



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



**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DE 3-
ACILTOENAMINONAS E SUA APLICAÇÃO NA
MECANOSSÍNTESE DE ISOXAZÓIS E PIRAZÓIS**

Dissertação de Mestrado

Talita Santana Nascimento

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, março de 2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E
SUSTENTÁVEL E APLICADA

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DE 3-ACILTIOENAMINONAS E SUA
APLICAÇÃO NA MECANOSSÍNTESE DE ISOXAZÓIS E
PIRAZÓIS**

Talita Santana Nascimento

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.

Salvador, março de 2025



TERMO DE APROVAÇÃO

TALITA SANTANA NASCIMENTO

"Síntese Mecanoquímica de 3- Aciltioenaminonas e sua Aplicação na Mecanossíntese de Isoxazóis e Pirazóis".

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

Documento assinado digitalmente

gov.br SILVIO DO DESTERRO CUNHA
Data: 19/03/2025 12:08:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha _____
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP
Universidade Federal da Bahia

Documento assinado digitalmente

gov.br JORGE MAURICIO DAVID
Data: 19/03/2025 20:15:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jorge Mauricio David _____
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo, USP
Universidade Federal da Bahia

Documento assinado digitalmente

gov.br FERNANDA ANDREIA ROSA
Data: 19/03/2025 11:04:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Fernanda Andreia Rosa _____
Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM
Universidade Estadual de Maringá

Salvador, 18 de março de 2025.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

N244 Nascimento, Talita Santana

Síntese mecanoquímica de 3-aciltioenaminonas e sua aplicação na mecanossíntese de isoxazóis e pirazóis/Talita Santana Nascimento. – Salvador, 2025.

188 f.

Orientadora: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química, 2025.

1. Tioenaminonas. 2. Pirazóis. 3. Isoxazóis. 4. Mecanoquímica. I. Cunha, Silvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU: 54(043.3)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família — meus pais e meu irmão — que sempre estiveram presentes durante toda a jornada e podem ser descritos como meus maiores incentivadores. A vocês, eu devo o mundo.

À minha avó, Maria Yolanda, vulgo Landinha, que, apesar de nem sempre compreender bem o meu trabalho na química orgânica e na UFBA, nunca deixou de me perguntar: “E aí, como está a escola?”.

Agradeço também a Pedro, que, além de ser um apoio e um amor, tornou-se calmaria em momentos de caos.

Às meninas — Taíse, Anaira e Samara — que, desde o ensino fundamental, se fazem presentes na minha vida e foram suporte essencial para a construção da minha carreira acadêmica e pessoal.

Gostaria de agradecer também aos meus companheiros do GPSQ, que, além do apoio e da ajuda ao longo do processo, mostraram-se grandes parceiros e contribuíram com diversos ensinamentos, tanto químicos quanto pessoais, durante toda a trajetória.

Em especial, agradeço a João Victor, Romário, Fabrícia e Larissa, que, além de companheiros de laboratório, tornaram-se amigos para a vida. Obrigada pelas conversas, conselhos, carinhos e risadas.

Agradeço também ao meu orientador, Silvio Cunha, pelos anos de paciência e dedicação.

Por fim, agradeço à UFBA e à CAPES pela oportunidade proporcionada, pela bolsa concedida e a todos que não foram citados, mas que fazem parte dessa jornada.

NASCIMENTO, Talita S. Síntese mecanoquímica de 3-aciltioenaminonas e sua aplicação na mecanossíntese de isoxazóis e pirazóis. 188, il, 2025. Dissertação – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

RESUMO

As 3-aciltioenaminonas são caracterizadas por um sistema conjugados N-C=C-C=S a-acilado que torna essa espécie um interessante material de partida para a obtenção de diversos derivados, como por exemplo, heterociclos nitrogenados. Dentre estes, destacam-se os azóis, em especial os pirazóis e isoxazóis, moléculas amplamente empregadas na medicina e agricultura devido suas propriedades bioativas e baixo custo. Assim, o estudo da síntese e reatividade das 3-aciltioenaminonas por meio de metodologias sustentáveis, como a mecanoquímica, surge como uma necessidade, visto que o número de trabalhos descritos na literatura com este foco ainda é escasso. Desse modo, investigamos a síntese de 3-aciltioenaminonas a partir de enaminonas acíclicas e isotiocianatos via mecanoquímica a fim de obter uma biblioteca de compostos, os quais posteriormente foram empregados frente a nucleófilos bidentados para o estudo de sua reatividade e a obtenção de azóis. Estabelecemos uma metodologia de síntese inédita de 3-aciltioenaminonas sem uso de solventes através da mecanoquímica, 18 moléculas foram obtidas com rendimentos de 23% a 96% e a maioria dos compostos se apresentaram na forma de misturas isoméricas *E/Z*. Ainda, investigando a reatividade dessa espécie frente a dinucleófilos em diferentes condições reacionais foi possível sintetizar 8 núcleos pirazólicos, 4 isoxazóis, 3 hidrazonas, 1 tiouréia acíclica e 1 híbrido de pirazol-tiadiazol com rendimentos entre 12% a 78%. Ao todo 35 moléculas foram obtidas, sendo 26 inéditas na literatura, estas foram caracterizadas por ponto de fusão, espectroscopia na região do Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Dessa forma, a mecanoquímica se mostrou uma técnica eficiente na obtenção de 3-aciltioenaminonas e seus derivados.

Palavras-chave: Tioenaminonas; Pirazóis; Isoxazóis; Hidrazonas; Mecanoquímica.

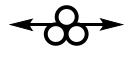
NASCIMENTO, Talita S. Mechanochemical synthesis of 3-acyl-thioenaminones and their application in the mechanosynthesis of isoxazoles and pyrazoles. 188, il, 2025. Dissertação – Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2025.

ABSTRACT

The 3-acylthioenaminones are characterized by an N-C=C-C=S a-acylated conjugate system which makes this species an interesting starting material for obtaining various derivatives, such as nitrogen heterocycles. These include azoles, especially pyrazoles and isoxazoles, molecules widely used in medicine and agriculture due to their bioactive properties and low cost. Thus, the study of the synthesis and reactivity of 3-acylthioenaminones using sustainable methodologies, such as mechanochemistry, arises as a necessity, since the number of works described in the literature with this focus is still scarce. Thus, we investigated the synthesis of 3-acylthioenaminones from acyclic enaminones and isothiocyanates through mechanochemistry in order to obtain a library of compounds, which later were used against bidentate nucleophiles to investigate their reactivity and obtain azoles. We established an unprecedented methodology for the solvent-free synthesis of 3-acylthioenaminones using mechanochemistry, 18 molecules were obtained with yields from 23% to 96% and the majority of the compounds were in the form of *E/Z* isomeric mixtures. Furthermore, investigating the reactivity of this species against dinucleophiles under different reaction conditions, it was possible to synthesize 8 pyrazole nuclei, 4 isoxazoles, 3 hydrazones and 1 hybrid of pyrazoles-thiadiazoles with yields from 12% to 78%. A total of 35 molecules were obtained, 26 are new in the literature, these were characterized by melting point, gas chromatography, infrared spectroscopy, ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Thus, mechanochemistry proved to be an efficient technique for obtaining 3-acylthioenaminones and their derivatives.

Keywords: 3-acylthioenaminones; Pyrazoles; Isoxazoles; Hydrazones; Mechanochemistry.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Nº - Número	TsN₃ – Azida de tosila
°C - Graus celsius	I – Corrente elétrica
t.a. - Temperatura ambiente	Me - Metila
h - Hora	Et - Etila
eq. - Equivalente	OMe - Metoxila
min - Minutos	OEt - Etoxila
s - Segundos	Ph - Fenila
m - Massa	Bn - Benzila
V - Volume	Bu - Butila
D - Diâmetro	i-Propril - Isopropil
r - Raio	NHPh - Grupo anilina
v - Velocidade	s - Singletô
a - Aceleração	d - Dubletô
f - Frequência de rotação	t - Tripleto
Rpm - Rotação por minuto	q - Quarteto
mA - Miliampère	m - Multipleto
Ec - Energia cinética	sl - Sinal largo
Ep - Energia potencial	CCD - Cromatografia em camada delgada
THF - Tetraidrofurano	MW - Micro-ondas
DMF - Dimetilformamida	RMN - Ressonância magnética nuclear
EtOH - Etanol))) - Ultrassom
AcOH - Ácido acético	△ - Aquecimento
Et₃N - Trietilamina	 - Moagem manual
TMEDA - Tetrametilelenodiamina	 - Moagem por moinho de bolas vibratório
DMF-DMA - <i>N,N</i> -Dimetilformamida dimetilacetal	 - Moagem por moinho de bolas planetário
AcCONH₄ - Acetato de amônio	
EtONa - Etóxido de sódio	
K-10 - Montmorilonita	
PhNCS – Fenilisotiocianato	
n-BuLi – <i>N</i> -butil lítio	
t-BuNH₂ - Terc-Butilamina	

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Estrutura e centros reativos das 3-aciltioenaminonas	14
Figura 02 - Conformações e configurações das 3-aciltioenaminonas	15
Figura 03 - N-heterocíclicos obtidos a partir de 3-aciltioenaminonas	20
Figura 04 – Diferentes estruturas de compostos azólicos	23
Figura 05 – Tautomerismo em azóis	23
Figura 06 – Obtenção de pirazóis e isoxazóis a partir de 1,3-dieletrófilos	24
Figura 07 - Princípios ativos de fármacos que contém o núcleo pirazólico	24
Figura 08 - Isoxazóis com propriedades bioativas empregados na agricultura e na indústria de fármacos	28
Figura 09 - Moinho de bolas planetário Retsch PM200 (B) e esquema de seu princípio de funcionamento (A), e moinho de bolas vibracional MM400 Retsch (D) juntamente a representação da sua operação (C)	32
Figura 10 - Estrutura da montmorilonita (K-10) (a) e da sílica gel (b)	37
Figura 11 - Biblioteca de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir do isotiocianato de fenila	39
Figura 12 - Ilustração da análise de CCD realizada para as condições 3 e 4 da Tabela 02	42
Figura 13 - Biblioteca de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir do isotiocianato de p-clorofenila	43
Figura 14 – Escopo de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir de isotiocianatos de arila	45
Figura 15 - Biblioteca de 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica	48
Figura 16 - Espectro no infravermelho (ATR) da 3-aciltioenaminona 1I e 1I'	49
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 3-aciltioenaminona 1I e 1I'	50
Figura 18 - Expansões do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 3-aciltioenaminona 1I e 1I'	51
Figura 19 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, CDCl_3) e correlação de sinais da 3-aciltioenaminona 1I e 1I'	52
Figura 20 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 3-aciltioenaminona 3I e 3I'	53
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 3-aciltioenaminona 3I e 3I'	54
Figura 22 - Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C da 3-aciltioenaminona 3I e 3I'	54
Figura 23 - 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis derivados da fenilhidrazina obtidos via mecanoquímica	65
Figura 24 - Hidrazonas obtidas a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina e 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica	68
Figura 25 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 13a	70
Figura 26 - Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 13a	71
Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 13b	71
Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 13b	72

Figura 29 - Espectro de infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 13b	73
Figura 30 - Rotação do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 14b	74
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 14b	75
Figura 32 – Equilíbrio tiona-tiol presente no 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 14b	75
Figura 33 - Ressonância Magnética Nuclear Dinâmico de ^1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 14b	76
Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 14b	76
Figura 35 - Espectro de infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 14b ..	77
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído 13f	78
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído 13f	79
Figura 38 - Espectro de infravermelho (KBr) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia 87	80
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia 87	81
Figura 40 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia 87	81
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125 MHz) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia 87	82
Figura 42 - Espectro de infravermelho (KBr) da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	83
Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	84
Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125 MHz) da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	86
Figura 45 - Expansão A do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d ₆) e correlação de sinais da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	87
Figura 46 - Expansão B do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d ₆) e correlação de sinais da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	87
Figura 47 - Expansão C do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d ₆) e correlação de sinais da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	88
Figura 48 - Espectro de infravermelho (KBr) do 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80	90
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) do 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80	91
Figura 50 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H do 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80	91
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d ₆ , 125 MHz) 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80	92
Figura 52 – Biblioteca de 3-aciltioenaminonas sintetizadas via mecanoquímica.....	94
Figura 53 – Derivados de 3-aciltioenaminonas sintetizados via mecanoquímica	96

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01 - Sítios nucleofílicos e reatividade de compostos β -enamino carbonílicos frente a isotiocianatos.....	15
Esquema 02 - Síntese de 3-aciltioenaminonas via refluxo.....	16
Esquema 03 - Metodologias para a síntese de 3-aciltioenaminonas.....	16
Esquema 04 - Síntese de 3-aciltioenaminonas utilizando K-10 como sólido suporte..	17
Esquema 05 - Síntese de 3-aciltioenaminonas utilizando acetilacetona de níquel (II) como catalisador.....	17
Esquema 06 - Síntese de 3-aciltioenaminona cíclica via litiação.....	18
Esquema 07 - Síntese de 3-aciltioenaminona pelo emprego de um agente tioante.....	18
Esquema 08 - Síntese a temperatura ambiente de 3-aciltioenaminonas.....	19
Esquema 09 - Metodologia para a síntese de isotiazol-3,5-dissubstituído-4-carbonitrila através de ciclização oxidativa.....	20
Esquema 10 - Cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas e isotiocianato de benzoíla para a formação de 4-tioxopirimidinas.....	21
Esquema 11 - Síntese tricomponente de pirimidinas a partir de tioenaminonas.....	21
Esquema 12 - Síntese de pirimidinas a partir de tioenaminonas.....	22
Esquema 13 - Síntese de pirazóis substituídos catalisada por $\text{Cu}_{1.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$	25
Esquema 14 - Síntese de pirazóis tiometilados via eletroquímica.....	25
Esquema 15 - Síntese de 3,5-difenil-1H-pirazóis a partir de chalconas.....	26
Esquema 16 - Síntese de pirazol a partir de enaminona.....	26
Esquema 17 - Síntese de pirazóis a partir da 3-acil-tioenaminona.....	27
Esquema 18 - Síntese de isoxazóis a partir de enaminonas por ultrassom.....	30
Esquema 19 - Síntese de isoxazóis a partir de enaminonas via mecanoquímica.....	30
Esquema 20 - Redução de sulfeto de mercúrio promovida por moagem manual.....	31
Esquema 21 - Síntese mecanoquímica de um cocristal de tetracloroquinidrona por moagem manual.....	31
Esquema 22 - Obtenção de aminas quirais por catálise mecanoenzimática assistida por LAG.....	35
Esquema 23 - Síntese mecanoquímica de quinoxalinas assistida por LAG.....	35
Esquema 24 - Síntese otimizada de 3-aciltioenaminonas a partir do isotiocianato de fenila.....	38
Esquema 25 - Mecanismo de síntese da 3-aciltioenaminona.....	40
Esquema 26 - Otimização da síntese da 3-aciltioenaminona 73a a partir do isotiocianato de p-clorofenila via mecanoquímica.....	41
Esquema 27 - Síntese de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir do isotiocianato de p-clorofenila.....	42
Esquema 28 - Ligações de hidrogênio na estrutura das 3-aciltioenaminonas 1c,73a e 74a	43
Esquema 29 - Síntese de 3-aciltioenaminonas a partir de isotiocianatos de arila via mecanoquímica.....	44
Esquema 30 - Síntese de 3-aciltioenaminonas a partir de isotiocianato de alquila via mecanoquímica.....	46
Esquema 31 - Síntese de 3-aciltioenaminonas em solução a partir do isotiocianato de ciclo-hexila.....	46
Esquema 32 - Reatividade de 3-aciltioenaminonas frente a nucleófilos e eletrófilos...	55
Esquema 33 - Otimização da síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via refluxo...	57

Esquema 34 - Otimização da síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via micro-ondas.....	58
Esquema 35 - Proposta mecanística para a formação de pirazóis e tioúreia cíclica a partir de 3-aciltioenaminonas.	59
Esquema 36 - Reação controle para a síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via micro-ondas.....	60
Esquema 37 - Otimização da síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via mecanoquímica.	61
Esquema 38 – Síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via mecanoquímica.	62
Esquema 39 - Reação tricomponente para a formação do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 13b	62
Esquema 40 – Síntese otimizada e escopo de pirazóis e isoxazóis obtidos via mecanoquímica.	63
Esquema 41 - Otimização da quantidade de LAG empregado na síntese pirazóis e isoxazóis via mecanoquímica.....	64
Esquema 42 - Síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis derivados da fenilhidrazina via mecanoquímica.	65
Esquema 43 - Decomposição da N,N-dimetilhidrazina em meio ácido.	66
Esquema 44 - Reação mecanoquímica de 2-hidrazinabenzotiazol e 3-aciltioenaminonas.....	66
Esquema 45 - Síntese de hidrazonas a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina e 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica	67
Esquema 46 – Equilíbrio tautomérico azo-hidrazo presentes nas hidrazonas obtidas via mecanoquímica.	68
Esquema 47 - Proposta mecanística para a formação dos pirazóis e hidrazonas.	69
Esquema 48 - Equilíbrio conformacional da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrona)-N-fenilbutanotioamida 100c e 100c'	85
Esquema 49 - Reação entre dicloridrato de amidino-3,5-dimetilpirazol 81 e 3-aciltioenaminona 1c em refluxo.	89
Esquema 50 – Síntese do 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80 descrita na literatura.	89
Esquema 51 - Proposta mecanística para a obtenção do 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80	93
Esquema 52 – Síntese mecanoquímica de 3-aciltioenaminonas a partir de β -enamino carbonílicos e isotiocianatos de arila.....	94
Esquema 53 – Síntese mecanoquímica de pirazóis, isoxazóis e hidrazonas.	95
Esquema 54 – Síntese do 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina 80 em refluxo.	96

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 3-ACILTIOENAMINONAS.....	14
1.1.1 Síntese de 3-aciltioenaminonas	15
1.1.2 3-aciltioenaminonas como blocos precursores	19
1.2 OS AZÓIS	22
1.2.1 Pirazóis: síntese e aplicação	24
1.2.2 Isoxazóis: síntese e aplicação	27
1.3. MECANOQUÍMICA.....	30
2. OBJETIVO.....	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
3.1 SÍNTESE DE 3-ACILTIOENAMINONAS.....	36
3.2 CARACTERIZAÇÃO DE 3-ACILTIOENAMINONAS	49
3.3 REATIVIDADE DE 3-ACILTIOENAMINONAS FRENTE A DIFERENTES NUCLEÓFILOS.....	55
3.4 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS E 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-ISOXAZÓIS.....	56
3.5 CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DAS 3-ACILTIOENAMINONAS	70
3.5.1 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis e 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol	70
3.5.2 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis <i>N</i> -substituídos	77
3.5.3 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia	79
3.5.4 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)- <i>N</i> -fenilbutanotioamida	82
3.5.5 3-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina.....	88
4. CONCLUSÃO.....	93
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	97
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	97
5.2 SÍNTESE DE 3-ACILTIOENAMINONAS VIA MECANOQUÍMICA	98
5.3 SÍNTESE DAS 3-ACILTIOENAMINONAS OBTIDAS A PARTIR DO ISOTIOCINATO DE <i>p</i> -CLOROFENILA VIA MECANOQUÍMICA.....	107
5.4 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZOL 13a VIA REFLUXO	110
5.5 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZOL 13a VIA MICRO-ONDAS	
111	
5.6 REAÇÃO CONTROLE PARA A SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS VIA MICRO-ONDAS.....	112
5.7 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS VIA MECANOQUÍMICA	
112	

5.8 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS N-SUBSTITUÍDOS VIA MECANOQUÍMICA	115
5.9 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-ISOXAZÓIS VIA MECANOQUÍMICA A PARTIR DE CLORIDRATO DE HIDROXILAMINA.....	118
5.10 SÍNTESE DE 3-(2-(2,4-DINITROFENIL)HIDRAZONA)-N-FENILBUTANOTIOAMIDA VIA MECANOQUÍMICA	121
5.11 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZOL 13a E DA 1-(2-HIDROXIETIL)-3-FENILTIOUREIA VIA MICRO-ONDAS.....	124
5.12 SÍNTESE DO 3-(3,5-DIMETIL-1 <i>H</i> -PIRAZOL-1-IL)-N-FENIL-1,2,4-TIADIAZOL-5-AMINA.....	125
BIBLIOGRAFIA	126
ANEXOS	131
ANEXO A – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DAS 3-ACILTIOENAMINONAS SINTETIZADAS.....	131
ANEXO B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS SINTETIZADOS	163
ANEXO C – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-ISOXAZÓIS SINTETIZADOS	175
ANEXO D – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DAS 3-(2-(2,4-DINITROFENIL)HIDRAZONA)-N-FENILBUTANOTIOAMIDA SINTETIZADAS	181
ANEXO E – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA 1-(2-HIDROXIETIL)-3-FENILTIOUREIA	186
ANEXO F – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO 3-(3,5-DIMETIL-1 <i>H</i> -PIRAZOL-1-IL)-N-FENIL-1,2,4-TIADIAZOL-5-AMINA.....	187

1. INTRODUÇÃO

1.13-ACILTIOENAMINONAS

As 3-aciltioenaminonas são intermediários versáteis na construção de moléculas orgânicas devido à presença de um sistema conjugado N-C=C-C=S α -acilado. Esta espécie apresenta um amplo número de centros reativos (**Figura 01**). A sua extensa deslocalização de nuvem eletrônica proporciona a estes compostos três sítios eletrofílicos e quatro nucleofílicos em sua estrutura que, frente a diferentes nucleófilos ou eletrófilos, pode levar a obtenção de derivados com grande potencial biológico como, por exemplo, heterociclos nitrogenados.¹

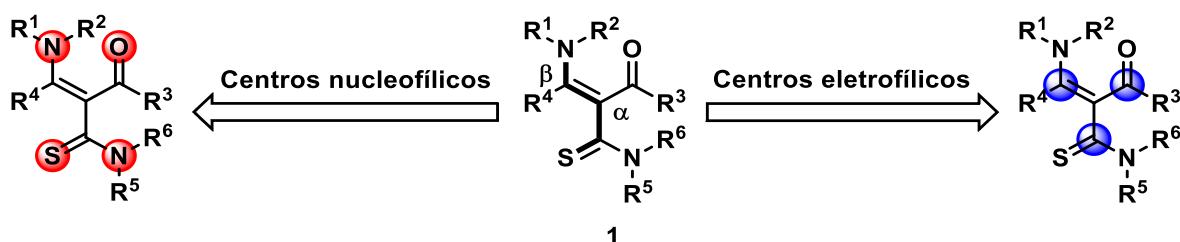
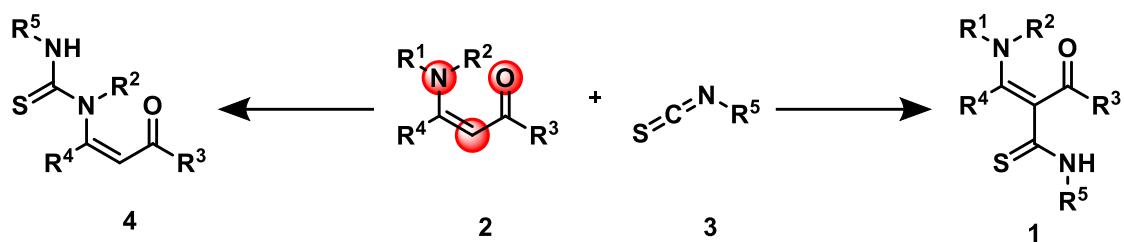


Figura 01 - Estrutura e centros reativos das 3-aciltioenaminonas.

A classe de moléculas em estudo pode ser obtida a partir de compostos β -enamino carbonílicos, nucleófilos tridentados que frente a diferentes eletrófilos podem levar a formação do produto de *N*-adição, resultando na obtenção de tioúreias, ou *C*-adição, originando as 3-aciltioenaminonas (**Esquema 01**).^{2,3} O que irá determinar o produto a ser formado será a natureza do eletrófilo e nucleófilo empregado na síntese. Comumente, isotiocianatos são utilizados para obter 3-aciltioenaminonas, pois são eletrófilos moles que reagem preferencialmente com o sítio nucleofílico mole das enaminonas, resultando na formação das 3-aciltioenaminonas.^{1,4}

Estes compostos podem ser obtidos na forma de β -enamino cetonas α -aciladas ou β -enamino ésteres α -acilados, que devido a dupla ligação tetra-substituída, podem ser encontrados na forma de isômeros *Z* e/ou *E*. Para além disso, a ligação simples entre os carbonos de seu sistema conjugado proporciona as 3-aciltioenaminonas a possibilidade de assumirem as conformações *S-cis* ou *S-trans*. (**Figura 02**).¹



Esquema 01 - Sítios nucleofílicos e reatividade de compostos β -enamino carbonílicos frente a isocianatos.

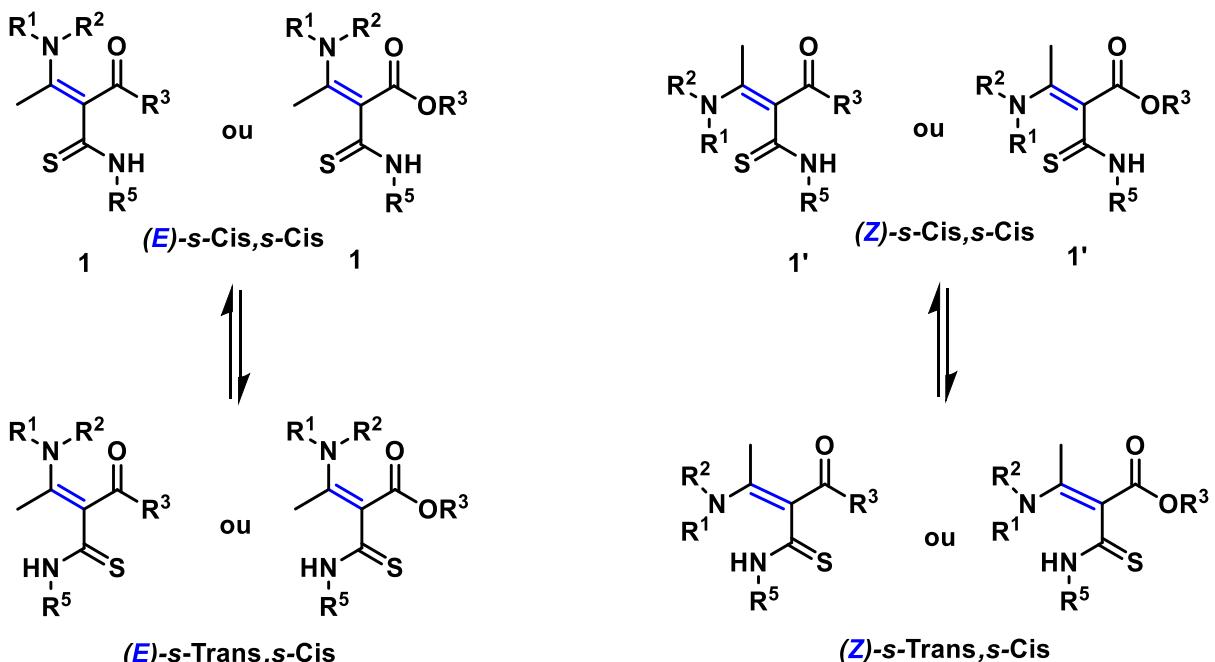


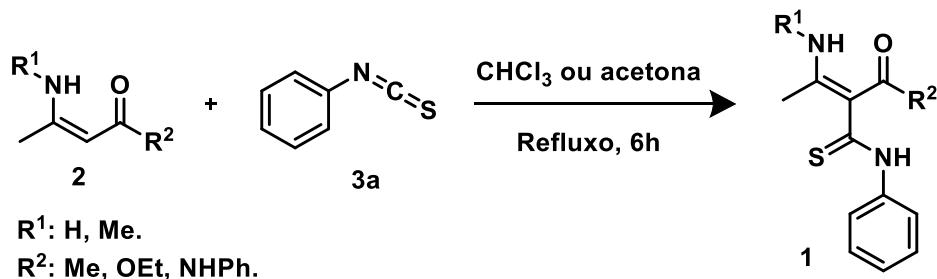
Figura 02 - Conformações e configurações das 3-aciltioenaminonas.

1.1.1 Síntese de 3-aciltioenaminonas

Contudo, apesar da sua atrativa estrutura que possibilita que esta espécie atue como um versátil bloco de construção de moléculas, as investigações sobre a síntese de 3-aciltioenaminonas são escassas. Um dos primeiros relatos de síntese de 3-aciltioenaminonas ocorreu em 1985, onde enaminonas foram empregadas frente ao isocianato de fenila em refluxo de acetona ou clorofórmio por 6h, o rendimento das reações não é informado pelos autores (**Esquema 02**).⁴

A síntese de 3-aciltioenaminonas também foi relatada a partir de enaminonas cíclicas frente a isocianatos por meio de duas metodologias distintas. Na primeira, a espécie de interesse é formada por meio de uma reação

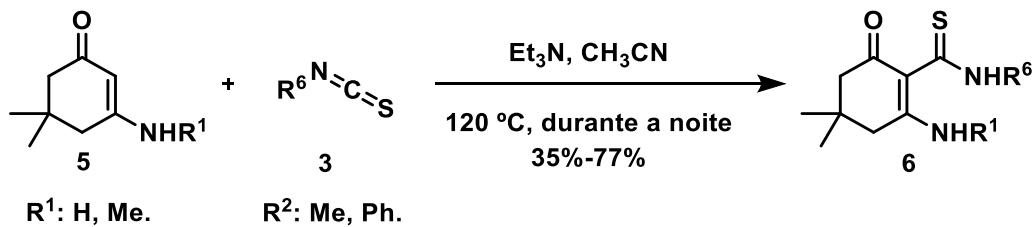
em um vaso de pressão de aço inox, empregando trietilamina e acetonitrila sob aquecimento à 120 °C durante uma noite, **Esquema 03, metodologia 1**. Já na segunda metodologia, o produto de C-adição é obtido a partir de uma reação sequencial, onde após uma etapa empregando hidreto de sódio como base em refluxo de THF, há a adição do isotiocianato no meio (**Esquema 03, metodologia 2**).⁵



Esquema 02 - Síntese de 3-aciltioenaminonas via refluxo.

FONTE: Adaptado da referência 4.

Metodologia 1:



Metodologia 2:

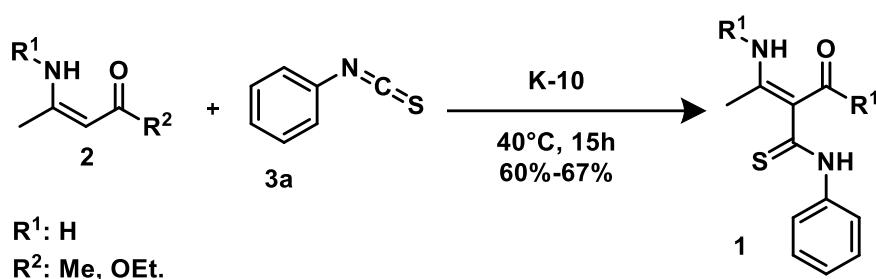


Esquema 03 - Metodologias para a síntese de 3-aciltioenaminonas.

FONTE: Adaptado da referência 5.

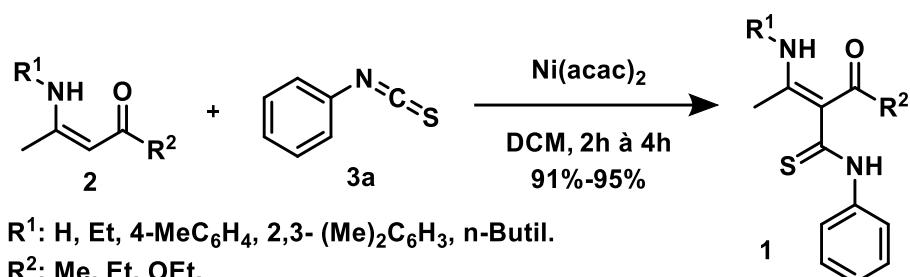
Para além disso, reações auxiliadas por suportes sólidos e catalisadores já foram relatadas na literatura. Estas abordagens foram utilizadas visando promover reações seletivas e evitar a formação de misturas isoméricas.

Braibante e colaboradores empregaram Montmorilonita (K-10) frente a materiais de partida análogos aos descritos anteriormente, em um sistema de aquecimento a 40°C por 15h, e obtiveram 3-aciltioenaminonas apenas na forma do isômero *E*, com rendimentos de 60% e 67% (**Esquema 04**).⁶ Ainda, Sheibani e Seifi, em 2009, obtiveram compostos similares a partir do uso de acetilacetonato de níquel (II) como catalisador em reações de formação de 3-aciltioenaminonas em refluxo de diclorometano (**Esquema 05**).⁷



Esquema 04 - Síntese de 3-aciltioenaminonas utilizando K-10 como sólido suporte.

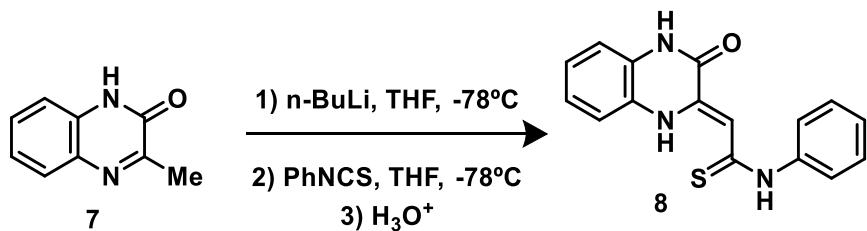
FONTE: Adaptado da referência 6.



Esquema 05 - Síntese de 3-aciltioenaminonas utilizando acetilacetato de níquel (II) como catalisador

FONTE: Adaptado da referência 7.

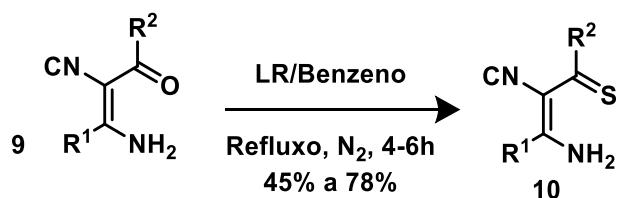
A síntese de 3-aciltioenaminonas cíclicas também é descrita na literatura. A formação do produto de C-adição é relatada através de uma reação de litiação da 3-metil-1*H*-quinoxalina-2-ona, seguida de uma substituição com fenilisotiocianato, resultando composto cíclico com 70% de rendimento (Esquema 06).⁸



Esquema 06 - Síntese de 3-aciltioenaminona cíclica via litiação.

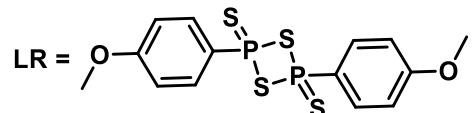
FONTE: Adaptado da referência 8.

Esses compostos podem ser obtidos também por meio de reações de tioacilação através do uso de agentes tioionantes como, por exemplo, o reagente de Lawesson (LR), o qual foi submetido frente a enaminonas em refluxo de benzeno a fim de obter tioenaminonas (**Esquema 07**).⁹



R¹: CH₃, C₆H₅, p-CH₃OC₆H₄.

R²: CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂OC₆H₅, CH₂OC₆H₃Cl₂(2,4), p-NO₂C₆H₄, 2-furil, 2-tienil, (CH=CH₂)-C₆H₅, C≡C-C₆H₅.



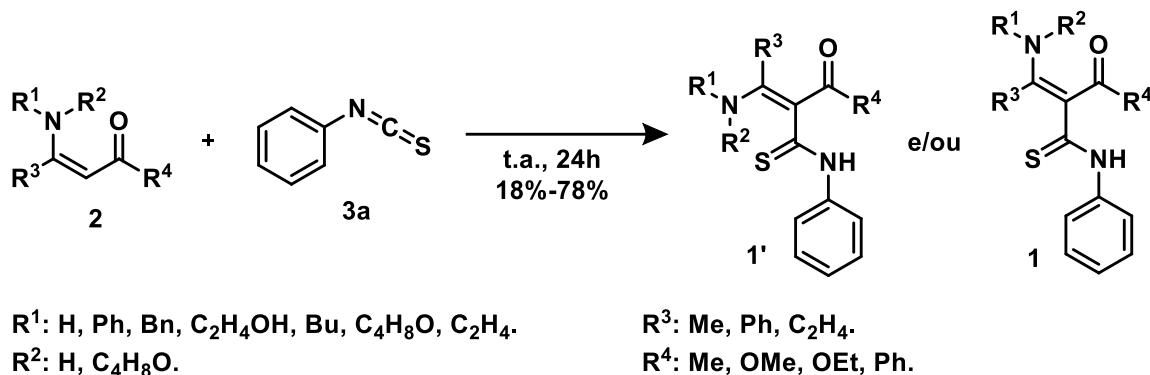
Esquema 07 - Síntese de 3-aciltioenaminona pelo emprego de um agente tioionante.

FONTE: Adaptado da referência 9.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu uma síntese sem solventes, na qual enaminonas e fenilisotiocianato foram submetidos a agitação em temperatura ambiente por 24h. As 3-aciltioenaminonas foram obtidas com rendimentos de 18% a 78%. Entretanto, a maioria dos compostos se apresentou como uma mistura isomérica Z/E com proporção de 3:1, onde o composto Z era o majoritário (**Esquema 08**), havendo perda de seletividade quando comparado às metodologias anteriores.¹

Podemos ver que dentre as metodologias de síntese descritas não se observa uma preocupação com os danos que essas possam causar ao meio ambiente e à saúde humana. Além dos longos tempos reacionais, que demandam um grande gasto energético, essas fazem o uso de solventes

nocivos, catalisadores e auxiliares que tornam o processo de síntese e purificação complexo, levando a um maior volume de resíduos.



Esquema 08 - Síntese a temperatura ambiente de 3-aciltioenaminonas.

FONTE: Adaptado da referência 1.

Dessa forma, observamos que além do pequeno número de relatos a respeito da síntese de 3-aciltioenaminonas, há uma lacuna na literatura de rotas sintéticas verdes para estes compostos. Logo, investigações de novas metodologias que atendam os parâmetros da química verde para a formação dessa espécie se mostra interessante dentro da síntese orgânica, em especial devido a importância dessa como precursora na construção de compostos bioativos.

1.1.2 3-aciltioenaminonas como blocos precursores

As 3-aciltioenaminonas são um interessante bloco de construção de heterociclos nitrogenados (**Figura 03**) devido seu amplo número de centros reativos. Os derivados de 3-aciltioenaminonas são notáveis por suas propriedades bioativas, dentre essas podemos destacar suas atividades antifúngicas, anticancerígenas, antibacteriana, entre diversas outras que fazem com que esses sejam largamente utilizados em diversos setores industriais como por exemplo na agricultura, na indústria de corantes, plásticos e na medicina. ¹⁰⁻

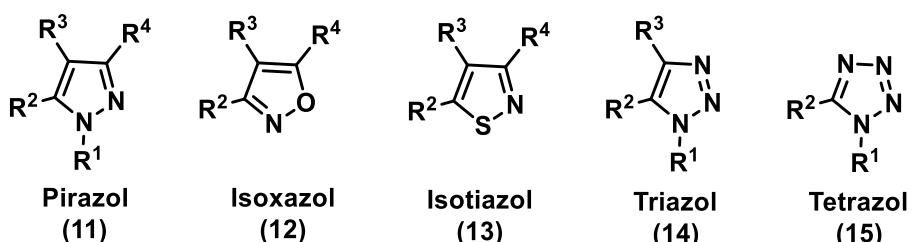
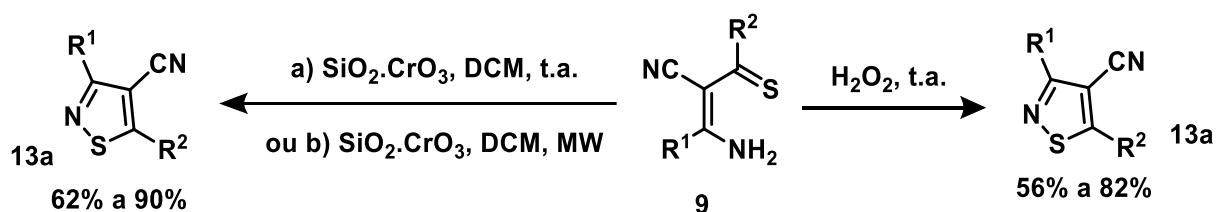


Figura 03 - N-heterocílicos obtenidos a partir de 3-aciltioenaminonas.

Um exemplo de *N*-heterociclo sintetizado a partir de 3-aciltioenaminonas são os isotiazóis, fungicidas e inseticidas usados na agricultura, corantes, detergentes, descontaminantes de pigmentos, repelentes, etc. Esses compostos podem ser obtidos através da ciclização oxidativa de sistemas conjugados do tipo $N\text{-C}=\text{C-C=S}$, o qual é característico das tioenaminonas.⁹

Mishra e colaboradores, propuseram a síntese desses compostos empregando 3-aciltioenaminonas na presença de peróxido de hidrogênio sob agitação à temperatura ambiente, e uma série de isotiazóis foram obtidos com rendimentos de 56% a 82%.⁹ Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa desenvolveu duas metodologias utilizando $\text{SiO}_2\text{.CrO}_3$, uma reação em diclorometano à temperatura ambiente e uma síntese via micro-ondas empregando o mesmo solvente.¹² (**Esquema 09**).

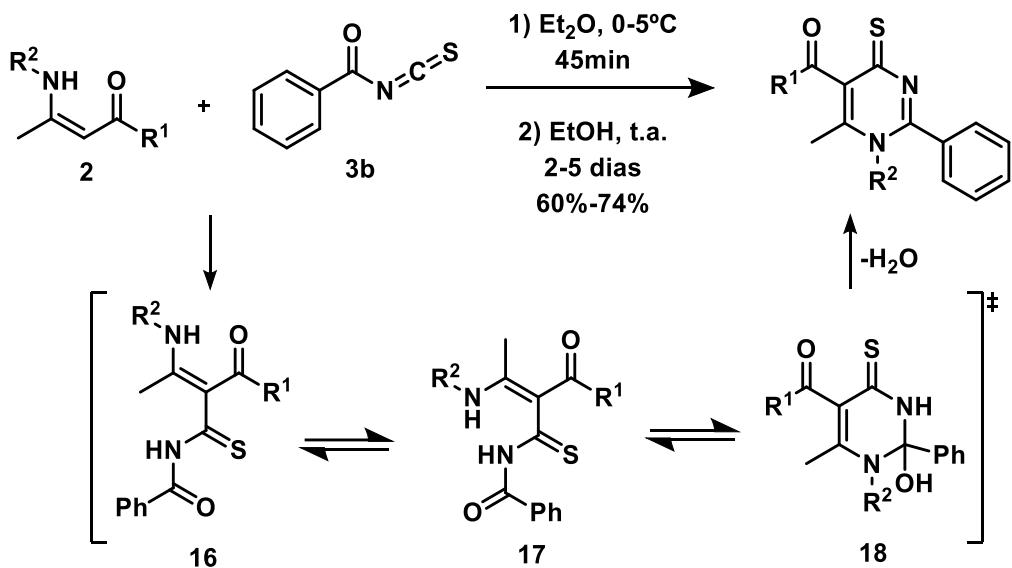


Esquema 09 - Metodologia para a síntese de isotiazol-3,5-dissubstituído-4-carbonitrila através de ciclização oxidativa.

FONTE: Adaptado das referências 9 e 12.

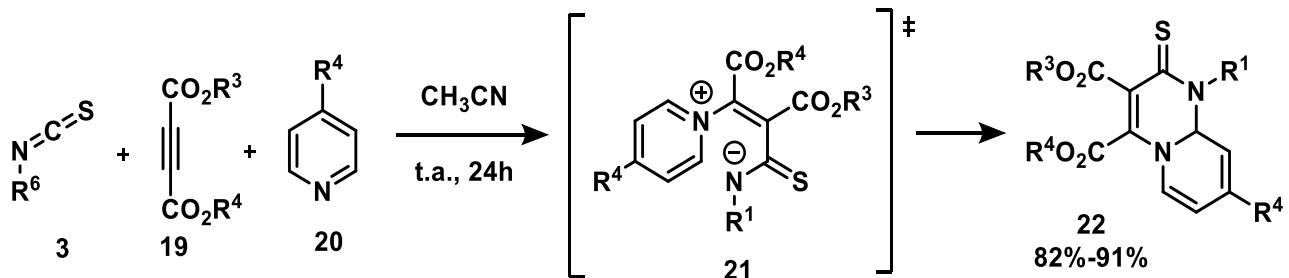
O emprego de 3-aciltioenaminonas na construção de heterociclos nitrogenados não fica restrito apenas a anéis de 5 membros. Em 2007, Cunha e colaboradores propuseram uma cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas e o isocianato de benzoíla (**Esquema 10**), a qual tem como intermediário da reação uma 3-aciltioenaminona, para obter 4-tioxopirimidinas, substâncias constituintes de diversos compostos com atividades anticancerígenas,

antimicrobianas, antidepressivas e diversas outras.¹⁵ Outros exemplos envolvem a formação uma série de pirimidinas e estruturas análogas através de reações de ciclização de tioenaminonas em diferentes condições reacionais (Esquemas 11 e 12).^{16,17}



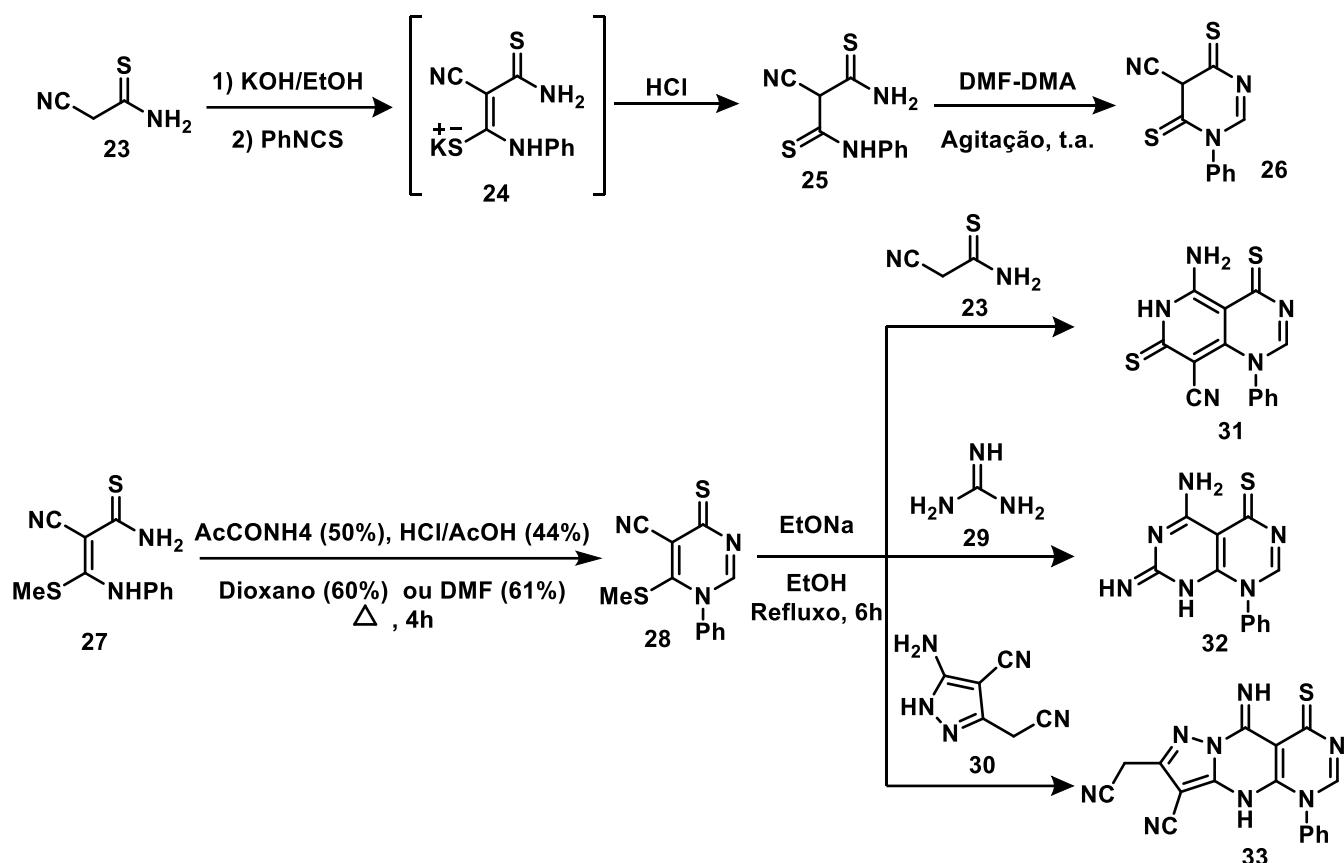
Esquema 10 - Cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas e isotiocianato de benzoíla para a formação de 4-tioxopirimidinas

FONTE: Adaptado da referência 15.



Esquema 11 - Síntese tricomponente de pirimidinas a partir de tioenaminonas.

FONTE: Adaptado da referência 16.



Esquema 12 - Síntese de pirimidinas a partir de tioenaminonas

FONTE: Adaptado da referência 17.

Diante do exposto, vemos que as tioenaminonas são moléculas versáteis como material de partida dentro da síntese orgânica, especialmente na obtenção de espécies nitrogenadas cíclicas de 6 ou 5 membros, as quais são amplamente empregados em diversas esferas da sociedade devido as suas propriedades e funcionalidade.

1.2 OS AZÓIS

Dentre os derivados de 3-aciltioenaminonas, uma série de compostos que nos chama atenção em virtude da sua ampla aplicabilidade dentro da química medicinal e na indústria farmacêutica. Esses são caracterizados por um anel aromático de 5 membros, o qual contém pelo menos um átomo de nitrogênio e um outro heteroátomo (N, S ou O) em sua estrutura (**Figura 04**).¹⁸ Devido as possibilidades de substituição do heteroátomo dentro do anel aromático, esses compostos apresentam uma grande variedade estrutural.

Esses compostos vêm se destacando dentro da química de materiais devido a sua polarizabilidade, alta estabilidade e a possibilidade de formar interações de hidrogênio com outras espécies, tornando-se moléculas interessantes para a indústria tecnológica.¹⁹

Para além disso, nos casos em que há um hidrogênio, ou um grupo de fácil migração, diretamente ligado ao heteroátomo do anel, esses compostos apresentam tautomerismo (**Figura 05**), o que possibilita com que essas moléculas interajam de maneiras diferentes com receptores de processos biológicos dado o tautômero predominante no meio, visto que estes diferem não apenas na sua estrutura, mas também em suas propriedades físico-químicas.¹⁸

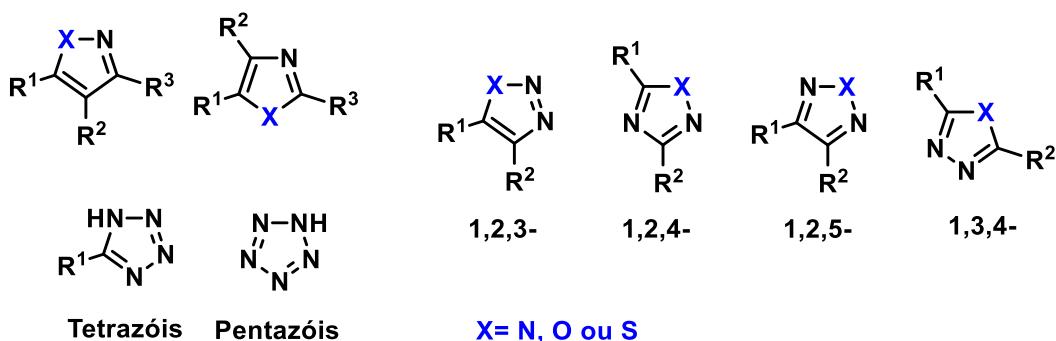


Figura 04 – Diferentes estruturas de compostos azólicos

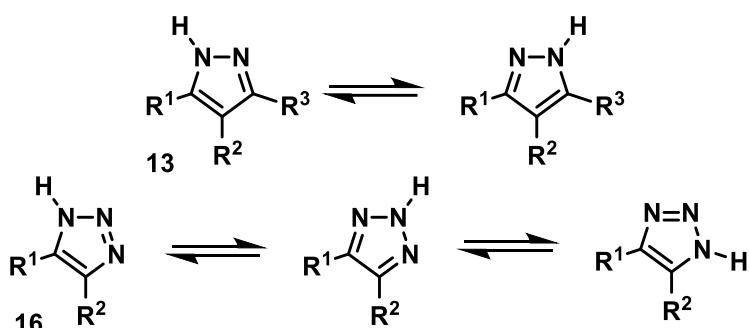


Figura 05 – Tautomerismo em azóis.

A síntese de compostos dessa classe é vastamente abrangida na literatura, entretanto, dois nos chamam atenção, os pirazóis e isoxazóis, dado a possibilidade de obtenção destes através de reações de ciclocondensação entre 1,3-dieletrófilos (**Figura 06**, sítios eletrofílicos destacados em azul), como as tioenaminonas, e dinucleófilos, como hidrazinas e hidroxilaminas (**Figura**

06). Dessa forma, essas moléculas são um interessante alvo sintético dentre da química de derivados de 3-aciltioenaminonas.¹⁰

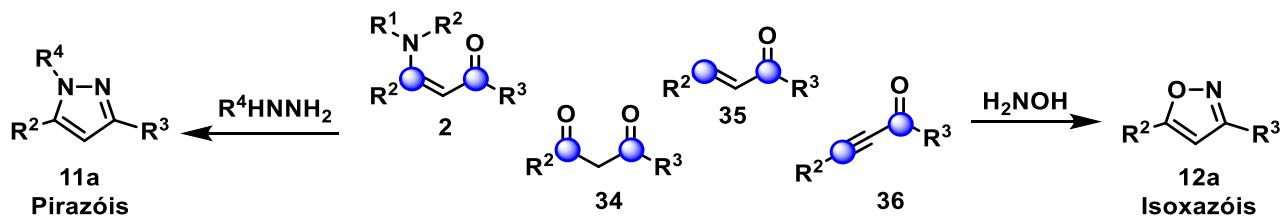


Figura 06 – Obtenção de pirazóis e isoxazóis a partir de 1,3-dieletrofílos.

1.2.1 Pirazóis: síntese e aplicação

Os pirazóis são caracterizados pela presença de dois nitrogênios adjacentes em seu anel de cinco membros, alguns desses compostos apresentam propriedades antibacteriana, antiviral, anticancerígena, antidiabética, antiobesidade, antiinflamatória, etc.²⁰ Devido a isso, eles compõe a estrutura de insumos farmacêuticos ativos de diversos medicamentos (Figura 07).²¹ Para além disso, são capazes de formar interações de hidrogênio, podendo ser aplicados na obtenção de mesofases para confecção de cristais líquidos.¹⁹

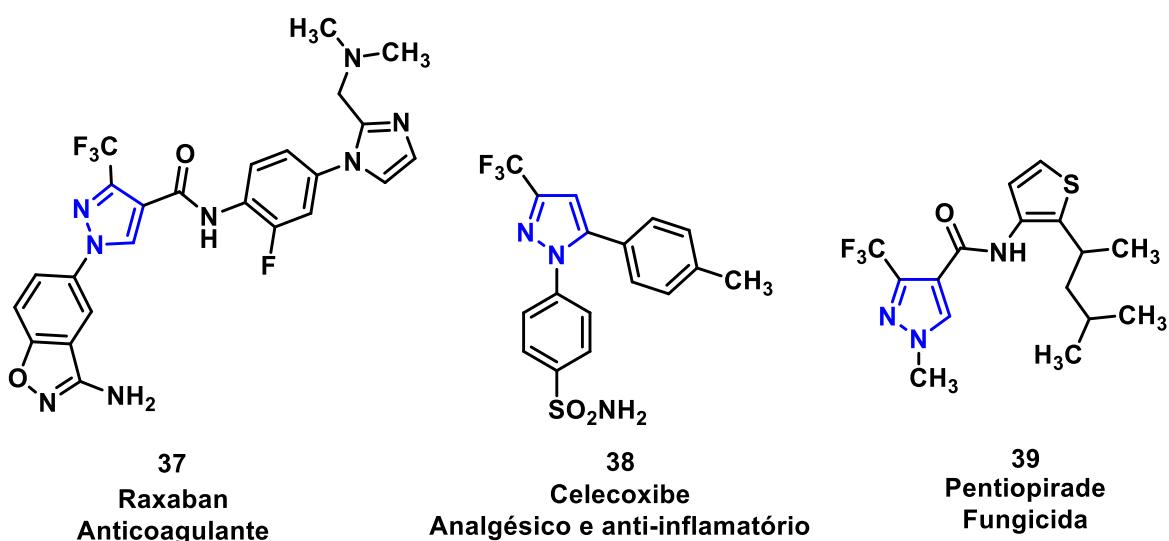
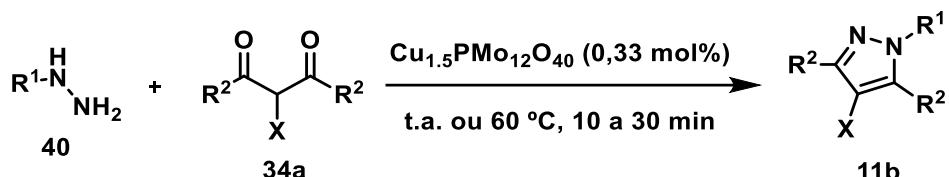


Figura 07 - Princípios ativos de fármacos que contém o núcleo pirazólico.

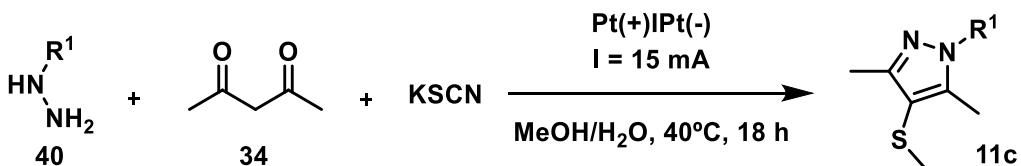
Com base nisso, muitas metodologias para a síntese desses compostos são descritas na literatura, entre elas temos reações de acoplamento cruzado catalisado por metais de transição, anelação [3+2] ou [4+1], ciclizações eletrofílicas de hidrazonas, entre outras. Entretanto, dentre essas, a mais comumente empregada é a reação de hidrazinas com dieletrófilos, em virtude do uso de reagentes acessíveis e com grande variedade estrutural.^{10, 19}

Uma das metodologias mais antigas empregada para a síntese de pirazóis é a ciclocondensação de 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas proposta por Knorr em 1883.²² Ao longo das décadas, rotas mais eficientes e sustentáveis foram propostas para essas reações. Yu e colaboradores, por exemplo, relataram a síntese de pirazóis em condições brandas catalisada por $\text{Cu}_{1.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (**Esquema 13**).²¹ Recentemente, um método eletroquímico one-pot para a obtenção de pirazóis tiometilados foi proposto, resultando nos compostos de interesse com bons rendimentos (**Esquema 14**).²³



Esquema 13 - Síntese de pirazóis substituídos catalisada por $\text{Cu}_{1.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$.

FONTE: Adaptado da referência 21.

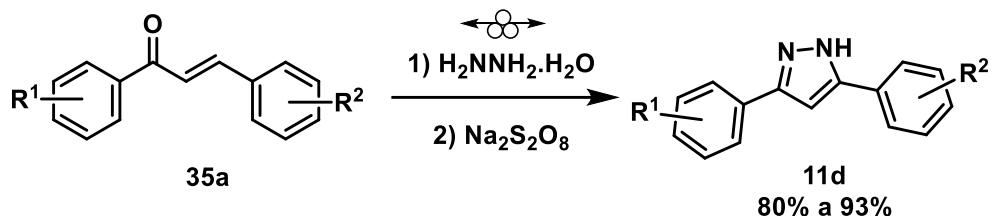


Esquema 14 - Síntese de pirazóis tiometilados via eletroquímica.

FONTE: Adaptado da referência 23.

Sistemas análogos a estes, como as chalconas, são também utilizados na obtenção de pirazóis, sendo amplamente descritas na literatura como material de partida para esses compostos. Em 2014, uma síntese mecanoquímica livre de solvente, em duas etapas, foi descrita para a formação de 3,5-difenil-1*H*-pirazóis a partir de chalconas e hidrato de hidrazina, onde era

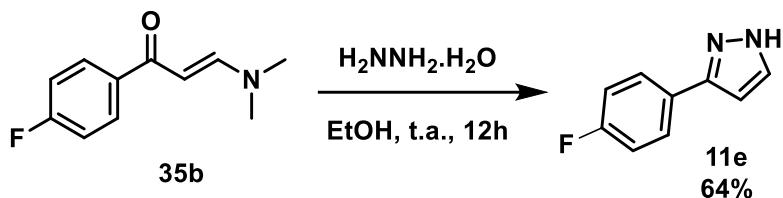
necessário para alcançar os núcleos de interesse uma etapa de oxidação com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Ao todo 15 compostos foram sintetizados com rendimentos de 80% a 93% (**Esquema 15**).²⁴



Esquema 15 - Síntese de 3,5-difenil-1H-pirazóis a partir de chalconas.

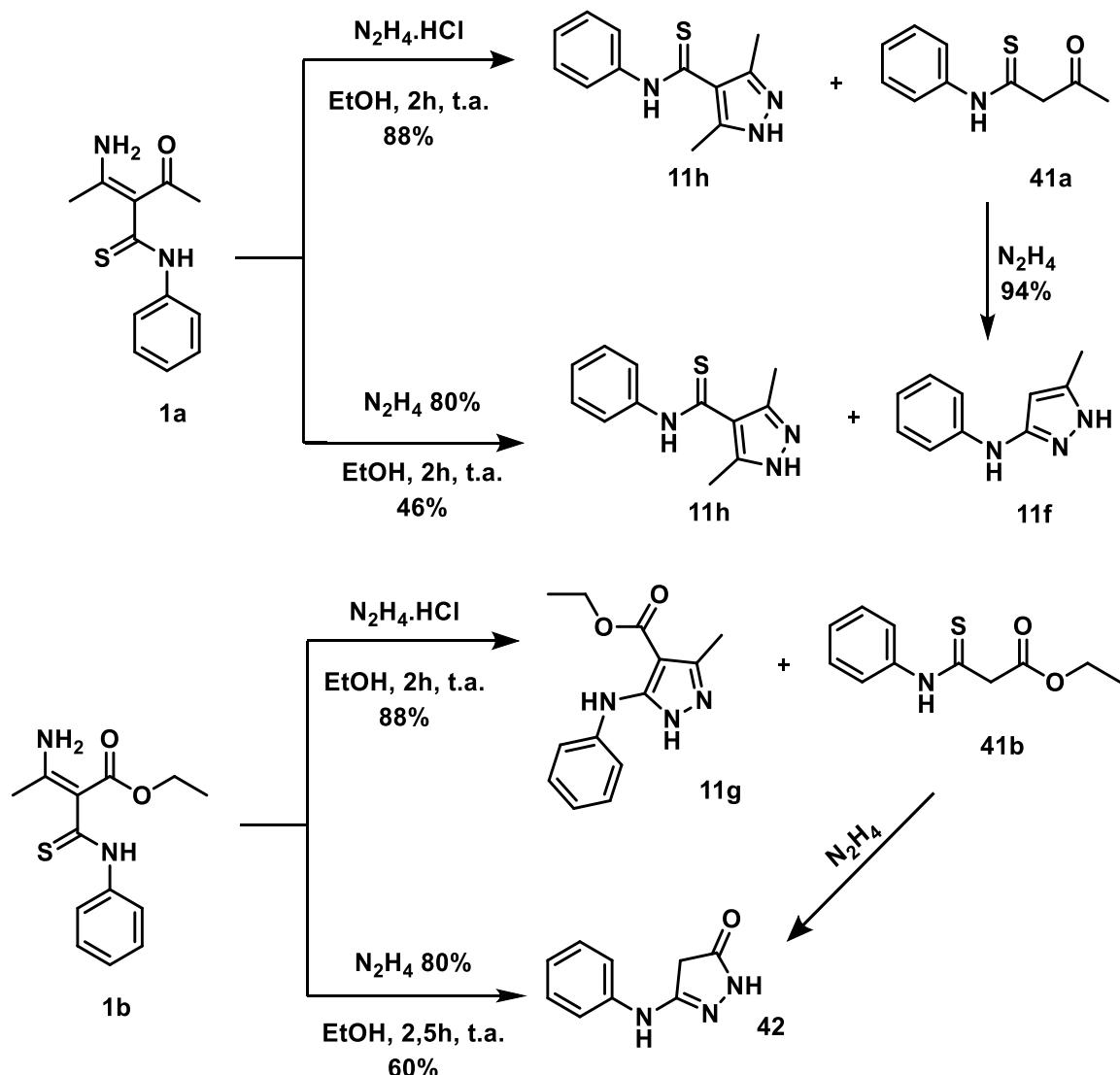
FONTE: Adaptado da referência 24.

Enaminonas e tioenaminonas também podem ser empregadas como material de partida para esses núcleos. Um relato de obtenção de pirazol a partir de enaminonas consiste na reação desta espécie frente a hidrazina utilizando etanol como solvente a temperatura ambiente por 12h, onde o produto de interesse foi obtido com 64% de rendimento (**Esquema 16**).²⁵ Braibante e colaboradores investigaram a obtenção desses compostos a partir de 3-aciltioenaminonas frente a hidrato de hidrazina e cloridrato de hidrazina, empregando também etanol como solvente (**Esquema 17**). Entretanto, os compostos formados não foram obtidos seletivamente, se apresentando, na maioria dos casos, como a mistura de dois produtos.²⁶



Esquema 16 - Síntese de pirazol a partir de enaminona.

FONTE: Adaptado da referência 25.



Esquema 17 - Síntese de pirazóis a partir da 3-acyl-thioenaminona.

FONTE: Adaptado da referência 26.

1.2.2 Isoxazóis: síntese e aplicação

Os isoxazóis apresentam uma estrutura similar a dos pirazóis e são caracterizados por um anel aromático de 5 membros. Entretanto, em vez de dois nitrogênios em seu anel, agora temos a presença de um átomo de oxigênio adjacente ao nitrogênio. Devido às suas propriedades acaricida, inseticida e herbicida (**Figura 08**) estes são utilizados na agricultura no combate e prevenção de pragas.²⁷ Esses compostos compõe a estrutura de diversos fármacos conhecidos, como os presentes na Leuflunomida e a Risperidona

(**Figura 08**), e na ciência de materiais na confecção de células solares, líquidos cristalinos, materiais energéticos, etc.^{27; 28}

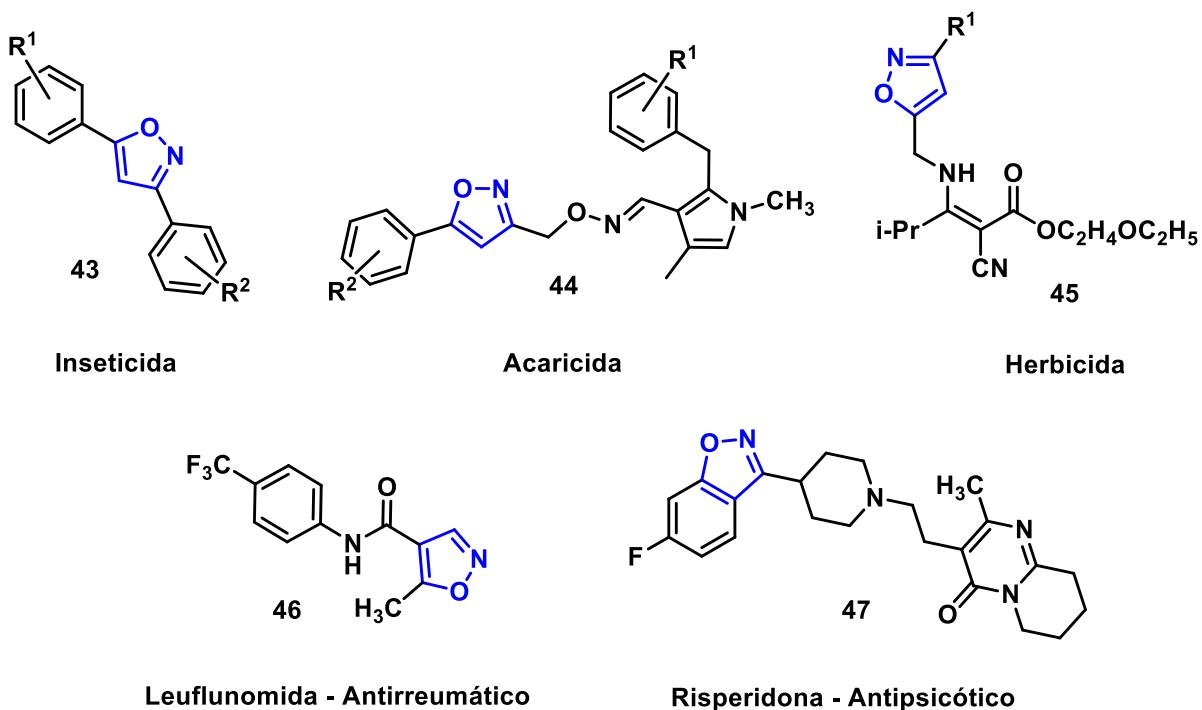


Figura 08 - Isoxazóis com propriedades bioativas empregados na agricultura e na indústria de fármacos.

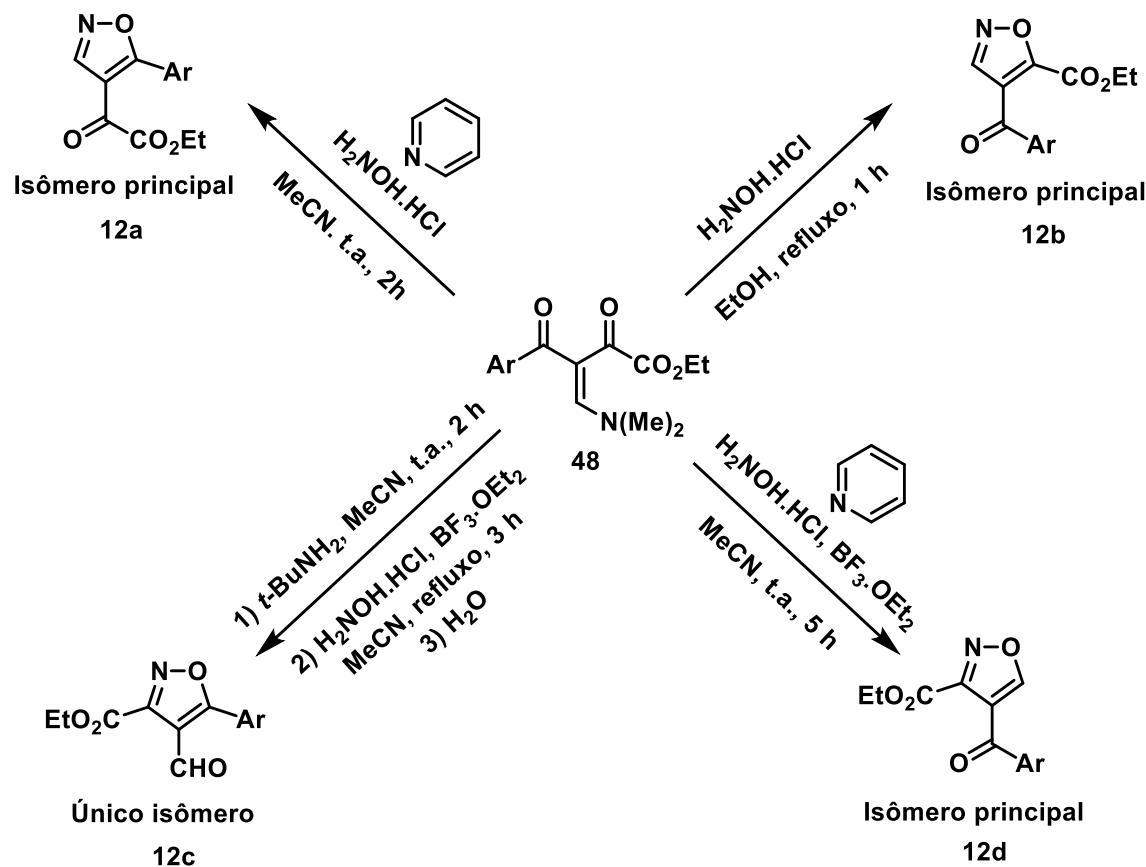
FONTE: Adaptado das referências 27 e 28.

Assim como os pirazóis, estes também são formados a partir de reações de ciclocondensação, porém misturas regioisoméricas são frequentemente observadas ao aplicar essa metodologia.²⁸ A fim de evitar isto, as rotas sintéticas que empregam essa reação constantemente fazem uso de ácidos ou bases fortes, catalisadores a base de metais de transição e altas temperaturas.²⁹ A busca por condições reacionais mais brandas para esses compostos se tornou um desafio dentro da síntese orgânica.

Para além disso, outras rotas sintéticas são descritas na literatura, como a cicloadição 1,3-dipolar de óxidos de nitrila com dipolaróficos, ciclizações de éteres de alquinil-oxima, reações de α -nitro carbonílicos com metil cetonas ou alcenos terminais, entre outras.²⁹

Rosa e colaboradores relataram quatro metodologia para a síntese de isoxazóis substituídos por meio da ciclocondensação de β -enamino dicetonas

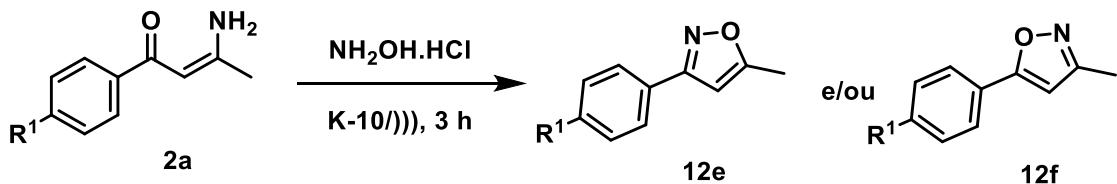
e cloridrato de hidroxilamina, em condições reacionais brandas, empregando etanol ou acetonitrila como solvente e, em alguns casos, trifluoreto de boro como ácido de Lewis. (Esquema 18).²⁸



Esquema 18 – Diferentes metodologias para a síntese de isoxazóis substituídos.

Fonte: Adaptado da referência 28.

Enaminonas já foram descritas como material de partida frente a cloridrato de hidroxilamina para a síntese desses compostos, empregando montmorilonita (K-10) como suporte sólido em uma reação promovida por ondas ultrassônicas. Os autores observaram a formação de uma mistura regioisomérica, onde na maioria dos casos foi possível isolar o produto 62 com rendimentos de 89% a 99% (Esquema 19).³⁰

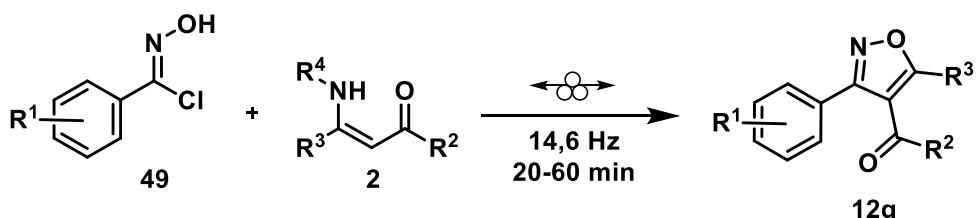


R^1 : H, Me, OMe, NO₂.

Esquema 18 – Síntese de isoxazóis a partir de enaminonas por ultrassom.

FONTE: Adaptado da referência 30.

Uma outra rota de síntese empregando este mesmo material de partida foi descrita por Xu e colaboradores em 2018, estes promoveram a formação de isoxazóis através da mecanoquímica, em uma reação de cicloadição [3+2], livre de solventes e catalisadores, a partir de enaminonas e oximas (**Esquema 20**).²⁹



Esquema 19 – Síntese de isoxazóis a partir de enaminonas via mecanoquímica.

FONTE: Adaptado da referência 29.

Dessa forma, visto que a síntese de pirazóis e isoxazóis a partir de sistemas análogos ao da 3-aciltioenaminonas é escassa, a possibilidade de novas rotas sintéticas verdes para esses azóis a partir de tioenaminonas ainda demanda atenção.

1.3. MECANOQUÍMICA

A mecanoquímica consiste em uma técnica que promove reações químicas através do uso de energia mecânica para a quebrar e formar de ligações químicas.^{31,32} Essa metodologia foi negligenciada pelos químicos por muito tempo, entretanto, atualmente é considerada pela IUPAC uma das 10 tecnologias que mudarão o mundo.³³ Dentre as vantagens da mecanoquímica estão a dispensa do uso de solventes, menor quantidade de resíduo gerado,

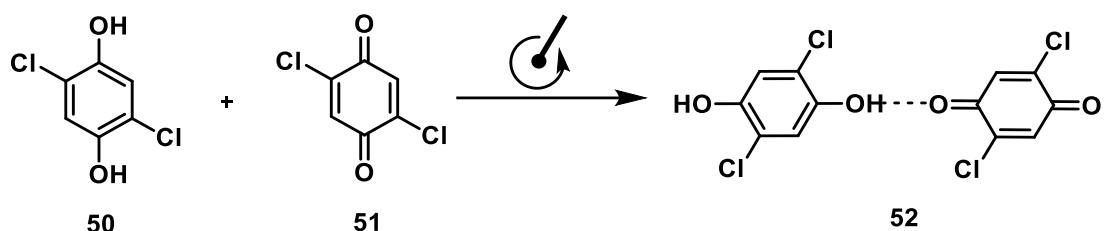
menores tempos reacionais, maior reproduzibilidade, melhor seletividade e bons rendimentos.³³

Um dos primeiros registros de uma reação química promovida por mecanoquímica foi a redução de sulfeto de mercúrio na presença de vinagre na Grécia Antiga (**Esquema 21**).³⁴ Na síntese orgânica, esse ocorreu em 1893, através da obtenção de um cocristal de tetracloroquinidrona por moagem manual (**Esquema 22**).³⁵ Desde então, a mecanoquímica passou a ser empregada na obtenção de cocristais, o que impulsionou a sua aplicação dentro da indústria farmacêutica. Entretanto, essa não ficou restrita apenas a esta área, sendo aplicada na química, mineração, medicina, indústria de plásticos, etc.^{33,34}



Esquema 20 - Redução de sulfeto de mercúrio promovida por moagem manual.

FONTE: Adaptado da referência 34.



Esquema 21 - Síntese mecanoquímica de um cocristal de tetracloroquinidrona por moagem manual.

FONTE: Adaptado da referência 35.

Com o avanço da ciência e ampla aplicação da técnica, surgiu a necessidade de modernização da mesma. Assim, moinhos automatizados foram desenvolvidos, permitindo o maior controle dos parâmetros envolvidos durante a moagem e resultando em menores tempos reacionais, maior reproduzibilidade e na produção em larga escala.^{34,36,37} Nos laboratórios de síntese orgânica, dois tipos de equipamentos de mecanoquímica são comumente usados para promover reações químicas: o moinho planetário (**Figura 09 (B)**) e o vibracional (**Figura 09 (D)**). A principal diferença entre esses aparelhos está no movimento que estes realizam durante a sua execução (**Figura 09 (A) e (C)**). Enquanto no

moinho planetário a energia mecânica é promovida pelo cisalhamento, no vibracional é a força de impacto.³⁷

Independente do moinho utilizado, a energia cinética das esferas antes dos choques, a forma como essa será transferida para os materiais de partida e a frequência das colisões é o que determina a eficácia da reação mecanoquímica.³⁸ Assim, os aparelhos modernos nos proporcionam controlar alguns parâmetros a fim de melhorar a efetividade do método, como a frequência de rotação do reator, o tempo de moagem, o material do frasco de moagem e das esferas, o grau de enchimento destes e o uso de auxiliares de moagem.^{39,40}

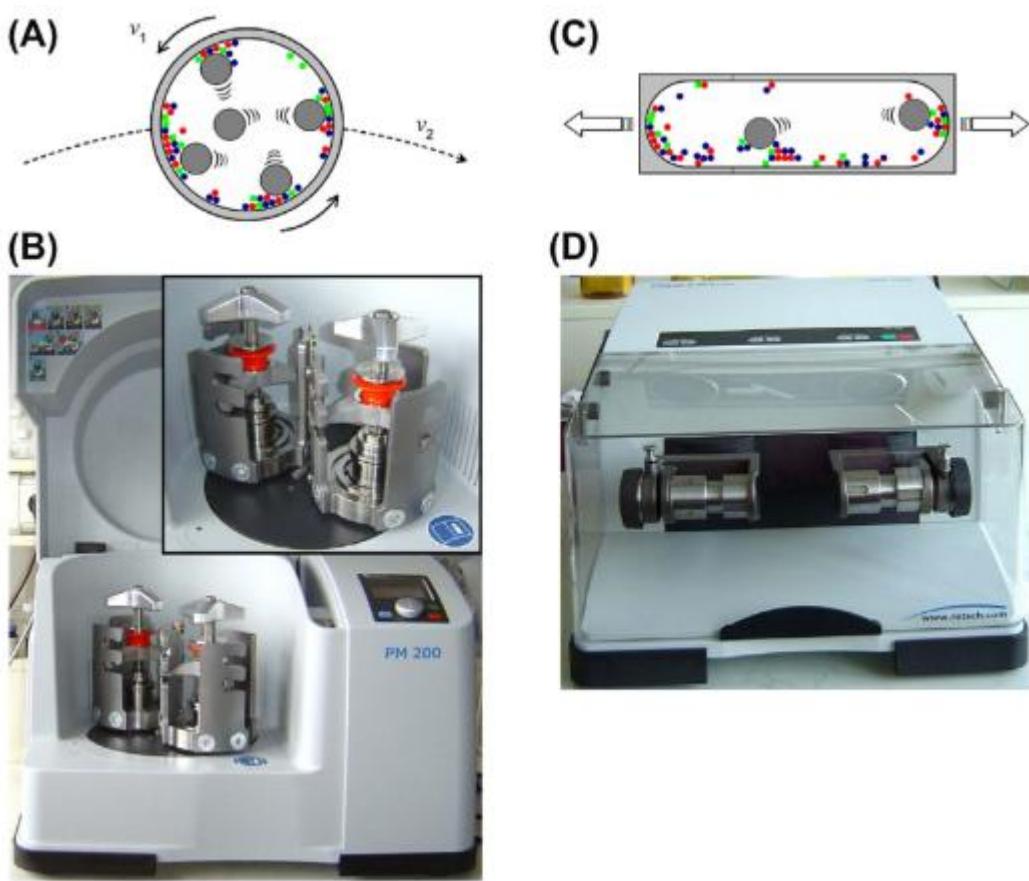


Figura 09 - Moinho de bolas planetário Retsch PM200 (B) e esquema de seu princípio de funcionamento (A), e moinho de bolas vibracional MM400 Retsch (D) juntamente a representação da sua operação (C)

FONTE: Adaptado da referência 34.

A frequência de rotação por exemplo, está diretamente associada a velocidade do sistema, **Equação 01**, e a energia cinética transferida durante a reação, **Equação 02**. Logo, quanto maior for essa, maior será o valor da energia

cinética fornecida.³⁹ Ainda, pela **Equação 02** vemos que a massa das esferas é diretamente proporcional a energia cinética, logo, o aumento do tamanho ou o número de esferas em um conjunto, aumenta a energia transferida no sistema.

³⁸ Para além disso, o material que constituem estes também está associado a massa do sistema, pois se o volume é constante (considerando um diâmetro de 0,5 cm), a massa depende apenas da densidade do material (**Demonstração 01 (a)**). Logo, quanto mais denso um material, maior é a energia fornecida ao sistema (**Demonstração 01 (b)**).⁴¹

$$v_r = 2\pi f$$

na qual, f : frequência de rotação e v_r : velocidade angular de revolução.

Equação 01 - Velocidade angular de revolução do frasco de moagem.

$$E_C = \frac{m_E v_E^2}{2} = m_E a D_F = E_P, \text{ onde } a = r_R v_R^2$$

na qual, m_E : massa da esfera, v_E : velocidade da esfera, a : aceleração que atua sobre a esfera, D_F : diâmetro do frasco, r_R : raio de revolução e v_R : velocidade angular de revolução.

Equação 02 - Relação entre a energia cinética (E_C) e potencial (E_P) de uma esfera durante a sua trajetória.

FONTE: Adaptado da referência 39.

$$(a) V_E = \frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{4}{3}\pi (0,5 \text{ cm})^3 = 0,52 \text{ cm}^3$$

$$m = D \times V_E$$

$$m_{\text{Ágata}} = 2,6 \frac{g}{\text{cm}^3} \times 0,52 \text{ cm}^3 = 1,36 \text{ g}$$

$$m_{\text{Açô}} = 8,0 \frac{g}{\text{cm}^3} \times 0,52 \text{ cm}^3 = 4,19 \text{ g}$$

$$m_{\text{Carbeto}} = 15,6 \frac{g}{\text{cm}^3} \times 0,52 \text{ cm}^3 = 8,17 \text{ g}$$

(b) Pela **Equação 02**: $E_{C\text{Ágata}} = 0,68 v^2$; $E_{C\text{Açô}} = 2,09 v^2$; $E_{C\text{Carbeto}} = 4,08 v^2$

$$\frac{E_{C\text{Carbeto}}}{E_{C\text{Açô}}} \cong 2,00; \frac{E_{C\text{Açô}}}{E_{C\text{Ágata}}} \cong 3,00; \frac{E_{C\text{Carbeto}}}{E_{C\text{Ágata}}} \cong 6,00$$

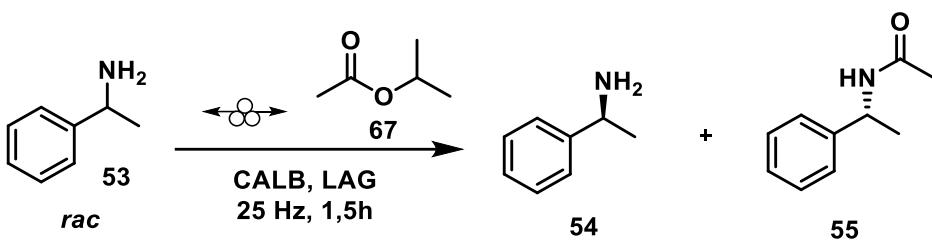
Demonstração 01 - Influência da densidade da matéria prima que constitui as esferas na energia cinética destas.

FONTE: Adaptado da referência 41.

A frequência de colisões é afetada pelo grau de enchimento do frasco reacional, o qual além de estar associado ao o tamanho e o número de esferas, depende também do volume ocupado pelos reagentes. Diante disso, se o grau de enchimento for baixo, a probabilidade de ocorrer choques entre as esferas e as partículas dos materiais de partida é baixa. Caso o volume ocupado seja maior que o ideal, o movimento das esferas no frasco se torna limitado, diminuindo a probabilidade dos choques.

Auxiliares de moagem também contribuem para que as colisões efetivas ocorram, pois proporcionam o aumento da superfície de contato. Estes são sólidos ou líquidos, que podem ser inertes ou reativos, e servem para distribuir uniformemente os reagentes durante o processo de moagem. Os sólidos mais comumente empregados como suporte são a sílica, alumina, sais inorgânicos ou talco.^{42,43} Já os líquidos podem ser solventes orgânicos ou outros como polímeros, líquidos iônicos e assim por diante. Estes são utilizados em pequenos volumes, determinado por uma razão entre o volume desses e o peso dos reagentes (η). A depender da grandeza do fator η a reação pode ser classificada como moagem pura ($\eta=0$), moagem assistida por líquido (LAG) (até 2 $\mu\text{L}/\text{mg}$), suspensão (entre 2 a 12 $\mu\text{L}/\text{mg}$) ou reações em solução (maiores que 12 $\mu\text{L}/\text{mg}$).^{33,36}

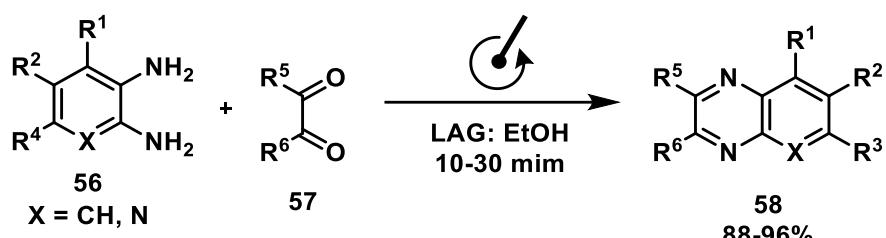
Dentro da química medicinal e da indústria farmacêutica, muitos relatos mostram que o uso de LAG pode alterar consideravelmente a seletividade de uma reação química frente a métodos em solução ou a moagem pura. Com base nisso, o uso de líquidos auxiliares de moagem e da mecanoquímica tornaram-se um atrativo na produção de novos produtos farmacêuticos.⁴³ O emprego de LAG na obtenção de aminas quirais através de uma catálise mecanoenzimática foi descrito na literatura e observou-se que frente a métodos de síntese convencionais, como aquecimento e agitação, houve uma melhora na enantiosseletividade da reação (**Esquema 23**).⁴⁴ Banerjee e colaboradores, também relataram a melhora na eficiência de uma síntese mecanoquímica ao empregar LAG. Estes verificaram o aumento na velocidade da reação ao adicionar etanol na condensação mecanoquímica de 1,2-diaminas e 1,2-carbonílicos, reduzindo o tempo reacional para 10 minutos e obtendo fragmentos de quinoxalinas com 80% a 98% de rendimento (**Esquema 24**).⁴⁵



CALB: *Candida artica* Lipase B

Esquema 22 – Obtenção de aminas quirais por catálise mecanoenzimática assistida por LAG.

FONTE: Adaptado da referência 44.



Esquema 23 – Síntese macanoquímica de quinoxalinas assistida por LAG.

FONTE: Adaptado da referência 45.

Diante do exposto, a mecanoquímica se torna um interessante método sintético para a obtenção de 3-aciltioenaminonas e estudo da sua reatividade frente nucleófilos e eletrófilos, na tentativa de se alcançar unidades bioativas como os pirazóis e isoxazóis, dado a sua sustentabilidade e a possibilidade reações seletivas.

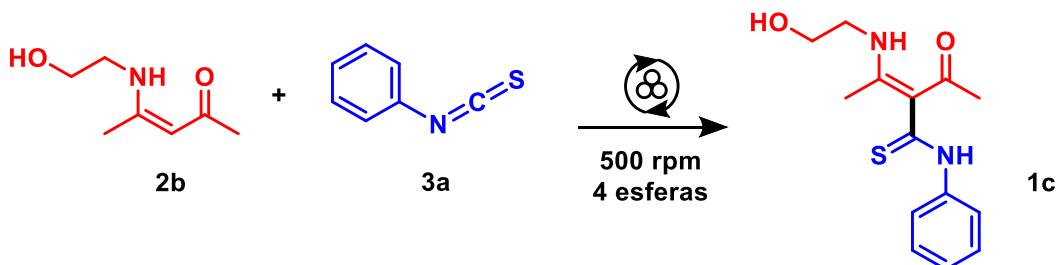
2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho consiste no desenvolvimento de uma metodologia de síntese para 3-aciltioenaminonas acíclicas a partir de β -enamino carbonílicos frente a diferentes isocianatos através da mecanoquímica, e investigar a reatividade dos compostos sintetizados frente a diferentes nucleófilos e eletrófilos, a fim de obter derivados nitrogenados, como pirazóis e isoxazóis, por meio de rotas sintéticas verdes como a mecanoquímica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 SÍNTESE DE 3-ACILTIOENAMINONAS

Devido as 3-aciltioenaminonas serem intermediários versáteis na síntese de compostos bioativos e a escassez de relatos com ênfase em metodologias de síntese sustentáveis desses compostos, sua obtenção foi investigada a partir de enaminonas acíclicas e fenilisotiocianato via mecanoquímica (**Esquema 25**) e inicialmente, avaliou-se o tempo reacional e o emprego de sólido auxiliar de moagem durante o processo.



Entrada	Sólido suporte (1g)	Tempo	Rendimento
1	-	1h e 30 min	49%
2	Sílica	1h e 30 min	15%
3	K-10	1h e 30 min	14%
4	-	3h	61%
5	Sílica	3h	29%
6	K-10	3h	32%
7	-	6h	84%

Enaminona 2b (1,0 equivalente); Isotiocianato de fenila 3a (1,1 equivalente); moinho planetário; frasco reacional de aço inox com capacidade de 12mL; frequência de rotação: 500 rpm; 4 esferas de aço inox e 10 mm de diâmetro.

Esquema 25 - Otimização da síntese da 3-acil-tioenaminona **1c** via mecanoquímica a partir do isotiocianato de fenila via mecanoquímica.

Os resultados obtidos na **Esquema 25** evidenciam que não há necessidade do uso do sólido auxiliar de moagem, pois o rendimento do produto na ausência deste foi superior ao obtido com o uso do mesmo. Esta variação de

rendimento, foi associada a dois fatores relacionado a estrutura dos sólidos auxiliares de moagem (**Figura 10**): O primeiro, ao usar sílica gel, atribuiu-se o baixo rendimento a presença de silanóis (Si-OH) na superfície de sua estrutura, que confere a esta espécie um caráter de ácido de Brönsted-Lowry, assim estes hidrogênios interagem com sítios nucleofílicos da enaminona diminuindo sua reatividade e podendo provocar sua degradação no meio;⁴⁶ o segundo, relacionado à condição que emprega montmorilonita K-10, está associado a retenção dos materiais de partidas no interior do auxiliar de moagem, isso porque o K-10 apresenta uma estrutura similar à de um “sanduíche”, onde uma camada octaédrica está intercalada entre duas tetraédricas resultando em ligações fracas entre os oxigênios que permitem que essas sejam facilmente rompidas. Desta forma, os reagentes podem penetrar entre as camadas dificultando a interação entre eles para que a reação ocorra. Ainda, dado a composição do K-10, esse suporte sólido pode atuar como ácido de Lewis, resultando resultando em um efeito similar aquele observado quando a sílica é empregada.⁴⁷

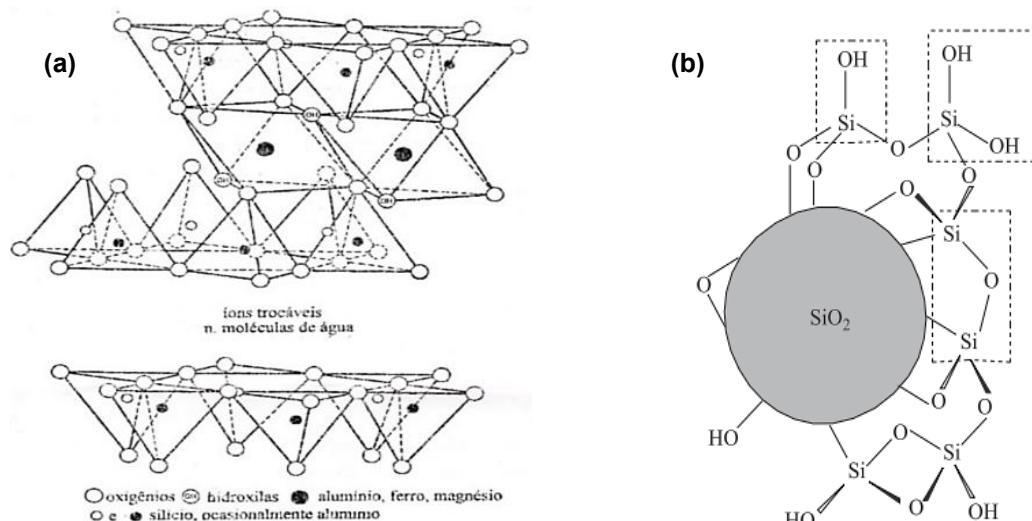
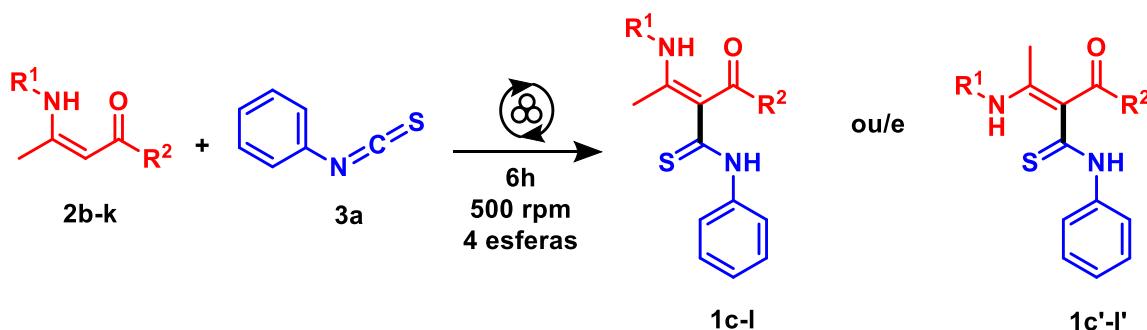


Figura 10 - Estrutura da montmorilonita (K-10) (a) e da sílica gel (b).

