



Universidade Federal de Goiás- UFG  
Instituto de Química- IQ

**Síntese de compostos heteroazólicos substituídos em  
solvente alternativo PEG 400**

Mestrando: Achilles Silva Ferreira  
Orientadora: Olga Soares do Rêgo Barros  
Co-orientador: Rafael Pavão das Chagas

Goiânia, Abril de 2018

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS  
DE TESES E  
DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**1. Identificação do material bibliográfico:**      **Dissertação**      **Tese**

**2. Identificação da Tese ou Dissertação:**

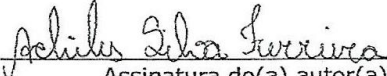
Nome completo do autor: Achilles Silva Ferreira

Título do trabalho: Síntese de compostos heterozóicos substituídos no solvente alternativo PEG 400.

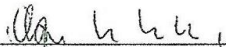
**3. Informações de acesso ao documento:**

Concorda com a liberação total do documento  **SIM**      **NÃO**<sup>1</sup>

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

  
Assinatura do(a) autor(a)<sup>2</sup>

Ciente e de acordo:

  
Assinatura do(a) orientador(a)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente
- Submissão de artigo em revista científica
- Publicação como capítulo de livro
- Publicação da dissertação/tese em livro

<sup>2</sup>A assinatura deve ser escaneada.

Achiles Silva Ferreira

**Síntese de compostos heteroazólicos substituídos em  
solvente alternativo PEG 400**

Dissertação apresentada ao  
Instituto de Química, da  
Universidade Federal de Goiás,  
para obtenção do Título de  
Mestre em Química

Área de concentração:  
Química Orgânica

Orientadora: Olga Soares do Rêgo Barros  
Co-orientador: Rafael Pavão das Chagas

Goiânia, Abril de 2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Silva Ferreira, Achiles

Síntese de compostos heteroazóicos substituídos em solvente alternativo PEG 400 [manuscrito] / Achiles Silva Ferreira. - 2018. LXXVI, 76 f.: il.

Orientador: Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros; co orientador Dr. Rafael Pavão das Chagas.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2018.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Síntese. 2. Heterocíclicos. I. Soares do Rêgo Barros, Dra. Olga, orient. II. Título.

CDU 547



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-IQ)**

Ata da defesa de Dissertação de Mestrado de Achiles Silva Ferreira, aluno regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás, para a obtenção do título de Mestre em Química.

Aos dias 27 (vinte e sete) de abril do ano de 2018 (dois mil e dezoito), com início às 10:00 hs (dez horas) no Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Química da UFG, composta pelos seguintes doutores: Olga Soares do Rêgo Barros (UFG), Maísa Borges Costa (UEG), Rafael Pavão das Chagas (UFG) e Jorge Luiz Sônego Milani (UFG), sob a presidência da primeira, para julgar a dissertação de Achiles Silva Ferreira intitulada: "Síntese de compostos heteroazóicos substituídos no solvente alternativo PEG 400". A presidente da Banca Examinadora abriu a sessão prestando esclarecimentos sobre os trâmites da avaliação e, em seguida, passou a palavra ao candidato para que o mesmo fizesse uma exposição do seu trabalho. Terminada a exposição, o candidato foi arguido pelos membros da Banca Examinadora e, após as arguições, foi determinado um intervalo de tempo para que a banca, em sessão fechada, procedesse ao julgamento do trabalho. O resultado do julgamento foi o seguinte:


Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros: Aprovado


Prof. Dra. Maísa Borges Costa: Aprovado

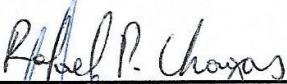
Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas: Aprovado

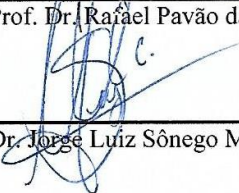
Dr. Jorge Luiz Sônego Milani: Aprovado

A seguir, na presença do público e do candidato, a presidente da Banca Examinadora declarou que Achiles Silva Ferreira, candidato ao título de Mestre em Química foi: Aprovado ( ); Reprovado ( ). Este resultado deverá ser homologado pela Coordenadoria de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Química do IQ/UFG. Nada mais havendo a tratar, a senhora presidenta cumprimentou o candidato e encerrou os trabalhos. E para constar, eu, Lídia dos Santos Ferreira de Freitas, lavrei a presente ata que segue assinada pelos membros da banca examinadora. Goiânia, 27 de abril de 2018.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Olga Soares do Rêgo Barros (UFG)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Maísa Borges Costa (UEG)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas (UFG)

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Jorge Luiz Sônego Milani (UFG)

## **Agradecimentos**

A meus pais, pelo amor, pelo apoio incondicional e pelo incentivo constante.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Olga Soares do Rêgo Barros, pelo privilégio de sua orientação, apoio, incentivo e dedicação na execução desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas expresse minha gratidão pela sua co-orientação e por toda ajuda e dedicação na ausência da minha orientadora.

À Central Analítica do Instituto de Química da UFG pelas análises de infravermelho.

Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Ao LACEM, pelas análises de massas

Aos órgãos de fomento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de 24 meses de bolsa, pelo auxílio financeiro.

Aos amigos do LabSim, que de forma direta e indireta ajudaram na elaboração desse trabalho

Aos professores e funcionários do Instituto de Química da UFG, que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## SUMÁRIO

<b>Lista de Figuras</b>	<b>II</b>	
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>IV</b>	
<b>Lista de Esquemas</b>	<b>V</b>	
<b>Listas de siglas, abreviaturas e símbolos</b>	<b>VI</b>	
<b>Resumo</b>	<b>VII</b>	
<b>Abstract</b>	<b>VIII</b>	
<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Revisão bibliográfica</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Resultados e discussão</b>	<b>14</b>
4.1	<i>Síntese de <math>\alpha</math>-bromocetonas aromáticas</i>	14
4.2	<i>Otimização da reação de síntese de 2-amino-tiazóis</i>	16
4.3	<i>Escopo reacional</i>	18
4.4	<i>Reação com tioureia substituída</i>	20
4.5	<i>Caracterização estrutural do composto dos compostos 2-amino-tiazóis</i>	21
4.6	<i>Análise ESI-MS</i>	30
4.7	<i>Proposta de mecanismo</i>	31
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>Materiais e métodos</b>	<b>35</b>
6.1	<i>Síntese de <math>\alpha</math>-bromocetonas com grupos retiradores de elétrons no anel aromático</i>	35
6.2	<i>Síntese de <math>\alpha</math>-bromocetonas com grupos doadores de elétrons no anel aromático</i>	36
6.3	<i>Metodologia de síntese utilizando PEG 400</i>	36
	<b>Referências</b>	<b>38</b>
	<b>Anexos</b>	<b>42</b>

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b>	Compostos 2-amino-heteroazóis	1
<b>Figura 2</b>	Exemplos de compostos cicloeteroazólicos e suas atividades biológicas	2
<b>Figura 3</b>	Modificações da reação delineada por Hantzsch	4
<b>Figura 4</b>	Polietileno glicol	5
<b>Figura 5</b>	Espectros de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$	22
<b>Figura 6</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$	23
<b>Figura 7</b>	Espectro de HSQC do composto <b>3a</b>	24
<b>Figura 8</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 2-imino-1,3-tiazolina ( <b>3g</b> )	25
<b>Figura 9</b>	Espectro vibracional de absorção na região de Infravermelho do composto <b>3a</b>	28
<b>Figura 10</b>	Espectro vibracional de absorção na região do Infravermelho do composto <b>3g</b> em KBr	29
<b>Figura 11</b>	Espectro ESI-MS do composto <b>3a</b> .	31
<b>Figura 12</b>	Mecanismo proposto de reação do compostos 2-amino-heteroazóis	32
<b>Figura 13</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	42
<b>Figura 14</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	43
<b>Figura 15</b>	Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto <b>3b</b> em KBr.	44
<b>Figura 16</b>	Espectro de massas do composto <b>3b</b>	45
<b>Figura 17</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	46
<b>Figura 18</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	47
<b>Figura 19</b>	Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto <b>3c</b> em KBr.	48
<b>Figura 20</b>	Espectro de massas do composto <b>3c</b>	49
<b>Figura 21</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> (500 MHz, $\text{DMSO } d_6$ )	50
<b>Figura 22</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3d</b> (500 MHz, $\text{DMSO } d_6$ )	51
<b>Figura 23</b>	Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto <b>3d</b> em KBr	52
<b>Figura 24</b>	Espectro de massas do composto <b>3d</b>	53
<b>Figura 25</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> (500MHz, $\text{CDCl}_3$ )	54
<b>Figura 26</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3e</b> (500MHz, $\text{CDCl}_3$ )	55



<b>Figura 27</b>	Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto <b>3e</b> em KBr	56
<b>Figura 28</b>	Espectro de massas do composto <b>3e</b>	57
<b>Figura 29</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> (500 MHz, DMSO $d_6$ )	58
<b>Figura 30</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f</b> (500 MHz, DMSO $d_6$ )	59
<b>Figura 31</b>	Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto <b>3f</b> em KBr	60
<b>Figura 32</b>	Espectro de massas do composto <b>3f</b>	61
<b>Figura 33</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> (500MHz, $\text{CDCl}_3$ )	62
<b>Figura 34</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> (500MHz, $\text{CDCl}_3$ )	63
<b>Figura 35</b>	Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto <b>3g</b> em KBr.	64
<b>Figura 36</b>	Espectro de massas do composto <b>3g</b>	65

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b>	Tabela de otimização	17
<b>Tabela 2</b>	Continuação da tabela de otimização	18
<b>Tabela 3</b>	Escopo reacional da metodologia	19
<b>Tabela 4</b>	Dados de caracterização por RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$	26
<b>Tabela 5</b>	Dados de caracterização de Infravermelho	30

## Lista de esquemas

<b>Esquema 1</b>	Equilíbrio amina-enamina	2
<b>Esquema 2</b>	Processo de Hantzsch	3
<b>Esquema 3</b>	Metodologia de síntese	6
<b>Esquema 4</b>	Derivados de Ferroceniltiazol	7
<b>Esquema 5</b>	Derivados ativos da cumarina	8
<b>Esquema 6</b>	Mecanismo proposto de formação e tautomerismo de 2-imino-4-tiazolidinona	9
<b>Esquema 7</b>	Derivados de 5-aeiloxazol	9
<b>Esquema 8</b>	Derivados de aminotiazol	10
<b>Esquema 9</b>	Mecanismo proposto para síntese de 2-aminotiazol	10
<b>Esquema 10</b>	Síntese de selenazóis usando $\beta$ -ciclodextrina	11
<b>Esquema 11</b>	Acoplamento oxidativo aeróbico de três componentes	11
<b>Esquema 12</b>	Mecanismo de síntese de derivados de 2-aminobentotiazol pelo método de três componentes	12
<b>Esquema 13</b>	Síntese de derivados de benzoxazol	12
<b>Esquema 14</b>	Reação genérica de bromação de cetonas com grupos retiradores de elétrons	14
<b>Esquema 15</b>	Mecanismo proposto para bromação de cetonas com NBS	15
<b>Esquema 16</b>	Reação genérica de bromação de cetonas com grupos doadores de elétrons	15
<b>Esquema 17</b>	Mecanismo proposto para bromação de cetonas com brometo de cobre (II)	16
<b>Esquema 18</b>	Síntese de Iminotiazóis	21
<b>Esquema 19</b>	Bromação de cetonas com grupos retiradores de elétrons	36
<b>Esquema 20</b>	Bromação de cetonas com grupos doadores de elétrons	36

### Lista de siglas, abreviaturas e símbolos

$\nu$	Estiramento
Ar	Grupo Aromático
EtOEt	Etanoato de etila
$J$	Constante de acoplamento
$K_d$	Coeficiente de partição
LDA	Diisopropilamideto de lítio
MES	Eletrochoque máxima
mGlurR	Receptor glutamatérgicos metabotrópicos
NBS	N-Bromosuccinimida
PEG 400	Polietilenoglicol 400
Ph	Fenil
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano
TPZ	Teste de convulsão induzidos
$\delta$	Deformação

## Resumo

O presente trabalho descreve o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficiente para a síntese de compostos 2-amino-heteroazólicos, utilizando o solvente PEG 400 como alternativa a solventes orgânicos tóxicos e inflamáveis. Diversos meios e condições reacionais foram comparados. Uma série de compostos 2-amino-tioazólicos substituídos foi obtida, em bons rendimentos (60 a 96%), através de procedimento reacional com 3 horas de duração, utilizando PEG 400 à temperatura ambiente e sem a necessidade de aditivos ou catalisadores. Um análogo de selênio e uma 2-imino-1,3-tiazolina também foram obtidos através desse método. Os produtos foram caracterizados por espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e infravermelho e espectrometria de massas. O método abrange alguns pontos da Química Verde, como: síntese segura, prevenção na formação de resíduos ou derivados, desenvolvimento de produtos que não agredem o meio ambiente, eficiência energética e prevenção de acidentes.

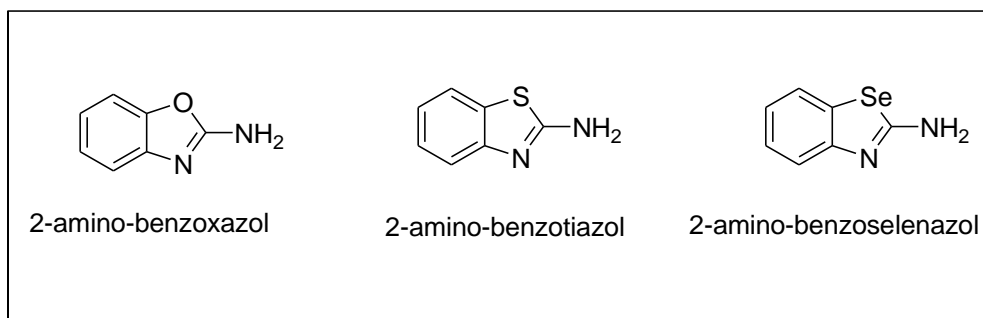
## **Abstract**

The present work describes the development of a simple and efficient methodology for the synthesis of 2-aminoheteroazoic compounds using the solvent PEG 400 as an alternative to toxic and flammable organic solvents. Several media and reactional conditions were compared. A series of substituted 2-aminothiazoic compounds was obtained in good yields (60 to 96%) by a 3 hour reaction procedure using PEG 400 at room temperature and without the need for additives or catalysts. A selenium analogue and a 2-imino-1,3-thiazoline were also obtained by this method. The products were characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and infrared spectroscopies and mass spectrometry. The method covers some points of Green Chemistry, such as: safe synthesis, prevention in the formation of residues or derivatives, development of products that do not harm the environment, energy efficiency and accident prevention.

## 1. Introdução

Os sistemas de anéis 2-amino-heterozóicos (Figura 1) são estruturas bastante comuns encontradas em várias moléculas biologicamente ativas,<sup>1</sup> representando uma classe muito importante de heterocíclios substituídos. Na figura 2 estão dispostos alguns exemplos importantes de compostos de amino-heterozóis que apresentam atividade biológica. (a) Rulizol: anticoagulante,<sup>2</sup> (b) Pramipexol: antidepressivo,<sup>3</sup> (c) Abafugim: Antifúngico,<sup>3</sup> (d) Brimomidina: Anti-hipertensivo intraocular,<sup>4</sup> (e) Cefdinir: Antibiótico.<sup>5</sup>

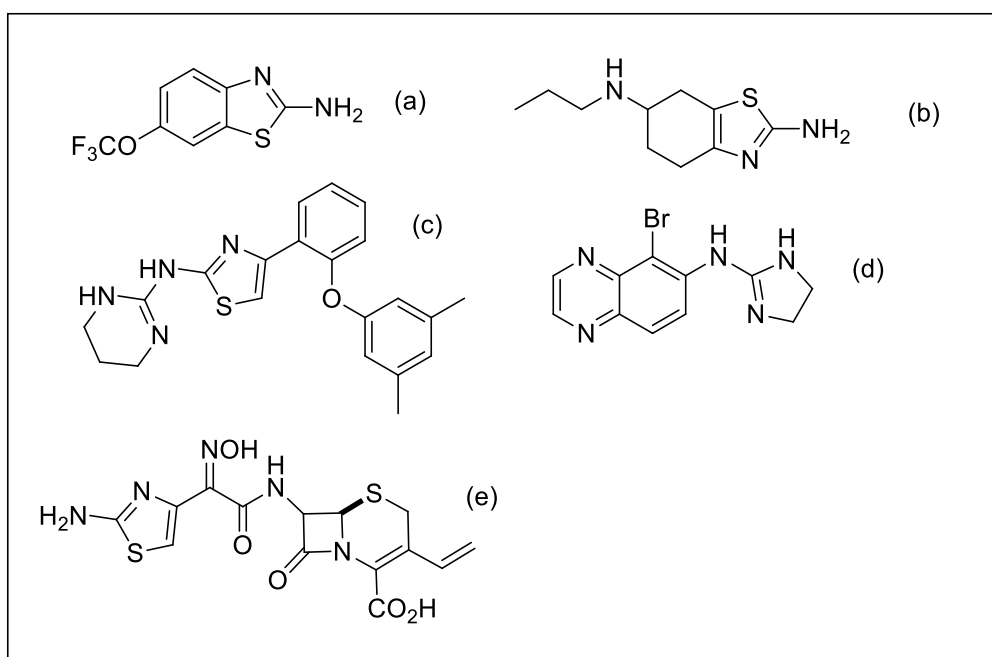
Os compostos amino-heterozóis são intermediários sintéticos de extrema importância, como blocos de construção em química orgânica para síntese de compostos farmacologicamente ativos. Além disso, amino-heterozóis têm encontrado ampla aplicação na descoberta e desenvolvimento de medicamentos utilizados no tratamento de alergias,<sup>6</sup> hipertensão e inflamação



**Figura 1.** Compostos 2-amino-heterozóicos.

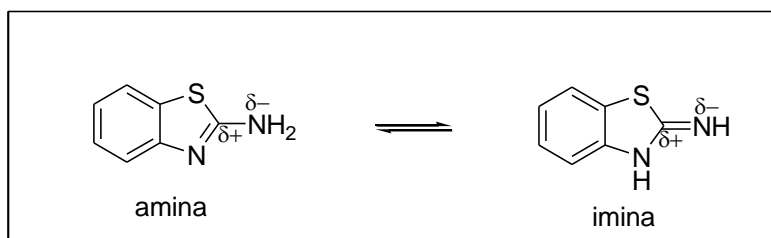
Em vista dessas aplicações, os químicos são encorajados a encontrar novas metodologias versáteis e eficientes para a síntese de amino-heterozóis.<sup>7</sup>

Na natureza, os compostos amino-heterozóis atuam como centro quimicamente ativo da coenzima derivada da vitamina B (tiamina). Um grande número de compostos heterozóis obtidos de origem microbiana e marinha exibem importantes efeitos biológicos, como antitumorais, antifúngico, antibiótico e atividades antivirais.<sup>6,3</sup>



**Figura 2.** Exemplos de compostos cicloeteroazóicos e suas atividades biológicas.

Segundo Towns (1999), a estrutura 2-aminobenzotiazol pode ser representado por um equilíbrio de tautomerismo do tipo imino-enamina, como no esquema 1, abaixo



**Esquema 1.** Equilíbrio imino-enamina

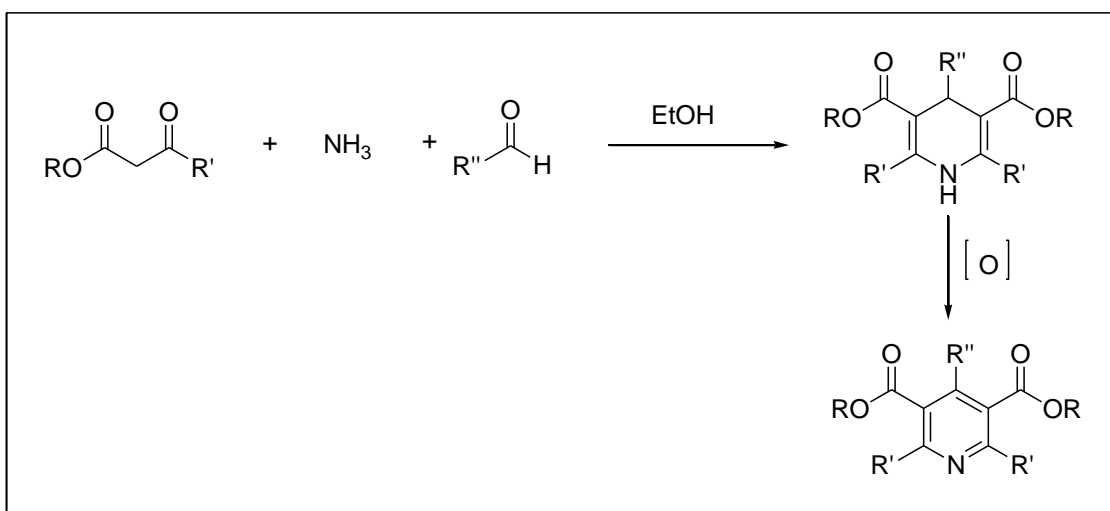
Esse mecanismo de tautomerismo explica a maior reatividade e menor estabilidade em relação aos reagentes eletrofílicos. Em geral, as propriedades químicas do 2-aminobenzotiazóis são determinados pelo caráter do anel tiazol, o anel benzeno condensado com ele e o grupo amino. A presença de um grupo amino leva ao desenvolvimento de novas propriedades que estão associadas com a manifestação de basicidade e, para além disso, altera as propriedades do anel tiazol. Em contraste com 2-aminobenzoxazol, o átomo de carbono na posição 2 de 2-aminobenzotiazol tem uma carga positiva parcial relativamente baixo, como mostrado no esquema 2, e isto conduz a um aumento da basicidade



do grupo amino ligado a esse átomo, como um resultado dos quais ele sofre ciclização.<sup>8</sup>

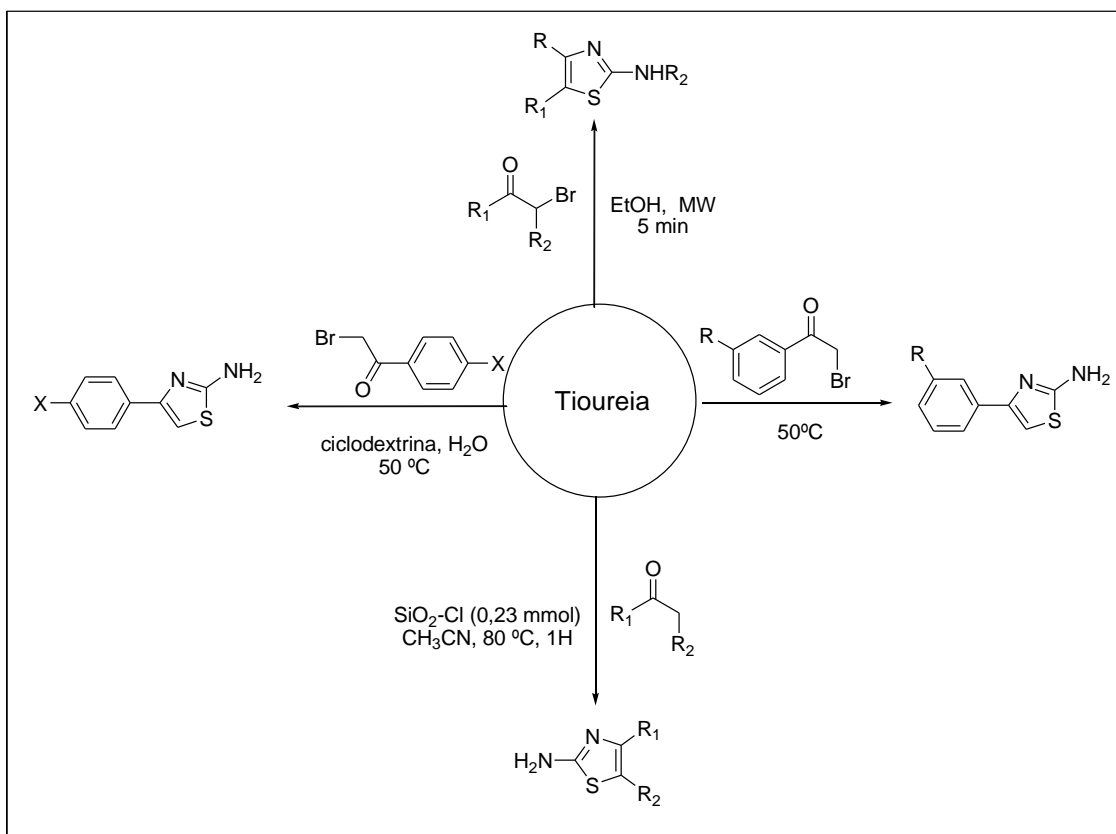
Na literatura existem várias metodologias sobre a síntese de compostos 2-amino-heterozóis. Contudo, muitas dessas metodologias utilizam compostos de alto valor comercial, que muitas vezes podem ser nocivos e prejudiciais ao meio ambiente, sendo assim, desvantajoso o uso desses reagentes.

Segundo Refaat e colaboradores, 1996, a abordagem de síntese clássica mais utilizada para tiazóis envolve a reação de um composto de halocarbonil com um reagente que suporta um fragmento N-C-X tal como ureia e seus derivados, o que é conhecido como processo de Hantzsch.<sup>9</sup>(Esquema 2)



**Esquema 2.** Processo de Hantzsch.

Uma grande quantidade de reagentes e condições têm sido utilizadas como uma modificação da reação geral delineada por Hantzsch, como mostrado no esquema 3:



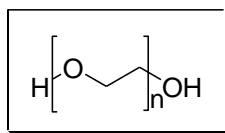
**Figura 3.** Modificações da reação delineada por Hantzsch.

