

Misael Ferreira

**SÍNTESE DE SAIS DE ISOTIOURÔNIO E SUA
VERSATILIDADE EM REAÇÕES DE ACETILAÇÃO E NA
PREPARAÇÃO DE HETEROCICLOS
MULTIFUNCIONALIZADOS**

Florianópolis-SC

2011

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

Misael Ferreira

**SÍNTESE DE SAIS DE ISOTIOURÔNIO E SUA
VERSATILIDADE EM REAÇÕES DE ACETILAÇÃO E NA
PREPARAÇÃO DE HETEROCICLOS
MULTIFUNCIONALIZADOS**

Dissertação submetida ao
programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal
de Santa Catarina como parte dos
requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Química

Área de concentração: Química
Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Marcus
Mandolesi Sá

Florianópolis-SC

2011

Misael Ferreira

**SÍNTESE DE SAIS DE ISOTIOURÔNIO E SUA
VERSATILIDADE EM REAÇÕES DE ACETILAÇÃO E NA
PREPARAÇÃO DE HETEROCICLOS
MULTIFUNCIONALIZADOS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 13 de junho de 2011.

Prof. Dr. Almir Spinelli
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

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

Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef
(DQ-UFSC)

Prof.^a Dra. Maria da Graça Nascimento
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Miguel S. B. Caro
(DQ-UFSC)

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

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

José de Alencar

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus pela saúde.
- A meus pais Nelson Ferreira e Dalmi Ferreira, pela educação, amor, carinho e paciência que tiveram durante toda minha vida.
- Ao meu irmão Rozalvo Ferreira pelo companheirismo, incentivo e apoio proporcionado durante todo esse tempo.
- Às minhas irmãs Rosane Ferreira e Míria Ferreira pelo incentivo, amor e carinho.
- À minha namorada Cony Gauche pelo carinho e bons momentos.
- Ao Prof. Dr. Marcus M. Sá, pela oportunidade que me ofereceu, pela paciência, pelo apoio e pela bagagem enorme de conhecimentos que me concedeu.
- Aos colegas do LAB 302, Tula, Lidiane, Luciano Fernandes (Gaúcho), Luiz Gustavo, Marcelo, Thais, Luciana (Luca), Sandro, Luciano Silva, Ismael, Adrielle, Janh e ao Prof. Dr. Antônio C. Joussef.
- Aos meus colegas de graduação pela amizade.
- À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química e à Central de Análises.
- Aos funcionários da Central de Análise pela paciência, em especial Marta, Marcilene, Eliane, Ângelo e Marcelo (Bigode).
- Ao Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi pelas análises cristalográficas.
- Ao CNPq, pela confiança em mim depositada, através da concessão de bolsas.
- E por fim, Àquele que está sempre comigo, Deus.

RESUMO

O presente trabalho foi desenvolvido visando à obtenção de novos compostos orgânicos sulfurados por meio de métodos reacionais simples e eficientes. Iniciou-se com a versátil reação de Morita-Baylis-Hillman a qual emprega condições reacionais brandas com formação dos respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres em bons rendimentos (70-95%). O tratamento posterior destes hidroxiésteres com LiBr e H₂SO₄ em acetonitrila forneceu os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos de forma simples e rápida em excelentes rendimentos (75-95%). Estes compostos são densamente funcionalizados e muito utilizados como intermediários na preparação de diversos compostos. Estudos reacionais dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos com tiouréia em acetona/H₂O propiciaram a síntese de sais de isotiourônio em excelentes rendimentos (90-97%) após 1 hora de reação. As reações dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos com *N*-feniltiouréia em acetonitrila também foram bem sucedidas por fornecerem os correspondentes sais de *N*-fenilisotiourônio em curtos tempos reacionais e em excelentes rendimentos (88-97%). Subsequentemente, os sais de isotiourônio e *N*-fenilisotiourônio foram submetidos à reação de acetilação pelo tratamento com anidrido acético, fornecendo os *N,N'*-diacetilisotioureidos em rendimentos de bons a excelentes (78-98%) e *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureidos em rendimentos moderados (63-65%), respectivamente, além do inesperado *N*-acetil-*N*-feniltiouréia em rendimento baixo (31%). Posteriormente, estudos visando o desenvolvimento de metodologias reacionais para a síntese de tióis e dissulfetos a partir dos sais de isotiourônio e dos *N,N'*-diacetilisotioureidos não apresentaram rendimentos satisfatórios (<40%). Por outro lado, reações dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos com tiouréia em acetona/H₂O seguido de ciclização em meio básico dos sais de isotiourônio forneceram as 1,3-tiazin-4-onas em rendimentos de moderados a excelentes (58-91%). Para finalizar, estudos visando a preparação de heterociclos sulfurados com diferentes funcionalidades incorporadas em sua estrutura foram bem sucedidos a partir da acetilação das 1,3-tiazin-4-onas seguida de hidrólise em meio ácido, fornecendo as 1,3-tiazin-2,4-dionas inéditas em rendimentos de moderados a bons (58-85%) e condições reacionais simples.

Palavras-chave: Brometo alílico; Sal de isotiourônio; *S*-Heterociclos.

ABSTRACT

This work reports the synthesis of novel sulfur-containing compounds by simple and efficient reaction methods. This study began with the versatile Morita-Baylis-Hillman reaction using mild reaction conditions to furnish the corresponding α -methylene- β -hydroxy esters in good to excellent yields (70-95%). The subsequent treatment of these hydroxy esters with H_2SO_4 and LiBr in acetonitrile readily furnished (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates in good to excellent yields (75-95%). These compounds are densely functionalized and were used as intermediates for the preparation of several compounds. Reaction studies of (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates with thiourea in acetone/ H_2O promoted the synthesis of isothiuronium salts in excellent yields (90-97%). The reactions of (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates with *N*-phenylthiourea in acetonitrile were also successful and gave the corresponding *N*-phenylisothiuronium salts in short reaction times and excellent yields (88-97%). Subsequently, the isothiuronium salts and *N*-phenylisothiuronium salts were submitted to acetylation by treatment with acetic anhydride to give the *N,N'*-diacetylisothioureido products in good to excellent yields (78-98%) and *N*-acetyl-*N'*-phenylisothioureido derivatives in moderate yields (63-65%), respectively. Also, the unexpected rearranged *N*-acetyl-*N*-phenylthiourea was isolated in low yields (31%). Later, studies aimed at developing methodologies for the synthesis of thiols and disulfides from isothiuronium salts and *N,N'*-diacetylisothioureidos did not provided satisfactory yields (<40%). On the other hand, reactions of (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates with thiourea in acetone/ H_2O followed by cyclization of the isothiuronium salts in basic medium furnished 2-amino-1,3-thiazin-4-ones in moderate to excellent yields (58-91%). Finally, the preparation of sulfur-containing heterocycles with different features incorporated in their structure has been successfully accomplished by acetylation of 2-amino-1,3-thiazin-4-ones followed by hydrolysis in acidic medium to give the novel 1,3-thiazin-2,4-diones in moderate to good yields (58-85%) under simple reaction conditions.

Keywords: Allylic bromide; Isothiuronium salt; *S*-Heterocycles.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. A Reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).....	2
1.2. Preparação de Brometos Alílicos a partir dos Adutos de MBH.....	4
1.3. Brometos Alílicos em Síntese Orgânica.....	5
1.4. 1,3-Dinucleófilos em Síntese Orgânica (Tiouréia e Derivados).....	7
2. JUSTIFICATIVAS.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
4.1. Preparação dos α -Metileno- β -hidroxi Ésteres 4	17
4.2. Preparação dos (Z)-2-(Bromometil)-2-alcenoatos 11	20
4.3. Reação dos Brometos Alílicos 11 com Tiouréias.....	22
4.4. Reatividade dos Sais de Isotiourônio com Anidrido Acético.....	33
4.5. Reações Testes Visando a Preparação de Tióis ou Dissulfetos a partir dos Sais de Isotiourônio 71	50
4.6. Síntese de 2-Amino-1,3-tiazin-4-onas e Tentativas de Preparação de Análogos.....	55
4.7. Síntese de 1,3-Tiazin-2,4-dionas por meio da Hidrólise das 2-Amino-1,3-tiazin-4-onas.....	58
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	65
5.1. Instrumentação e Reagentes.....	65
5.2. Procedimento para a Síntese dos α -Metileno- β -hidroxi Ésteres 4 (Adutos de MBH).....	66
5.3. Procedimento para a Síntese dos Brometos Alílicos 11	66
5.4. Procedimento para a Síntese dos Sais de Isotiourônio 71	68
5.5. Procedimento para a Síntese dos Sais de <i>N</i> -Fenilisotiourônio 88	71
5.6. Procedimento para a Acetilação dos Sais de Isotiourônio 71	76
5.7. Procedimento para a Acetilação dos Brometos de <i>N</i> -Fenilisotiourônio 88	80
5.8. Procedimento para a Preparação do 3-(<i>N</i> -Acetil- <i>N</i> -feniltioureido)-2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanoato de Metila (92h).....	81

5.9. Síntese das 1,3-Tiazin-4-onas 31 a partir dos Brometos Alílicos 11	81
5.10. Síntese das 1,3-Tiazin-4-onas 31 a partir dos Sais de Isotiourônio 71	82
5.11. Procedimento para a Síntese das 1,3-Tiazin-2,4-dionas 80	84
6. CONCLUSÕES.....	88
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89
8. APÊNDICES.....	94
8.1. Dados Cristalográficos.....	94
8.2. Dados Espectroscópicos.....	117

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1	Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do α -metileno- β -hidroxi éster 4d	18
Figura 2	Espectro de RMN- ^1H do α -metileno- β -hidroxi éster 4d (CDCl_3 , 400 MHz).....	19
Figura 3	Espectro de RMN- ^1H do (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoato 11d (CDCl_3 , 400 MHz).....	22
Figura 4	Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do sal de isotiourônio 71d	25
Figura 5	Espectro de RMN- ^1H do sal de isotiourônio 71d (D_2O , 400 MHz).....	26
Figura 6	Espectro de RMN- ^{13}C do sal de isotiourônio 71d (D_2O - $\text{DMSO-}d_6$ como padrão interno, 100 MHz).....	27
Figura 7	ORTEP do sal de isotiourônio 71d , elipsóides com 40% de probabilidade.....	27
Figura 8	Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do sal de <i>N</i> -fenilisotiourônio 88d	31
Figura 9	Espectro de RMN- ^1H do sal de <i>N</i> -fenilisotiouréia 88d ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	32
Figura 10	Espectro de RMN- ^1H do composto 89a (CDCl_3 , 400 MHz).....	36
Figura 11	Espectro de RMN- ^{13}C do composto 89a (CDCl_3 , 100 MHz).....	37
Figura 12	ORTEP do <i>N,N'</i> -diacetilisotioureido 89d , elipsóides com 40% de probabilidade.....	38
Figura 13	Espectro de RMN- ^{13}C do <i>N,N'</i> -diacetilisotioureido 89a (CDCl_3 , 100 MHz). Tempo de relaxação $d_1 = 3$ segundos.....	39
Figura 14	Espectro de RMN- ^1H do <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -fenilisotioureido 90d(x) , 90d(y) ou 90d(z) ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	43
Figura 15	ORTEP dos <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -fenilisotioureidos 90d (a) e 90h (b), elipsóides com 40% de probabilidade.....	44
Figura 16	Espectro de RMN- ^1H do produto bruto da reação de monoacetilação. Mistura 90h/93h 2:1 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	48
Figura 17	Espectro de RMN- ^{13}C do produto bruto da reação	

	de monoacetilação. Mistura 90h/93h 2:1 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz).....	49
Figura 18	Espectro de RMN- ¹ H do tiol 95h (CDCl ₃ , 400 MHz).....	51
Figura 19	Espectro de RMN- ¹ H do dissulfeto 96h (CDCl ₃ , 400 MHz).....	52
Figura 20	Espectro de RMN- ¹ H da mistura de (3:1), tiol 95a e dissulfeto 96a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	53
Figura 21	Espectro de RMN- ¹ H do dissulfeto 96a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	54
Figura 22	Conjugação e efeitos estéricos que dificultam a ciclização.....	57
Figura 23	Espectro de RMN- ¹ H das 1,3-tiazin-4-onas acetiladas 76a e/ou 77a e/ou 78a e/ou 79a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	59
Figura 24	ORTEP da 1,3-tiazin-2,4-diona 80a , elipsóides com 40% de probabilidade.....	60
Figura 25	Espectro de RMN- ¹ H da 1,3-tiazin-2,4-diona 80a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	60
Figura 26	Espectro de IV (KBr, cm ⁻¹) da 1,3-tiazin-2,4-diona 80a	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	17
Tabela 2	Síntese dos brometos alílicos 11	20
Tabela 3	Síntese dos sais de isotiourônio 71	28
Tabela 4	Síntese dos sais de <i>N</i> -fenilisotiourônio 88	33
Tabela 5	Síntese dos <i>N,N'</i> -diacetilisotioureidos 89	40
Tabela 6	Síntese dos <i>N</i> -Acetil- <i>N'</i> -fenilisotioureidos 90	45
Tabela 7	Síntese das 1,3-tiazin-4-onas 31	55
Tabela 8	Síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas 80	63

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Reação para preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	2
Esquema 2	Síntese <i>one-pot</i> dos adutos de MBH 4 e 5	3
Esquema 3	Proposta mecanística para formação dos adutos de MBH 4	3
Esquema 4	Método clássico para a preparação dos brometos alílicos 11	4
Esquema 5	Novos métodos para a síntese de brometos alílicos 11	5
Esquema 6	Síntese de semiplenamidas C e E 15	5
Esquema 7	Síntese de di-hidropirazóis 19	6
Esquema 8	Preparação de 2-amino-2,3-di-hidrobenzofuranos 26 e derivados de naftaleno 27	6
Esquema 9	Preparação dos derivados de MBH 28 , 29 , 30 e 31	7
Esquema 10	Preparação de pirimidinas 33	8
Esquema 11	Síntese dos derivados de pirimidinas 37 , 38 , 39 e 40	8
Esquema 12	Síntese dos hidroxi sulfetos 47	9
Esquema 13	Preparação dos heterociclos 49 em meio básico.....	9
Esquema 14	Preparação de 2-iminotiazóis 50 a partir dos sais de isotiourônio 51	10
Esquema 15	Síntese de 2-aminotiazóis <i>N</i> -substituídos 52	10
Esquema 16	Síntese de furil-tiazóis 58 em meio básico.....	11
Esquema 17	Preparação da tiazina 59 a partir de tiouréia (32)....	11
Esquema 18	Preparação das pirimidinonas 61	12
Esquema 19	Síntese dos heterociclos 64 , 66 e 67	12
Esquema 20	Síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas 69	13
Esquema 21	Síntese das 1,3-tiazin-4-onas 31	13
Esquema 22	Reações propostas para este trabalho.....	16
Esquema 23	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	17
Esquema 24	Síntese dos brometos alílicos 11	20
Esquema 25	Síntese das 1,3-tiazin-4-onas 31	23
Esquema 26	Síntese de 2-imino-4-tiazolidinonas 84 . ⁷⁷	24
Esquema 27	Síntese dos sais de isotiourônio 71	28
Esquema 28	Síntese do sal de isotiourônio 87	29
Esquema 29	Tentativa de síntese do sal de <i>N</i> -fenilisotiourônio 88d	29

Esquema 30	Síntese dos sais de <i>N</i> -fenilisotiourônio 88	33
Esquema 31	Reação de acetilação da 1,3-tiazin-4-ona 31a . ⁸⁰	34
Esquema 32	Estratégias reacionais para a síntese de heterociclos acetilados 76a e/ou 78a	34
Esquema 33	Preparação do <i>N,N'</i> -diacetilisotioureido 89a	35
Esquema 34	Síntese dos <i>N,N'</i> -diacetilisotioureidos 89	40
Esquema 35	Mecanismo proposto para a síntese dos <i>N,N'</i> -diacetilisotioureido 89	41
Esquema 36	Estratégia reacional para diacetilação dos sais de <i>N</i> -fenilisotiourônio 88d e 88h	42
Esquema 37	Síntese dos <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -fenilisotioureido 90d,h	45
Esquema 38	Preparação das <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -fenilisotioureido 90h e <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -feniltiouréia 92h	46
Esquema 39	Tentativas de reação visando à obtenção da <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -feniltiouréia 92h	47
Esquema 40	Mecanismo proposto para a síntese do <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -fenilisotioureido 90h e da <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -feniltiouréia 92h	50
Esquema 41	Reação de diacetilação com formação de dois subprodutos, tiol 95h e dissulfeto 96h	51
Esquema 42	Preparação do tiol 95a e dissulfeto 96a	53
Esquema 43	Preparação do dissulfeto 96a	54
Esquema 44	Síntese das 1,3-tiazin-4-onas 31 a partir dos sais de isotiourônio 71	55
Esquema 45	Tentativa de ciclização intramolecular dos sais de <i>N</i> -fenilisotiourônio 88	57
Esquema 46	Reação de acetilação da 1,3-tiazin-4-ona 31a	58
Esquema 47	Hidrólise das 1,3-tiazin-4-onas acetiladas 76a e/ou 77a e/ou 78a e/ou 79a	59
Esquema 48	Síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas 80	63
Esquema 49	Estratégia de síntese da 1,3-tiazin-2,4-diona 80a diretamente a partir da 1,3-tiazin-4-ona 31a	63
Esquema 50	Proposta mecanística para a síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas 80	64

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento químico
Ac ₂ O	Anidrido acético
apt	Aparente tripleto
Ar	Aromático
ArH	Benzeno
Br(Me) ₂ S ⁺ Br ⁻	Brometo de bromo(dimetil)sulfônio
Bu	<i>n</i> -Butil
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butil
Calc.	Calculado
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CHNS	Análise elementar
d	Dubleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo dubleto
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimetil)aminopiridina
dq	Duplo quarteto
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida hidrocloro
Equiv.	Equivalente(s)
Et	Etil
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
EWG	Grupos retiradores de elétrons
GABA	Ácido gama-aminobutírico (neurotransmissor)
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol hidratado
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipleto
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	Metil
Me ₂ S	Dimetilsulfeto
MHz	Mega-Hertz

MW	Micro-ondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PPh ₃	Trifenilfosfina
<i>i</i> -Pr	Isopropil
Py	Piridina
q	Quarteto
Rend.	Rendimento
R.f.	Índice de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singlete
Sat.	Saturado(a)
sl	Sinal largo
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
TFA-D	Ácido trifluoroacético deuterado
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
XR ₃	Espécie Catalítica
W	Watts

1. INTRODUÇÃO

A busca crescente por novas substâncias possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o avanço da Síntese Orgânica no mundo contemporâneo.

Compostos orgânicos de origem sintética são empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de consumo, como moléculas idênticas às de origem natural, fármacos, alimentos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial.¹⁻³

Novas estratégias em síntese orgânica são fundamentadas nos paradigmas da Química Verde, utilizando metodologias simples, condições reacionais brandas, alta economia atômica e reagentes e produtos com baixa toxicidade propiciando a redução de resíduos e a diminuição do impacto ambiental.⁴⁻⁷

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) ultimamente tem sido muito utilizada em síntese orgânica, pois emprega substratos de fácil acesso e envolve condições simples e excelente economia atômica, além de dispensar a utilização de metais pesados e reagentes instáveis.⁸⁻¹⁷

Os produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman são compostos altamente funcionalizados e podem ser utilizados como blocos construtores na síntese de heterociclos,¹² produtos naturais,¹⁸⁻²⁰ compostos bioativos²¹⁻²³ e moléculas enantiosseletivas.¹⁶

Com o objetivo de estudar a reatividade de moléculas obtidas a partir da reação de MBH, esta Dissertação apresenta o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes para a preparação de sais de isotiourônio, *N,N*-diacetilisotiouréias e *N*-acetilisotiouréias, além de novos heterociclos contendo o esqueleto 1,3-tiazina.

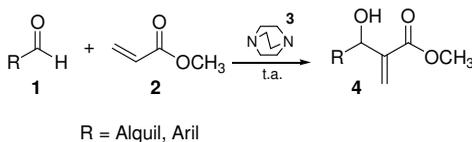
1.1. A Reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

Reações orgânicas que formam novas ligações carbono-carbono são muito importantes dentro da química orgânica, pois possibilitam o acoplamento entre moléculas mais simples visando à síntese de compostos mais complexos.

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)⁹⁻¹⁷ forma novas ligações carbono-carbono e é classicamente realizada entre um composto carbonílico α,β -insaturado e um aldeído sendo catalisada por um reagente fortemente nucleofílico, como por exemplo, aminas ou fosfinas terciárias. Os produtos da reação de MBH são compostos altamente funcionalizados e são muito utilizados como material de partida para a preparação de heterociclos,¹² produtos naturais¹⁸⁻²⁰ e com atividades biológicas.²¹⁻²³

A versatilidade da reação de MBH permite a utilização de diversos alcenos ativados, incluindo ésteres, amidas, nitrilas e cetonas α,β -insaturadas que podem ser acoplados com diferentes eletrófilos, como aldeídos, cetonas e iminas, formando α -metileno- β -hidroxicarbonil e β -hidroxinitrila ou α -metileno- β -aminocarbonil e β -aminonitrila (*aza*-Morita-Baylis-Hillman) como produtos.¹⁵⁻¹⁷

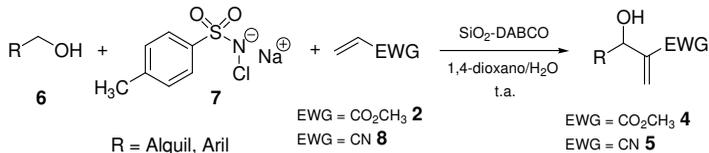
A reação de aldeídos **1** com acrilato de metila (**2**), catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **3**) é uma das versões da reação de MBH, a qual fornece como produto os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** em bons rendimentos (Esquema 1).



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

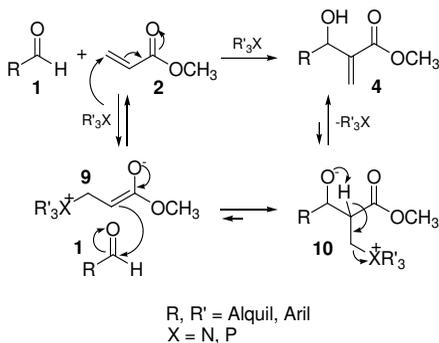
Recentemente, Yadav e colaboradores reportaram a primeira síntese a partir do método *one-pot* de adutos de MBH **4** e **5**. Estes adutos foram obtidos através da reação de aldeídos (que são preparados a partir da oxidação de alcoóis **6** por Cloramina-T (**7**)) com acrilato de metila

(**2**) ou acrilonitrila (**8**), na presença de DABCO suportado em sílica gel como catalisador, e uma mistura de 1,4-dioxano/H₂O utilizada como solvente reacional (Esquema 2).²⁴



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

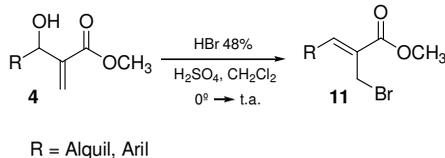
Várias propostas mecanísticas para a reação de MBH têm sido estudadas e reportadas.¹⁰⁻¹⁴ O mecanismo mais aceito envolve uma sequência reacional que se inicia pela adição de Michael com o ataque nucleofílico da espécie catalítica XR'_3 sobre o carbono β do alceno ativado **2**, formando um intermediário zwitteriônico **9** (etapa lenta da reação). Em seguida, ocorre uma reação aldólica onde o intermediário **9** ataca nucleofilicamente o carbono carbonílico do aldeído **1**, formando um segundo derivado zwitteriônico **10**, o qual sofre uma β -eliminação fornecendo os respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (Esquema 1).



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

1.2. Preparação de Brometos Alílicos a partir dos Adutos de MBH

Brometos alílicos **11** podem ser facilmente obtidos a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** e diversas metodologias para esta transformação química estão disponíveis na literatura.²⁵⁻³² O método que tem sido mais utilizado foi descrito por Hoffmann e colaboradores²⁵ e ocorre por meio da utilização de HBr 48% e H₂SO₄ (conc.) em CH₂Cl₂, fornecendo como produtos os respectivos brometos alílicos **11** em bons rendimentos e estereoquímica da dupla ligação definida Z (Esquema 4).



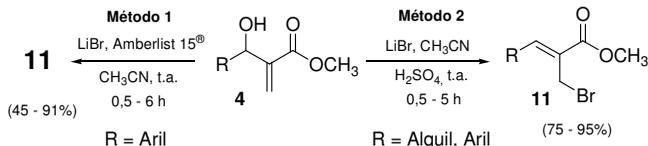
Esquema 4: Método clássico para a preparação dos brometos alílicos **11**.

Além deste, vários outros métodos para a preparação dos brometos alílicos **11** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram desenvolvidos e merecem destaque. Por exemplo, temos a utilização de CuBr₂ suportado em sílica gel e clorobenzeno como solvente,²⁶ brometos de lítio, sódio ou potássio na presença de NaHSO₄.SiO₂,²⁷ NaBr e Montmorilonita KSF sob irradiação de micro-ondas,²⁸ *N*-bromosuccinimida (NBS) em dimetilsulfeto (Me₂S),²⁹ MgBr₂ na presença de anidrido acético em THF,³⁰ Br(Me)₂S⁺Br⁻ (previamente preparado a partir de Me₂S e Br₂) em acetonitrila,³¹ ou por meio da utilização de LiBr e Amberlist 15[®] em acetonitrila à temperatura ambiente (Esquema 5, Método 1).³²

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

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método mais rápido e brando para a preparação de brometos alílicos **11**. Eles foram obtidos em excelentes rendimentos por meio da reação dos

respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** com LiBr na presença de H_2SO_4 conc. em acetonitrila à temperatura ambiente e tempos reacionais curtos (Esquema 5, Método 2).³³

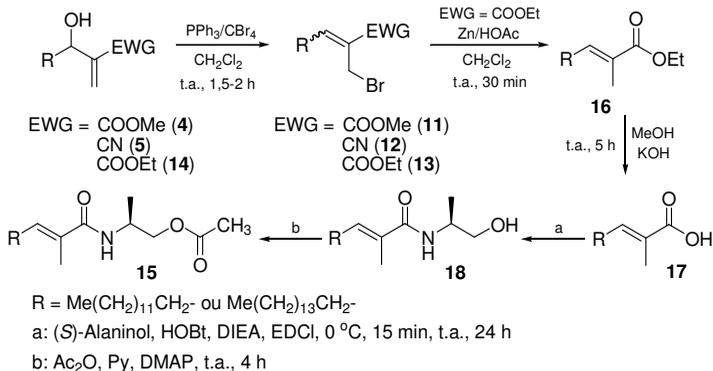


Esquema 5: Novos métodos para a síntese de brometos alílicos **11**.

1.3. Brometos Alílicos em Síntese Orgânica

Os brometos alílicos **11** derivados de MBH têm sido muito utilizados como intermediários avançados em síntese orgânica visando a preparação de diversos novos compostos. Como por exemplo, já foram preparados alcalóides,^{34,35} β -lactamas,²⁵ β -amino ésteres,³⁶ pirrolidinas^{37,38} e compostos com atividades biológicas.^{29,39,40}

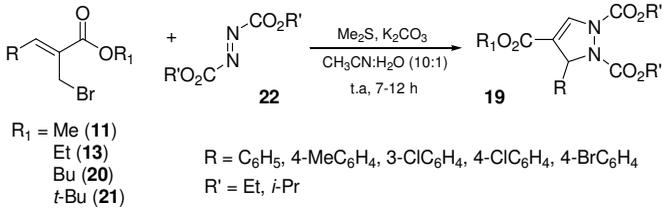
Recentemente, Das e colaboradores⁴¹ desenvolveram um novo método para a preparação dos brometos alílicos **11**, **12** e **13** a partir dos adutos **4**, **5** e **14**, tanto com estereoquímica *Z* (para EWG = éster) como *E* (para EWG = nitrila). Em seguida, usaram os brometos **13** como intermediários para a síntese de semiplenamidas C e E **15** (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese de semiplenamidas C e E **15**.

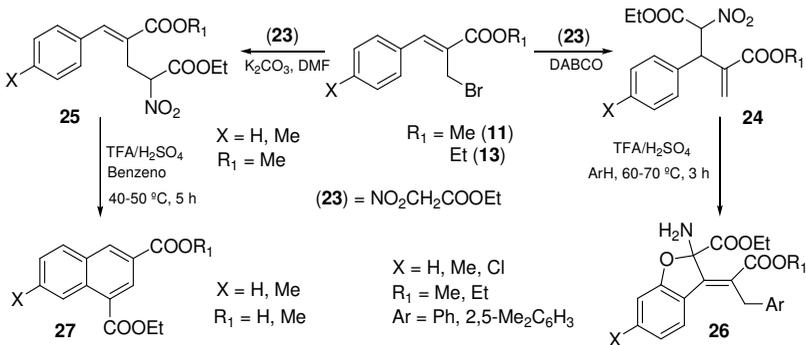
Introdução

Basavaiah e colaboradores⁴² reportaram recentemente a síntese de di-hidropirazóis **19** a partir da reação dos brometos alílicos **11**, **13**, **20** e **21** com azodicarboxilatos **22** por meio de uma cicloadição 1,3-dipolar mediada por Me₂S e K₂CO₃ (Esquema 7).



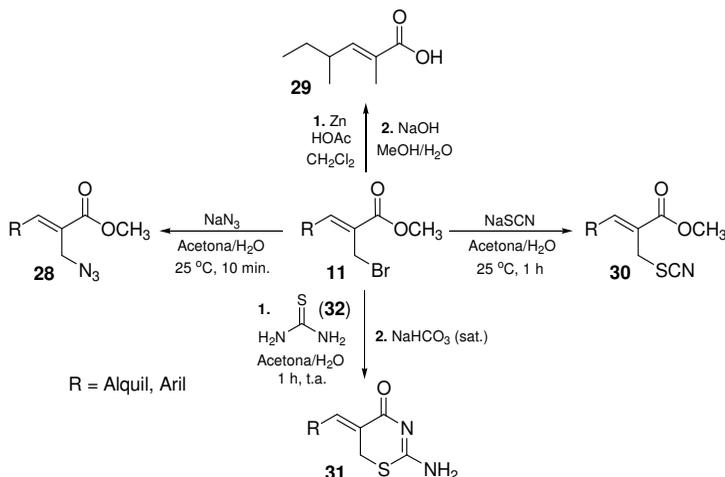
Esquema 7: Síntese de di-hidropirazóis **19**.

Os brometos alílicos **11** também têm sido muito utilizados em reações para alquilação de diversos compostos orgânicos.⁴³⁻⁴⁵ Kim e colaboradores⁴⁶ reportaram a alquilação regioselectiva do nitroacetato de etila (**23**) com brometos alílicos **11**, **13** e posterior transformação dos intermediários alquilados γ -nitrocarbonil **24** e **25** nos respectivos derivados de 2-amino-2,3-di-hidrobenzofuranos **26** e de naftaleno **27** mediante reação com TFA/H₂SO₄ em solventes aromáticos (Esquema 8).



Esquema 8: Preparação de 2-amino-2,3-di-hidrobenzofuranos **26** e derivados de naftaleno **27**.

Algumas publicações recentes do nosso grupo de pesquisa também relatam a importância dos brometos alílicos **11** como intermediários para a síntese de muitas moléculas orgânicas. Já foram desenvolvidos métodos para a preparação de azidas alílicas **28**,³² feromônios de insetos **29**,³⁹ tiocianatos alílicos **30** e 1,3-tiazin-4-onas **31**.⁴⁷ Todos os compostos foram obtidos em bons rendimentos e sob condições reacionais simples e extremamente brandas (Esquema 9).



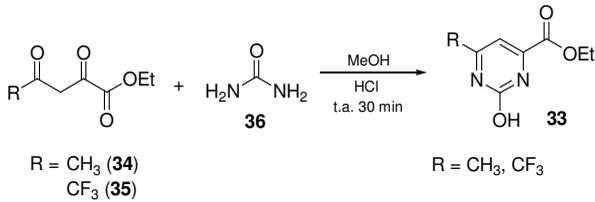
Esquema 9: Preparação dos derivados de MBH **28**, **29**, **30** e **31**.

1.4. Dinucleófilos em Síntese Orgânica (Tiouréia e Derivados)

Tiouréia (**32**) e outros compostos orgânicos relacionados são muito utilizados em síntese orgânica, podendo agir como 1,3-dinucleófilos. Como exemplos, temos guanidinas, tiossemicarbazidas, uréias e diaminas que também são capazes de gerar importantes produtos em reações orgânicas.

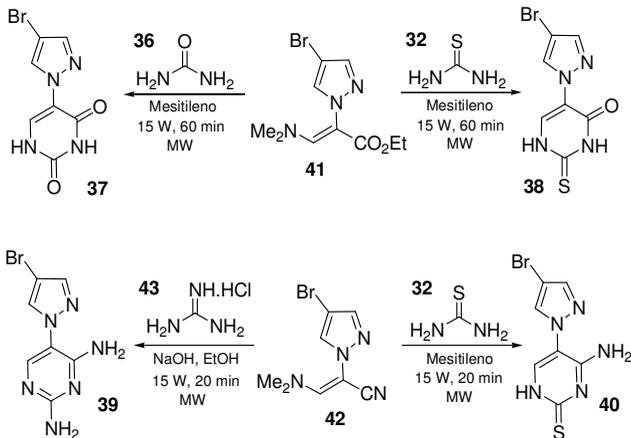
Palanki e colaboradores⁴⁸ reportaram a preparação de pirimidinas carboxilatos **33** por meio das reações de metil ou trifluorometil 2,4-dicetopentanoato de etila **34** e **35** com uréia (**36**) em meio ácido (Esquema 10).

Introdução



Esquema 10: Preparação de pirimidinas **33**.

Em outro importante exemplo de síntese orgânica utilizando 1,3-dinucleófilos, La Hoz e colaboradores⁴⁹ desenvolveram a síntese de heterociclos derivados de pirimidinas **37-40** por meio de reações do enamino éster **41** ou da enamino nitrila **42** com uréia (**36**), tiouréia (**32**) ou guanidina (**43**) sob irradiação de micro-ondas (Esquema 11).

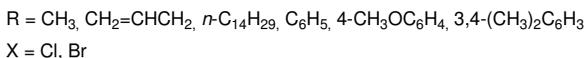
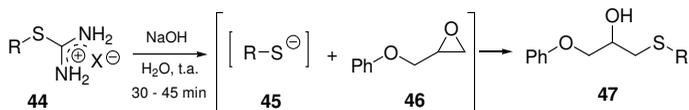


Esquema 11: Síntese dos derivados de pirimidinas **37**, **38**, **39** e **40**.

As reações de tiouréias com haletos orgânicos fornecem sais de isotiurônio que têm atraído muito a atenção da comunidade científica nos últimos tempos, devido às suas propriedades químicas e biológicas. Eles foram explorados como receptores agonistas dos neurotransmissores tipo GABA,⁵⁰ para o reconhecimento seletivo de

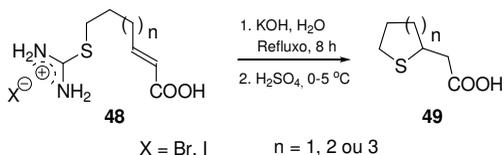
ânions por complexação⁵¹ ou por afinidade,⁵² e também foram incorporados em paredes de nanotubos.⁵³

Sais de isotiourônio **44** são convenientes para gerar ânions tiolatos a partir de clivagem da ligação C-S em meio alcalino. Em seguida, os tiolatos **45** reagem *in situ* com epóxidos **46** para formar os sulfetos **47** (Esquema 12).⁵⁴



Esquema 12: Síntese dos hidroxi sulfetos **47**.

Bunce e colaboradores⁵⁵ descreveram a preparação de heterociclos sulfurados de cinco, seis e sete átomos, após a neutralização dos sais de isotiourônio **48** seguida de clivagem alcalina para formar um ânion tiolato que reage intramolecularmente por meio de uma adição de Michael, formando os heterociclos **49** (Esquema 13).

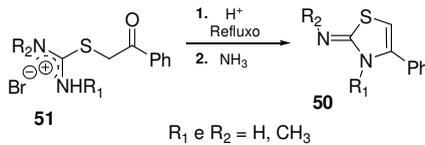


Esquema 13: Preparação dos heterociclos **49** em meio básico.

Tiouréia (**32**) e seus derivados *N*- ou *N,N'*- substituídos são reagentes muito versáteis em síntese orgânica e vêm sendo utilizados na preparação de uma variedade de heterociclos com atividades biológicas. Como por exemplo, foram sintetizados 2-aminotiazóis com atividades antibacteriana e anti-inflamatória,⁵⁶ além de inibidores de células cancerígenas⁵⁷ e agentes hipertensivos.⁵⁸

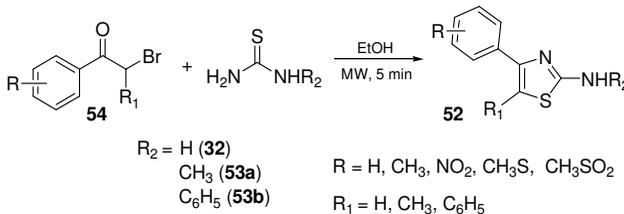
Introdução

Shadbolt reportou⁵⁹ que a síntese de 2-iminotiazóis **50** pode ser realizada a partir dos sais de isotiourônio **51** produzidos a partir das reações de α -bromocetonas com derivados de tiouréia. Estes sais de isotiourônio **51** sofreram uma ciclização intramolecular na presença de ácidos sob condições vigorosas (Esquema 14).



Esquema 14: Preparação de 2-iminotiazóis **50** a partir dos sais de isotiourônio **51**.

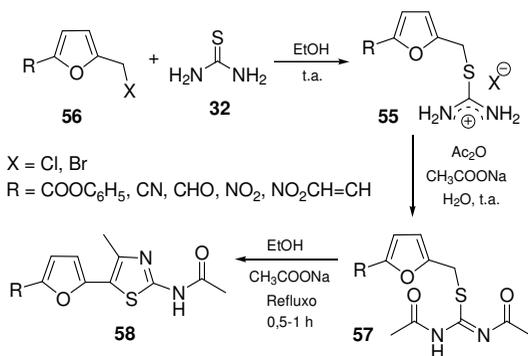
Kabalka e colaboradores⁶⁰ realizaram a síntese de 2-aminotiazóis **52** sob irradiação de micro-ondas, com tempos reacionais curtos e em bons rendimentos, reagindo as tiouréias **53** com α -bromocetonas **54** em etanol como solvente (Esquema 15).



Esquema 15 Síntese de 2-aminotiazóis *N*-substituídos **52**.

Usova, Krapivin e Kulnevich⁶² sintetizaram sais de isotiourônio **55** a partir de reações de furanos halogenados **56** com tiouréia (**32**) e os utilizaram como intermediários para a preparação de outros compostos de interesse. Primeiramente, eles produziram diacetilisotiuréias **57** a partir da reação de **55** com anidrido acético em meio básico, em seguida utilizaram as diacetilisotiuréias **57** para a preparação de furil-tiazóis **58** pelo tratamento com acetato de sódio (Esquema 16).

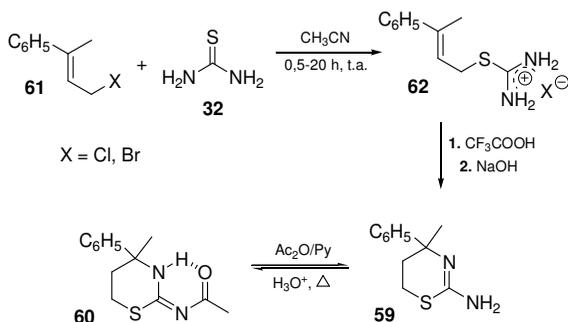
Introdução



Esquema 16: Síntese de furil-tiazóis **58** em meio básico.

Tiazinas são heterociclos de seis membros e podem ser considerados agentes antimicrobacterianos,⁶³ bem como apresentam algumas atividades farmacológicas.⁶⁴

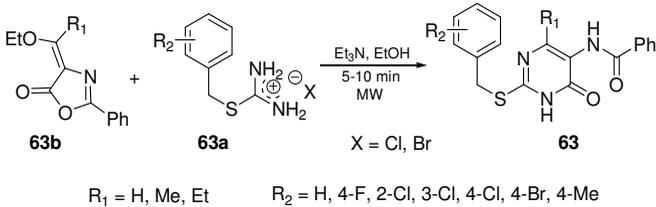
Cohen e Banner⁶⁵ desenvolveram a síntese da tiazina **59** e tiazina acetilada **60** a partir de reações entre tiouréia (**32**) com brometo ou cloreto de alila **61**. Primeiramente, foi isolado o sal de isotiuronônio **62** como um intermediário, o qual foi caracterizado quimicamente antes da ciclização para o respectivo heterociclo **59**, sendo este acetilado com Ac₂O/Py para fornecer o derivado *N*-acetilado **60** (Esquema 17).



Esquema 17: Preparação da tiazina **59** a partir de tiouréia (**32**).

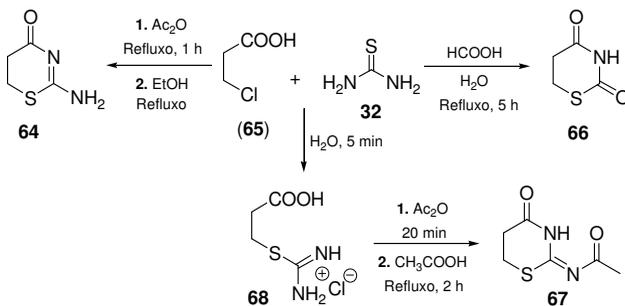
Introdução

Recentemente, Geffken e Hansen⁶⁶ reportaram a preparação simples de 5-benzoilamino-2-(aralkilsulfanil)pirimidinonas **63** por meio de reações dos sais de isotiourônio **63a** com oxazolonas **63b** utilizando etanol como solvente sob irradiação de micro-ondas (Esquema 18).



Esquema 18: Preparação das pirimidinonas **63**.

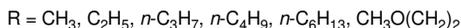
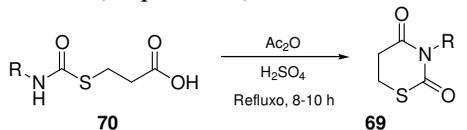
Grishchuk e Roslaya⁶⁷ desenvolveram a síntese da 1,3-tiazin-4-ona **64** a partir da reação do ácido β -cloropropiônico (**65**) com tiouréia (**32**) e anidrido acético em etanol sob refluxo. Além disso, prepararam a 1,3-tiazin-2,4-diona **66** a partir da reação do ácido β -cloropropiônico (**65**) com tiouréia (**32**), utilizando ácido fórmico em meio aquoso sob refluxo. Também foi sintetizada a 1,3-tiazin-4-ona acetilada **67**, a partir da reação do sal de isotiourônio **68** com anidrido acético seguido de um tratamento com ácido acético sob refluxo (Esquema 19).



Esquema 19: Síntese dos heterociclos **64**, **66** e **67**.

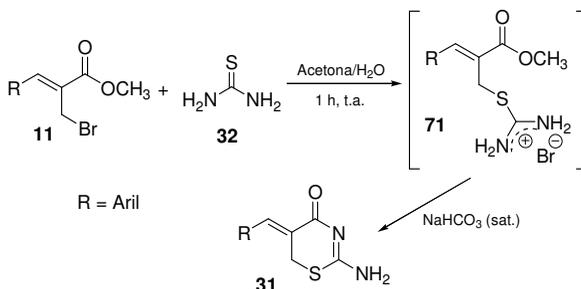
Introdução

Além de reportar a síntese de 1,3-tiazin-2,4-dionas **69** por meio da reação de ciclização do tiocarbamato **70** com anidrido acético em meio ácido, Campaigne e Nargund demonstraram que as moléculas têm um potencial antirradiativo (Esquema 20).⁶⁸



Esquema 20: Síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas **69**.

Nosso grupo de pesquisa utilizou os brometos alílicos **11** em reações com tiouréia (**32**) como 1,3-dinucleófilo, fornecendo como produtos reacionais as 1,3-tiazin-4-onas **31** em bons rendimentos. A ciclização foi obtida após um simples tratamento básico do meio reacional, onde inicialmente se formou o sal de isotiourônio **67** que ainda não possuía sua caracterização química totalmente relatada (Esquema 21).⁴⁷



Esquema 21: Síntese das 1,3-tiazin-4-onas **31**.

2. JUSTIFICATIVAS

A síntese de compostos orgânicos que possuem diferentes estruturas químicas torna-se muito importante em diversas áreas de pesquisa. Moléculas orgânicas podem ser utilizadas para a complexação de metais, catálises de reações, produção de utensílios domésticos, industriais e insumos agrícolas.

Produtos derivados das reações de Morita-Baylis-Hillman ultimamente vêm sendo muito explorados, pois são utilizados para o desenvolvimento de metodologias visando a síntese de novos compostos orgânicos ou a preparação de moléculas naturais e bioativas.

Tiouréia (**32**) e seus derivados podem ser utilizados na síntese de importantes compostos orgânicos e intermediários sintéticos. Muitos heterociclos são obtidos a partir de reações das tiouréias com compostos halogenados que podem levar à formação de várias moléculas que apresentam diversas funções químicas.

Reações orgânicas utilizando adutos de Morita-Baylis-Hillman **4** ou brometos alílicos **11** com tiouréia (**32**) e seus derivados têm sido pouco exploradas.

Dentro deste contexto, torna-se importante o desenvolvimento de estudos buscando novas metodologias sintéticas que utilizam os brometos alílicos **11**, sob condições reacionais brandas, para a obtenção de moléculas orgânicas ainda não reportadas.

3. OBJETIVOS

Preparar os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (adutos de Morita-Baylis-Hillman) e seus derivados (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **11** e estudar a reatividade dos brometos alílicos **11** em reações com 1,3-dinucleófilos como tiouréia (**32**) e *N*-feniltiouréia (**53b**) visando a preparação dos sais de isotiurônio **71** para utilizá-los como intermediários sintéticos.

Investigar a reatividade dos sais de isotiurônio **71** frente a nucleófilos e eletrófilos, com o objetivo de preparar tíois **72**, dissulfetos **73**, diacetilisotioureido **74** ou monoacetilisotioureido **75**.

Preparar as 1,3-tiazin-4-onas **31** a partir dos brometos alílicos **11** em reações com tiouréia (**32**) ou a partir dos sais de isotiurônio **71**.

Utilizar as 1,3-tiazin-4-onas **31** em reações com anidrido acético visando a preparação de compostos como as 1,3-tiazin-4-onas acetiladas **76** e/ou **77** e/ou **78** e/ou **79**.

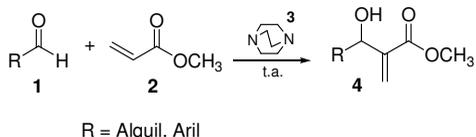
Investigar a reatividade das 1,3-tiazin-4-onas **31** em reações com bases e ácidos objetivando sua hidrólise, com formação de 1,3-tiazin-2,4-dionas **80** e outros heterociclos relacionados.

Utilizar as técnicas de IV, RMN e CHNS (para sólidos) para a caracterização dos compostos que serão obtidos no desenvolvimento destes estudos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Preparação dos α -Metileno- β -hidroxi Ésteres 4

A reação de aldeídos **1** com acrilato de metila (**2**) catalisadas por DABCO (**3**) levou à formação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (adutos de MBH) em condições reacionais simples e de baixo custo. Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram purificados por coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (9:1 v/v) como eluente (Esquema 23, Tabela 1).^{8,9}



Esquema 23: Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**.

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

Produtos	R	Tempo (dias)	Rend. (%) ^a	Características	P.f. (°C)	Ref.
4a	C ₆ H ₅	8	88	Óleo amarelo	-	69
4b	2-C ₁₀ H ₇	3	85	Sólido branco	98,0-99,0	70
4c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	20	75	Óleo incolor	-	71
4d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	30	70	Sólido branco	60,1-60,9	69
4e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	30	70	Óleo amarelo	-	72
4f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	3	95	Óleo incolor	-	73
4g	3-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	74
4h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	71
4i	2-ClC ₆ H ₄	4	85	Óleo incolor	-	33
4j	4-ClC ₆ H ₄	5	90	Óleo incolor	-	71
4k	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	7	90	Óleo amarelo	-	71
4l	4-FC ₆ H ₄	5	88	Óleo amarelo	-	74
4m	CH ₃	7	80	Óleo incolor	-	29
4n	CH ₃ CH ₂	5	75	Óleo incolor	-	72
4o	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	5	85	Sólido amarelo	42,5-43,5	69

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

Resultados e Discussão

Observou-se que as reações de MBH utilizando aldeídos aromáticos **1** substituídos com grupos doadores de elétrons (**4c-e**, Tabela 1) ocorrem lentamente (20-30 dias), como esperado, pois grupos ricos em elétrons deixam o carbono carbonílico menos reativo.

Por outro lado, os produtos das reações com aldeídos aromáticos **1** substituídos com grupos retiradores de elétrons (**4f-l**, Tabela 1) são obtidos de maneira mais eficaz, em menor tempo (2-7 dias) e maior rendimento. Estes resultados estão de acordo com as características de reatividade destes aldeídos, pois grupos retiradores de elétrons deixam o carbono carbonílico mais eletrofílico.

Após a preparação e purificação por meio de coluna cromatográfica, todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram caracterizados por infravermelho (IV) e/ou ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN- ^1H) e os dados obtidos foram comparados com os disponíveis na literatura.^{33,69-74}

Todos os espectros de infravermelho obtidos para os adutos de MBH **4** apresentaram bandas características do estiramento O-H na região de 3267-3496 cm^{-1} . Observou-se também uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados na região de 1714-1734 cm^{-1} e uma banda correspondente a ligação olefínica C=C, cujo estiramento ocorre na região de 1612-1645 cm^{-1} (Figura 1).

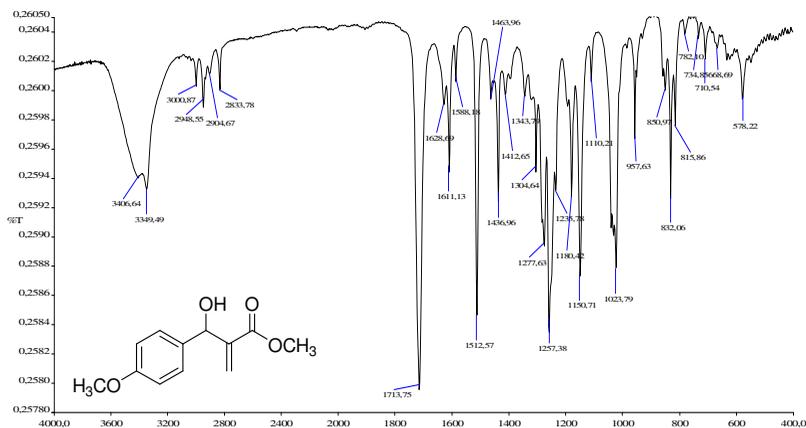


Figura 1: Espectro de IV (KBr , cm^{-1}) do α -metileno- β -hidroxi éster **4d**.

Observou-se pela análise dos espectros de RMN- ^1H que os compostos apresentam um singlete na região de 3,56-3,78 ppm, correspondente aos hidrogênios metoxílicos (H_3CO) do éster. Pode-se observar também os sinais característicos dos hidrogênios carbinólicos ($\text{H}-\text{C}-\text{OH}$) na região de 4,19-5,93 ppm, além de dois singletos na região de 5,66-6,20 ppm e em 6,03-6,40 ppm, respectivos aos hidrogênios ligados ao carbono olefínico ($=\text{CH}_2$) (Figura 2).

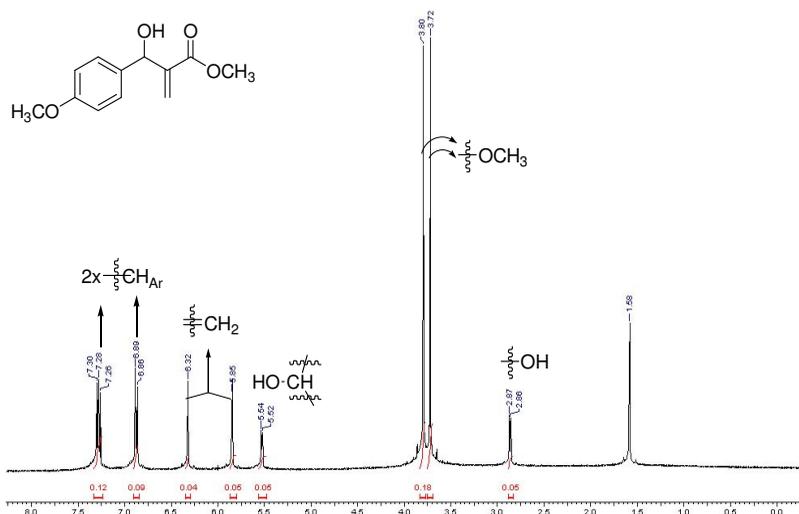


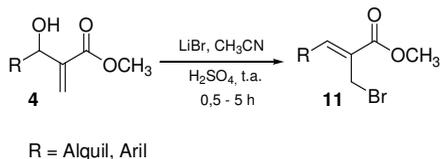
Figura 2: Espectro de RMN- ^1H do α -metileno- β -hidroxi éster **4d** (CDCl_3 , 400 MHz).

Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** preparados já foram reportados.^{33,69-74} Os dados experimentais obtidos na sua caracterização foram comparados com os já descritos na literatura e estavam todos de acordo.

Os rendimentos obtidos utilizando diversas escalas dos reagentes sempre foram consistentes, pois apresentaram valores acima de 70% (Tabela 1). Em seguida, os adutos **4** foram utilizados como precursores para a preparação dos brometos alílicos **11**.

4.2. Preparação dos (Z)-2-(Bromometil)-2-alcenoatos 11

A preparação dos brometos alílicos **11** foi efetuada por meio de um procedimento já estabelecido pelo nosso grupo de pesquisa.³³ Reagiu-se os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** com brometo de lítio (LiBr) e ácido sulfúrico (H₂SO₄) em acetonitrila durante curtos tempos reacionais (Esquema 24, Tabela 2).



Esquema 24: Síntese dos brometos alílicos **11**.

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

Prod.	R	Tempo (horas)	Rend. (%) ^{a,b}	Características	P.f. (°C)	Ref.
<i>11a</i>	C ₆ H ₅	1	90 [A]	Óleo amarelo	-	25
<i>11b</i>	2-C ₁₀ H ₇	0,5	95 [A]	Sólido branco	92,0-93,5	39
<i>11c</i>	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,5	95 [A]	Óleo amarelo	-	26
<i>11d</i>	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0,5	91 [A]	Sólido amarelo	59,5-60,5	33
<i>11e</i>	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	0,5	87 [A]	Sólido amarelo	70,0-71,0	39
<i>11f</i>	2-NO ₂ C ₆ H ₄	6	88 [B]	Sólido bege	64,0-66,0	^d
<i>11g</i>	3-NO ₂ C ₆ H ₄	5	75 [B]	Sólido branco	80,5-82,0	33
<i>11h</i>	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5	87 [B]	Sólido amarelo	125,5-126,5	25
<i>11i</i>	2-ClC ₆ H ₄	3	89 [B]	Óleo incolor	-	27
<i>11j</i>	4-ClC ₆ H ₄	2	91 [A]	Óleo incolor	-	26
<i>11k</i>	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	3	91 [B]	Sólido branco	75,5-76,0	33
<i>11l</i>	4-FC ₆ H ₄	1	90 [A]	Óleo amarelo	-	^d
<i>11m</i>	CH ₃	1	85 [A]	Óleo amarelo	-	29
<i>11n</i>	CH ₃ CH ₂	1	76 [A]	Óleo amarelo	-	31
<i>11o</i>	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	0,5	76 ^c	Sólido amarelo	86,0-87,0	32

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

b) Letras entre colchetes representam os métodos reacionais que foram utilizados. *Método A*: 2,0 equiv. de LiBr e 2,5 equiv. de H₂SO₄, *Método B*: 4,0 equiv. de LiBr e 5,0 equiv. de H₂SO₄.³³

c) Foi sintetizado por meio da utilização de LiBr e Amberlist 15[®] em acetonitrila à temperatura ambiente.³²

d) Artigos relatam a preparação destes brometos, mas não disponibilizam dados espectroscópicos.^{37,47}

Quando se utilizam adutos **4** substituídos por grupos doadores de elétrons no anel aromático (CH_3 , CH_3O) a reação ocorre mais rapidamente por meio da utilização de 2,0 equiv. de LiBr e 2,5 equiv. de H_2SO_4 (*Método A*). Por outro lado, quando foram utilizados adutos **4** substituídos com grupos retiradores de elétrons no anel aromático (NO_2 , Cl) a reação ocorreu de maneira mais lenta. Neste caso, para acelerar a reação foi necessário utilizar maior quantidade de reagentes (4,0 equiv. de LiBr e 5,0 equiv. de H_2SO_4 , *Método B*).³³

Após purificação por coluna cromatográfica, os brometos alílicos **11** foram analisados por IV e $\text{RMN-}^1\text{H}$ e os dados espectrais foram comparados com os já descritos na literatura,^{25-27,29,31-33,39} sendo possível confirmar a obtenção dos produtos esperados em bons rendimentos (>75%, Tabela 2).

Os espectros de IV para todos os brometos alílicos **11** apresentaram bandas de estiramento do grupamento $\text{C}=\text{O}$ de ésteres conjugados na região de 1705-1734 cm^{-1} . Também foi observada a banda correspondente ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{C}$ de olefinas, na região de 1593-1645 cm^{-1} . Além disso, as bandas de estiramento $\text{O}-\text{H}$ dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (localizadas na região de 3267-3496 cm^{-1}) desapareceram, confirmando o consumo total do material de partida.

Os espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ dos brometos alílicos **11** mostram o aparecimento de um singleto na região de 4,13-4,49 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos ligados ao bromo ($\text{H}_2\text{C}-\text{Br}$), bem como o aparecimento de um sinal na região de 6,97-8,06 ppm característico do hidrogênio vinílico, o que indica a formação de uma dupla ligação trissubstituída. Outro indício da formação dos brometos **11** é o desaparecimento dos dois singletos localizados na região de 5,66-6,20 ppm e em 6,03-6,40 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos ($=\text{CH}_2$), bem como o desaparecimento do sinal localizado na região de 4,19-5,93 ppm característico do hidrogênio carbinólico ($\text{H}-\text{C}-\text{O}$) dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** de partida (Figura 3).

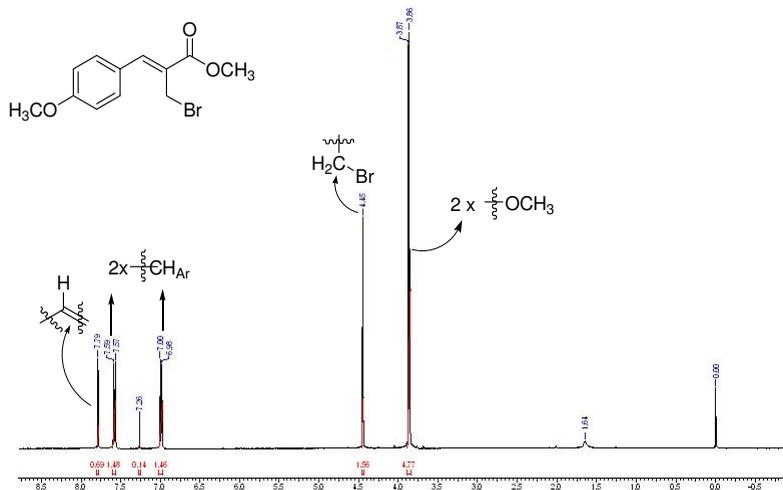


Figura 3: Espectro de RMN-¹H do (Z)-2-(bromometil)-2-propenoato **11d** (CDCl₃, 400 MHz).