FONTE: Retirado e adaptado das referências 46 e 47.

Deste modo, dentre as metodologias propostas, a que se mostrou mais eficiente foi a entrada 7, onde o produto de interesse foi obtido com 84% de rendimento, após ser recristalizado com éter etílico. Com a síntese otimizada (**Esquema 26**), o método mecanoquímico foi aplicado empregando diferentes enaminonas frente ao isocianato de fenila a fim de expandir o escopo de 3-

aciltioenaminonas. Porém, durante a ampliação da biblioteca de moléculas, observou-se que alguns compostos (**1d-I** e **1d'-I'**) mesmo após serem submetidos ao processo de purificação apresentavam duas manchas bem próximas na análise por cromatografia em camada delgada (CCD), indicando a presença de duas substâncias nos sólidos obtidos.



R^1 : C_2H_5O , Bu, $CH_2(CH_3)-Ph$, i-Propil, Ciclohexil, CH_2-CH_2-Ph , Bn, Ph
 R^2 : Me, OMe, OEt.

Esquema 24 - Síntese otimizada de 3-aciltioenaminonas a partir do isotiocianato de fenila.

Diversas tentativas de separação por meio de colunas cromatográficas foram realizadas, entretanto, além de não ser possível separar as manchas, ainda se verificou a degradação dos compostos obtidos. Deste modo, infere-se a presença de uma mistura isomérica *E/Z*, que foi confirmada após análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 1H e ^{13}C . Os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia na região de Infravermelho (IV) e análises de ponto de fusão (PF). Sendo assim, ao todo 19 compostos (**Figura 11**) foram obtidos com rendimentos de 23% a 84%, sendo que 18 produtos se apresentaram na forma de misturas isoméricas *E/Z* e apenas a 3-aciltioenamina **1c** foi obtida na forma de um único isômero (destacado pelo em amarelo).

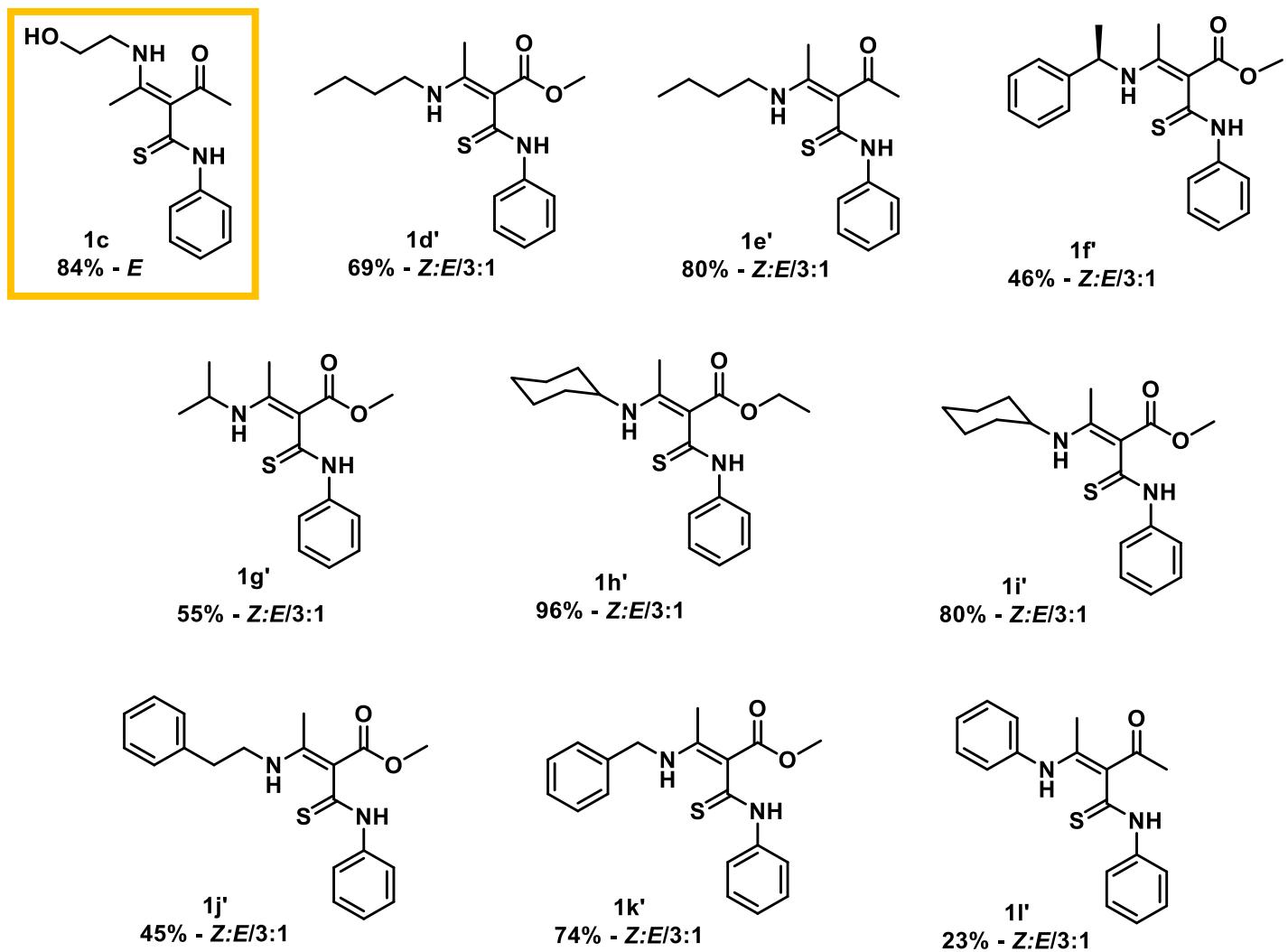
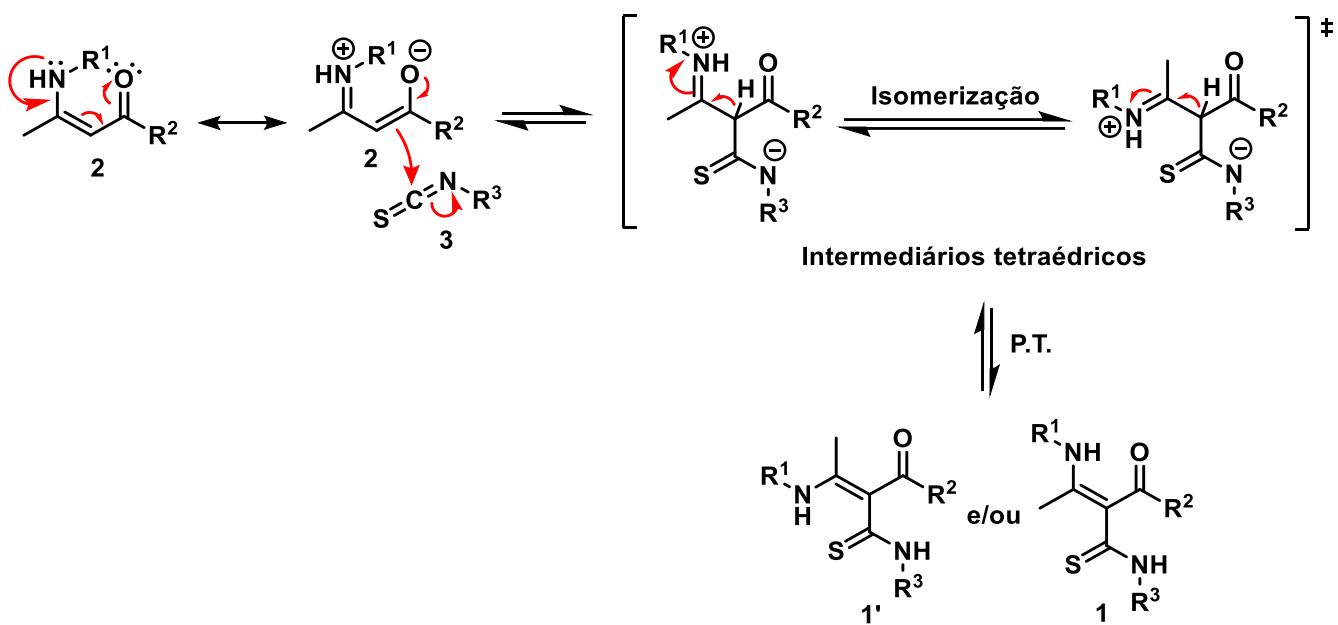


Figura 11 - Biblioteca de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir do isotiocianato de fenila.

Como proposta mecanística (**Esquema 27**) para obtenção dessas espécies, Matos (2019) propôs inicialmente a deslocalização do par de elétrons do nitrogênio da porção enamina na enaminona, levando ao ataque do carbono olefínico desta espécie ao carbono do isotiocianato, visto que este trata-se de um eletrófilo mole que reagirá preferencialmente com o sítio mole dessa espécie, resultando na formação de um intermediário que sofre protótopismo formando o produto de C-adição. Em alguns casos podemos ter a isomerização desse intermediário, resultando na formação dos isômeros *Z* e/ou *E*.



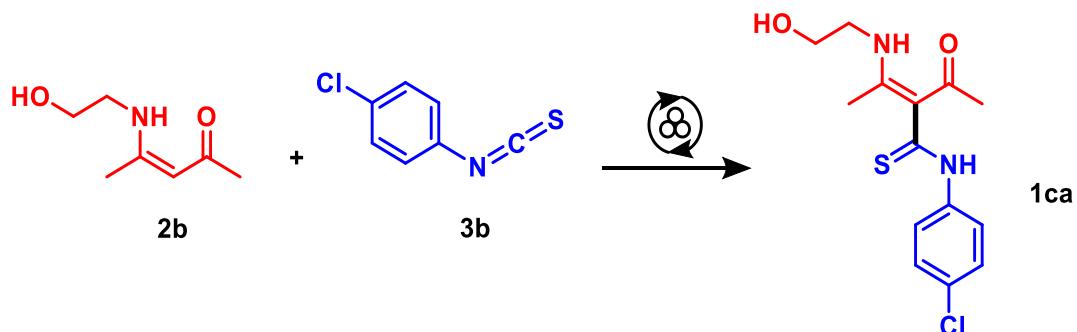
Esquema 25 – Mecanismo de síntese da 3-aciltioenaminona.

FONTE: Adaptado da referência 1.

Buscando investigar como a presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático do isocianato de arila afeta na reatividade deste frente à enaminona, um novo estudo foi realizado a partir do emprego do isocianato de *p*-clorofenila frente a enaminona **2a** (Esquema 28). Na formação das 3-aciltioenaminonas o grupo isocianato atua como eletrófilo da reação, desse modo, a presença de um substituinte moderadamente retirador de elétrons em seu anel, como o cloro, aumenta a eletrofilicidade desse grupo, tornando-o mais suscetível ao ataque da enaminona. Com isso, mantendo a frequência de rotação, o número de esferas e ausência de auxiliar de moagem, como estabelecido anteriormente, iniciamos nossa análise avaliando o tempo reacional (Esquema 28, entradas 1-4), o qual acreditava-se que seria menor quando comparado a reação com isocianato de fenila. De fato, após 30 minutos de reação já foi possível obter a 3-aciltioenaminona **1ca** com um rendimento 78%, evidenciando que a reação ocorria mais rapidamente.

Entretanto, observa-se que com duas horas de reação, o rendimento do produto sintetizado diminui, indicado que o mesmo está sendo degradado no meio reacional. Isto é confirmado pela análise de cromatografia em camada delgada, a qual, além de apresentar manchas referentes a 3-aciltioenaminona e

ao isotiocianato de *p*-clorofenila, mostra também a presença de 3 outras espécies no meio (**Figura 12**).



Entrada	Tempo	Frequência	nº de esferas	Rendimento
1	30min	500 rpm	4	78%
2	1h	500 rpm	4	86%
3	2h	500 rpm	4	83%
4	3h	500 rpm	4	80%
5	1h	450 rpm	4	76%
6	1h	550 rpm	4	71%
7	1h	500 rpm	2	49%
8	1h	500 rpm	1	43%

Enaminona 2b (1,0 equivalente); *p*-clorofenil isotiocianato 3b (1,1 equivalente); moinho planetário; frasco reacional de aço inox com capacidade de 12mL; frequência de rotação: 500 rpm; 4 esferas de aço inox e 10 mm de diâmetro.

Esquema 26 - Otimização da síntese da 3-aciltioenaminona **1ca** a partir do isotiocianato de *p*-clorofenila via mecanoquímica.

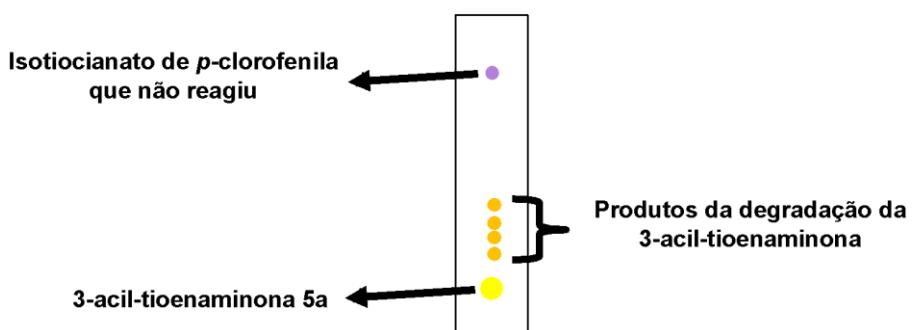
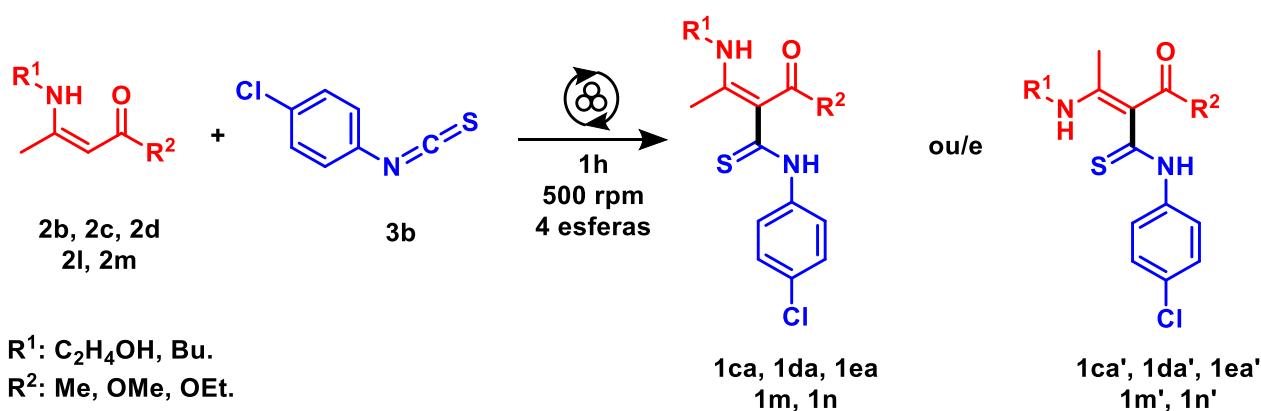


Figura 12 - Ilustração da análise de CCD realizada para as condições 3 e 4 da Tabela 02.

A fim de investigar se a degradação estava ocorrendo devido a quantidade de energia transferida ao longo da síntese, o tempo reacional de 1h foi fixado e variou-se a frequência de rotação, e, o número de esferas utilizadas. Observamos que quando estes parâmetros eram inferiores ou superiores aos valores previamente estabelecidos, havia uma queda no rendimento da reação. Isto porque, ao diminuir a frequência de rotação ou número de esferas, reduz-se a quantidade de energia transferida durante a reação química e o número de choques efetivos, respectivamente, diminuindo a probabilidade de a reação ocorrer. Já ao aumentar a frequência de rotação, a transferência de energia no meio aumenta ocasionando a degradação do produto de interesse.

Assim, a frequência de rotação e número de esferas previamente estabelecidos se mostrou ideal para a obtenção dos compostos de interesse. Deste modo, a condição mais eficaz para a síntese de 3-aciltioenaminonas derivadas do isocianato de *p*-clorofenila foi aquela em que empregava enaminonas frente este material de partida com um tempo reacional de 1h, frequência de rotação de 500 rpm e utilizando 4 esferas no sistema (**Esquema 29**). A fim de testar a eficiência dessa metodologia, um grupo de compostos foi sintetizado, dando origem a mais oito 3-aciltioenaminonas inéditas (**Figura 13**).



Esquema 27 - Síntese de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir do isocianato de *p*-clorofenila.

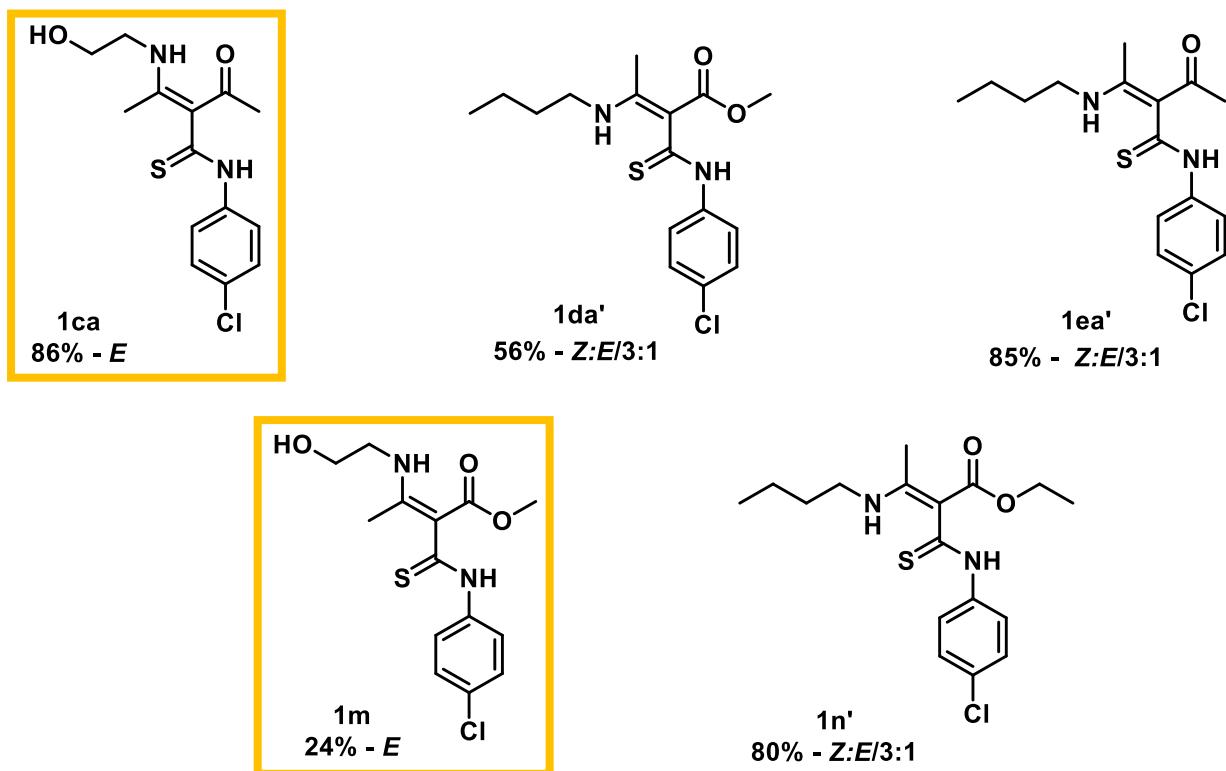
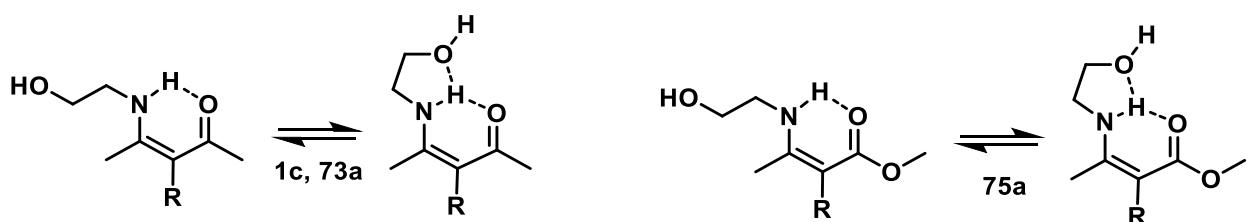


Figura 13 - Biblioteca de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir do isotiocianato de *p*-clorofenila

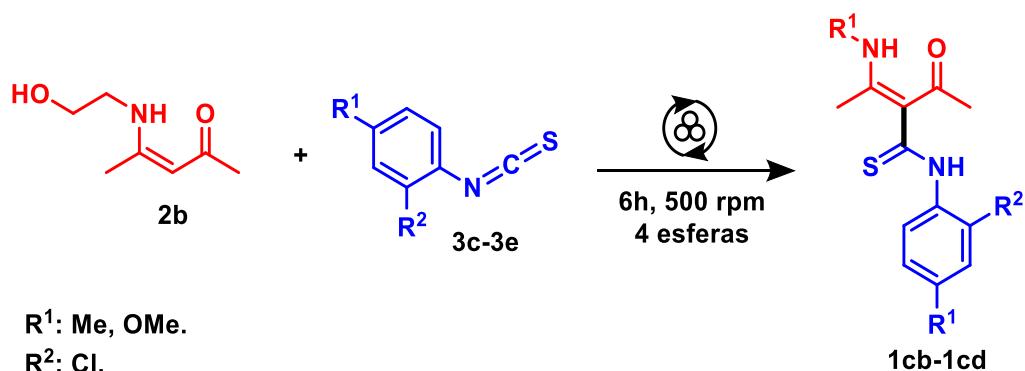
Assim como nas reações com fenilisotiocianato, os compostos obtidos na forma de um único isômero a partir do isotiocianato de *p*-clorofenila (destacados em amarelo) foram aqueles sintetizados através de enaminonas derivadas da etanolamina. Este fato pode ser explicado pela possibilidade de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio do grupo amina da porção enamina com os oxigênios da carbonila e do grupo álcool formando um anel de 5 membros que estabiliza a conformação do intermediário da reação (**Esquema 30**), impedindo sua isomerização e formando apenas o isômero *E*.



Esquema 28 - Ligações de hidrogênio na estrutura das 3-aciltioenaminonas **1c**, **1ca** e **1m**.

Para ampliarmos o escopo de 3-aciltioenaminonas, variou-se isotiocianato de arila empregado e a enaminona derivada da etanolamina foi mantida, devido sua boa estabilidade, disponibilidade e seletividade durante a reação química.⁴⁸ Três isotiocianatos de arila foram utilizados (compostos **3c-3e**), sendo dois com grupos doadores de elétrons e um contendo um grupo moderadamente retirador de elétrons. Foi verificado por análise de cromatografia em camada delgada que, ao utilizarmos isotiocianatos de arila com grupos doadores de densidade eletrônica, o tempo reacional de 6h era necessário para que houvesse o consumo total do material de partida, fator associado a menor disponibilidade do grupo isotiocianato ao ataque da enaminona, visto a menor eletrofilicidade desse, dado à presença de grupos ativantes em seu anel.

Desta forma, a condição estabelecida anteriormente (6h, 500 Rpm, 4 esferas) para as sínteses mecanoquímicas a partir do isotiocianato de fenila foi empregada (**Esquema 31**) e essa se mostrou eficaz para obtenção 3-aciltioenaminonas derivadas de isotiocianatos de arila, onde os compostos de interesse foram obtidos com rendimento entre 45% a 51% (**Figura 14**, linha 1, escala de 2 mmol, destacados em amarelo). Para além disso, a metodologia desenvolvida foi empregada em sínteses de larga escala utilizando um frasco reacional de 50 mL, confeccionado de aço inox, e contendo 17 esferas (10 mm de diâmetro) do mesmo material, onde 5 e 10 mmol dos materiais de partida foram adicionados para obter as 3-aciltioenaminonas **1c**, **1ca-1cd** com bons rendimentos entre 74% a 89%, confirmado a eficácia do método.



Esquema 29 - Síntese de 3-aciltioenaminonas a partir de isotiocianatos de arila via mecanoquímica.

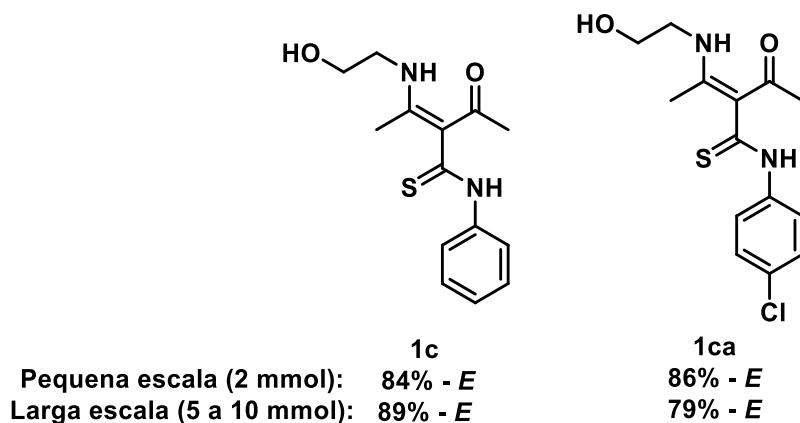
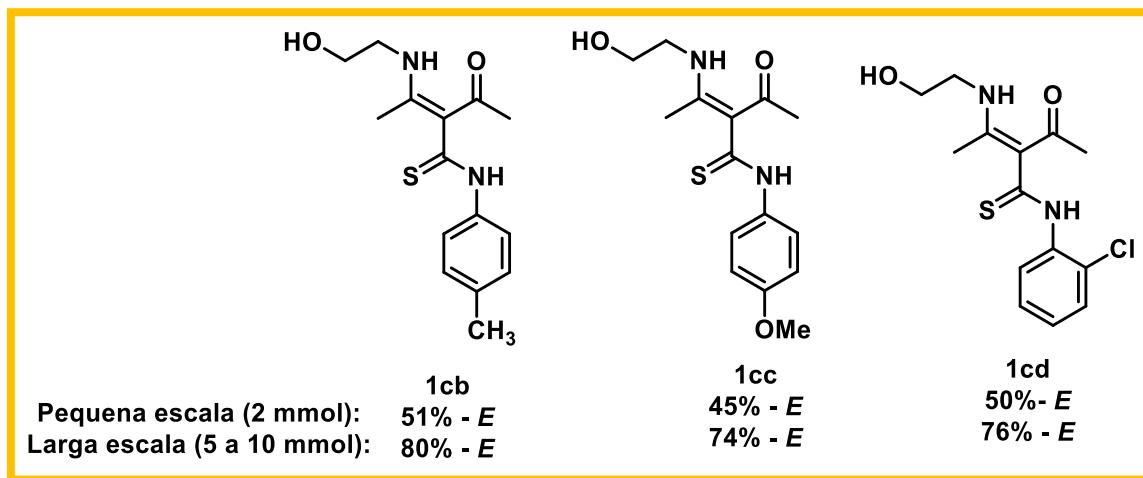
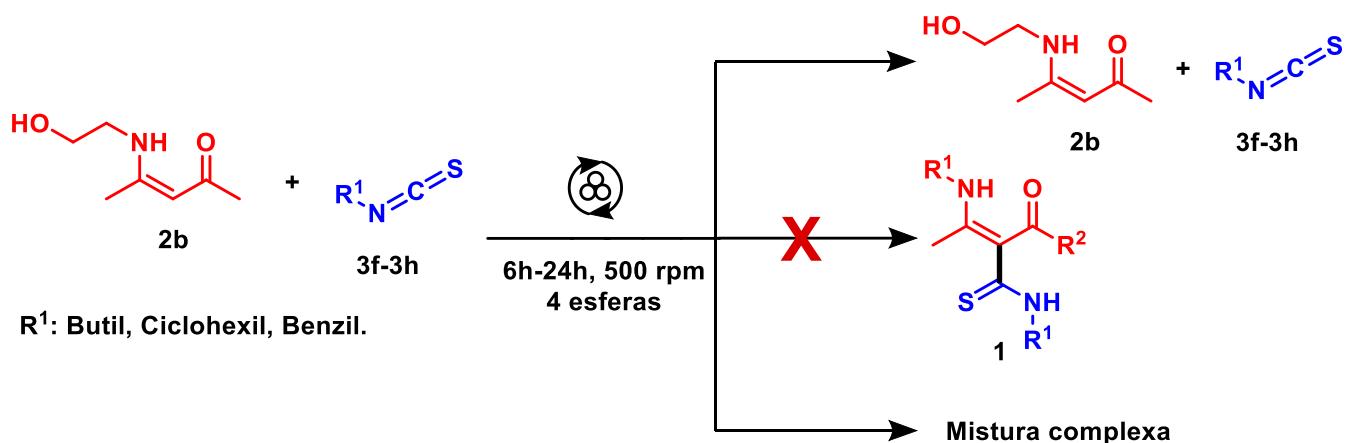


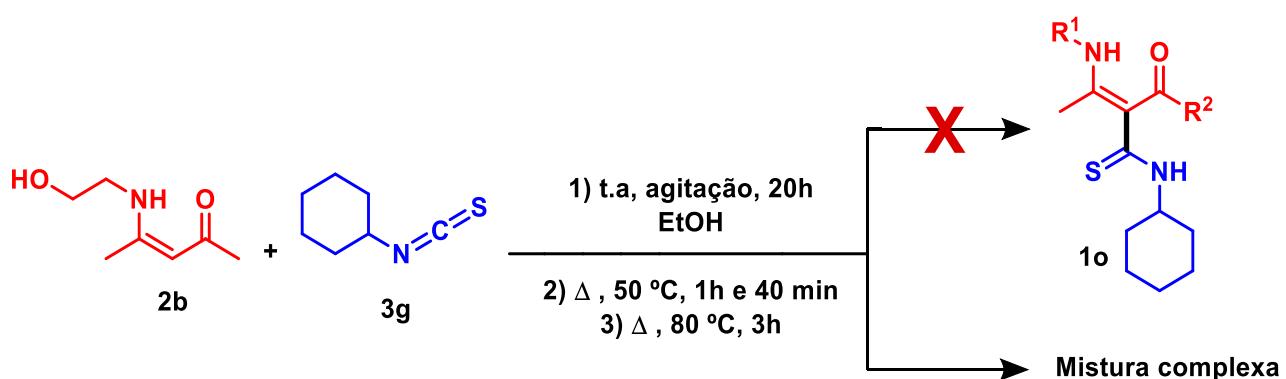
Figura 14 – Escopo de 3-aciltioenaminonas obtidas a partir de isotiocianatos de arila.

Por fim, empregamos isotiocianato derivados de alquil aminas na metodologia de síntese desenvolvida. Entretanto, mesmo após diversas horas de reação, não houve sucesso na obtenção de 3-aciltioenaminonas derivadas desses materiais de partida, e em muitos casos verificamos a recuperação ou a degradação dos materiais de partida formando uma mistura complexa (**Esquema 32**). Acredita-se que a substituição de um grupo arila por um grupo alquila no isotiocianato durante a reação química em estudo leva a formação de um intermediário instável após o ataque da enaminona ao carbono do isotiocianato, isso porque não há mais a possibilidade de estabilização da carga negativa sobre o nitrogênio com o sistema π do anel aromático (ver proposta mecanística no **Esquema 27**).



Esquema 30 - Síntese de 3-aciltioenaminonias a partir de isotiocianato de alquila via mecanoquímica.

Com base nisso, a possibilidade de realizar a síntese através de uma adaptação da metodologia proposta por Matos (2019) foi investigada, onde se empregou um solvente prático no meio reacional na esperança de que a presença dos hidrogênios ácidos estabilizasse a carga. A mistura reacional foi submetida a agitação em temperatura ambiente por cerca de 20h, porém não se observou reação entre as espécies no meio, com isso a mistura foi levada ao aquecimento a 50 °C, entretanto, após 1h e 40 minutos ainda não era possível observar consumo dos materiais de partida (**Esquema 33**). Assim, a temperatura foi alterada para 80 °C e cerca de 3h depois os reagentes haviam sido consumidos, porém pela análise CCD verificou-se a formação de uma mistura complexa (**Esquema 33**). Desta forma, não houve sucesso nas tentativas de sintetizar e isolar 3-aciltienaminonas derivadas de isotiocianatos de alquila.



Esquema 31 - Síntese de 3-aciltioenaminonias em solução a partir do isotiocianato de ciclo-hexila.

De posse da biblioteca de 3-aciltioenaminonas proveniente de isocianatos de arila (**Figura 15**), verificou-se alguns padrões de reatividade, por exemplo, moléculas derivadas de enaminonas contendo o grupo éster, em que este é uma metoxila (**1d'**, **1f'**, **1g'**, **1i'**, **1j'**, **1k'**, **1da'** e **1m**), apresentaram rendimentos mais baixos quando comparados a seus respectivos análogos obtidos a partir enaminonas com grupo cetona (**1c**, **1e'**, **1ca** e **1ea'**). Esse fato foi associado a maior reatividade da espécie devido ao efeito doador de elétrons do grupo metoxila que ocasiona o aumento da densidade eletrônica do sistema conjugado das enaminonas, tornando estas mais reativas. Com isso, esse material de partida é mais suscetível a sofrer reações paralelas, onde o carbono carbonílico da enamina atua como sítio eletrofílico. Também foi observado que em 3-aciltioenaminonas cuja porção éster é uma etoxila esse efeito não é tão pronunciado, pois devido ao volume do grupo etila, há um impedimento estérico que dificulta o ataque de nucleófilos a carbonila das enaminonas.

Apesar das 3-aciltioenaminonas isoméricas **1l** e **1l'** apresentarem o grupo cetona como substituinte (**Figura 15**), verificamos que estas são obtidas com um baixo rendimento. Isso se dá devido a menor nucleofilicidade dessa espécie quando comparada a outras enaminonas, visto que a conjugação do par de elétrons livres do nitrogênio da porção enamina com o sistema π do anel aromático vizinho a esse, ocasiona a uma redução da densidade eletrônica sobre a espécie, resultando em um baixo rendimento.

Por fim, foi verificado que, ao empregarmos isocianatos de arila com grupos doadores de densidade eletrônica (**1cb** e **1cc**), há uma pequena redução de rendimento quando comparado a 3-aciltioenamina **1c**, isto foi atribuído à menor disponibilidade do grupo isocianato para o ataque da enamina durante a formação da 3-aciltioenamina, dado que a presença de grupos ativante em seu anel, diminuem sua eletrofilicidade. Entretanto, apesar dessas particularidades observados, o método mecanoquímico proposto se mostrou eficaz para obtenção das 3-aciltioenaminonas provenientes de isocianatos de arila e β -enamino carbonílicos.

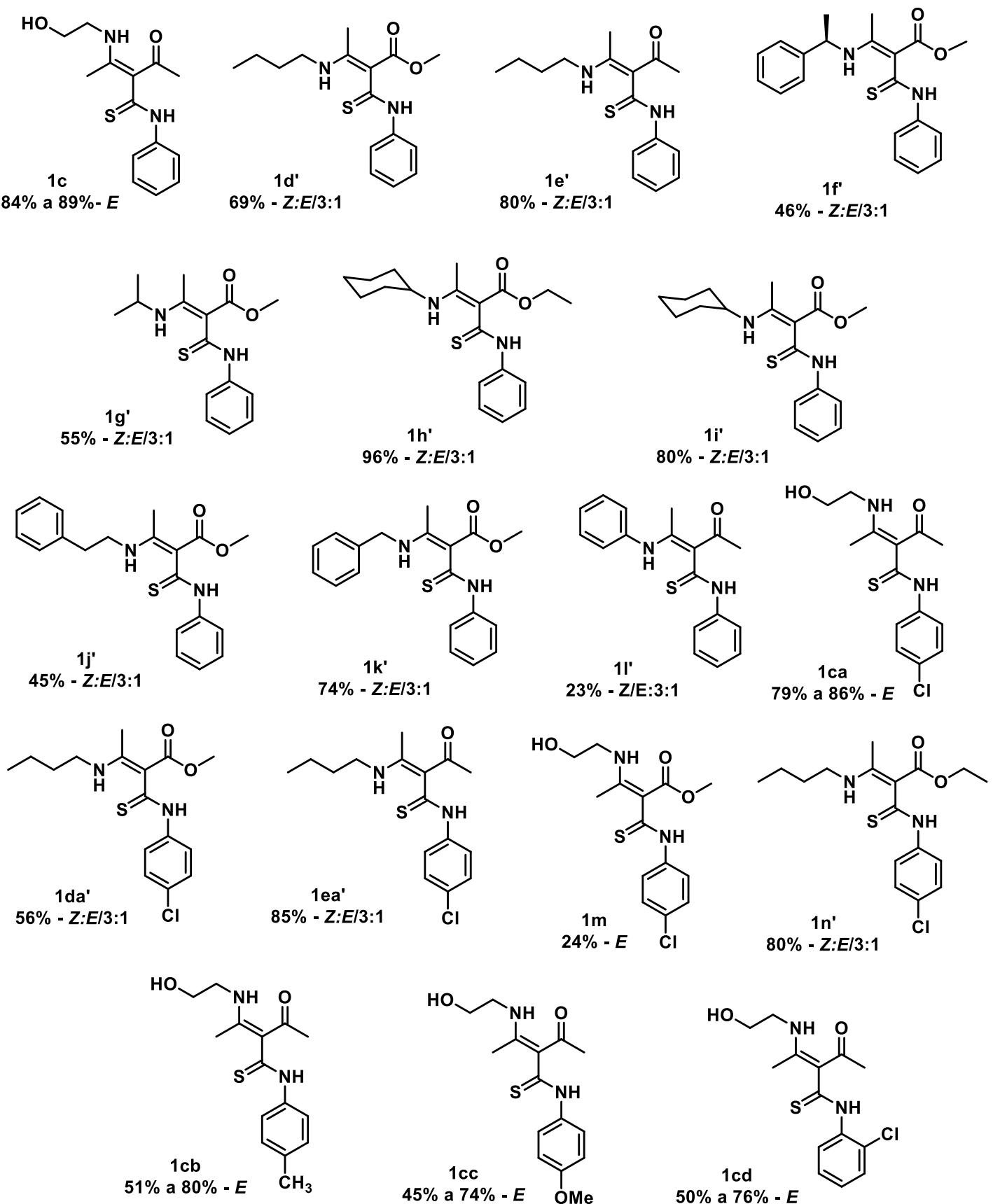


Figura 15 - Biblioteca de 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DE 3-ACILTIOENAMINONAS

Como citado anteriormente, as estruturas apresentadas foram elucidadas principalmente por espectroscopia na região do Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C . Para discutir o passo a passo da caracterização das espécies sintetizadas, os compostos **1I** e **1I'** foram selecionados e os dados obtidos foram comparados com aqueles já descritos na literatura, a fim de identificar as estruturas das 3-aciltioenaminonas sintetizadas.¹

A espectroscopia na região do Infravermelho (**Figura 16**) da 3-aciltioenaminona **1I** e **1I'**, apresenta estiramentos em 3237 cm^{-1} e 3188 cm^{-1} correspondente as ligações N-H de aminas secundárias, bandas em 3051 cm^{-1} e 3011 cm^{-1} referentes aos $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$ de anéis aromáticos e alceno, um estiramento em 1578 cm^{-1} relativo à ligação C=O de cetona α,β -insaturado e três estiramentos característicos de grupos tioamida em 1491 cm^{-1} , 1207 cm^{-1} e 916 cm^{-1} . Pode-se verificar também em 756 cm^{-1} e 692 cm^{-1} bandas de deformação fora do plano C-H referente a anéis aromáticos monossubstituídos. Com base nisso, há uma forte evidência que ambos os materiais de partida foram incorporados ao produto final isolado.

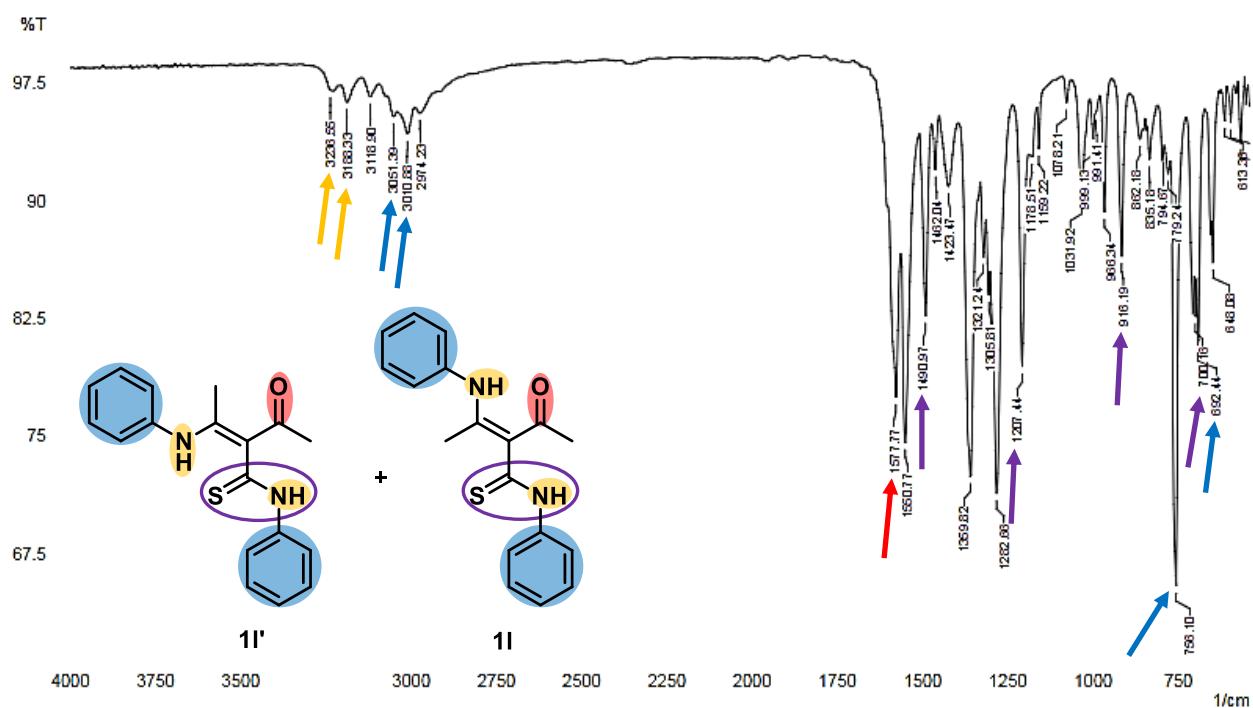


Figura 16 - Espectro no infravermelho (ATR) da 3-aciltioenaminona **1I** e **1I'**.

Deste modo, foi realizada uma análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . No RMN de ^1H (Figura 17) constatou-se a presença de sinais duplicados, confirmando que o composto obtido se tratava de uma mistura isomérica *E/Z* como aquelas obtidas por Matos (2019).¹ Analisando o espectro, é possível verificar dois singletos em 2,01 ppm e 2,21 ppm (Figura 18 (a)) correspondentes aos hidrogênios metílicos ligados a porção enamina, com integrais na proporção 3:1. Já os singletos referentes aos hidrogênios do grupo metila α -carbonila foram observados em 2,28 ppm e 2,35 ppm (Figura 18 (a)), integrados na mesma proporção observada anteriormente.

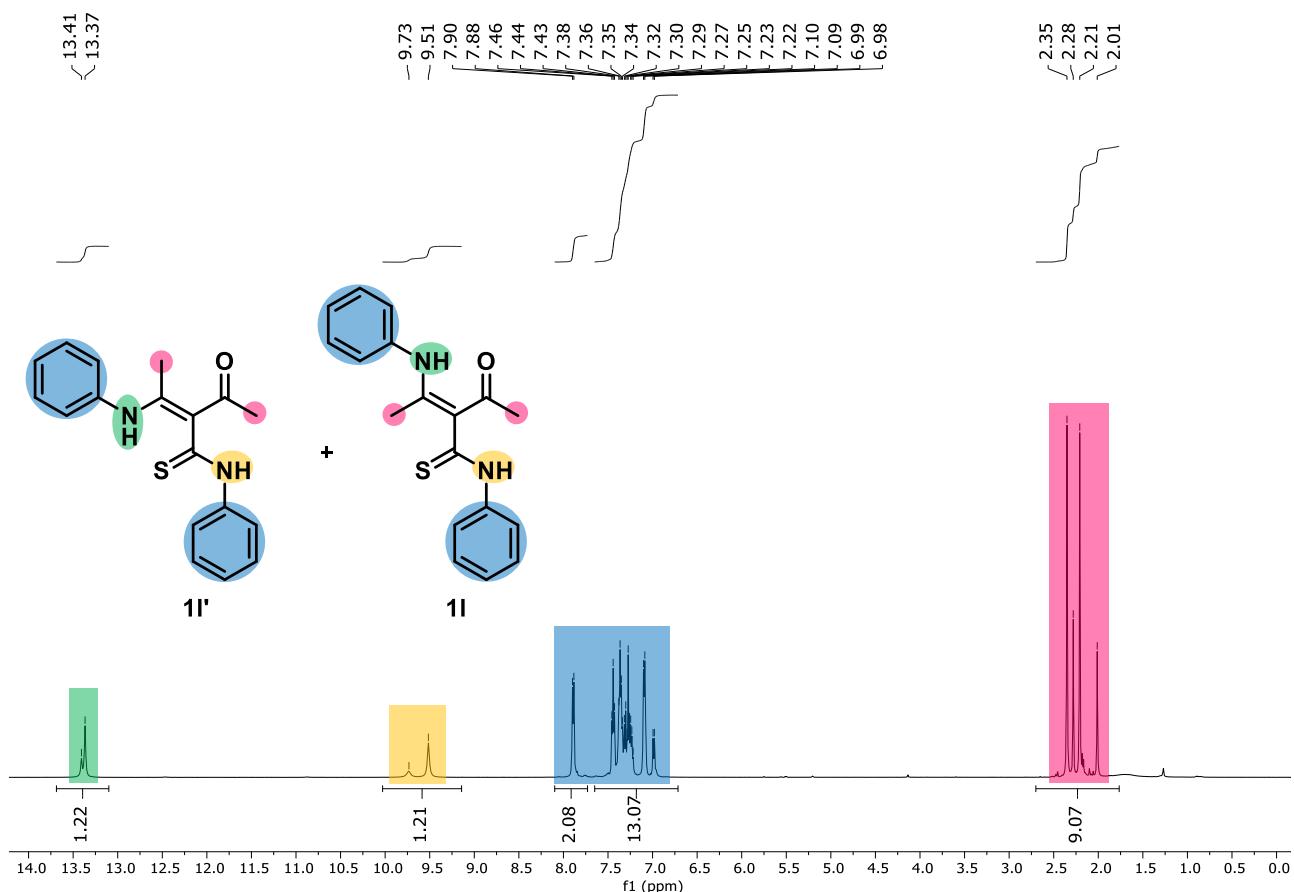


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 3-aciltioenaminona **1I** e **1I'**.

Ainda, entre 6,50 ppm e 8,00 ppm (Figura 18 (b)) foram verificados sinais de hidrogênios aromáticos: um doubleto ($J = 8,0$) em 6,99 ppm integrado para 1 H; um doubleto em 7,09 ppm integrado para 3 H; entre 7,20 ppm e 7,47 ppm, um multiplet integrado para 10 H; um doubleto ($J = 7,5$) em 7,89 ppm correspondente a 2 H. Para além disso, na região de maior deslocamento químico do espectro foram obtidos dois singletos em 9,52 ppm e 9,74 ppm referente ao hidrogênio da

porção tioamida do isômero majoritário e minoritário, respectivamente, e também em 13,38 ppm verificou-se dois singletos sobrepostos do grupo amina destes.

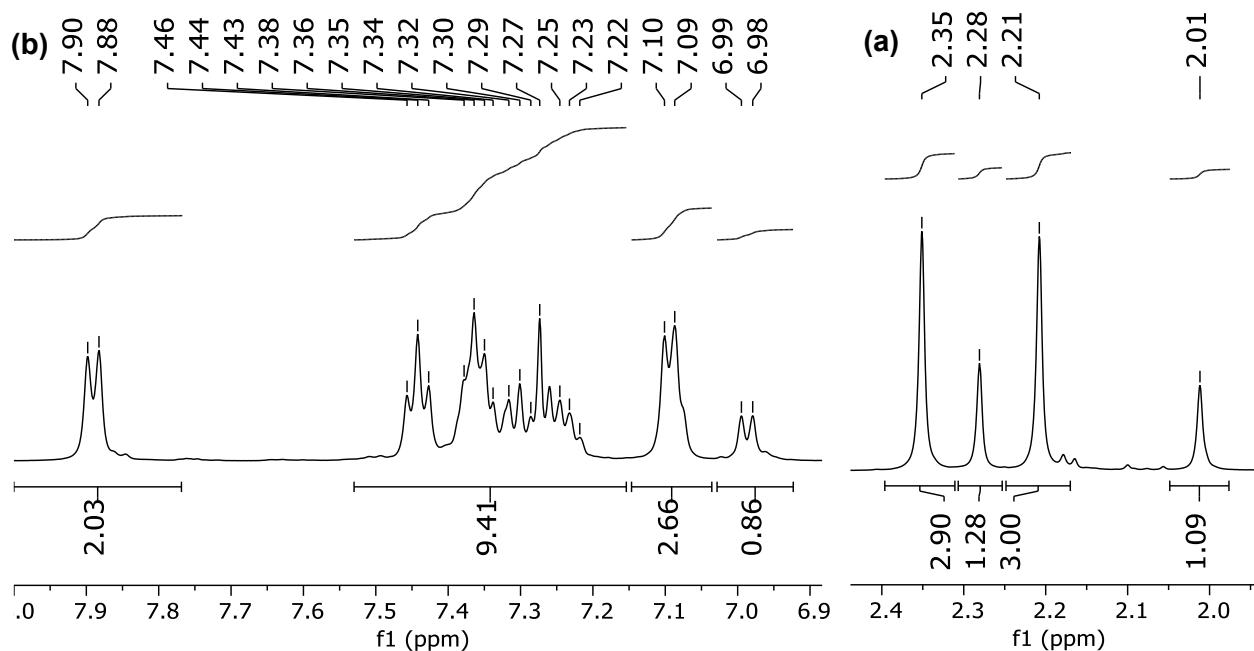


Figura 18 - Expansões do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 3-aciltioenaminona **1I** e **1I'**.

Para diferenciar estes sinais de hidrogênios, um mapa de contorno de RMN de HMBC (**Figura 19**) foi analisado, e acoplamentos ^2J e ^3J entre o singlet em 13,37 ppm e os C_{sp}^2 do grupo enamina, em 159,7 ppm e 184,4 ppm foi verificado. Para além disso, um acoplamento ^3J entre o carbono metílico mais protegido em cerca de 17,5 ppm e esse mesmo singlet também é observado. Com base nisso, o singlet em 13,37 ppm de fato corresponde ao hidrogênio da porção enamina. Já para o singlet referente ao hidrogênio da porção tioamida, em cerca de 9,52 ppm, não é possível visualizar correlações no mapa.

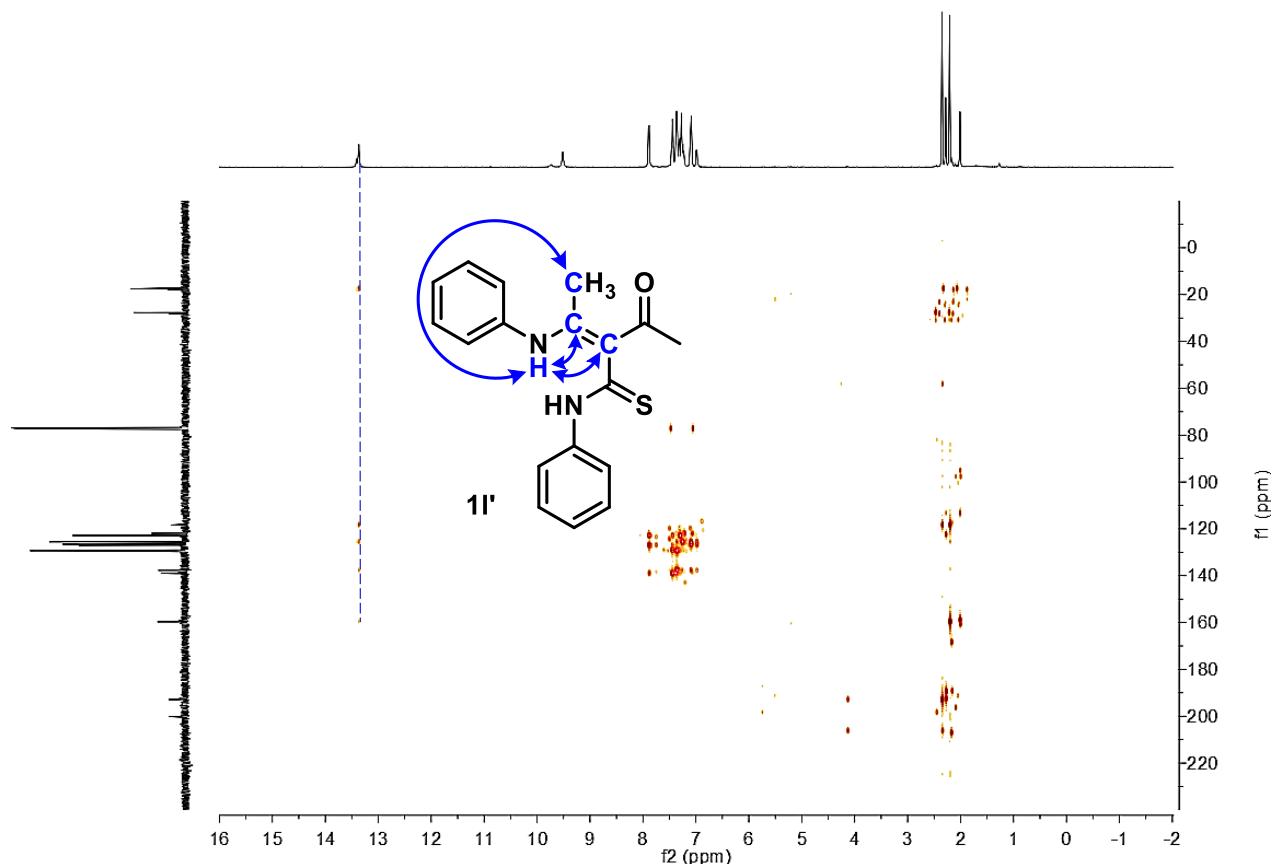


Figura 19 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, CDCl_3) e correlação de sinais da 3-aciltioenaminona **1l** e **1l'**.

É possível observar no RMN de ^1H que os isômeros podem ser facilmente distinguíveis através do deslocamento químico dos hidrogênios metílicos vizinhos ao grupo enamina (**Figura 20**), isso porque a depender da configuração da espécie, esses experimentam ambientes químicos causando uma diferença de cerca de 0,2 ppm entre eles no espectro. Assim, pode-se determinar o isômero majoritário e a proporção da mistura isomérica através desses sinais. Para além disso, comparando os dados do espectro de RMN de ^1H obtidos com os de Matos (2019), a qual descreve em sua dissertação de mestrado os seguintes sinais de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), (ppm): 13,42 (s, 1H); 13,37 (s, 1H); 9,96 (s, 1H); 9,67 (s, 1H); 7,91-6,98 (m, 10Harom); 2,36 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,01 (s, 3H), verifica-se que o composto sintetizado é a mesmo obtido por Matos (**Figura 20**), a qual também apresenta o isômero Z como majoritário.

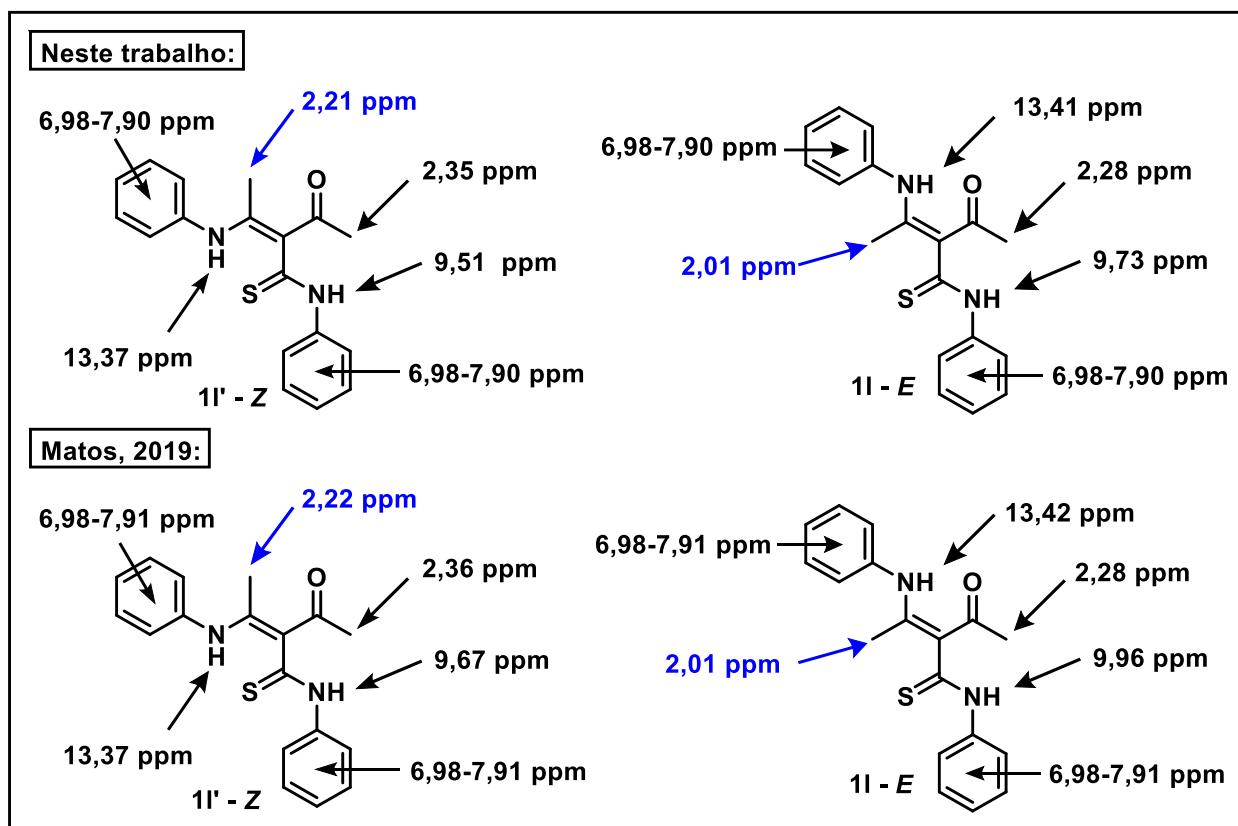


Figura 20 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 3-aciltioenaminona **3I** e **3I'**.

No espectro de RMN de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **3I** e **3I'** (Figura 21) também é possível notar presença de sinais duplicados referentes à mistura isomérica *Z/E*, onde os sinais em 17,5 ppm e 18,0 ppm correspondem ao carbono da metila vizinha ao grupo enamina e os em 27,7 ppm e 28,2 ppm são relativos ao carbono da metila α -carbonila. Entre 121,9 ppm e 139,0 ppm é possível observar os sinais dos carbonos aromáticos da estrutura e em 118,4 ppm, 159,7 ppm, 192,9 ppm e 200,1 ppm os sinais dos carbonos não hidrogenados. Ao comparar novamente os dados obtidos com os relatados por Matos (2019) (Figura 22), confirma-se que a estrutura proposta é a mesma já descrita na literatura.¹

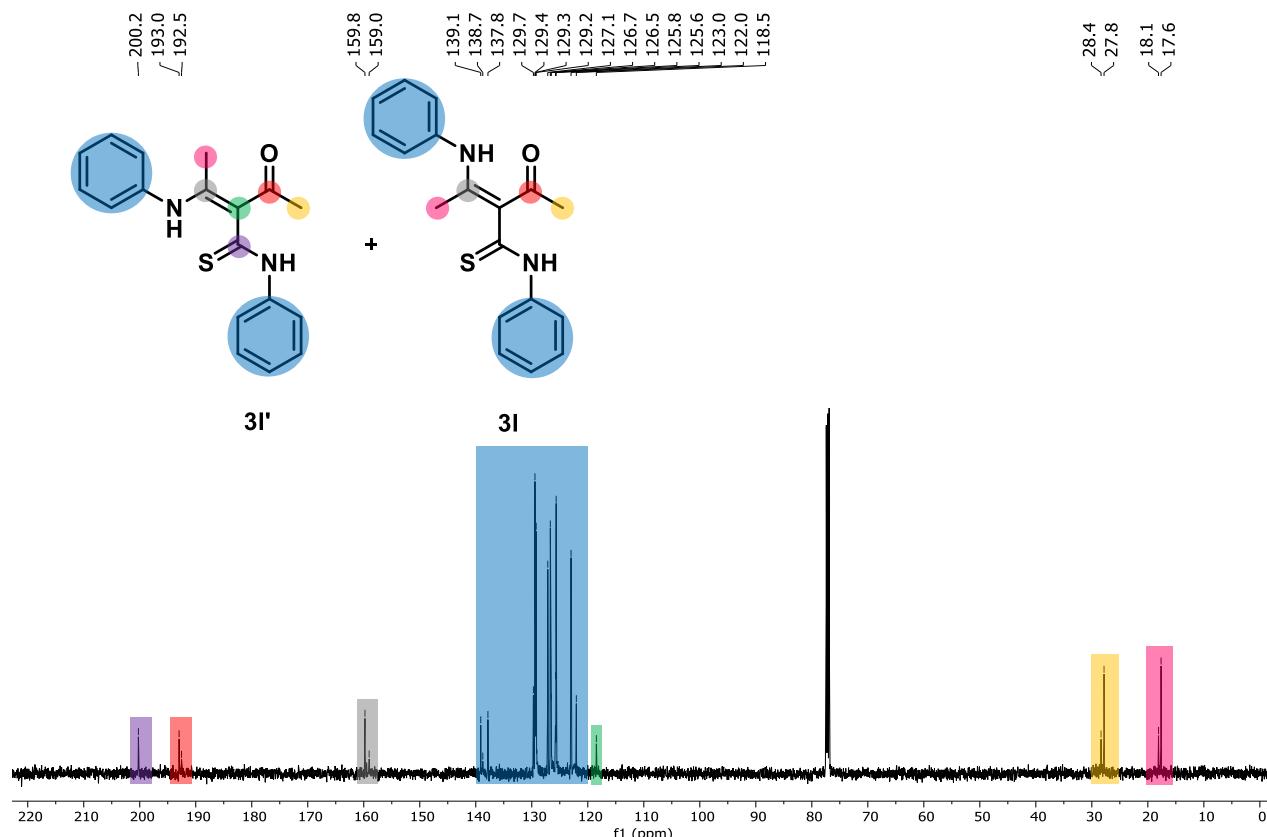


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 3-aciltioenaminona **3I e **3I'**.**

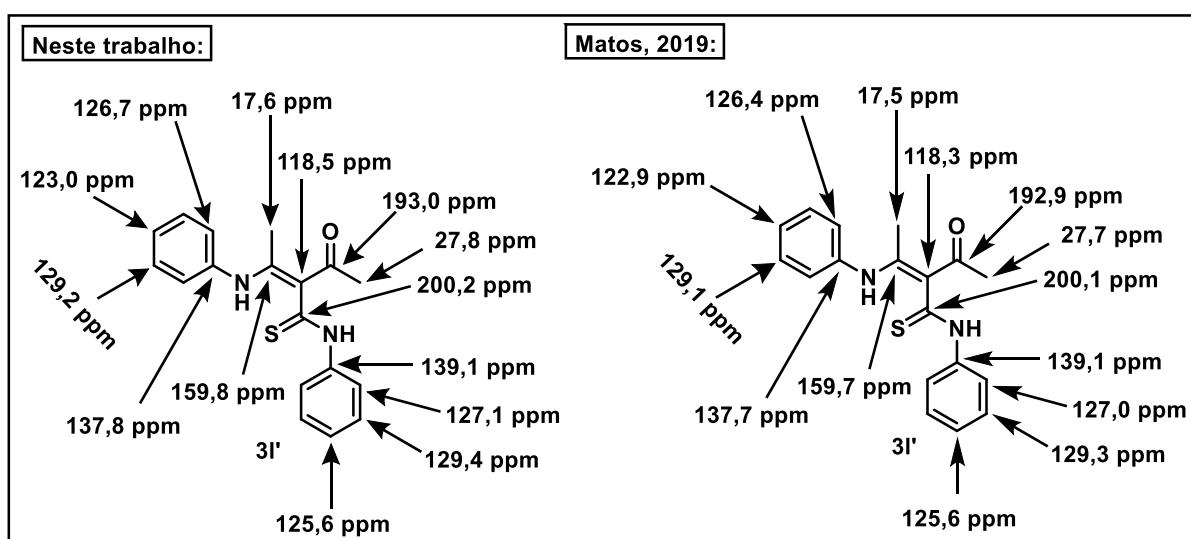
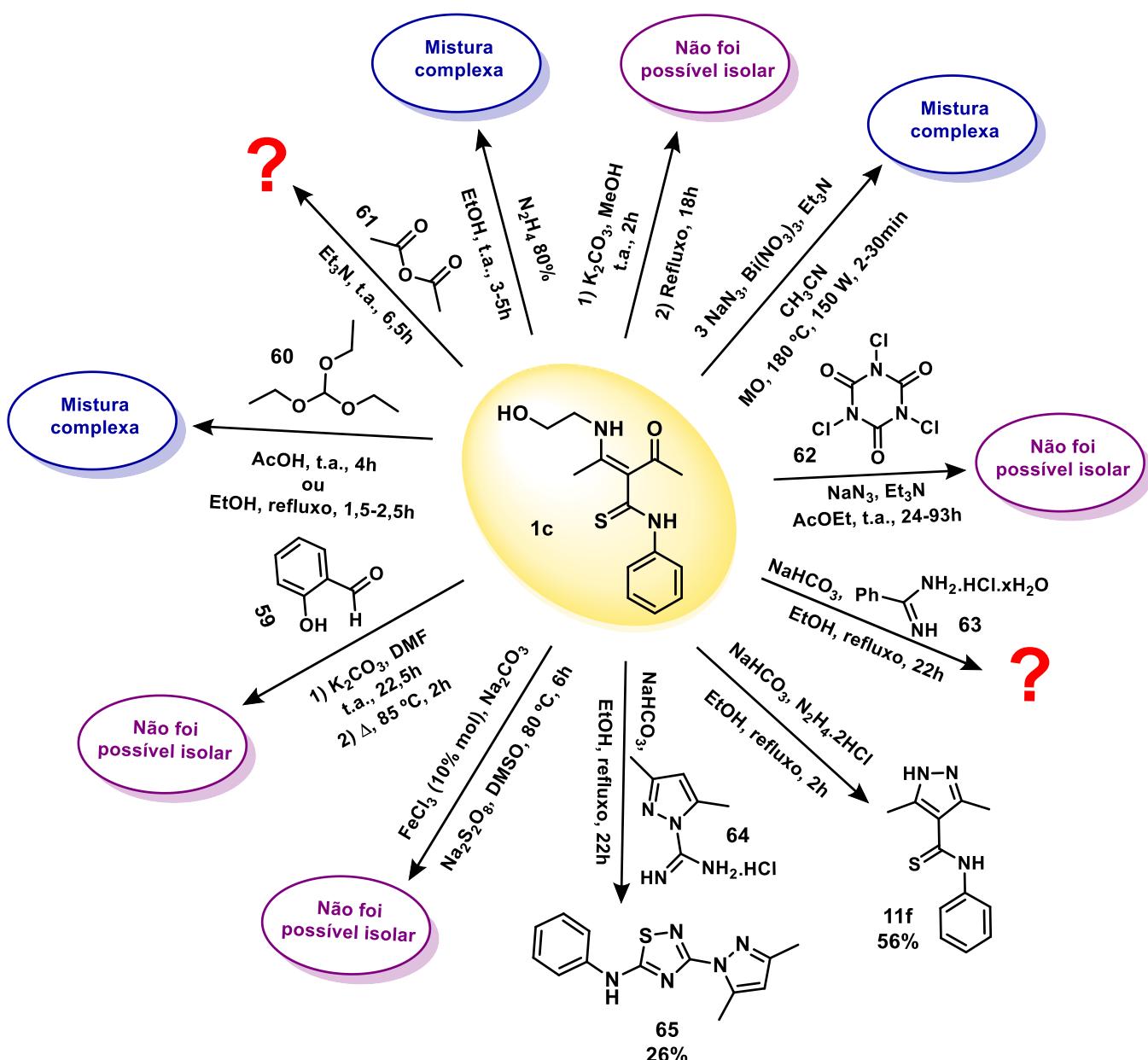


Figura 22 - Atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C da 3-aciltioenaminona **3I e **3I'**.**

3.3 REATIVIDADE DE 3-ACILTIOENAMINONAS FRENTE A DIFERENTES NUCLEÓFILOS

Após investigar a síntese das 3-aciltioenaminonas e estabelecer um método inédito para a obtenção dessa espécie via mecanoquímica, direcionou-se a atenção para o estudo da sua reatividade. A 3-aciltioenamina **1c** foi empregada frente a diferentes nucleófilos e eletrófilos em diversas condições reacionais (**Esquema 34**) visando obter derivados nitrogenados.



Esquema 32 - Reatividade de 3-aciltioenaminonas frente a nucleófilos e eletrófilos.

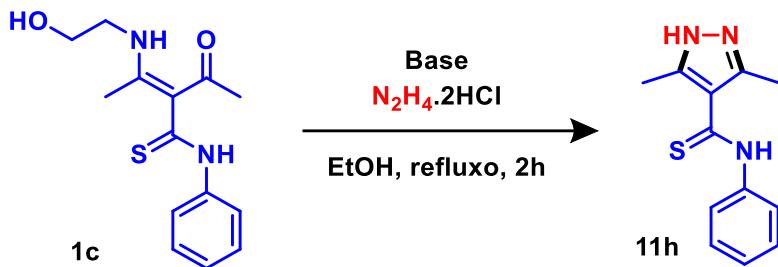
Ao realizar as sínteses, na maioria das reações houve a formação de misturas complexas ou não foi possível isolar os produtos devido à instabilidade da mistura reacional, que rapidamente se degradava. Apenas em quatro casos foi possível isolar e caracterizar os compostos sintetizados, porém apenas em dois as estruturas destes foram elucidadas. Nos outros dois casos, os espectros de Infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C obtidos não foram o suficiente para realizar a determinação estrutural dos produtos.

Dentre as espécies elucidadas, temos um híbrido de pirazol e isotiazol **65** que foi obtido com 26% de rendimento em uma reação entre o pirazol **64** frente a 3-aciltioenaminona **1c** em refluxo de etanol, e um núcleo pirazólico **11f** já relatado na literatura, o qual foi sintetizado com 56% de rendimento por uma metodologia similar a descrita anteriormente, empregando dicloridrato de hidrazina como nucleófilo frente ao mesmo eletrófilo.²⁶

Como a reação de síntese do pirazol se mostrou a mais promissora dentre as avaliadas, investigações sobre a otimização dessa condição reacional foram realizadas visando desenvolver uma metodologia de síntese sustentável e eficiente para esse grupo de moléculas.

3.4 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS E 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-ISOAZÓIS

Visto que a síntese de pirazóis derivados de 3-aciltioenaminonas em refluxo já foi relatada na literatura, decidiu-se iniciar a busca através desta metodologia.²⁸ Como mostrado anteriormente, duas fontes diferentes de hidrazina foram testadas em condições similares, uma solução 80% e um sal de hidrazina. Entretanto, apenas no caso em que se empregou o sal foi possível isolar o produto de interesse. Assim, partiu-se para a investigação do uso do sal de hidrazina e avaliação do efeito da base empregada no meio reacional para a formação do pirazol (**Esquema 35**). A princípio, três espécies com diferentes basicidades foram testadas, e entre os compostos avaliados o que proporcionou o produto de interesse com o melhor rendimento foi o bicarbonato de sódio, onde o pirazol foi obtido com 56% de rendimento (**Esquema 35**, entrada 1).



Entrada	Base	Rendimento (%)
1	NaHCO ₃	56
2	Na ₂ CO ₃	26
3	NaOH	50

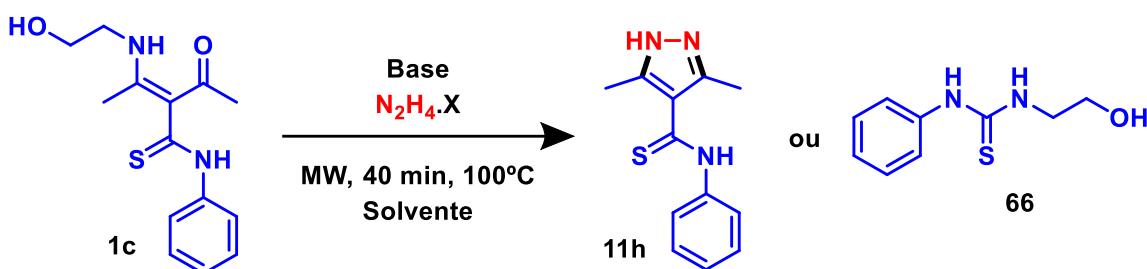
3-aciltioenaminona 1c (1,0 equivalente); N₂H₄·2HCl (1,5 equivalente); Base: NaHCO₃ e NaOH (3,0 equivalentes), Na₂CO₃ (1,5 equivalente); Etanol: 15 mL.

Esquema 33 - Otimização da síntese de 3,5-dimetil-4-thioamida-pirazóis via refluxo.

Desse modo, a base (bicarbonato de sódio) foi fixada e visando reduzir o tempo reacional a fonte de aquecimento foi modificada, sendo a síntese realizada em um reator de micro-ondas (**Esquema 36**), a fim de aumentar a temperatura da reação e acelerar o processo. Feito isto, além de reduzir o tempo reacional para 40 minutos, obteve-se o produto de interesse com 63% de rendimento (**Esquema 36**, entrada 2). Porém, ao realizar uma análise de CCD foi verificada a formação de vários subprodutos no meio, o que dificultou o processo de purificação. Assim, a investigação continuou com a influência do solvente e do contra-íon do sal de hidrazina para ver se isso afetaria a seletividade da reação (**Esquema 36**). Observou-se que ao trocarmos o contra-íon do sal de hidrazina empregado na síntese (**Esquema 36**, entrada 1), o produto isolado foi uma tiouréia acíclica, já relatada na literatura, com 8% de rendimento.⁴⁹

Como o objetivo era a alcançar o núcleo pirazólico, retomou-se as investigações com o dicloridrato de hidrazina variando o solvente utilizado na reação. Ao trocar o etanol por um solvente polar aprótico (**Esquema 36**, entrada 3) novamente a tiouréia foi obtida, com 18% de rendimento, sugerindo a necessidade de um meio prótico para acessar o núcleo pirazólico. Desta forma, ácido acético foi empregado como solvente (**Esquema 36**, entrada 4) e verificou-se por cromatografia em camada delgada uma melhora significativa na

seletividade da reação, porém o rendimento do produto obtido foi inferior ao sintetizado quando o etanol era o solvente da reação. Assim, em uma tentativa de aumentar o rendimento da reação, variou-se a base empregada para acetato de sódio na esperança de não alterar a fonte de hidrogênio ácido no meio. Porém, apesar de haver um leve acréscimo no rendimento da reação, este ainda era inferior ao obtido quando etanol e bicarbonato de sódio eram empregados na síntese.



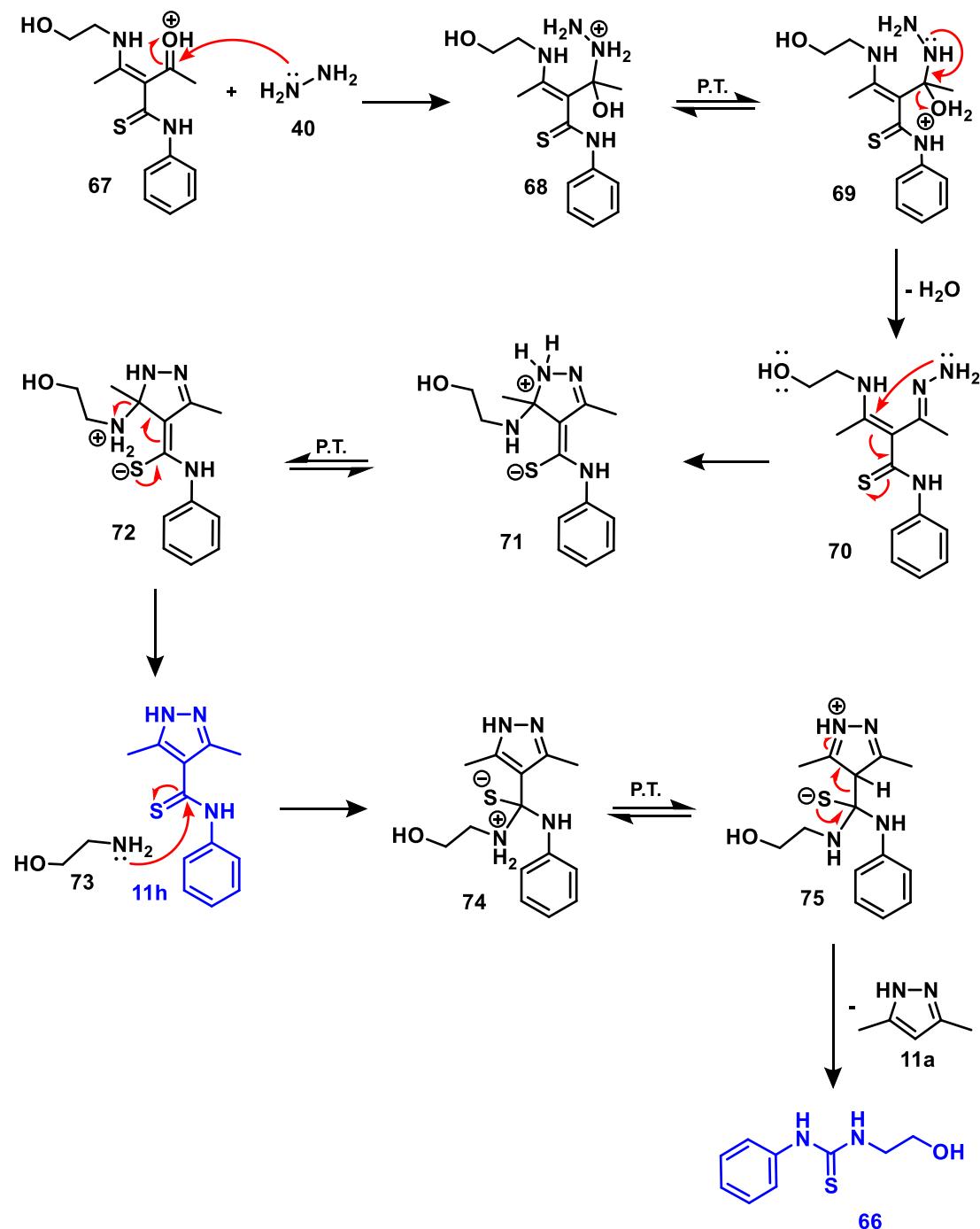
Entrada	Contra-íon (X)	Base	Solvente	Rendimento (%)
1	H_2SO_4	NaHCO_3	EtOH	8 (Tiouréia)
2	2HCl	NaHCO_3	EtOH	63
3	2HCl	NaHCO_3	MeCN	18 (Tiouréia)
4	2HCl	NaHCO_3	AcOH	35
5	2HCl	AcONa	AcOH	47
6	2HCl	AcONa	EtOH	21

3-aciltioenaminona 1c (1,0 equivalente); $\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$ e $\text{N}_2\text{H}_4\cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ (1,5 equivalente); NaHCO_3 e AcONa (3,0 equivalentes); Solvente: 3,5 mL; potência: 150 w; pressão: 250 psi; pré-mix: 30s.

Esquema 34 - Otimização da síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via micro-ondas.

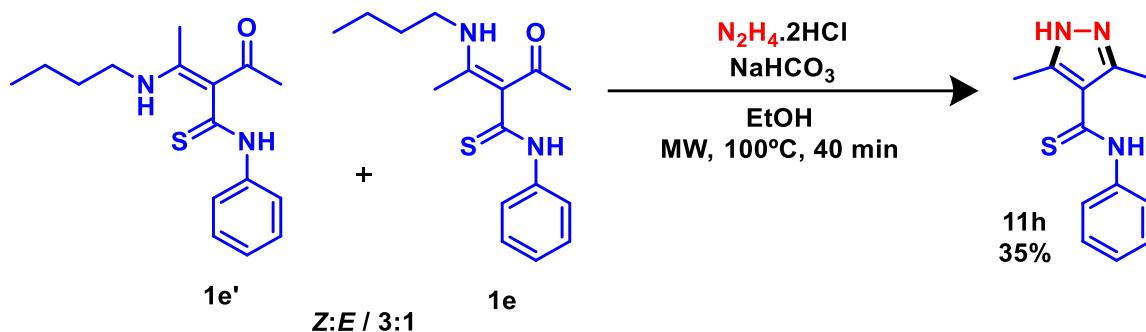
A fim de explicar a formação do pirazol **11h** a e da tiouréia **66**, uma proposta mecanística foi elaborada (**Esquema 37**), na qual há ataque inicial do par de elétrons livres de um dos nitrogênios da hidrazina a carbonila da 3-aciltioenaminona protonada, formando o intermediário **68** que após sofrer um prototropismo leva a obtenção da hidrazona **70**. Em seguida, temos um segundo ataque, agora do par de elétrons livre do nitrogênio vizinho a ligação C=N no

carbono da porção enamina, resultando na ciclização e formação do intermediário **71**, o qual apresenta um anel de 5 membros. Após a eliminação da etanolamina, há a formação do pirazol **11h**. Porém, quando a etanolamina é liberada no meio, esta pode atacar a tiocarbonila do pirazol formado, levando a eliminação do 3,5-dimetil-pirazol e formando a tiouréia **66**.



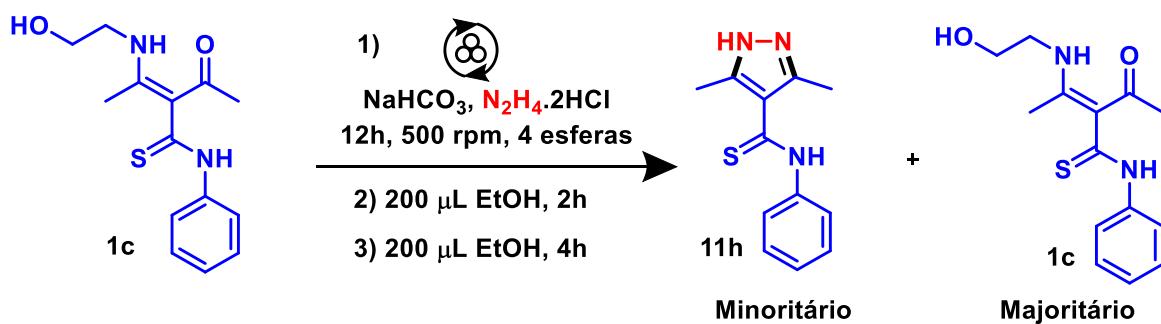
Esquema 35 - Proposta mecanística para a formação de pirazós e tioúreia cíclica a partir de 3-aciltioenaminonas.

De posse da condição reacional ideal para a síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via micro-ondas, uma reação controle foi realizada a fim de avaliar se a presença de uma mistura isomérica, em algumas tioenaminonas, afetaria no produto obtido na síntese. Desta forma, foram utilizadas as 3-aciltioenaminona **1e** e **1e'** na condição reacional estabelecida e o mesmo pirazol **13a** foi obtido com um rendimento de 35% (**Esquema 38**), mostrando que a presença da isomeria no material de partida não influência na seletividade da reação.



Esquema 36 - Reação controle para a síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via micro-ondas.

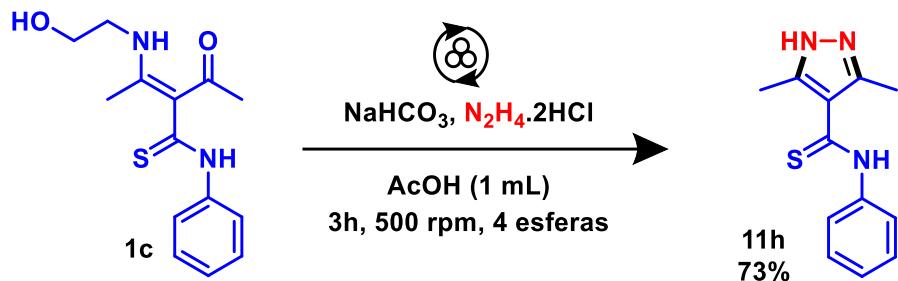
Entretanto, apesar de um rendimento considerável ser obtido na síntese via micro-ondas, a quantidade de reações laterais observadas resultou em uma mistura reacional complexa e de difícil purificação. Por isso, outra técnica sintética que não empregasse aquecimento como fonte de energia foi investigada. Desta forma, avaliou-se a reação de interesse na mecanoquímica dado que esta técnica além de ser sustentável, já apresenta diversos relatos na literatura de melhora da seletividade de reações químicas.⁴⁴ Então, a síntese mecanoquímica de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis a partir de 3-aciltioenaminonas e dicloridrato de hidrazina (**Esquema 39**) na presença de bicarbonato de sódio foi estudada, e após cerca de 1h e 30 minutos a formação de uma nova mancha com baixa intensidade e RF correspondente ao produto de interesse foi observada.



Esquema 37 - Otimização da síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via mecanoquímica.

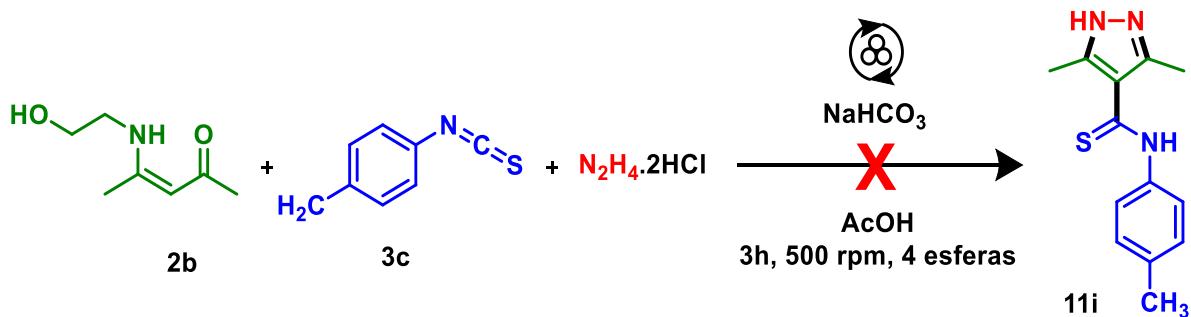
Com base nisso, a moagem foi mantida por 12h e não foi possível verificar o avanço da reação, assim, etanol foi empregado como LAG, visando que o meio protólico propiciasse a formação do pirazol. Entretanto, após 2h o aspecto da CCD não mudava e resolveu-se adicionar mais 200 μL de etanol à mistura reacional, a qual foi submetida a mais 4h de moagem. Ao término deste tempo reacional, verificou-se que a reação não avançava e muito material de partida ainda persistia no meio. A reação foi encerrada e após purificação os reagentes foram recuperados.

Desta forma, o não avanço da reação foi associado ao líquido auxiliar de moagem utilizado, visto que a constante de dissociação do etanol é baixa (pK_a Etanol = 15,9) e pela síntese via micro-ondas foi observado a necessidade de prótons de fácil abstração no meio reacional para alcançar o produto de interesse.⁵⁰ Assim, retornou-se ao uso do ácido acético (pK_a Ácido acético = 4,8) em mecanoquímica como LAG e o produto de interesse foi obtido com rendimento de 73% (**Esquema 40**).⁵⁰ Ainda, a análise de CCD mostrou que a síntese mecanoquímica foi muito mais seletiva frente ao uso do micro-ondas, dado que apenas duas manchas eram observadas, uma referente ao pirazol e outra referente a um subproduto formado na síntese. Desse modo, essa metodologia (**Esquema 40**) foi escolhida como melhor condição para obtenção de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis.



Esquema 38 – Síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via mecanoquímica.

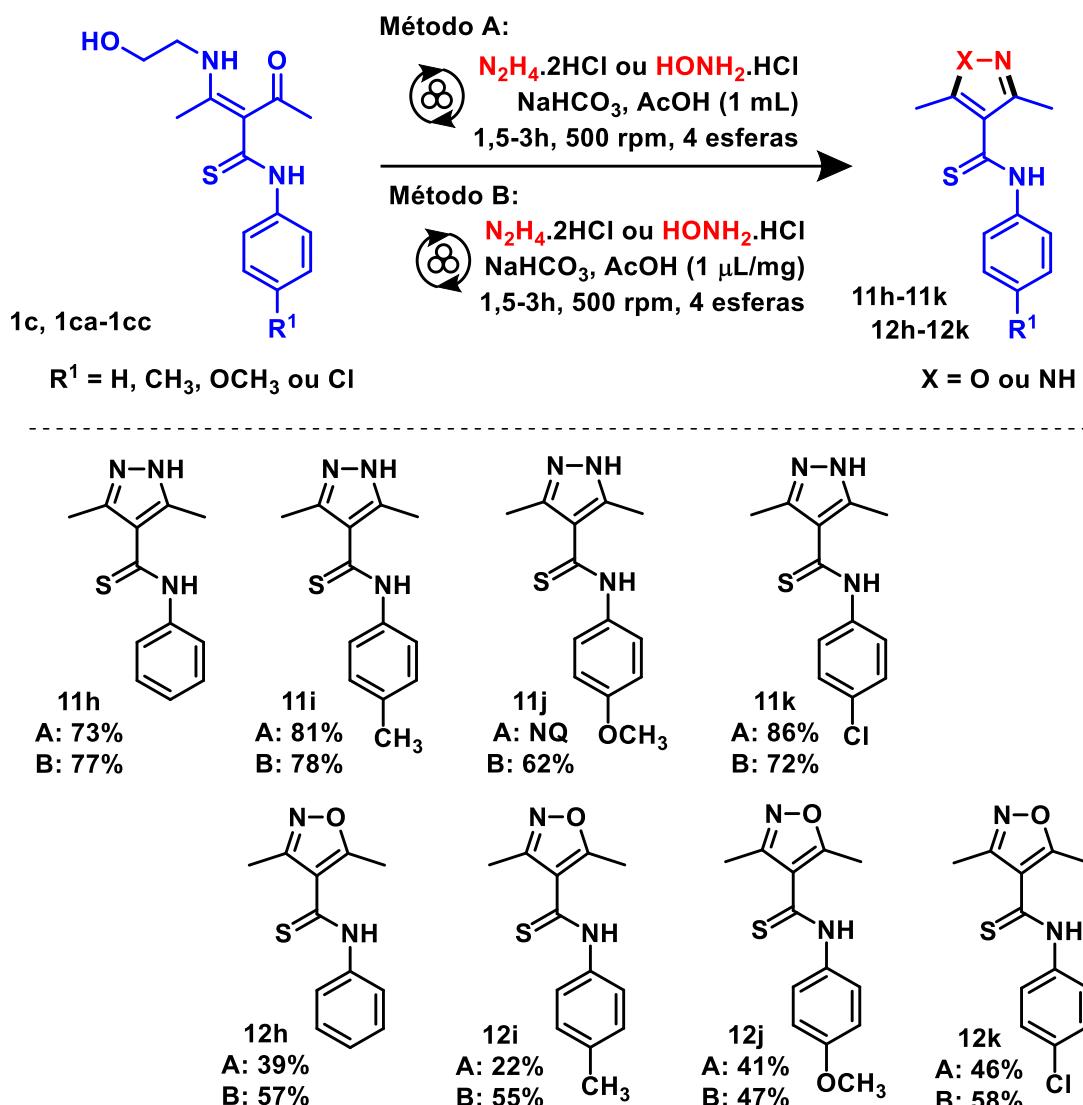
Como a síntese de 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica já havia sido estabelecida na etapa anterior do presente trabalho, uma síntese tricomponente visando alcançar o pirazol de interesse foi proposta. Assim, submetemos os três materiais de partidas à condição estabelecida (**Esquema 41**) e após 3h de reação se verificou por CCD que os reagentes permaneciam no meio reacional e não havia indícios de reação entre esses, mostrando a necessidade da síntese passo a passo.



Esquema 39 - Reação tricomponente para a formação do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **13b**.

Com a metodologia para síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis via mecanoquímica previamente estabelecida, expandiu-se o escopo de núcleos pirazólicos variando a 3-aciltioenamina empregada e a princípio quatro derivados foram obtidos com bons rendimentos (**Esquema 42**, método A). Além disso, visto que havia cloridrato de hidroxilamina disponível no almoxarifado do laboratório, este foi empregado como nucleófilo na mesma condição reacional estabelecida, devido a sua similaridade com a hidrazina, visando alcançar outro heterociclo nitrogenado de cinco membros, o isoxazol, por meio de um

mecanismo similar ao descrito para reação de formação dos pirazóis (**Esquema 42**, método A).

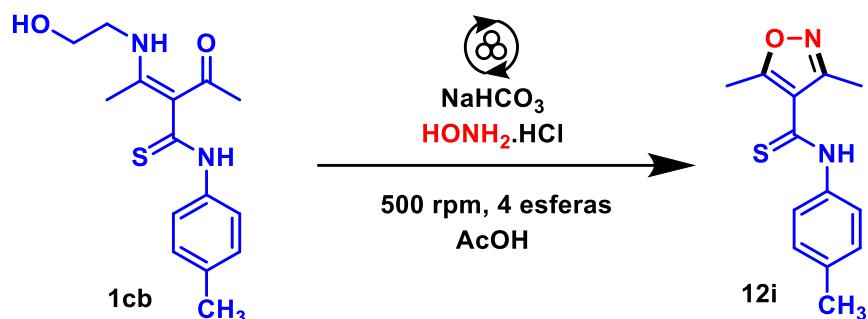


NQ = Não quantificada

Esquema 40 – Síntese otimizada e escopo de pirazóis e isoxazóis obtidos via mecanoquímica.

Apesar de sintetizar e isolar derivados de isoxazóis com a metodologia estabelecida, os rendimentos obtidos foram baixos (22% a 46%) comparados aos obtidos para os pirazóis (**Esquema 42**, método A). Durante as sínteses verificou-se que o aspecto da mistura reacional foi bem fluído e uma suspeita a respeito da quantidade de líquido auxiliar de moagem estar interferindo no rendimento da reação foi levantada. Com base nisso, o volume

de LAG necessário para a obtenção das espécies de interesse foi avaliado a partir da síntese do composto **12i** (**Esquema 43**), visto o menor rendimento dentre os derivados obtidos. O melhor resultado foi obtido quando 1 μ L/mg de ácido acético foi empregado (**Esquema 43**, entrada 2), abaixo desse valor (**Esquema 43**, entradas 3-5), a tioenaminona não era consumida completamente no meio reacional, não havendo a conversão completa dos materiais de partida no produto de interesse e dificultando o isolamento do composto **14b**. Após alcançar a condição de síntese otimizada (**Esquema 43**, entrada 2), esta foi aplicada aos compostos sintetizados e estes foram obtidos com rendimentos similares ou superiores aos observados anteriormente (**Esquema 42**, método B).