Como visto, existe uma grande preocupação com o manuseio de solventes orgânicos devido aos problemas ambientais e de saúde humana. Por esse motivo o emprego de solventes alternativos, configura uma alternativa possível de substituição de solventes comuns.<sup>10</sup>

Segundo Martins *et al.*, um dos principais problemas dos processos químicos está relacionado com a utilização de solventes orgânicos, sendo eles voláteis ou não, em seus processos, uma vez que, dependendo do solvente utilizado, sua manufatura, transporte, estoque, manuseio e descarte requer cuidado e gastos.<sup>11</sup>

Pensando nisso Polietileno glicol (PEG), figura 4, é considerado um solvente alternativo, pois se enquadra a categoria de polímeros solúveis utilizados em síntese orgânica, na produção de diversos produtos industriais.<sup>10</sup>

O PEG, figura 3, também conhecido por óxido de polietileno (PEO) é um polímero de condensação de óxido de etileno e água que tem várias propriedades químicas que o tornam útil para aplicações biológicas, químicas e farmacêuticas.<sup>12,13</sup>



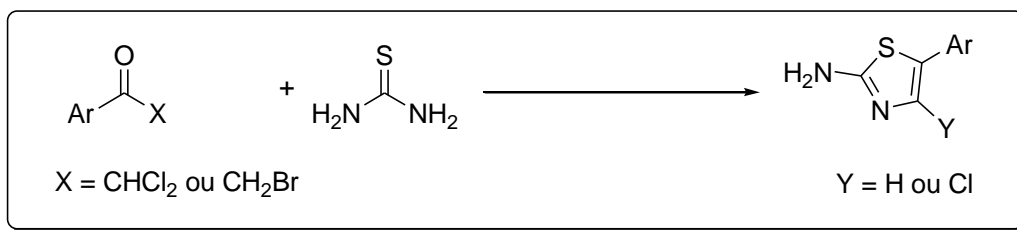
**Figura 4.** Polietileno glicol.

Nos últimos anos houve um aumento interessante no desenvolvimento de metodologias para a síntese orgânica, tanto nas universidades quanto nas indústrias. Nesse sentido, os solventes tradicionais que são voláteis, usados em meio reacional, estão sendo sucessivamente substituídos pelo uso de técnicas livres de solventes ou pelo uso de solventes benignos ambientalmente, como água e líquidos iônicos, sendo que cada um deles possuem suas vantagens em particular que dependem de fatores externos como lipofilicidade e viscosidade<sup>14-16</sup>.

Os métodos livres de solventes são sistemas em que pelo menos um dos reagentes é líquido a temperatura ambiente, enquanto o líquido iônico é usado em sistemas imidazólio com os ânions  $\text{PF}_6$  e  $\text{BF}_4$ , apresentando algumas dificuldades como o alto custo e a liberação de HF, durante a reciclagem. Além disso, o uso de PEG resultou em meios reacionais alternativos mais populares devido a suas propriedades, como a baixa toxicidade, a biocompatibilidade, e a biodegradabilidade. Além disso é considerado um solvente barato, seguro, natural, não inflamável, reciclável, fácil degradabilidade, e disponível abundantemente.<sup>17,18-20</sup>

## 2. Objetivo

Sintetizar 2-amino-heteroazóis a partir do emprego de PEG 400 como solvente alternativo. (Esquema 3).

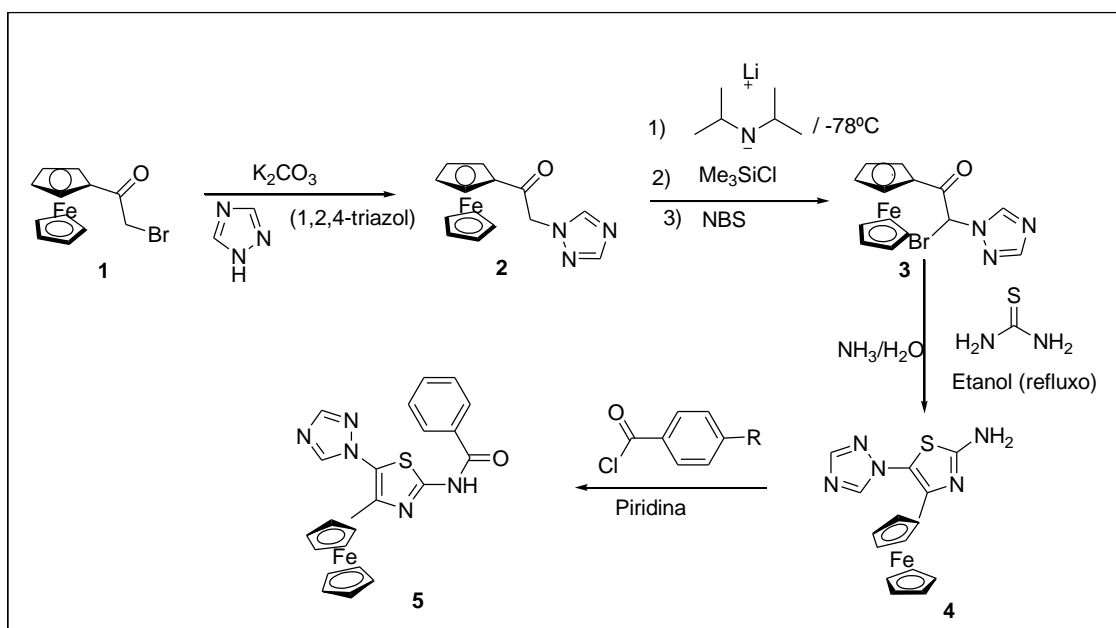


**Esquema 3:** Metodologia de síntese.

### 3. Revisão bibliográfica

Serão apresentados a seguir alguns métodos de sínteses de compostos heterocíclicos e a utilização de PEG 400 na síntese de alguns heterocíclcos.

Lui *et al.* sintetizaram uma nova classe de anéis tiazólicos funcionalizados na posição beta do anel pelo grupo ferroceno. Estes compostos apresentam atividades anticancerígenas com boas porcentagens de inibição.<sup>21</sup> (Esquema 4).



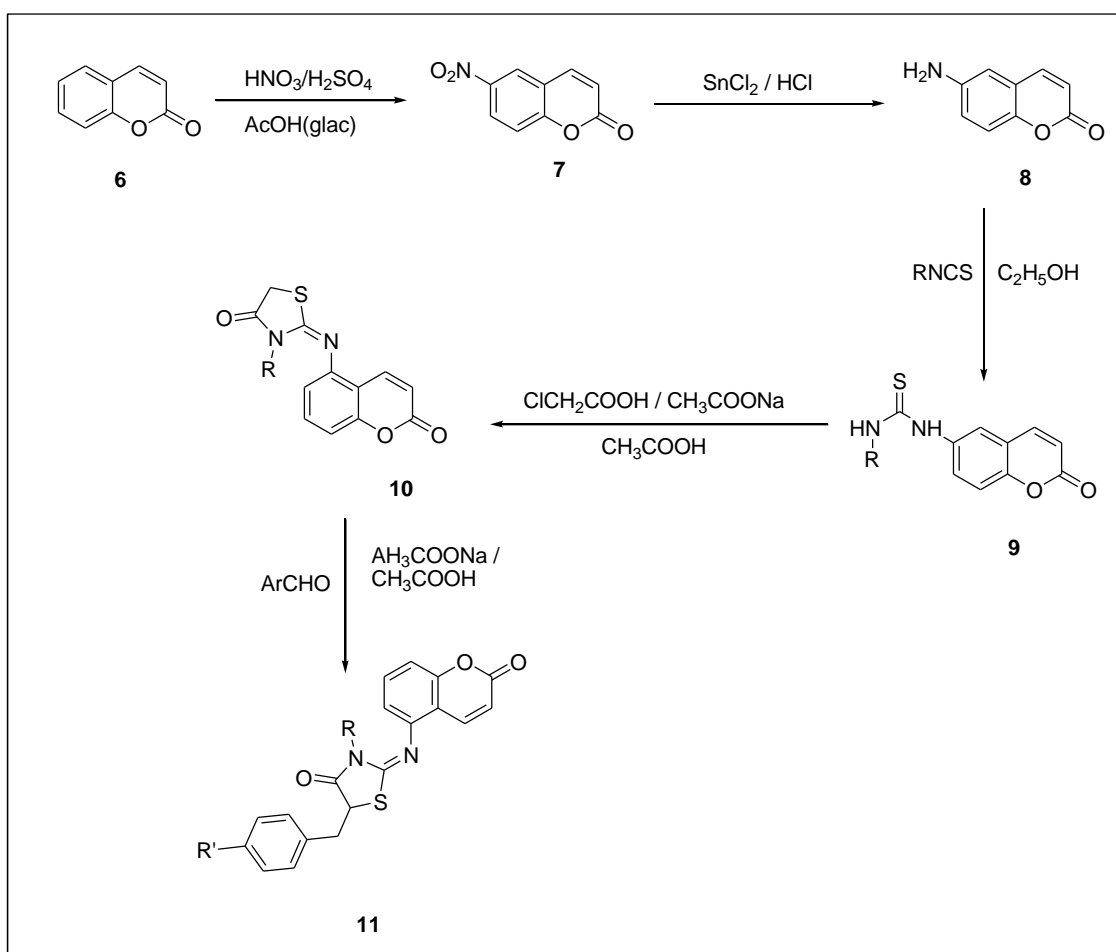
Esquema 4. Derivados de Ferroceniltiazol<sup>21</sup>

O produto 4 não ser ativo e sua solubilidade ser baixa em solventes normalmente utilizados, a reação com cloreto de acila não ocorre para formar o produto 5, utilizando trietilamina como base e benzeno, tolueno ou dioxano como solvente, dessa forma optou por utilizar a piridina devido à sua alcalinidade mais acentuada, a reação seguiu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 8 horas, porém obtiveram rendimentos baixos. Então suspenderam o composto 4 com clorofórmio e piridina e o cloreto de acila foi adicionado gota a gota, obteve-se o composto 5 com bom rendimento.

Para Amin *et al.* alguns derivados substituídos da Cumarina estão sendo usados como agentes anticonvulsivos. A atividade dos derivados foi medida utilizando os testes de convulsões induzidas por PTZ. A molécula (6) a seguir foi o composto mais ativos entre as séries sintetizadas.<sup>22</sup> (Esquema 4).

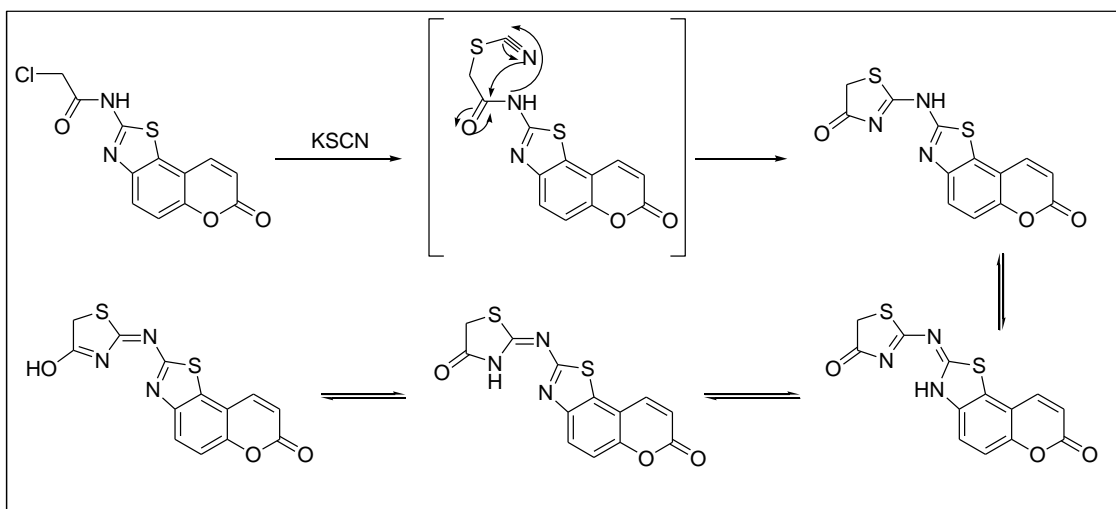
A cumarina (1) foi submetida ao processo de nitração, usando ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) e ácido nítrico ( $HNO_3$ ) em ácido acético glacial resultando o 6-

nitro-cumarina (2), que por sua vez foi reduzido a 6-amino-cumarina (3) na presença de cloreto de estanho ( $\text{SnCl}_2$ ). O composto aminado reage com a tioureia, em etanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), sob refluxo por 8 h, resultando no composto *N*-substituído-3-(2-oxo-2H-cumarina)-tioureia (4). O composto 4 foi ciclizado com ácido monocloroacético para formação do 3-substituído-2-(2-oxo-2H-cumarinamina)-4-tiazolidiona (5). A condensação de tiazolidinomas com os aldeídos apropriados em ácido acético glacial com acetato de sódio, resultando 5-amilamina-2-imino-4-tiazoldiona (6).



**Esquema 5.** Derivados ativos da Cumarina.<sup>22</sup>

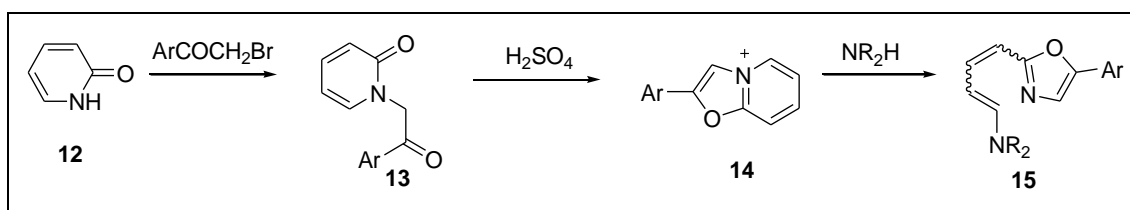
A efetiva produção de 2-imino-4-tiazolidinona, ocorre com a reação através da ciclização da acetamida, com tiocianato de potássio, o produto formado a partir do mecanismo mostrado a seguir, esquema 5, mostra que existe um mecanismo de tautomerismo amino-imino, que pode ser evidenciado por sinais do grupo OH nos espectros de IR e RMN de  $^1\text{H}$ .



**Esquema 6.** Mecanismo proposto de formação e tautomerismo de 2-imino-4-tiazolidinona.

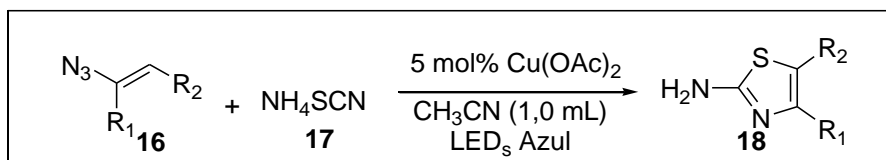
Vadim *et al.*, propuseram uma metodologia de síntese usando uma rota mais simples para obtenção de 5-ariloxazol partindo de  $\omega$ -aminodienílico por abertura de anéis biclos de anéis oxazóis, a partir de *N*-fenacil-2-piridona<sup>23</sup>. (Esquema 6).

A reação com 2-piridona (1) com 2-bromo-arilcetona forma um composto *N*-fenacil-2-piridona (2), que por sua vez é raramente utilizado na síntese de heterocíclicos, o mesmo reage com ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) formando um sal de azoto-amina (3) que reage com amina terciária para o composto oxazol (4).



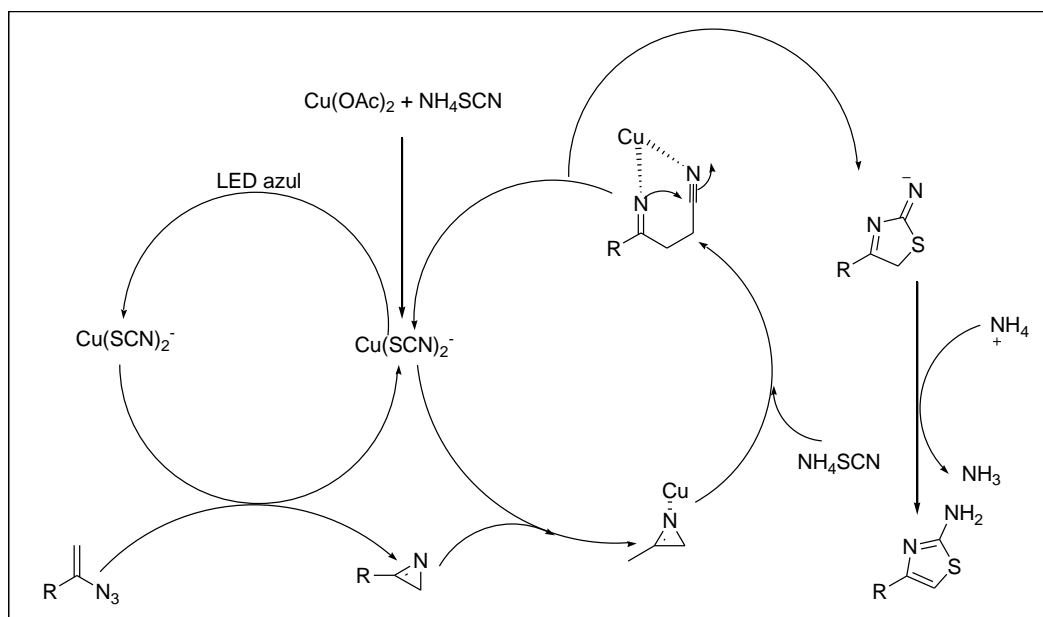
**Esquema 7.** Derivados de 5-ariloxazol

Lei *et al.*, propuseram a síntese de aminotiazol partindo de uma azida como material de partida, usando acetato de cobre (II) como catalisador e na presença de LED azul.<sup>24</sup> (Esquema 7).



Esquema 8. Derivados de aminotiazol.

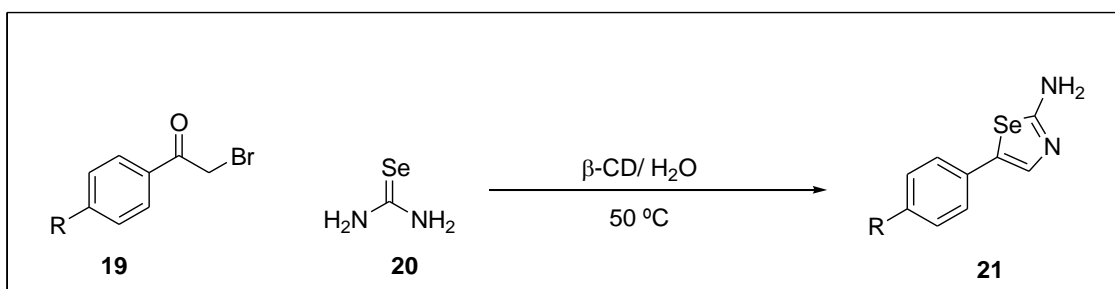
Com base nos resultados obtidos, propôs-se o mecanismo descrito no esquema 8, a seguir, após a formação *in situ* de tiocianato de cobre I através da reação entre acetato de cobre II e tiocianato de amônio, o produto formado é irradiado com luz de LED azul havendo transferência de energia para azida de vanilina produzindo 2H-azirinas, que são substâncias intermediárias formão  $\alpha$ -tiocianamina ligando diretamente com o átomo de cobre pela abertura de abertura do anel nucleofílico pelo íon tiocianato com tiocianato de cobre I. o ataque nucleofílico intramolecular forma os 2 aminotiazóis de interesse.



Esquema 9. Mecanismo proposto para síntese de 2-aminotiazol

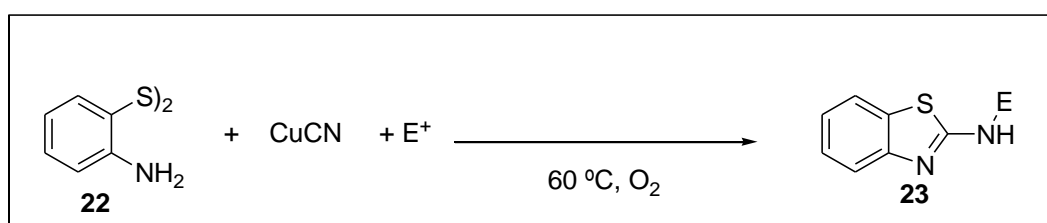
Narender *et al.*, propuseram a síntese de selenazóis usando selenouréia em água na presença de  $\beta$ -ciclodextrina a 50 °C e pressão reduzida.<sup>25</sup> (Esquema 9).





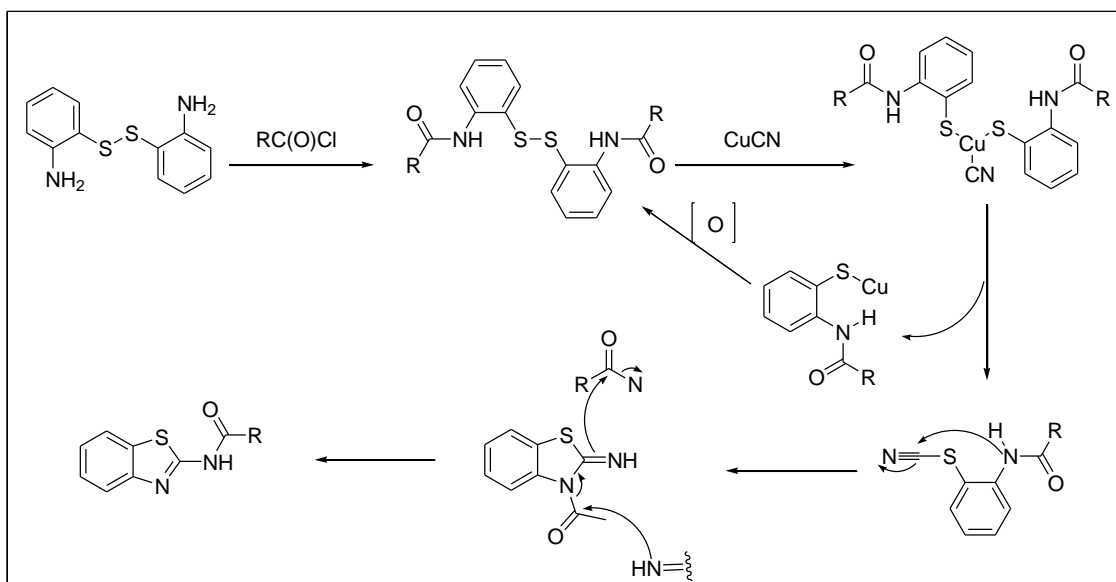
**Esquema 10.** Síntese de selenazóis usando  $\beta$ -ciclodextrina

Castanheiro *et. al.*, fizeram uma abordagem de reação usando um procedimento de três componentes; dissulfeto de 2,2-diaminodiarila, cianeto de cobre e um componente eletrofílico ( $E^+$ ), esquema 10, à 60°C e atmosfera de  $O_2$ .<sup>26</sup>



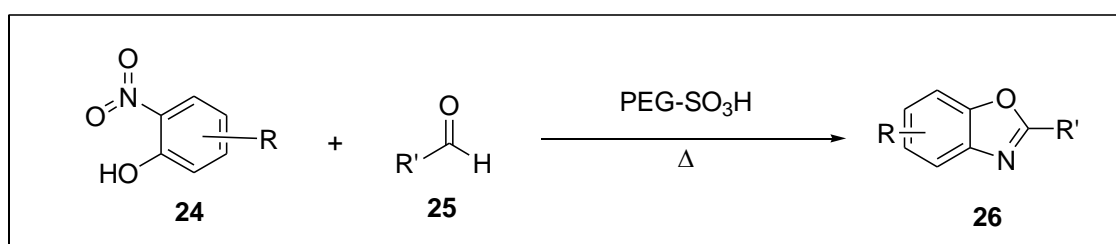
**Esquema 11.** Acoplamento oxidativo aeróbico de três componentes.

Baseados em dados experimentais propuseram o mecanismo descrito no esquema 11, onde primeiramente é feita a proteção do grupo amino por um grupo acila para que seja introduzido um metal, no caso Cu, entre a ponte de dissulfeto, a adição do metal entre os átomos de enxofre deixa a ligação mais polarizada, devido a eletronegatividade do metal, deixando a ligação mais fácil de ser clivada.



**Esquema 12.** Mecanismo de síntese de derivados de 2-aminobenzotiazol pelo método de três componentes

Chikhale *et al.*, conseguiram sintetizar derivados de benzoxazóis com PEG-SO<sub>3</sub>H. (Esquema 12).<sup>27</sup>



**Esquema 13.** Síntese de derivados benzoxazol

Foi preparada uma quantidade mínima de uma solução de o-nitrofenóis em clorofórmio e foi transferida para um balão de fundo redondo de três gargalos anexado a um condensador em espiral, um agitados suspenso, a esse sistema foi adicionado PEG-SO<sub>3</sub>H sob agitação por 30 min. Subseqüentemente foi adicionado o aldeído através do funil de gotejamento por 30 min e aqueceu numa faixa de 50-60 °C por mais 30 min. Depois de completar o tempo reacional a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, resultando em uma mistura sólida que foi lavada com uma solução concentrada de amônia e filtrada para remover o catalisador. Os produtos obtidos foram recristalizados com álcool

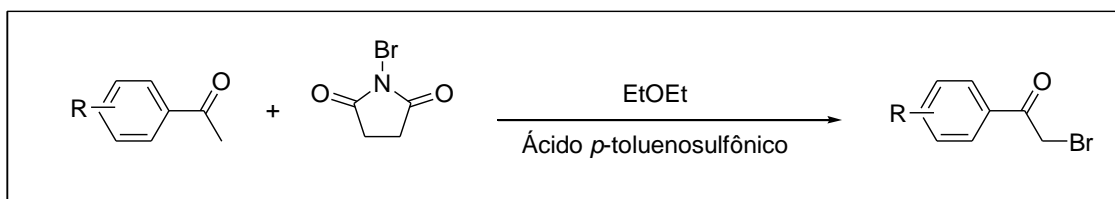
Como pode-se observar, muitas reações já foram descritas na literatura em relação a síntese de compostos heterocíclicos, obtendo rendimentos satisfatórios, contudo várias dessas reações usam reagentes e/ou solventes que podem vir a ser prejudiciais ao meio ambiente e até a pessoa que as manipulam. Além da produção de resíduos tóxicos, o presente trabalho apresenta uma metodologia utilizando PEG 400 em condições de sínteses mais favoráveis.

## 4. Resultados e discussão

Investigamos neste trabalho a possibilidade de se usar PEG 400 como solvente alternativo para a síntese eficiente de 2-amino-heterozóis a partir da reação entre  $\alpha$ -bromocetonas aromáticas, ureias, tioureias ou selenouréia, conforme o esquema 3. Inicialmente, realizamos um estudo comparando diversos meios e condições na reação entre 2,2-dicloroacetofenona e tioureia. Posteriormente, passamos a utilizar além da tioureia, outros derivados da ureia em reações com diferentes 2-bromoacetofenonas, as quais foram sintetizadas através de metodologias já estabelecidas. A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução deste trabalho de mestrado.