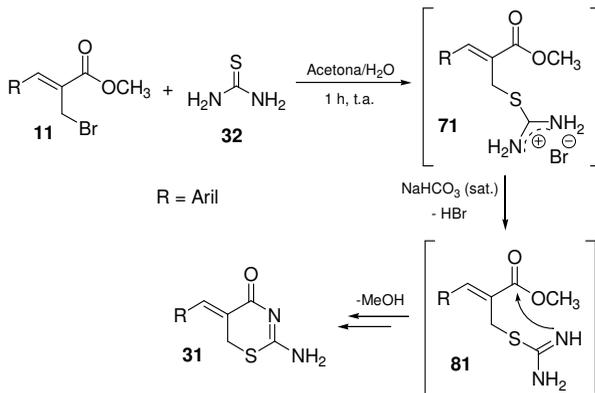
A partir das análises dos espectros de RMN-¹H foi possível confirmar a estereosseletividade da dupla ligação com configuração *Z*. Os deslocamentos químicos dos prótons vinílicos (=CH) nos espectros de RMN-¹H caíram em campo mais baixo (7,70-8,06) ppm para os derivados aromáticos, de acordo como já reportado²⁵ e confirmado por análise cristalográfica.⁷⁵

Dando sequência ao estudo, os brometos alílicos **11** foram utilizados como intermediários em reações com tiouréia (**32**) e *N*-feniltiouréia (**53b**) visando a preparação e caracterização dos sais de isotiurônio **71** e de possíveis heterociclos.

4.3. Reação dos Brometos Alílicos **11** com Tiouréias

Foi demonstrado pelo nosso grupo de pesquisa que as reações dos brometos alílicos **11** com tiouréia (**32**) em acetona/H₂O (3:1 v/v) seguido de um tratamento básico com uma solução saturada de NaHCO₃ fornece como produto as 1,3-tiazin-4-onas **31**.⁴⁷

Inicialmente a tiouréia (**32**) ataca nucleofílicamente o carbono metilênico do brometo alílico **11**, deslocando o átomo de bromo para a formação do sal de isotiurônio **71**. Conseqüentemente, o tratamento básico foi utilizado para desprotonar um dos grupos nitrogenados e formar o intermediário **81** que ataca nucleofílicamente o carbono carbonílico do éster, levando a ciclização (Esquema 25).⁴⁷

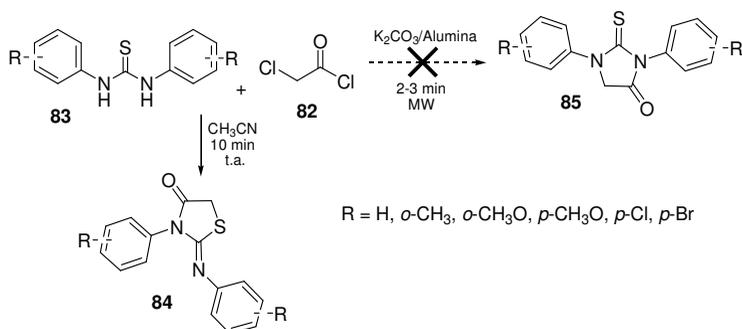


Esquema 25: Síntese das 1,3-tiazin-4-onas **31**.

Como a tiouréia (**32**) é um nucleófilo ambidentado onde o enxofre ou um dos átomos de nitrogênio pode participar do ataque nucleofílico sobre algum dos três centros eletrofílicos nos brometos alílicos **11**, alguns cuidados ao assumir a estrutura dos produtos reacionais devem ser tomados, especialmente devido à frequência com que estruturas erradas foram inequivocadamente reportadas em reações envolvendo a tiouréia e derivados.^{76,77}

Como exemplo, Patel e colaboradores⁷⁷ demonstraram que a reação do α -cloreto de cloreto de acetila (**82**) com 1,3-difeniltiouréias **83** leva à formação de 2-imino-4-tiazolidinonas **84** e não dos tiohidantióis **85**, previamente reportados.⁷⁸ (Esquema 26).

Resultados e Discussão



Esquema 26: Síntese de 2-imino-4-tiazolidinonas **84**.⁷⁷

Neste contexto, o isolamento e caracterização completa dos sais de isotiourônio **71** por IV, RMN-¹H, RMN-¹³C e CHNS torna-se necessário. Sendo assim, um dos objetivos deste trabalho foi sintetizar uma série destes sais e caracterizá-los por completo utilizando várias técnicas espectroscópicas, análise de CHNS e em alguns casos difração de raio-X.

Inicialmente, reagiu-se o brometo alílico **11d** com tiouréia (**32**) em acetona/H₂O (4:1 v/v), sob agitação constante por 1 hora à temperatura ambiente e pelo acompanhamento da reação por CCD foi possível observar a formação de uma mancha na base que se revelava no ultravioleta. Em seguida, a solução reacional foi submetida à evaporação dos solventes em um rota-evaporador. O sólido formado foi triturado, filtrado e lavado com éter etílico/CH₂Cl₂ (4:1 v/v).

Este tratamento foi efetuado para retirada do brometo alílico **11** que foi utilizado em um pequeno excesso no meio racional, como o sólido formado não foi solúvel na maioria dos solventes orgânicos isso favoreceu sua purificação.

Após a filtração, foi observado por meio de CCD em hexano/acetato de etila (9:1 v/v) que a mancha bem deslocada (com alto R.f), referente ao brometo alílico **11d** havia desaparecido. O ponto de fusão do sólido obtido ficou em 157,0-159,0 °C, fornecendo indícios de que o produto apresentava alto grau de pureza.

O espectro de infravermelho do composto apresentou uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados na região de

1712 cm^{-1} e bandas correspondentes aos estiramentos de ligações duplas na região de 1639 e 1598 cm^{-1} . As bandas de deformações axiais de N-H apareceram nitidamente na região de 3331, 3048 e em 2956 cm^{-1} , apoiando a possível formação do sal de isotiourônio **71d** (Figura 4).

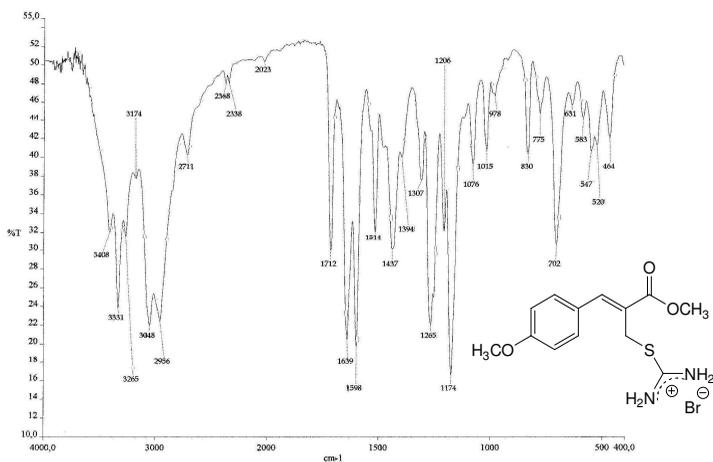


Figura 4: Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do sal de isotiurônio **71d**.

O espectro de RMN- ^1H do composto mostrou dois singletos distintos na região de 3,70 ppm e 3,71 ppm referentes aos hidrogênios metoxílicos (H_3CO) do éster e do substituinte no anel aromático, um singlete em 4,11 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos ligados ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$), bem como dois dubletos em 6,89 ppm (2H) e 7,27 ppm (2H) correspondentes aos quatro CH aromáticos. Finalmente encontra-se um singlete em 7,69 ppm característico do hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$), o que indica a presença de uma dupla ligação com estereoquímica *Z*, semelhante aos brometos alílicos **11** de partida (Figura 5).

Resultados e Discussão

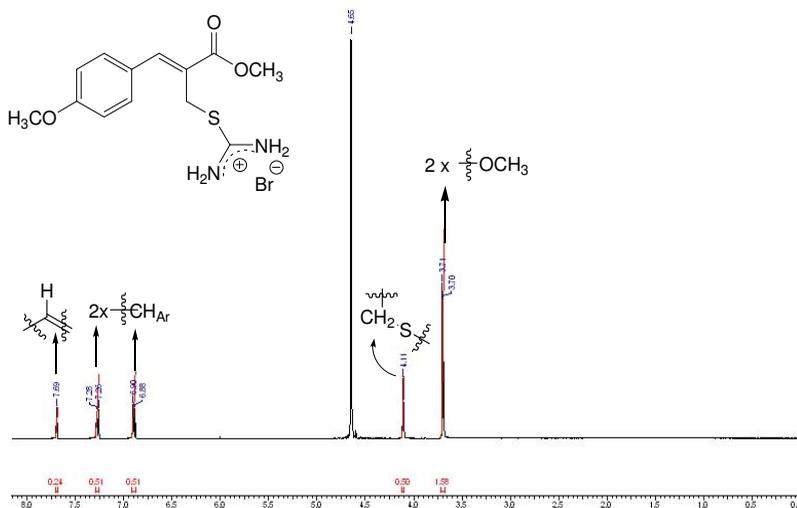
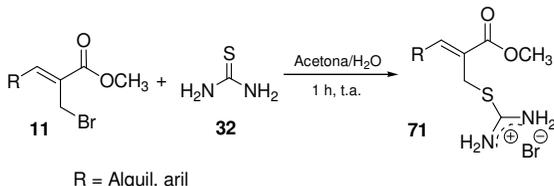


Figura 5: Espectro de RMN-¹H do sal de isotiurônio **71d** (D₂O, 400 MHz).

Outro indício da formação do sal **71d** pode ser observado no espectro de RMN-¹³C, pois todos os picos referentes aos átomos da estrutura proposta estão presentes no espectro. O sinal em 30,6 ppm corresponde ao carbono ligado ao enxofre (H₂C-S) e os sinais em 54,4 e 57,0 ppm são relativos aos carbonos metoxílicos (2 x OCH₃), do éster e do substituinte aromático, respectivamente. Já mais deslocados em 116,1 e 133,5 ppm, encontram-se dois sinais referentes aos quatro carbonos CH do anel aromático. Além dos sinais em 123,2 ppm (carbono α- à carbonila), 127,7 ppm (carbono C do anel aromático), 146,6 ppm (carbono vinílico =CH), 162,0 ppm (carbono aromático ligado a metoxila), 170,5 ppm (carbono da carbonila do éster C=O) e 172,2 ppm (carbono do grupo isotiurônio -SCN) (Figura 6).

Resultados e Discussão

Como o método reacional foi eficiente na síntese do sal de isotiourônio **71d**, foi realizada a preparação de uma série de novos sais de isotiourônio **71** utilizando outros brometos alílicos **11** como precursores (Esquema 27, Tabela 3).



Esquema 27: Síntese dos sais de isotiurônio **71**.

Tabela 3: Síntese dos sais de isotiurônio **71**.

<i>Produtos</i>	<i>R</i>	<i>Rend. (%)^{a,b}</i>	<i>Características</i>	<i>P.f. (°C)</i>
71a	C ₆ H ₅	95	Sólido branco	156,0-157,5
71b	2-C ₁₀ H ₇	97	Sólido branco	115,0-118,0
71d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	94	Sólido branco	157,0-159,0
71e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	95	Sólido amarelo	177,0-178,5
71h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	94	Sólido amarelo	187,0-189,0
71i	2-ClC ₆ H ₄	91	Sólido branco	84,0-87,0
71m	CH ₃	90	Sólido branco	101,5-103,0
71n	CH ₃ CH ₂	92	Sólido marrom	145,5-148,0

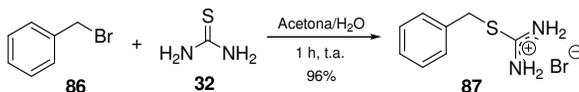
a) Todas as reações foram realizadas em 1 hora.

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

Todos os dados espectrais, ponto de fusão, CHNS e cristalografia confirmaram a obtenção dos sais de isotiurônio inéditos **71** (Experimental p. 68-71, Apêndice p. 125-140). Assim, esta reação pode ser definida como uma metodologia simples e eficiente para a síntese dos sais de isotiurônio derivados de MBH.

Avaliando este método reacional, realizou-se uma reação entre brometo de benzila (**86**) com tiouréia (**32**) em acetona/H₂O (4:1 v/v) buscando a síntese do *S*-benzilisotiurônio **87**, já sintetizado por meio de condições reacionais mais drásticas,⁷⁹ utilizando isopropanol sob refluxo. Conforme esperado, obteve-se o sal de *S*-benzilisotiurônio **87**

em bom rendimento (96%), utilizando as condições reacionais brandas descritas para a preparação dos sais de isotiourônio **71** (Esquema 28).

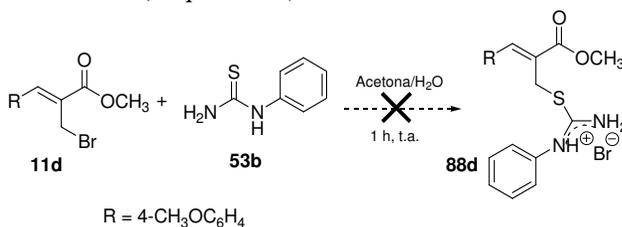


Esquema 28: Síntese do sal de isotiourônio **87**.

A purificação do sólido foi realizada por meio do mesmo procedimento anterior (Experimental p. 68), mas o ponto de fusão obtido (159,5-161,0 °C) ficou um pouco acima do valor do composto já descrito na literatura (150,0-152,0 °C).⁷⁹ Por outro lado, todos os dados espectrais estavam de acordo. Por exemplo, o espectro de RMN-¹H mostrou um singlete em 4,27 ppm (**H**₂C-S) e um multiplete em 7,25-7,35 ppm referente aos cinco hidrogênios aromáticos (**CH**), confirmando a formação do brometo de *S*-benzylisotiuronio **87** (Apêndice p. 141-142).

Dando continuação ao estudo, os brometos alílicos **11** foram utilizados em reações testes com a *N*-feniltiouréia (**53b**) visando estudar a reatividade deste derivado de tiouréia frente aos brometos alílicos **11** (SC-NH₂ *versus* SC-NHPh) e a possibilidade de formação dos sais de *N*-fenilisotiuronio e heterociclos.

Inicialmente, reagiu-se o brometo alílico **11d** com *N*-feniltiouréia (**53b**) em acetona/H₂O (3:1 v/v) como solvente e após 1 hora de reação à temperatura ambiente foi obtido um óleo como produto, podendo à primeira vista descartar a obtenção do sal de *N*-fenilisotiuronio **88d** em bom grau de pureza, já que os sais formados a partir de tiouréia (**32**) foram todos sólidos (Esquema 29).



Esquema 29: Tentativa de síntese do sal de *N*-fenilisotiuronio **88d**.

A utilização de outros brometos alílicos **11** em reações com *N*-feniltiouréia (**53b**) em acetona/H₂O (3:1 v/v) sempre levou à formação de óleos que não solidificavam após a evaporação dos solventes. Além disso, os dados espectroscópicos de RMN-¹H e RMN-¹³C dos produtos brutos apresentaram inúmeros sinais, dificultando a caracterização dos compostos obtidos nesta reação.

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

Novas tentativas de purificação foram realizadas através dos ensaios de recristalização. Os óleos foram solubilizados em diferentes solventes orgânicos (éter etílico, acetona e acetato de etila), mas não foi observada a formação de cristais em nenhuma das tentativas. Assim, a preparação de sais de *N*-fenilisotiourônio utilizando estas condições reacionais foi descartada.

Com o intuito de obter sais de *N*-fenilisotiourônio **88** e caracterizá-los, reagiu-se o brometo alílico **11d** com *N*-feniltiouréia (**53b**) utilizando THF ou EtOH, porém, mais uma vez não foi possível a caracterização dos produtos obtidos por RMN, devido ao aparecimento de inúmeros sinais.

No entanto, quando se utilizou acetonitrila, após 1 hora de reação à temperatura ambiente, observou-se a formação de sólidos que precipitaram antes mesmo da evaporação do solvente. O sólido formado foi filtrado e lavado com acetonitrila, após seco o ponto de fusão ficou em 193,0-195,5 °C e foi submetido a análises de IV e RMN.

O espectro de infravermelho do produto obtido apresentou uma banda de estiramento do grupamento C=O de ésteres conjugados na região de 1712 cm⁻¹. Pôde-se observar também bandas correspondentes ao estiramento de ligações C=C de olefinas e da ligação C=N, na região de 1627 cm⁻¹ e 1601 cm⁻¹. Além disso, as bandas das deformações axiais de N-H na região de 3276 e em 3099 cm⁻¹ apareceram nitidamente, apoiando a possível formação do sal *N*-fenilisotiourônio **88d** (Figura 8).

Resultados e Discussão

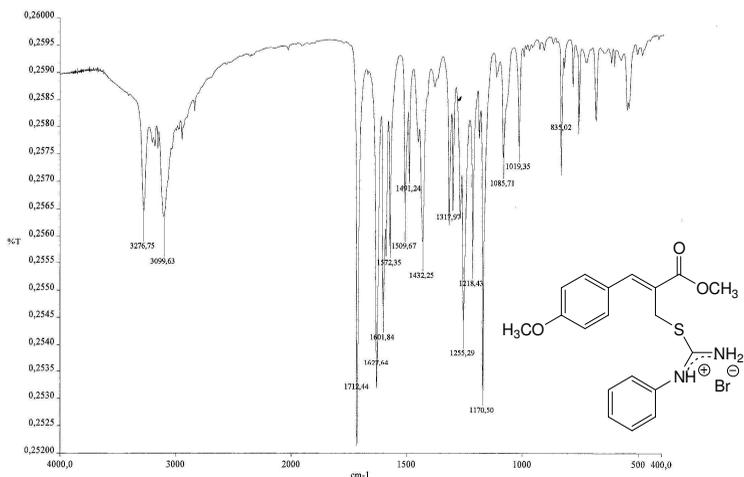


Figura 8: Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) do sal de *N*-fenilisotiurônio **88d**.

No espectro de RMN- ^1H do composto observou-se dois singletos na região de 3,78 ppm e em 3,80 ppm, referentes aos hidrogênios metoxílicos (H_3CO) do éster e do substituinte do anel aromático. Além de outro singlete na região de 4,46 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo metileno ligado ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$). Mais deslocados, apareceram um dubleto em 7,06 ppm para dois hidrogênios, um multipletto em 7,33-7,42 ppm para três hidrogênios e outro multipletto em 7,48-7,60 ppm para quatro hidrogênios, correspondentes aos nove hidrogênios aromáticos, além de um singlete em 7,84 ppm, característico do hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$). Outros singletos largos e bem deslocados são característicos de hidrogênios ligados a nitrogênios, em 9,60 ppm e 11,50 ppm, indicando a presença de grupos NH e NH_2 . Esta observação foi confirmada pela troca de hidrogênio por deutério ao se adicionar D_2O ao tubo de RMN, fornecendo forte apoio para a formação do produto esperado (Figura 9).

Resultados e Discussão

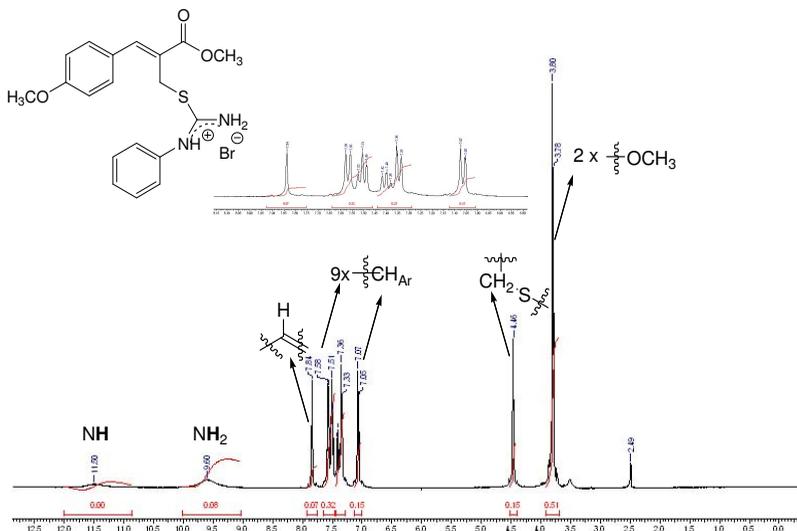


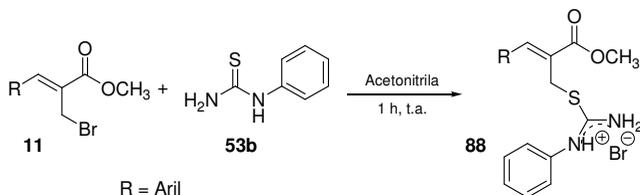
Figura 9: Espectro de RMN-¹H do sal de *N*-fenilisotiurêia **88d** (DMSO-*d*₆, 400 MHz).

Além das informações fornecidas pela análise do espectro RMN-¹H, os espectros de RMN-¹³C e DEPT apresentaram sinais referentes aos carbonos da estrutura proposta, o sal de *N*-fenilisotiurônio **88d** (Apêndice p. 148).

Uma análise elemental de CHNS foi realizada e os resultados experimentais estiveram bem próximos aos percentuais teóricos dos átomos presentes na molécula (Experimental p. 73).

Assim sendo, a metodologia reacional utilizada para a preparação do sal de *N*-fenilisotiurêia **88d** utilizando acetonitrila como solvente foi estendida para outros brometos alílicos **11** (Esquema 30, Tabela 4).

Resultados e Discussão



Esquema 30: Síntese dos sais de *N*-fenilisotiourônio **88**.

Tabela 4: Síntese dos sais de *N*-fenilisotiourônio **88**.

<i>Produtos</i>	<i>R</i>	<i>Rend. (%)^{a,b,c}</i>	<i>P.f. (°C)</i>
88a	C ₆ H ₅	90	174,0-177,0
88c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	88	190,5-192,5
88d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	91	193,0-195,5
88e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	90	173,5-175,0
88f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	96	191,5-193,0
88g	3-NO ₂ C ₆ H ₄	97	195,0-196,5
88h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	92	199,0-201,0
88j	4-ClC ₆ H ₄	92	182,0-184,0
88l	4-FC ₆ H ₄	90	165,0-166,5

a) Todas as reações foram realizadas em 1 hora.

b) Rendimento obtido após purificação do sólido por trituração, filtração, lavagem com acetonitrila.

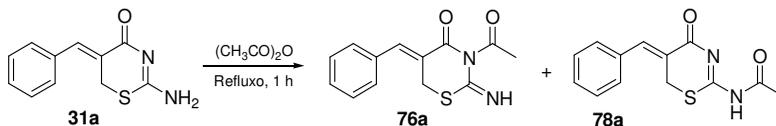
c) Todos os produtos obtidos foram isolados como sólidos brancos.

É importante observar que todos os dados espectrais, pontos de fusão e CHNS estiveram de acordo com a pureza dos produtos, assim, pôde-se confirmar a preparação dos sais de *N*-fenilisotiourônio **88** pelo uso de acetonitrila como solvente sendo possível definir como uma metodologia simples para a síntese de derivados sulfurados de MBH (Experimental p. 71-76, Apêndice p. 143-160).

4.4. Reatividade dos Sais de Isotiourônio com Anidrido Acético

Em um trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa (2007), o autor sugeriu que a acetilação das 1,3-tiazin-4-onas **31a** levava à formação de dois possíveis isômeros, um sendo o produto cinético (a

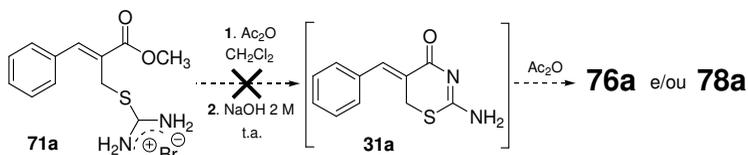
1,3-tiazin-4-ona acetilada **76a**) que se isomeriza para o produto termodinâmico **78a**, mais estável (Esquema 31).⁸⁰



Esquema 31: Reação de acetilação da 1,3-tiazin-4-ona **31a**.⁸⁰

Como as 1,3-tiazin-4-onas **31** são sólidos de difícil manipulação devido à sua falta de solubilidade em solventes comuns (são solúveis somente em ácido trifluoroacético-TFA), uma reação do sal de isotiourônio **71a** com anidrido acético foi realizada objetivando a síntese de um heterociclo acetilado **76a** e/ou **78a**. Utilizou-se CH_2Cl_2 como solvente reacional para solubilizar os produtos acetilados formados sob agitação constante à temperatura ambiente (Esquema 32).⁸⁰

Após 3 horas de reação, ao eluir uma placa de CCD, não se percebeu nenhuma mudança reacional no ultravioleta. Adicionou-se então uma solução de NaOH 2 M, objetivando a formação da 1,3-tiazin-4-ona **31a** em meio básico, que em seguida poderia reagir com o anidrido acético formando um dos produtos acetilados **76a** e/ou **78a**, mencionados acima (Esquema 32).



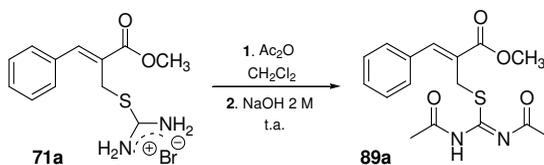
Esquema 32: Estratégias reacionais para a síntese de heterociclos acetilados **76a** e/ou **78a**.

A solução de NaOH 2 M foi adicionada ao meio reacional em gotas e a solubilização total do sólido foi observada à medida que se

adicionava a base. Ao revelar uma placa de CCD no ultravioleta observou-se o aparecimento de uma mancha com o R.f um pouco acima do material de partida. A reação foi então interrompida após 15 minutos, após a evaporação do solvente obteve-se um sólido com ponto de fusão na faixa de 101,0-104,0 °C, indicando a formação de um produto diferente já que os pontos de fusão da 1,3-tiazin-4-ona **31a** e do sal de isotiourônio **71a** ficam acima, 170,5-173,0 °C e 156,0-157,5 °C, respectivamente.

O espectro de RMN-¹H foi obtido utilizando CDCl₃ como solvente e isso também era um forte indício que não se tratava do sal de isotiourônio **71a** (solúvel somente em D₂O), nem da 1,3-tiazin-4-ona **31a** (solúvel somente em ácido trifluoroacético deuterado-TFA-D). No entanto, o produto obtido poderia ser uma das 1,3-tiazin-4-onas acetiladas **76a** e/ou **78a**, já que estes heterociclos são solúveis em clorofórmio e tiveram seus espectros obtidos em CDCl₃.⁸⁰

Entretanto, o espectro de RMN-¹H mostrou um singlete em 3,84 ppm, indicando que não houve ciclização no éster, outro singlete em 4,25 ppm referente ao grupo H₂C-S, um singlete em 7,88 ppm referente ao hidrogênio vinílico, um multiplete em 7,34-7,52 ppm referente à presença dos cinco hidrogênios do anel aromático e um singlete largo bem deslocado em 12,91 ppm indicando a presença de um hidrogênio ligado a um nitrogênio (NH). Além disso, um dubleto largo em 2,11-2,17 ppm com integrações coerentes sugeriu a presença de seis hidrogênios oriundos de dois grupos acetil (2 x CH₃), indicando que possivelmente a reação forneceu como produto o composto diacetilado **89a** (Esquema 33, Figura 10).



Esquema 33: Preparação do *N,N'*-diacetilisotiureido **89a**.

Resultados e Discussão

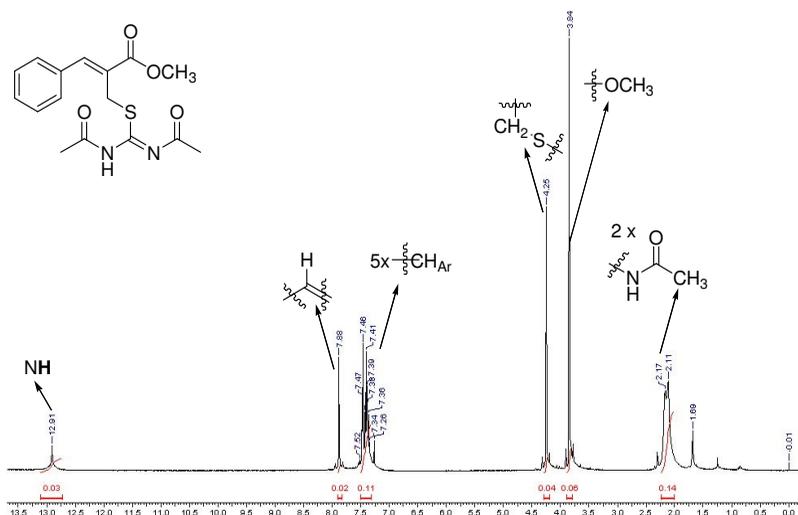


Figura 10: Espectro de RMN^{-1}H do composto **89a** (CDCl_3 , 400 MHz).

Em princípio, os sais de isotiourônio **71** deveriam ciclizar para as 1,3-tiazin-4-onas **31** em meio básico, mas considerando que a acetilação compete com o ataque do grupo amino ao carbono carbonílico, a ciclização foi inibida pela presença de anidrido acético no meio reacional. De fato, nenhum sinal do produto ciclizado foi observado na análise desta reação por RMN^{-1}H .

De modo a confirmar a formação do composto **89a**, uma análise de RMN^{-13}C foi realizada, no entanto, o espectro não apresentou os sinais referentes aos dois grupos acetil (COCH_3) entre 15,0 e 30,0 ppm. Da mesma forma, os sinais referentes às duas novas carbonilas ($\text{C}=\text{O}$) esperadas para o produto de diacetilação proposto, por volta de 160,0-180,0 ppm, também não apareceram (Figura 11).

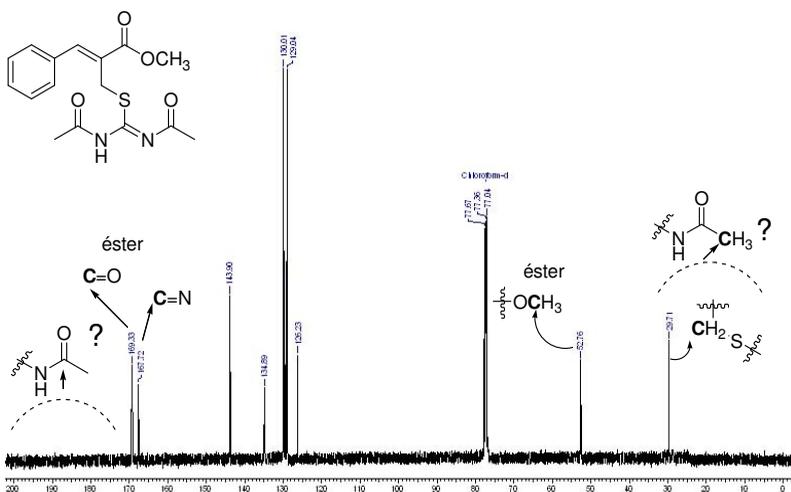


Figura 11: Espectro de RMN- ^{13}C do composto **89a** (CDCl_3 , 100 MHz).

Os resultados experimentais de CHNS mostraram percentuais bem próximos aos dados teóricos referentes ao composto proposto, o *N,N'*-diacetilisotioureido **89a** (Experimental p. 77). Assim, mais uma vez evidenciou-se que os sinais observados no espectro de RMN- ^{13}C não estavam de acordo com a estrutura molecular esperada.

Algumas reações utilizando como base NaOH 2 M forneceram mistura de compostos, evidenciada pelos espectros de RMN- ^1H dos produtos brutos. Assim, os sais de isotiourônio **71** foram reagidos com anidrido acético em CH_2Cl_2 , mas na presença de uma solução saturada de NaHCO_3 , como uma base mais suave. Todas as reações ficaram à temperatura ambiente por 15 minutos.

A utilização de condições brandas permitiu a obtenção de produtos sólidos mais puros. Assim, uma alternativa foi realizar alguns ensaios visando sua recristalização e conseguiu-se obter pequenos cristais utilizando etanol como solvente. A análise por difração de raio-X confirmou a formação do *N,N'*-diacetilisotioureido **89d** esperado (Apêndice p. 99-103, Figura 12).

Resultados e Discussão

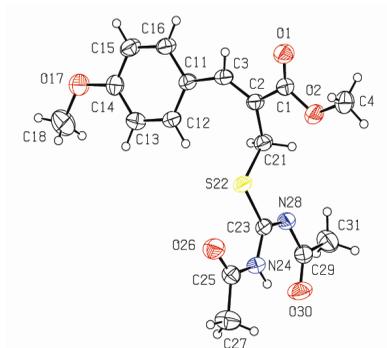


Figura 12: ORTEP do *N,N'*-diacetilisotiureido **89d**, elipsóides com 40% de probabilidade.

É possível que as dificuldades encontradas nas análises de RMN-¹³C tenham ocorrido porque os tempos de relaxação dos átomos de carbono variam constantemente. Este efeito é mais pronunciado quando os átomos de carbono estão ligados ou próximos a átomos de nitrogênio, os quais induzem efeitos stereo-eletrônicos e possuem barreiras de inversão que causam diferenças conformacionais.^{81,82}

Como os sinais observados no espectro de RMN-¹H e as análises de CHNS estavam de acordo com a estrutura fornecida pela análise cristalográfica, tentou-se melhorar os dados espectrais de RMN-¹³C através do aumento do tempo de relaxação no equipamento de RMN (alterou-se os tempos em d_1 de 1 para 3 segundos). Com esta alteração foi observada a presença de pequenos sinais, que poderiam ser referentes aos dois carbonos dos grupos acetil (CH₃) em 24,8 ppm e 28,9 ppm, bem como um sinal em 185,0 ppm que poderia ser relativo a um dos carbonos carbonílicos dos grupos acetil (C=O) (Figura 13).

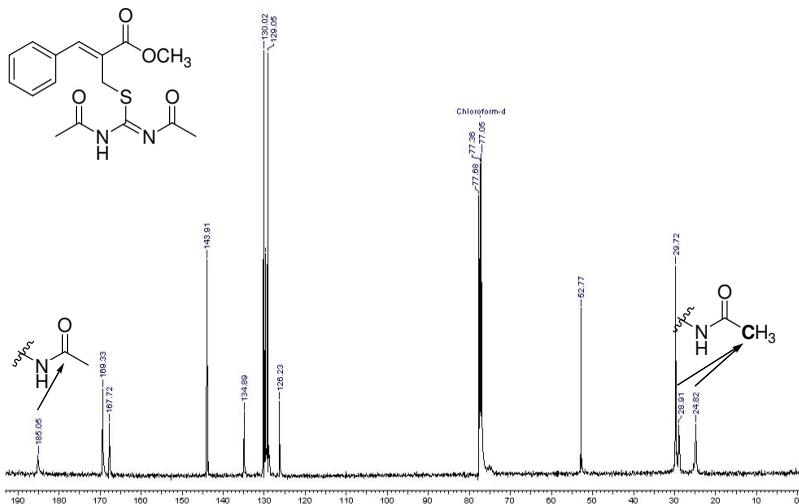


Figura 13: Espectro de RMN- ^{13}C do *N,N'*-diacetilisotiureido **89a** (CDCl_3 , 100 MHz). Tempo de relaxação $d_1 = 3$ segundos.

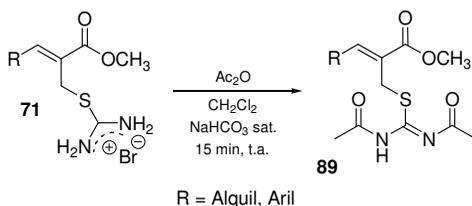
Diante desses resultados, também deve ser considerado um possível efeito do solvente sobre as propriedades elétricas e magnéticas das moléculas solubilizadas. Assim, outra alternativa visando diminuir as dificuldades inerentes à caracterização dos compostos por RMN foi efetuada, trocando o solvente CDCl_3 por $\text{DMSO-}d_6$.

Ao comparar os espectros de RMN- ^1H obtidos em cada um dos solventes (CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$), observou-se que eles se comportaram da mesma forma, ou seja, os dois sinais dos grupos acetil (CH_3) apareceram largos e pouco intensos.

Por outro lado, no espectro de RMN- ^{13}C utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente, observou-se para todos os derivados diacetilados **89** que os sinais referentes aos dois carbonos metílicos do grupo acetil apareceram de maneira mais clara, todos em 24,4-27,3 ppm (2 x CH_3). Os sinais em 169,8-169,9 ppm e 180,8-181,2 ppm, referentes aos dois carbonos carbonílicos (NC=O) dos grupos acetil também apareceram mais intensos. Assim, a caracterização dos produtos por estas análises foi facilitada.

Após a definição das condições espectroscópicas para a caracterização de todos os *N,N'*-diacetilisotiureidos **89**, vários sais de

isotiourônio **71** foram tratados com anidrido acético em meio básico (Esquema 34, Tabela 5).



Esquema 34: Síntese dos *N,N'*-diacetilisotioureidos **89**.

Tabela 5: Síntese dos *N,N'*-diacetilisotioureidos **89**.

Produtos	R	Rend. (%) ^{a,b}	Características	P.f. (°C)
89a	C ₆ H ₅	92	Sólido branco	101,0-104,0
89b	2-C ₁₀ H ₇	95	Sólido branco	114,5-116,0
89d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	97	Sólido branco	140,5-142,5
89e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	98	Sólido branco	128,5-130,5
89h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	95	Sólido amarelo	142,0-143,5
89i	2-ClC ₆ H ₄	91	Sólido amarelo	89,0-90,5
89m	CH ₃	78	Óleo amarelo	-
89n	CH ₃ CH ₂	81	Óleo amarelo	-

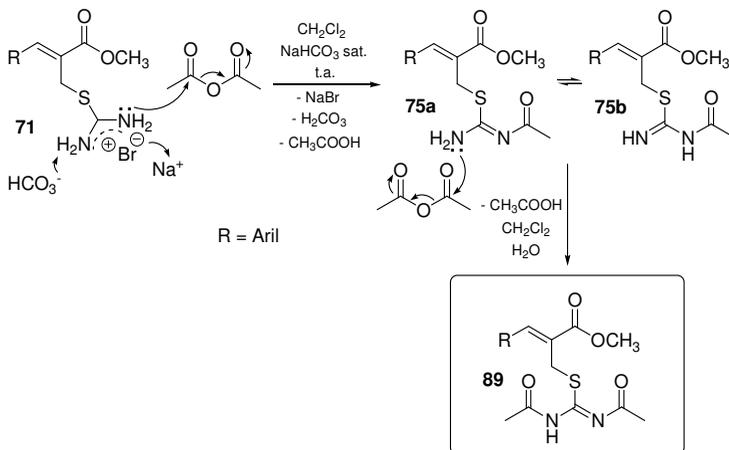
a) Todas as reações foram realizadas em 15 minutos.

b) Rendimento obtido após evaporação do solvente, não foi necessário purificação adicional dos produtos.

Para todos os produtos obtidos não houve necessidade de purificação, pois por meio das análises dos espectros de RMN observaram-se sinais limpos, tanto para óleos quanto para sólidos. Além disso, as caracterizações por CHNS dos produtos sólidos não purificados apresentou valores experimentais bem próximos aos dados teóricos para as estruturas propostas (Experimental p. 76-79, Apêndice p. 161-176).

Como mostrado no Esquema 35, para a reação de acetilação ser iniciada, deve ocorrer a desprotonação do grupo nitrogenado do sal de isotiourônio **71** pela base, liberando o mesmo para promover o ataque nucleofílico ao anidrido acético. A partir desta etapa ocorre a rápida acetilação do segundo grupo nitrogenado, fornecendo o esperado *N,N'*-

diacetilisotioureido **89** como produto final. Em nenhum dos casos foi observada a formação de intermediários monoacetilados **75a/75b** para estas reações (Esquema 37).



Esquema 35: Mecanismo proposto para a síntese dos *N,N'*-diacetilisotioureido **89**.

Por fim, apesar do desenvolvimento de condições reacionais simples para a preparação dos produtos diacetilados **89** utilizando Ac_2O e NaHCO_3 , reações testes empregando outras bases, como piridina e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) também levaram à formação dos *N,N'*-diacetilisotiureidos **89**.

Com o sucesso na preparação de uma série de produtos diacetilados a partir dos sais de isotiourônio **71**, este método foi estendido para os sais de *N*-fenilisotiourônio **88**, esperando que também fosse ocorrer a acetilação dos dois grupos nitrogenados.

Inicialmente, reagiu-se o sal de *N*-fenilisotiourônio **88a** com anidrido acético em CH_2Cl_2 e uma solução saturada de NaHCO_3 à temperatura ambiente. A reação ficou sob agitação constante por 20 minutos, sendo acompanhada por CCD. Após o tratamento reacional, que consistiu de diluição em CH_2Cl_2 , seguido de extrações com H_2O ,

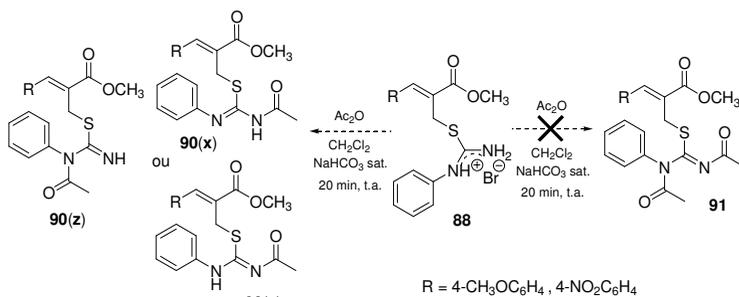
Brine e evaporação do solvente, obteve-se um óleo como produto reacional.

A análise do espectro de RMN-¹H do composto apresentou uma diversidade de sinais, provavelmente devido à formação de dois ou mais produtos, visto que a eluição da placa de CCD revelou duas manchas mais intensas no ultravioleta. A tentativa de separação por coluna cromatográfica com o objetivo de purificar e caracterizar pelo menos um dos compostos, forneceu produtos cujos espectros de RMN-¹H apresentavam inúmeros sinais, característicos de uma decomposição extensiva.

Não conseguindo separar e caracterizar por completo os derivados acetilados do sal de *N*-fenilisotiorônio **88a**, uma alternativa foi utilizar sais de *N*-fenilisotiorônio com outros padrões de substituição, os derivados 4-CH₃OC₆H₄ (**88d**) e 4-NO₂C₆H₄ (**88h**), na tentativa de uma diacetilação por meio das condições reacionais apresentadas no Esquema 34.

Novamente foram obtidos óleos após a evaporação dos solventes. Entretanto, a purificação por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 80:20 v/v) forneceu produtos sólidos para as duas reações, os quais foram triturados, filtrados e lavados com acetato de etila.

Os dados obtidos pelos espectros de RMN-¹H inicialmente indicavam a possível formação de compostos monoacetilados **90(x)**, **90(y)** ou **90(z)**, diferente dos compostos diacetilados **91** esperados nessas reações (Esquema 36).



Esquema 36: Estratégia reacional para diacetilação dos sais de *N*-fenilisotiorônio **88d** e **88h**.

No espectro de RMN-¹H do sólido formado na reação de acetilação do sal de *N*-fenilisotiurônio **88d**, um singlete largo em 1,88 ppm indicava pela integração a presença de apenas um grupo acetil (CH₃), apoiando a formação de um composto monoacetilado. Dois singletos em 3,73 e 3,77 ppm são referentes aos hidrogênios metoxílicos (H₃CO) do éster e do substituinte do anel aromático e em 4,07 ppm aparece um singlete com integração referente a dois hidrogênios metilênicos (H₂C-S).

Mais deslocados aparecem os sinais correspondentes aos nove hidrogênios aromáticos (CH), dubleto em 6,78 ppm (2 x CH), multipletto em 6,98-7,03 ppm (3 x CH), triplete em 7,27 ppm (2 x CH) e um singlete largo em 7,53 ppm (2 x CH). Um singlete em 7,67 ppm é referente ao hidrogênio vinílico (=CH) e um singlete largo em 9,87 ppm é característico de um hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH). Com todos estes dados, propõe-se a formação de umas estruturas isoméricas **90d(x)**, **90d(y)** e **90d(z)** (Figura 14).

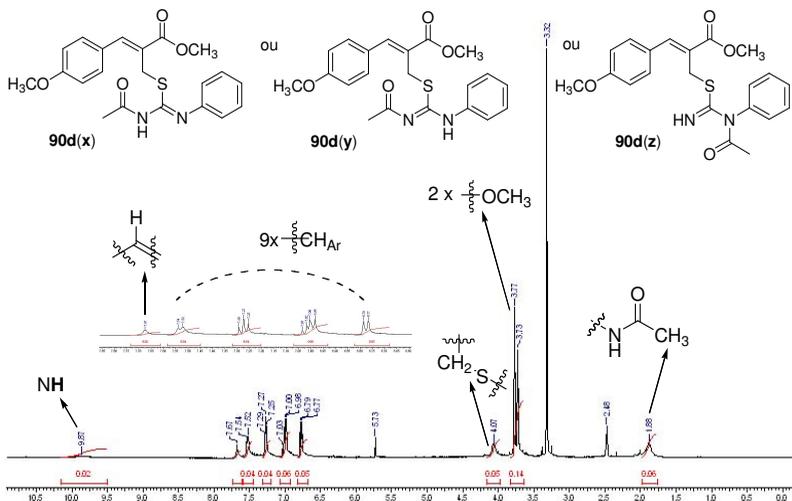


Figura 14: Espectro de RMN-¹H do *N*-acetil-*N'*-fenilisotiureido **90d(x)**, **90d(y)** ou **90d(z)** (DMSO-*d*₆, 400 MHz).

No espectro de RMN- ^1H do produto obtido na reação de acetilação do sal de *N*-fenilisotiourônio **88h** (derivado 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), os dados se mostraram similares ao produto de acetilação do sal de *N*-fenilisotiourônio **88d** (Apêndice p. 179).

Analisando os espectros de RMN- ^{13}C e DEPT, a formação de um produto monoacetilado também pôde ser comprovada, pois os espectros apresentaram todos os sinais dos carbonos correspondentes a uma das estruturas propostas **90(x)**, **90(y)** ou **90(z)** (Apêndice p. 178 e 180).

A recristalização dos produtos sólidos com acetato de etila levou à formação de pequenos cristais, que analisados por difração de raio-X confirmou-se a formação de uma das estruturas moleculares propostas e identificou que a dupla ligação C=N estava conjugada com o anel aromático e o grupo acetil ligado ao nitrogênio menos substituído (Apêndice p. 104-112, Figuras 15).

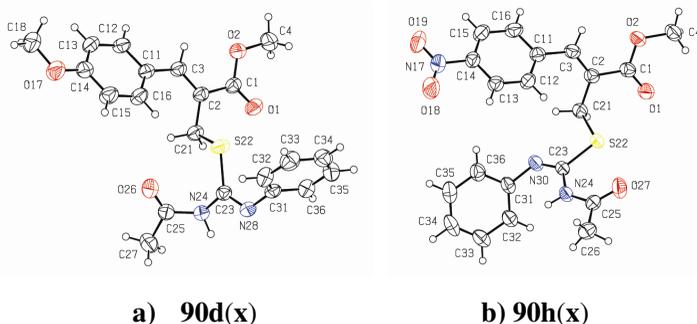
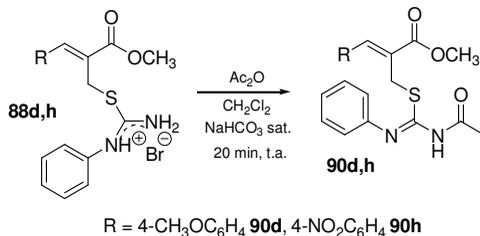


Figura 15: ORTEP dos *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureidos **90d** (a) e **90h** (b), elipsóides com 40% de probabilidade.

A análise de raio-X mostra que no estado sólido, a dupla ligação nas estruturas **90d** e **90h** é conjugada com o fenil ($\text{SC}=\text{NPh}$) e não com o grupo acetil ($\text{SC}=\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$). Os dados percentuais de CHNS (Experimental p. 80) também confirmaram a formação dos produtos monoacetilados **90d** e **90h** (Esquema 37, Tabela 6).

Resultados e Discussão



Esquema 37: Síntese dos *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureido **90d,h**.

Tabela 6: Síntese dos *N*-Acetil-*N'*-fenilisotioureidos **90**.

Produtos	R	Rend. (%) ^{a,b}	Características	P.f. (°C)
90a	C ₆ H ₅	- ^c	-	-
90d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	65	Sólido branco	153,5-155,0
90h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	63	Sólido amarelo	135,5-137,0

- a) Todas as reações foram realizadas em 20 minutos.
 b) Rendimento obtido após purificação dos sólidos por trituração, filtração e lavagem com acetato de etila.
 c) Não foi possível isolar qualquer produto formado nesta reação.

Curiosamente, como em alguns casos os espectros de RMN-¹H das acetilações obtidos antes das tentativas de purificação indicaram a formação de dois ou mais produtos (que não puderam ser separados por meio de uma coluna cromatográfica), em alguns momentos o óleo formado em cada reação permaneceu sob a bancada por uma semana. Ao acompanhar por CCD a reação que forneceu o 4-nitrofenil *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureido **90h** foi observado no ultravioleta a formação de um composto com o R.f maior (mais deslocado) e separado da molécula já caracterizada.

A purificação por meio de uma coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (80:20 v/v) proporcionou o isolamento dos dois compostos previamente observados. O primeiro composto que eluiu da coluna cromatográfica apresentou-se como um óleo (Rend. 24%) e o segundo como um sólido, indicando pelo ponto de fusão e por CCD que se tratava do produto monoacetilado já caracterizado **90h** (Rend. 60%).

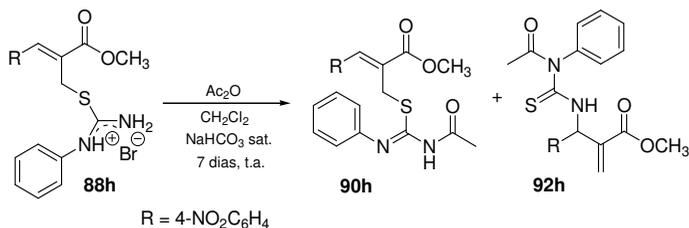
O espectro de RMN-¹H do óleo indicou que o produto obtido também deveria ser monoacetilado, pois mostrou apenas um singlete em

1,99 ppm relativo a um único grupo acetil (CH_3), além de um singlete em 3,74 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos do éster (H_3CO).

Um singlete na região de 4,00 ppm, que representa os dois hidrogênios do grupo ($\text{H}_2\text{C-S}$), desapareceu, mas em 6,12 e 6,51 ppm apareceram dois singletos com integrações definindo um hidrogênio para cada, além de um dubleto em 6,78 ppm para um hidrogênio (CH) os multipletos em 7,23-7,25 ppm ($2 \times \text{CH}$) e 7,44-7,50 ppm ($3 \times \text{CH}$), bem como os dubletos em 7,55 ppm ($2 \times \text{CH}$) e 8,21 ppm ($2 \times \text{CH}$) correspondem aos nove hidrogênios aromáticos. Finalmente, em 12,64 ppm aparece outro dubleto bem deslocado respectivo ao hidrogênio nitrogenado (NH) (Apêndice p. 181).

Como o hidrogênio ligado ao nitrogênio apresentou-se como um dubleto no espectro de RMN^{-1}H , deveria estar acoplado com outro hidrogênio da molécula. Na tentativa de elucidar a estrutura molecular o composto novamente foi enviado para uma análise de RMN^{-1}H , agora utilizando $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$ como solvente. Isso proporcionou a troca do hidrogênio ligado ao nitrogênio pelo deutério, ocasionando uma simplificação do sinal em 6,77 ppm relativo ao acoplamento entre o NH e um CH adjacente (Apêndice p. 182).

Os resultados obtidos após estas análises indicaram a formação de uma nova estrutura molecular na reação de acetilação do sal de *N*-fenilisotioúronio **88h**, a estrutura proposta foi o produto inesperado *N*-acetil-*N*-feniltioúrea **92h** (Esquema 38).



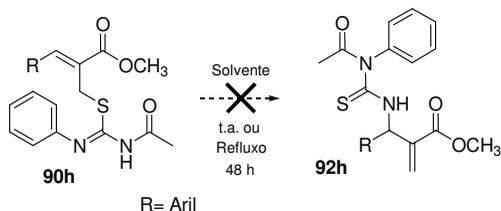
Esquema 38: Preparação das *N*-acetil-*N'*-fenilisotioúrea **90h** e *N*-acetil-*N*-feniltioúrea **92h**.

O espectro de IV (filme) da estrutura proposta **92h** apresentou sinais mais resolvidos e com menor intensidade em relação ao IV (KBr) do *N*-acetil-*N'*-fenilisotioúrea **90h**. Em 1721 cm^{-1} e 1681 cm^{-1}

apareceram os sinais referentes as carbonilas (C=O e N-C=O) do éster e do grupo acetil, respectivamente, e em 1596 cm^{-1} e 1492 cm^{-1} os sinais referentes a dupla ligação (C=S) da tiouréia.⁸³

Finalmente, o espectro de RMN-¹³C e DEPT também indicaram que a estrutura proposta **92h** havia se formado. Todos os sinais estavam de acordo, incluindo em 61,7 ppm o sinal referente ao carbono (HC-NH) e em 184,3 ppm o sinal referente ao carbono tioxo (C=S), como esperado⁸³ (Apêndice p. 183).

Como a formação da molécula **92h** poderia ocorrer por meio de rearranjos e migrações de grupos funcionais a partir do 4-nitrofenil *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureido **90h**, realizou-se reações de controle com o composto **90h**, visando seu rearranjo em diferentes solventes (CH₂Cl₂, CH₃CN, acetona/H₂O) à temperatura ambiente ou sob refluxo. No entanto, em nenhum dos casos foi observada a formação do produto **92h** a partir do monoacetil **90h** (Esquema 39).



Esquema 39: Tentativas de reação visando à obtenção da *N*-acetil-*N*-feniltiouréia **92h**.

Como o subproduto **92h** não parece ser formado a partir de **90h**, e nem nos primeiros minutos de reação, é possível que ele esteja sendo formado a partir de algum intermediário reativo ainda não detectado.

De forma a verificar esta possibilidade, a reação de acetilação de **90h** foi realizada dentro das mesmas condições reacionais anteriores, porém sob um tempo de reação mais curto (20 minutos).

De fato, ao analisar os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C do produto bruto, antes de se isolar o *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureido **90h**, notou-se que eram formados dois compostos na reação de acetilação do sal de *N*-fenilisotiourônio **88h** (Esquema 36, R = 4-NO₂C₆H₄), que não

foram observados na reação de acetilação do sal de *N*-fenilisotiorônio **88d** ($R = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$).

Na análise dos dados espectrais de RMN do produto bruto, observou-se que os sinais referentes ao composto **90h** já caracterizado (Experimental p. 80, Apêndice p. 179-180), apareciam duplicados, sugerindo a presença de uma molécula monoacetilada isomérica, a *N*-acetil-*N*-fenilisotioreido **93h** (Figuras 16 e 17).

Pela integração dos sinais no espectro de RMN- ^1H dos produtos brutos após 20 minutos de reação, a proporção do *N*-acetil-*N*-fenilisotioreido **90h** e do *N*-acetil-*N*-fenilisotioreido **93h** ficou em 2:1. As proporções nesta análise ficaram próximas aos rendimentos obtidos em reações preparativas, 60% para **90h** e 24% para a *N*-acetil-*N*-fenilisotioreido **92h**.

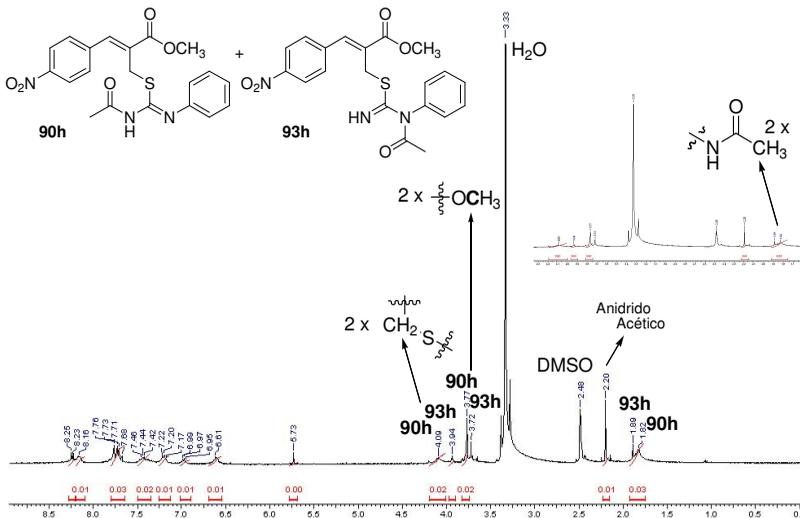


Figura 16: Espectro de RMN- ^1H do produto bruto da reação de monoacetilação. Mistura **90h/93h** 2:1 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

Resultados e Discussão

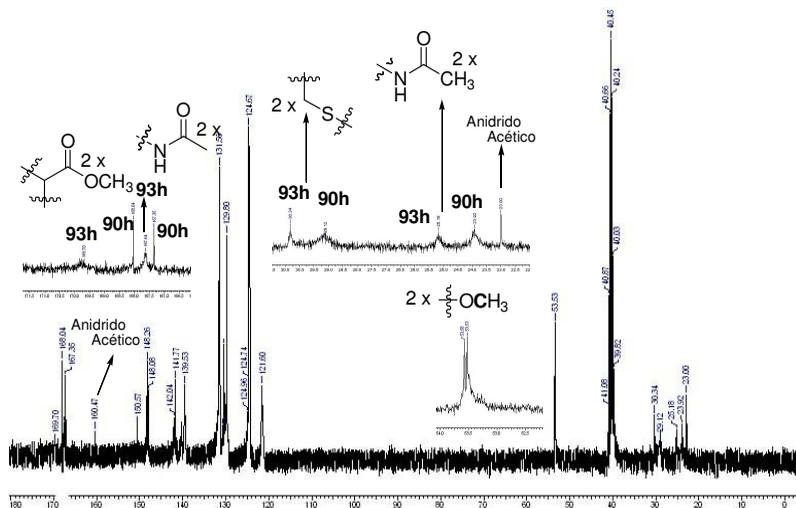


Figura 17: Espectro de RMN-¹³C do produto bruto da reação de monoacetilação. Mistura **90h/93h** 2:1 (DMSO-*d*₆, 100 MHz).

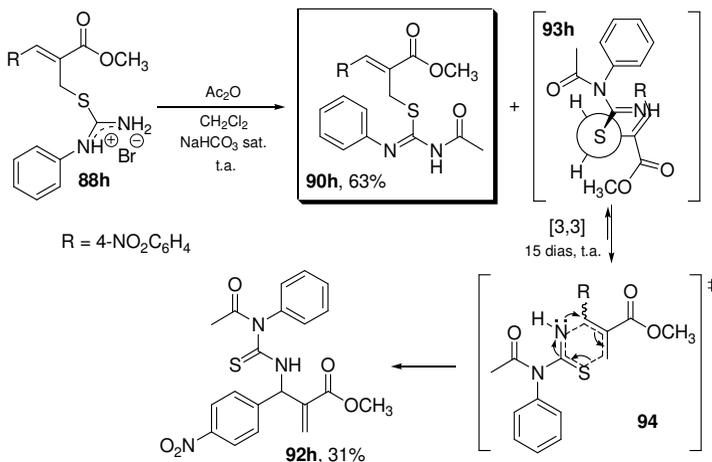
Os isômeros acetilados **90h** e **93h** não foram separados por meio de uma coluna cromatográfica, assim não foi possível de se isolar o *N*-acetil-*N*-fenilisotioureido **93h**.

Como por meio dos espectros de RMN se confirmou que a formação do *N*-acetil-*N*-feniltiouréia **92h** somente ocorre após longos tempos reacionais, foi realizada uma reação de acetilação do sal de *N*-fenilisotiouréia **88h** (R = 4-NO₂C₆H₄), permanecendo sob agitação constante à temperatura ambiente por duas semanas. Após este período, observou-se a formação do composto **92h** por CCD, tratou-se a reação e extraíram-se os produtos (Experimental p. 81). Foi realizado o isolamento dos dois compostos por meio de uma coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (80:20 v/v).

É importante ressaltar que os rendimentos obtidos foram de 63% para o composto *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureido **90h** e 31% do *N*-acetil-*N*-feniltiouréia **92h**, aproximadamente (2:1).

A preparação do isômero **92h** somente pode ser compreendida quando se observou a formação do composto *N*-acetil-*N*-fenilisotioureido **93h**, que seria capaz de sofrer um rearranjo sigmatrópico do tipo Claisen, passando por um estado de transição **94**, o qual após longos tempos reacionais fornece a inesperada *N*-acetil-*N*-

feniltiouréia **92h**, um derivado de *aza*-Morita-Baylis-Hillman¹⁵⁻¹⁷ (Esquema 40).



