Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese de α-aciloxiamidas e heterociclos via reações multicomponentes mediadas por micro-ondas e avaliação de suas atividades fitotóxicas

Luan Alves Martinho

Tese de doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília-DF

Março de 2025

Universidade de Brasília

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese de α-aciloxiamidas e heterociclos via reações multicomponentes mediadas por micro-ondas e avaliação de suas atividades fitotóxicas

Luan Alves Martinho

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Doutor em Química – Área de concentração “Química Orgânica”, pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília-DF

Março de 2025

“Ó senhor Deus, tu és o meu defensor e o meu protetor. Tu és o meu Deus; eu confio em ti”

- Salmos 91:2

“Dedico este trabalho as mulheres da vida, minha mãe Vanilza e minha irmã Larissa, razões da minha vida.”

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por nunca ter desistido de mim e por sua fonte inesgotável de sabedoria estar sempre comigo em momentos de dificuldade, guiando meus passos ao longo desta jornada no doutorado. Sua graça e amor incondicional me dão forças para sempre perseverar em meus sonhos e objetivos. Agradeço também a Nossa Senhora, por sua fé inabalável e por estar sempre intercedendo por mim.

Agradeço à minha mãe, Vanilza, mulher de quem tenho muito orgulho de ser filho, sendo o pilar fundamental da minha vida. Agradeço pelo apoio incondicional, pelo incentivo, pela compreensão e pelo carinho oferecidos ao longo destes anos. Agradeço por entender os momentos em que a dedicação aos estudos exigiu minha ausência.

Agradeço à minha irmã, Larissa, que sempre me apoiou e incentivou ao longo do tempo. Você sempre me inspirou a seguir adiante, independentemente das dificuldades que eventualmente surgiram pelo caminho. Sou muito feliz e grato por ter você e nossa mãe ao meu lado. Esta conquista se deve a vocês.

Agradeço ao meu pai, Aurelindo, mesmo nas dificuldades, o senhor também faz parte da minha história.

Agradeço à minha avó, Clemilda, pelo amor e carinho concedidos através de seu apoio e de suas orações.

Agradeço aos meus familiares, Lídia, Carlos Eduardo, Sarah, Gabriel e Lorena, pelos seus apoios inabaláveis, pelas inúmeras conversas, brincadeiras e bons momentos que foram, muitas vezes, a válvula de escape que eu precisava para me manter bem.

Agradeço também ao apoio dado por toda a minha família, tias, tios e primas.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade, por ter me aceito como aluno, por sempre se interessar e estar disponível para responder às minhas dúvidas, pela amizade, pela orientação, pela paciência, pelo apoio, incentivo e dedicação, e por tudo que me ensinou durante esses mais de 5 anos de parceria. Agradeço pelas lições que moldaram minha evolução como pessoa e pesquisador.

Ao meu filho científico e grande amigo, Victor Hugo, pela oportunidade de ter te orientado não oficialmente, você é um estudante ímpar, sempre disposto e dedicado. Durante a sua orientação, momentos de grande aprendizado e trocas de conhecimento foram superimportantes para expandir os meus horizontes como pesquisador. Agradeço por ter me proporcionado momentos bastante divertidos de descobertas científicas. Foi uma honra ter você como parceiro de pesquisa durante esses 2 anos, como chamamos a dupla faísca e fumaça. Agradeço por sempre acreditar no meu potencial e por sempre estar disposto e com muita paciência a me ouvir e aconselhar em momentos difíceis de desabafos neste último ano. Agradeço muito pelos momentos de apoio, carinho e por fazer essa

jornada mais leve. Muitíssimo obrigado pela amizade, é um valioso amigo que espero levar para a vida toda.

Agradeço também ao meu filho científico e amigo, Daniel. Muito obrigado pela possibilidade de ter te orientado e pela troca de conhecimento, que foram de extrema importância para o meu desenvolvimento como pesquisador. Agradeço também pelos momentos de apoio, carinho e por fazer essa jornada mais leve.

Agradeço à Thaíssa, por todo o apoio, carinho e por fazer essa jornada mais leve também. Agradeço por ter me ajudado na rotina do laboratório; as suas dicas foram e ainda são supervaliosas para o meu processo de conhecimento como pesquisador. Agradeço também pelos momentos proporcionados de comemorações e festas, foram momentos muito legais e divertidos.

Agradeço aos meus colegas da Química, Adolfo, Adriana, Amanda, Ana, Andréa, Carlos, Felipe, Fernanda, Gabriel, Isadora, Izabella, João, Joyce, Júlia, Letícia, Lucas, Marcos, Saulo, Samia, Sérgio, Stefane e Yuri, pelos momentos de descontração, escuta e compartilhamento de experiências, pelo apoio e por todo o cuidado e companheirismo dos últimos anos. Agradeço também pela ajuda com equipamentos, vidrarias e reagentes.

Agradeço ao meu grupo de pesquisa, o Laboratório de Química Metodológica e Sintética Orgânicas (LaQMOS), pelo acolhimento, pelo apoio e convivência, e pelas trocas de conhecimento durante estes últimos 5 anos.

Agradeço à professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira e aos membros do Laboratório de Alelopatia (IB-UnB) pelo suporte, infraestrutura e assistência na realização dos testes de fitotoxicidade. Sou grato pela oportunidade de testar minhas moléculas, pois os bioensaios proporcionaram novas perspectivas e significados para os meus compostos. Expresso, ainda, um agradecimento especial aos discentes Karina e Jonathan pelo auxílio na rotina do laboratório.

Agradeço à professora Dra. Claudia Cristina Gatto e ao Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (IQ-UnB) pelas análises de difração de raios-X de monocristais. Suas contribuições foram essenciais no esclarecimento de várias estruturas.

Agradeço ao professor Dr. José Roberto dos Santos Politi e ao seu estudante de doutorado Gustavo G. Sousa, membros do Laboratório de Química Computacional (IQ-UnB), pelos estudos computacionais de cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT).

Agradeço ao professor Dr. Guilherme Duarte Ramos Matos, membro do Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos (IQ-UnB), pelos cálculos computacionais.

Agradeço ao professor Dr. Jez Willian Batista Braga e à técnica Jéssica Elen, pela disponibilidade e colaboração nas análises de amostras de FT-IR.

Agradeço aos professores, Dra. Ana Cristi, Dra. Aline Oliveira, Dr. Carlos Infante, Dr. Guilherme Dotto, Dr. Kleber Mundim, Dra. Márcia Murta, Dr. Mauro Vicentini, Dr. Peter Bakuzis, Dr. Rafael Rocha, Dra. Talita Fernandes e Dr. Wender Alves, pelas contribuições na minha formação acadêmica.

Agradeço à Central Analítica, pelas análises de FT-IR, RMN e EMAR. Em especial, agradeço aos técnicos Alan, Cleber, Lenine e Luiz, pelas análises e paciência com minhas demandas.

Agradeço à minha banca, os professores Dr. Ângelo Machado, Dr. Márcio Paixão, Dr. Silvio Cunha e Dr. Wender Alves, pelas contribuições neste trabalho.

Agradeço à UnB e ao Instituto de Química pela infraestrutura, juntamente com seu quadro de professores, técnicos, secretários e as equipes de segurança, manutenção e limpeza, por terem me proporcionado estudar desde a época da graduação até o doutorado.

Agradeço à CAPES pela bolsa de doutorado, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Resumo

As reações multicomponentes têm despertado grande interesse devido à sua eficiência sintética, alta economia atômica e capacidade de gerar diversidade estrutural em moléculas orgânicas. No capítulo I, utilizou-se o Cireno, uma cetona pró-quiral derivada de resíduos de celulose, na síntese de novos derivados de α-aciloxiamidas via a reação de Passerini de três componentes (P-3CR), sob condições sem-solvente e aquecimento por micro-ondas, resultando em altos rendimentos e diastereosseletividade. Estudos computacionais sugerem que a diastereosseletividade é influenciada tanto pela cinética quanto pela termodinâmica, com uma predominância da termodinâmica. No capítulo II, uma abordagem simples da reação de Passerini foi empregada para a síntese de α-hidroxiamidas, utilizando o ácido oxálico com diversos aldeídos/cetonas e isocianetos. A nova metodologia possibilitou a formação do grupo α-hidroxiamida por meio de um mecanismo intramolecular de descarboxilação do intermediário de α-aciloxiamida. No capítulo III, a reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) catalisada por ácido fosfotúngstico (HPW) em etanol e sob aquecimento por micro-ondas, foi apresentada como uma alternativa mais verde para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas. As propriedades fotofísicas desses heterocíclicos foram investigadas, revelando altos valores de rendimento quântico para fluorescência e sugerindo um mecanismo de transferência de carga intramolecular (ICT). A atividade herbicida potencial desses compostos foi avaliada por meio de bioensaios de fitotoxicidade *in vitro*, influenciando o crescimento de coleóptilos de trigo e de três sementes agrícolas importantes (*Allium cepa*, *Lactuca sativa* e *Solanum lycopersicum*). A relação estrutura-atividade destacou a importância dos halogênios na posição *orto* dos aldeídos aromáticos e do grupo ciclohexila do isocianeto. O composto mais ativo foi também avaliado contra plantas daninhas como *Bidens pilosa*, *Urochloa decumbens* e *Panicum maximum* em condições hidropônicas, demonstrando significativo potencial fitotóxico. No capítulo IV, os derivados de tiazolidinona foram preparados via reação de condensação de Knoevenagel catalisada por etilenodiamina (EDA) em ácido acético (AcOH), sob aquecimento por micro-ondas. A fitotoxicidade desses compostos foi avaliada *in vitro*, influenciando o crescimento de coleóptilos de trigo estiolados. Os resultados indicaram a importância de aldeídos *orto*-substituídos com grupos retiradores de elétrons. Além disso, foram sintetizados novos híbridos com a presença de imidazo[1,2-*a*]piridinas, tetrazóis e α-aciloxiamidas. No capítulo V, derivados de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-ona foram sintetizados utilizando uma reação multicomponente envolvendo aldeídos, rodanina e aminas secundárias cíclicas sob aquecimento por micro-ondas. Estudos mecanísticos baseados em análises espectrais de RMN e EMAR sugerem uma rota de dois estágios: condensação de Knoevenagel seguida pela substituição do enxofre pelo grupo amina. Os derivados foram avaliados em bioensaios de coleóptilos de trigo estiolados. Resultados preliminares revelaram propriedades estimulantes de crescimento. A metodologia foi estendida para a preparação de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina.

Palavras-chave: Reações multicomponentes; P-3CR; Cireno; α-aciloxiamida; α-hidroxiamida; GBB-3CR; imidazo[1,2-*a*]piridina; fluorescência; tiazolidinona; reação de Knoevenagel; 2-amino-5-alquilidenotiazol-4-ona; híbridos; fitotoxicidade.

Abstract

Multicomponent reactions have attracted great interest due to their synthetic efficiency, high atomic economy and ability to generate structural diversity in organic molecules. In Chapter I, Cyrene, a prochiral ketone derived from cellulose residues, was used in the synthesis of novel α-acyloxyamide derivatives via the three-component Passerini reaction (P-3CR) under solvent-free conditions and microwave heating, resulting in high yields and diastereoselectivity. Computational studies suggest that diastereoselectivity is influenced by both kinetics and thermodynamics, with a predominance of thermodynamics. In Chapter II, a simple Passerini reaction approach was employed for the synthesis of α-hydroxyamides, using oxalic acid with various aldehydes/ketones and isocyanides. The new methodology enabled the formation of the α-hydroxyamide group through an intramolecular mechanism of decarboxylation of the α-acyloxyamide intermediate. In Chapter III, the Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction (GBB-3CR) catalyzed by phosphotungstic acid (HPW) in ethanol and under microwave heating was presented as a greener alternative for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines. The photophysical properties of these heterocyclics were investigated, revealing high quantum yield values for fluorescence and suggesting an intramolecular charge transfer (ICT) mechanism. The potential herbicidal activity of these compounds was evaluated through *in vitro* phytotoxicity bioassays, influencing the growth of wheat coleoptiles and three important agricultural seeds (Allium cepa, *Lactuca sativa* and *Solanum lycopersicum*). The structure-activity relationship highlighted the importance of halogens in the *ortho* position of aromatic aldehydes and of the cyclohexyl group of isocyanide. The most active compound was also evaluated against weeds such as *Bidens pilosa*, *Urochloa decumbens* and *Panicum maximum* under hydroponic conditions, demonstrating significant phytotoxic potential. In Chapter IV, thiazolidinone derivatives were prepared via Knoevenagel condensation reaction catalyzed by ethylenediamine (EDA) in acetic acid (AcOH), under microwave heating. The phytotoxicity of these compounds was evaluated *in vitro*, influencing the growth of etiolated wheat coleoptiles. The results indicated the importance of ortho-substituted aldehydes with electron-withdrawing groups. In addition, new hybrids with the presence of imidazo[1,2-*a*]pyridines, tetrazoles and α-acyloxyamides were synthesized. In Chapter V, 2-amino-5-arylidene-thiazol-4-one derivatives were synthesized using a multicomponent reaction involving aldehydes, rhodanine and cyclic secondary amines under microwave heating. Mechanistic studies based on NMR and HRMS spectral analyses suggest a two-stage pathway: Knoevenagel condensation followed by sulfur substitution by the amine group. The derivatives were evaluated in bioassays on etiolated wheat coleoptiles. Preliminary results revealed growth-stimulating properties. The methodology was extended to prepare new imidazo[1,2-*a*]pyridine hybrids.

Keywords: Multicomponent reactions; P-3CR; Cyrene; α-acyloxyamide; α-hydroxyamide; GBB-3CR; imidazo[1,2-*a*]pyridine; fluorescence; thiazolidinone; Knoevenagel reaction; 2-amino-5-alkylidenethiazol-4-one; hybrids; phytotoxicity.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas xvi

Listas de Esquemas xx

Lista de Figuras xxvi

Lista de Tabelas xxxii

Introdução 1

1.1 Reações multicomponentes 1

1.2 Reações multicomponentes baseadas em isocianetos 2

1.2.1 Exemplos de reações multicomponentes baseadas em isocianeto 4

Capítulo I — Cireno: uma cetona quiral de base biológica muito reativa em reações diastereosseletivas de Passerini 12

1. Revisão bibliográfica 12

1.1 Aplicação de biomaterial como fonte quiral em reações multicomponentes de Passerini 12

1.2 Cireno: uma alternativa mais verde a solventes nocivos 16

1.3 Reações de derivatizações do Cireno 22

2. Objetivos 26

2.1 Objetivo geral 26

2.2 Objetivos específicos 26

3. Resultados e discussão 27

3.1 Estudo metodológico 27

3.2 Determinação da configuração absoluta do isômero principal 32

3.3 Escopo de reação 32

3.4 Estudos computacionais 40

3.5 Aplicações do Cireno como solvente ou material de partida em outras RMCs 44

3.6 Síntese de novos potenciais derivados do Cireno como organocatalisadores e ligantes 46

4. Conclusão 51

5. Parte experimental 52

5.1 Materiais, reagentes e solventes 52
5.2 Determinação da estrutura cristalina 53
5.3 Cálculos químicos quânticos 53
5.4 Procedimentos experimentais 53
5.4.1 Procedimento geral de síntese para as reações de Passerini sob aquecimento por micro-ondas 53
5.4.2 Síntese e caracterização dos produtos Passerini 54
5.4.3 Procedimento para a síntese do ligante 26L-1 a partir do Cireno 81
5.4.4 Procedimento para a síntese dos ligantes 26L-2 e 26L-3 a partir do Cireno 82

Capítulo II — Reações de Passerini para o acesso direto a α-hidroxiamidas por descarbonilação/descarboxilação de ácido oxálico 83

1. Revisão bibliográfica 83
1.1 α-Hidroxiamidas 83
1.2 Aplicação de reações truncadas de Passerini para a síntese de α-hidroxiamidas 87

2. Objetivos 92
2.1 Objetivo geral 92
2.2 Objetivos específicos 92

3. Resultados e discussão 93
3.1 Escopo de reação 96
3.2 Síntese de α-aminoamidas a partir da reação de Ugi 102
3.3 Bioensaio de coleóptilo de trigo 105

4. Conclusão 108

5. Parte experimental 109
5.1 Materiais, reagentes e solventes 109
5.2 Bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo 110
5.3 Procedimentos experimentais 111
5.3.1 Procedimento geral de síntese para as reações de Passerini sob aquecimento por micro-ondas 111
5.3.2 Síntese e caracterização dos produtos de Passerini 111

Capítulo III — Imidazo[1,2-*a*]piridinas: síntese mais verde catalisada por HPW, propriedades fotofísicas e perfil de fitotoxicidade 145

1. Revisão bibliográfica 145

1.1 Imidazo[1,2-*a*]piridinas 145

1.2 Síntese de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina por meio de GBB-3CR 151

1.3 Fluorescência das estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina 153

1.4 Perfil de fitotoxicidade dos adutos GBB-3CR 156

2. Objetivos 159

2.1 Objetivo geral 159

2.2 Objetivos específicos 159

3. Resultados e discussão 160

3.1 Estudo metodológico 160

3.2 Escopo de reação 164

3.3 Propriedades fotofísicas 176

3.3.1 Rendimento quântico 176

3.3.2 Estudo solvatocrômico 181

3.3.3 Estudo computacional 186

3.3.4 Estudo de Emissão Induzida por Agregação (AIE) 188

3.3.5 Estudo do pH nos espectros de absorção e fluorescência 190

3.4 Perfil de fitotoxicidade para os adutos de GBB 193

3.4.1 Bioensaio de coleóptilo de trigo 193

3.4.2 Bioensaio de sementes 202

3.4.3 Bioensaio de hidroponia 210

4. Conclusão 214

5. Parte experimental 216

5.1 Materiais, reagentes e solventes 216

5.2 Estudo fotofísico 217

5.2.1 Cálculo de rendimento quântico 217

5.2.2 Análise de absorbância e fluorescência 217

5.3 Perfil de fitotoxicidade 218

5.3.1 Bioensaio de coleóptilo de trigo 218

5.3.2 Bioensaio de sementes 219

5.3.3 Bioensaio de hidroponia 219

5.4 Procedimentos experimentais 220

5.4.1 Procedimento sintético geral para reações de GBB catalisadas por HPW sob aquecimento por micro-ondas 220
5.4.2 Síntese e caracterização dos adutos de GBB 221
5.5 Cálculos de métricas de Química Verde 259

Capítulo IV — Tiazolidinonas: Novos *insights* da síntese em micro-ondas, atividades de fitotoxicidade, estudos computacionais e derivados híbridos 265

1. Revisão bibliográfica 265
1.1 Tiazolidinonas 265
1.2 Síntese de derivados de (*Z*)-5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona/tiazolidina-2,4-diona via condensação de Knoevenagel 268

2. Objetivos 284
2.1. Objetivo geral 284
2.2. Objetivos específicos 284

3. Resultados e discussão 285
3.1 Estudo metodológico 289
3.2 Escopo de reação 293
3.3 Bioensaio de coleóptilo de trigo 298
3.4 Estudo espectroscópico para os compostos 173n e 174n 306
3.4.1 Estudo do cálculo de deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C 306
3.4.2 Estudo fotofísico 313
3.5 Síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona 320
3.6 Síntese de novos híbridos de tetrazóis-tiazolidinona 325
3.7 Aplicação de derivados de tiazolidinona em reações multicomponentes de Passerini e GBB 329

5. Parte experimental 337
5.1 Materiais, reagentes e solventes 337
5.2 Determinação da estrutura cristalina 337
5.3 Estudo espectroscópico para os compostos 173n e 174n 338
5.3.1 Cálculo de rendimento quântico 338
5.3.2 Análise de absorbância e fluorescência 338
5.3.3 Métodos computacionais 339

5.4 Bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo 339

5.5 Procedimentos experimentais 340

5.5.1 Procedimento sintético geral para as reações de Knoevenagel catalisadas por EDA sob aquecimento por micro-ondas 340

5.5.1.1 Síntese e caracterização de adutos de Knoevenagel 341

5.5.1.2 Síntese e caracterização dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona via reação de Knoevenagel 361

5.5.2 Procedimento sintético geral para as reações de Knoevenagel catalisadas por piperidina/NaOAc 364

5.5.3 Síntese dos híbridos de tiazolidinona-tetrazol via reação de cicloadição [3+2] 365

5.5.4 Síntese do (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de metila (207a) 366

5.5.5 Síntese ácido (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (209a) 367

5.5.6 Procedimento geral de síntese para as reações de Passerini clássica 367

5.5.7 Síntese do (*Z*)-3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona (213a) 370

5.5.8 Síntese do (*Z*)-3-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)propanal (215a) 370

Capítulo V — 2-Amino-5-arilideno-tiazol-4-onas: Novos *insights* da síntese de micro-ondas, atividades de fitotoxicidade e híbridos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina 372

1. Revisão bibliográfica 372

1.1 2-Amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas 372

1.2 Síntese dos derivados de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona 373

2. Objetivos 384

2.1 Objetivo gerais 384

2.2 Objetivos específicos 384

3. Resultados e discussão 385

3.1 Estudo metodológico 387

3.2 Escopo de reação 389

3.3 Estudo experimental do mecanismo 392

3.4 Bioensaio de coleóptilo de trigo 399

3.5 Síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas 405

4. Conclusão 412

5. Parte experimental 413

5.1 Materiais, reagentes e solventes 413

5.2 Bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo 413

5.3 Procedimentos experimentais 414

5.3.1 Procedimento sintético geral para as 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob aquecimento por micro-ondas 414

5.3.2 Síntese e caracterização de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (218) 415

5.3.3 Síntese e caracterização dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (254) 428

Referências bibliográficas 433

Anexos 455

Capítulo I — Cireno: uma cetona quiral de base biológica muito reativa em reações diastereosseletivas de Passerini 456

Capítulo II — Reações de Passerini para o acesso direto a α-hidroxiamidas por descarbonilação/descarboxilação de ácido oxálico 542

Capítulo III — Imidazo[1,2-*a*]piridinas: síntese mais verde catalisada por HPW, propriedades fotofísicas e perfil de fitotoxicidade 671

Capítulo IV — Tiazolidinonas: Novos *insights* da síntese de micro-ondas, atividades de fitotoxicidade, estudos computacionais e híbridos derivados 828

Capítulo V — 2-Amino-5-arilideno-tiazol-4-onas: Novos *insights* da síntese de micro-ondas, atividades de fitotoxicidade e híbridos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina 984

Lista de Abreviaturas e Siglas

5-HMF: 5-Hidroximetilfurfural

Ac: Acetila

AcOEt: Acetato de etila

AE: Afinidade Eletrônica

AIE: Emissão Induzida por Agregação

Ar: Aromático

ATR: Reflexão Total Atenuada

BHT: Hidroxitolueno butilado

Bn: Benzila

Boc: *terc*-Butoxicarbonila

BODIPY: 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno

CCD: Cromatografia de Camada Delgada

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

COSY: *Correlation Spectroscopy*

***d*:** dupleto

DA: Doador-Aceitador

DABCO: 1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano

DAE: Complexo Doador-Aceitador de Elétrons

DAP: Fosfato de hidrogênio diamônio

DBDMH: 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoína

DBU: 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

***dd*:** dupleto de dupleto

ddd: dupleto de dupleto de dupleto

DES: Solvente eutético profundo (*Deep eutectic solvents*)

DFT: Teoria do funcional da densidade (*Density functional theory*)

DIPEA: *N*,*N*-Di-isopropiletilamina

DMA: Dimetilacetamida

DME: Dimetoxietano

DMF: *N*,*N*-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

dq: dupleto de quarteto

***dt*:** dupleto de tripleto

dr: razão diastereomérica

DRX: Difratômetro de Raios-X de monocristal

E: fator ambiental (*Environmental Factor)*

EDA: Etilenodiamina

***ee*:** excesso enantiomérico

EG: Etilenoglicol

EI: Energia de Ionização

EMAR: Espectrometria de Massa de Alta Resolução

ESI: *Electrospray ionization*

ESIPT: Transferência intramolecular de Prótons no Estado Excitado

Et: Etila

EtOH: Etanol

FT-IV: Infravermelho por Transformada de Fourier

GBB-3CR: Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé de 3 componentes

GDE: Grupo Doador de Elétrons

GRE: Grupo Retirador de Elétrons

HATU: Hexafluorofosfato Azabenzotriazol Tetrametil Urônio

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

HMBC: *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy*

HOMO: *Highest occupied molecular orbital*

HPAs: Heteropoliácidos

HPW: Ácido fosfotúngstico

Hz: Hertz

IC_{50}: Concentração Inibitória média

ICT: Transferência Interna de Cargas

***J*:** Constante de acoplamento

LI: Líquidos iônicos

LUMO: *Lowest unoccupied molecular orbital*

***m*:** multipleto

Me: Metila

MHz: Megahertz

MeCN: Acetonitrila

MeOH: Metanol

MM: Massa molecular

MO: Micro-ondas

***m/z*:** Razão massa-carga

NBS: *N*-Bromosuccinimida

NCS: *N*-Clorossuccinimida

NEt_3: Trietilamina

NIS: *N*-Iodosuccinimida

NMP: 1-Metil-2-pirrolidona

NOESY: *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

NuH: Nucleófilo

P-3CR: Reação de Passerini 3 de componentes

PADAM: Reação de Passerini – reação de desproteção de amina – migração de acila

PEG: Polietilenoglicol

PET: Transporte de Elétrons Fotossintéticos

Ph: Fenila

PhH: Benzeno

PhMe: Tolueno

ppm: partes por milhão

PTSA: Ácido *p*-toluenossulfônico

***q*:** quadrupleto

QTOF: *Quadrupole-Time-of-flight*

R_F: Fator de retenção

RMC: Reação Multicomponente

RMCI: Reação Multicomponente de Isocianetos

RMCNI: Reações Multicomponentes Não Baseadas em Isocianetos

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

***s*:** simpleto

SAR: Relação Estrutura-Atividade

SET: Reação de Transferência de Elétrons

sl: simpleto largo

S_N2: Reação de substituição nucleofílica bimolecular

***t*:** tripleto

t.a.: temperatura ambiente

***t*-Bu:** *terc*-Butila

***td*:** tripleto de dupleto

TEMPO: (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil

TFA: Ácido trifluoroacético

TFE: 2,2,2-Trifluoretanol

THF: Tetrahidrofurano

TMS: Tetrametilsilano

TOF: *Time-of-flight*

TPA: Trifenilamina

TPSA: Área de superfície polar topológica

tt: tripleto de tripleto

TZD: Tiazolidina-2,4-diona

U-3CR: Reação de Ugi de 3 componentes

U-4CR: Reação de Ugi de 4 componentes

UV-vis: Espectroscopia no ultravioleta visível

VOCs: Compostos Orgânicos Voláteis

δ: deslocamento químico

Φ_f: Rendimento quântico de fluorescência

Listas de Esquemas

Esquema 1. Alguns exemplos de reações multicomponentes não baseadas em isocianetos. 2
Esquema 2. Rotas sintéticas empregadas para a síntese de isocianetos. 3
Esquema 3. Reação de Passerini (P-3CR). 4
Esquema 4. Mecanismo convencional proposto para a reação de Passerini. 5
Esquema 5. Proposta mecanística para reação de Passerini envolvendo quatro componentes. 6
Esquema 6. Mecanismo de quatro componentes baseado em DFT para reação de Passerini. 6
Esquema 7. Reação de UGI (U-4CR). 7
Esquema 8. Mecanismo para a reação de Ugi, adaptado da *ref.* 33. 9
Esquema 9. Reação de GBB (GBB-3CR). 9
Esquema 10. Mecanismo proposto para a reação de GBB. 11
Esquema 11. Produtos de Passerini obtidos com aldeído derivado de D-frutose. 13
Esquema 12. Produtos de Passerini obtidos com aldeído derivado de eritritol. 14
Esquema 13. Funcionalização diastereosseletiva de um aldeído quiral de base biológica em reação de Passerini. 15
Esquema 14. Reação de Passerini com aldeído quiral derivado de 5-HMF. 16
Esquema 15. Síntese em duas etapas de Cireno® a partir da biomassa de celulose. 17
Esquema 16. a) Síntese de adutos de Baylis-Hillman em Cireno. **b)** Proposta de mecanismo para a reação de Baylis-Hillman. 18
Esquema 17. O uso de Cireno como solvente nas reações de **a)** Sonogashira e **b)** anelação do tipo Cacchi. 19
Esquema 18. O uso de Cireno como solvente na reação de Suzuki-Miyaura. 20
Esquema 19. O uso de Cireno como solvente na síntese de ureias. 21
Esquema 20. O uso de Cireno como solvente na síntese de **a)** amidas e **b)** dipeptídeos. 21
Esquema 21. Reação de oxidação de Baeyer-Villiger do Cireno. 22
Esquema 22. Fragmentação de Beckmann para Cireno-oxima. 23
Esquema 23. Reação de Claisen-Schmidt entre Cireno e aldeídos. 24
Esquema 24. Reação de adição organometálica ao Cireno. 25
Esquema 25. Impossibilidade de aplicação de Cireno como um solvente alternativo na reação de Passerini. 27
Esquema 26. Proposta de fragmentações para o composto **60a**. 31
Esquema 27. Escopo das reações de Passerini com Cireno. 33
Esquema 28. Reações de Passerini com Cireno usando ácido salicílico. 35
Esquema 29. Reações de Passerini com Cireno usando diácidos. 37
Esquema 30. Reação de Passerini de Cireno e ácido oxálico levando diretamente a uma α-hidroxiamida. 37
Esquema 31. Reação de Passerini do ácido carboxílico heteroaromático com Cireno. 38
Esquema 32. Comparação da reatividade dos grupos carbonila em P-3CR em relação ao Cireno. 39
Esquema 33. Aumento de escala de 10 vezes da reação de Passerini (5,0 mmol). 40

Esquema 34. Reações de Passerini de Cireno usando aminoácidos protegidos por Boc. 40
Esquema 35. Ataque de isocianeto à carbonila do Cireno. 41
Esquema 36. Reações selecionadas para estudo de termodinâmica e por uma abordagem cinética via cálculos computacionais. 42
Esquema 37. Aplicação do Cireno como solvente na síntese de **a)** di-hidropiridina, **b)** di-hidropirimidonas, e **c)** pirido[2,3-*d*]pirimidina. 45
Esquema 38. Resultados iniciais para as reações de **a)** Ugi-4CR, **b)** Ugi-3CR e **c)** GBB-3CR com Cireno. 46
Esquema 39. Aplicação de aminas de semicarbazida, feniltiossemicarbazida e benzohidrazida na síntese de novos organocatalisadores e ligantes a partir do Cireno. 47
Esquema 40. Síntese de novos potenciais derivados do Cireno como organocatalisadores e ligantes. 48
Esquema 41. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de alquilação descarbonilativa. **b)** Proposta de mecanismo. 84
Esquema 42. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de rearranjos assimétricos de 1,2-carbamoíla. **b)** Propostas de estados de transição dos carbamatos litiados e seu rearranjo 1,2. 85
Esquema 43. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio da reação de hidrossililação. **b)** Proposta de mecanismo. 86
Esquema 44. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de reação do tipo Henry. **b)** Proposta de mecanismo. 87
Esquema 45. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de α-adição organocatalítica de isocianetos a aldeídos. **b)** Proposta de mecanismo. 88
Esquema 46. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de ácido 2-hidroximetilbenzóico. **b)** Proposta de mecanismo. 89
Esquema 47. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de derivados de quinolinas. **b)** Proposta de mecanismo. 90
Esquema 48. Síntese de α-hidroxiamidas por meio de reações de Passerini, seguida de uma hidrólise. 90
Esquema 49. Síntese de novos análogos de norstatina via metodologia de ciclização PADAM. 91
Esquema 50. Reação de Passerini de Cireno e ácido oxálico, levando diretamente a uma α-hidroxiamida. 93
Esquema 51. Proposta de fragmentações para o composto **62a**. 95
Esquema 52. Escopo para a síntese de α-hidroxiamidas por meio da reação de Passerini com cetonas. 96
Esquema 53. Determinação da configuração absoluta do isômero principal para os produtos **62m-q**. 98
Esquema 54. Substratos malsucedidos para a reação de Passerini entre ácido oxálico, cetonas e isocianetos. 99
Esquema 55. Escopo para a síntese de α-hidroxiamidas por meio da reação de Passerini com aldeídos. 100

Esquema 56. Mecanismos de reação plausíveis: **a)** reação de Passerini e descarboxilação. **b)** Formação de formamida. 102
Esquema 57. Tentativa de síntese de α-aminoamida com grupo imina. 104
Esquema 58. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina catalisada por metal de transição. **b)** Proposta de mecanismo. 147
Esquema 59. Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por ciclização intramolecular. 148
Esquema 60. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por reação de heteroanelação. **b)** Proposta de mecanismo. 148
Esquema 61. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por condensação. **b)** Proposta de mecanismo. 149
Esquema 62. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por fotocatálise. **b)** Proposta de mecanismo. 150
Esquema 63. Reação de GBB. 151
Esquema 64. a) Síntese catalisada por ácido fosfomolíbdico relatada de imidazo[1,2-*a*]piridinas via GBB-3CR. **b)** Tentativas de reproduzir os resultados relatados em **a**. 160
Esquema 65. Escopo das reações de GBB catalisadas por HPW usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. 165
Esquema 66. Escopo do substrato das reações de GBB catalisadas por HPW usando uma variedade de 2-aminopiridina/2-aminotiazol. 166
Esquema 67. Escopo do substrato da reação de GBB catalisada por HPW usando uma variedade de aldeídos alifáticos. 167
Esquema 68. Substratos malsucedidos para a reação de GBB catalisada por HPW para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas. 168
Esquema 69. Aumento de escala em 10 vezes da reação de GBB catalisada por HPW (5,0 mmol). 168
Esquema 70. Mecanismo de reação plausível para a reação de GBB catalisada por HPW. 169
Esquema 71. Escopo do substrato da reação de GBB catalisada por HPW usando tereftalaldeído. 171
Esquema 72. Aplicação do aduto de GBB na síntese do derivado de pirido[2,3-*d*]pirimidina. 172
Esquema 73. Proposta de fragmentações para o composto **167**. 174
Esquema 74. Tentativas de reações de GBB com as cetonas de **a)** Cireno e **b)** difenilciclopronenona. 175
Esquema 75. a) Síntese do catalisador de ácido fosfotúngstico suportado por sílica (**HPW-SG**). **b)** Aplicação do catalisador suportado na reação de GBB. 176
Esquema 76. Propostas de estado fundamental e excitado para o composto **160r**. 180
Esquema 77. Resumo do estudo experimental de Relação Estrutura/Atividade para o rendimento quântico de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina. 181
Esquema 78. Mecanismo do tipo **a)** ICT e **b)** ESIPT proposto para o processo de fluorescência de **160j** e **160y**. 185
Esquema 79. Propostas de estruturas presentes em diferentes valores de pH para os compostos **160j** e **160y**. 192
Esquema 80. Estudo da relação estrutura/atividade (SAR) para fitotoxicidade dos adutos de GBB em coleóptilos de sementes de trigo. 201

Esquema 81. a) Centros eletrofílicos e nucleofílicos para as estruturas de rodanina/tiazolidina-2,4-diona. **b)** Condensação de Knoevenagel entre essas estruturas e compostos carbonilados. _____268
Esquema 82. Esquema geral para a reação de condensação de Knoevenagel. _____269
Esquema 83. Mecanismo para a condensação de Knoevenagel via **a)** aminas terciárias ou **b)** aminas primárias ou secundárias. _____269
Esquema 84. Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel catalisada por piperidina entre a acetilacetona com benzaldeído em metanol por meio do perfil de energia livre, adaptado da *ref.* 293. _____270
Esquema 85. Metodologias clássicas reportadas para a condensação de Knoevenagel na síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona. _____271
Esquema 86. a) Síntese de (*Z*)-5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-onas catalisada por fosfato de hidrogênio diamônio. **b)** Proposta de mecanismo. _____272
Esquema 87. Síntese de (*Z*)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona usando catálise micelar aquosa de SDS. _____273
Esquema 88. a) Síntese catalisada por ureia/tioureia de adutos de Knoevenagel. **b)** Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona via Knoevenagel/adição-eliminação. _____274
Esquema 89. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob a catálise heterogênea de **a)** nanopartículas de óxido de zinco (ZnO), **b)** nanopartículas de magnetita (MNPs) de cobre ou **c)** silicatos de titânio (TS-1). _____275
Esquema 90. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob a catálise de LIs de **a)** [bmim][OH], **b)** [Bu_4N][OH] ou **c)** [Et_3NH][HSO_4]. _____276
Esquema 91. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob a catálise do DES de *L*-Prolina:Glicerol (1:2). _____276
Esquema 92. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob aquecimento por micro-ondas na presença de **a)** Piperidina/AcOH, **b)** NaOAc/AcOH, **c)** glicina ou **d)** suco de limão. 277
Esquema 93. Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas incorporadas em tiazolidina-2,4-diona. _____281
Esquema 94. Síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tetrazol por reações de cicloadição [3+2] mediadas por $ZnCl_2$. _____282
Esquema 95. Proposta inicial para a aplicação dos derivados de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona em reações multicomponentes de **a)** Passerini e **b)** GBB. _____285
Esquema 96. Uso de piperidina/NaOAc como sistema catalítico na síntese de (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinediona (**174a**). _____287
Esquema 97. Reação multicomponente de benzaldeído, rodanina e piperidina em etanol levando diretamente a 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas. _____289
Esquema 98. Escopo das reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. _____293
Esquema 99. Escopo das reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. _____295
Esquema 100. Limitações para as reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA para a síntese de derivados de rodanina ou tiazolidina-2,4-diona. _____296

Esquema 101. Aumento de 10 vezes nas reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA (5,0 mmol) entre benzaldeído (**2a**) e **a)** rodanina ou **b)** tiazolidina-2,4-diona, em AcOH sob aquecimento por micro-ondas (MO). 297
Esquema 102. Mecanismo de reação plausível para as reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA. 298
Esquema 103. Estudo da relação estrutura/atividade (SAR) para fitotoxicidade dos adutos de Knoevenagel em coleóptilos de sementes de trigo. 305
Esquema 104. Formas tautoméricas de **a)** tiazolidinonas e **b)** compostos **173n**/**174n**. 310
Esquema 105. Mecanismo do tipo ICT proposto para o processo de fluorescência dos compostos **173n** e **174n**, adaptado *ref.* 360. 316
Esquema 106. Dois equilíbrios do composto **173n** em soluções aquosas, adaptado da *ref.* 363. 318
Esquema 107. Propostas de estruturas presentes em diferentes valores de pH para os compostos **173n** e **174n**. 318
Esquema 108. Síntese de híbridos imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona por reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA. 320
Esquema 109. Proposta de fragmentações para o composto **219a**. 324
Esquema 110. Síntese de **a)** intermediário de tiazolidinona **174y** e **b)** híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona por meio da reação de GBB catalisada por HPW. 325
Esquema 111. Síntese de híbridos de tiazolidinona-tetrazol por reações de cicloadições [3+2] mediadas por $ZnCl_2$. 326
Esquema 112. Proposta de fragmentações para o composto **222b**. 329
Esquema 113. Aplicação da tiazolidinona **174a** na síntese do ácido carboxílico **209a**. 330
Esquema 114. Síntese de híbridos de tiazolidinona-α-aciloxiamida por reações de Passerini clássica. 331
Esquema 115. Proposta de fragmentações para o composto **211a**. 333
Esquema 116. Aplicação da tiazolidinona **174a** na síntese do aldeído **215a**. 334
Esquema 117. Tentativas de aplicação do aldeído **215a** nas reações de GBB via **a**) catálise de HPW e sob aquecimento por micro-ondas e **b)** hidrólise in situ do acetal **213a**. 335
Esquema 118. Derivados de rodanina obtidos por meio de diferentes reações no núcleo de rodanina. 373
Esquema 119. Diferentes rotas de síntese para 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona partindo de rodanina, adaptado da *ref.* 286. 374
Esquema 120. Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em fase sólida. 375
Esquema 121. a) Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob a catálise heterogênea de nanopartículas de MgO. **b)** Proposta de mecanismo. 376
Esquema 122. Síntese do catalisador de piridina suportado em sílica (**237**), adaptado da *ref.* 421. 377
Esquema 123. a) Síntese de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona sob catálise heterogênea de derivado piridínico suportado em sílica. **b)** Proposta de mecanismo adaptado da *ref.* 421. 378
Esquema 124. Síntese do nanocatalisador superparamagnético **249**, adaptado da *ref.* 424. 379

Esquema 125. Síntese de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona sob a catálise heterogênea de γ-Fe_2O_3@SiO_2. 380
Esquema 126. Síntese de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas sob a catálise do DES de glicerol:ChCl. 381
Esquema 127. Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em micro-ondas, em um processo in-tandem one-pot. 382
Esquema 128. Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em micro-ondas, via reação de três componentes. 382
Esquema 129. Reação multicomponente de benzaldeído, rodanina e piperidina em etanol, levando diretamente a 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-ona. 385
Esquema 130. Escopo das reações multicomponente de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. 391
Esquema 131. Substratos malsucedidos para síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em abordagem multicomponente. 392
Esquema 132. Aumento de 10 vezes para a abordagem de síntese multicomponente de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (5,0 mmol) entre benzaldeído (**2a**), rodanina (**171**) e piperidina (**183a**), em EtOH sob aquecimento por micro-ondas (MO). 392
Esquema 133. Mecanismos de reação plausíveis para 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas por reação multicomponente. 394
Esquema 134. Alguns experimentos conduzidos para elucidar o mecanismo de síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas por reação multicomponente. 395
Esquema 135. Proposta para a formação de **a)** complexo de piperidínio (**252**) e **b)** produto da reação de autocondensação de rodanina (**253**). 399
Esquema 136. Resultados destacados para 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em bioensaio de coleóptilos de trigo. 405
Esquema 137. Síntese de híbridos imidazo[1,2-*a*]piridina-2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas. 406
Esquema 138. Proposta de fragmentações para o composto **254a**. 410
Esquema 139. Adutos de GBB (**164**) empregados sem sucesso na síntese de híbridos com piperidina. 411

Lista de Figuras

Figura 1. Síntese linear tradicional (3 etapas) vs. reação multicomponente (1 etapa), adaptado da *ref.* 2. 1

Figura 2. a) Comparação qualitativa dos orbitais de fronteira de isocianetos e nitrilas, mostrando as diferentes reatividades dos dois grupos funcionais isoméricos. **b)** Estruturas de ressonância de um isocianeto. **c)** Propriedades nucleofílica e eletrofílica de um isocianeto. Adaptado da *ref.* 8. 2

Figura 3. Diferenças entre as estruturas de um peptídeo, depsídeo e depsipeptídeo. 4

Figura 4. Exemplos de fármacos sintetizados por reações de Passerini, adaptado da *ref.* 20. 5

Figura 5. Semelhanças estruturais entre um peptídeo e um peptóide. 7

Figura 6. Fármacos sintetizados envolvendo a reação de Ugi, adaptado da *ref.* 20. 8

Figura 7. Exemplos selecionados de medicamentos comerciais contendo o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina. 10

Figura 8. Os 12 Princípios da Química Verde. 16

Figura 9. Propriedades físicas de solventes apróticos dipolares selecionados, adaptado da *ref.* 55. 18

Figura 10. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**. 29

Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**. 30

Figura 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60a** e MS^2 $[M+H]^+$. 31

Figura 13. Projeção ORTEP da estrutura molecular de S,S,R-**60a**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento no nível de probabilidade de 30%. 32

Figura 14. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60y''**. 35

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60y''**. 36

Figura 16. Triácidos empregados sem sucesso na reação de Passerini com Cireno. 37

Figura 17. Estrutura dos isômeros produzidos na reação 1 e na reação 2, juntamente com sua variação de energia livre. 43

Figura 18. Estruturas e energias envolvidas no primeiro estado de transição formado durante a reação 1 e a reação 2. 44

Figura 19. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **26L-1**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento. 48

Figura 20. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **26L-2**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento. 48

Figura 21. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **26L-3**. 49

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **26L-3**. 50

Figura 23. Exemplos selecionados de derivados de α-hidroxiamidas biologicamente ativas. 83

Figura 24. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**. 94

Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**. 94

Figura 26. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62a** e MS^2 $[M+H]^+$. 95

Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62m**. 98

Figura 28. Exemplos selecionados de derivados de α-aminoamidas biologicamente ativos. 102

Figura 29. Resultados de fitoxicidade para as α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x** em bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 106
Figura 30. Efeito das α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x** no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 106
Figura 31. Moléculas biologicamente ativas, contendo a porção heterocíclica das estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina. 146
Figura 32. Vias sintéticas para obtenção do núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina. 146
Figura 33. Ácidos de Brønsted e Lewis empregados na catálise da reação de GBB 152
Figura 34. Exemplos de aplicação de HPW como catalisador na síntese de compostos heterocíclicos por meio de abordagens de reação multicomponente. 153
Figura 35. Diagrama de Perrin-Jablonski de fluorescência e fosforescência, adaptado da *ref.* 171. 154
Figura 36. Estruturas gerais para as imidazo[1,2-*a*]piridinas com propriedades fluorescentes pelos processos de ICT e ESIPT. 155
Figura 37. Exemplos selecionados de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina com propriedades fotofísicas relatadas. 156
Figura 38. Derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina com atividade herbicida. 157
Figura 39. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**. 162
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**. 163
Figura 41. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **167**. 173
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **167**. 173
Figura 43. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **167** e MS^2 $[M+H]^+$. 174
Figura 44. Reciclabilidade do catalisador de **HPW-SG**. 176
Figura 45. Solvatocromismo de emissão para compostos selecionados (registrado em CH_2Cl_2, MeCN, AcOEt, EtOH, da esquerda para a direita) à temperatura ambiente; λ_{exc} = 365 nm, câmara escura com lâmpada UV. 177
Figura 46. Dados de rendimento quântico para os derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina. 179
Figura 47. a) Espectros de absorção UV-vis de **160j** em diferentes solventes ($5\cdot10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **160j** em diferentes solventes ($5\cdot10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δ*f*) para o composto **160j**. 183
Figura 48. a) Espectros de absorção UV-vis de **160y** em diferentes solventes ($5\cdot10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **160y** em diferentes solventes ($5\cdot10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δ*f*) para o composto **160y**. 184
Figura 49. Solvatocromismo de emissão para o composto **160j**, registrado em diversos solventes (10^{-5} M), à temperatura ambiente; λ_{exc} = 254 nm e 365 nm, câmara escura com lâmpada UV. 186
Figura 50. Três conjuntos de análogos escolhidos para cálculos computacionais devido à sua semelhança estrutural. 186
Figura 51. Orbitais de fronteira das moléculas **160c** e **160r**, **160j** e **160y**, **161c** e **161i**. 188

Figura 52. Emissão no estado sólido para o composto **160y** registrada à temperatura ambiente; λ_{exc} = 365 nm, câmara escura com lâmpada UV. _____189
Figura 53. Estudo fotofísico para o composto **160j** em água/EtOH aumentando o teor de água (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais das misturas de água/EtOH com teor crescente de água após excitação em câmara escura com lâmpada UV (λ_{exc} = 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados. _____189
Figura 54. Estudo fotofísico para o composto **160y** em água/EtOH aumentando o teor de água (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais das misturas de água/EtOH com teor crescente de água após excitação em câmara escura com lâmpada UV (λ_{exc} = 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados. _____190
Figura 55. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **160j** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em vários pH após excitação com uma lâmpada UV (λ_{exc} = 254 nm e 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados. _____191
Figura 56. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **160y** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em vários pH após excitação com uma lâmpada UV (λ_{exc} = 254 nm e 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados. _____192
Figura 57. Resultados de fitoxicidade para os derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina, selecionados para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo._____194
Figura 58. Estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. _____195
Figura 59. Efeito das imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo._____196
Figura 60. Estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de isocianetos e 2-aminopiridinas/2-aminotiazóis. _____197
Figura 61. Efeito das imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de isocianetos e 2-aminopiridinas/2-aminotiazóis no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo._____198
Figura 62. Estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para aldeídos aromáticos sem substituintes, aldeídos alifáticos e para o controle positivo (Diuron)._____198
Figura 63. Efeito das imidazo[1,2-*a*]piridinas para aldeídos aromáticos sem a presença de substituintes e alifáticos, e do herbicida comercial Diuron no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. _____199
Figura 64. Adutos de GBB e herbicida Diuron selecionados para o bioensaio de fitotoxicidade em sementes. _____202
Figura 65. Efeito dos adutos **160i**, **160o-q** na germinação e crescimento de *Allium cepa*. _____203
Figura 66. Efeito dos adutos **160t**, **160x**, **161m** e herbicida Diuron na germinação e crescimento de *Allium cepa*._____204
Figura 67. Efeito dos adutos **160i**, **160o-q** na germinação e crescimento de *Lactuca sativa*. _____205
Figura 68. Efeito dos adutos **160t**, **160x**, **161m** e herbicida Diuron na germinação e crescimento de *Lactuca sativa*. _____206

Figura 69. Efeito dos adutos **160i**, **160o**-**q** na germinação e crescimento de *Solanum lycopersicum*. 207
Figura 70. Efeito dos adutos **160t**, **160x**, **161m** e herbicida Diuron na germinação e crescimento de *Solanum lycopersicum*. 208
Figura 71. Efeito do aduto de GBB **160p** na germinação e crescimento nas sementes sensíveis de *Allium cepa*, *Lactuca sativa* e *Solanum lycopersicum*. 209
Figura 72. Efeito dos aduto **160p** e herbicida Diuron no crescimento hidropônico da parte aérea e da raiz de *Bidens pilosa*. 210
Figura 73. Efeito dos aduto **160p** e herbicida Diuron no crescimento hidropônico da parte aérea e da raiz de *Urochloa decumbens*. 211
Figura 74. Efeito dos aduto **160p** e herbicida Diuron no crescimento hidropônico da parte aérea e da raiz de *Panicum maximum*. 212
Figura 75. Comparação estrutural entre derivados de sulfonilureia (**159a**) ou ácido fenoxipropiônico (**159b**) de imidazo[1,2-*a*]piridinas com aduto de GBB **160p**. 213
Figura 76. Estrutura dos derivados de tiazolidinona. 266
Figura 77. Exemplos selecionados de medicamentos comerciais contendo o núcleo de tiazolidinona. 266
Figura 78. Exemplos recentes de moléculas bioativas contendo o núcleo de rodanina ou da tiazolidina-2,4-diona. 267
Figura 79. Exemplos de moléculas ativas contendo derivados de rodanina que inibiram o crescimento de plantas e algas. 279
Figura 80. Estruturas híbridas selecionadas, biologicamente e medicinalmente ativas, contendo a porção tiazolidinona. 280
Figura 81. Exemplos selecionados de medicamentos comerciais contendo o núcleo de tetrazol. 282
Figura 82. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174a**. 288
Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174a**. 288
Figura 84. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **173a**. 291
Figura 85. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173a**. 292
Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173a**. 292
Figura 87. Efeito de adutos de Knoevenagel selecionados no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 299
Figura 88. Efeito dos adutos de Knoevenagel (**173a**-**s, 174a**-**s**) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 301
Figura 89. Efeito dos adutos de Knoevenagel (**173t**-**z, 174t**-**x**), tiazolidinonas (rodanina e TZD) e controle positivo (Diuron) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 302
Figura 90. Comparação entre os compostos líderes de imidazo[1,2-*a*]piridinas e tiazolidinonas nos bioensaios de coleóptilos estiolados de trigo. 306
Figura 91. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**. 307
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**. 307
Figura 93. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**. 308

Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**. _____308
Figura 95. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **173n**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento no nível de probabilidade de 50%. _____309
Figura 96. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **174n**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento no nível de probabilidade de 50%. _____309
Figura 97. Energia molecular em função do ângulo de torção obtido a partir de uma varredura diedral relaxada no nível teórico M06-2X/def2-TZVPP. _____311
Figura 98. Identificação dos átomos de carbono usados no estudo teórico de deslocamentos químicos. Em **vermelho**, átomos de carbono facilmente identificáveis no espectro experimental. Em **azul**, átomos de carbono suprimidos ou ausentes ligados a átomos de hidrogênio. _____312
Figura 99. a) Espectros de absorção UV-vis de **173n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **173n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δf) para o composto **173n**. _____314
Figura 100. a) Espectros de absorção UV-vis de **174n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **174n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δf) para o composto **174n**. _____315
Figura 101. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **173n** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em três valores pH após excitação com luz natural. **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados. _____317
Figura 102. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **174n** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em três valores pH após excitação com luz natural. **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados. _____317
Figura 103. Fragmentos moleculares associados a estados de transferência de carga intramolecular. _____319
Figura 104. Orbitais moleculares de fronteira dos compostos **173n** e **174n** em três estados diferentes: protonado, desprotonado e neutro. _____319
Figura 105. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**. _____321
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**._____322
Figura 107. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **219a** e MS^2 $[M+H]^+$. _____324
Figura 108. Proposta de estrutura para o complexo formado entre o $ZnCl_2$ e derivados de rodanina (**173**)._____326
Figura 109. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) do híbridos de tiazolidinona-tetrazol **222b** (em cinza) e do aduto de Knoevenageal **174q** (em preto). _____327
Figura 110. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) do híbridos de tiazolidinona-tetrazol **222b** (em cinza) e do aduto de Knoevenageal **174q** (em preto). _____327
Figura 111. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **222b**._____328