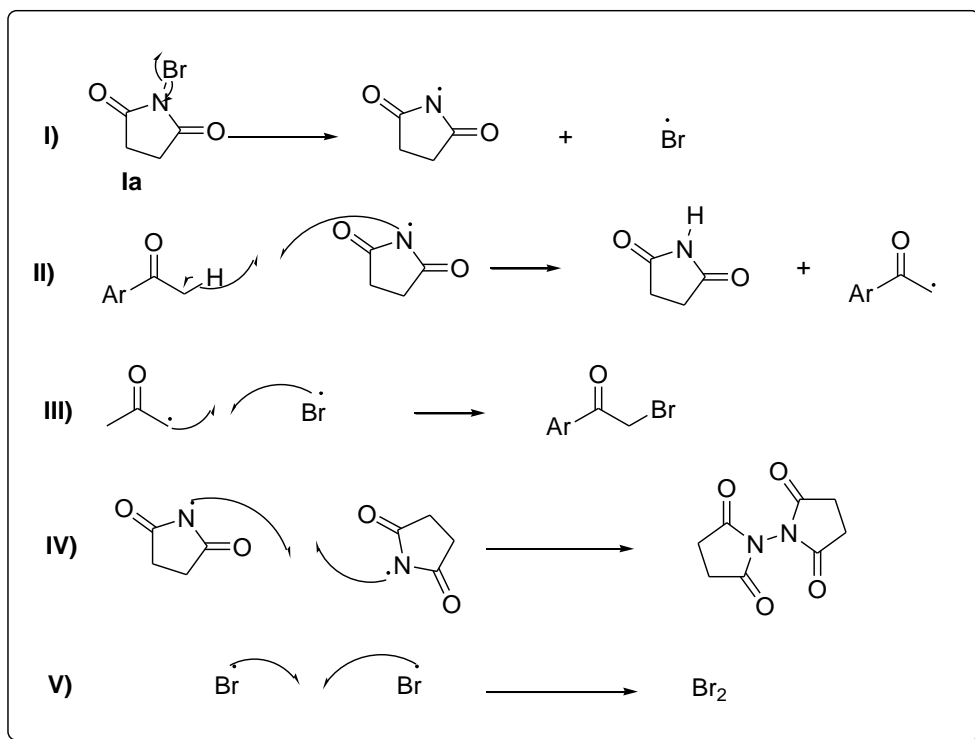
### 4.1. Síntese de $\alpha$ -bromocetonas aromáticas

As  $\alpha$ -bromoacetofenonas com grupos retiradores de elétrons foram sintetizadas segundo a metodologia de Jeong e colaboradores, (Esquema 12)<sup>36</sup>. Esta reação foi realizada com cetonas *p*-substituídas pelos grupos nitro (NO<sub>2</sub>) e bromo (Br), obtendo, respectivamente, rendimentos de 85% e 83%, ambas reações formaram apenas produtos monobromados que foi purificado por meio de coluna cromatográfica para isolar do material de partida excedente.



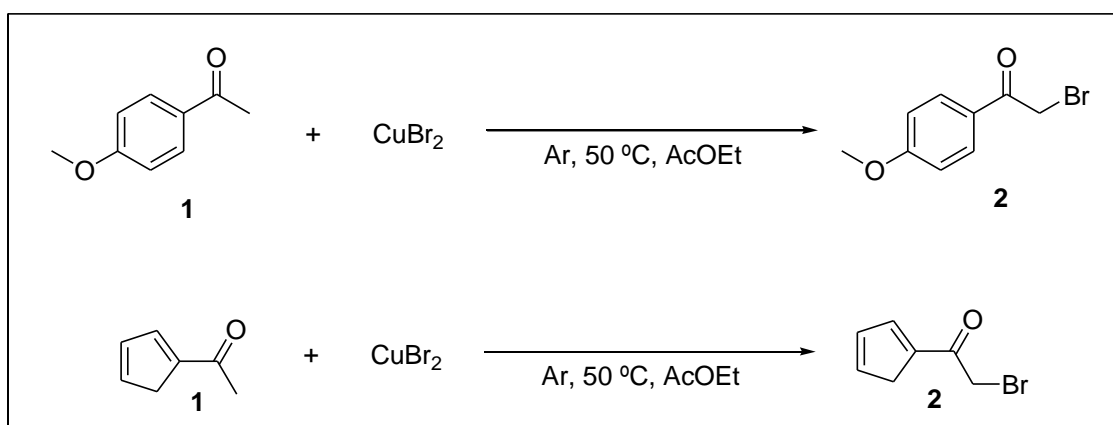
**Esquema 14.** Reação genérica de bromação de cetonas com grupo retirador de elétrons

Reações com NBS (*N*-bromosuccinimida), **1a**, ocorrem de forma radicalar liberando radicais bromo que irá reagir com o substrato. Reações radiculares normalmente ocorrem em três etapas: iniciadora, propagadoras **I** e **II** e finalizadora.(Esquema16)



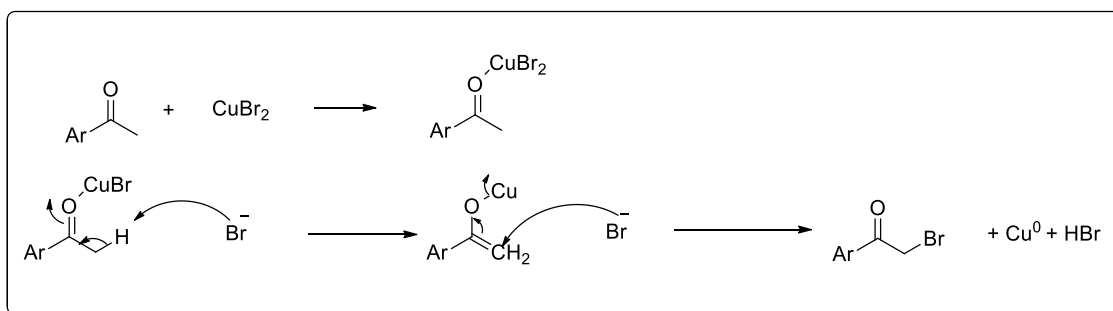
**Esquema 15.** Mecanismo proposto para bromação de cetonas com NBS

Em contrapartida as  $\alpha$ -bromoacetofenonas com ligantes doadores de elétrons foram sintetizados segundo a metodologia de Angeles-Dunham e colaboradores, (Esquema 14).<sup>37</sup>



**Esquema 16.** Reação genérica de bromação de cetonas com grupos doadores de elétrons

Segundo King *et. al.*, a reação entre acetofenona e brometo de cobre (II), é por um processo de oxirredução<sup>28</sup>.(Esquema 15)



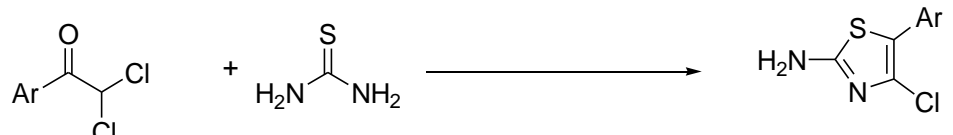
**Esquema 17.** Mecanismo proposto para bromação de cetonas com brometo de cobre (II)

#### 4.2 Otimização da reação de síntese dos 2-amino-tiazóis

O estudo da síntese dos compostos 2-amino-heterozóis começou com a investigação da reação entre a 2,2-dicloroacetofenona e a tiourea e derivados. Os parâmetros analisados foram: temperatura, solvente, tempo, presença ou não de aditivos. Os resultados são apresentados na tabela 1.

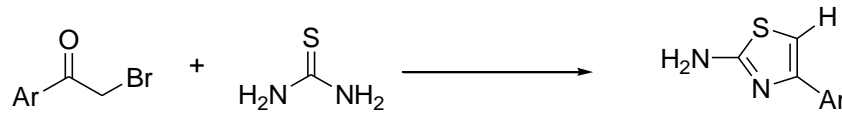
Analisando a tabela 1, nota-se que o aumento da temperatura de reação não favorece a formação do produto, mesmo com a utilização de aditivos anfóteros como nas entradas 1, 2, 6, 7, 8, 9. A mudança de solvente para o PEG 400 resultou a um aumento significativo no rendimento. Entretanto, como foi notado um aumento significativo entre as reações de 24 h e 3 h, optou-se em fazer as reações em 3 h.

**Tabela 1. Tabela de otimização 1**



Entrada	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Aditivos (mmol)	Rendimento (%)
1	Água (10)	t.a.	15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	-
2	Água (10)	t.a.	24	KHSO <sub>4</sub> (3)	11
3	Água/Etanol (5:5)	t.a.	24	-	-
4	Água/Etanol (5:5)	70 °C	12	-	42
5	THF/ Água (5:5)	60 °C	24	-	12
6	Água/Etanol (5:5)	80 °C	24	KHSO <sub>4</sub> (0,5)	
7	Água/Etanol (5:5)	80°C	24	HCl (0,01)	
8	Água/Etanol (5:5)	80 °C	24	Al(OH) <sub>3</sub> (0,5)	
9	Água/Etanol (5:5)	80 °C	24	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (0,5)	60
10	PEG 400 (2)	t.a.	6	-	70

As reações com 2,2-dicloroacetofenona apresentaram resultados pouco satisfatórios, devido principalmente a baixa solubilidade em água, frente a esse impasse optou-se por modificar o meio reacional adicionando à água solventes orgânicos, como álcool, THF, até que por fim, optou-se por usar PEG 400 como solvente, o qual solubiliza bem o material de partida. Como o bromo é um bom grupo abandonador, quando comparado com o cloro, preferiu-se modificar o material de partida para 2-bromoacetofenona, que por sua vez, obteve rendimentos mais satisfatórios como são vistos na tabela 2.

**Tabela 2. Continuação da tabela de otimização**

Entrada	Solvente (mL)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Aditivo (mmol)	Rendimento (%)
1	PEG 400 (2)	t.a.	24	-	85
2	PEG 400 (2)	t.a.	3	-	92
3	PEG 600 (2)	t.a..	3	-	63

Com base na análise dos dados apresentados na Tabela 2, a melhor condição reacional corresponde a entrada 14, onde foi utilizado o bromo como grupo substituinte na posição  $\alpha$ -carbonílica. Usamos PEG 400 como solvente, sem aditivos a temperatura ambiente (t.a.) por 3 h, as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), com o intuito de monitorar o avanço da reação e a formação do produto, sendo reveladas na câmara de UV e iodo, obtendo 92% de rendimento. Acredita-se que com o aumento do tempo reacional haja degradação do produto formado, diminuindo o rendimento da reação.

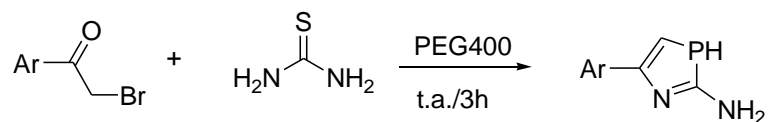
Fez-se um teste para avaliar a diferença de solvente entre os PEGs 400 e 600, usando as mesmas condições de reação. Percebeu-se que houve uma diferença significativa no rendimento, um decréscimo de pouco menos de 30% do PEG 400 para o PEG 600, acredita-se ter ocorrido devido ao aumento da cadeia influenciando na solvatação dos reagentes.<sup>29</sup>

#### 4.3. Escopo reacional

Após estabelecida a condição otimizada e a síntese dos materiais de partida foram sintetizados os produtos 2-amino-heteroazóis dispostos na tabela 3. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), com o intuito de monitorar o avanço da reação e a formação do produto



**Tabela 3: Escopo reacional da metodologia**



Onde, Ar: Ph, *p*-Br, *p*-NO<sub>2</sub>, *p*-OMe, tiofeno

Entrada	1 <sup>b</sup>	3	Rendimento (%)
1			92
2			96
3			43
4			72
5			72
6 <sup>b</sup>			69
7 <sup>c</sup>			60
8 <sup>d</sup>			89

<sup>a</sup> Condições: Substrato **1** (0,5 mmol), reagente **2** (0,6 mmol), PEG 400 (2 mL), t.a., 3 h. <sup>b</sup> Foi usado o 1,4-dibromo-butadiona como material de partida. <sup>c</sup> A reação não foi feita com a tioureia, mas sim com a 1,3-diisopropil-2-tioureia (0,4 mmol). <sup>d</sup> A reação foi feita com selenouréia (0,6 mmol).

Na entrada **1, 7 e 8**, a reação acontece com o anel aromático sem nenhum substituinte. Devido a eletrofilicidade da carbonila, ela tende a receber elétrons do anel por efeito de ressonância, sanando a deficiência de elétrons da carbonila, desfavorecendo o ataque nucleofílico.

Na entrada **2 e 3**, temos os grupos metoxila e bromo, respectivamente, que são grupos substituintes do anel benzênico na posição *para*. O grupo metoxila é doador de elétrons por efeito indutivo, o bromo, por sua vez, é doador de elétrons por ressonância e retirador de elétrons por efeito indutivo. Por esse efeito, os ligantes deslocam os elétrons ao anel, distribuindo a densidade eletrônica entre a carbonila e o anel aromático, isso faz com que minimizando a deficiência de elétrons do carbono da carbonila, desfavorecendo o ataque e formação do produto.

Na entrada **4**, tem-se o grupo nitro como grupo substituinte, que por sua vez, é um grupo desativante e retirador de elétrons. Esse grupo retira elétrons do anel por ressonância, aumentando a eletrofilicidade do carbono da carbonila, favorecendo o ataque nucleofílico, formando o produto de interesse.

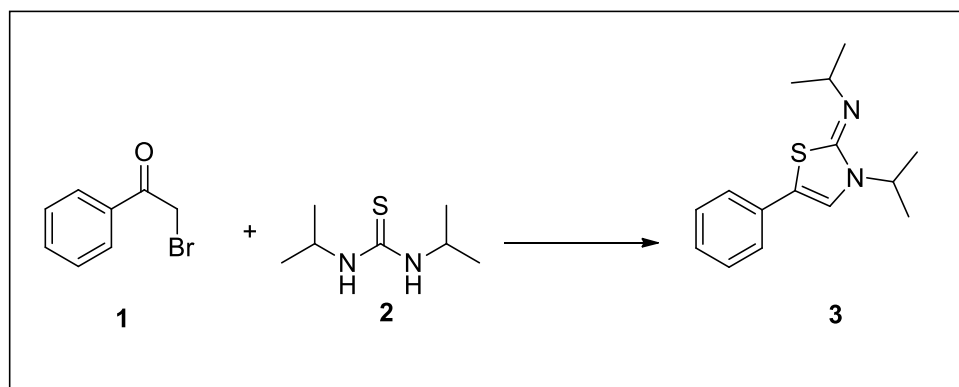
Entretanto, analisando os rendimentos obtidos descritos na tabela **3**, mostra que a etapa determinante na reação, não é a etapa onde ocorre o ataque nucleofílico ao carbono da carbonila, como era esperado, mas sim o ataque no carbono  $\alpha$ -carbonílico, momento em que ocorre a ciclização do anel de cinco membros onde terá um mecanismo do tipo  $SN_2$ .

Na entrada **5**, tem-se o tiofeno, que é um composto aromático, segundo a regra de Huckel, além disso, esse substituinte possui uma densidade  $\pi$  elevada devido ao seu sistema aromático, isso faz com que a carbonila fique mais deficiente de elétrons, em contrapartida, a deficiência de elétrons existente na carbonila é sanada por ressonância.

#### 4.4. Reação com tioureia substituída

Foi realizado um teste reacional com a mesma metodologia que a descrita anteriormente, contudo usou-se uma tioureia dissustituída. Diisopropiltioureia

(2), que reagiu com a 2-bromoacetofenona (1) que resultou na formação produto (3 g), 2-imino-1,3-tiazolina. (Esquema 16). Obtendo rendimento de 60 %



**Esquema 18.** Síntese de Iminotiazóis

As notáveis atividades farmacológicas desses compostos tornam os compostos alvo em síntese orgânica. As 2-imino-1,3-tiazolinas insaturadas atraem grande atenção na química farmacêutica devido as suas importantes atividades biológicas, tais como propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, anti-histamínicas, anti-hipertensivas, hipnóticas e anticonvulsivantes, além de sua aplicabilidade na identificação de células humanas com atividades positivas para mieloperoxidase (enzima fundamental na produção de espécies reativas do oxigênio) e seu uso na agronomia como inseticidas e reguladores de crescimento das plantas<sup>41</sup>.

#### 4.5. Caracterização estrutural dos compostos 2-amino-heterozóis

Pela análise do espectro de RMN de hidrogênio (<sup>1</sup>H) do composto 3a, apresentada na figura 4, nota-se que em 7,80 ppm há um duplete com integral relativa a dois hidrogênios aromático com constante de acoplamento  $J = 7,1$  Hz, em 7,40 ppm há um tripleto com integral relativa a dois hidrogênios aromáticos com constante de acoplamento  $J = 7,6$ Hz, em 7,31 ppm há um tripleto com integral relativa a um hidrogênio aromático com constante de acoplamento 7,4

Hz, em 6,75 ppm há um simpleto referente a um hidrogênio do anel de cinco membros e em 5,03 ppm há um simpleto referente a dois hidrogênios da amina.

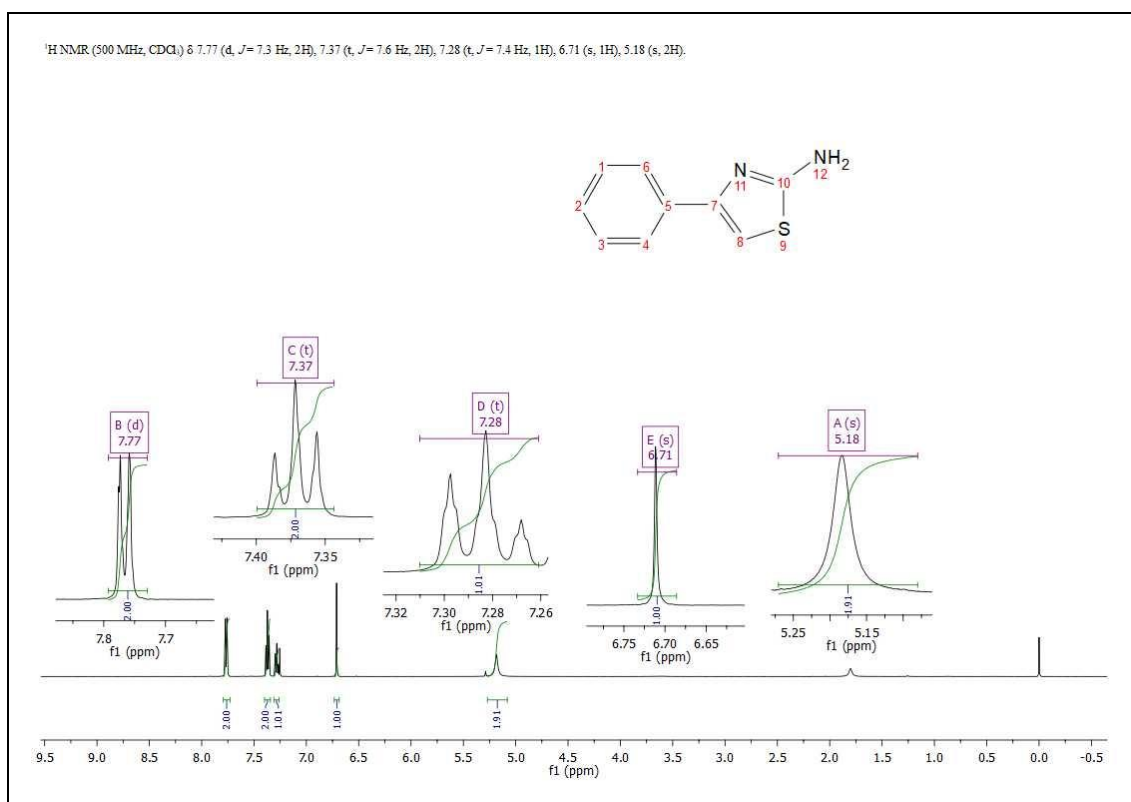
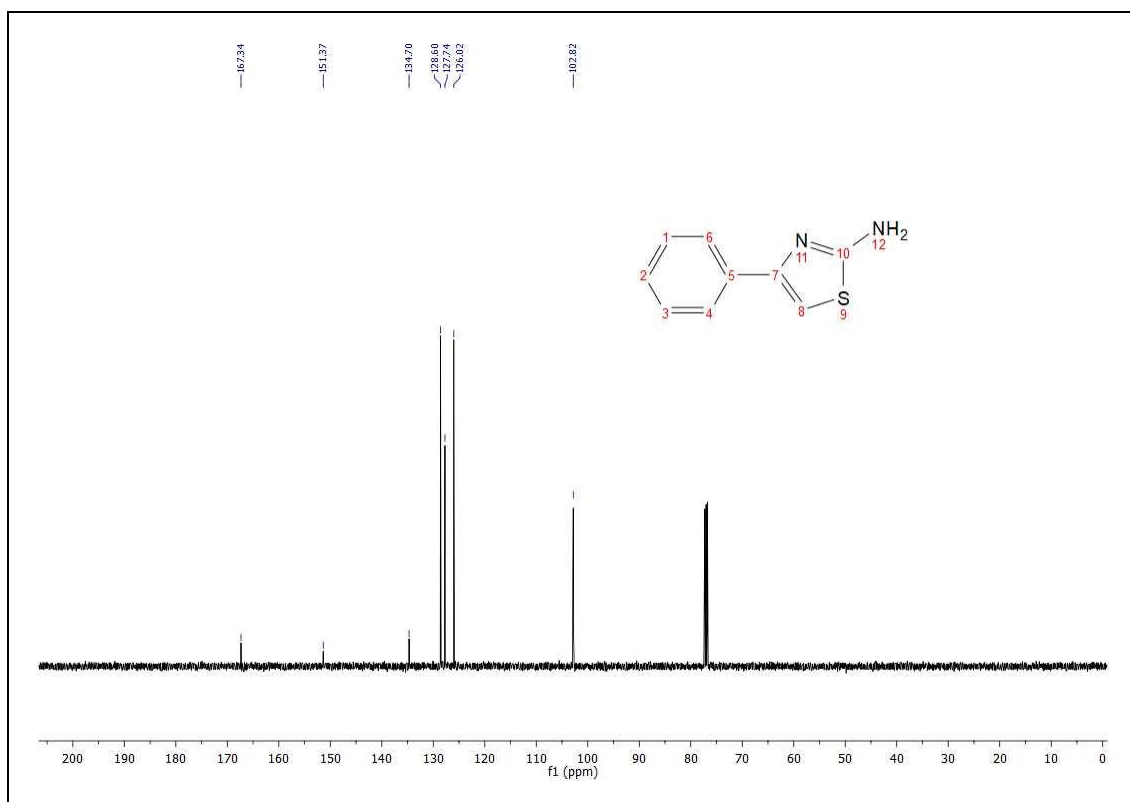


Figura 5. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub>.

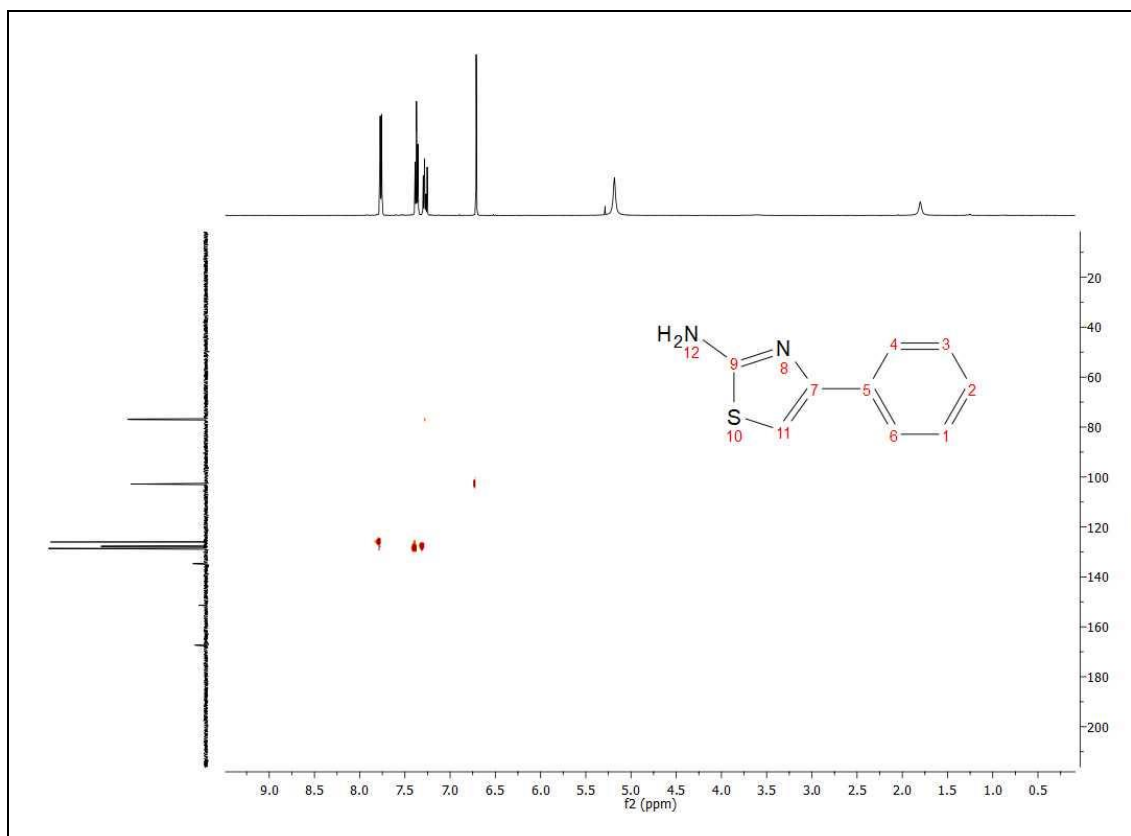
Abaixo apresentamos o espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3a**



**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a**.

Pela análise do espectro de RMN de carbono ( $^{13}\text{C}$ ), figura 5, encontramos em 167 ppm um sinal que corresponde ao carbono 10 que está ligado ao grupo amina, que por causa de sua eletronegatividade é capaz de blindar a influência do campo eletromagnético no átomo de carbono fazendo que ele fique mais desblindado. No deslocamento de 151 ppm e 134 ppm encontramos sinais dos átomos de carbono 5 e 7, respectivamente ligados aos átomos de nitrogênio e carbono, por possuírem uma eletronegatividade considerável, acaba blindando o átomo de carbono que estão ligados a eles. Devido a simetria existente no anel, em 128 ppm possui um sinal correspondente aos carbonos 1 e 3 e em 126 ppm possui um sinal correspondente ao carbono 2, em 126 ppm possui um sinal referente aos carbonos 4 e 6. Já no campo alto do espectro encontramos em sinal em 102 ppm que corresponde ao carbono 8, que por estar ligado com um átomo de baixa eletronegatividade faz com que ele fique menos blindado em relação ao campo eletromagnético, deslocando seu sinal para a região mais blindada do espectro.

É possível estabelecer uma correlação entre os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , como mostrado no espectro de HSQC a seguir.