Esquema 40: Mecanismo proposto para a síntese do *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureido **90h** e da *N*-acetil-*N*-feniltiouréia **92h**.

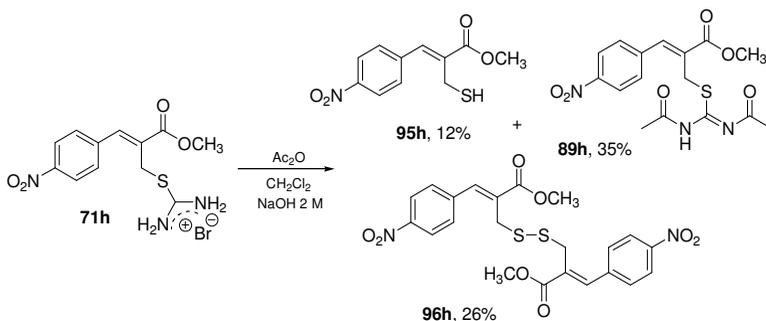
Comparando a acetilação dos sais de isotiourônio derivados da tiouréia (**32**) com a dos derivados da *N*-feniltiouréia (**53b**), nota-se que no primeiro caso ocorreu a diacetilação (Esquema 34, p. 40), enquanto no segundo caso, apenas produtos monoacetilados foram formados (Esquema 38, p. 46).

4.5. Reações Testes Visando a Preparação de Tióis ou Dissulfetos a partir dos Sais de Isotiurônio 71

Como apresentado anteriormente (p. 37), em algumas reações de acetilação dos sal de isotiurônio **71** utilizando NaOH 2 M, observou-se que os espectros de RMN-¹H dos produtos brutos apresentaram uma mistura de compostos. Por exemplo, a acetilação do sal de isotiurônio **71h** utilizando NaOH 2 M por 7 dias levou à formação do diacetil derivado **89h** e dois subprodutos. Como a hidrólise da ligação C-S na presença de uma base pode gerar ânions tiolato (Esquema 12-13, p. 9),

os subprodutos reacionais formados poderiam ser tióis, sulfetos ou dissulfetos.^{54,55}

De fato, a purificação por meio de coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (80:20 v/v) levou à separação do composto diacetilado **89h** e dois subprodutos, tiol **95h** e dissulfeto **96h** (Esquema 41, Figuras 18 e 19).



Esquema 41: Reação de diacetilação com formação de dois subprodutos, tiol **95h** e dissulfeto **96h**.

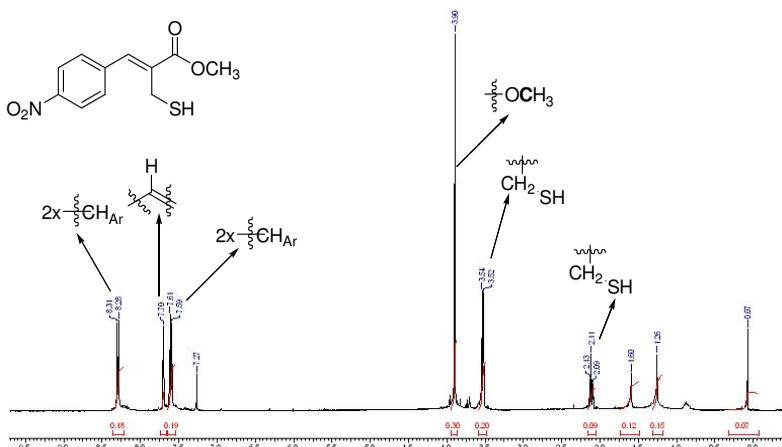


Figura 18: Espectro de RMN-¹H do tiol **95h** (CDCl₃, 400 MHz).

Resultados e Discussão

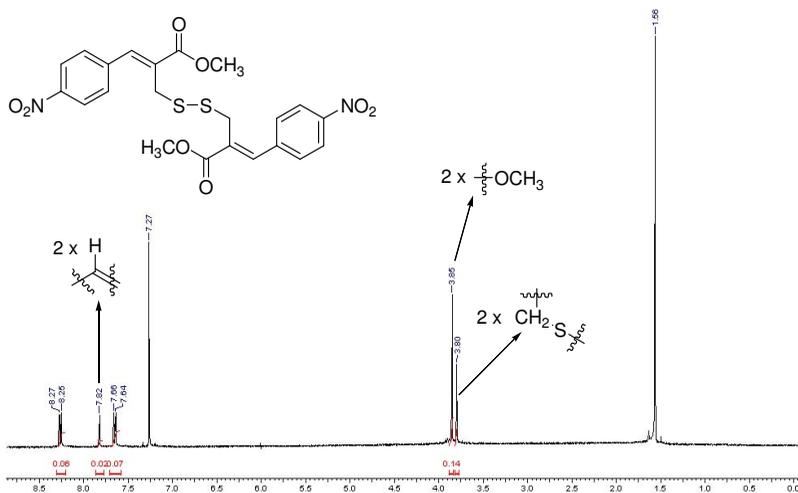
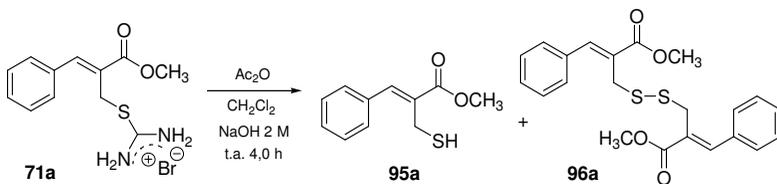


Figura 19: Espectro de RMN- ^1H do dissulfeto **96h** (CDCl_3 , 400 MHz).

A formação de tióis e dissulfetos foi avaliada reagindo o sal de isotiourônio **71a** com anidrido acético e NaOH 2 M em CH_2Cl_2 , com o objetivo de formar primeiramente o N,N' -diacetilisotioureido **89a** que em seguida iria sofrer uma hidrólise básica formando o tiol e/ou o dissulfeto (Esquema 42).

Objetivando interceptar o ânion tiolato gerado pela clivagem da ligação C-S, após 1 hora adicionou-se HCl 1 M sob agitação à temperatura ambiente, e a reação ficou por mais 3 horas à temperatura ambiente. Entretanto, após o tratamento reacional e a evaporação do solvente a recuperação dos produtos foi de apenas 10%. Tentativas de recuperar produtos e/ou reagentes da fase aquosa por meio de retro-extrações não foram bem sucedidas e o restante da massa foi perdida nesta reação.

Embora o rendimento tenha sido muito menor do que era esperado, a análise do espectro de RMN- ^1H do produto bruto mostrou a formação do tiol **95a** e do dissulfeto **96a**, confirmado por meio da comparação dos sinais do espectro com os sinais dos compostos já descritos na literatura^{84,85} (Esquema 42, Figura 20).



Esquema 42: Preparação do tiol **95a** e dissulfeto **96a**.

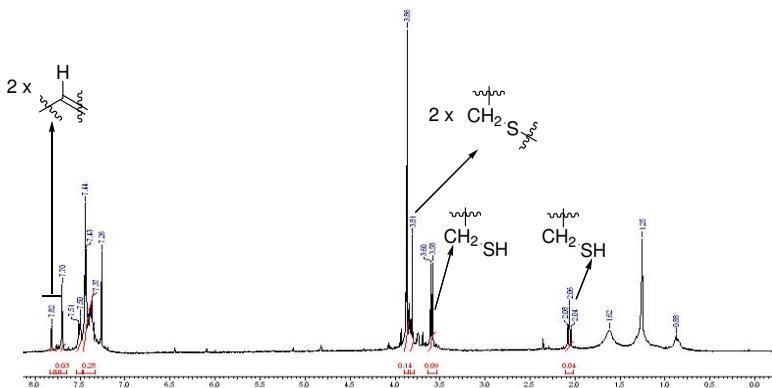
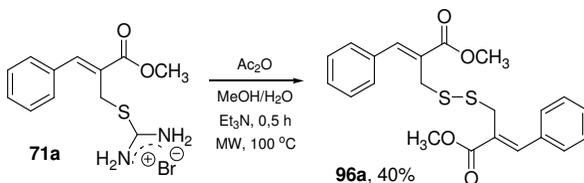


Figura 20: Espectro de RMN- ^1H da mistura de (3:1), tiol **95a** e dissulfeto **96a** (CDCl_3 , 400 MHz).

Como a presença de NaOH no meio reacional poderia estar desfavorecendo o isolamento do tiol e sua oxidação para gerar o dissulfeto, foi realizada uma reação teste do sal de isotiuronônio **71a** com anidrido acético (3,0 equiv.) e Et_3N (5,0 equiv.) em metanol/ H_2O (1:1 v/v) sob irradiação por micro-ondas a 100°C . A reação foi monitorada por CCD e após 30 minutos (com dois pulsos de 15 minutos) de irradiação se observou que todo material de partida havia sido consumido com formação de um novo produto. A reação foi então interrompida e realizado o tratamento aquoso.

A massa recuperada novamente não foi alta (~50%), mas a purificação por coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano/acetato de etila (90:10 v/v) forneceu um único produto, confirmado por RMN- ^1H como sendo o dissulfeto **96a** (Esquema 43, Figura 21).

Resultados e Discussão



Esquema 43: Preparação do dissulfeto **96a**.

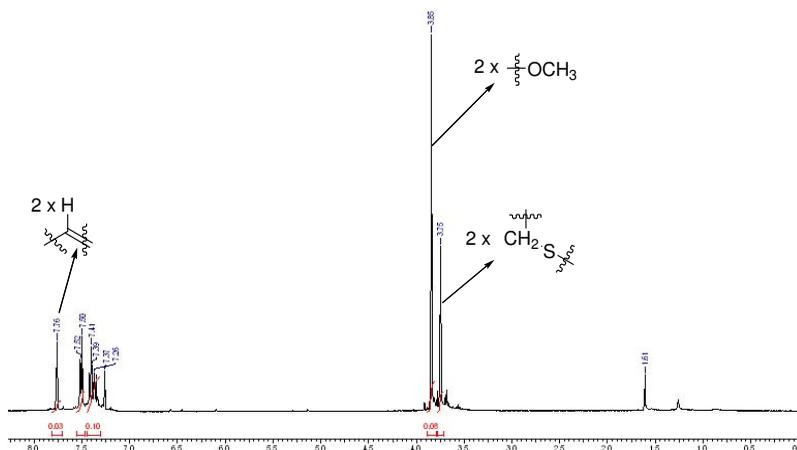


Figura 21: Espectro de RMN- ^1H do dissulfeto **96a** (CDCl_3 , 400 MHz).⁸⁵

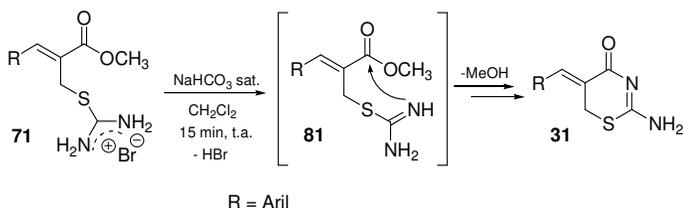
Infelizmente, várias outras tentativas de acetilação e hidrólise dos sais de isotiourônio **71** utilizando anidrido acético e diferentes bases (NaOH 2 M, Et_3N e DABCO), em CH_2Cl_2 ou metanol/ H_2O , não levaram a um aumento no rendimento. Os N,N' -diacetilisotioureido **89** também foram testados em reações com NaOH 2 M em acetona e CH_2Cl_2 , mas em todos os casos foram obtidos como produtos os tióis e/ou dissulfetos em baixos rendimentos.

Visto que os tióis e/ou dissulfetos foram obtidos a partir dos sais de isotiourônio **71** e dos N,N' -diacetilisotioureido **89** em baixos rendimentos, estudos devem ser aprofundados visando melhorar as metodologias para estas reações e caracterizar completamente os produtos obtidos por IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C .

4.6. Síntese de 2-Amino-1,3-tiazin-4-onas e Tentativas de Preparação de Análogos

Conforme trabalhos anteriores descrito pelo nosso grupo de pesquisa,^{47,80} as 1,3-tiazin-4-onas **31** foram preparadas por meio da reação dos brometos alílicos **11** com tiouréia (**32**) em acetona/H₂O (3:1 v/v) seguida de um tratamento com solução saturada de NaHCO₃ (Esquema 21, p. 13).

Por outro lado, os sais de isotiourônio **71** previamente isolados e caracterizados são intermediários nesta transformação e podem ser utilizados como precursores diretos das 1,3-tiazin-4-onas **31**, pois são capazes de serem desprotonados em condições básicas para gerar o intermediário **86** que ataca intramolecularmente o carbono carbonílico para fornecer as 1,3-tiazin-4-onas **31** (Esquema 44, Tabela 7).



Esquema 44: Síntese das 1,3-tiazin-4-onas **31** a partir dos sais de isotiourônio **71**.

Tabela 7: Síntese das 1,3-tiazin-4-onas **31**.

Produtos	R	Tempo (horas) ^a	Rend. (%) ^b	Características	P.f. (°C)
31a	C ₆ H ₅	1	90	Sólido branco	170,5-173,0
31b	2-C ₁₀ H ₇	3	60 [76] ^c	Sólido branco	183,5-186,0
31d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1	58 [68] ^c	Sólido branco	199,5-201,0
31e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	1	87 [76] ^c	Sólido amarelo	208,0-210,0
31i	2-ClC ₆ H ₄	1	90	Sólido branco	213,0-214,5
31j	4-ClC ₆ H ₄	1	91	Sólido branco	211,0-213,5
31k	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	1	75	Sólido branco	204,5-206,5
31o	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	1	76	Sólido amarelo	203,5-205,5

a) Tempos relativos à preparação das 1,3-tiazin-4-onas **31** a partir dos brometos alílicos **11**.

b) Rendimento obtido após purificação dos sólidos por trituração, filtração e lavagem com H₂O, etanol e acetona.

c) Números entre colchetes referem-se aos rendimentos obtidos na síntese realizada a partir dos sais de isotiourônio após 15 minutos.

As análises dos espectros de RMN em TFA-D e dos pontos de fusão para todas as 1,3-tiazin-4-onas **31** sintetizadas e purificadas estiveram de acordo com as estruturas já reportadas (Experimental p. 82-84, Apêndice p. 184-185).^{47,80}

Observando os resultados acima (Tabela 7), verifica-se que das três preparações das 1,3-tiazin-4-onas **31** a partir dos sais de isotiourônio **71**, foram duas delas mais eficientes que as preparações a partir dos brometos alílicos **11** (**31b**, R = C₁₀H₇ e **31d**, R = 4-CH₃OC₆H₄).

Além disso, quando foram preparados a partir dos brometos alílicos **11**, os heterociclos **31b** e **31d** apresentavam resultados experimentais de CHNS com valores bem acima dos percentuais esperados para os produtos em questão. No entanto, quando sintetizados a partir dos sais de isotiourônio **71**, a análise apresentou valores muito próximos aos percentuais teóricos, indicando uma maior pureza dos produtos obtidos (Experimental p. 82-83).

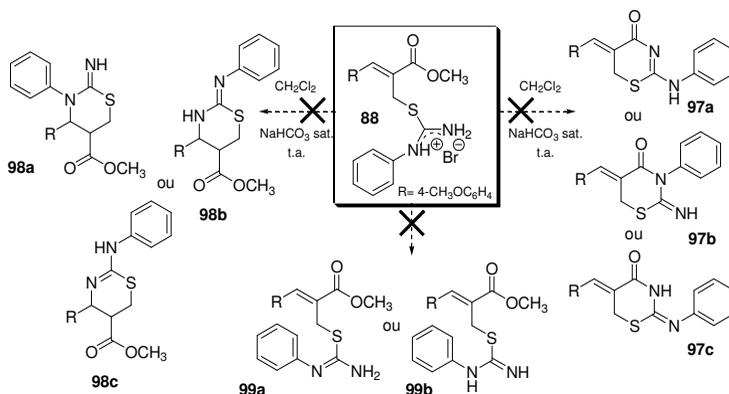
Com o sucesso na preparação das 1,3-tiazin-4-onas **31** a partir dos sais de isotiourônio **71**, buscou-se estender o método visando a preparação dos heterociclos **97** e/ou **98** a partir do tratamento do sal de *N*-fenilisotiourônio **88d** com uma solução saturada de NaHCO₃ à temperatura ambiente (Esquema 45).

Entretanto, analisando o espectro de RMN-¹H do produto reacional bruto foi observado que o mesmo apresentava dois singletos em 3,82 e 3,85 ppm (CH₃O), um para o éster (indicando que não houve a ciclização) e outro para o substituinte aromático, bem como um singlete em 4,23 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos ligados ao enxofre (H₂C-S), além de um dubleto em 6,90 ppm, tripleto em 7,03 ppm, outro tripleto em 7,30 ppm e um singlete largo em 7,46 ppm, correspondentes aos nove hidrogênios aromáticos.

Além disso, o singlete em 7,77 ppm característico do hidrogênio vinílico (=CH) indicava a presença da dupla ligação trissubstituída, apontando que não ocorreu uma possível adição de Michael intramolecular sobre a ligação olefínica conjugada com o éster (Esquema 45, **98**).

Como os sinais de RMN-¹H eram similares aos do material de partida, além da alta solubilidade em CH₂Cl₂ e baixa solubilidade em H₂O, sugere-se a formação de um dos derivados *N*-fenilisotioureido **99a** e/ou **99b** ao invés de um dos produtos de ciclização **97/98** (Esquema 45).

Resultados e Discussão



Esquema 45: Tentativa de ciclização intramolecular dos sais de *N*-fenilisotiurônio **88**.

Entretanto, não foi possível isolar e caracterizar o produto **99**, pois ocorreu sua decomposição com o passar do tempo. Isso foi visível analisando os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C dos produtos estocados à temperatura ambiente, os quais apresentaram inúmeros sinais.

Provavelmente, a esperada ciclização não ocorreu por consequência da maior conjugação eletrônica dos grupos nitrogenados com o grupo fenil dificultando o ataque nucleofílico dos nitrogênios ao carbono carbonílico. Além disso, um impedimento estérico (C_6H_5 versus OCH_3) também poderia desfavorecer a ciclização pelo nitrogênio que está ligado ao grupo fenil (Figura 22).

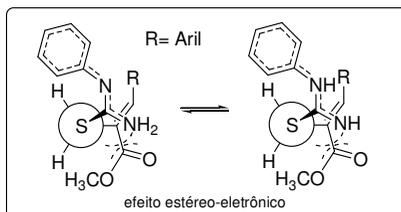


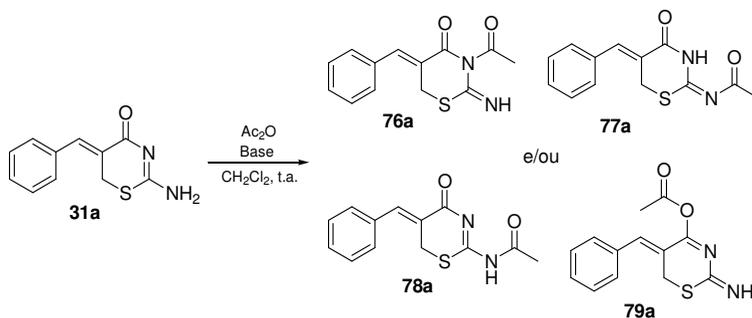
Figura 22: Conjugação e efeitos estéricos que dificultam a ciclização

Como as tentativas de ciclização do sal de *N*-fenilisotiourônio **88d** não levaram aos heterociclos esperados, este estudo foi abandonado. Entretanto, estes estudos merecem uma atenção futura utilizando outros derivados **88** e com variações das condições reacionais.

4.7. Síntese de 1,3-Tiazin-2,4-dionas por meio da Hidrólise das 2-Amino-1,3-tiazin-4-onas

Em estudos anteriores oriundos de nosso grupo de pesquisa, observou-se a dificuldade na caracterização e isolamento de produtos de acetilação das 1,3-tiazin-4-onas **31**. Com o objetivo de sintetizar e caracterizar apenas um dos produtos acetilados **76** e/ou **77** e/ou **78** e/ou **79**, bem como para contornar o perfil da solubilidade das 1,3-tiazin-4-onas de partida (solúveis apenas em TFA),^{47,80} estudou-se a acetilação de **31**.

Nas reações da 1,3-tiazin-4-ona **31a** com anidrido acético em CH_2Cl_2 , com ou sem a utilização de base (NaHCO_3 sat. ou DABCO), os espectros de RMN-¹H apresentaram dois dos quatro possíveis isômeros acetilados **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a**, devido à presença de dois singletos em 2,02 e 2,28 ppm referentes a dois grupos acetil. Além disso, apareceram sinais duplicados para os hidrogênios metilênicos ($\text{H}_2\text{C-S}$) em 4,00 e 4,07 ppm e para o hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$) em 7,80 e 7,88 ppm (Esquema 46, Figura 23).



Esquema 46: Reação de acetilação da 1,3-tiazin-4-ona **31a**.

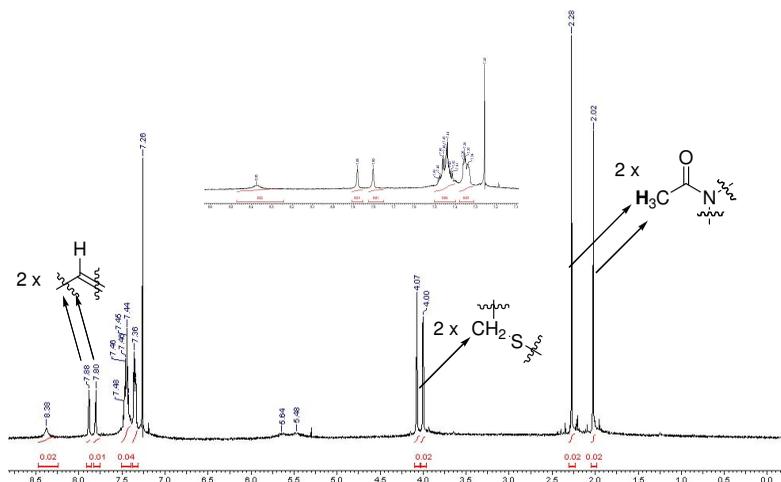
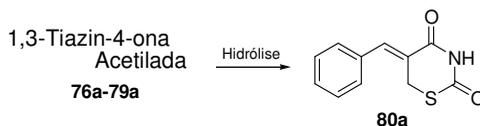


Figura 23: Espectro de RMN-¹H das 1,3-tiazin-4-onas acetiladas **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a** (CDCl₃, 400 MHz).

A recristalização do produto utilizando éter etílico levou à formação de pequenos cristais. A análise por difração de raio-X não confirmou a estrutura de um produto acetilado, mas mostrou que a 1,3-tiazin-4-ona **31a** havia sofrido uma hidrólise após ser acetilada, fornecendo como produto a inédita 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** (Apêndice p. 113-116). O ponto de fusão em 158,5-160,0 °C e a análise de CHNS (Experimental p. 84) confirmam a pureza do composto (Esquema 47, Figura 24).



Esquema 47: Hidrólise das 1,3-tiazin-4-onas acetiladas **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a**.

Resultados e Discussão

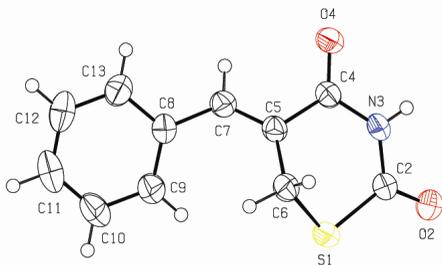


Figura 24: ORTEP da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Analisando o espectro de RMN- ^1H do produto recristalizado, observou-se que os sinais dos dois singletos em 2,02 e 2,28 ppm, respectivos aos dois grupos acetil (CH_3), haviam desaparecido.

Para os outros núcleos, os deslocamentos químicos ficaram muito próximos aos sinais de RMN- ^1H do produto acetilado. Um singlete em 4,07 ppm referente ao grupo $\text{H}_2\text{C-S}$, um multipletto em 7,34 ppm referente aos hidrogênios aromáticos (5 x CH), um singlete em 7,89 ppm referente ao hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$) e um singlete largo em 8,60 ppm referente ao NH , estando de acordo com a estrutura sugerida para um produto de hidrólise, a 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** (Figura 25).

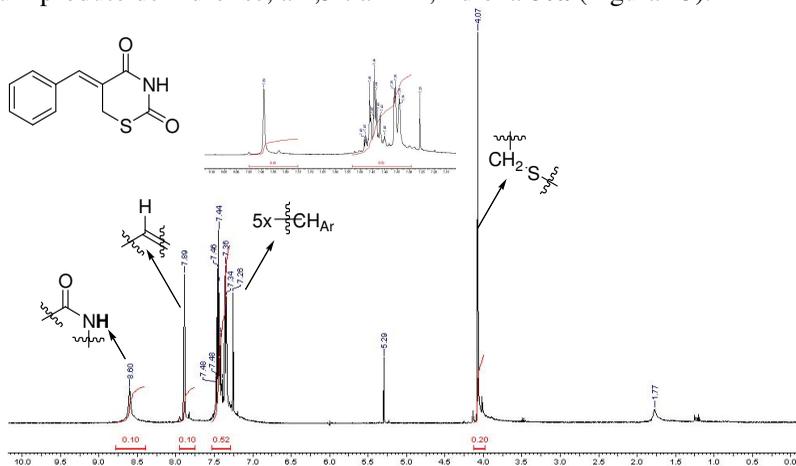


Figura 25: Espectro de RMN- ^1H da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** (CDCl_3 , 400 MHz).

Pela análise do espectro de RMN-¹³C pode-se evidenciar muito melhor a mudança na estrutura do composto obtido, pois ao comparar os dois espectros (mistura de dois produtos acetilados *versus* produto hidrolisado) a diferença nos deslocamentos químicos dos sinais de carbono foi mais visível. Além do desaparecimento dos carbonos referentes aos grupos acetil, percebeu-se nitidamente que todos os sinais dos carbonos presentes na molécula **80a** estavam coerentes, em 26,2 ppm o sinal do carbono metilênico (H₂C-S) e em 166,6 ppm e 168,2 ppm os sinais das carbonilas (2 x C=O), confirmando mais uma vez a estrutura molecular da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** (Apêndice p. 187).

O espectro de infravermelho do produto apresentou bandas de estiramento das duas carbonilas (NC=O) na região de 1666 cm⁻¹ e 1695 cm⁻¹. Pôde-se observar também bandas correspondentes ao estiramento de ligações C=C de olefinas na região de 1629 cm⁻¹. Além disso, as bandas das deformações axiais de N-H na região de 3444 cm⁻¹ apareceram nitidamente, apoiando mais uma vez a estrutura proposta para a 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** (Figura 26).

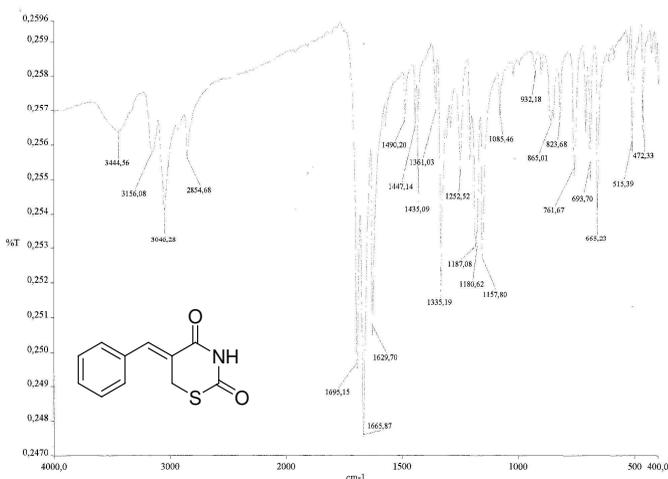


Figura 26: Espectro de IV (KBr, cm⁻¹) da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a**.

Como a formação da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** foi realizada por meio de uma hidrólise lenta em exposições prolongadas a solventes orgânicos, decidiu-se realizar algumas reações testes objetivando uma hidrólise rápida sob condições controladas.

No entanto, nas reações das 1,3-tiazin-4-onas acetiladas **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a** com NaOH (3,0 equiv.) em acetona/H₂O (3:1 v/v) não foi observada a hidrólise básica a partir da análise do espectro de RMN-¹H do produto bruto da reação.

Por outro lado, ao reagir as 1,3-tiazin-4-onas acetiladas **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a** com HCl 1 M utilizando etanol como solvente foi observado por CCD a formação de um novo composto. Após 1 hora realizou-se o tratamento, diluindo a reação em CH₂Cl₂ e lavando a fase orgânica com H₂O e Brine.

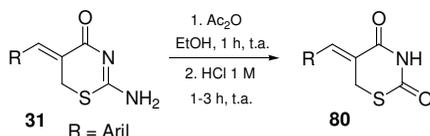
O ponto de fusão do composto obtido foi de 159,0-160,5 °C, próximo ao ponto de fusão do cristal resolvido por raio-X (Figura 24, p. 60) 158,5-160,0 °C, sugerindo a formação da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a**. Através da análise do espectro de RMN-¹H confirmou-se a hidrólise dos produtos acetilados e a formação exclusiva da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** por meio desta condição ácida.

No entanto, como as reações de acetilação das 1,3-tiazin-4-onas não formaram produtos acetilados **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a** de maneira seletiva, optou-se por não isolar os produtos de acetilação, tratando a mistura com HCl 1 M com objetivo de sintetizar uma série de 1,3-tiazin-2,4-dionas **80**. Desta forma, colocou-se a reação da 1,3-tiazin-4-ona **31a** (1,0 equiv.) com anidrido acético (3,0 equiv.) em etanol como solvente e após 1 hora adicionou-se HCl 1 M buscando promover a hidrólise do produto acetilado formado *in situ*.

Após o tratamento da reação, isolou-se um sólido e a purificação foi efetuada por meio de trituração, filtração e lavagem com éter etílico. Na análise dos espectros observou-se a formação do produto esperado, a 1,3-tiazin-2,4-diona **80a**, em bom rendimento (82%).

Estabelecidas as condições reacionais para acetilação seguida de hidrólise da 1,3-tiazin-4-ona **31a**, a metodologia pôde ser estendida para outras 1,3-tiazin-4-onas **31**, visando a formação exclusiva das 1,3-tiazin-2,4-dionas **80** (Esquema 48, Tabela 8).

Resultados e Discussão



Esquema 48: Síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas **80**.

Tabela 8: Síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas **80**.

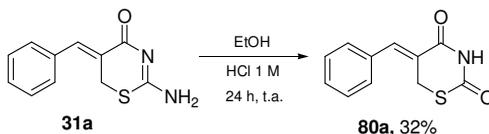
Produtos	R	Tempo (horas) ^a	Rend. (%) ^b	Características	P.f. (°C)
80a	C ₆ H ₅	2	82	Sólido branco	158,5-160,0
80b	2-C ₁₀ H ₇	2	78	Sólido amarelo	184,0-186,0
80d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3	68	Sólido branco	164,0-165,0
80e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	4	58	Sólido branco	199,0-200,0
80i	2-ClC ₆ H ₄	4	80	Sólido branco	156,0-157,0
80j	4-ClC ₆ H ₄	4	77	Sólido branco	211,0-213,0
80k	2,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	4	75	Sólido branco	176,0-177,5
80o	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	2	85	Sólido amarelo	208,0-210,0

a) Tempo total para as duas etapas. Para a acetilação todas as reações ocorreram em 1 hora, mas para a hidrólise houve uma variação de tempo (1 a 3 horas).

b) Purificação dos sólidos por trituração, filtração e lavagem com éter etílico.

Por meio das análises dos espectros de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C (Apêndices p. 186-201), bem como pelos dados de análise elementar (Experimental p. 84-87), confirmou-se que todas as moléculas formadas nessas reações foram as 1,3-tiazin-2,4-dionas **80**.

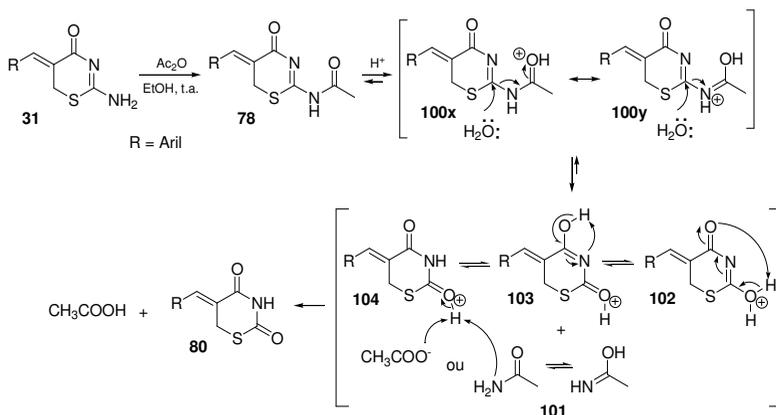
A obtenção do produto de hidrólise **80a** envolveu o tratamento de **31a** com HCl 1 M por 24 horas à temperatura ambiente. Os espectros de IV, RMN e ponto de fusão (155,5-158,5 °C), indicaram a formação da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** sem a etapa de acetilação prévia, porém em rendimento muito inferior aos obtidos pelo método de acetilação e hidrólise “one pot” (Esquema 49).



Esquema 49: Estratégia de síntese da 1,3-tiazin-2,4-diona **80a** diretamente a partir da 1,3-tiazin-4-ona **31a**.

Como nas reações de acetilação das 1,3-tiazin-4-onas **31** não foi possível isolar e caracterizar completamente um heterociclo acetilado, diversos mecanismos para a hidrólise podem ser propostos, passando pelos heterociclos acetilados **76a** ou **77a** ou **78a** ou **79a**.

Uma proposta mecanística para formação das 1,3-tiazin-2,4-dionas **80** passa primeiramente por uma acetilação, fornecendo a 1,3-tiazin-4-ona acetilada **78** termodinamicamente mais estável.⁸⁰ Após a protonação há formação das formas canônicas **100x,y**, que em seguida sofrem um ataque nucleofílico de H₂O liberando a molécula de acetamida (**101**) e formando os intermediários **102**, **103** e **104** que é desprotonado imediatamente por uma base (acetato ou acetamida), fornecendo a 3-tiazin-2,4-diona **80** como produto final da reação (Esquema 50).



Esquema 50: Proposta mecanística para a síntese das 1,3-tiazin-2,4-dionas **80**.

Estudos envolvendo a hidrólise para as 1,3-tiazin-2,4-dionas **80** em meio ácido deverão ser aprofundados, e reações por meio de uma catálise ácida heterogênea utilizando Amberlist 15[®] serão testadas. Além disso, o isolamento e a caracterização de um dos possíveis produtos acetilados **76a** e/ou **77a** e/ou **78a** e/ou **79a** merecem atenção futura.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Instrumentação e Reagentes

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos. Espectros de infravermelho foram adquiridos com um espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 ($400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$) utilizando KBr para sólidos e filme para líquidos. Espectros de RMN- ^1H (400 MHz) e RMN- ^{13}C (100 MHz) foram registrados com um espectrômetro Varian AS-400. As amostras foram preparadas em solvente deuterados (DMSO- d_6 , CDCl_3 ou D_2O) e os deslocamentos químicos foram apresentados em partes por milhão (δ). Constantes de acoplamento (J) são medidos em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (singleto), d (dubleto); dd (duplo dubleto); apt (aparente tripleto); t (tripleto); q (quarteto); dq (duplo quarteto); m (multipletto); sl (sinal largo). Análises de raios-X foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi com um difratômetro automático para monocristais ENRAF-NONIUS-CAD-4. As análises elementares foram realizadas em um CHNS Carlo Erba EA-1110 pela Central Analítica, Departamento de Química UFSC, Florianópolis, SC.

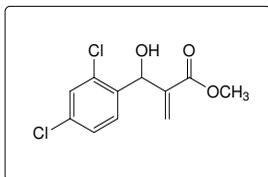
As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel com visualização no ultravioleta. Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica, utilizando como fase estacionária sílica gel (Aldrich 230-400 Mesh, Kieselgel 60 Å, Fluka ou Acros Organics). Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, JTBaker, Carlo Erba, Nuclear, MP Biomedicals, Cromoline, Vetec, Synth) e utilizados sem prévia purificação, com exceção da *N*-feniltiouréia (**53b**) que foi obtida do Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador, pelo Prof. Dr. Silvio Cunha.

A única reação assistida por micro-ondas foi realizada em um tubo de vidro Pyrex de 10 mL utilizando um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não invasiva.

5.2. Procedimento para a Síntese dos α -Metileno- β -hidroxi Ésteres **4** (Adutos de MBH)

A um balão reacional foram adicionados 3,0 equiv. de acrilato de metila (**2**), 1,0 equiv. do aldeído **1** correspondente e 0,5 equiv. de DABCO (**3**) e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente sob agitação constante. Após 2-50 dias (Tabela 1 p. 17), a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O , HCl 1,0 M e novamente com H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em um rota-evaporador. Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram purificados em coluna cromatográfica de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

3-(2,4-Diclorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**4k**)



Óleo incolor; IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3432, 2952, 1718, 1633, 1587, 1278, 1148, 1036; RMN^{-1}H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,72 (s, 3H); 5,57 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); RMN^{-13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 52,4 (OCH_3); 68,9 (CH); 127,3 ($=\text{CH}_2$);

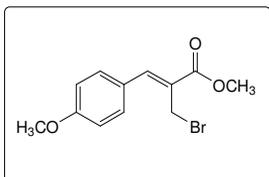
127,6 (CH); 129,4 (2 xCH); 133,7 (C); 134,3 (C); 137,3 (C); 140,6 (C); 167,0 (C=O).

5.3. Procedimento para a Síntese dos Brometos Alílicos **11**

A um balão reacional, adicionou-se 5,0 mmol do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **4** e 15,0 mL de acetonitrila. A esta solução foi adicionado LiBr (*Método A*: 10,0 mmol, *Método B*: 20,0 mmol). Em seguida, foi adicionado H_2SO_4 concentrado (*Método A*: 12,5 mmol, *Método B*: 25,0 mmol) sob banho de gelo e agitação constante. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5-5 horas (Tabela 2 p. 20). Após finalizada a reação, a mistura reacional foi diluída em CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O , NaHCO_3 saturado e Brine, e em seguida seca com Na_2SO_4

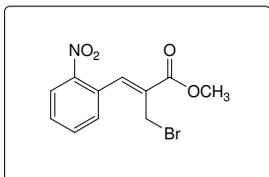
anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **11** obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (11d)



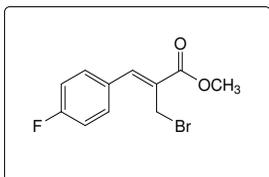
Sólido branco, p.f. 59,5-60,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3451, 2936, 2836, 1705, 1596, 1507, 1439, 1171, 767; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,78 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 27,9 (CH₂); 52,7 (OCH₃); 55,7 (OCH₃); 114,8 (2 x CH); 126,5 (C); 127,1 (C); 132,3 (2 x CH); 143,3 (=CH); 161,2 (C); 167,3 (C=O); Análise elementar calc. para C₁₂H₁₃BrO₃ (%): C: 50,55; H: 4,60; Obtido: C: 50,80; H: 4,60.

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



Sólido bege, p.f. 64,0-66,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3412, 3053, 2952, 2853, 1710, 1629, 1525, 1439, 1344, 1276, 1201, 1156; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 3H); 4,13 (s, 2H); 7,61 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,71-7,79 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,0 (CH₂); 53,0 (OCH₃); 125,6 (CH); 130,2 (CH); 130,3 (C); 130,4 (CH); 130,7 (C); 134,4 (CH); 140,0 (=CH); 147,6 (C); 166,0 (C=O); Análise elementar calc. para C₁₁H₁₀BrNO₄ (%): C: 44,02; H: 3,36; N: 4,67; Obtido: C: 44,42; H: 3,43; N: 4,73.

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



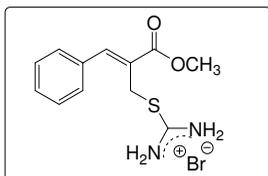
Óleo amarelo, IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3071, 2997, 2950, 1717, 1628, 1599, 1509, 1437, 1271, 1230, 1154, 837; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H); 4,36 (s, 2H); 7,15 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,58 (dd, $J = 5,3$;

8,6 Hz, 2H); 7,77 (s, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,8 (CH₂); 52,8 (OCH₃); 116,3 (d, *J* = 22,2 Hz, 2 x CH); 128,6 (C); 130,6 (d, *J* = 3,6 Hz, C); 132,1 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 x CH); 142,0 (=CH); 163,4 (d, *J* = 252,1 Hz, C); 166,7 (C=O).

5.4. Procedimento para a Síntese dos Sais de Isotiourônio 71.

Em uma solução contendo 1,0 mmol de brometo alílico **11** e 5,0 mL de acetona/H₂O (4:1 v/v) à temperatura ambiente foi adicionado 0,95 mmol de tiouréia (**32**), e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um rota-evaporador e o sólido obtido foi triturado e lavado com éter etílico/CH₂Cl₂ (4:1 v/v), fornecendo como produto os respectivos sais de isotiourônio **71**.

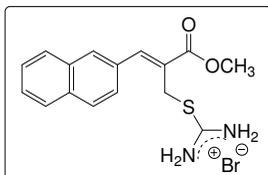
Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-fenil-2-propenoato de metila (71a)



Sólido branco, p.f. 156,0-157,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3272, 3172, 3061, 2723, 1707, 1628, 1445, 1272, 1219, 1084, 762; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 3,70 (s, 3H); 4,08 (s, 2H); 7,30-7,35 (m, 5H); 7,81 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como

padrão interno): δ 30,4 (CH₂); 54,5 (OCH₃); 126,0 (C); 130,6 (2 x CH); 130,9 (2 x CH); 131,7 (CH); 135,0 (C); 146,8 (=CH); 170,0 (C); 171,9 (C); Análise elementar calc. para C₁₂H₁₅BrN₂O₂S (%): C: 43,51; H: 4,56; N: 8,46; S: 9,68; Obtido: C: 43,26; H: 4,65; N: 8,38; S: 9,28.

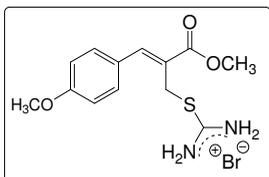
Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (71b)



Sólido branco, p.f. 115,0-118,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3339, 3182, 2947, 1687, 1642, 1617, 1429, 1267, 1244, 1191, 760; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,82 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 7,58-7,67 (m, 3H); 7,95-

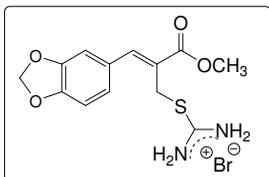
8,00 (m, 2H); 8,04-8,06 (m, 2H); 8,12 (s, 1H); 9,10-9,25 (sl, 4H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30,1 (CH₂); 53,7 (OCH₃); 125,3 (C); 127,2 (CH); 127,9 (CH); 128,6 (CH); 128,7 (CH); 129,5 (2 x CH); 131,0 (CH); 132,0 (C); 133,6 (C); 134,1 (C); 144,9 (=CH); 167,3 (C); 170,3 (C); Análise elementar calc. para C₁₆H₁₇BrN₂O₂S.H₂O (%): C: 48,13; H: 4,80; N: 7,02; S: 8,03; Obtido: C: 48,23; H: 4,70; N: 7,00; S: 8,00.

Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (71d)



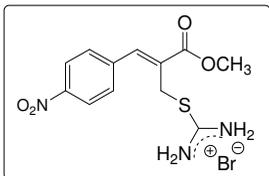
Sólido branco, p.f. 157,0-159,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3408, 3331, 3265, 3048, 2956, 2711, 1712, 1639, 1598, 1514, 1437, 1265, 1174, 1076, 702; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 3,70 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,11 (s, 2H); 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,69 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 30,6 (CH₂); 54,4 (OCH₃); 57,0 (OCH₃); 116,1 (2 x CH); 123,2 (C); 127,7 (C); 133,5 (2 x CH); 146,6 (=CH); 162,0 (C); 170,5 (C); 172,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₃H₁₇BrN₂O₃S (%): C: 43,22; H: 4,74; N: 7,75; S: 8,88; Obtido: C: 42,99; H: 4,63; N: 7,77; S: 8,86.

Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (71e)



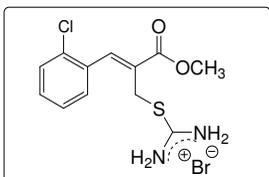
Sólido amarelo, p.f. 177,0-178,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3179, 3049, 2736, 1669, 1596, 1498, 1444, 1295, 1250, 1032, 676; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 3,70 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 5,89 (s, 2H); 6,80-6,87 (m, 3H); 7,68 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 30,4 (CH₂); 54,4 (OCH₃); 103,4 (CH₂); 110,5 (CH); 110,6 (CH); 123,5 (C); 127,2 (CH); 128,8 (C); 146,5 (=CH); 149,4 (C); 150,5 (C); 170,1 (C); 171,9 (C); Análise elementar calc. para C₁₃H₁₅BrN₂O₄S (%): C: 41,61; H: 4,03; N: 7,47; S: 8,55; Obtido: C: 41,54; H: 3,93; N: 7,42; S: 8,59.

Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (71h)



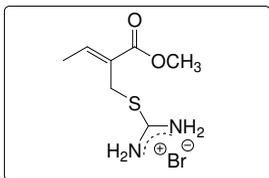
Sólido amarelo, p.f. 187,0-189,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3477, 3413, 3185, 3056, 2725, 1719, 1656, 1597, 1512, 1429, 1339, 1256, 1216, 1076, 692; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 3,73 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); RMN-¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 30,2 (CH₂); 54,6 (OCH₃); 125,6 (2 x CH); 129,7 (C); 131,6 (2 x CH); 142,0 (C); 144,1 (=CH); 149,2 (C); 169,4 (C); 171,5 (C); Análise elementar calc. para C₁₂H₁₄BrN₃O₄S (%): C: 38,31; H: 3,75; N: 11,17; S: 8,52; Obtido: C: 38,42; H: 3,53; N: 11,10; S: 8,75.

Brometo de (Z)-3-(2-clorofenil)-2-(isotioureidometil)-2-propenoato de metila (71i)



Sólido branco, p.f. 84,0-87,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3591, 3415, 3244, 3068, 2740, 1704, 1661, 1634, 1441, 1302, 1259, 1213, 1168, 1078, 778; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 3,72 (s, 3H); 3,95 (s, 2H); 7,20-7,40 (m, 4H); 7,82 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 30,3 (CH₂); 54,5 (OCH₃); 129,0 (CH); 129,7 (C); 131,2 (CH); 131,3 (CH); 132,6 (CH); 133,9 (C); 134,7 (C); 143,2 (=CH); 169,2 (C); 171,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₂H₁₄BrClN₃O₄S.H₂O (%): C: 37,56; H: 4,20; N: 7,30; S: 8,36; Obtido: C: 37,56; H: 4,19; N: 7,26; S: 8,29.

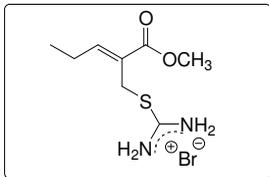
Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-2-butenato de metila (71m)



Sólido branco, p.f. 101,5-103,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3266, 3070, 2695, 1729, 1648, 1438, 1281, 1197, 1183, 1057, 766, 690; RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,84 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); 3,68 (s, 3H); 4,02 (s, 2H); 7,13 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 15,9 (CH₃); 28,5 (CH₂); 54,0 (OCH₃); 126,8 (C); 147,9 (=CH); 169,1 (C); 171,9 (C); Análise

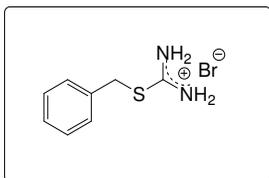
elementar calc. para $C_7H_{13}BrN_2O_2S$ (%): C: 31,24; H: 4,87; N: 10,41; S: 11,91; Obtido: C: 31,22; H: 4,84; N: 10,30; S: 12,24.

Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-2-pentenoato de metila (71n)



Sólido marrom, p.f. 145,5-148,0 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3294, 3249, 3098, 2717, 1703, 1648, 1631, 1429, 1359, 1295, 1256, 1197, 1144, 635; RMN- 1H (400 MHz, D_2O): δ 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 2,21 (dq, $J = 7,5$ e 7,8 Hz, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 7,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, D_2O , DMSO- d_6 como padrão interno): δ 13,8 (CH_3); 23,7 (CH_2); 28,8 (CH_2); 54,1 (OCH_3); 125,4 (C); 154,2 ($=CH$); 169,7 (C); 172,1 (C); Análise elementar calc. para $C_8H_{15}BrN_2O_2S$ (%): C: 33,93; H: 5,34; N: 9,89; S: 11,32; Obtido: C: 33,71; H: 5,25; N: 10,02; S: 11,17.

Brometo de S-benzilisotiouréia (92)

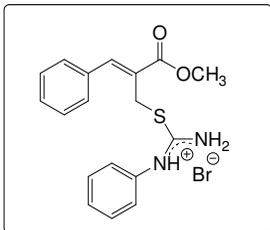


Sólido branco, p.f. 159,5-161,0 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3294, 3076, 2723, 1656, 1649, 1639, 1443, 1418, 1247, 1068, 713, 629; RMN- 1H (400 MHz, D_2O): δ 4,27 (s, 2H); 7,25-7,35 (m, 5H); RMN- ^{13}C (100 MHz, D_2O , DMSO- d_6 como padrão interno): δ 36,2 (CH_2); 129,8 (CH); 130,2 (CH); 130,4 (CH); 135,3 (C); 171,6 (C); Análise elementar calc. para $C_8H_{11}BrN_2S$ (%): C: 38,88; H: 4,49; N: 11,33; S: 12,97; Obtido: C: 39,09; H: 4,41; N: 11,38; S: 13,44.

5.5. Procedimento para a Síntese dos Sais de N-Fenilisotiourônio 88.

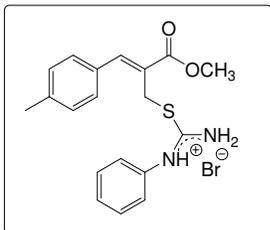
Em uma solução contendo 1,0 mmol de brometo alílico **11** e 5,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 0,95 mmol de N-feniltiouréia (**53b**), e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora. Após este tempo, formou-se um sólido insolúvel o qual foi purificado por meio de filtração e lavagem com acetonitrila fornecendo os respectivos sais de N-fenilisotiourônio **88**.

Brometo de (Z)-3-fenil-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-2-propenoato de metila (88a)



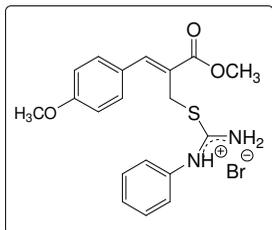
Sólido branco, p.f. 174,5-177,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3440, 3260, 2991, 2857, 2767, 1709, 1645, 1625, 1563, 1450, 1282, 1206, 777, 755, 696; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,81 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 7,30-7,55 (m, 10H); 7,90 (s, 1H); 9,57 (sl, NH); 11,49 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31,0 (CH₂); 53,6 (OCH₃); 125,5 (C); 126,1 (2 x CH); 129,2 (CH); 130,0 (2 x CH); 130,6 (2 x CH); 130,9 (2 x CH); 131,0 (CH); 134,4 (C); 135,9 (C); 144,8 (=CH); 167,3 (C); 168,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₈H₁₉BrN₂O₂S (%): C: 53,08; H: 4,70; N: 6,88; S: 7,87; Obtido: C: 53,04; H: 4,95; N: 6,81; S: 7,87.

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila (88c)



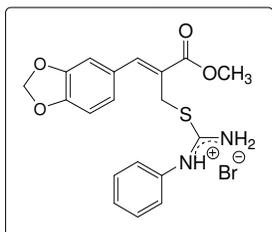
Sólido branco, p.f. 190,5-192,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3419, 3264, 3093, 1724, 1632, 1590, 1575, 1491, 1438, 1278, 1203, 1164; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,34 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 7,30-7,52 (m, 9H); 7,86 (s, 1H); 9,55 (sl, NH); 11,46 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 22,0 (CH₃); 31,0 (CH₂); 53,6 (OCH₃); 124,4 (C); 126,1 (2 x CH); 129,2 (CH); 130,7 (2 x CH); 130,8 (2 x CH); 130,9 (2 x CH); 131,6 (C); 135,9 (C); 141,2 (C); 144,8 (=CH); 167,4 (C); 168,1 (C); Análise elementar calc. para C₁₉H₂₁BrN₂O₂S (%): C: 54,16; H: 5,02; N: 6,65; S: 7,61; Obtido: C: 56,37 (>2% fora); H: 5,33; N: 6,78; S: 7,96.

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (88d)



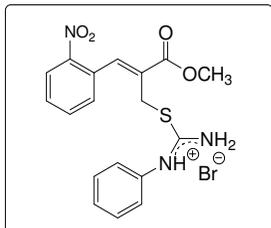
Sólido branco, p.f. 193,0-195,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3276, 3100, 1712, 1627, 1601, 1572, 1510, 1432, 1255, 1170, 835; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,78 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,33-7,42 (m, 3H); 7,48-7,60 (m, 4H); 7,84 (s, 1H); 9,60 (sl, NH); 11,50 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31,2 (CH₂); 53,5 (OCH₃); 56,4 (OCH₃); 115,6 (2 x CH); 122,2 (C); 126,2 (2 x CH); 126,6 (C); 129,2 (CH); 130,9 (2 x CH); 133,1 (2 x CH); 135,9 (C); 144,6 (=CH); 161,8 (C); 167,6 (C); 168,3 (C); Análise elementar calc. para C₁₉H₂₁BrN₂O₃S (%): C: 52,18; H: 4,84; N: 6,41; S: 7,33; Obtido: C: 52,36; H: 4,82; N: 6,34; S: 7,78.z

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (88e)



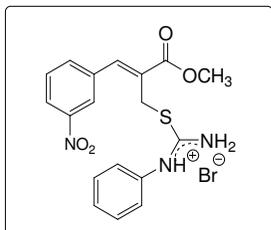
Sólido branco, p.f. 173,5-175,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3428, 3267, 3098, 1721, 1632, 1607, 1593, 1579, 1483, 1438, 1345, 1275, 1238; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,78 (s, 3H); 4,43 (s, 2H); 6,10 (s, 2H); 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,80 (s, 1H); 9,54 (sl, NH); 11,49 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31,0 (CH₂); 53,5 (OCH₃); 102,8 (CH₂); 109,9 (CH); 110,3 (CH); 123,1 (C); 126,1 (2 x CH); 126,7 (C); 128,2 (CH); 129,2 (CH); 130,9 (2 x CH); 135,9 (C); 144,6 (=CH); 148,9 (C); 149,9 (C); 167,5 (C); 168,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₉H₁₉BrN₂O₄S (%): C: 50,56; H: 4,24; N: 6,21; S: 7,10; Obtido: C: 50,61; H: 4,19; N: 6,14; S: 7,29.

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (88f)



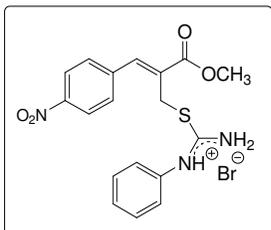
Sólido branco, p.f. 191,5-193,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3441, 3238, 3017, 2864, 2775, 1698, 1658, 1574, 1523, 1443, 1341, 1288, 1222; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,82 (s, 3H); 4,16 (s, 2H); 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,69 (apt, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,87 (apt, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 9,38 (sl, NH); 11,37 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30,6 (CH₂); 53,7 (OCH₃); 125,7 (2 x CH); 126,2 (CH); 127,5 (2 x C); 129,1 (CH); 130,9 (2 x CH); 131,5 (CH); 131,6 (CH); 135,8 (CH); 135,9 (C); 142,8 (=CH); 147,8 (C); 166,8 (C); 167,5 (C); Análise elementar calc. para C₁₈H₁₈BrN₃O₄S (%): C: 47,80; H: 4,01; N: 9,29; S: 7,09; Obtido: C: 47,38; H: 3,99; N: 8,93; S: 6,64.

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (88g)



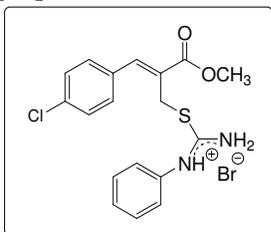
Sólido branco, p.f. 195,0-196,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3431, 3023, 2919, 2801, 1713, 1640, 1561, 1531, 1435, 1354, 1296, 1273; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,82 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 7,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,74 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,52 (sl, NH); 11,38 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30,6 (CH₂); 53,8 (OCH₃); 125,0 (CH); 125,1 (CH); 125,8 (2 x CH); 128,6 (C); 129,2 (CH); 130,9 (2 x CH); 131,6 (CH); 135,9 (C); 136,0 (C); 136,8 (CH); 142,1 (=CH); 148,9 (C); 166,9 (C); 167,5 (C); Análise elementar calc. para C₁₈H₁₈BrN₃O₄S (%): C: 47,80; H: 4,01; N: 9,29; S: 7,09; Obtido: C: 47,82; H: 4,09; N: 9,47; S: 6,71.

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (88h)



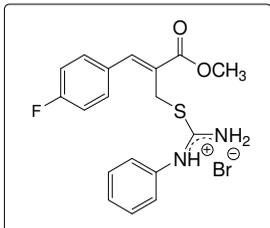
Sólido branco, p.f. 199,0-201,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3254, 3100, 1723, 1631, 1590, 1576, 1517, 1436, 1345, 1277, 1207; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,81 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 7,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,96 (s, 1H); 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 9,55 (sl, NH); 11,40 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30,5 (CH₂); 53,8 (OCH₃); 124,9 (2 x CH); 125,7 (2 x CH); 129,1 (CH); 129,4 (C); 130,8 (2 x CH); 131,6 (2 x CH); 135,9 (C); 141,1 (C); 142,0 (=CH); 148,4 (C); 166,8 (C); 167,4 (C); Análise elementar calc. para C₁₈H₁₈BrN₃O₄S (%): C: 47,80; H: 4,01; N: 9,29; S: 7,09; Obtido: C: 47,96; H: 3,92; N: 9,15; S: 6,86.

Brometo de (Z)-3-(4-clorofenil)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-2-propenoato de metila (88j)



Sólido branco, p.f. 182,0-184,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3426, 3259, 3092, 2945, 1728, 1632, 1590, 1575, 1492, 1438, 1274, 1202, 1165; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,80 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,55 (s, 4H); 7,87 (s, 1H); 9,53 (sl, NH); 11,42 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30,8 (CH₂); 53,7 (OCH₃); 126,0 (2 x CH); 126,4 (C); 129,2 (CH); 130,1 (2 x CH); 130,9 (2 x CH); 132,4 (2 x CH); 133,3 (C); 135,6 (C); 135,9 (C); 143,4 (=CH); 167,2 (C); 167,9 (C); Análise elementar calc. para C₁₈H₁₈BrClN₃O₂S (%): C: 48,94; H: 4,11; N: 6,34; S: 7,26; Obtido: C: 48,99; H: 4,10; N: 6,25; S: 7,21.

Brometo de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (88l)

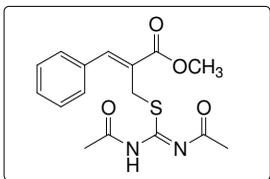


Sólido branco, p.f. 165,0-166,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3424, 3270, 3098, 2950, 1725, 1632, 1594, 1577, 1507, 1437, 1277, 1231, 1201, 1156; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,80 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 7,31-7,64 (m, 9H); 7,88 (s, 1H); 9,56 (sl, NH); 11,51 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30,9 (CH₂); 53,6 (OCH₃); 117,1 (d, *J* = 22,2 Hz, 2 x CH); 125,3 (C); 126,0 (2 x CH); 129,2 (CH); 130,9 (2 x CH); 133,2 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 x CH); 135,9 (2 x C); 143,6 (=CH); 163,7 (d, *J* = 249,2 Hz, C); 167,2 (C); 168,0 (C); Análise elementar calc. para C₁₈H₁₈BrFN₂O₂S (%): C: 50,83; H: 4,27; N: 6,59; S: 7,54; Obtido: C: 51,00; H: 4,25; N: 6,48; S: 7,32.