Figura 112. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **222b** e MS^2 $[M-H]^-$. 329
Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211a**. 331
Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211a**. 332
Figura 115. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211a** e MS^2 $[M+H]^+$. 333
Figura 116. Estrutura de **a)** rodanina e **b)** derivados de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona. 372
Figura 117. Moléculas selecionadas, biológica e medicinalmente ativas, contendo o núcleo de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona. 374
Figura 118. Estrutura de um possível produto secundário (**229**). 376
Figura 119. Estrutura do composto **223** comum em condições de reações com cetonas. 379
Figura 120. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**. 386
Figura 121. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**. 386
Figura 122. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.c. 397
Figura 123. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.c. 397
Figura 124. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.d. 398
Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.d. 398
Figura 126. Efeito de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas selecionadas no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 401
Figura 127. Efeito de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218a**-**z**) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 402
Figura 128. Efeito de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218aa**-**ee**) e controle positivo (Diuron) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. 403
Figura 129. Comparação entre as imidazo[1,2-*a*]piridinas e tiazolidinas, líderes nos bioensaios anteriores de coleóptilos estiolados de trigo, com as 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas. 405
Figura 130. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**. 407
Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**. 408
Figura 132. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254a** e MS^2 $[M+H]^+$. 410
Figura 133. Subprodutos não observados para a reação de híbridos com adutos de GBB (**164**). 411

Lista de Tabelas

Tabela 1. Avaliação da estabilidade do Cireno a meio básico, adaptado da *ref.* 61. _____19
Tabela 2. Triagem de catalisador básico na reação de autocondensação, adaptado da *ref.* 68. ____24
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de α-aciloxiamidas a partir de Cireno. _____28
Tabela 4. Condições de reação testadas para o produto (**60aa**). _____38
Tabela 5. Uso de ácidos de Brønsted ou Lewis na reação de Passerini entre ácido oxálico (**61**), benzaldeído (**2a**) e isocianeto de ciclohexila (**3a**). _____101
Tabela 6. Tentativas de síntese de α-aminoamidas com Cireno. _____103
Tabela 7. Tentativas de síntese de α-aminoamidas com isovaleraldeído. _____104
Tabela 8. Cálculo de IC_{50} (μM) para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo das α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x**. _____107
Tabela 9. Otimização das condições de reação. _____161
Tabela 10. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) e RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para a molécula **160a**. _____163
Tabela 11. Comparação das condições de reação e métricas de Química Verde para as reações de GBB sob micro-ondas (MO) e condições de aquecimento convencionais. _____170
Tabela 12. Otimização das condições reacionais para a obtenção do aldeído **164a**. _____171
Tabela 13. Propriedades fotofísicas dos compostos **160j** e **160y**. _____182
Tabela 14. Propriedades gerais para três conjuntos de análogos no nível teórico CAM-B3LYP/6-31G*. _____187
Tabela 15. Cálculo de IC_{50} (μM) para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo de diferentes compostos testados neste trabalho. _____200
Tabela 16. Valores de IC_{50} (μM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados de *Allium cepa*. _____204
Tabela 17. Valores de IC_{50} (μM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados de *Lactuca sativa*. _____206
Tabela 18. Valores de IC_{50} (μM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados de *Solanum lycopersicum*. _____209
Tabela 19. Avaliação da reprodutibilidade de alguns procedimentos relatados para a síntese de (*Z*)-5-arilideno-2 tiazolidina-2,4-dionas (**174a**). _____286
Tabela 20. Otimização das condições de reação para a síntese de (*Z*)-5-benzilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona sob aquecimento por micro-ondas. _____290
Tabela 21. Otimização das condições de reação para a síntese de (*Z*)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona sob aquecimento por micro-ondas. _____294
Tabela 22. IC_{50} (μM) de bioensaios de fitotoxicidade em coleóptilos de sementes de trigo para os diferentes compostos dos adutos de Knoevenagel. _____303
Tabela 23. Deslocamentos químicos B97-D/def2-TZVPP (ppm) experimentais e ponderados por Boltzmann das moléculas **173n** e **174n**. _____312

Tabela 24. Deslocamentos químicos ponderados por Boltzmann B97-D/def2-TZVPP (ppm) de átomos de carbono suprimidos ou ausentes, ligados a átomos de hidrogênio nas moléculas **173n** e **174n**. 312
Tabela 25. Propriedades fotofísicas dos compostos de **173n** e **174n**. _____313
Tabela 26. Energias orbitais moleculares de fronteira (FMO) dos compostos **173n** e **174n** em elétron-volts (eV) no M06-2X/def2-TZVPP no CPCM._____320
Tabela 27. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) e RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para a molécula **219a**._____322
Tabela 28. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) e RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para a molécula **218a**._____387
Tabela 29. Otimização das condições de reação para a síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob aquecimento por micro-ondas (MO). _____389
Tabela 30. IC_{50} (μM) de bioensaios de fitotoxicidade em coleóptilos de sementes de trigo para as diferentes 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas testadas. _____403
Tabela 31. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) e RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para a molécula **254a**._____409

Introdução

1.1 Reações multicomponentes

As reações multicomponentes (RMCs) são procedimentos experimentais *one-pot,* nos quais três ou mais reagentes são combinados para a obtenção de moléculas orgânicas com altos níveis de diversidade estrutural (Figura 1).[1] As RMCs poderão fornecer alta economia atômica, maiores rendimentos globais, menos etapas de purificação e menos produção de resíduos, em comparação com uma reação linear tradicional, economizando recursos valiosos como tempo e energia.[2] As RMCs têm cativado a atenção de diversos pesquisadores em diversas áreas do conhecimento, devido à sua capacidade de promover a síntese de quimiotecas, reações convergentes e estruturas de elevada complexidade molecular, utilizando condições brandas de reação, quando comparadas aos métodos tradicionais empregados na síntese orgânica convencional.[3]

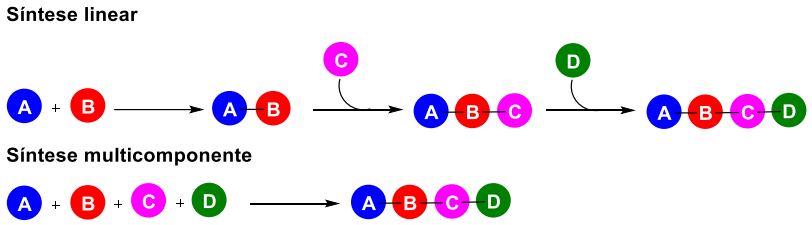
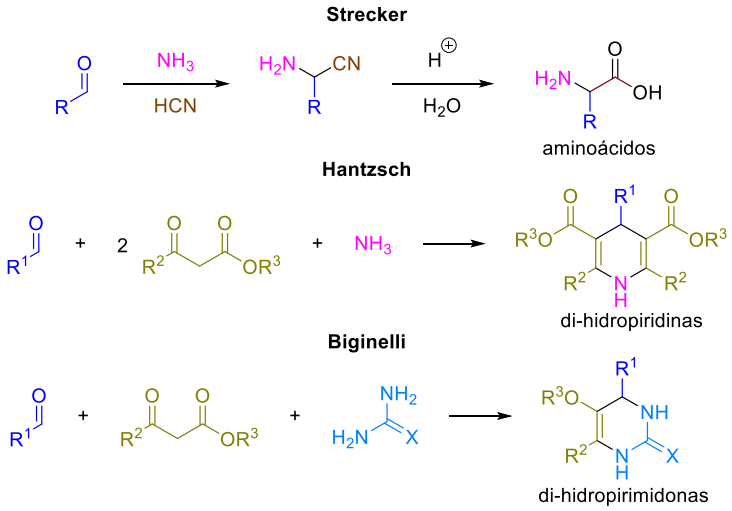


Figura 1. Síntese linear tradicional (3 etapas) vs. reação multicomponente (1 etapa), adaptado da *ref.* 2.

As reações multicomponentes são frequentemente divididas em duas classes principais: Reações Multicomponentes Baseadas em Isocianetos (RMCIs) e Reações Multicomponentes Não Baseadas em Isocianetos (RMCNIs). Alguns exemplos de reações clássicas não baseadas em isocianetos são as reações de Strecker,[4] Hantzsch,[5] e Biginelli,[6] com o objetivo de fornecer grupos farmacofóricos de alto valor biológico e econômico, tais como aminoácidos, di-hidropiridinas, e di-hidropirimidonas, respectivamente (Esquema 1).

[1] a) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306. b) Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent Reactions, Wiley: Weinheim, Alemanha, 1ª ed., **2005**. c) Carvalho, M.; Amarante, G.; de Castro, P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2023**, *34*, 1041.
[2] a) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958. b) Nasiriani, T.; Javanbakht, S.; Nazeri, M. T.; Farhid, H.; Khodkari, V.; Shaabani, A. *Top. Curr. Chem.* **2022**, *380*, 50. d) Barreto, A. D. F. S.; Andrade, C. K. *Z. Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 906.
[3] Graziano, G.; Stefanachi, A.; Contino, M.; Prieto-Díaz, R.; Ligresti, A.; Kumar, P.; Scilimati, A.; Sotelo, E.; Leonetti, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6581.
[4] a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1854**, *91*, 349.
[5] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637.
[6] a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317. b) Biginelli, *P. Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.



Esquema 1. Alguns exemplos de reações multicomponentes não baseadas em isocianetos.

1.2 Reações multicomponentes baseadas em isocianetos

As subcategorias das RMCs baseadas em isocianetos (RMCIs) apresentam uma maior variedade e flexibilidade, propiciadas pela química do isocianeto.[7] Os isocianetos são isômeros dos cianetos, se diferenciando pelas posições dos átomos de carbono e nitrogênio. Essa mudança confere às estruturas uma α-acidez, facilita reações de α-adição e promove a formação de radicais (Figura 2.a).[8] Além disso, esse composto apresenta a presença de duas estruturas de ressonância (Figura 2.b), e uma reatividade semelhante à dos carbenos, permitindo a reação com nucleófilos e eletrófilos no mesmo átomo de carbono (Figura 2.c).[9]

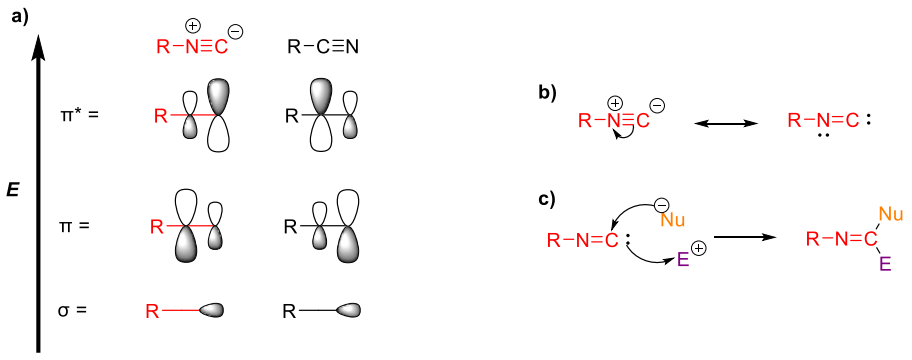
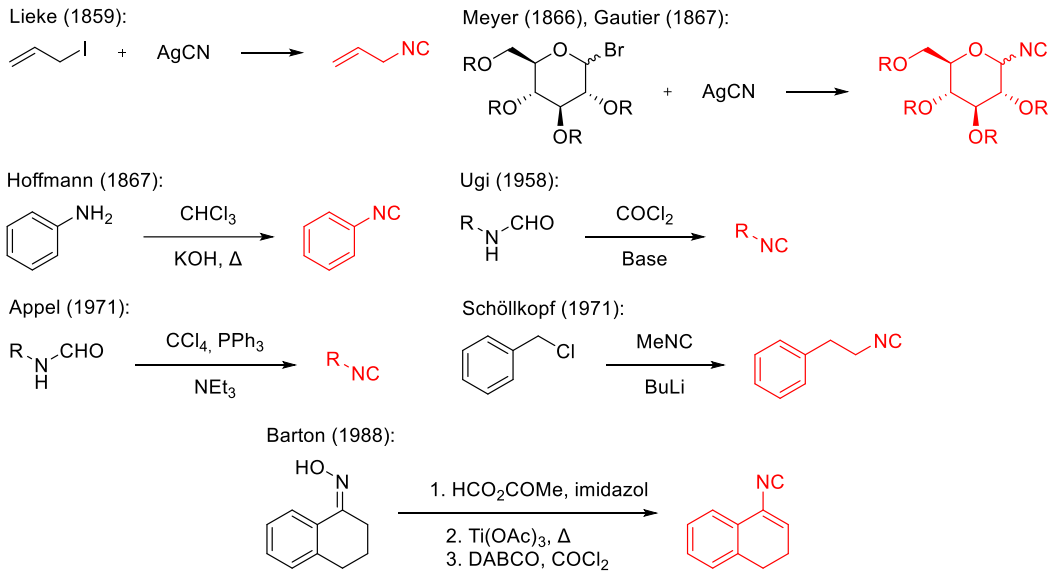


Figura 2. a) Comparação qualitativa dos orbitais de fronteira de isocianetos e nitrilas, mostrando as diferentes reatividades dos dois grupos funcionais isoméricos. **b)** Estruturas de ressonância de um isocianeto. **c)** Propriedades nucleofílica e eletrofílica de um isocianeto. Adaptado da *ref.* 8.

[7] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
[8] Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
[9] Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.

Os exemplos clássicos de sua aplicação em RMCs são as reações de Passerini de 3 componentes (P-3CR), Ugi de 4 componentes (U-4CR) e Groebke-Blackburn-Bienaymé de 3 componentes (GBB-3CR), proporcionando uma ampla variedade de ligações químicas, tolerância a grupos funcionais e altos níveis de quimio, regio e estereosseletividade na síntese de diversas estruturas.[10]

Diversas rotas sintéticas são usadas para produzir isocianetos.[11] As primeiras utilizavam reações de substituição de haletos de alquila com cianeto de prata (AgCN).[12] Em 1867, Hoffmann propôs sintetizá-los a partir de aminas primárias e diclorocarbeno, gerado *in situ* com clorofórmio ($CHCl_3$) e hidróxido de potássio (KOH).[13] O método mais comum envolve a desidratação de *N*-formamidas usando fosgênio ($COCl_2$), trifenilfosfina (PPh_3) ou oxicloreto de fósforo ($POCl_3$) na presença de uma base orgânica como piridina ou trietilamina, por seu baixo custo e bons rendimentos.[14] Alternativas incluem *n*-butilítio e acetato de titânio (IV) como bases e agentes desidratantes, respectivamente (Esquema 2).[15] Em razão dessas metodologias envolverem a utilização de reagentes corrosivos e tóxicos, procedimentos com o foco na formação de isocianeto *in situ* têm sido reportados na literatura.[16]

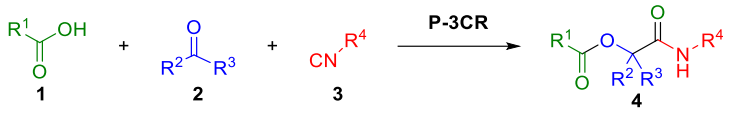


Esquema 2. Rotas sintéticas empregadas para a síntese de isocianetos.

[10] Váradi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti, R. N.; Majumdar, S. *Molecules* **2016**, *21*, 19.
[11] Patil, P.; Ahmadian-Moghaddam, M.; Dömling, A. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6902.
[12] a) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289. b) E. Meyer. E. *J. Prakt. Chem.* **1866**, *67*, 147. c) Lieke, W. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1859**, *112*, 316.
[13] Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 63.
[14] a) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702. b) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239. c) Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. -D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 132. d) Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi., I. *Synthesis* **1985**, *1985*, 400.
[15] a) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339. b) Barton, D. H. R; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3343.
[16] a) Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002. b) Waibel, K. A.; Nickisch, R.; Möhl, N.; Seim, R.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2020**, *22*, 933.

1.2.1 Exemplos de reações multicomponentes baseadas em isocianeto

A reação multicomponente mais antiga com o uso de isocianeto é a reação de Passerini de 3 componentes (P-3CR), descoberta por Mario Passerini, em 1921.[17] A reação envolve um componente ácido carboxílico (**1**), um componente aldeído ou cetona (**2**), e um isocianeto (**3**) para a produção de uma α-aciloxiamida (**4**) (Esquema 3).



Esquema 3. Reação de Passerini (P-3CR).

O aduto de P-3CR é um depsipeptídeo que possui uma estrutura semelhante à de um depsídeo e um peptídeo, devido às ligações de éster e amida (Figura 3).[18] Esse tipo de arranjo estrutural pode ser encontrado em compostos de origem natural. Dessa forma, diversas atividades biológicas, como anticâncer, antiviral, anti-hemorrágica, antiasmática e fungicida, têm sido relatadas.[19] A Figura 4 apresenta exemplos de fármacos comerciais sintetizados a partir de uma reação de Passerini.[20]

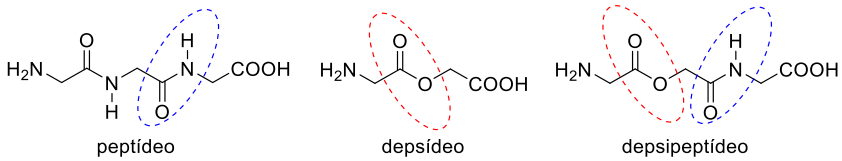


Figura 3. Diferenças entre as estruturas de um peptídeo, depsídeo e depsipeptídeo.

O mecanismo geral proposto para a reação de Passerini é mostrado no Esquema 4. Inicialmente, ocorre uma adição nucleofílica do isocianeto (**3**) ao componente aldeído/cetona (**2**), formando o intermediário de íon nitrílio (**i**). Em seguida, por meio de uma reação ácido-base com o ácido carboxílico (**1**), formam-se o intermediário (**ii**) e o íon carboxilato. Esse íon faz uma α-adição ao intermediário (**ii**) para dar o intermediário imidato (**iii**). No final, por meio de um rearranjo de Mumm, gera o produto de α-aciloxiamida (**4**).[21]

[17] a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. b) Passerini, *M. Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
[18] a) Hulme, C.; Nixey, T. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2003**, *6*, 921. b) Sadjadi, S.; Heravi, M. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2707. c) Kazemizadeh, A.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418. d) Hamer, E.; Covell, D. G. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2002**, 2, 19. e) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441.
[19] a) Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15445. b) Graziano, G.; Stefanachi, A.; Contino, M.; Prieto-Díaz, R.; Ligresti, A.; Kumar, P.; Scilimati, A.; Sotelo, E.; Leonetti, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6581.
[20] a) Kumar, S.; Arora, A.; Kumar, S.; Kumar, R.; Maity, J.; Singh, B. K., *Eur. Polym. J.* **2023**, 190, 112004. b) Cores, Á.; Clerigué, J.; Orocio-Rodríguez, E.; Menéndez, J. C. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 1009.
[21] Baker, R. H.; Stanonis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699.

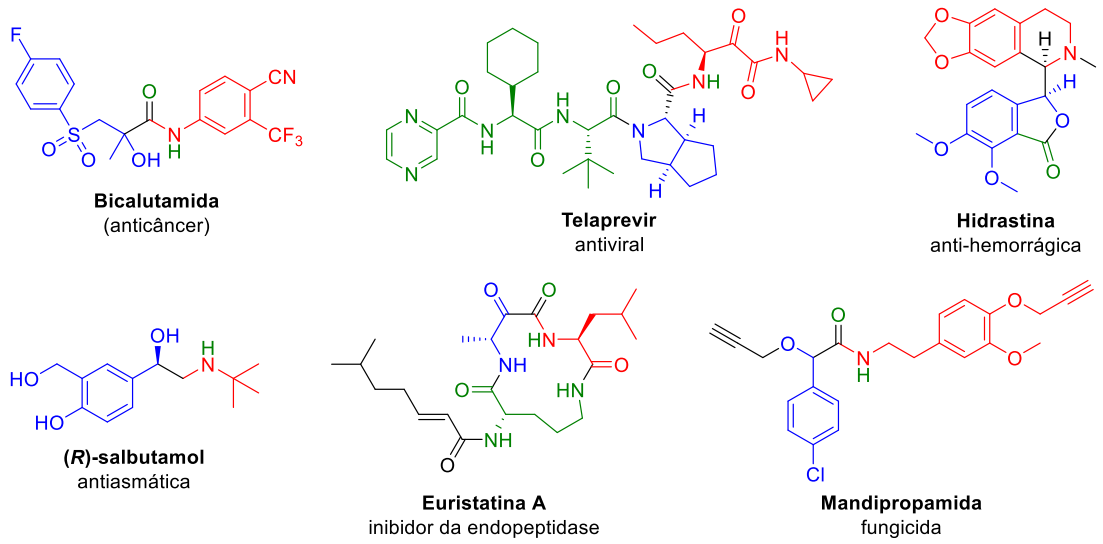
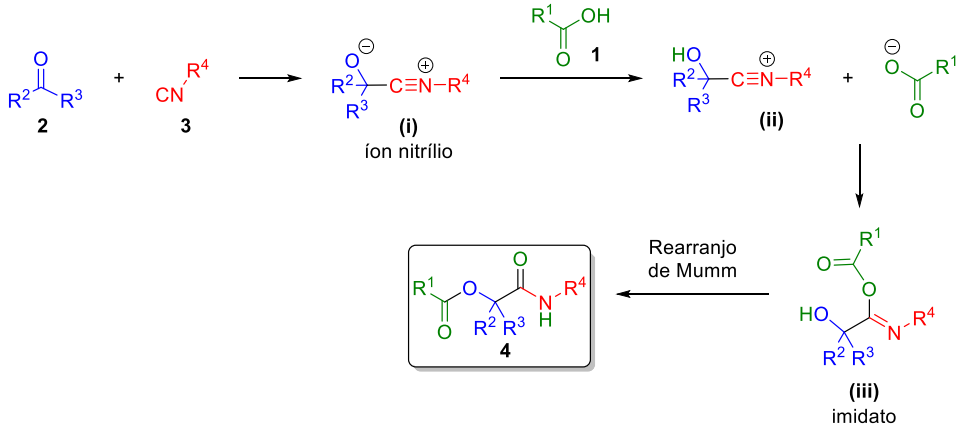


Figura 4. Exemplos de fármacos sintetizados por reações de Passerini, adaptado da *ref.* 20.

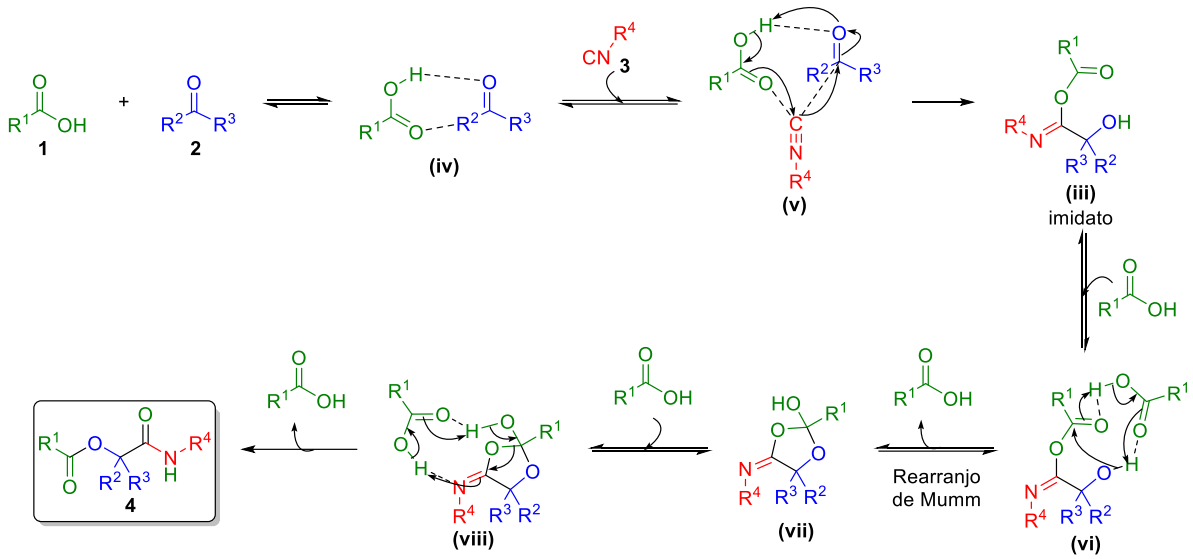


Esquema 4. Mecanismo convencional proposto para a reação de Passerini.

Em 2011, Maeda e colaboradores, utilizando métodos computacionais, relataram que a reação de Passerini é, na verdade, uma pseudo-reação de quatro componentes, com o ácido carboxílico (**1**) funcionando como um quarto componente no mecanismo da reação (Esquema 5).[22] Inicialmente, ocorre a ativação da carbonila do aldeído/cetona (**2**) pelo componente de ácido carboxílico (**1**), resultando na formação de um complexo (**iv**). Esse complexo faz com que o composto carbonílico sofra adição nucleofílica e eletrofílica pelo isocianeto (**3**) em uma única etapa (**v**), formando o intermediário de imidato (**iii**). Em seguida, um componente adicional de ácido carboxílico (**1**) interage com o intermediário (**vi**), facilitando a transferência do grupo acila para o grupo hidroxila vizinho por meio de

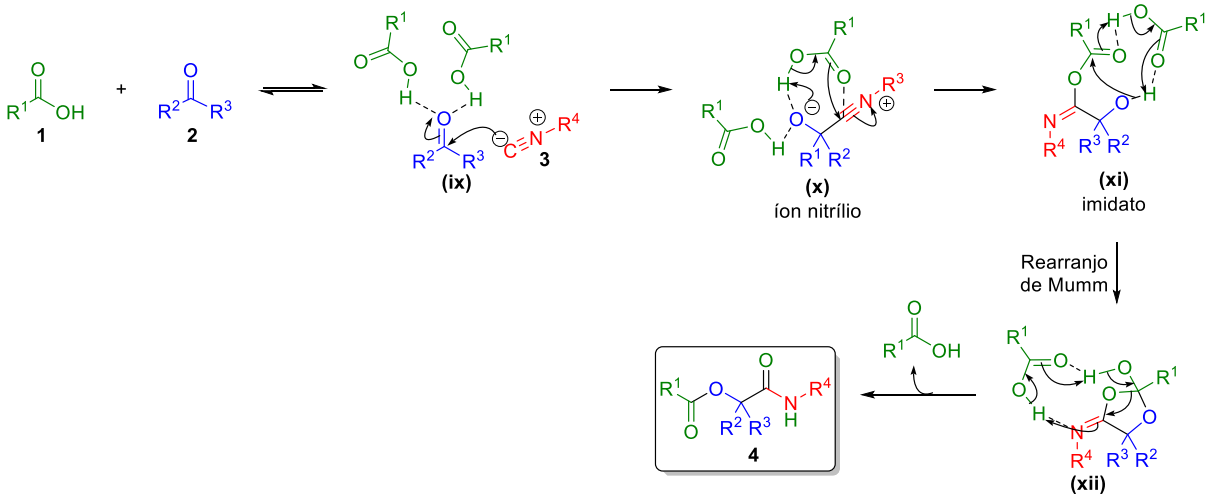
[22] Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644.

um rearranjo de Mumm, gerando um anel de dioxolano (**vii**). A interação desse anel com um ácido carboxílico leva à sua fragmentação e à formação do produto de α-aciloxiamida (**4**).



Esquema 5. Proposta mecanística para reação de Passerini envolvendo quatro componentes.

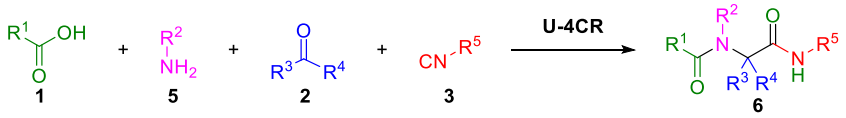
Recentemente, em 2015, Ramozzi e colaboradores confirmaram as suposições do estudo teórico anterior, tendo como base os cálculos de DFT (Esquema 6). Além disso, constataram que a etapa determinante da reação se trata da formação de um intermediário estável do íon nitrílio (**x**), catalisada por um componente adicional de ácido carboxílico (**1**). O emprego de um solvente polar aprótico, como o diclorometano (CH_2Cl_2), solvente mais comumente utilizado em reações de Passerini, teve uma maior taxa de reação em comparação a um solvente polar prótico, como o metanol (MeOH).[23]



Esquema 6. Mecanismo de quatro componentes baseado em DFT para reação de Passerini.

[23] Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652.

Outro exemplo de reação baseada em isocianeto é a reação de Ugi de 4 componentes (U-4CR) foi descoberta em 1959, por Ivar Karl Ugi, incluindo os componentes de ácido carboxílico (**1**), aldeído/cetona (**2**), isocianeto (**3**), e amina (**5**), formando peptidomiméticos (**6**) com alta atividade biológica e diversidade estrutural (Esquema 7).[24] Os peptidomiméticos são estruturas semelhantes às bis-amidas ou peptóides (Figura 5),[25] que são moléculas não naturais dos oligômeros de glicinas *N*-substituídas que imitam a estrutura natural primária dos peptídeos.[26]



Esquema 7. Reação de UGI (U-4CR).

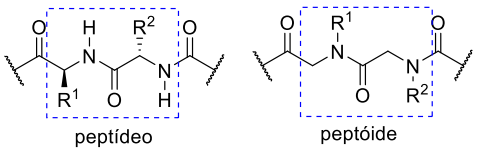


Figura 5. Semelhanças estruturais entre um peptídeo e um peptóide.

A reação de Ugi, por fornecer uma ampla gama de variações nos componentes de ácido carboxílico (**1**), aldeído/cetona (**2**), isocianeto (**3**), e amina (**5**), permite a síntese de diversos compostos com potencial atividade farmacológica (Figura 6).[27] Dentre eles, se destacam a sua aplicação na síntese de fármacos como Trabectedina (anticâncer),[28] Crixivan (anti-HIV),[29] Praziquantel (anti-helmíntico),[30] (+)-Furanomicina (antimicrobial),[31] (+)-Demetildissidenina (anti-hipertensivo),[32] entre outros.[20]

[24] a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373. b) I. Ugi, C. S. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
[25] a) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. b) Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 714. c) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.
[26] Hooshmand, S. E.; Zhang, W. *Molecules* **2023**, *28*, 1642.
[27] a) Tang, X.; Song, L. *Processes* **2023**, *11*, 699. b) Fouad, M. A.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. *RSC Adv.* **2020**,*10*, 42644.
[28] Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
[29] Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.
[30] Cao, H.; Liu, H.; Dömling, A. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 12296.
[31] Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.***1980**, *102*, 7505.
[32] De Laszlo, S. E.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199.

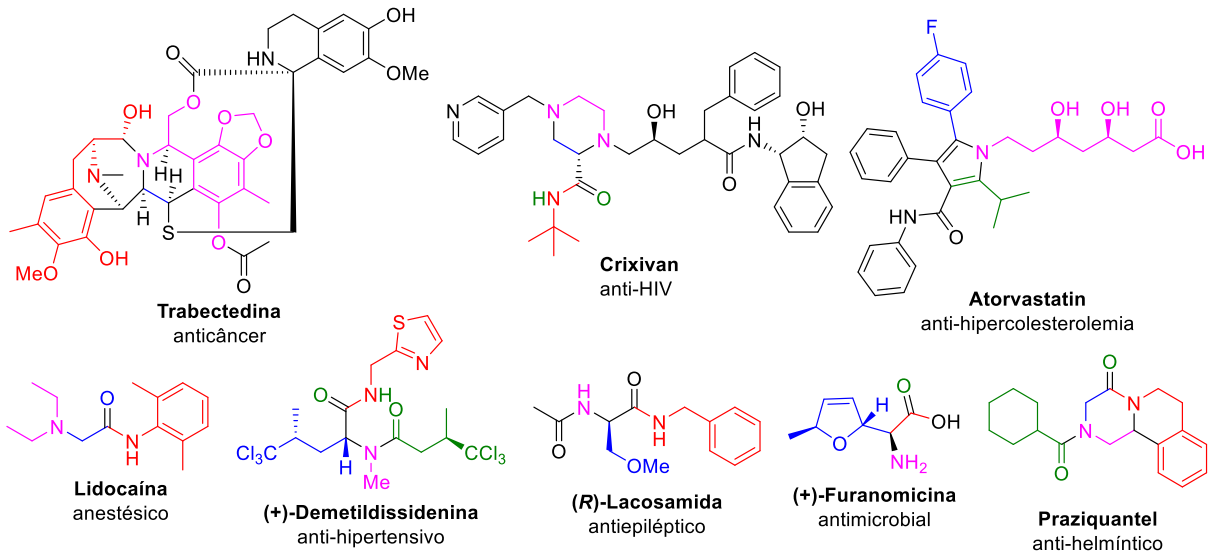
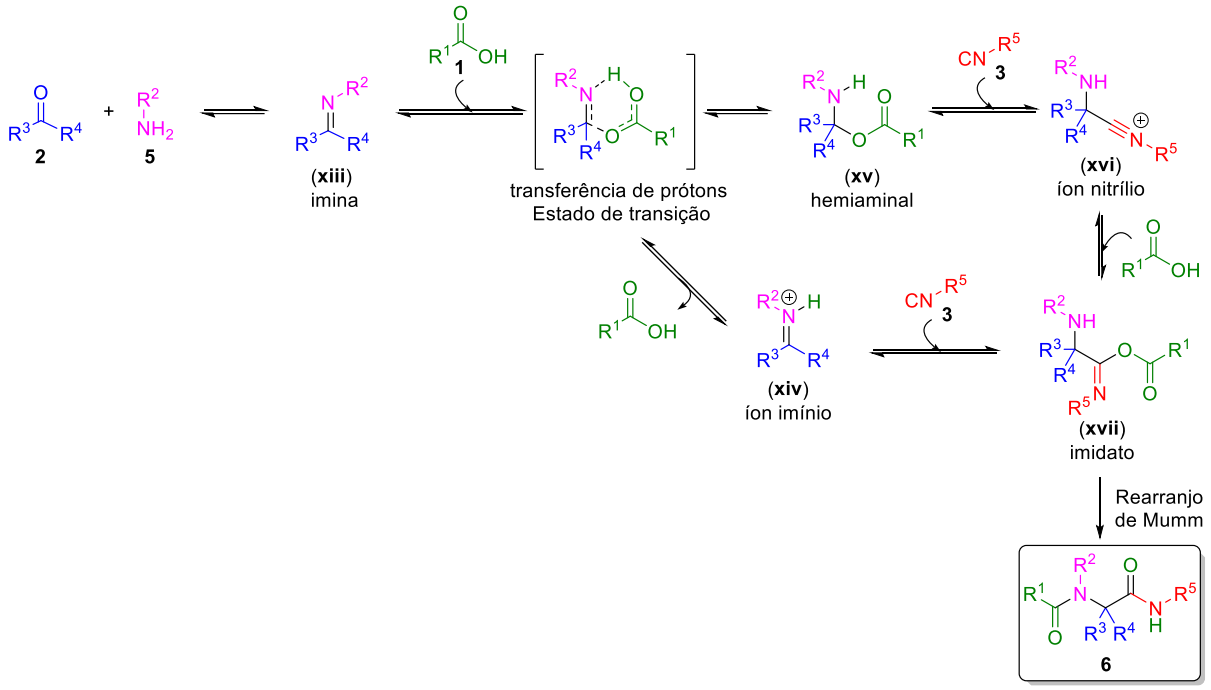


Figura 6. Fármacos sintetizados envolvendo a reação de Ugi, adaptado da *ref.* 20.

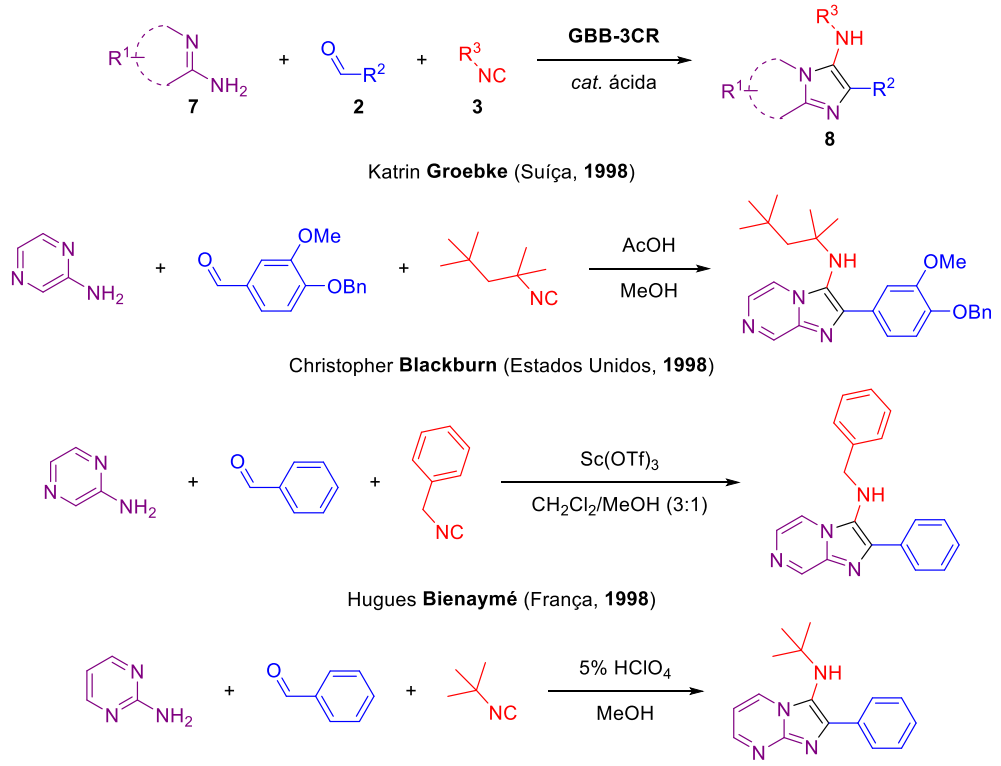
O mecanismo proposto para a reação de Ugi é ilustrado no Esquema 8.[33] Na primeira etapa, ocorre a formação de um intermediário imina (**xiii**), a partir de uma reação de condensação entre os componentes oxo (**2**) e amina (**5**). Subsequentemente, esse intermediário é protonado pelo componente de ácido carboxílico (**1**), resultando na geração de um íon iminio (**xiv**). Dessa forma, a carbonila se torna mais eletrofílica e suscetível ao ataque por um nucleófilo, permitindo duas possibilidades de ataque pelos nucleófilos de íon carboxilato ou isocianeto (**3**), gerando os intermediários de hemiaminal (**xv**) e íon nitrílio (**xvi**), respectivamente. No entanto, ambos intermediários convergem para a formação de um imidato (**xvii**). Por fim, um rearranjo de Mumm leva à formação do produto de peptóide Ugi por meio de uma reação de acilação intramolecular. Devido ao envolvimento de vários intermediários carregados, o uso de solventes polares próticos é preferido em reações de Ugi, em detrimento dos solventes polares apróticos.

Uma variação da reação de Ugi é a reação três componentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR), envolvendo uma amidina heterocíclica (**7**), um aldeído (**2**), e um isocianeto (**3**), sob catálise ácida de Lewis ou Brønsted, resultando na formação de compostos heterobicíclicos de imidazo[1,2-*a*]piridinas (**8**).[34] A reação é uma homenagem aos três pesquisadores que relataram a mesma reação em 1998, utilizando diferentes catalisadores. Groebke e Bienaymé descreveram o uso de ácidos de Brønsted, como o ácido acético (AcOH) e perclórico ($HClO_4$), enquanto, Blackburn fez o emprego de triflato de escândio ($Sc(OTf)_3$) como catalisador ácido de Lewis.

[33] a) Chéron, N.; Ramozzi, R.; Kaïm, L. El; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361. b) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega* **2020**, *5*, 972.
[34] a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *1998*, 661. b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635. c) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.



Esquema 8. Mecanismo para a reação de Ugi, adaptado da *ref.* 33.



Esquema 9. Reação de GBB (GBB-3CR).

O núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina presente nos adutos de GBB, se trata de uma estrutura privilegiada, que desempenha um papel importante na síntese orgânica e na indústria farmacêutica.[35] Exemplos de medicamentos comerciais estão representados na Figura 7 e incluem Alpidem (transtornos de ansiedade), Ácido Minodrônico (osteoporose), Miroprofeno (anti-inflamatório não esteroidal, AINE), Necopidem (insônia), Olprinona (insuficiência cardíaca aguda), Saripidem (agonista do receptor GABA tipo A), Zolimidina (doença do refluxo gastroesofágico) e Zolpidem (insônia).[36]

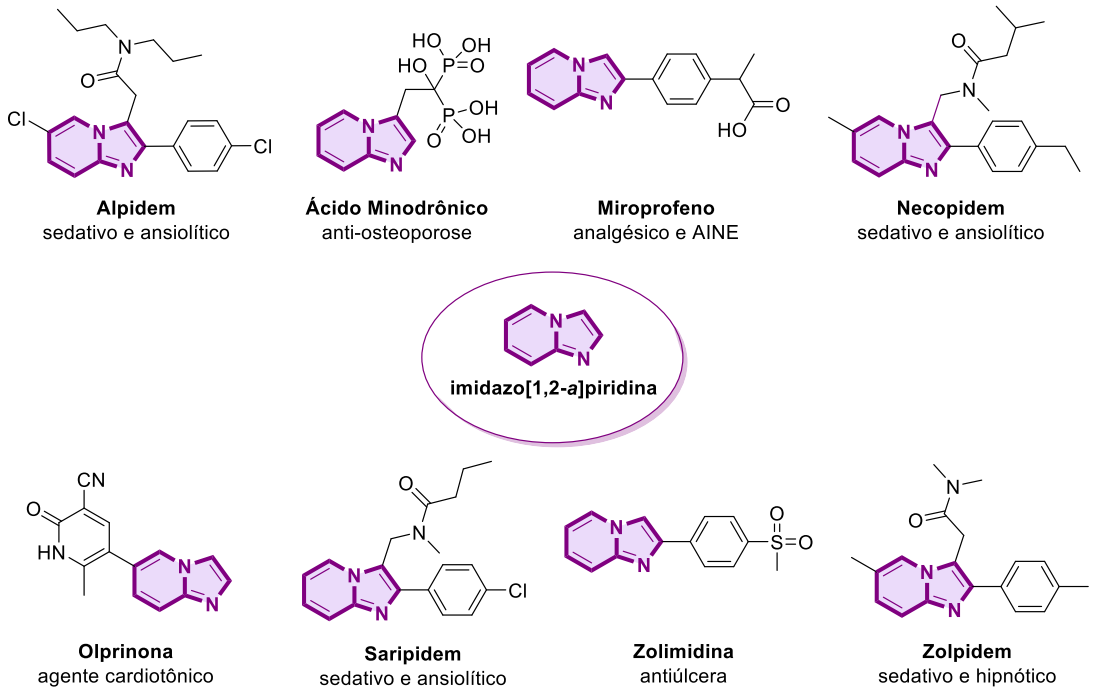
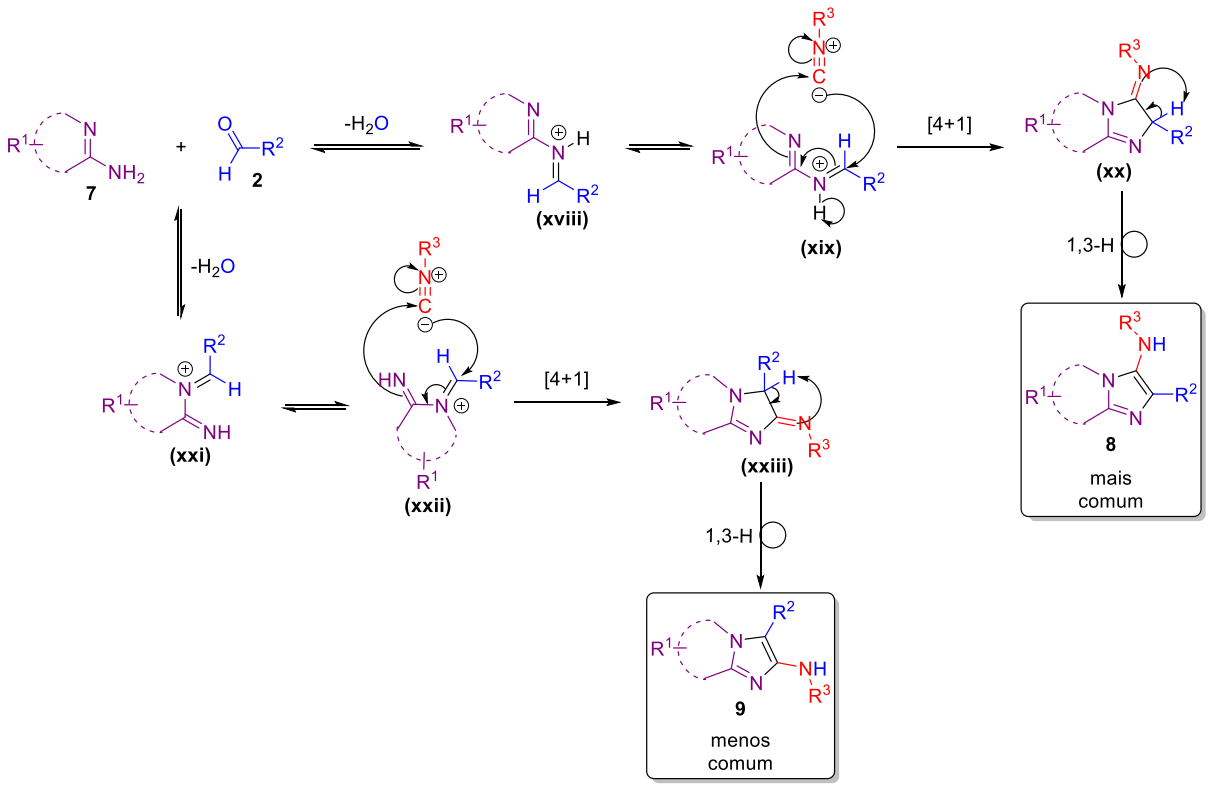


Figura 7. Exemplos selecionados de medicamentos comerciais contendo o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina.

O mecanismo proposto para a reação de GBB (Esquema 10) envolve inicialmente uma reação de condensação entre o aldeído (**2**) e a amidina heterocíclica (**7**), resultando na formação de uma imina (**xviii**). Em seguida, com o auxílio de um ácido de Lewis ou Brønsted, esse intermediário é ativado para uma reação de ciclo-adição do tipo [4+1], gerando um intermediário bicíclico não aromático (**xx**). Por fim, um rearranjo de hidrogênio do tipo 1,3-H leva à aromatização da estrutura, e a formação do produto estável de imidazo[1,2-*a*]piridina (**8**). Contudo, o mecanismo dessa reação tem ainda a possibilidade de formação de outro regioisômero menos comum (**9**).

[35] a) Boltjes, A.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 7007. b) Deep, A.; Bhatia, R.; Kaur, R.; Kumar, S.; Jain, U.; Singh, H.; Batra, S.; Kaushik, D.; Deb, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 17, 238. c) Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 3590.
[36] Mishra, N. P.; Mohapatra, S.; Das, T.; Nayak, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 2051.



Esquema 10. Mecanismo proposto para a reação de GBB.

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa dedicou-se às reações multicomponentes com o objetivo de desenvolver novas metodologias e aplicações.[37] Assim, esta tese de doutorado em Química apresenta resultados inéditos, organizados em cinco capítulos.

[37] a) Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1417. b) Rosalba, T. P. F.; Matos, G. D. R.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Molecules* **2023**, *28*, 5725. c) Sampaio, A. B. S.; Mori, M. S. S.; Albernaz, L. C.; Espindola, L. S.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Catalysts* **2023**, *13*, 518. d) Rosalba, T. P. F.; Gonçalves, G. J. P.; Salvador, C. E. M.; Fonseca, A.; Andrade, C. K. Z. *J. Flow. Chem.* **2024**, *14*, 677.

Capítulo I

Cireno: uma cetona quiral de base biológica muito reativa em reações diastereosseletivas de Passerini

1. Revisão bibliográfica

1.1 Aplicação de biomaterial como fonte quiral em reações multicomponentes de Passerini

Em 2021, comemorou-se o centenário da primeira reação multicomponente à base de isocianetos: a reação de Passerini.[38] Trata-se de uma reação de três componentes que envolve um ácido carboxílico, um aldeído ou cetona e um isocianeto, resultando na formação de α-aciloxiamidas. É uma das reações mais importantes para sintetizar bibliotecas de compostos com potencial atividade farmacológica.[39] Contudo, na síntese orgânica orientada a alvos e à diversidade estrutural, em que o controle estereoquímico é crucial, a reação de Passerini pode não ser a escolha ideal devido ao controle estereoquímico, geralmente, ser inadequado.[40]

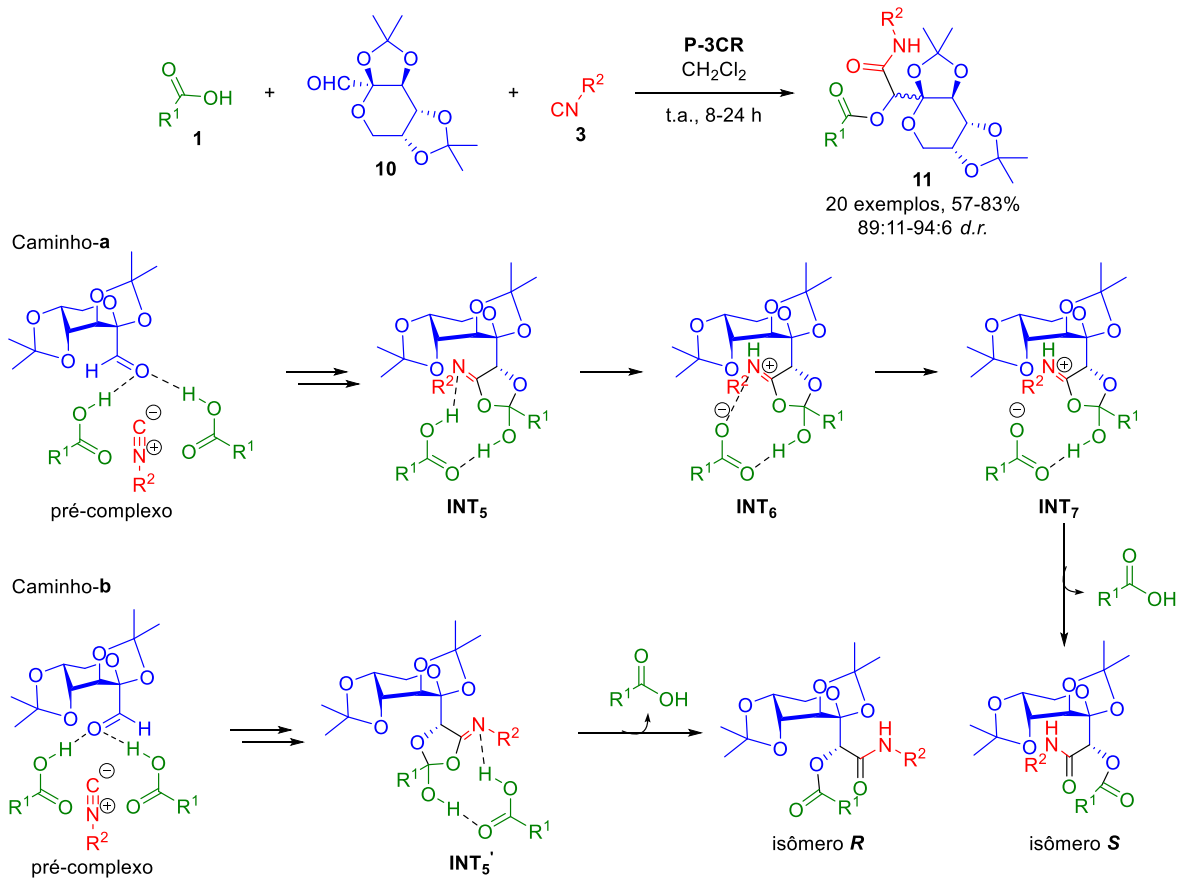
A abordagem mais eficaz para mitigar esse problema é a utilização de materiais de partida quirais visando obter uma diastereosseletividade adequada, permitindo um maior controle sobre a configuração relativa dos produtos. Considerando que a α-adição do carboxilato ao isocianeto ocorre após a geração de um novo centro assimétrico, e que os isocianetos quirais são conhecidos por sua ineficiência em proporcionar uma diastereosseleção significativa, o uso de compostos carbonílicos quirais se apresenta como uma estratégia mais apropriada.[41] Apesar disso, a maioria dos exemplos da reação de Passerini com aldeídos quirais demonstrou graus de estereocontrole que variam de baixos a moderados (geralmente não mais que 67:33). As exceções incluem alguns aldeídos quirais derivados de fontes naturais, como a D-frutose,[42] eritritol,[43] e 5-(hidroximetil)furfural,[44] que resultaram em um aumento nos valores de diastereosseletividade.