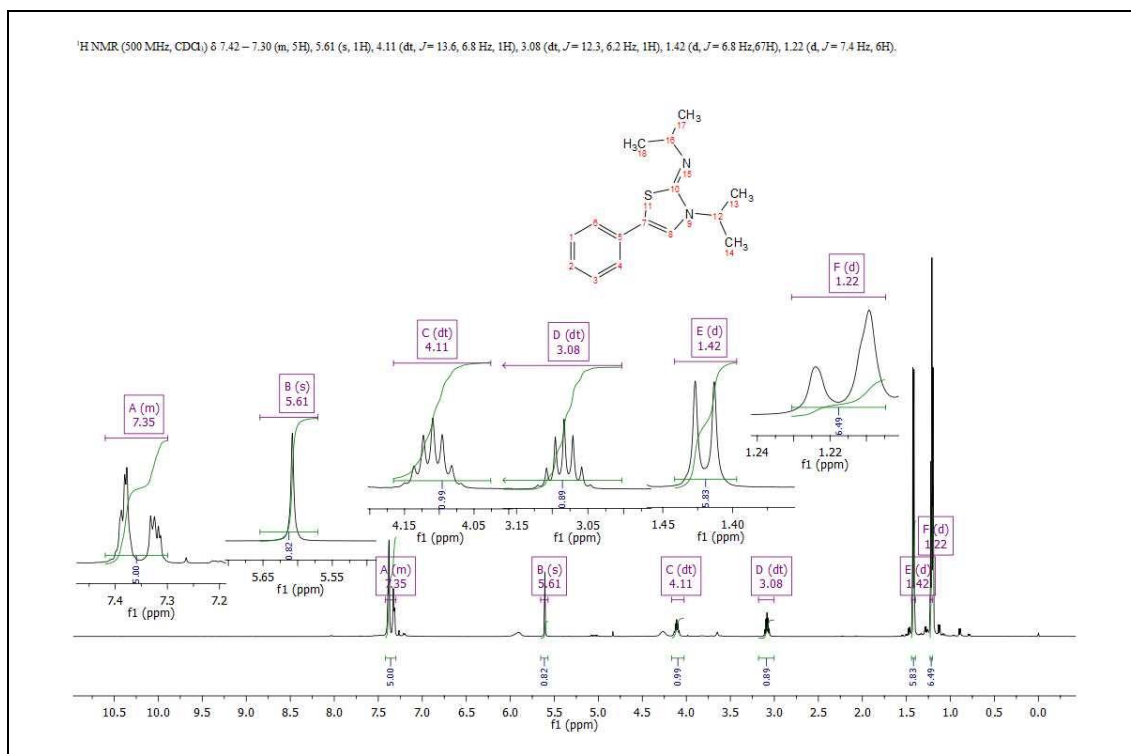


**Figura 7.** Espectro HSQC do composto 3a.

O espectro 2D do tipo HSQC tem por finalidade atribuir a cada sinal de  $^{13}\text{C}$  aos padrões espectrais de prótons correspondentes, podendo assim corroborar as afirmações feitas anteriormente. Pela análise do espectro 2D, observamos as seguintes correlações: em 7,79 ppm e 125,90 ppm, possui um sinal que corresponde aos hidrogênios que estão ligados aos carbonos 6 e 4; em 7,40 ppm e 128,53 ppm, possui um sinal que corresponde aos hidrogênios que estão ligados aos carbonos 1 e 3; em 7,31 ppm e 127,78 ppm, possui um sinal correspondente ao hidrogênio que está ligado ao carbono 2 e em 6,73 ppm e 102,67 ppm possui um sinal que corresponde ao hidrogênio que está ligado ao carbono 11 do anel de cinco membros.

Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2-imino-1,3-tiazolina, observa-se que em 7,35 ppm possui um multipletto referente aos hidrogênios do anel aromático, em 5,61 ppm apresenta um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao anel de cinco membros em 4,11 ppm de  $J = 13,6$  Hz e 6,8 Hz e 3,08 ppm de  $J = 12,3$  Hz e 6,2 Hz, apresenta dois multipletto referente às aos carbonos

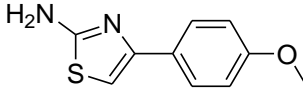
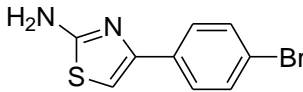
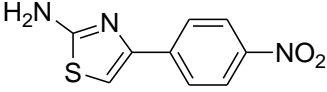
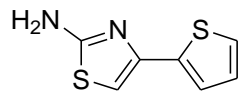
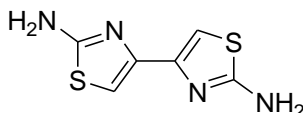
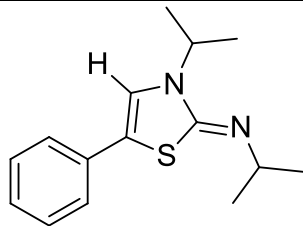
ligados as metilas dos substituintes isopropilas, em 1,42 ppm de  $J = 6,8$  Hz e 1,22 ppm de  $J = 7,4$  Hz apresentam dois dupletos referentes as metilas do grupo isopropil.



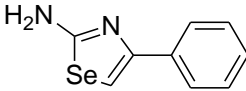
**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2-imino-1,3-tiazolina (3g).

Todos os produtos obtidos mostrados na tabela 3 foram caracterizados pela técnica de RMN de  $^1\text{H}$ . os resultados estão expressos a seguir na tabela 4.

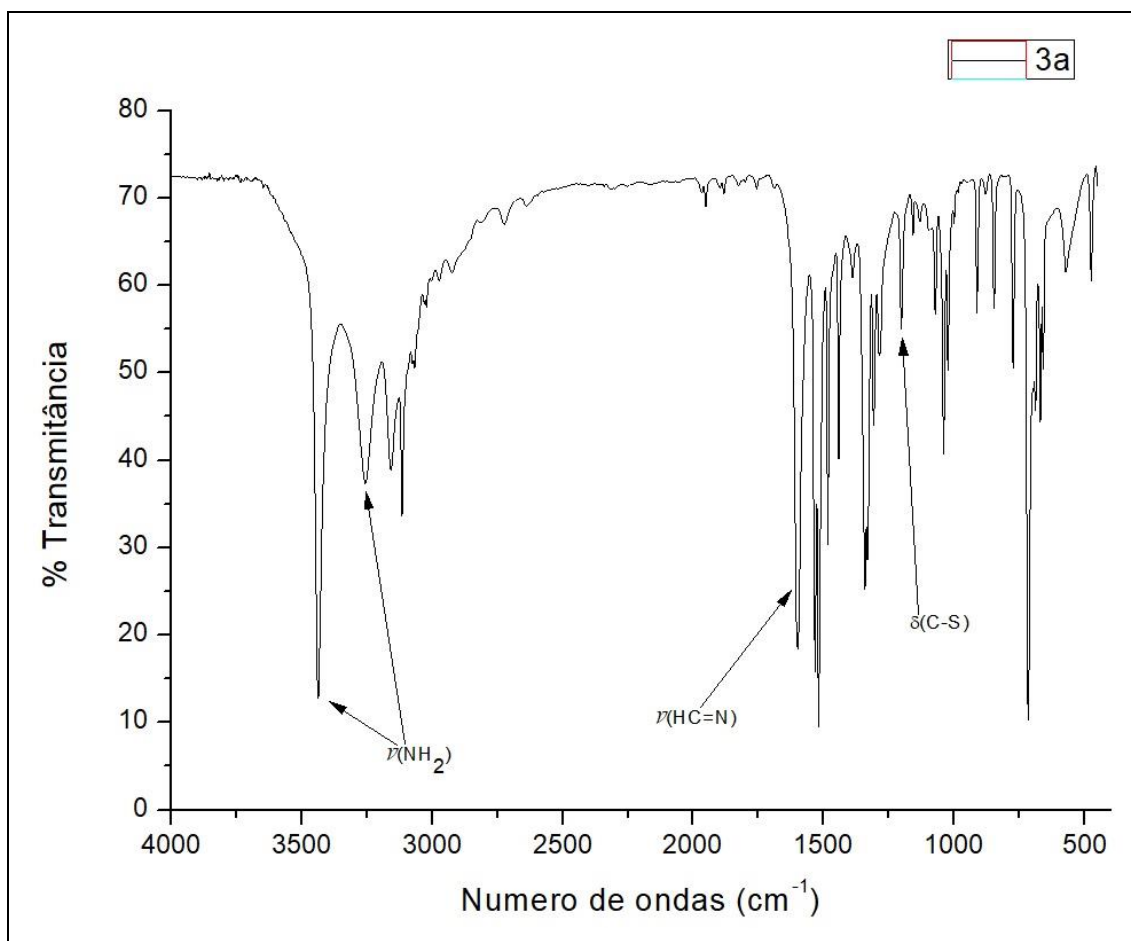
**Tabela 4: Dados da caracterização por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C**

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> /TMS) δ (ppm); <i>J</i> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> /TMS) δ (ppm); <i>J</i> (Hz)
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,70 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).	δ 167,45, 159,42, 127,33, 113,99, 100,88, 70,54, 55,30, 29,68
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.03 (s, 2H).	δ 168,86, 141,62, 134,40, 131,84, 128,02, 120,61, 102,91
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 2H).	δ 169,07, 148,28, 146,42, 141,34, 126,75, 124,45, 107,05
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,32 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,17 (s, 2H).	δ 167,31, 145,66, 138,63, 127,61, 124,59, 123,41, 101,55
	<sup>1</sup> NMR (500 MHz, DMSO d <sub>6</sub> ) δ 6,91 (s, 2H), 6,56 (s, 1H)	δ 168,56, 146,68, 102,84, 72,78, 70,24, 60,68.
	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.41 – 7.32 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 4.11 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.08	



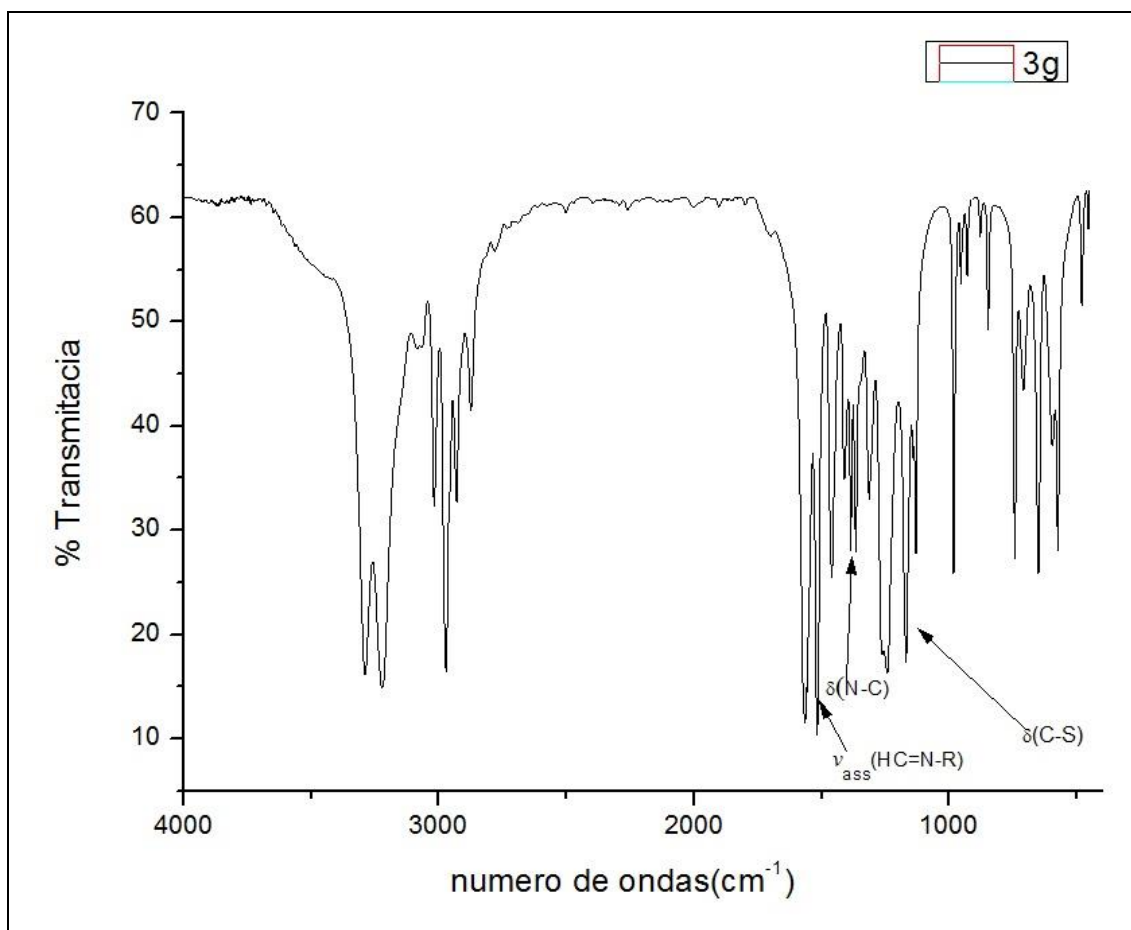
	(dt, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 1H),
	1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H),
	1.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H).
	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\delta$ 168,65, 152,04, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80 (d, $J = 7,1$ 135,48, 128,56, Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,6$ 127,56, 126,36, 107,58 Hz, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 5,49 (s, 1H).

Pela análise do espectro vibracional de absorção na região do Infravermelho do composto 3a, figura 8, observou-se as principais bandas de absorção que corroboram com a formação do composto de interesse. Por volta de  $3470\text{ cm}^{-1}$  a  $3258\text{ cm}^{-1}$ , existem duas bandas de absorção intensa e característica do estiramento da ligação simétrica e assimétrica da amina ( $\text{NH}_2$ ), por volta de  $1602\text{ cm}^{-1}$ , aparece uma banda de absorção intensa e característica de estiramento assimétrico da ligação ( $\text{C}=\text{N}$ ) e por volta de  $1211\text{ cm}^{-1}$ , existe uma absorção fraca característica da deformação da ligação  $\text{C}-\text{S}$ <sup>30,31,32</sup>, esse valor é devido a tensão existente no anel de cinco membros. Os valores obtidos condizem com os dados obtidos por Sadigova *et al.*<sup>33</sup>



**Figura 9:** Espectro vibracional de absorção na região do Infravermelho do composto **3a**.

Pela análise do espectro vibracional de absorção na região do infravermelho do composto do composto **3g**, figura 9, observa-se as principais bandas de absorção. Por volta de 1500 cm<sup>-1</sup> possui uma banda de absorção intensa característica da absorção de imina (RC=N-R), por volta de 1750 cm<sup>-1</sup> de intensidade média, característica da deformação da ligação (C-N) e por volta de 1200 cm<sup>-1</sup> característica da deformação (C-S).



**Figura 10.** Espectro vibracional de absorção a região do Infravermelho de iminotiazol **3g**

Todos os sinais de absorção das bandas características dos produtos estão descritos na tabela a seguir.

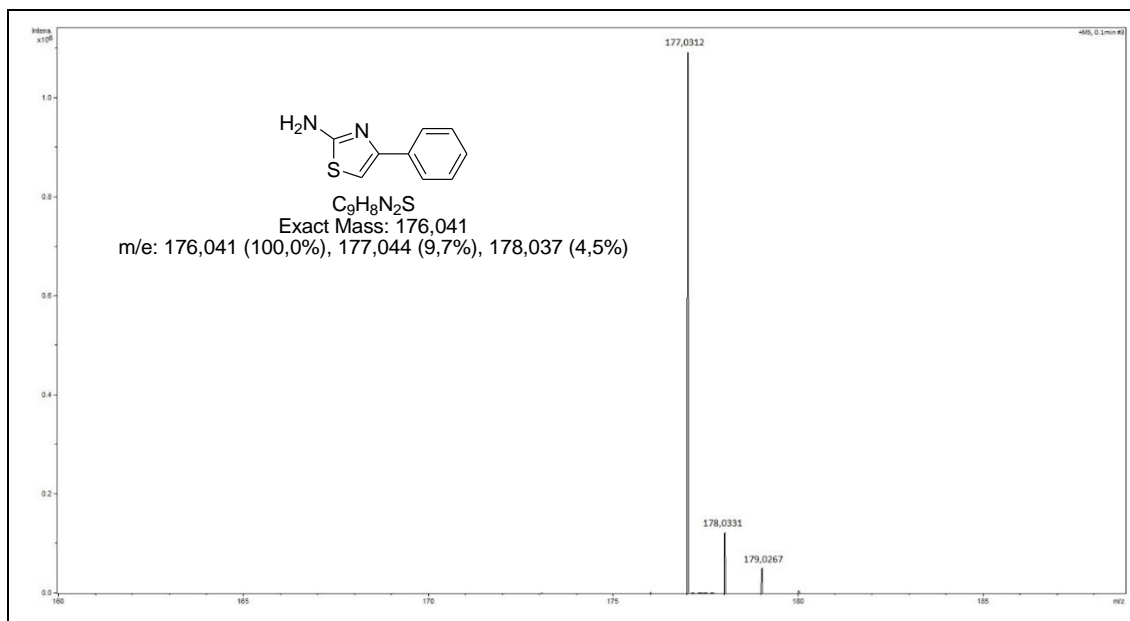
**Tabela 5. Dados de caracterização de Infravermelho**

<b>Produtos</b>	<b>Sinais de bandas de absorção</b>
3b	3442 cm <sup>-1</sup> a 3275 cm <sup>-1</sup> (ν NH <sub>2</sub> ), 1624 cm <sup>-1</sup> (νC=N), 1176 cm <sup>-1</sup> (δ C-S)
3c	3433 cm <sup>-1</sup> a 3284 cm <sup>-1</sup> (ν NH <sub>2</sub> ), 1633 cm <sup>-1</sup> (νC=N), 1198 cm <sup>-1</sup> (δ C-S)
3d	3402 cm <sup>-1</sup> a 3306 cm <sup>-1</sup> (ν NH <sub>2</sub> ), 1637 cm <sup>-1</sup> (νC=N), 1202 cm <sup>-1</sup> (δ C-S)
3e	3424 cm <sup>-1</sup> a 3270 cm <sup>-1</sup> (ν NH <sub>2</sub> ), 1619 cm <sup>-1</sup> (νC=N), 1198 cm <sup>-1</sup> (δ C-S)
3f	3443 cm <sup>-1</sup> a 3292 cm <sup>-1</sup> (ν NH <sub>2</sub> ), 1596 cm <sup>-1</sup> (νC=N), 1239 cm <sup>-1</sup> (δ C-S)
3g	3424 cm <sup>-1</sup> a 3275 cm <sup>-1</sup> (ν NH <sub>2</sub> ), 1621 cm <sup>-1</sup> (νC=N), 1191 cm <sup>-1</sup> (δ C-Se)

#### 4.6. Análise ESI-MS

Na análise de ESI-MS, o tempo de retenção do analito estudado foi de 0,1 min. O espectro de massas nesse tempo de retenção detectou íon molecular com m/z 176. Com base na análise ESI-MS é possível afirmar que o produto esperado foi formado com alta eficiência.

Segue, na figura 10, o espectro de massas ESI-MS do composto **3a**.



**Figura 11.** Espectro ESI-MS do composto 3 a.

A espectroscopia de massas por ionização por eletrospray (ESI-MS) tornou-se um instrumento muito importante na análise moderna e na pesquisa de fármacos, sendo usada como um método analítico de rotina.<sup>34,35</sup> Entretanto, apesar de ter tornado um método rotineiro de análises, ESI-MS ainda apresenta alguns limites em relação à ionização de analito, como por exemplo a análise de compostos hidrofílicos.<sup>36</sup>

Segundo Tautenhahn *et al.*, ESI-MS quando combinada com cromatografia líquida é uma abordagem muito frequente para experimentos metabolômicos.<sup>37</sup> É empregada frequentemente dissociação induzida por colisão nesses compostos, nesses compostos com o intuito de fragmentar essas moléculas em partes menores para examinar sua estrutura.<sup>38</sup>

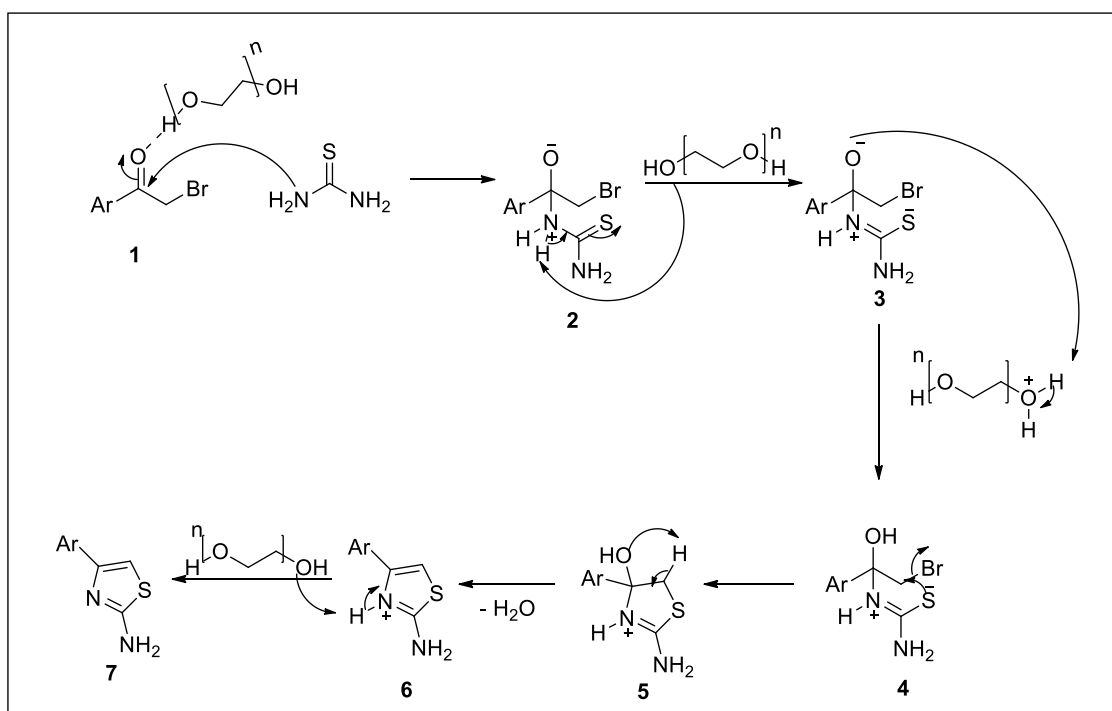
#### 4.7. Proposta de mecanismo

O mecanismo a seguir foi proposto levando em consideração as evidências experimentais e baseado no artigo de Banothu *et al.*<sup>39</sup>. (Esquema 11).

Compostos carbonilados (1), tais como aldeídos e cetonas, possuem dois sítios reativos, o oxigênio com carga parcial negativa atuando como Base de

Lewis e o carbono da ligação C=O que possui carga parcial positiva atuando como ácido de Lewis.

Como na reação tem-se a tiourea, que possui uma nucleofilicidade considerável, a reação, portanto, inicia com o ataque da amina da tiourea no carbono da carbonila, levando a deslocalização de um par de elétrons da ligação C=O para o oxigênio, como o solvente utilizado, PEG 400, possui uma hidroxila em sua extremidade, este desprotona o hidrogênio ligado ao nitrogênio da tioamida (2), fazendo com que a ligação H–N se desloque para a ligação N–C, resultando na migração de uma ligação de C=S para o enxofre, tornando-o carregado negativamente (3). O enxofre carregado negativamente ataca o carbono  $\alpha$ -carbonílico resultando na saída do íon brometo, fechando o ciclo de cinco membros (4). Como a estrutura formada possui uma hidroxila e um hidrogênio na posição alfa, ocorre, então, um processo chamado de prototropismo, que consiste na migração do hidrogênio para hidroxila, fazendo com que a ligação H–C migre para a ligação C–C do anel de cinco membros (5), favorecendo a desidratação e novamente, com a ajuda do solvente, desprotona o hidrogênio ácido ligado ao nitrogênio deixando-o eletricamente neutro (6).



**Figura 12.** Mecanismo proposto da reação de compostos 2-amino-heteroazóis.

O solvente contribui muito para a reação, pelo fato de o PEG 400 possuir uma extremidade polar, devido a presença do grupo hidroxila que está situada em uma de suas extremidades. Sendo assim, o solvente contribui para a solvatação dos reagentes, além disso ele contribui diretamente para a reação, pois ele é capaz de interagir, por ligações de hidrogênio, ao oxigênio da carbônica, deixando o carbono mais eletrofílico, facilitando a aproximação e o ataque da amina da tioureia. O solvente PEG 400 auxilia, também, na desprotonação dos hidrogênios ácidos durante o mecanismo. No final da reação, o solvente regenera a sua carga neutra e há formação de ácido bromídrico (HBr).

Entretanto, na reação em que usamos a tioureia substituída o mecanismo de comporta de maneira distinta, pois como os átomos de nitrogênio apresentam grupos substituintes volumosos, como isopropil por exemplo, há impedimento estérico no ataque do nitrogênio, impedindo a sua aproximação. Contudo, antes do ataque nucleofílico existe um mecanismo de ressonância entre o nitrogênio e o enxofre da tioureia, que por sua vez é menos impedida estericamente, proporcionando a formação do produto. Essa conclusão é devida a presença de um sinal no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  onde em 5,61 ppm encontramos um simpleto característico do H do anel de cinco membros que está ligado ao átomo de carbono próximo do nitrogênio o que condiz com o teórico.

## 5. Conclusão

Neste trabalho, desenvolvemos uma nova metodologia para síntese de compostos 2-amino-heterozóis. Os 2-amino-heterozóis foram sintetizados, a partir de uma metodologia simples e condições reacionais mais brandas. Na síntese mostramos que o uso do solvente alternativo, PEG 400, gera grande eficiência, obtendo rendimentos satisfatórios. Testamos diferentes meios reacionais para que encontrássemos a condição ótima de trabalho, 3 horas a temperatura ambiente e sem uso de catalisador, estabelecemos principalmente uma comparação do uso de outros solventes e com o PEG 400, estendemos a nossa metodologia otimizada para outros derivados de tioureias substituídas e selenoureias. Os compostos obtidos foram caracterizados pela análise de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  e infravermelho, com rendimentos de 43 a 96%.

Como perspectivas para trabalhos futuros, propomos a síntese de novos exemplos para essa metodologia assim como a síntese de compostos 2-amino-benzoxiazóis e 2-amino-benzoselenazóis.



## 6. Materiais e métodos

Os 2-amino-benzotiazóis sintetizados neste trabalho foram caracterizadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ ), por espectroscopia na região do infravermelho e espectrometria de massa. Os melhores resultados dessas caracterizações estão dispostos em anexos.

