



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

THAÍS ANDREIA ROSSA

**SÍNTESE EFICIENTE DE AZÓIS E DERIVADOS A PARTIR DE AZIRINAS
FUNCIONALIZADAS EM REAÇÕES DE EXPANSÃO ANELAR**

Florianópolis-SC

2019

Thaís Andreia Rossa

**SÍNTESE EFICIENTE DE AZÓIS E DERIVADOS A PARTIR DE AZIRINAS
FUNCIONALIZADAS EM REAÇÕES DE EXPANSÃO ANELAR**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina para
a obtenção do Título de Doutora em Química
Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis-SC
2019

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

Rossa, Thaís Andreia

Síntese eficiente de azóis e derivados a partir de
azirinas funcionalizadas em reações de expansão anelar /
Thaís Andreia Rossa ; orientador, Marcus Mandolesi Sá, 2019.
265 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Química. 2. N-heterociclos. 3. Reatividade de
azirinas. 4. Síntese de azóis. 5. Química verde. I. Sá,
Marcus Mandolesi. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Thaís Andreia Rossa

Síntese Eficiente de Azóis e Derivados a partir de Azirinas Funcionalizadas em Reações de Expansão Anelar

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Julio Cezar Pastre
Relator (IQ-UNICAMP)

Prof. Dr. André Alexandre Vieira
(DQ-UFBA)

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt
(DQ-UFSC)

Dra. Renata Azevedo Balaguez
(DQ-UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Química pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Curso

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Orientador

Florianópolis, 19 de Agosto de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, pela orientação, incentivo e apoio ao longo do período em que fiz Iniciação Científica, Mestrado e Doutorado. Aos colegas de laboratório: Dani, Adrielle, Felipe, Mari, Nay, Pedro e Theo. Aos amigos que passaram pelo *MESOLab* e me auxiliaram durante esse percurso, em especial a Taíssa, Jahn, Misael, Lidi, Tula e Marcelo. Ao Prof. Dr. Antonio C. Joussef pela convivência e pela troca de conhecimentos. Aos grandes mestres que tive durante a minha graduação e pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi pelas análises de difração de raio-X. Ao Prof. Dr. Gustavo A. Micke, pelas análises de LC-MS e seu aluno Victor Rodrigues, que me auxiliou na interpretação dos dados. Ao Prof. Eduardo M. Dalmarco e seu aluno de Doutorado Marcus V. P. S. Nascimento, pela colaboração proveitosa, gerando produção científica relevante acerca da atividade biológica dos compostos sintetizados no presente trabalho.

Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular Estrutural) e à técnica Elis pelas análises de EMAR. À Andrezza, Graça, Jadir, Glauber e demais funcionários do Departamento de Química e Central de Análises, por todos os serviços prestados.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de Doutorado e à CAPES pela concessão da bolsa de estágio “sanduíche” (PDSE). À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela infraestrutura disponibilizada para a condução do meu trabalho de pesquisa.

Ao professor C. Oliver Kappe, por abrir as portas seu laboratório para mim, pelos ensinamentos e consideração durante o período de estágio “sanduíche” na Karl Franzens Universität Graz, na Áustria. À toda equipe do laboratório *Go Flow*, que me recebeu tão bem. Em especial eu gostaria de agradecer ao Nico, David, Chris, Desiree, Michi, Franz, Timo, Alejandro, Rene, Manuel e Gabriel, que além de estarem sempre dispostos a me auxiliar no laboratório, me acolheram e tornaram a saudade de casa um pouco menor.

Ao meu namorado Henrique pela paciência e apoio incondicional. Aos meus pais, Marilene e Gilberto, por todo o amor e carinho. A toda minha família, a todos os meus amigos, em especial a Manu, Ié, Dri, Carla, Lari Fantinati e Lari Sens. A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para realização deste trabalho.

RESUMO

Neste trabalho, foi desenvolvido um método tricomponente para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos a partir de azirinas funcionalizadas, uma amina e um aldeído. As reações ocorreram por um procedimento simples e ambientalmente benigno, sem a necessidade de catalisadores metálicos ou aquecimento e empregando *i*PrOH como solvente (ou, em alguns casos, na ausência de solvente). Foram preparados 17 imidazóis estruturalmente diversificados, em rendimentos entre 83-39% e tempos reacionais de 1-24 h. A estrutura dos imidazóis foi confirmada por meio de experimentos de RMN e análise de difração de raio-X, a partir dos quais foi possível confirmar a formação de um único regioisômero na reação. Além disso, um mecanismo conceitualmente inédito foi proposto, no qual sugere-se que a amina presente no meio atue tanto como reagente quanto como promotor da reação, facilitando a abertura do anel azirínico. Tal mecanismo foi proposto com base em reações de controle e acompanhamento das mesmas por análise de LC-MS. Alguns imidazóis também foram avaliados quanto a sua atividade biológica em estudos *in vitro* e *in vivo*, revelando a sua acentuada atividade anti-inflamatória. Em outro estudo, durante um período de estágio sanduíche no exterior, foi possível explorar ainda mais a reatividade de azirinas frente a eletrófilos. Foram sintetizados três exemplos de 2-(bromometil)oxazóis por meio da reação entre 3-fenil azirinas e brometo de bromoacetila em acetona. Essa síntese foi posteriormente adaptada para um método *telescoping* em fluxo contínuo para a preparação de 2-(azidometil)oxazóis a partir de vinil azidas, sem o isolamento de seus intermediários. Este método consistiu primeiramente na termólise das vinil azidas, resultando na formação de azirinas que, em seguida, foram tratadas com brometo de bromoacetila para produzir os bromo oxazóis. Por fim, a adição de uma solução aquosa de NaN₃ ao meio resultou na reação de substituição nucleofílica do brometo pelo íon azoteto, fornecendo o produto final. A partir deste método *telescoping*, foi possível sintetizar o 2-(azidometil)-5-feniloxazol-4-acetato de metila e o 2-(azidometil)-5-feniloxazol de forma muito rápida (tempo de residência: 8 e 9 min) e em rendimentos de 60% e 50%, respectivamente. A versatilidade dos bromo oxazóis como precursores sintéticos também foi investigada a partir de reações do tipo S_N2 frente a tioureias como nucleófilos. Nestes estudos, sintetizou-se o bromidrato de 5-fenil-2-(isotioureidometil)oxazol-4-acetato de metila (90%), usando tioureia como nucleófilo e acetona como solvente. Também foram preparados três exemplos de *N*-acil isotioureias (97-80%), empregando tioureias *N*-acil-*N*'-substituídas em meio básico. Por fim, a síntese de sais de isotiossemicarbazona (83-79%) foi realizada a partir de um método tricomponente envolvendo os bromo oxazóis, tiossemicarbazida e um composto carbonilado em *i*PrOH. É importante ressaltar que todas as reações foram conduzidas sob condições brandas, empregando solventes de baixa toxicidade e métodos de isolamento e purificação simples, como filtração e recristalização. Além disso, as isotiossemicarbazonas (obtidas a partir da neutralização dos sais de isotiossemicarbazona) apresentaram uma reatividade altamente diferenciada, sofrendo rearranjo para as 2-hidrazono-4-amino-3-tiazolinas pelo ataque nucleofílico do grupo amino ao C-2 do anel. Estudos foram feitos buscando a condição ideal para a ocorrência deste rearranjo e foi possível desenvolver um método tricomponente *telescoping* para a síntese destas tiazolinas a partir dos bromo oxazóis, tiossemicarbazida e um composto carbonilado sem isolar a isotiossemicarbazona intermediária. Como perspectiva, pretende-se expandir o escopo deste método e preparar uma série de tiazolinas, que serão futuramente avaliadas em relação as suas atividades biológicas.

Palavras-chave: N-heterociclos; azirinas; imidazóis; oxazóis; tiazolinas; química verde.

ABSTRACT

In the present work, a three-component method was developed for the synthesis of tetrasubstituted imidazoles from functionalized azirines, an amine and an aldehyde. The reactions were carried out using a simple and environmentally benign procedure, without the need of transition metal catalysts or heating, and employing *i*PrOH as the solvent (or solvent-free in some cases). Seventeen structurally diverse imidazoles were prepared in moderate-to-good yields (83-39%) and reaction times of 1-24 h. The structure of the imidazoles was confirmed by NMR experiments and X-ray analysis, which were able to confirm the formation of a sole regioisomer in the reaction. Moreover, a conceptually distinct mechanism was proposed in which the amine participates not only as a reactant but also as a nucleophilic reaction promoter, facilitating the ring opening of azirine. Such mechanism was proposed based on control reactions and LC-MS experiments. Selected imidazoles were evaluated for their *in vitro* and *in vivo* biological activity, revealing remarkable anti-inflammatory properties. Moreover, during a sandwich scholarship period, it was possible to further explore the reactivity of azirines toward electrophiles. Three examples of 2-(bromomethyl)oxazoles were synthesized through the reaction between 3-phenyl azirines and bromoacetyl bromide in acetone. This synthesis was later adapted to a telescoping method in continuous flow for the preparation of 2-(azidomethyl)oxazoles from vinyl azides without isolation of any intermediate. This method primarily consisted in the thermolysis of vinyl azides resulting in the formation of azirines, which were treated with bromoacetyl bromide to produce the corresponding bromo oxazoles. The subsequent addition of an aqueous solution of NaN₃ resulted in the nucleophilic bromide displacement by the azide ion, providing the final product. By employing this telescoping method, it was possible to synthesize methyl 2-(azidomethyl)-5-phenyloxazol-4-acetate and 2-(azidomethyl)-5-phenyloxazole in very short overall residence time (8 and 9 min) and in yields of 60% and 50%, respectively. The versatility of bromo oxazoles as synthetic precursors was also explored in S_N2 reactions with thioureas as nucleophiles. In these studies, methyl 2-(isothioureidomethyl)-5-phenyloxazol-4-acetate hydrobromide was synthesized in 90% yield using thiourea as nucleophile and acetone as solvent. Three examples of *N*-acyl isothiureas were also prepared (97-80% yield) employing *N*-acyl-*N'*-substituted thioureas in basic medium. In addition, the synthesis of isothiosemicarbazone salts (83-79%) was performed through a three-component method involving bromo oxazoles, thiosemicarbazide and a carbonyl compound in *i*PrOH. It is noteworthy to mention that these reactions were conducted under mild conditions, the solvents employed were of low toxicity and the purification did not require chromatographic stages, with the product isolation being achieved by simple filtration and/or recrystallization. In addition, the isothiosemicarbazones (obtained from the neutralization of isothiosemicarbazone salts) showed a highly unusual reactivity, undergoing a rearrangement to 4-amino-2-hydrazono-3-thiazolines through oxazole ring opening. After establishing the parameters that were responsible for this novel rearrangement, it was possible to develop a telescoping tricomponent method for the synthesis of these thiazolines directly from bromo oxazoles, thiosemicarbazide and a carbonyl compound without isolating the isothiosemicarbazone intermediate. The scope of this method will be further expanded to prepare a series of thiazolines, which will be screened for their biological properties.

Keywords: N-heterocycles; azirines; imidazoles; oxazoles; thiazolines; green chemistry.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Uso de azirinas para a preparação de N-heterociclos.	3
Esquema 2. Diferentes estratégias para a preparação de 2 <i>H</i> -azirinas.	4
Esquema 3. Síntese das azirinas 1 a partir da termólise de vinil azidas 2 utilizando irradiação de micro-ondas.	5
Esquema 4. Preparação de azirinas 4 a partir de vinil azidas 3	5
Esquema 5. Obtenção da azirina 1 a partir do método de Neber ou modificações.	6
Esquema 6. Síntese de vinil azidas 2 a partir de alcenos pelo método de Hassner.	6
Esquema 7. Síntese de vinil azidas 6 a partir de compostos dibromados vicinais 7	7
Esquema 8. Síntese de compostos dibromados 9 a partir de alcenos.	8
Esquema 9. Representação da reação de Debus-Radziszewski.	9
Esquema 10. Diferentes estratégias sintéticas para a preparação de imidazóis tri- ou tetrassubstituídos.	10
Esquema 11. Síntese de imidazóis 14 a partir do isoxazol 15 , do aldeído 16 e da aminonitrila 17	11
Esquema 12. Síntese de imidazóis 20 e 21 a partir de vinil azidas 2 , via formação de azirinas 1	11
Esquema 13. Síntese de imidazóis 23 a partir de α -azido enoatos ou enonas 24 e imidatos 25	12
Esquema 14. Obtenção da mistura de regioisômeros 26 por meio da reação entre a azirina 1 e a imina 27 em presença do ácido de Lewis FeCl ₃	12
Esquema 15. Obtenção de anéis imidazólicos 30 e 31 a partir da reação entre azirinas 28 e iminas 29	13
Esquema 16. Biossíntese de oxazóis a partir de peptídeos contendo resíduos de serina ou treonina.	14
Esquema 17. Síntese de diversos oxazóis 2-funcionalizados por meio de reações de substituição nucleofílica a partir do 2-(clorometil)-4,5-difeniloxazol (33).	15
Esquema 18. Diferentes estratégias sintéticas para a preparação de oxazóis.	16
Esquema 19. Reatividade de azirinas 35 frente à cloreto de benzoíla em diferentes solventes. .	17
Esquema 20. Obtenção do oxazol 39 a partir da reação entre a azirina 40 e cloreto de acetila. .	17
Esquema 21. Síntese de piridinas 44 por meio de reações de cicloadição entre oxazóis 41 e alcenos.	18
Esquema 22. Síntese de imidazóis 47 e pirimidinas 48 via adição nucleofílica de aminas ao 2-amino oxazol 45	19
Esquema 23. Síntese de 2-aminotiazóis 49 a partir de 2-bromoacetofenonas 50 e tioureia.	20
Esquema 24. Síntese de tiazóis e tiazolinas por meio da reação tricomponente entre um aldeído, tiosemicarbazida e um β -cetoéster halogenado.	21
Esquema 25. Elucidação da formação de tiazolinas 52 a partir do cetoéster 54	21
Esquema 26. Preparação das azirinas 4 a partir de alcenos funcionalizados 55	25
Esquema 27. Proposta de desenvolvimento de um novo método de síntese de imidazóis 57	25
Esquema 28. Proposta de desenvolvimento de um método de preparação de oxazóis 58 e 60 . .	26

Esquema 29. Preparação de tiazóis 62 a partir de oxazóis 58	26
Esquema 30. Resumo da rota sintética de preparação das azirinas 4	27
Esquema 31. Síntese de compostos dibromados vicinais 56 a partir de alcenos 55	28
Esquema 32. Síntese da vinil azida 3a a partir do composto dibromado 56a	29
Esquema 33. Preparação da vinil azida 3b em duas etapas a partir do composto dibromado 56b	30
Esquema 34. Tentativa de síntese da vinil azida 3c empregando DIPEA como base.....	30
Esquema 35. Síntese da vinil azida 3c e 3d a partir de seus respectivos compostos dibromados vicinais.	31
Esquema 36. Síntese das azirinas 4a-c a partir da termólise das vinil azidas 3	31
Esquema 37. Reação entre a azirina 4a e um aldeído em meio básico, resultando em 3- oxazolininas 65 e posterior oxidação aos oxazóis 67 . ⁸¹	33
Esquema 38. Tentativa de síntese do imidazol 69a e síntese do imidazol 57a por meio de um método bicomponente (B) ou via uma reação tricomponente (T). ²⁹	34
Esquema 39. Variação estrutural do método multicomponente de preparação de imidazóis 57 . ³⁷	
Esquema 40. Proposta de mecanismo para a preparação de imidazóis 57 e da enamino imina 72a	45
Esquema 41. Reações de controle entre a azirina 4a e a imina 68a	46
Esquema 42. Hidrólise do imidazol carboxiéster 57a , resultando no ácido 78a	47
Esquema 43. Síntese da imidazo[2,1- <i>a</i>]isoquinolina 80 a partir de 57c por meio de um acoplamento intramolecular.	47
Esquema 44. Proposta de síntese tricomponente de imidazóis 57 por meio de uma reação <i>telescoping</i> a partir de vinil azidas 3 sem o isolamento de azirinas 4	52
Esquema 45. Síntese de triazóis a partir de 2-(azidometil)oxazóis 60'	57
Esquema 46. Representação da síntese de azido oxazóis 60 a partir de vinil azida 3 , via a formação de bromo oxazóis 58	58
Esquema 47. Síntese de bromo oxazóis 58c e 58d a partir de suas respectivas vinil azidas 3 . Seletividade calculada a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de LC-MS (processado em 254 nm).	65
Esquema 48. Mecanismo proposto para a síntese de bromo oxazóis 58 e a geração dos subprodutos tribromoamida 82 e cetoamida 83	66
Esquema 49. Estudos preliminares para a preparação do azido oxazol 60a a partir da vinil azida 4a . Conversão calculada a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de LC-MS (detecção via PDA, processado em 254 nm).....	67
Esquema 50. Preparação de bromo oxazóis 58 a partir de vinil azidas 3 em uma reação <i>telescoping</i> em fluxo contínuo.	70
Esquema 51. Representação da síntese dos oxazóis 60a e 60d a partir das respectivas azirinas 4	71
Esquema 52. Tentativa de formação do azido oxazol 60c a partir da azirina 4c	72
Esquema 53. Síntese do azido oxazol 60c empregando uma solução mais diluída de azirina 4c . Nesse caso o produto não foi isolado devido a conversão incompleta ao azido oxazol 60c	72
Esquema 54. Síntese do azido oxazol 60c a partir da vinil azida 3c	73

Esquema 55. Exemplos de compostos sulfurados preparados a partir de reações de substituição nucleofílica entre brometos alílicos 87 e tioureias ou tiossemicarbazidas. ¹⁴⁵⁻¹⁴⁹	76
Esquema 56. Preparação dos compostos sulfurados 94-96 a partir de bromo oxazóis 58 via reações de substituição nucleofílica.	77
Esquema 57. Síntese do sal de isotiourônio 94a a partir do bromo oxazol 58a e a tiourea (93a).	78
Esquema 58. Preparação de <i>N</i> -acil isotioureias 95a-c a partir dos dibromados 58a e 58c	79
Esquema 59. Síntese tricomponente das isotiossemicarbazonas 96 a partir do bromo oxazol 58a ou 58c , tiossemicarbazida e tolualdeído.....	82
Esquema 60. Síntese tricomponente da isotiossemicarbazona 97a a partir do bromo oxazol 58a , a tiossemicarbazida e tolualdeído.....	83
Esquema 61. Síntese tricomponente da isotiossemicarbazona 97b a partir do bromo oxazol 58c , tiossemicarbazida e tolualdeído.	85
Esquema 62. Síntese da 2-hidrazono tiazolina 98c a partir do bromo oxazol 58c , tiossemicarbazida e acetona.	87
Esquema 63. Proposta mecanística para o rearranjo das isotiossemicarbazidas 97 para as hidrazono tiazolinas 98 e 101	92
Esquema 64. Resumo das reações realizadas no presente trabalho.....	98
Esquema 65. Representação da configuração de fluxo contínuo utilizada na síntese de 60a e 60d	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns exemplos de alcaloides com alta relevância medicinal.	1
Figura 2. Representação dos principais heterociclos de três membros.	2
Figura 3. Representação de azóis relevantes para a sociedade contemporânea.	2
Figura 4. Representação da estrutura molecular de azirinas.	3
Figura 5. Imagem ilustrativa de um reator de micro-ondas com controle de pressão.	5
Figura 6. Estrutura de compostos “N-Br”: <i>N</i> -bromo-succinimida (NBS), <i>N</i> -bromo-sacarina (NBSac), ácido tribromoisocianúrico (TBCA) e ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA).	7
Figura 7. Representação da estrutura molecular de um imidazol, da histidina e da histamina.	8
Figura 8. Exemplos de fármacos contendo o anel imidazólico em suas estruturas.	8
Figura 9. Representação da estrutura de um oxazol.	13
Figura 10. Exemplos de produtos naturais contendo anéis oxazólicos.	14
Figura 11. Exemplos de oxazóis com relevância medicinal.	14
Figura 12. Representação do núcleo tiazólico e seus derivados tiazolidina e tiazolidinadiona. .	19
Figura 13. Exemplos de tiazóis relevantes na área medicinal e farmacêutica.	20
Figura 14. Potencial agente anticâncer 4EGI-1.	21
Figura 15. Doze princípios da química verde.	22
Figura 16. Representação dos espectros de IV dos compostos 56a , 3a e 4a	32
Figura 17. ORTEP do imidazol 57a , elipsóides com 40% de probabilidade. A recristalização do composto 57a foi realizada em MeOH.	39
Figura 18. ORTEP do imidazol 57I , elipsóides com 40% de probabilidade. A recristalização do composto 57I foi realizada em éter/hexano.	39
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do imidazol 57a não purificado.	40
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 72a	41
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da enamino imina 72a	41
Figura 22. Representação do cromatograma do <i>ensaio A</i>	43
Figura 23. Representação do cromatograma do <i>ensaio B</i>	44
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) da amida 79a	47
Figura 25. Exemplos de imidazo[1, 5- <i>a</i>]piridinas com aplicação farmacêutica.	48
Figura 26. Representação do imidazol 57b	49
Figura 27. Representação geral de um sistema de fluxo contínuo.	50
Figura 28. Demonstração do procedimento experimental do estudo da termólise das vinil azidas 3a e 3c	54
Figura 29. Representação de um 2-(halometil)oxazol.	57
Figura 30. (a) Ampliação do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 58a após purificação (rendimento isolado do produto 58a : 57%). (b) Ampliação do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 58a antes de purificação. Presença do produto 58a (70%), da tribromoamida 82 (8%), da cetoamida 83 (13%) e do cetoéster 84 (8%).	61

Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) contendo as amidas 82 e 83 (proporção ~1:2).	62
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) contendo as amidas 82 e 83	62
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cetoéster 84	64
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do cetoéster 84	64
Figura 35. ORTEP do oxazol 58c , elipsóides com 40% de probabilidade.....	65
Figura 36. Espectro de IV (pastilha KBr) do azido oxazol 60a	74
Figura 37. Representação do espectro de RMN de ^{13}C do bromo oxazol 58a (75 MHz, CDCl_3) e do azido oxazol 60a (126 MHz, CDCl_3).	74
Figura 38. Espectro de IV (pastilha de KBr) do sal de isotiourônio 94a	78
Figura 39. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 95a	80
Figura 40. Espectro de IV (pastilha de KBr) do sal de isotiourônio 95c	81
Figura 41. Espectro de IV (pastilha de KBr) do sal de isotiossemicarbazona 96a	82
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da isotiossemicarbazona 97a-E e 97a-Z (mistura 4:1).	84
Figura 43. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da 2-hidrazono tiazolina 98b em: (a) $\text{DMSO}-d_6$ e (b) $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$	86
Figura 44. ORTEP da hidrazono tiazolina 98a , elipsóides com 40% de probabilidade.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações de otimização da síntese multicomponente do imidazol 57a a partir da azirina 4a , benzilamina e tolualdeído.....	35
Tabela 2. Avaliação da conversão de vinil azidas 3 em azirinas 4 em função da temperatura de reação.	55
Tabela 3. Estudos acerca da síntese do imidazol 57a a partir da azirina 4a , benzilamina e tolualdeído.....	55
Tabela 4. Otimização da síntese da azirina 4a em acetona.	58
Tabela 5. Reações de otimização para a síntese de halo oxazóis 58a ou 58a' a partir de azirinas 4a	59
Tabela 6. Preparação de azido oxazóis 60 a partir de azirinas 4	68
Tabela 7. Preparação das azirinas 4a , 4c e 4d em fluxo contínuo: avaliação do tempo de residência.....	69
Tabela 8. Estudo de síntese da tiazolina 98b a partir do rearranjo da isotiossemicarbazona 97b	88
Tabela 9. Avaliação dos parâmetros de conversão e quimiosseletividade do rearranjo da isotiossemicarbazona 97b	90
Tabela 10. Estudo do método tricomponente <i>telescoping</i> para a preparação de hidrazono tiazolinas 98 a partir do bromo oxazol 58a , tiossemicarbazida e um composto carbonilado.	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda
Ac	Acetato
alq	Alquil
apdt	Aparente duplo tripleto
apt	Aparente tripleto
aq	Aquoso
ar	Aril
B	Base
BDCCA	Ácido bromodicloroisocianúrico
Bn	Benzil
<i>Brine</i>	Solução saturada de cloreto de sódio
ⁿ Bu	Butil
^t Bu	<i>terc</i> -Butil
Bz	Benzoil
CCD	Cromatografia em camada delgada
Conv	Conversão
Cy	Ciclo-hexil
d	Dupleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
ddt	Duplo duplo tripleto
DIPEA	Disopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Equiv	Número de equivalentes
Et	Etil

GRE	Grupo retirador de elétrons
GS	Grupo de saída
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
Hz	Hertz
IV	Espectroscopia no infravermelho
LC-MS	Cromatografia líquida com espectrômetro de massa
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Metil
MO	Micro-ondas
Nu	Nucleófilo
PDA	Detector de Arranjo de Diôdos
PEG 400	Polietileno glicol, peso molecular = 400
P.F.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PNB	<i>p</i> -Nitrobenzil
ppm	Partes por milhão
ⁱ Pr	Isopropil
Prop	Proporção
psi	<i>pound force per square inch</i>
q	Quarteto
qt	Quinteto
Rend	Rendimento
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
Selet	Seletividade
sl	Simpleto largo
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
sx	sexteto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBCA	Ácido tribromoisocianúrico
Tf	Trifluorometanossulfonil

THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
tol	Toluíl
TosMIC	Isocianeto de <i>p</i> -toluenossulfonila
W	Watt

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Química de Azirinas	2
1.1.1	Síntese de Azirinas	3
1.1.2	Preparação de Vinil Azidas: Precusores para a Síntese de Azirinas	6
1.2	Química de Imidazóis	8
1.2.1	Preparação de Imidazóis Multissubstituídos	9
1.3	Química de Oxazóis	13
1.3.1	Preparação de Oxazóis	15
1.3.2	Reações de Abertura do Anel Oxazólico	17
1.4	Química de Tiazóis e Derivados	19
1.4.1	Preparação de 2-aminotiazóis e derivados	20
1.5	Química verde	22
2	JUSTIFICATIVAS	24
3	OBJETIVOS	25
3.1	Objetivo Geral	25
3.2	Objetivos Específicos	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1	Preparação dos materiais de partida	27
4.1.1	Síntese de compostos dibromados vicinais 56 a partir de alcenos 55	27
4.1.2	Síntese de vinil azidas 3 a partir de compostos dibromados 56	29
4.1.3	Síntese de azirinas 4 a partir de vinil azidas 3	31
4.2	Desenvolvimento de novo método de síntese de imidazóis 57	32
4.2.1	Metodologia de síntese de imidazóis tetrassubstituídos 57 por meio de uma reação multicomponente	34
4.2.2	Caracterização dos imidazóis 57 e do subproduto de reação 72a	38
4.2.3	Discussão da proposta mecanística	42
4.2.4	Reações de derivatização	46
4.2.5	Estudos biológicos empregando imidazóis 57	48
	Período do doutorado sanduíche	50
4.3	Contextualização: química de fluxo contínuo	50
4.4	Metodologia de síntese de imidazóis 57	52
4.4.1	Planejamento de síntese de imidazóis 57 em fluxo contínuo	52
4.4.2	Reotimização da síntese de azirinas 4 e imidazóis 57 em um sistema em batelada	53
4.5	Metodologia de síntese de oxazóis 58 e 60	57
4.5.1	Otimização de síntese de bromo oxazóis 58 a partir de vinil azidas 3 : Experimentos em batelada	58
4.5.2	Otimização da síntese de azido oxazóis 60 a partir de azirinas 4 : Experimentos em batelada	66
4.5.3	Experimentos para a obtenção de bromo oxazóis 58 e azido oxazóis 60 em fluxo contínuo	68
4.6	Reações de substituição nucleofílica empregando 2-(bromometil)oxazóis 58 e tioureias ou tiossemicarbazidas	76
4.6.1	Reações de substituição nucleofílica entre bromo oxazóis 58 e tioureias	77

4.6.2	Síntese de sais de isotiossemicarbazona 96 via uma reação tricomponente entre bromo oxazóis 58 , tiossemicarbazida e compostos carbonilados	81
4.6.3	Estudo do rearranjo da isotiossemicarbazona 97b para a 2-hidrazono tiazolina 98b 87	
4.6.4	Metodologia tricomponente telescoping para a preparação de 2-hidrazono tiazolinas 98 a partir de bromo oxazóis 58	92
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	97
6	SEÇÃO EXPERIMENTAL	100
6.1	Instrumentação e Reagentes	100
6.1.1	Experimentos realizados no MESOLab (Departamento de Química, UFSC)	100
6.1.2	Experimentos realizados no The Kappe Lab (Graz, Áustria).....	101
6.2	Procedimento Experimental	102
6.2.1	Procedimento geral para a síntese dos compostos dibromados 56	102
6.2.2	Procedimento para síntese do (<i>Z</i>)-4-azido-4-fenil-3-butenolato de metila (3a)	104
6.2.3	Procedimento para a síntese de 4-azido-3-hexenoato de metila (3b)	104
6.2.4	Procedimento para a síntese de vinil azidas 3c e 3d	105
6.2.5	Procedimento geral para a síntese de 2 <i>H</i> -azirinas 4	106
6.2.6	Procedimento geral para a síntese de imidazóis 57	107
6.2.7	Procedimento para a síntese do ácido 1-benzil-5-fenil-2-(4-toluil)-1 <i>H</i> -imidazol-4-acético (78a)	117
6.2.8	Procedimento para a síntese de 2-(6-metil-3-fenilimidazo[2,1- <i>a</i>]isoquinolin-2-il)acetato de metila (80)	118
6.2.9	Procedimento para a síntese de 2-(bromometil)-5-feniloxazol-4-acetato de metila (58a) em batelada	118
6.2.10	Procedimento para a síntese de 2-(bromometil)-5-feniloxazol-4-metanol (58c) em batelada	119
6.2.11	Procedimento para a síntese em fluxo de azido oxazóis 60a e 60d a partir de vinil azidas 3a e 3d	120
6.2.12	Síntese de 2-azidometil-5-feniloxazol-4-metanol (60c) a partir de (<i>Z</i>)-3-azido-3-fenil-2-propenol (3c) em batelada	122
6.2.13	Síntese do bromidrato de 5-fenil-2-(isotioureidometil)oxazol-4-acetato de metila (94a)	123
6.2.14	Procedimento geral para a síntese de <i>N</i> -aróil isotioureias 95	123
6.2.15	Procedimento geral para a síntese dos bromidratos de isotiossemicarbazona 96	125
6.2.16	Síntese de 2-{(Z)-2-[(<i>E</i>)-4-metilbenzilidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il}amino-3-fenil-3-oxopropan-1-ol (98b) em CH ₂ Cl ₂	127
6.2.17	Isolamento de 2-[(Z)-(2-isopropilidenohidrazono)-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-3-fenil-3-oxopropan-1-ol (98c)	127
6.2.18	Síntese de 2-{(Z)-2-[(<i>E</i>)-4-benzilidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il}amino-1-fenilprop-2-en-1-ona (101b) em AcOEt	128
6.2.19	Síntese de 3-{(Z)-2-[(<i>E</i>)-4-metilbenzilidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il}amino-4-fenil-4-oxobutanoato de metila (98a) em ⁱ PrOH.....	129
6.2.20	Síntese de 3-[(Z)-(2-isopropilidenohidrazono)-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-4-fenil-4-oxobutanoato de metila (98d) em PEG 400.....	129
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131

1 INTRODUÇÃO

Por muitos séculos a população mundial tem buscado na natureza a cura de suas enfermidades. Porém, somente a partir do século 19 é que cientistas descobriram que tais tratamentos “caseiros” funcionavam em grande parte devido à presença de heterociclos nos extratos de plantas, animais e fungos. Compostos de origem natural, como alcaloides, apresentam diversas propriedades terapêuticas, por exemplo, antimalária (quinina), analgésica (morfina) e estimulante (cafeína), entre outras (Figura 1). Tais propriedades são atribuídas em muito pela presença de heterociclos nitrogenados em suas estruturas e, por isso, esta classe de compostos apresenta grande importância na medicina moderna, seja como princípio ativo de fármacos ou como ponto de partida e inspiração para a síntese de novos compostos biologicamente ativos. A classe de N-heterociclos também é relevante na área de Química Fina, na síntese de corantes, aditivos, polímeros e semicondutores.^{1,2}

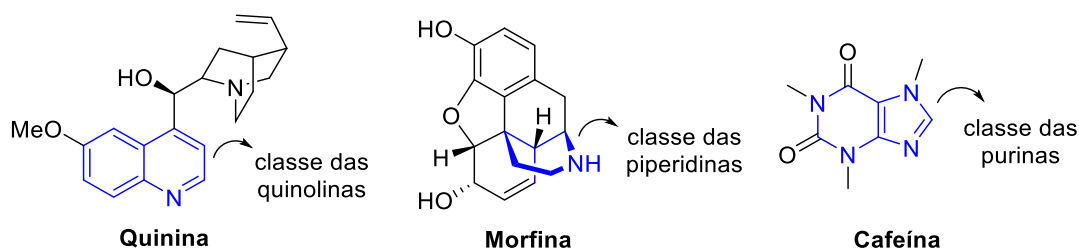


Figura 1. Alguns exemplos de alcaloides com alta relevância medicinal.

Dentre os novos medicamentos lançados entre 2005 e 2014, cerca de 80% apresentam pelo menos um heterociclo em sua estrutura. Além disso, a análise de compostos bioativos em estudos clínicos ou pré-clínicos, mostra um aumento na proporção de compostos heterocíclicos como potenciais candidatos a fármacos. Essa preferência pode ser justificada pelo fato de compostos cíclicos apresentarem menos graus de liberdade comparados aos seus análogos lineares e, por isso, tendem a se ligar de forma mais eficiente a um determinado sítio ativo de uma enzima ou receptor macromolecular. Cerca de 59% dos fármacos aprovados pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) contém ao menos um N-heterociclo em sua estrutura, sendo comumente utilizados para reduzir a lipofilicidade e aumentar a estabilidade metabólica de determinada substância.^{3,4}

No presente trabalho, serão abordadas em específico duas classes de heterociclos. Inicialmente será discutido a química de anéis tensionados de três membros, em particular 2*H*-azirinas. Em seguida, será tratado da química de azóis e derivados.

A química de heterociclos de três membros, principalmente oxiranos, tiiranos, aziridinas e azirinas (Figura 2), atrai muita atenção de químicos orgânicos sintéticos. Devido à alta tensão anelar e polarizabilidade da ligação C-heteroátomo, esses compostos são blocos de construção versáteis em química orgânica. Dentre os anéis citados acima, o núcleo azirínico apresenta a maior tensão anelar, devido à insaturação presente em sua estrutura, permitindo o seu emprego em diversos tipos de reação sem a necessidade de condições reacionais drásticas.⁵⁻⁷

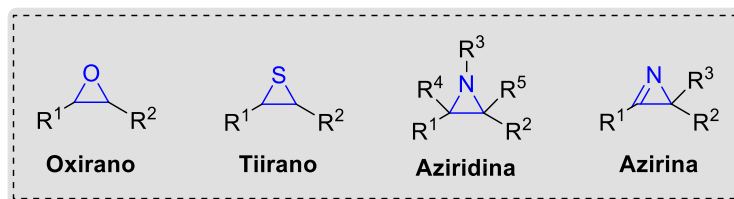


Figura 2. Representação dos principais heterociclos de três membros.

A química de azóis, por sua vez, compreende uma grande parte da química de heterociclos nitrogenados. Trata-se de uma classe de compostos heteroaromáticos de cinco membros que contém pelo menos um nitrogênio e um segundo heteroátomo em sua estrutura. Azóis são extremamente comuns na natureza e apresentam aplicação tanto na área medicinal como no desenvolvimento de novas tecnologias e materiais avançados. Dentre os azóis mais relevantes,^{8,9} pode se citar os imidazóis, pirazóis, triazóis, oxazóis, isoxazóis e tiazóis (Figura 3).

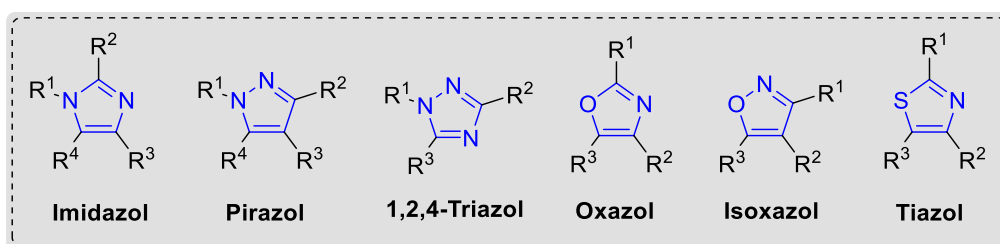


Figura 3. Representação de azóis relevantes para a sociedade contemporânea.

1.1 Química de Azirinas

2H-azirinas, alternativamente chamadas de 1-azirinas (Figura 4), são heterociclos nitrogenados de três membros com uma insaturação do tipo C=N em sua estrutura. A indicação do hidrogênio (*H*) deve ser feita, tendo em vista a possibilidade de existência de um segundo regioisômero com uma insaturação do tipo C=C, chamado de *1H*-azirina. Entretanto, a *1H*-azirina é instável devido às suas propriedades antiaromáticas, de forma que estruturas contendo esse regioisômero ainda não foram reportadas na literatura.^{10,11}

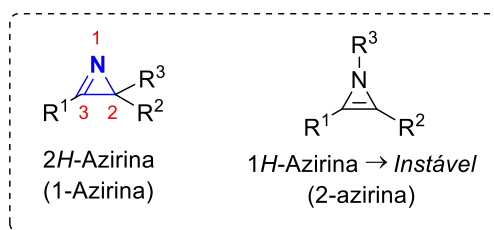
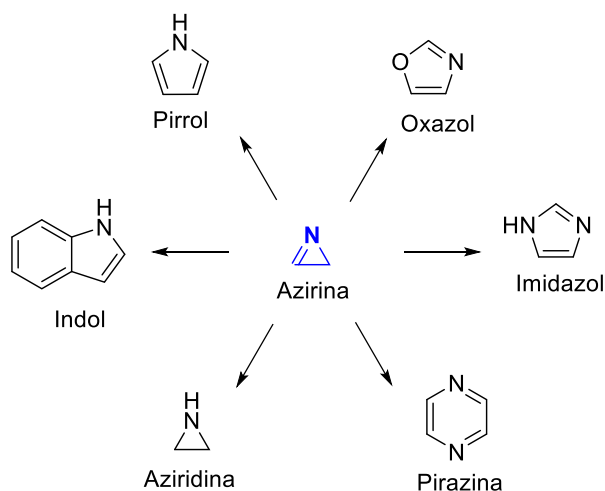


Figura 4. Representação da estrutura molecular de azirinas.

Compostos contendo o núcleo azirínico apresentam grande relevância devido às suas características peculiares, pois ao mesmo tempo em que são reativos frente a diversas classes de compostos orgânicos, eles normalmente são estáveis, principalmente aqueles com substituintes no C-2 e C-3.^{11,12}

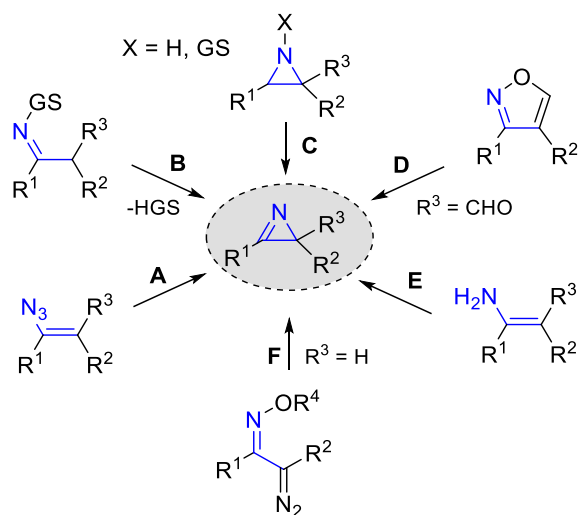
Devido à alta tensão anelar, reações de clivagem e expansão do anel são facilitadas, além disso, a ligação C=N se torna mais reativa. Azirinas são capazes de atuar como eletrófilos, nucleófilos, dienófilos ou dipolarófilos^{6,7} e, por isso, podem ser utilizadas para a preparação de diversos heterociclos nitrogenados de interesse biológico e farmacológico, tais como imidazóis,¹³ oxazóis,^{14,15} pirazinas,¹⁶ pirróis,¹⁷ indóis,¹⁸ dentre outros (Esquema 1).



Esquema 1. Uso de azirinas para a preparação de N-heterociclos.

1.1.1 Síntese de Azirinas

Existem diversas metodologias para a preparação de 2*H*-azirinas (Esquema 2), como por exemplo, via decomposição de vinil azidas (A),¹⁹ ciclização de iminas *N*-substituídas (reação de Neber, B),¹⁸ oxidação de aziridinas (C),²⁰ contração do anel isoxazólico (D),²¹ oxidação de enaminas (E)²² e rearranjo de α -diazó *O*-alquiloximas (F).^{23,24}



Esquema 2. Diferentes estratégias para a preparação de *2H*-azirinas.

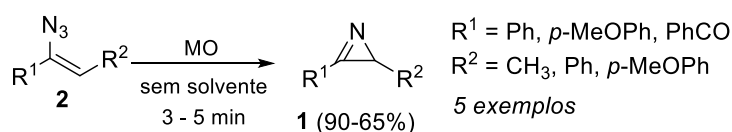
O método mais geral para a síntese de *2H*-azirinas é por meio da termólise ou fotólise de vinil azidas. A fotólise de vinil azidas é especialmente interessante em casos em que a azirina desejada é termicamente instável.²⁵ A preparação de *2H*-azirinas por termólise normalmente ocorre em temperaturas próximas a 100 °C, utilizando condições sob refluxo com solventes de alto ponto de ebulição, como tolueno, heptano ou dioxano.⁶ O uso de altas temperaturas e formação de subprodutos como ceteniminas, nitrilas e materiais poliméricos são desvantagens da termólise de vinil azidas.^{11,12}

Dessa forma, o emprego de irradiação de micro-ondas para a preparação de azirinas é uma alternativa interessante. Esse tipo de aquecimento geralmente resulta em reações mais rápidas e seletivas. Os reatores de micro-ondas do tipo monomodo possibilitam o controle preciso da taxa de aquecimento, pressão e temperatura, resultando em reações mais reprodutíveis (Figura 5).²⁶ Em adição, tais equipamentos permitem reações em frasco fechado com pressões internas de até 300 psi, tornando possível o superaquecimento do solvente acima do seu ponto de ebulição e, por consequência, elimina a necessidade de utilizar solventes de alto ponto de ebulição.^{27,28}



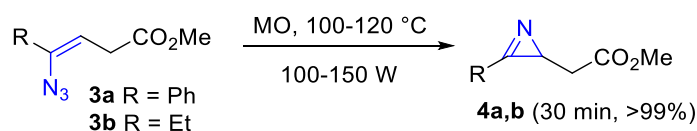
Figura 5. Imagem ilustrativa de um reator de micro-ondas com controle de pressão.

Gudmundsdóttir e colaboradores descreveram a síntese de azirinas **1** a partir de vinil azidas **2** empregando um equipamento de micro-ondas doméstico¹⁹ (Esquema 3). Foram preparados 5 exemplos de azirinas dissustituídas em reações extremamente rápidas e na ausência de solvente. Uma desvantagem desse método é o uso de equipamento de micro-ondas doméstico (forno de micro-ondas multimodo) ao invés de um reator próprio para reações químicas. Ausência de uniformidade e de controle da temperatura de reação são limitações desses equipamentos, prejudicando a reprodutibilidade do método.



Esquema 3. Síntese das azirinas **1** a partir da termólise de vinil azidas **2** utilizando irradiação de micro-ondas.

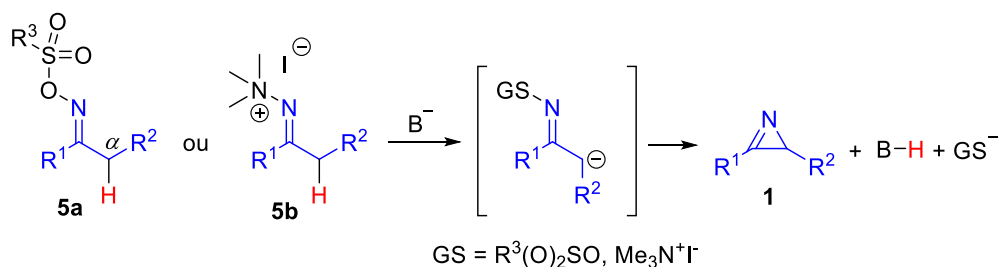
O nosso grupo de pesquisa descreveu a termólise de vinil azidas funcionalizadas **3a** e **3b** sob irradiação de micro-ondas do tipo monomodo (100-120 °C, 100-150 W), em condições livre de solvente ou aditivos (Esquema 4). As azirinas **4** foram obtidas em alta seletividade, dispensando etapas de tratamento reacional ou purificação.²⁹



Esquema 4. Preparação de azirinas **4** a partir de vinil azidas **3**.

A segunda estratégia mais utilizada para a síntese de azirinas é via reação de Neber (ou outros métodos relacionados).^{6,7} Esta estratégia consiste na obtenção das azirinas **1** a partir da ciclização de *O*-sulfoniloximas **5a**, iodetos de *N,N,N*-trimetil hidrazônio **5b**, ou outros imino compostos contendo um bom grupo de saída ligado ao nitrogênio. A reação

inicia com a remoção de um α -hidrogênio por uma base apropriada, seguido por ciclização, resultando na azirina **1** (Esquema 5).

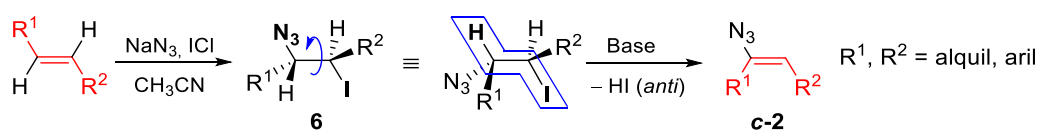


Esquema 5. Obtenção da azirina **1** a partir do método de Neber ou modificações.

O método de Neber é uma estratégia interessante para obter azirinas com padrões de substituição diferentes daqueles preparados a partir de vinil azidas. Entretanto, tais métodos são afetados pelo tipo de α -hidrogênio presente na molécula. Dessa forma, estas metodologias são normalmente restritas a sistemas em que R² é um grupo retirador de elétrons (aumentando a acidez do α -H), caso contrário, bases fortes e condições drásticas são necessárias.^{11,30,31}

1.1.2 Preparação de Vinil Azidas: Precursores para a Síntese de Azirinas

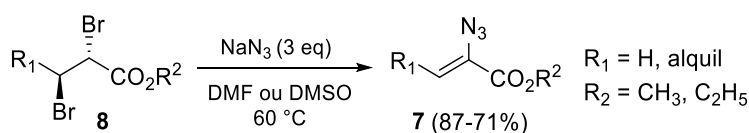
Vinil azidas podem ser preparadas a partir de halo azidas ou compostos dihalogenados vicinais. A metodologia clássica para a preparação de vinil azidas foi reportada por Hassner e Fowler,³² que descreve a adição de IN₃ a alcenos, gerando iodo azidas **6**, e a posterior desidro-halogenação, resultando em vinil azidas **2** (Esquema 6). A primeira etapa emprega azoteto de sódio (NaN₃) e monocloreto de iodo (ICl) em acetonitrila, a baixas temperaturas. O método é baseado na formação *in situ* de azoteto de iodo (IN₃), seguido pela adição diastereosseletiva deste pseudo-halogênio sobre a dupla ligação, formando iodo azidas vicinais **6** com configuração *anti*. O tratamento com base, por exemplo DABCO ou KO^tBu, resulta na eliminação de HI e obtenção da vinil azida **2**. A desidro-halogenação ocorre por um mecanismo antiperiplanar, obtendo-se *cis*-vinil azidas (*c-2*) a partir de *trans*-alcenos e vice-versa (Esquema 6).³³



Esquema 6. Síntese de vinil azidas **2** a partir de alcenos pelo método de Hassner.

Apesar da metodologia ter sido desenvolvida na década de 1960, ela continua sendo utilizada devido à sua generalidade, fornecendo iodo azidas vicinais a partir de uma grande gama de alcenos.³⁴ Entretanto, o método apresenta condições reacionais drásticas, envolvendo o controle cuidadoso da temperatura, o uso de reagentes corrosivos e de difícil manipulação (ICl) e a formação *in situ* do IN_3 , que é potencialmente explosivo.

Kakimoto e colaboradores desenvolveram um método para a síntese de vinil azidas **7** a partir de compostos dibromados vicinais **8** provindos de ésteres α,β -insaturados.³⁵ A reação ocorre utilizando 3 equiv de NaN_3 , dessa forma, o íon azoteto atua tanto como nucleófilo quanto como base (Esquema 7). A reação procede em condições brandas e com bons rendimentos.



Esquema 7. Síntese de vinil azidas **6** a partir de compostos dibromados vicinais **7**.

Os compostos dibromados vicinais, por sua vez, podem ser preparados pela adição eletrofílica de bromo molecular a um alceno.³⁶ Entretanto, esse tipo de metodologia é ambientalmente desfavorável, pois além de utilizar Br_2 , que é tóxico e corrosivo, ainda emprega solventes policlorados. Dessa forma, existem metodologias alternativas para a síntese de compostos dibromados, substituindo o uso de Br_2 por sais de bromo em presença de agentes oxidantes, ou empregando reagentes “N-Br” como fonte de bromo positivo.³⁷ Os compostos “N-Br” mais comumente utilizados são a *N*-bromo-succinimida (NBS) e a *N*-bromo-sacarina (NBSac),³⁸ entretanto, no âmbito de reações de dibromação, destaca-se o uso dos ácidos tribromoisocianúrico (TBCA)³⁹ e bromodiclороisocianúrico (BDCCA),⁴⁰ ambos sólidos estáveis e de fácil acesso, que podem ser utilizados para reações de dibromação, cobromação e bromação de arenos (Figura 6).

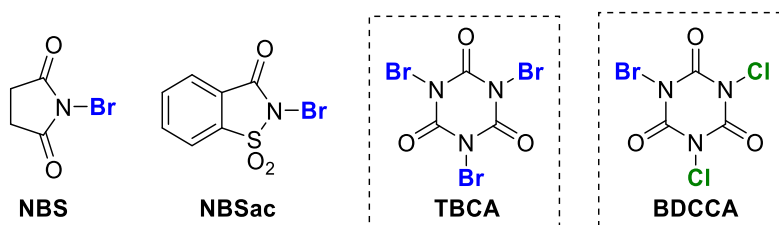
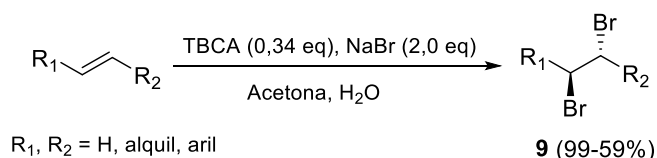


Figura 6. Estrutura de compostos “N-Br”: *N*-bromo-succinimida (NBS), *N*-bromo-sacarina (NBSac), ácido tribromoisocianúrico (TBCA) e ácido bromodiclороisocianúrico (BDCCA).

A síntese de compostos dibromados vicinais **9** a partir de alcenos empregando TBCA foi descrita por Mattos e colaboradores.⁴¹ Este método utiliza o TBCA como fonte

de Br^+ e brometo de sódio como fonte de Br^- , possivelmente formando bromo molecular *in situ*. Além disso, os solventes policlorados são substituídos por acetona e água, tornando a metodologia ambientalmente amigável (Esquema 8).



Esquema 8. Síntese de compostos dibromados **9** a partir de alcenos.

1.2 Química de Imidazóis

Os imidazóis são anéis heteroaromáticos de 5 membros contendo dois átomos de nitrogênios não adjacentes em sua estrutura (Figura 7). Um dos nitrogênios (N-1) é levemente ácido quando não substituído ($\text{pK}_a = 14,2$), enquanto que o segundo nitrogênio (N-3) é levemente básico ($\text{pK}_{a\text{H}} = 6,9$). O anel imidazólico é fundamental em sistemas biológicos e está presente em substâncias responsáveis pela regulação de processos fisiológicos, tais como o aminoácido histidina e seu metabólito histamina.⁴²

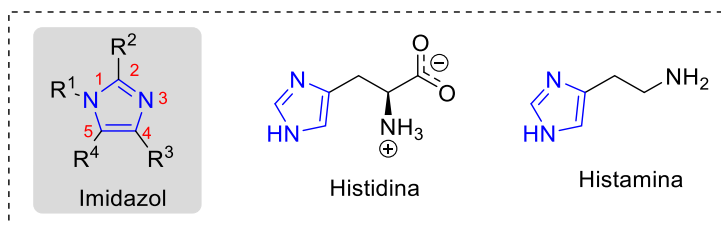


Figura 7. Representação da estrutura molecular de um imidazol, da histidina e da histamina.

Essa classe de compostos apresenta uma ampla variedade de propriedades biológicas, tais como atividade anti-inflamatória, antitumoral, antifúngica, antibacteriana e antiparasitária.⁴³⁻⁴⁵ O núcleo imidazólico é altamente relevante para a indústria farmacêutica,^{45,46} estando presente em fármacos para o tratamento de hipertensão (**I**), náuseas (**II**), úlcera (**III**) e câncer (**IV**), entre outros (Figura 8).

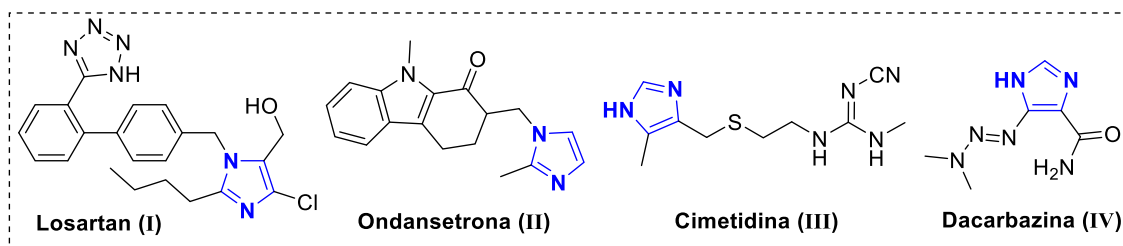


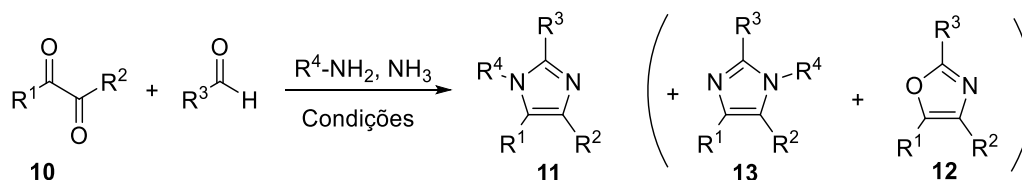
Figura 8. Exemplos de fármacos contendo o anel imidazólico em suas estruturas.

Além disso, devido ao seu caráter ácido-básico, imidazóis também são muito úteis no desenvolvimento de materiais avançados, incluindo líquidos iônicos⁴⁷ e catalisadores funcionalizados.⁴⁸⁻⁵⁰

Enquanto o núcleo imidazólico é relativamente polar ($\log P = -0,08$), sua polaridade, bem como a acidez e a basicidade, pode ser modulada pela escolha dos substituintes do anel. A possibilidade de controle das propriedades físico-químicas de uma determinada substância por meio da escolha do padrão de substituição é altamente atraente. Dessa forma, o desenvolvimento de metodologias sustentáveis para a preparação de imidazóis estruturalmente diversificados é desejável, pois permite expandir a aplicabilidade desse heterociclo nas áreas de química medicinal e química fina.

1.2.1 Preparação de Imidazóis Multissubstituídos

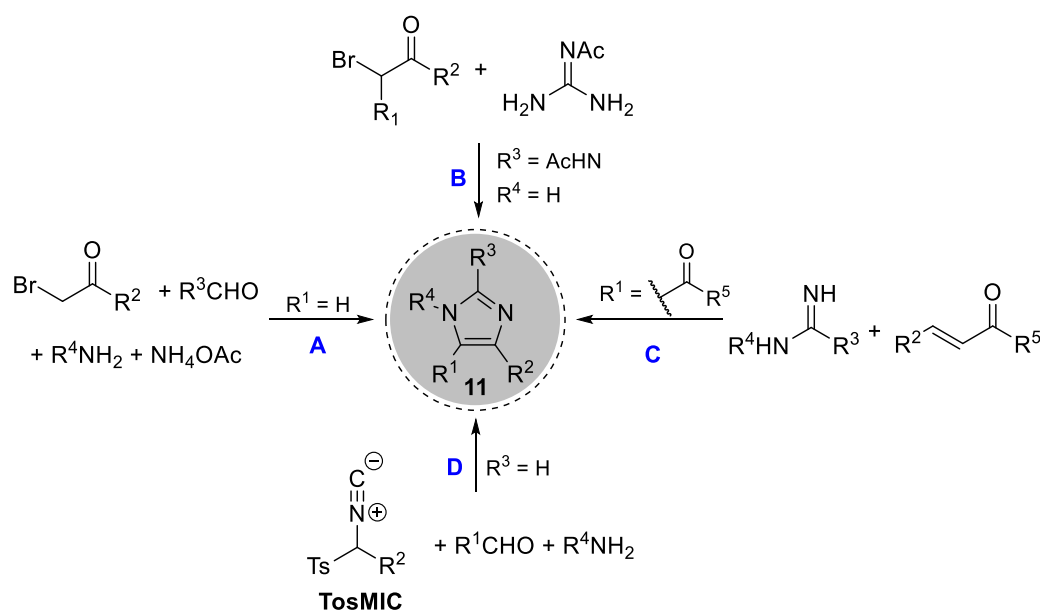
A estratégia mais comum para a preparação de imidazóis tri- e tetrassubstituídos é baseada na reação de Debus-Radziszewski. Essa reação foi inicialmente reportada em 1858 por H. Debus e em seguida aprofundada por B. L. Radziszewski.⁵¹ Ela consiste em uma condensação tricomponente entre um composto α -dicarbonilado **10**, um aldeído e uma fonte de amônia (normalmente acetato de amônio), resultando em um imidazol 2,4,5-trissubstituído. Posteriormente, foi observado que ao adicionar uma amina primária à reação, obtém-se o imidazol totalmente substituído **11** (Esquema 9). Embora seja eficiente na preparação de triaril imidazóis, a reação de Debus-Radziszewski apresenta algumas limitações na preparação de outros derivados, frequentemente obtidos em baixos rendimentos devido à formação competitiva de subprodutos de reação, tais como o oxazol **12**. Além disso, as metodologias reportadas na literatura normalmente empregam compostos dicarbonilados simétricos ($R^1 = R^2$), a fim de evitar a obtenção de misturas de regioisômeros (**11 versus 13**), limitando o escopo da reação.⁵²



Esquema 9. Representação da reação de Debus-Radziszewski.

Dessa forma, outras estratégias sintéticas vêm sendo exploradas para a síntese de imidazóis multissubstituídos **11**. Dentre os blocos de construção mais utilizados tem-se os compostos carbonílicos α -halogenados, que podem ser utilizados em uma reação

tetracomponente, em presença de uma amina, um aldeído e NH_4OAc ,⁵³ resultando em imidazóis tri- e tetrassubstituídos (**A**, Esquema 10). Compostos carbonilados contendo bons grupos de saída na posição α também podem reagir com guanidinas, gerando imidazóis trissubstituídos (**B**).⁵⁴ Em adição, Li e colaboradores demonstraram que amidinas reagem com chalconas via um acoplamento oxidativo catalisado por FeCl_3/I_2 , resultando na formação de imidazóis tetrassubstituídos (**C**).⁵⁵

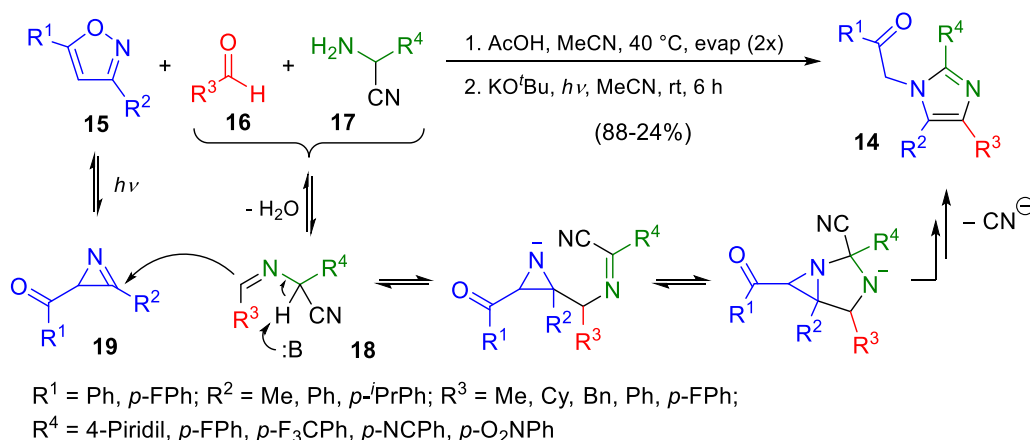


Esquema 10. Diferentes estratégias sintéticas para a preparação de imidazóis tri- ou tetrassubstituídos.

Por fim, imidazóis também podem ser preparados segundo a síntese de Van Leusen, empregando toluenossulfonilmetil isocianetos (TosMIC) em presença de uma amina e um aldeído⁵⁶ (**D**, Esquema 10). Essa estratégia sintética é muito utilizada na preparação de oxazóis, reagindo TosMIC com diferentes aldeídos. Apesar de inovadores, a maioria dos métodos reportados descrevem a síntese de imidazóis trissubstituídos, logo, surge a necessidade de investigar outras formas de preparação de imidazóis tetrassubstituídos.

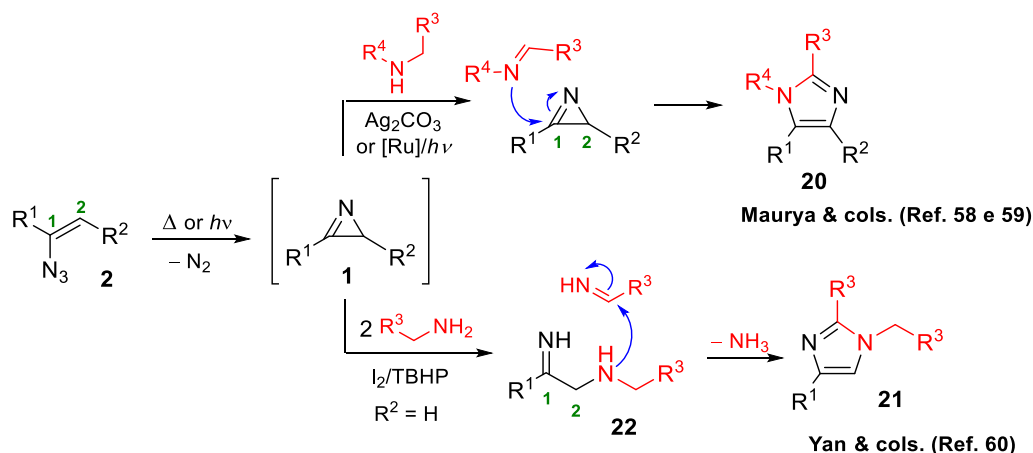
Na última década, azirinas ou seus precursores têm sido utilizados na preparação de imidazóis. Pusch e Opatz relataram a síntese de imidazóis tetrassubstituídos **14** em uma reação *one-pot* entre o isoxazol **15**, um aldeído **16** e uma α -aminonitrila **17**⁵⁷ (Esquema 11). A transformação ocorre em duas etapas. Inicialmente, o aldeído **16** reage com a α -aminonitrila **17**, formando a imina **18**. O isoxazol **15** permanece inerte até a segunda etapa da reação, em que ele é irradiado por luz UV, gerando a acil azirina **19** *in situ*. O ataque nucleofílico da espécie **18** à azirina **19**, em presença de base, resulta no

imidazol **14**. Entretanto, o método apresenta algumas desvantagens, como procedimento experimental laborioso e eliminação de cianeto.



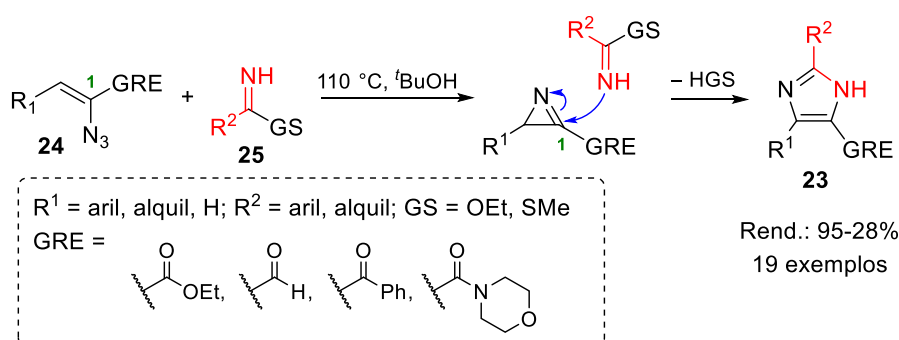
Esquema 11. Síntese de imidazóis **14** a partir do isoxazol **15**, do aldeído **16** e da aminonitrila **17**.

A síntese de imidazóis a partir de vinil azidas também foi descrita. Os grupos de Maurya^{58,59} e Yan⁶⁰ reportaram de forma independente a síntese de imidazóis **20** e **21** pela reação entre vinil azidas **2** e amina sob condições oxidativas (Esquema 12). Os autores propõem a formação *in situ* de azirinas **1**, por meio de termólise ou fotólise de vinil azidas **2**. É interessante observar que o grupo de Maurya propõe a abertura do anel azirínico em decorrência do ataque do nitrogênio imínico ao C-1 na azirina. Já no caso do método de Yan e colaboradores, que empregam vinil azidas sem substituição no C-2 ($R^2 = \text{H}$), foi proposto a abertura do anel azirínico devido ao ataque de uma molécula de amina ao C-2 da azirina, gerando o intermediário **22**. Dessa forma, apesar das metodologias serem similares, elas resultam em imidazóis **20** e **21** com padrões de substituição diferentes.



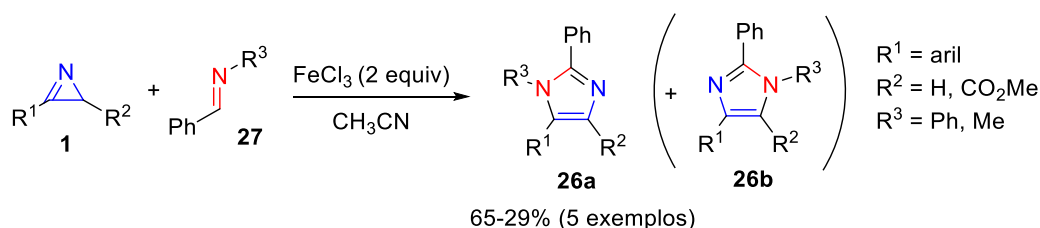
Esquema 12. Síntese de imidazóis **20** e **21** a partir de vinil azidas **2**, via formação de azirinas **1**.

Similarmente, Yu e colaboradores desenvolveram um método para a síntese de imidazóis trissubstituídos **23** a partir de α -azido enoatos ou enonas **24** e imidatos ativados **25**⁶¹ (Esquema 13). Foram sintetizados diversos exemplos de imidazóis trissubstituídos, com rendimentos que variaram amplamente de acordo com o padrão de substituição dos substratos. Deve-se notar que a metodologia apresenta algumas limitações estruturais, como por exemplo, a necessidade de um grupo retirador de elétrons (GRE) no composto **24**, para ativar o C-1 frente ao posterior ataque nucleofílico, bem como a necessidade de um grupo de saída no imidato **25**.



Esquema 13. Síntese de imidazóis **23** a partir de α -azido enoatos ou enonas **24** e imidatos **25**.

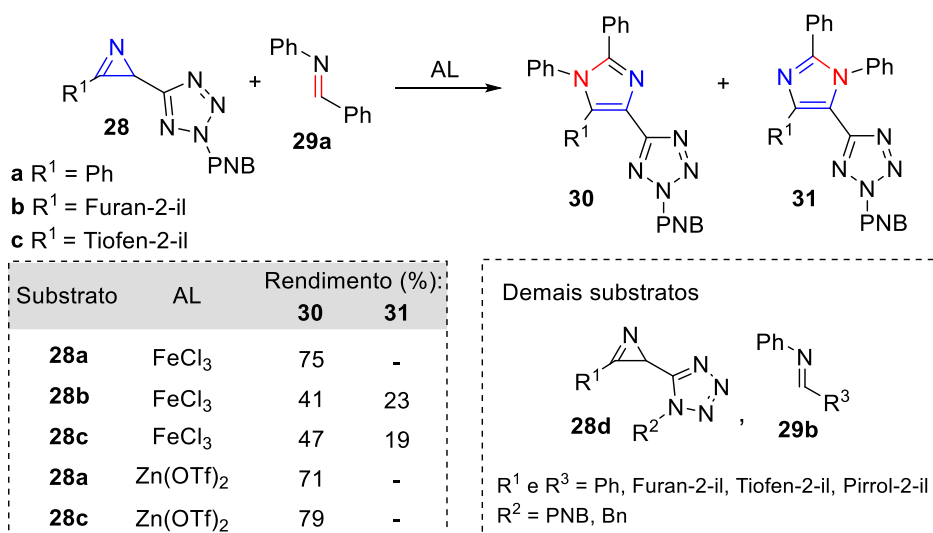
Curiosamente, existem poucos estudos recentes investigando o uso direto de azirinas como material de partida para a síntese de imidazóis. Auricchio e colaboradores descreveram a obtenção de misturas de imidazóis regioisoméricos **26a** e **26b** a partir da reação entre a azirina **1** e a imina **27** empregando FeCl_3 como ácido de Lewis.⁶² Os imidazóis foram gerados a partir de duas clivagens diferentes do núcleo azirínico. O produto majoritário **26a** é resultado da clivagem da ligação $\text{C}=\text{N}$ e **26b** provém da quebra da ligação $\text{C}-\text{N}$ (Esquema 14).



Esquema 14. Obtenção da mistura de regioisômeros **26** por meio da reação entre a azirina **1** e a imina **27** em presença do ácido de Lewis FeCl_3 .

Pinho e Melo e colaboradores verificaram a reatividade de azirinas **28** frente a imina **29**,⁶³ em meio a diferentes ácidos de Lewis (AL), dentre eles FeCl_3 e $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (Esquema 15). Os autores descreveram que a regioseletividade da reação depende diretamente do substituinte R^1 da azirina **28** e do ácido de Lewis empregado. Observou-se que ao

empregar a azirina **28a** ($R^1 = \text{Ph}$) na presença de FeCl_3 , houve a formação do imidazol **30a** como único regioisômero. Já ao reagir as azirinas **28b** ou **28c** em presença de FeCl_3 , observou-se a formação de ambos os regioisômeros **30** e **31**. Durante a variação do ácido de Lewis, constatou-se que empregando $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ foram obtidos os melhores resultados, sendo que a reação foi estendida para os substratos **28d** e **29b**.



Esquema 15. Obtenção de anéis imidazólicos **30** e **31** a partir da reação entre azirinas **28** e iminas **29**.

1.3 Química de Oxazóis

Assim como os imidazóis, 1,3-oxazóis são compostos heteroaromáticos com alta relevância medicinal. Tal heterociclo consiste em um anel de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio e um de oxigênio separados por um átomo de carbono (Figura 9).

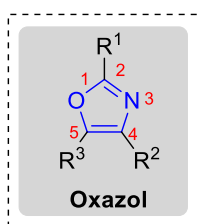
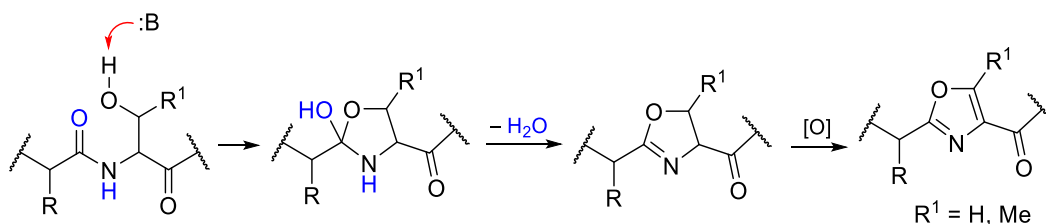


Figura 9. Representação da estrutura de um oxazol.

Oxazóis de ocorrência natural eram considerados raros até a década de 1980, quando uma variedade de compostos contendo um ou mais anéis oxazólicos foram isolados principalmente de organismos marinhos. Esse heterociclo pode ser formado no meio biológico a partir da reação entre peptídeos contendo resíduos de serina ou treonina,

por meio de uma ciclização seguida de oxidação (Esquema 16), gerando produtos naturais com diversas atividades biológicas, tais como antifúngica, antitumoral, antiviral e antibiótica⁶⁴ (Figura 10).



Esquema 16. Biossíntese de oxazóis a partir de peptídeos contendo resíduos de serina ou treonina.

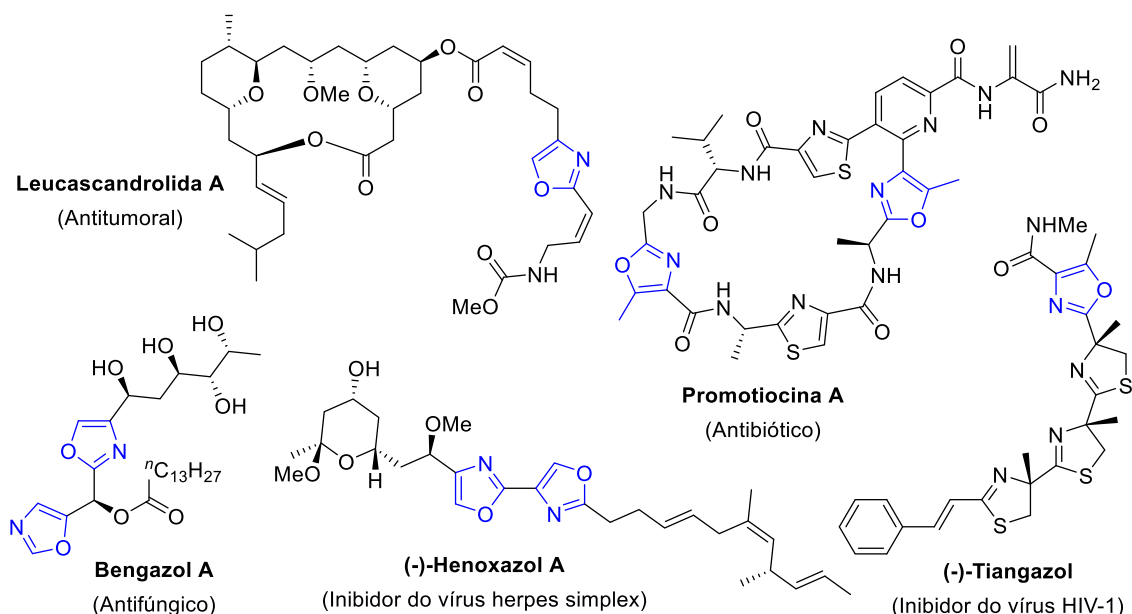


Figura 10. Exemplos de produtos naturais contendo anéis oxazólicos.

A relevância do anel oxazólico na química de produtos naturais impulsionou o estudo deste heterociclo em outras áreas da química orgânica e medicinal. Oxaprozina, por exemplo, é um importante anti-inflamatório não esteroidal e não narcótico, usado para aliviar os sintomas de artrite (Figura 11).⁶⁵ Em adição, Hecht e colaboradores mostraram recentemente o potencial de amino e amido oxazóis **32** como biomiméticos fluorescentes.^{66,67}

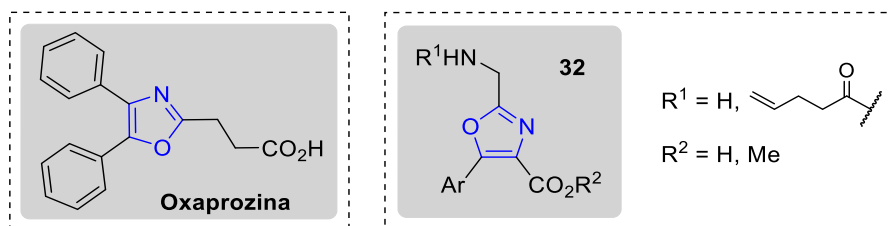
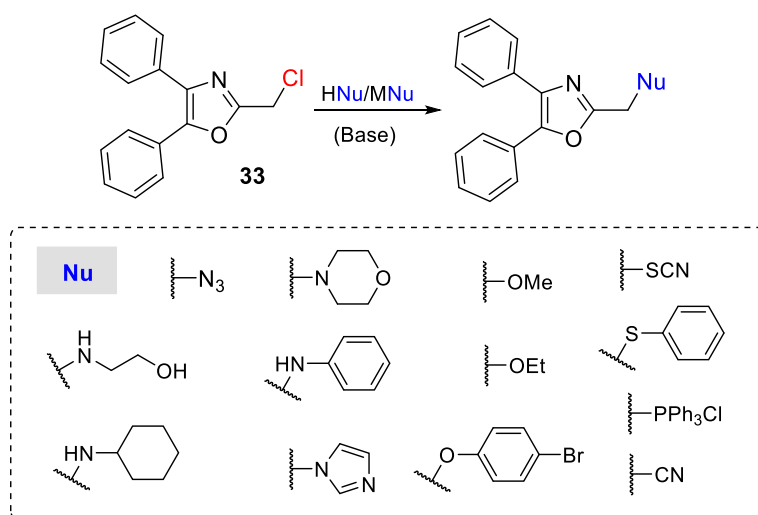


Figura 11. Exemplos de oxazóis com relevância medicinal.

2-(Halometil)oxazóis são moléculas especialmente interessantes e, de certa forma, poucos exploradas. Devido ao caráter aromático do anel oxazólico, reações de substituição nucleofílica sobre o carbono metilênico são facilitadas. Dessa forma, tais oxazóis são blocos de construção versáteis em síntese orgânica, sendo empregados como intermediários-chave em sínteses totais de produtos naturais.⁶⁸⁻⁷⁰

Luzzio e Patil demonstraram a versatilidade do 2-(clorometil)-4,5-difeniloxazol (**33**) por meio de reações de substituição nucleofílica empregando diversos nucleófilos nitrogenados, oxigenados e sulfurados, entre outros (Esquema 17).^{71,72} Em adição, os oxazóis **33** podem reagir com compostos organometálicos ou enolatos em reações de formação de ligação C-C, resultando em oxazóis 2-alkil-substituídos com atividade anti-inflamatória.⁷³



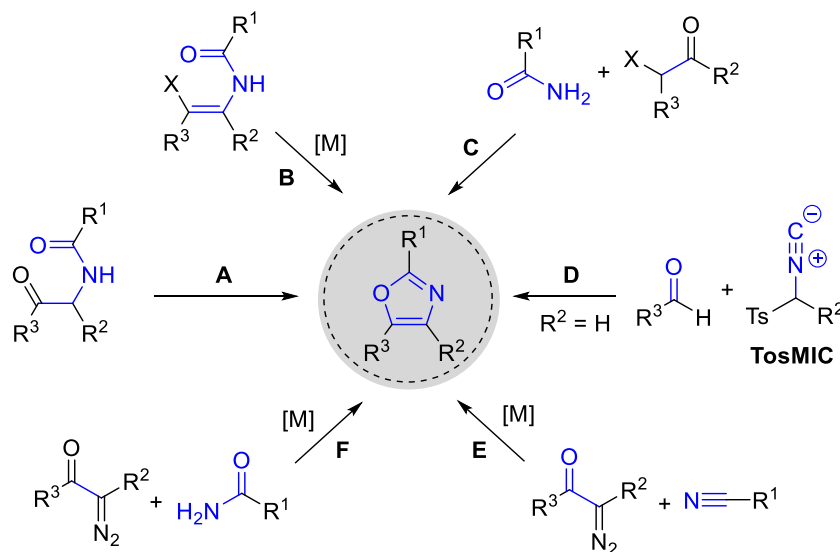
Esquema 17. Síntese de diversos oxazóis 2-funcionalizados por meio de reações de substituição nucleofílica a partir do 2-(clorometil)-4,5-difeniloxazol (**33**).

Tendo em vista a importância desse núcleo, o desenvolvimento de métodos inovadores e eficientes para a síntese de oxazóis se torna cada vez mais valorizado, seja para ser aplicado em sínteses totais de produtos naturais e análogos, ou para obter oxazóis inéditos com potencial biológico e sintético.

1.3.1 Preparação de Oxazóis

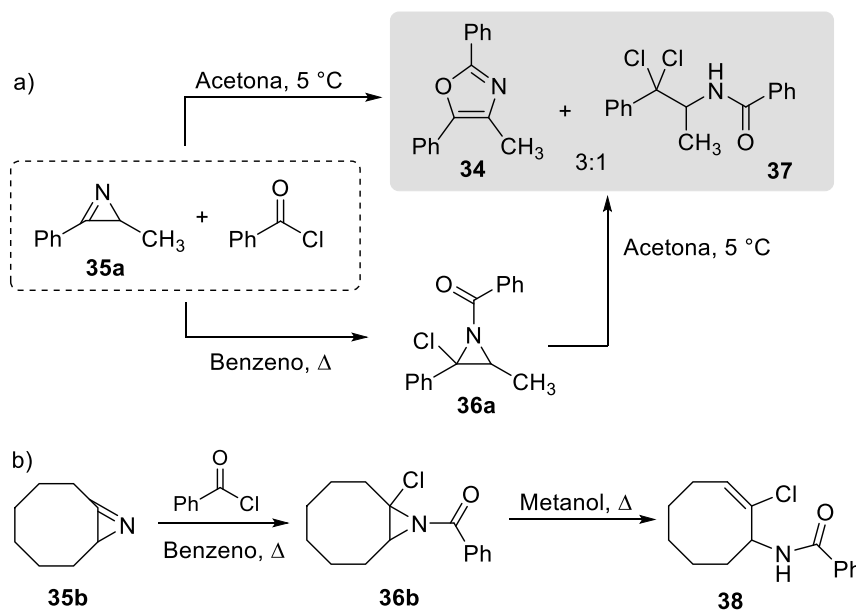
Rotas convencionais para a síntese de oxazóis incluem a ciclização de α -acilaminocetonas em meio a um agente desidratante^{74,75} (síntese de Robinson-Gabriel, **A**, Esquema 18), bem como a ciclização de enamidas promovida por metais de transição (**B**).⁷⁶ Entretanto, esses métodos frequentemente apresentam limitação no escopo, devido ao emprego de substratos estruturalmente complexos. Dessa forma, estratégias mais

interessantes para a preparação de oxazóis diversificados compreendem o uso de dois ou mais substratos. Blümlein e Lewy desenvolveram um método simples para a preparação de oxazóis a partir de cetonas α -halogenadas e carboxamidas (C).^{77,78} Van Leusen e colaboradores descreveram a reação entre TosMIC e aldeídos (D).^{79,80} Outra estratégia muito utilizada é via intermediários metalo-carbenóides, obtidos a partir de diazo compostos em presença de metais de transição como o ródio(II). Diversos métodos descrevem a ciclização entre diazo compostos e nitrilas orgânicas (E) ou amidas (F).⁷⁶



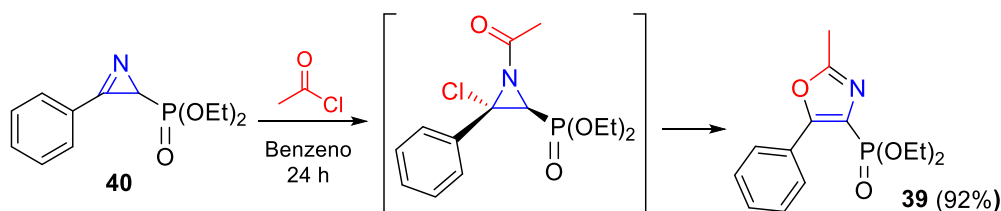
Esquema 18. Diferentes estratégias sintéticas para a preparação de oxazóis.

Uma abordagem alternativa para a preparação de oxazóis consiste em reações de expansão anelar a partir de azirinas.^{15,81,82} Hassner e Fowler descreveram a síntese do oxazol **34** a partir da azirina **35a** e cloreto de benzoíla⁸³ (Esquema 19a). A reação se iniciou pelo ataque nucleofílico do nitrogênio azirínico ao carbono carbonílico do cloreto ácido, resultando na *N*-acil aziridina **36a**. Em benzeno, os autores descreveram que foi possível isolar a aziridina **36a**. Em acetona ou metanol, o composto **36a** sofre expansão do anel e subsequente eliminação de HCl, formando o oxazol **34** e a amida **37** como subproduto de reação. Curiosamente, ao utilizar a azirina **35b**, contendo um substituinte alquil no carbono sp^2 , não houve formação do oxazol desejado. Ao aquecer a aziridina intermediária **36b** em metanol, observou-se a formação do cloreto vinílico **38** como único produto (Esquema 19b).



Esquema 19. Reatividade de azirinas **35** frente à cloreto de benzoíla em diferentes solventes.

De forma similar, Palacios e colaboradores descreveram a síntese do oxazol **39** a partir de uma reação entre a azirina fosforilada **40** e cloreto de acetila⁸⁴ (Esquema 20).



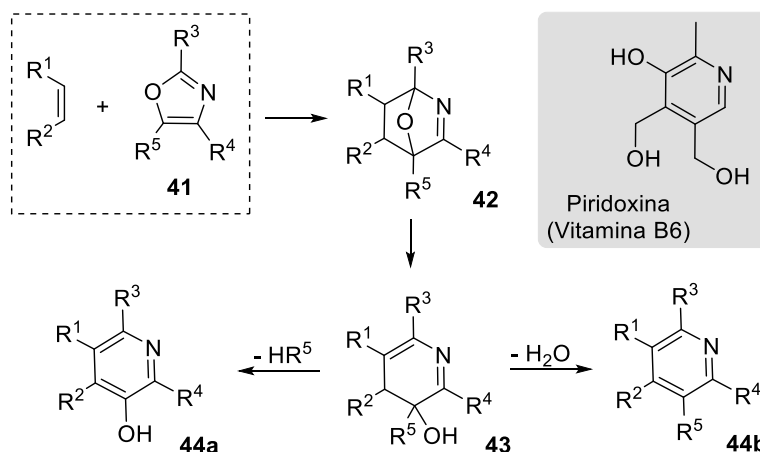
Esquema 20. Obtenção do oxazol **39** a partir da reação entre a azirina **40** e cloreto de acetila.

1.3.2 *Reações de Abertura do Anel Oxazólico*

Núcleos heteroaromáticos como pirazóis e imidazóis são extremamente estáveis. Cálculos teóricos, dados espectroscópicos de RMN e comportamento químico indicam que esses heterociclos apresentam deslocalização de elétrons comparada ao benzeno. Entretanto, segundo cálculos teóricos, o anel oxazólico apresenta menor caráter aromático. Essa afirmação também é suportada pelo comportamento químico de oxazóis, que participam, por exemplo, em reações de cicloadição, indicando um maior grau de localização de densidade eletrônica no anel.⁸⁵

Dentre as reações envolvendo abertura do anel oxazólico, as cicloadições são as mais exploradas. Por meio destas reações, é possível converter oxazóis em outros heterociclos, como furanos, piridazinas, 1,2,4-oxadiazóis, tiazolinas, entre outros.⁸⁶ Um exemplo clássico da utilidade de oxazóis é seu emprego como azadienos para a

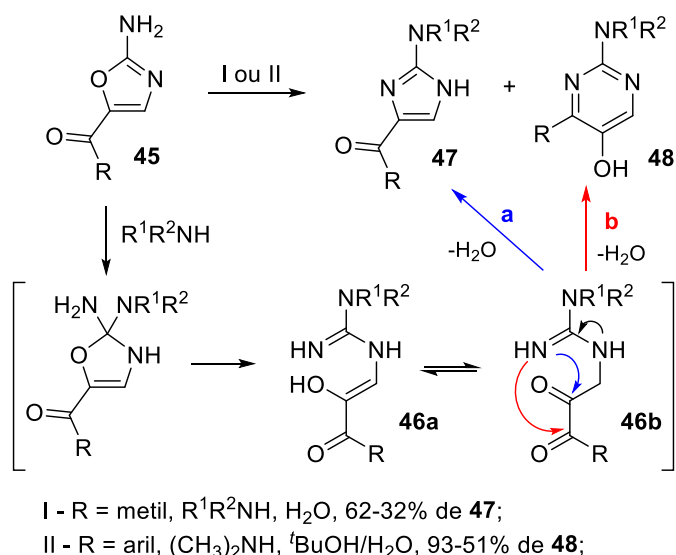
preparação de piridinas multissubstituídas. A síntese ocorre por uma reação dominó, iniciando com uma reação do tipo Hetero-Diels-Alder entre o oxazol **41** e uma olefina, resultando no intermediário bicíclico **42**. Em seguida, ocorre a quebra da ligação C-O e formação do azadieno **43**. Por fim, dependendo do padrão de substituição de **41**, os diferentes produtos de eliminação **44** podem ser preparados (Esquema 21). Essa estratégia sintética entrou em evidência na década de 1960, com a necessidade de desenvolver rotas sintéticas simples para a produção de piridoxina (vitamina B6) e análogos.⁸⁷



Esquema 21. Síntese de piridinas **44** por meio de reações de cicloadição entre oxazóis **41** e alcenos.

Oxazóis também podem ser convertidos em outros heterociclos em reações de adição nucleofílica.⁸⁶ O núcleo de desenvolvimento da Pfizer descreveu a síntese de imidazóis e pirimidinas a partir de reações entre 5-acil-2-amino oxazóis **45** e aminas primárias ou secundárias^{88,89} (Esquema 22). A reação se inicia com o ataque nucleofílico da amina ao C-2 do oxazol **45**, seguido pela abertura do anel e formação do intermediário **46a** e seu tautômero **46b**. A condensação da α -dicetoamidina **46b** pode gerar o imidazol **47** (caminho a) ou a pirimidina **48** (caminho b).

Os trabalhos descritos acima são fundamentais para elucidar a reatividade diferenciada de oxazóis frente a nucleófilos e discutir aspectos mecanísticos. Entretanto, os métodos apresentam problemas de regioseletividade, formando ambos os produtos na maioria das ocasiões. Além disso, a reatividade de **45** é fortemente dependente do substituinte R, formando o imidazol **47** como produto majoritário quando R = metil e pirimidina **48** quando R = aril (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese de imidazóis **47** e pirimidinas **48** via adição nucleofílica de aminas ao 2-amino oxazol **45**.

1.4 Química de Tiazóis e Derivados

Tiazóis são compostos heteroaromáticos de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio e um de enxofre não adjacentes em sua estrutura. Este heterociclo e seus derivados, como tiazolidinas e tiazolidinadionas, apresentam grande relevância na química medicinal (Figura 12).

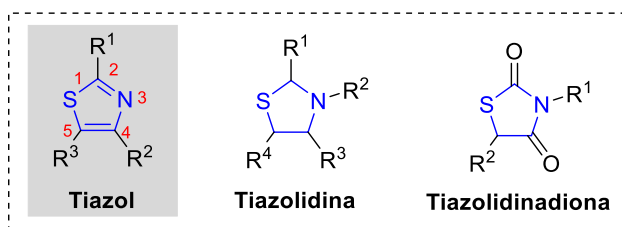


Figura 12. Representação do núcleo tiazólico e seus derivados tiazolidina e tiazolidinadiona.

O núcleo tiazólico está presente, por exemplo, na estrutura da vitamina B1 (tiamina) e em diversos fármacos, como o antibiótico cefdinir, o antirretroviral ritonavir e o medicamento famotidina, que é utilizado no tratamento de úlceras, refluxo e gastrite (Figura 13).^{46,90,91} Em adição, tiazóis são empregados na preparação de cristais líquidos e sensores, além de serem aplicados como fotocatalisadores e cromóforos.⁹²

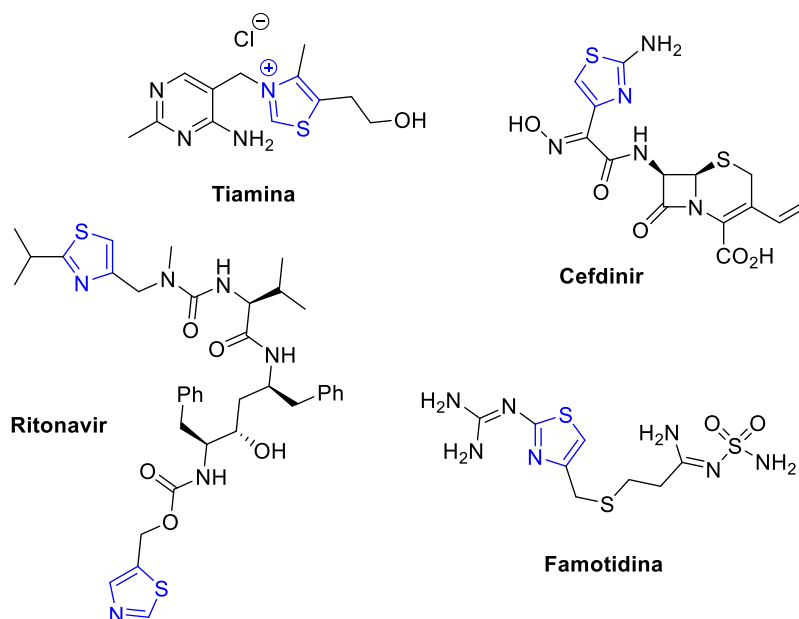
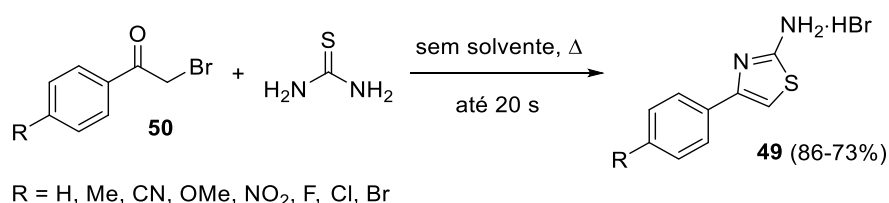


Figura 13. Exemplos de tiazóis relevantes na área medicinal e farmacêutica.

1.4.1 Preparação de 2-aminotiazóis e derivados

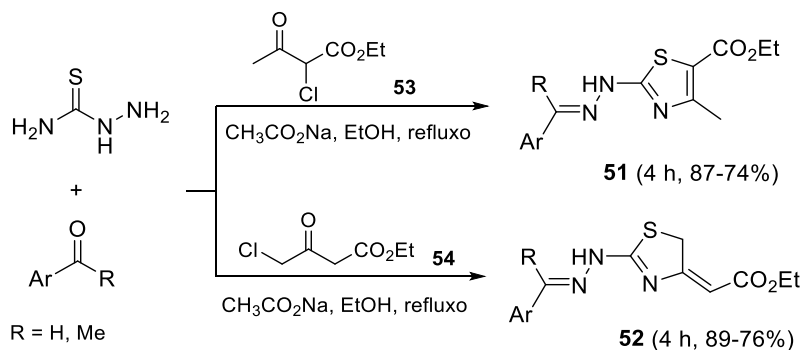
Existem diversas metodologias ambientalmente corretas reportadas na literatura para a preparação de 2-aminotiazóis por meio da reação entre tioureias e compostos carbonilados.^{90,93,94} De Souza e colaboradores descreveram recentemente um método simples, rápido e livre de solvente para a preparação de tiazóis **49** por meio de uma condensação de Hantzsch entre 2-bromoacetofenonas **50** e tioureia⁹⁵ (Esquema 23).



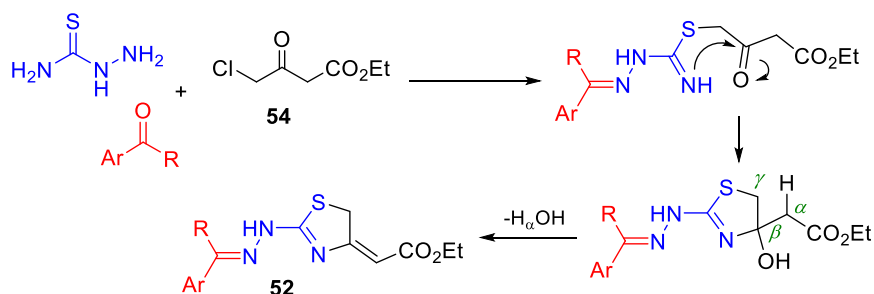
Esquema 23. Síntese de 2-aminotiazóis **49** a partir de 2-bromoacetofenonas **50** e tioureia.

De forma similar, 2-hidrazono tiazóis podem ser preparados a partir da reação entre tiossemicarbazonas e α -halocetonas.^{93,96,97} Ablajan e colaboradores descreveram a síntese de tiazóis **51** e tiazolinas **52** via uma reação multicomponente entre aldeídos ou cetonas aromáticas, tiossemicarbazida e β -cetoésteres halogenados⁹⁸ (Esquema 24). Os autores observaram a obtenção de tiazóis **51** ao utilizar 2-cloroacetoacetato de etila (**53**). Curiosamente, quando 4-cloroacetoacetato de etila (**54**) foi empregado, as tiazolinas **52** foram geradas, ao invés dos análogos aromáticos. Devido a presença dos hidrogênios ácidos ligados ao C- α do substrato **54**, a eliminação de H₂O aconteceu na posição α,β ,

formando assim o produto **52** com a dupla conjugada à carbonila ao invés do tiazol proveniente da eliminação na posição β,γ (Esquema 25).



Esquema 24. Síntese de tiazóis e tiazolinas por meio da reação tricomponte entre um aldeído, tiosemicarbazida e um β -cetoéster halogenado.



Esquema 25. Elucidação da formação de tiazolinas **52** a partir do cetoéster **54**.

Na última década, tiazóis contendo o fragmento hidrazil vem chamando a atenção de químicos medicinais. Diversos trabalhos foram publicados acerca do potencial terapêutico desses compostos. 2-Hidrazono tiazóis destacam-se principalmente devido à sua atividade antibiótica,⁹⁹⁻¹⁰² antifúngica^{102,103} e antitumoral.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Além disso, estudos mostram que compostos contendo esse núcleo podem atuar no tratamento da diabetes, devido à sua atividade inibitória sobre a enzima α -glicosidase.⁹⁷

Em particular, 4EGI-1 tem apresentado grande potencial como agente anticâncer (Figura 14). Investigações empregando 4EGI-1 foram conduzidas para diversos tipos de câncer, incluindo melanoma, glioma, mieloma e leucemia, mostrando resultados promissores.^{106,107}

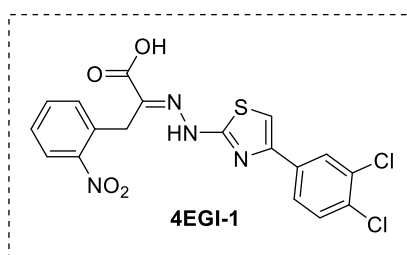


Figura 14. Potencial agente anticâncer 4EGI-1.

1.5 Química verde

O conceito de química verde foi instituído na década de 1990, devido à crescente preocupação da comunidade química com a preservação do meio ambiente e a busca por um desenvolvimento sustentável. A química verde é uma ciência multidisciplinar que pode ser aplicada em diversas esferas do conhecimento, tanto na área acadêmica quanto em processos industriais, visando a utilização consciente de recursos, a minimização do emprego de reagentes tóxicos ou nocivos ao ser humano e meio ambiente, a diminuição da geração de resíduos e o aumento da segurança de um determinado processo. Dessa forma, foram instaurados doze princípios da química verde, ordenados na Figura 15.^{108,109}

1. Prevenção da geração de resíduos ao invés da remediação;
2. Economia atômica;
3. Diminuição no emprego de substâncias tóxicas e/ou perigosas;
4. Planejamento de produtos mais seguros;
5. Utilização de aditivos inócuos;
6. Maximização da eficiência energética;
7. Emprego de matéria-prima renovável;
8. Rotas sintéticas mais curtas, evitando derivatizações;
9. Utilização de catalisadores em substituição à reagentes estequiométricos;
10. Planejamento de produtos biodegradáveis;
11. Prevenção de poluição por análise em tempo real;
12. Processos seguros.

Figura 15. Doze princípios da química verde.

No âmbito da síntese orgânica, os princípios da química verde podem ser aplicados no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas, bem como na adaptação de métodos clássicos existentes na literatura, empregando condições reacionais brandas e simples e com reagentes de baixa toxicidade e periculosidade.^{4,110}

Idealmente, uma rota sintética deve ser projetada com o menor número possível de etapas reacionais. Uma das maneiras mais simples para tornar uma síntese mais concisa é combinando duas ou mais etapas reacionais. Sendo assim, reações do tipo *one-pot*, como multicomponente e dominó, ou reações *telescoping* são alternativas relevantes para químicos que se preocupam em incorporar os preceitos de química verde em sua síntese.^{111,112}

Reações *one-pot*, como o próprio nome diz, são procedimentos realizados em um mesmo recipiente, envolvendo diversas transformações químicas sem o isolamento de intermediários. Esse tipo de síntese é eficiente, pois envolve diversas quebras e formações de ligações químicas, resultando na formação de produtos de alta complexidade estrutural

sem a necessidade de várias etapas de isolamento e purificação de intermediários. Dessa forma, reações *one-pot* apresentam muitas vantagens em relação às estratégias convencionais, como economia de insumos, redução de rejeitos químicos, simplicidade operacional e melhores rendimentos.¹¹¹

Em particular, as reações multicomponentes são reações convergentes, que empregam três ou mais substratos cujos fragmentos são incorporados no produto final da reação. Do ponto de vista da química verde, a principal vantagem de reações multicomponentes é a alta economia atômica. Normalmente, todos os átomos dos materiais de partida são incorporados no produto final ou apenas moléculas pequenas, como H₂O, são eliminadas durante a reação. Além disso, umas das características principais desse tipo de reação é a alta diversidade estrutural das moléculas sintetizadas, permitindo o fácil acesso à bibliotecas de compostos sintéticos. Dessa forma, reações multicomponentes encontram vasta aplicação na química combinatória, visando principalmente a descoberta de novos fármacos.^{113,114}

Outra medida que pode tornar uma rota sintética mais sustentável e economicamente viável é o emprego de novas tecnologias. Por exemplo, caso haja necessidade de aquecimento da reação, é preferível o uso de aquecimento via irradiação de micro-ondas ao invés do aquecimento convencional, devido a maior eficiência energética, segurança e reprodutibilidade de processos conduzidos em reator de micro-ondas.²⁶

Reatores de fluxo contínuo também são ferramentas cruciais para o avanço da química verde, principalmente no que diz respeito à segurança do processo. Os reatores disponíveis no mercado atualmente oferecem completa automatização, permitindo o controle preciso de temperatura, fluxo e pressão do sistema, assim, acidentes relacionados a um aumento excessivo de temperatura ou pressão são minimizados. Em adição, reações em fluxo normalmente resultam em transformações mais seletivas e reprodutíveis devido à transferência de massa e energia mais eficiente que em sistemas em batelada. O uso dessa tecnologia é especialmente interessante em processos do tipo *telescoping*, no qual várias etapas reacionais ocorrem em reatores acoplados de forma sequencial, sem o isolamento dos intermediários de reação.¹¹⁵⁻¹¹⁷

2 JUSTIFICATIVAS

A química é um campo inesgotável de investigações. A descoberta de moléculas inéditas e com propriedades inusitadas continua sendo instigante e útil na descoberta de novos fármacos, agroquímicos, catalisadores, materiais avançados, entre outros. Assim, o papel do químico sintético se torna fundamental, disponibilizando ferramentas para o acesso a moléculas de alta complexidade e diversidade estrutural.

Nas duas últimas décadas, a versatilidade de 2*H*-azirinas como precursores na síntese de N-heterociclos foi estabelecida. O uso de azirinas é especialmente interessante devido à alta tensão anelar do sistema, de forma que reações de expansão do anel são facilitadas, permitindo a síntese de diversos heterociclos em condições brandas. Portanto, no âmbito da química verde, o uso de azirinas como blocos de construção é ideal, permitindo o desenvolvimento de metodologias ambientalmente benignas.

Devido ao alto potencial medicinal e tecnológico de imidazóis, é desejável o desenvolvimento de metodologias robustas e com amplo escopo que permitam o acesso de forma simples e rápida a anéis com diferentes padrões de substituição, incluindo substituintes contendo grupos funcionais ou outros heterociclos de interesse. Essa flexibilidade durante a síntese de uma série de moléculas análogas é extremamente importante, principalmente visando a sua futura aplicação, como por exemplo, durante a avaliação da relação estrutura-atividade em estudos envolvendo química medicinal, para o planejamento de um ligante ou para a funcionalização racional de um catalisador.

A preparação de oxazóis, por sua vez, é interessante devido ao potencial sintético dessa classe. Em particular, 2-(halometil)oxazóis são intermediários versáteis em síntese orgânica. A partir de um substrato padrão, diversos oxazóis funcionalizados podem ser preparados via reações de substituição nucleofílica. Além disso, reações envolvendo abertura do anel oxazólico por meio de adição nucleofílica é uma área pouco explorada da química de oxazóis. Assim, torna-se relevante a investigação da reatividade desse heterociclo, com o intuito de preparar tiazóis e/ou derivados de importância biológica.

Por fim, com a crescente preocupação da sociedade contemporânea com a gestão consciente de recursos naturais, torna-se fundamental incorporar o maior número possível de princípios da química verde no desenvolvimento de novos métodos sintéticos. Assim, um ponto vital durante a condução desse trabalho foi a preocupação em desenvolver métodos *one-pot*, sob condições reacionais brandas, empregando solventes menos nocivos e evitando o uso de aditivos quando possível.

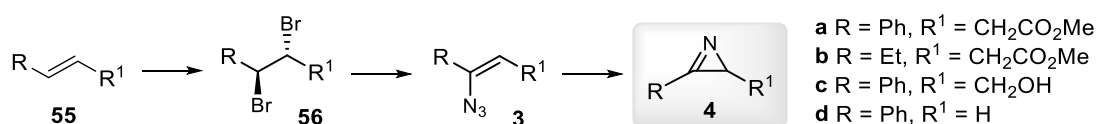
3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Busca-se neste trabalho o desenvolvimento de metodologias envolvendo reações de expansão de azirinas, visando a síntese de azóis e derivados. Em particular, deseja-se desenvolver novos métodos de preparação de imidazóis e oxazóis, bem como investigar a reatividade dos oxazóis preparados empregando condições sustentáveis e ambientalmente benignas.

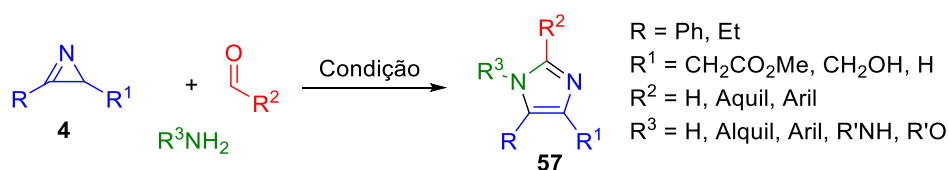
3.2 Objetivos Específicos

- Preparação dos materiais de partida **4a-e** a partir dos alcenos funcionalizados **55**. A rota sintética consiste na formação dos compostos dibromados **56** a partir do alceno **55** e em seguida a obtenção da vinil azida **3**. A termólise de **3** resulta nas azirinas **4** (Esquema 26). Esta rota sintética foi previamente estabelecida em nosso laboratório de pesquisa.²⁹



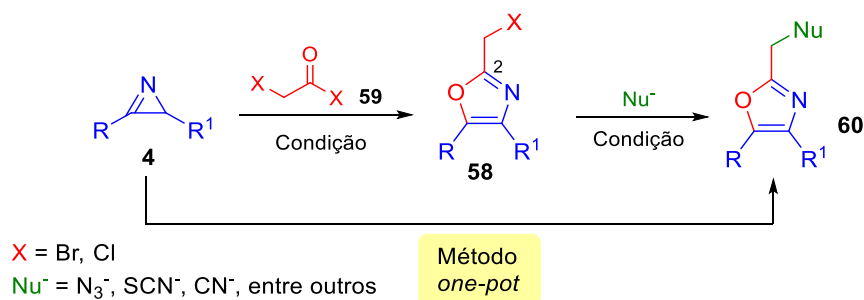
Esquema 26. Preparação das azirinas **4** a partir de alcenos funcionalizados **55**.

- Desenvolvimento de um método sustentável de síntese de imidazóis tetrassubstituídos **57** pela reação entre as azirinas **4**, um aldeído e uma amina em uma reação multicomponente (Esquema 27).



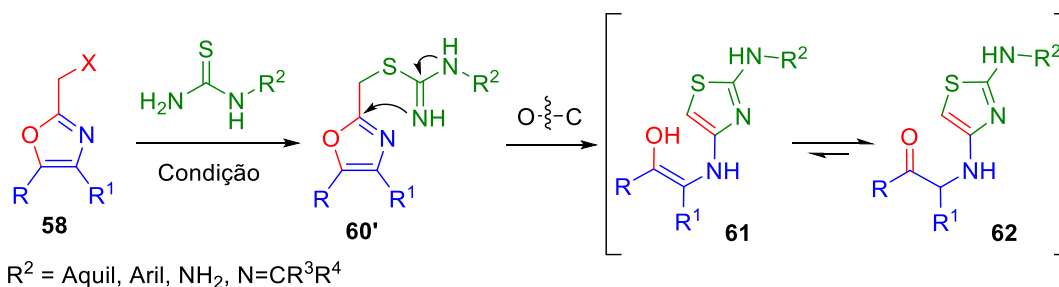
Esquema 27. Proposta de desenvolvimento de um novo método de síntese de imidazóis **57**.

- Estudo de um método de preparação de oxazóis **58**, por meio da reação de azirinas **4** com haletos de acila **59**, obtendo-se oxazóis com um substituinte halometil no C-2 (Esquema 28).



Esquema 28. Proposta de desenvolvimento de um método de preparação de oxazóis **58** e **60**.

- Obtenção de uma série de oxazóis **60** por meio da substituição nucleofílica do haleto presente em **58** por diferentes nucleófilos, como por exemplo, o íon azoteto, tiocianato ou cianeto, entre outros (Esquema 28).
- Desenvolvimento de um método *one-pot* para a preparação dos oxazóis **60** a partir das azirinas **4** (Esquema 28).
- Estudo da reatividade de oxazóis **58** frente à compostos 1,3-dinucleófilos, como tioureias e tiossemicarbazidas, com o intuito de preparar tiazóis **62** via formação do produto substituído **60'** (Esquema 29).



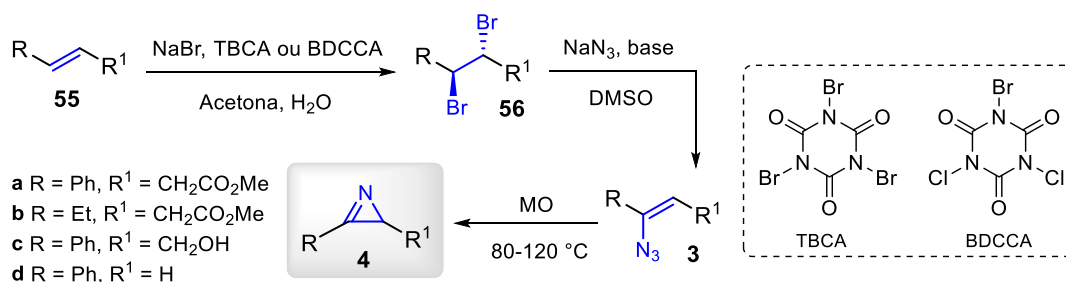
Esquema 29. Preparação de tiazóis **62** a partir de oxazóis **58**.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Preparação dos materiais de partida

A síntese das azirinas precursoras **4** foi realizada a partir de alcenos funcionalizados **55**, de acordo com uma rota sintética previamente desenvolvida por nosso grupo de pesquisa,^{29,118} conforme descrito abaixo.

Inicialmente, os alcenos funcionalizados **55** foram submetidos a uma reação de dibromação. O método emprega NaBr e ácido tribromoisocianúrico (TBCA)³⁹ ou ácido bromodichloroisocianúrico (BDCCA),⁴⁰ em acetona e H₂O, resultando nos compostos dibromados **56** de forma diastereosseletiva.⁴¹ Os compostos **56** são tratados com NaN₃ e uma base apropriada (DIPEA ou ^tBuNH₂) em DMSO, obtendo-se as vinil azidas **3**, produtos resultantes de reações de substituição de um átomo de bromo por azida e de eliminação de HBr. Por fim, as vinil azidas **3** são submetidas à termólise por irradiação de micro-ondas, promovendo a perda de N₂ molecular e formação das azirinas **4** (Esquema 30). Cada etapa reacional será descrita de forma mais detalhada nas próximas seções.



