



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



JAMILLE SILVEIRA MATOS

SÍNTESE E REATIVIDADE DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**SALVADOR-BA
2019**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E BIOATIVIDADE
MOLECULAR

JAMILLE SILVEIRA MATOS

SÍNTESE E REATIVIDADE DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

SALVADOR-BA

2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Matos, Jamille Silveira
Síntese e reatividade de 3-acil-tioenaminonas /
Jamille Silveira Matos. -- Salvador, 2019.
117 f. : il

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.
Dissertação (Mestrado - Química) -- Universidade
Federal da Bahia, UFBA, 2019.

1. 3-acil-tioenaminonas. 2. Reação sem solvente. 3.
Heterocíclicos. 4. Química Verde. I. Cunha, Silvio do
Desterro. II. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

JAMILLE SILVEIRA MATOS

“SÍNTESE E REATIVIDADE DE 3-ACETIL-TIOENAMINONAS”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha



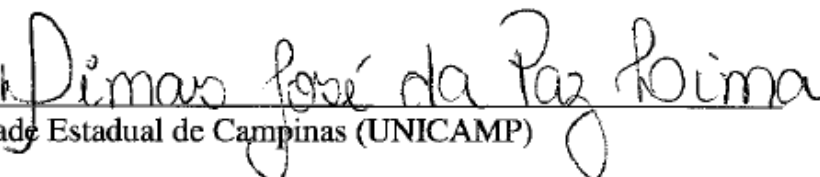
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof.^a. Dr.^a. Eliane de Oliveira Silva



Doutorado em Ciências, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima



Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Alagoas

Salvador, 29 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo incentivo e apoio em todas minhas decisões, minha mãe Norma, meu pai Matos (in memoriam), minha irmã Juliana, meu cunhado e colega de profissão Paulo.

Ao meu sobrinho Paulinho por me trazer alegria e paz nos momentos difíceis.

Ao meu companheiro de vida, Hélio, pelo amor, paciência, dedicação, companheirismo e incentivo em todas as etapas da minha vida. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

As minhas melhores amigas na vida, Camila, Amanda e Carol. Obrigada por fazer parte de tudo isso, pelo incentivo, motivação e fé, vocês foram meu equilíbrio emocional.

Aos meus colegas e amigos do grupo GPSQ, em especial Cíntia, Marina, Iva, Rose, Alba, Fernando e Daniel, obrigada pela convivência e pela ajuda em tudo.

Ao prof. Silvio pela orientação e confiança.

Agradeço também ao Programa de Pós-graduação do Instituto de Química da UFBA e ao CNPq pela bolsa concedida.

Obrigada a todos que de alguma forma fizeram parte dessa minha grande conquista.

RESUMO

O interesse pela síntese de novas moléculas bioativas vem crescendo nas últimas décadas e cada vez mais tem se buscado metodologias que estejam associadas aos princípios da Química Verde. 3-acil-tioenaminonas são intermediários densamente funcionalizados que apresentam vários centros reativos e são importantes blocos de construção para uma variedade de compostos heterocíclicos, como pirazol, isotiazol e tetrazol. O presente trabalho teve como objetivo estudar metodologias verdes de síntese de 3-acil-tioenaminonas e investigar a sua reatividade frente a diferentes nucleófilos e agente oxidante, na tentativa de desenvolver uma série de novas moléculas com um perfil de atividade biológica. Para isso, foram desenvolvidas duas metodologias para síntese destes compostos sem que houvesse a utilização de solventes, temperaturas elevadas e suporte sólido. A primeira metodologia envolveu a reação da enaminona frente ao fenilisotiocianato, sem solvente e a temperatura ambiente. A segunda metodologia envolveu a mesma reação sob irradiação do ultrassom. A partir da primeira metodologia foi possível sintetizar diferentes 3-acil-tioenaminonas, com rendimentos entre 18 e 78%. Na maioria das reações a 3-acil-tioenaminona foi obtida como uma mistura de isômeros *Z/E* na proporção 3:1. Para investigar a reatividade desses compostos foram sintetizados derivados de 3-acil-tioenaminonas a partir da mistura isomérica *Z/E* frente a hidrazina e ao iodo, frente a azida de sódio foi usado apenas o isômero *E*. Na reação com N_2H_4 80% em etanol foi possível obter, em apenas uma etapa, a pirazolona e o pirazol correspondentes com 15% e 34% de rendimento, respectivamente. Na reação com I_2 e K_2CO_3 em acetonitrila foi obtido o isotiazol com 17% de rendimento. Na reação com NaN_3 e $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ em acetonitrila via micro-ondas a $120^\circ C$, 150W por 5 min foi obtido o tetrazol com 26% de rendimento. A metodologia proposta para síntese de 3-acil-tioenaminona atendeu aos princípios da Química Verde e foi desenvolvida com bons rendimentos. Das 20 moléculas sintetizadas neste trabalho nove são inéditos na literatura.

Palavras-chave: 3-acil-tioenaminona. Reação sem solvente. Rota verde alternativa.

ABSTRACT

The interest in the synthesis of new bioactive molecules and the research for new methodologies according to the principles of Green Chemistry have been increased the last decades. 3-acyl-thioenaminones are densely functionalized intermediates with several reactive centers and they are important building blocks for several heterocyclic compounds, such as pyrazole, isothiazole and tetrazole. The aim of this work was to study green methodologies for synthesis of 3-acyl-thioenaminones and to investigate their reactivity to different nucleophiles and oxidant agent to develop a series of new molecules with biological activity. Two methodologies were developed for the synthesis of these compounds under solvent-free condition, low temperatures and solid support-free. The first methodology involved the reactions of enaminones with phenyl isothiocyanate under solvent-free condition at room temperature. The second methodology involved the same reaction condition under ultrasound irradiation. From the first methodology, it was possible to synthesize different 3-acyl-thioenaminones in yields of 18% and 78%. Most of reactions afforded a mixture isomeric 3-acyl-thioenaminones *Z/E* in the ratio 3:1. To investigate the reactivity of these compounds the 3-acyl-thioenaminones derivatives were synthesized from the mixture isomeric *Z/E* with hydrazine and iodine, with sodium azide only the isomer *E* was used. In the reaction with N_2H_4 80% in ethanol it was possible to obtain in one step the corresponding pyrazolone and pyrazole in 15% and 34% of yield, respectively. In the reaction with I_2 and K_2CO_3 in acetonitrile the isothiazole was obtained in 17% of yield. In the reaction with NaN_3 and $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ in acetonitrile by microwave, $120^\circ C$, 150W and 5 min the tetrazole was obtained in 26% yield. The proposed methodology for the synthesis of 3-acyl-thioenaminone is according with the principles of Green Chemistry and it was developed with good yields. Among the 20 molecules synthesized in this work, nine are unpublished in the literature.

Keywords: 3-acyl-thioenaminones. Solvent-free. Alternative green route.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
d	Dubleto
h	Horas
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento (Hz)
m	Multipleteo
min	Minuto
MO	Micro-ondas
PF	Ponto de fusão
q	Quarteto
qui	Quinteto
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singleto
sl	Sinal largo
t	Tripleteo
t.a	Temperatura ambiente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1. ENAMINONAS	10
1.2. 3-ACIL-TIOENAMINONAS	11
1.2.1 Síntese de 3-acil-tioenaminonas	13
1.3 PIRAZOL	15
1.3.1 Síntese de Pirazol	16
1.4 ISOTIAZOL	19
1.4.1 Síntese de isotiazol através da formação de uma ligação S-C e uma ligação N-C	20
<u>1.4.1.1 Adição de cloreto de tiazila a alcenos</u>	<u>20</u>
<u>1.4.1.2 Cicloadição 1,3-dipolar de sulfetos de nitrila em alcinos</u>	<u>21</u>
1.4.2 Síntese de isotiazol através da formação de uma ligação S-N	22
<u>1.4.2.1 Fechamento do anel oxidativo na presença de iodo ou bromo</u>	<u>22</u>
1.5. TETRAZOL	23
1.5.1 Síntese de Tetrazol	24
1.6 QUÍMICA VERDE	29
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL	31
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
3.1 SÍNTESE DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS	32
3.1.1 Metodologia sem solvente	33
<u>3.1.1.1 Caracterização das 3-acil-tioenaminonas</u>	<u>33</u>
<u>3.1.1.2 Mecanismo da reação</u>	<u>38</u>
3.1.2 Metodologia via irradiação do ultrassom	39
3.1.3 Biblioteca de 3-acil-tioenaminonas	40

3.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS	43
3.2.1 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a hidrazina	44
<u>3.2.1.1. Caracterização da pirazolona 10</u>	<u>45</u>
<u>3.2.1.2 Mecanismo da reação</u>	<u>49</u>
<u>3.2.1.3 Caracterização do pirazol 12</u>	<u>50</u>
<u>3.2.1.4 Mecanismo da reação</u>	<u>54</u>
3.2.2 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a iodo	55
<u>3.2.2.1 Caracterização do isotiazol 44</u>	<u>57</u>
<u>3.2.2.2 Mecanismo da reação</u>	<u>60</u>
3.2.3 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a azida de sódio	62
<u>3.2.3.1 Caracterização do tetrazol 50</u>	<u>63</u>
<u>3.2.3.2 Mecanismo da reação</u>	<u>67</u>
4 CONCLUSÕES	68
5 PARTE EXPERIMENTAL	69
5.1 MÉTODOS E EQUIPAMENTOS	69
5.2 SÍNTESE DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS	70
5.2.1 Síntese de 3-acil-tioenaminona sob irradiação do ultrassom	78
5.3 SÍNTESE DE DERIVADOS DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS	79
5.3.1 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a hidrazina	79
5.3.2 Reação de 3-acil-tioenaminonas frente a iodo	80
5.3.3 Reação de 3-acil-tioenaminonas frente a azida de sódio	81
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICES	86
APÊNDICE A	87
APÊNDICE B	108

1 INTRODUÇÃO

1.1. ENAMINONAS

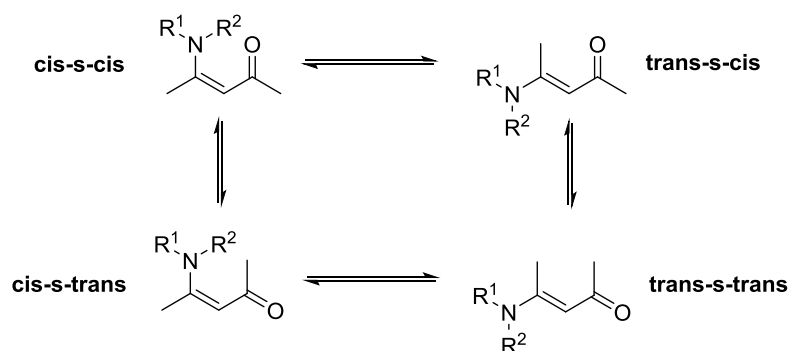
A busca por novas moléculas bioativas como alternativas terapêuticas, tem se intensificado nas últimas décadas (LEITE et al., 2004). O desenvolvimento de novos candidatos a fármacos com ação anticonvulsivante, anti-inflamatório e antitumoral representa uma contribuição relevante dos grupos de pesquisa que se dedicam à síntese de substância bioativas (BRANDT et al., 2004).

A enaminona é uma classe de molécula bastante versátil com estruturas básicas que serve como blocos de construção para a síntese de análogos biologicamente ativos como os *N*-heterocíclicos, entre eles os pirazóis, oxazóis, quinolinas, dibenzodiazepinas, piridinas, tetraidrobenzoxazinas, ácidos tetrônicos e tetrahydrofenantridinas, que são potencialmente bioativos (BRANDT et al., 2004; GOVINDH et al., 2012).

A síntese de heterociclos é uma importante área de investigação em química orgânica devido a sua ampla presença na natureza. A literatura descreve que 60% dos fármacos utilizados em sistemas terapêuticos são heterocíclicos e que 95% desses são *N*-funcionalizados (BRAIBANTE et al., 2008).

O termo geral “enaminona” refere-se a qualquer composto que apresente o sistema conjugado N-C=C-C=O (Figura 01). Enaminonas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -cetoésteres e outros compostos β -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino ésteres (NEGRI et al., 2004; FERRAZ E PEREIRA, 2004).

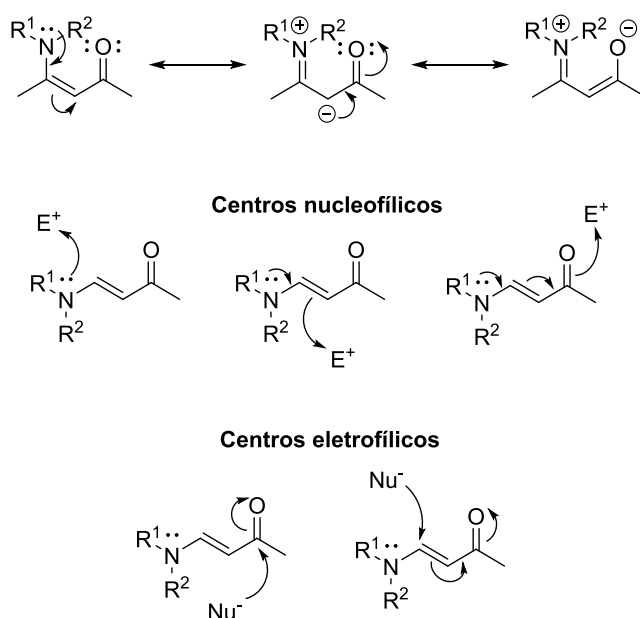
Figura 01 – Estrutura e conformações das enaminonas



Fonte: adaptado de FERRAZ E PEREIRA, 2004.

A deslocalização de elétrons π na estrutura da enaminona tem como consequência uma notável polarização dos carbonos olefínicos, conferindo a estes compostos uma natureza reativa distinta de seus correlatos estruturais enamina e enona e apresentando centros reativos nucleofílicos e eletrofílicos (Figura 02) (FERRAZ; PEREIRA, 2004; FERRAZ; GONÇALO, 2007). Ainda de acordo Ferraz e Pereira (2004), o padrão de substituição nas enaminonas altera a reatividade dos seus centros reativos. O centro N, por exemplo, de uma β -enamino cetonas deve ser menos nucleofílico que o centro N de um β -enamino ésteres devido ao efeito retirador de elétrons ser mais acentuado na função cetona.

Figura 02 – Centros reativos das enaminonas



Fonte: adaptado de FERRAZ; GONÇALO, 2007.

A relevância desse grupo de substância motivou o estudo da 3-acil-tioenaminonas que tem como precursor as enaminonas, com o intuito de desenvolver heterocíclicos com potencial atividade biológica.

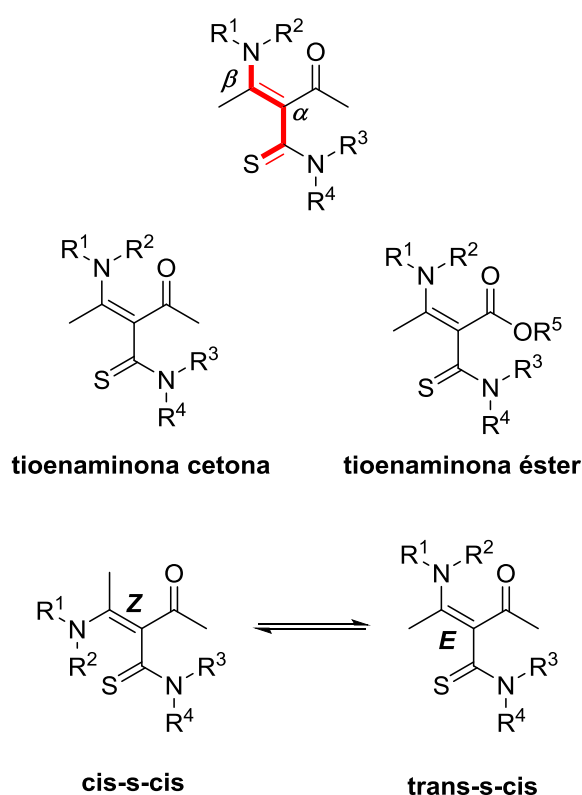
1.2. 3-ACIL-TIOENAMINONAS

Os compostos 3-acil-tioenaminonas são intermediários densamente funcionalizados que apresentam vários centros reativos similarmente às enaminonas e também são importantes blocos de construção para uma variedade de composto

heterocíclicos com potenciais atividades biológicas. Os pirazóis, por exemplo, são ligantes importantes na química metalo-orgânica, na indústria farmacêutica e agroquímica esses heterocíclicos têm amplas aplicações. Na indústria, também é possível encontrar biocidas e conservantes que possuem anéis isotiazóis em sua estrutura e os tetrazóis têm amplas aplicações na área de medicina, bioquímica, agricultura e explosivos. (BRAIBANTE et al., 2002; MARTINS et al., 2008; BROWN; SAINSBURRY, 2002; KOLDOBSKII; OSTROVSKII, 1994).

O termo “3-acil-tioenaminona” empregado neste trabalho refere-se a qualquer composto que apresente o sistema conjugado N-C=C-C=S α -acilado (Figura 03). 3-acil-tioenaminonas são compostos β -enamino α -acilado, derivados da enamionas através da reação no carbono nucleofílico. Os representantes mais comuns dessa classe são os β -enamino cetonas α -aciladas e β -enamino ésteres α -acilados.

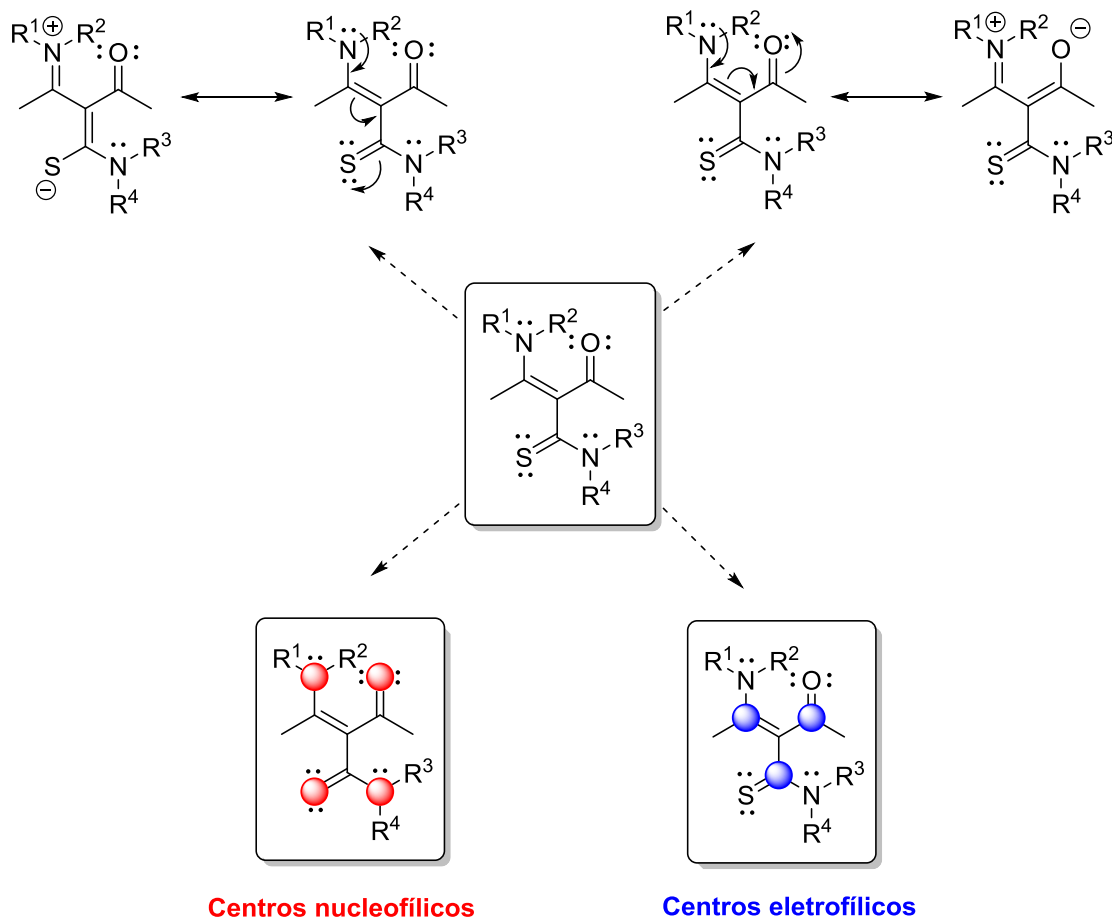
Figura 03 – Estrutura e conformações das 3-acil-tioenaminonas



A deslocalização de elétrons π na estrutura da 3-acil-tioenaminona tem como consequência a polarização dos carbonos olefínicos, conferindo a estes compostos

uma natureza reativa distinta das enaminonas apresentando um maior número de centros reativos nucleofílicos e eletrofílicos (Figura 04).

Figura 04 – Centros reativos das 3-acil-tioenaminonas



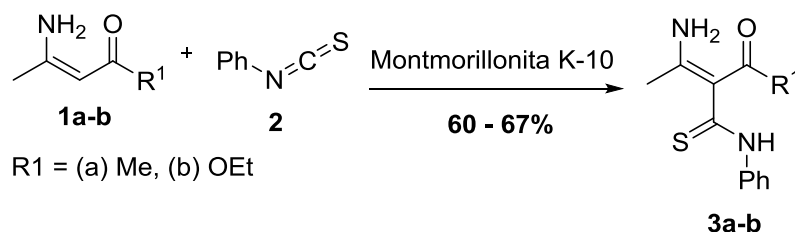
Os poucos relatos existentes na literatura referentes à síntese e reatividade das 3-acil-tioenaminonas e a ampla aplicação biológica de compostos *N*-heterocíclicos despertaram interesse para: 1. investigar a síntese a partir de uma rota verde alternativa, seguindo os princípios da Química Verde e 2. estudar a reatividade, utilizando diferentes nucleófilos e agente oxidante na tentativa de síntese de anéis como pirazol, isotiazol e tetrazol.

1.2.1 Síntese de 3-acil-tioenaminonas

Braibante et al. (1994) apresentam a síntese de 3-acil-tioenaminonas **3a-b** a partir de enaminonas **1a-b** e fenilisotiocianato **2** usando montmorillonita K-10 como suporte sólido, com aquecimento a 40°C por 15h, sem solvente. As enaminonas

reagiram seletivamente formando produtos de C-adição, com rendimento de 60% e 67% (Esquema 01).

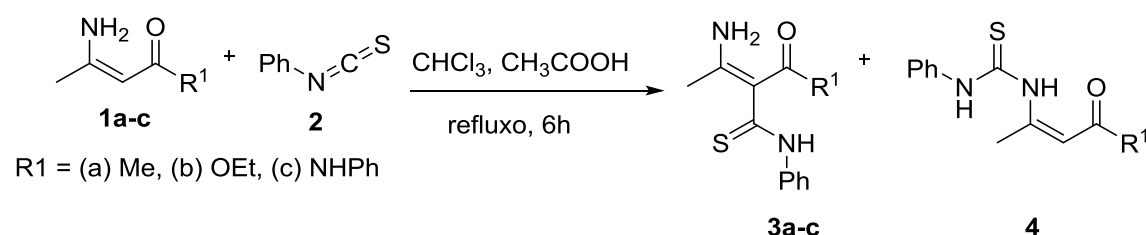
Esquema 01 – Síntese de 3-acil-tioenaminonas usando montmorillonita K-10



Fonte: adaptado de BRAIBANTE et al.,1994.

Maquestiau et al. (1985) descreve que reações entre enaminonas **1** e fenilisotiocianato **2** em meio homogêneo produzem mistura de produtos de N- e C-adição, sob refluxo por 6h, em ácido acético e clorofórmio (Esquema 02).

Esquema 02 – Síntese de 3-acil-tioenaminonas em meio homogêneo

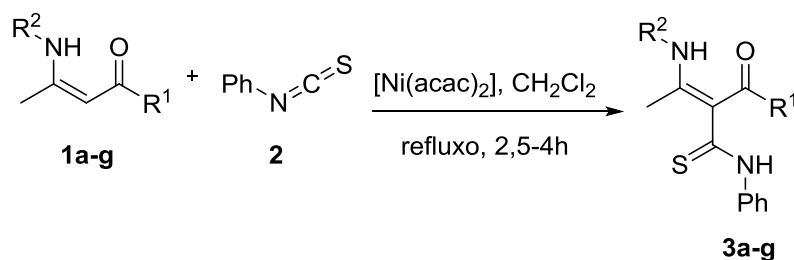


Fonte: adaptado de MAQUESTIAU et al., 1985.

A regioquímica destas reações depende do substituinte N-amino: a reação com o grupo NH₂ conduz preferencialmente a produtos de N-adição, enquanto a reação com o grupo NHR (R = alquila) produz predominantemente compostos de C-adição (MAQUESTIAU et al., 1985; BRAIBANTE et al.,1994).

Segundo Sheibani e Seifi (2009), é possível sintetizar 3-acil-tioenaminonas **3a-g** a partir de enaminonas **1a-g** e fenilisotiocianato **2**, em diclorometano, sob refluxo e acetilacetonato de níquel como catalisador (Esquema 03). Na tabela 01 estão apresentados os resultados obtidos por Sheibani e Seifi (2009), através dessa metodologia são obtidos seletivamente produtos de C-adição com altos rendimentos.

Esquema 03 – Síntese de 3-acil-tioenaminonas usando catalisador



Fonte: adaptado de SHEIBANI; SEIFI, 2009.

Tabela 01 – Resultados obtidos por Sheibani e Seifi (2009) na síntese de 3-acil-tioenaminonas

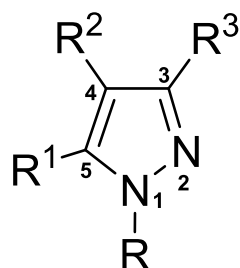
	Produto	R ¹	R ²	Rendimento (%)
1	3a	CH ₃	H	93
2	3d	CH ₃	Ph	92
3	3e	CH ₃	4-MeC ₆ H ₄	91
4	3f	CH ₃	2,3-(Me) ₂ C ₆ H ₃	92
5	3g	C ₆ H ₅	n-butyl	95
6	3b	CH ₃ CH ₂ O	H	92

Fonte: adaptado de SHEIBANI; SEIFI, 2009.

1.3 PIRAZOL

Pirazol é um composto heteroaromático que possui um anel de cinco membros contendo dois nitrogênios na posição 1 e 2 na sua estrutura, podendo ter até três substituintes nas outras posições (Figura 05).

Figura 05 – Estrutura do pirazol

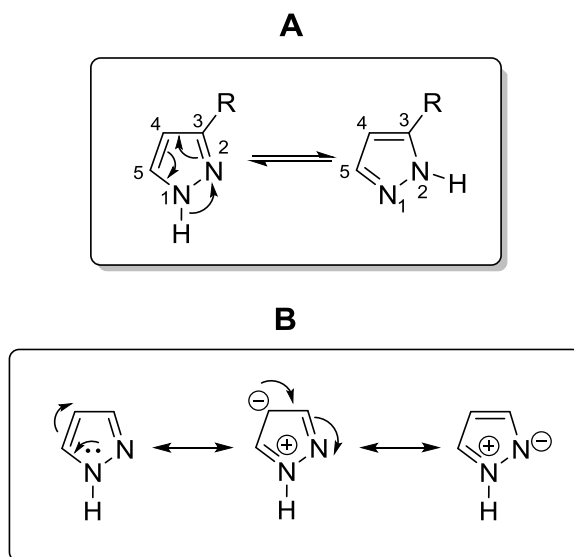


Fonte: adaptado de BEHR et al., 1967.

O anel pirazol, como outros heterocíclicos contendo nitrogênio, pode ser representado por diferentes estruturas tautoméricas (BEHR et al., 1967). Na figura

06 estão representadas as formas tautoméricas e as estruturas de ressonância no anel pirazol.

Figura 06 – Formas tautoméricas (A) e estruturas de ressonância do pirazol (B)



Fonte: adaptado de BEHR et al., 1967.

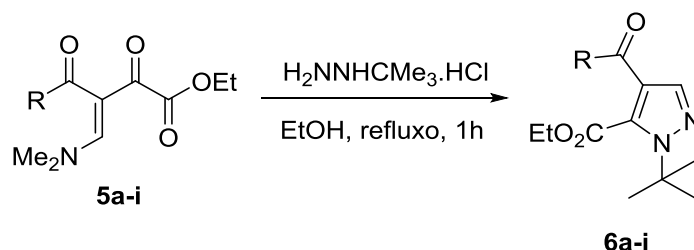
O pirazol possui diversas aplicações na indústria farmacêutica e agroquímica por ser um importante heterocíclico bioativo. Suas atividades biológicas e farmacêuticas, como propriedades antimicrobianas, antivirais, antitumorais, anti-inflamatória, antifúngica, antidepressiva e anticonvulsivante, são bastante conhecidas (MARTINS et al., 2008; CHEN et al., 2008).

Existem inúmeras metodologias para a síntese do pirazol, dentre elas a mais relatada é envolvendo compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas na presença de ácidos; estas metodologias serão apresentadas na próxima seção.

1.3.1. Síntese de Pirazol

Martins et al. (2008) sintetizaram pirazóis **6a-i** a partir de enaminodicetona **5a-i** com cloridrato de terc-butilidrazina, em etanol sob refluxo por 1h (Esquema 04). A reação foi regioespecífica e produziu uma serie de pirazóis com rendimentos entre 73% e 91%, independente do substituinte da enaminodicetona (Tabela 02).

Esquema 04 – Síntese de pirazóis a partir de enaminodicetona e hidrazina



Fonte: adaptado de MARTINS et al., 2008.

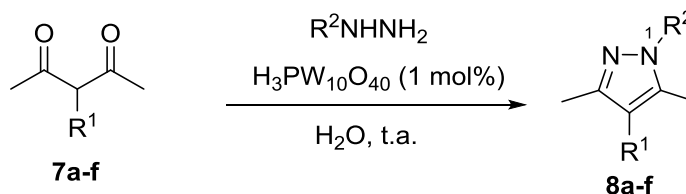
Tabela 02 – Resultados obtidos por Martins et al. (2008) na síntese de pirazóis

	Produto	R	Rendimento (%)
1	6a	Ph	77
2	6b	4-MeOC ₆ H ₄	90
3	6c	4-ClC ₆ H ₄	73
4	6d	4-FC ₆ H ₄	83
5	6e	4-O ₂ NC ₆ H ₄	91
6	6f	tien-2-il	79
7	6g	benzofur-2-il	86
8	6h	CCl ₃	78
9	6i	CF ₃	76

Fonte: adaptado de Martins et al., 2008.

Chen et al. (2008) relataram um método catalítico para a síntese quimio regioseletiva de pirazóis **8a-f** por condensação a temperatura ambiente de hidrazinas/hidrazidas, a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos **7a-f** em água pura usando H₃PW₁₂O₄₀ como catalisado inorgânico heterogêneo (Esquema 05). Foram obtidos núcleos pirazóis com altos rendimentos (Tabela 03).

Esquema 05 – Síntese de pirazóis catalisada por ácido fosfotúngstico



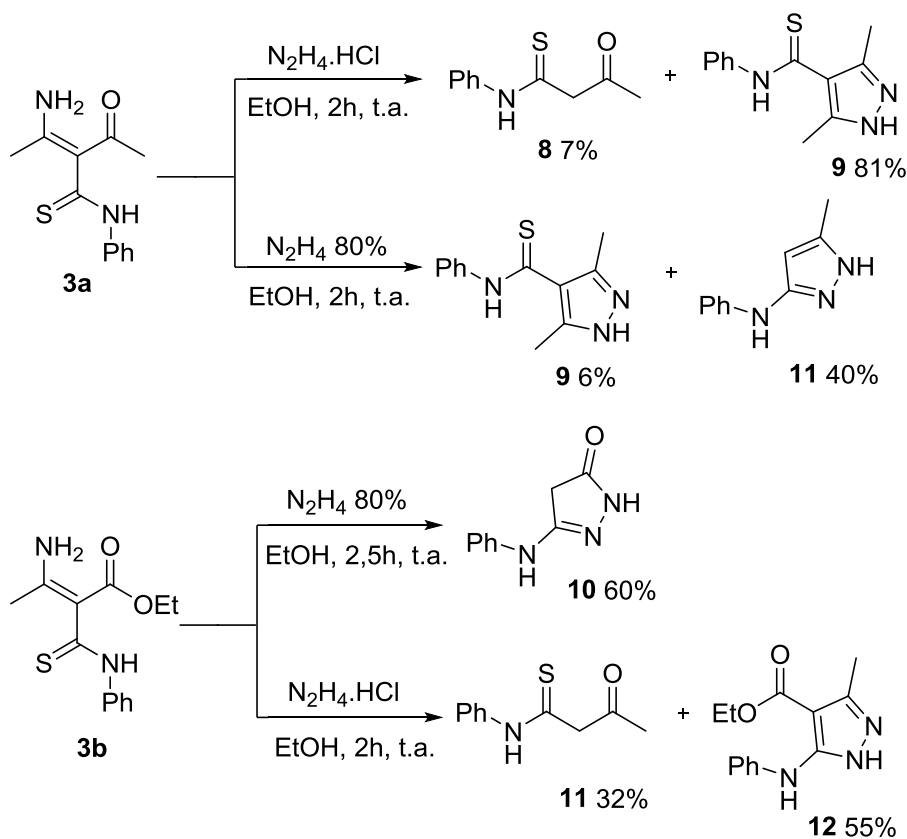
Fonte: adaptado de Chen et al., 2008.

Tabela 03 – Resultados obtidos por Chen et al. (2008) na síntese de pirazóis

	Produto	R ¹	R ²	Rendimento (%)
1	8a	H	H	96
2	8b	Me	H	93
3	8c	H	Ph	93
4	8d	Me	Ph	85
5	8e	H	-CO(Me)	89
6	8f	Me	-CO(Me)	85

Fonte: adaptado de CHEN et al., 2008.

Segundo Braibante et al. (1996), é possível obter pirazóis a partir de 3-acil-tioenaminonas **3a-b** na presença de hidrato de hidrazina ou cloridrato de hidrazina, em etanol sob refluxo ou a temperatura ambiente por 2h (Esquema 06). Há formação de pirazol **9**, **10** e **11** como mistura em ambas as metodologias, exceto quando se obtém como único produto isolado a pirazolona **10**.

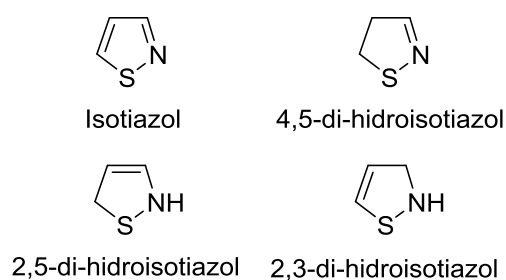
Esquema 06 – Síntese de pirazóis a partir de 3-acil-tioenaminonas e hidrazina

Fonte: adaptado de BRAIBANTE et al., 1996.

1.4 ISOTIAZOL

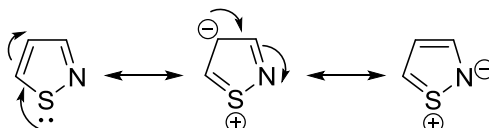
Isotiazol ou 1,2-tiazol é um composto heteroaromático estável com uma química bastante conhecida e suas formas reduzidas também são abundantes (Figura 07). Na figura 08, estão representadas as estruturas de ressonância no anel isotiazol.

Figura 07 – Estrutura do isotiazol e suas formas reduzidas



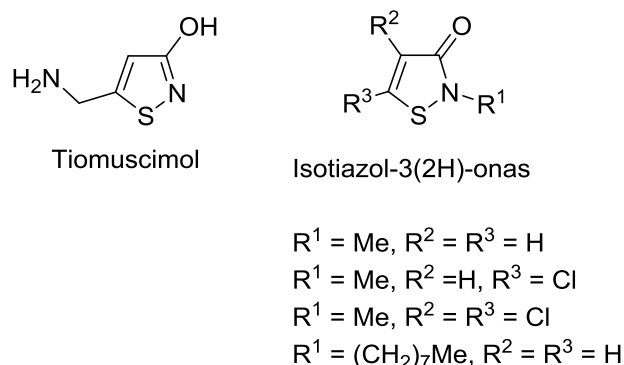
Fonte: adaptado de BROWN; SAINSBURRY, 2002.

Figura 08 – Estruturas de ressonância do isotiazol



Fonte: adaptado de BROWN; SAINSBURRY, 2002.

O isotiazol tem uma grande aplicação na área de síntese química, na indústria farmacêutica podem ser encontrados diversos fármacos que possuem o anel isotiazol. Segundo Brown e Sainsburry (2002) o tiomuscimol é ativo no sistema nervoso central como um agonista dos receptores GABA (γ -aminobutirato) e algumas isotiazol-3(2H)-onas atuam como biocidas e conservantes em aplicações industriais (Figura 09).

Figura 09 – Exemplos de isotiazóis com atividade biológica

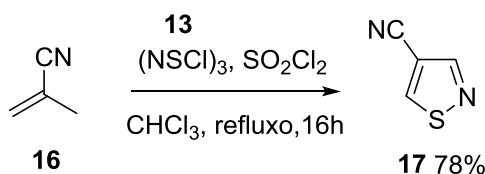
Fonte: adaptado de BROWN; SAINSBURRY, 2002.

Existem diversas metodologias sintéticas para a formação do anel isotiazol, o fechamento do anel pode ocorrer através da: 1. formação de uma ligação S-C e uma ligação N-C; 2. formação de uma ligação S-N; 3 formação de uma ligação N-C e 4. formação de uma ligação C-C (Brown e Sainsburry, 2002). A seguir serão apresentadas algumas sínteses de isotiazol descritas na literatura envolvendo os dois primeiros métodos.

1.4.1 Síntese de isotiazol através da formação de uma ligação S-C e uma ligação N-C

1.4.1.1 Adição de cloreto de tiazila a alcenos

Segundo Aplett e Chivers (1990) o isotiazol-4-carbonitrila **17** foi obtido com 78% de rendimento através da reação do tricloreto de tritiazil **13** com o 2-metilacrilonitrilo **16** em clorofórmio, na presença do cloreto de sulfúrio, sob refluxo, após 16h (Esquema 07).

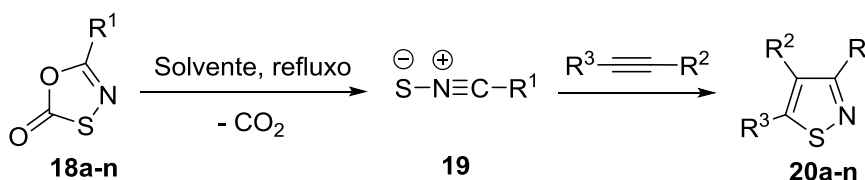
Esquema 07 – Síntese de isotiazol a partir da adição de cloreto de tiazila a alcenos.

Fonte: adaptado de APBLETT; CHIVERS, 1990.

1.4.1.2 Cicloadição 1,3-dipolar de sulfetos de nitrila em alcinos

Para Howe et al. (1978), isotiazóis carboxilatos **20a-n** são sintetizados em algumas etapas através da reação de cicloadição 1,3-dipolar de sulfetos de nitrila com ésteres acetilênicos. Inicialmente ocorre a termólise da oxatiazolona **18a-n** na presença de acetileno dicarboxilato de dimetila (DMAD) para obter o sulfeto de nitrila **19** e eliminar o dióxido de carbono, em clorobenzeno, resultando no isotiazol dicarboxilato **20a-i** com rendimentos entre 24% e 73%. Similarmente, oxatiazolona **18** na presença de propiolato de etila sofre termólise e é possível obter isotiazol carboxilatos **20j-n**, em 1,2-diclorobenzeno, com rendimentos entre 32% e 47% (Tabela 04).

Esquema 08 – Síntese de isotiazol a partir de sulfeto de nitrila e alcinos



Fonte: adaptado de HOWE et al., 1978.

Tabela 04 – Resultados obtidos por Howe et al. (1978) na síntese de isotiazol

	Produto	R ¹	R ²	R ³	Solvente	Rendimento (%)
1	20a	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	50
2	20b	t-Bu	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	24
3	20c	Cy	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	59
4	20d	Ph	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	52
5	20e	2-FC ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	67
6	20f	3-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	52
7	20g	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	30
8	20h	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	73
9	20i	3-O ₂ NC ₆ H ₄	CO ₂ Me	CO ₂ Me	Clorobenzeno	54
10	20j	Ph	H	CO ₂ Et	1,2-diclorobenzeno	43
11	20k	3-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	CO ₂ Et	1,2-diclorobenzeno	47
12	20l	3-F ₃ CC ₆ H ₄	CO ₂ Et	Ph	1,2-diclorobenzeno	43
13	20m	4-NCC ₆ H ₄ ^a	H	CO ₂ Et	1,2-diclorobenzeno	32
14	20n	4-NCC ₆ H ₄ ^a	CO ₂ Et	H	1,2-diclorobenzeno	32

^a 4-cianofenil.

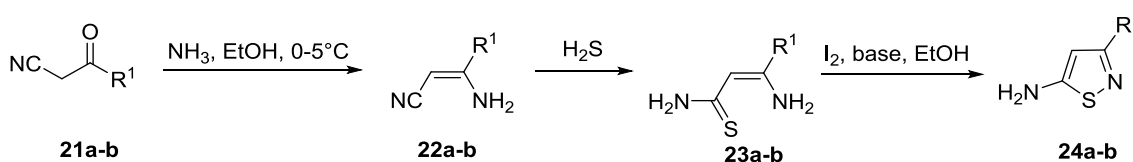
Fonte: adaptado de HOWE et al., 1978.

1.4.2 Síntese de isotiazol através da formação de uma ligação S-N

1.4.2.1 Fechamento do anel oxidativo na presença de iodo ou bromo

De acordo Goerdeler e Pohland (1961) é possível obter isotiazol **24a-b** através de uma sequência reacional partindo de uma α -ciano cetona **21a-b** na presença de amônia, em etanol a 0-5°C. Em seguida o produto **22a-b** é tratado com sulfeto de hidrogênio para a obtenção de **23a-b**, que podem ser ciclizadas com o iodo para a formação do isotiazol-5-amina **24a-b** com rendimentos de 64% e 91% (Tabela 05).

Esquema 09 – Síntese de isotiazol-5-amina através de ciclização oxidativa



Fonte: adaptado de GOERDELER; POHLAND, 1961.

Tabela 05 – Resultados obtidos por Goerdeler e Pohland (1961)

	Produto	R ¹	Reagente	Rendimento (%) ^a
1	24a	Me	I ₂ , piridina, EtOH	64 ^b
2	24b	Ph	I ₂ , K ₂ CO ₃ , EtOH	91

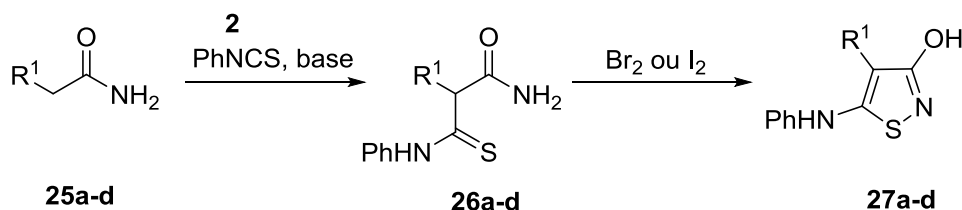
^a A partir de 23.

^b Como o sal cloridrato.

Fonte: adaptado de GOERDELER; POHLAND, 1961.

Para Goerdeler e Keuser (1964), 5-anilinoisotiazol-3-ols **27a-d** são sintetizados em duas etapas, iniciando com a reação entre acetamidas **25a-d** e fenilisotiocianato **2**. O produto obtido é tratado com bromo ou iodo que agem como agentes oxidantes para a formação da ligação S-N e o fechamento do anel isotiazol **27a-d**, com rendimentos entre 85% e 96% (Tabela 06).

Esquema 10 – Síntese de 5-anilinoisotiazol-3-ols na presença de Br₂ ou I₂



Fonte: adaptado de GOERDELER; KEUSER, 1964.

Tabela 06 – Resultados obtidos por Goerdeler e Keuser (1964)

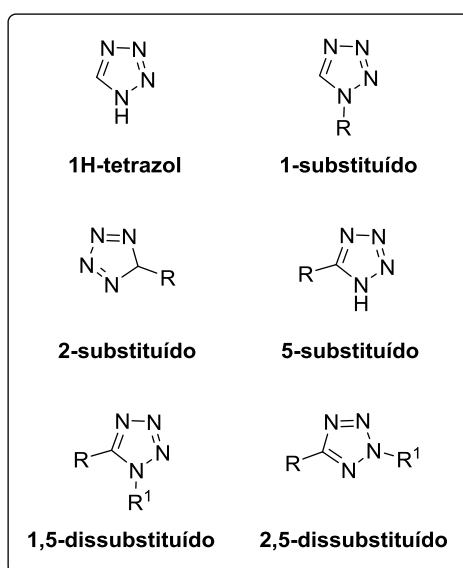
	Produto	R ¹	Reagente	Rendimento (%) ^a
1	27a	Bz	EtOAc	85
2	27b	CO ₂ Me	piridina	93
3	27c	CO ₂ Et	EtOAc	90
4	27d	CONH ₂	EtOAc	96

^a A partir de 26.

Fonte: adaptado de GOERDELER; KEUSER, 1964.

1.5. TETRAZOL

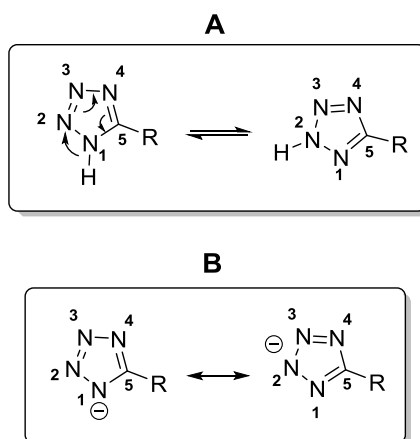
Tetrazol é uma classe de substância heterocíclica que contem um anel de cinco membros com quatro nitrogênios e um carbono. O tetrazol pode ser classificado quanto à posição e o número de substituintes no anel, como representado abaixo (Figura 10).

Figura 10 – Classificação dos tetrazóis quanto à posição dos substituintes

Fonte: adaptado de SARVARY; MALEKI, 2005.

O anel tetrazol possui um sistema aromático que apresenta duas formas tautoméricas. De acordo Molin (2003) as espécies aniônicas do sistema tetrazólico possuem elevado caráter nucleofílico, na figura 11 estão representadas as formas tautoméricas do tetrazol e as estruturas de ressonância do ânion tetrazolato.

Figura 11 – Formas tautoméricas do tetrazol (A) e estruturas de ressonância do ânion tetrazolato (B)



Fonte: adaptado de SOSNOWSHA, 2001.

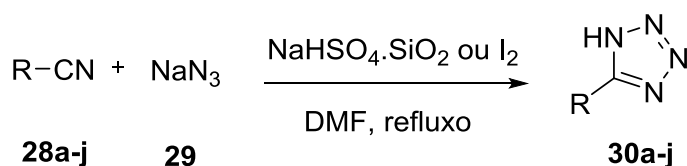
A atividade biológica dos derivados de tetrazol já é conhecida na literatura, com amplas aplicações na área de medicina, bioquímica, agricultura e explosivos (KOLDOBSKII E OSTROVSKII, 1994). Segundo Molin (2003), estudos de atividade biológica dos tetrazóis são baseados em duas propriedades desses compostos: (I) O anel tetrazólico (-CN₄H) representa o análogo formal nitrogenado do grupo carboxílico (-CO₂H) incorporando o comportamento ácido característico; (II) Em geral, o anel tetrazólico apresenta maior estabilidade no sistema metabólico comparado ao similar ácido carboxílico.

A síntese de tetrazol é bastante conhecida na área de síntese orgânica, a seguir serão apresentadas algumas metodologias para obtenção desse composto.