5.6. Procedimento para a Acetilação dos Sais de Isotiourônio 71.

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de isotiourônio **71** e 3,0 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente foi adicionado 3,0 mmol de anidrido acético e em seguida 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. Esta mistura ficou sob agitação constante durante 15 minutos e após este tempo a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O e Brine, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador, fornecendo como produto as diacetilisotiurêias **89**.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilisotioureido)metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (89a)

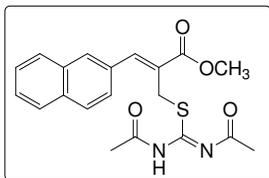


Sólido branco, p.f. 101,0-104,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3429, 3014, 2952, 1723, 1709, 1614, 1541, 1435, 1370, 1258, 1213, 1188, 1152, 766; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,90 (sl, 3H); 1,95 (sl, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,02 (s, 2H); 7,42-7,51 (m, 5H);

Parte Experimental

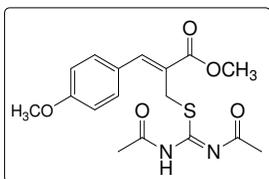
7,75 (s, 1H); 10,95 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,4 (CH₃); 27,0 (CH₃); 29,1 (CH₂); 53,4 (OCH₃); 127,6 (C); 129,8 (2 x CH); 130,4 (CH); 130,6 (2 x CH); 135,2 (C); 142,6 (=CH); 152,9 (C); 167,9 (C); 169,8 (C); 181,0 (C); Análise elementar calc. para C₁₆H₁₈N₂O₄S (%): C: 57,47; H: 5,43; N: 8,38; S: 9,59; Obtido: C: 57,87; H: 5,41; N: 8,42; S: 9,81.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilisotioureido)metil]-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (89b)



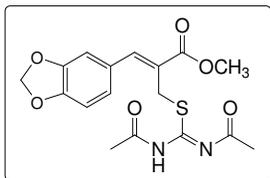
Sólido branco, p.f. 114,5-116,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3434, 3058, 2957, 1730, 1709, 1623, 1539, 1428, 1389, 1251, 1210, 1192, 1154, 816; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,73 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,14 (s, 2H); 7,50-7,65 (m, 3H); 7,89-8,00 (m, 4H); 8,06 (s, 1H); 10,97 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,4 (CH₃); 26,8 (CH₃); 29,1 (CH₂); 53,4 (OCH₃); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 127,8 (C); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 129,2 (CH); 129,4 (CH); 130,8 (CH); 132,8 (C); 133,6 (C); 133,9 (C); 142,5 (=CH); 153,0 (C); 167,9 (C); 169,8 (C); 181,0 (C); Análise elementar calc. para C₂₀H₂₀N₂O₄S (%): C: 62,48; H: 5,24; N: 7,29; S: 8,34; Obtido: C: 62,63; H: 5,29; N: 7,21; S: 8,19.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (89d)



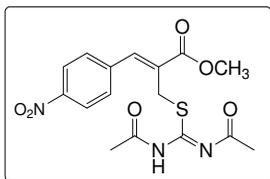
Sólido branco, p.f. 140,5-142,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3429, 3014, 2957, 1723, 1706, 1619, 1602, 1538, 1438, 1384, 1275, 1261, 1177, 1152; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,97 (s, 6H); 3,74 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,70 (s, 1H); 10,98 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,4 (CH₃); 27,2 (CH₃); 29,4 (CH₂); 53,2 (OCH₃); 56,3 (OCH₃); 115,3 (2 x CH); 124,5 (C); 127,4 (C); 132,8 (2 x CH); 142,7 (=CH); 153,3 (C); 161,4 (C); 168,1 (C); 169,9 (C); 181,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₇H₂₀N₂O₅S (%): C: 56,03; H: 5,53; N: 7,69; S: 8,80; Obtido: C: 55,93; H: 5,18; N: 7,52; S: 9,04.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilisotiureido)metil]-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propenoato de metila (89e)



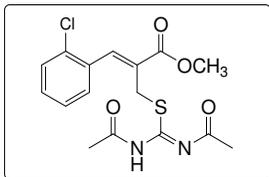
Sólido branco, p.f. 128,5-130,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3440, 3294, 2942, 1723, 1703, 1642, 1611, 1566, 1502, 1440, 1348, 1239, 1152; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,97 (s, 6H); 3,74 (s, 3H); 4,02 (s, 2H); 6,07 (s, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 10,98 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,4 (CH₃); 27,1 (CH₃); 29,3 (CH₂); 53,3 (OCH₃); 102,6 (CH₂); 109,6 (CH); 110,3 (CH); 125,2 (C); 126,3 (CH); 129,0 (C); 142,7 (=CH); 148,7 (C); 149,5 (C); 153,2 (C); 168,0 (C); 169,9 (C); 181,1 (C); Análise elementar calc. para C₁₇H₁₈N₂O₆S (%): C: 53,96; H: 4,79; N: 7,40; S: 8,47; Obtido: C: 53,75; H: 4,76; N: 7,14; S: 8,66.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (89h)



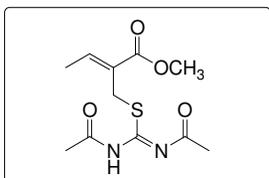
Sólido amarelo, p.f. 142,0-143,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3422, 3103, 2952, 1726, 1707, 1625, 1542, 1519, 1342, 1258, 1230, 1212, 1188, 1152, 1068, 850, 755; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,80 (s, 3H); 1,96 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,04 (s, 2H); 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,81 (s, 1H); 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 10,92 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,4 (CH₃); 26,8 (CH₃); 28,5 (CH₂); 53,6 (OCH₃); 124,6 (2 x CH); 131,4 (C); 131,6 (2 x CH); 139,8 (C); 142,0 (=CH); 148,2 (C); 152,3 (C); 167,5 (C); 169,8 (C); 180,8 (C); Análise elementar calc. para C₁₆H₁₇N₃O₆S (%): C: 50,65; H: 4,52; N: 11,08; S: 8,45; Obtido: C: 50,95; H: 4,40; N: 10,81; S: 8,54.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilsotioureido)metil]-3-(2-clorofenil)-2-propenoato de metila (89i)



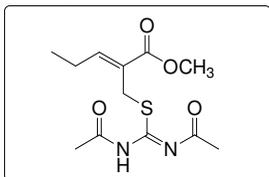
Sólido branco, p.f. 89,0-90,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3434, 3103, 3019, 2957, 1726, 1706, 1622, 1538, 1519, 1435, 1387, 1256, 1205, 1186, 1152, 758; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,79 (s, 3H); 1,94 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,93 (s, 2H); 7,39-7,57 (m, 4H); 7,74 (s, 1H); 10,88 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24,4 (CH₃); 26,9 (CH₃); 28,5 (CH₂); 53,5 (OCH₃); 128,3 (CH); 130,5 (C); 130,6 (CH); 131,3 (CH); 131,8 (CH); 133,7 (C); 134,1 (C); 138,8 (=CH); 152,6 (C); 167,4 (C); 169,8 (C); 180,9 (C); Análise elementar calc. para C₁₆H₁₇ClN₂O₄S (%): C: 52,10; H: 4,65; N: 7,60; S: 8,69; Obtido: C: 52,47; H: 4,64; N: 7,56; S: 8,58.

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilsotioureido)metil]-2-butenato de metila (89m)



Óleo levemente amarelado, IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3002, 2952, 1717, 1628, 1544, 1435, 1384, 1267, 1213, 1191; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,97 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 6,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H); 10,93 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 15,6 (CH₃); 24,4 (CH₃); 27,3 (CH₃); 27,4 (CH₂); 52,9 (OCH₃); 128,8 (C); 142,6 (=CH); 153,2 (C); 167,3 (C); 169,8 (C); 181,1 (C).

(Z)-2-[(N,N'-Diacetilsotioureido)metil]-2-pentenoato de metila (89n)

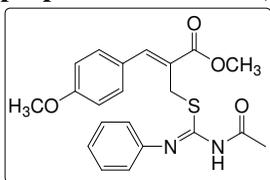


Óleo levemente amarelado, IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3288, 2963, 2873, 1718, 1625, 1545, 1437, 1384, 1365, 1256, 1213, 1194; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 1,98 (sl, 3H); 2,07 (sl, 3H); 2,28 (dq, *J* = 7,4 e 7,8 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,79 (s, 2H); 6,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 10,94 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,0 (CH₃); 22,9 (CH₂); 24,4 (CH₃); 27,3 (CH₃); 27,5 (CH₂); 52,9 (OCH₃); 127,4 (C); 148,8 (=CH); 153,4 (C); 167,4 (C); 169,8 (C); 181,2 (C).

5.7. Procedimento para a Acetilação dos Brometos de *N*-Fenilisotiourônio **88**

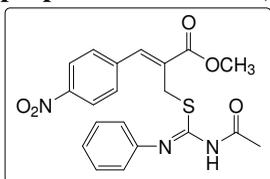
Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de *N*-fenilisotiourônio **88** e 3,0 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente foi adicionado 3,0 mmol de anidrido acético e em seguida 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. Esta mistura ficou sob agitação constante durante 20 minutos e após este tempo a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O e Brine, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final foi recristalizado em acetato de etila fornecendo como produto as *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureidos **90**.

(*Z*)-2-[(*N*-Acetil-*N'*-fenilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**90d**)



Sólido branco, p.f. 153,5-155,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3244, 2997, 2947, 2835, 1717, 1692, 1600, 1513, 1435, 1273, 1256, 1222, 1177, 1160, 1077; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,88 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 6,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,98-7,03 (m, 3H); 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,53 (sl, 2H); 7,67 (s, 1H); 9,87 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 23,9 (CH₃); 30,1 (CH₂); 53,2 (OCH₃); 56,3 (OCH₃); 115,3 (2 x CH); 121,6 (2 x CH); 124,4 (CH); 124,8 (C); 127,4 (C); 129,9 (2 x CH); 132,9 (2 x CH); 142,4 (=CH); 148,7 (C); 151,3 (C); 161,3 (C); 168,1 (C); 169,8 (C); Análise elementar calc. para C₂₁H₂₂N₂O₄S (%): C: 63,30; H: 5,56; N: 7,03; S: 8,05; Obtido: C: 62,82; H: 5,60; N: 6,69; S: 7,76.

(*Z*)-2-[(*N*-Acetil-*N'*-fenilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**90h**)



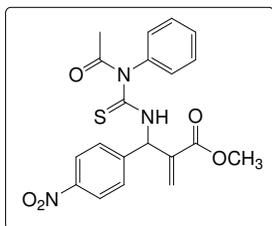
Sólido amarelo, p.f. 135,5-137,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3356, 3058, 2998, 2952, 1717, 1706, 1610, 1593, 1587, 1519, 1345, 1258, 1242, 1160, 1080; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,83 (s, 3H); 3,77 (s,

3H); 4,09 (s, 2H); 6,60 (sl, 2H); 6,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,76 (s, 1H); 8,14 (sl, 2H); 9,81 (sl, NH); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 23,9 (CH₃); 29,0 (CH₂); 53,5 (OCH₃); 121,5 (2 x CH); 124,4 (CH); 124,5 (2 x CH); 129,7 (2 x CH); 129,8 (C); 131,5 (2 x CH); 139,5 (=CH); 142,0 (C); 148,1 (C); 148,3 (C); 150,5 (C); 167,6 (C); 169,6 (C); Análise elementar calc. para C₂₀H₁₉N₃O₅S (%): C: 58,10; H: 4,63; N: 10,16; S: 7,76; Obtido: C: 58,47; H: 4,69; N: 10,10; S: 7,63.

5.8. Procedimento para a Preparação do 3-(*N*-Acetil-*N*-feniltioureido)-2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanoato de Metila (92h)

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de *N*-fenilisotiurônio **88h** e 3,0 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente foi adicionado 3,0 mmol de anidrido acético e em seguida 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. Esta mistura ficou sob agitação constante durante 15 dias e após este tempo a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O e Brine, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 4:1 v/v) fornecendo como produto o *N*-acetil-*N*-fenilisotiureido **90h** (63% de rendimento) e o produto rearranjado **92h** (31% de rendimento).

3-(*N*-Acetil-*N*-feniltioureido)-2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanoato de metila (92h)



Óleo amarelo, IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3339, 3204, 3120, 2947, 2924, 1721, 1681, 1596, 1520, 1492, 1348, 1252, 1108; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,99 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 6,12 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,23-7,25 (m, 2H); 7,44-7,50 (m, 3H); 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 12,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, troca com D₂O); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 28,3 (CH₃); 52,7 (OCH₃); 61,7 (CH); 124,2 (2 x CH); 127,9 (2 x CH); 129,4 (CH); 129,9 (4 x

CH); 130,0 (=CH₂); 137,8 (C); 142,4 (C); 146,4 (C); 147,6 (C); 165,8 (C); 175,5 (C); 184,3 (C).

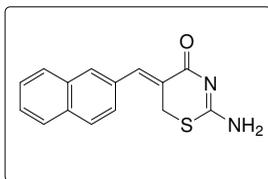
5.9. Síntese das 1,3-Tiazin-4-onas **31** a partir dos Brometos Alílicos **11**.

Em uma solução contendo o brometo alílico **11** (1,0 mmol) em 4,0 mL de acetona/H₂O (3:1 v/v) à 25 °C foi adicionado 2,0 mmol de tiouréia (**32**). Após 1-3 horas sob agitação constante, a mistura final foi extraída com CH₂Cl₂ e a primeira extração orgânica foi descartada. Em seguida, a fase aquosa foi tratada com 5,0 mL de NaHCO₃ sat. e a solução básica foi imediatamente extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi então concentrada em um rota-evaporador e o sólido resultante foi triturado, filtrado e lavado com H₂O, EtOH e acetona para fornecer a 1,3-tiazin-4-ona **31** correspondente.

5.10. Síntese das 1,3-Tiazin-4-onas **31** a partir dos Sais de Isotiourônio **71**

Em uma mistura contendo o sal de isotiourônio **71** (1,0 mmol) em 3,0 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado NaHCO₃ sat. (3,0 mL). Após agitação constante por 15 minutos à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O e concentrada em um rota-evaporador. O sólido formado foi triturado, filtrado e lavado com H₂O, EtOH e acetona para fornecer a 1,3-tiazin-4-ona **31** correspondente.

(5*Z*)-2-Amino-5,6-dihidro-5-[(2-naftil)metileno]-1,3-tiazin-4-ona (**31b**)

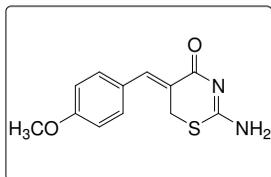


Sólido branco, p.f. 183,5-186,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3293, 2992, 1639, 1600, 1489, 1302; RMN-¹H (400 MHz, TFA-D, C₆D₆ como padrão interno): δ 4,74 (s, 2H); 7,65-8,20 (m, 7H); 8,54 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, TFA-D, C₆D₆ como padrão

Parte Experimental

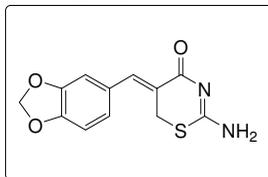
interno): δ 26,0; 118,3; 125,4; 127,6; 127,7; 127,9; 128,7; 129,4; 129,9; 131,6; 133,3; 134,8; 149,2; 166,0; 174,1; Análise elementar calc. para $C_{15}H_{12}N_2OS$ (%): C: 67,14; H: 4,51; N: 10,44; S: 11,95; Obtido: C: 66,79; H: 4,28; N: 10,34; S: 11,78.

(5Z)-2-Amino-5,6-dihidro-5-(4-metoxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (31d)



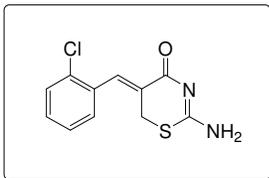
Sólido branco, p.f. 199,5-201,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3257, 2971, 1636, 1588, 1503, 1308; RMN- ^1H (400 MHz, TFA-D, C_6D_6 como padrão interno): δ 4,33 (s, 3H); 4,82 (s, 2H); 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,50 (s, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA-D, C_6D_6 como padrão interno): δ 26,0; 55,4; 115,2; 116,4; 126,5; 132,8; 148,9; 161,8; 166,4; 174,2; Análise elementar calc. para $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (%): C: 58,05; H: 4,87; N: 11,28; S: 12,91; Obtido: C: 57,88; H: 5,00; N: 11,41; S: 12,85.

(5Z)-2-Amino-5,6-dihidro-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-4-ona (31e)



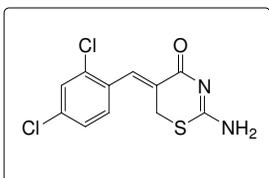
Sólido amarelo, p.f. 208,0-210,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3279, 2894, 1641, 1595, 1491, 1309; RMN- ^1H (400 MHz, TFA-D, C_6D_6 como padrão interno): δ 4,76 (s, 2H); 6,32 (s, 2H); 7,20-7,35 (m, 3H); 8,37 (s, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, TFA-D, C_6D_6 como padrão interno): δ 26,0; 102,3; 109,4; 109,7; 116,4; 127,0; 127,1; 148,7; 148,9; 151,1; 166,2; 174,2; Análise elementar calc. para $C_{12}H_{10}N_2O_3S$ (%): C: 54,95; H: 3,84; N: 10,68; S: 12,23; Obtido: C: 54,72; H: 3,71; N: 10,47; S: 12,57.

(5*Z*)-2-Amino-5-(2-clorobenzilideno)-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ona (31i)



Sólido branco, p.f. 213,0-214,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3286, 2968, 1645, 1611, 1475, 1318; RMN-¹H (400 MHz, TFA-D, C₆D₆ como padrão interno): δ 4,61 (s, 2H); 7,60 (d, $J = 7$, Hz, 1H); 7,70-7,80 (m, 2H); 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,59 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, TFA-D, C₆D₆ como padrão interno): δ 26,0; 121,1; 127,4; 129,8; 130,6; 131,0; 132,5; 134,9; 145,6; 165,5; 174,4; Análise elementar calc. para C₁₁H₉ClN₂OS (%): C: 52,28; H: 3,59; N: 11,08; S: 12,69; Obtido: C: 51,92; H: 3,46; N: 11,44; S: 12,77.

(5*Z*)-2-Amino-5-(2,4-diclorobenzilideno)-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ona (31k)



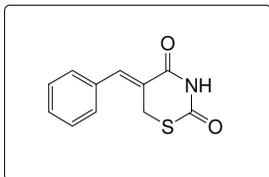
Sólido branco, p.f. 204,5-206,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3294, 2954, 1636, 1603, 1481, 1306; RMN-¹H (400 MHz, TFA-D, C₆D₆ como padrão interno): δ 4,61 (s, 2H); 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,74 (dd, $J = 8,8$ Hz and 1,6 Hz, 1H); 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,53 (s, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, TFA-D, C₆D₆ como padrão interno): δ 26,0; 121,8; 127,9; 129,5; 130,6; 130,7; 135,8; 138,7; 144,1; 165,3; 174,2; Análise elementar calc. para C₁₁H₈Cl₂N₂OS (%): C: 46,01; H: 2,81; N: 9,76; S: 11,17; Obtido: C: 45,72; H: 2,38; N: 9,47; S: 10,91.

5.11. Procedimento para a Síntese das 1,3-Tiazin-2,4-dionas 80.

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol de 2-amino-1,3-tiazin-4-ona **31** e 3,0 mL de etanol à temperatura ambiente foi adicionado 3,0 mmol de anidrido acético. Após a mistura ficar sob agitação por 1 hora, adicionou-se 1,0 mL de uma solução de HCl 1,0 M, e a reação ficou sob agitação constante por 1-3 horas (Tabela 8, p. 63). Após este tempo, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O e Brine e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O

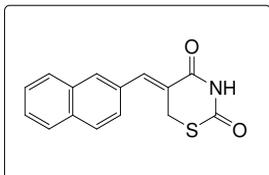
sólido resultante foi triturado e lavado com éter etílico, fornecendo como produto a 1,3-tiazin-2,4-diona **80** correspondente.

(5Z)-5-Benzilideno-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2,4-diona (80a)



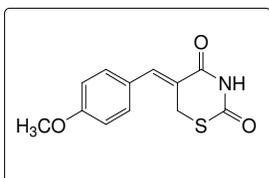
Sólido branco, p.f. 158,5-160,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3444, 3156, 3046, 2854, 1695, 1666, 1629, 1335, 1252, 1187, 1180, 1157; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,07 (s, 2H); 7,34-7,48 (m, 5H); 7,89 (s, 1H); 8,60 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,2 (CH₂); 123,8 (C); 129,3 (2 x CH); 129,7 (2 x CH); 130,1 (CH); 134,1 (C); 142,1 (=CH); 166,6 (C); 168,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₁H₉NO₂S (%): C: 60,26; H: 4,14; N: 6,39; S: 14,62; Obtido: C: 60,55; H: 4,20; N: 6,35; S: 14,74.

(5Z)-5,6-Dihidro-5-(2-naftil)-1,3-tiazin-2,4-diona (80b)



Sólido amarelo, p.f. 184,0-186,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3468, 3169, 3054, 2835, 1685, 1626, 1606, 1352, 1195, 1158; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,31 (s, 2H); 7,54-7,60 (m, 3H); 7,79 (s, 1H); 7,93-7,99 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 11,55 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26,3 (CH₂); 126,0 (C); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,3 (CH); 128,6 (CH); 129,3 (CH); 129,5 (CH); 130,6 (CH); 132,4 (C); 133,6 (C); 133,9 (C); 139,7 (=CH); 167,6 (C); 169,1 (C); Análise elementar calc. para C₁₅H₁₁NO₂S (%): C: 66,89; H: 4,12; N: 5,20; S: 11,91; Obtido: C: 65,63 (>1% fora); H: 4,17; N: 5,17; S: 11,14.

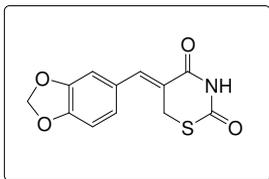
(5Z)-5,6-Dihidro-5-(4-metoxibenzilideno)-1,3-tiazin-2,4-diona (80d)



Sólido branco, p.f. 164,0-165,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3453, 3168, 3063, 2837, 1685, 1599, 1507, 1341, 1304, 1257, 1171; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,83 (s, 1H); 8,55 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 26,3 (CH₂); 55,7 (OCH₃); 114,8 (2

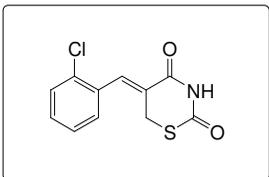
x CH); 121,3 (C); 126,6 (C); 131,9 (2 x CH); 142,1 (=CH); 161,2 (C); 166,8 (C); 168,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₂H₁₁NO₃S (%): C: 57,82; H: 4,45; N: 5,62; S: 12,68; Obtido: C: 57,59; H: 4,45; N: 5,51; S: 13,11.

(5Z)-5,6-Dihidro-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)-1,3-tiazin-2,4-diona (80e)



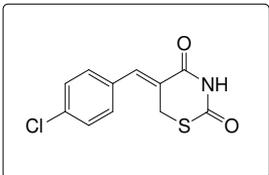
Sólido branco, p.f. 199,0-200,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3442, 3272, 3052, 2906, 1697, 1656, 1628, 1593, 1497, 1347, 1320, 1246, 1192; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,19 (s, 2H); 6,07 (s, 2H); 6,98-7,10 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 11,43 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26,3 (CH₂); 102,6 (CH₂); 109,7 (CH); 110,6 (CH); 123,9 (C); 126,2 (CH); 128,8 (C); 139,8 (=CH); 148,7 (C); 149,4 (C); 167,7 (C); 169,2 (C); Análise elementar calc. para C₁₂H₉NO₄S (%): C: 54,75; H: 3,45; N: 5,32; S: 12,18; Obtido: C: 54,77; H: 3,46; N: 5,29; S: 12,54.

(5Z)-5-(2-Clorobenzilideno)-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2,4-diona (80i)



Sólido branco, p.f. 156,0-157,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3454, 3160, 3064, 2852, 1688, 1669, 1620, 1469, 1337, 1187; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,06 (s, 2H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,62 (s, 1H); 11,62 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26,1 (CH₂); 128,1 (C); 128,5 (CH); 130,7 (CH); 131,8 (CH); 132,0 (CH); 133,0 (C); 134,3 (C); 136,0 (=CH); 167,1 (C); 169,0 (C); Análise elementar calc. para C₁₁H₈ClNO₂S (%): C: 52,08; H: 3,18; N: 5,52; S: 12,64; Obtido: C: 52,04; H: 3,25; N: 5,49; S: 11,66.

(5Z)-5-(4-Clorobenzilideno)-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2,4-diona (80j)

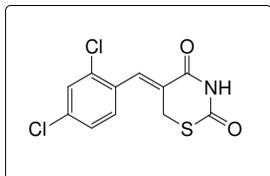


Sólido branco, p.f. 211,0-213,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3448, 3164, 3104, 3037, 2843, 1685, 1655, 1602, 1489, 1408, 1328, 1286, 1198; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,17 (s, 2H); 7,50 (s, 4H); 7,61 (s, 1H); 11,54 (sl, 1H); RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26,1 (CH₂); 126,6 (C); 129,9 (2 x CH); 132,6 (2 x CH); 133,7 (C);

Parte Experimental

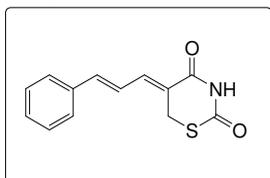
135,1 (C); 138,4 (=CH); 167,5 (C); 169,1 (C); Análise elementar calc. para $C_{11}H_8ClNO_2S$ (%): C: 52,08; H: 3,18; N: 5,52; S: 12,64; Obtido: C: 51,77; H: 3,32; N: 5,44; S: 12,46.

(5Z)-5-(2,4-Diclorobenzilideno)-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2,4-diona (80k)



Sólido branco, p.f. 176,0-177,5 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3435, 3166, 3054, 3005, 2859, 1693, 1668, 1635, 1583, 1468, 1359, 1334, 1194, 1170; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,05 (s, 2H); 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,51 (dd, $J = 2,0$ e 8,5 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 11,64 (sl, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 26,2 (CH $_2$); 128,8 (CH); 128,9 (C); 130,3 (CH); 132,2 (C); 133,0 (CH); 134,9 (=CH); 135,3 (C); 135,7 (C); 167,0 (C); 169,0 (C); Análise elementar calc. para $C_{11}H_7Cl_2NO_2S$ (%): C: 45,85; H: 2,45; N: 4,86; S: 11,13; Obtido: C: 45,56; H: 2,62; N: 4,77; S: 10,71.

(5Z)-5,6-Dihidro-5-[(E)-3-fenil-2-propenilideno]-1,3-tiazin-2,4-diona (80o)



Sólido amarelo, p.f. 208,0-210,0 °C; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3446, 3178, 3094, 3037, 2822, 1691, 1657, 1611, 1589, 1427, 1344, 1197, 1162; RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,26 (s, 2H); 7,19 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 7,28-7,48 (m, 5H); 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 11,37 (sl, 1H); RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 25,5 (CH $_2$); 124,0 (=CH); 124,2 (C); 128,6 (2 x CH); 129,8 (2 x CH); 130,4 (CH); 137,0 (C); 139,2 (=CH); 143,2 (=CH); 167,6 (C); 169,4 (C); Análise elementar calc. para $C_{13}H_{11}NO_2S$ (%): C: 63,65; H: 4,52; N: 5,71; S: 13,07; Obtido: C: 63,21; H: 4,51; N: 5,77; S: 12,94.

6. CONCLUSÕES

- Neste trabalho foram desenvolvidas condições reacionais simples para a síntese de sais de isotiourônio **71** (Rend. >90%) e sais de *N*-fenilisotiourônio **88** (Rend. >88%), a partir das reações dos (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **11** (derivados de Morita-Baylis-Hillman) com tiouréia (**32**) em acetona/H₂O (3:1 v/v) e com *N*-feniltiouréia (**53b**) em acetonitrila, respectivamente. As reações foram realizadas à temperatura ambiente com 1 hora de duração, nos dois casos.
- A reação dos sais de isotiourônio **71** com anidrido acético e uma solução saturada de NaHCO₃ em CH₂Cl₂ foi simples, rápida (15 min) e bem sucedida na preparação dos *N,N'*-diacetilisotioureidos **89** (Rend. >78%). A caracterização somente foi alcançada variando as condições espectroscópicas de análises, para melhor visualizar sinais que não apareciam nos espectros de RMN-¹³C.
- A reação dos sais de *N*-fenilisotiourônio **88** com anidrido acético foi simples e viável na síntese de três compostos monoacetilados, os *N*-acetil-*N'*-fenilisotioureidos **90d,h** (Rend. 65% e 63%) e a inesperada *N*-acetil-*N*-feniltiouréia **92h** (Rend. 31%). No entanto, a purificação e a caracterização dos produtos foram complicadas e merecem estudos futuros.
- Todas as tentativas buscando o desenvolvimento de metodologias reacionais para a síntese de tíóis **95** e dissulfetos **96** a partir de sais de isotiourônio **71** e dos *N,N'*-diacetilisotioureidos **89** não apresentaram rendimentos satisfatórios (<40%), portanto, os estudos devem ser aprofundados visando melhorar os rendimentos reacionais.
- Não foi possível sintetizar heterociclos derivados da *N*-feniltiouréia (**53b**) em reações com os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **11** e a partir dos sais de *N*-fenilisotiourônio **88**.
- Por fim, foi possível a síntese de heterociclos inéditos (1,3-tiazin-2,4-dionas **80**) a partir da acetilação das 1,3-tiazin-4-onas **31** com anidrido acético seguido de hidrólise em meio ácido, sob condições reacionais brandas à temperatura ambiente e curtos tempos reacionais (2 a 4 horas).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mc Murry, J. *Organic Chemistry*, 4th ed., vol. 1 e 2, Livros Técnicos e Científicos Ed., NY, **1997**.
2. Sartori, G.; Ballini, R.; Bigi, F.; Bosica, G.; Maggi, R.; Righi, P. Protection (and Deprotection) of Functional Groups in Organic Synthesis by Heterogeneous Catalysis; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199-250.
3. Toure, B. B.; Hall, D. G. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.
4. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
5. Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Jones Jr., J. Desenvolvimento Sustentável e Química Verde; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103-110.
6. Clark, J. H. Green Chemistry: Today (and Tomorrow); *Green Chem.* **2006**, *8*, 17-21.
7. Tucker, J. L. Green Chemistry: Cresting a Summit Toward Sustainability; *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 328-331.
8. Ciganek, E. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, N. Y., **1997**, vol. 51, pp. 201-350.
9. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
10. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.
11. Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Heddy, R. J. The Baylis-Hillman Reaction: a Novel Source of Attraction, Opportunities, and Challenges in Synthetic Chemistry; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588.
12. Singh, V.; Batra, S. Advances in the Baylis-Hillman Reaction-Assisted Synthesis of Cyclic Frameworks; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511-4574.
13. Ma, G.-N.; Jiang, J.-J.; Shi, M.; Wei, Y. Recent Extensions of the Morita-Baylis-Hillman Reaction; *Chem. Commun.* **2009**, 5496-5514.
14. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S.; Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
15. Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. The Enantioselective Morita-Baylis-Hillman Reaction and Its Aza Counterpart; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628.
16. Mansilla, J.; Saá, J. M. Enantioselective, Organocatalytic Morita-Baylis-Hillman and Aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions: Stereochemical Issues; *Molecules* **2010**, *15*, 709-734.
17. Declercq, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. Aza-Baylis-Hillman Reaction; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48.
18. Kurasaki, H.; Okamoto, I.; Morita, N.; Tamura, O. A Flexible Approach to Grandisine Alkaloids: Total Synthesis of Grandisines B, D, and F; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12754-12763.
19. Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. DYKAT of Baylis-Hillman Adducts: Concise Total Synthesis of Furaquinocin E; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616-11617.
20. Krishna, P. R.; Kadiyala, R. R.; Sequential Baylis-Hillman/RCM Protocol for the Stereoselective Synthesis of (+)-MK7607 and (+)-streptol; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2586-2588.
21. Srihari, P.; Dutta, P.; Rao, R. S.; Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Thombare, P.; Mohapatra, J.; Chatterjee, A.; Jain, M. R. Solvent Free Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles Derived from Baylis Hillman Acetates as Potential TNF- α Inhibitors; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5569-5572.
22. Galeazzi, R.; Martelli, G.; Marcucci, E.; Orena, M.; Rinaldi, S.; Lattanzi, R.; Negri, L. Analogues of Both Leu- and Met-Enkephalin Containing a Constrained Dipeptide Isostere Prepared from a Baylis-Hillman Adduct; *Amino Acids* **2010**, *38*, 1057-1065.

Referências Bibliográficas

23. Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Narsingam, M.; Raju, G. Stereodefined Access to 3-Deoxy Sugars Through a Tandem Baylis–Hillman and Lewis Acid Catalyzed Reaction Sequence; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 813-817.
24. Yadav, L. D. S.; Srivastava, V. P.; Patel, R. The First *one-pot* Synthesis of Morita–Baylis–Hillman Adducts Starting Directly from Alcohols; *Synlett* **2010**, 1047-1050.
25. Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams From Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
26. Gruiec, A.; Foucaud, A. Reactivity of Silica Gel Supported Cooper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943-947.
27. Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357-8361.
28. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. Montmorillonite Clay-Catalyzed Stereoselective Syntheses of Aryl-Substituted (*E*)- and (*Z*)-Allyl Iodides and Bromides; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114-1117.
29. Roush, W. R.; Brown, B. B. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the Top Half of Kijanolide; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161.
30. Ravichandran, S. Facile Stereoselective Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Allyl Bromides from the Baylis-Hillman Adducts Using $MgBr_2$; *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2059-2062.
31. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Holla, H.; Majhi, A. A Rapid and Efficient Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Bromides from Baylis-Hillman Adducts Using Bromo(dimethyl)sulfonium Bromides; *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1417-1421.
32. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. Fast and Efficient Preparation of Baylis-Hillman-Derived (*E*)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652-11656.
33. Ferreira, M.; Fernandes, L.; Sá, M. M. A Highly Efficient and General Method for the Preparation of (*Z*)-Allylic Bromides Derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 564-568.
34. Singh, V.; Hutait, S.; Biswas, S.; Batra, S. Versatility of Substituted 1-Formyl-9*H*- β -carbolines for the Synthesis of New Fused β -Carbolines via Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 531-539.
35. Selvakumar, K.; Vaithyanathan, V.; Shanmugam, P. An Efficient Stereoselective Synthesis of 3-Spirocyclopentene- and 3-Spiropyrazole-2-oxindoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction; *Chem. Commun.* **2010**, 2826-2828.
36. Chen, H.-Y.; Patkar, L. N.; Ueng, S.-H.; Lin, C.-C.; Lee, A. S.-Y. Synthesis of β -Amino Esters by Regioselective Amination of Allyl Bromides with Aryl and Alkyl Amines; *Synlett* **2005**, 2035-2038.
37. Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Sivakumar, G.; Murugan, G. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Tricyclic Frameworks Using Baylis–Hillman Derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 820-823.
38. Ramesh, E.; Raghunathan, R. A Facile Synthesis of Chromeno[4,3-*b*]pyrroles Derived from Allyl Derivatives of Baylis–Hillman Adducts Through Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Using Ultrasonication; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1125-1128.
39. Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Simple Access to 2-Methylalk-2-enoates and Insect Pheromones by Zinc-Promoted Reduction of Baylis-Hillman-Derived Allylic Bromides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983-9989.
40. Basavaiah, D.; Bakthadoss, M.; Pandiaraju, S. A New Protocol for the Synthesis of (*E*)-3-Benzylidenechroman-4-ones: A Simple Synthesis of the Methyl Ether of Bonducellin; *Chem. Commun.* **1998**, 1639-1640.

Referências Bibliográficas

41. Das, B.; Damodar, K.; Bhunia, N.; Shashikanth, B. Mild and Practical Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Bromides from Baylis–Hillman Adducts Using Appel Agents (PPh₃/CBr₄): a Facile Synthesis of Semiplenamides C and E; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2072-2074.
42. Basavaiah, D.; Roy, S. Dimethyl Sulfide Induced [3 + 2] Annulation Strategy: An Efficient Synthesis of Functionalized Dihydropyrazole Derivatives Using the Baylis-Hillman Bromides; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1819-1822.
43. Lee, K. Y.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. Synthesis of β,γ -Disubstituted α -Methylene- γ -butyrolactams Starting from the Baylis-Hillman Adducts; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 143-146.
44. Gowrisankar, S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. Synthesis of 1,5-Dicarbonyl and Related Compounds from Baylis–Hillman Adducts via Pd-Mediated Decarboxylative Protonation Protocol; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6241-6244.
45. Kim, J. M.; Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, J. N. An Expedient Aralkylation of Baylis–Hillman Adduct via the Pd-Catalyzed Decarboxylative Protonation Strategy; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1734-1737.
46. Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. Synthesis of 2-Amino-2,3-dihydrobenzofurans and Fully Substituted Furans from Modified Baylis-Hillman Adducts; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8798-8804.
47. 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.
48. Palanki, M. S. S.; Erdman, P. E.; Gayo-Fung, L. M.; Shevlin, G. I.; Sullivan, R. W.; Suto, M. J.; Goldman, M. E.; Ransone, L. J.; Bennett, B. L.; Manning, A. M. Inhibitors of NF- κ B and AP-1 Gene Expression: SAR Studies on the Pyrimidine Portion of 2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-[N-(3',5'-bis(trifluoromethyl)-phenyl)carboxamide]; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3995-4004.
49. La Hoz, A. de.; Diaz, A.; Elguero, J.; Jiménez, A.; Moreno, A.; Ruiz, A.; Sánchez-Migallón, A. Microwave-assisted Synthesis of Bipyrazolyls and Pyrazolyl- Substituted Pyrimidines; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 748-753.
50. Allan, R. D.; Dickenson, H. W.; Johnston, G. A. R.; Kazlauskas, R.; Mewett, K. N. Structural Analogues of ZAPA as GABAA Agonists; *Neurochem. Int.* **1997**, *30*, 583-591.
51. Orłowska, M.; Mroczkiewicz, M.; Guzow, K.; Ostaszewski, R.; Klonkowski, A. M. Study on the Synthesis and Molecular Recognition of New Receptors for Selective Complexation of Carboxylic Acids; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2486-2491.
52. Nguyen, Q. P. B.; Kim, J. N.; Kim, T. H. Investigation of Isomerism in Anthracene-Isothiouonium Salts and Application of these Salts for Anion Sensing; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2093-2097.
53. Zhang, G.; Jin, W.; Fukushima, T.; Kosaka, A.; Ishii, N.; Aida, T. Formation of Water-Dispersible Nanotubular Graphitic Assembly Decorated with Isothiouonium Ion Groups and Its Supramolecular Functionalization; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 719-722.
54. Panchadhayee, R.; Misra, A. K. Odorless Regioselective Ring Opening of Epoxides with S-Alkylisothiouonium Salts as Masked Thiols in Water; *Arkivoc* **2009**, *2*, 298-307.
55. Bunce, R. A.; Peeples, C. J.; Jones, P. B. Tandem S_N2-Michael Reactions for the Preparation of Simple Five- and Six-Membered-Ring Nitrogen and Sulfur Heterocycles; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1727-1733.
56. 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.
57. Gorczyński, M. J.; Leal, R. M.; Mooberry, S. L.; Bushweller, J. H.; Brown, M. L. Synthesis and Evaluation of Substituted 4-Aryloxy- and 4-Arylsulfanyl-phenyl-2-aminothiazoles as

Referências Bibliográficas

- Inhibitors of Human Breast Cancer Cell Proliferation; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1029-1036.
58. Patt, W. C.; Hamilton, H. W.; Taylor, M. D.; Ryan, M. J.; Taylor Jr., D. G.; Connolly, C. J. C.; Doherty, A. M.; Klutchko, S. R.; Sircar, I.; Steinbaugh, B. A.; Batley, B. L.; Painchaud, C. A.; Rapundalo, S. T.; Michniewicz, B. M.; Olson, S. C. Structure-activity Relationships of a Series of 2-Amino-4-thiazole-Containing Renin Inhibitors; *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2562-2572.
59. Shadbolt, R. S. Tautomeric N-Substituted 2-Phenacylisothiuronium Bromides; *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1667-1669.
60. Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. Microwave Promoted Synthesis of Functionalized 2-Aminothiazoles; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5171-5172.
62. Usova, E. B.; Krapivin, G. D.; Kulnevich, V. G. Synthesis of 5-(5-R-2-Furyl)thiazole Derivatives by the Reaction of 2-(5-R-Furfuryl)thiuronium Salts with Acetic Anhydride; *Chem. Heterocycl. Comp.* **1990**, *4*, 477-482.
63. Koketsu, M.; Tanaka, K.; Takenaka, Y.; Kwong, C. D.; Ishihara, H. Synthesis of 1,3-Thiazine Derivatives and their Evaluation as Potential Antimycobacterial Agents; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *15*, 307-310.
64. Bózsing, D.; Sohár, P.; Gigler, G.; Kovács, G. Synthesis and Pharmacological Study of New 3,4-Dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-b][1,3]thiazines; *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 663-668.
65. Cohen, N.; Banner, B. L. J. Synthesis of 2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazines and Related Compounds by Acid Catalyzed Cyclization of Allylic Isothiuronium Salts; *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 717-723.
66. Hansen, F. K.; Geffken, D. Expedient Microwave-assisted Synthesis of 5-Benzoylamino-2-(aralkylsulfanyl)pyrimidin-4(3H)-ones; *Synthesis* **2010**, 2583-2587.
67. Grishchuk, A. P.; Roslaya, G. I. Azolidine-4-thiones - Their Derivatives and Analogy IX. Study of the Synthesis of Some 1,3-Thiazan-4-ones; *Chem. Heterocycl. Comp.* **1971**, *7*, 986-988.
68. Campaigne, E.; Nargund, P. K. 3-Alkyl-1,3-thiazane Derivatives and Precursors as Antiradiation Agents; *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 132-135.
69. Foucaud, A.; Guemout, F. E. Préparation D'Amines Allyliques à Partir D'Aclyoxy-3-méthylène-2 Propionates de Méthyle Substitués en 3 par un Groupement Aromatique ou Hétéroaromatique; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.
70. Nascimento, M. G.; Zannotto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. Resolution of α -Methylene- β -Hydroxy Esters Catalyzed by Free and Immobilized *Pseudomonas* sp. Lipase; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111-3115.
71. Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723-4725.
72. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.
73. O'Dell, D. K.; Nicholas, K. M. Unexpected Products from the Fp₂-Catalyzed Reductive Cyclization of Nitroaromatics Bearing Pendant Unsaturation; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 747-754.
74. Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. Efficient Baylis-Hillman Reaction Using Stoichiometric Base Catalyst and an Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418.
75. Bortoluzzi, A. J.; Fernandes, L.; Sá, M. M. Methyl (Z)-2-(Bromomethyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)prop-2-enoate; *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, *62*, o3391-o3392.
76. Singh, C. B.; Murru, S.; Kavala, V.; Patel, B. K. It Is "Thiazolidene-2-imine" and Not Imidazole-2-thione as the Reaction Product of 1-Benzoyl-3-phenylthiourea with Br₂/Enolizable Ketone; *Org Lett.* **2006**, *8*, 5397-5399.

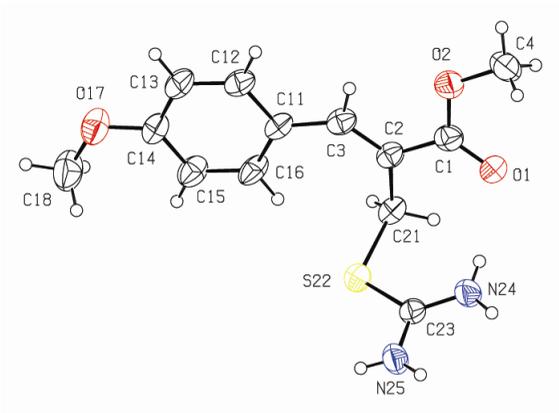
Referências Bibliográficas

77. Yella, R.; Ghosh, H.; Patel, B. K. It is "2-Imino-4-thiazolidinones" and not Thiohydantoin as the Reaction Product of 1,3-Disubstituted Thioureas and Chloroacetylchloride; *Green Chem.* **2008**, *10*, 1307-1312.
78. Kidwai, M.; Venkataraman, R.; Dave, B. Solventless Synthesis of Thiohydantoin Over K_2CO_3 ; *Green Chem.* **2001**, *3*, 278-279.
79. Tal, D. M.; Karlish, S. J. D. Synthesis of a Novel Series of Arylmethylisothiuronium Derivatives; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3823-3830.
80. Fernandes, L. Estudo da Reatividade de Brometos Alílicos Derivados da Reação de Morita-Baylis-Hillman frente a Diferentes Nucleófilos com Aplicação em Síntese de Heterociclos; *Tese (Doutorado em Química)*; Departamento de Pós-Graduação em Química; Universidade Federal de Santa Catarina; **2007**.
81. Hitchcock, S. R.; Nora, G. P.; Casper, D. M.; Squire, M. D.; Maroules, C. D.; Ferrence, G. M.; Szczepura, L. F.; Standard, J. M. X-Ray Crystallographic and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Studies of 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-1,3,4-oxadiazin-2-one Derived from Ephedrine and Pseudoephedrine; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9789-9198.
82. Casper, D. M.; Blackburn, J. R.; Maroules, C. D.; Brady, T.; Esken, J. M.; Ferrence, G. M.; Standard, J. M.; Hitchcock, S. R. Conformational Studies of N_3 -Substituted [1,3,4]-Oxadiazinan-2-ones; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8871-8876.
83. Herr, R. J.; Kuhler, J. L.; Meckler, H.; Opalka, C. J. A Convenient Method for the Preparation of Primary and Symmetrical N,N' -Disubstituted Thioureas; *Synthesis* **2000**, 1569-1574.
84. Kim, Y.-G.; Lim, H. N.; Lee, K.-J. A New Route to Allyl Thiols and Allyl Thiocarbamates from Baylis-Hillman Adducts; *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 23-27.
85. Cha, M. J.; Song, Y. S.; Lee, K.-J. Synthesis of Symmetric Diallyl Disulfides from Baylis-Hillman Acetates; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1900-19

8. APÊNDICES

8.1. Dados Cristalográficos

Brometo de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (71d).



ORTEP do sal de isotiourônio **71d**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Tabela 8.1. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **71d**.

Fórmula Empírica	C ₁₃ H ₁₇ Br N ₂ O ₃ S
Peso Molecular	361,26
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71069 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21/n
Dimensões da Célula	a = 11,061(1) Å α = 90° b = 10,085(1) Å β = 104,632(7)° c = 15,090(1) Å γ = 90°
Volume	1628,7(2) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,473 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	2,659 mm ⁻¹
F(000)	736
Tamanho dos Cristais	0,50 x 0,50 x 0,40 mm ³
Intervalos para Coletas de Dados	2,06 para 25,07°
Variação de Índices	-12 ≤ h ≤ 13, -12 ≤ k ≤ 0, -17 ≤ l ≤ 0
Reflexões Coletadas	2995
Reflexões Independentes	2880 [R(int) = 0,0223]
Correção de Absorção	Psi-scan
Max. e Min. Transmissão	0,347 e 0,291
Método de Refinamento	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	2880 / 0 / 199
Bondade do Ajuste em F ²	1,040
Índice R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0312; wR2 = 0,0627
R Índices (todos os dados)	R1 = 0,0697; wR2 = 0,0704
Densidade Eletrônica Residual	0,222 e -0,283 e.Å ⁻³

Tabela 8.2: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e equivalência isotrópica de parâmetro de deslocamentos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (eq) é definido como um terço do traço do tensor ortogonal U_{ij} para o composto **71d**.

	x	y	z	U (eq)
C(1)	551(3)	6722(3)	6078(2)	49(1)
C(2)	1569(3)	5725(3)	6169(2)	44(1)
C(3)	1324(3)	4433(3)	6270(2)	49(1)
C(4)	-1503(3)	7200(3)	6151(2)	68(1)
C(11)	2078(3)	3230(3)	6360(2)	47(1)
C(12)	1478(3)	2029(3)	6428(2)	54(1)
C(13)	2065(3)	825(3)	6475(2)	59(1)
C(14)	3310(3)	771(3)	6463(2)	52(1)
C(15)	3946(3)	1938(3)	6422(2)	60(1)
C(16)	3342(3)	3145(3)	6376(2)	58(1)
C(18)	5118(4)	-573(4)	6531(3)	88(1)
C(21)	2813(3)	6301(3)	6140(2)	49(1)
C(23)	2604(3)	7192(3)	4322(2)	44(1)
N(24)	1989(3)	8200(3)	4531(2)	56(1)
N(25)	2781(3)	7077(3)	3498(2)	61(1)
O(1)	672(2)	7886(2)	5895(2)	60(1)
O(2)	-500(2)	6248(2)	6229(1)	58(1)
O(17)	3821(2)	-461(2)	6506(2)	72(1)
S(22)	3301(1)	5963(1)	5092(1)	60(1)
Br(1)	3921(1)	4502(1)	2620(1)	54(1)

Tabela 8.3. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **71d**.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]	
C(1)-O(1)	1,221(3)	O(1)-C(1)-O(2)	122,4(3)
C(1)-O(2)	1,330(3)	O(1)-C(1)-C(2)	123,1(3)
C(1)-C(2)	1,490(4)	O(2)-C(1)-C(2)	114,5(3)
C(2)-C(3)	1,348(4)	C(3)-C(2)-C(1)	119,6(3)
C(2)-C(21)	1,504(4)	C(3)-C(2)-C(21)	126,1(3)
C(3)-C(11)	1,459(4)	C(1)-C(2)-C(21)	114,4(2)
C(4)-O(2)	1,449(4)	C(2)-C(3)-C(11)	133,4(3)
C(11)-C(16)	1,394(4)	C(16)-C(11)-C(12)	116,0(3)
C(11)-C(12)	1,398(4)	C(16)-C(11)-C(3)	126,9(3)
C(12)-C(13)	1,370(4)	C(12)-C(11)-C(3)	117,1(3)
C(13)-C(14)	1,382(4)	C(13)-C(12)-C(11)	123,0(3)
C(14)-O(17)	1,360(3)	C(12)-C(13)-C(14)	119,7(3)
C(14)-C(15)	1,380(4)	O(17)-C(14)-C(15)	124,8(3)
C(15)-C(16)	1,382(4)	O(17)-C(14)-C(13)	116,0(3)
C(18)-O(17)	1,430(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119,2(3)
C(21)-S(22)	1,829(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120,5(3)
C(23)-N(24)	1,305(4)	C(15)-C(16)-C(11)	121,7(3)
C(23)-N(25)	1,312(4)	C(2)-C(21)-S(22)	115,14(19)
C(23)-S(22)	1,740(3)	N(24)-C(23)-N(25)	120,6(3)
		N(24)-C(23)-S(22)	124,4(2)
		N(25)-C(23)-S(22)	115,0(2)
		C(1)-O(2)-C(4)	115,6(2)
		C(14)-O(17)-C(18)	118,4(3)
		C(23)-S(22)-C(21)	105,48(14)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 8.4. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

Fator do deslocamento anisotrópico assume a forma exponencial: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ para o composto **71d**.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	58(2)	52(2)	39(2)	-6(1)	15(1)	-9(2)
C(2)	48(2)	43(2)	41(2)	-2(1)	7(1)	-9(1)
C(3)	52(2)	51(2)	44(2)	-1(2)	9(1)	-12(2)
C(4)	64(2)	71(2)	78(2)	-16(2)	34(2)	-4(2)
C(11)	53(2)	41(2)	44(2)	5(1)	7(1)	-11(1)
C(12)	54(2)	51(2)	57(2)	1(2)	14(2)	-16(2)
C(13)	67(2)	41(2)	67(2)	0(2)	14(2)	-17(2)
C(14)	64(2)	39(2)	49(2)	2(1)	6(2)	-4(2)
C(15)	49(2)	52(2)	73(2)	12(2)	6(2)	-6(2)
C(16)	52(2)	42(2)	76(2)	11(2)	8(2)	-16(2)
C(18)	80(3)	61(2)	120(3)	7(2)	18(2)	14(2)
C(21)	56(2)	43(2)	46(2)	4(1)	8(1)	-7(1)
C(23)	43(2)	43(2)	48(2)	1(1)	13(1)	-4(1)
N(24)	67(2)	56(2)	49(2)	9(2)	24(2)	16(2)
N(25)	76(2)	56(2)	57(2)	8(2)	26(2)	24(2)
O(1)	70(1)	44(1)	75(2)	3(1)	34(1)	-3(1)
O(2)	53(1)	55(1)	71(1)	-4(1)	24(1)	-7(1)
O(17)	75(2)	47(1)	90(2)	0(1)	13(1)	-2(1)
S(22)	69(1)	52(1)	65(1)	16(1)	27(1)	14(1)
Br(1)	53(1)	50(1)	61(1)	-10(1)	15(1)	-2(1)

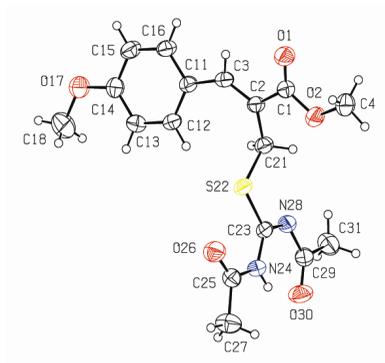
Tabela 8.5. Ligações de hidrogênio [\AA e $^\circ$] para o composto **71d**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(24)-H(24A)...O(1)	0,80(3)	2,06(3)	2,824(4)	158(3)
N(24)-H(24B)...Br(1)#1	0,82(3)	2,68(3)	3,408(3)	150(3)
N(25)-H(25B)...Br(1)	0,81(3)	2,52(3)	3,307(3)	167(3)
N(25)-H(25A)...Br(1)#1	0,85(3)	2,47(3)	3,281(3)	160(2)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes: #1 - $x+1/2, y+1/2, -z+1/2$

Apêndices

(Z)-2-[(*N,N'*-Diacetilisotiureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**89d**).



ORTEP do Produto Diacetilado **89d**, Elipsóides com 40% de Probabilidade.

Tabela 8.6. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **89d**.

Fórmula Empírica	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅ S
Peso Molecular	364,41
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71069 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21/n
Dimensões da Célula	a = 13,256(1) Å α = 90° b = 9,646(5) Å β = 110,36(1)° c = 15,195(2) Å γ = 90°
Volume	1821,6(10) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,329 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0,207 mm ⁻¹
F(000)	768
Tamanho dos Cristais	0,50 x 0,36 x 0,30 mm ³
Intervalo para Coleta de Dados	1,76 to 25,07°
Varição de Índices	-14 ≤ h ≤ 15, -11 ≤ k ≤ 0, -18 ≤ l ≤ 0
Reflexões Coletadas	3358
Reflexões Independentes	3230 [R(int) = 0,0124]
Correção de Absorção	Nenhuma
Método de Refinamento	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	3230 / 0 / 231
Bondade de Ajustes em F ²	1,042
Índice R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0421; wR2 = 0,1084
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0742; wR2 = 0,1217
Densidade Eletrônica	0,597 e -0,204 e.Å ⁻³

Tabela 8.7. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e equivalência isotrópica de parâmetros de deslocamento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (eq) é definido com um terço do traço do tensor ortogonal U_{ij} para o composto **89d**.

	x	y	z	U (eq)
C(1)	6876(2)	6384(3)	5458(2)	47(1)
C(2)	7450(2)	5141(3)	5993(2)	43(1)
C(3)	8381(2)	4818(3)	5875(2)	44(1)
C(4)	5390(2)	7889(4)	5172(2)	76(1)
C(11)	9196(2)	3758(2)	6307(2)	42(1)
C(12)	9353(2)	3102(3)	7163(2)	48(1)
C(13)	10194(2)	2191(3)	7552(2)	52(1)
C(14)	10906(2)	1905(3)	7093(2)	50(1)
C(15)	10759(2)	2525(3)	6237(2)	56(1)
C(16)	9919(2)	3430(3)	5854(2)	50(1)
C(18)	11912(3)	366(4)	8307(2)	89(1)
C(21)	6941(2)	4365(3)	6590(2)	47(1)
C(23)	6488(2)	4352(3)	8218(2)	43(1)
C(25)	7253(2)	5644(3)	9714(2)	51(1)
C(27)	7120(3)	5772(4)	10651(2)	74(1)
C(29)	5113(2)	2719(3)	8052(2)	54(1)
C(31)	4425(2)	1688(3)	7376(2)	70(1)
N(24)	6542(2)	4733(2)	9106(1)	48(1)
N(28)	5818(2)	3421(2)	7710(1)	48(1)
O(1)	7155(2)	7047(2)	4909(1)	64(1)
O(2)	5995(1)	6693(2)	5653(1)	65(1)
O(17)	11761(2)	1036(2)	7442(1)	72(1)
O(26)	7918(2)	6275(2)	9501(1)	70(1)
O(30)	5037(2)	2879(2)	8829(1)	77(1)
S(22)	7370(1)	5173(1)	7752(1)	47(1)

Tabela 8.8. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **89d**.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]	
C(1)-O(1)	1,206(3)	O(1)-C(1)-O(2)	122,5(2)
C(1)-O(2)	1,336(3)	O(1)-C(1)-C(2)	125,3(2)
C(1)-C(2)	1,499(4)	O(2)-C(1)-C(2)	112,1(2)
C(2)-C(3)	1,343(3)	C(3)-C(2)-C(1)	115,5(2)
C(2)-C(21)	1,506(3)	C(3)-C(2)-C(21)	126,2(2)
C(3)-C(11)	1,467(3)	C(1)-C(2)-C(21)	118,3(2)
C(4)-O(2)	1,449(3)	C(2)-C(3)-C(11)	132,1(2)
C(11)-C(12)	1,396(3)	C(12)-C(11)-C(16)	116,9(2)
C(11)-C(16)	1,396(3)	C(12)-C(11)-C(3)	125,5(2)
C(12)-C(13)	1,381(4)	C(16)-C(11)-C(3)	117,5(2)
C(13)-C(14)	1,383(3)	C(13)-C(12)-C(11)	121,6(2)
C(14)-O(17)	1,361(3)	C(12)-C(13)-C(14)	120,1(2)
C(14)-C(15)	1,382(4)	O(17)-C(14)-C(15)	117,4(2)
C(15)-C(16)	1,375(4)	O(17)-C(14)-C(13)	123,2(2)
C(18)-O(17)	1,414(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119,4(2)
C(21)-S(22)	1,829(2)	C(16)-C(15)-C(14)	120,2(2)
C(23)-N(28)	1,308(3)	C(15)-C(16)-C(11)	121,9(2)
C(23)-N(24)	1,376(3)	C(2)-C(21)-S(22)	108,39(17)
C(23)-S(22)	1,753(2)	N(28)-C(23)-N(24)	123,8(2)
C(25)-O(26)	1,204(3)	N(28)-C(23)-S(22)	118,83(17)
C(25)-N(24)	1,381(3)	N(24)-C(23)-S(22)	117,41(19)
C(25)-C(27)	1,499(4)	O(26)-C(25)-N(24)	122,3(2)
C(29)-O(30)	1,229(3)	O(26)-C(25)-C(27)	123,5(3)
C(29)-N(28)	1,393(3)	N(24)-C(25)-C(27)	114,2(2)
C(29)-C(31)	1,491(4)	O(30)-C(29)-N(28)	126,0(3)
		O(30)-C(29)-C(31)	120,6(2)
		N(28)-C(29)-C(31)	113,4(2)
		C(23)-N(24)-C(25)	128,2(2)
		C(23)-N(28)-C(29)	121,2(2)
		C(1)-O(2)-C(4)	116,0(2)
		C(14)-O(17)-C(18)	118,3(2)
		C(23)-S(22)-C(21)	99,80(11)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 8.9. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$). O

fator de deslocamento anisotrópico assume a forma exponencial: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ para o composto **89d**.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	44(1)	56(2)	43(1)	-2(1)	17(1)	0(1)
C(2)	44(1)	51(1)	38(1)	-2(1)	18(1)	-3(1)
C(3)	50(1)	49(1)	40(1)	1(1)	23(1)	-3(1)
C(4)	62(2)	91(2)	75(2)	20(2)	26(2)	31(2)
C(11)	44(1)	44(1)	43(1)	-2(1)	20(1)	-5(1)
C(12)	49(1)	58(2)	46(1)	3(1)	26(1)	3(1)
C(13)	58(2)	56(2)	44(1)	5(1)	20(1)	0(1)
C(14)	47(1)	47(2)	55(2)	1(1)	16(1)	2(1)
C(15)	58(2)	61(2)	61(2)	2(1)	35(1)	8(1)
C(16)	55(2)	54(2)	49(1)	5(1)	29(1)	2(1)
C(18)	96(3)	81(2)	80(2)	24(2)	19(2)	16(2)
C(21)	46(1)	54(2)	46(1)	-1(1)	22(1)	-5(1)
C(23)	40(1)	50(2)	44(1)	8(1)	19(1)	6(1)
C(25)	52(2)	54(2)	48(1)	4(1)	17(1)	4(1)
C(27)	97(2)	77(2)	56(2)	-8(2)	35(2)	-15(2)
C(29)	47(1)	63(2)	51(2)	13(1)	18(1)	-3(1)
C(31)	67(2)	76(2)	61(2)	14(2)	13(1)	-22(2)
N(24)	48(1)	57(1)	45(1)	4(1)	23(1)	-2(1)
N(28)	45(1)	57(1)	45(1)	5(1)	19(1)	-7(1)
O(1)	64(1)	70(1)	65(1)	23(1)	31(1)	12(1)
O(2)	55(1)	82(1)	67(1)	20(1)	31(1)	21(1)
O(17)	68(1)	83(2)	69(1)	17(1)	29(1)	29(1)
O(26)	64(1)	85(2)	62(1)	-6(1)	24(1)	-23(1)
O(30)	75(1)	104(2)	63(1)	-1(1)	40(1)	-29(1)
S(22)	44(1)	55(1)	48(1)	-1(1)	25(1)	-6(1)

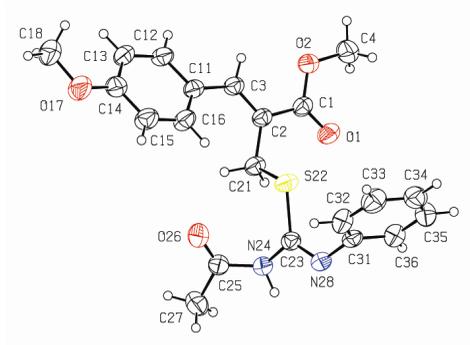
Tabela 8.10. Ligações de hidrogênio [Å e °] para o composto **89d**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(24)-H(24)...O(30)	0,85(3)	1,89(3)	2,603(3)	141(3)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes: #1 - $x+1/2, y+1/2, -z+1/2$

Apêndices

(*Z*)-2-[(*N*-Acetil-*N'*-fenilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**90d**)



ORTEP do Produto Monoacetilado **90d** (a), Elipsóides com 40% de Probabilidade.