Esquema 30. Resumo da rota sintética de preparação das azirinas **4**.

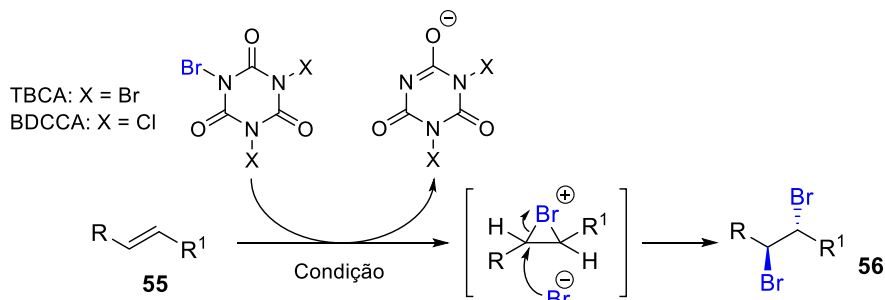
4.1.1 Síntese de compostos dibromados vicinais **56** a partir de alcenos **55**

Os alcenos funcionalizados **55** estão disponíveis comercialmente. Alternativamente, o estirilacetato de metila (**55a**) pode ser preparado via condensação de Knoevenagel seguido por esterificação de Fischer.¹¹⁹

Os compostos dibromados vicinais **56** foram preparados a partir de uma reação de adição eletrofílica à alcenos **55**. Dentre os diversos procedimentos reportados na literatura para realizar esse tipo de reação,¹²⁰⁻¹²³ utilizou-se um método descrito por Mattos e colaboradores, que emprega brometo de sódio como fonte de Br⁻ e TBCA como fonte de Br⁺ em acetona e água.⁴¹ O método é especialmente interessante devido à sua simplicidade, disponibilidade dos reagentes e caráter benigno da condição reacional. O

TBCA é um sólido branco estável e de fácil manipulação, que pode ser produzido a partir de ácido cianúrico em meio à KBr e Oxone.³⁹

A partir do método com TBCA, foi possível preparar os compostos dibromados **56a-c** em rendimentos bons ou moderados e tempos reacionais entre 2,5-24 h (Esquema 31). Propõe-se que a reação ocorra de acordo com o mecanismo clássico de adição eletrofílica, com a formação de um intermediário bromônio cíclico e abertura do mesmo pelo íon brometo, formando o composto dibromado **56** de forma diastereosseletiva.



Condição com TBCA: Alceno **55**, 2,0 equiv de NaBr, 1,0 equiv de TBCA, acetona e H₂O, t.a.

Condição com BDCCA: Alceno **55**, 2,0 equiv de NaBr, 1,1 equiv de BDCCA, acetona e H₂O, t.a.

TBCA	88% (24 h)	72% (2,5 h)	46% (18 h)	---
BDCCA	66% (24 h)	83% (2,5 h)	70% (3,0 h)	99% ^a (2,5 h)

^a Rendimento do produto **56d** não purificado. Emprego de 2,4 equiv de NaBr ao invés de 2,0 equiv.

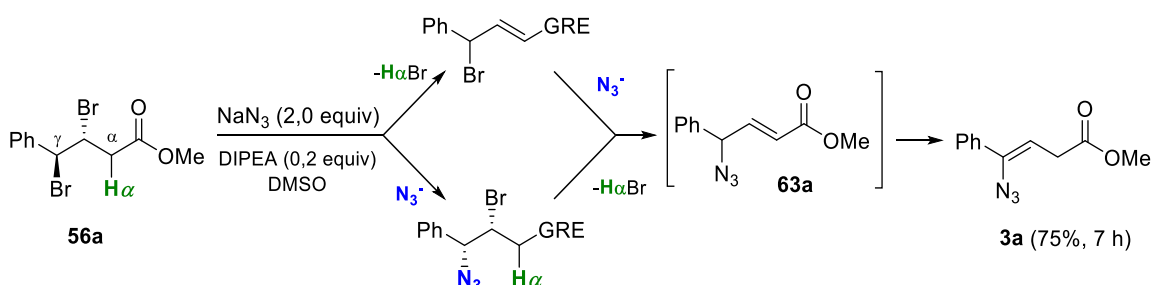
Esquema 31. Síntese de compostos dibromados vicinais **56** a partir de alcenos **55**.

Entretanto, a preparação do TBCA em alta escala (40 mmol) foi problemática devido a dificuldades de agitação da mistura reacional pela presença de sólidos em suspensão. Além disso, considerando que é necessária a preparação de grandes quantidades de TBCA, o uso de ácido cianúrico como material de partida torna-se custoso. Dessa forma, o método de dibromação original foi adaptado a partir da utilização de uma fonte de Br⁺ alternativa. O BDCCA é um reagente da mesma família do TBCA, apresentando resultados similares em reações de bromação.³⁸ Ele pode ser preparado a partir do dicloroisocianurato de sódio,⁴⁰ que é um reagente utilizado para o tratamento de água e vendido em lojas de piscinas por um valor bem acessível.

Os compostos dibromados **56a-d** foram preparados empregando BDCCA (Esquema 31). Apenas o éster dibromado **56a** foi obtido em melhor rendimento utilizando TBCA, nos outros casos, o emprego de BDCCA forneceu melhores resultados.

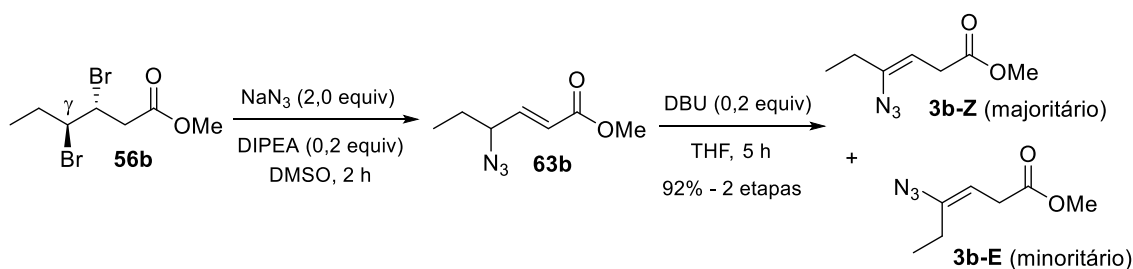
4.1.2 Síntese de vinil azidas **3** a partir de compostos dibromados **56**

A vinil azida **3a** foi preparada empregando um método previamente desenvolvido.²⁹ A uma solução do composto dibromado **56a** em DMSO foi adicionado NaN₃ (2,0 equiv) e DIPEA (0,2 equiv) e a reação permaneceu em agitação por 7 horas (Esquema 32). Após purificação por cromatografia em coluna, a vinil azida **3a** foi obtida em 75% de rendimento. A partir de estudos prévios,²⁹ propõe-se que a reação ocorra com a eliminação de H α Br e substituição do brometo por azoteto na posição benzílica (não necessariamente nessa ordem), resultando na alil azida **63a**. Devido a presença de um hidrogênio relativamente ácido na posição benzílica, a isomerização da ligação dupla ocorre nas condições reacionais, resultando na vinil azida desejada **3a**.



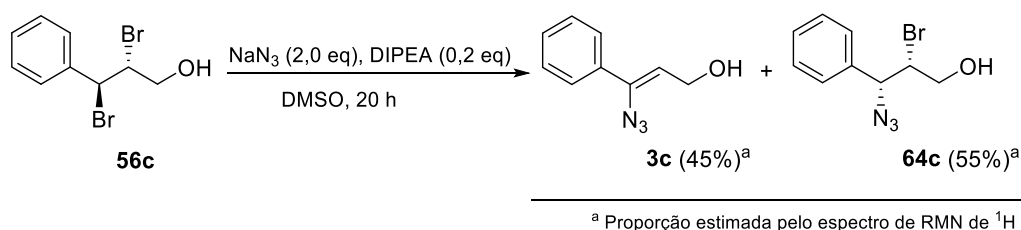
Esquema 32. Síntese da vinil azida **3a** a partir do composto dibromado **56a**.

A preparação da vinil azida alquil-substituída **3b**, por sua vez, foi realizada em duas etapas reacionais. Inicialmente, o éster dibromado **56b** foi submetido à condição descrita acima empregando NaN₃ e DIPEA, resultando na alil azida **63b** ao invés da vinil azida desejada **3b** (Esquema 33). Acredita-se que não houve isomerização da insaturação alílica devido à baixa acidez do hidrogênio na posição γ em comparação com o substrato **56a**. Assim, para promover a formação da ligação vinílica, foi necessário o uso de uma base mais forte que DIPEA. A alil azida **63c** foi então tratada com quantidades catalíticas de DBU em THF e após 5 horas de reação foi possível obter a vinil azida desejada **3b** como uma mistura de estereoisômeros Z/E (8:2) com 92% de rendimento global (2 etapas a partir de **56b**). É importante mencionar que a obtenção de uma mistura diastereoisomérica nessa reação não representa um problema sintético visto que ambos os estereoisômeros resultam na mesma azirina.



Esquema 33. Preparação da vinil azida **3b** em duas etapas a partir do composto dibromado **56b**.

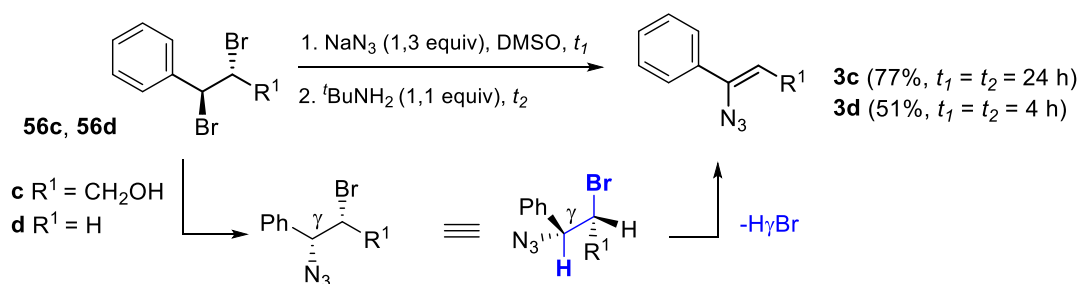
Já na preparação da vinil azida **3c** a partir do dibromado **56c**, o método empregando DIPEA foi muito lento e obteve-se uma mistura da vinil azida desejada **3c** e do azido álcool halogenado **64c** após 20 horas de reação (Esquema 34).²⁹ Como o substrato **56c** não contém grupo metileno ativado em sua estrutura, a formação da vinil azida **3c** ocorre via eliminação antiperiplanar de H_γBr , a qual não ocorreu de forma eficiente nessa condição reacional.



^a Proporção estimada pelo espectro de RMN de ^1H

Esquema 34. Tentativa de síntese da vinil azida **3c** empregando DIPEA como base.

Dessa forma, as condições reacionais foram reavaliadas.¹¹⁸ A vinil azida **3c** foi obtida de forma satisfatória ao empregar 1,3 equivalentes de NaN_3 seguido da adição de 1,1 equivalentes de $^t\text{BuNH}_2$, em uma reação *one-pot* (Esquema 35). A reação completou-se após 48 h (tempo total) e após purificação por cromatografia em coluna obteve-se a vinil azida **3c** em 77% de rendimento. Essa condição é especialmente interessante, pois foi possível diminuir a quantidade de azida sódica empregada na reação. Assim, esse método também foi empregado para o substrato **56d**, obtendo a vinil azida correspondente em 51% de rendimento após 8 h de reação. É importante salientar que a condição empregando $^t\text{BuNH}_2$ como base não foi adequada para a preparação da vinil azida **3a** ou **3b**, resultando na decomposição do material de partida ou em menores rendimentos.

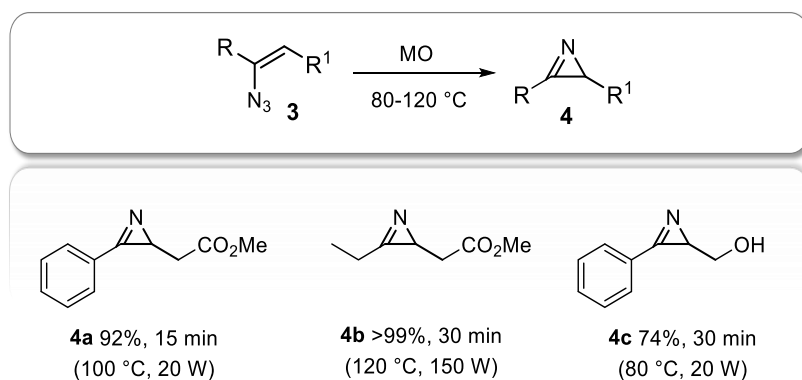


Esquema 35. Síntese da vinil azida **3c** e **3d** a partir de seus respectivos compostos dibromados vicinais.

As vinil azidas **3a** e **3b** já haviam sido caracterizadas por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , de IV e EMAR em trabalhos anteriores.²⁹ No espectro de RMN de ^1H da vinil azida **3a**, o sinal do hidrogênio vinílico aparece como um tripleto relativamente protegido em 5,32 ppm (devido à conjugação do grupo azido com a ligação dupla) e os hidrogênios metilênicos aparecem como um duplete em 3,32 ppm (Apêndice, Figura A7, pg 147).

4.1.3 Síntese de azirinas **4** a partir de vinil azidas **3**

A termólise das vinil azidas **3a-c** foi realizada sob irradiação de micro-ondas, sem a necessidade de adição de solvente ou aditivos (Esquema 36). As reações ocorreram em temperaturas variando entre 80-120 °C e com ótimos rendimentos reacionais (>99-74%). As azirinas **4a** e **4c** foram purificadas por cromatografia em coluna, já a azirina **4b** foi obtida com alta pureza e nenhuma purificação foi necessária.



Esquema 36. Síntese das azirinas **4a-c** a partir da termólise das vinil azidas **3**.

As azirinas **4** foram caracterizadas por análise de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EMAR. No espectro de RMN de ^1H de **4a** e **4c** percebe-se o efeito anisotrópico da ligação $\text{C}=\text{N}$ sobre os prótons aromáticos na posição *orto* (entre 7,8-8,0 ppm) em comparação com os demais sinais referentes ao substituinte aromático (multiplete em 7,53-7,60 ppm).

A partir da análise de IV do composto dibromado **56a**, da vinil azida **3a** e da azirina **4a**, foi possível notar o aparecimento e desaparecimento de um banda característica de azida na região próxima a 2100 cm^{-1} , demonstrando a formação e posterior consumo da vinil azida **3a** (Figura 16).

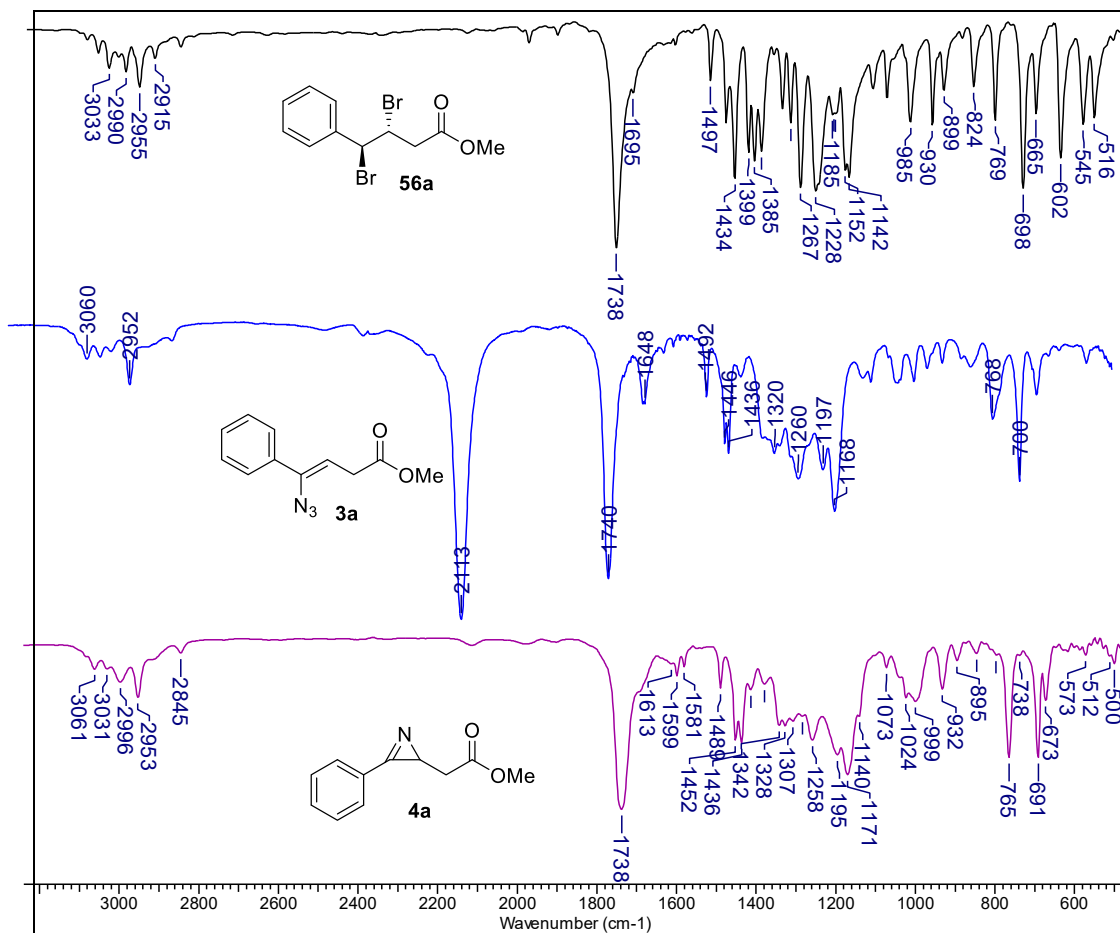
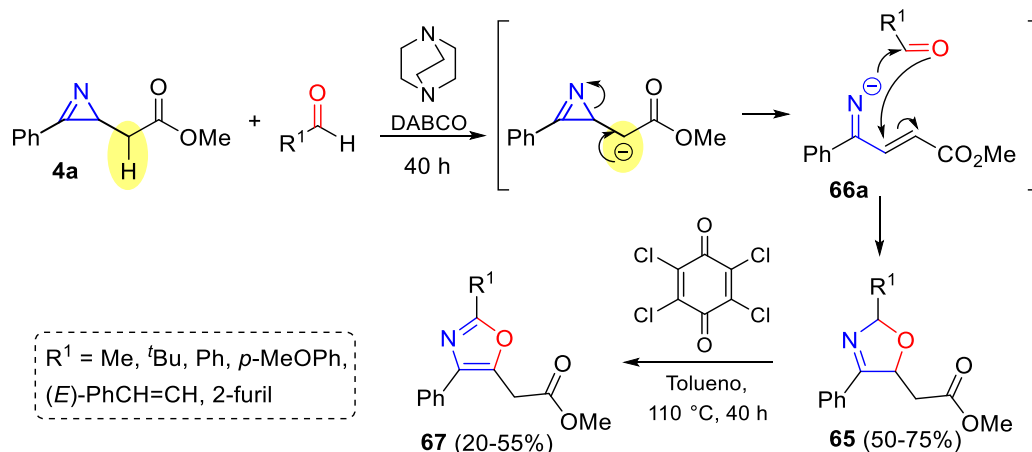


Figura 16. Representação dos espectros de IV dos compostos **56a**, **3a** e **4a**.

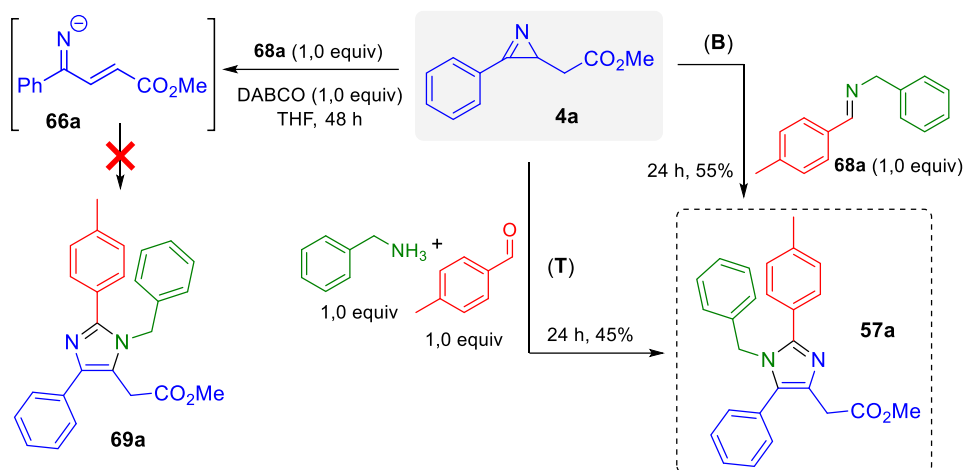
4.2 Desenvolvimento de novo método de síntese de imidazóis **57**

Em 1996, Sá e Kascheres reportaram a reatividade diferenciada da azirina **4a**, contendo um grupo metileno ativado adjacente ao anel azirínico. Os autores descreveram a formação de 3-oxazolininas **65** a partir da reação entre a azirina **4a** e aldeídos, em presença de DABCO (Esquema 37). Em meio básico o α -H é abstraído, resultando na quebra da ligação C-N e obtenção do ânion iminil **66a**. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio carregado negativamente ao carbono carbonílico e posterior ciclização, gerando as 3-oxazolininas **65**. Tais compostos foram oxidados aos oxazóis correspondentes **67** por meio do uso de cloranil sob aquecimento.⁸¹



Esquema 37. Reação entre a azirina **4a** e um aldeído em meio básico, resultando em 3-oxazolinas **66** e posterior oxidação aos oxazóis **67**.⁸¹

Em estudos realizados anteriormente,²⁹ foi averiguado se a azirina **4a** contendo o grupo metileno ativado reagiria de forma similar com outros eletrófilos (como iminas, acrilatos, carbodimidas e oxiranos) em meio básico. Com o intuito de empregar um eletrófilo quimicamente similar àqueles utilizados por Sá e Kascheres na síntese dos oxazóis **67** (proveniente da clivagem C-N), a azirina **4a** foi tratada com a imina **68a** em presença de DABCO, buscando a síntese do imidazol **69a** (também a partir da clivagem C-N). A reação foi conduzida em THF e após 48 h de reação, a azirina presente no meio foi consumida, resultando em uma mistura não identificada, mas a imina **68a** permaneceu intacta (Esquema 38). Em contrapartida, ao reagir a azirina **4a** com a imina **68a** na ausência de aditivos ou solvente, houve a formação do imidazol tetrassubstituído **57a** (resultado da clivagem da ligação C=N), ao invés do regioisômero **69a**. Posteriormente, foi verificado se a reação ocorreria sem a necessidade da preparação prévia da imina **68a**, empregando em seu lugar seus precursores benzilamina e tolualdeído, em uma reação tricomponente. Esta resultou no imidazol **57a** em 45% de rendimento após 24 horas de reação²⁹ (Esquema 38).



Esquema 38. Tentativa de síntese do imidazol **69a** e síntese do imidazol **57a** por meio de um método bicomponente (B) ou via uma reação tricomponente (T).²⁹

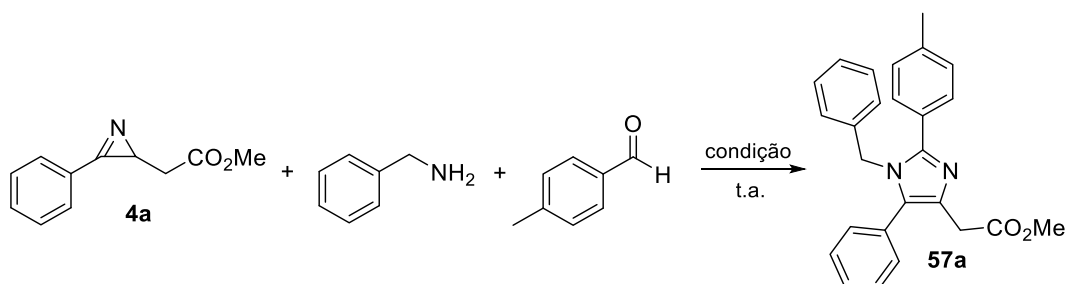
A síntese de imidazóis tetrassubstituídos por meio da reação entre azirinas e iminas já havia sido descrita por Auricchio⁶² e por Pinho e Melo,⁶³ em trabalhos independentes. Entretanto, os métodos empregam ácidos de Lewis em excesso e ambos os autores relataram problemas de regioselectividade dependendo do padrão de substituição da azirina utilizada (ver Esquemas 14 e 15, pg 12 e 13). Além disso, o emprego de azirinas em reações multicomponentes tem sido pouco explorado e nenhuma metodologia para a preparação de imidazóis foi descrita até o momento.^{82,124,125} Dessa forma, os resultados preliminares descritos no Esquema 38 são bastante promissores, visto que não foi necessário o emprego de ácido de Lewis para promover a transformação e os rendimentos da reação bicomponente e da tricomponente foram similares. Assim, seguiu-se com a investigação do método para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos a partir de uma azirina, uma amina e um aldeído, adotando uma abordagem “minimalista”, ou seja, evitando o uso de solventes e aditivos tóxicos ou nocivos ao meio ambiente, altas temperaturas, metais de transição, entre outros.

4.2.1 Metodologia de síntese de imidazóis tetrassubstituídos 57 por meio de uma reação multicomponente

Para a otimização do método de preparação de imidazóis **57** empregou-se como substratos padrão a azirina **4a**, benzilamina e tolualdeído. Primeiramente, foi efetuada a variação do meio reacional, empregando os solventes ambientalmente benignos¹²⁶ AcOEt, CH₃CN, PEG 400, H₂O, ^tBuOH, ⁱPrOH ou em condição sem solvente (Tabela 1, entradas 1-7). Dentre elas, a reação empregando ⁱPrOH resultou na obtenção do imidazol

57a em melhor rendimento (74%, entrada 6). A reação sem solvente também apresentou resultados promissores (entrada 7), fornecendo o imidazol **57a** em 60%.

Tabela 1. Reações de otimização da síntese multicomponente do imidazol **57a** a partir da azirina **4a**, benzilamina e tolualdeído.



#	Equiv de amina	Equiv de aldeído	Solvente	Aditivo	Tempo (h) ^a	Rend. (%) ^b
1	1,3	1,1	AcOEt	-	24	- ^c
2	1,3	1,1	CH ₃ CN	-	7	67
3	1,3	1,1	PEG 400	-	7	51
4	1,3	1,1	H ₂ O	-	7	52
5	1,3	1,1	^t BuOH	-	7	56
6	1,3	1,1	ⁱ PrOH	-	7	74
7	1,3	1,1	-	-	7	60
8	1,1	1,3	ⁱ PrOH	-	24	- ^d
9	1,0	1,0	ⁱ PrOH	-	24	- ^e
10	1,5	1,1	ⁱ PrOH	-	7	73
11	2,0	1,1	ⁱ PrOH	-	7	64
12 ^f	1,3	1,1	ⁱ PrOH	-	0,5 + 6,5	63
13	1,3	1,0	ⁱ PrOH	LiCl (2,0 equiv)	3	64
14	1,3	1,0	ⁱ PrOH	Sílica gel (0,35 g/mmol)	24	68
15	1,3	1,1	ⁱ PrOH	Mont. K-10 (0,15 g/mmol)	24	72
16	1,3	1,1	ⁱ PrOH	Na ₂ SO ₄ (0,35 g/mmol)	24	80

^a Reação acompanhada por CCD, até o consumo total da azirina **4a**; ^b Rendimento após purificação por cromatografia em coluna; ^c Conversão de 64% de **4a** para **57a**, calculada pela integração dos sinais correspondentes no espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃);

^d Conversão de 70% de **4a** para **57a**; ^e Conversão de 77% de **4a** para **57a**; ^f Reação *one-pot*: 1. Benzilamina (1,3 equiv), tolualdeído (1,1 equiv), ⁱPrOH, 0,5 h; 2. Azirina **4a**, 6,5 h.

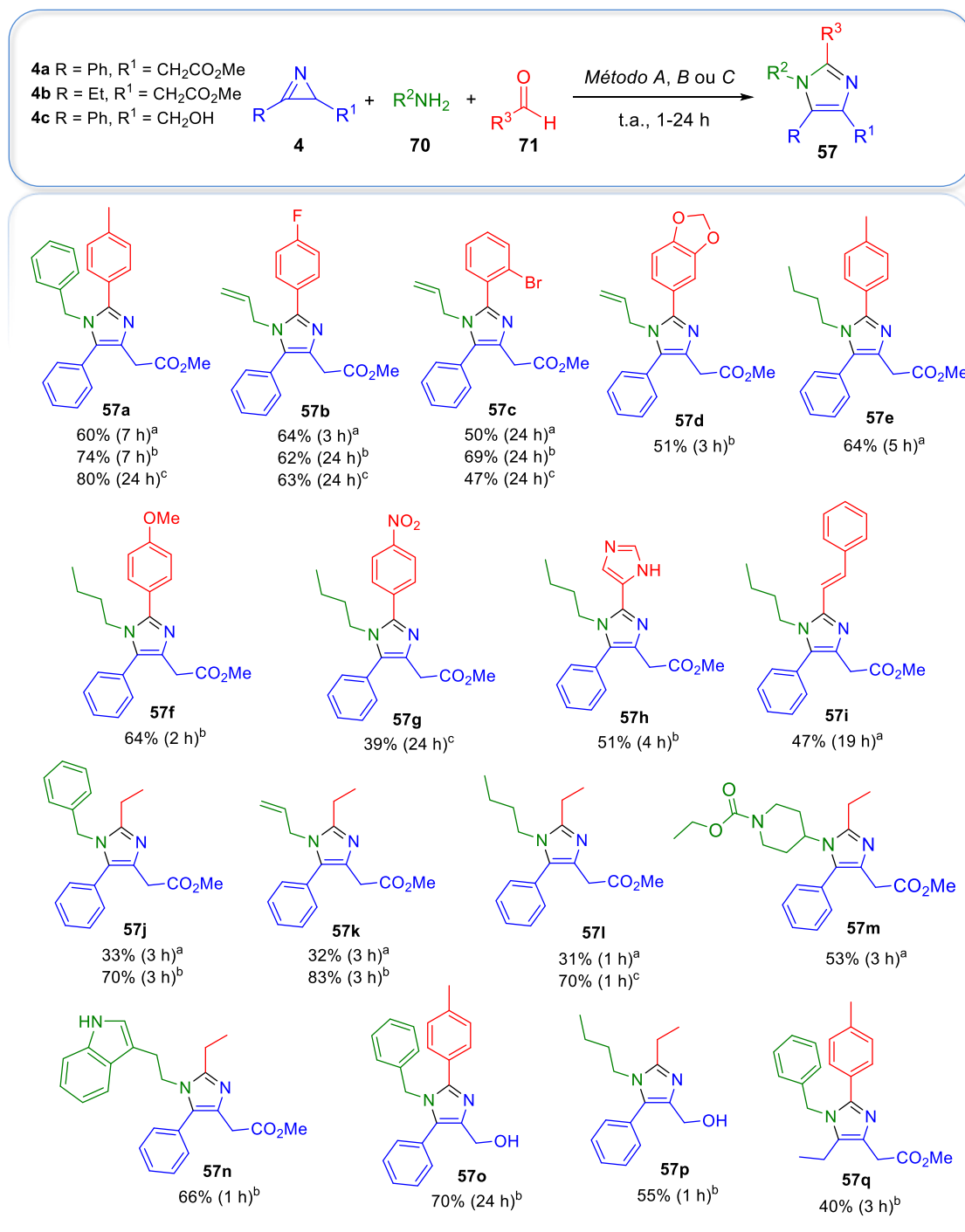
Em seguida, a proporção ideal de amina/aldeído na reação foi avaliada (Tabela 1, entradas 6, 8-11). Observou-se que empregando um excesso de amina (0,2 equiv em

relação ao aldeído) o consumo do substrato foi mais rápido (entrada 6), por outro lado, a reação não foi completada quando excesso de aldeído (entrada 8) ou quantidades equimolares foram utilizadas (entrada 9). Os melhores rendimentos foram obtidos empregando um pequeno excesso de amina (entradas 6 e 10), enquanto maiores excessos resultaram na diminuição do rendimento da reação (entrada 11). A reação também foi realizada em etapas (entrada 12), inicialmente, reagindo a benzilamina e o tolualdeído por 0,5 h e posteriormente adicionando a azirina. Entretanto, esta estratégia não resultou em melhores resultados.

Por fim, foi estudado o uso de aditivos (Tabela 1, entradas 13-16). Inicialmente, empregou-se LiCl como ácido de Lewis (entrada 13) e sílica gel, montmorillonita K-10 ou Na₂SO₄ como agentes dessecantes (entradas 14-16). Dentre eles, apenas o Na₂SO₄ resultou em melhores rendimentos, entretanto, o tempo reacional foi mais longo.

Tendo em vista que os resultados obtidos durante a otimização foram em muitos casos similares, as melhores condições reacionais foram aplicadas na preparação dos imidazóis **57b** e **57c** (Esquema 39). Dessa forma, as reações foram realizadas sem a adição de solvente ou aditivo (*método A*), usando *i*PrOH como solvente (*método B*) e na combinação com Na₂SO₄ (*método C*). Observou-se que para a síntese do imidazol **57b**, a mudança na condição não resultou em alterações no rendimento, entretanto, a reação foi significativamente mais rápida na reação sem solvente. Para a preparação do imidazol **57c**, o *método B* resultou na obtenção do produto em melhor rendimento, enquanto as reações utilizando os *métodos A* e *C* se comportaram de forma similar.

Dessa forma, não foi possível identificar uma condição reacional que fosse excepcionalmente melhor em relação às outras. Assim, ao avaliar o escopo da reação, teve-se como estratégia adotar uma abordagem “minimalista”. Portanto, durante a variação estrutural, buscou-se empregar preferencialmente a condição sem solvente ou aditivos, exceto quando algum dos substratos for sólido, nestes casos o *i*PrOH foi empregado como solvente. Em alguns casos, os imidazóis **57** foram sintetizados empregando Na₂SO₄ como aditivo, a fim de avaliar o comportamento de outros substratos frente ao *método C*. O Esquema 39 ilustra os resultados obtidos durante a etapa de variação estrutural. As reações foram realizadas utilizando aldeídos aromáticos e alifáticos representativos e aminas primárias contendo diversas funcionalidades, evidenciando o amplo escopo deste método.



Procedimento Geral: 0,5 mmol de azirina **4**, 1,1 equiv de aldeído **71** e 1,3 equiv de amina **70**;

^a Método A: reação sem solvente ou aditivo; ^b Método B: condição empregando ^tPrOH como solvente;

^c Método C: empregando ^tPrOH e Na₂SO₄.

Esquema 39. Variação estrutural do método multicomponente de preparação de imidazóis **57**.

Foram preparados 17 imidazóis **57** em rendimentos variando de 83% a 31% e tempos reacionais entre 1-24 h. As reações utilizando aldeídos aromáticos foram realizadas satisfatoriamente, tanto na ausência de solvente (*método A*) como com a

utilização de *t*PrOH (*método B*). Entretanto, para os aldeídos alifáticos as reações realizadas pelo *método A* foram geralmente ineficientes e os melhores rendimentos foram alcançados em meio alcoólico. A reação também funcionou bem com as azirinas substituídas **4b** e **4c**, fornecendo os imidazóis esperados **57o-q**.

A fim de verificar se a reação é escalonável, a síntese do imidazol **57b** foi conduzida utilizando 3 mmol da azirina **4a**. A reação ocorreu empregando o *método B* e após 24 h obteve-se o imidazol desejado em 74% de rendimento. Assim, pode-se observar que houve um acréscimo no rendimento ao aumentar a escala da reação, provavelmente devido a minimização de perdas de massa durante transferências ou purificação do produto.

Uma limitação do método diz respeito à utilização de anilinas. Reações envolvendo anisidina ou 4-bromoanilina na presença de diversos aldeídos resultaram na formação da imina correspondente e recuperação da azirina de partida. Já as reações empregando aminas contendo grupos funcionais reativos ou outros nucleófilos nitrogenados, como amino álcoois, amino ácidos, hidrazina, acetato de amônio ou hidroxilamina, não formaram seletivamente os imidazóis ou derivados desejados, frequentemente resultando em uma mistura complexa de produtos.

4.2.2 Caracterização dos imidazóis 57 e do subproduto de reação 72a

Os imidazóis **57** foram caracterizados por espectroscopia de IV, de RMN de ¹H e de ¹³C e EMAR. O espectro de RMN de ¹H dos imidazóis apresentam um perfil simples devido à aromaticidade do sistema. O imidazol **57a** contém 4 simpletos, em 2,32 ppm referente ao CH₃ do substituinte *p*-toluil, em 3,63 ppm pertencente ao grupamento α -CH₂, em 3,66 ppm referente ao grupo metoxi e em 5,13 ppm atribuído ao metileno do substituinte benzil, além de sinais entre 6,75-7,47 ppm pertencentes aos grupamentos aromáticos (Apêndice, Figura A18, pg 158).

Em estudos anteriores,²⁹ submeteu-se o produto **57k** à análise bidimensional de HMBC a fim de corroborar a estrutura dos imidazóis **57** e descartar a formação do regioisômero **69** (ver Esquema 38, pg 34). Com o intuito de confirmar definitivamente a configuração espacial dos imidazóis sintetizados, os compostos **57a** e **57l** foram recristalizados e a elucidação de suas estruturas foi determinada por difratometria de raio-X (Figuras 17 e 18), realizada pelo Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi (Departamento de Química, UFSC).

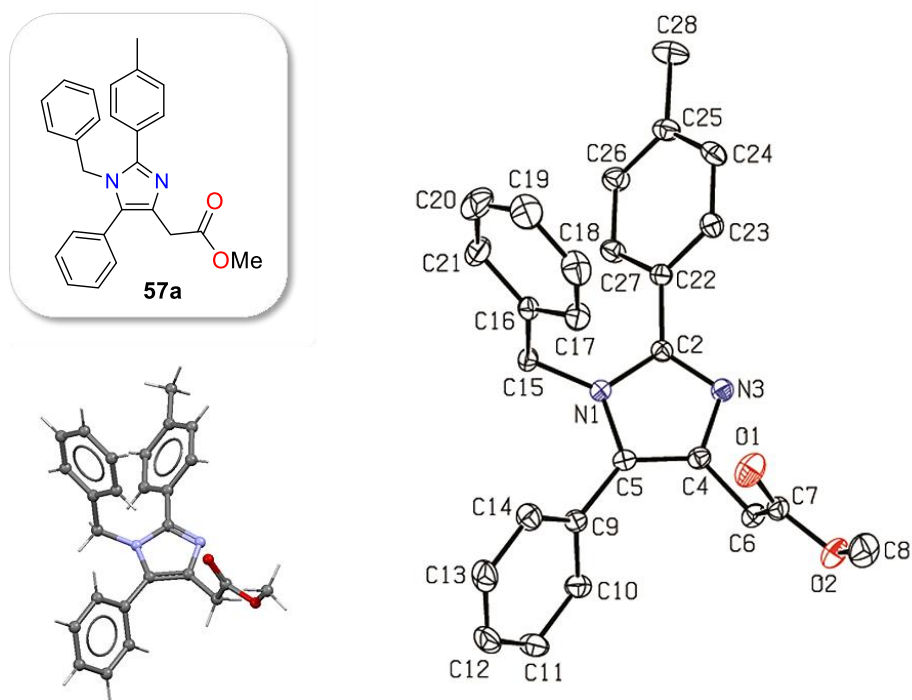


Figura 17. ORTEP do imidazol **57a**, elipsóides com 40% de probabilidade. A recristalização do composto **57a** foi realizada em MeOH.

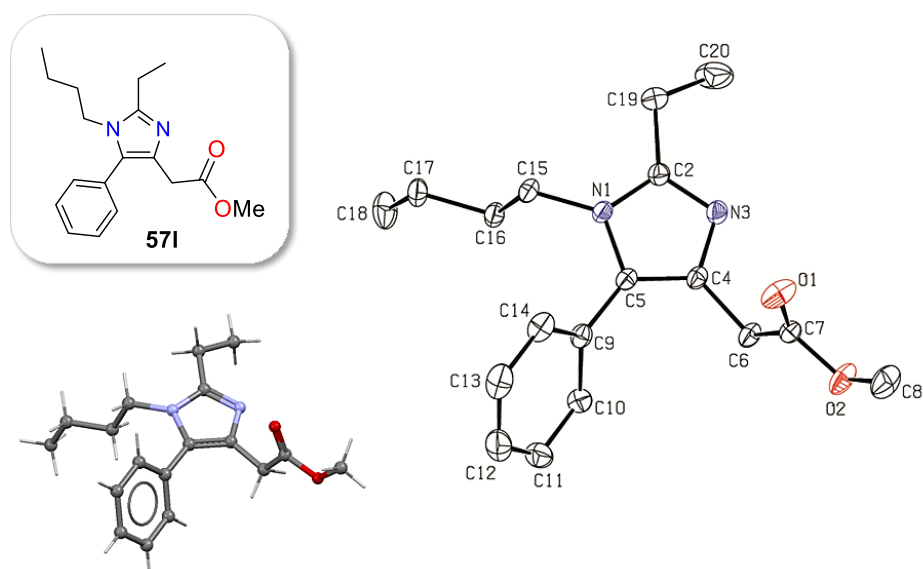


Figura 18. ORTEP do imidazol **571**, elipsóides com 40% de probabilidade. A recristalização do composto **571** foi realizada em éter etílico/hexano.

Analisando os espectros de RMN de ^1H do imidazol **57a** não purificado (apenas evaporação do solvente), é possível confirmar a formação *in situ* da imina **68a** (exemplo ilustrado na Figura 19). Além disso, observou-se a presença de um subproduto **72a**, com dois simpletos facilmente identificáveis na região de 4,48-4,49 ppm. Estes sinais são bastante característicos do metileno do fragmento iminobenzil ($\text{=NCH}_2\text{Ph}$), logo, foi pressuposto que o subproduto **72a** resultou de uma reação envolvendo a benzilamina.

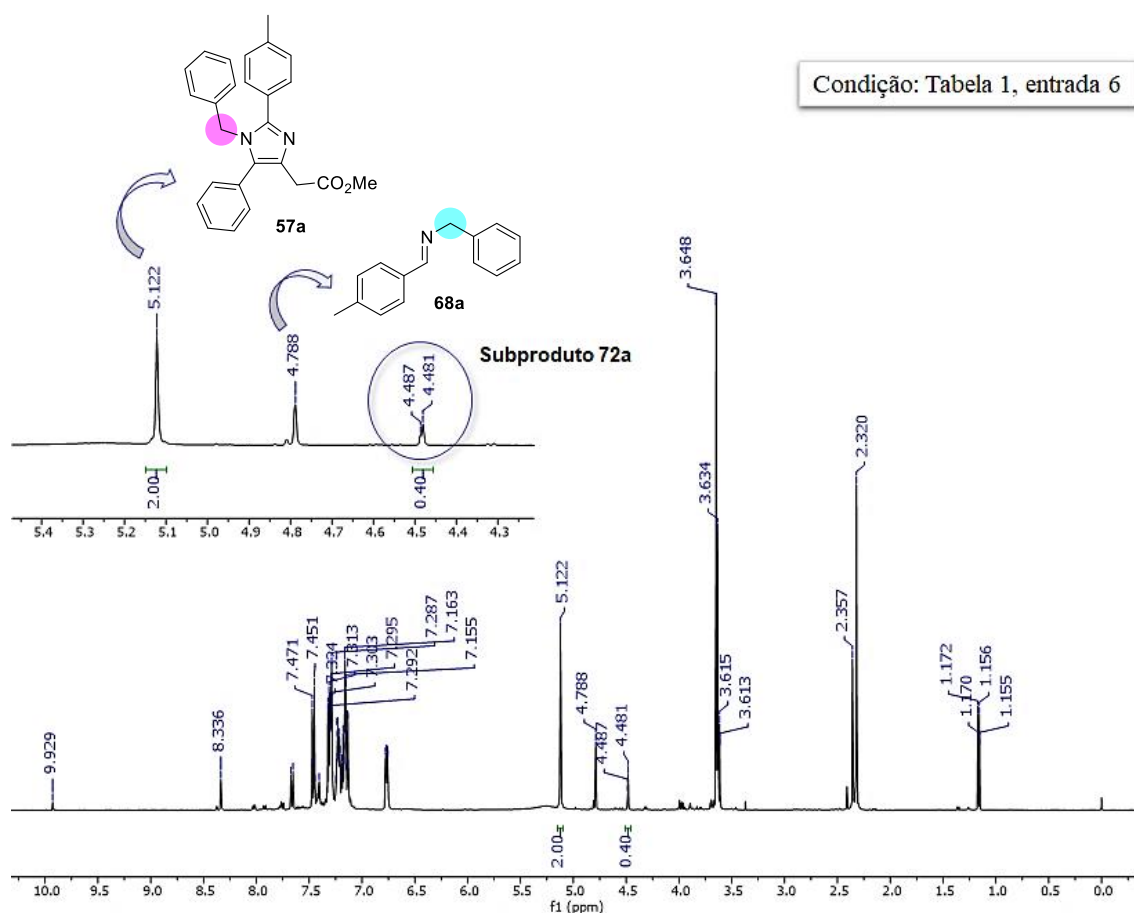


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do imidazol **57a** não purificado.

A fim de elucidar a estrutura do subproduto **72a**, a azirina **4a** foi tratada com benzilamina, na ausência de tolualdeído, por 3 h (Figura 20). Após purificação por cromatografia em coluna, observou-se que o RMN de ^1H do produto majoritário dessa reação apresentava os mesmos sinais característicos em 4,48-4,49 ppm, equivalentes a 3 hidrogênios. Em adição, o espectro continha um simpleto em 3,64 ppm, referente ao grupo metoxila (-OMe , 3H) e sinais referentes a hidrogênios aromáticos em 7,13-7,45 ppm (10H). Tendo em vista a simplicidade do espectro de RMN de ^1H , foi possível assumir que a estrutura contém um grande número de insaturações.

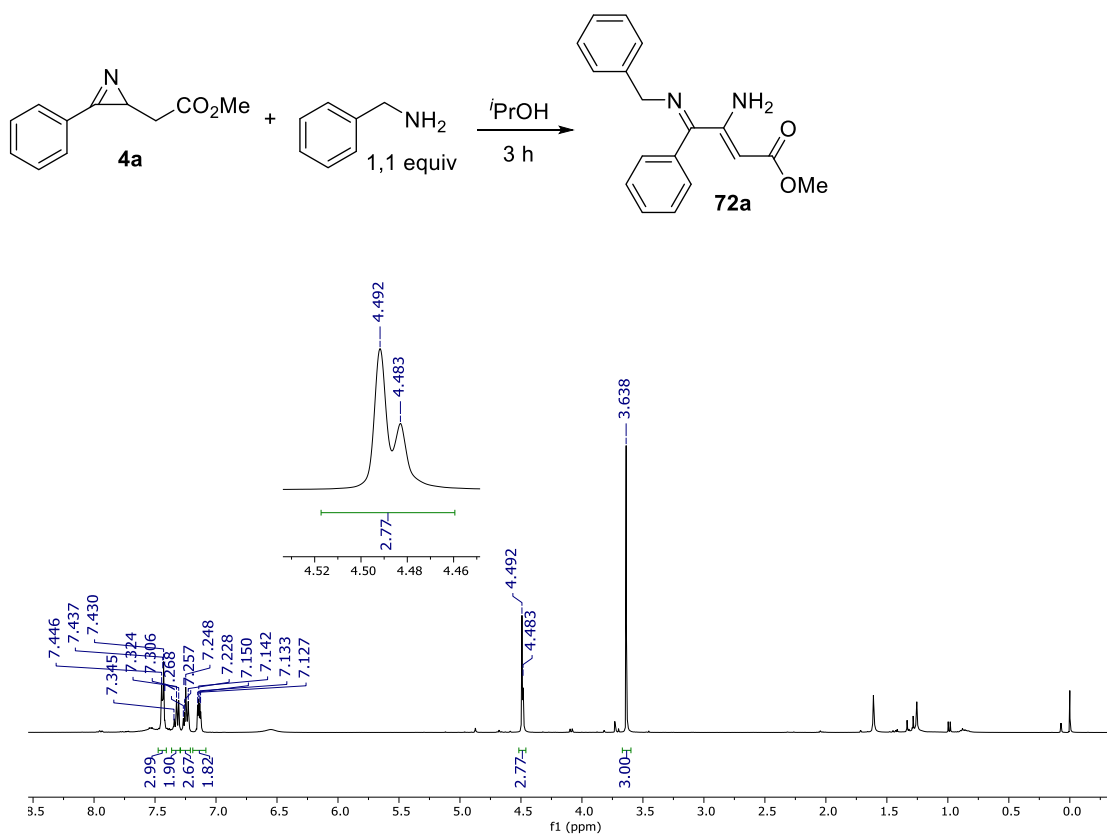


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **72a**.

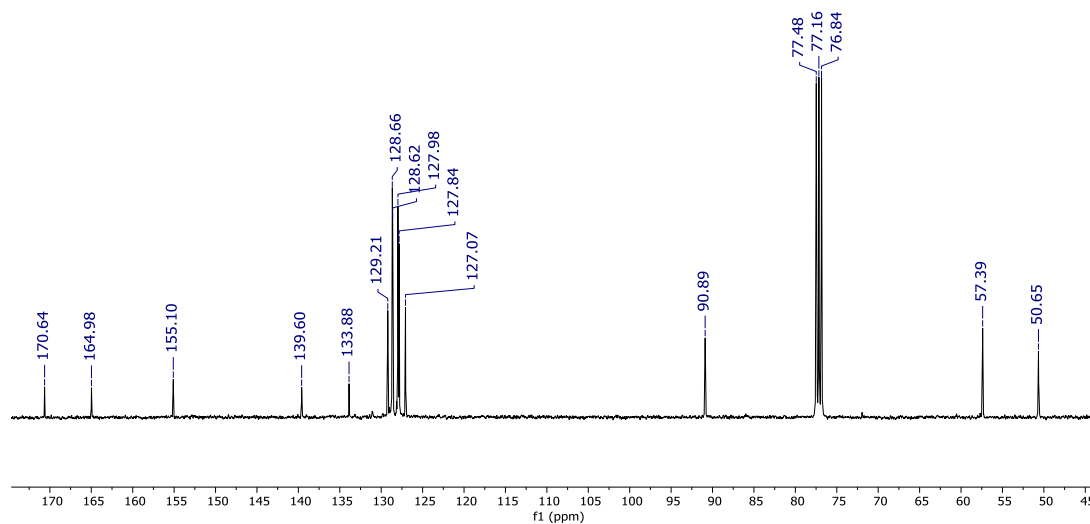


Figura 21. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da enamino imina **72a**.

A partir do espectro de RMN de ¹³C e DEPT 135 do composto **72a**, observou-se a presença de sinais referentes a 5 carbonos quaternários entre 133,9-170,6 ppm, além de

um CH olefínico em 90,9 ppm (Figura 21). Tendo em vista os resultados descritos, foi possível propor a estrutura **72a** como sendo o 3-enamino-4-imino éster ilustrado na Figura 20. A estrutura de **72a** foi posteriormente confirmada por espectroscopia de IV e por EMAR.

4.2.3 *Discussão da proposta mecanística*

Para racionalizar o mecanismo da síntese multicomponente dos imidazóis **57**, o perfil da reação foi estudado em mais detalhes. A reação foi monitorada por LC-MS, em ensaios que foram realizados com o auxílio do professor Gustavo Micke (Departamento de Química, UFSC). O *ensaio A* foi realizado empregando uma coluna Synergi Polar RP, com eluição isocrática, utilizando CH₃CN/H₂O 0,1% ácido fórmico 1:1 como eluente. A reação foi realizada empregando a azirina **4a**, tolualdeído (1,0 equiv) e benzilamina (1,3 equiv) em *i*PrOH. Após 15 min de reação, a amostra foi coletada e diluída em CH₃CN. Em seguida, a amostra foi injetada no LC-MS, resultando no cromatograma ilustrado na Figura 22. Neste cromatograma foi possível identificar um pico em 2,07 min com *m/z* entre 297 e 298. Este *m/z* coincide com íon molecular da aziridina **73a**, produto do ataque nucleofílico da benzilamina à azirina **4a**. Além disso, é possível detectar um sinal sobreposto ao do imidazol **57a**, em 4,18 min, cujo *m/z* é compatível com a formação de uma imidazolina como intermediário (*m/z* entre 399 e 400).

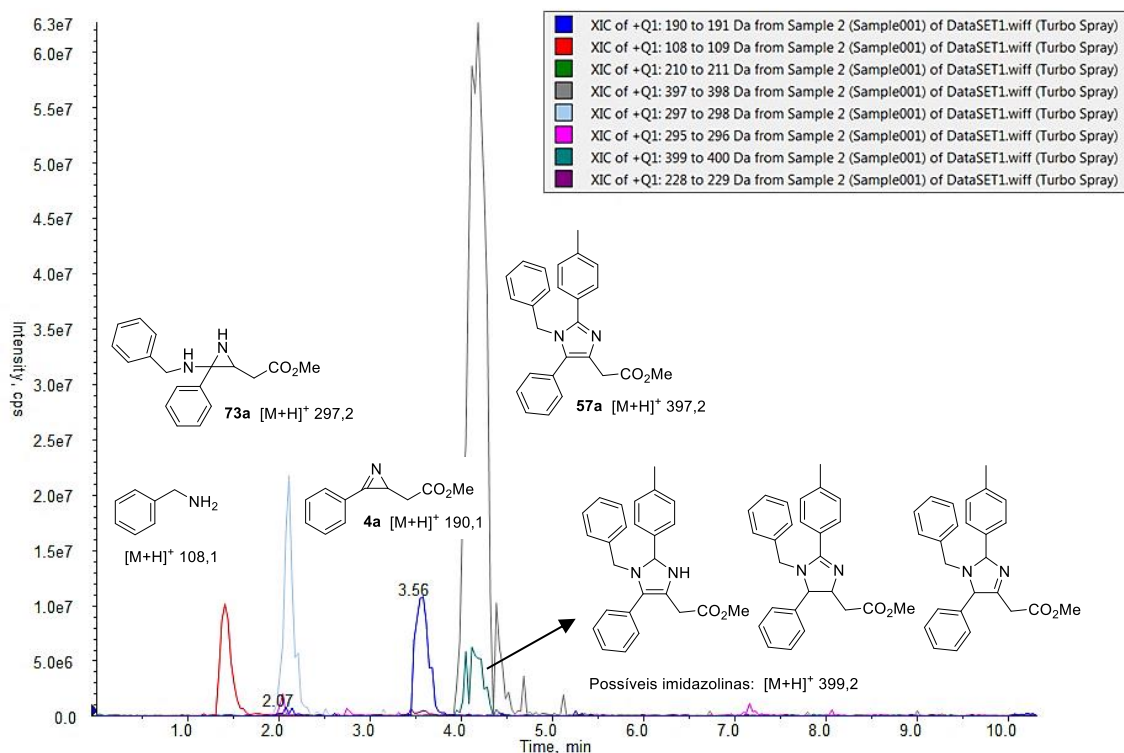


Figura 22. Representação do cromatograma do *ensaio A*.

Contudo, não foi possível detectar a presença da imina **68a** no cromatograma. Isto pode ser decorrente da presença de grande quantidade de H₂O e ácido fórmico no eluente empregado, ocasionando a hidrólise da imina durante a separação cromatográfica. Assim, o *ensaio B* foi realizado, também com eluição isocrática, mas utilizando apenas CH₃CN 100% como eluente (Figura 23). Utilizando esse método, não há separação cromatográfica, mas é possível verificar o perfil de *m/z* detectados no espectrômetro de massas. Nesse ensaio foi observado um sinal referente à imina **68a** (*m/z* 210-211) e um sinal referente ao enamino imino éster **72a** (*m/z* 295-296), corroborando com os resultados obtidos por análise de RMN de ¹H.

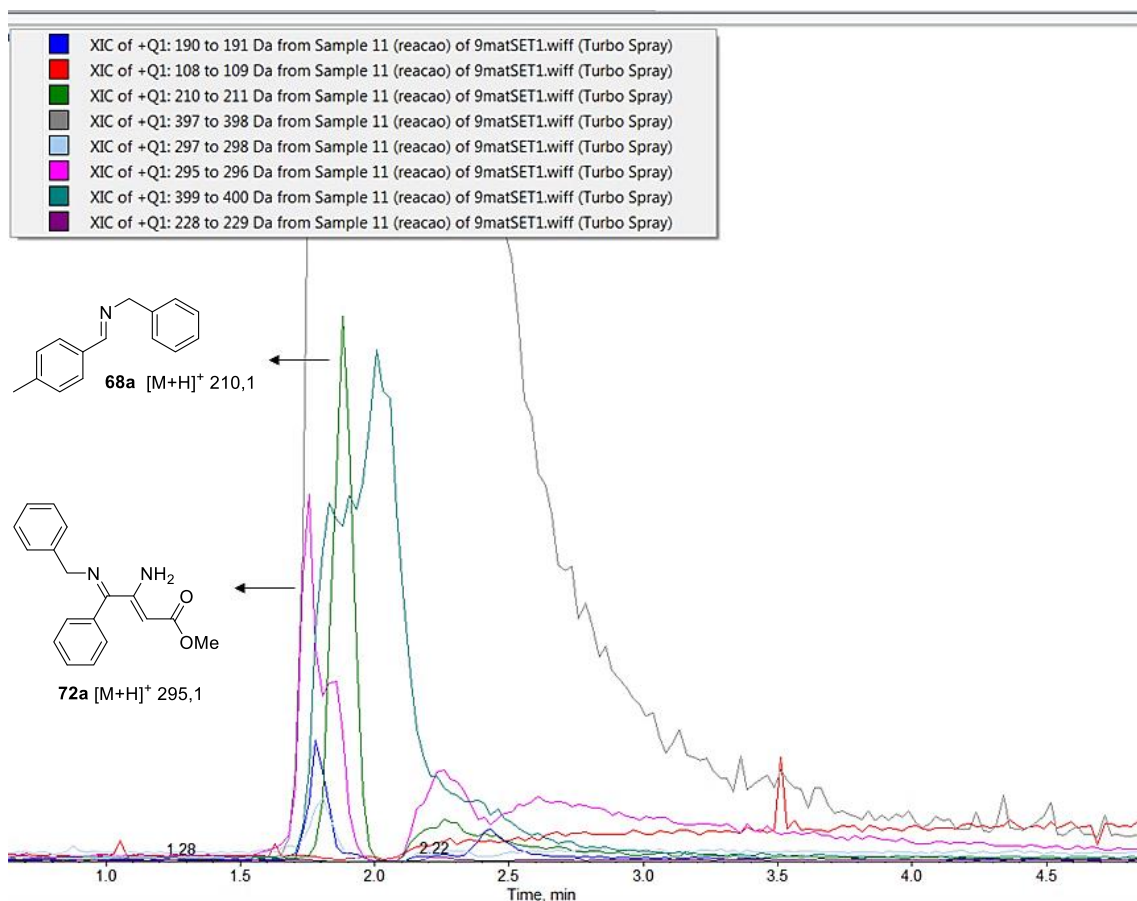
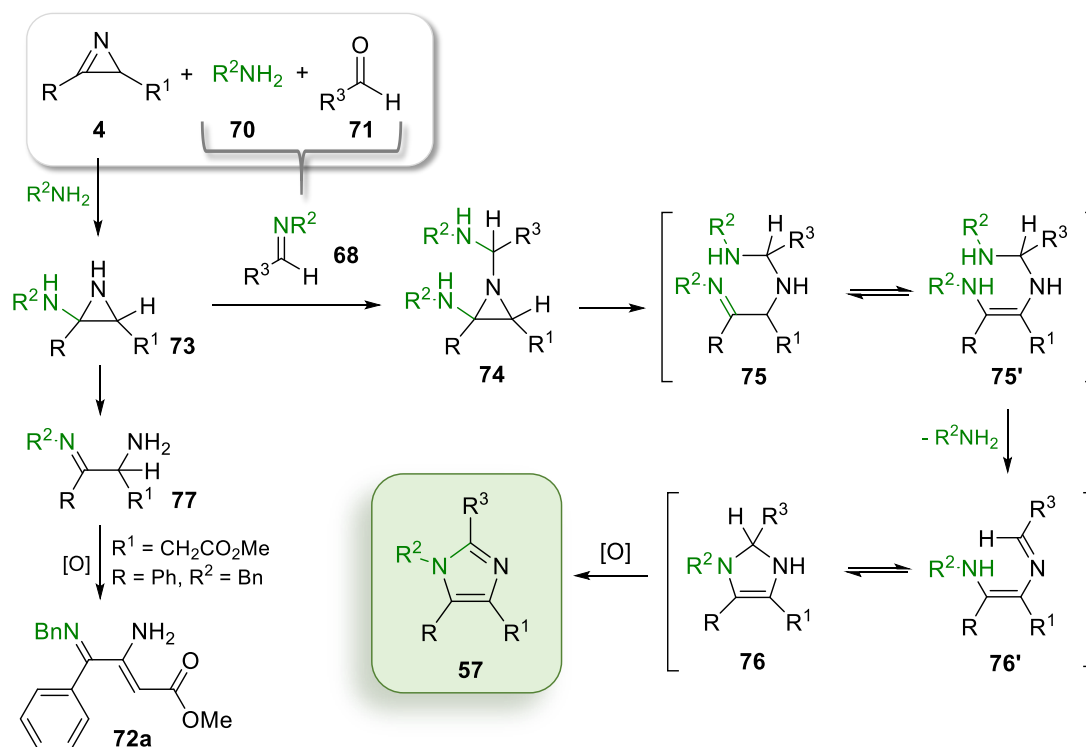


Figura 23. Representação do cromatograma do *ensaio B*.

Todas estas observações estão interligadas e suportam o mecanismo descrito no Esquema 40. Inicialmente, há competição entre o ataque nucleofílico da amina **70** ao aldeído **71** (para formar a imina **68**) e à azirina **4** (para gerar o aduto **73** identificado na análise de LC-MS). Uma vez formados, estes dois intermediários reagem um com o outro por meio de uma adição nucleofílica para fornecer o aduto tetracomponente **74**. Em seguida, ocorre a abertura do anel de três membros, resultando na imina **75** em equilíbrio com a enamina **75'**. A eliminação de uma molécula de amina **70** dá origem a um ou mais isômeros **76**, como notado a partir da análise de LC-MS. A oxidação espontânea na última etapa fornece a estrutura aromática do imidazol **57**.

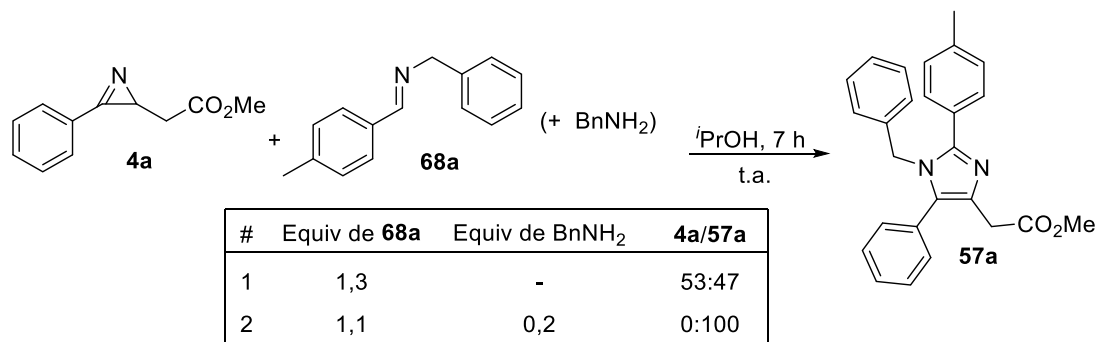


Esquema 40. Proposta de mecanismo para a preparação de imidazóis **57** e da enamino imina **72a**.

Portanto, parece claro que a amina **70** exerce duas funções, atuando não apenas como um reagente, mas também como um promotor da reação. Essa afirmação é corroborada pela formação do subproduto **72a**, provindo de uma reação competitiva que também é iniciada pelo ataque da amina **70** ao carbono sp^2 da azirina **4**. Na ausência da imina **68**, a abertura do anel aziridínico resulta na imina **77**. A enamino imina **72a** pode ser formada por meio de oxidação espontânea de **77** em presença de ar.

Uma outra justificativa possível para o aumento da velocidade reacional ao adicionar um excesso da amina seria a formação mais rápida da imina **68** *in situ*, simplesmente por um deslocamento no equilíbrio químico. Conseqüentemente, haveria uma maior quantidade de imina **68** no meio, acelerando a etapa de formação do imidazol **57**. Essa justificativa é pouco provável, tendo em vista que o mesmo efeito não foi observado ao empregar um excesso de aldeído na reação (ver Tabela 1, entrada 8, pg 35). A fim de obter maiores esclarecimentos sobre o papel da amina **70** na reação, foram realizadas duas reações de controle, conforme representado no Esquema 41. Na primeira, a reação foi realizada entre a azirina **4a** e 1,3 equiv da imina **68a**, em *i*PrOH. Após 7 h, observou-se que a proporção de azirina **4a**/imidazol **57** foi de 53:47, ou seja, o consumo da azirina **4a** foi lento mesmo em presença de excesso de imina **68a** no meio. Por outro lado, quando a reação foi realizada com a adição de menor quantidade de imina **68a** (1,1 equiv), mas na presença de 0,2 equiv de benzilamina, observou-se o consumo total da

azirina **4a** para a formação de **57a**. Estes resultados suportam a afirmação que a amina **70** atua como um promotor da reação, auxiliando na abertura do anel azirínico.

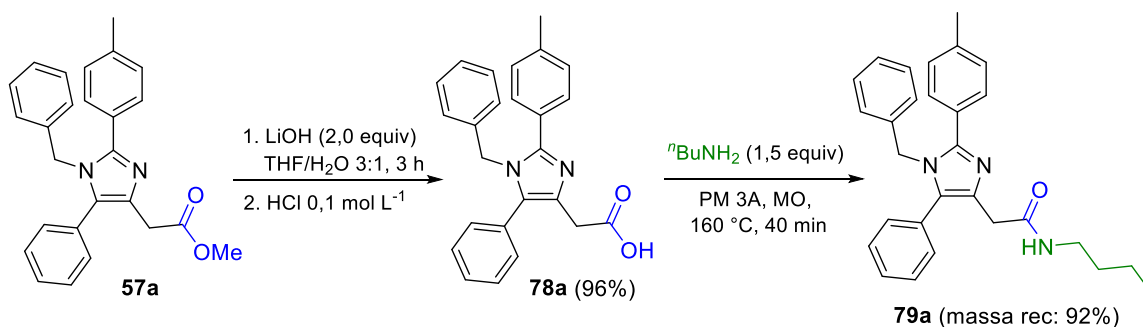


Esquema 41. Reações de controle entre a azirina **4a** e a imina **68a**.

Reações de controle também foram realizadas na presença de hidroquinona como agente redutor, ou na ausência de oxigênio no meio reacional, com o intuito de isolar a possível imidazolina **76**. Entretanto, estes dois testes foram inconclusivos, pois em ambos os casos foi observado a formação do respectivo imidazol **57** por análise de RMN de ¹H. Possivelmente, a oxidação rápida de **76** deve ter ocorrido durante o tratamento da reação ou na preparação da amostra de RMN.

4.2.4 Reações de derivatização

A partir de alguns imidazóis **57** selecionados, buscou-se preparar derivados com possíveis aplicações medicinais. Inicialmente, foi realizada a reação de hidrólise do grupo carboxiéster presente em **57a**, resultando no respectivo ácido **78a** (Esquema 42). A reação ocorreu empregando LiOH (2,0 equiv) em THF/H₂O (3:1). Após 3 h de reação, a solução foi diluída em H₂O e o meio foi acidificado com HCl (pH ≈ 4). O ácido **78a** precipitou no meio e foi separado por filtração, resultando no composto puro em 96% de rendimento. A síntese de ácidos do tipo **78** é especialmente interessante tendo em vista o seu potencial emprego em reações de amidação, a partir das quais é possível aumentar ainda mais a variação estrutural desses imidazóis tetrassubstituídos. Uma reação preliminar foi realizada para a amidação do ácido **78a** empregando ⁿBuNH₂ na presença de peneira molecular (Esquema 42). A mistura reacional foi aquecida à 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 40 min. A amida **79a** foi obtida em 92% de massa recuperada após tratamento reacional, entretanto, outras etapas de purificação seriam necessárias para o isolamento do produto **79a** (Figura 24).



Esquema 42. Hidrólise do imidazol carboxiéster **57a**, resultando no ácido **78a**.

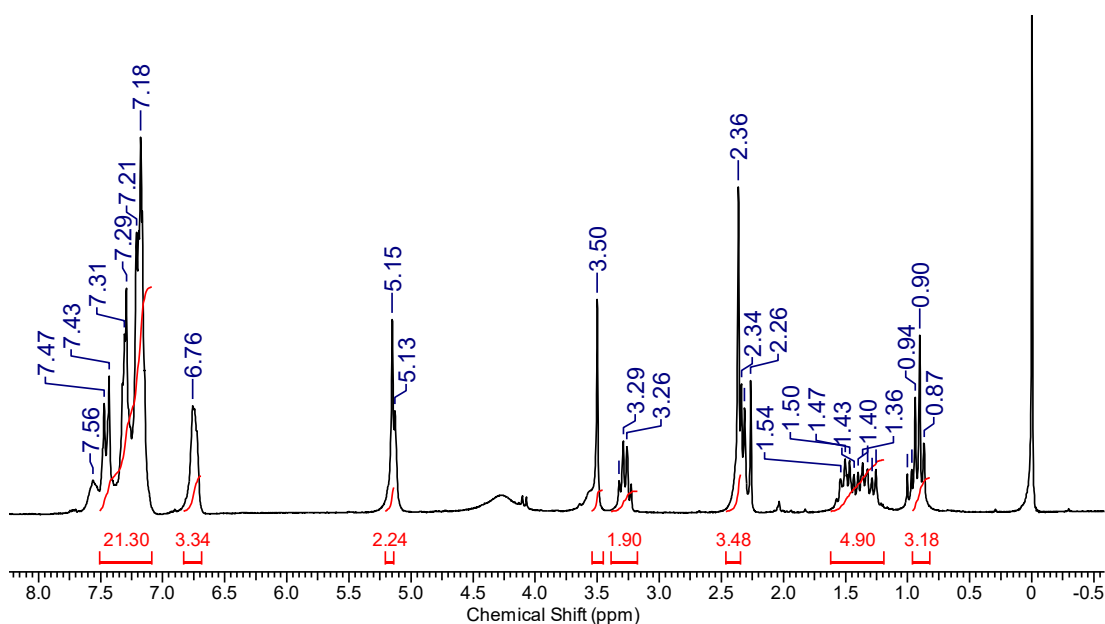
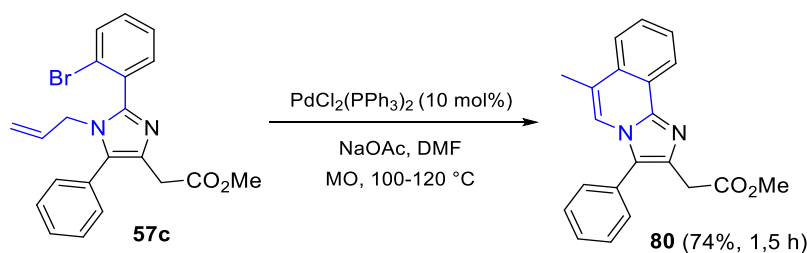


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da amida **79a**.

Com o intuito de aumentar a complexidade estrutural da classe, bem como ampliar o potencial sintético desses imidazóis, buscou-se realizar um acoplamento intramolecular do tipo Heck¹²⁷ a partir do substrato *orto*-bromado **57c**. O método foi baseado no trabalho descrito por Ray e colaboradores,¹²⁸ utilizando PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisador e NaOAc como base em DMF. A reação ocorreu sob irradiação de micro-ondas, obtendo a imidazo[2,1-*a*]isoquinolina **80** em 74% de rendimento (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese da imidazo[2,1-*a*]isoquinolina **80** a partir de **57c** por meio de um acoplamento intramolecular.

Biciclos e triciclos nitrogenados como imidazo[1,5-*a*]piridinas, imidazo[1,2-*a*]pirazinas e imidazo[2,1-*a*]isoquinolinas são núcleos muito importantes na química medicinal e na preparação de agroquímicos.¹²⁹ Muitos fármacos disponíveis comercialmente apresentam algum dos núcleos citados acima, como por exemplo, o alpidem (utilizado no tratamento de ansiedade) e o zolpidem (sonífero), entre outros (Figura 25). Dessa forma, a síntese do triciclo **80** demonstra o potencial de imidazóis **57** como intermediários avançados na síntese de moléculas bioativas.

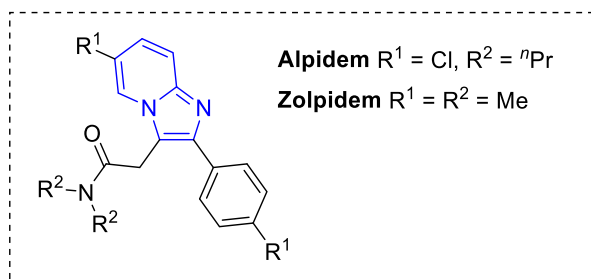


Figura 25. Exemplos de imidazo[1, 5-*a*]piridinas com aplicação farmacêutica.

Por fim, cabe ressaltar que os resultados descritos no tópico 4.2 foram publicados na forma de um *full paper* intitulado “*Multicomponent Synthesis of Structurally Diverse Imidazoles Featuring Azirines, Amines and Aldehydes*” na revista *European Journal of Organic Chemistry*.¹³⁰ O trabalho completo encontra-se em Anexo.

4.2.5 Estudos biológicos empregando imidazóis 57

Recentemente, foi reportada na literatura a síntese de imidazóis estruturalmente similares aos compostos **57** com atividade anti-inflamatória¹³¹ ou tripanocida.¹³² Dessa forma, os imidazóis **57a**, **57b**, **57d**, **57e**, **57h**, **57k**, **57l** e **57m** foram encaminhados a testes anti-inflamatórios conduzidos pelo professor Dr. Eduardo M. Dalmarco e seu aluno de doutorado Marcus V. P. S. Nascimento, no Laboratório de Pesquisa em Imunologia (Departamento de Farmácia, UFSC). Os compostos foram analisados em estudos *in vitro* quanto à sua citotoxicidade e estudos *in vivo* foram realizados para verificar a ação anti-inflamatória dessas moléculas no modelo de injúria pulmonar aguda em camundongos. Dentre os imidazóis estudados, o fluorofenil imidazol **57b** apresentou atividade anti-inflamatória significativa e foi utilizado em estudos mais aprofundados (Figura 26).

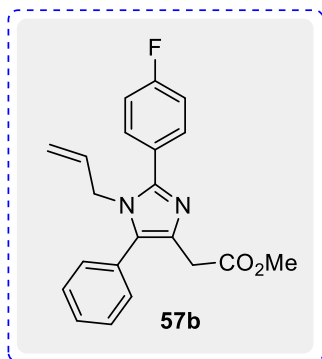


Figura 26. Representação do imidazol **57b**.

Posteriormente foi avaliado o efeito anti-inflamatório de **57b** em camundongos que apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) induzido por lipopolissacarídeo (LPS). Os estudos mostraram que o imidazol **57b** foi capaz de inibir a migração de leucócitos e o acúmulo de fluido no pulmão. Além disso, o composto **57b** não mostrou sinais de toxicidade oral aguda no ensaio toxicológico.

A partir dessa colaboração, foi possível publicar dois artigos reportando a atividade anti-inflamatória desses imidazóis.^{133,134} Outros imidazóis produzidos na série, bem como seus derivados, estão atualmente sendo avaliados.

Período do doutorado sanduíche

Durante o período de abril a setembro de 2017, a aluna realizou um estágio sanduíche financiado pelo programa PDSE – CAPES. Nesse período, foram realizados estudos empregando tecnologia de fluxo contínuo. O projeto foi desenvolvido sob co-orientação do professor Dr. C. Oliver Kappe, na Karl Franzens Universität (Graz, Áustria).

4.3 Contextualização: química de fluxo contínuo

O conceito de "química de fluxo" define uma gama de processos químicos que ocorrem em fluxo contínuo, convencionalmente em um reator. A tecnologia consiste no bombeamento dos reagentes por diferentes entradas, que fluem para um dispositivo de homogeneização e em seguida são bombeados para o reator, onde a reação ocorre de maneira contínua (Figura 27).

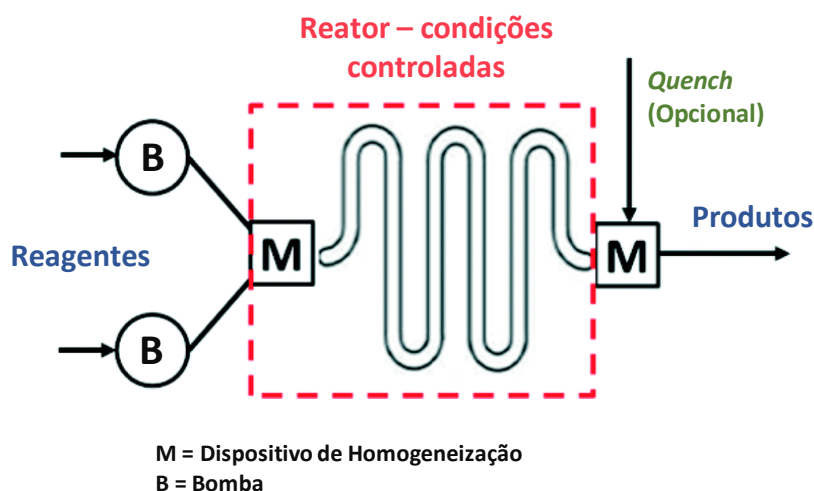


Figura 27. Representação geral de um sistema de fluxo contínuo.

Processos em fluxo contínuo já são bem estabelecidos e empregados na indústria petroquímica e na produção de *commodities* e, atualmente, eles vêm ganhando relevância na área de química fina. Devido a diversas vantagens da química de fluxo em comparação a produções em batelada, a adaptação de rotas sintéticas bem como a criação de novos métodos em fluxo contínuo representam grandes oportunidades para químicos e engenheiros que buscam o desenvolvimento de processos sustentáveis.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Dentre as diversas vantagens da química de fluxo, encontra-se a facilidade de escalonar reações orgânicas envolvendo o mínimo de re-otimização e poucas

modificações na rota sintética original. Muitas vezes, simplesmente mantendo o reator ligado por um maior período já é suficiente para produzir a quantidade de material desejada. Nos casos em que a mudança de escala é mais brusca, a troca do reator pode ser efetuada, tendo em vista a comercialização de reatores nas escalas micro, meso e macro.¹³⁵

Essa característica da química de fluxo é imensamente atrativa para a indústria farmacêutica. Apenas considerando a etapa de desenvolvimento de um API (ingrediente farmacêutico ativo), são necessários diversos ajustes em relação à escala de produção do composto. A produção varia de miligramas até quilogramas de material dependendo em qual fase de testes clínicos o potencial API se encontra. Isso sem considerar as toneladas que serão produzidas caso o fármaco seja comercializado.¹³⁵

Os reatores disponíveis no mercado atualmente oferecem completa automatização, permitindo o controle preciso de temperatura, fluxo e pressão do sistema, tornando as reações muito mais robustas e reprodutíveis. Além disso, é possível acoplar ao sistema módulos de monitoramento *on line*, como um equipamento de LC-MS, permitindo a análise da mistura reacional em tempo real.¹³⁶

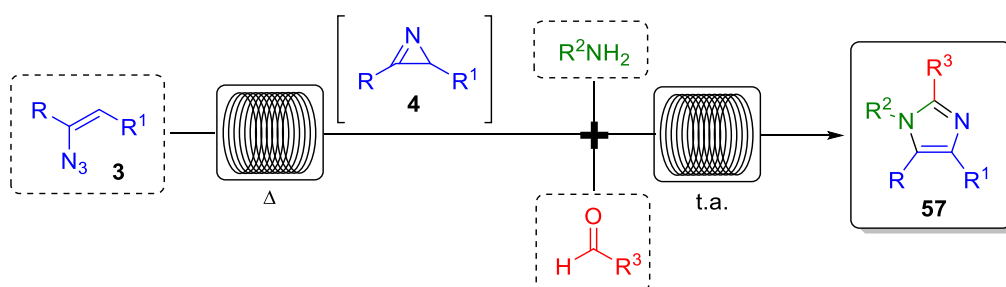
Reações em fluxo normalmente resultam em transformações mais seletivas devido à transferência de massa e energia mais eficiente que em sistemas em batelada. Dessa forma, etapas de extração líquido-líquido e purificação por cromatografia em coluna podem ser dispensadas ou substituídas por sistemas de purificação *in line*, como por exemplo, colunas com reagentes imobilizados ou membranas de separação de líquidos bifásicos.¹³⁶⁻¹³⁸ A eficiência na transferência de massa e energia também resulta em processos mais econômicos e seguros, pois permite a ocorrência de reações em soluções mais concentradas e diminui o risco de superaquecimento de reações exotérmicas.^{116,139}

Com o advento da química de fluxo contínuo, é possível revisitar metodologias que eram proibitivas ou desaconselháveis por questões de segurança. Reagentes perigosos podem ser gerados *in situ* em um sistema fechado, pressurizado e controlado. O mesmo conceito pode ser aplicado para uma síntese *telescoping*, em que um intermediário avançado instável pode ser convertido *in situ* a um produto, de tal forma que é desnecessário a sua manipulação, isolamento e armazenagem.¹³⁹

4.4 Metodologia de síntese de imidazóis 57

4.4.1 Planejamento de síntese de imidazóis 57 em fluxo contínuo

Devido ao alto potencial farmacológico dos imidazóis **57**, é de grande interesse facilitar o escalonamento da síntese desses compostos. Uma das principais vantagens da química de fluxo contínuo é justamente a simplicidade em escalonar uma reação. Além disso, é reportado na literatura aumentos na seletividade de reações ao adaptar um sistema em batelada para um regime de fluxo contínuo. Essas observações normalmente estão associadas à melhora no transporte de massa e de calor nesse tipo de regime. Tendo em vista que a metodologia a ser estudada trata-se de uma reação multicomponente, empregar um microrreator pode ser benéfico para a seletividade do método devido a maior eficiência na homogeneização da solução reacional. Assim, buscou-se adaptar a metodologia de síntese dos imidazóis **57** para uma reação *telescoping* em fluxo contínuo, partindo de vinil azidas **3** e com a formação de azirinas **4** *in situ* (Esquema 44).



Esquema 44. Proposta de síntese tricomponente de imidazóis **57** por meio de uma reação *telescoping* a partir de vinil azidas **3** sem o isolamento de azirinas **4**.

Antes de adaptar o método de síntese dos imidazóis **57** para um sistema de fluxo contínuo, foi necessário realizar um estudo prévio buscando a “intensificação do processo”. Este conceito é muito importante na engenharia de processos e diz respeito a uma nova tendência de modernização das plantas industriais, relacionada com uma estratégia de redução no tamanho de tal planta sem interferir na sua produção. Objetivamente falando, intensificação de processo refere-se a qualquer solução que leve a uma linha de produção significativamente menor, mais limpa e energeticamente mais eficiente. Isso pode ser feito com a diminuição de operações unitárias, redução de volume dos equipamentos, aumento da eficiência do processo, entre outros.

Outro conceito importante atualmente é a interdisciplinaridade, que diz respeito à troca de conhecimento entre áreas, aumentando o avanço nas áreas de pesquisa e desenvolvimento. Assim, muitos químicos têm trazido o conceito de intensificação de

processos para a esfera acadêmica, principalmente no que diz respeito à química de fluxo contínuo.

Um parâmetro importante na química de fluxo contínuo é o tempo de residência (t_r), que é a quantidade de tempo que uma determinada partícula reside em um sistema. Assim, para uma reação em fluxo contínuo, o t_r refere-se ao tempo que os reagentes permanecem no reator e equivale ao tempo de reação. O tempo de residência é definido pela razão entre o volume do reator e a taxa de fluxo.

Em termos práticos, para aumentar o t_r de uma reação, pode-se aumentar o volume do reator ou diminuir a taxa de fluxo do sistema. Do ponto de vista de intensificação do processo, nenhuma das alternativas é desejável, pois a primeira é prejudicial em termos espaciais, aumentando o tamanho do sistema e a segunda resulta na diminuição da produção por unidade de tempo. Assim, nos estudos descritos a seguir, uma das maiores preocupações foi acerca da redução do tempo reacional de preparação dos imidazóis **57** e, em decorrência, diminuir o tamanho dos reatores empregados e aumentar a geração de produto em um menor intervalo de tempo.

4.4.2 Reotimização da síntese de azirinas **4** e imidazóis **57** em um sistema em batelada

Uma das limitações da tecnologia de fluxo contínuo é a necessidade do emprego de solventes na maioria dos casos, principalmente quando a reação emprega ou resulta em sólidos ou líquidos muito viscosos. Assim, tendo em vista que as azirinas **4** foram previamente preparadas pela termólise de vinil azidas **3** em uma reação sem solvente (ver Esquema 36, pg 31), foi necessário reavaliar a condição reacional de preparação das mesmas. Como o método previamente desenvolvido para sintetizar imidazóis **57** emprega t PrOH, foi averiguado se a síntese de azirinas **4** poderia ser realizada no mesmo solvente. Todas as reações preliminares de reotimização foram realizadas em batelada a fim de consumir a menor quantidade de insumos possível.

Os estudos de termólise foram feitos empregando as vinil azidas **3a** ou **3c** como substratos modelo. As reações foram realizadas em pequena escala, visando a sua reprodutibilidade no sistema em fluxo contínuo posteriormente. Em *vials* de 2 mL do tipo *crimp*, foi adicionado 1 mL de solução da vinil azida **3a** ou **3c** em t PrOH ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) e, após serem selados, os *vials* foram aquecidos em uma plataforma de alumínio (Figura 28). Após o término do tempo reacional, os *vials* foram imediatamente resfriados em banho de gelo. As reações foram repetidas aumentando progressivamente a temperatura,

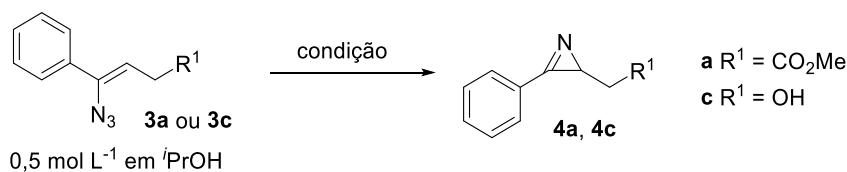
a fim de aumentar a velocidade reacional. Os ensaios foram monitorados por análise de HPLC.



Figura 28. Demonstração do procedimento experimental do estudo da termólise das vinil azidas **3a** e **3c**.

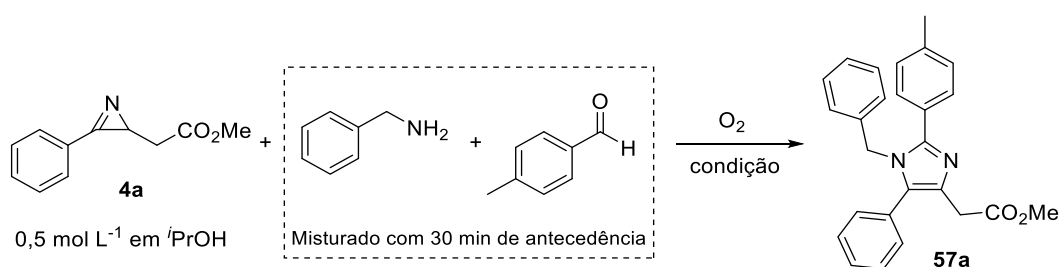
Inicialmente, uma solução da vinil azida **3c** foi submetida a uma temperatura de 100 °C por 5 min. Após esse intervalo de tempo, observou-se que 71% da vinil azida **3c** foi convertida à azirina **4c** (Tabela 2, entrada 1). Aumentando a temperatura para 110 °C e mantendo o tempo de reação, observou-se melhores conversões para ambos os substratos (entradas 2 e 3). A fim de verificar se a reação poderia ser ainda mais rápida, as vinil azidas **3a** e **3c** foram submetidas a uma temperatura de 120 °C por 1 min, resultando nas azirinas **4a** e **4c** em 42% e 67% de conversão, respectivamente (entradas 4 e 5). O mesmo estudo foi realizado a 130 °C e 150 °C (entradas 6-9). Os melhores resultados foram obtidos a 150 °C, no qual toda a vinil azida **3** foi convertida para a azirina **4** (entradas 8 e 9). Em nenhum dos casos foi observado a presença de picos referentes a formação de subprodutos.

Após a determinação da temperatura e tempo para a síntese de azirinas **4** via termólise das vinil azidas **3**, os parâmetros de formação dos imidazóis **57** foram avaliados (Tabela 3). A azirina **4a** foi utilizada como substrato padrão, em presença de benzilamina e tolualdeído. As reações foram realizadas em *vials* de 2 mL do tipo *crimp*, no qual as soluções de benzilamina e tolualdeído em ⁱPrOH foram adicionadas com 30 min de antecedência e deixadas em repouso. Após este tempo, foi adicionado 0,5 mL de solução da azirina **4a** em ⁱPrOH (0,5 mol L⁻¹) e a solução permaneceu em agitação. Em todos os casos os *vials* foram selados e conectados a um balão de oxigênio e os ensaios foram monitorados por análise de LC-MS.

Tabela 2. Avaliação da conversão de vinil azidas **3** em azirinas **4** em função da temperatura de reação.

#	Substrato	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Conversão (%) ^a
1	3c	100	5	71
2	3a	110	5	92
3	3c	110	5	99
4	3a	120	1	42
5	3c	120	1	67
6	3a	130	1	73
7	3c	130	1	92
8	3a	150	1	>99
9	3c	150	1	>99

^a Conversão de vinil azida **3** para azirina **4** calculada a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de HPLC-PDA (processado em 190 nm).

Tabela 3. Estudos acerca da síntese do imidazol **57a** a partir da azirina **4a**, benzilamina e tolualdeído.

#	Equiv de amina	Equiv de aldeído	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Conversão (%) ^a	Seletividade (%) ^b
1	1,3	1,1	t.a.	6,0	>99	86
2	1,3	1,1	50	6,0	>99	71
3	1,5	1,5	t.a.	3,0	64	89
4	1,5	1,3	t.a.	2,0	97	84
5	1,5	1,3	70	1,5	>99	68
6	1,5	1,3	50	1,5	98	82
8	2,0	1,5	t.a.	1,0	99	83

^a Conversão da azirina **4a** ao imidazol **57a** calculada a partir da integração dos seus respectivos picos no cromatograma de LC-MS (detecção via PDA, processado em 190 nm). ^b Seletividade calculada a partir da integração do pico referente ao produto **57a** em relação aos demais subprodutos observados no cromatograma de LC-MS (detecção via PDA, processado em 190 nm).

Inicialmente, a reação foi realizada empregando 1,3 equiv de benzilamina e 1,1 equiv de tolualdeído (Tabela 3, entrada 1). Após 6 h de reação, observou-se que a azirina foi totalmente consumida e o imidazol **57a** foi obtido com 86% de seletividade. Dentre

os demais picos observados no cromatograma e no espectro de massas, observou-se dois picos mais intensos com m/z igual a 295 e 377. O primeiro é provavelmente referente a enaminoimina **72a** (ver figura 23, pg 44), enquanto o segundo pico ($m/z = 377$) é compatível com a formação de uma pirazina, produto de dimerização da azirina **4a**.²⁹

Com a intenção de diminuir o tempo, a reação foi repetida à 50 °C, entretanto, nesse caso, a seletividade da reação decaiu de forma significativa (Tabela 3, entrada 2). Em seguida, empregou-se 1,5 equiv de ambos os reagentes (entrada 3). Apesar de estudos anteriores terem demonstrado que quantidades equimolares dos reagentes prejudica a velocidade de reação (ver Tabela 1, entrada 9, pg 35), essa condição foi estudada como controle. Após 3 h, 64% da azirina **4a** foi convertida no imidazol **57a**, que foi obtido em 89% de seletividade. Após, estudou-se a proporção de 1,5 e 1,3 equiv de amina e de aldeído, respectivamente. Em 2 h de reação, a conversão de azirina foi quase completa, com pequenas perdas de seletividade (entrada 4). O aumento da temperatura foi novamente avaliado para a proporção 1,5:1,3 de amina/aldeído (entradas 5 e 6). A temperatura de 70 °C foi muito prejudicial para a reação e a diminuição do tempo reacional não foi muito significativa em nenhum dos casos. Por fim, a reação foi realizada empregando 2,0 equiv de benzilamina e 1,5 equiv de aldeído (entrada 7). Neste caso a reação completou-se em 1 h de reação, com boa seletividade.

Em suma, foi possível diminuir o tempo reacional de 6 h para 1 h de reação, porém, foi necessário o uso de um excesso significativo de amina e de aldeído. Este excesso pode ser problemático quando aminas e aldeídos de alta complexidade e valor agregado forem empregados. Além disso, tempos reacionais de 1 h ainda são considerados muito longos em metodologias de fluxo contínuo. Dessa forma, acredita-se que essa tecnologia não é a mais apropriada para o preparo dos imidazóis **57** a partir do método desenvolvido no presente trabalho e mais estudos acerca da intensificação do processo seriam necessários.

Com o intuito de aproveitar o período de estágio sanduíche da melhor maneira possível, decidiu-se mudar o projeto, buscando um método mais adequado para se ajustar à química de fluxo contínuo. Considerando estudos reportados na literatura^{83,84} e reações testes previamente realizadas no MESOLab,²⁹ optou-se por investir o restante do estágio sanduíche na síntese *telescoping* de 2-(halometil)oxazóis **58** e derivados a partir de vinil azidas **3**, como será descrito detalhadamente a seguir.

4.5 Metodologia de síntese de oxazóis 58 e 60

A síntese de 2-(halometil)oxazóis é especialmente interessante devido à possibilidade de se obter uma ampla gama de oxazóis 2-funcionalizados a partir de reações de substituição nucleofílica. Devido à aromatização do oxazol, o metileno ligado ao C-2 exibe reatividade similar ao metileno de compostos benzílicos, favorecendo as reações de substituição nucleofílica (Figura 29).

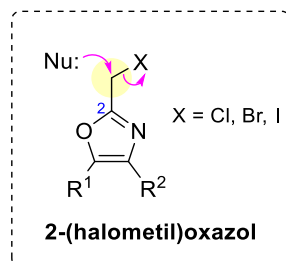
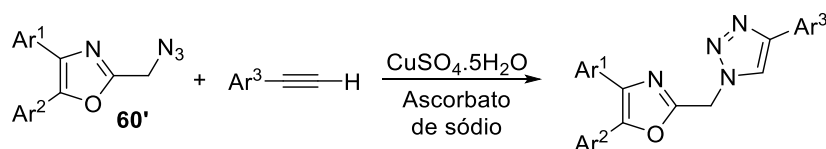


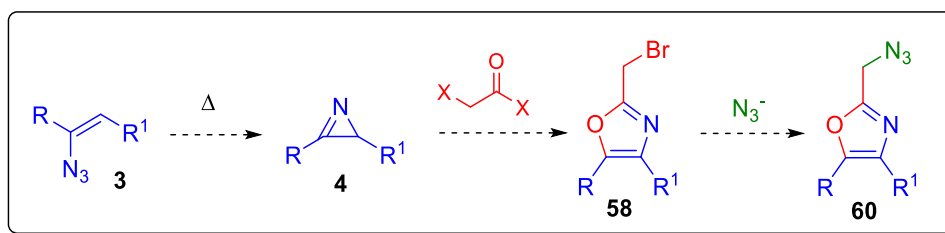
Figura 29. Representação de um 2-(halometil)oxazol.

Como mencionado anteriormente, Luzzio e Patil^{71,72} demonstraram a versatilidade de 2-(clorometil)oxazóis em reações de substituição nucleofílica empregando diversos nucleófilos nitrogenados, oxigenados e sulfurados, entre outros (ver Esquema 17, pg 15). Dentre os diversos derivados que podem ser preparados a partir de 2-(halometil)oxazóis, a síntese de 2-(azidometil)oxazóis é muito relevante, tendo em vista sua possível aplicação em reações do tipo ‘click’. Luzzio e colaboradores descreveram a síntese de triazóis 1,4-dissubstituídos por meio de uma reação ‘click’ entre 2-(azidometil)oxazol **60'** e alcinos na presença de um catalisador de cobre(I) (Esquema 45). Os autores prepararam uma série de peptidomiméticos com capacidade de inibir a aderência de *Porphyromonas gingivalis* à cavidade oral. Tais compostos estão sendo investigados atualmente como possíveis agentes terapêuticos no tratamento da doença periodontal.¹⁴⁰



Esquema 45. Síntese de triazóis a partir de 2-(azidometil)oxazóis **60'**.

Dessa forma, buscou-se desenvolver um método *telescoping* para a preparação de oxazóis 2-metilssubstituídos. Em particular, investigou-se a síntese de 2-(azidometil)oxazóis **60** a partir de vinil azidas **3** em um processo integrado em fluxo contínuo (Esquema 46).



Esquema 46. Representação da síntese de azido oxazóis **60** a partir de vinil azida **3**, via a formação de bromo oxazóis **58**.

4.5.1 Otimização de síntese de bromo oxazóis 58 a partir de vinil azidas 3: Experimentos em batelada

As reações de otimização para a síntese de azirinas **4** a partir de vinil azidas **3** foram realizadas em um sistema batelada em pequena escala, com o intuito de posteriormente serem transpostos para um sistema de fluxo contínuo. Inicialmente, as reações foram realizadas empregando a vinil azida **3a** como substrato padrão e a condição de termólise foi avaliada utilizando acetona como solvente. A escolha da acetona foi feita considerando que esse seria o solvente mais adequado para a realização das três etapas reacionais (formação da azirina **4**, do bromo oxazol **58** e do azido oxazol **60**), já que o *t*PrOH pode reagir com o brometo de bromoacetila. As reações foram realizadas em *vials* de 2 mL do tipo *crimp* selados e aquecidos em uma plataforma de alumínio. A solução de vinil azida **3a** em acetona foi aquecida por 1 min e ensaios foram realizados variando a temperatura entre 130-150 °C (Tabela 4). Os resultados obtidos para a síntese da azirina **4a** em acetona foram similares àqueles obtidos para reações de termólise em *t*PrOH (ver Tabela 2, pg 55), obtendo-se completa conversão da vinil azida **3a** para a azirina **4a** quando a reação ocorreu a 150 °C (entrada 3), sem a formação de nenhum subproduto de reação.

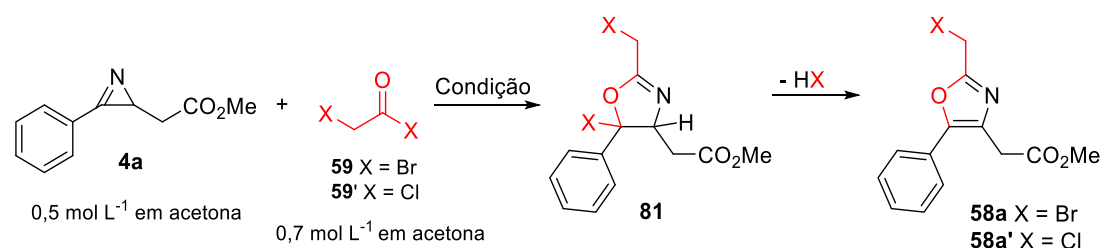
Tabela 4. Otimização da síntese da azirina **4a** em acetona.

#	Temperatura (°C)	Conversão (%) ^a
1	130	88
2	140	97
3	150	>99

^a Conversão de vinil azida **3a** para azirina **4a** calculada a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de HPLC-PDA (processado em 254 nm).

A próxima etapa consistiu na otimização da síntese de bromo oxazol **58a** a partir da azirina **4a**. O estudo desta condição foi realizado em *vials* de 2 mL do tipo *crimp* em atmosfera de argônio. As primeiras reações ocorreram empregando a azirina **4a** e 1,1 equiv de brometo de bromoacetila (**59**), conforme descrito na Tabela 5. Inicialmente, a reação foi realizada empregando uma base orgânica com o intuito de neutralizar o HBr formado durante a reação e favorecer a conversão da oxazolina **81** para o oxazol **58a**. A reação foi realizada usando DBN como base (entrada 1). Após 3 min de reação, observou-se o consumo completo da azirina **4a** e formação do oxazol **58a** em 74% de seletividade. Em 30 min de reação notou-se uma pequena diminuição na seletividade, o que pode indicar que o bromo oxazol **58a** se decompõe lentamente no meio reacional (entrada 2). TEA e DIPEA também foram testadas como base, porém, estas resultaram na precipitação de um sólido no meio (provavelmente o sal formado pela neutralização do HBr). A precipitação de sólidos em reações em fluxo contínuo é altamente indesejável, visto que a presença deles normalmente entope o reator, portanto, o uso de TEA e DIPEA foi desconsiderado.

Tabela 5. Reações de otimização para a síntese de halo oxazóis **58a** ou **58a'** a partir de azirinas **4a**.



# ^a	Equiv de 59	X	Base (equiv)	Tempo (min)	Temperatura	Conv. (%) ^b	Selet. (%) ^c
1	1,1	Br	DBN (1,1)	3	0 °C a t.a.	>99	74
2	1,1	Br	DBN (1,1)	30	0 °C a t.a.	>99	70
3	1,1	Cl	DBN (1,1)	10	0 °C a t.a.	92	79
4 ^d	1,1	Br	DBN (1,1)	5	0 °C a t.a.	>99	75
5 ^d	1,1	Br	DBN (1,1)	5	-10 °C	>99	73
6 ^e	1,1	Br	DBN (1,1)	4	t.a.	>99	81
7 ^f	1,1	Br	-	1	t.a.	>99	77
8 ^f	1,0	Br	-	1	t.a.	>99	79
9 ^f	1,3	Br	-	1	t.a.	>99	80

^a Reações realizadas empregando acetona previamente seca em peneira molecular 3A. ^b Calculado a partir da integração dos picos do oxazol **58a** ou **58a'** em relação ao material de partida **4a** (LC-MS processado em 254 nm).

^c Seletividade calculada a partir da integração do pico referente ao produto **58a** ou **58a'** em relação aos demais subprodutos observados no cromatograma de LC-MS (detecção via PDA, processado em 254 nm). ^d Base adicionada depois de 3 min. ^e Substrato **4a** adicionado após 1 min. ^f Tratamento reacional efetuado com NaHCO₃ sat para neutralizar a solução.

Em seguida, foi estudado o emprego de cloreto de cloroacetila (**59'**) em vez do análogo bromado (Tabela 5, entrada 3). A reação resultou no cloro oxazol **58a'** em uma seletividade semelhante, porém, a reação foi mais lenta, com 92% de conversão em 10 min de reação. Parâmetros como ordem de adição e temperatura também foram avaliados, mostrando pouca influência no resultado da reação (entradas 4-6).

A formação do oxazol **58a** também foi estudada na ausência de base (Tabela 5, entrada 7), no qual observou-se que em 1 min de reação, a azirina **4a** foi totalmente consumida e o produto **58a** foi obtido em 77% de seletividade. A facilidade de eliminar HBr na ausência de base pode ser justificada pela estabilidade do oxazol **58a**, que é aromático. Além disso, o próprio intermediário **81** ou o produto **58a** presentes no meio podem atuar como base e facilitar a eliminação de HBr. O uso de quantidade equimolar de brometo de bromoacetila (entrada 8) ou o seu excesso (entrada 9) também não mostrou influência no resultado da reação. Assim, decidiu-se utilizar como condição ótima aquela descrita na entrada 7, com um pequeno excesso do brometo **59** para garantir o consumo total do material de partida, mesmo caso uma pequena quantidade de **59** se degrade no meio.

Para caracterizar o produto e subprodutos de reação, o bromo oxazol **58a** foi sintetizado em maior escala (partindo de 3 mmol do material de partida). A azirina **4a** foi tratada com brometo de bromoacetila (1,1 equiv) em acetona, por 1 min. Após purificação por cromatografia em coluna o bromo oxazol **58a** foi obtido em 57% de rendimento, na forma de um sólido amarelado. Ele foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , de IV e EMAR. No espectro de RMN de ^1H , observou-se um simpleto em 3,77 ppm referente ao metileno ligado na posição 4 do anel oxazólico e um simpleto em 4,49 ppm que corresponde ao metileno ligado na posição 2 do anel (Figura 30a). No espectro de RMN de ^{13}C , observou-se um sinal bem desprotegido em 157,6 ppm referente ao C-2 do anel oxazólico e um sinal em 20,5 ppm referente ao fragmento $\text{-CH}_2\text{Br}$, tal deslocamento está em concordância com o observado para 2-(bromometil)benzoxazóis¹⁴¹ (Apêndice, Figura A57, pg 197).

A partir do espectro de RMN de ^1H do produto bruto foi possível identificar os três subprodutos majoritários **82**, **83** e **84** (Figura 30b). Durante a purificação de **58a** via cromatografia em coluna, foi possível obter uma alíquota contendo os compostos **82** e **83** e uma alíquota contendo o composto **84** em um grau de pureza razoável. Os subprodutos da reação foram caracterizados por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e análise de LC-MS. Com

base nos espectros obtidos e com os dados reportados por Hassner e colaboradores,⁸³ pôde-se sugerir a formação da amida **82**, seu produto de hidrólise **83** e o cetoéster **84**.

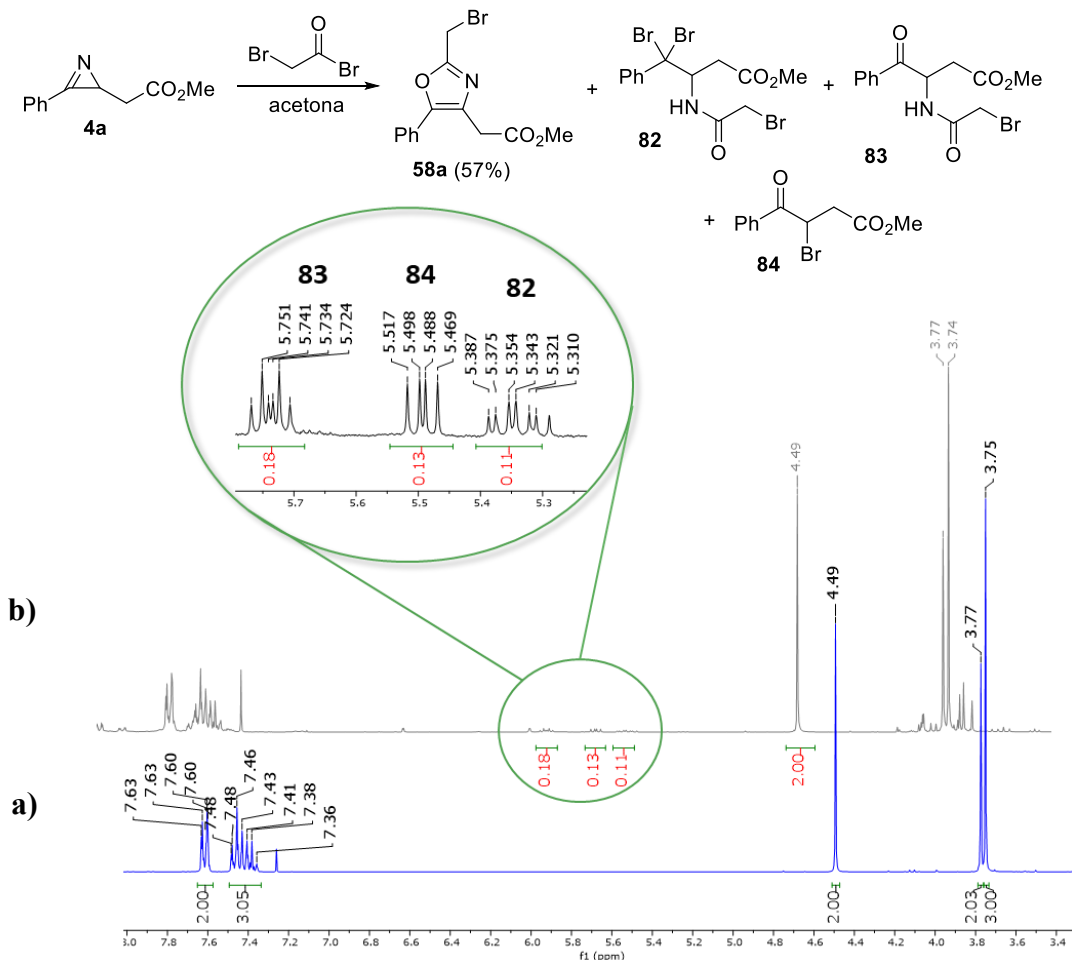


Figura 30. (a) Ampliação do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **58a** após purificação (rendimento isolado do produto **58a**: 57%). (b) Ampliação do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **58a** antes de purificação. Presença do produto **58a** (70%), da tribromoamida **82** (8%), da cetoamida **83** (13%) e do cetoéster **84** (8%).

No RMN de ¹H da fração contendo a mistura das amidas **82** e **83**, foi possível identificar dois conjuntos de sinais referentes a compostos estruturalmente similares (Figura 31). Na região de 5,3-5,8 ppm, foi possível notar dois duplos tripletos referentes aos hidrogênios metínicos (H₁) da tribromoamida **82** e da cetoamida **83**. Os hidrogênios metilênicos (H₂ e H₃) não são magneticamente equivalentes e, por isso, observou-se dois conjuntos de dupletos sobrepostos (H₃, 3,8-3,9 ppm) e dois conjuntos de duplo dupletos que também estão parcialmente sobrepostos (H₂, 2,6-3,0 ppm).

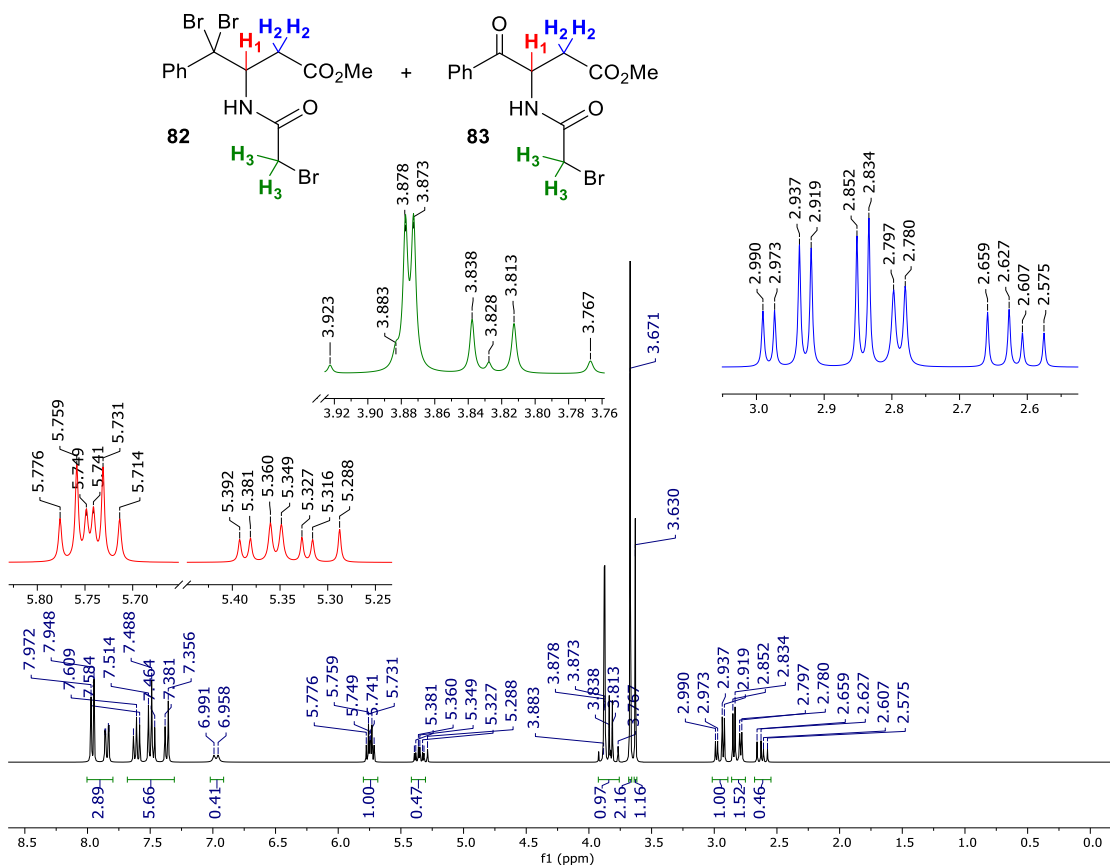


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) contendo as amidas **82** e **83** (proporção ~1:2).