1.5.1 Síntese de Tetrazol

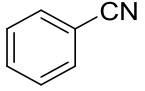
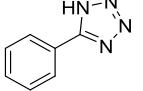
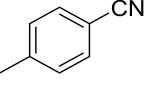
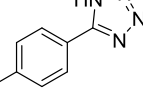
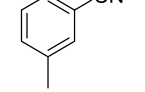
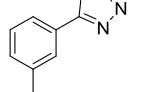
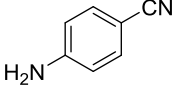
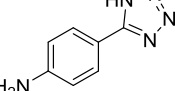
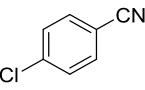
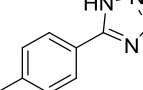
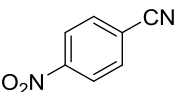
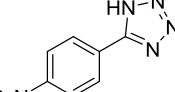
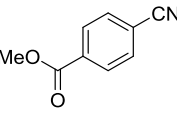
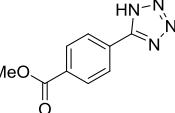
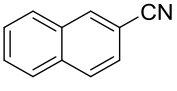
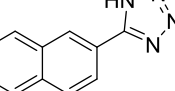
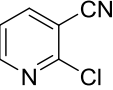
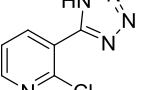
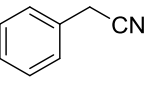
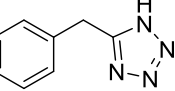
De acordo Das et al. (2009), nitrilas orgânicos **28a-j** quando tratados com NaN₃ **29** na presença de NaHSO₄ suportado em sílica ou iodo, em DMF, sob refluxo, obtêm-se os correspondentes 1H-tetrazol 5-substituído **30a-j** com altos rendimentos (Tabela 07).

Esquema 11 – Síntese de tetrazol suportado em sílica ou iodo



Fonte: adaptado de DAS et al., 2009.

Tabela 07 – Resultados obtidos por Das et al. (2009) na síntese de tetrazol

	Substrato	Produto	Condições ^a	Rendimento (%) ^b
1		30a 	A	91
			B	89
2		30b 	A	88
			B	85
3		30c 	A	89
			B	88
4		30d 	A	79
			B	80
5		30e 	A	82
			B	81
6		30f 	A	91
			B	87
7		30g 	A	92
			B	91
8		30h 	A	81
			B	83
9		30i 	A	86
			B	84
10		30j 	A	79
			B	74

^a Condição A: nitrila, NaN₃, NaHSO₄.SiO₂, DMF, 120°C. Condição B: nitrila, NaN₃, I₂, DMF, 120°C.

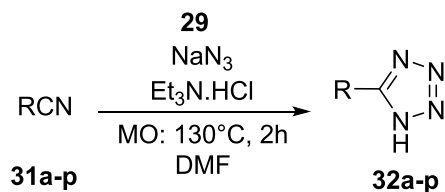
^b Rendimento após purificação.

Fonte: adaptado de DAS et al., 2009.

É possível sintetizar tetrazol empregando irradiação de micro-ondas. Segundo Harusawa et al. (2013), quando nitrilas **31a-p** são tratadas com NaN₃ **29** em presença de Et₃N.HCl, em DMF, sob irradiação de micro-ondas a 130°C por 2h, são

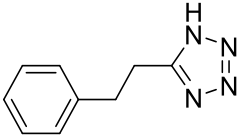
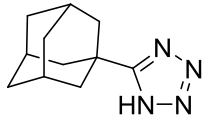
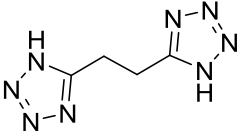
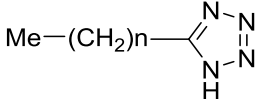
obtidos tetrazóis 5-substituído **32a-p**, com rendimentos entre 34% e 99% (Tabela 08).

Esquema 12 – Síntese de tetrazol sob irradiação de micro-ondas



Fonte: adaptado de HARUSAWA et al., 2013.

Tabela 08 – Resultados obtidos por Harusawa et al. (2013)

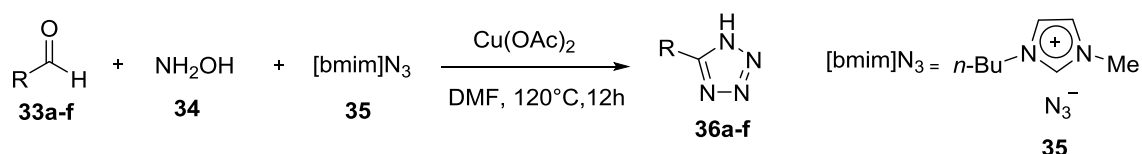
		Produto	Rendimento (%)	
1	32a		69 ^a	
2	32b		83	
3	32c	(o)	93	
4	32d	(m)	81	
5	32e	(p)	99	
6	32f		34	
7	32g	n = 1	81	
8	32h	n = 2	95	
9	32i	n = 3	63	
10	32j	n = 4	85	
11	32k		n = 5	85
12	32l	n = 6	93	
13	32m	n = 7	98	
14	32n	n = 8	99	
15	32o	n = 9	99	
16	32p	n = 10	98	

^a A reação foi realizada em banho de óleo a 130°C por 40h em DMF.

Fonte: adaptado de HARUSAWA et al., 2013.

Devido a várias vantagens associadas à Química Verde, Heravi et al. (2012) desenvolveram a síntese multicomponente (RMC) do tetrazol. Um método simples e eficiente para a síntese de 1H-tetrazol 5-substituído **36a-f** através de uma reação *one-pot*, tricomponente a partir de aldeídos **33a-f**, hidroxilamina **34** e [bmim]N₃ **35** como fonte de azida, DMF a 120°C por 12h, com rendimentos entre 84% e 98% (Tabela 09).

Esquema 13 – Reação one-pot para a síntese de tetrazol



Fonte: adaptado de HERAVI et al., 2012.

Tabela 09 – Resultados obtidos por Heravi et al. (2012) na síntese de tetrazol

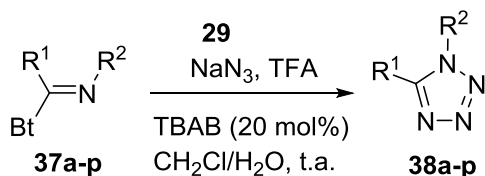
Produto	R	Rendimento (%)
1 36a		96
2 36b		96
3 36c		98
4 36d		89
5 36e		90
6 36f		84

Fonte: adaptado de HERAVI et al., 2012.

Para a síntese de tetrazol 1,5-dissubstituído **38a-p**, Katritzky et al. (2007) apresentam uma metodologia a partir de imidoilbenzotriazol **37a-p**, na presença de NaN₃ **29**, brometo de tetrabutilamonio (TBAB) em quantidades catalíticas e TFA, em

uma solução de CH₂Cl₂/H₂O a temperatura ambiente por 30min. Foram obtidos tetrazóis 1,5-dissubstituído com diversos substituintes **38 a-p** (alifáticos, aromáticos ou heteroaromáticos) com rendimentos entre 90% e 94% (Tabela 10).

Esquema 14 – Síntese de tetrazol 1,5-dissubstituído



Fonte: adaptado de KATRITZKY et al., 2007.

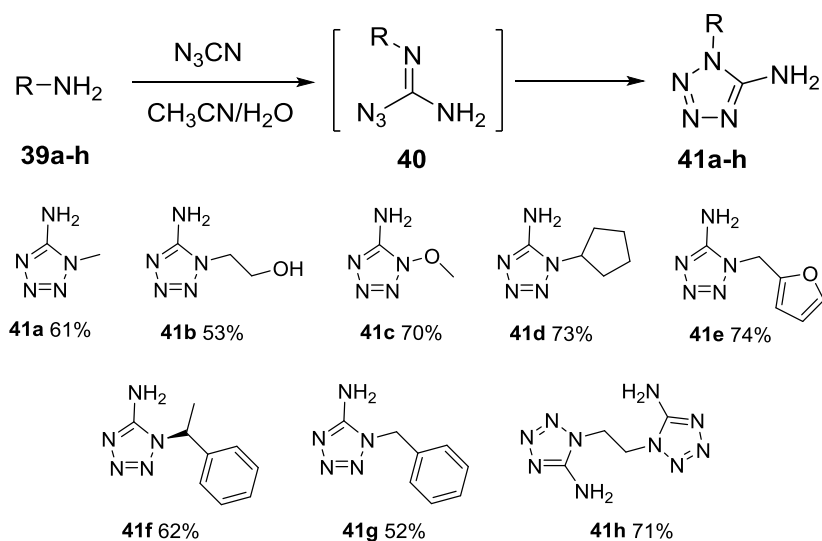
Tabela 10 – Resultados obtidos por Katritzky et al. (2007)

	Produto	R ¹	R ²	Rendimento (%)
1	38a	Me	Ph	90
2	38b	Me	4-Tol	93
3	38c	Bn	4-Tol	94
4	38d	CH ₂ CH ₂ Ph	4-Tol	92
5	38e	Ph	Ph	90
6	38f	Ph	Bn	95
7	38g	4-Tol	4-Tol	92
8	38h	4-Tol	Me	92
9	38i	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	94
10	38j	4-ClC ₆ H ₄	4-Tol	90
11	38k	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph	90
12	38l	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Bn	93
13	38m	4-furil	4-Tol	92
14	38n	4-furil	Cy	94
15	38o	4-tienil	4-Tol	92
16	38p	4-Tol	CH ₂ CO ₂ Et	90

Fonte: adaptado de KATRITZKY et al., 2007.

Segundo Joo e Shreeve (2008) é possível sintetizar tetrazol 1,5-dissubstituído **41a-h** através da formação de imidoil azida in situ **40**, a partir de ciano azida e aminas primárias **39a-h**, em acetonitrila/H₂O (4:1) com rendimentos entre 52% e 73% (Esquema 15).

Esquema 15 – Síntese de tetrazol 1,5-dissubstituído



Fonte: adaptado de JOO; SHREEVE, 2008.

1.6 QUÍMICA VERDE

As indústrias químicas e as demais fontes poluidoras vêm sofrendo pressão, tanto por parte da sociedade civil quanto das autoridades governamentais, a fim de modificar o desenvolvimento de processos e materiais para que estes sejam os menos prejudiciais possíveis ao homem e ao meio ambiente (CORRÊA e ZUIN, 2009). Dessa forma surgiu a área da Química Verde que tem como objetivo inovar a química em todos os seus processos sintéticos e busca obter produtos de forma mais eficiente, segura e limpa, dentro dos seus 12 princípios, são eles:

1. **Prevenção.** Evitar a produção de resíduo em vez de tratá-lo após sua geração;
2. **Economia de átomos.** Desenvolver novas metodologias sintéticas que possam incorporar ao máximo todos os materiais de partida no produto final;
3. **Reações com compostos de menor toxicidade.** Sempre que possível, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente;
4. **Desenvolvimento de compostos seguros.** Os produtos químicos devem ser desenvolvidos para que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos;
5. **Diminuição do uso de solventes e auxiliares.** O uso de substâncias auxiliares, como solventes, agentes de separação, secantes, entre outras, sempre que possível deve ser evitado e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas;

6. **Eficiência energética.** A utilização de energia pelos processos químicos deve ser minimizada ou ainda se possível os processos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes;
7. **Uso de substâncias renováveis.** Sempre que técnica e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;
8. **Evitar a formação de derivados.** O uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, deve ser minimizado ou evitado, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos;
9. **Catálise.** Reagentes catalíticos, tão seletivos quanto possível, são melhores que reagentes estequiométricos;
10. **Desenvolvimento de compostos degradáveis.** Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, sejam degradados em produtos atóxicos e não persistam no ambiente;
11. **Análise em tempo real para a prevenção da poluição.** Torna-se essencial desenvolver e/ou aprimorar metodologias analíticas que possibilitem o monitoramento de processos em tempo real, em linha, com intuito de se identificar e controlar a formação de compostos nocivos;
12. **Química segura para a prevenção de acidentes.** As substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

Diante desse cenário, é importante pensar em uma síntese química que apresente aspectos econômicos, ambientais e de segurança. Para a Química Verde a síntese ideal leva em consideração aspectos como: economia atômica, simplicidade, 100% de rendimento, matérias-primas disponíveis, ambientalmente correta, sem desperdício de reagentes, uma só etapa e segurança. Reações sem solvente, a temperatura ambiente, sem catalisador, reações multicomponentes e também o uso de suporte sólido são exemplos de metodologias empregadas atualmente com o objetivo de atender os parâmetros da Química Verde (LENARDÃO et al., 2003; CORRÊA; ZUIN, 2009).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar metodologias verdes de síntese de 3-acil-tioenaminonas e investigar a sua reatividade frente a diferentes nucleófilos e agente oxidante.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Sintetizar 3-acil-tioenaminona pela metodologia sem solvente e a temperatura ambiente;
- ✓ Sintetizar 3-acil-tioenaminona pela metodologia de irradiação do ultrassom;
- ✓ Ampliar a biblioteca de 3-acil-tioenaminonas, variando os substituintes deste núcleo;
- ✓ Sintetizar derivados de 3-acil-tioenaminonas a partir de hidrazina, iodo e azida de sódio para a construção de anéis pirazóis, isotiazóis e tetrazóis.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

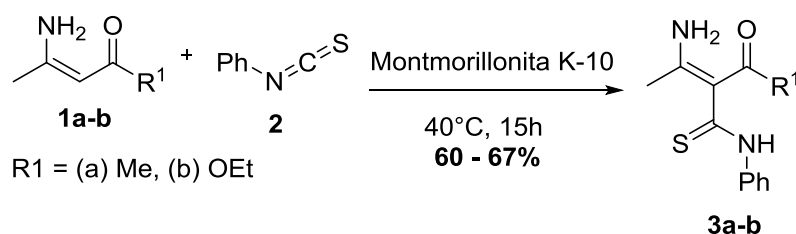
As 3-acil-tioenaminonas são importantes blocos de construção para uma variedade de composto heterocíclicos. Essa versatilidade demanda que sejam investigadas novas metodologias verdes para a síntese dessa classe e que tenham importância como precursores de compostos com atividade biológica.

Neste trabalho, as 3-acil-tioenaminonas foram sintetizadas a partir das enaminonas, por duas metodologias, a fim de desenvolver condições reacionais que se aproximem da síntese química ideal com reações mais eficazes, limpas e seguras. Em seguida, a reatividade das 3-acil-tioenaminonas foi investigada, frente a diferentes nucleófilos e agente oxidante.

3.1 SÍNTESE DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS

Das metodologias apresentadas na seção 1.2.1 para síntese de 3-acil-tioenaminonas, a proposta de Braibante et al. (1994) é a que mais se aproxima da síntese ideal, por não usar solvente na reação. Nesta metodologia as enaminonas com o grupo NH₂ reagem com fenilisotiocianato sob o suporte sólido montmorillonita K-10 para obter seletivamente produtos de C-adição com rendimento de 60% e 67%, sem solvente, a 40°C por 15h (Esquema 16). Após o tempo reacional foi feita a extração do produto lavando quatro vezes a montmorillonita com diclorometano, seguida da secagem com MgSO₄, filtração e a remoção do solvente a vácuo. O produto foi purificado por recristalização em éter diisopropílico.

Esquema 16 – Síntese de 3-acil-tioenaminonas usando montmorillonita K-10



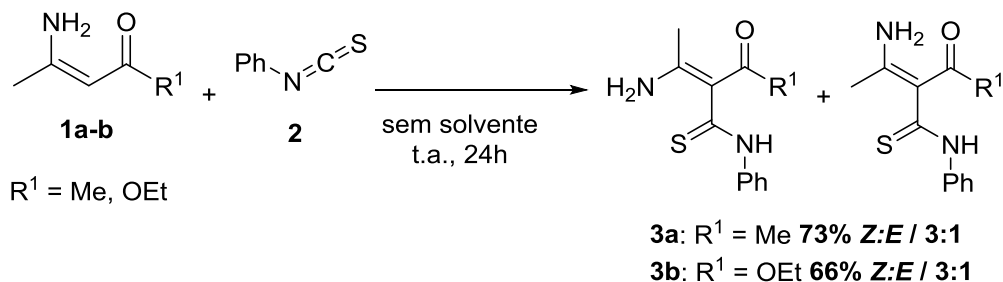
Fonte: adaptado de SYNTHESIS, BRAIBANTE et al., 1994.

No presente trabalho, as 3-acil-tioenaminonas foram sintetizadas a partir das enaminonas, com grupo -NH₂ e -NHR e fenilisotiocianato sem solvente e a temperatura ambiente. Outra metodologia usada para esta síntese foi sob irradiação de ultrassom à temperatura ambiente.

3.1.1 Metodologia sem solvente

Na primeira metodologia sem solvente, a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24h, como mostrada no Esquema 17.

Esquema 17 – Síntese de 3-acil-tioenaminonas sem solvente



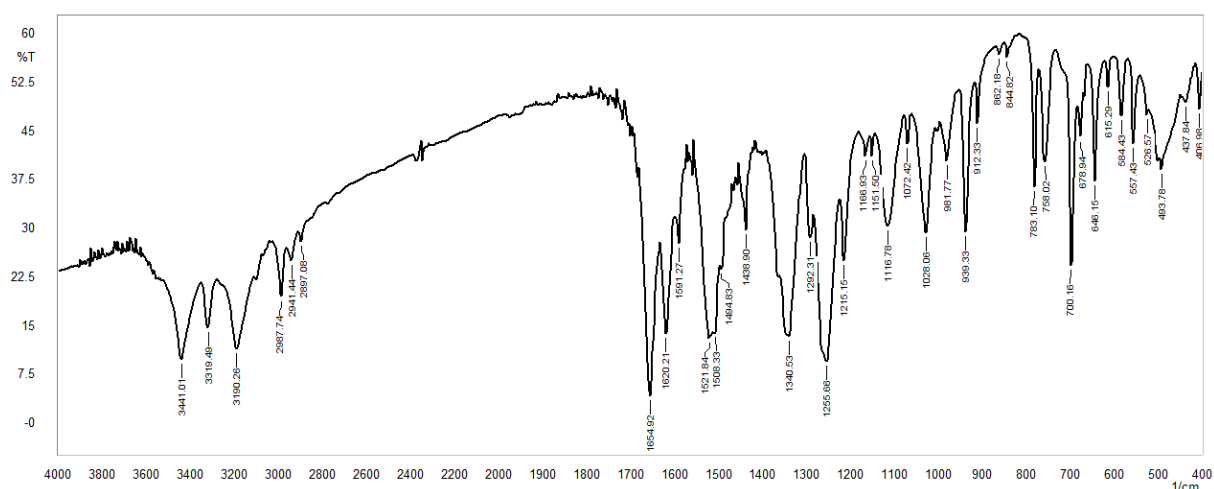
Na metodologia empregada, o tempo reacional foi superior ao descrito por Braibante et al. (1994) e os rendimentos foram equivalentes. As enaminonas com os grupos –Me **1a** e –OEt **1b** levaram à formação de produto de C-adição e foi obtido uma mistura de isômeros *Z/E* de 3-acil-tioenaminona na proporção 3:1 e rendimentos de 73% e 66%, respectivamente. A purificação do produto foi feita apenas por lavagem com etanol gelado e filtração a vácuo, para a 3-acil-tioenaminonas **3b**, já para a 3-acil-tioenaminona **3a** foi necessária também a etapa de recristalização em acetato de etila/hexano, uma purificação relativamente mais simples que a descrita na literatura. A caracterização foi feita através da determinação do ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio, que foram comparados com os descritos na literatura para identificar o isômero majoritário.

3.1.1.1 Caracterização das 3-acil-tioenaminonas

Através dos dados de espectroscopia na região do infravermelho e principalmente de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , foi possível caracterizar as 3-acil-tioenaminonas, confirmar a formação dos isômeros *Z/E* e a proporção entre eles. No presente trabalho será explanada apenas a caracterização da 3-acil-tioenaminona **3b**, que pode ser estendida para as demais 3-acil-tioenaminonas sintetizadas.

Inicialmente foi obtido o espectro na região do infravermelho para a 3-acil-tioenaminona **3b**, apresentado na Figura 12.

Figura 12 – Espectro na região do infravermelho da 3-acil-tioenaminona **3b**



No espectro observam-se as seguintes bandas de absorções na região do infravermelho: estiramento em 3441 e 3319 cm^{-1} , correspondente a ligação N-H de aminas primárias (-NH₂); estiramento em 3190 cm^{-1} , correspondente a ligação N-H de tioamidas secundárias (-NH-R); estiramento em 1654 cm^{-1} , correspondente a ligação C=O de éster α , β insaturado; estiramento em 1620 cm^{-1} da ligação C=C de alceno conjugado; dobramento fora do plano C-H em 783 e 758 cm^{-1} , correspondente a ligação C-H de aromáticos monossustituídos. Nas figuras 13 e 14 estão apresentados os espectros de RMN de ¹H e sua expansão, respectivamente.

Figura 13 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da 3-acil-tioenaminona **3b**

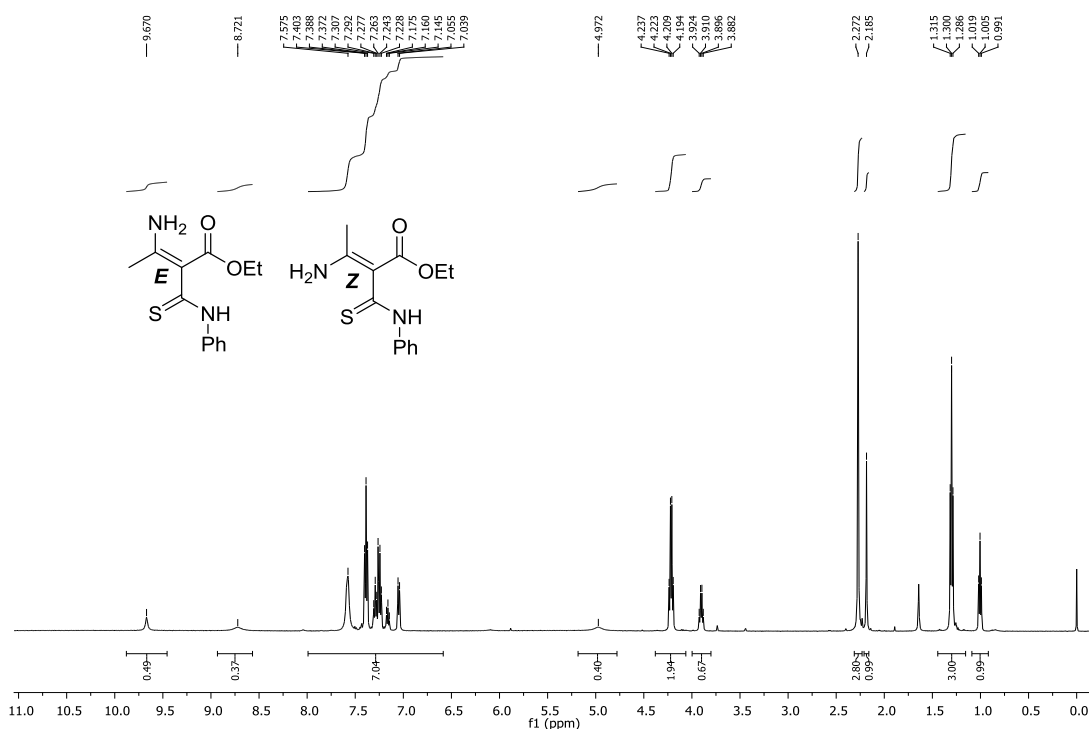
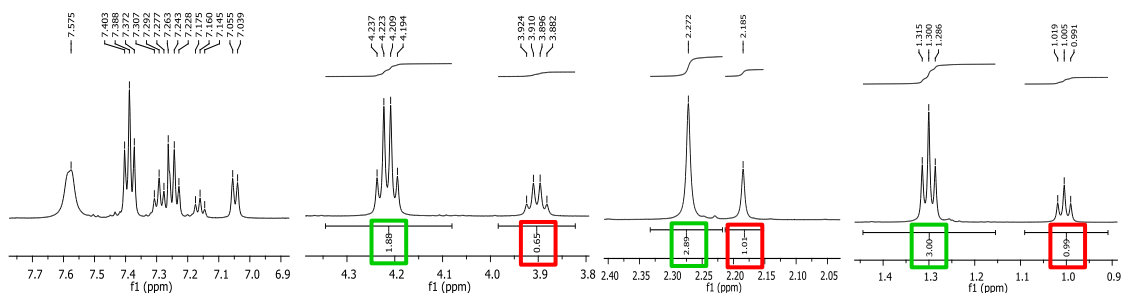


Figura 14 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **3b**



No espectro de RMN de ^1H (Figura 13) são observados que alguns sinais estão duplicados. Estes sinais são melhores observados na expansão do espectro (Figura 14): um tripleto em 1,30 ppm ($J = 7,0$) integrado para três hidrogênios e um tripleto em 1,00 ppm ($J = 7,0$) integrado para um hidrogênio, o que pode sugerir a presença de isomeria *E/Z*. Calculando a proporção entre eles, através dos valores das integrais, chega-se ao resultado 3:1. Sabe-se que hidrogênios em grupos metilas são os hidrogênios mais protegidos, seu sinal aparece mais a direita do espectro e que tripleto integrado para três hidrogênios é referente a grupo CH_3 ligado a grupo CH_2 , o que sugere a presença do grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ na molécula.

Outros sinais que aparecem duplicados são dois quartetos: um em 4,21 ppm ($J = 7,0$), integrado para dois hidrogênios e outro em 3,89 ppm ($J = 7,0$) com integral igual a 0,65. Calculando a proporção com esses valores chega-se ao resultado de 3:1. Sabe-se que quarteto integrado para dois hidrogênios é referente a grupo CH_2 ligado a grupo CH_3 e que hidrogênios no carbono ligado ao oxigênio sofrem o efeito de desblindagem devido a maior eletronegatividade do oxigênio e por isso os sinais aparecem mais a esquerda no espectro, o que confirma a presença de um grupo etoxila ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) na molécula.

Ainda é possível observar dois singletos, um em 2,27 ppm e outro em 2,18 ppm. Ambos os sinais são referentes aos hidrogênios do grupo metila (CH_3) que são desblindados por causa do campo anisotrópico dos elétrons π da ligação dupla, e por isso aparecem mais à esquerda no espectro. Calculando a proporção com os valores das integrais chega-se novamente ao resultado 3:1.

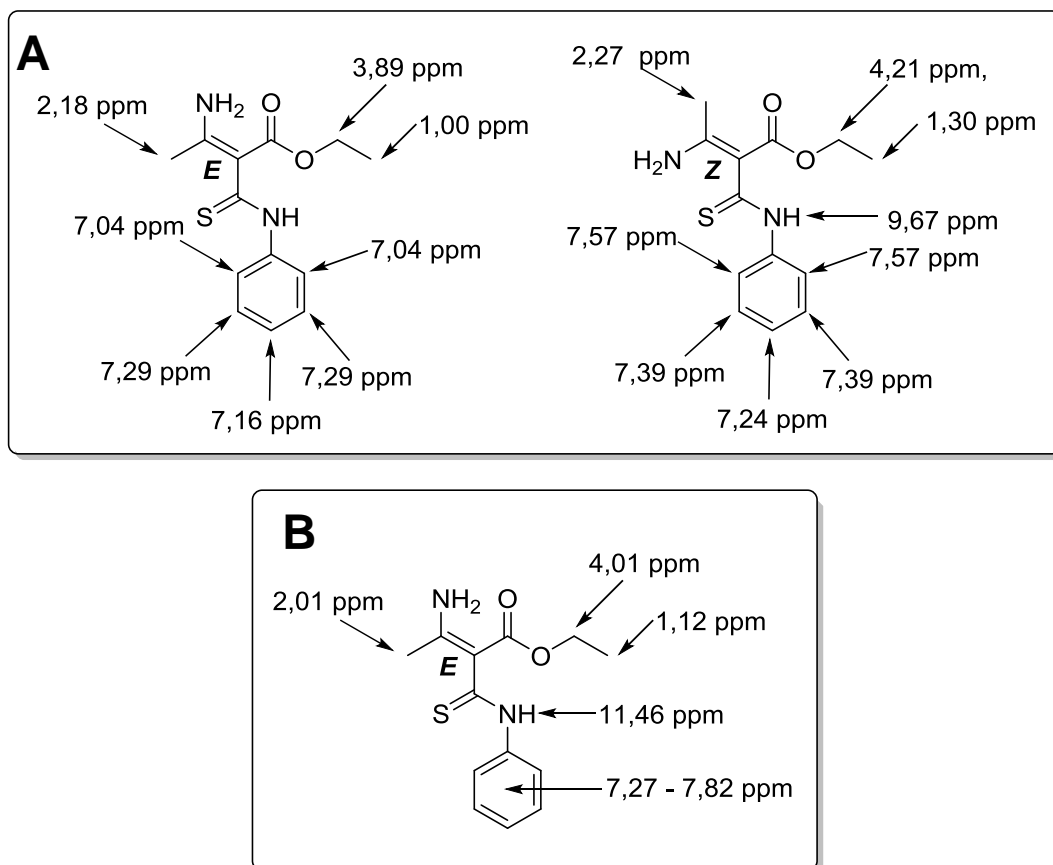
Outros sinais presentes no espectro de RMN de ^1H que podem ser observados são: dois dubletos em 7,04 ppm e 7,57 ppm e quatro tripletos em 7,16 ppm, 7,24 ppm, 7,29 ppm e 7,39 ppm na região característica de hidrogênios de anel aromático, o que confirma a presença de um grupo fenila na molécula e um sinal

largo em 9,67 ppm integrado para um hidrogênio que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da tioamida (-NHR).

Para inferir qual isômero foi obtido majoritariamente, os sinais duplicados presentes no espectro de RMN de ^1H da 3-acil-tioenaminona **3b** sintetizada neste trabalho, foram comparados aos sinais do espectro de RMN de ^1H da 3-acil-tioenaminona **3b** descrita por Braibante et al. (1994), uma vez que os autores relatam que o composto obtido por eles tem isomeria *E*.

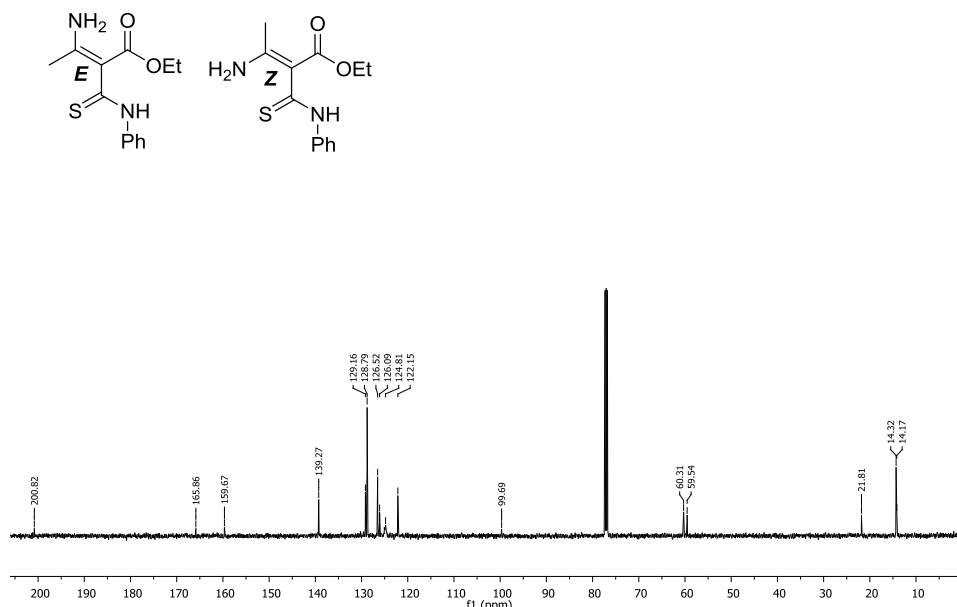
Segundo Braibante et al. (1994) o espectro de RMN de ^1H do isômero *E* apresenta os seguintes sinais 1,12 (t, 3H, $J = 7,2$), 2,01 (s, 3H), 4,01 (q, 2H, $J = 7,2$), os quais aparecem no espectro de RMN de ^1H da 3-acil-tioenaminona **1** sintetizada em menor proporção, destacado em vermelho na figura 14. Portanto, neste trabalho, o isômero *E* foi obtido minoritariamente, na proporção 1:3 em relação ao isômero *Z*. Na figura 15 estão apresentadas as atribuições dos sinais de RMN de ^1H para cada isômero da 3-acil-tioenaminona **3b**.

Figura 15 – Atribuições dos sinais de RMN de ^1H para a 3-acil-tioenaminona **3b**: (A) Neste trabalho (B) Segundo Braibante et al. (1994)



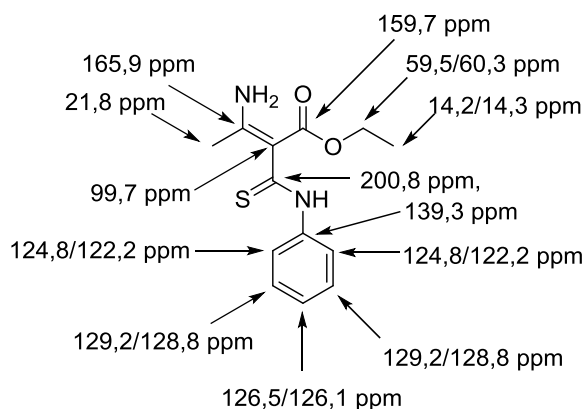
Para corroborar a estrutura da 3-acil-tioenaminona **3b** foi analisado o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) e feita às devidas atribuições dos sinais (Figura 17).

Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 3-acil-tioenaminona **3b**



No espectro de RMN de ^{13}C também são observados alguns sinais duplicados, reforçando a presença de isômeros: sinais em 14,2 e 14,3 ppm referentes aos hidrogênios CH_3 do grupo etoxila (OCH_2CH_3); sinais em 59,5 e 60,3 ppm referentes aos hidrogênios CH_2 do grupo etoxila (OCH_2CH_3); sinal em 21,8 ppm referente ao grupo metila ligado a dupla (CH_3); sinais em 122,2, 124,8, 126,1, 126,5, 128,8 e 129,2 característicos do anel aromático, também duplicados e sinais característicos de carbonos não hidrogenados em 99,7, 139,3, 159,7, 165,9 e 200,8 ppm.

Figura 17 – Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C para a 3-acil-tioenaminona **3b**



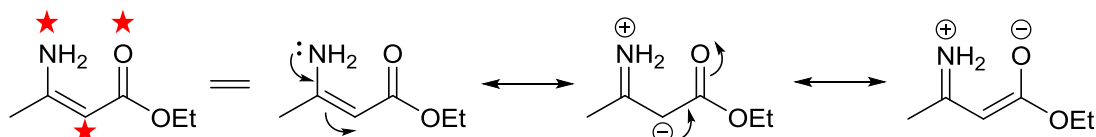
De acordo com Braibante et al. (1994), a 3-acil-tioenaminona **3b** apresenta os seguintes sinais nos espectros de RMN: RMN de ^{13}C (20 MHz, DMSO- d_6): δ 198,0; 166,4; 159,2; 140,2; 128,3; 125,6; 123,1; 103,4; 58,4; 19,9; 14,4, reforçando a estrutura proposta para a 3-acil-tioenaminona **3b** neste trabalho.

Confirmada a estrutura da 3-acil-tioenaminona **3b** foi proposto, então, um mecanismo de reação para a sua obtenção.

3.1.1.2 Mecanismo da reação

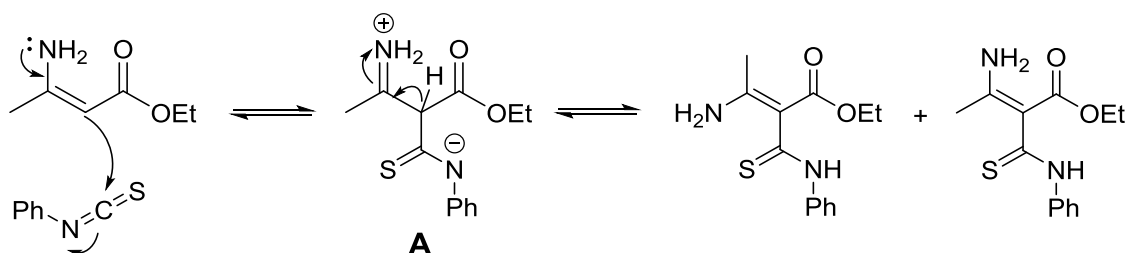
Na figura 18, podem ser observadas as estruturas de ressonância da enaminona **1b**. Em destaque vermelho estão apresentados os sítios nucleofílicos na molécula.

Figura 18 – Estruturas de ressonância da enaminona **1b**



O sítio mais mole das enaminonas é carbono α à carbonila e o sítio mais duro é o oxigênio da carbonila, assim o que vai determinar a formação de produtos de N-adição ou C-adição, dentre outros fatores apresentados anteriormente, será a natureza do eletrófilo da reação. O fenilisotiocianato **2** é um eletrófilo mole e vai reagir preferencialmente no sítio mais mole da molécula, formando produtos de C-adição (Esquema 18). Primeiro ocorre o ataque da dupla da enaminona **1b** ao carbono do fenilisotiocianato e, em seguida, prototropismo com a formação da 3-acil-tioenaminona **3b**. Observa-se que o intermediário **A** sofre isomerização levando a formação do isômero *Z* e/ou *E*, como é observado na metodologia sem solvente proposta neste trabalho.

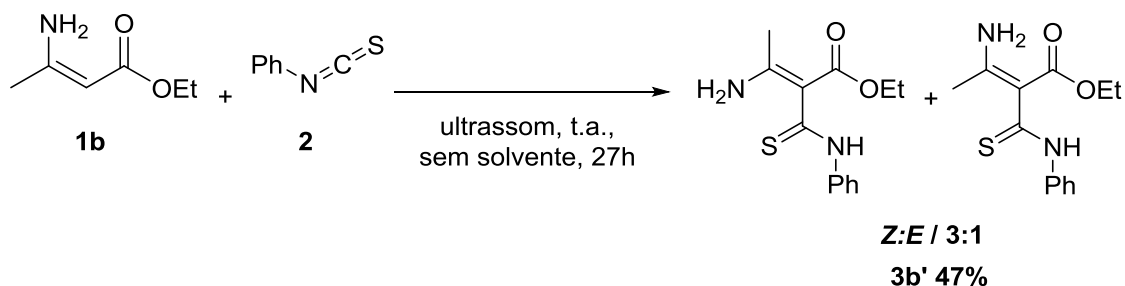
Esquema 18 – Mecanismo de reação proposto para síntese de **3b**



3.1.2 Metodologia via irradiação do ultrassom

A fim de otimizar a metodologia proposta anteriormente, foi realizada a reação entre a enaminona **1b** e fenilisotiocianato **2** sem solvente, a temperatura ambiente e sob irradiação de ultrassom (Esquema 19).

Esquema 19 – Síntese de 3-acil-tioenaminona **3b'** sob irradiação de ultrassom



A reação foi monitorada a cada 1h, sob irradiação do ultrassom, sem aquecimento e sem agitação magnética. O tempo total de exposição a irradiação do ultrassom foi de 27h não contínua. Ao final do tempo de reação o produto foi obtido com 47% de rendimento. A purificação foi a mesma usada na metodologia sem solvente, lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo.

Pela metodologia de irradiação de ultrassom, a enaminona de partida, com o grupo –OEt **1b**, levou a formação de produto de C-adição. Uma mistura de isômeros Z/E de 3-acil-tioenaminona **3b'** foi obtida na proporção 3:1, da mesma forma que a metodologia sem irradiação de ultrassom. Neste último, o rendimento foi 66%.

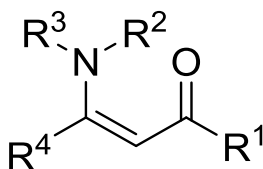
A caracterização foi feita através da determinação do ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio. Os resultados de caracterização obtidos foram similares ao que foi explanado anteriormente e podem ser encontrados na seção 5.2.1 deste trabalho e no apêndice, espectros 33, 34 e 45.

Seguindo os princípios da Química Verde para comparar as duas metodologias propostas, tem-se que: na metodologia de irradiação de ultrassom o produto foi obtido com rendimento inferior e foi necessário um aparelho eletrônico de ultrassom que demanda, por mais de 24h, de uma fonte de energia e cerca de 2L de água para preencher o recipiente do banho. Esse maior tempo por ultrassom não é recomendado, o ideal seria 1h.

Dessa forma, a primeira metodologia sem solvente foi escolhida para dar continuidade ao trabalho. A fim de ampliar a biblioteca de 3-acil-tioenaminonas foram

sintetizadas diferentes compostos a partir de enaminonas variando todos os grupos R presentes na molécula, como mostrado na figura abaixo.

Figura 19 – Estrutura da enaminona e seus substituintes



3.1.3 Biblioteca de 3-acil-tioenaminonas

Inicialmente foram sintetizadas 3-acil-tioenaminonas fixando o grupo NH_2 e variando o grupo R^1 com função cetona e éster: $\text{R}^1 = \text{Me}$, OMe e OEt . Fixando esses três grupos R^1 , variou-se o grupo NHR^2 com grupos alquilas, fenila e benzila. Em seguida variou-se o grupo R^3 usando amina cíclica de seis membros (morfolina) e enaminona cíclica de cinco membros e, por último, variou-se os três grupos R^1 , R^4 , $\text{R}^3 = \text{Ph}$. Na figura 20 é possível observar as 3-acil-tioenaminonas sintetizadas neste trabalho e os rendimentos obtidos.

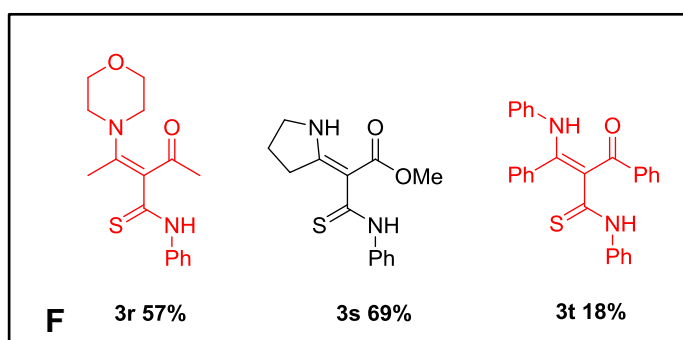
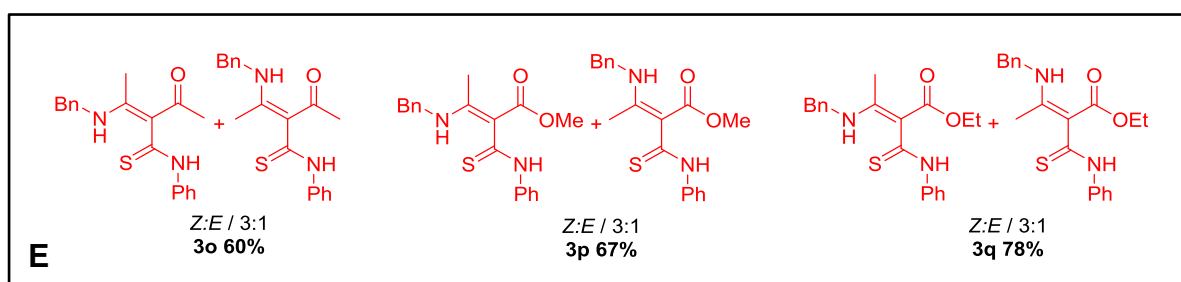
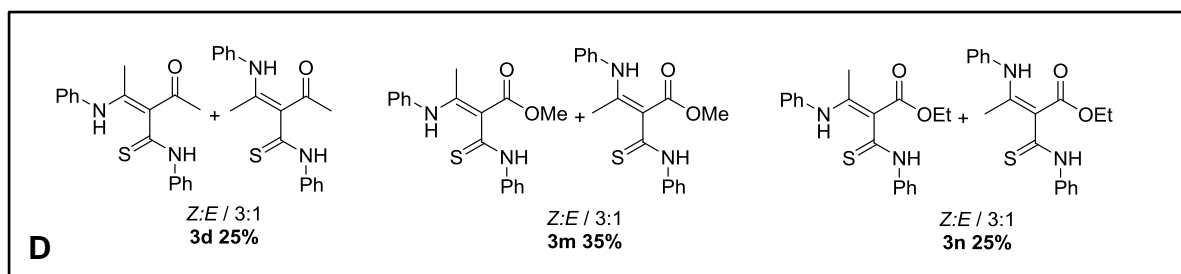
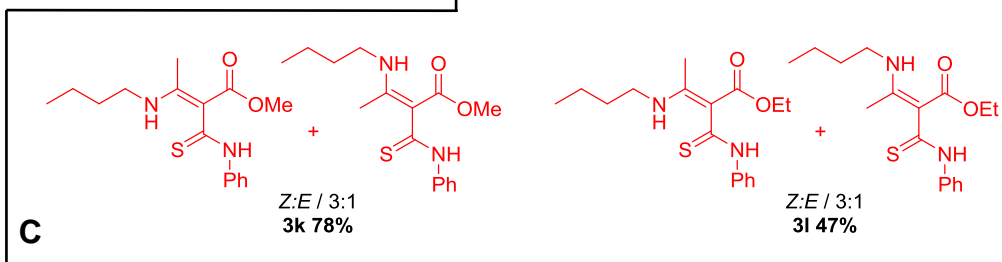
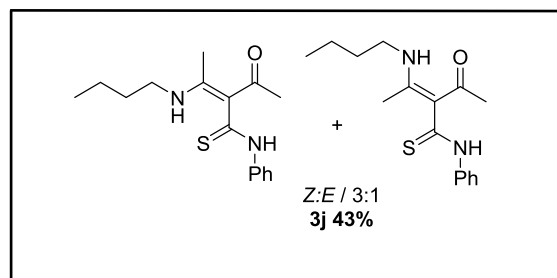
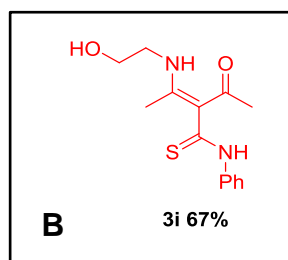
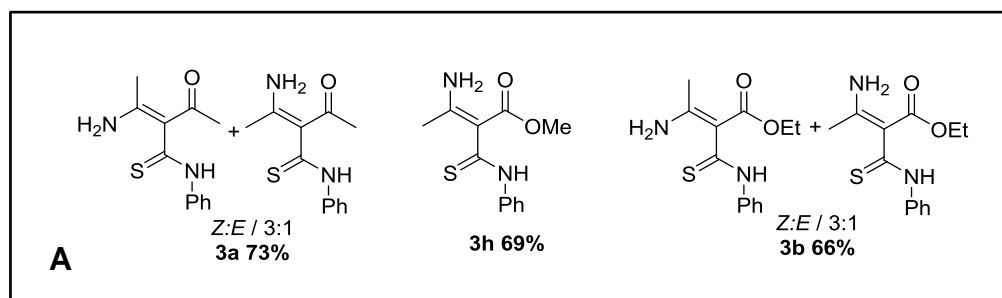
A partir da metodologia sem solvente desenvolvida, em todas as variações empregadas nos grupos $-\text{R}$ da enaminona houve a formação de 3-acil-tioenaminonas, produto de C-adição. Na maioria dos casos a 3-acil-tioenaminona foi obtida como uma mistura de isômeros Z/E na proporção 3:1. Das 3-acil-tioenaminonas sintetizadas, cinco não apresentaram mistura de isômero, para estas, foram obtidos apenas o isômero E (Figura 20B,F).

Na figura 20 pode ser observada uma tendência no qual as 3-acil-tioenaminonas com grupos $\text{R}^1 = \text{OMe}$ e OEt apresentam rendimentos maiores quando comparados a 3-acil-tioenaminonas com $\text{R}^1 = \text{Me}$. Como por exemplo, **3k** com rendimento de 78% e **3j** com 43% e ainda **3m** com 35% e **3d** com 25%. Todas as 3-acil-tioenaminonas com grupo NHR^2 seguiram essa tendência, as 3-acil-tioenaminonas com grupo éster, $\text{R}^1 = \text{OMe}$ e OEt , tiveram rendimentos maiores que as que apresentava grupo cetona, $\text{R}^1 = \text{Me}$ (Figura 20C,D,E). Apesar das 3-acil-tioenaminonas com grupo NH_2 não ter seguido essa tendência, o rendimento entre elas foram próximos, 73% para 3-acil-tioenaminona **3a** com grupo $\text{R}^1 = \text{Me}$ e 69% e 66% para as 3-acil-tioenaminonas **3h** e **3b** com grupo $\text{R}^1 = \text{OMe}$ e OEt , respectivamente (Figura 20A).

A presença de um grupo fenila na molécula diminui sua nucleofilicidade, em função da conjugação do par de elétrons do nitrogênio com o anel aromático da fenila, por isso as 3-acil-tioenaminonas **3d**, **3m** e **3n** apresentaram rendimentos menores quando comparadas com outras 3-acil-tioenaminonas que não apresentam essa conjugação (Figura 20D).