À vista disso, uma quimioteca de glicomiméticos altamente funcionalizados foi reportada por Vlahoviček-Kahlina e colaboradores, com o uso de um aldeído quiral derivado de D-frutose (**10**), protegido por bis-isopropilideno, na reação de Passerini com vários ácidos carboxílicos (**1**) e isocianetos (**3**) (Esquema 11).[42] Os carboidratos são fundamentais para a vida, fornecendo energia rapidamente

[38] Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 5242.
[39] Wahby, Y.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 1445.
[40] Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Bozzano, A.; Spallarossa, M.; Wessjohann, L.; Riva, R. *Molecules* **2016**, *21*, 1153.
[41] Lambruschini, C.; Moni, L.; Banfi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 3766.
[42] Vlahoviček-Kahlina, K.; Vazdar, M.; Jakas, A.; Smrečki, V.; Jerić, I. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13146.
[43] a) Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Martino, E.; Riva, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1638. b) Forconesi, G. V.; Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Molecules* **2020**, *25*, 3227.
[44] Moni, L.; Banfi, L.; Cartagenova, D.; Cavalli, A.; Lambruschini, C.; Martino, E.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E.; Saya, J. M.; Sgrignani, J.; Riva, R. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 380.

disponível e constituindo a estrutura de ácidos nucleicos e glicoproteínas.[45] Além disso, desempenham papéis cruciais na sinalização celular e no reconhecimento molecular. Os elevados índices de estereosseletividade, com proporções de até 94:6 de diastereosseletividade, foram determinados por espectroscopia de RMN. Observou-se que a formação do produto com a configuração relativa *S* foi favorecida em comparação ao isômero *R*.

Os autores sugerem por meio de estudos mecanísticos, aliados aos cálculos de perfis de energia livre, que a reação de Passerini leva à formação do produto *S* em detrimento ao *R*, pois no caminho reacional (**caminho-a**) desse isômero há presença de dois intermediários (**INT$_6$** e **INT$_7$**), em que a formação do produto é estabilizada pela ocorrência de uma transferência de prótons entre o átomo de oxigênio ligado ao ácido carboxílico e o átomo de nitrogênio do íon imínio. A reação de Passerini também foi estendida para os aldeídos derivados de D-galactose, D-ribose e D-xilose, apresentando bons resultados de diastereosseletividade.

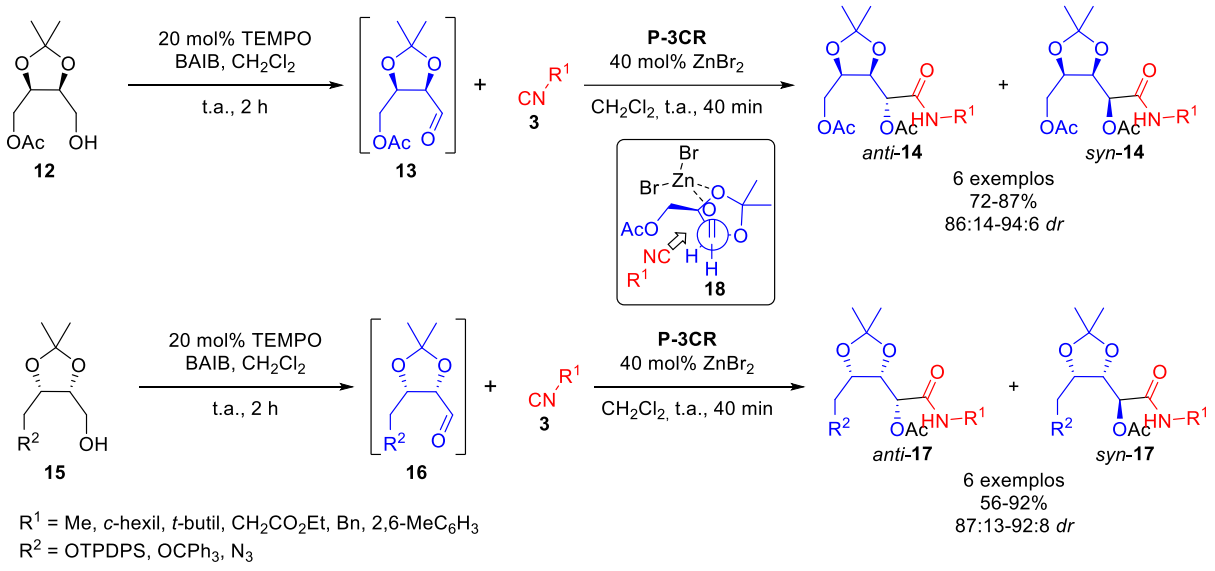


Esquema 11. Produtos de Passerini obtidos com aldeído derivado de D-frutose.

[45] a) Navarro, D. M. D. L.; Abelilla, J. J.; Stein, H. H. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **2019**, *10*, 39. b) Wang, J.; Zhang, Y.; Lu, Q.; Xing, D.; Zhang, R. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 1. c) Naderi, A.; Gobbi, N.; Ali, A.; Berjisian, E.; Hamidvand, A.; Forbes, S. C.; Koozehchian, M. S.; Karayigit, R.; Saunders, B. *Nutrients* **2023**, *15*, 1367. d) Popiolek-Kalisz, J. *Curr. Probl. Cardiol.* **2024**, *49*, 102402.

Em 2016, Moni e colaboradores reportaram o emprego de aldeídos quirais derivados de eritritol dessimetrizado (**13** e **16**) nas reações de Passerini (Esquema 12).[43] O eritritol é um bloco de construção de base biológica, obtido a partir da biomassa lignocelulósica e produzido a partir de glicerol.[46] Os produtos de α-aciloxiamidas (**14** e **17**) foram obtidos por meio de uma metodologia *in tandem*. Inicialmente, foi realizada uma reação de oxidação com o sistema catalítico de TEMPO/BAIB (bis(acetoxi)iodobenzeno) nos álcoois **12** e **15**, gerando os aldeídos quirais **13** e **16** com alto excesso enantiomérico (*ee*). Em seguida, adicionou-se o isocianeto (**3**), sendo o reagente de BAIB a fonte de ácido acético, formado como subproduto na etapa de redução. A catálise por $ZnBr_2$ mostrou-se importante para o aumento na diastereosseletividade da reação.

Os autores citam que, de acordo com o modelo quelado de Cram (**18**), possivelmente por meio de um processo de quelação entre o átomo de zinco com os átomos de oxigênio da carbonila e o oxigênio no carbono β ao aldeído, a carbonila é fixada para um ataque pela face esquerda em vez da face direita, que está mais impedida estericamente. Além disso, mencionam que a formação dos subprodutos de adutos de Passerini "truncados" sem incorporação de ácido acético foi observada em pequena quantidade.

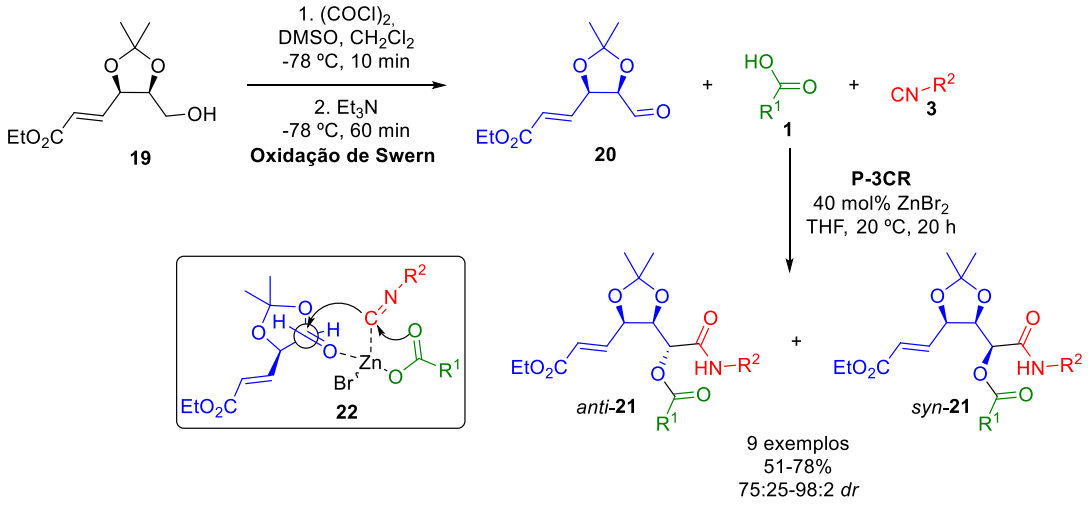


Esquema 12. Produtos de Passerini obtidos com aldeído derivado de eritritol.

Recentemente, o mesmo grupo de pesquisa divulgou o uso de um derivado do eritritol dessimetrizado (**19**),[43] fazendo uso de uma metodologia *one-pot* (Esquema 13). Então, inicialmente, devido à instabilidade do acetal de dioxolano, tornou-se necessário empregar as condições mais brandas da oxidação de Swern. Subsequentemente, o aldeído quiral **20** foi posto para reagir com uma variedade de ácidos carboxílicos (**1**) e isocianetos (**3**), fornecendo os produtos **21** com rendimentos globais em duas etapas de moderados a bons (51-78%) e estereosseletividade de moderada a excelente (até 98%). Destaca-se que a estereosseletividade foi mais influenciada pelo componente de

[46] Rakicka, M.; Rukowicz, B.; Rywińska, A.; Lazar, Z.; Rymowicz, W. *J. Clean. Prod.* **2016**, *139*, 905.

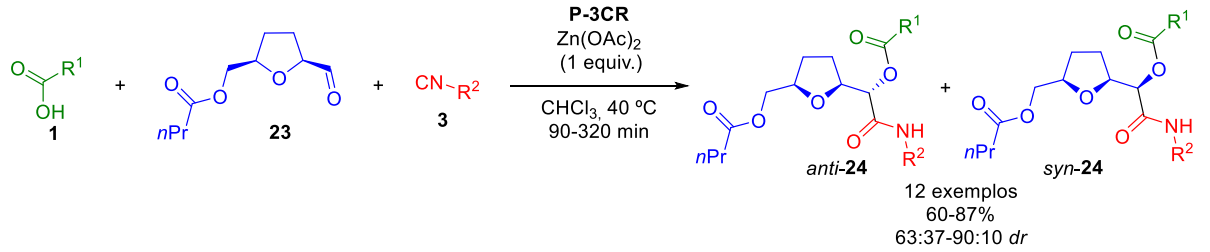
ácido carboxílico (**1**) em comparação ao componente de isocianeto (**3**). Ademais, o uso da catálise de $ZnBr_2$ em condições anidras tornou-se necessário para aumentar o rendimento e a diastereosseletividade. Os autores sugerem que, devido ao efeito de processo de quelação não ser possível, o fator chave para a estereoquímica *anti* ser observada em preferência à *syn* pode ser a coordenação entre o átomo de zinco com o isocianeto e os átomos de oxigênio dos compostos carbonílicos, fornecendo assim o intermediário **22**. Essa hipótese é sustentada pela insolubilidade inicial do sal de $ZnBr_2$ e sua posterior solubilidade após a adição do isocianeto.



Esquema 13. Funcionalização diastereosseletiva de um aldeído quiral de base biológica em reação de Passerini.

Respaldado nos resultados anteriores, Moni e colaboradores fizeram o uso de outro biomaterial, o 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), na reação de Passerini,[44] um derivado obtido da desidratação ácida de hexoses a partir da biomassa de lignocelulose (Esquema 14).[47] Em comparação aos resultados obtidos anteriormente, o emprego do aldeído **23** com uso da catálise de $ZnBr_2$ apresentou alguns problemas, uma vez que foi presenciada uma baixa solubilidade desse catalisador e de vários ácidos carboxílicos, contribuindo para a formação de produtos secundários de Passerini "truncados". Então, os autores fizeram a troca pelo sal de $Zn(OAc)_2$ em quantidades estequiométricas. Desse modo, a reação foi mais lenta devido à insolubilidade do $Zn(OAc)_2$ em solventes orgânicos. Apesar disso, a diastereosseletividade (*anti*:*syn*) não teve alteração para os adutos de Passerini **24** em comparação ao uso de $ZnBr_2$ como catalisador.

[47] Aranha, D. J.; Gogate, P. R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2023**, *62*, 3053.



Esquema 14. Reação de Passerini com aldeído quiral derivado de 5-HMF.

1.2 Cireno: uma alternativa mais verde a solventes nocivos

Nas últimas décadas, os doze princípios da Química Verde tornaram-se notavelmente relevantes para o desenvolvimento sustentável, promovendo impactos econômicos e sociais significativos (Figura 8).[48] Alguns princípios devem ser seguidos na química sintética, como menos etapas de reação e uma maior economia de átomos na formação de produtos puros, e redução ou eliminação de substâncias perigosas à saúde humana ou ao meio ambiente.[49] Dessa maneira, é indispensável evitar o uso de solventes orgânicos e reagentes tóxicos e a geração de resíduos. Como resultado, redução de custos e economia de energia poderão ser alcançados.[50] Portanto, o emprego de blocos de construção renováveis representa uma abordagem desejável para mitigar impactos ambientais, por meio de uma síntese química mais benéfica e sustentável.[51]

12 Princípios da Química Verde

1. Prevenção
2. Eficiência Atômica
3. Síntese Segura
4. Desenvolvimento de Produtos Seguros
5. Solventes e Auxiliares mais Seguros
6. Eficiência Energética
7. Uso de Matérias-primas Renováveis
8. Redução de Derivado
9. Catálise
10. Biodegradabilidade
11. Análise em Tempo Real
12. Segurança Intrínseca

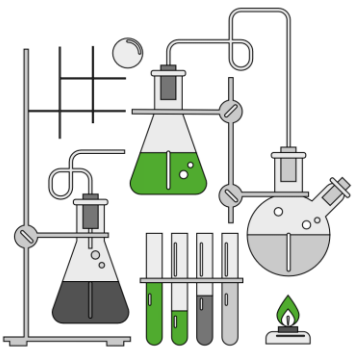
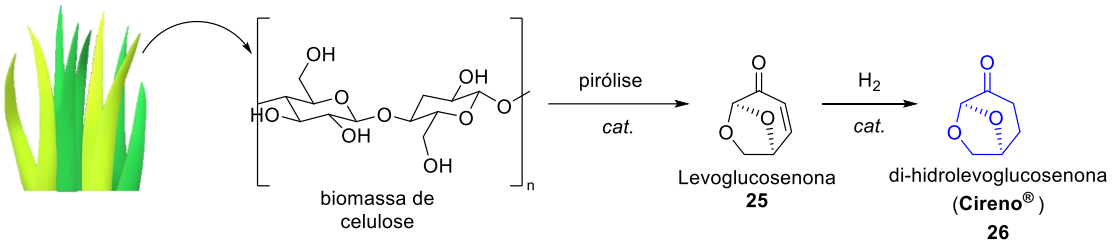


Figura 8. Os 12 Princípios da Química Verde.

[48] a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *In Green Chemistry: Theory and Practice*, *Oxford University Press*, New York; **1998**; p. 30. b) Li, C.-J.; Anastas, P. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413.
[49] a) Beach, E. S.; Cui, Z.; Anastas, P. T. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 1038. b) Kulshrestha, A.; Pandey, J. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2019**, *10*, 3641.
[50] a) Martínez, J.; Cortés, J. F.; Miranda, R. *Processes* **2022**, *10*, 1274. b) de Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Tótoli, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N. *Saudi Pharm. J.* **2019**, *27*, 1.
[51] Brun, N.; Hesemann, P.; Esposito, D. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4724.

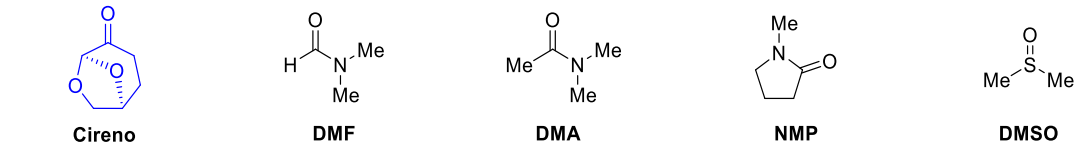
Um composto carbonílico quiral interessante é a di-hidroleveglucosenona (**26**), advindo de recurso renovável, também conhecida pelo nome comercial de Cireno®.[52] A produção desse composto decorre a partir da biomassa de lignocelulose, envolvendo um processo de duas etapas: pirólise de substratos contendo celulose para produzir levoglucosenona (**25**), e sua subsequente hidrogenação catalítica (Esquema 15).[53] Interessante que esse solvente é vendido comercialmente em sua forma quiral.



Esquema 15. Síntese em duas etapas de Cireno® a partir da biomassa de celulose.

Esse emergente solvente verde de base biológica tem sido recentemente utilizado em reações orgânicas como uma alternativa aos solventes convencionais apróticos dipolares convencionais, como DMF, DMA, NMP e DMSO, evitando o uso de ácidos fortes, agentes oxidantes e redutores fortes.[54] Apesar de apresentar uma maior densidade e viscosidade em comparação aos solventes orgânicos comuns, o Cireno possui algumas propriedades muito atrativas, como alto ponto de ebulição, boa solubilidade em água e solventes orgânicos comuns, baixa toxicidade, não mutagenicidade, baixa volatilidade, e biodegradabilidade por tratamento biológico aeróbio em água e CO_2 (Figura 9).[55] Dessa forma, uso do Cireno como alternativa a esses solventes tem sido aplicado com sucesso em diversas reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) e aromática (S_NAr),[56] substituição de acila nucleofílica,[57] sulfurização de isocianetos,[58] e síntese de redes metalorgânicas MOFs (*Metal-Organic Frameworks*).[59]

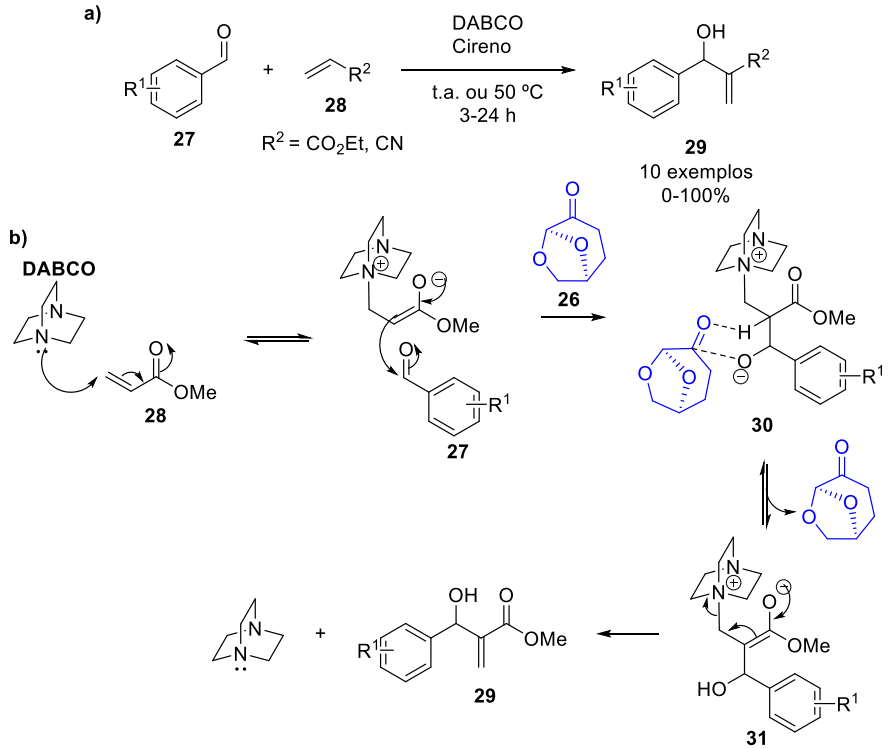
[52] a) Cao, F.; Schwartz, T. J.; McClelland, D. J.; Krishna, S. H.; Dumesic, J. A.; Huber, G. W. *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 1808.
[53] a) K. Koseki; T. Ebata; H. Kawakami; H. Matsushita; K. Itoh; Y. Noai. US Pat, 5112994, **1992**. b) Court, G. R.; Lawrence, C. H.; Raverty, W. D.; Duncan, A. J. US Patent 2012/0111714., **2012**.
[54] a) Kong, D.; Dolzhenko, A. V. *Sustain. Chem. Pharm.* **2022**, *25*, 100591. b) Camp, J. E. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3048. c) Stini, N. A.; Gkizis, P. L.; Kokotos, C. G. *Green Chem.* **2022**, *24*, 6435.
[55] a) Circa Group (**2017**) Safety data sheet: Cyrene™. https://www.sigmaaldrich.com/BR/en/sds/SIAL/807796. b) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288.
[56] Sherwood, J.; De bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; Clark, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9650.
[57] Bousfield, T. W.; Pearce, K. P. R.; Nyamini, S. B.; Angelis-Dimakis, A.; Camp, J. E. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3675.
[58] Nickisch, R.; Conen, P.; Gabrielsen, S. M.; Meier, M. A. R. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 3134.
[59] Zhang, J.; White, G. B.; Ryan, M. D.; Hunt, A. J.; Katz, M. J. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 7186.



Cireno	DMF	DMA	NMP	DMSO
P.e.: 203 °C Densidade: 1,25 g/mL Dipolaridade (π*): 0,93	P.e.: 153 °C Densidade: 0,94 g/mL Dipolaridade (π*): 0,88	P.e.: 165 °C Densidade: 0,94 g/mL Dipolaridade (π*): 0,85	P.e.: 202 °C Densidade: 1,03 g/mL Dipolaridade (π*): 0,90	P.e.: 189 °C Densidade: 1,10 g/mL Dipolaridade (π*): 1,00

Figura 9. Propriedades físicas de solventes apróticos dipolares selecionados, adaptado da *ref.* 55.

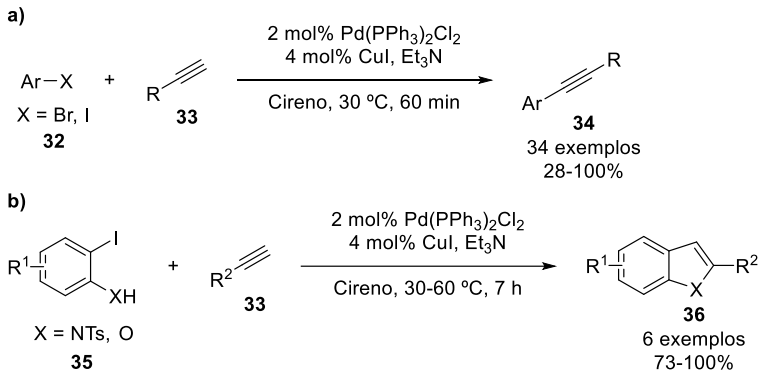
Aplicações bem-sucedidas de Cireno como um solvente verde e sustentável em síntese orgânica foram relatadas nas reações como Baylis-Hillman (Esquema 16.a).[60] O emprego de Cireno forneceu resultados melhores nas cinéticas das reações, favorecendo um maior rendimento na formação dos adutos de Baylis-Hillman (**29**), provenientes de derivados de benzaldeído (**27**) e alcenos ativados (**28**). Os resultados obtidos foram superiores aos solventes tradicionais de DMF, NMP, DMSO e sulfolano. Os autores relatam que tal dado pode ser em decorrência de estabilidade do intermediário zwitteriônico (**30**), gerado por meio de uma reação de adição conjugada entre o DABCO ao acrilato de metila (**28**), pela alta dipolaridade do Cireno (Esquema 16.b). Além disso, resultados promissores do uso de Cireno nas reações de Heck também foram relatados pelos autores.



Esquema 16. a) Síntese de adutos de Baylis-Hillman em Cireno. **b)** Proposta de mecanismo para a reação de Baylis-Hillman.

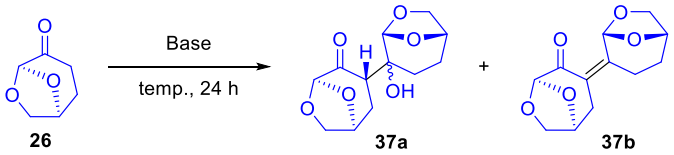
[60] Sangon, S.; Supanchaiyamat, N.; Sherwood, J.; McElroy, C. R.; Hunt, A. J. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 1798.

Wilson e colaboradores fizeram a aplicação de Cireno como uma alternativa ao DMF na reação de Sonogashira, bem como para anelações do tipo Cacchi (Esquema 17). A metodologia tolerou uma grande gama de haletos de arila/heteroarila (**32**) e alcinos (**33**).[61] Todavia, uma vez que o emprego de base é imprescindível para a ocorrência dessas reações, alguns contratempos foram identificados pelos pesquisadores durante a etapa de otimização (Tabela 1). Desse modo, dependendo da base ou temperatura empregadas na reação, pode ocorrer a formação de um subproduto sólido na mistura reacional, tratando-se de produtos de autoadição aldólica **37a** e **37b.** De forma geral, o Cireno foi sensível em todas as temperaturas acima de 25 ºC, com exceção das bases nitrogenadas de DIPEA (entrada 1) e Et_3N (entrada 2), que foram toleradas a 50 ºC. O uso das bases de piridina (entrada 3) e KOAc (entrada 5) mostrou que a reação aldólica não ocorre, quando a temperatura for a ambiente.



Esquema 17. O uso de Cireno como solvente nas reações de **a)** Sonogashira e **b)** anelação do tipo Cacchi.

Tabela 1. Avaliação da estabilidade do Cireno a meio básico, adaptado da *ref.* 61.[a]



26 37a 37b

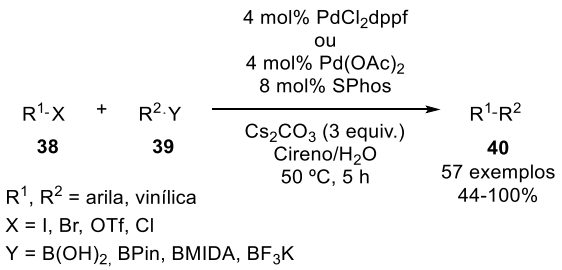
Entrada	Base	Temperatura, ºC	Reação (Sim/Não)
1	DIPEA	25	Não
		50	Não
		100	Sim
2	Et_3N	25	Não
		50	Não
		100	Sim
3	Piridina	25	Não
		50	Sim
		100	Sim

[61] Wilson, K. L.; Kennedy, A. R.; Murray, J.; Greatrex, B.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2005.

4	DBU	25	Sim
		50	Sim
		100	Sim
5	KOAc	25	Não
		50	Sim
		100	Sim
6	K_2CO_3	25	Sim
		50	Sim
		100	Sim
7	K_3PO_4	25	Sim
		50	Sim
		100	Sim
8	KOH	25	Sim
		50	Sim
		100	Sim
9	*t*-BuOK	25	Sim
		50	Sim
		100	Sim

[a] Condições de reação: base (0,07 mmol) e Cireno (0,5 mL) agitados à temperatura indicada por 24 h, antes da análise por CCD e RMN de ^{1}H.

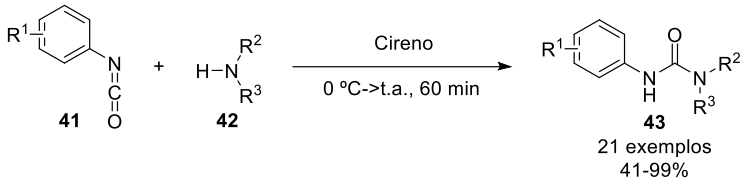
A reação de Suzuki-Miyaura para a formação de ligação carbono-carbono, por meio de halogenetos e pseudohalogenetos (**38**) com diversos derivados de ácido borônico (**39**) em Cireno forneceu rendimentos de moderados a excelentes (44-100%) para um grande escopo de reação (Esquema 18).[62] A metodologia apresentou uma tolerância a diversos grupos funcionais, contendo diferentes variações estéreas e eletrônicas em ambos os reagentes. Por conseguinte, o Cireno se mostrou um efetivo substituto em comparação ao uso dos solventes não sustentáveis, como DMF, THF, e 1,4-dioxano.



Esquema 18. O uso de Cireno como solvente na reação de Suzuki-Miyaura.

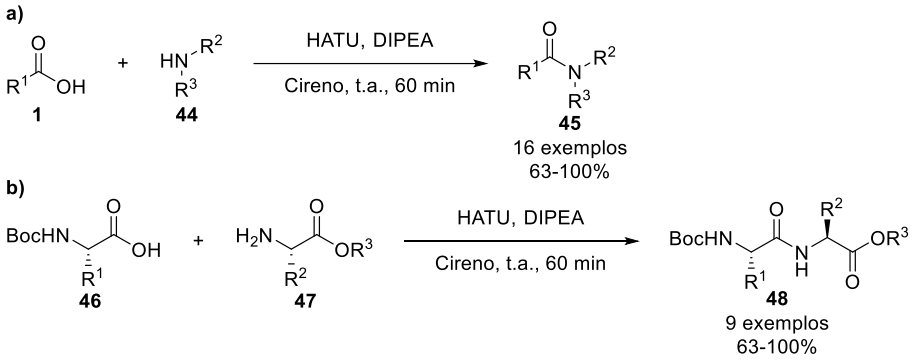
[62] Wilson, K.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. *Synlett* **2018**, *29*, 650.

Um novo procedimento com a finalidade de minimizar a produção de resíduos para a síntese de ureias (**43**), a partir de isocianatos (**41**) e aminas secundárias (**42**), utilizando Cireno em vez de DMF ou solventes halogenados, foi reportada por Mistry e colaboradores (Esquema 19).[63] O protocolo reacional se revelou bastante efetivo para uma variedade de isocianatos ricos ou deficientes em elétrons, e de aminas cíclicas ou acíclicas, fornecendo ureias com moderados a excelentes rendimentos (41-99%). Sem embargo, os rendimentos moderados foram notados pela ocasião de efeito estéreo para os isocianatos aromáticos com a presença de substituintes na posição *orto*.



Esquema 19. O uso de Cireno como solvente na síntese de ureias.

Outra aplicação de Cireno como uma alternativa mais verde ao invés de DMF foi na síntese de amidas (**45**), mediada sob o reagente de acoplamento de HATU.[64] O emprego do Cireno se mostrou bastante eficiente, dado que rendimentos de moderados a excelentes (63-100%) foram obtidos para a síntese de amidas (Esquema 20.a), tolerando diferentes ácidos carboxílicos **1** (alquilas e aromáticos) e aminas **44** (primárias, secundárias acíclicas e cíclicas, e aromáticas). Além disso, a aplicação na síntese de dipeptídeos (**48**) foi obtida com altos rendimentos de acoplamento para um grande escopo de aminoácidos protegidos, incluindo aminoácidos com diversos grupos alquila, aromáticos e heteroaromáticos, tanto protegidos quanto desprotegidos (Esquema 20.b).

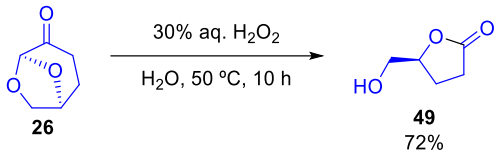


Esquema 20. O uso de Cireno como solvente na síntese de **a)** amidas e **b)** dipeptídeos.

[63] Mistry, L.; Mapesa, K.; Bousfield, T. W.; Camp, J. E. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2123.
[64] Wilson, K. L.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2851.

1.3 Reações de derivatizações do Cireno

As reações de derivatizações do Cireno como blocos de construção na síntese de moléculas orgânicas são encontradas na literatura. Dentre esses, se destacam a reação de clivagem do acetal por meio de uma reação de oxidação de Baeyer-Villiger, sem o uso de solventes orgânicos e catalisadores (Esquema 21).[65] A oxidação de Baeyer-Villiger do Cireno (**26**) foi feita a partir do uso de 30% de H_2O_2 aquoso como solvente e agente oxidante para a obtenção do produto de (*S*)-γ-hidroximetil-γ-butirolactona (**49**), um importante bloco de construção quiral de moléculas com potenciais atividades biológicas.[66] Nessa metodologia, além de não ser necessário o uso de um solvente orgânico, ácido ou catalisador, o isolamento do produto se deu por meio de processo simples de destilação do tipo caminho curto.

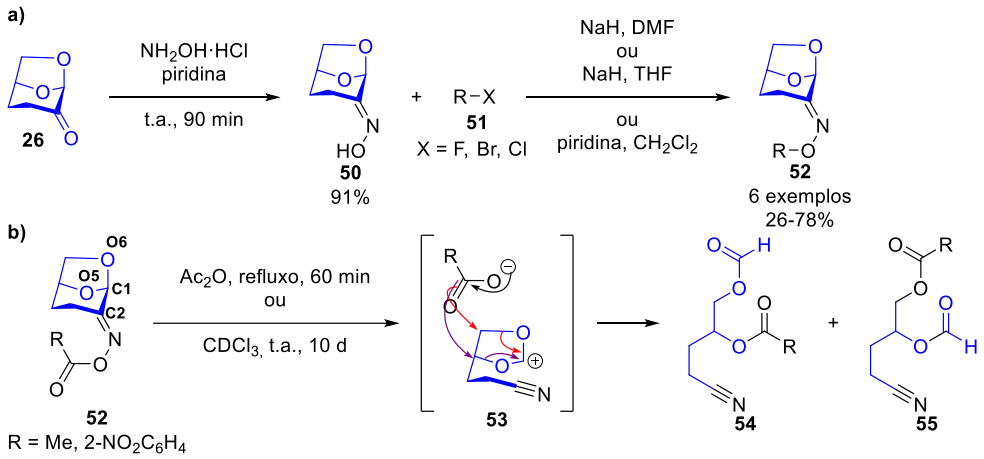


26 **49** 72%

Esquema 21. Reação de oxidação de Baeyer-Villiger do Cireno.

Outra aplicação interessante do Cireno como material de partida foi em um rearranjo anormal de Beckmann (Esquema 22).[67] Previamente, foram sintetizadas as oximas à base de Cireno, a partir de uma reação de Cireno (**26**) com cloreto de hidroxilamônio em piridina, gerando a oxima (**50**) como um único isômero em excelente rendimento. A seguir, reações de alquilação, arilação ou acilação foram feitas para formar os compostos (**52**). A reação de Beckmann foi feita a partir de dois derivados (**52**), os quais levaram à formação de dois produtos isoméricos (**54** e **55**). A reação anormal de Beckmann formou o produto (**54**), em que o carbono próximo pôde estabilizar a formação de uma carga positiva. Assim, o carbocátion é gerado durante a quebra *anti* de uma ligação carbono-carbono. Além disso, por intermédio de estudos teóricos computacionais, foi constatado que as principais interações orbitais nas estruturas de **52** envolvem as interações dos orbitais $n_{O5/O6} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ e $\sigma_{C1-C2} \rightarrow \sigma^*_{N-O}$.

[65] Bonneau, G.; Peru, A. A. M.; Flourat, A. L.; Allais, F. *Green Chem.* **2018**, *20*, 2455.
[66] Flourat, A. L.; Haudrechy, A.; Allais, F.; Renault, J.-H. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 615.
[67] Alhifthi, A.; Harris, B. L.; Goerigk, L.; White, J. M.; Williams, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10105.



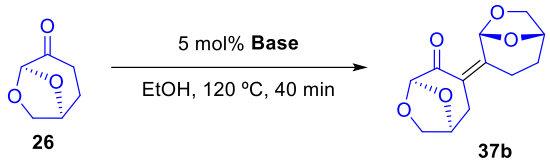
Esquema 22. Fragmentação de Beckmann para Cireno-oxima.

O desenvolvimento de intermediários bio-baseados por meio de uma reação de condensação aldólica e reações de Claisen-Schmidt de di-hidrolevoglucosenona (**26**) foi relatado por Hughes e colaboradores.[68] Primeiramente, foram otimizadas as condições reacionais para uma rota sintética do produto de autocondensação aldólica do Cireno **37b** (Tabela 2). Em comparação aos resultados obtidos por Wilson e colaboradores,[59] o uso de Et_3N ou piridina (entradas 1 e 2) está de acordo com os estudos reportados. Apesar disso, o produto **37b** não foi observado com o emprego das bases KOAc (entrada 3) ou $CaCO_3$ (entrada 4) por 8 horas a 100 °C. Rendimentos de moderados a bons foram observados para as bases K_2CO_3 (entrada 5) ou KOH (entrada 6). As bases *t*-BuOK (entrada 7) e K_3PO_4 (entrada 8) demostraram resultados promissores. Dessa forma, K_3PO_4 e etanol foram escolhidos como catalisador e solvente, respectivamente, em razão de suas propriedades verdes.[69]

Outrossim, a metodologia foi estendida para reações aldólicas cruzadas (Esquema 23), envolvendo aldeídos (**2**) que não contêm α-hidrogênio, gerando os adutos **56** com excelentes rendimentos para os aldeídos com grupos retiradores, como nitro ($-NO_2$) na posição *para* e heteroaldeídos. Entretanto, para benzaldeído, *trans*-cinamaldeído e substituintes doadores de elétrons, baixa taxa de conversão foi observada.

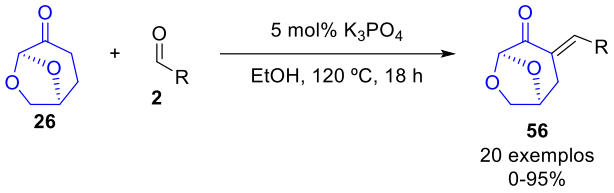
[68] Hughes, L.; McElroy, C. R.; Whitwood, A. C.; Hunt, A. J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4423.
[69] a) Seo, U. R.; Chung, Y. K. *Green Chem.* **2017**, *19*, 803. b) Tekin, K.; Hao, N.; Karagoz, S.; Ragauskas, A. J. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3559.

Tabela 2. Triagem de catalisador básico na reação de autocondensação, adaptado da *ref.* 68.



Entrada	Base	pK_a	Rendimento (%)
1	NEt_3	10,75	-
2	Piridina	5,25	-
3	KOAc	4,76	-
4	$CaCO_3$	9,00	-
5	K_2CO_3	10,25	32
6	KOH	15,7	73
7	*t*-BuOK	17	81
8	K_3PO_4	12,32	81

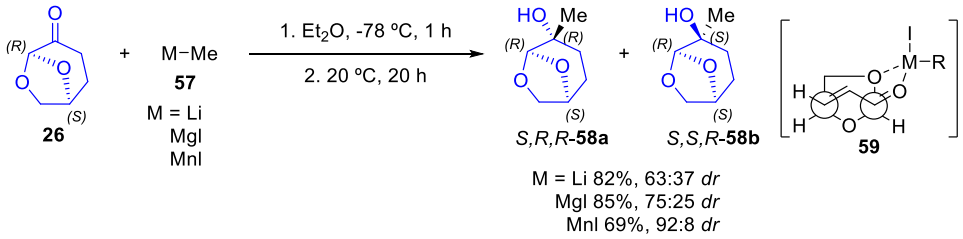
[a] Condições de reação: Cireno (97,6 mmol), base (4,87 mmol) e etanol foram aquecidos a 120 ºC por 40 minutos.



Esquema 23. Reação de Claisen-Schmidt entre Cireno e aldeídos.

Reações de adição à carbonila do Cireno podem fornecer um novo centro estereogênico. Um exemplo encontrado na literatura ocorreu pela adição organometálica de metil-lítio, iodetos de metil-manganês e metil-magnésio (**57**), resultando na formação de álcoois terciários (**58**), em uma mistura diastereomérica (*S,S,R*-**58a** e *S,S,R*-**58b**) com alta estereosseletividade (Esquema 24).[70] Os isômeros foram confirmados por meio dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C, nos quais o isômero majoritário *S,S,R*-**58a** em relação ao minoritário *S,S,R*-**58b** apresenta uma maior desblindagem, característica comum para os grupos metila que assumem a orientação axial.[71] Os autores mencionam que a excelente diastereosseletividade pode ser resultado da alta capacidade quelante dos átomos de oxigênio da carbonila e do oxigênio da estrutura em ponte com os metais de Li, Mn, e Mg, facilitando um ataque axial pelo organometálico (**59**). Além disso, o efeito *anti*-periplanar favorece a posição equatorial do grupo hidroxila polar.

[70] Tsypysheva, L. P.; Valeev, F. A.; Spirikhin, L. V; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2000**; 49, 1237.
[71] a) Levy, G. C.; Nelson, G. C.; *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley, New York, **1972**. b) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*; Springer, Berlin-Heidelberg, **1983**.



Esquema 24. Reação de adição organometálica ao Cireno.

Dessarte, o uso de recursos renováveis como blocos de construção quirais na reação de Passerini foi recentemente relatado com diastereosseletividades variando de 75:25 a 94:6. Em todos os casos, os aldeídos foram utilizados como a fonte quiral de carbonila. Até onde se sabe, não há relatos sobre o uso de cetonas quirais em reações diastereosseletivas de Passerini, bem como sobre o uso de Cireno como reagente em RMCs. Aqui, neste capítulo, almeja-se relatar uma abordagem para a síntese de novos derivados diastereosseletivos de α-aciloxiamidas por meio da reação de três componentes de Passerini com uma variedade de ácidos carboxílicos e isocianetos, sob ausência de solvente, e aquecimento assistido por micro-ondas.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

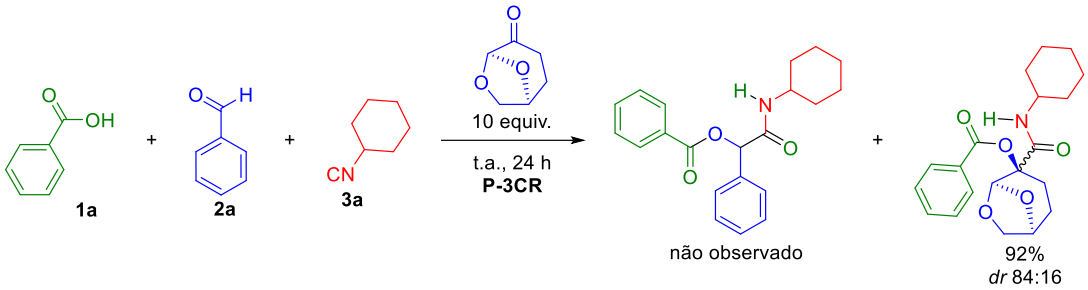
- Aplicação do Cireno, uma cetona quiral de base biológica muito reativa, em reações diastereosseletivas de Passerini.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar, inicialmente, a possibilidade do uso de Cireno como um solvente sustentável em reações multicomponentes;
- Fazer um estudo metodológico da aplicação do Cireno como uma cetona quiral na reação multicomponente de Passerini;
- Determinar a configuração relativa do isômero principal;
- Elaborar um escopo da reação, variando diferentes ácidos carboxílicos e isocianetos;
- Comparar a reatividade de grupo carbonila do Cireno com outros componentes oxo em P-3CR;
- Fazer um estudo computacional para auxílio na explicação da formação do isômero majoritário; e
- Aplicação do Cireno como solvente ou material de partida em outras reações multicomponentes.

3. Resultados e discussão

Em continuidade à pesquisa sobre solventes alternativos para reações multicomponentes, acabou-se usando o Cireno na reação de Passerini.[72] A motivação para o presente trabalho foi a afirmação feita por Camp em seu artigo de revisão, que citou a impossibilidade de aplicação do Cireno como um solvente alternativo para reações multicomponentes, devido à presença de um grupo carbonila reativo.[54b] De fato, isto foi confirmado quando realizou-se a reação de Passerini descrita no Esquema 25, em que observou-se uma mistura de diastereoisômeros, com o Cireno substituindo o aldeído/cetona como componente carbonílico nessa RMC.



Esquema 25. Impossibilidade de aplicação de Cireno como um solvente alternativo na reação de Passerini.

3.1 Estudo metodológico

Assim, inspirado nesse resultado e para melhor explorar a potencialidade dos produtos obtidos, foi otimizado as condições reacionais para a síntese de derivados de α-aciloxiamidas (**60**) por meio da reação de Passerini. Utilizando o ácido benzóico (**1a**), Cireno (**26**) e isocianeto de ciclohexila (**3a**) como modelo de materiais de partida em diferentes condições reacionais (Tabela 3). Inicialmente, investigou-se a influência do solvente nos rendimentos e diastereosseletividades de **60a** à temperatura ambiente. Verificou-se que a razão diastereomérica (*dr)* não se alterou com a variação dos solventes. O uso do Cireno como solvente resultou em excelente rendimento do produto (entrada 1). Demais solventes como: CH_2Cl_2, MeOH, THF, AcOEt, EtOH e MeCN apresentaram rendimentos semelhantes, embora com tempos de reação mais longos (entradas 2-7).

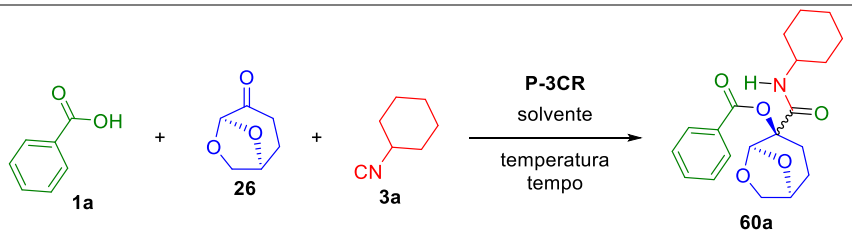
O menor rendimento foi observado quando H_2O foi usada (entrada 8), possivelmente devido à formação de um hidrato estável de Cireno, que é favorecido exotermicamente.[54,55] Para superar esse problema, EtOH foi adicionado à água, o que resultou em um aumento considerável no rendimento (entrada 9). Com o objetivo de aumentar a proporção diastereomérica, a temperatura de reação foi reduzida para 0 °C (entrada 10). No entanto, não houve alteração significativa na proporção

[72] MARTINHO, Luan Alves. *Uma abordagem mais verde para a síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidina em glicerol sob aquecimento de micro-ondas*. 2022. xv, 193 f., il. Dissertação (Mestrado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, **2022**.

diastereomérica e o rendimento caiu para 59%. O uso de PEG_{400} e glicerol resultou em rendimentos mais baixos (entradas 11 e 12), o que pode ser devido à formação competitiva de hemicetais.[73]

Em condições isentas de solvente (entrada 13), a rápida formação de um produto sólido impediu a agitação do meio reacional, resultando em uma reação incompleta. Esse problema foi solucionado recorrendo ao aquecimento por micro-ondas, o que proporcionou um excelente rendimento de 97% sob condições moderadas de reação (entrada 14). Apesar do excelente rendimento, quando a temperatura de reação foi aumentada para 60 ºC (entrada 15), foi observada uma ligeira diminuição na razão diastereomérica. Portanto, as condições ideais encontradas para esta reação estão descritas na entrada 14. O uso de aditivos nesta reação não foi testado devido à alta tendência do Cireno à autocondensação.[54]

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de α-aciloxiamidas a partir de Cireno.[a]



Entrada	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)[b]	*dr*[c]
1	Cireno[d]	t.a.	1,5	97	84:16
2	CH_2Cl_2	t.a.	5,5	99	84:16
3	MeOH	t.a.	3,5	99	84:16
4	THF	t.a.	5,5	94	84:16
5	AcOEt	t.a.	3,5	89	84:16
6	EtOH	t.a.	3,5	94	84:16
7	MeCN	t.a.	3,5	99	84:16
8	H_2O	t.a.	3	59	84:16
9	EtOH:H_2O (1:3)	t.a.	2	91	84:16
10	EtOH:H_2O (1:3)	0	2	53	84:16
11	PEG_{400}	t.a.	24	80	84:16
12	Glicerol	t.a.	0,5	79	84:16
13	Sem-solvente	t.a.	5 min	78	84:16
14	**Sem-solvente**	**40 (MO)**	**5 min**	**97**	**84:16**
15	Sem-solvente	60 (MO)	5 min	96	80:20

[a] Condições de reação: **1a** (0,5 mmol), Cireno (0,5 mmol) e **3a** (0,5 mmol) em 2,0 mL do solvente especificado. [b] Rendimentos isolados da mistura inseparável de diastereoisômeros após cromatografia em coluna. [c] Determinado por análise de RMN de ^1H. [d] 10 equiv.

[73] Salamanca, J. C.; Munhenzva, I.; Escobedo, J. O.; Jensen, R. P.; Shaw, A.; Campbell, R.; Luo, W.; Peyton, D. H.; Strongin, R. M. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 11044.

Com a finalidade de auferir as estruturas desses isômeros dos aduto de Passerini (**60a**), foram feitos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C. O espectro de RMN de ^{1}H (Figura 10) confirmou a presença de dois diastereoisômeros, em proporções de 84:16 com uma alta pureza. Os sinais acima de 7,39 ppm são referentes aos hidrogênios do anel aromático, advindo do componente de ácido benzóico (**1a**). Os sinais de dupleto em 6,72 e 6,57 ppm são pertencentes aos hidrogênios do grupo amina (N-H), sinais em que estão bem característicos de uma mistura de isômeros. Fato que é reafirmado pelos simpletos em 6,20 e 5,95 ppm, peculiares deslocamentos químicos de hidrogênios acetais do heterocíclico presente na estrutura do Cireno. Esses sinais foram escolhidos para estimar a razão diastereomérica (*dr)* dos produtos de α-aciloxiamidas (**60**) em conjunto com os cromatogramas obtidos a partir da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Os grupos de sinais em 4,68-4,62 e 4,04-4,00 ppm se apresentam como uma mistura de isômeros oriundos do biomaterial de Cireno. O multipleto em 3,93–3,89 ppm ratifica a incorporação do componente isocianeto de ciclohexila (**3a**), juntamente, com os sinais abaixo de 2,00 ppm, que são característicos de hidrogênios alifáticos. Os diastereoisômeros foram nomeados em *S,S,R*-**60a** e *S,R,R*-**60a**, se diferenciando na estereoquímica *S* ou *R* do centro estereogênico, formado a partir da carbonila reativa do Cireno.

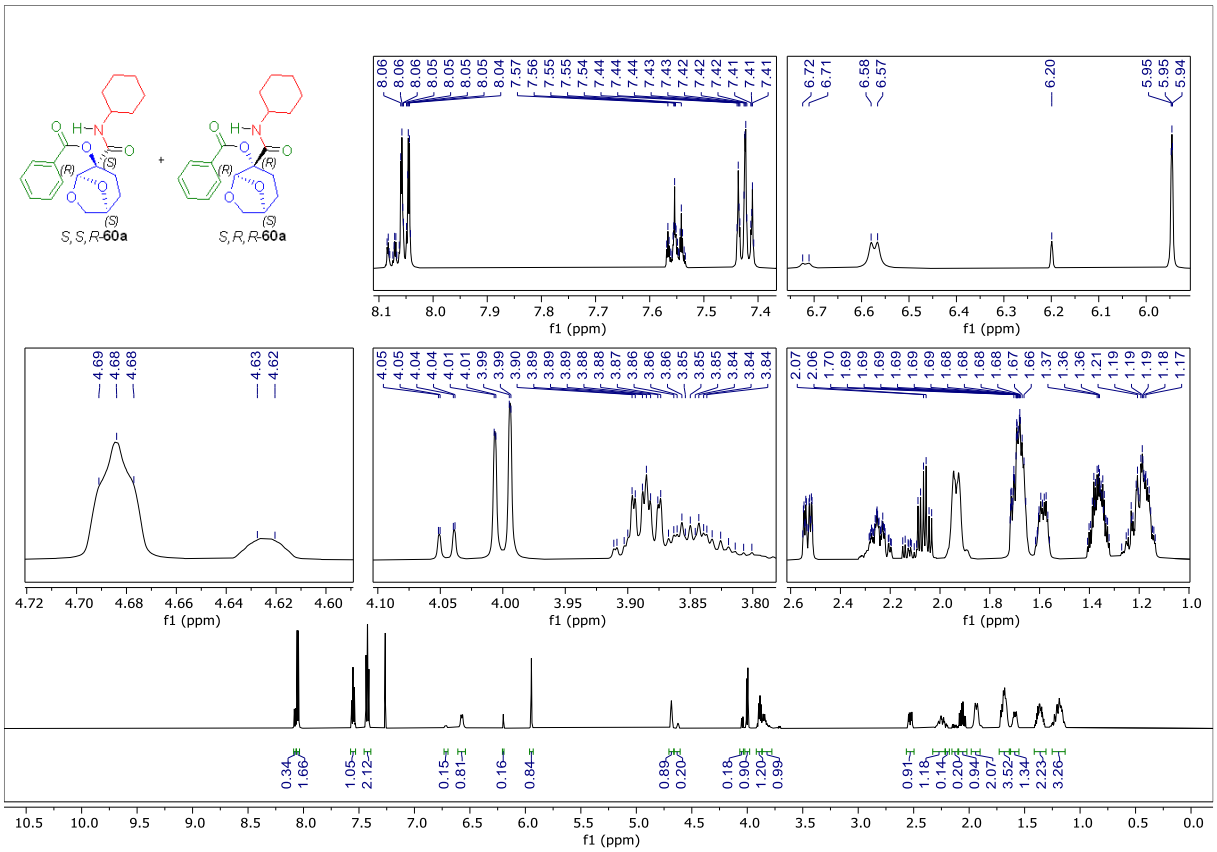


Figura 10. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 11) confirmou o êxito da reação multicomponente, em vista da ausência dos sinais do material de partida da cetona quiral, e o aparecimento de sinais de uma mistura isomérica. Os principais sinais de que caracterizam a formação do produto desejado (**60a**) se destacam

os acima de 165,3 ppm, decorrentes das carbonilas (C=O) de éster e amida, grupos presentes no aduto de Passerini **60a**; entre 133,3-128,3 ppm, referentes aos carbonos aromáticos (ArC=C); e 100,3 ppm, característico de acetal (O-C-O). Ademais, há presença de sinais relativos aos carbonos ligados a átomos retiradores de elétrons, como ao átomo de oxigênio (C-O), entre 80,5-67,8 ppm. A formação da ligação amida (C-N) pode ser confirmada também pelo sinal em ~48 ppm, corroborado pelos sinais alifáticos do anel de ciclohexila (CH_2) em valores abaixo de 32,9 ppm.