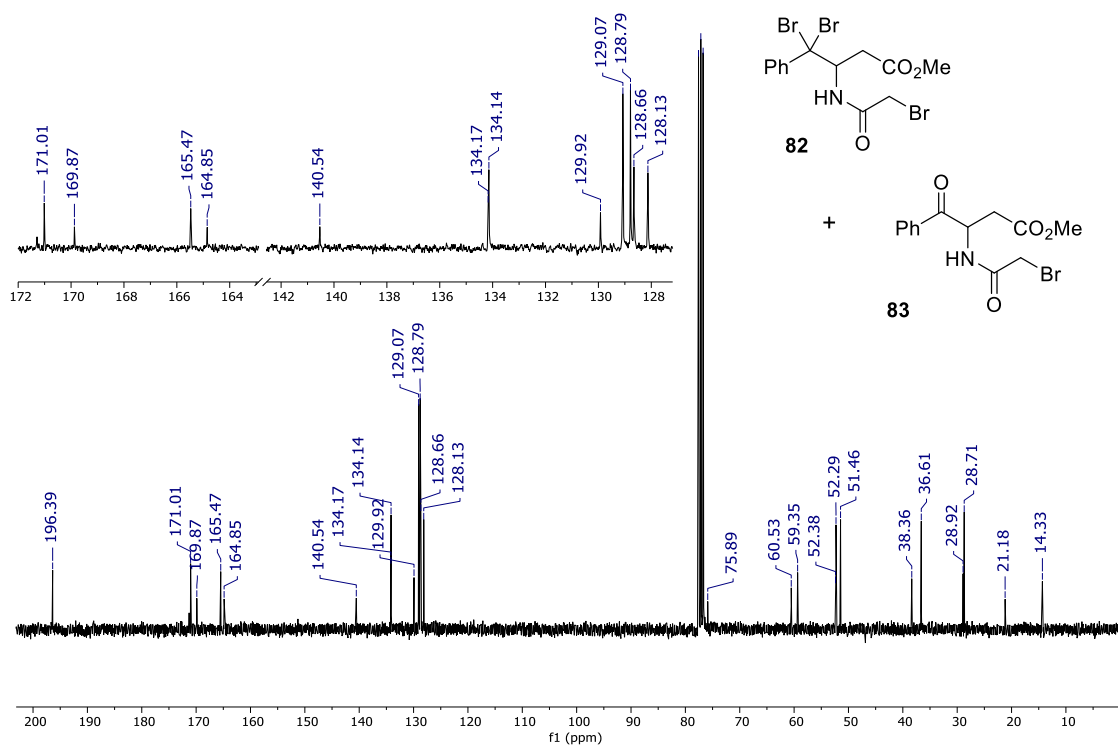


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) contendo as amidas **82** e **83**.

No RMN de ^{13}C da mesma alíquota, foi possível confirmar a similaridade entre as estruturas da tribromoamida **82** e da cetoamida **83** devido ao perfil de sinais “duplicados” presente no espectro (Figura 32). Pode-se confirmar a estrutura da cetoamida **83** tendo em vista a presença de um sinal em 196,4 ppm, uma região característica de sinais de carbonila de cetonas. Além disso, o sinal em 75,9 ppm está condizente com o esperado para o carbono dibromado geminal (CBr_2) da amida **82**.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do cetoéster **84** apresentaram sinais similares aos observados para os subprodutos **82** e **83**, com a ausência dos sinais referentes ao fragmento 2-bromoacetamido (Figuras 33 e 34). O hidrogênio metínico (H_1) foi observado na forma de um duplo duplete em 5,5 ppm e os hidrogênios metilênicos (H_2) foram observados como dois duplos dupletos em 3,5 e 3,1 ppm (Figura 33). No espectro de carbono, observou-se novamente um sinal em 192,4 ppm referente ao carbono do grupo ceto (Figura 34).

Após a identificação do subproduto **82**, alguns experimentos foram conduzidos a fim de verificar se sua formação poderia ser evitada ou se a tribromoamida **82** poderia ser convertida para o oxazol **58a**. A reação de formação do oxazol **58a** foi realizada em uma solução mais diluída, mas a proporção entre o produto **58a** e o subproduto **82** permaneceu a mesma. Em outro experimento, após a formação do bromo oxazol **58a**, a solução foi aquecida a 100 °C, mas não houve conversão de tribromoamida **82** para o oxazol **58a** e parcial decomposição foi notada por análise de LC-MS.

Por fim, as condições reacionais para a preparação de azirinas **4** e bromo oxazóis **58** foram empregadas para outros substratos. Soluções das vinil azidas **3c** e **3d** em acetona foram submetidas a aquecimento sob irradiação de micro-ondas (150 °C), obtendo-se as azirinas **4c** e **4d** em alta conversão e seletividade (Esquema 47). Em seguida, as azirinas **4c** e **4d** foram tratadas como brometo de bromoacetila (1,1 equiv), resultando nos respectivos bromo oxazóis **58c** e **58d** em 78% e 53% de seletividade e com total consumo das azirinas **4** (Esquema 47). É importante ressaltar que ao realizar a reação empregando a vinil azida **3c**, após alguns segundos houve a precipitação do oxazol **58c** na forma de bromidrato. Isto pode resultar em problemas futuros, durante a realização da reação em fluxo contínuo (será discutido na seção 4.5.3, pg 68).

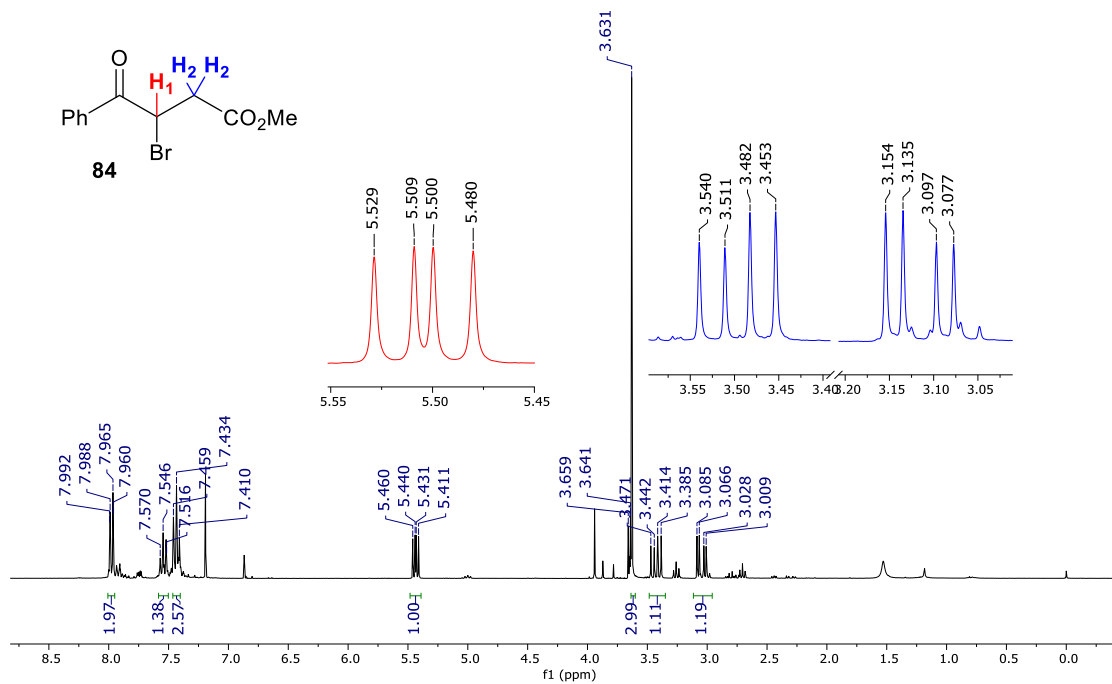


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do cetoéster **84**.

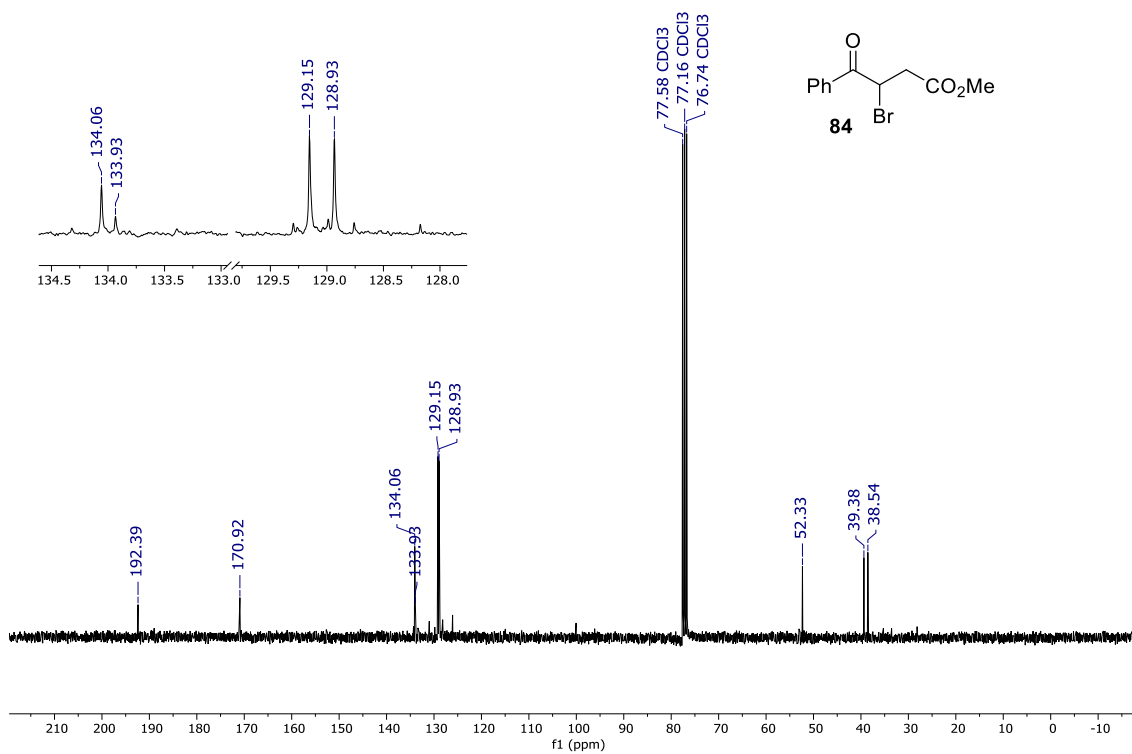
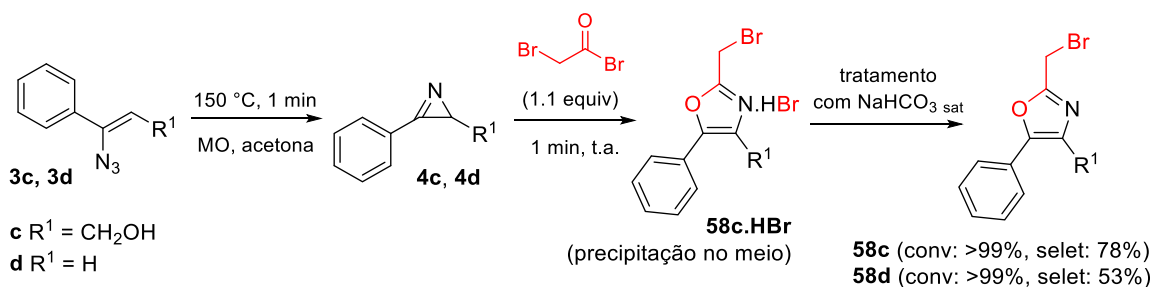


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do cetoéster **84**.



Esquema 47. Síntese de bromo oxazóis **58c** e **58d** a partir de suas respectivas vinil azidas **3**. Seletividade calculada a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de LC-MS (processado em 254 nm).

A preparação do bromo oxazol **58c** também foi realizada em maior escala (2 mmol). Como há a precipitação de **58c.HBr** no meio reacional, optou-se por isolá-lo por filtração a vácuo, lavando com AcOEt, e posteriormente neutralizá-lo com uma solução saturada de NaHCO₃. Assim, o bromo oxazol **58c** foi obtido na forma de cristais amarelados em 66% de rendimento e não houve necessidade de purificação adicional. O bromo oxazol **58c** foi submetido a análise de difração de raio-X, realizada pelo prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi (Departamento de Química, UFSC). A partir da elucidação da estrutura, pode-se confirmar a formação do regioisômero **58c** frente ao outro possível regioisômero **58c'** (Figura 35).

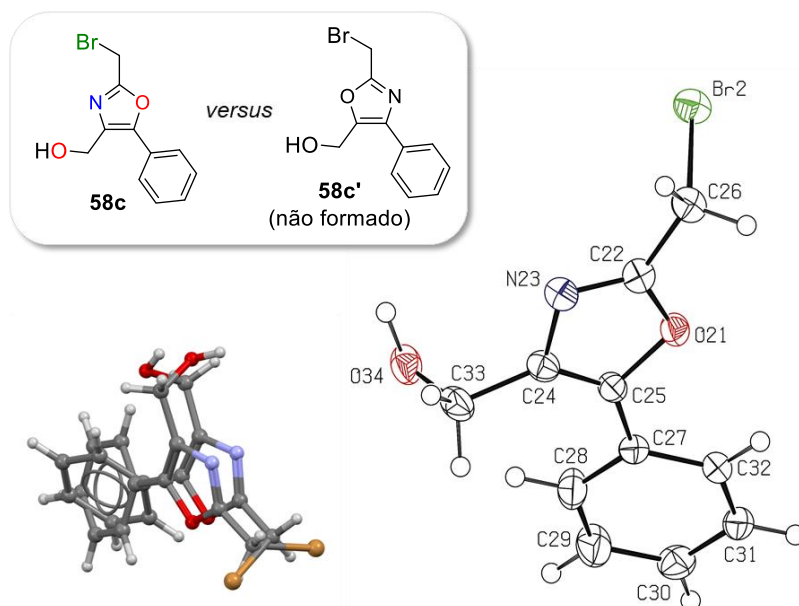
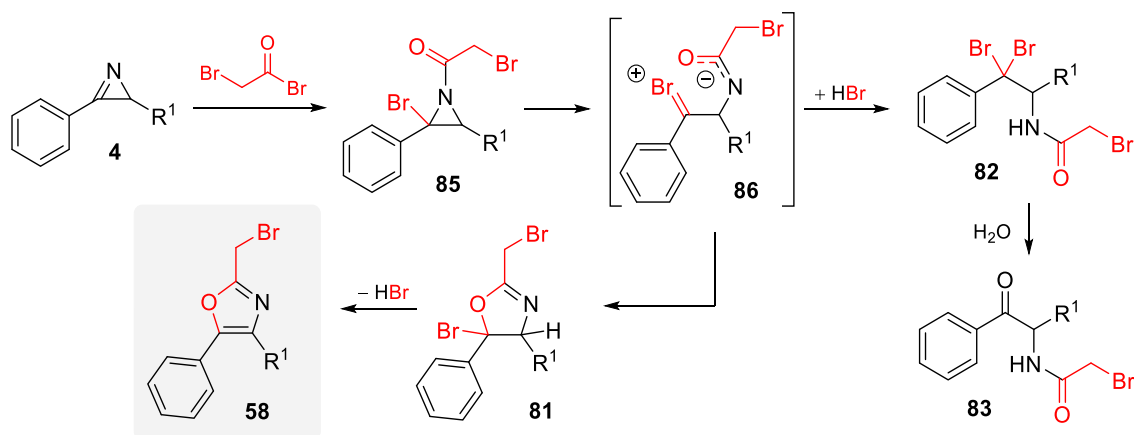


Figura 35. ORTEP do oxazol **58c**, elipsóides com 40% de probabilidade.

O mecanismo proposto para a formação do bromo oxazol **58** consiste inicialmente na adição da azirina **4** ao brometo de bromoacetila gerando a acil aziridina **85**, que pode rearranjar para um intermediário acíclico zwitteriônico **86** (Esquema 48). O ataque do

átomo de oxigênio ao carbono benzílico gera a oxazolina **81** que, após eliminação de HBr, resulta em aromatização ao oxazol **58**. Em contrapartida, a adição de HBr ao intermediário zwitteriônico **86** também pode resultar na amida **82** e a sua hidrólise pode gerar a cetona **83**, ambos observados como subprodutos da reação.



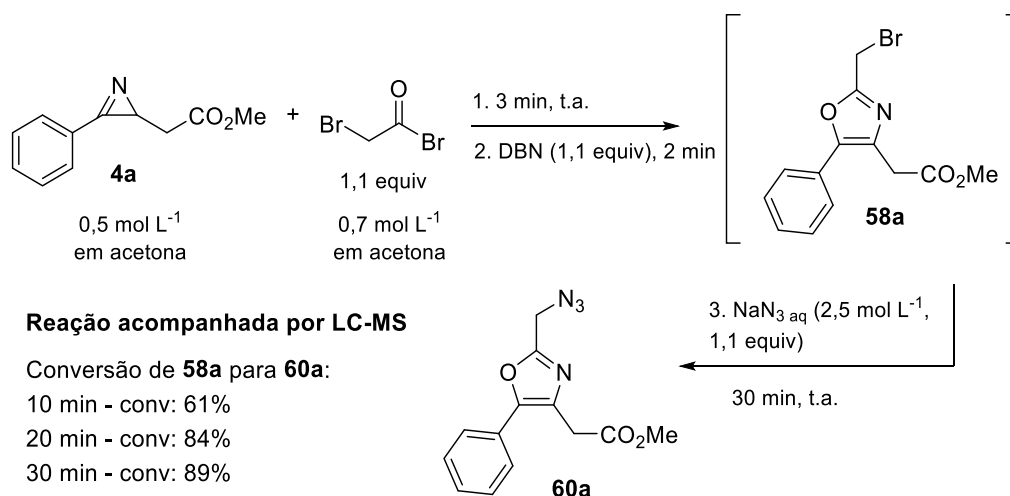
Esquema 48. Mecanismo proposto para a síntese de bromo oxazóis **58** e a geração dos subprodutos tribromoamida **82** e cetoamida **83**.

O mecanismo proposto está de acordo com o trabalho relatado por Fowler e Hassner,⁸³ no qual foi descrito a síntese de acil aziridinas a partir da reação de azirinas e cloretos ácidos em benzeno como solvente, enquanto a reação em acetona ou MeOH resultou em oxazóis, provavelmente devido à estabilização do intermediário iônico pelo solvente (ver Esquema 19, pg 17).

4.5.2 Otimização da síntese de azido oxazóis **60** a partir de azirinas **4**: Experimentos em batelada

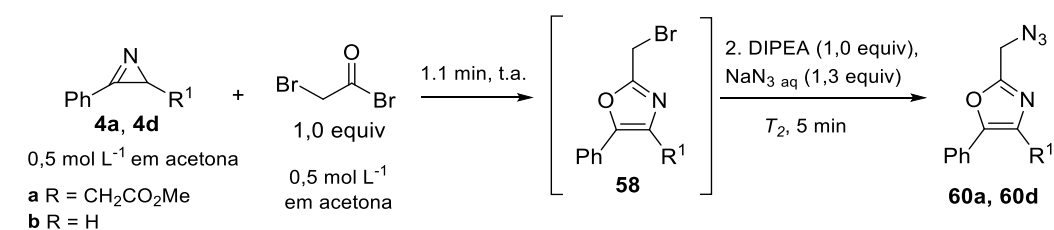
Após a otimização da síntese dos bromo oxazóis **58** em batelada, buscou-se otimizar a última etapa reacional para a síntese de azido oxazóis **60** por meio de uma reação de substituição nucleofílica do brometo pelo íon azoteto. Os parâmetros foram avaliados em uma reação *one-pot* para a preparação de **60** em duas etapas a partir da azirina **4a**, buscando simular as condições reacionais do sistema *telescoping* em fluxo contínuo. Apesar de ter sido constatado previamente (ver Tabela 5) que não há necessidade de adicionar base para promover a reação de formação do bromo oxazol **58**, a adição de base antes da etapa de substituição nucleofílica é necessária para neutralizar a solução reacional e evitar a formação de ácido hidrazóico (HN₃). O ácido hidrazóico é um líquido altamente explosivo, mesmo em temperatura e pressão ambiente e sua formação deve ser evitada. Assim, um teste preliminar consistiu na reação entre a azirina **4a** e brometo de

bromoacetila em acetona por 3 min. Em seguida adicionou-se DBN e uma solução aquosa de NaN_3 ($2,5 \text{ mol L}^{-1}$, 1,1 equiv). Após 30 min de reação à t.a., observou-se que ainda havia presença de bromo oxazol **58a** no meio reacional (Esquema 49).



Esquema 49. Estudos preliminares para a preparação do azido oxazol **60a** a partir da vinil azida **4a**. Conversão calculada a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de LC-MS (detecção via PDA, processado em 254 nm).

Com o objetivo de acelerar a reação, a proporção de NaN_3 foi aumentada para 1,3 equivalentes. Além disso, o DBN foi substituído por DIPEA, considerando que esta é uma base orgânica de menor custo e mais acessível. Utilizando ambos os substratos **4a** e **4d**, a etapa de formação dos bromo oxazóis **58a** e **58d** ocorreu utilizando 1,0 equiv de brometo de bromoacetila ao invés de 1,1 equiv, para evitar a possível formação de subprodutos indesejáveis a partir da reação do excesso do brometo de bromoacetila com NaN_3 . Após 1 min de reação, adicionou-se DIPEA seguido de NaN_3 . Foi observado que, após 5 min de reação a temperatura ambiente, a conversão dos bromo oxazóis **58** em azido oxazóis **60** foi de no máximo 92% (Tabela 6, entradas 1 e 2). Assim, mantendo a quantidade de equivalentes de NaN_3 , a reação foi realizada a $50 \text{ }^\circ\text{C}$ (entradas 3 e 4), resultando em conversões satisfatórias. Entretanto, quando a solução aquosa de NaN_3 ($2,5 \text{ mol L}^{-1}$) entrou em contato com a solução de bromo oxazol em acetona ocorreu a precipitação parcial de NaN_3 . Por esta razão, a reação foi repetida para o substrato **4a** utilizando uma solução mais diluída de NaN_3 (entrada 5). Potencialmente, a presença de mais H_2O no meio poderia prejudicar a velocidade de reação pela maior solvatação do nucleófilo (N_3^-). Em contrapartida, o aumento da proporção de H_2O aumenta a solubilidade de NaN_3 no meio, o que acabou favorecendo a reação e resultou em uma conversão maior do que a descrita na entrada 3.

Tabela 6. Preparação de azido oxazóis **60** a partir de azirinas **4**.

#	Substrato	Conc. de NaN ₃ (mol L ⁻¹)	T ₂	Conv. de 58 para 60 (%) ^a	Seletividade total (%) ^a
1	4a	2,5	t.a.	84	80
2	4d	2,5	t.a.	92	69
3	4a	2,5	50 °C	95	69
4	4d	2,5	50 °C	97	67
5	4a	1,5	50 °C	97	74

^a Valores calculados a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de LC-MS (detecção via PDA, processado em 254 nm).

4.5.3 Experimentos para a obtenção de bromo oxazóis **58** e azido oxazóis **60** em fluxo contínuo

Tendo estabelecido as condições reacionais para a síntese das azirinas **4**, bromo oxazóis **58** e azido oxazóis **60** em batelada, os métodos foram aplicados em um processo de fluxo contínuo. Em um primeiro momento, reatores individuais de fluxo contínuo para cada etapa foram configurados, as condições de reação foram adaptadas quando necessário e, finalmente, todas as etapas foram integradas em um único processo de fluxo contínuo.

A termólise das vinil azidas **3** foi realizada em um reator tubular (volume total do reator: 0,5 mL) imerso em um banho de silicone à 150 °C, diretamente conectado a uma bobina imersa em banho de gelo (Tabela 7). Para manter a pressão constante no sistema e evitar que a acetona entrasse em ebulição nas altas temperaturas empregadas, um dispositivo regulador de contra-pressão foi utilizado (pressão interna máxima: 250 psi). Inicialmente, uma solução da vinil azida **3a** foi bombeada para o reator em uma taxa de fluxo de 500 μL min⁻¹, resultando em um tempo de residência de 1 min, equivalente ao tempo reacional otimizado na reação em batelada (ver Tabela 4, pg 58). A conversão da vinil azida **3a** em azirina **4a** foi satisfatória, porém, não foi completa (Tabela 7, entrada 1). Assim, a reação foi realizada em uma taxa de fluxo de 250 μL min⁻¹, dobrando o tempo de residência e resultando no consumo total do material de partida (entrada 2). No caso

da vinil azida **3c**, a reação ocorreu com consumo total do material de partida empregando uma taxa de fluxo de $500 \mu\text{L min}^{-1}$ (entrada 3). Por fim, o substrato **3d** apresentou uma maior divergência em relação às reações teste em batelada. Observou-se que aplicando uma taxa de fluxo de $250 \mu\text{L min}^{-1}$ a conversão da vinil azida **3d** para a azirina **4d** foi de 91% (entrada 4), reduzindo o fluxo para $167 \mu\text{L min}^{-1}$ pôde-se preparar a azirina **4d** em 95% de conversão (entrada 5). Esta divergência entre as reações realizadas em batelada e fluxo contínuo pode ser explicada pela expansão da solução reacional no reator, devido a formação de N_2 durante a reação, que pode implicar na redução do tempo de residência real dentro do reator.

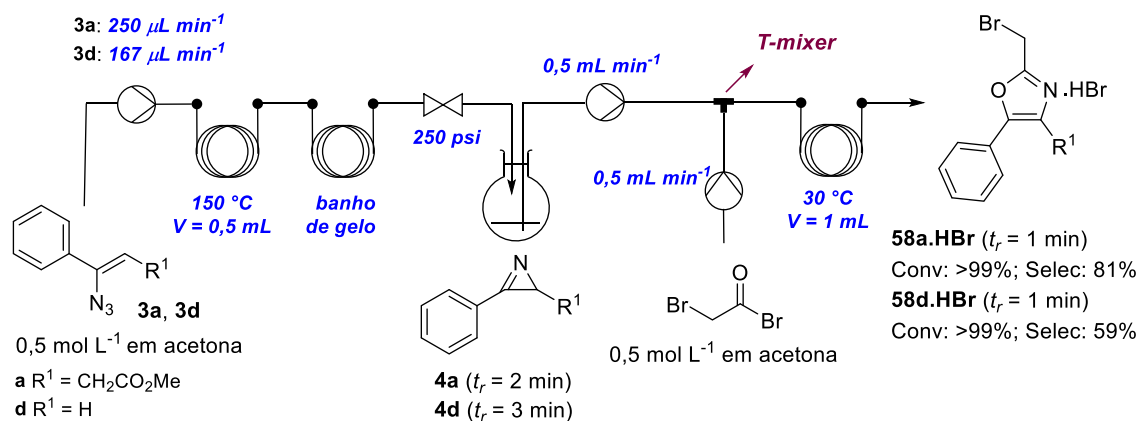
Tabela 7. Preparação das azirinas **4a**, **4c** e **4d** em fluxo contínuo: avaliação do tempo de residência.

#	Substrato	Taxa de fluxo ($\mu\text{L min}^{-1}$)	Tempo de residência (min) ^a	Conv. (%) ^b	Selet. (%) ^b
1	3a	500	1	98	>99
2	3a	250	2	>99	>99
3	3c	500	1	>99	94
4	3d	250	2	91	92
5	3d	167	3	95	94

^a Tempo de residência teórico calculado com base na taxa de fluxo e volume do reator. ^b Valores calculados a partir da integração dos picos presentes no cromatograma de LC-MS (processado em 254 nm).

De fato, a liberação de N_2 durante a síntese das azirinas **4** resultou na formação de bolhas no reator, por este motivo foi necessária a adição de um frasco coletor para liberar o gás gerado, antes de bombear a solução para o segundo reator. É importante mencionar que esse coletor foi mantido sob atmosfera de argônio.

Em seguida, a solução de azirina **4** coletada foi bombeada para o próximo reator. Uma segunda bomba foi utilizada para alimentar a solução de brometo de bromoacetila ao reator. As duas soluções foram homogeneizadas utilizando um *mixer* do tipo “T” conectado à bobina (Esquema 50).



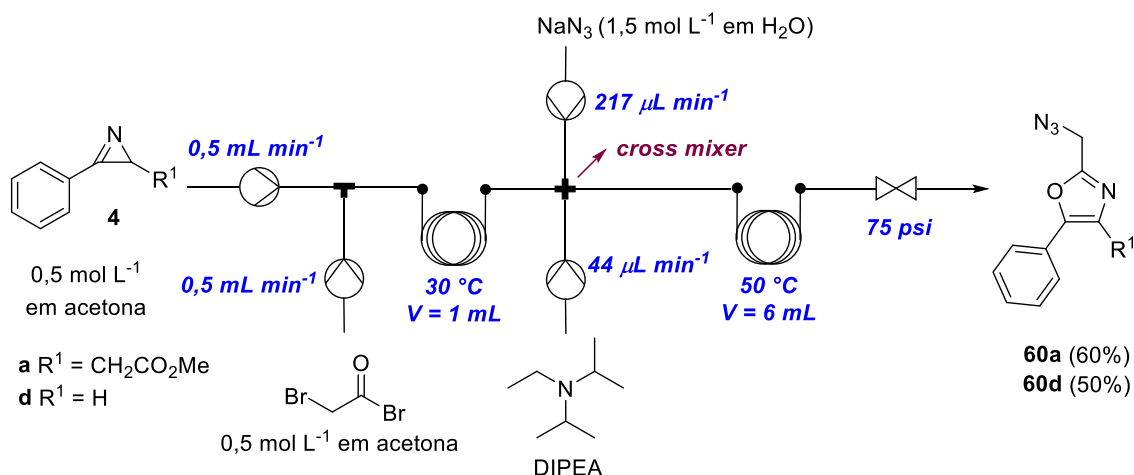
Esquema 50. Preparação de bromo oxazóis **58** a partir de vinil azidas **3** em uma reação telescoping em fluxo contínuo.

Tanto o bromo oxazol **58a** como o **58d** foram obtidos satisfatoriamente. A análise por LC-MS mostrou formação de **58a** e **58d** em 81% e 59% de seletividade, respectivamente. Estes valores estão em concordância com os resultados obtidos durante a etapa de otimização em batelada. A fim de evitar a purificação dos bromo oxazóis por cromatografia em coluna, tentou-se isolar os oxazóis na forma de bromidratos. Às soluções de **58a.HBr** e **58d.HBr**, coletadas diretamente do reator, adicionou-se éter de petróleo e as misturas foram resfriadas ($-20 \text{ }^\circ\text{C}$). Entretanto, o bromo oxazol **58a** permaneceu em solução. No caso do bromo oxazol **58d.HBr**, houve precipitação de sólido no meio, porém, após isolamento por filtração a vácuo, observou-se uma baixa massa recuperada (22%). Além disso, a análise do sólido por LC-MS demonstrou que a separação não foi eficiente e que o **58d.HBr** não estava puro.

Assim, ambos os compostos foram recuperados e submetidos a um tratamento aquoso empregando NaHCO_3 para neutralizar a solução. O bromo oxazol **58a** foi purificado por cromatografia em coluna empregando alumina como fase estacionária. Surpreendentemente, os resultados da purificação usando alumina foram piores do que aqueles empregando sílica gel (ver Figura 30, pg 61). O bromo oxazol **58a** foi recuperado em 42% após cromatografia em coluna, mas ao analisar o material por RMN de ^1H e LC-MS observou-se que este produto não estava puro e que parte do material foi decomposto na coluna. Resultados similares foram obtidos durante a purificação do bromo oxazol **58d**.

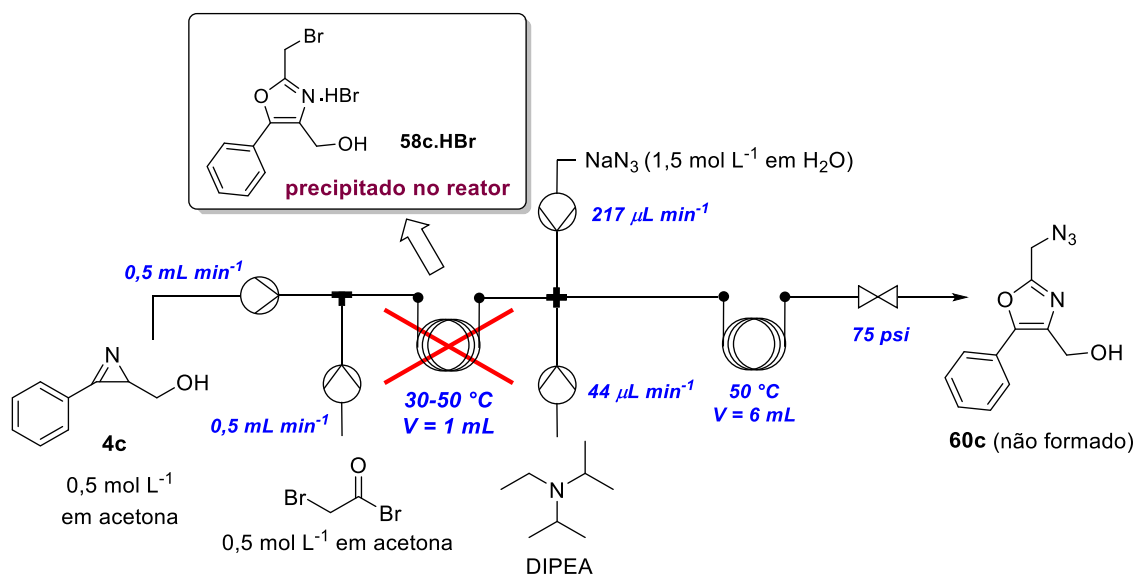
Com o intuito de tornar o processo mais simples e automatizado e para evitar perdas de massa em etapas de purificação, a formação dos bromo oxazóis **58** e a reação de substituição nucleofílica do bromo por azida foram realizados em tandem.

Dessa forma, duas entradas de fluxo foram adicionadas à configuração original do sistema de fluxo contínuo, uma contendo uma solução aquosa de NaN_3 e a outra contendo DIPEA, ambas foram conectadas à saída de bromo oxazol com um *mixer* do tipo “X” (*cross mixer*). A configuração modificada está representada no Esquema 51. Após a solução ser homogeneizada ela foi bombeada para um reator mantido à 50 °C. Um regulador de contra-pressão foi acoplado ao final do reator para evitar a evaporação do solvente. As azirinas **4a** e **4d** foram preparadas conforme descrito no Esquema 50 e mantidas em solução, a qual foi empregada diretamente no processo detalhado no Esquema 51. A etapa de substituição nucleofílica ocorreu de acordo com o método previamente otimizado em batelada (ver Tabela 6, entrada 5, pg 68). Após purificação por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária, os azido oxazóis **60a** e **60d** foram obtidos em 60% e 50% de rendimento, respectivamente. Portanto, foi possível preparar os azido oxazóis **60a** e **60d** por um processo *telescoping* a partir das vinil azidas **3a** e **3d** de forma satisfatória.



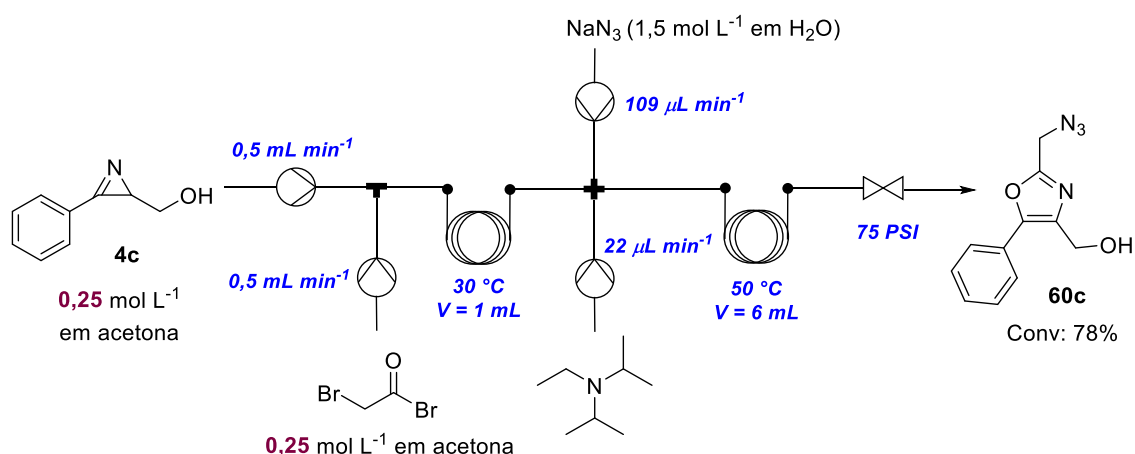
Esquema 51. Representação da síntese dos oxazóis **60a** e **60d** a partir das respectivas azirinas **4**.

Entretanto, a síntese do azido oxazol **60c** utilizando a configuração descrita acima não foi possível, pois houve a precipitação do bromidrato **58c.HBr** no reator. A formação do sólido no reator resultou no entupimento do mesmo e o processo teve que ser interrompido (Esquema 52). O reator foi submetido a diferentes temperaturas ($T = 30, 40$ e $50 \text{ }^\circ\text{C}$) e um banho ultra-sônico foi utilizado, porém, em todos os casos houve precipitação de **58c.HBr** e entupimento do reator.



Esquema 52. Tentativa de formação do azido oxazol **60c** a partir da azirina **4c**.

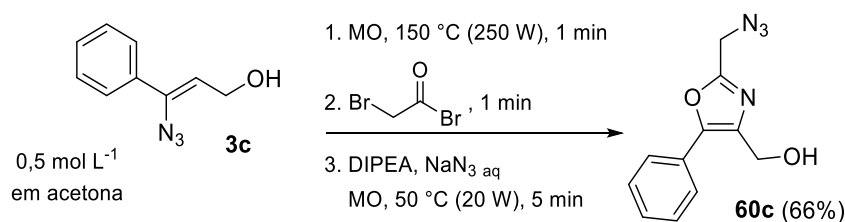
A reação foi repetida partindo de uma solução mais diluída (Esquema 53), empregando a azirina **4c** em uma concentração de $0,25 \text{ mol L}^{-1}$. A taxa de fluxo de entrada dos outros reagentes foi recalculada para reproduzir o número de equivalentes empregado nos experimentos anteriores. Neste caso, o bromo oxazol **58c** foi gerado com sucesso, sem formação de sólido no reator. No entanto, ao empregar uma solução mais diluída de azirina **4c** em acetona e manter a concentração da solução aquosa de NaN_3 , foi alterada a proporção de acetona/ H_2O na etapa de substituição nucleofílica, o que teve influência no tempo de reação. Assim, a solução recolhida no final do processo continha o azido oxazol **60c** em 78% de conversão em relação ao bromo oxazol **58c**.



Esquema 53. Síntese do azido oxazol **60c** empregando uma solução mais diluída de azirina **4c**. Nesse caso o produto não foi isolado devido a conversão incompleta ao azido oxazol **60c**.

Alternativas poderiam ter sido utilizadas para contornar o problema de precipitação do composto **58c.HBr** no reator. Por exemplo, a alteração da configuração do sistema, mudando a alimentação de DIPEA para o estágio inicial de formação do bromo oxazol **58c**, levaria à neutralização do HBr antes da formação de **58c.HBr**. Entretanto, devido ao tempo limitado do período de estágio sanduíche, não foi possível realizar outros experimentos para obter o azido oxazol **60c** em um sistema de fluxo contínuo.

Dessa forma, o azido oxazol **60c** foi sintetizado em um processo em batelada *one-pot*. Uma solução da vinil azida **3c** em acetona ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) foi submetida a termólise sob irradiação de micro-ondas à $150 \text{ }^\circ\text{C}$ por 1 min. Após resfriamento, brometo de bromoacetila foi adicionado e a solução permaneceu em agitação por 1 min. Em seguida, DIPEA e uma solução aquosa de NaN_3 foi adicionado. A solução foi aquecida sob irradiação de micro-ondas à $50 \text{ }^\circ\text{C}$ por 5 min (Esquema 54). Após tratamento aquoso e purificação por cromatografia em coluna, o azido oxazol **60c** foi obtido em 66% de rendimento na forma de um sólido amarelado.



Esquema 54. Síntese do azido oxazol **60c** a partir da vinil azida **3c**.

Os azido oxazóis **60** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , de IV e EMAR. Os espectros de RMN de ^1H dos azido oxazóis **60** são muito similares àqueles obtidos para os bromo oxazóis **58**. Uma análise determinante para a caracterização dos azido oxazóis **60** foi a espectroscopia de IV, no qual observa-se a banda característica do grupamento azida na região de 2100 cm^{-1} (exemplo apresentado na Figura 36). Além disso, no espectro de RMN de ^{13}C foi possível verificar a mudança no deslocamento do metileno adjacente ao anel oxazólico (C_a) em relação ao bromo oxazol **58**. Esse efeito é ocasionado pela troca do átomo de bromo pelo grupo azido e foi exemplificado na Figura 37.

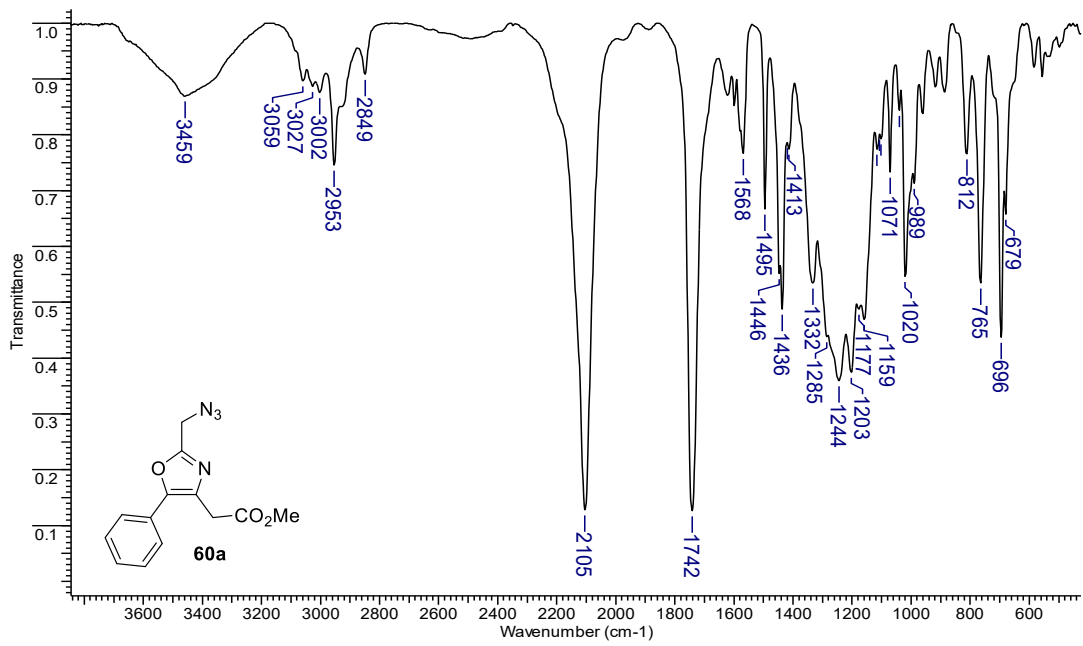


Figura 36. Espectro de IV (pastilha KBr) do azido oxazol **60a**.

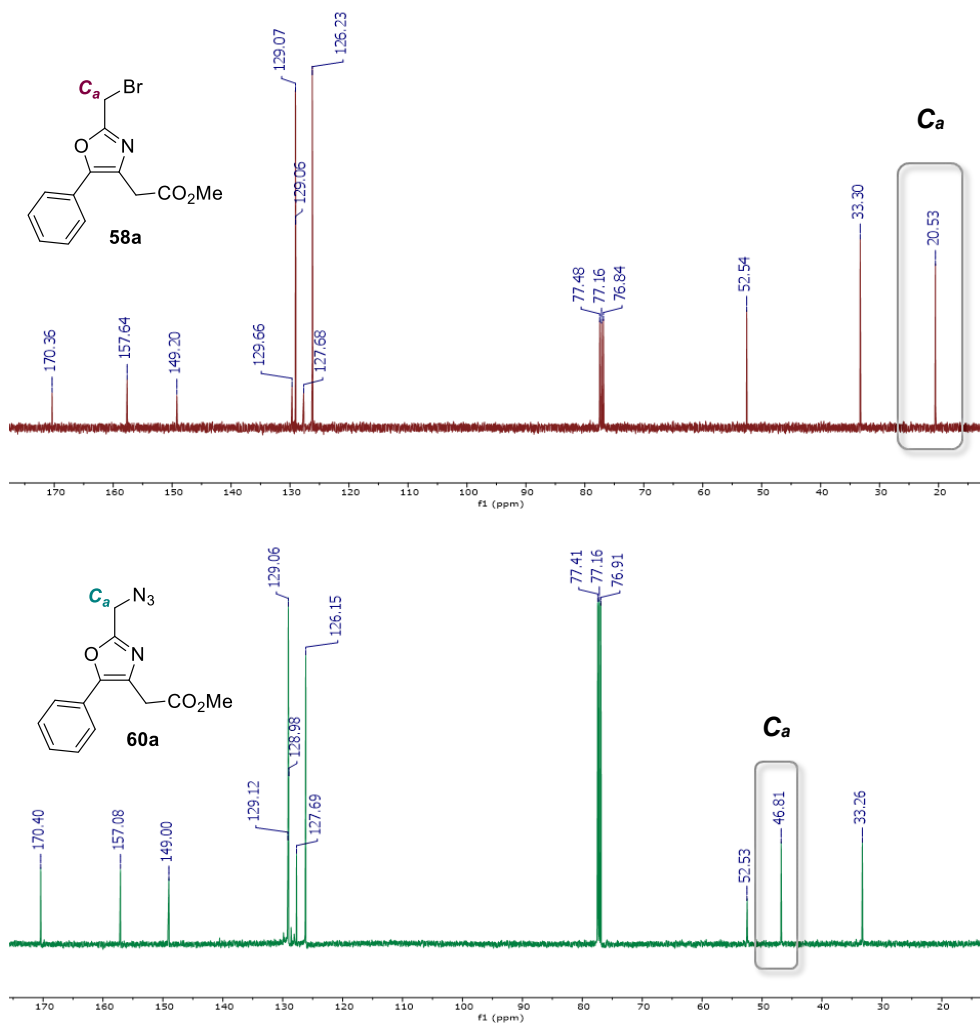


Figura 37. Representação do espectro de RMN de ¹³C do bromo oxazol **58a** (75 MHz, CDCl₃) e do azido oxazol **60a** (126 MHz, CDCl₃).

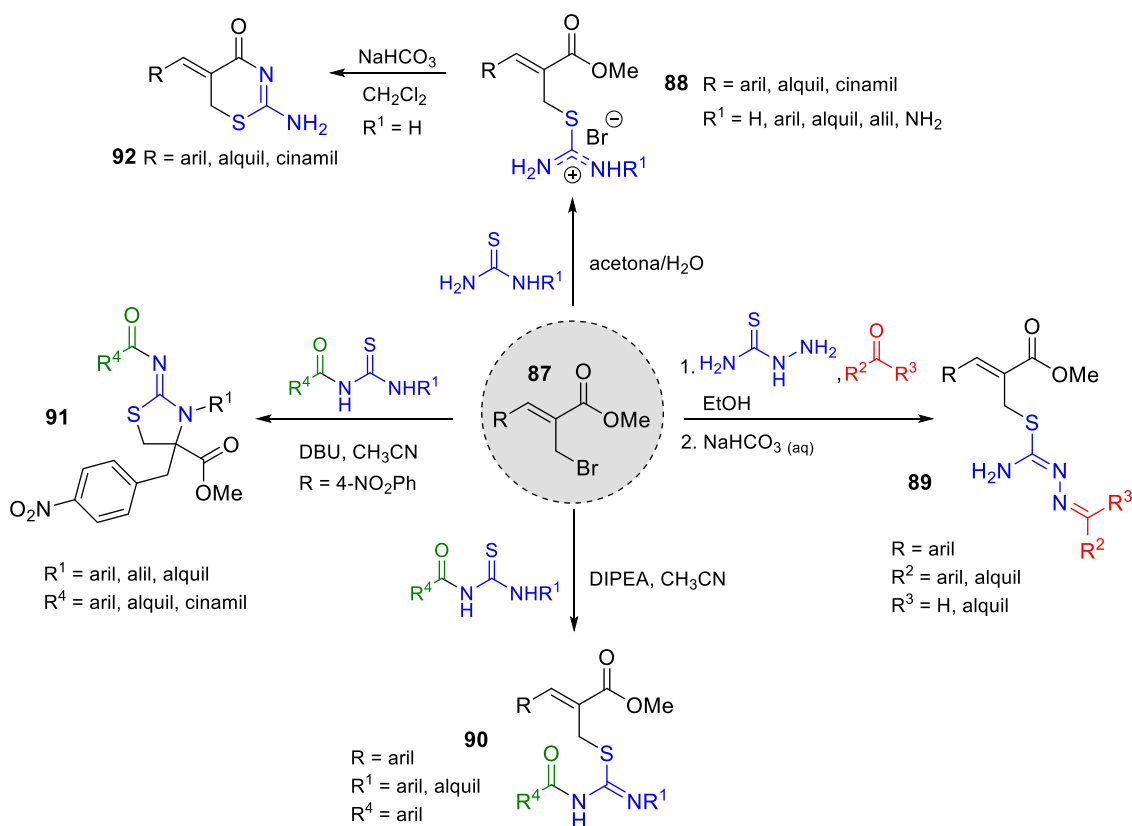
Cabe ressaltar que os experimentos de fluxo contínuo foram realizados com o auxílio do Dr. David Cantillo e do Dr. Nicolás S. Suveges. Os resultados descritos no tópico 4.5 foram publicados na forma de um *full paper* intitulado “*Continuous multistep synthesis of 2-(azidomethyl)oxazoles*” na revista *Beilstein Journal of Organic Chemistry*.¹⁴² O trabalho completo encontra-se em Anexo.

Os estudos descritos nos itens 4.4 e 4.5 foram realizados durante o período de estágio sanduíche (Karl Franzens Universität, Graz, Áustria). Os resultados descritos deste ponto em diante dizem respeito a experimentos realizados no MESOLab (Departamento de Química, UFSC) e todos eles foram realizados em sistemas em batelada.

4.6 Reações de substituição nucleofílica empregando 2-(bromometil)oxazóis **58** e tioureias ou tiossemicarbazidas

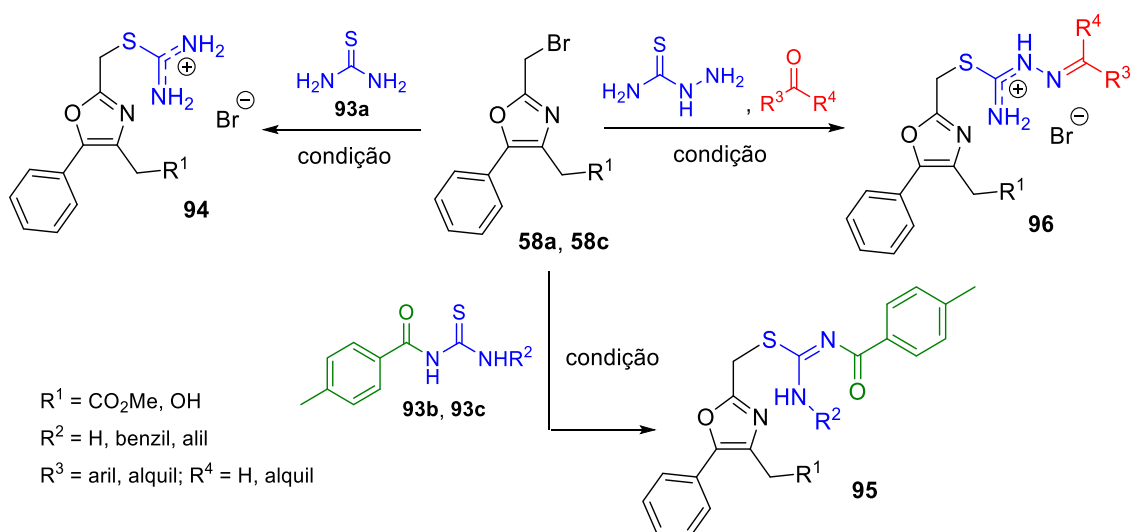
A tioureia e seus derivados *N,N'*-dissubstituídos são 1,3-dinucleófilos altamente versáteis na síntese orgânica, sendo muito utilizados como blocos de construção para a preparação de heterociclos sulfurados.^{90,92,143,144} Dessa forma, uma estratégia interessante consiste em explorar o potencial sintético dos bromo oxazóis **58** em reações de substituição nucleofílica utilizando tioureias como nucleófilo.

Métodos sintéticos empregando tioureias vêm sendo investigados em nosso grupo de pesquisa, em particular utilizando brometos alílicos **87** como substratos.^{145,146} Estes estudos resultaram em um gama diversificada de compostos sulfurados, incluindo sais de isotiourônio **88**,¹⁴⁷ isotiossemicarbazonas **89**,¹⁴⁶ *N*-acilisotioureias **90**,¹⁴⁸ 2-iminotiazolidinas **91**¹⁴⁸ e 1,3-tiazin-4-onas **92** (Esquema 55).¹⁴⁹ Além disso, é importante mencionar que diversos ensaios foram realizados para avaliar potenciais atividades biológicas dos sais de isotiourônio **88**, os quais apresentam acentuada atividade citotóxica frente à linhagens celulares de leucemia e de melanoma.¹⁵⁰⁻¹⁵²



Esquema 55. Exemplos de compostos sulfurados preparados a partir de reações de substituição nucleofílica entre brometos alílicos **87** e tioureias ou tiossemicarbazidas.¹⁴⁵⁻¹⁴⁹

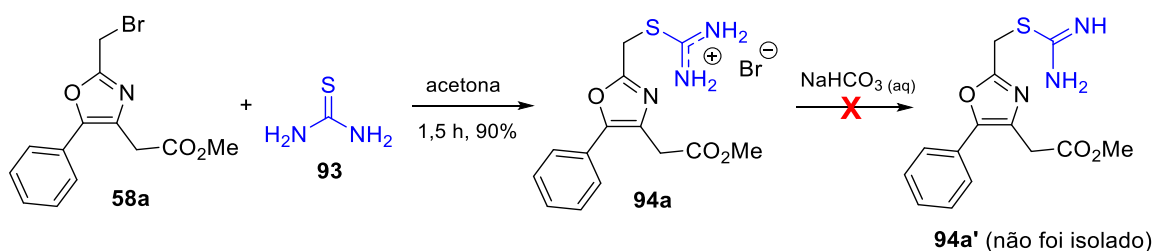
Dessa forma, decidiu-se empregar os bromo oxazóis **58** em reações de substituição nucleofílica utilizando tioureias **93** como nucleófilos, resultando em sais de isotiourônio **94** ou isotioureias **95** (Esquema 56). Ainda, foi investigada a reação tricomponente entre bromo oxazóis **58**, tiossemicarbazida e compostos carbonilados, para a formação de sais de isotissemicarbazona **96**. Tais reações foram conduzidas empregando condições reacionais similares àquelas utilizadas anteriormente para a preparação dos sais de isotiourônio **88**, *N*-acil isotioureias **90** e isotiossemicarbazonas **89** (Esquema 55) e serão discutidas em mais detalhes nas próximas seções.



Esquema 56. Preparação dos compostos sulfurados **94-96** a partir de bromo oxazóis **58** via reações de substituição nucleofílica.

4.6.1 *Reações de substituição nucleofílica entre bromo oxazóis 58 e tioureias*

Tendo em vista que a síntese de sais dos isotiourônio **88** a partir dos brometos alílicos **87** foi realizada de forma eficiente em acetona/H₂O¹⁴⁵ (ver Esquema 55), a reação entre o bromo oxazol **58a** e a tiourea (**93a**) também foi realizada em acetona (Esquema 57). A tiourea foi completamente solúvel em acetona e por isso não foi necessária a adição de H₂O ao meio reacional. Após o consumo do material de partida, adicionou-se hexano ao balão para promover a precipitação do sal de isotiourônio **94a**, que foi isolado por filtração a vácuo, resultando em um sólido branco em 90% de rendimento.



Esquema 57. Síntese do sal de isotiurônio **94a** a partir do bromo oxazol **58a** e a tiourea (**93a**).

O sal de isotiurônio **94a** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , de IV e EMAR. No espectro de RMN de ^1H observou-se um simpleto em 3,84 ppm referente ao metileno ligado na posição 4 do anel oxazólico e um simpleto em 4,81 ppm que corresponde ao metileno ligado na posição 2 do anel, além de um simpleto largo em 9,32 ppm com integração igual a 4, referente aos dois grupos NH_2 presentes na molécula (Apêndice, Figura A66, pg 206). No espectro de IV, foi possível observar uma banda larga entre $3400\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ bem característica de sais de amônio, uma banda em 1732 cm^{-1} referente à carbonila e duas bandas intensas em 1652 cm^{-1} e 1624 cm^{-1} referentes aos estiramentos $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$ (Figura 38).

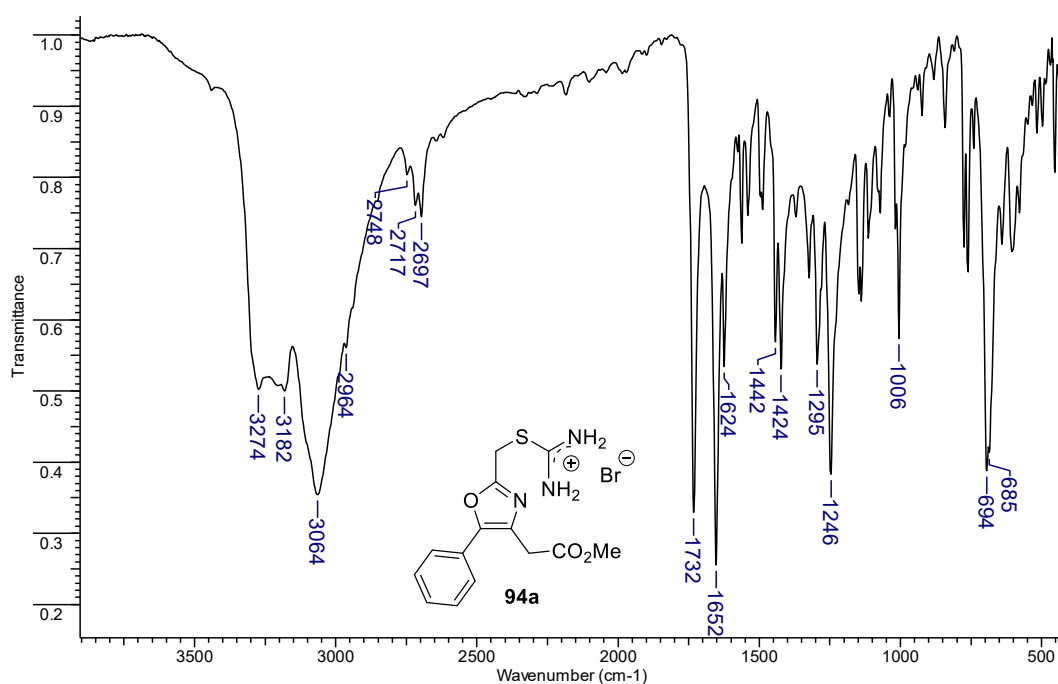
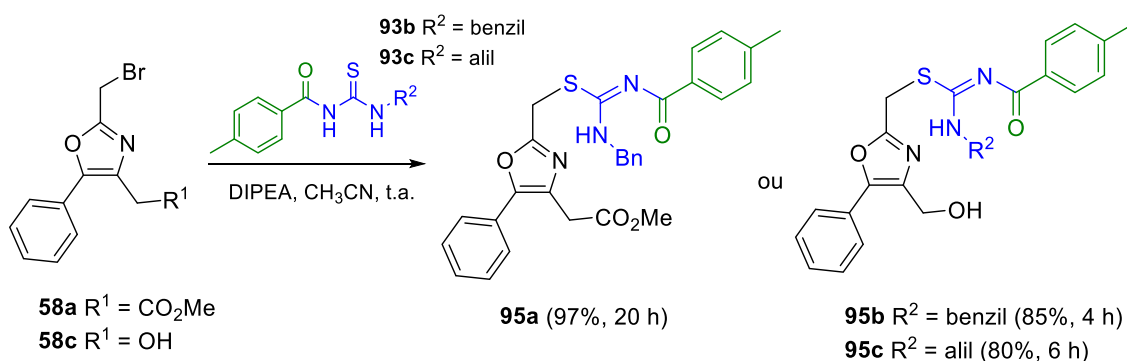


Figura 38. Espectro de IV (pastilha de KBr) do sal de isotiurônio **94a**.

O sal **94a** foi tratado com base ($\text{NaHCO}_3\text{ aq}$) a fim de obter o seu derivado neutro **94a'**, porém, ao longo de algumas horas após o isolamento da provável isotioureia **94a'**, observou-se que o óleo (previamente incolor) adquiriu uma coloração castanha escura. A análise de RMN de ^1H do material mostrou uma mistura de compostos não identificados.

Buscando a preparação de isotioureias mais estáveis, os bromo oxazóis **58a** ou **58c** foram tratados com as tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas **93b** ou **93c**. Similar à preparação das isotioureias **90** (ver Esquema 55), essas reações foram realizadas empregando DIPEA (1,1 equiv) em CH₃CN. Como é adicionado base ao meio reacional, obteve-se as isotioureias **95** neutras ao final da reação, as quais provavelmente mantêm-se estáveis nesta forma devido ao substituinte *N*-acil presente na molécula. As isotioureias **95a-c** foram obtidas em alta pureza e uma simples trituração empregando éter etílico e hexano foi suficiente para purificá-las, resultando nos produtos isolados em 97-80% de rendimento (Esquema 58).



Esquema 58. Preparação de *N*-acil isotioureias **95a-c** a partir dos dibromados **58a** e **58c**.

As *N*-acil isotioureias **95a-c** foram caracterizadas por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C, de IV e EMAR. No espectro de RMN de ¹H do composto **95a** foi observado um simpleto largo em 11,56 ppm, referente ao fragmento NH relativamente desprotegido devido à ligação de hidrogênio formada com a carbonila do grupo toluoil (Figura 39). O metileno ligado ao C-2 do anel oxazólico encontra-se como um simpleto em 4,73 ppm e o metileno benzílico aparece como um duplete em 4,61 ppm, acoplado fracamente com o NH. A presença do grupamento toluoil pôde ser constatada pela presença de um simpleto em 2,38 ppm, característico da metila ligada ao anel aromático. Além disso, observou-se o efeito anisotrópico da ligação C=O sobre os prótons aromáticos na posição *orto* (entre 8,1-8,2 ppm) em comparação com os demais hidrogênios aromáticos (multiplete em 7,1-7,6 ppm). No espectro de RMN de ¹³C foi observado um sinal em 176,7 ppm, referente à carbonila do grupo toluoil e um sinal em 171,3 ppm referente ao carbono quaternário ligado aos átomos de enxofre e nitrogênio (Apêndice, Figura A69, pg 209).

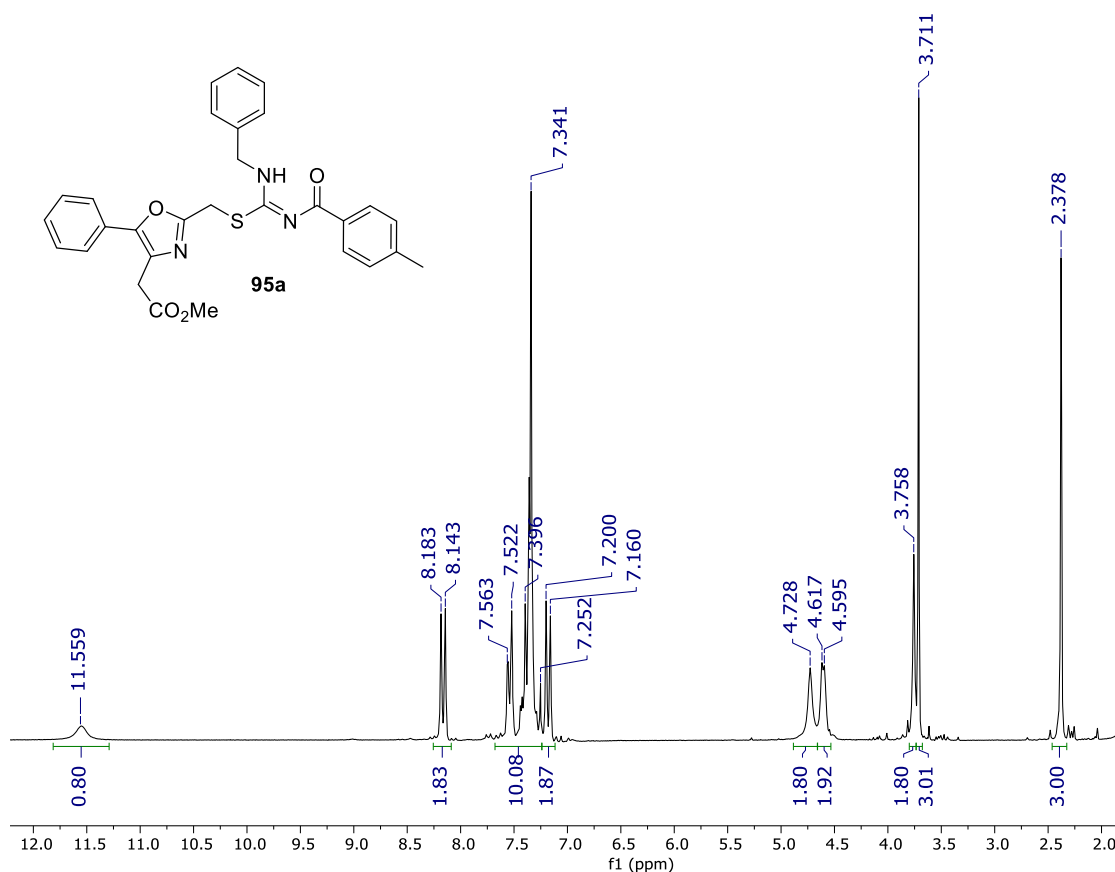


Figura 39. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **95a**.

Nos espectros de IV, foi possível observar bandas intensas entre $1530\text{-}1603\text{ cm}^{-1}$ referentes aos estiramentos $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$. O espectro de IV da isotioureia **95c** foi exemplificado na Figura 40, onde foi notada a ausência de uma banda entre $1630\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$, região esperada para o estiramento $\text{C}=\text{O}$ de uma amida. Possivelmente a banda referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ também se encontra na região de $1530\text{-}1603\text{ cm}^{-1}$ devido a conjugação com a insaturação, bem como a formação da ligação de hidrogênio ‘ $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ’.

É importante mencionar que as isotioureias **95** foram representadas com a insaturação $\text{C}=\text{N}$ conjugada à carbonila, tendo em vista que nesta configuração pode ocorrer a formação da ligação de hidrogênio intramolecular (‘ $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ’) e o acoplamento ‘ $\text{CH}_2\text{-NH}$ ’ observado no espectro de RMN de ^1H de **95a** (Figura 39, duplete em 4,61 ppm, $J = 4,4\text{ Hz}$). Porém, seriam necessários o suporte de outras técnicas, como HMBC ou difração de raio-X, para confirmar essa estrutura.

Sais de isotiourônio apresentam elevada importância biológica,¹⁵⁰⁻¹⁵² além de serem empregados como catalisadores,¹⁵³ quimiossensores¹⁵⁴ e na preparação de líquidos iônicos,¹⁵⁵ entre outros. Em adição, sais de isotiourônio e *N*-acil isotioureias podem ser utilizados como blocos de construção na síntese de 2-amino tiazóis.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Dessa forma,

como perspectiva futura deseja-se preparar uma série de sais de isotiourônio **94** e isotioureias **95** contendo o anel oxazólico em sua estrutura, visando explorar a potencial aplicação desses compostos na área sintética e medicinal.

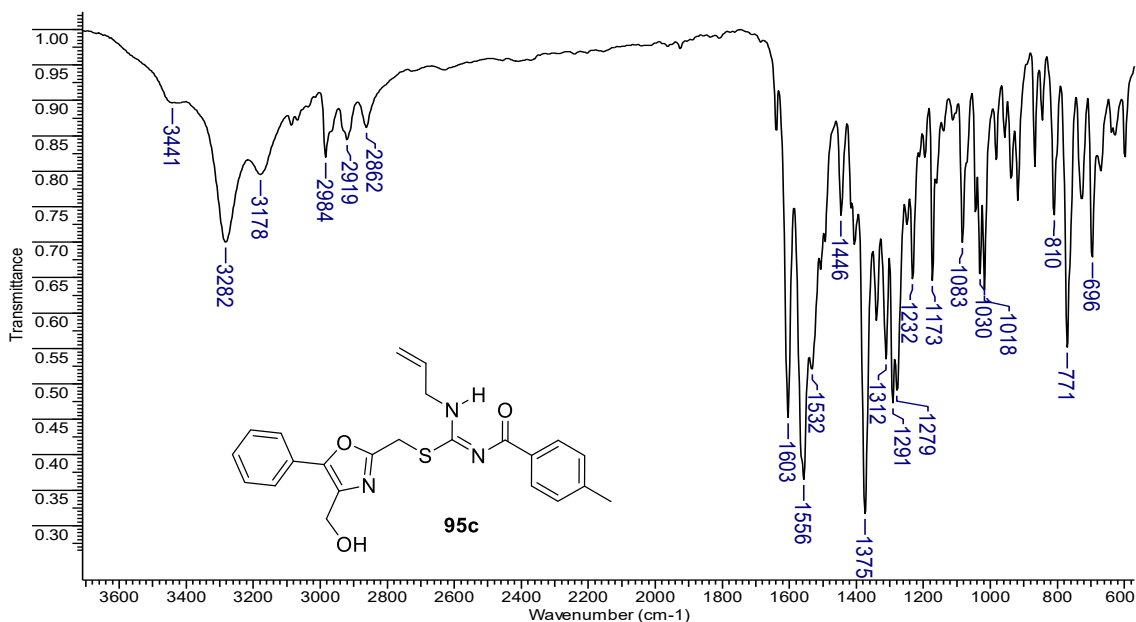


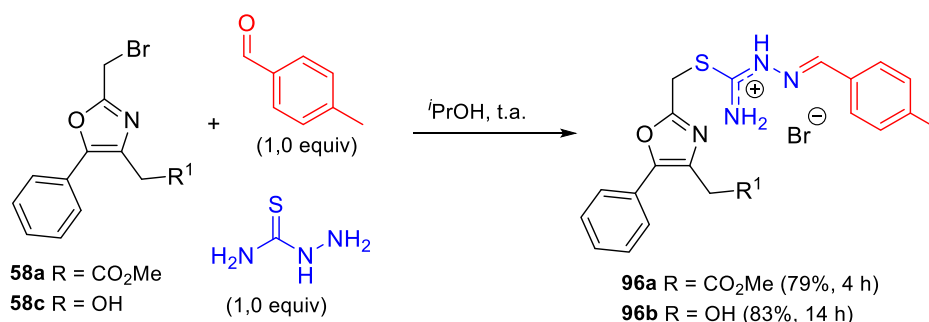
Figura 40. Espectro de IV (pastilha de KBr) do sal de isotiourônio **95c**.

4.6.2 Síntese de sais de isotiossemicarbazona **96** via uma reação tricomponente entre bromo oxazóis **58**, tiossemicarbazida e compostos carbonilados

As isotiossemicarbazonas são uma classe de moléculas que vem recebendo notabilidade principalmente na área de química de coordenação, formando complexos estáveis com diferentes metais, como Ni(II), Cu(II), Fe(III) e Co(III).¹⁵⁹ Do ponto de vista medicinal, as isotiossemicarbazonas em suas diferentes formas (neutra, como sal ou em complexos) apresentam acentuada atividade antimicrobacteriana e, por isso, são potenciais agentes terapêuticos no tratamento de tuberculose.^{160,161} No contexto desse trabalho, busca-se preparar isotiossemicarbazonas funcionalizadas visando principalmente o seu uso como blocos de construção na síntese de S-heterociclos.

Como descrito anteriormente,¹⁴⁶ foi desenvolvido em nosso grupo de pesquisa um método tricomponente para a síntese de isotiossemicarbazonas **89** a partir de brometos alílicos **87**, tiossemicarbazida e compostos carbonilados em meio alcoólico (ver Esquema 55, pg 76). Dessa forma, no presente trabalho os sais de isotiossemicarbazona **96a** e **96b** foram preparados de forma eficiente a partir da reação entre o bromo oxazol **58a** ou **58c** e quantidades equimolares de tiossemicarbazida e de tolualdeído, em meio a *i*PrOH. As

reações foram conduzidas a t.a. e após 4 ou 14 h, os sólidos precipitados no meio reacional foram isolados por filtração a vácuo, resultando nos sais **96a** e **96b** em 79% e 83% de rendimento, respectivamente (Esquema 59).



Esquema 59. Síntese tricomponente das isotiossemicarbazonas **96** a partir do bromo oxazol **58a** ou **58c**, tiossemicarbazida e tolualdeído.

Os bromidratos **96a** e **96b** apresentaram ótima estabilidade e sua caracterização pôde ser realizada por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C, de IV e EMAR. Nos espectros de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) dos sais **96** observou-se o sinal referente à metila do grupo toluil em cerca de 2,4 ppm e o simpleto relativo ao CH₂ ligado ao C-2 encontra-se na região de 4,9-5,0 ppm (Apêndice, Figuras A74 e A76, pgs 214 e 216). Observou-se também o sinal referente aos hidrogênios NH como um sinal largo próximo de 10,0 ppm. Nos espectros de IV, notou-se uma banda larga em 2400-3600 cm⁻¹, característica de sais de amônio, e sinais intensos em 1570-1636 cm⁻¹ referentes aos estiramentos C=N e C=C (exemplo para o composto **96a** ilustrado na Figura 41).

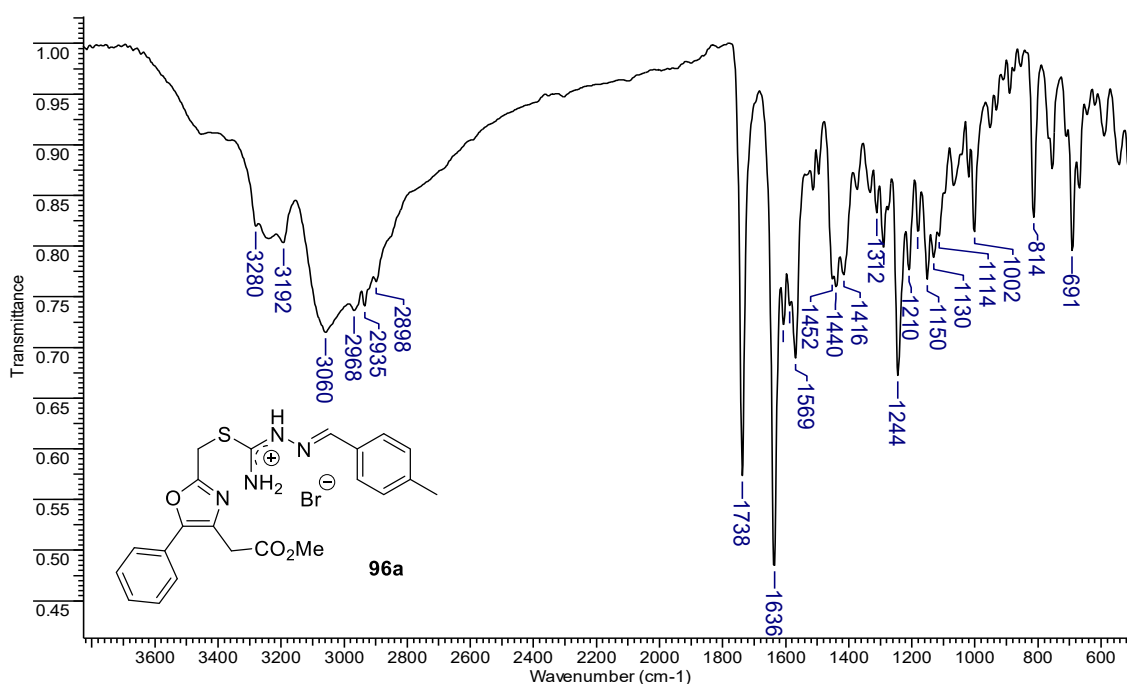
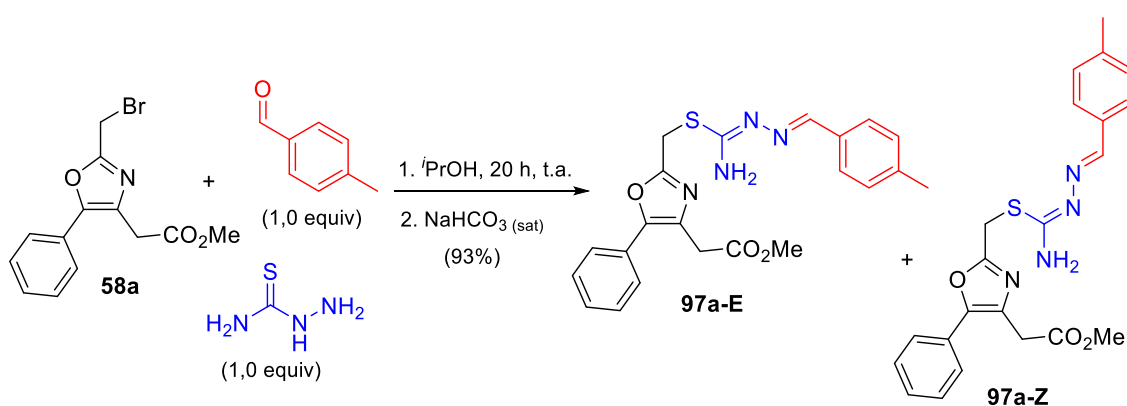


Figura 41. Espectro de IV (pastilha de KBr) do sal de isotiossemicarbazona **96a**.

Dando prosseguimento nas reações, buscou-se sintetizar isotiossemicarbazonas **97** na sua forma neutra. Para isso, as reações foram realizadas em *i*PrOH, conforme descrito para a preparação dos sais **96**, e posteriormente o sal de caráter ácido foi neutralizado com uma solução aquosa básica de NaHCO₃. Inicialmente, a reação tricomponente foi realizada entre o bromo oxazol **58a**, tiossemicarbazida e tolualdeído em *i*PrOH (Esquema 60). Após 20 h, o sal de isotiossemicarbazona **96a** havia precipitado na mistura reacional e foi isolado por filtração a vácuo e tratado com NaHCO₃ aq, resultando na isotiossemicarbazona esperada **97a** como uma mistura de diastereoisômeros *E/Z* (Esquema 60).



Esquema 60. Síntese tricomponente da isotiossemicarbazona **97a** a partir do bromo oxazol **58a**, a tiossemicarbazida e tolualdeído.

O composto **97a** foi analisado por espectroscopia de RMN de ¹H, no qual observou-se a presença dos dois diastereoisômeros na proporção de 4:1. Como pode ser observado na Figura 42, o espectro contém um simpleto em 3,77 ppm referente aos hidrogênios H₁ de ambos os isômeros, dois simpletos em 4,22 ppm e 4,41 ppm atribuídos aos hidrogênios H₂ de cada isômero e dois simpletos em 8,18 ppm e 8,35 ppm referentes ao H₃ de cada isômero. Acredita-se que o isômero majoritário trata-se do composto **97a-E**, estabilizado pela ligação de hidrogênio ‘N-H···N’ formada nesta configuração, entretanto, nenhum estudo foi feito para suportar essa suposição.

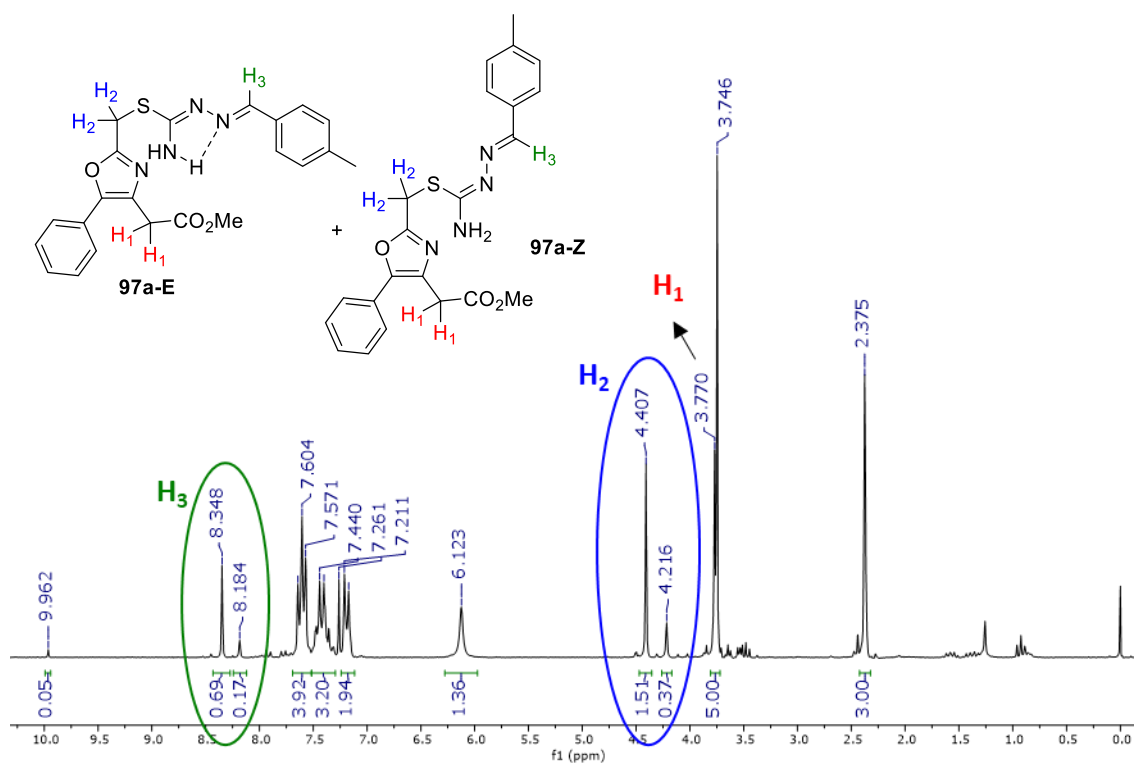
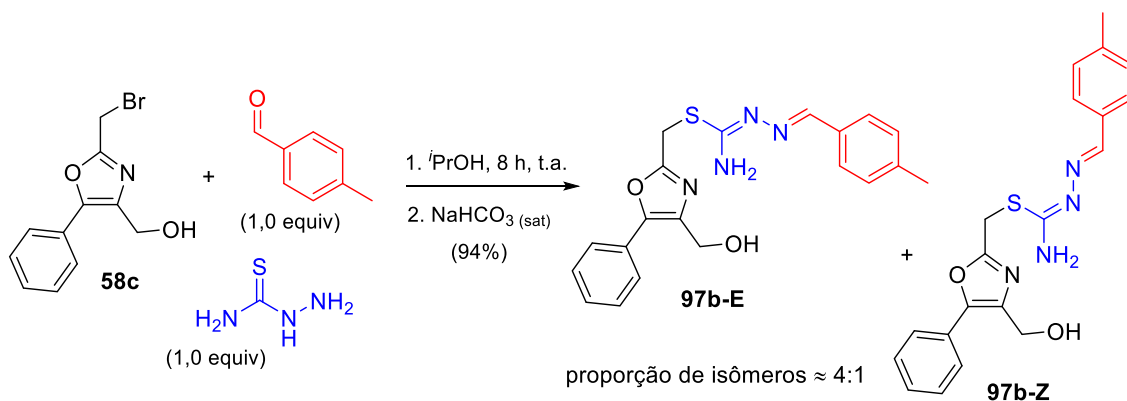


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da isotiossemicarbazona **97a-E** e **97a-Z** (mistura 4:1).

Ainda, o espectro ilustrado na Figura 42 revelou a presença de resíduo de tolualdeído (9,96 ppm) e de impurezas na região de 1,0-3,6 ppm. Dessa forma, buscou-se purificar o composto **97a** por cromatografia em coluna empregando alumina neutra como fase estacionária. A escolha de alumina neutra ao invés de sílica gel foi feita devido a possibilidade de hidrólise da ligação imínica durante a purificação, porém, a isotiossemicarbazona **97a** foi instável em alumina e sua purificação e posterior caracterização não foi possível.

A reação tricomponente também foi realizada empregando o substrato **58c**, em condições iguais aquelas descritas para a preparação da isotiossemicarbazona **97a**. A isotiossemicarbazona **97b** também foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros *E/Z*, na mesma proporção de 4:1 que foi observado para o análogo **97a** (Esquema 61). Buscou-se realizar a caracterização completa da isotiossemicarbazona **97b**, no entanto, durante a análise de RMN de ^{13}C , observou-se a precipitação lenta de um sólido levemente amarelado no tubo de RMN.



Esquema 61. Síntese tricomponente da isotiossemicarbazona **97b** a partir do bromo oxazol **58c**, tiossemicarbazida e tolualdeído.

O sólido precipitado no tubo de RMN foi isolado por filtração, com o intuito de investigar a sua composição. A análise desse sólido por espectroscopia de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) indicou a formação de um único produto em alta pureza. Dessa forma, o composto também foi analisado por espectroscopia de RMN de ^{13}C , de IV e EMAR, no qual pode-se confirmar a formação da 2-hidrazono tiazolina **98b** (Figura 43). No espectro de RMN de ^1H observou-se o sinal referente à metila do grupo toluil em 2,33 ppm e o simpleto equivalente ao CH_2 do S-heterociclo encontra-se em 4,09 ppm (Figura 43 e Apêndice, Figura A78, pg 218). Além disso, observou-se dois multipletos em cerca de 5,6 e 3,8 ppm atribuídos ao $\alpha\text{-CH}$ e ao $\beta\text{-CH}_2$, respectivamente. Os sinais referentes ao OH e NH aparecem como um tripleto em 5,16 ppm e um duplete em 9,07 ppm, respectivamente. A adição de D_2O ao tubo de RMN confirmou a designação dos sinais. O novo espectro gerado apresenta uma multiplicidade muito mais simples para os hidrogênios $\alpha\text{-CH}$ e $\beta\text{-CH}_2$. Além disso, a intensidade relativa dos sinais referentes aos grupos NH e OH diminuiu significativamente (Figura 43). No espectro de RMN de ^{13}C , observou-se um sinal em 196,6 ppm característico de carbonila de cetona, dois sinais em 179,8 e 175,0 ppm referentes aos dois carbonos quaternários amidínicos e um sinal em 154,4 ppm atribuído ao carbono terciário imínico (Apêndice, Figura A79, pg 219).

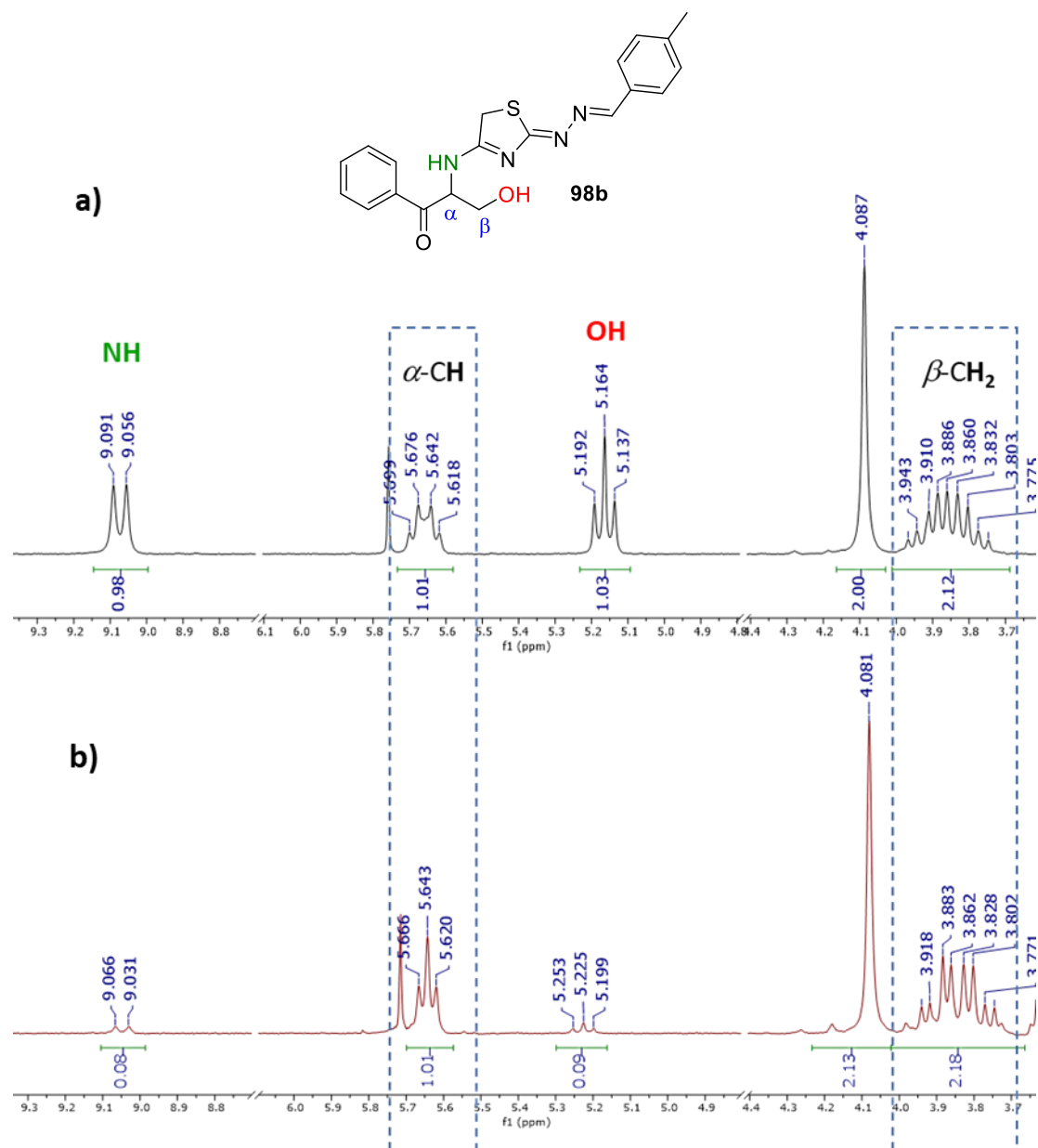
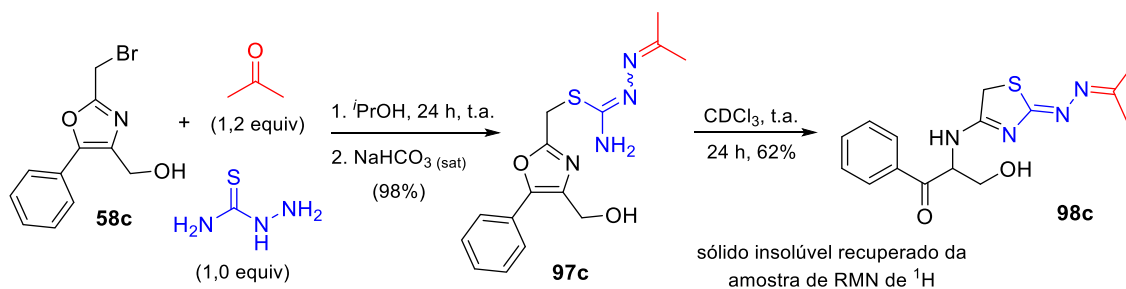


Figura 43. Ampliação do espectro de RMN de ¹H (200 MHz) da 2-hidrazono tiazolina **98b** em: (a) DMSO-*d*₆ e (b) DMSO-*d*₆ + D₂O.

Buscou-se verificar se o rearranjo da isotiossemicarbazona **97b** para a 2-hidrazono tiazolina **98b** ocorreu de forma espontânea para este substrato em específico ou se poderia ser replicado com outros substratos. Assim, a reação tricomponente seguida de neutralização também foi realizada empregando acetona como componente carbonilado, ao invés de tolualdeído (Esquema 62). Novamente, a caracterização completa da isotiossemicarbazona **97c** não foi possível devido a precipitação de um sólido levemente laranja no tubo de RMN. O sólido foi isolado por filtração e posterior caracterização por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C, de IV e EMAR confirmou a formação da tiazolina **98c** de forma similar ao composto **98b**.



Esquema 62. Síntese da 2-hidrazono tiazolina **98c** a partir do bromo oxazol **58c**, tiossemicarbazida e acetona.

A síntese de 2-hidrazono tiazolinas **98** a partir de isotiossemicarbazono oxazóis **97** apresenta diversos aspectos inovadores. Primeiramente, existem muitos exemplos de 2-hidrazono tiazóis reportados na literatura (ver item 1.4.1, pg 20), porém, poucos trabalhos descrevem a formação de 2-hidrazono-3-tiazolinas, principalmente 3-tiazolinas não substituídas no C-5.^{162,163} Dessa forma, é notável a estabilidade das 2-hidrazono tiazolinas **98**, a qual deve ser justificada pela presença do grupo amino ligado ao C-4 em conjugação com o sistema π presente na estrutura.

Em adição, do ponto de vista sintético a preparação da 2-hidrazono tiazolinas ocorre de forma muito inusitada. De fato, existem alguns exemplos na literatura reportando a abertura do anel oxazólico via adição de amina ao C-2 do anel^{88,89} (ver Esquema 22, pg 19), porém, essa química é notoriamente pouco explorada e até o momento não há relatos descrevendo a abertura de oxazóis via ataque intramolecular. Portanto, o rearranjo de isotiossemicarbazono oxazóis **97** foi investigado, a fim de desenvolver um método robusto e geral para a síntese de 2-hidrazono-3-tiazolinas **98**.

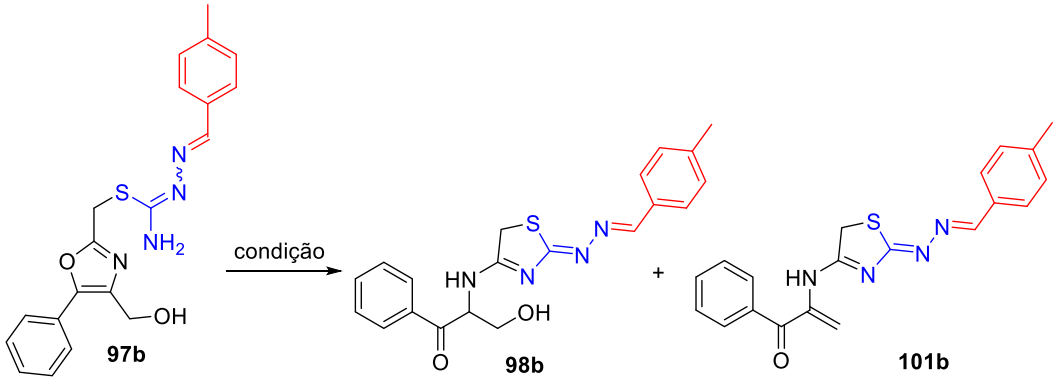
4.6.3 Estudo do rearranjo da isotiossemicarbazona **97b** para a 2-hidrazono tiazolina **98b**

Com o intuito de investigar o rearranjo das isotiossemicarbazonas **97** para as tiazolinas **98**, o composto **97b** foi preparado em maior quantidade para usá-lo como substrato em reações de controle. Acompanhamento por CCD foi feito de forma periódica indicando que a isotiossemicarbazona **97b** manteve-se estável quando armazenado sob refrigeração. Além disso, três meses após a sua preparação, o composto **97b** foi analisado novamente por RMN de ¹H, comprovando que o material não havia convertido para a tiazolina **98b**.

Com a isotiossemicarbazona **97b** em mãos, foi verificado se o rearranjo para a tiazolina **98b** poderia ter sido promovido por quantidades catalíticas de HCl/DCl presente

no clorofórmio deuterado usado para a análise de RMN. Assim, duas soluções da isotiossemicarbazona **97b** em CHCl_3 foram preparadas, uma empregando CHCl_3 sem qualquer tratamento e a outra utilizando CHCl_3 tratado com K_2CO_3 previamente (Tabela 8, entradas 1 e 2). As soluções foram agitadas até completa solubilização de **97b** e posteriormente deixadas em repouso por 24 h. Após este período, o sólido presente no meio foi isolado por filtração. Análise de RMN de ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ mostrou que o sólido formado consistia unicamente na 2-hidrazono tiazolina **98b**, obtida em 57% de rendimento utilizando o CHCl_3 não tratado (entrada 1) e 62% quando o CHCl_3 tratado com base foi utilizado (entrada 2). O acompanhamento da reação por CCD mostrou que, após 24 h, ainda havia material de partida **97b** presente em ambas as soluções, indicando que o baixo rendimento pode ter sido em decorrência da conversão incompleta nas reações. Além disso, pôde-se verificar que o tratamento prévio do CHCl_3 com base não teve influência significativa na reação, ou seja, o rearranjo da isotiossemicarbazona **97** não foi catalisado pela eventual presença de HCl no meio.

Tabela 8. Estudo de síntese da tiazolina **98b** a partir do rearranjo da isotiossemicarbazona **97b**.



#	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (% de 98b) ^a
1	CHCl_3	t.a.	24	57
2	CHCl_3 trat. com K_2CO_3	t.a.	24	62
3	CHCl_3	80 °C	1	47
4	CH_2Cl_2	80 °C	1	62
5	$^i\text{PrOH}$	80 °C	0,5	Decomposição
6	AcOEt	80 °C	1	- ^b

^a Isolado por filtração à vácuo; ^b Tiazolina insaturada **101b** foi isolada por filtração em 32% de rendimento.

A fim de aumentar a velocidade da reação, buscou-se promover o rearranjo sob aquecimento (Tabela 8, entradas 3-6). Inicialmente, a reação foi conduzida empregando **97b** em meio a CHCl_3 sob irradiação de micro-ondas (80 °C, 200 W). Utilizando esta

condição, foi possível diminuir o tempo reacional significativamente, porém, o rendimento de reação foi menor (entrada 3). Após a separação do produto sólido insolúvel **98b** por filtração, a solução residual foi evaporada e analisada por RMN de ^1H , no qual pôde-se verificar a ausência de material de partida **97b** e a formação de um único subproduto **101b** (caracterização descrita abaixo). A reação foi repetida em CH_2Cl_2 (entrada 4), na qual obteve-se a tiazolina **98b** em um rendimento similar àqueles obtidos a t.a. Em seguida, para evitar o uso de solventes halogenados, empregou-se $^i\text{PrOH}$ como solvente, entretanto, essa condição resultou na decomposição do material de partida (entrada 5). A reação também foi realizada em AcOEt (entrada 6) e, surpreendentemente, neste caso o sólido isolado por filtração foi o subproduto **101b** e não o produto desejado **98b**.

Tendo em mãos o subproduto **101b** em alto grau de pureza (Tabela 8, entrada 6), foi possível realizar a sua caracterização completa por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , de IV e EMAR, a qual confirmou a estrutura de **101b** como sendo uma hidrazono tiazolina insaturada. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C apresentaram diversas similaridades com os espectros obtidos para o álcool **98b**, como um sinal em 4,21 ppm referente ao metileno presente no núcleo tiazolínico (RMN de ^1H) e um sinal em 192,8 ppm característico do carbono cetônico (RMN de ^{13}C). Entretanto, é notável a inexistência de multipletos na região de 3,7-5,8 ppm, o que indica a ausência do sistema $\alpha\text{-CH}$ adjacente ao $\beta\text{-CH}_2$. Além disso, no espectro de RMN de ^{13}C pode-se observar um sinal em 117,3 ppm, compatível com um carbono sp^2 de uma insaturação terminal conjugada.¹⁶⁴

Observando o problema de quimiosseletividade do rearranjo a partir da isotiossemicarbazona **97b** (formação de **98b** *versus* **101b**), os estudos de otimização realizados a seguir foram feitos para avaliar a influência da mudança de solvente e da presença de aditivos na conversão e na proporção de **98b/101b** formado durante a reação. Para obter dados de conversão e quimiosseletividade de forma mais precisa, estes foram calculados a partir da integração dos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H da mistura bruta. Para isso, todas as amostras de RMN de ^1H foram realizadas em $\text{DMSO-}d_6$, o qual solubiliza tanto a tiazolina **98b** quanto a tiazolina insaturada **101b**.

A reação foi novamente realizada em CHCl_3 a t.a., para obter os valores de conversão e quimiosseletividade calculados a partir do espectro de RMN de ^1H (Tabela 9, entrada 1). De fato, a formação de **98b** nessa condição ocorre de forma lenta, com conversão incompleta mesmo após 24 h de reação, em contrapartida, a tiazolina **98b** é

gerada em alta seletividade em relação ao análogo insaturado **101b**. A reação foi repetida em CH₂Cl₂, mostrando resultados similares (entrada 2), além disso, pode-se verificar que a ausência de luz também não influencia na ocorrência do rearranjo (entrada 3).

Tabela 9. Avaliação dos parâmetros de conversão e quimiosseletividade do rearranjo da isotiossemicarbazona **97b**.

#	Solvente	Aditivo ^a	Conversão (%) ^b	Proporção 98b : 101b ^c
1	CHCl ₃	-	82	93:07
2	CH ₂ Cl ₂	-	81	90:10
3	CH ₂ Cl ₂	No escuro	81	90:10
4	THF	-	33	50:50
5	THF	H ₂ SO ₄	46	50:50 ^d
6	THF/H ₂ O (9:1)	NH ₄ Cl	81	20:80 ^d
7	THF/H ₂ O (8:2)	L-Prolina	>99	10:90 ^d
8	THF	^t BuNH ₂	-	nd ^f
9	THF	DABCO	-	nd ^f
10	PEG	-	>99	34:66

^a Adição de 0,2 equiv de aditivo; ^b Conversão de **97b** para **98b** e/ou **101b**, calculada pela integração no espectro de RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆); ^c Calculado pela integração no espectro RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆); ^d Presença de impurezas não identificadas no espectro de RMN de ¹H;

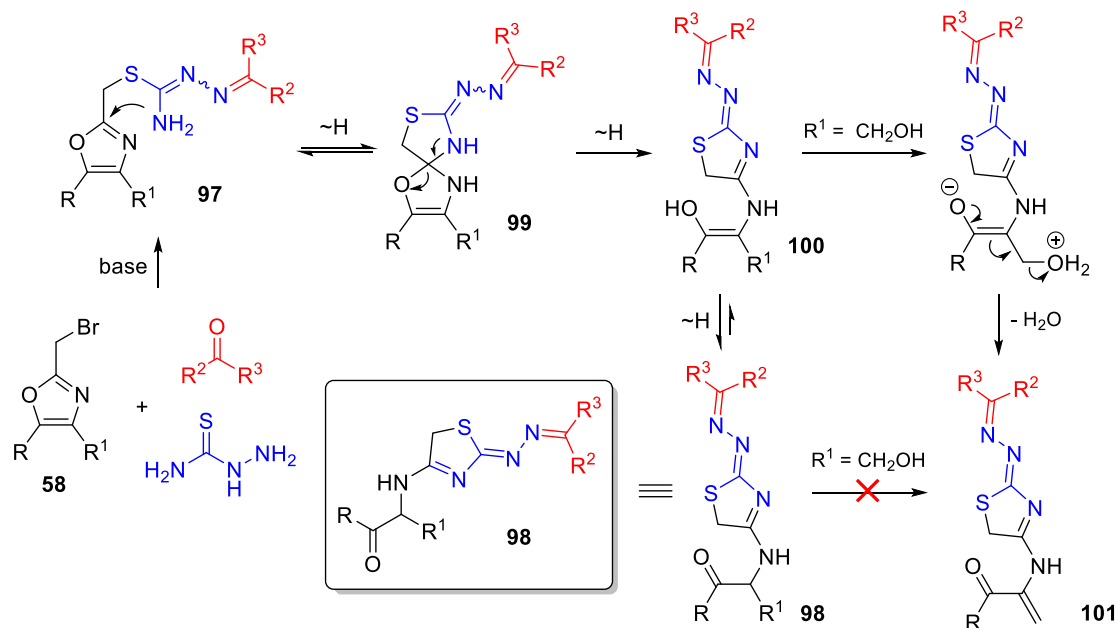
^e Adição de mínima quantidade de H₂O para a solubilização de NH₄Cl ou L-prolina; ^f Recuperação do material de partida **97b**.

O rearranjo também foi avaliado em THF (Tabela 9, entrada 4). Neste caso a reação foi extremamente lenta, com apenas 33% de conversão de **97b** para as tiazolinas **98b** e **101b** após 24 h. Além disso, não houve quimiosseletividade na reação, resultando nas tiazolinas na proporção de 1:1. A presença de H₂SO₄ (entrada 5) resultou em um pequeno aumento no consumo de **97b** em relação a reação só com THF. Entretanto, o espectro de RMN de ¹H da mistura bruta continha sinais de outras impurezas não identificadas. O uso de NH₄Cl ou prolina como aditivo, acelerou a reação de forma significativa e aumentou

a quimiosseletividade da mesma (entradas 6 e 7). Porém, novamente havia impurezas no espectro de RMN de ^1H . Além disso, essa condição reacional favoreceu a formação da tiazolina insaturada **101b** e não do produto desejado **98b**. Notavelmente, o uso de base inibiu completamente a formação dos produtos de rearranjo (entradas 8 e 9).

A partir desses resultados, pode-se propor que uma fonte protônica no meio reacional favorece o consumo da isotiossemicarbazona **97b** e a formação da tiazolina insaturada **101b** (entradas 6 e 7). Entretanto, é questionável se essas observações são resultantes da presença do aditivo e/ou da presença de um solvente polar prótico, visto que em ambas as reações havia presença de H_2O no meio reacional (entradas 6 e 7). Assim, o rearranjo foi realizado empregando PEG 400 (entrada 10). A escolha do PEG como solvente é justificada pelo seu caráter polar prótico, alta capacidade de solubilização e por ser um solvente ambientalmente benigno e de baixa toxicidade. Nesse caso houve novamente consumo total do material de partida **97b**, entretanto, a quimiosseletividade da reação não foi satisfatória.

Considerando os trabalhos reportados na literatura descrevendo reações de adição de aminas ao C-2 de oxazóis^{88,89} (ver Esquema 22, pg 19), bem como os resultados obtidos durante o estudo do rearranjo da isotiossemicarbazona **97b** (ver Tabela 9), um mecanismo de formação das tiazolinas **98** e **101** foi proposto (Esquema 63). Sugere-se que após a reação tricomponente e formação da isotiossemicarbazona **97**, o nitrogênio sp^3 ataca o C-2 do anel oxazólico, resultando na spirotiazolidina **99**. Essa primeira etapa do mecanismo é provavelmente a mais lenta da reação, devido ao custo energético causado pela quebra da aromaticidade. Propõe-se que a reação seja acelerada por solventes polares próticos devido à formação de ligações de hidrogênio com o nitrogênio sp^2 do núcleo oxazólico, deixando o C-2 mais eletrofílico. Em seguida, a quebra da ligação C-O resulta na formação do enol **100**, em equilíbrio ceto-enólico com o produto **98**. A formação da tiazolina insaturada **101** pode ser explicada pela eliminação conjugada de H_2O a partir do enol intermediário **100**, esta etapa de eliminação deve ser favorecida por um aditivo ácido, protonando o substituinte hidroxil e tornando-o um melhor grupo de saída. Também é importante mencionar que reações de controle foram realizadas e indicaram que não há conversão significativa da tiazolina **98** para o composto insaturado **101**.



Esquema 63. Proposta mecanística para o rearranjo das isotiossemicarbazidas **97** para as hidrazono tiazolinas **98** e **101**.

Como perspectivas futuras, a síntese de tiazolinas insaturadas **101** continuará sendo investigada e outros aditivos ácidos ou anfóteros serão avaliados buscando o favorecimento do produto de eliminação. Porém, no presente trabalho decidiu-se priorizar a formação das 2-hidrazono tiazolinas **98**, com o objetivo de desenvolver um método simples, robusto e aplicável para diversos substratos. Para isso, a estratégia sintética foi alterada, conforme descrito a seguir.

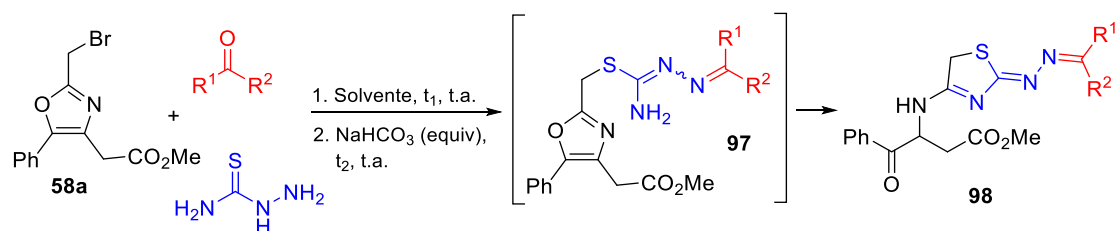
4.6.4 Metodologia tricomponente telescoping para a preparação de 2-hidrazono tiazolinas **98** a partir de bromo oxazóis **58**

Tendo em vista os princípios da química verde, uma estratégia bastante promissora para a preparação das tiazolinas **98** consiste no desenvolvimento de um método tricomponente *telescoping* a partir dos bromo oxazóis **58** sem o isolamento dos sais de isotiossemicarbazona **96** ou das isotiossemicarbazonas **97**.

O estudo do método tricomponente *telescoping* iniciou-se empregando quantidades equimolares de bromo oxazol **58a**, tiossemicarbazida e um composto carbonilado (Tabela 10). Primeiramente, o PEG 400 foi utilizado como solvente (entradas 1-4), tendo em vista sua capacidade de solubilizar substâncias altamente polares, como a tiossemicarbazida, bem como o substrato **58a** e o sal de isotiossemicarbazona intermediário **96a**. Após a reação tricomponente de formação do sal de isotiossemicarbazona **96a**, foi necessária a adição de uma base para a neutralização deste sal, de modo a formar o composto neutro

97a, que posteriormente deve se rearranjar para a tiazolina **98a**. A base utilizada durante o desenvolvimento do método foi NaHCO₃ anidro, por se tratar de uma base branda e com ótimo custo/benefício. Assim, os primeiros estudos foram realizados avaliando o número de equivalentes de NaHCO₃ ótimo para a reação (entradas 1-3). As reações foram acompanhadas por CCD e após verificar o consumo total do material de partida **58a** (3 h), foi adicionado NaHCO₃ em quantidade submolar (entrada 1), próxima a 1 equiv (entrada 2) e em excesso (entrada 3). Utilizando quantidade submolar ou próxima a 1 equiv de base houve completa conversão de **97a** para **98a** (entradas 1 e 2). Já quando se empregou 1,2 equiv de NaHCO₃, a conversão foi significativamente menor (entrada 3), mostrando que o excesso de base no meio reacional inibe a ocorrência do rearranjo. Este resultado está em concordância com o observado anteriormente empregando DABCO ou ^tBuNH₂ (ver Tabela 9, entradas 8 e 9, pg 90).

Tabela 10. Estudo do método tricomponente *telescoping* para a preparação de hidrazono tiazolinas **98** a partir do bromo oxazol **58a**, tiossemicarbazida e um composto carbonilado.



#	R ¹	R ²	Solvente	Equiv de NaHCO ₃	t ₁ (h)	t ₂ (h)	Prod.	Proporção 97:98 ^a
1	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	PEG	0,90	3	19	98a	0:100
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	PEG	0,98	3	19	98a	0:100 ^b
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	PEG	1,20	3	19	98a	60:40
4	Me	Me	PEG	0,98	3	15	98d	0:100 ^c
5	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	THF/ ⁱ PrOH (9:1)	0,98	8	16	98a	48:52
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	THF/ ⁱ PrOH (1:1)	0,98	8	16	98a	20:80
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	ⁱ PrOH	0,98	8	16	98a	5:95
8	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	EtOH	0,98	5	19	98a	- ^d
9	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	^t BuOH	0,98	5	19	98a	- ^d
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	1. ⁱ PrOH 2. H ₂ O	0,98	5	19	98a	0:100 ^b

^a Proporção calculada pela integração no espectro RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃); ^b Rendimento isolado de **98a**: 80%; ^c Rendimento isolado de **98d**: 67%; ^d Formação de compostos não identificados.