Observa-se ainda que ao adicionar mais grupos como a fenila na molécula, que é um grupo volumoso, o rendimento da reação diminui. Como pode ser visto na figura 20F ao substituir os 3 grupos R pela fenila ocorre um aumento do impedimento estérico e o rendimento é de 25% e 35% em **3d**, **3m** e **3n** e 18% em **3t**.

Figura 20 – 3-acil-tioenaminonas obtidas



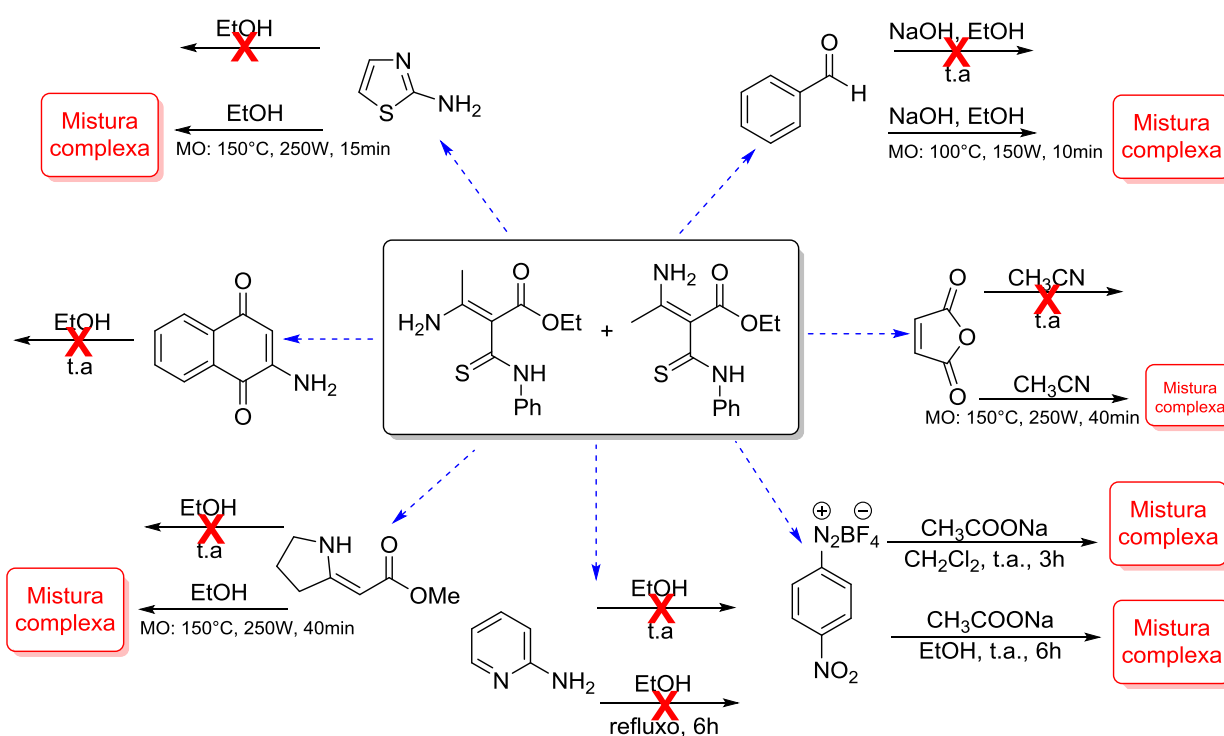
A caracterização das 3-acil-tioenaminonas sintetizadas foi feita através da determinação do ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. Estes resultados podem ser encontrados na seção 5.2 e seus espectros nos apêndices. Neste trabalho foi possível sintetizar 16 3-acil-tioenaminonas, das quais, oito são moléculas inéditas na literatura, destacadas em vermelho na figura 20.

Os compostos 3-acil-tioenaminonas são intermediários densamente funcionalizados e importantes blocos de construção para uma variedade de composto heterocíclicos. Desta forma, sua reatividade foi investigada frente a diferentes nucleófilos na tentativa de se obter diferentes heterocíclicos que serão apresentados nas próximas seções.

3.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS

Inicialmente a mistura dos isômeros *Z/E* da 3-acil-tioenaminona foi submetida a uma serie de reações a fim de investigar sua reatividade, como apresentada na Figura 21.

Figura 21 – Limitações encontradas para a reatividade de 3-acil-tioenaminonas



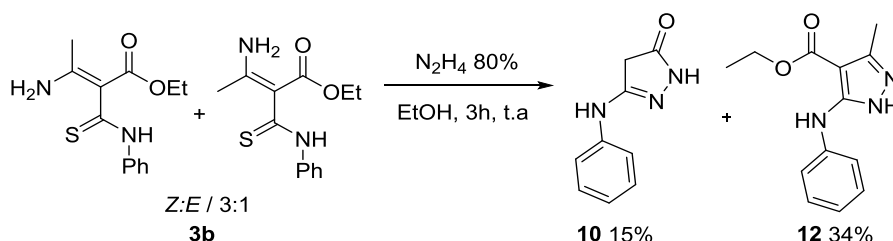
Foram testadas reações frente a aldeído, anidrido maleico, sal diazônico, 2-amino piridina e outros compostos bidentados, compostos polifuncionalizados como enamina cíclica de cinco membros, naftoquinona e 2-amino tiazol, através de metodologias a temperatura ambiente, refluxo ou microondas. Em todos os casos ou não houve reação ou formava uma mistura complexa que não foi possível purificar e caracterizar. Outras reações também foram testadas a partir da mistura dos isômeros *Z/E* da 3-acil-tioenaminona frente a compostos como hidrazina, iodo e azida de sódio.

3.2.1 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a hidrazina

A reação entre 3-acil-tioenaminonas e hidrazina foi investigada, a fim de obter núcleos pirazóis. De acordo com Braibante *et al.* (1996), a pirazolona **10** é obtida como o único produto isolado com 60% de rendimento, a partir da 3-acil-tioenaminona **3b** isômero *E* frente ao hidrato de hidrazina 80%, em etanol, a temperatura ambiente por 2,5 h. Quando a reação ocorre entre a tienaminona **3b** frente ao cloridrato de hidrazina, em etanol, a temperatura ambiente por 2 h, é obtida uma mistura de 2:1 do pirazol **12** e o ester β -tioxo **11** com rendimentos de 55% e 32%, respectivamente, como apresentado na seção 1.3.1 (Esquema 06).

No presente trabalho esses compostos foram obtidos a partir da mistura dos isômeros da 3-acil-tioenaminona **3b** em apenas uma etapa de reação, seguindo a mesma metodologia descrita por Braibante *et al.* (1996) em que é empregado hidrato de hidrazina 80% em etanol, a temperatura ambiente (Esquema 20).

Esquema 20 – Reação de 3-acil-tioenaminonas frente a hidrazina



Na metodologia empregada o tempo de reação foi equivalente ao descrito na literatura, mas os rendimentos foram menores. A purificação dos produtos obtidos foi feita através de recristalização em acetato de etila e hexano. Na literatura a

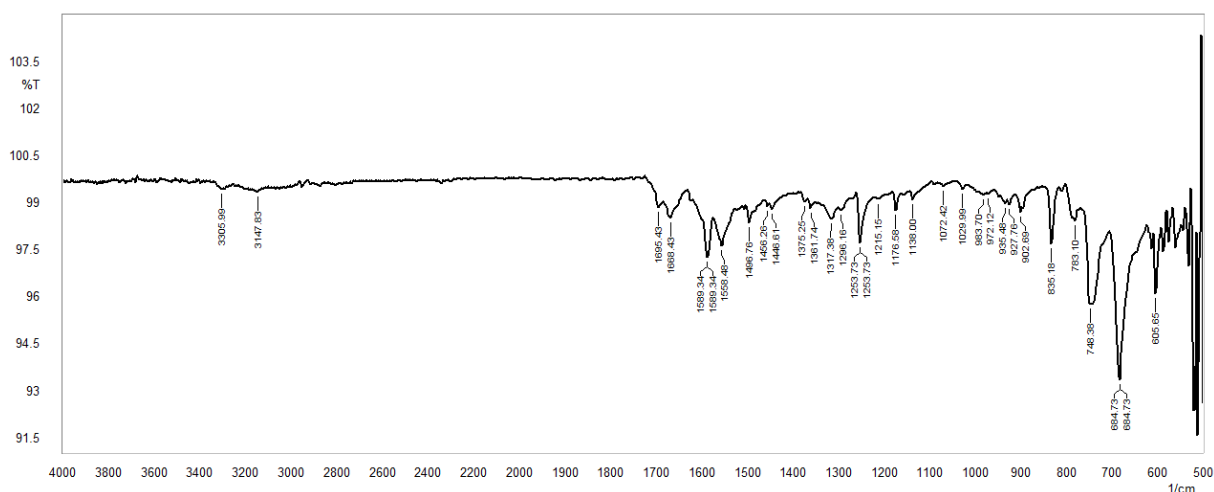
purificação descrita para **12** é por coluna cromatográfica usando diclorometano e metanol como eluente. A caracterização foi feita através da determinação do ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio que foram comparados com os descritos na literatura.

Outras 3-acil-tioenaminonas foram utilizadas na reação frente à hidrazina, a fim de aumentar a biblioteca de pirazóis sintetizados por esta metodologia: **3a** e **3k** que apresentaram mistura de isômeros *Z/E* 3:1; **3h** e **3i** que apresentaram apenas o isômero *E*. As reações foram acompanhadas por CCD e foi observado que as 3-acil-tioenaminonas **3k**, **3h** e **3i** não reagiram em etanol a temperatura ambiente e quando levadas a refluxo no mesmo solvente uma mistura complexa foi obtida impossibilitando a purificação dos produtos obtidos. Já a 3-acil-tioenaminona **3a** reagiu em etanol a temperatura ambiente, porém uma mistura complexa também foi obtida.

3.2.1.1. Caracterização da pirazolona **10**

Através dos dados de espectroscopia na região do infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , foi possível caracterizar os produtos da reação da 3-acil-tioenaminona **3b** frente ao hidrato de hidrazina e confirmar a obtenção dos mesmos.

Inicialmente foi obtido o espectro na região do infravermelho para a pirazolona **10**, apresentado na figura 22.

Figura 22 – Espectro na região do infravermelho de **10**

No espectro observam-se as seguintes bandas de absorções na região do infravermelho: estiramento em 3305 cm^{-1} , correspondente a ligação N-H de amidas secundárias (-NH-R); estiramento em 1695 cm^{-1} , correspondente a ligação C=N do anel pirazolona; estiramento em 1668 cm^{-1} , correspondente a ligação C-O de amidas; estiramento em 1589 e 1558 cm^{-1} , correspondente a ligação C=C do anel aromático; estiramento em 1253 cm^{-1} , correspondente a ligação C-N de amins e dobramento fora do plano C-H em 748 e 684 cm^{-1} , correspondente a ligação C-H de aromáticos monossustituídos.

Nas figuras 23 e 24 estão apresentados os espectros de RMN de ^1H e sua expansão, respectivamente.

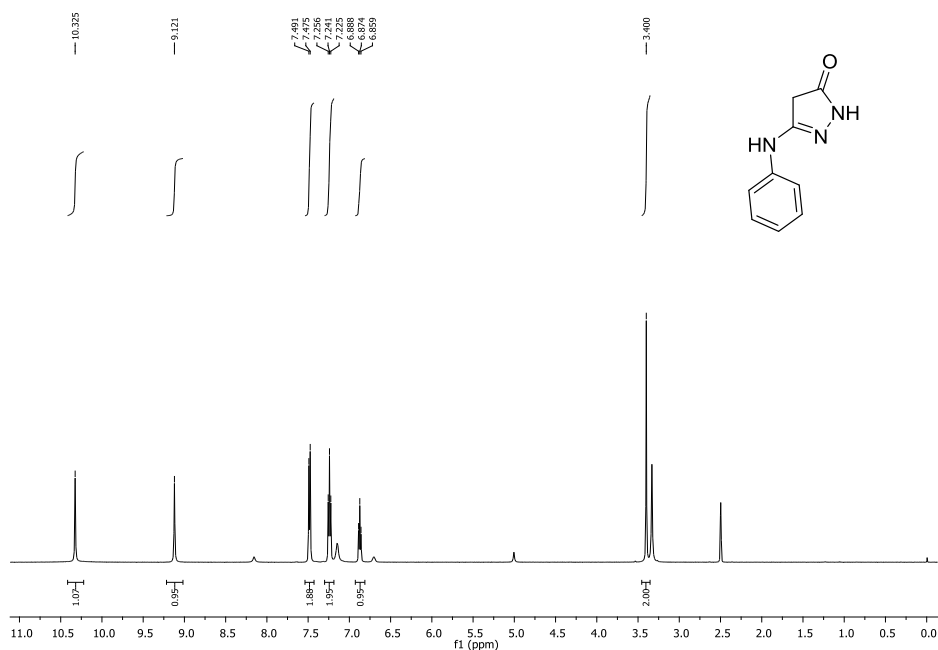
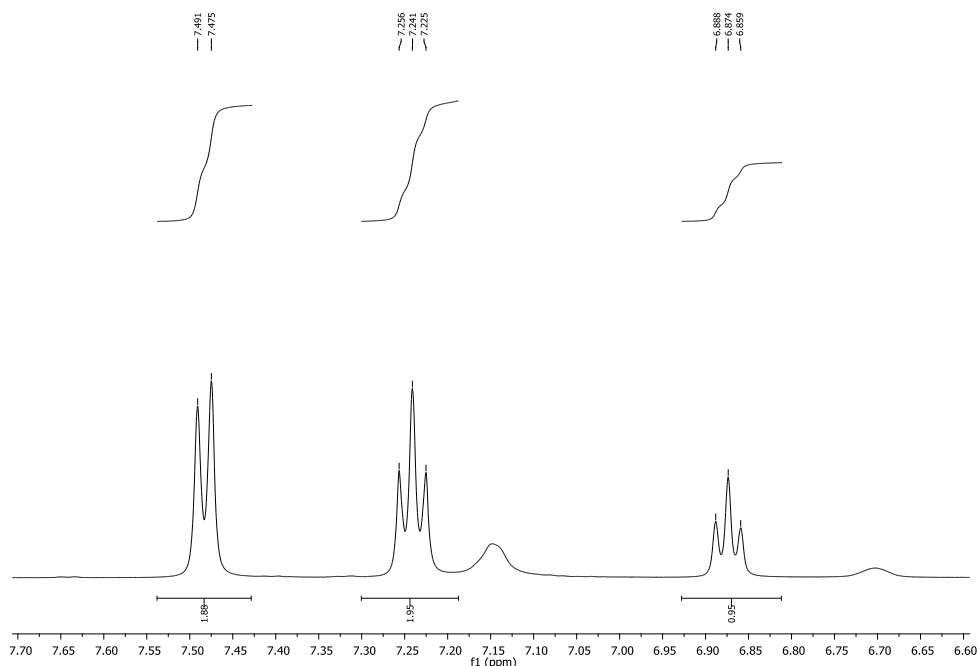
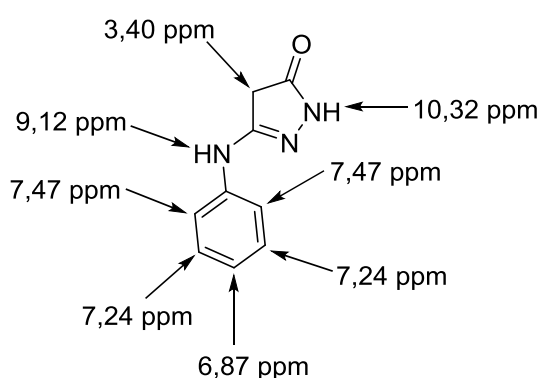
Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de **10**

Figura 24 – Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de **10**



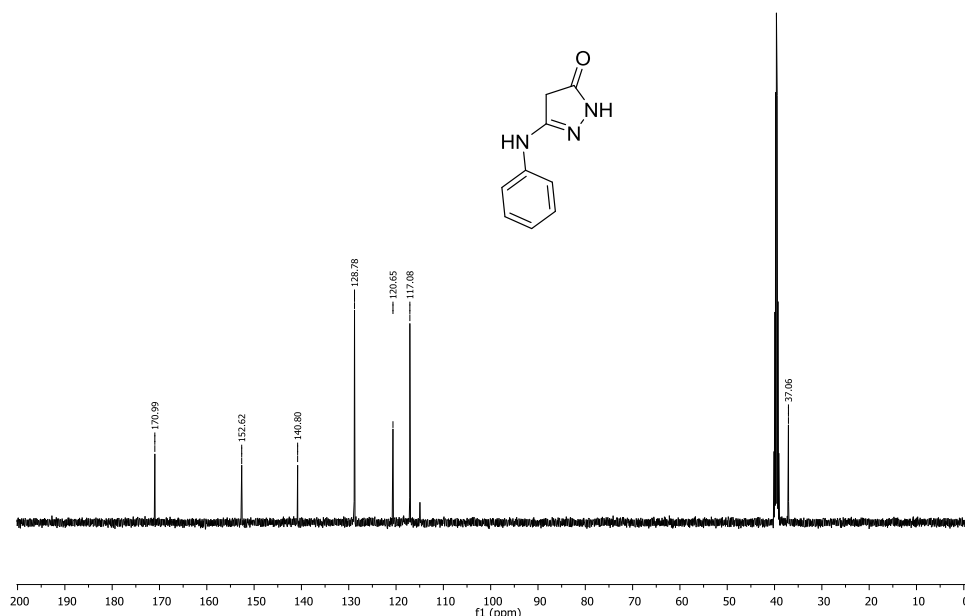
No espectro de RMN de ^1H (Figura 23) são observados os seguintes sinais: um singlete em 3,40 ppm integrado para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupo metilênico (CH_2) que está ligado à carbonila da pirazolona, dois singletos em 9,12 e 10,32 ppm integrados para um hidrogênio cada, referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio na molécula. Outros sinais presentes no espectro de RMN de ^1H que podem ser observados com a expansão são os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático (Figura 24): um triplete em 6,87 ppm integrado para um hidrogênio, um triplete em 7,24 ppm integrado para dois hidrogênios e um duplete em 7,47 ppm integrado para dois hidrogênios. Na figura 25 estão apresentadas as atribuições dos sinais de RMN de ^1H para a pirazolona **10**.

Figura 25 – Atribuições dos sinais de RMN de ^1H para **10**



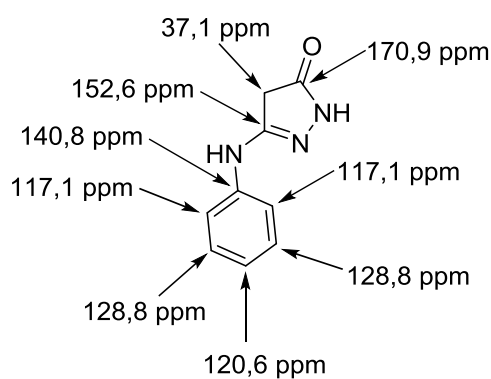
Para corroborar a estrutura da pirazolona **10** foi analisado o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26) e feita às devidas atribuições dos sinais (Figura 27).

Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) de **10**



No espectro de RMN de ^{13}C são observados os seguintes sinais: sinal em 37,1 ppm referente ao grupo metileno (CH_2), sinais em 117,1, 120,6 e 128,8 ppm característicos do anel aromático, sinais característicos de carbonos não hidrogenados em 140,8, 152,6 e 170,9 ppm, sendo este último referente ao sinal característico de carbonila de amida.

Figura 27 – Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C para **10**



De acordo com Braibante et al. (1996), a pirazolona **10** apresenta os seguintes sinais nos espectros de RMN: RMN de ^1H (80 MHz, DMSO- d_6): δ 10,37 (sl, 1H, NH); 9,16 (sl, 1H, NHPH); 7,15-7,51 (m, 5H_{arom}); 3,42 (s, 2H, CH₂). RMN de ^{13}C (20 MHz, DMSO- d_6): δ 171,0; 152,6; 140,8; 128,8; 120,6; 117,0; 37,1. Reforçando, assim, a estrutura proposta de **10**, obtido a partir da 3-acil-tioenaminona **3b** frente ao hidrato de hidrazina.

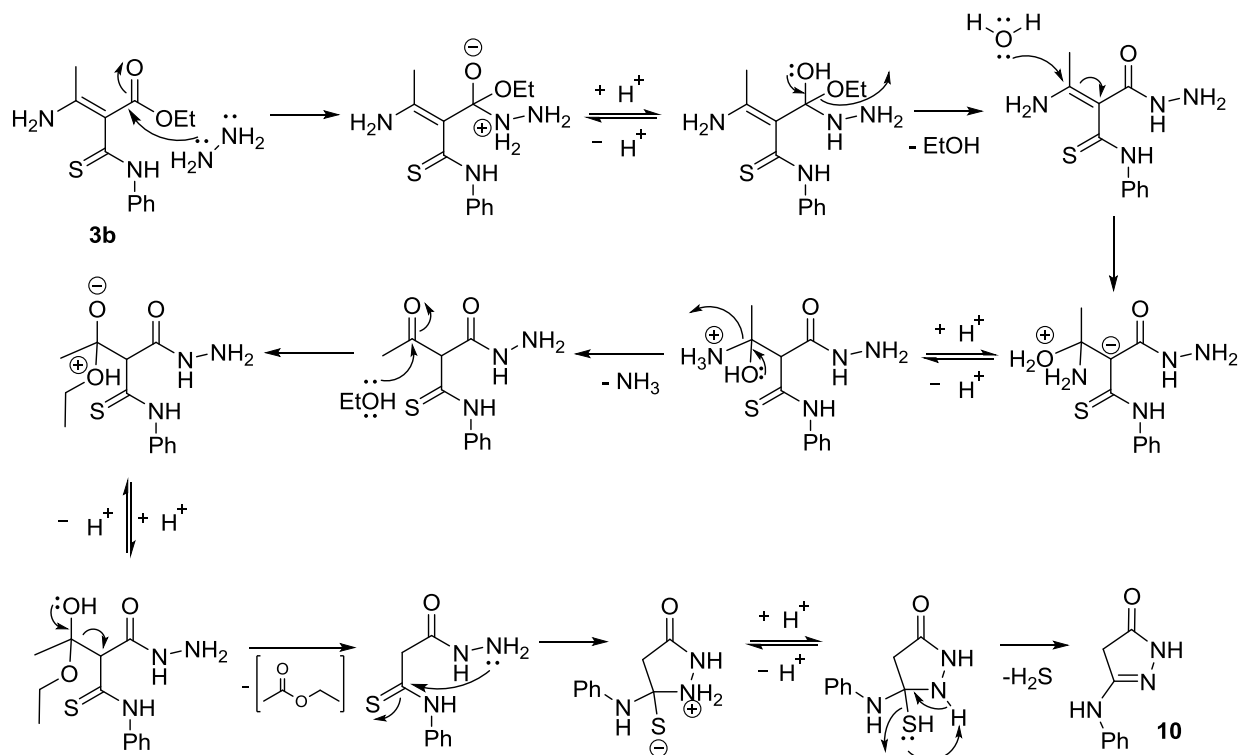
Confirmada a estrutura da pirazolona **10** foi proposto, então, um mecanismo de reação para a sua obtenção.

3.2.1.2 Mecanismo da reação

Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da hidrazina ao carbono eletrofílico, a carbonila do éster, seguida de eliminação de etanol. Como a hidrazina é simétrica não existe diferença de nucleofilicidade entre os nitrogênios. Ocorre, então, o ataque nucleofílico da água a ligação dupla, passando pela formação de um intermediário tetraédrico, liberando NH_3 . Em seguida, acontece o ataque nucleofílico do etanol a carbonila da cetona, passando novamente pela formação de um intermediário tetraédrico. Então, ocorre uma clivagem, eliminando de acetato de etila. E por último, para o fechamento do anel pirazolona, ocorre o ataque nucleofílico através do segundo nitrogênio da porção hidrazina ao carbono da tioamida, liberando sulfeto de hidrogênio.

O isômero *E* leva a formação do anel pirazolona seguindo o mesmo mecanismo do isômero *Z*. Como nas primeiras etapas ocorre a eliminação de NH_3 passando por um intermediário tetraédrico a conformação da 3-acil-tioenaminona, neste caso, não é determinante para o mecanismo da reação.

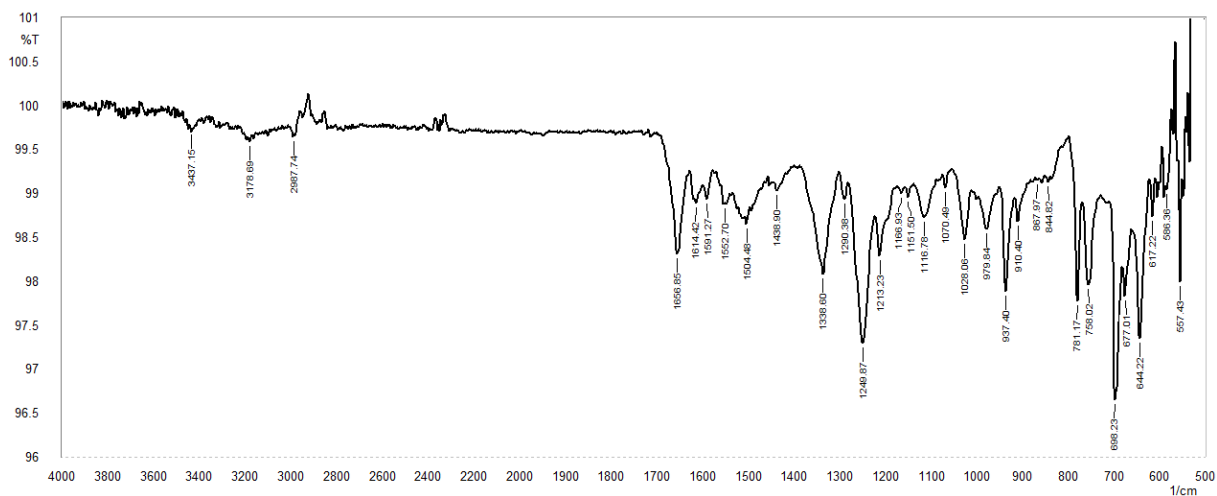
Esquema 21 – Mecanismo proposto para síntese de 10



3.2.1.3 Caracterização do pirazol **12**

A caracterização do pirazol **12** foi feita seguindo as mesmas etapas anteriormente descritas. O espectro na região do infravermelho foi obtido e está apresentado na figura 28.

Figura 28 – Espectro na região do infravermelho de **12**



No espectro do pirazol **12** (Figura 28) observam-se as seguintes bandas de absorções na região do infravermelho: estiramento em 3431 cm^{-1} , correspondente a ligação N-H de aminas secundárias aromáticas (-NH-R); estiramento em 1656 cm^{-1} , correspondente a ligação C=O de éster α, β insaturada; estiramento em 1614 cm^{-1} da ligação C=C de alceno conjugado; estiramento em 1591 e 1552 cm^{-1} , correspondente a ligação C=C do anel aromático; estiramento em 1249 cm^{-1} , correspondente a ligação C-N de aminas e dobramento fora do plano C-H em 781 e 758 cm^{-1} , correspondente a ligação C-H de aromáticos monossustituídos.

Nas figuras 29 e 30, estão apresentados os espectros de RMN de ^1H e suas expansões, respectivamente.

Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de **12**

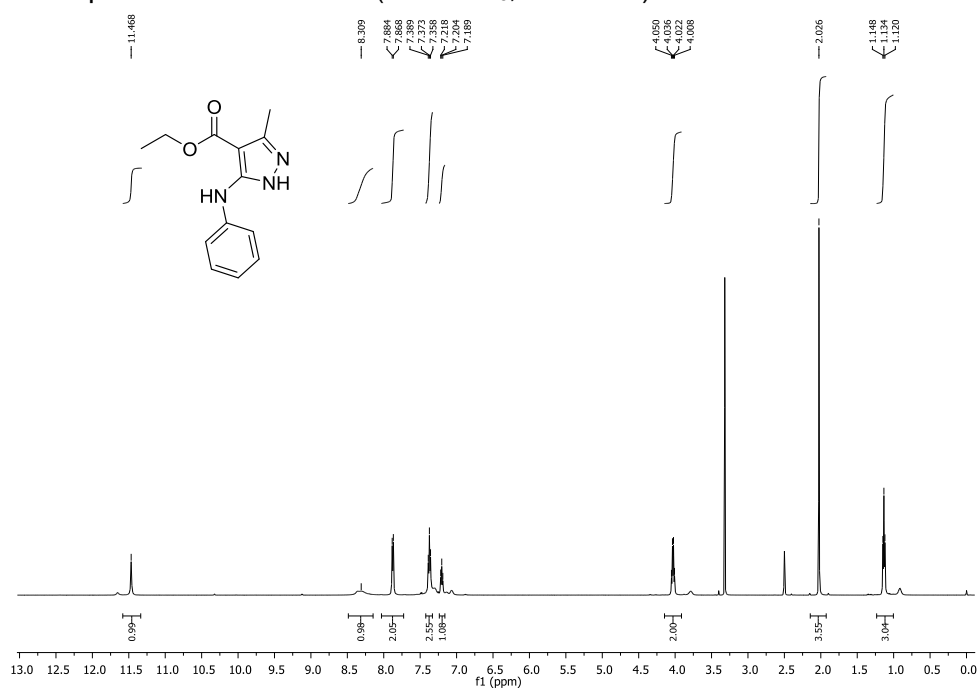
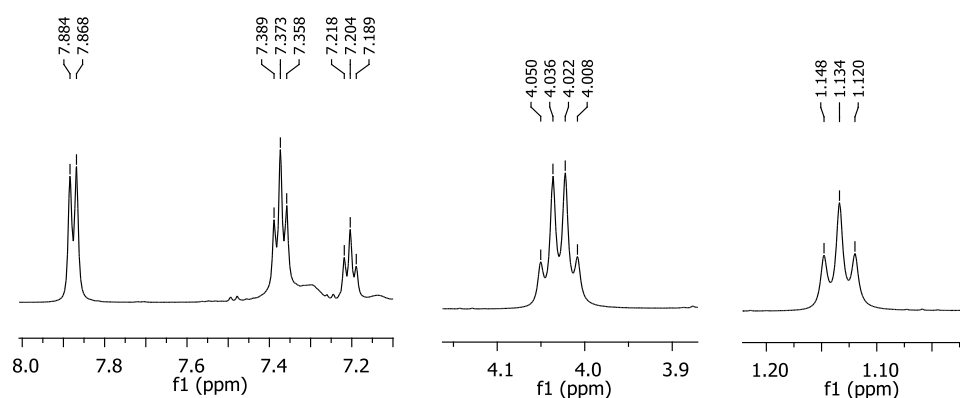
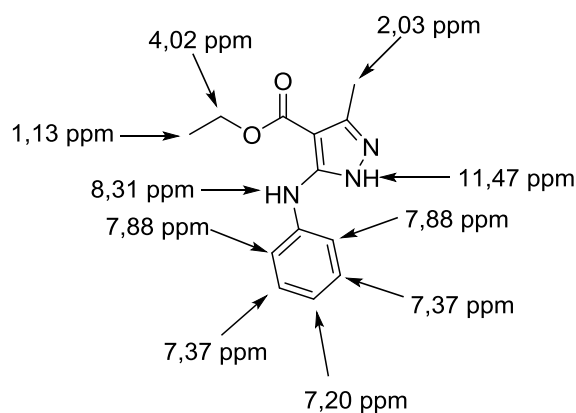


Figura 30 – Expansões do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de **12**



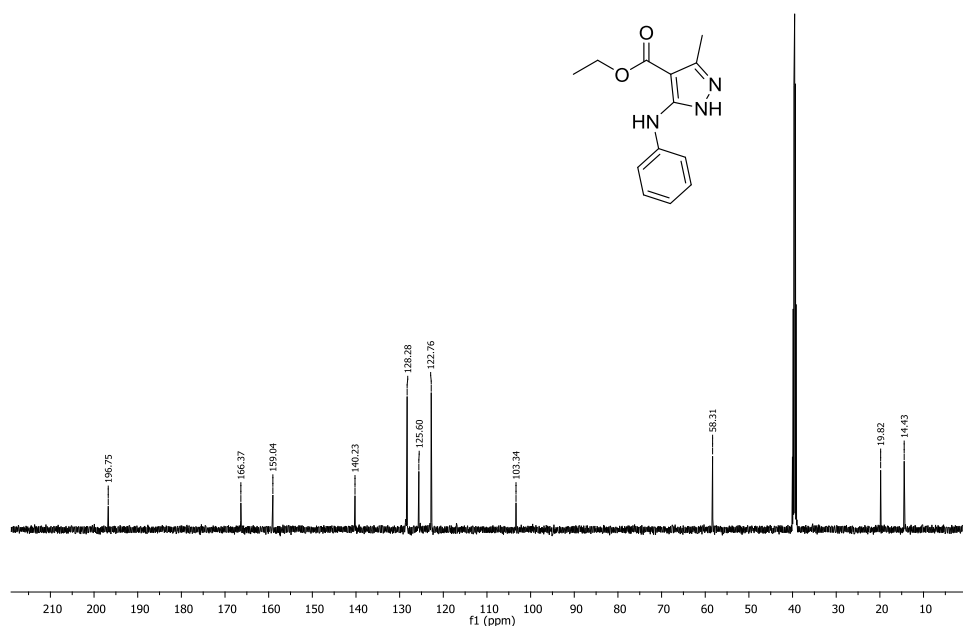
No espectro de RMN de ^1H (Figura 29) são observados os seguintes sinais: um singleto em 2,03 ppm integrados para três hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupo metila (CH_3) que está ligado ao anel pirazol, dois singletos em 8,31 e 11,47 ppm integrados para um hidrogênio cada, referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio na molécula. Outros sinais presentes no espectro de RMN de ^1H que podem ser observados com as expansões são os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático (Figura 30): um tripleto em 7,20 ppm integrado para um hidrogênio, um tripleto em 7,37 ppm integrado para dois hidrogênios e um dubleto em 7,88 ppm integrado para dois hidrogênios. Podem ser observados também os sinais referentes ao grupo alquila (CH_2CH_3) do éster ligado ao anel pirazol: um quarteto em 4,02 ppm integrados para dois hidrogênios, referente ao grupo metilênico (CH_2) e um tripleto em 1,13 ppm integrado para três hidrogênios, referente ao grupo metila (CH_3). Na figura 31 estão apresentadas as atribuições dos sinais de RMN de ^1H para o pirazol **12**.

Figura 31 – Atribuições dos sinais de RMN de ^1H para **12**



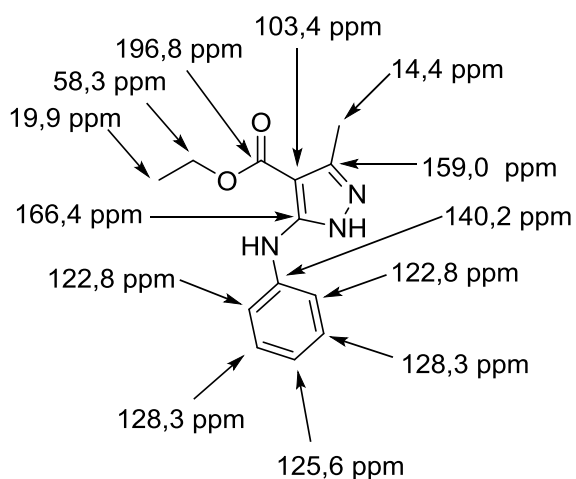
O espectro de RMN de ^{13}C do pirazol **12** também foi analisado (Figura 32) e feita às devidas atribuições dos sinais (Figura 33).

Figura 32 – Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) de **12**



No espectro de RMN de ^{13}C são observados os seguintes sinais: sinal em 14,4 ppm referente ao grupo metila (CH_3) do anel pirazol, 19,9 ppm referente ao grupo metila (CH_3) do éster, 58,3 ppm referente ao grupo metilênico (CH_2) do éster, sinais em 122,8, 125,6 e 128,3 ppm característicos do anel aromático, sinais característicos de carbonos não hidrogenados em 103,4, 140,2, 159,0, 166,4 e 196,8 ppm, sendo este último referente ao sinal característico de carbonila de éster.

Figura 33 – Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C para **12**



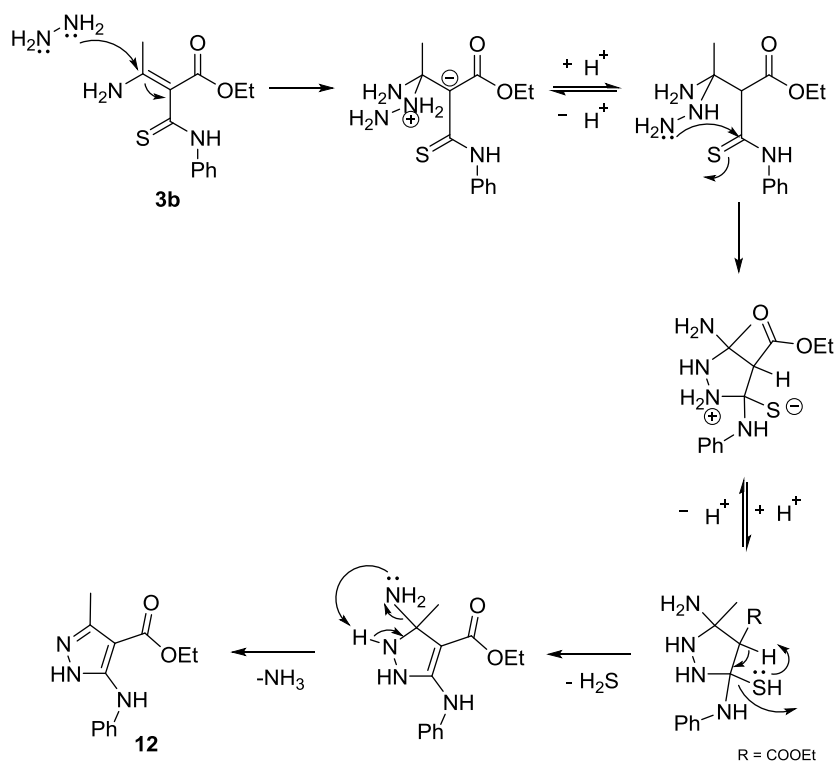
De acordo com Braibante et al. (1996), o pirazol **12** apresenta os seguintes sinais nos espectros de RMN: RMN de ^1H (80 MHz, DMSO- d_6): δ 12,42 (sl, 1H, NH); 8,13 (sl, 1H, NHPH); 6,81 - 7,59 (m, 5H_{arom}); 4,24 (q, 2H, $J = 7,12$, CH₂); 2,39 (s, 3H, CH₃); 1,30 (t, 3H, $J = 7,12$, CH₃). RMN de ^{13}C (20 MHz, DMSO- d_6): δ 164,8; 142,7; 141,5; 128,8; 119,7; 116,3; 95,9; 59,4; 14,2; 11,5. Reforçando, assim, a estrutura proposta para **12**, obtido a partir da 3-acil-tioenaminona **3b** frente ao hidrato de hidrazina.

Confirmada a estrutura do pirazol **12** foi proposto, então, um mecanismo de reação para a sua obtenção.

3.2.1.4 Mecanismo da reação

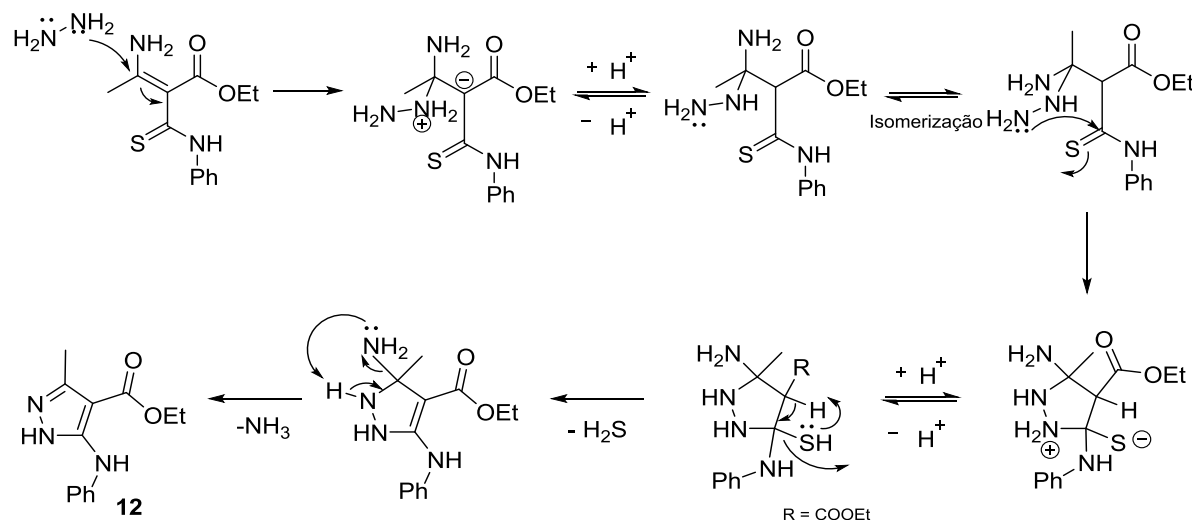
Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico de um dos nitrogênios da hidrazina ao carbono eletrofílico, como a hidrazina é simétrica não existe diferença de nucleofilicidade entre os nitrogênios. Para o fechamento do anel pirazol ocorre um novo ataque nucleofílico a partir do segundo nitrogênio da porção hidrazina, liberando sulfeto de hidrogênio. Em seguida acontece uma migração de hidrogênio, saída de amônia e a formação do anel pirazol.

Esquema 22 – Mecanismo proposto para a síntese de **12** a partir do isômero **Z**



O isômero *E* leva a formação do anel pirazol seguindo o mesmo mecanismo do isômero *Z*, porém com a etapa de isomerização adicional. Esta etapa é necessária porque permite que o grupo NH₂ fique em posição favorável para que ocorra a migração de hidrogênio, como pode ser visto no esquema abaixo.

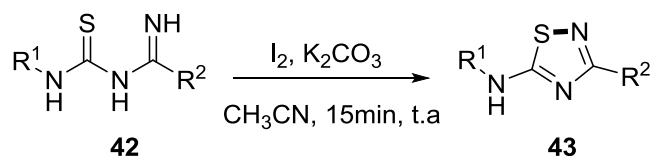
Esquema 23 – Mecanismo proposto para a síntese de **12** a partir do isômero *E*



3.2.2 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a iodo

Com objetivo de obter núcleos isotiazóis a reatividade da 3-acil-tioenaminona frente ao iodo foi estudada. Segundo Wang et al. (2017), é possível estabelecer uma reação de formação da ligação oxidativa entre o nitrogênio e o enxofre na síntese de 1,2,4-tiadiazol empregando iodo molecular como o único oxidante. O 1,2,4-tiadiazol foi obtido com o único produto isolado com 99% de rendimento, a partir de **42** frente ao iodo e K_2CO_3 em acetonitrila, a temperatura ambiente por 15 min (Esquema 24).

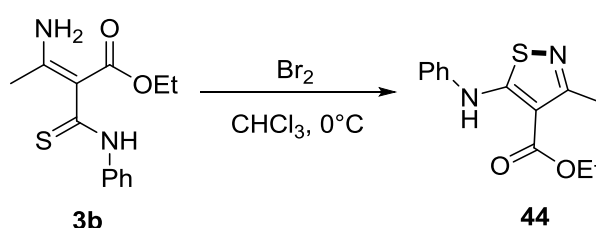
Esquema 24 – Síntese de 1,2,4-tiadiazol empregando iodo molecular



Fonte: adaptado de WANG et al., 2017.

Como apresentado anteriormente, Goerdeler e Pohland (1961) descrevem algumas metodologias para a formação dessa ligação oxidativa (N-S), entre elas, empregando iodo e bromo molecular a partir de 3-acil-tioenaminonas. De acordo com Goerdeler e Pohland (1961) o isotiazol **44** é obtido como o único produto isolado com 90% de rendimento, a partir da 3-acil-tioenaminona **3b** em clorofórmio gelado, adicionando bromo gota a gota (Esquema 25).

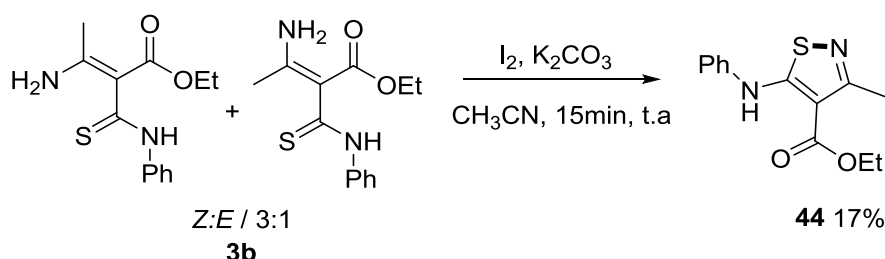
Esquema 25 – Síntese de 3-metil-5-(fenilamino)isotiazol-4-carboxilato de etila empregando bromo



Fonte: adaptado de GOERDELER; POHLAND, 1961.

As características na metodologia de Wang et al. (2017) incluem condições de reação suaves, operação simples e tempo de reação curto. No presente trabalho foi usada esta metodologia na reação de 3-acil-tioenaminona **3b** frente a iodo com o intuito da formação da ligação oxidativa entre o nitrogênio e o enxofre presente nesta molécula. O isotiazol **44** foi obtido, com 17% de rendimento, a partir da mistura dos isômeros da 3-acil-tioenaminona **3b**, empregando iodo e K_2CO_3 em acetonitrila, a temperatura ambiente por 15 min (Esquema 26).

Esquema 26 – Reação de 3-acil-tioenaminonas frente a iodo



A purificação do produto foi feita seguindo também a metodologia de Wang et al. (2017), por coluna cromatográfica. A caracterização foi feita através da

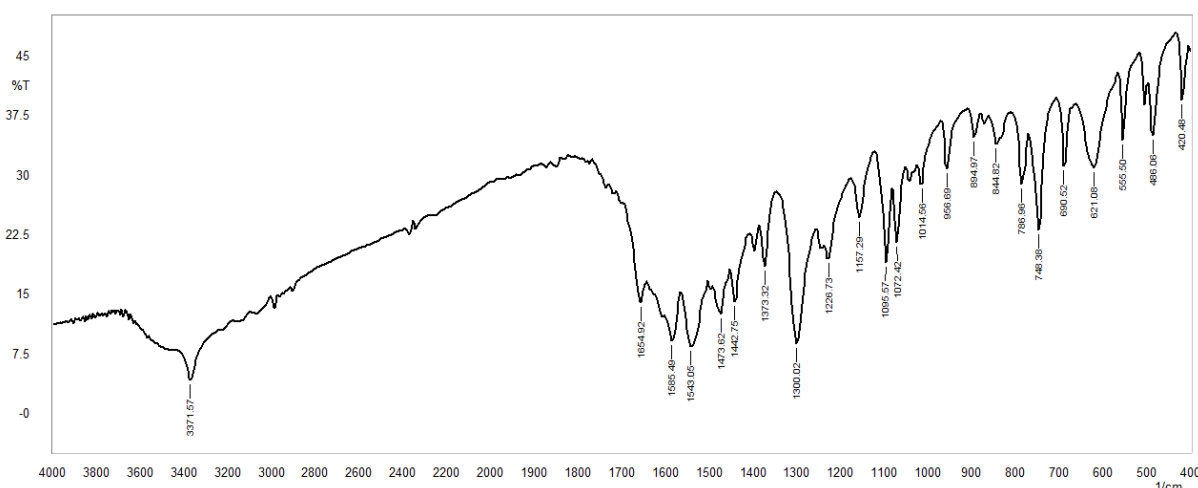
determinação do ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio.

Para aumentar a biblioteca de isotiazóis sintetizados a partir de 3-acil-tioenaminonas, foi investigada também a reação da 3-acil-tioenaminona entre **3h**, que apresentou apenas o isômero *E*, frente ao iodo. Após purificação por coluna cromatográfica foi obtido um produto com massa insuficiente para caracterização.

3.2.2.1 Caracterização do isotiazol **44**

A caracterização do derivado C foi feita seguindo as mesmas etapas anteriormente descritas. O espectro na região do infravermelho foi obtido e está apresentado na figura 34.