Para obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear utilizou-se o Espectrômetro Bruker Avance III 500 MHz, localizado no Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (IQ-UFG). Os deslocamentos químicos estão expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno do tetrametilsilano (0,0 ppm) no espectro de hidrogênio.

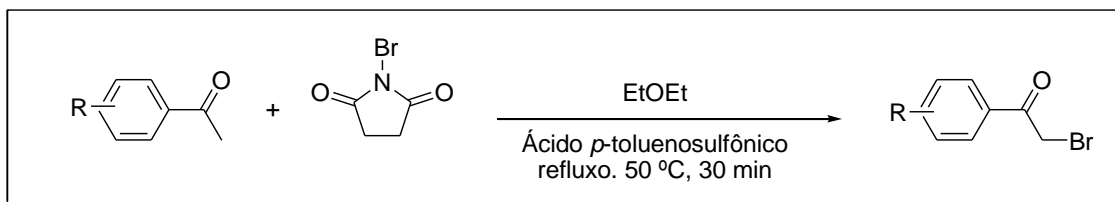
Os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho foram realizados na região de 4000 a 450  $\text{cm}^{-1}$  utilizando-se pastilhas de KBr. Utilizou-se um aparelho Perkin Elmer Precisily Spectrum 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer situado na Central Analítica IQ-UFG.

Os espectros de ESI-MS no modo positivo foram obtidos a partir do aparelho micrOTOF-QIII, do Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas (LaCEM) na Universidade Federal de Goiás.

A partir do bom resultado obtido com o PEG 400, teve a necessidade de sintetizar novos exemplos para a elaboração desse projeto, foi necessário a síntese de alguns materiais de partida com diferentes grupos arílicos. Segue abaixo, duas metodologias para a síntese desses novos materiais de partida.

### *6.1. Síntese de $\alpha$ -bromocetona contendo grupos retiradores de elétrons no anel aromático.*

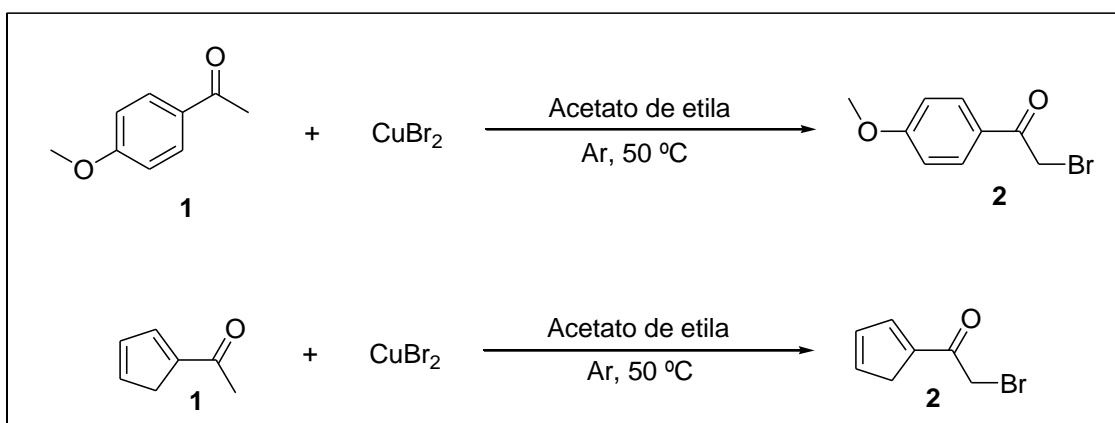
Em um tubo de 10 mL adicionou-se, *N*-bromosuccinimida (1,5 mmol, 265 mg) e ácido *p*-toluenosulfônico (1 mmol, 172 mg), e por fim, adicionou-se à *p*-bromoacetofenona (1 mmol, 199 mg) a reação foi mantida sob refluxo a 50°C por 30 min. Após esse tempo a reação foi neutralizada com carbonato de sódio e extraída com éter etílico (90 mL), obtendo um produto sólido que foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ <sup>40</sup>.



**Esquema 19.** Bromação de cetonas com grupo retirador de elétrons.

### 6.2. Síntese de alfa-bromocetonas contendo grupos doadores de elétrons no anel aromático.

Em um tubo de 10 mL adicionou-se, *p*-metoxiacetona (1 mmol, 150mg) e brometo de cobre (II) (1,10 mmol, 245 mg) e por último foi adicionado acetato de etila (3 mL) foi mantida sob refluxo em atmosfera de argônio, *overnight*. Após esse tempo a reação foi filtrada com Celite (TM) e lavado com acetato de etila. O produto foi rotaevaporado e o resíduo foi filtrado a vácuo com éter de etila, obtendo um produto sólido que foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ .<sup>40</sup>



**Esquema 20.** Bromação de cetonas com grupos doadores de elétrons.

### 6.3. Metodologia de síntese usando PEG 400.

Pesou-se a tiourea (0,6 mmol) e posteriormente a bromoacetofenona (0,5 mmol), respectivamente. Nessa mesma ordem foram adicionados a um tubo de vidro com solvente, PEG 400, que foi transferido com ajuda de uma micropipeta de 100  $\mu\text{L}$  à 1000  $\mu\text{L}$ . A reação prosseguiu a temperatura ambiente por 3 horas. Completado o tempo reacional, o mesmo foi transferido para um funil de decantação, a solução foi diluída com acetado de etila e foi lavada com 3 porções

de 50 mL de solução de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). A fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrou-se o sobrenadante, e o mesmo foi levado ao rotaevaporador com o intuito de remover o solvente e secar o produto. Produtos com os substituintes metoxi, bromo e nitro foram purificados por meio de coluna cromatográfica na proporção 8:2 (hexano: acetato) sendo revelada na câmara de UV e iodo. Após foi enviado para análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$ , infravermelho e espectrometria de massa.

## REFERÊNCIAS

1. Lewis, J. R. Miscellaneous alkaloids: Amaryllidaceae , Sceletium , muscarine , imidazole , oxazole , peptide and other miscellaneous alkaloids. *Nat. Prod. Rep* **16**, 389–416 (1999).
2. Jimonet, P. *et al.* Riluzole series. synthesis and in vivo 'antiglutamate' activity of 6- substituted-2-benzothiazolamines and 3-substituted-2-imino-benzothiazolines. *J. Med. Chem.* **42**, 2828–2843 (1999).
3. Das, D., Sikdar, P. & Bairagi, M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **109**, 89–98 (2016).
4. Katz, L. J., Simmons, S. T. & Craven, E. R. Efficacy and safety of brimonidine and dorzolamide for intraocular pressure lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* **23**, 2971–83 (2007).
5. Maradiya, H. R. & Patel, V. S. SYNTHESIS AND APPLICATION OF DISPERSE DYES BASED ON 2-AMINOTHIAZOLE DERIVATIVES. *Chem. Heterocycl. Compd.* **39**, 357–363 (2003).
6. Rostamizadeh, S., Aryan, R., Ghaieni, H. R. & Amani, A. M. Aqueous NaHSO<sub>4</sub> catalyzed regioselective and versatile synthesis of 2-thiazolamines. *Monatshefte fur Chemie* **139**, 1241–1245 (2008).
7. Padalkar, V. S. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arab. J. Chem.* **9**, S1125–S1130 (2016).
8. Towns, A. D. Developments in azo disperse dyes derived from heterocyclic diazo components. *Dye. Pigment.* **42**, 3–28 (1999).
9. Refaat, H. M., Moneer, A. a & Khalil, O. M. Synthesis and antimicrobial activity of certain novel quinoxalines. *Arch. Pharm. Res.* **27**, 1093–8 (2004).
10. Matos, R. Síntese, caracterização e aplicação de novos líquidos iônicos quirais. Tese (doutorado em Química)- Universidade de Brasília. Brasília, 2007
11. Da Silva, F. M., De Lacerda, P. S. B. & Jones Junior, J. Desenvolvimento sustentável química verde. *Quim. Nova* **28**, 103–110 (2005).
12. Ingham, K. C. Precipitation of proteins with polyethylene glycol. *Methods Enzymol.* **182**, 301–306 (1990).

13. Veronese, F. M., Largajolli, R. & Boccu, E. Surface Modification of Proteins Activation of Monomethoxy-Polyethylene Glycols by Phenylchloroformates and Modification of Ribonuclease and Superoxide Dismutase. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **11**, 141–152 (1985).
14. Kumar, A., Gupta, M., Kumar, M. & Saxena, D. RSC Advances. *RSC Adv.* **3**, 1673–1678 (2013).
15. Reddy, M. V., Dindulkar, S. D. & Jeong, Y. T. liquid and neat conditions. *Tetrahedron Lett.* **52**, 4764–4767 (2011).
16. Kolvari, E., Koukabi, N. & Armandpour, O. A simple and efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2- ( 1 H ) - ones via Biginelli reaction catalyzed by nanomagnetic-supported sulfonic acid. *Tetrahedron* **70**, 1383–1386 (2014).
17. Lenardão, E. J. *et al.* Synthesis of alkenyl selenides and tellurides using PEG-400. *Arkivoc* **xi**, 221–227 (2009).
18. Raghu, M., Rajasekhar, M., Obula, B. C., Reddy, C. S. & Reddy, B. V. S. Polyethylene glycol ( PEG-400 ): a mild and efficient reaction medium for one-pot synthesis of 3-hydroxy-3- ( pyridin-2-ylmethyl ) indolin-2-ones. *Tetrahedron Lett.* **54**, 3503–3506 (2013).
19. Song, Q. *et al.* RSC Advances. *RSC Adv.* **3**, 19009–19014 (2013).
20. Sreenivasa, M., Haritha, M., Chandrasekhar, N., Basaveswara, M. V & Pal, M. Pd / ligand-free synthesis of thienopyranones via Cu-catalyzed coupling-cyclization in PEG 400 under ultrasound. *Tetrahedron Lett.* **55**, 1660–1663 (2014).
21. Taylor, P. *et al.* Synthesis and Evaluation of Novel Ferrocenyl Thiazole Derivatives as Anticancer Agents. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **36**, 325–330 (2006).
22. Amin, K. M., Rahman, D. E. A. & Al-Eryani, Y. A. Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents. *Bioorganic Med. Chem.* **16**, 5377–5388 (2008).
23. Alifanov, V. & Babaev, E. Novel and Efficient Synthesis of 2-Aminooxazoles from Pyrimidin-2(1 H)-one. *Synthesis (Stuttg).* **2007**, 263–270 (2007).
24. Lei, W., Wang, T., Feng, K., Wu, L. & Liu, Q. Visible-Light-Driven Synthesis of 4 - Alkyl/Aryl-2-Aminothiazoles Promoted by In Situ Generated Copper

- Photocatalyst. *ACS Catal.* **7**, 7941–7945 (2017).
25. Narender, M. *et al.* Supramolecular synthesis of selenazoles using selenourea in water in the presence of  $\alpha$ -cyclodextrin under atmospheric pressure. *J. Org. Chem.* **72**, 1849–1851 (2007).
  26. Castanheiro, T., Suffert, J., Gulea, M. & Donnard, M. Aerobic Copper-Mediated Domino Three-Component Approach to 2-Aminobenzothiazole Derivatives. *Org. Lett.* **18**, 2588–2591 (2016).
  27. Chikhale, R. V., Pant, A. M., Menghani, S. S., Wadibhasme, P. G. & Khedekar, P. B. Facile and efficient synthesis of benzoxazole derivatives using novel catalytic activity of PEG-SO<sub>3</sub>H. *Arab. J. Chem.* **10**, 715–725 (2017).
  28. King, L. C. & Ostrum, G. K. Selective Bromination with Copper(II) Bromide. *J. Org. Chem.* **29**, 3459–3461 (1964).
  29. Ma, T. Y., Katz, K. & Krugliak, P. PEG 400 , a Hydrophilic Molecular Probe. *Gastroenterology* **98**, 39–46 (1990).
  30. Guo, L. & Yan, B. Chemical-Bonding Assembly , Physical Characterization , and Photophysical Properties of Lanthanide Hybrids from a Functional Thiazole Bridge. *Eur.J.Inorg.Chem* 1267–1274 (2010). doi:10.1002/ejic.200901006
  31. Malhotra, A. P. R. Co ( II ), Ni ( II ), Cu ( II ) and Zn ( II ) complexes of aminothiazole - derived Schiff base ligands : Synthesis , characterization , antibacterial and cytotoxicity evaluation , bovine serum albumin binding and density functional theory studies. *Appl Organometal Chem.* 1–14 (2017). doi:10.1002/aoc.4098
  32. Kelode, S. R. Research Article Synthesis , Characterization and Antimicrobial activity Cr ( III ), Mn ( III ), Fe ( III ), VO ( IV ), Zr ( IV ) and UO<sub>2</sub> ( VI ) Metal Complexes derived from Bidentate thiazole Schiff base . *J. Chem. Pharm. Res.* **5**, 100–103 (2013).
  33. Sadigova, S. E. *et al.* Synthesis and complexing properties of 4-arylthiazolyl-substituted Schiff bases. *Russ. J. Gen. Chem.* **73**, 1932–1935 (2003).
  34. Hofstadler, S. A. & Griffey, R. H. Analysis of noncovalent complexes of DNA and RNA by mass spectrometry. *Chem. Rev.* **101**, 377–390 (2001).

35. Aebersold, R. & Goodlett, D. R. Mass spectrometry in proteomics. *Chem. Rev.* **101**, 269–295 (2001).
36. Tang, L. & Kebarle, P. Dependence of Ion Intensity in Electrospray Mass Spectrometry on the Concentration of the Analytes in the Electrosprayed Solution. *Anal. Chem.* **65**, 3654–3668 (1993).
37. Waltz, E. & Food, T. correspondence To be or not to be transgenic Broad consent in biobanking An accelerated workflow for untargeted metabolomics using the METLIN database. *Nat. Biotechnol.* **30**, 826–828 (2012).
38. Allen, F., Greiner, R. & Wishart, D. Competitive fragmentation modeling of ESI-MS/MS spectra for putative metabolite identification. *Metabolomics* **11**, 98–110 (2014).
39. Banothu, J., Vaarla, K., Bavantula, R. & Crooks, P. A. Sodium fluoride as an efficient catalyst for the synthesis of 2 , 4- disubstituted-1 , 3-thiazoles and selenazoles at ambient temperature. *Chinese Chem. Lett.* **25**, 172–175 (2014).
40. Jeong, K. W. *et al.* Synthesis and in-vitro evaluation of 2-amino-4-arylthiazole as inhibitor of 3D polymerase against foot-and-mouth disease (FMD). *Eur. J. Med. Chem.* **102**, 387–397 (2015).

ANEXOS

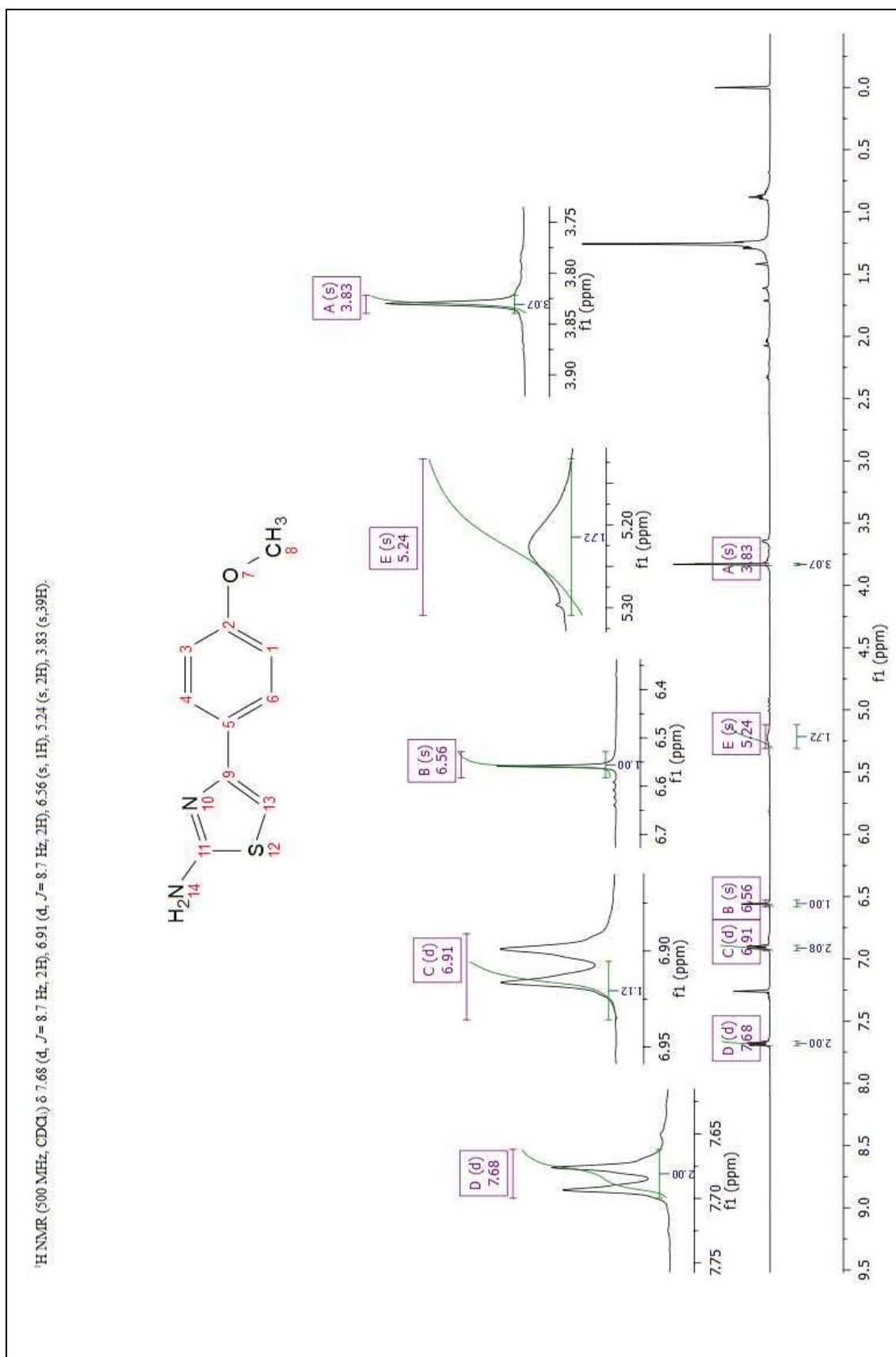


Figura 13: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3b** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



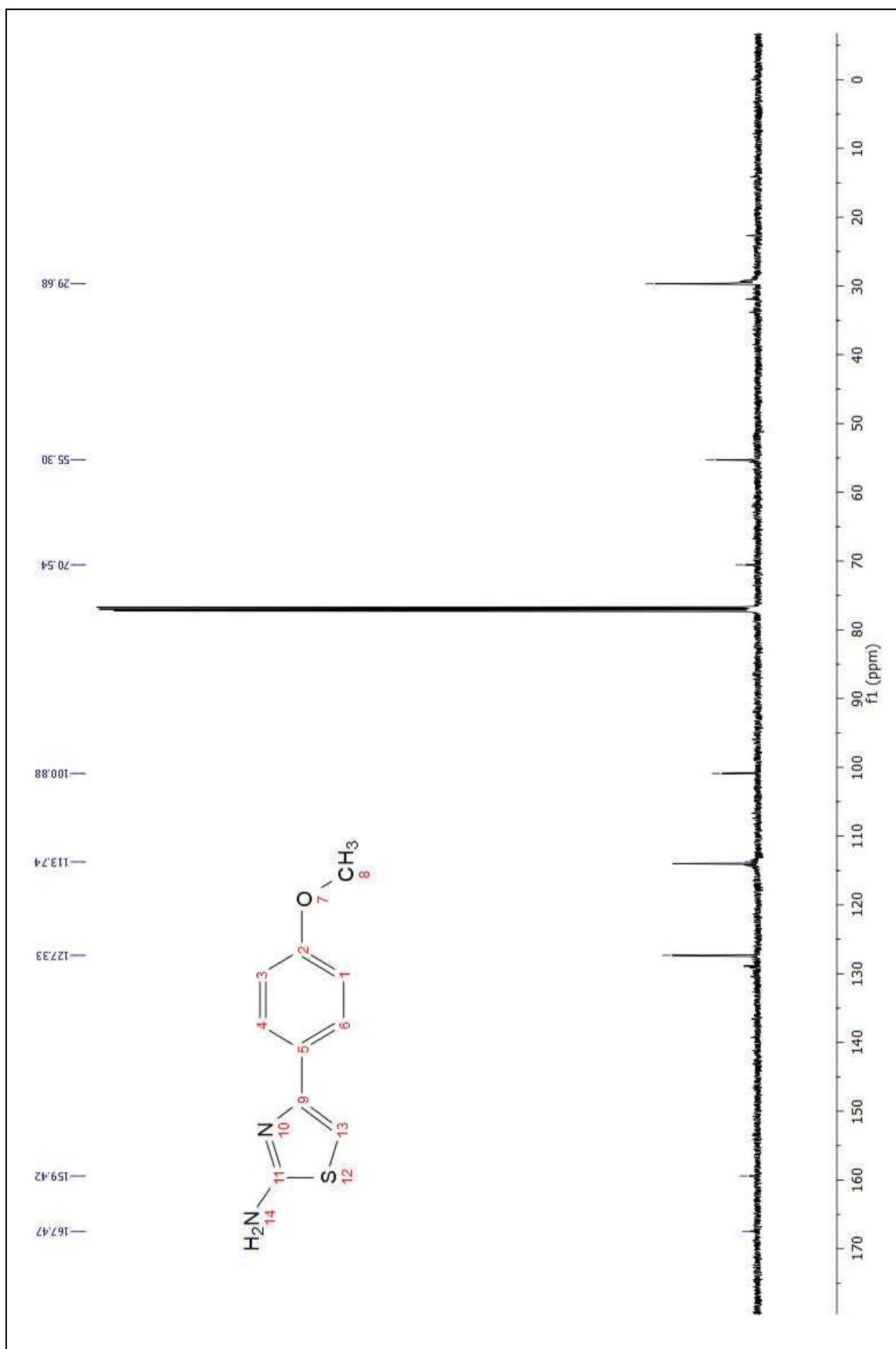


Figura 14: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3b** (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

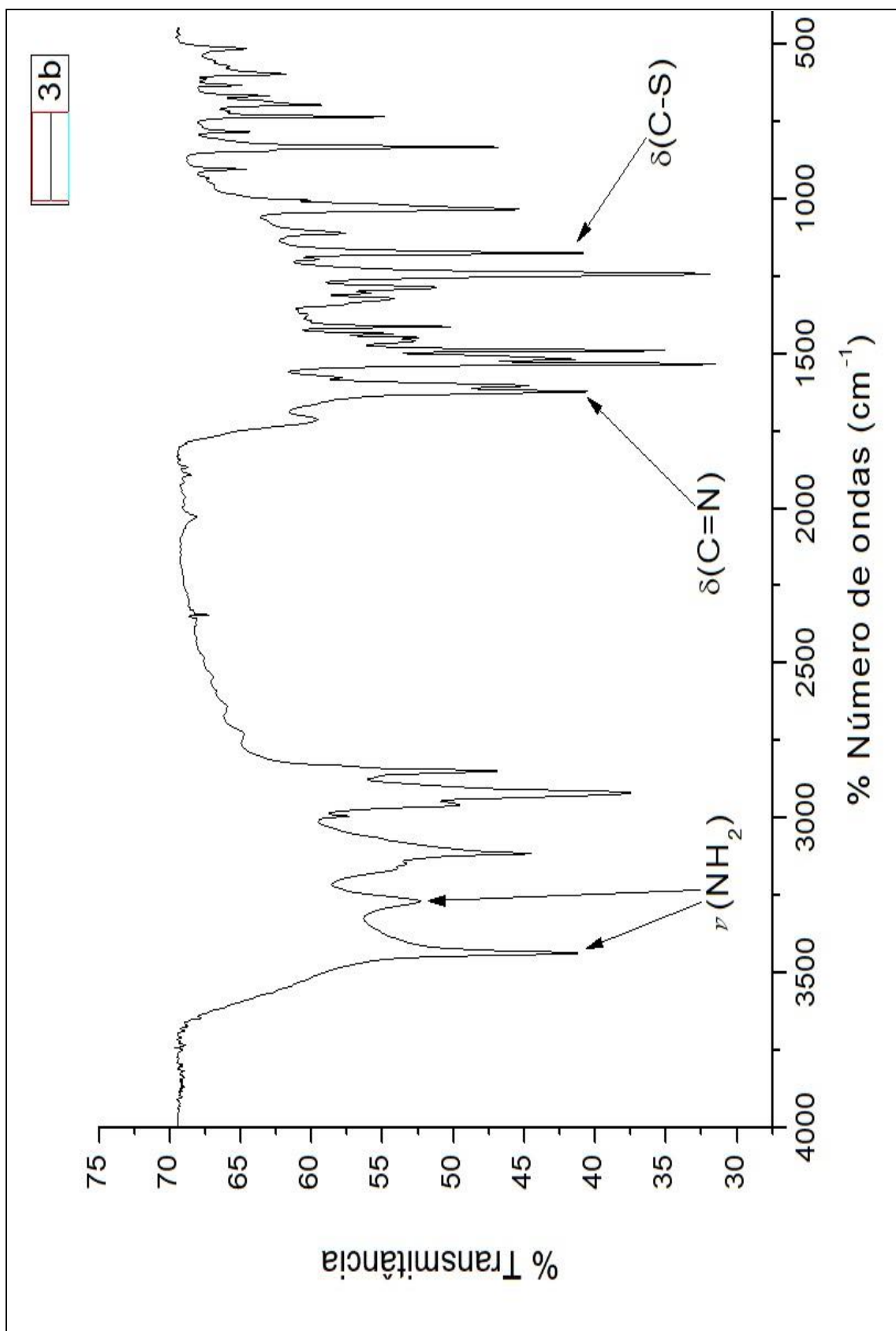


Figura 15. Espectro vibracional de absorção na região do infravermelho de **3b** em KBr.