A síntese da tiazolina **98d**, a partir do bromo oxazol **58a**, tiossemicarbazida e acetona, também foi realizada em PEG e empregando 0,98 equiv de NaHCO₃. A reação ocorreu de forma satisfatória, com formação do produto esperado em alta pureza (entrada 4). Entretanto, uma desvantagem do emprego de PEG na reação é a dificuldade da sua remoção do meio reacional. Em todos os casos, mesmo após o tratamento reacional lavando a fase orgânica com H₂O diversas vezes, o espectro de RMN de ¹H dos produtos brutos mostrou a presença de uma pequena quantidade de PEG (singleto largo em 3,6 ppm). Assim, para a completa purificação de **98a** e **98d** e obtenção dos respectivos rendimentos, a remoção do resíduo de PEG 400 foi realizada empregando cromatografia em coluna. A purificação da tiazolina **98a** ocorreu satisfatoriamente, obtendo o produto em 80% de rendimento (Tabela 10, entrada 2). No entanto, o produto derivado da acetona (**98d**) foi obtido em rendimento moderado (67%, entrada 4). Ao comparar o espectro de RMN de ¹H do produto purificado **98d** com aquele referente ao produto bruto, observa-se a alta pureza do composto antes da purificação, o que não condiz com o rendimento obtido. Assim, acredita-se que parte da tiazolina **98d** sofra decomposição durante a purificação. A necessidade de purificação por cromatografia em coluna para a remoção do PEG 400 é uma séria desvantagem do método, principalmente quando este tipo de purificação não seria necessário para a remoção de outras impurezas e pode potencialmente decompor o produto de reação. Assim, seguiu-se com o estudo do método empregando outros solventes na reação (Tabela 10, entradas 5-10).

Considerando que o PEG 400 contém grupamentos do tipo éter e do tipo hidroxila em sua estrutura, buscou-se simular o ambiente químico desta reação empregando uma mistura de THF/ⁱPrOH 9:1 (Tabela 10, entrada 5). A primeira etapa reacional foi acompanhada por CCD até o consumo total do bromo oxazol **58a** (8 h). Em seguida, adicionou-se NaHCO₃ à solução e a reação permaneceu em agitação por 16 h, completando assim um total de 24 h de reação. Observou-se que a distribuição entre a isotiossemicarbazona **97a** e a tiazolina **98a** foi de aproximadamente 1:1 (entrada 5). Ao aumentar a proporção de ⁱPrOH na reação, houve um aumento na proporção de tiazolina **98a** (entrada 6). Dessa forma, a reação foi realizada apenas em ⁱPrOH (entrada 7), mas neste caso a segunda etapa reacional apresentou problemas de agitação devido à presença de sólidos insolúveis mesmo após a adição de mais solvente. Surpreendentemente, essa condição apresentou resultados favoráveis (95% de conversão) mesmo com os problemas de solubilidade. Outros álcoois também foram utilizados como solvente, no caso EtOH e ^tBuOH (entradas 8 e 9), porém, as reações foram menos seletivas, com formação de um

composto desconhecido em grande quantidade. Por fim, para tentar contornar os problemas de solubilidade observados na reação com ${}^i\text{PrOH}$, a reação foi repetida empregando uma pequena quantidade de H_2O . A primeira etapa foi acompanhada por CCD e após consumo do bromo oxazol **58a** (5 h) adicionou-se NaHCO_3 e, em seguida, H_2O foi gotejada até a completa solubilização do sal **96a**. A reação permaneceu em agitação até completar um tempo total de 24 h. Felizmente, empregando esta condição reacional, houve completa conversão da isotiossemicarbazona **97a** para a tiazolina desejada **98a**. A recristalização do produto em THF/hexano resultou na 2-hidrazono tiazolina na forma de um cristal laranja em 80% de rendimento.

Com a tiazolina recristalizada **98a** em mãos, foi possível submeter uma amostra para análise de difração de raio-X, que foi realizada pelo Prof. Dr. Adailton Bortoluzzi (Departamento de Química, UFSC). Essa análise foi fundamental para confirmar a configuração diastereoisomérica do produto. A Figura 44 ilustra o ORTEP obtido durante a análise.

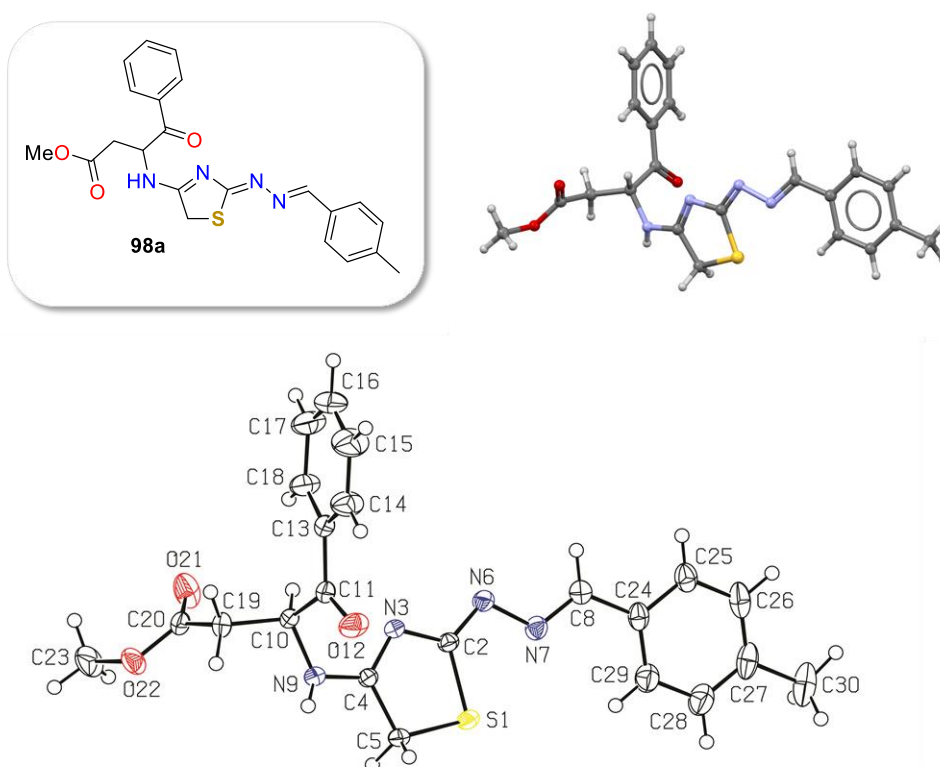


Figura 44. ORTEP da hidrazono tiazolina **98a**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Tendo em vista os resultados acima descritos, pode-se observar que esse método é bastante inovador, principalmente por explorar a reatividade de oxazóis de uma forma inédita. Além disso, as hidrazono tiazolinas **98** podem apresentar propriedades biológicas

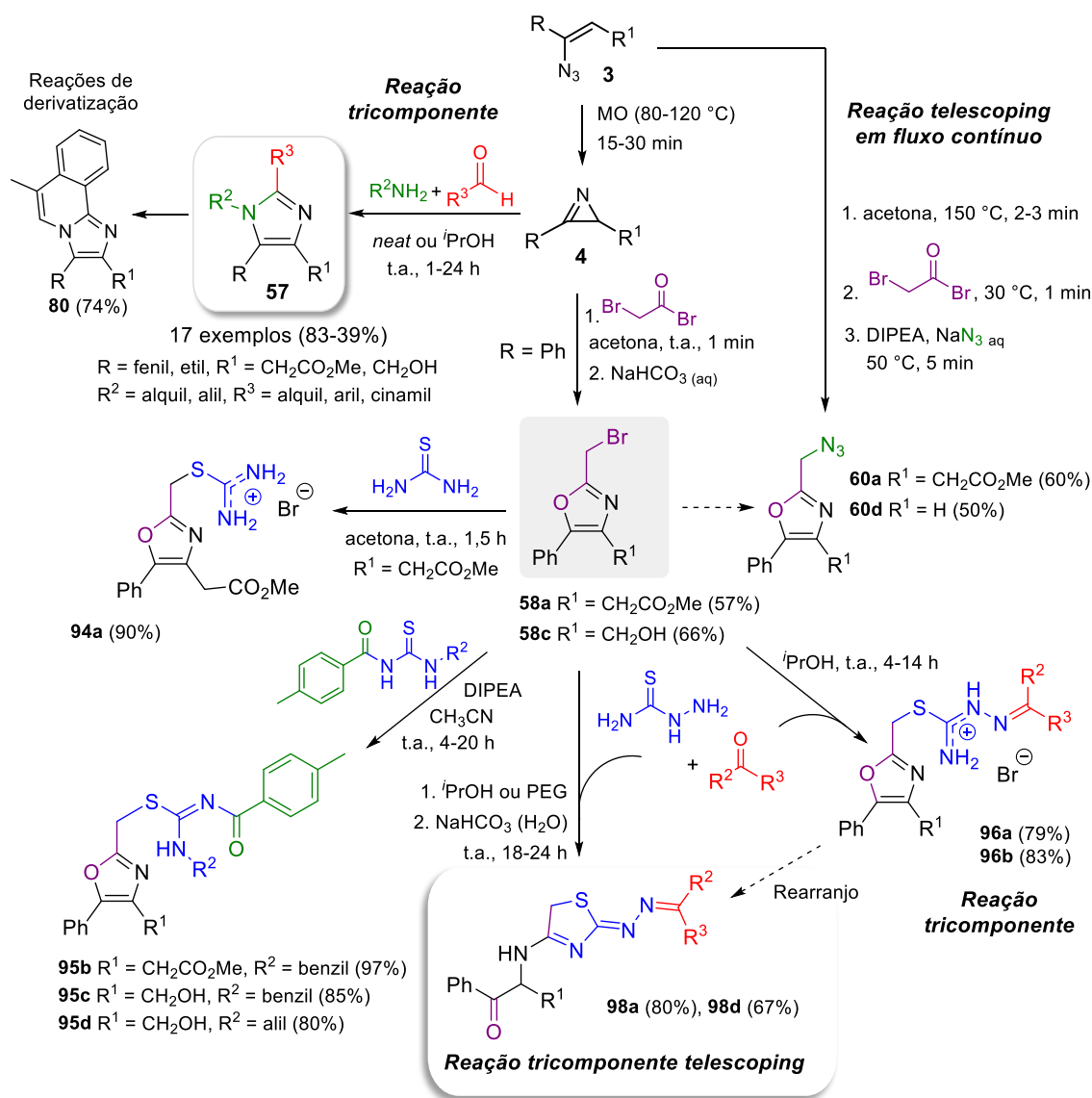
e físico-químicas ainda desconhecidas, visto que existem poucas moléculas com esse núcleo reportadas na literatura.^{162,163} Dessa forma, como perspectivas deseja-se estudar a variabilidade estrutural do método, preparando uma série de hidrazono tiazolinas **98** funcionalizadas e possivelmente trabalhar em colaboração com outros grupos de pesquisa a fim de avaliar as tiazolinas **98** quanto às suas atividades antimicrobiana, anti-inflamatória e/ou antitumoral.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

No presente trabalho, foi possível demonstrar o valor sintético de azirinas **4** como precursores na síntese de N-heterociclos de importância medicinal e tecnológica, conforme resumido no Esquema 64. Foi desenvolvido um método simples e ambientalmente benigno, para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos **57** a partir da reação tricomponente envolvendo azirinas **4**, uma amina e um aldeído (seção 4.2). As principais vantagens deste método incluem o emprego de materiais de partida de fácil acesso, a alta economia atômica, a tolerância frente a diversos grupos funcionais e excelente regioseletividade. Foram preparados 17 imidazóis estruturalmente diversificados em bons rendimentos (83-39%), em condições sem solvente ou empregando *i*-PrOH e sem a necessidade de catalisadores metálicos ou meio anidro. Em adição, foi proposto um mecanismo inovador, em que a amina atua tanto como reagente quanto como promotor nucleofílico, auxiliando na abertura do anel azirínico. Entretanto, é importante mencionar que uma limitação do método é a impossibilidade de preparar imidazóis a partir de anilinas. A versatilidade sintética dos imidazóis **57** foi demonstrada por reações de derivatização, como a preparação do ácido **78a** pela hidrólise do imidazo éster **57a** e, em especial, a síntese da imidazo[2,1-*a*]isoquinolina **80** via o acoplamento intramolecular do imidazol **57c**. Os imidazóis **57** também são relevantes na área de química medicinal, tendo em vista a acentuada atividade anti-inflamatória desses compostos, em especial o fluorofenil imidazol **57b**.

Na segunda etapa do trabalho (seção 4.5), foi investigada a reação entre azirinas **4** e brometo de bromoacetila, resultando em 2-(bromometil)oxazóis **58** de alto interesse sintético. Tais oxazóis são especialmente versáteis devido a facilidade com que o átomo de bromo é substituído por outros nucleófilos em condições reacionais normalmente brandas, resultando em oxazóis funcionalizados em alta seletividade. Para demonstrar esta afirmação, um método *telescoping* em fluxo contínuo foi desenvolvido para a síntese de 2-(azidometil)oxazóis **60** a partir de vinil azidas **3**, sem o isolamento da azirina intermediária **4** ou do bromo oxazol **58**. As reações ocorreram de forma muito rápida, com tempos totais de residência de 8 e 9 min, resultando nos azido oxazóis **60a** e **60d** em rendimentos globais de 60% e 50%, respectivamente. Infelizmente, não foi possível preparar o azido oxazol **58c** em fluxo contínuo devido a formação de precipitados no reator, o que resultou no seu entupimento. Em suma, a síntese *telescoping* para a formação de azido oxazóis **60** consiste em um processo integrado em que ocorrem três

transformações reacionais distintas, porém, o método foi aplicado para apenas dois substratos e mudanças na configuração do sistema de fluxo seriam necessárias para torná-lo mais abrangente.



Esquema 64. Resumo das reações realizadas no presente trabalho.

A versatilidade dos bromo oxazóis **58a** e **58c** em reações do tipo S_N2 também foi investigada utilizando nucleófilos sulfurados (seção 4.6), como tiourea e tioureas *N*-acil-*N'*-substituídas. Por meio desses estudos, foi possível sintetizar o sal de isotiourônio **94a** (90%) e três exemplos de *N*-acil isotioureias **95b-d** (97-80%). Ainda, foram realizadas reações tricomponente entre os bromo oxazóis **58a** ou **58c**, tiossemicarbazida e um composto carbonilado em *i*PrOH, a partir das quais foram preparados os sais de isotiossemicarbazona **96a** (79%) e **96b** (83%). Os compostos sulfurados **94-96** foram

obtidos em ótimos rendimentos e em condições reacionais simples, empregando solventes de baixa toxicidade e sem a necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

Observou-se que as isotiossemicarbazonas (obtidas pela neutralização dos sais de isotiosemicarbazona **96**) apresentaram uma reatividade inusitada. Quando em solução, estes compostos rearranjaram lentamente para 4-amino-2-hidrazono-3-tiazolinas **98** e, surpreendentemente, tais compostos apresentaram alta estabilidade, sem aromatizar para os tiazóis correspondentes. Estudos foram conduzidos para estabelecer um método ideal para a preparação das tiazolinas **98**, resultando em uma reação tricomponente *telescoping* empregando bromo oxazóis **58**, tiossemicarbazida e um composto carbonilado em ⁱPrOH, seguido da adição de NaHCO₃ e H₂O. A partir deste método foi sintetizada a tiazolina **98a** em 80% de rendimento. As tiazolinas **98b-c** também foram preparadas (em condições distintas), o que mostra uma certa generalidade da reação, ocorrendo tanto com compostos carbonilados aromáticos quanto alquílicos. Entretanto, quando o álcool **58c** foi utilizado como substrato, foram observados problemas quanto a quimiosseletividade do rearranjo (formação de **98 versus 101**). Futuramente, pretende-se avaliar o escopo da reação e preparar uma série de tiazolinas **98**, as quais poderão ser avaliadas quanto a sua atividade biológica em trabalhos de colaboração com outros grupos de pesquisa. Além disso, deseja-se investigar a formação da tiazolinas insaturadas **101** e desenvolver um método quimiosseletivo para a sua preparação.

6 SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentação e Reagentes

6.1.1 *Experimentos realizados no MESOLab (Departamento de Química, UFSC)*

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros das marcas Bruker Avance DRX 400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker Avance 200 (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0.00 ppm), ao CDCl_3 (7.26 ppm para RMN de ^1H e em 77.16 ppm para RMN de ^{13}C) ou ao $\text{DMSO-}d_6$ (2.50 ppm para RMN de ^1H e em 39.52 ppm para RMN de ^{13}C). Os espectros de IV foram obtidos em pastilhas de KBr, utilizando um espectrômetro FT Alpha-Bruker, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQAPF301 ou MQAPF302 e não foram corrigidos.

As análises de raios-X para os compostos **57a**, **57l**, **58c** e **98a** foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi usando um difratômetro Bruker APEX II Duo utilizando radiação de grafite-mocromado $\text{Mo-K}\alpha$. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de $3\ \mu\text{L}/\text{min}$, 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.

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

Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. Colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) ou alumina neutra (≈ 150 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV ou solução de ácido fosfomolibdico como reveladores.

6.1.2 Experimentos realizados no The Kappe Lab (Graz, Áustria)

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker de 500 MHz ou 300 MHz, utilizando CDCl_3 como solvente. As análises de HPLC foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu LC-20 equipado com uma coluna analítica de fase reversa C18 (RP, 150 x 4.6 mm de diâmetro interno e partículas de 5 μm) e detector do tipo PDA. As análises foram realizadas a 37 °C, utilizando as fases móveis A ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90:10 + 0.1% TFA) e B (CH_3CN + 0.1% TFA) e fluxo de 0.6 mL min^{-1} . Foi aplicado um gradiente linear a partir de 5% de B até 100% de B em 15 min e mantido em 100% de B por 10 min. As reações de fluxo contínuo foram realizadas utilizando bombas de seringa Syrris, reator tubular de PFA (dimensão interna: 0.8 mm) e dispositivos reguladores de pressão foram utilizados quando necessário (BPR, Upchurch).

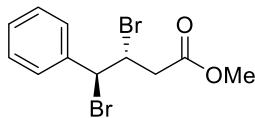
6.2 Procedimento Experimental

Atenção: Azidas orgânicas são potencialmente explosivas e devem ser preparadas e armazenadas com cuidado. Não foi observado problemas ao preparar as azidas orgânicas abaixo descritas, as quais foram armazenadas sob refrigeração.

6.2.1 Procedimento geral para a síntese dos compostos dibromados 56

A uma solução do alceno **55** (10 mmol) e NaBr (2.1 g, 20 mmol) em acetona (50 mL) e água (4 mL) foi lentamente adicionado TBCA (3.7 g, 10 mmol) ou BDCCA (3.0 g, 11 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por CCD até o consumo total do material de partida (2.5-24 h). Após o término da reação, o sólido insolúvel foi filtrado e lavado com acetona. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A solução residual foi diluída em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ 1.0 mol L⁻¹, H₂O e *brine*, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador.

anti-3,4-Dibromo-4-fenilbutanoato de metila (**56a**)



Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 9:1), resultando em um sólido branco.

Método com TBCA: 24 h, 88% (3.0 g); método com BDCCA: 24 h, 66% (2.2 g).

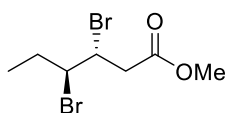
P.F.: 72.5-73.0 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3.08 (dd, *J* = 16.6, 9.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 16.6, 3.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.85 (ddd, *J* = 10.5, 9.5, 3.1 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 43.0 (CH₂), 50.4 (CH), 52.3 (CH₃), 56.3 (CH), 127.9 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 129.2 (CH), 139.7 (C), 170.4 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3033, 2955, 1738, 1434, 1267, 1228, 1142, 769, 698.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₁H₁₂Br₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 356.9096; encontrado 356.9087.

anti-3,4-Dibromohexanoato de metila (**56b**)

Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 95:05), resultando em um óleo incolor.

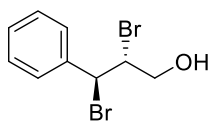
Método com TBCA: 2.5 h, 72% (2.1 g); método com BDCCA: 2.5 h, 83% (2.4 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.22 (ddq, *J* = 14.8, 7.2, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 16.7, 9.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 16.7, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.24 (apdt, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (apdt, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 11.2 (CH₃), 30.2 (CH₂), 43.0 (CH₂), 50.9 (CH), 52.2 (CH₃), 60.3 (CH), 170.4 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 2972, 1744, 1438, 1258, 1207, 1156.

EMAR (ESI+): calcd. para C₇H₁₂Br₂O₂Na⁺ [M+Na]⁺ 308.9096; encontrado 308.9102.

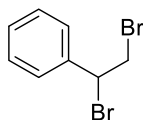
anti-2,3-Dibromo-3-fenilpropan-1-ol (**56c**)

Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 9:1), resultando em um sólido branco.

Método com TBCA: 18 h, 46% (1.4 g); método com BDCCA: 3.0 h, 70% (2.1 g).

P.F. = 66.5-69.3 °C (P.F. lit.¹⁶⁵: 65-66 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.28 (apt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 12.4, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 12.4, 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.70 (ddd, *J* = 11.2, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.¹⁶⁵

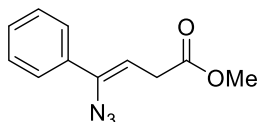
(1,2-Dibromoetil)benzeno (**56d**)

Composto dibromado **56d** foi obtido na forma de um sólido branco e foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

Método com BDCCA: 2.5 h, rendimento bruto: 99% (2.6 g).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.96-4.12 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 5H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.¹⁶⁶

6.2.2 Procedimento para síntese do (Z)-4-azido-4-fenil-3-butenolato de metila (3a)



A uma solução do composto dibromado **56a** (3.4 g, 10.0 mmol) em DMSO (30 mL), em banho de água, foi adicionado lentamente NaN_3 (1.3 g, 20,0 mmol) e DIPEA (0.34 mL, 2.0 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 7 h. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt, lavada com H_2O , HCl 0.1 mol L^{-1} e *brine*, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 95:5), resultando na vinil azida **3a** como um óleo amarelo em 75% de rendimento (1.6 g).

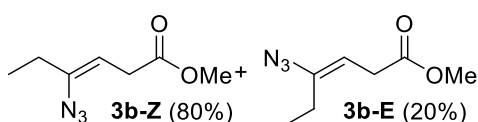
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 32.6 (CH_2), 52.1 (CH_3), 111.2 (CH), 127.2 ($2 \times \text{CH}$), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 129.2 (CH), 134.5 (C), 139.5 (C), 171.9 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3060, 2952, 2113, 1740, 1648, 1436, 1260, 1168, 768, 700$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ 190.0863; encontrado 190.0866.

6.2.3 Procedimento para a síntese de 4-azido-3-hexenoato de metila (3b)



A uma solução do composto dibromado **56b** (2.0 g, 7.0 mmol) em DMSO (14 mL), em banho de água, foi adicionado lentamente NaN_3 (0.91 g, 14 mmol) e DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt, lavada com H_2O , HCl 0.1 mol L^{-1} e *brine*, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A alil azida **63b** resultante, foi obtida como um líquido incolor (97%), foi utilizada na próxima etapa reacional sem nenhuma purificação prévia.

A uma solução da alil azida **63b** (1.1 g, 6.5 mmol) em THF (6.5 mL) foi adicionado DBU (0.20 mL, 1.4 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 5 h. Após o término da reação, a solução reacional foi diluída em AcOEt e lavada

com HCl 0.1 mol L⁻¹, H₂O e *brine*. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 95:5), resultando na vinil azida **3b** como um óleo incolor, obtido como uma mistura de estereoisômeros *Z/E* (4:1) com rendimento de 92% (a partir de **56b** - 2 etapas, 1.1 g).

3b-Z: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.27 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

3b-Z: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12.0 (CH₃), 25.3 (CH₂), 31.6 (CH₂), 51.8 (CH₃), 106.3 (CH), 139.1 (C), 172.1 (C).

3b-E: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.07 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

3b-E: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 22.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 51.9 (CH₃), 105.5 (CH), 142.5 (C), 171.6 (C).

Mistura *Z/E*:

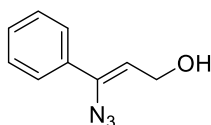
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 2974, 2955, 2113, 1742, 1668, 1438, 1265, 1197, 1173.

EMAR (ESI+): calcd. para C₇H₁₁NO₂Na⁺ [M-N₂+Na]⁺ 164.0682; encontrado 164.0682.

6.2.4 Procedimento para a síntese de vinil azidas **3c** e **3d**

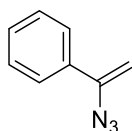
A uma solução do composto dibromado **56c** ou **56d** (9.0 mmol) em DMSO (27 mL) foi adicionado lentamente NaN₃ (0.76 g, 12 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por CCD até o consumo total do material de partida (4-24 h). Após, ^tBuNH₂ (1.0 mL, 9.9 mmol) foi adicionado e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 4-24 h. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt, lavada com H₂O, HCl 0.1 mol L⁻¹ e *brine*, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

(Z)-3-Azido-3-fenil-2-prop-2-em-1-ol (**3c**)



Tempo total de reação: 48 h. Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 9:1), resultando em um óleo amarelo em 77% de rendimento (1.2 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 5H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.¹⁶⁵

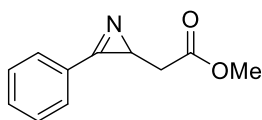
(1-Azidovinil)benzeno (3d)

Tempo total de reação: 8 h. Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano), resultando em um óleo amarelo em 51% de rendimento (0.67 g).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.46 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37-7.61 (m, 5H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.⁶⁰

6.2.5 Procedimento geral para a síntese de 2H-azirinas 4

As vinil azidas **3a-c** (2.0 mmol) foram depositadas em um tubo de vidro Pyrex e submetidas a aquecimento (80-120 °C) sob radiação de micro-ondas (10-150 W). Não foi necessário tratamento aquoso.

3-Fenil-2H-azirina-2-acetato de metila (4a)

Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 9:1), resultando em um óleo amarelo em 92% de rendimento (0.35 g).

Temperatura: 100 °C (20 W). Tempo: 15 min.

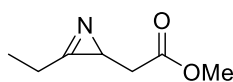
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.37 (dd, $J = 16.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 5.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 16.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.93-7.96 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.6 (CH), 38.8 (CH_2), 51.6 (CH_3), 124.9 (C), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 133.0 (CH), 170.4 (C), 171.9 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3061, 2953, 1738, 1452, 1436, 1258, 1171, 765, 691$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190,0863; encontrado 190,0864.

Os espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C apresentam consistência em relação aos reportados na literatura.⁸¹

3-Etil-2H-azirina-2-acetato de metila (4b)

A azirina **4b** foi obtida como um óleo amarelado (>99%, 0.28 g) com alta pureza e foi empregada em reações posteriores sem nenhuma purificação.

Temperatura: 120 °C (150 W). Tempo: 30 min.

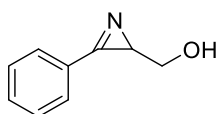
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.05 (apt, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 16.4, 4.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.4, 5.1 Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 8.4 (CH₃), 21.8 (CH₂), 26.9 (C), 38.8 (CH₂), 51.8 (CH₃), 172.0 (C), 175.5 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 2982, 2953, 1740, 1438, 1258, 1167, 1006.

EMAR (ESI+): calcd. para C₇H₁₂NO₂⁺ [M+H]⁺ 142,0863; encontrado 142,0863.

3-Fenil-2H-azirina-2-metanol (**4c**)



Purificação realizada por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 8:2), resultando em um sólido amarelo em 74% de rendimento (0.22 g).

Temperatura: 80 °C (20 W). Tempo: 30 min.

P.F.: 55.5-56.5 °C (P.F. lit.¹⁶⁵: 57-58 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2.25 (sl, 1H), 2.47 (dd, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H). Os dados obtidos são consistentes com a literatura.¹⁶⁷

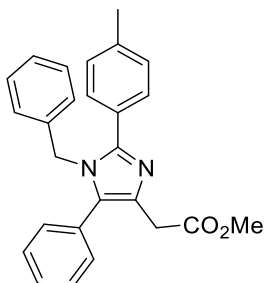
6.2.6 Procedimento geral para a síntese de imidazóis 57

Método A (sem solvente): Em um balão contendo a azirina **4** (0.5 mmol), foi adicionado um aldeído (0,50-0,55 mmol) e uma amina (0,60-0,65 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD até o consumo total do material de partida. Após o término da reação, evaporou-se os reagentes voláteis sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 8:2 → hexano/AcOEt 1:1 ou hexano/AcOEt 8:2 → AcOEt 100%).

Método B: A uma solução da azirina **4** (0.5 mmol) em ⁱPrOH, foi adicionado um aldeído (0,50-0,55 mmol) e uma amina (0,60-0,65 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente e foi acompanhada por CCD até o consumo total do material de partida. Após o término da reação, evaporou-se os reagentes voláteis sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna conforme descrito no método A.

Método C: Realizado conforme método B, porém, com a adição de Na₂SO₄ anidro (0.35 g/mmol de azirina) no início da reação.

1-Benzil-5-fenil-2-(4-toluil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57a)



Método A: 7 h, 60% (119 mg); método B: 7 h, 74% (147 mg); método C: 24 h, 80% (159 mg); sólido amarelo, P.F.: 135.5-136.0 °C.

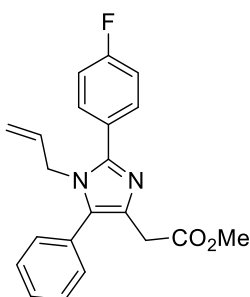
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2.32 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 7.12-7.35 (m, 10H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (CH₃), 33.6 (CH₂), 48.5 (CH₂), 51.9 (CH₃), 125.9 (2 × CH), 127.3 (CH), 127.9 (C), 128.4 (CH), 128.5 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 129.8 (C), 130.4 (2 × CH), 131.9 (C), 132.5 (C), 137.7 (C), 138.7 (C), 148.1 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3029, 2949, 1738, 1605, 1450, 1201, 1158, 732, 702.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₆H₂₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 397.1911; encontrado 397.1906.

1-Alil-5-fenil-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57b)



Método A: 3 h, 64% (112 mg); método B: 24 h, 62% (109 mg); método C: 24 h, 63% (110 mg); sólido amarelo, P.F.: 76.3-77.6 °C.

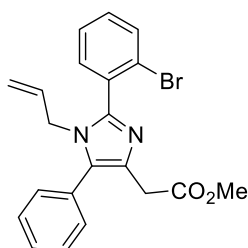
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.47-4.49 (m, 2H), 4.83 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.5, 4.4 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 5H), 7.64-7.69 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 33.6 (CH_2), 47.2 (CH_2), 51.9 (CH_3), 115.5 (d, $J = 20.5$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 117.2 (CH_2), 127.1 (d, $J = 4.4$ Hz, C), 128.65 ($2 \times \text{CH}$), 128.68 (CH), 129.8 (C), 130.6 ($2 \times \text{CH}$), 130.9 (d, $J = 8.8$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 132.0 (C), 132.4 (C), 133.8 (CH), 146.6 (C), 163.2 (d, $J = 249.4$ Hz, C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3057, 2953, 1734, 1605, 1530, 1352, 1212, 1163, 991, 848, 785, 708$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.1503; encontrado 351.1505.

1-Alil-2-(2-bromofenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57c)



Método A: 24 h, 50% (103 mg); método B: 24 h, 69% (144 mg); método C: 24 h, 47% (97 mg); óleo amarelo.

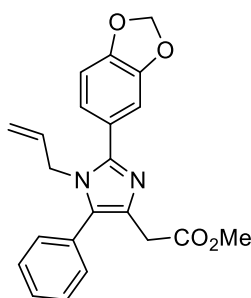
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.62 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.34-4.36 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 10.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.53 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 4.9$ Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 7H), 7.49 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 33.7 (CH_2), 47.2 (CH_2), 52.0 (CH_3), 116.9 (CH_2), 124.6 (C), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 129.7 (C), 130.4 ($2 \times \text{CH}$), 130.9 (CH), 131.1 (C), 132.1 (C), 132.7 (C), 132.8 (CH), 132.9 (CH), 133.0 (CH), 146.0 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3059, 2949, 1740, 1607, 1452, 1399, 1201, 1161, 1026, 757, 704$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.0703; encontrado 411.0702.

1-Alil-5-fenil-2-(3,4-metilenodioxifenil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57d)



Método B: 3 h, 51% (96 mg); óleo amarelo.

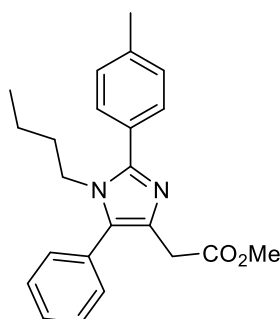
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.56 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.46-4.48 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.71 (ddt, $J = 17.1, 10.5, 4.4$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 33.7 (CH_2), 47.2 (CH_2), 51.9 (CH_3), 101.4 (CH_2), 108.3 (CH), 109.6 (CH), 117.1 (CH_2), 123.2 (CH), 124.9 (C), 128.57 (CH), 128.61 (2 \times CH), 130.0 (C), 130.6 (2 \times CH), 131.7 (C), 132.2 (C), 134.0 (CH), 147.3 (C), 147.8 (C), 148.3 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3079, 2951, 2898, 1738, 1471, 1250, 1167, 1038, 932, 820, 704$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.1496; encontrado 377.1497.

1-Butil-5-fenil-2-(4-toluil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57e)



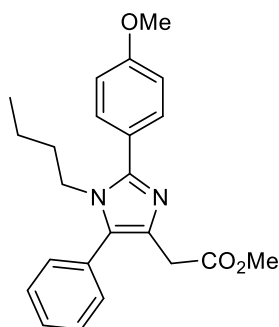
Método A: 5 h, 64% (115 mg); óleo amarelo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.94 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.28 (qt, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38-7.53 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 13.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 21.3 (CH_3), 32.4 (CH_2), 33.5 (CH_2), 44.8 (CH_2), 51.8 (CH_3), 128.3 (CH), 128.5 (C), 128.7 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 130.3 (2 \times CH), 130.4 (C), 131.4 (C), 132.0 (C), 138.6 (C), 147.7 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3028, 2957, 2931, 2872, 1740, 1607, 1471, 1436, 1158, 1020, 826, 704$.

HRMS (ESI+): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2067; encontrado 363.2072.

1-Butil-5-fenil-2-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57f)

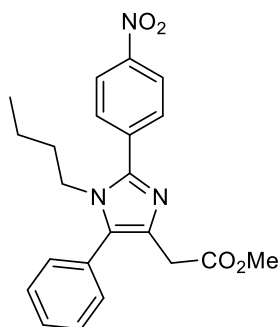
Método B: 2 h, 64% (121 mg); óleo marrom.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.95 (sx, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.24-1.32 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13.3 (CH_3), 19.4 (CH_2), 32.4 (CH_2), 33.5 (CH_2), 44.8 (CH_2), 51.9 (OCH_3), 55.3 (CH_3), 114.0 ($2 \times \text{CH}$), 123.7 (C), 128.3 (CH), 128.7 ($2 \times \text{CH}$), 130.3 ($2 \times \text{CH}$), 130.4 (C), 130.5 ($2 \times \text{CH}$), 131.3 (C), 131.8 (C), 147.7 (C), 160.0 (C), 172.1 (C).

IV (KBr , cm^{-1}): $\nu = 3033, 2957, 1740, 1611, 1534, 1469, 1250, 1175, 1028, 838, 704$.

EMAR (ESI $^+$): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.2016; encontrado 379.2015.

1-Butil-5-fenil-2-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57g)

Método C: 24 h, 39% (77 mg); sólido laranja, P.F.: 69.3-73.2 °C.

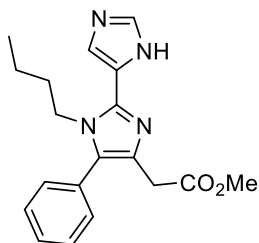
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.98 (sx, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.33 (qt, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.42-7.53 (m, 5H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 32.5 (CH_2), 33.5 (CH_2), 45.3 (CH_2), 51.9 (CH_3), 123.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.87 (CH), 128.93 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 129.6 (C), 130.4 ($2 \times \text{CH}$), 133.4 (C), 133.5 (C), 137.6 (C), 145.0 (C), 147.7 (C), 171.7 (C).

IV (KBr , cm^{-1}): $\nu = 3059, 2962, 2929, 1736, 1599, 1522, 1348, 1210, 1148, 863, 708$.

EMAR (ESI+): calcd. para $C_{22}H_{24}N_3O_4^+$ $[M+H]^+$ 374.1761; encontrado 394.1759.

1-Butil-5-fenil-2-[4(5)-imidazolil]-1H-imidazol-4-acetato de metila (57h)



Método B: 4 h, 51% (86 mg); sólido branco, P.F.: 170.6-173.7 °C.

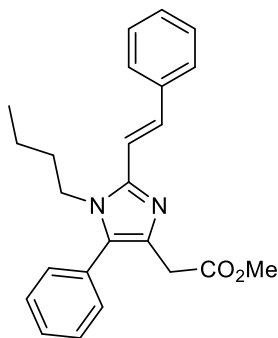
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.07 (sx, $J = 7.3$, 2H), 1.45 (qt, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.36-7.50 (m, 6H), 7.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.5 (CH₃), 19.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 44.8 (CH₂), 52.0 (CH₃), 118.9 (C), 128.6 (CH), 128.8 (2 \times CH), 129.8 (C), 130.6 (2 \times CH), 131.0 (C), 131.5 (C), 136.2 (2 \times CH), 141.7 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3068, 2964, 2900-2500, 1742, 1415, 1348, 1197, 1165, 828, 706$.

EMAR (ESI+): calcd. para $C_{19}H_{23}N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 339.1816; encontrado 339.1819.

(E)-1-Butil-2-estiril-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57i)



Método A: 19 h, 47% (88 mg); sólido amarelo, P.F.: 82.3-83.7 °C.

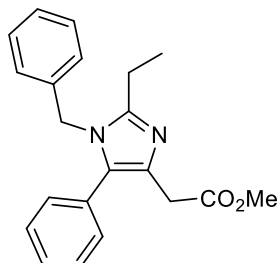
RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.09-1.28 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.25-7.55 (m, 10H), 7.66 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): δ 13.6 (CH₃), 19.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 43.6 (CH₂), 52.0 (CH₃), 113.8 (CH), 126.8 (2 \times CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (4 \times CH), 129.9 (C), 130.5 (2 \times CH), 131.5 (C), 132.6 (CH), 132.7 (C), 137.0 (C), 144.7 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3029, 2957, 1730, 1687, 1420, 1269, 1240, 1156, 1020, 957, 753, 704.$

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₄H₂₇N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 375.2067; encontrado 375.2065.

1-Benzil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57j)



Método A: 3 h, 33% (55 mg); método B: 3 h, 70% (119 mg); sólido amarelo, P.F.: 82.5-88.2 °C.

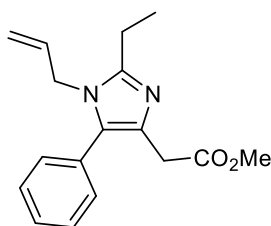
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.59 (q, $J = 7.6$, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 8H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 20.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 47.3 (CH₂), 51.9 (CH₃), 125.9 (2 × CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 130.0 (C), 130.4 (2 × CH), 130.8 (C), 131.0 (C), 137.4 (C), 149.5 (C), 172.2 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3059, 2976, 2933, 1734, 1605, 1495, 1450, 1358, 1201, 1161, 738, 704.$

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₁H₂₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 335.1754; encontrado 335.1754.

1-Alil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57k)



Método A: 3 h, 32% (46 mg); método B: 3 h, 83% (118 mg); óleo amarelo.

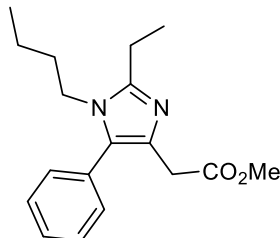
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.62 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.27-4.31 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 4.4$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (CH₃), 20.4 (CH₂), 33.4 (CH₂), 45.9 (CH₂), 51.8 (CH₃), 116.5 (CH₂), 128.1 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.8 (C), 130.0 (2 × CH), 130.2 (C), 130.3 (C), 133.3 (CH), 149.1 (C), 172.2 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3057, 2980, 1738, 1644, 1609, 1436, 1199, 1161, 1020, 761, 704.$

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₇H₂₁N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 285.15975; encontrado 285.15977.

1-Butil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57l)



Método A: 1 h, 31% (47 mg); método C: 1 h, 70% (105 mg); sólido amarelo, P.F.: 81.5-83.0 °C.

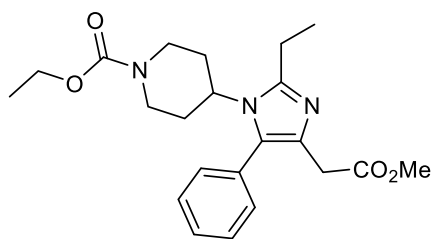
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (sx, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.42-1.49 (m, 2H), 2.74 (q, $J = 7.6$, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12.4 (CH₃), 13.4 (CH₃), 19.6 (CH₂), 20.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 43.5 (CH₂), 51.7 (CH₃), 128.0 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.9 (C), 130.2 (2 × CH), 130.33 (C), 130.34 (C), 148.6 (C), 172.1 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3029, 2947, 2872, 1746, 1611, 1428, 1350, 1187, 1163, 765, 712.$

HRMS (ESI+): calcd. para C₁₈H₂₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 301.1911; encontrado 301.1908.

2-Etil-1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57m)



Método A: 3 h, 53% (106 mg); óleo amarelo.

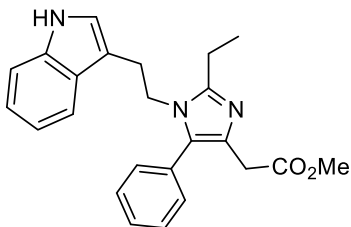
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.80-1.82 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.96 (tt, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15-4.32 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 13.0 (CH₃), 14.6 (CH₃), 22.2 (CH₂), 31.7 (2 × CH₂), 33.2 (CH₂), 43.8 (2 × CH₂), 51.7 (CH₃), 54.8 (CH), 61.5 (CH₂), 128.5 (2 × CH), 128.6 (CH), 129.9 (C), 130.7 (C), 131.06 (C), 131.11 (2 × CH), 148.3 (C), 155.2 (C), 171.9 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3055, 2978, 2937, 1740, 1697, 1611, 1434, 1238, 1150, 1016, 767, 706$.

EMAR (ESI+): calcd. de $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.2231; encontrado 400.2227.

2-Etil-5-fenil-1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57n)



Método B: 1 h, 66% (128 mg); sólido marrom, P.F.: 155.3-158.6 °C.

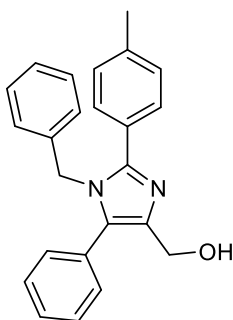
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.56 (q, $J = 7.6$, 2H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 2.2$, 1H), 6.97-7.45 (m, 9H), 8.73 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12.6 (CH_3), 20.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 33.5 (CH_2), 44.8 (CH_2), 51.9 (CH_3), 111.4 (C + CH), 118.2 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (CH), 127.1 (C), 128.3 (CH), 128.9 (2 \times CH), 130.0 (C), 130.55 (2 \times CH), 130.63 (C), 130.9 (C), 136.4 (C), 149.3 (C), 172.4 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3184, 3057, 2978, 2925, 1748, 1615, 1436, 1344, 1205, 1159, 744, 704$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.2020; encontrado 388.2018.

1-Benzil-5-fenil-2-(4-toluil)-1H-imidazol-4-metanol (57o)



Método B: 24 h, 70% (124 mg); sólido branco, P.F.: 149.0-152.2 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.98 (sl, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.13-7.33 (m, 10H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

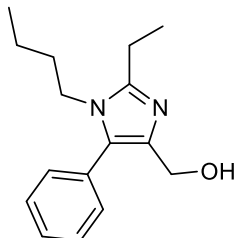
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (CH_3), 48.6 (CH_2), 57.2 (CH_2), 126.1 (2 \times CH), 127.4 (CH), 127.6 (C), 128.4 (CH), 128.6 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH),

129.4 (2 × CH), 129.5 (C), 130.5 (2 × CH), 131.4 (C), 137.5 (C), 139.0 (C), 139.1 (C), 148.3 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3200, 3029, 2919, 2860, 1448, 1354, 1026, 728, 698.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₄H₂₃N₂O⁺ [M+H]⁺ 355.1805; encontrada 355.1802.

1-Butil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-metanol (57p)



Método B: 1 h, 55% (71 mg); sólido branco, P.F.: 117.8-118.2 °C.

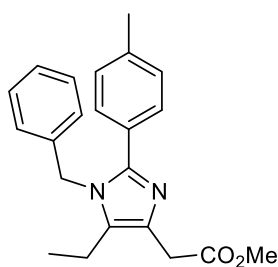
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (sx, J = 7.3 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.41-1.49 (m, 2H), 2.74 (q, J = 7.6, 2H), 3.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 12.5 (CH₃), 13.5 (CH₃), 19.8 (CH₂), 20.6 (CH₂), 32.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 56.5 (CH₂), 128.1 (CH), 128.6 (2 × CH), 129.6 (C), 130.2 (C), 130.4 (2 × CH), 137.6 (C), 149.0 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3170, 3051, 2976, 2937, 2876, 1509, 1422, 1026, 1004, 779, 710.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₆H₂₃N₂O⁺ [M+H]⁺ 259.1805; encontrado 259.1807.

1-Benzil-5-etil-2-(4-toluil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57q)



Método B: 3 h, 40% (67 mg); óleo amarelo.

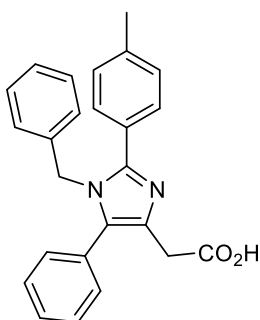
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.98 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (CH₃), 17.2 (CH₂), 21.3 (CH₃), 33.8 (CH₂), 47.9 (CH₂), 52.0 (CH₃), 125.7 (2 × CH), 127.6 (CH), 128.1 (C), 128.8 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 130.7 (C), 131.5 (C), 137.6 (C), 138.5 (C), 147.1 (C), 172.0 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3029, 2950, 1740, 1673, 1634, 1454, 1356, 1197, 1159, 1016, 824, 734$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₂H₂₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 349.1911; encontrado 349.1913.

6.2.7 Procedimento para a síntese do ácido 1-benzil-5-fenil-2-(4-toluil)-1H-imidazol-4-acético (78a)



A uma solução do imidazol **57a** (79 mg, 0.2 mmol) em THF (1.2 mL) e H₂O (0.4 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (17 mg, 0.4 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. Após o término da reação, o excesso de THF foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído em H₂O. Adicionou-se HCl 0.1 mol L⁻¹ à solução até a precipitação do ácido **78a** (pH ≈ 4). O produto foi isolado por filtração a vácuo e seco em um dessecador, resultando em **78a** na forma de um sólido branco em alta pureza (96%, 73 mg), P.F.: 117.8-118.2 °C.

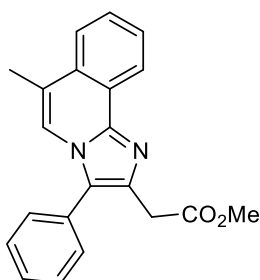
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 7.17-7.34 (m, 10H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.54 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 32.5 (CH₂), 48.8 (CH₂), 126.1 (2 × CH), 126.4 (C), 127.8 (CH), 128.6 (C), 128.87 (2 × CH), 128.90 (2 × CH), 128.93 (2 × CH), 129.0 (CH), 129.6 (2 × CH), 130.4 (2 × CH), 131.2 (C), 131.8 (C), 136.9 (C), 139.9 (C), 147.3 (C), 171.9 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3100-2500, 1721, 1607, 1452, 1207, 1156, 834, 730, 700$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₅H₂₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 383.1754; encontrado 383.1756.

6.2.8 Procedimento para a síntese de 2-(6-metil-3-fenilimidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)acetato de metila (80)



Em um tubo de micro-ondas contendo uma solução do imidazol **57c** (82 mg, 0.20 mmol) em DMF (1.0 mL), foi adicionado NaOAc (20 mg, 0.24 mmol) e PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg, 10 mol%). O sistema foi purgado com N₂ e submetido a irradiação de micro-ondas (100-120 °C, 50 W) por 90 minutos. Em seguida, a mistura foi diluída com AcOEt e lavada com NH₄Cl 6 mol L⁻¹, H₂O e *brine*. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 8:2), resultando no produto **80** como um sólido amarelo (74%, 49 mg), P.F.: 135.7-138.2 °C.

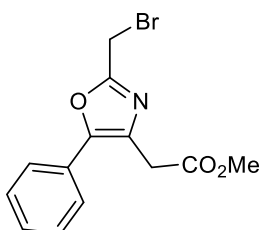
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.47-7.78 (m, 9H), 8.70-8.72 (m, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 16.5 (CH₃), 34.2 (CH₂), 52.2 (CH₃), 119.2 (CH), 119.3 (C), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 124.9 (C), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (C), 129.3 (CH), 129.8 (C), 130.1 (CH), 130.3 (C), 134.9 (C), 142.3 (C), 171.8 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3027, 2947, 2916, 1724, 1601, 1450, 1389, 1261, 1008, 765, 708.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₁H₁₉N₂O₂⁺ [M+H]⁺ 331.1441; encontrado 331.1442.

6.2.9 Procedimento para a síntese de 2-(bromometil)-5-feniloxazol-4-acetato de metila (58a) em batelada



A uma solução da azirina **4a** (378 mg, 2.0 mmol) em acetona (8.0 mL), em banho de H₂O, foi adicionado brometo de bromoacetila (0.19 mL, 2.2 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 1 min. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, H₂O e *brine*,

seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 9:1 → 8:2), resultando em um sólido levemente amarelado (353 mg, 57%), P.F.: 76.3-78.1 °C.

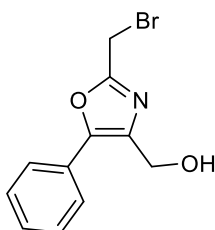
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20.5 (CH₂), 33.3 (CH₂), 52.5 (CH₃), 126.2 (2 × CH), 127.7 (C), 129.06 (CH), 129.07 (2 × CH), 129.7 (C), 149.2 (C), 157.6 (C), 170.4 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3043, 2947, 1730, 1440, 1340, 1205, 1161, 808, 740, 685, 583.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₃H₁₃BrNO₃⁺ [M+H]⁺ 310.0073; encontrado 310.0075.

6.2.10 Procedimento para a síntese de 2-(bromometil)-5-feniloxazol-4-metanol (58c) em batelada



A uma solução da azirina **4c** (294 mg, 2.0 mmol) em acetona (8.0 mL), em banho de água, foi adicionado brometo de bromoacetila (0.19 mL, 2.2 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 1 min. Durante a reação, o bromidrato **58c.HBr** precipitou no meio reacional. Após o término da reação, adicionou-se aproximadamente 10 mL de AcOEt ao balão e a solução foi resfriada por 10 min. Em seguida, o sólido foi filtrado a vácuo e lavado com AcOEt. Após, o sal foi neutralizado com uma solução saturada de NaHCO₃ e extraído com AcOEt (2×). A fase orgânica foi lavada com H₂O e *brine*, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bromo oxazol **58c** foi obtido de forma pura, como um sólido levemente amarelado (354 mg, 66%), P.F.: 78.0-79.0 °C.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (sl, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.67 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20.2 (CH₂), 56.7 (CH₂), 126.4 (2 × CH), 127.5 (C), 129.1 (2 × CH), 129.2 (CH), 135.7 (C), 149.0 (C), 157.7 (C).

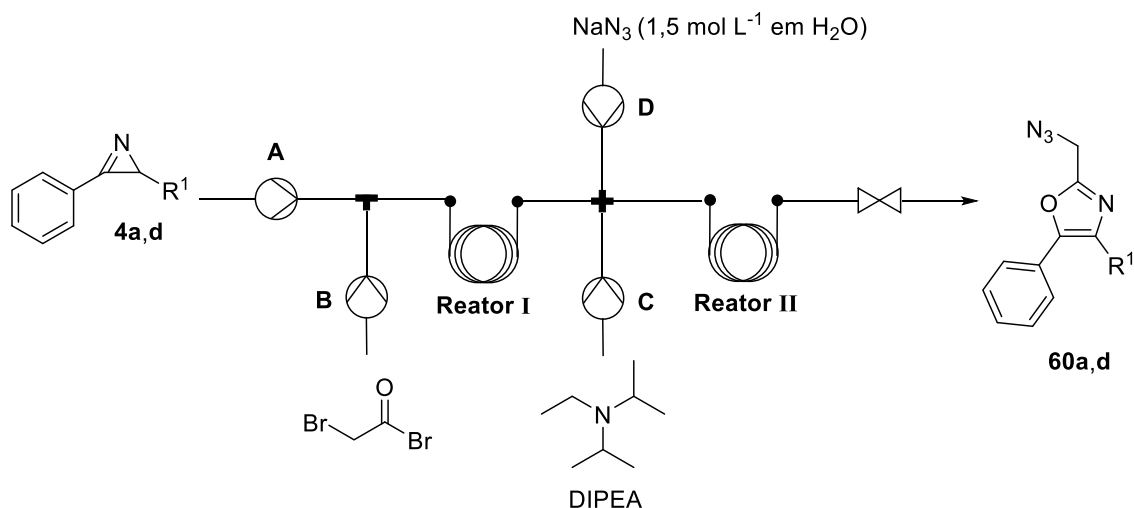
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3323, 3051, 2884, 1595, 1556, 1210, 1028, 1014, 689.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₁H₁₀BrNO₂Na⁺ [M+Na]⁺ 289.9787; encontrado 289.9786.

6.2.11 Procedimento para a síntese em fluxo de azido oxazóis 60a e 60d a partir de vinil azidas 3a e 3d

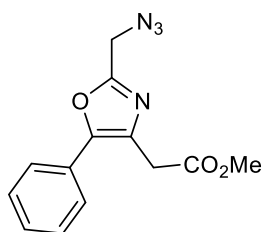
A preparação das azirinas **4a** e **4d** em fluxo contínuo ocorreu empregando o sistema representado na Tabela 7, pg 69. As reações foram realizadas empregando um reator tubular de 0.5 mL, pré-aquecido em banho de silicone (150 °C) e o sistema foi lavado previamente com acetona seca. Uma solução de vinil azida **3a** ou **3d** em acetona seca (0.5 mol L⁻¹) foi bombeada para o reator (taxa de fluxo: 167-250 µL min⁻¹) e imediatamente resfriada em uma segunda serpentina mantida em banho de gelo. Cerca de 5 mL do produto bruto (2.5 mmol) foi recolhido em um balão fechado sob atmosfera de argônio. O produto **4a** ou **4d** foi mantido em solução e diretamente empregado na próxima etapa reacional. Com o intuito de evitar problemas relacionados a variação da concentração na solução, uma fração inicial e uma fração final de aproximadamente 0.5 mL da solução reacional foram descartadas.

A preparação dos azido oxazóis **60a** e **60d** em fluxo contínuo ocorreu empregando o sistema apresentado no Esquema 65. As reações foram realizadas empregando dois reatores em tandem (reatores I e II). As temperaturas do primeiro e do segundo reator foram estabilizadas em 30 e 50 °C, respectivamente. As entradas **A**, **B** e **C** foram lavadas com acetona seca enquanto a entrada **D** transportava água. A entrada **A** continha uma solução de azirina **4a** ou **4d** em acetona seca (0.5 mol L⁻¹). A alimentação **B** consistiu em uma solução recém preparada do brometo de bromoacetila em acetona seca (0.5 mol L⁻¹). A alimentação **C** consistiu em DIPEA (100%). A alimentação **D** continha solução aquosa de NaN₃ (1.5 mol L⁻¹). As taxas de fluxo empregadas em cada entrada foram: entrada A e B - 500 µL min⁻¹; entrada C - 44 µL min⁻¹ e entrada D - 217 µL min⁻¹. As soluções presentes na entrada **A** e **B** foram bombeadas à um mixer do tipo “T” e a mistura seguiu para o reator I (1 mL). A saída do reator I foi combinada com a entrada **C** e **D** em um segundo mixer do tipo “X” e a solução foi bombeada para o reator II (6 mL). Recolheu-se 6 mL da mistura reacional da saída do reator II para um tubo de ensaio graduado. Para tentar evitar variações de concentração, as frações inicial e final foram descartadas (≈ 0.5 mL/cada). A solução reacional foi diluída em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com H₂O e *brine*, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia *flash* automatizada (éter de petróleo/AcOEt 7:3 → 5:5).



Esquema 65. Representação da configuração de fluxo contínuo utilizada na síntese de **60a** e **60d**.

2-(Azidometil)-5-feniloxazol-4-acetato de metila (60a)



Rendimento global: 60% (194 mg); óleo amarelo.

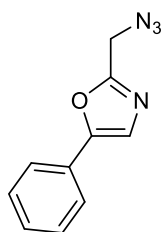
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 33.3 (CH_2), 46.8 (CH_2), 52.5 (CH_3), 126.2 ($2 \times \text{CH}$), 127.7 (C), 129.0 (CH), 129.07 ($2 \times \text{CH}$), 129.13 (C), 149.0 (C), 157.1 (C), 170.4 (C).

IV (KBr , cm^{-1}): $\nu = 3002, 2953, 2849, 2105, 1742, 1568, 1436, 1244, 1158, 1020, 765$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.0982; encontrado 273.0984.

2-(Azidometil)-5-feniloxazol (60d)



Rendimento global: 50% (119 mg); óleo incolor.

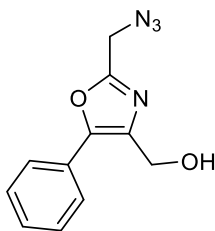
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4.48 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 46.9 (CH_2), 122.3 (CH), 124.5 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 (C), 129.0 (CH), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 152.8 (C), 158.2 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 2097, 1482, 1255, 759, 689$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 201.0771; encontrado 201.0772.

6.2.12 Síntese de 2-azidometil-5-feniloxazol-4-metanol (60c) a partir de (Z)-3-azido-3-fenil-2-propenol (3c) em batelada



Em um tubo de micro-ondas foi depositado 1.2 mL de uma solução da vinil azida **3c** em acetona (0.5 mol L^{-1} , 0.6 mmol). O tubo foi selado e aquecido sob radiação de micro-ondas ($150 \text{ }^\circ\text{C}$, 250 W) durante 1 min. Após o resfriamento da solução, a mistura foi diluída com 1.2 mL de acetona, adicionou-se brometo de bromoacetila ($52 \text{ } \mu\text{L}$, 0.6 mmol) e a solução manteve-se em agitação por 1 min. Após este tempo, adicionou-se DIPEA ($105 \text{ } \mu\text{L}$, 0.6 mmol) e $520 \text{ } \mu\text{L}$ de solução aquosa de NaN_3 (1.5 mL, 0.8 mmol), o tubo foi fechado e a reação foi aquecida sob radiação de micro-ondas ($50 \text{ }^\circ\text{C}$, 20 W) durante 5 min. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt e a fase orgânica foi lavada com H_2O e *brine*, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 7:3), resultando em um sólido amarelo (91 mg, 66%), P.F.: $56.5\text{-}57.0 \text{ }^\circ\text{C}$.

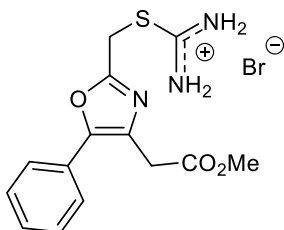
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (sl, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.66 (dd, $J = 8.2, 1.5 \text{ Hz}$, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 46.7 (CH_2), 56.8 (CH_3), 126.4 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 (C), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 129.2 (CH), 135.1 (C), 148.9 (C), 157.2 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3253, 2927, 2109, 1587, 1436, 1299, 1018, 689$.

EMAR (ESI+): calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.06960; encontrado 253.06962.

6.2.13 Síntese do bromidrato de 5-fenil-2-(isotioureidometil)oxazol-4-acetato de metila (94a)



A uma solução contendo o bromo oxazol **58a** (93 mg, 0.30 mmol) em 1.2 mL de acetona foi adicionado tiourea (23 mg, 0.30 mmol), e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 1.5 h. Após o término da reação, adicionou-se hexano em gotas até a precipitação do sal **94a**. O sólido foi isolado por filtração a vácuo e lavado com uma solução de hexano/AcOEt (7:3). O produto foi obtido na forma de um sólido branco em 90% de rendimento (104 mg), P.F.: 117.5-118.0 °C.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.64 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.42-7.62 (m, 5H), 9.32 (sl, 4H).

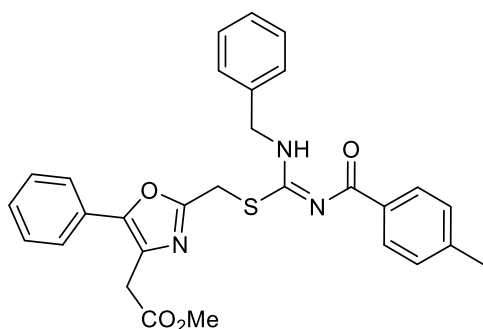
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 52.1 (CH₃), 125.4 (2 × CH), 127.2 (C), 128.8 (CH), 129.2 (2 × CH), 129.4 (C), 147.5 (C), 157.3 (C), 168.4 (C), 169.9 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3274, 3182, 3064, 1732, 1652, 1624, 1246, 694.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₄H₁₆N₃O₃S⁺ [M+H]⁺ 306.0907; encontrado 306.0907.

6.2.14 Procedimento geral para a síntese de *N*-aróil isotioureias **95**

A uma solução contendo o bromo oxazol **58a** ou **58c** (0.20 mmol) em 0.6 mL de CH₃CN foi adicionada a *N*-aróil tiourea **93a** ou **93b** (0.20 mmol) e DIPEA (38 μL, 0.22 mmol), a mistura resultante permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4-20 h. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt, lavada com H₂O, HCl 0.1 mol L⁻¹ e *brine*, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por trituração com éter etílico e hexano e o sobrenadante foi removido com o auxílio de uma pipeta, fornecendo sólidos claros.

(E)-2-(*N*-benzil-*N'*-4-toluoilisotioureidometil)-5-feniloxazol-4-acetato de metila (**95a**)

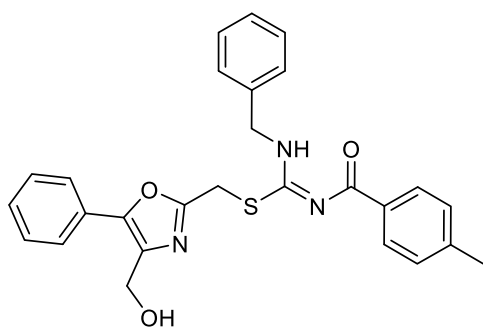
Tempo: 20 h. Rendimento: 97% (100 mg). Sólido branco, P.F.: 91.0-92.5 °C.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.56 (m, 10H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 11.56 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (CH₃), 27.6 (CH₂), 33.4 (CH₂), 48.2 (CH₂), 52.4 (CH₃), 126.1 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 128.0 (C), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 129.2 (C), 129.9 (2 × CH), 134.8 (C), 136.0 (C), 142.5 (C), 148.5 (C), 158.7 (C), 170.5 (C), 171.3 (C), 176.7 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3415, 3196, 1734, 1601, 1560, 1530, 1371, 1281, 757.

EMAR (ESI⁺): calcd. para C₂₉H₂₈N₃O₄S⁺ [M+H]⁺ 514.1795; encontrado 514.1792.

(E)-2-(*N*-benzil-*N'*-4-toluoilisotioureidometil)-5-feniloxazol-4-metanol (**95b**)

Tempo: 4 h. Rendimento: 85% (80 mg). Sólido amarelo, P.F.: 107.5-108.5 °C.

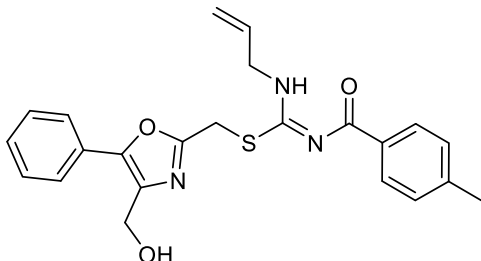
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 3.36 (sl, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 8H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 11.52 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (CH₃), 27.5 (CH₂), 48.2 (CH₂), 57.1 (CH₂), 126.3 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.8 (C), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 129.8 (2 × CH), 134.8 (C), 135.2 (C), 135.9 (C), 142.6 (C), 148.8 (C), 158.9 (C), 171.1 (C), 176.7 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3437, 3302, 3029, 1595, 1558, 1544, 1350, 1307, 767$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₇H₂₆N₃O₃S⁺ [M+H]⁺ 472.1689; encontrado 472.1690.

(E)-2-(*N*-alil-*N'*-4-toluoilisotioureidometil)-5-feniloxazol-4-metanol (**95c**)



Tempo: 6 h. Rendimento: 80% (67 mg). Sólido amarelado, P.F.: 107.0-108.0 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 3.98 (sl, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.21-5.35 (m, 2H), 5.76-5.95 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33-7.62 (m, 5H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 11.28 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (CH₃), 27.4 (CH₂), 46.5 (CH₂), 57.1 (CH₂), 118.2 (CH₂), 126.2 (2 × CH), 127.9 (C), 128.8 (CH), 128.9 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.8 (2 × CH), 131.9 (CH), 134.9 (C), 135.2 (C), 142.5 (C), 148.2 (C), 158.9 (C), 171.1 (C), 176.7 (C).

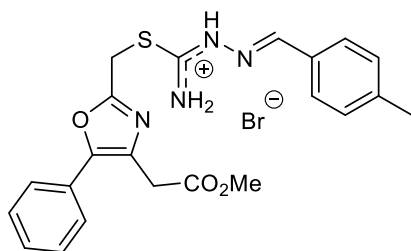
IV (KBr, cm⁻¹): $\nu = 3282, 3178, 1603, 1556, 1532, 1375, 1291, 1279, 771$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₃H₂₄N₃O₃S⁺ [M+H]⁺ 422.1533; encontrado 422.1535.

6.2.15 Procedimento geral para a síntese dos bromidratos de isotiossemicarbazona 96

A uma solução contendo o bromo oxazol **58a** ou **58c** (0.20 mmol) em 1.0 mL de ⁱPrOH foi adicionado tiossemicarbazida (18 mg, 0.20 mmol) e tolualdeído (24 μ L, 0.20 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4-14 h. Após o término da reação, o bromidato **96** havia precipitado em solução. O sólido foi isolado por filtração a vácuo e lavado com éter etílico.

Bromidrato de 5-fenil-2-[(N-4-toluilimino)]isotioureidometil]oxazol-4-acetato de metila (96a)



Tempo: 4 h. Rendimento: 79% (79 mg). Sólido claro, P.F.: 119.0-120.0 °C. Obs: massa referente ao ⁱPrOH presente na amostra foi descontado do rendimento final.

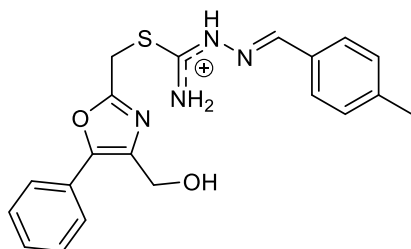
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.37 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.30-7.61 (m, 7H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.96 (sl, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.2 (CH₃), 27.5 (CH₂), 32.7 (CH₂), 52.0 (CH₃), 125.4 (2 × CH), 127.1 (C), 128.5 (2 × CH), 128.8 (CH), 129.1 (2 × CH), 129.4 (C), 129.5 (2 × CH), 129.8 (C), 142.0 (C), 147.5 (C), 153.0 (CH), 157.3 (C), 162.2 (C), 169.9 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3060, 1738, 1636, 1569, 1244, 691.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₂H₂₃N₄O₃S⁺ [M+H]⁺ 423.1485; encontrado 423.1484.

Bromidrato de 5-fenil-2-[(N-4-toluilimino)]isotioureidometil]oxazol-4-metanol (96b)



Tempo: 14 h. Rendimento: 83% (63 mg). Sólido claro, P.F.: 159.0-162.0 °C.

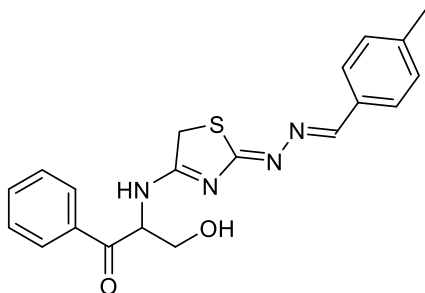
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.37 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.97 (sl, 2H).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.2 (CH₃), 27.6 (CH₂), 55.4 (CH₂), 125.7 (2 × CH), 127.4 (C), 128.5 (2 × CH), 128.7 (CH), 129.0 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 129.7 (C), 136.1 (C), 142.1 (C), 147.6 (C), 153.0 (CH), 156.9 (C), 162.4 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3274, 3117, 2911, 2784, 1632, 1605, 1571, 1291, 1028, 691.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₀H₂₁N₄O₂S⁺ [M+H]⁺ 381.1380; encontrado 381.1377.

6.2.16 Síntese de 2-[(Z)-2-[(E)-4-metilbenzillidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-3-fenil-3-oxopropan-1-ol (98b) em CH₂Cl₂



Um tubo de micro-ondas contendo a isotiossemicarbazona **97b** (76 mg, 0.20 mmol) em CH₂Cl₂ (1.0 mL) foi aquecido sob irradiação de micro-ondas (80 °C, 200 W) por 1 h. Após o término da reação, o produto **98b** (insolúvel no meio) foi isolado por filtração a vácuo e lavado com CH₂Cl₂. A hidrazono tiazolina **98b** foi obtida na forma de um sólido perolado em 62% de rendimento (48 mg), P.F.: 165 °C (dec).

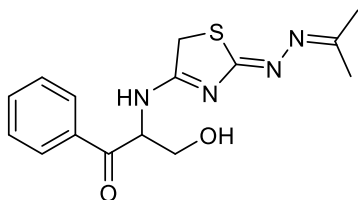
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.33 (s, 3H), 3.75-3.97 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.16 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55-7.74 (m, 5H), 8.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.1 (CH₃), 36.0 (CH₂), 61.1 (CH), 61.3 (CH₂), 127.4 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 132.1 (C), 133.6 (CH), 135.1 (C), 139.9 (C), 154.4 (CH), 175.0 (C), 179.8 (C), 196.6 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3355, 2958, 2923, 1689, 1593, 1567, 1528.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₀H₂₁N₄O₂S⁺ [M+H]⁺ 381.1380; encontrado 381.1382.

6.2.17 Isolamento de 2-[(Z)-(2-isopropilidenohidrazono)-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-3-fenil-3-oxopropan-1-ol (98c)



Uma amostra de RMN contendo a isotiossemicarbazona **97c** (64 mg, 0.20 mmol) em CDCl₃ (0.7 mL) foi deixada em repouso por 24 h. Após, o produto **98c** (insolúvel no meio) foi isolado por filtração a vácuo e lavado com CH₂Cl₂. A hidrazono tiazolina **98c** foi obtida na forma de um sólido branco em 62% de rendimento (39 mg), P.F.: 203.0 °C (dec).

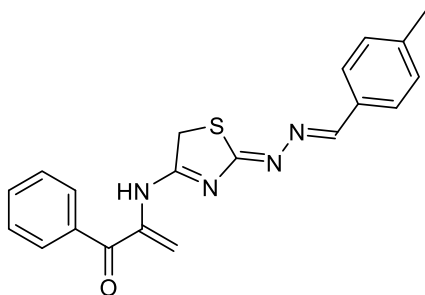
RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): δ 1.89 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.74-3.93 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.60-5.68 (m, 1H), 7.53-7.73 (m, 3H), 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 18.4 (CH₃), 24.7 (CH₃), 35.7 (CH₂), 61.0 (CH), 61.4 (CH₂), 128.4 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 133.6 (CH), 135.0 (C), 161.4 (C), 174.2 (C), 176.1 (C), 196.7 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3353, 3145, 2962, 2935, 1679, 1634, 1601, 1552, 1401$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₅H₁₉N₄O₂S⁺ [M+H]⁺ 319.1223; encontrado 319.1223.

6.2.18 Síntese de 2-[(Z)-2-[(E)-4-benzilidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-1-fenilprop-2-en-1-ona (**101b**) em AcOEt



Um tubo de micro-ondas contendo a isotiossemicarbazona **97b** (76 mg, 0.20 mmol) em AcOEt (1.0 mL) foi aquecido sob irradiação de micro-ondas (80 °C, 200 W) por 1 h. Após o término da reação, o produto **101b** (insolúvel no meio) foi isolado por filtração a vácuo e lavado com AcOEt. A hidrazono tiazolina **101b** foi obtida na forma de um sólido amarelo em 32% de rendimento (23 mg), P.F.: 198 °C (dec).

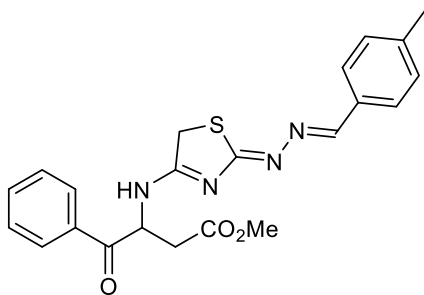
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl₃): δ 2.39 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.75 (m, 8H), 8.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (CH₃), 39.2 (CH₂), 117.3 (CH₂), 128.4 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 129.5 (4 \times CH), 132.1 (C), 132.9 (CH), 135.7 (C), 137.6 (C), 141.2 (C), 158.3 (CH), 170.4 (C), 180.2, 192.8 (C).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3331, 1640, 1591, 1571, 1526, 1509, 1403, 1344, 1208, 1173$.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₀H₁₉N₄O₂S⁺ [M+H]⁺ 363.1274; encontrado 363.1273.

6.2.19 Síntese de 3-[(Z)-2-[(E)-4-metilbenzilidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-4-fenil-4-oxobutanoato de metila (98a) em ⁱPrOH



Em um balão contendo o bromo oxazol **58a** (62 mg, 0.20 mmol) em ⁱPrOH (1.0 mL), adicionou-se tiossemicarbazida (18 mg, 0.20 mmol) e tolualdeído (24 μ L, 0.20 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 5 h. Em seguida, foi adicionado NaHCO₃ anidro à solução (16 mg, 0.19 mmol) e H₂O (0.1 mL). A reação permaneceu em agitação por mais 19 h. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt e lavada com solução aquosa de NaHCO₃ 10%, H₂O e *brine*. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O produto foi purificado por recristalização em THF/hexano, resultando em um sólido laranja em 80% de rendimento (68 mg), P.F.: 180.0-181.0 °C.

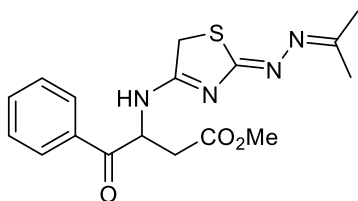
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 16.6, 4.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 16.6, 5.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.92-5.97 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (sl, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (CH₃), 36.3 (CH₂), 37.1 (CH₂), 52.1 (CH₃), 55.4 (CH), 128.2 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 129.1 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 132.2 (C), 134.1 (C), 134.2 (CH), 140.8 (C), 157.2 (CH), 170.7 (C), 173.4 (C), 179.8 (C), 196.3 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3204, 3023, 2952, 2890, 1738, 1689, 1595, 1567, 1524, 1220.

EMAR (ESI+): calcd. para C₂₂H₂₃N₄O₃S⁺ [M+H]⁺ 423.1485; encontrado 423.1486.

6.2.20 Síntese de 3-[(Z)-(2-isopropilidenohidrazono)-2,5-dihidrotiazol-4-il]amino-4-fenil-4-oxobutanoato de metila (98d) em PEG 400



Em um balão contendo o bromo oxazol **58a** (62 mg, 0.20 mmol) em PEG 400 (2.0 mL), adicionou-se tiossemicarbazida (18 mg, 0.20 mmol) e acetona (18 μ L, 0.24 mmol). A

mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 h. Em seguida, foi adicionado NaHCO₃ anidro à solução (16 mg, 0.19 mmol) e H₂O (0.1 mL). A reação permaneceu em agitação por mais 15 h. Após o término da reação, a solução foi diluída em AcOEt e lavada com solução aquosa de NaHCO₃ 10%, H₂O e *brine*. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando alumina como fase estacionária (hexano/AcOEt 8:2 → 1:1), resultando em um sólido amarelo em 67% de rendimento (48 mg), P.F.: 138.0-139.0 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 16.6, 4.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 16.6, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 5.90-5.94 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 19.0 (CH₃), 25.4 (CH₃), 36.5 (CH₂), 36.9 (CH₂), 52.1 (CH₃), 55.3 (CH), 128.7 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 134.1 (CH), 134.2 (C), 164.7 (C), 170.8 (C), 172.7 (C), 176.5 (C), 196.5 (C).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3304, 3098, 2952, 2931, 1730, 1681, 1546.

EMAR (ESI+): calcd. para C₁₇H₂₁N₄O₃S⁺ [M+H]⁺ 361.1329; encontrado 361.1332.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R.: *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*; John Wiley & Sons, 2011.
- (2) Barreiro, E. J.: Chapter 1 Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: An Introduction. In *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*; The Royal Society of Chemistry, 2016; pp 1-15.
- (3) Zhang, T. Y.: The evolving landscape of heterocycles in drugs and drug candidates. In *Adv. Heterocycl. Chem.*; Elsevier, 2017; Vol. 121; pp 1-12.
- (4) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611-6637.
- (5) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.: Ring expansions of azirines and azetines. In *Synthesis of 4- to 7-membered Heterocycles by Ring Expansion*; Springer, 2015; pp 143-232.
- (6) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Recent advances in 2*H*-azirine chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363-3401.
- (7) Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V. Advances in 2*H*-azirine chemistry: A seven-year update. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2555-2624.
- (8) Downer-Riley, N. K.; Jackson, Y. A. Recent Advances in the Synthesis of 1,3-Azoles. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 3617-3626.
- (9) Awan, S. J.; Hadi, F.; Fayyaz, M.; Malik, S.; Maqbool, T. Therapeutic diversification of azoles and their derivatives. *Int. J. Dev. Res.* **2018**, *8*, 23890-23894.
- (10) Banert, K. Acremolin, a stable natural product with an antiaromatic 1*H*-azirine moiety? A structural reorientation. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6443-6445.
- (11) Fowler, F. W. Synthesis and reactions of 1-azirines. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1971**, *13*, 45-76.
- (12) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Marigorta, E. M.; Santos, J. M. 2*H*-Azirines as Synthetic Tools in Organic Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401-2414.
- (13) Shi, S.; Xu, K.; Jiang, C.; Ding, Z. ZnCl₂-Catalyzed [3+ 2] Cycloaddition of Benzimidates and 2*H*-Azirines for the Synthesis of Imidazoles. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14791-14796.
- (14) Wu, Y.; Tian, B.; Witzel, S.; Jin, H.; Tian, X.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. AuBr₃-Catalyzed Chemoselective Annulation of Isocyanates with 2*H*-Azirine. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4093-4099.
- (15) Zeng, T. T.; Xuan, J.; Ding, W.; Wang, K.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. [3+2] Cycloaddition/Oxidative Aromatization Sequence via Photoredox Catalysis: One-Pot Synthesis of Oxazoles from 2*H*-Azirines and Aldehydes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4070-4073.
- (16) Ryu, T.; Baek, Y.; Lee, P. H. Synthesis of Pyrazines from Rhodium-Catalyzed Reaction of 2*H*-Azirines with *N*-Sulfonyl 1,2,3-Triazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2376-2383.
- (17) Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Yang, D.-S.; Guan, Z.-H. Iron-Catalyzed Radical Cycloaddition of 2*H*-Azirines and Enamides for the Synthesis of Pyrroles. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1287-1290.
- (18) Taber, D. F.; Tian, W. The Neber Route to Substituted Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1058-1059.
- (19) Singh, P. N. D.; Carter, C. L.; Gudmundsdóttir, A. D. A simple green procedure for the synthesis of 2*H*-azirines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6763-6765.
- (20) Gentilucci, L.; Grijsen, Y.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. Convenient synthesis of optically active 2*H*-azirine-2-carboxylic esters by Swern oxidation of aziridine-2-carboxylic esters. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4665-4668.
- (21) Galenko, E. E.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. Isoxazole-azirine isomerization as a reactivity switch in the synthesis of heterocycles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 637-650.

- (22) Li, X.; Du, Y.; Liang, Z.; Li, X.; Pan, Y.; Zhao, K. Simple conversion of enamines to 2*H*-azirines and their rearrangements under thermal conditions. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2643-2646.
- (23) Jiang, Y.; Chan, W. C.; Park, C.-M. Expedient Synthesis of Highly Substituted Pyrroles via Tandem Rearrangement of α -Diazo Oxime Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4104-4107.
- (24) Choi, S.; Ha, S.; Park, C.-M. α -Diazo oxime ethers for N-heterocycle synthesis. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6054-6064.
- (25) Banert, K.; Hagedorn, M.; Wutke, J.; Ecorchard, P.; Schaarschmidt, D.; Lang, H. Elusive ethynyl azides: trapping by 1,3-dipolar cycloaddition and decomposition to cyanocarbenes. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4058-4060.
- (26) Rana, K. K.; Rana, S. Microwave reactors: a brief review on its fundamental aspects and applications. *OAlib* **2014**, *1*, 1.
- (27) Kappe, C. O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
- (28) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. Microwave effects in organic synthesis: myth or reality? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
- (29) Rossa, T. A. Síntese de azirinas contendo um grupo metileno ativado como precursores de heterociclos multifuncionalizados. *Dissertação (Mestrado em Química)* **2015**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- (30) An, D.; Guan, X.; Guan, R.; Jin, L.; Zhang, G.; Zhang, S. Organocatalyzed nucleophilic addition of pyrazoles to 2*H*-azirines: asymmetric synthesis of 3,3-disubstituted aziridines and kinetic resolution of racemic 2*H*-azirines. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11211-11214.
- (31) Zhao, J.-Q.; Yue, D.-F.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. The organocatalytic asymmetric Neber reaction for the enantioselective synthesis of spirooxindole 2*H*-azirines. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10946-10952.
- (32) Hassner, A.; Fowler, F. W. A general synthesis of 2*H*-azirines from olefins. Fused azirines. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1545-1548.
- (33) Hassner, A. Regiospecific and stereospecific introduction of azide functions into organic molecules. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 9-16.
- (34) Banert, K.; Ihle, A.; Kultz, A.; Penk, E.; Saha, B.; Würthwein, E. U. Generation of highly strained 2,3-bridged 2*H*-azirines via cycloaddition reactions of 2-azidobuta-1,3-dienes and photolysis of the resulting cyclic vinyl azides. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2501-2508.
- (35) Kakimoto, M.; Kai, M.; Kondo, K. A simple synthesis of 2-azido-2-alkenoates. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 525-526.
- (36) Alajarin, M.; Orenes, R.-A.; Vidal, A.; Pastor, A. A convenient and expedient synthesis of 3-aryl-2*H*-azirine-2-carboxaldehydes. *Synthesis* **2003**, 49-52.
- (37) Kolvari, E.; Koukabi, N.; Khoramabadi-zad, A.; Shiri, A.; Zolfigol, M. A. Alternative Methodologies for Halogenation of Organic Compounds. *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 837-863.
- (38) Mendonça, G. F.; Almeida, L. S.; Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; Ribeiro, R. S. New Ideas for a 160 Years-Old Reaction. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 603-617.
- (39) Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. Tribromoisocyanuric acid: A new reagent for regioselective cobromination of alkenes. *Synlett* **2006**, 1515-1518.
- (40) Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. Efficient electrophilic cobromination of alkenes and bromination of activated arenes with bromodichloroisocyanuric acid under mild conditions. *Synlett* **2007**, 1687-1690.
- (41) Tozetti, S. D. F.; Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. Trihaloisocyanuric acids/NaX: an environmentally friendly system for vicinal dihalogenation of alkenes without using molecular halogen. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 675-677.

- (42) Pfau, R.: Chapter 4 (Benz)imidazoles. In *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*; The Royal Society of Chemistry, 2016; pp 98-114.
- (43) Kumar, T.; Verma, D.; Menna-Barreto, R. F.; Valença, W. O.; da Silva, E. N.; Namboothiri, I. N. Synthesis of imidazoles via cascade reaction of nitroallylic acetates with amidines and studies on their trypanocidal activity. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1996-2000.
- (44) Akhtar, J.; Khan, A. A.; Ali, Z.; Haider, R.; Yar, M. S. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 143-189.
- (45) Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340-437.
- (46) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.
- (47) Green, M. D.; Long, T. E. Designing imidazole-based ionic liquids and ionic liquid monomers for emerging technologies. *Macromol. Sci. C: Polym. Rev.* **2009**, *49*, 291-314.
- (48) Orth, E. S.; Campos, R. B. Multifunctional imidazole-derived polymeric catalyst for dephosphorylation reactions potentiated by cationic and anionic micelles. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 285-294.
- (49) Zhang, W.-H.; He, P.-P.; Wu, S.; Xu, J.; Li, Y.; Zhang, G.; Wei, X.-Y. Graphene oxide grafted hydroxyl-functionalized ionic liquid: A highly efficient catalyst for cycloaddition of CO₂ with epoxides. *Appl. Catal., A.* **2016**, *509*, 111-117.
- (50) Ferreira, J. G.; Grein-Iankovski, A.; Oliveira, M. A.; Simas-Tosin, F. F.; Riegel-Vidotti, I. C.; Orth, E. S. A tailored biocatalyst achieved by the rational anchoring of imidazole groups on a natural polymer: furnishing a potential artificial nuclease by sustainable materials engineering. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6210-6213.
- (51) Munõz, J. A. H.; Jones Junior, J.; da Silva, F. M. Radziszewski reaction: An elegant, easy, simple and efficient method to synthesise imidazoles. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 824-834.
- (52) Rossi, R.; Angelici, G.; Casotti, G.; Manzini, C.; Lessi, M. Catalytic Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted 1H-Imidazole Derivatives: State of the Art. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2737-2803.
- (53) Adib, M.; Ansari, S.; Feizi, S.; Damavandi, J. A.; Mirzaei, P. A one-pot, four-component synthesis of *N*-substituted 2,4-diarylimidazoles. *Synlett* **2009**, 3263-3266.
- (54) Little, T. L.; Webber, S. E. A simple and practical synthesis of 2-aminoimidazoles. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305.
- (55) Zhu, Y.; Li, C.; Zhang, J.; She, M.; Sun, W.; Wan, K.; Wang, Y.; Yin, B.; Liu, P.; Li, J. A Facile FeCl₃/I₂-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling Reaction: Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles from Amidines and Chalcones. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3872-3875.
- (56) Gracias, V.; Gasiiecki, A. F.; Djuric, S. W. Synthesis of fused bicyclic imidazoles by sequential van Leusen/ring-closing metathesis reactions. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3183-3186.
- (57) Pusch, S.; Opatz, T. A Photochemical One-Pot Three-Component Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5430-5433.
- (58) Tiwari, D. K.; Maurya, R. A.; Nanubolu, J. B. Visible-Light/Photoredox-Mediated sp³ C-H Functionalization and Coupling of Secondary Amines with Vinyl Azides in Flow Microreactors. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 526-530.
- (59) Adiyala, P. R.; Borra, S.; Kamal, A.; Maurya, R. A. Access to Imidazole Derivatives by Silver(I) Carbonate Mediated Coupling of Vinyl Azides with Secondary Amines. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1269-1273.
- (60) Xiang, L.; Niu, Y.; Pang, X.; Yang, X.; Yan, R. I₂-catalyzed synthesis of substituted imidazoles from vinyl azides and benzylamines. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6598-6600.

- (61) Luo, J.; Chen, W.; Shao, J.; Liu, X.; Shu, K.; Tang, P.; Yu, Y. Synthesis of poly-functionalized imidazoles via vinyl azides annulation. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 55808-55811.
- (62) Auricchio, S.; Truscello, A. M.; Lauria, M.; Meille, S. V. Ambivalent role of metal chlorides in ring opening reactions of 2*H*-azirines: synthesis of imidazoles, pyrroles and pyrrolinones. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7441-7449.
- (63) Cardoso, A. L.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Selective Synthesis of Tetrasubstituted 4-(Tetrazol-5-yl)-1*H*-imidazoles from 2-(Tetrazol-5-yl)-2*H*-azirines. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5159-5165.
- (64) Yeh, V. S. Recent advances in the total syntheses of oxazole-containing natural products. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995-12042.
- (65) Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. From oxiranes to oligomers: architectures of US FDA approved pharmaceuticals containing oxygen heterocycles. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10996-11020.
- (66) Chowdhury, S. R.; Chauhan, P. S.; Dedkova, L. M.; Bai, X.; Chen, S.; Talukder, P.; Hecht, S. M. Synthesis and Evaluation of a Library of Fluorescent Dipeptidomimetic Analogues as Substrates for Modified Bacterial Ribosomes. *Biochemistry* **2016**, *55*, 2427-2440.
- (67) Chen, S.; Ji, X.; Gao, M.; Dedkova, L. M.; Hecht, S. M. In Cellulo Synthesis of Proteins Containing a Fluorescent Oxazole Amino Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5597-5601.
- (68) Smith III, A. B.; Minbiole, K. P.; Freeze, S. Facile Assembly of 2,4-Orthogonally-Functionalized Oxazoles: Useful Bidirectional Linchpins. *Synlett* **2001**, 1739-1742.
- (69) Kuntiyong, P.; Lee, T. H.; Kranemann, C. L.; White, J. D. Total synthesis of the marine toxin phorbazole A using palladium (II)-mediated intramolecular alkoxyacylation for tetrahydropyran synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7884-7899.
- (70) Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. Total synthesis of siphonazole and its O-methyl derivative, structurally unusual bis-oxazole natural products. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908-3916.
- (71) Patil, P. C.; Luzzio, F. A. Synthesis of extended oxazoles II: reaction manifold of 2-(halomethyl)-4,5-diaryloxazoles. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 757-759.
- (72) Patil, P. C.; Luzzio, F. A.; Demuth, D. R. Oxazoles for click chemistry II: synthesis of extended heterocyclic scaffolds. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3039-3041.
- (73) Talley, J. J.; Bertenshaw, S.; Rogier, D. J., Jr.; Graneto, M.; Brown, D. L.; Devadas, B.; Lu, H.-F.; Sikorski, J. A. Preparation of substituted oxazoles as antiinflammatories WO9636617A1.
- (74) Robinson, R. CCXXXII.—A new synthesis of oxazole derivatives. *J. Chem. Soc., Trans.* **1909**, *95*, 2167-2174.
- (75) Shaw, A. Y.; Xu, Z.; Hulme, C. Ugi/Robinson-Gabriel reactions directed toward the synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1998-2000.
- (76) Bresciani, S.; Tomkinson, N. C. Transition metal-mediated synthesis of oxazoles. *Heterocycles* **2014**, *89*, 2479-2543.
- (77) Lewy, M. Ueber die Einwirkung von Säureamiden auf Bromacetophenon. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2576-2580.
- (78) Ritson, D. J.; Spiteri, C.; Moses, J. E. A silver-mediated one-step synthesis of oxazoles. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3519-3522.
- (79) van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369-2372.
- (80) Wu, B.; Wen, J.; Zhang, J.; Li, J.; Xiang, Y.-Z.; Yu, X.-Q. One-Pot Van Leusen Synthesis of 4,5-Disubstituted Oxazoles in Ionic Liquids. *Synlett* **2009**, 500-504.
- (81) Sá, M. M.; Kascheres, A. Electronically mediated selectivity in ring opening of 1-azirines. The 3-X mode: Convenient route to 3-oxazolines. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3749-3752.

- (82) Chen, L.; Li, H.; Li, P.; Wang, L. Visible-Light Photoredox Catalyzed Three-Component Cyclization of 2*H*-Azirines, Alkynyl Bromides, and Molecular Oxygen to Oxazole Skeleton. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3646-3649.
- (83) Fowler, F.; Hassner, A. Stereochemistry. XXXIII. Chemistry of small rings. 15. The reaction of 1-azirines with acid chlorides. A potential route to the 2-azirine ring system. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2875-2881.
- (84) Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Gil, J. I.; Alonso, J. M. Regioselective synthesis of 4- and 5-oxazole-phosphine oxides and -phosphonates from 2*H*-azirines and acyl chlorides. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8937-8947.
- (85) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777-2812.
- (86) Palmer, D. C.: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy*; John Wiley & Sons, 2004; Vol. 60.
- (87) Firestone, R. A.; Harris, E. E.; Reuter, W. Synthesis of pyridozine by diels-alder reactions with 4-methyl-5-alkoxy oxazoles. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 943-955.
- (88) LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. The reaction of 5-acetyl-2-aminooxazole with amines: an approach to 1*H*-5-acetyl-2-aminoimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2957-2960.
- (89) Walker, F. J.; Kraus, K. G. The rearrangement of 2-amino-5-benzoyloxazoles with dimethylamine. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1485-1486.
- (90) Chhabria, M. T.; Patel, S.; Modi, P.; Brahmshatriya, P. S. Thiazole: a review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2841-2862.
- (91) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. Data-mining for sulfur and fluorine: An evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 2832-2842.
- (92) Nayak, S.; Gaonkar, S. L. A Review on Recent Synthetic Strategies and Pharmacological Importance of 1,3-Thiazole Derivatives. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2019**, *19*, 215-238.
- (93) Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313-318.
- (94) Gorczynski, M. J.; Leal, R. M.; Mooberry, S. L.; Bushweller, J. H.; Brown, M. L. Synthesis and evaluation of substituted 4-aryloxy- and 4-arylsulfanyl-phenyl-2-aminothiazoles as inhibitors of human breast cancer cell proliferation. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1029-1036.
- (95) Facchinetti, V.; Avellar, M. M.; Nery, A. C.; Gomes, C. R.; Vasconcelos, T. R.; de Souza, M. V. An Eco-friendly, Hantzsch-Based, Solvent-Free Approach to 2-Aminothiazoles and 2-Aminoselenazoles. *Synthesis* **2016**, *48*, 437-440.
- (96) Takroui, K.; Chen, T.; Papadopoulos, E.; Sahoo, R.; Kabha, E.; Chen, H.; Cantel, S.; Wagner, G.; Halperin, J. A.; Aktas, B. H.; Chorev, M. Structure-activity relationship study of 4EGI-1, small molecule eIF4E/eIF4G protein-protein interaction inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 361-377.
- (97) 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.* **2017**, *138*, 255-272.
- (98) Xiabing, M.; Ablajan, K.; Obul, M.; Seydimemet, M.; Ruzi, R.; Wenbo, L. Facial one-pot, three-component synthesis of thiazole compounds by the reactions of aldehyde/ketone, thiosemicarbazide and chlorinated carboxylic ester derivatives. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2349-2353.
- (99) Roy, K. K.; Singh, S.; Sharma, S. K.; Srivastava, R.; Chaturvedi, V.; Saxena, A. K. Synthesis and biological evaluation of substituted 4-arylthiazol-2-amino derivatives as potent growth inhibitors of replicating *Mycobacterium tuberculosis* H37RV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5589-5593.

- (100) Bera, P.; Brandão, P.; Mondal, G.; Jana, H.; Jana, A.; Santra, A.; Bera, P. Synthesis of a new pyridinyl thiazole ligand with hydrazone moiety and its cobalt(III) complex: X-ray crystallography, in vitro evaluation of antibacterial activity. *Polyhedron* **2017**, *134*, 230-237.
- (101) Makam, P.; Kankanala, R.; Prakash, A.; Kannan, T. 2-(2-Hydrazinyl)thiazole derivatives: Design, synthesis and in vitro antimycobacterial studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 564-576.
- (102) Bharti, S. K.; Nath, G.; Tilak, R.; Singh, S. K. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 651-660.
- (103) Erguc, A.; Altıntop, M. D.; Atli, O.; Sever, B.; Iscan, G.; Gormus, G.; Ozdemir, A. Synthesis and biological evaluation of new quinoline-based thiazolyl hydrazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2018**, *15*, 193-202.
- (104) Asım Kaplancıklı, Z.; Sever, B.; Dilek Altıntop, M.; Atli, O.; Baysal, M.; Ozdemir, A. Synthesis and Evaluation of New Thiazolyl Hydrazone Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2017**, *14*, 672-677.
- (105) Braga, S. F. P.; Fonseca, N. C.; Ramos, J. P.; Souza-Fagundes, E. M. d.; Oliveira, R. B. d. Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiosemicarbazones and their thiazole derivatives. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2016**, *52*, 299-308.
- (106) Moerke, N. J.; Aktas, H.; Chen, H.; Cantel, S.; Reibarkh, M. Y.; Fahmy, A.; Gross, J. D.; Degtarev, A.; Yuan, J.; Chorev, M. Small-molecule inhibition of the interaction between the translation initiation factors eIF4E and eIF4G. *Cell* **2007**, *128*, 257-267.
- (107) De, A.; Jacobson, B. A.; Peterson, M. S.; Stelzner, M. E.; Jay-Dixon, J.; Kratzke, M. G.; Patel, M. R.; Bitterman, P. B.; Kratzke, R. A. Inhibition of oncogenic cap-dependent translation by 4EGI-1 reduces growth, enhances chemosensitivity and alters genome-wide translation in non-small cell lung cancer. *Cancer Gene Ther.* **2018**, *1*.
- (108) Anastas, P.; Eghbali, N. Green chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.
- (109) Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
- (110) Bryan, M. C.; Dillon, B.; Hamann, L. G.; Hughes, G. J.; Kopach, M. E.; Peterson, E. A.; Pourashraf, M.; Raheem, I.; Richardson, P.; Richter, D. Sustainable practices in medicinal chemistry: current state and future directions. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6007-6021.
- (111) Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866-880.
- (112) Tietze, L. F. Domino reactions in organic synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- (113) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. Multicomponent reactions, union of MCRs and beyond. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981-996.
- (114) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975.
- (115) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796-11893.
- (116) Wiles, C.; Watts, P. Continuous process technology: a tool for sustainable production. *Green Chem.* **2014**, *16*, 55-62.
- (117) González, C. J.; Poehlauer, P.; Broxterman, Q. B.; Yang, B. S.; Ende, D.; Baird, J.; Bertsch, C.; Hannah, R. E.; Dell'Orco, P.; Noorman, H.; Yee, S.; Reintjens, R.; Wells, A.; Massonneau, V.; Manley, J. Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 900-911.
- (118) Fantinel, M. Preparação de compostos dibromados vicinais como precursores de vinil azidas funcionalizadas visando a síntese de *N*-heterociclos. *Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química)* **2017**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

- (119) Bisol, T. B. Preparação e estudo da reatividade de oxirano e aziridino acetatos visando a síntese de γ -lactamas funcionalizadas. *Tese (Doutorado em Química)* **2011**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- (120) Karki, M.; Magolan, J. Bromination of Olefins with HBr and DMSO. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3701-3707.
- (121) Adimurthy, S.; Ghosh, S.; Patoliya, P. U.; Ramachandraiah, G.; Agrawal, M.; Gandhi, M. R.; Upadhyay, S. C.; Ghosh, P. K.; Ranu, B. C. An alternative method for the regio- and stereoselective bromination of alkenes, alkynes, toluene derivatives and ketones using a bromide/bromate couple. *Green Chem.* **2008**, *10*, 232-237.
- (122) Dewkar, G. K.; Narina, S. V.; Sudalai, A. NaIO₄-mediated selective oxidative halogenation of alkenes and aromatics using alkali metal halides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4501-4504.
- (123) Nair, V.; Panicker, S. B.; Augustine, A.; George, T. G.; Thomas, S.; Vairamani, M. An efficient bromination of alkenes using cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) and potassium bromide. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7417-7422.
- (124) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. Small heterocycles in multicomponent reactions. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323-8359.
- (125) Angyal, A.; Demjén, A.; Wéber, E.; Kovács, A. K.; Wölfling, J.; Puskás, L. G.; Kanizsai, I. Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Synthesis of Multisubstituted N-Acylaziridine-2-carboxamides from 2H-Azirines via Joullié-Ugi Three-Component Reaction. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3570-3581.
- (126) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288-296.
- (127) Intermolecular Heck Reaction: Scope, Mechanism, and Other Fundamental Aspects of the Intermolecular Heck Reaction. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*.
- (128) Nandi, S.; Samanta, S.; Jana, S.; Ray, J. K. Synthesis of substituted benzimidazo[2,1-a]isoquinolines and its condensed analogues using Pd(0)-catalyzed cyclization/C-H activation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5294-5297.
- (129) Ravi, C.; Adimurthy, S. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: C-H Functionalization in the Direction of C-S Bond Formation. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1019-1038.
- (130) Rossa, T. A.; Fantinel, M.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Multicomponent Synthesis of Structurally Diverse Imidazoles Featuring Azirines, Amines and Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4171-4177.
- (131) Gleave, R. J.; Walter, D. S.; Beswick, P. J.; Fonfria, E.; Michel, A. D.; Roman, S. A.; Tang, S. P. Synthesis and biological activity of a series of tetrasubstituted-imidazoles as P2X₇ antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4951-4954.
- (132) Gopi, E.; Kumar, T.; Barreto, R. F. S. M.; Valença, W. O.; Silva, E. N.; Namboothiri, I. N. N. Imidazoles from nitroallylic acetates and α -bromonitroalkenes with amidines: synthesis and trypanocidal activity studies. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9862-9871.
- (133) Nascimento, M. V. P. S.; Munhoz, A. C. M.; Theindl, L. C.; Mohr, E. T. B.; Saleh, N.; Parisotto, E. B.; Rossa, T. A.; Zamoner, A.; Creczynski-Pasa, T. B.; Filippin-Monteiro, F. B.; Sá, M. M.; Dalmarco, E. M. A Novel Tetrasubstituted Imidazole as a Prototype for the Development of Anti-inflammatory Drugs. *Inflammation* **2018**, *41*, 1334-1348.
- (134) Nascimento, M. V. P. S.; Munhoz, A. C. M.; Facchin, B. M. C.; Fratoni, E.; Rossa, T. A.; Sá, M. M.; Campa, C. C.; Ciralo, E.; Hirsch, E.; Dalmarco, E. M. New pre-clinical evidence of anti-inflammatory effect and safety of a substituted fluorophenyl imidazole. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *111*, 1399-1407.
- (135) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. Continuous flow synthesis. A pharma perspective. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062-4098.

- (136) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. The flow synthesis of heterocycles for natural product and medicinal chemistry applications. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 613-630.
- (137) Jas, G.; Kirschning, A. Continuous flow techniques in organic synthesis. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708-5723.
- (138) Kralj, J. G.; Sahoo, H. R.; Jensen, K. F. Integrated continuous microfluidic liquid-liquid extraction. *Lab Chip* **2007**, *7*, 256-263.
- (139) Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous-Flow Technology - A Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688-6728.
- (140) Patil, P. C.; Tan, J.; Demuth, D. R.; Luzzio, F. A. 1,2,3-Triazole-based inhibitors of *Porphyromonas gingivalis* adherence to oral streptococci and biofilm formation. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5410-5417.
- (141) Soares, A. M. S.; Costa, S. P. G.; Gonçalves, M. S. T. Oxazole light triggered protecting groups: synthesis and photolysis of fused heteroaromatic conjugates. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8189-8195.
- (142) Rossa, T. A.; Suveges, N. S.; Sá, M. M.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. Continuous multistep synthesis of 2-(azidomethyl) oxazoles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 506-514.
- (143) Saeed, A.; Flörke, U.; Erben, M. F. A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyle)-3-(substituted) thioureas. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 318-355.
- (144) Goncalves, I. L.; de Azambuja, G. O.; Kawano, D. F.; Eifler-Lima, V. L. Thioureas as Building Blocks for the Generation of Heterocycles and Compounds with Pharmacological Activity: An Overview. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2018**, *15*, 28-35.
- (145) Ferreira, M. Preparação de sais de isotiourônio a partir de brometos alílicos e tioureas: avaliação da atividade antitumoral e aplicações na síntese de 2-iminotiazolidinas e derivados. *Tese (Doutorado em Química)* **2015**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- (146) Munaretto, L. S. Síntese de isotiossemicarbazonas a partir de reação multicomponente envolvendo brometos alílicos, tiossemicarbazida e compostos carbonilados. *Dissertação (Mestrado em Química)* **2018**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- (147) Sá, M. M.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J.; Fernandes, L. G.; Cunha, S. d. D. Exploring the reaction of multifunctional allylic bromides with N, S-dinucleophiles: isothiuronium salts and analogs as useful motifs to assemble the 1,3-thiazine core. *Arkivoc* **2010**, *xi*, 303-321.
- (148) Ferreira, M.; Sá, M. M. Formal [3+2] Annulation Involving Allylic Bromides and Thioureas. Synthesis of 2-Iminothiazolidines through a Base-Catalyzed Intramolecular *anti*-Michael Addition. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 829-833.
- (149) Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. Synthesis of allylic thiocyanates and novel 1,3-thiazin-4-ones from 2-(bromomethyl)alkenoates and S-nucleophiles in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1228-1232.
- (150) Ferreira, M.; Assunção, L. S.; Silva, A. H.; Filippin-Monteiro, F. B.; Creczynski-Pasa, T. B.; Sá, M. M. Allylic isothiuronium salts: The discovery of a novel class of thiourea analogues with antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *129*, 151-158.
- (151) Cisilotto, J.; Ferreira, M.; Filippin-Monteiro, F. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sa, M. M.; Creczynski-Pasa, T. B. Isothiuronium Salts Reduce NRAS Expression, Induce Apoptosis and Decrease Invasion of Melanoma Cells. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2015**, *15*, 353-362.
- (152) Assunção, L. S.; Kretzer, I. F.; Sierra Restrepo, J. A.; de Mello Junior, L. J.; Silva, A. H.; de Medeiros Oliveira, E.; Ferreira, M.; Sá, M. M.; Creczynski-Pasa, T. B. Antitumor activity of methyl (Z)-2-(isothioureidomethyl)-2-pentenoate hydrobromide against leukemia cell lines via mitotic arrest and apoptotic pathways. *Biochim. Biophys. Acta* **2019**, *1863*, 1332-1342.
- (153) Nguyen, Q. P. B.; Kim, T. H.: Isothiuronium Organocatalysts Through Hydrogen Bonding. In *Recent Advances in Organocatalysis*; IntechOpen, 2016.
- (154) Kubo, Y.; Ishihara, S.; Tsukahara, M.; Tokita, S. Isothiuronium-derived simple fluorescent chemosensors of anions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1455-1460.

- (155) Dai, W.; Yang, W.; Zhang, Y.; Wang, D.; Luo, X.; Tu, X. Novel isothiuronium ionic liquid as efficient catalysts for the synthesis of cyclic carbonates from CO₂ and epoxides. *J. CO₂ Util.* **2017**, *17*, 256-262.
- (156) Krapivin, G.; Usova, E.; Zavodnik, V.; Kul'nevich, V. Thiuronium salts in the synthesis of thiazole derivatives. Synthesis of benzimidazolylthiazoles. Molecular and crystal structure of 2-acetylamino-5-(2-benzimidazolyl)-4-methylthiazole. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 890-894.
- (157) Usova, E.; Krapivin, G.; Kul'nevich, V. Synthesis of 5-(5-R-2-furyl) thiazole derivatives by the reaction of 2-(5-R-furfuryl) thiuronium salts with acetic anhydride. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 477-482.
- (158) Krapivin, G. D.; Usova, E.; Kul'nevich, V. 4-Acetyl-1-(R-benzylidene)-3-(5-nitro-2-furfuryl) thiosemicarbazides-Carriers of synthonnes for obtaining thiazole and triazole rings. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, *24*, 573-578.
- (159) Arion, V. B. Coordination chemistry of S-substituted isothiosemicarbazides and isothiosemicarbazones. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *387*, 348-397.
- (160) Novotná, E.; Waissner, K.; Kuneš, J.; Palát, K.; Skálová, L.; Szotáková, B.; Buchta, V.; Stolaříková, J.; Ulmann, V.; Pávová, M.; Weber, J.; Komrsková, J.; Hašková, P.; Vokřál, I.; Wsól, V. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Isothiosemicarbazones with Antimycobacterial Activity. *Arch. Pharm.* **2017**, *350*, 1700020.
- (161) De Logu, A.; Saddi, M.; Onnis, V.; Sanna, C.; Congiu, C.; Borgna, R.; Cocco, M. T. In vitro antimycobacterial activity of newly synthesised S-alkylisothiosemicarbazone derivatives and synergistic interactions in combination with rifamycins against *Mycobacterium avium*. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2005**, *26*, 28-32.
- (162) Abdel-Wahab, B. F.; Awad, G. E. A.; Badria, F. A. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1505-1511.
- (163) Arafa, W. A. A.; Badry, M. G. Facile synthesis of bis-thiosemicarbazone derivatives as key precursors for the preparation of functionalised bis-thiazoles. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 385-392.
- (164) Sun, T.; Hou, G.; Ma, M.; Zhang, X. New Synthetic Strategy for High-Enantiopurity N-Protected α -Amino Ketones and their Derivatives by Asymmetric Hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 253-256.
- (165) Sakai, T.; Kawabata, I.; Kishimoto, T.; Ema, T.; Utaoka, M. Enhancement of the Enantioselectivity in Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions of 3-Phenyl-2H-azirine-2-methanol by Lowering the Temperature to -40 °C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4906-4907.
- (166) Podgoršek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. Environmentally benign electrophilic and radical bromination 'on water': H₂O₂-HBr system versus N-bromosuccinimide. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4429-4439.
- (167) Brandt, S. C.; Kupracz, L.; Kirschning, A. [3+2]-Cycloadditions of nitrile ylides after photoactivation of vinyl azides under flow conditions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1745-1750.

APÊNDICE

Dados espectroscópicos (RMN de ^1H e ^{13}C)	
Espectros referentes à preparação dos materiais de partida 4	141-157
Espectros dos imidazóis 57 e derivados 78a e 80	158-195
Espectros dos oxazóis 58 e 60	196-205
Espectros dos compostos sulfurados 94a , 95 , 96 e 98	206-227
<hr/>	
Dados cristalográficos	
Referente ao imidazol 57a	228-236
Referente ao imidazol 57l	237-244
Referente ao bromo oxazol 58c	245-254
Referente à tiazolina 98a	255-264
<hr/>	
Anexos	265
<hr/>	

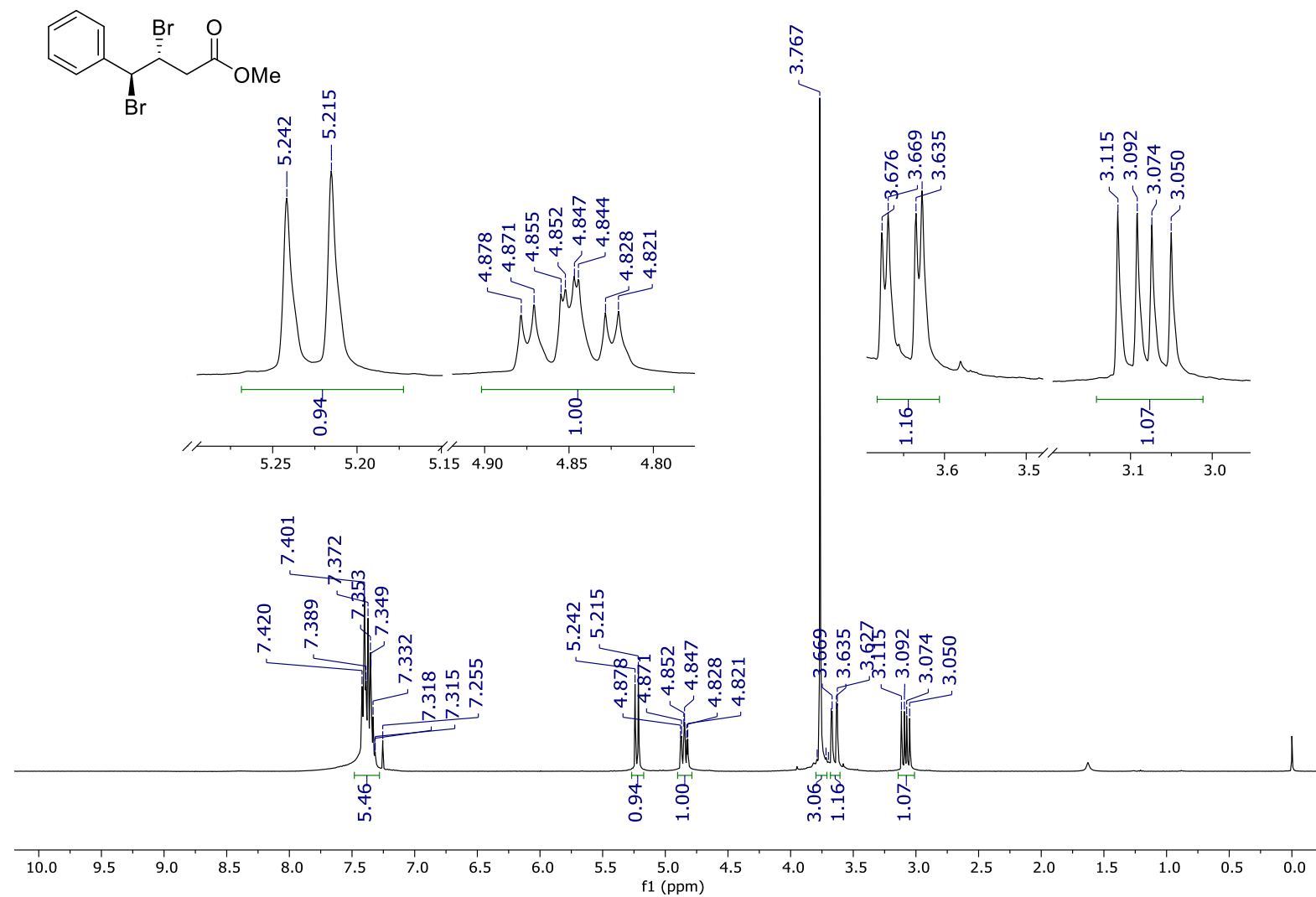


Figura A1. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 56a.