Figura 34 – Espectro na região do infravermelho de **44**



No espectro do isotiazol **44** (Figura 34) observam-se as seguintes bandas de absorções na região do infravermelho: estiramento em 3371 cm^{-1} , correspondente a ligação N-H de aminas secundárias aromáticas (-NH-R); estiramento em 1654 cm^{-1} , correspondente a ligação C=O de éster α, β insaturada; estiramento em 1585 e 1543 cm^{-1} , correspondente a ligação C=C do anel aromático; estiramento em 1300 cm^{-1} , correspondente a ligação C-N de aminas e dobramento fora do plano C-H em 786 e 748 cm^{-1} , correspondente a ligação C-H de aromáticos monossustituídos.

Nas figuras 35 e 36 estão apresentados os espectros de RMN de ^1H e suas expansões, respectivamente.

Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **44**

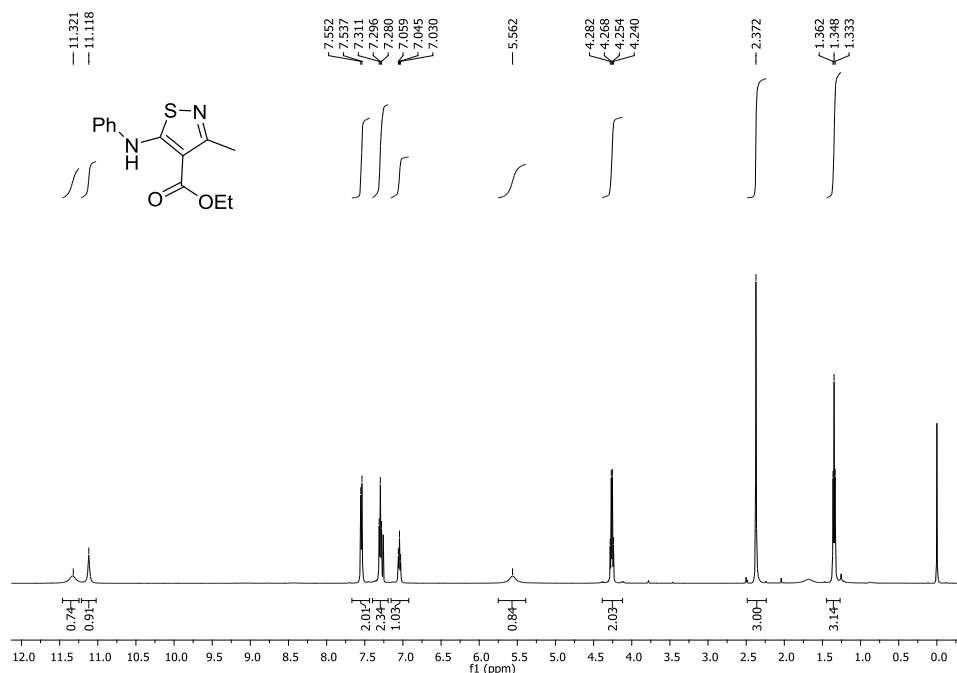
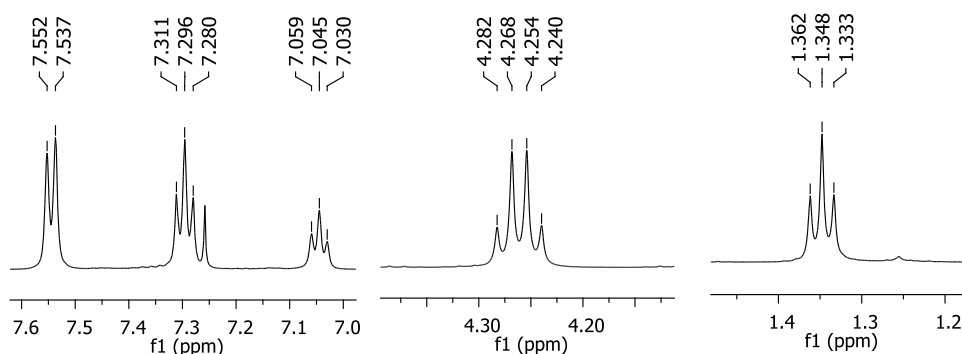


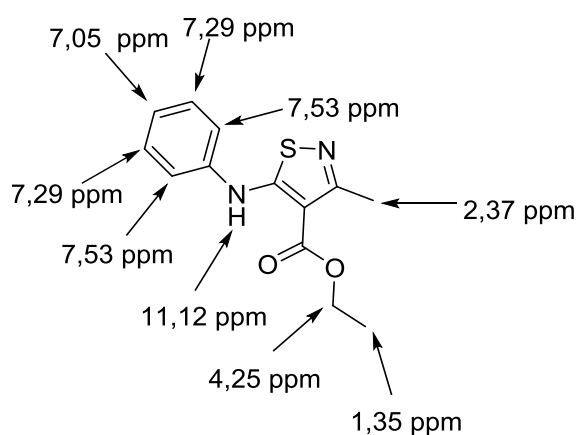
Figura 36 – Expansões do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **44**



No espectro de RMN de ^1H (Figura 35) são observados os seguintes sinais: um singlete em 2,37 ppm integrados para três hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupo metila (CH_3) que está ligado ao anel isotiazol. Grupo metila ligado à dupla ligação são desblindados por causa do campo anisotrópico dos elétrons π da ligação dupla e por isso o sinal aparece mais à esquerda no espectro. Observa-se também um singlete em 11,12 ppm integrados para um hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio no grupo NPh. Nas expansões do espectro de RMN de ^1H são possíveis observar sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático (Figura 36): um tripleto em 7,05 ppm integrado para um hidrogênio, um tripleto em 7,29 ppm integrado para dois hidrogênios e um dubleto em 7,53 ppm integrado para dois hidrogênios. Ainda nas expansões do espectro de RMN de ^1H , podem ser observados os sinais referentes ao grupo alquila (CH_2CH_3) do éster ligado ao anel

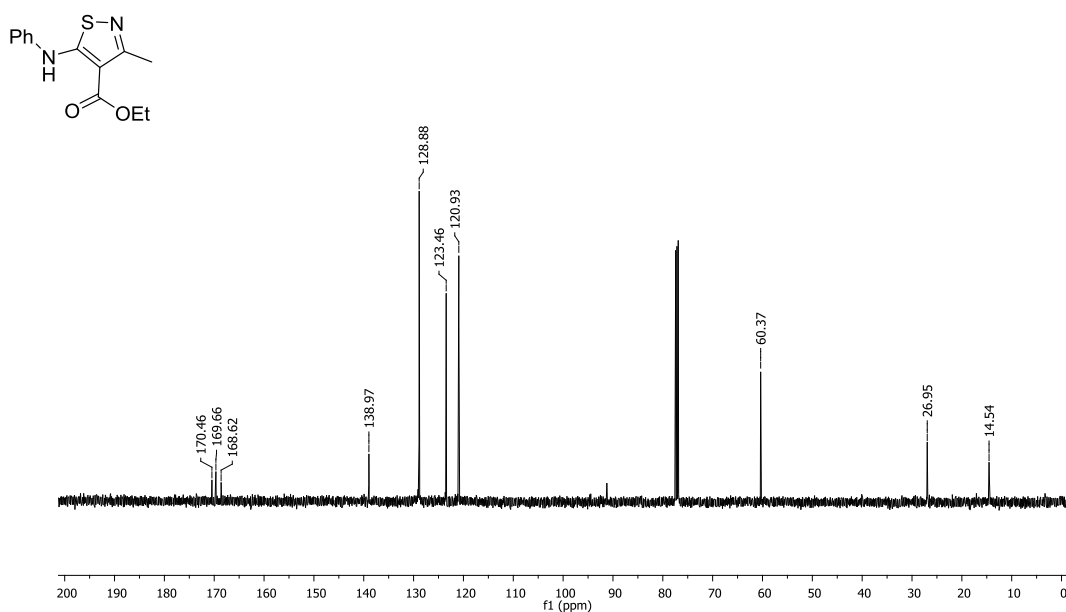
isotiazol: um quarteto em 4,25 ppm integrados para dois hidrogênios, referente ao grupo metilênico (CH₂) e um tripleto em 1,35 ppm integrado para três hidrogênios, referente ao grupo metila (CH₃). Hidrogênios no carbono ligado ao oxigênio sofrem o efeito de desblindagem devido a maior eletronegatividade do oxigênio e por isso os sinais referentes ao grupo –OCH₂ aparecem mais a esquerda no espectro. Na figura 37 estão apresentadas as atribuições dos sinais de RMN de ¹H para **44**.

Figura 37 – Atribuições dos sinais de RMN de ¹H para **44**



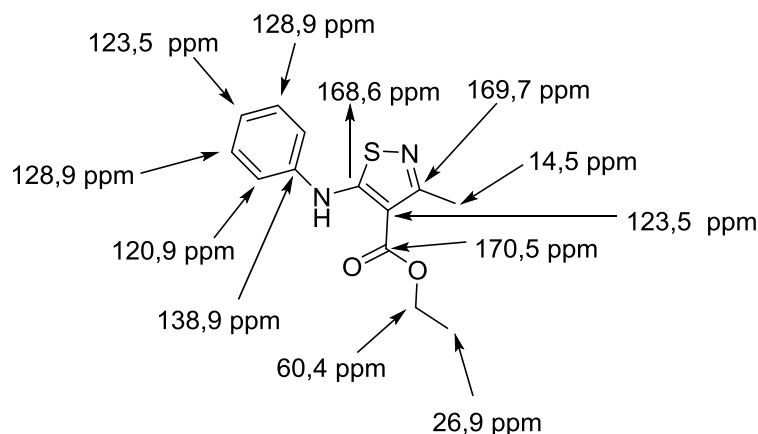
O espectro de RMN de ¹³C do isotiazol **44** também foi analisado (Figura 38) e na Figura 39 estão apresentadas as atribuições dos sinais para este composto.

Figura 38 – Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz) de **44**



No espectro de RMN de ^{13}C são observados os seguintes sinais: sinal em 14,5 ppm referente ao grupo metila (CH_3) do anel isotiazol, 26,9 ppm referente ao grupo metila (CH_3) do éster, 60,4 ppm referente ao grupo metilênico (CH_2) do éster, sinais em 120,9, 123,5 e 128,9 ppm característicos do anel aromático, sinais característicos de carbonos não hidrogenados em 138,9, 168,6, 169,7 e 170,5 ppm.

Figura 39 – Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C para **44**

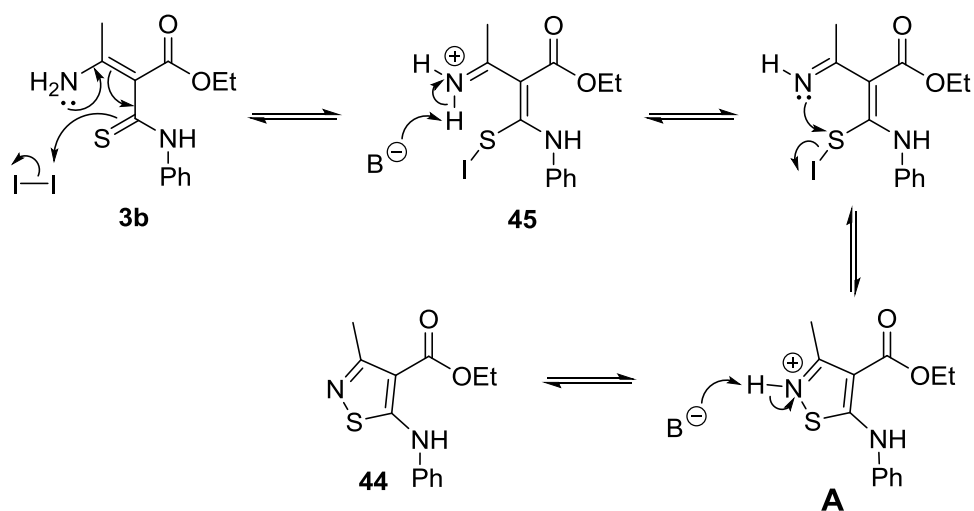
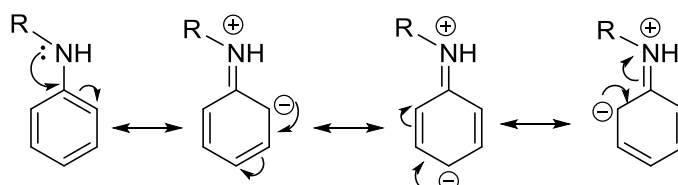


Goerdeler e Pohland (1961) caracterizaram o isotiazol **44** através de ponto de fusão e análise elementar: P.F: 124°C, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (262,3 g/mol), C = 59,52%, H = 5,38%, N = 10,68%, S = 12,22%.

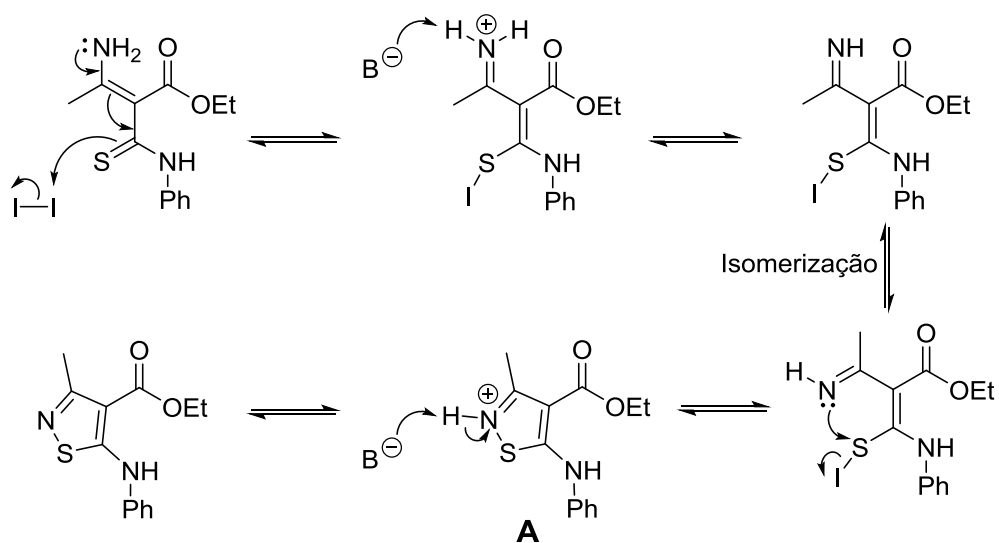
Após a elucidação da estrutura do isotiazol **44** foi proposto, então, um mecanismo de reação para a sua obtenção.

3.2.2.2 Mecanismo da reação

A formação da ligação N-S e fechamento do anel isotiazol promovida por iodo na presença de uma base começa pela formação de um intermediário imínio **45** que eleva a acidez do hidrogênio e o torna suscetível a abstração, seguida da formação da ligação S-I. O intermediário imínio **45** é formado a partir do NH_2 e não do N ligado a fenila, considerando que ele é mais nucleofílico, uma vez que o par de elétrons do nitrogênio da fenila está comprometido com a ressonância do anel (Figura 40). Na segunda etapa a ligação S-I é rompida com o ataque do nitrogênio da imina levando a formação do intermediário **A** que sofre desprotonação da base.

Esquema 27 – Mecanismo proposto para síntese de **44** a partir do isômero *Z***Figura 40** – Estrutura de ressonância da fenilamina

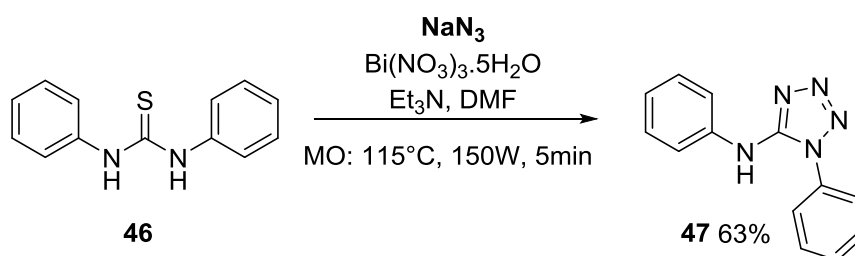
O isômero *E* leva a formação do anel isotiazol seguindo o mesmo mecanismo do isômero *Z*, porém com a etapa de isomerização adicional como pode ser visto no esquema abaixo.

Esquema 28 – Mecanismo proposto para síntese de **44** a partir do isômero *E*

3.2.3 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a azida de sódio

Devido à importância e a aplicabilidade do tetrazol, já discutida anteriormente, a reação entre 3-acil-tioenaminonas e azida de sódio também foi investigada, a fim de obter estes núcleos. Segundo Gomes (2014), é possível sintetizar moléculas com núcleo tetrazol empregando nitrato de bismuto pentaidratado e azida de sódio, sob irradiação de micro-ondas. O 5-aminotetrazol **47** foi obtido com o único produto isolado com 63% de rendimento, a partir da tioureia **46** frente a azida de sódio em DMF, utilizando nitrato de bismuto e trietilamina, sob irradiação de microondas por 5min, 150W e 115°C (Esquema 29).

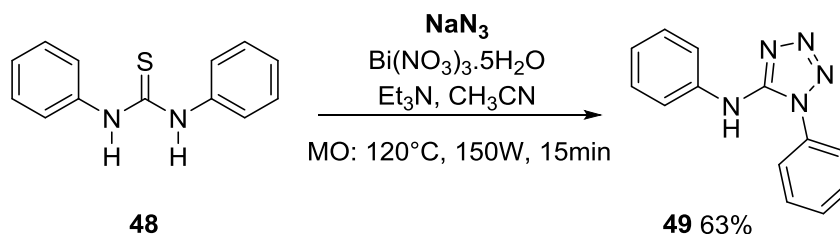
Esquema 29 – Síntese de 5-aminotetrazol empregando $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ em DMF



Fonte: adaptado de GOMES, 2014.

Souza (2016) otimizou a metodologia proposta por Gomes (2014) alterando o solvente da reação e obtendo diferentes 5-aminotetrazois com rendimentos maiores. Foi possível sintetizar o tetrazol **49** com o único produto isolado com 63% de rendimento, a partir da tioureia **48** frente a azida de sódio em acetonitrila, utilizando nitrato de bismuto e trietilamina, sob irradiação de microondas por 15min, 150W e 120°C (Esquema 30).

Esquema 30 – Síntese de 5-aminotetrazol empregando $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ em acetonitrila



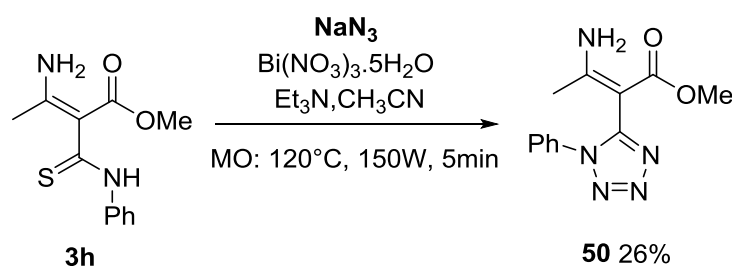
Fonte: adaptado de SOUZA, 2014.

Segundo Souza (2016) a mudança do solvente de DMF para acetonitrila facilitou também a etapa de purificação do produto. A acetonitrila pode ser removida por evaporação a pressão reduzida, diferente do DMF (Gomes, 2014) devido ao seu elevado ponto de ebulição.

A metodologia empregada por Gomes (2014) e Souza (2016) usando o nitrato de bismuto (III) como agente de dessulfurização demonstrou ser uma metodologia simples, sem condições severas e tempo de reação curto. O bismuto é considerado um elemento não tóxico e não carcinogênico, além de ser estável ao ar e a umidade, o que torna a química do bismuto atraente para os químicos sintéticos (Yadav et al., 2011). Deste modo, no presente trabalho foi utilizada esta metodologia na reação de 3-acil-tioenaminona **3h** frente a azida de sódio para a formação do núcleo tetrazol.

O tetrazol **50** foi obtido, com 26% de rendimento, a partir da 3-acil-tioenaminona **3h** que apresentou apenas o isômero *E*, empregando 3 equivalentes de NaN_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Et_3N em acetonitrila, sob irradiação de micro-ondas por 5 min, 120°C e 150W (Esquema 31).

Esquema 31 – Reação de 3-acil-tioenaminona **3h** frente a azida de sódio



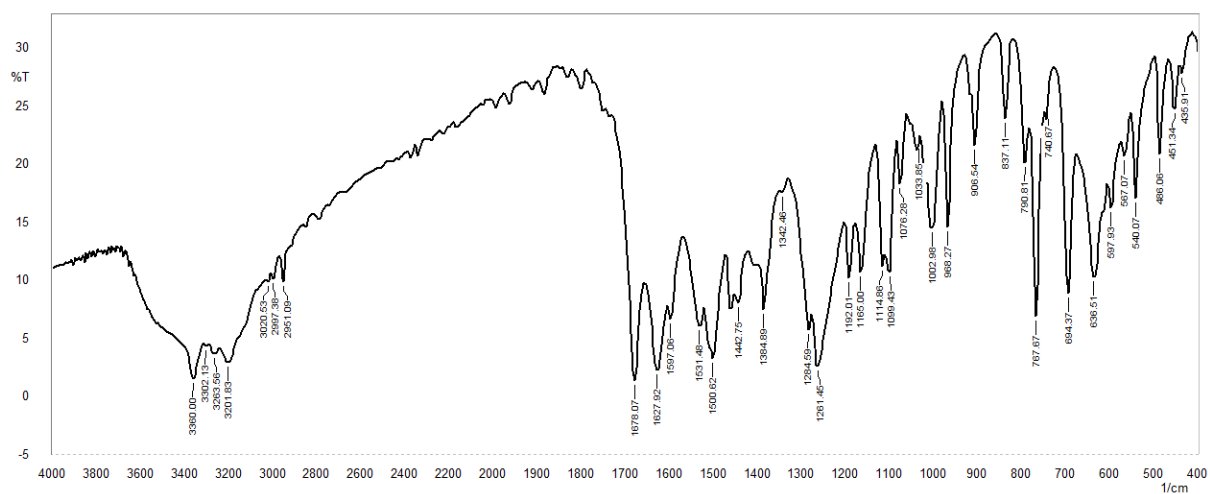
A purificação do produto foi feita seguindo a metodologia de Souza (2016), filtração com celite, lavagem com diclorometano e recristalização em hexano e acetato de etila. A caracterização foi feita através da determinação do ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio.

Outras 3-acil-tioenaminonas foram utilizadas na reação frente à azida de sódio na presença de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: a **3i** que apresentou apenas o isômero *E* e a **3b** que apresentou a mistura de isômeros *Z/E* 3:1. Através da CCD é possível observar um novo spot, diferente dos reagentes, sugerindo que houve reação, porém nos dois casos uma mistura complexa foi obtida impossibilitando a purificação do produto obtido.

3.2.3.1 Caracterização do tetrazol **50**

Para a caracterização do tetrazol **50**, inicialmente, foi obtido o espectro na região do infravermelho, apresentado na figura 41.

Figura 41 – Espectro na região do infravermelho de **50**



No espectro de **50** (Figura 41) observam-se as seguintes bandas de absorções na região do infravermelho: estiramento em 3360 e 3302 cm^{-1} , correspondente a ligação N-H de aminas primarias (-NH₂); estiramento em 1678 cm^{-1} , correspondente a ligação C=O de éster α , β insaturada; estiramento em 1627 cm^{-1} da ligação C=C de alceno conjugado; dobramento fora do plano C-H em 767 e 694 cm^{-1} , correspondente a ligação C-H de aromáticos monossustituídos.

Nas figuras 42 e 43 estão apresentados os espectros de RMN de ¹H e suas expansões, respectivamente.

Figura 42 – Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) de **50**

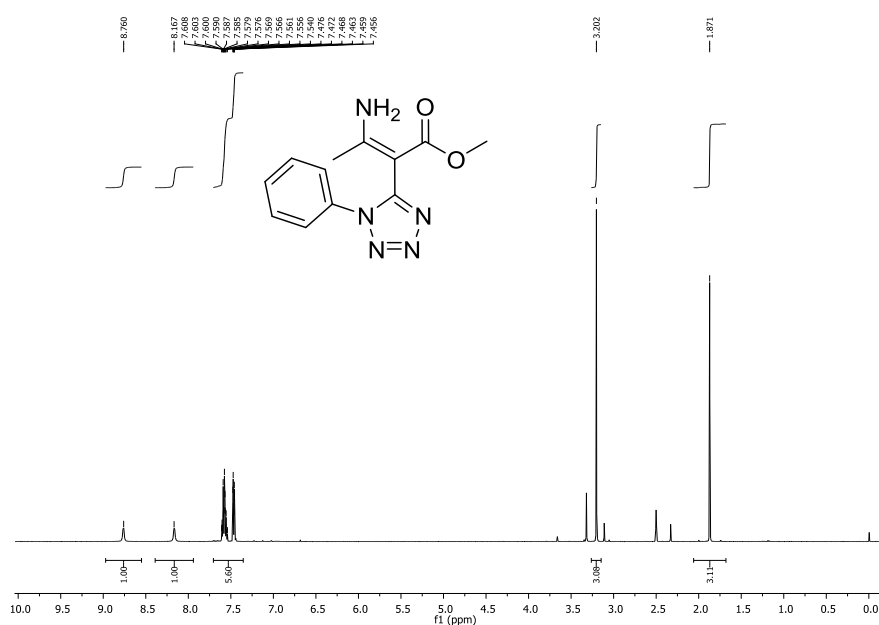
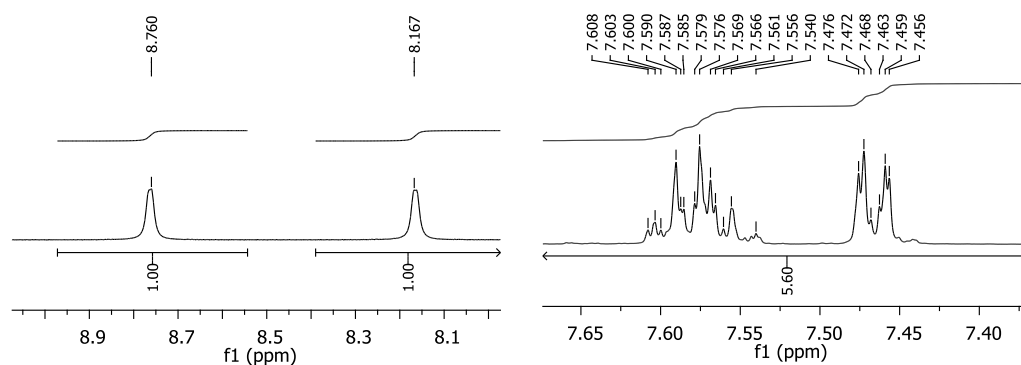


Figura 43 – Expansões do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) de **50**



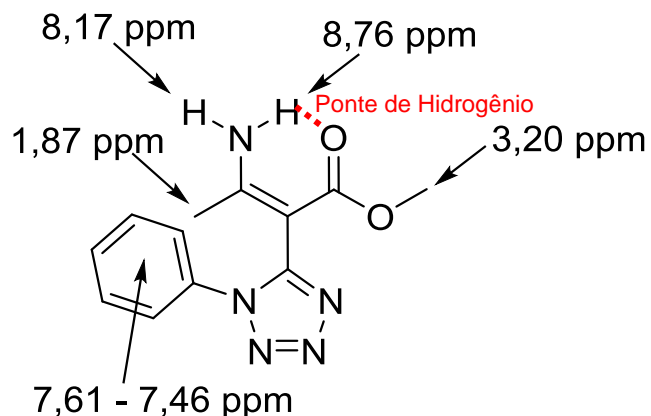
No espectro de RMN de ^1H (Figura 42) são observados os seguintes sinais: dois singletos, um em 1,87 ppm e o outro em 3,20 ppm, ambos integrados para três hidrogênios, referente a grupos metilas. Sabe-se que hidrogênios em grupos metilas são os hidrogênios mais blindados, seu sinal aparece mais a direita do espectro, porém hidrogênios ligados a um carbono adjacente a uma ligação dupla são desblindados pela anisotropia da ligação dupla. Então o sinal com deslocamento químico em 1,87 ppm pode ser atribuído a um grupo metila adjacente a uma ligação dupla ($-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$).

Hidrogênios no carbono ligado ao oxigênio sofrem o efeito de desblindagem devido a maior eletronegatividade do oxigênio e por isso os sinais aparecem mais a esquerda no espectro, o que sugere a presença de um grupo metoxila ($-\text{OCH}_3$) na molécula com deslocamento químico em 3,20 ppm.

Nas expansões do espectro de RMN de ^1H (Figura 43) é possível observar outros sinais: um multipletto em 7,61 - 7,46 ppm, região característica de hidrogênios de anel aromático, confirmando a presença de um grupo fenila na molécula e dois sinais largo em 8,76 ppm e 8,17 ppm integrado para um hidrogênio cada que pode ser atribuído ao hidrogênios ligados ao nitrogênio no grupo NH_2 . A presença de dois sinais diferentes para os hidrogênios do grupo NH_2 ocorre devido à rotação restrita ao redor da ligação C-N, levando a não equivalência desses hidrogênios ligados ao nitrogênio. Dependendo da velocidade de rotação, uma média das duas absorções N-H pode levar ao alargamento dos sinais devido uma troca intermolecular de prótons. O hidrogênio do grupo NH_2 que faz ponte hidrogênio com o oxigênio da carbonila adjacente possui um deslocamento químico maior, 8,76 ppm, por estar mais desprotegido devido a essa interação intramolecular.

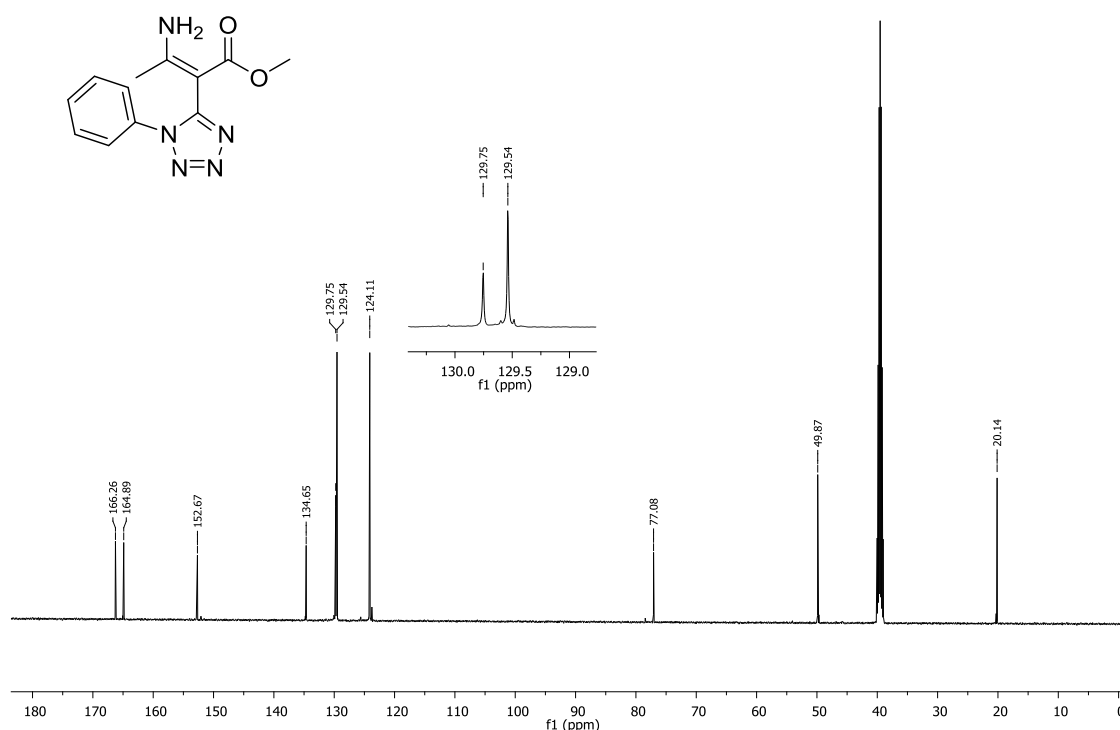
Na figura 44 estão apresentadas as atribuições dos sinais de RMN de ^1H para **50**.

Figura 44 – Atribuições dos sinais de RMN de ^1H para **50**



O espectro de RMN de ^{13}C do tetrazol **50** também foi analisado (Figura 45) e na Figura 46 estão apresentadas as atribuições dos sinais para o este composto.

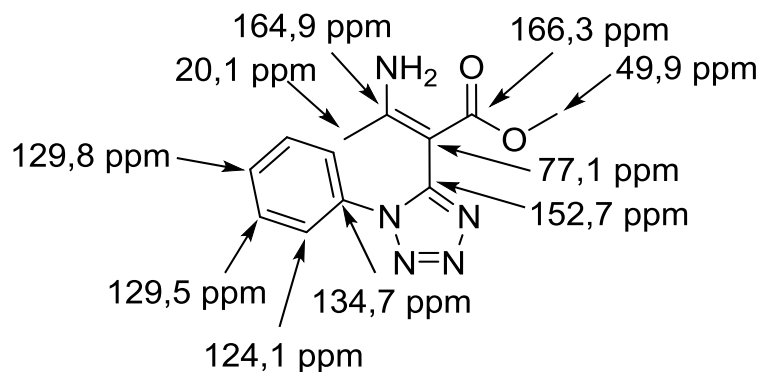
Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) de **50**



No espectro de RMN de ^{13}C são observados os seguintes sinais: sinal em 20,1 ppm referente ao grupo metila (CH_3) ligada a dupla, 49,9 ppm referente ao grupo metoxila ($-\text{OCH}_3$), sinais em 124,1, 129,5 e 129,8 característicos do anel aromático e sinais característicos de carbonos não hidrogenados em 77,1, 134,7,

152,7, 164,9 e 166,3 ppm, sendo este último referente ao sinal característico de carbonila de éster.

Figura 46 – Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C para **50**

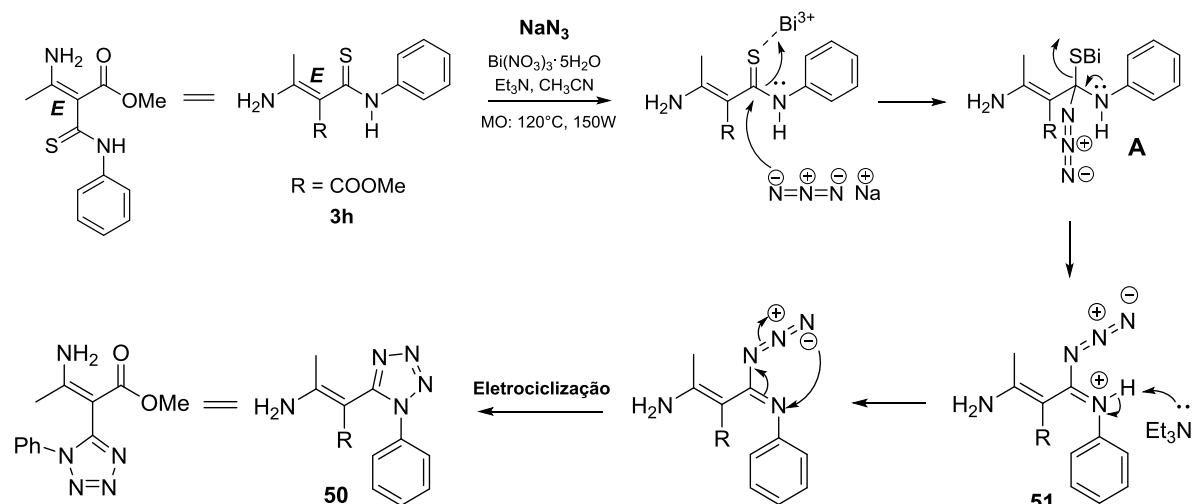


Após a elucidação da estrutura do tetrazol **50** foi proposto, então, um mecanismo de reação para a sua obtenção a partir da 3-acil-tioenaminona **3h**, baseando-se na proposta mecanística apresentada por Souza (2016) na obtenção do 5-aminotetrazol **49** a partir de tioureia **48**.

3.2.3.2 Mecanismo da reação

A 3-acil-tioenaminona **3h** é ativada pelo bismuto na posição do enxofre, em seguida ocorre o ataque nucleofílico do ânion azida ao carbono eletrofílico e a formação do intermediário tetraédrico **A**. O enxofre complexado ao bismuto é eliminado através da migração do par de elétrons do nitrogênio, formando o íon imínio **51** que perde o hidrogênio ácido pela base (triethylamina), seguido do fechamento do anel tetrazólico por eletrociclização.

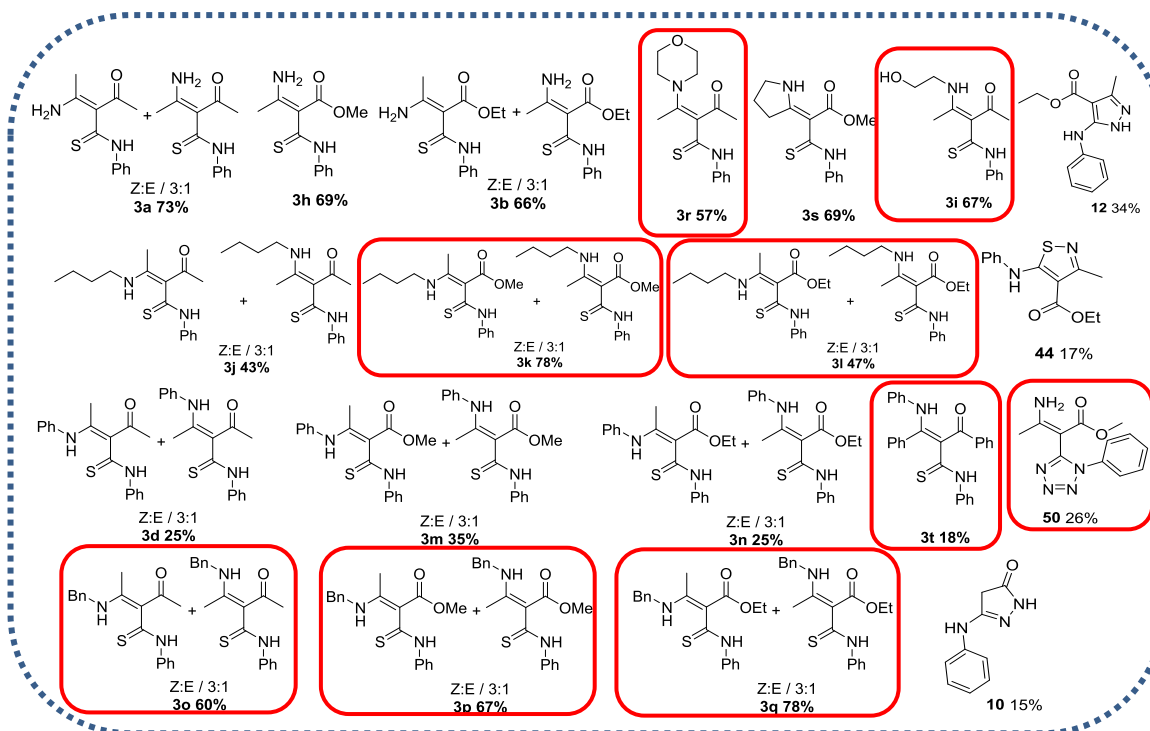
Esquema 32 – Mecanismo proposto para síntese de **50**



4 CONCLUSÕES

A metodologia proposta neste trabalho para síntese de 3-acil-tioenaminonas se mostrou vantajosa em relação à Química Verde. A 3-acil-tioenaminona 3b foi sintetizada pela metodologia sem solvente, a temperatura ambiente ou pela irradiação do ultrassom com bons rendimentos, 66% e 47%, respectivamente. Foi possível ampliar a biblioteca de 3-acil-tioenaminonas, variando os substituintes deste núcleo. Uma série de 3-acil-tioenaminonas foi sintetizada sem uso de solvente ou materiais tóxicos, temperaturas elevadas e suporte sólido, apenas partindo de duas substâncias que tiveram seus átomos incorporados ao produto final. Na maioria das reações a 3-acil-tioenaminona foi obtida como uma mistura de isômeros *Z/E* na proporção 3:1 com rendimentos entre 18% e 78%.

As 3-acil-tioenaminonas apresentaram reatividade frente a hidrazina, iodo e azida de sódio. Foram sintetizados núcleos pirazol, pirazolona, isotiazol e tetrazol com rendimentos de 34%, 15%, 17% e 26%, respectivamente. Portanto, foram sintetizadas 20 moléculas, sendo 16 3-acil-tioenaminonas e um pirazol, uma pirazolona, um isotiazol e um tetrazol, em uma condição simples, versátil e verde. Oito 3-acil-tioenaminonas sintetizadas e o tetrazol são inéditos na literatura.



5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MÉTODOS E EQUIPAMENTOS

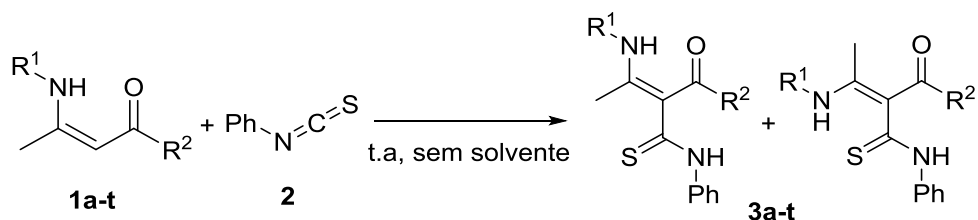
Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de placa aquecida Microquímica MQAPF 301. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em disco de KBr, em um aparelho SHIMADZU IR Affinity-1, com números de onda em cm^{-1} . As amostras oleosas foram preparadas em filme de clorofórmio e as sólidas em pastilha de KBr.

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas em placas de sílica-gel 60F254/0,2 mm suportada em alumínio (Merck). O método de revelação utilizado foi irradiação com luz UV nos comprimentos de onda 254 nm e 366 nm. As separações por cromatografia em coluna (cc) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (60 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra.

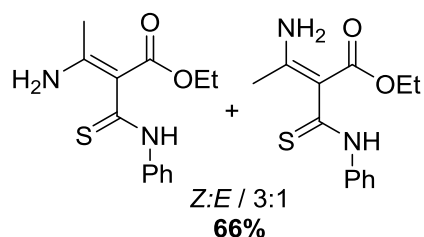
Os experimentos com micro-ondas foram realizados no aparelho CEM Discover SP monomode utilizando um tubo Pyrex de 10 mL para reações fechadas, sobre pressão indicada automaticamente e sob potência máxima para manter a temperatura do meio reacional, com controle de temperatura por infravermelho e velocidade de agitação forte usando barras cilíndricas de agitação (10 x 6 mm), tempo de rampa em torno de 2 minutos, na temperatura de 120°C e indicação máxima potência usando refrigeração com fluxo de ar.

Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) foram adquiridos num aparelho Bruker Avance III. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, usando-se como padrão interno o tetrametilsilano (TMS). Usou-se como solvente CDCl_3 e DMSO-d_6 nas análises de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Os espectros apresentados são tabulados na ordem número de núcleos, multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; qui, quinteto m, multiplete; sl, sinal largo) e a constante de acoplamento (J) em Hz.

5.2 SÍNTESE DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS



Em um balão de 10 mL adicionou-se 3 mmol de enaminona **1a-t** e 3 mmol de fenilisotiocianato **2**. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e sem solvente por 24h. Ao final do tempo de reação o sólido obtido foi lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Em alguns casos foi necessária etapa de purificação que ocorreu através de recristalização em acetato de etila/hexano.

3-acil-tioenaminona 3b

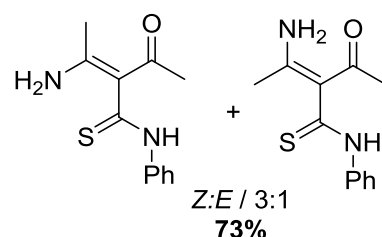
0,3 mL (2,373 mmol) da enaminona, 0,28 mL (2,373 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 66% (0,4110 g) de rendimento. PF: 123,9-124,3°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3441; 3319; 3190; 1654; 1620; 1591; 1508; 783; 758.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (sl, H); 8,72 (sl, H); 7,58 (sl, 2H); 7,39 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,28 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,24 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,16 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,04 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,97 (sl, H); 4,21 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 3,89 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,27 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$); 1,00 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 200,8; 165,9; 159,7; 139,3; 129,2; 128,8; 126,5; 126,1; 124,8; 122,2; 99,7; 60,3; 59,5; 21,8; 14,3; 14,2.

3-acil-tioenaminona 3a

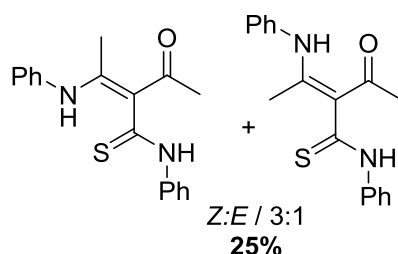
0,2970 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Recristalização em acetato de etila/hexano. Sólido amarelo. 73% (0,5136 g) de rendimento. PF: 100,2-101,5°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3367; 3174; 3109; 1612; 1597; 1535.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 10,50 (sl, H); 10,39 (sl, H); 9,74 (sl, H); 9,41 (sl, H); 7,86-7,02 (m, 5H_{arom}); 2,27 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 1,65 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 203,8; 200,3; 193,8; 192,9; 189,5; 160,0; 159,4; 139,2; 138,8; 129,7; 129,3; 129,2; 127,1; 126,4; 123,0; 121,9; 117,6; 28,2; 27,9; 23,4; 21,8; 21,4.

3-acil-tioenaminona 3d

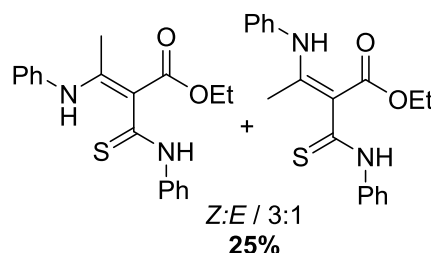
0,5222 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 25% (0,2337 g) de rendimento. PF: 124,3-124,7°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3466; 3236; 3190; 3120; 1587; 1552.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 13,42 (sl, H); 13,37 (sl, H); 9,96 (sl, H); 9,67 (sl, H); 7,91-6,98 (m, 10H_{arom}); 2,36 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 203,7; 200,1; 192,9; 192,4; 159,7; 158,8; 139,1; 138,8; 137,7; 129,6; 129,3; 129,2; 129,1; 127,1; 126,6; 126,4; 125,6; 125,5; 125,2; 122,9; 121,9; 118,3; 112,1; 28,2; 27,7; 17,9; 17,5.

3-acil-tioenaminona 3n

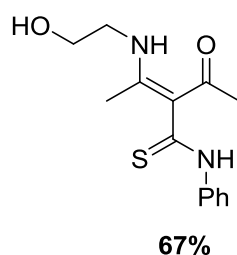
0,6151 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 25% (0,2501 g) de rendimento. PF: 103,9-104,5°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 3209; 3132; 3086; 1654; 1577; 1539.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,13 (sl, H); 9,61 (sl, H); 9,67 (sl, H); 7,70-6,95 (m, 10 H_{arom}); 4,17 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 3,91 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,16 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,25 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$); 1,00 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 201,1; 166,4; 158,7; 139,4; 139,3; 138,5; 138,1; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 128,9; 126,6; 126,4; 126,1; 126,0; 125,6; 124,9; 124,8; 122,4; 60,5; 59,9; 18,7; 14,4; 14,3.

3-acil-tioenaminona 3i

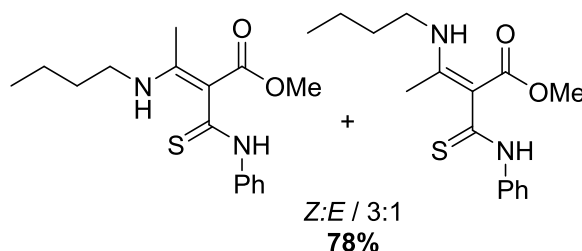
0,4294 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 67% (0,5654 g) de rendimento. PF: 147,9-148,9°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3352; 3221; 3186; 3116; 1593; 1543; 1496.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,76 (s, H); 11,69 (t, H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 7,90 (d, 2H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 7,40 (t, 2H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 7,24 (t, H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 4,90 (t, H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 3,55 (q, 2H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 3,37 (q, 2H, $J = 5,5\text{ Hz}$); 2,06 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 200,7; 189,9; 161,4; 140,4; 128,9; 126,5; 123,4; 116,9; 60,4; 45,6; 27,7; 16,5.