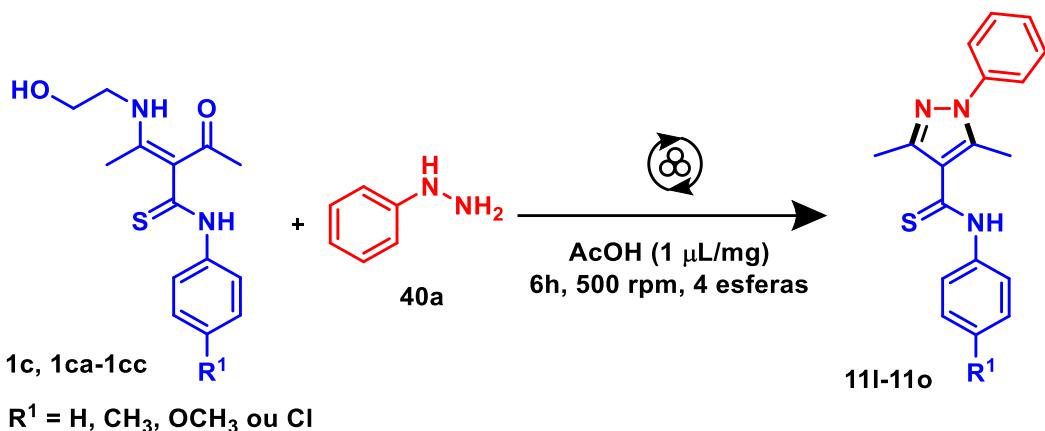
Entrada	AcOH (µL/mg)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1,90	1,5	22
2	1,00	1,5	51
3	0,50	2,0	51
4	0,25	2,5	32
5	0,00	2,5	Não foi possível isolar

3-aciltioenaminona 1cb (1,0 equivalente); HONH₂.HCl (1,5 equivalente); NaHCO₃ (1,5 equivalentes); Frasco reacional de aço inox com capacidade de 12mL; frequência de rotação: 500 rpm; 4 esferas de aço inox e 10 mm de diâmetro.

Esquema 41 - Otimização da quantidade de LAG empregado na síntese pirazóis e isoaxazóis via mecanoquímica.

Visando expandir o escopo dentro das possibilidades do leque de reagentes disponíveis, pirazóis derivados de hidrazinas monosubstituídas foram sintizados a partir de uma adaptação da metodologia proposta (**Esquema 44**) e mais quatro núcleos pirazólicos foram acessados a partir da fenilhidrazina **41b**.

Visto que esta espécie apresenta uma menor nucleofilicidade frente a hidrazina, devido a presença do anel aromático cujo sistema π conjuga com o par de elétrons do nitrogênio, os baixos rendimentos observados eram esperados, porém, a mecanoquímica se mostrou eficaz ao alcançar esses compostos (Figura 23).



Esquema 42 - Síntese de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis derivados da fenilhidrazina via mecanoquímica.

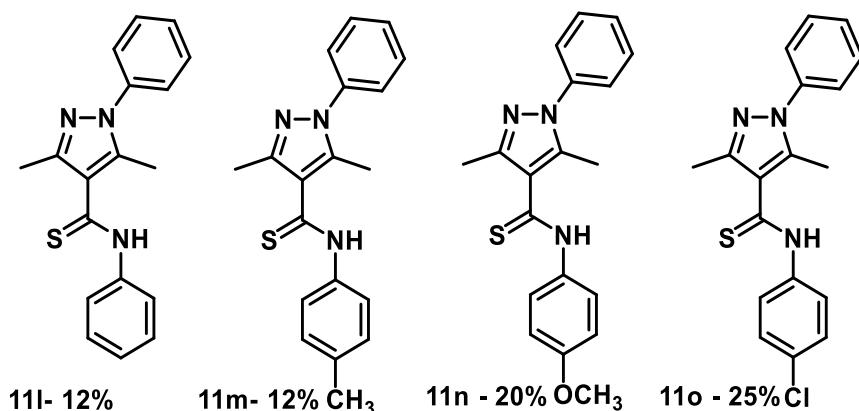


Figura 23 - 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis derivados da fenilhidrazina obtidos via mecanoquímica.

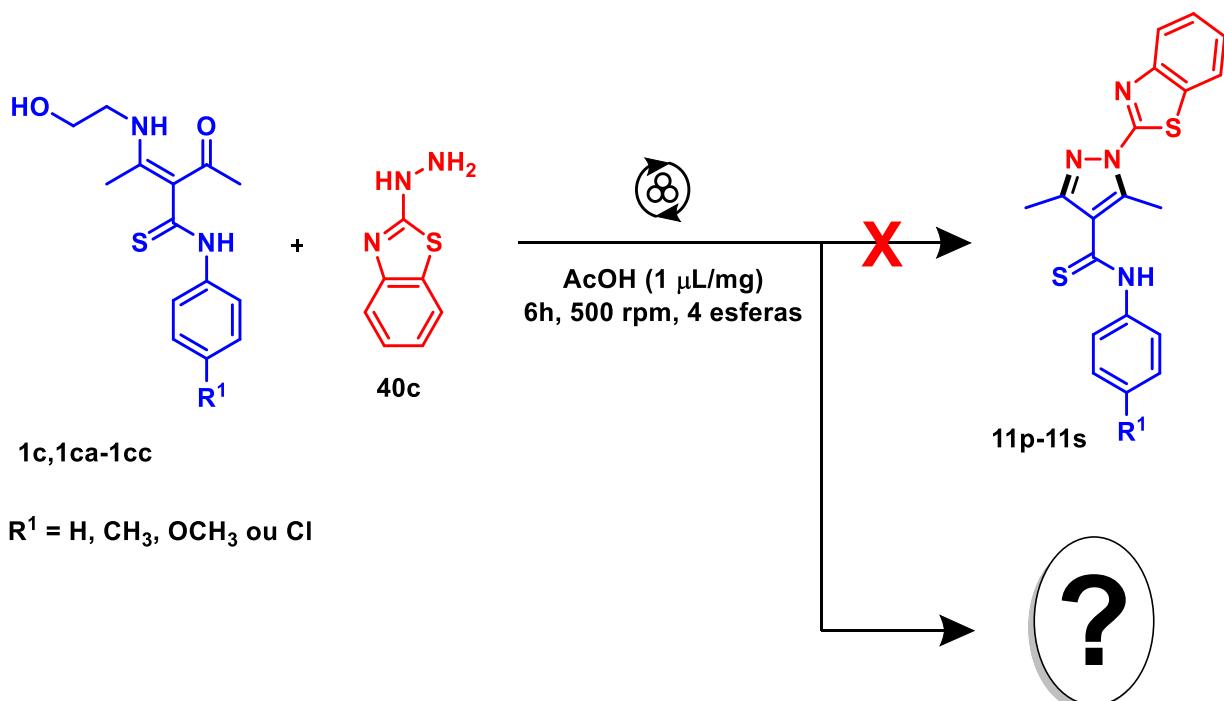
A *N,N*-dimetilhidrazina **40b** foi empregada como nucleófilo, entretanto, após 3h de moagem não houve indícios de reação entre os materiais de partida, levantando a hipótese de decomposição (Esquema 45) da espécie nucleofílica no meio reacional, uma vez que durante sua adição ao frasco reacional, a liberação de gás foi observada. Ao adicionar novamente 1,5 mmol da *N,N*-dimetilhidrazina no meio, verificou-se novamente a liberação de gás, e após mais

3h de moagem, não foi observado reação entre os reagentes, reforçando a hipótese de decomposição.



Esquema 43 - Decomposição da *N,N*-dimetilhidrazina em meio ácido.

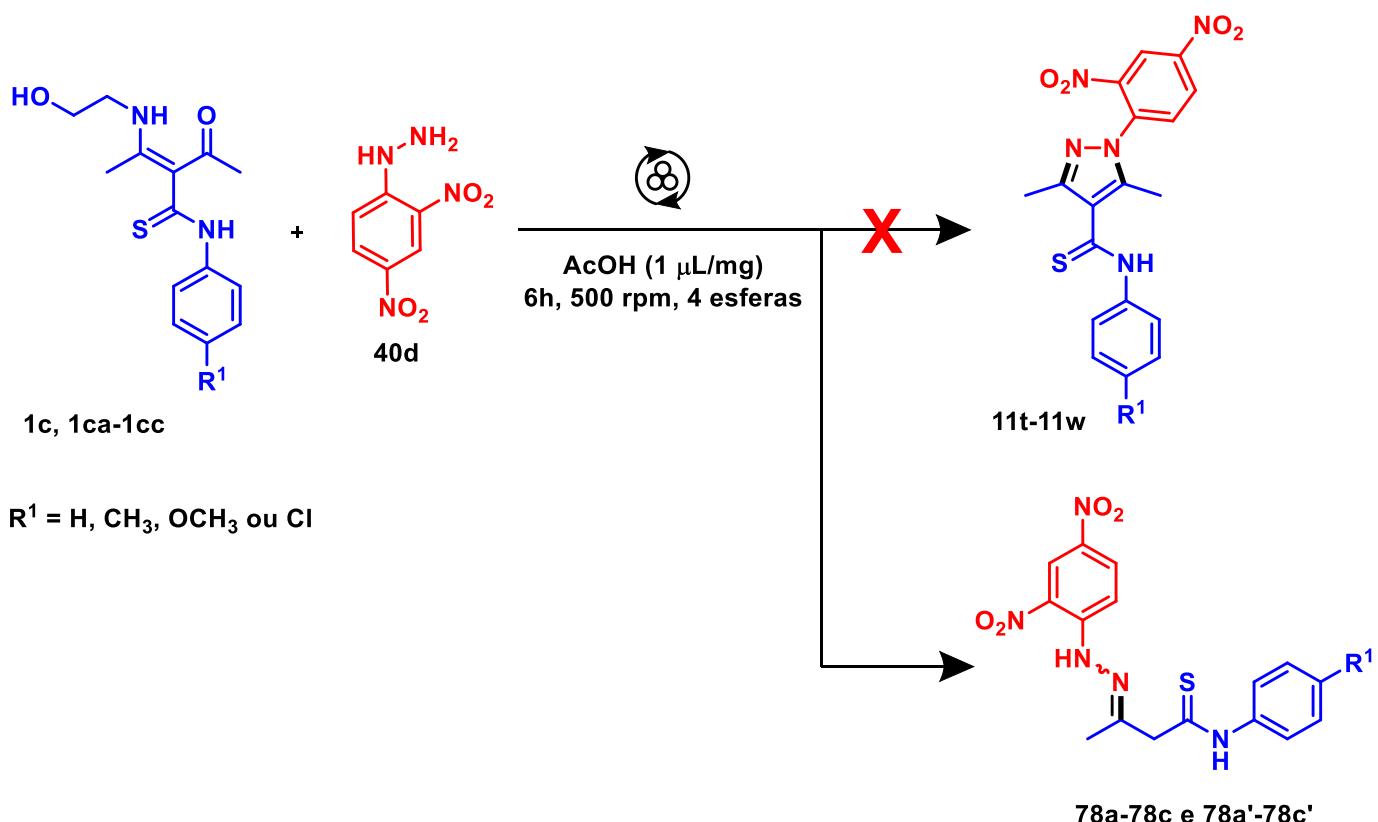
A síntese mecanoquímica empregando a 2,4-dinitrofenilhidrazina e a 2-hidrazinabenzotiazol foi investigada com o objetivo de ampliar a biblioteca de pirazóis sintetizados. Entretanto, ao isolar e caracterizar os produtos das reações por espectroscopia na região do Infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C , detectou-se que estes não se tratavam da espécie de interesse, o 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol. Ainda, ao término dessas sínteses, ao expor as misturas reacionais ao ar ocorreu uma mudança de coloração nestas: nas reações empregando a 2-hidrazinabenzotiazol houve a alteração da cor de amarelo para um azul-esverdeado; já para a 2,4-dinitrofenilhidrazina a mistura que era amarela passou a apresentar uma coloração castanha.



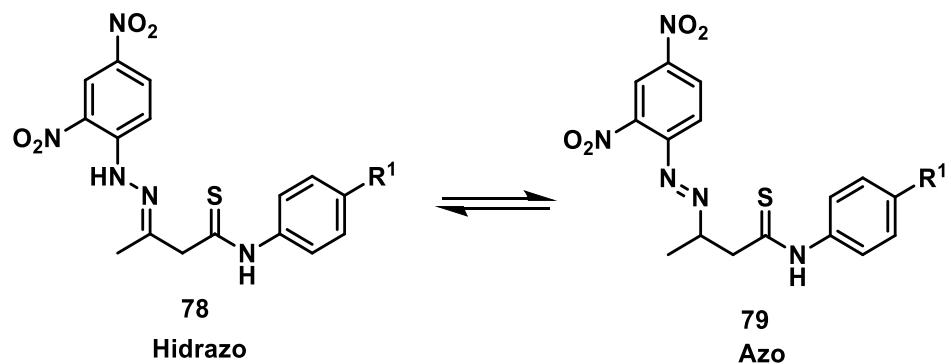
Esquema 44 - Reação mecanoquímica de 2-hidrazinabenzotiazol e 3-aciltioenaminonas.

Na reação entre a 2-hidrazinabenzotiazol **40c** e as 3-aciltioenaminonas **1c**, **73a**, **76a** e **77a** (Esquema 46), as análises de caracterização do composto obtido realizadas não foram suficientes para elucidar a estrutura da espécie sintetizada e outras investigações futuras por parte do grupo de pesquisa são necessárias para determinar o composto obtido.

Já para as sínteses via mecanoquímica envolvendo a 2,4-dinitrofenilhidrazina **40d** (Esquema 47) verificou-se que no lugar de 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis uma série de hidrazonas (Figura 24) com rendimentos entre 18% a 57% foram obtidas. Porém, ao expandir o escopo de produtos, não foi possível isolar a hidrazona derivada da 3-aciltioenaminona **1c**. Ainda, a mudança de coloração observada na mistura reacional dessas sínteses foi associada a deslocalização da nuvem π desses compostos devido à presença de um equilíbrio tautomérico entre a forma azo e hidrazo comumente observado em compostos dessa classe (Esquema 48).⁵¹



Esquema 45 - Síntese de hidrazonas a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina e 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica



Esquema 46 – Equilíbrio tautomérico azo-hidrazo presentes nas hidrazonas obtidas via mecanoquímica.

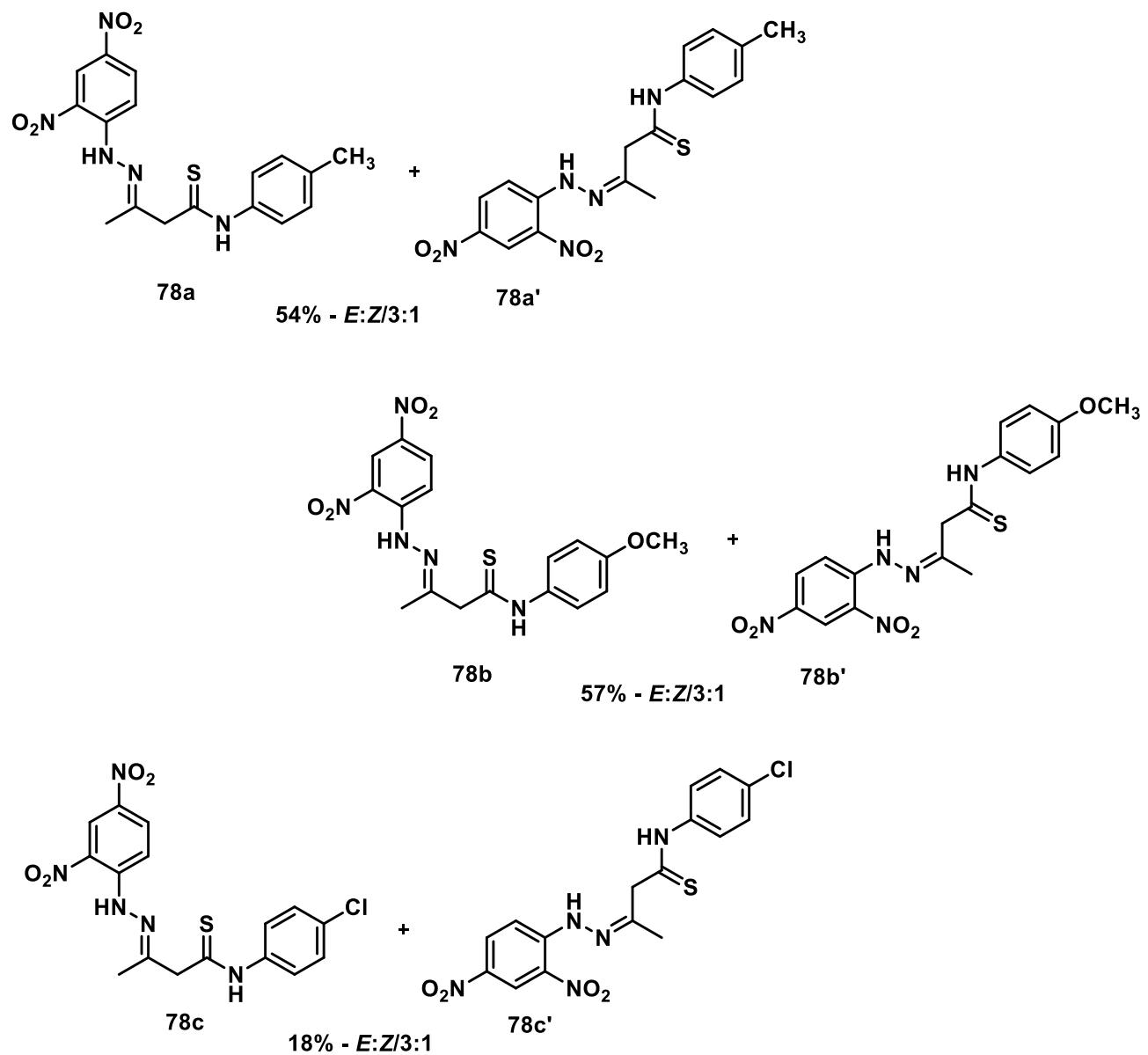
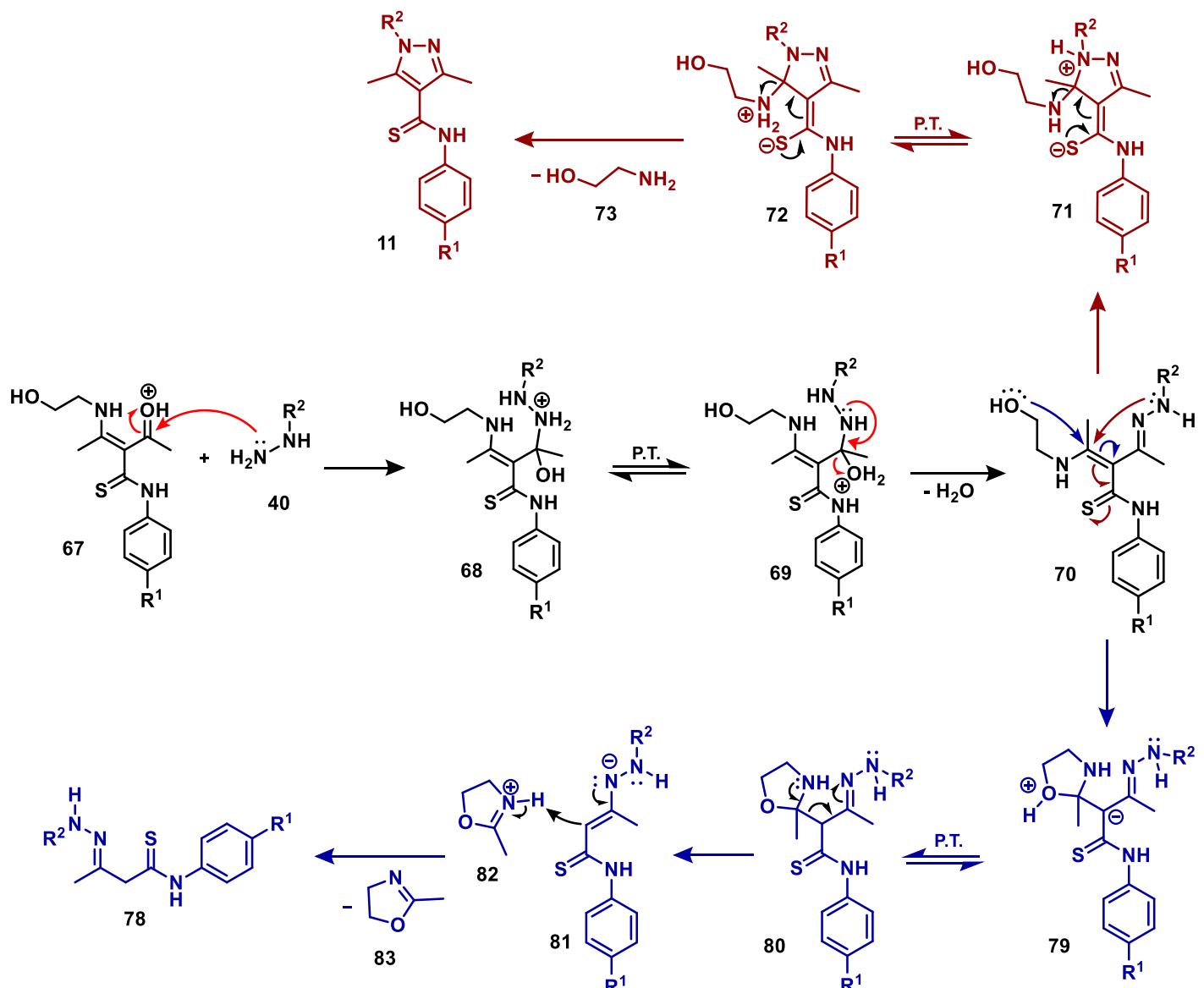


Figura 24 - Hidrazonas obtidas a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina e 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica.



Esquema 47 - Proposta mecanística para a formação dos pirazóis e hidrazonas.

A fim de explicar a formação das hidrazonas, uma proposta mecanística para a reação de formação dos núcleos pirazólicos monosubstituídos (**Esquema 49**) foi avaliada. Devido à presença de um grupo R² aromático nas hidrazinas empregadas, ocorre a conjugação do par de elétrons do nitrogênio vizinho a este grupo com seu sistema π, o que faz com que esse apresente uma basicidade menor frente a dos nitrogênios da hidrazina. Assim, após a formação da imina, dois caminhos podem ocorrer: Se o nitrogênio vizinho ao grupo imina for nucleofílico suficiente para realizar o ataque à porção enamina haverá a ciclização e formação núcleo pirazólico, como é o caso da fenilhidrazina (**Esquema 49**, caminho vermelho); já no caso em que este é pouco nucleofílico,

como é o caso da 2,4-dinitrofenilhidrazina, em vez do segundo ataque que leva a ciclização, temos o ataque do oxigênio da etanolamina à porção enamina formando uma espécie cíclica que é eliminada no meio dando origem a hidrazone isolada (**Esquema 49**, caminho azul). Deste modo, apesar da mecanoquímica ser uma metodologia eficaz para a obtenção de azóis, o substituinte do nucleófilo empregado na reação influência na natureza do produto formado.

De posse desses resultados, foi possível sintetizar oito pirazóis, quatro isoxazóis e três hidrazonas, os quais foram caracterizados por análises de ponto de fusão, espectroscopia na região do Infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

3.5 CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS DAS 3-ACILTIOENAMINONAS

3.5.1 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis e 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol

A fim de elucidar as estruturas dos compostos obtidos, o 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11h** foi analisado, dado que este já é relatado na literatura.²⁸ Os sinais de RMN ^1H (**Figura 25**) e ^{13}C (**Figura 26**) desse composto foi comparado com os descritos por Braibante e colaboradores e verificou-se que o produto obtido se trata da mesma espécie relatada por estes autores.

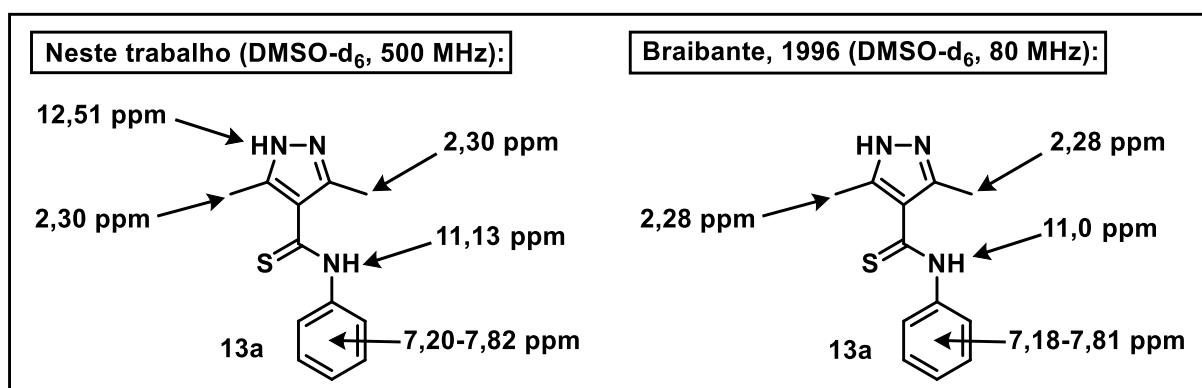


Figura 25 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11h**.

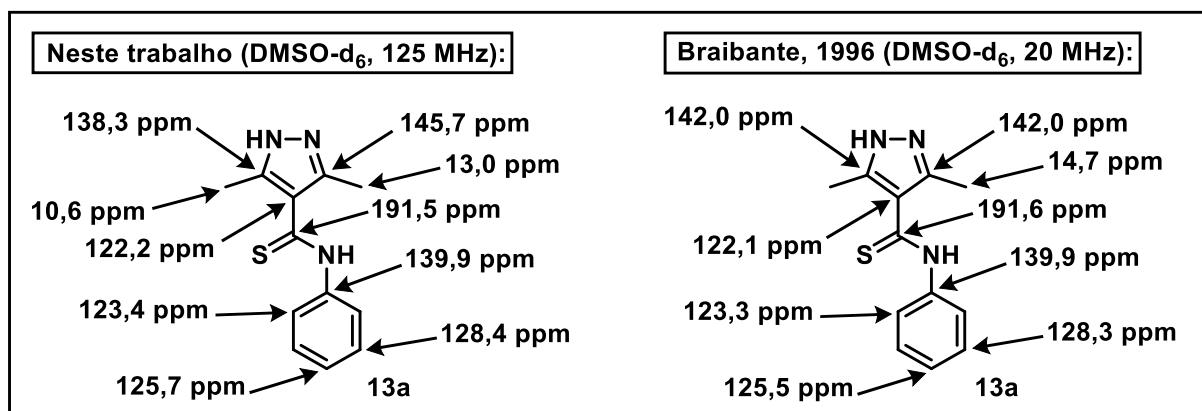


Figura 26 - Atribuições dos sinais de RMN de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11h**.

A partir desse composto, as outras moléculas sintetizadas foram elucidadas e observou-se para a série de pirazóis obtidos a partir do dicloridrato de hidrazina um alargamento e a perda de resolução dos sinais no espectro de RMN de ¹H (Figura 27), como pode ser visto no espectro do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i**, onde em 2,30 ppm um singuleto largo integrado para nove hidrogênios referente às metilas é observado.

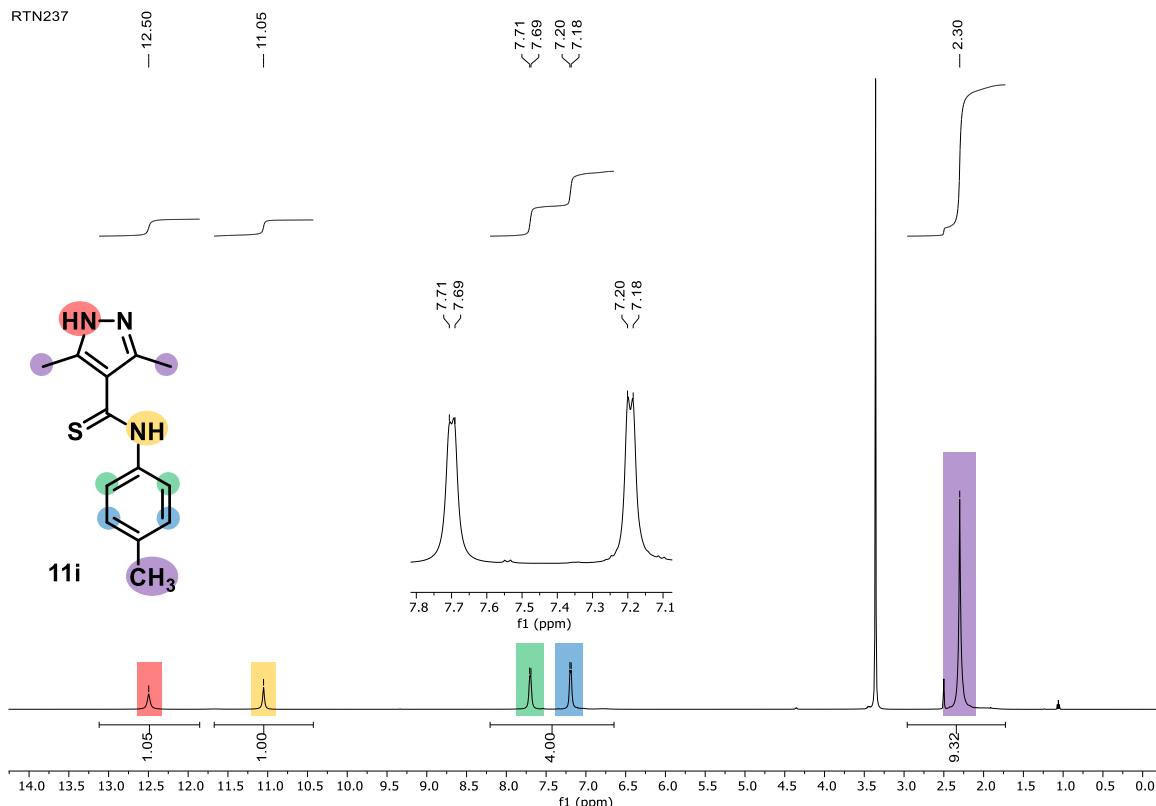


Figura 27 - Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i**.

Entre 7,00 e 8,00 ppm existem dois doublets, cada um integrado para dois hidrogênios, correspondentes aos hidrogênios aromáticos, sendo o mais protegido ($J = 8,0$) corresponde aos hidrogênios em meta ao grupo substituinte do anel e o mais desprotegido ($J = 8,0$) referente aos hidrogênios em orto. Por fim, em 11,05 ppm é possível observar um sinal largo correspondente ao hidrogênio da porção tioamida e em 12,50 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do núcleo pirazólicos.

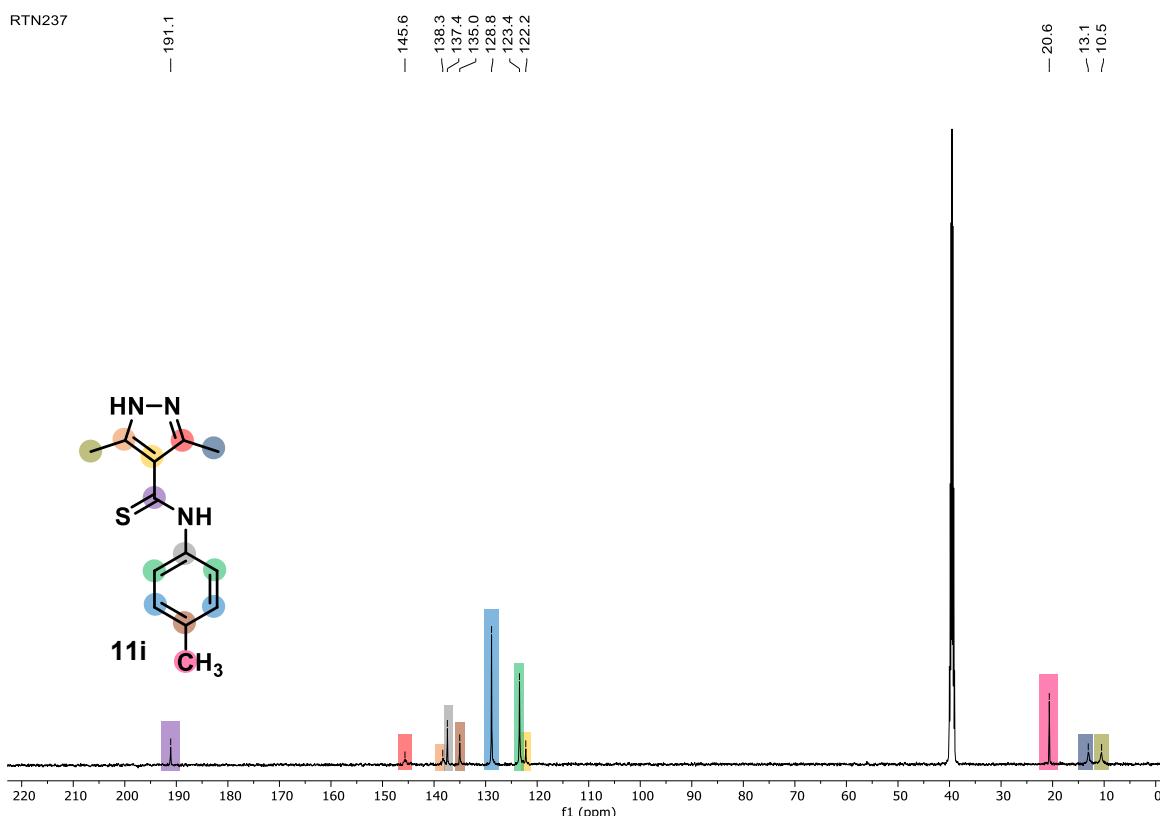


Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i**.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 28**) desse mesmo composto, a perda da resolução dos sinais de carbono anel do pirazol e próximos a este também é observada. Este fato foi associado ao momento quadrupolar elétrico do núcleo de ^{14}N e a taxa de troca do hidrogênio ligado a este átomo. Dado que o núcleo de ^{14}N apresenta momento de spin $I = 1$, temos que os prótons adjacentes a este átomo, ao sofrerem transições nucleares rápidas, apresentam um desacoplamento efetivo em relação ao núcleo de ^{14}N . Assim, estes vêm um único spin médio para o núcleo de ^{14}N e não há separações em seus sinais. Quando isso ocorre de forma moderada, temos o efeito que é observado nos espectros

de RMN de ^1H e ^{13}C da 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i**, o qual denomina-se alargamento quadrupolar.

Entretanto, apesar desse efeito, é possível observar no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 28**) todos os sinais correspondentes aos carbonos da estrutura proposta. Em 10,5 ppm, 13,1 ppm e 20,6 ppm verificam-se os sinais correspondentes aos carbonos metílicos da estrutura, entre 120,0 ppm e 150,0 ppm são observados os carbonos aromáticos da espécie e em 191,1 ppm tem-se a presença do sinal referente o carbono da porção tioamida.

Ainda, pode-se ver no espectro na região do Infravermelho (**Figura 29**) em 3318 cm^{-1} e 3179 cm^{-1} estiramentos referente às ligações N-H da estrutura, duas bandas em 3055 cm^{-1} e 3028 cm^{-1} de ligações $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$ e estiramentos em 1582 cm^{-1} e 1458 cm^{-1} de ligações C=C. Também, uma banda intensa 1516 cm^{-1} correspondente a C=N e um estiramento médio em 1312 cm^{-1} referente a ligação C-N do núcleo pirazólico. Além disso, conseguimos quatros estiramentos relativos ao grupo tioamida em 1493 cm^{-1} , 1211 cm^{-1} , 980 cm^{-1} e 714 cm^{-1} são observados, e um em 818 cm^{-1} de ligações C-H fora do plano de anéis aromáticos 1,4-disubstituídos. Dessa forma, o composto de interesse foi alcançado por meio da síntese mecanoquímica.

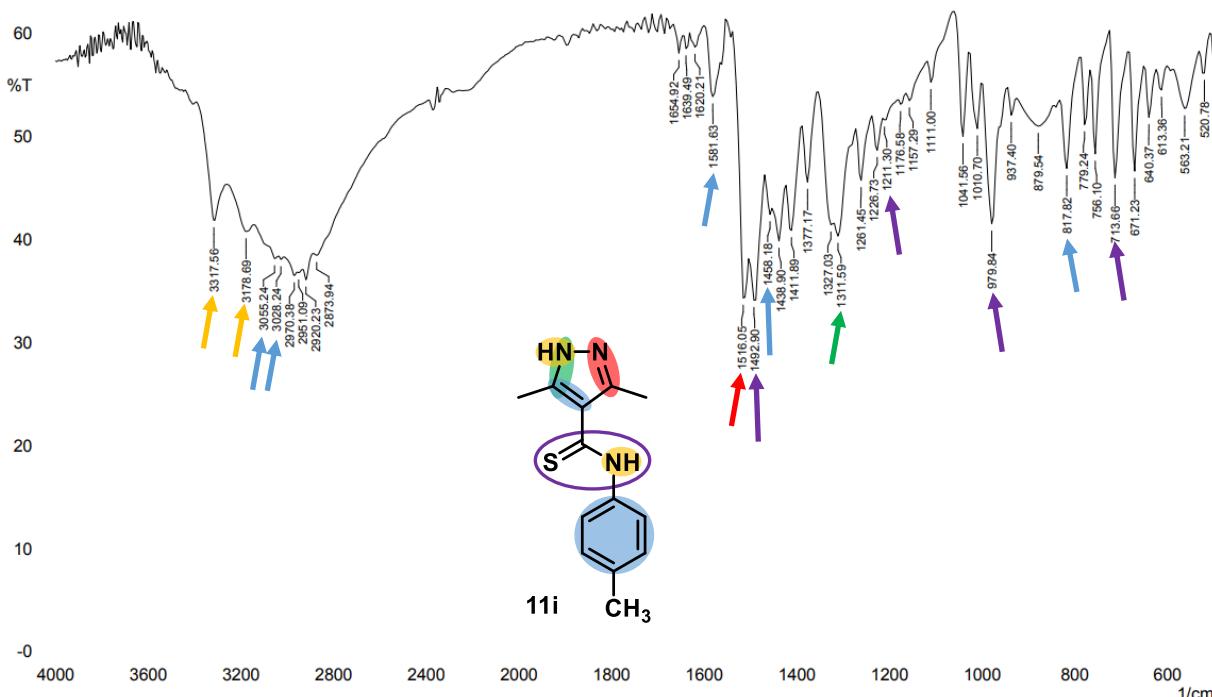


Figura 29 - Espectro de infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i**.

Ao realizar a caracterização dos isoxazóis, dois fatores foram observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C desses compostos: ambos os espectros apresentam sinais bem resolvidos visto que não há a presença de hidrogênio de troca no anel aromático. Consequentemente, não há alargamento quadrupolar sobre os sinais; e uma duplicação dos sinais nos espectros foi observada, evidenciando a presença de uma isomeria na estrutura dos compostos, que foi atribuída à existência de rotâmeros (**Figura 30**).

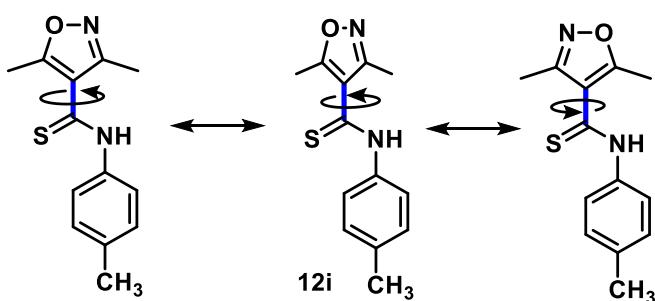


Figura 30 - Rotação do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i**.

Desta forma, podemos ver no espectro de RMN de ^1H (**Figura 31**) dos isoxazóis um padrão de sinais bem similar ao o observado para os pirazóis, só que bem resolvidos, verificando a separação dos sinais das metilas do isoxazol (2,32 ppm) e da outra ligada à fenila (2,49 ppm). Além disso, é possível ver também na região próxima a 2,00 ppm três sinais minoritários referente às metilas do rotâmero. Além disso, na região entre 7,00 ppm a 8,00 ppm se observam dubletos duplicados, integrados cada um para 2 H, referente aos hidrogênios aromáticos e em 11,65 ppm e 12,24 ppm, singletos do hidrogênio da porção tioamida dos rotâmeros.

Através do estudo de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H Dinâmico (**Figura 33**) foi possível verificar a convergência dos sinais referentes ao isômero minoritário nos sinais do rotâmero majoritário quando há o aumento da temperatura. Isso porque com o aumento da temperatura, aumenta a velocidade de rotação da ligação simples C4-C=S, diminuindo a percepção de ambiente químicos diferentes por parte dos núcleos. Logo, observa-se o desaparecimento dos sinais minoritários no espectro, resultando em um padrão de sinais semelhante ao observado para os pirazóis, onde observa-se o alargamento dos

sinais de hidrogênio, esse efeito pode ser uma consequência da presença de um equilíbrio tiona-tiol presente na espécie (**Figura 32**).

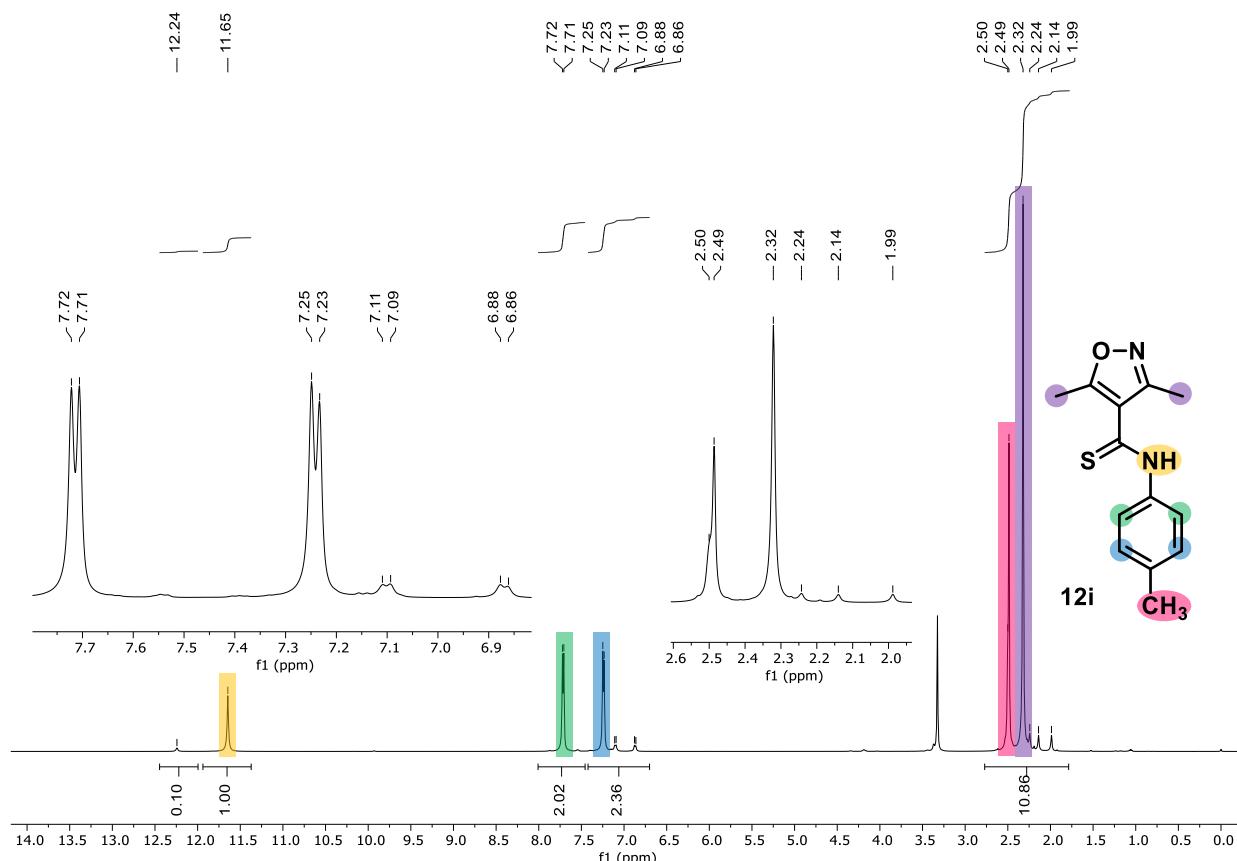


Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i**.

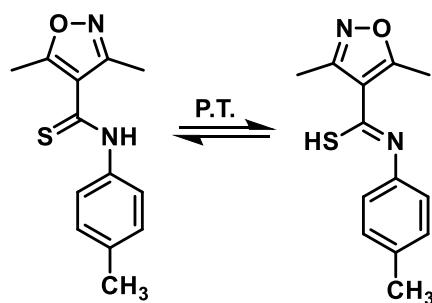


Figura 32 – Equilíbrio tiona-tiol presente no 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i**.

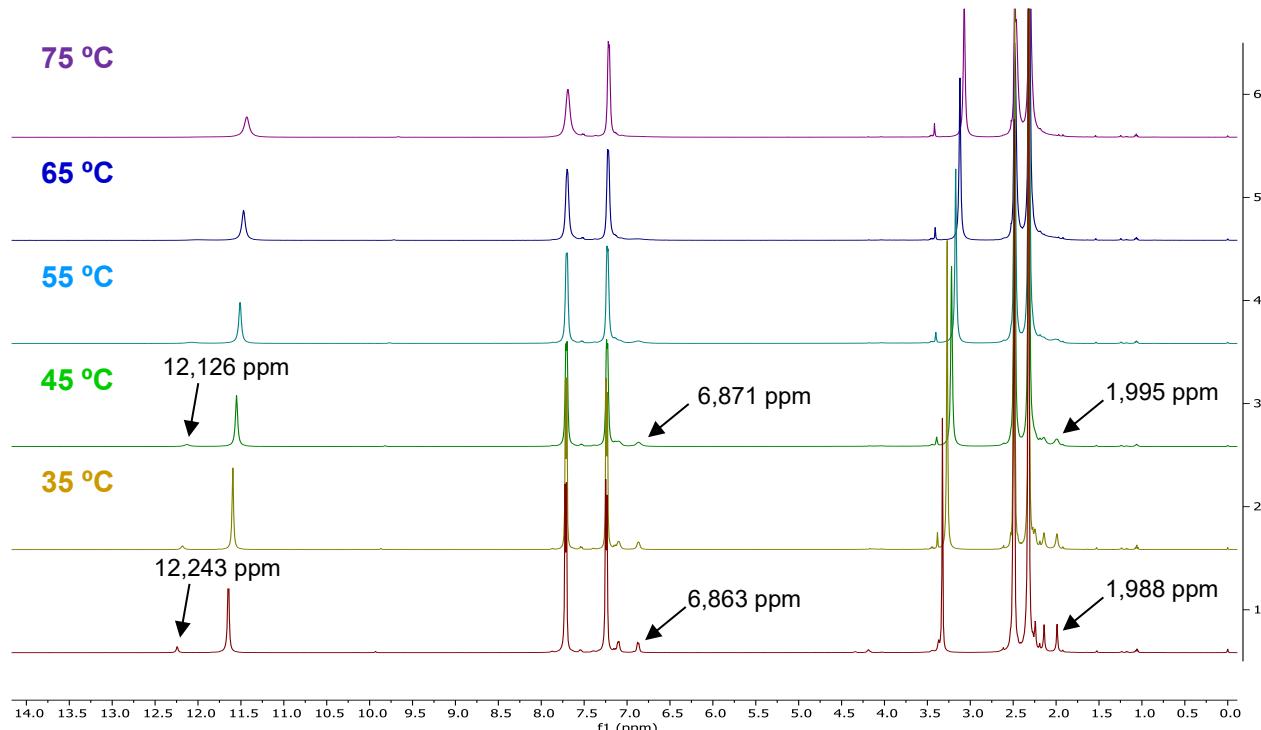


Figura 33 - Ressonância Magnética Nuclear Dinâmico de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i.**

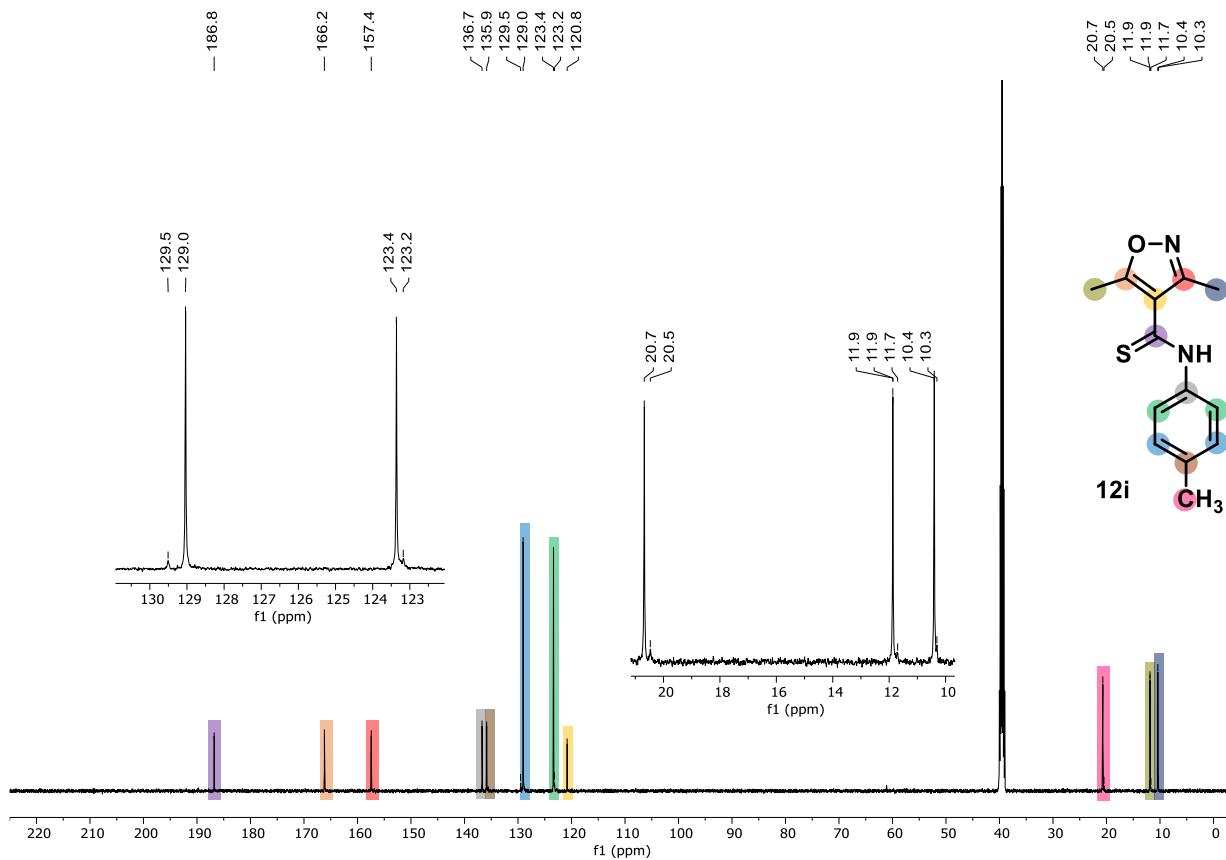


Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i.**

Já no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 34**) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i** consegue-se observar todos os sinais majoritários referente aos carbonos da estrutura proposta, os quais foram atribuídos com base na estrutura dos pirazóis já elucidados. De modo análogo, verifica-se estiramentos similares aos observados para os pirazóis no espectro de infravermelho (**Figura 35**) desse composto: um estiramento em 3233 cm^{-1} referente à ligação N-H da porção tioamida; duas bandas 3051 cm^{-1} e 3056 cm^{-1} de ligações $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$; estiramentos em 1616 cm^{-1} , 1589 cm^{-1} , e 1447 cm^{-1} correspondentes às ligações C=C; uma banda em 1543 cm^{-1} da ligação C=N e um estiramento intenso em 1358 cm^{-1} correspondente à ligação C-O do grupo isoxazol; um padrão de bandas em 1508 cm^{-1} , 1273 cm^{-1} , 976 cm^{-1} e 714 cm^{-1} referente à porção tioamida; e 818 cm^{-1} uma banda referente às ligações C-H fora do plano de anéis aromáticos 1,4-dissubstituídos. Com base nisso, conclui-se que ambos os núcleos azólicos desejados foram alcançados.

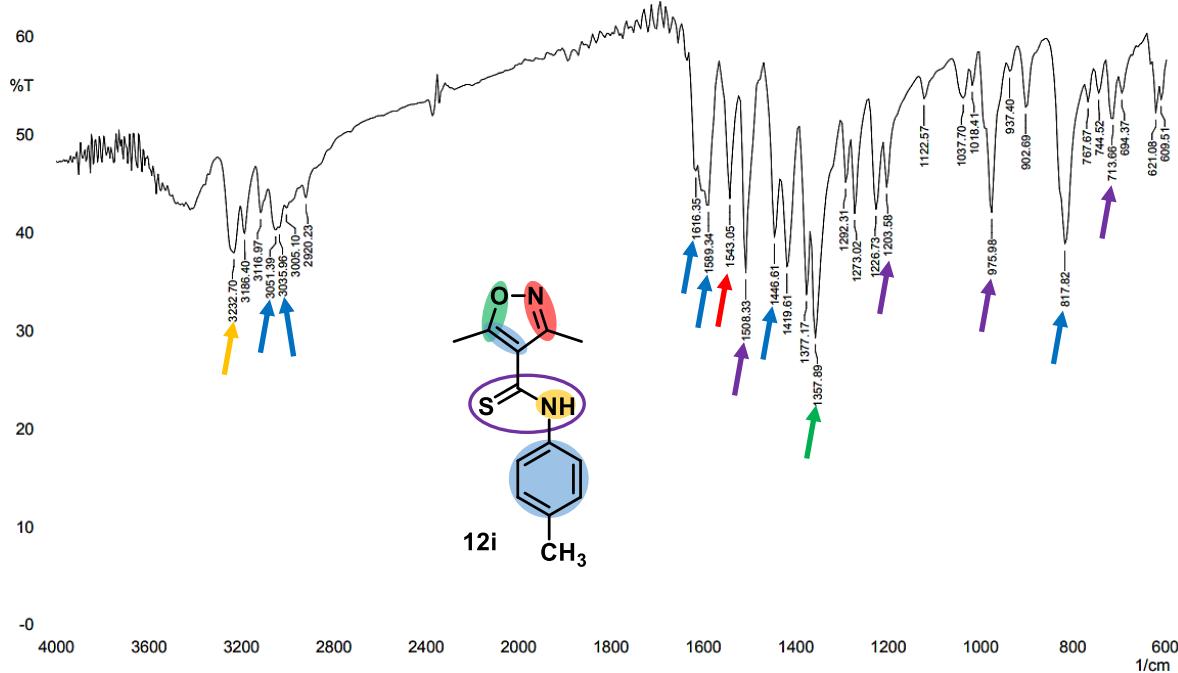


Figura 35 - Espectro de infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i**.

3.5.2 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis *N*-substituídos

Os 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazóis *N*-substituídos também foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e

^{13}C e, assim como os isoxazóis, devido à ausência do hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel, espectros bem resolvidos foram obtidos.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 36) é possível observar dois singletos sobrepostos em 2,32 ppm e 2,34 ppm referentes aos hidrogênios metílicos vizinhos ao anel do pirazol e um terceiro singuleto mais desprotegido, em 2,39 ppm, correspondente aos hidrogênios da metila ligada ao grupo fenil da tioamida. Ainda, entre 7,00 ppm e 8,00 ppm dois doubletos ($J = 8,0$) e um multiplet, em 7,51 ppm, integrados para nove hidrogênios, relativos aos hidrogênios aromáticos dos grupos fenila são verificados. E em 11,41 ppm, tem-se um singuleto integrado para 1 H referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da porção tioamida.

Ainda, no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 37) é possível verificar a presença de todos os sinais correspondentes aos carbonos da estrutura, confirmando que os pirazóis *N*-substituídos também foram alcançados.

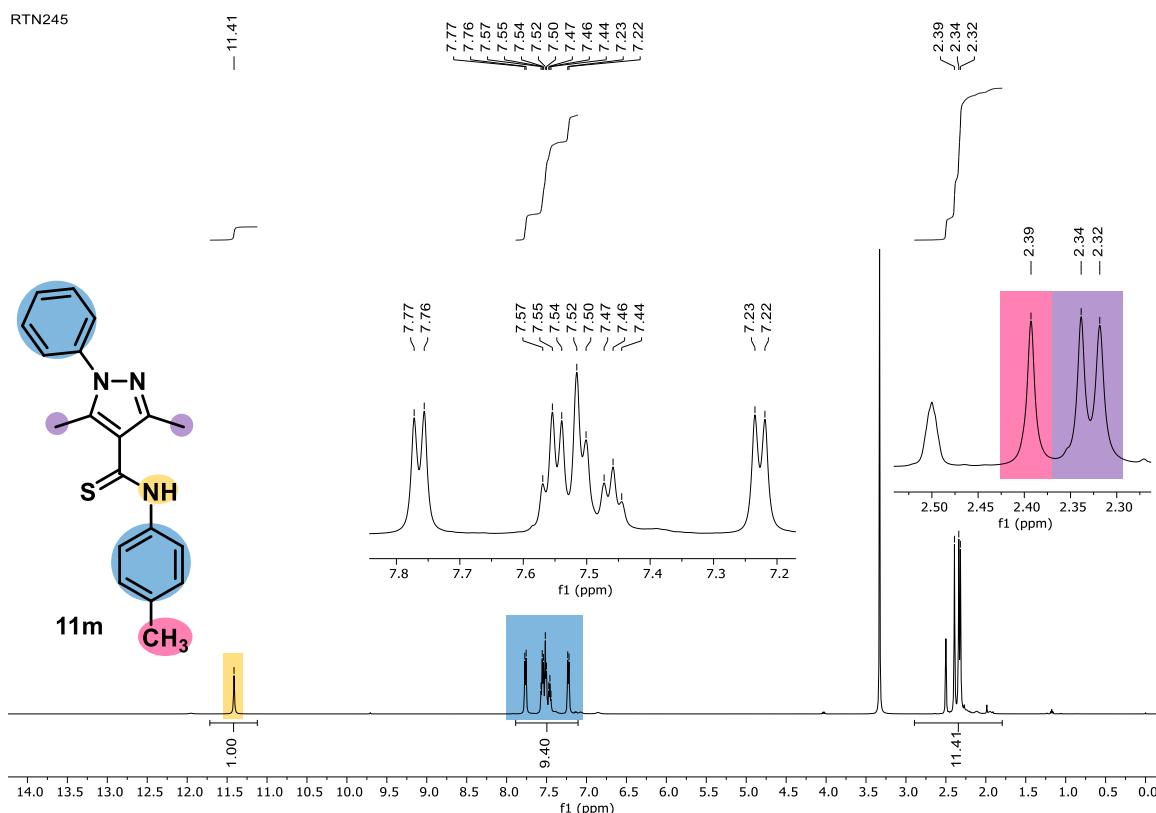


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11m**.

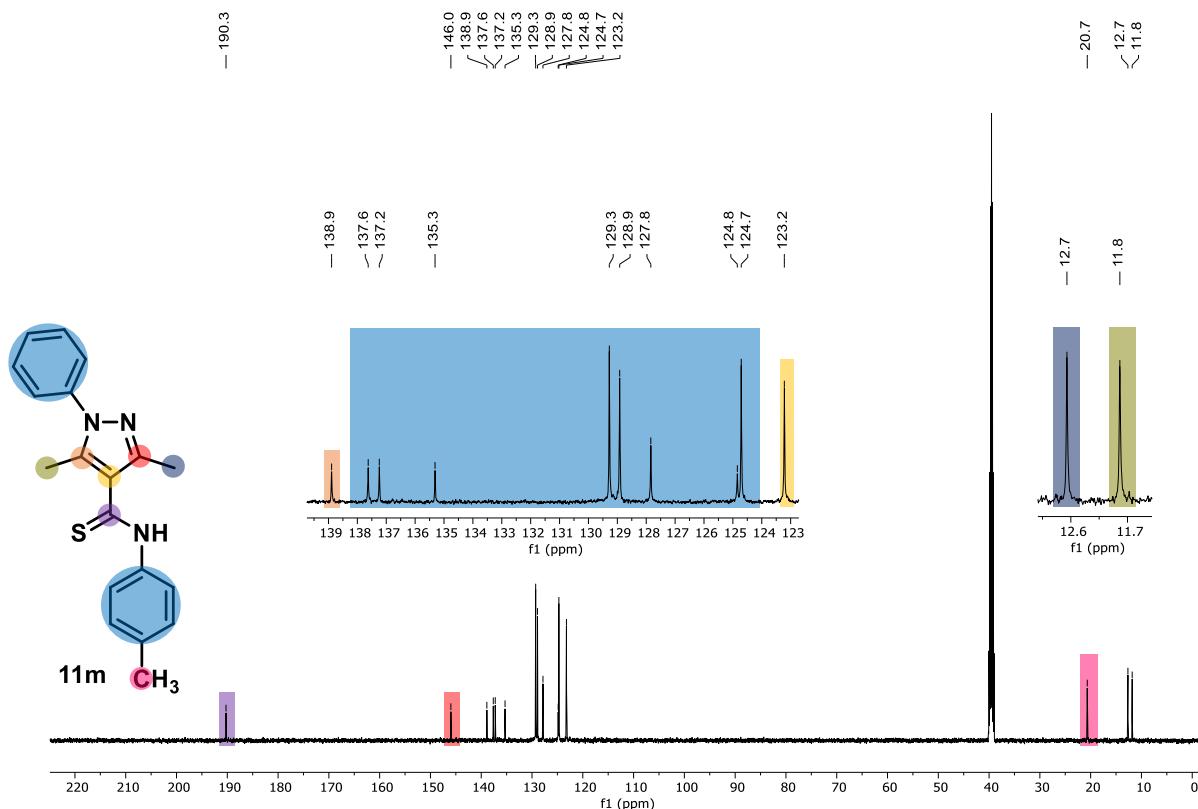


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d₆, 125 MHz) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11m**.

3.5.3 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia

Para determinar a estrutura produto paralelo obtido na síntese via micro-ondas a partir do dicloridrato de hidrazina e da 3-aciltioenaminona, analisou-se inicialmente o espectro de infravermelho (**Figura 38**) do composto isolado. A presença de uma banda em 3364 cm^{-1} foi associada a ligação O-H de álcoois e os estiramentos em 3256 cm^{-1} e 3186 cm^{-1} a ligações N-H de aminas, sugerindo que a porção etanolamina proveniente da tioenaminona havia sido incorporada na estrutura do composto sintetizado. Além disso, verificou-se a presença de bandas de C_{sp}²-H em 3067 cm^{-1} e 3001 cm^{-1} referente a anel aromático monossubstituído, devido aos estiramentos em 721 cm^{-1} e 690 cm^{-1} correspondentes às ligações C-H fora do plano deste. Também, dois estiramentos intensos em regiões próximas as observadas para grupos tioamida, 1543 cm^{-1} e 1056 cm^{-1} , foram verificadas e a hipótese de formação de uma tiouréia contendo um grupo fenila e a porção etanolamina foi proposta, visto que essa espécie que já é relatada na literatura.⁴⁹

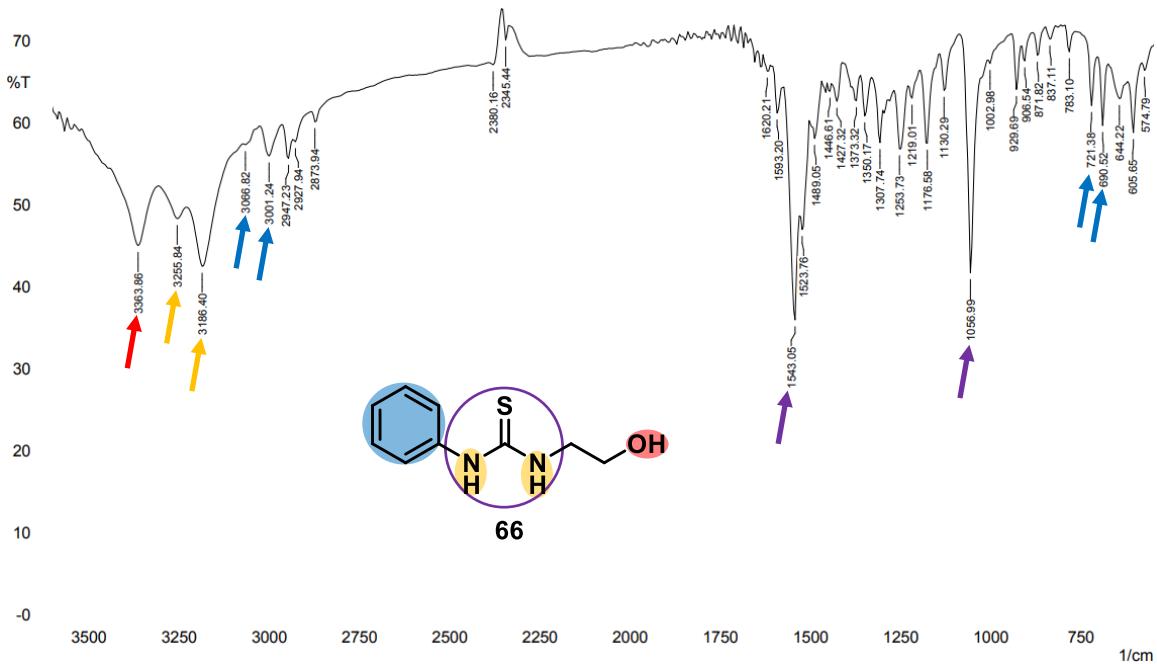


Figura 38 - Espectro de infravermelho (KBr) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66**.

Com base nisso, análises de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram realizadas a fim de propor com maior precisão a estrutura da espécie obtida. Ao analisar o RMN de ^1H (Figura 39), um padrão de sinais similar ao da tiouréia descrita na literatura é observado: em 3,54 ppm verifica-se um singuleto, integrado para quatro hidrogênios, referente aos hidrogênios metilênicos; um singuleto largo em 4,80 ppm correspondente a hidrogênio de grupo álcool é observado; na região de hidrogênios aromáticos há um triplete ($J = 7,5$ Hz) em 7,09 ppm correspondente ao hidrogênio na posição *para* de um grupo fenil, seguido de outro triplete ($J = 7,5$ Hz) em 7,31 ppm referentes aos hidrogênios em *meta* e um dubbleto em 7,44 ppm relativo aos hidrogênios em *ortho* ($J = 7,5$ Hz) ao substituinte; ainda, dois singletos relativos aos hidrogênios ligados aos nitrogênios de grupo tioúreia foram observados em 7,69 ppm e 9,59 ppm.

Dessa forma, ao comparar os deslocamentos químicos obtidos no RMN de ^1H (Figura 40) com os relatados na literatura confirmou-se que o produto sintetizado se tratava da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia.⁴⁹

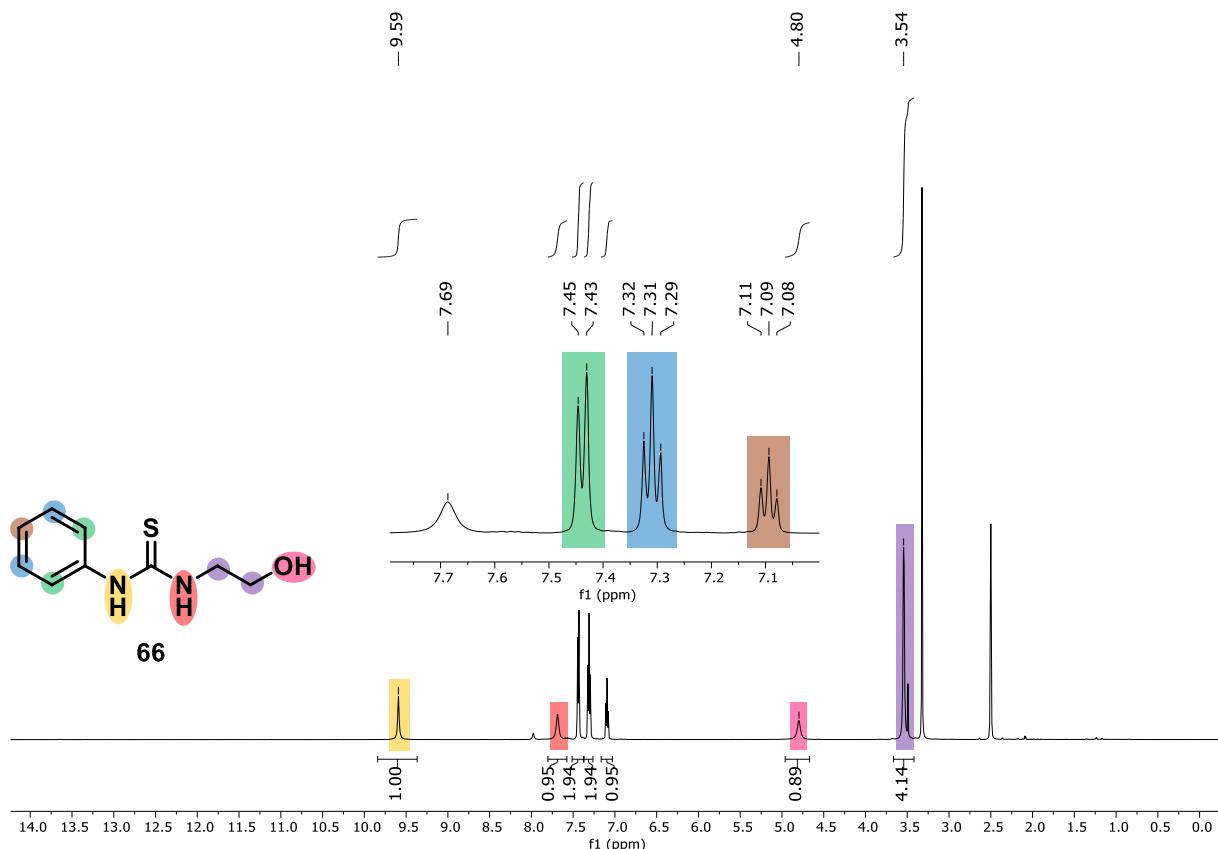


Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d₆, 500 MHz) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66.**

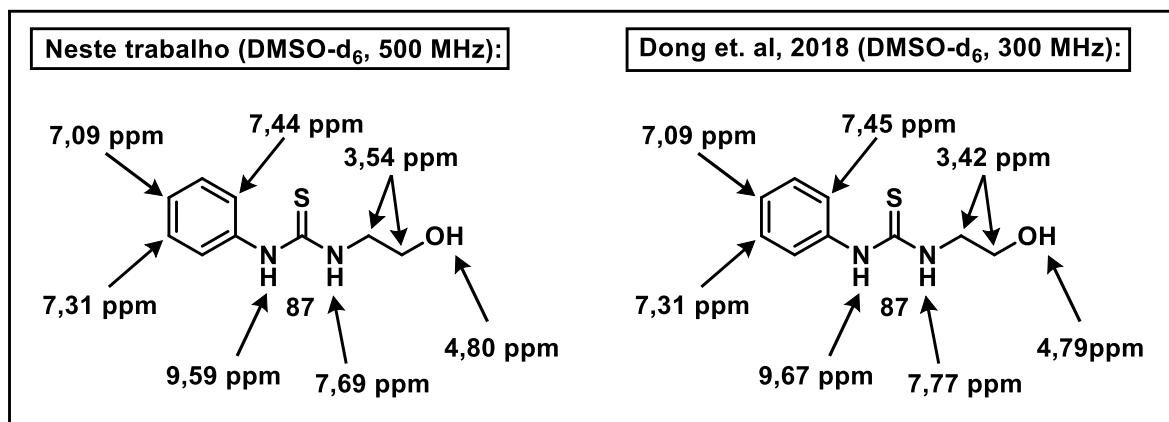


Figura 40 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66.**

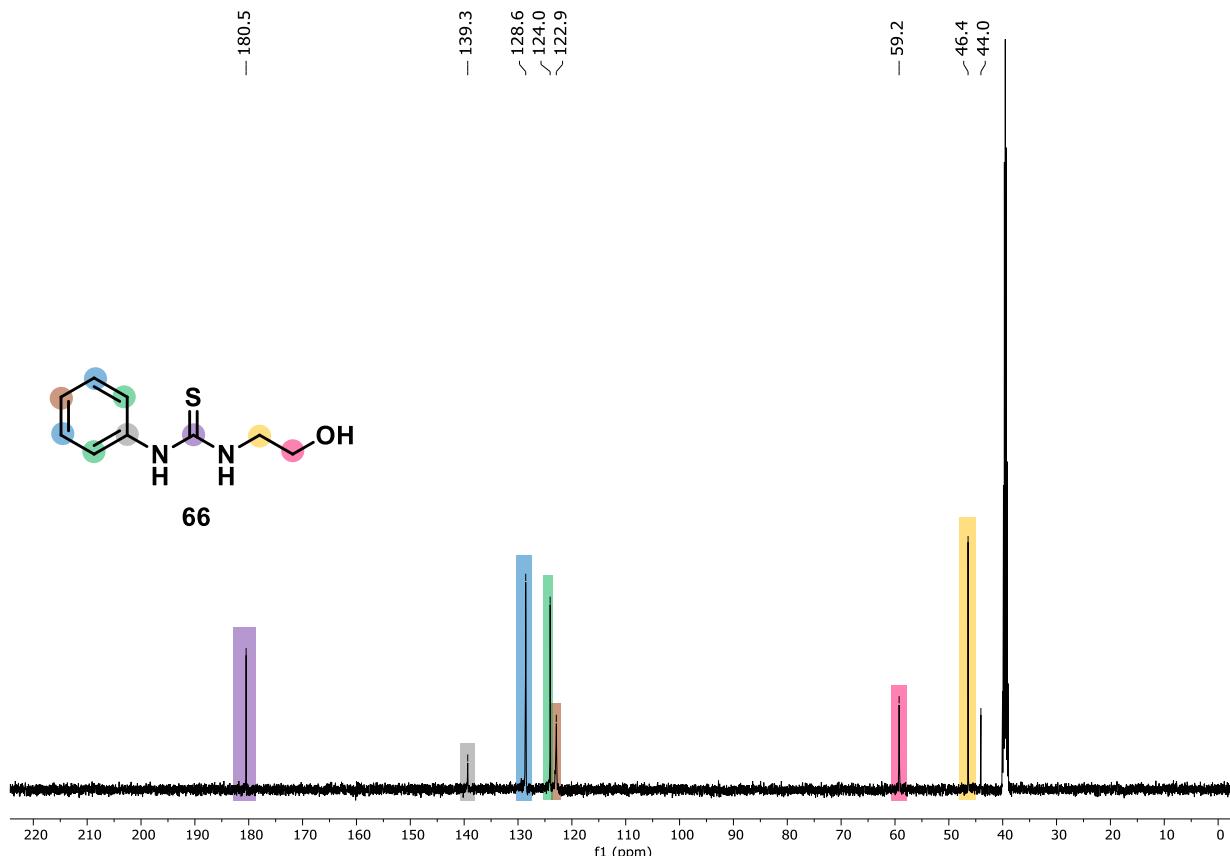


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d₆, 125 MHz) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66**.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 41**) dessa espécie, em 46,4 ppm e 59,2 ppm há dois sinais referente os carbonos metilênicos da porção alquil da estrutura e, entre 120,0 ppm e 140,0 ppm se observam os carbonos aromáticos do anel da fenila. Para além disso, em 180,5 ppm é possível verificar um sinal de carbono tiocarbonílico do grupo tiouréia. Com base nesses dados, tem-se o segundo produto isolado na síntese via micro-ondas de 3,5-dimetil-4-tioamidapirazóis trata-se da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66**.

3.5.4 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida

Ao analisar o espectro na região de Infravermelho (**Figura 42**) do produto obtido na síntese mecanoquímica a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina e da 3-aciltioenaminona **1ca**, verifica-se um padrão de estiramentos análogos aos observados para os pirazóis monossubstituídos, destacando a presença de bandas em 3318 cm^{-1} e 3237 cm^{-1} referentes às ligações N-H presentes no

composto, estiramentos em 1620 cm^{-1} e 1335 cm^{-1} correspondentes aos grupos nitro e bandas características em 1512 cm^{-1} , 1277 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} e 725 cm^{-1} relativas a grupos tioamidas.

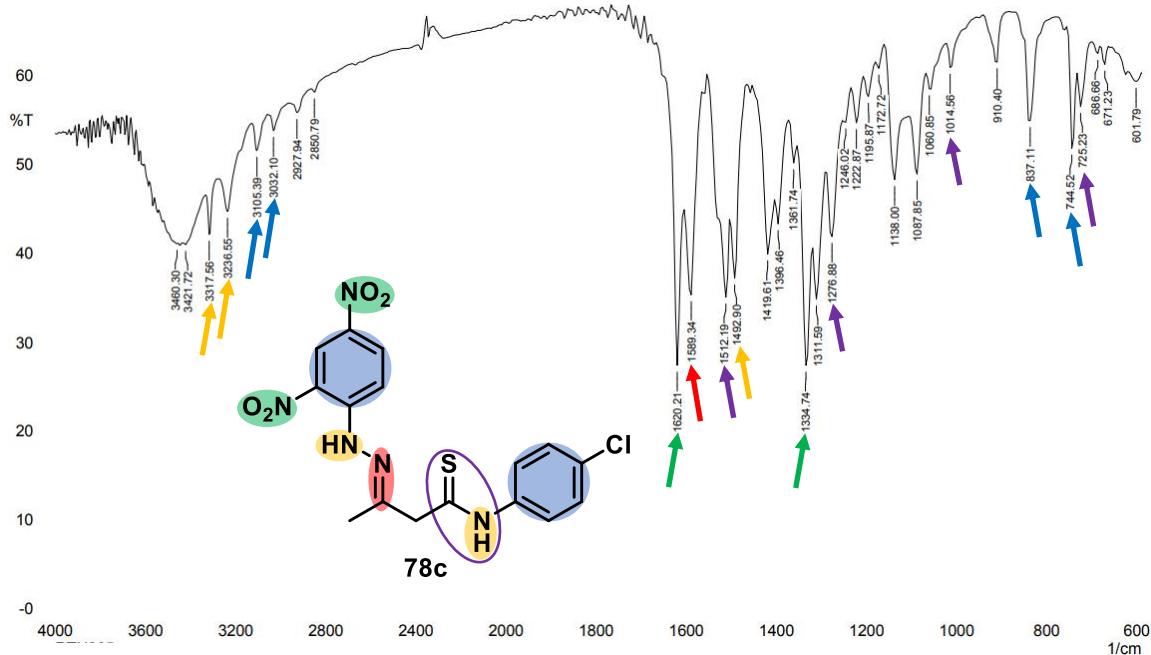


Figura 42 - Espectro de infravermelho (KBr) da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

Entretanto, ao verificar os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H desse composto se constatou que este era bem distinto do observado para os pirazóis monossubstituídos, como pode ser visto na **Figura 43**. Especialmente, devido a presença de apenas um sinal referente aos hidrogênios metílicos na região de 2,00 ppm, integrado para 3 H, e um singuleto bem deslocado, em 3,94 ppm, integrado para 2 H, relativo aos hidrogênios metilênicos vizinhos a grupos retiradores de elétrons. Ainda, os sinais correspondentes aos anéis aromáticos da 2,4-dinitrofenilhidrazina e da 3-aciltioenaminona foram observados no espectro, entre 7,00 ppm e 9,00 ppm, indicando que porções dessas espécies foram incorporadas ao composto isolado. Assim como, os hidrogênios ligados ao nitrogênio menos nucleofílico da fenilhidrazina, em 10,86 ppm, e da porção tioamida da 3-aciltioenaminona, em 11,89 ppm.

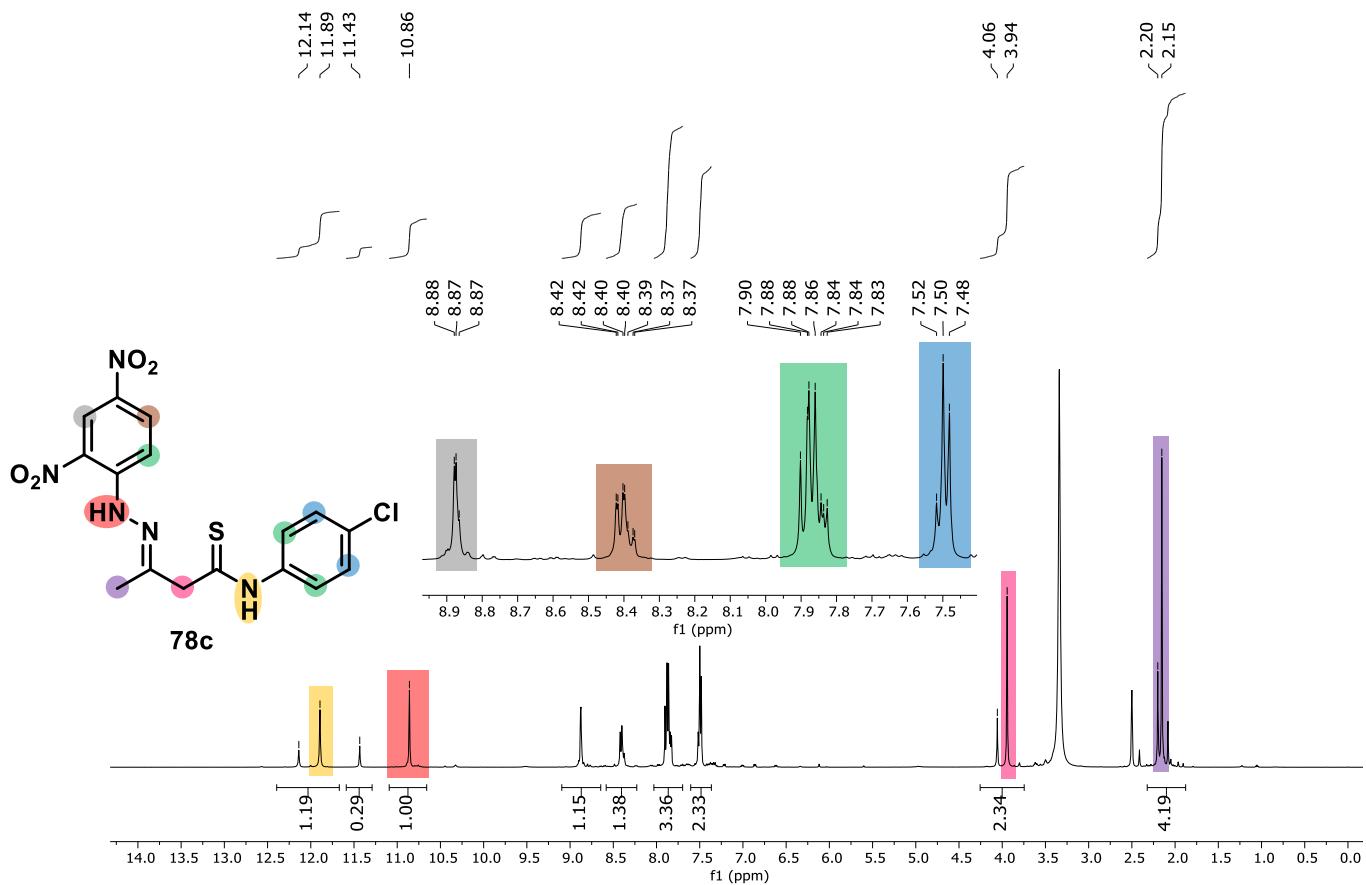
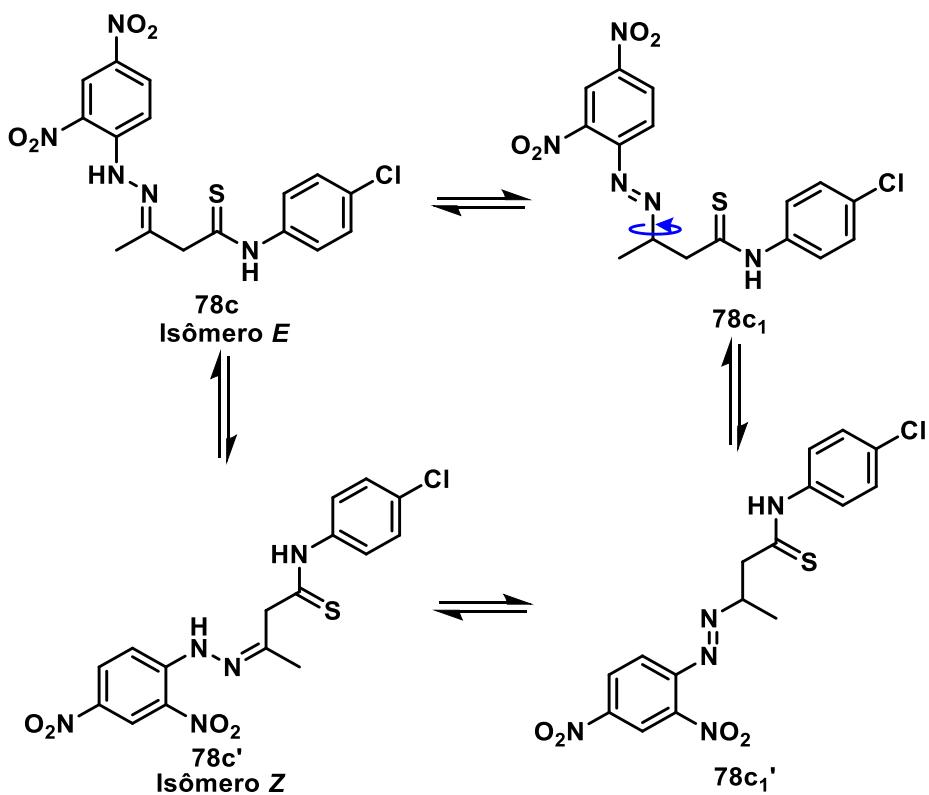


Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c e **78c'**.**

Para além disso, a duplicação dos sinais no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C também foi observada, sugerindo que a espécie formada apresentava pelo menos uma isomeria em sua estrutura. Com base nisso, e nos dados observados, a formação de uma hidrazona obtida a partir da não ciclização da imina intermediária na formação do pirazol foi proposta. Devido à presença do tautomerismo azo-hidrazona nessa espécie, esta pode sofrer facilmente isomerizações para levar a obtenção de compostos *E* ou *Z* (**Esquema 50**), visto que o caráter de dupla ligação ($\text{C}=\text{N}$) é menor por causa da presença do segundo nitrogênio em sua estrutura. Dessa forma, atribui-se os sinais duplicados nos espectros a obtenção de uma mistura isomérica *E/Z* numa proporção de 3:1, onde os sinais majoritários foram atribuídos ao produto termodinâmico da reação, o isômero *E*, devido a sua maior estabilidade frente ao isômero *Z* por causa da menor repulsão entre os grupos substituintes na hidrazona.



Esquema 48 - Equilíbrio conformacional da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 44**), é possível verificar sinais correspondentes a ambos os isômeros, onde em 16,1 ppm observa-se o carbono metílico do isômero *E* e em 23,7 ppm um sinal correspondente ao do isômero *Z*. Ainda, em 55,2 ppm há um sinal referente ao carbono metilênico do composto maioritário e 48,6 ppm o do minoritário. Entre 120,0 ppm e 150,0 ppm observam-se aos carbonos aromáticos dos compostos e, em 154,9 ppm e 155,8 ppm os carbonos da porção hidrazona dos isômeros, por fim, em 195,2 ppm e 197,6 ppm verifica-se o carbono tiocarbonílico do grupo tioamida destes.

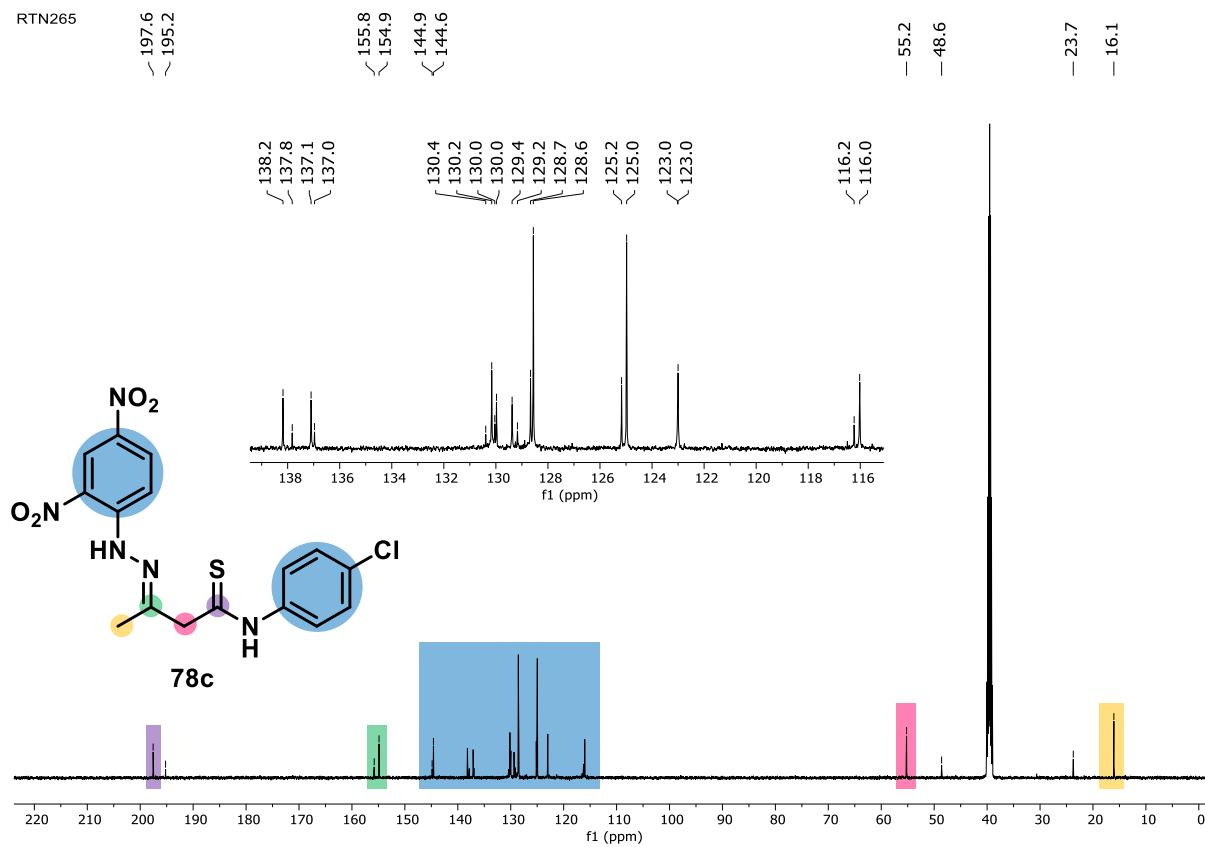


Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

Visando confirmar a estrutura proposta, um mapa de contorno de RMN de HMBC foi obtido e analisado. Neste espectro foi possível verificar acoplamentos 2J entre o singlet em 3,94 ppm e os C_{sp}^2 da porção tioamida em 197,6 ppm e da hidrazona em 154,9 ppm. Ainda, um acoplamento de 3J com este mesmo singlet (3,94 ppm) e o carbono metílico em 16,1 ppm também foi observado (Figura 45). Além disso, o carbono metilênico em 55,2 ppm apresenta um acoplamento 2J com o hidrogênio da porção tioamida em 11,9 ppm. Para este hidrogênio (11,9 ppm), é possível verificar também um acoplamento 3J com o carbono *ortho*, em 125,0 ppm, ao grupo tiomida do anel aromático (Figura 46).

Existem também acoplamentos de 2J e 3J do singlet em 10,86 ppm, correspondente ao hidrogênio da hidrazona, com os carbonos aromáticos em 116,0 ppm, 129,4 ppm e 144,6 ppm da 2,4-dinitrofenila. Esse mesmo hidrogênio (10,86 ppm) apresenta também um acoplamento 3J com o C_{sp}^2 da hidrazona em 154,9 ppm (Figura 46). Além disso, várias correlações de 2J e 3J entre os hidrogênios aromáticos dos anéis e os carbonos aromáticos vizinhos a estes são verificados (Figura 47).