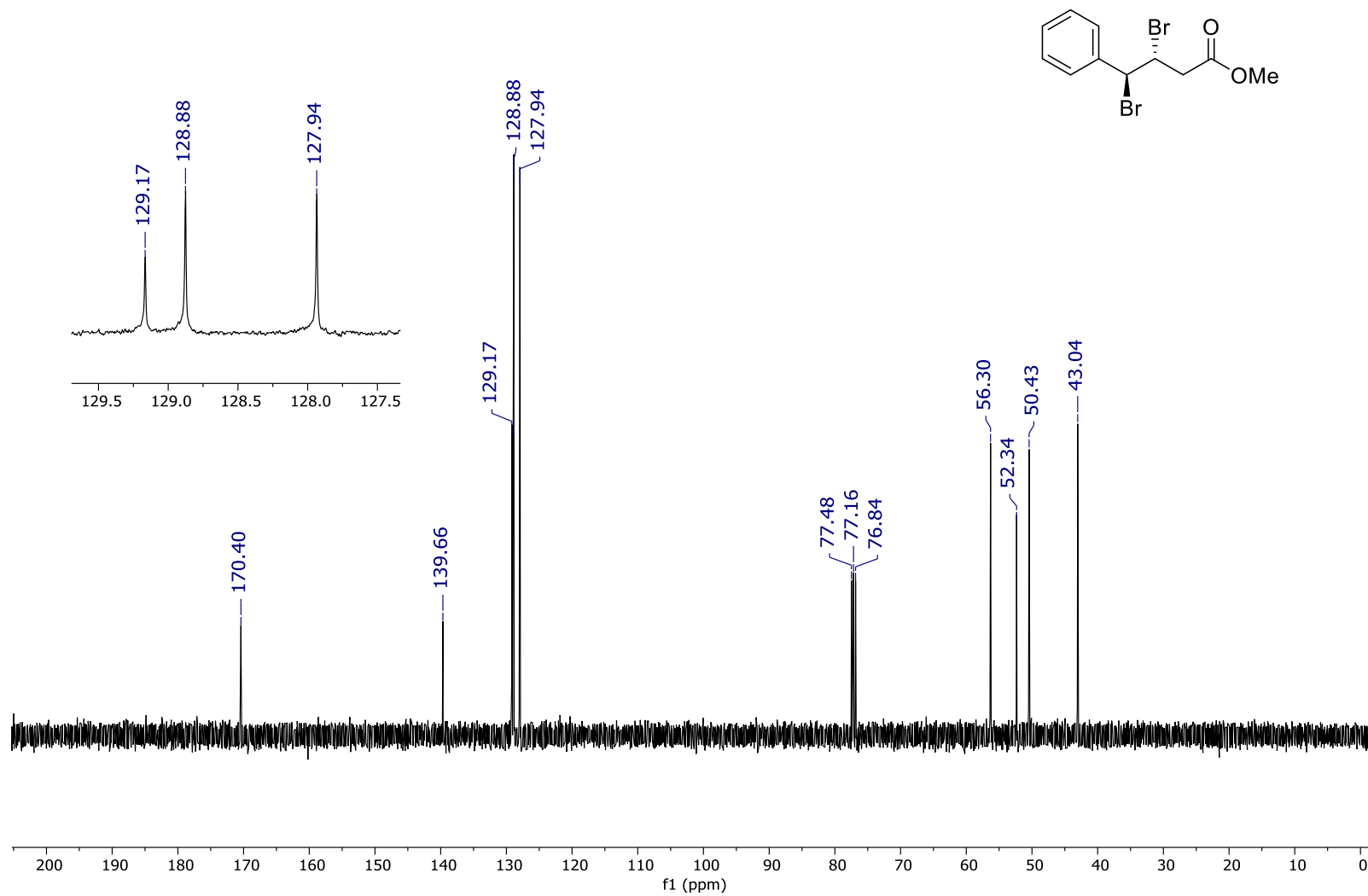


Figura A2. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **56a**.

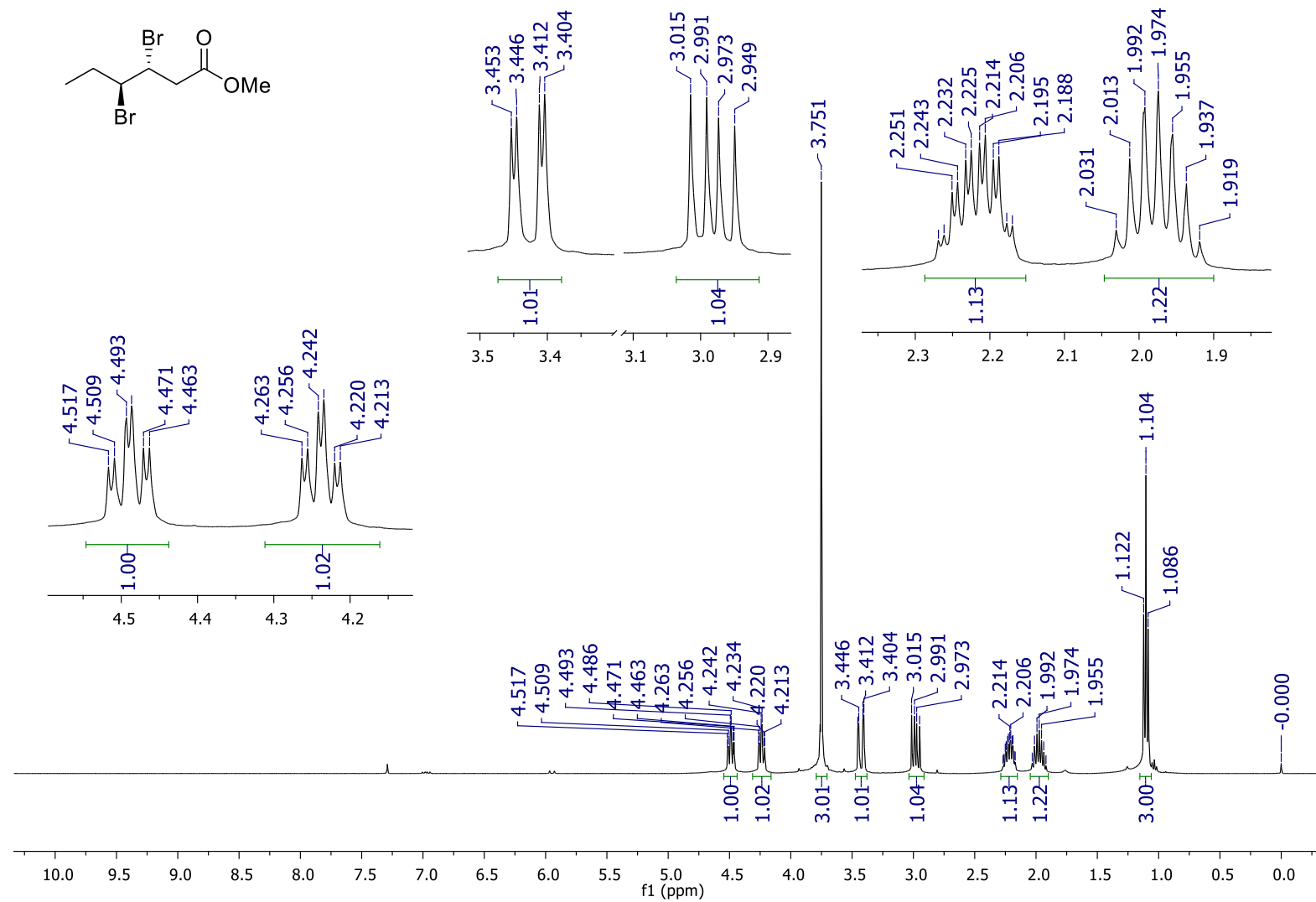


Figura A3. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **56b**.

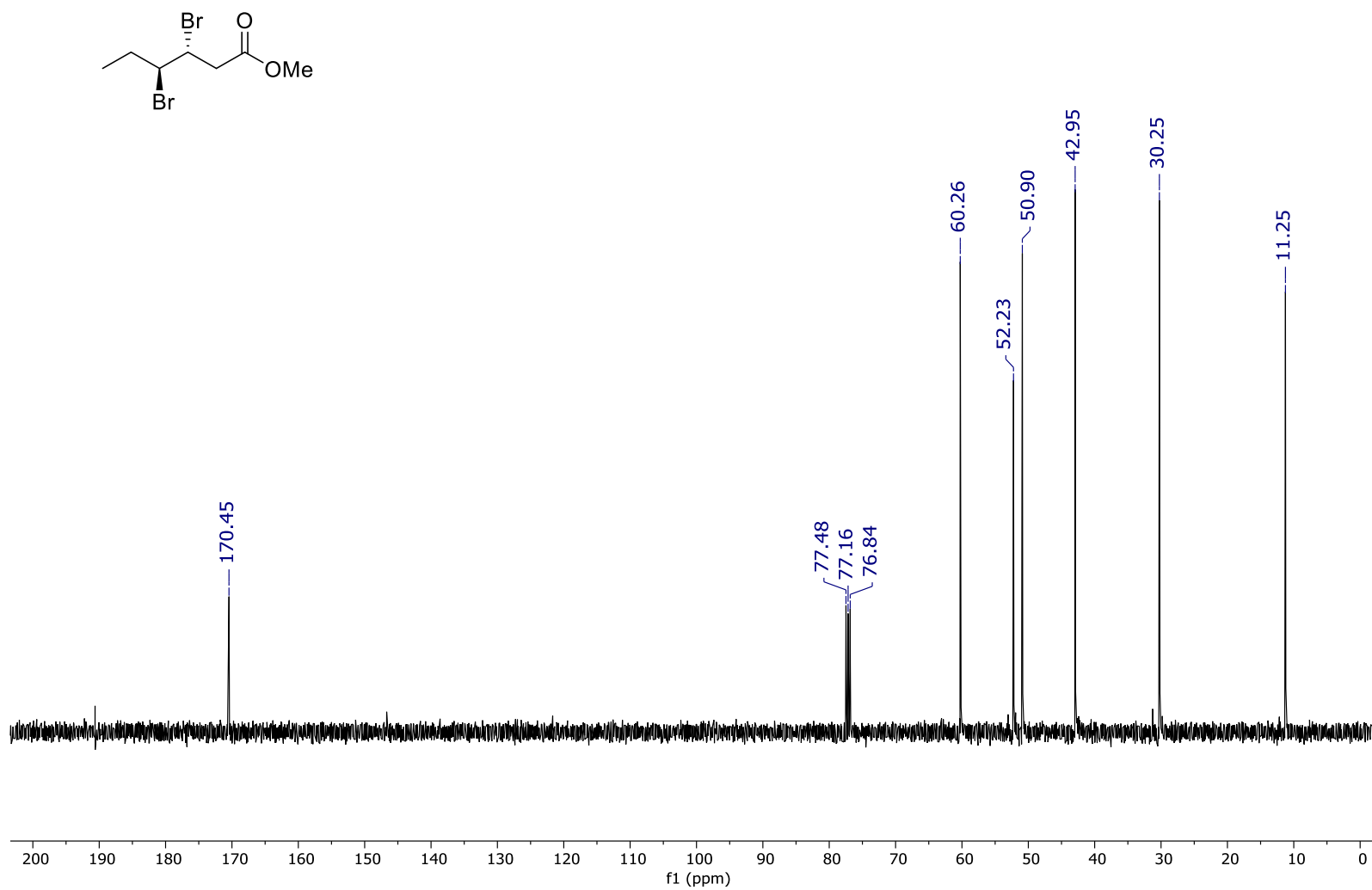


Figura A4. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **56b**.

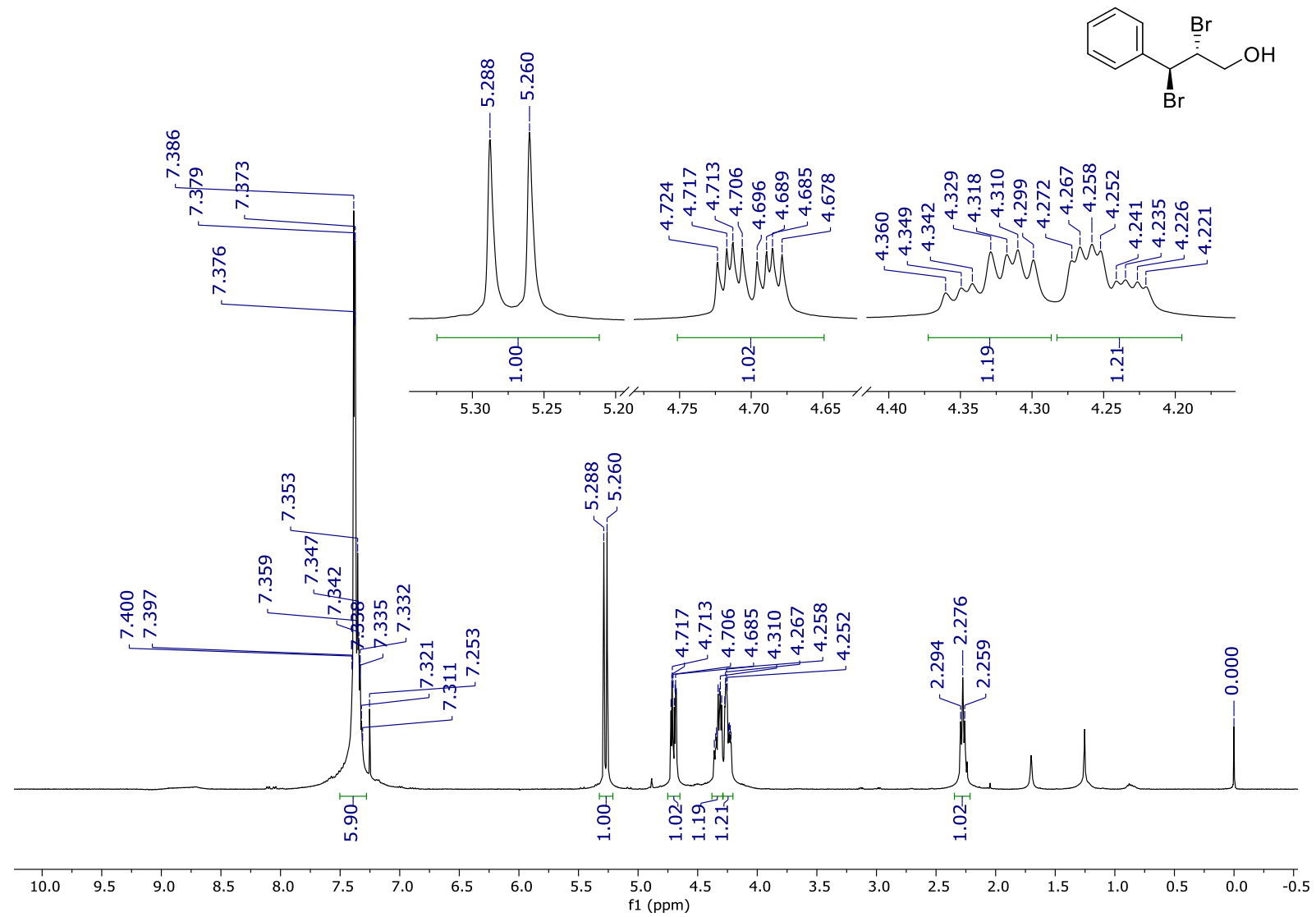


Figura A5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 56c.

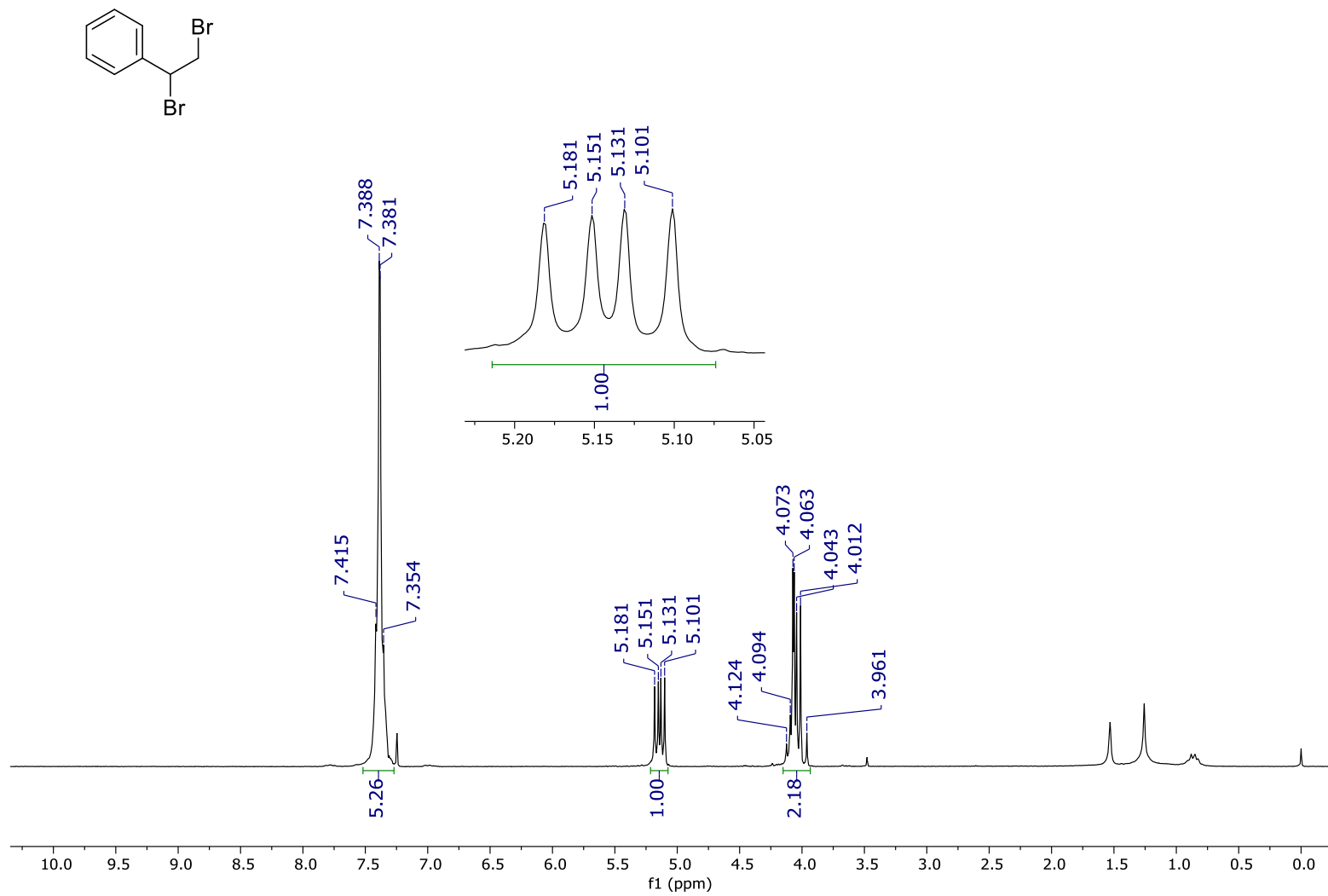


Figura A6. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **56d**.

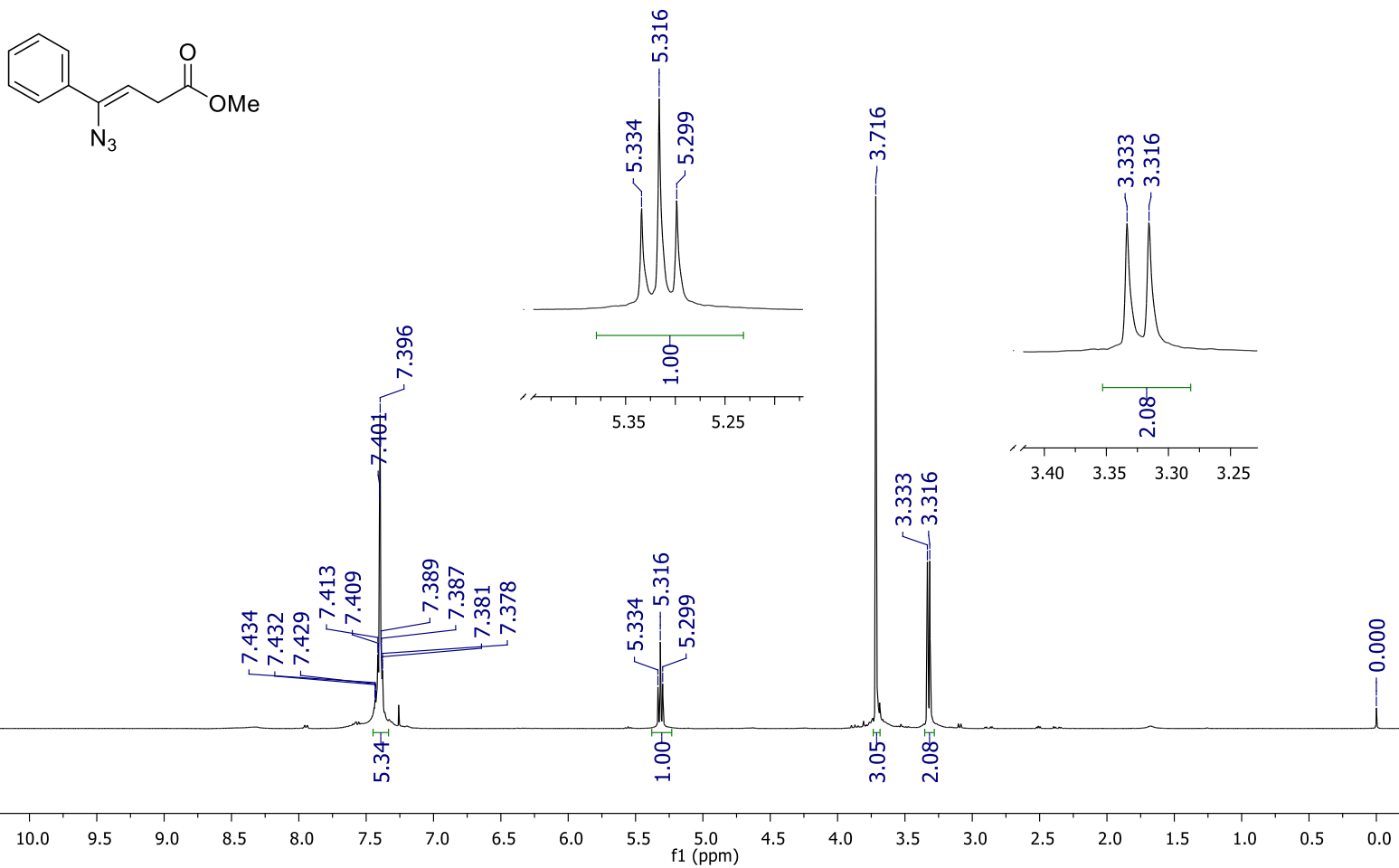


Figura A7. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3a.

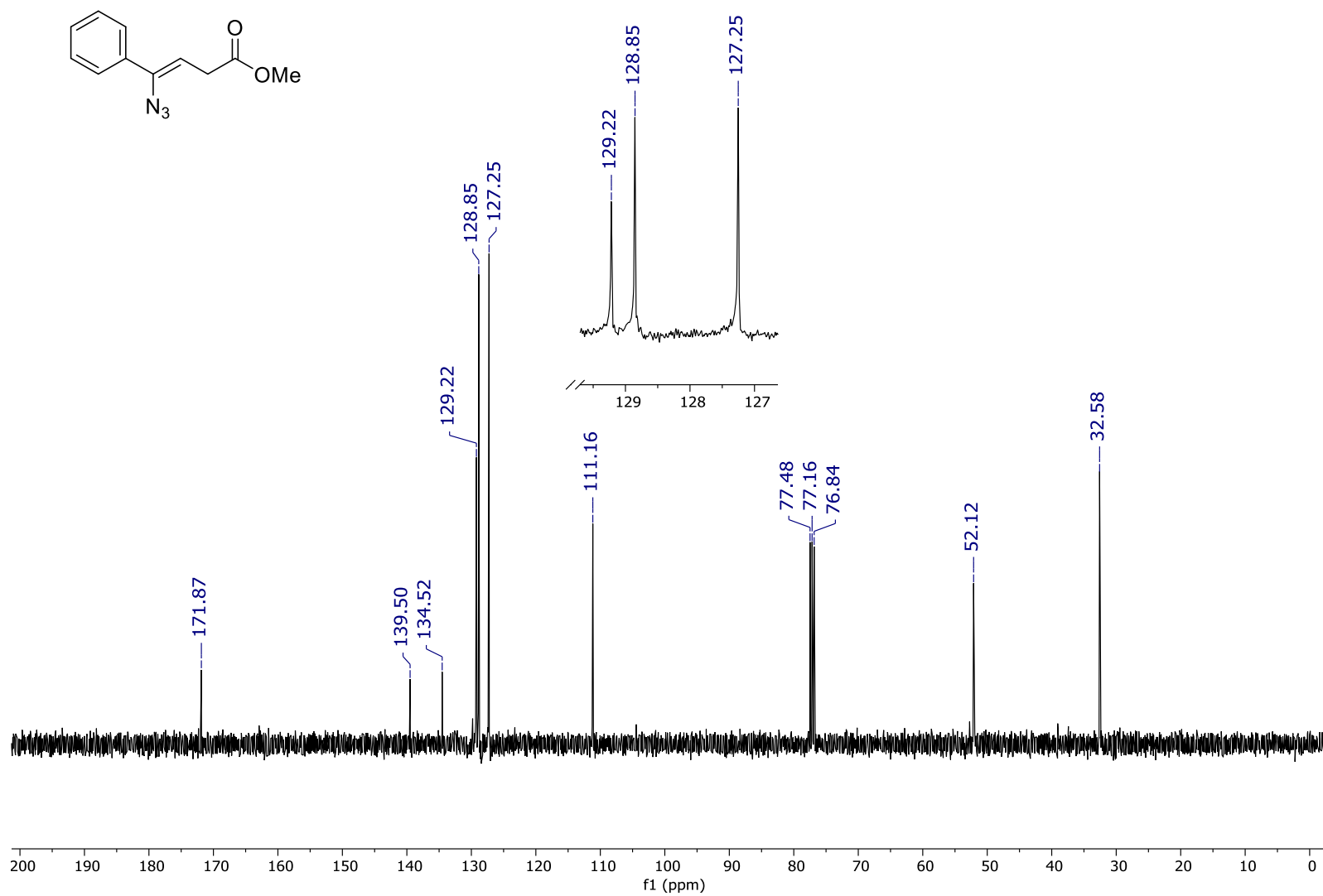


Figura A8. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

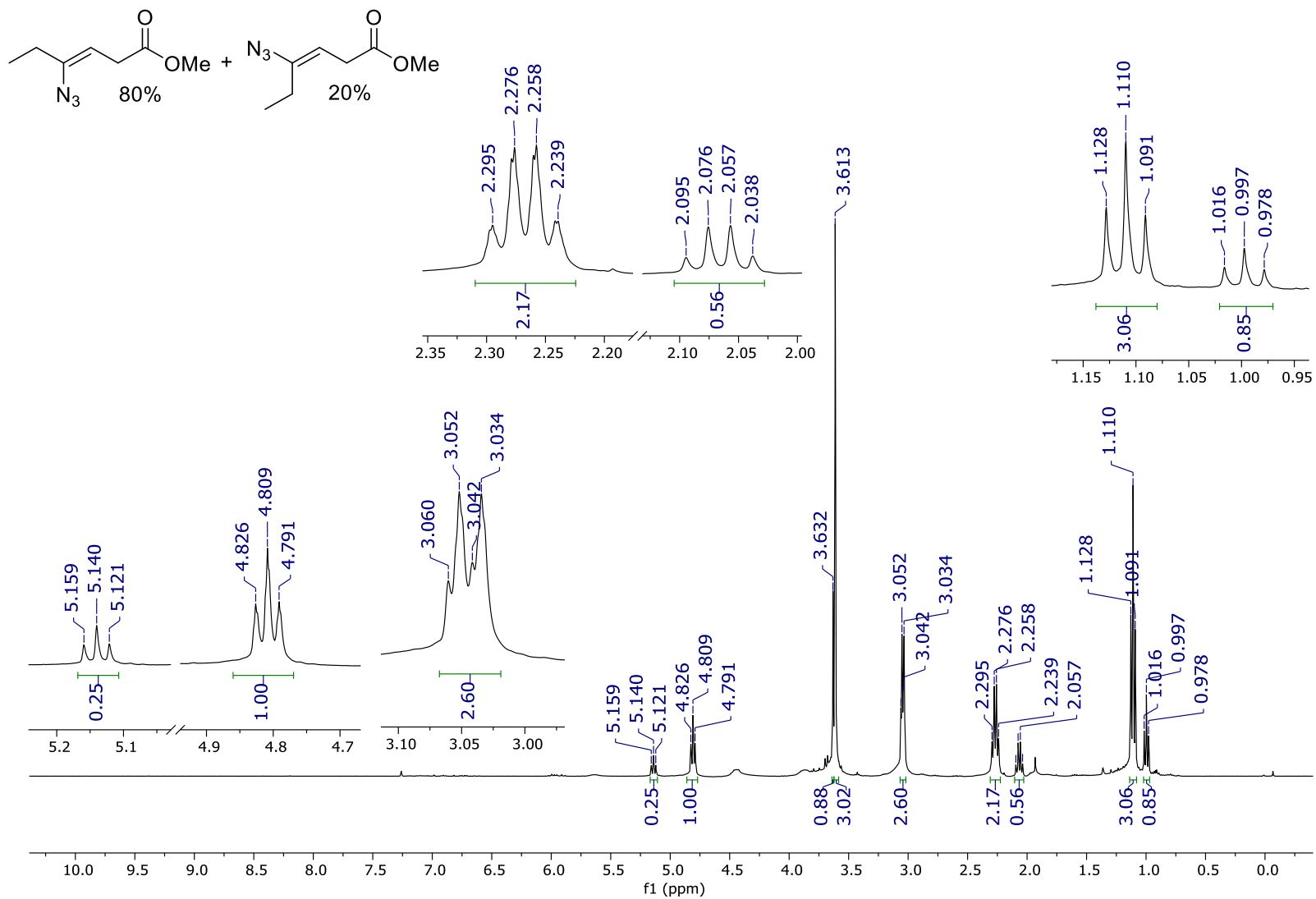


Figura A9. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

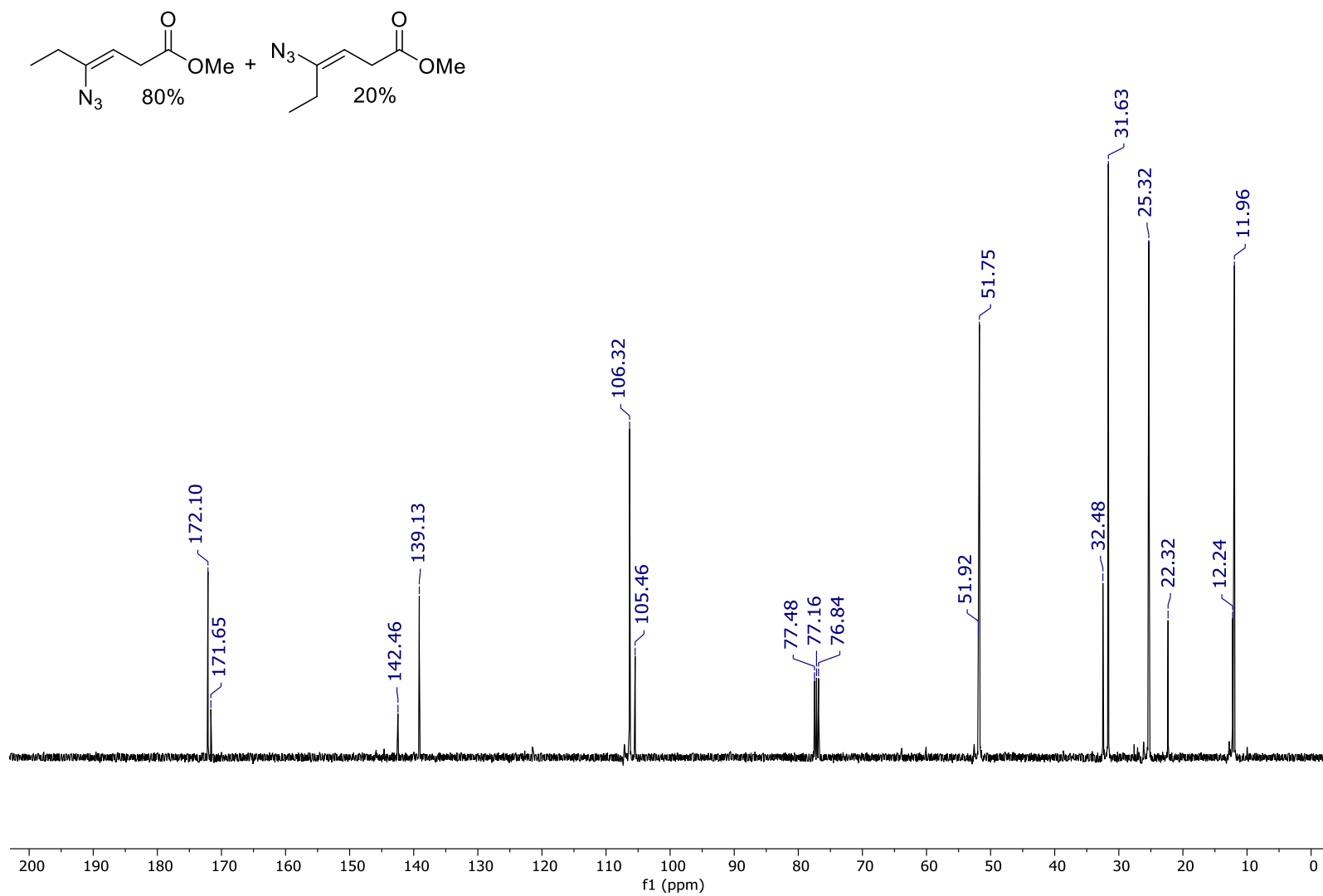


Figura A10. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) do composto **3b**.

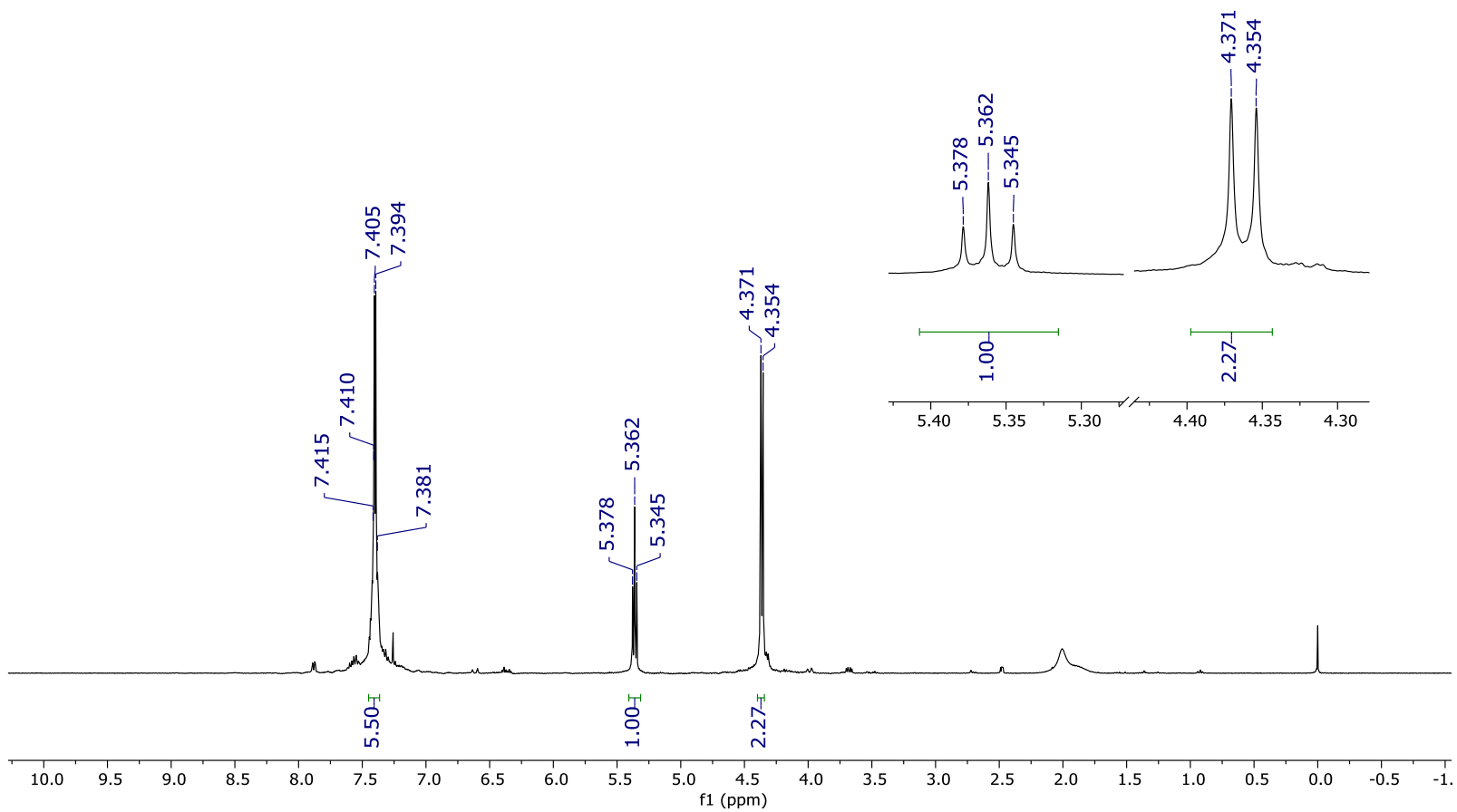
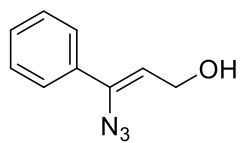


Figura A11. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3c.

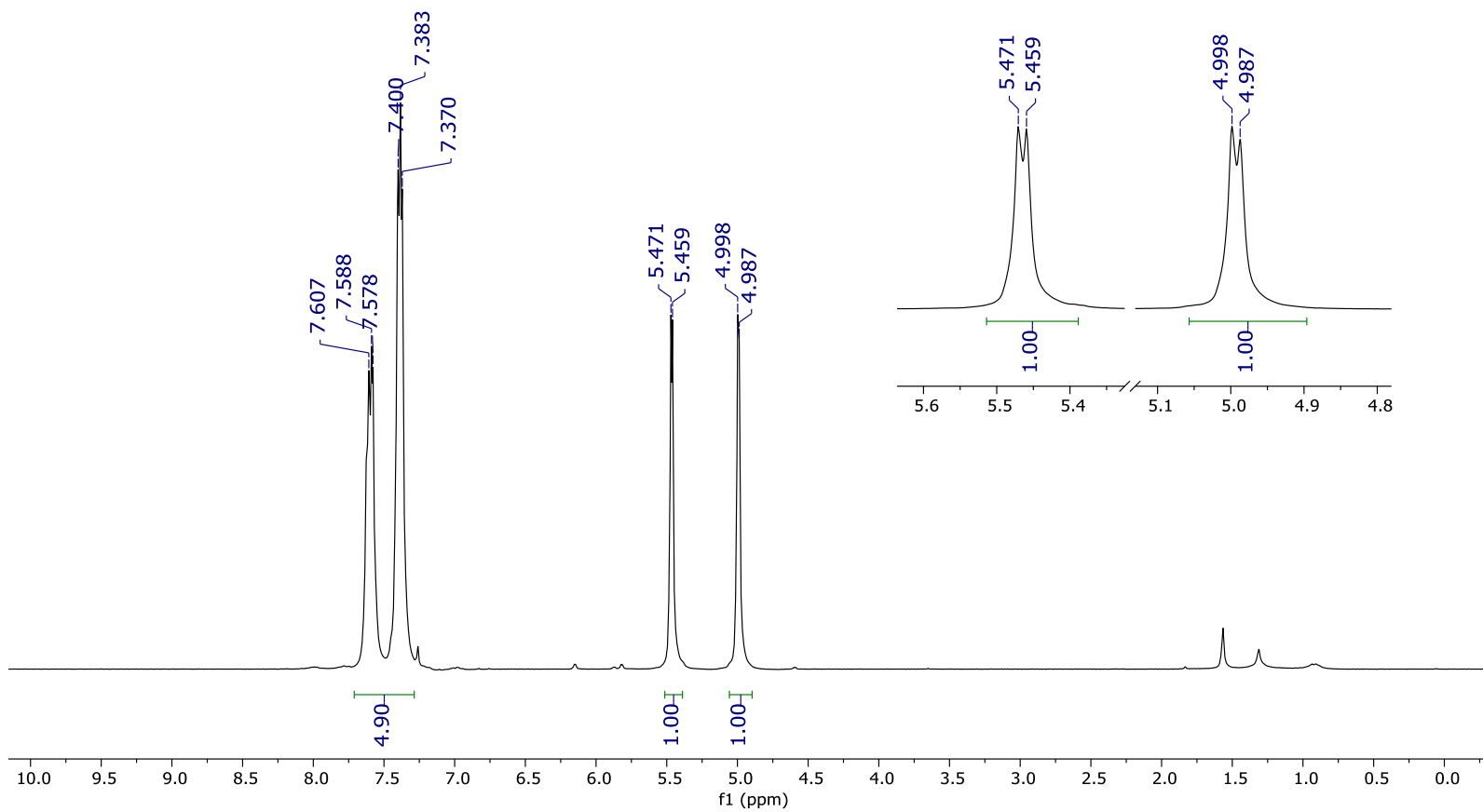
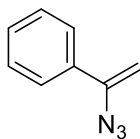


Figura A12. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.

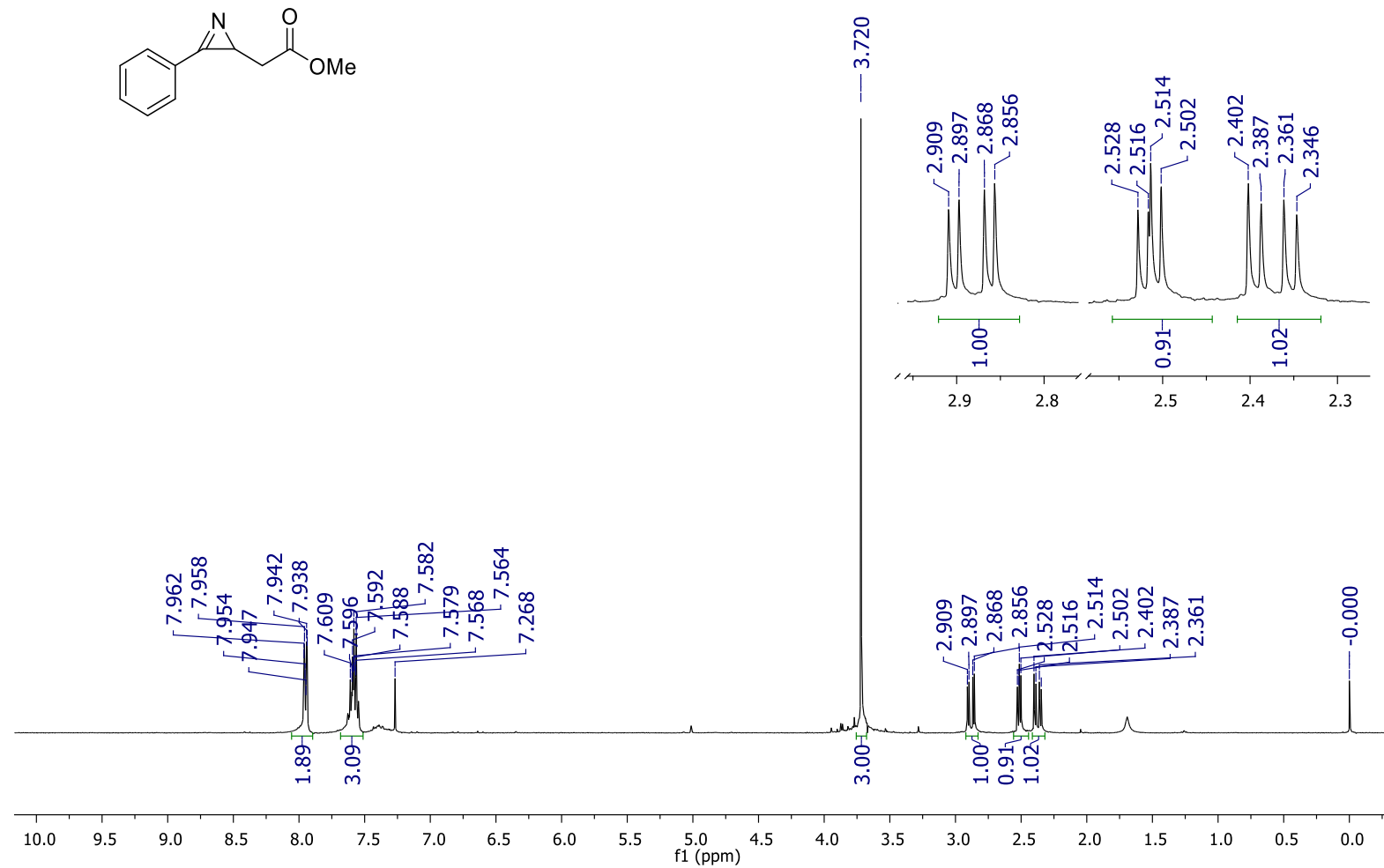


Figura A13. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 4a.

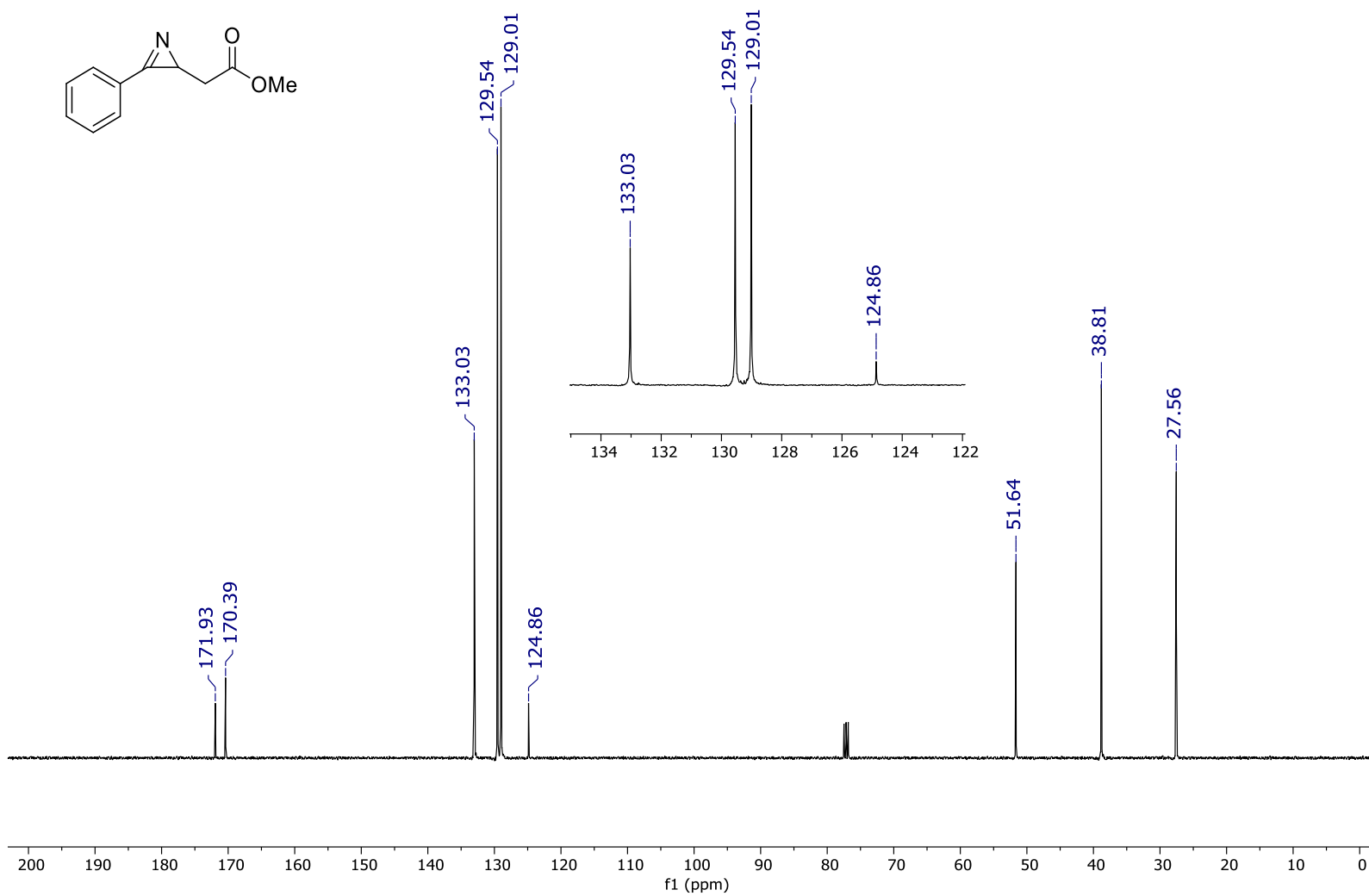


Figura A14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

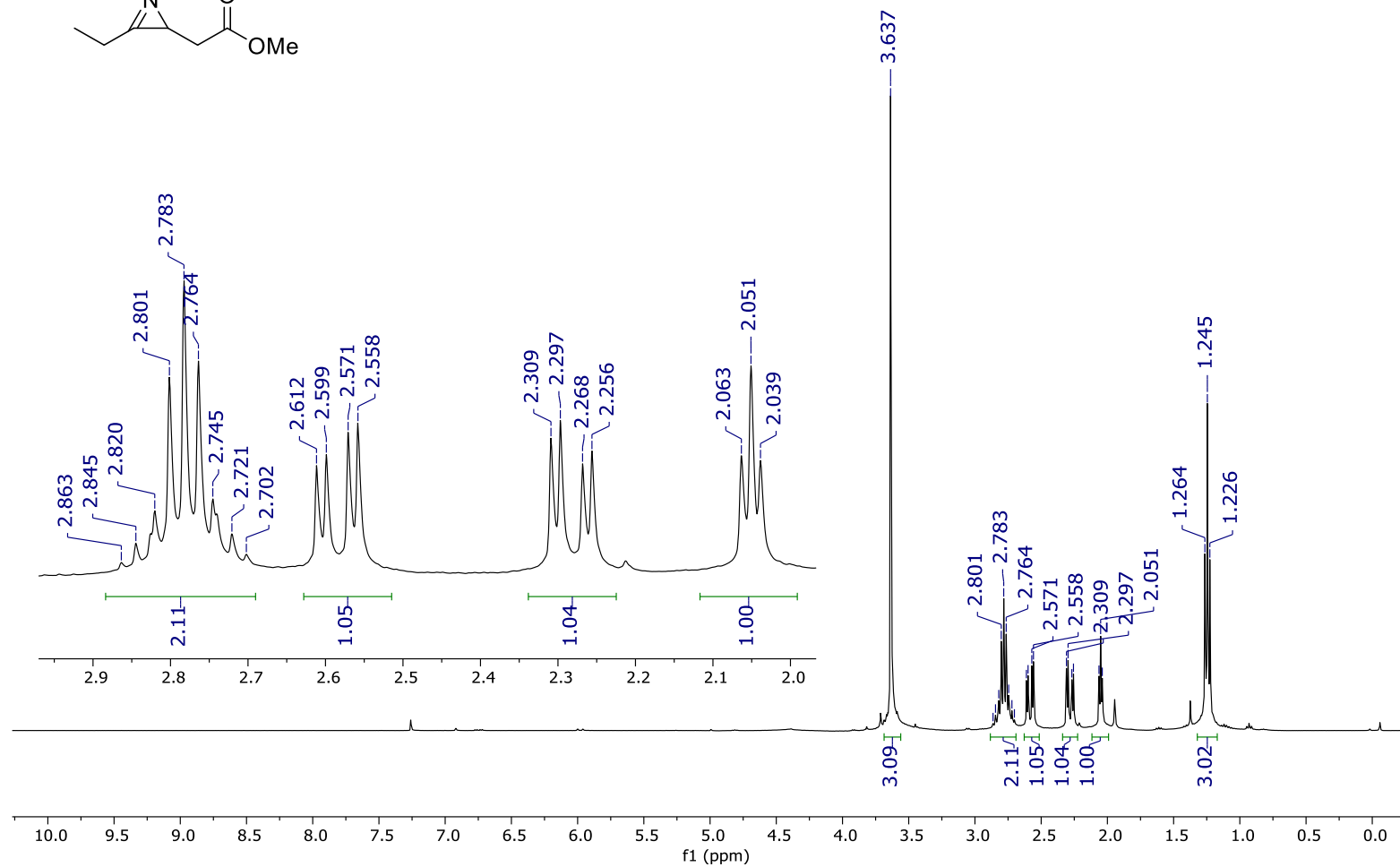
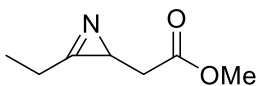


Figura A15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4b**.

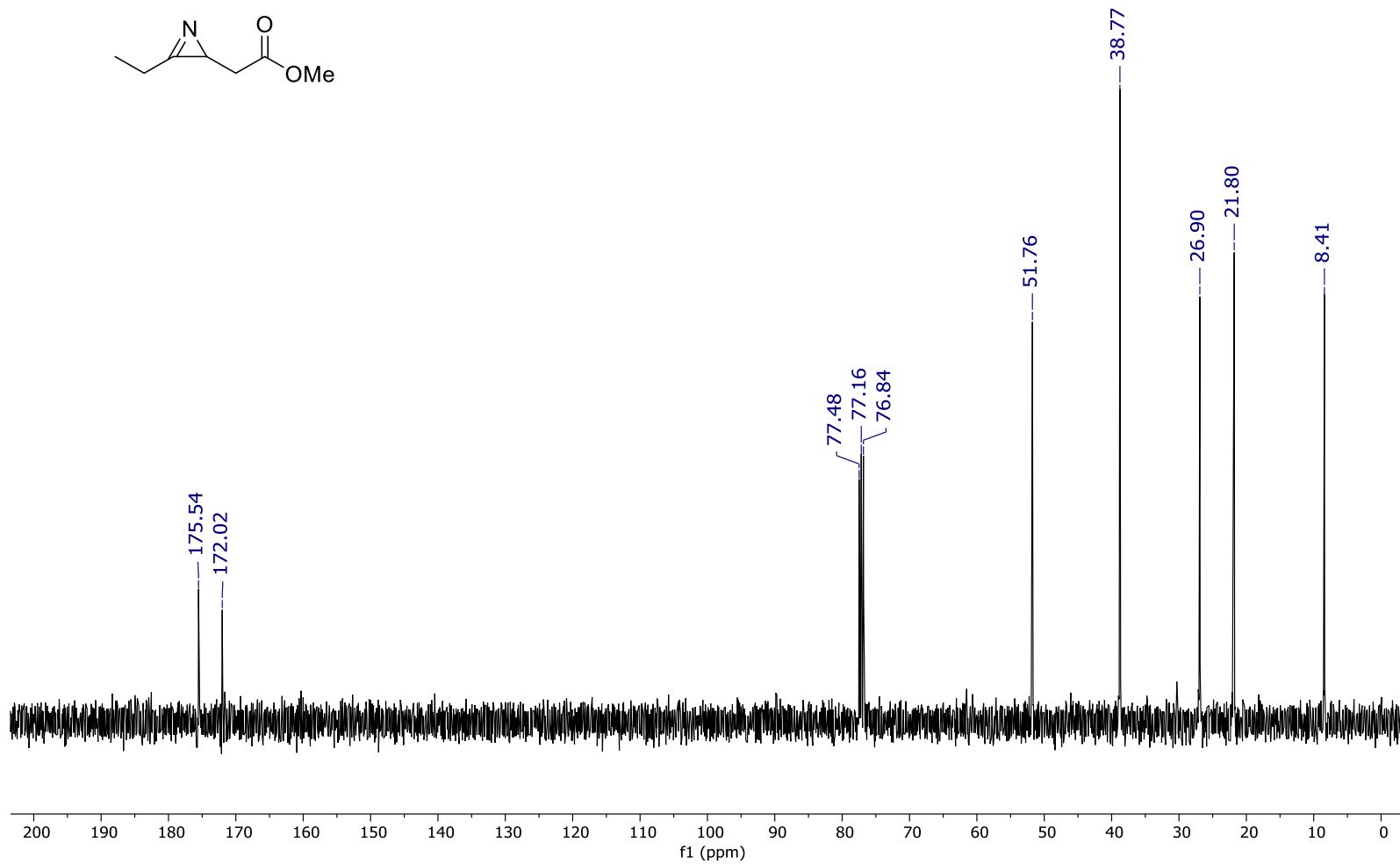


Figura A16. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4b**.

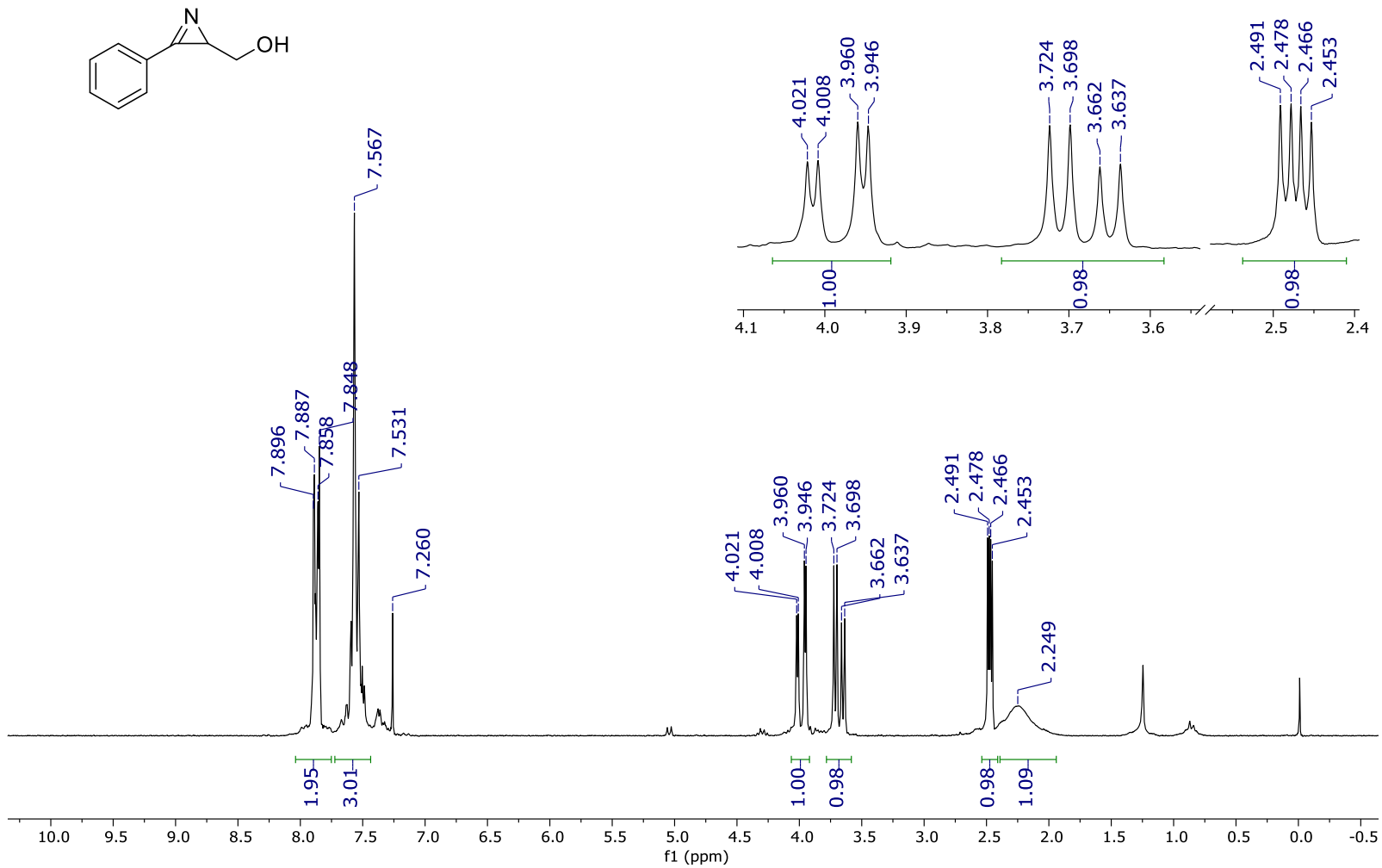
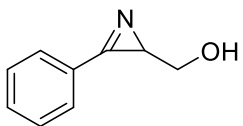


Figura A17. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4c**.

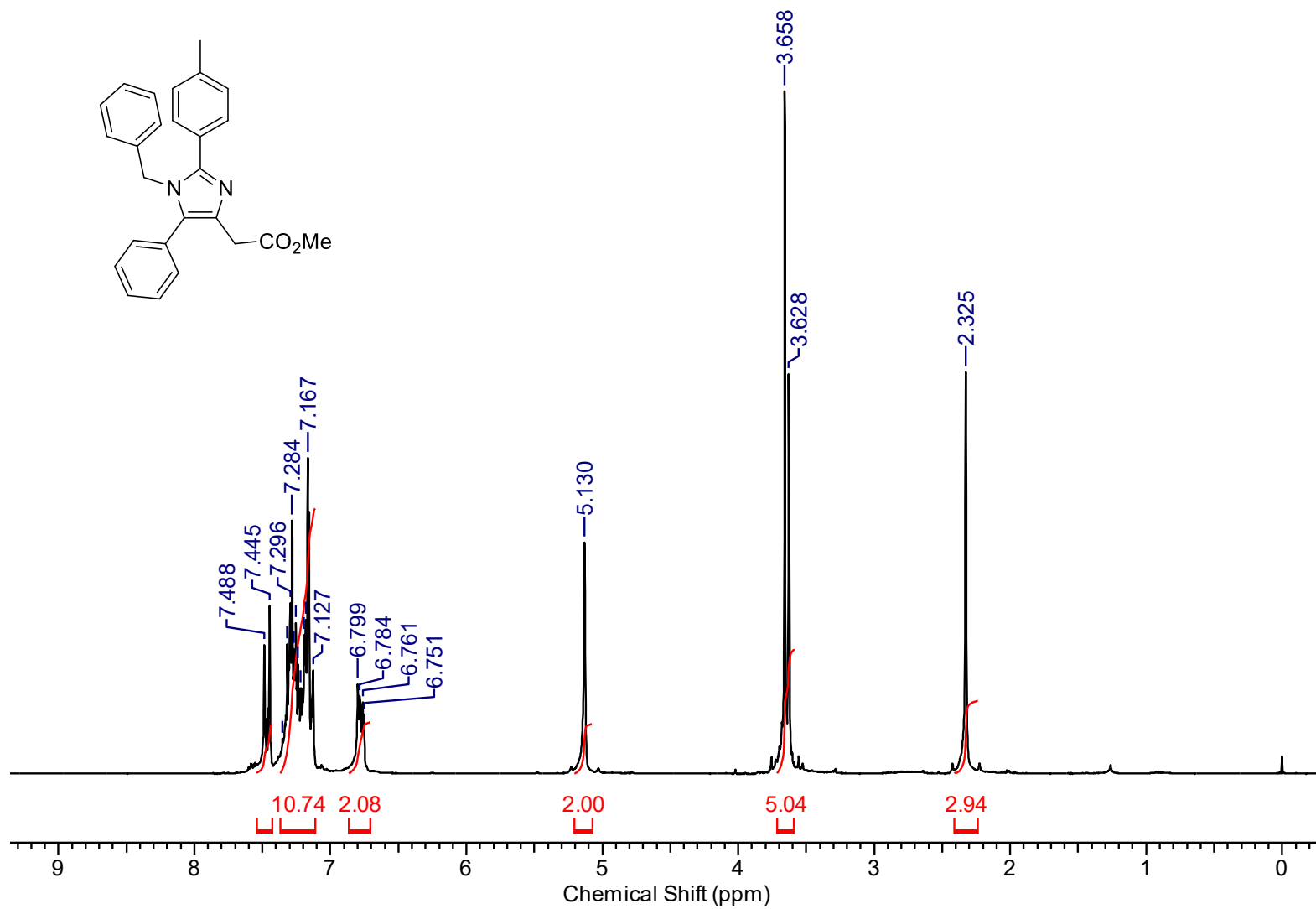


Figura A18. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 57a.

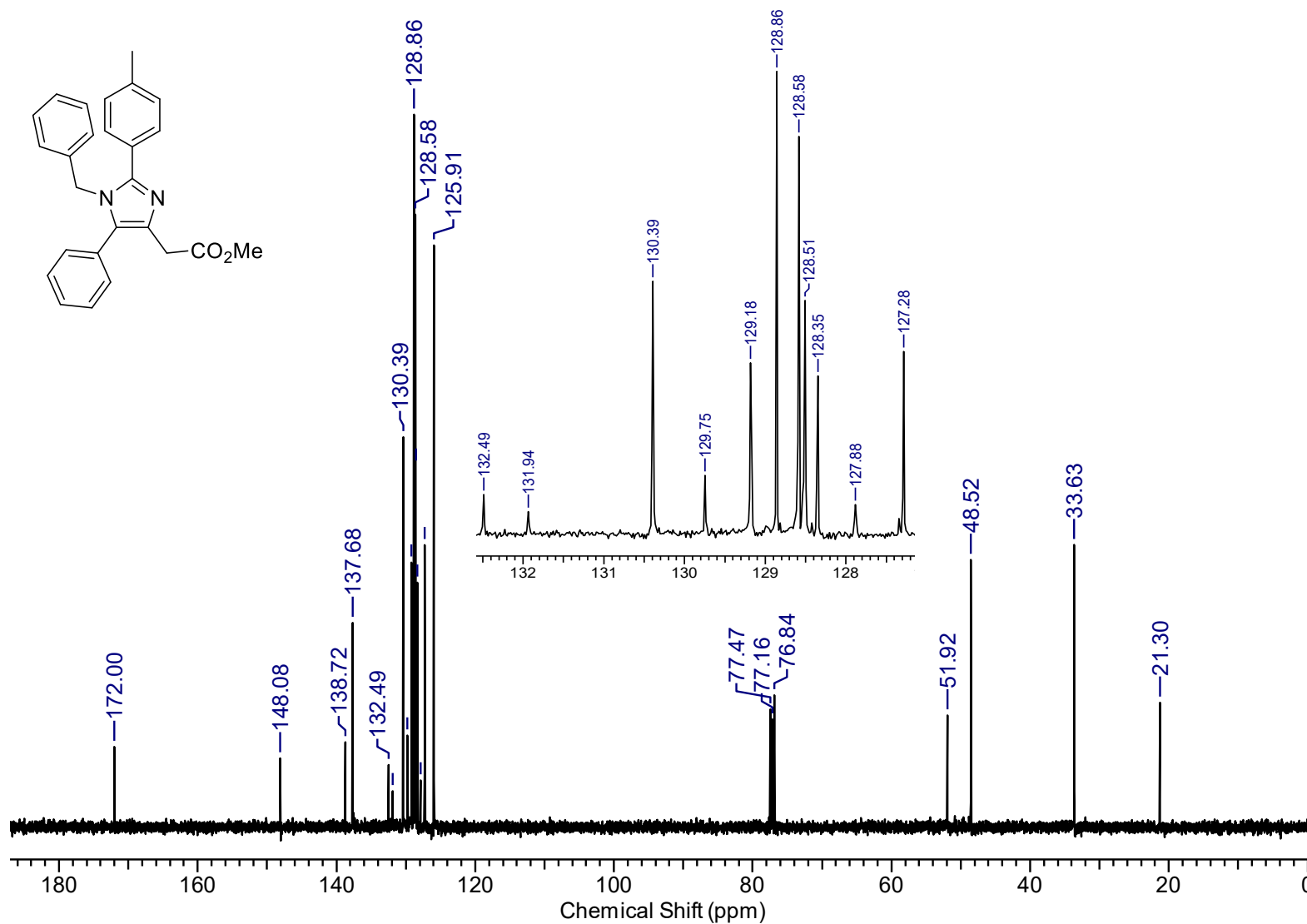


Figura A19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 57a.

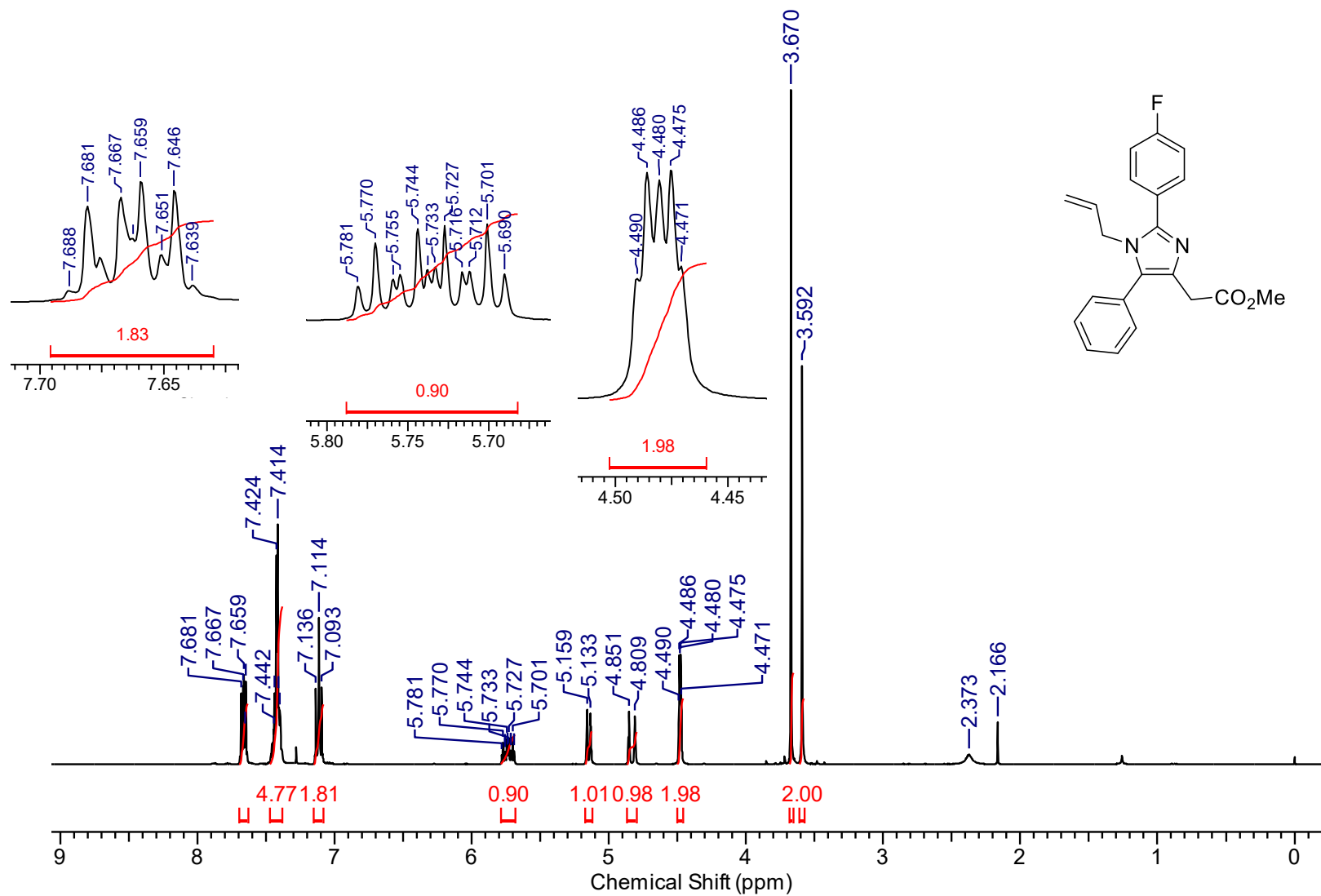


Figura A20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57b**.

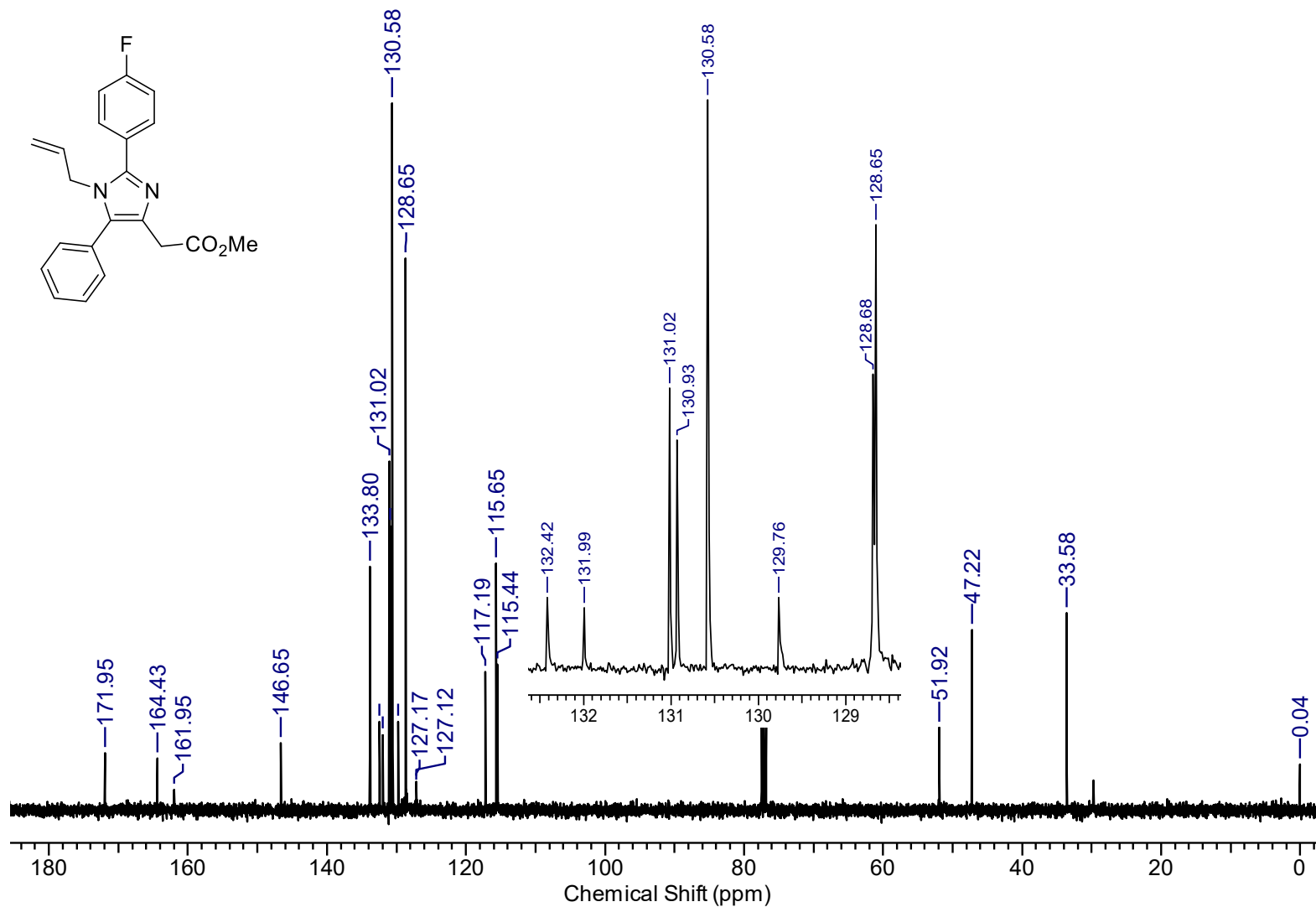


Figura A21. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **57b**.

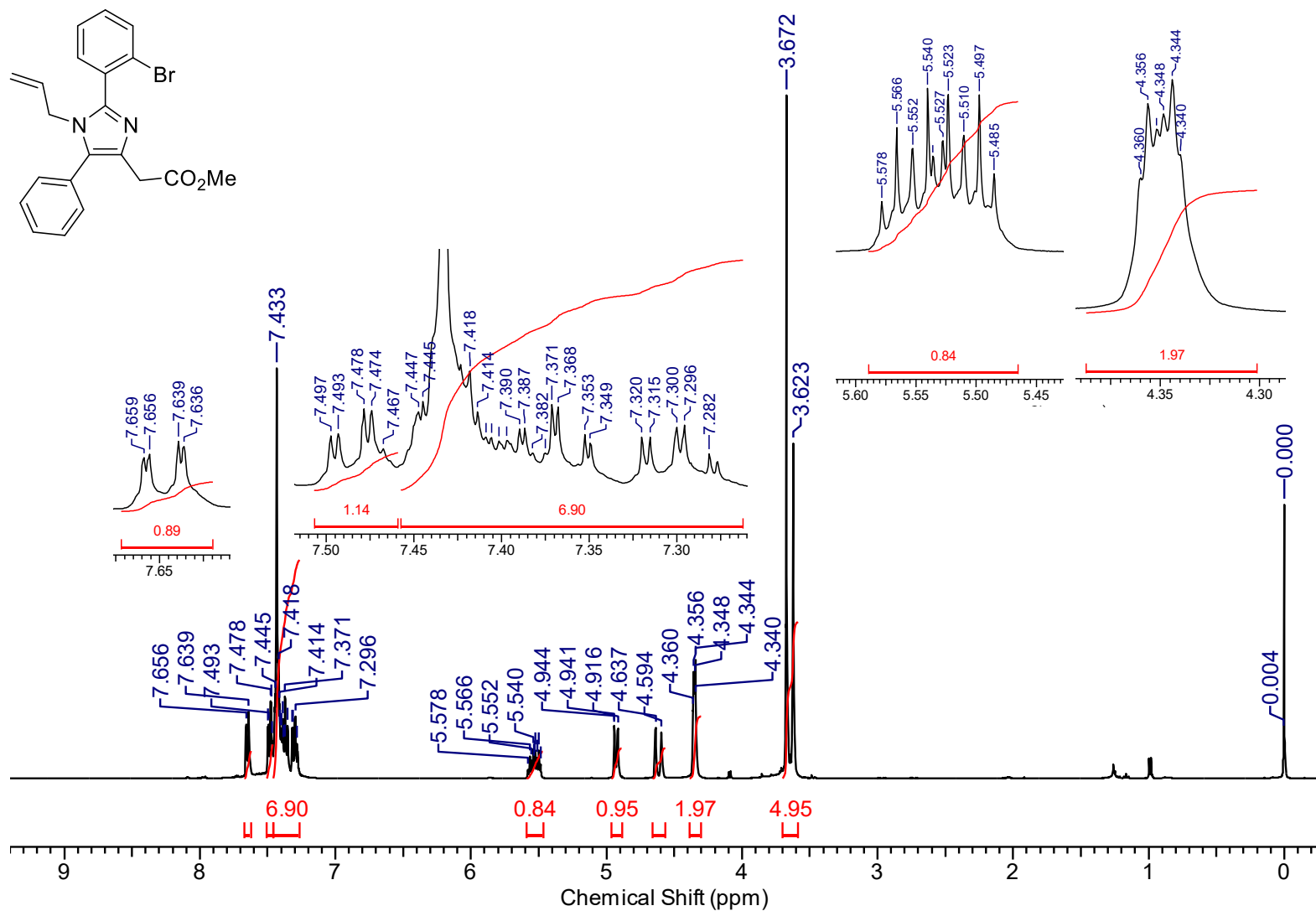


Figura A22. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **57c**.

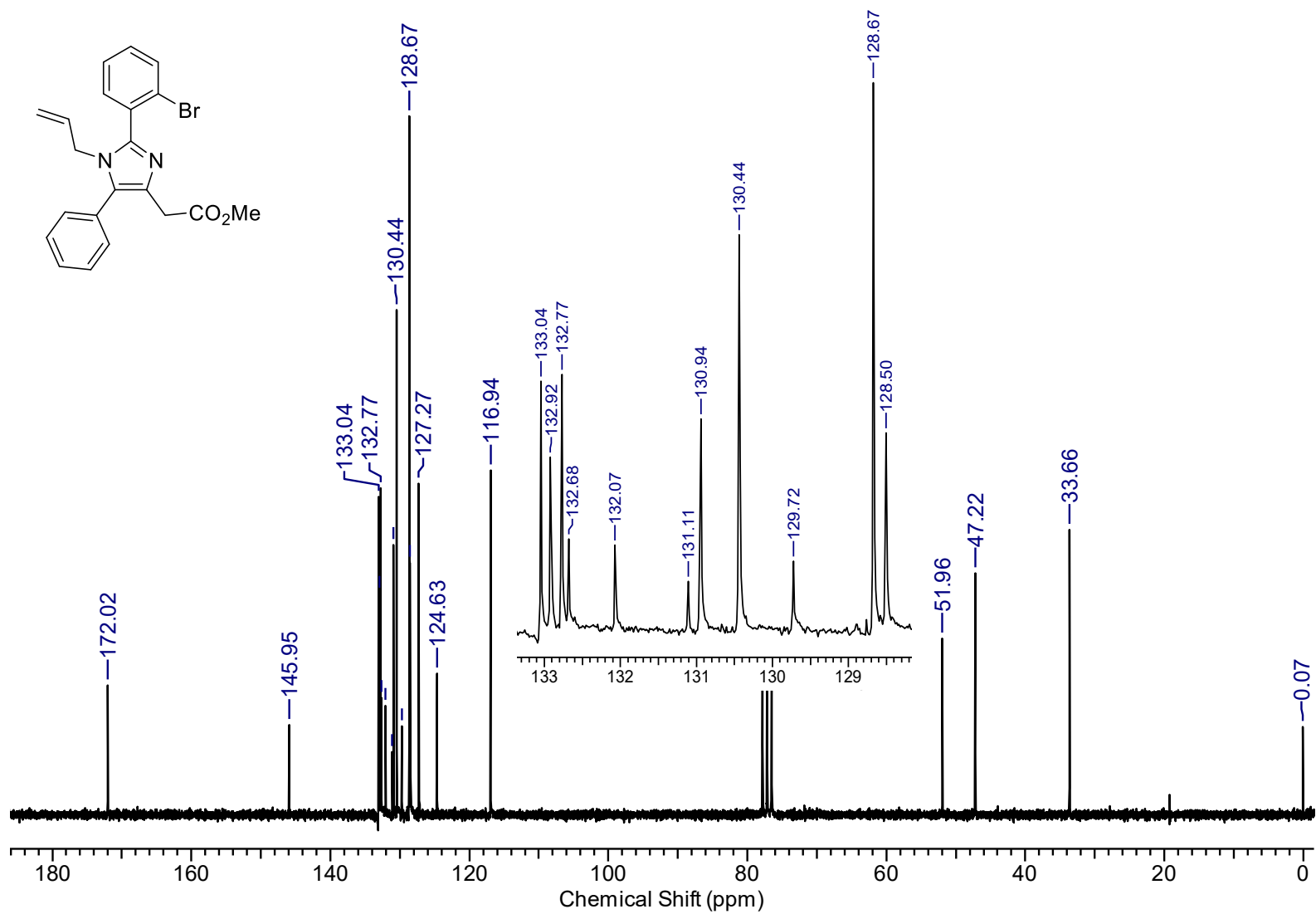


Figura A23. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 57c.

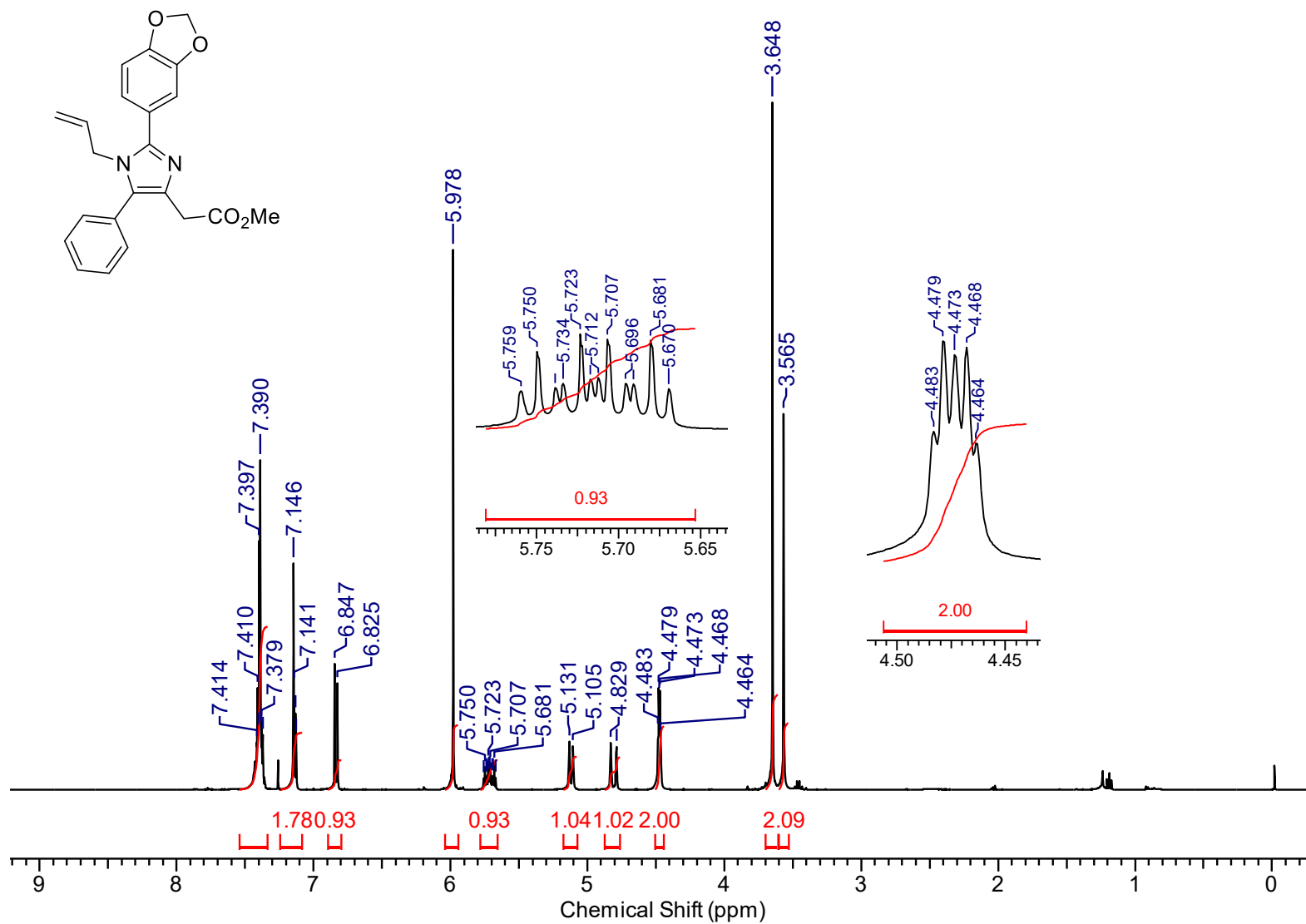


Figura A24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57d**.

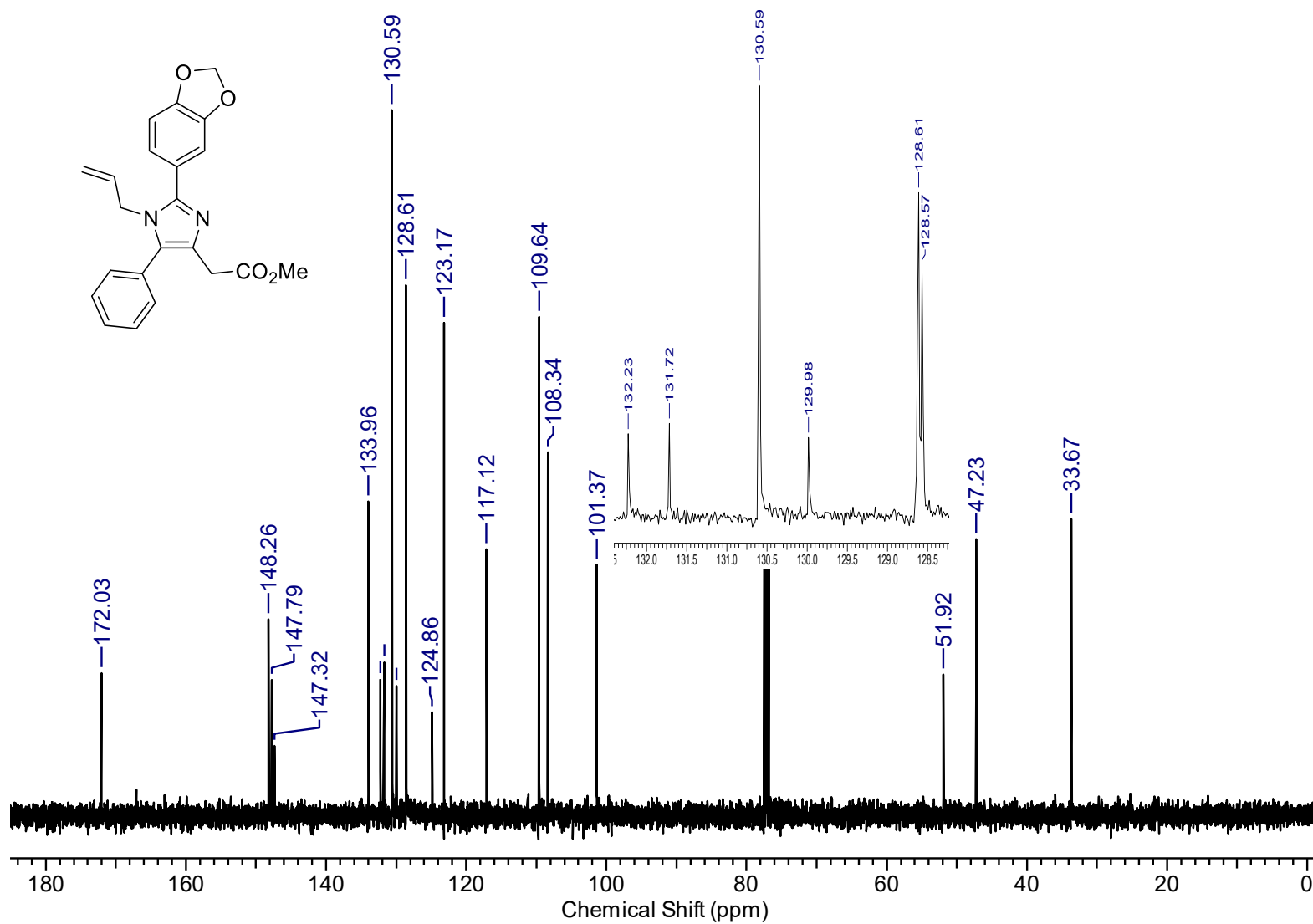


Figura A25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 57d.

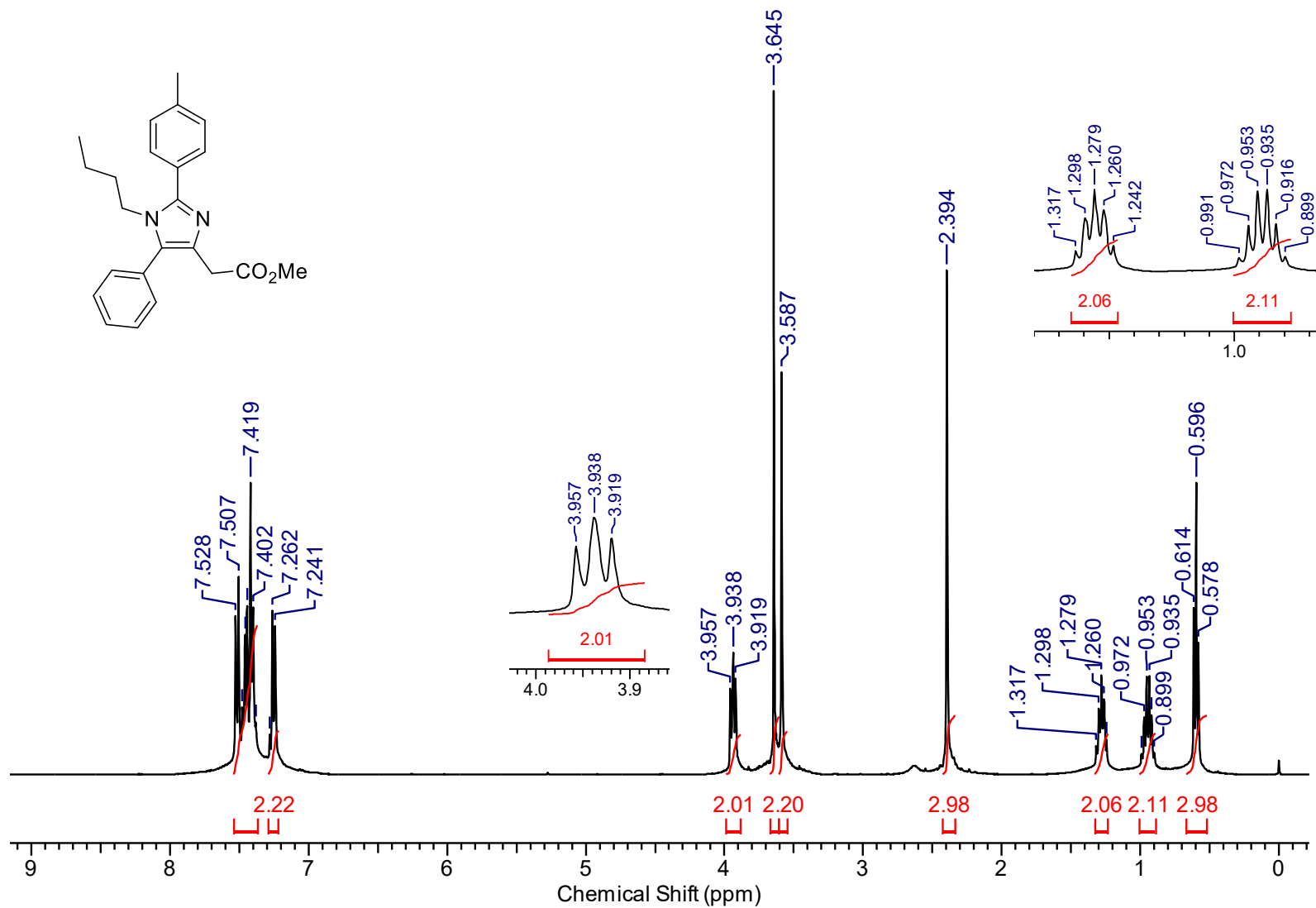


Figura A26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57e**.

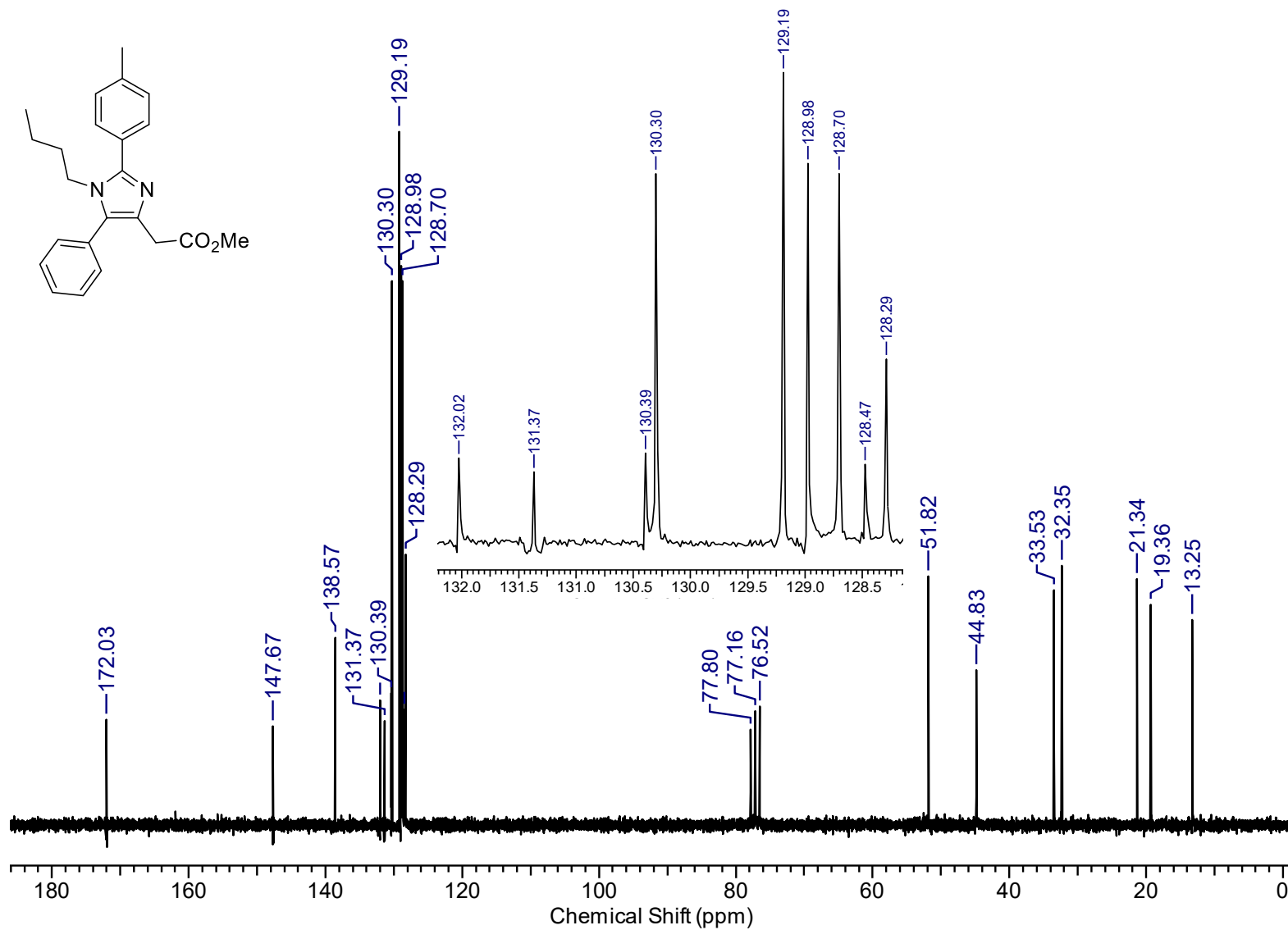


Figura A27. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 57e.

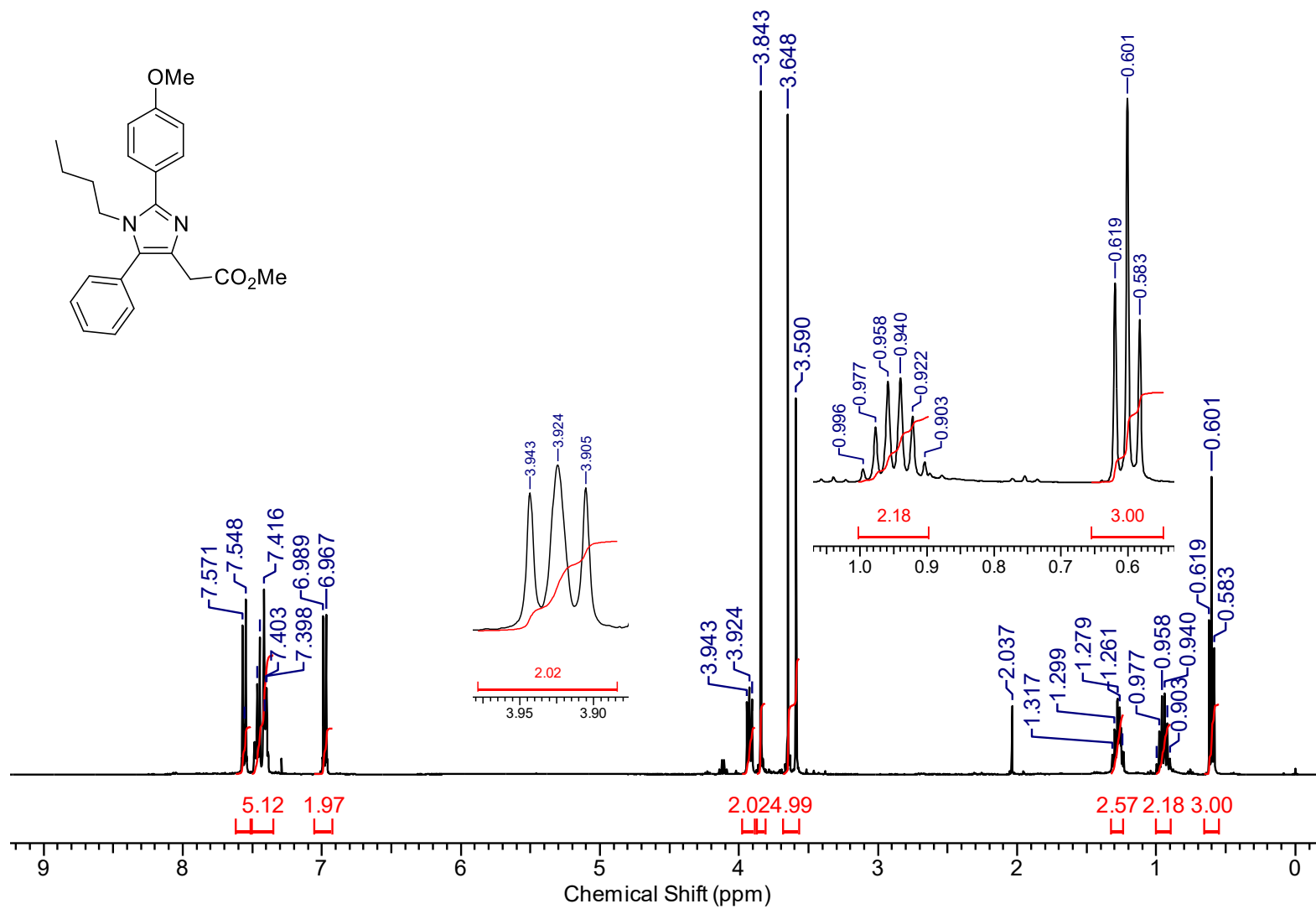


Figura A28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57f**.

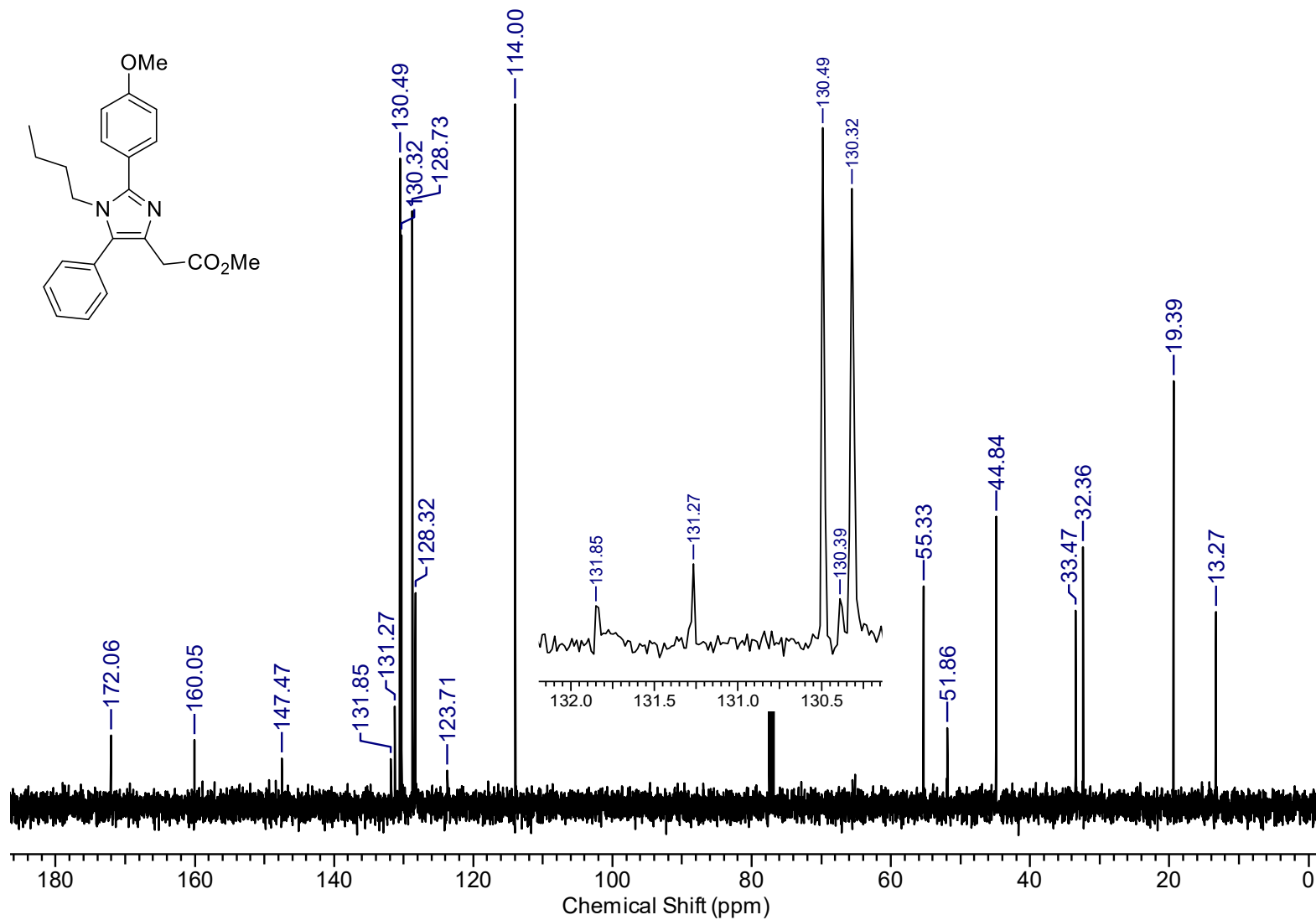


Figura A29. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 57f.

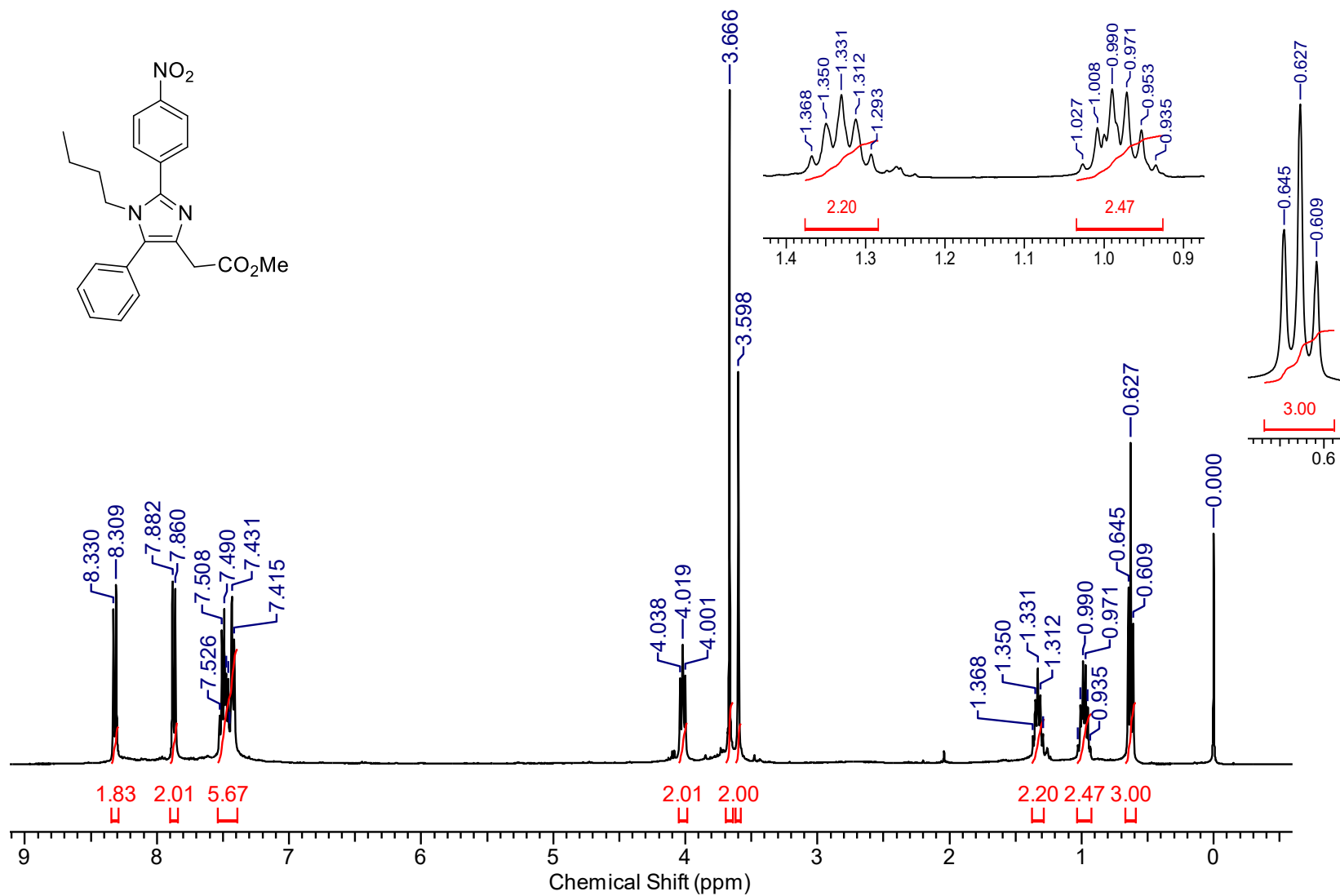


Figura A30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57g**.

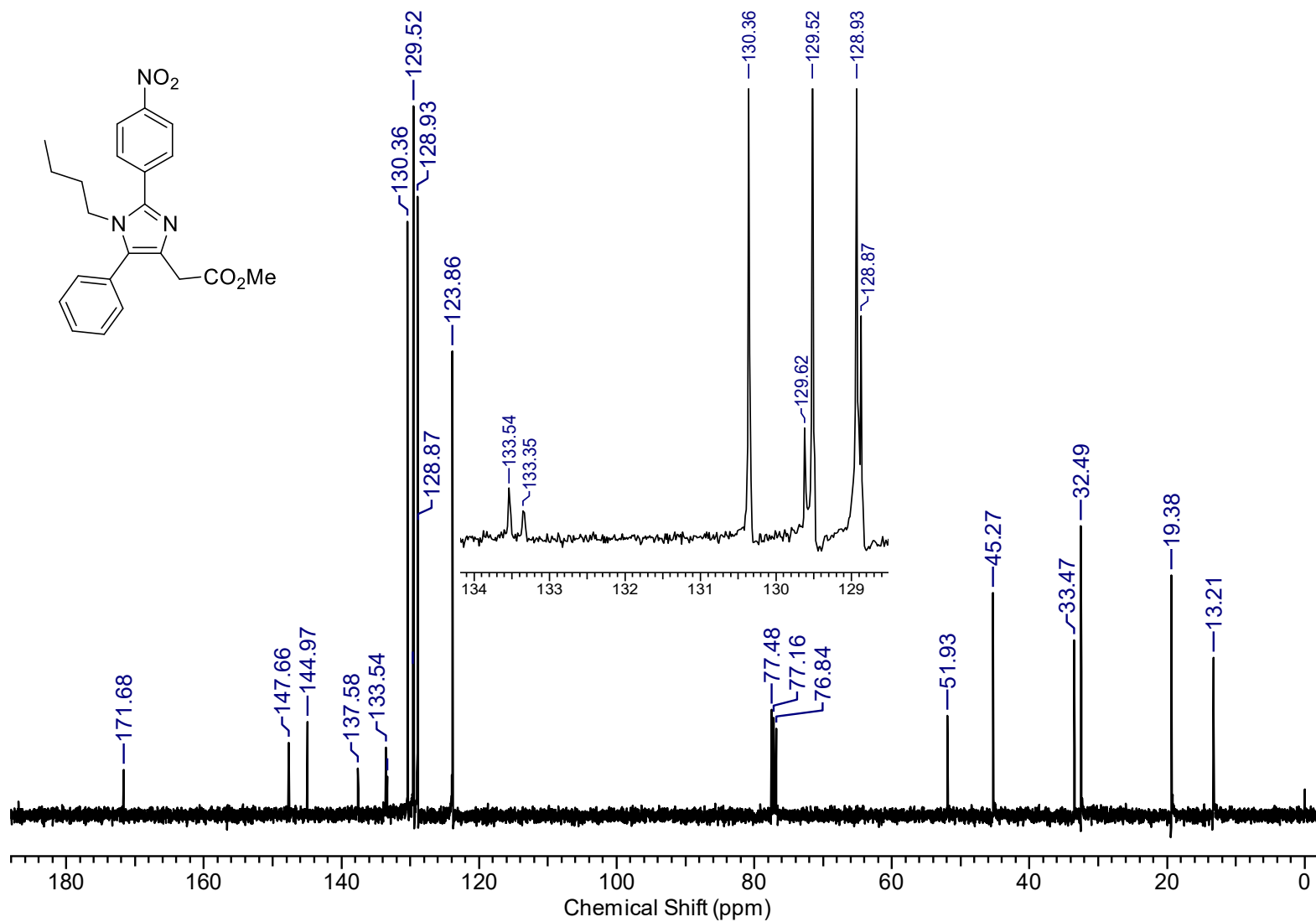


Figura A31. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 57g.