3-acil-tioenaminona 3k

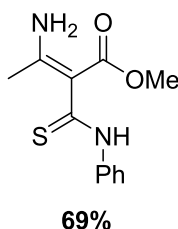
0,5220 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 78% (0,7165 g) de rendimento. PF: 118,7-119,7°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3464; 3244; 3032; 1635; 1573; 1531.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,87 (sl, H); 10,41 (sl, H); 9,60 (sl, H); 9,57 (sl, H); 7,58-7,00 (m, 5H_{arom}); 3,73 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,32 (q, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$); 3,21 (q, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$); 2,22 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,68-1,36 (m, 8H); 0,94 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 201,9; 169,9; 165,7; 162,0; 139,6; 129,1; 128,8; 126,4; 124,9; 122,6; 51,3; 43,8; 31,5; 20,3; 19,3; 13,9.

3-acil-tioenaminona 3h

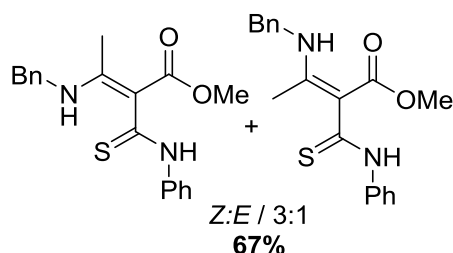
0,3448 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 69% (0,4889 g) de rendimento. PF: 161,5-162,4°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3441; 3325; 3178; 1654; 1620; 1516.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, H); 8,28 (sl, H); 7,91 (d, 2H); 7,37 (t, 2H); 7,20 (t, H); 3,55 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 196,6; 166,7; 158,9; 140,2; 128,3; 125,6; 122,6; 103,2; 50,3; 19,7.

3-acil-tioenaminona 3p

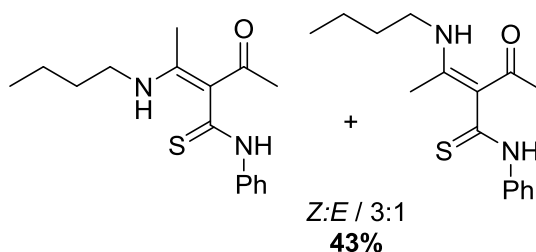
0,4281 g (3 mmol) da enaminona, 0,238 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 25% (0,4553 g) de rendimento. PF: 129,3-131,1°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3363; 3147; 3032; 3120; 1654; 1593; 1535.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,85 (sl, H); 10,15 (sl, H); 9,86 (sl, H); 9,64 (sl, H); 7,63-6,02 (m, 20 H_{arom}); 4,87 (d, 2H); 4,53 (d, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,48 (s, 3H) 2,23 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 201,9; 181,2; 169,6; 167,1; 161,5; 139,7; 138,1; 137,3; 136,5; 130,6; 129,5; 129,3; 129,2; 129,1; 128,1; 128,0; 127,9; 127,7; 127,5; 126,9; 126,7; 125,6; 124,9; 123,3; 51,6; 51,0; 47,9; 47,4; 19,2; 17,4.

3-acil-tioenaminona 3j

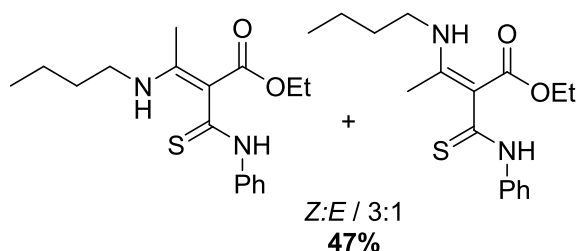
0,4653 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 43% (0,3888 g) de rendimento. PF: 117,5-118,5°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 3170; 2962; 1597; 1531.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,96 (sl, H); 11,81 (sl, H); 9,87 (sl, H); 9,82 (sl, H); 7,95 (d, 2H); 7,42 (t, 2H); 7,26 (t, H); 3,21 (sl, 2H); 2,17 (s, 6H); 1,99 (s, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,87(m, 4H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 200,4; 191,1; 162,9; 139,5; 129,1; 126,9; 122,8; 177,0; 43,3; 31,6; 27,4; 20,1; 16,6; 13,7.

3-acil-tioenaminona 3l

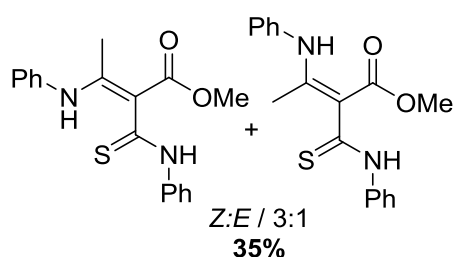
0,5553 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 47% (0,4791 g) de rendimento. PF: 107,0-108,9°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 3236; 3028; 1631; 1577; 1527.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,08 (sl, H); 10,55 (sl, H); 9,64 (sl, H); 9,57 (sl, H); 7,54 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,36 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,21 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,21 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 3,87 (sl, 2H); 3,33 (sl, 2H); 3,22 (sl, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,66 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,29 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 0,95 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 201,7; 191,8; 165,9; 139,6; 128,8; 126,3; 125,2; 122,1; 60,2; 43,9; 31,5; 20,3; 19,6; 14,4; 13,8.

3-acil-tioenaminona 3m

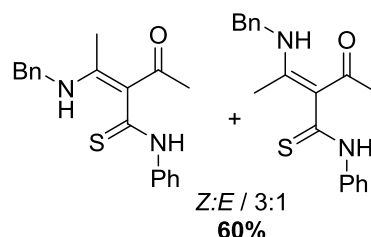
0,5727 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Recristalização em acetato de etila/hexano. Sólido amarelo. 35% (0,3590 g) de rendimento.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 3205; 3093; 1658; 1589; 1573.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,13 (sl, H); 9,59 (sl, H); 7,42-7,01 (m, 20 H_{arom}); 3,78 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 200,5; 158,8; 139,3; 138,4; 138,1; 129,4; 129,3; 128,9; 127,4; 127,3; 127,7; 126,6; 126,2; 126,1; 125,6; 125,1; 124,6; 123,7; 123,4; 122,8; 121,1; 74,3; 51,6; 51,1; 18,6.

3-acil-tioenaminona 3o

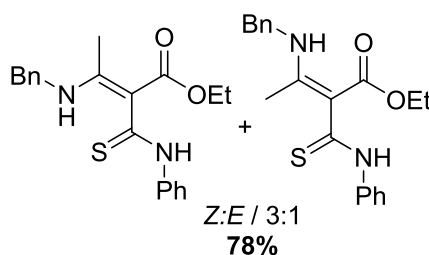
0,5724 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Recristalização em acetato de etila/hexano. Sólido amarelo. 60% (0,5831 g) de rendimento. PF: 109,8-111,3°C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 3232; 3120; 3055; 1597; 1543.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,22 (sl, H); 12,12 (sl, H); 9,85 (sl, H); 9,59 (sl, H); 7,85-7,01 (m, 10 H_{arom}); 4,43 (d, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,97 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 204,5; 200,6; 192,0; 191,7; 162,3; 161,6; 139,3; 138,9; 137,2; 136,9; 129,1; 128,9; 127,9; 127,2; 126,9; 126,7; 122,9; 111,2; 47,48; 47,0; 28,2; 27,7; 16,7; 16,6.

3-acil-tioenaminona 3q

0,6608 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Recristalização em acetato de etila/hexano. Sólido amarelo. 78% (0,8319 g) de rendimento. PF: 107,0-108,9°C.

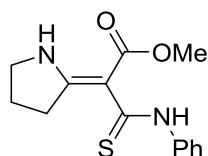
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 3132; 3086; 1651; 1589; 1527.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,05 (sl, H); 10,31 (sl, H); 9,94 (sl, H); 9,60 (sl, H); 7,60-7,04 (m, 20 H_{arom}); 4,55 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,45 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,20 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 3,93 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,25 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,29 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$); 1,04 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 192,9; 169,4; 165,3; 161,5; 139,5; 136,9; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 127,8; 127,7; 127,2; 126,8; 126,4; 126,2; 124,9; 122,6; 60,3; 59,5; 47,7; 47,2; 19,3; 14,4.

3-acil-tioenaminona 3s



69%

0,1457 g (1 mmol) da enaminona, 0,119 mL (1 mmol) de fenilisotiocianato. Recristalização em acetato de etila/hexano. Sólido amarelo. 69% (0,1903 g) de rendimento.

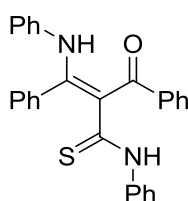
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3448; 2858; 1651; 1577; 1508; 1361; 1253; 1018; 690.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, H); 9,59 (sl, H); 7,78 (sl, 2H); 7,35 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,18 (t, H, $J = 7,5\text{Hz}$); 3,58 (sl, 3H); 3,54 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); 2,92 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,92 (qui, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 194,2; 167,2; 140,1; 128,3; 125,4; 123,2; 98,1; 50,4; 47,6; 33,5; 21,5.

3-acil-tioenaminona 3t



18%

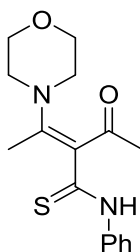
0,3013 g (1 mmol) da enaminona, 0,119 mL (1 mmol) de fenilisotiocianato. Recristalização diclorometano/hexano. Sólido amarelo. 18% (0,0781 g) de rendimento. PF: 141,7-143,8°C.

Dados de caracterização:

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (sl, H); 7,42-7,26 (m, 5 H_{arom}).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 179,7; 137,0; 129,5; 126,9; 125,1.

3-acil-tioenaminona 3r



57%

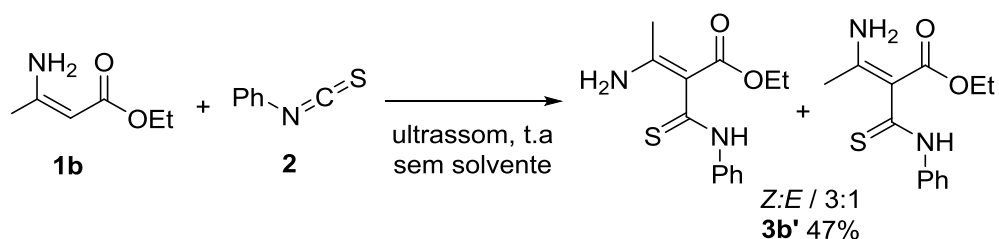
0,4627 g (3 mmol) da enaminona, 0,357 mL (3 mmol) de fenilisotiocianato. Lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 57% (0,5205 g) de rendimento.

Dados de caracterização:

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 13,74 (s, H); 7,73 (d, 2H); 7,29 (t, 2H); 7,08 (t, H); 3,99 (sl, 8H); 2,83 (s, 3H); 1,79 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 184,3; 182,8; 177,1; 139,9; 129,2; 128,5; 124,5; 123,4; 111,3; 65,8; 52,7; 49,6; 27,6; 26,4.

5.2.1 Síntese de 3-acil-tioenaminona sob irradiação do ultrassom



Em um balão de ultrassom de 10 mL adicionou-se 2,373 mmol (0,3 mL) da enaminona **1b** e 2,373 mmol (0,28 mL) do fenilisotiocianato **2**. Posicionou-se o balão no centro do banho de ultrassom e submergiu o mesmo até cobrir toda parte esférica. A reação foi monitorada a cada 1h, sob irradiação do ultrassom, sem aquecimento e sem agitação magnética. O tempo total de exposição a irradiação do ultrassom foi de 27h não contínua. Ao final do tempo de reação o sólido obtido foi lavado com etanol gelado e filtrado a vácuo. Sólido amarelo. 47% (0,2938 g) de rendimento.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3441; 3321; 3190; 1654; 1620, 1593; 1512.

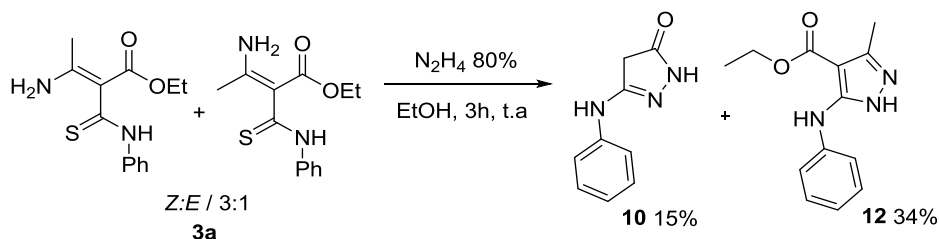
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,54 (sl, H); 8,74 (sl, H);

7,57 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,39 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,29 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,24 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,16 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,04 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,95 (sl, H); 4,21 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 3,90 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,28 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$); 1,00 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 165,9; 159,7; 139,4; 129,3; 128,9; 126,6; 126,2; 124,9; 122,2; 60,4; 59,7; 21,9; 14,4; 14,3.

5.3 SÍNTESE DE DERIVADOS DE 3-ACIL-TIOENAMINONAS

5.3.1 Reação de 3-acil-tioenaminona frente a hidrazina



Em um balão de 10 mL adicionou-se 1 mmol (0,2640 g) de 3-acil-tioenaminona **3b** e 2 mL de etanol. Após completa solubilização adicionou-se gota a gota 1,5 mmol (0,077 mL) de hidrato de hidrazina (80%). A reação foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por 3h. Ao final da reação foi obtido um sólido amarelo pálido (pirazolona **10**) que foi filtrado a vácuo, lavado com água e recristalizado em acetato de etila/hexano. O sobrenadante foi colocado no freezer para precipitação por cerca de 12h. Um sólido branco (pirazol **12**) foi obtido a partir do sobrenadante que também foi filtrado a vácuo e lavado com água. Pirazolona **10**: Sólido amarelo pálido, 15% (0,0257 g) de rendimento, PF: 266,7-267,3°C. pirazol **12**: Sólido branco, 34% (0,0819 g) de rendimento, PF: 132,9-133,5°C.

Dados de caracterização:

Pirazolona **10**

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3305; 1695; 1668; 1589; 1558; 1253; 748; 684.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,32 (s, H); 9,12 (s, H); 7,48 (d, 2H); 7,24 (t, 2H); 6,87 (t, H); 3,40 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 170,9; 152,6; 140,8; 128,8; 120,6; 117,1; 37,1.

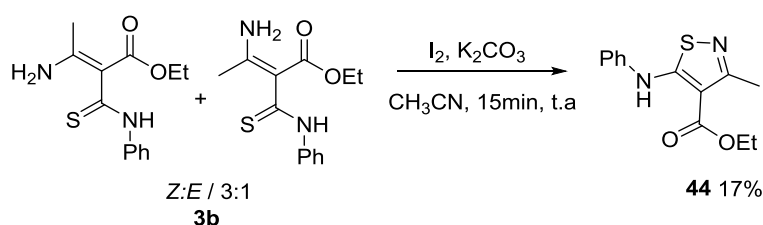
Pirazol 12

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3431; 1656; 1614; 1591; 1552; 1249; 781; 758.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,47 (s, H); 8,31 (sl, H); 7,87 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,37 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,20 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,02 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,03 (s, 3H); 1,13 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 196,8; 166,4; 159,0; 140,2; 128,3; 125,6; 122,8; 103,4; 58,3; 19,8; 14,4.

5.3.2 Reação de 3-acil-tioenaminonas frente a iodo



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,5 mmol (0,1333 g) da 3-acil-tioenaminona **3b** e 6 mL de acetonitrila. Após completa solubilidade adicionou-se 0,6 mmol de I_2 (0,1574 g) e 0,75 mmol (0,1048 g) de K_2CO_3 . A reação foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por 15 min. Após esse tempo adicionou-se 5 mL de solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5% diluída em 10 mL de água. Foram realizadas duas extrações com 15 mL de etanol, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e em seguida filtrada por gravidade. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido obtido foi purificado por coluna cromatográfica. Sólido marrom. 17% (0,0224 g) de rendimento. PF: 124,0 - 124,8°C.

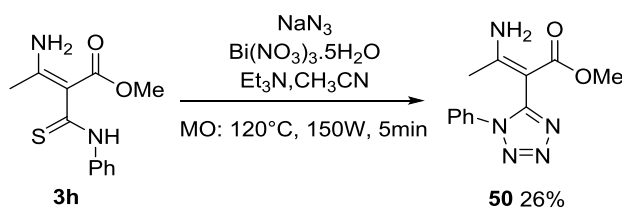
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3371; 1654; 1585; 1543; 1300; 786; 748.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,12 (s, H); 7,53 (d, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,29 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 7,05 (t, H, $J = 7,0\text{Hz}$); 4,25 (q, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$); 2,37 (s, 3H); 1,35 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 170,5; 169,7; 168,6; 138,9; 128,9; 123,5; 120,9; 60,4; 26,9; 14,5.

5.3.3 Reação de 3-acil-tioenaminonas frente a azida de sódio



Em um tubo de 10 mL específico para o reator micro-ondas, foram adicionados 1 mmol (0,2502 g) da 3-acil-tioenaminona **3h**, 3 mmol (0,1967 g) de azida de sódio, 1 mmol (0,4961 g) de nitrato de bismuto pentahidratado, 5 mL de acetonitrila e 3 mmol (0,4 mL) de trietilamina. A reação foi aquecida via micro-ondas a 120°C por 5 min com 150W. Após o consumo dos reagentes, observado por CCD, a mistura reacional foi filtrada em celite e o sólido escuro em suspensão foi retido. Em seguida, lavou-se este sólido com diclorometano até extrair todo meio reacional. O sólido escuro retido na Celite foi descartado. A mistura filtrada foi levada até o rotaevaporador e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Foi obtido um óleo castanho alaranjado que foi recristalizado em acetato de etila e hexano. A solução foi levada para o freezer para precipitação por cerca de 24h. Após este período precipitou um sólido branco que foi filtrado à vácuo e lavado com etanol. Sólido branco. 26% (0,0664 g) de rendimento. PF: $171,7\text{-}172,5^\circ\text{C}$.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3360; 3302; 3263; 3201; 1678; 1627; 1500; 1261; 767; 694.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (sl, H); 8,17 (sl, H); 7,61-7,46 (m, 5H_{arom}); 3,20 (s, 3H); 1,87 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 166,3; 164,9; 152,7; 134,7; 129,8; 129,5; 124,1; 77,1; 49,9; 20,1.

REFERÊNCIAS

- ALINEZHAD, Heshmatollah et al. Nano-SiO₂ catalyzed synthesis of β -enaminones under solvent free conditions. **Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly**, v. 147, n. 9, p.1591-1596, 2016.
- BEHR, L. C.; FUSCO, R.; JARBOE, C. H. **PYRAZOLES, PYRAZOLINES, PYRAZOLIDINES, INDAZOLES**. New York / London: INTERSCIENCE PUBLISHERS, 1967.
- BRAIBANTE, Hugo Schmitz; BRAIBANTE, Mara Fortes. A VERSATILIDADE DO K-10, COMO SUPORTE SÓLIDO, EM REAÇÕES ORGÂNICAS. **Ciência e Natura**, v. 36, n. 2, p.724-731, 2014.
- BRAIBANTE, Hugo T. S. et al. Preparation of β -Enamino Carbonylic Compounds using Microwave Radiation K-10. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 6, p.994-997, 2003.
- BRAIBANTE, Mara E. F.; MISSIO, Lauri J.; BRAIBANTE, Hugo S.;. Reactivity of α -Acylated β -Enamino Ketones and Esters: Synthesis of Pirazoles. **J. Heterocyclic Chem.**, v. 33, p.1243-1245, 1996.
- BRAIBANTE, M. E. F.; BRAIBANTE, H. S.; MISSIO, L. J.; ANDRICOPULO, A. Synthesis and reactivity of β -Amino α,β -Unsaturated Ketones and Esters Using K-10 Montmorillonite. **Synthesis**, p.898-900, 1994.
- BRAIBANTE, Mara E. F. et al. Preparation of β -Enamino Carbonylic Compounds using Microwave Radiation K-10. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 6, p.994-997, 2006.
- BRAIBANTE, Mara E. F. et al. Reactivity of Chloroacetyllated β -enamino Compounds. **Tetrahedron**, v. 43, n. 1, p.8079-8081, 2002.
- BRAIBANTE, Mara E. F. et al. Synthesis of Aminopyrazoles from α -Oxoketene O,N-Acetals Using Montmorillonite K-10/ Ultrasound. **Synthesis**, v. 1, n. 8, p.1160-1162, 2003.
- BRAIBANTE, Mara E. F. et al. The Solvent Free Preparation of β -Amino Esters α - β -Unsaturated ketones and Esters with Domestic Microwave Oven. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 17, n. 1, p.184-188, 2006.
- BRAIBANTE, Mara E. F. et al. The Use of Benzil to Obtain Functionalized N-Heterocycles. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 19, n. 5, p.909-913, 2008.
- BRAIBANTE, Mara E. F.; CLAR, Gunter; MARTINS, Marcos A. P. Synthesis of 5-Trifluoromethylpyrazoles. **J. Heterocyclic Chem.**, v. 30, n. 1, p.1159-1159, 1993.
- BRAIBANTE, Mara et al. Efficient Regiocontrolled Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrazoles. **Synthesis**, v. 2007, n. 16, p.2485-2490, 2007.
- BRANDT, C. A.; SILVA, A. C. M. P. da; PANCOTE, C. G.; BRITO, C. L.; SILVEIRA, M. A. B. da. **Synthesis**, v.10, p.1557, 2007.
- BROWN, D.W.; SAINSBURRY, M. Product Class 15: Isothiazoles. **Science of synthesis**, v. 15, n.11, p.507-572, 2002.
- CHEN, Jiu-xi et al. B₂O₃/Al₂O₃ as a New, Highly Efficient and reusable Heterogeneous atalyst for the Selective Synthesis of β -Enamino Ketones and Esters under Solvent-Free Conditions. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, n. 8, p.1552-1556, 2010.

CORRÊA, A. G.; ZUIN, V. G. (Org.). **Química Verde: fundamentos e aplicações**. São Carlos: Edufscar, 2009.

CUNHA, Silvio et al. React of Acyclic Enaminones with Methoxymethylene Meldrum's Acid. Synthetic and structural implications. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 1, p.107-112, 2003.

FARHAT, Mahmoud F. et al. Utilization of 2-ylidene-4-thiazolidinones in the synthesis of heterocyclic compounds. Part I: Synthesis of pyrazoles. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 4, n. 3, p.307-311, 2011.

FERRAZ, Helena M. C.; GONÇALO, Erika R. S.. Preparações e Aplicações Sintéticas Recentes de Enaminonas. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p.957-964, 2007.

FERRAZ, Helena M. C.; PEREIRA, Fernando L. C.. Síntese de Enaminonas. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p.89-95, 2003.

GOERDELER, Joachim; KEUSER, Ulrich. Synthese von 5 -Amino-3-hydroxy(alkoxy-, amino-)isothiazolen und von Derivaten der Pyrimidinthione-(4). **Jahrg**, v.97, p.3106-3117, 1964.

GOERDELER, Joachim; POHLAND, Hermann W.. Darstellung und Oxydation einiger β -Amino-thiocrotonamide. **Jahrg**, v. 1, n. 1, p.2950-2959, 1961.

GOMES, Amerson Trindade. **GUANILAÇÃO DE TIURÉIAS EMPREGANDO MICRO-ONDAS NA SÍNTESE DE GUANIDINAS E 5-AMINOTETRAZÓIS CATALISADA POR SAIS DE BISMUTO**. Tese (Doutorado em Química). 2014. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química. Salvador: UFBA, 2015.

HARUSAWA, S. et al. Efficient Transformation of Inactive Nitriles into 5-Substituted 1H-Tetrazoles Using Microwave Irradiation and Their Applications. **Synthesis**, v.45, p.1051–1059, 2013.

HASANINEJAD, Alireza et al. A Green Solventless Protocol for the Synthesis of β -Enaminones and beta-Enamino Esters Using Silica Sulfuric Acid as a Highly Efficient, Heterogeneous and Reusable Catalyst. **Journal Of Chemistry**, p.1546-1554, 2009.

HEHEMANN, David G.; WINNIK, Witold. Investigation of Isothiocyanate Addition to Alkylidene Derivates of Malononitrile and Cyanoacetic Acid esters. **J. Heterocyclic Chem.**, v. 30, n. 1, p.887-891, 1993.

HERAVI, M.M. et al. Click Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Aldehydes, Hydroxyl-amine, and [bmim]N₃ via One-Pot, Three-Component Reaction. **Synlett**, v.23, p.2927–2930, 2012.

HOLTZCLAW, Henry F.; COLLMAN, James P.; ALIRE, Richard M.. Syntheses and infrared Spectra of α - β Unsaturated- beta-ketoamines and their Copper Chelates. **Journal**, v. 80, n. 1, p.1100-1103, 1957.

HOWE, R. K.; GRUNER, T. A.; CARTER, L. G.; BLACK, L. L.; FRANZ, J. E., J. Cycloaddition Reactions of Nitrile Sulfides with Acetylenic Esters. Synthesis of Isothiazolecarboxylates. **J. Org. Chem.**, v. 43, n. 19, p.3736-3742, 1978.

KATRITZKY, A.R. et al. Efficient Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles. **SYNTHESIS**, n. 8, p. 1204–1208, 2007.

KHODAEI, Mohammad; KHOSROPOUR, Ahmad; KOOKHAZADEH, Mehdi. Enamination of β -Dicarbonyl Compounds Catalyzed by CeCl₃·7H₂O at Ambient

Conditions: Ionic Liquid and Solvent-Free Media. **Synlett**, v. 2004, n. 11, p.1980-1984, 2004.

KOLDOBSKII, G. I.; OSTROVSKII, V. A. Tetrazoles. **Russian Chemical Reviews**, v.63, n.10, p. 797-814, 1994.

LEITE, A. C. L. et al. Síntese e Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Derivados Peptidomiméticos da Tiossemicarbazida e da Tiazolinona. **Acta Farm. Bonaerense**, v.23, p.117-122, 2004.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. da C. "Green Chemistry" – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003.

LI, Ge; TAJIMA, Hirokuni; OHTANI, Takahito. An Improved procedure for the Preparation of Isothiocyanates from Primary Amines by Using Hydrogen Peroxide as the Dehydrosulfurization Reagent. **J. Org. Chem.**, v. 62, n. 1, p.4539-4540, 1997.

LI, Jing-hua; XU, Shi-liang; LI, Cheng-ping. Solid-State Synthesis of β -EnaminoKetones from Solid 1,3-Dicarbonyl Compounds and AmmoniumSalts or Amines. **Synlett**, v. 2009, n. 05, p.818-822, 2009.

LIU, Jing et al. Iodine/Copper Iodide-Mediated C–H Functionalization: Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines and Indoles from N-Aryl Enamines. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 81, n. 19, p.9326-9336, 2016.

MARTINS, F.A. et al. Straightforward and Regiospecific Synthesis of Pyrazole-5-carboxylates from Unsymmetrical Enaminodiketones. **Synlett**, n.11, p.1673-1678.

MOLIN, Fernando. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE LIGANTES CONTENDO A UNIDADE PIRIDILTETRAZOL E ESTUDO DE COORDENAÇÃO COM CuII**. Dissertação (Mestrado em Química). 2003. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Florianópolis: UFSC, 2003.

NEGRI, G.; KASCHERES, C.; KASCHERES, A. J.; J. Recent Development in Preparation Reactivity and Biological Activity of Enaminoketones and Enaminothiones and Their Utilization to Prepare Heterocyclic Compounds. **Hetero. Chem.**, v.41, p.461-490,2004.

RAWALPALLY, Thimma et al. Scalable Non-Aqueous Process to Prepare Water Soluble 3-Amino-pentan-1,5-diol. **Organic Process Research & Development**, v. 13, p.478-482, 2009.

REYNOLDS, George A. ETHYL β -ANILINOCROTONATE. **Organic Syntheses**, v. 29, p.42-43, 1949.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KÜMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Rev. Virtual Quim.**, v.6, 1934-1962, 2016.

SÁ, M. M.; MARQUES, M. V.; BISOL, T. B. Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de Química Orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da Química Verde. **Química Nova**, v. 35, n. 8, p. 1696-1699, 2012.

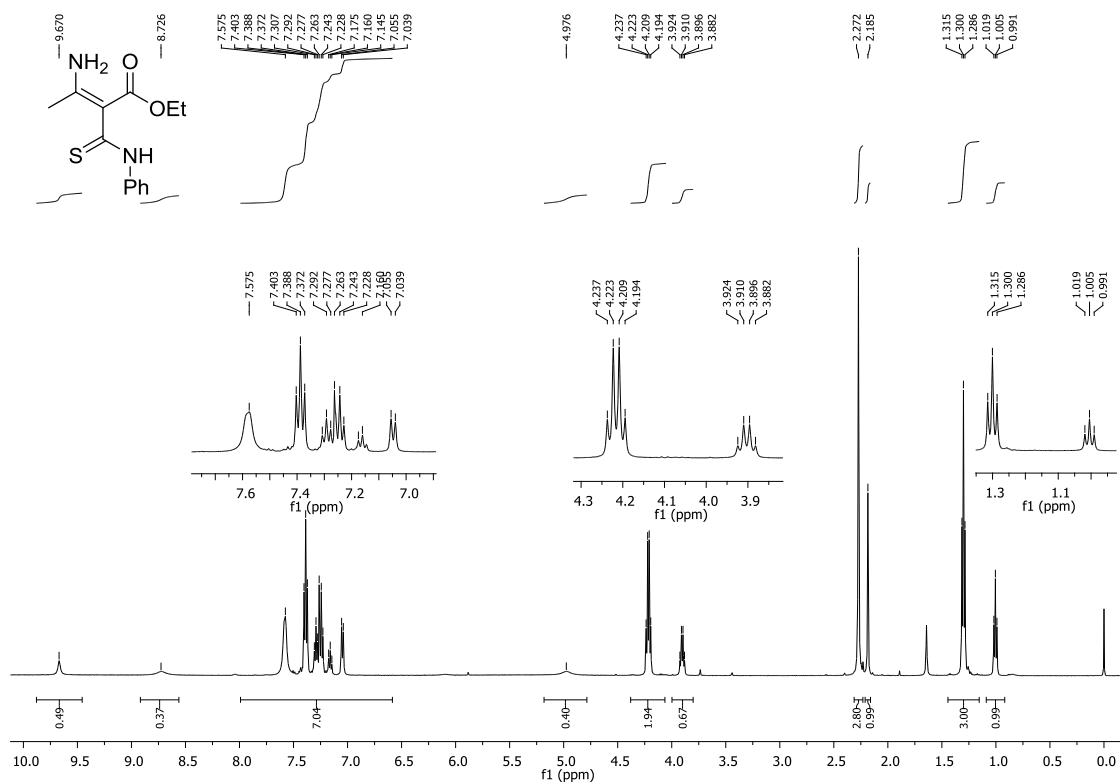
SARVARY, A.; MALEKI, A. Synthesis of tetrazoles via isocyanide-based reactions. **Mol Divers**,v.19, p.189, 2005.

- SHANG, Zhicai et al. Synthesis of Pyrazoles, Diazepines, Enaminones, and Enamino Esters Using I₂-Tungstophosphoric Acid as a Reusable Catalyst in Water. **Synthesis**, v. 2008, n. 21, p.3478-3486, 2008.
- SHEIBANI, Hassan; SEIFI, Mohammad. Nickel Acetylacetonate [Ni(acac)₂] and Montmorillonite K-10 Promoted Regioselective C-Acylation of beta-enamino Compounds. **Arkivoc**, v. 12, n. 1, p.98-105, 2009.
- SHVYDENKO, Tetiana et al. Convenient approach to ω-aminoalkylthiophenes. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 17, p.1909-1911, 2016.
- SOSNOWSHA, N. S. Application of Natural Bond Orbital Analysis to Delocalization and Aromaticity in C-Substituted Tetrazoles. **J. Org. Chem**, v. 66, p.8737, 2001.
- SOUZA, Iva. **SÍNTESE DE GUANIL-HIDRAZONAS, 5-AMINOTETRAZOIS E BIS-TETRAZOIS PROMOVIDA POR SAIS DE BISMUTO EMPREGANDO MICRO-ONDAS**. Dissertação (Mestrado em Química). 2016. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química. Salvador: UFBA, 2016.
- TAVARES, Luciana de Carvalho et al. Quinolinylnyl and quinolinylnyl N-oxide chalcones: Synthesis, antifungal and cytotoxic activities. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p.4448-4456, 2011.
- TRINH, Trieu N.; MCCLUSKEY, Adam. A multicomponent access to 1,3-thiazine-6-phenylimino-5-carboxylates. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 30, p.3256-3259, 2016.
- TUMULA, Nagaraju et al. I₂-Catalyzed Oxidative N–S Bond Formation: Metal-Free Regiospecific Synthesis of N-Fused and 3,4-Disubstituted 5-Imino-1,2,4-thiadiazoles. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 82, n. 10, p.5310-5316, 2017.
- WANG, Bingnan et al. Synthesis of 5-Amino and 3,5-Diamino Substituted 1,2,4-Thiadiazoles by I₂-Mediated Oxidative N–S Bond Formation. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 82, n. 11, p.5898-5903, 2017.
- XIE, Caixia et al. Efficient synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinoxalines catalyzed by a Brønsted acid through cleavage of C–C bonds. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 36, p.8529-8535, 2016.
- YADAV, J. S.; ANTONY, A.; REDDY, B. V. S. Bismuth(III) Salts as Synthetic Tools in Organic Transformations. **Top Curr Chem**. v. 311, p. 229–270, 2012.

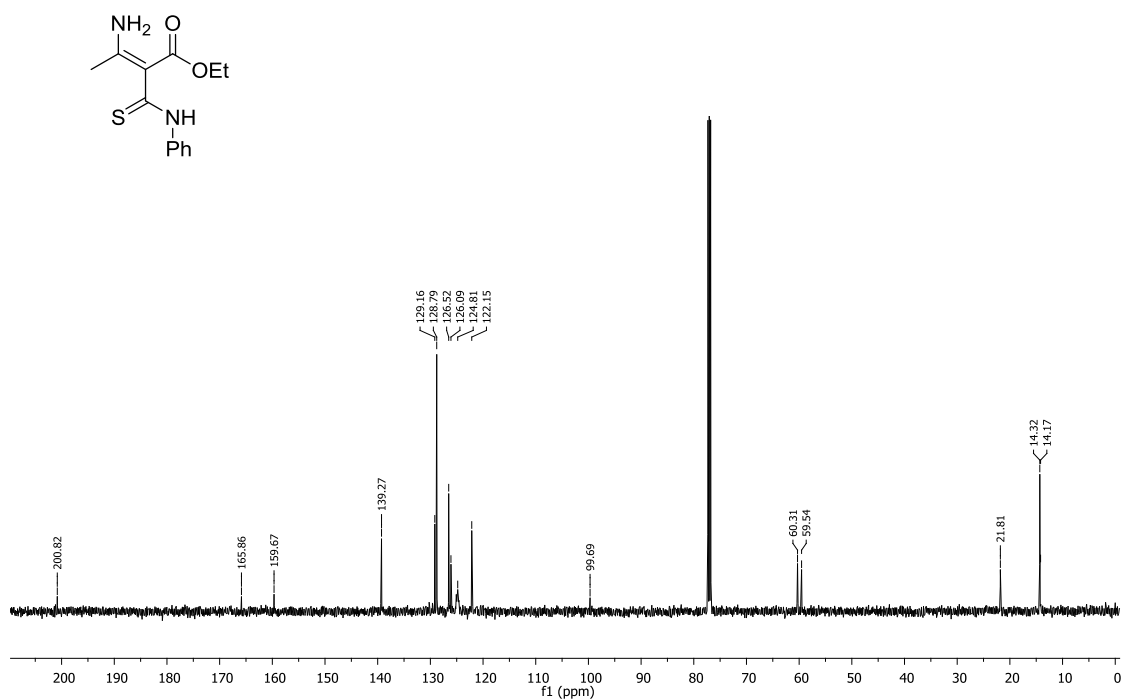
APÊNDICES

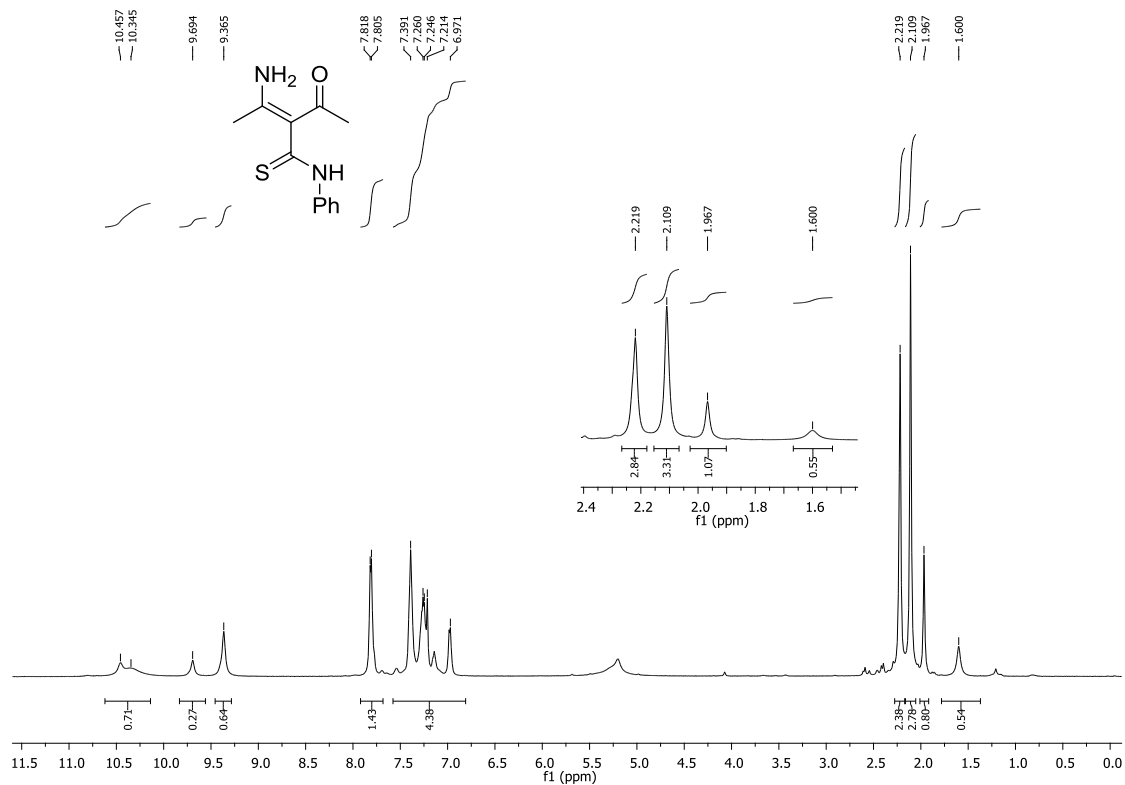
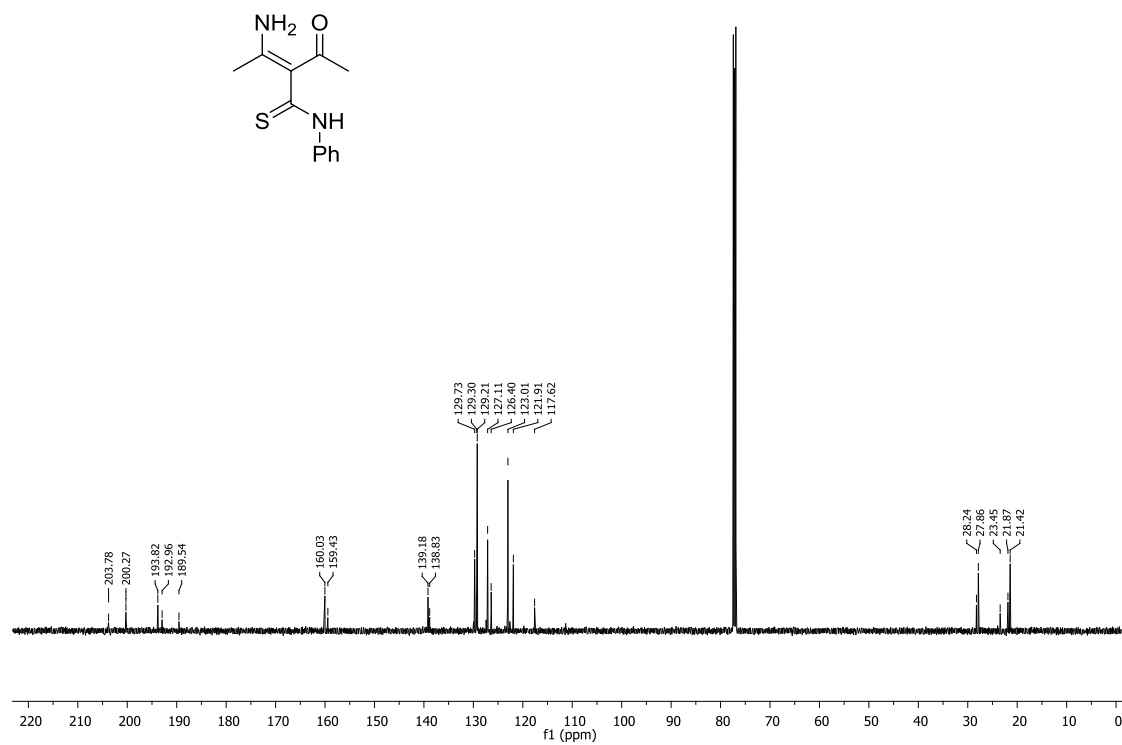
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H (500 MHz) E ^{13}C (125 MHz) DOS COMPOSTOS OBTIDOS

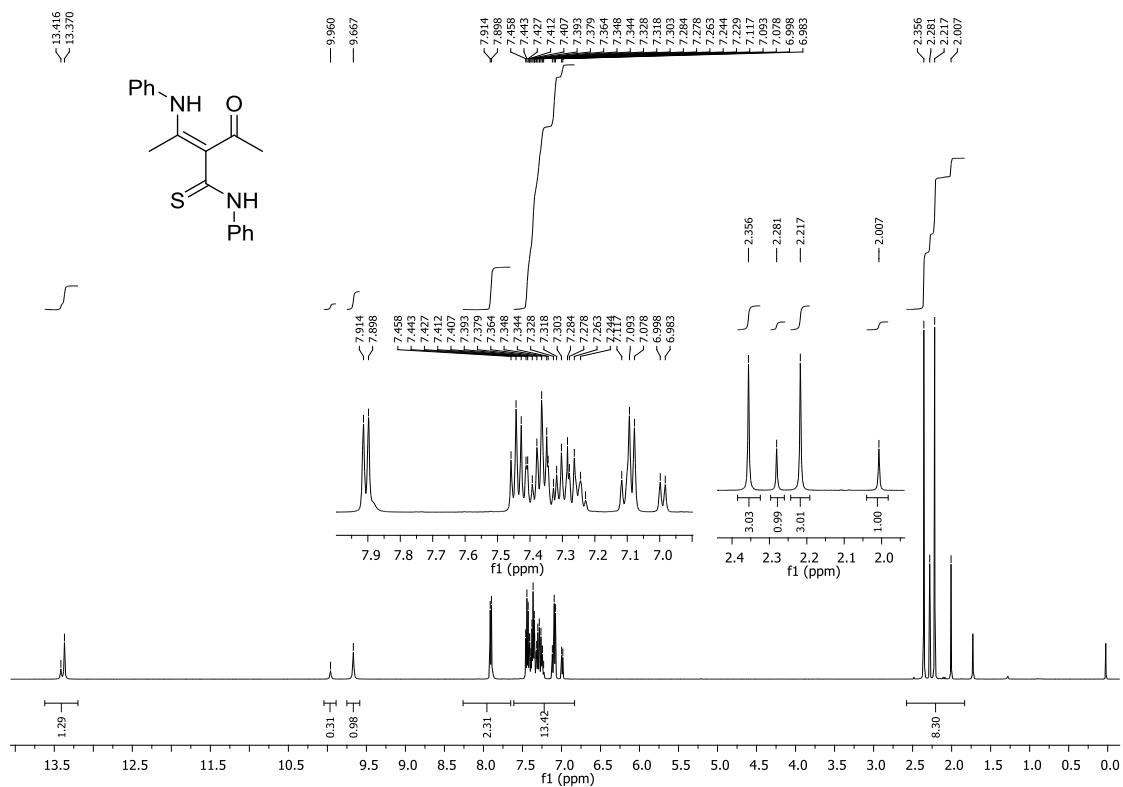
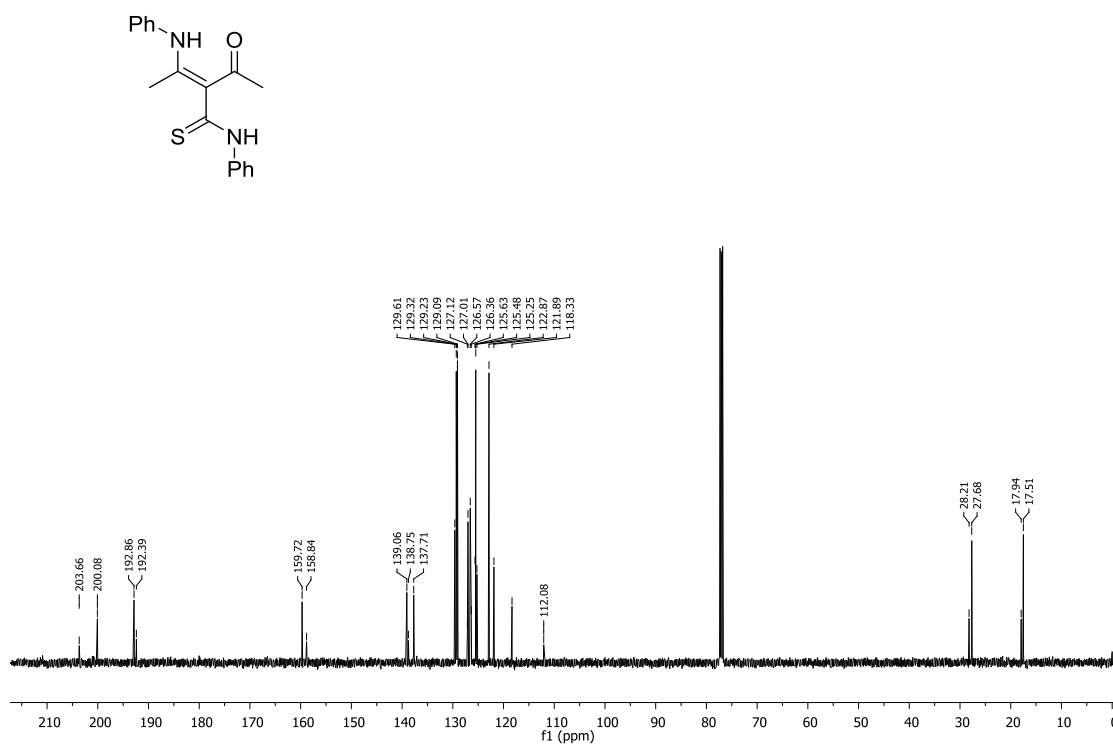
Espectro 01 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3b**.