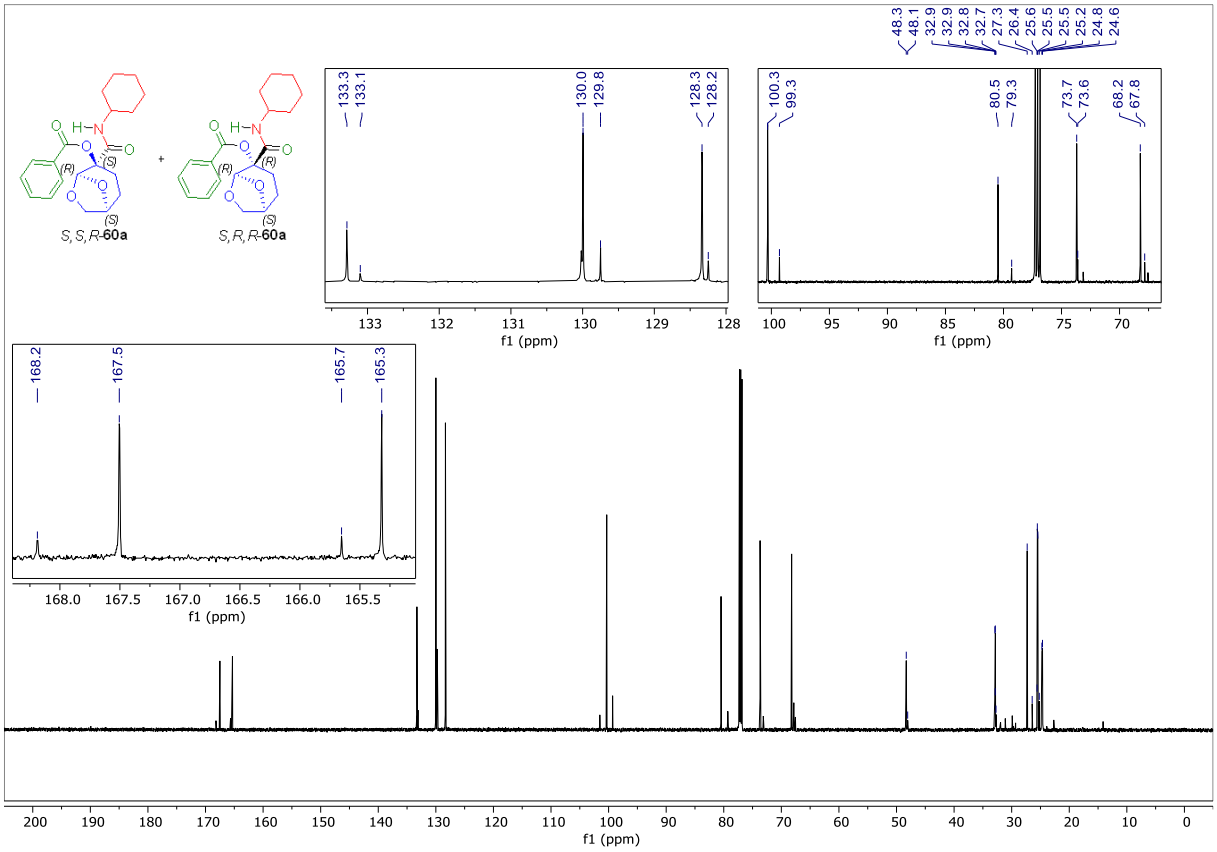


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.

Além disso, foi feito um espectro de massa de alta resolução EMAR (Figura 12), na qual, certificou-se a presença do aduto **60a**, tanto com a presença de sua estrutura protonada $[M+H]^+$ ou sodiada $[M+Na]^+$. O espectro de fragmentação está de acordo com os íons previstos para as estruturas de α-aciloxiamida.[74] Assim, foi proposto um provável mecanismo de fragmentação (Esquema 26). Inicialmente, ocorre uma β-eliminação, gerando o íon de razão *m/z* **60a-i** e a eliminação de uma molécula de ciclohexeno. Em seguida, a eliminação de uma amônia, formando o intermediário **60a-ii**. Esse íon sofre uma reação de descarboxilação, auxiliada pelo átomo de oxigênio do grupo éster, produzindo o íon **60a-iii**. Com a subsequente, eliminação de uma molécula de Cireno, leva a produção

[74] a) Hoffmann, E. de; Stroobant, V. *Mass Spectrometry: Principles and Applications, 3rd Edition*; Wiley: Weinheim, Alemanha, **2013**. b) Gross, J. H. *Mass Spectrometry*; Springer International Publishing: Cham, **2017**.

do benzilidineoxônio **60a-iv**, o pico base do espectro, e, posteriormente, uma segunda reação de descarboxilação, forma o íon **60a-v**.

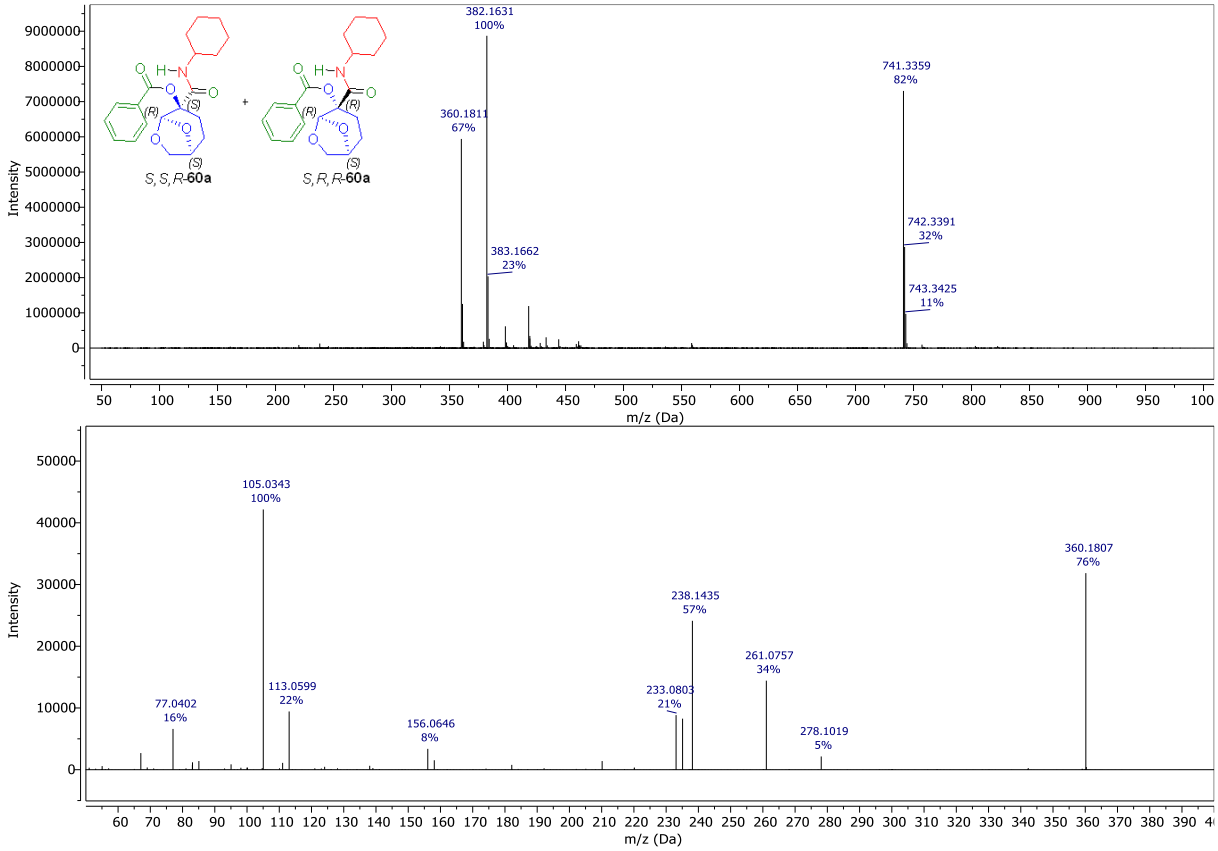
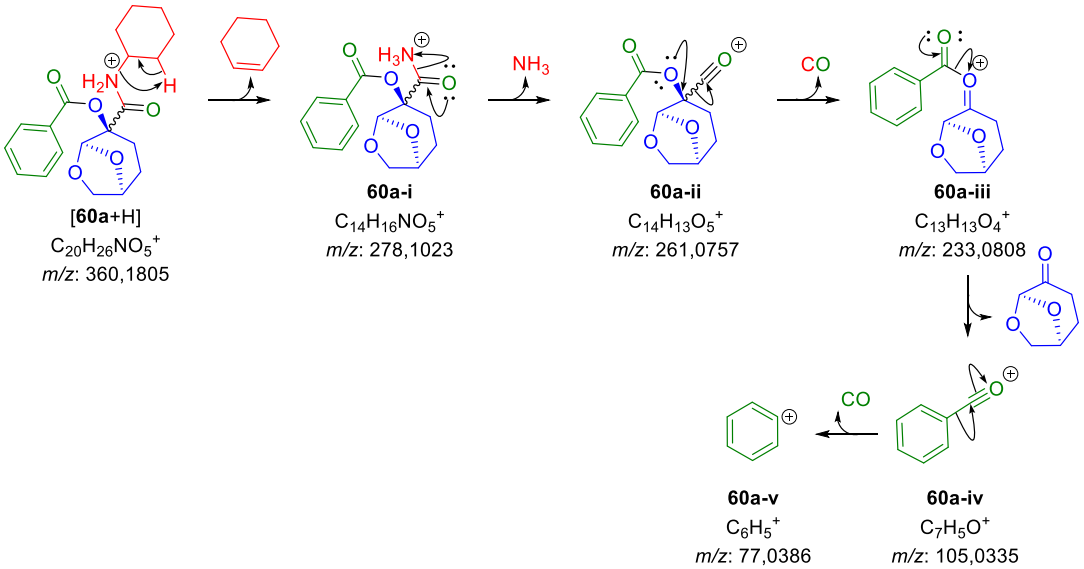


Figura 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60a** e MS^2 $[M+H]^+$.



Esquema 26. Proposta de fragmentações para o composto **60a**.

3.2 Determinação da configuração absoluta do isômero principal

Os produtos diastereoméricos *S,S,R*-**60a** e *S,R,R*-**60a** não puderam ser separados por cromatografia em coluna. A proporção foi determinada por RMN de ^{1}H, baseando-se na integração dos hidrogênios acetais a 5,95 ppm (maior) e 6,20 ppm (menor), com o auxílio de uma Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), tendo uma boa concordância entre eles. Com o objetivo de confirmar a estrutura do isômero majoritário, foi feita uma análise utilizando um Difratômetro de Raios-X de monocristal (DRX), em parceria com a professora Dra. Claudia C. Gatto, coordenadora do Laboratório de Síntese Inorgânica e Cristalografia (LASIC), localizado no Instituto de Química da Universidade de Brasília.

A obtenção do monocristal foi feita pela técnica de recristalização, solubilizando o produto sólido branco **60a** em uma mistura de EtOH:H_2O (4/1, *v/v*) em um sistema aberto. Após 5 dias, com evaporação do etanol, os cristais incolores insolúveis foram separados por uma filtração simples. Curiosamente, verificou-se que uma proporção de massa referente aos isômeros era semelhante àquelas observadas nos espectros de RMN e nas análises cromatográficas realizadas por CLAE. A análise de DRX de cristal único confirmou a estereoquímica do centro recém-criado como sendo *S*, ou seja, o isômero majoritário se trata do *S,S,R*-**60a**, e demonstrou que ele cristaliza no sistema de cristal monoclínico com duas moléculas na unidade assimétrica (Figura 13). As distâncias da ligação C=O estão entre 1,205(9) e 1,232(10) Å, enquanto, CO está entre 1,317(10) Å e 1,67(3) Å. A estrutura molecular de *S,S,R*-**60a** revelou ligações de hidrogênio entre N1-H1···O8 [d(H···O) = 2,146 Å , d(N···O) = 2,990(9) Å, \(N1-H1···O8) = 166,9°].

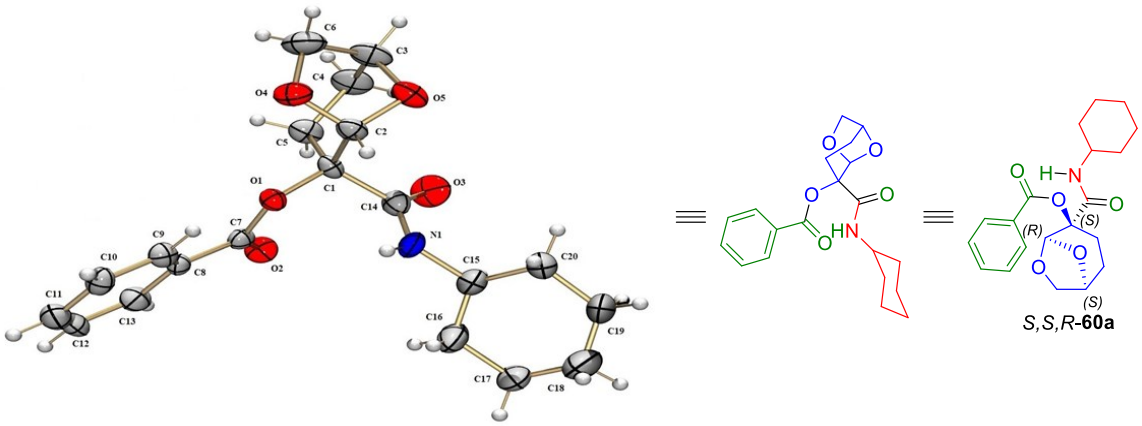
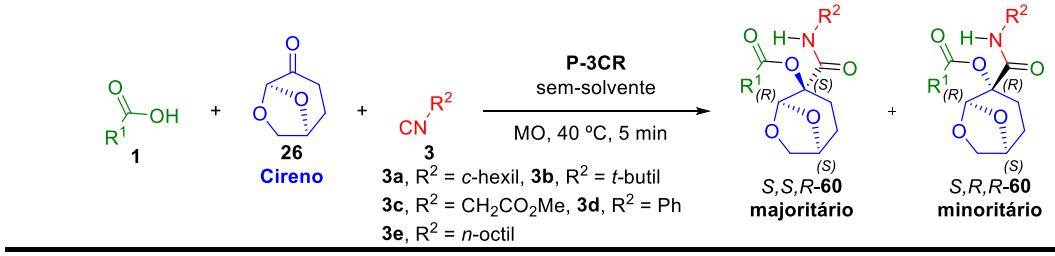
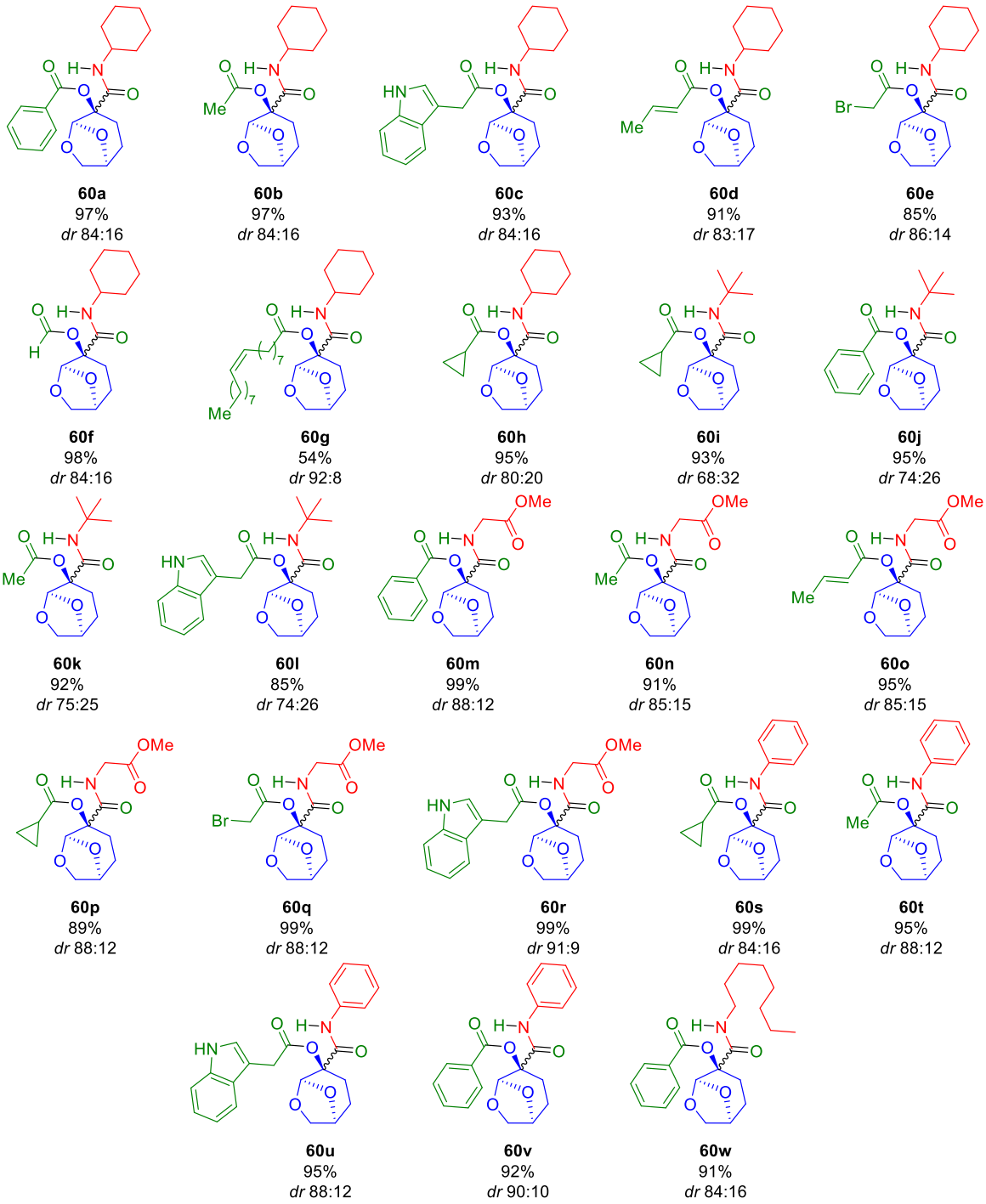


Figura 13. Projeção ORTEP da estrutura molecular de *S,S,R*-**60a**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento no nível de probabilidade de 30%.

3.3 Escopo de reação

Com as condições de reação otimizadas em mãos (sem-solvente, MO, a 40 °C por 5 minutos), foi feita, então, um estudo de reatividade do Cireno para sintetizar uma biblioteca de derivados de α-aciloxiamida (**60**), usando uma variedade de ácidos carboxílicos (**1**) e isocianetos (**3**) (Esquema 27).





Esquema 27. Escopo das reações de Passerini com Cireno. [a] Condições de reação: Ácido carboxílico (0,5 mmol), Cireno (0,5 mmol) e isocianeto (0,5 mmol) em condições sem-solvente, sob aquecimento por micro-ondas. [b] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR. [c] Diastereosseletividade estimada por análise de CLAE ou RMN de ^{1}H.

Em geral, a diastereosseletividade da reação foi mais dependente pelo isocianeto do que pelo ácido carboxílico. Assim, mais de 30 reações diferentes foram realizadas. Os isocianetos alifáticos forneceram um menor grau de controle da diastereosseletividade devido à sua maior reatividade, indicando que os resultados dessas reações podem ser, principalmente, governados por efeitos termodinâmicos, conforme será abordado posteriormente. Por exemplo, o altamente reativo isocianeto de *terc*-butila (**3b**) proporcionou elevados rendimentos (85-95%), porém uma baixa diastereosseletividade (68:32-75:25) para os derivados de α-aciloxiamidas **60i-l**.

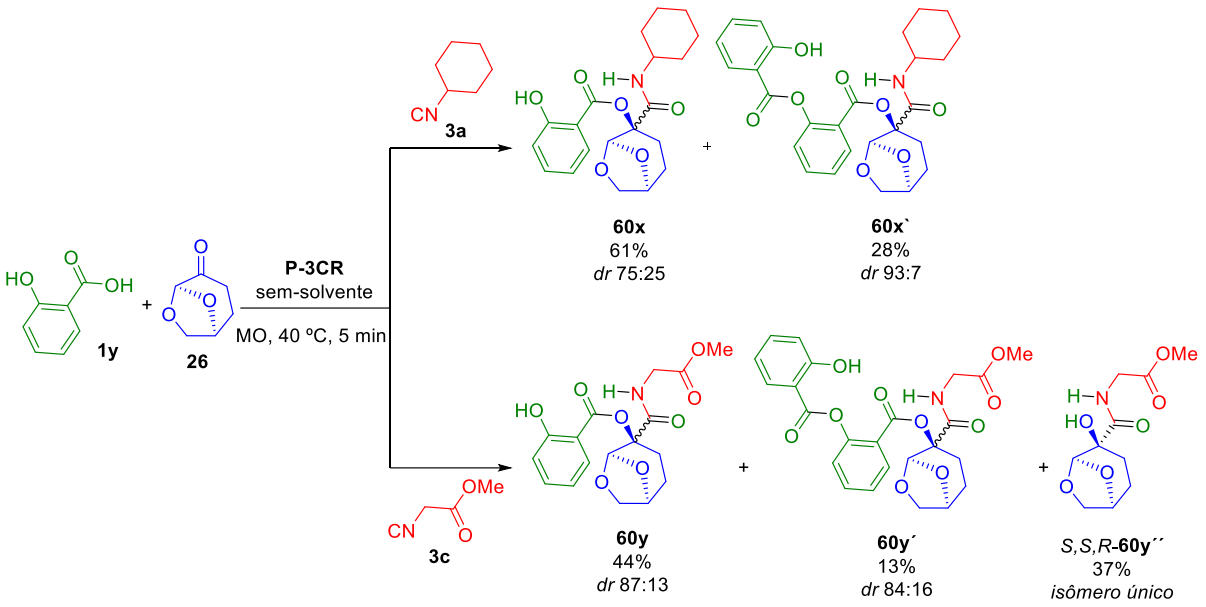
O isocianeto de ciclohexila (**3a**) forneceu rendimentos de bons a excelentes (54-97%) e uma melhor diastereosseletividade (80:20-92:8) para uma série de ácidos carboxílicos **60a-h**. Curiosamente, uma diminuição no rendimento (54%) acompanhada de uma razão diastereomérica significativamente elevada (92:8) foi observada ao utilizar-se ácido oleico (produto **60g**), possivelmente devido ao elevado impedimento estérico da cadeia alquílica. Similarmente com o uso de **3a**, a reação com isocianeto de octila (**3e**) deu o produto **60w** com rendimento de 91% e proporção diastereomérica de 84:16. Notavelmente, a estereosseletividade foi incrementada com isocianetos menos reativos, tal como o isocianoacetato de metila (**3c**), que proporcionou amidas (**60m-r**) com rendimentos muito elevados (89-99%) e melhores diastereosseletividades (até 91:9). Resultados semelhantes foram obtidos com isocianeto de fenila (**3d**) para os produtos **60s-v**.

Todos os produtos neste estudo foram totalmente caracterizados por espectros de FT-IR, RMN de ^{1}H e ^{13}C, e EMAR. A purificação dos produtos ocorreu via cromatografia em coluna, e tornou-se necessária, devido à pequena presença do material de partida Cireno no espectro de RMN dos produtos brutos. Dada a elevada solubilidade do Cireno em água, tentou-se a sua extração por meio do método líquido-líquido, no entanto, uma pequena parte do Cireno ainda estava presente no produto bruto, como um óleo amarelado. Um dos problemas observados na etapa de purificação em coluna cromatográfica foi que o fator de retenção R_F do produto ficava muito próximo do Cireno. Portanto, utilizando uma polaridade alta no início da purificação, o produto ficava contaminado com Cireno, conforme foi observado pelo espectro de RMN. A purificação por cromatografia em coluna com utilização de maior altura e coleta de pequenas frações foram feitas, porém não foi possível a separação dos diastereoisômeros *S,S,R*-**60** e *S,R,R*-**60**. Uma solução, como pode ser visto na análise por CLAE, seria a utilização de uma cromatografia preparativa. Apesar disso, não temos esse equipamento em nosso instituto.

Em questão de estabilidade, a maioria dos produtos foram estáveis e puderam ser armazenados a temperatura ambiente e na presença de luz, exceto os produtos (**60c**, **60l**, **60r**, **60u**) contendo o grupo indólico, em que o produto inicial obtido foi um óleo incolor ou sólido branco. Na ausência dos devidos cuidados, começou a amarelar ou formar um sólido oleoso/marrom.

Utilizando o ácido salicílico (**1y**) como componente ácido, os produtos esperados **60x** e **60y** foram obtidos com rendimentos moderados Houve também a obtenção de quantidades menores (24 ou 28%) dos produtos de esterificação **60x´** e **60y´** entre o grupo fenólico e uma segunda molécula de ácido salicílico, cujas estruturas foram confirmadas por espectros EMAR e RMN (Esquema 28). Para o isocianeto **3c**, a α-hidroxiamida **60y´´** também foi obtida como único isômero, possivelmente devido à

hidrólise do éster nas condições da reação. Conforme observado nos espectros de RMN de ^{1}H (Figura 14) e ^{13}C (Figura 15), os sinais decorrentes de uma mistura diastereotópica estão ausentes, assim como os sinais aromáticos provenientes do componente ácido.



Esquema 28. Reações de Passerini com Cireno usando ácido salicílico.

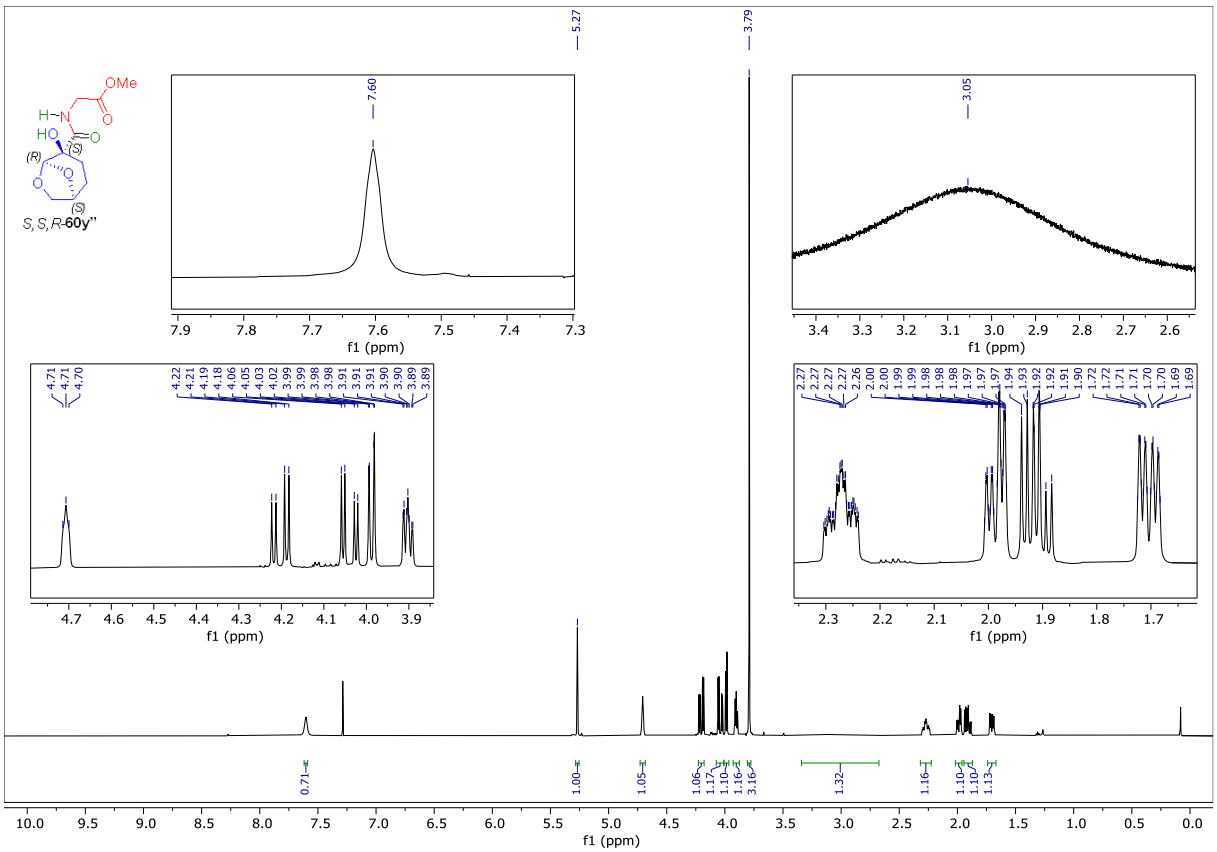


Figura 14. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60y''**.

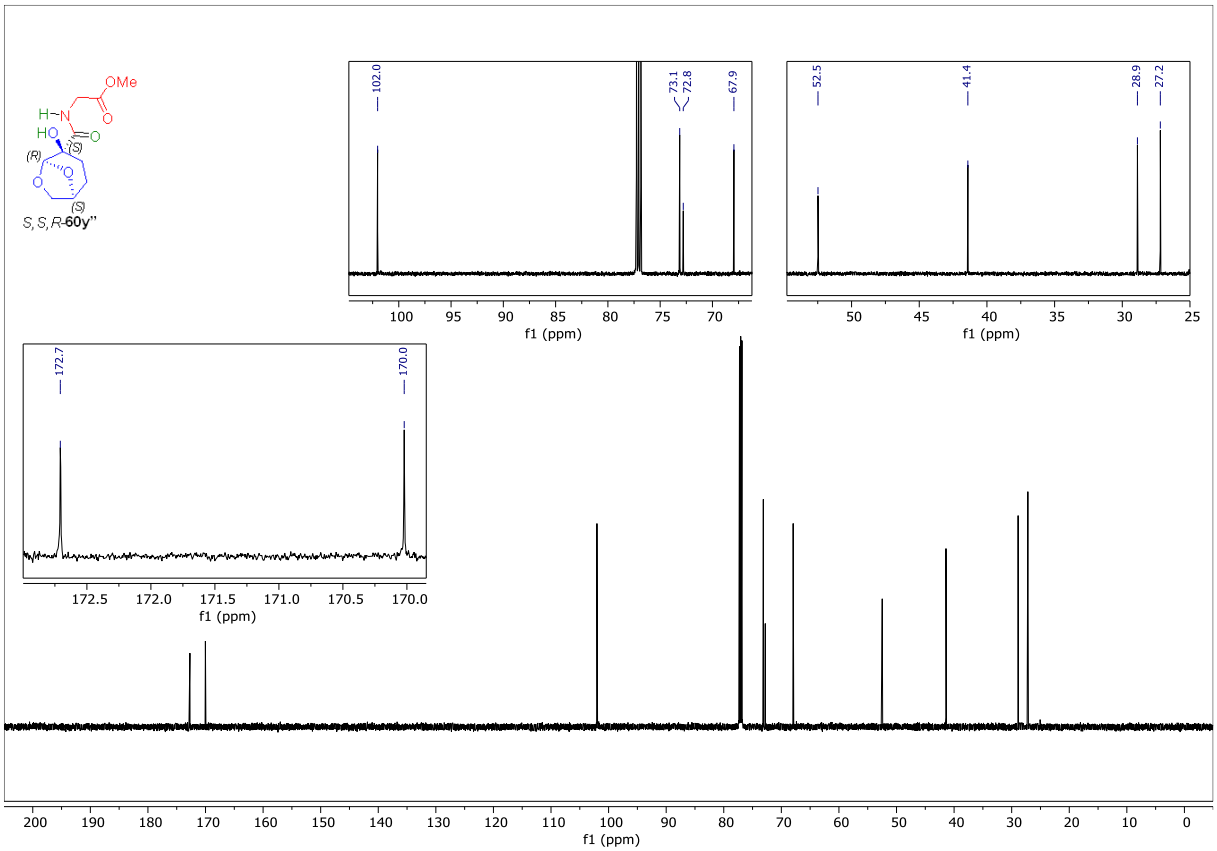
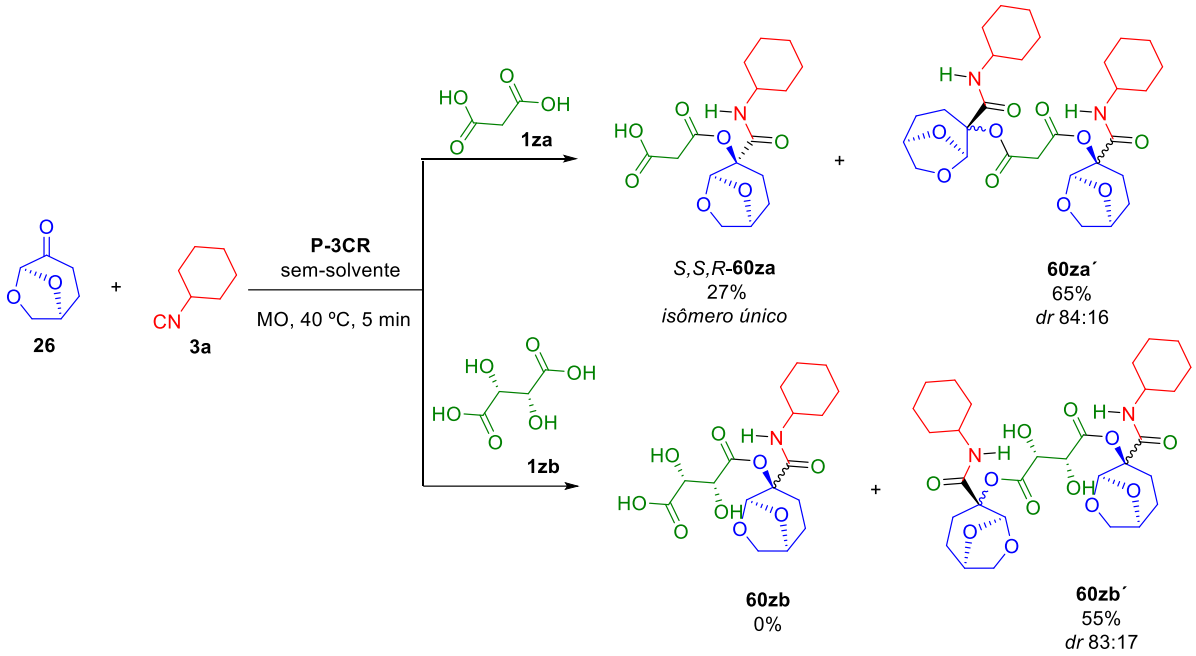


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60y''**.

Resultados interessantes surgiram ao utilizar diácidos (Esquema 29). Por exemplo, ao usar ácido malônico (**1za**), foi obtido um único diastereômero (**60z**) com baixo rendimento (27%). O principal produto dessa reação (rendimento de 65%) foi um produto duplo de Passerini (**60za'**). Com o uso de ácido *L*-tartárico (**1zb**), obteve-se apenas o produto truncado de Passerini (**60zb´**) em uma mistura diastereomérica complexa. O uso de diácidos, tanto o uso do ácido malônico quanto do ácido tartárico proporcionaram um dímero como principal produto. Com isso, outras tentativas de reações foram feitas, utilizando triácidos como o trimésico e o nitrilotriacético (Figura 16). No entanto, as reações não tiveram sucesso, pois apenas os materiais de partida foram recuperados após purificação por cromatografia em coluna.

Surpreendentemente, durante os estudos em andamento sobre a reação de Passerini empregando diácidos com o composto de base biológica Cireno (**26**), descobriu-se que a reação com ácido oxálico (**61**) e o isocianeto de ciclohexila (**3a**) em condições sem-solvente, sob aquecimento por micro-ondas, resultou em um processo de descarboxilação (Esquema 30). Esse processo levou diretamente à formação de uma α-hidroxiamida (**62a**) com elevado rendimento e boa seletividade, com ausência dos produtos esperados de mono (**62a'**) ou dupla Passerini (**62a''**). Detalhes adicionais sobre esse resultado intrigante serão abordados no capítulo II.



Esquema 29. Reações de Passerini com Cireno usando diácidos.

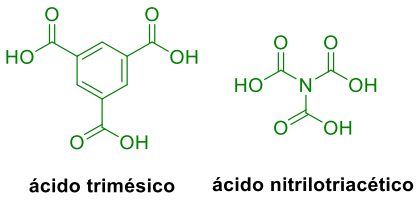
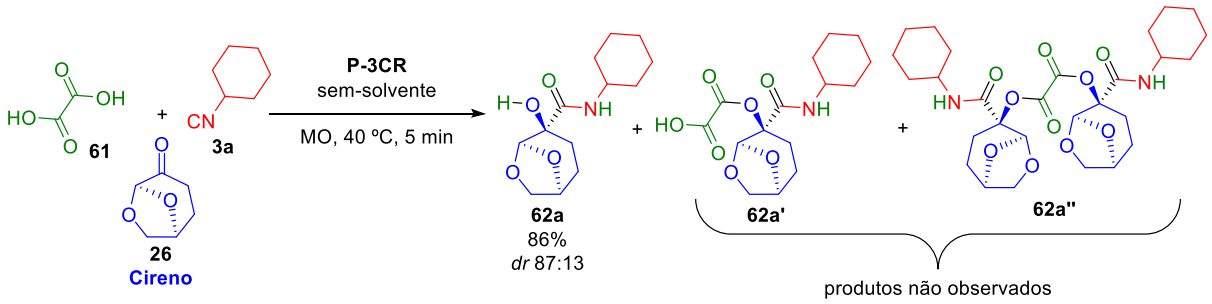


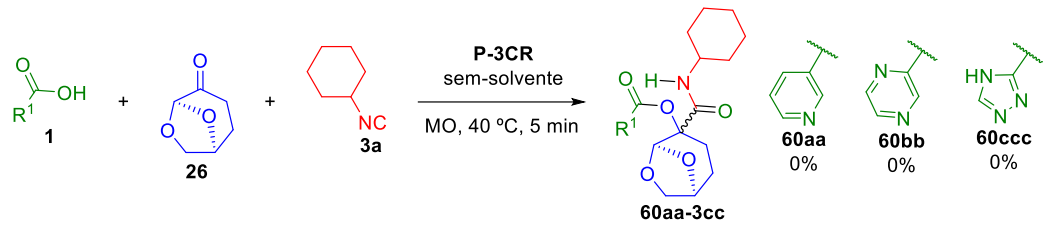
Figura 16. Triácidos empregados sem sucesso na reação de Passerini com Cireno.



Esquema 30. Reação de Passerini de Cireno e ácido oxálico levando diretamente a uma α-hidroxiamida.

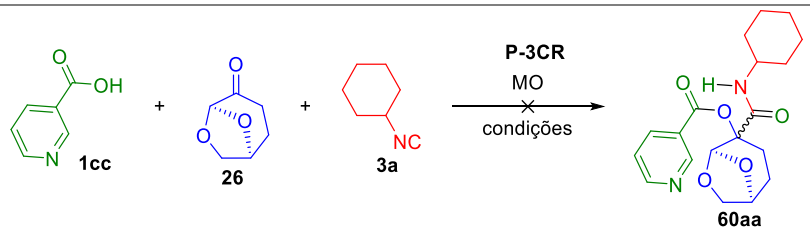
Uma limitação do presente protocolo foi que a reação não prosseguiu com os produtos esperados a partir de ácido carboxílico heteroaromático (**60aa-cc**) (Esquema 31). Com isso, algumas modificações reacionais foram feitas na tentativa de sintetizar o produto **60aa** (Tabela 4), como aumentar a temperatura para 60-80 ºC, em condições isentas de solvente ou na presença de MeOH,

EtOH e AcOEt. Todavia, a reação não prosseguiu em todos os casos. Assim, apenas os materiais iniciais foram recuperados. O uso de isocianeto de *terc*-butila (**3b**), um isocianeto mais reativo, também não forneceu o produto esperado de Passerini.



Esquema 31. Reação de Passerini do ácido carboxílico heteroaromático com Cireno.

Tabela 4. Condições de reação testadas para o produto (**60aa**).[a]

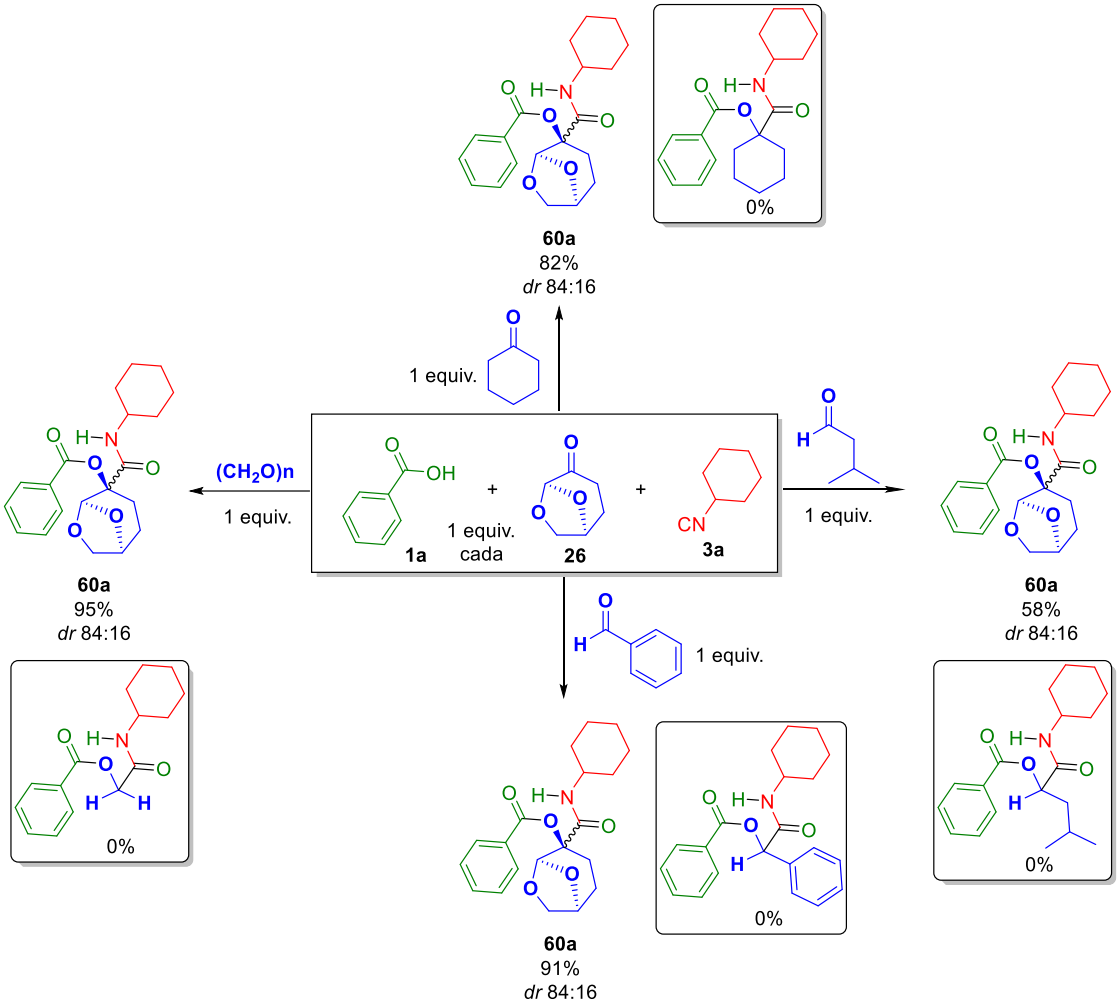


Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	Sem-solvente	60	15	-
2	Sem-solvente[b]	40	5	-
3	Cireno (5 eq.)	40	5	-
4	Cireno (5 eq.)	60	5	-
5	EtOH	60	15	-
6	AcOEt	60	15	-

[a] Condições de reação: **1cc** (0,5 mmol), Cireno (0,5 mmol) e **3a** (0,5 mmol) em 2,0 mL do solvente especificado. [b] Adição de HCl 37% (1 gota).

Intrigado com a reatividade incrivelmente alta do Cireno nas reações de Passerini, foram realizados alguns experimentos de controle competitivo, nos quais os aldeídos comuns (formaldeído, isovaleraldeído e benzaldeído) e ciclohexanona foram adicionados individualmente ao meio de reação (Esquema 32). Em todos os casos, descobriu-se que o Cireno era muito mais reativo, dando origem ao produto **60a** com elevados rendimentos e com a mesma diastereosseletividade de antes (84:16). Os aldeídos que não reagiram foram recuperados quase quantitativamente na etapa de purificação por coluna cromatográfica, e não foram observados produtos de autocondenação aldólica ou reações de aldol cruzado. Essa elevada reatividade observada no grupo carbonila presente na estrutura do Cireno

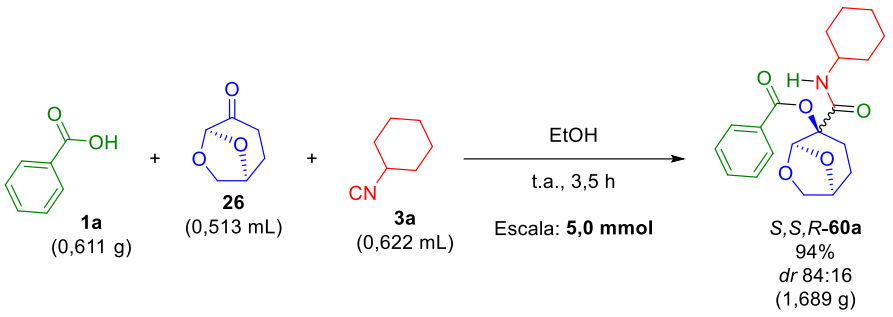
pode ser atribuída ao alívio da tensão do anel, decorrente da rigidez estrutural do composto bicíclico, o que facilita a ruptura da ligação planar π, caracterizada pela hibridação sp^2.[75]



Esquema 32. Comparação da reatividade dos grupos carbonila em P-3CR em relação ao Cireno.

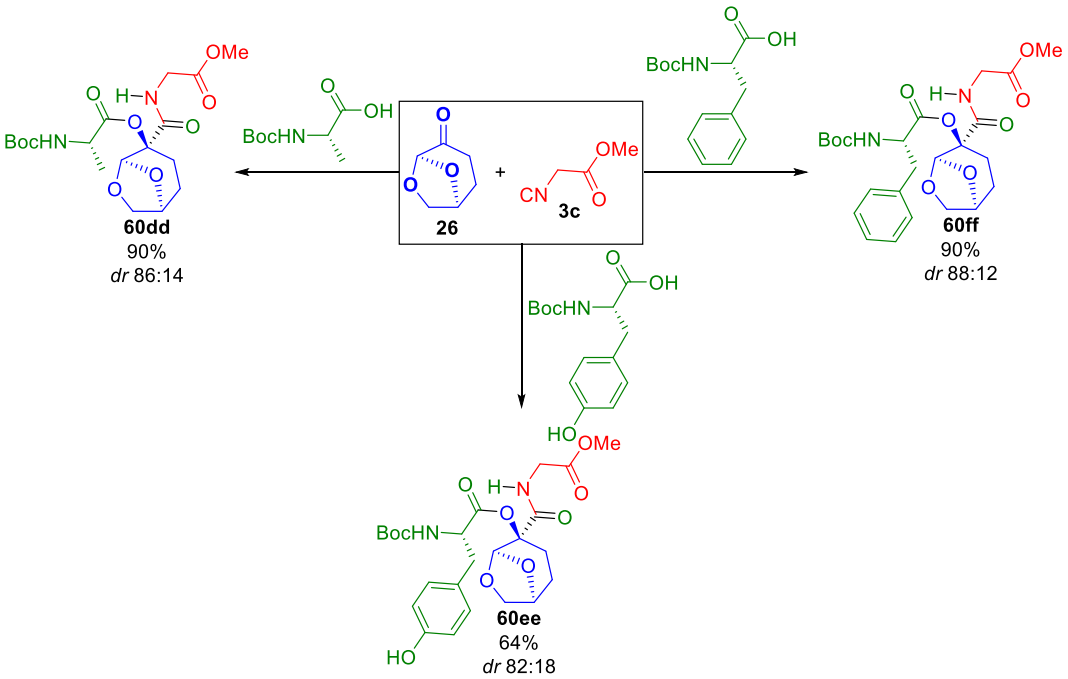
O presente protocolo também funcionou bem quando foi aplicado um aumento de 10 vezes (5,0 mmol) na escala. Nesse caso, a reação foi realizada utilizando o ácido benzóico (**1a**), Cireno e isocianeto de ciclohexila (**3a**) em etanol à temperatura ambiente, uma vez que no reator de micro-ondas disponível não permitiu o aumento de escala (Esquema 33). O perfil geral da reação foi muito semelhante ao da escala menor (0,5 mmol), apresentando alto rendimento (94%) e nenhuma alteração na diastereosseletividade (84:16).

[75] a) Warner, P. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067. b) Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103. c) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4598. d) Presset, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 525.



Esquema 33. Aumento de escala de 10 vezes da reação de Passerini (5,0 mmol).

Para mostrar a importância e relevância do uso do Cireno nas reações de Passerini, aminoácidos protegidos com o grupo Boc (Esquema 34) podem ser utilizados para a síntese de novos compostos com potenciais atividades biológicas, como os produtos **60dd-ff**. A utilização dos aminoácidos proporcionou rendimentos de moderados a excelentes (64-90%), com uma boa diastereosseletividade (até 88:12).



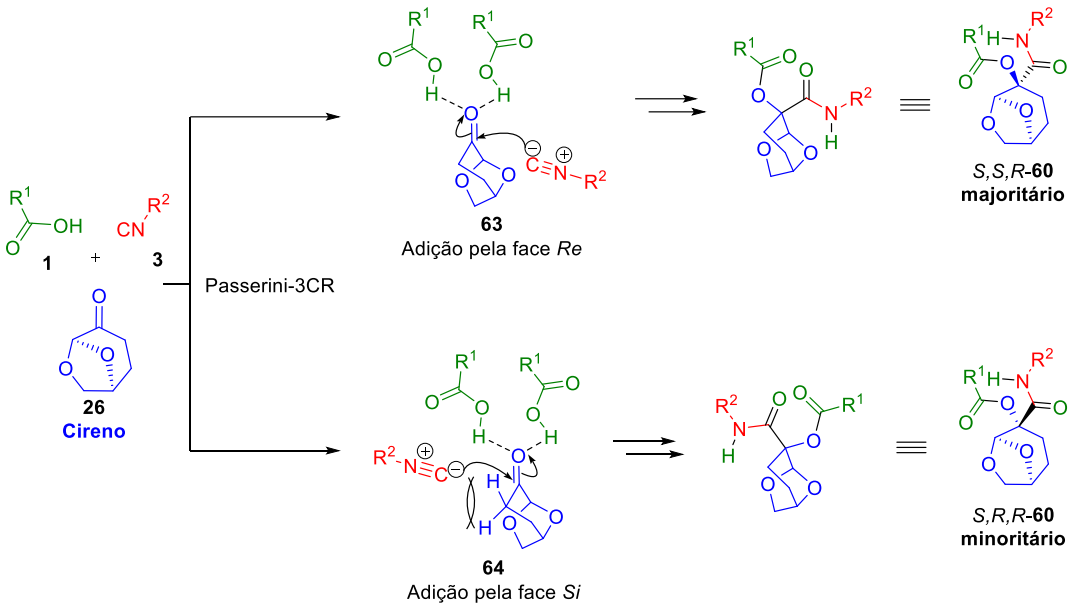
Esquema 34. Reações de Passerini de Cireno usando aminoácidos protegidos por Boc.