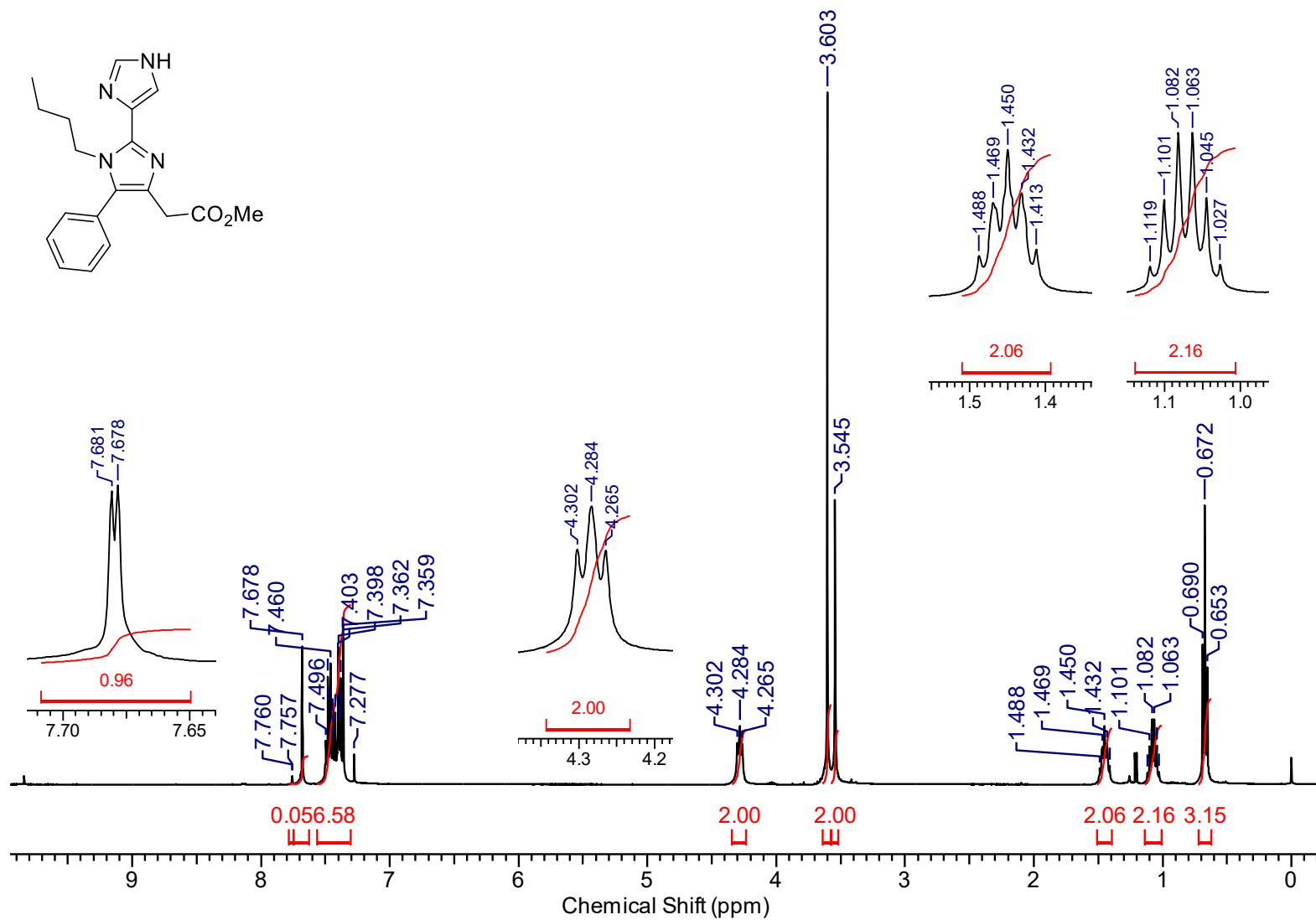


Figura A32. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **57h**.

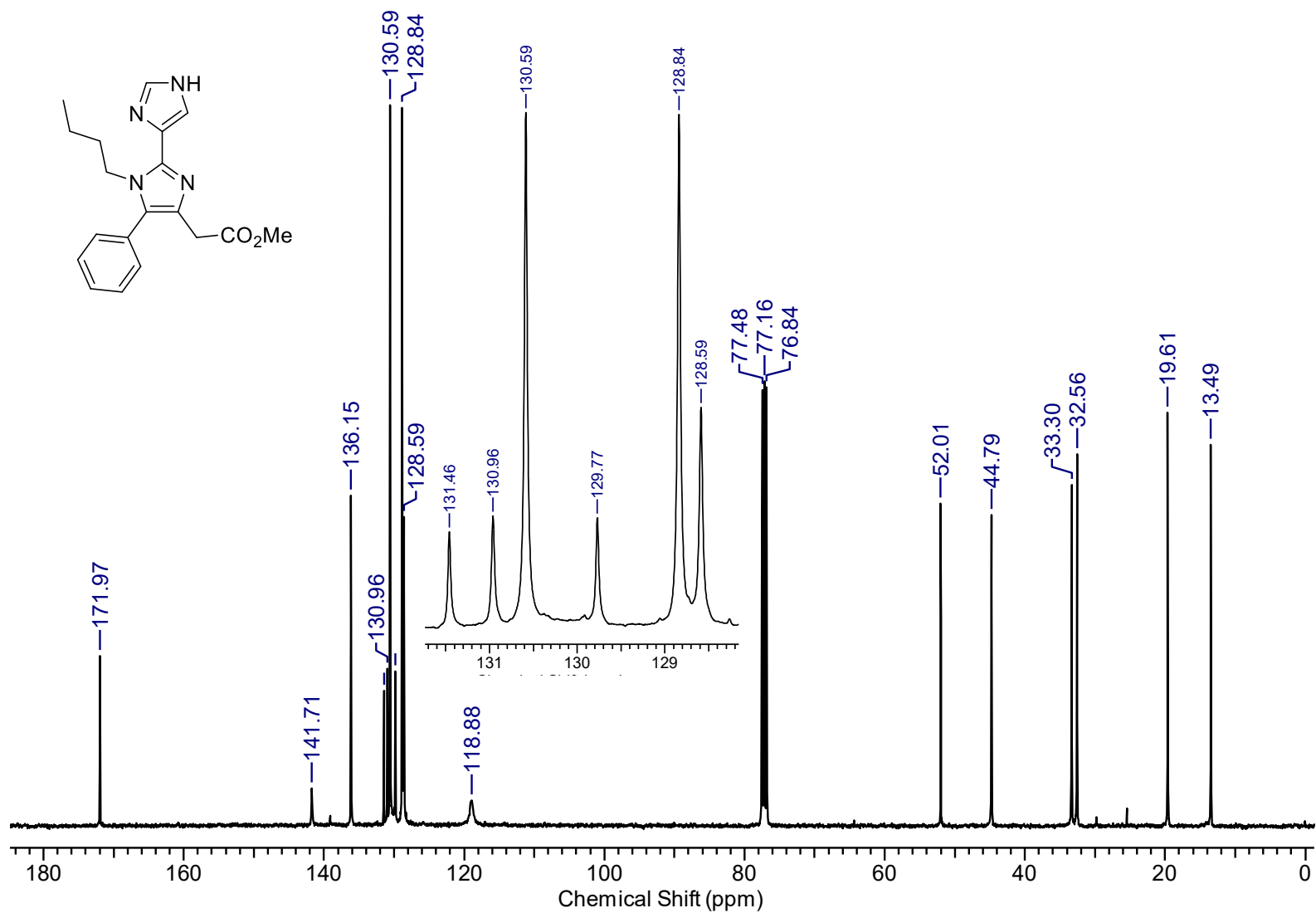
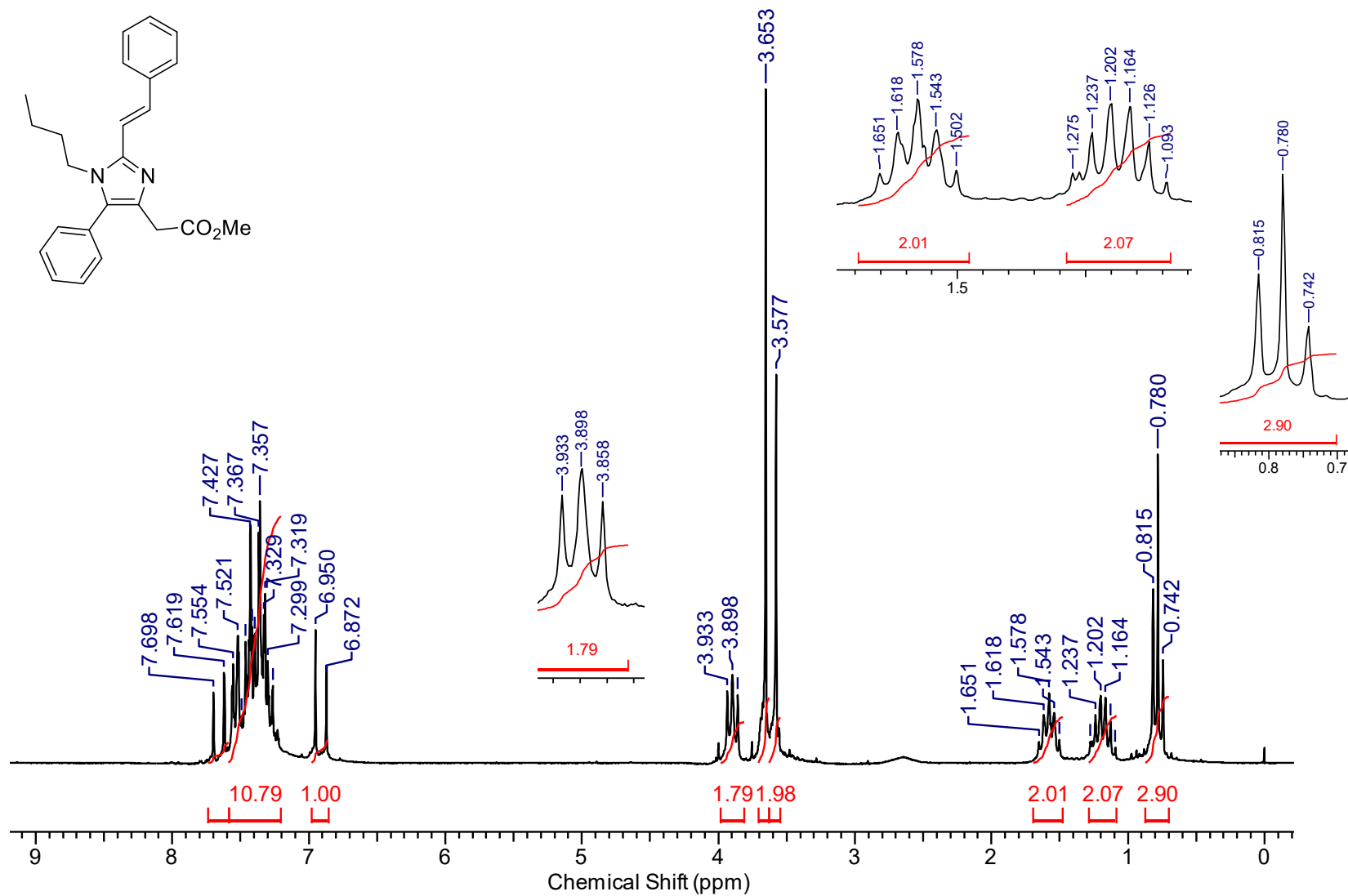


Figura A33. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **57h**.



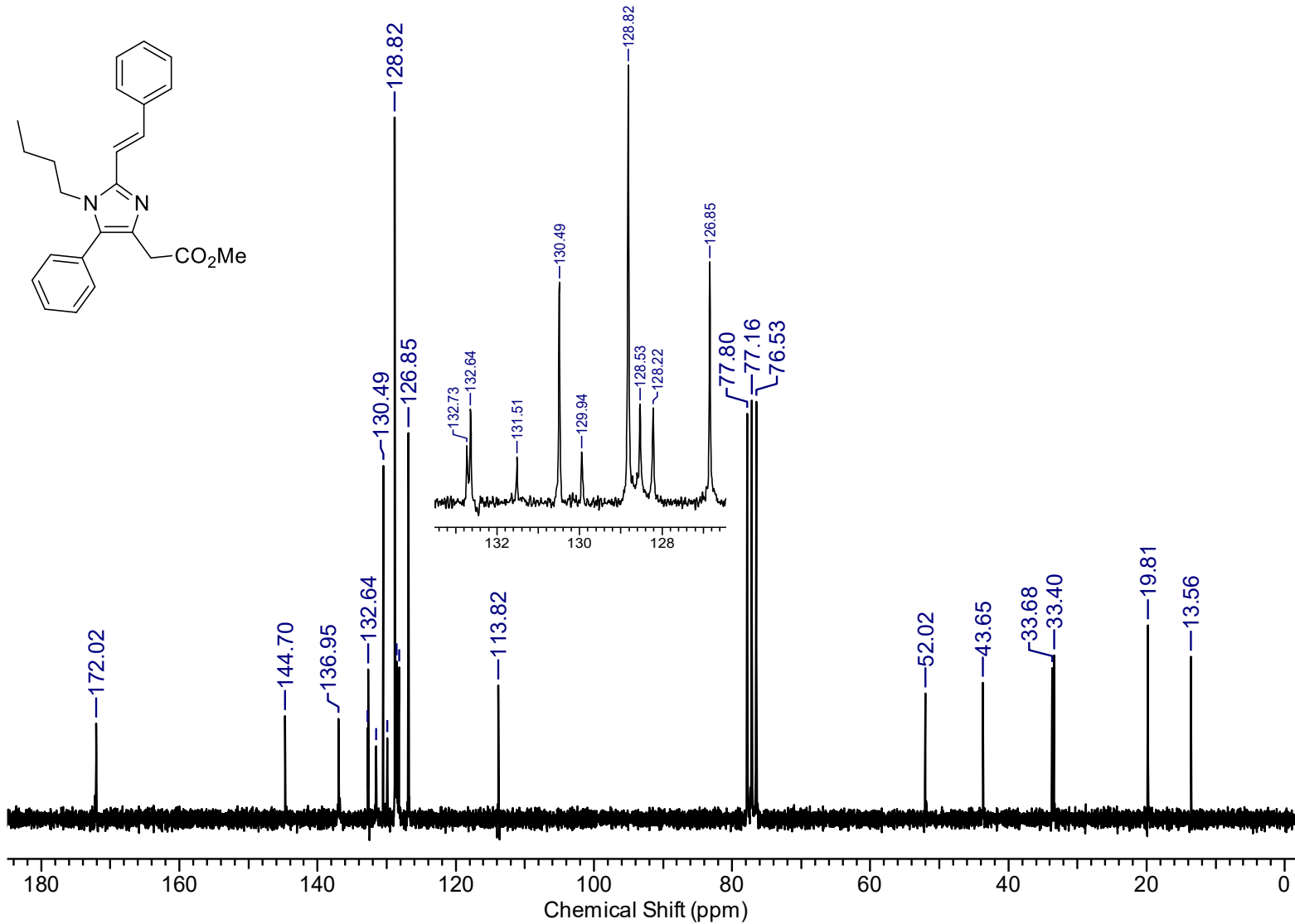


Figura A35. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 57i.

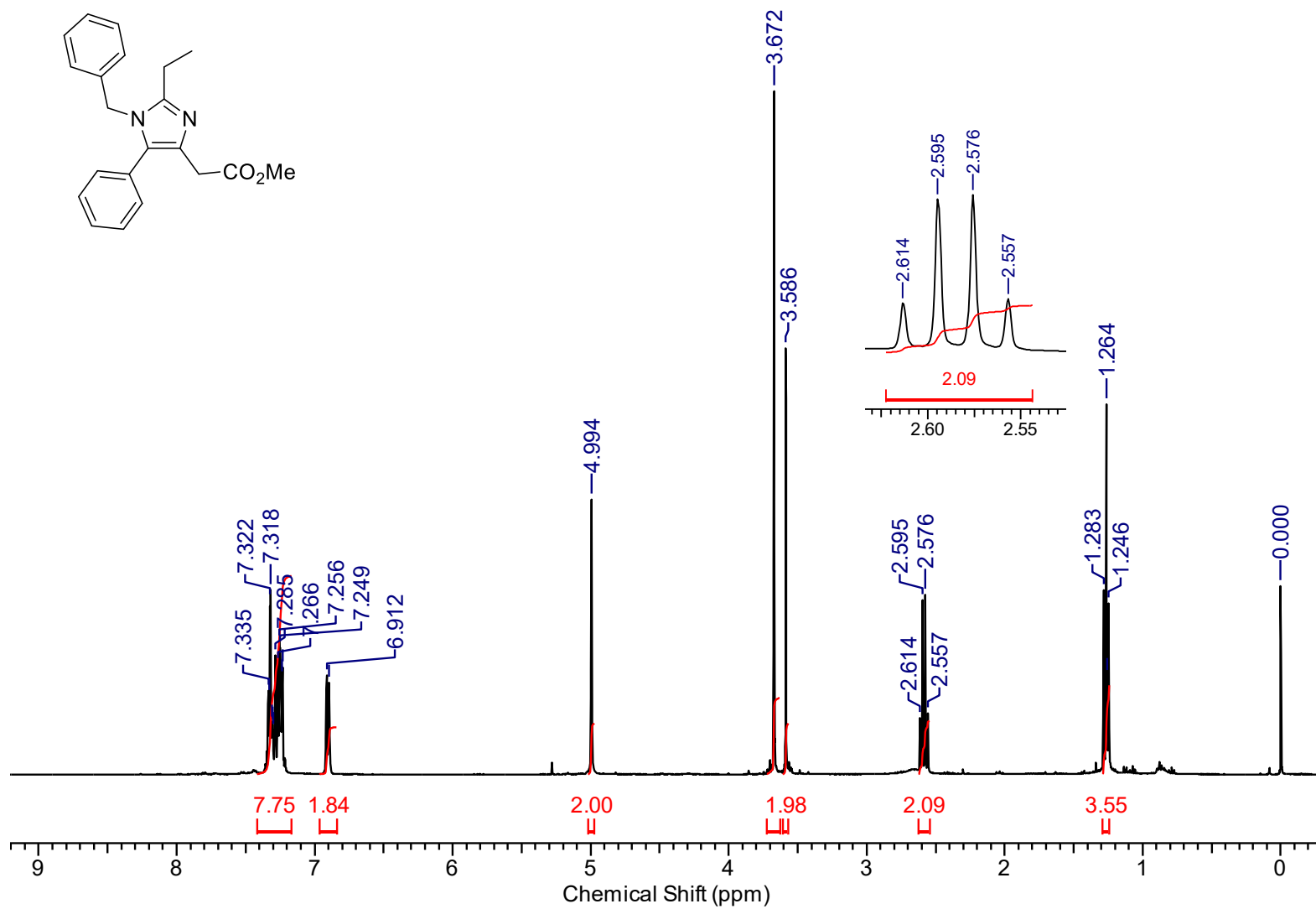


Figura A36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 57j.

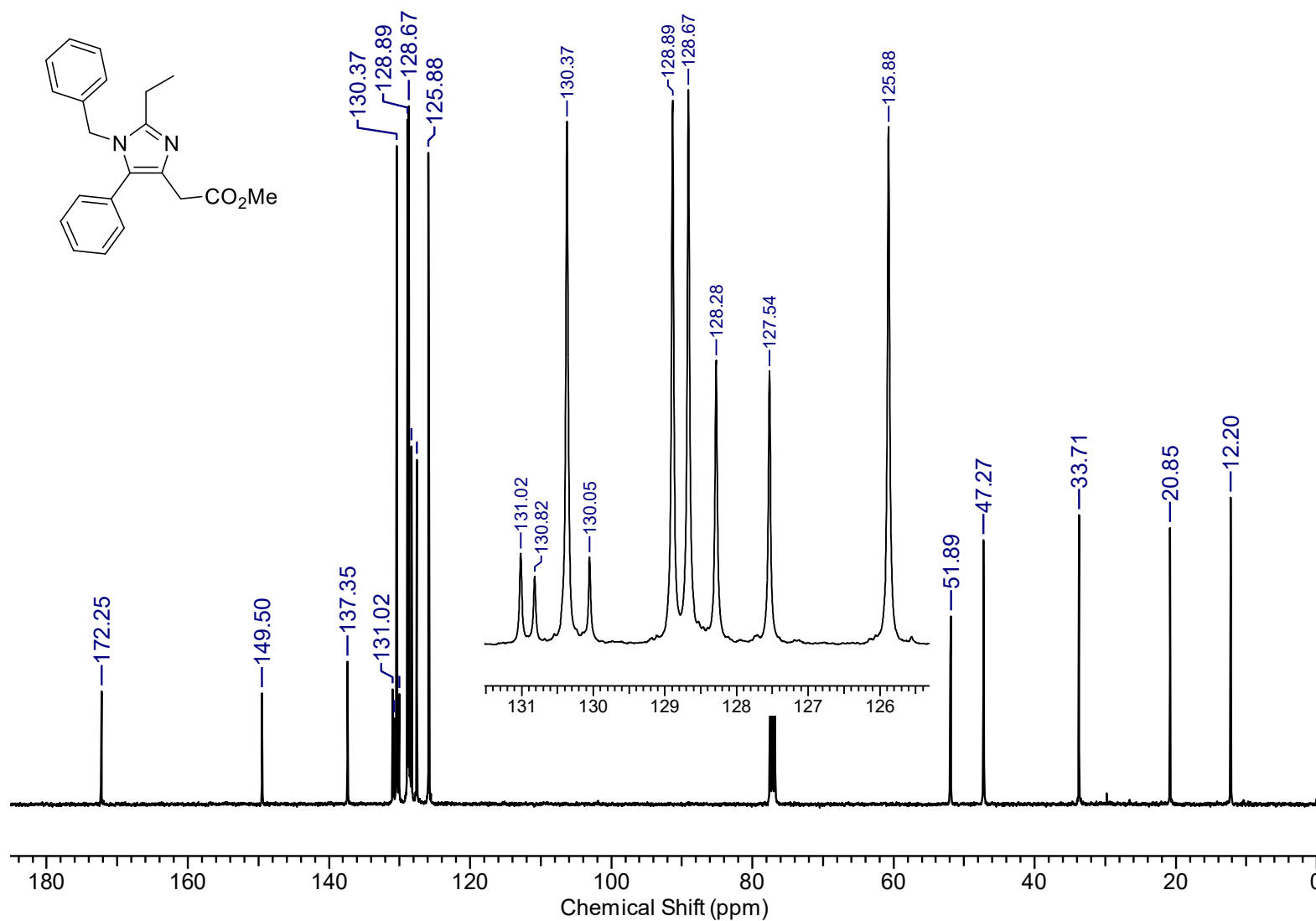


Figura A37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 57j.

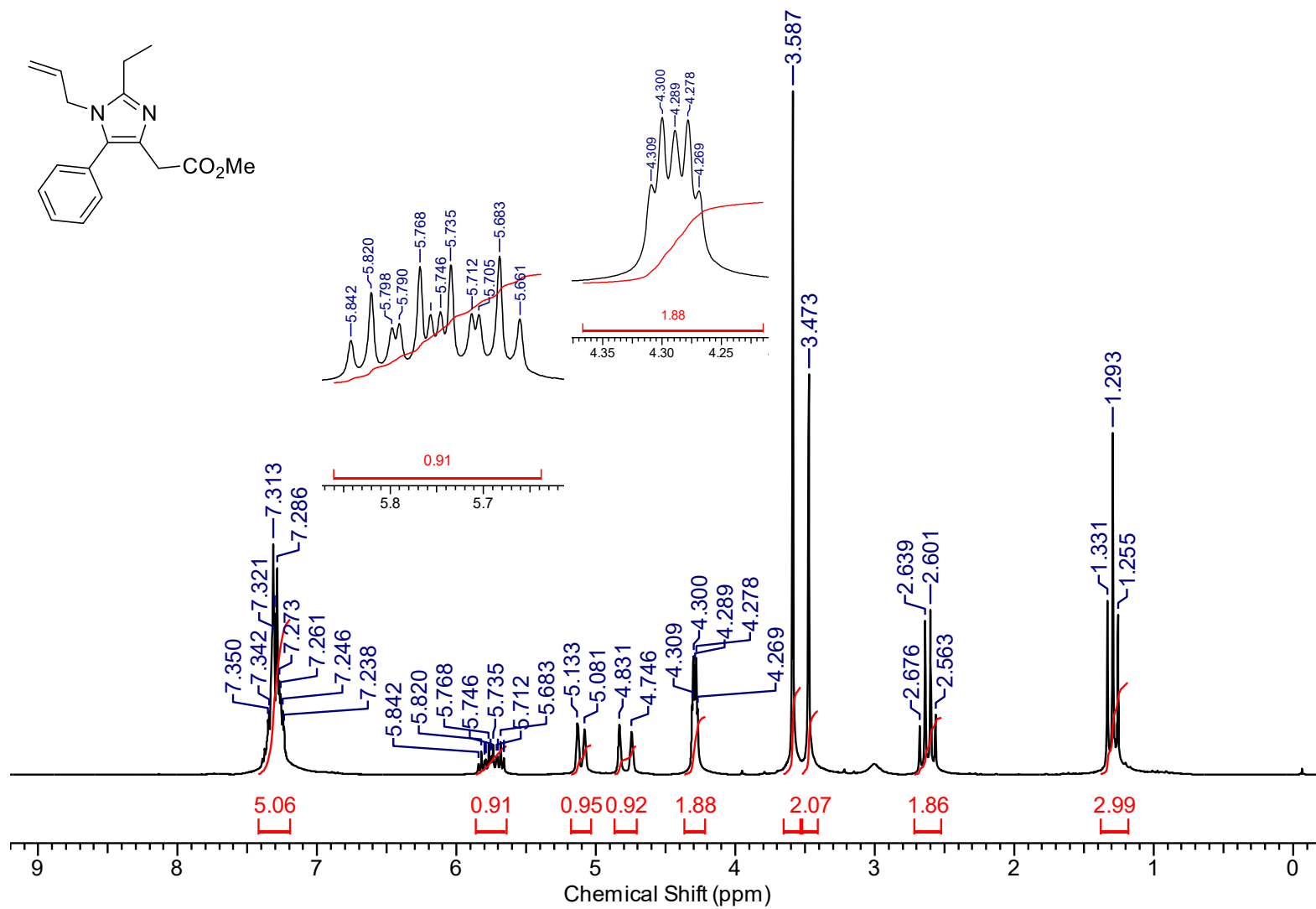


Figura A38. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **57k**.

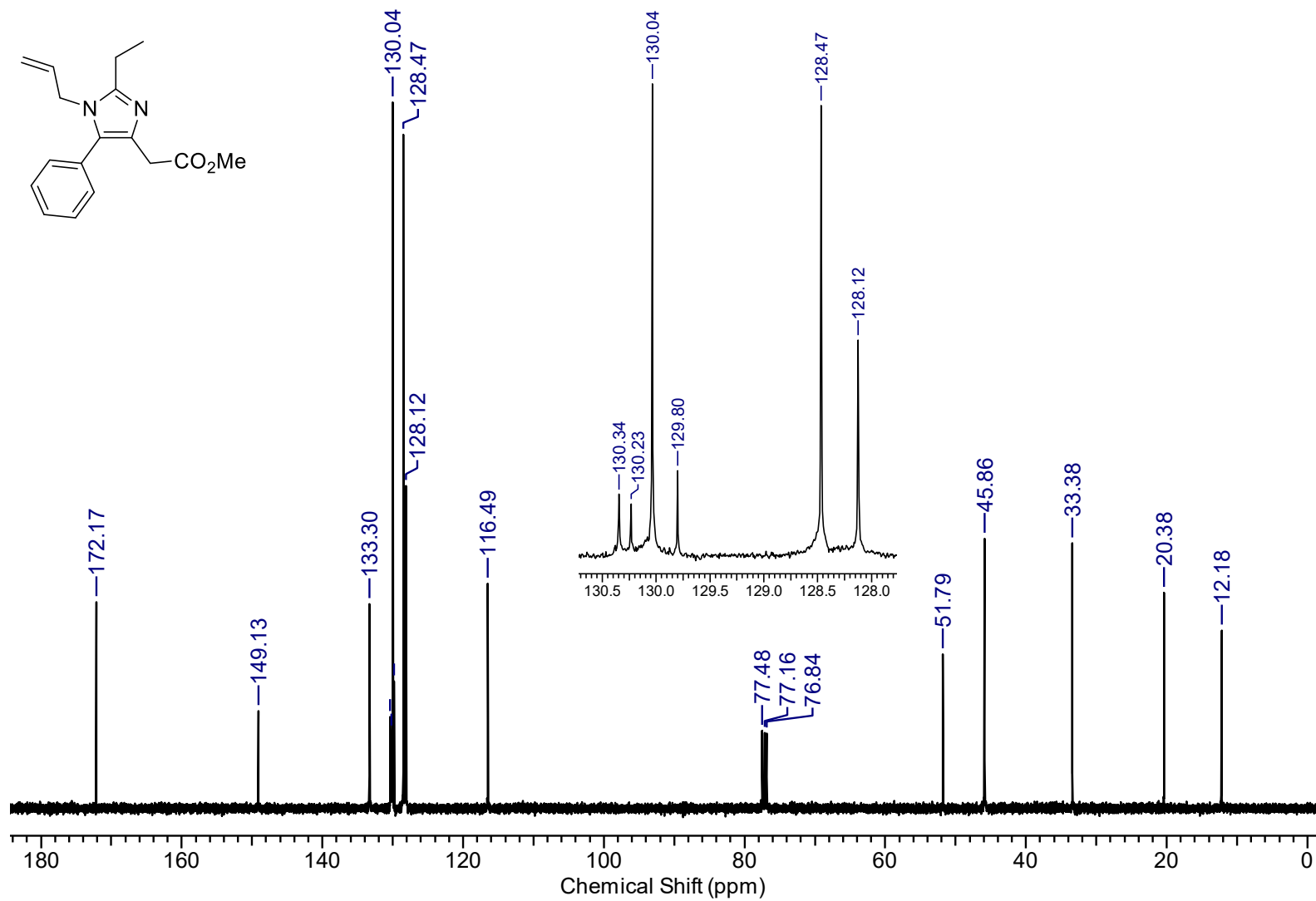


Figura A39. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **57k**.

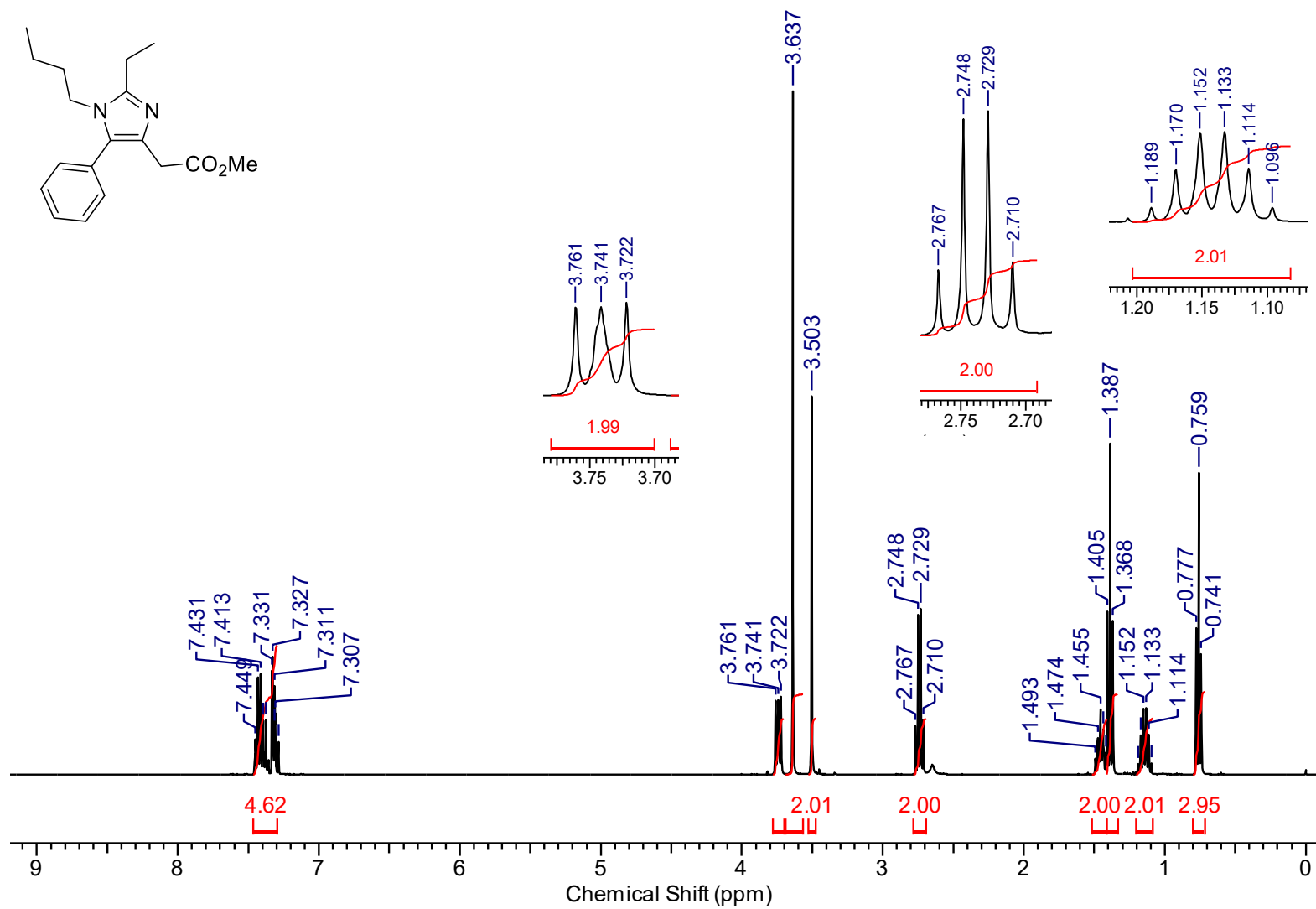
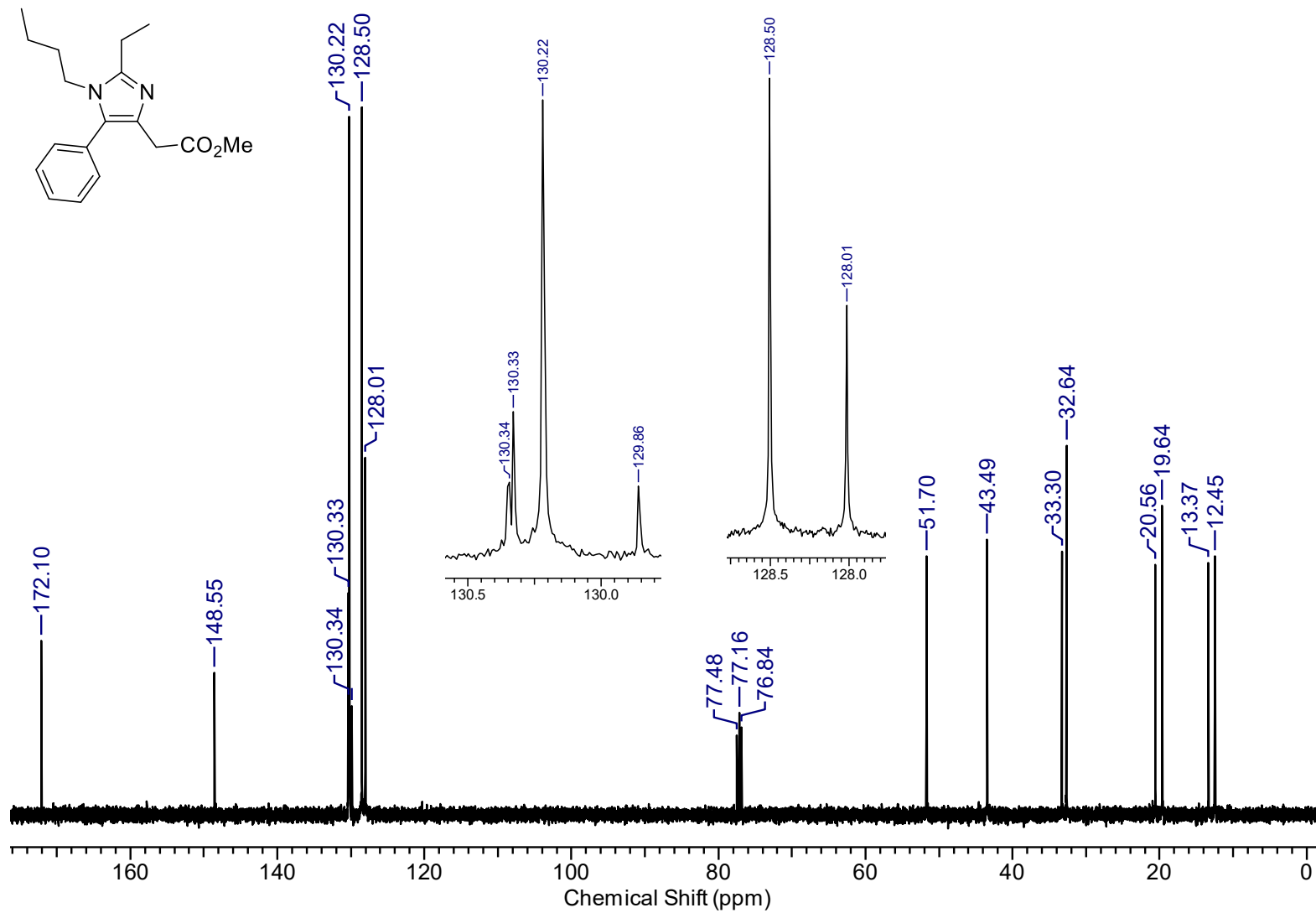


Figura A40. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 571.



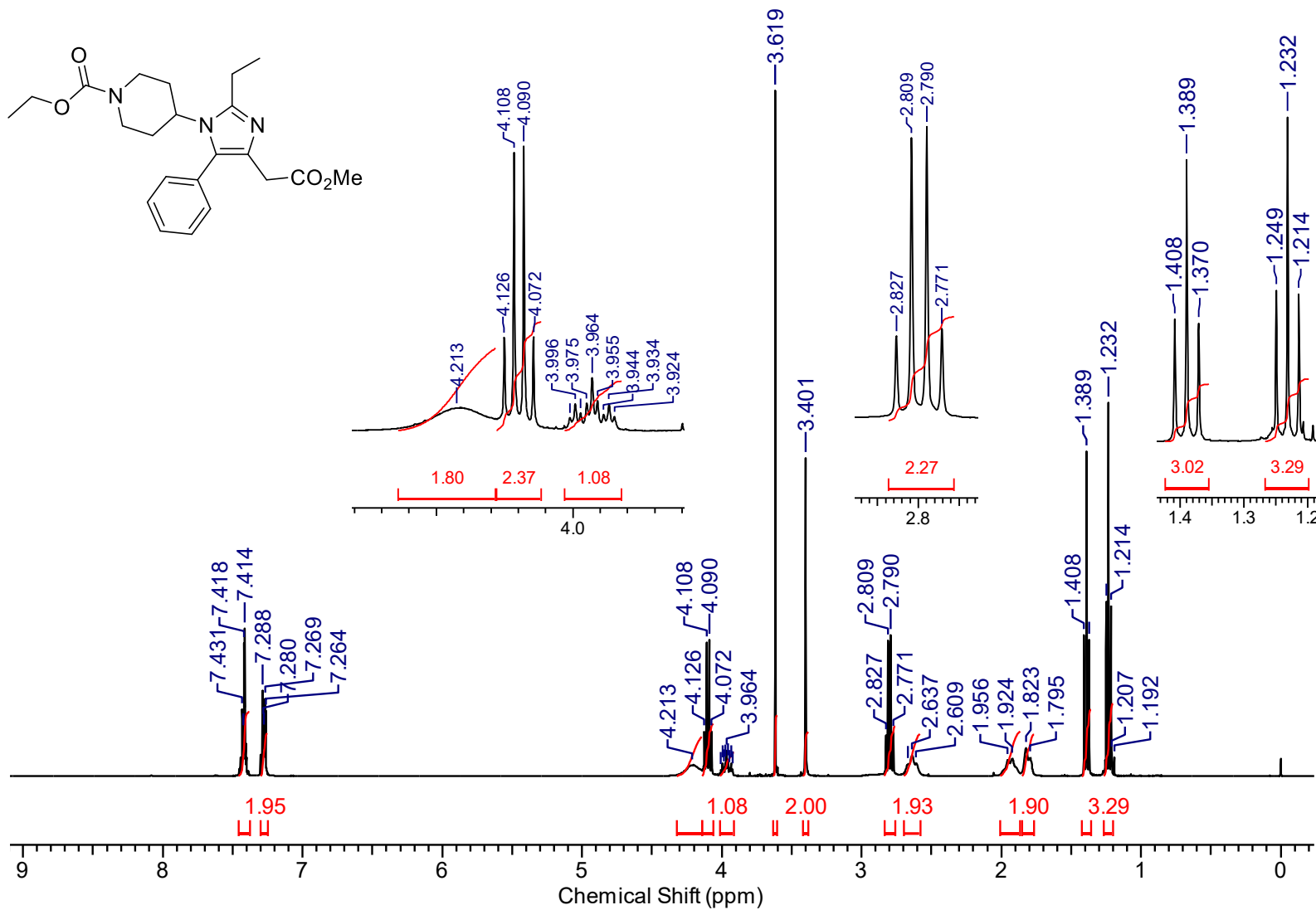


Figura A42. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57m**.

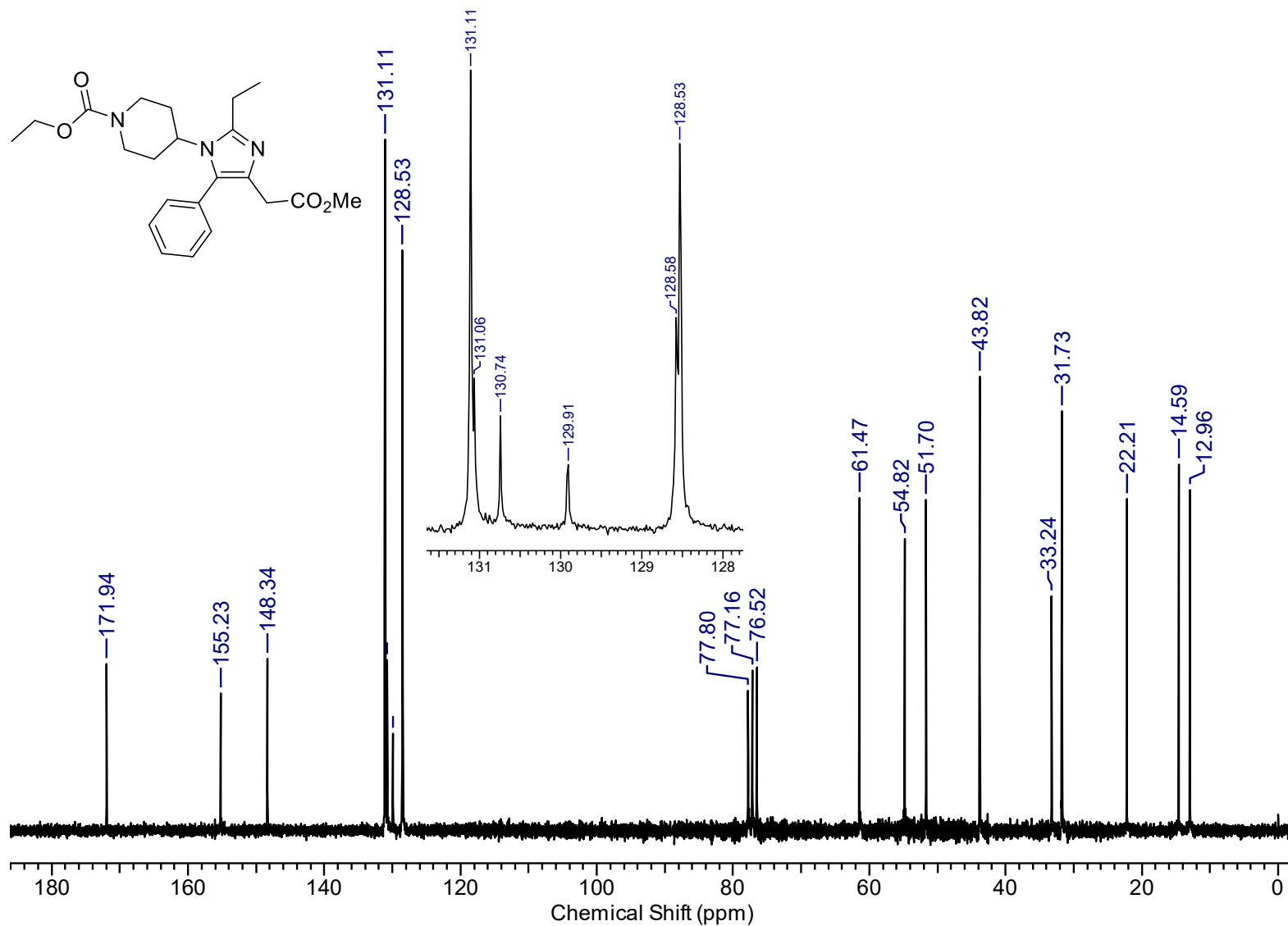


Figura A43. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **57m**.

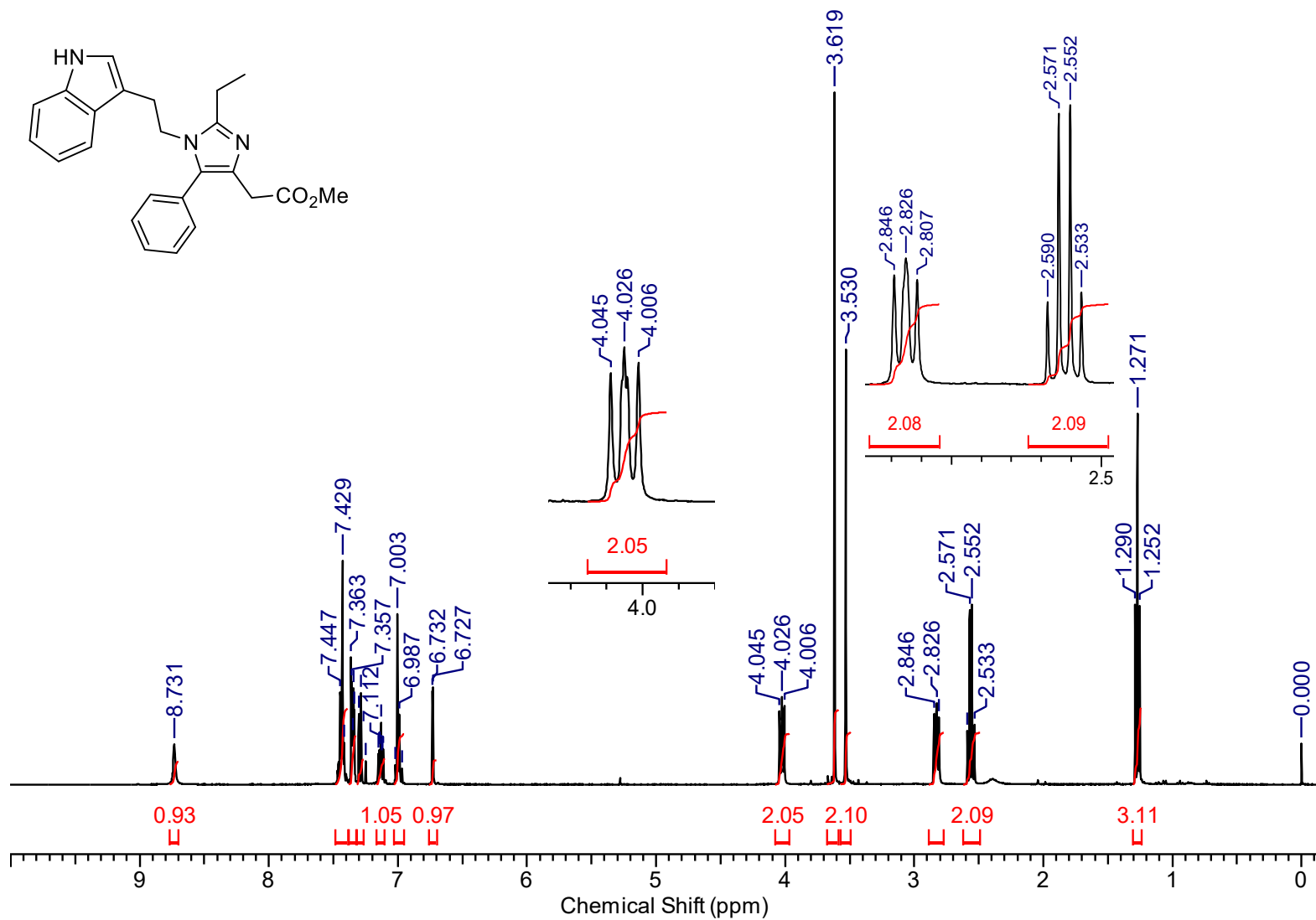


Figura A44. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **57n**.

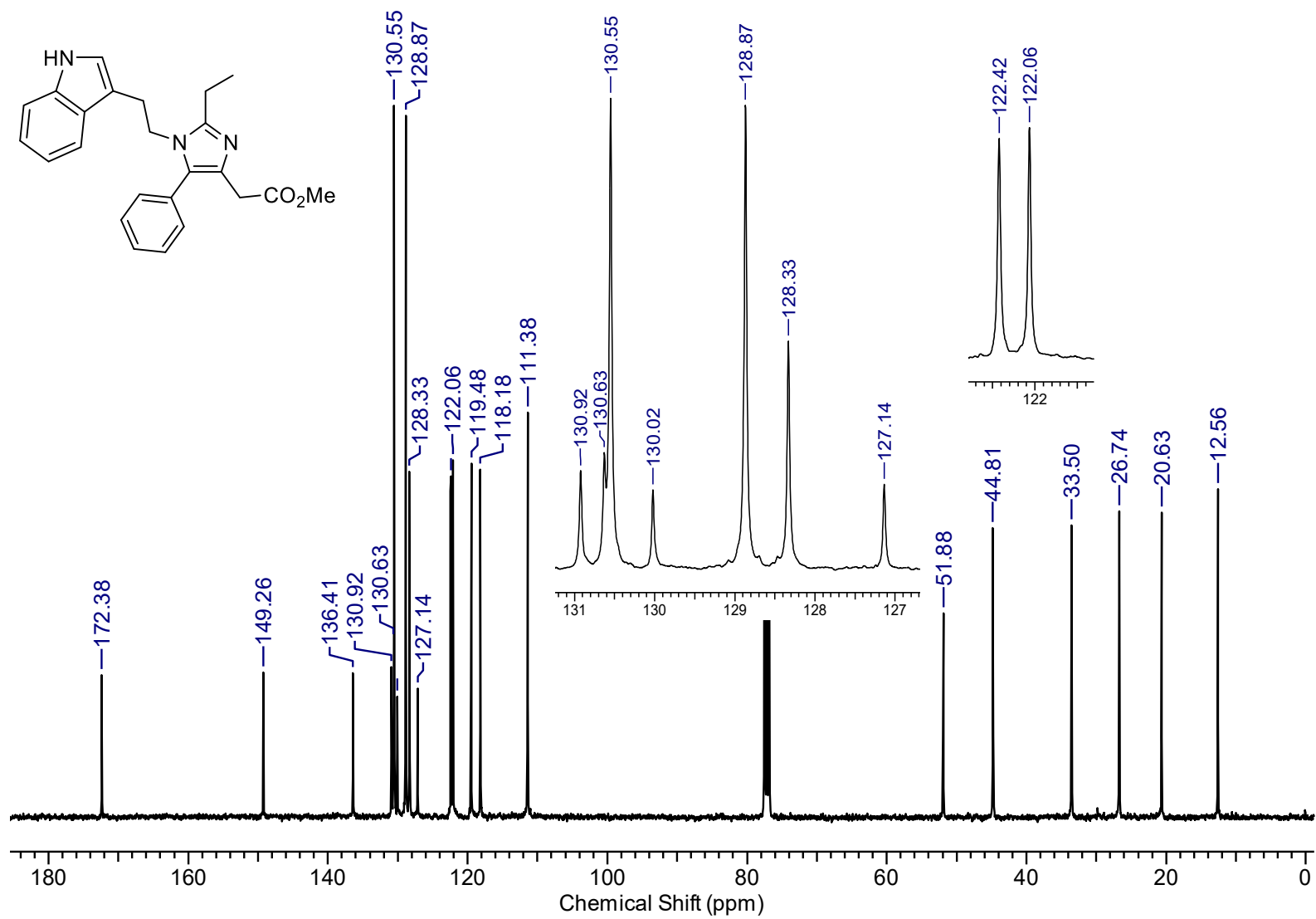


Figura A45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 57n.

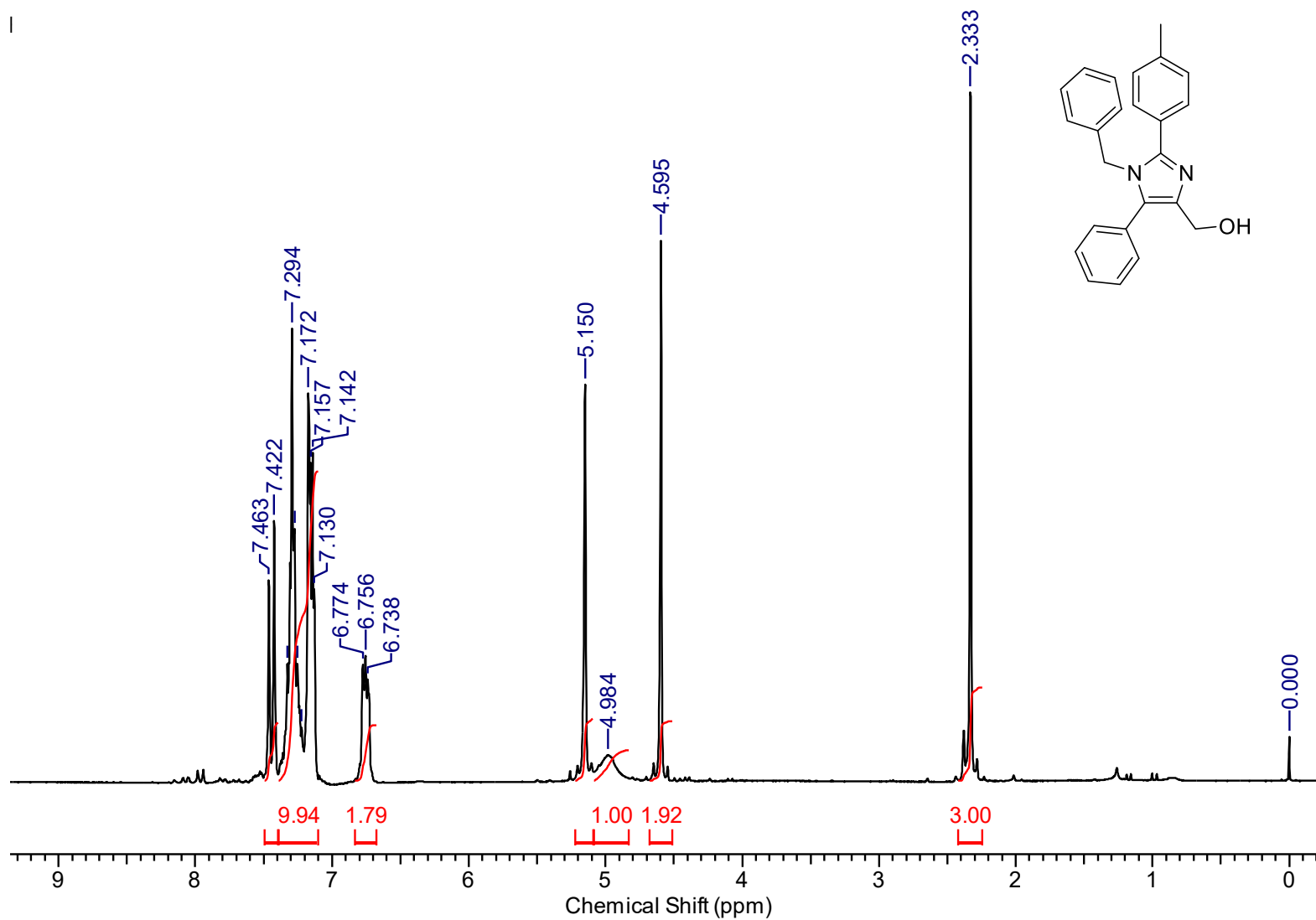


Figura A46. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **57o**.

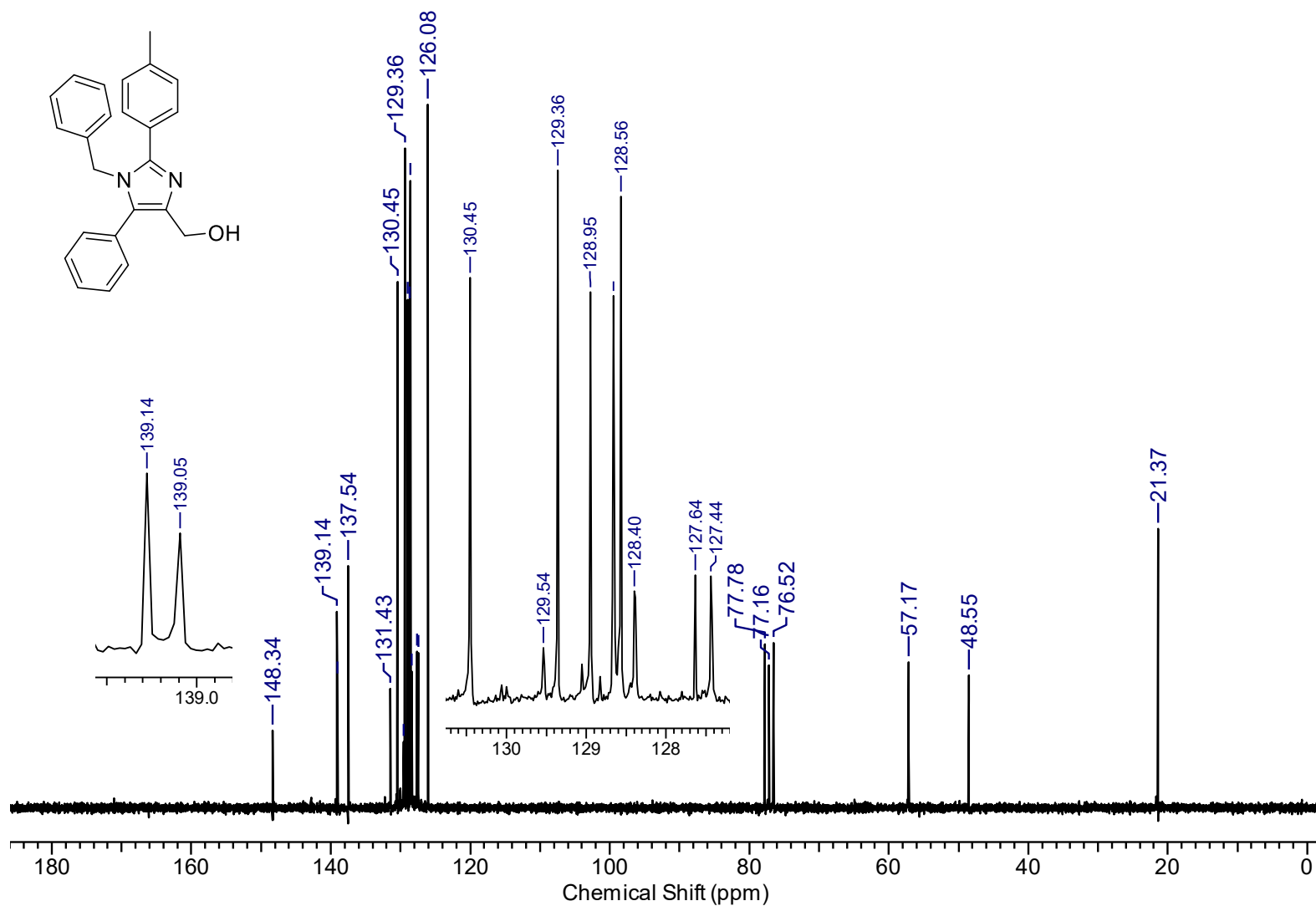


Figura A47. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **57o**.

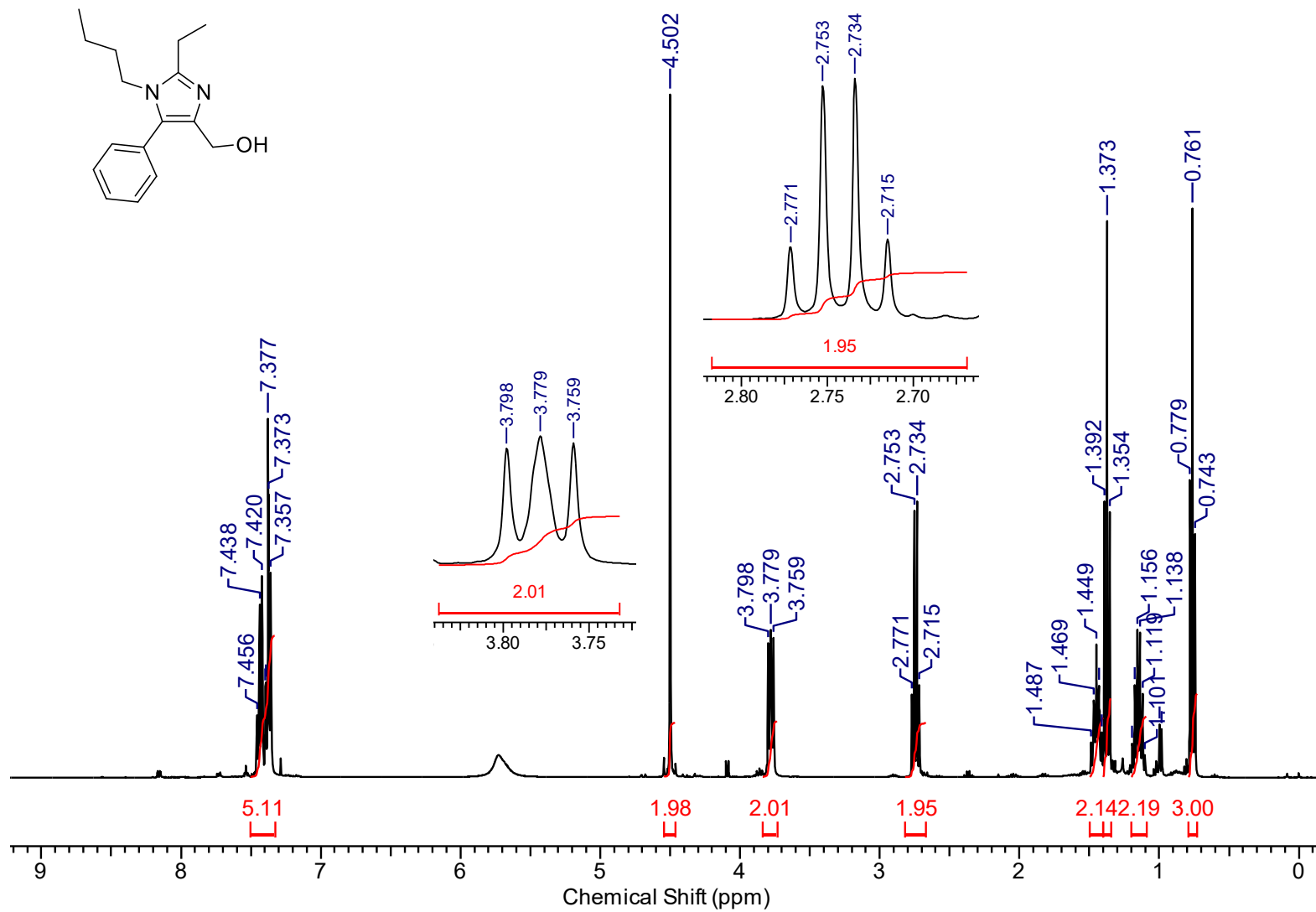


Figura A48. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 57p.

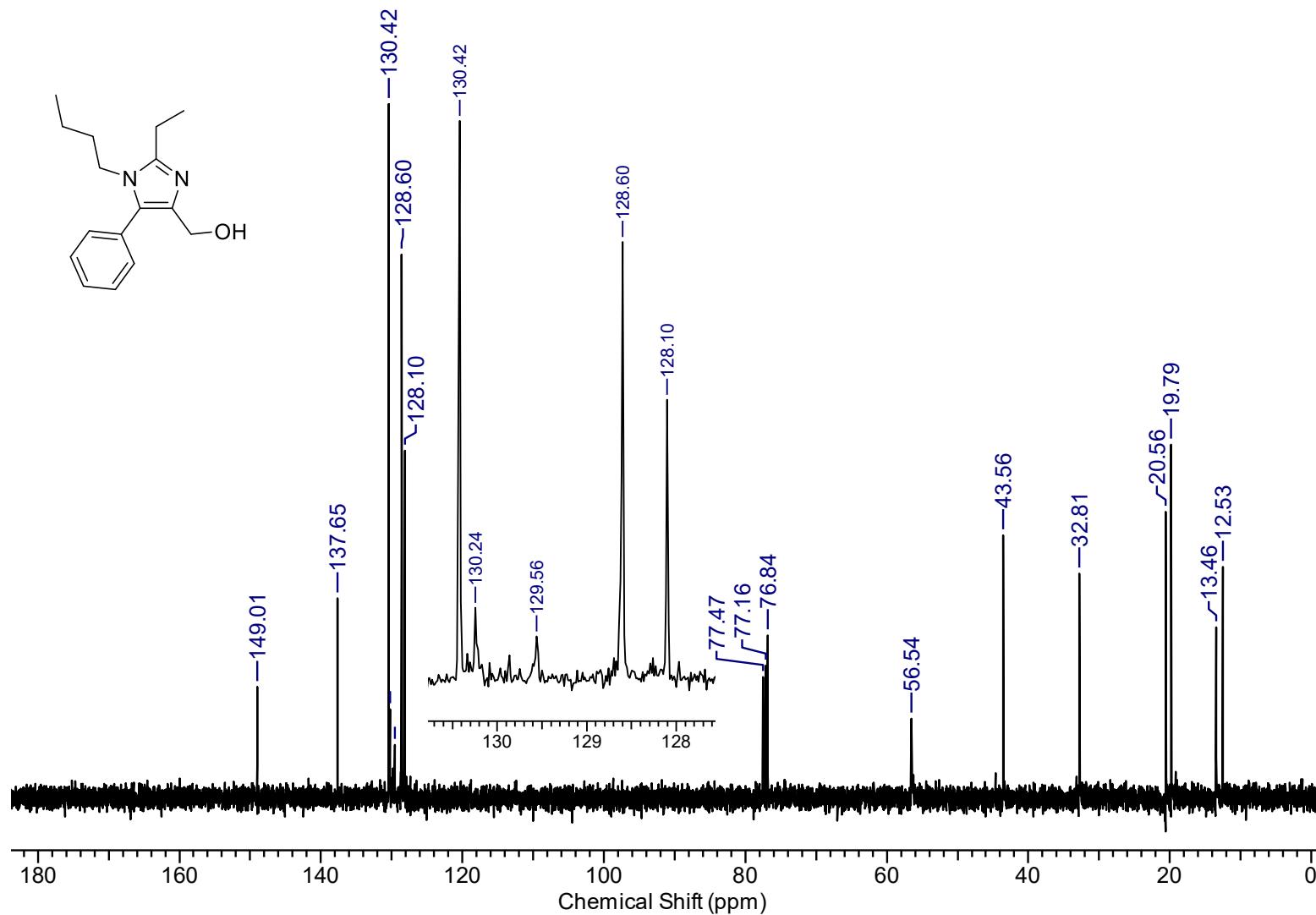


Figura A49. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 57p.

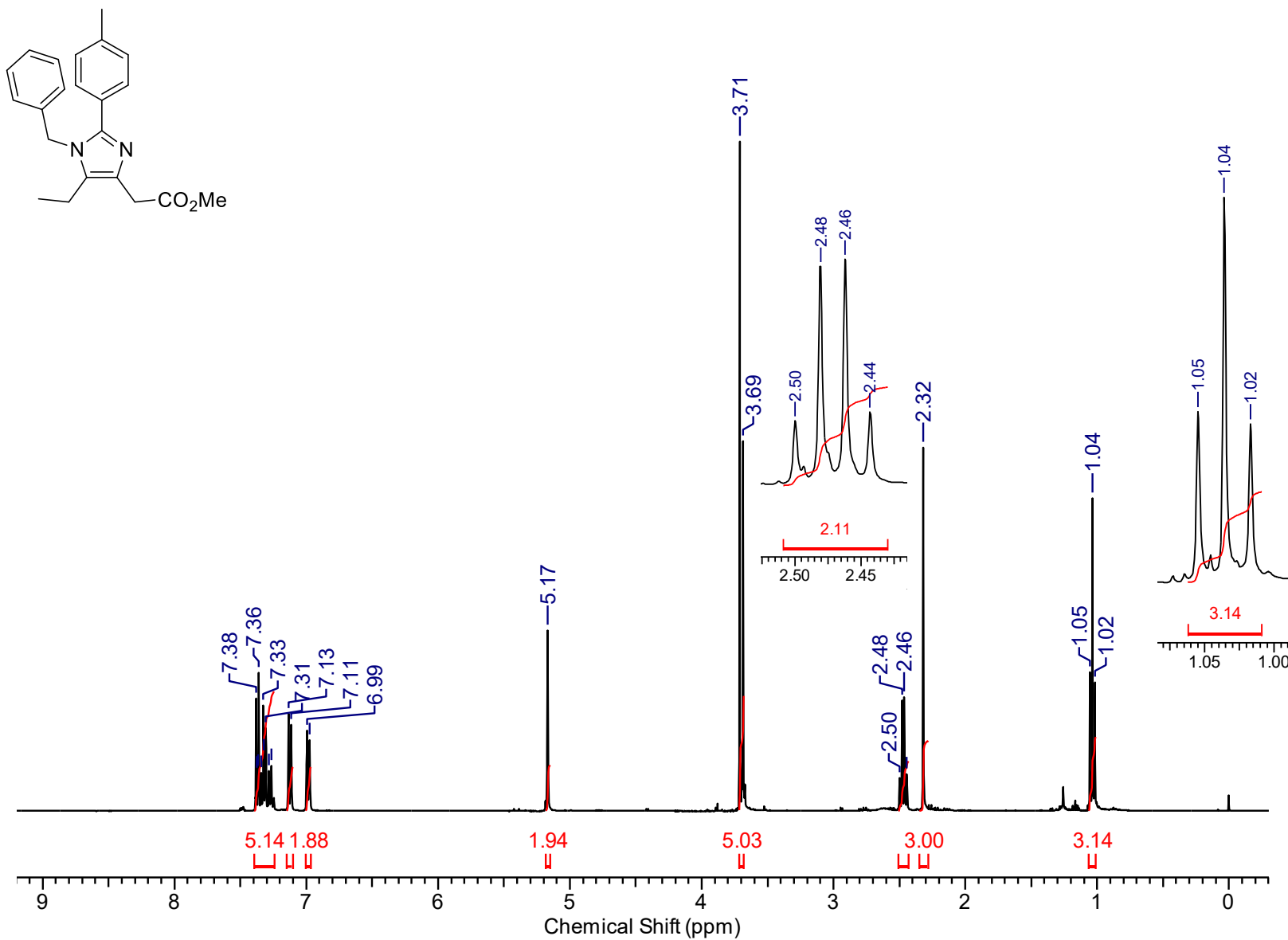


Figura A50. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 57q.

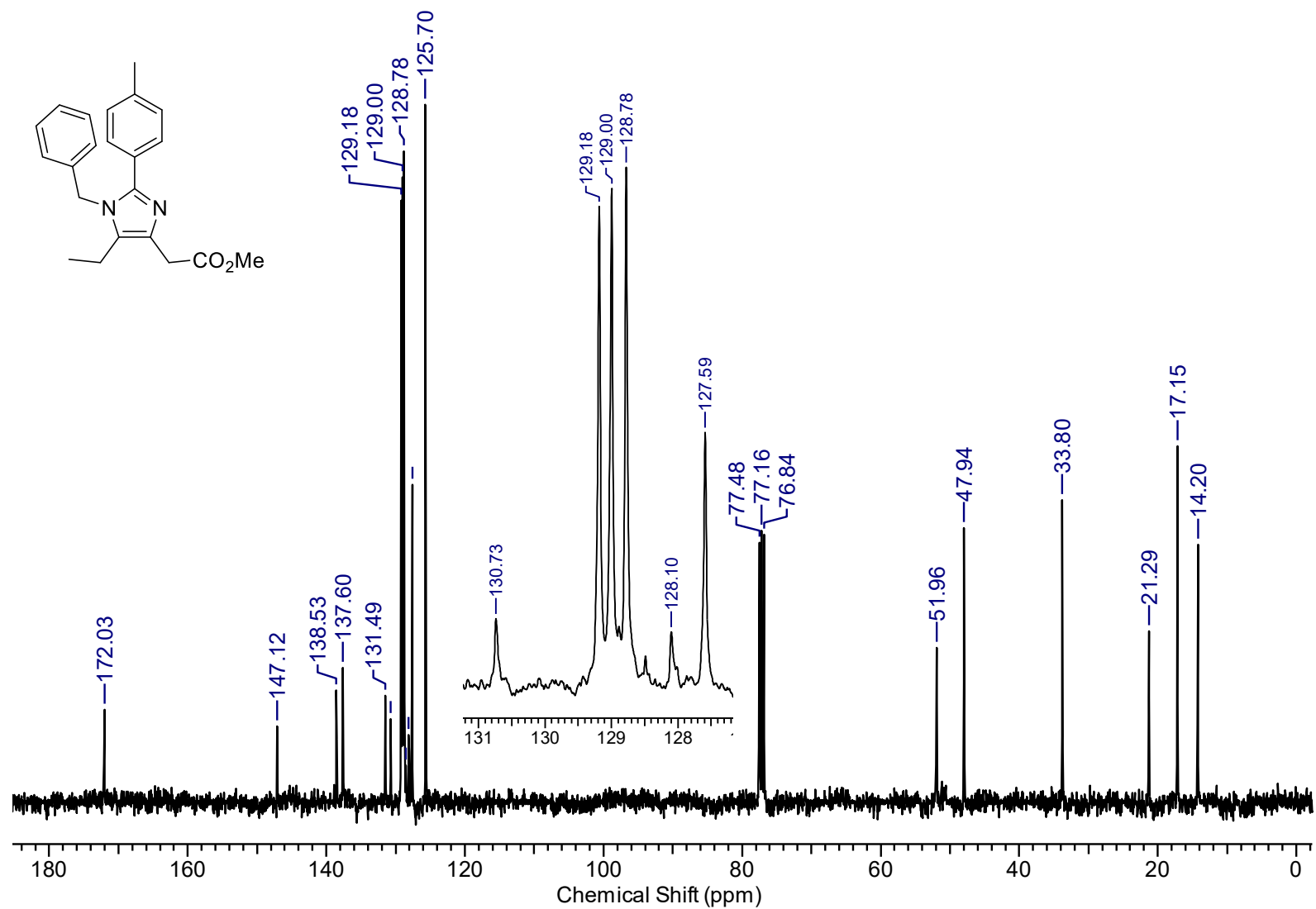


Figura A51. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **57q**.

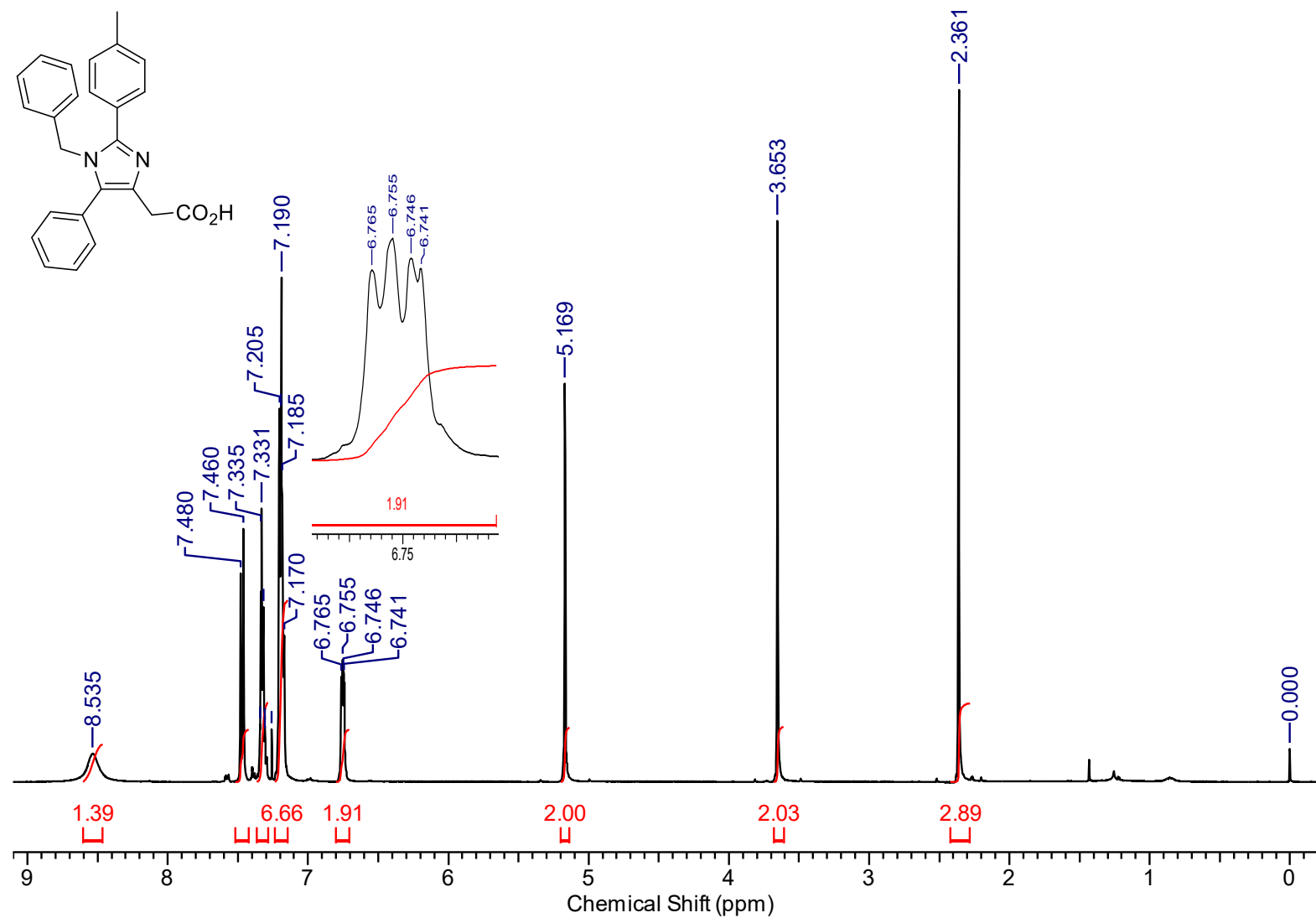


Figura A52. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 78a.

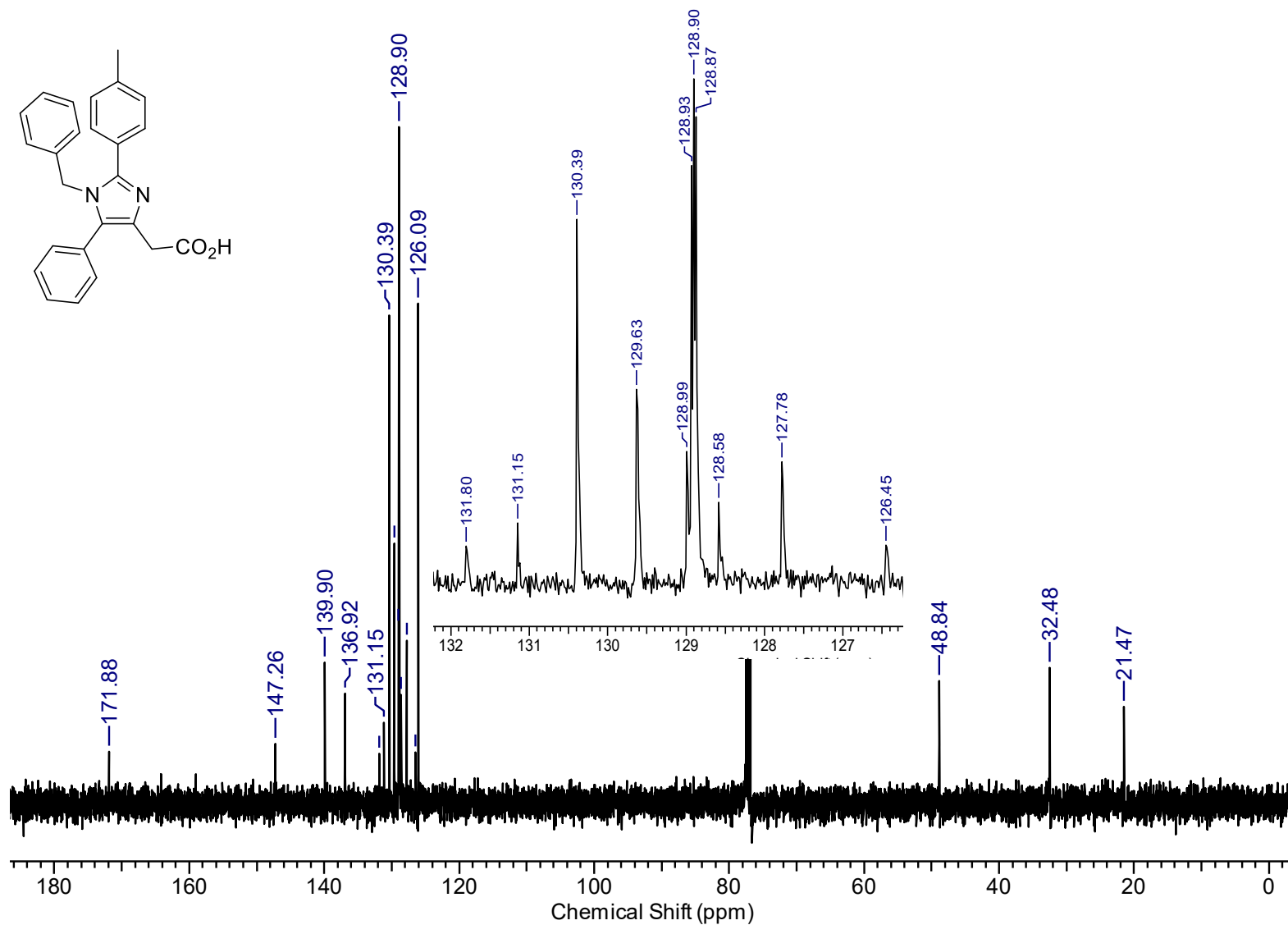


Figura A53. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 78a.

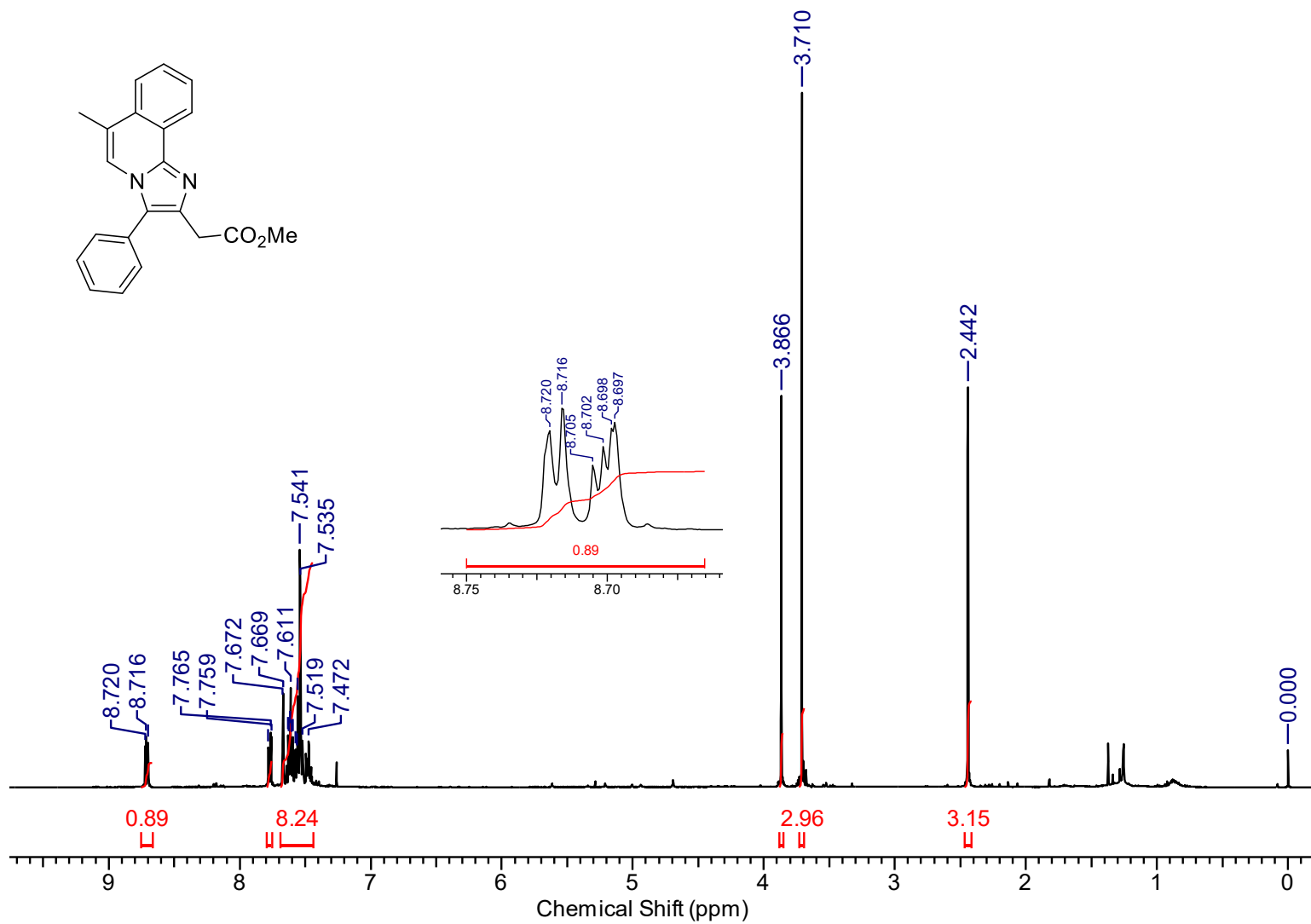


Figura A54. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **80**.

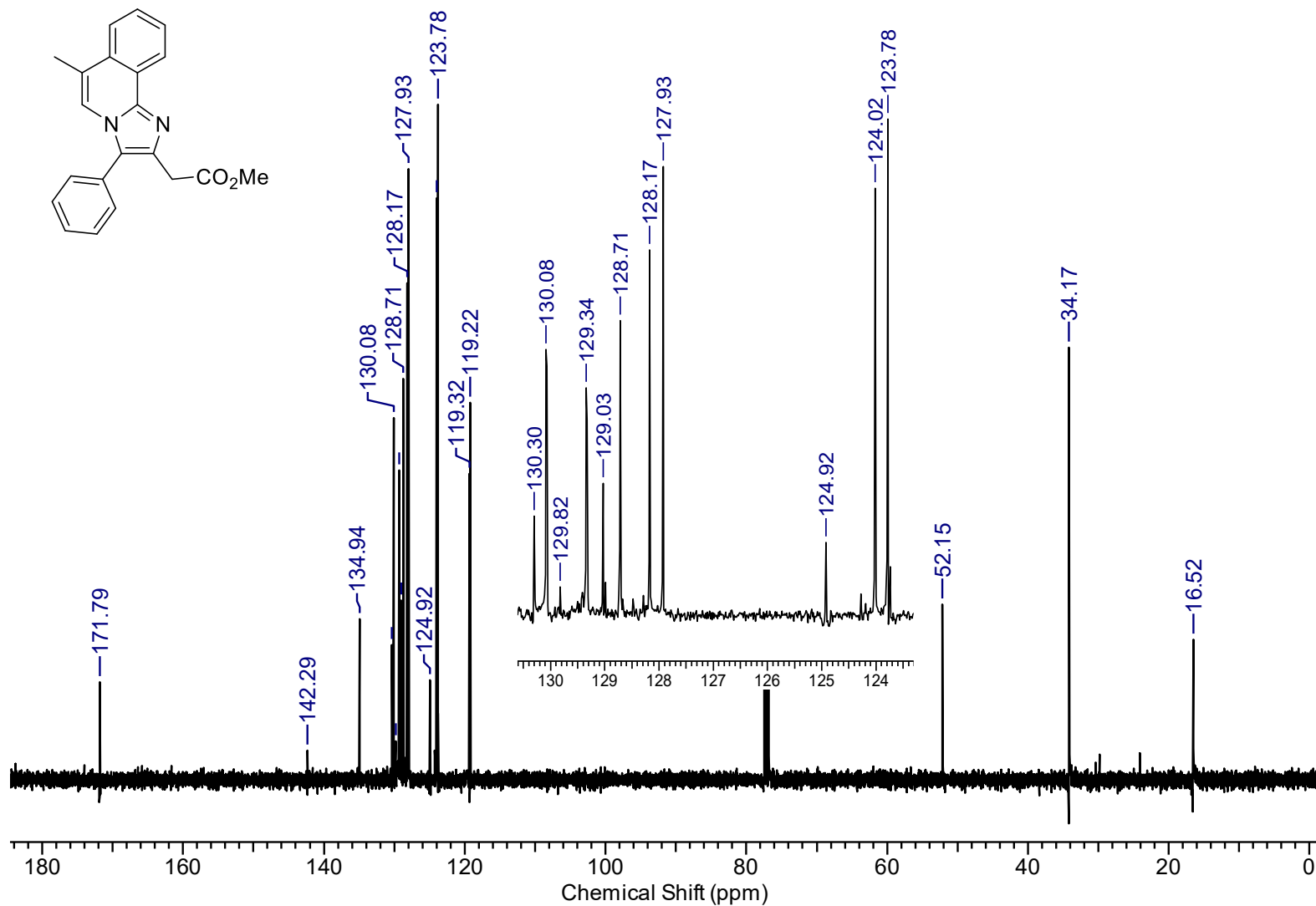


Figura A55. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **80**.

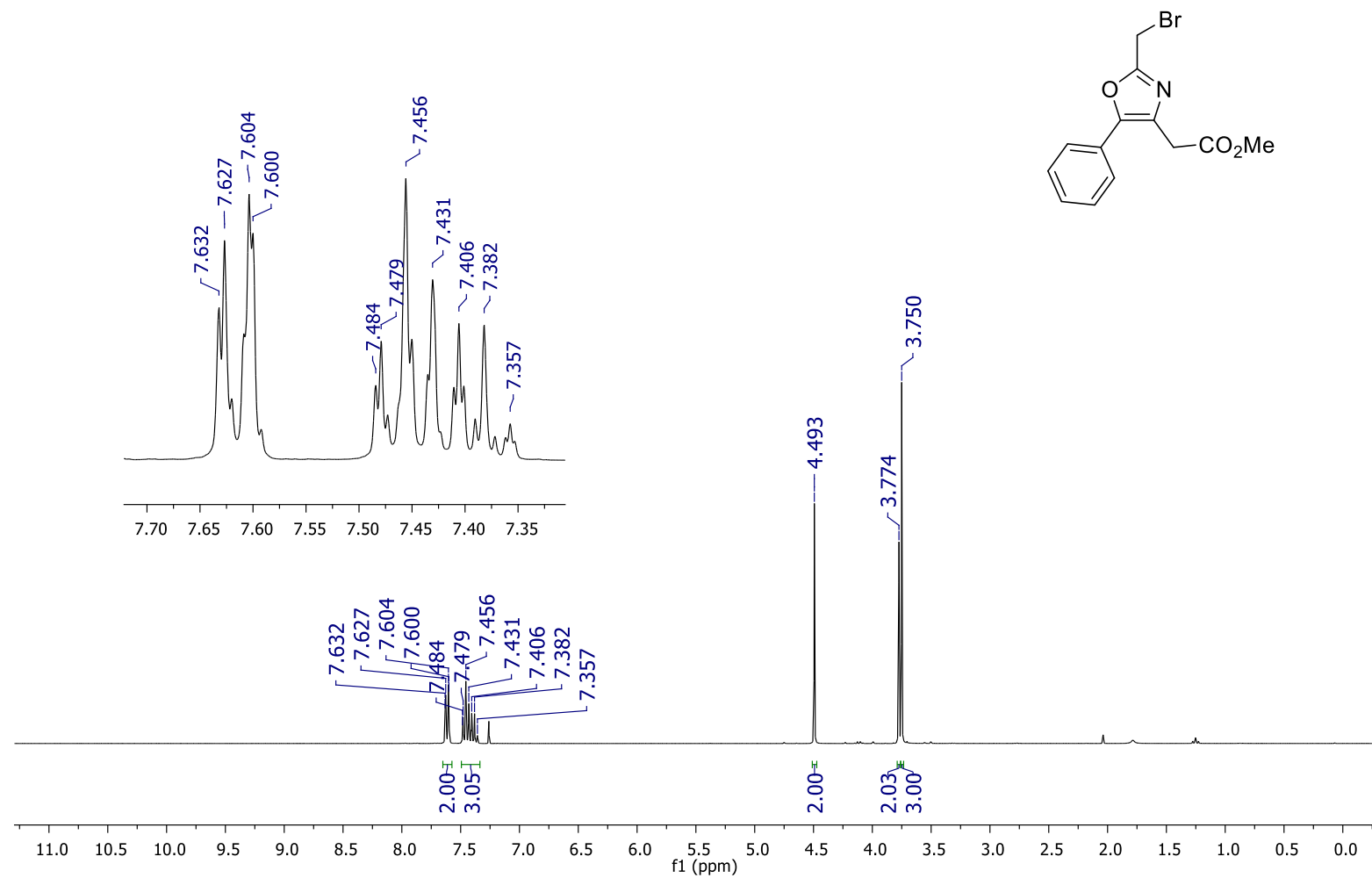


Figura A56. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **58a**.

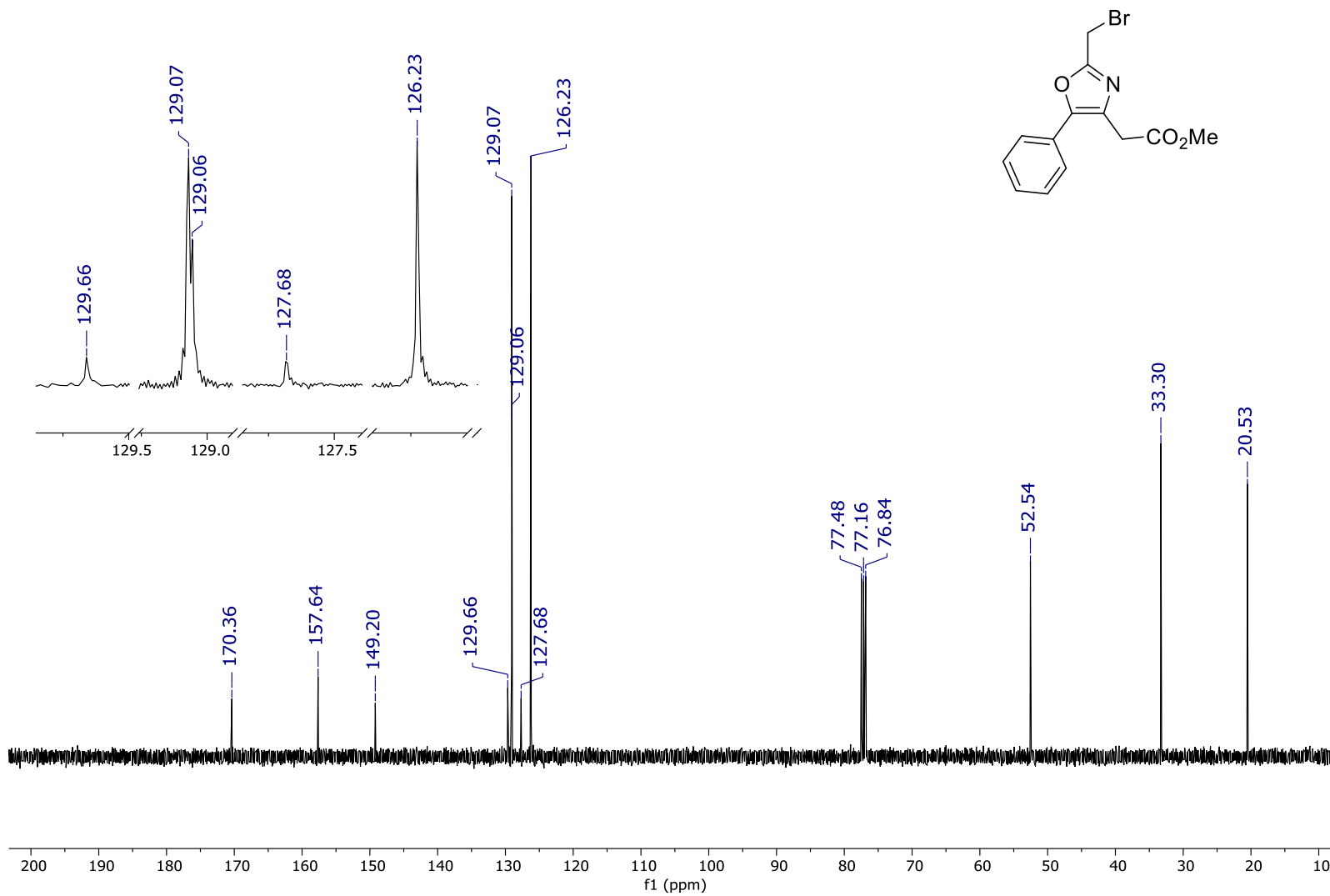


Figura A57. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 58c.

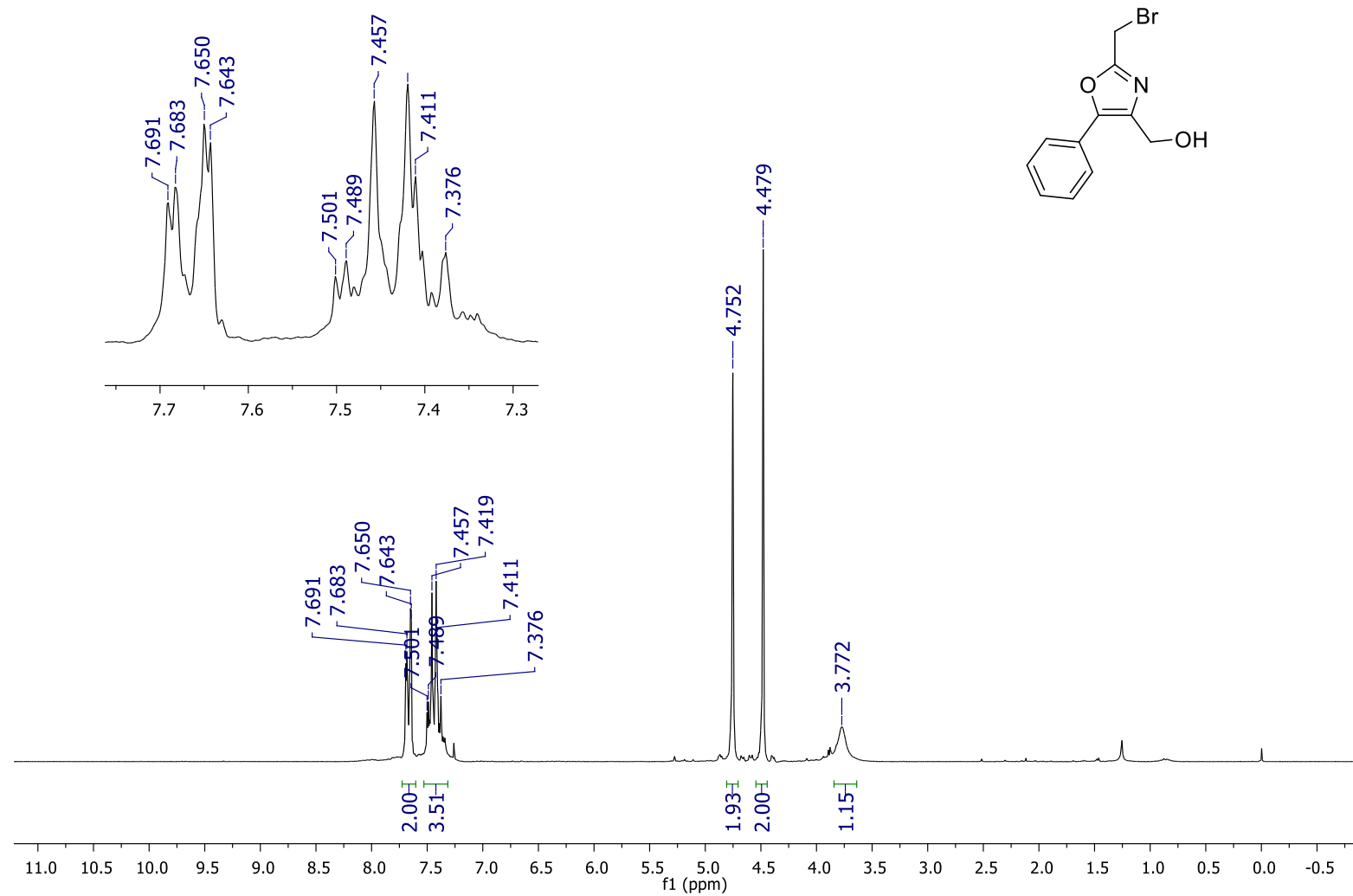


Figura A58. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **58c**.

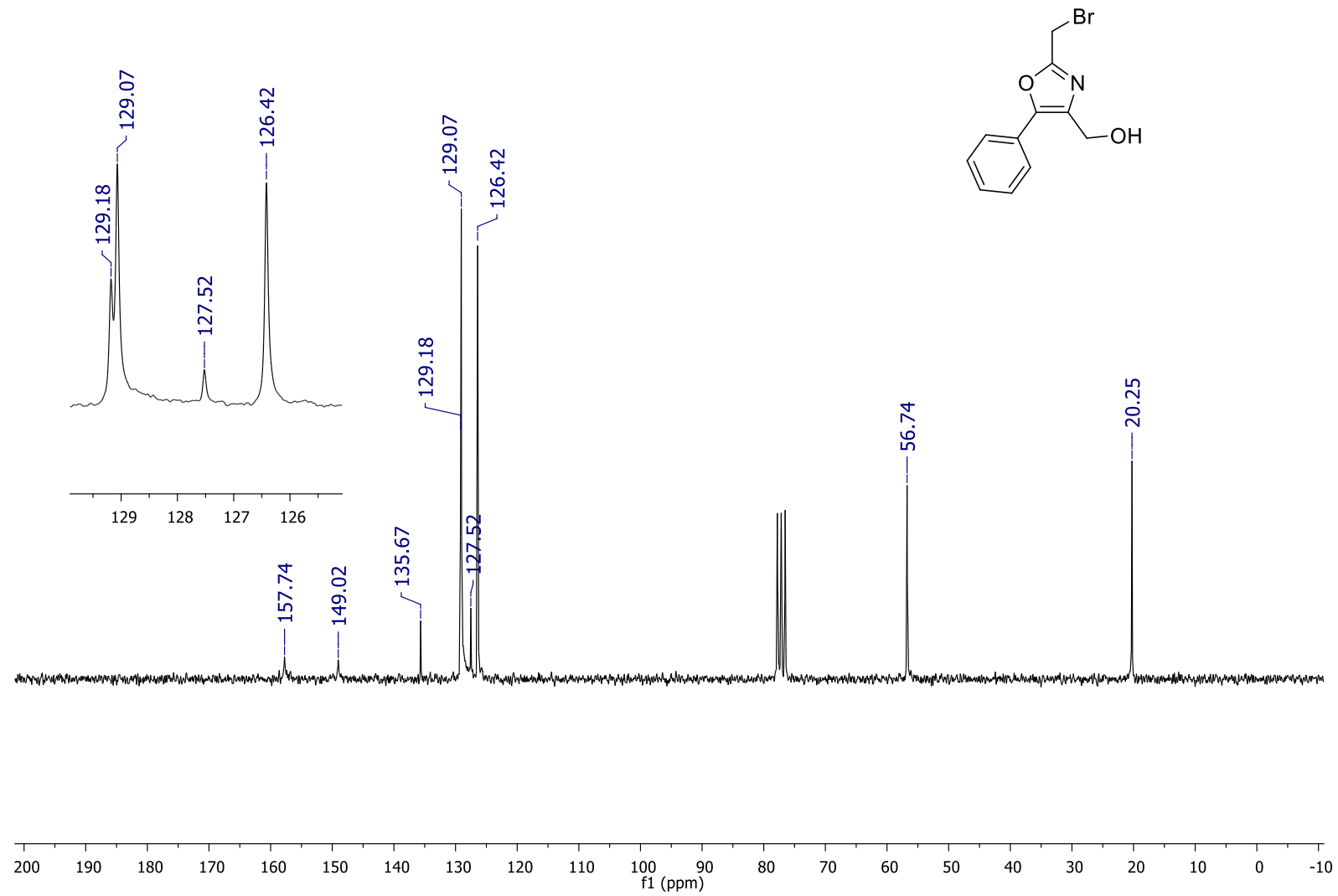


Figura A59. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 58c.

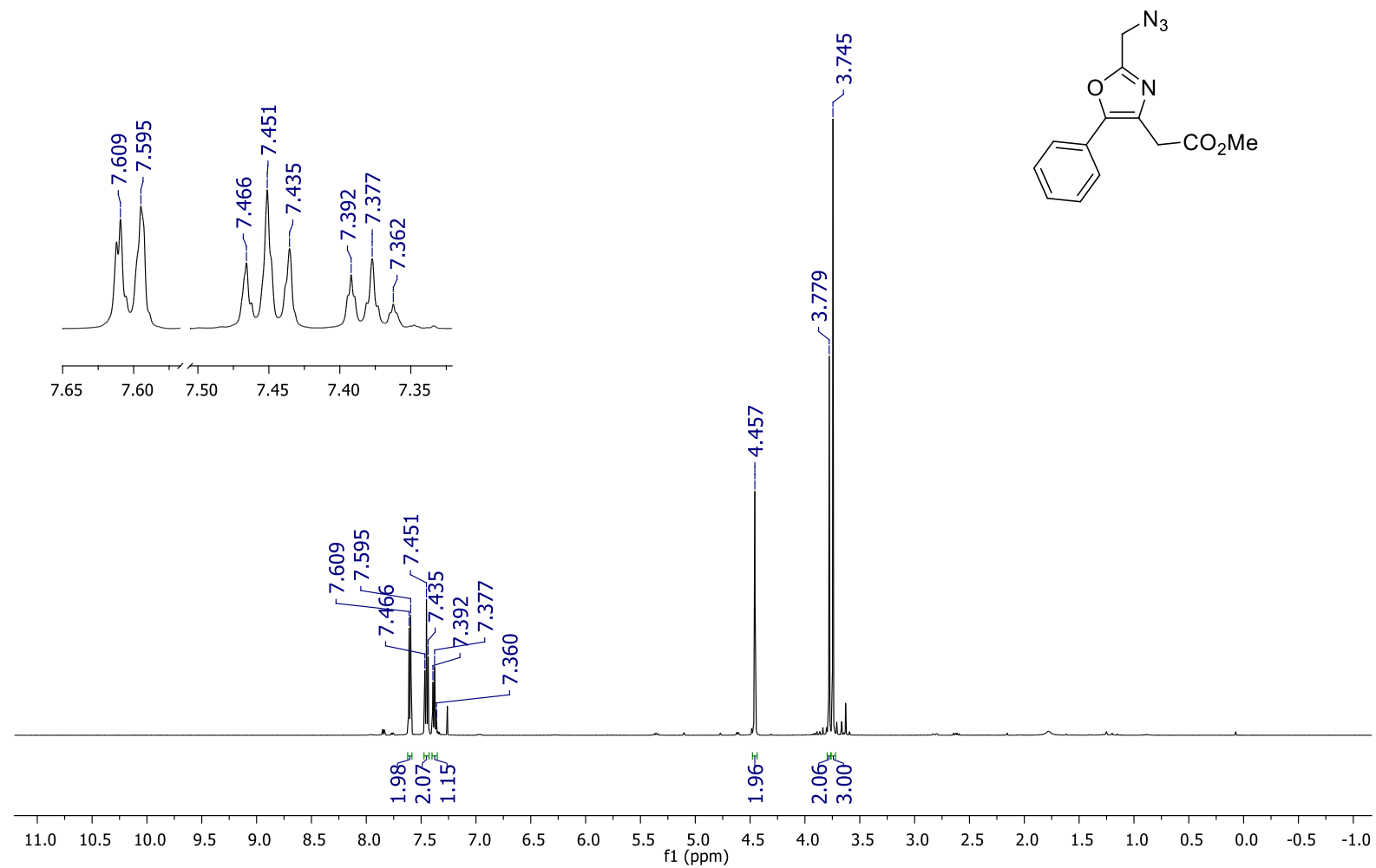


Figura A60. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **60a**.

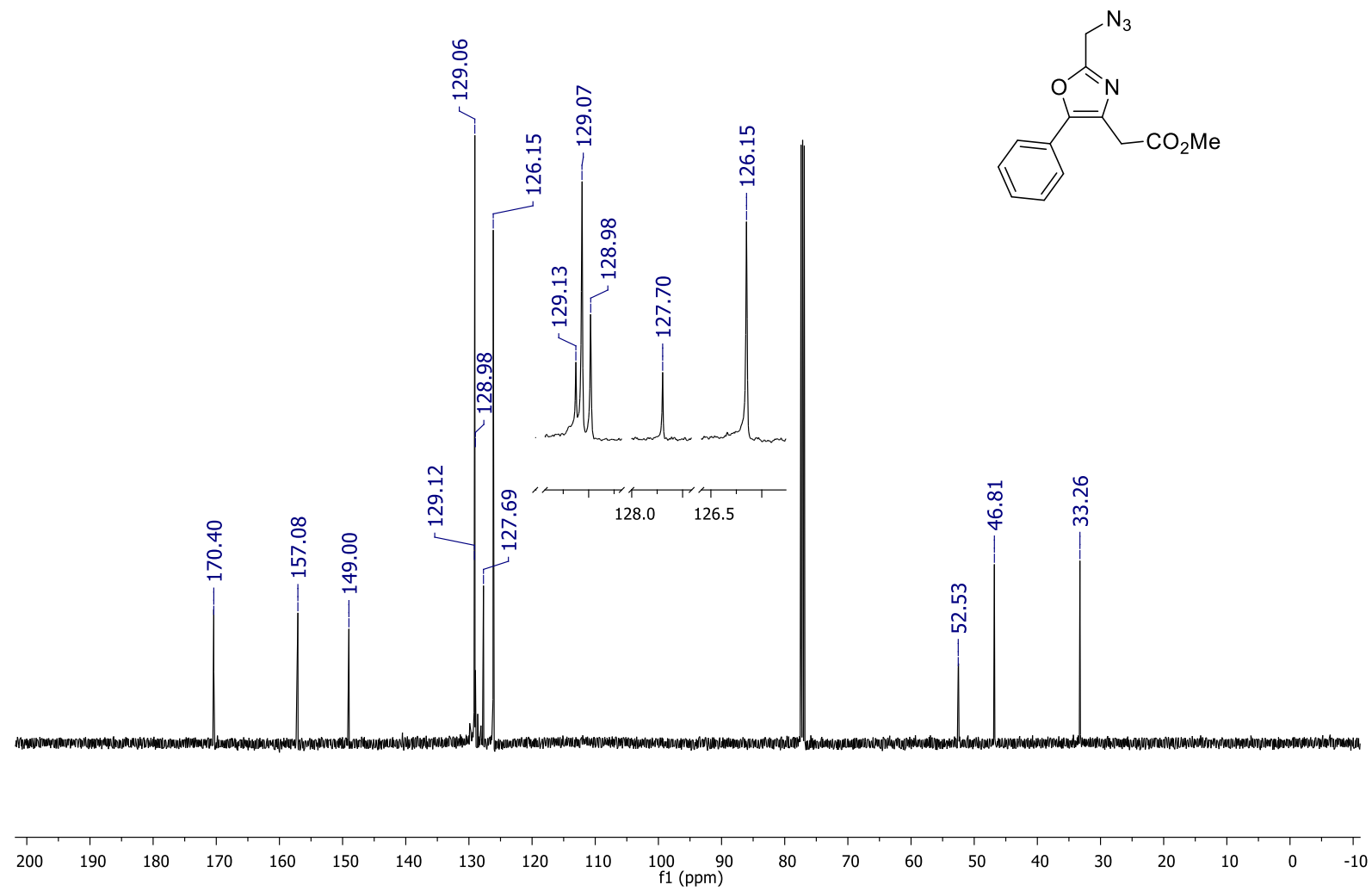


Figura A61. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 60a.