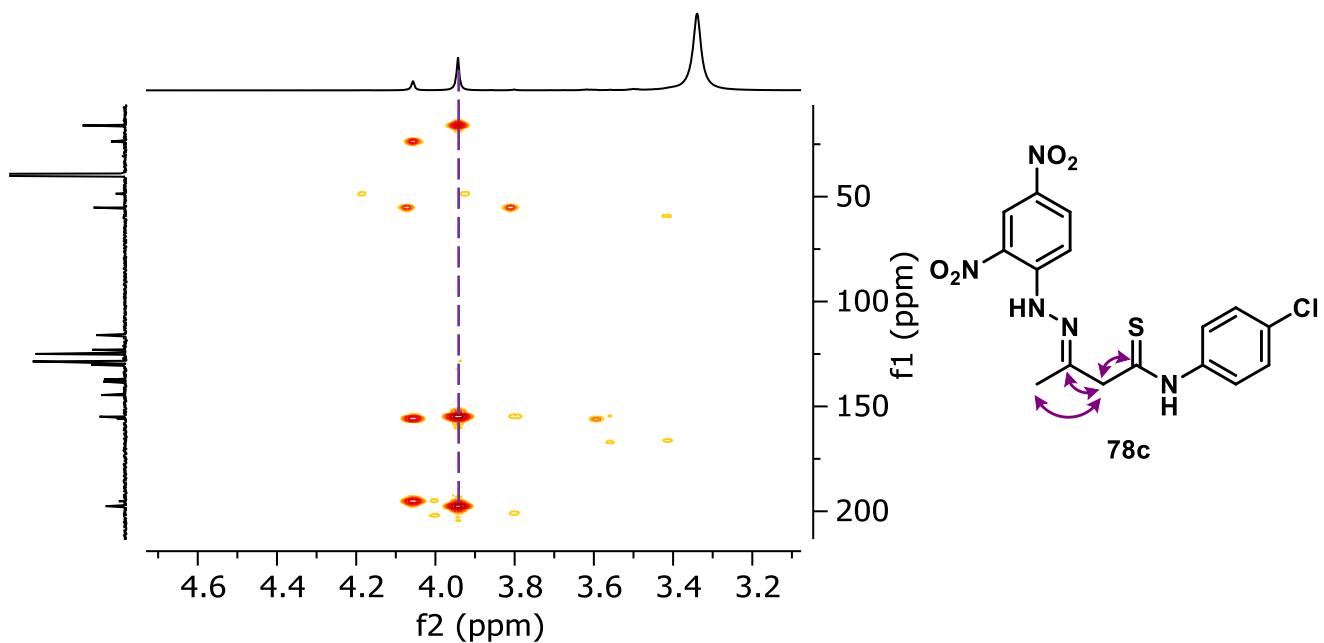


Figura 45 - Expansão A do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d₆) e correlação de sinais da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

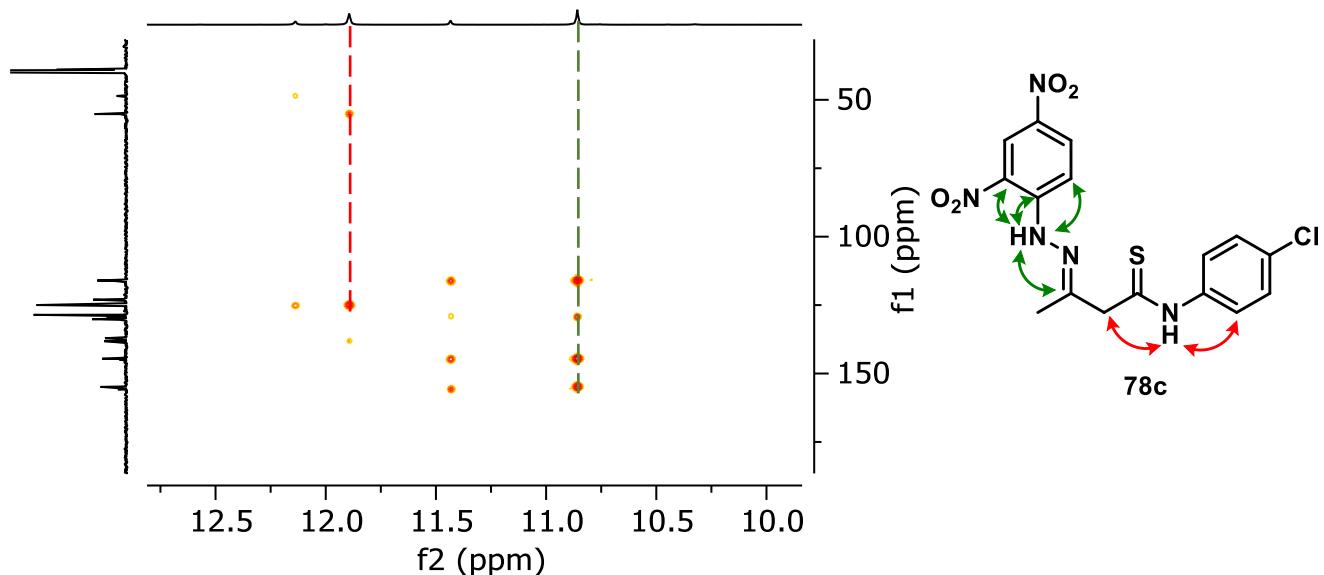


Figura 46 - Expansão B do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d₆) e correlação de sinais da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

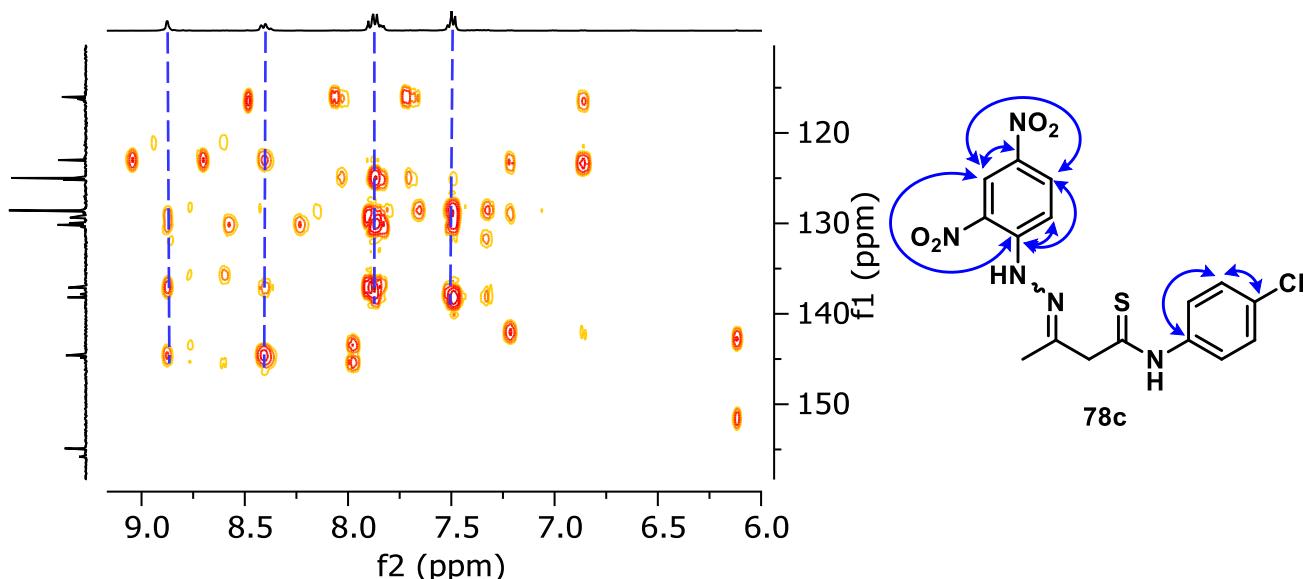
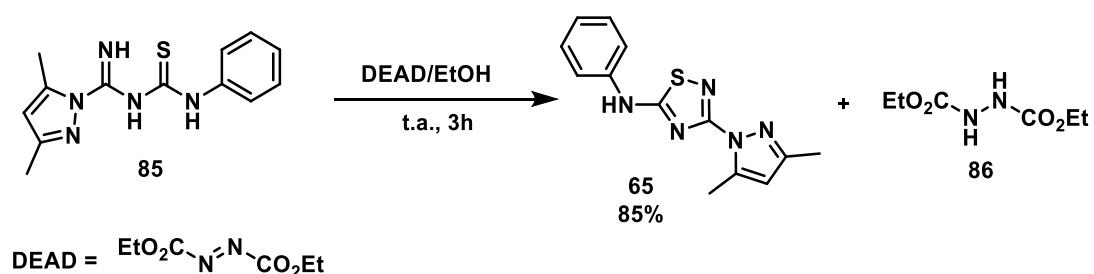
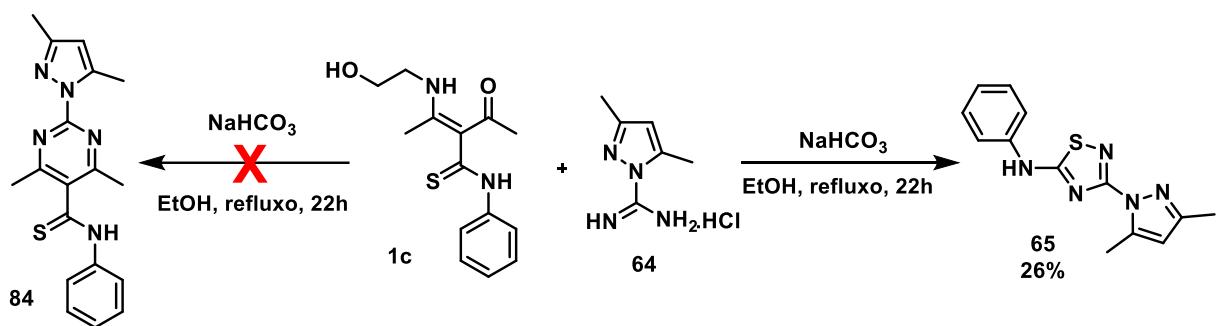


Figura 47 - Expansão C do mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/125MHz, DMSO-d₆) e correlação de sinais da 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

Dessa forma, conclui-se que o composto obtido na reação via mecanoquímica da 2,4-dinitrofenilhidrazina e da 3-aciltioenaminona **1ca** consiste na 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

3.5.5 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-N-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina

Durante os testes de reatividade da 3-aciltioenaminona **1c** frente a diferentes nucleófilos e eletrófilos, um composto foi sintetizado e isolado a partir da reação entre o dicloridrato de amidino-3,5-dimetilpirazol **81** e a tioenaminona em refluxo de etanol por 22h, utilizando NaHCO₃ como base, no intuito de obter um produto cíclico com um anel de seis membros (**Esquema 51**). Entretanto, ao isolar e caracterizar o produto da reação (26% de rendimento), verificou-se que este se tratava de um híbrido de tiadiazol e pirazol, cuja síntese já é relatada na literatura através de uma heterociclagem oxidativa auxiliada por dietil azodicarboxilato (DEAD) (**Esquema 52**).⁵²



No espectro de Infravermelho da espécie sintetizada (**Figura 48**), é possível observar uma banda em 3271 cm^{-1} referente a ligação N-H de grupo amina e estiramentos em 3090 cm^{-1} e 3028 cm^{-1} correspondentes às ligações $\text{C}_{\text{sp}}^2\text{-H}$. Além disso, um estiramento em 1628 cm^{-1} correspondente às ligações C=N da espécie é verificada, assim como duas bandas em 1574 cm^{-1} e 1450 cm^{-1} relativas às ligações C=C de anel aromático monosubstituído, dado os estiramentos em 748 cm^{-1} e 694 cm^{-1} , e bandas similares as observados para grupos tioamida em 1504 cm^{-1} e 1107 cm^{-1} .

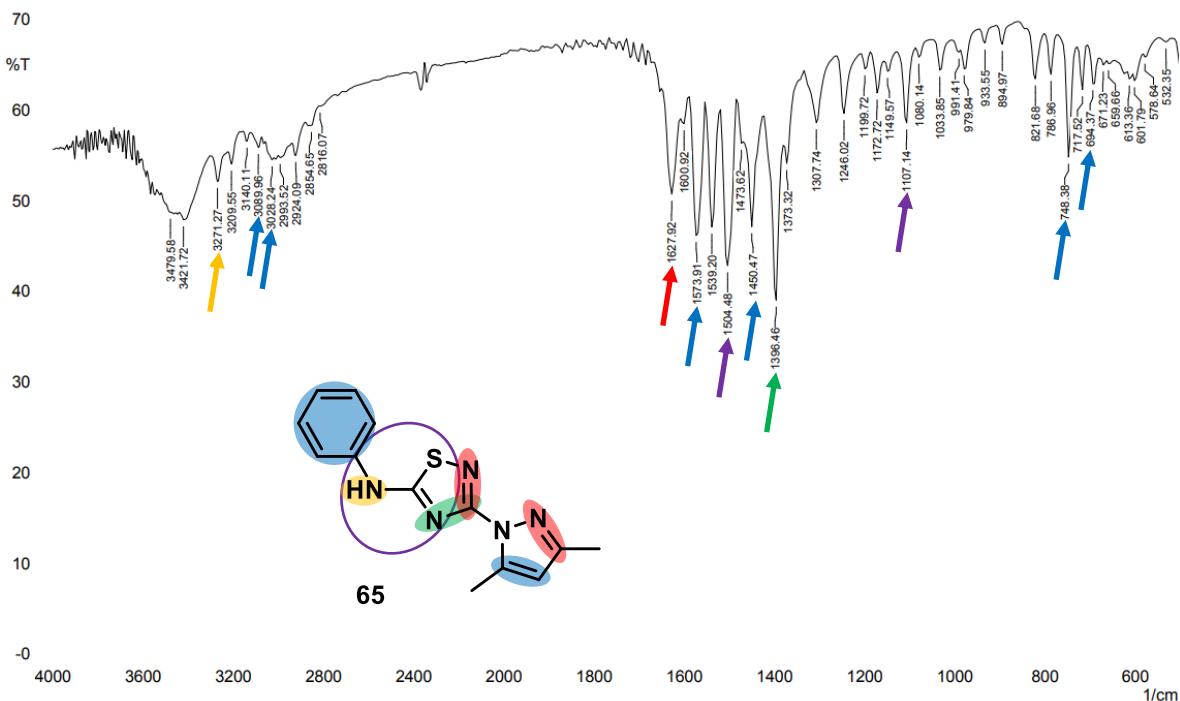


Figura 48 - Espectro de infravermelho (KBr) do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-triazol-5-amina **65**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H (Figura 49) se verifica, entre 7,00 ppm a 8,00 ppm, a presença de sinais dos hidrogênios aromáticos do anel da fenila proveniente da 3-aciltioenaminona. Ainda, pode-se ver um singuleto em 6,10 ppm referente ao hidrogênio olefínico do núcleo pirazólico que compõe o amidino-3,5-dimetilpirazol, assim como dois singletos em 2,54 ppm e 2,19 ppm correspondentes aos hidrogênios metílicos desse anel. Esses dados reforçam a hipótese que a reação descrita anteriormente (Esquema 51) levou a formação do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-triazol-5-amina **65**.

Como esse núcleo já é descrito na literatura, assim como os seus dados de RMN de ^1H , ao comparar estes com os obtidos experimentalmente pelo grupo (Figura 50) foi possível confirmar que o composto sintetizado se trata do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-triazol-5-amina **65**.⁵²

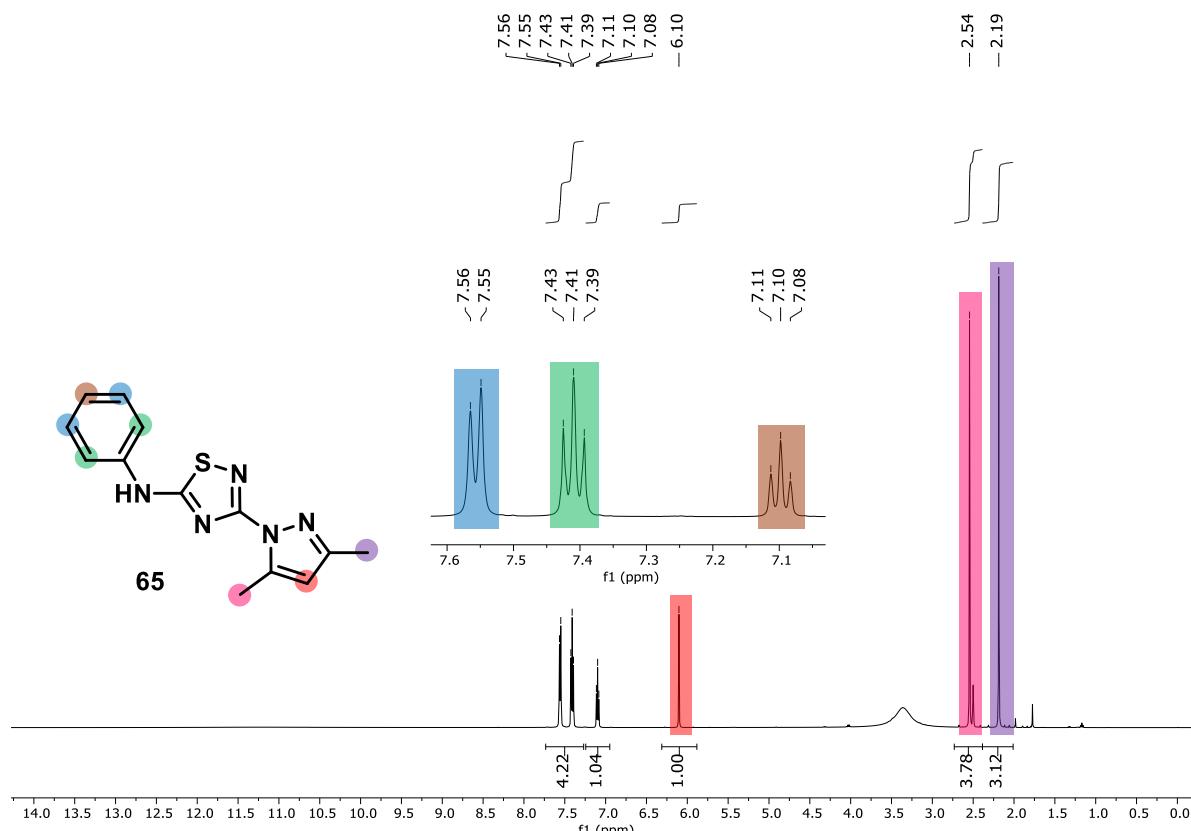


Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65**.

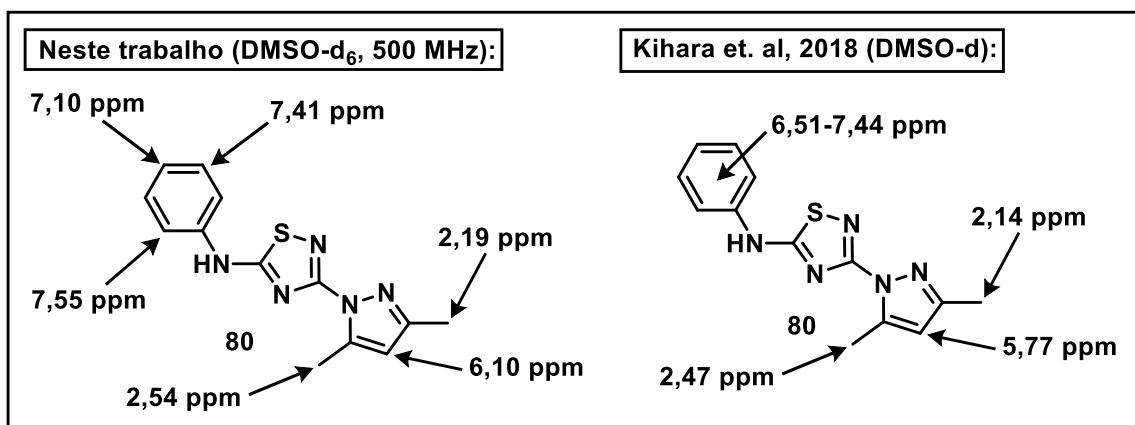


Figura 50 - Atribuições dos sinais de RMN de ^1H do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65**.

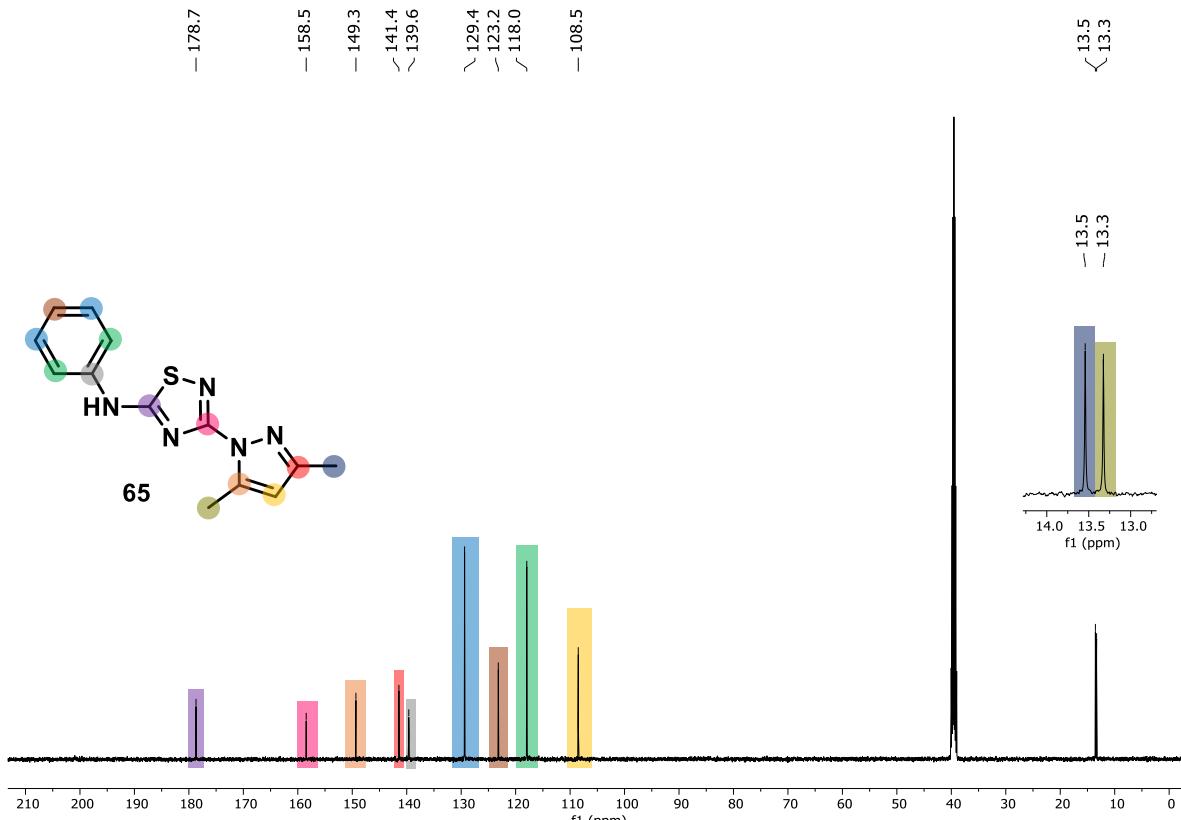
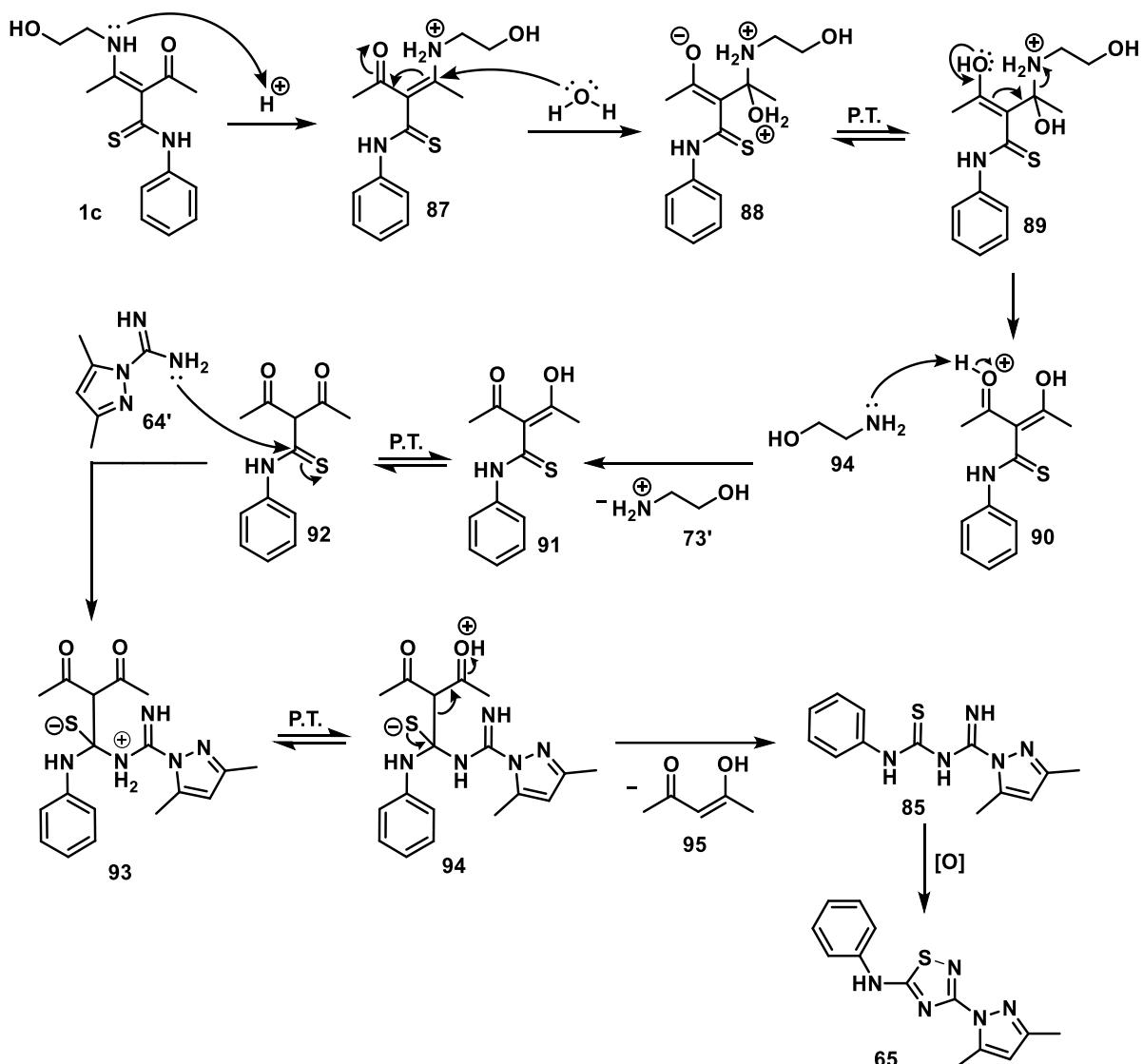


Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d₆, 125 MHz) 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65**.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 51**) dessa molécula é possível observar dois sinais em 13,3 ppm e 13,5 ppm referentes aos carbonos metílicos da estrutura e um sinal referente ao carbono olefínico do anel pirazol em 108,5 ppm. Logo em seguida, verifica-se os carbonos aromáticos entre 110,0 ppm e 140,0 ppm. Além disso, em 141,4 ppm, 149,3 ppm e 158,5 ppm pode-se ver os sinais correspondentes aos carbonos ligados aos nitrogênios do anel pirazol e em 178,7 ppm o carbono ligado ao enxofre do anel do tiadiazol.

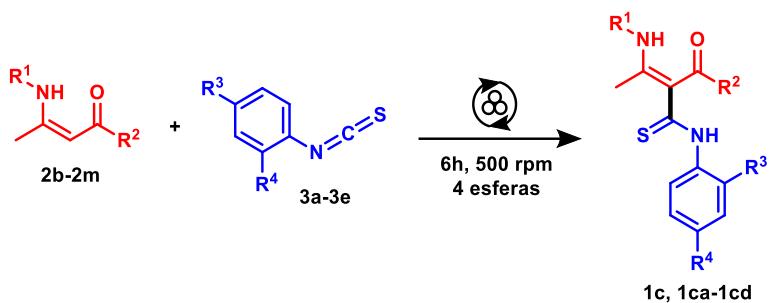
A fim de esclarecer a obtenção desse produto, o mecanismo de formação do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65** (**Esquema 53**) foi proposto. Primeiramente, tem-se a protonação da etanolamina, seguido do ataque do oxigênio de uma molécula de água ao carbono da porção enamina, onde após um prototopismo ocorre a eliminação da etanolamina formando um dicarbonílico. Posteriormente, a tiocarbonila da espécie formada sofre um ataque do amidino-3,5-dimetilpirazol resultando na liberação do dicarbonílico no meio e formando uma espécie intermediária acíclica, que ao ser exposta ao oxigênio sofre uma ciclização oxidativa resultando na espécie isolada.



Esquema 51 - Proposta mecanística para a obtenção do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-triazol-5-amina **65**.

4. CONCLUSÃO

Como resultados, nesse trabalho foi estabelecido uma rota de síntese nova para 3-aciltioenaminonas via mecanoquímica a partir de β -enamino carbonílicos e isotiocianatos de arila (Esquema 54). A partir dessa metodologia onde 30 compostos foram acessados com bons rendimentos (Figura 52), sendo 21 moléculas inéditas na literatura. Desses, a maioria se apresentou como uma mistura isomérica *E/Z* com proporção 3:1, e apenas 6 produtos (**1c**, **1ca-1cd** e **1m**) foram obtidos na forma de um único isômero, destacados em vermelho.



Esquema 52 – Síntese mecanoquímica de 3-aciltioenaminonas a partir de β -enamino carbonílicos e isotiocianatos de arila.

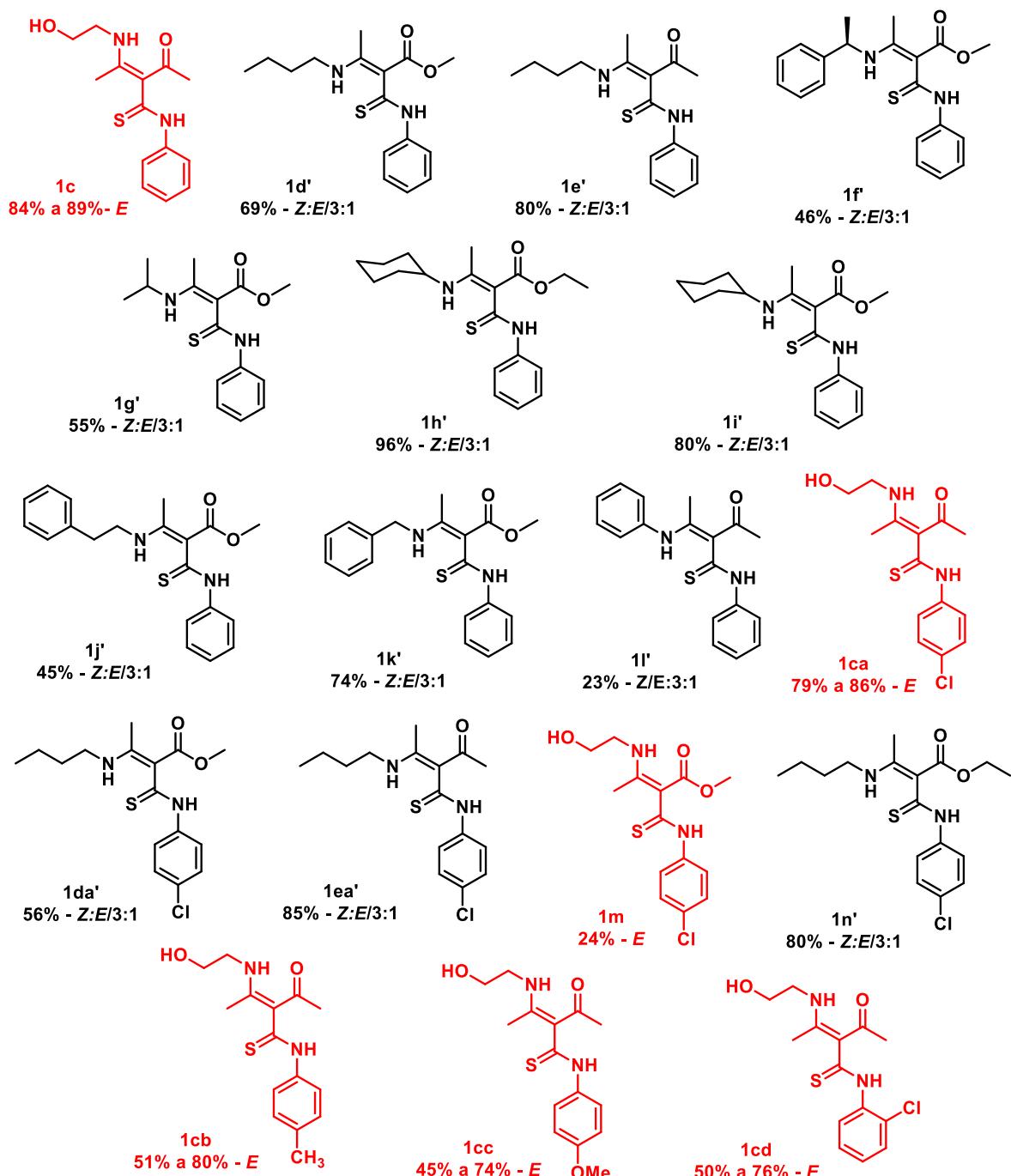
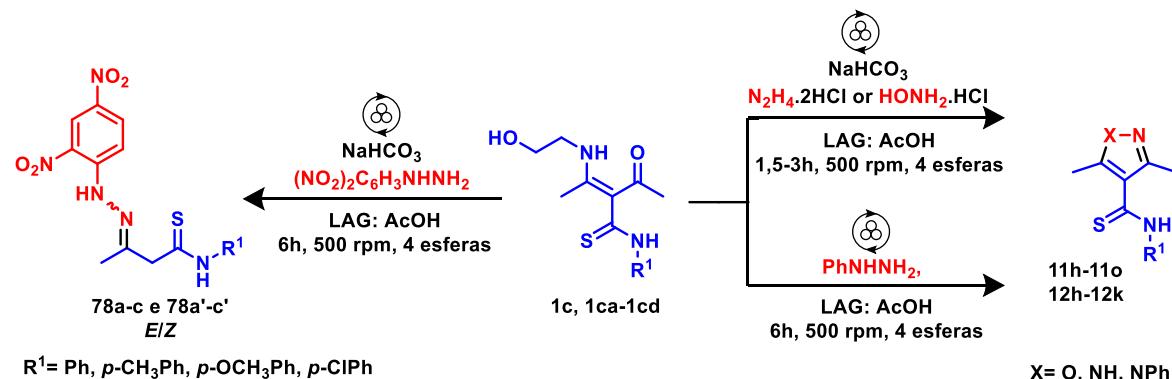


Figura 52 – Biblioteca de 3-aciltioenaminonas sintetizadas via mecanoquímica.

Através do emprego da mesma técnica, também foi possível desenvolver duas novas metodologias (**Esquema 55**) para a síntese de pirazóis e isoxazóis a partir das 3-aciltioenaminonas sintetizadas, alcançando 8 núcleos pirazólicos e 4 isoxazóis com rendimentos entre 12% a 78% (**Figura 53**), onde apenas um composto é relatado na literatura, destacado em verde. Ademais, a síntese mecanoquímica a partir do emprego da 2,4-dinitrofenilhidrazina também levou a formação de 3 hidrazonas (**Esquema 55 e Figura 53**), na forma misturas isoméricas *E/Z* com proporção 3:1, destacando a influência do nucleófilo no produto a ser formado. Dessa forma, a mecanoquímica foi eficaz na síntese de 3-aciltioenaminonas e derivados.

Para mais, ao comparar essa com os métodos de aquecimento avaliados ao longo do trabalho, verifica-se que a mecanoquímica foi a técnica mais seletiva, visto que na síntese via micro-ondas a 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66** era obtida como produto lateral na reação de formação do pirazol de interesse. Por fim, uma metodologia similar as empregadas na mecanoquímica para a obtenção dos azóis derivados da tioenaminona foi realizada em refluxo, e um híbrido de pirazol-tiadiazol já descrito na literatura foi isolado com 26% de rendimento (**Esquema 56**). Desta forma, as 3-aciltioenaminonas se mostraram intermediários versáteis na obtenção de várias moléculas orgânicas em diferentes condições reacionais.



Esquema 53 – Síntese mecanoquímica de pirazóis, isoxazóis e hidrazonas.

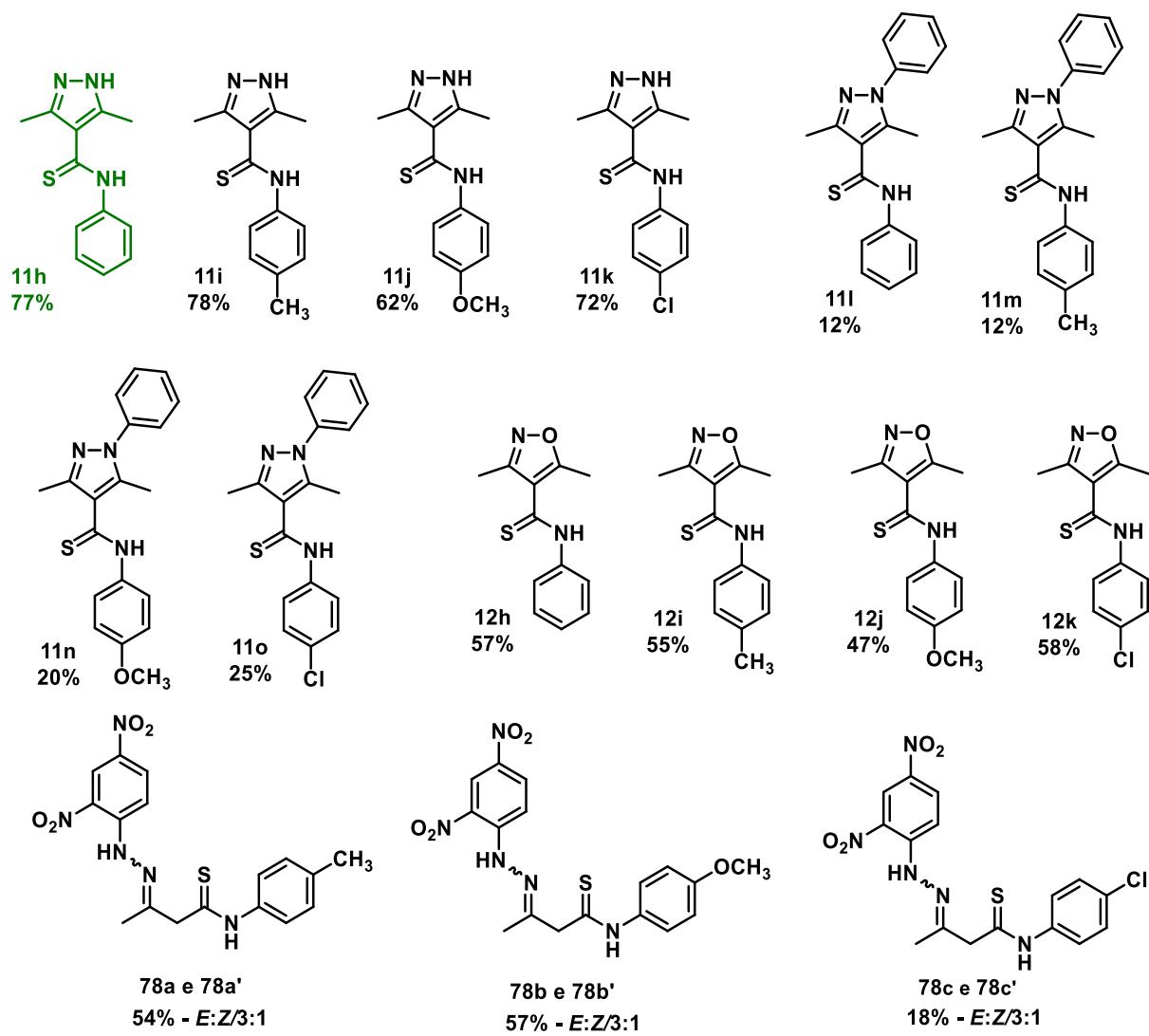
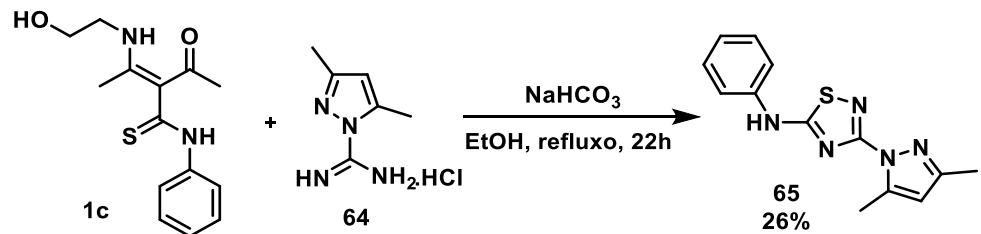


Figura 53 – Derivados de 3-aciltioenaminonas sintetizados via mecanoquímica.



Esquema 54 – Síntese do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65** em refluxo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

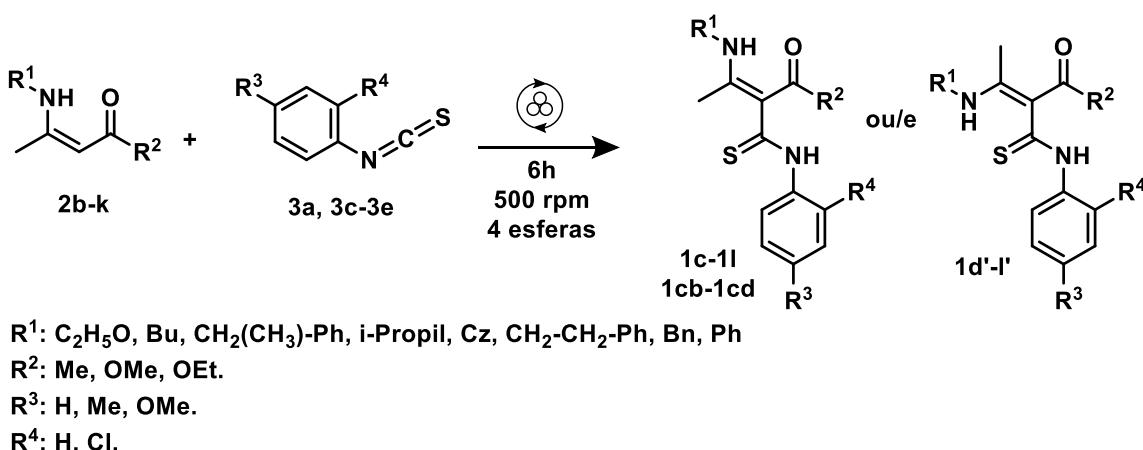
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

As reações mecanoquímicas foram realizadas empregando um moinho de bolas planetário Retsch PM100, já as sínteses via micro-ondas foram realizadas em um aparelho CEM Discover SP monomode utilizando um tubo Pyrex de 10 mL para reações fechadas, sobre pressão indicada automaticamente e sob potência máxima, com controle de temperatura por infravermelho e velocidade de agitação média usando barras de agitação cilíndricas (10 × 3 mm), tempo de rampa padrão de 10 minutos.

A caracterização inicial foi realizada a partir de as análises de cromatografia em camada delgada usando sílica gel Merck 60F254, 0.2 mm revestida em uma placa, as quais foram reveladas utilizando luz UV (254 e 366 nm). Em seguida, os espectros de infravermelho foram obtidos em ATR e discos de KBr em um aparelho Shimadzu IRAffinity-1. Para determinar os pontos de fusão utilizamos um aparelho Microquímica MQAPF 301.

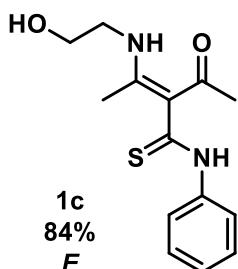
Por fim, a caracterização por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foi realizada utilizando CDCl_3 e DMSO-d_6 como solvente em um aparelho Bruker Avance III 500 e, o solvente empregado (CDCl_3 ou DMSO-d_6) na análise foi utilizado como padrão interno. Os espectros obtidos apresentavam deslocamentos químicos em ppm (δ), multiplicidade (s: singlet; d: doublet; dd: duplo doublet; t: triplet; q: quartet; m: multiplet; sl: signal largo) e constante de acoplamento (J) em Hz.

5.2 SÍNTESE DE 3-ACILTIOENAMINONAS VIA MECANOQUÍMICA



Em um frasco reacional de mecanoquímica confeccionado com aço inox e com capacidade de 12 mL adicionou-se 1 eq. de enaminona (**2b-k**) e cerca de 1,1 eq. fenilisotiocianato (**3a**). Posteriormente, 4 esferas de aço inox de 10mm foram adicionadas ao frasco reacional e este sistema foi submetido às seguintes condições: 6h, 500 rpm, intervalo de 1 min, inversão de sentido de giro ligado e potência de 21% a 24%. Ao término da reação, a mistura reacional foi retirada do frasco lavando com etanol, a solução obtida foi concentrada a vácuo e observou-se a formação de um óleo ou sólido amarelo.

3-acil-tioenaminona **1c**



Utilizou-se 0,2875 g de enaminona **2b** (2,01 mmol) e 0,287 mL (2,40 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido obtido foi purificado através de recristalização com éter etílico, levando a um rendimento de 84% (0,4697 g). A síntese também foi realizada em larga escala: 0,8648 g (6,05 mmol) de enaminona **2a** e 0,600 mL (5,01 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**), o produto de interesse (**1c**) foi obtido com 77% (1,0719 g) de rendimento; 1,5773 g (11,03 mmol) de enaminona **2a** e 1,200 mL (10,02 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**), o produto de interesse (**1c**) foi isolado com 89% (2,4881 g) de rendimento. **PF:** 141,2 - 142,8 °C.

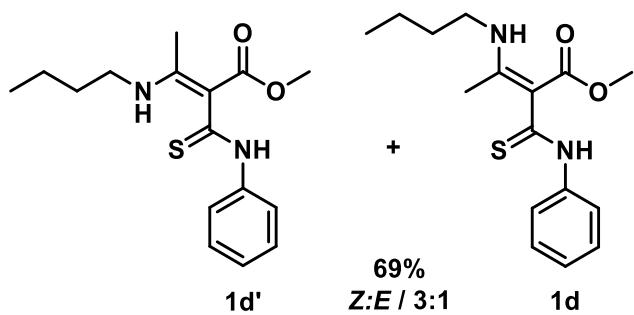
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3352; 3221; 3186; 3117; 3032; 3005; 2967; 2924; 1593; 1543; 1497; 1285; 1080; 764.

Isômero E (1c) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,77 (s, 1H); 11,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,91 (t, J = 5,0 Hz, 1H); 3,56 (q, J = 5,5 Hz, 2H); 3,38 (q, J = 5,5 Hz, 2H); 2,07 (s, 6H).

Isômero E (1c) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 200,2; 189,4; 160,9; 139,9; 128,5; 126,0; 122,9; 116,4; 60,0; 45,1; 27,2; 16,0.

3-acil-tioenaminona 1d e 1d'



Utilizou-se 0,1400 g (0,82 mmol) de enaminona **2c** e 0,120 mL (1,00 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido obtido foi lavado com éter etílico gelado e os sobrenadantes foram retirados

com o auxílio de uma pipeta, em seguida o sólido foi seco a vácuo, resultando em um rendimento de 69% (0,1743 g). **PF:** 103,3 - 104,2 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3238; 3034; 2963; 2934; 1632; 1574; 1530; 1263; 1077; 781; 689.

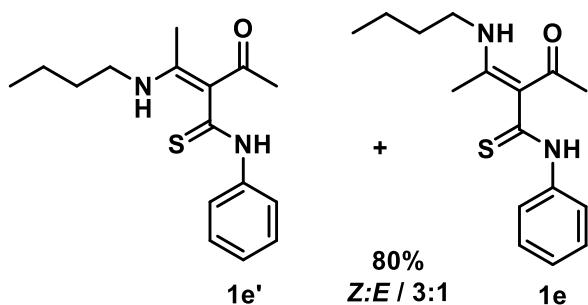
Isômero Z (1d') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,83 (s, 1H); 10,41 (s, 1H); 7,60-7,02 (m, 5H); 3,73 (s, 3H); 3,42-3,23 (m, 2H); 2,23 (s, 6H); 1,65-1,26 (m, 4H); 0,95 (s, 3H).

Isômero E (1d) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl₃): 9,57 (s, 1H); 7,60-7,02 (m, 5H); 3,61 (s, 3H); 3,42-3,23 (m, 2H); 1,65-1,26 (m, 4H).

Isômero Z (1d') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl₃): δ 192,4; 169,8; 165,7; 139,6; 129,1; 128,8; 126,3; 124,9; 122,7; 100,5; 51,2; 43,8; 31,5; 20,3; 19,2; 13,8.

Isômero E (1d) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl₃): δ 166,7; 139,4; 129,0; 50,6; 43,2; 32,0; 20,0; 17,2.

3-acil-tioenaminona 1e e 1e'



Utilizou-se 0,1671 g (1,08 mmol) de enaminona **2d** e 0,143 mL (1,2 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido obtido foi lavado com acetato de etila gelado, os sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma

pipeta e o sólido foi seco a vácuo, resultando em um rendimento de 80% (0,2511 g). A síntese também foi realizada em larga escala: 0,9945 g (6,41 mmol) de enaminona **2c** e 0,600 mL (5,01 mmol) de fenilisotiocianato, e resultou no produto de interesse (**1e** e **1e'**) com 65% (0,9430 g) de rendimento **PF**: 115,3-116,2 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3480; 3418; 3171; 3113; 2963; 1601; 1535; 1281; 1072; 768; 691.

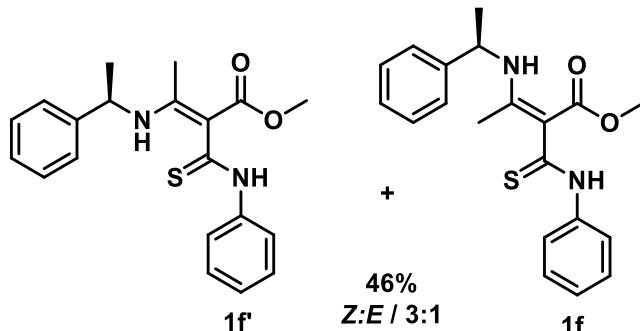
Isômero Z (1e') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,81 (s, 1H); 9,89 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,43-7,00 (m, 3H); 3,19 (s, 2H); 2,15 (s, 6H); 1,50-1,29 (m; 4H); 0,90-0,83 (s, 3H).

Isômero E (1e) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,95 (s, 1H); 9,81 (s 1H); 7,43-7,00 (m, 3H); 3,19 (s, 2H); 1,99 (s, 6H); 1,50-1,29 (m; 4H); 0,90-0,83 (s, 3H).

Isômero Z (1e') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 200,5; 191,2; 162,7; 139,5; 129,1; 126,8; 126,1; 122,8; 122,0; 117,0; 43,3; 31,6; 27,4; 21,0; 16,5; 13,7.

Isômero E (1e) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 190,8; 161,7; 139,0; 129,5; 127,4; 125,8; 43,2; 31,8; 28,0; 20,0; 16,6; 13,8.

3-acil-tioenaminona 1f e 1f'



Utilizou-se 0,2151 g (0,98 mmol) de enaminona **2e** e 0,132 mL (1,10 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido obtido foi purificado através de recristalização com éter etílico, levando a 46% (0,1621 g) de

rendimento. **PF**: 108,5 - 109,4 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3262; 3060; 2976; 2943; 1634; 1593; 1537; 1265; 1076; 758; 690.

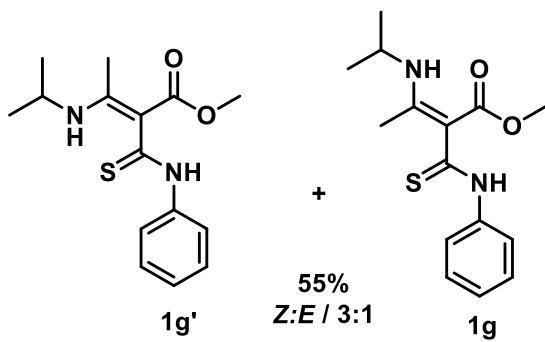
Isômero Z (1f') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,09 (s, 1H); 10,21 (s 1H); 7,64 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz); 7,41-6,97(m, 8H); 4,78 (t, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,63-1,52 (m, 3H).

Isômero E (1f) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,90 (s, 1H); 9,64 (s, 1H); 7,41-6,97(m, 8H); 4,69 (sl, 1H); 3,54 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,63-1,52 (m, 3H).

Isômero Z (1f') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 169,7; 164,4; 161,0; 143,6; 139,5; 129,1; 128,9; 127,4; 127,6; 126,5; 125,8; 125,3; 124,8; 123,3; 54,5; 51,3; 24,8; 19,2.

Isômero E (1f) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 130,1; 129,0; 127,2; 127,0; 126,6; 126,3; 125,5; 124,9; 122,7; 53,3; 50,8; 24,9; 17,4.

3-acil-tioenaminona 1g e 1g'



Utilizou-se 0,1551 g (0,99 mmol) de enaminona **2f** e 0,132 mL (1,10 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido foi precipitado em etanol e lavado com o mesmo solvente gelado, os sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma pipeta e o sólido foi seco

a vácuo, resultando nos produtos **1g** e **1g'** com 55% (0,1604 g) de rendimento.

PF: 115,5 - 117,3 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3248; 3204; 3063; 2972; 2947; 1624; 1582; 1539; 1275; 1069; 768; 692.

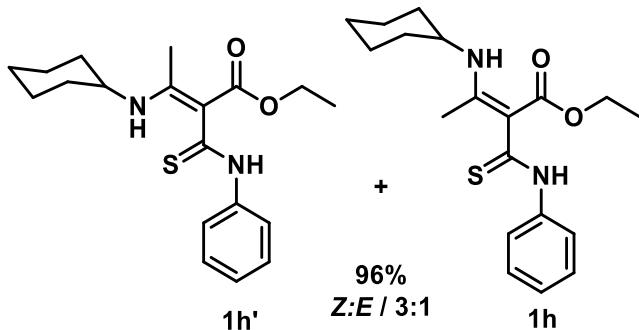
Isômero Z (1g') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,60 (s, 1H); 10,17 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H); 7,38-7,00 (m, 3H); 3,84-3,43 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 1,31-1,20 (m, 6H).

Isômero E (1g) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,54 (s, 1H); 7,38-7,00 (m, 5H); 3,84-3,43 (m, 1H); 3,43 (s, 3H); 1,31-1,20 (m, 6H).

Isômero Z (1g') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 193,5; 169,5; 163,7; 139,6; 129,1; 128,8; 126,3; 124,7; 122,7; 100,6; 51,2; 45,9; 23,7; 18,5.

Isômero E (1g) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 129,6; 127,4; 125,8; 50,6; 45,0; 23,9; 17,0.

3-acil-tioenaminona 1h e 1h'



Utilizou-se 0,2703 g (1,28 mmol) de enaminona **2g** e 0,132 mL (1,10 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido foi lavado com etanol gelado, os sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma pipeta e o sólido foi seco a

vácuo, resultando nos produtos **1h** e **1h'** com 96% (0,2940 g) de rendimento. **PF:** 115,3 - 116,2 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\text{v}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3472; 3418; 3248; 3128; 2928; 1620; 1589; 1269; 1065; 783; 690.

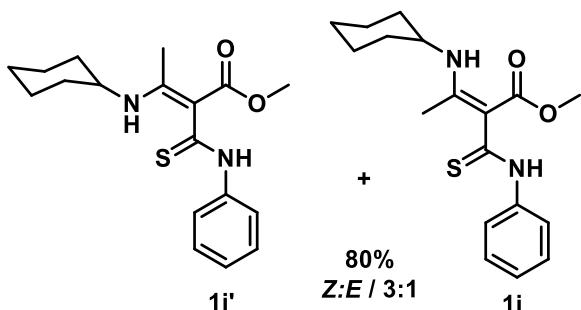
Isômero Z (1h') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,11 (s, 1H); 10,44 (s, 1H); 7,80-7,01 (m, 5H); 4,20 (q, $J = 6$ Hz, 2H); 3,53 (s, 1H); 2,27 (s, 3H); 1,92-1,28 (m, 13H).

Isômero E (1h) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 9,74 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 7,80-7,01 (m, 5H); 3,70 (q, $J = 6$ Hz, 2H); 3,38 (s, 1H); 2,24 (s, 3H); 1,92-1,28 (m, 13H).

Isômero Z (1h') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 170,8; 164,2; 139,6; 128,7; 126,1; 125,0; 100,2; 81,8; 60,0; 52,7; 33,4; 25,3; 24,3; 19,0; 14,3.

Isômero E (1h) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 129,6; 129,0; 127,3; 125,8; 125,7; 122,0; 59,2; 58,2; 51,9; 51,4; 34,3; 34,0; 31,0; 25,4; 24,7; 24,5; 19,2; 14,7.

3-acil-tioenaminona 1i e 1i'



Utilizou-se 0,1988 g (1,01 mmol) de enaminona **2h** e 0,132 mL (1,10 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido obtido foi purificado através de recristalização com éter etílico,

resultando nos produtos **1i** e **1i'** com 80% (0,2669 g) de rendimento. **PF:** 112,4 - 113,6 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\text{vmax}/\text{cm}^{-1}$): 3250; 3196; 3061; 2939; 2928; 1622; 1582; 1541; 1269; 1067; 690.

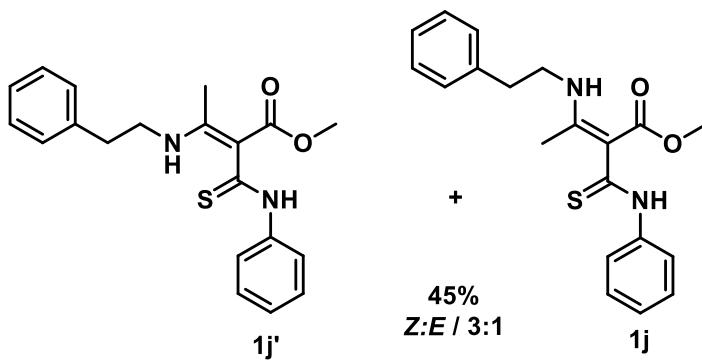
Isômero Z (1i') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,84 (s, 1H); 10,29 (s, 1H); 7,60-6,99 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,60-3,40 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 1,91-1,22 (m, 10H).

Isômero E (1i) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,67 (s, 1H); 9,58 (s, 1H); 2,24 (s, 6H).

Isômero Z (1i') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 169,5; 164,0; 139,5; 128,7; 126,1; 124,8; 122,4; 81,3; 52,6; 51,1; 33,4; 25,3; 24,3; 18,7.

Isômero E (1i) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 129,6; 129,0; 127,3; 126,2; 125,7; 51,4; 49,8; 34,3; 33,8; 25,4; 24,7; 19,2.

3-acil-tioenaminona 1j e 1j'



Utilizou-se 0,2083 g (1,02 mmol) de enaminona **2i** e 0,137 mL (1,10 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido foi precipitado em éter etílico gelado e filtrado a vácuo, o produto

isomérico **1j** e **1j'** apresentou 45% (0,1635 g) de rendimento. **PF:** 122,0 - 123,8 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\text{vmax}/\text{cm}^{-1}$): 3130; 3088; 2982; 2940; 1657; 1587; 1526; 1254; 1065; 758.

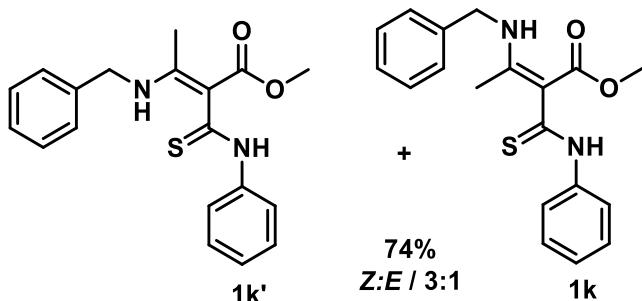
Isômero Z (1j') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,81 (s, 1H); 10,17 (s, 1H); 7,64-7,03 (m, 10H); 4,54 (s, 3H); 3,73-3,48 (m, 4H); 2,23 (s, 3H).

Isômero E (1j) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H); 9,69 (s, 1H); 7,64-7,03 (m, 10H); 4,52 (s, 3H); 3,73-3,48 (m, 4H); 1,68 (s, 3H).

Isômero Z (1j') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 170,2; 169,9; 139,0; 137,2; 129,0; 128,8; 127,8; 127,1; 126,4; 124,6; 122,9; 51,3; 47,5; 18,8.

Isômero E (1j) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 130,0; 129,1; 128,9; 127,6; 126,6; 50,7; 47,0; 17,0.

3-acil-tioenaminona 1k e 1k'



Utilizou-se 0,2048 g (1,00 mmol) da enaminona **2j** e 0,132 mL (1,10 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido foi precipitado em etanol e lavado com o mesmo solvente gelado, os

sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma pipeta e o sólido foi seco a vácuo, resultando no produto isomérico **1k** e **1k'** com 74% (0,2511 g) de rendimento. **PF:** 119,6 - 121,5 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\text{vmax}/\text{cm}^{-1}$): 3128; 3107; 3084; 2982; 2939; 1657; 1587; 1526; 1254; 1065; 758; 694.

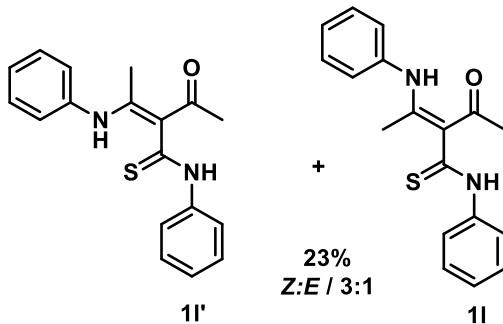
Isômero Z (1k') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,82 (s, 1H); 10,15 (s, 1H); 7,63 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,40-6,99 (m, 8H); 4,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 4,46 (d, J = 3,5 Hz, 4H); 3,73 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

Isômero E (1k) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,85 (s, 1H); 7,40-6,99 (m, 8H); 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 4,46 (d, 2H); 3,49 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

Isômero Z (1k') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 169,4; 166,9; 164,8; 161,3; 139,4; 138,5; 136,9; 129,0; 128,8; 127,8; 127,1; 126,4; 123,2; 101,9; 51,3; 47,6; 18,9.

Isômero E (1k) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 128,9; 127,6; 126,6; 126,5; 50,7; 47,0; 17,2.

3-acil-tioenaminona 1I e 1I'



Utilizou-se 0,1878 g da enaminona **2k** 1,07 mmol) e 0,143 mL (1,2 mmol) de fenilisotiocianato (**3a**). O sólido obtido foi purificado através de recristalização com éter etílico e obteve-se 23% (0,0771 g) de rendimento. **PF:** 123.4 - 124.7 °C.

Dados de caracterização:

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3237; 3188; 3119; 3011; 2974; 1578; 1551; 1491; 1283; 1207; 916; 756; 692.

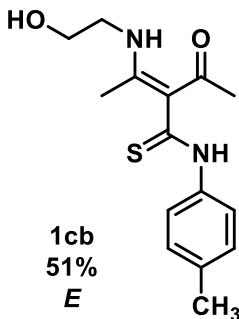
Isômero Z (1l') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 13,37 (s, 1H); 9,51 (s, 1H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46-7,21 (m, 11H); 7,1 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,21 (s, 3H).

Isômero E (1l) - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 13,41 (s, 1H); 9,74 (s, 1H); 7,46-7,21 (m, 13H); 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

Isômero Z (1l') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 200,1; 192,9; 159,7; 139,0; 137,7; 129,3; 129,1; 127,0; 126,6; 125,7; 122,9; 118,4; 27,7; 17,5.

Isômero E (1l) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 129,6; 129,2; 126,4; 125,5; 121,9; 28,2; 18,0.

3-acil-tioenaminona 1cb



Utilizou-se 0,3257 g (2,28 mmol) de enaminona **2b** e 0,3068 g (2,06 mmol) de isotiocianato de *p*-toluidina (**3c**). O sólido obtido foi lavado com hexano e éter etílico gelado, os sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma pipeta e o sólido foi seco a vácuo, o produto **1cb** foi obtido com 51% (0,3070 g) de rendimento. **PF:** 135,6 – 138,2 °C. A síntese também foi realizada em larga escala: 1,4290 g (9,99 mmol) de enaminona **2b** e 1,4920 g (10,01 mmol) de isotiocianato de *p*-toluidina (**3c**), o produto **1cb** foi isolado com 80% (2,3338 g) de rendimento.

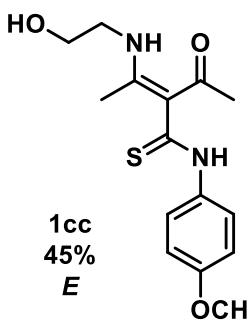
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3348; 3221; 3179; 3105; 3028; 3005; 2920; 2878; 1597; 1539; 1508; 1373, 1288; 1180; 1076; 813.

Isômero E (1cb) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,68 (m, 2H); 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,92 (t, J = 4,5 Hz, 1H); 3,55 (q, J = 4,8 Hz, 2H); 3,37 (q, J = 5,0 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,05 (s, 6H).

Isômero E (1cb) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ 199,7; 189,4; 160,9; 137,5; 135,4; 128,9; 122,9; 116,3; 60,0; 45,1; 27,2; 20,7; 16,0.

3-acil-tioenaminona 1cc



Utilizou-se 0,2879 g (2,01 mmol) de enaminona **2b** e 0,280 mL (2,03 mmol) de isotiocianato de *p*-anisidina (**3d**). O sólido obtido foi lavado com hexano e éter etílico gelado, os sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma pipeta e o sólido seco a vácuo, o produto **1cc** foi obtido com 45% (0,2777 g) de rendimento. **PF**: 126,8 – 128,0 °C. A síntese também foi realizada em larga escala: 1,4321 g (10,00 mmol) de enaminona **2b** e 1,530 mL (10,00 mmol) de isotiocianato de *p*-anisidina (**3d**), o produto **1cc** foi isolado com 74% (2,2924 g) de rendimento.

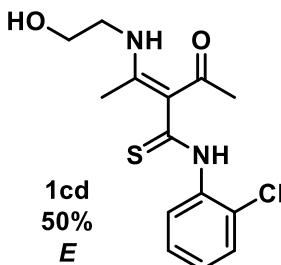
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3356; 3224; 3186; 3117; 3036; 3009; 2955; 2924; 1609; 1543; 1508; 1285; 1246; 1173; 1030; 837.

Isômero *E* (1cc) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,65 (m, 2H); 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 4,91 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,55 (q, J = 5,3 Hz, 2H); 3,70 (q, J = 5,5 Hz, 2H); 2,05 (s, 6H).

Isômero *E* (1cc) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 199,2; 189,4; 160,8; 157,1; 137,50; 133,0; 124,4; 116,2; 113,6; 60,0; 55,3; 45,1; 27,2; 16,0.

3-acil-tioenaminona 1cd



Utilizou-se 0,3194 g (2,23 mmol) de enaminona **2b** e 0,265 mL (2,01 mmol) de isotiocianato de *o*-clorofenila (**3e**), o óleo obtido foi dissolvido em quantidade mínima de éter etílico e em seguida adicionou-se hexano até a turvação da solução, a qual foi levada ao freezer para a precipitação do produto de interesse. Esse foi lavado com hexano e éter etílico gelado, os sobrenadantes foram retirados com o auxílio de uma pipeta e o sólido foi seco a vácuo, o produto **1cd** foi obtido com 50% (0,3127 g) de rendimento. **PF**: 115,4 – 116,4 °C. A síntese também foi realizada em larga escala: 0,7364 g (5,14 mmol) de enaminona **2b** e 0,660 mL (5,01 mmol) de isotiocianato de *o*-clorofenila (**3e**), o produto **1cd** foi isolado com 76% (1,2195 g) de rendimento.

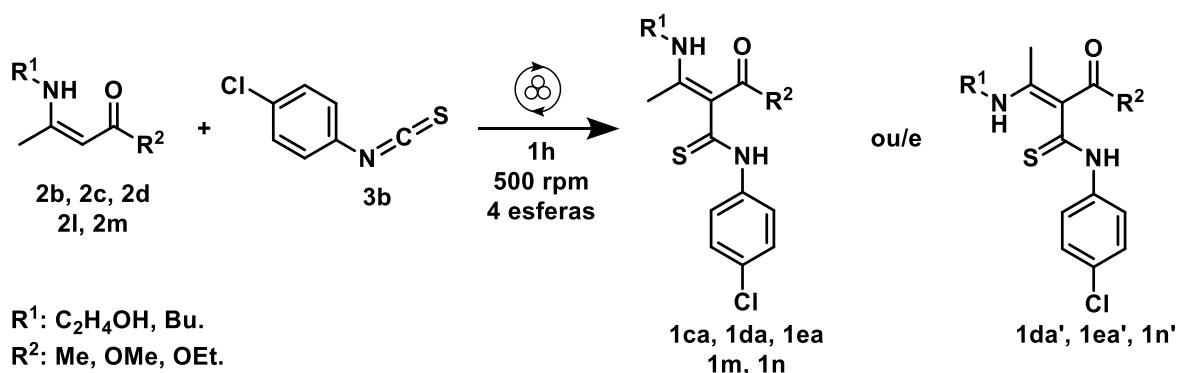
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3445; 3136; 3055; 3117; 2936; 2909; 1597; 1547; 1477; 1288; 1080; 768; 733.

Isômero E (1cd) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,72 (s, 1H); 11,64 (s, 1H); 7,42 (m, 4H); 4,93 (s, 1H); 3,56 (s, 2H); 3,39 (s, 2H); 2,16 (s, 6H).

Isômero E (1cd) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 203,3; 189,4; 161,0; 137,0; 130,4; 129,8; 129,3; 128,9; 127,7; 114,4; 60,0; 45,1; 27,4; 16,1.

5.3 SÍNTSE DAS 3-ACILTIOENAMINONAS OBTIDAS A PARTIR DO ISOTIOCINATO DE *p*-CLOROFENILA VIA MECANOQUÍMICA



Em um reator mecanoquímico de aço inox com capacidade de 12 mL adicionou-se cerca de 1,1 mmol de enaminona (**2b**, **2c**, **2d**, **2l** e **2m**) e aproximadamente 1,0 mmol de isotiocianato de *p*-clorofenila (**3b**) juntamente com 4 esferas de aço inox de 10mm. Este sistema foi submetido às seguintes condições: 1h, 500 rpm, intervalo de 1s aos 30 minutos, inversão de sentido de giro ligado e potência de 21% a 24%. Ao fim do tempo reacional, verificamos a formação de um sólido amarelo correspondente ao produto, o qual foi lavado primeiramente com éter etílico gelado e em seguida com hexano gelado, o excesso de solvente foi retirado a vácuo e o produto foi seco à temperatura ambiente.

3-acil-tioenaminona **1ca**

1ca
86%
E

Utilizou-se 0,1432 g (1,00 mmol) de enaminona **2b** e 0,2074 g (1,23 mmol) de isotiocianato de *p*-clorofenila, o produto foi obtido com 86% (0,2668 g) de rendimento. A síntese também foi realizada em larga escala: 1,4309 g (9,99 mmol) de enaminona **2b** e 1,7193 g (10,14 mmol) de isotiocianato de *p*-

clorofenila (**3b**), o produto **1ca** foi obtido com 79% (2,4595 g) de rendimento. **PF:** 134,3 - 135,9 °C

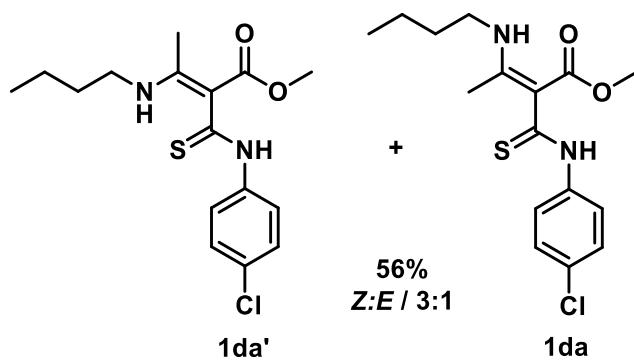
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3345; 3218; 3171; 3098; 1597; 1539; 1489; 1285; 1080; 833.

Isômero E (1ca) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,87 (s, 1H); 11,71 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 4,93 (s, 1H); 3,38 (m, 4H); 2,05 (s, 6H).

Isômero E (1ca) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 201,1; 189,8; 161,5; 139,3; 128,9; 124,9; 116,8; 60,4; 45,6; 27,7; 16,6.

3-acil-tioenaminona 1da e 1da'



Utilizou-se 0,1935 g (1,13 mmol) de enaminona **2c** e 0,1671 g (0,99 mmol) de isotiocianato de *p*-clorofenila (**3b**), a mistura isomérica **1da** e **1da'** foi obtida com 56% (0,1865 g) de rendimento. **PF:** 97,0 - 99,3 °C.

Dados de caracterização:

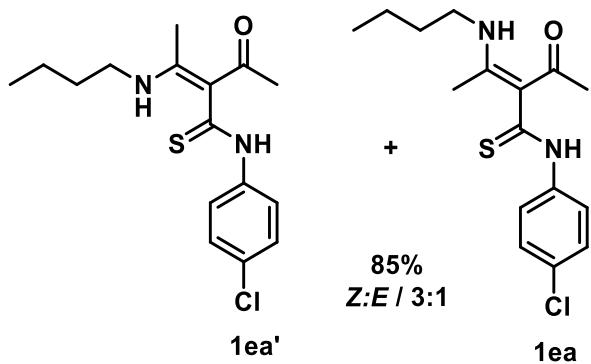
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3422; 3244; 3109; 3036; 2951; 1636; 1574; 1489; 1273; 1072; 829.

Isômero Z (1da') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,31 (s, 1H); 10,71 (s, 1H); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,43-3,30 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,68-1,45 (m, 4H); 0,95 (m, 3H).

Isômero E (1da') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,62 (s, 1H); 9,64 (s, 1H); 6,96 (d, 2H).

Isômero Z (1da') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 170,2; 166,5; 138,0; 131,3; 128,8; 126,5; 123,8; 51,3; 43,9; 31,3; 20,2; 19,7; 13,7.

3-acil-tioenaminona 1ea e 1ea'



Utilizou-se 0,1786 g (1,15 mmol) de enaminona **2d** e 0,1811 g (1,07 mmol) de isotiocianato de *p*-clorofenila (**3b**), a mistura isomérica **1ea** e **71ea'** foi obtida com 85% (0,2559 g) de rendimento. **PF:** 107,7 - 108,8 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3418; 3221; 3171; 3098; 2955; 1589; 1539; 1489; 1281; 1080; 837.

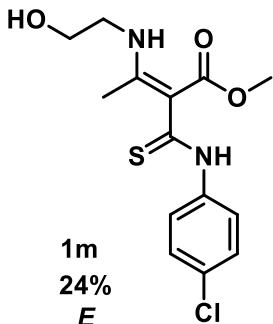
Isômero Z (1ea') - RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,76 (s, 1H); 10,33 (s, 1H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 3,19 (q, J = 6,0 Hz, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,54-1,25 (m; 4H); 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Isômero E (1ea) -- RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 11,98 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 1,54-1,25 (m; 4H); 0,91 (t, 3H).

Isômero Z (1ea') - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 200,1; 191,1; 163,1; 138,1; 129,0; 116,9; 43,3; 31,4; 27,3; 20,0; 16,6; 13,6.

Isômero E (1ea) - RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 129,6; 123,2; 43,2; 31,7; 27,9.

3-acil-tioenaminona 1m



Utilizou-se 0,1626 g de enammina **2I** (1,02 mmol) e 0,1645 g (0,97 mmol) de isotiocianato de *p*-clorofenila (**3b**), o produto **1m** foi obtido com 24% (0,0749 g) de rendimento. **PF:** 121,9-123,3 °C.

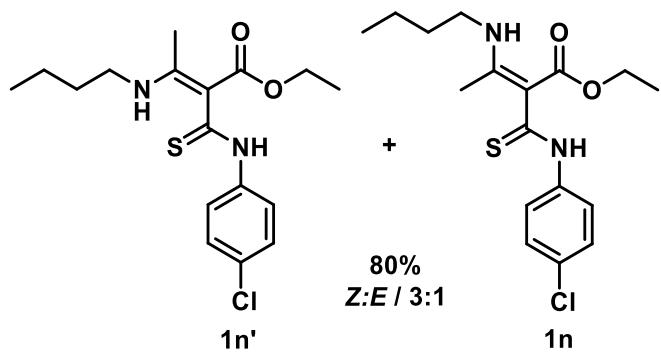
Dados de caracterização:

IV (KBr, ν max/cm⁻¹): 3341; 3256; 3117; 3051; 2920; 1639; 1578; 1535; 1489; 1281; 1087; 833.

Isômero E (1m) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,65 (s, 1H); 9,47 (s, 1H); 7,99 (s, 2H); 7,43 (s, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,54 (s, 7H); 2,07 (s, 3H)

Isômero E (1m) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 197,8; 167,4; 160,6, 139,6; 129,7; 128,8; 124,5; 103,3; 60,5; 50,8; 45,6; 16,9.

3-acil-tioenaminona **1n** e **1n'**



Utilizou-se 0,1405 g (0,76 mmol) de enaminona **2m** e 0,0863 g (0,51 mmol) de isotiocianato de *p*-clorofenila (**3b**), a mistura isomérica **1n** e **1n'** foi obtida com 80% (0,1448 g) de rendimento. **PF:** 102,6 –

103,4 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3414; 3264; 3113; 3055; 2951; 2924; 1628; 1574; 1539; 1493; 1261; 1069; 833.

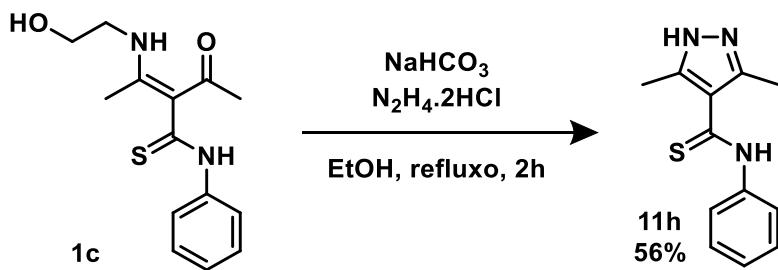
Isômero Z (1n') - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,50 (s, 1H); 10,85 (s, 1H); 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,21 (q, J = 7 Hz, 2H); 3,35 (q, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,75 -1,55 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 1,31 (t, J = 7 Hz, 3H); 0,95 (t, J = 7 Hz, 3H).

Isômero E (1n) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1H); 9,47 (s, 1H); 6,98 (m, 2H); 1,75 -1,55 (m, 3H).

Isômero Z (1n') - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 170,1; 166,9; 138,2; 131,4; 128,8; 126,7; 123,4; 100,1; 81,8; 60,4; 44,0; 31,3; 20,4; 20,1; 14,4; 13,8.

Isômero E (1n) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 129,9; 129,3; 127,0; 58,3; 42,8; 32,57; 19,5; 14,8; 13,9.

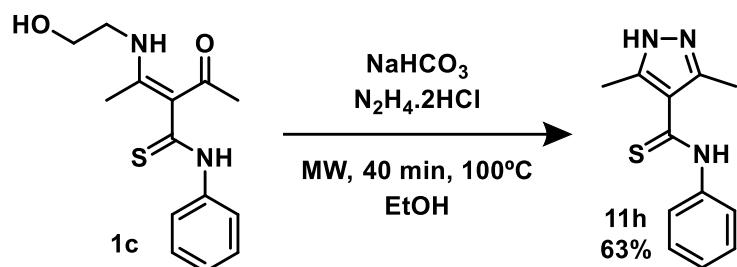
5.4 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZOL **11h** VIA REFLUXO



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,2836 g (1,0 mmol) de 3-aciltioenaminona **1c**, 0,1589 g (1,5 mmol) de cloridrato de hidrazina, 0,2728 (3

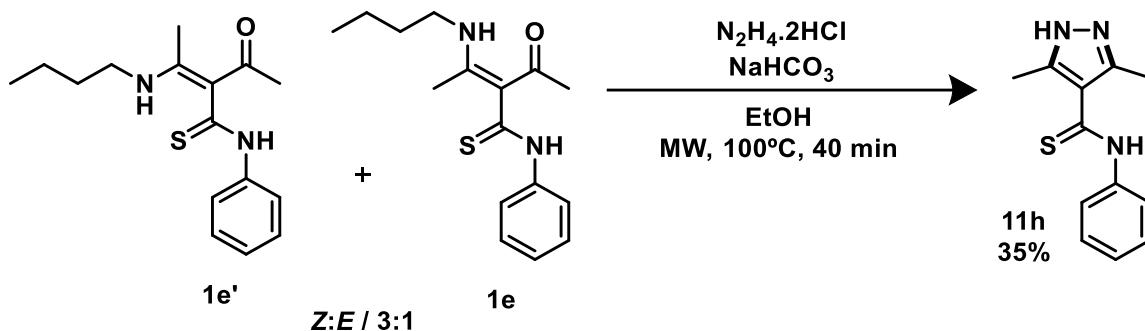
mmol) de NaHCO_3 e 15,0 mL de etanol. A mistura foi refluxada por 2 h e ao término da reação o solvente foi retirado a vácuo, posteriormente essa foi dissolvida em 20,0 mL de acetato de etila e extraída 3x com 10,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada por gravidade. O sobrenadante da filtração foi concentrado a vácuo e o óleo/sólido foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila/hexano. O sólido proveniente da recristalização foi lavado com éter etílico, porém se encontrava impuro. Uma nova recristalização em acetato de etila deu origem ao produto **11h** puro com rendimento 56%. **PF:** 124,5 – 125,9 °C.

5.5 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZOL **11h** VIA MICRO-ONDAS



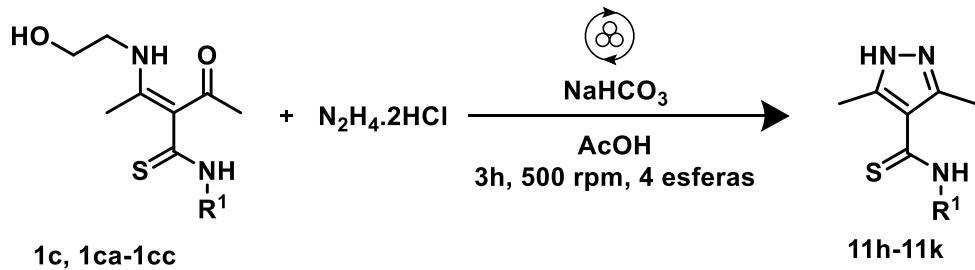
Em um tubo Pyrex com capacidade de 10 mL adicionou-se 0,2726g (1,0 mmol) de 3-aciltioenaminona **1c**, 0,1622g (1,5 mmol) de dicloridrato de hidrazina e 3,5 mL de etanol. A mistura foi submetida agitação a temperatura ambiente para solubilizar parcialmente os reagentes, em seguida foi adicionado 0,2556g (3 mmol) de NaHCO_3 e verificou-se o desprendimento de gás. Em seguida, está foi submetida ao aquecimento a 100 °C promovido por micro-ondas por 40 min, com potência de 150W. Ao término do tempo, solvente da mistura reacional obtida foi retirado a vácuo e esta foi dissolvida em 30 mL de acetato de etila e extraída 3x com 15,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada por gravidade. O sobrenadante da filtração foi concentrado a vácuo e o óleo/sólido foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila/hexano. O sólido proveniente da recristalização foi lavado com éter etílico, porém se encontrava impuro. Novamente foi recristalizado utilizando acetato de etila como solvente e o produto **11h** foi obtido com rendimento de 63%. **PF:** 114,1 – 116,0 °C.

5.6 REAÇÃO CONTROLE PARA A SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS VIA MICRO-ONDAS



Em um tubo Pyrex com capacidade de 10 mL adicionou-se 0,2784 g (1,0 mmol) de 3-aciltioenaminona **1e** e **1e'**, 0,1571g (1,5 mmol) de dicloridrato de hidrazina, 0,2514g (3 mmol) de NaHCO₃ e 3,5 mL de etanol. A mistura foi submetida ao aquecimento a 100 °C promovido por micro-ondas por 40 min, com potência de 150W. Ao término do tempo, solvente da mistura reacional obtida foi retirado a vácuo e esta foi dissolvida em 30 mL de acetato de etila e extraída 3x com 15,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e filtrada por gravidade. O sobrenadante da filtração foi concentrado a vácuo e o óleo/sólido foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila/hexano. O sólido proveniente da recristalização foi lavado 3x com acetato de etila gelado, 3x com éter etílico, 1x com hexano e 1x com uma mistura de hexano contendo 10 gotas de éter etílico. O produto **11h** foi obtido com rendimento de 35%. PF: 116,1 – 117,6 °C.

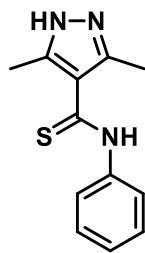
5.7 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS VIA MECANOQUÍMICA



R¹ = -Ph, -(p-Cl)Ph, -(p-CH₃)Ph, -(p-OCH₃)Ph.

Em um frasco reacional de mecanoquímica confeccionado de aço inox e com capacidade de 12 mL adicionou-se 1,00 eq. de tioenaminona (**1c, 1ca-1cc**), cerca de 1,50 eq. de dicloridrato de hidrazina, 3,00 eq. de bicarbonato de sódio e 1,00 μ L/mg de ácido acético. Posteriormente, 4 esferas de aço inox de 10mm foram adicionadas ao frasco reacional e este sistema foi submetido às seguintes condições: 3h, 500 rpm, intervalo de 1s às 1h e 30 minutos de reação, inversão de sentido de giro ligado e potência de 21% a 24%. Ao término da reação, a mistura reacional foi retirada do frasco lavando com acetona e a solução obtida foi filtrada por gravidade para retirar o cloreto de sódio formado como subproduto da reação e em seguida foi concentrada a vácuo, observou-se a formação de um sólido o qual foi solubilizado em etanol e em seguida adicionou-se água destilada até haver a turvação da solução. Essa mistura foi levada ao freezer para a precipitação do produto de interesse, o qual foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11h



Utilizou-se 0,2788 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1c**, 0,1570 g (1,50 mmol) de dicloridrato de hidrazina, 0,2516 g (2,99 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,690 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 77% (0,1784 g) de rendimento. **PF:** 121,2 - 124,5 °C.

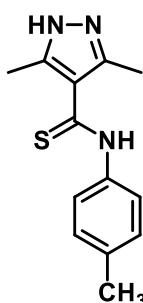
11h - 77% Dados de caracterização:

IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3221; 3202; 3090; 3051; 2924; 2874; 1578; 1508; 1315; 1215; 976; 760; 717; 694.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,51 (s, 1H); 11,13 (s, 1H); 7,83 (s, 2H); 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 2,30 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 191,5; 145,7; 139,9; 138,3; 128,4; 125,7; 123,4; 122,2; 13,0; 10,6.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11i



Utilizou-se 0,2932 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1cb**, 0,1574 g (1,50 mmol) de dicloridrato de hidrazina, 0,2530 g (3,01 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,700 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 78% (0,1920 g) de rendimento. **PF**: 130,3 – 132,9 °C.

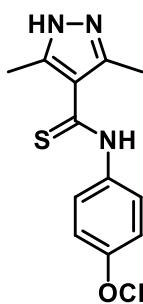
Dados de caracterização:

11i - 78% **IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1})**: 3318; 3179; 3055; 3028; 2970; 2951, 2920; 1562; 1516; 1493; 1458; 1312; 1211; 980; 818; 714.

RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,50 (s, 1H); 11,05 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,30 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 191,1; 145,6; 138,3; 137,4; 135,0; 128,8; 123,4; 122,2; 20,6; 13,1; 10,5.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11j



Utilizou-se 0,3085 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1cc**, 0,1574 g (1,50 mmol) de dicloridrato de hidrazina, 0,2540 g (3,02 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,720 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 62% (0,1613 g) de rendimento. **PF**: 203,5 – 206,1 °C.

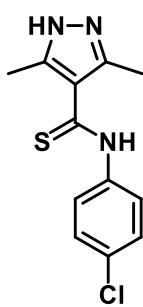
Dados de caracterização:

11j - 62% **IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1})**: 3352; 3163; 3113; 3020; 2966; 2928; 2855; 2831; 1601; 1578; 1543; 1508; 1358; 1227; 988; 818; 726.

RMN de 1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,48 (s, 1H); 11,01 (s, 1H); 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,30 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 190,7; 157,0; 145,6; 138,1; 132,9; 125,1; 122,1; 113,5; 55,3; 12,9; 10,6.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11k



Utilizou-se 0,3129 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1ca**, 0,1574 g (1,50 mmol) de dicloridrato de hidrazina, 0,2532 g (3,01 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,720 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 72% (0,1905 g) de rendimento. **PF**: 145,1 - 147,4 °C.

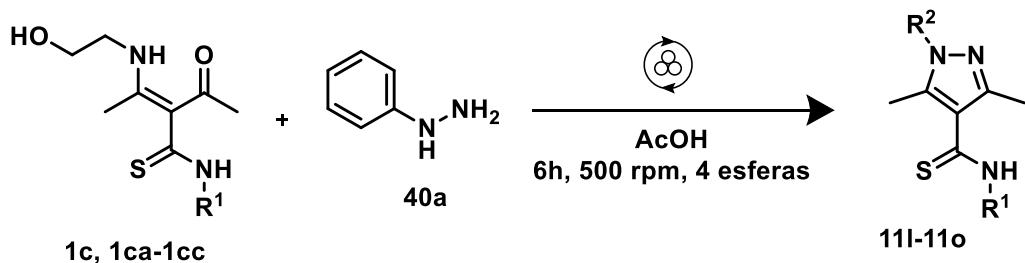
Dados de caracterização:

IV (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3302; 3167; 3036; 2970; 2951; 2920; 2874; 1582; 1498; 1319; 1234; 1015; 980; 814; 725.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,54 (s, 1H); 11,21 (s, 1H); 7,88 (s, 2H); 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,29 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 191,9; 145,7; 138,8; 129,3; 128,4; 124,9; 122,1; 13,1; 10,6.

5.8 SÍNTESE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS *N*-SUBSTITUÍDOS VIA MECANOQUÍMICA

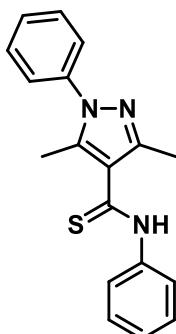


$\text{R}^1 = -\text{Ph}, -(p\text{-Cl})\text{Ph}, -(p\text{-CH}_3)\text{Ph}, -(p\text{-OCH}_3)\text{Ph}$.

$\text{R}^2 = -\text{Ph}$,

Em um frasco reacional de mecanoquímica confeccionado de aço inox com capacidade de 12 mL adicionou-se 1,00 eq. de tioenaminona (**1c, 1ca-1cc**), aproximadamente 1,50 eq. de hidrazina (**40b**) e 1,00 μ L/mg de ácido acético. Juntamente a mistura reacional, 4 esferas de aço inox de 10mm foram adicionadas e este sistema foi submetido às seguintes condições: 6h, 500 rpm, intervalo de 1s às 3h de reação, inversão de sentido de giro ligado e potência de 21% a 24%. Ao término da reação, a mistura reacional foi retirada do frasco lavando com acetona e concentrada a vácuo, para posteriormente ser purificada.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11l



11l- 12%

Utilizou-se 0,2795 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1c**, 0,150 mL (1,50 mmol) de fenilhidrazina **40b** e 0,440 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. O sólido obtido ao final do processo de purificação estava impuro, logo, foi recristalizado em acetato de etila, dando origem ao produto **11l** puro. Sólido amarelo com 12% (0,0382 g) de rendimento. **PF:** 134,6 – 136,3 °C.

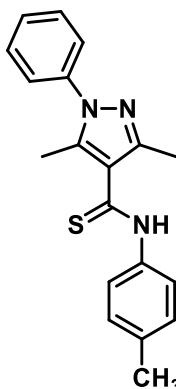
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3183; 3109; 3005; 2958; 2924; 2851; 1593; 1543; 1501; 1331; 1223; 980; 771; 760; 694.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (s, 1H); 7,90 (d, J = 8,0 Hz 2H); 7,39 (m, 7H); 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 190,7; 146,0; 139,7; 138,9; 137,7; 129,3; 128,5; 127,9; 126,0; 124,9; 124,7; 123,3; 12,7; 11,8.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11m



11m- 12%

Utilizou-se 0,2949 g (1,01 mmol) de tioenaminona **1cb**, 0,150 mL (1,50 mmol) de fenilhidrazina **40b** e 0,455 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. O sólido obtido foi lavado com etanol e recristalizado em acetato de etila, dando origem ao produto **11m** puro. Sólido amarelo com 12% (0,0402 g) de rendimento. **PF:** 173,2 – 176,5 °C.

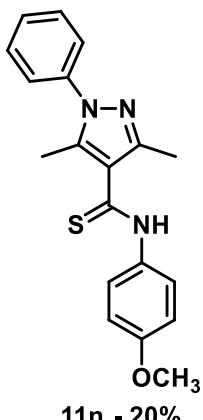
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3190; 3101; 3067; 2997; 2916; 2854; 1593; 1501; 1470; 1339; 1223; 984; 806; 764; 721; 698.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,41 (s, 1H); 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,51 (m, 5H); 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 190,3; 146,0; 138,9; 137,6; 137,2; 135,3; 129,3; 128,9; 127,8; 124,8; 124,7; 123,2; 20,7; 12,7; 11,8.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11n



Utilizou-se 0,3075 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1cc**, 0,150 mL (1,50 mmol) de fenilhidrazina **40b** e 0,470 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. O sólido obtido foi recristalizado em uma mistura de água e etanol, e posteriormente, foi novamente recristalizado em uma mistura de etanol e éter etílico, dando origem ao produto **11n** puro. Sólido amarelo com 20% (0,0671g) de rendimento. **PF**: 161,9 – 164,1 °C.

Dados de caracterização:

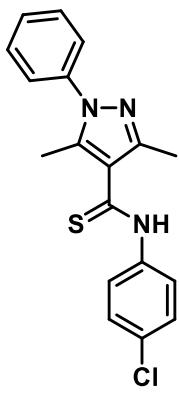
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3213; 3109; 305; 2959; 2928; 2901; 2831; 1609; 1593; 1547; 1508; 1458; 1342; 1246; 1227; 980; 825; 810; 768; 725; 698.

Rotâmero majoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,37 (s, 1H); 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,51 (m, 5H); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,34 (s, 3H).

Rotâmero minoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,91 (s, 1H); 7,38 (d, J = 8,0, 2H); 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,98 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 190,3; 157,6; 146,4; 139,4; 138,0; 133,2; 129,8; 128,3; 125,3; 125,2; 114,1; 55,8; 13,2; 12,3.

3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11o



Utilizou-se 0,3146 g (1,01 mmol) de tioenaminona **1ca**, 0,150 mL (1,50 mmol) de fenilhidrazina **40b** e 0,475 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. O sólido obtido foi recristalizado em etanol, dando origem ao produto **11o** puro. Sólido amarelo com 25% (0,0844 g) de rendimento. **PF**: 193,4– 195,6 °C.

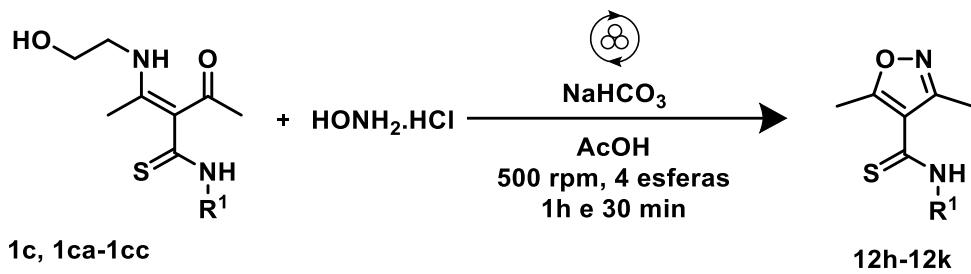
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3190; 3167; 3098; 3005; 2978; 2924; 2855; 1593; 1551; 1501; 1489; 1339; 1223; 984; 825; 802; 768; 721; 698.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,51 (m, 7H); 2,39 (s, 3H); 2,34 (s, 3H).

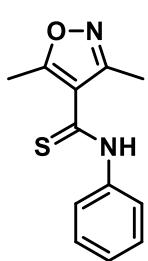
RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 191,0; 146,0; 138,8; 138,6; 137,9; 129,6; 129,3; 128,5; 127,9; 124,8; 124,8; 12,7; 11,8.

5.9 SÍNTSE DE 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-ISOXAZÓIS VIA
MECANOQUÍMICA A PARTIR DE CLORIDRATO DE HIDROXILAMINA



Em um frasco reacional de mecanoquímica confeccionado de aço inox e com capacidade de 12 mL adicionou-se 1,00 eq. de 3-aciltioenaminona (**1c, 1ca-1cc**), cerca de 1,50 eq. de cloridrato de hidroxilamina, 1,50 eq. de bicarbonato de sódio e 1,00 μ L/mg de ácido acético. Posteriormente, 4 esferas de aço inox de 10mm foram adicionadas ao frasco reacional e este sistema foi submetido às seguintes condições: 1h e 30 min, 500 rpm, intervalo de 1s aos 45 minutos de reação, inversão de sentido de giro ligado e potência de 21% a 24%. Ao término da reação, a mistura reacional foi retirada do frasco lavando com acetona e a solução obtida foi concentrada a vácuo, observou-se a formação de um sólido o qual foi solubilizado em etanol e em seguida adicionou-se água destilada até haver a turvação da solução. Essa mistura foi levada ao freezer para a precipitação do produto de interesse, o qual foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 12h


Utilizou-se 0,2798 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1c**, 0,1152 g (1,66 mmol) de cloridrato de hidroxilamina, 0,1255 g (1,49 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,510 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 57% (0,1340 g) de rendimento. **PF:** 140,5 - 143,4 °C.

12h - 57%

Dados de caracterização:

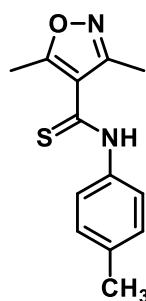
IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3217; 3186; 3120; 3028; 3013; 2974; 2928; 1597; 1543; 1497; 1447; 1350; 1234; 980; 760; 694.

Rotâmero majoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,72 (s, 1H); 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 2,51 (s, 3H); 2,34 (s, 3H).

Rotâmero minoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2,14 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 187,2; 166,3; 157,4; 139,2; 128,6; 126,5; 123,4; 120,8; 11,9; 10,4.

3,5-dimetil-4-tioamida- isoxazol 12i



Utilizou-se 0,2942 g (1,01 mmol) de tioenaminona **1cb**, 0,1226 g (1,76 mmol) de cloridrato de hidroxilamina, 0,1374 g (1,64 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,470 mL (1,00 $\mu\text{L}/\text{mg}$) de ácido acético. Sólido amarelo com 55% (0,1359 g) de rendimento. **PF:** 143,3 – 145,2 °C.

Dados de caracterização:

12i - 55% **IV (KBr, $\text{v}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$):** 3233; 3051; 3036; 1616; 1589; 1543, 1508; 1447; 1358; 1203; 976; 818; 714.

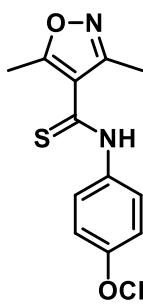
Rotâmero majoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,64 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,32 (s, 9H).

Rotâmero minoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (s, 1H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); 1,99 (s, 3H).

Rotâmero majoritário - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 186,8; 166,2; 157,4; 136,7; 135,9; 129,0; 123,4; 120,8; 20,7; 11,9; 10,4.

Rotâmero minoritário - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 129,5; 123,2; 18,5; 11,7.

3,5-dimetil-4-tioamida- isoxazol 12j



12j - 47%

Utilizou-se 0,3085 g de tioenaminona **1cc** (1,00 mmol), 0,1063 g (1,53 mmol) de cloridrato de hidroxilamina, 0,1256 g (1,49 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,540 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 47% (0,1223 g) de rendimento. **PF**: 143,4 – 146,0 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3202; 3183; 3121; 3020; 2951; 2936; 2909; 2835; 1624; 1597; 1543; 1512; 1354; 1231; 976; 822; 729.

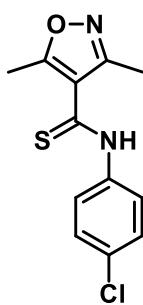
Rotâmero majoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,59 (s, 1H); 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).