3.4 Estudos computacionais

Para melhor compreender a seletividade da reação experimental por uma perspectiva termodinâmica e por uma abordagem cinética envolvendo a formação do novo centro quiral, uma reação em fase gasosa foi modelada em parceria com o Laboratório de Química Computacional (LQC), localizado no Instituto de Química da Universidade de Brasília, pelo discente Gustavo G. Sousa e sob

supervisão do professor Dr. José R. S. Politi. Os cálculos da teoria do funcional da densidade (DFT) foram realizados no nível de teoria m06-2x/6-311++G(d,p). Ramozzi e Morokuma descobriram que esse esquema está em boa concordância com CCSD(T)//MP4(SDQ)/aug-cc-pVTZ, um alto nível de teoria, para uma reação muito semelhante.[23] Todas as estruturas foram totalmente otimizadas dentro dos parâmetros de convergência padrão e confirmadas pelo cálculo de frequências. Os dados energéticos obtidos contaram com a contribuição da correção do ponto zero (E + ZPE). Todos os cálculos foram realizados usando o pacote Gaussian 16.[76]

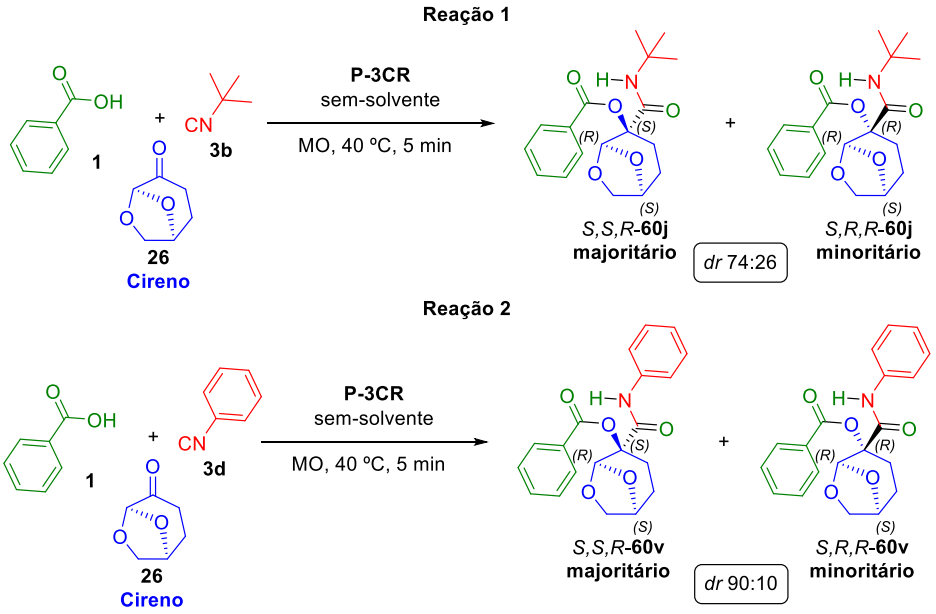
Uma investigação teórica da seletividade de Passerini-3CR foi realizada considerando sua primeira etapa, que envolve o ataque nucleofílico do isocianeto à carbonila do Cireno (Esquema 35). Dessa forma, os isocianetos tendem, possivelmente, a promover um ataque nucleofílico pela face *Re* (**63**), em virtude de um efeito estérico reduzido em comparação à adição pela face *Si* (**64**), considerando o impedimento estérico significativo gerado pelo grupo -CH_2 vizinho ao carbono carbonílico.



Esquema 35. Ataque de isocianeto à carbonila do Cireno.

Os isocianetos menos seletivos e mais seletivos (reação 1 para *terc*-butila e reação 2 para fenila, respectivamente) foram escolhidos como reagentes (Esquema 36). Os isocianetos foram selecionados com base em sua reatividade, pois parece existir uma relação com a diastereosseletividade observada. Assim, foram escolhidos o isocianeto de *terc*-butila, o mais reativo, e o isocianeto de fenila, o menos reativo.[77]

[76] Frisch M. J.; Trucks G. W.; Schlegel H.; *et al* (2016) Gaussian 16, Rev. C.01. Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2016**.
[77] Patil, P.; Zheng, Q.; Kurpiewska, K.; Dömling, A. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 5807.



Esquema 36. Reações selecionadas para estudo de termodinâmica e por uma abordagem cinética via cálculos computacionais.

A energia livre de Gibbs da reação (ΔG) para produção de cada isômero das reações estudadas foi obtida mediante a cálculos de otimização e dos parâmetros energéticos das estruturas dos reagentes e produtos. A estrutura dos isômeros formados na reação 1 (produto majoritário – *S*,*S*,*R*-**60j** - e produto minoritário - *S*,*R*,*R*-**60j**) e na reação 2 (produto majoritário – *S*,*S*,*R*-**60v** - e produto minoritário *S*,*R*,*R*-**60v**) são mostradas na Figura 17, junto com sua respectiva energia livre de reação.

Do ponto de vista termodinâmico, os isômeros majoritários e minoritários apresentam valores de energia livre de reação qualitativamente consistentes com observações experimentais para ambas as reações. Na reação 1, o produto majoritário *S*,*S*,*R*-**60j** é 4,68 kJ·mol^{-1} mais estável que o minoritário *S*,*R*,*R*-**60j**, e na reação 2 essa diferença para **60v** (majoritário e minoritário) é de 4,57 kJ·mol^{-1}, muito próximos entre si. De acordo com a Lei de distribuição de Boltzmann, estas diferenças de energia livre correspondem a uma razão isomérica de 6,6:1 e 6,3:1 para a reação 1 e a reação 2, respectivamente. Portanto, a própria termodinâmica justifica a predileção geral da via de reação.

O impacto da cinética na formação de centros quirais na seletividade da reação foi avaliado com o primeiro estado de transição, que é o responsável por impulsionar a formação de centros quirais. As estruturas obtidas para esse primeiro estado de transição de cada isômero das duas reações são mostradas na Figura 18, bem como suas energias livres em relação aos reagentes.

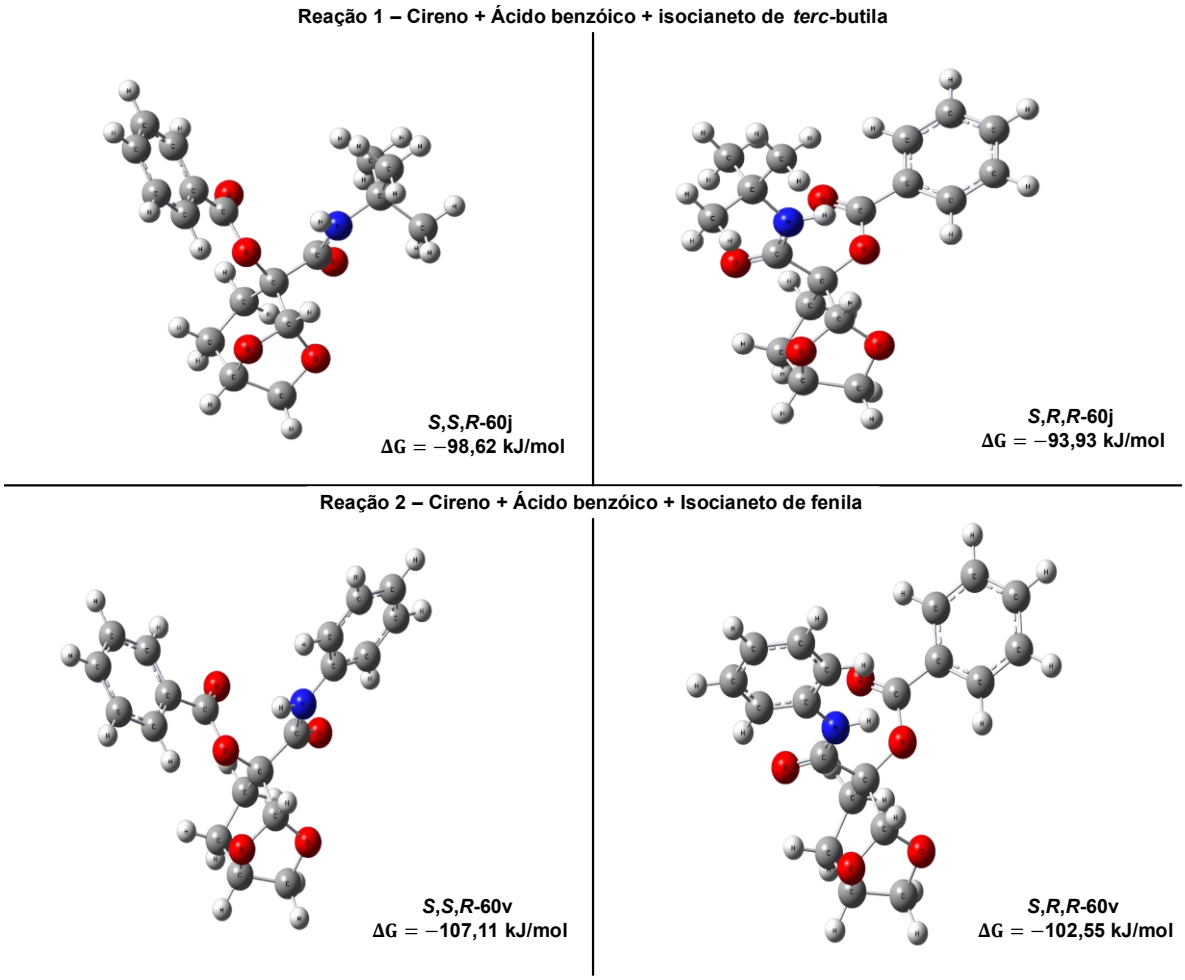


Figura 17. Estrutura dos isômeros produzidos na reação 1 e na reação 2, juntamente com sua variação de energia livre.

Para a reação 1, foi observada uma energia livre muito semelhante para os dois estados de transição, indicando que a aproximação do isocianeto de *terc*-butila à carbonila não tem influência na cinética da reação. Por outro lado, pode-se observar uma expressiva diferença de energia livre de -3,18 kJ·mol^{-1} entre os estados de transição dos isômeros majoritários e minoritários na reação 2. O efeito dessa diferença de energia livre do estado de transição na seletividade da reação foi medido por Lei de distribuição de Boltzmann que previu uma razão isomérica entre produtos majoritários e minoritários igual a 1:1, para a reação 1 e 3:1, para a reação 2. Portanto, de acordo com esses resultados, a cinética de formação dos centros quirais não impacta na seletividade da reação 1, porém, para a reação 2, sua seletividade é melhorada.

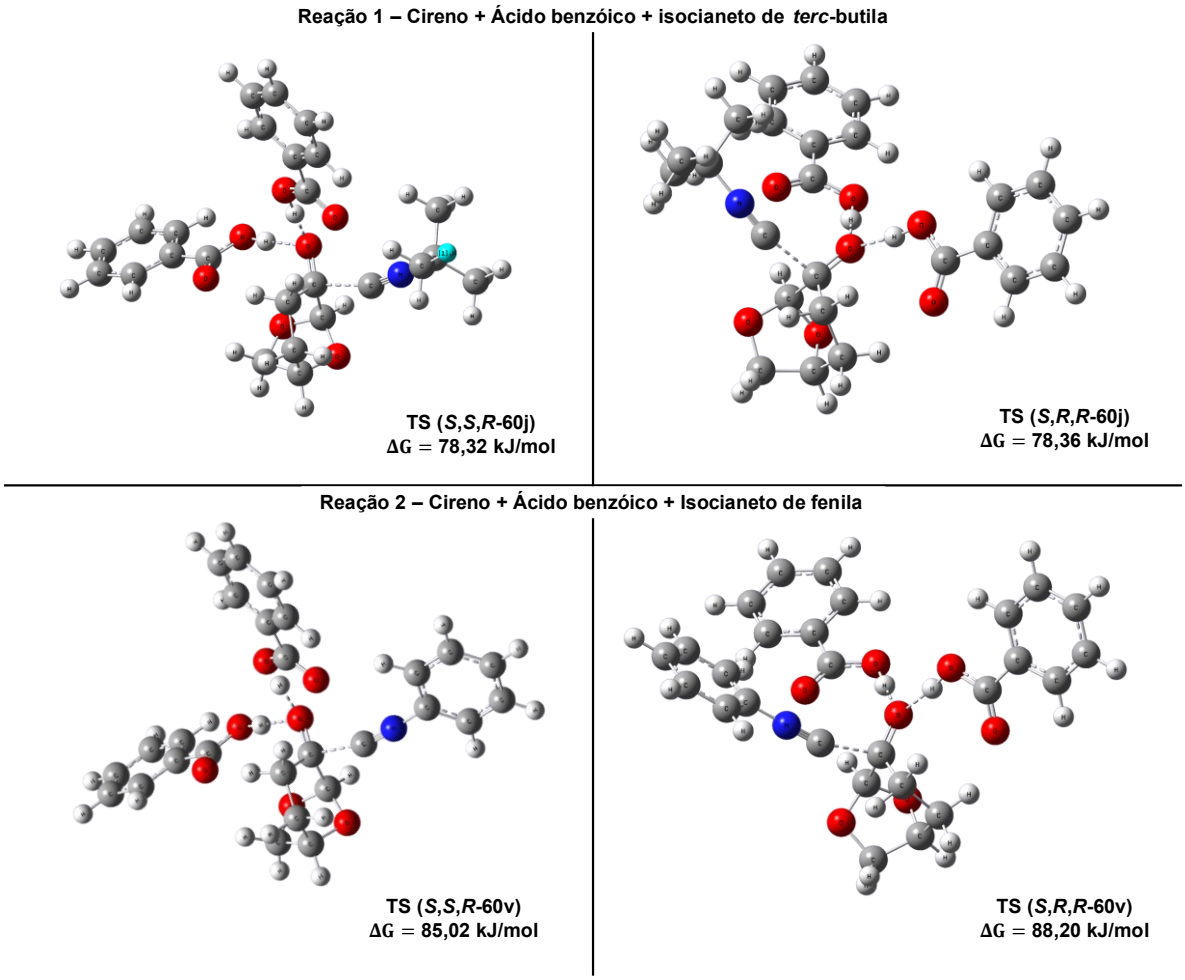
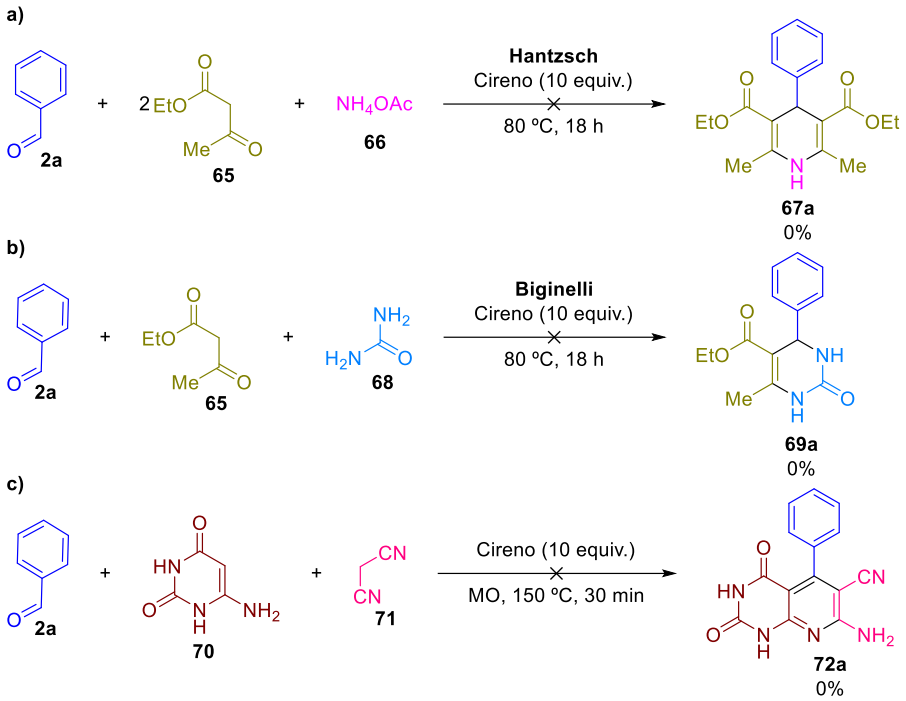


Figura 18. Estruturas e energias envolvidas no primeiro estado de transição formado durante a reação 1 e a reação 2.

3.5 Aplicações do Cireno como solvente ou material de partida em outras RMCs

Com o objetivo de aplicar o Cireno como um solvente sustentável em reações multicomponentes, foram feitos testes de seu emprego nas reações para a síntese dos heterocíclicos de di-hidropiridina (**67**), di-hidropirimidona (**69**) e pirido[2,3-*d*] pirimidina (**72**) em condições reacionais já estabelecidas na literatura (Esquema 37).[37, 78] Contudo, os produtos esperados não foram obtidos em nenhuma reação, somente houve a recuperação dos materiais de partida e a formação de um sólido marrom, característico da reação de autocondenação do Cireno. Com isso, em virtude de a cetona desse composto ser bastante reativa, o seu emprego como solvente em RMCs foi descartado.

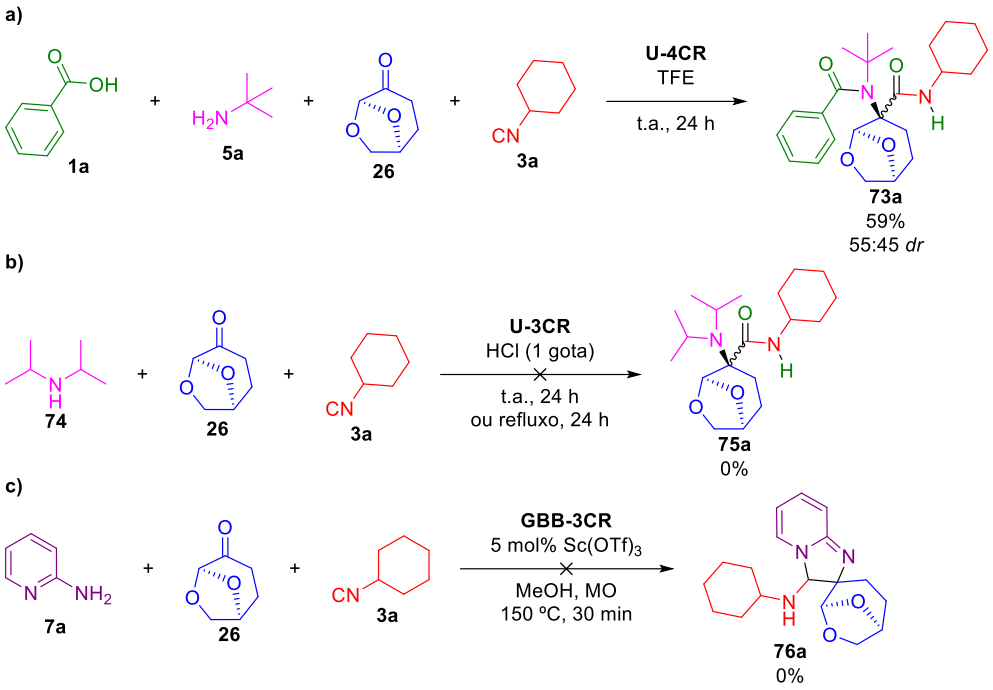
[78] a) Sonali Anantha, I. S.; Kerru, N.; Maddila, S.; Jonnalagadda, S. B. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 1. b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.



Esquema 37. Aplicação do Cireno como solvente na síntese de **a)** di-hidropiridina, **b)** di-hidropirimidonas, e **c)** pirido[2,3-*d*]pirimidina.

Apesar disso, o uso de Cireno como componente oxo em RMCs mostrou-se promissor. Então, seu emprego na reação de Ugi gerou a formação do produto esperado em um moderado rendimento (59%), com uma baixa diastereosseletividade (55:45) (Esquema 38). A reação de Ugi com cetonas é mais lenta, por isso, tornou-se necessário o emprego de um longo tempo reacional (24 h). Com o objetivo de inibir a reação de competição de adição do álcool à carbonila reativa do Cireno, foi utilizado o álcool trifluoroetílico (TFE) como solvente.[79] Ao aplicar esta cetona em outras RMCs, como Ugi-3CR e GBB-3CR, os produtos esperados não foram observados, sendo isolado apenas o produto de autocondensação **37b**.[80]

[79] Lei, J.; Meng, J.-P.; Tang, D.-Y.; Frett, B.; Chen, Z.-Z.; Xu, Z.-G. *Mol. Divers.* **2018**, *22*, 503.
[80] a) Tripolitsiotis, N. P.; Thomaidi, M.; Neochoritis, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6525. b) Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369.

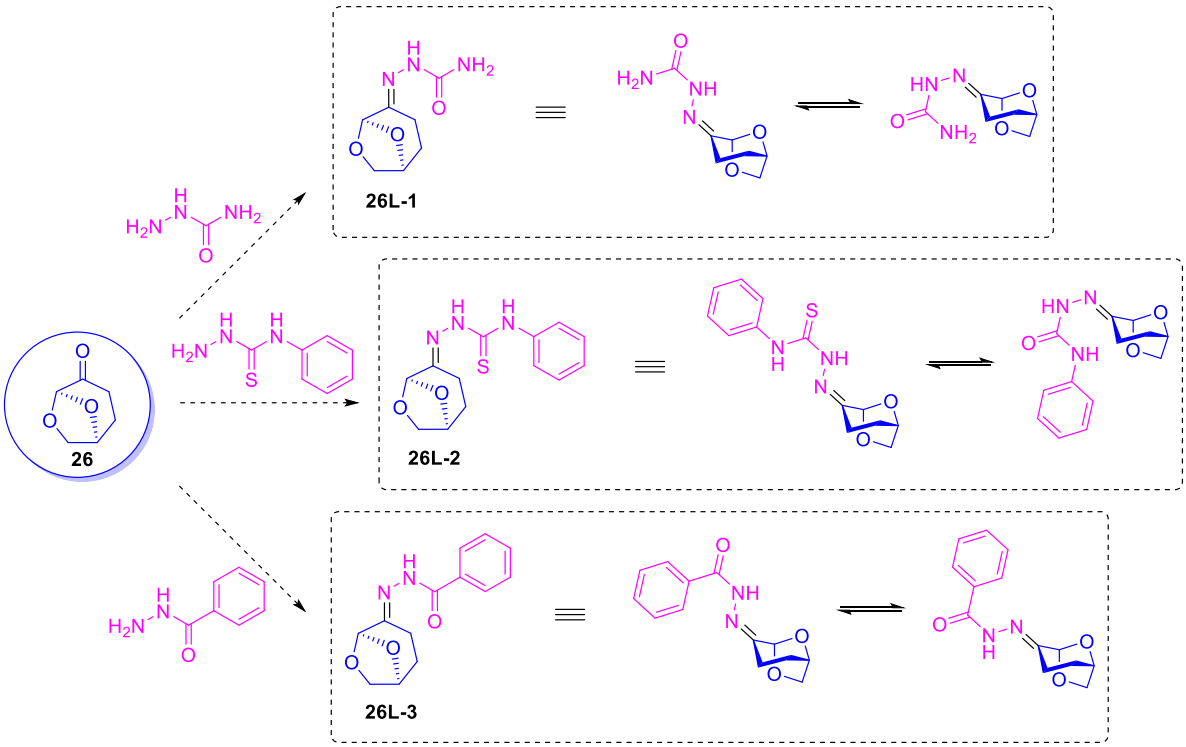


Esquema 38. Resultados iniciais para as reações de **a)** Ugi-4CR, **b)** Ugi-3CR e **c)** GBB-3CR com Cireno.

3.6 Síntese de novos potenciais derivados do Cireno como organocatalisadores e ligantes

A estrutura do Cireno, por conter dois centros quirais, torna-se interessante para aplicações em reações estereosseletivas, seja na síntese de ligantes para formação de complexos metálicos ou como organocatalisador (Esquema 39). Isso se deve à sua reatividade, conforme visto, que é similar à de uma cetona. Um grupo amplamente utilizado na síntese de ligantes a partir de carbonilas de cetonas são as aminas primárias, como semicarbazida, feniltiosemicarbazida e benzohidrazida.[81] No entanto, a aplicação dessas aminas na síntese de iminas a partir do Cireno, com essa finalidade, ainda não foi reportada na literatura.

[81] a) Kumar Ghosh, A.; Neogi, S.; Das, K. K.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* 2022, ***87***, 5682. b) Shen, J.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Xu, J.; Liu, X.; Shen, C.; Zhang, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3614. c) Tavakoli, F.; Zendehdel, M. *Silicon* **2023**, *15*, 4003. d) Mir, I. A.; Ain, Q. U.; Qadir, T.; Malik, A. Q.; Jan, S.; Shahverdi, S.; Nabi, S. A. *J. Mol. Struct.* **2024**, *1295*, 136216.

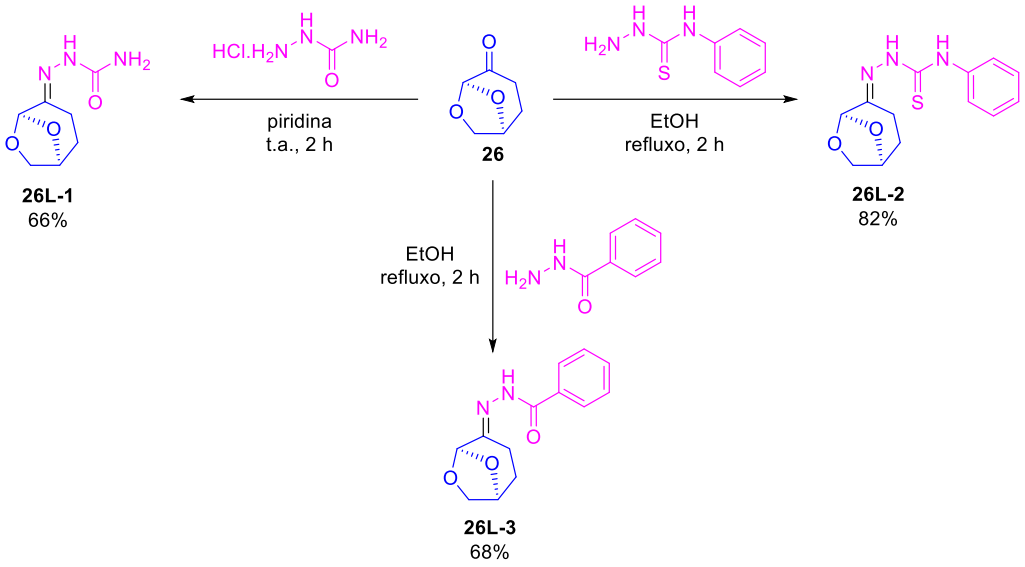


Esquema 39. Aplicação de aminas de semicarbazida, feniltiossemicarbazida e benzohidrazida na síntese de novos organocatalisadores e ligantes a partir do Cireno.

A síntese do derivado de semicarbazona (**26L-1**) foi realizada empregando uma metodologia modificada de Alhifthi e colaboradores, na qual o Cireno (**26**) foi posto para reagir com semicarbazida em piridina, resultando no produto esperado com um rendimento moderado de 66% (Esquema 40).[67] Já a síntese dos ligantes **26L-2** e **26L-3** foi conduzida utilizando uma metodologia padrão para reações de condensação entre cetonas e aminas em etanol sob refluxo, obtendo bons rendimentos para as aminas de feniltiossemicarbazida (82%) e benzohidrazida (68%).[82]

A confirmação dos produtos **26L-1** (Figura 19) e **26L-2** (Figura 20) foi realizada por meio de análises com um Difratômetro de Raios-X de monocristal (DRX). Os monocristais foram obtidos pela técnica de recristalização, dissolvendo os sólidos brancos em uma mistura de EtOH:H_2O (1:1, *v*/*v*) em um sistema aberto durante 7 a 14 dias. Além disso, as análises dos espectros de RMN confirmaram a formação de apenas um isômero, como esperado, uma vez que a imina formada possui hibridização sp^2 e geometria trigonal plana.

[82] a) Duarte, E. de A.; Santiago, M. B.; Silva, N. B. S.; Martins, C. H. G.; Gatto, C. C. *Inorganica Chim. Acta* **2023**, *549*, 121421. b) Gatto, C. C.; Almeida, C. M.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L.; da Mota, T. H. A.; de Oliveira, D. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 11442. c) Gatto, C. C.; Dias, L. M.; Paiva, C. A.; da Silva, I. C. R.; Freire, D. O.; Tormena, R. P. I.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L. *Front. Chem.* **2024**, *12*, 1.d) Gatto, C. C.; Cavalcante, C. de Q. O.; Lima, F. C.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L.; Santana, B. L. O.; Gualberto, A. C. M.; Pittella-Silva, F. *Molecules* **2024**, *29*, 2759.



Esquema 40. Síntese de novos potenciais derivados do Cireno como organocatalisadores e ligantes.

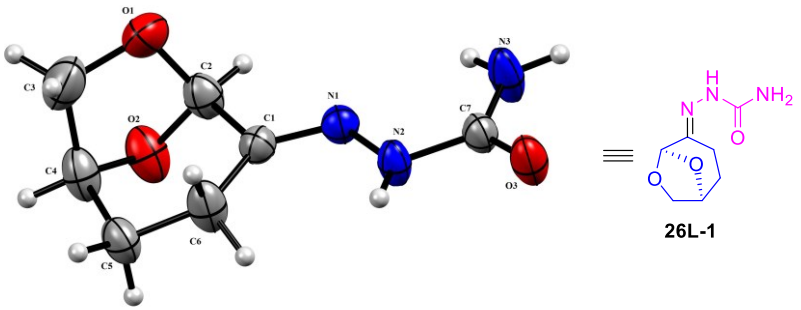


Figura 19. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **26L-1**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento.

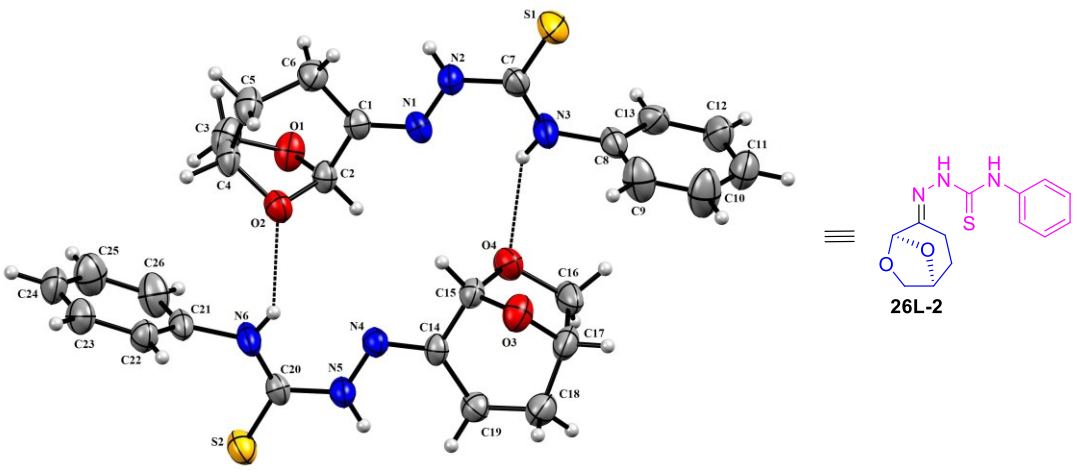


Figura 20. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **26L-2**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento.

A formação da molécula de **26L-3** não pôde ser confirmada pela técnica de DRX, devido às dificuldades no preparo de seu monocristal, causadas por sua baixa solubilidade na mistura de EtOH/H_2O. Tentativas adicionais com outros solventes, como DMSO, MeOH, DMF e MeCN, também não resultaram na obtenção de cristais. Assim, os espectros de RMN foram utilizados como guia para a caracterização do composto. No espectro de RMN de ^1H (Figura 21), a formação do produto foi evidenciada pelo aparecimento de sinais advindos da benzohidrazida, incluindo um simpleto em 10,68 ppm, integrando para 1 hidrogênio, referente ao grupo NH da amida, e sinais aromáticos em 7,81, 7,56 e 7,48 ppm, atribuídos ao anel benzênico. Ademais, foram observados os sinais característicos do heterociclo presente na estrutura do Cireno. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22), verificou-se a ausência dos sinais do material de partida da cetona e a presença dos sinais referentes aos carbonos de amida (C=O) e de imida (C=N), com deslocamentos químicos em 164,1 ppm e 155,9 ppm, respectivamente. Nota-se também quatro sinais de carbonos aromáticos, entre 133,8 e 127,9 ppm, ausentes no material de partida.

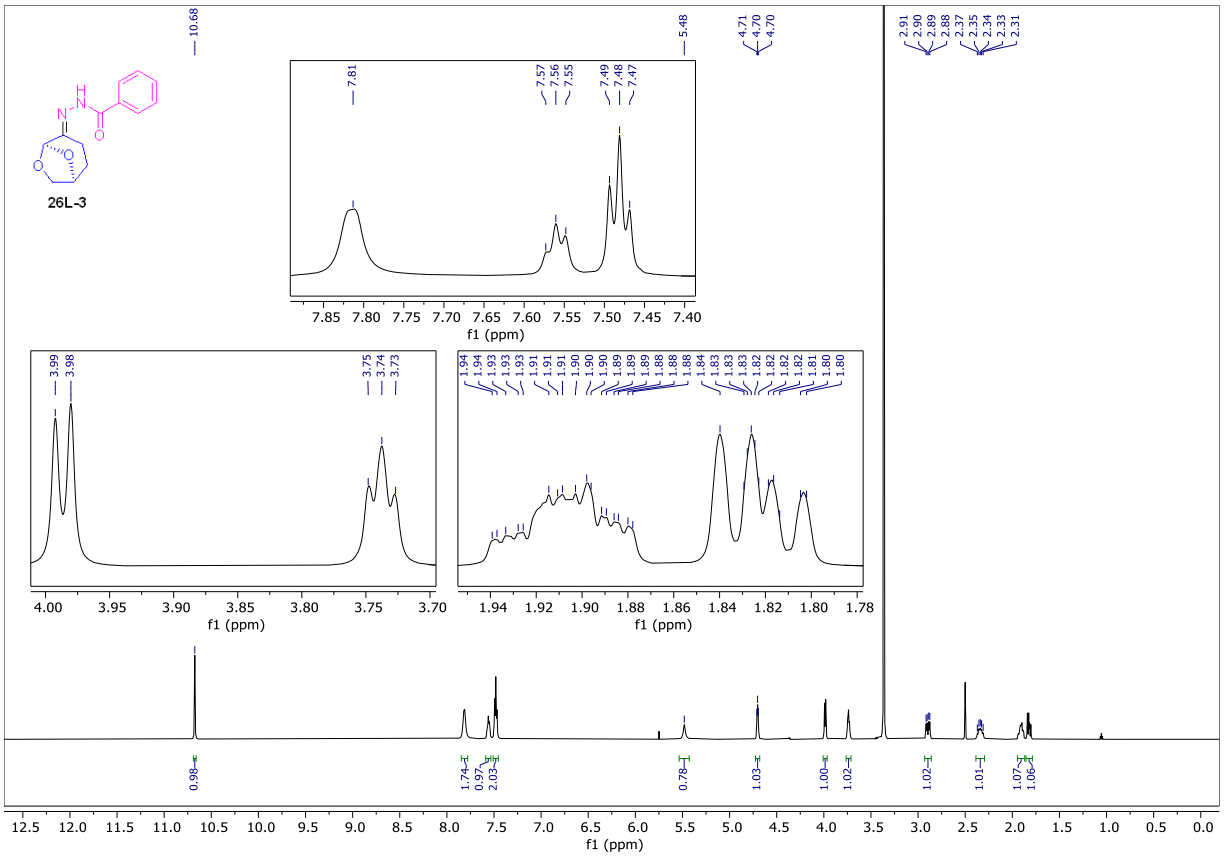


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **26L-3**.

Destaca-se que a aplicação desses novos compostos derivados do Cireno não foi explorada como organocatalisadores nem na síntese de complexos metálicos. Isso se deve ao fato de que a proposta inicial visava aproveitar a alta reatividade da carbonila de cetona presente no biomaterial Cireno, observada nas reações multicomponentes de Passerini, para a síntese de novos potenciais catalisadores. Essa abordagem fundamenta-se no uso de um material de fonte natural, contribuindo

para a adoção dos princípios da Química Verde e promovendo o desenvolvimento de uma ciência mais sustentável.

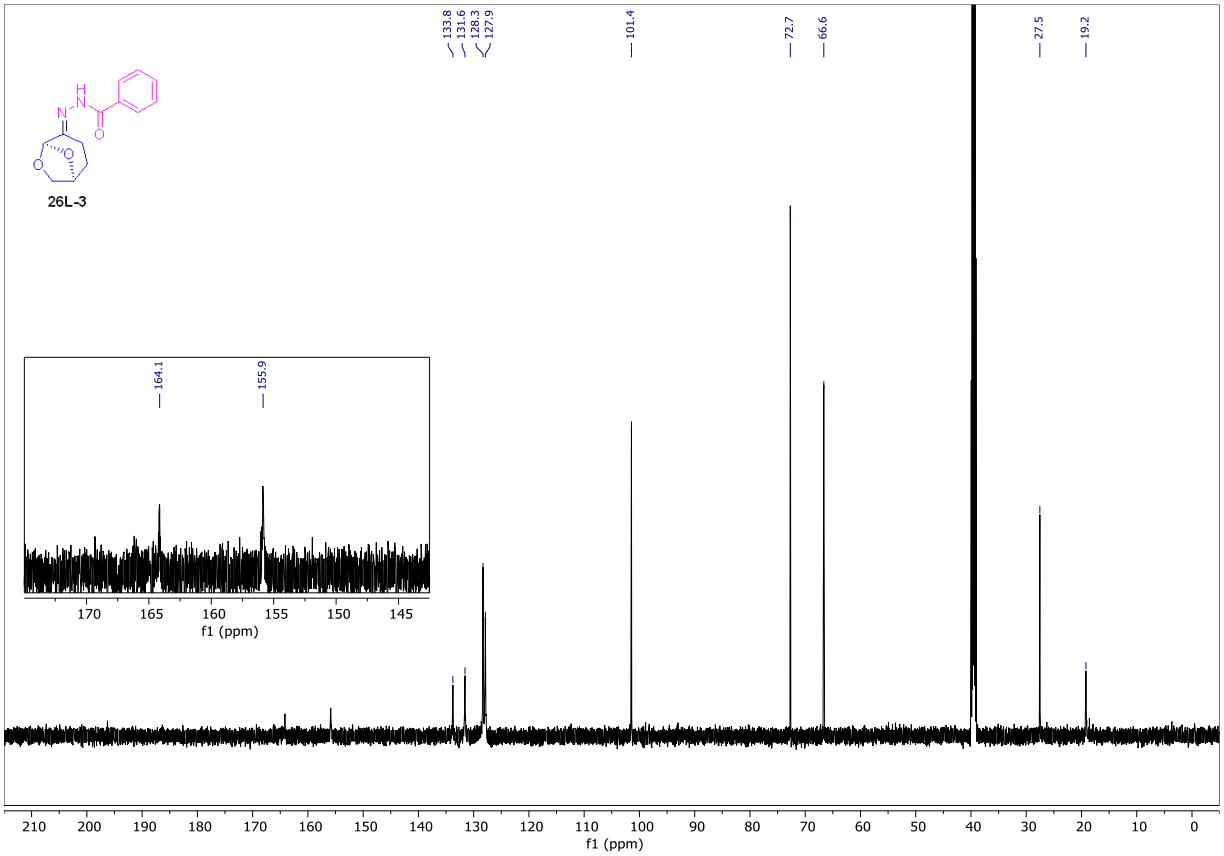


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **26L-3**.

4. Conclusão

Em resumo, foi desenvolvido um método simples para a reação de Passerini entre o Cireno e uma variedade de ácidos carboxílicos e isocianetos. Esse método sem-solvente utilizando um reagente biorrenovável, apresentou um amplo escopo (28 exemplos) e boa tolerância a vários grupos funcionais, proporcionando altos rendimentos na maioria dos casos (até 99%), diastereosseletividades de moderadas a boas (até 92:8), tempos de reações curtos e sem necessidade de catalisadores ou aditivos.

Estudos computacionais indicaram que a diastereosseletividade pode ser governada tanto pela cinética quanto pela termodinâmica. Os cálculos de DFT apontaram que a termodinâmica é o principal aspecto que orienta as seletividades das reações. No entanto, a maior seletividade do isocianeto de fenila em relação ao isocianeto de *terc*-butila é consequência da cinética de formação do centro quiral. Com isso, destaca-se que os resultados do presente capítulo já se encontram publicados na literatura.[83]

A aplicação do Cireno como solvente em RMCs demonstrou-se ineficaz devido à competição pela formação de seu produto de autocondensação. Além disso, seu uso como componente oxo em outras reações multicomponentes, como Ugi-4CR, Ugi-3CR e GBB-3CR, não se mostrou promissor. No próximo capítulo, será feita uma expansão do estudo da reação de Passerini com ácido oxálico para o acesso direto a α-hidroxiamidas. Por fim, aplicação do Cireno como um material sustentável foi empregada com sucesso na síntese de novos derivados sintetizados a partir de reações de condensação com aminas de semicarbazida, feniltiossemicarbazida e benzohidrazida na síntese de novos potenciais organocatalisadores e ligantes.

[83] Martinho, L. A.; Rosalba, T. P. F.; Sousa, G. G.; Gatto, C. C.; Politi, J. R. S.; Andrade, C. K. Z. *Mol. Divers.* **2024**, *28*, 111.

5. Parte experimental

5.1 Materiais, reagentes e solventes

Salvo indicação em contrário, todos os reagentes e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Merck) e utilizados sem purificação adicional. Os isocianetos de ciclohexila, fenila e *n*-octila foram preparados de acordo com os procedimentos da literatura.[84] O reagente de Cireno foi obtido por meio da Sigma-Aldrich (Merck) e é vendido comercialmente na sua forma quiral (rotação óptica -253,6° em AcOEt).[85]

As reações de micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM Co., Discover, utilizando tubos selados, programa dinâmico com resfriamento simultâneo a 40 ºC, e detecção de temperatura por sonda interna de fibra óptica. O consumo de reagentes e a formação de produtos foram confirmados por CCD com placas de sílica gel fluorescente UV Merck 60 F254 e visualizados por tratamento com solução de ácido fosfomolíbdico em etanol (PMA) a 10%, seguido de aquecimento. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel (Supelco, tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula de malha 230-400, tamanho de partícula 40-63 μm) e misturas de AcOEt/Hexano foram usadas como eluentes conforme descrito para cada molécula.

Os espectros de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em espectrômetro Varian 640 com detector TA DLaTGS na região infravermelha (4000-600 cm^{-1}), no modo Refletância Total Atenuada (ATR). Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro de 600 MHz (Bruker Ascend 600) e registrados a 25 °C, com frequências de 600 MHz para ^{1}H e 151 MHz para ^{13}C. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno ou aos sinais residuais de ^{1}H de $CDCl_3$ (δ 7,26 ppm) ou DMSO-d_6 (δ 2,50 ppm), e os sinais de ^{13}C são referenciados ao sinal do solvente (δ 77,2 ppm para $CDCl_3$ ou δ 39,5 ppm para DMSO-d_6). Os espectros EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple Tof 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, ajustado para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi utilizada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50–1000 Da e 0,1% (*v/v*) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente. Os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não foram corrigidos.

A análise analítica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi realizada em uma coluna analítica Kinetex de fase reversa (RP) C-18 (250 × 4,6 mm, tamanho de partícula 5 μm) a 25 °C usando uma fase móvel A (água) e B (MeCN + 0,1% TFA) a uma vazão de 1,0 $mL \cdot min^{-1}$.

[84] a) Ugi, I.; Meyr, R. *Org. Synth.* **1961**, *41*, 101. b) Zhang, B.; Kurpiewska, K.; Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7085.
[85] Sigma-Aldrich® (Merck). "Cyrene™". Disponível em < https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt >. Acessado em: 10 de jan. 2025.

5.2 Determinação da estrutura cristalina

Os dados de difração de raios-X foram coletados em um difratômetro de cristal único Bruker CCD SMART APEX II com radiação Mo Kα (0,71073 Å). SADABS foi utilizado para dimensionar os dados e realizar a correção de absorção multi-scan.[86] As estruturas foram resolvidas por métodos diretos usando SHELXS-97 e subsequentes análises de mapas de diferenças de Fourier produziram as posições dos átomos não-hidrogênio,[87] o refinamento foi realizado usando SHELXL-2018.[88] Gráficos moleculares foram gerados com o programa POV-Ray.[89] Os dados do cristal, detalhes experimentais e resultados de refinamento estão resumidos na Tabela no anexo. Os dados cristalográficos para a estrutura deste trabalho foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC 2201617. Cópias do material disponível podem ser obtidas gratuitamente mediante solicitação ao Diretor, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CH2 1EZ, Reino Unido (fax: +44 1223 336033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk ou http://www.ccdc.cam.ac.uk).

5.3 Cálculos químicos quânticos

Para observar o comportamento reacional do sistema, foi realizado um estudo teórico da reação utilizando metodologia computacional. Para investigar o comportamento da reação, foram utilizados os reagentes Cireno, R^1-COOH (com R^1 = fenil) e CN-R^2 (com R^2 = *t*-butil e fenil), gerando, assim, duas vias reacionais nas quais se espera observar o efeito da mudança no agrupamento R^1 no mecanismo de reação. As propriedades da estrutura eletrônica dos reagentes, produtos e intermediários de reação foram calculadas no nível de cálculo mPW2PLYP-D/6-311++G(d,p), também utilizado por Ramozzi & Morokuma.[23] Os cálculos de química quântica foram realizados usando o pacote Gaussian 16.[76] Os dados energéticos obtidos contaram com a contribuição da correção do ponto zero (E + ZPE).

5.4 Procedimentos experimentais

5.4.1 Procedimento geral de síntese para as reações de Passerini sob aquecimento por micro-ondas

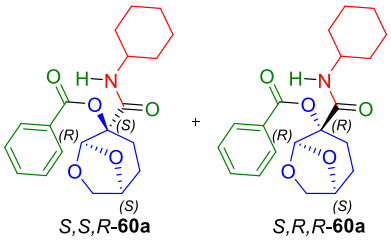
Um tubo de vidro selado de 10 mL, contendo uma mistura de ácido carboxílico (0,50 mmol), Cireno (0,50 mmol) e isocianeto (0,50 mmol), sob condições sem-solvente, foi introduzido em um reator de micro-ondas (CEMCo., Discover) e aquecido a 40 °C durante 5 min. A mistura reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente e o consumo de reagentes foi confirmado por análise de CCD

[86] Sheldrick, G. M. SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen, Göttingen: Germany **1997**.
[87] Sheldrick, G. M. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data: University of Göttingen: Germany **1997**.
[88] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3.
[89] Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849.

(mistura de AcOEt/Hexano). A mistura de reação foi removida do frasco de MO, concentrada sob vácuo, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

5.4.2 Síntese e caracterização dos produtos Passerini

α-aciloxiamida (**60a**)



60a foi obtido a partir de ácido benzóico (0,50 mmol; 0,061 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 97% de rendimento (0,174 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60a** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 40% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 254 nm.

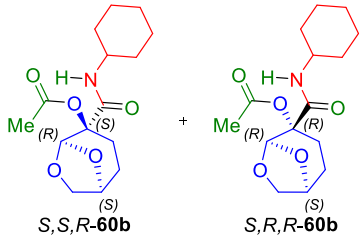
FT-IR (ATR): v 3390 e 3336 (N-H *estiramento*), 2972, 2927 e 2854 (C-H *estiramento*), 1726, 1703, 1680 e 1657 (C=O *estiramento*), 1599 (ArC=C *estiramento*), 1535 (N-H *dobramento*), 1483 (aromático C=C *estiramento*), 1452 (CH_2 *dobramento*), 1281 (C-N *estiramento*), 1132, 1117, 1103, 1039 e 1014 (C-O *estiramento*), 978, 926, 891, 721 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 613 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 8,10–8,06 (*S,R,R*-**60a**, m, 0,34H); 8,06–8,03 (*S,S,R*-**60a**, m, 1,66H, ArH); 7,58–7,52 (m, 1H, ArH); 7,45–7,39 (m, 2H, ArH); 6,72 (*S,R,R*-**60a**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,17H, N-H); 6,72 (*S,S,R*-**60a**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,83H, N-H); 6,20 (*S,R,R*-**60a**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,95 (*S,S,R*-**60a**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,68 (*S,S,R*-**60a**, t, *J* = 4,2 Hz, 0,83H, OCH); 4,62 (*S,R,R*-**60a**, d, *J* = 4,2 Hz, 0,17H, OCH); 4,04 (*S,R,R*-**60a**, dd, *J* = 7,2, 0,83 Hz, 0,17H, OCH); 4,00 (*S,S,R*-**60a**, dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 0,83H, OCH); 3,93–3,89 (m, 1H, OCH); 3,89–3,79 (m, 1H, NCH); 2,57–2,50; 2,53 (ddd, *J* = 13,6, 5,7, 1,5 Hz, 0,83H); 2,34–2,22 (m, 1H, CH); 2,20 (*S,R,R*-**60a**, dd, *J* = 5,6, 1,5 Hz, 0,17H, CH); 2,13 (*S,R,R*-**60a**, dd, *J* = 13,0, 5,9 Hz, 0,17H, CH); 2,06 (*S,S,R*-**60a**, td, *J* = 13,3, 6,3 Hz, 0,83H, CH); 1,97–1,91 (m, 2H, CH_2); 1,73–1,63 (m, 3H, CH); 1,63–1,55 (m, 1H, CH); 1,42–1,31 (m, 2H, CH_2); 1,28–1,12 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60a**: δ 167,5 (C=O); 165,3 (C=O); 133,3 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 100,3 (O-C-O); 80,5 (C-O); 73,7 (C-O); 68,2 (C-O); 48,3 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 27,3 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60a**: δ 168,2 (C=O); 165,7 (C=O); 133,1 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 128,2 (ArC=C); 99,3 (O-C-O); 79,3 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 48,1 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,7 (CH_2); 26,4 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,2 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{25}NNaO_5^+$: 382,1625 $[M+Na]^+$; encontrado 382,1631.

α-aciloxiamida (**60b**)



60b foi obtido a partir de ácido acético glacial (0,50 mmol; 0,029 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 97% de rendimento (0,131 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60b** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 20% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 204 nm.

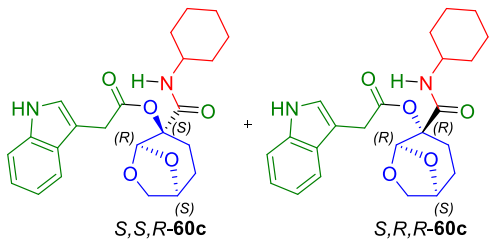
FT-IR (ATR): ν 3353 (N-H *estiramento*), 2931 e 2855 (C-H *estiramento*), 1740 e 1666 (C=O *estiramento*), 1533 (N-H *dobramento*), 1450 (CH_2 *dobramento*), 1370 (CH_3 *dobramento*), 1239 (C-N *estiramento*), 1134, 1101 e 1049 (C-O *estiramento*), 986, 925, 893, 833, 789, 644 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, N-H); 6,07 (*S,R,R*-**60b**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,88 (*S,S,R*-**60b**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,66 (*S,S,R*-**60b**, t, *J* = 4,1 Hz, 0,83H, OCH); 4,61 (*S,R,R*-**60b**, t, *J* = 4,4 Hz, 0,17H, OCH); 4,01 (*S,R,R*-**60b**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,17H, OCH); 3,99 (*S,S,R*-**60b**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,83H, OCH); 3,90–3,86 (m, 1H, OCH); 3,85–3,80 (*S,S,R*-**60b**, m, 0,83H, NCH); 3,80–3,75 (*S,R,R*-**60b**, m, 0,17H, NCH); 2,29 (*S,S,R*-**60b**, ddd, *J* = 13,7, 5,7, 1,5 Hz, 0,83H); 2,15 (*S,R,R*-**60b**, s, 0,51H, CH_3); 2,12 (*S,S,R*-**60b**, s, 2,49H, CH_3); 2,02–1,96 (m, 1H, CH); 1,97–1,86 (m, 2H, CH_2); 1,77–1,64 (m, 3H, CH_2); 1,68–1,58 (m, 1H, CH); 1,52 (*S,R,R*-**60b**, dd, *J* = 14,2, 5,7 Hz, 0,17H, CH); 1,46–1,32 (m, 2H, CH_2); 1,33–1,17 (m, 4H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60b**: δ 170,0 (C=O); 167,5 (C=O); 99,8 (O-C-O); 80,0 (C-O); 73,5 (C-O); 68,1 (C-O); 48,2 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 27,1 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60b**: δ 170,4 (C=O); 168,4 (C=O); 99,0 (O-C-O); 78,9 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 48,0 (C-N); 32,8 (CH_2); 32,7 (CH_2); 26,5 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,0 (CH_2); 24,6 (CH_2); 24,6 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{23}NNaO_5^+$: 320,1468 $[M+Na]^+$; encontrado 320,1469.

α-aciloxiamida (**60c**)



60c foi obtido a partir de ácido indolacético (0,50 mmol; 0,088 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 93% de rendimento (0,193 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60c** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 30% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 20 minutos) usando detecção UV a 202 nm.