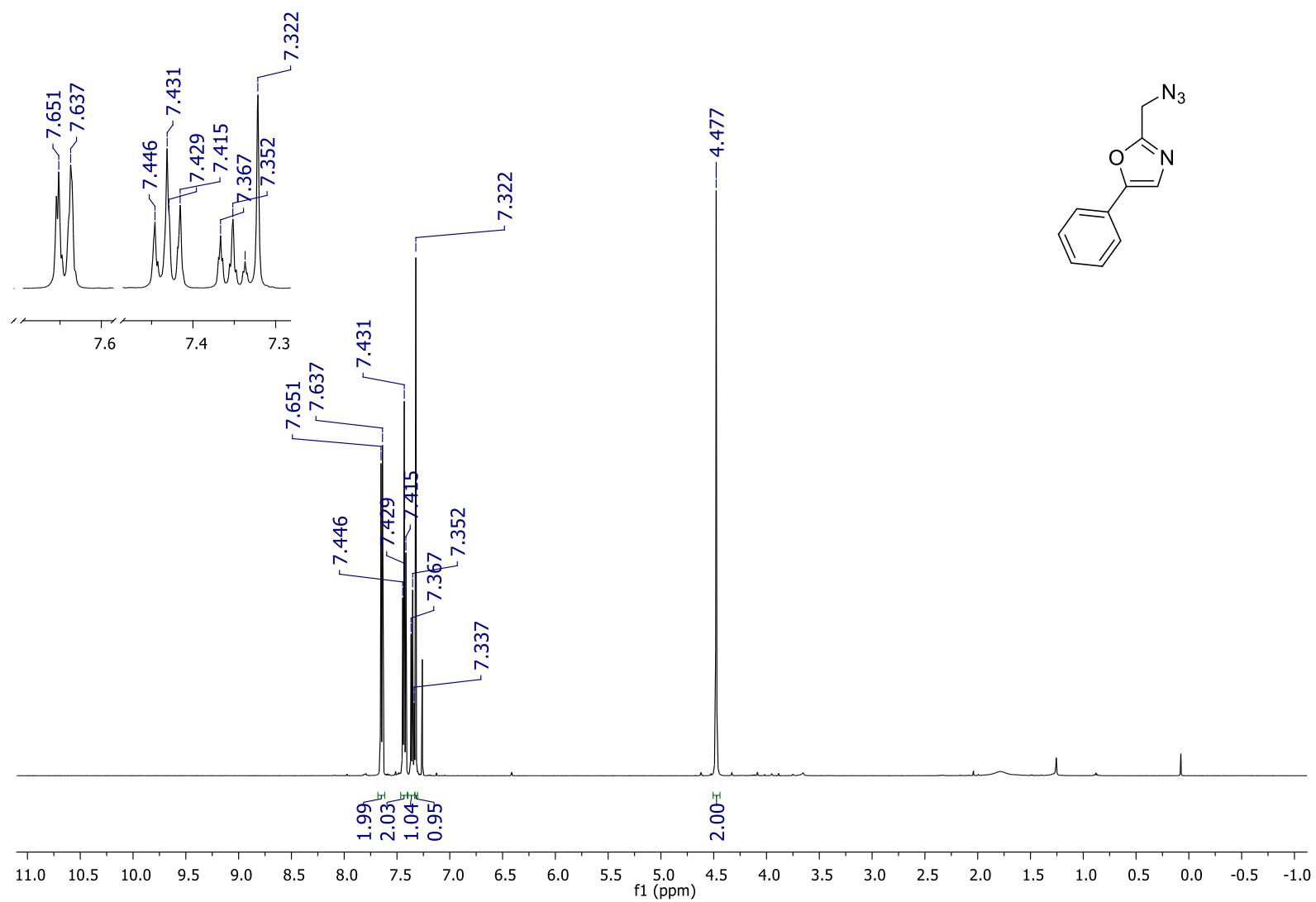


Figura A62. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **60d**.

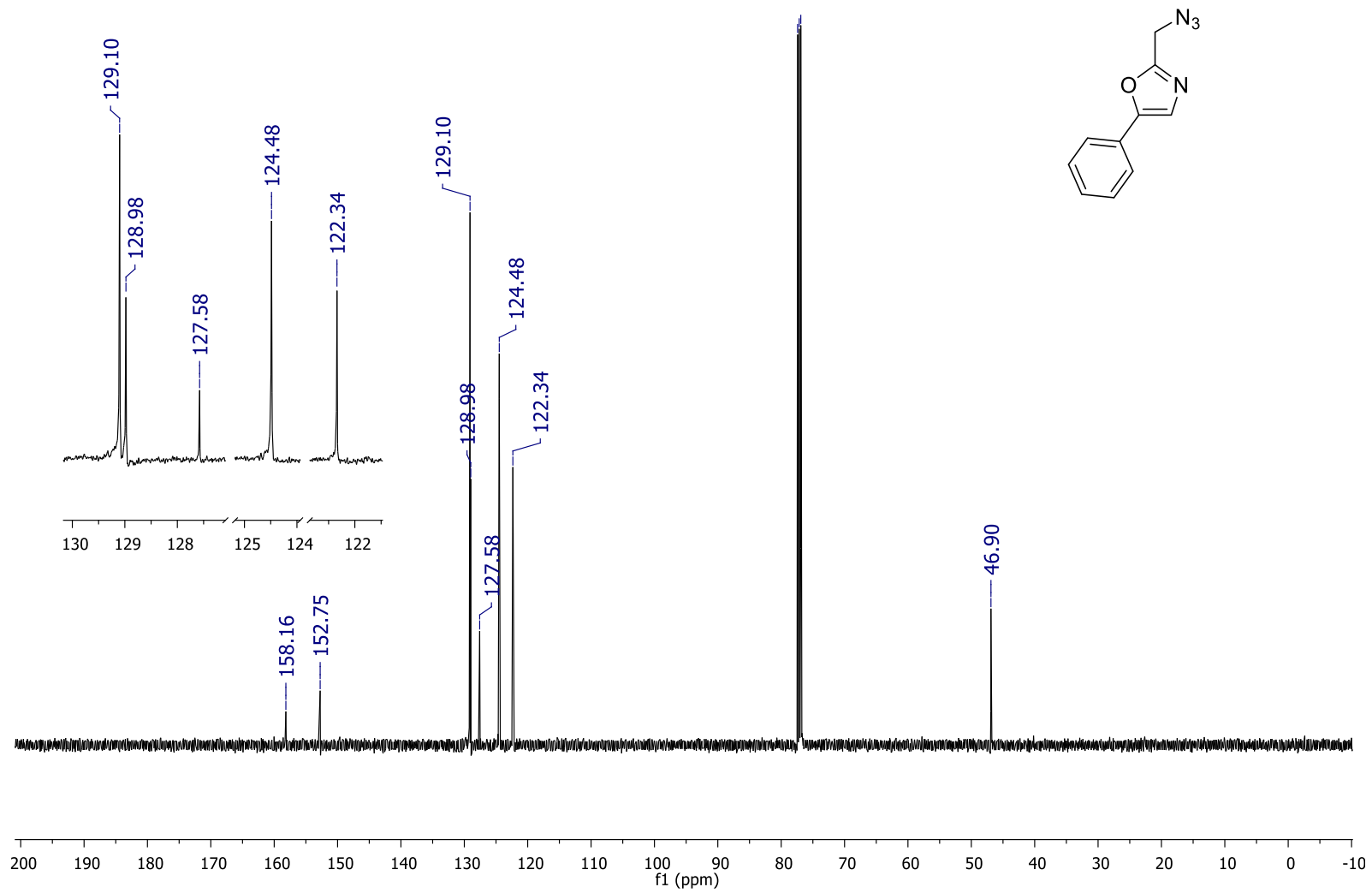


Figura A63. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 60d.

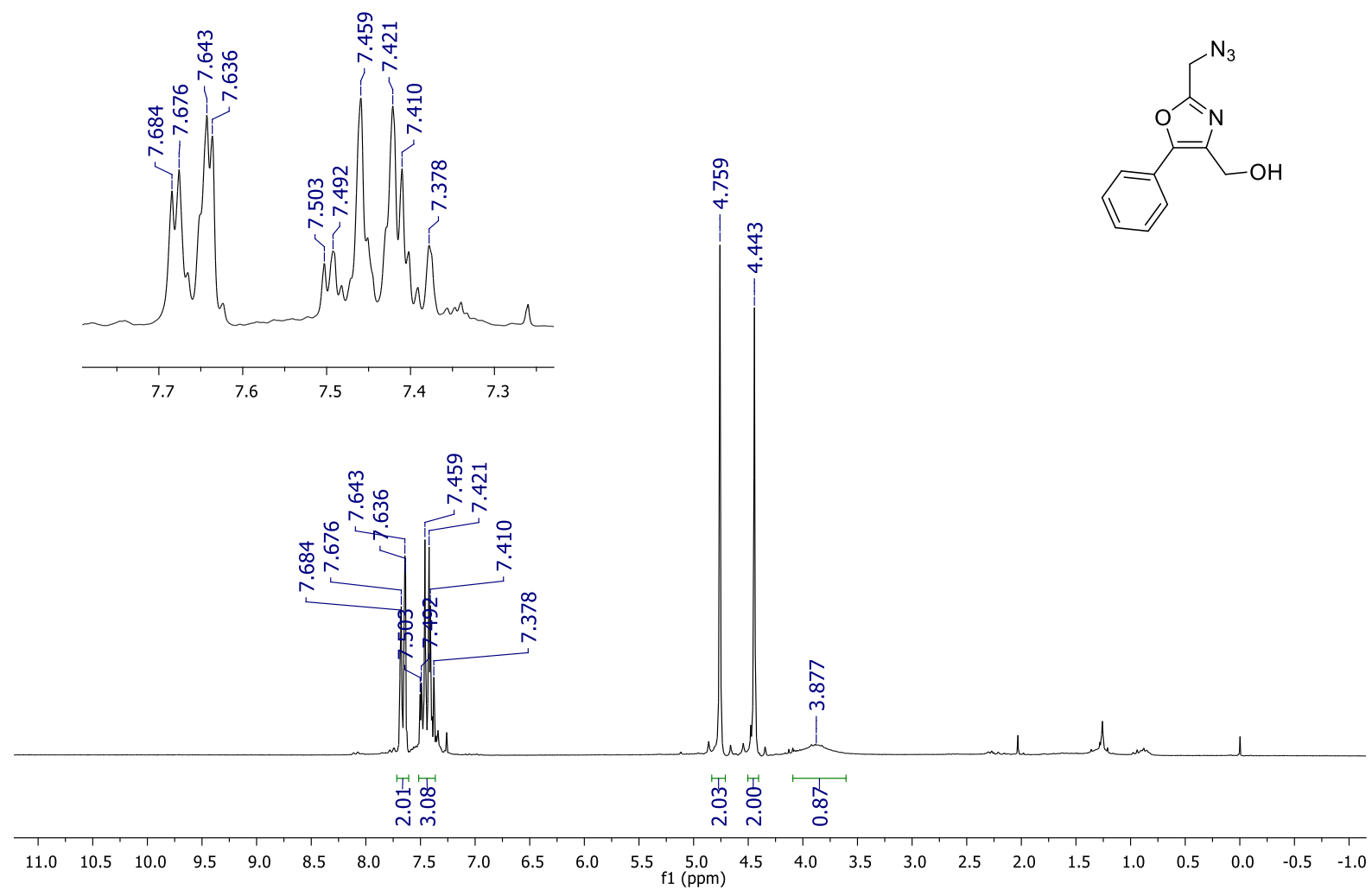


Figura A64. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **60c**.

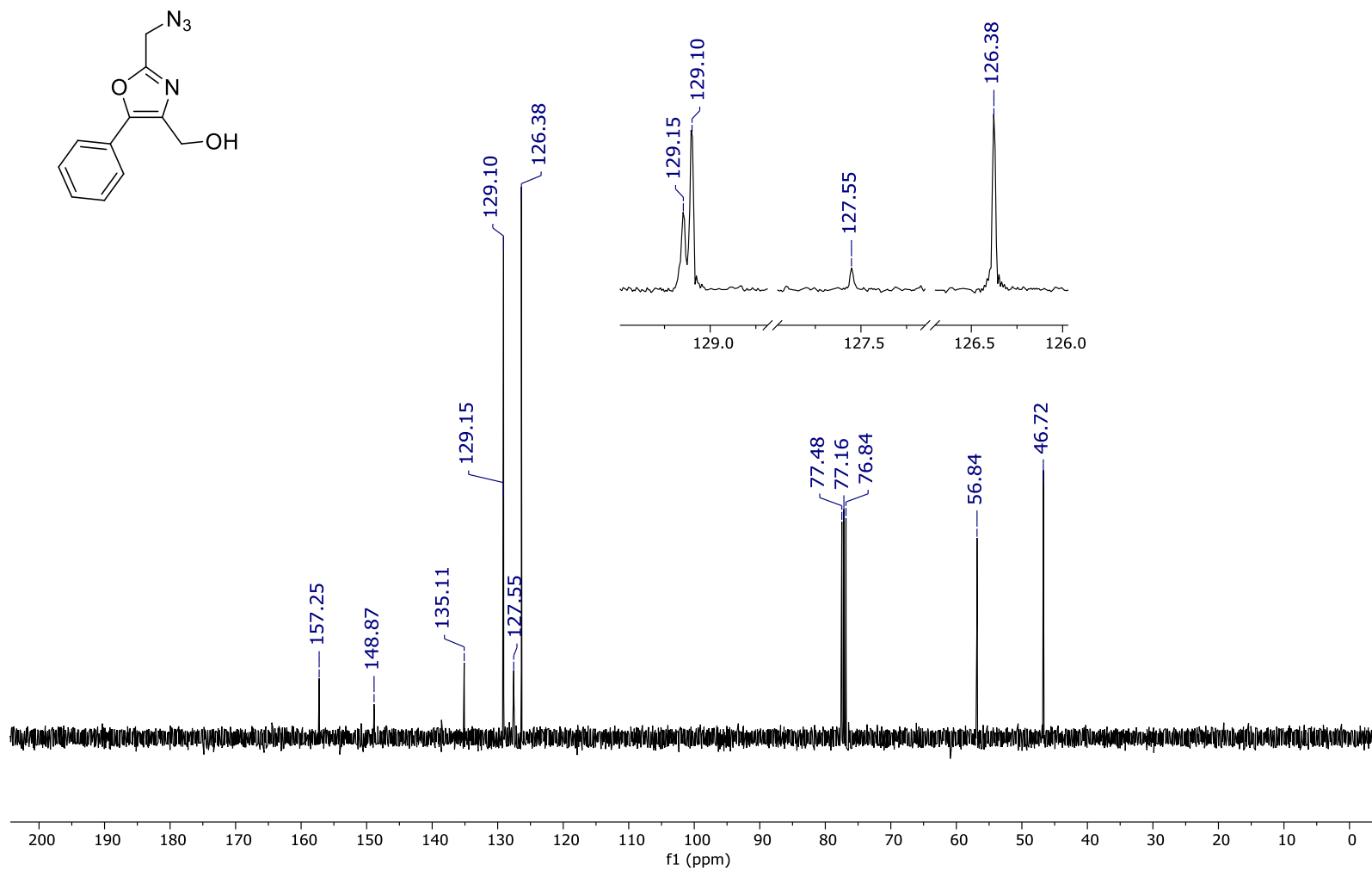


Figura A65. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 60c.

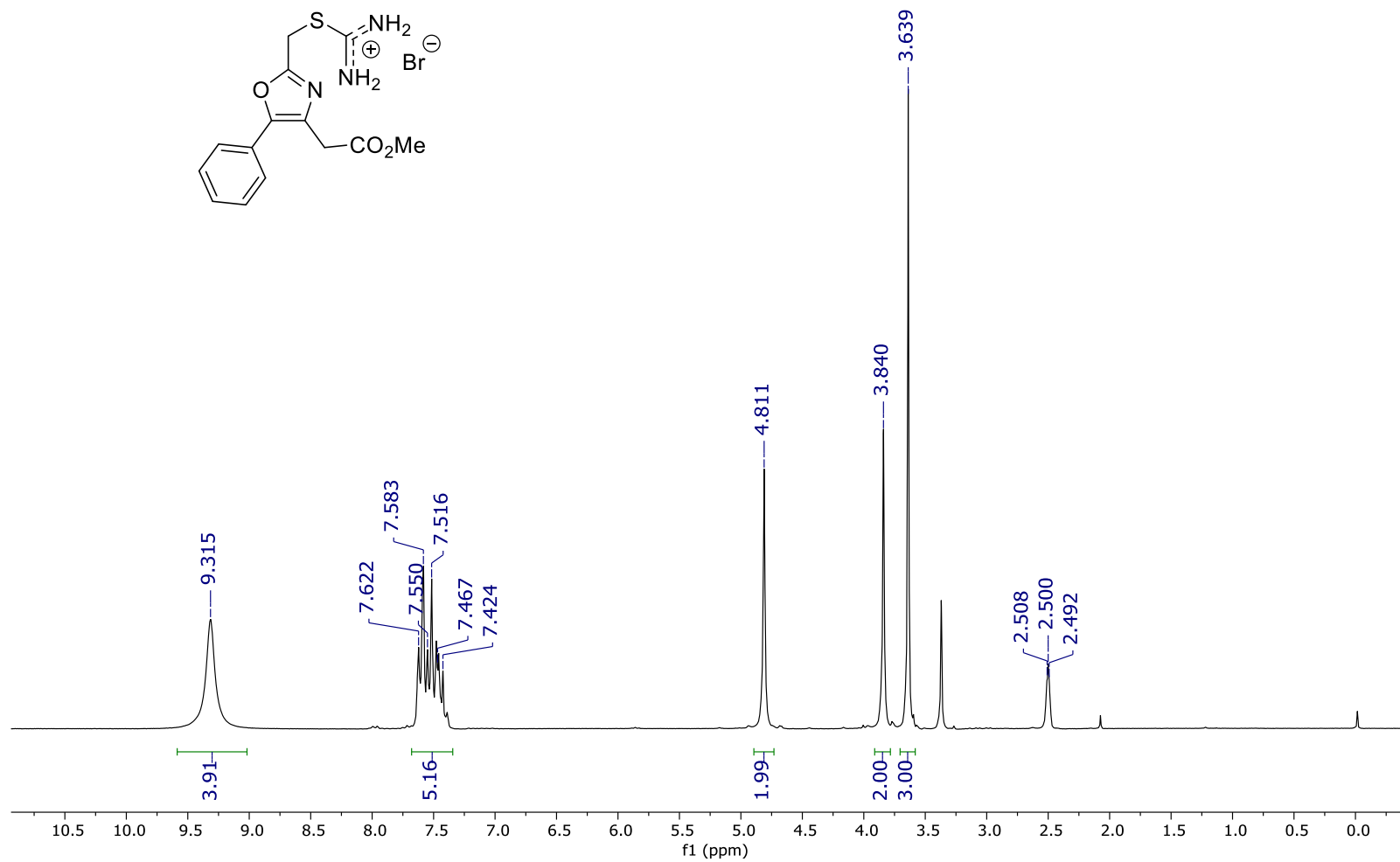


Figura A66. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 94a.

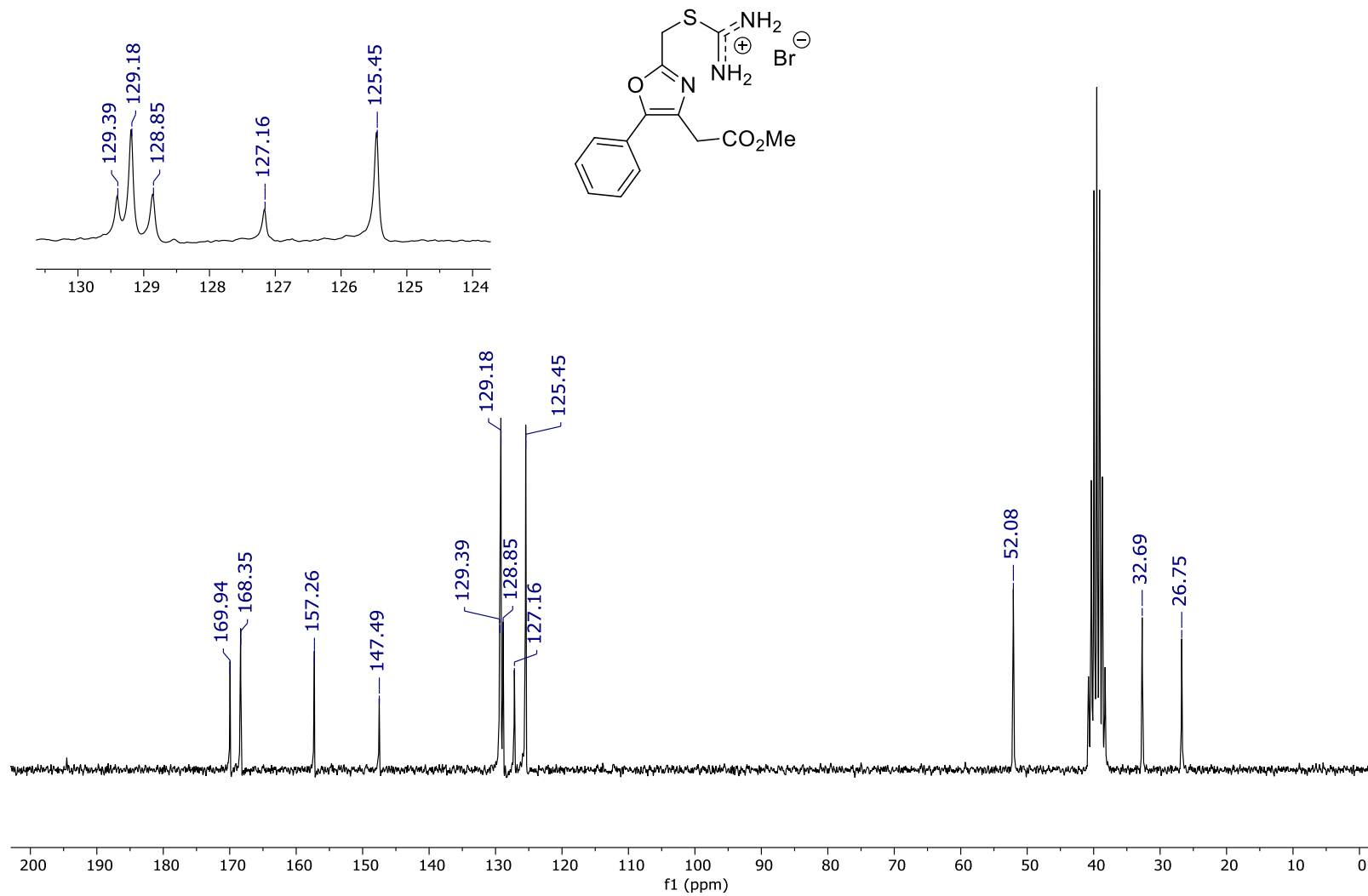


Figura A67. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **94a**.

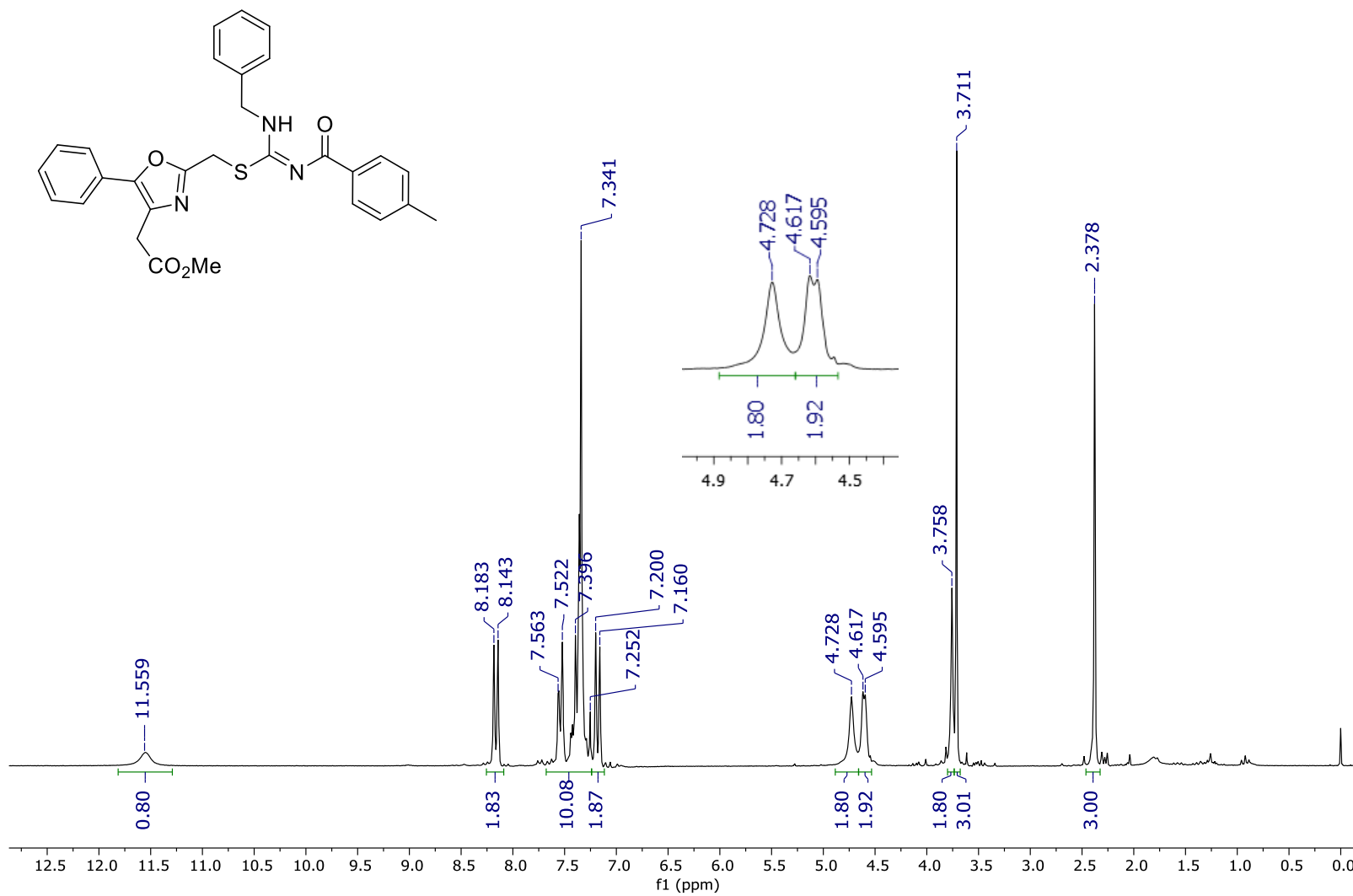


Figura A68. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **95a**.

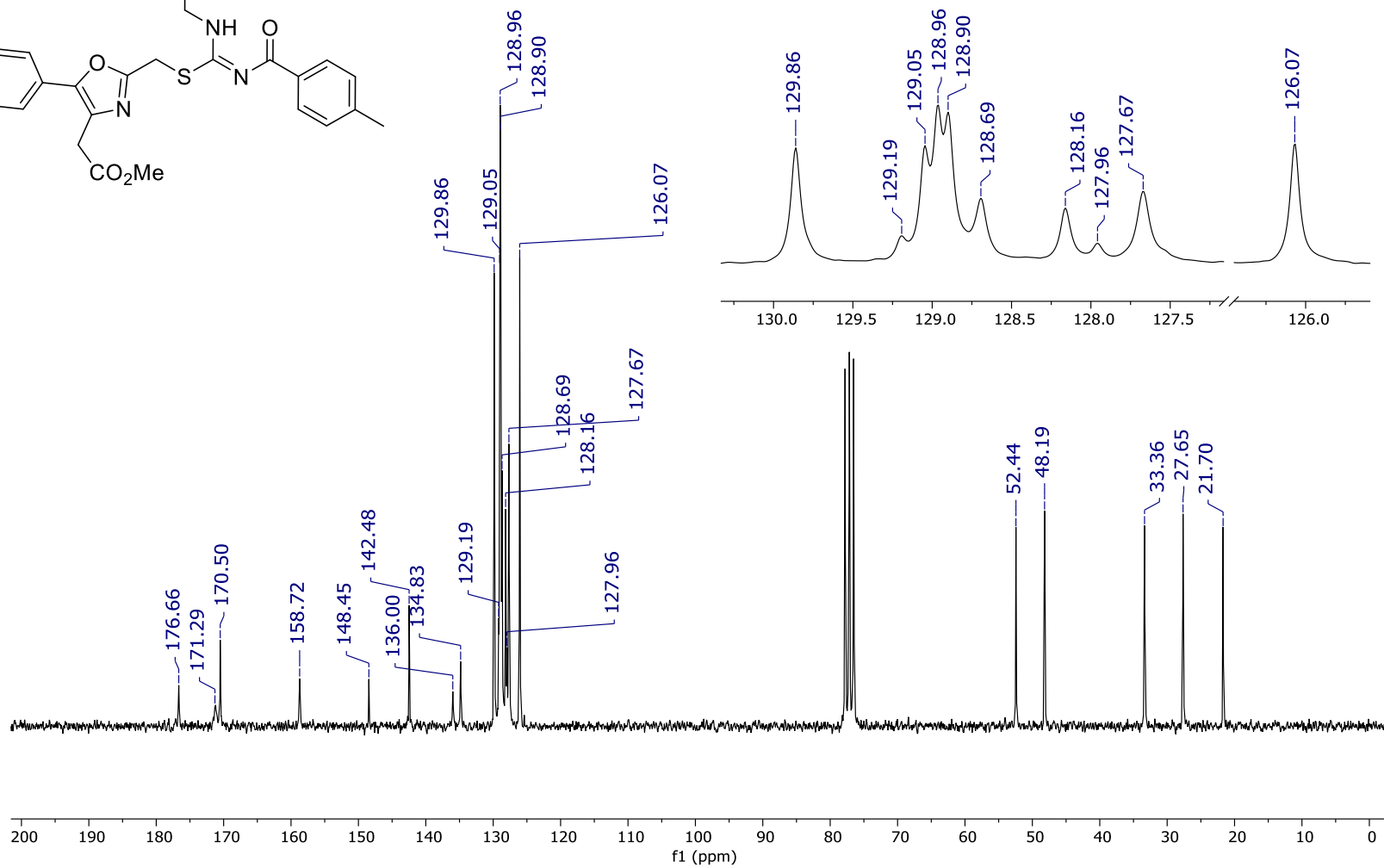
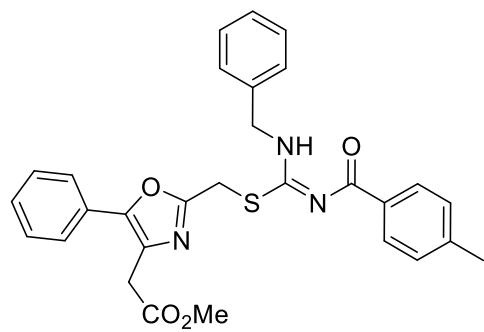


Figura A69. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **95a**.

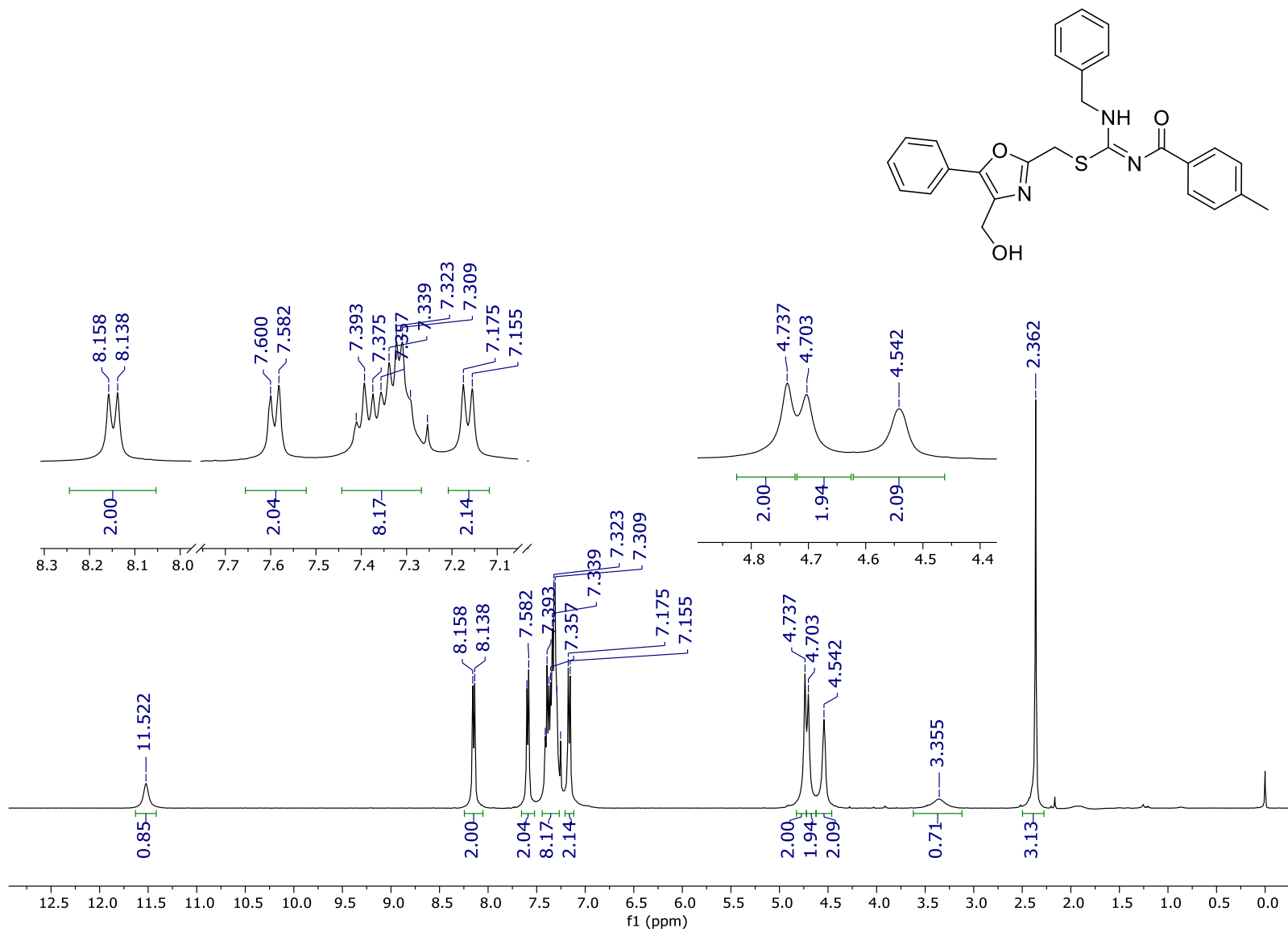


Figura A70. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **95b**.

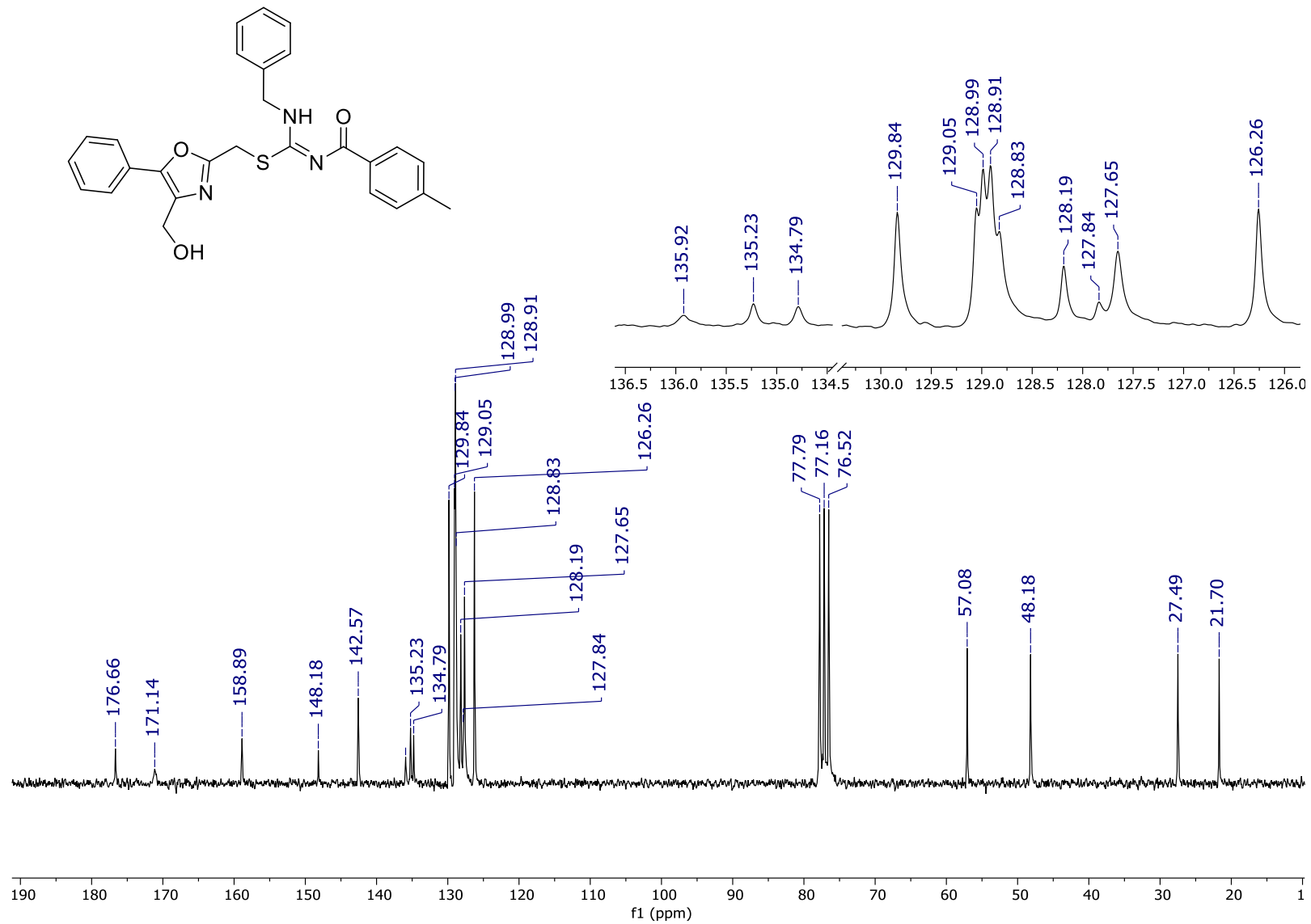


Figura A71. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 95b.

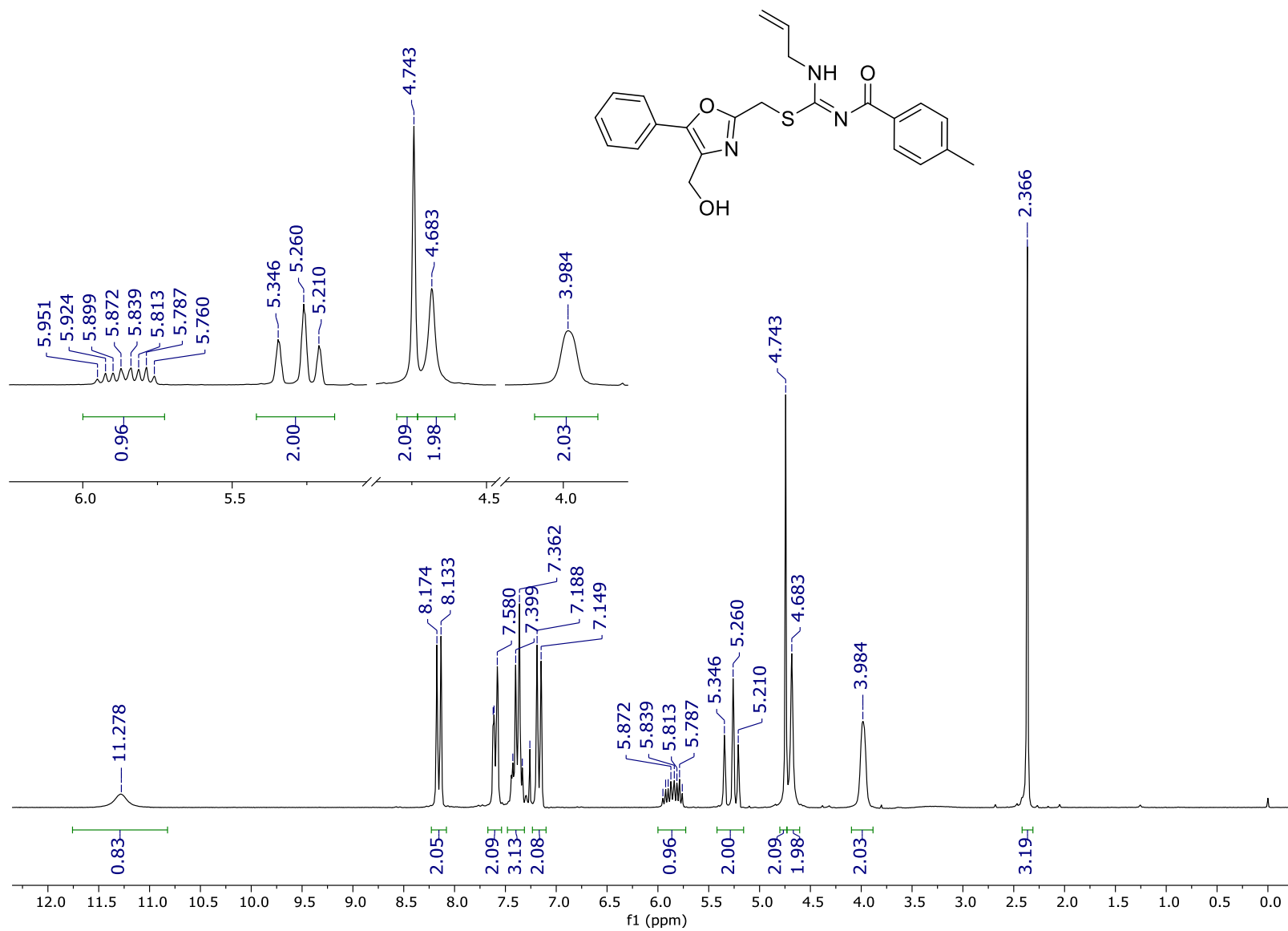


Figura A72. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **95c**.

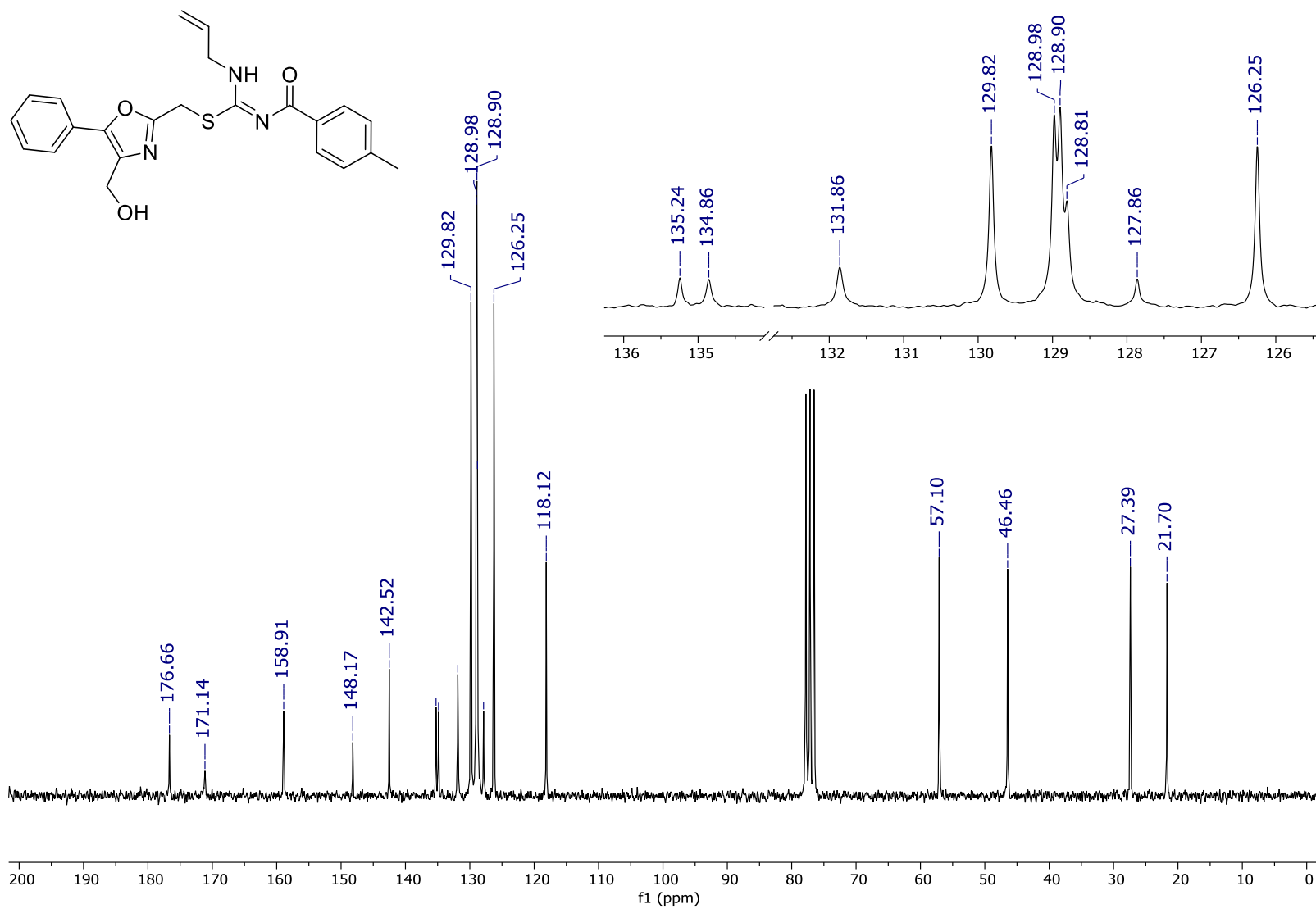


Figura A73. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **95c**.

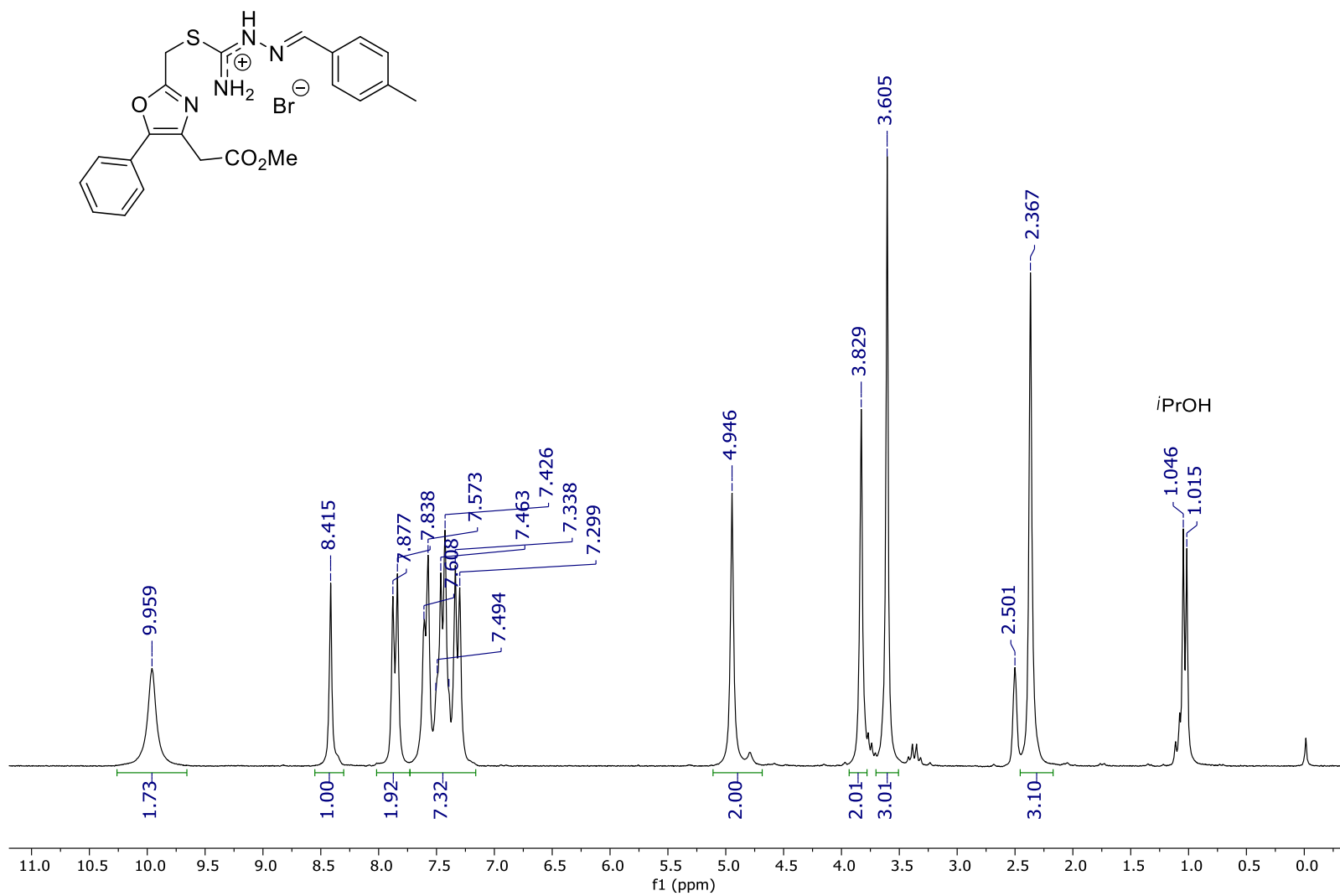


Figura A77. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **96a**.

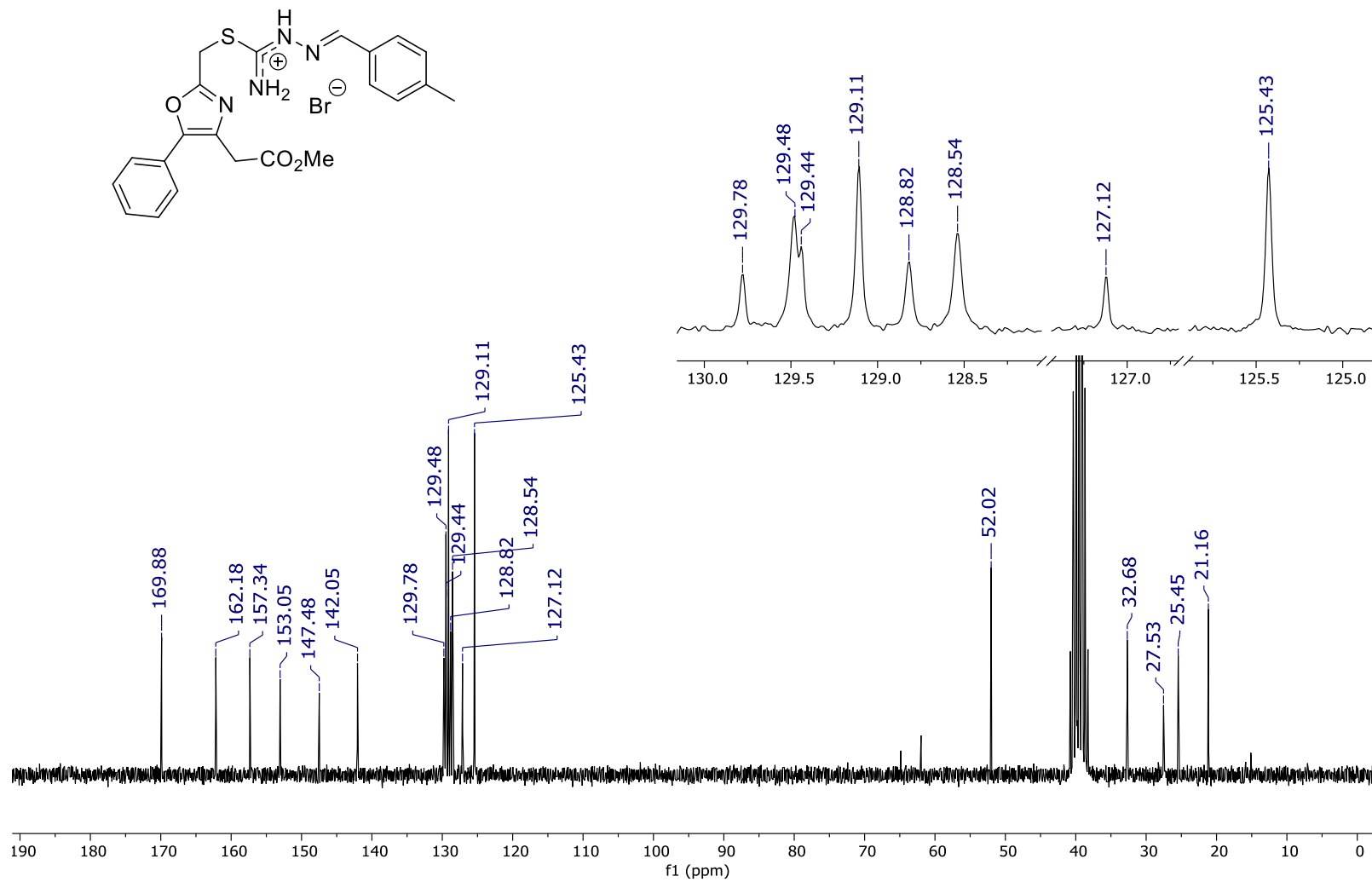


Figura A75. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 96a.

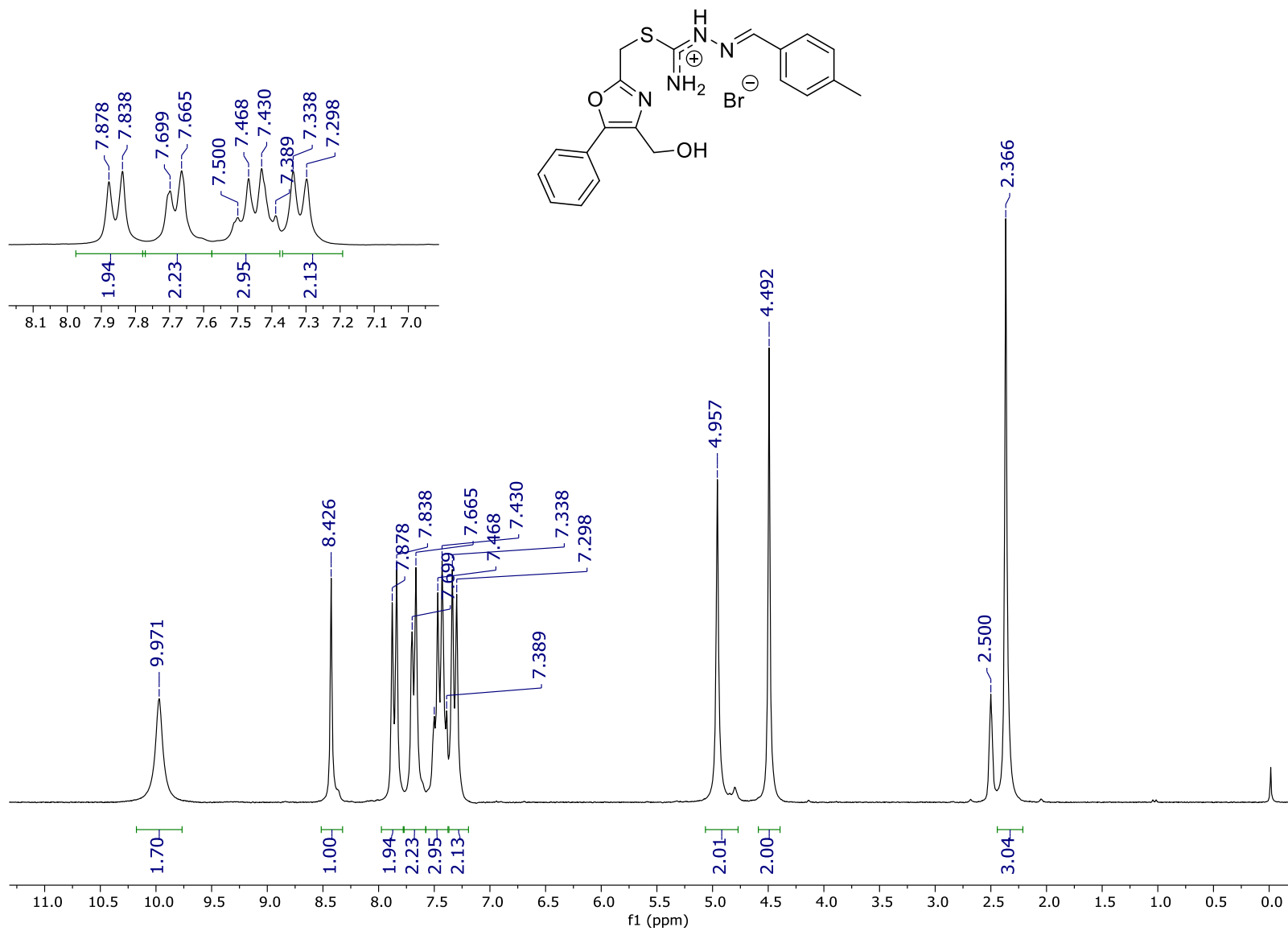


Figura A76. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **96b**.

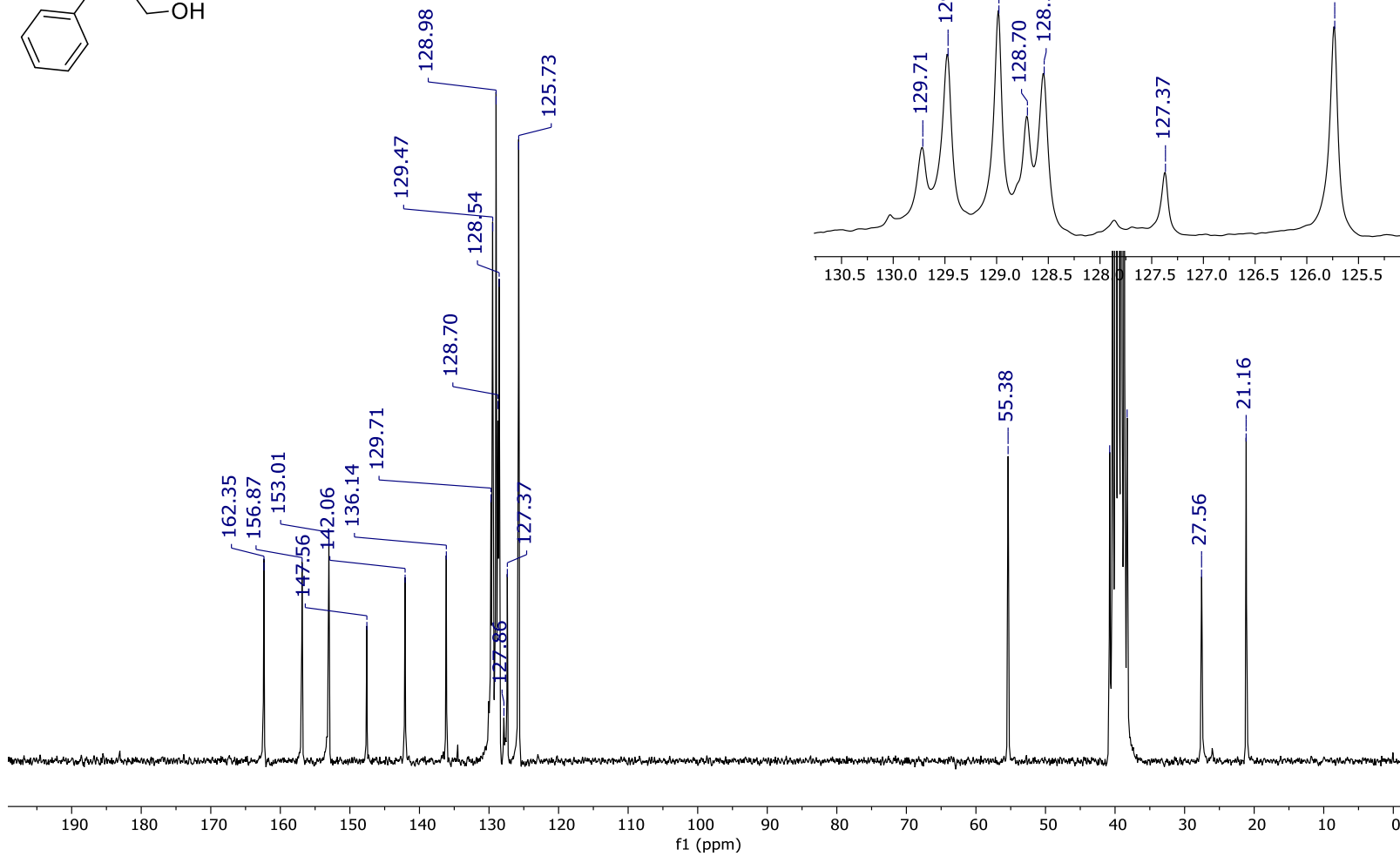
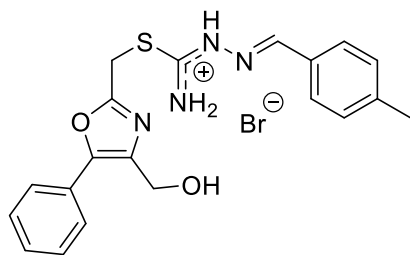


Figura A77. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 96b.

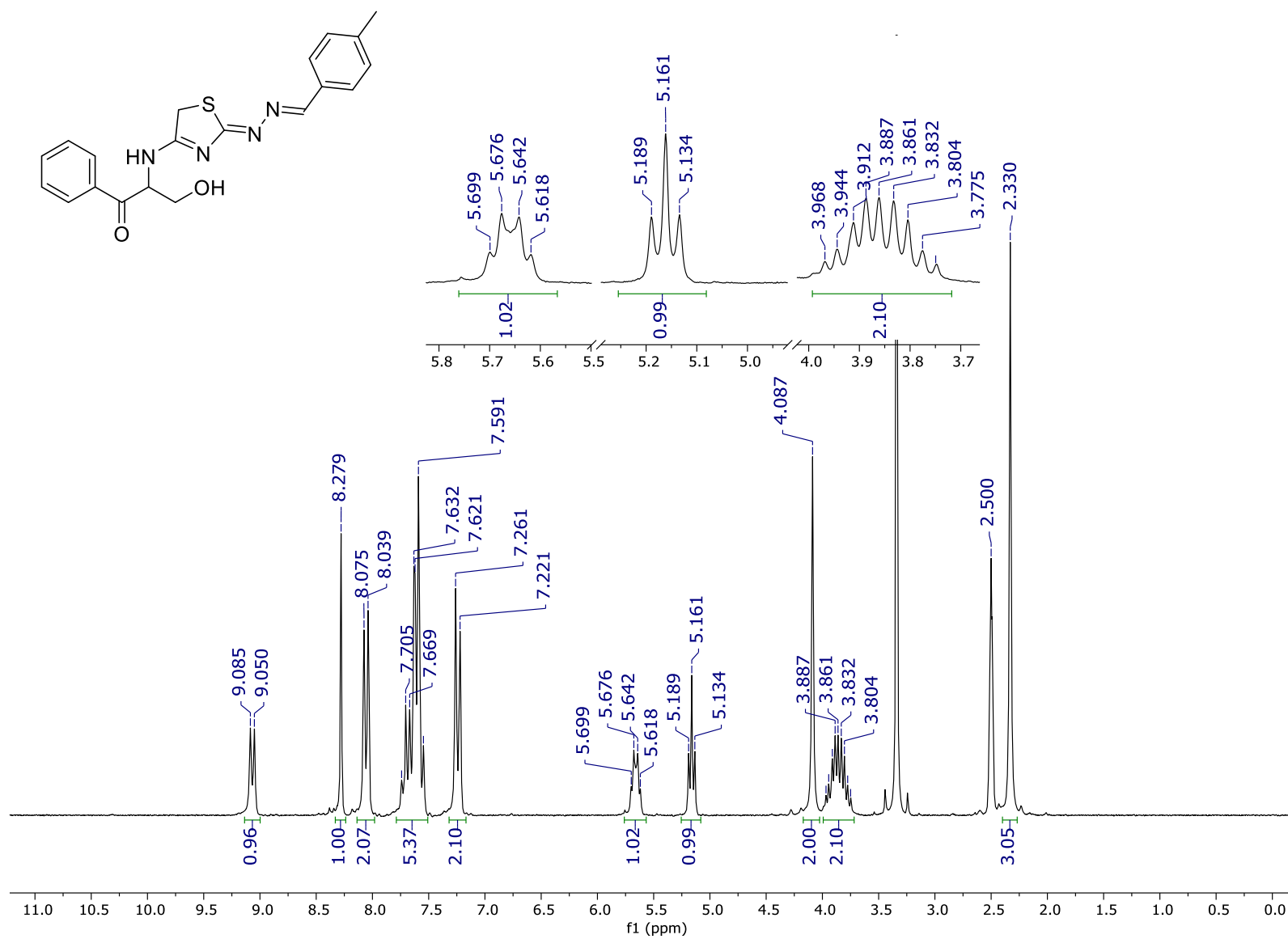


Figura A78. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) do composto **98b**.

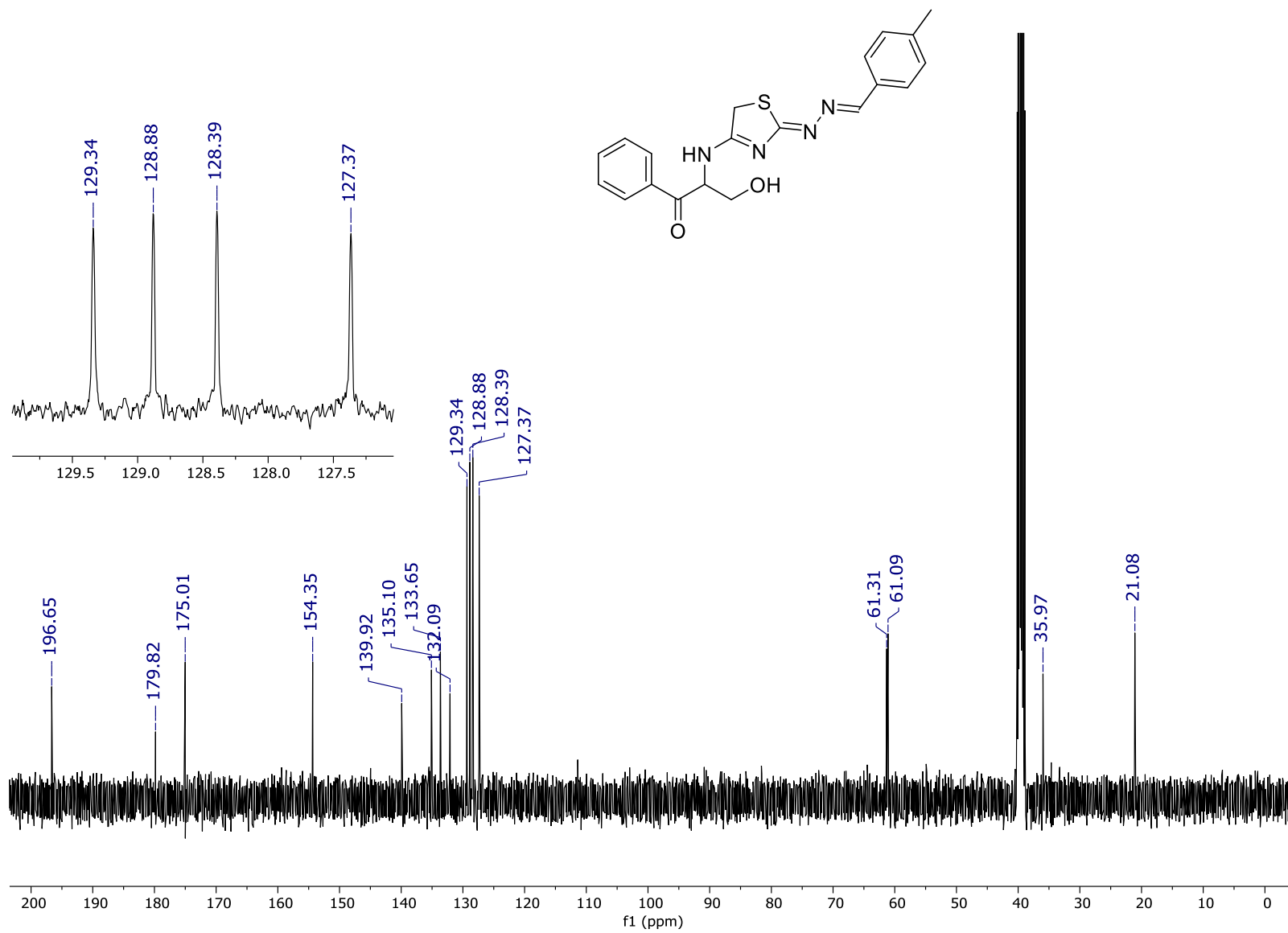


Figura A79. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 98b.

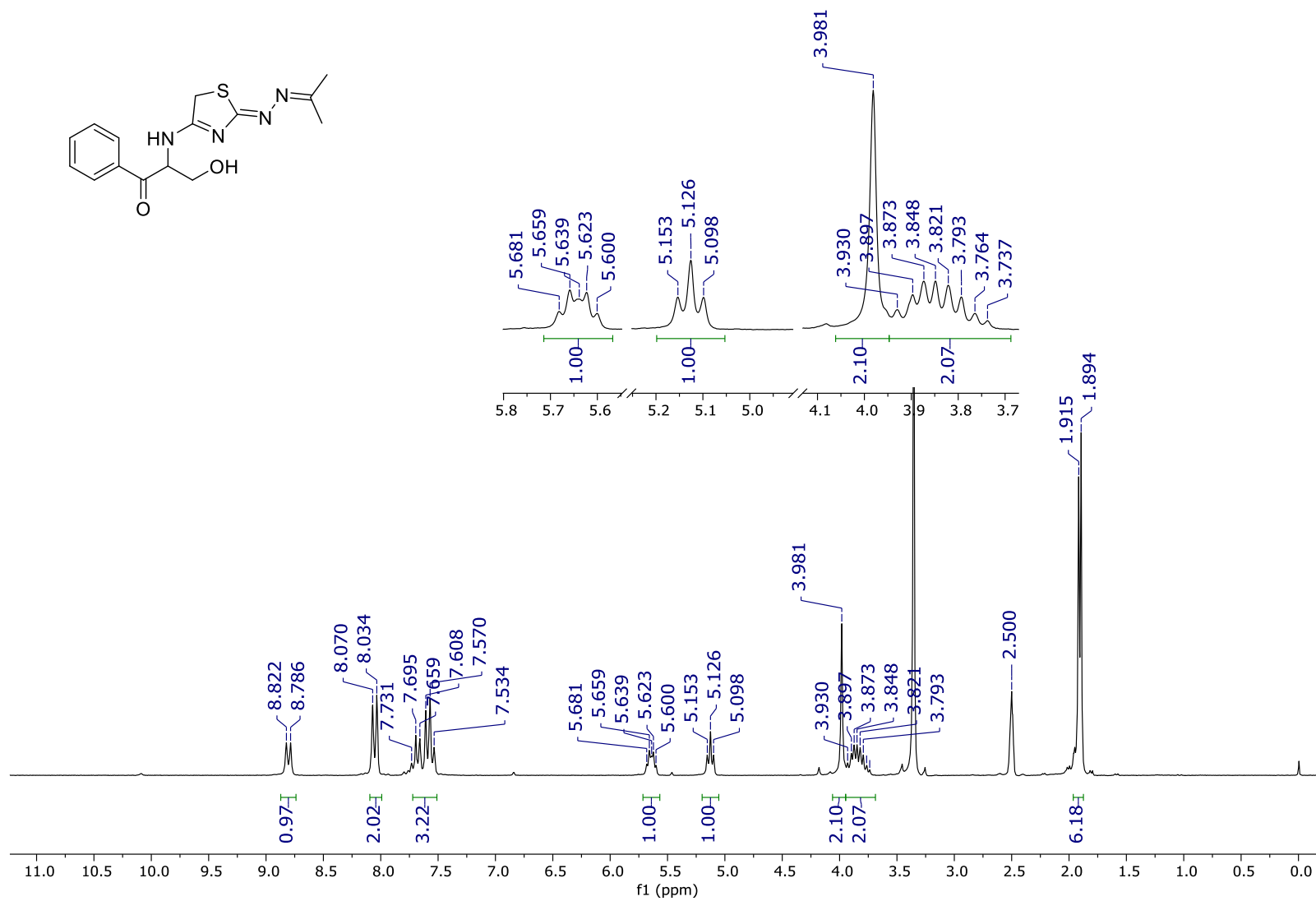


Figura A80. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **98c**.

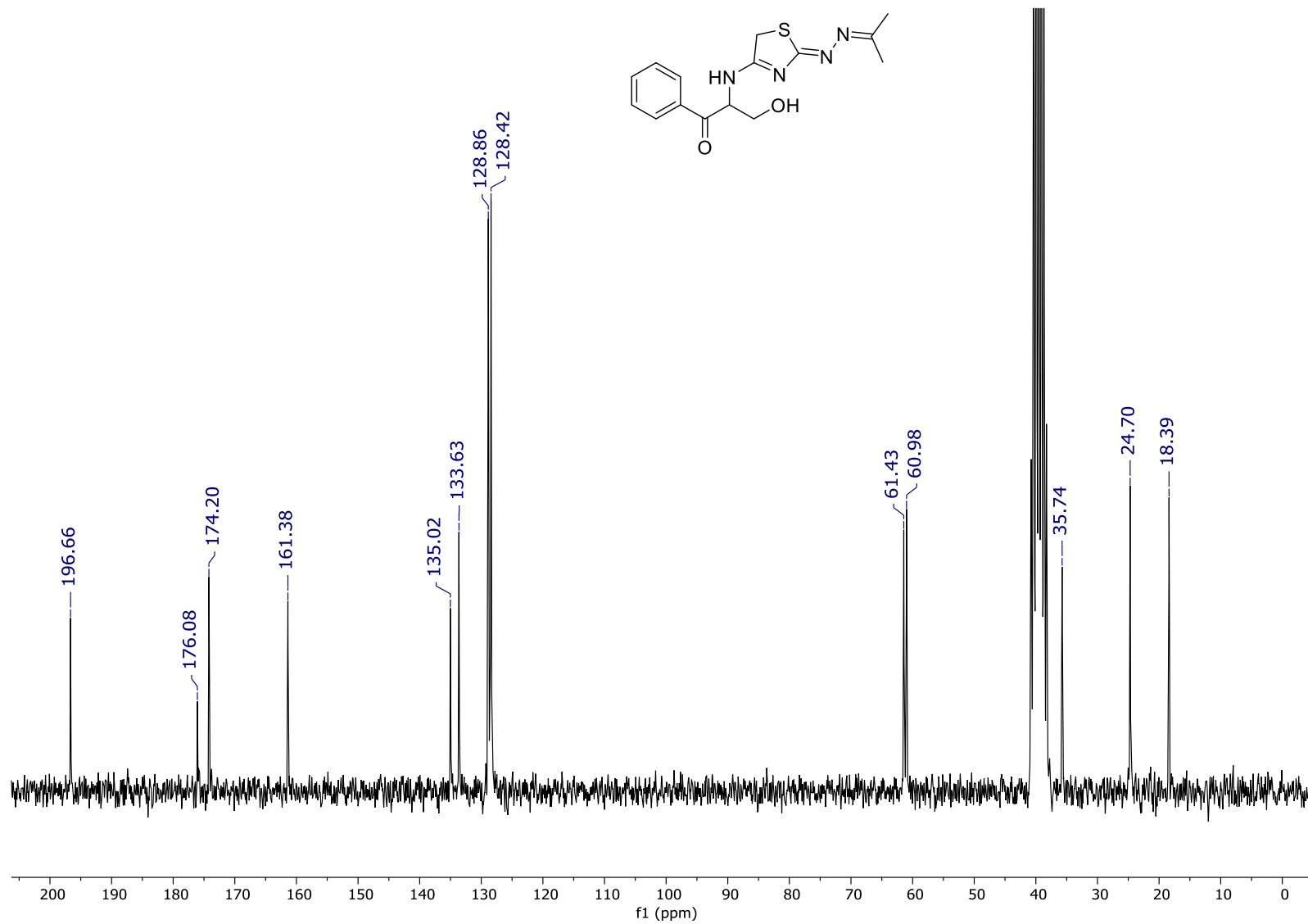


Figura A81. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 98c.

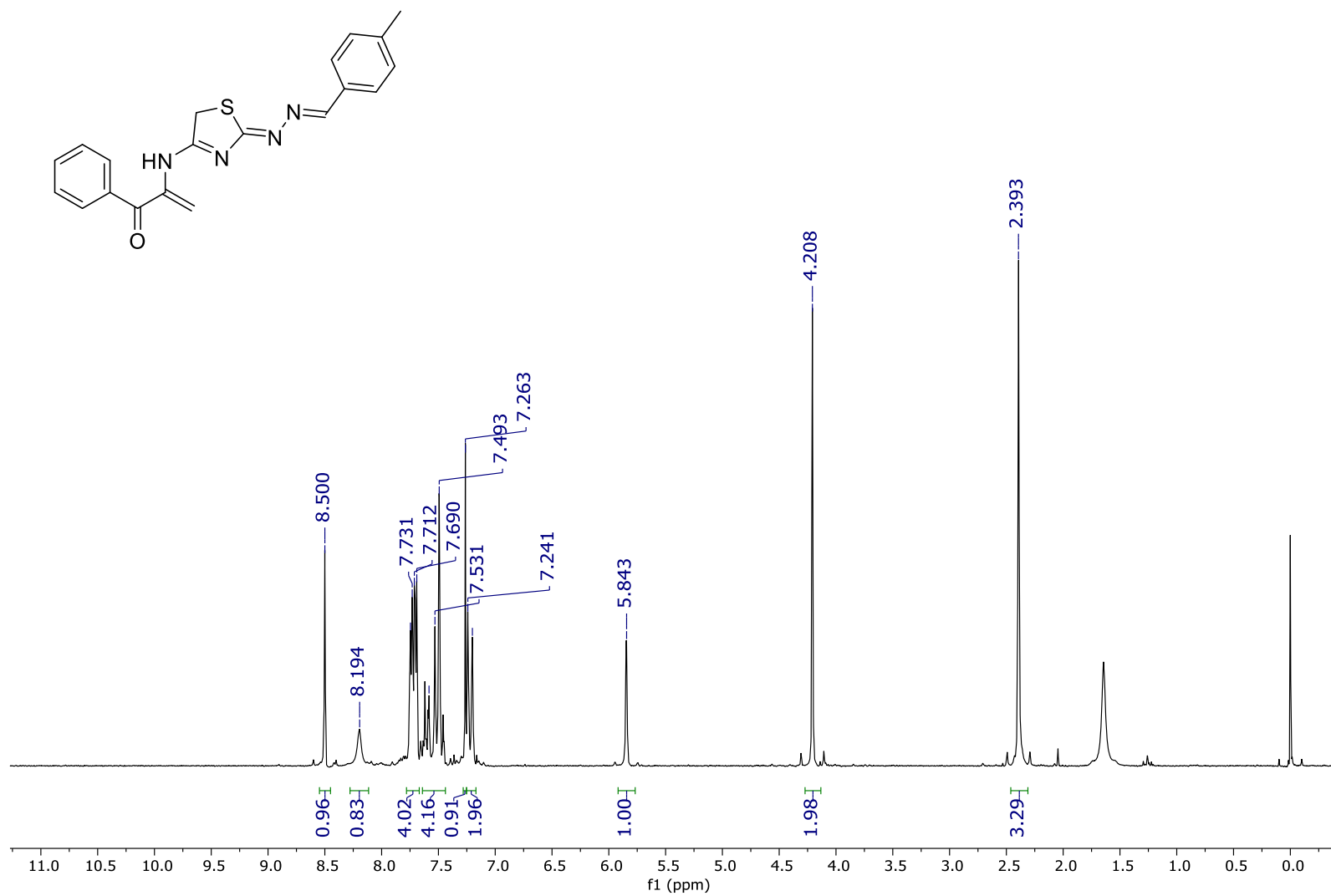


Figura A82. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **101b**.

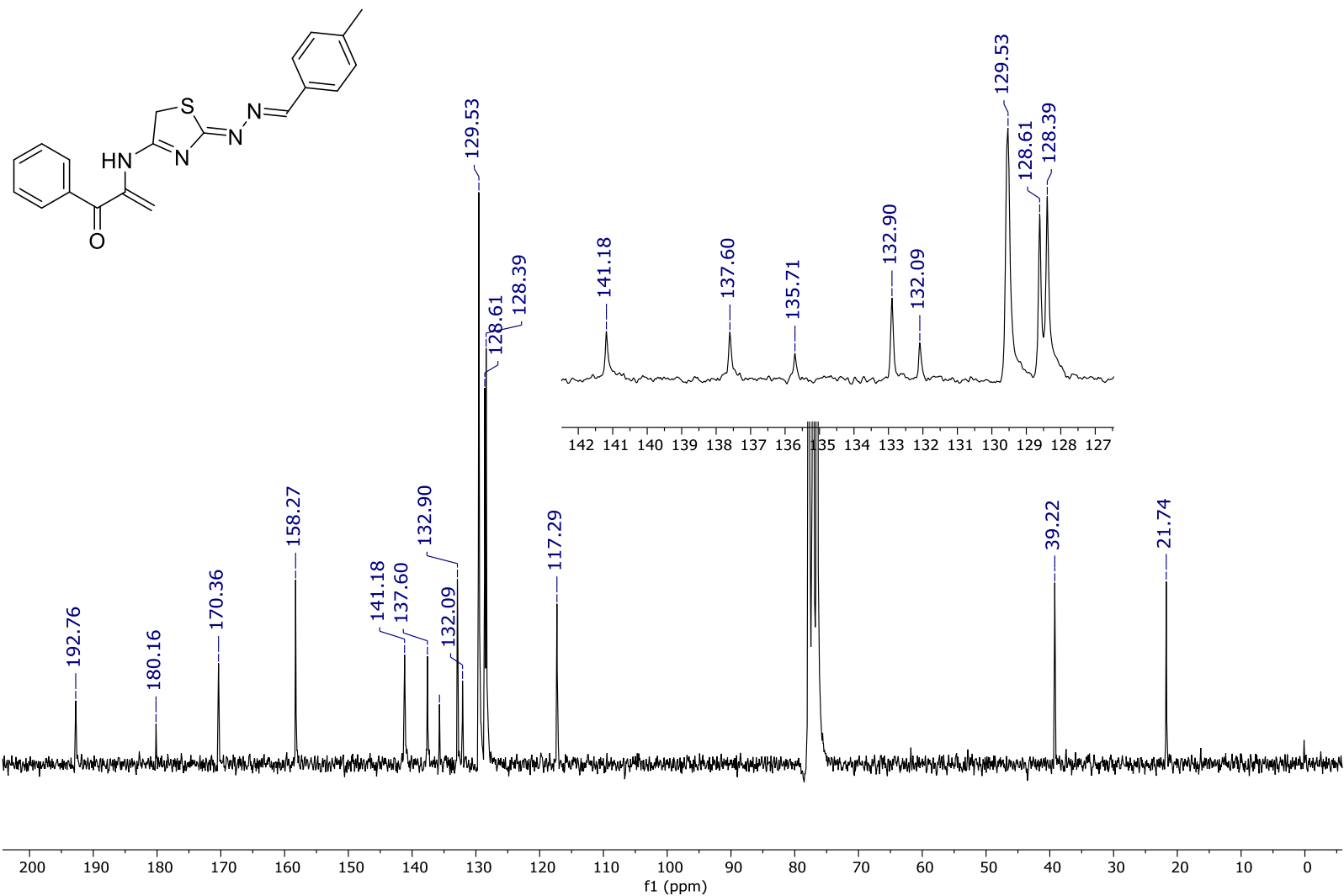


Figura A83. Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 101b.

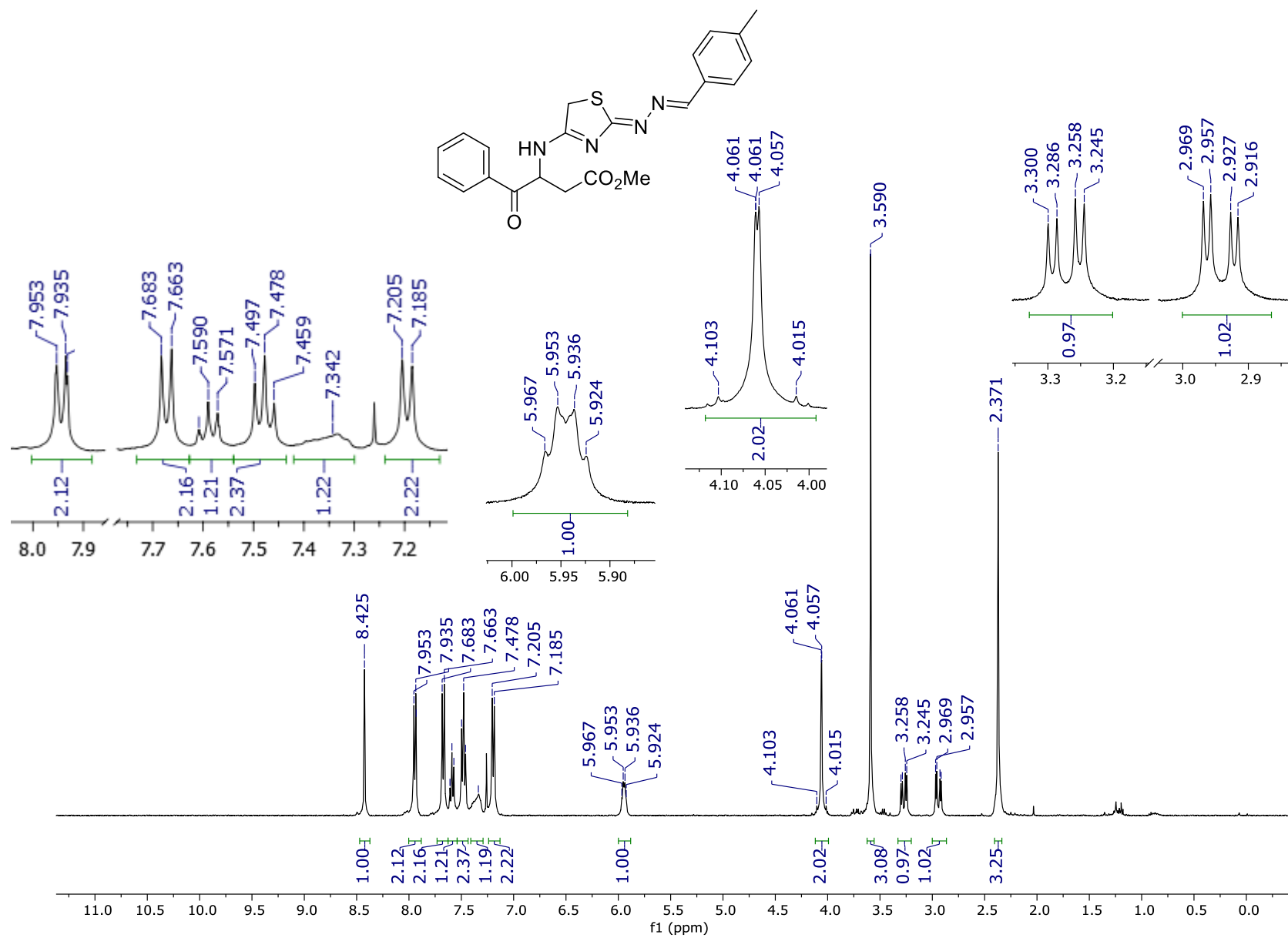


Figura A84. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **98a**.

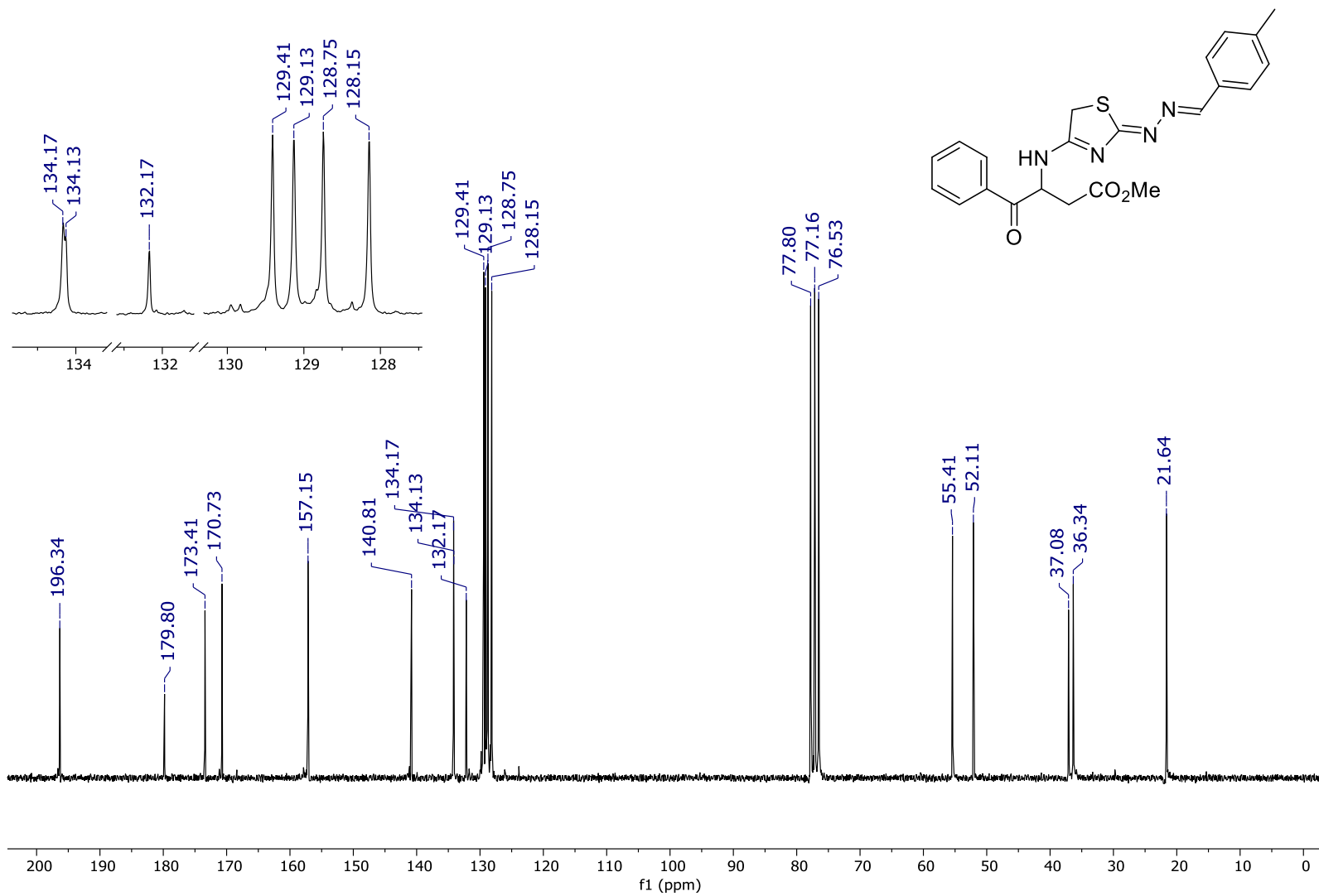
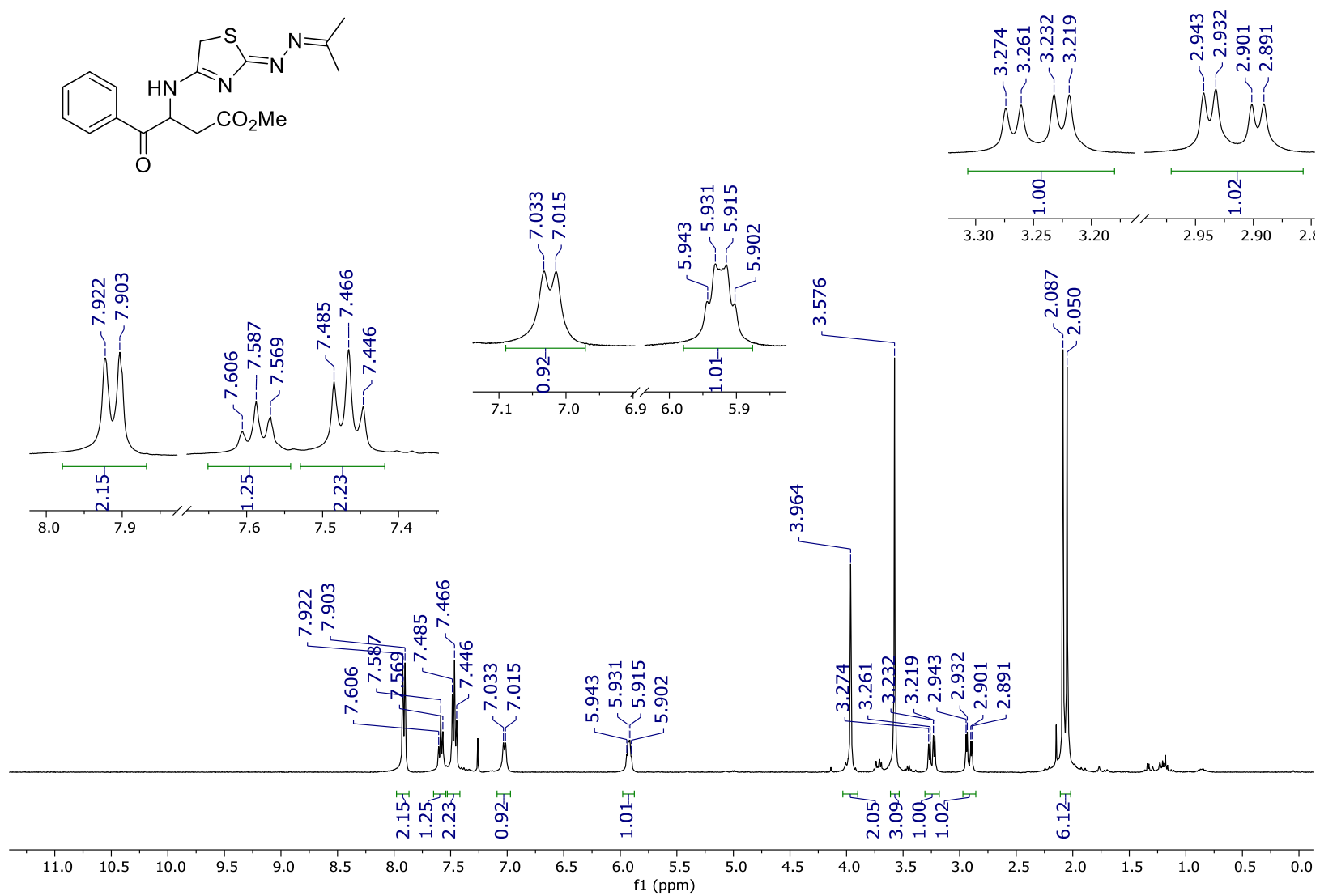


Figura A85. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **98a**.



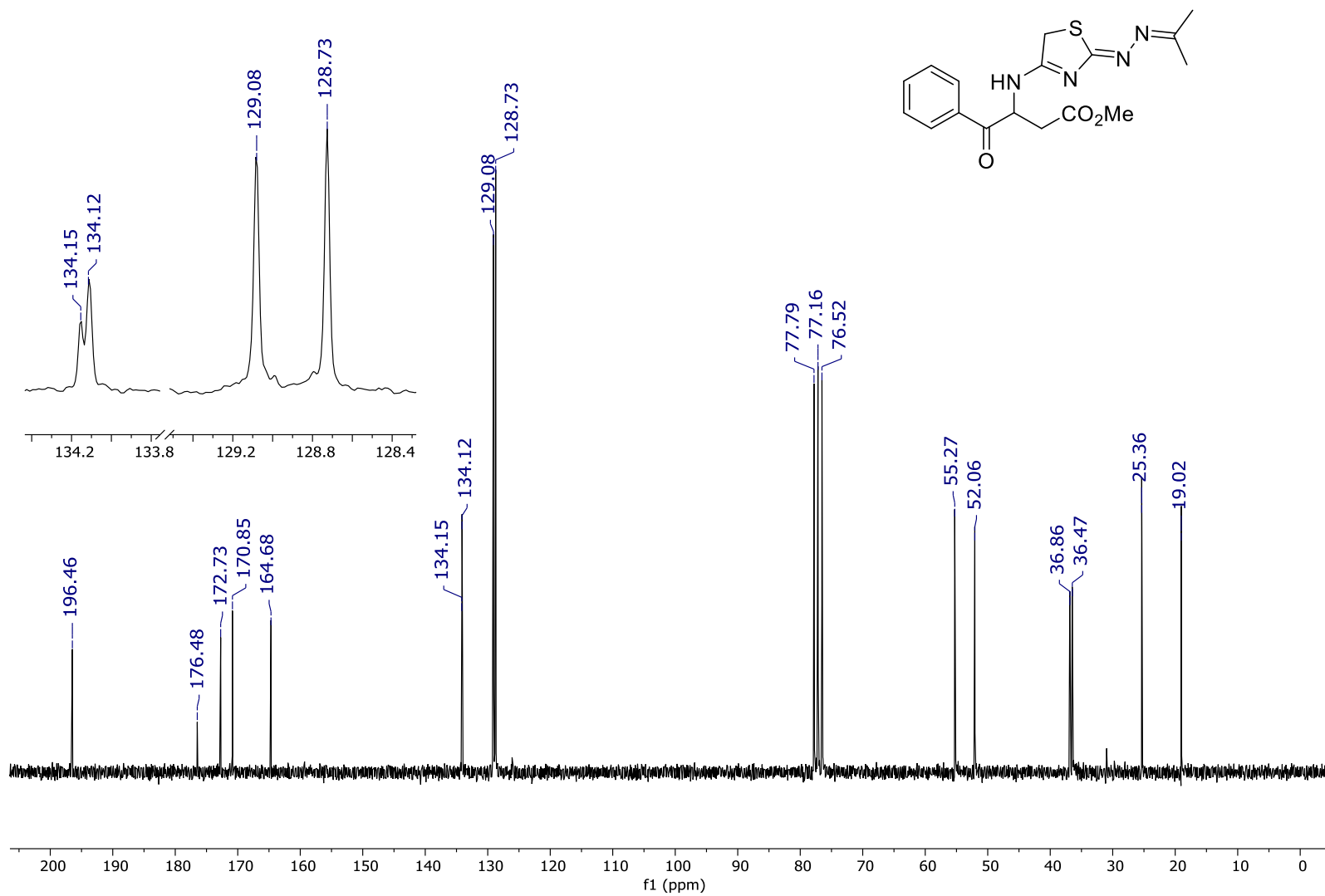


Figura A87. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 98d.

Dados cristalográficos do 1-benzil-5-fenil-2-(4-toluil)-1H-imidazol-4-acetato de metila (57a)

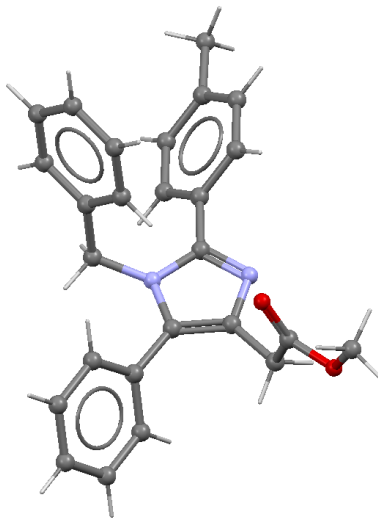
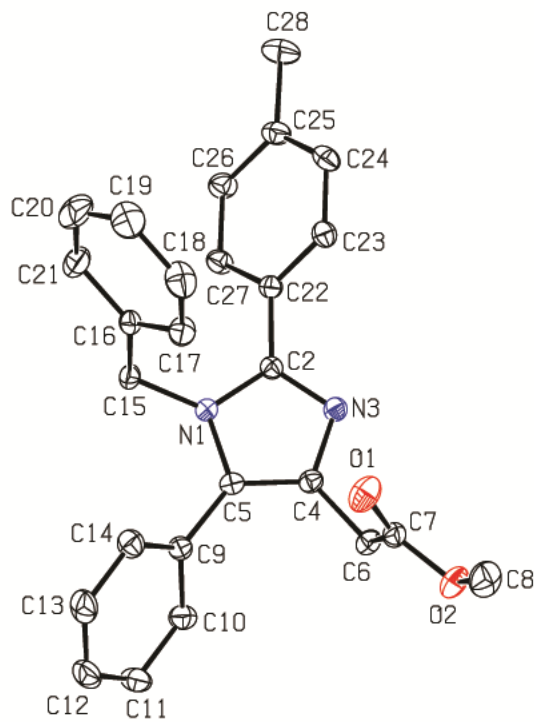


Tabela 1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **57a**.

Fórmula Empírica	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	
Peso Molecular	396.47	
Temperatura	200(2) K	
Comprimento de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	
Dimensão da Célula Unitária	a = 15.189(3) Å b = 16.636(3) Å c = 8.466(2) Å	$\alpha = 90^\circ$. $\beta = 102.46(3)^\circ$. $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2088.8(8) Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	1.261 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorção	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	840	
Tamanho do Cristal	0.360 x 0.220 x 0.180 mm ³	
Intervalo de Teta (θ) para a Coleta de Dados	1.373 - 30.528°.	
Intervalo de hkl	-15 \leq h \leq 21, -23 \leq k \leq 20, -12 \leq l \leq 7	
Reflexões Coletadas	18464	
Reflexões Independentes	6358 [R(int) = 0.0245]	
Teta (θ) completo = 25.242°	100.0 %	
Correção de Absorção	<i>Semi-empirical from equivalents</i>	
Max. e Min. de Transmissão	0.7461 e 0.7166	
Método de Refinamento	Mínimos Quadrados Matriz-total em F ²	
Data / Restrições / Parâmetros	6358 / 0 / 273	
Goodness-of-fit em F ²	1.016	
R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0453, wR2 = 0.1091	
R (todos os dados)	R1 = 0.0701, wR2 = 0.1231	
Coefficiente de Extinção	n/a	
Densidade Eletrônica	0.341 e -0.269 e.Å ⁻³	

Tabela 2. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para **57a**.

C(2)-N(3)	1.3218(15)
C(2)-N(1)	1.3722(15)
C(2)-C(22)	1.4717(15)
C(4)-C(5)	1.3685(17)
C(4)-N(3)	1.3786(14)
C(4)-C(6)	1.4907(16)
C(5)-N(1)	1.3962(14)
C(5)-C(9)	1.4764(16)
C(6)-C(7)	1.5139(17)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(7)-O(1)	1.1984(15)
C(7)-O(2)	1.3384(15)
C(8)-O(2)	1.4438(17)
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-C(14)	1.3905(17)
C(9)-C(10)	1.4016(16)
C(10)-C(11)	1.3902(18)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.382(2)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.382(2)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.3921(19)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-N(1)	1.4655(15)
C(15)-C(16)	1.5131(15)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
C(16)-C(17)	1.3889(17)

C(16)-C(21)	1.3890(18)
C(17)-C(18)	1.3914(18)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.374(2)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.373(3)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-C(21)	1.389(2)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-C(23)	1.3954(16)
C(22)-C(27)	1.3964(16)
C(23)-C(24)	1.3881(17)
C(23)-H(23)	0.9500
C(24)-C(25)	1.3914(18)
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-C(26)	1.3900(17)
C(25)-C(28)	1.5089(17)
C(26)-C(27)	1.3882(17)
C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-H(27)	0.9500
C(28)-H(28A)	0.9800
C(28)-H(28B)	0.9800
C(28)-H(28C)	0.9800
N(3)-C(2)-N(1)	111.72(9)
N(3)-C(2)-C(22)	123.79(10)
N(1)-C(2)-C(22)	124.48(10)
C(5)-C(4)-N(3)	110.92(10)
C(5)-C(4)-C(6)	128.30(10)
N(3)-C(4)-C(6)	120.58(10)
C(4)-C(5)-N(1)	105.30(10)
C(4)-C(5)-C(9)	130.14(10)
N(1)-C(5)-C(9)	124.54(10)
C(4)-C(6)-C(7)	112.11(9)

C(4)-C(6)-H(6A)	109.2
C(7)-C(6)-H(6A)	109.2
C(4)-C(6)-H(6B)	109.2
C(7)-C(6)-H(6B)	109.2
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.9
O(1)-C(7)-O(2)	123.84(12)
O(1)-C(7)-C(6)	125.67(11)
O(2)-C(7)-C(6)	110.47(10)
O(2)-C(8)-H(8A)	109.5
O(2)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
O(2)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(14)-C(9)-C(10)	118.55(11)
C(14)-C(9)-C(5)	122.55(10)
C(10)-C(9)-C(5)	118.88(11)
C(11)-C(10)-C(9)	120.54(12)
C(11)-C(10)-H(10)	119.7
C(9)-C(10)-H(10)	119.7
C(12)-C(11)-C(10)	120.04(13)
C(12)-C(11)-H(11)	120.0
C(10)-C(11)-H(11)	120.0
C(11)-C(12)-C(13)	120.14(12)
C(11)-C(12)-H(12)	119.9
C(13)-C(12)-H(12)	119.9
C(12)-C(13)-C(14)	120.01(13)
C(12)-C(13)-H(13)	120.0
C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(9)-C(14)-C(13)	120.72(12)
C(9)-C(14)-H(14)	119.6
C(13)-C(14)-H(14)	119.6
N(1)-C(15)-C(16)	112.22(9)
N(1)-C(15)-H(15A)	109.2
C(16)-C(15)-H(15A)	109.2

N(1)-C(15)-H(15B)	109.2
C(16)-C(15)-H(15B)	109.2
H(15A)-C(15)-H(15B)	107.9
C(17)-C(16)-C(21)	119.01(11)
C(17)-C(16)-C(15)	121.95(10)
C(21)-C(16)-C(15)	119.04(11)
C(16)-C(17)-C(18)	120.15(13)
C(16)-C(17)-H(17)	119.9
C(18)-C(17)-H(17)	119.9
C(19)-C(18)-C(17)	120.40(14)
C(19)-C(18)-H(18)	119.8
C(17)-C(18)-H(18)	119.8
C(20)-C(19)-C(18)	119.74(13)
C(20)-C(19)-H(19)	120.1
C(18)-C(19)-H(19)	120.1
C(19)-C(20)-C(21)	120.58(14)
C(19)-C(20)-H(20)	119.7
C(21)-C(20)-H(20)	119.7
C(16)-C(21)-C(20)	120.11(14)
C(16)-C(21)-H(21)	119.9
C(20)-C(21)-H(21)	119.9
C(23)-C(22)-C(27)	118.83(10)
C(23)-C(22)-C(2)	119.20(10)
C(27)-C(22)-C(2)	121.94(10)
C(24)-C(23)-C(22)	120.31(11)
C(24)-C(23)-H(23)	119.8
C(22)-C(23)-H(23)	119.8
C(23)-C(24)-C(25)	121.13(11)
C(23)-C(24)-H(24)	119.4
C(25)-C(24)-H(24)	119.4
C(26)-C(25)-C(24)	118.26(11)
C(26)-C(25)-C(28)	120.53(12)
C(24)-C(25)-C(28)	121.19(12)
C(27)-C(26)-C(25)	121.25(11)
C(27)-C(26)-H(26)	119.4

C(25)-C(26)-H(26)	119.4
C(26)-C(27)-C(22)	120.20(11)
C(26)-C(27)-H(27)	119.9
C(22)-C(27)-H(27)	119.9
C(25)-C(28)-H(28A)	109.5
C(25)-C(28)-H(28B)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109.5
C(25)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109.5
C(2)-N(1)-C(5)	106.60(9)
C(2)-N(1)-C(15)	125.07(9)
C(5)-N(1)-C(15)	126.11(9)
C(2)-N(3)-C(4)	105.46(10)
C(7)-O(2)-C(8)	115.60(11)

Tabela 3. Ângulos de torção [°] para **57a**.

N(3)-C(4)-C(5)-N(1)	0.18(12)
C(6)-C(4)-C(5)-N(1)	174.86(10)
N(3)-C(4)-C(5)-C(9)	178.33(10)
C(6)-C(4)-C(5)-C(9)	-6.99(19)
C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	-88.55(14)
N(3)-C(4)-C(6)-C(7)	85.68(13)
C(4)-C(6)-C(7)-O(1)	11.37(18)
C(4)-C(6)-C(7)-O(2)	-170.38(10)
C(4)-C(5)-C(9)-C(14)	120.84(14)
N(1)-C(5)-C(9)-C(14)	-61.32(16)
C(4)-C(5)-C(9)-C(10)	-57.33(17)
N(1)-C(5)-C(9)-C(10)	120.51(12)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	0.55(18)
C(5)-C(9)-C(10)-C(11)	178.79(11)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.1(2)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.0(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.3(2)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-0.89(18)
C(5)-C(9)-C(14)-C(13)	-179.06(11)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0.8(2)
N(1)-C(15)-C(16)-C(17)	-28.55(15)
N(1)-C(15)-C(16)-C(21)	151.73(11)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.39(19)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	179.88(12)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.0(2)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.7(3)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-1.0(3)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	0.1(2)
C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	179.88(14)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	0.5(3)
N(3)-C(2)-C(22)-C(23)	-44.94(15)
N(1)-C(2)-C(22)-C(23)	136.43(11)
N(3)-C(2)-C(22)-C(27)	132.72(12)

N(1)-C(2)-C(22)-C(27)	-45.92(16)
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	0.15(17)
C(2)-C(22)-C(23)-C(24)	177.88(11)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.96(19)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.31(18)
C(23)-C(24)-C(25)-C(28)	-177.23(12)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.89(19)
C(28)-C(25)-C(26)-C(27)	177.66(12)
C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	0.11(19)
C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	0.27(17)
C(2)-C(22)-C(27)-C(26)	-177.39(11)
N(3)-C(2)-N(1)-C(5)	0.11(12)
C(22)-C(2)-N(1)-C(5)	178.88(10)
N(3)-C(2)-N(1)-C(15)	163.98(9)
C(22)-C(2)-N(1)-C(15)	-17.24(16)
C(4)-C(5)-N(1)-C(2)	-0.17(11)
C(9)-C(5)-N(1)-C(2)	-178.45(10)
C(4)-C(5)-N(1)-C(15)	-163.83(10)
C(9)-C(5)-N(1)-C(15)	17.89(16)
C(16)-C(15)-N(1)-C(2)	-61.12(13)
C(16)-C(15)-N(1)-C(5)	99.64(12)
N(1)-C(2)-N(3)-C(4)	0.00(12)
C(22)-C(2)-N(3)-C(4)	-178.78(10)
C(5)-C(4)-N(3)-C(2)	-0.12(12)
C(6)-C(4)-N(3)-C(2)	-175.27(10)
O(1)-C(7)-O(2)-C(8)	-2.92(19)
C(6)-C(7)-O(2)-C(8)	178.79(11)

Dados cristalográficos do 1-butil-2-etil-5-fenil-1H-imidazol-4-acetato de metila (57I)

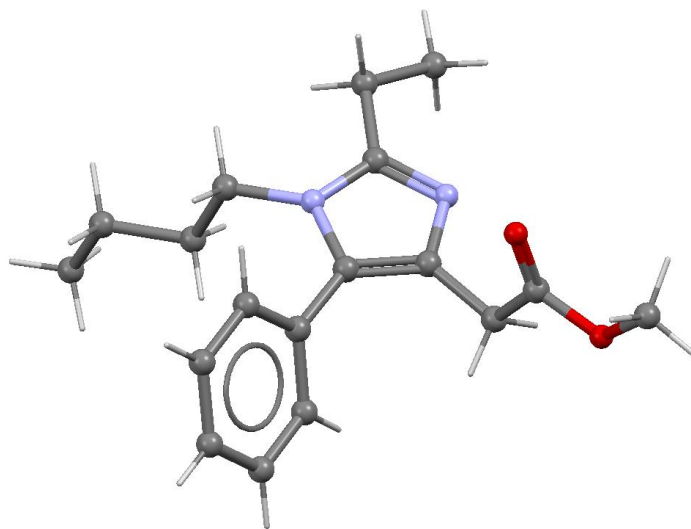
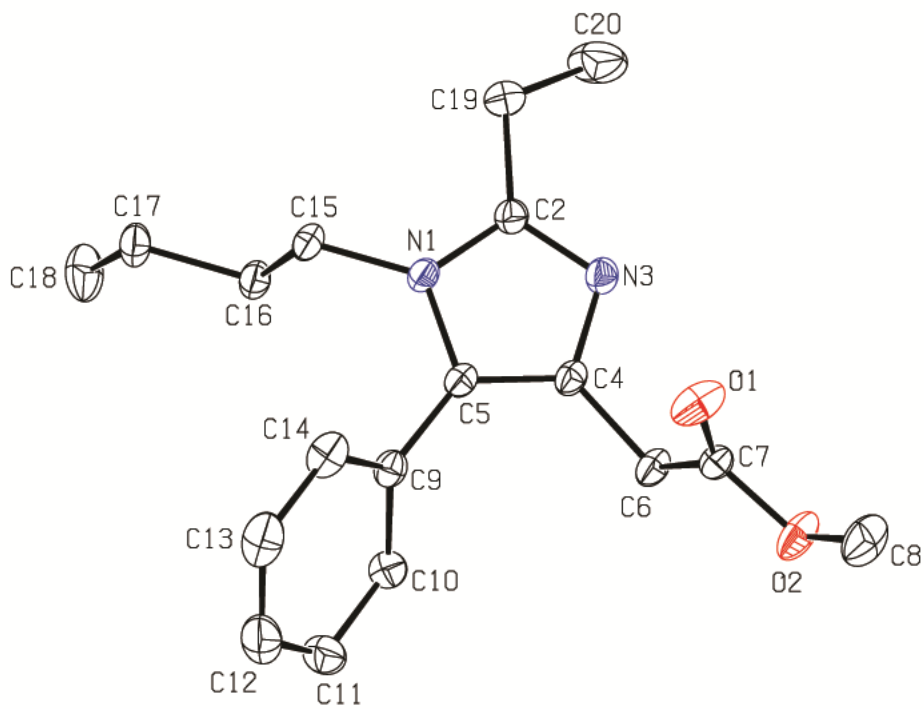


Tabela 1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **571**.