Rotâmero minoritário - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,17 (s, 1H); 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).

Rotâmero majoritário - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 186,4; 166,1; 157,4; 132,2; 125,0; 120,7; 113,7; 55,3; 11,9; 10,4.

Rotâmero minoritário - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 124,8; 114,2.

3,5-dimetil-4-tioamida- isoxazol 12k



12k - 58%

Utilizou-se 0,3132 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1ca**, 0,1073 g (1,54 mmol) de cloridrato de hidroxilamina, 0,1235 g (1,47 mmol) de bicarbonato de sódio e 0,545 mL (1,00 μ L/mg) de ácido acético. Sólido amarelo com 58% (0,1560 g) de rendimento. **PF**: 158,3 – 161,4 °C.

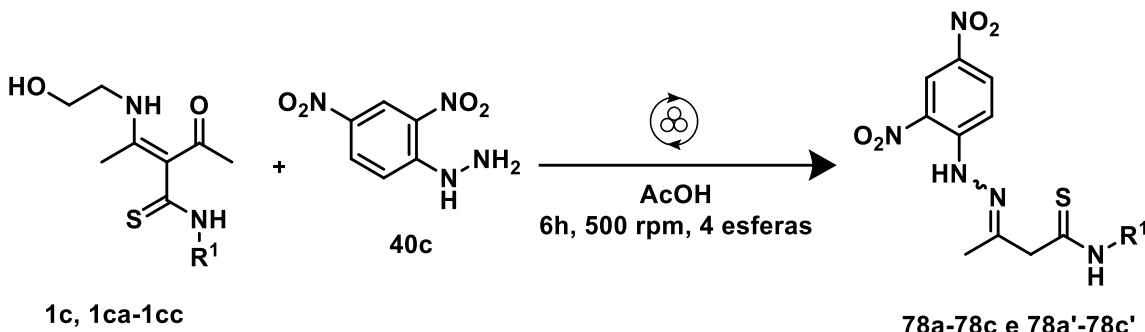
Dados de caracterização:

IV (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3248; 3225; 3183; 3105; 3059; 3032; 2993; 1609; 1593; 1543; 1489; 1354; 1231; 980; 829; 717.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,79 (s, 1H); 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 187,6; 166,5; 157,4; 138,1; 130,2; 128,6; 125,1; 120,7; 11,9; 10,4.

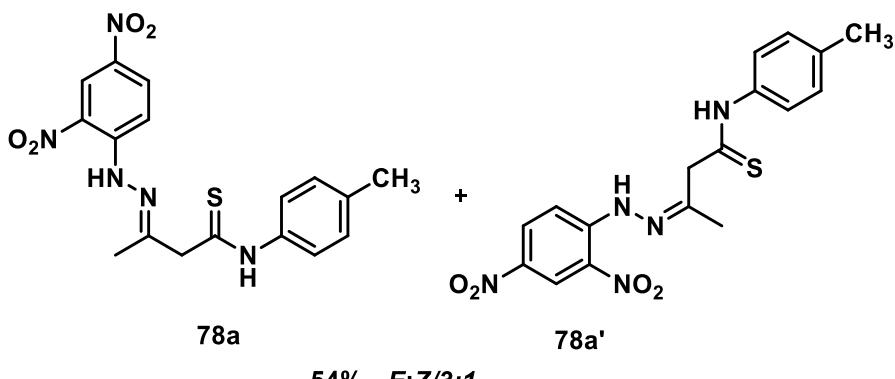
5.10 SÍNTSE DE 3-(2-(2,4-DINITROFENIL)HIDRAZONA)-*N*-FENILBUTANOTIOAMIDA VIA MECANOQUÍMICA



$\text{R}^1 = -(p\text{-CH}_3)\text{Ph}, -(p\text{-OCH}_3)\text{Ph}, -(p\text{-Cl})\text{Ph}$.

Em um frasco reacional de mecanoquímica confeccionado de aço inox com capacidade de 12 mL adicionou-se 1,00 eq. de tioenaminona (**1c, 1ca-1cc**), aproximadamente 1,50 eq. de 2,4-dinitrofenilhidrazina (**40c**) e 1,00 $\mu\text{L}/\text{mg}$ de ácido acético. Juntamente a mistura reacional, 4 esferas de aço inox de 10mm foram adicionadas e este sistema foi submetido às seguintes condições: 6h, 500 rpm, intervalo de 1s às 3h de reação, inversão de sentido de giro ligado e potência de 21% a 24%. Ao término da reação, a mistura reacional foi retirada do frasco lavando com acetona ou diclorometano e concentrada a vácuo, para posteriormente ser purificada.

3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-*N*-fenilbutanotioamida 78a e 78a'



Utilizou-se 0,2934 g (1,00 mmol) de tioenaminona **1cb**, 0,3127 g (1,58 mmol) de 2,4-dinitrofenilhidrazina **40c** e 0,605 mL (1,00 $\mu\text{L}/\text{mg}$) de ácido acético. O sólido obtido foi recristalizado duas vezes em etanol, dando origem ao produto de interesse puro. Sólido amarelo/castanho com 54% (0,2095 g) de rendimento. **PF:** 160,4 – 164,9 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3318; 3237; 3109; 3028; 2928; 1620; 1593; 1512; 1335; 1277; 1138; 914; 833; 744; 721.

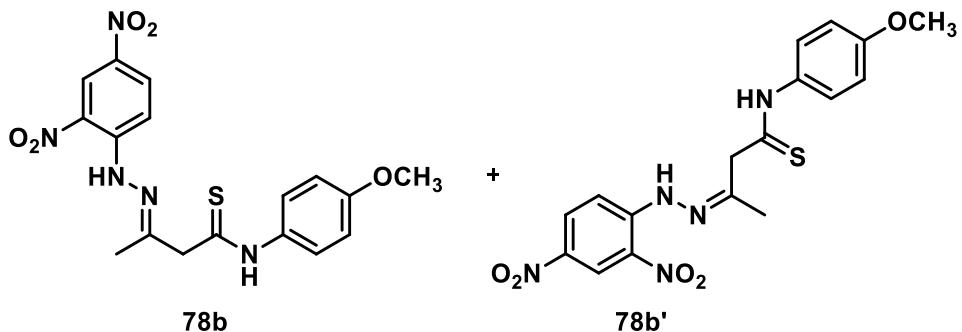
Isômero E (78a) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,75 (s, 1H); 10,86 (s, 1H); 8,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,40 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,93 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

Isômero Z (78a') - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,75 (s, 1H); 10,86 (s, 1H); 8,86 (d, J = 3,0 Hz, 2H); 8,38 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 2H); 7,84 (d, J = 9,5 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,04 (s, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

Isômero E (78a) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 196,6; 155,0; 144,6; 137,1; 136,8; 135,6; 130,1; 129,3; 129,0; 123,3; 123,0; 116,0; 55,1; 20,6; 16,0.

Isômero Z (78a') - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 194,3; 156,0; 144,9; 136,9; 136,5; 136,0; 130,0; 129,1; 123,4; 123,0; 116,2; 48,6; 23,6.

3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 78b e 78b'



57% - E:Z/3:1

Utilizou-se 0,3070 g (0,99 mmol) de tioenaminona **1cc**, 0,3080 g (1,55 mmol) de 2,4-dinitrofenilhidrazina **40c** e 0,615 mL (1,00 $\mu\text{L}/\text{mg}$) de ácido acético. O sólido obtido foi recristalizado uma vez em etanol e uma vez em éter etílico, dando origem ao produto de interesse puro. Sólido castanho com 57% (0,2291g) de rendimento. **PF:** 147,2 – 150,4 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3221; 3217; 3109; 3024; 2963; 2936; 1620; 1593; 1512; 1411; 1335; 1142; 914; 837; 744; 725.

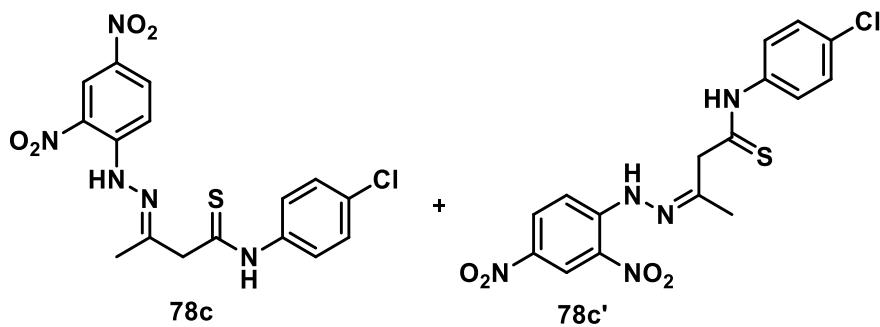
Isômero E (78b) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 8,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,41 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,16 (s, 3H).

Isômero Z (78b') - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,95 (s, 1H); 11,52 (s, 1H); 8,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,38 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).

Isômero E (78b) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 196,1; 157,2; 155,1; 144,6; 137,1; 132,3; 130,1; 129,3; 124,9; 123,0; 116,0; 113,7; 55,3; 54,9; 15,9.

Isômero Z (78b') - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 193,8; 157,5; 156,1; 144,9; 136,9; 131,9; 130,0; 129,1; 125,0; 123,0; 116,2; 113,8; 56,0; 48,4; 23,6.

3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 78c e 78c'



Utilizou-se 0,3187 g (1,02 mmol) de tioenaminona **1ca**, 0,2969 g (1,50 mmol) de 2,4-dinitrofenilhidrazina **40c** e 0,615 mL (1,00 $\mu\text{L}/\text{mg}$) de ácido acético. O sólido obtido foi recristalizado em etanol. Sólido castanho com 18% (0,0732 g) de rendimento. **PF:** 154,6 – 157,6 °C.

Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3318; 3237; 3105; 3032; 2928; 1620; 1589; 1512; 1492; 1335; 1277; 1138; 1088; 1015; 837; 744; 725.

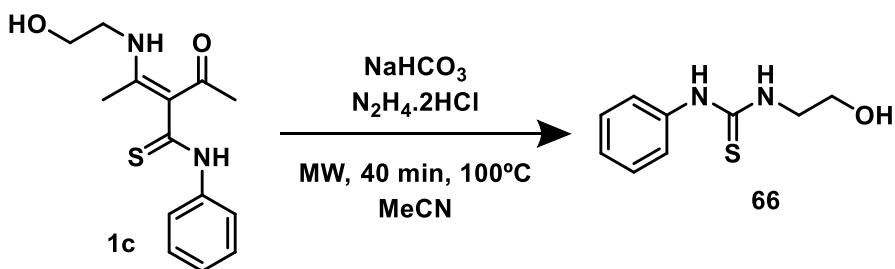
Isômero E (78c) - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,89 (s, 1H); 10,86 (s, 1H); 8,87 (m, 1H); 8,41 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz, 1H); 7,87 (m, 3H); 7,50 (d, J = 9,5 Hz, 2H); 3,94 (s, 2H); 2,15 (s, 3H).

Isômero Z (78c') - RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,14 (s, 1H); 11,43 (s, 1H); 8,87 (m, 1H); 8,37 (dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H); 7,87 (m, 3H); 7,50 (d, J = 9,5 Hz, 2H); 4,06 (s, 2H); 2,20 (s, 3H).

Isômero E (78c) - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 197,6; 154,9; 144,6; 138,2; 137,1; 130,2; 130,0; 129,4; 128,6; 125,0; 123,0; 116,0; 55,2; 16,1.

Isômero Z (78c') - RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d₆): δ 195,2; 155,8; 144,9; 137,8; 137,0; 130,4; 130,0; 129,2; 128,7; 125,2; 123,0; 116,2; 48,6; 23,7.

5.11 SÍNTSE DA 1-(2-HIDROXIETIL)-3-FENILTIOUREIA **66** VIA MICRO-ONDAS



Em um tubo Pyrex com capacidade de 10 mL adicionou-se 0,2792g (1,0 mmol) de 3-aciltioenaminona **1c**, 0,1768 g (1,5 mmol) de dicloridrato de hidrazina e 3,5 mL de acetonitrila. A mistura foi submetida agitação a temperatura ambiente para solubilizar parcialmente os reagentes, em seguida foi adicionado 0,2795 g (3 mmol) de NaHCO_3 e verificou-se o desprendimento de gás. Ao término do desprendimento de gás, a mistura submetida ao aquecimento a 100 °C promovido por micro-ondas por 40 min, com potência de 150W. Ao término do tempo, solvente da mistura reacional obtida foi retirado a vácuo e esta foi dissolvida em 30 mL de acetato de etila e extraída 3x com 15,0 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada por gravidade. O sobrenadante da filtração foi concentrado a vácuo e o óleo/sólido foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila/hexano. O produto 87 foi obtido com 18% de rendimento. **PF:** 124,1 – 126,0 °C.

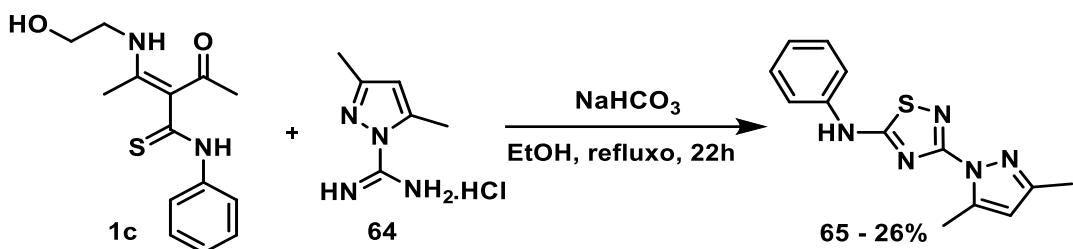
Dados de caracterização:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3364; 3256; 3186; 3067; 3001; 2947; 2928; 2874; 1543; 1524; 1057; 721; 690; 606.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,59 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,80 (s, 1H); 3,54 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): δ 180,5; 139,3; 128,6; 124,0; 122,9; 59,2; 46,4; 44,0.

5.12 SÍNTESE DO 3-(3,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-1-IL)-N-FENIL-1,2,4-TIADIAZOL-5-AMINA **65**



Em um balão de 10 mL adicionou-se 0,1395 g (0,5 eq.) de tioenaminona **1c**, aproximadamente 0,0877 g (0,5 eq.) de cloridrato de 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboximida (**64**), 0,0423g (0,5 eq.) de bicarbonato de sódio e 3,00 mL de etanol. A mistura foi refluxada por 22 h e ao término da reação o solvente foi retirado a vácuo. Em seguida, o óleo obtido foi dissolvido em acetona e filtrada por gravidade, o sobrenadante foi concentrado a vácuo. Ao óleo obtido, adicionou-se 3,5 mL de acetato de etila e aqueceu o balão em banho maria, posteriormente este foi levado ao freezer e foi observado a precipitação de um sólido esbranquiçado, o sobrenadante foi retirado com o auxílio de uma pipeta e o sólido foi lavado com acetato de etila gelado, o composto **65** foi obtido com 26% (0,0354 g) de rendimento. **PF:** 235,0 – 238,2 °C.

IV (KBr, $\text{vmax}/\text{cm}^{-1}$): 3271; 3209; 3140; 3090; 3028; 2993; 2924; 2855; 1628; 1574; 1539; 1504; 1450; 1396; 1107; 748; 694.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,19 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): 178,7; 158,5; 149,3; 141,4; 139,6; 129,4; 123,2; 118,0; 108,5; 13,5; 13,3.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Matos, J. S. *Síntese e Reatividade de 3-acil-tioenaminona*. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2019.
- 2 Lue, P.; Greenhill, J. V. Enaminones in Heterocyclic Synthesis. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier Science Publishing Co Inc: San Diego, United States, 1996; Vol. 67, pp 207–343.
- 3 Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. Preparações e aplicações sintéticas recentes de enaminonas. *Química Nova* **2007**, 30 (4), 957–964.
- 4 Maquestiau, A.; Vanden Eynde, J.-J.; Monclus, M. Étude de la réactivité de composés énaminocarbonyles vis-à-vis de l'isocyanate et de l'isothiocyanate de phényle. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, 94 (8), 575–583.
- 5 Greenhill, J. V.; Hanaee, J.; Steel, P. J. Some Reactions of Enaminones with Isothiocyanates. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1869–1873. <https://doi.org/10.1039/P19900001869>
- 6 Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Missio, L.; Andricopulo, A. Synthesis and Reactivity of β -Amino α,β -Unsaturated Ketones and Esters Using K-10 Montmorillonite. *Synthesis* **1994**, 9, 898–900. <https://doi.org/10.1002/chin.199504116>
- 7 Sheibani, H.; Seifi, M. Nickel Acetylacetonate $[\text{Ni}(\text{acac})_3]$ and Montmorillonite K-10 Promoted Regioselective C-Acylation of β -Enamino Compounds. *Arkivoc* **2009**, 98–105. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.c08>
- 8 Smith, K.; El-Hiti, G. A.; Mahgoub, S. A. Lithiation and Side-Chain Substitution of 3-Alkyl-1H-quinoxalin-2-ones. *Synthesis* **2003**, (15), 2345–2348. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41064>
- 9 Mishra, M.; Chowdhury, D. S. K.; Mahalanabis, K. K. Synthesis of Novel 3,5-Disubstituted 4-Iothiazolecarbonitriles. *Synth. Commun.* **2004**, 34 (14), 2681–2689. <https://doi.org/10.1081/SCC-200025636>
- 10 Kamal, R.; Kumar, A.; Kumar, R. Synthetic Strategies for 1,4,5/4,5-Substituted Azoles: A Perspective Review. *J. Heterocyclic Chem.* **2022**, 60 (1), 5–17. <https://doi.org/10.1002/jhet.4537>
- 11 Hamama, W. S.; Ismail, M. A.; Shaaban, S.; Zoorob, H. H. Synthesis and Biological Evaluation of Some New Thiazolo[3,2- α][1,3,5]triazine Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 2615–2623. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9783-1>
- 12 Mishra, M.; Mahalanabis, K. K. Silica-Supported Chromium Trioxide: Microwave-Promoted Oxidative Ring Closure of α -Cyano- β -Thioenaminones to Isothiazoles. *Indian J. Chem., Sect. B* **2007**, 46B, 204–206. <https://doi.org/10.1002/chin.200722110>

- 13 Shang, Z.; Chen, Q.; Xing, L.; Zhang, Y.; Wait, L.; Du, Y. In Situ Formation of RSCI/ArSeCl and Their Oxidative Coupling with Enaminone Derivatives under Transition-Metal-Free Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4926–4932. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900940>
- 14 Wang, B.; Meng, Y.; Zhou, Y.; Ren, L.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. Synthesis of 5-Amino and 3,5-Diamino Substituted 1,2,4-Thiadiazoles by I₂-Mediated Oxidative N–S Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5898–5903. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00814>
- 15 Cunha, S.; Bastos, R. M.; Silva, P. O.; Costa, G. A. N.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Napolitano, H. B.; Oliveira, C. M. A.; Kato, L.; Silva, C. C.; Menezes, D.; Santos, M. A. V. Synthesis and Structural Studies of 4-Thioxopyrimidines with Antimicrobial Activities. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 111–119. <https://doi.org/10.1007/s00706-006-0577-y>
- 16 Hassanabadi, A.; Zhiani, R. Reaction of Aryl Isothiocyanate with Pyridines and Dialkylacetylenedicarboxylates to Afford Novel Heterocycles. *J. Chem. Res.* **2013**, 455–457. <https://doi.org/10.3184/174751913X137269572550>
- 17 Hussein, A. H. H.; Qaliei, M. I. H. E.; Mousa, S. A. S.; Atalla, A. A.; Khodairy, A. Synthesis, Antimicrobial Activity, and Molecular Docking Studies of New Fused Pyrimidinethiones. *J. Heterocyclic Chem.* **2022**, 1–10. <https://doi.org/10.1002/jhet.4489>
- 18 Larina, L. I. Tautomerism and Structure of Azoles: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2018**, *124*, 233–321. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2017.06.003>
- 19 Lai, C. K.; Luo, G. W.; Hu, C. Y.; Lei, Z. Y.; Lee, G. H. H–Bonded Mesogenic Unsymmetric Bis-Heterocycles. *J. Mol. Liq.* **2018**, *261*, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.03.095>
- 20 Kamal, A.; Sastry, V.; Chandrasekhar, D.; Mani, G. S.; Adiyala, P. R.; Nanubolu, J. B.; Singarapu, K. K.; Maurya, R. A. One-Pot, Three-Component Approach to the Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4325–4335. <https://doi.org/10.1021/jo502946g>
- 21 Yang, G.; He, X.; Yu, B.; Hu, C. W. Cu_{1.5}PMo₁₂O₄₀-Catalyzed Condensation Cyclization for the Synthesis of Substituted Pyrazoles. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32* (11). <https://doi.org/10.1002/aoc.4532>
- 22 Knorr, L. Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597–2599. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602194>
- 23 Wang, L.; Chen, J.; Tang, C.; Hong, G.; Zhou, Z.; Huang, T. Electrochemical-Induced Direct Approach to Methylthiolated Pyrazoles via a Four-Component One-Pot Strategy. *Tetrahedron Lett.* **2024**, *144*. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.155138>
- 24 Zhang, Z.; Tan, Y.-J.; Wang, C.-S.; Wu, H.-H. One-Pot Synthesis of 3,5-Diphenyl-1H-Pyrazoles from Chalcones and Hydrazine under Mechanochemical Ball Milling. *Heterocycles* **2014**, *89* (1), 103–112. <https://doi.org/10.1002/chin.201424132>

- 25 Kankala, S.; Rama, K. R.; Kesari, C.; Björkling, F.; Nerella, S.; Gundepaka, P.; Guguloth, H.; Thota, N. Synthesis of Novel Fluorophenylpyrazole-Picolinamide Derivatives and Determination of Their Anticancer Activity. *Synth. Commun.* **2020**, 1–10. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1791341>
- 26 Braibante, M. E. F.; Missio, L. J.; Braibante, H. T. S. Reactivity of α -Acylated β -Enamino Ketones and Esters: Synthesis of Pyrazoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1243–1245. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330441>
- 27 Kulkarni, P.; Walunj, Y.; Mhaske, P. Application, Reactivity and Synthesis of Isoxazole Derivatives. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2021**, 18(1), 55–77. <https://doi.org/10.2174/1570193X17999200511131621>
- 28 Rosa, F. A.; Silva; Michael; Jacomini, A. P.; Moura, S.; Back, D. F.; Basso, E. A. Development of Methodologies for the Regioselective Synthesis of Four Series of Regioisomer Isoxazoles from β -Enamino Diketones. *RSC Advances* **2018**, 8 (9), 4773–4778. <https://doi.org/10.1039/C7RA13343J>
- 29 Xu, H.; Li, Z.; Zhang, J.; et al. Catalyst- and Solvent-Free Mechanochemical Synthesis of Isoxazoles from N-Hydroxybenzimidoyl Chlorides and Enamino Carbonyl Compounds. *Tetrahedron*, **2018**, 74, 6607–6011. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.044>.
- 30 Braibante, M. E F.; Braibante, H. S.; Valduga, C. J. Reactivity of p-phenyl substituted β -Enamino compounds using K-10/ultrasound. II [1]. Synthesis of isoxazoles and 5-Isoxazolones. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 34, 505-507. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570360229>.
- 31 Cunha, S.; Fontes, T.; Araújo, D. M.; Riatto, V. B. Cloração Mecanoquímica da Acetanilida. *Química Nova* **2018**, 41 (1), 116–119. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170138>
- 32 Wang, G. Mechanochemical Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7668–7700. <https://doi.org/10.1039/C3CS35526H>
- 33 Friščić, T.; Motillo, C.; Titi, M. H. Mechanochemistry for Synthesis. *Angew. Chem.* **2020**, 59 (3), 1030–1041. <https://doi.org/10.1002/anie.201906755>
- 34 Margetić, D.; Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*; Elsevier: Amsterdam, 2016.
- 35 Ling, A. R.; Baker, J. L. XCVI. Halogen Derivatives of Quinone. Part III. Derivatives of Quinhydrone. *J. Chem. Soc.* **1893**, 63 (0), 1314–1327. <https://doi.org/10.1039/CT8936301314>
- 36 Banerjee, M.; Panjikar, P. C.; Das, D.; Iyer, S.; Bhosle, A. A.; Chatterjee, A. Grindstone Chemistry: A “Green” Approach for the Synthesis and Derivatization of Heterocycles. *Tetrahedron* **2022**, 112. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132753>
- 37 Kubota, K.; Ito, H. Mechanochemical Cross-Coupling Reactions. *Trends Chem.* **2020**, 2 (12), 1066–1081. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2020.09.006>

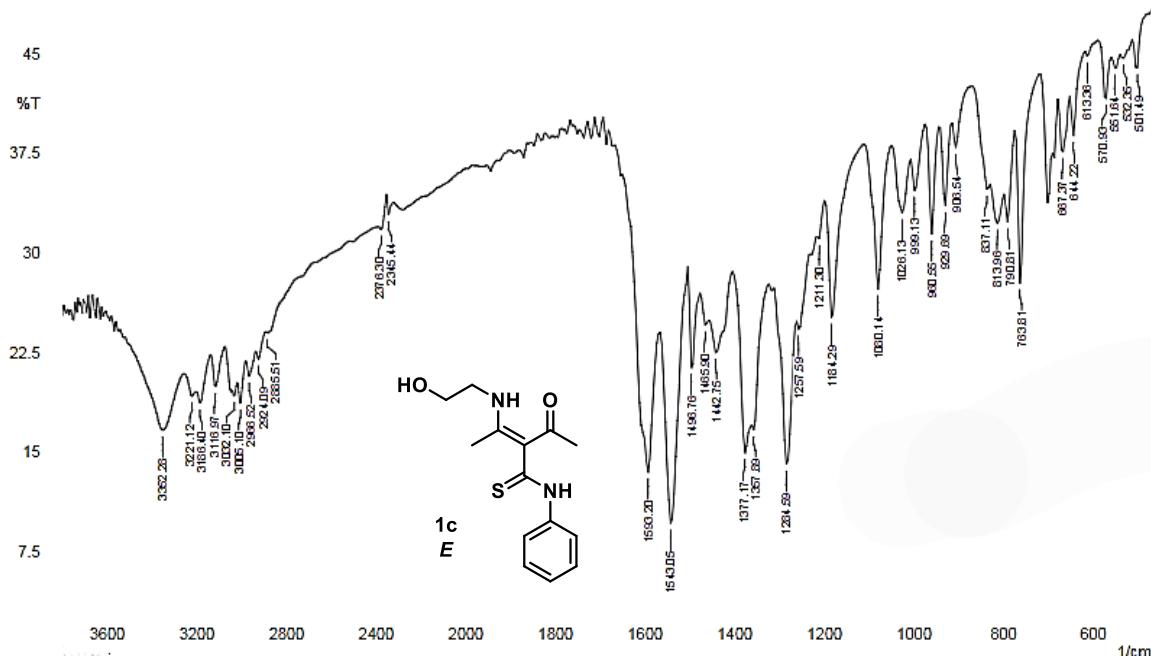
- 38 Fischer, F.; Fendel, N.; Greiser, S.; Rademann, K.; Emmerling, F. Impact Is Important—Systematic Investigation of the Influence of Milling Balls in Mechanochemical Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 655–659. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00435>
- 39 Mio, H.; Kano, J.; Saito, F. Scale-Up Method of Planetary Ball Mill. *Chem. Eng. Sci.* **2004**, *59*, 5909–5916. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2004.07.020>
- 40 Štrukil, V.; Igrc, M. D.; Maksić, M. E.; Friščić, T. Click Mechanochemistry: Quantitative Synthesis of “Ready to Use” Chiral Organocatalysts by Efficient Two-Fold Thiourea Coupling to Vicinal Diamines. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8464–8473. <https://doi.org/10.1002/chem.201200632>
- 41 Sande, I. de S. *Síntese Mecanoquímica de 2-Amino-1,4-Naftoquinonas e Sua Aplicação na Obtenção da Lausona*. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.
- 42 Howard, J. L.; Cao, Q.; Duncan, L. B. Mechanochemistry as an Emerging Tool for Molecular Synthesis: What Can It Offer? *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080–3094. <https://doi.org/10.1039/C7SC05371A>
- 43 Ying, P.; Yu, J.; Su, W. Liquid-Assisted Grinding Mechanochemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, *363* (5), 1246–1271. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001245>.
- 44 Pérez-Venegas, M; Juaristi, E. Mechanoenzymatic resolution of racemic chiral amines, a green technique for the synthesis of pharmaceutical building blocks. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6453–6458. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.029>
- 45 Banerjee, M.; Chatterjee, A.; Bhutia, Z. T.; Prasannakumar, G.; Das, A.; Biswas, M. A Facile, Catalyst-Free Mechano-Synthesis of Quinoxalines and their In-Vitro Antibacterial Activity Study. *ChemistrySelect*, **2017**, *2*, 1183–1187. <https://doi.org/10.1002/slct.201601672>
- 46 Prado, A. G. S.; Faria, E. A.; Padilha, P. M. Aplicação e modificação química da sílica gel obtida de areia. *Quím. Nova* **2005**, *28* (3), 544–547. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000300030>
- 47 Braibante, H. T. S.; Braibante, M. E. F. A versatilidade do K-10, como suporte sólido, em reações orgânicas. *Ciênc. Natura* **2014**, *36* (2), 724–731. <https://doi.org/10.5902/2179460X13156>
- 48 Evangelista, E.; Cunha, S. Mechanosynthesis of Enaminones and Mechanochemical Telescopic Synthesis of β,γ -unsaturated Butyrolactams. *Asian J. Org. Chem.* **2025**, *14*, 1–4. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400434>.
- 49 Sheng, C.; Dong, G.; Liu, Y.; Wu, Y. Tu, J; Chen, S.; Liu, N. Novel non-peptidic small molecule inhibitors of secreted aspartic protease 2 (SAP2) for the treatment of resistant fungal infections. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13535–13538. <https://doi.org/10.1039/C8CC07810F>
- 50 Clayden, J. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, 2004.
- 51 Gilani, A. G., Moayedi, S.; Rufchahi, E. M.; Mirzaei, M. Synthesis, spectroscopic, and structural studies of substituent effect on the

- solvatochromic, tautomeric, and halochromic behavior of 2-methylated arylazoquinoline dyes along with DFT calculations. *J. Mol. Liq.* **2023**, *364*, 122094. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122094>.
- 52 Kihara, Y.; Kabashima, S.; Uno, K.; Okawara, T.; Yamasaki, T.; Furukawa, M. Oxidative Heterocyclization Using Diethyl Azodicarboxylate. *Synthesis* **1990**, *1990* (11), 1020–1023. <https://doi.org/10.1055/s-1990-27081>.

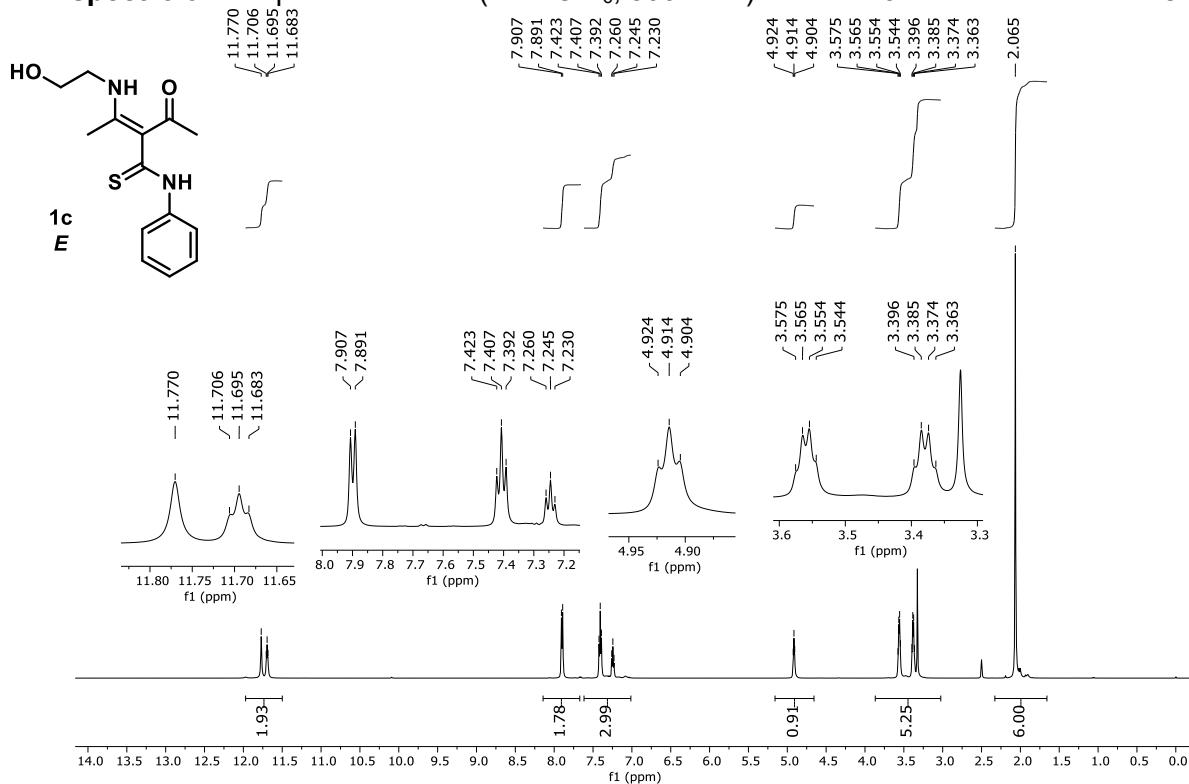
ANEXOS

ANEXO A – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DAS 3-ACILTIOENAMINONAS SINTETIZADAS

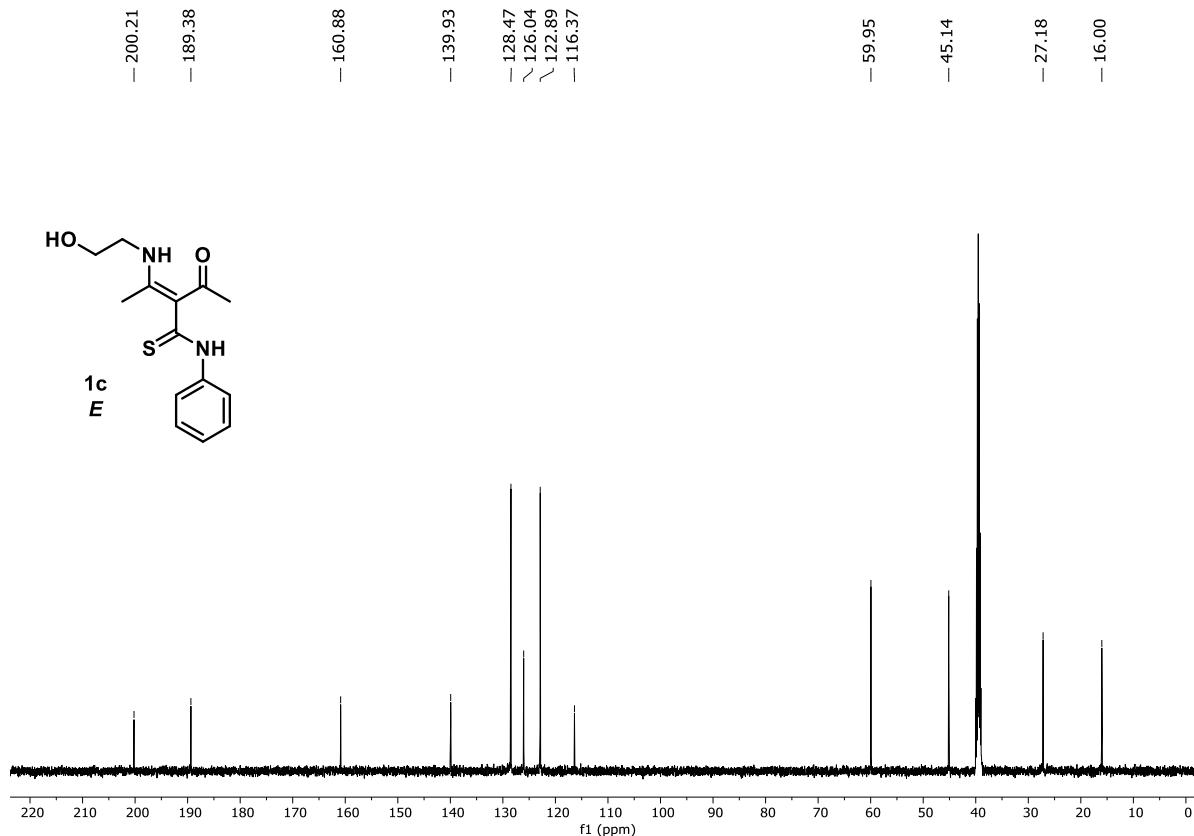
Espectro 01 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1c**.



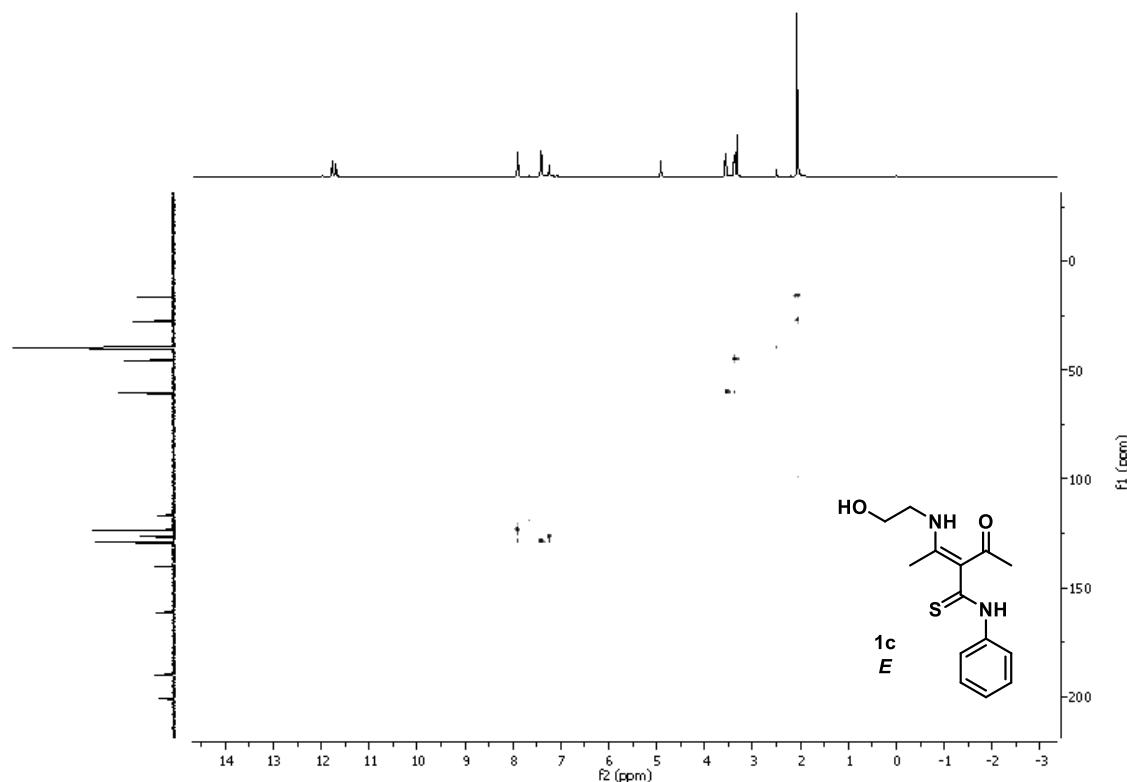
Espectro 02 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona 1c.



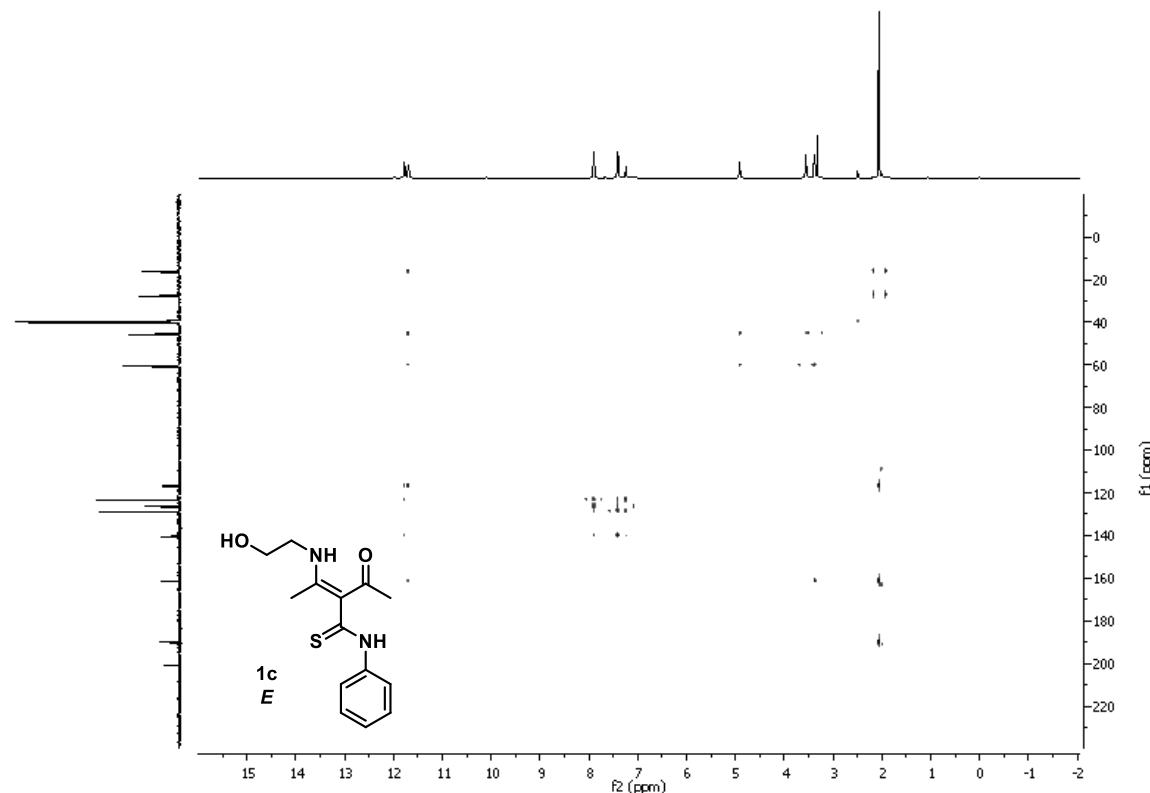
Espectro 03 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C da 3-acil-tioenaminona 1c.



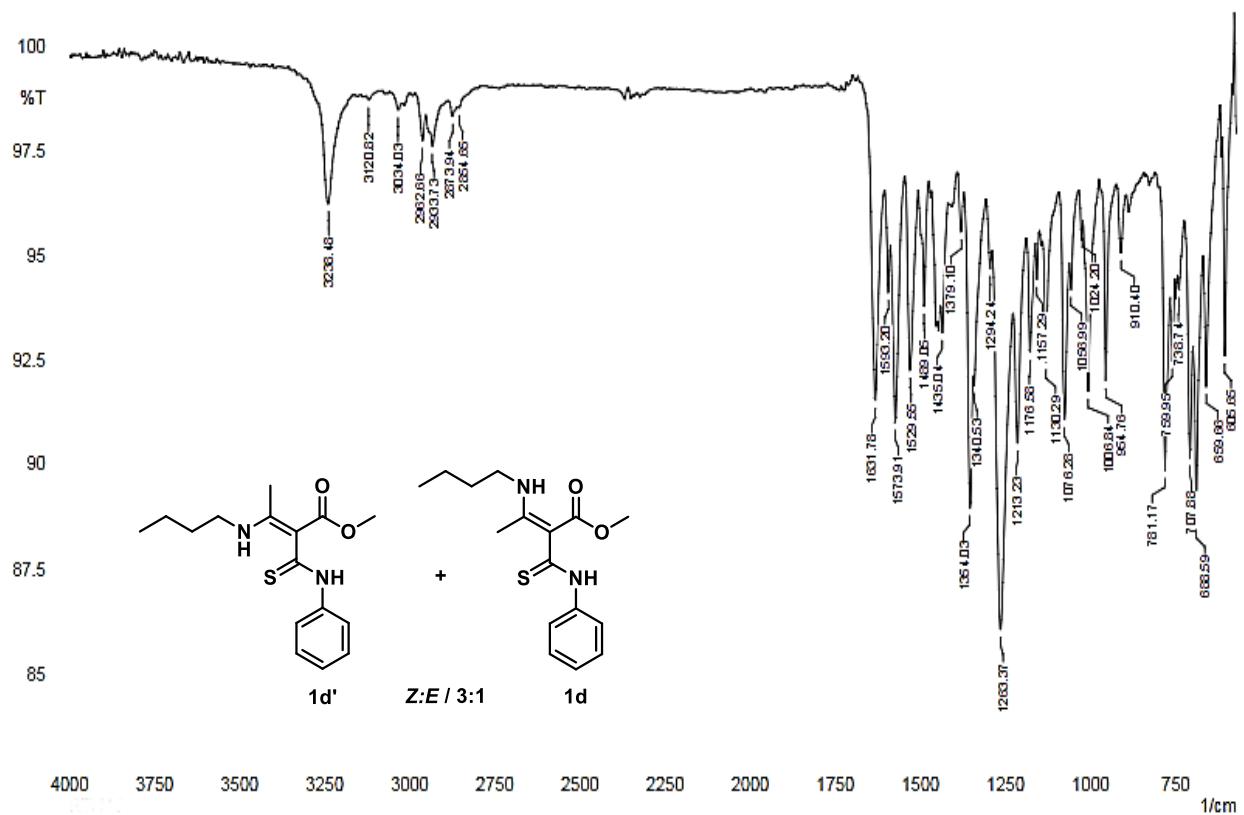
Espectro 04 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona 1c.



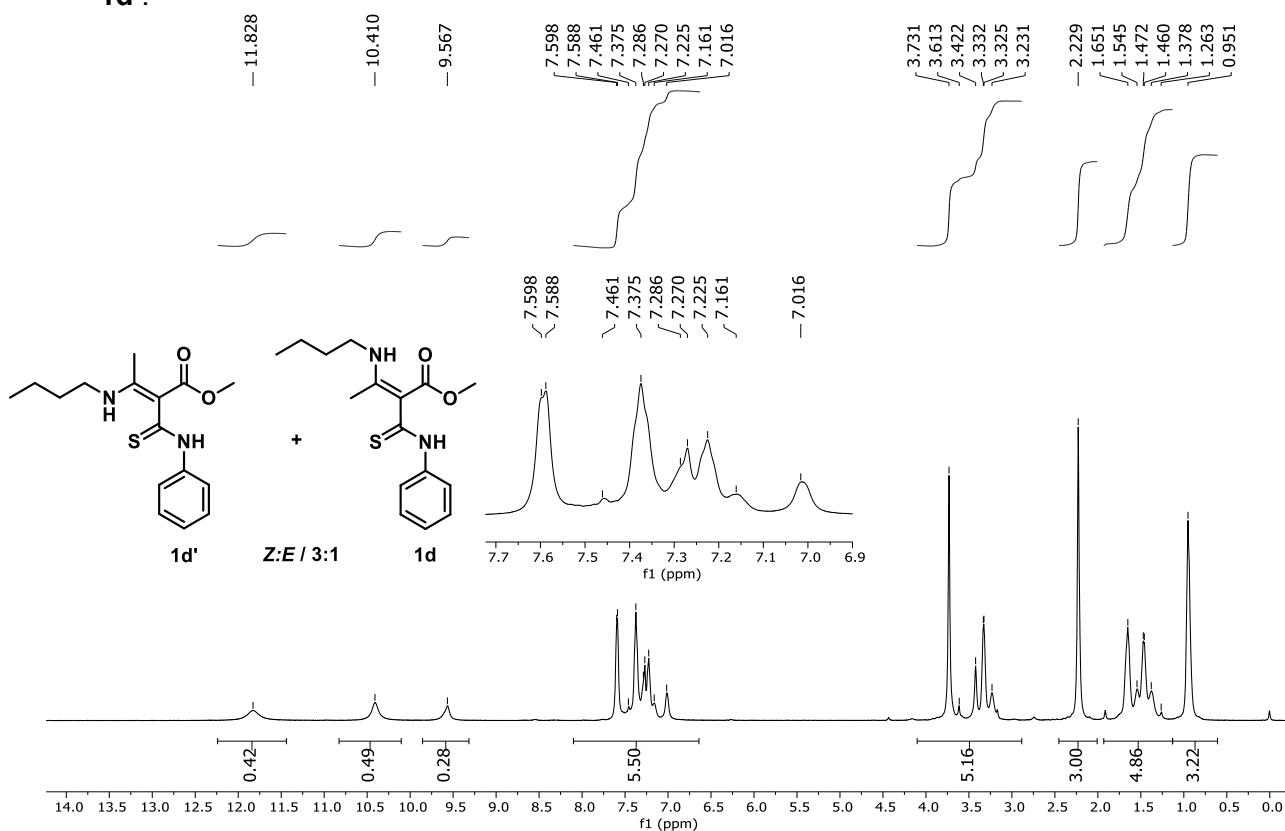
Espectro 05 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1c.**



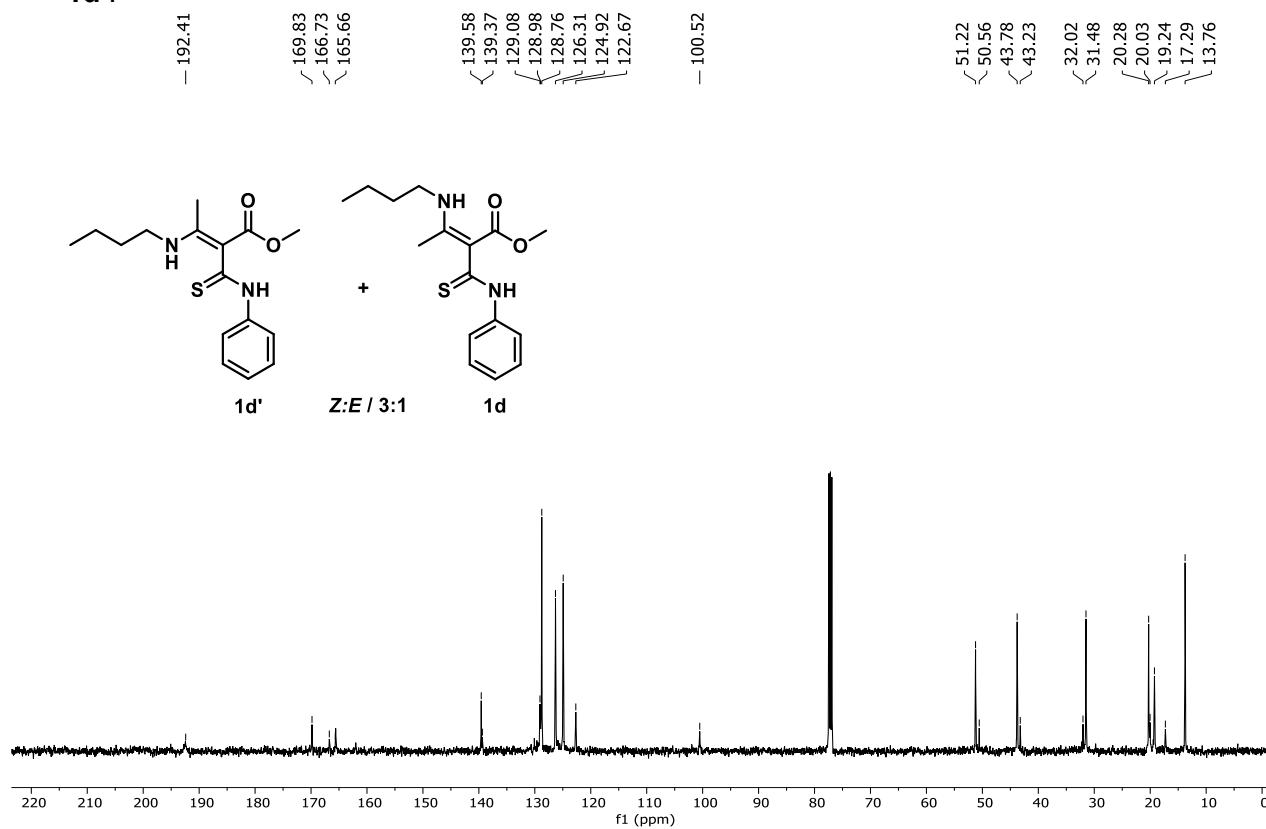
Espectro 06- Espectro de Infravermelho (ATR) da 3-acil-tioenaminona **1d e **1d'**.**



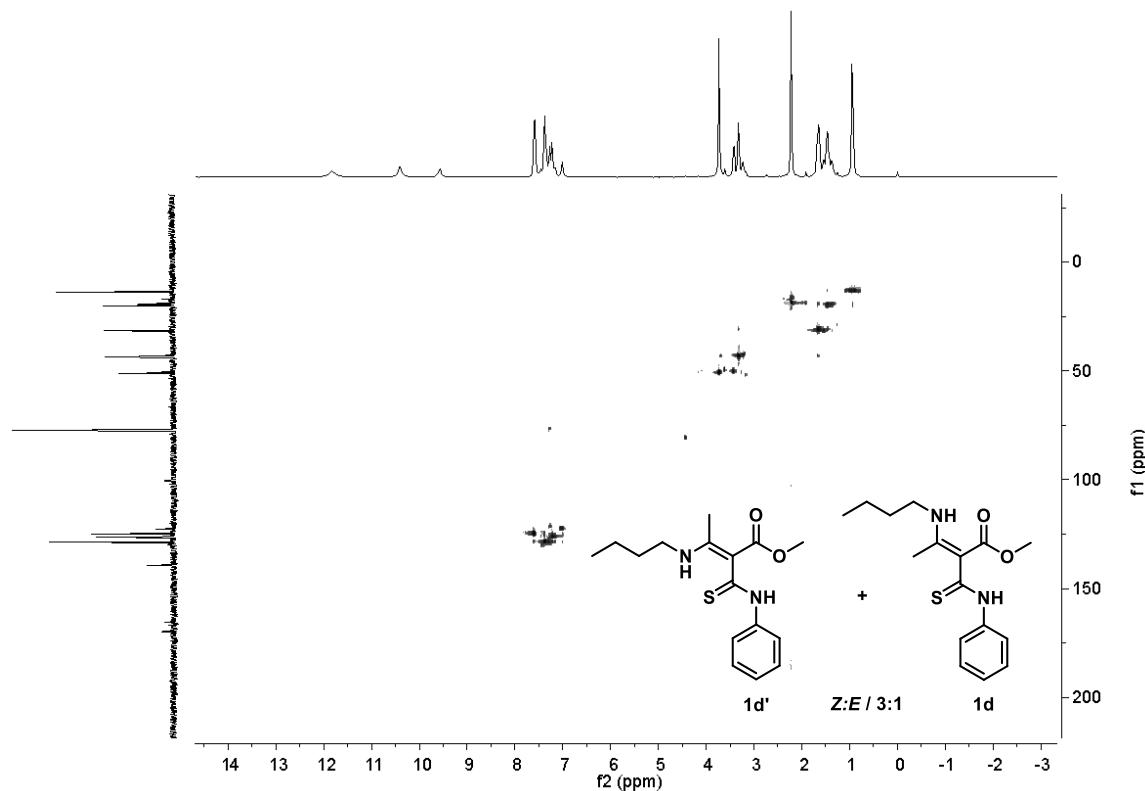
Espectro 07 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de ^1H da 3-aciil-tioenaminona **1d e **1d'**.**



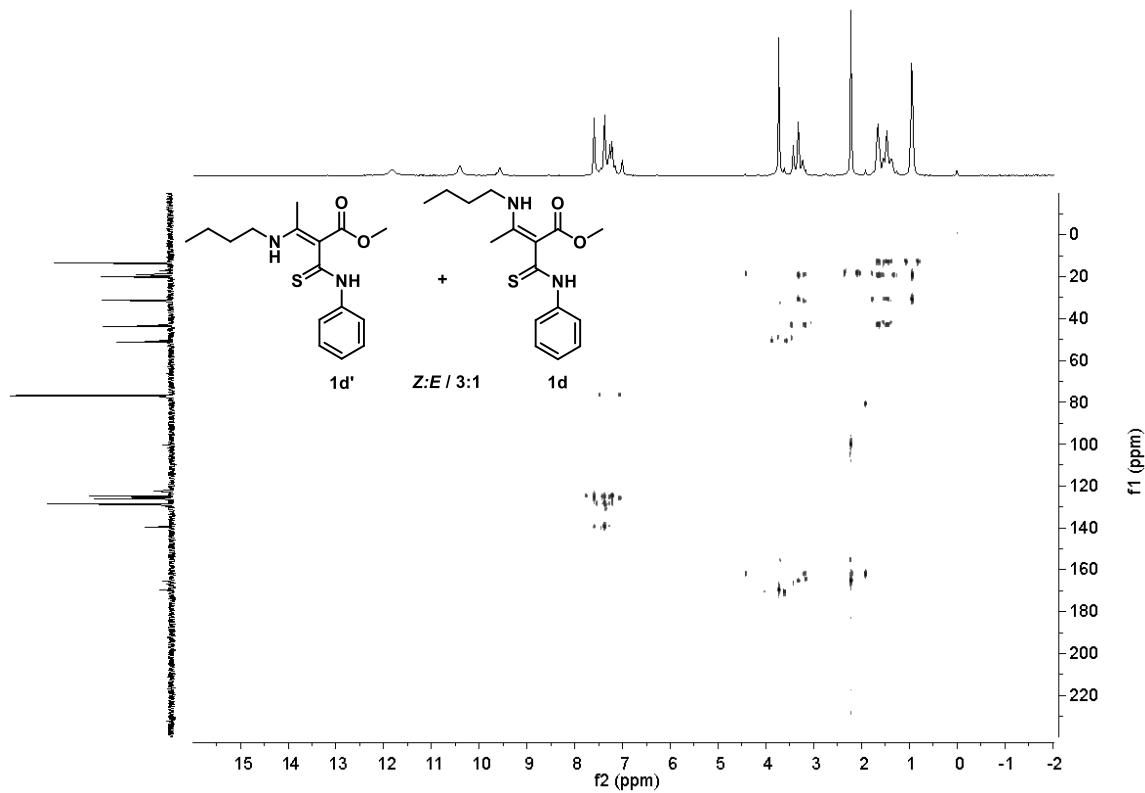
Espectro 08- Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-aciil-tioenaminona **1d e **1d'**.**



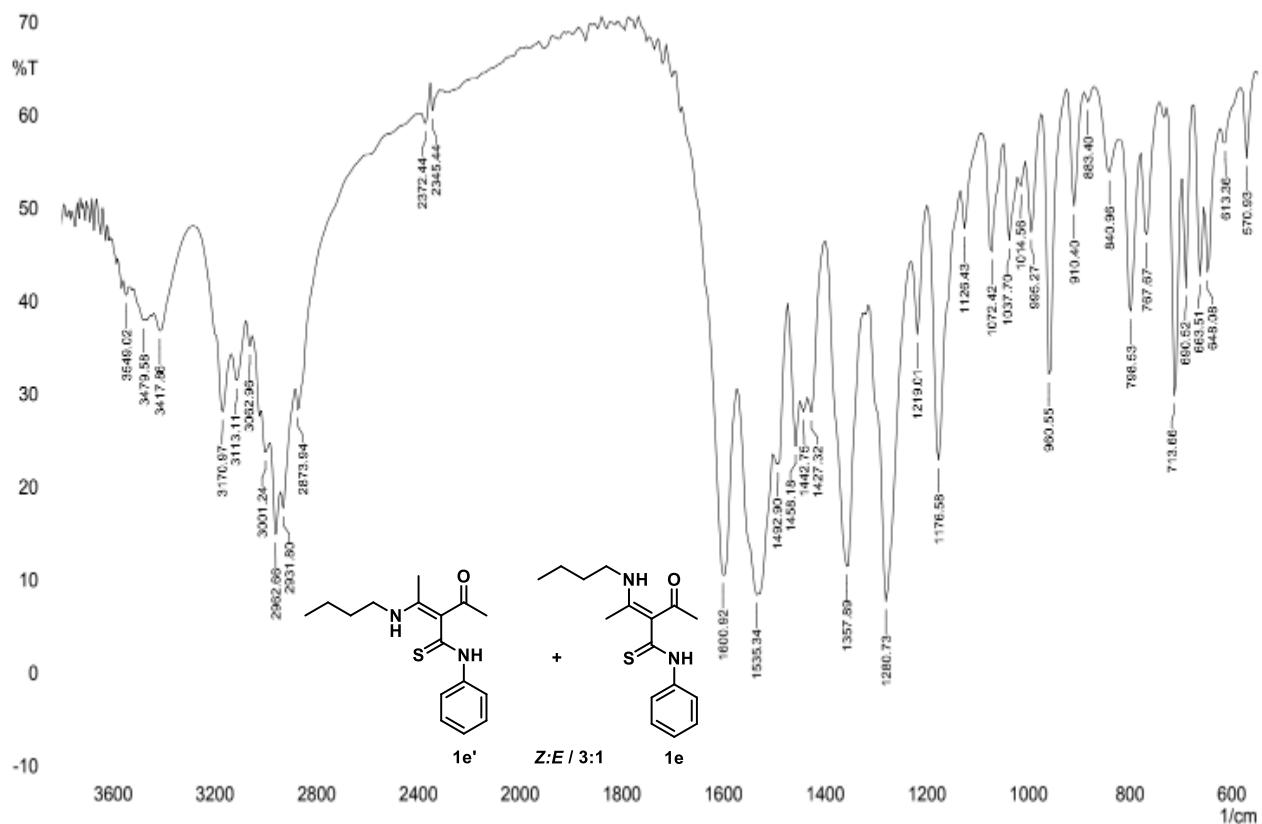
Espectro 09 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1d e **1d'**.**



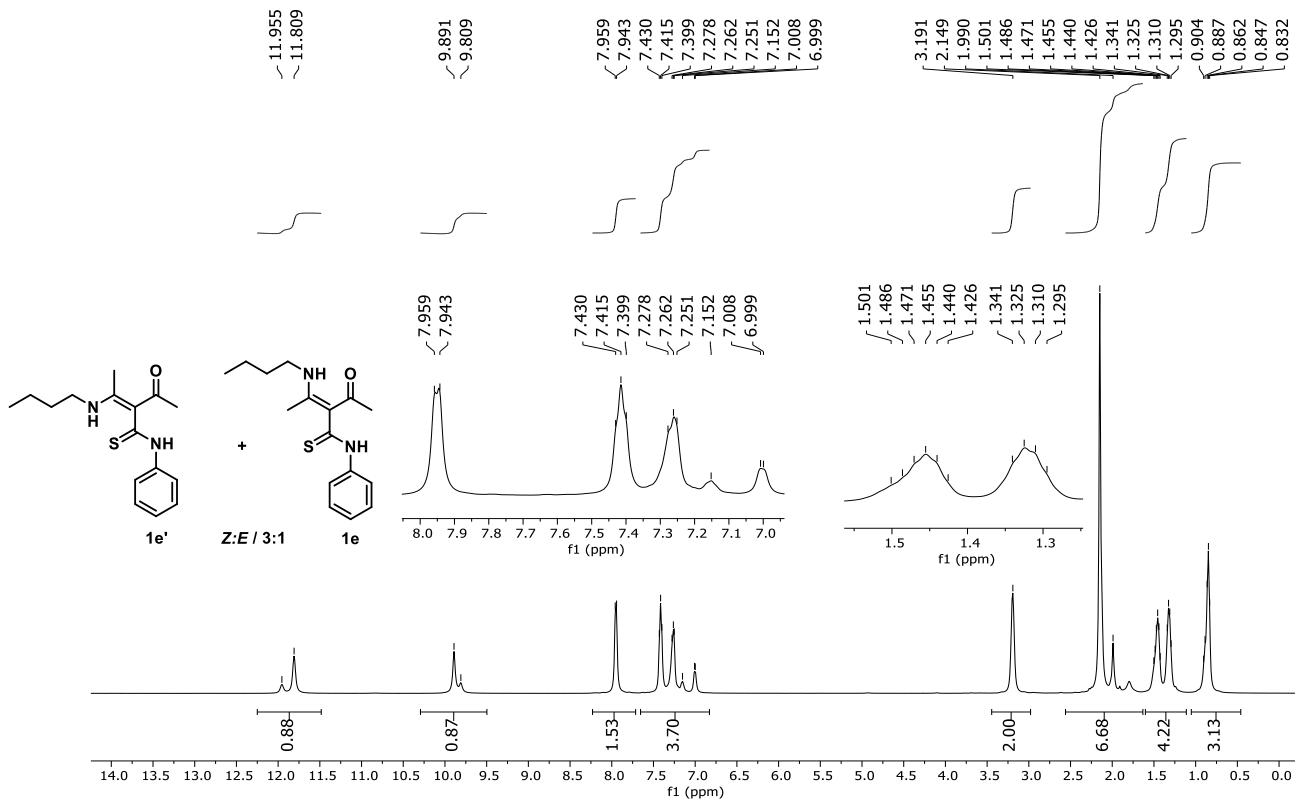
Espectro 10 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1d e **1d'**.**



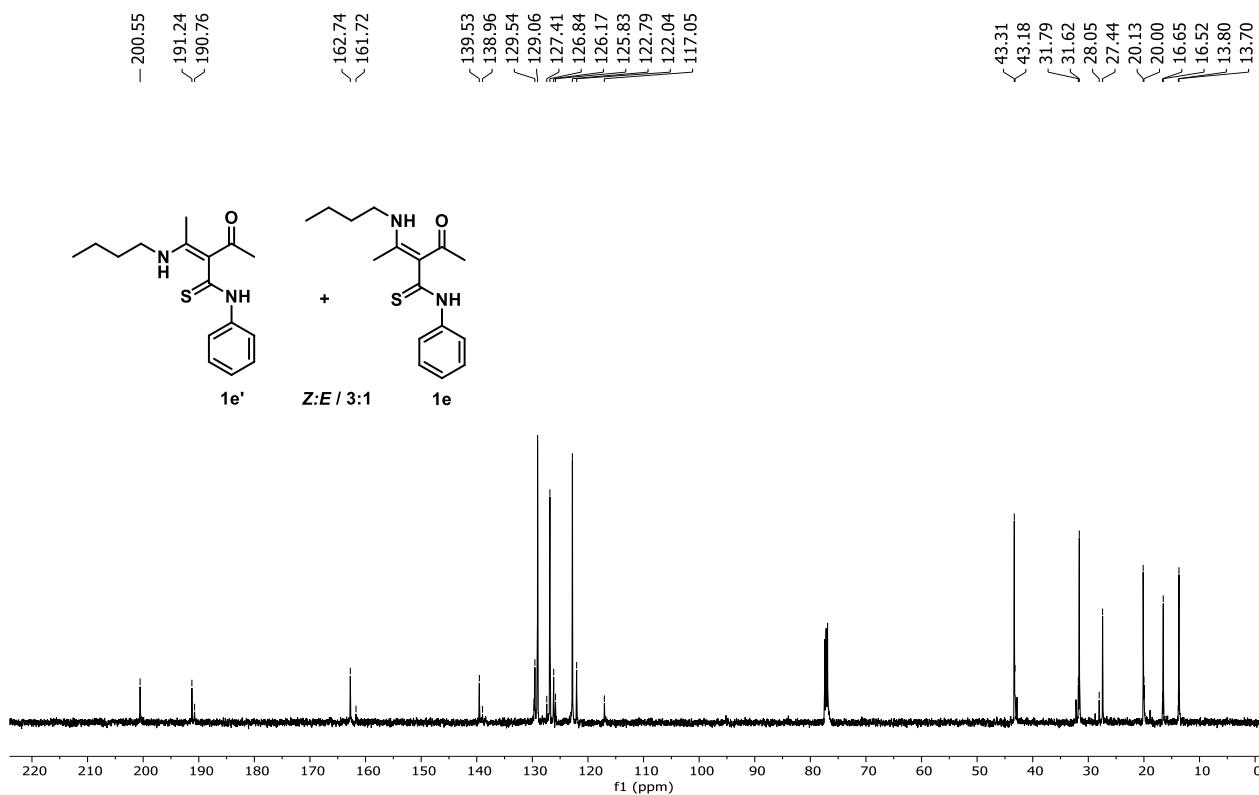
Espectro 11 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1e e **1e'**.**



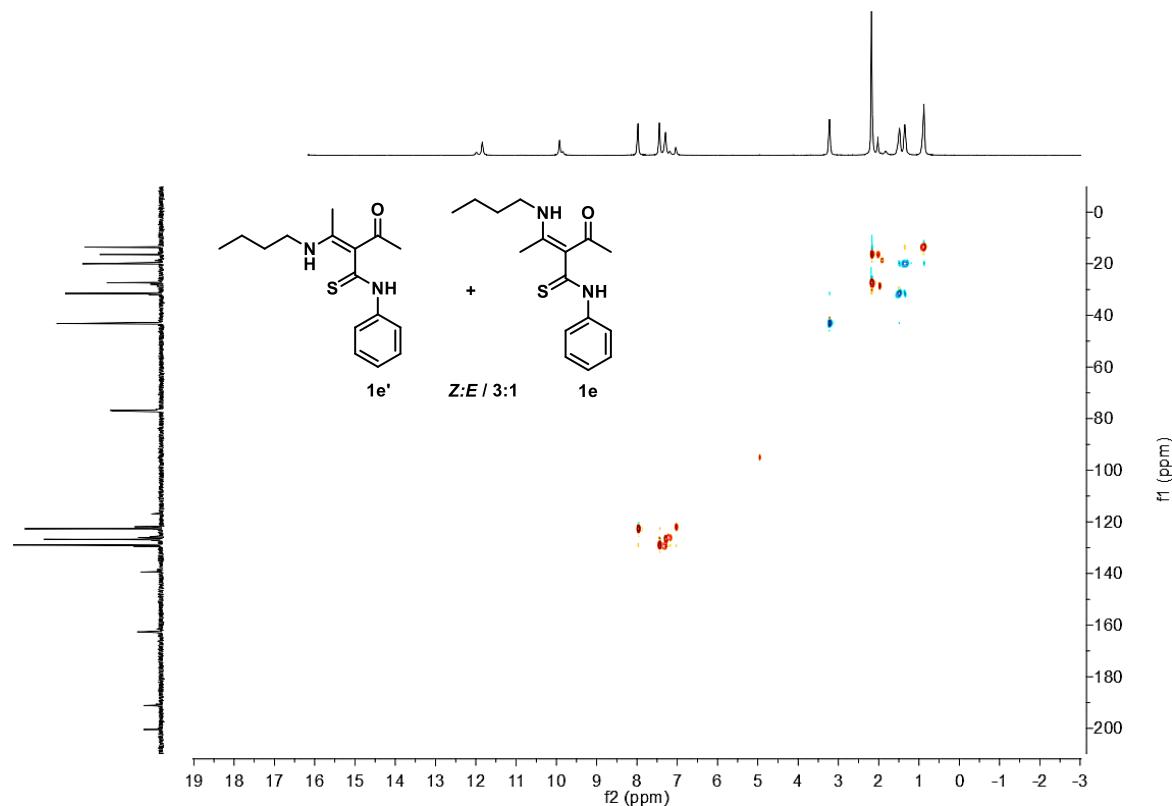
Espectro 12 - Espectro de RMN (CDCl₃, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona **1e e **1e'**.**



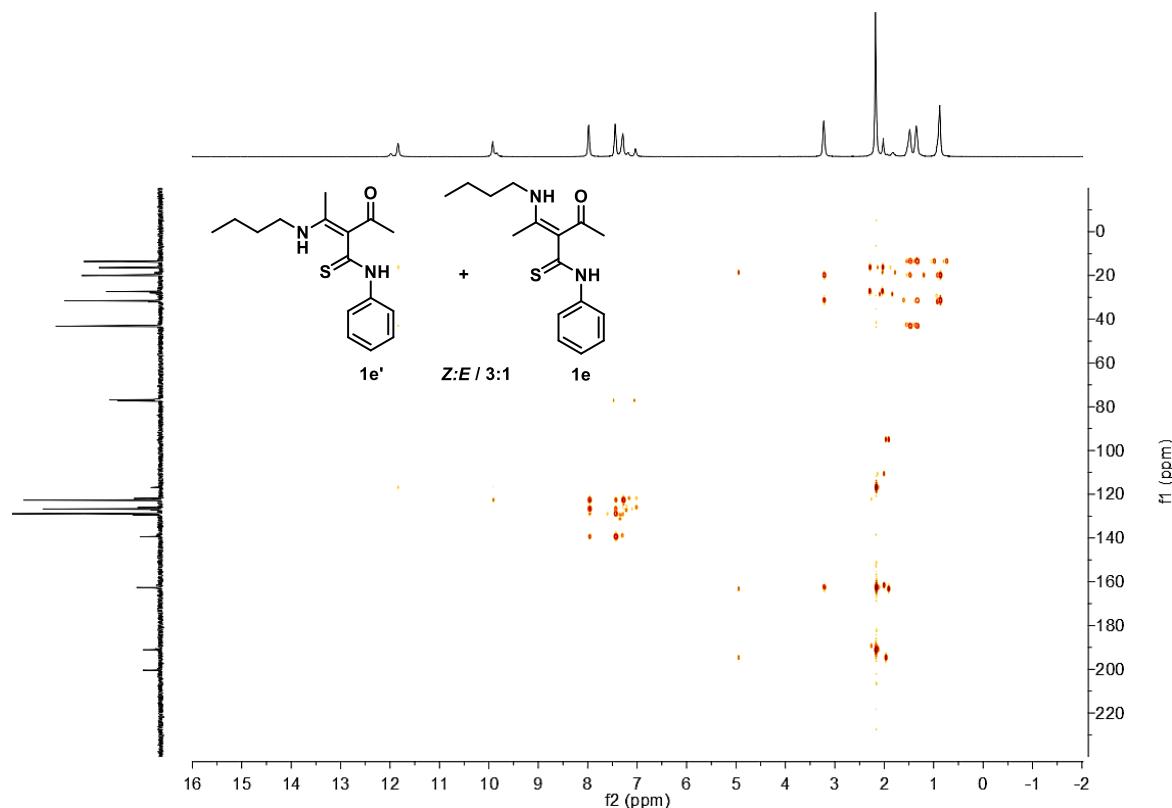
Espectro 13 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **1e e **1e'**.**



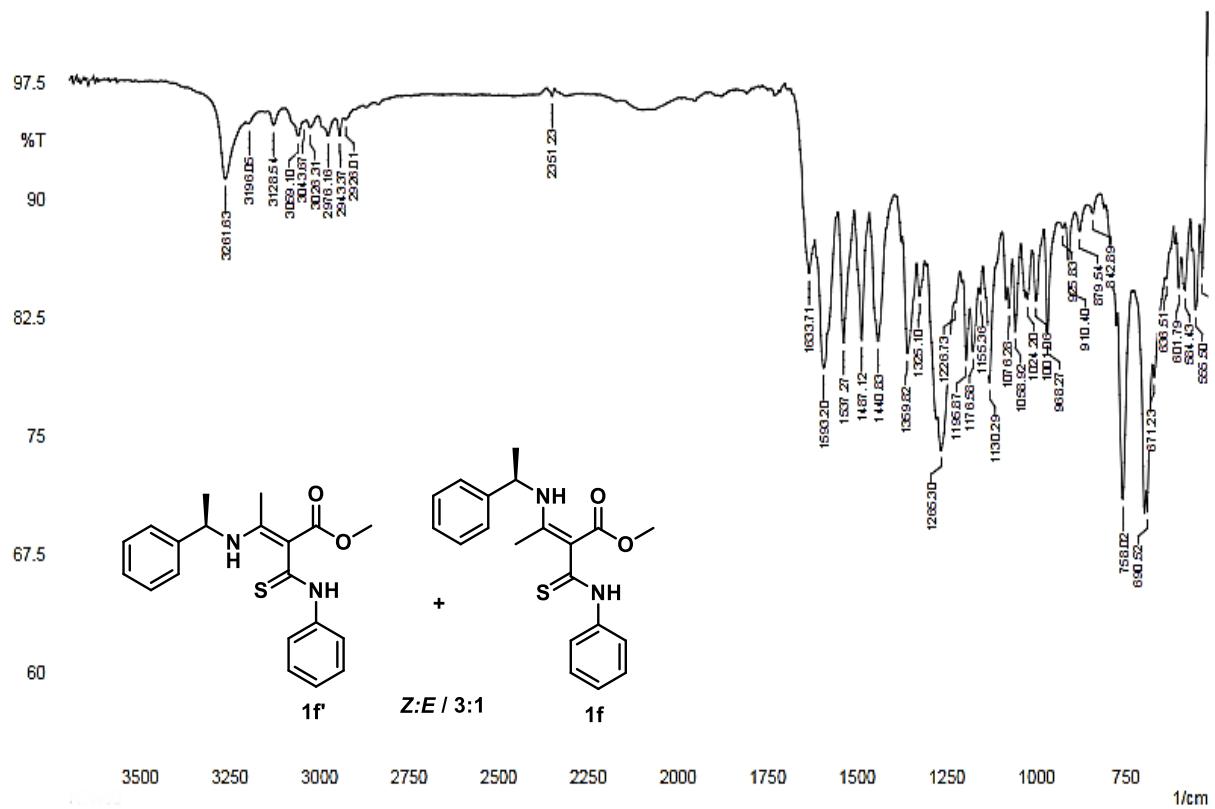
Espectro 14 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl_3) da 3-aciltioenaminona **1e e **1e'**.**



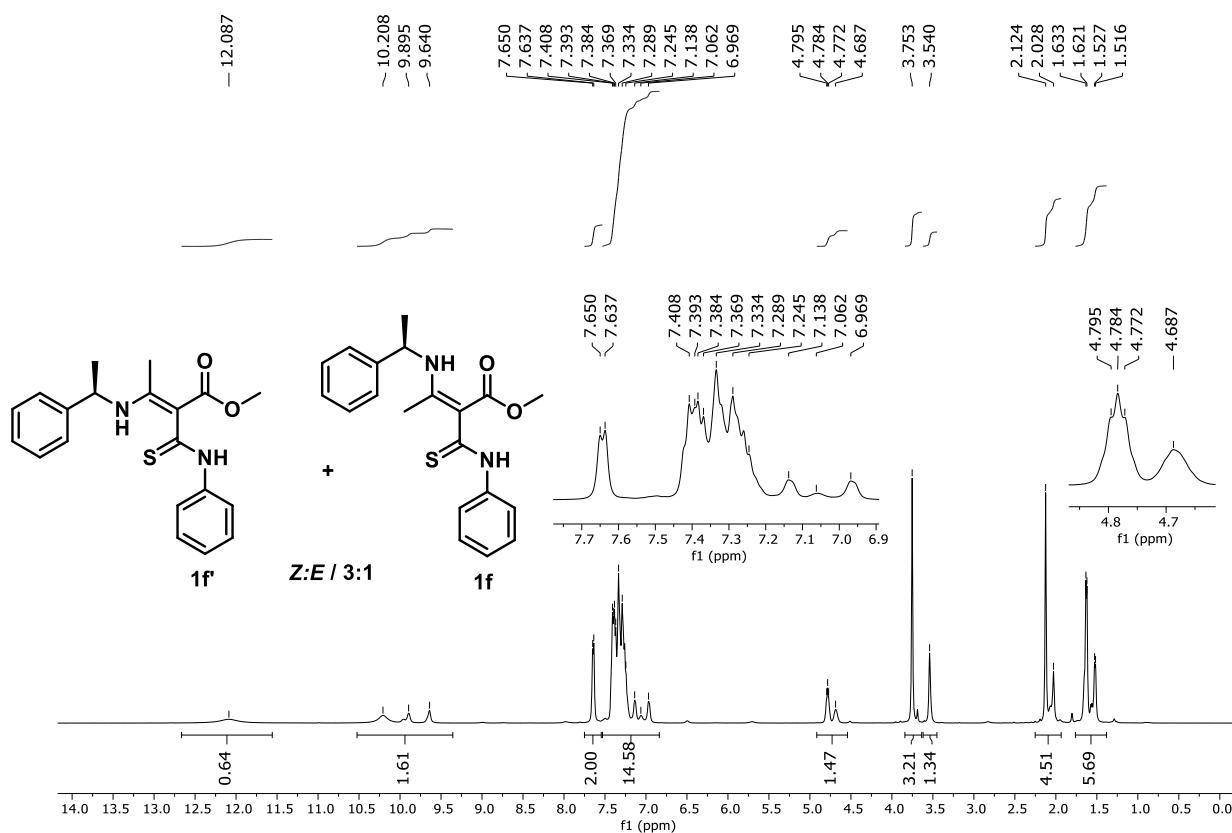
Espectro 15 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1e e **1e'**.**



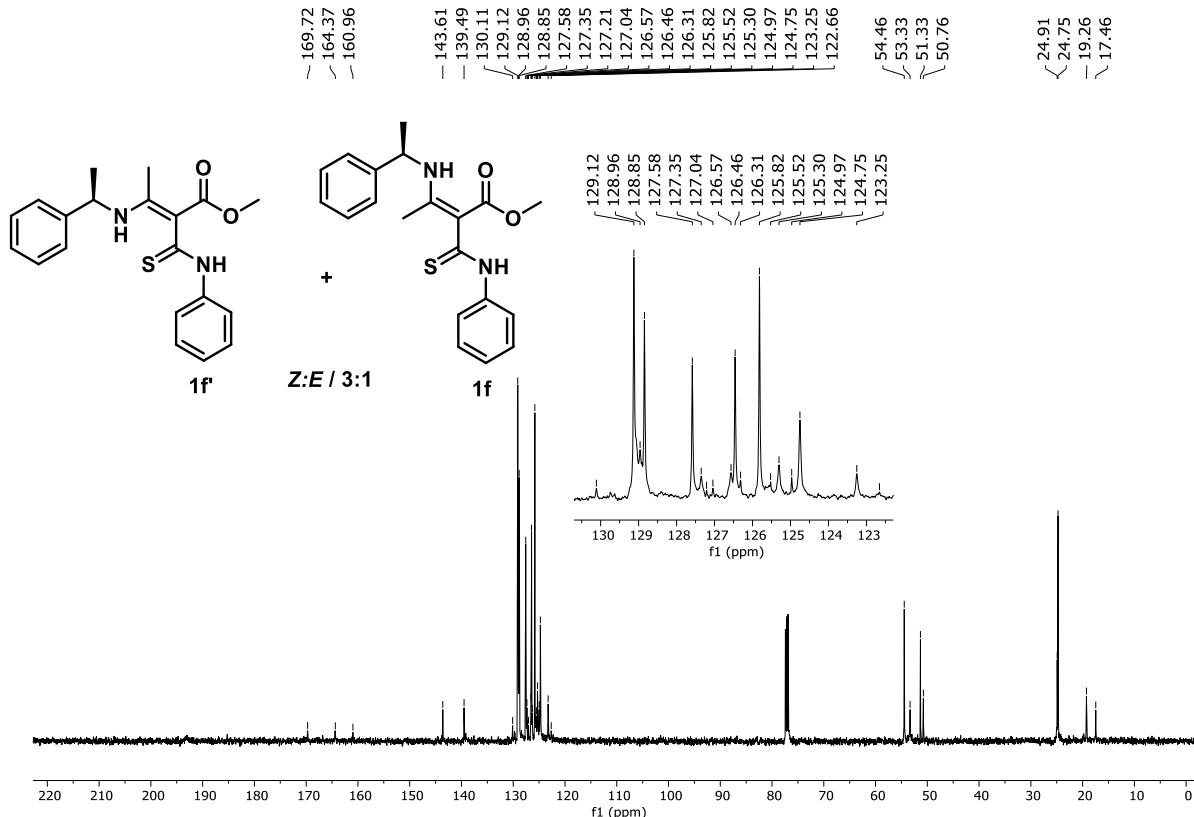
Espectro 16 - Espectro de Infravermelho (ATR) da 3-aci-l-tioenaminona **1f e **1f'**.**



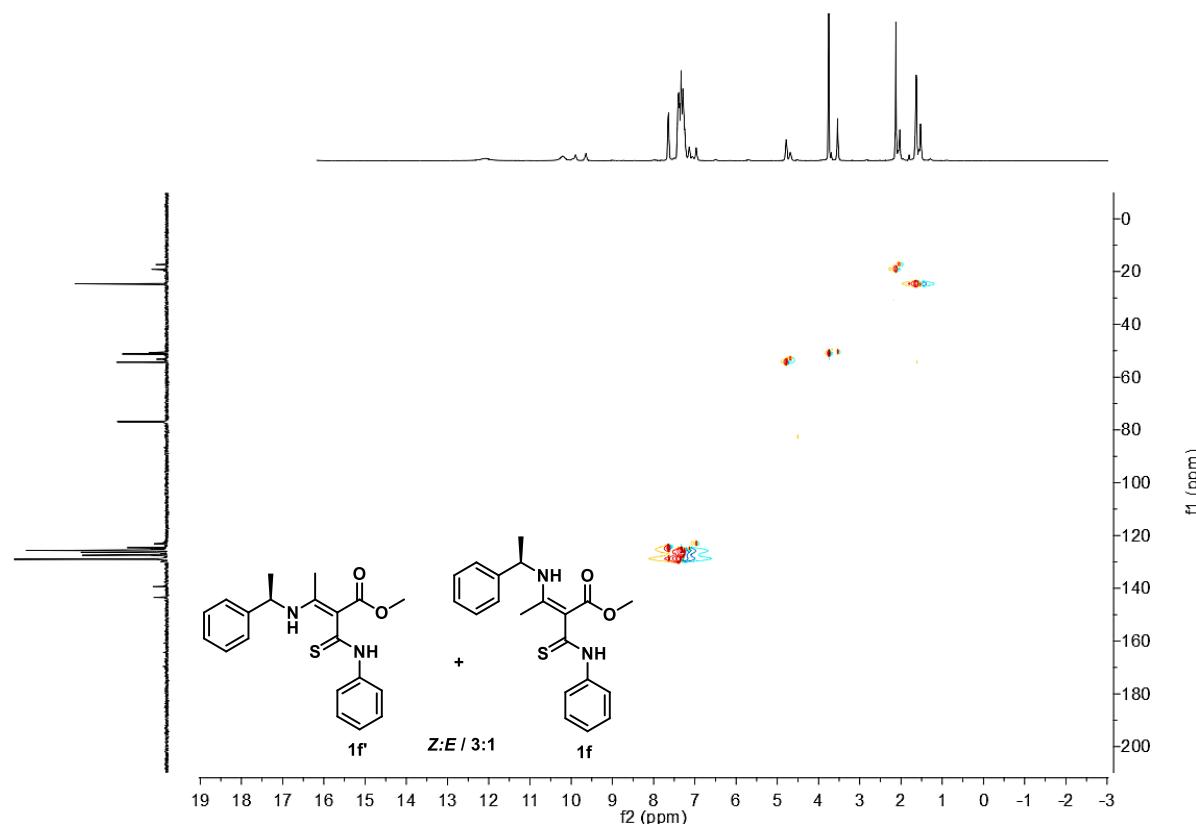
Espectro 17 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de ^1H da 3-acil-tioenaminona **1f e **1f'**.**



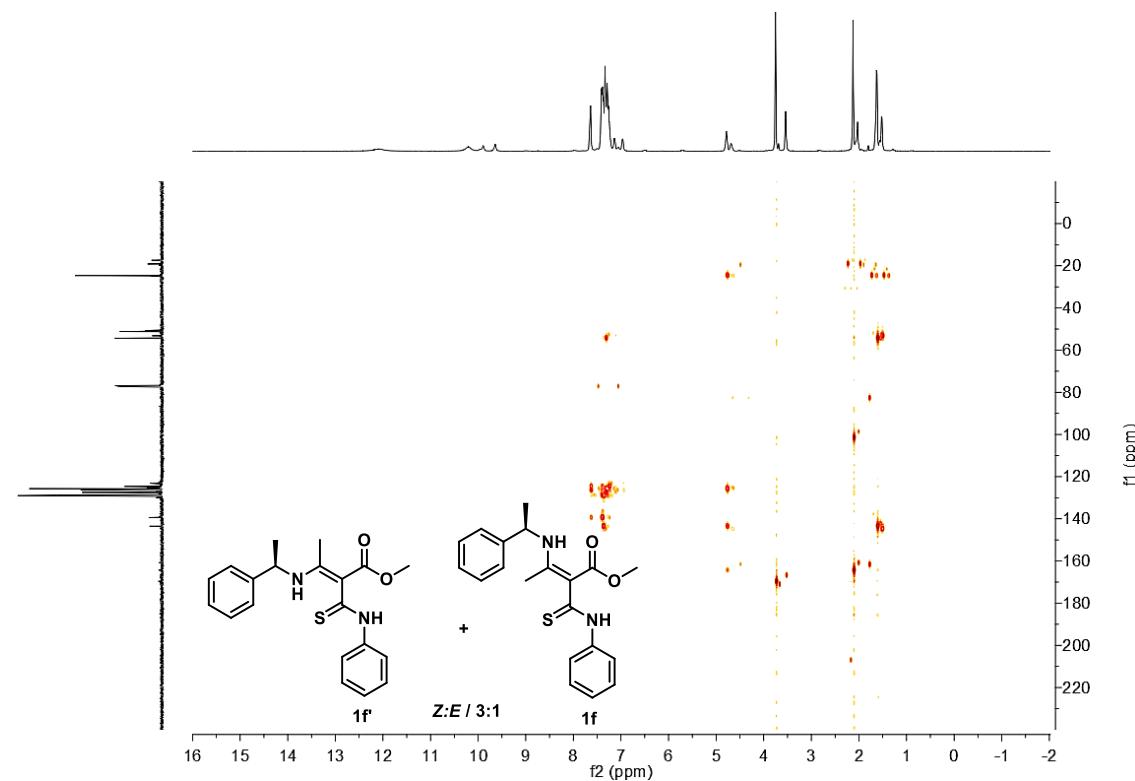
Espectro 18 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **1f e **1f'**.**



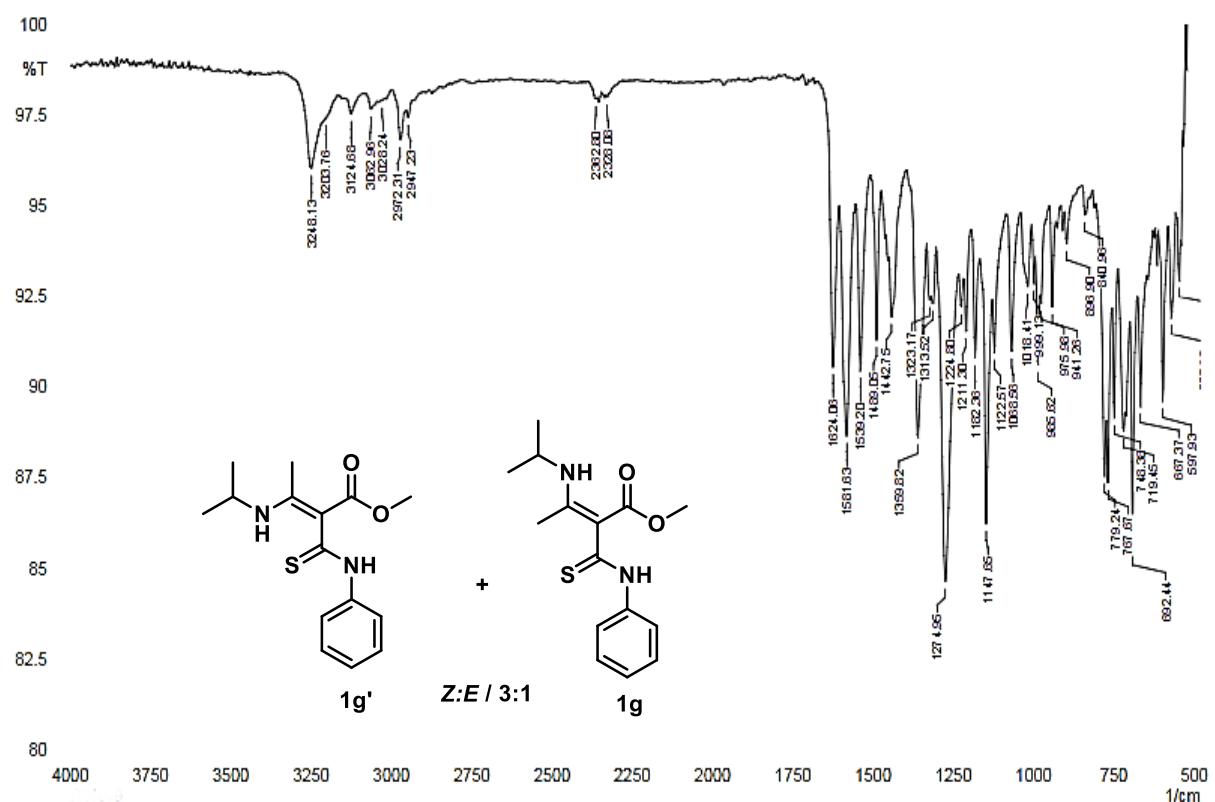
Espectro 19 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1f** e **1f'**.



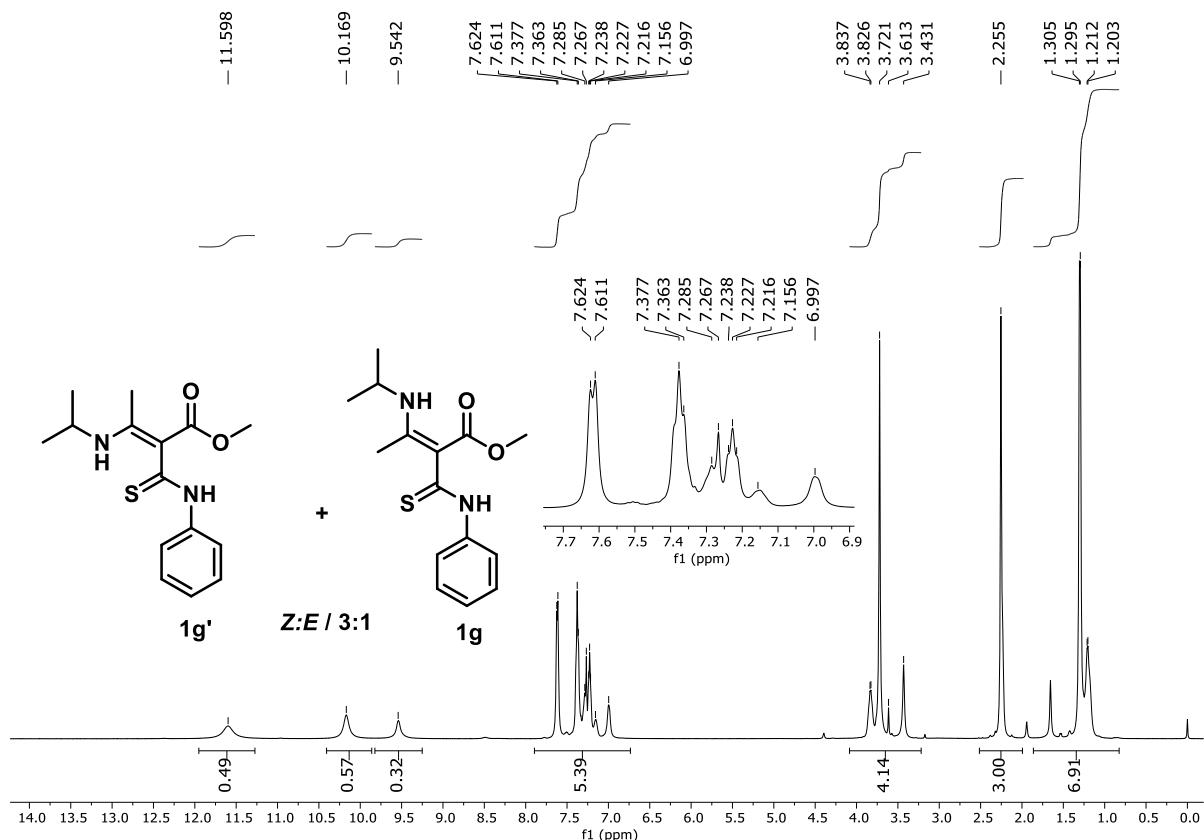
Espectro 20 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1f** e **1f'**.