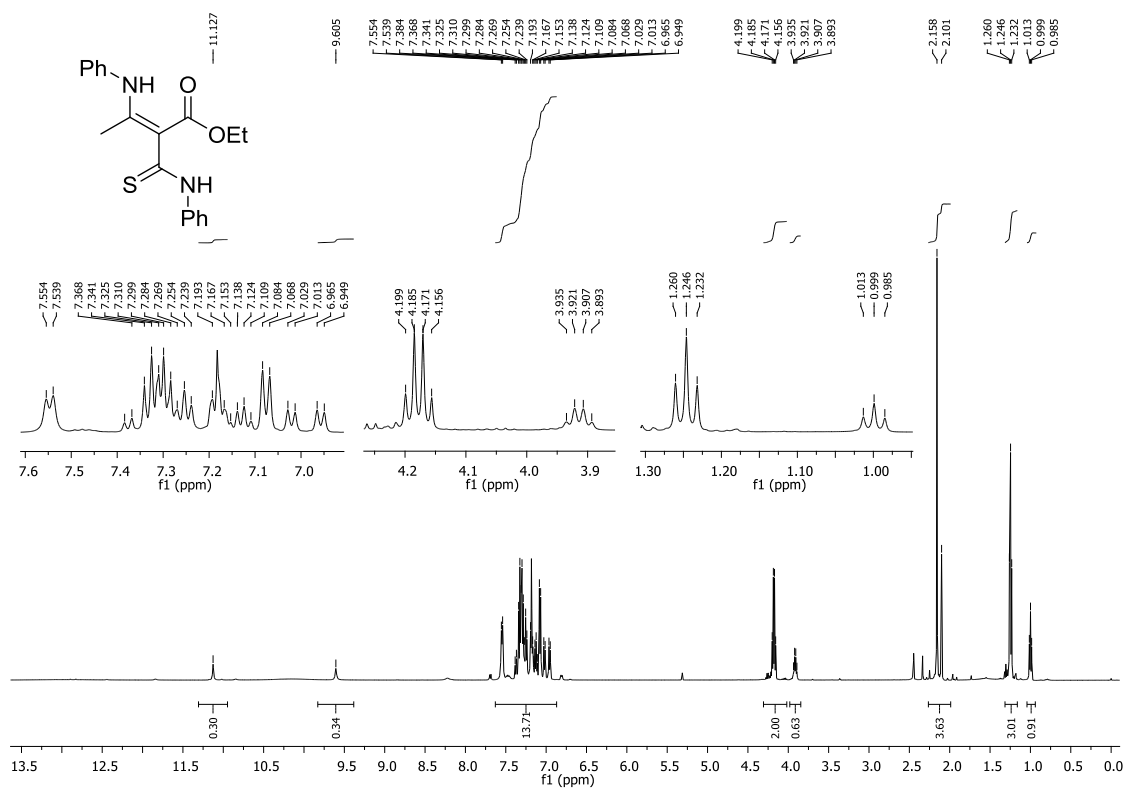
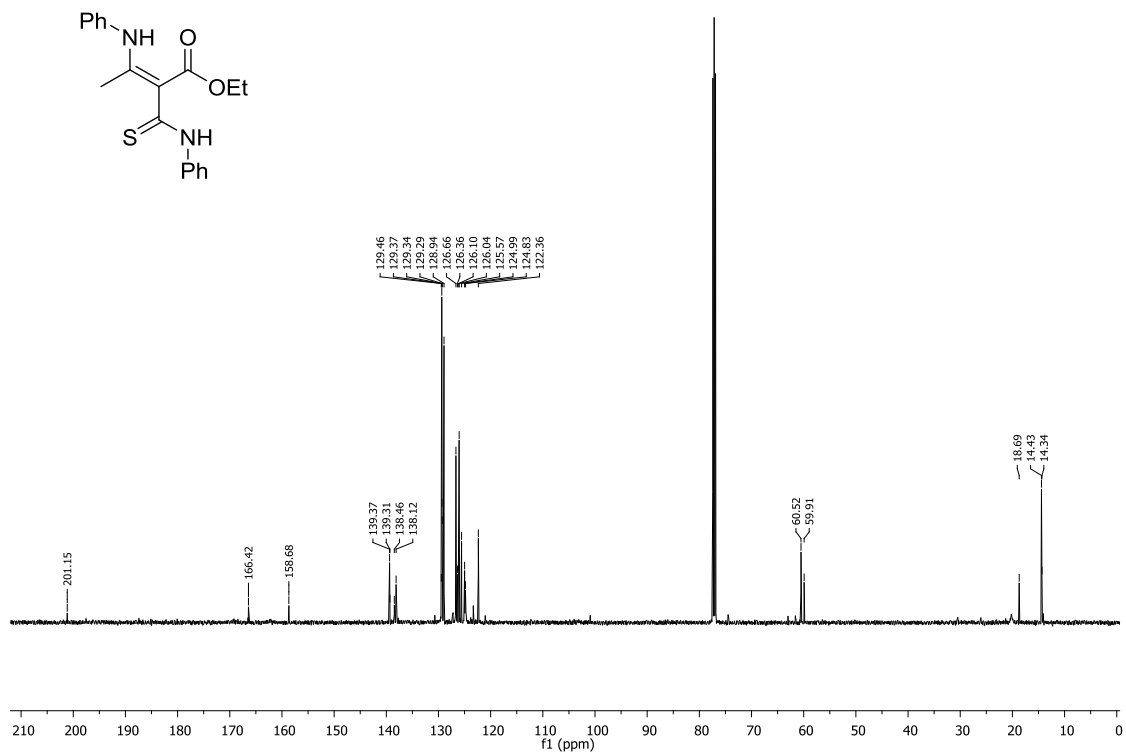


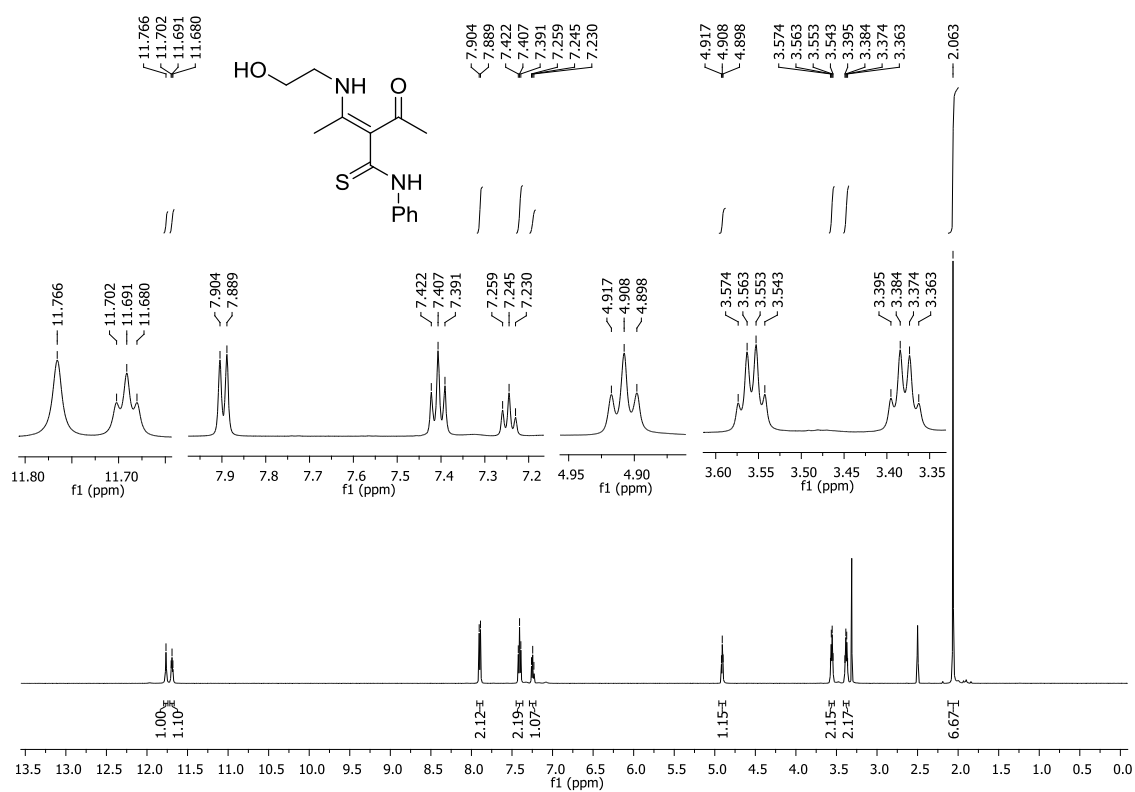
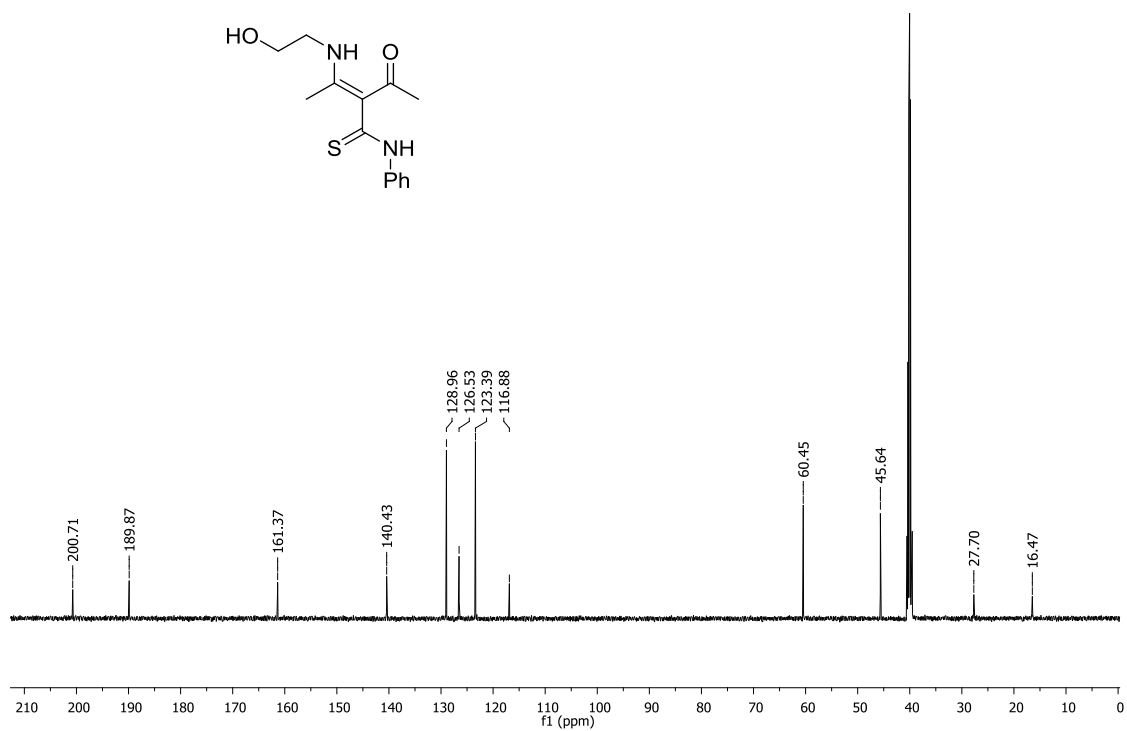
Espectro 02 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3b**.

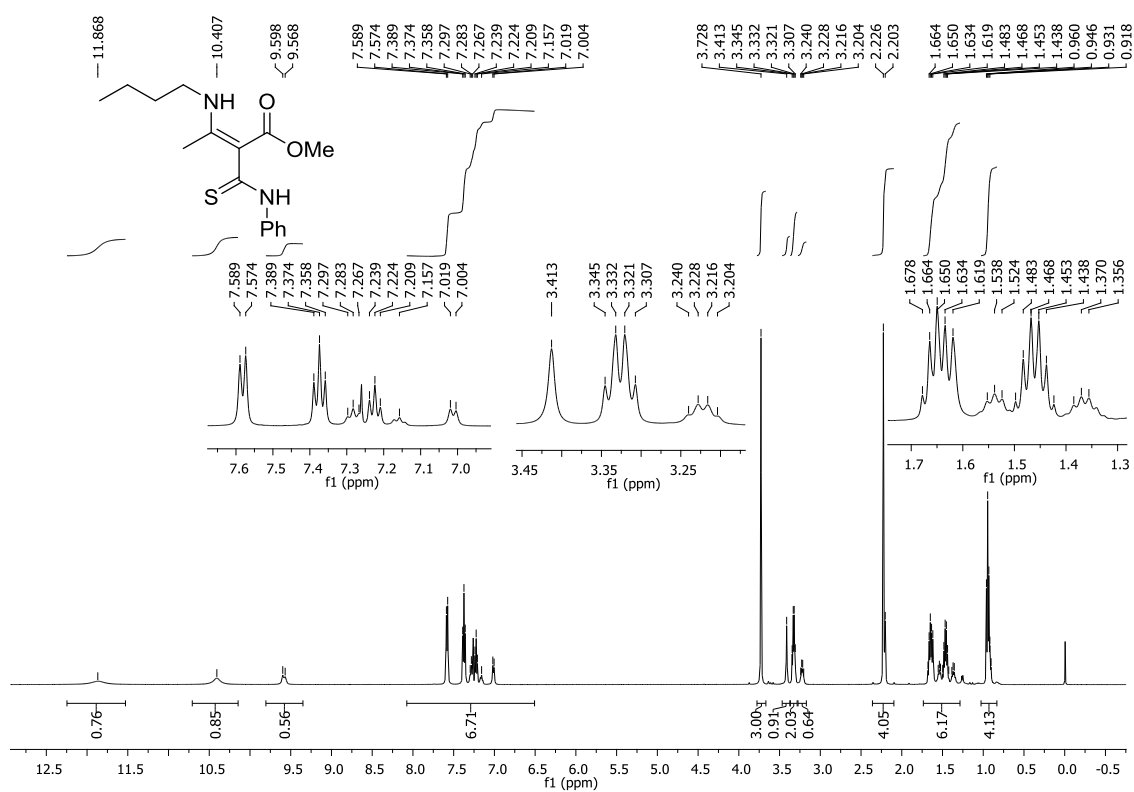
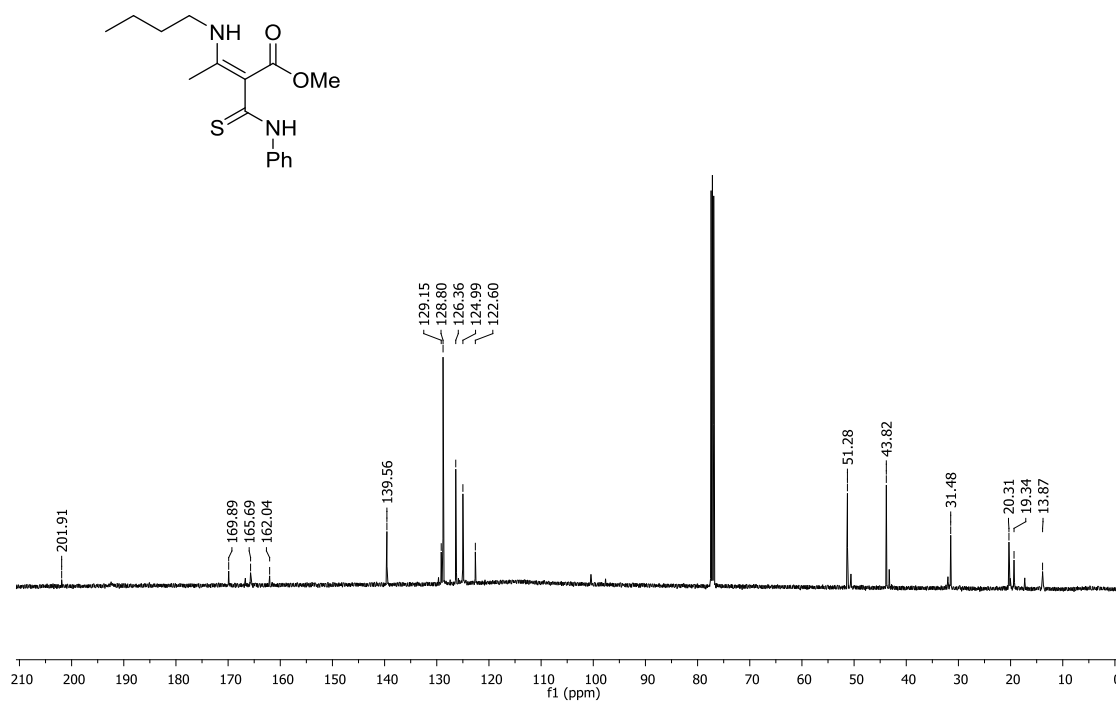


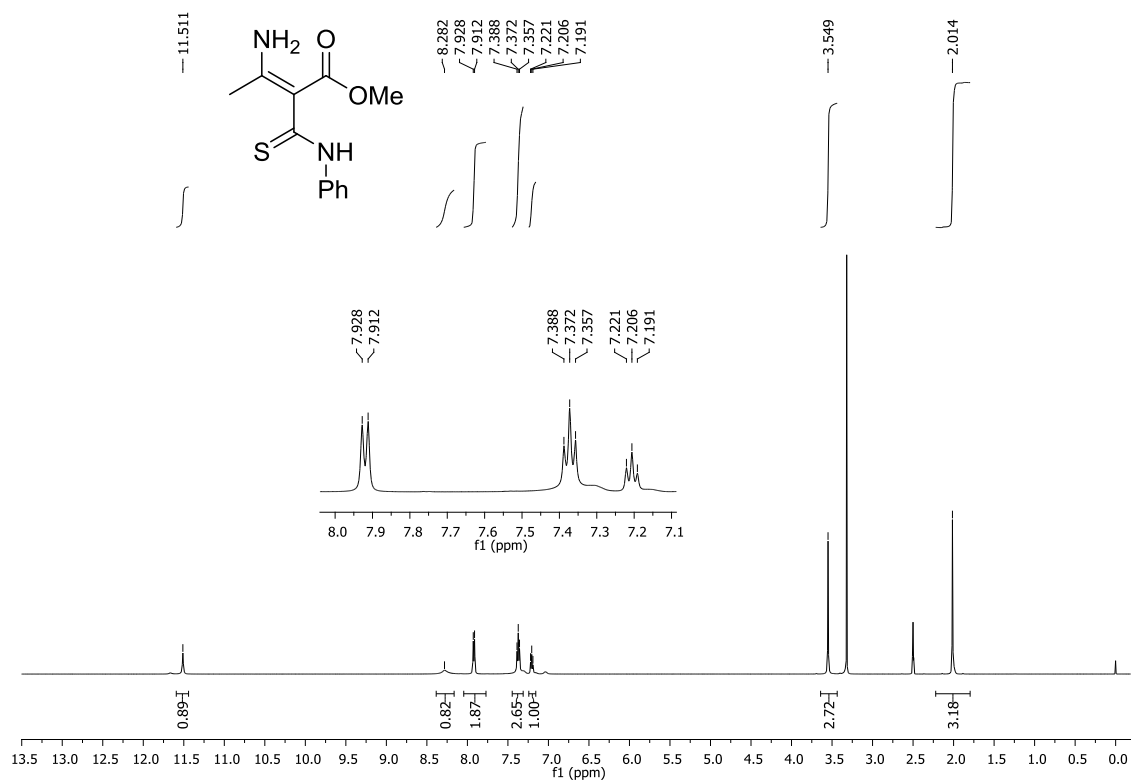
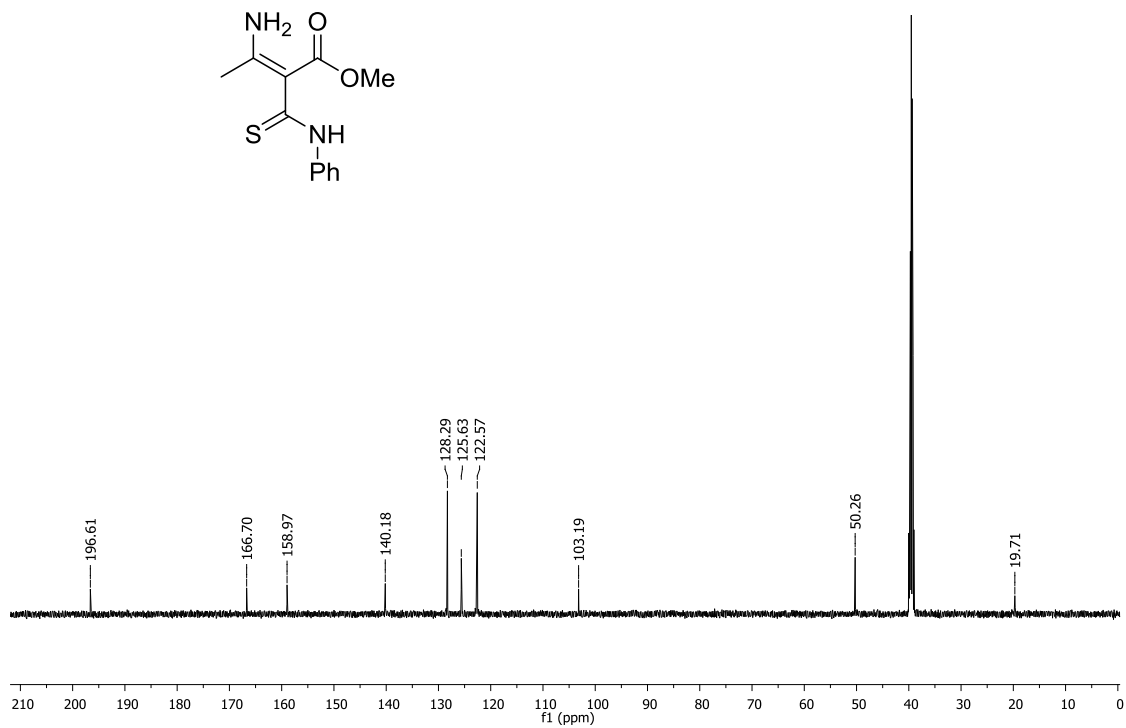
Espectro 03 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3a**.Espectro 04 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3a**.

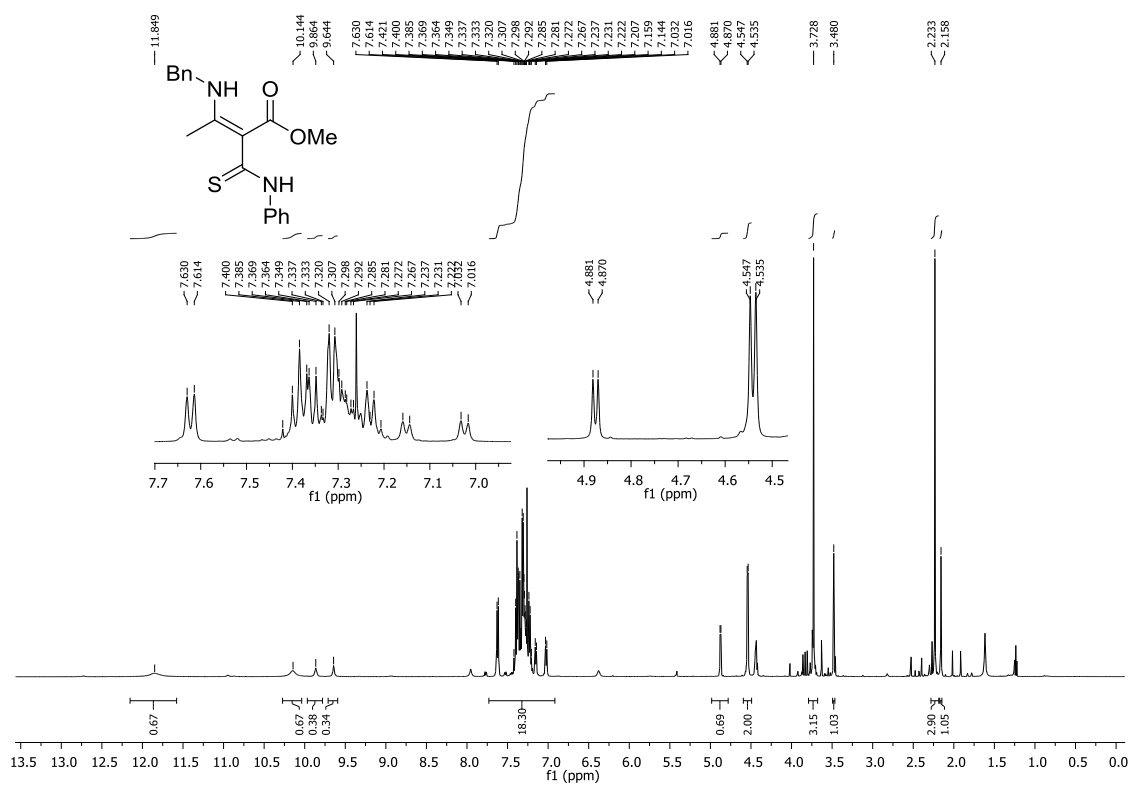
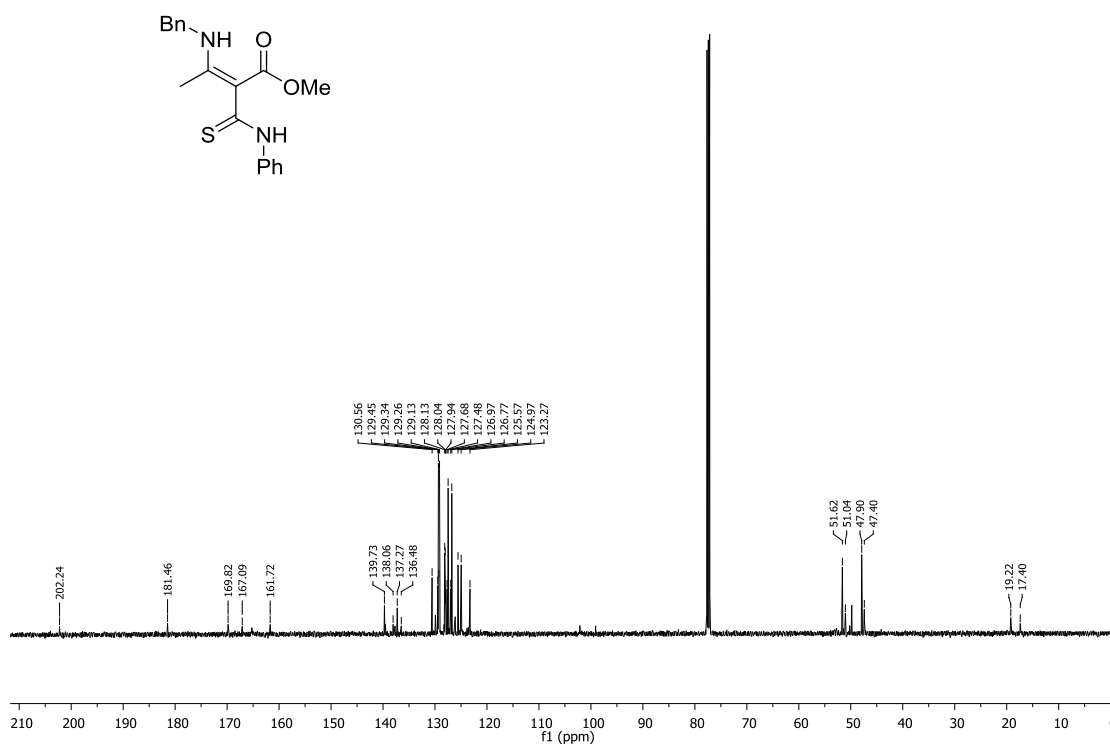
Espectro 05 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3d**.Espectro 06 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3d**.

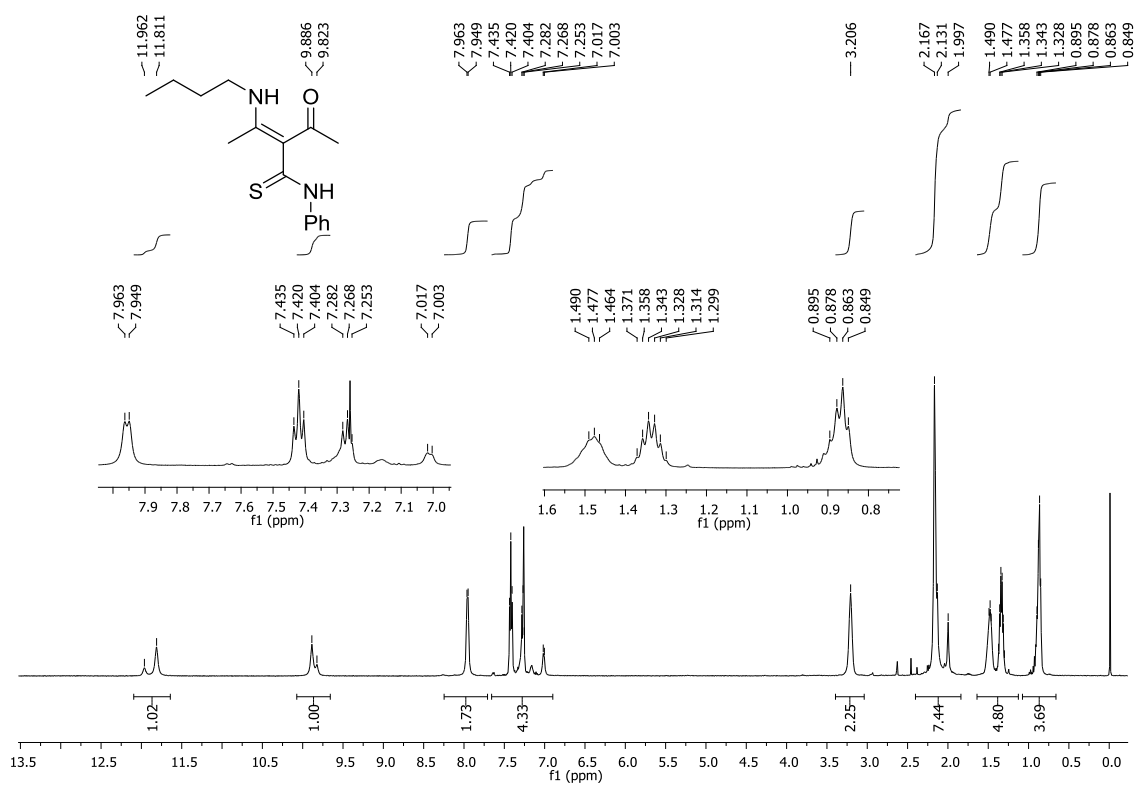
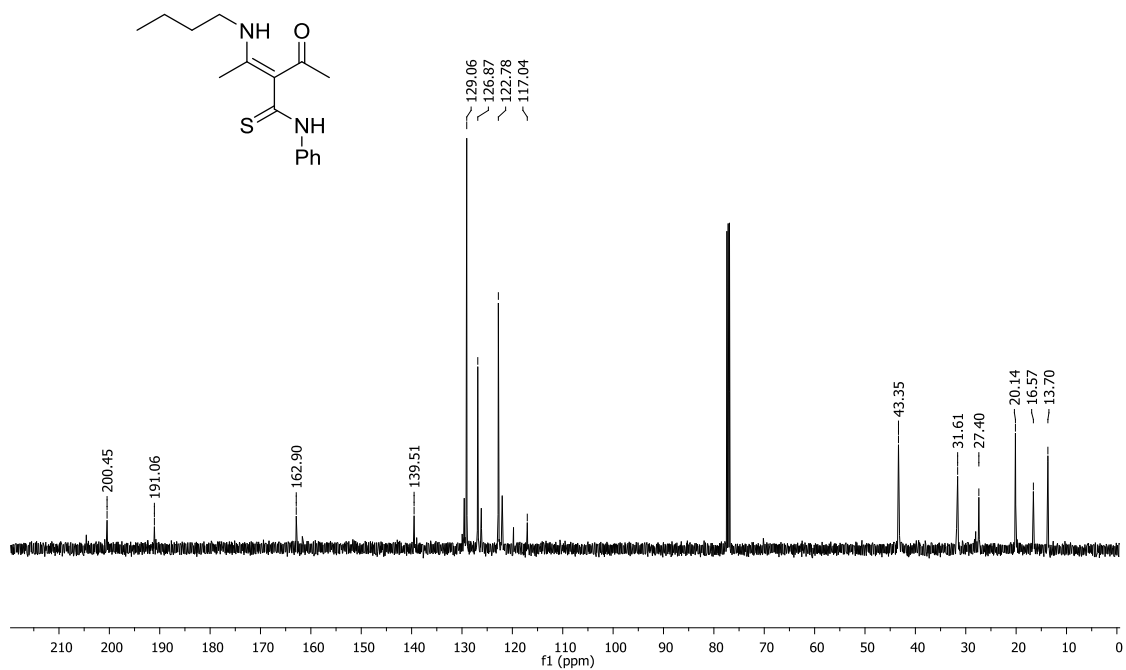
Espectro 07 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3n**.Espectro 08 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3n**.

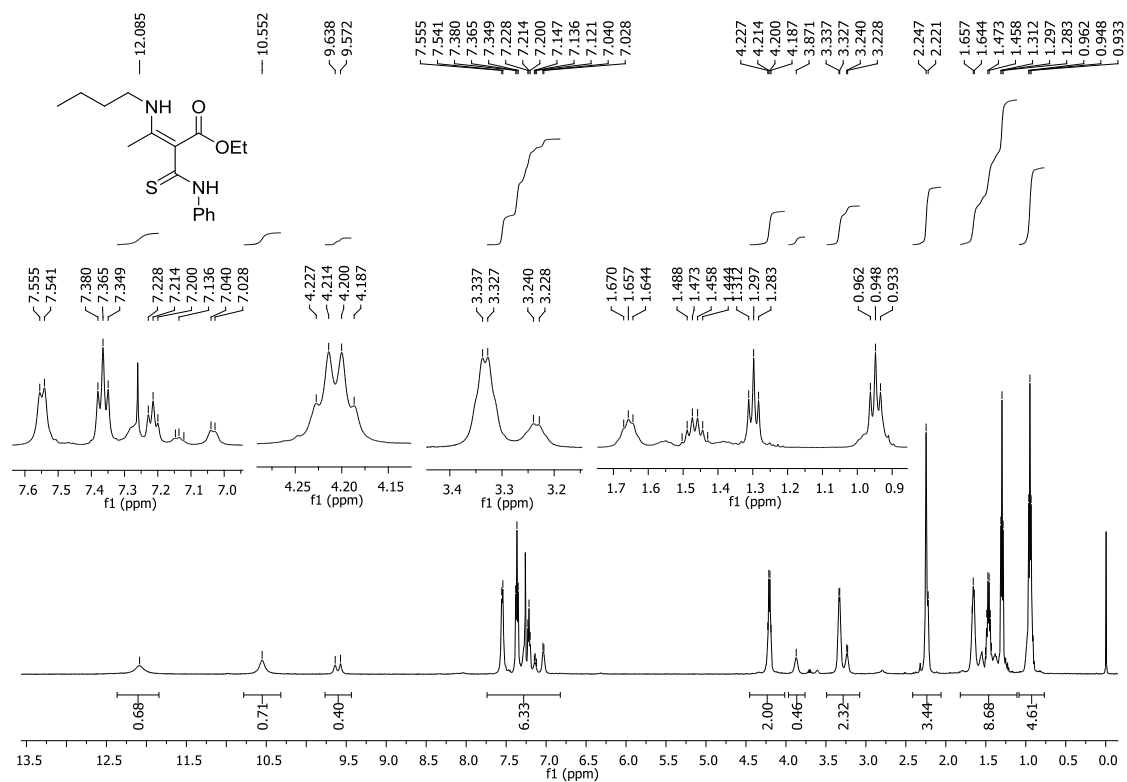
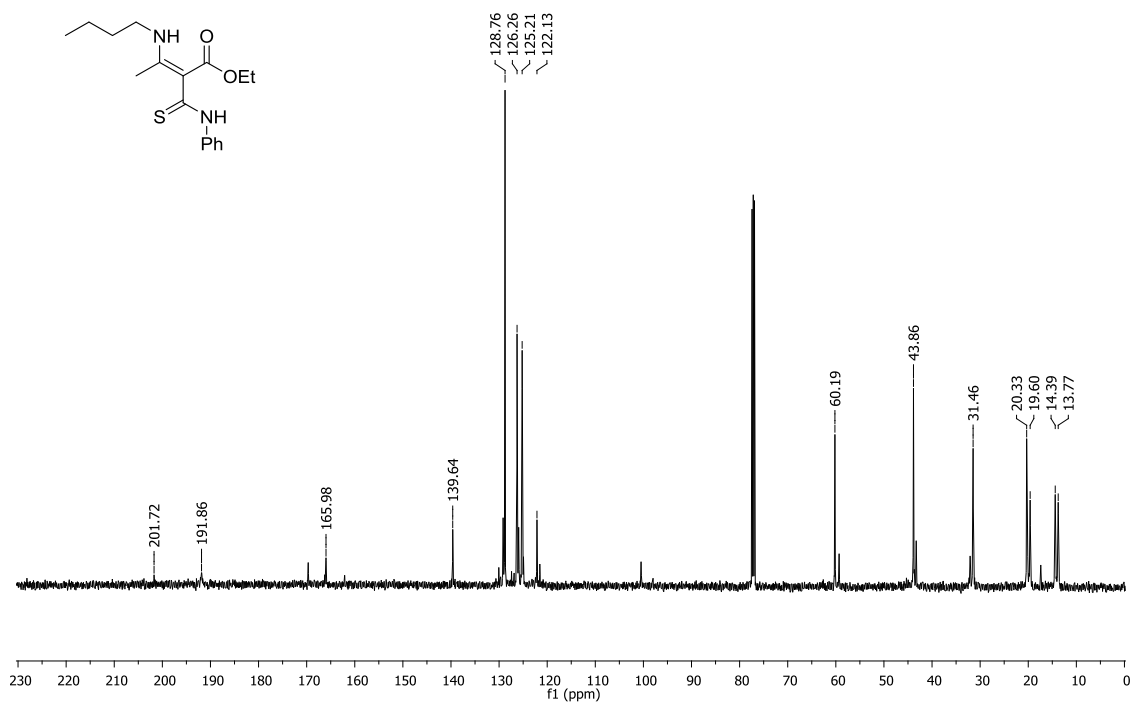
Espectro 09 - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) da 3-acil-tioenaminona **3i**.Espectro 10 - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) da 3-acil-tioenaminona **3i**.

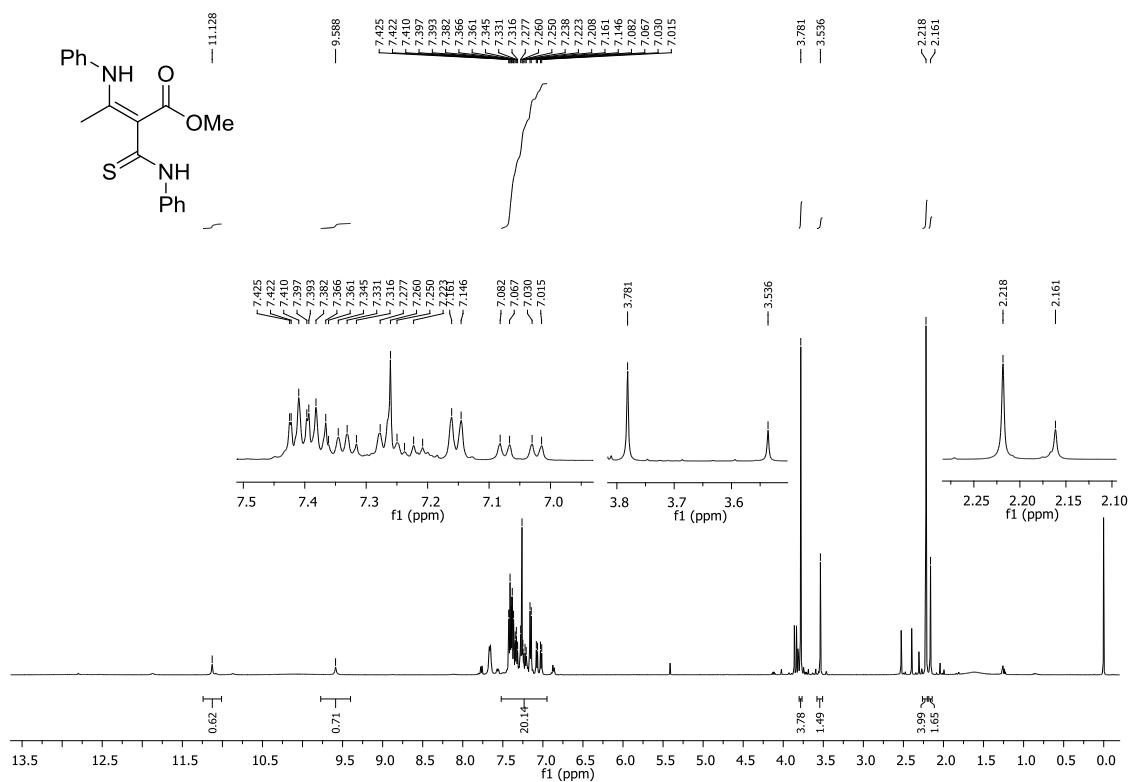
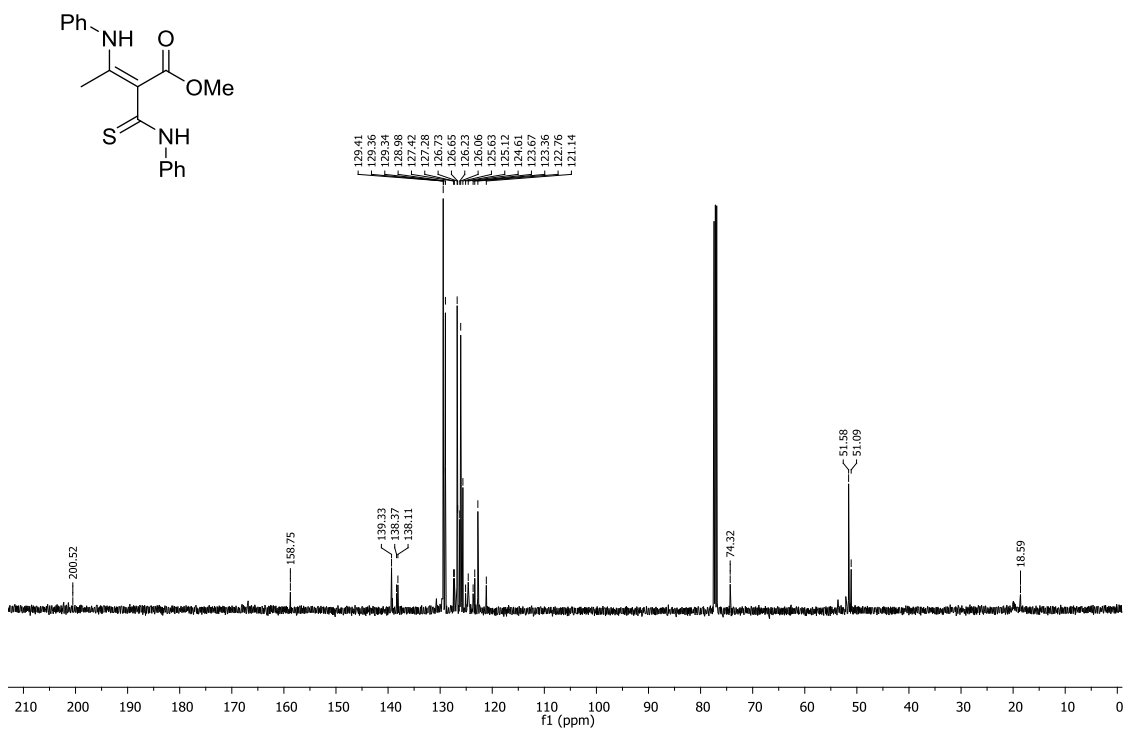
Espectro 11 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3k**.Espectro 12 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3k**.

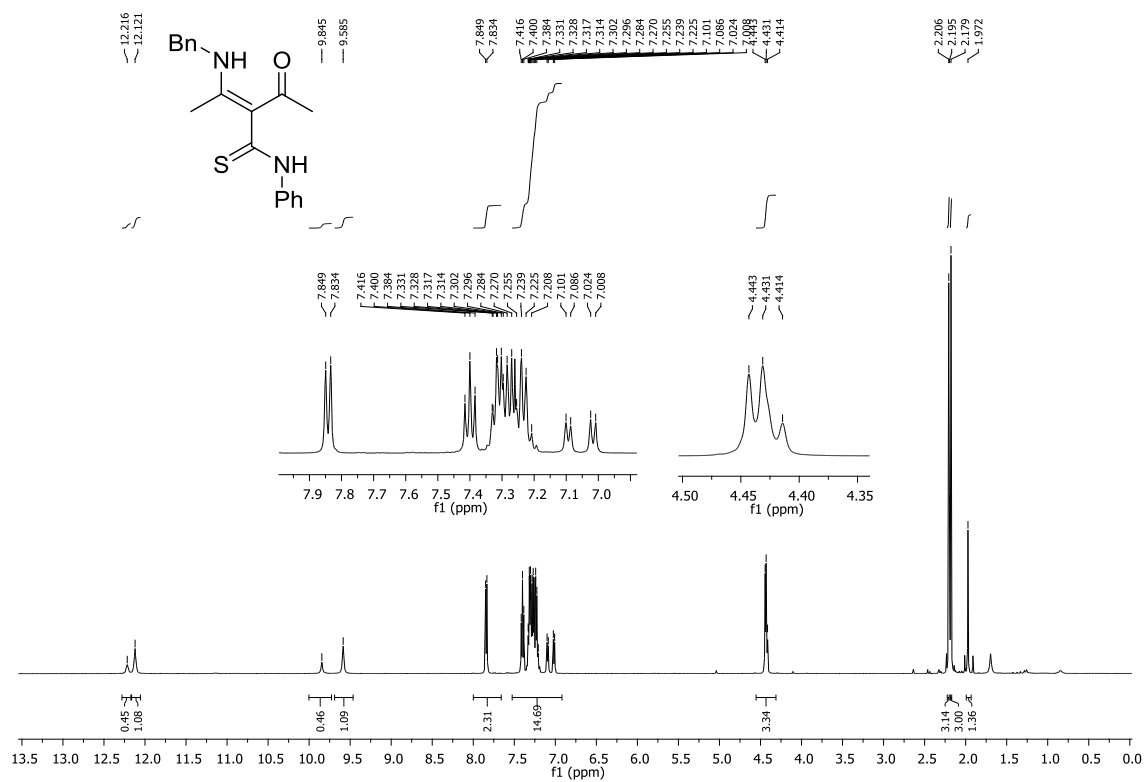
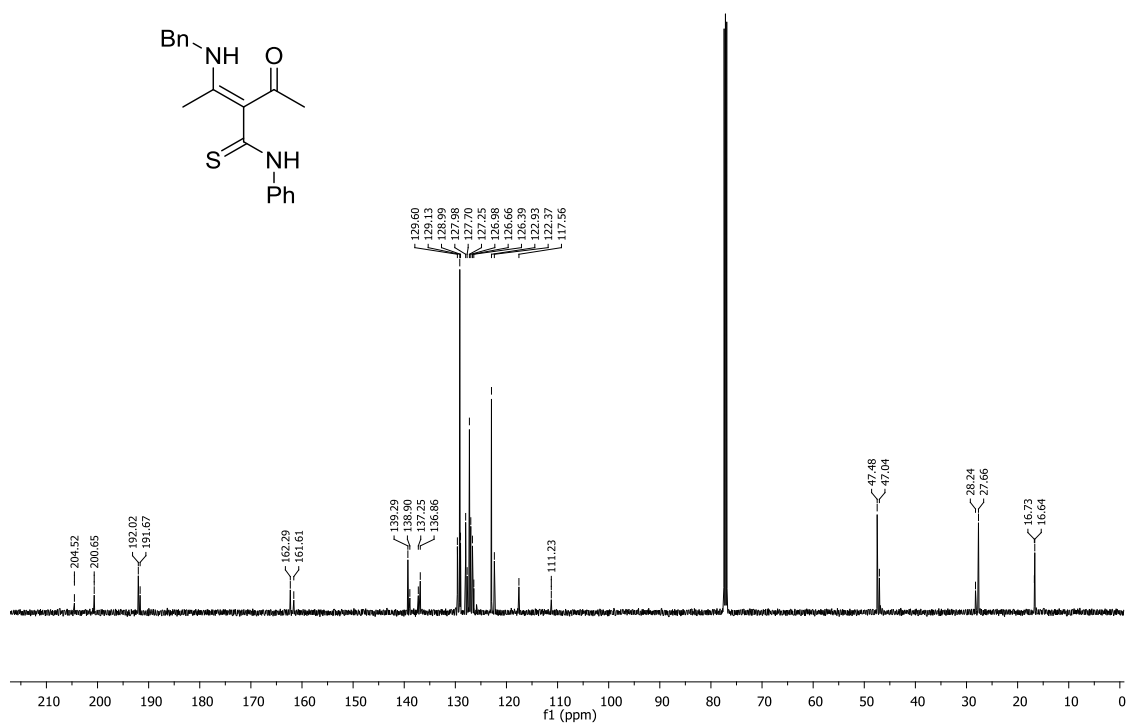
Espectro 13 - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) da 3-acil-tioenaminona **3h**.Espectro 14 - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) da 3-acil-tioenaminona **3h**.