Tabela 8.11. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **90d**.

Fórmula Empírica	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S
Peso Molecular	398,47
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21/c
Dimensões da Célula	a = 9,9006(15) Å α = 90° b = 14,4883(8) Å β = 103,520(10)° c = 14,267(5) Å γ = 90°
Volume	1989,8(8) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,330 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção	0,192 mm ⁻¹
F(000)	840
Tamanho do Cristal	0,50 x 0,50 x 0,23 mm ³
Intervalo para Coletas de Dados	2,03 para 25,07°
Varição de Índices	-11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 0, -17 ≤ l ≤ 0
Reflexões Coletadas	3678
Reflexões Independentes	3526 [R(int) = 0.0147]
Correção de Absorção	Nenhum
Método de Refinamento	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	3526 / 0 / 260
Bondades dos Ajustes em F ²	1,049
Índices R Final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0503; wR2 = 0,1257
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,1065; wR2 = 0,1456
Densidades Residual	0,294 e -0,175 e.Å ⁻³

Tabela 8.12. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **90d**.

Comprimentos de ligação [Å]	Ângulos de ligação [°]
C(1)-O(1) 1,201(3)	O(1)-C(1)-O(2) 122,1(3)
C(1)-O(2) 1,333(3)	O(1)-C(1)-C(2) 124,0(3)
C(1)-C(2) 1,480(4)	O(2)-C(1)-C(2) 113,9(2)
C(2)-C(3) 1,345(4)	C(3)-C(2)-C(1) 121,1(3)
C(2)-C(21) 1,498(4)	C(3)-C(2)-C(21) 124,5(3)
C(3)-C(11) 1,460(4)	C(1)-C(2)-C(21) 114,4(2)
C(3)-H(3) 0,9300	C(2)-C(3)-C(11) 130,6(3)
C(4)-O(2) 1,443(4)	C(2)-C(3)-H(3) 114,7
C(4)-H(4A) 0,9600	C(11)-C(3)-H(3) 114,7
C(4)-H(4B) 0,9600	O(2)-C(4)-H(4A) 109,5
C(4)-H(4C) 0,9600	O(2)-C(4)-H(4B) 109,5
C(11)-C(12) 1,387(4)	H(4A)-C(4)-H(4B) 109,5
C(11)-C(16) 1,395(4)	O(2)-C(4)-H(4C) 109,5
C(12)-C(13) 1,374(4)	H(4A)-C(4)-H(4C) 109,5
C(12)-H(12) 0,9300	H(4B)-C(4)-H(4C) 109,5
C(13)-C(14) 1,383(4)	C(12)-C(11)-C(16) 116,7(3)
C(13)-H(13) 0,9300	C(12)-C(11)-C(3) 118,0(3)
C(14)-O(17) 1,361(4)	C(16)-C(11)-C(3) 125,3(3)
C(14)-C(15) 1,378(4)	C(13)-C(12)-C(11) 122,7(3)
C(15)-C(16) 1,378(4)	C(13)-C(12)-H(12) 118,6
C(15)-H(15) 0,9300	C(11)-C(12)-H(12) 118,6
C(16)-H(16) 0,9300	C(12)-C(13)-C(14) 119,2(3)
C(18)-O(17) 1,424(4)	C(12)-C(13)-H(13) 120,4
C(18)-H(18A) 0,9600	C(14)-C(13)-H(13) 120,4
C(18)-H(18B) 0,9600	O(17)-C(14)-C(15) 115,9(3)
C(18)-H(18C) 0,9600	O(17)-C(14)-C(13) 124,3(3)
C(21)-S(22) 1,826(3)	C(15)-C(14)-C(13) 119,7(3)
C(21)-H(21A) 0,9700	C(14)-C(15)-C(16) 120,2(3)
C(21)-H(21B) 0,9700	C(14)-C(15)-H(15) 119,9
C(23)-N(28) 1,263(3)	C(16)-C(15)-H(15) 119,9
C(23)-N(24) 1,397(4)	C(15)-C(16)-C(11) 121,4(3)
C(23)-S(22) 1,770(3)	C(15)-C(16)-H(16) 119,3
C(25)-O(26) 1,196(4)	C(11)-C(16)-H(16) 119,3
C(25)-N(24) 1,366(4)	O(17)-C(18)-H(18A) 109,5
C(25)-C(27) 1,500(5)	O(17)-C(18)-H(18B) 109,5
C(27)-H(27A) 0,9600	H(18A)-C(18)-H(18B) 109,5
C(27)-H(27B) 0,9600	O(17)-C(18)-H(18C) 109,5

Apêndices

C(27)-H(27C) 0,9600	H(18A)-C(18)-H(18C) 109,5
C(31)-C(32) 1,377(4)	H(18B)-C(18)-H(18C) 109,5
C(31)-C(36) 1,382(4)	C(2)-C(21)-S(22) 108,0(2)
C(31)-N(28) 1,417(4)	C(2)-C(21)-H(21A) 110,1
C(32)-C(33) 1,381(5)	S(22)-C(21)-H(21A) 110,1
C(32)-H(32) 0,9300	C(2)-C(21)-H(21B) 110,1
C(33)-C(34) 1,370(5)	S(22)-C(21)-H(21B) 110,1
C(33)-H(33) 0,9300	H(21A)-C(21)-H(21B) 108,4
C(34)-C(35) 1,367(5)	N(28)-C(23)-N(24) 117,0(3)
C(34)-H(34) 0,9300	N(28)-C(23)-S(22) 121,5(2)
C(35)-C(36) 1,383(5)	N(24)-C(23)-S(22) 121,5(2)
C(35)-H(35) 0,9300	O(26)-C(25)-N(24) 123,1(3)
C(36)-H(36) 0,9300	O(26)-C(25)-C(27) 122,1(3)
N(24)-H(24) 0,88(3)	N(24)-C(25)-C(27) 114,7(3)
	C(25)-C(27)-H(27A) 109,5
	C(25)-C(27)-H(27B) 109,5
	H(27A)-C(27)-H(27B) 109,5
	C(25)-C(27)-H(27C) 109,5
	H(27A)-C(27)-H(27C) 109,5
	H(27B)-C(27)-H(27C) 109,5
	C(32)-C(31)-C(36) 118,6(3)
	C(32)-C(31)-N(28) 121,6(3)
	C(36)-C(31)-N(28) 119,7(3)
	C(31)-C(32)-C(33) 120,9(3)
	C(31)-C(32)-H(32) 119,5
	C(33)-C(32)-H(32) 119,5
	C(34)-C(33)-C(32) 120,1(3)
	C(34)-C(33)-H(33) 120,0
	C(32)-C(33)-H(33) 120,0
	C(35)-C(34)-C(33) 119,5(3)
	C(35)-C(34)-H(34) 120,3
	C(33)-C(34)-H(34) 120,3
	C(34)-C(35)-C(36) 120,8(3)
	C(34)-C(35)-H(35) 119,6
	C(36)-C(35)-H(35) 119,6
	C(31)-C(36)-C(35) 120,1(3)
	C(31)-C(36)-H(36) 120,0
	C(35)-C(36)-H(36) 120,0
	C(25)-N(24)-C(23) 126,8(3)
	C(25)-N(24)-H(24) 115(2)
	C(23)-N(24)-H(24) 109(2)

Apêndices

	C(23)-N(28)-C(31) 121,0(2) C(1)-O(2)-C(4) 115,5(2) C(14)-O(17)-C(18) 118,1(3) C(23)-S(22)-C(21) 106,13(14)
--	---

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

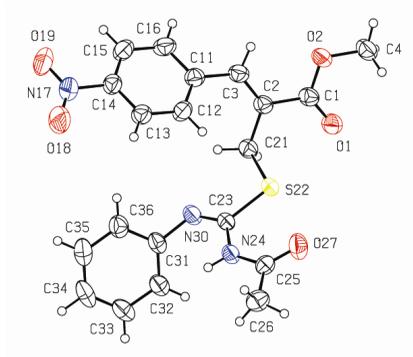
Tabela 8.13. Ligações de hidrogênio [\AA e $^\circ$] para o composto **90d**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N(24)-H(24)...O(1)#1	0,88(3)	2,04(4)	2,907(3)	169(3)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes: #1 -
 $x, -y, -z+2$

Apêndices

(*Z*)-2-[(*N*-Acetil-*N'*-fenilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**90h**)



ORTEP Produto Monoacetilado **90h** (b), Elipsóides com 40% de Probabilidade.

Tabela 8.14. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **90h**.

Fórmula Empírica	$C_{20}H_{19}N_3O_5S$
Peso Molecular	413,44
Temperatura	293(2) K
Comprimento da Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P-1
Dimensões da Célula	$a = 7,9367(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 91,122(10)^\circ$ $b = 8,5198(19) \text{ \AA}$ $\beta = 94,365(6)^\circ$ $c = 15,8827(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 111,223(9)^\circ$
Volume	$996,9(2) \text{ \AA}^3$
Z	2
Densidade (calculada)	$1,377 \text{ Mg/m}^3$
Coefficiente de Absorção	$0,200 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	432
Tamanho do Cristal	$0,47 \times 0,30 \times 0,16 \text{ mm}^3$
Intervalo para Coletas de Dados	1,29 para $25,07^\circ$
Variação de Índices	$-9 \leq h \leq 9, -10 \leq k \leq 10, -18 \leq l \leq 0$
Reflexões Coletadas	3659
Reflexões Independentes	3519 [R(int) = 0,0156]
Completeness to theta = $25,07^\circ$	99,6 %
Correção de Absorção	Nenhum
Método de Refinamento	Mínimos-quadrados Matriz-total em F^2
Dados / Restrições / Parâmetros	3519 / 0 / 268
Bondade do Ajuste em F^2	1,030
Índices R Final [I > 2sigma(I)]	$R1 = 0,0397; wR2 = 0,1001$
Índices R (todos os dados)	$R1 = 0,0693; wR2 = 0,1146$
Densidade Eletrônica Residual	$0,326 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$ e $-0,176 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$

Tabela 8.15. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **90h**.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]	
C(1)-O(1)	1,203(3)	O(1)-C(1)-O(2)	123,4(2)
C(1)-O(2)	1,334(3)	O(1)-C(1)-C(2)	122,6(2)
C(1)-C(2)	1,486(3)	O(2)-C(1)-C(2)	113,9(2)
C(2)-C(3)	1,335(3)	C(3)-C(2)-C(1)	120,8(2)
C(2)-C(21)	1,501(3)	C(3)-C(2)-C(21)	124,5(2)
C(3)-C(11)	1,470(3)	C(1)-C(2)-C(21)	114,7(2)
C(4)-O(2)	1,441(3)	C(2)-C(3)-C(11)	127,1(2)
C(11)-C(12)	1,391(3)	C(12)-C(11)-C(16)	118,1(2)
C(11)-C(16)	1,393(3)	C(12)-C(11)-C(3)	120,6(2)
C(12)-C(13)	1,374(3)	C(16)-C(11)-C(3)	121,2(2)
C(13)-C(14)	1,377(3)	C(13)-C(12)-C(11)	121,2(2)
C(14)-C(15)	1,372(4)	C(12)-C(13)-C(14)	118,9(2)
C(14)-N(17)	1,466(3)	C(15)-C(14)-C(13)	121,6(2)
C(15)-C(16)	1,376(4)	C(15)-C(14)-N(17)	119,9(2)
C(21)-S(22)	1,825(2)	C(13)-C(14)-N(17)	118,5(2)
C(23)-N(30)	1,270(3)	C(14)-C(15)-C(16)	118,9(2)
C(23)-N(24)	1,388(3)	C(15)-C(16)-C(11)	121,2(2)
C(23)-S(22)	1,770(2)	C(2)-C(21)-S(22)	110,91(16)
C(25)-O(27)	1,205(3)	N(30)-C(23)-N(24)	123,6(2)
C(25)-N(24)	1,372(3)	N(30)-C(23)-S(22)	120,77(17)
C(25)-C(26)	1,491(3)	N(24)-C(23)-S(22)	115,60(16)
C(31)-C(32)	1,386(4)	O(27)-C(25)-N(24)	121,8(2)
C(31)-C(36)	1,388(4)	O(27)-C(25)-C(26)	123,3(2)
C(31)-N(30)	1,417(3)	N(24)-C(25)-C(26)	114,9(2)
C(32)-C(33)	1,383(3)	C(32)-C(31)-C(36)	119,0(2)
C(33)-C(34)	1,368(4)	C(32)-C(31)-N(30)	122,3(2)
C(34)-C(35)	1,375(4)	C(36)-C(31)-N(30)	118,5(2)
C(35)-C(36)	1,384(4)	C(33)-C(32)-C(31)	119,9(3)
N(17)-O(18)	1,214(3)	C(34)-C(33)-C(32)	120,7(3)
N(17)-O(19)	1,216(3)	C(33)-C(34)-C(35)	120,1(2)
		C(34)-C(35)-C(36)	119,8(3)
		C(35)-C(36)-C(31)	120,5(3)
		O(18)-N(17)-O(19)	123,2(2)
		O(18)-N(17)-C(14)	118,6(2)
		O(19)-N(17)-C(14)	118,2(2)
		C(25)-N(24)-C(23)	129,8(2)
		C(23)-N(30)-C(31)	121,17(19)

Apêndices

	C(1)-O(2)-C(4) C(23)-S(22)-C(21) 99,88(10)	116,2(2)
--	--	----------

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

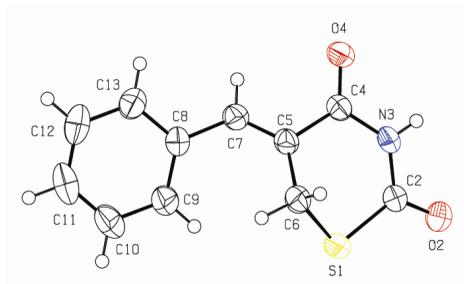
Tabela 8.16. Ligações de hidrogênio [\AA e $^\circ$] para o composto **90h**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
N(24)-H(24)...O(1)#1	0,84(2)	2,50(2)	3,113(3)	131(2)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes: #1
x,y-1,z

Apêndices

(5Z)-5-Benzilideno-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2,4-diona (**80a**)



ORTEP do Heterociclo **80a**, Elipsóides com 40% de Probabilidade.

Tabela 8.17. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **80a**.

Fórmula Empírica	$C_{11}H_9N O_2 S$
Peso Molecular	219,25
Temperatura	293(2) K
Comprimento de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21/n
Dimensões da Célula	$a = 7,0101(18) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10,2991(12) \text{ \AA}$ $\beta = 97,83(2)^\circ$ $c = 14,2142(16) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	1016,7(3) Å ³
Z	4
Densidade (calculada)	1,432 Mg/m ³
Coeficiente de Absorção	0,295 mm ⁻¹
F(000)	456
Tamanho dos Cristais	0,50 x 0,46 x 0,36 mm ³
Intervalo para Coletas de Dados	2,45 para 26,97°
Variação de Índices	-8<=h<=8, -13<=k<=0, -18<=l<=0
Reflexões Coletadas	2283
Reflexões Independentes	2199 [R(int) = 0,0259]
Correção de Absorção	Nenhuma
Método de Refinamento	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²
Dados / Restrições / Parâmetros	2199 / 0 / 140
Bondade dos Ajustes em F ²	1,084
Índices R Final [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0385; wR2 = 0,1046
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0571; wR2 = 0,1152
Densidades Residual	0,266 e -0,189 e.Å ⁻³

Tabela 8.18. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **80a**.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]	
C(2)-O(2)	1,209(2)	O(2)-C(2)-N(3)	121,33(16)
C(2)-N(3)	1,383(2)	O(2)-C(2)-S(1)	120,61(14)
C(2)-S(1)	1,7595(18)	N(3)-C(2)-S(1)	118,05(13)
C(4)-O(4)	1,220(2)	O(4)-C(4)-N(3)	119,72(15)
C(4)-N(3)	1,379(2)	O(4)-C(4)-C(5)	123,68(15)
C(4)-C(5)	1,486(2)	N(3)-C(4)-C(5)	116,59(15)
C(5)-C(7)	1,333(2)	C(7)-C(5)-C(4)	117,69(15)
C(5)-C(6)	1,488(2)	C(7)-C(5)-C(6)	128,21(15)
C(6)-S(1)	1,8131(19)	C(4)-C(5)-C(6)	114,09(14)
C(6)-H(6A)	0,9700	C(5)-C(6)-S(1)	109,66(12)
C(6)-H(6B)	0,9700	C(5)-C(6)-H(6A)	109,7
C(7)-C(8)	1,470(2)	S(1)-C(6)-H(6A)	109,7
C(7)-H(7)	0,9300	C(5)-C(6)-H(6B)	109,7
C(8)-C(9)	1,388(3)	S(1)-C(6)-H(6B)	109,7
C(8)-C(13)	1,391(3)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108,2
C(9)-C(10)	1,389(3)	C(5)-C(7)-C(8)	128,68(16)
C(9)-H(9)	0,9300	C(5)-C(7)-H(7)	115,7
C(10)-C(11)	1,369(3)	C(8)-C(7)-H(7)	115,7
C(10)-H(10)	0,9300	C(9)-C(8)-C(13)	118,12(17)
C(11)-C(12)	1,379(3)	C(9)-C(8)-C(7)	122,99(16)
C(11)-H(11)	0,9300	C(13)-C(8)-C(7)	118,87(17)
C(12)-C(13)	1,384(3)	C(8)-C(9)-C(10)	120,95(19)
C(12)-H(12)	0,9300	C(8)-C(9)-H(9)	119,5
C(13)-H(13)	0,9300	C(10)-C(9)-H(9)	119,5
N(3)-H(3)	0,78(2)	C(11)-C(10)-C(9)	120,0(2)
		C(11)-C(10)-H(10)	120,0
		C(9)-C(10)-H(10)	120,0
		C(10)-C(11)-C(12)	119,89(19)
		C(10)-C(11)-H(11)	120,1
		C(12)-C(11)-H(11)	120,1
		C(11)-C(12)-C(13)	120,25(19)
		C(11)-C(12)-H(12)	119,9
		C(13)-C(12)-H(12)	119,9
		C(12)-C(13)-C(8)	120,7(2)
		C(12)-C(13)-H(13)	119,6
		C(8)-C(13)-H(13)	119,6
		C(4)-N(3)-C(2)	129,44(14)

Apêndices

	C(4)-N(3)-H(3)	114,7(17)
	C(2)-N(3)-H(3)	113,8(17)
	C(2)-S(1)-C(6)	98,63(9)

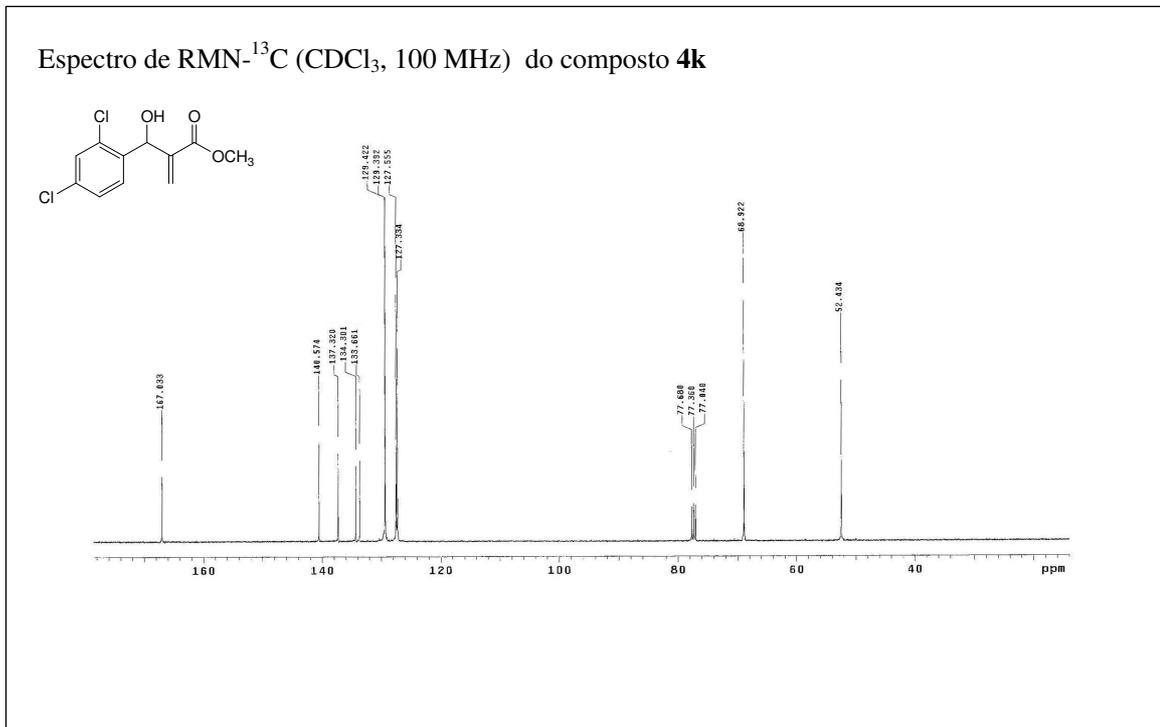
Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes

Tabela 8.19. Ligações de hidrogênio [Å e °] para o composto **80a**.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(3)...O(4)#1	0,78(2)	2,09(2)	2,8733(19)	176(2)

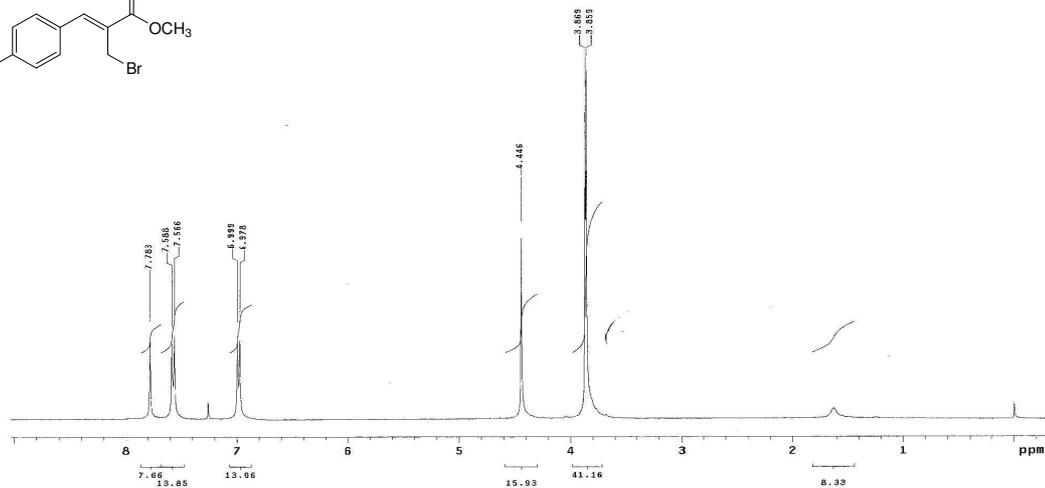
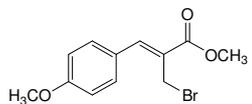
Transformações simétricas usada para gerar átomos equivalentes: #1 -
x+1,-y+2,-z

Apêndices

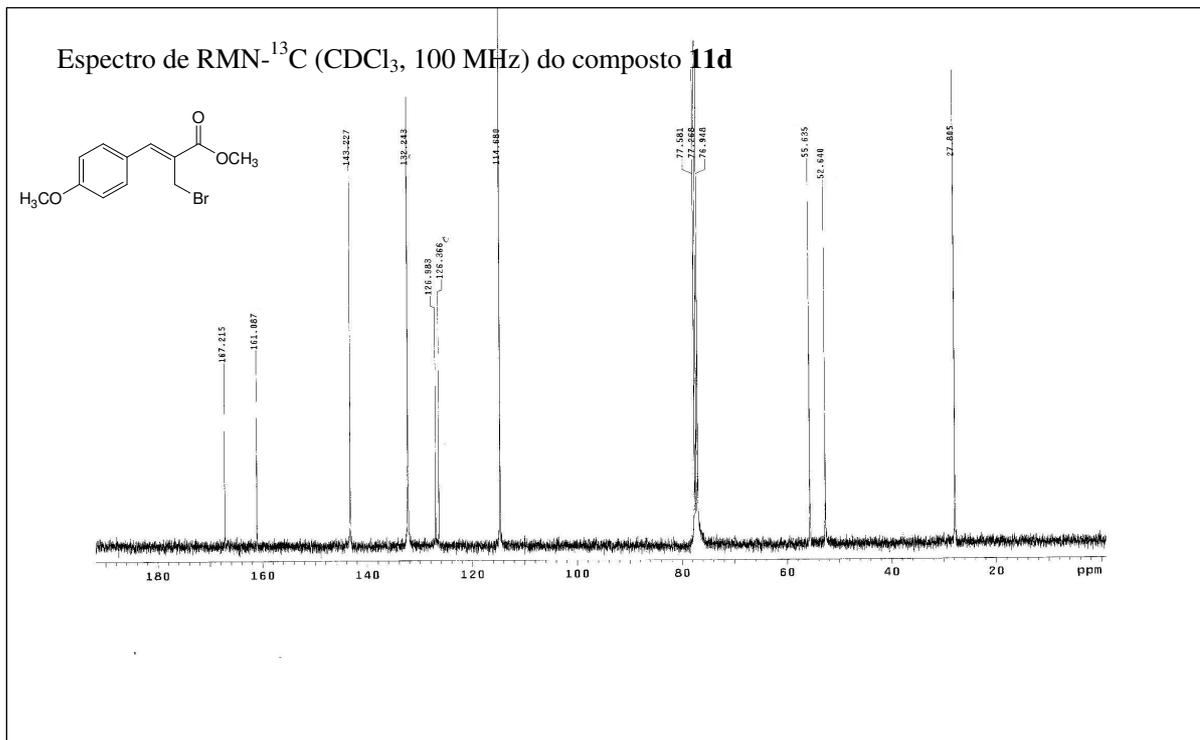


Apêndices

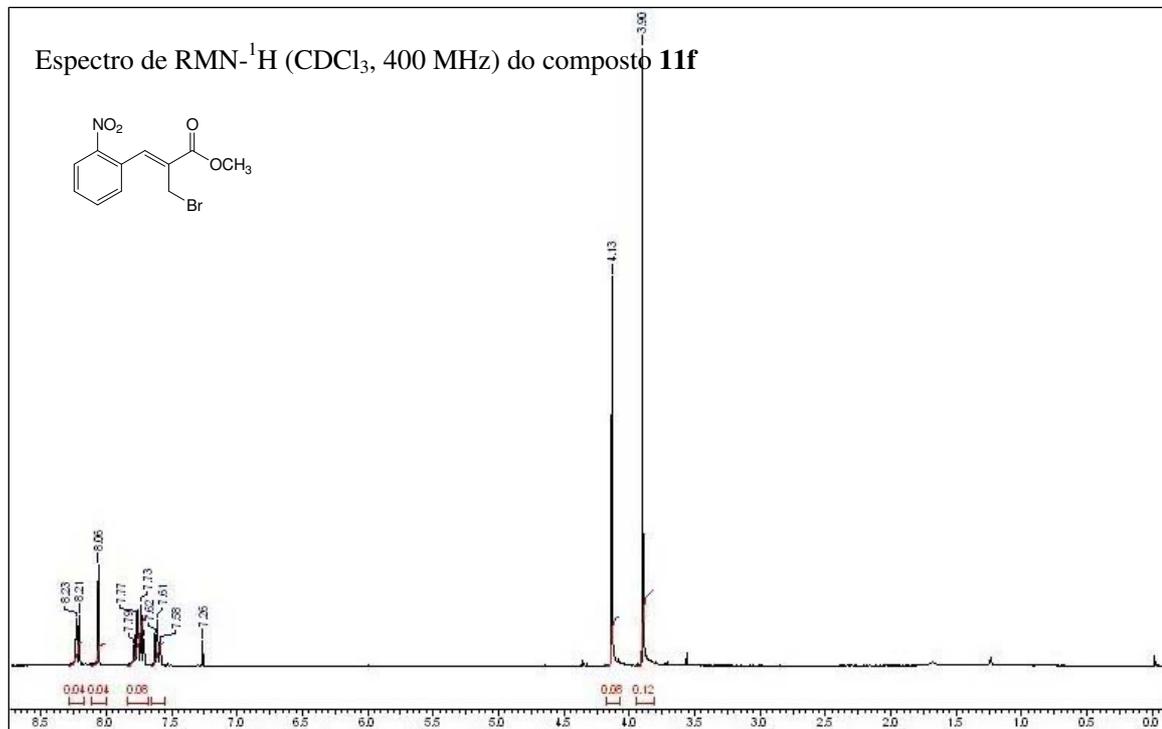
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **11d**