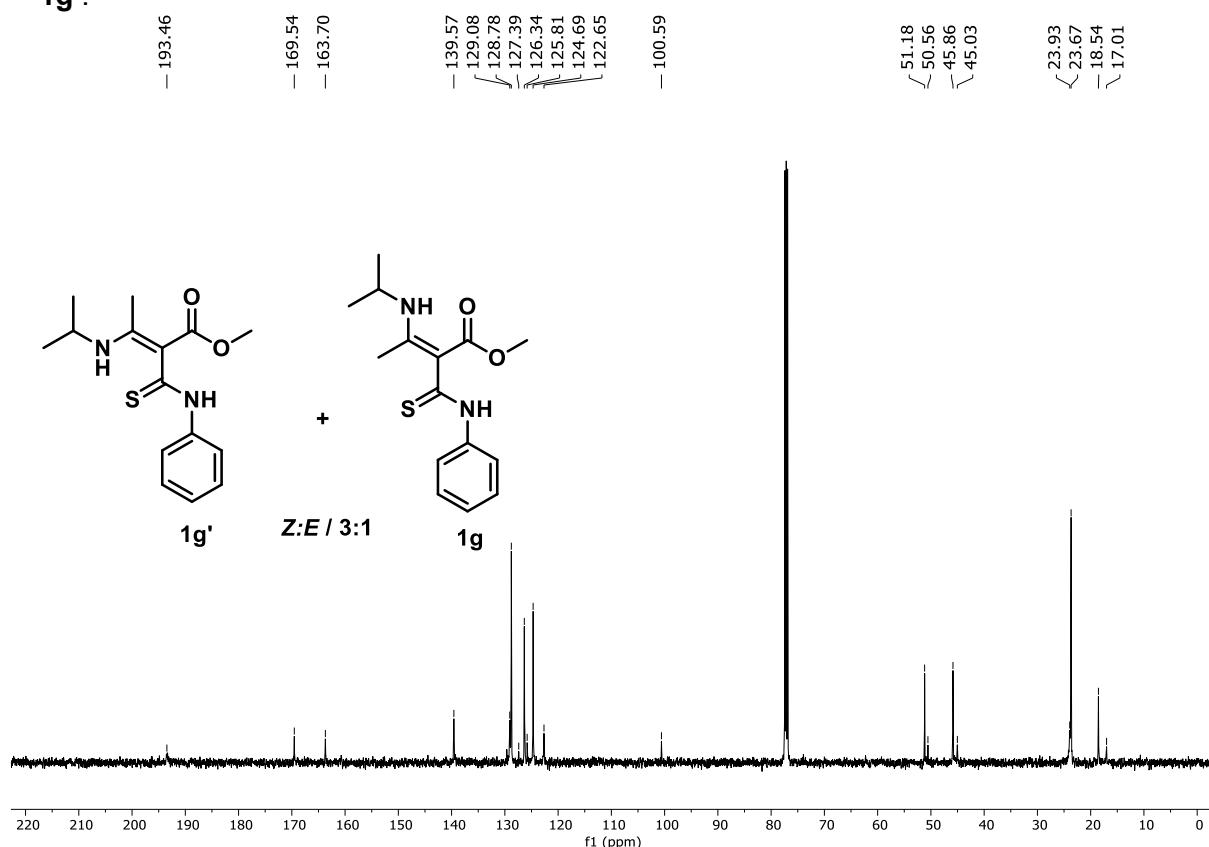
Espectro 21 - Espectro de Infravermelho (ATR) da 3-acyl-thioenaminona **1g e **1g'**.**



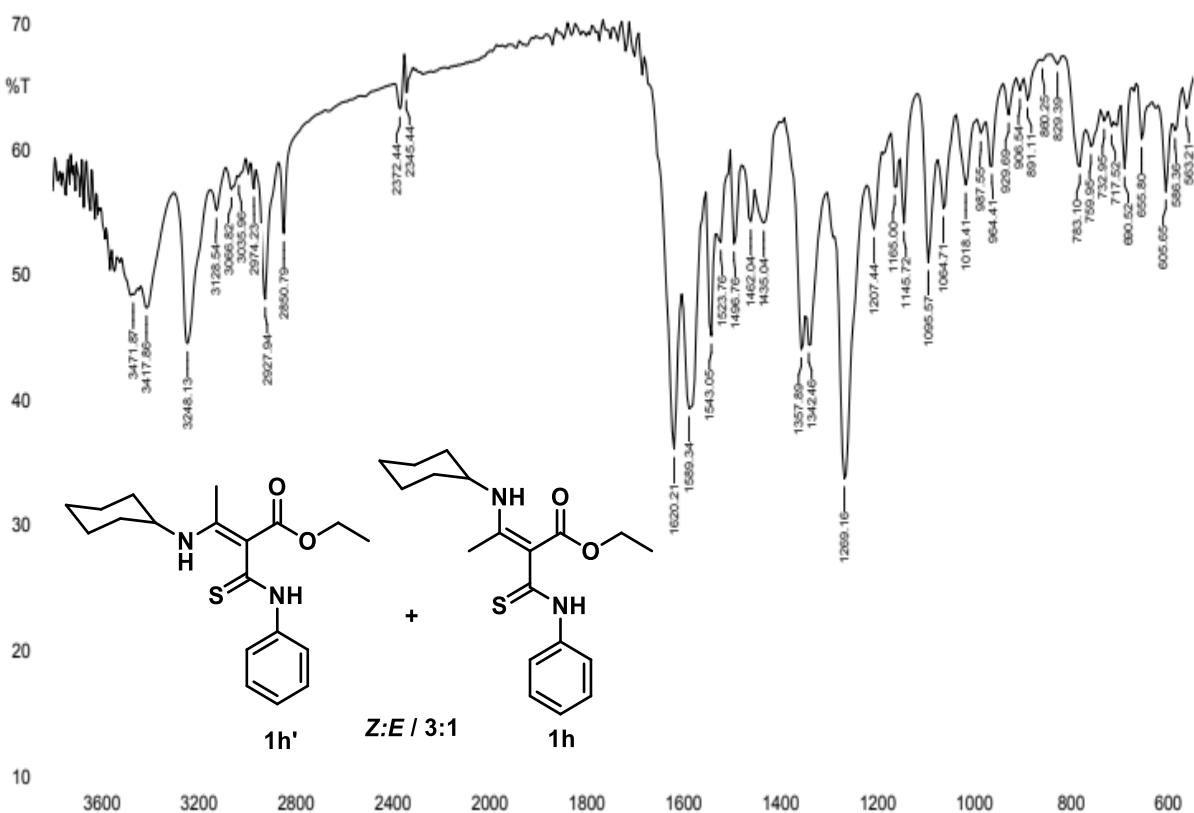
Espectro 22 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de ^1H da 3-acyl-thioenaminona **1g e **1g'**.**



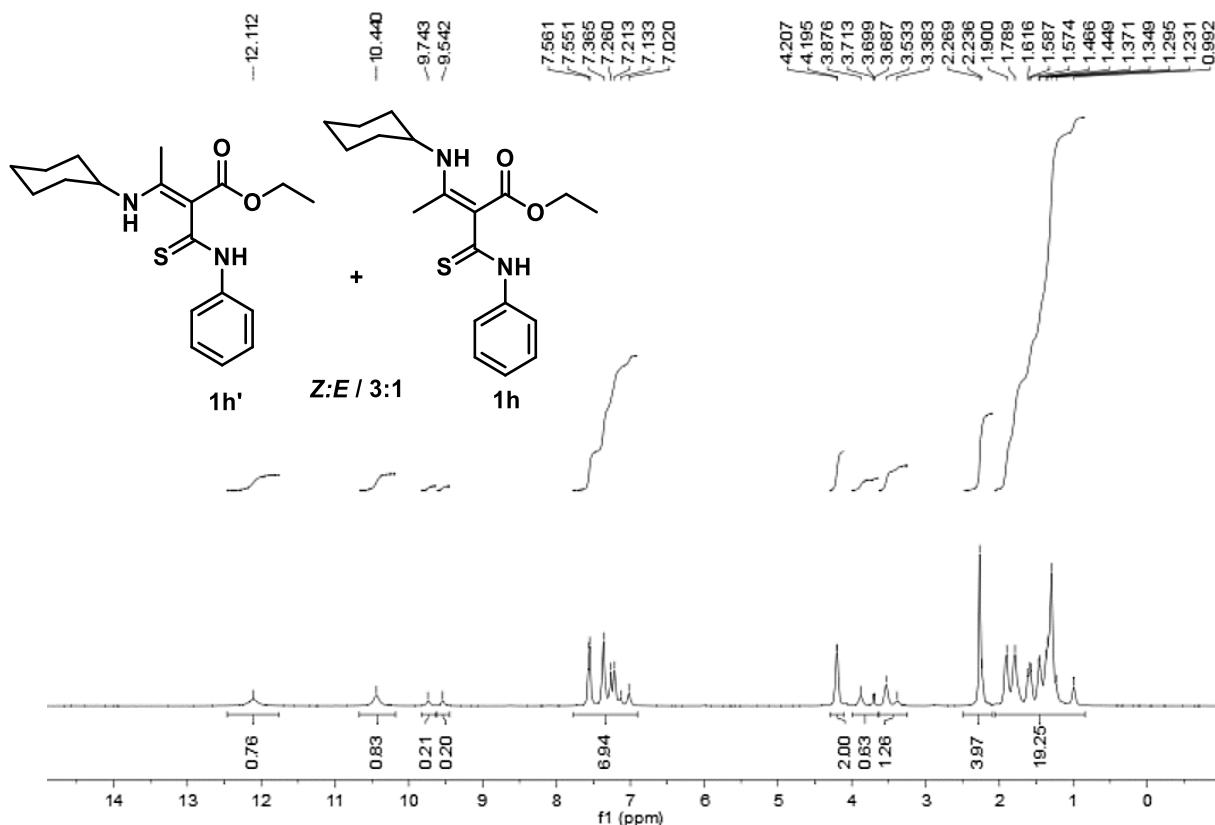
Especro 23 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acyl-thioenaminona **1g e **1g'**.**



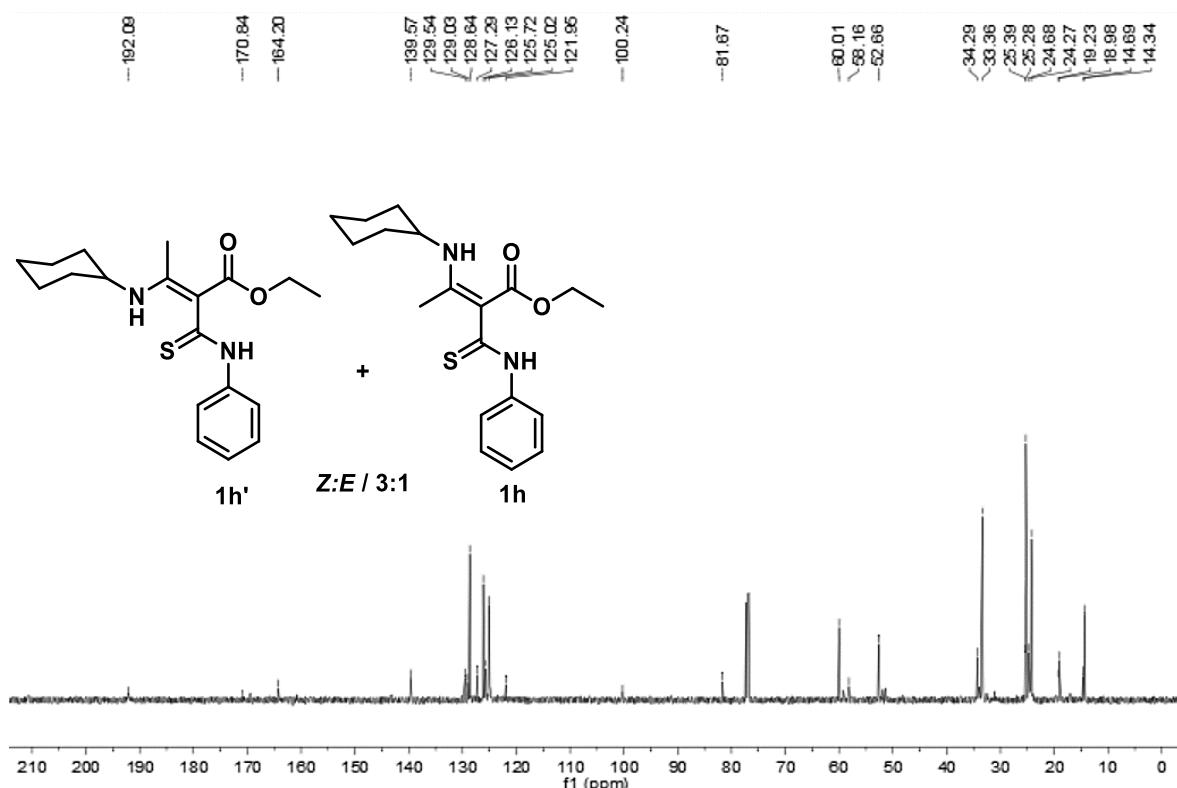
Especro 24 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acyl-thioenaminona **1h e **1h'**.**



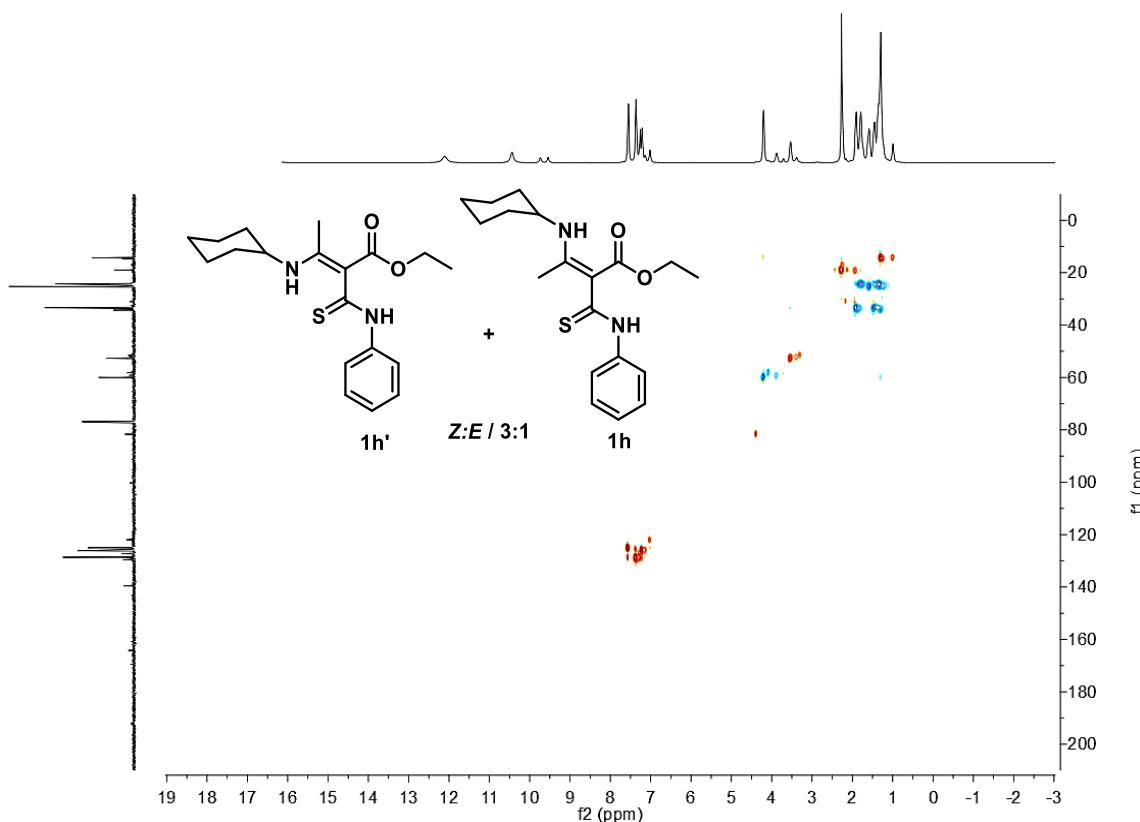
Espectro 25 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de ^1H da 3-acyl-thioenaminona **1h e **1h'**.**



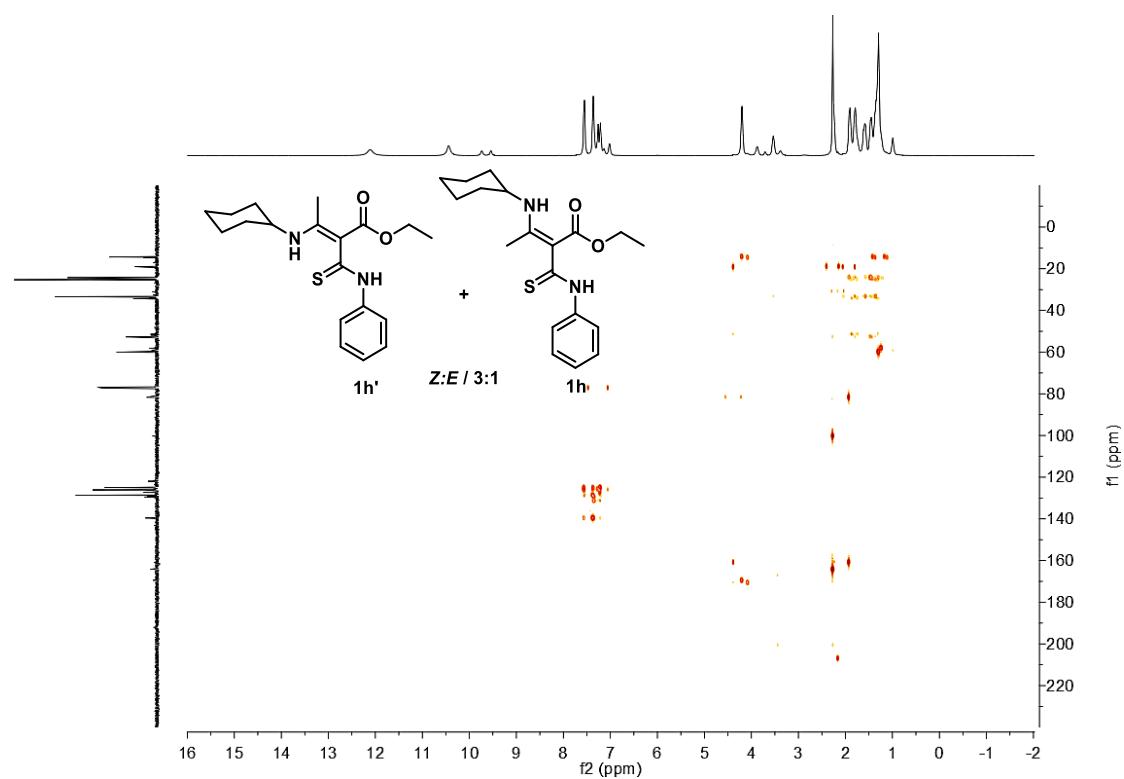
Espectro 26 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acyl-thioenaminona **1h e **1h'**.**



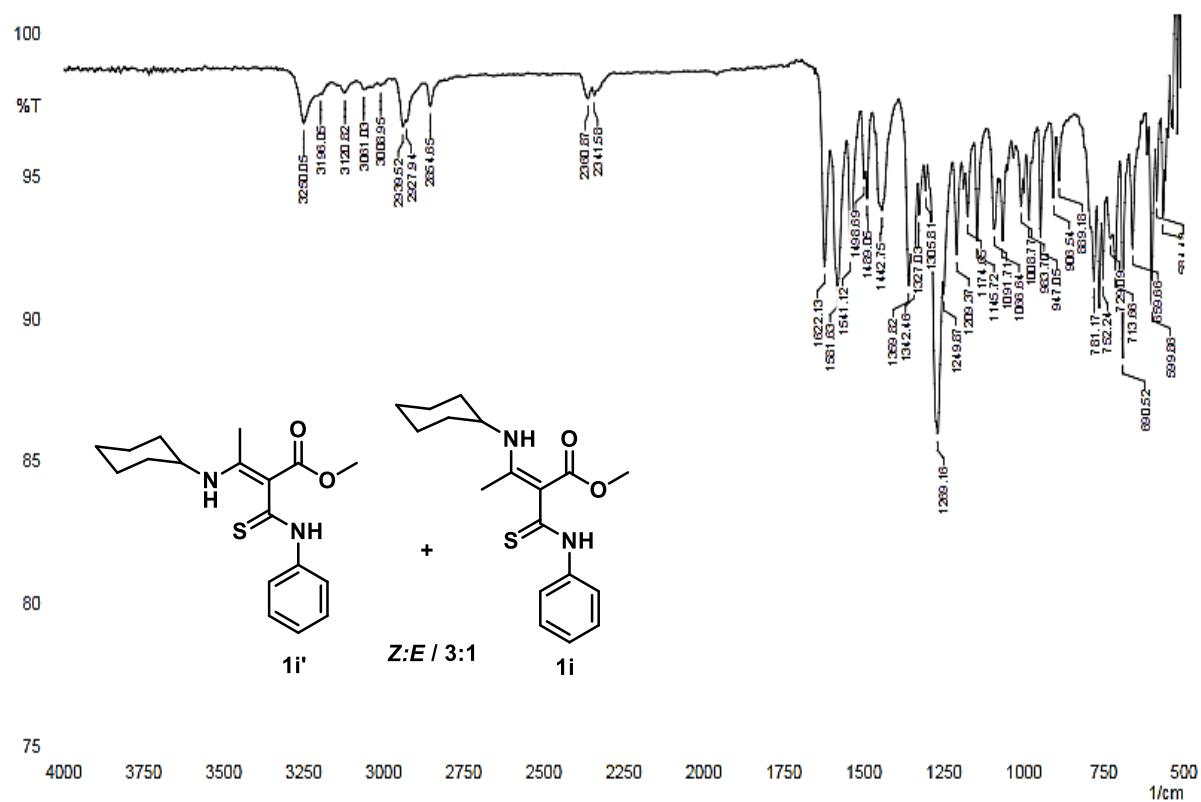
Espectro 27 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1h** e **1h'**.



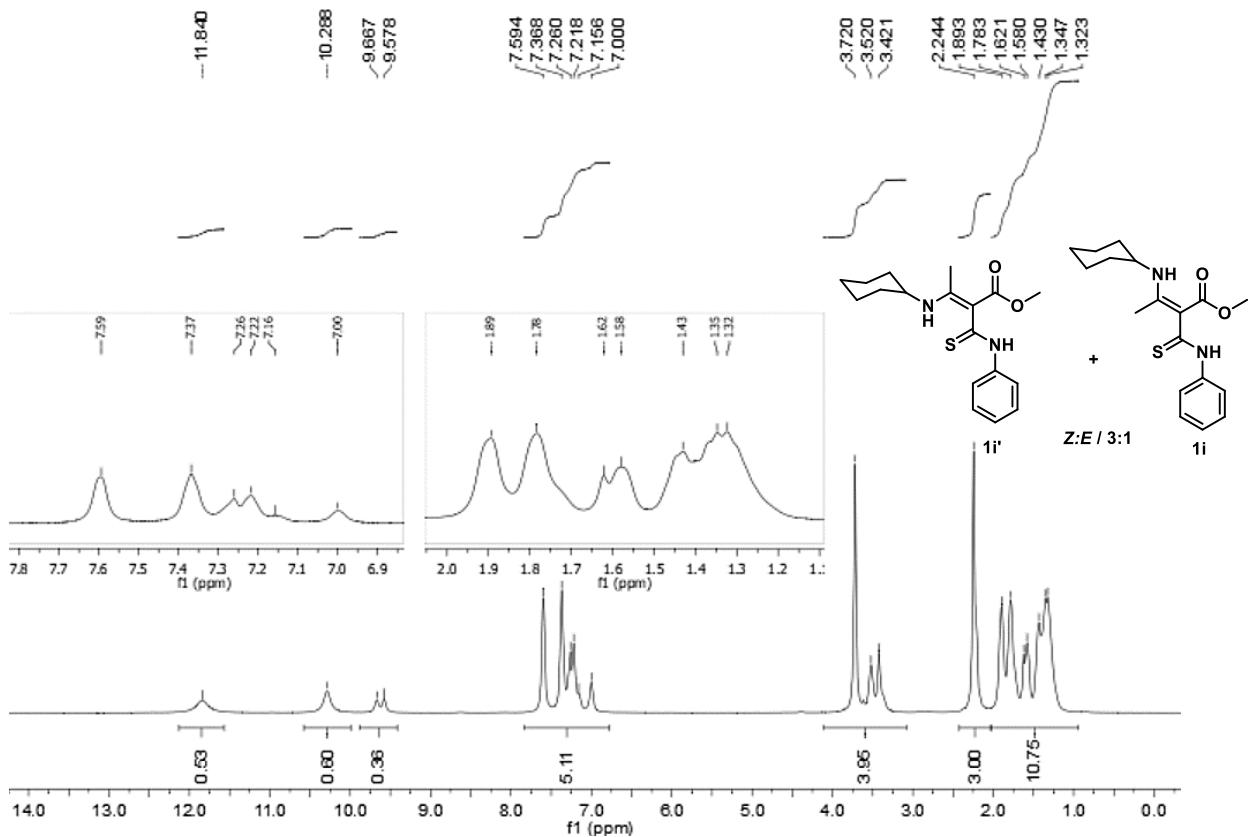
Espectro 28 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1h** e **1h'**.



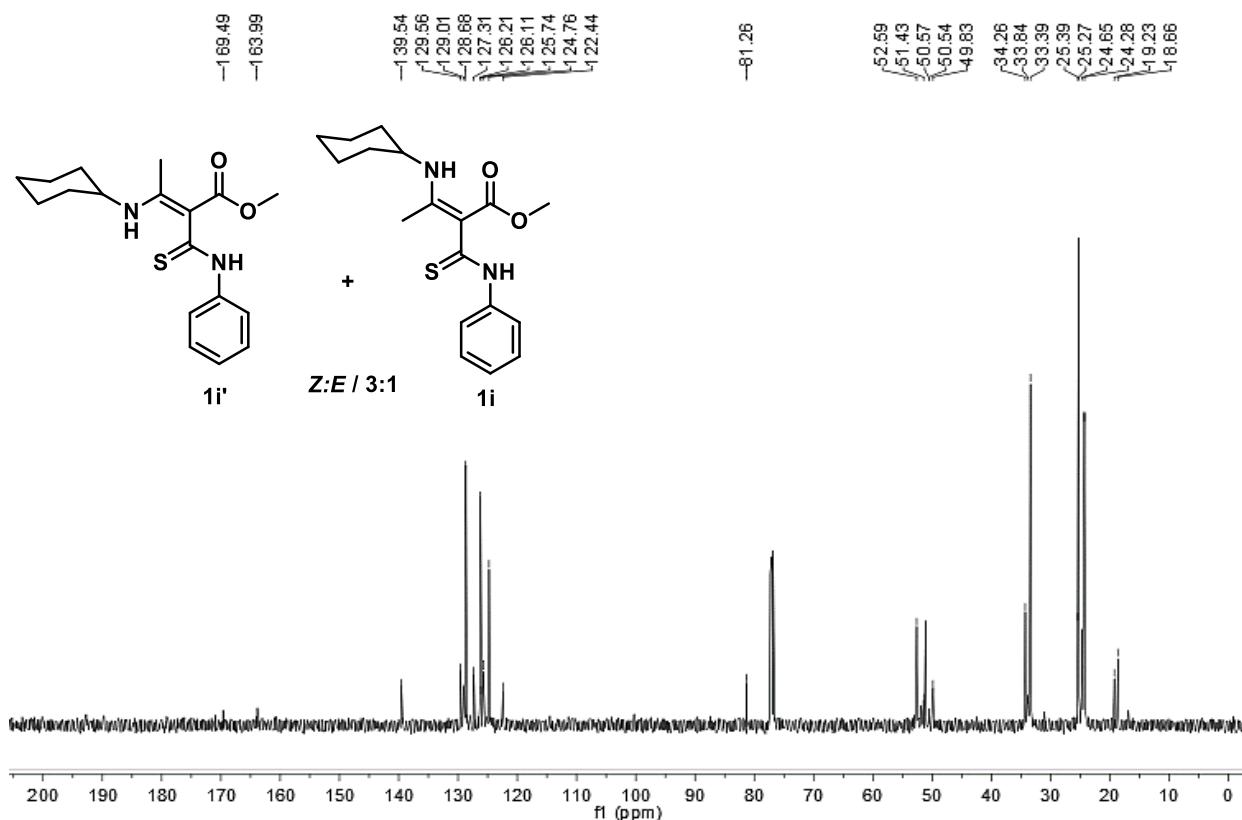
Espectro 29 - Espectro de Infravermelho (ATR) da 3-acyl-thioenaminona **1i e **1i'**.**



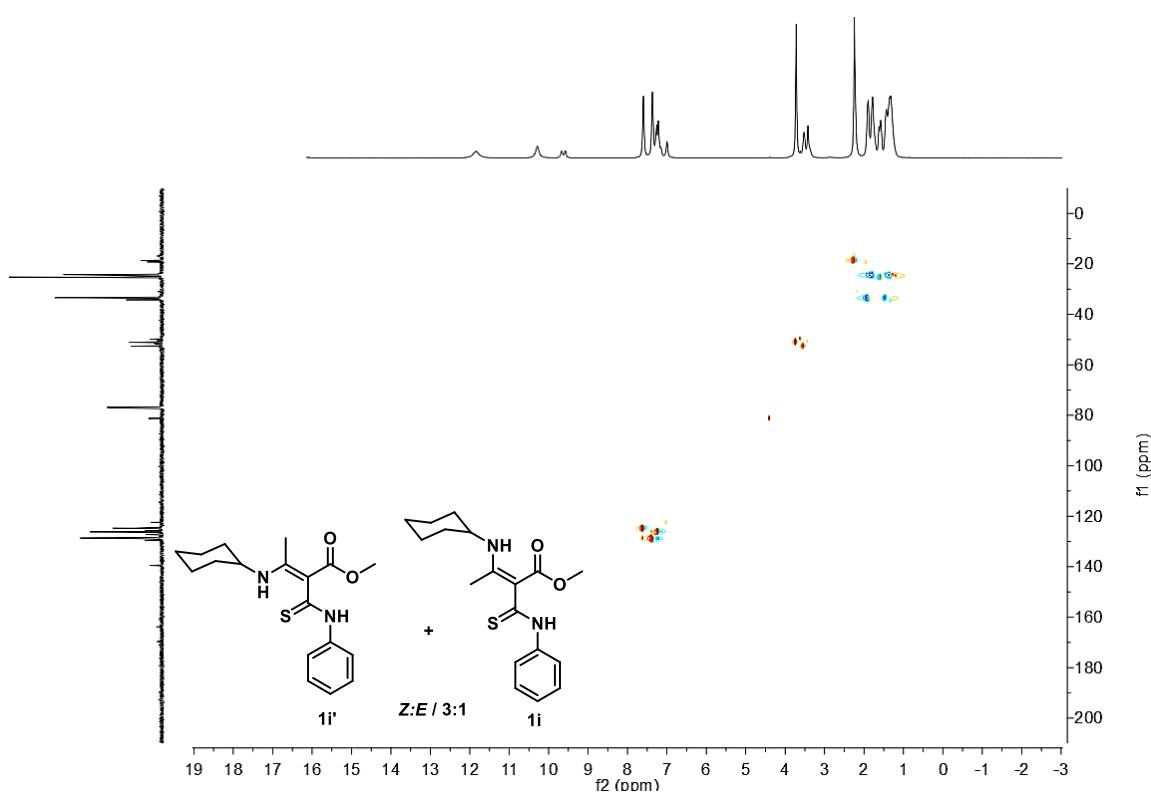
Espectro 30 - Espectro de RMN (CDCl₃, 500 MHz) de ¹H da 3-acyl-thioenaminona **1i e **1i'**.**



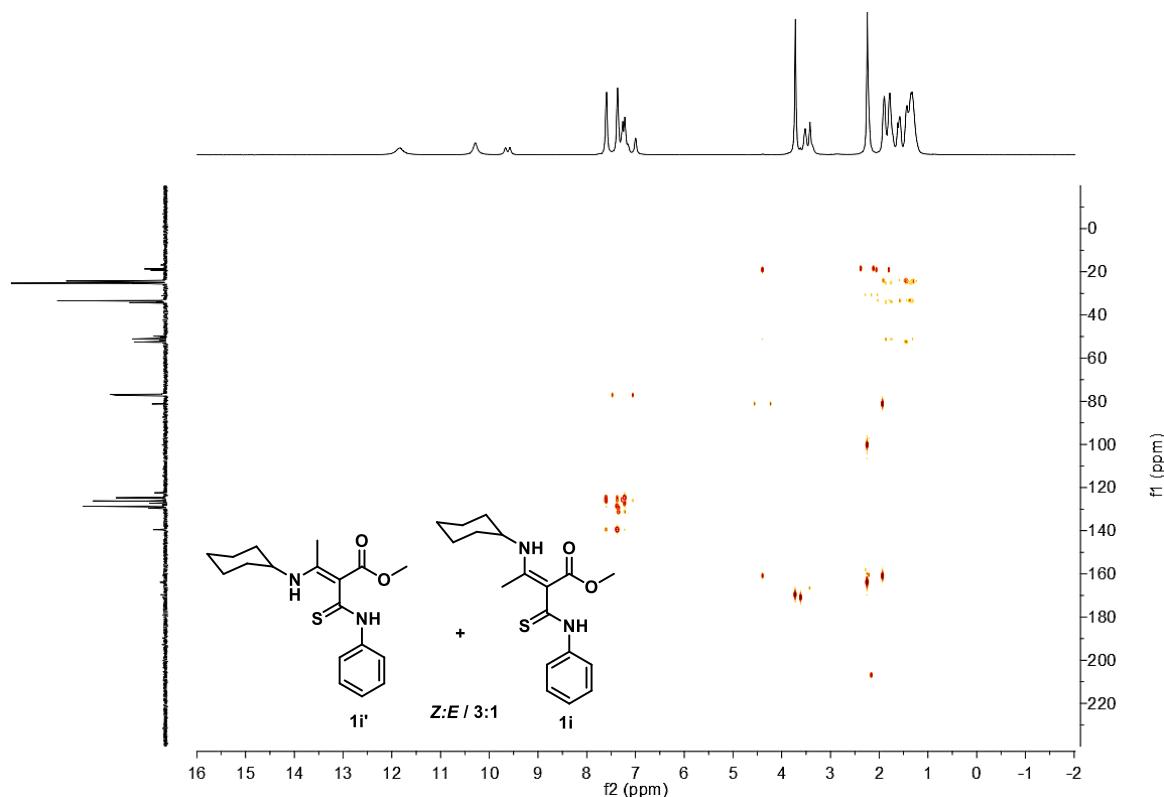
Espectro 31 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **1i e **1i'**.**



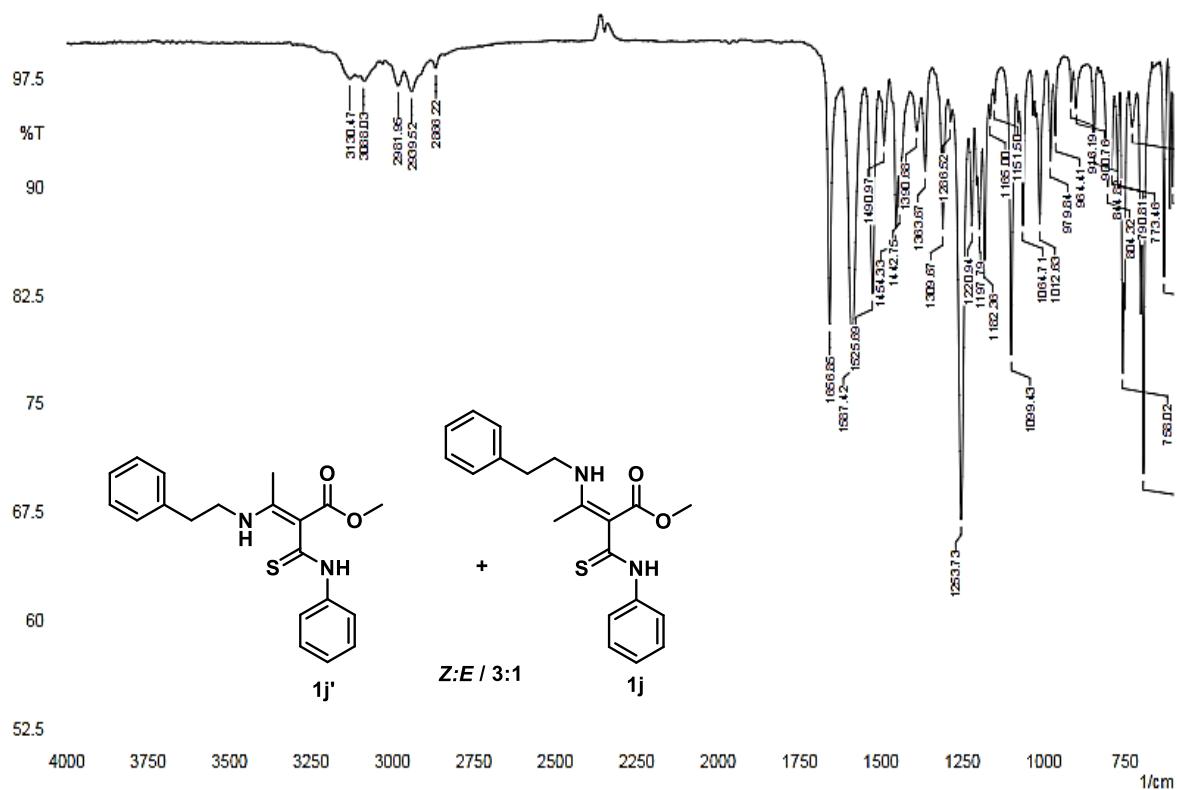
Espectro 32 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl_3) da 3-aciltioenaminona **1i e **1i'**.**



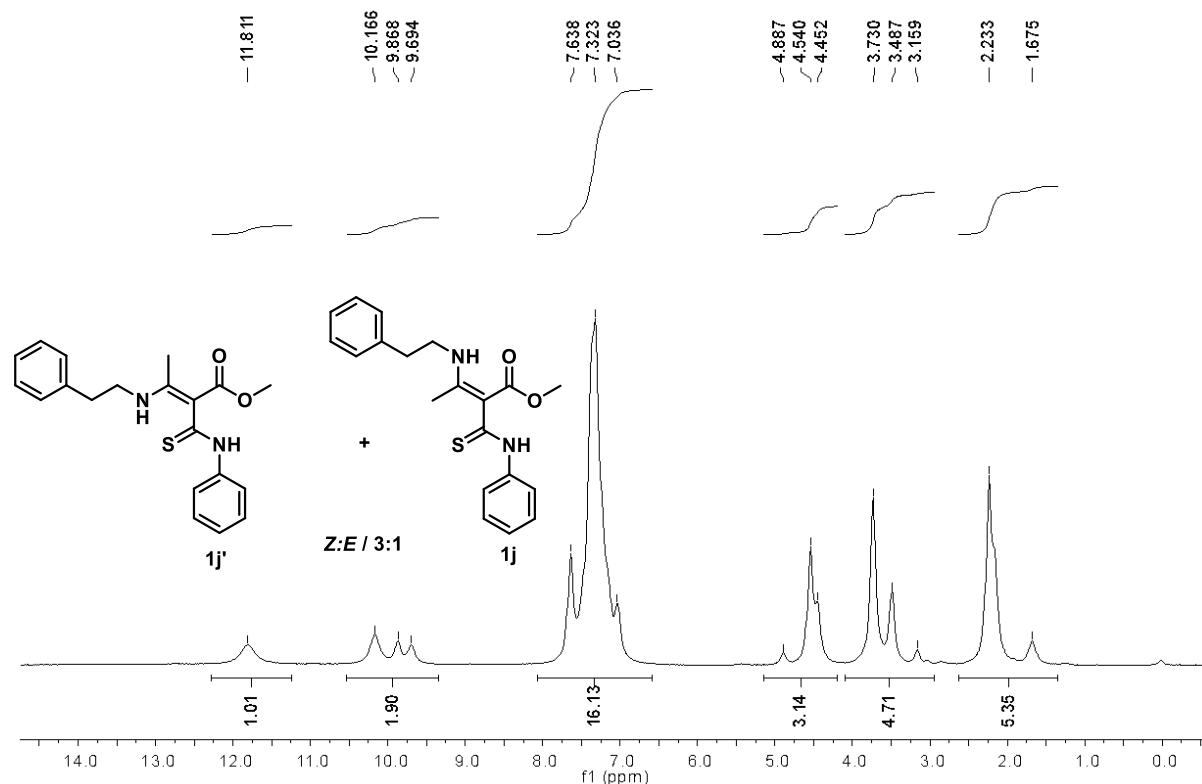
Espectro 33 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1i e **1i'**.**



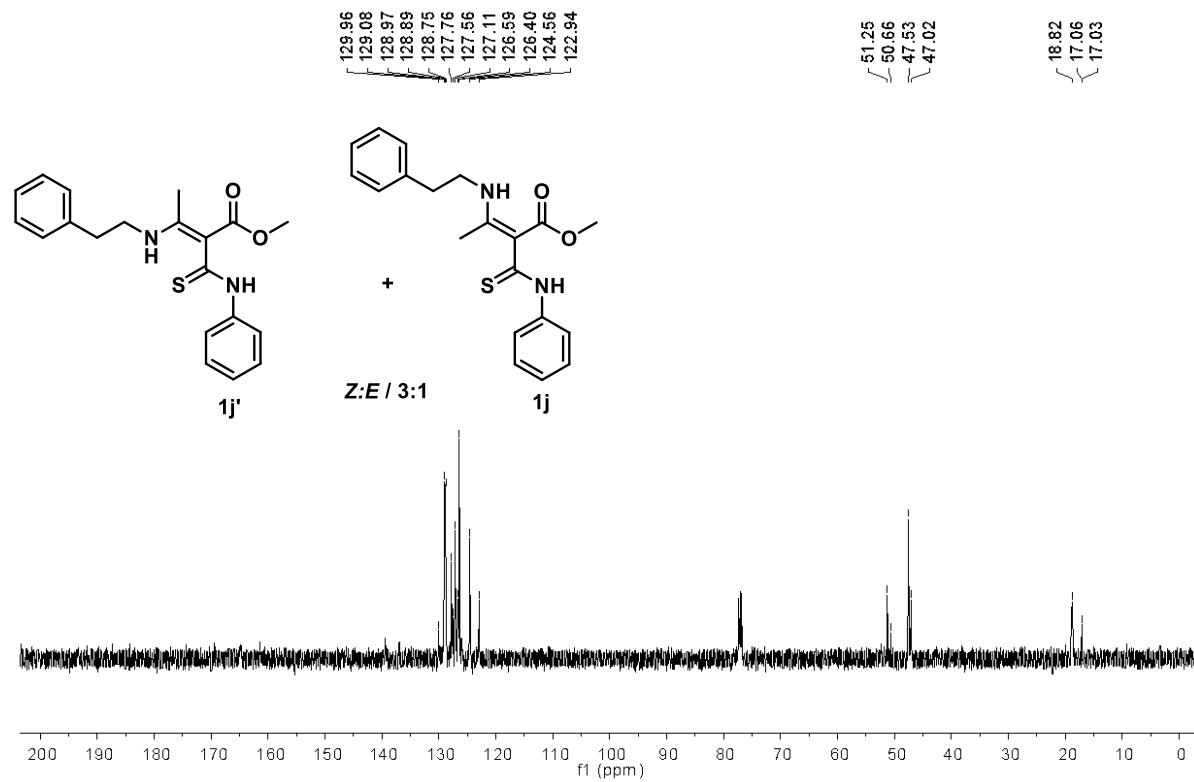
Espectro 34 - Espectro de Infravermelho (ATR) da 3-aci-l-tioenaminona **1j e **1j'**.**



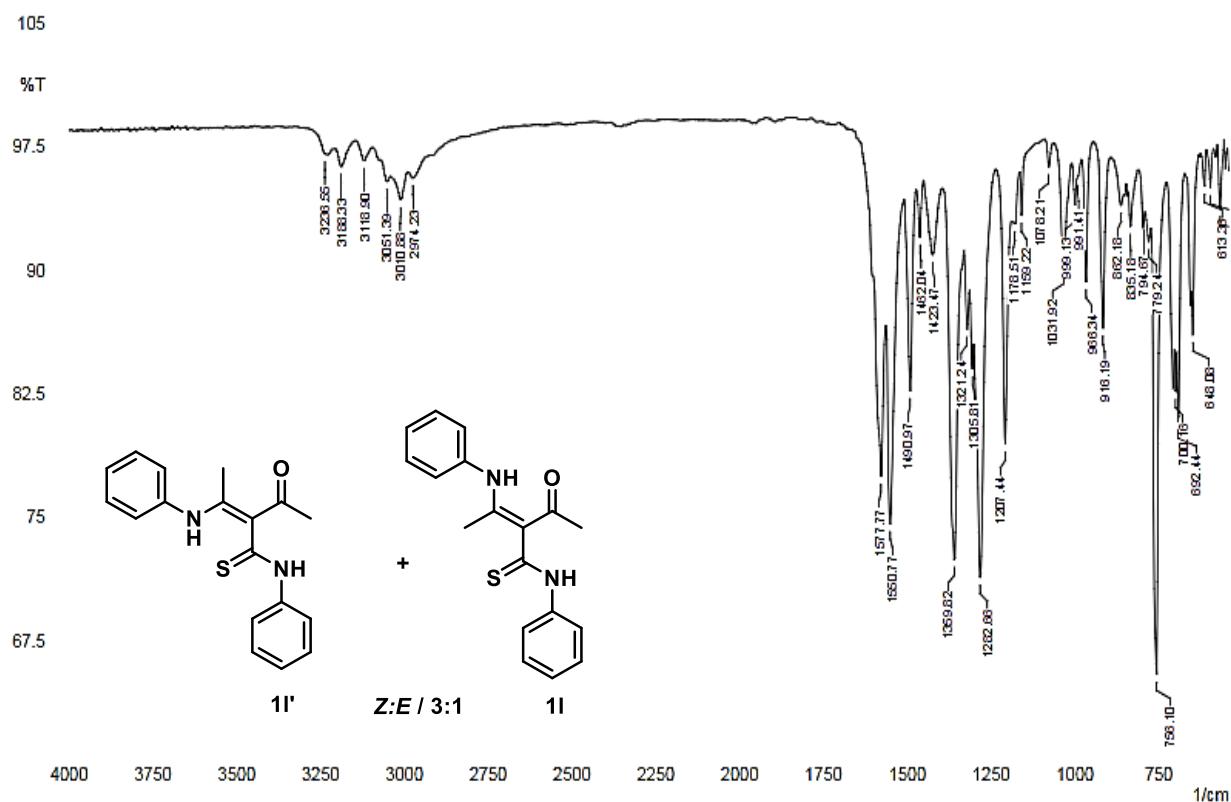
Espectro 35 - Espectro de RMN (CDCl₃, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona **1j e **1j'**.**



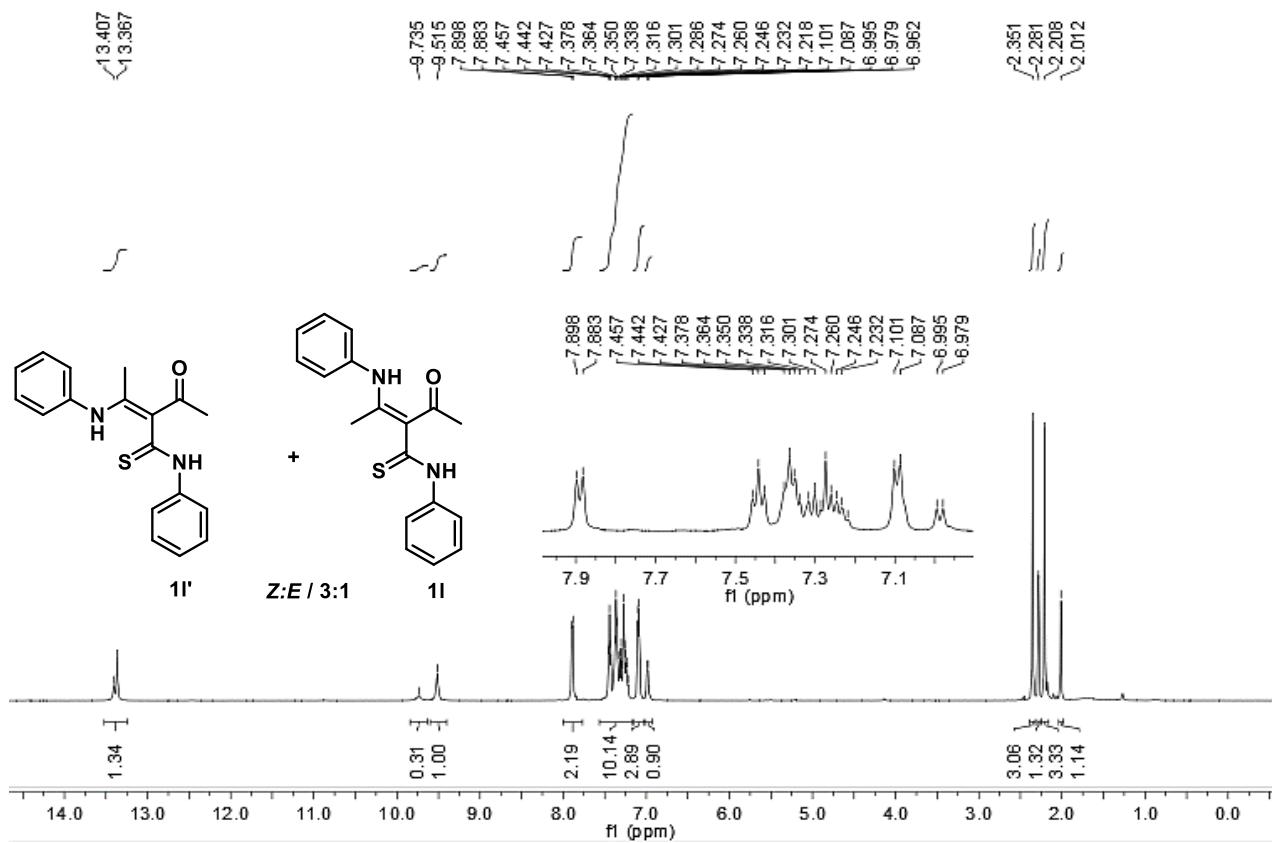
Espectro 36 - Espectro de RMN (CDCl₃, 125 MHz) de ¹³C da 3-acil-tioenaminona **1j e **1j'**.**



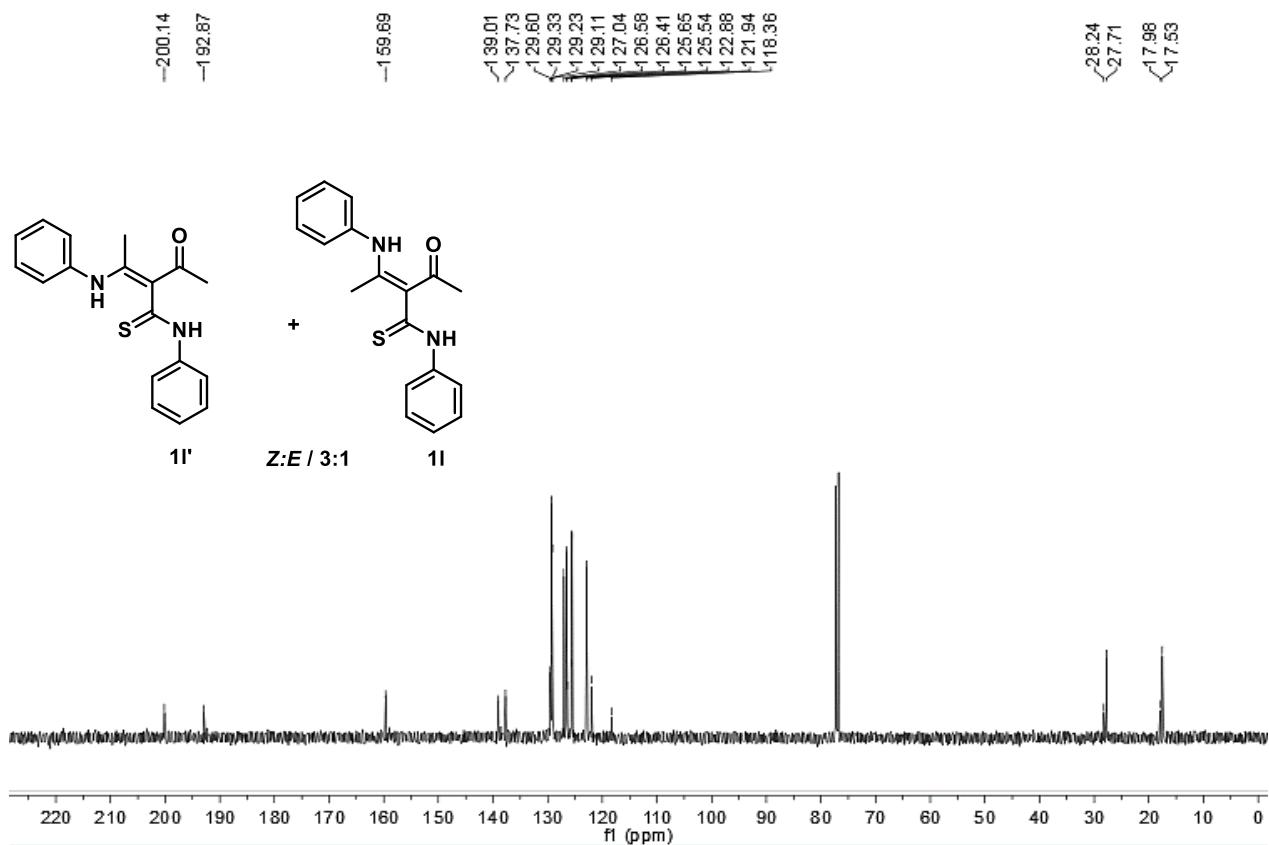
Espectro 42 - Espectro de Infravermelho (ATR) da 3-acil-tioenaminona **1I e **1I'**.**



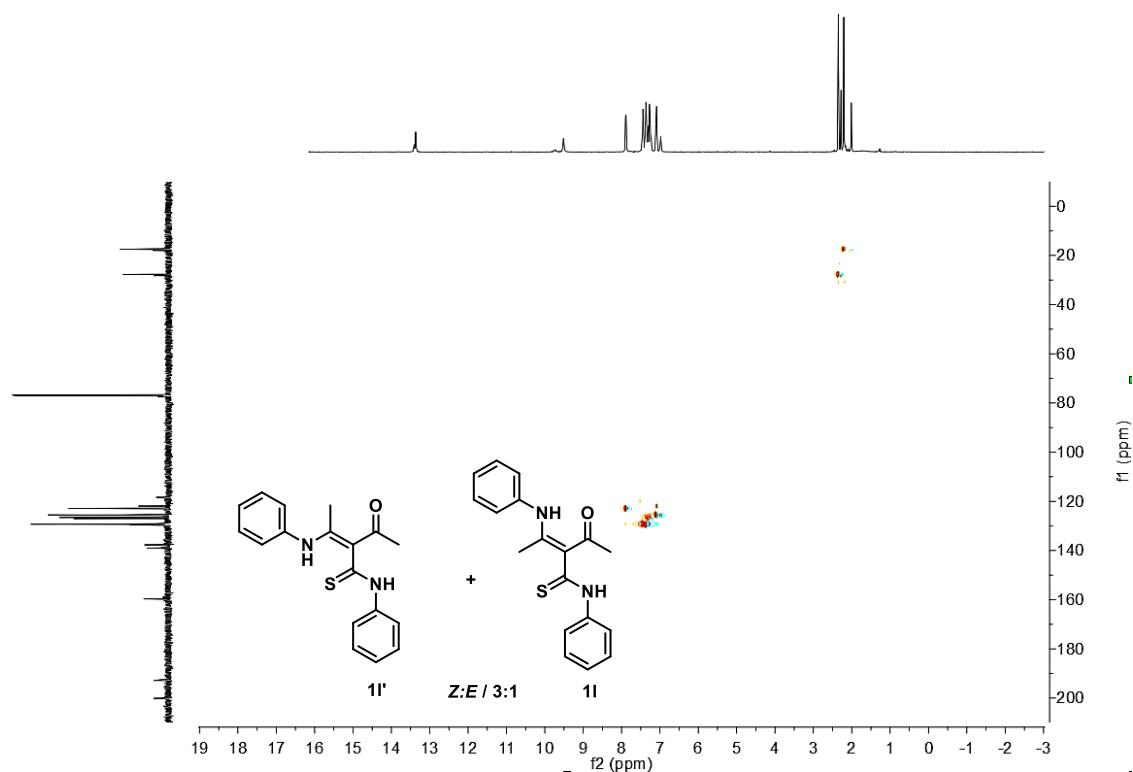
Espectro 43 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de ^1H da 3-acil-tioenaminona **1I e **1I'**.**



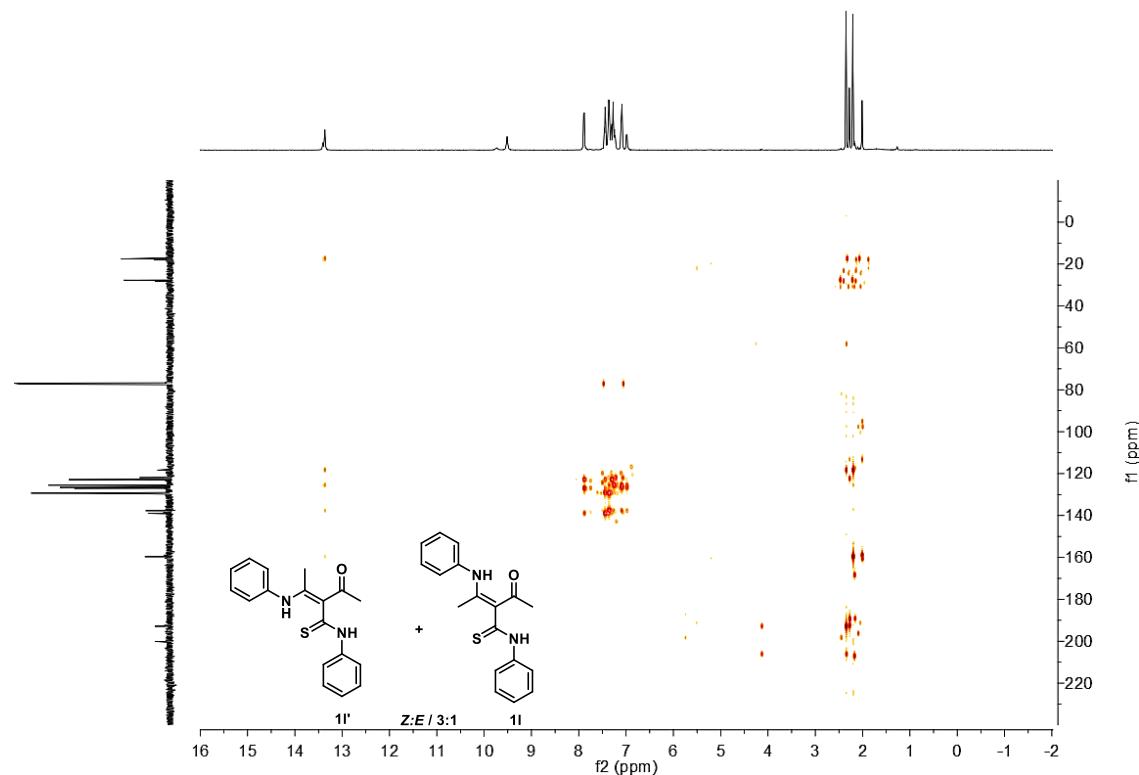
Espectro 44 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **1I e **1I'**.**



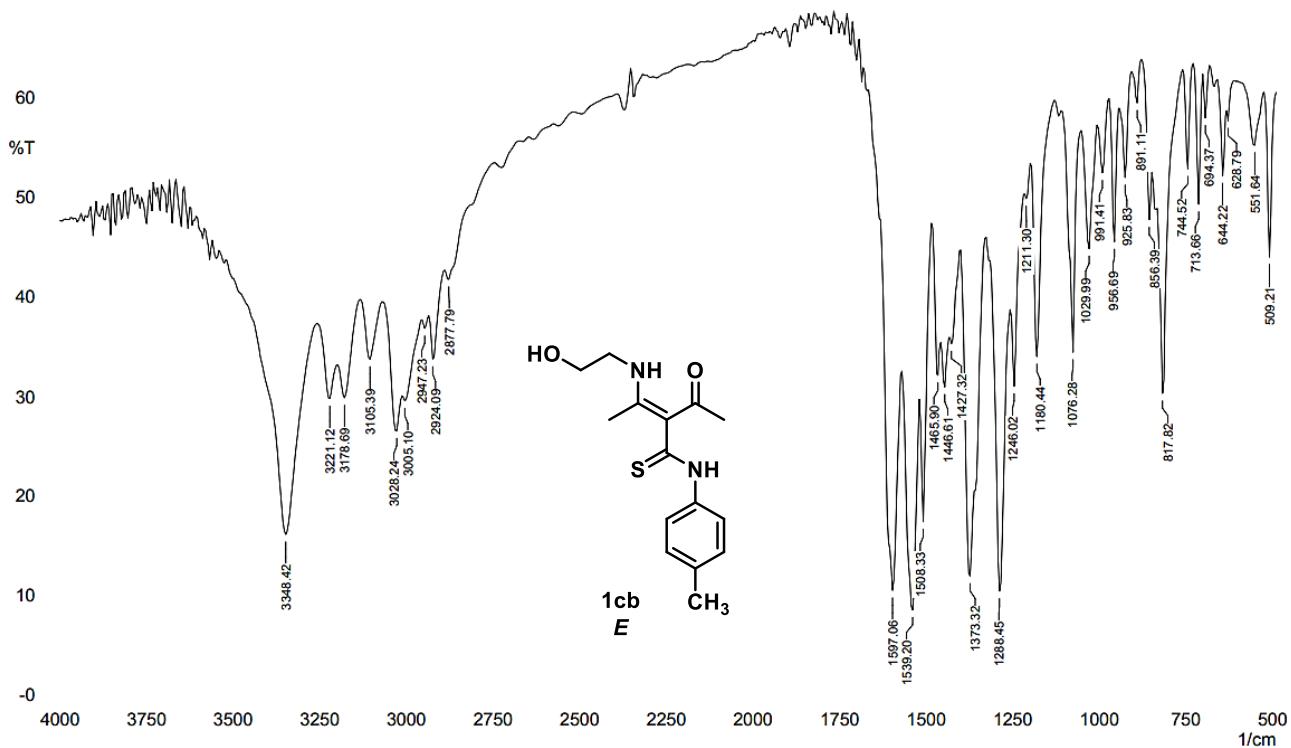
Espectro 45 - Mapa de contorno de RMN de HSQC (500MHz/ 125MHz, CDCl_3) da 3-aciltioenaminona **1I e **1I'**.**



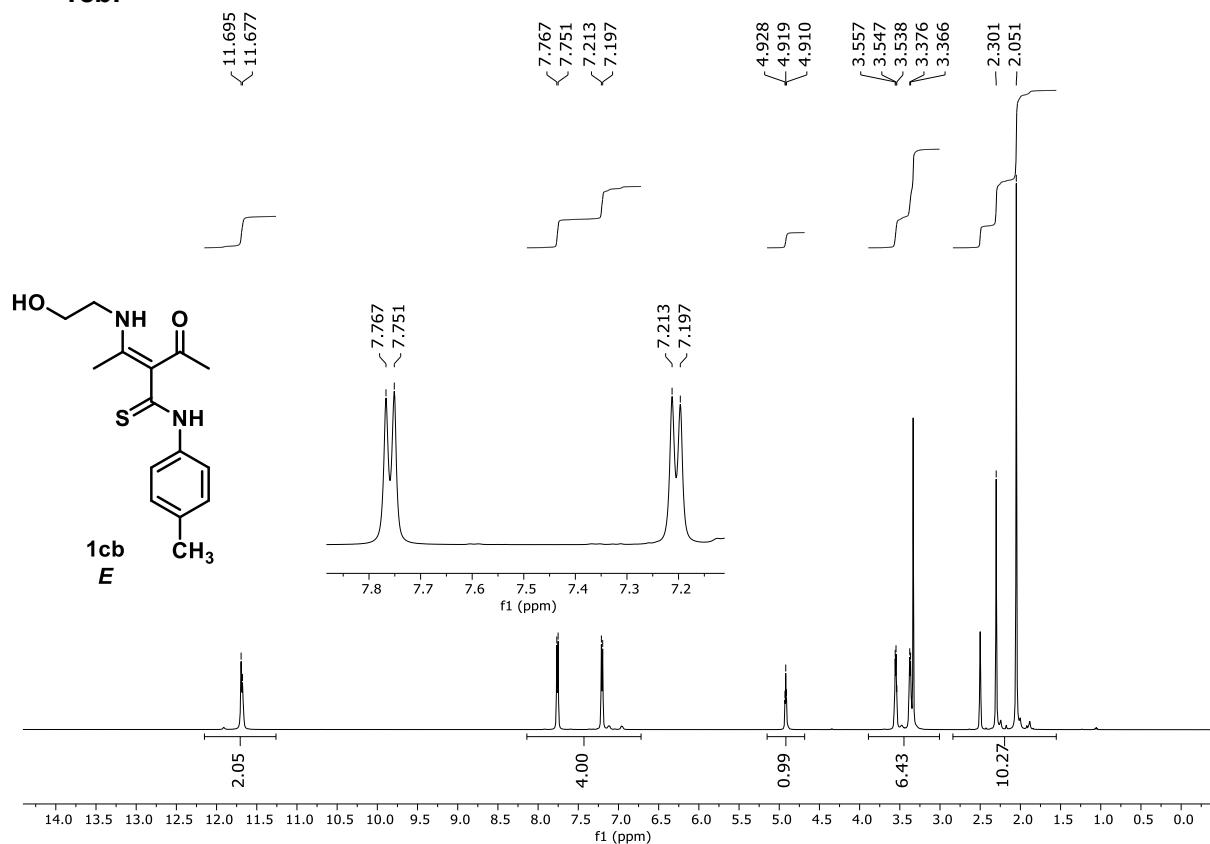
Espectro 46 - Mapa de contorno de RMN de HMBC (500MHz/ 125MHz, CDCl₃) da 3-aciltioenaminona **1l e **1l'**.**



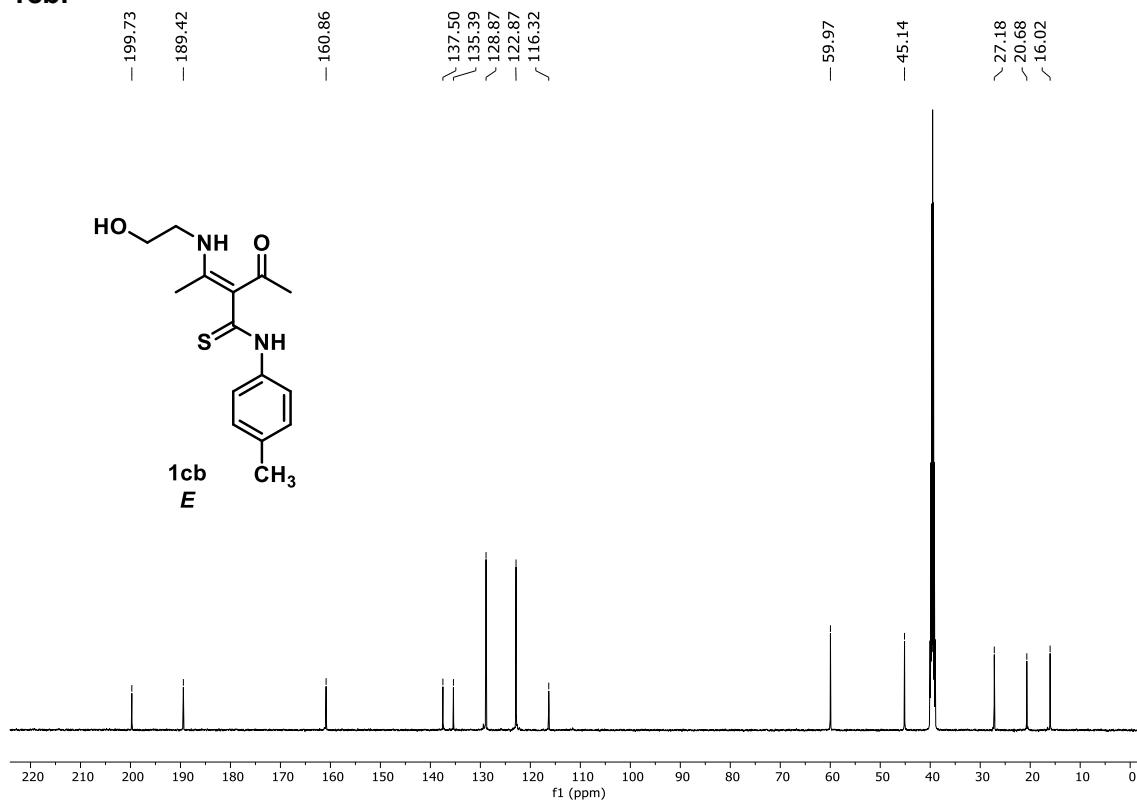
Espectro 47 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1cb.**



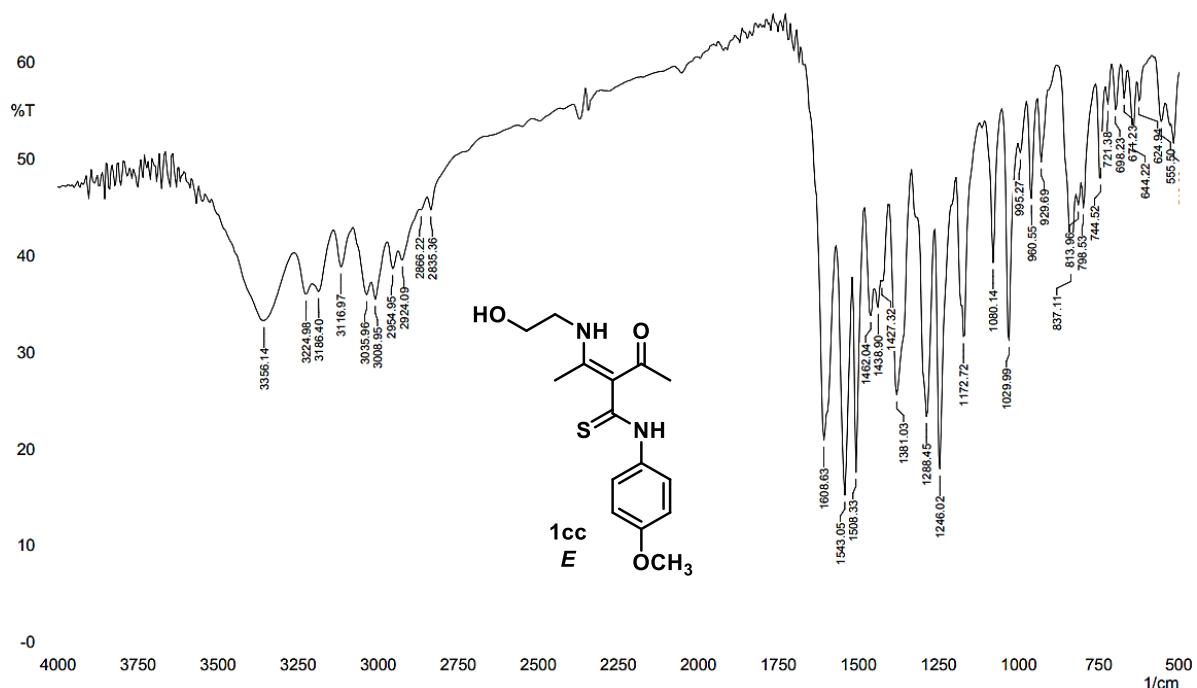
Espectro 48 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona 1cb.



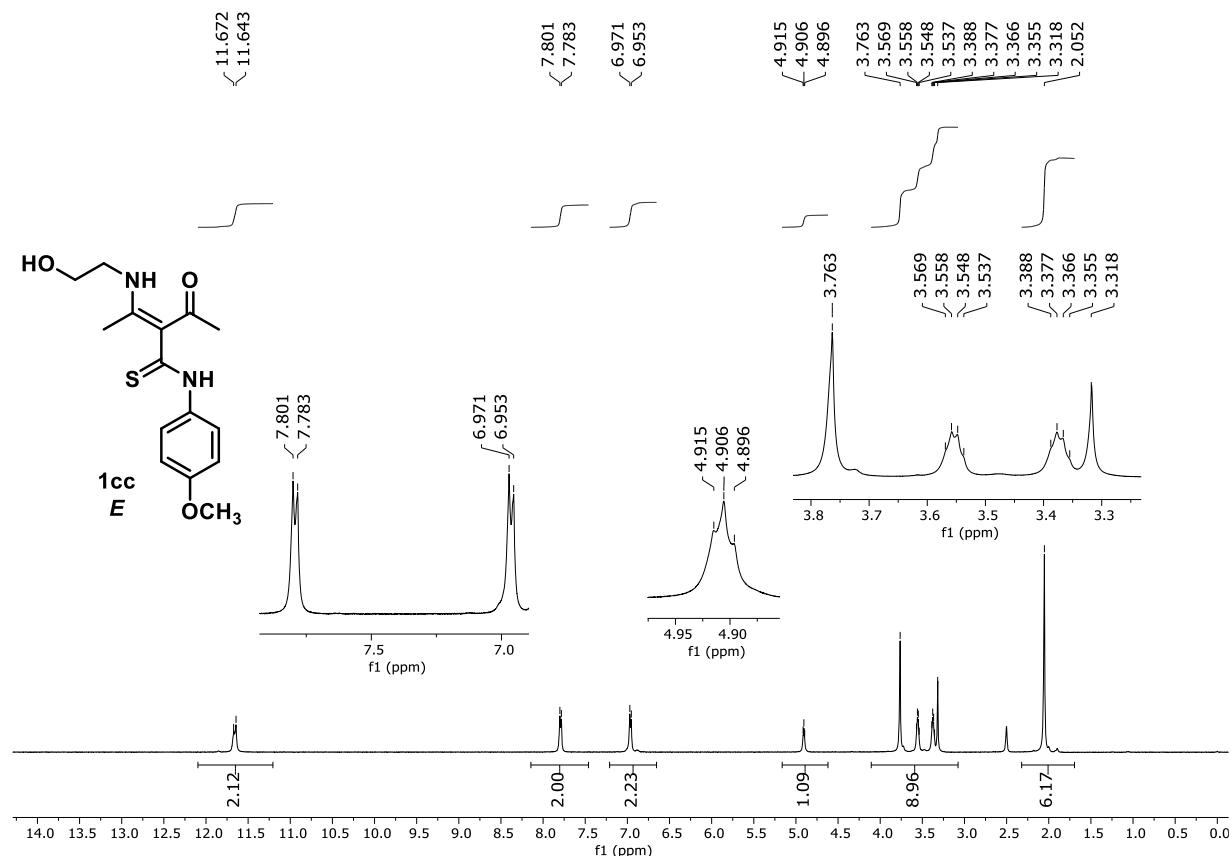
Espectro 49 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C da 3-acil-tioenaminona 1cb.



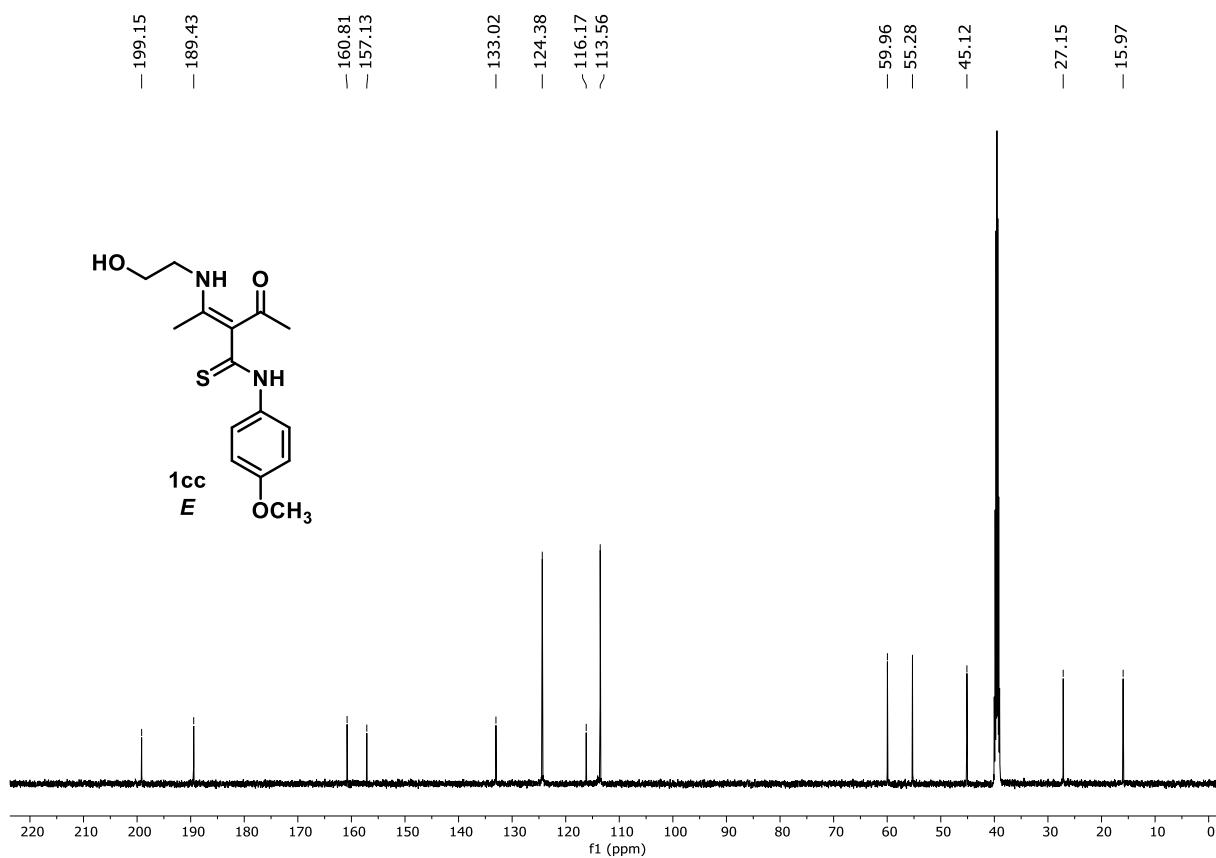
Espectro 50 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1cc.**



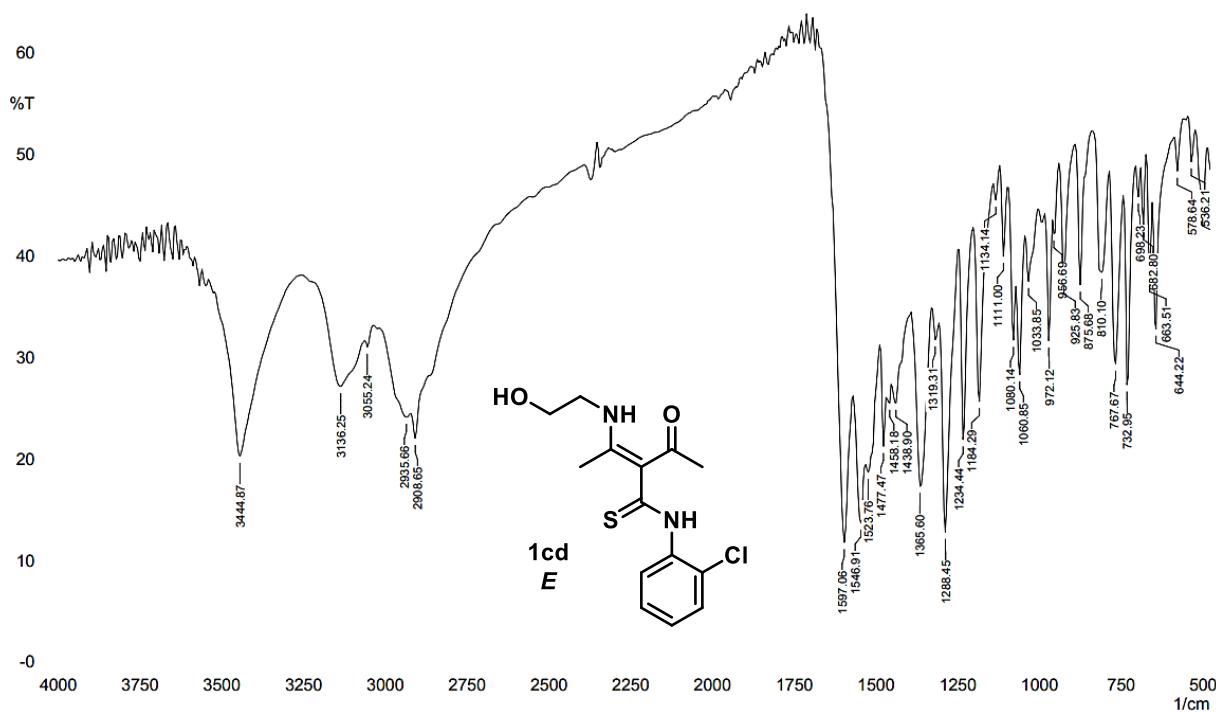
Espectro 51 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona **1cc.**



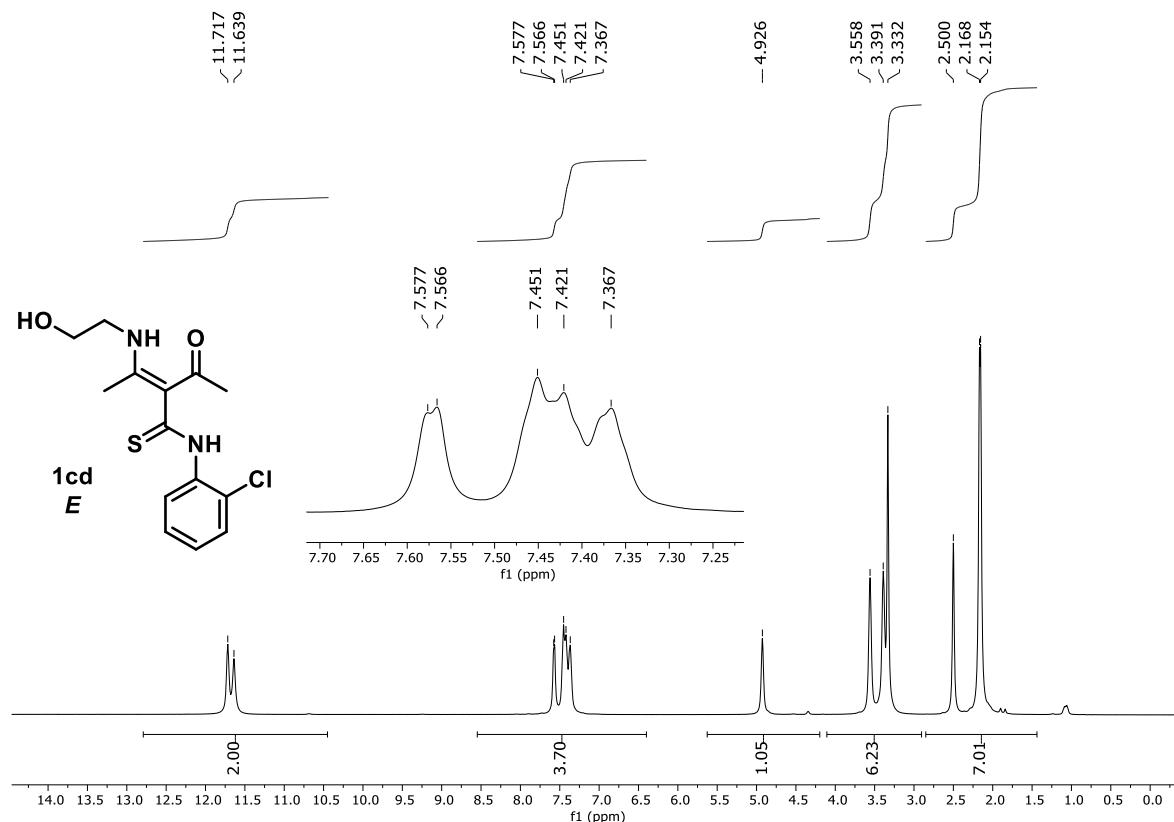
Espectro 52 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C da 3-aci-l-tioenaminona 1cc.



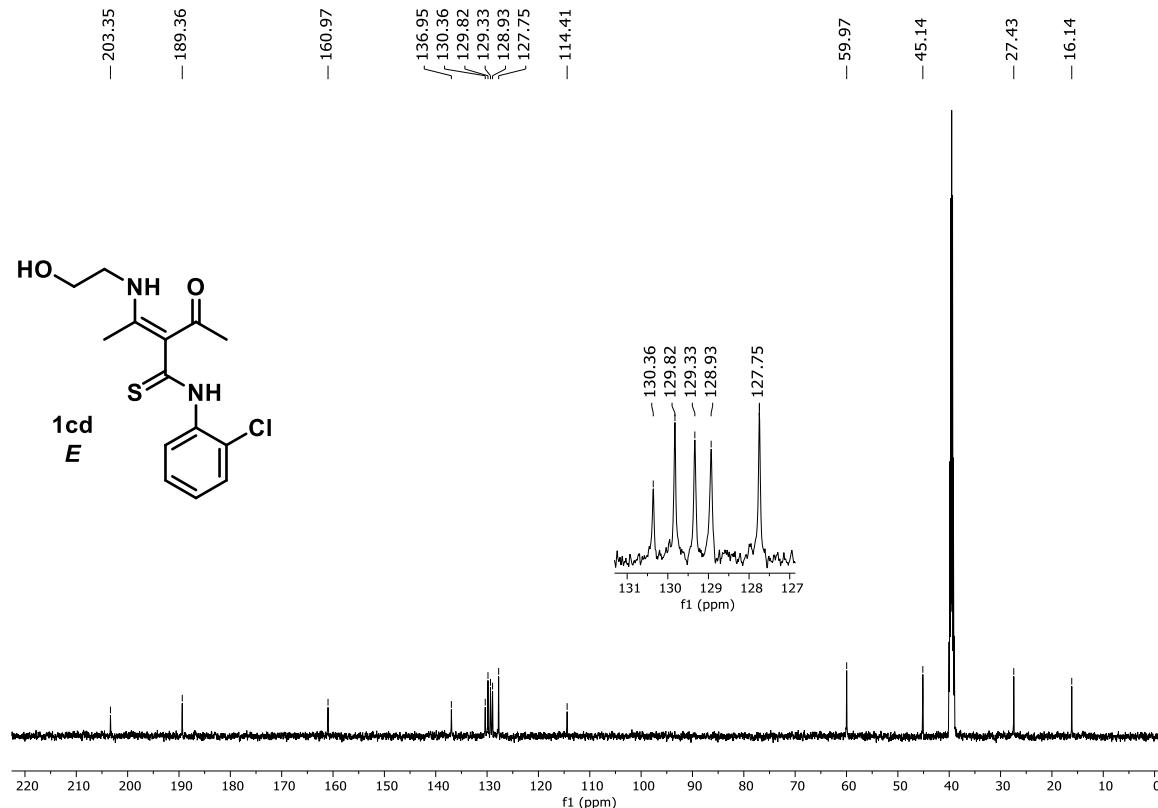
Espectro 53 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-aci-l-tioenaminona 1cd.



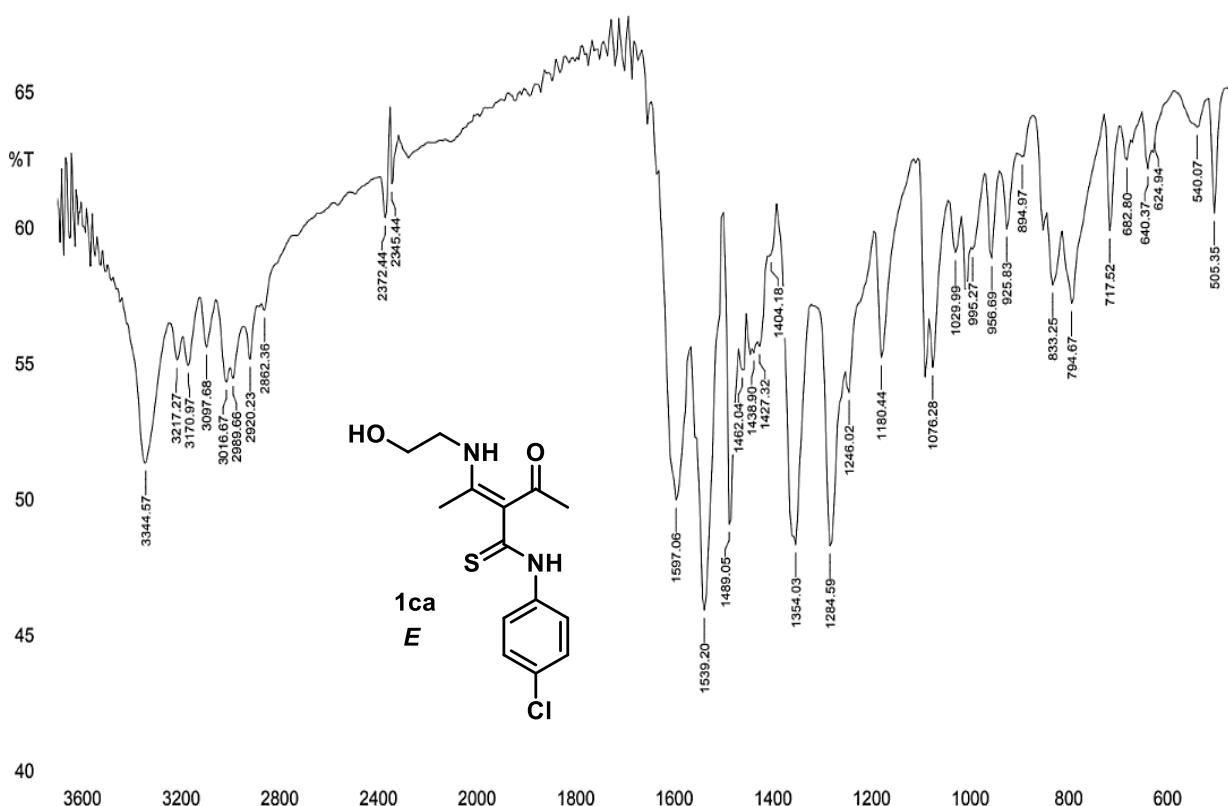
Espectro 54 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona 1cd.



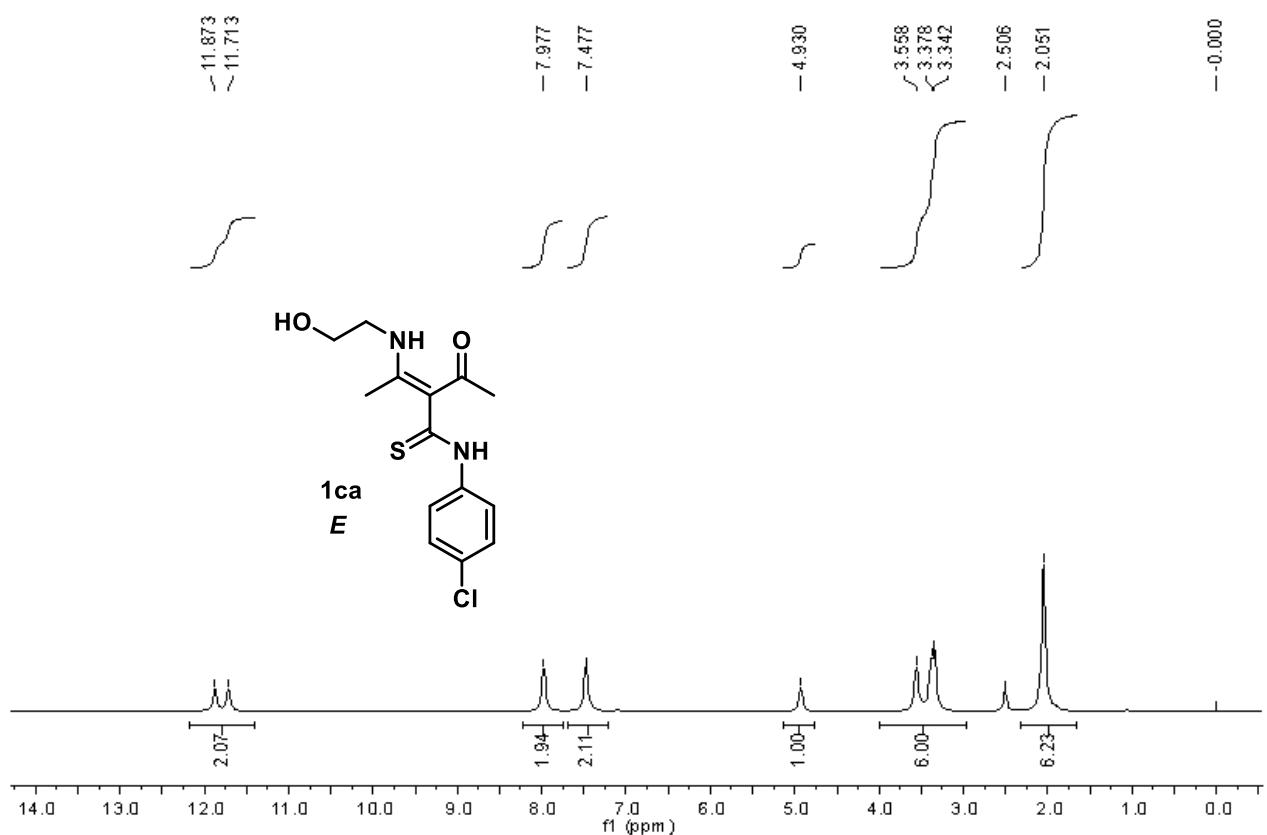
Espectro 55 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C da 3-acil-tioenaminona 1cd.