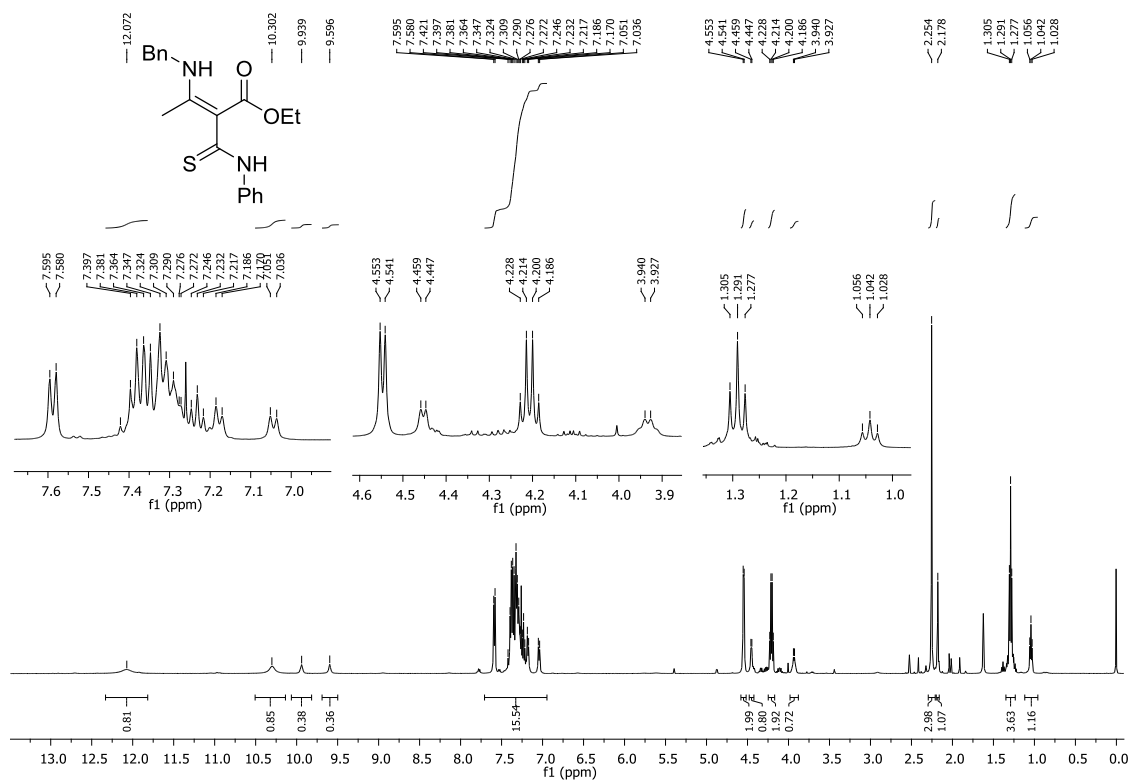
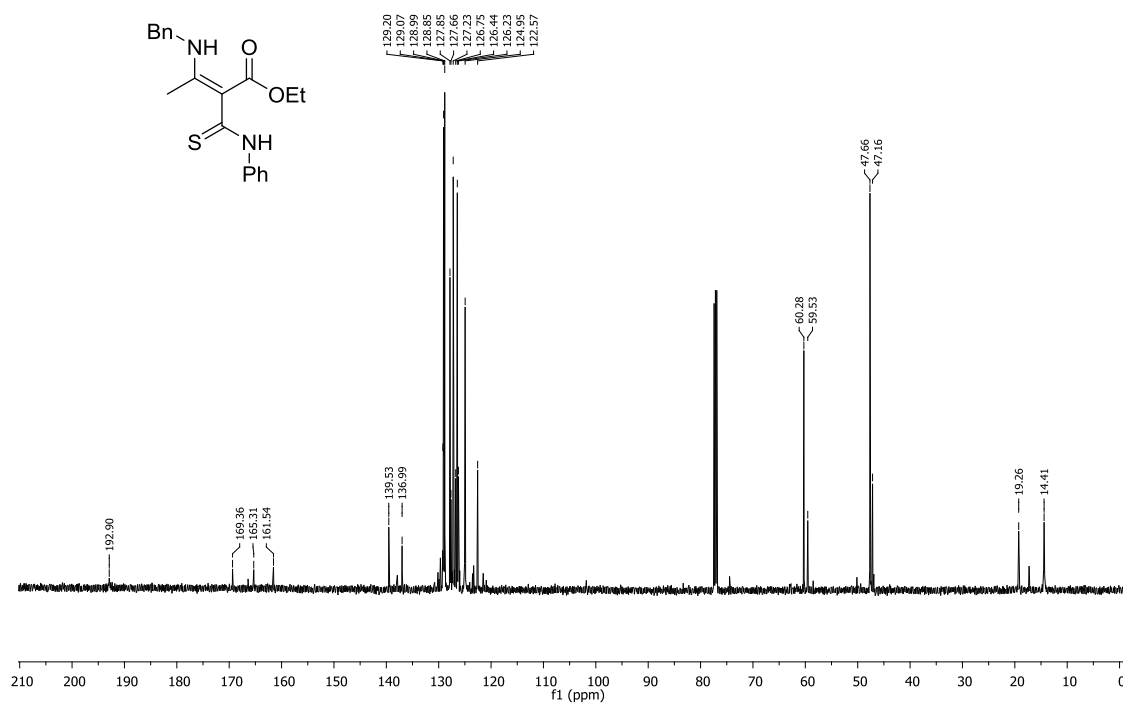
Espectro 15 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3p**.Espectro 16 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3p**.

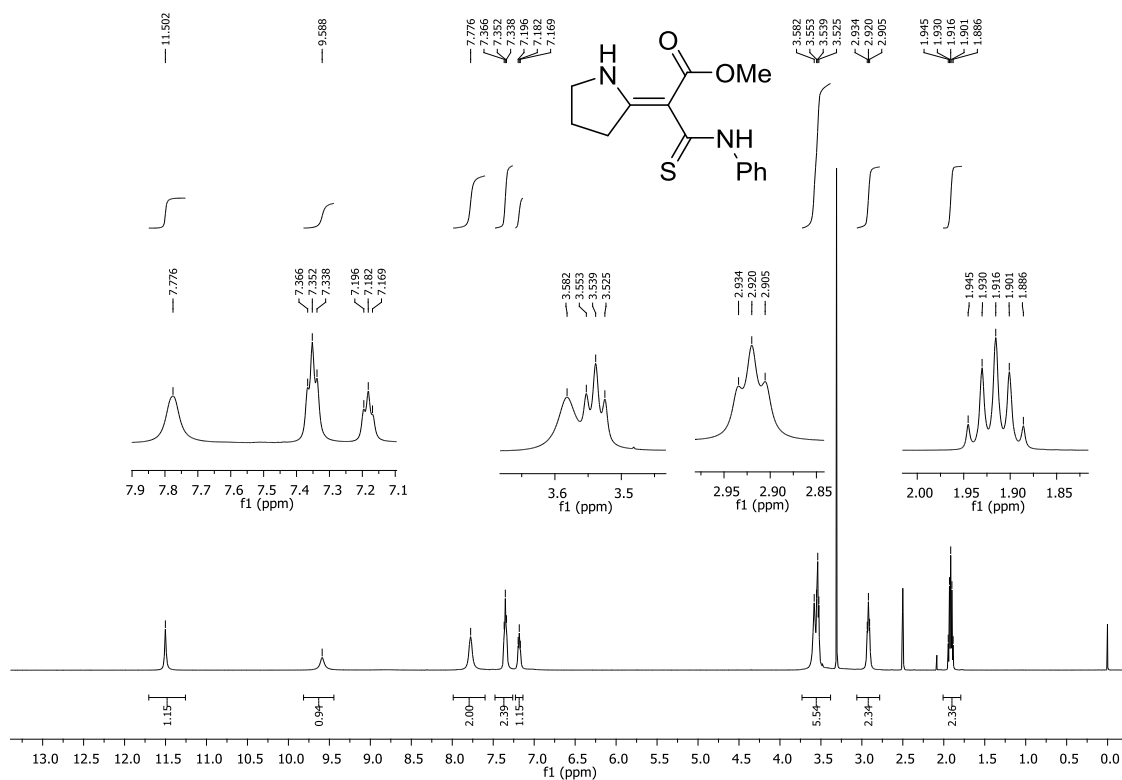
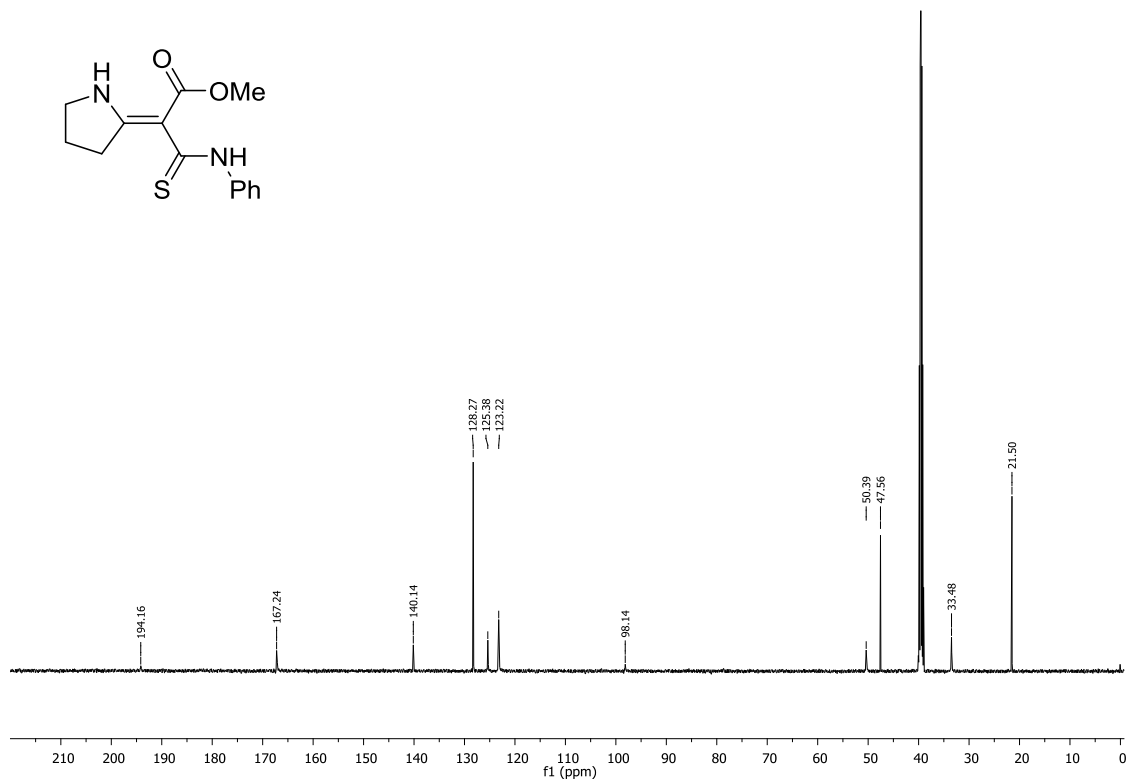
Espectro 17 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3j**.Espectro 18 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3j**.

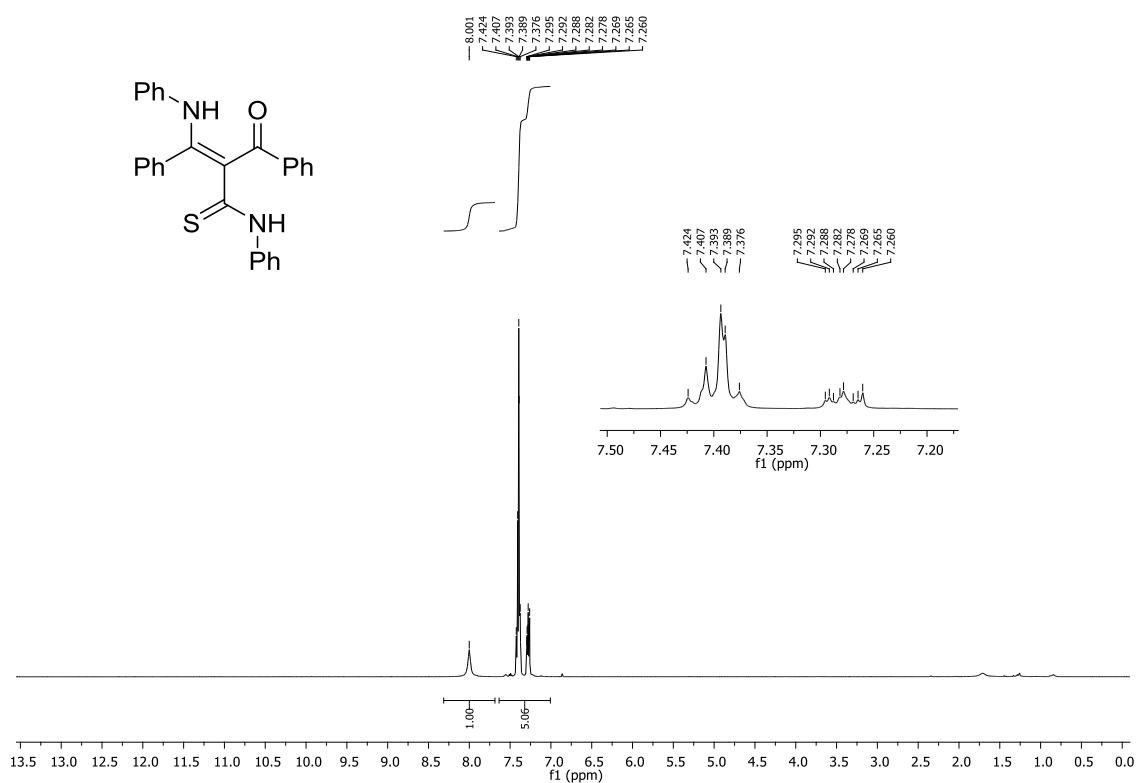
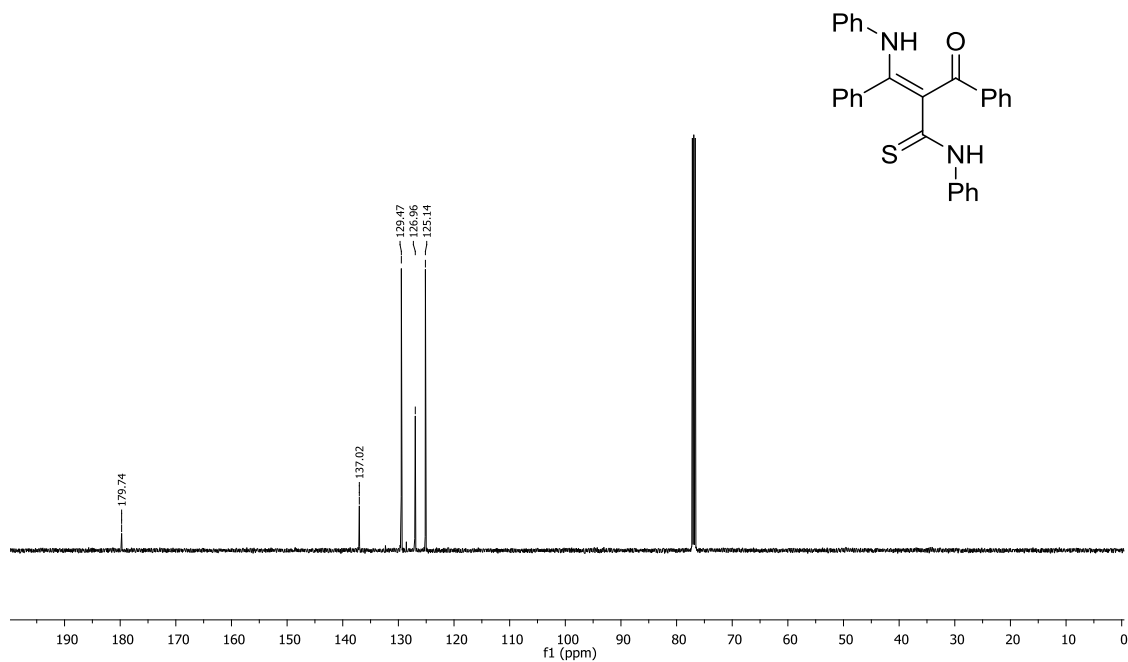
Espectro 19 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **31**.Espectro 20 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **31**.

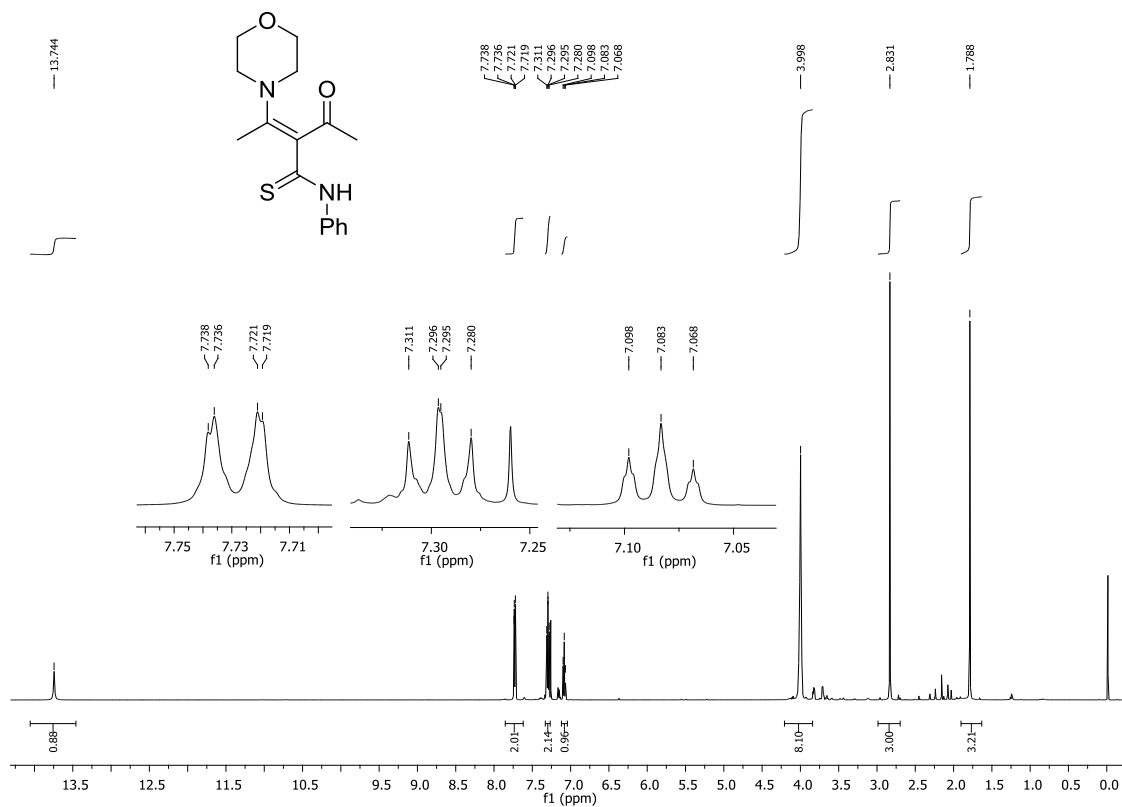
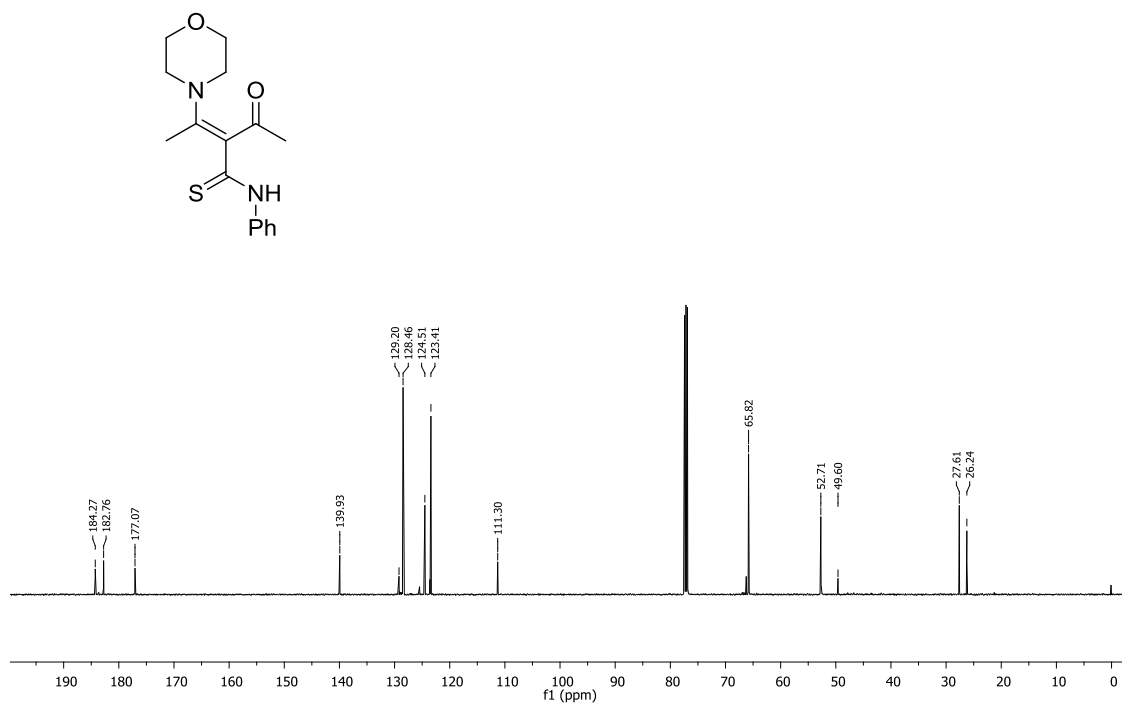
Espectro 21 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3m**.Espectro 22 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3m**.

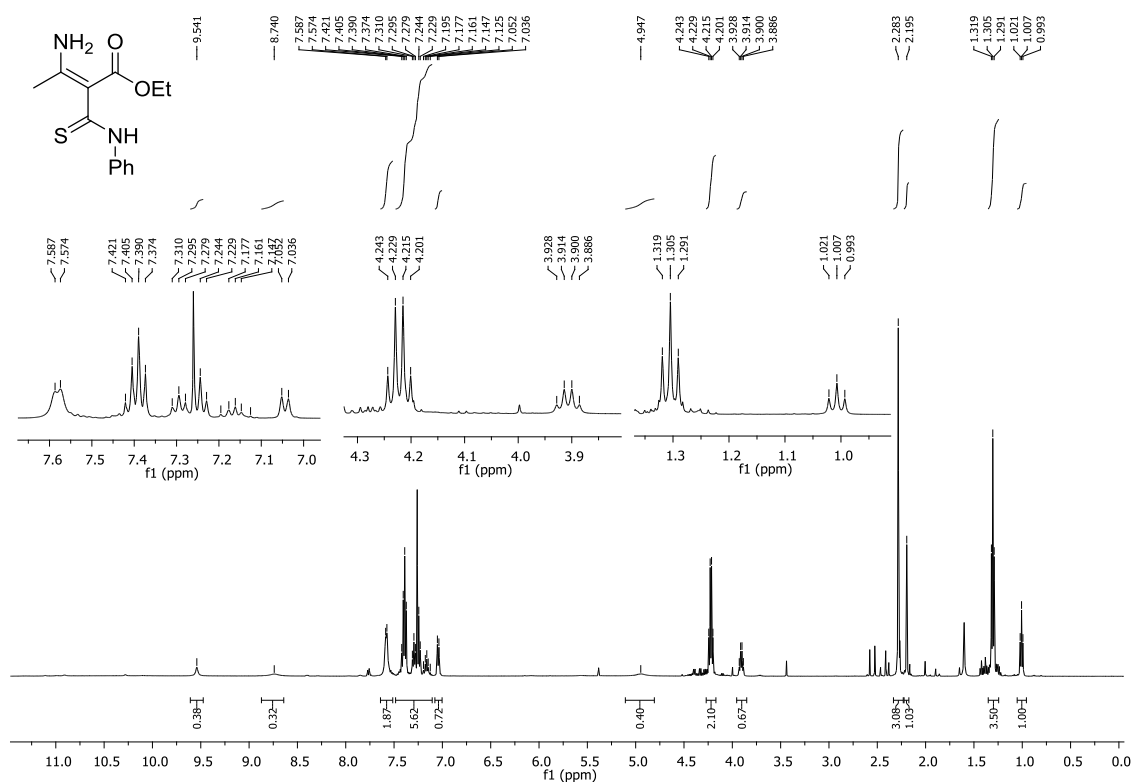
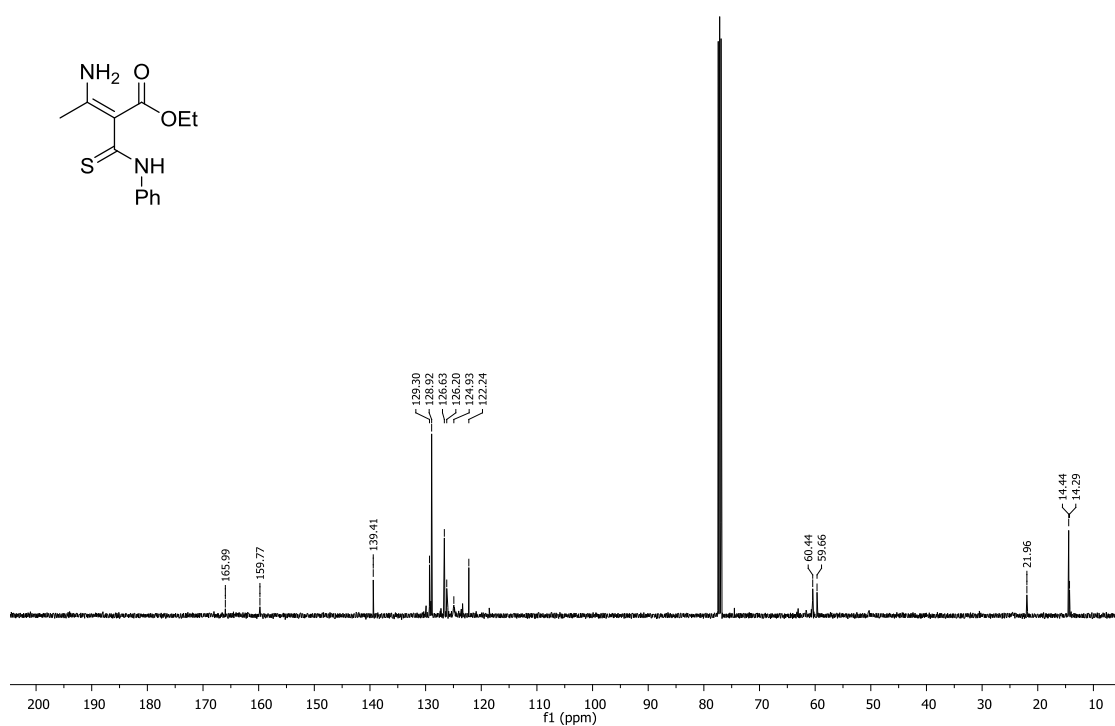
Espectro 23 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3o**.Espectro 24 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3o**.

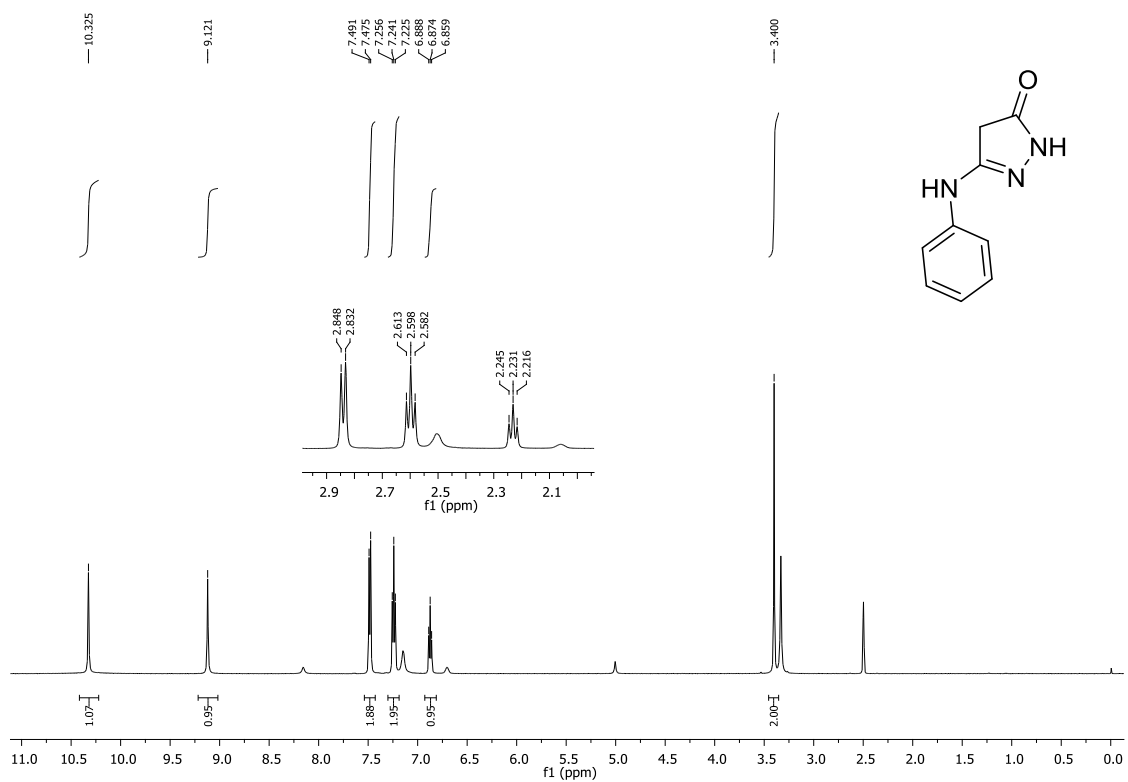
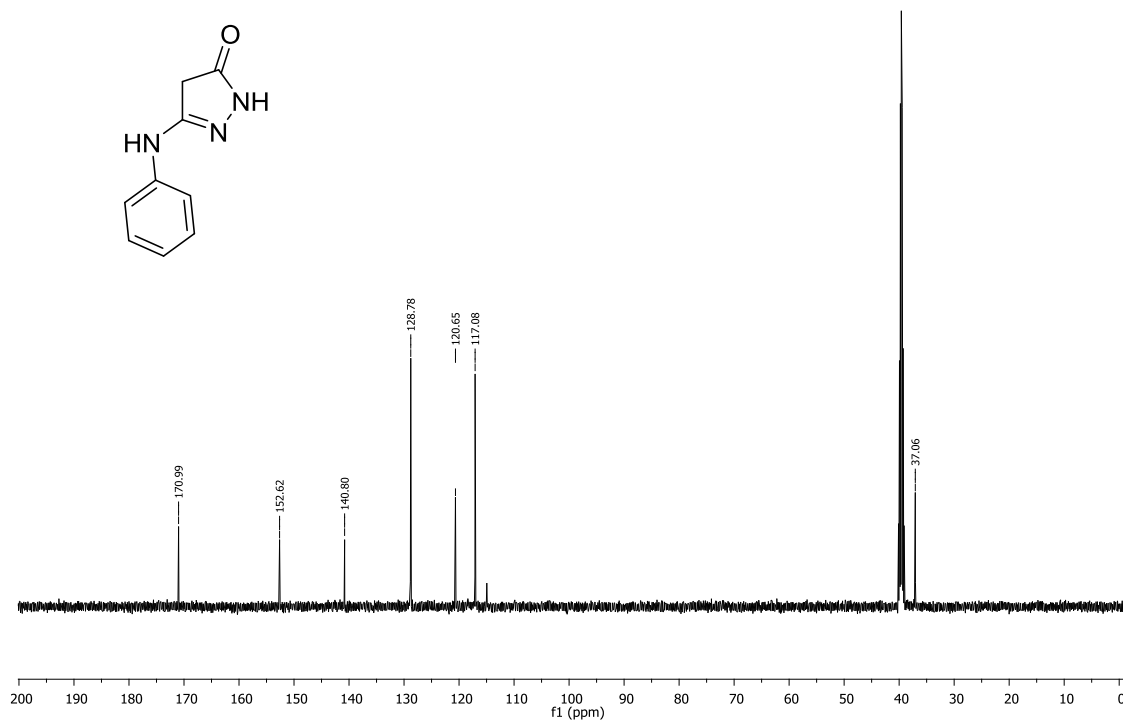
Espectro 25 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3q**.Espectro 26 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3q**.

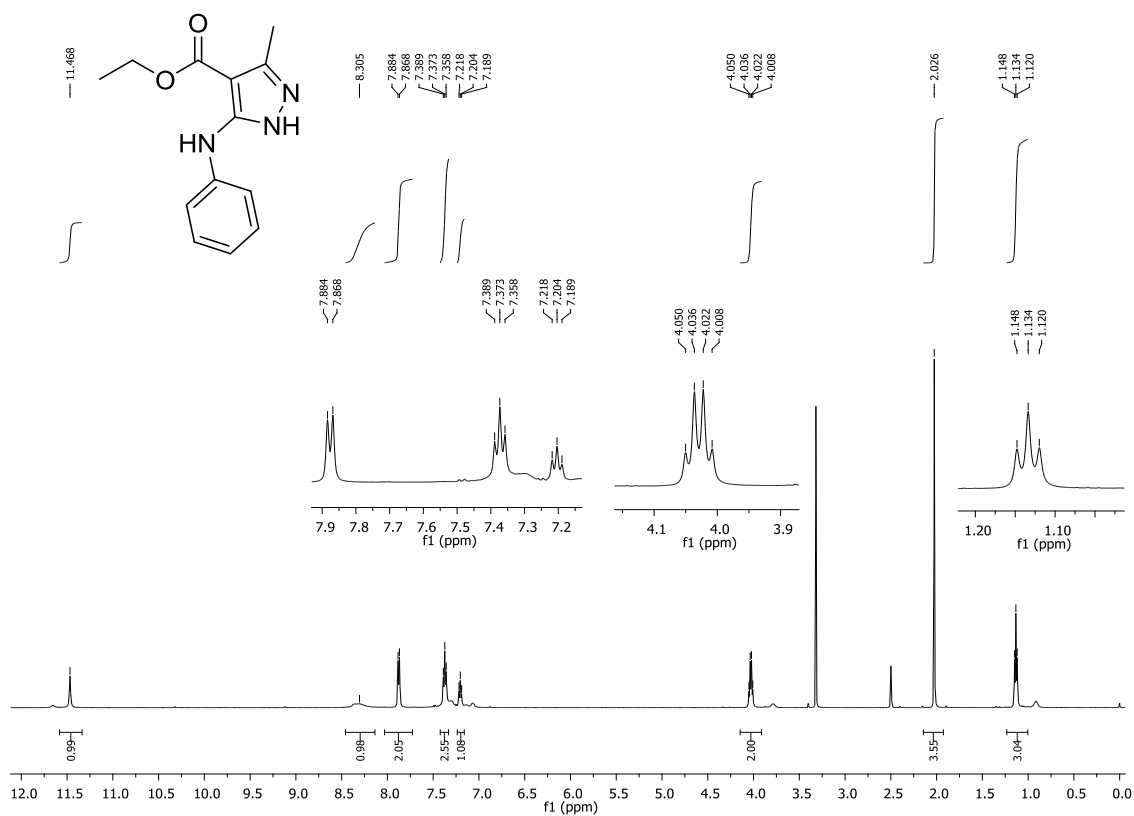
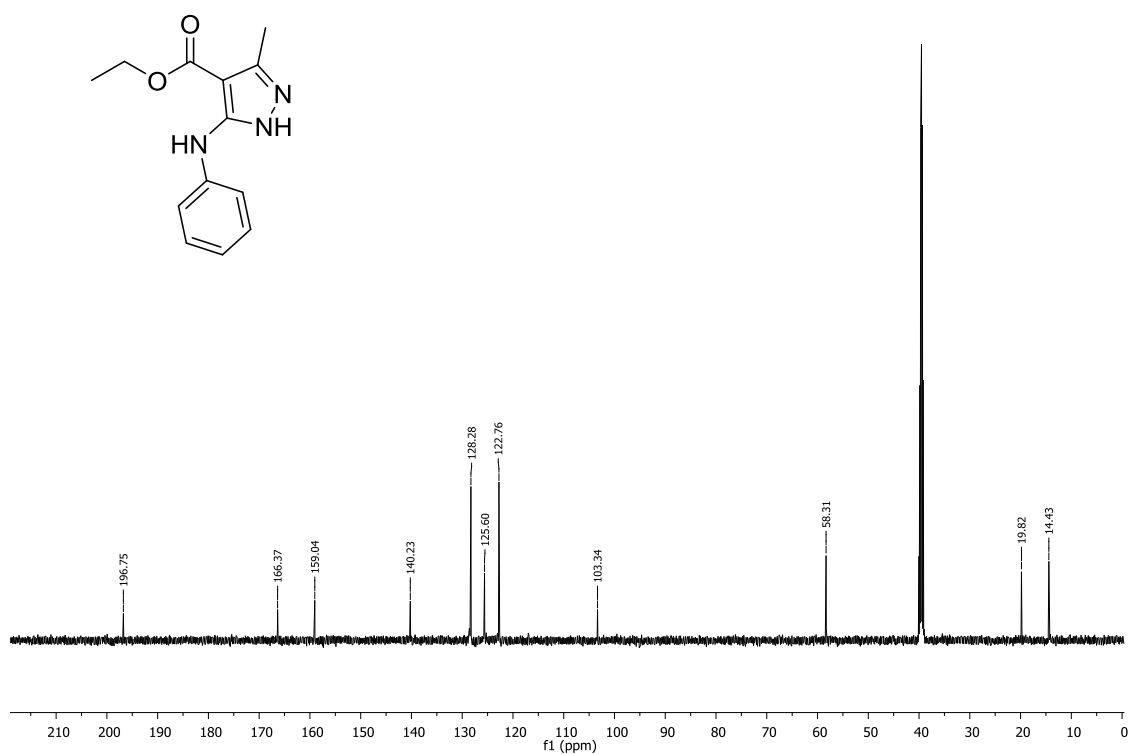
Espectro 27 - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) da 3-acil-tioenaminona **3s**.Espectro 28 - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) da 3-acil-tioenaminona **3s**

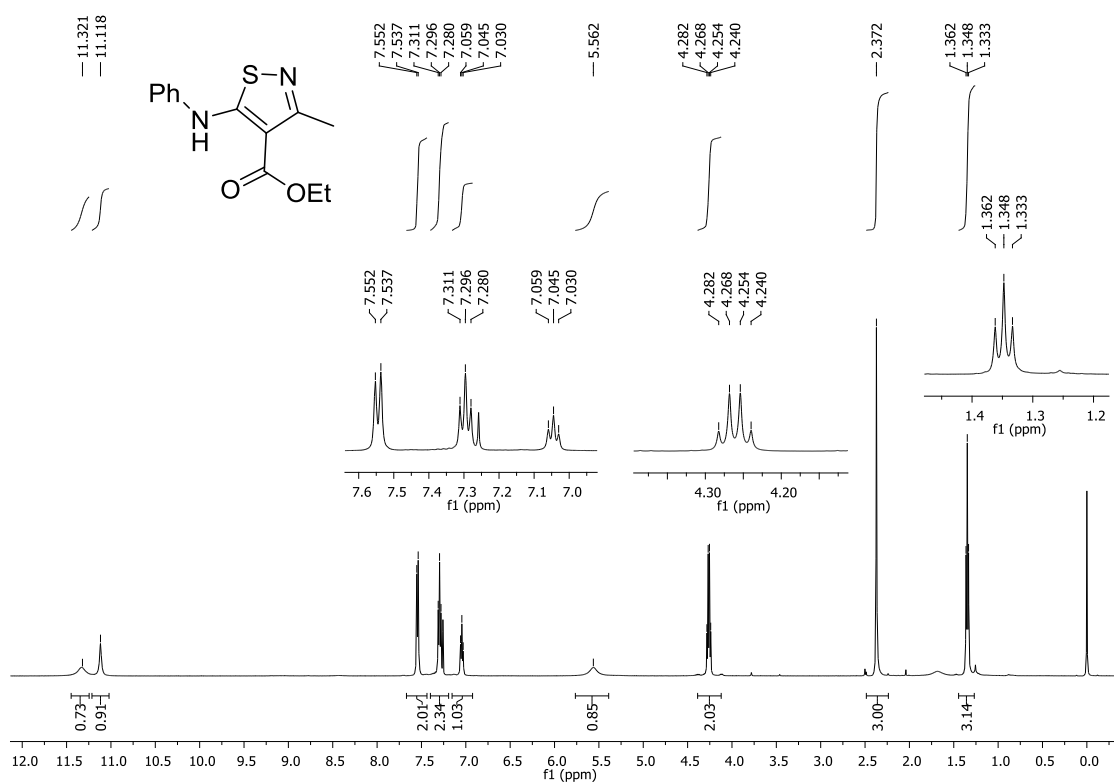
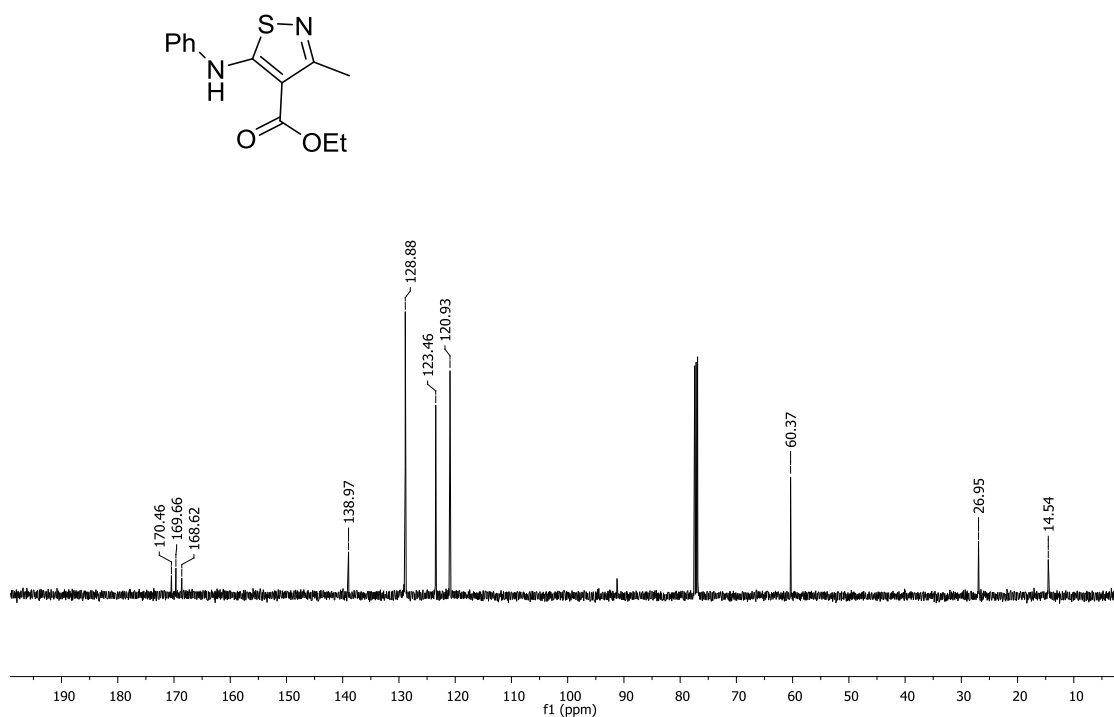
Espectro 29 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3t**.Espectro 30 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3t**.

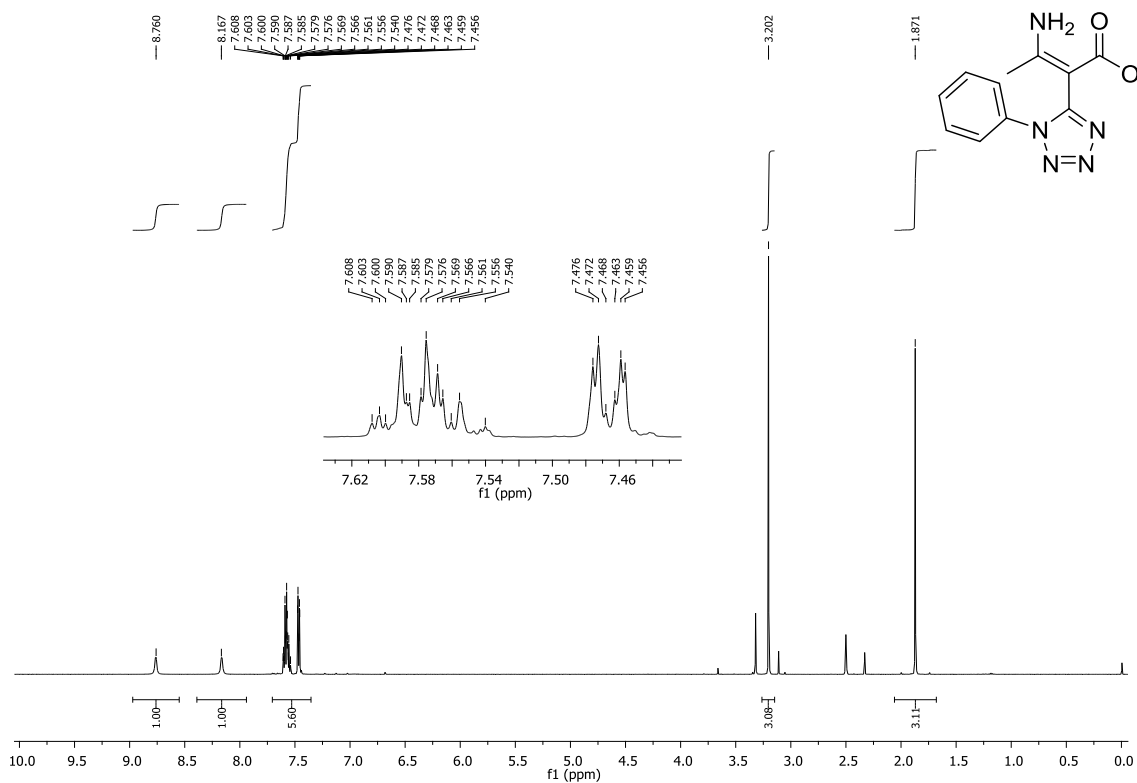
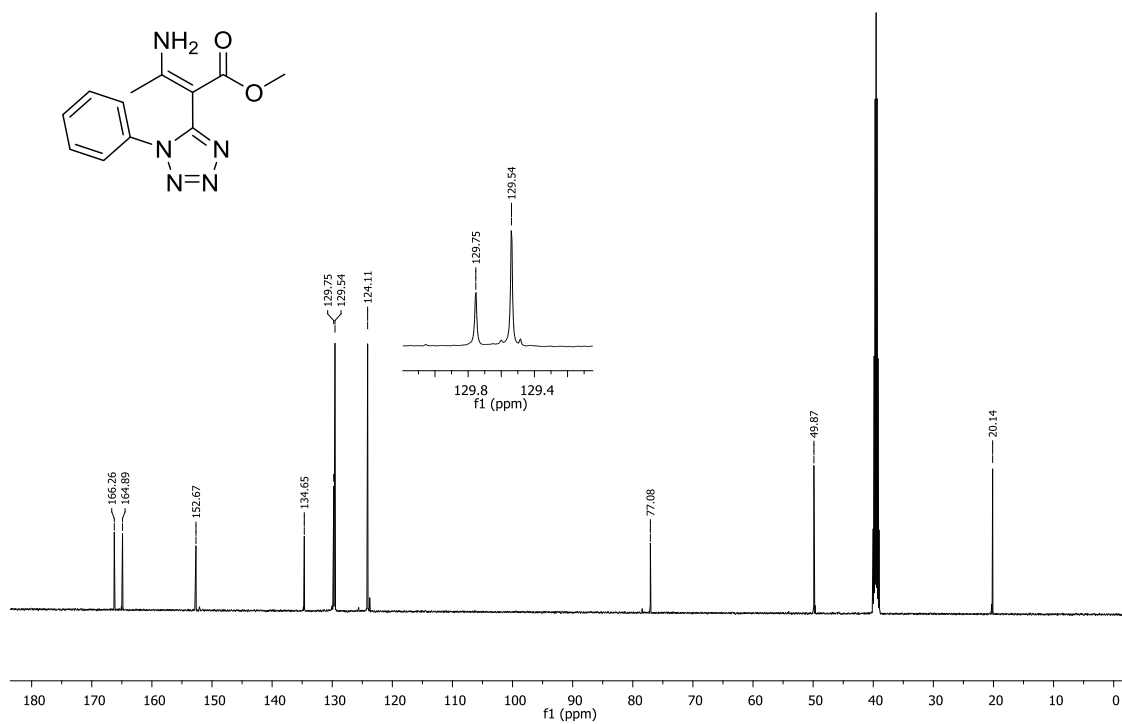
Espectro 31 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3r**.Espectro 32 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3r**.

Espectro 33 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3b'**.Espectro 34 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-acil-tioenaminona **3b'**.

Espectro 35 - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **10**.Espectro 36 - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) de **10**.