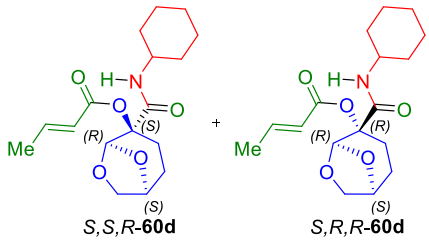
FT-IR (ATR): ν 3377 (N-H *estiramento*), 2929 e 2853 (C-H *estiramento*), 1741 e 1666 (C=O *estiramento*), 1527 (N-H *dobramento*), 1485 (ArC=C *estiramento*), 1455 (CH_2 *dobramento*), 1340, 1245 (C-N *estiramento*), 1201, 1135, 1100 e 1045 (C-O *estiramento*), 1011, 985, 926, 891, 829, 789, 743 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 650 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 8,44 (*S,S,R*-**60c**, s, 0,83H, N-H); 8,38 (*S,R,R*-**60c**, s, 0,17H, N-H); 7,71 (*S,S,R*-**60c**, dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 0,83H, ArH); 7,65 (*S,R,R*-**60c**, dt, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 0,17H, ArH); 7,37 (*S,S,R*-**60c**, dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 0,83H, ArH); 7,36–7,33 (*S,R,R*-**60c**, m, 0,17H, ArH); 7,2–7,18 (m, 1H, ArH); 7,19–7,09 (m, 2H, ArH); 6,42 (*S,R,R*-**60c**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,17H, N-H); 6,01 (*S,R,R*-**60c**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,73 (*S,S,R*-**60c**, d, *J* = 8,3 Hz, 0,83H, N-H); 5,59 (*S,S,R*-**60c**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,64 (*S,S,R*-**60c**, t, *J* = 4,2 Hz, 0,83H, OCH); 4,60–4,56 (*S,R,R*-**60c**, m, 0,17H, OCH); 4,01–3,95 (m, 1H, OCH); 3,91–3,84 (m, 2H, OCH); 3,80 (*S,R,R*-**60c**, d, *J* = 2,0 Hz, 0,17H, OCH); 3,73 (*S,S,R*-**60c**, d, *J* = 15,0 Hz, 0,83H, OCH); 3,71–3,65 (*S,R,R*-**60c**, m, 0,17H, OCH); 3,61–3,52 (*S,S,R*-**60c**, m, 0,83H, NCH); 2,61 (*S,S,R*-**60c**, ddd, *J* = 13,6, 5,8, 1,5 Hz, 0,83H, CH); 2,36–2,26 (m, 1H, CH); 1,93–1,85 (m, 1H, CH); 1,64–1,57 (m, 2H, CH); 1,55–1,39 (m, 3H, CH); 1,40–1,23 (m, 1H, CH); 1,23–1,10 (m, 2H, CH); 1,04–0,86 (m, 1H, CH); 0,57–0,48 (m, 1H, CH); 0,53 (*S,S,R*-**60c**, dd *J* = 21,4, 9,9 Hz, 0,83H, CH); 0,35 (*S,S,R*-**60c**, dd, *J* = 22,4, 11,5 Hz, 0,83H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60c**: δ 170,2 (C=O); 167,5 (C=O); 136,3 (ArC=C); 126,9 (ArC=C); 123,7 (ArC=C); 122,4 (ArC=C); 119,9 (ArC=C); 118,9 (ArC=C); 111,6 (C=C); 107,9 (C=C); 100,8 (O-C-O); 80,7 (C-O); 73,9 (C-O); 68,2 (C-O); 47,9 (C-N); 32,3 (CH_2); 32,0 (CH_2); 31,9 (CH_2); 27,4 (CH_2); 25,4 (CH_2); 25,3 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,5 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60c**: δ 171,1 (C=O); 168,4 (C=O); 136,2 (ArC=C); 127,3 (ArC=C); 123,6 (ArC=C); 122,0 (ArC=C); 119,5 (ArC=C); 118,9 (ArC=C); 111,3 (ArC=C); 107,5 (ArC=C); 99,3 (O-C-O); 79,3 (C-O); 73,5 (C-O); 67,8 (C-O); 47,9 (C-N); 32,5 (CH_2); 31,4 (CH_2); 30,9 (CH_2); 27,4 (CH_2); 25,8 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,0 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{28}N_2NaO_5^+$: 435,1890 $[M+Na]^+$; encontrado 435,1889.

α-aciloxiamida (**60d**)



60d foi obtido a partir de ácido crotônico (0,50 mmol; 0,043 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 91% de rendimento (0,147 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,21 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (83:17) de **60d** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 30% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 196 nm.

FT-IR (ATR): ν 3344 (N-H *estiramento*), 2932 e 2855 (C-H *estiramento*), 1721 e 1662 (C=O *estiramento*), 1533 (N-H *dobramento*), 1446 (CH_2 *dobramento*), 1339 (CH_3 *dobramento*), 1318, 1286

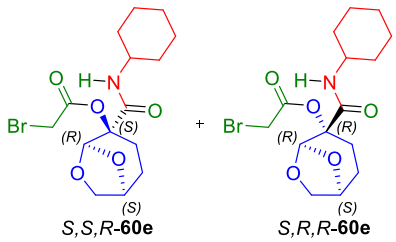
(C-N *estiramento*), 1181, 1134, 1102 e 1050 (C-O *estiramento*), 999, 970 (alceno *trans* dissubst. C–H *dobramento fora do plano*), 922, 891, 838, 789, 756, 738, 692, 622 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 7,08–6,97 (m, 1H, C=CH); 6,65 (*S,R,R*-**60d**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,17H, N-H); 6,53 (*S,S,R*-**60d**, d, *J* = 8,2 Hz, 0,83H, N-H); 6,08 (*S,R,R*-**60d**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,94 (*S,R,R*-**60d**, dt, *J* = 15,6, 1,8 Hz, 0,17H, C=CH); 5,89 (*S,S,R*-**60d**, dt, *J* = 15,5, 1,8 Hz, 0,83H, C=CH); 5,83 (*S,S,R*-**60d**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,65 (*S,S,R*-**60d**, t, *J* = 4,0 Hz, 0,83H, OCH); 4,60 (*S,R,R*-**60d**, *br*, s, 0,17H, OCH); 4,00 (*S,R,R*-**60d**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,17H, OCH); 3,97 (*S,S,R*-**60d**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,83H, OCH); 3,90–3,84 (m, 1H, OCH); 3,84–3,78 (m, 1H, NCH); 2,40 (*S,S,R*-**60d**, ddd, *J* = 13,5, 5,7, 1,4 Hz, 0,83H, CH); 2,24–2,15 (m, 1H, CH); 2,09–2,00 (*S,R,R*-**60d**, m, 0,34H, CH); 1,98–1,90 (m, 3H); 1,90–1,86 (m, 3H, CH_3); 1,75–1,63 (m, 3H, CH); 1,62–1,56 (m, 1H, CH); 1,53 (*S,R,R*-**60d**, dd, *J* = 13,8, 5,4 Hz, 0,17H, CH); 1,44–1,31 (m, 2H, CH_2); 1,27–1,12 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60d**: δ 167,6 (C=O); 165,1 (C=O); 146,3 (C=C); 122,2 (C=C); 100,2 (O-C-O); 79,8 (C-O); 73,6 (C-O); 68,2 (C-O); 48,2 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 27,2 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2); 18,0 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60d**: δ 168,4 (C=O); 165,5 (C=O); 145,9 (C=C); 122,4 (C=C); 99,3 (O-C-O); 78,7 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 48,0 (C-N); 32,8 (CH_2); 32,7 (CH_2); 26,3 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,0 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2); 18,0 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{25}NNaO_5^+$: 346,1625 $[M+Na]^+$; encontrado 346,1630.

α-aciloxiamida (**60e**)



S,S,R-**60e** *S,R,R*-**60e**

60e foi obtido a partir de ácido bromoacético (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 85% de rendimento (0,159 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60e** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 30% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 196 nm.

FT-IR (ATR): ν 3350 (N-H *estiramento*), 2931 e 2855 (C-H *estiramento*), 1745 e 1664 (C=O *estiramento*), 1532 (N-H *dobramento*), 1450 (CH_2 *dobramento*), 1286 (C-N *estiramento*), 1204, 1134, 1101 e 1043 (C-O *estiramento*), 1013, 987, 914, 891, 789, 735, 702 cm^{-1}.

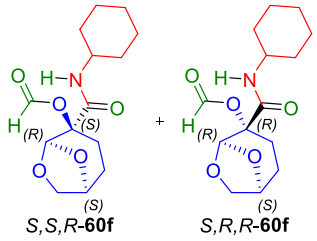
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 6,69 (*S,R,R*-**60e**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,13H, N-H); 6,62 (*S,S,R*-**60e**, d, *J* = 8,1 Hz, 0,87H, N-H); 6,04 (*S,R,R*-**60e**, s, 0,13H, $(OC)_2H$); 5,81 (*S,S,R*-**60e**, s, 0,87H, $(OC)_2H$); 4,68 (*S,S,R*-**60e**, t, *J* = 4,3 Hz, 0,87H, OCH); 4,64 (*S,R,R*-**60e**, sl, 0,13H, OCH); 4,03 (*S,R,R*-**60e**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,13H, OCH); 3,99 (*S,S,R*-**60e**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,87H, OCH); 3,96–3,85 (m, 3H, $BrCH_2$ e OCH); 3,86–3,79 (m, 1H, NCH); 2,38 (*S,S,R*-**60e**, ddd, *J* =

13,6, 5,7, 1,5 Hz, 0,87H, CH); 2,24–2,15 (m, 1H, CH); 2,01–1,88 (m, 3H, CH); 1,75–1,66 (m, 3H, CH); 1,65–1,58 (m, 1H, CH); 1,44–1,33 (m, 2H, CH); 1,28–1,16 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60e**: δ 166,7 (C=O); 165,9 (C=O); 99,7 (O-C-O); 81,5 (C-O); 73,6 (C-O); 68,2 (C-O); 48,5 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 27,2 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,3 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60e**: δ 167,5 (C=O); 166,3 (C=O); 98,7 (O-C-O); 80,4 (C-O); 73,6 (C-O); 67,9 (C-O); 48,3 (C-N); 32,8 (CH_2); 32,7 (CH_2); 26,4 (CH_2); 26,2 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{22}BrNNaO_5^+$: 398,0574 $[M+Na]^+$; encontrado 398,0576.

α-aciloxiamida (**60f**)



60f foi obtido a partir de ácido fórmico (0,50 mmol; 0,038 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 98% de rendimento (0,139 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,41 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60f** foi determinada em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 20% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 202 nm.

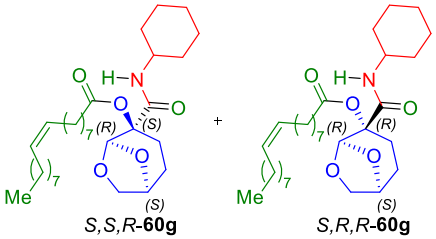
FT-IR (ATR): v 3363 (N-H *estiramento*), 2931 e 2856 (C-H *estiramento*), 1728 e 1665 (C=O *estiramento*), 1531 (N-H *dobramento*), 1451 (CH_2 *dobramento*), 1245 (C-N *estiramento*), 1171, 1134, 1101 e 1035 (C-O *estiramento*), 1011, 978, 922, 891, 837, 802, 789, 635, 610 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 8,06 (*S,R,R*-**3e,** d, *J* = 0,9 Hz, 0,17H, CHO); 8,00 (*S,S,R*-**60f**, s, 0,83H, CHO); 6,72 (*S,R,R*-**3e,** d, *J* = 7,5 Hz, 0,17H, N-H); 6,64 (*S,S,R*-**60f**, d, *J* = 8,1 Hz, 0,83H, N-H); 6,05 (*S,R,R*-**3e,** s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,82 (*S,S,R*-**60f**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,68 (*S,S,R*-**60f**, t, *J* = 4,3 Hz, 0,83H, OCH); 4,63 (*S,R,R*-**3e,** sl, 0,17H, OCH); 4,03 (*S,R,R*-**3e,** d, *J* = 7,3 Hz, 0,17H, OCH); 3,99 (*S,S,R*-**60f**, d, *J* = 7,3, 0,83H, OCH); 3,92–3,86 (m, 1H, OCH); 3,87–3,73 (m, 1H, NCH); 2,39 (*S,S,R*-**60f**, ddd, *J* = 13,7, 5,8, 1,5 Hz, 0,83H, CH); 2,25–2,13 (m, 1H, CH); 2,03–1,97 (m, 1H, CH); 1,97–1,86 (m, 2H, CH_2); 1,76–1,65 (m, 3H, CH); 1,66–1,58 (m, 1H, CH); 1,55 (*S,R,R*-**3e,** dd, *J* = 14,3, 5,6, 0,17H, CH); 1,45–1,31 (m, 2H, CH_2); 1,29–1,16 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60f**: δ 166,8 (C=O); 159,3 (C=O); 99,7 (O-C-O); 80,5 (C-O); 73,6 (C-O); 68,2 (C-O); 48,4 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 27,1 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60f**: δ 166,8 (C=O); 159,7 (C=O); 98,7 (O-C-O); 79,5 (C-O); 73,0 (C-O); 67,9 (C-O); 48,1 (C-N); 33,0 (CH_2); 32,6 (CH_2); 27,4 (CH_2); 26,2 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{21}NNaO_5^+$: 306,1312 $[M+Na]^+$; encontrado 306,1315.

α-aciloxiamida (**60g**)



60g foi obtido a partir de ácido oleico (0,50 mmol; 0,141 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 54% de rendimento (0,140 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (10% AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,47 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (92:8) de **60g** foi determinado por espectro de RMN de ^{1}H.

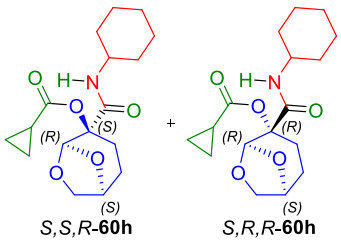
FT-IR (ATR): v 3357 (N-H *estiramento*), 2926 e 2854 (C-H *estiramento*), 1739 e 1668 (C=O *estiramento*), 1531 (N-H *dobramento*), 1452 (CH_2 *dobramento*), 1341, 1318, 1244 (C-N *estiramento*), 1172, 1134, 1102, 1048 e 1013 (C-O *estiramento*), 981, 926, 893, 789 (alceno *cis* dissubst. C–H *dobramento fora do plano*), 756, 720, 617 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 92:8): δ 6,74–6,59 (m, 1H); 6,08 (*S,R,R*-**60g,** s, 0,08H); 5,86 (*S,S,R*-**60g,** d, *J* = 5,7 Hz, 0,92H); 5,42–5,31 (m, 1H); 4,64 (*S,S,R*-**60g**, t, *J* = 4,0 Hz, 0,92H); 4,61 (*S,R,R*-**60g,** sl, 0,08H); 4,00 (*S,R,R*-**60g,** d, *J* = 7,2 Hz, 0,08H); 3,98 (*S,S,R*-**60g**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,92H); 3,89–3,85 (m, 1H); 3,85–3,80 (m, 1H); 2,43–2,22 (m, 4H); 2,21–2,10 (m, 1H); 2,06–1,99 (m, 1H); 1,99–1,89 (m, 3H); 1,74–1,56 (m, 7H); 1,47–1,11 (m, 27H); 0,96–0,77 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): mistura complexa de *S,S,R*-**60g**/*S,R,R*-**60g**: δ 172,8; 167,6; 130,0; 129,8; 100,0; 99,1; 79,8; 73,5; 68,1; 67,8; 48,2; 39,1; 36,6; 34,4; 34,3; 32,9; 32,8; 32,7; 32,6; 32,2; 31,9; 31,8; 31,6; 31,4; 31,2; 29,8; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 28,0; 27,4; 27,2; 27,1; 26,9; 25,6; 25,4; 25,2; 25,0; 24,7; 24,6; 24,4; 22,7; 22,6; 22,5; 22,3; 22,2; 19,2; 14,1; 14,0; 11,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{31}H_{53}NNaO_5^+$: 542,3816 $[M+Na]^+$; encontrado 542,3812.

α-aciloxiamida (**60h**)



60h foi obtido a partir de ácido ciclopropiônico (0,50 mmol; 0,040 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 95% de rendimento (0,154 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (80:20) de **60h** foi determinada em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 30% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 196 nm.

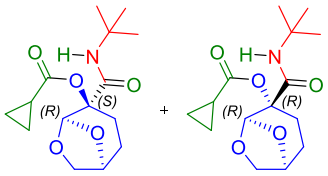
FT-IR (ATR): v 3394 (N-H *estiramento*), 2968, 2933 e 2856 (C-H *estiramento*), 1731, 1708 e 1672 (C=O *estiramento*), 1527 (N-H *dobramento*), 1450 (CH_2 *dobramento*), 1389, 1283 e 1273 (C-N *estiramento*), 1200, 1176, 1134, 1116, 1102, 1043 (C-O *estiramento*), 980, 918, 892, 857, 789, 723 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 6,64 (*S,R,R*-**60h,** d, *J* = 8,1 Hz, 0,17H, N-H); 6,54 (*S,S,R*-**60h,** d, *J* = 8,2 Hz, 0,83H, N-H); 6,03 (*S,R,R*-**60h,** s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,81 (*S,S,R*-**60h,** s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,65 (*S,S,R*-**60h,** t, *J* = 4,2 Hz, 0,83H, OCH); 4,61 (*S,R,R*-**60h**, sl, 0,17H, OCH); 4,02–3,96 (m, 1H, OCH); 3,89–3,85 (m, 1H, OCH); 3,87–3,74 (m, 1H, NCH); 2,36 (*S,S,R*-**60h,** ddd, *J* = 13,7, 5,8, 1,5 Hz, 0,83H, CH); 2,24–2,12 (m, 1H, CH); 2,06–1,85 (m, 3H, CH); 1,76–1,66 (m, 4H, CH); 1,69–1,49 (m, 1H, CH); 1,43–1,31 (m, 2H, CH); 1,27–1,11 (m, 3H, CH); 1,09–1,03 (m, 1H, CH); 1,11–0,94 (m, 2H, CH_2); 0,94–0,84 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60h**: δ 173,8 (C=O); 167,7 (C=O); 100,3 (O-C-O); 80,0 (C-O); 73,7 (C-O); 68,3 (C-O); 48,2 (C-N); 33,1 (CH_2); 33,0 (CH_2); 27,3 (CH_2); 25,7 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,7 (CH_2); 13,1 (CH); 9,1 (CH_2); 9,0 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60h**: δ 174,0 (C=O); 168,4 (C=O); 99,3 (O-C-O); 78,8 (C-O); 73,7 (C-O); 67,9 (C-O); 48,0 (C-N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 26,5 (CH_2); 25,7 (CH_2); 25,1 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,7 (CH_2); 13,2 (CH); 9,1 (CH_2); 8,9 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{25}NNaO_5^+$: 346,1625 $[M+Na]^+$; encontrado 346,1623.

α-aciloxiamida (**60i**)



S,S,R-**60i** *S,R,R*-**60i**

60i foi obtido a partir de ácido ciclopropiônico (0,50 mmol; 0,040 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 93% de rendimento (0,138 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (68:32) de **60i** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 20% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 196 nm.

FT-IR (ATR): v 3368 (N-H *estiramento*), 2972, 2936 e 2899 (C-H *estiramento*), 1712 e 1686 (C=O *estiramento*), 1533 (N-H *dobramento*), 1452 (CH_2 *dobramento*), 1391 e 1363 (CH_3 *dobramento*), 1221 (C-N *estiramento*), 1184, 1153, 1132, 1098 e 1051 (C-O *estiramento*), 985, 922, 894, 862, 790 cm^{-1}.

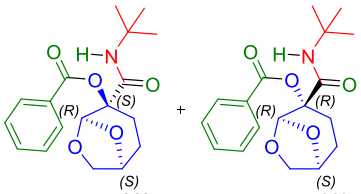
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 75:25): δ 6,56 (*S,R,R*-**60i,** s, 0,25H, N-H); 6,38 (*S,S,R*-**60i,** s, 0,75H, N-H); 6,03 (*S,R,R*-**60i,** s, 0,25H, $(OC)_2H$); 5,76 (*S,S,R*-**60i,** s, 0,75H, $(OC)_2H$); 4,66 (*S,S,R*-**60i,** t, *J* = 4,2 Hz, 0,75H, OCH); 4,63–4,58 (*S,R,R*-**60i,** m, 0,25H, OCH); 4,00 (*S,R,R*-**60i,** d, *J* = 7,2 Hz, 0,25H, OCH); 3,98 (*S,S,R*-**60i,** d, *J* = 7,2 Hz, 0,75H, OCH); 3,90–3,85 (m, 1H, OCH); 2,42 (*S,S,R*-**60i,** ddd, *J* = 13,7, 5,8, 1,5 Hz, 0,75H, CH); 2,26–2,13 (m, 1H, CH); 2,01 (*S,S,R*-**60i,** dd, *J* = 10,5, 4,2 Hz, 0,75H, CH); 1,93–1,85 (m, 1H, CH); 1,77–1,67 (m, 1H, CH); 1,65 (*S,S,R*-**60i,** dd, *J* = 14,3, 6,5 Hz, 0,75H, CH); 1,57–1,50 (*S,R,R*-**60i,** m, 0,25H, CH); 1,37 (*S,S,R*-**60i,** s, 6,75H, $(CH_3)_3$); 1,35 (*S,R,R*-**60i,** s, 2,25H, $(CH_3)_3$); 1,12–0,97 (m, 2H, CH_2); 0,94–0,87 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60i**: δ 173,5 (C=O); 167,5 (C=O); 100,4 (O-C-O); 80,3 (C-O); 73,7 (C-O); 68,1 (C-O); 51,4 (C-N); 28,7 ($(CH_3)_3$); 27,3 (CH_2); 25,3 (CH_2); 13,0 (CH); 8,9 (CH_2); 8,8 (CH_2)

ppm; *S,R,R*-**60i**: δ 173,7 (C=O); 168,2 (C=O); 99,3 (O-C-O); 78,9 (C-O); 73,5 (C-O); 67,8 (C-O); 51,1 (C-N); 28,7 ($(CH_3)_3$); 26,2 (CH_2); 25,1 (CH_2); 13,2 (CH); 8,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{23}NNaO_5^+$: 320,1468 $[M+Na]^+$; encontrado 320,1471.

α-aciloxiamida (**60j**)



S,S,R-**60j** *S,R,R*-**60j**

60j foi obtido a partir de ácido benzóico (0,50 mmol; 0,061 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 95% de rendimento (0,159 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,36 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (74:26) de **60j** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 40% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 254 nm.

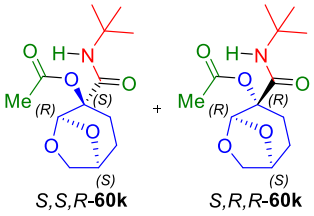
FT-IR (ATR): v 3398 (N-H *estiramento*), 2970, 2935 e 2893 (C-H *estiramento*), 1707 e 1689 (C=O *estiramento*), 1598 (ArC=C *estiramento*), 1524 (N-H *dobramento*), 1489 (ArC=C *estiramento*), 1452 (CH_2 *dobramento*), 1393 e 1365 (CH_3 *dobramento*), 1285 e 1274 (C-N *estiramento*), 1220, 1130, 1115, 1072 e 1041 (C-O *estiramento*), 1016, 1002, 977, 925, 908, 891, 856, 722 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*) cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 75:25): δ 8,10–8,06 (*S,S,R*-**60j,** m, 0,5H, ArH); 8,06–8,03 (*S,R,R*-**60j,** m, 1,5H, ArH); 7,60–7,52 (m, 1H, ArH); 7,47–7,38 (m, 2H, ArH); 6,67 (*S,R,R*-**60j,** s, 0,25H, N-H); 6,49 (*S,S,R*-**60j,** s, 0,75H, N-H); 6,20 (*S,R,R*-**60j,** s, 0,25H, $(OC)_2H$); 5,92 (*S,S,R*-**60j,** s, 0,75H, $(OC)_2H$); 4,68 (*S,S,R*-**60j,** t, *J* = 3,8 Hz, 0,75H, OCH); 4,61 (*S,R,R*-**60j,** sl, 0,25H, OCH); 4,04 (*S,R,R*-**60j,** d, *J* = 7,2 Hz, 0,25H, OCH); 3,98 (*S,S,R*-**60j,** d, *J* = 7,2 Hz, 0,75H, OCH); 3,91–3,86 (m, 1H, OCH); 2,54 (*S,S,R*-**60j,** dd, *J* = 13,6, 5,5 Hz, 0,75H); 2,32–2,22 (m, 1H, CH); 2,22–2,17 (*S,R,R*-**60j,** m, 0,25H, CH); 2,15–2,09 (*S,R,R*-**60j,** m, 0,25H, CH); 2,02 (*S,S,R*-**60j,** td, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 0,75H, CH); 1,69 (*S,S,R*-**60j,** ddd, *J* = 14,2, 6,3, 2,1 Hz, 0,75H, CH); 1,59 (*S,R,R*-**60j,** dd, *J* = 13,9, 5,8 Hz, 0,25H, CH); 1,37 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60j**: δ 167,5 (C=O); 165,2 (C=O); 133,3 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 100,5 (O-C-O); 80,8 (C-O); 73,7 (C-O); 68,2 (C-O); 51,5 (C-N); 28,7 ($(CH_3)_3$); 27,4 (CH_2); 25,4 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60j**: δ 168,1 (C=O); 165,5 (C=O); 133,1 (ArC=C); 130,1 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 128,2 (ArC=C); 99,4 (O-C-O); 79,5 (C-O); 73,6 (C-O); 67,9 (C-O); 51,3 (C-N); 28,7 ($(CH_3)_3$); 26,4 (CH_2); 25,2 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{18}H_{23}NNaO_5^+$: 356,1468 $[M+Na]^+$; encontrado 356,1472.

α-aciloxiamida (**60k**)



S,S,R-**60k** *S,R,R*-**60k**

60k foi obtido a partir de ácido acético glacial (0,50 mmol; 0,029 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 92% de rendimento (0,123 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (75:25) de **60k** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 15% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 204 nm.

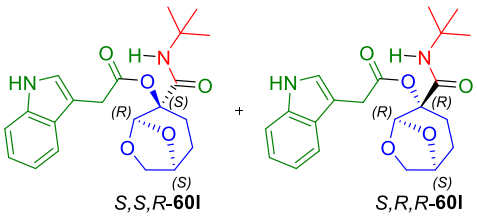
FT-IR (ATR): v 3377 (N-H *estiramento*), 2968, 2932 e 2900 (C-H *estiramento*), 1741 e 1680 (C=O *estiramento*), 1535 (N-H *dobramento*), 1454 (CH_2 *dobramento*), 1393 e 1366 (CH_3 *dobramento*), 1240 (C-N *estiramento*), 1196, 1133, 1099 e 1054 (C-O *estiramento*), 1011, 985, 925, 893, 845, 789, 610 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 75:25): δ 6,57 (*S,R,R*-**60k**, s, 0,25H, N-H); 6,49 (*S,S,R*-**60k**, s, 0,75H, N-H); 5,98 (*S,R,R*-**60k**, s, 0,25H, $(OC)_2H$); 5,75 (*S,S,R*-**60k**, s, 0,75H, $(OC)_2H$); 4,58 (*S,S,R*-**60k**, t, *J* = 4,3 Hz, 0,75H, OCH); 4,54–4,50 (*S,R,R*-**60k**, m, 0,25H, OCH); 3,92 (*S,R,R*-**60k**, dd, *J* = 7,2, 0,9 Hz, 0,25H, OCH); 3,89 (*S,S,R*-**60k**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,75H, OCH); 3,83–3,76 (m, 1H, OCH); 3,79 (*S,S,R*-**60k**, dddd, *J* = 13,8, 5,7, 4,2, 1,2 Hz, 0,75H, OCH); 2,13–2,05 (m, 1H); 2,07 (*S,R,R*-**60k**, s, 0,75H, CH_3); 2,04 (*S,S,R*-**60k**, s, 2,25H, CH_3); 1,93–1,80 (m, 1H, CH); 1,59 (*S,S,R*-**60k**, dddd, *J* = 14,2, 6,3, 1,7, 0,9 Hz, 0,75H, CH); 1,47–1,41 (*S,R,R*-**60k**, m, 0,25H, CH); 1,30 (*S,S,R*-**60k**, s, 6,75H, $(CH_3)_3$); 1,28 (*S,R,R*-**60k**, s, 2,25H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60k**: δ 169,9 (C=O); 167,5 (C=O); 100,0 (O-C-O); 80,3 (C-O); 73,6 (C-O); 68,1 (C-O); 51,5 (C-N); 28,7 (CH_3); 27,2 (CH_2); 25,4 (CH_2); 21,3 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60k**: δ 170,3 (C=O); 168,3 (C=O); 99,1 (O-C-O); 79,1 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 51,2 (C-N); 28,7 ($(CH_3)_3$); 26,4 (CH_2); 25,0 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{21}NNaO_5^+$: 294,1312 $[M+Na]^+$; encontrado 294,1309.

α-aciloxiamida (**60l**)



S,S,R-**60l** *S,R,R*-**60l**

60l foi obtido a partir de ácido indolacético (0,50 mmol; 0,088 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 85% de rendimento (0,164 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (74:26) de **60l** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 40% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 254 nm.

FT-IR (ATR): v 3386 (N-H *estiramento*), 2971, 2930 e 2902 (C-H *estiramento*), 1740 e 1673 (C=O *estiramento*), 1620 (ArC=C *estiramento*), 1522 (N-H *dobramento*), 1457 (CH_2 *dobramento*), 1394 e

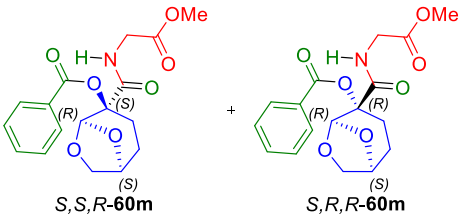
1365 (CH_3 *dobramento*), 1340 (C-N *estiramento*), 1295, 1264, 1244, 1223 (C-N *estiramento*), 1201, 1170, 1135, 1099, 1051 (C-O *estiramento*), 1012, 985, 927, 891, 845, 789, 744 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 667, 645, 609 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 75:25): δ 8,42 (*S,S,R*-**60l**, s, 0,75H, N-H); 8,36 (*S,R,R*-**60l**, s, 0,25H, N-H); 7,76 (*S,S,R*-**60l**, dt, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 0,75H, ArH); 7,69 (*S,R,R*-**60l**, dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 0,25H, ArH); 7,42–7,33 (m, 1H, ArH); 7,26–7,11 (m, 3H, ArH); 6,33 (*S,R,R*-**60l**, s, 0,25H, $(OC)_2H$); 6,01 (*S,R,R*-**60l**, s, 0,25H, N-H); 5,64 (*S,S,R*-**60l**, s, 0,75H, $(OC)_2H$); 5,58 (*S,S,R*-**60l**, s, 0,75H, N-H); 4,66 (*S,S,R*-**60l**, t, *J* = 3,9 Hz, 0,75H, OCH); 4,59 (*S,R,R*-**60l**, t, *J* = 4,7 Hz, 0,25H, OCH); 4,02–3,96 (m, 1H, OCH); 3,93–3,82 (m, 2H, CH_2); 3,79–3,74 (m, 1H, OCH); 2,66 (*S,S,R*-**60l**, dddd, *J* = 13,6, 5,9, 1,4, 1,2 Hz, 0,75H, CH); 2,31 (*S,S,R*-**60l**, td, *J* = 10,4, 6,0 Hz, 0,75H, CH); 1,87 (*S,S,R*-**60l**, td, *J* = 13,2, 6,5 Hz, 0,75H, CH); 1,62 (*S,S,R*-**60l**, dd, *J* = 14,1, 6,5 Hz, 0,75H, CH); 1,50 (*S,R,R*-**60l**, d, *J* = 11,5 Hz, 0,25H, CH); 1,44–1,34 (m, 1H, CH); 1,24 (*S,R,R*-**60l**, t, *J* = 2,0 Hz, 2,25H, $(CH_3)_3$); 1,02 (*S,S,R*-**60l**, t, *J* = 2,2 Hz, 6,75H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60l**: δ 170,1 (C=O); 167,6 (C=O); 136,3 (ArC=C); 126,9 (ArC=C); 123,5 (ArC=C); 122,4 (ArC=C); 119,9 (ArC=C); 119,0 (ArC=C); 111,5 (C=C); 107,6 (C=C); 101,0 (O-C-O); 80,9 (C-O); 74,0 (C-O); 68,2 (C-O); 51,0 (C-N); 32,0 (CH_2); 28,1 ($(CH_3)_3$); 27,5 (CH_2); 25,1 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60l**: δ 170,9 (C=O); 168,4 (C=O); 136,2 (ArC=C); 127,2 (ArC=C); 123,4 (ArC=C); 122,1 (ArC=C); 119,6 (ArC=C); 118,8 (ArC=C); 111,3 (C=C); 107,9 (C=C); 99,4 (O-C-O); 79,5 (C-O); 73,5 (C-O); 67,8 (C-O); 51,2 (C-N); 31,5 (CH_2); 28,5 ($(CH_3)_3$); 25,6 (CH_2); 25,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{26}N_2NaO_5^+$: 409,1734 $[M+Na]^+$; encontrado 409,1736.

α-aciloxiamida (**60m**)



S,S,R-**60m** + *S,R,R*-**60m**

60m foi obtido a partir de ácido benzóico (0,50 mmol; 0,061 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 99% de rendimento (0,173 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **60m** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 20% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 234 nm.

FT-IR (ATR): v 3376 (N-H *estiramento*), 2959 e 2900 (C-H *estiramento*), 1721 e 1678 (C=O *estiramento*), 1600 (ArC=C *estiramento*), 1530 (N-H *dobramento*), 1452 (ArC=C *estiramento*), 1283 (C-N *estiramento*), 1204, 1134, 1111, 1071 e 1039 (C-O *estiramento*), 1008, 976, 924, 891, 850, 806, 789, 715 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 627 cm^{-1}.

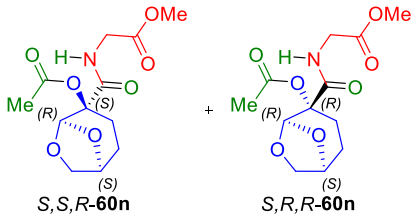
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 8,02–8,00 (*S,R,R*-**60m**, m, 0,26H, ArH); 7,99–7,97 (*S,S,R*-**60m**, m, 1,74H, ArH); 7,52–7,46 (m, 1H, ArH); 7,39–7,34 (m, 2H, ArH); 7,39–7,34 (*S,R,R*-**60m**, m, 0,13H, N-H); 7,31 (*S,S,R*-**60m**, t, *J* = 5,4 Hz, 0,87H, N-H); 6,18 (*S,R,R*-**60m**, s, 0,13H, $(OC)_2H$); 5,97 (*S,S,R*-**60m**, s, 0,87H, $(OC)_2H$); 4,66 (*S,S,R*-**60m**, t, *J* =

4,3 Hz, 0,87H, OCH); 4,58 (*S,R,R*-**60m**, t, *J* = 4,7 Hz, 0,13H, OCH); 4,25 (*S,S,R*-**60m**, dd, *J* = 18,4, 6,2 Hz, 0,87H, NCH); 4,19 (*S,R,R*-**60m**, dd, *J* = 18,3, 6,1 Hz, 0,13H, NCH); 4,03 (*S,R,R*-**60m**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,13H, OCH); 3,96 (*S,S,R*-**60m**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,87H, OCH); 3,88 (dd, *J* = 18,4, 4,4 Hz, 0,87H, NCH); 3,87 (dd, *J* = 14,1, 4,5 Hz, 0,13H, NCH); 3,86–3,81 (m, 1H, OCH); 3,69 (*S,R,R*-**60m**, s, 0,39H, OCH_3); 3,68 (*S,S,R*-**60m**, s, 2,61H, OCH_3); 2,42 (*S,S,R*-**60m**, ddd, *J* = 13,7, 5,5, 1,4 Hz, 0,87H, CH); 2,37–2,28 (*S,S,R*-**60m**, m, 0,87H, CH); 2,27–2,21 (*S,R,R*-**60m**, m, 0,13H, CH); 2,19 (*S,R,R*-**60m**, dd, *J* = 12,4, 5,1 Hz, 0,13H, CH); 2,16–2,11 (*S,R,R*-**60m**, m, 0,13H, CH); 2,07 (*S,S,R*-**60m**, td, *J* = 13,3, 6,3 Hz, 0,87H, CH); 1,65 (*S,S,R*-**60m**, dd, *J* = 14,3, 6,3 Hz, 0,87H, CH); 1,56 (dd, *J* = 12,4, 4,1 Hz, 0,13H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60m**: δ 170,3 (C=O); 168,9 (C=O); 165,4 (C=O); 133,4 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 128,4 (ArC=C); 99,9 (O-C-O); 80,2 (C-O); 73,8 (C-O); 68,3 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 27,0 (CH_2); 25,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60m**: δ 170,3 (C=O); 169,6 (C=O); 165,6 (C=O); 133,3 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 99,0 (O-C-O); 79,1 (C-O); 73,7 (C-O); 67,9 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,2 (NCH_2); 26,3 (CH_2); 25,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}NNaO_7^+$: 372,1054 $[M+Na]^+$; encontrado 372,1060.

α-aciloxiamida (**60n**)



S,S,R-**60n** + *S,R,R*-**60n**

60n foi obtido a partir de ácido acético glacial (0,50 mmol; 0,029 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 91% de rendimento (0,130 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (85:15) de **60n** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

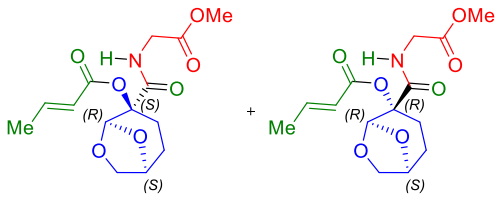
FT-IR (ATR): v 3371 (N-H *estiramento*), 2956 e 2901 (C-H *estiramento*), 1743 e 1676 (C=O *estiramento*), 1529 (N-H *dobramento*), 1438 (CH_2 *dobramento*), 1371 (CH_3 *dobramento*), 1237 (C-N *estiramento*), 1203, 1134, 1112 e 1049 (C-O *estiramento*), 1010, 973, 926, 892, 789, 640, 601 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 7,43–7,34 (m, 1H, N-H); 6,09 (*S,R,R*-**60n**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,90 (*S,S,R*-**60n**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,68 (*S,S,R*-**60n**, dd, *J* = 5,0, 2,9 Hz, 0,83H, OCH); 4,61 (*S,R,R*-**60n**, t, *J* = 4,3 Hz, 0,17H, OCH); 4,27 (*S,S,R*-**60n**, dd, *J* = 18,4, 6,1 Hz, 0,83H, NCH); 4,22 (*S,R,R*-**60n**, dd, *J* = 18,3, 6,1 Hz, 0,17H, NCH); 4,04 (*S,R,R*-**60n**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,17H, OCH); 3,99 (*S,S,R*-**60n**, d, *J* = 7,0 Hz, 0,83H, OCH); 3,93 (*S,S,R*-**60n**, dd, *J* = 18,4, 4,4 Hz, 0,83H, NCH); 3,91–3,89 (*S,R,R*-**60n**, m, 0,17H, NCH); 3,89–3,86 (m, 1H); 3,76 (*S,S,R*-**60n**, s, 2,49H, OCH_3); 3,75 (*S,R,R*-**60n**, s, 0,51H, OCH_3); 2,37–2,23 (m, 2H, CH_2); 2,14 (*S,R,R*-**60n**, s, 0,51H, CH_3); 2,11 (*S,S,R*-**60n**, s, 2,49H, CH_3); 2,04–1,95 (m, 1H, CH); 1,74–1,62 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60n**: δ 170,4 (C=O); 170,1 (C=O); 169,0 (C=O); 99,6 (O-C-O); 79,8 (C-O); 73,6 (C-O); 68,3 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 26,8 (CH_2); 25,6 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60n**: δ 170,3 (C=O); 169,8 (C=O); 169,0 (C=O); 98,8 (O-C-O); 78,3 (C-O); 67,8 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,2 (NCH_2); 26,3 (CH_2); 24,9 (CH_2); 21,1 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{17}NNaO_7^+$: 310,0897 $[M+Na]^+$; encontrado 310,0896.

α-aciloxiamida (**60o**)



S,S,R-**60o** *S,R,R*-**60o**

60o foi obtido a partir de ácido crotônico (0,50 mmol; 0,043 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 95% de rendimento (0,148 g) como um óleo amarelo após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (85:15) de **60o** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 30% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 240 nm.

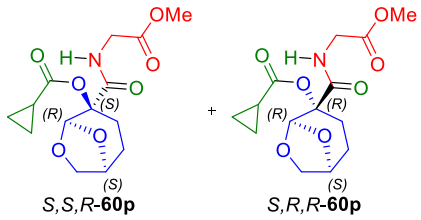
FT-IR (ATR): v 3377 (N-H *estiramento*), 2957 e 2903 (C-H *estiramento*), 1747 (C=O *estiramento*), 1722 (C=C *estiramento*), 1680 (C=O *estiramento*), 1527 (N-H *dobramento*), 1439 (CH_2 *dobramento*), 1372 (CH_3 *dobramento*), 1284, 1264 (C-N *estiramento*), 1199, 1180, 1134, 1105 e 1049 (C-O *estiramento*), 999, 972 (alceno *trans* dissubst. C–H *dobramento fora do plano*), 922, 891, 838, 791, 692 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 7,36 (*S,R,R*-**60o**, t, *J* = 5,1 Hz, 0,13H, N-H); 7,33 (*S,S,R*-**60o**, t, *J* = 5,3 Hz, 0,87H, N-H); 7,08–6,98 (m, 1H, C=CH); 6,13 (*S,R,R*-**60o**, s, 0,13H, $(OC)_2H$); 5,94 (*S,R,R*-**60o**, dq, *J* = 15,5, 1,6 Hz, 0,13H, $C=CHCH_3$); 5,92 (*S,S,R*-**60o**, s, 0,87H, $(OC)_2H$); 5,90 (*S,S,R*-**60o**, dd, *J* = 13,8, 1,7 Hz, 0,87H, $C=CHCH_3$); 4,69 (*S,S,R*-**60o**, t, *J* = 4,9, 0,87H, OCH); 4,64–4,61 (*S,R,R*-**60o**, m, 0,13H, OCH); 4,29 (*S,S,R*-**60o**, dd, *J* = 18,4, 6,2 Hz, 0,87H, NCH); 4,24 (*S,R,R*-**60o**, dd, *J* = 18,3, 6,1 Hz, 0,13H, NCH); 4,06 (*S,R,R*-**60o**, dd, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 0,13H, OCH); 3,99 (*S,S,R*-**60o**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,87H, OCH); 3,97–3,91 (m, 1H, NCH); 3,90–3,86 (m, 1H, OCH); 3,81–3,74 (m, 3H, OCH_3); 2,39–2,30 (m, 2H, CH_2); 2,09–1,96 (m, 1H, CH); 1,94–1,84 (m, 3H, CH_3); 1,73–1,64 (*S,S,R*-**60o**, m, 0,87H, CH); 1,56 (*S,R,R*-**60o**, dd, *J* = 12,8, 4,6 Hz, 0,13H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60o**: δ 170,4 (C=O); 169,8 (C=O); 165,2 (C=O); 146,7 (C=C); 122,0 (C=C); 99,8 (O-C-O); 79,6 (C-O); 73,7 (C-O); 68,3 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 26,9 (CH_2); 25,6 (CH_2); 18,1 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60o**: δ 170,3 (C=O); 169,0 (C=O); 165,4 (C=O); 146,3 (C=C); 122,2 (C=C); 99,0 (O-C-O); 78,5 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 52,3 (OCH_3); 41,2 (NCH_2); 26,2 (CH_2); 25,0 (CH_2); 18,1 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{19}NNaO_7^+$: 336,1054 $[M+Na]^+$; encontrado 336,1053.

α-aciloxiamida (**60p**)



S,S,R-**60p** + *S,R,R*-**60p**

60p foi obtido a partir de ácido ciclopropiônico (0,50 mmol; 0,040 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 89% de rendimento (0,140 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **60p** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 10% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 202 nm.

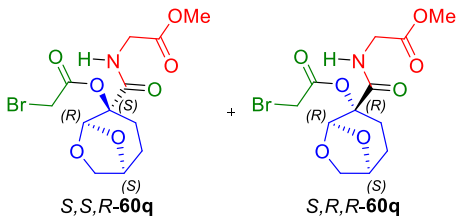
FT-IR (ATR): v 3381 e 3312 (N-H *estiramento*), 2963 e 2902 (C-H *estiramento*), 1754, 1725 e 1681 (C=O *estiramento*), 1551 (N-H *dobramento*), 1435 (CH_2 *dobramento*), 1366 (CH_3 *dobramento*), 1209, 1171, 1134, 1115, 1070, 1045 (C-O *estiramento*), 1010, 988, 969, 920, 895, 860, 806, 754, 621 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 7,37–7,31 (m, 1H, N-H); 6,08 (*S,R,R*-**60p**, s, 0,13H, $(OC)_2H$); 5,90 (*S,S,R*-**60p**, s, 0,87H, $(OC)_2H$); 4,69 (*S,S,R*-**60p**, dt, *J* = 5,1, 2,5 Hz, 0,87H, OCH); 4,63 (*S,R,R*-**60p**, sl, 0,13H, OCH); 4,28 (*S,S,R*-**60p**, dd, *J* = 18,4, 6,1 Hz, 0,87H, NCH); 4,23 (*S,R,R*-**60p**, dd, *J* = 18,3, 6,1 Hz, 0,13H, NCH); 4,05 (*S,R,R*-**60p**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,13H, OCH); 4,00 (*S,S,R*-**60p**, dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 0,87H, OCH); 3,93 (*S,S,R*-**60p**, dd, *J* = 18,4, 4,4 Hz, 0,87H, NCH); 3,91–3,86 (m, 1H, OCH); 3,77 (*S,S,R*-**60p**, s, 2,61H, OCH_3); 3,76 (*S,R,R*-**60p**, s, 0,39H, OCH_3); 2,38–2,26 (m, 2H, CH_2); 2,24–2,18 (*S,R,R*-**60p**, m, 0,13H, CH); 2,14 (*S,R,R*-**60p**, ddd, *J* = 14,4, 12,7, 5,5 Hz, 0,13H, CH); 2,05–1,95 (m, 1H, CH); 1,79–1,60 (m, 2H, CH_2); 5,90 (*S,R,R*-**60p**, dd, *J* = 7,3, 5,4 Hz, 0,13H, CH); 1,32–1,23 (*S,R,R*-**60p**, m, 0,13H, CH); 1,13–0,98 (m, 2H, CH_2); 0,94–0,87 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60p**: δ 173,9 (C=O); 169,9 (C=O); 169,1 (C=O); 99,9 (O-C-O); 79,8 (C-O); 73,8 (C-O); 68,4 (C-O); 52,5 (OCH_3); 41,4 (NCH_2); 27,0 (CH_2); 25,7 (CH_2); 13,1 (CH); 9,2 (CH_2); 9,1 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60p**: δ 174,1 (C=O); 170,5 (C=O); 170,5 (C=O); 99,0 (O-C-O); 78,6 (C-O); 73,7 (C-O); 67,9 (C-O); 52,5 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 26,4 (CH_2); 25,1 (CH_2); 13,2 (CH); 9,1 (CH_2); 9,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{19}NNaO_7^+$: 336,1054 $[M+Na]^+$; encontrado 336,1055.

α-aciloxiamida (**60q**)



S,S,R-**60q** + *S,R,R*-**60q**

60q foi obtido a partir de ácido bromoacético (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 99% de rendimento (0,182 g) como um óleo amarelo após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **60q** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 10% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 202 nm.

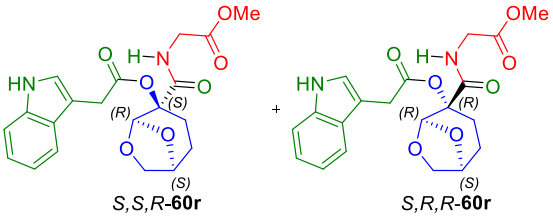
FT-IR (ATR): v 3345 (N-H *estiramento*), 2957 e 2896 (C-H *estiramento*), 1745, 1718 e 1683 (C=O *estiramento*), 1600, 1541 (N-H *dobramento*), 1504, 1441 (CH_2 *dobramento*), 1365 (CH_3 *dobramento*), 1286, 1246 (C-N *estiramento*), 1206, 1178, 1134, 1111, 1073, 1039 (C-O *estiramento*), 1011, 980, 925, 891, 790, 752, 714, 691, 623 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 7,43 (*S,S,R*-**60q**, t, *J* = 4,6 Hz, 0,87H, N-H); 7,40 (*S,R,R*-**60q**, t, *J* = 6,1 Hz, 0,13H, N-H); 6,10 (*S,R,R*-**60q**, s, 0,13H, $(OC)_2H$); 5,92 (*S,S,R*-**60q**, s, 0,87H, $(OC)_2H$); 4,72 (*S,S,R*-**60q**, t, *J* = 4,9 Hz, 0,87H, OCH); 4,68–4,64 (*S,R,R*-**60q**, m, 0,13H); 4,30 (*S,S,R*-**60q**, dd, *J* = 18,3, 6,3 Hz, 0,87H, NCH); 4,23 (*S,R,R*-**60q**, dd, *J* = 18,3, 6,1 Hz, 0,13H, NCH); 4,08 (*S,R,R*-**60q**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,13H, OCH); 4,02 (*S,S,R*-**60q**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,87H, OCH); 3,99–3,93 (m, 1H, NCH); 3,93 (s, 1H, BrCH); 3,92 (s, 1H, BrCH); 3,93–3,88 (m, 1H, OCH); 3,78 (*S,S,R*-**60q**, s, 2,61H, OCH_3); 3,78 (*S,R,R*-**60q**, s, 0,39H, OCH_3); 2,37–2,28 (m, 2H, CH_2); 2,10–2,01 (m, 1H, CH); 1,75–1,69 (m, 1H, CH); 1,61–1,56 (*S,R,R*-**60q**, m, 0,13H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60q**: δ 170,2 (C=O); 168,2 (C=O); 166,1 (C=O); 99,2 (O-C-O); 81,3 (C-O); 73,6 (C-O); 68,3 (C-O); 52,5 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 26,8 (CH_2); 25,9 ($BrCH_2$); 25,4 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60q**: δ 170,1 (C=O); 168,9 (C=O); 166,3 (C=O); 98,4 (O-C-O); 80,2 (C-O); 73,7 (C-O); 67,9 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,2 (NCH_2); 26,3 (CH_2); 26,0 (CH_2); 24,8 ($BrCH_2$) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{16}BrNNaO_7^+$: 388,0002 $[M+Na]^+$; encontrado 388,0007.

α-aciloxiamida (**60r**)



S,S,R-**60r** *S,R,R*-**60r**

60r foi obtido a partir de ácido indolacético (0,50 mmol; 0,088 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 99% de rendimento (0,199 g) como um óleo amarelo após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,40 (80% AcOEt/Hexano). A *dr* (91:9) de **60r** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 20% MeCN em água, 1,0 mL/min em 20 minutos) usando detecção UV a 280 nm.

FT-IR (ATR): v 3383 (N-H *estiramento*), 2958 e 2901 (C-H *estiramento*), 1740 e 1674 (C=O *estiramento*), 1620 (ArC=C *estiramento*), 1529, 1458 (CH_2 *dobramento*), 1437, 1372 (CH_3 *dobramento*), 1340, 1244 e 1205 (C-N *estiramento*), 1175, 1136, 1044 (C-O *estiramento*), 1010, 976, 926, 890, 850, 794, 747 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 630 cm^{-1}.