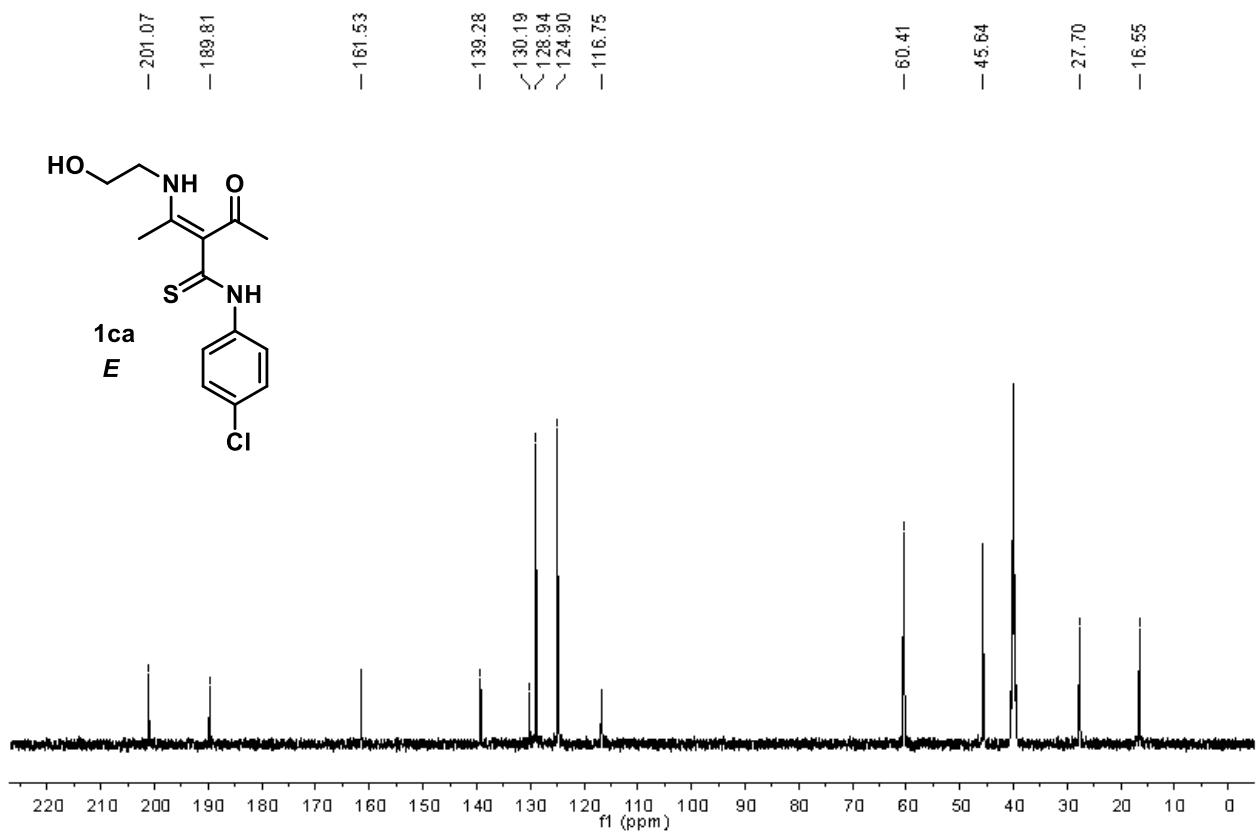
Espectro 56 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1ca.**



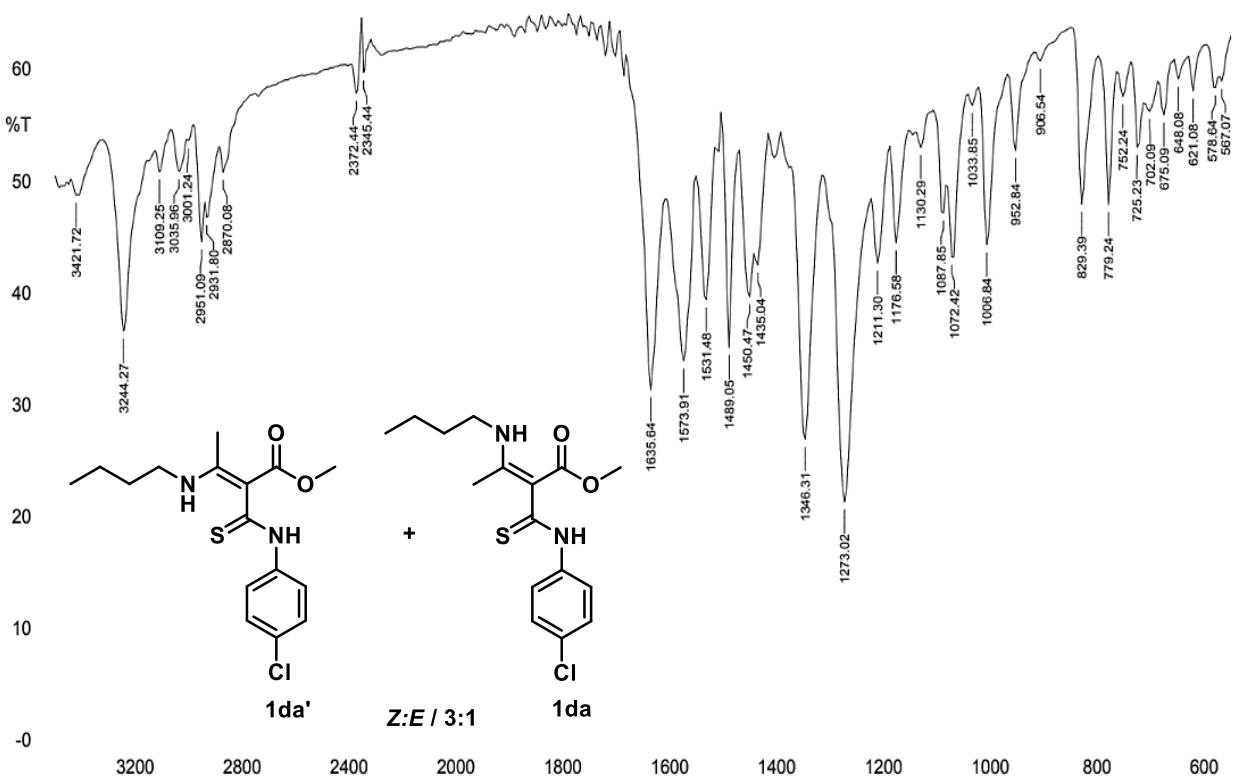
Espectro 57 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona **1ca.**



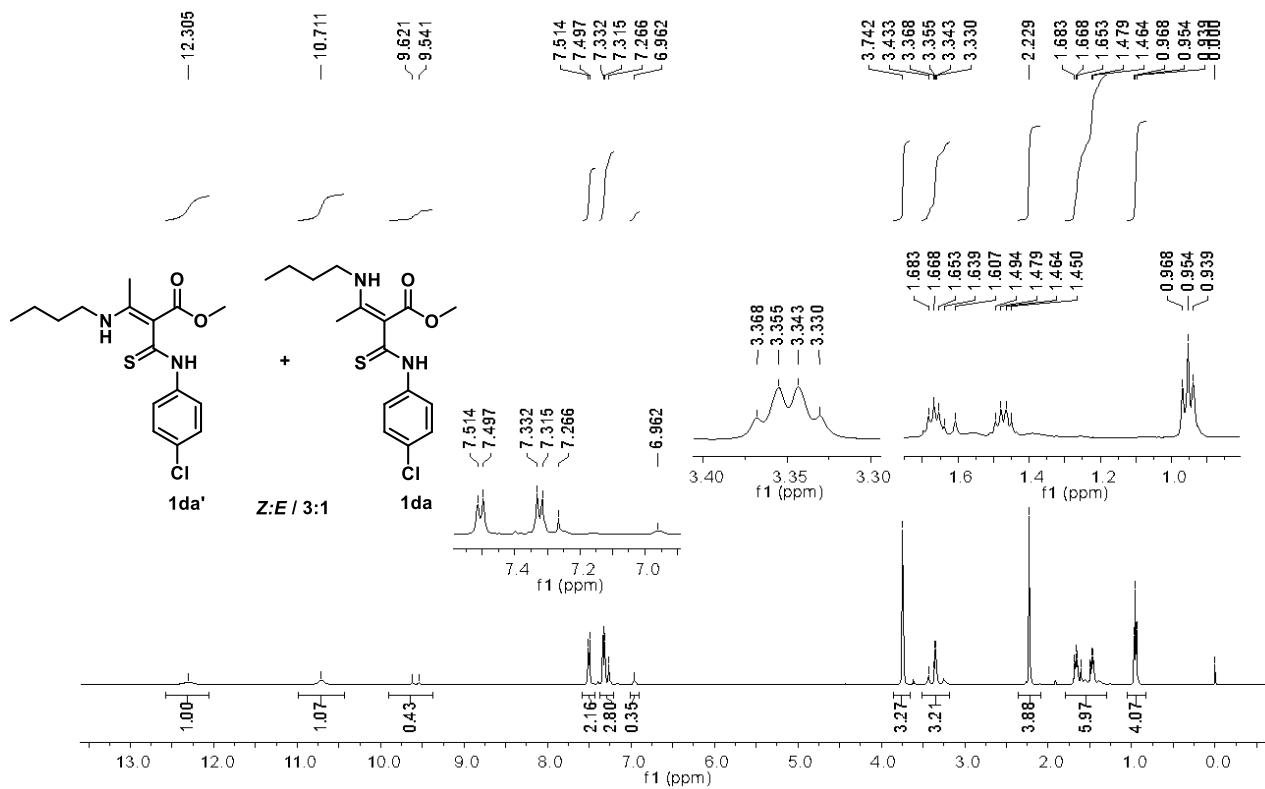
Espectro 58 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C da 3-acil-tioenaminona 1ca.



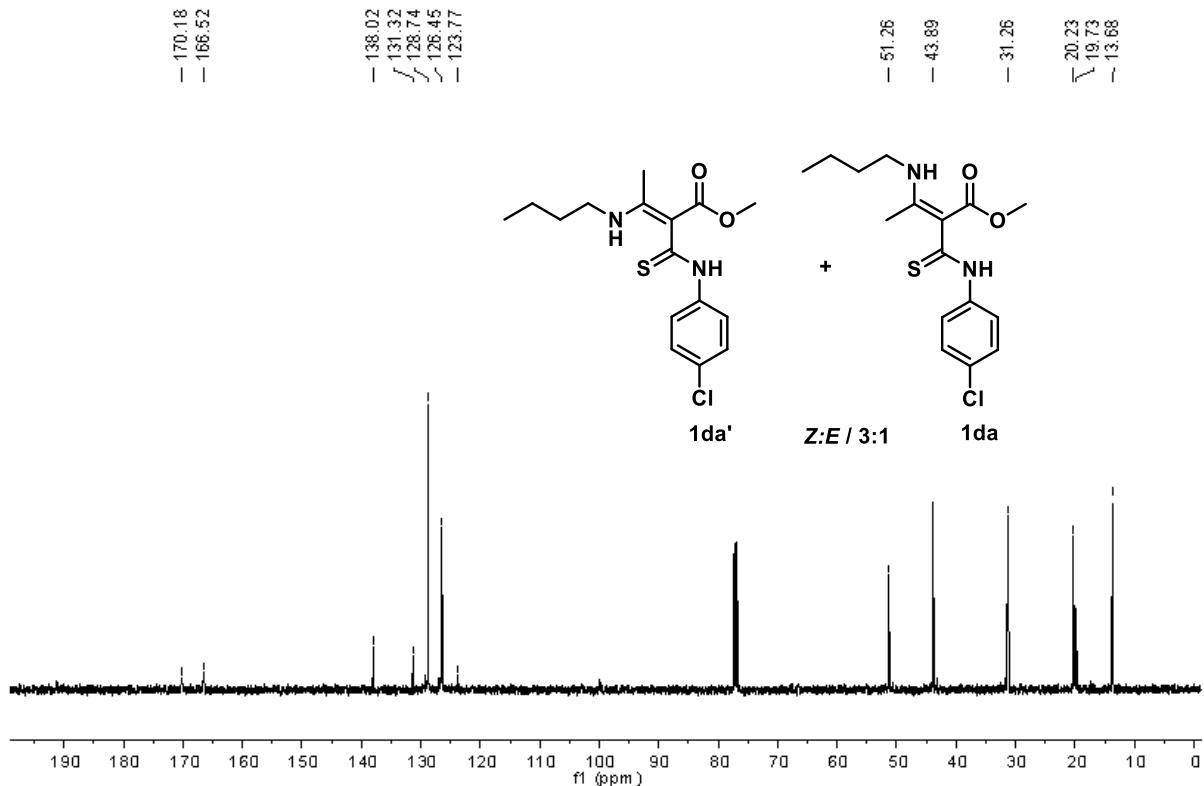
Espectro 59 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona 1da e 1da'.



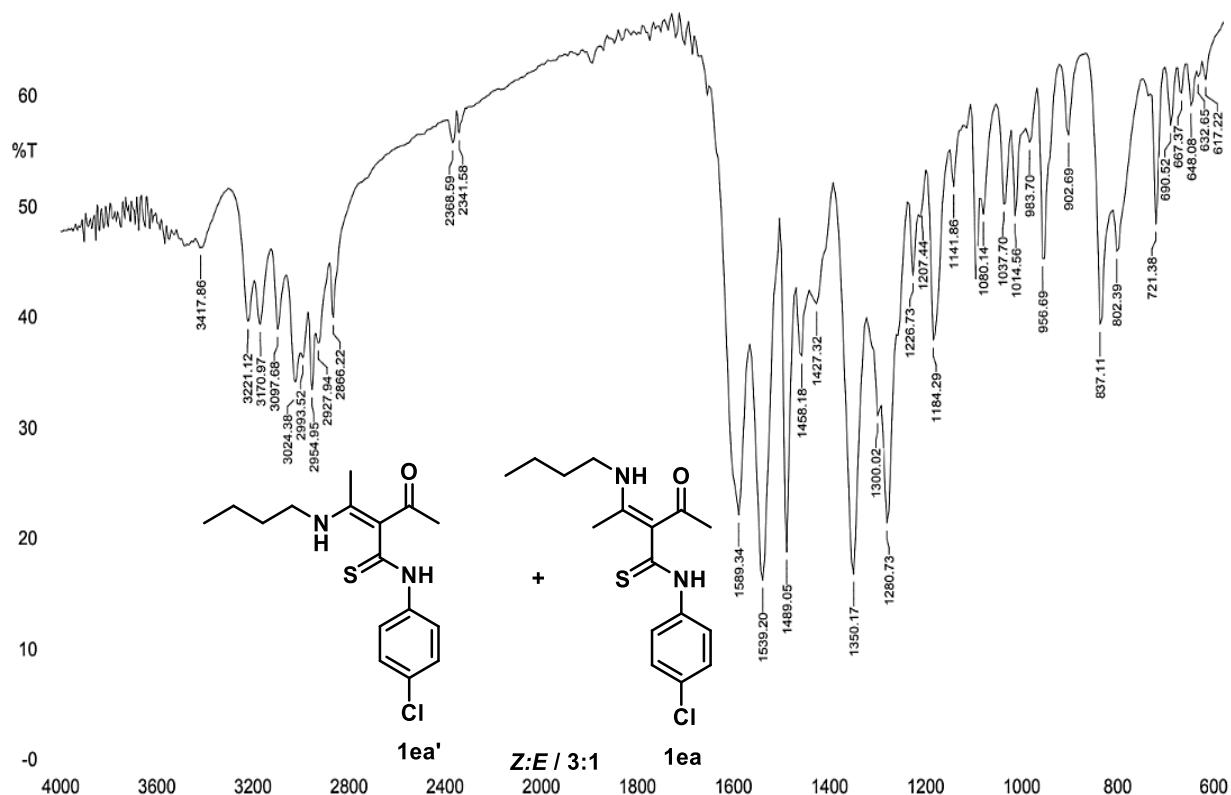
Espectro 60 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de ^1H da 3-acil-tioenaminona **1da e **1da'**.**



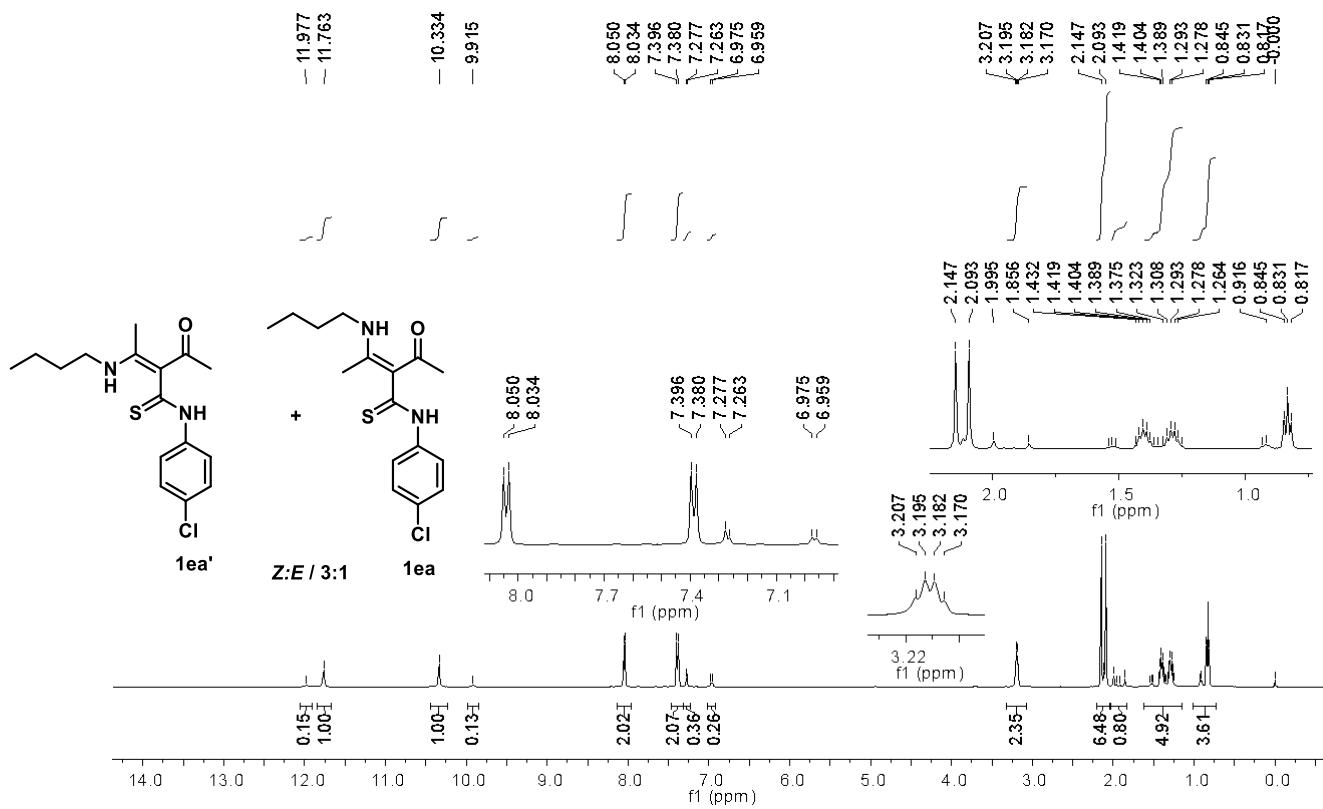
Espectro 61 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **1da e **1da'**.**



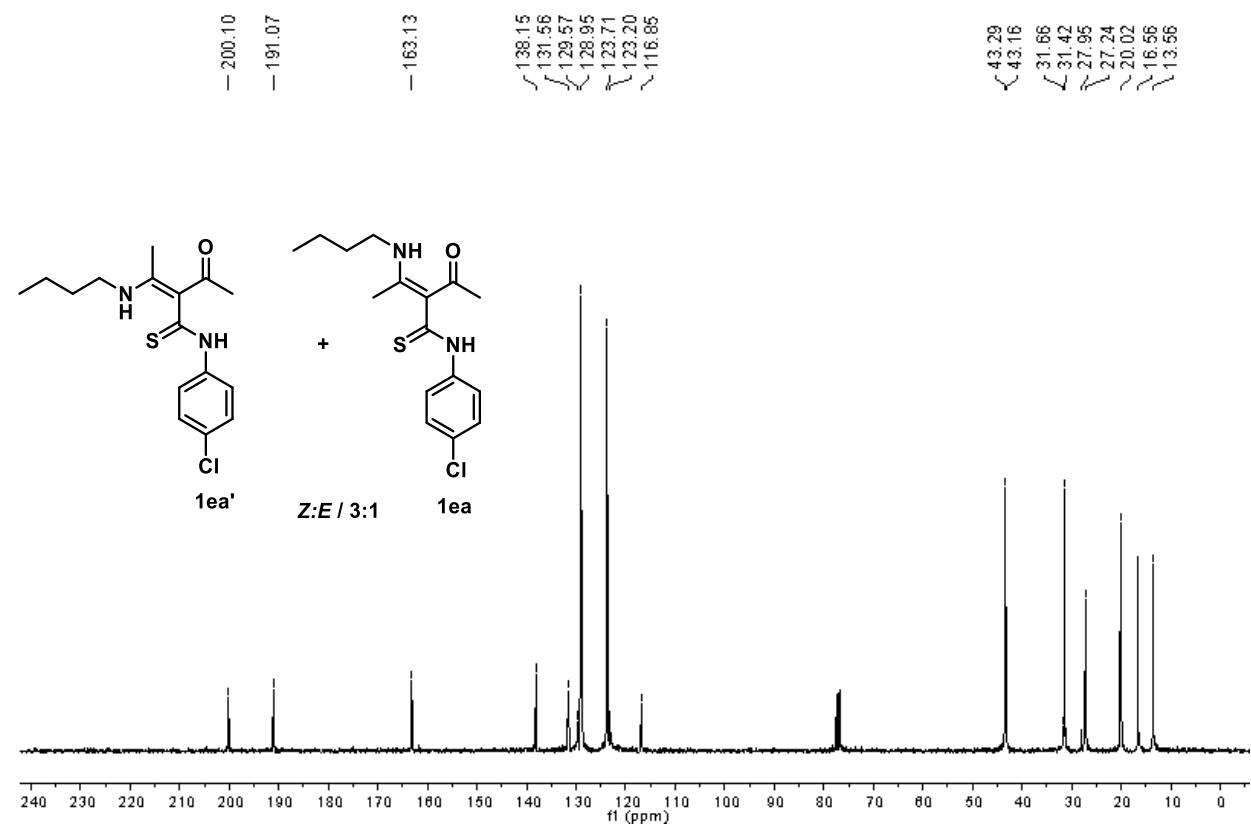
Espectro 62 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1ea e **1ea'**.**



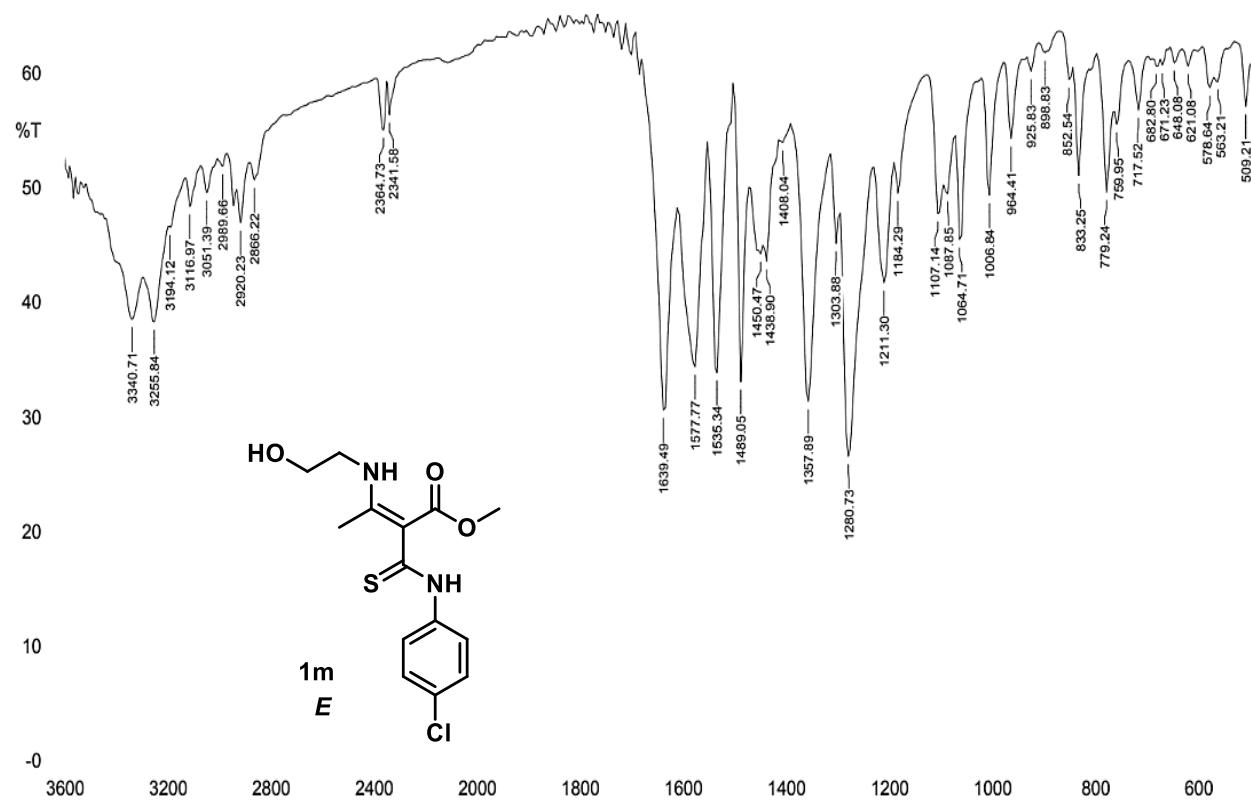
Espectro 63 - Espectro de RMN (CDCl₃, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona **1ea e **1ea'**.**



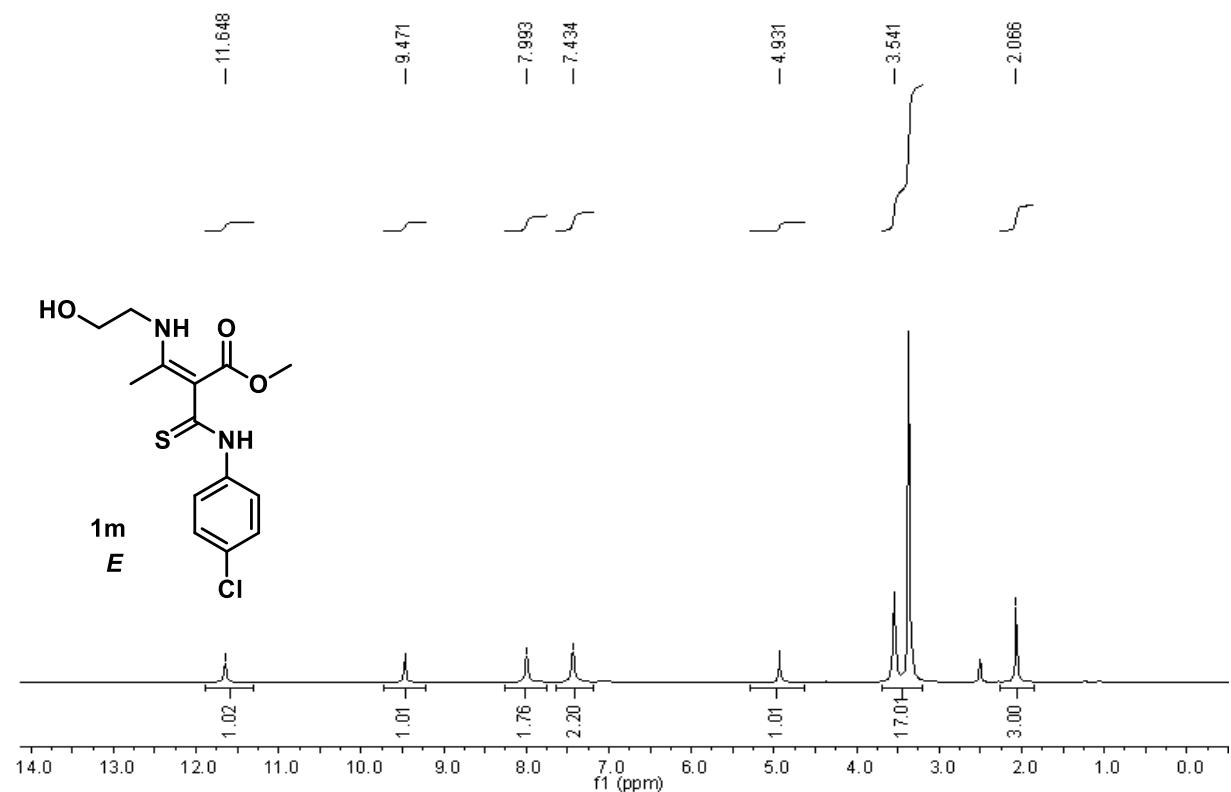
Espectro 64 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-acil-tioenaminona **1ea e **1ea'**.**



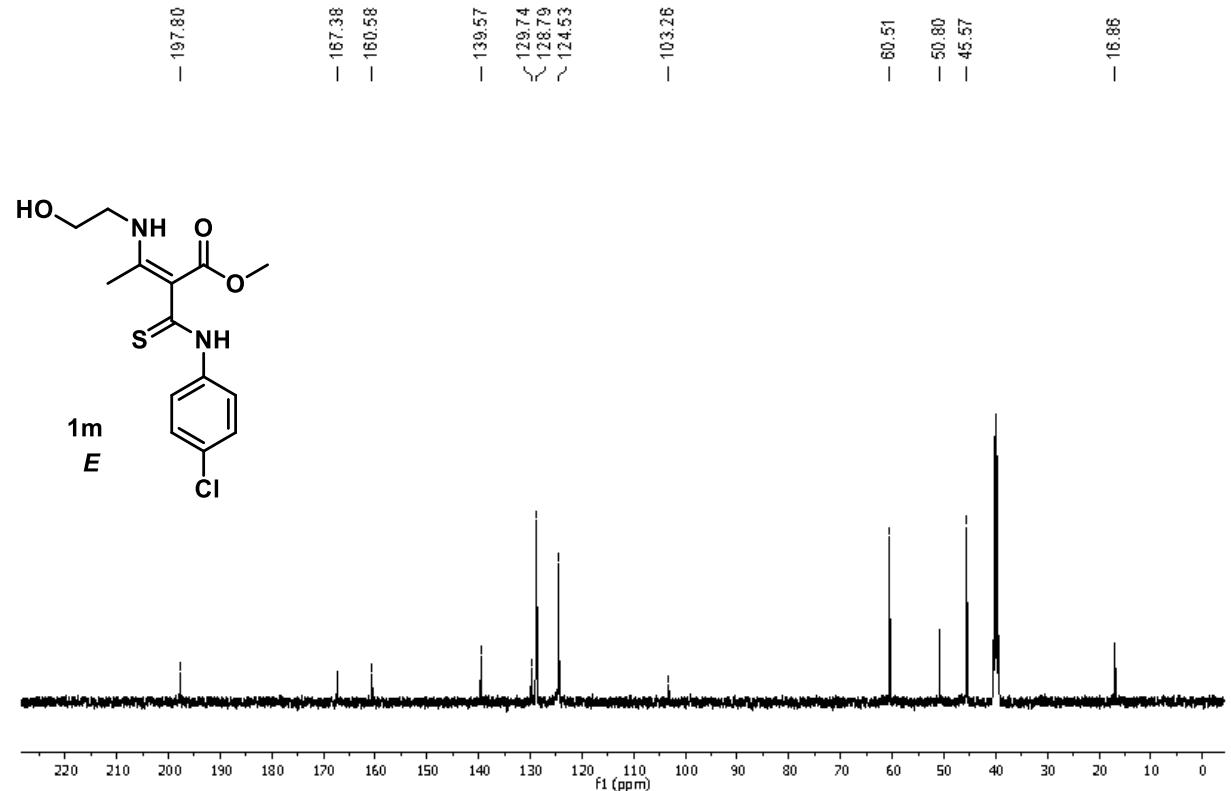
Espectro 65 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1m.**



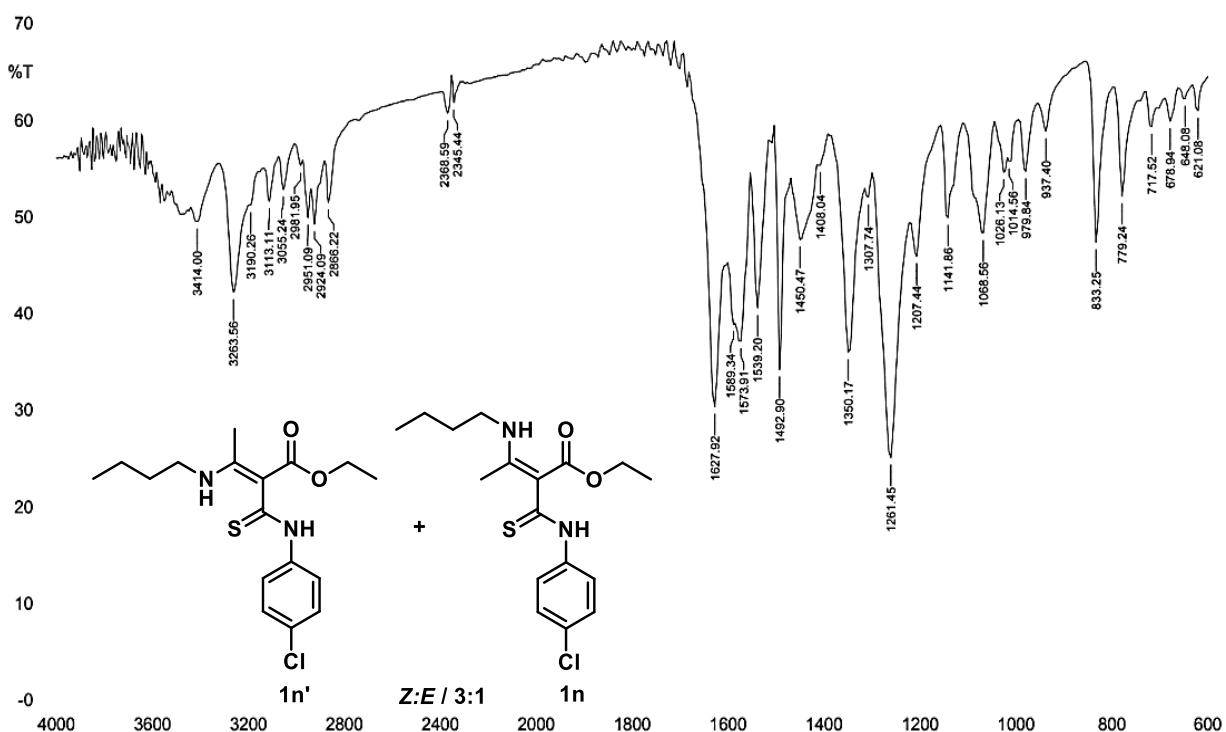
Espectro 66 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H da 3-acil-tioenaminona **1m.**



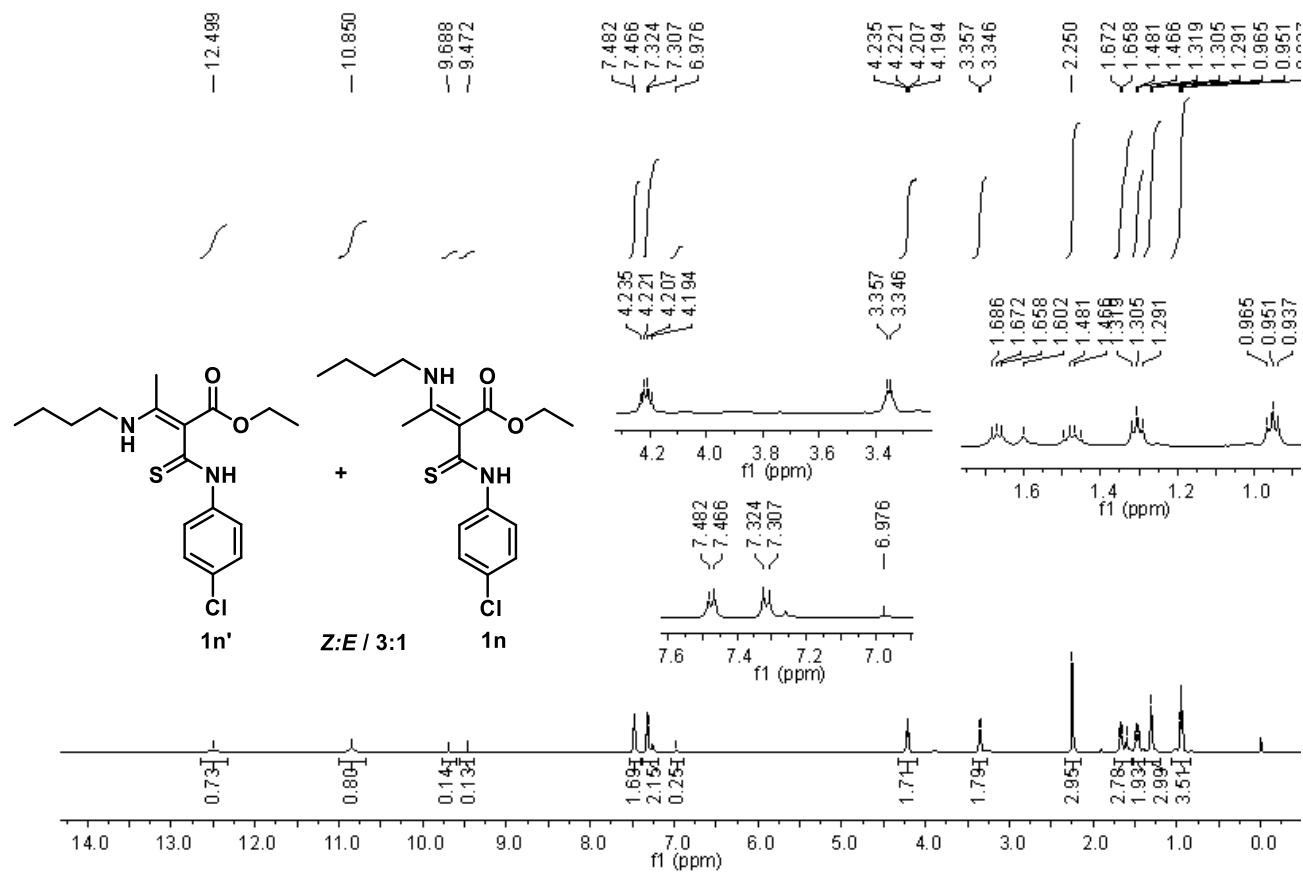
Espectro 67 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C da 3-acil-tioenaminona **1m.**



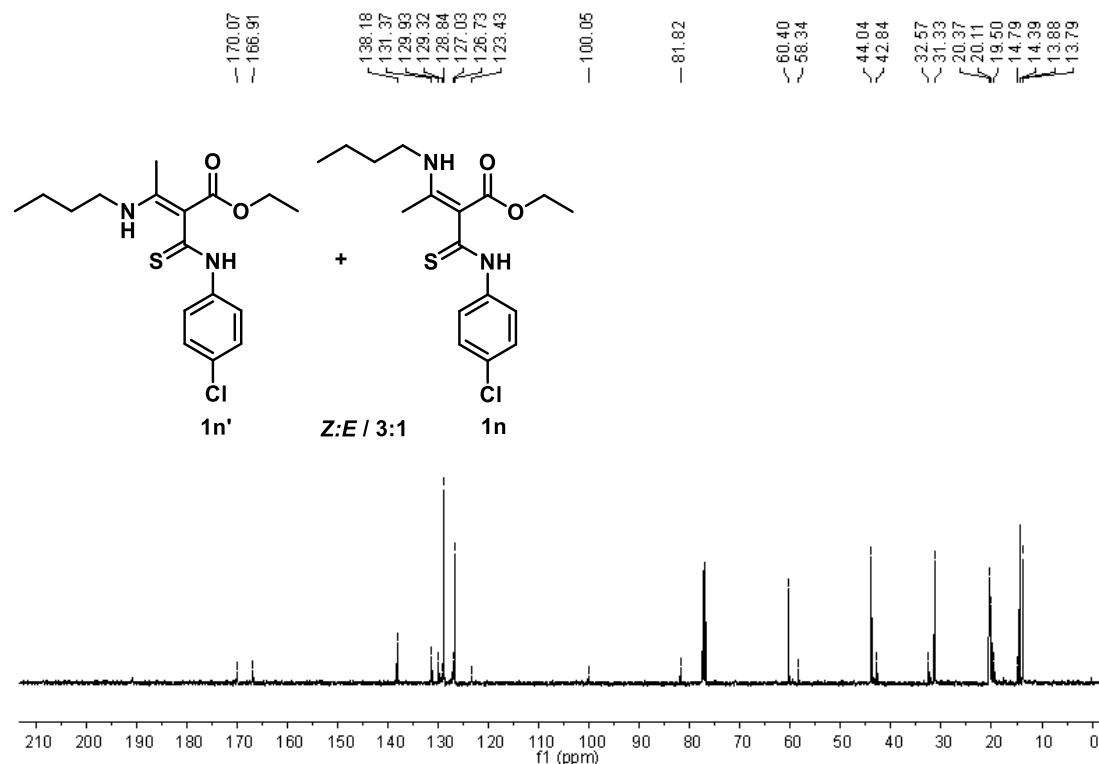
Espectro 68 - Espectro de Infravermelho (KBr) da 3-acil-tioenaminona **1n e **1n'**.**



Espectro 69 - Espectro de RMN (CDCl₃, 500 MHz) de ¹H da 3-acyl-thioenaminona **1n e **1n'**.**

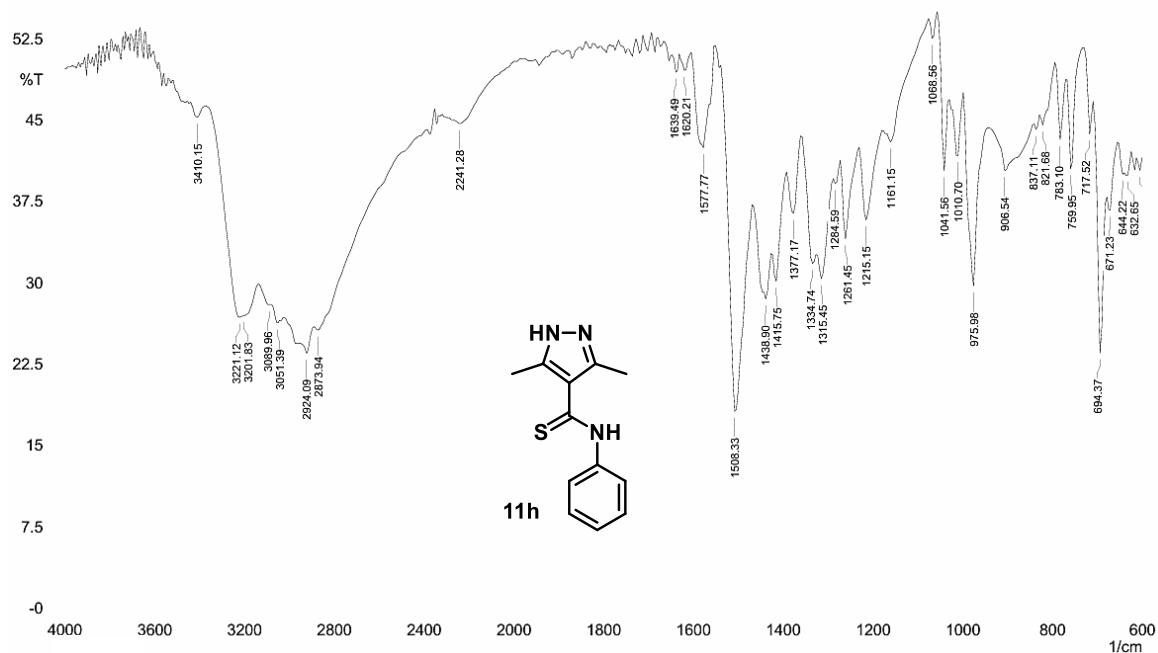


Espectro 70 - Espectro de RMN (CDCl_3 , 125 MHz) de ^{13}C da 3-aci1-tioenaminona **1n e **1n'**.**

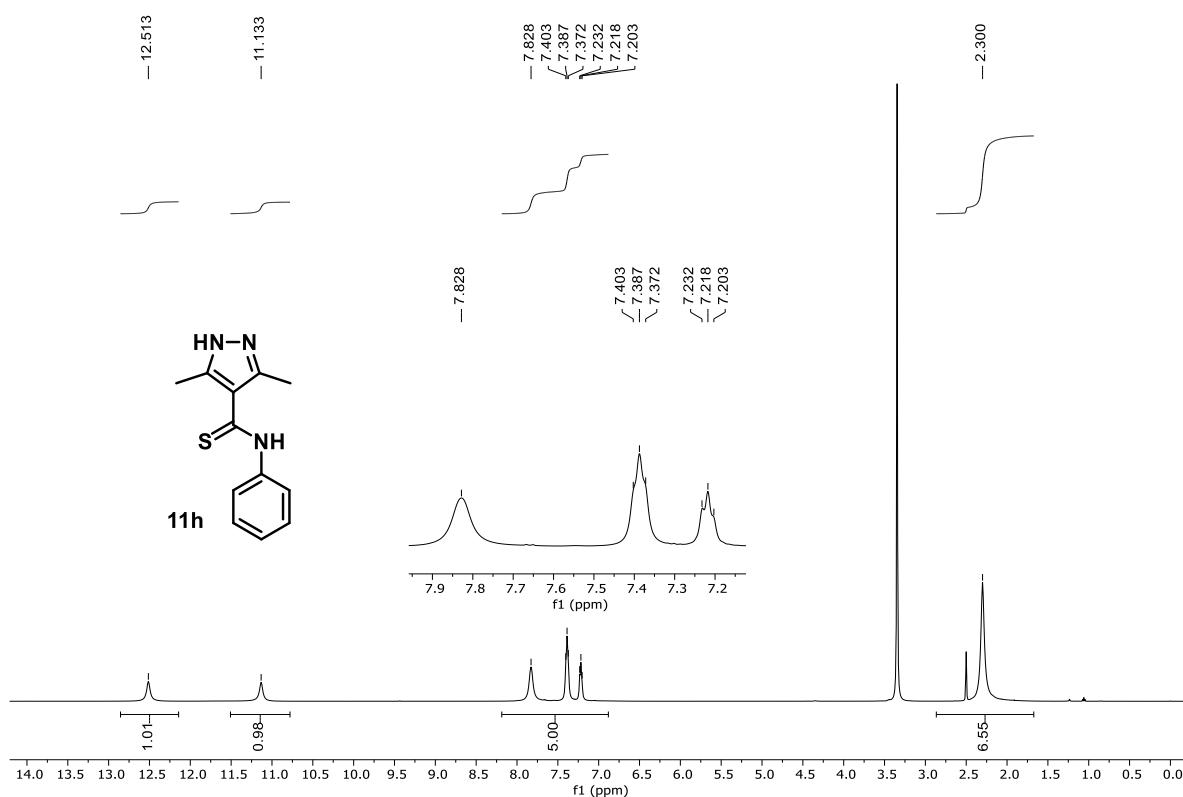


ANEXO B – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-PIRAZÓIS SINTETIZADOS

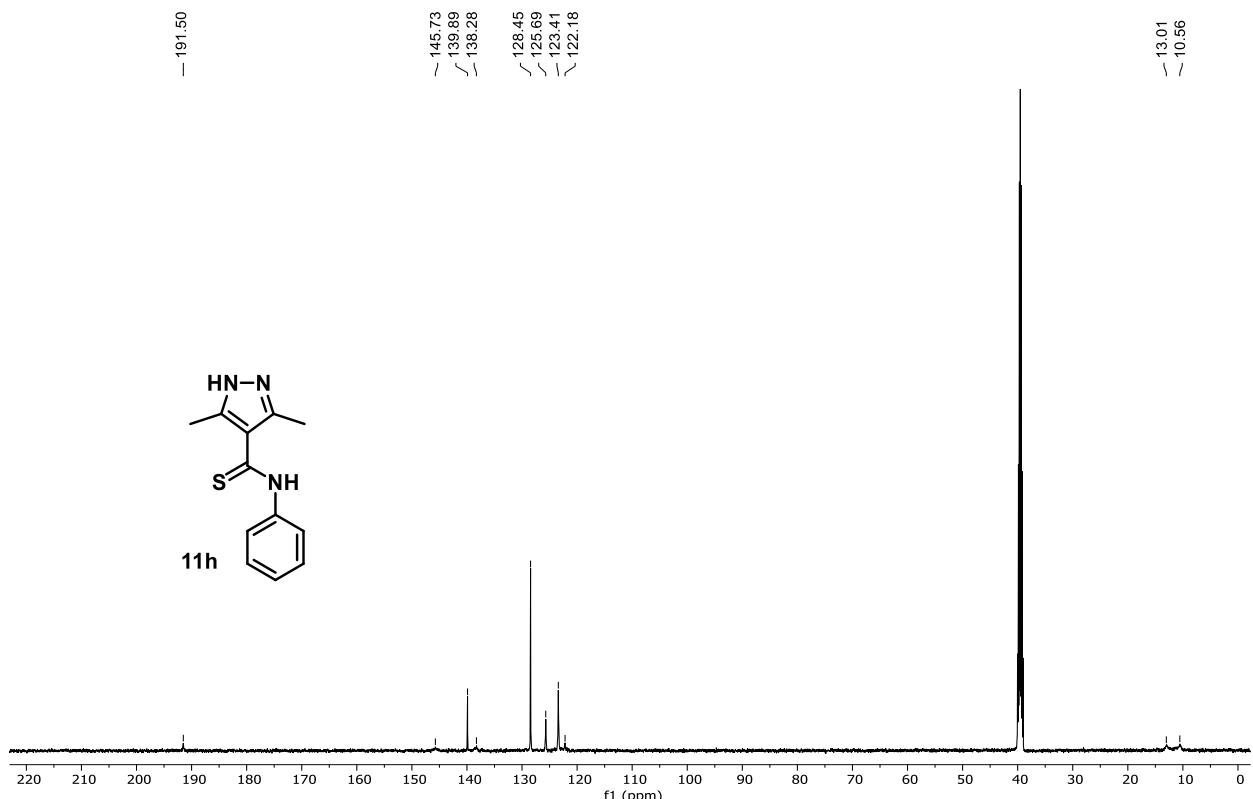
Espectro 71 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11h.**



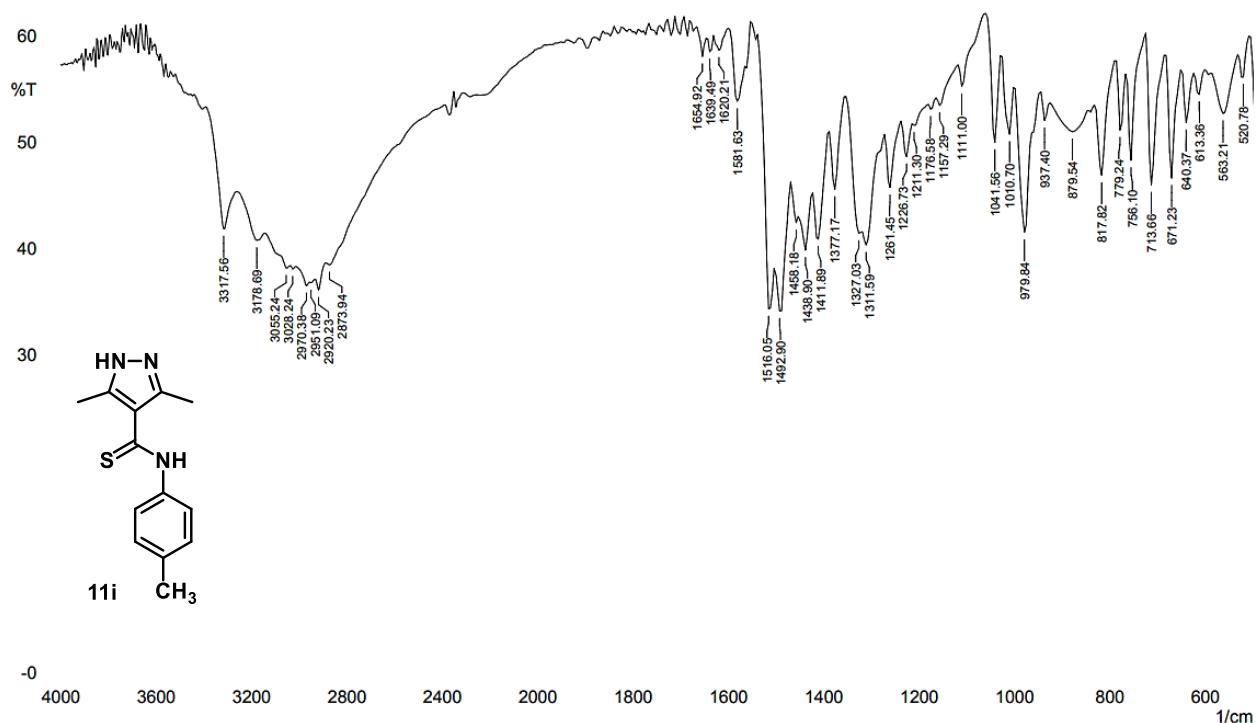
Espectro 72 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11h.



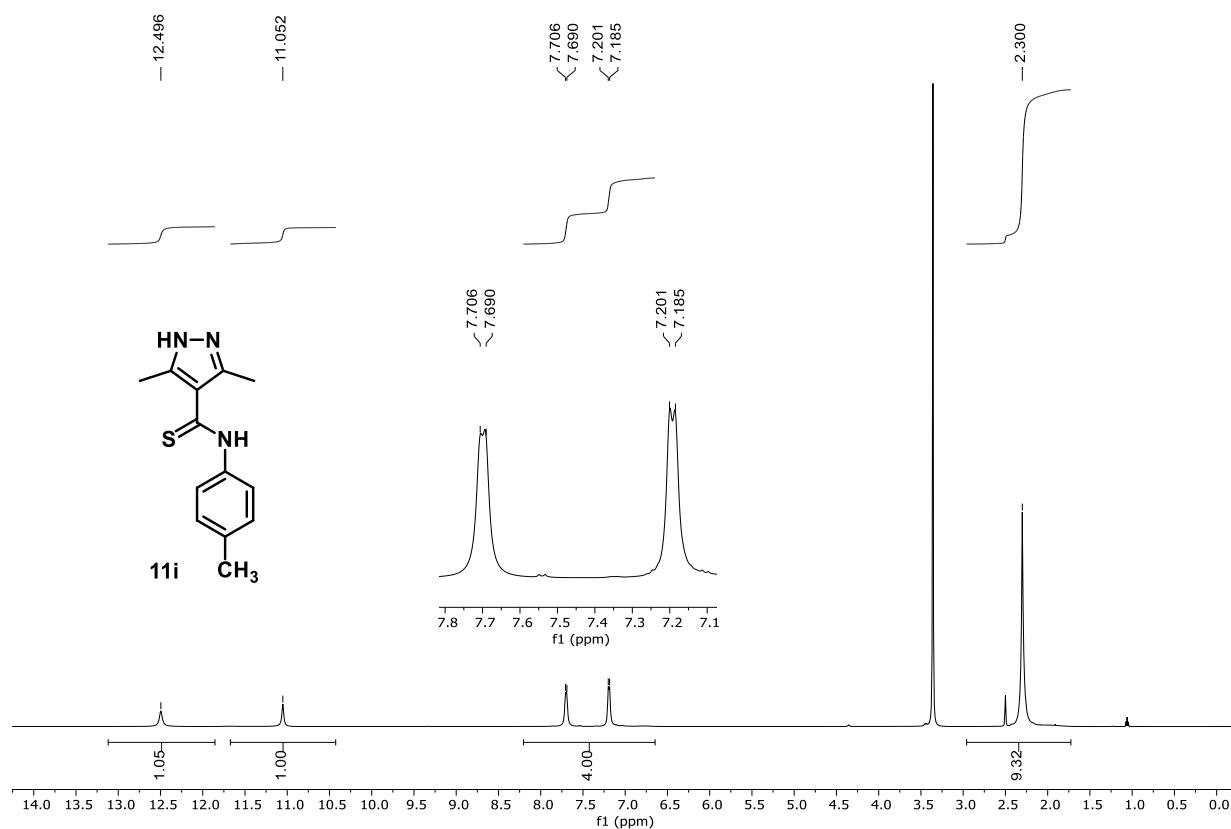
Espectro 73 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11h.



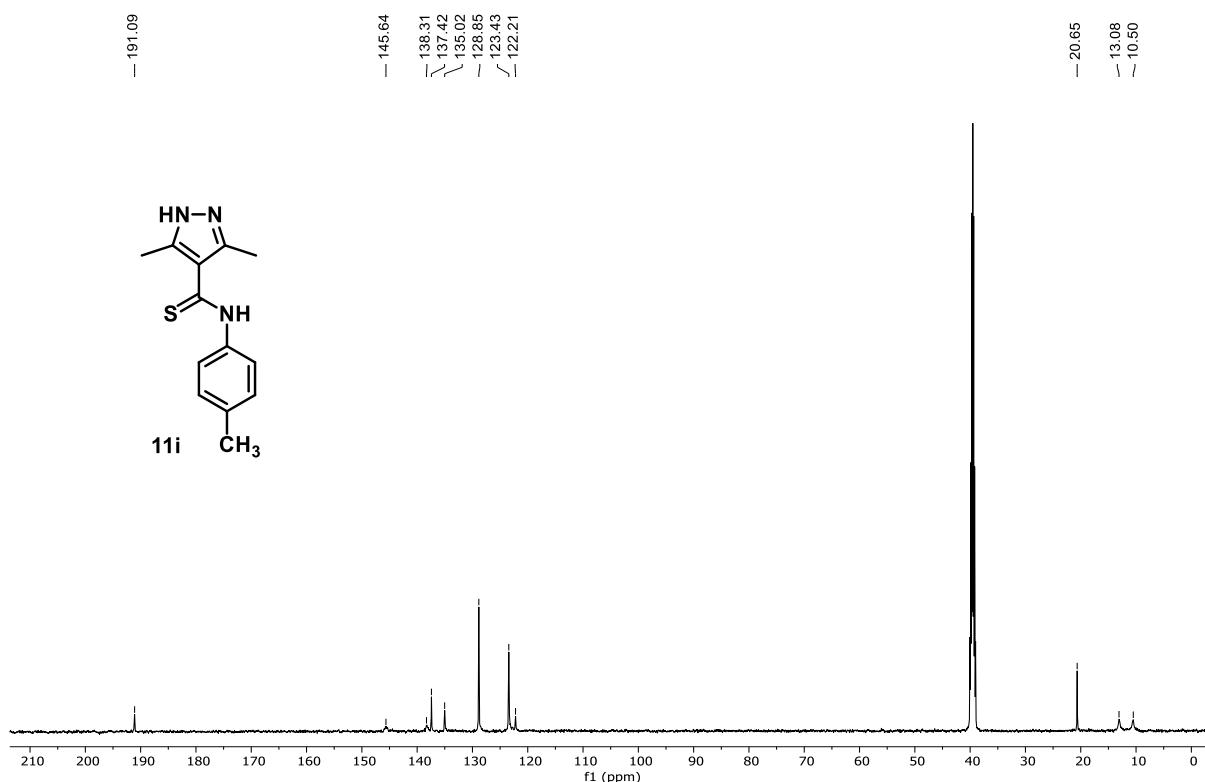
Espectro 74 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i.**



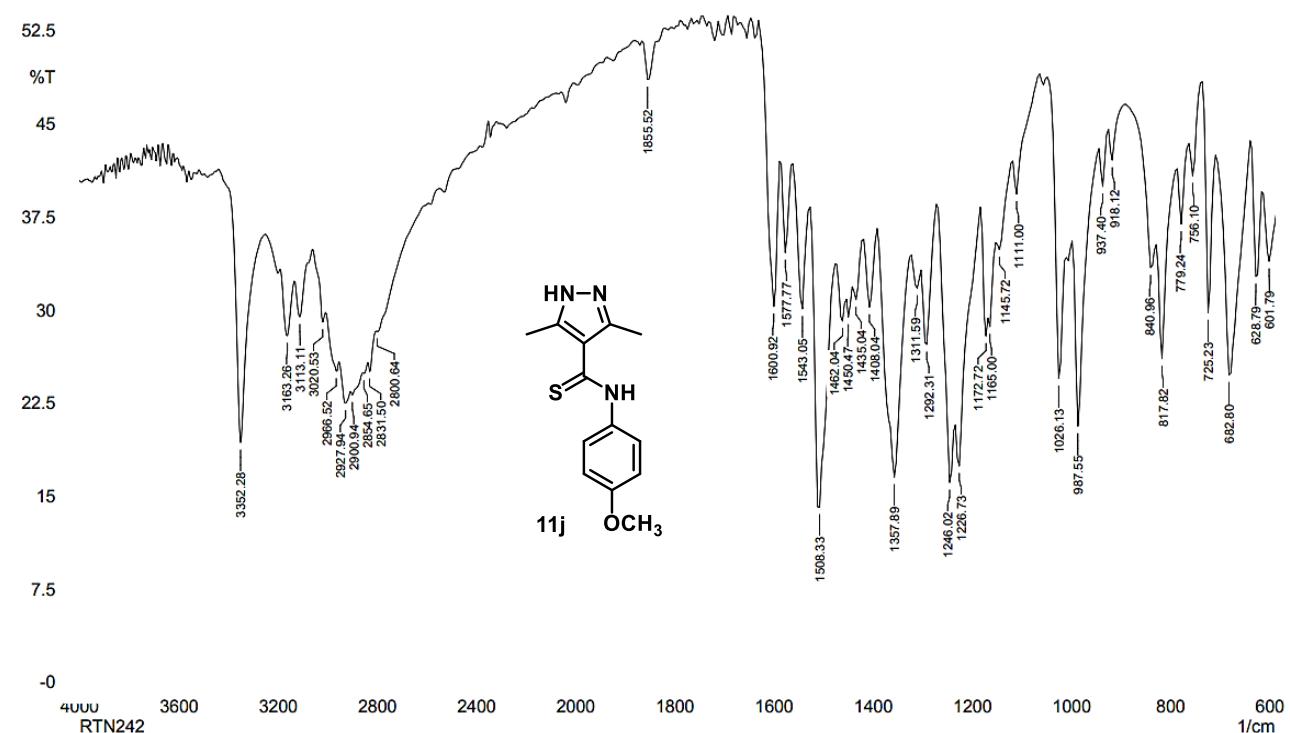
Espectro 75 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i.**



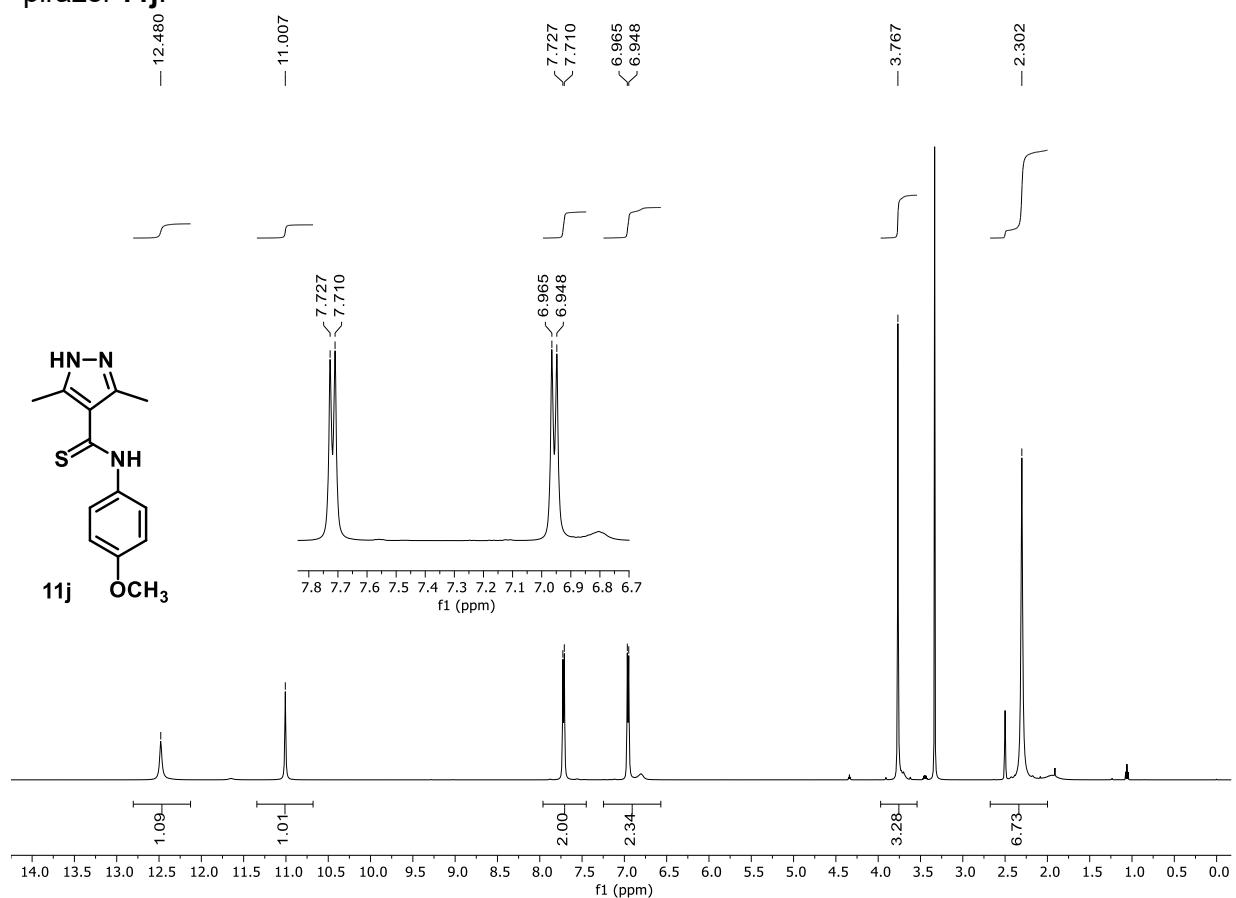
Espectro 76 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11i.**



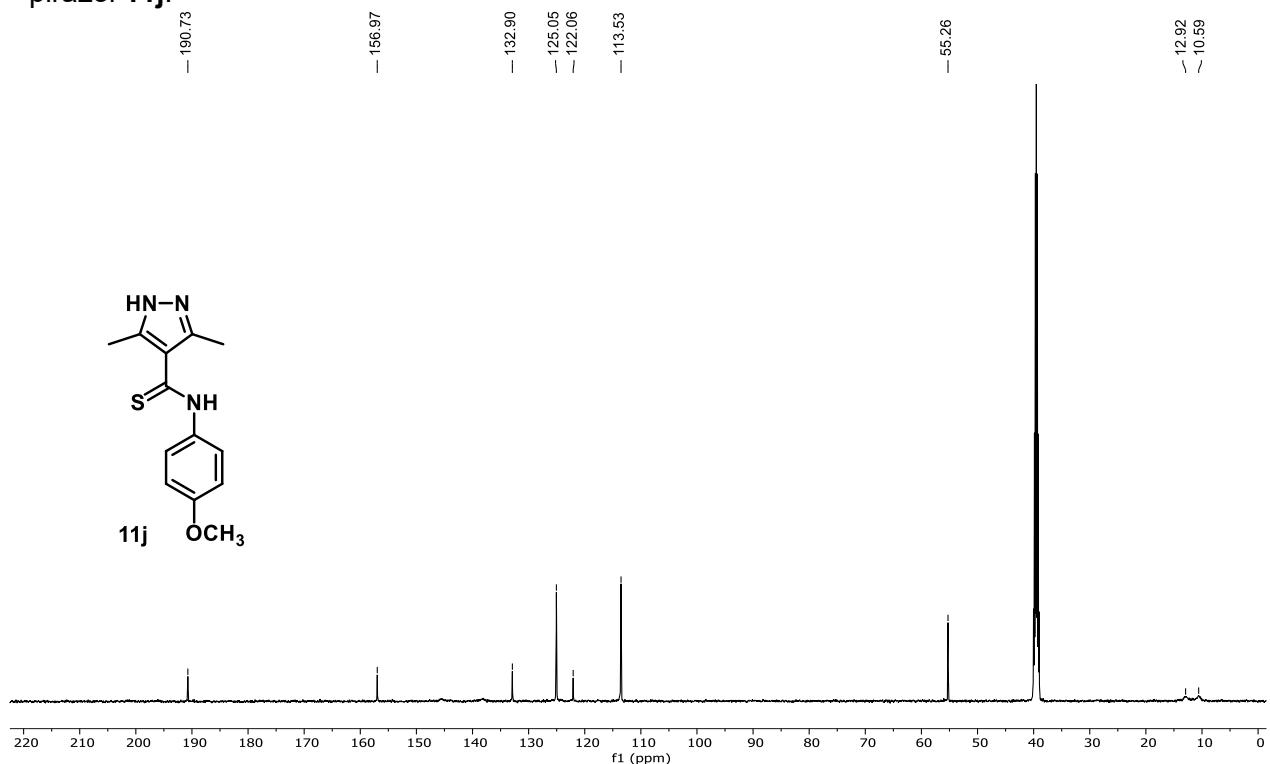
Espectro 77 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11j.**



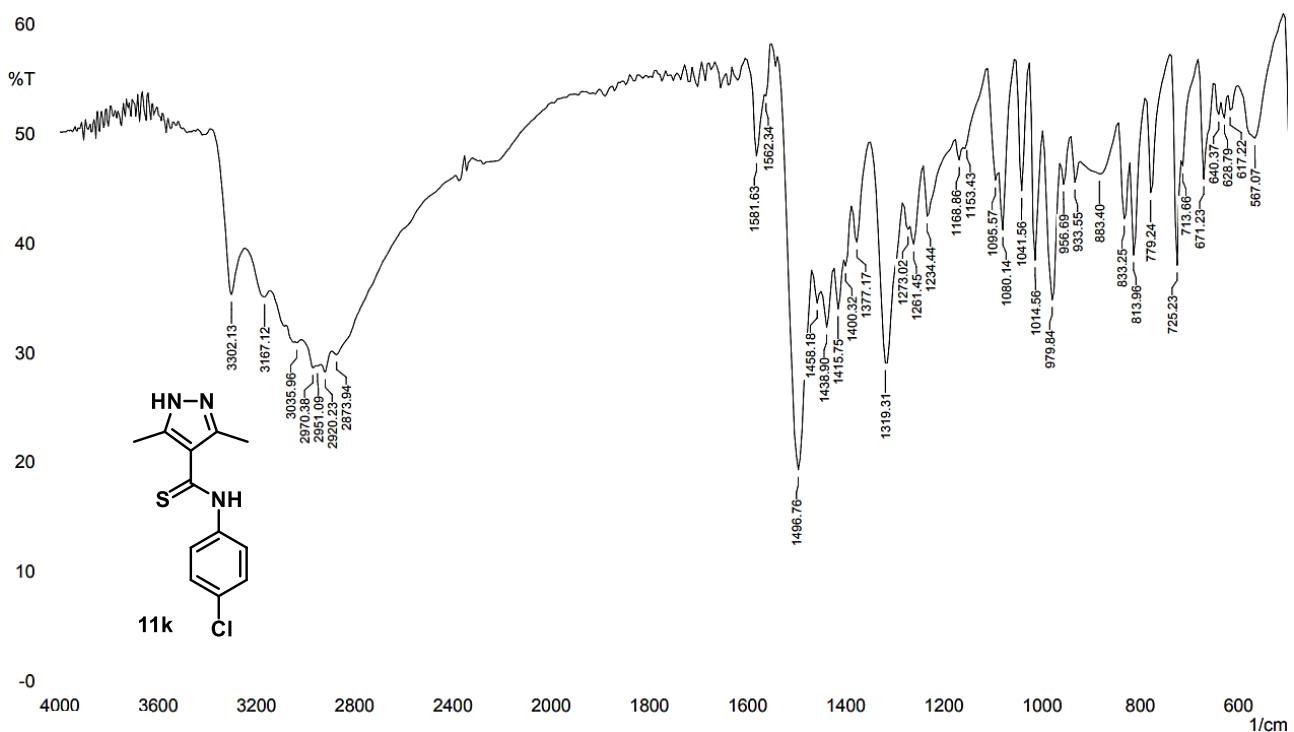
Espectro 78 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11j.



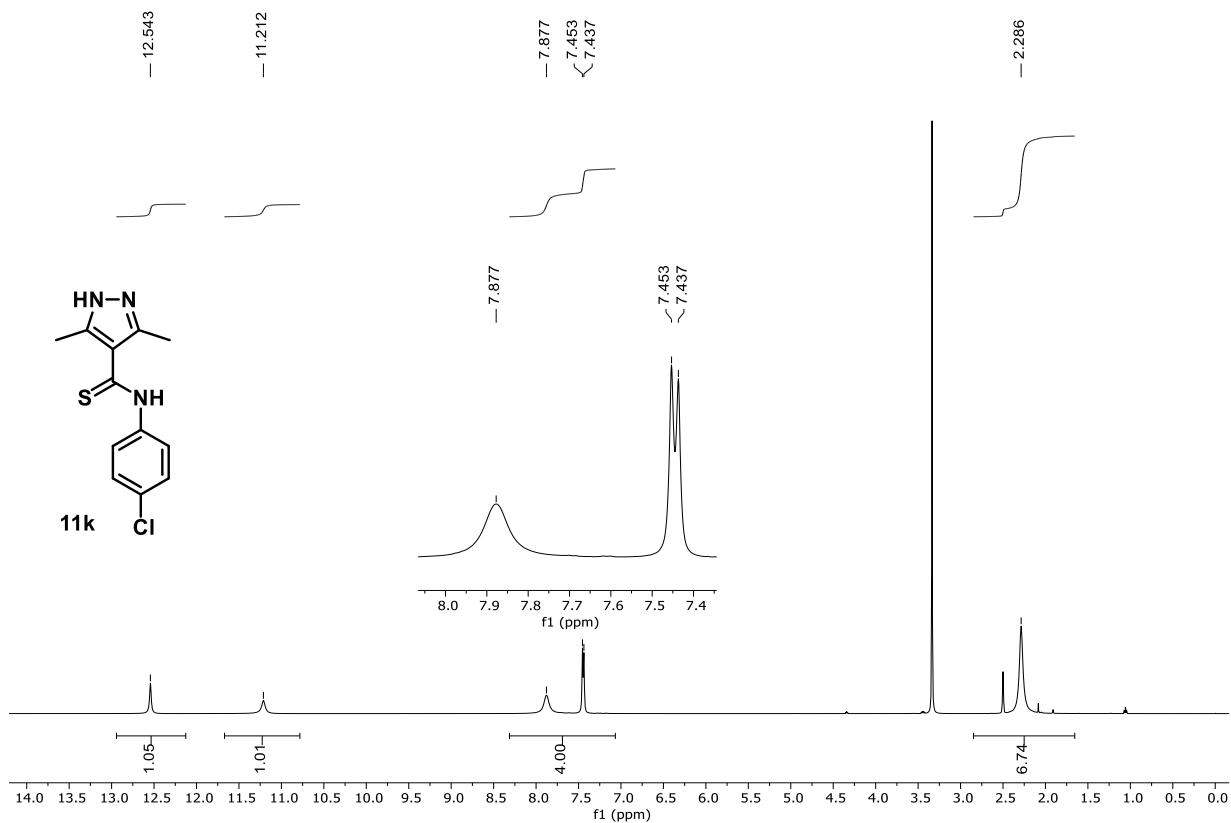
Espectro 79 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol 11j.



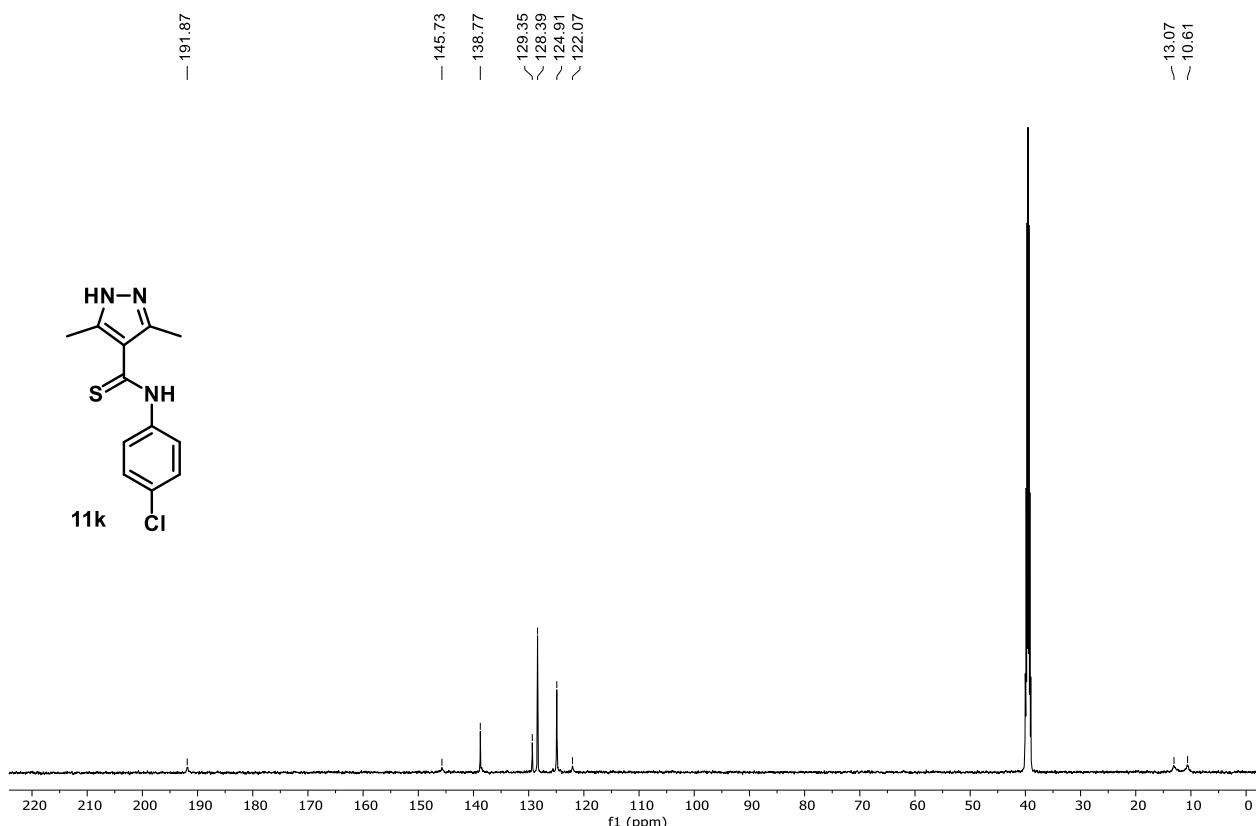
Espectro 80 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11k.**



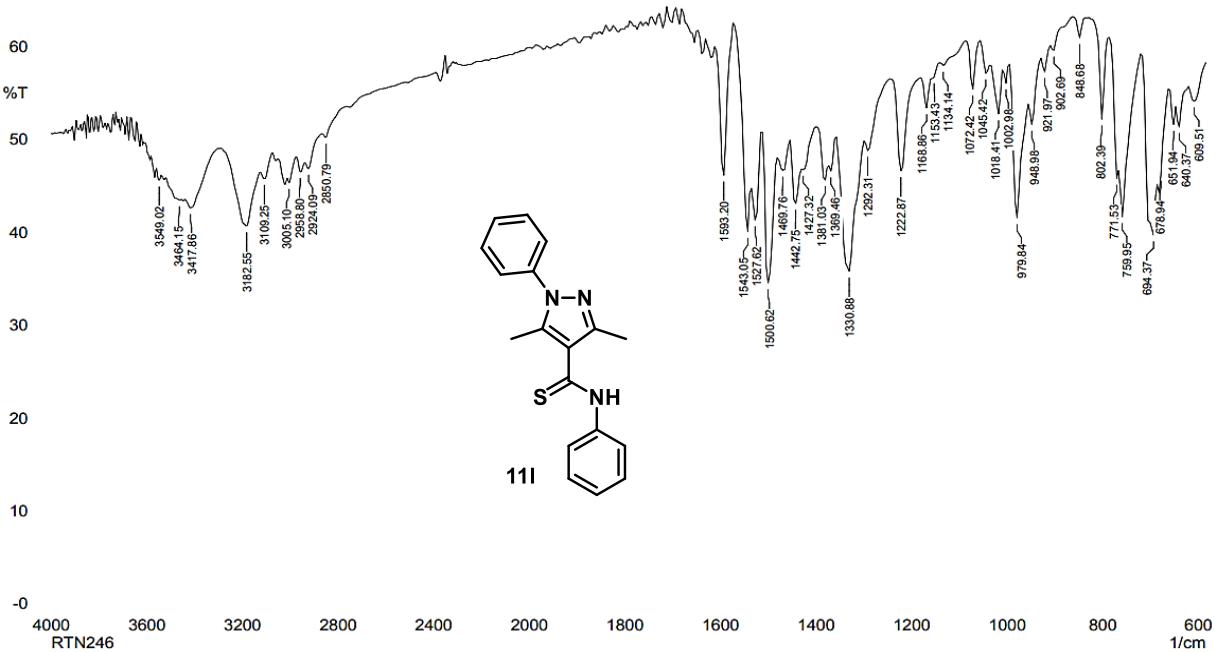
Espectro 81 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11k.**



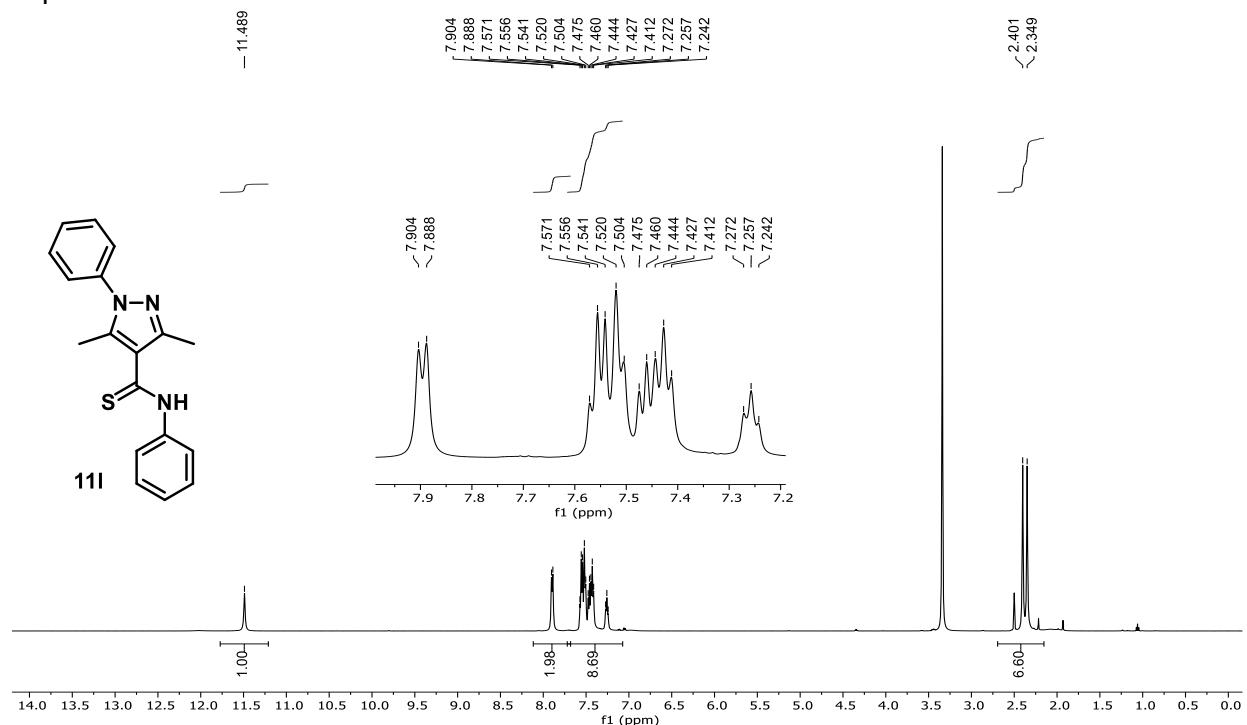
Espectro 82 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol **11k.**



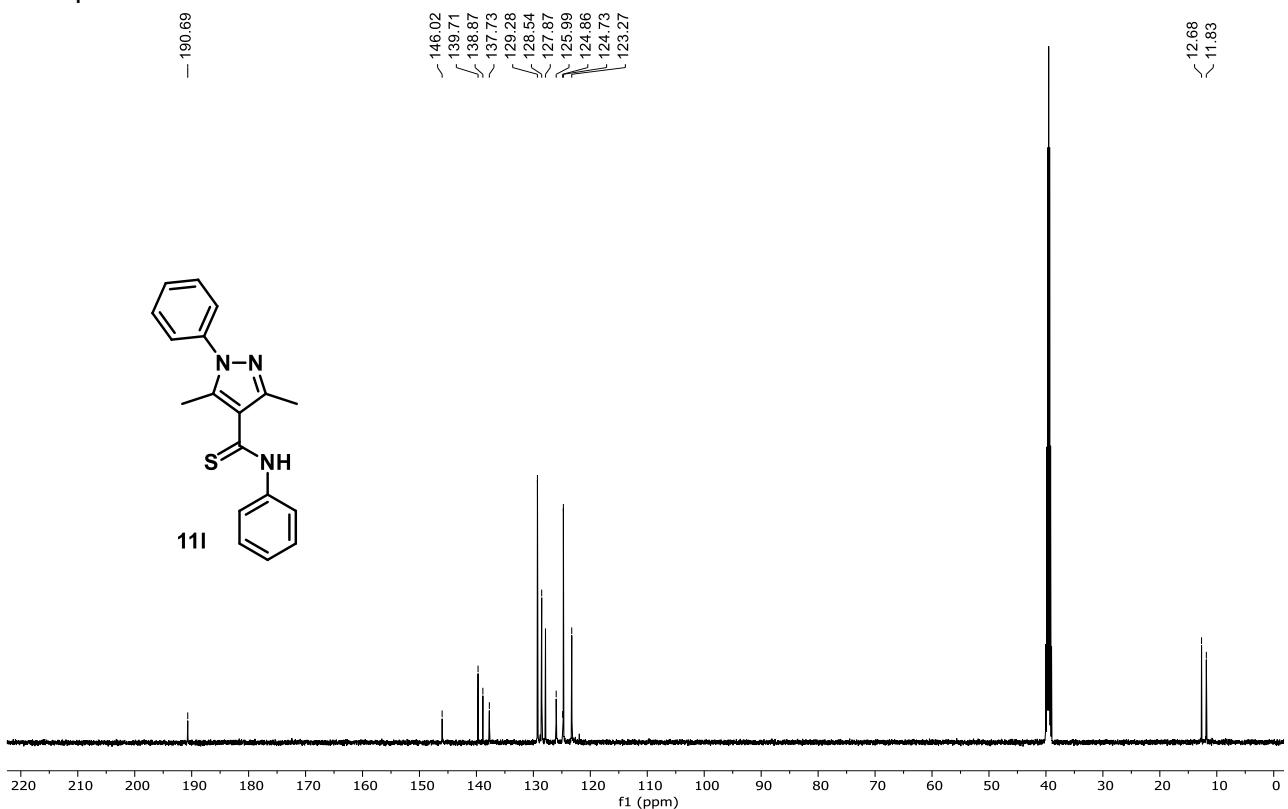
Espectro 83 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11l.**



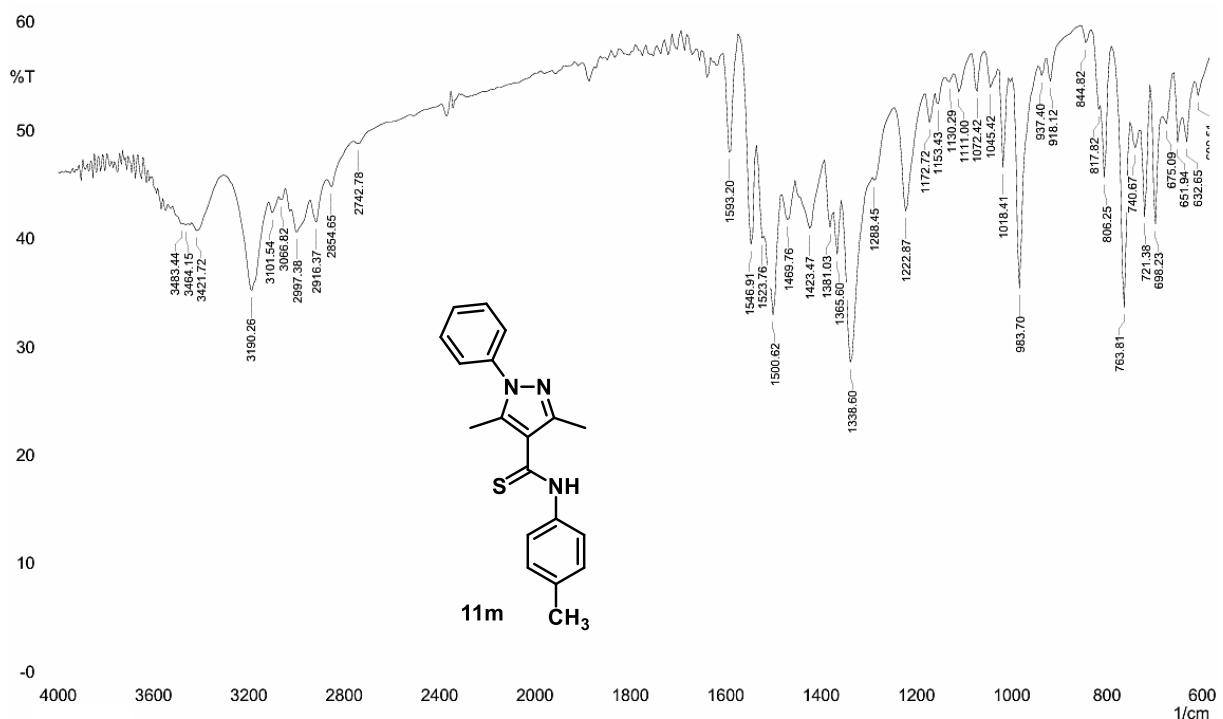
Espectro 84 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído 11I.



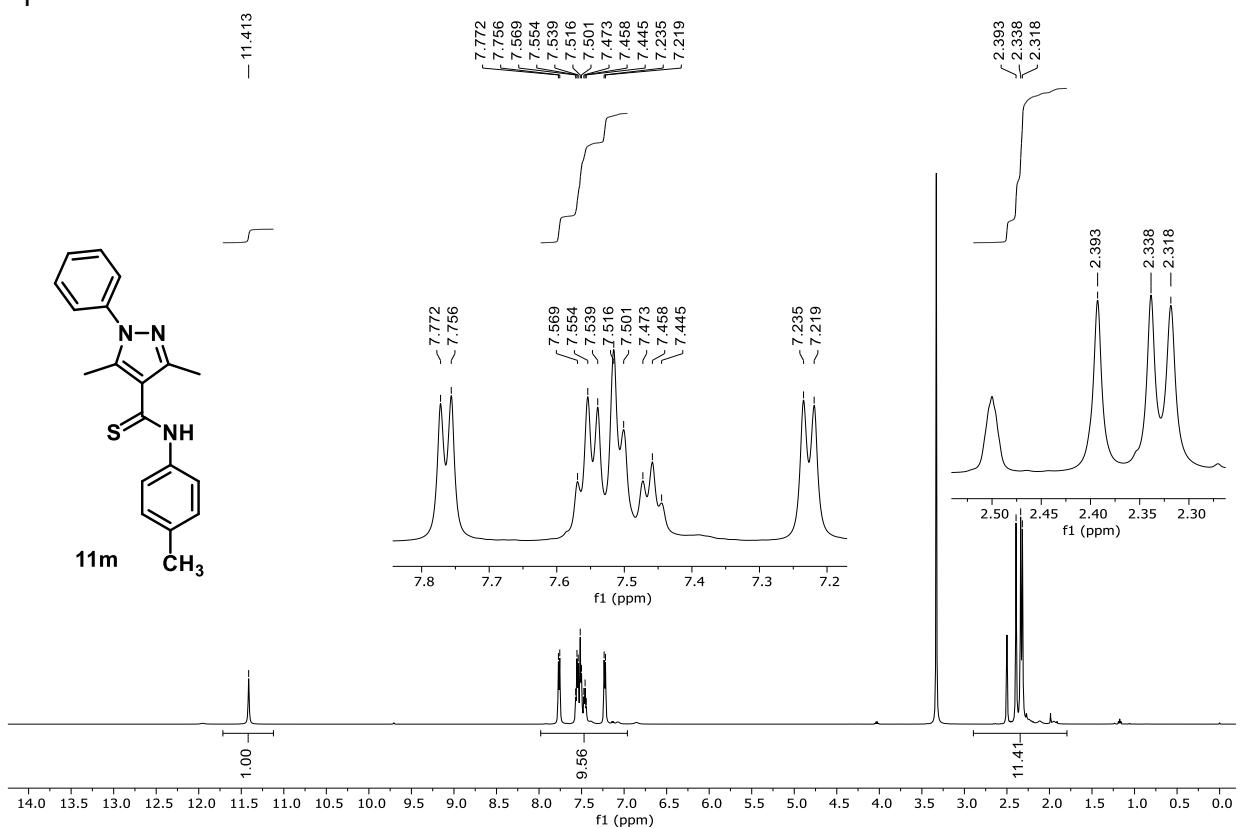
Espectro 85 - Espectro de RMN (DMSO-d6, 125 MHz) de ^{13}C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11I.**



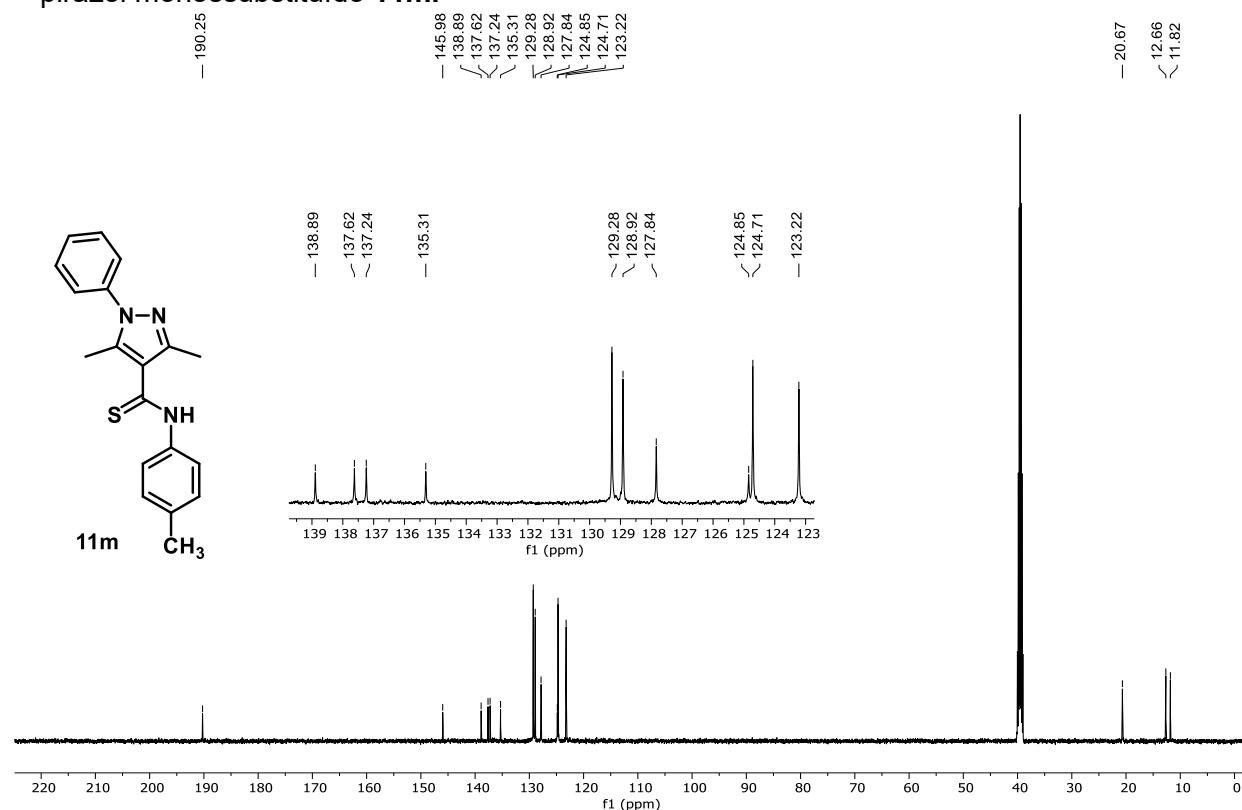
Espectro 86 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11m**.



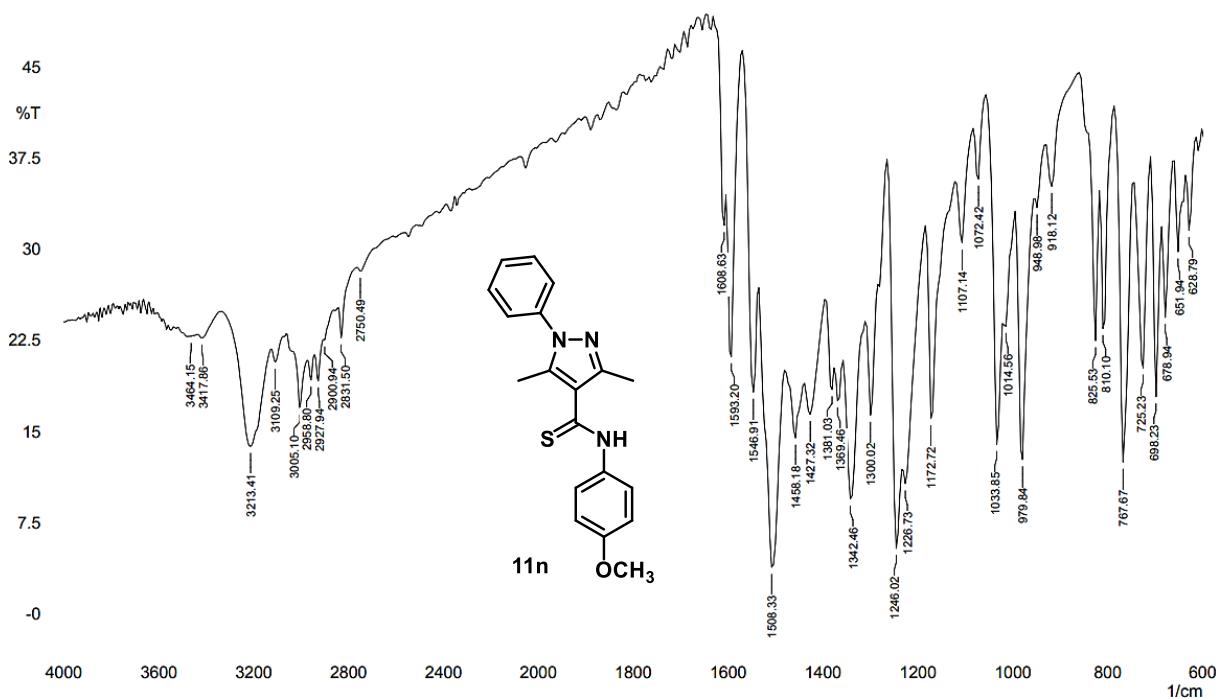
Espectro 87 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído 11m.