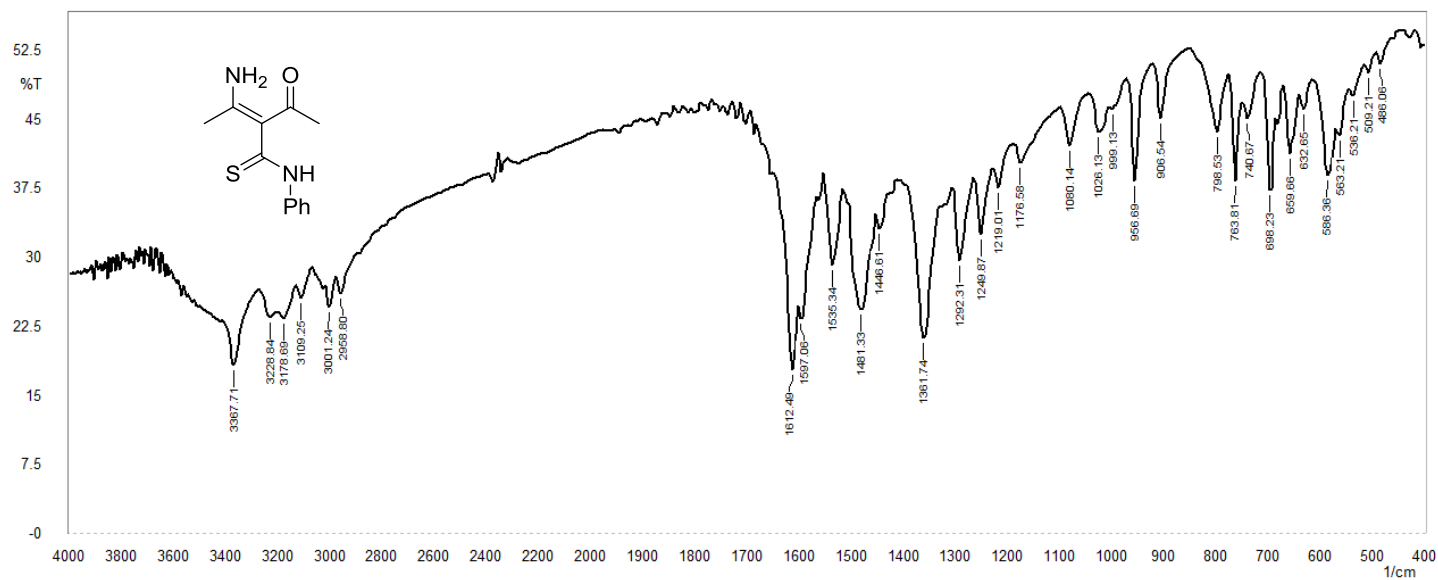
Espectro 37 - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **12**.Espectro 38 - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) de **12**.

Espectro 39 - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **44**.Espectro 40 - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **44**.

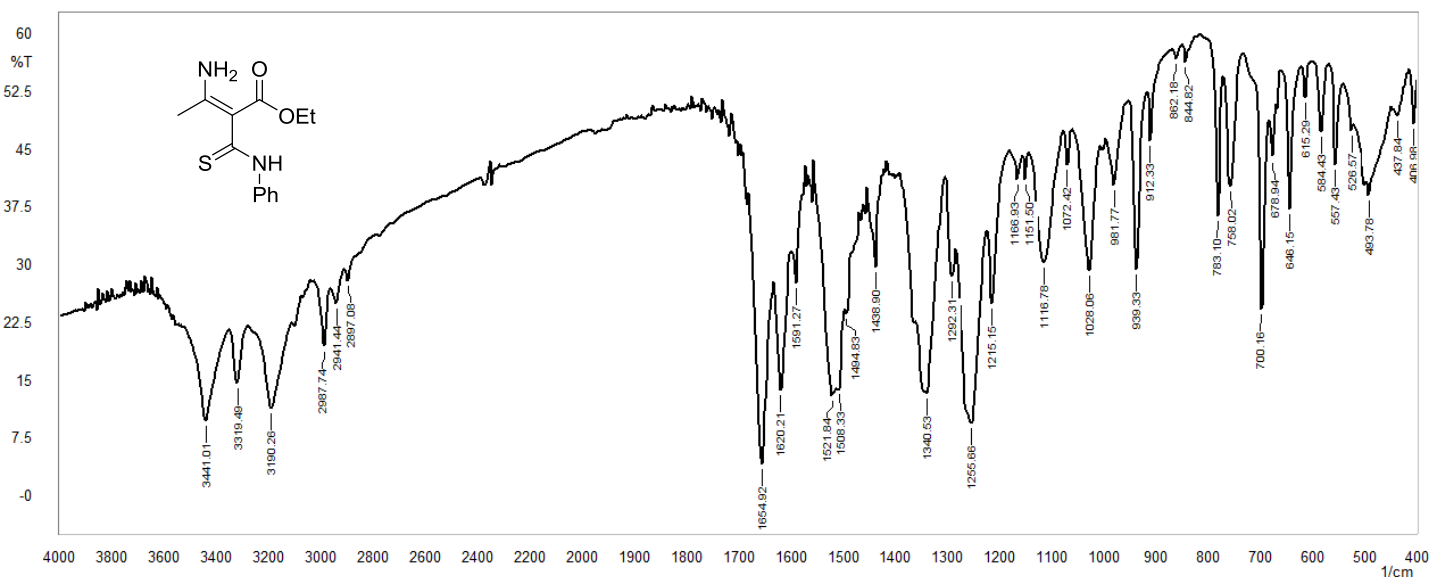
Espectro 41 - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) de **50**.Espectro 42 - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) de **50**.

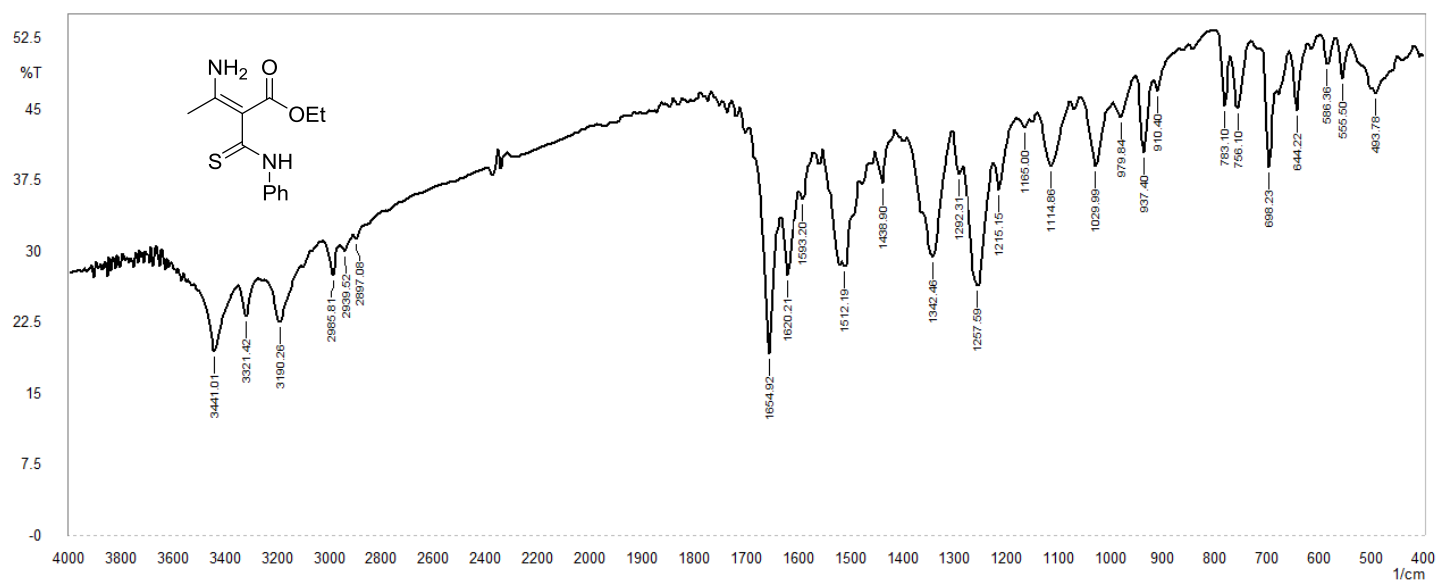
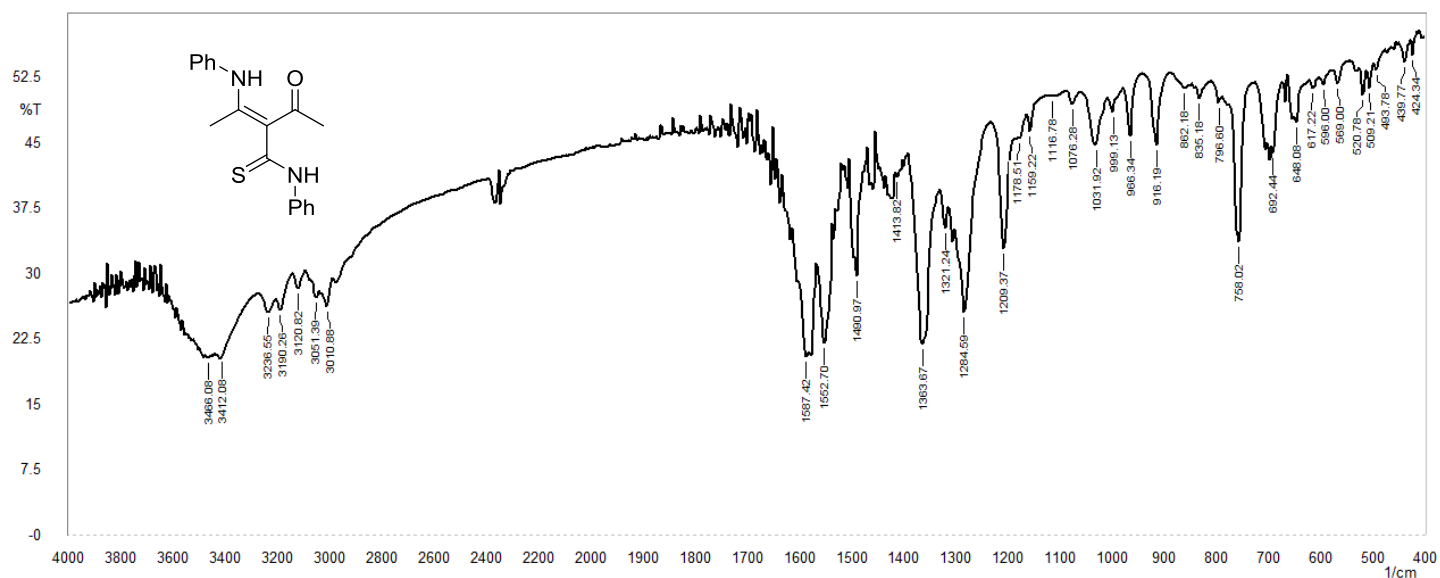
APÊNDICE B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO DOS COMPOSTOS OBTIDOS

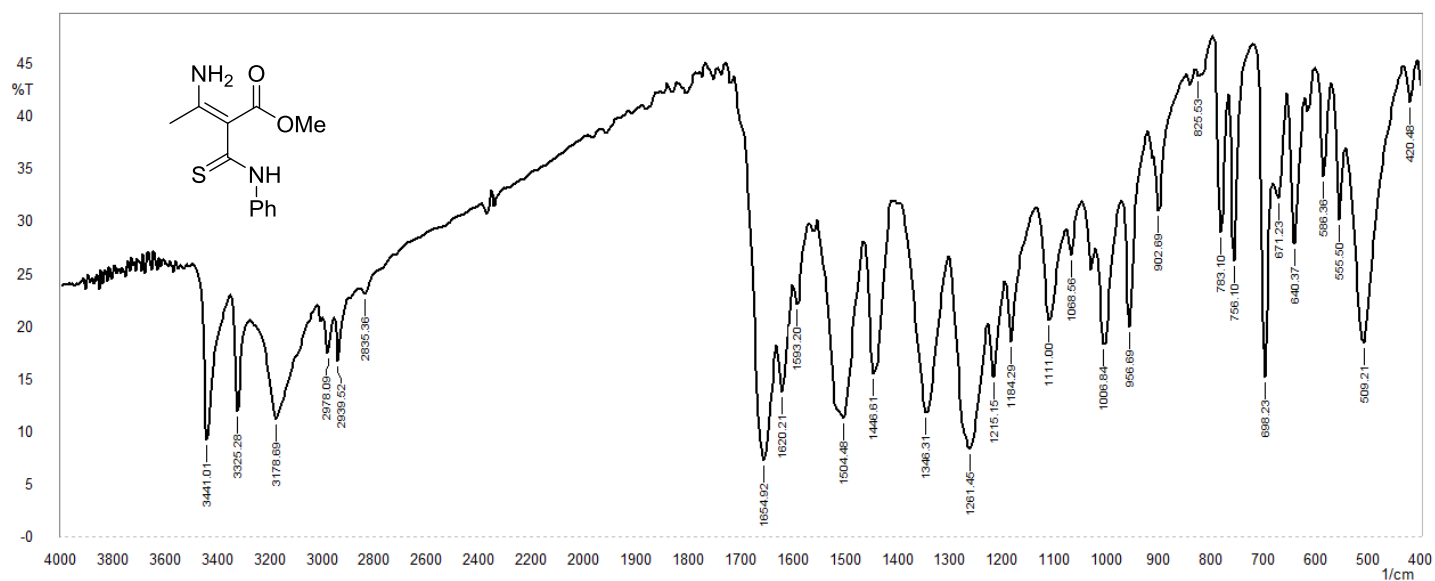
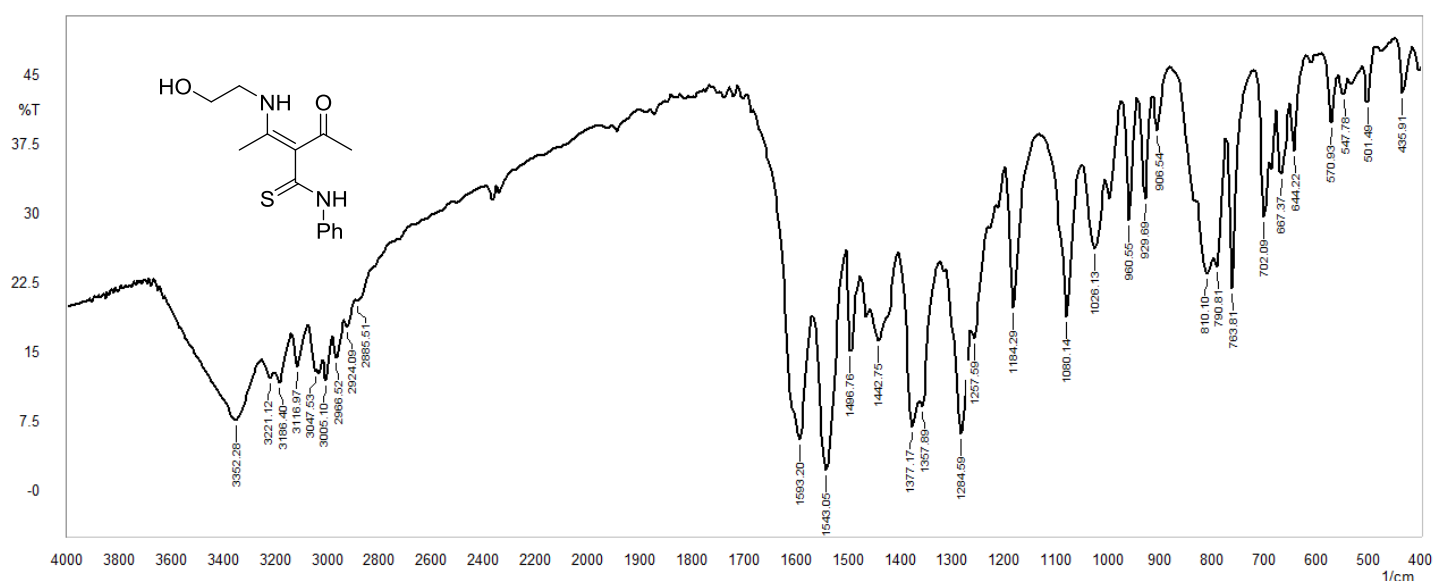
Espectro 43 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3a**.

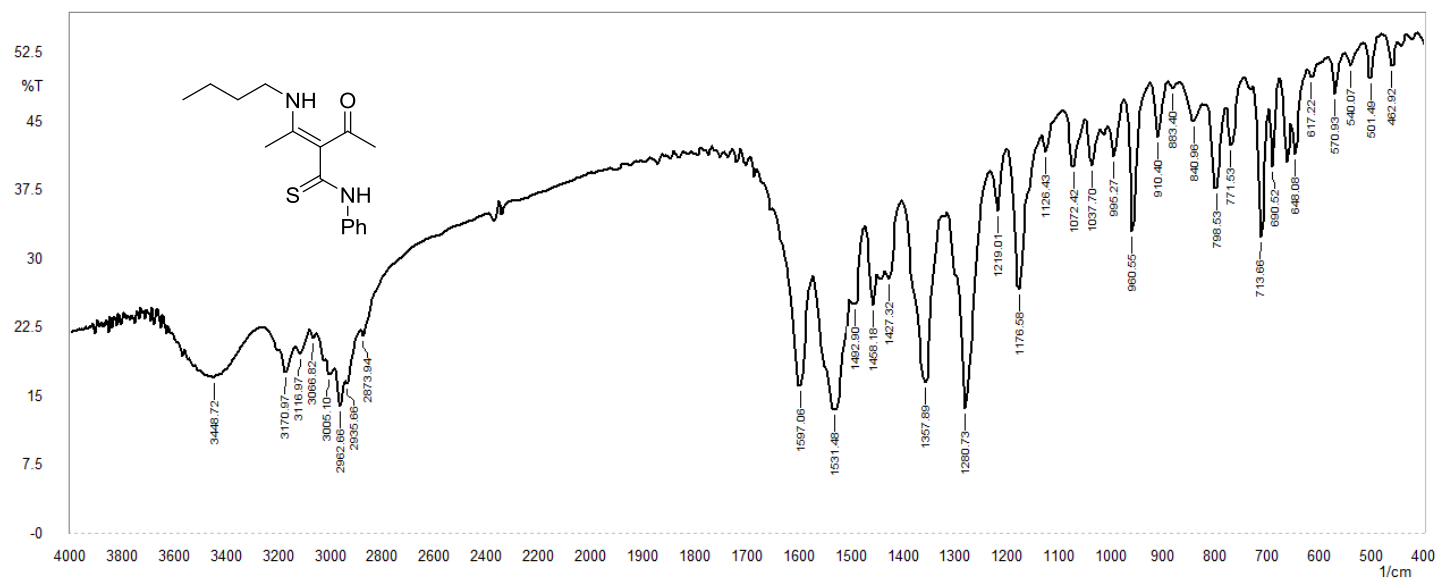
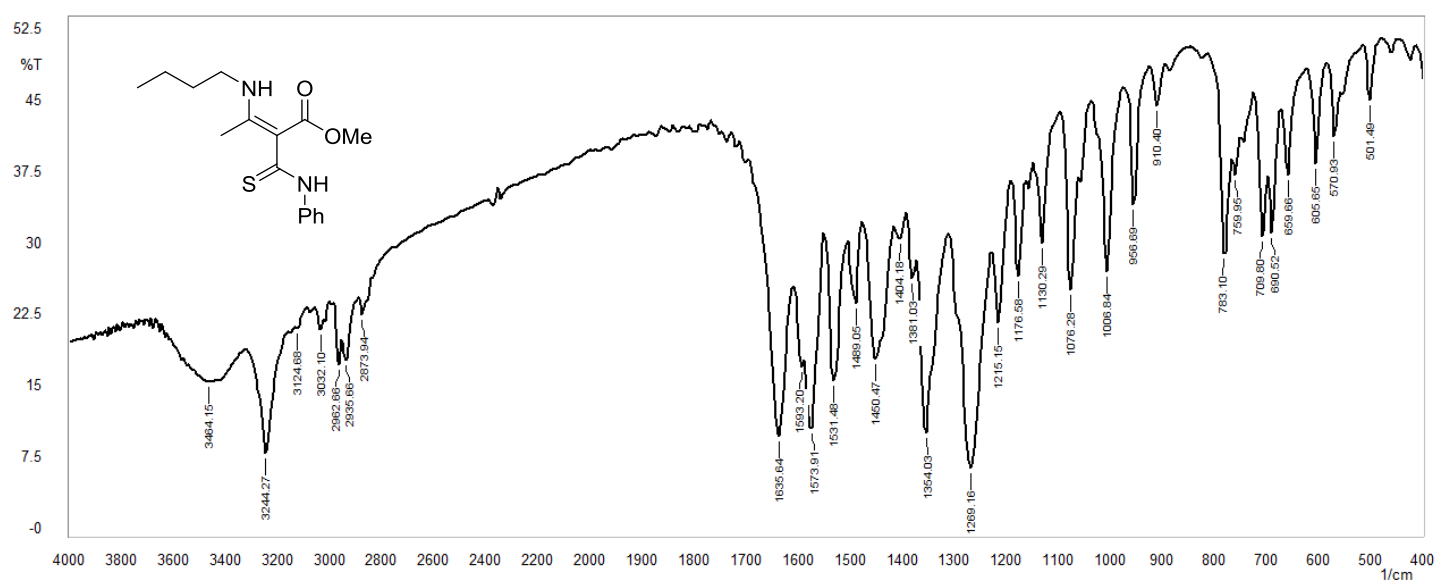


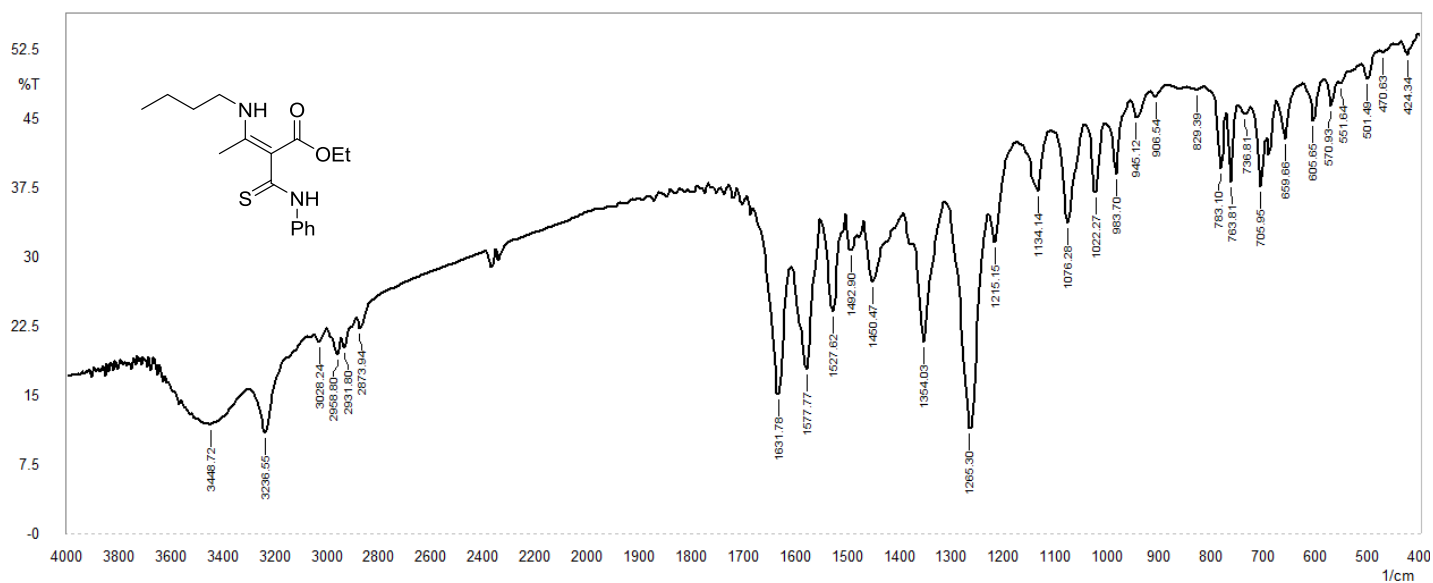
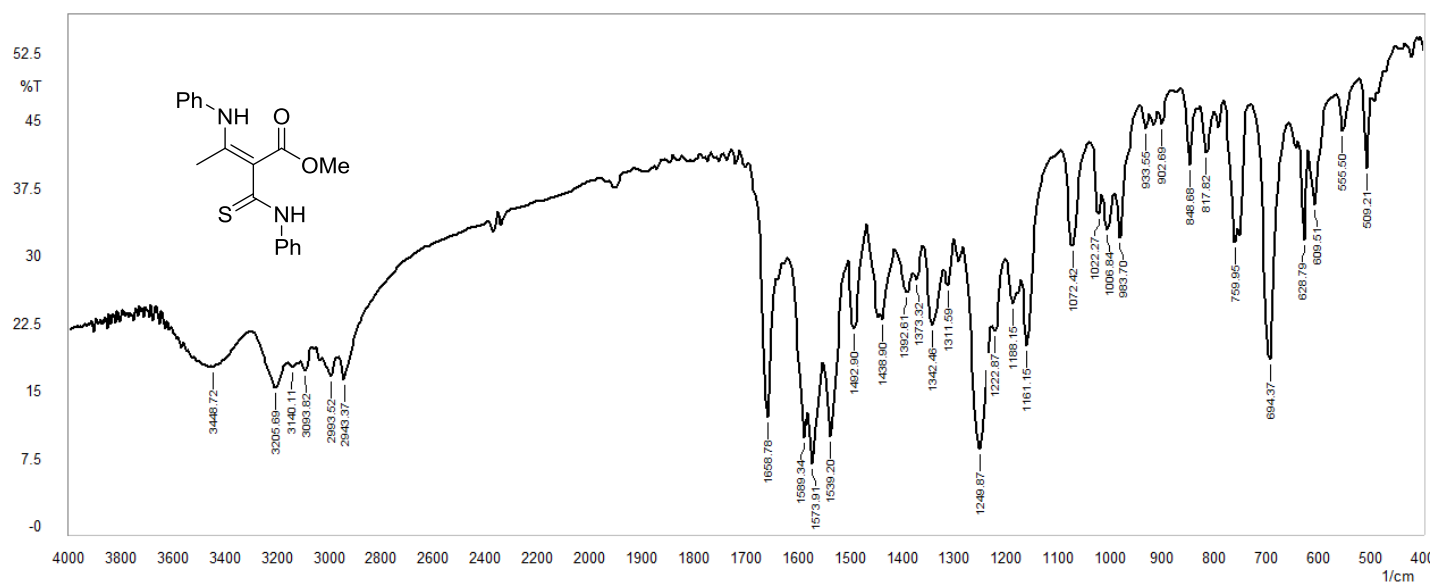
Espectro 44 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3b**.

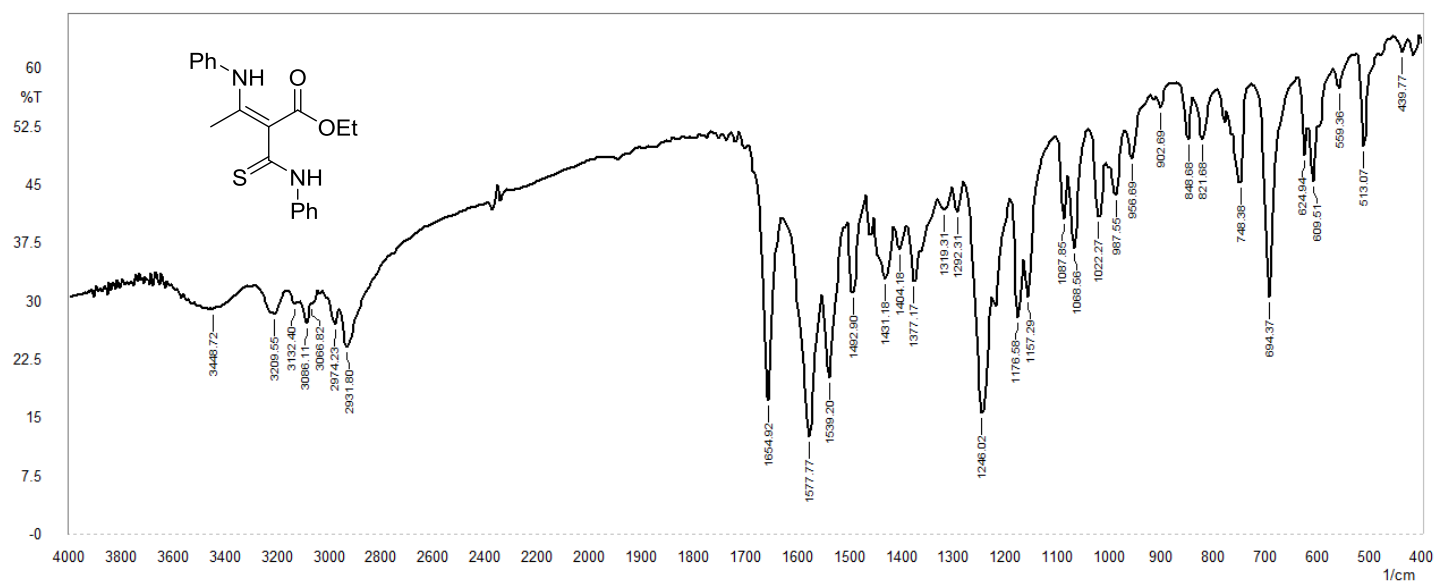
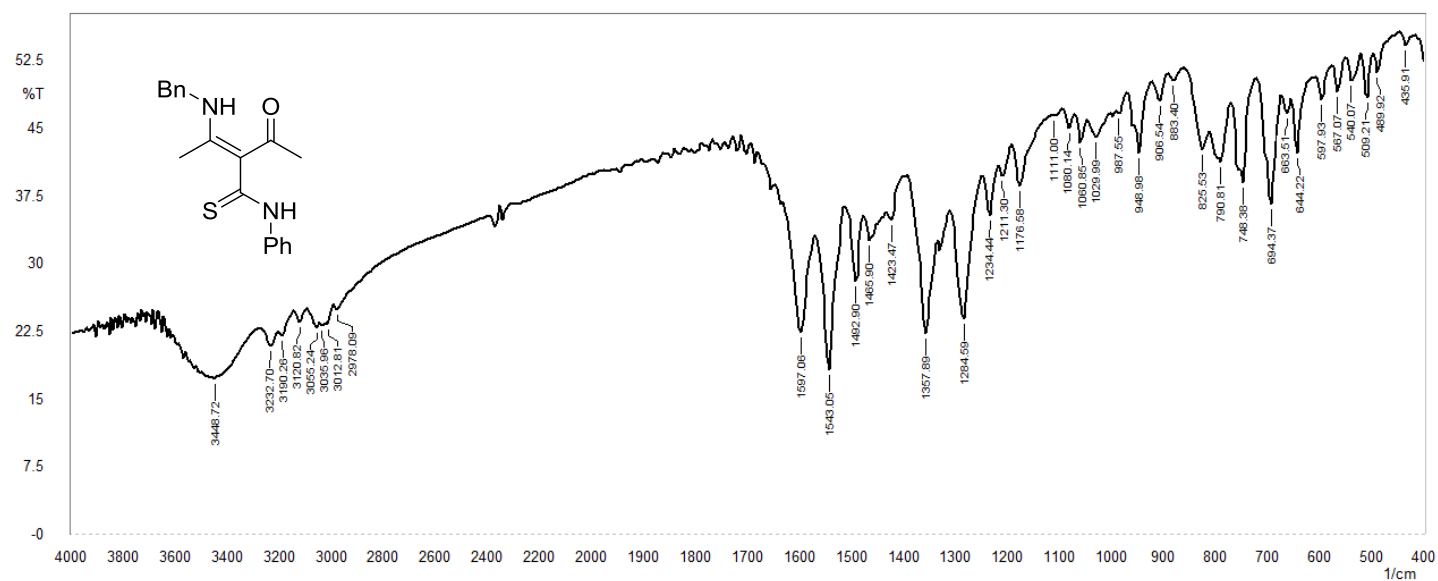


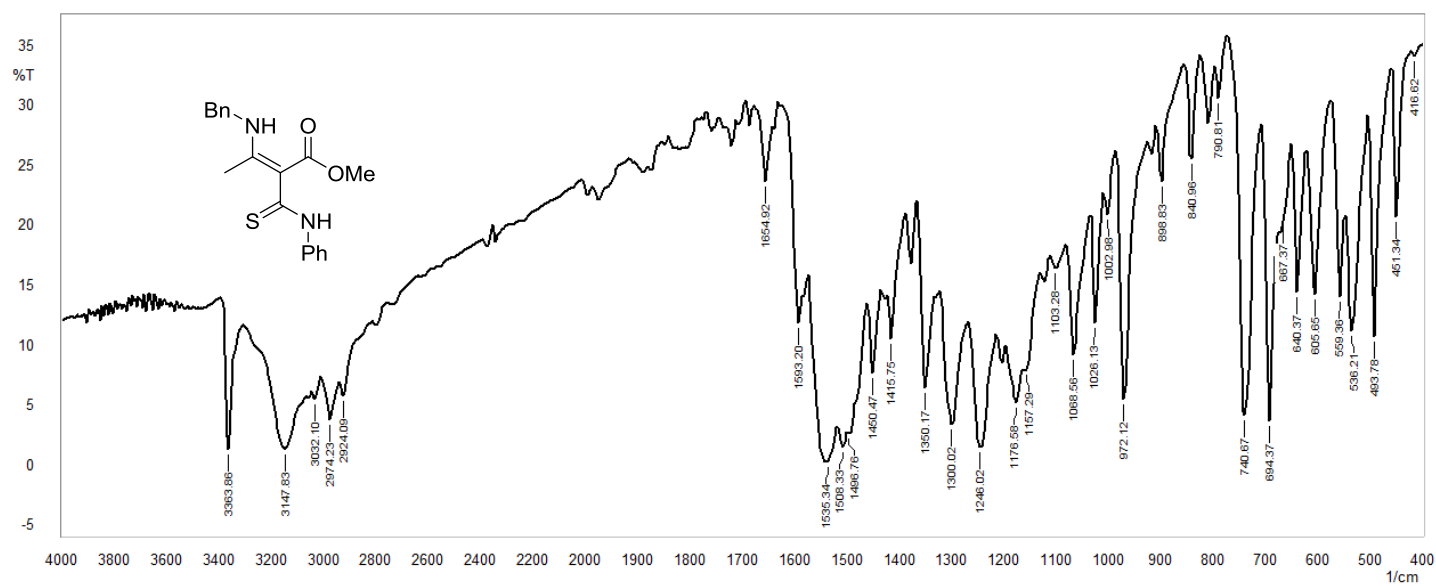
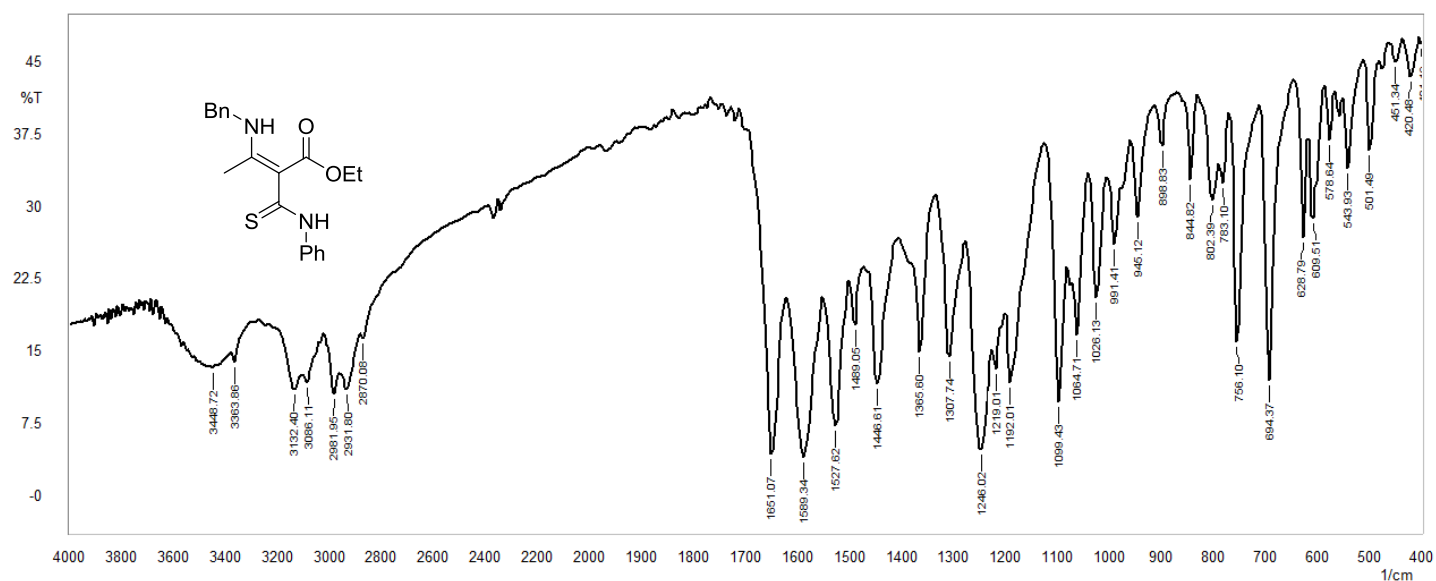
Espectro 45 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3b'**.Espectro 46 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3d**.

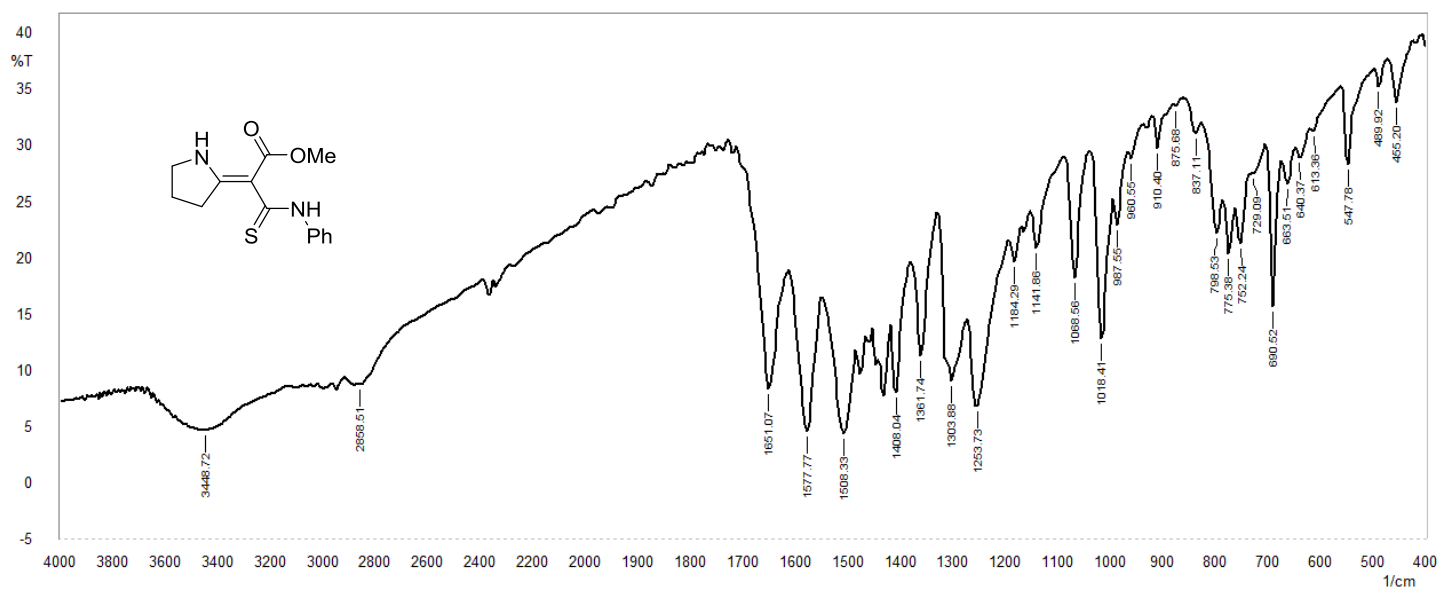
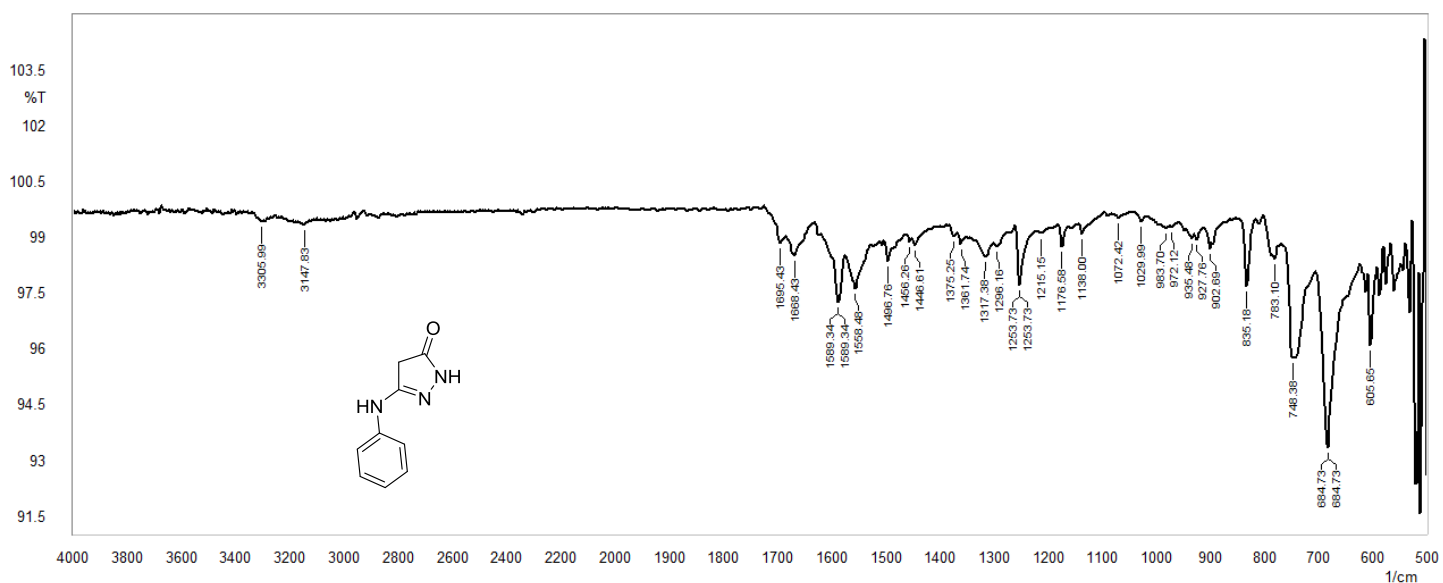
Espectro 47 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3h**.Espectro 48 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3i**.

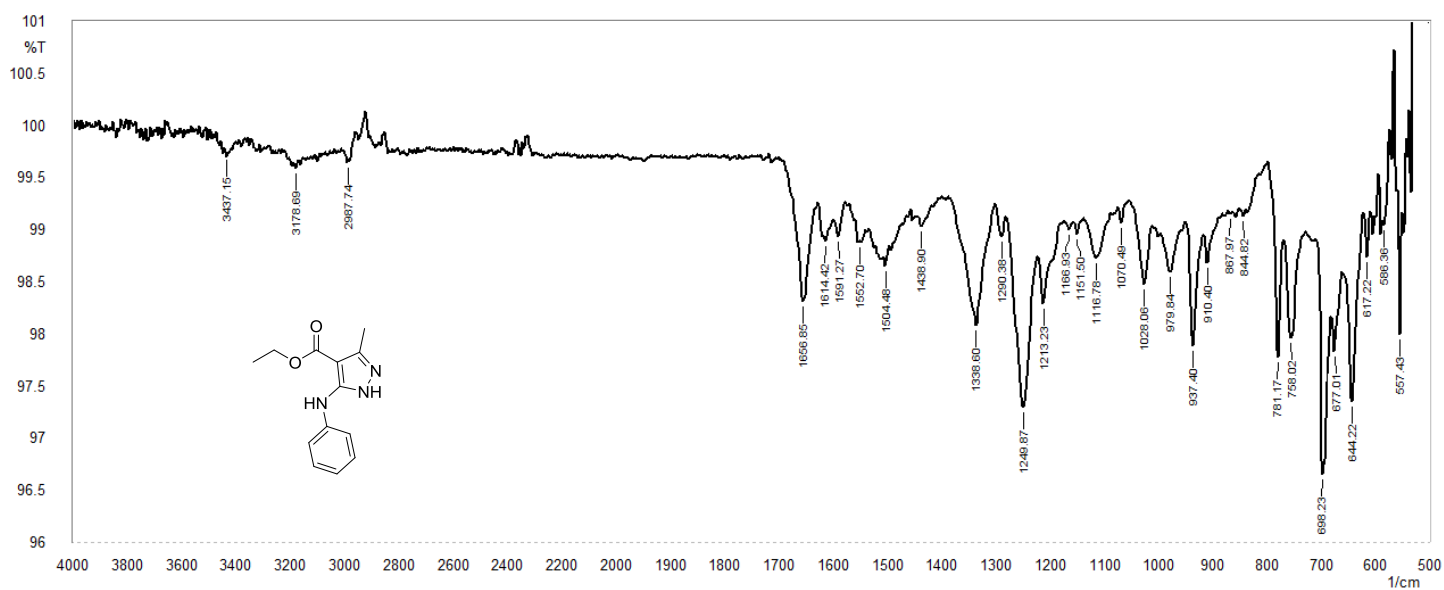
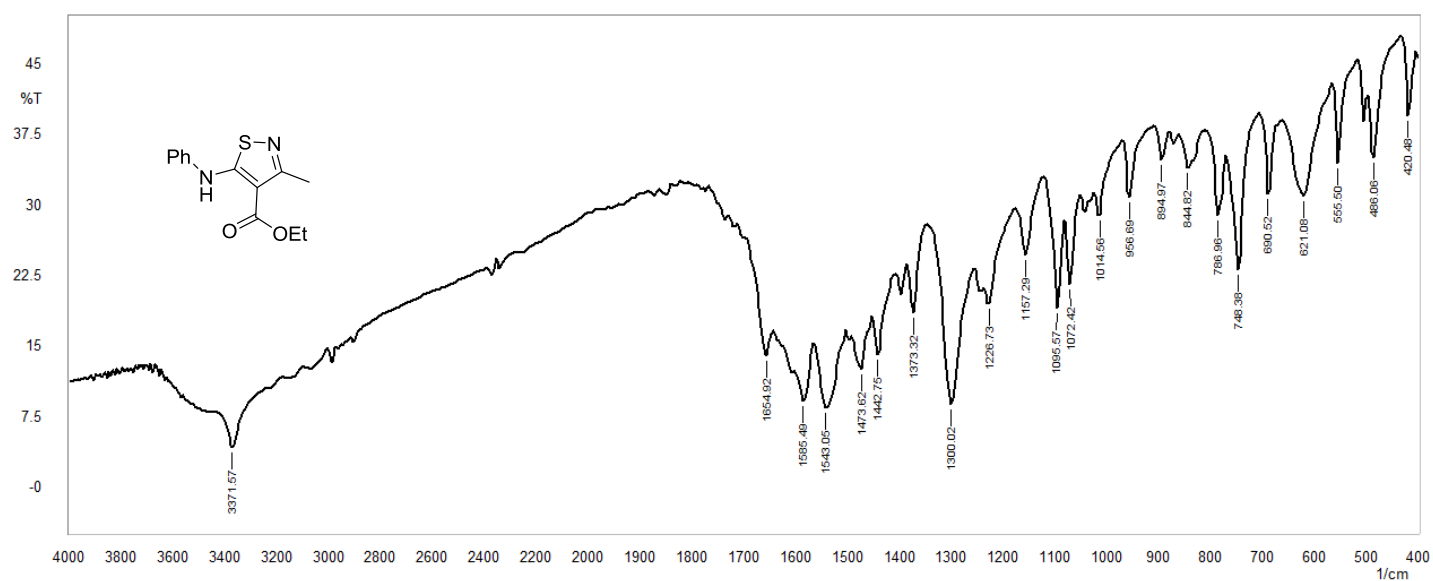
Espectro 49 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3j**.Espectro 50 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3k**.

Espectro 51 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3l**.Espectro 52 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3m**.

Espectro 53 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3n**.Espectro 54 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3o**.

Espectro 55 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3p**.Espectro 56 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3q**.

Espectro 57 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **3s**.Espectro 58 - Espectro de Infravermelho (ATR) de **10**.

Espectro 59 - Espectro de Infravermelho (ATR) de **12**.Espectro 60 - Espectro de Infravermelho (KBr) de **44**.

Espectro 61 - Espectro de Infravermelho (KBr) de **50**.