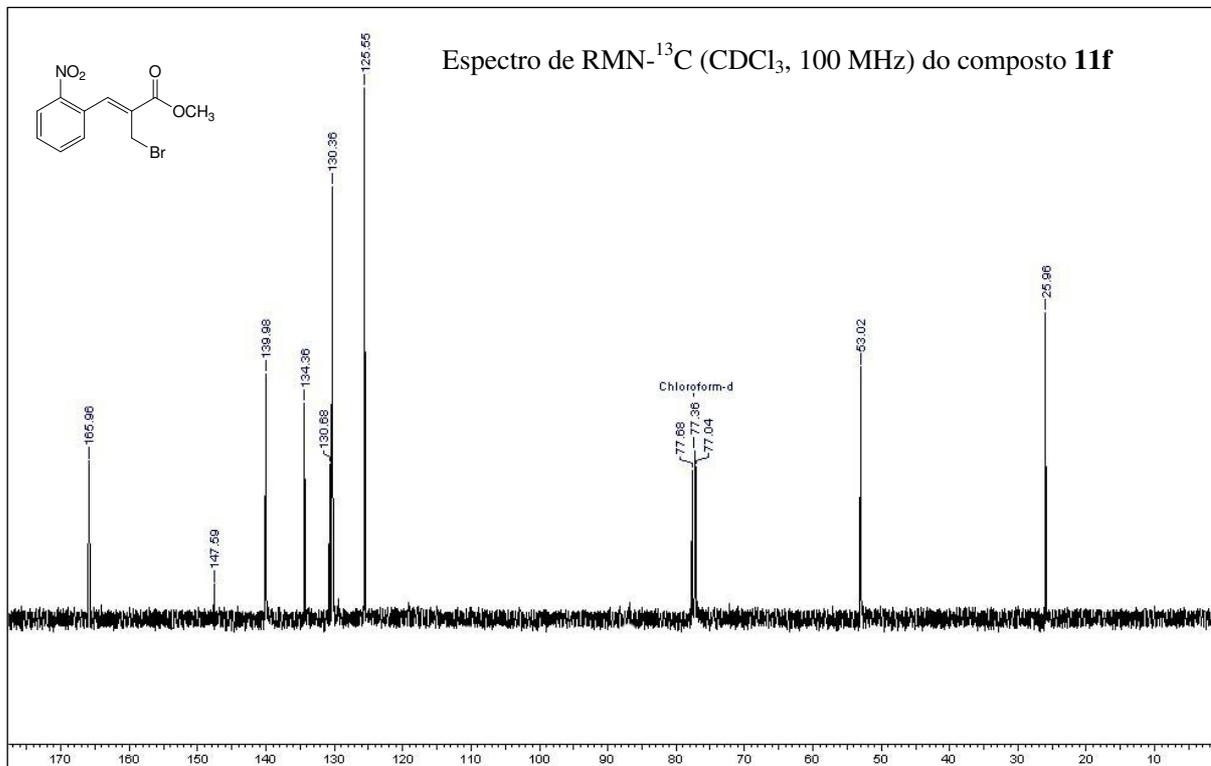
Apêndices



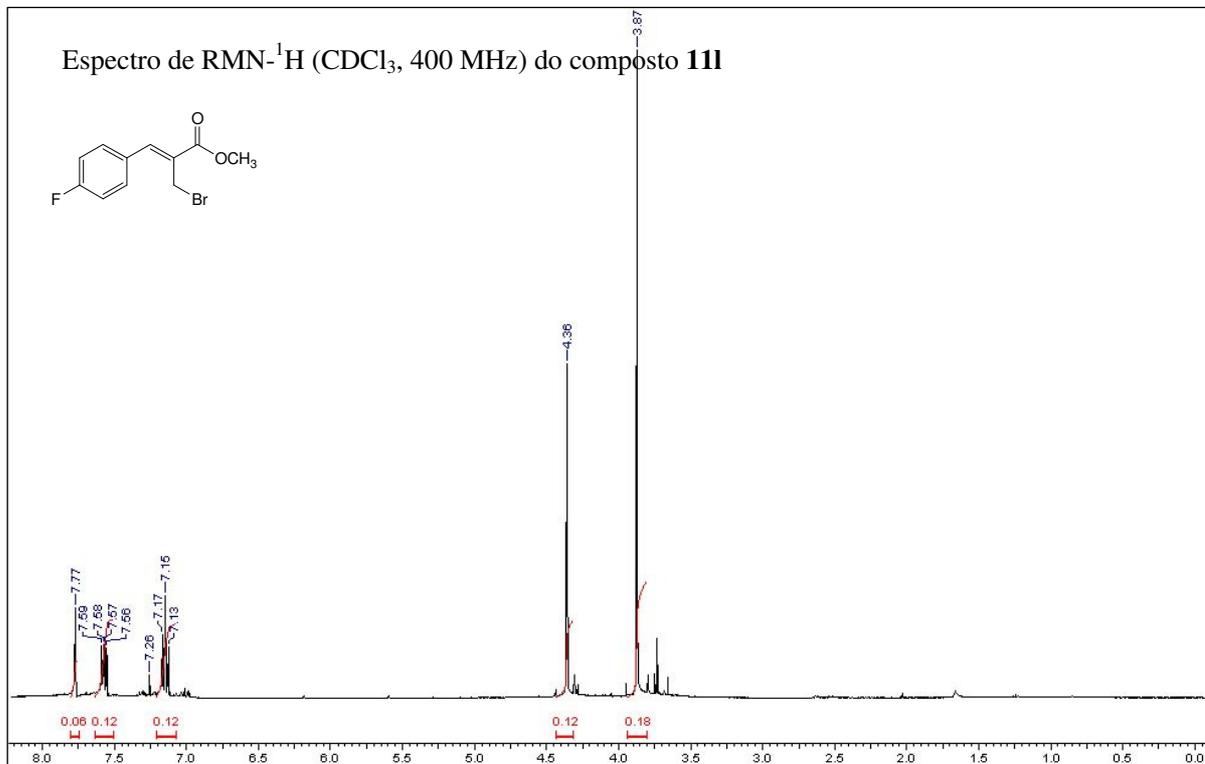
Apêndices



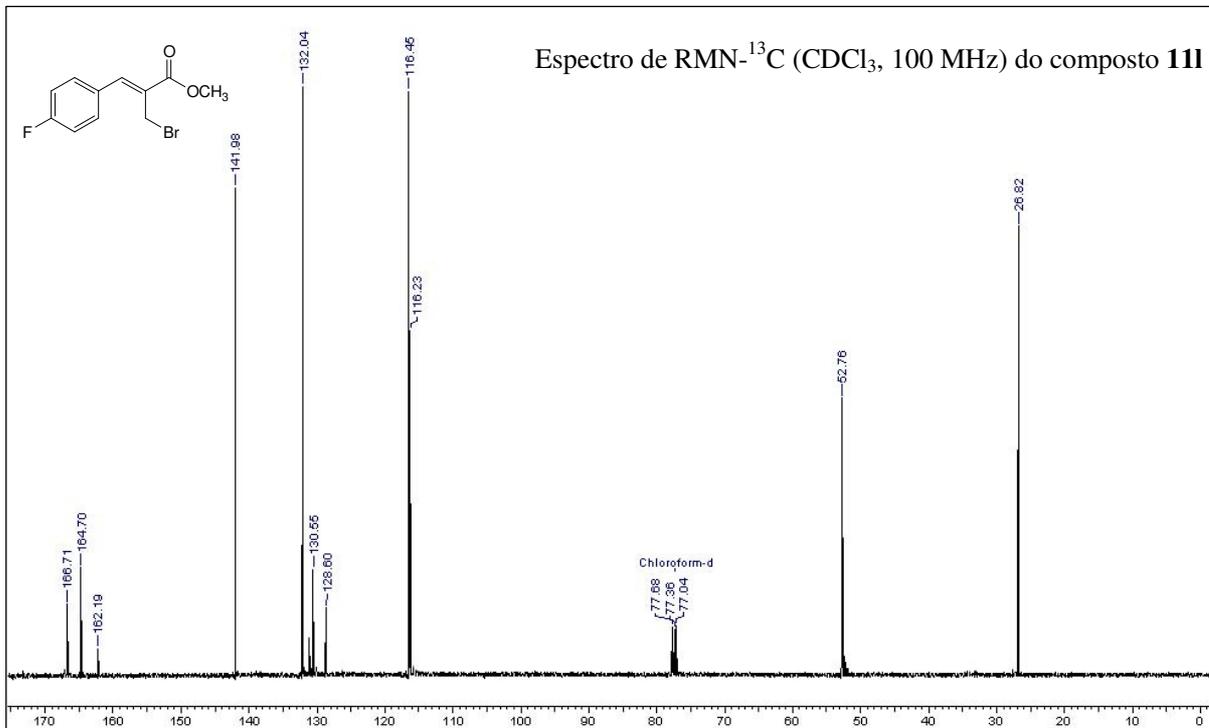
Apêndices



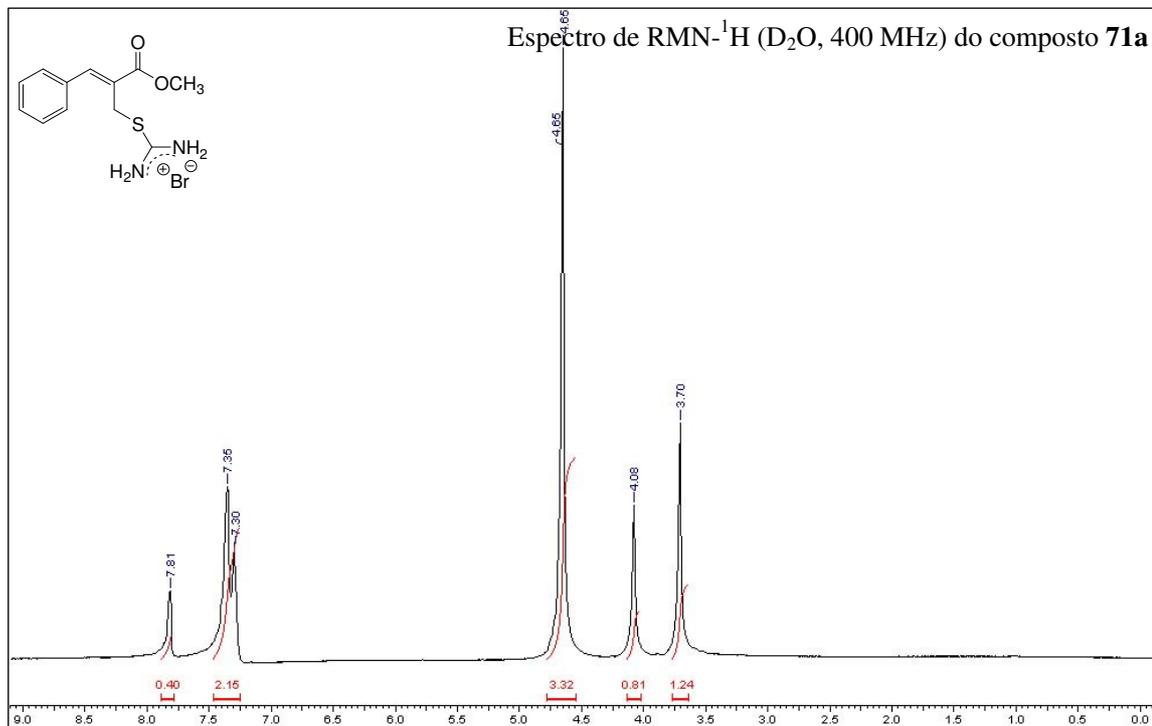
Apêndices



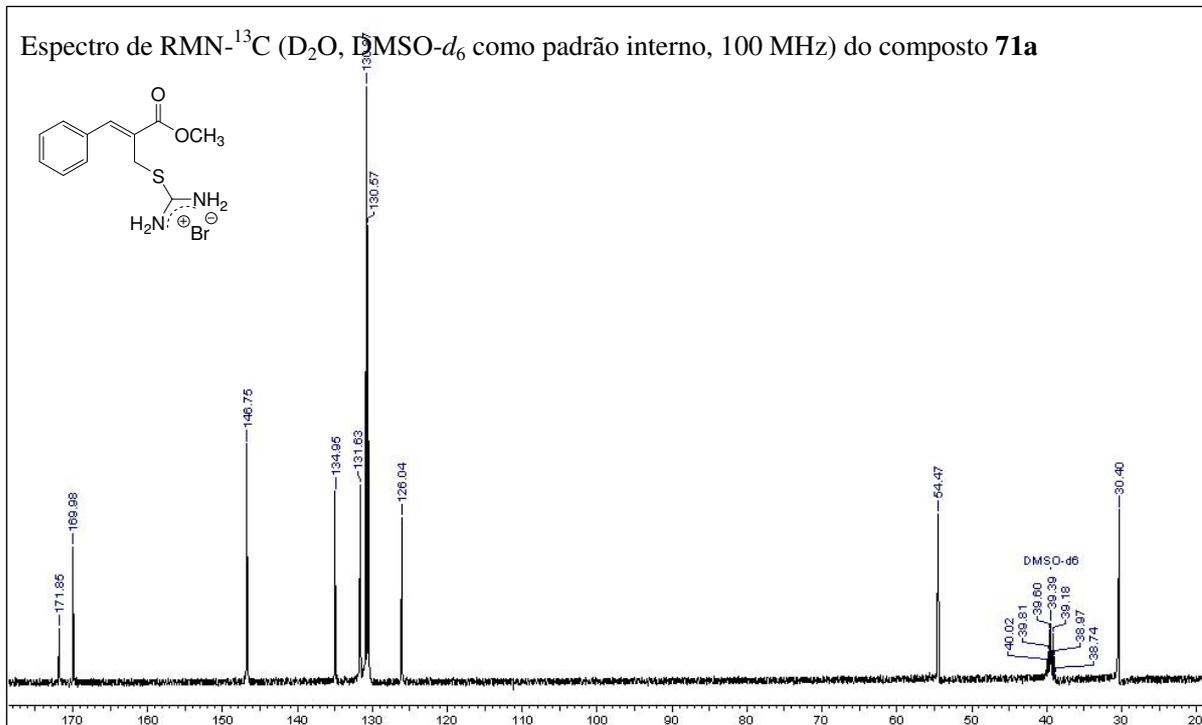
Apêndices



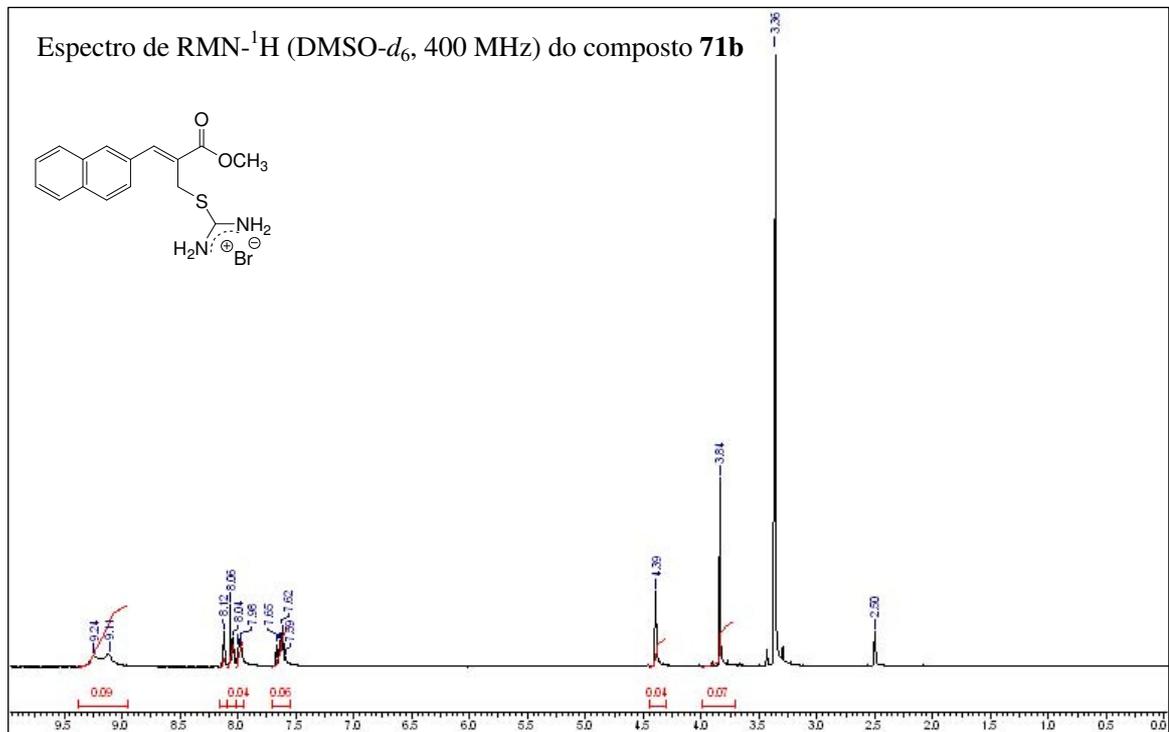
Apêndices



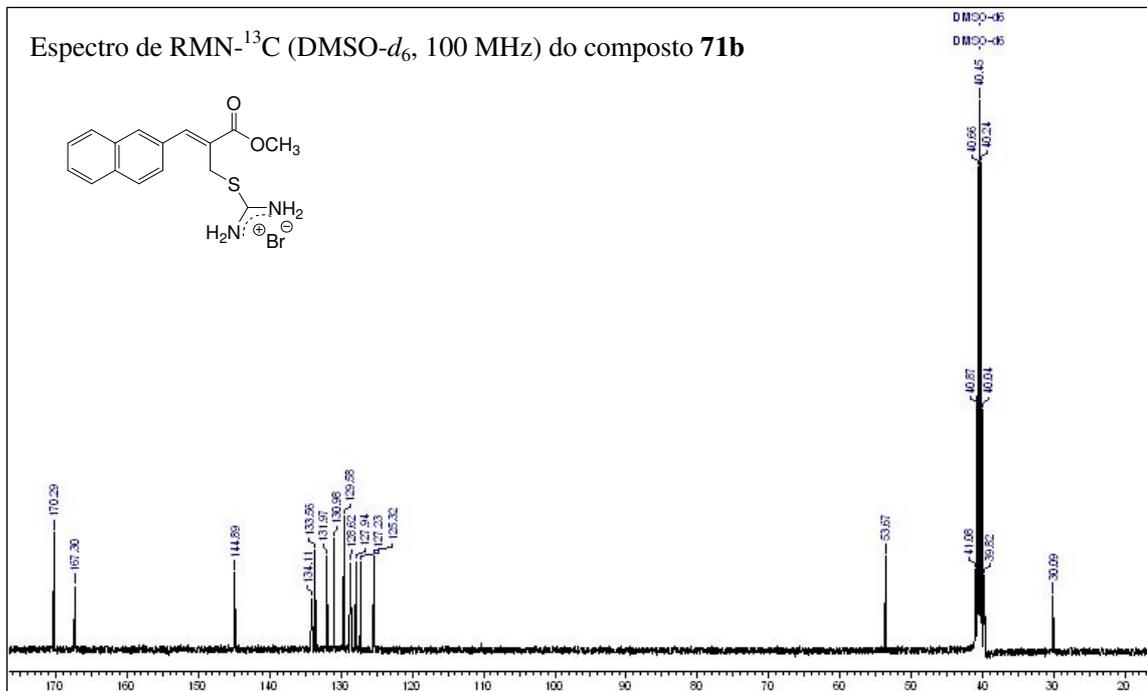
Apêndices



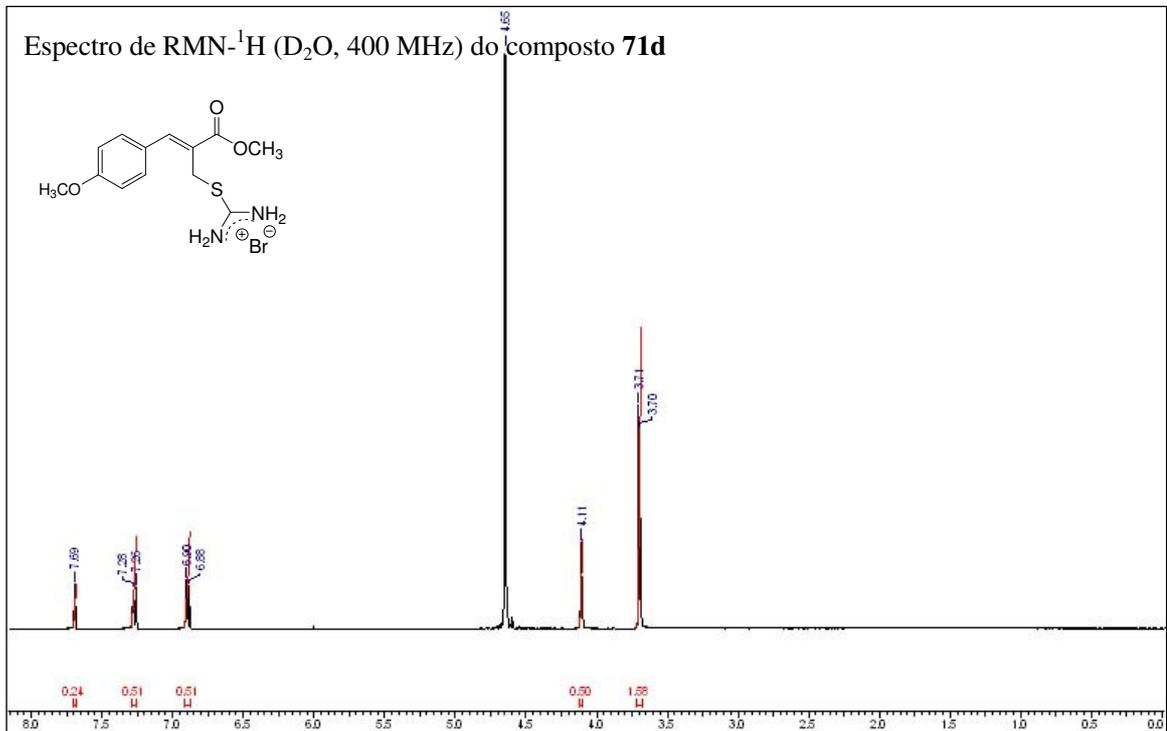
Apêndices



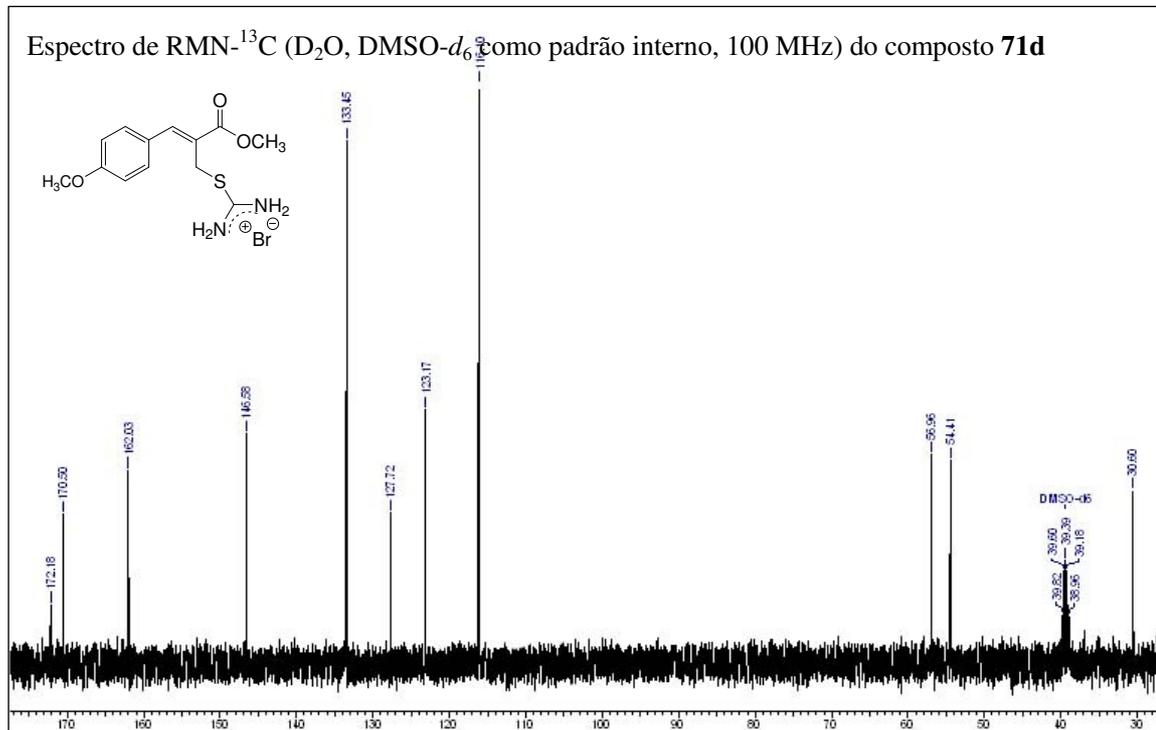
Apêndices



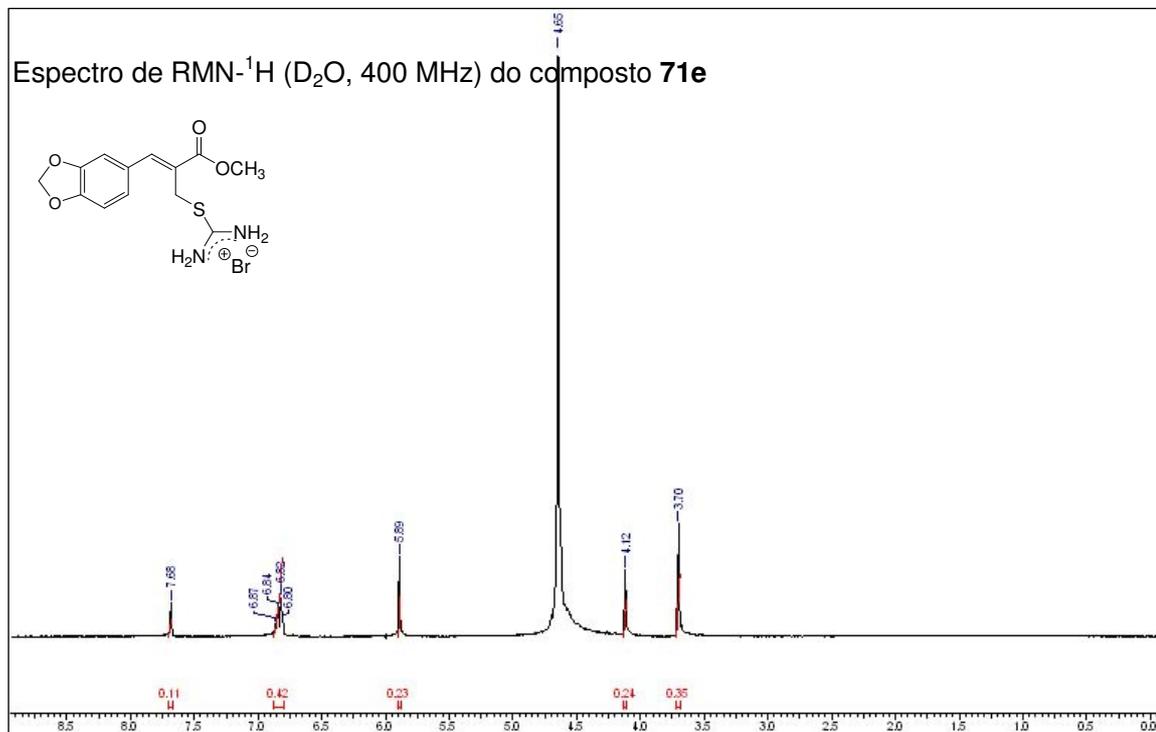
Apêndices



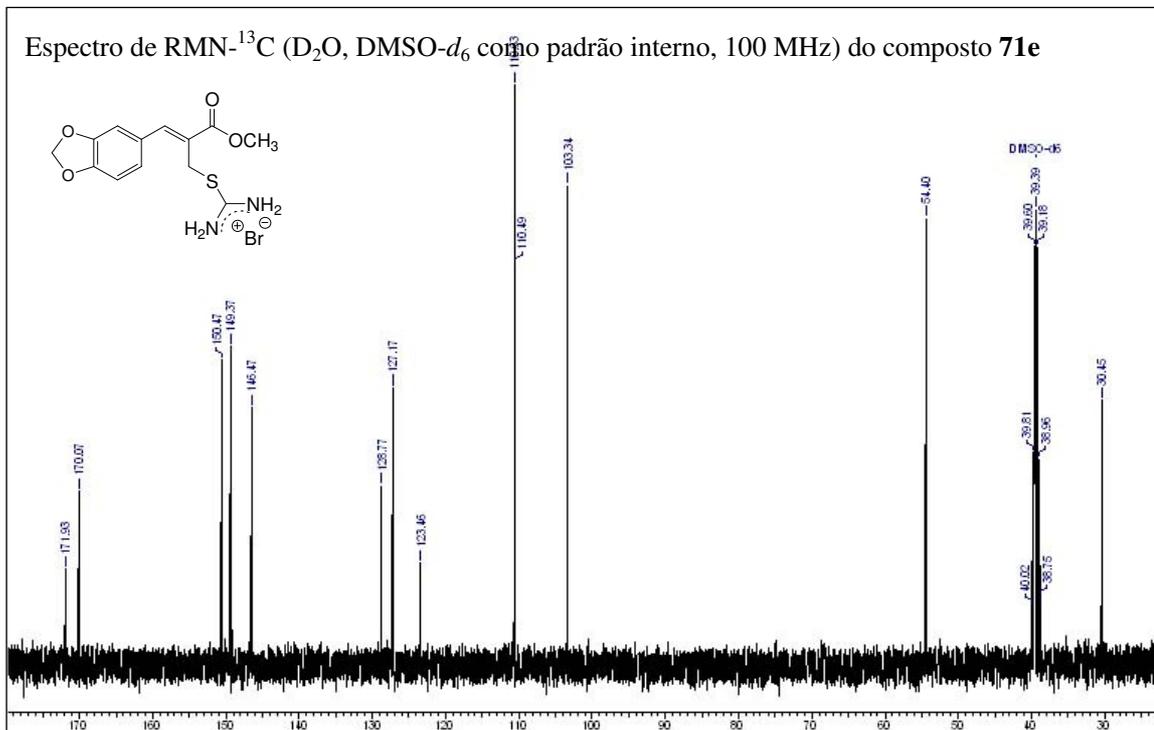
Apêndices



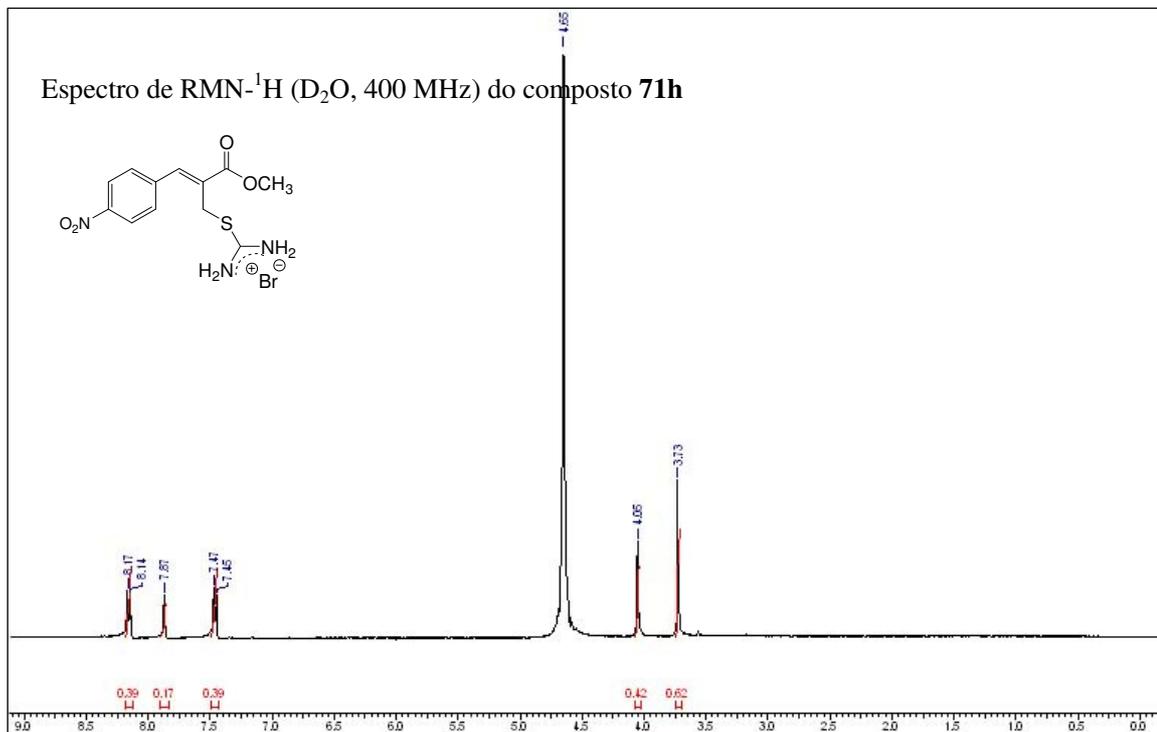
Apêndices



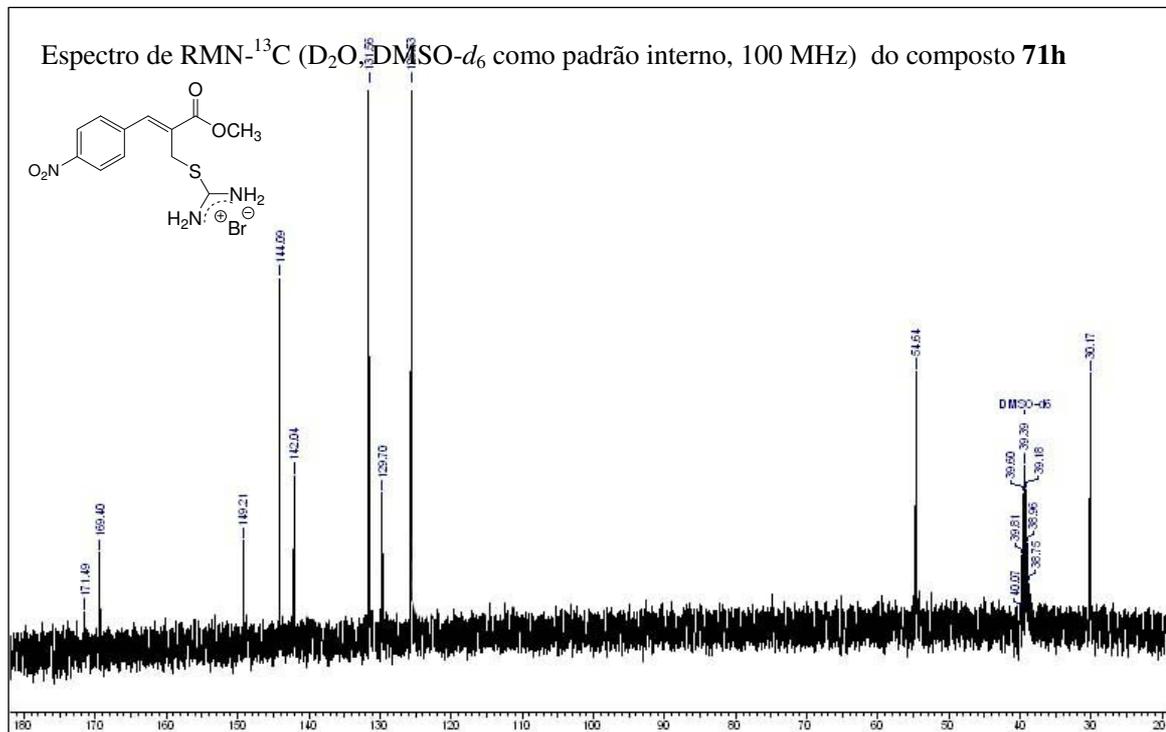
Apêndices



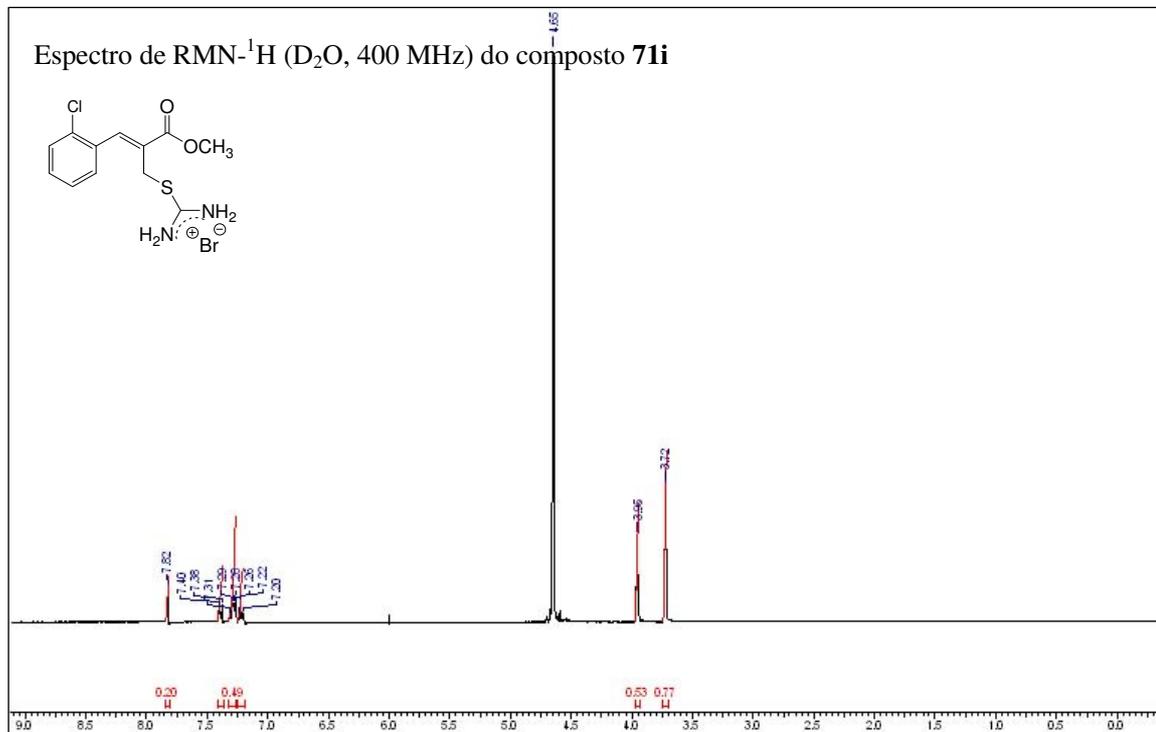
Apêndices



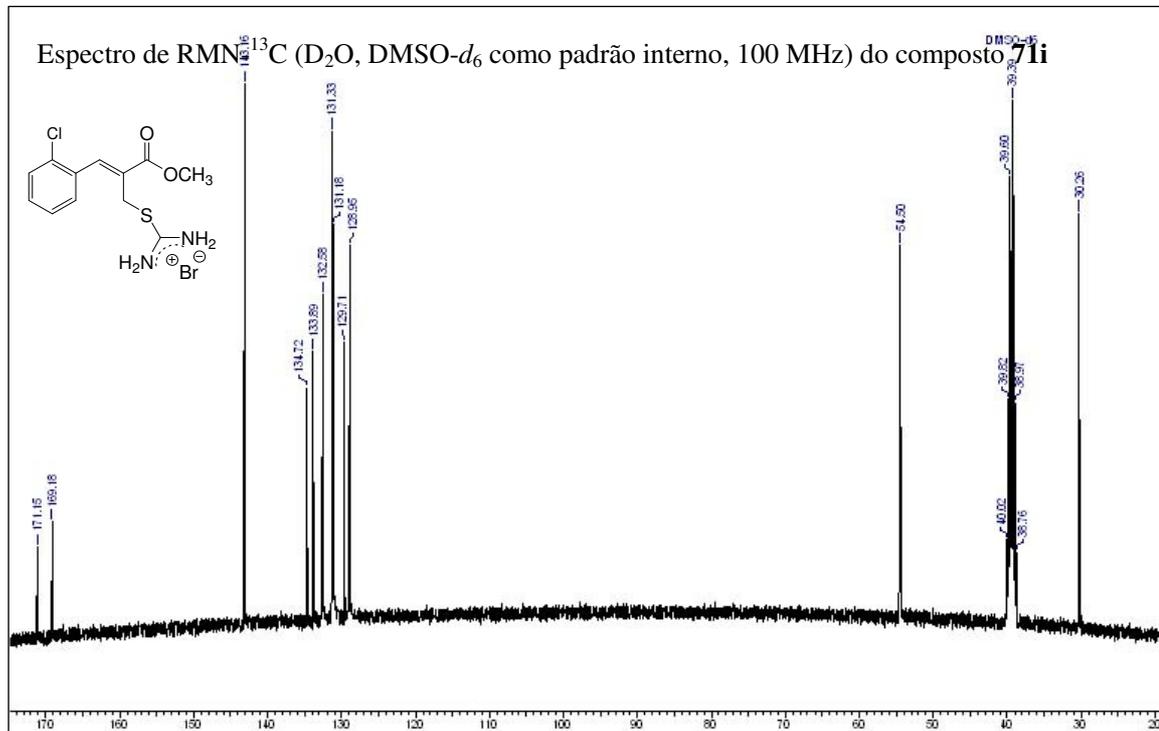
Apêndices



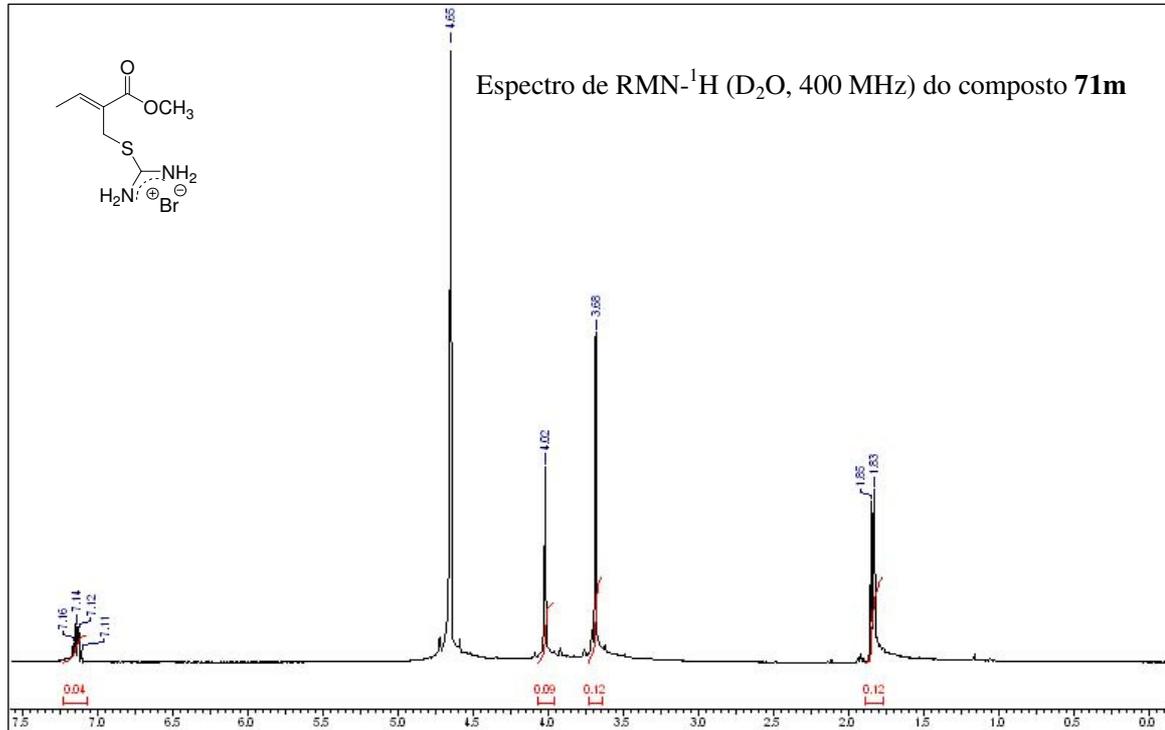
Apêndices



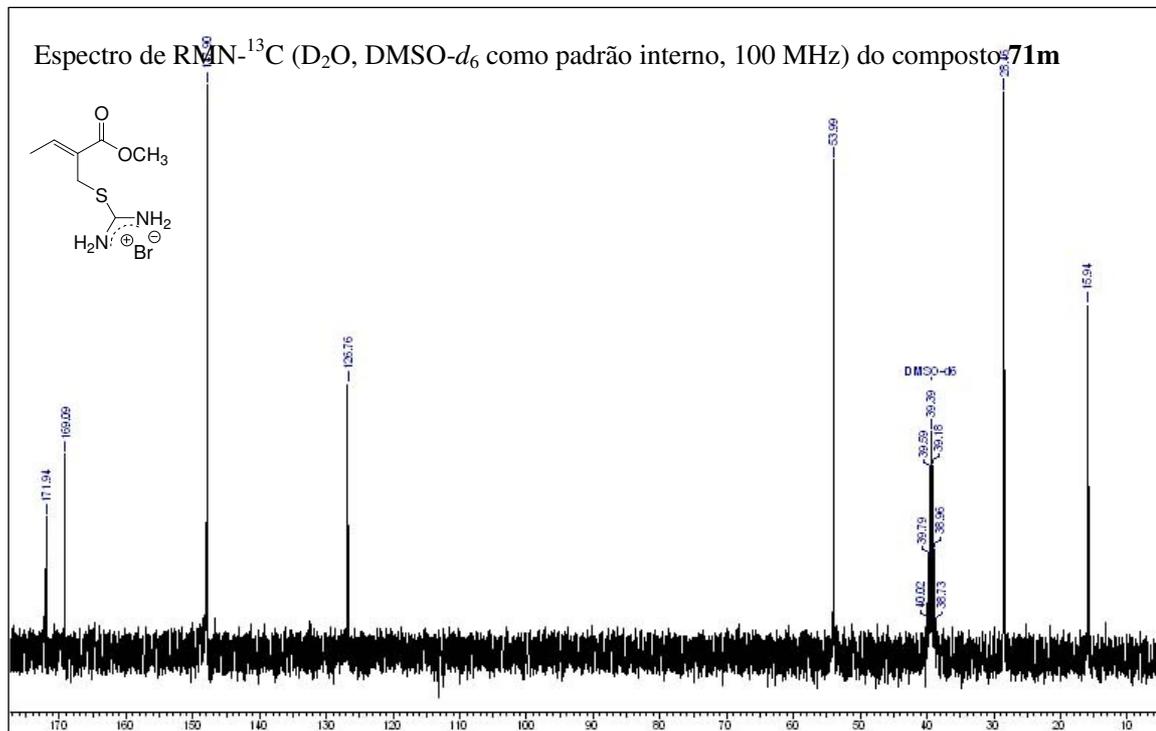
Apêndices



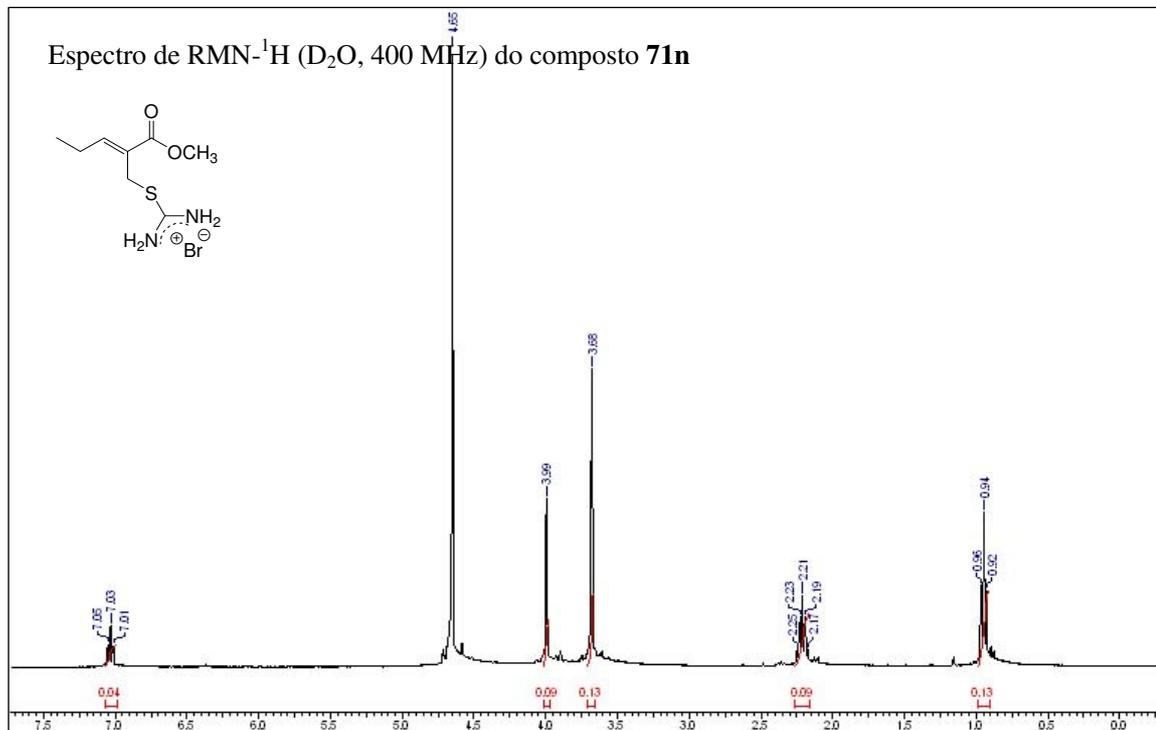
Apêndices



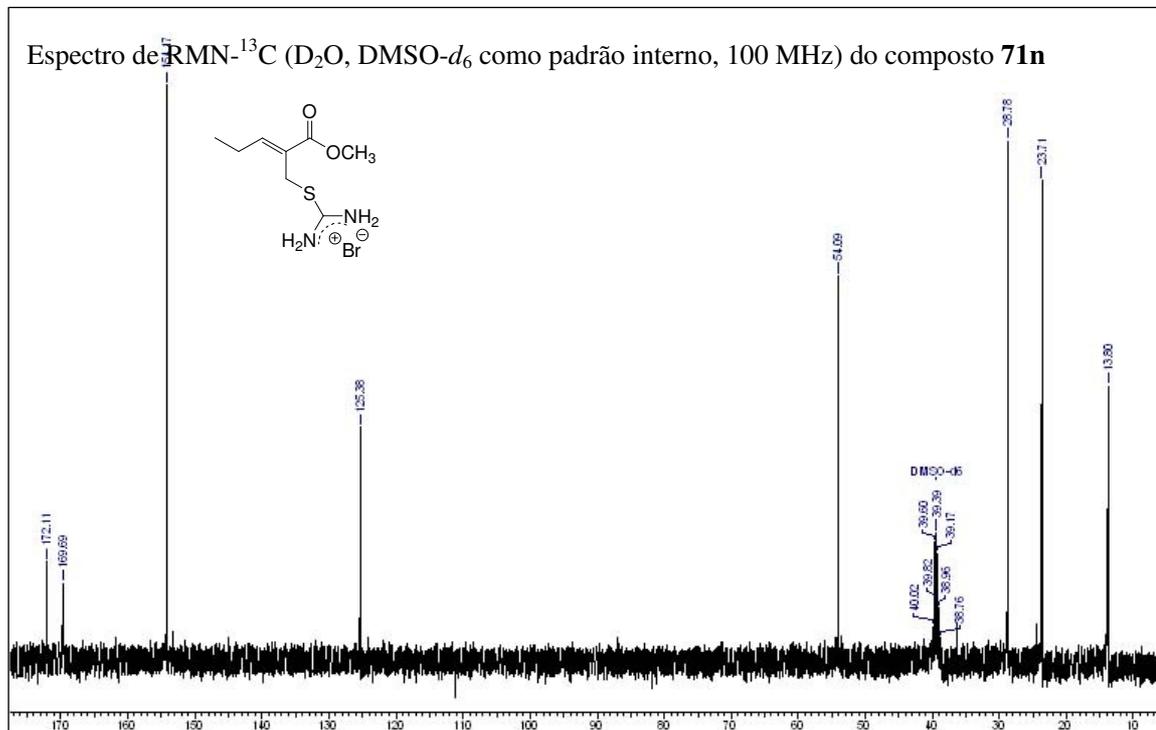
Apêndices



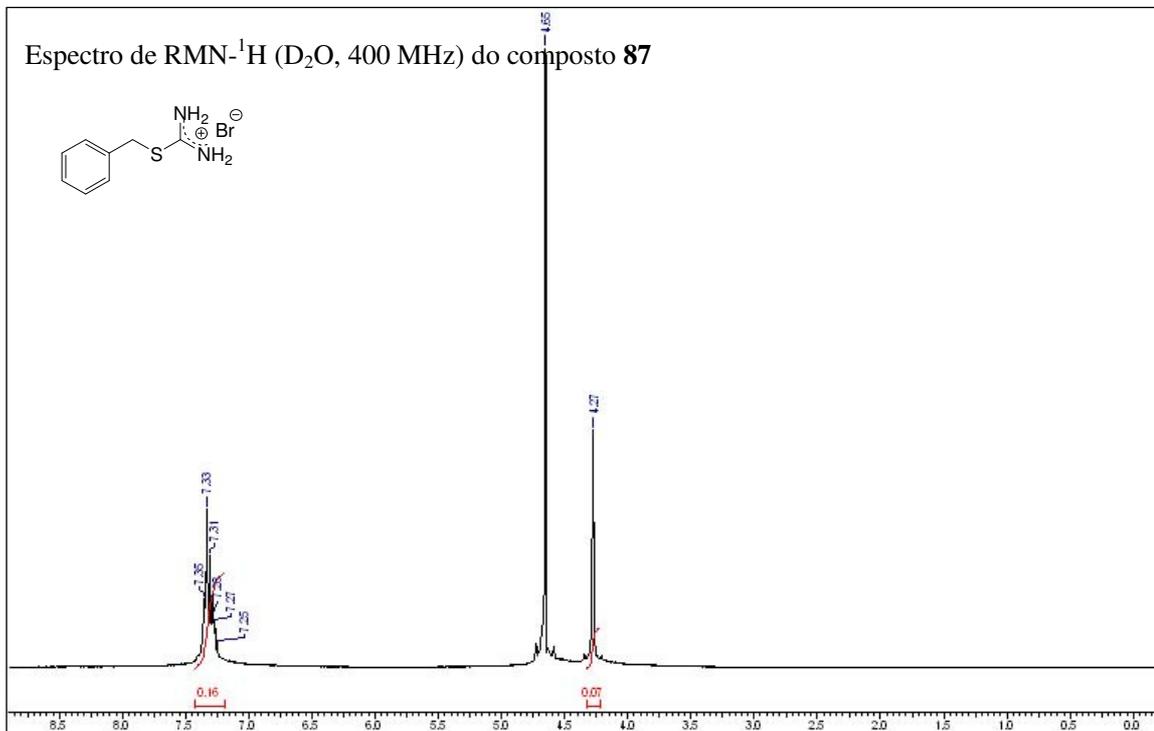
Apêndices



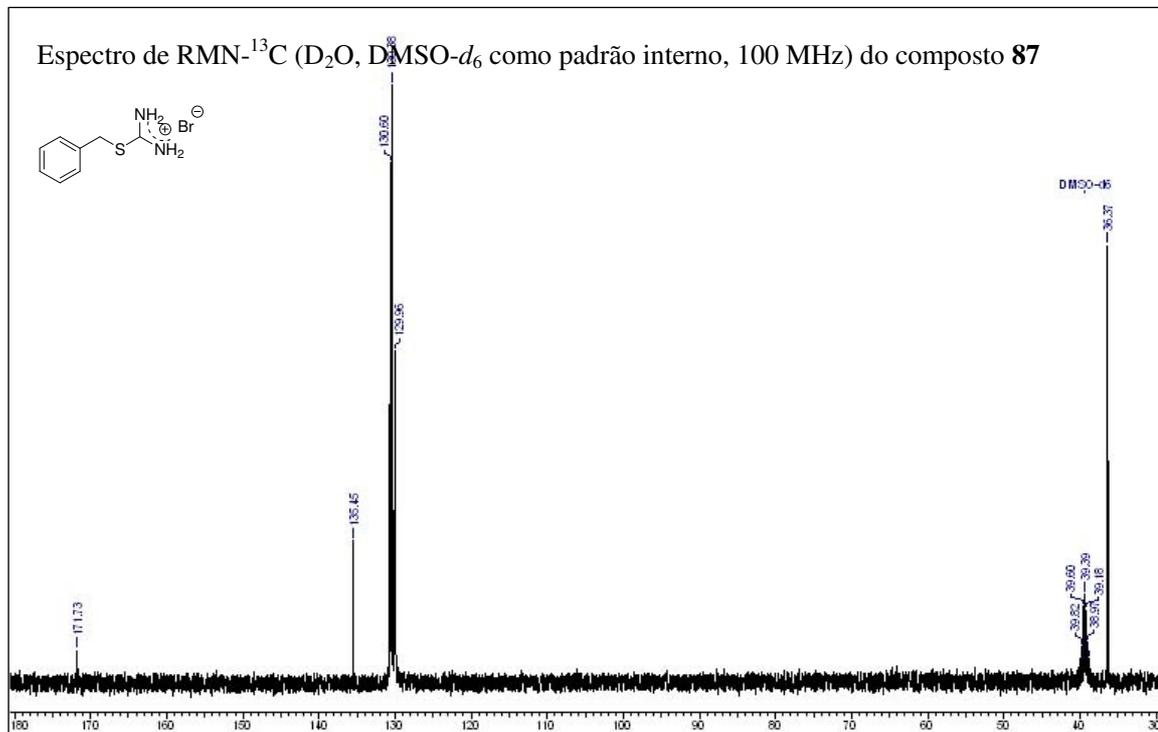
Apêndices



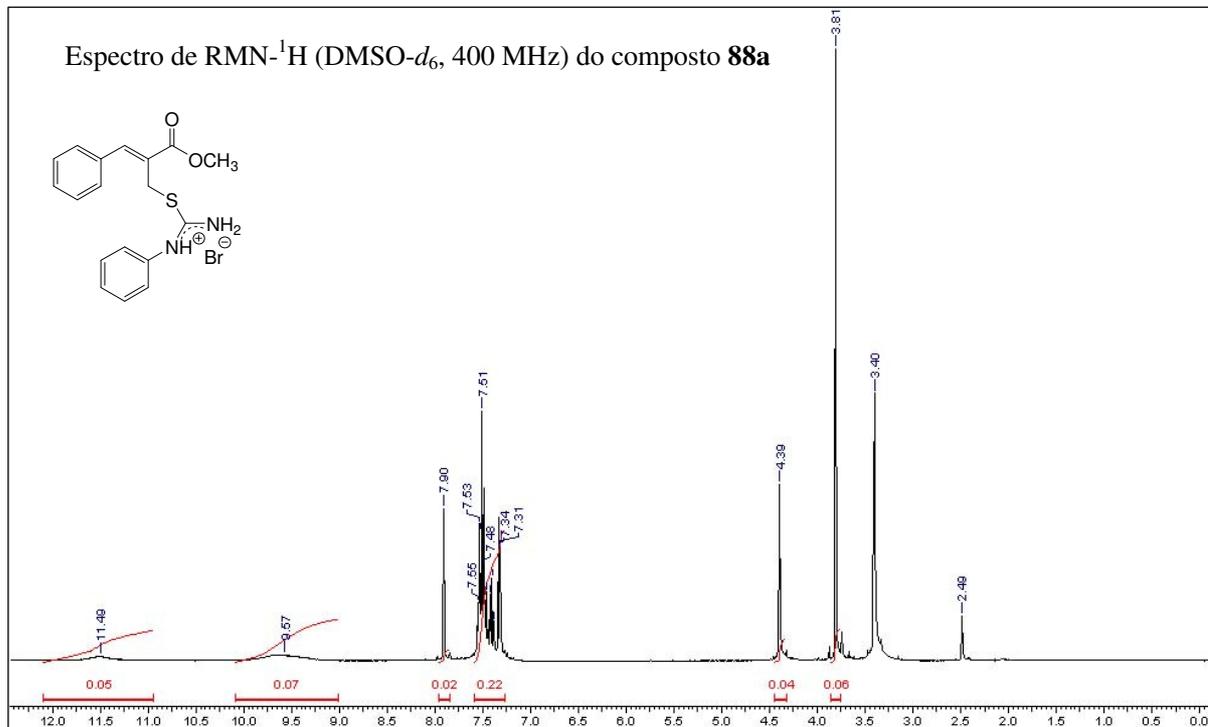
Apêndices

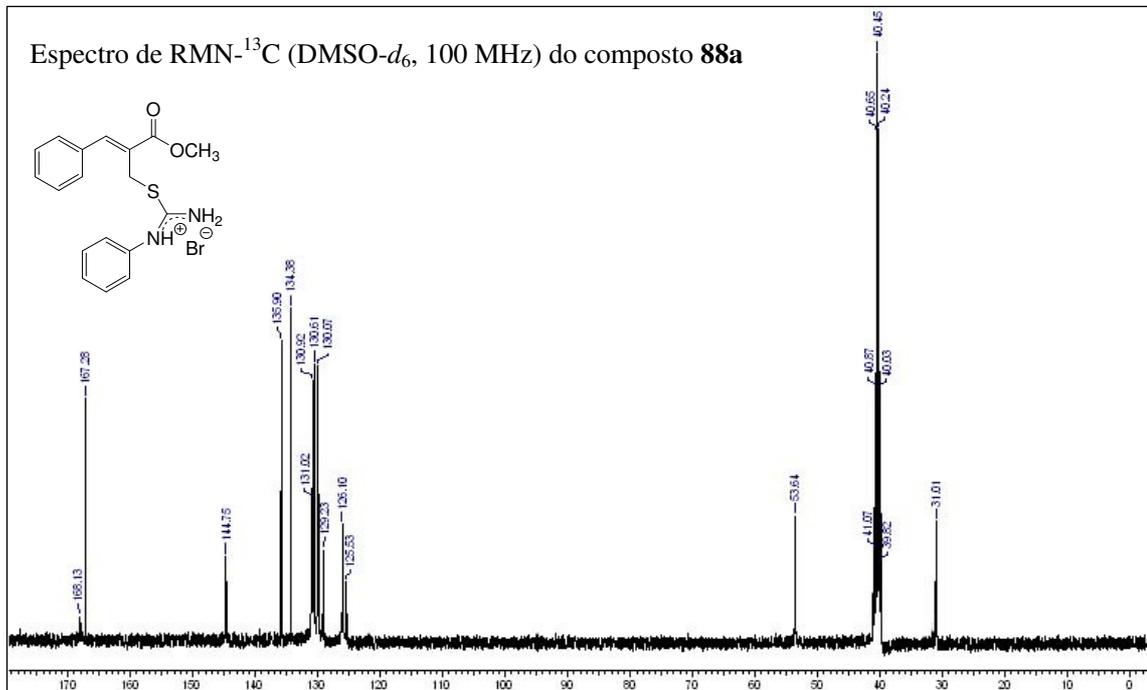


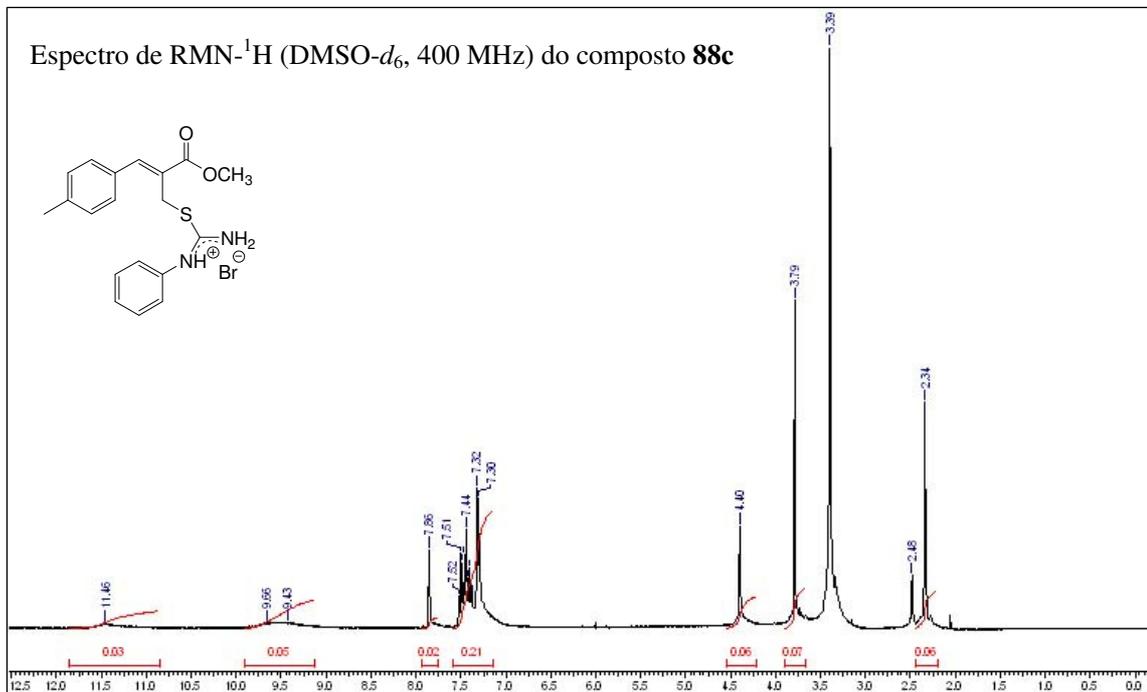
Apêndices



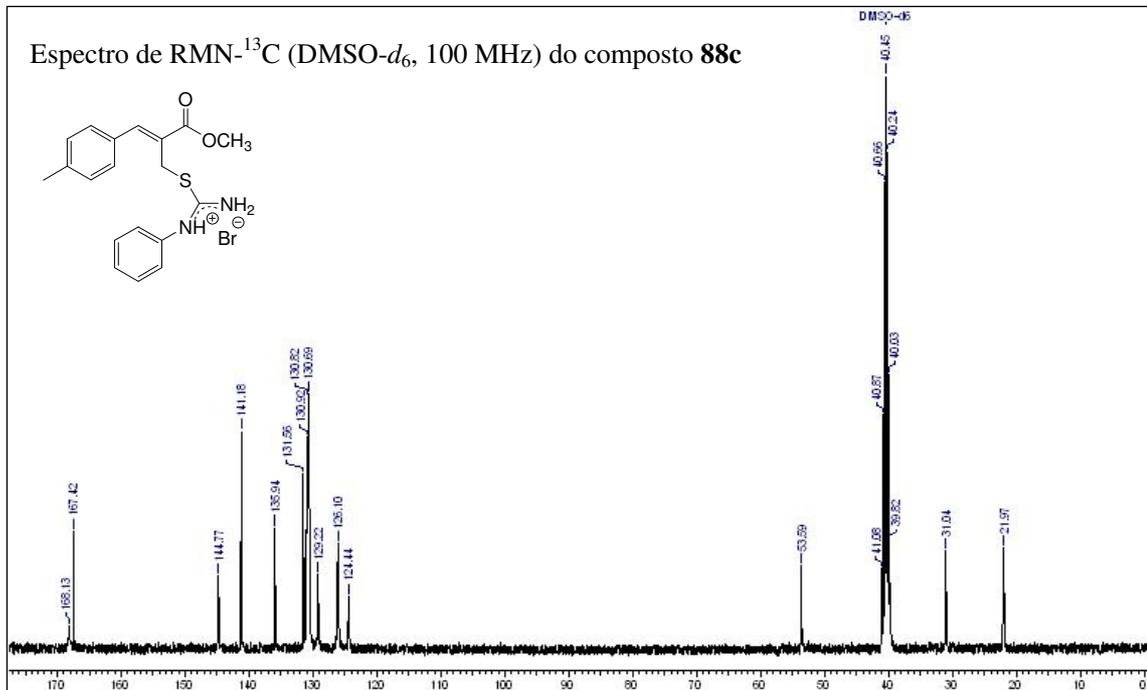
Apêndices



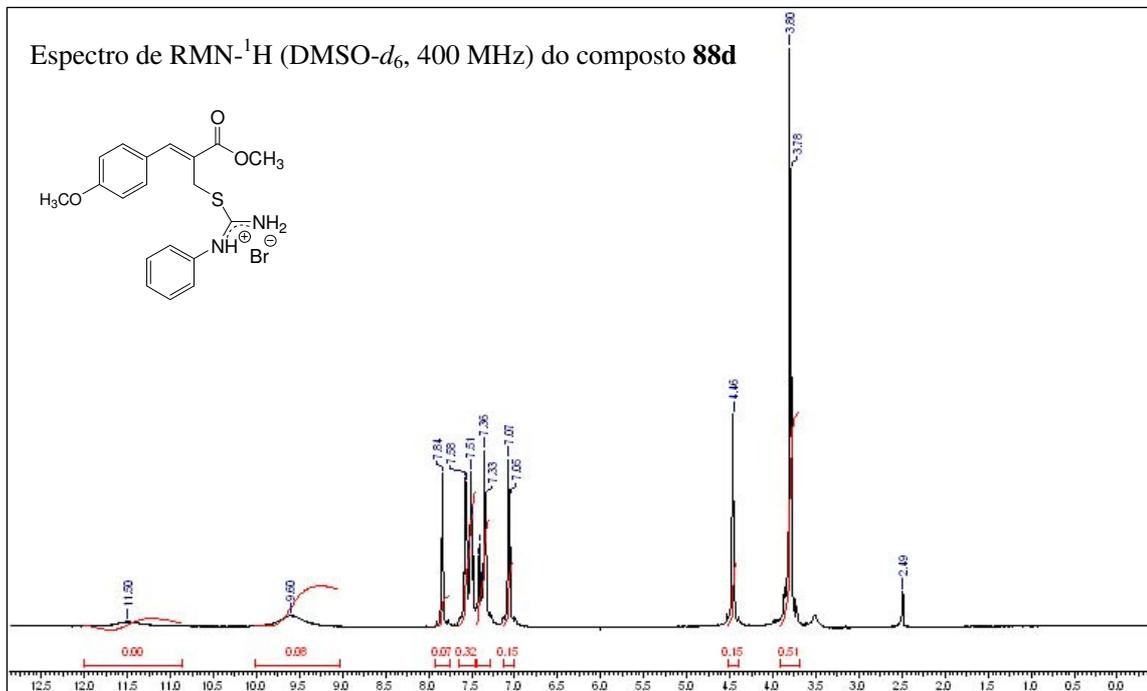




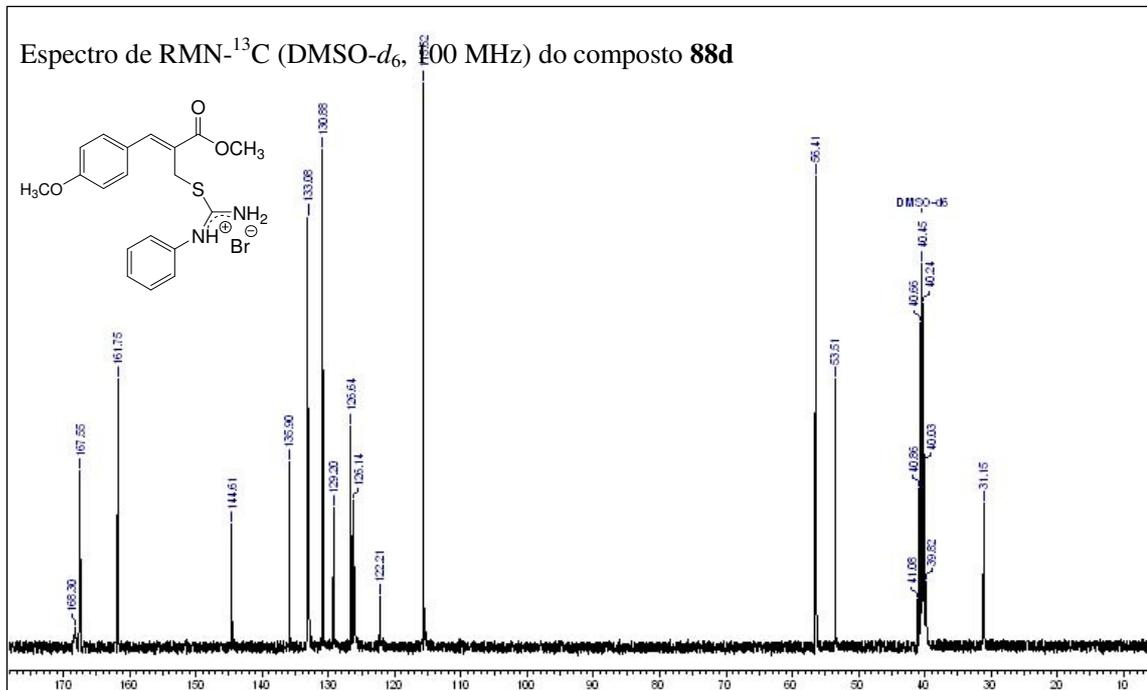