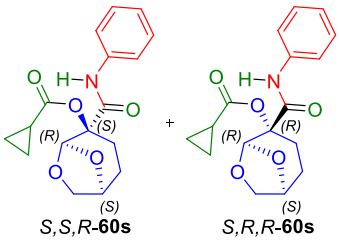
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 91:9): δ 8,34–8,20 (m, 1H, N-H); 7,64 (*S,S,R*-**60r**, d, *J* = 7,8 Hz, 0,9H, ArH); 7,38–7,34 (m, 1H, ArH); 7,24–7,18 (m, 2H, ArH); 7,17–7,12 (m, 1H, ArH); 7,01 (*S,S,R*-**60r**, t, *J* = 5,6 Hz, 0,9H, N-H); 6,13 (*S,R,R*-**60r**, s, 0,1H, $(OC)_2H$); 5,85 (*S,S,R*-**60r**, s, 0,9H, $(OC)_2H$); 4,69 (*S,S,R*-**60r**, t, *J* = 3,9 Hz, 0,9H, OCH); 4,63–4,59 (*S,R,R*-**60r**, m, 0,1H, OCH); 4,25–4,13 (m, 1H, NCH); 4,05 (*S,R,R*-**60r**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,1H, OCH); 4,00 (*S,S,R*-**60r**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,9H, OCH); 3,91 (*S,S,R*-**60r**, ddd, *J* = 6,9, 4,3, 2,4 Hz, 1,8H, CH); 3,87 (*S,S,R*-**60r**, d, *J* =

6,5 Hz, 0,9H, CH); 3,76 (*S,R,R*-**60r**, s, 0,3H); 3,73 (*S,S,R*-**60r**, s, 2,7H); 3,69 (*S,S,R*-**60r**, dd, *J* = 18,2, 4,3 Hz, 0,9H, CH); 2,44 (*S,S,R*-**60r**, dd, *J* = 13,6, 5,4 Hz, 0,9H, CH); 2,40–2,32 (m, 1H, CH); 2,01 (*S,S,R*-**60r**, td, *J* = 13,3, 6,3 Hz, 0,9H, CH); 1,67 (*S,S,R*-**60r**, dd, *J* = 14,3, 6,3 Hz, 0,9H, CH); 1,52 (*S,R,R*-**60r**, d, *J* = 8,6 Hz, 0,1H, CH); 1,28 (*S,R,R*-**60r**, t, *J* = 7,0 Hz, 0,1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60r**: δ 170,9 (C=O); 170,2 (C=O); 168,9 (C=O); 136,1 (ArC=C); 127,1 (ArC=C); 123,5 (ArC=C); 122,1 (ArC=C); 119,6 (ArC=C); 118,9 (ArC=C); 111,3 (ArC=C); 107,6 (ArC=C); 99,9 (O-C-O); 80,3 (C-O); 73,8 (C-O); 68,3 (C-O); 52,3 (OCH_3); 41,1 (NCH_2); 31,4 (CH_2); 26,9 (CH_2); 25,5 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60r**: δ 171,3 (C=O); 170,3 (C=O); 169,8 (C=O); 136,1 (ArC=C); 127,3 (ArC=C); 123,4 (ArC=C); 122,0 (ArC=C); 119,5 (ArC=C); 118,9 (ArC=C); 111,2 (ArC=C); 107,9 (ArC=C); 98,8 (O-C-O); 79,0 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 53,5 (OCH_3); 41,2 (NCH_2); 31,2 (CH_2); 26,1 (CH_2); 24,9 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{22}N_2NaO_7^+$: 425,1319 $[M+Na]^+$; encontrado 425,1319.

α-aciloxiamida (**60s**)



S,S,R-**60s** + *S,R,R*-**60s**

60s foi obtido a partir de ácido ciclopropiônico (0,50 mmol; 0,040 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 99% de rendimento (0,157 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60s** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 20% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 196 nm.

FT-IR (ATR): v 3309 (N-H *estiramento*), 2969 e 2895 (C-H *estiramento*), 1725 e 1688 (C=O *estiramento*), 1602 (ArC=C *estiramento*), 1549 (N-H *dobramento*), 1495 (ArC=C *estiramento*), 1462 (CH_2 *dobramento*), 1444, 1391, 1354, 1317, 1275, 1255, 1244, 1204, 1187, 1178, 1148 (C-O *estiramento*), 1132, 1094, 1070, 1047, 1012, 982, 920, 888, 754, 714 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 690 cm^{-1}.

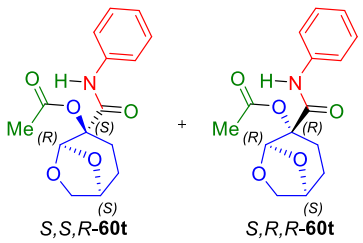
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 89:11): δ 8,62 (*S,R,R*-**60s**, s, 0,11H, N-H); 8,59 (*S,S,R*-**60s**, s, 0,89H, N-H); 7,53–7,44 (m, 2H); 7,29–7,22 (m, 2H); 7,09–7,01 (m, 1H); 6,14 (*S,R,R*-**60s**, s, 0,11H, $(OC)_2H$); 5,95 (*S,S,R*-**60s**, s, 0,89H, $(OC)_2H$); 4,65 (*S,S,R*-**60s**, t, *J* = 4,1 Hz, 0,89H, OCH); 4,59 (*S,R,R*-**60s**, t, *J* = 4,9 Hz, 0,11H, OCH); 4,01 (*S,R,R*-**60s**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,11H, OCH); 3,96 (*S,S,R*-**60s**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,89H, OCH); 3,89–3,87 (*S,R,R*-**60s**, m, 0,11H, OCH); 3,85 (*S,S,R*-**60s**, ddd, *J* = 6,9, 5,0, 1,5 Hz, 0,89H, OCH); 2,32 (*S,S,R*-**60s**, ddd, *J* = 13,8, 5,8, 1,5 Hz, 0,89H, CH); 2,23–2,07 (m, 1H, CH); 1,98 (*S,S,R*-**60s**, td, *J* = 13,5, 6,2 Hz, 0,89H, CH); 1,73–1,63 (m, 2H, CH); 1,53–1,48 (*S,R,R*-**60s**, m, 0,11H, CH); 1,18 (*S,R,R*-**60s**, d, *J* = 1,5 Hz, 0,11H, CH); 1,09 (m, 2H, CH_2); 0,96–0,79 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60s**: δ 173,9 (C=O); 166,7 (C=O); 137,3 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 124,7 (ArC=C); 120,4 (ArC=C); 99,7 (O-C-O); 80,2 (C-O); 73,8 (C-O); 68,4 (C-O); 27,1 (CH_2); 25,7

(CH_2); 13,0 (CH); 9,2 (CH_2); 9,1 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60s**: δ 173,9 (C=O); 167,3 (C=O); 137,5 (ArC=C); 128,9 (ArC=C); 124,4 (ArC=C); 120,2 (ArC=C); 98,9 (O-C-O); 78,8 (C-O); 73,7 (C-O); 68,0 (C-O); 26,6 (CH_2); 25,0 (CH_2); 12,4 (CH); 9,0 (CH_2); 9,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}NNaO_5^+$: 340,1155 [M+Na]$^+$; encontrado 340,1155.

α-aciloxiamida (**60t**)



S,S,R-**60t** + *S,R,R*-**60t**

60t foi obtido a partir de ácido acético glacial (0,50 mmol; 0,029 mL), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 95% de rendimento (0,138 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **60t** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 10% MeCN em água, 1,0 mL/min em 20 minutos) usando detecção UV a 254 nm.

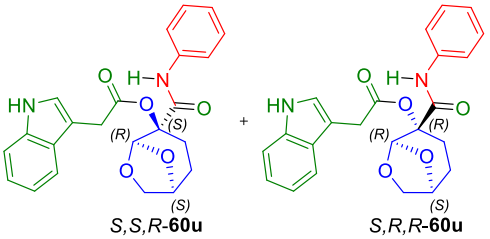
FT-IR (ATR): v 3337 (N-H *estiramento*), 2972 e 2898 (C-H *estiramento*), 1738 e 1687 (C=O *estiramento*), 1600 (ArC=C *estiramento*), 1536 (N-H *dobramento*), 1500 (ArC=C *estiramento*), 1442 (CH_2 *dobramento*), 1370, 1317, 1238 (C-N *estiramento*), 1192, 1153, 1132, 1096, 1051 (C-O *estiramento*), 1012, 985, 926, 893, 870, 756 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 694 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 8,88 (*S,R,R*-**60t**, s, 0,13H, N-H); 8,80 (*S,S,R*-**60t**, s, 0,87H, N-H); 7,63–7,53 (m, 2H, ArH); 7,39–7,30 (m, 2H, ArH); 7,18–7,09 (m, 1H, ArH); 6,25 (*S,R,R*-**60t**, s, 0,13H, $(OC)_2H$); 6,08 (*S,S,R*-**60t**, s, 0,87H, $(OC)_2H$); 4,75 (*S,S,R*-**60t**, t, *J* = 4,4 Hz, 0,87H, OCH); 4,67 (*S,R,R*-**60t**, sl, 0,13H, OCH); 4,10 (*S,R,R*-**60t**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,13H, OCH); 4,05 (*S,S,R*-**60t**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,87H, OCH); 4,01–3,95 (*S,R,R*-**60t**, m, 0,13H, OCH); 3,93 (ddd, *J* = 7,1, 5,1, 1,6 Hz, 1H, OCH); 2,35 (*S,S,R*-**60t**, ddd, *J* = 13,7, 5,8, 1,5 Hz, 0,87H); 2,28–2,21 (m, 1H, OCH); 2,20 (*S,R,R*-**60t**, d, *J* = 0,8 Hz, 0,39H, CH_3); 2,16 (*S,S,R*-**60t**, d, *J* = 0,9 Hz, 2,61H, CH_3); 2,11–2,05 (m, 1H, CH); 1,74 (*S,S,R*-**60t**, dd, *J* = 14,4, 6,3 Hz, 0,87H, CH); 1,59 (*S,R,R*-**60t**, dd, *J* = 14,0, 5,5 Hz, 0,13H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60t**: δ 170,2 (C=O); 166,8 (C=O); 137,3 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 124,7 (ArC=C); 120,4 (ArC=C); 120,0 (ArC=C); 99,4 (O-C-O); 80,2 (C-O); 73,7 (C-O); 68,3 (C-O); 27,0 (CH_2); 25,7 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60t**: δ 170,4 (C=O); 167,4 (C=O); 137,5 (ArC=C); 129,1 (ArC=C); 124,5 (ArC=C); 120,2 (ArC=C); 120,0 (ArC=C); 98,8 (O-C-O); 79,1 (C-O); 73,3 (C-O); 68,0 (C-O); 27,5 (CH_2); 24,9 (CH_2); 21,1(CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{17}NNaO_5^+$: 314,0999 [M+Na]$^+$; encontrado 314,0999.

α-aciloxiamida (**60u**)



S,S,R-**60u** *S,R,R*-**60u**

60u foi obtido a partir de ácido indolacético (0,50 mmol; 0,088 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 95% de rendimento (0,163 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,32 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **60u** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 10% MeCN em água, 1,0 mL/min em 20 minutos) usando detecção UV a 202 nm.

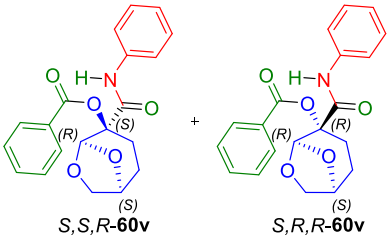
FT-IR (ATR): v 3343 (N-H *estiramento*), 3057, 2974 e 2899 (C-H *estiramento*), 1736, 1720 e 1684 (C=O *estiramento*), 1619 (C=C *estiramento*), 1600 (ArC= *estiramento*), 1538 (N-H *dobramento*), 1500 (ArC=C *estiramento*), 1443 (CH_2 *dobramento*), 1317, 1244 (C-N *estiramento*), 1152, 1133, 1097 e 1046 (C-O *estiramento*), 1011, 982, 926, 891, 870, 745 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 714 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 692, 647, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 8,41 (*S,R,R*-**60u**, s, 0,17H, N-H); 8,13 (*S,S,R*-**60u**, s, 0,83H, N-H); 8,09 (*S,R,R*-**60u**, s, 0,17H, N-H); 7,68 (*S,S,R*-**60u**, s, 0,83H, N-H); 7,66 (*S,S,R*-**60u**, dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 0,83H, ArH); 7,53 (*S,R,R*-**60u**, dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 0,17H, ArH); 7,34–7,29 (m, 1H, ArH); 7,16–7,12 (m, 1H, ArH); 7,11–7,06 (m, 3H, ArH); 7,05–7,03 (m, 1H, ArH); 6,96–6,89 (m, 3H); 6,12 (*S,R,R*-**60u**, d, *J* = 1,3 Hz, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,62 (*S,S,R*-**60u**, t, *J* = 4,4 Hz, 0,83H, OCH); 4,55 (*S,R,R*-**60u**, dd, *J* = 5,0, 2,9 Hz, 0,17H, OCH); 3,98 (*S,R,R*-**60u**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,17H, OCH); 3,93 (*S,S,R*-**60u**, dd, *J* = 7,2, 0,7 Hz, 0,83H, OCH); 3,87–3,80 (m, 2H, CH_2); 3,74–3,70 (m, 1H, OCH); 3,69 (*S,R,R*-**60u**, d, *J* = 0,8 Hz, 0,34H, OCH); 2,58 (ddd, *J* = 13,6, 6,0, 1,4 Hz, 1H, CH); 2,33–2,22 (m, 1H, CH); 2,14–2,00 (*S,R,R*-**60u**, m, 0,51H, CH); 1,92 (td, *J* = 13,4, 6,4 Hz, 1H, CH); 1,63–1,53 (m, 1H); 1,24–1,14 (*S,R,R*-**60u**, m, 0,17H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60u**: δ 170,5 (C=O); 166,6 (C=O); 137,0 (ArC=C); 136,3 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 126,8 (ArC=C); 124,5 (ArC=C); 123,7 (ArC=C); 122,4 (ArC=C); 120,1 (ArC=C); 120,0 (ArC=C); 118,8 (ArC=C); 111,5 (ArC=C); 107,4 (ArC=C); 100,3 (O-C-O); 81,0 (C-O); 74,0 (C-O); 68,3 (C-O); 31,8 (CH_2); 27,3 (CH_2); 25,4 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60u**: δ 171,2 (C=O); 166,6 (C=O); 137,4 (ArC=C); 136,2 (ArC=C); 128,9 (ArC=C); 126,8 (ArC=C); 124,5 (ArC=C); 123,5 (ArC=C); 122,1 (ArC=C); 120,2 (ArC=C); 119,6 (ArC=C); 118,9 (ArC=C); 111,3 (ArC=C); 107,4 (ArC=C); 98,9 (O-C-O); 79,4 (C-O); 73,6 (C-O); 68,0 (C-O); 31,3 (CH_2); 26,1 (CH_2); 24,9 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{22}N_2NaO_5^+$: 429,1421 $[M+Na]^+$; encontrado 429,1426.

α-aciloxiamida (**60v**)



60v foi obtido a partir de ácido benzóico (0,50 mmol; 0,061 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 92% de rendimento (0,163 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (90:10) de **60v** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 30% de MeCN em água, 1,0 mL/min em 20 minutos) usando detecção UV a 202 nm.

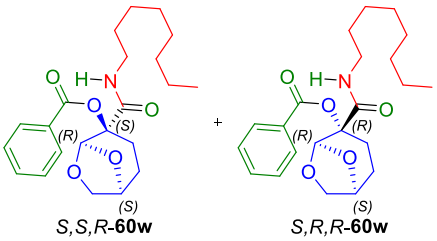
FT-IR (ATR): v 3344 (N-H *estiramento*), 3061, 2956 e 2894 (C-H *estiramento*), 1719 e 1684 (C=O *estiramento*), 1600 (ArC=C *estiramento*), 1542 (N-H *dobramento*), 1502 (ArC=C *estiramento*), 1442 (CH_2 *dobramento*), 1316, 1286 (C-N *estiramento*), 1132, 1110, 1072 e 1037 (C-O *estiramento*), 1011, 980, 925, 892, 752, 712, 691 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*) cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 92:8): δ 8,78 (*S,R,R*-**60v**, s, 0,08H, N-H); 8,70 (*S,S,R*-**60v**, s, 0,92H, N-H); 8,11–8,06 (m, 2H, ArH); 7,59–7,54 (m, 3H, ArH); 7,46–7,42 (m, 2H, ArH); 7,33–7,27 (m, 2H, ArH); 7,14–7,08 (m, 1H, ArH); 6,38 (*S,R,R*-**60v**, s, 0,08H, $(OC)_2H$); 6,16 (s, 0,92H, $(OC)_2H$); 4,76 (t, *J* = 4,2 Hz, 0,92H, OCH); 4,68 (*S,R,R*-**60v**, sl, 0,08H, OCH); 4,13 (dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 0,08H, OCH); 4,05 (*S,S,R*-**60v**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,92H, OCH); 4,01–3,97 (*S,R,R*-**60v**, m, 0,08H, OCH); 3,93 (ddd, *J* = 6,9, 5,0, 1,5 Hz, 0,92H, OCH); 2,56 (*S,S,R*-**60v**, ddd, *J* = 13,6, 5,6, 1,5 Hz, 0,92H, CH); 2,34–2,26 (m, 1H, CH); 2,19 (td, *J* = 13,4, 6,1 Hz, 1H); 1,79–1,74 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60v**: δ 166,7 (C=O); 165,5 (C=O); 137,3 (ArC=C); 133,5 (ArC=C); 130,1 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 128,4 (ArC=C); 124,7 (ArC=C); 120,4 (ArC=C); 99,9 (O-C-O); 80,7 (C-O); 73,8 (C-O); 68,4 (C-O); 27,2 (CH_2); 25,7 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60v**: δ 167,2 (C=O); 165,5 (C=O); 137,6 (ArC=C); 133,3 (ArC=C); 130,1 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 124,5 (ArC=C); 120,1 (ArC=C); 99,0 (O-C-O); 79,5 (C-O); 73,7 (C-O); 68,0 (C-O); 26,7 (CH_2); 25,2 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{19}NNaO_5^+$: 376,1155 $[M+Na]^+$; encontrado 376,1157.

α-aciloxiamida (**60w**)



60w foi obtido a partir de ácido benzóico (0,50 mmol; 0,061 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de octila (0,50 mmol; 0,070 g), em 91% de rendimento (0,178 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **60w** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 50% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 254 nm.

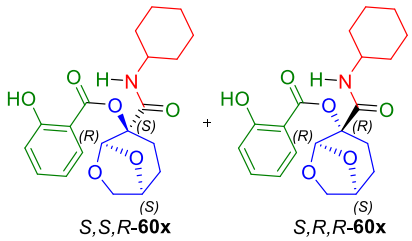
FT-IR (ATR): v 3340 (N-H *estiramento*), 2954, 2927 e 2855 (C-H *estiramento*), 1723 e 1667 (C=O *estiramento*), 1601 (ArC=C *estiramento*), 1536 (N-H *dobramento*), 1485 (ArC=C *estiramento*), 1452 (CH_2 *dobramento*, 1375 (CH_3 *dobramento*), 1315, 1283 (C-N *estiramento*), 1134, 1111, 1070 e 1037 (C-O *estiramento*), 1010, 978, 925, 893, 873, 712 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 607 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 8,03–7,96 (m, 2H, ArH); 7,52–7,46 (m, 1H, ArH); 7,40–7,33 (m, 2H, ArH); 6,74 (*S,R,R*-**60w**, t, *J* = 5,1 Hz, 0,17H, N-H); 6,60 (*S,S,R*-**60w**, t, *J* = 5,7 Hz, 0,83H, N-H); 6,14 (*S,R,R*-**60w**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,88 (*S,S,R*-**60w**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,62 (*S,S,R*-**60w**, t, *J* = 4,2 Hz, 0,83H, OCH); 4,56 (*S,R,R*-**60w**, sl, 0,17H, OCH); 3,97 (*S,R,R*-**60w**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,17H, OCH); 3,94 (*S,S,R*-**60w**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,83H, OCH); 3,86–3,80 (m, 1H, OCH); 3,30–3,19 (m, 2H, NCH); 2,49 (*S,S,R*-**60w**, ddd, *J* = 13,8, 5,8, 1,66 Hz, 1H, CH); 2,27–2,16 (m, 1H, CH); 2,14 (*S,R,R*-**60w**, dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 0,17H, CH); 2,10–2,03 (*S,R,R*-**60w**, m, 0,17H, CH); 2,00 (*S,S,R*-**60w**, td, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 0,83H, CH); 1,63 (*S,S,R*-**60w**, dd, *J* = 14,2, 6,3 Hz, 1,66 H, CH_2); 1,54 (*S,R,R*-**60w**, dd, *J* = 13,9, 5,9 Hz, 0,34H, CH_2); 1,49–1,42 (m, 2H, CH_2); 1,27–1,14 (m, 11H, CH); 0,84–0,77 (m, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60w**: δ 168,4 (C=O); 165,3 (C=O); 133,3 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 100,3 (O-C-O); 80,5 (C-O); 73,7 (C-O); 68,3 (C-O); 39,7 (NCH_2); 31,8 (CH_2); 29,5 (CH_2); 29,2 (CH_2); 27,3 (CH_2); 26,9 (CH_2); 25,5 (CH_2); 22,6 (CH_2); 14,1 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60w**: δ 169,1 (C=O); 165,6 (C=O); 133,1 (ArC=C); 129,7 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 99,3 (O-C-O); 79,3 (C-O); 73,6 (C-O); 67,8 (C-O); 39,6 (NCH_2); 31,8 (CH_2); 29,4 (CH_2); 29,2 (CH_2); 26,9 (CH_2); 26,4 (CH_2); 25,2 (CH_2); 22,7 (CH_2); 14,1 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{22}H_{31}NNaO_5^+$: 412,2094 $[M+Na]^+$; encontrado 412,2092.

α-aciloxiamida (**60x**)



60x foi obtido a partir de ácido salicílico (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 61% de rendimento (0,120 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (75:25) de **60x** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 40% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 254 nm. A separação do produto **60x** de **60x'** por cromatografia em coluna não foi possível. O rendimento de **60x** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

FT-IR (ATR) para a mistura de **60x** e **60x'**: v 3375 (O-H e N-H *estiramento*), 2933 e 2856 (C-H *estiramento*), 1732 e 1670 (C=O *estiramento*), 1614 e 1584 (ArC=C *estiramento*), 1535 (N-H *dobramento*), 1485 (ArC=C *estiramento*), 1451 (CH_2 *dobramento*), 1339, 1303, 1251 (C-N *estiramento*),

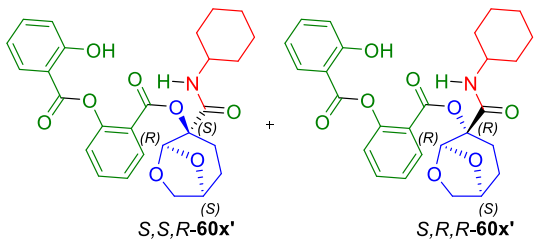
1214, 1198, 1157, 1134, 1090 e 1035 (C-O *estiramento*), 1012, 980, 924, 892, 865, 758 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 736, 701 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 75:25): δ 10,34–10,25 (m, 1H, O-H); 7,87 (*S,R,R*-**60x**, dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 0,25H, ArH); 7,84 (*S,S,R*-**60x**, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 0,75H, ArH); 7,41–7,35 (m, 1H, ArH); 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH); 6,84–6,78 (m, 1H, ArH); 6,64 (*S,R,R*-**60x**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,25H, N-H); 6,49 (*S,S,R*-**60x**, d, *J* = 8,2 Hz, 0,75H, N-H); 6,10 (*S,R,R*-**60x**, s, 0,25H, $(OC)_2H$); 5,86 (*S,S,R*-**60x**, s, 0,75H, $(OC)_2H$); 4,62 (*S,S,R*-**60x**, t, *J* = 4,1 Hz, 0,75H, OCH); 4,57 (*S,R,R*-**60x**, sl, 0,25H, OCH); 3,98 (*S,R,R*-**60x**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,25H, OCH); 3,93 (*S,S,R*-**60x**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,75H, OCH); 3,86–3,80 (m, 1H, OCH); 3,80–3,74 (m, 1H, NCH); 2,45 (*S,S,R*-**60x**, ddd, *J* = 5,7, 1,5 Hz, 0,75H, CH); 2,27–2,11 (m, 1H, CH); 2,10–2,05 (*S,R,R*-**60x**, m, 0,25H, CH); 2,00 (*S,S,R*-**60x**, td, *J* = 13,3, 6,2 Hz, 0,75H, CH); 1,90–1,83 (m, 2H, CH_2); 1,72–1,57 (m, 3H, CH); 1,58–1,43 (m, 1H, CH); 1,42 (dd, *J* = 14,4, 7,9 Hz, 0,25H, CH); 1,41–1,21 (m, 2H, CH_2); 1,21–0,99 (m, 3H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60x**: δ 168,0 (C=O); 166,1 (C=O); 160,8 (ArC=C); 135,1 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 118,4 (ArC=C); 116,6 (ArC=C); 111,1 (ArC=C); 99,1 (O-C-O); 80,1 (C-O); 72,7 (C-O); 67,2 (C-O); 47,4 (NCH); 31,9 (CH_2); 31,8 (CH_2); 26,3 (CH_2); 24,5 (CH_2); 24,4 (CH_2); 23,7 (CH_2); 23,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60x**: δ 168,2 (C=O); 166,7 (C=O); 160,8 (C=O); 134,9 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 118,1 (ArC=C); 116,5 (ArC=C); 111,4 (ArC=C); 98,1 (O-C-O); 79,0 (C-O); 72,6 (C-O); 66,9 (C-O); 47,2 (NCH); 31,8 (CH_2); 31,7 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,5 (CH_2); 24,1 (CH_2); 23,8 (CH_2); 23,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{25}NNaO_6^+$: 398,1574 $[M+Na]^+$; encontrado 398,1581.

α-aciloxiamida (**60x'**)



60x' foi obtido a partir de ácido salicílico (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,25 mmol; 0,026 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,25 mmol; 0,031 mL), em 28% de rendimento (0,035 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (93:7) de **60x'** foi determinado em CLAE (coluna analítica de fase reversa (RP) C-18, 40% MeCN em água, 1,0 mL/min em 15 minutos) usando detecção UV a 254 nm. A separação do produto **60x'** de **60x** por cromatografia em coluna não foi possível. O rendimento de **60x'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

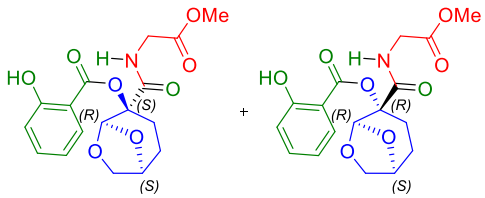
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 93:7): δ 10,37 (*S,S,R*-**60x'**, s, 0,93H, O-H); 8,08 (*S,S,R*-**60x'**, dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 0,93H, ArH); 8,01 (*S,S,R*-**60x'**, dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 0,93H, ArH); 7,64 (*S,R,R*-**60x'**, dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 0,07H, ArH); 7,55 (*S,S,R*-**60x'**, td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 0,93H, ArH); 7,46 (*S,S,R*-**60x'**, td, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 0,93H, ArH); 7,32 (*S,S,R*-**60x'**, dd, *J* = 7,7, 0,8 Hz, 0,93H, ArH); 7,15 (*S,S,R*-**60x'**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,93H, ArH); 6,96 (*S,S,R*-**60x'**, d, *J* = 8,3 Hz, 0,93H, ArH); 6,91 (*S,S,R*-**60x'**, d, *J* = 7,7 Hz, 0,93H, ArH); 6,75 (*S,R,R*-**60x'**, t, *J* = 7,7 Hz, 0,07H, N-H); 6,41 (*S,S,R*-

60x', d, *J* = 8,1 Hz, 0,93H, N-H); 5,96 (*S,R,R*-**60x'**, s, 0,07H, $(OC)_2H$); 5,59 (*S,S,R*-**60x'**, s, 0,93H, $(OC)_2H$); 4,52 (s, 0,07H, OCH); 4,47 (*S,S,R*-**60x'**, s, 0,93H, OCH); 3,75–3,69 (m, 1H, NCH); 3,62 (*S,S,R*-**60x'**, dd, *J* = 7,1, 5,3 Hz, 0,93H, OCH); 3,49 (*S,S,R*-**60x'**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,93H, OCH); 2,27–2,11 (m, 1H, CH); 2,10–2,05 (m, 1H, CH); 1,84–1,76 (m, 1H, CH); 1,72–1,57 (m, 3H, CH); 1,58–1,43 (m, 2H, CH_2); 1,41–1,21 (m, 2H, CH_2); 1,21–0,99 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60x'**: δ 167,8 (C=O); 166,2 (C=O); 162,4 (C=O); 161,1 (ArC=C); 148,4 (ArC=C); 135,4 (ArC=C); 133,1 (ArC=C); 131,4 (ArC=C); 129,9 (ArC=C); 125,6 (ArC=C); 122,9 (ArC=C); 122,5 (ArC=C); 118,2 (ArC=C); 116,6 (ArC=C); 111,1 (ArC=C); 98,8 (O-C-O); 80,1 (C-O); 72,5 (C-O); 66,9 (C-O); 47,3 (NCH); 31,8 (CH_2); 31,7 (CH_2); 24,5 (CH_2); 24,4 (CH_2); 24,1 (CH_2); 23,8 (CH_2); 23,6 (CH_2) ppm. *S,R,R*-**60x'** não foi observado no espectro de RMN de ^{13}C.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{27}H_{29}NNaO_8^+$: 518,1785 $[M+Na]^+$; encontrado 518,1792.

α-aciloxiamida (**60y**)



S,S,R-**60y** + *S,R,R*-**60y**

60y foi obtido a partir de ácido salicílico (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 44% de rendimento (0,081 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (87:13) de **60y** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H. A separação do produto **60y** de **60y'** por cromatografia em coluna não foi possível. O rendimento de **60y** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

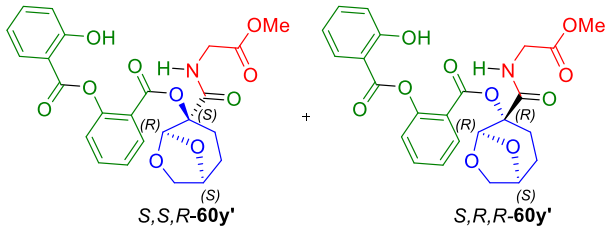
FT-IR (ATR) para a mistura de **60y** e **60y'**: ν 3375 (O-H e N-H *estiramento*), 2957, 2902 e 2851 (C-H *estiramento*), 1744 e 1676 (C=O *estiramento*), 1614 e 1583 (ArC=C *estiramento*), 1528 (N-H *dobramento*), 1484 (ArC=C *estiramento*), 1438 (CH_2 *dobramento*), 1369 (CH_3 *dobramento*), 1302, 1250 (C-N *estiramento*), 1201, 1158, 1134, 1088 e 1035 (C-O *estiramento*), 1008, 977, 924, 891, 758 (aromático *orto* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 701 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 10,39 (*S,R,R*-**60y,** s, 0,13H, O-H); 10,34 (*S,S,R*-**60y,** s, 0,87H, O-H); 7,96 (*S,R,R*-**60y,** dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 0,13H, ArH); 7,94 (*S,S,R*-**60y,** dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 0,87H, ArH); 7,48 (*S,S,R*-**60y,** ddd, *J* = 8,6, 7,3, 1,7 Hz, 0,87H, ArH); 7,44–7,35 (m, 1H, N-H); 6,98–6,94 (m, 1H, ArH); 6,93–6,88 (m, 1H, ArH); 6,25 (*S,R,R*-**60y,** s, 0,13H, $(OC)_2H$); 6,05 (*S,S,R*-**60y,** s, 0,87H, $(OC)_2H$); 4,76 (*S,S,R*-**60y,** t, *J* = 4,2 Hz, 0,87H, OCH); 4,67 (*S,R,R*-**60y,** t, *J* = 4,4 Hz, 0,13H, OCH); 4,30 (ddd, *J* = 18,2, 15,6, 6,3 Hz, 0,87H, NCH); 4,05 (*S,S,R*-**60y,** d, *J* = 7,3 Hz, 0,87H, OCH); 3,99 (*S,S,R*-**60y,** dd, *J* = 18,4, 4,5 Hz, 0,87H, NCH); 3,94 (*S,S,R*-**60y,** ddd, *J* = 6,9, 5,0, 1,4 Hz, 0,87H, OCH); 3,79 (*S,R,R*-**60y,** s, 0,51H, OCH_3); 3,78 (*S,S,R*-**60y,** s, 2,49H, OCH_3); 2,51 (*S,S,R*-**60y,** ddd, *J* = 13,5, 5,6, 1,6 Hz, 0,87H, CH); 2,46–2,37 (m, 1H, CH); 2,17 (td, *J* = 13,3, 6,2 Hz, 1H, CH); 1,76 (*S,S,R*-**60y,** dd, *J* = 14,2, 6,1 Hz, 0,87H, CH); 1,66 (*S,R,R*-**60y,** d, *J* = 8,6 Hz, 0,13H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60y**: δ 170,2 (C=O); 169,0 (C=O); 168,5 (C=O); 161,9 (ArC=C); 136,2 (ArC=C); 130,6 (ArC=C); 119,3 (ArC=C); 117,6 (ArC=C); 112,0 (ArC=C); 99,7 (O-C-O); 80,9 (C-O); 73,7 (C-O); 68,4 (C-O); 52,5 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 27,0 (CH_2); 25,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60y**: δ 170,3 (C=O); 169,2 (C=O); 168,6 (C=O); 162,1 (ArC=C); 136,1 (ArC=C); 130,5 (ArC=C); 119,2 (ArC=C); 117,6 (ArC=C); 112,2 (ArC=C); 98,8; 79,8 (C-O); 73,5 (C-O); 68,0 (C-O); 52,4; 41,2 (NCH_2); 26,4 (CH_2); 25,3 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}NNaO_8^+$: 388,1003 $[M+Na]^+$; encontrado 388,1008.

α-aciloxiamida (**60y'**)



S,S,R-**60y'** + *S,R,R*-**60y'**

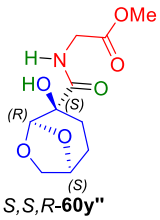
60y' foi obtido a partir de ácido salicílico (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,25 mmol; 0,026 mL) e isocianoacetato de metila (0,25 mmol; 0,023 mL), em 26% de rendimento (0,032 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (83:17) de **60y'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H. A separação do produto **60y'** de **60y** por cromatografia em coluna não foi possível. O rendimento de **60y'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 10,40 (*S,S,R*-**60y'**, s, 0,83H, O-H); 8,17 (*S,S,R*-**60y'**, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 0,83H); 8,12–8,07 (*S,S,R*-**60y'**, m, 0,83H); 8,04 (*S,R,R*-**60y'**, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 0,17H); 7,64 (*S,S,R*-**60y'**, td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 0,83H); 7,55 (*S,R,R*-**60y'**, ddd, *J* = 8,7, 7,2, 1,7 Hz, 0,83H); 7,48 (*S,S,R*-**60y'**, ddd, *J* = 8,6, 7,3, 1,7 Hz, 0,83H); 7,44–7,35 (m, 1H); 7,24 (*S,S,R*-**60y'**, dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 0,83H); 7,05 (*S,S,R*-**60y'**, dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 0,83H); 7,03 (*S,R,R*-**60y'**, dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 0,17H); 7,02–6,98 (m, 1H); 6,11 (*S,R,R*-**60y'**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,84 (*S,S,R*-**60y'**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 4,43 (*S,R,R*-**60y'**, s, 0,17H); 4,60 (*S,S,R*-**60y'**, t, *J* = 4,8 Hz, 0,83H, OCH); 4,30 (*S,S,R*-**60y'**, ddd, *J* = 18,2, 15,6, 6,3 Hz, 0,83H, NCH); 3,97 (dd, *J* = 18,3, 4,6 Hz, 0,83H, OCH); 3,90 (dd, *J* = 18,4, 4,2 Hz, 0,83H, NCH); 3,76 (s, 2,61H, OCH_3); 3,75 (*S,R,R*-**60y'**, s, 0,39H, OCH_3); 3,75 (*S,S,R*-**60y'**, s, 0,83H, OCH); 2,51 (*S,S,R*-**60y'**, ddd, *J* = 13,5, 5,6, 1,6 Hz, 0,83H, CH); 2,46–2,37 (m, 1H, CH); 1,80 (*S,S,R*-**60y'**, dd, *J* = 13,1, 6,1 Hz, 0,83H, CH); 1,52 (*S,S,R*-**60y'**, dd, *J* = 14,1, 6,3 Hz, 0,83H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60y'**: δ 170,3 (C=O); 169,2 (C=O); 168,5 (C=O); 163,7 (C=O); 161,9 (ArC=C); 149,3 (ArC=C); 136,4 (ArC=C); 134,2 (ArC=C); 132,4 (ArC=C); 130,9 (ArC=C); 126,6 (ArC=C); 123,9 (ArC=C); 119,4 (ArC=C); 117,7 (ArC=C); 112,2 (ArC=C); 99,4 (O-C-O); 80,8 (C-O); 73,7 (C-O); 68,1 (C-O); 52,4 (OCH_3); 41,3 (NCH_2); 26,8 (CH_2); 25,1 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60y'** não foi observado no espectro de RMN de ^{13}C.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{24}H_{23}NNaO_{10}^+$: 508,1214 $[M+Na]^+$; encontrado 508,1219.

α-aciloxiamida (**60y''**)



S,S,R-**60y"**

60y'' foi obtido a partir de ácido salicílico (0,50 mmol; 0,069 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 37% de rendimento (0,045 g) como um óleo amarelo após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (100:0) de **60y"** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

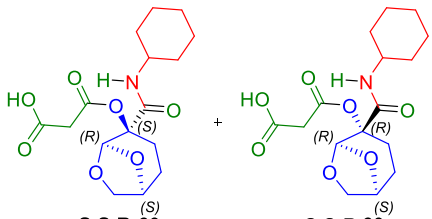
FT-IR (ATR): v 3380 (O-H e N-H *estiramento*), 2956, 2926 e 2853 (C-H *estiramento*), 1747 e 1667 (C=O *estiramento*), 1526 (N-H *dobramento*), 1439 (CH_2 *dobramento*), 1408, 1373 (CH_3 *dobramento*), 1339, 1260 (C-N *estiramento*), 1203, 1130, 1116, 1075 e 1053 (C-O *estiramento*), 985, 969, 921, 889 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 100:0): δ 7,60 (sl, 1H, N-H); 5,27 (s, 1H, $(OC)_2H$); 4,71 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H, OCH); 4,20 (dd, *J* = 18,2, 6,0 Hz, 1H, NCH); 4,04 (dd, *J* = 18,3, 4,9 Hz, 1H, NCH); 3,99 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H, OCH); 3,90 (ddd, *J* = 7,0, 5,1, 1,4 Hz, 1H, OCH); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 2,27 (tddd, *J* = 14,3, 6,0, 3,4, 1,4 Hz, 1H, CH); 3,05 (sl, 1H, O-H); 1,99 (ddd, *J* = 14,1, 6,1, 1,4 Hz, 1H); 1,91 (ddd, *J* = 14,1, 13,0, 6,4 Hz, 1H); 1,70 (ddd, *J* = 14,4, 6,4, 1,5 Hz, 1H, OCH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60y"**: δ 172,7 (C=O); 170,0 (C=O); 102,0 (O-C-O); 73,1 (C-O); 72,8 (C-O); 67,9 (C-O); 52,5 (OCH_3); 41,4 (NCH_2); 28,9 (CH_2); 27,2 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{15}NNaO_6^+$: 268,0792 [M+Na]$^+$; encontrado 268,0792.

α-aciloxiamida (**60za**)



S,S,R-60za *S,S,R*-**60za**

60za foi obtido a partir de ácido malônico (0,50 mmol; 0,052 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 27% de rendimento (0,047 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (100% AcOEt/Hexano). A *dr* (100:0) de **60za** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H. A separação do produto **60za** da cromatografia em coluna **60za'** não foi possível. O rendimento de **60za** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

FT-IR (ATR) para a mistura de **60za** e **60za'**: v 3371 e 3320 (N-H *estiramento*), 2931 e 2855 (C-H *estiramento*), 1737 e 1664 (C=O *estiramento*), 1533 (N-H *dobramento*), 1450 (CH_2 *dobramento*), 1342, 1263 (C-N *estiramento*), 1134, 1101 e 1047 (C-O *estiramento*), 989, 924, 891, 827, 789, 735, 701 cm^{-1}.

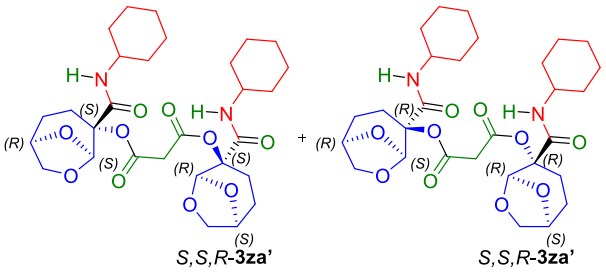
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 100:0): δ 8,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, O-H); 6,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, N-H); 5,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, $(OC)_2H$); 4,63 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H, OCH); 3,92 (dd, *J* = 7,2, 3,2 Hz, 1H); 3,90–3,84 (m, 1H, OCH); 3,84–3,71 (m, 1H, NCH); 3,42 (d, *J* =

3,9 Hz, 2H, CH_2); 2,73 (dd, *J* = 13,4, 5,8 Hz, 1H); 2,42 (td, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H); 2,16 (td, *J* = 11,6, 4,0 Hz, 1H); 1,97–1,85 (m, 3H); 1,79–1,56 (m, 4H); 1,43–1,28 (m, 2H); 1,28–1,11 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60za**: δ 167,4 (C=O); 165,6 (C=O); 100,9 (O-C-O); 81,6 (C-O); 74,0 (C-O); 68,2 (C-O); 48,6 (C-N); 42,1 (CH_2); 33,0 (CH_2); 32,9 (CH_2); 32,6 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,4 (CH_2); 25,1 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{25}NNaO_5^+$: 346,1625 [M+Na]$^+$; encontrado 346,1630.

α-aciloxiamida (**60za'**)



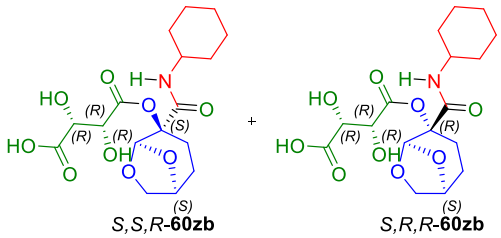
60za' foi obtido a partir de ácido malônico (0,25 mmol; 0,026 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 65% de rendimento (0,188 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (100%). A *dr* (83:17) de **60za'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H. A separação do produto **60za'** da cromatografia em coluna **60za** não foi possível. O rendimento de **60za'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 7,24 (*S,R,R*-**60za'**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,34H, N-H); 7,05 (*S,S,R*-**60za'**, d, *J* = 8,0 Hz, 1,66H, N-H); 6,05 (*S,R,R*-**60za'**, d, *J* = 3,7 Hz, 0,34H, $(OC)_2H$); 5,71 (*S,S,R*-**60za'**, t, *J* = 3,9 Hz, 1,66H, $(OC)_2H$); 4,65 (*S,S,R*-**60za'**, d, *J* = 4,2 Hz, 1,66H, OCH); 4,62 (*S,R,R*-**60za'**, s, 0,34H, OCH); 4,02 (*S,R,R*-**60za'**, dd, *J* = 7,4, 3,0 Hz, 0,34H, OCH); 3,95 (*S,S,R*-**60za'**, dd, *J* = 7,3, 3,2 Hz, 1,66H, OCH); 3,90–3,84 (m, 2H); 3,84–3,71 (m, 2H, NCH); 3,45 (s, 2H, CH_2); 2,53 (*S,S,R*-**60za'**, dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1,66H, CH); 2,45–2,38 (*S,R,R*-**60za'**, m, 0,34H, CH); 2,33–2,24 (m, 2H, CH); 1,97–1,85 (m, 6H, CH_2); 1,79–1,56 (m, 10H, CH_2); 1,43–1,28 (m, 5H, CH_2); 1,28–1,11 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60za'**: δ 166,9 (C=O); 164,6 (C=O); 100,1 (O-C-O); 81,4 (C-O); 73,8 (C-O); 67,9 (C-O); 48,5 (C-N); 42,4 (CH_2); 32,8 (CH_2); 32,7 (CH_2); 27,3 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,2 (CH_2); 25,0 (CH_2); 24,9 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60za'**: δ 167,2 (C=O); 164,1 (C=O); 98,9 (O-C-O); 80,3 (C-O); 73,5 (C-O); 68,2 (C-O); 48,2 (C-N); 42,1 (CH_2); 32,7 (CH_2); 32,6 (CH_2); 27,6 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,0 (CH_2); 24,9 (CH_2) ppm.

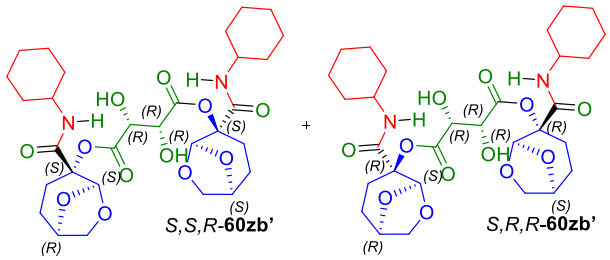
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{29}H_{42}N_2NaO_{10}^+$: 601,2732 [M+Na]$^+$; encontrado 601,2728.

α-aciloxiamida (**60zb**)



60zb não foi obtido a partir de *L*-ácido tartárico (0,50 mmol; 0,075 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL). Além disso, apenas o produto dimérico (**60zb'**) foi observado.

α-aciloxiamida (**60zb'**)



60zb' foi obtido a partir de *L*-ácido tartárico (0,25 mmol; 0,037 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 55% de rendimento (0,086 g) como um óleo amarelo após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,34 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (83:17) de **60zb'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

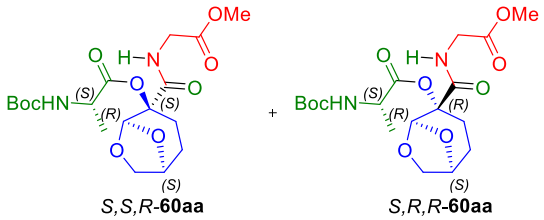
FT-IR (ATR): v 3357 (N-H e O-H *estiramento*), 2933 e 2856 (C-H *estiramento*), 1734 e 1650 (C=O *estiramento*), 1534 (N-H *dobramento*), 1451 (CH_2 *dobramento*), 1253 (C-N *estiramento*), 1200, 1130, 1089 e 1051 (C-O *estiramento*), 984, 969, 920, 891, 825, 789, 667, 617 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 83:17): δ 12,69 (sl, 2H, N-H); 8,00 (*S,R,R*-**60zb'**, d, *J* = 11,7 Hz, 0,17H, HOCH); 7,93 (*S,S,R*-**60zb'**, sl, 0,83H, OH); 7,92 (*S,S,R*-**60zb'**, d, *J* = 1,9 Hz, 0,83H, HOCH); 7,73 (*S,R,R*-**60zb'**, s, 0,17H, OH); 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, HOCH); 5,40 (*S,S,R*-**60zb'**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 5,32 (*S,R,R*-**60zb'**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 5,18 (*S,S,R*-**60zb'**, s, 0,83H, $(OC)_2H$); 5,10 (sl, 1H, OH); 5,03 (*S,R,R*-**60zb'**, s, 0,17H, $(OC)_2H$); 4,49 (*S,S,R*-**60zb'**, t, *J* = 4,2 Hz, 0,83H, OCH); 4,32 (s, 2H, OCH); 3,86 (*S,R,R*-**60zb'**, d, *J* = 7,1 Hz, 0,17H, OCH); 3,79 (*S,S,R*-**60zb'**, d, *J* = 7,0 Hz, 0,83H, OCH); 3,73–3,57 (m, 2H, OCH e NCH); 3,59–3,45 (m, 2H, OCH e NCH); 2,25 (*S,R,R*-**60zb'**, td, *J* = 13,8, 6,3 Hz, 0,17H, CH); 2,02 (*S,S,R*-**60zb'**, tt, *J* = 12,4, 3,8 Hz, 0,83H, CH); 1,95 (*S,S,R*-**60zb'**, dd, *J* = 12,8, 5,6 Hz, 0,83H, CH); 1,82–1,65 (m, 10H, CH_2); 1,58–1,49 (m, 3H, CH); 1,33–1,01 (m, 13H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): *S,S,R*-**60zb'**: δ 173,6 (C=O); 171,3 (C=O); 160,4 (C=O); 103,1 (O-C-O); 74,2 (C-O); 73,0 (C-O); 72,6 (C-O); 67,6 (C-O); 47,9 (C-N); 32,8 (CH_2); 27,8 (CH_2); 27,4 (CH_2); 25,7 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,8 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60zb'**: δ 173,6 (C=O); 171,8 (C=O); 163,9 (C=O); 102,6 (O-C-O); 73,5 (C-O); 72,6 (C-O); 66,8 (C-O); 46,5 (C-N); 32,6 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,3 (CH_2); 25,2 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{30}H_{44}N_2NaO_{12}^+$: 647,2786 $[M+Na]^+$; encontrado 647,2789.

α-aciloxiamida (**60aa**)



60aa foi obtido a partir de Boc-*L*-alanina (0,50 mmol; 0,095 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 90% de rendimento (0,188 g) como um óleo amarelado após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,46 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (86:14) de **60aa** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

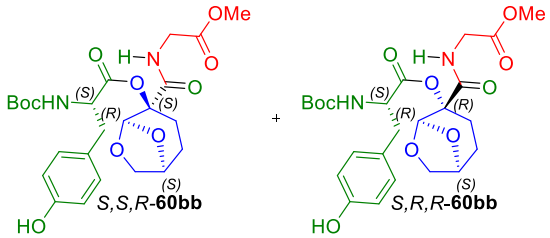
FT-IR (ATR): v 3361 (N-H *estiramento*), 2979 (C-H *estiramento*), 1749 e 1685 (C=O *estiramento*), 1525 (N-H *dobramento*), 1453, 1368 (CH_3 *dobramento*), 1306, 1249 (C-N *estiramento*), 1205, 1164, 1135, 1112, 1068, 1047 e 1010 (C-O *estiramento*), 981, 924, 891, 852, 790, 735, 702, 632 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 86:14): δ 7,47 (sl, 1H, N-H); 6,04 (*S,R,R*-**60aa**, s, 0,14H, $(OC)_2H$); 5,60 (*S,S,R*-**60aa**, s, 0,86H, $(OC)_2H$); 5,05 (sl, 1H, N-H); 4,67 (*S,S,R*-**60aa**, sl, 0,86H, OCH); 4,62 (*S,R,R*-**60aa**, t, *J* = 4,7 Hz, 0,14H, OCH); 4,30–4,17 (m, 2H, NCH_2); 4,05 (*S,R,R*-**60aa**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,14H, OCH); 3,98–3,92 (m, 2H, NCH e OCH); 3,91–3,84 (m, 1H, OCH); 3,76 (*S,R,R*-**60aa**, s, 0,42H, OCH_3); 3,75 (*S,S,R*-**60aa**, s, 2,58H, OCH_3); 2,62 (*S,S,R*-**60aa**, d, *J* = 12,2 Hz, 1H, CH); 2,49–2,38 (m, 1H, CH); 2,26–2,15 (*S,R,R*-**60aa**, m, 0,14H); 2,02 (*S,R,R*-**60aa**, d, *J* = 12,5 Hz, 0,14H); 1,87 (*S,R,R*-**60aa**, dd, *J* = 12,9, 6,1 Hz, 0,14H, CH); 1,85–1,71 (m, 1H, CH); 1,63 (dd, *J* = 13,7, 6,3 Hz, 1H, CH); 1,46 (*S,S,R*-**60aa**, s, 7,74H, $(CH_3)_3$); 1,45 (*S,R,R*-**60aa**, s, 1,26H, $(CH_3)_3$); 1,43 (s, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60aa**: δ 171,5 (C=O); 170,1 (C=O); 168,8 (C=O); 155,9 (C=O); 100,4 (O-C-O); 80,9 (C-O); 80,3 (C-O); 73,9 (C-O); 68,3 (C-O); 52,3 (OCH_3); 49,8 (NCH_2); 41,1 (NCH_2); 28,3 (($CH_3)_3$); 27,2 (CH_2); 25,3 (CH_2); 17,6 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**60aa**: δ 171,5 (C=O); 170,1 (C=O); 169,3 (C=O); 155,9 (C=O); 100,4 (O-C-O); 80,9 (C-O); 80,3 (C-O); 73,5 (C-O); 67,8 (C-O); 52,4 (OCH_3); 49,8 (NCH); 41,1 (NCH_2); 28,3 (($CH_3)_3$); 27,2 (CH_2); 24,8 (CH_2); 18,6 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{18}H_{28}N_2NaO_9^+$: 439,1687 $[M+Na]^+$; encontrado 439,1691.