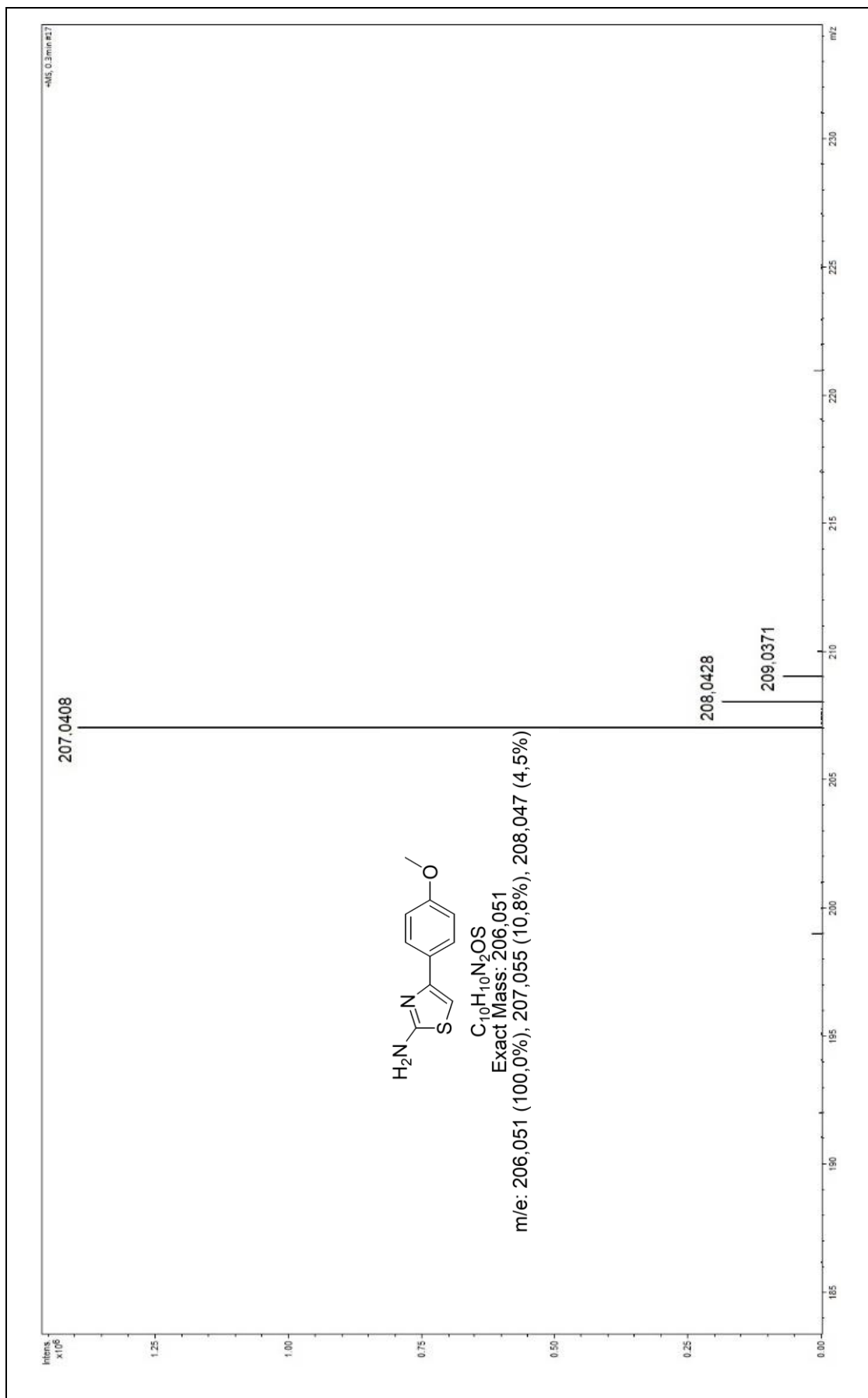


Figura 16. Espectro de massas do composto 3b

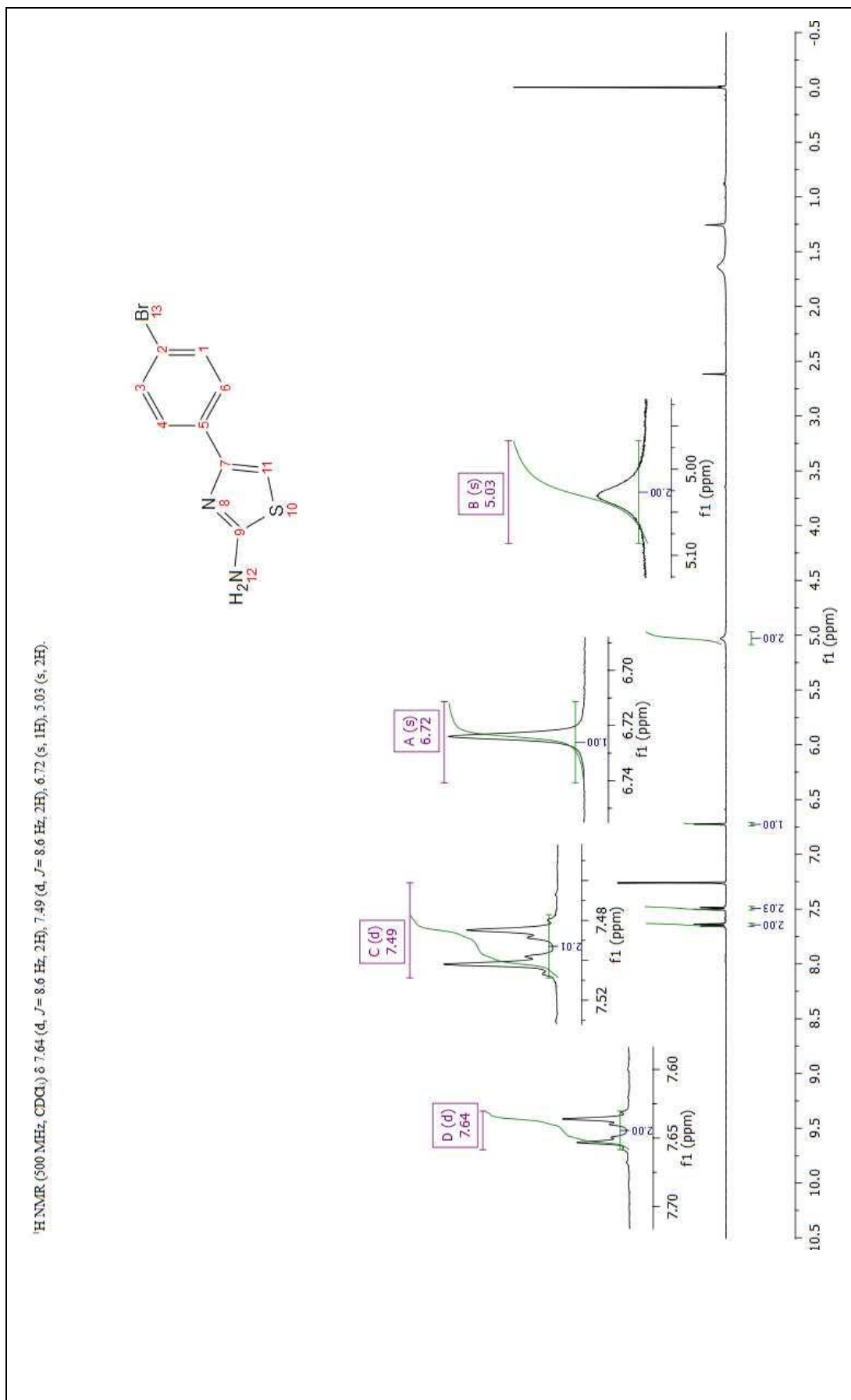


Figura 17: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 3c (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

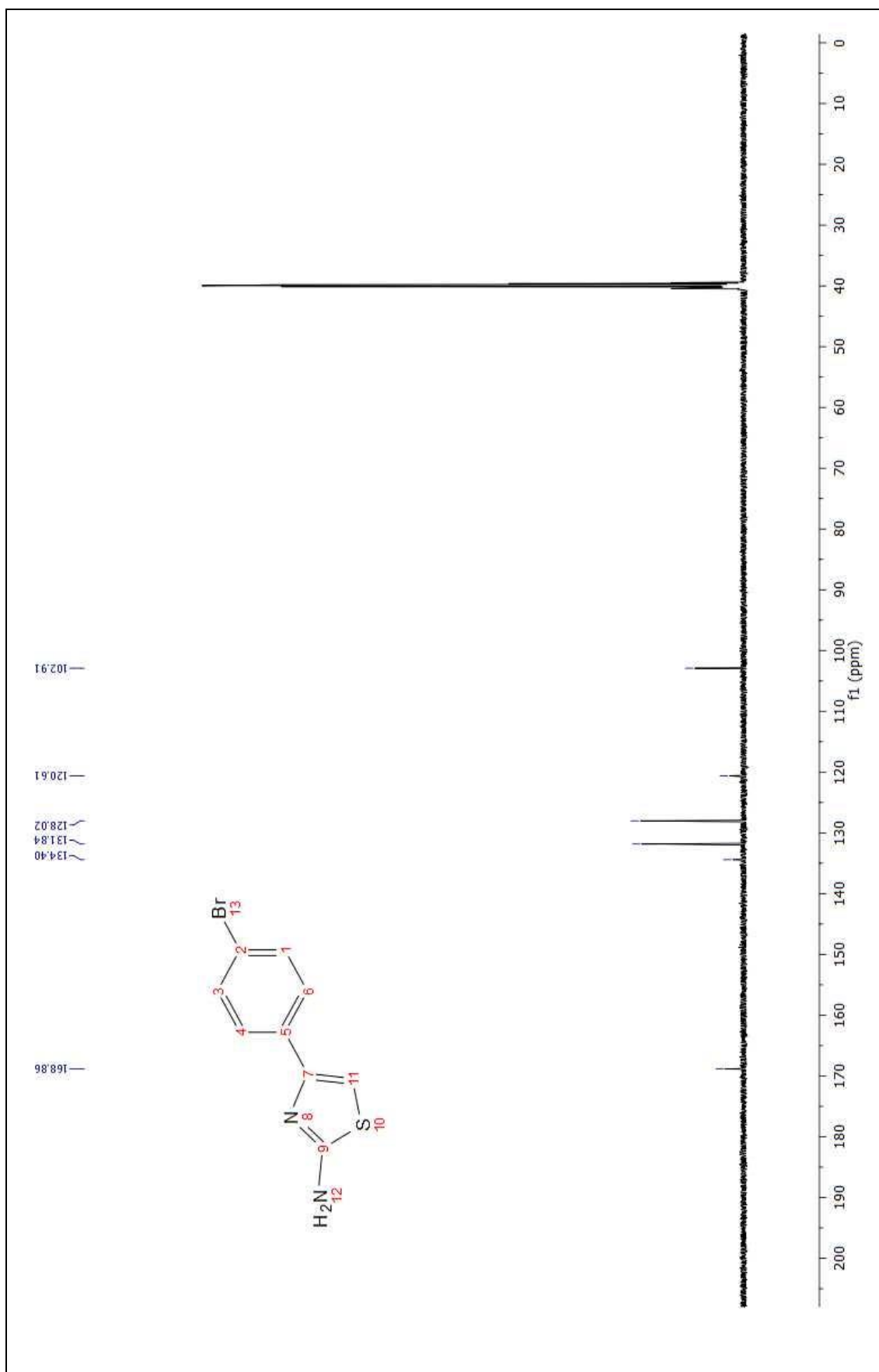


Figura 18: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

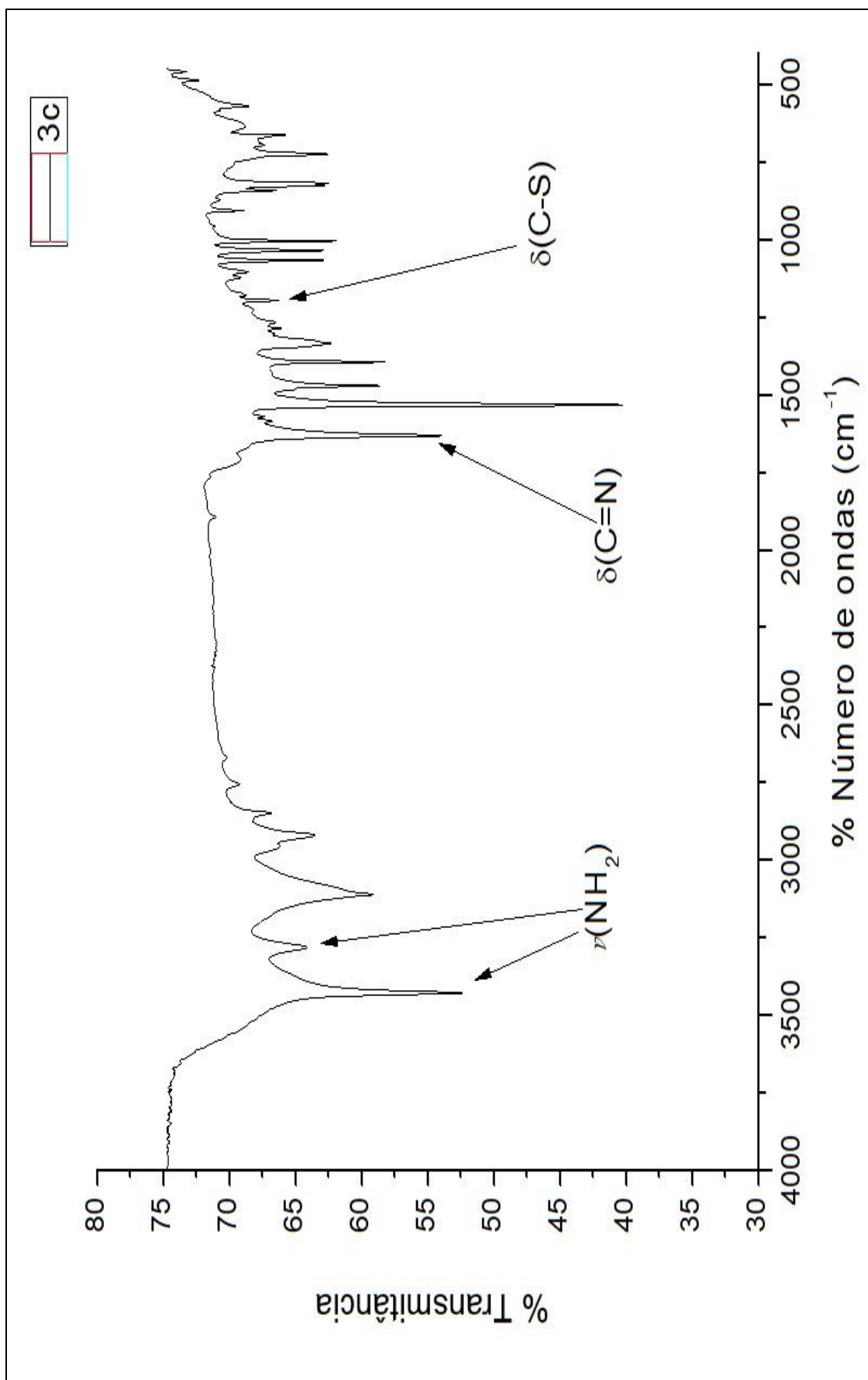


Figura 19: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho do **3c** em KBr

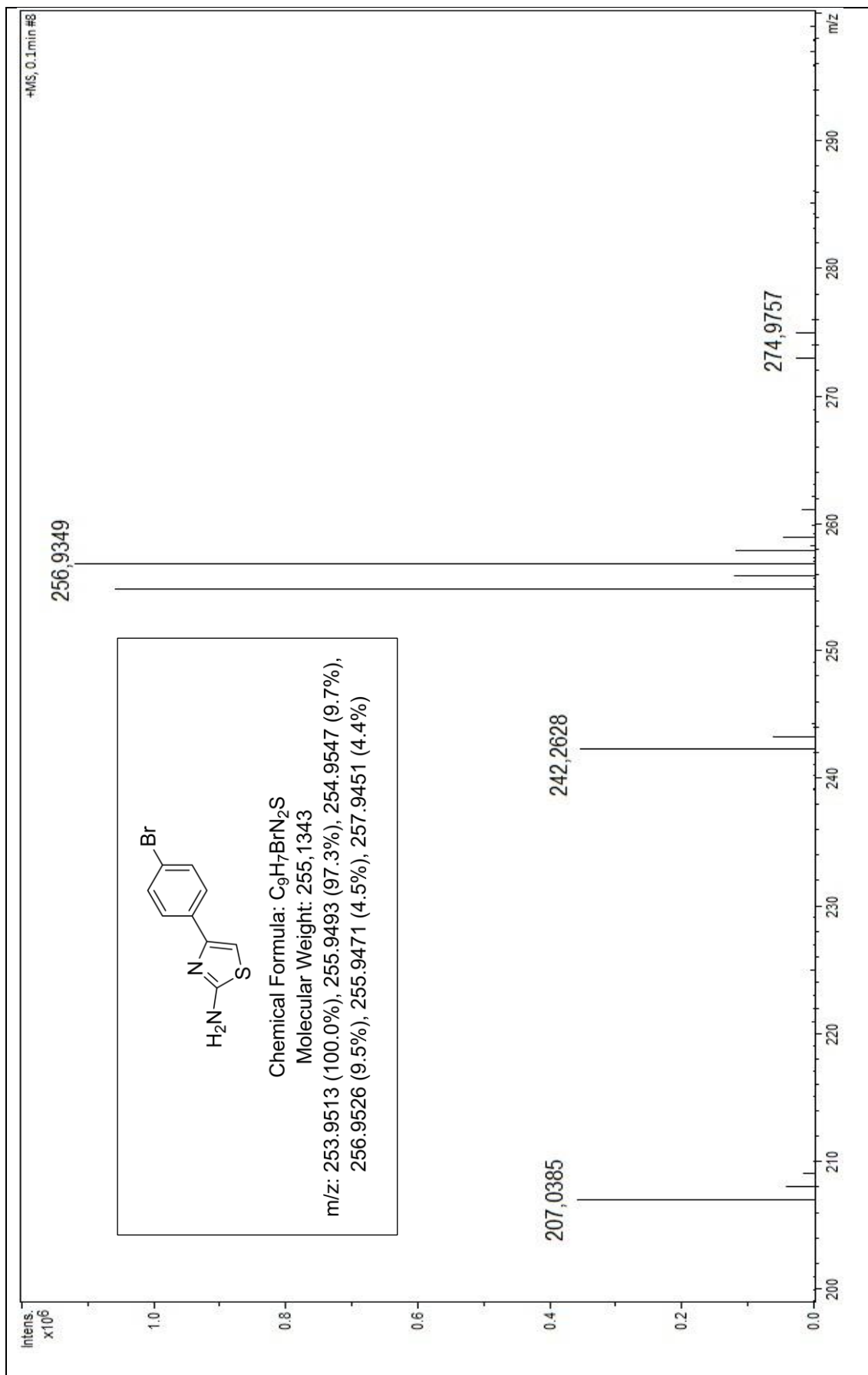
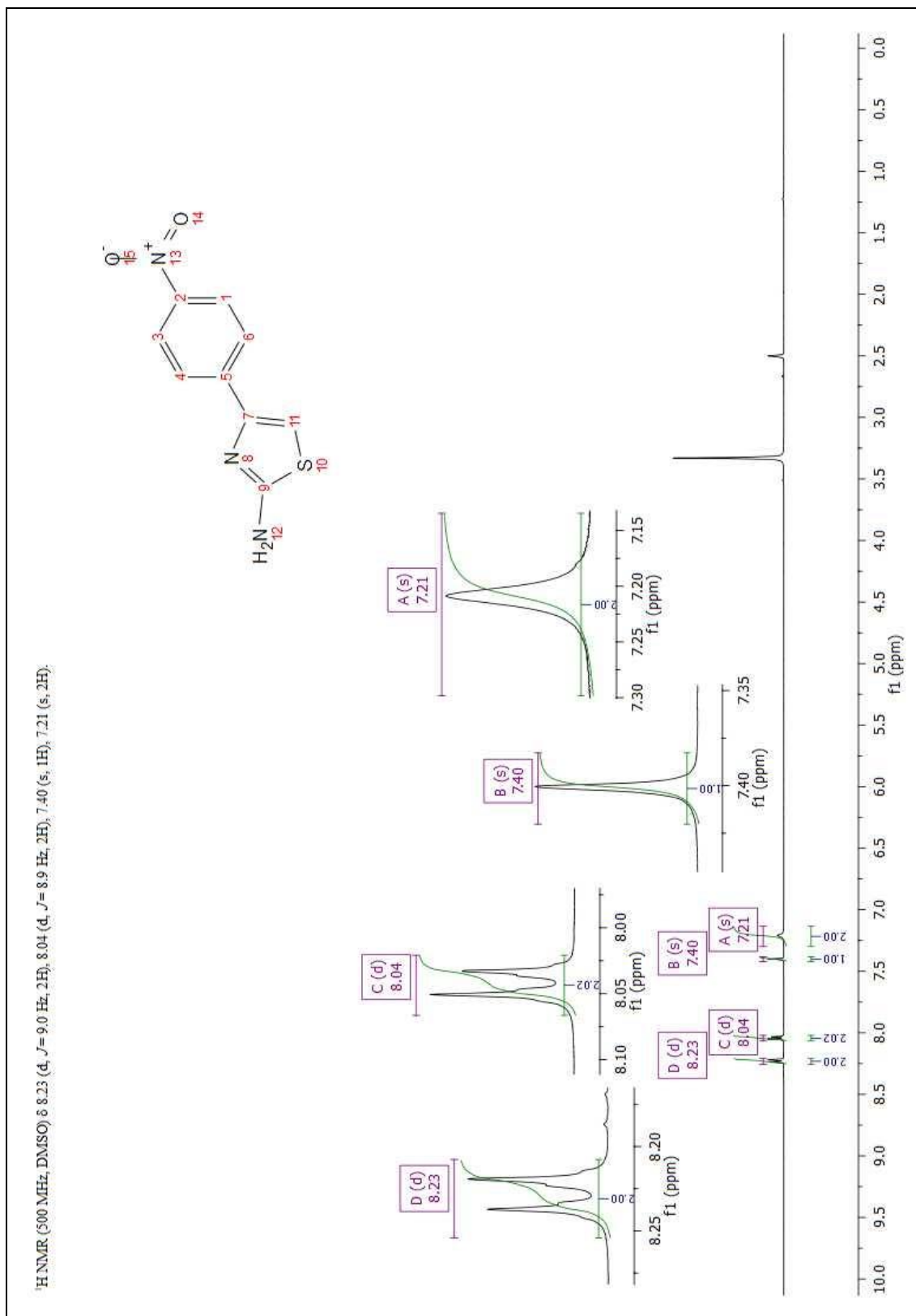
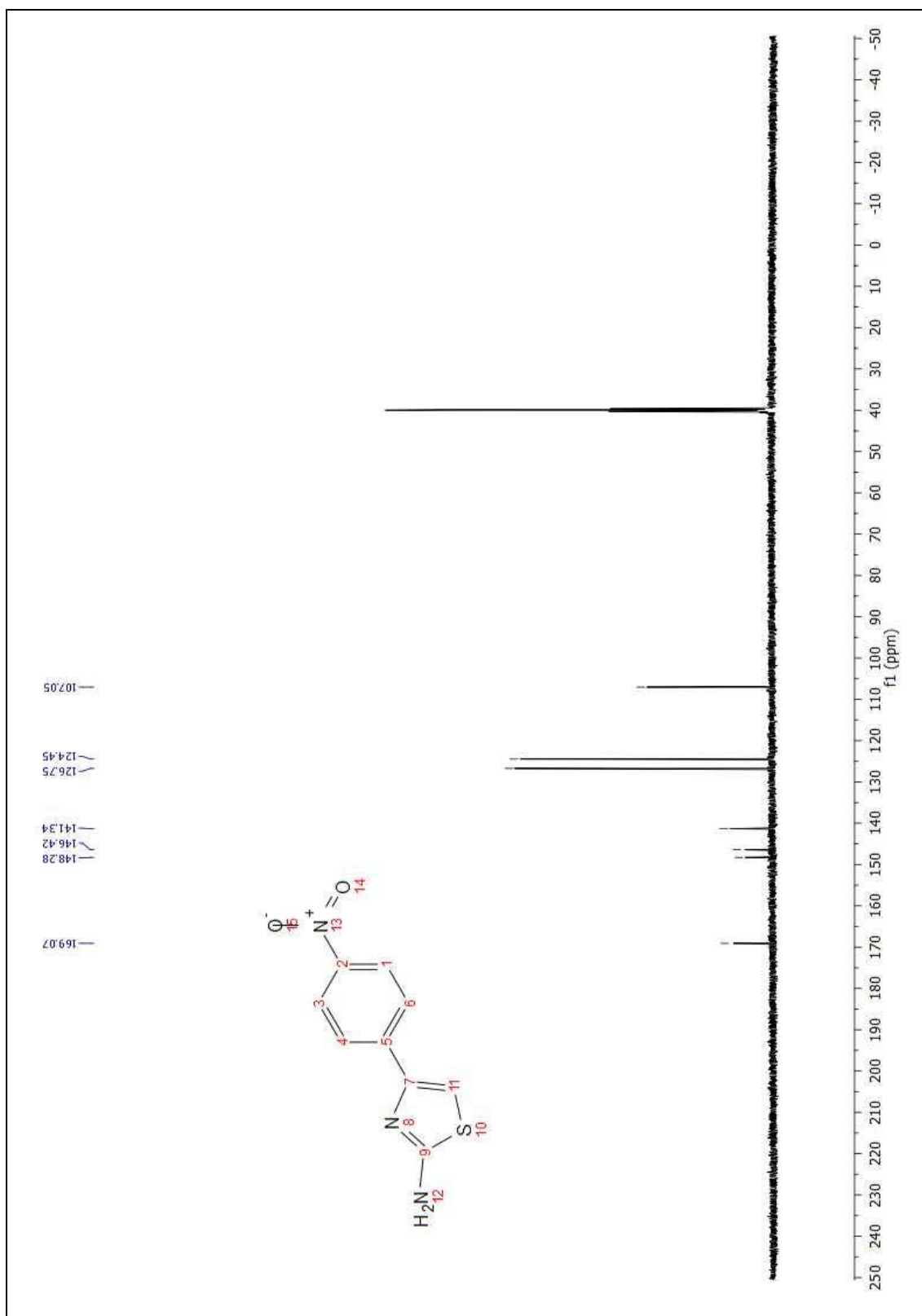