Apêndices



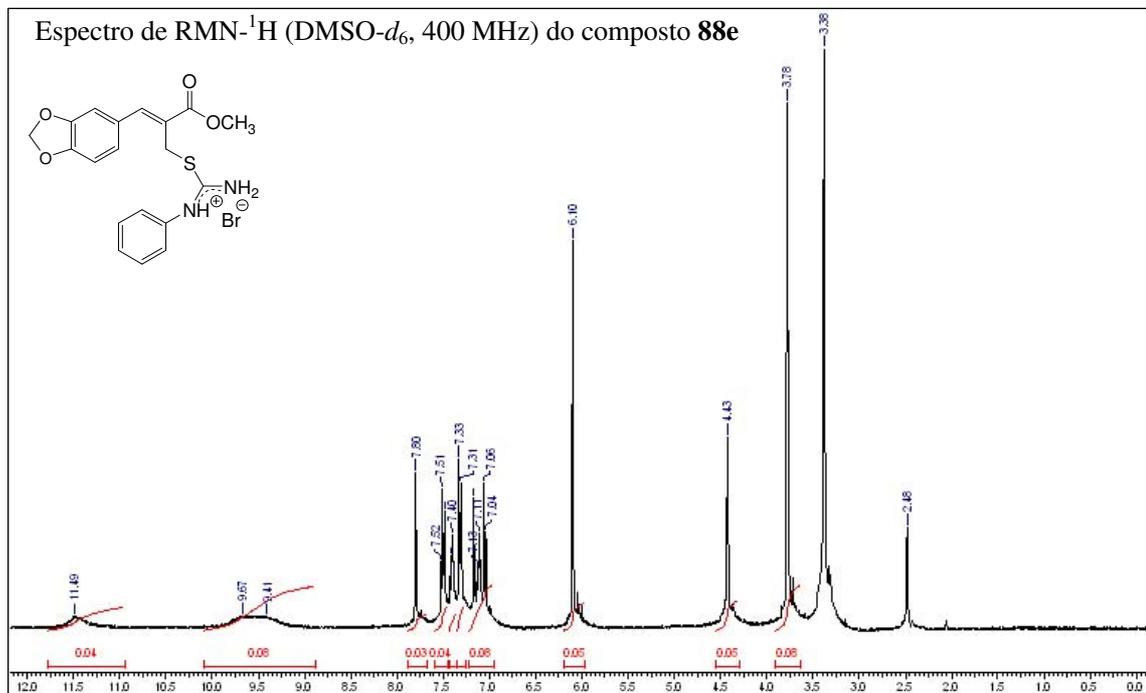
Apêndices



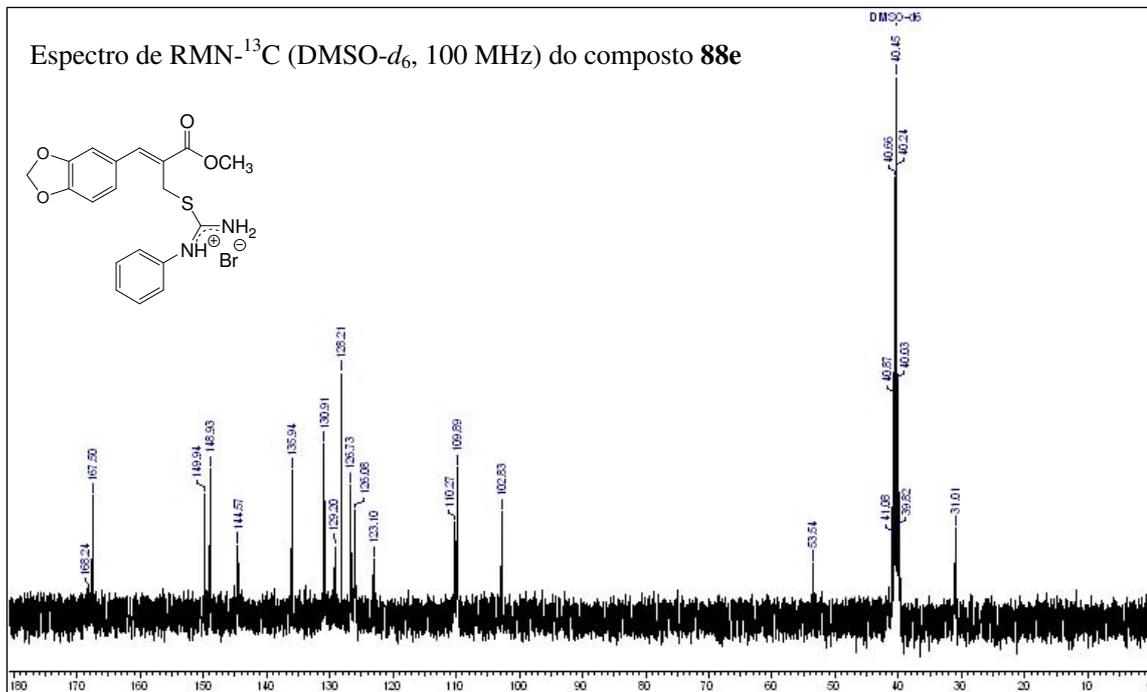
Apêndices



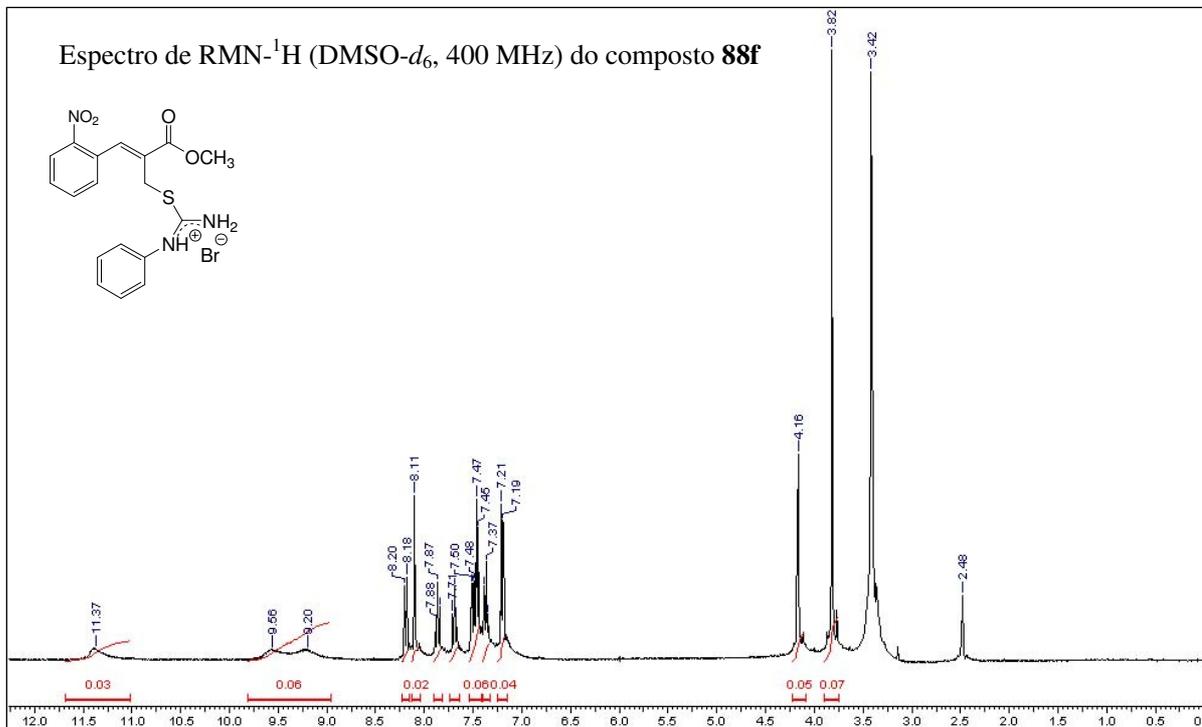
Apêndices



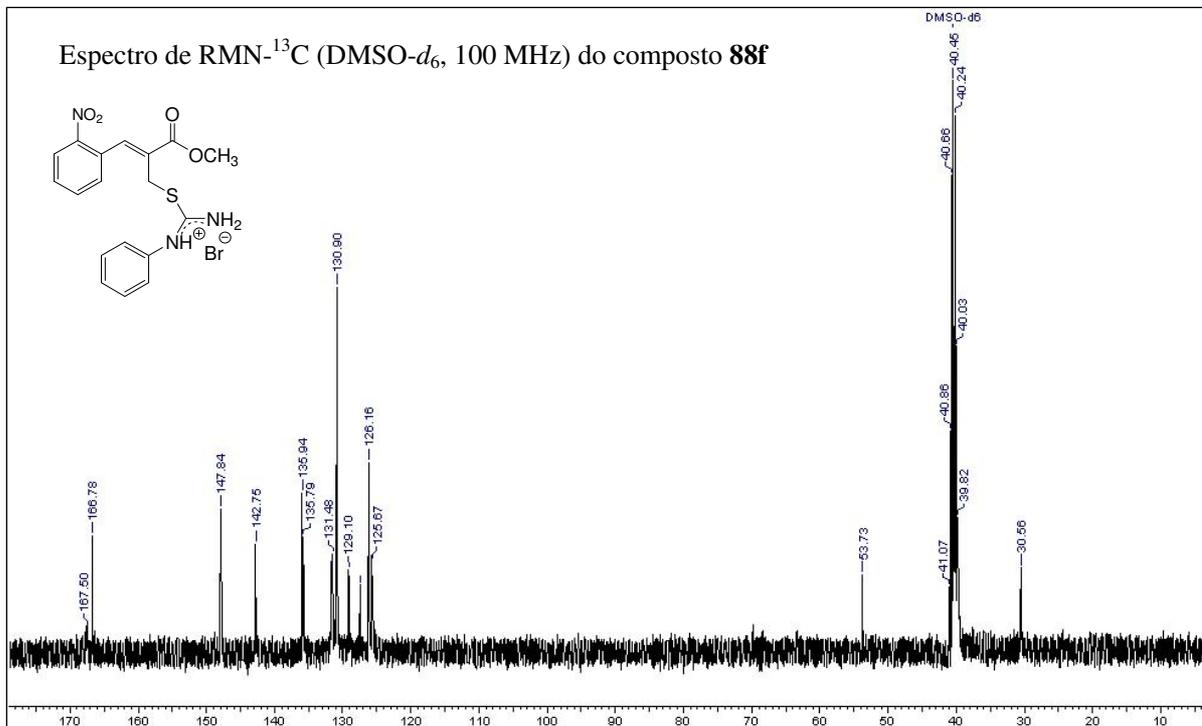
Apêndices



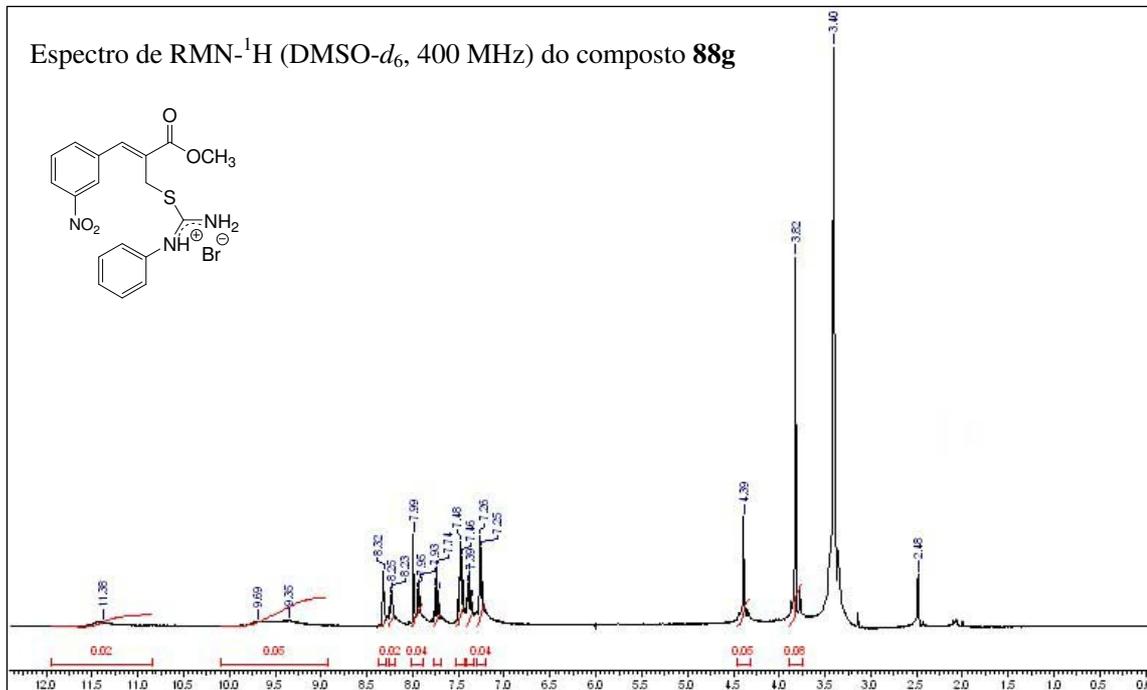
Apêndices



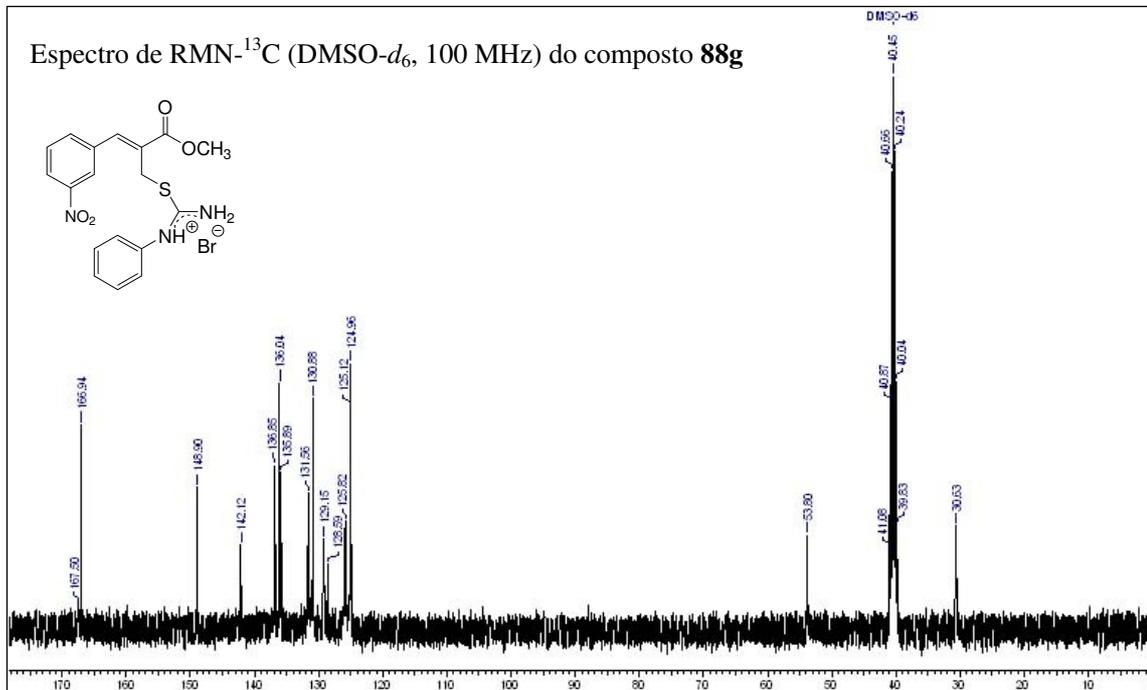
Apêndices



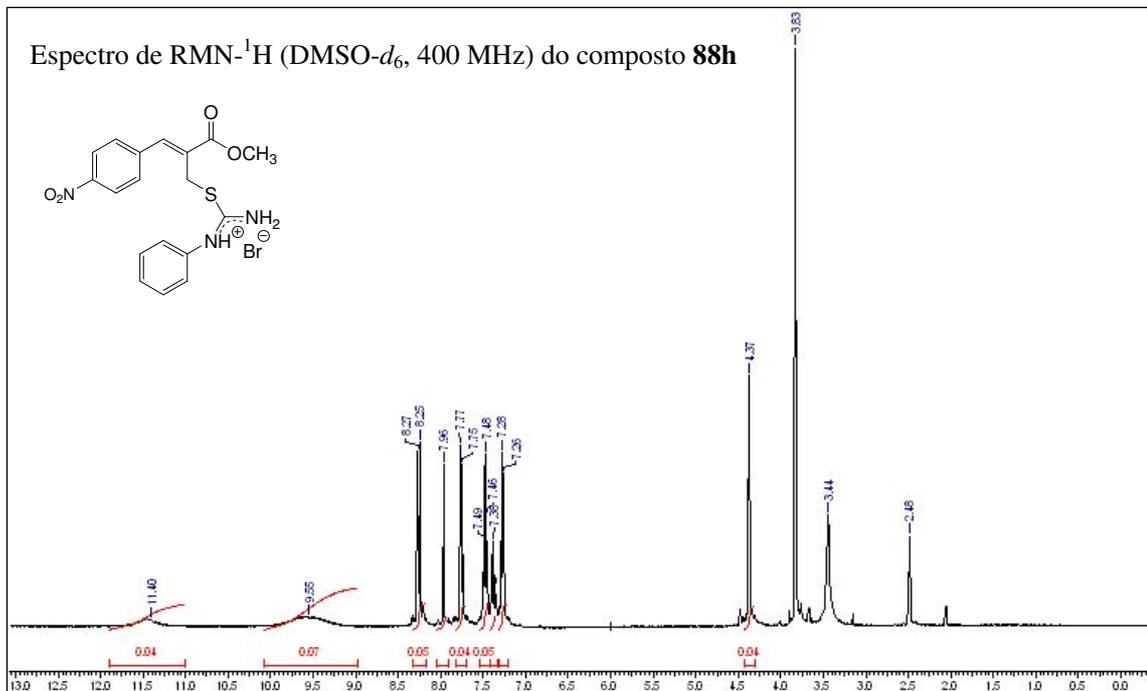
Apêndices



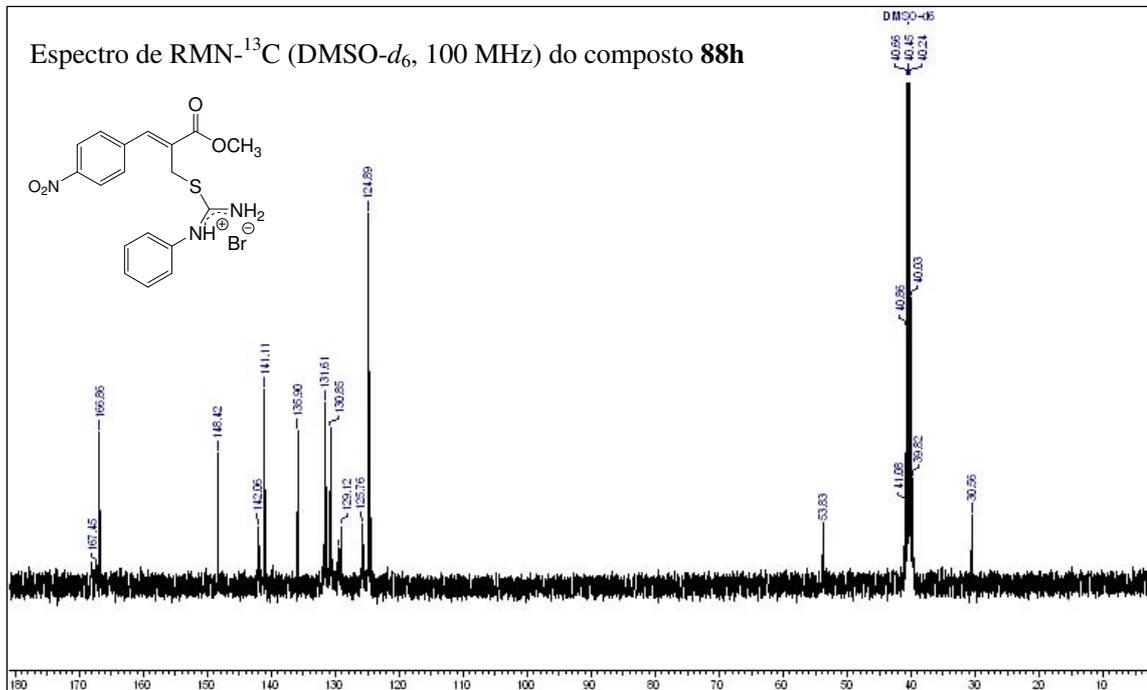
Apêndices



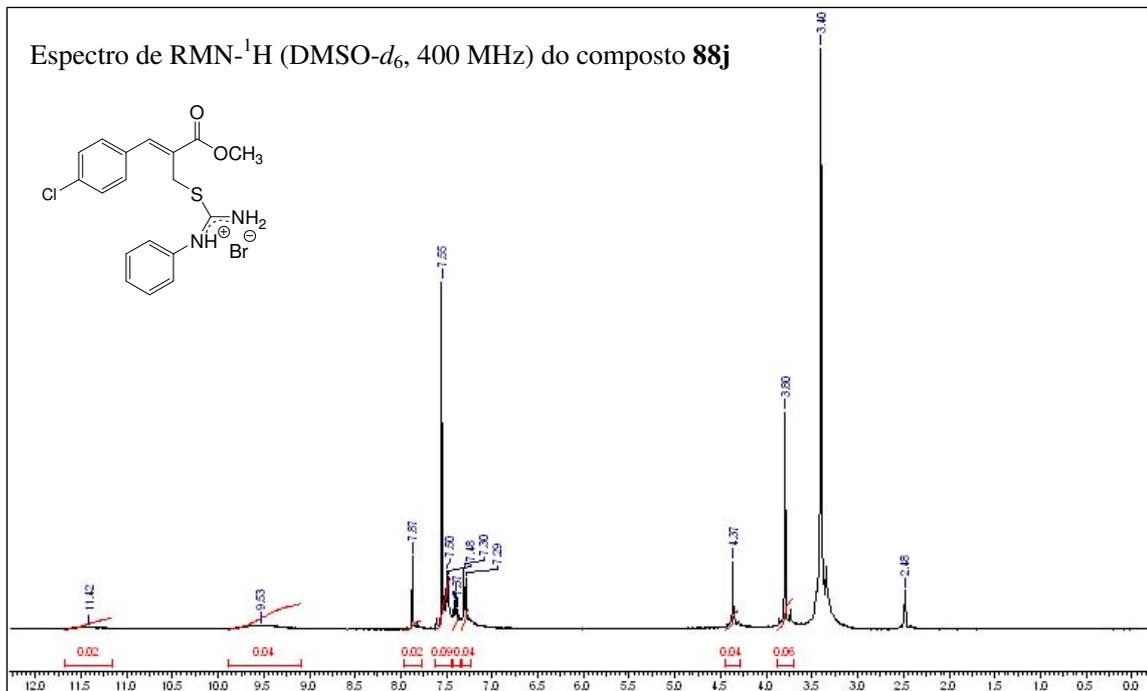
Apêndices



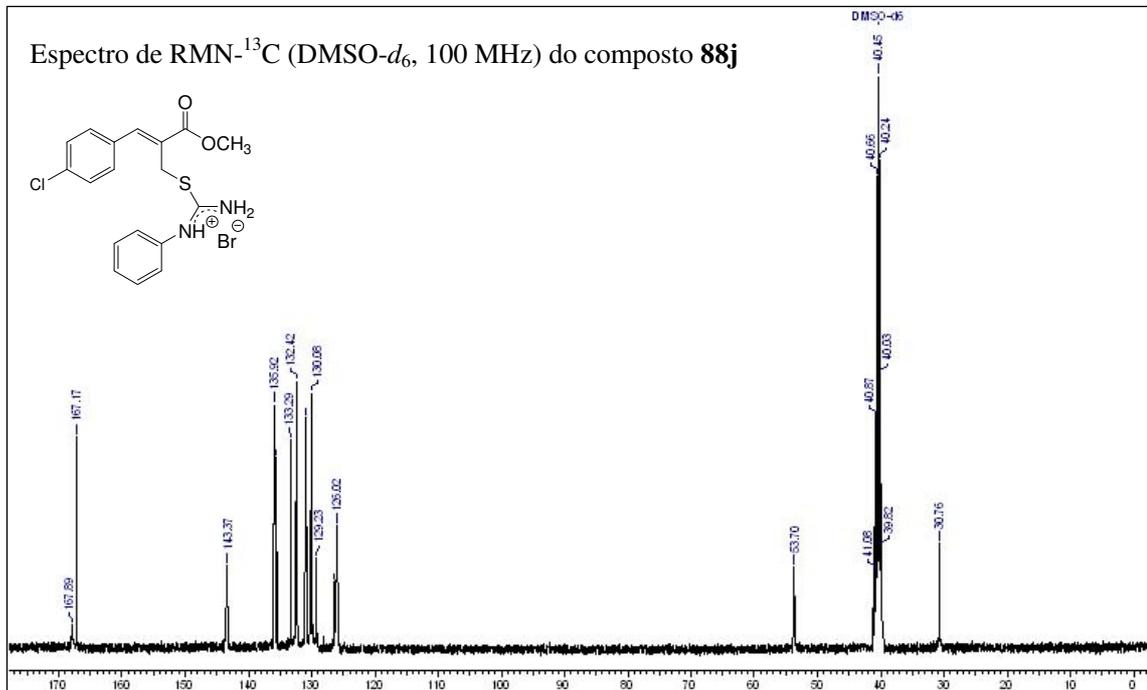
Apêndices



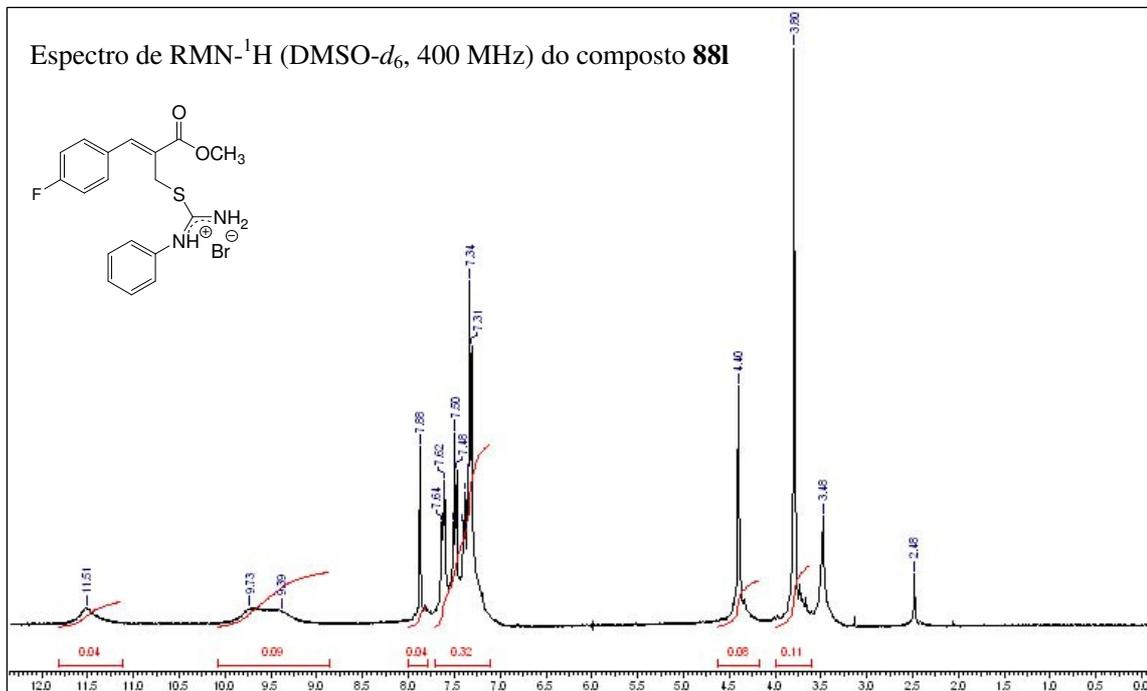
Apêndices



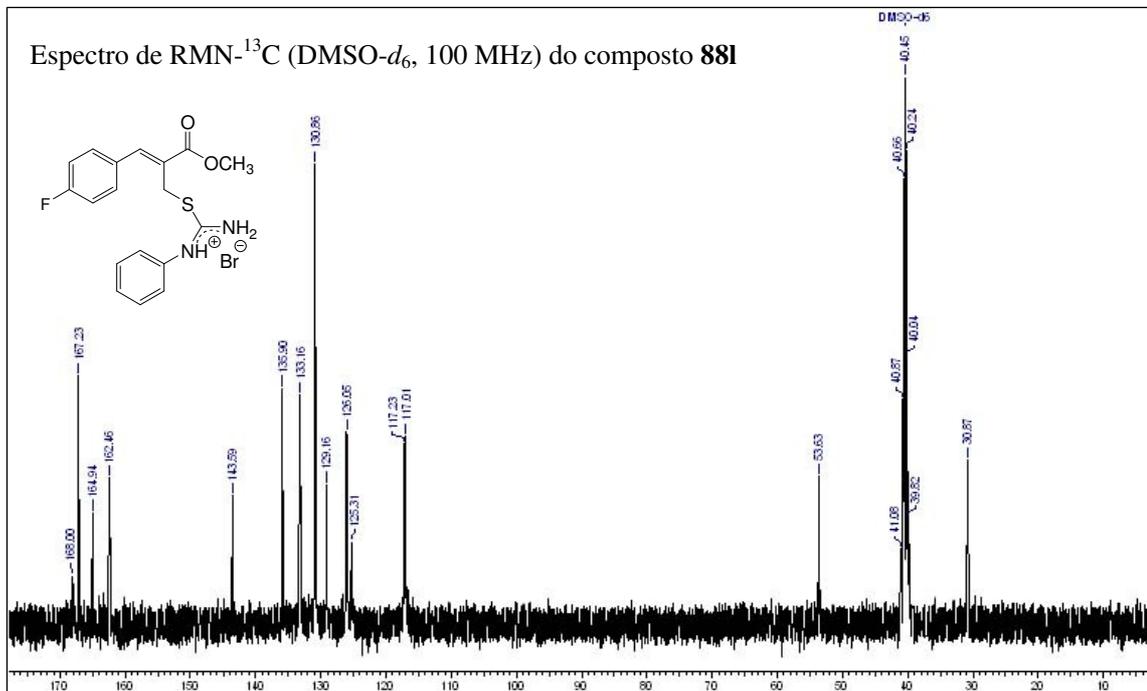
Apêndices



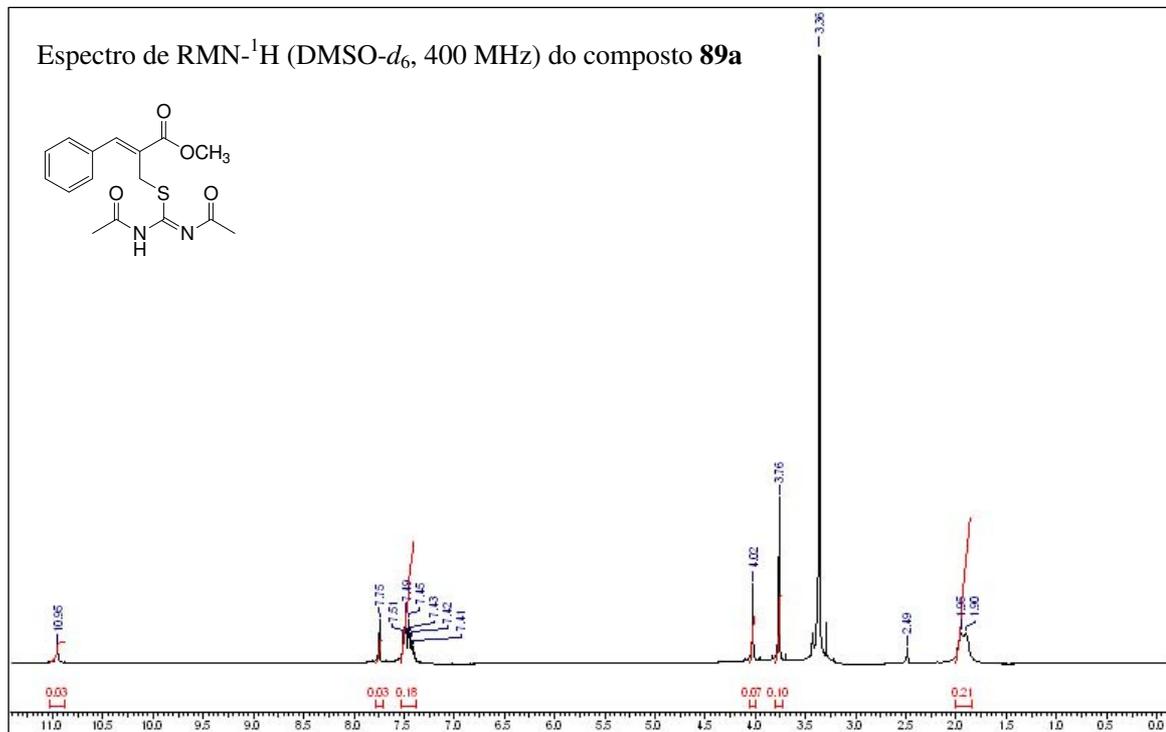
Apêndices



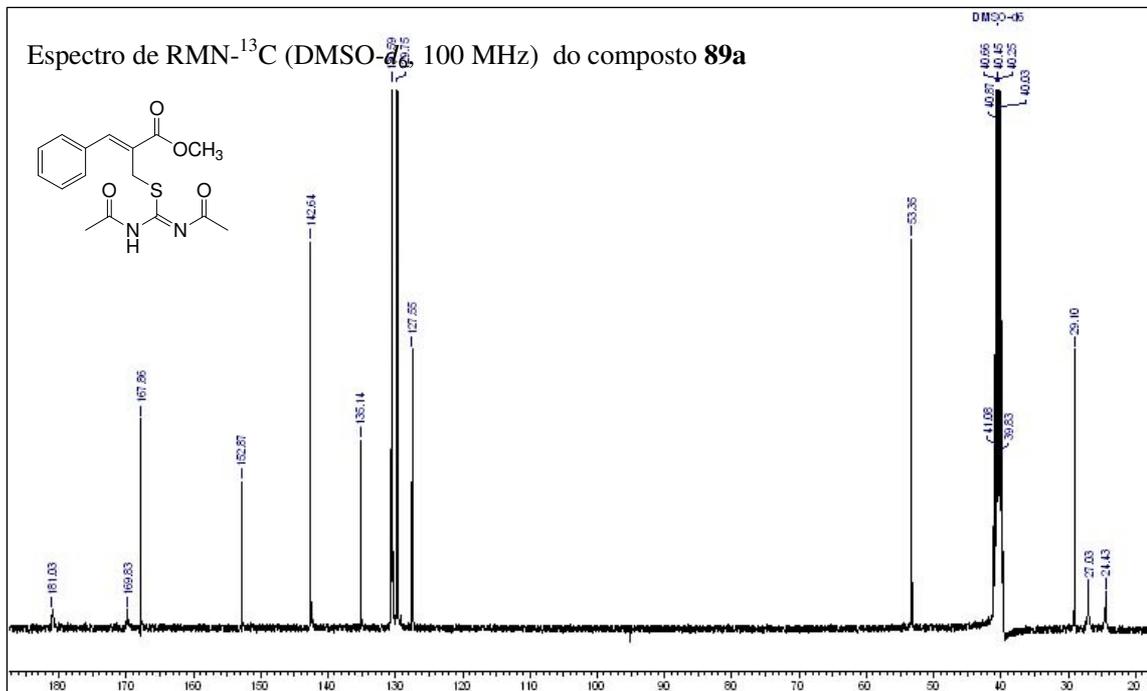
Apêndices

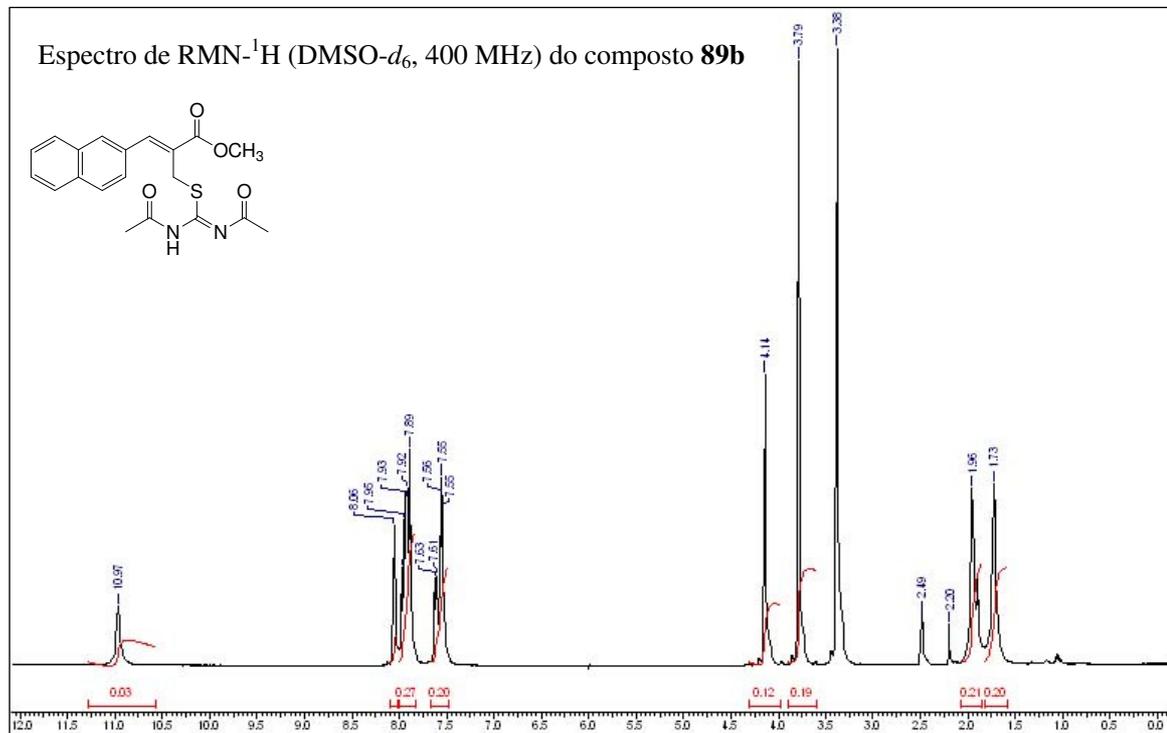


Apêndices

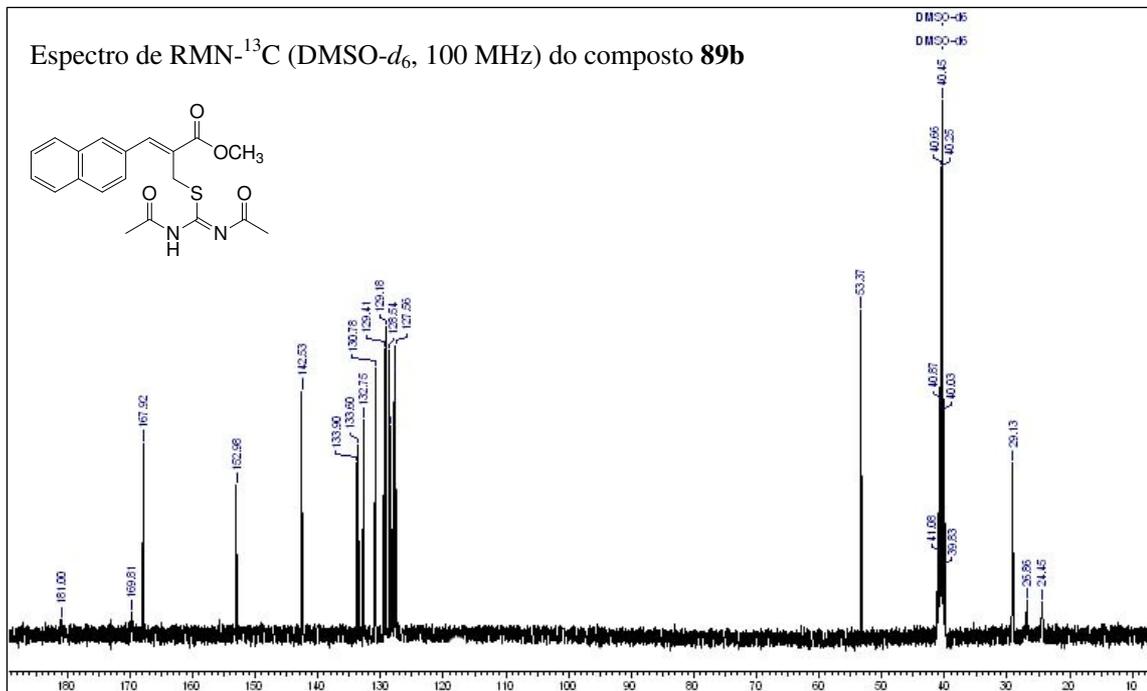


Apêndices

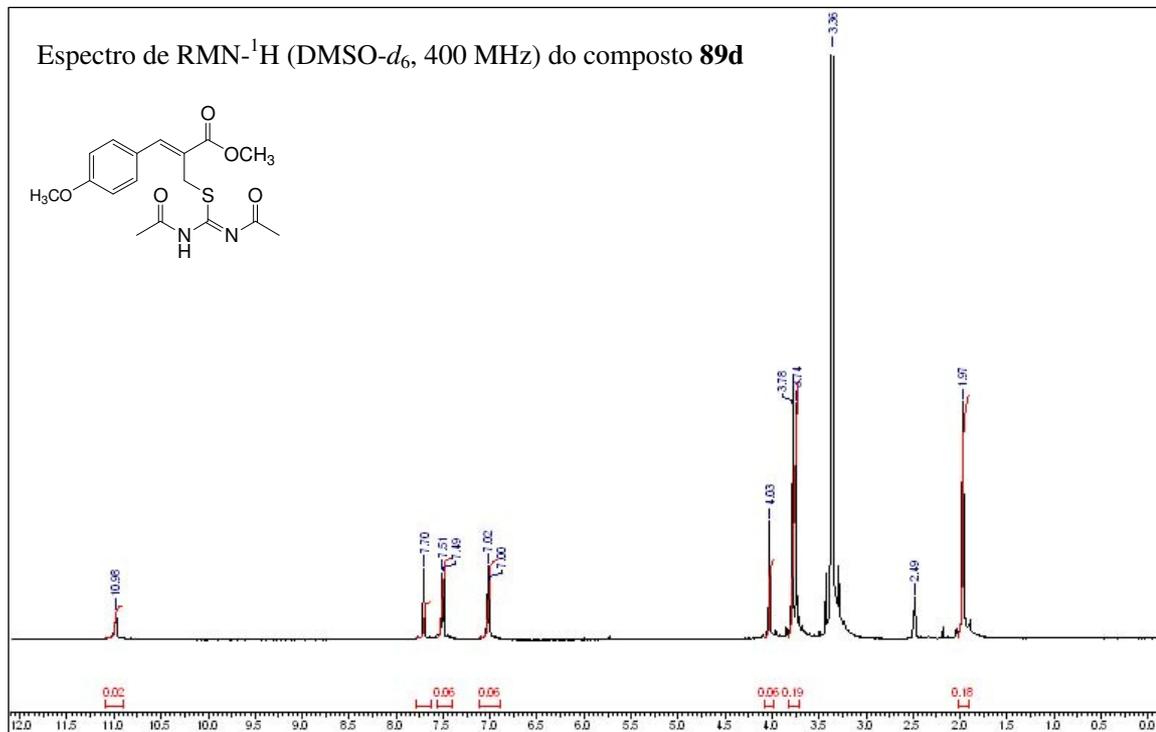




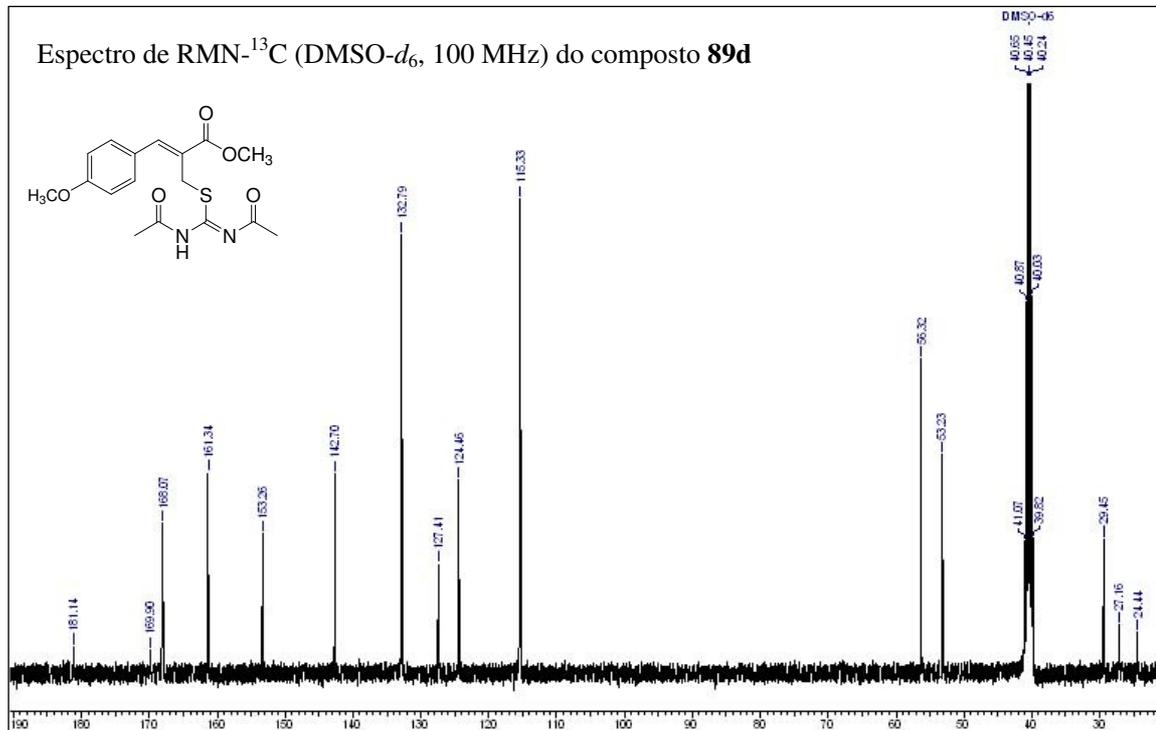
Apêndices



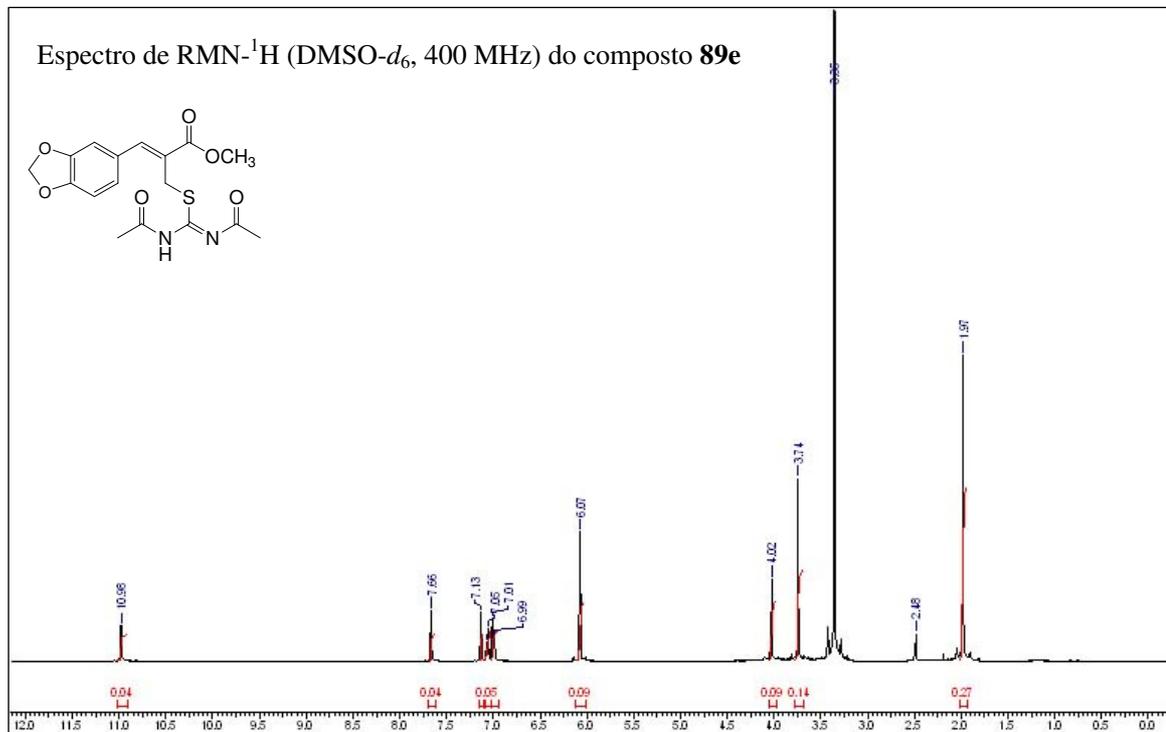
Apêndices



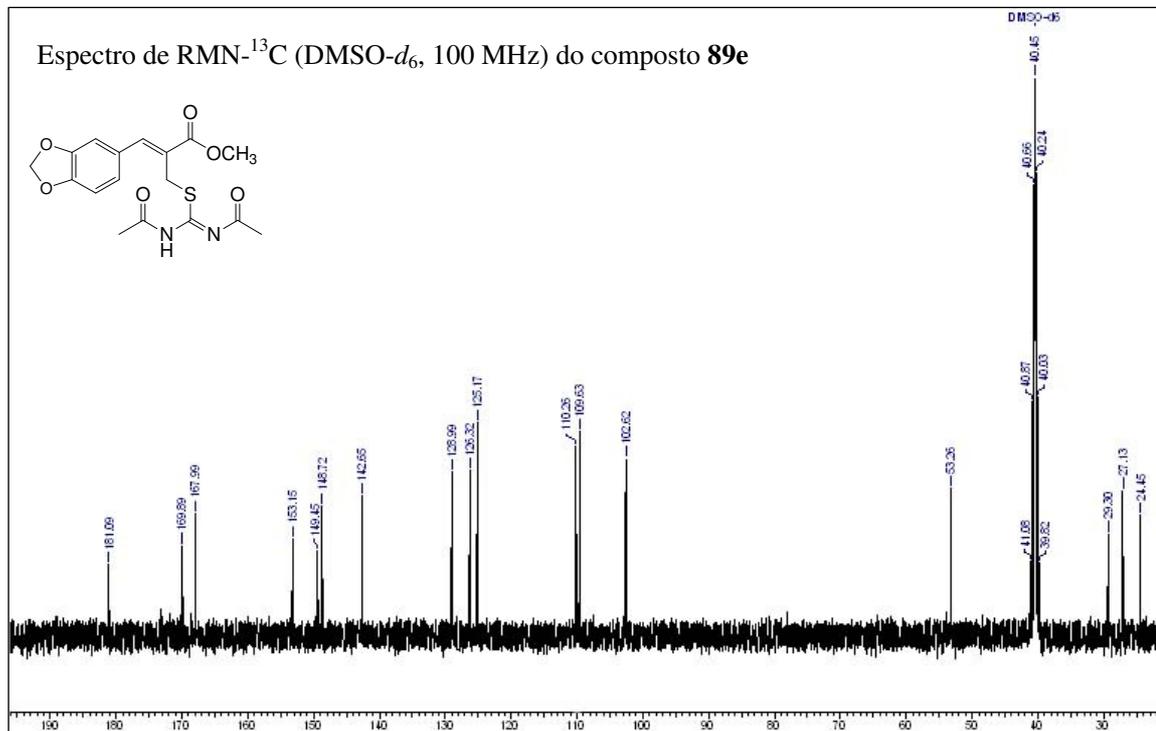
Apêndices



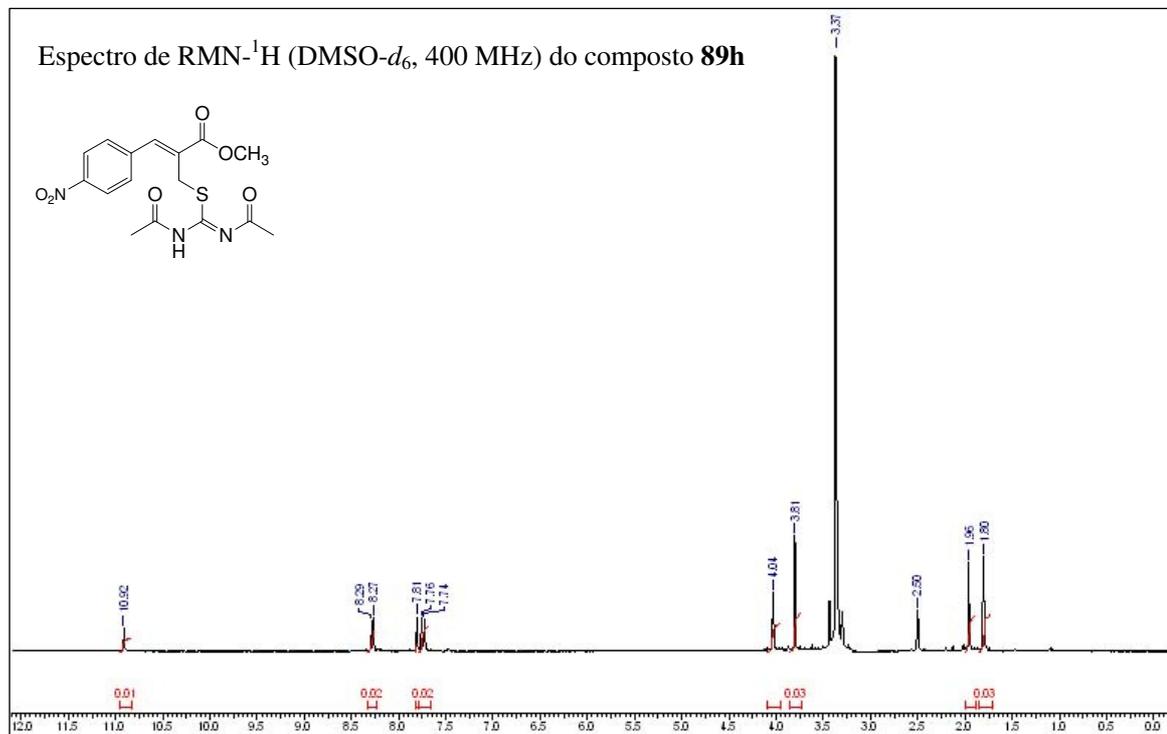
Apêndices



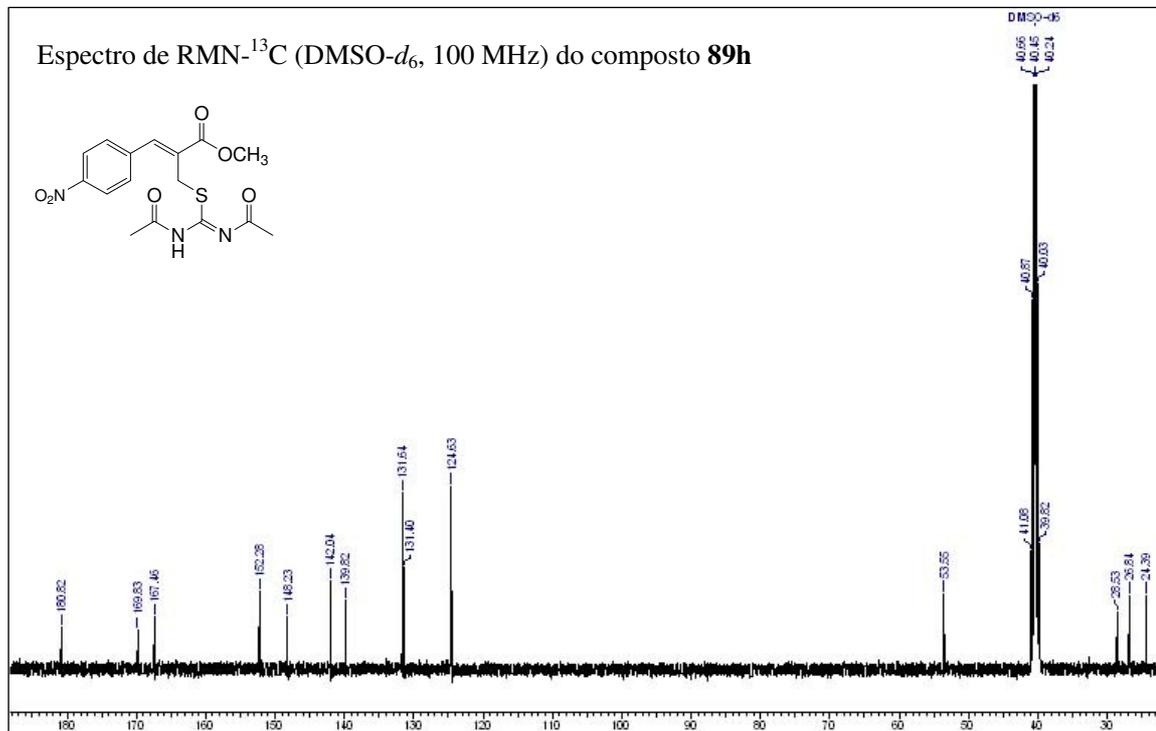
Apêndices



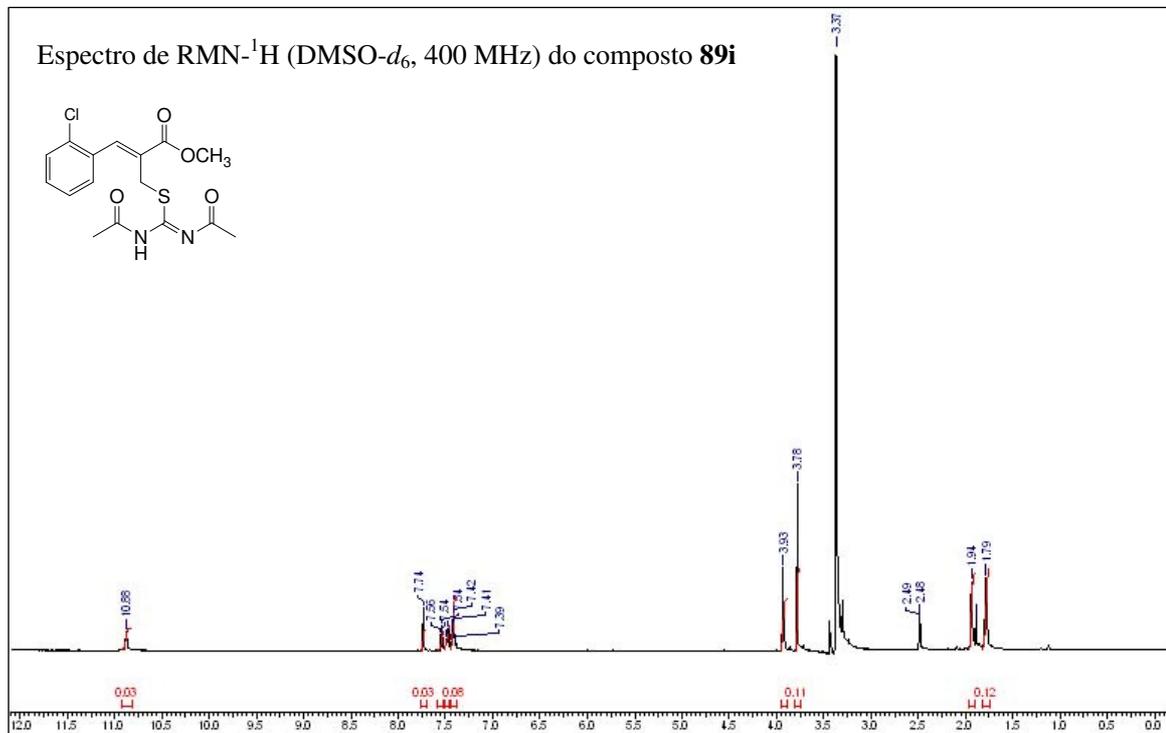
Apêndices



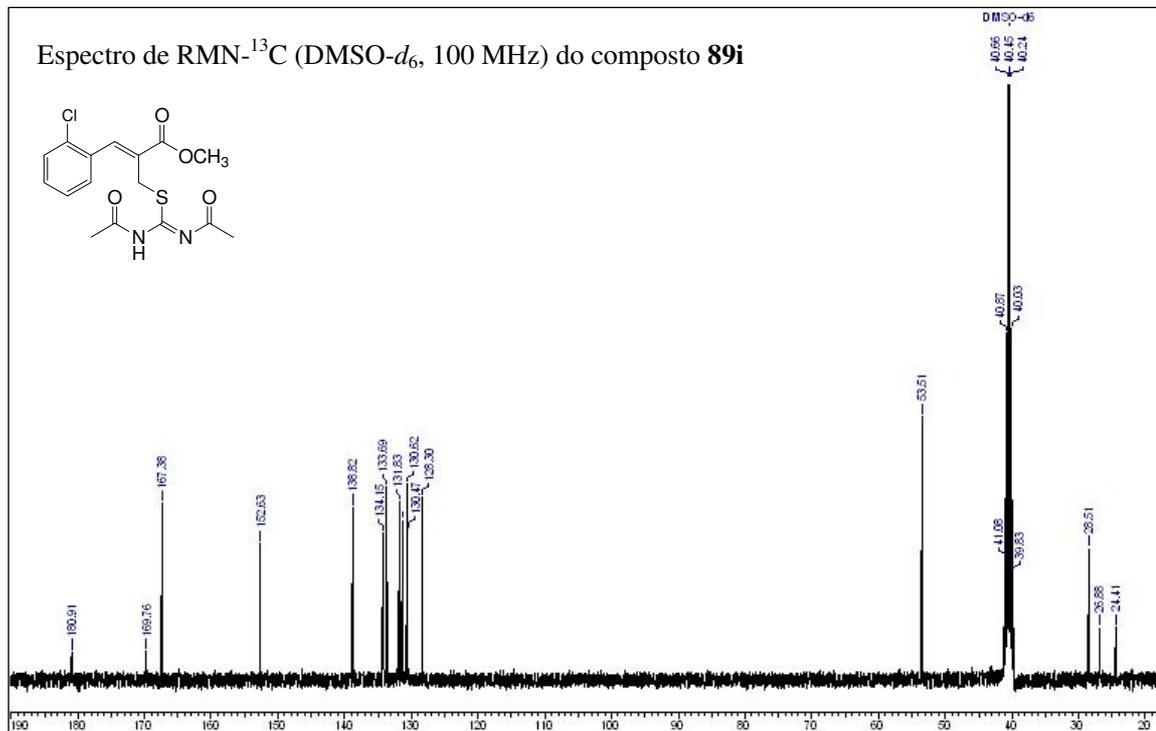
Apêndices



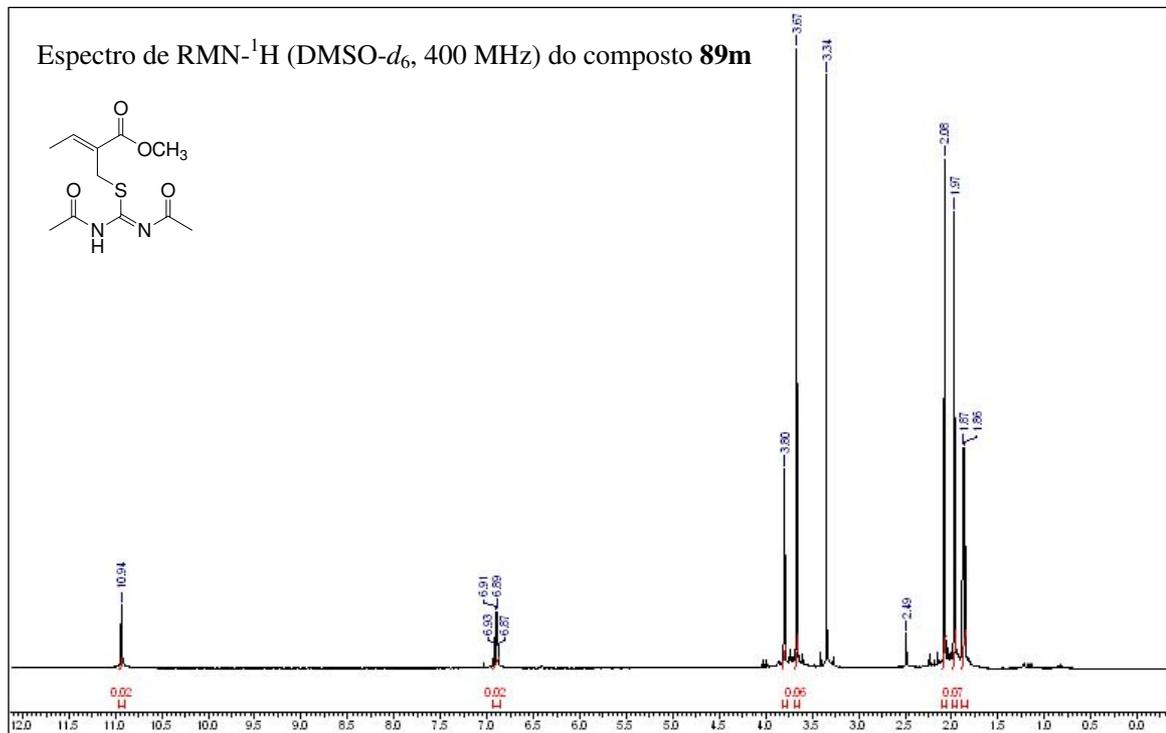
Apêndices



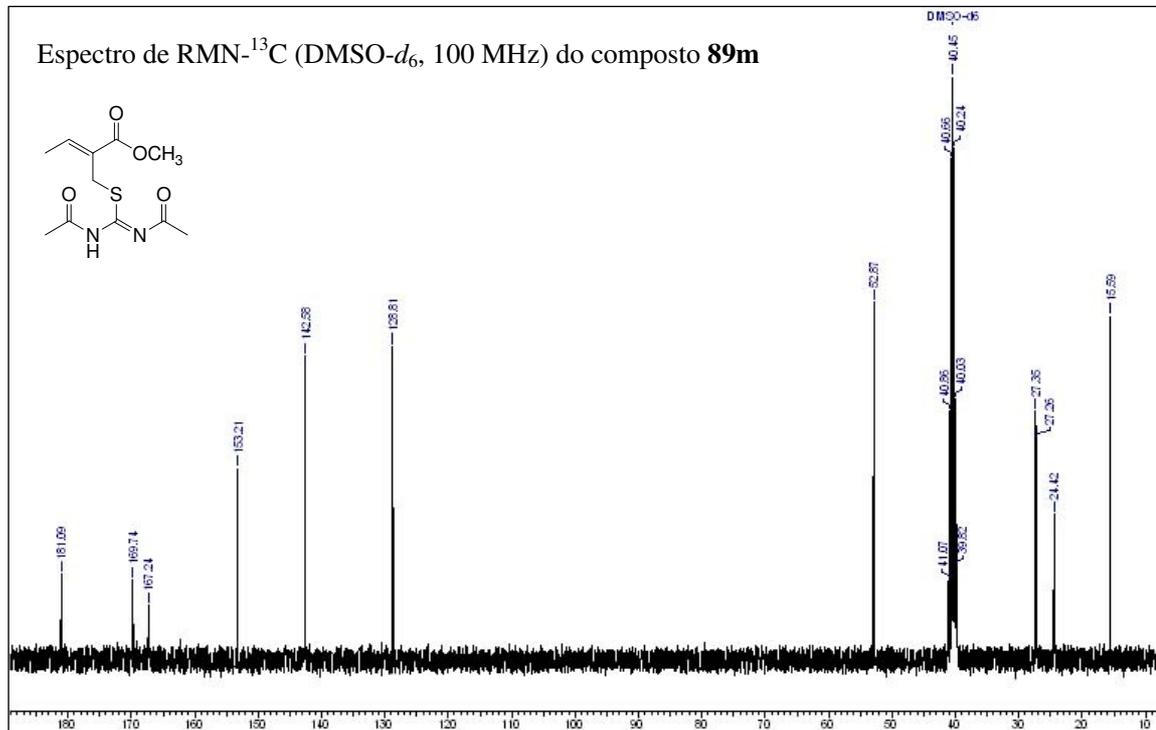
Apêndices