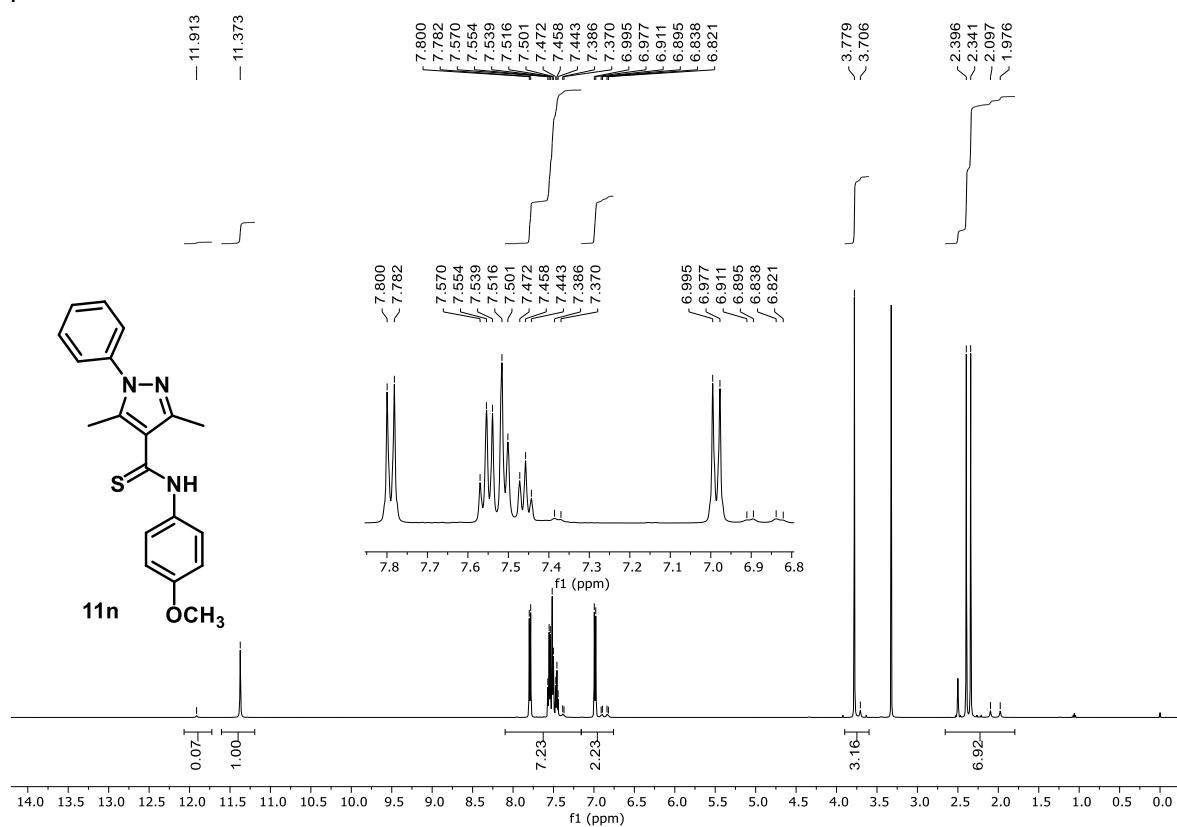
Espectro 88 - Espectro de RMN (DMSO-d6, 125 MHz) de ^{13}C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11m.**



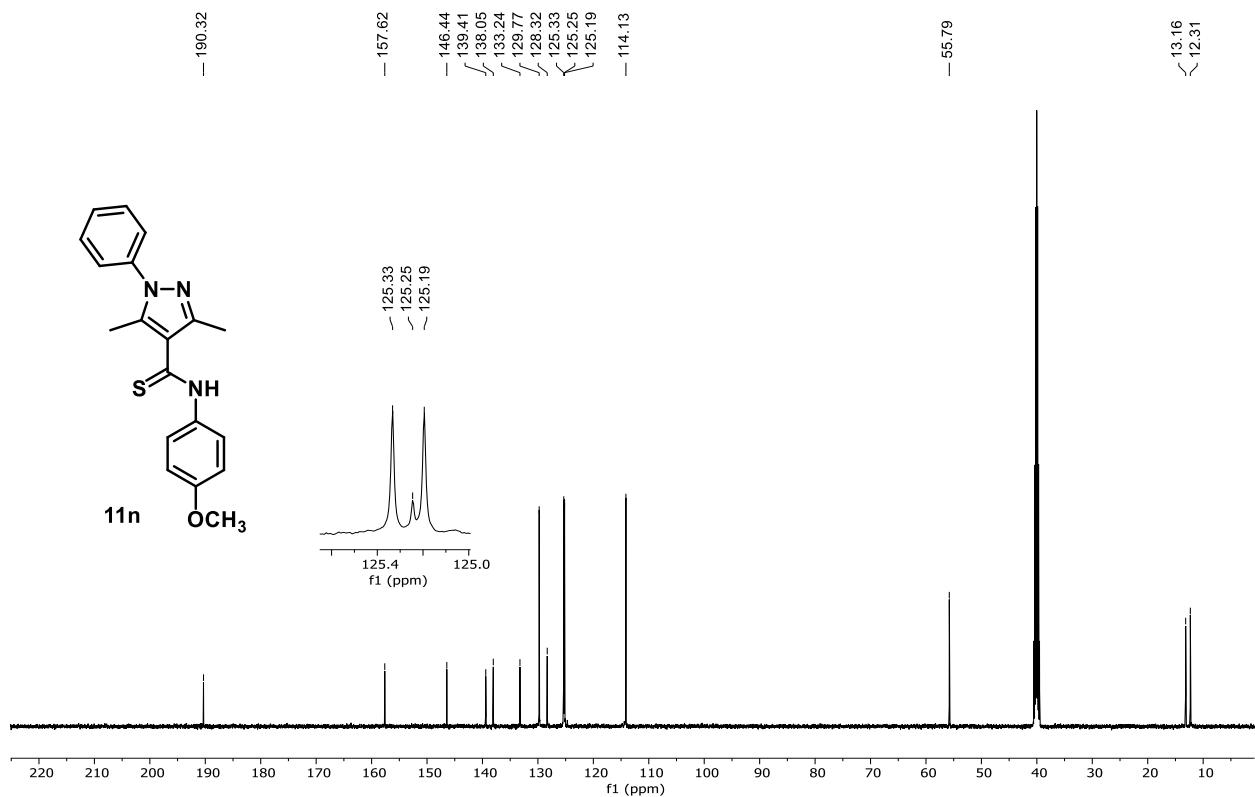
Espectro 89 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11n.**



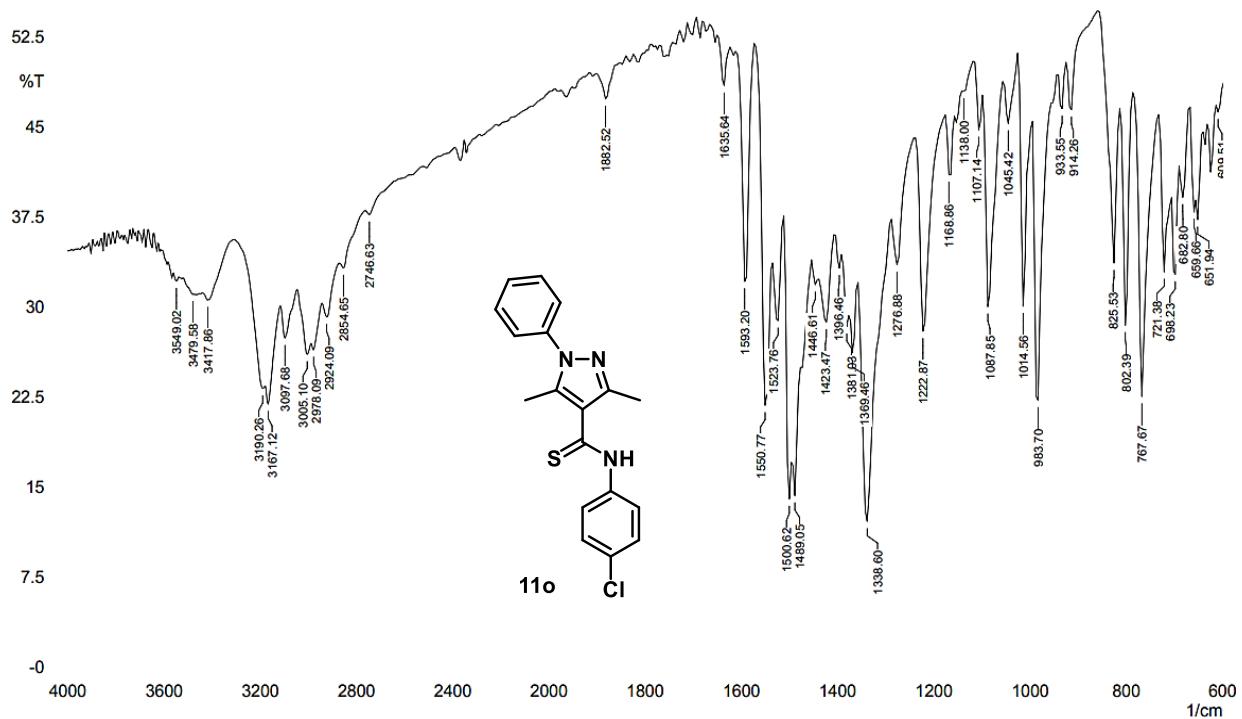
Espectro 90 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11n.**



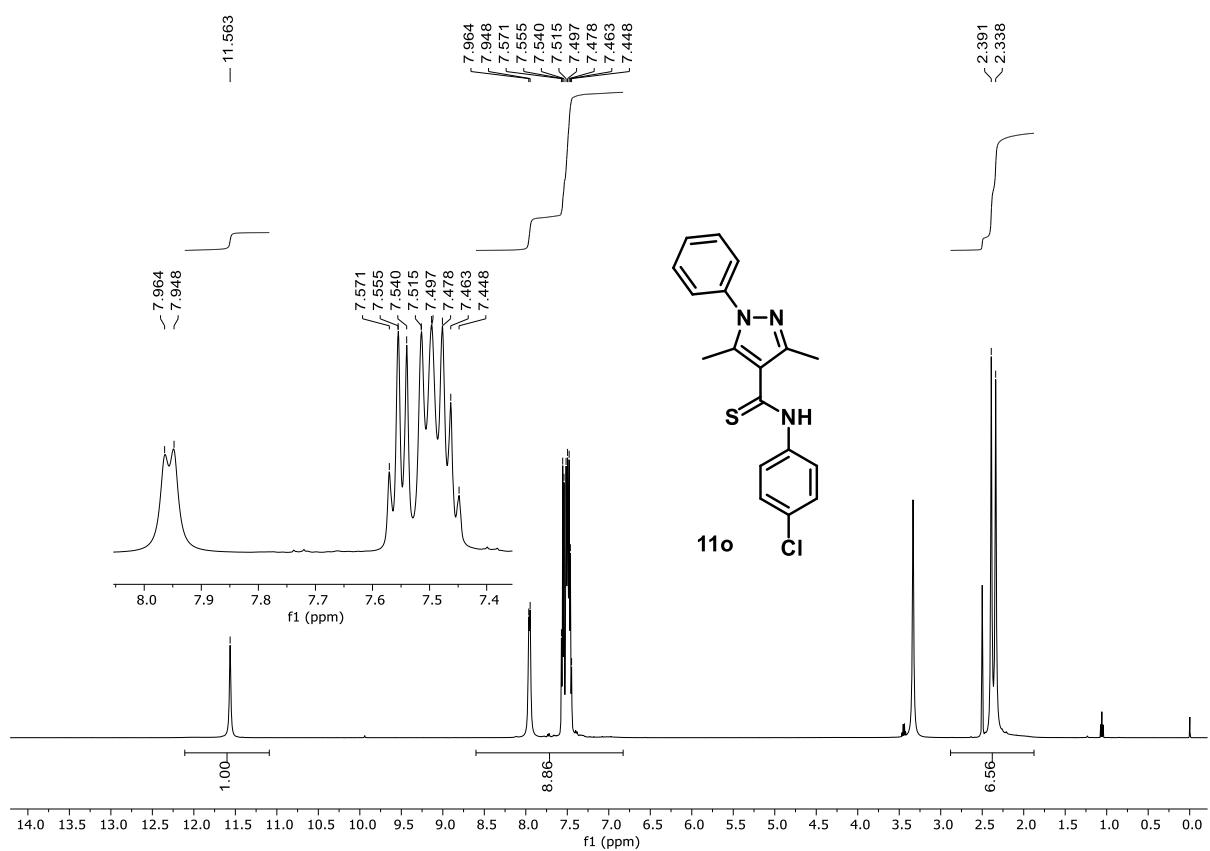
Espectro 91 - Espectro de RMN (DMSO-d6, 125 MHz) de ^{13}C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11n.**



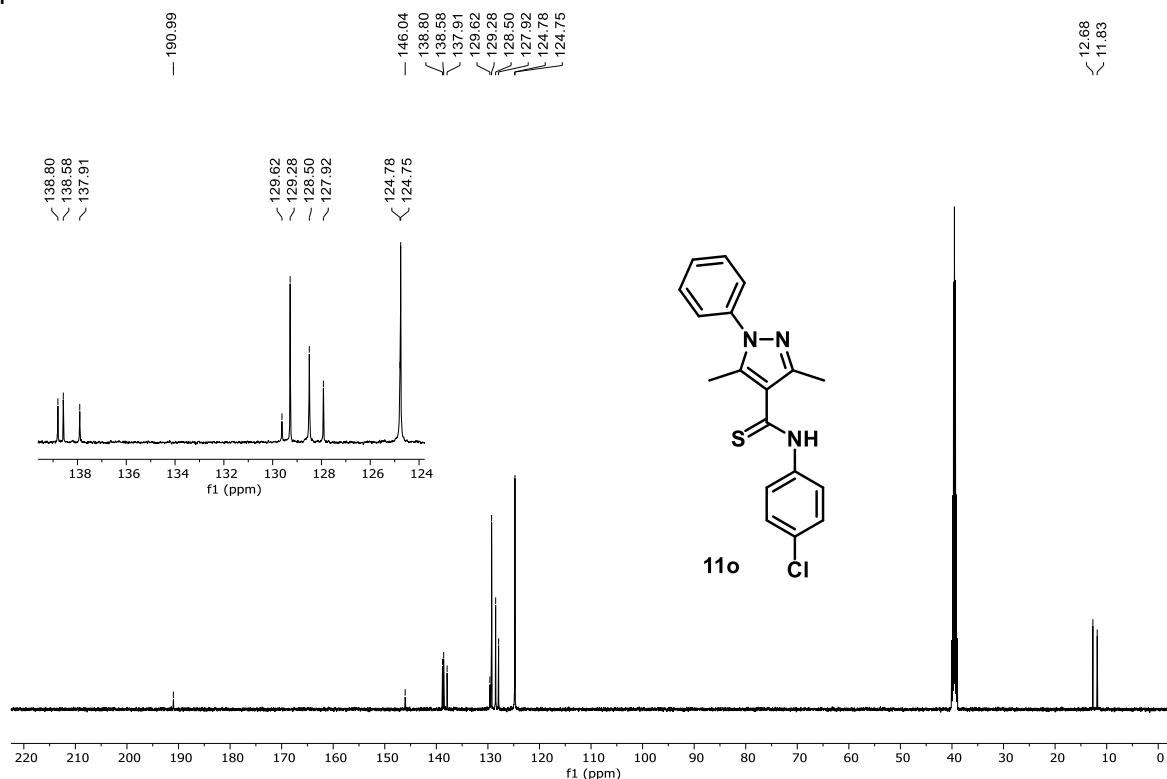
Espectro 92 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11o.**



Espectro 93 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído 11o.

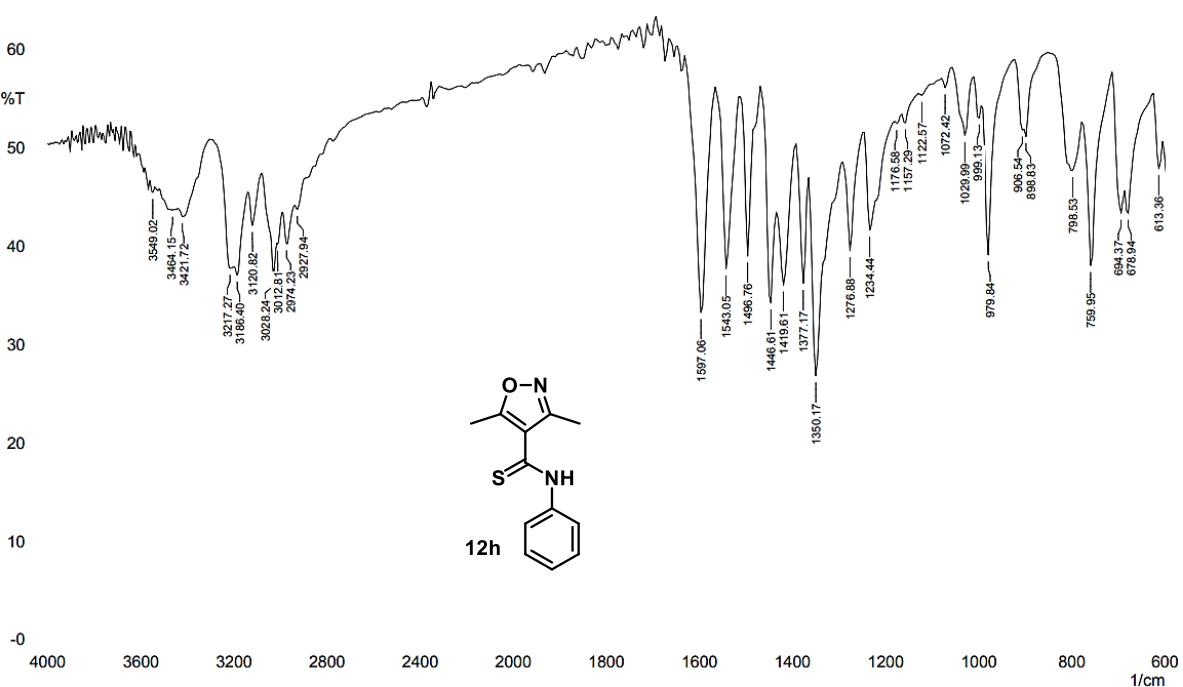


Espectro 94 - Espectro de RMN (DMSO-d6, 125 MHz) de ^{13}C do 3,5-dimetil-4-tioamida-pirazol monossubstituído **11o.**

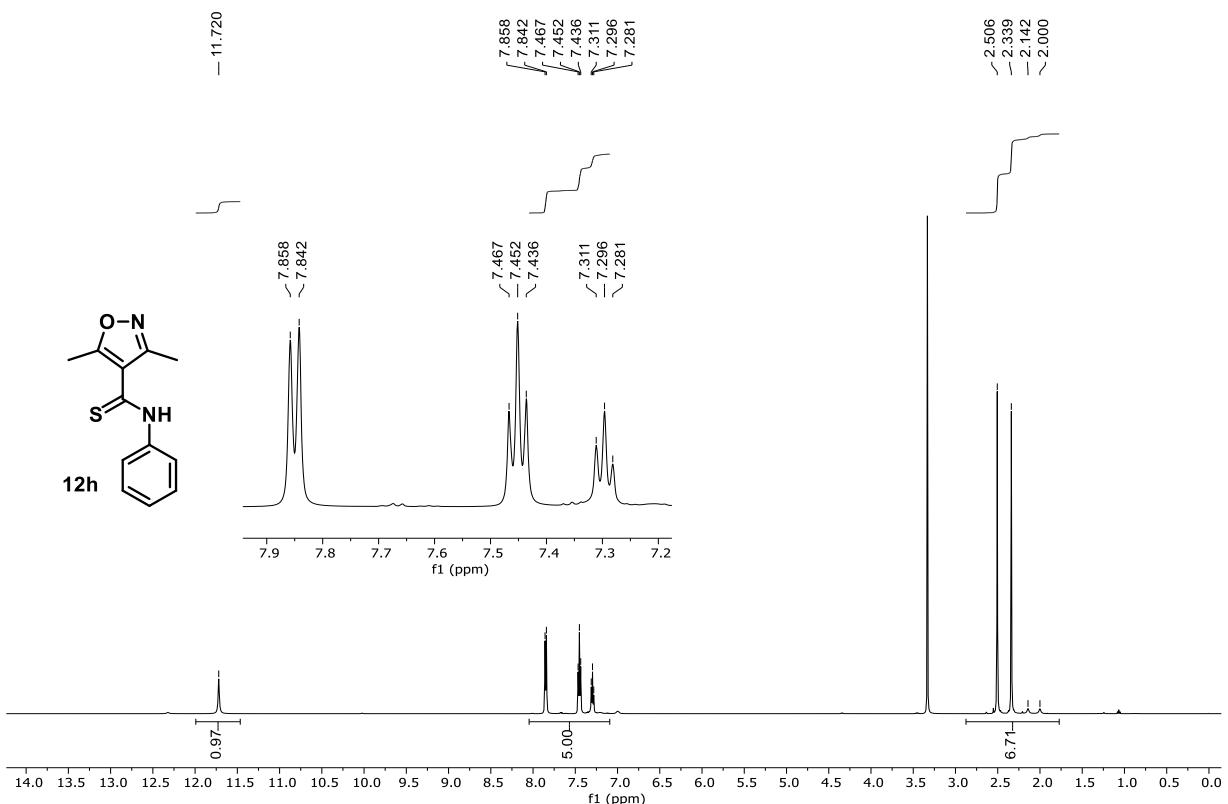


ANEXO C – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DOS 3,5-DIMETIL-4-TIOAMIDA-ISOXAZÓIS SINTETIZADOS

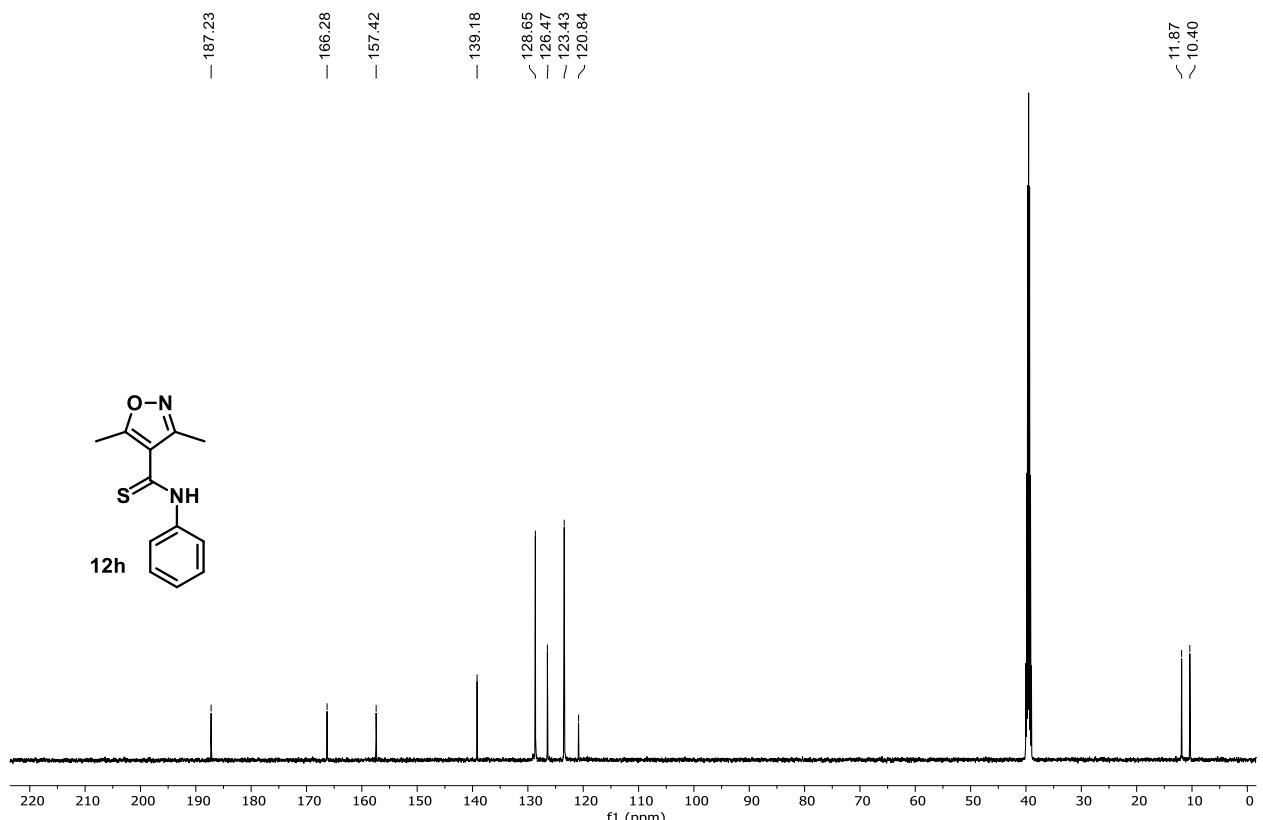
Espectro 95 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12h.**



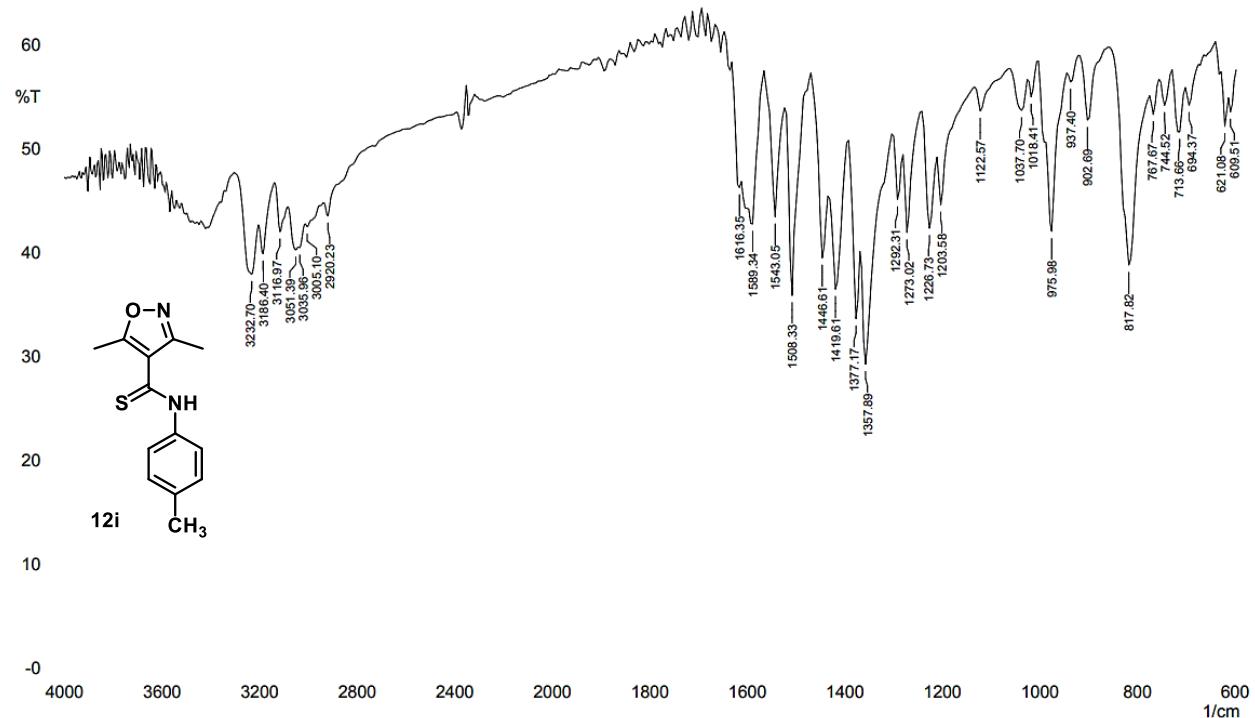
Espectro 96 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoaxazol 12h.



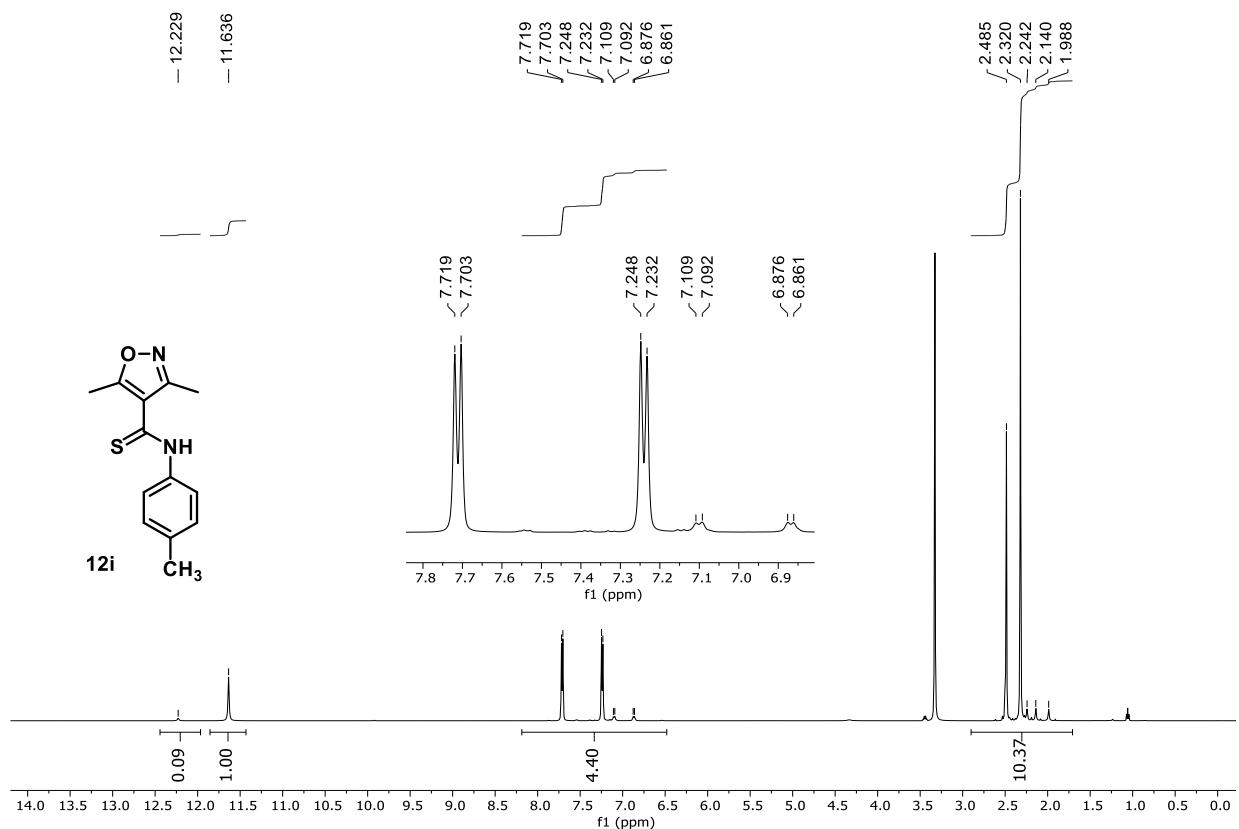
Espectro 97 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoaxazol 12h.



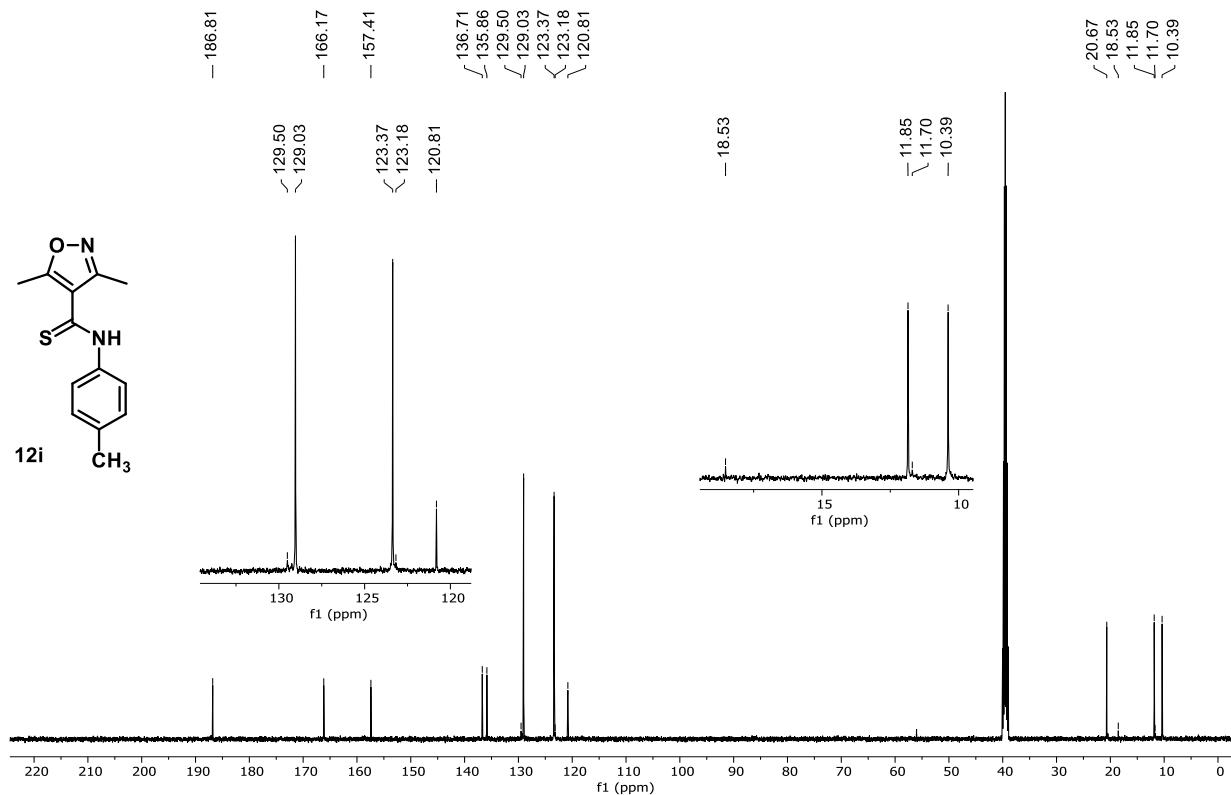
Espectro 98 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i.**



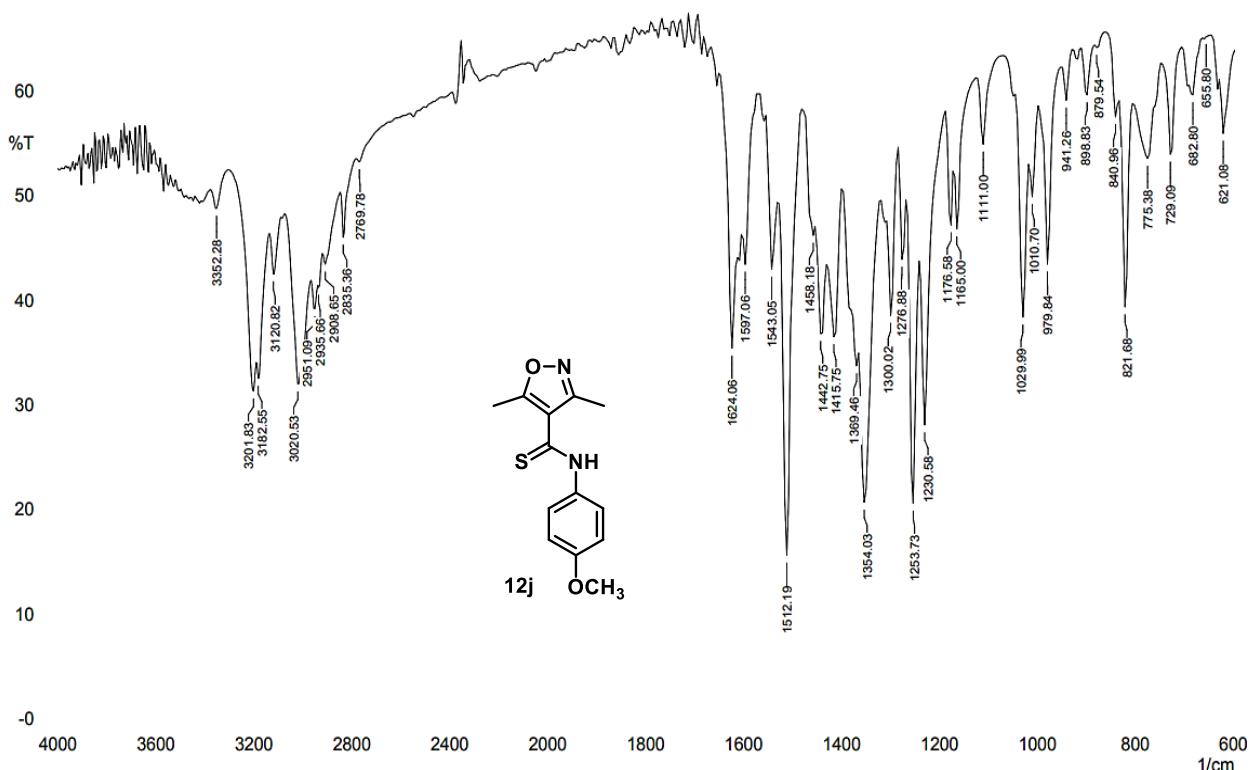
Espectro 99 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol **12i.**



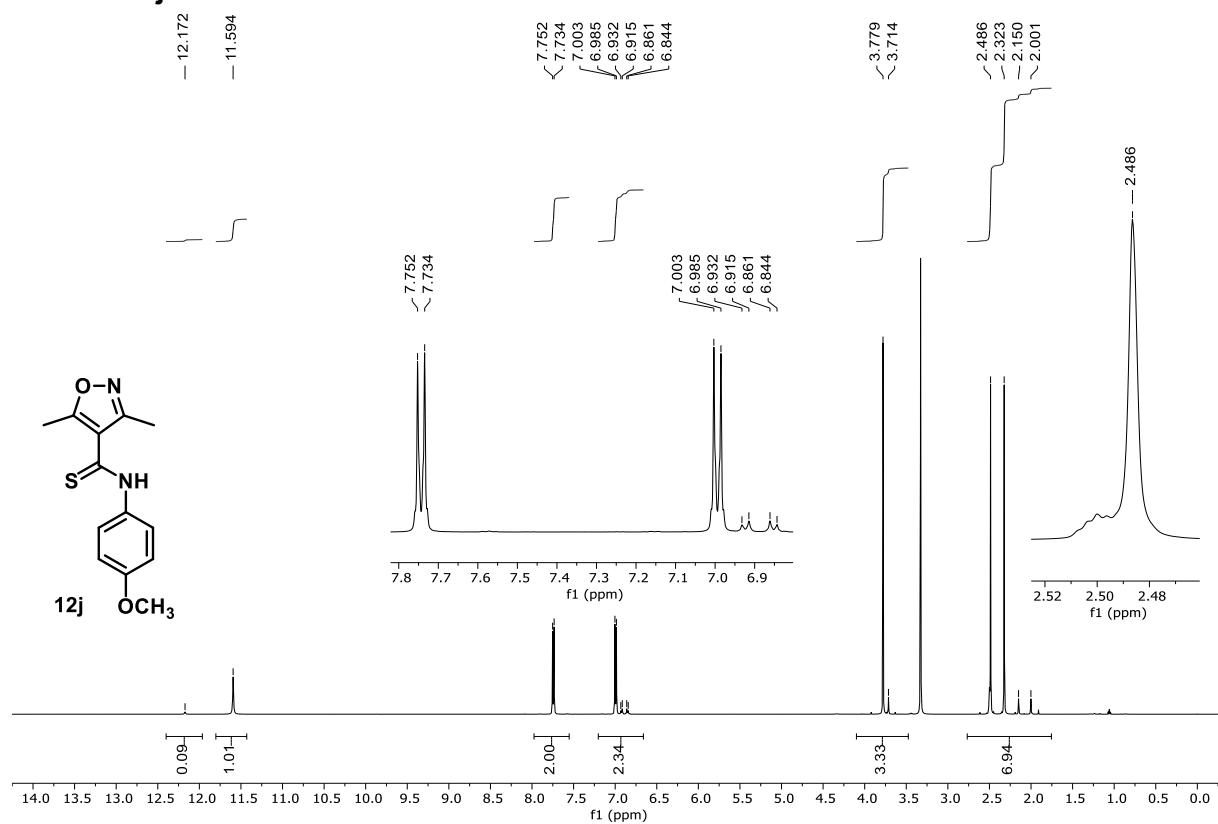
Espectro 100 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 12i.



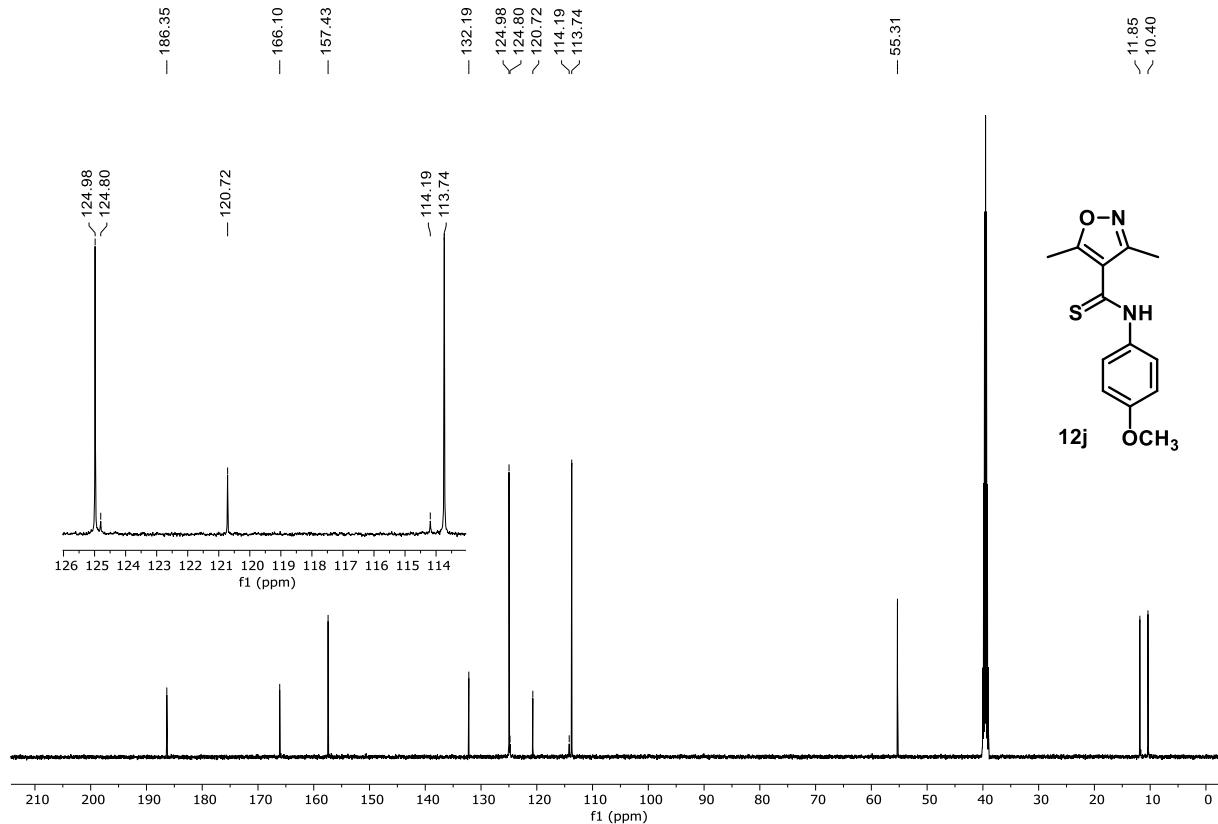
Espectro 101 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoxazol 12j.



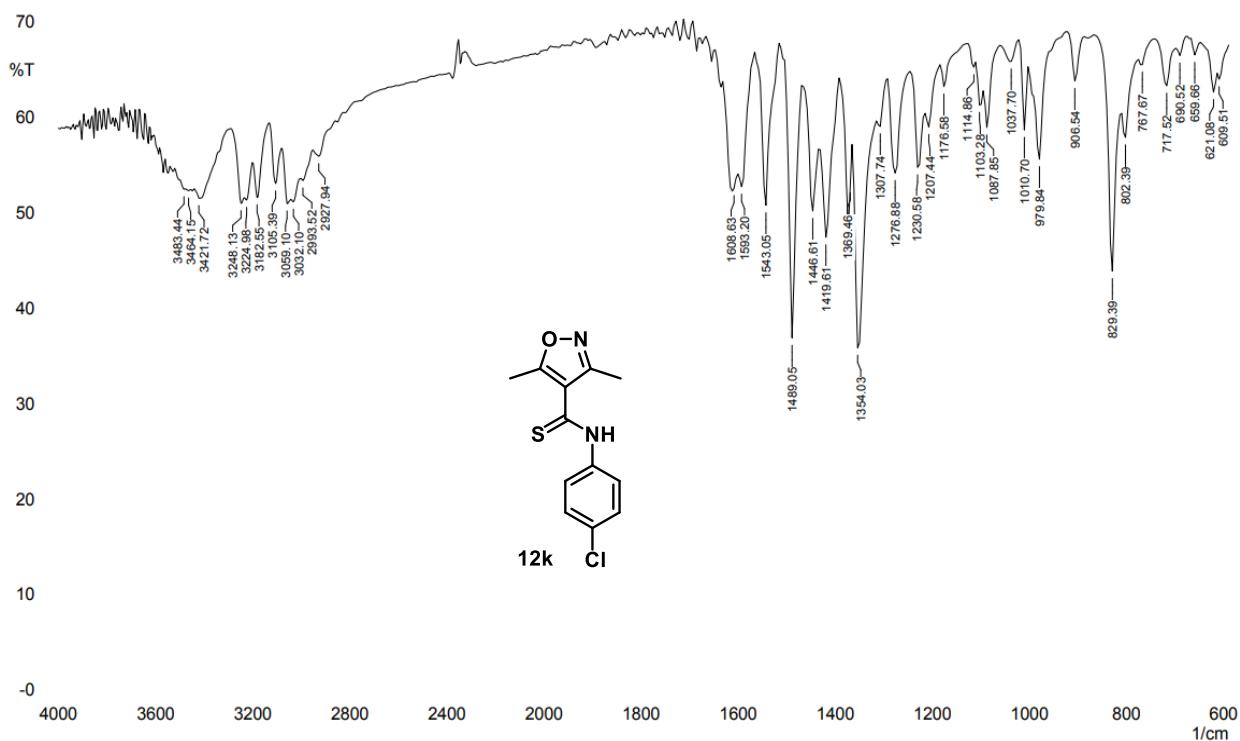
Espectro 102 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoaxazol 12j.



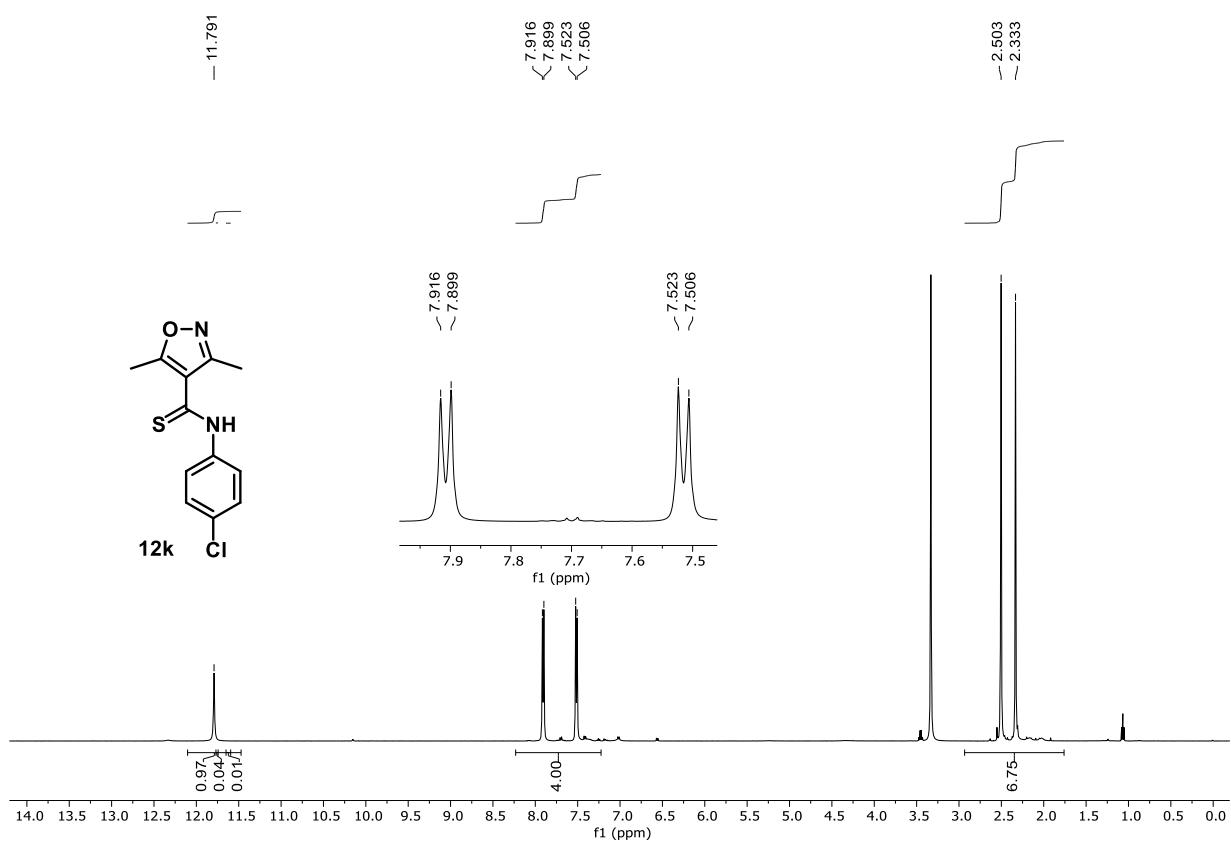
Espectro 103 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoaxazol 12j.



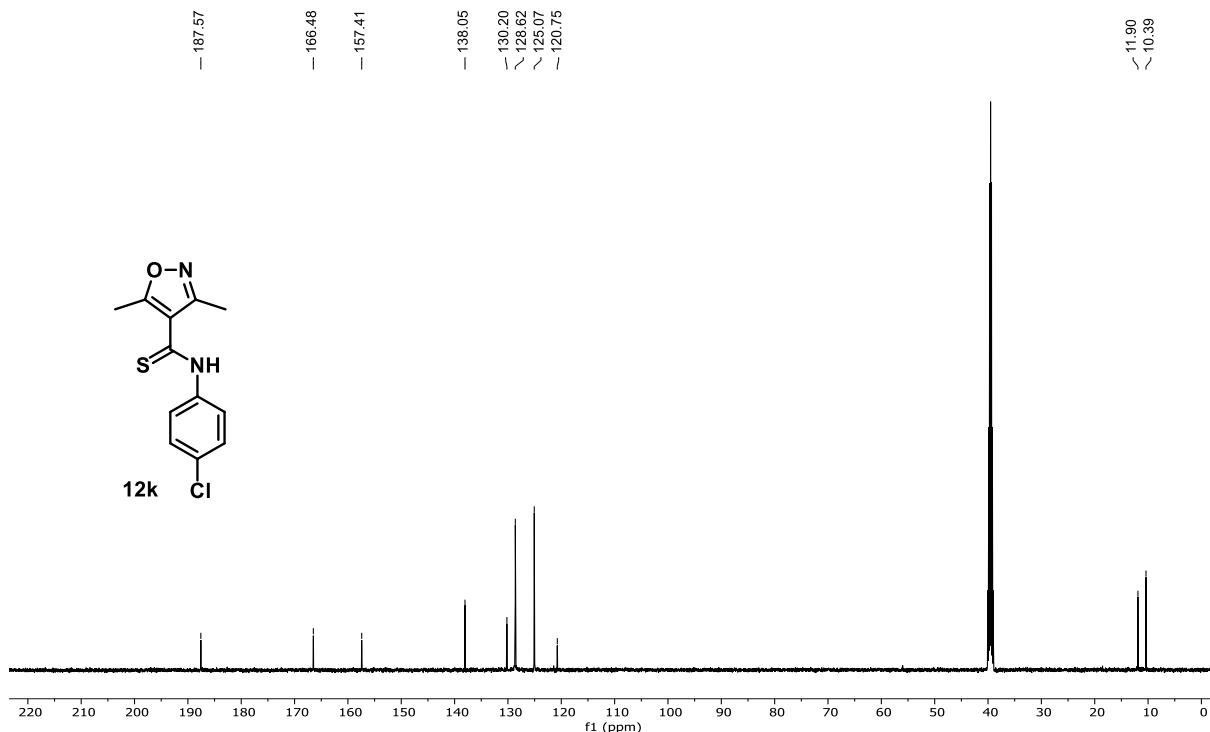
Espectro 104 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3,5-dimetil-4-tioamida-oxazol **12k.**



Espectro 105 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3,5-dimetil-4-tioamida-oxazol **12k.**

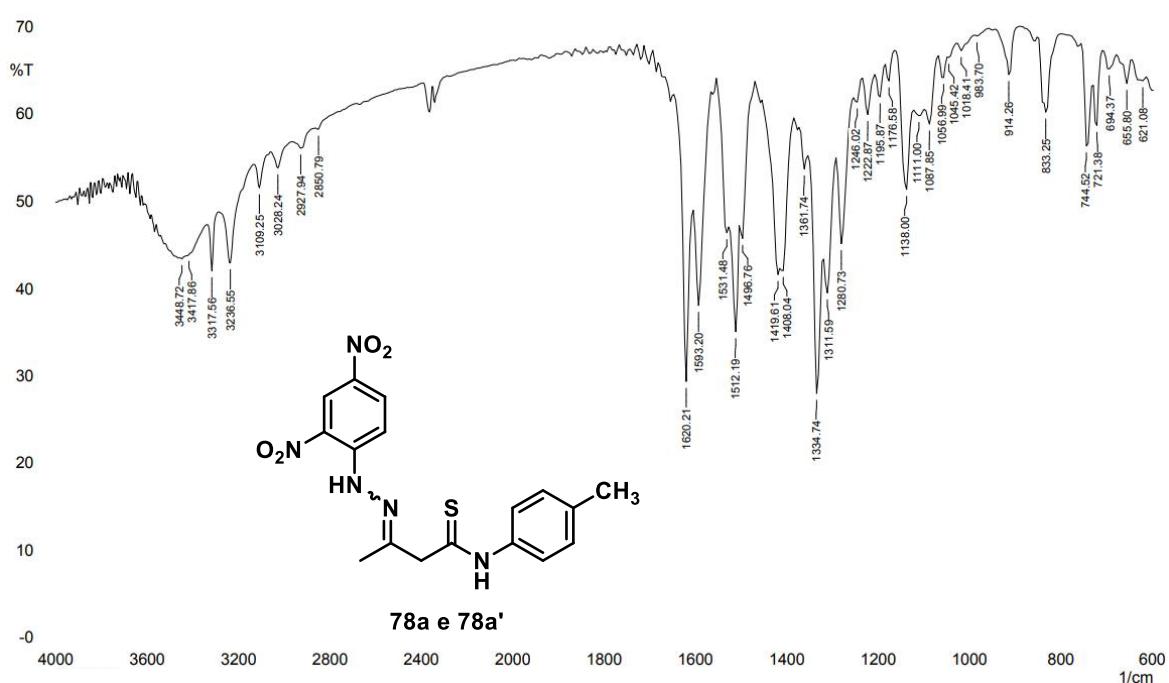


Espectro 106 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3,5-dimetil-4-tioamida-isoaxazol 12k

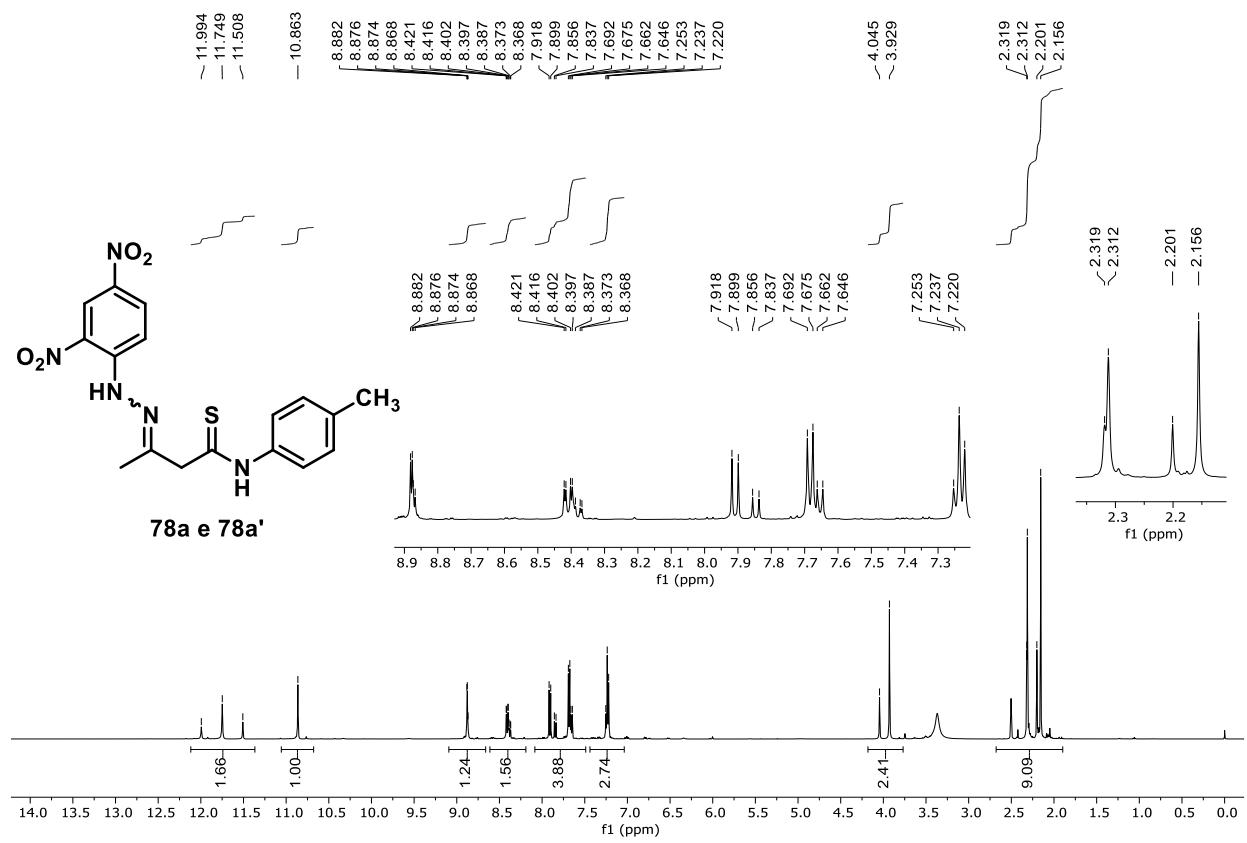


ANEXO D – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DAS 3-(2-(2,4-DINITROFENIL)HIDRAZONA)-N-FENILBUTANOTIOAMIDA SINTETIZADAS

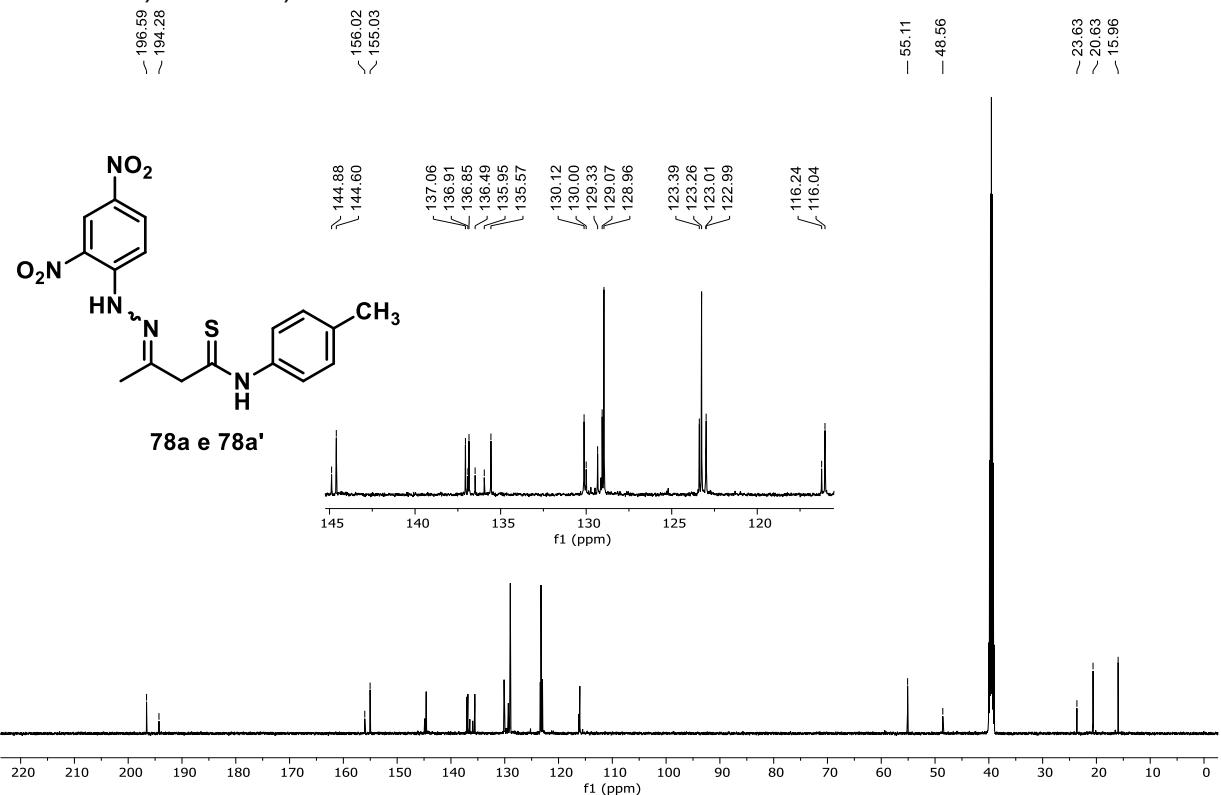
Espectro 107 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 78a e 78a'.



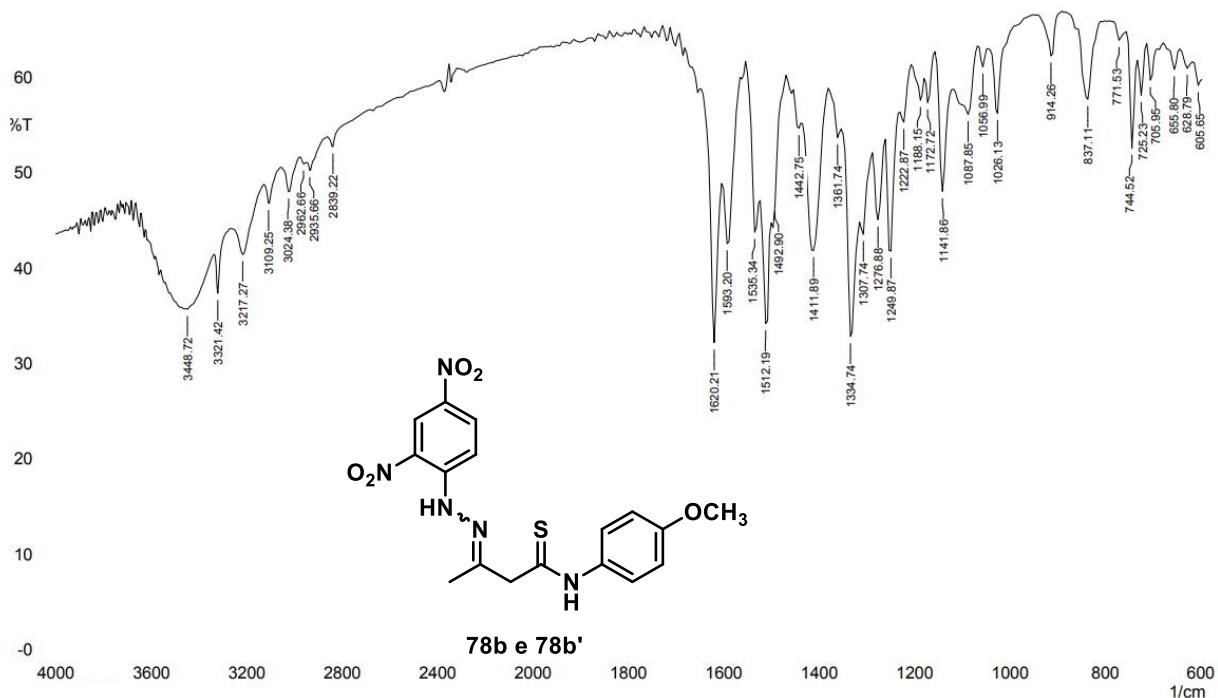
Espectro 108 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78a** e **78a'**.



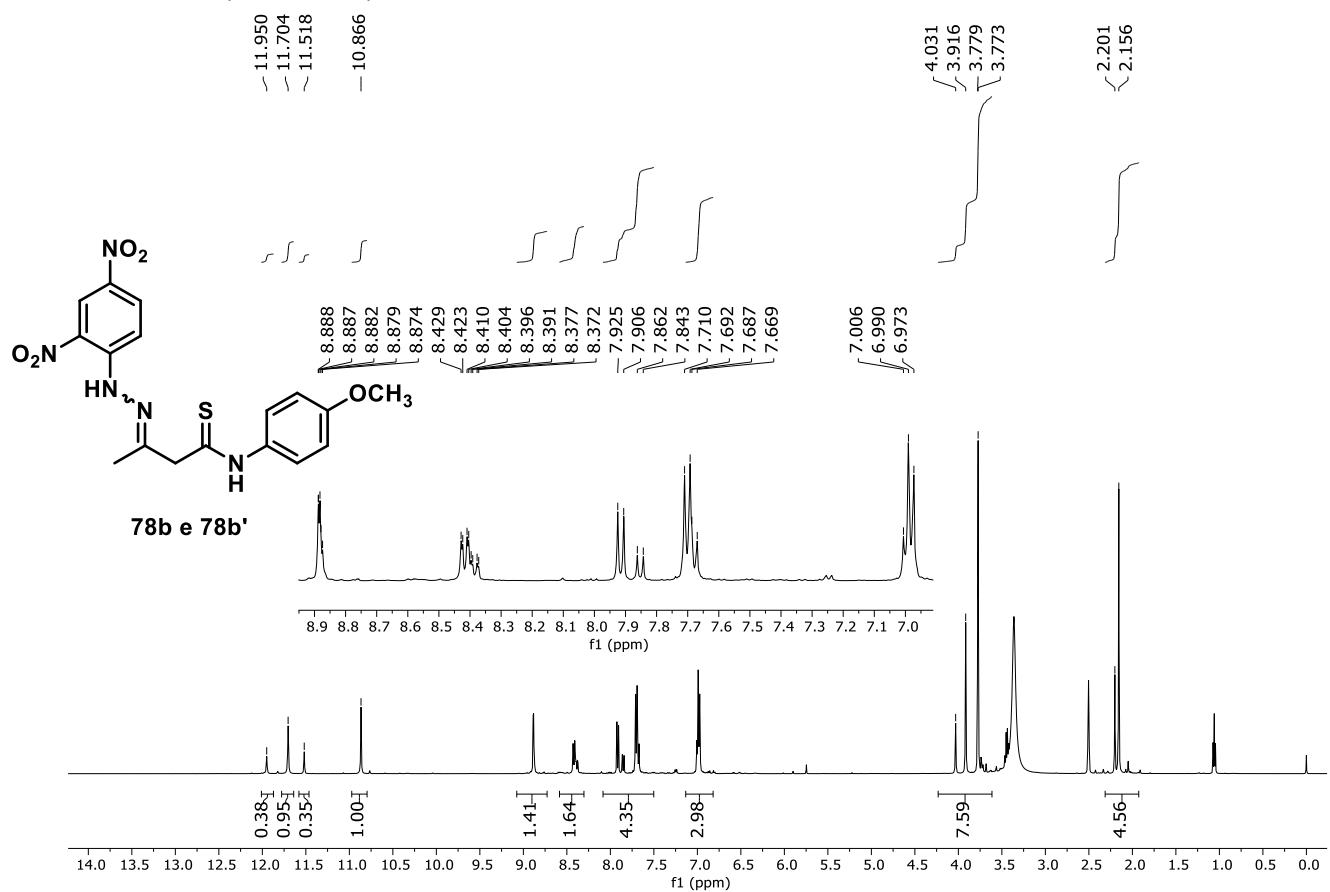
Espectro 109 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazone)-N-fenilbutanotioamida **78a** e **78a'**.



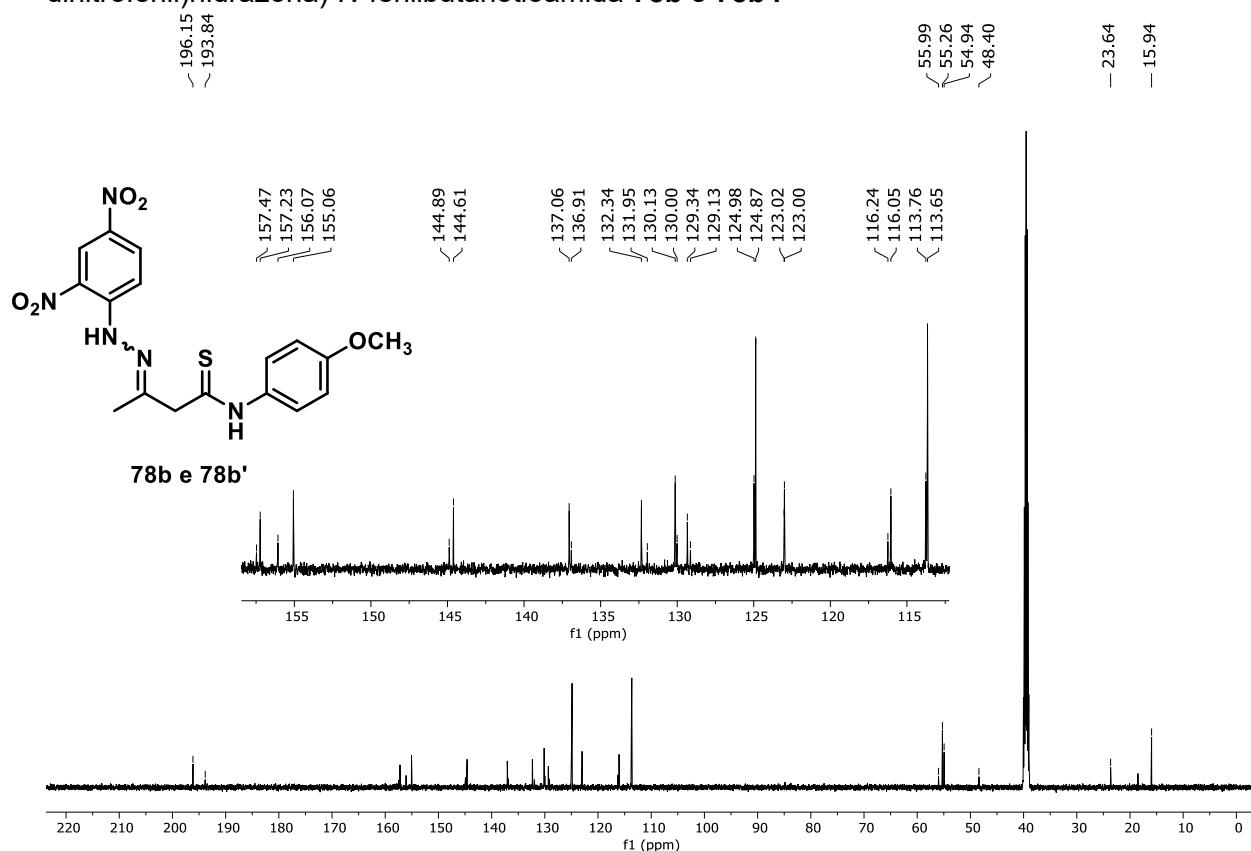
Espectro 110 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78b e **78b'**.**



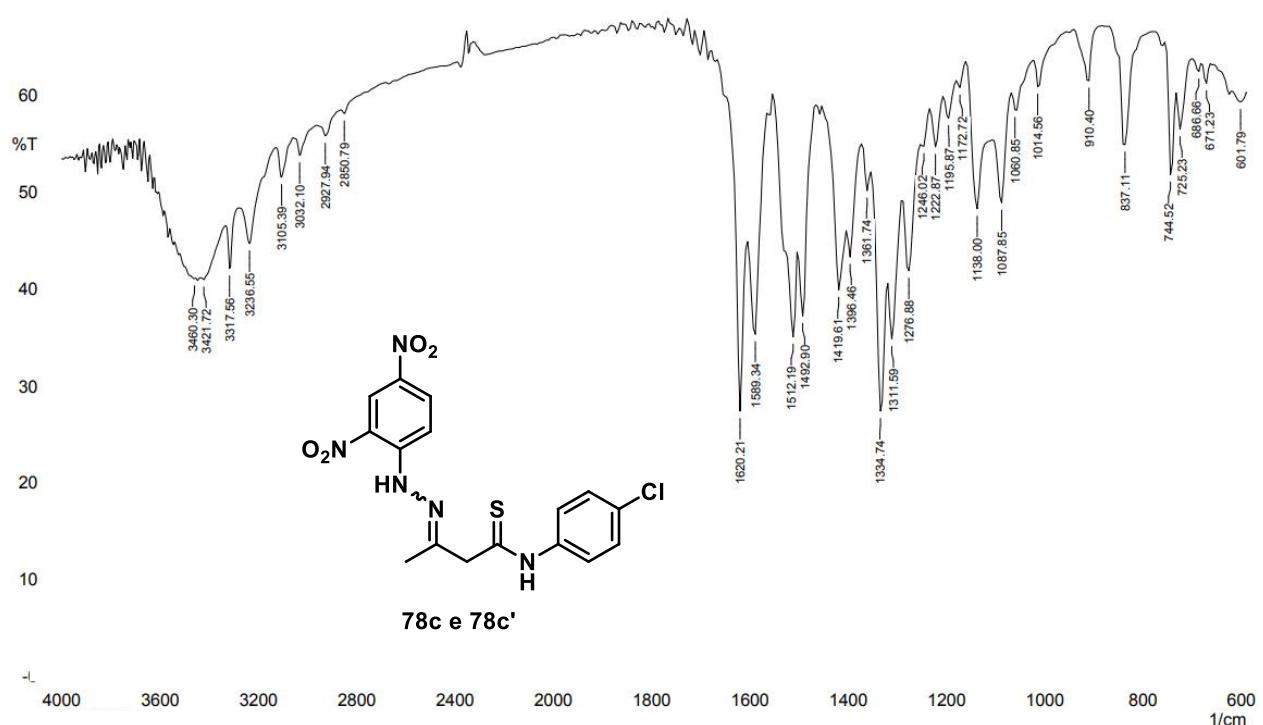
Espectro 111 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78b e **78b'**.**



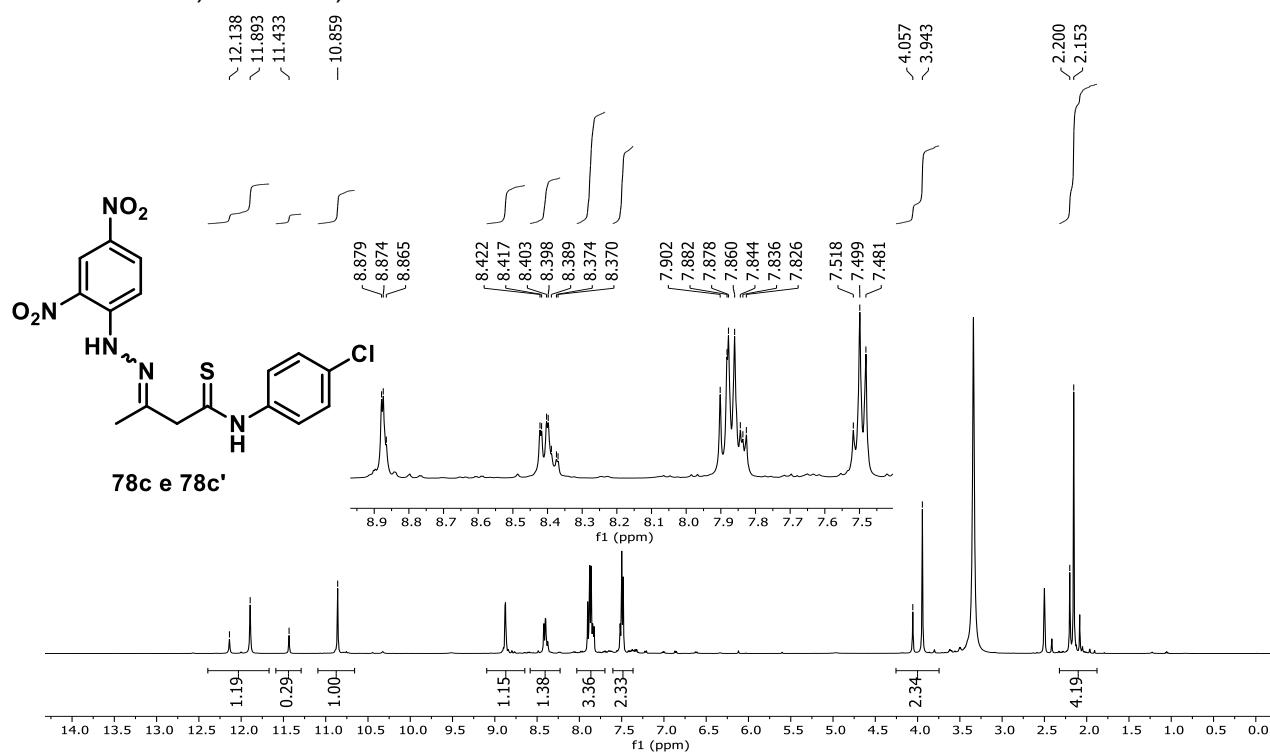
Espectro 112 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 78b e 78b'.



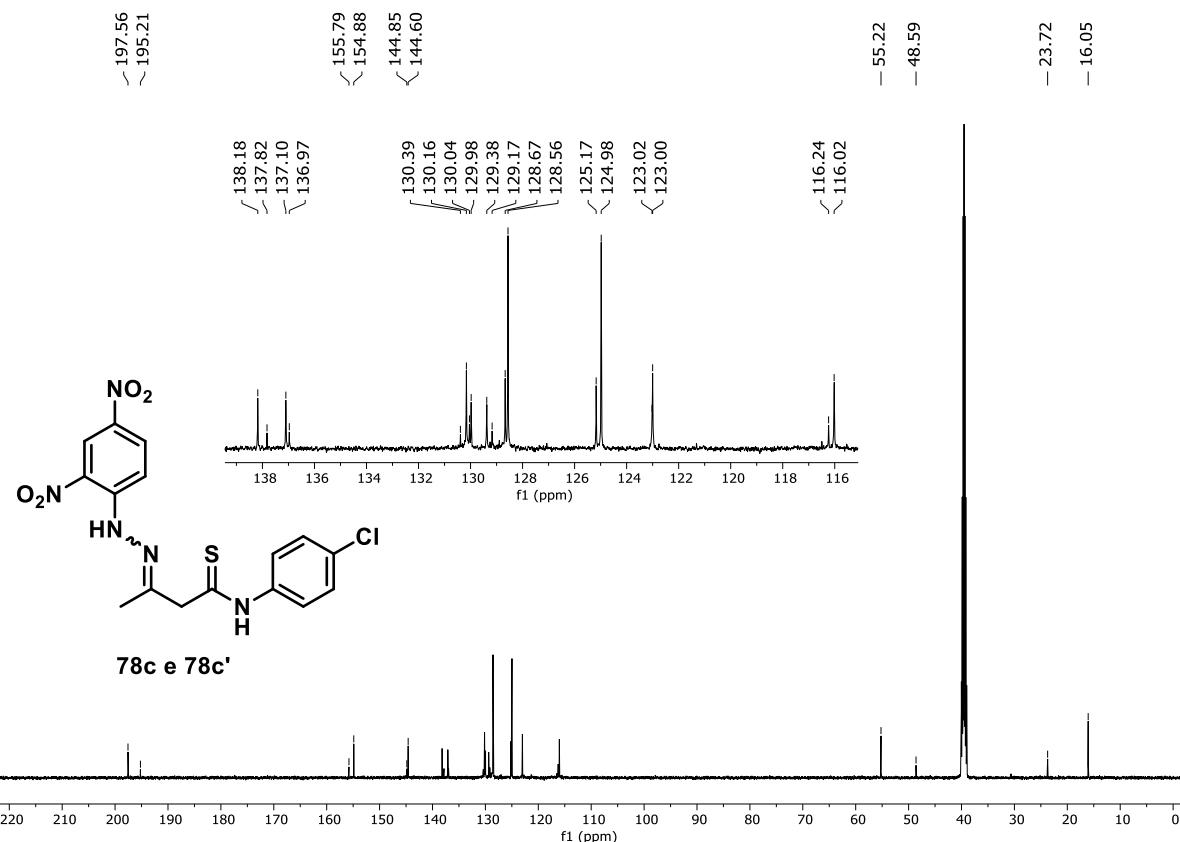
Espectro 113 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida 78c e 78c'.



Espectro 114 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

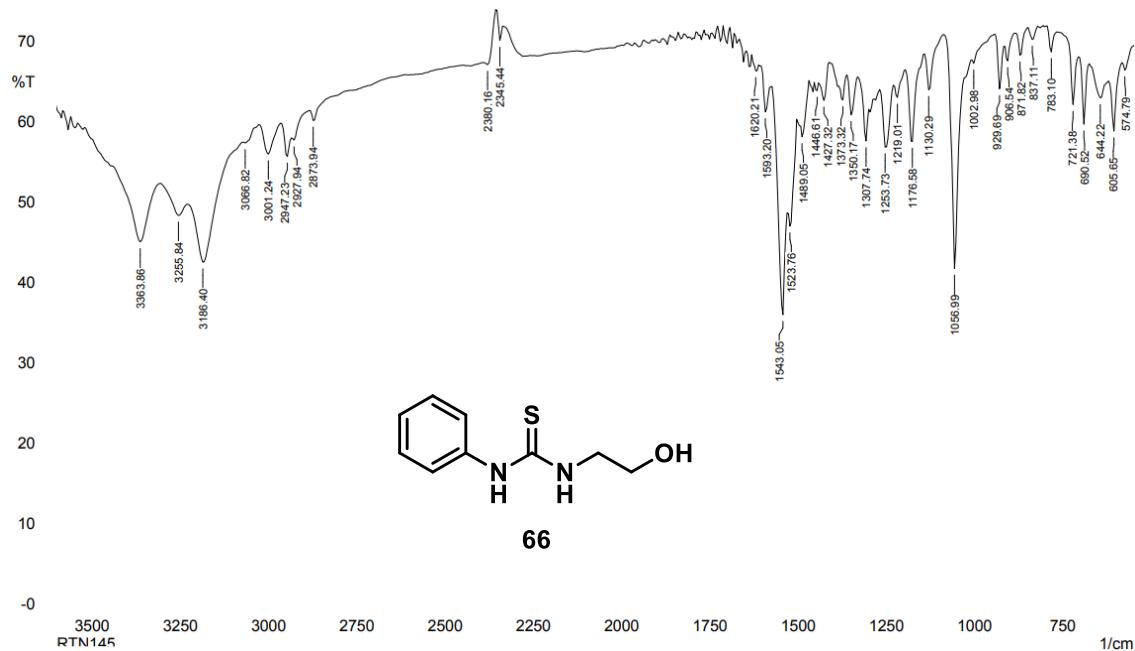


Espectro 115 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazona)-N-fenilbutanotioamida **78c** e **78c'**.

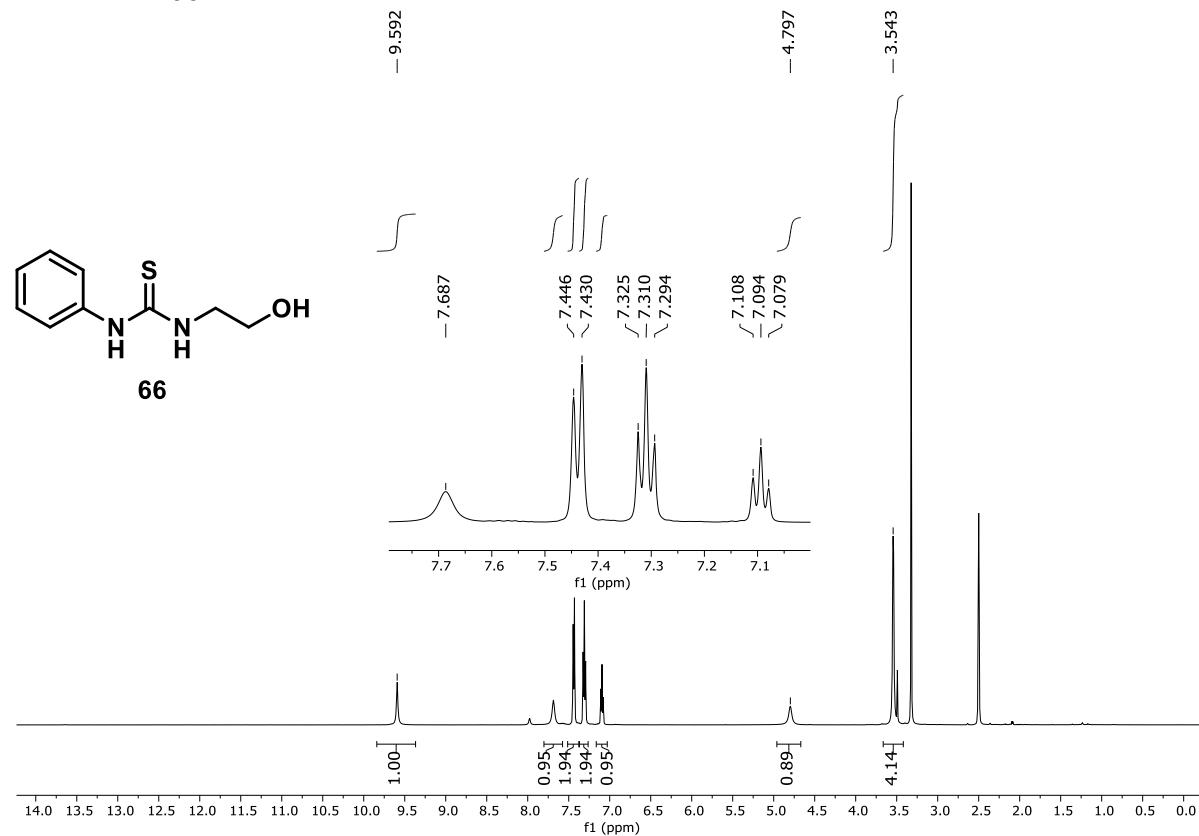


ANEXO E – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA 1-(2-HIDROXIELIL)-3-FENILTIOUREIA

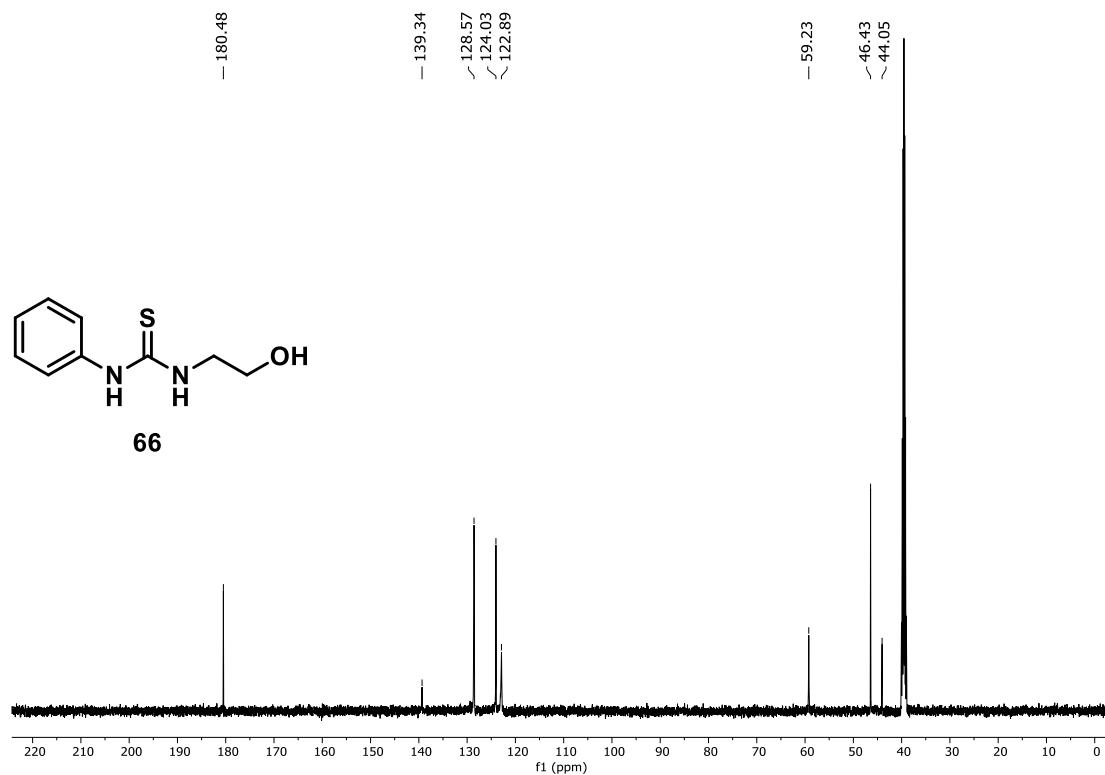
Espectro 116 - Espectro de infravermelho (KBr) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66**.



Espectro 117 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66**.

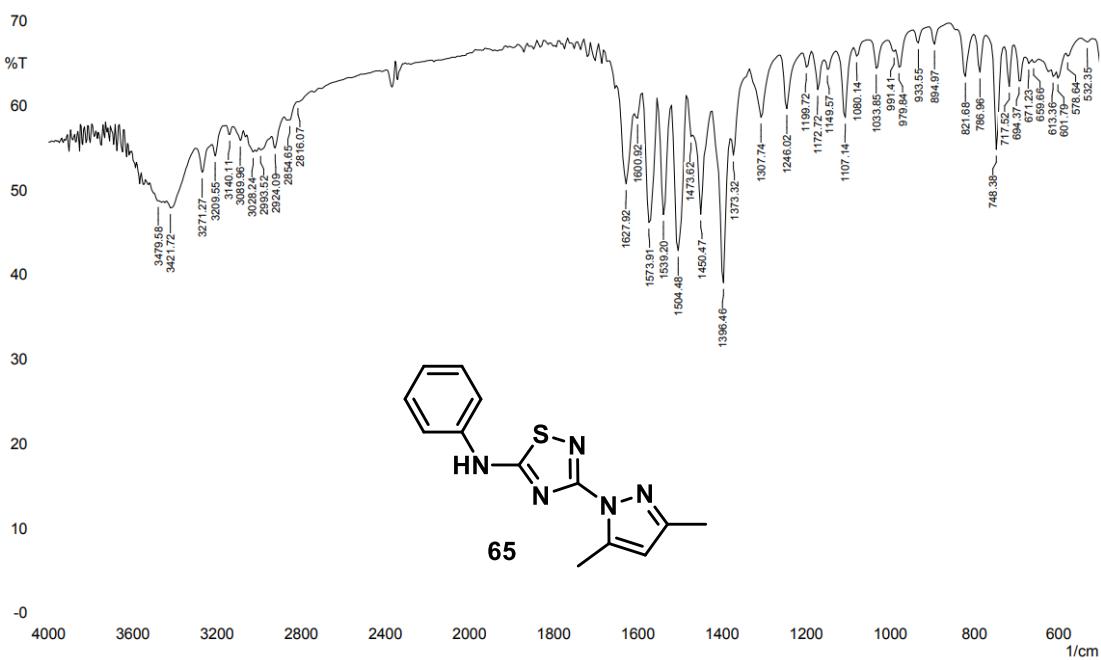


Espectro 118 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d₆, 125 MHz) da 1-(2-hidroxietil)-3-feniltioureia **66.**

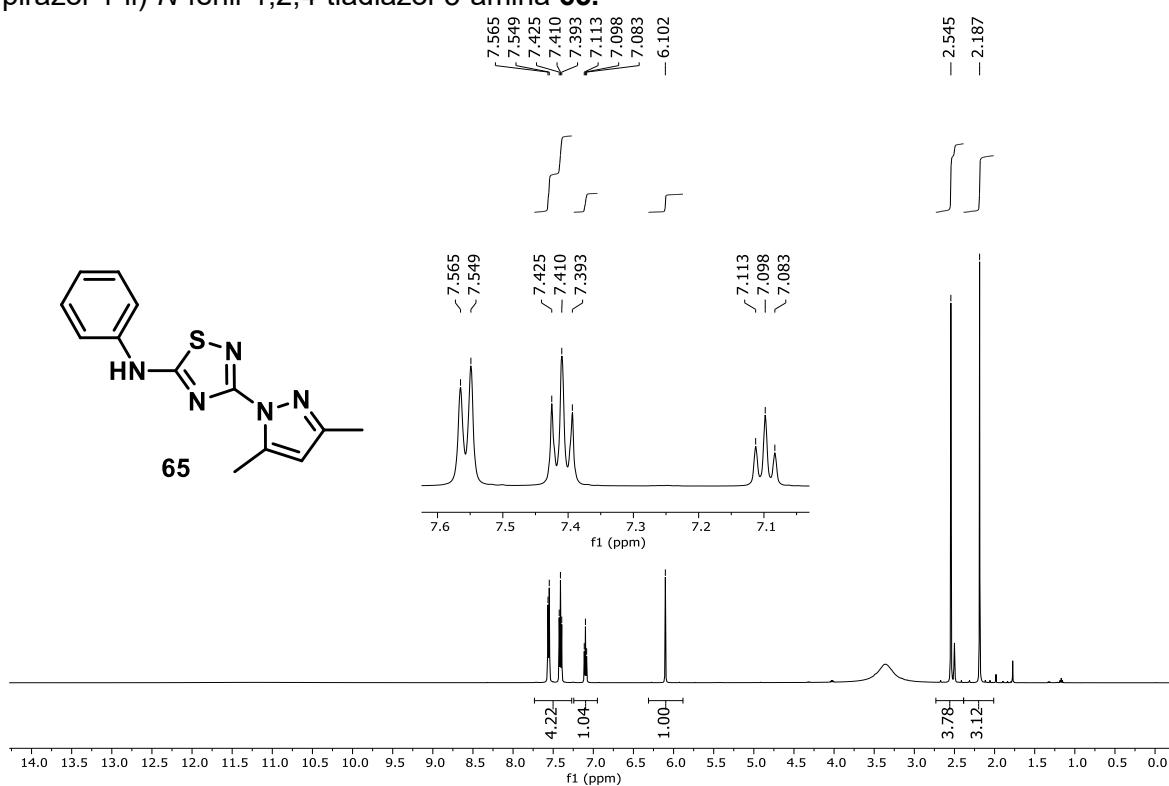


ANEXO F – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DO 3-(3,5-DIMETIL-1*H*-PIRAZOL-1-IL)-*N*-FENIL-1,2,4-TIADIAZOL-5-AMINA

Espectro 119 - Espectro de Infravermelho (KBr) do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65.**



Espectro 120 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) de ¹H do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65.**



Espectro 121 - Espectro de RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) de ¹³C do 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina **65.**