Figura 20. Espectro de massas do composto 3c



**Figura 21:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3d** (500MHz, DMSO d<sub>6</sub>)





**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3d** (500MHz, DMSO  $d_6$ )

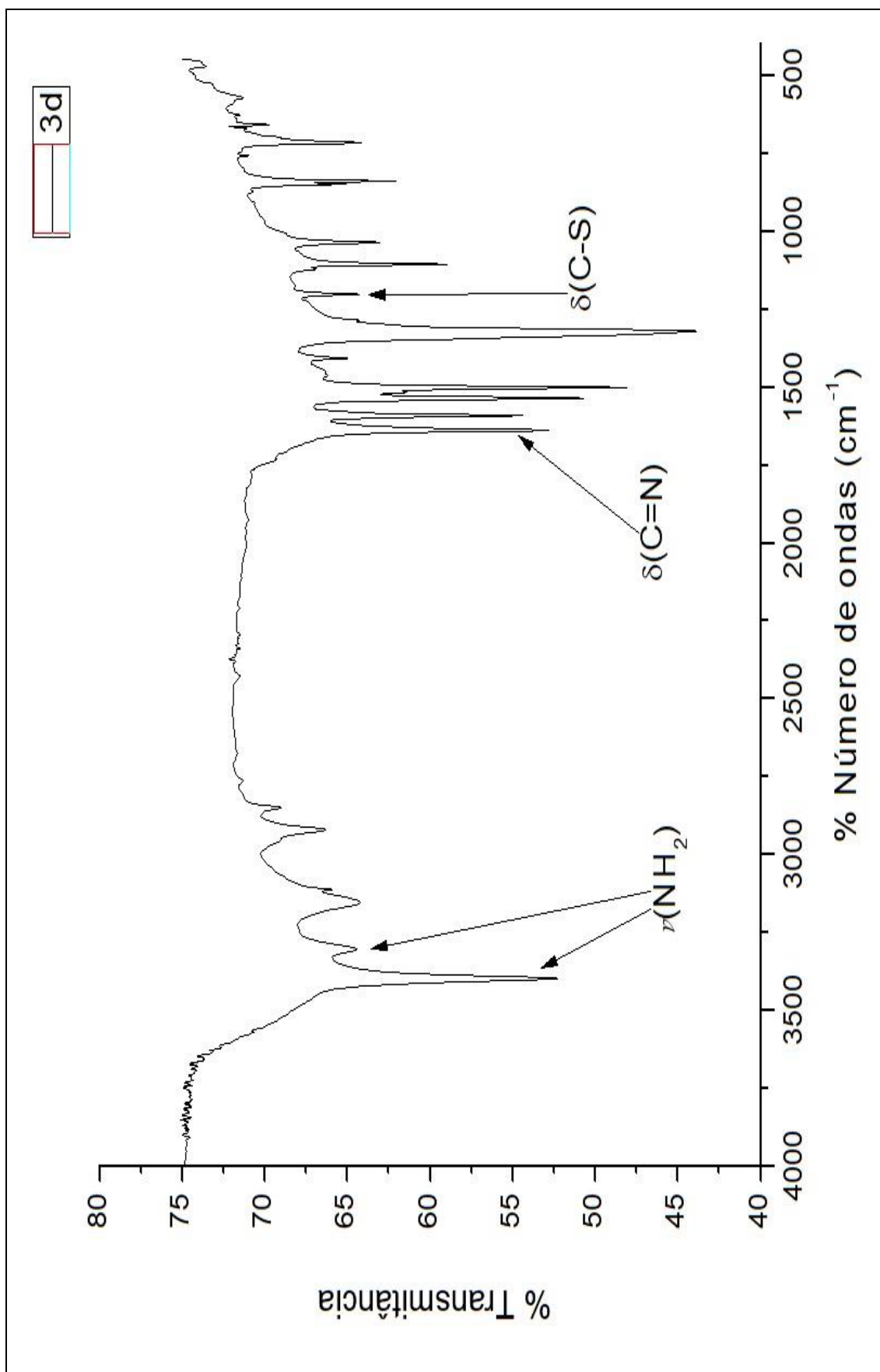
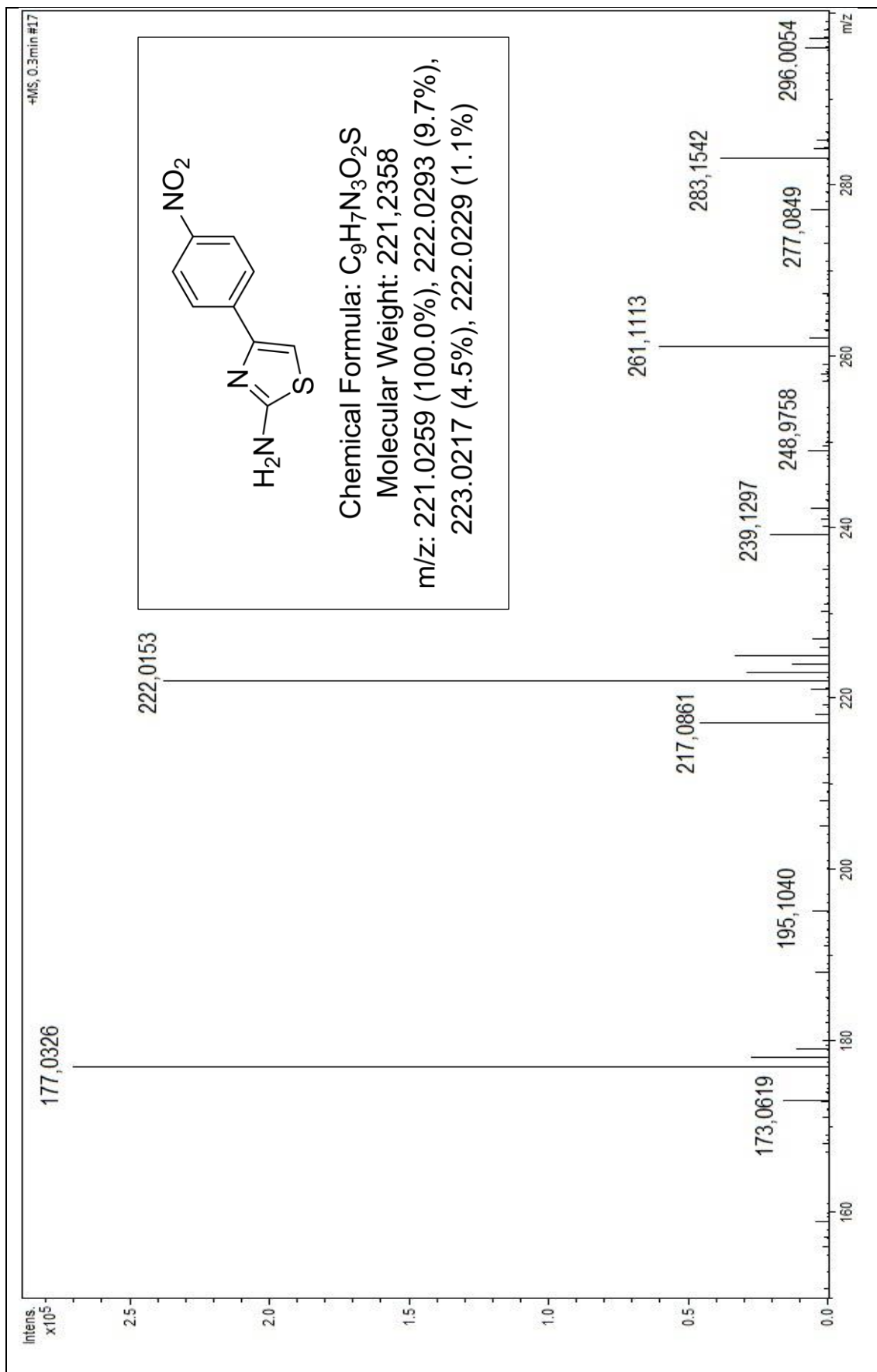


Figura 23: Espectro vibracional de absorção na região do Infravermelho de 3d em KBr



**Figura 24.** Espectro de massas do composto **3d**

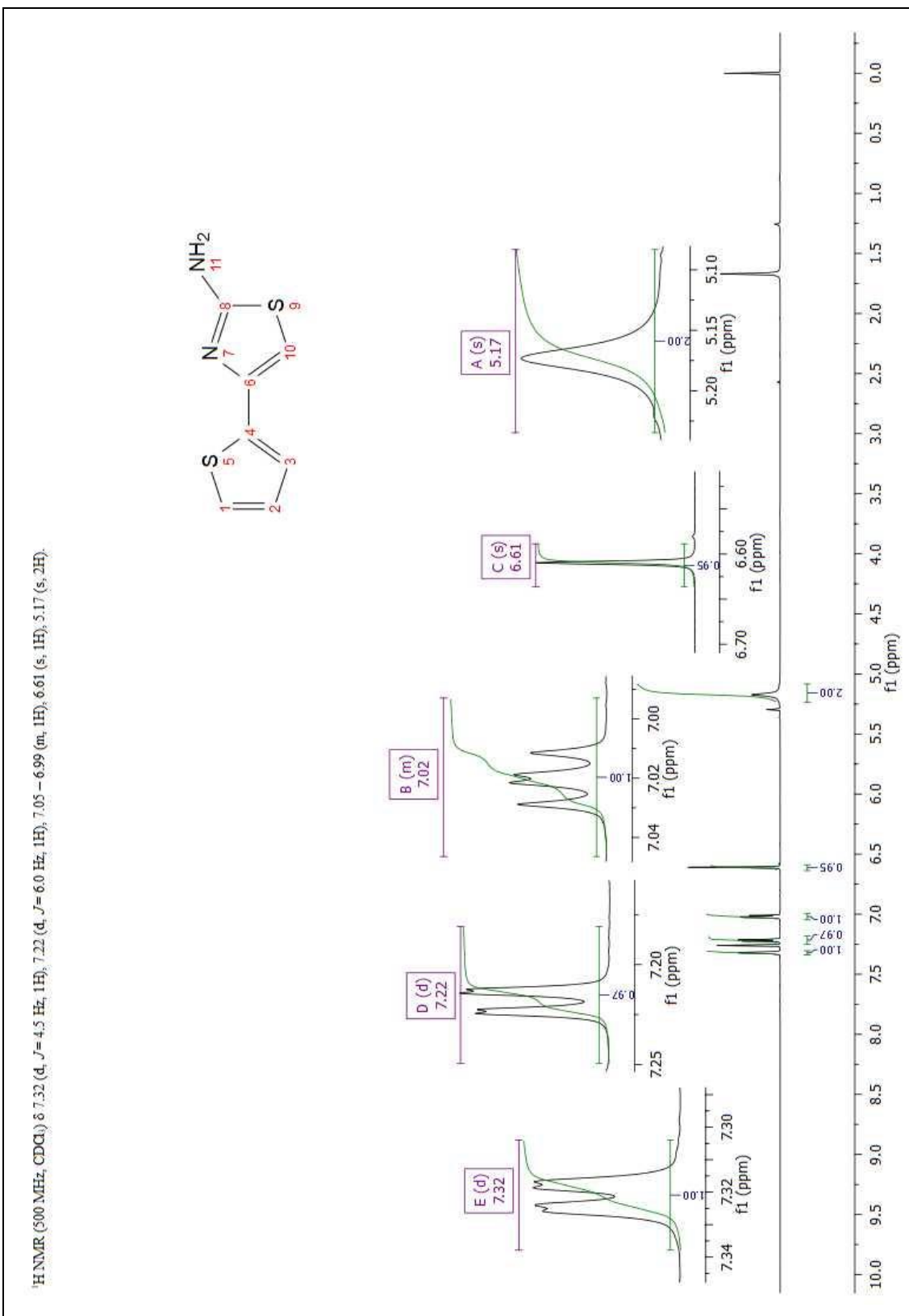


Figura 25. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H de 3e (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

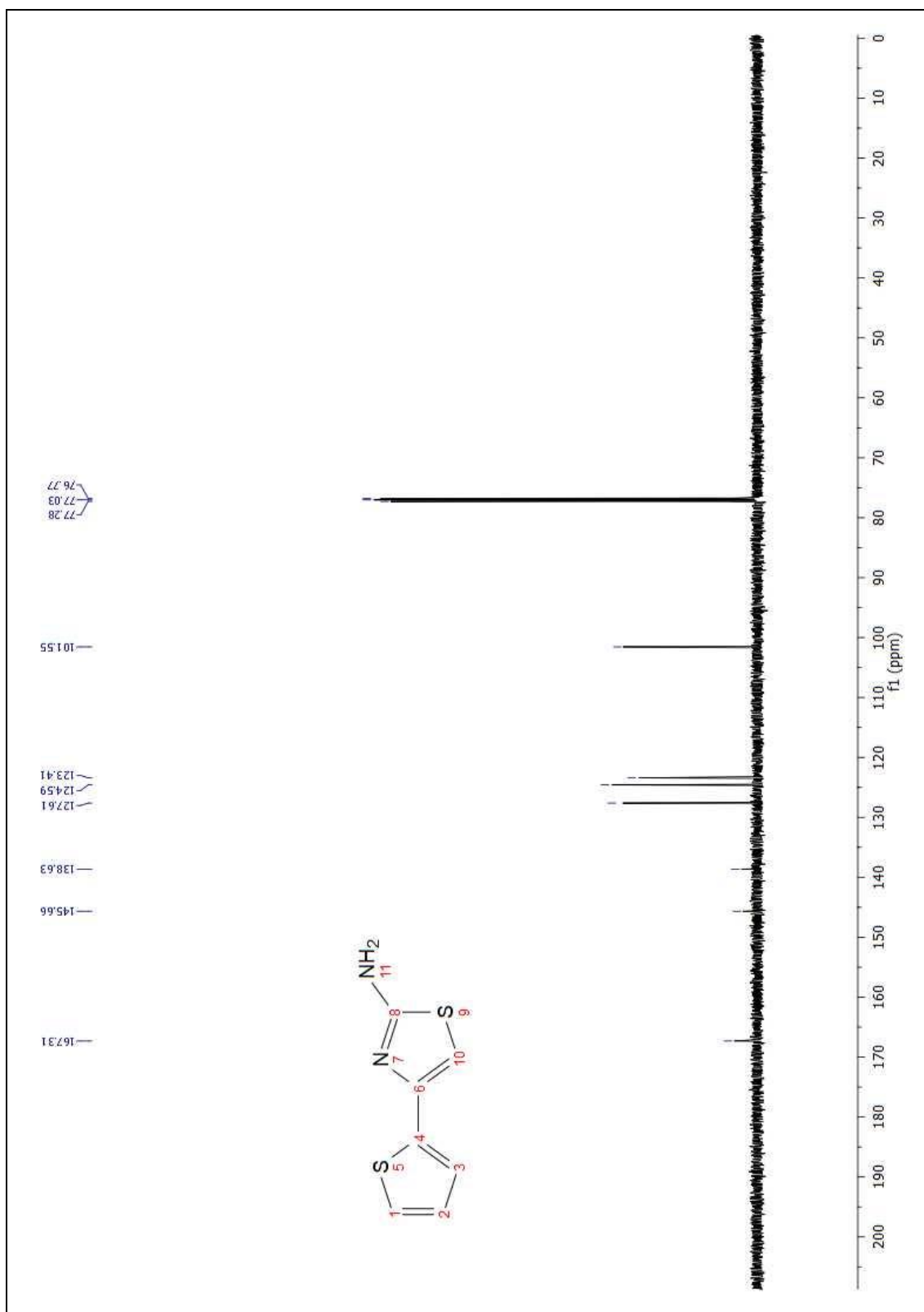
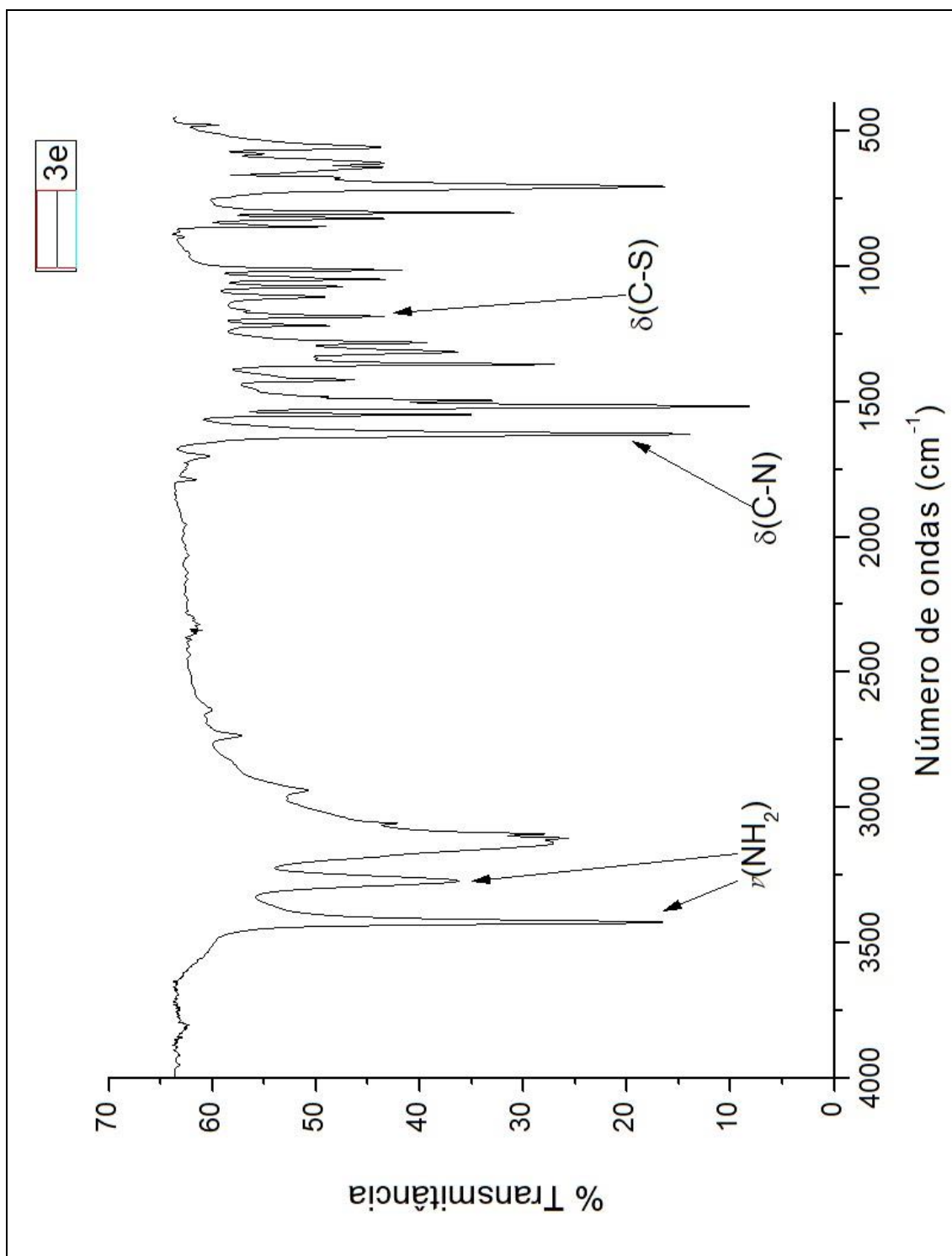


Figura 26: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3e** (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 27:** Espectro vibracional de absorção na região do Infravermelho de **3e** em KBr.

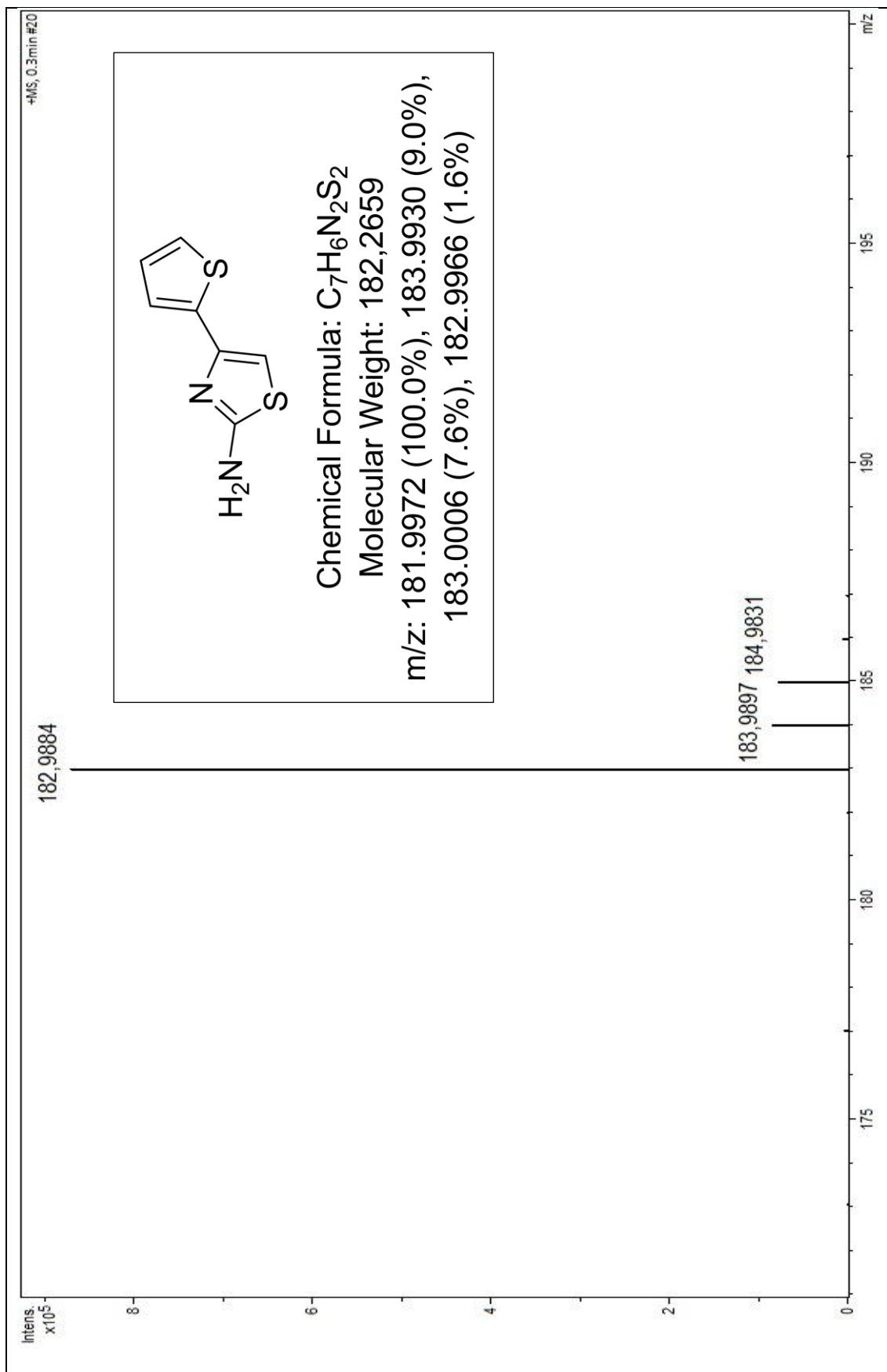


Figura 28. Espectro de massas do composto 3e

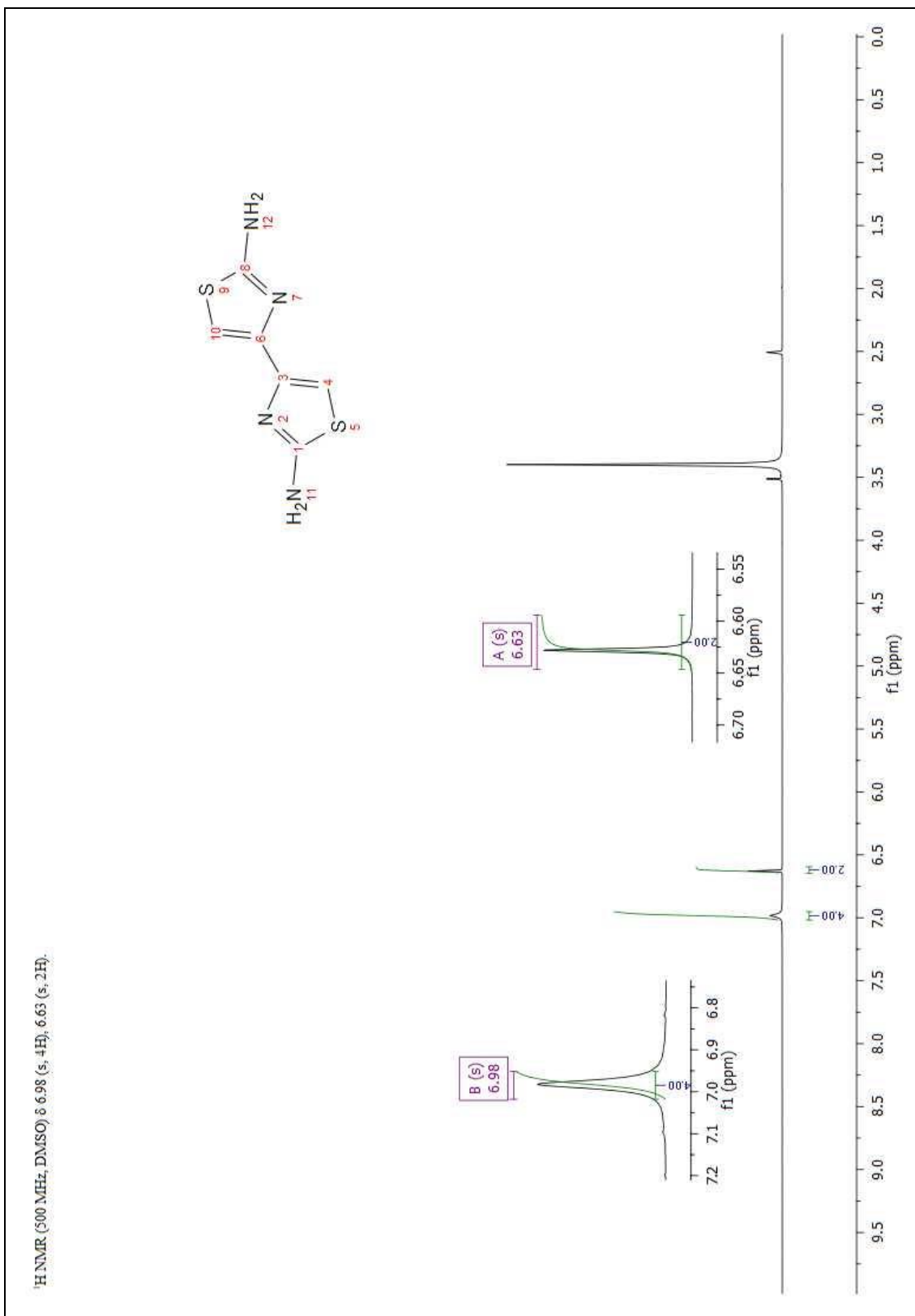


Figura 29: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3f** (500MHz, DMSO d<sub>6</sub>)