Fórmula Empírica	C18 H24 N2 O2	
Peso Molecular	300.39	
Temperatura	200(2) K	
Comprimento de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	P2 ₁ /n	
Dimensão da Célula Unitária	a = 9.2573(3) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 17.6220(5) Å	$\beta = 96.2910(10)^\circ$.
	c = 10.3495(3) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1678.17(9) Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	1.189 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorção	0.078 mm ⁻¹	
F(000)	648	
Tamanho do Cristal	0.300 x 0.280 x 0.160 mm ³	
Intervalo de Teta (θ) para a Coleta de Dados	2.292 - 33.252°.	
Intervalo de hkl	-14 ≤ h ≤ 14, -23 ≤ k ≤ 27, -15 ≤ l ≤ 13	
Reflexões Coletadas	17715	
Reflexões Independentes	6439 [R(int) = 0.0180]	
Teta (θ) completo = 25.242°	99.9 %	
Correção de Absorção	<i>Semi-empirical from equivalents</i>	
Max. e Min. de Transmissão	0.7465 e 0.7156	
Método de Refinamento	Mínimos Quadrados Matriz-total em F ²	
Data / Restrições / Parâmetros	6439 / 0 / 202	
<i>Goodness-of-fit</i> em F ²	1.027	
R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0475, wR2 = 0.1283	
R (todos os dados)	R1 = 0.0633, wR2 = 0.1392	
Coefficiente de Extinção	n/a	
Densidade Eletrônica	0.423 e -0.210 e.Å ⁻³	

Tabela 2. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para **571**.

C(2)-N(3)	1.3213(11)
C(2)-N(1)	1.3667(12)
C(2)-C(19)	1.4972(13)
C(4)-C(5)	1.3713(12)
C(4)-N(3)	1.3802(11)
C(4)-C(6)	1.4917(11)
C(5)-N(1)	1.3946(10)
C(5)-C(9)	1.4704(12)
C(6)-C(7)	1.5053(12)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(7)-O(1)	1.1976(11)
C(7)-O(2)	1.3416(10)
C(8)-O(2)	1.4402(12)
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-C(10)	1.3953(13)
C(9)-C(14)	1.4016(13)
C(10)-C(11)	1.3911(14)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.3868(18)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.379(2)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.3873(16)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-N(1)	1.4651(11)
C(15)-C(16)	1.5171(13)
C(15)-H(15A)	0.9900
C(15)-H(15B)	0.9900
C(16)-C(17)	1.5266(13)

C(16)-H(16A)	0.9900
C(16)-H(16B)	0.9900
C(17)-C(18)	1.5180(15)
C(17)-H(17A)	0.9900
C(17)-H(17B)	0.9900
C(18)-H(18A)	0.9800
C(18)-H(18B)	0.9800
C(18)-H(18C)	0.9800
C(19)-C(20)	1.5054(18)
C(19)-H(19A)	0.9900
C(19)-H(19B)	0.9900
C(20)-H(20A)	0.9800
C(20)-H(20B)	0.9800
C(20)-H(20C)	0.9800
N(3)-C(2)-N(1)	111.58(8)
N(3)-C(2)-C(19)	125.15(9)
N(1)-C(2)-C(19)	123.25(8)
C(5)-C(4)-N(3)	110.58(7)
C(5)-C(4)-C(6)	128.42(8)
N(3)-C(4)-C(6)	120.99(8)
C(4)-C(5)-N(1)	105.21(8)
C(4)-C(5)-C(9)	131.03(7)
N(1)-C(5)-C(9)	123.74(7)
C(4)-C(6)-C(7)	114.31(7)
C(4)-C(6)-H(6A)	108.7
C(7)-C(6)-H(6A)	108.7
C(4)-C(6)-H(6B)	108.7
C(7)-C(6)-H(6B)	108.7
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.6
O(1)-C(7)-O(2)	123.03(8)
O(1)-C(7)-C(6)	126.56(8)
O(2)-C(7)-C(6)	110.39(7)
O(2)-C(8)-H(8A)	109.5
O(2)-C(8)-H(8B)	109.5

H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
O(2)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(10)-C(9)-C(14)	118.67(9)
C(10)-C(9)-C(5)	119.91(8)
C(14)-C(9)-C(5)	121.40(8)
C(11)-C(10)-C(9)	120.23(9)
C(11)-C(10)-H(10)	119.9
C(9)-C(10)-H(10)	119.9
C(12)-C(11)-C(10)	120.23(11)
C(12)-C(11)-H(11)	119.9
C(10)-C(11)-H(11)	119.9
C(13)-C(12)-C(11)	120.17(10)
C(13)-C(12)-H(12)	119.9
C(11)-C(12)-H(12)	119.9
C(12)-C(13)-C(14)	119.95(10)
C(12)-C(13)-H(13)	120.0
C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(13)-C(14)-C(9)	120.74(10)
C(13)-C(14)-H(14)	119.6
C(9)-C(14)-H(14)	119.6
N(1)-C(15)-C(16)	112.33(7)
N(1)-C(15)-H(15A)	109.1
C(16)-C(15)-H(15A)	109.1
N(1)-C(15)-H(15B)	109.1
C(16)-C(15)-H(15B)	109.1
H(15A)-C(15)-H(15B)	107.9
C(15)-C(16)-C(17)	112.16(8)
C(15)-C(16)-H(16A)	109.2
C(17)-C(16)-H(16A)	109.2
C(15)-C(16)-H(16B)	109.2
C(17)-C(16)-H(16B)	109.2
H(16A)-C(16)-H(16B)	107.9
C(18)-C(17)-C(16)	112.38(9)

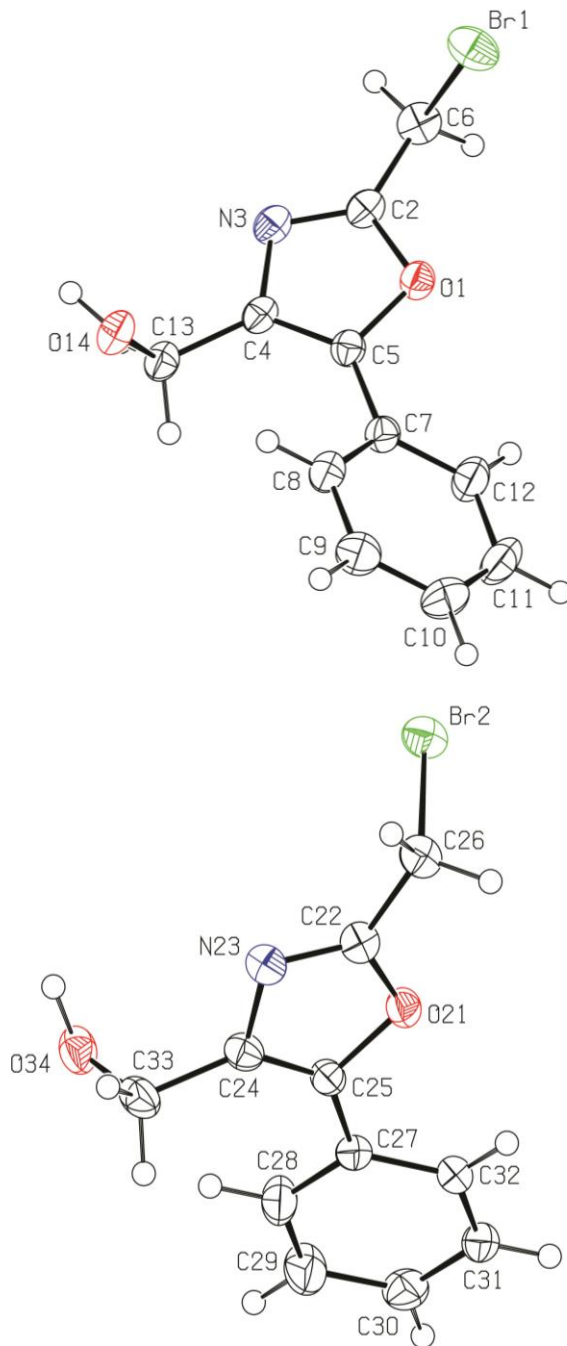
C(18)-C(17)-H(17A)	109.1
C(16)-C(17)-H(17A)	109.1
C(18)-C(17)-H(17B)	109.1
C(16)-C(17)-H(17B)	109.1
H(17A)-C(17)-H(17B)	107.9
C(17)-C(18)-H(18A)	109.5
C(17)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(17)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(2)-C(19)-C(20)	113.69(9)
C(2)-C(19)-H(19A)	108.8
C(20)-C(19)-H(19A)	108.8
C(2)-C(19)-H(19B)	108.8
C(20)-C(19)-H(19B)	108.8
H(19A)-C(19)-H(19B)	107.7
C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
C(19)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(19)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(2)-N(1)-C(5)	106.95(7)
C(2)-N(1)-C(15)	126.35(7)
C(5)-N(1)-C(15)	125.49(7)
C(2)-N(3)-C(4)	105.67(7)
C(7)-O(2)-C(8)	116.27(8)

Tabela 3. Ângulos de torção [°] para **571**.

N(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-0.56(9)
C(6)-C(4)-C(5)-N(1)	178.21(8)
N(3)-C(4)-C(5)-C(9)	-179.35(8)
C(6)-C(4)-C(5)-C(9)	-0.58(15)
C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	-96.51(11)
N(3)-C(4)-C(6)-C(7)	82.15(10)
C(4)-C(6)-C(7)-O(1)	9.45(14)
C(4)-C(6)-C(7)-O(2)	-171.58(8)
C(4)-C(5)-C(9)-C(10)	-54.77(13)
N(1)-C(5)-C(9)-C(10)	126.63(9)
C(4)-C(5)-C(9)-C(14)	123.48(10)
N(1)-C(5)-C(9)-C(14)	-55.12(12)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.68(14)
C(5)-C(9)-C(10)-C(11)	177.62(9)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	1.54(16)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.11(17)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.19(17)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	1.06(16)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-0.62(14)
C(5)-C(9)-C(14)-C(13)	-178.90(9)
N(1)-C(15)-C(16)-C(17)	-179.76(8)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	174.63(9)
N(3)-C(2)-C(19)-C(20)	22.12(16)
N(1)-C(2)-C(19)-C(20)	-159.74(11)
N(3)-C(2)-N(1)-C(5)	-1.31(10)
C(19)-C(2)-N(1)-C(5)	-179.67(9)
N(3)-C(2)-N(1)-C(15)	-169.24(8)
C(19)-C(2)-N(1)-C(15)	12.40(14)
C(4)-C(5)-N(1)-C(2)	1.10(9)
C(9)-C(5)-N(1)-C(2)	180.00(8)
C(4)-C(5)-N(1)-C(15)	169.16(8)
C(9)-C(5)-N(1)-C(15)	-11.94(13)
C(16)-C(15)-N(1)-C(2)	89.51(10)

C(16)-C(15)-N(1)-C(5)	-76.27(10)
N(1)-C(2)-N(3)-C(4)	0.95(10)
C(19)-C(2)-N(3)-C(4)	179.27(9)
C(5)-C(4)-N(3)-C(2)	-0.21(10)
C(6)-C(4)-N(3)-C(2)	-179.09(8)
O(1)-C(7)-O(2)-C(8)	-0.45(15)
C(6)-C(7)-O(2)-C(8)	-179.46(9)

Dados cristalográficos do 2-(bromometil)-5-feniloxazol-4-metanol (58c)



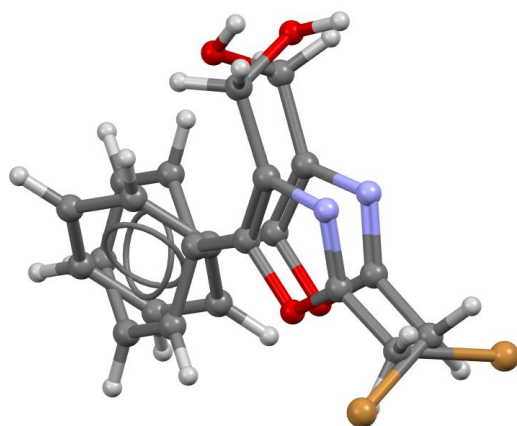
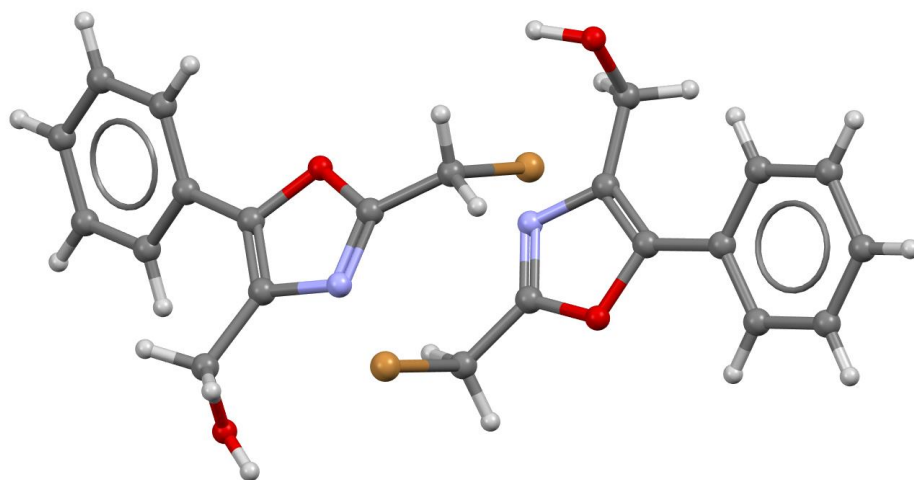


Tabela 1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **58c**.

Fórmula Empírica	C11 H10 Br N O2	
Peso Molecular	268.11	
Temperatura	200(2) K	
Comprimento de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	P 21/n	
Dimensão da Célula Unitária	a = 8.6957(3) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 12.2277(5) Å	$\beta = 95.4850(10)^\circ$.
	c = 20.5269(10) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2172.60(16) Å ³	
Z	8	
Densidade (calculada)	1.639 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorção	3.762 mm ⁻¹	
F(000)	1072	
Tamanho do Cristal	0.300 x 0.220 x 0.120 mm ³	
Intervalo de Teta (θ) para a Coleta de Dados	1.941 - 30.061°.	
Intervalo de hkl	-12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 17, -28 ≤ l ≤ 24	
Reflexões Coletadas	22335	
Reflexões Independentes	6361 [R(int) = 0.0288]	
Teta (θ) completo = 25.242°	100.0 %	
Correção de Absorção	<i>Semi-empirical from equivalents</i>	
Max. e Min. de Transmissão	0.7460 e 0.6102	
Método de Refinamento	Mínimos Quadrados Matriz-total em F ²	
Data / Restrições / Parâmetros	6361 / 0 / 271	
<i>Goodness-of-fit</i> em F ²	1.036	
R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0369, wR2 = 0.0656	
R (todos os dados)	R1 = 0.0591, wR2 = 0.0713	
Coefficiente de Extinção	n/a	
Densidade Eletrônica	0.684 e -0.607 e.Å ⁻³	

Tabela 2. Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para **58c**.

Br(1)-C(6)	1.951(2)
O(1)-C(2)	1.354(2)
O(1)-C(5)	1.388(2)
C(2)-N(3)	1.293(3)
C(2)-C(6)	1.472(3)
N(3)-C(4)	1.400(3)
C(4)-C(5)	1.350(3)
C(4)-C(13)	1.495(3)
C(5)-C(7)	1.459(3)
C(6)-H(6A)	0.9900
C(6)-H(6B)	0.9900
C(7)-C(8)	1.392(3)
C(7)-C(12)	1.393(3)
C(8)-C(9)	1.386(3)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.380(4)
C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.383(4)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.382(4)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-O(14)	1.431(2)
C(13)-H(13A)	0.9900
C(13)-H(13B)	0.9900
O(14)-H(14)	0.8518
Br(2)-C(26)	1.955(2)
O(21)-C(22)	1.355(2)
O(21)-C(25)	1.391(2)
C(22)-N(23)	1.297(3)
C(22)-C(26)	1.472(3)
N(23)-C(24)	1.403(3)
C(24)-C(25)	1.356(3)
C(24)-C(33)	1.500(3)

C(25)-C(27)	1.460(3)
C(26)-H(26A)	0.9900
C(26)-H(26B)	0.9900
C(27)-C(28)	1.391(3)
C(27)-C(32)	1.395(3)
C(28)-C(29)	1.386(3)
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-C(30)	1.380(3)
C(29)-H(29)	0.9500
C(30)-C(31)	1.377(3)
C(30)-H(30)	0.9500
C(31)-C(32)	1.389(3)
C(31)-H(31)	0.9500
C(32)-H(32)	0.9500
C(33)-O(34)	1.423(3)
C(33)-H(33A)	0.9900
C(33)-H(33B)	0.9900
O(34)-H(34)	0.9630
C(2)-O(1)-C(5)	104.80(16)
N(3)-C(2)-O(1)	113.74(19)
N(3)-C(2)-C(6)	128.4(2)
O(1)-C(2)-C(6)	117.86(18)
C(2)-N(3)-C(4)	105.19(17)
C(5)-C(4)-N(3)	108.76(18)
C(5)-C(4)-C(13)	129.1(2)
N(3)-C(4)-C(13)	122.17(18)
C(4)-C(5)-O(1)	107.50(18)
C(4)-C(5)-C(7)	135.0(2)
O(1)-C(5)-C(7)	117.49(17)
C(2)-C(6)-Br(1)	110.35(14)
C(2)-C(6)-H(6A)	109.6
Br(1)-C(6)-H(6A)	109.6
C(2)-C(6)-H(6B)	109.6
Br(1)-C(6)-H(6B)	109.6
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.1

C(8)-C(7)-C(12)	119.2(2)
C(8)-C(7)-C(5)	119.47(19)
C(12)-C(7)-C(5)	121.4(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.6(2)
C(9)-C(8)-H(8)	119.7
C(7)-C(8)-H(8)	119.7
C(10)-C(9)-C(8)	119.6(2)
C(10)-C(9)-H(9)	120.2
C(8)-C(9)-H(9)	120.2
C(9)-C(10)-C(11)	120.3(2)
C(9)-C(10)-H(10)	119.9
C(11)-C(10)-H(10)	119.9
C(12)-C(11)-C(10)	120.4(2)
C(12)-C(11)-H(11)	119.8
C(10)-C(11)-H(11)	119.8
C(11)-C(12)-C(7)	120.0(2)
C(11)-C(12)-H(12)	120.0
C(7)-C(12)-H(12)	120.0
O(14)-C(13)-C(4)	111.55(17)
O(14)-C(13)-H(13A)	109.3
C(4)-C(13)-H(13A)	109.3
O(14)-C(13)-H(13B)	109.3
C(4)-C(13)-H(13B)	109.3
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.0
C(13)-O(14)-H(14)	107.0
C(22)-O(21)-C(25)	104.99(15)
N(23)-C(22)-O(21)	113.73(18)
N(23)-C(22)-C(26)	127.9(2)
O(21)-C(22)-C(26)	118.37(18)
C(22)-N(23)-C(24)	105.20(18)
C(25)-C(24)-N(23)	108.73(18)
C(25)-C(24)-C(33)	131.1(2)
N(23)-C(24)-C(33)	120.12(19)
C(24)-C(25)-O(21)	107.34(18)
C(24)-C(25)-C(27)	136.48(19)
O(21)-C(25)-C(27)	116.07(17)

C(22)-C(26)-Br(2)	111.08(13)
C(22)-C(26)-H(26A)	109.4
Br(2)-C(26)-H(26A)	109.4
C(22)-C(26)-H(26B)	109.4
Br(2)-C(26)-H(26B)	109.4
H(26A)-C(26)-H(26B)	108.0
C(28)-C(27)-C(32)	118.5(2)
C(28)-C(27)-C(25)	120.97(19)
C(32)-C(27)-C(25)	120.51(19)
C(29)-C(28)-C(27)	120.3(2)
C(29)-C(28)-H(28)	119.8
C(27)-C(28)-H(28)	119.8
C(30)-C(29)-C(28)	120.5(2)
C(30)-C(29)-H(29)	119.7
C(28)-C(29)-H(29)	119.7
C(31)-C(30)-C(29)	120.1(2)
C(31)-C(30)-H(30)	120.0
C(29)-C(30)-H(30)	120.0
C(30)-C(31)-C(32)	119.7(2)
C(30)-C(31)-H(31)	120.2
C(32)-C(31)-H(31)	120.2
C(31)-C(32)-C(27)	121.0(2)
C(31)-C(32)-H(32)	119.5
C(27)-C(32)-H(32)	119.5
O(34)-C(33)-C(24)	111.57(17)
O(34)-C(33)-H(33A)	109.3
C(24)-C(33)-H(33A)	109.3
O(34)-C(33)-H(33B)	109.3
C(24)-C(33)-H(33B)	109.3
H(33A)-C(33)-H(33B)	108.0
C(33)-O(34)-H(34)	104.7

Tabela 3. Ângulos de torção [°] para **58c**.

C(5)-O(1)-C(2)-N(3)	-0.6(2)
C(5)-O(1)-C(2)-C(6)	178.13(17)
O(1)-C(2)-N(3)-C(4)	0.0(2)
C(6)-C(2)-N(3)-C(4)	-178.5(2)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	0.6(2)
C(2)-N(3)-C(4)-C(13)	-178.78(18)
N(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-0.9(2)
C(13)-C(4)-C(5)-O(1)	178.36(18)
N(3)-C(4)-C(5)-C(7)	178.7(2)
C(13)-C(4)-C(5)-C(7)	-2.0(4)
C(2)-O(1)-C(5)-C(4)	0.9(2)
C(2)-O(1)-C(5)-C(7)	-178.76(17)
N(3)-C(2)-C(6)-Br(1)	111.1(2)
O(1)-C(2)-C(6)-Br(1)	-67.4(2)
C(4)-C(5)-C(7)-C(8)	-37.2(4)
O(1)-C(5)-C(7)-C(8)	142.3(2)
C(4)-C(5)-C(7)-C(12)	143.4(2)
O(1)-C(5)-C(7)-C(12)	-37.1(3)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.8(3)
C(5)-C(7)-C(8)-C(9)	179.8(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.0(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.2(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.3(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	-1.0(4)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	1.3(4)
C(5)-C(7)-C(12)-C(11)	-179.4(2)
C(5)-C(4)-C(13)-O(14)	90.5(3)
N(3)-C(4)-C(13)-O(14)	-90.3(2)
C(25)-O(21)-C(22)-N(23)	0.7(2)
C(25)-O(21)-C(22)-C(26)	-178.36(17)
O(21)-C(22)-N(23)-C(24)	-0.2(2)
C(26)-C(22)-N(23)-C(24)	178.75(19)
C(22)-N(23)-C(24)-C(25)	-0.4(2)
C(22)-N(23)-C(24)-C(33)	-177.78(19)

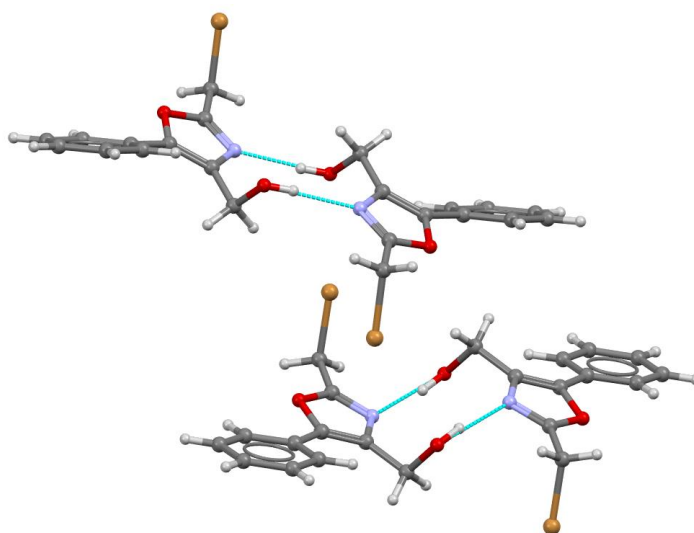
N(23)-C(24)-C(25)-O(21)	0.8(2)
C(33)-C(24)-C(25)-O(21)	177.8(2)
N(23)-C(24)-C(25)-C(27)	-175.1(2)
C(33)-C(24)-C(25)-C(27)	1.9(4)
C(22)-O(21)-C(25)-C(24)	-0.9(2)
C(22)-O(21)-C(25)-C(27)	175.99(17)
N(23)-C(22)-C(26)-Br(2)	-97.4(2)
O(21)-C(22)-C(26)-Br(2)	81.5(2)
C(24)-C(25)-C(27)-C(28)	18.3(4)
O(21)-C(25)-C(27)-C(28)	-157.4(2)
C(24)-C(25)-C(27)-C(32)	-164.6(2)
O(21)-C(25)-C(27)-C(32)	19.7(3)
C(32)-C(27)-C(28)-C(29)	0.7(4)
C(25)-C(27)-C(28)-C(29)	177.8(2)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-1.2(4)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	0.8(4)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	0.2(4)
C(30)-C(31)-C(32)-C(27)	-0.7(3)
C(28)-C(27)-C(32)-C(31)	0.3(3)
C(25)-C(27)-C(32)-C(31)	-176.87(19)
C(25)-C(24)-C(33)-O(34)	-86.9(3)
N(23)-C(24)-C(33)-O(34)	89.8(2)

Tabela 4. Ligações de hidrogênio para **58c** [\AA e $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(14)-H(14)...N(3)#1	0.85	1.98	2.832(2)	176
O(34)-H(34)...N(23)#2	0.96	1.91	2.861(2)	172

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

#1 $-x+1, -y+2, -z+1$ #2 $-x+2, -y+1, -z+1$



Dados cristalográficos do 3-{(Z)-2-[(E)-4-metilbenzilidenohidrazono]-2,5-dihidrotiazol-4-il}amino-4-fenil-4-oxobutanoato de metila (**98a**)

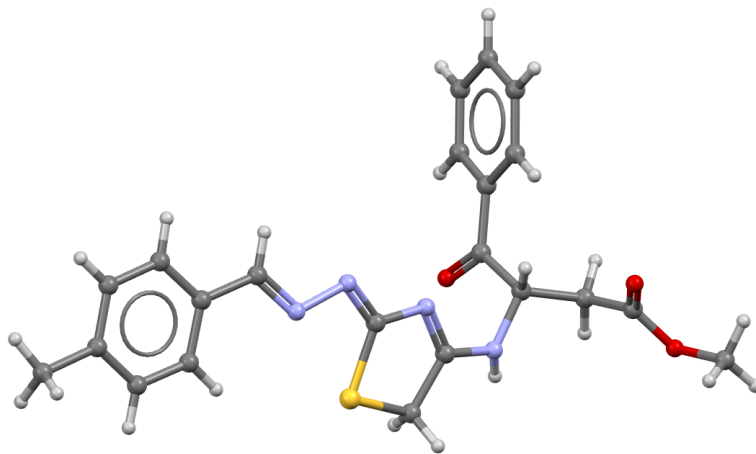
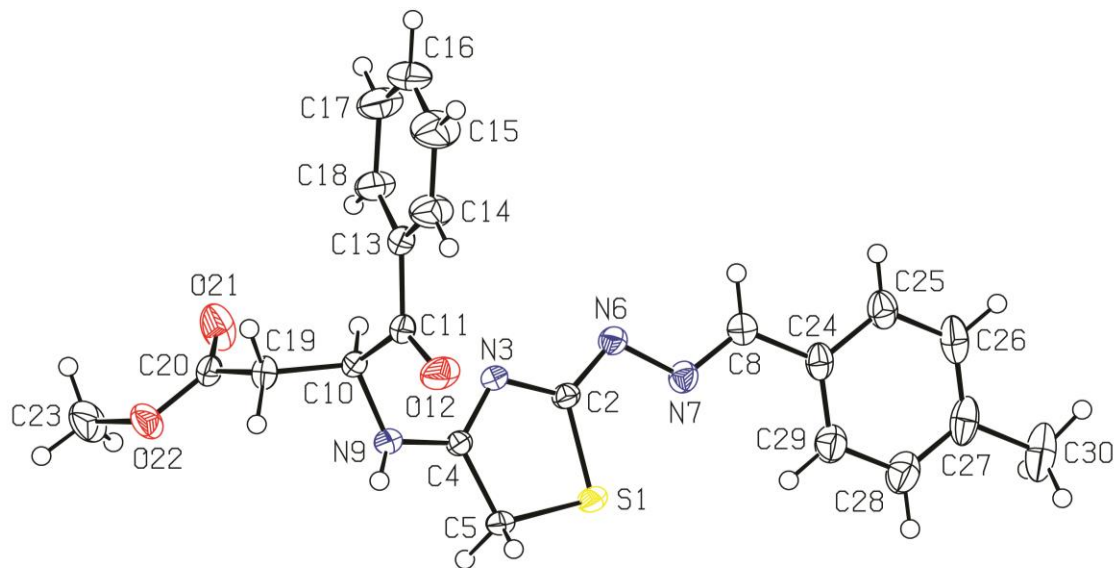


Tabela 1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **98a**.

Fórmula Empírica	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
Peso Molecular	422.49
Temperatura	150(2) K
Comprimento de Onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Ortorrômbico
Grupo Espacial	P b c n
Dimensão da Célula Unitária	a = 26.239(2) Å α = 90°. b = 10.1796(6) Å β = 90°. c = 17.5859(11) Å γ = 90°.
Volume	4697.2(5) Å ³
Z	8
Densidade (calculada)	1.195 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0.166 mm ⁻¹
F(000)	1776
Tamanho do Cristal	0.320 x 0.180 x 0.080 mm ³
Intervalo de Teta (θ) para a Coleta de Dados	2.146 - 30.043°.
Intervalo de hkl	-36 ≤ h ≤ 36, -13 ≤ k ≤ 9, -24 ≤ l ≤ 13
Reflexões Coletadas	27663
Reflexões Independentes	6742 [R(int) = 0.0358]
Teta (θ) completo = 25.242°	99.6 %
Correção de Absorção	<i>Semi-empirical from equivalents</i>
Max. e Min. de Transmissão	0.7460 e 0.6962
Método de Refinamento	Mínimos Quadrados Matriz-total em F ²
Data / Restrições / Parâmetros	6742 / 0 / 273
<i>Goodness-of-fit</i> em F ²	1.074
R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0579, wR2 = 0.1413
R (todos os dados)	R1 = 0.0842, wR2 = 0.1547
Coefficiente de Extinção	n/a
Densidade Eletrônica	0.426 e -0.267 e.Å ⁻³

Tabela 2. Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para **98a**.

S(1)-C(2)	1.7723(18)
S(1)-C(5)	1.8037(19)
C(2)-N(6)	1.294(2)
C(2)-N(3)	1.371(2)
N(3)-C(4)	1.308(2)
C(4)-N(9)	1.336(2)
C(4)-C(5)	1.506(2)
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
N(6)-N(7)	1.400(2)
N(7)-C(8)	1.279(3)
C(8)-C(24)	1.469(3)
C(8)-H(8)	0.9500
N(9)-C(10)	1.457(2)
N(9)-H(9)	0.8345
C(10)-C(19)	1.528(2)
C(10)-C(11)	1.535(3)
C(10)-H(10)	1.0000
C(11)-O(12)	1.208(2)
C(11)-C(13)	1.486(3)
C(13)-C(14)	1.391(3)
C(13)-C(18)	1.395(3)
C(14)-C(15)	1.381(4)
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.378(4)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.369(4)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.397(3)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.513(2)
C(19)-H(19A)	0.9900
C(19)-H(19B)	0.9900

C(20)-O(21)	1.196(2)
C(20)-O(22)	1.330(2)
O(22)-C(23)	1.449(3)
C(23)-H(23A)	0.9800
C(23)-H(23B)	0.9800
C(23)-H(23C)	0.9800
C(24)-C(25)	1.387(3)
C(24)-C(29)	1.394(3)
C(25)-C(26)	1.399(3)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-C(27)	1.380(4)
C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-C(28)	1.382(4)
C(27)-C(30)	1.515(3)
C(28)-C(29)	1.385(3)
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-H(29)	0.9500
C(30)-H(30A)	0.9800
C(30)-H(30B)	0.9800
C(30)-H(30C)	0.9800
C(2)-S(1)-C(5)	90.00(8)
N(6)-C(2)-N(3)	122.06(16)
N(6)-C(2)-S(1)	122.50(14)
N(3)-C(2)-S(1)	115.37(13)
C(4)-N(3)-C(2)	110.94(15)
N(3)-C(4)-N(9)	122.21(16)
N(3)-C(4)-C(5)	119.03(15)
N(9)-C(4)-C(5)	118.76(16)
C(4)-C(5)-S(1)	104.65(12)
C(4)-C(5)-H(5A)	110.8
S(1)-C(5)-H(5A)	110.8
C(4)-C(5)-H(5B)	110.8
S(1)-C(5)-H(5B)	110.8
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.9
C(2)-N(6)-N(7)	108.73(15)

C(8)-N(7)-N(6)	115.27(17)
N(7)-C(8)-C(24)	119.53(19)
N(7)-C(8)-H(8)	120.2
C(24)-C(8)-H(8)	120.2
C(4)-N(9)-C(10)	118.99(16)
C(4)-N(9)-H(9)	115.1
C(10)-N(9)-H(9)	118.0
N(9)-C(10)-C(19)	110.44(15)
N(9)-C(10)-C(11)	110.58(14)
C(19)-C(10)-C(11)	109.73(15)
N(9)-C(10)-H(10)	108.7
C(19)-C(10)-H(10)	108.7
C(11)-C(10)-H(10)	108.7
O(12)-C(11)-C(13)	121.52(18)
O(12)-C(11)-C(10)	119.77(17)
C(13)-C(11)-C(10)	118.71(15)
C(14)-C(13)-C(18)	118.7(2)
C(14)-C(13)-C(11)	117.97(18)
C(18)-C(13)-C(11)	123.29(18)
C(15)-C(14)-C(13)	120.4(2)
C(15)-C(14)-H(14)	119.8
C(13)-C(14)-H(14)	119.8
C(16)-C(15)-C(14)	120.4(2)
C(16)-C(15)-H(15)	119.8
C(14)-C(15)-H(15)	119.8
C(17)-C(16)-C(15)	120.2(2)
C(17)-C(16)-H(16)	119.9
C(15)-C(16)-H(16)	119.9
C(16)-C(17)-C(18)	120.0(2)
C(16)-C(17)-H(17)	120.0
C(18)-C(17)-H(17)	120.0
C(13)-C(18)-C(17)	120.2(2)
C(13)-C(18)-H(18)	119.9
C(17)-C(18)-H(18)	119.9
C(20)-C(19)-C(10)	111.96(15)
C(20)-C(19)-H(19A)	109.2

C(10)-C(19)-H(19A)	109.2
C(20)-C(19)-H(19B)	109.2
C(10)-C(19)-H(19B)	109.2
H(19A)-C(19)-H(19B)	107.9
O(21)-C(20)-O(22)	124.07(18)
O(21)-C(20)-C(19)	124.81(18)
O(22)-C(20)-C(19)	111.05(16)
C(20)-O(22)-C(23)	115.78(18)
O(22)-C(23)-H(23A)	109.5
O(22)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
O(22)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(25)-C(24)-C(29)	118.77(19)
C(25)-C(24)-C(8)	119.8(2)
C(29)-C(24)-C(8)	121.40(19)
C(24)-C(25)-C(26)	120.0(2)
C(24)-C(25)-H(25)	120.0
C(26)-C(25)-H(25)	120.0
C(27)-C(26)-C(25)	121.1(2)
C(27)-C(26)-H(26)	119.5
C(25)-C(26)-H(26)	119.5
C(26)-C(27)-C(28)	118.5(2)
C(26)-C(27)-C(30)	120.5(2)
C(28)-C(27)-C(30)	120.9(3)
C(27)-C(28)-C(29)	121.1(2)
C(27)-C(28)-H(28)	119.4
C(29)-C(28)-H(28)	119.4
C(28)-C(29)-C(24)	120.4(2)
C(28)-C(29)-H(29)	119.8
C(24)-C(29)-H(29)	119.8
C(27)-C(30)-H(30A)	109.5
C(27)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
C(27)-C(30)-H(30C)	109.5

H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5

Tabela 3. Ângulos de torção [°] para **98a**.

C(5)-S(1)-C(2)-N(6)	177.26(17)
C(5)-S(1)-C(2)-N(3)	0.16(14)
N(6)-C(2)-N(3)-C(4)	-177.67(17)
S(1)-C(2)-N(3)-C(4)	-0.6(2)
C(2)-N(3)-C(4)-N(9)	-179.52(16)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	0.8(2)
N(3)-C(4)-C(5)-S(1)	-0.6(2)
N(9)-C(4)-C(5)-S(1)	179.65(13)
C(2)-S(1)-C(5)-C(4)	0.23(13)
N(3)-C(2)-N(6)-N(7)	176.43(16)
S(1)-C(2)-N(6)-N(7)	-0.5(2)
C(2)-N(6)-N(7)-C(8)	-165.42(17)
N(6)-N(7)-C(8)-C(24)	178.95(16)
N(3)-C(4)-N(9)-C(10)	-9.1(3)
C(5)-C(4)-N(9)-C(10)	170.62(15)
C(4)-N(9)-C(10)-C(19)	164.65(15)
C(4)-N(9)-C(10)-C(11)	-73.7(2)
N(9)-C(10)-C(11)-O(12)	-24.4(3)
C(19)-C(10)-C(11)-O(12)	97.6(2)
N(9)-C(10)-C(11)-C(13)	156.24(16)
C(19)-C(10)-C(11)-C(13)	-81.7(2)
O(12)-C(11)-C(13)-C(14)	-11.8(3)
C(10)-C(11)-C(13)-C(14)	167.53(19)
O(12)-C(11)-C(13)-C(18)	165.3(2)
C(10)-C(11)-C(13)-C(18)	-15.4(3)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.5(4)
C(11)-C(13)-C(14)-C(15)	176.7(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.0(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.1(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.3(4)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	0.9(3)
C(11)-C(13)-C(18)-C(17)	-176.1(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0.8(4)
N(9)-C(10)-C(19)-C(20)	-83.33(19)

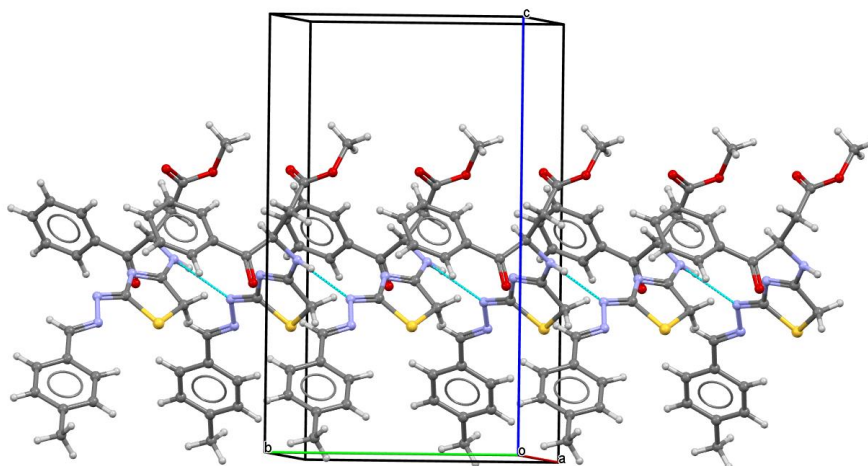
C(11)-C(10)-C(19)-C(20)	154.53(16)
C(10)-C(19)-C(20)-O(21)	-39.8(3)
C(10)-C(19)-C(20)-O(22)	143.07(17)
O(21)-C(20)-O(22)-C(23)	0.2(3)
C(19)-C(20)-O(22)-C(23)	177.39(19)
N(7)-C(8)-C(24)-C(25)	177.25(18)
N(7)-C(8)-C(24)-C(29)	-2.3(3)
C(29)-C(24)-C(25)-C(26)	3.1(3)
C(8)-C(24)-C(25)-C(26)	-176.44(18)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-1.1(3)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-2.1(3)
C(25)-C(26)-C(27)-C(30)	177.0(2)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	3.2(3)
C(30)-C(27)-C(28)-C(29)	-175.9(2)
C(27)-C(28)-C(29)-C(24)	-1.2(3)
C(25)-C(24)-C(29)-C(28)	-2.0(3)
C(8)-C(24)-C(29)-C(28)	177.5(2)

Tabela 4. Ligações de hidrogênio para **98a** [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(9)-H(9)...N(6)#1	0.83	2.19	2.996(2)	164

Transformações de simetria utilizadas para gerar átomos equivalentes:

#1 $-x+3/2, y-1/2, z$



ANEXOS

Green Synthesis

Multicomponent Synthesis of Structurally Diverse Imidazoles Featuring Azirines, Amines and Aldehydes

Thaís A. Rossa,^[a] Mariane Fantinel,^[a] Adailton J. Bortoluzzi,^[a] and Marcus M. Sá*^[a]

Abstract: A novel and efficient method for the synthesis of structurally diverse imidazoles through a multicomponent reaction involving an azirine, an amine, and an aldehyde is described. The method is simple and environmentally benign, producing multifunctionalized imidazoles in moderate-to-good

yields and in a regioselective manner, which was demonstrated by NMR experiments and X-ray analysis. A mechanism is proposed in which the amine participates not only as a reactant, but also as a nucleophilic reaction promoter.

Introduction

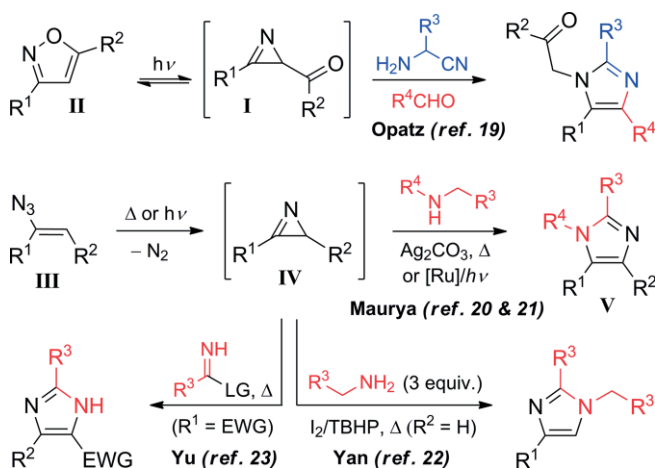
The increasing environmental awareness of the chemical community within the past two decades has boosted the development of reliable synthetic strategies to produce useful chemicals in a simple and sustainable way.^[1] In this context, azirines have been recognized as versatile building blocks in organic synthesis, being able to undergo ring expansion reactions under mild conditions, mainly due to the ring strain of the unsaturated three-membered ring.^[2] Nevertheless, substituted azirines are usually stable and can be stored for long periods. Over the years, significant studies have been reported on the synthesis of N-heterocycles from azirines,^[3–8] including, among others, pyrazines, pyrroles, oxazoles, indoles, and imidazoles.^[9–11]

Imidazoles are a major class of heterocyclic compounds, being highly relevant in medicinal chemistry and materials science. Imidazoles and analogues are related to a broad spectrum of biological properties, such as anti-inflammatory, antitumor, antifungal, antimicrobial, and antiparasitic activity.^[12–14] Due to its unique acid-base character, the imidazole scaffold is also very useful for the creation of advanced materials, including ionic liquids^[15] and functionalized catalysts.^[16] The substitution pattern of the imidazole ring is frequently associated with the chemical, physical, and biological properties of the resultant compound and can modulate its potential application. Thus, the development of simple and efficient strategies for the selective preparation of structurally diverse imidazoles is highly desirable.

The conventional approach for the synthesis of tetrasubstituted imidazoles usually employs a 1,2-diketone, an aldehyde, an amine and an ammonia source. However, significant limitations, such as competitive formation of trisubstituted imidazoles and lack of structural diversity, motivates the development of green and efficient methods.^[17,18]

In recent years, the synthesis of imidazoles employing azirines or their precursors as starting materials has been actively pursued. Pusch and Opatz proposed the intermediacy of acyl azirine **I** in the synthesis of tetrasubstituted imidazoles through a photochemical one-pot reaction between isoxazole **II**, an α -aminonitrile, and an aldehyde (Scheme 1).^[19] The synthesis of tri- and tetrasubstituted imidazoles from vinyl azides **III** and amines under oxidative conditions was independently reported by the research groups of Maurya^[20,21] and Yan.^[22] Both authors proposed the in situ generation of azirines **IV** through thermolysis or photolysis of the corresponding vinyl azides **III**. Similarly, Yu and co-workers developed a method for the synthesis of trisubstituted imidazoles from activated imidates and α -azido enoates or enones (**III**, R¹ = electron-withdrawing group, EWG), possibly involving the intermediacy of azirine **IV**.^[23]

Both authors proposed the in situ generation of azirines **IV** through thermolysis or photolysis of the corresponding vinyl azides **III**. Similarly, Yu and co-workers developed a method for the synthesis of trisubstituted imidazoles from activated imidates and α -azido enoates or enones (**III**, R¹ = electron-withdrawing group, EWG), possibly involving the intermediacy of azirine **IV**.^[23]



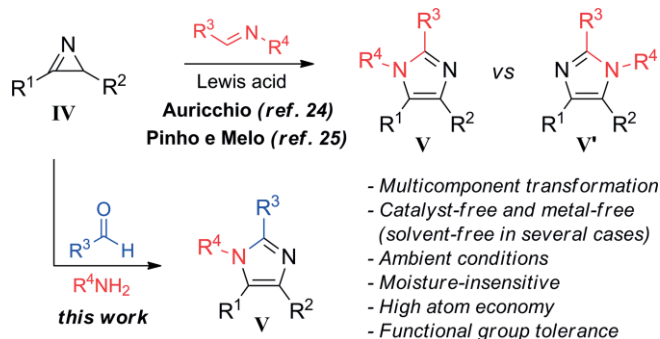
Scheme 1. Previous synthesis of imidazoles from isoxazoles **II** or vinyl azides **III** through the possible intermediacy of azirines **I** or **IV**.

The direct synthesis of imidazoles from azirines can be achieved by treating **IV** with imines in the presence of stoichiometric

[a] Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil
E-mail: marcus.sa@ufsc.br
<http://ppqmc.posgrad.ufsc.br/marcus-mandolesi-sa/>

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800687>.

metric amounts of Lewis acids, as demonstrated by Auricchio^[24] and later by Pinho e Melo^[25] (Scheme 2). Although the expected imidazole **V** has been obtained as a sole product in a number of cases, the regioselectivity is strongly dependent on the substitution pattern at the azirine ring^[25] as well as on the reaction conditions.^[24] Therefore, further progress in the selective synthesis of imidazoles from azirines is needed in order for this to be considered a simple and reliable process.



Scheme 2. Synthesis of imidazoles from azirines **IV**.

The development of a simple, yet efficient, protocol for the synthesis of imidazoles from azirines requires readily available starting materials. In addition, the procedure should involve mild and environmentally friendly conditions, offer high atom economy and excellent tolerance to functional groups, and possibly generate structurally diverse imidazoles in a single synthetic operation.

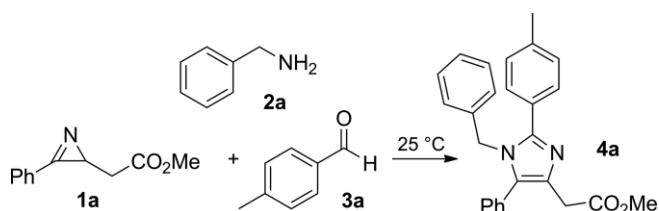
While the participation of small-ring heterocycles in domino and multicomponent transformations has been recently reviewed,^[26] only one report on the multicomponent reaction involving azirines could be found in the literature.^[7] Herein, we report a novel and straightforward procedure for the synthesis of type **V** tetrasubstituted imidazoles through a three-component reaction involving azirines **IV**, aldehydes and amines at room temperature (Scheme 2). The conditions employed here are extremely simple, without any addition of Lewis acid, additive or oxidant agent, and is solvent-free in several cases.

Results and Discussion

Azirine **1a**, benzylamine (**2a**) and tolualdehyde (**3a**) were used as model substrates for the initial experiments. Several environmentally benign solvents^[27,28] were evaluated (Table 1, entries 1–6), with the most effective being *i*PrOH, which gave imidazole **4a** in 74 % isolated yield (entry 6). The reaction under neat conditions also showed encouraging results, furnishing imidazole **4a** in fair isolated yield (entry 7).

Remarkably, the reaction is strongly dependent on the amine/aldehyde ratio (Table 1, entries 6, 8–10), with the optimal results being observed when amine **2a** is in slight excess relative to the aldehyde **3a** (entries 6 and 10). Conversely, the use of equal amounts of **2/3** (entry 8) or an incremental excess of aldehyde **3a** (entry 9) was detrimental to the reaction rate. Several additives were also tested, but, as a rule, they exerted little or no influence on the outcome of the reaction (results not

Table 1. Optimization of reaction conditions.^[a]



Entry	2a [equiv.]	3a [equiv.]	Solvent	Time [h]	Yield [%] ^[b]
1	1.3	1.1	EtOAc	24	— ^[c]
2	1.3	1.1	CH ₃ CN	7	67
3	1.3	1.1	PEG	7	51
4	1.3	1.1	H ₂ O	7	52
5	1.3	1.1	<i>t</i> BuOH	7	56
6	1.3	1.1	<i>i</i> PrOH	7	74
7	1.3	1.1	—	7	60
8	1.0	1.0	<i>i</i> PrOH	24	— ^[c]
9	1.1	1.3	<i>i</i> PrOH	24	— ^[c]
10	1.5	1.1	<i>i</i> PrOH	7	73
11	1.3	1.1	<i>i</i> PrOH ^[d]	24	80

[a] The reaction was monitored by TLC until the total consumption of azirine **1a**. [b] Yields of isolated imidazole **4a** after column chromatography. [c] Incomplete conversion to **4a** (< 80 %, measured by ¹H NMR). [d] Na₂SO₄ (350 mg/mmol **1a**) was added to the reaction.

shown). The only notable result was that the use of anhydrous Na₂SO₄, which possibly acts as a desiccant agent, provided the expected imidazole **4a** in slightly better yield, but at the expense of a prolonged reaction time (entry 11).

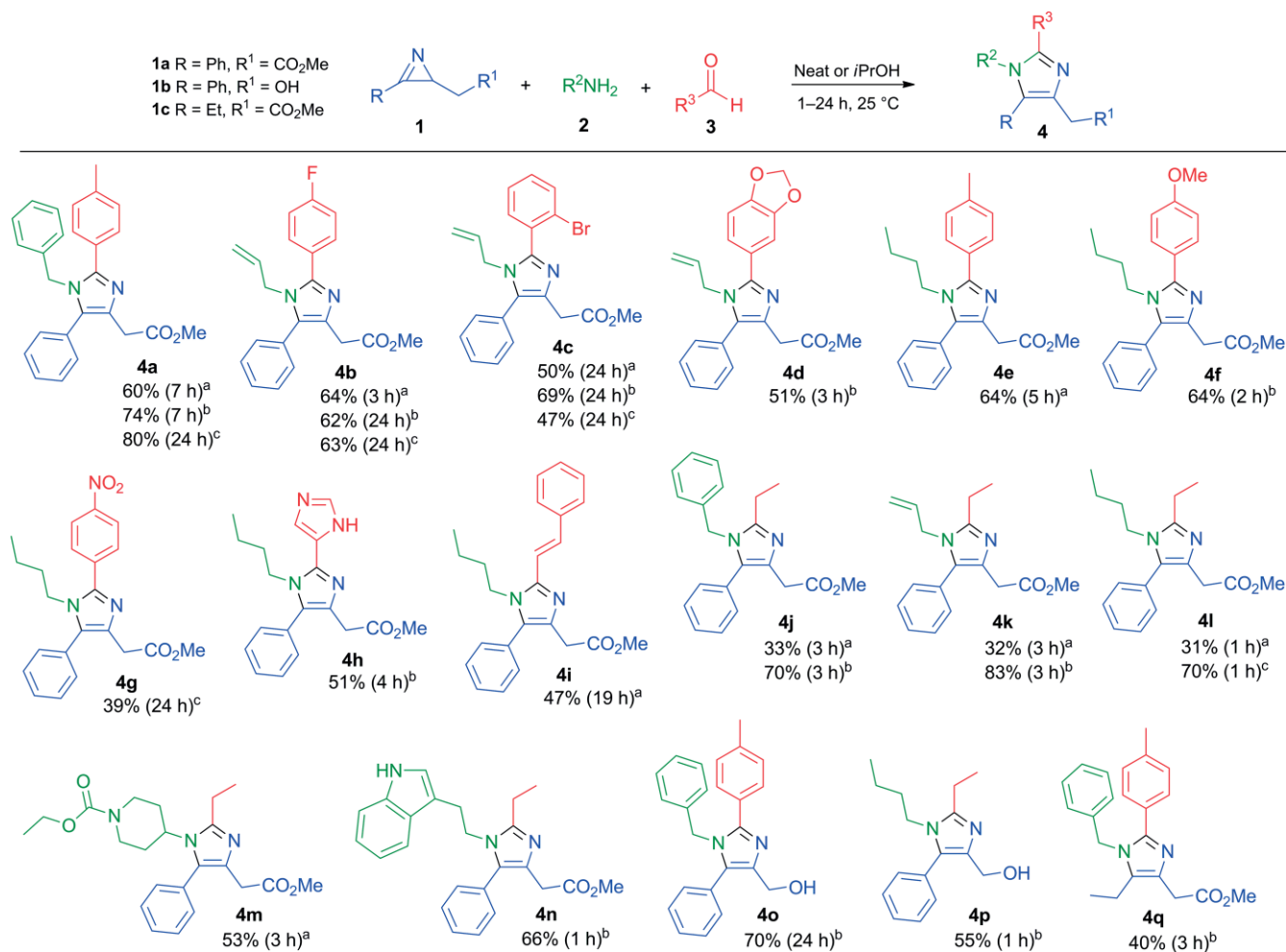
After defining the best conditions (Table 1, entries 6, 7, 11), the scope of the multicomponent transformation was investigated in detail. The reactions were carried out using representative aromatic as well as aliphatic aldehydes and primary amines containing several functionalities, evidencing the broad scope of this method (Scheme 3).

The reactions using aromatic aldehydes performed satisfactorily under neat conditions as well as with *i*PrOH as the solvent. For the aliphatic aldehydes, however, the solvent-free conditions were generally inefficient and the best yields were achieved in alcoholic medium. The reaction also worked well with substituted azirines **1b** and **1c**, giving the expected imidazoles **4o–q** in moderate-to-good yields.

For the preparative synthesis of imidazoles **4**, the multicomponent reaction starting from 3 mmol of the corresponding azirine **1** was carried out to give the expected product in yield and purity comparable to those obtained from a 0.5-mmol scale.

Imidazole-4-acetates **4** were fully characterized by spectroscopic analysis, including 2D NMR techniques, which confirmed the proposed structure and ruled out the formation of the regioisomeric imidazole-5-acetate **5** (Supporting Information: Figure S52 and S53). The unequivocal structural determination of multisubstituted imidazoles **4** was also achieved by single-crystal X-ray methods after crystallizing **4a** in methanol and **4l** in ether/hexane (Figure 1).^[29]

To rationalize the mechanism of this multicomponent process, the reaction profile was studied in more detail. Monitoring the reaction by NMR and LC-MS revealed, as expected, the pres-



^a Reaction conducted without solvent (neat conditions); ^b Using *i*PrOH as the solvent; ^c Using *i*PrOH as the solvent with addition of Na₂SO₄.

Scheme 3. Multicomponent synthesis of tetrasubstituted imidazoles **4**.

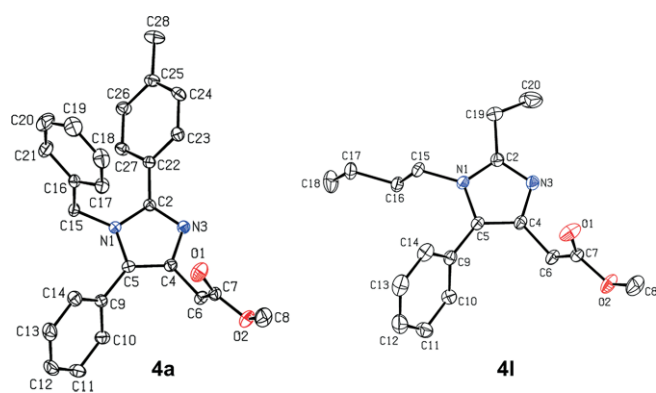
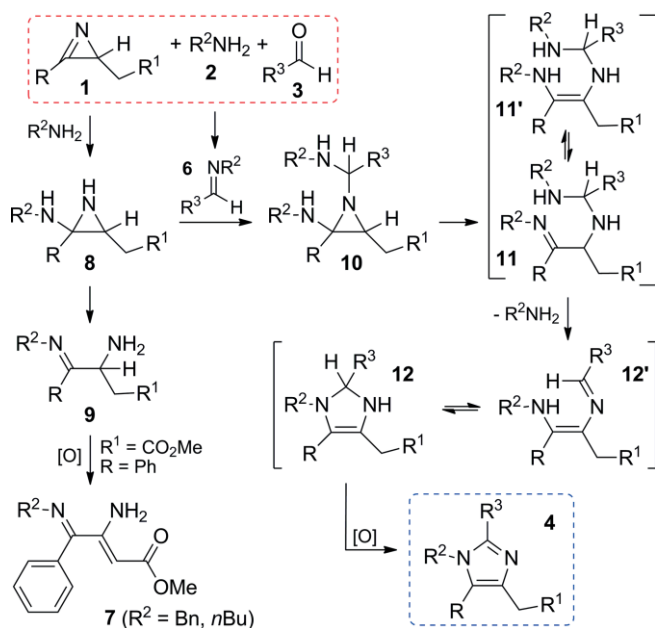


Figure 1. ORTEP plots of imidazoles **4a** and **4l**; ellipsoids are drawn at the 40% probability level.

ence of imine **6** as an intermediate, originating from a fast condensation involving amine **2** and aldehyde **3** (Scheme 4). In fact, imine **6a** (prepared from amine **2a** and aldehyde **3a** through conventional methods)^[30] was found to react with azirine **1a** to give the expected imidazole **4a**. However, the reaction rate was

much slower (24 h, 55%) than the multicomponent reaction starting from the precursors **2a** and **3a**. Repeating the reaction between equimolar amounts of azirine **1a** and imine **6a**, but in the presence of 0.2 equiv. of amine **2a**, led to a complete conversion to imidazole **4a** with a reaction rate comparable to that observed for the multicomponent process. This result is in line with the previous observation that a slight excess of amine is highly beneficial in terms of the reaction rate (see Table 1, entries 6, 8–10).

Therefore, it seems clear that amine **2** exerts a dual role, acting not only as a reagent but also as a reaction promoter. In fact, when azirine **1a** is treated with amine **2** in the absence of aldehyde, both starting materials are rapidly consumed to give rise to a γ -imino- β -enamino ester **7** as the major product (Scheme 4). This transformation can be rationalized by considering an initial attack of amine **2** on the electrophilic C=N bond in azirine **1** to generate the addition adduct **8**, which could be evidenced by monitoring the reaction profile by mass spectrometry (R = Ph, R¹ = CO₂Me, R² = Bn: MH⁺, *m/z* = 297). Subsequent ring opening of aziridine **8** followed by spontaneous air oxidation of **9** would lead to **7**, which had its structure assigned



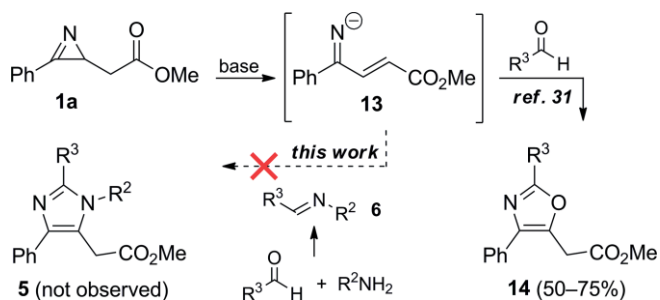
Scheme 4. Proposed mechanism for the multicomponent synthesis of tetra-substituted imidazoles **4**.

through ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, and HRMS analyses. However, full characterization was precluded due to its partial decomposition on attempted purification by chromatography.

All of these observations are interconnected and support the mechanistic pathway outlined in Scheme 4. Initially, there is competition between the reversible nucleophilic attack of amine **2** on aldehyde **3** (to form imine **6**) and that on azirine **1** (to generate adduct **8**). Once they are formed, these two intermediates react with each other in the next step through nucleophilic addition to furnish the tetra-component adduct **10**, which may isomerize to the ring-opening forms **11** followed by the elimination of amine **2**, which gives rise to one or more of the isomers **12**, as noted from the MS analysis ($R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^2 = \text{Bn}$, $R^3 = 4\text{-MePh}$: MH^+ , $m/z = 399$). Subsequent air oxidation in the last step provides the aromatic imidazole framework **4**.

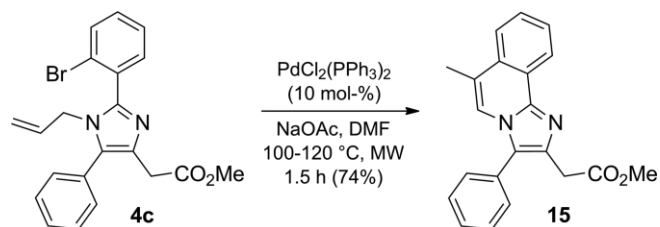
As reported previously,^[31] azirine-2-acetate **1a** was employed in a two-step synthesis of oxazole-5-acetates **14**. In this particular case, the presence of an activated methylene group adjacent to the azirine ring enabled a base-mediated ring-opening process with the formation of a stabilized iminy anion **13**, which reacts with aldehydes to furnish oxazoles **14** after a subsequent oxidation step (Scheme 5). However, this mechanism is ruled out in the present case because a pre-formed imine **6** would lead to the regioisomeric imidazole-5-acetate **5**, which was not observed in the crude reaction. In addition, the formation of the expected imidazole-4-methanol **4o,p** from the cinnamyl-derived azirine **1b** also excludes the involvement of an enolate-type intermediate **13**.

The tetrasubstituted imidazoles **4** obtained by this method are structurally diverse scaffolds that can be readily manipulated to improve the chemical complexity. To further demonstrate the synthetic potential of imidazoles **4** as useful building blocks, we designed an intramolecular palladium-



Scheme 5. Proposed base-mediated mechanism for the ring-opening of azirine **1**.

catalyzed Heck reaction^[32] for the synthesis of an analogue of zolpidem,^[33] a sedative used for the treatment of sleep disturbances. Accordingly, starting from imidazole **4c**, the microwave-assisted intramolecular coupling was successfully achieved in a short time to give the expected fused tricycle **15** in good isolated yield (Scheme 6).



Scheme 6. Synthesis of imidazo[2,1-*a*]isoquinoline **15** from **4c** through intramolecular Pd-catalyzed coupling.

Conclusions

We have developed a simple and straightforward procedure to access structurally diverse imidazoles **4** through a three-component process involving the reaction of azirines **1** with aldehydes and amines in the absence of any additive or metallic catalyst. The key features of this environmentally friendly method include the use of readily available starting materials, together with high atom economy, good yields, and excellent functional group tolerance, leading to multisubstituted imidazoles **4** in a single step. The proposed reaction mechanism through nucleophilic catalysis described here is novel and conceptually different from the known Lewis acid-mediated preparation of imidazoles from azirines.^[24,25] The synthetic usefulness of imidazoles **4** was verified by direct post-transformation to an exquisite fused tricyclic scaffold. Although being broad in scope, one limitation of this multicomponent reaction concerns the use of aromatic amines, such as substituted anilines, which did not work under the conditions presented here. Nevertheless, further studies are currently being carried out to expand this methodology to other classes of compounds, as well as to uncover its mechanistic intricacies, which will be reported in due course.

Experimental Section

General Experimental Methods: All chemicals were of reagent grade and were used as received. Melting points were determined

3.69 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H), 6.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.25–7.38 (m, 5 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (CH_3), 17.2 (CH_2), 21.3 (CH_3), 33.8 (CH_2), 47.9 (CH_2), 52.0 (CH_3), 125.7 (2 \times CH), 127.6 (CH), 128.1 (C), 128.8 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 130.7 (C), 131.5 (C), 137.6 (C), 138.5 (C), 147.1 (C), 172.0 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3029, 2950, 1740, 1673, 1634, 1454, 1356, 1197, 1159, 1016, 824, 734$ cm^{-1} . HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [M + H] $^+$ 349.1911, found 349.1913.

Methyl 2-(6-Methyl-3-phenylimidazo[2,1- α]isoquinolin-2-yl)-acetate (15): To a solution of imidazole **4c** (82 mg, 0.20 mmol) in DMF (1.0 mL), placed into a microwave tube, was added NaOAc (20 mg, 0.24 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 10 mol-%). After degassing the mixture under N_2 , the sealed tube was heated under microwave radiation (100–120 $^\circ\text{C}$, 50 W) for 90 min. Next, the mixture was treated with 6 M NH_4Cl and extracted with EtOAc, the organic extract was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography [hexane/EtOAc (8:2)] to give tricycle **15** as a yellow solid (49 mg, 74 %), m.p. 135.7–138.2 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.44$ (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 7.47–7.78 (m, 9 H), 8.70–8.72 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5$ (CH_3), 34.2 (CH_2), 52.2 (CH_3), 119.2 (CH), 119.3 (C), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 124.9 (C), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (C), 129.3 (CH), 129.8 (C), 130.1 (CH), 130.3 (C), 134.9 (C), 142.3 (C), 171.8 (C) ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3027, 2947, 2916, 1724, 1601, 1450, 1389, 1261, 1008, 765, 708$ cm^{-1} . HRMS (ESI+): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2^+$ [M + H] $^+$ 331.1441, found 331.1442.

Acknowledgments

We are grateful to the Central de Análises de Química (UFSC) for the spectroscopic analysis. Special thanks are due to CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular e Estrutural, UFSC) for providing the mass spectra and to Prof. Gustavo Micke (UFSC) for the LC-MS analysis. The authors are grateful to FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) for fellowships. Support from INCT-Catalysis (Brazilian Research Council) is also gratefully acknowledged.

Keywords: Azirines · Imidazoles · Green chemistry · Multicomponent reactions · Molecular diversity

- [1] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
 [2] F. Palacios, A. M. O. Retana, E. M. Marigorta, J. M. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401–2414.
 [3] A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3363–3401.

- [4] F. W. Fowler, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1971**, *13*, 45–76.
 [5] T. Ryu, Y. Baek, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2376–2383.
 [6] A. F. Khlebnikov, O. A. Tomashenko, L. D. Funt, M. S. Novikov, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6598–6609.
 [7] L. Chen, H. Li, P. Li, L. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3646–3649.
 [8] S. Jana, M. D. Clements, B. K. Sharp, N. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3736–3739.
 [9] H. Bader, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 286–304.
 [10] Müller, J. Mattay, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1336–1337; *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1352.
 [11] J. M. Villalgordo, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2270–2282.
 [12] E. Gopi, T. Kumar, R. F. S. M. Barreto, W. O. Valença, E. N. da Silva Júnior, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9862–9871.
 [13] L. Zhang, X.-M. Peng, G. L. Damu, R.-X. Geng, C.-H. Zhou, *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340–437.
 [14] J. Akhtar, A. A. Khan, Z. Ali, R. Haider, M. S. Yar, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 143–189.
 [15] M. D. Green, T. E. Long, *Macromol. Sci. C: Polym. Rev.* **2009**, *49*, 291–314.
 [16] J. G. Ferreira, A. Grein-lankovski, M. A. Oliveira, F. F. Simas-Tosin, I. C. Riegel-Vidotti, E. S. Orth, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6210–6213.
 [17] J. Jayram, V. Jeena, *Green Chem.* **2017**, *19*, 5841–5845.
 [18] D. Kumar, D. N. Kommi, N. Bollineni, A. R. Patel, A. K. Chakraborti, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2038–2049.
 [19] S. Pusch, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5430–5433.
 [20] D. K. Tiwari, R. A. Maurya, J. B. Nanubolu, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 526–530.
 [21] P. R. Adiyala, S. Borra, A. Kamal, R. A. Maurya, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1269–1273.
 [22] L. Xiang, Y. Niu, X. Pang, X. Yang, R. Yan, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6598–6600.
 [23] J. Luo, W. Chen, J. Shao, X. Liu, K. Shu, P. Tang, Y. Yu, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 55808–55811.
 [24] S. Auricchio, A. M. Truscillo, M. Lauria, S. V. Meille, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7441–7449.
 [25] A. L. Cardoso, A. Lemos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5159–5165.
 [26] B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323–8359.
 [27] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C. R. McElroy, S. Abou-Shehadeh, P. J. Dunn, *Green Chem.* **2016**, *18*, 288–296.
 [28] Y. Gu, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091–2128.
 [29] Selected crystallographic information is depicted in the Supplementary Information file. CCDC 1588493 (for **4a**), and 1588494 (for **4l**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.
 [30] M. Kim, B. W. Knettle, A. Dahlén, G. Hilmersson, R. A. Flowers, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10397–10402.
 [31] M. C. M. Sá, A. Kascheres, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3749–3752.
 [32] S. Nandi, S. Samanta, S. Jana, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5294–5297.
 [33] C. Ravi, S. Adimurthy, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1019–1038.

Received: May 3, 2018



Continuous multistep synthesis of 2-(azidomethyl)oxazoles

Thaís A. Rossa^{1,2}, Nicolás S. Suveges³, Marcus M. Sá², David Cantillo^{*1,4}
and C. Oliver Kappe^{*1,4}

Full Research Paper

Open Access

Address:

¹Institute of Chemistry, University of Graz, NAWI Graz, Heinrichstrasse 28, 8010 Graz, Austria, ²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis 88040-900, SC, Brazil, ³Chemistry Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil 22941-909, and ⁴Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE), Inffeldgasse 13, 8010 Graz, Austria

Email:

David Cantillo* - david.cantillo@rcpe.at; C. Oliver Kappe* - oliver.kappe@uni-graz.at

* Corresponding author

Keywords:

azirines; continuous flow; heterocycles; oxazoles; process integration; vinyl azides

Beilstein J. Org. Chem. **2018**, *14*, 506–514.

doi:10.3762/bjoc.14.36

Received: 22 November 2017

Accepted: 08 February 2018

Published: 23 February 2018

This article is part of the Thematic Series "Integrated multistep flow synthesis".

Guest Editor: V. Hessel

© 2018 Rossa et al.; licensee Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

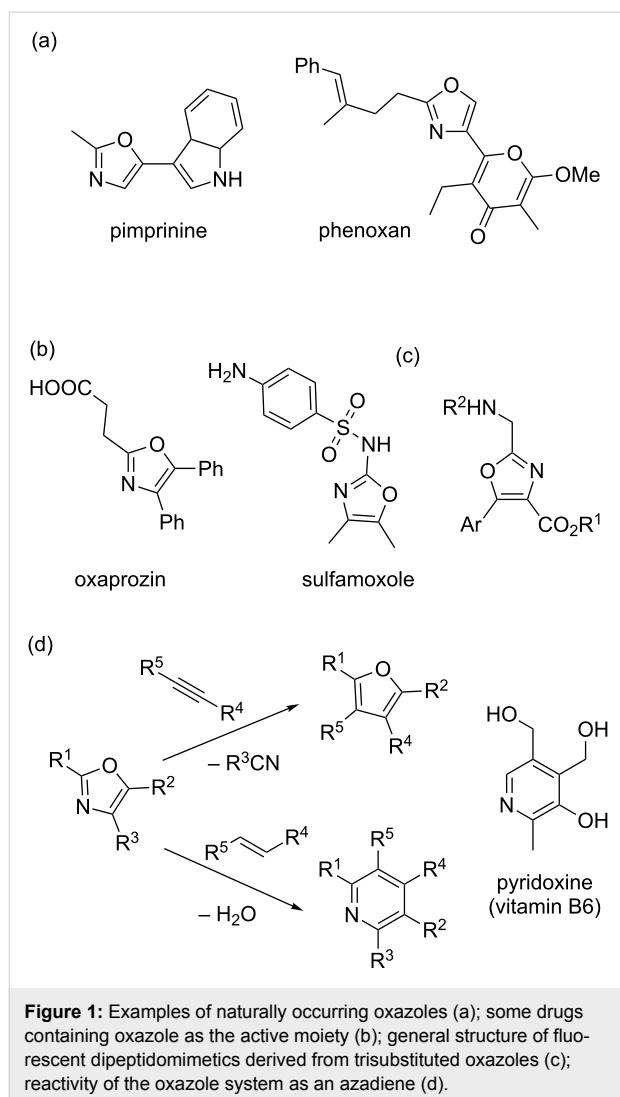
Abstract

An efficient three-step protocol was developed to produce 2-(azidomethyl)oxazoles from vinyl azides in a continuous-flow process. The general synthetic strategy involves a thermolysis of vinyl azides to generate azirines, which react with bromoacetyl bromide to provide 2-(bromomethyl)oxazoles. The latter compounds are versatile building blocks for nucleophilic displacement reactions as demonstrated by their subsequent treatment with NaN_3 in aqueous medium to give azido oxazoles in good selectivity. Process integration enabled the synthesis of this useful moiety in short overall residence times (7 to 9 min) and in good overall yields.

Introduction

Oxazoles are an important class of five-membered aromatic heterocycles containing one oxygen and one nitrogen atom in their structures. The oxazole moiety is relatively stable and is found widely in nature [1-3]. Naturally occurring oxazoles include compounds with antibiotic or antimicrobial properties such as pimprinine [4] or phenoxan [5] (Figure 1a). Also many synthetic active pharmaceutical ingredients (API) contain the oxazole as an active moiety [1-3]. Oxaprozin, for example, is an

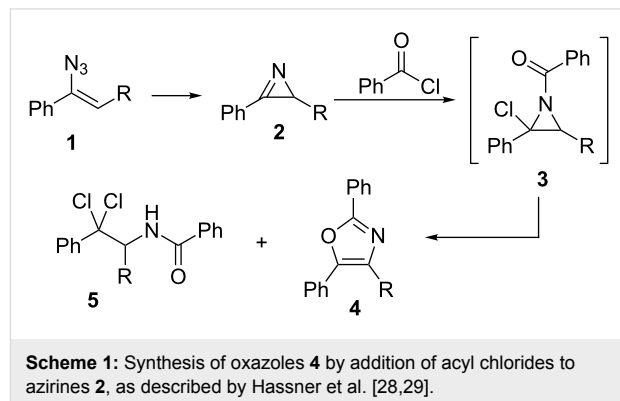
important non-narcotic, non-steroidal anti-inflammatory drug [6,7]. Sulfamoxole is a broad-spectrum antibiotic for the treatment of bacterial infections (Figure 1b) [8]. In addition, ongoing studies show the potential of amino and amido-oxazoles to act as fluorescent dipeptidomimetics (Figure 1c) [9]. Due to their diene character, oxazoles find also use as intermediates in the synthesis of other organic scaffolds such as furans and pyridines, via cycloaddition/retro-cycloaddition



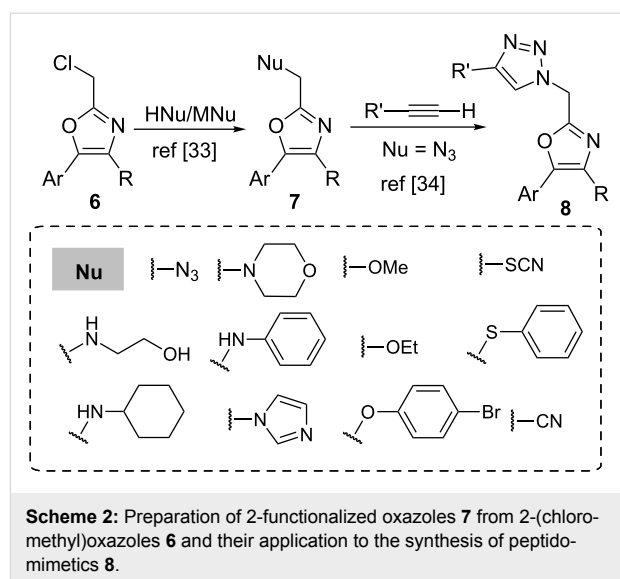
tandem processes (Figure 1d) [10-13]. A classical example is the preparation of pyridoxine (a form of vitamin B6) using this approach [14,15].

There are several methods for the preparation of oxazoles described in the literature. These include ring-closure reactions of diazocarbonyl compounds with amides or nitriles [16], α -haloketones and amides [17-19], cyanohydrins and aldehydes (Fischer synthesis) [20,21], or oxidative additions of α -methylene ketones to nitriles [22,23]. An alternative approach consists of the ring expansion of azirines, which can be prepared from vinyl azides **1**, by the reaction with carbonyl compounds. Substituted 2-acylazirines rearrange to oxazoles in the presence of bases [24-26]. In addition the light-mediated synthesis of oxazoles from azirines and aldehydes also has been described by Lu and Xiao [27]. Hassner and Fowler described the reaction of azirines **2** with acyl chlorides with formation of intermediate adduct **3** to give oxazoles **4** in polar solvents (Scheme 1)

[28,29]. In the latter reaction amide **5** was formed as a side-product and the aziridine intermediate **3** was stable and could be isolated when the reaction was carried out in non-polar solvents.



In particular, 2-(halomethyl)oxazoles **6** are a class of compounds rather underexplored, even though they are frequently key intermediates in the total synthesis of natural products [30-32]. Recently, Patil and Luzzio reported the preparation of a wide range of 2-substituted derivatives **7** by a simple nucleophilic halide displacement from 2-chloromethyl-4,5-diaryloxazoles, illustrating their usefulness (Scheme 2) [33]. In a related work, Luzzio et al. described the synthesis of 1,4-disubstituted triazoles **8** through click reaction between 2-azidomethyl-4,5-diaryloxazoles and alkynes in the presence of a copper(I) catalyst (Scheme 2). The authors were able to synthesize an array of small-molecule peptidomimetics that inhibited *Porphyromonas gingivalis* biofilm formation [34].



Important drawbacks observed in the generation of compounds of type **7** include the instability of the halide intermediate **6**,

which might be difficult to isolate due decomposition reactions, as well as selectivity issues during the generation of the oxazole ring. It has been shown that problems associated with unstable intermediates or reagents can be overcome with the use of continuous-flow chemistry. Continuous-flow processing has demonstrated to be an ideal tool for the development of uninterrupted multistep reactions [35–37]. The integration of several sequential steps can be readily achieved through a continuous addition of reagent streams, quenching, liquid–liquid extraction, or even filtration stages, thus avoiding the handling of unstable intermediates [35–37].

In this article we present an integrated continuous-flow procedure for the preparation of 2-(azidomethyl)oxazoles **7** starting from vinyl azides through an azirine intermediate (Scheme 3). The process starts with the generation of the azirine from the vinyl azide by thermolysis. Formation of azirines from vinyl azides by photolysis and thermolysis in continuous flow has been previously described [38,39]. The azirine intermediate is then reacted with a 2-haloacyl halide at room temperature, to form the 2-(halomethyl)oxazole moiety. Subsequent reaction with an aqueous stream containing NaN₃ then leads to the formation of the desired 2-(azidomethyl)oxazole. The optimization of each reaction step and the integration to a fully continuous process are described in detail.

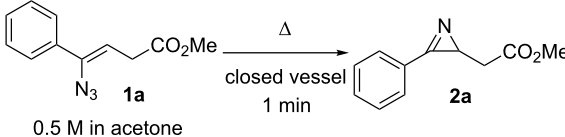
Results and Discussion

Thermolysis of the vinyl azide and oxazole formation. Batch optimization

The reaction conditions for the thermolysis of the vinyl azide and the subsequent ring expansion of the intermediate azirine to form the oxazole ring were initially optimized in batch. For these experiments, vinyl azide **1a** was used as a model substrate. The small-scale batch thermolyses were carried out using sealed 1.5 mL vials heated in an aluminum platform. A 0.5 M solution of substrate **1a** was prepared using acetone as the sol-

vent. The experiments were carried out placing 0.5 mL of the solution in the vial, which was sealed with a crimp-cap. The reactions were performed at three different temperatures (130–150 °C, Table 1). Notably, at 150 °C a very fast (1 min) and clean reaction (>99% purity by HPLC–UV analysis) was achieved.

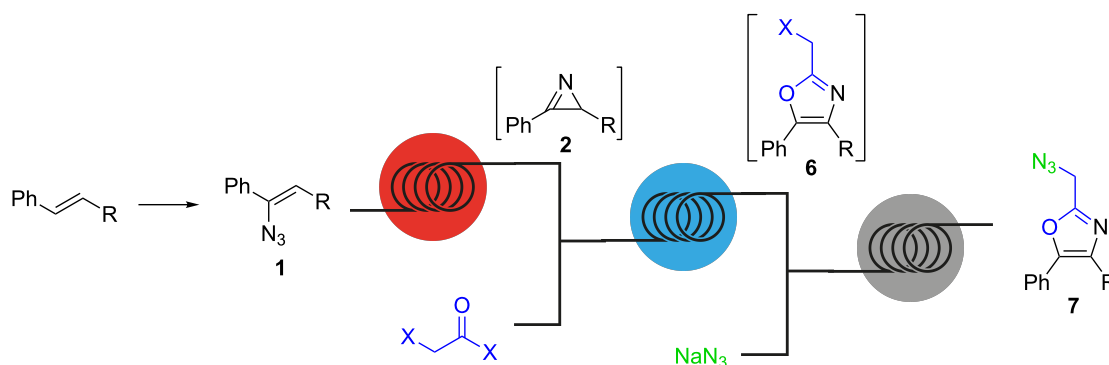
Table 1: Batch optimization of the thermolysis of vinyl azide **1a**.^a



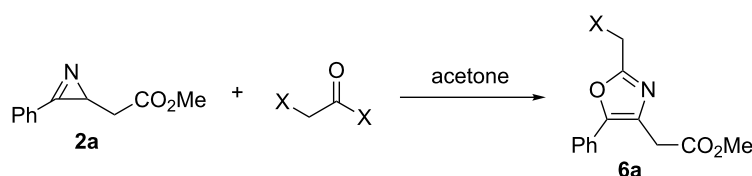
entry	temp. (°C)	conv. (%) ^b	purity (%) ^b
1	130	88	>99
2	140	97	>99
3	150	>99	>99

^aConditions: **1a** in acetone (0.5 M), 0.5 mL solution in a 1.5 mL vial.
^bDetermined by HPLC peak area integration at 254 nm.

Next, the formation of 2-(bromomethyl)oxazole **6a** from azirine **2a** was also optimized under batch conditions. All reactions were carried out under an argon atmosphere using a 0.5 M solution of the substrate **2a** in acetone. In general, the addition of the reagents was performed at 0 °C in an ice-bath followed by stirring the reaction mixture at room temperature. When triethylamine (TEA) or *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) were used as the base a solid formed after a few minutes in the reaction mixture (Table 2, entries 1–4), probably their corresponding ammonium bromide salts. Yet, good purities were achieved employing both bases and the incomplete conversions were ascribed to the presence of water in the reaction mixture. For this reason, further transformations were carried out in acetone dried over molecular sieves (3 Å). Using 1,5-diazabi-



Scheme 3: Integrated continuous-flow synthesis of 2-(azidomethyl)oxazoles **7**.

Table 2: Optimization of the reaction conditions for the generation of oxazole **6a** from azirine **2a**.^a

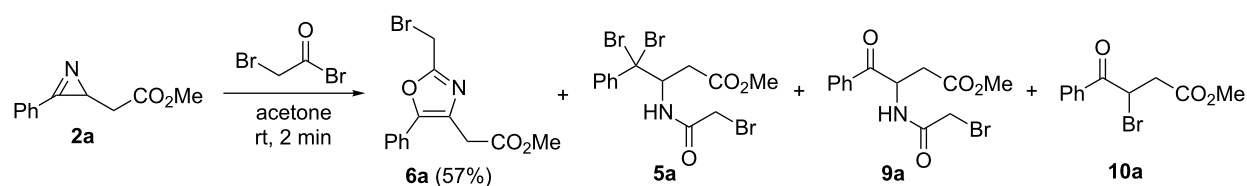
entry	halide equiv	X	base (equiv)	time (min)	temp.	conv. (%) ^b	purity (%) ^b
1 ^c	1.1	Br	TEA (1.1)	3	0 °C to rt	90	82
2 ^c	1.1	Br	TEA (1.1)	30	0 °C to rt	94	77
3 ^c	1.2	Br	DIPEA (1.1)	3	0 °C to rt	66	76
4 ^c	1.2	Br	DIPEA (1.1)	30	0 °C to rt	76	77
5	1.1	Br	DBN (1.1)	3	0 °C to rt	>99	74
6	1.1	Br	DBN (1.1)	30	0 °C to rt	>99	70
7	1.1	Cl	DBN (1.1)	10	0 °C to rt	92	79
8 ^d	1.1	Br	DBN (1.1)	5	0 °C to rt	>99	75
9 ^d	1.1	Br	DBN (1.1)	5	-10 °C	>99	73
10 ^e	1.1	Br	DBN (1.1)	4	rt	>99	81
11	1.1	Br	–	1	rt	>99	77
12	1.0	Br	–	1	rt	>99	79
13	1.3	Br	–	1	rt	>99	80

^aConditions: 0.50 mL solution of **2a** in acetone (0.5 M) was mixed with 0.50–0.65 mL of a solution of the acyl halide in acetone (0.5 M), followed by addition of the base (0.275 mmol). ^bDetermined by HPLC (254 nm) peak area integration. ^cFormation of insoluble solid during the reaction. ^dBase added after 3 min of reaction. ^eSubstrate added after 1 min of reaction.

cyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) as the base (Table 2, entry 5) full conversion of the azirine **2a** was observed after 3 min reaction time. In this case the oxazole **6a** was formed with 74% purity and no formation of solids was observed. At longer reaction time (30 min) a slight decrease in purity could be detected, probably due to slow decomposition of **6a** (Table 2, entry 6). The reaction with chloroacetyl chloride instead of the bromo derivative delivered the corresponding (chloromethyl)oxazole with similar selectivity, the reaction was slower though, with 92% conversion being achieved after 10 min (Table 2, entry 7). The adjustment of other parameters such as the order of added reactants or variation in temperature showed little influence on the outcome of the reaction (Table 2, entries 8–10). Notably, oxazole **6a** was also formed in the absence of base (Table 2, entries 11–13). This was probably due to the weak basic character of the oxazole moiety itself, producing the oxazole hydro-

bromide. Finally, the variation of the amount of bromoacetyl bromide had no significant effect on the outcome of the reaction (Table 2, entries 12 and 13).

To identify the reaction byproducts formed during the coupling of azirine **2a** and bromoacetyl bromide, the reaction was performed on a 3 mmol scale. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ solution, extracted with ethyl acetate and concentrated under reduced pressure. The ¹H NMR analysis of the crude product mixture revealed three major side products. Purification by column chromatography permitted the separation and isolation of each component (Scheme 4), which were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and low-resolution mass spectroscopy. In agreement with the observations by Hassner et al. [28,29], dibromoamide **5a** and its hydrolysis product **9a** were obtained in addition to ketoester **10a**. The distribution profile

**Scheme 4:** Side products generated during the reaction of azirine **2a** with bromoacetyl bromide at room temperature.

calculated by ^1H NMR peak integration revealed a composition of 76% product **6a**, and side products in 7% (**5a**), 10% (**9a**) and 7% (**10a**), respectively. The oxazole **6a** was isolated as yellow solid (mp 76.3–78.1 °C) in 57% yield.

The optimization of the reaction conditions for the nucleophilic halide displacement with sodium azide were also evaluated in batch. A one-pot procedure starting from the azirine (without isolation of the 2-(bromomethyl)oxazole) was utilized to simulate the conditions of an integrated process. Thus, azirine **2a** was reacted with bromoacetyl bromide in a 1.5 mL vial using the conditions stated in Figure 2 (1.1 equiv bromide added at 0 °C, cf. Table 2, entry 5) in dry acetone for 3 min. Then, DBN was added to neutralize the acidic medium, followed by a 2.5 M aqueous solution of NaN_3 (1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred at room temperature. A conversion of 89% to **7a** from bromo oxazole **6a** with a selectivity of 74% was achieved after 30 min (Figure 2).

Subsequently, the amount of NaN_3 was increased to 1.3 equiv to enhance the reaction rate. During the formation of the 2-(bromomethyl)oxazoles **6** addition of a base is not required (see Table 2, entries 11–13). However, neutralization of the resulting oxazole hydrobromide is required prior to the addition

of NaN_3 in order to avoid the generation of hydrazoic acid. Taking this into account, we decided to replace DBN by less expensive DIPEA for the subsequent reactions. Using both substrates **2a** and **2b**, it was observed that after 5 min of reaction at rt, the conversion of bromo oxazoles **6** into azido oxazoles **7** was up to 92% (Table 3, entries 1 and 4). When the reaction temperature was increased from rt to 50 °C, good conversions were achieved after 5 min reaction for both for the model substrate **2a** and the azirine **2b** (Table 3, entries 2 and 5). NaN_3 was not fully soluble in the reaction mixture (after mixing with the acetone medium), which would be problematic for the later translation to flow conditions. Diluting the NaN_3 solution from 2.5 M to 1.5 M (and therefore adding a larger volume of the solution to obtain the same excess of the reagent) resulted in fully homogeneous conditions suitable for flow processing (Table 3, entry 3).

Continuous-flow experiments

Azirine formation. With the optimal conditions for the three reaction steps in hand, we translated the process to continuous-flow conditions. For that purpose, individual continuous-flow reactors for each step were setup, the reaction conditions re-optimized when necessary, and finally all the steps integrated in a single continuous stream.

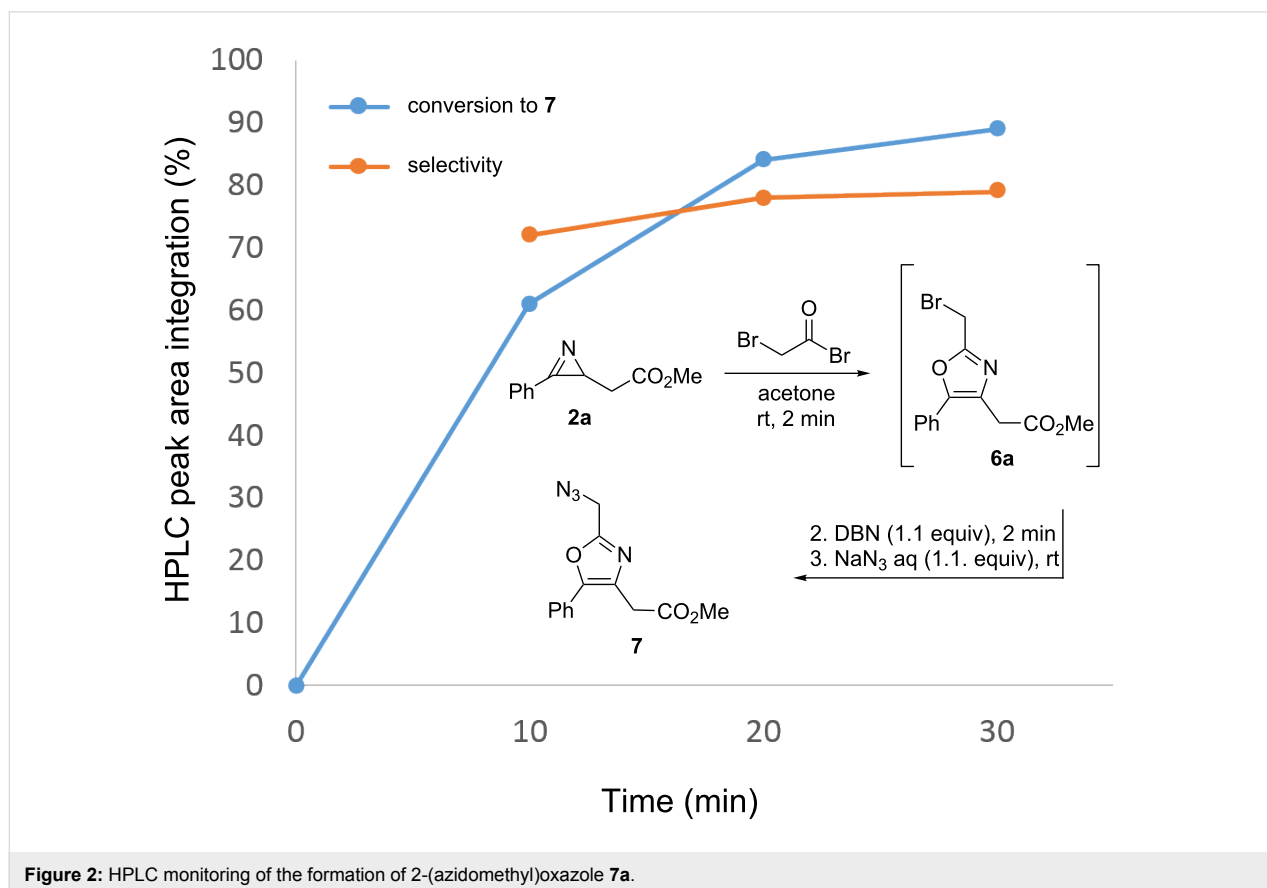
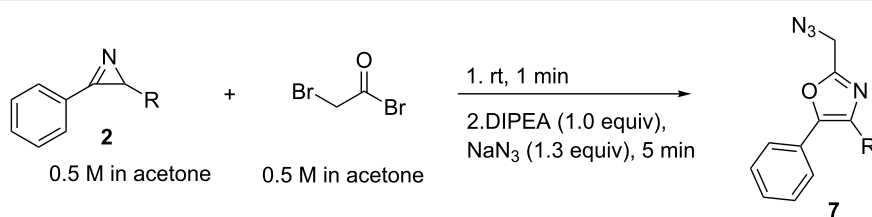


Table 3: Batch optimization of the generation of 2-(azidomethyl)oxazoles **7a** and **7b**.^a

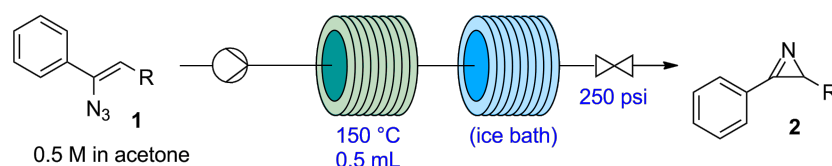
entry	R	NaN ₃ conc. (M)	temp. (°C) ^b	conv. (%) ^{c,d}	purity (%) ^d
1	CH ₂ CO ₂ Me (2a)	2.5	rt	84	80
2	CH ₂ CO ₂ Me (2a)	2.5	50 °C	95	69
3	CH ₂ CO ₂ Me (2a)	1.5	50 °C	97	74
4	H (2b)	2.5	rt	92	69
5	H (2b)	2.5	50 °C	97	67

^aConditions: 0.4 mL of a 0.5 M solution of azirine in acetone, bromoacetyl bromide injected as a 0.5 M solution. ^bTemperature for the reaction with NaN₃. ^cConversion for the nucleophilic displacement step. ^dDetermined by HPLC (254 nm) peak area integration.

The thermolysis of vinyl azide **1** was performed in a continuous flow reactor consisting of a perfluoroalkoxy (PFA) coil (0.5 mL, 0.8 mm i.d.) immersed in a silicon bath at 150 °C. The vinyl azide solution in acetone was introduced into the reactor by a syringe pump (Syrriis) with variable flow rates (Table 4) to obtain different residence times. The system was pressurized using a back-pressure regulator (BPR, Upchurch) at 17 bar (250 psi). The reaction mixture was cooled by immersing a second section of the coil reactor in an ice bath, to avoid damage of the BPR by the hot reaction mixture and evaporation of the solvent after the pressure release. Notably, flow rates had to be reduced with respect to those calculated for a residence time of 1 min for the generation of azirine **2a**, probably due to an expansion of the reaction mixture from the N₂ generation, which reduced the actual residence time within the coil (Table 4, entries 1 and 2). Using the same flow setup azirines

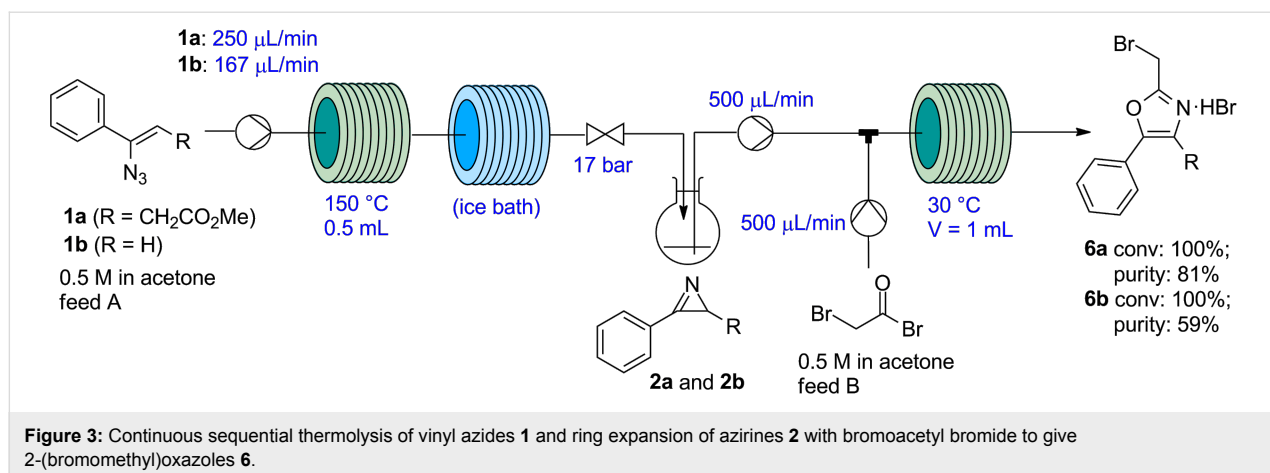
2b and **2c** were also successfully generated from the corresponding vinyl azides (Table 4, entries 3–5).

The continuous-flow setup was then extended by incorporating a second reagent feed with a stream containing the bromoacetyl bromide solution (0.5 M in acetone, Figure 3). A vessel was placed between the two reaction zones to release the N₂ generated during the azirine formation, which was maintained under argon atmosphere. Using this system, the crude reaction mixture obtained from the first reaction zone, containing the azirine in acetone, was directly pumped into the second reaction zone (500 μL/min), mixed with the bromoacetyl bromide stream in a T-mixer, and reacted at 30 °C in a PFA tubing (1 mL volume). Using a flow rate of 500 μL/min in the feed containing the bromoacetyl bromide solution – corresponding to 1.0 equiv of the bromide with respect to the starting vinyl azide – both

Table 4: Continuous-flow generation of azirines **2** by thermolysis of vinyl azides **1**.^a

entry	R	flow rate (μL/min) ^b	time (min)	conv. (%) ^c	purity (%) ^c
1	CH ₂ CO ₂ Me (2a)	500	1	98	100
2	CH ₂ CO ₂ Me (2a)	250	2	100	100
3	H (2b)	250	2	91	92
4	H (2b)	167	3	95	94
5	CH ₂ OH (2c)	500	1	100	94

^aConditions: 0.5 M substrate in acetone, 5 mL reaction mixture (2.5 mmol) collected from the reactor output. ^bTheoretical residence time calculated from the flow rate and reactor volume. ^cDetermined by HPLC (254 nm) peak area integration.

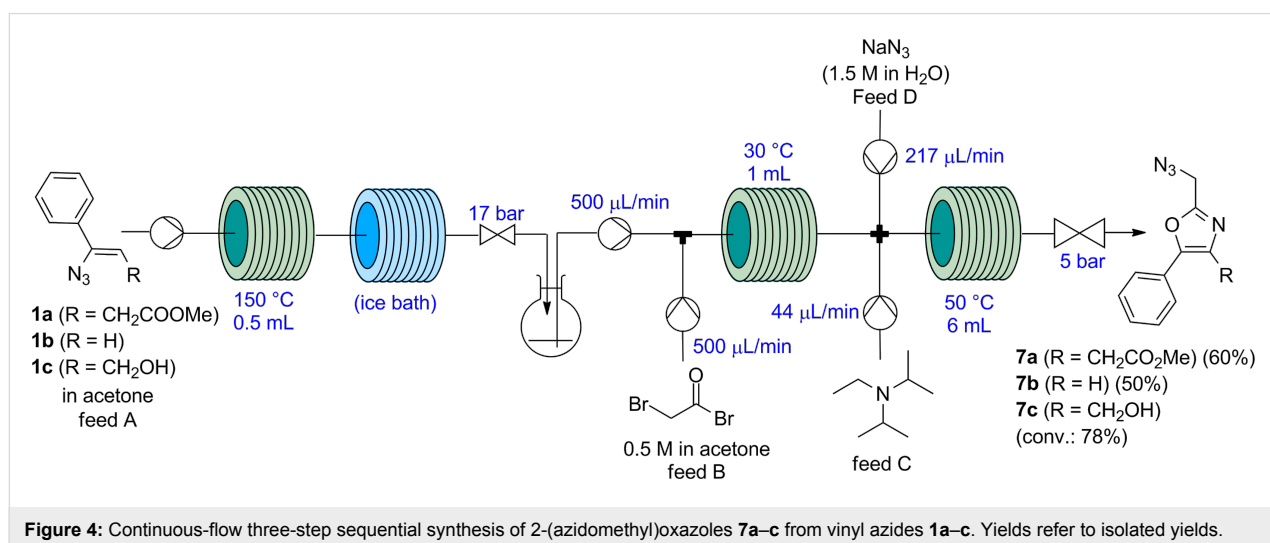


oxazoles **6a** and **6b** were obtained in full conversion, with 81% and 59% purity (HPLC). Unfortunately, the oxazoles could not be precipitated as hydrobromide salts even after cooling at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and adding petroleum ether as co-solvent. The work-up consisted in extraction with aqueous NaHCO_3 , evaporation of the organic phase, and purification of the residue by column chromatography. Relatively poor isolated yields (42% and 35% for compounds **6a** and **6b**, respectively) were achieved due to decomposition of the products during isolation. The decomposition of the 2-(bromomethyl)oxazoles inside the column was apparent, both when silica or neutral alumina were used as stationary phase.

Decomposition of 2-(bromomethyl)oxazoles **6** was successfully avoided by further integrating into the continuous-flow reactor the final nucleophilic halide displacement step with NaN_3 . The resulting 2-(azidomethyl)oxazole derivatives **7** presented higher stability and could be isolated without decomposition. Thus, two additional reagents streams were added to the flow setup

(Figure 4) containing an aqueous solution of NaN_3 (1.5 M) and DIPEA, respectively. The three streams were mixed in a cross mixer before entering a coil reactor at $50\text{ }^\circ\text{C}$ (PFA tubing, 6 mL). While the vinyl azide thermolysis reactor zone was pressurized at 250 psi (17 bar), for this reactor zone 75 psi (5 bar) sufficed. Using this continuous-flow setup, azido oxazoles **7a** and **7b** were prepared from vinyl azides **1a** and **1b** in a three-step sequence (azirine was not isolated, the solution of the generated azirine was directly employed in the reaction described above). After reaction, 2-(azidomethyl)oxazoles **7a** and **7b** were purified by column chromatography, giving a three-step overall yield of 60% and 50%, respectively.

The vinyl azide **1c** was also subjected to the conditions described above. However, the reaction could not be completed due to solid generation in the second reactor zone (likely the hydrobromide salt of the oxazole). The reactor clogging could not be avoided either by sonication of the tubing or increasing the temperature to $50\text{ }^\circ\text{C}$. Thus, the reaction was performed em-



ploying a 0.25 M solution of substrate **1c**. Under diluted conditions the reaction mixture remained fully homogeneous but no full conversion from bromo oxazole **6c** to azido oxazole **7c** was achieved (78%), which prevented the formation of the final product in a pure form.

Conclusion

We have developed a continuous-flow protocol for the preparation of 2-(azidomethyl)oxazoles. The procedure consists of a three-step sequential synthesis combining an initial thermolysis of the starting vinyl azide to form an azirine intermediate, followed by reaction with bromoacetyl bromide to generate the oxazole moiety, and a final nucleophilic halide displacement with NaN_3 to give the desired product. After optimization of all individual steps in batch and continuous-flow mode, the complete sequence has been integrated in a single continuous-flow reactor, in which the vinyl azide is fed as substrate and the final 2-(azidomethyl)oxazole is formed and collected from the reactor output. The process avoids the isolation and handling of the unstable 2-(bromomethyl)oxazole intermediates, thus circumventing decomposition problems. The continuous reactor has been tested for three different vinyl azide substrates. Good results were obtained for compounds **7a** and **7b**, while for **7c** dilution was necessary to avoid clogging of the reactor.

Supporting Information

Supporting Information File 1

Experimental procedures and copies of the NMR spectra for all isolated compounds.

[<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-14-36-S1.pdf>]

Acknowledgements

C.O.K acknowledges the Science without Borders program (CNPq, CAPES) for a “Special Visiting Researcher” fellowship. T.A.S. and N.S.S. are grateful to CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil) for fellowships. Special thanks are due to CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular e Estrutural, UFSC, Brazil) for providing the mass spectra.

ORCID® iDs

Thaís A. Rossa - <https://orcid.org/0000-0001-9851-447X>

C. Oliver Kappe - <https://orcid.org/0000-0003-2983-6007>

References

- Ibrar, A.; Khan, I.; Abbas, N.; Farooq, U.; Khan, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93016–93047. doi:10.1039/C6RA19324B
- Hassner, A.; Fischer, B. *Heterocycles* **1993**, *35*, 1441–1465. doi:10.3987/REV-92-SR(T)6
- Yeh, V. S. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995–12042. doi:10.1016/j.tet.2004.10.001
- Naik, S. R.; Harindran, J.; Varde, A. B. *J. Biotechnol.* **2001**, *88*, 1–10. doi:10.1016/S0168-1656(01)00244-9
- Kunze, B.; Jansen, R.; Pridzun, L.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, G.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1549–1552. doi:10.7164/antibiotics.45.1549
- Greenblatt, D. J.; Mattis, R.; Scavone, J. M.; Blyden, G. T.; Harmatz, J. S.; Shader, R. I. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1985**, *19*, 373–378. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02656.x
- Wang, R.; Dasgupta, A.; Ward, M. M. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 1152–1160. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207677
- Crawford, P. F.; Crawley, K. R.; Tucker, H. A. *J. New Drugs* **1961**, *1*, 279–283.
- Chowdhury, S. R.; Chauhan, P. S.; Dedkova, L. M.; Bai, X.; Chen, S.; Talukder, P.; Hecht, S. M. *Biochemistry* **2016**, *55*, 2427–2440. doi:10.1021/acs.biochem.6b00102
- Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793. doi:10.1021/cr00075a004
- Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 389–437. doi:10.1021/cr60296a002
- Levin, J. I.; Laakso, L. M. *Oxazole Diels–Alder Reactions. Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2003; pp 417–472. doi:10.1002/0471428035.ch3
- Blond, G.; Gulea, M.; Mamane, V. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 2161–2210. doi:10.2174/1385272820666160216000401
- Firestone, R. A.; Harris, E. E.; Reuter, W. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 943–955. doi:10.1016/0040-4020(67)85043-9
- Dumond, Y. R.; Gum, A. G. *Molecules* **2003**, *8*, 873–881. doi:10.3390/81200873
- Bresciani, S.; Tomkinson, N. C. O. *Heterocycles* **2014**, *89*, 2479–2543. doi:10.3987/REV-14-808
- Bredereck, H.; Gompper, R. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 700–707. doi:10.1002/cber.19540870514
- Gompper, R.; Christmann, O. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1944–1949. doi:10.1002/cber.19590920829
- Ritson, D. J.; Spiteri, C.; Moses, J. E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3519–3522. doi:10.1021/jo1025332
- Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 205–214. doi:10.1002/cber.18960290143
- Ingham, B. H. *J. Chem. Soc.* **1927**, 692–700. doi:10.1039/JR9270000692
- Kotani, E.; Kobayashi, S.; Adachi, M.; Tsujioka, T.; Nakamura, K.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 606–609. doi:10.1248/cpb.37.606
- Ishiwata, Y.; Togo, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10720–10724. doi:10.1016/j.tet.2009.09.109
- Ning, Y.; Otani, Y.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6313–6326. doi:10.1021/acs.joc.7b00904
- Brahma, S.; Ray, J. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 311–317. doi:10.1002/jhet.5570450203
- Sauers, R. R.; Hagedorn, A. A., III; Van Arnum, S. D.; Gomez, R. P.; Moquin, R. V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5501–5505. doi:10.1021/jo00234a001
- Zeng, T.-T.; Xuan, J.; Ding, W.; Wang, K.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4070–4073. doi:10.1021/acs.orglett.5b01994
- Fowler, F. W.; Hassner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2875–2881. doi:10.1021/ja01013a026

29. Hassner, A.; Burke, S. S.; I, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4692–4700. doi:10.1021/ja00849a035
30. Smith, A. B., III; Minbiolo, K. P.; Freeze, S. *Synlett* **2001**, 1739–1742. doi:10.1055/s-2001-18096
31. Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. *J. Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908–3916. doi:10.1039/b810855b
32. Kuntiyong, P.; Lee, T. H.; Kranemann, C. L.; White, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7884–7899. doi:10.1039/c2ob25766a
33. Patil, P. C.; Luzzio, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 757–759. doi:10.1016/j.tetlet.2016.01.016
34. Patil, P. C.; Tan, J.; Demuth, D. R.; Luzzio, F. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5410–5417. doi:10.1016/j.bmc.2016.08.059
35. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57. doi:10.1002/adsc.201100584
36. McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384–6389. doi:10.1021/jo400583m
37. Ahmed-Omer, B.; Barrow, D. A.; Wirth, T. *ARKIVOC* **2011**, *iv*, 26–36. doi:10.3998/ark.5550190.0012.404
38. Cludius-Brandt, C.; Kupracz, L.; Kirschning, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1745–1750. doi:10.3762/bjoc.9.201
39. Cantillo, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 853–857. doi:10.1039/C5OB02425K

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<https://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:
[doi:10.3762/bjoc.14.36](https://doi.org/10.3762/bjoc.14.36)