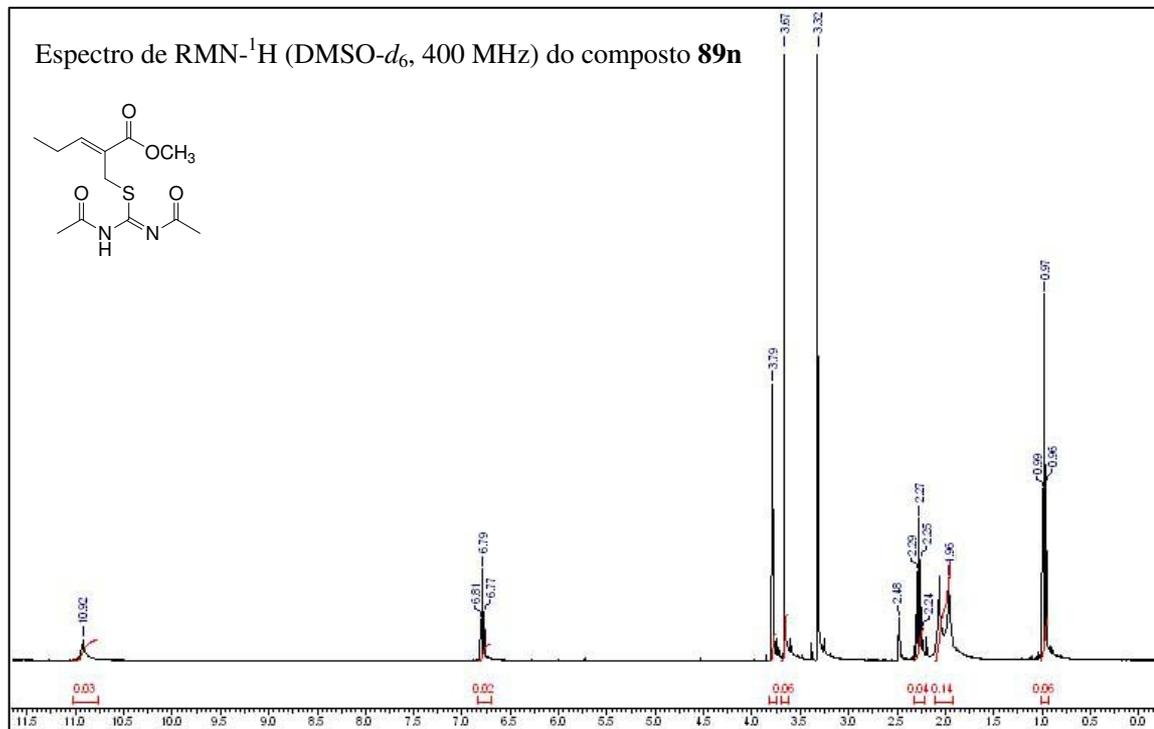
Apêndices



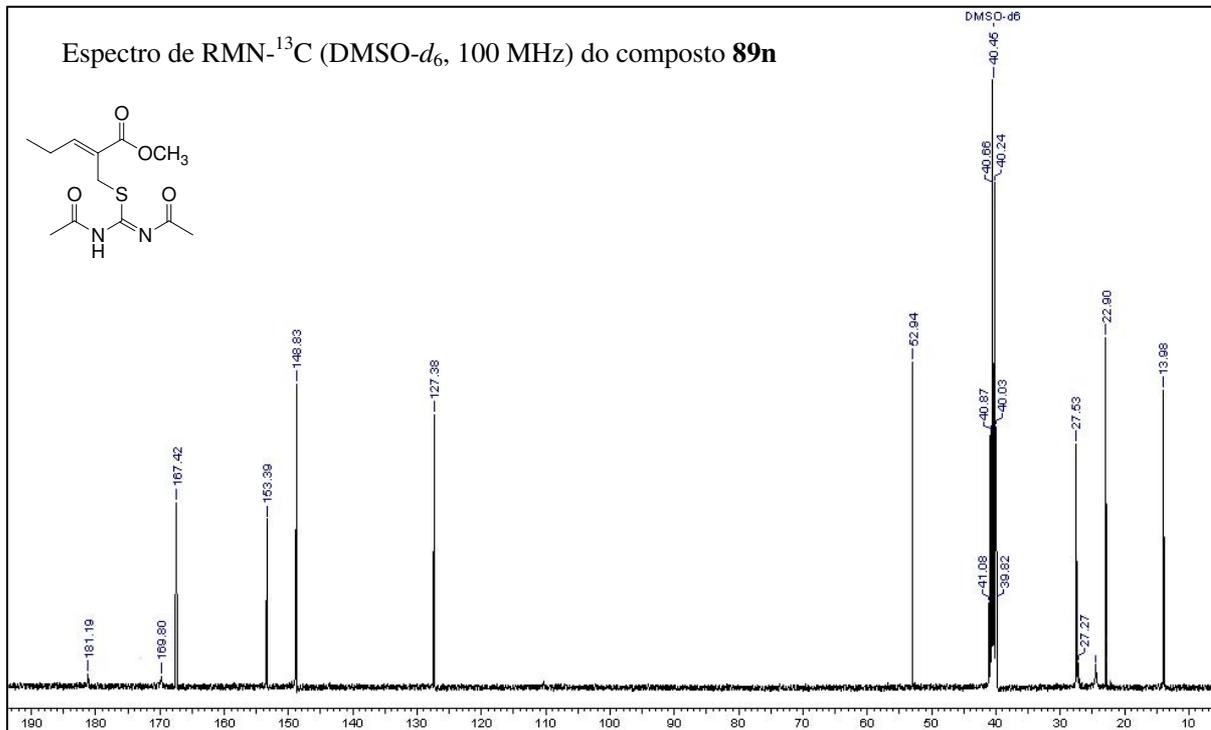
Apêndices



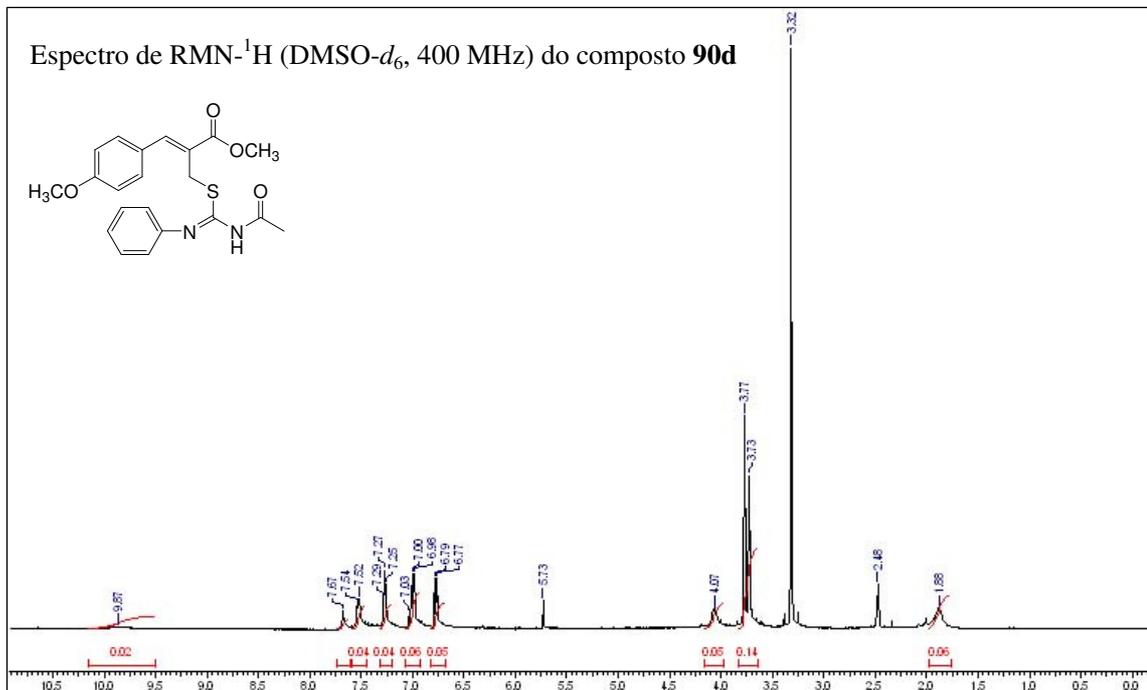
Apêndices

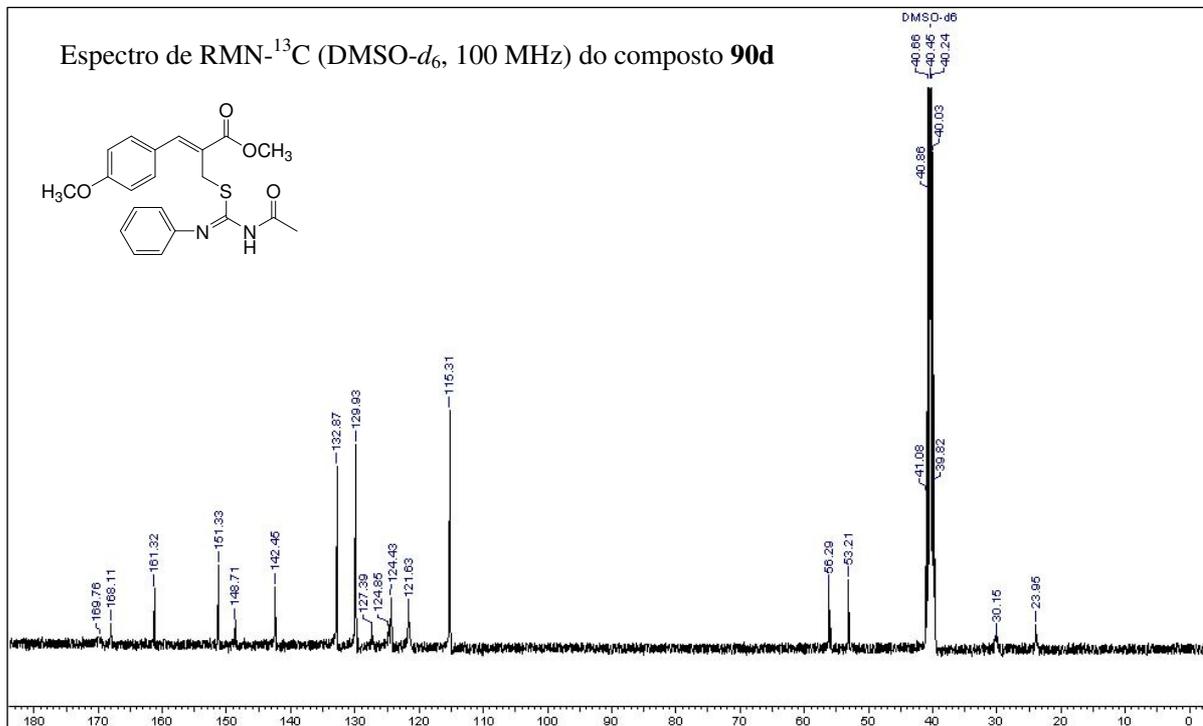


Apêndices

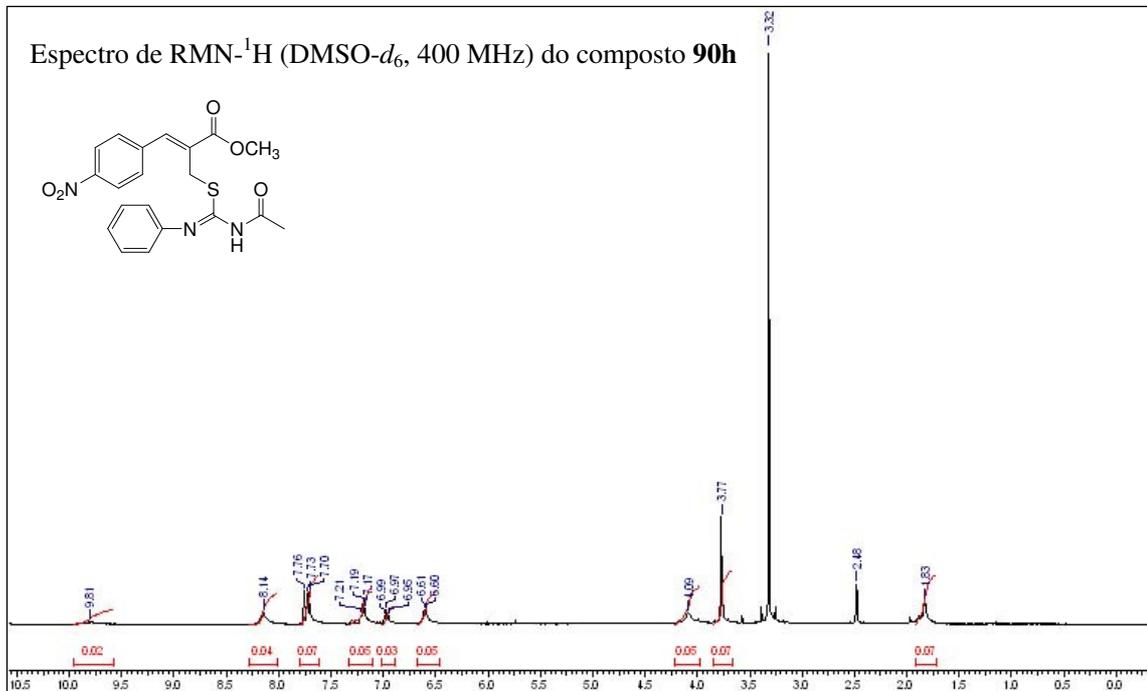


Apêndices

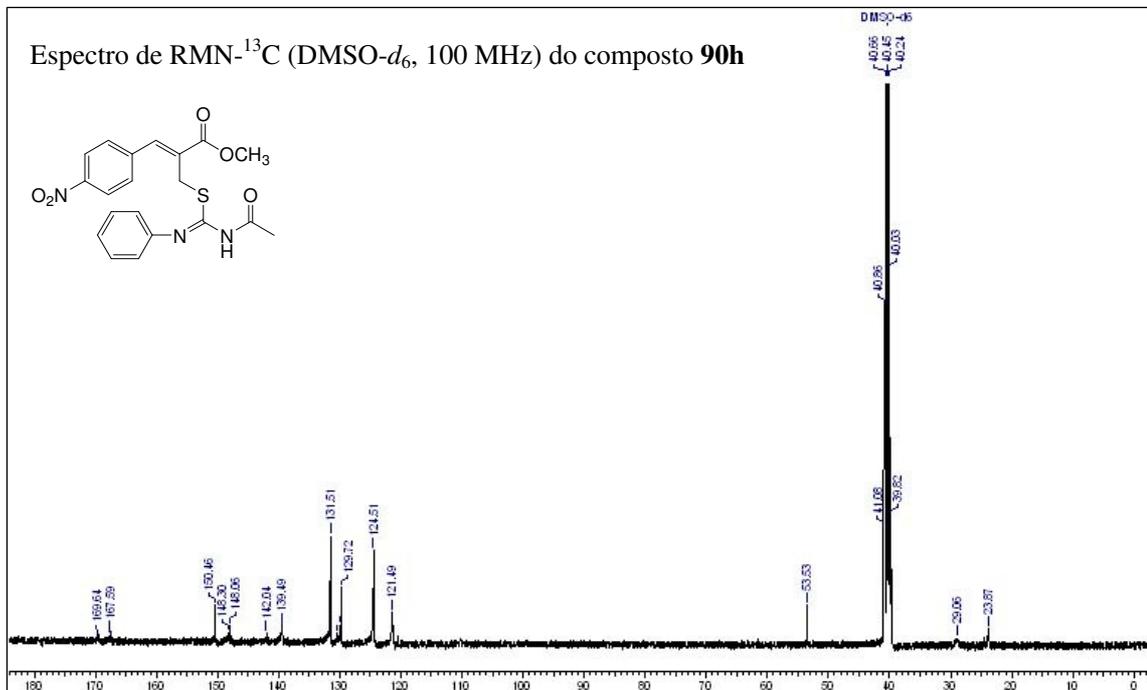




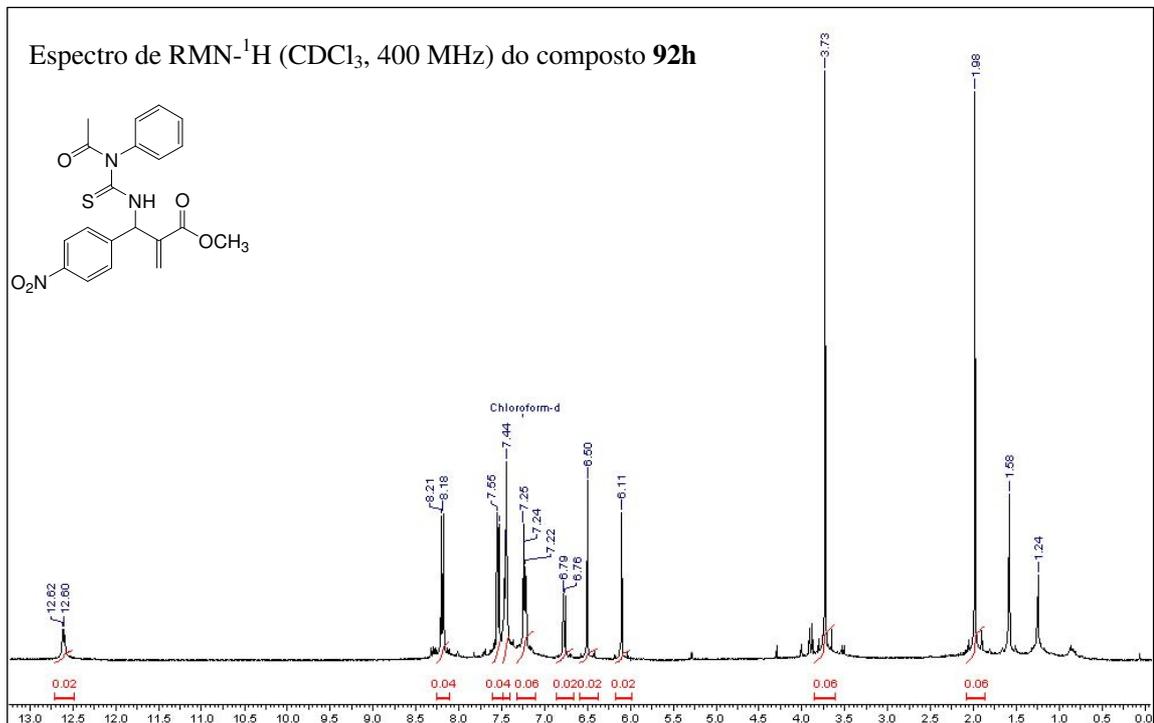
Apêndices



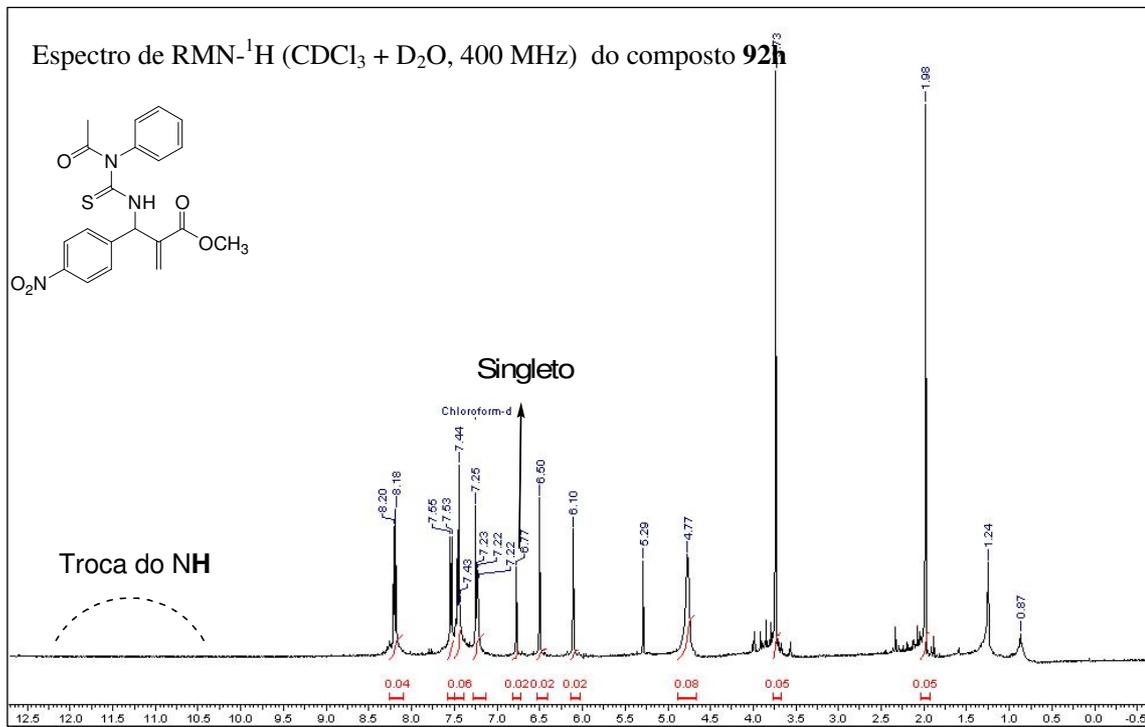
Apêndices



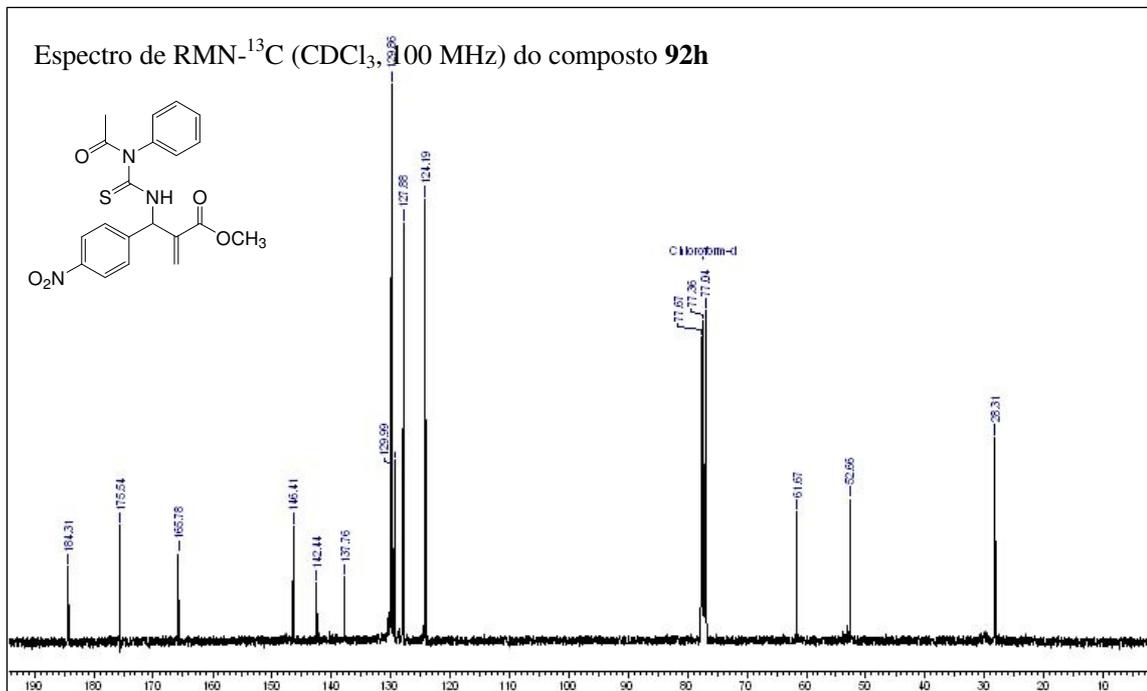
Apêndices



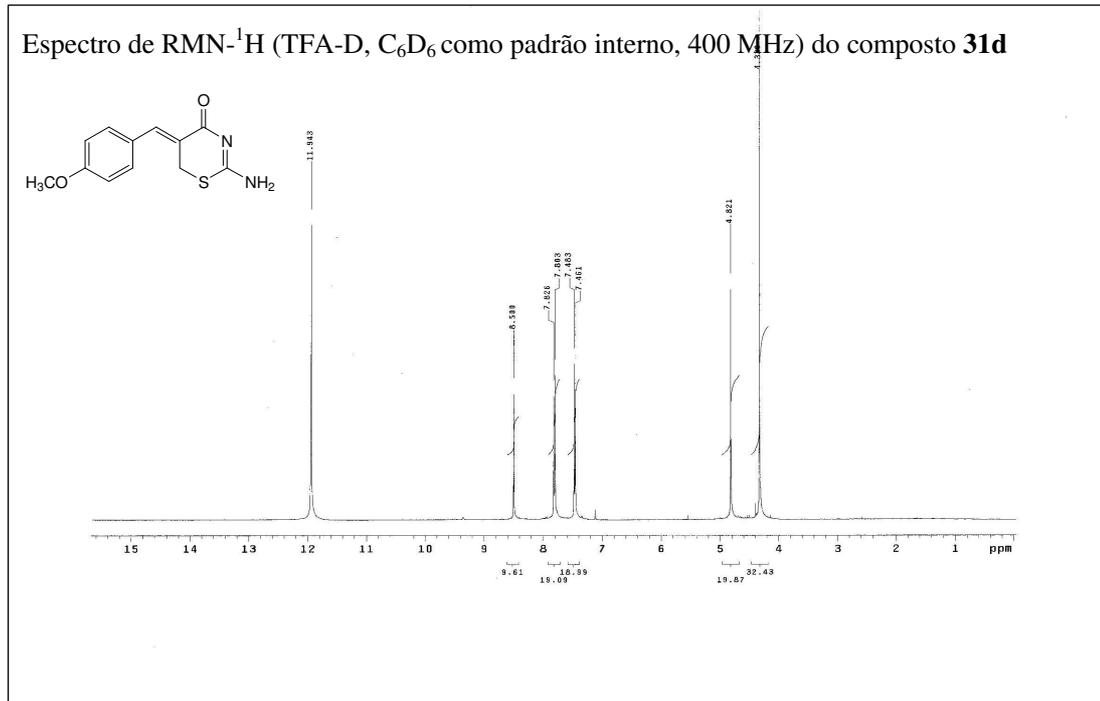
Apêndices



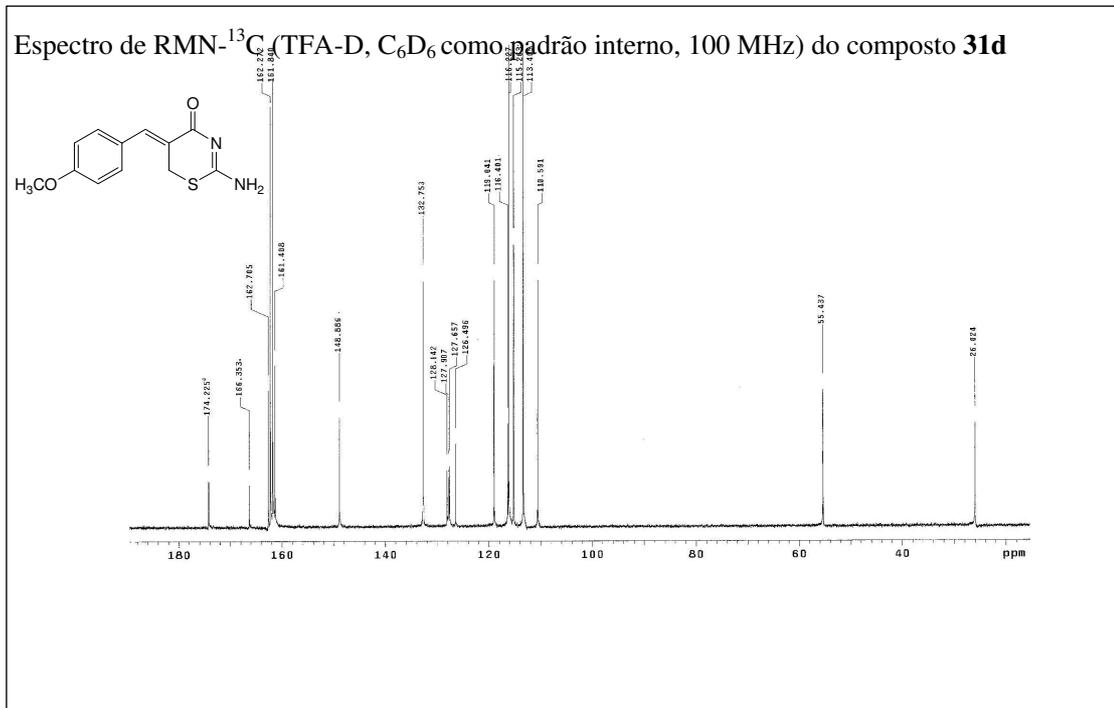
Apêndices



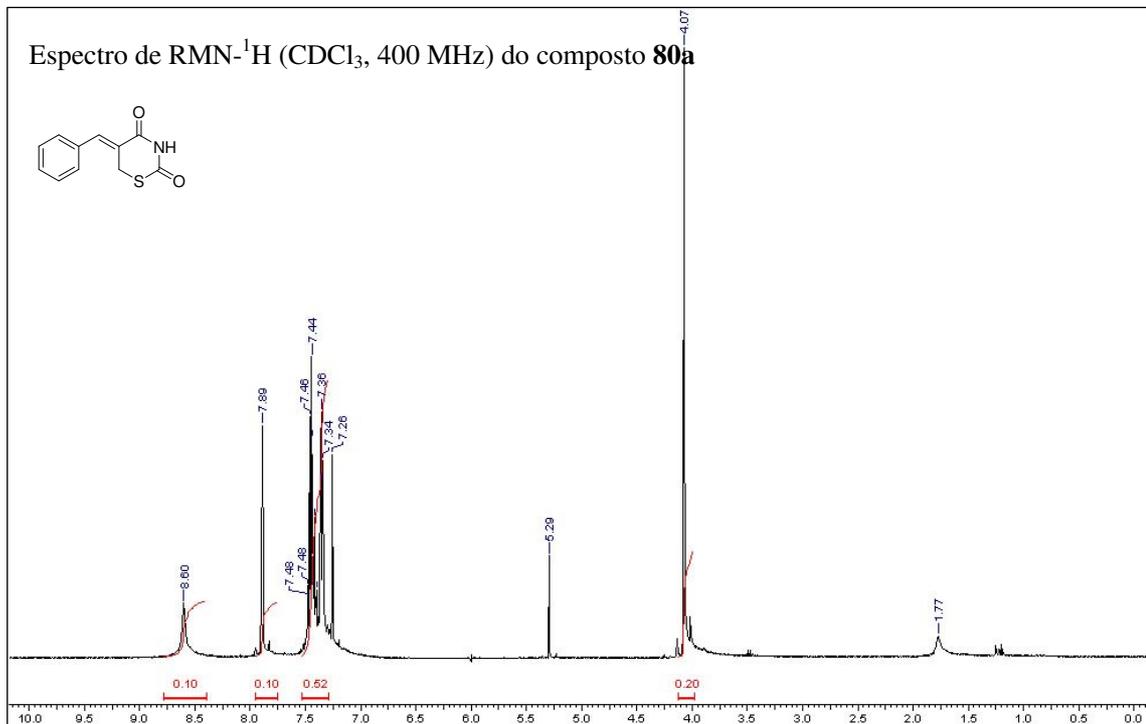
Apêndices



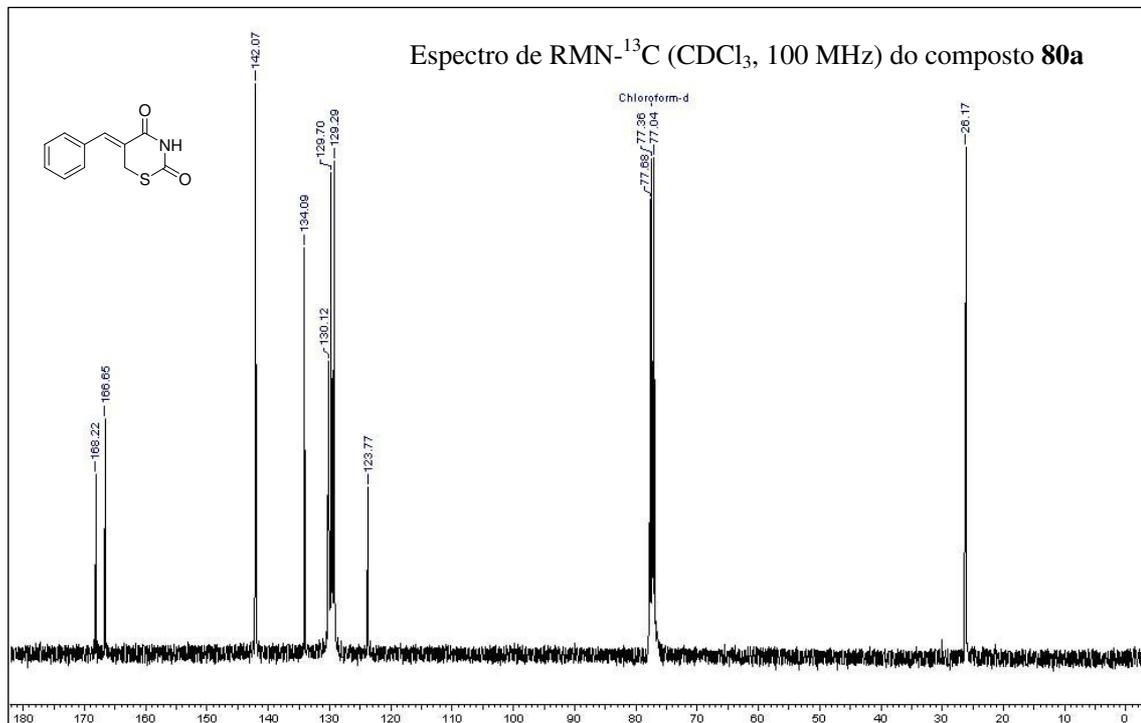
Apêndices



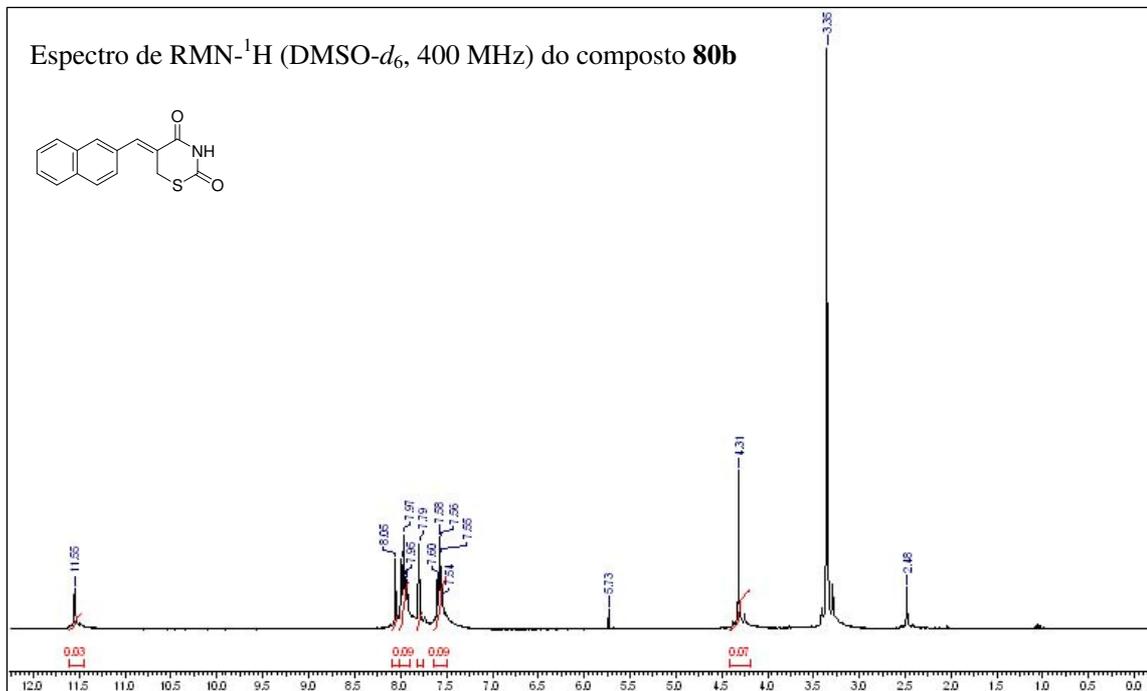
Apêndices



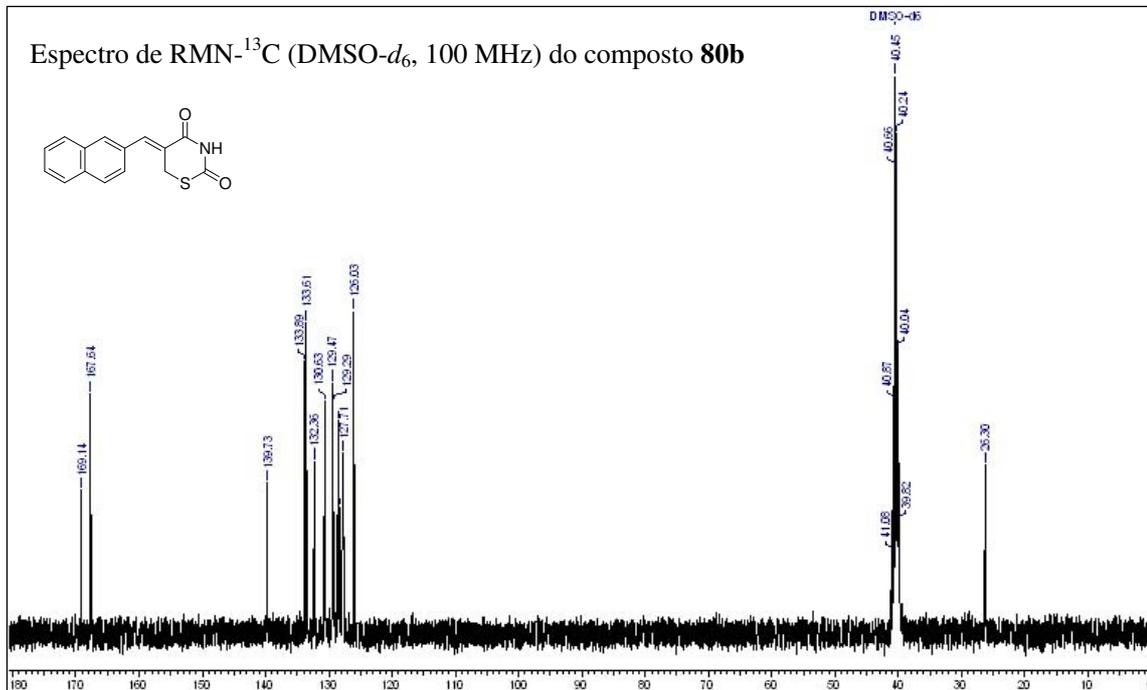
Apêndices



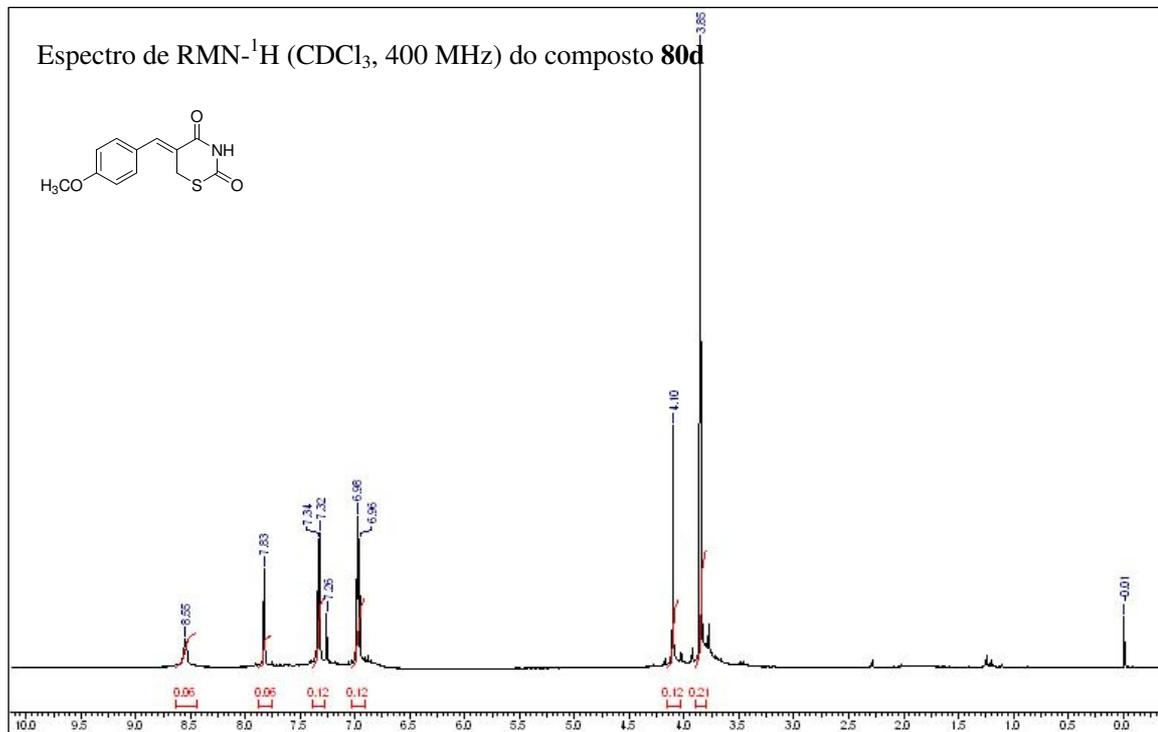
Apêndices



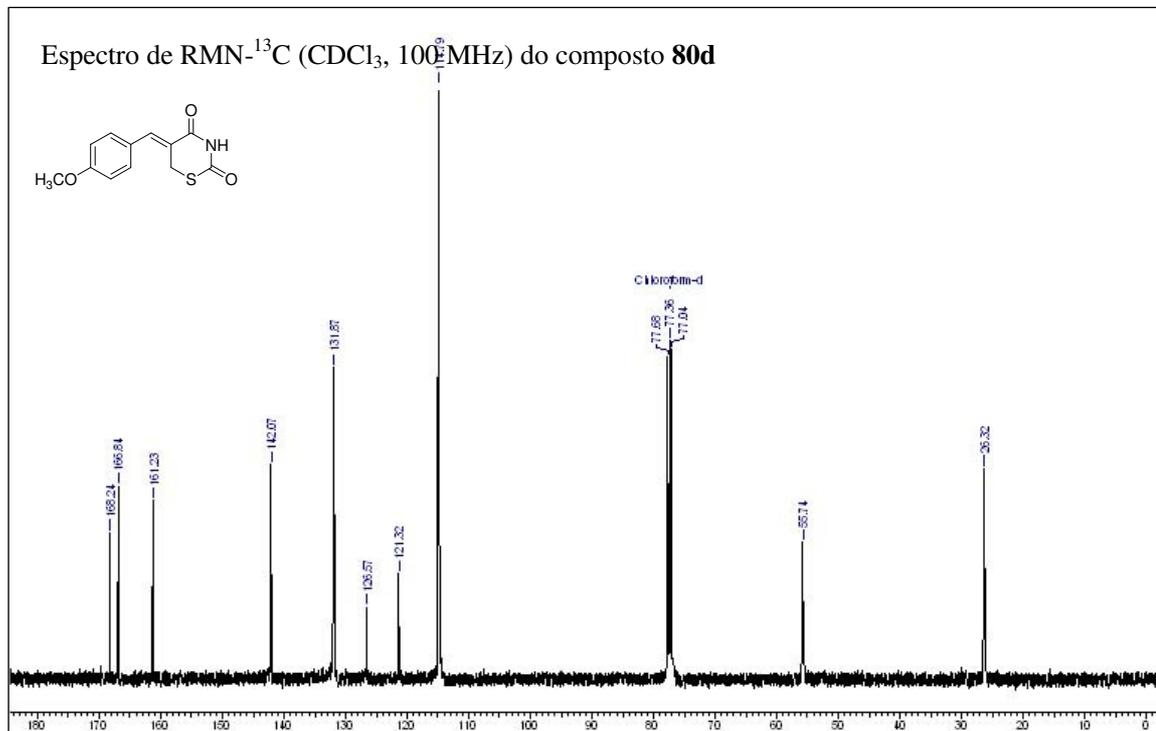
Apêndices



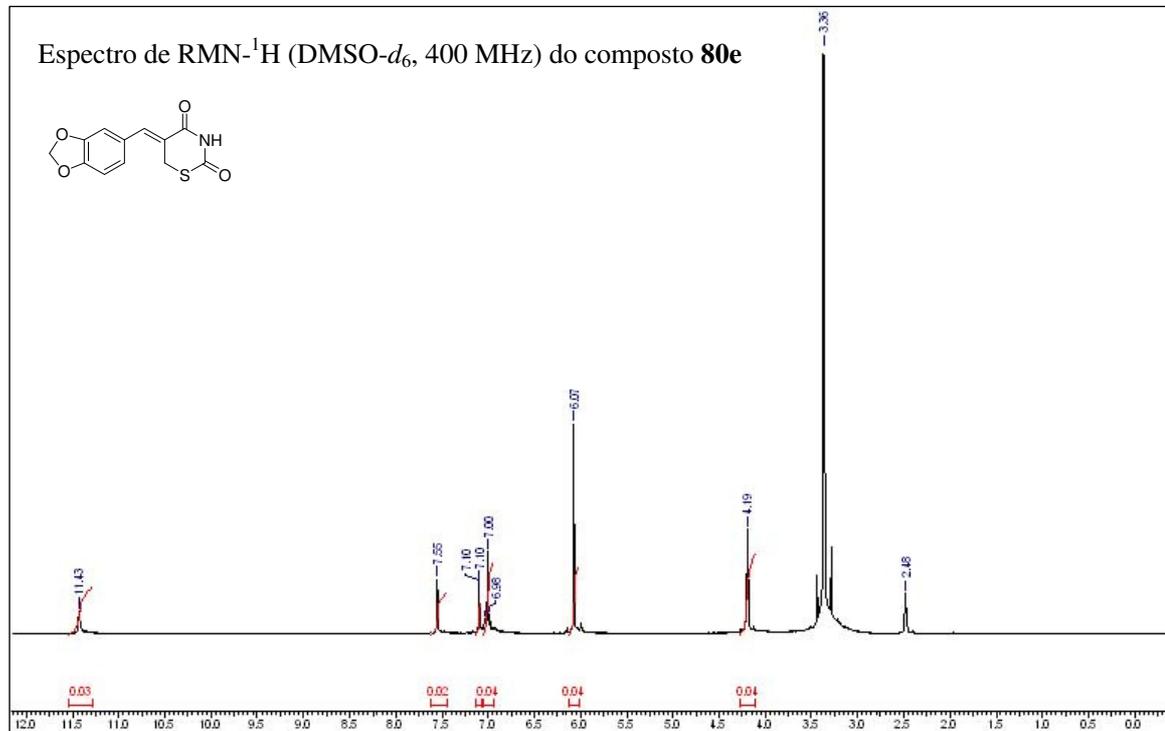
Apêndices



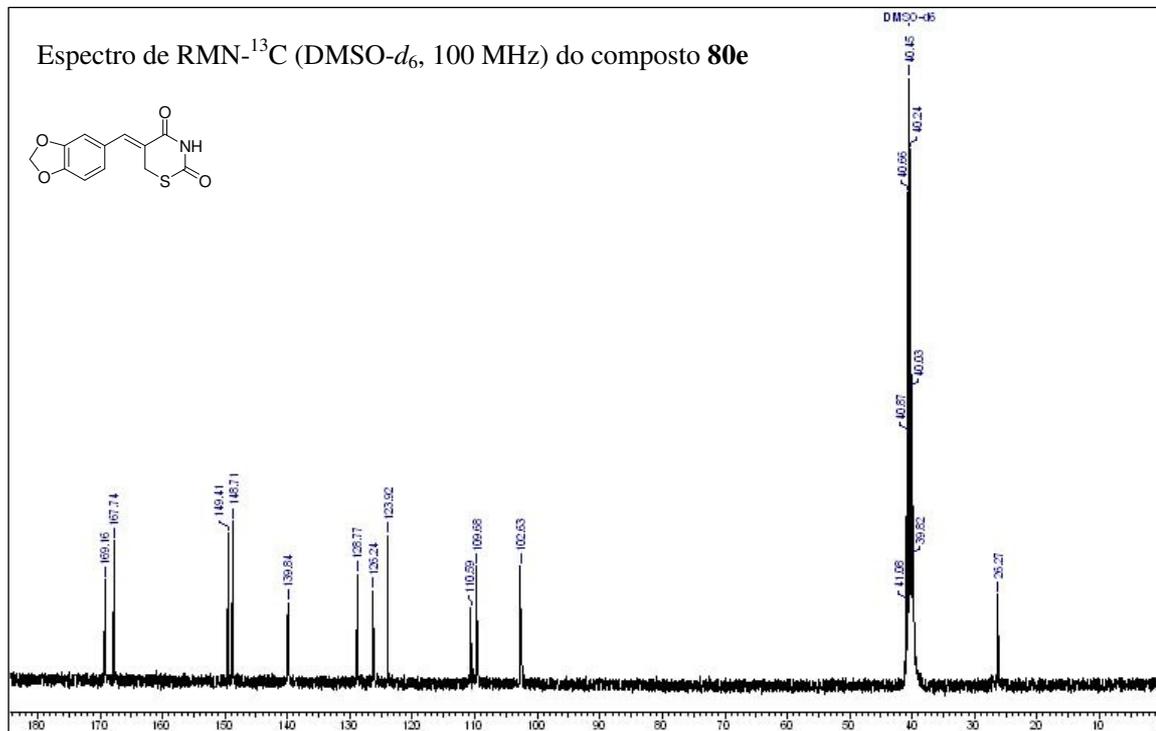
Apêndices



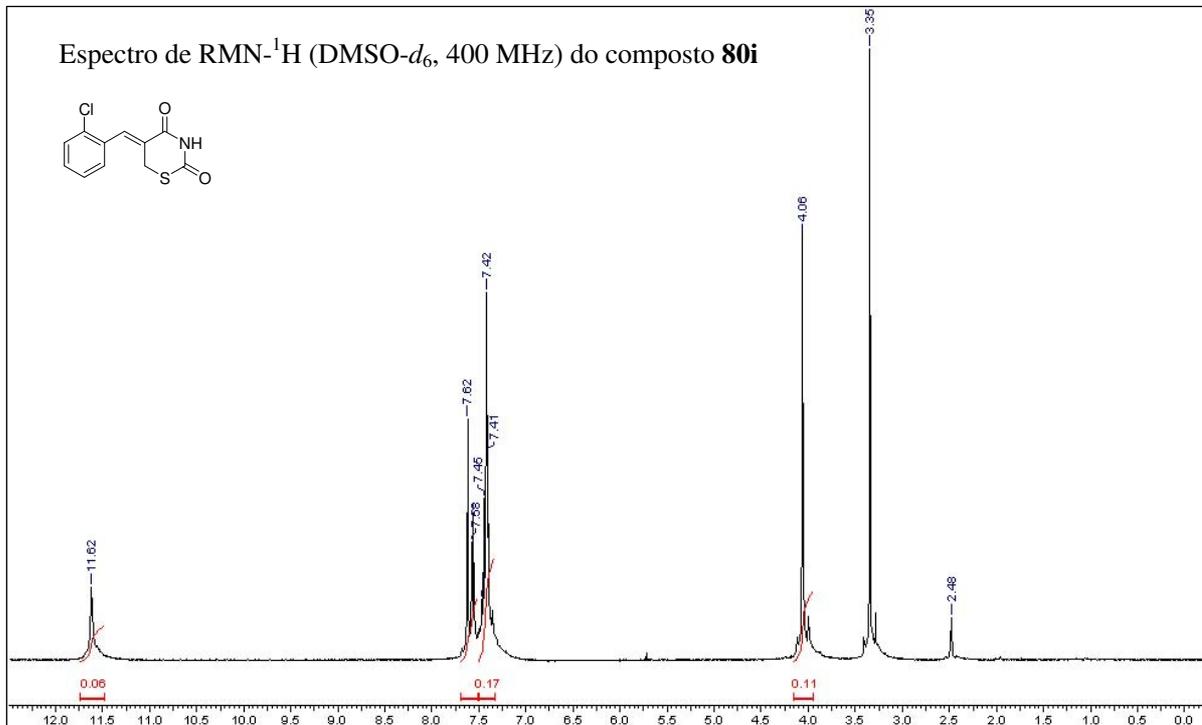
Apêndices



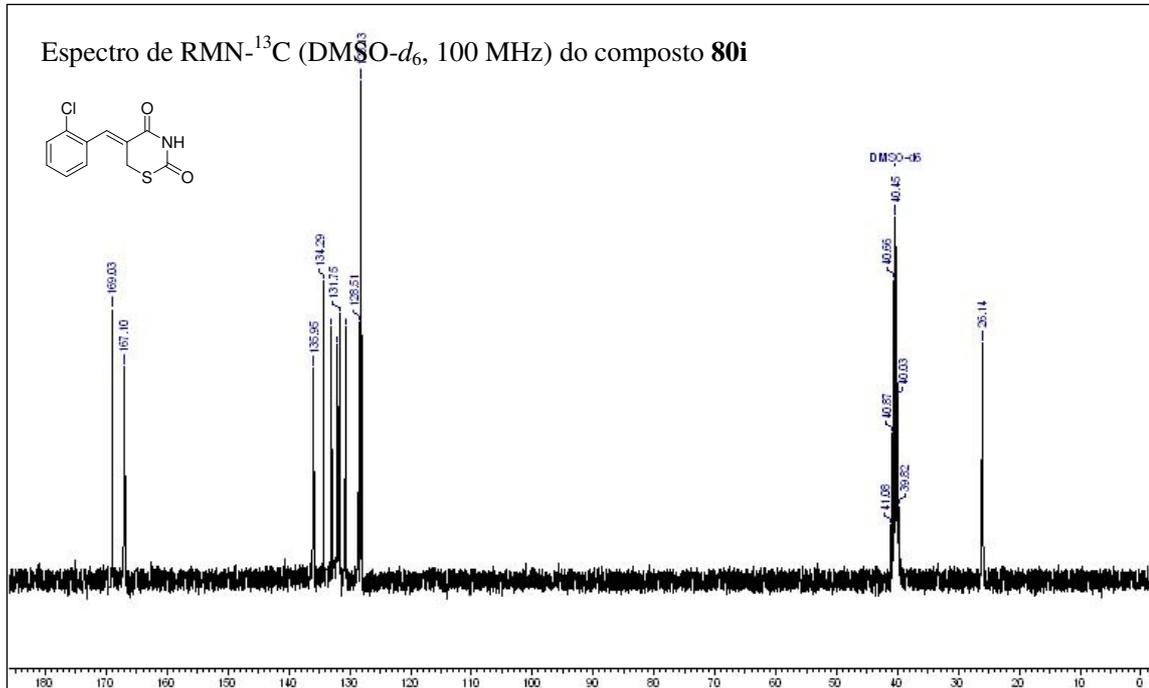
Apêndices



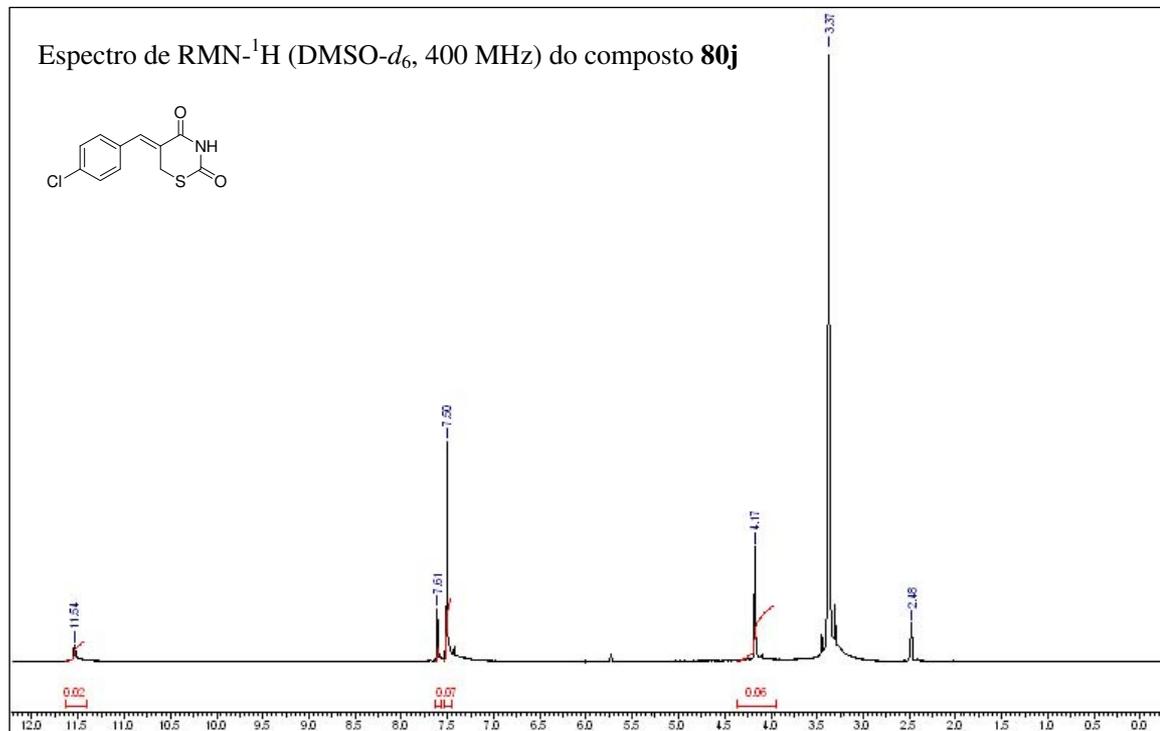
Apêndices



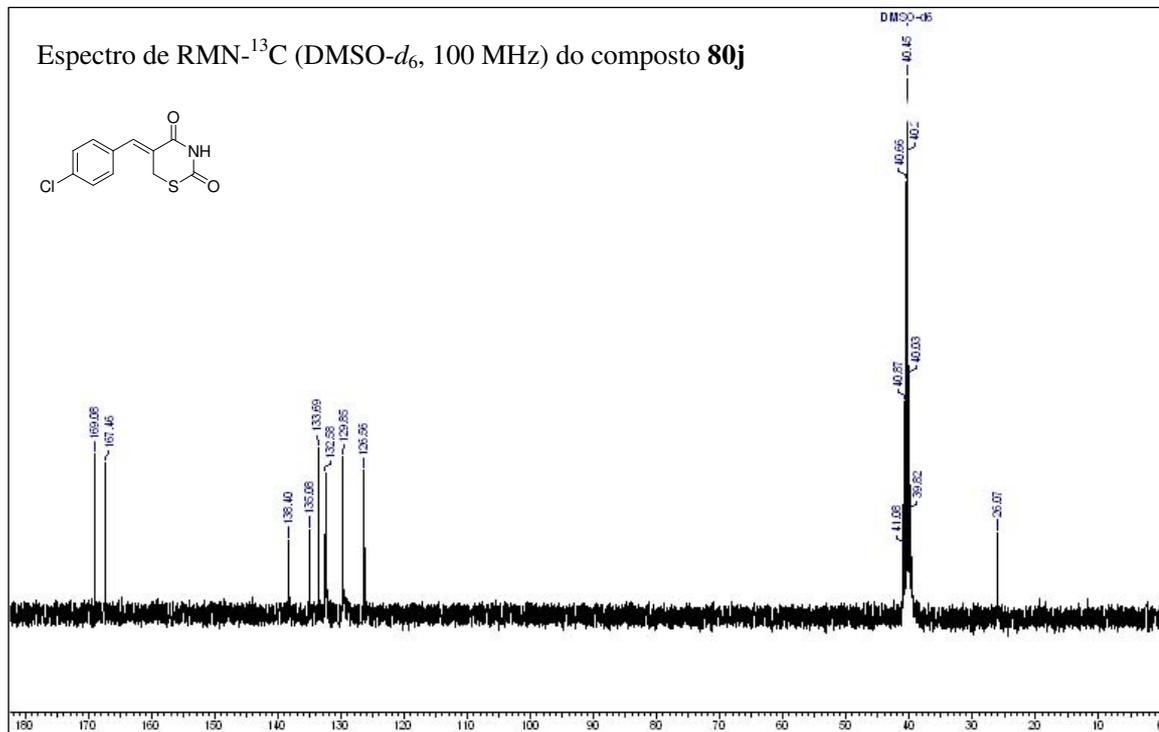
Apêndices



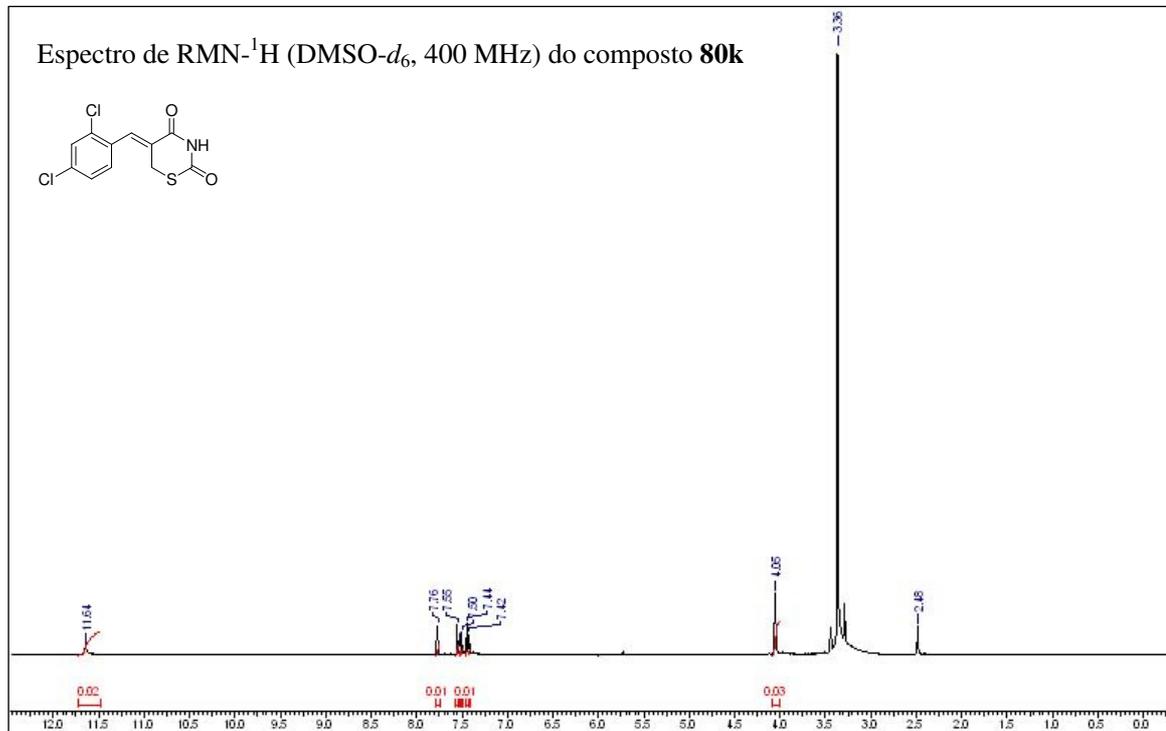
Apêndices



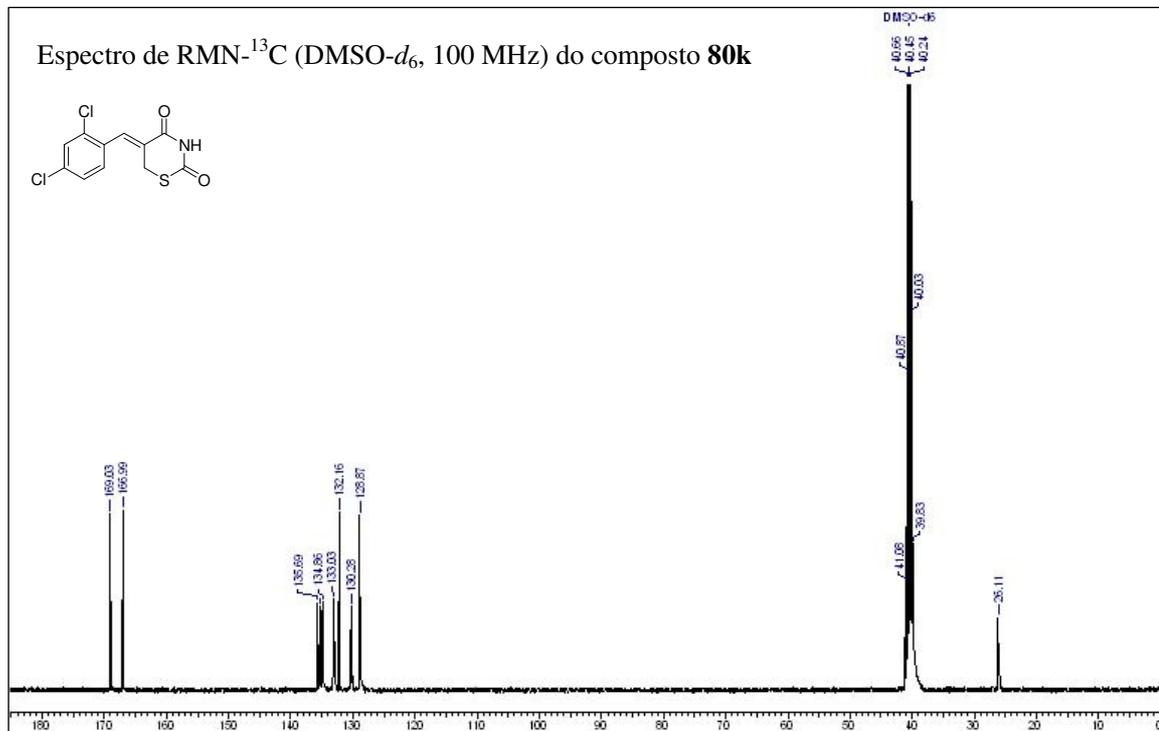
Apêndices



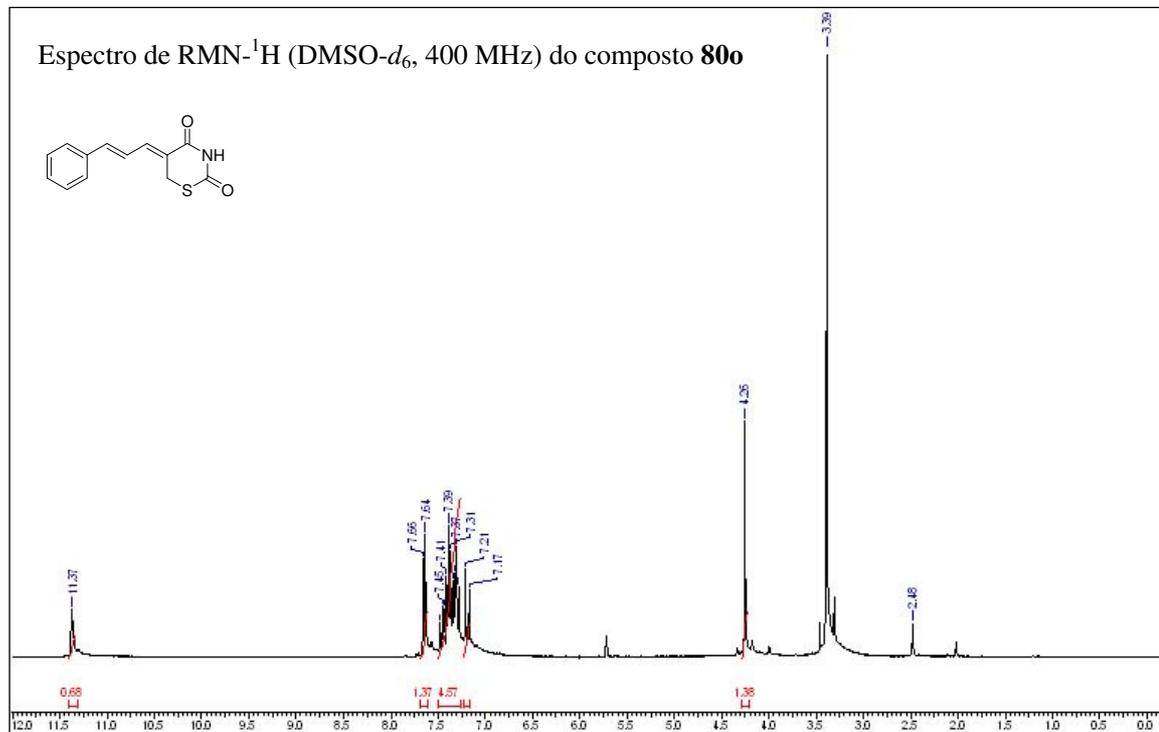
Apêndices



Apêndices



Apêndices



Apêndices