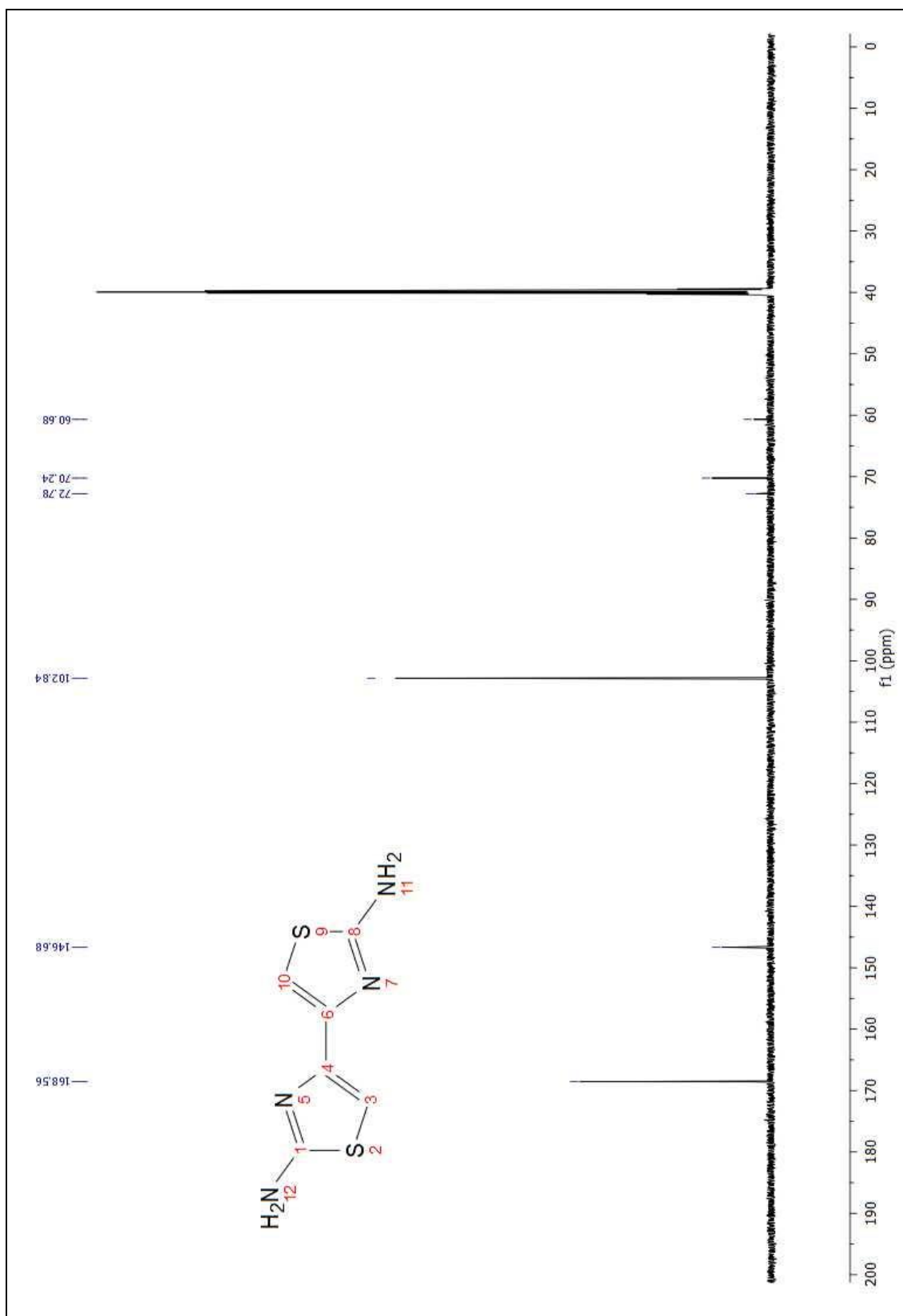


Figura 30: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3f** (500 MHz, DMSO  $d_6$ )

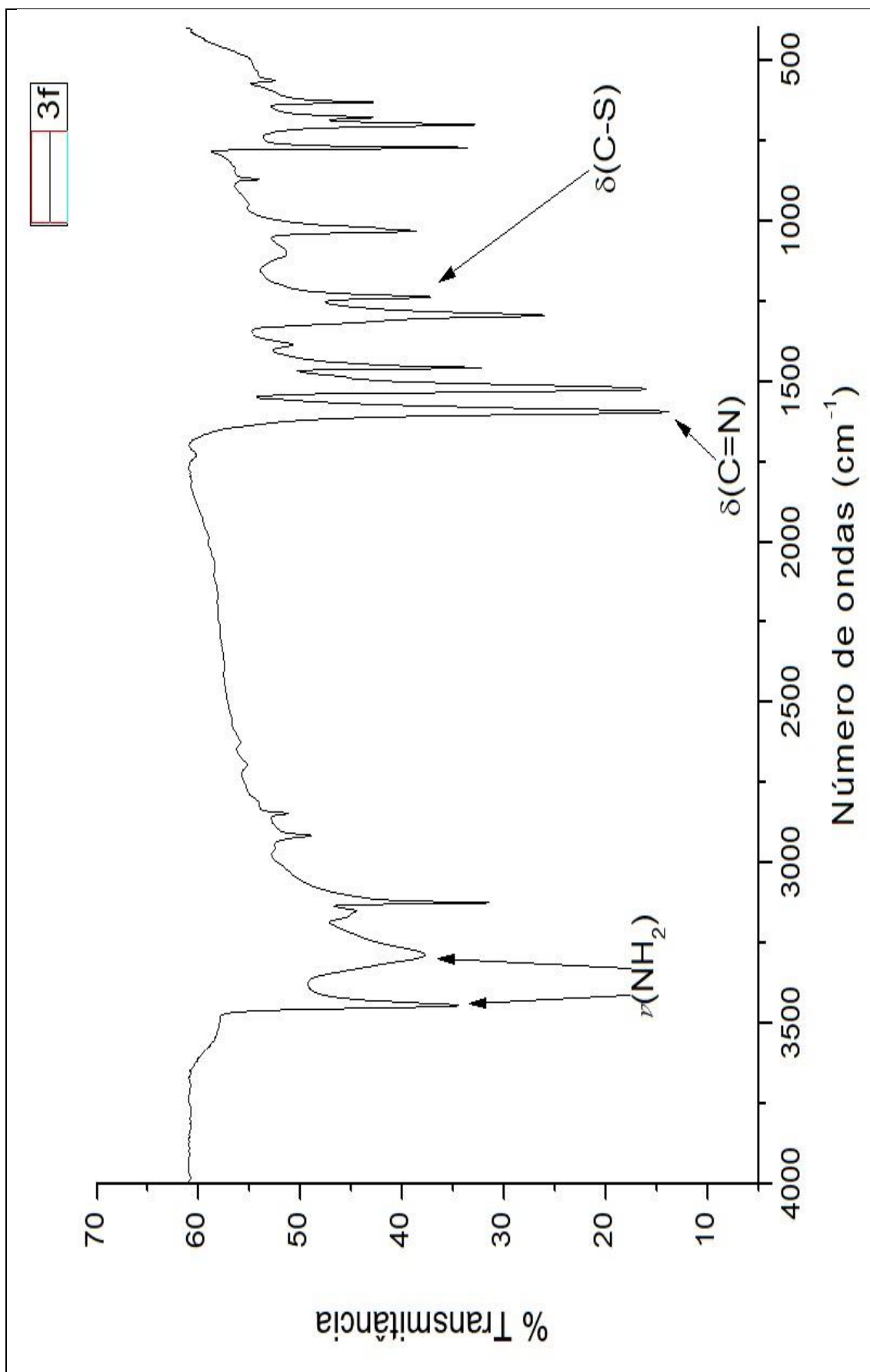


Figura 31: Espectro vibracional de absorção na região do Infravermelho de 3f em KBr

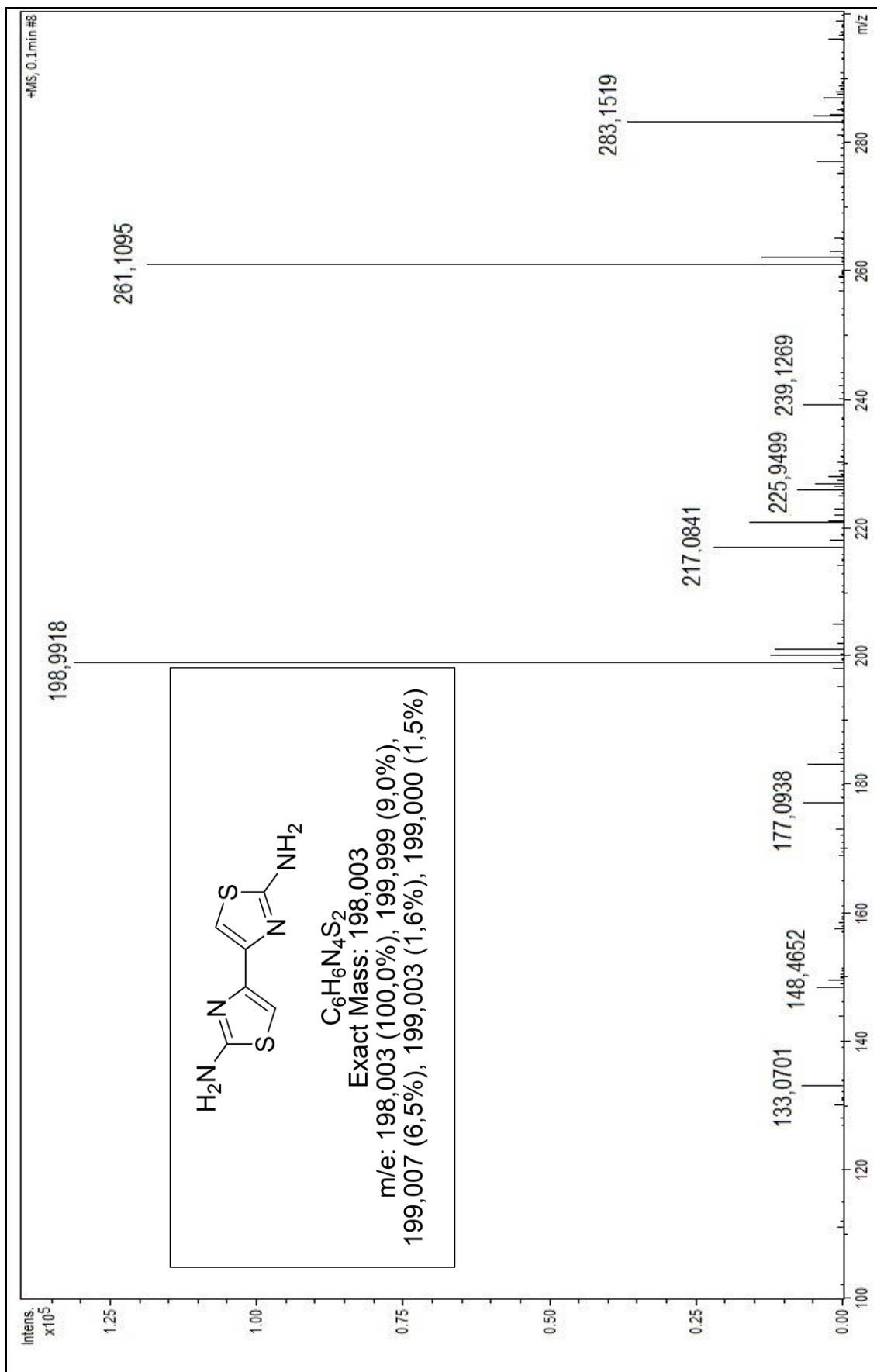
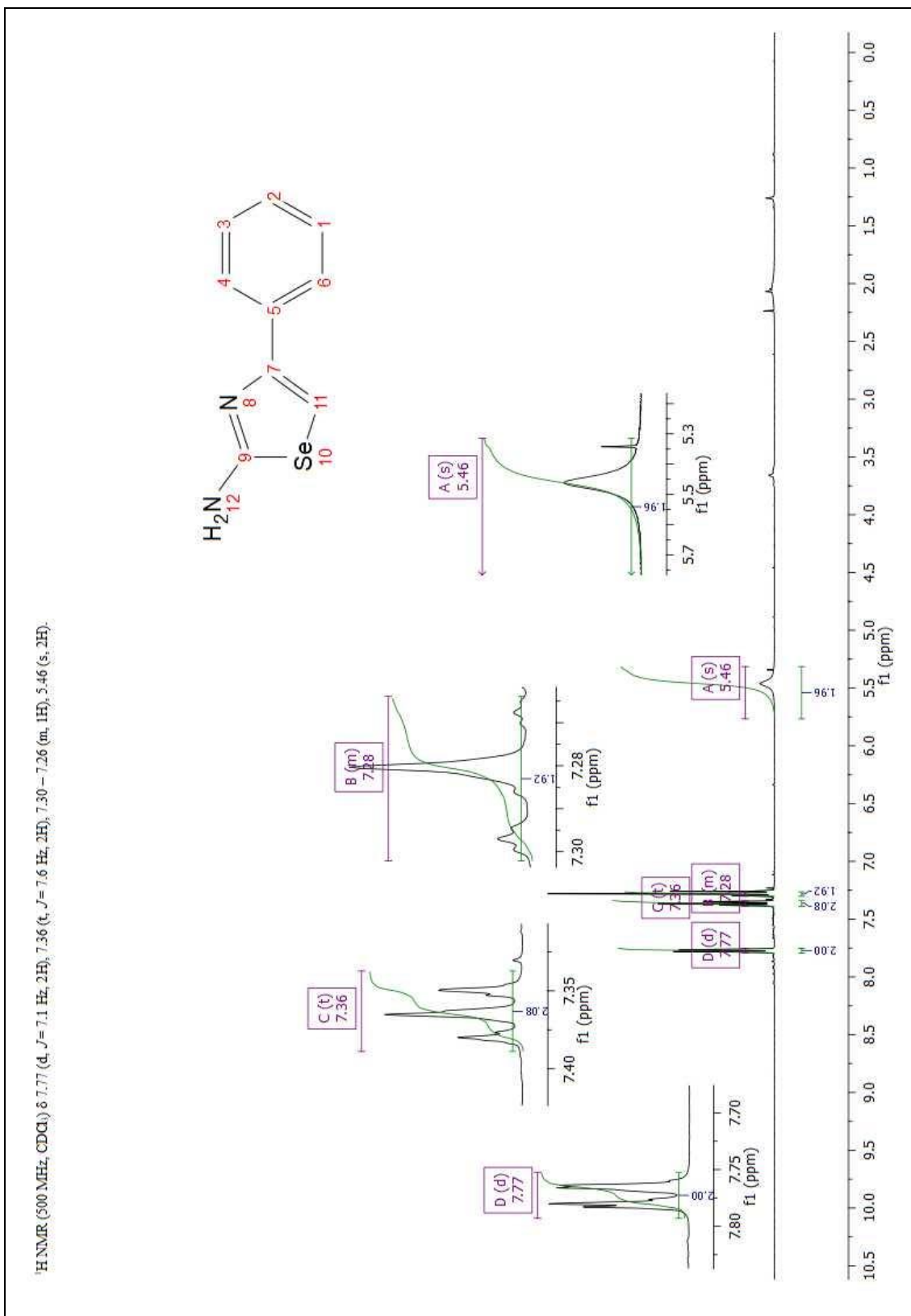


Figura 32. Espectro de massas do composto 3f.



**Figura 33:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **3g** (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

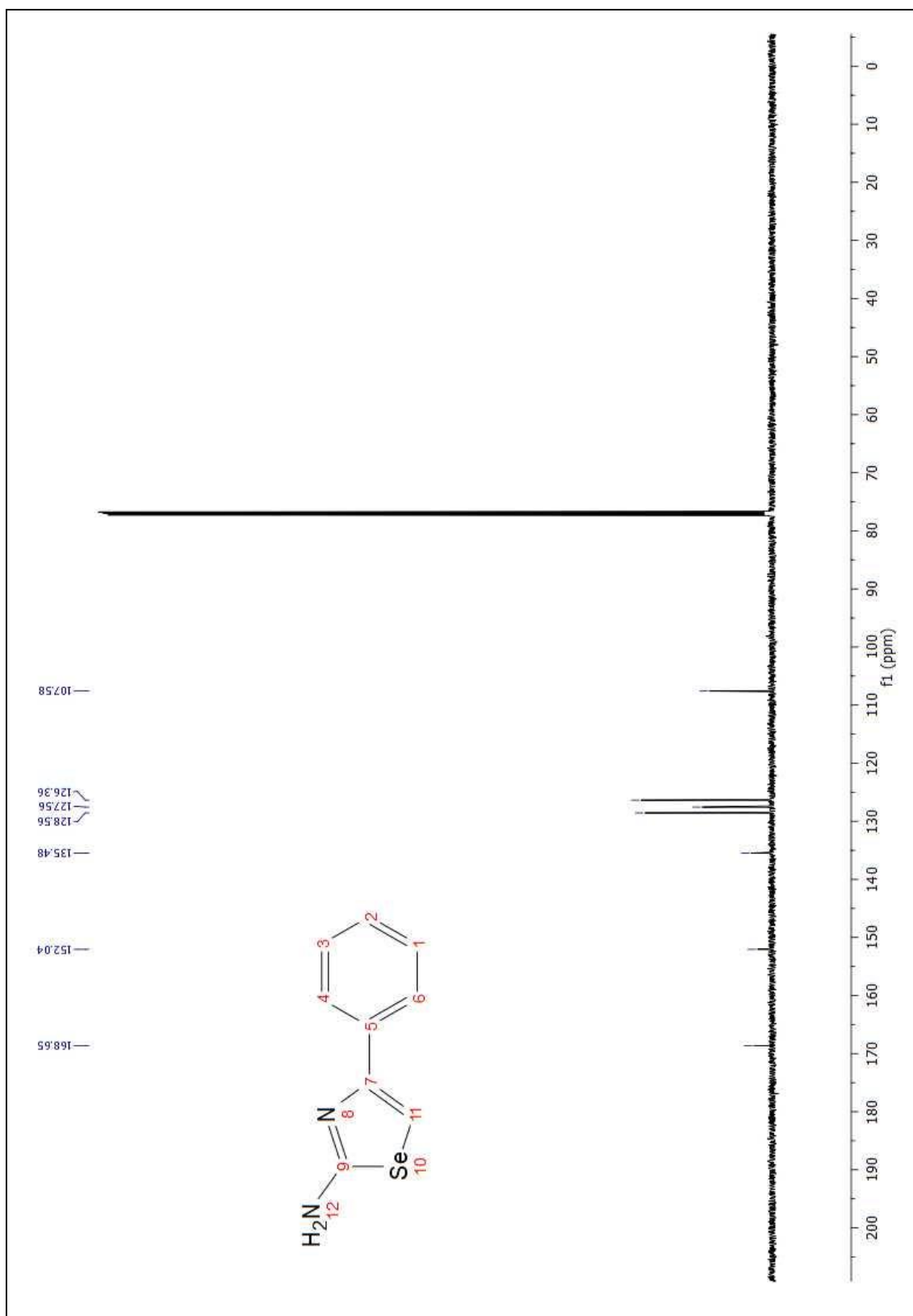


Figura 34: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **3g**

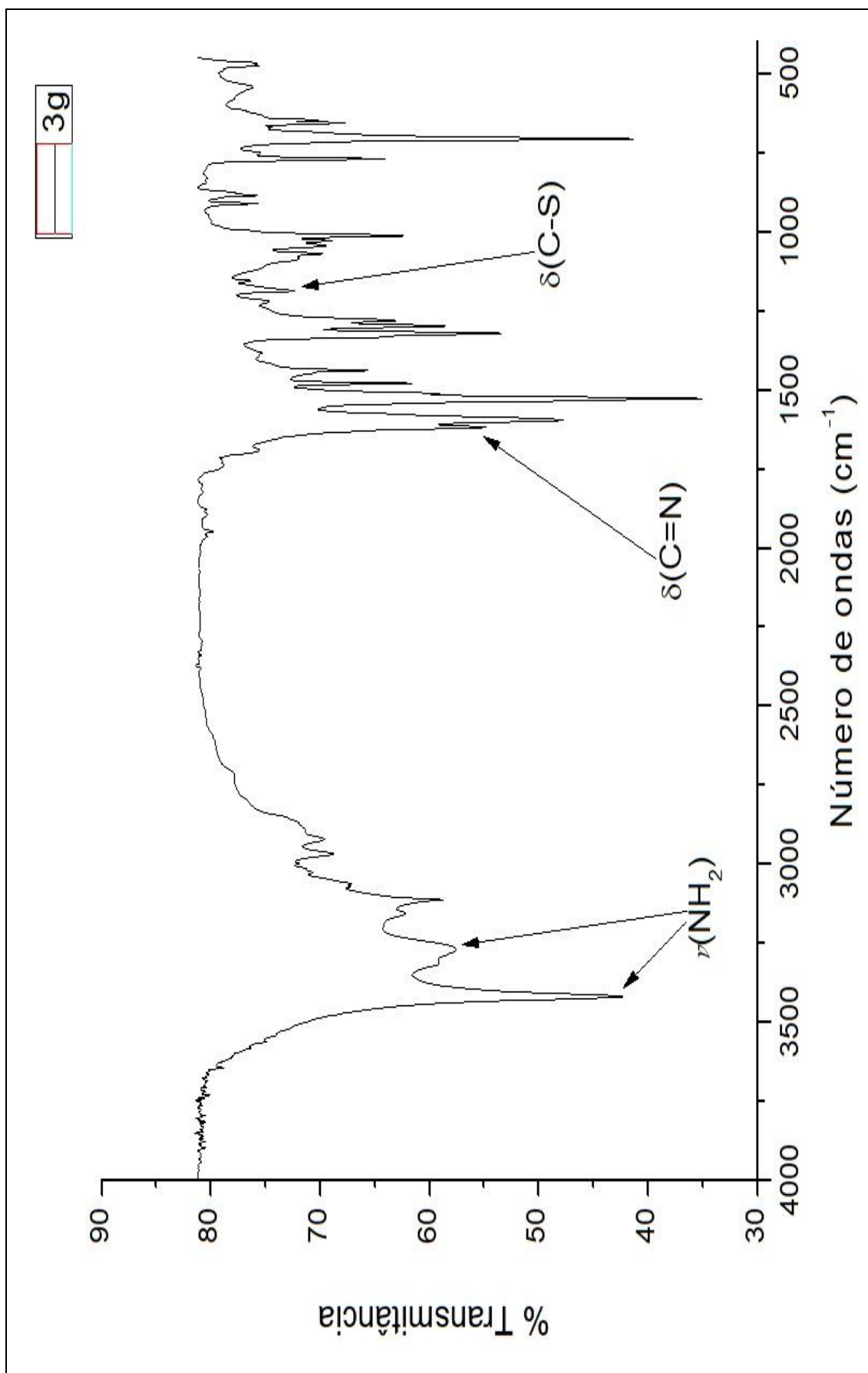


Figura 35. Espectro vibracional na região do Infravermelho de **3g**, em KBr.

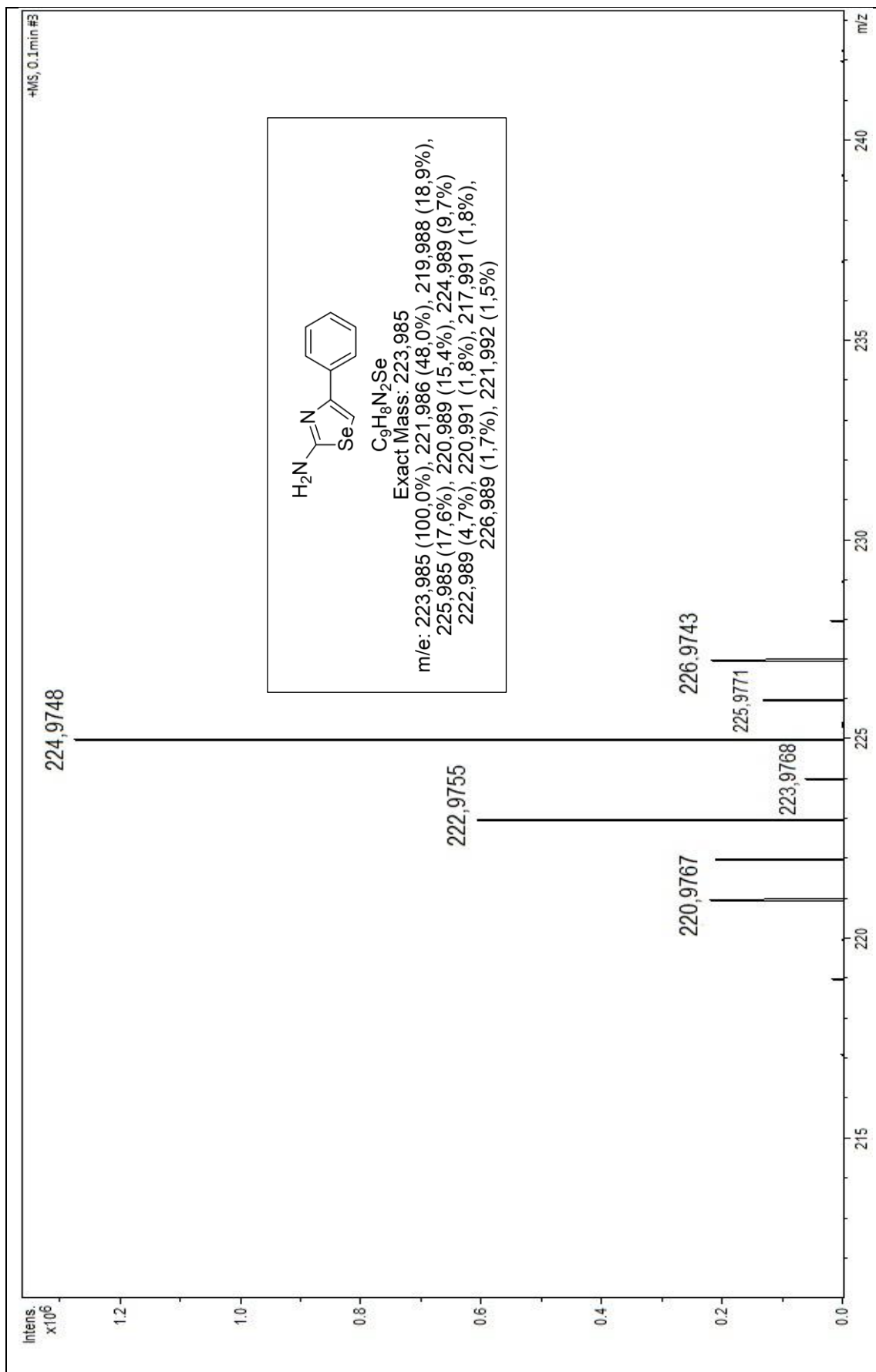


Figura 36. Espectro de massas do composto 3g