α-aciloxiamida (**60bb**)



60bb foi obtido a partir de Boc-*L*-tirosina (0,50 mmol; 0,141 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 64% de rendimento (0,162 g) como um óleo amarelado após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,40 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (82:18) de **60bb** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

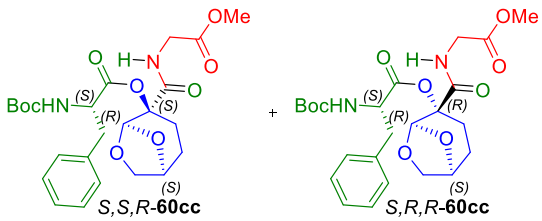
FT-IR (ATR): v 3367 (O-H e N-H *estiramento*), 2978 (C-H *estiramento*), 1746 e 1685 (C=O *estiramento*), 1615 e 1596 (ArC=C *estiramento*), 1517 (N-H *dobramento*), 1441 (CH_2 *dobramento*), 1368 (CH_3 *dobramento*), 1267, 1221 (C-N *estiramento*), 1169, 1135, 1109 e 1045 (C-O *estiramento*), 1011, 976, 924, 891, 828, 789, 736 (aromático *para* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 701, 646 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 82:18): δ 7,41 (sl, 1H, N-H); 7,12 (*S,R,R*-**60bb**, d, *J* = 8,4 Hz, 0,36H, ArH); 7,06 (*S,S,R*-**60bb**, d, *J* = 8,0 Hz, 1,64H, ArH); 7,01 (*S,R,R*-**60bb**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,36H, ArH); 6,82–6,68 (*S,S,R*-**60bb**, m, 1,64H, ArH); 5,98 (*S,R,R*-**60bb**, s, 0,18H, $(OC)_2H$); 5,59 (*S,S,R*-**60bb**, s, 0,82H, $(OC)_2H$); 5,05 (*S,S,R*-**60bb**, d, *J* = 7,0 Hz, 0,82H, N-H); 5,01 (*S,R,R*-**60bb**, d, *J* = 7,9 Hz, 0,18H, N-H); 4,67 (*S,S,R*-**60bb**, sl, 0,82H, OCH); 4,58 (*S,R,R*-**60bb**, s, 0,18H, OCH); 4,53 (*S,R,R*-**60bb**, d, *J* = 7,4 Hz, 0,18H, OCH); 4,46 (*S,S,R*-**60bb**, d, *J* = 6,6 Hz, 0,82H, OCH); 4,21 (dd, *J* = 18,2, 6,3 Hz, 0,82H, NCH); 3,93 (dd, *J* = 15,1, 5,9 Hz, 1H, NCH); 3,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, NCH); 3,75 (*S,R,R*-**60bb**, s, 0,54H, OCH_3); 3,74 (*S,S,R*-**60bb**, s, 2,46H, OCH_3); 3,19 (*S,R,R*-**60bb**, dd, *J* = 14,4, 5,7 Hz, 0,18H, CH); 3,10 (*S,S,R*-**60bb**, dd, *J* = 14,3, 5,4 Hz, 0,82H, CH); 2,99 (dd, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 1H, CH); 2,65–2,52 (m, 1H, CH); 2,47–2,37 (m, 1H, CH); 1,90–1,80 (m, 1H); 1,68–1,59 (m, 1H); 1,45–1,43 (m, 1H); 1,41 (*S,S,R*-**60bb**, s, 7,38H, $(CH_3)_3$); 1,39 (*S,R,R*-**60bb**, s, 1,62H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60bb**: δ 170,5 (C=O); 170,1 (C=O); 169,0 (C=O); 155,3 (C=O); 130,5 (ArC=C); 127,4 (ArC=C); 115,6 (ArC=C); 100,3 (O-C-O); 81,0 (C-O); 80,4 (C-O); 73,9 (C-O); 68,3 (C-O); 54,9 (OCH_3); 52,4 (NCH); 41,1 (NCH_2); 36,5 (CH_2); 28,3 ($(CH_3)_3$); 27,2 (CH_2); 25,3 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60bb**: δ 170,5 (C=O); 170,1 (C=O); 169,0 (C=O); 156,1 (C=O); 130,7 (ArC=C); 115,4 (ArC=C); 100,3 (O-C-O); 81,0 (C-O); 80,4 (C-O); 73,9 (C-O); 68,3 (C-O); 54,9 (OCH_3); 52,4 (NCH); 41,1 (NCH_2); 36,5 (CH_2); 28,3 ($(CH_3)_3$); 27,2 (CH_2); 25,3 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{24}H_{32}N_2NaO_{10}^+$: 531,1949 $[M+Na]^+$; encontrado 531,1944.

α-aciloxiamida (**60cc**)



60cc foi obtido a partir de Boc-*L*-fenilalanina (0,50 mmol; 0,133 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 90% de rendimento (0,222 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,60 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **60cc** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

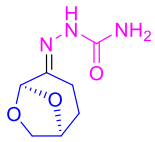
FT-IR (ATR): v 3370 e 3267 (N-H *estiramento*), 2966 e 2933 (C-H *estiramento*), 1764, 1736, 1711 e 1681 (C=O *estiramento*), 1544 (ArC=C *estiramento*), 1435 (N-H *dobramento*), 1366 (CH_3 *dobramento*), 1279, 1250 (C-N *estiramento*), 1217, 1172, 1134, 1088, 1057, 1020 (C-O *estiramento*), 977, 941, 918, 900, 846, 789, 749, 700 (aromático *mono* subst. C–H *dobramento fora do plano*), 671, 645, 618 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 88:12): δ 7,38 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H, N-H); 7,34–7,29 (m, 2H, ArH); 7,27–7,22 (m, 3H, ArH); 5,99 (*S,R,R*-**60cc**, s, 0,12H, $(OC)_2H$); 5,58 (*S,S,R*-**60cc**, s, 0,88H, $(OC)_2H$); 4,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, N-H); 4,67 (*S,S,R*-**60cc**, s, 0,88H, OCH); 4,62–4,59 (*S,R,R*-**60cc**, m, 0,12H); 4,58 (*S,R,R*-**60cc**, s, 0,12H, OCH); 4,52 (*S,S,R*-**60cc**, dd, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 0,88H, NCH); 4,21 (dd, *J* = 18,1, 6,2 Hz, 1H, NCH); 3,95–3,90 (m, 1H, OCH); 3,90–3,84 (m, 2H, NCH e OCH); 3,76 (*S,R,R*-**60cc**, s, 0,36H, OCH_3); 3,75 (*S,S,R*-**60cc**, s, 2,64H, OCH_3); 3,28 (*S,R,R*-**60cc**, dd, *J* = 14,2, 6,2 Hz, 0,12H); 3,21 (*S,S,R*-**60cc**, dd, *J* = 14,2, 5,4 Hz, 0,88H, CH); 3,06 (dd, *J* = 14,2, 7,6 Hz, 1H, CH); 2,59 (dd, *J* = 13,5, 5,6 Hz, 1H, CH); 2,49–2,36 (m, 1H, CH); 1,85 (td, *J* = 13,0, 6,3 Hz, 1H, CH); 1,63 (dd, *J* = 13,7, 6,1 Hz, 1H, CH); 1,41 (*S,S,R*-**60cc**, s, 7,92H, $(CH_3)_3$); 1,37 (*S,R,R*-**60cc**, s, 1,08H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**60cc**: δ 170,4 (C=O); 170,1 (C=O); 168,7 (C=O); 155,9 (C=O); 135,9 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 129,4 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,1 (ArC=C); 100,3 (O-C-O); 81,2 (C-O); 80,3 (C-O); 73,9 (C-O); 68,2 (C-O); 54,8 (OCH_3); 52,3 (NCH); 41,1 (NCH_2); 37,3 (CH_2); 28,3 (($CH_3)_3$); 27,2 (CH_2); 25,3 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**60cc**: δ 170,4 (C=O); 170,1 (C=O); 169,3 (C=O); 155,9 (C=O); 135,9 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 128,4 (ArC=C); 126,8 (ArC=C); 98,9 (O-C-O); 81,2 (C-O); 80,3 (C-O); 73,4 (C-O); 67,8 (C-O); 54,5 (OCH_3); 52,4 (NCH); 41,1 (NCH_2); 38,2 (CH_2); 28,3 (($CH_3)_3$); 27,2 (CH_2); 25,3 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{24}H_{32}N_2NaO_9^+$: 515,2000 $[M+Na]^+$; encontrado 515,2002.

5.4.3 Procedimento para a síntese do ligante 26L-1 a partir do Cireno



26L-1

Empregando um balão de reação (10 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: Cireno (7,61 mmol; 0,780 mL) e cloridrato de semicarbazida (17,30 mmol; 1,930 g) em piridina (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 2 h. Após a conclusão da reação, um sólido foi precipitado. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo e lavado com etanol gelado. O resíduo sólido foi recristalizado em EtOH, proporcionando o produto **26L-1** em 66% de rendimento (0,930 g) como um sólido branco (p.f.: 205-206 °C).[67]

FT-IR (ATR): v 3464, 3403, 3273, 3195, 2898, 1696, 1655, 1570, 1473, 1420, 1342, 1312, 1280, 1079, 1041, 987, 958, 885, 766, 727, 690 cm^{-1}.

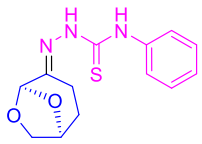
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,28 (s, 1H); 6,33 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 4,68–4,63 (m, 1H); 3,92 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H); 3,69 (ddd, *J* = 7,2, 5,4, 1,3 Hz, 1H); 2,73 (ddd, *J* = 17,0, 7,2, 1,4 Hz, 1H); 2,16 (ddd, *J* = 17,0, 11,3, 8,3 Hz, 1H); 1,90–1,81 (m, 1H); 1,80–1,73 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 157,8; 145,1; 102,0; 72,9; 66,8; 27,5; 18,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_7H_{11}N_3NaO_3^+$: 208,0693 $[M+Na]^+$; encontrado 208,0696.

5.4.4 Procedimento para a síntese dos ligantes 26L-2 e 26L-3 a partir do Cireno

Empregando um balão de reação (10 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: Cireno (1,0 mmol) e amina (1,0 mmol) em EtOH (3,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 2 h. Após a conclusão da reação, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e houve a precipitação de um sólido. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo e lavado com etanol gelado. Os produtos sólidos foram isolados sem nenhuma purificação adicional.



26L-2

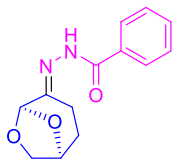
26L-2 foi obtido a partir de Cireno (1,00 mmol; 0,102 mL) e 4-feniltiossemicarbazida (1,00 mmol; 0,167 g) em EtOH (3,0 mL), com 82% de rendimento (0,229 g) como um sólido branco (p.f.: 161-163 °C).

FT-IR (ATR): v 3363, 3274, 2971, 2898, 1523, 1480, 1444, 1415, 1327, 1284, 1182, 1118, 1065, 1036, 959, 882, 744, 691 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,70 (s, 1H); 10,04 (s, 1H); 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (tt, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 5,56 (s, 1H); 4,70 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H); 3,99 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H); 3,74 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 1,2 Hz, 1H); 3,00–2,93 (m, 1H); 2,38–2,29 (m, 1H); 1,95–1,88 (m, 1H); 1,87–1,80 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 177,8; 149,1; 139,4; 128,6; 125,7; 125,7; 101,6; 73,1; 67,0; 28,0; 19,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{16}N_3O_2S^+$: 278,0958 $[M+H]^+$; encontrado 278,0957.



26L-3

26L-3 foi obtido a partir de Cireno (1,00 mmol; 0,102 mL) e benzohidrazida (1,00 mmol; 0,136 g) em EtOH (3,0 mL), com 68% de rendimento (0,165 g) como um sólido branco (p.f.: 178-179 °C).

FT-IR (ATR): v 3221, 2970, 2902, 1649, 1523, 1488, 1334, 1294, 1259, 1169, 1110, 1075, 1030, 986, 960, 886, 793, 722, 697, 650 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,68 (s, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,48 (s, 1H); 4,70 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H); 3,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 2,90 (dd, *J* = 16,9, 6,5 Hz, 1H); 2,34 (dt, *J* = 18,2, 10,1 Hz, 1H); 1,94–1,87 (m, 1H); 1,85–1,79 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 164,1; 155,9; 133,8; 131,6; 128,3; 127,9; 101,4; 72,7; 66,6; 27,5; 19,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{14}N_2NaO_3^+$: 269,0897 $[M+Na]^+$; encontrado 269,0899.

Capítulo II

Reações de Passerini para o acesso direto a α-hidroxiamidas por descarbonilação/descarboxilação de ácido oxálico

1. Revisão bibliográfica

1.1 α-Hidroxiamidas

As moléculas de α-hidroxiamidas desempenham um papel importante na síntese orgânica e farmacêutica. Elas representam uma classe relevante de compostos encontrados em produtos naturais, moléculas bioativas e candidatos a medicamentos.[90] Os exemplos selecionados representados na Figura 23 incluem bradicinina B_1 humana,[91] vitamina B_5,[92] um antagonista de andrógeno,[93] um inibidor peptidomimético,[94] e um inibidor da enzima piruvato desidrogenase quinase 1 (PDK1).[95]

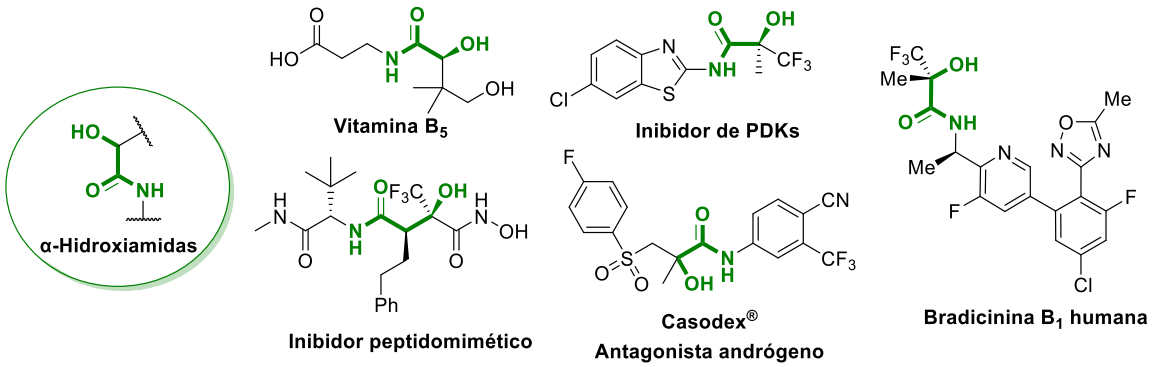


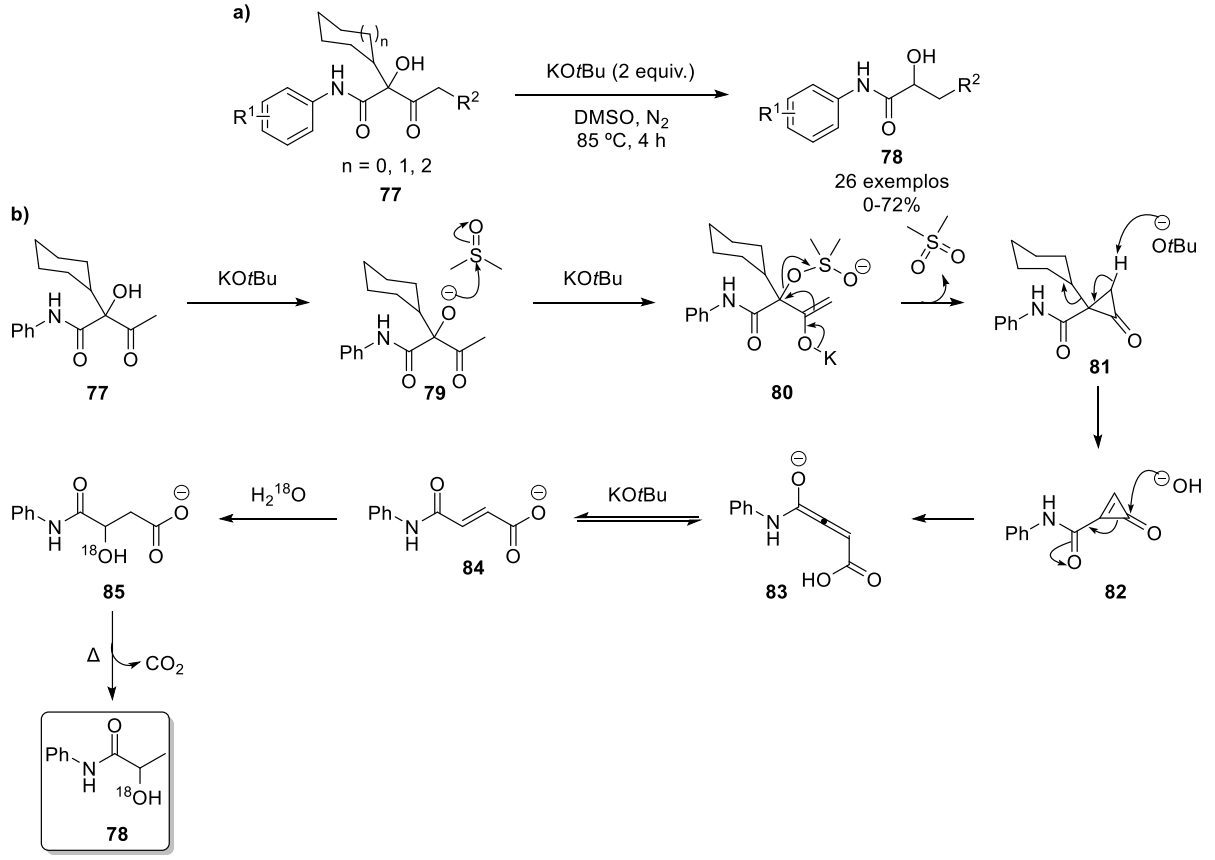
Figura 23. Exemplos selecionados de derivados de α-hidroxiamidas biologicamente ativas.

Algumas abordagens sintéticas recentes para esses compostos incluem condições de reação adversas e o uso de materiais de partida mais complexos. A título de exemplo, Sun e colaboradores reportaram uma metodologia de alquilação descarbonilativa para a formação de α-hidroxiamidas (**78**) por meio de clivagens das ligações C-C, sem o uso de metais de transição (Esquema 41.a).[96] O

[90] a) Yao, Y.; Tong, W.; Chen, J. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 176. b) Stella, S.; Chadha, A. *Catal. Today* **2012**, *198*, 345. c) Chidambaram, R.; Zhu, J.; Penmetsa, K.; Kronenthal, D.; Kant, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6017. d) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Soleimani, K.; Bijanzahdeh, H. R. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *116*, 93.
[91] Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, J. J.; Kuduk, S. D.; Chang, R. K.; Di Marco, C. N.; DiPardo, R. M.; Wan, B. L.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Chang, R. S. L.; Holahan, M. A.; Cook, J. J.; Lemaire, W.; Mosser, S. D.; Bednar, R. A.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Wallace, A. A.; Mei, Q.; Yu, J.; Bohn, D. L.; Clayton, F. C.; Adarayn, E. D.; Sitko, G. R.; Leonard, Y. M.; Freidinger, R. M.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 716.
[92] Depeint, F.; Bruce, W. R.; Shangari, N.; Mehta, R.; O'Brien, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **2006**, *163*, 94.
[93] Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F.; Kandil, S.; Westwell, A. D.; Brancale, A.; McGuigan, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 230.
[94] Sani, M.; Belotti, D.; Giavazzi, R.; Panzeri, W.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*,1611.
[95] Zhang, S. L.; Zhang, W.; Yang, Z.; Hu, X.; Tam, K. Y. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *110*, 87.
[96] Sun, C.; Yu, Y.; Zhang, X.; Liu, Y.; Sun, C.; Kai, G.; Shi, L.; Li, H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4814.

protocolo teve uma grande tolerância aos substituintes no material de partida **77**, como anéis alifáticos de ciclohexila, ciclopentano e cicloheptano, além de suportar diferentes substituintes doadores ou retiradores de elétrons no anel aromático. Entretanto, na presença de um grupo alila ou derivados de éster cetônico e dicetonas em R^2, baixos rendimentos ou ausência de produto foram obtidos. O uso de um carbono quaternário na posição α evidenciou que o grupo α-hidroxi é de fundamental importância para a quebra das ligações C–C.

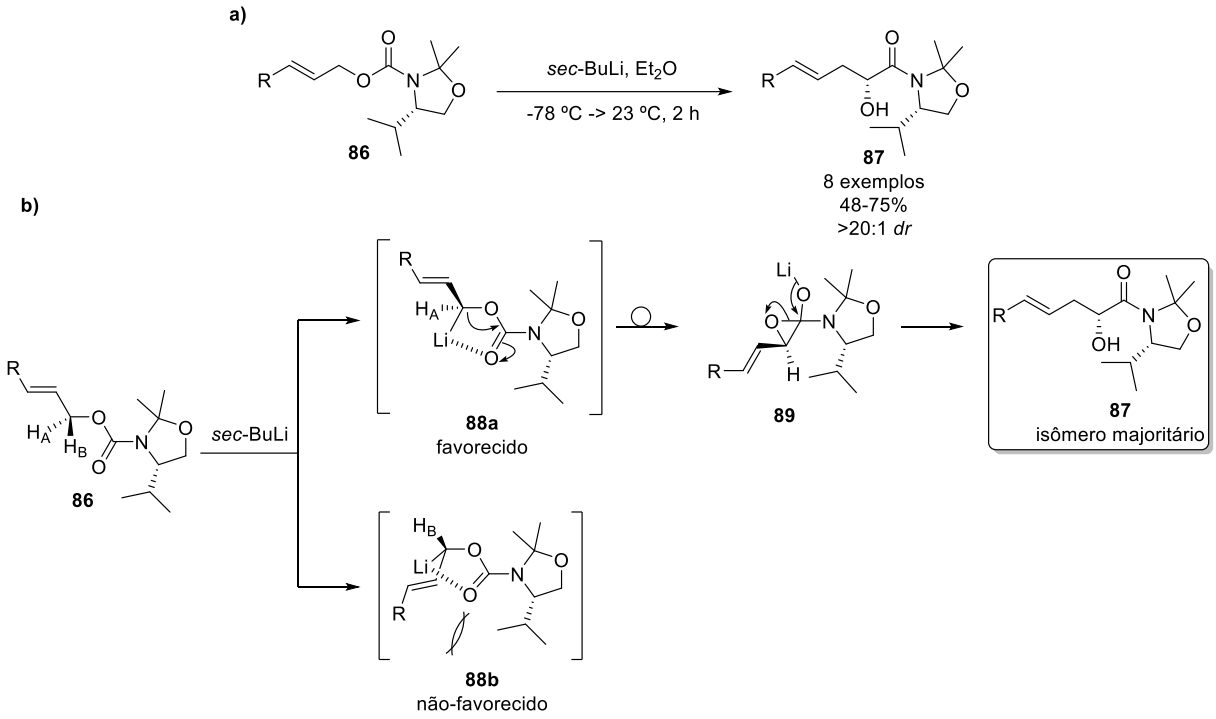
Dessa forma, os autores sugeriram o mecanismo proposto no Esquema 41.b, baseado em dados experimentais, em que não houve a presença de radical ciclohexila ligado ao TEMPO e a constatação de (metilsulfonil)metano ($DMSO_2$) no espectro de CG-EM. Inicialmente, ocorre uma desprotonação pela base KO*t*Bu, gerando o alcóxido **79**, que faz um ataque nucleofílico ao DMSO formando o intermediário **80**. Uma reação de ciclização intramolecular fornece o composto **81**, na qual por uma segunda desprotonação, forma o anel instável de ciclopropenona **82**. Assim, rapidamente esse anel sofre uma reação de abertura por uma molécula de H_2O, produzindo o intermediário alênico **83**, que se isomeriza para a estrutura **84**, um aceptor de adição de Michael. Em seguida, há adição de uma nova molécula de H_2O. Nessa etapa, os autores denotam que pode ser comprovado pela adição de água marcada com ^{18}O. O intermediário **85** favorece uma reação de descarbonilação sob aquecimento, eliminando CO_2 e formando o produto esperado **78**.



Esquema 41. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de alquilação descarbonilativa. **b)** Proposta de mecanismo.

Ghosh e colaboradores relataram a síntese diastereosseletiva de α-hidroxiamidas (**87**) por meio de rearranjos assimétricos de 1,2-carbamoíla (Esquema 42.a).[97] A reação transcorreu, inicialmente, pela desprotonação de carbamatos quirais (**86**) com a base *sec*-butil-lítio, formando os derivados de carbamatos litiados. Posterior aquecimento a 23 ºC resultou no rearranjo de 1,2-carbamoíla para fornecer os produtos α-hidroxiamidas (**87**) em rendimento de moderados a bons (48-75%), com uma excelente diastereosseletividade (>20:1).

O modelo fornecido pelos autores para explicar os resultados observados está relacionado a uma litiação assimétrica, auxiliada pelo grupo quiral de isopropila, ligado ao anel de oxazolidina (Esquema 42.b). Então, há duas possibilidades de desprotonação de hidrogênios (H_A e H_B) pelo *sec*-BuLi, gerando, deste modo, dois possíveis intermediários **88a** e **88b**. Por uma questão estérea, o intermediário **88a** tem sua formação mais favorecida pela desprotonação com uma seletividade facial, levando, assim, à abstração do hidrogênio H_B, que está em posição *anti* em relação ao grupo isopropila. Seguidamente, um rearranjo de 1,2-carbamoíla desse intermediário, resultando na formação do isômero majoritário **87**, cuja estereoquímica foi confirmada por análise de raios-X.

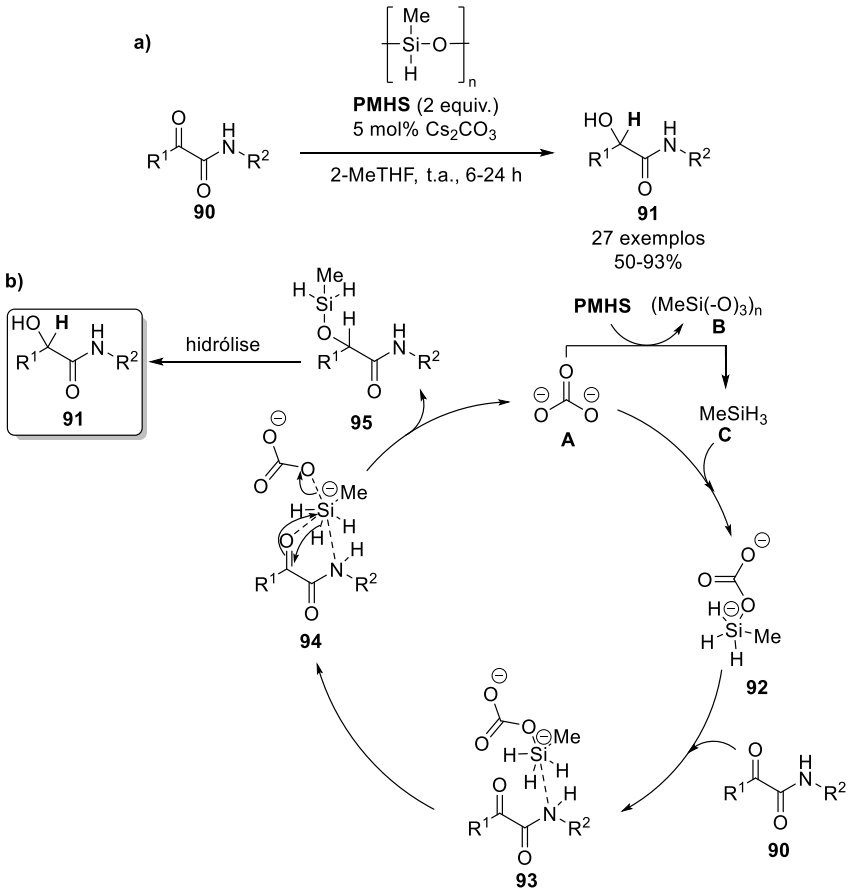


Esquema 42. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de rearranjos assimétricos de 1,2-carbamoíla. **b)** Propostas de estados de transição dos carbamatos litiados e seu rearranjo 1,2.

Destaca-se que os reagentes de α-cetoamidas são utilizados como recurso para se obter as estruturas de α-hidroxiamidas. Dentre os trabalhos apresentados, é relevante a aplicação de reações de hidrossililação nesses derivados, conforme relatado por Kumar e colaboradores (Esquema 43.a).[98]

[97] Ghosh, A. K.; Basu, A. J.; Hsu, C.; Yadav, M. *Chem. - Eur. J.* **2022**, *28*, e202200941.
[98] Kumar, G.; Muthukumar, A.; Sekar, G. *Eur. J. Org.* **2017**, *2017*, 4883.

As moléculas de α-hidroxiamidas (**91**) foram obtidas por meio de cetonas aromáticas e alifáticas de α-cetoamidas (**90**), utilizando uma metodologia que emprega o reagente polimetilhidrossiloxano (PMHS) como fonte de hidreto. Ademais, o uso de 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) e Cs_2CO_3 como solvente e catalisadores, respectivamente, tornou-se indispensável para que a reação ocorresse. A base Cs_2CO_3, por possuir um caráter mais iônico, torna o íon de carbonato mais livremente disponível. O mecanismo proposto no Esquema 43.b se baseia em estudos experimentais. Com o auxílio da detecção por RMN de ^1H, constatou-se a presença de $MeSiH_3$, formado possivelmente *in situ* como consequência da reação entre Cs_2CO_3 com PMHS.

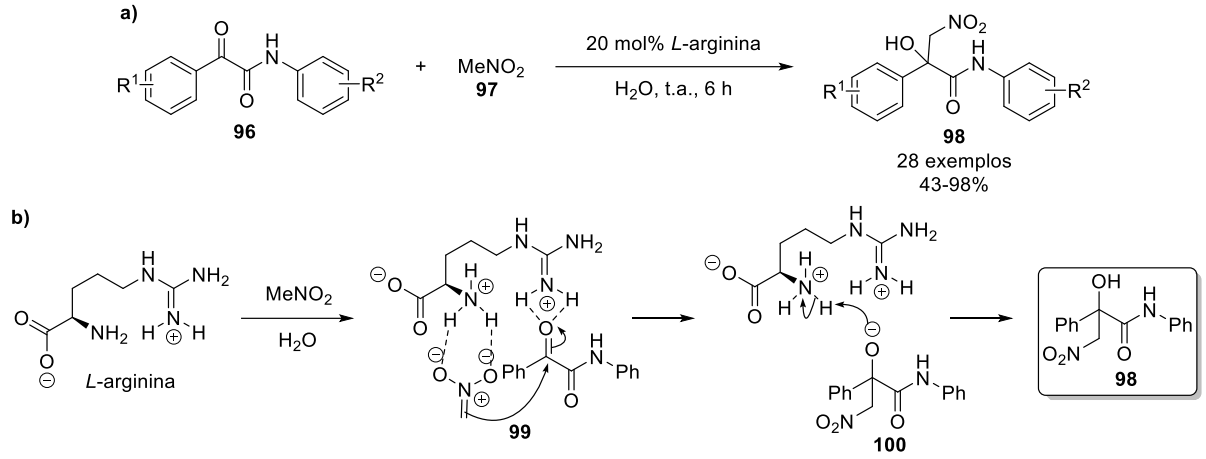


Esquema 43. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio da reação de hidrossililação. **b)** Proposta de mecanismo.

Outrossim, Wu e colaboradores fizeram o uso de uma reação do tipo Henry, catalisada por *L*-arginina, com α-cetoamidas (**96**) e nitrometano (**97**) em água, para fornecer as α-hidroxiamidas (**98**), contendo um centro de carbono quaternário de nitro derivados (Esquema 44.a).[99] No estudo de escopo reacional, foram alcançados, sob condições verdes e brandas, produtos com rendimentos de moderados a excelentes (43-98%), para um amplo escopo de substrato (28 exemplos). Diferentes substituintes doadores ou retiradores de elétrons nos anéis de fenila (R^1) e amida (R^2) foram admitidos com sucesso na reação de Henry, exceto para as amidas substituídas com grupos alquílicos (Me ou

[99] Wu, C.; Hu, B.; Liu, H.; Jiang, J.; Kim, J. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104433.

CH_2CF_3), para as quais foram obtidos menores rendimentos. A proposta de mecanismo citado pelos autores é mostrada no Esquema 44.b. Deste modo, a arginina é responsável por ativar o nitrometano e a α-cetoamida (intermediário **99**), além de ser responsável pelas etapas de transferência de prótons no meio reacional.



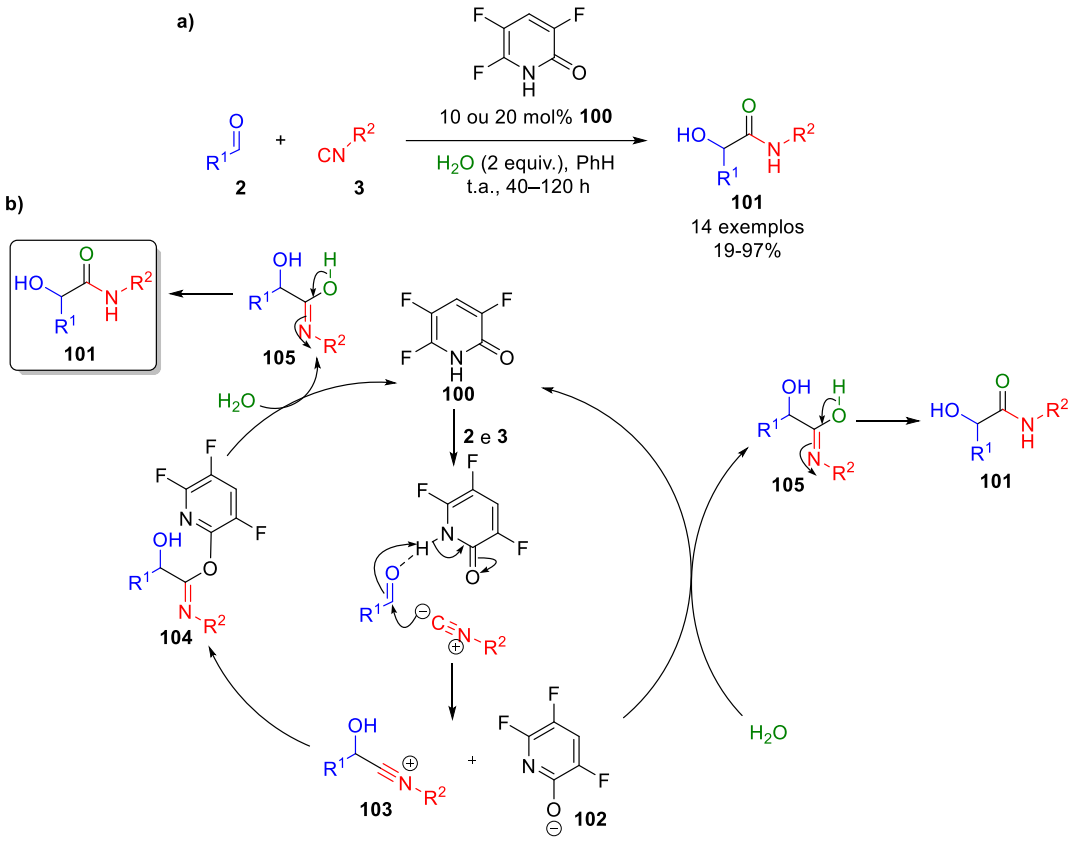
Esquema 44. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de reação do tipo Henry. **b)** Proposta de mecanismo.

1.2 Aplicação de reações truncadas de Passerini para a síntese de α-hidroxiamidas

Uma estratégia direta e simples que pode superar as desvantagens das reações anteriores na síntese de α-hidroxiamidas é a reação de Passerini três-componentes (P-3CR). Essa é uma das reações multicomponentes (RMCs) mais importantes, não apenas por ser a pioneira nas RMCs baseadas em isocianetos, mas também por sua grande aplicação na geração de amplas bibliotecas de moléculas.[100] Desta maneira, as α-hidroxiamidas podem ser sintetizadas por transformações truncadas de Passerini, por exemplo, por meio da interceptação do intermediário de cátion nitrílio (Esquema 6).

Assim, Yamada e colaboradores relataram o uso de 3,5,6-trifluoro-2-piridona (**100**) como um organocatalisador para a α-adição de isocianetos (**3**) a aldeídos (**2**), usando o benzeno (PhH) como solvente e exigindo tempos de reação prolongados (Esquema 45.a).[101] A metodologia sintética tem as vantagens de não necessitar de altas temperaturas, atmosfera inerte ou solvente seco. O emprego de água na reação se tornou essencial para a formação do aduto de Passerini (**101**), dificultando a acetalização dos aldeídos e acelerando as reações de adição. No mecanismo proposto da reação (Esquema 45.b), o catalisador **100** funciona como um ácido de Brønsted, gerando o intermediário de íon nitrílio (**103**), que é capturado pelo alcóxido de piridinila (**102**), formando o imidato **104**. Em seguida, a subsequente hidrólise gera o intermediário de ácido imídico e permite a reciclagem do catalisador (**100**). Por meio de uma isomerização, obtém-se o produto de α-hidroxiamida **101**.

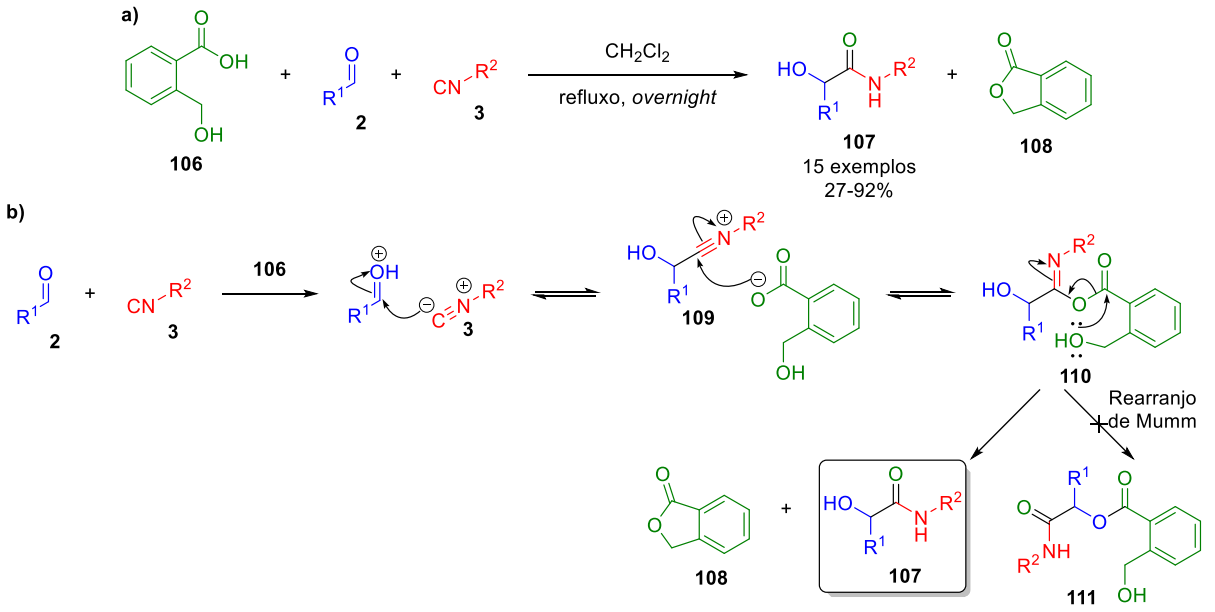
[100] a) Botta, L.; Cesarini, S.; Zippilli, C.; Bizzarri, B. M.; Fanelli, A.; Saladino, R. *Curr. Med. Chem.* **2022**, *29*, 2013. b) Cores, Á.; Clerigué, J.; Orocio-Rodríguez, E.; Menéndez, J. C. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 1009. c) Graziano, G.; Stefanachi, A.; Contino, M.; Prieto-Díaz, R.; Ligresti, A.; Kumar, P.; Scilimati, A.; Sotelo, E.; Leonetti, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6581.d) Messire, G.; Caillet, E.; Berteina-Raboin, S. *Catalysts* **2024**, *14*, 593.
[101] Yamada, T.; Hirose, T.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Eur. J. Org.* **2015**, *2015*, 296.



Esquema 45. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de α-adição organocatalítica de isocianetos a aldeídos. **b)** Proposta de mecanismo.

Outra modificação na reação de Passerini foi feita por Serafini e colaboradores, que fizeram o uso do ácido 2-hidroximetilbenzóico (**106**) como um substituto eficaz da água (Esquema 46.a). [102] Esse método também sofre de longos tempos de reação e da formação de uma ftalida (**108**), como um subproduto (embora ele possa ser reciclado de volta ao substrato ácido). Um mecanismo proposto para a reação é descrito no Esquema 46.b. Depois da etapa de adição nucleofílica do isocianeto (**3**) ao aldeído (**2**), o ácido 2-hidroximetilbenzóico intercepta o íon nitrílio (**109**) para formar o intermediário **110**. Desse modo, esse intermediário sofre uma reação de ciclização intramolecular em vez de um clássico rearranjo de Mumm, levando aos compostos **107** e **108**. Assim, preconiza que a posição α por estar estericamente impedida, torna impossível o rearranjo. Ademais, o protocolo de reação não funcionou para acetona, 2-butanona, ciclohexanona e acetofenona.

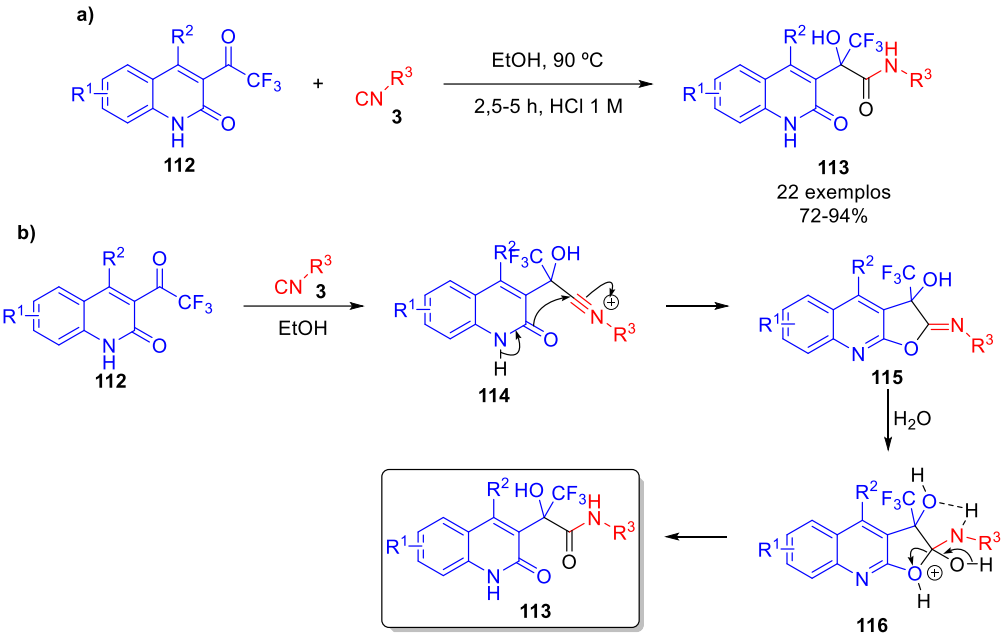
[102] Serafini, M.; Griglio, A.; Oberto, E.; Pirali, T.; Tron, G. C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4786.



Esquema 46. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de ácido 2-hidroximetilbenzóico. **b)** Proposta de mecanismo.

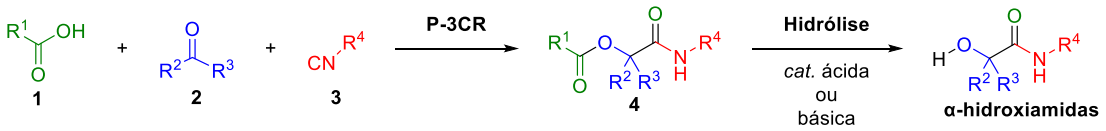
Madhu e colaboradores empregaram 3-trifluoroacetil-quinolin-2(1*H*)-onas (**112**) como substitutas de carbonila e ácido para gerar os derivados de α-trifluorometil-α-hidroxicarboxamidas (**113**) (Esquema 47.a).[103] O grupo amida presente nesse composto, devido à existência de um oxigênio reversível, funciona como um componente ácido e nucleofílico. Em estudos experimentais de controle, verificou-se que a presença do grupo retirador de elétrons de trifluorometila (-CF_3) no reagente **112** se mostrou essencial, juntamente, com o uso de EtOH como solvente. Conforme o mecanismo apresentado no Esquema 47.b, a captura do intermediário de cátion nitrilo (**114**) ocorreu pelo ataque nucleofílico de oxigênio do grupo amida nessa reação, fornecendo o carboximidato exocíclico **115**, intermediário que foi isolado e caraterizado. A subsequente hidrólise desse intermediário leva à abertura do anel (**116**) e posterior formação das α-hidroxiamidas (**113**).

[103] Madhu, D.; Jetti, V. R.; Narsaiah, B.; Punna, N. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2301.



Esquema 47. a) Síntese de α-hidroxiamidas por meio de derivados de quinolinas. **b)** Proposta de mecanismo.

Uma abordagem indireta às α-hidroxiamidas envolve reações normais de Passerini com o componente ácido, seguidas de hidrólise do éster, ou seja, por meio de uma síntese em duas etapas (Esquema 48).[104] No entanto, essa abordagem envolve o aumento de etapas reacionais e, consequentemente, um aumento no tempo reacional e na produção de resíduos. Além disso, alguns grupos funcionais podem apresentar alta sensibilidade a meios ácidos ou básicos, usualmente empregados em reações de hidrólise de ésteres, influenciando significativamente a reatividade e a seletividade das transformações químicas.[105]

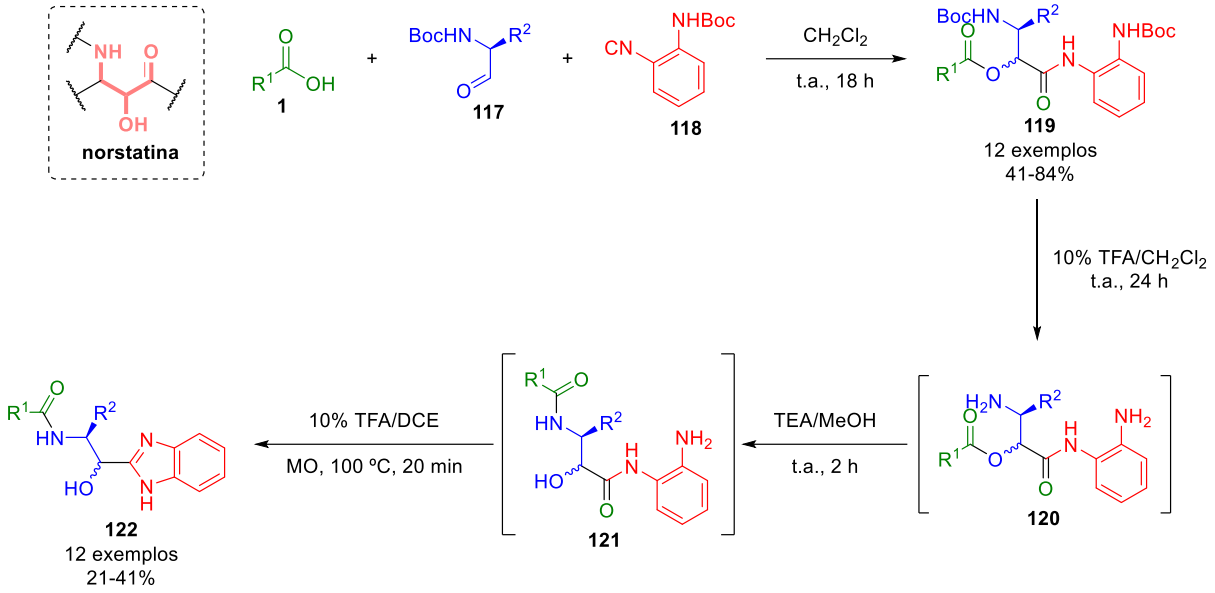


Esquema 48. Síntese de α-hidroxiamidas por meio de reações de Passerini, seguida de uma hidrólise.

Por exemplo, Shaw e colaboradores fizeram uso dessa abordagem (Esquema 49) para a síntese de novos análogos da norstatina via metodologia de ciclização PADAM (reação de Passerini – reação de desproteção de amina – migração de acila).[106] Isso é, um protocolo que envolveu o uso de aldeídos (**117**) e o isocianeto (**118**), ambos protegidos com Boc, necessitando, assim, depois da

[104] a) Bender, M. L.; Turnquest, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1656. b) Lai, J.; Huang, H.; Lin, M.; Xu, Y.; Li, X.; Sun, B. *Front. Microbiol.* **2023**, *13*, 1.
[105] Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056.
[106] Shaw, A. Y.; Medda, F.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1313.

formação do aduto de Passerini (**119**), mais três etapas adicionais para a obtenção da molécula-alvo **122**.



Esquema 49. Síntese de novos análogos de norstatina via metodologia de ciclização PADAM.

Portanto, as α-hidroxiamidas são uma classe essencial de compostos encontrados em produtos naturais e moléculas bioativas de candidatos a medicamentos. Apesar disso, os procedimentos sintéticos para esses compostos envolvem metodologias pouco triviais ou reagentes de difícil acesso. Assim, neste capítulo será relatada uma abordagem fácil, nova e direta desses compostos, por intermédio da descarboxilação do ácido oxálico durante a reação de Passerini três-componentes (P-3CR) em condições livres de solvente, sob aquecimento por micro-ondas. Essa metodologia muito conveniente forneceu os compostos por meio de uma descarboxilação intramolecular concertada do intermediário de α-aciloxiamida.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

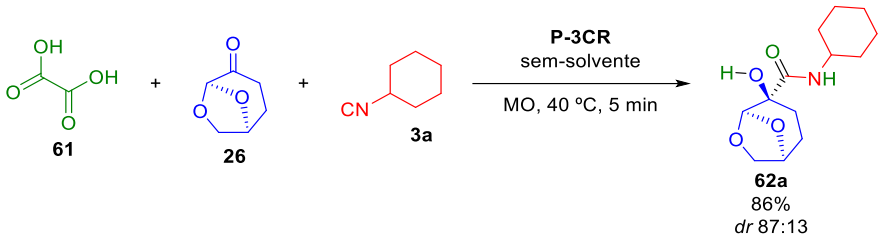
- Relatar uma nova abordagem fácil para a síntese de α-hidroxiamidas por intermédio da reação de Passerini três-componentes (P-3CR), usando o ácido oxálico como fonte de grupo hidroxila para uma variedade de aldeídos ou cetonas e isocianetos, sob condições estudadas no capítulo anterior, isentas de solvente e com aquecimento por micro-ondas.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar um acervo de α-hidroxiamidas para diversas cetonas, verificando suas limitações do protocolo;
- Elaborar um escopo de α-hidroxiamidas para diversos aldeídos;
- Verificar a fitotoxicidade de α-hidroxiamidas em bioensaios de coleóptilo; e
- Expandir o protocolo à reação de Ugi quatro-componentes (U-4CR), a fim de obter as estruturas de α-aminoamidas.

3. Resultados e discussão

Durante nossos estudos em andamento sobre a reação de Passerini, usando o composto de base biológica Cireno (**26**), estudado no capítulo anterior, descobrimos que, após a reação com ácido oxálico (**61**) e isocianeto de ciclohexila (**3a**) em condições isentas de solvente e sob aquecimento em micro-ondas (MO), um processo de descarboxilação ocorreu (Esquema 50). Esse processo levou diretamente à formação de uma α-hidroxiamida (**62a**) com alto rendimento (86%) e boa seletividade (87:13).



Esquema 50. Reação de Passerini de Cireno e ácido oxálico, levando diretamente a uma α-hidroxiamida.

Inicialmente, para confirmar a formação do produto **62a**, foram feitas espectroscopias de RMN de ^{1}H e ^{13}C. No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 24), ficou clara a formação de um aduto de Passerini, devido à presença de um dupleto em 7,03 ppm e de um multipleto em 3,84–3,74 ppm, referentes à incorporação do componente de isocianeto de ciclohexila (**3a**) ao aduto. A presença de um provável grupo hidroxila foi constatada pelo simpleto largo em 3,37 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25), de fato, corroborou a formação da estrutura do produto **62a** em uma mistura isomérica. Isso foi evidenciado pela presença de apenas uma carbonila (C=O) em 171,3 ppm, deslocamento químico característico de uma amida, e pela ausência dos sinais de carbonilas advindos do componente ácido oxálico (**61**). Os sinais característicos de acetal (O-C-O) em 102,3 ppm e dos carbonos ligados ao átomo de oxigênio (C-O), entre 73,0-67,3 ppm, confirmaram a presença do esqueleto do Cireno. A formação da ligação de amida (C-N) foi constatada pelo sinal em 48,5 ppm, juntamente com os sinais alifáticos do anel de ciclohexila (CH_2) em valores abaixo de 33 ppm.

O espectro de massa de alta resolução EMAR (Figura 26) ratificou a presença do aduto **62a** nas formas protonada $[M+H]^+$ ou sodiada $[M+Na]^+$. Uma proposta para o mecanismo de fragmentação é apresentada no Esquema 51. Inicialmente, ocorre uma β-eliminação, gerando o íon **62a-i**, e a subsequente eliminação de uma molécula de amônia forma o intermediário **62a-ii**. Esse íon sofre uma reação de adição pelo átomo de oxigênio do grupo hidroxila, produzindo a lactona instável **62a-iii**. A abertura desta lactona pelo átomo de oxigênio adjacente leva à formação do ácido carboxílico **62a-iv**, no qual uma reação de descarboxilação intramolecular forma o íon **62a-v**. Os picos com razões *m/z* baixas podem ser decorrentes de uma fragmentação alternativa para o anel de ciclohexila, que gera o íon **62a-vi** por meio de uma fragmentação com retenção de carga. Essa estrutura tem a característica de sofrer uma reação de abertura (**62a-vii),** seguida de uma perda de alceno (**62a-viii)**.

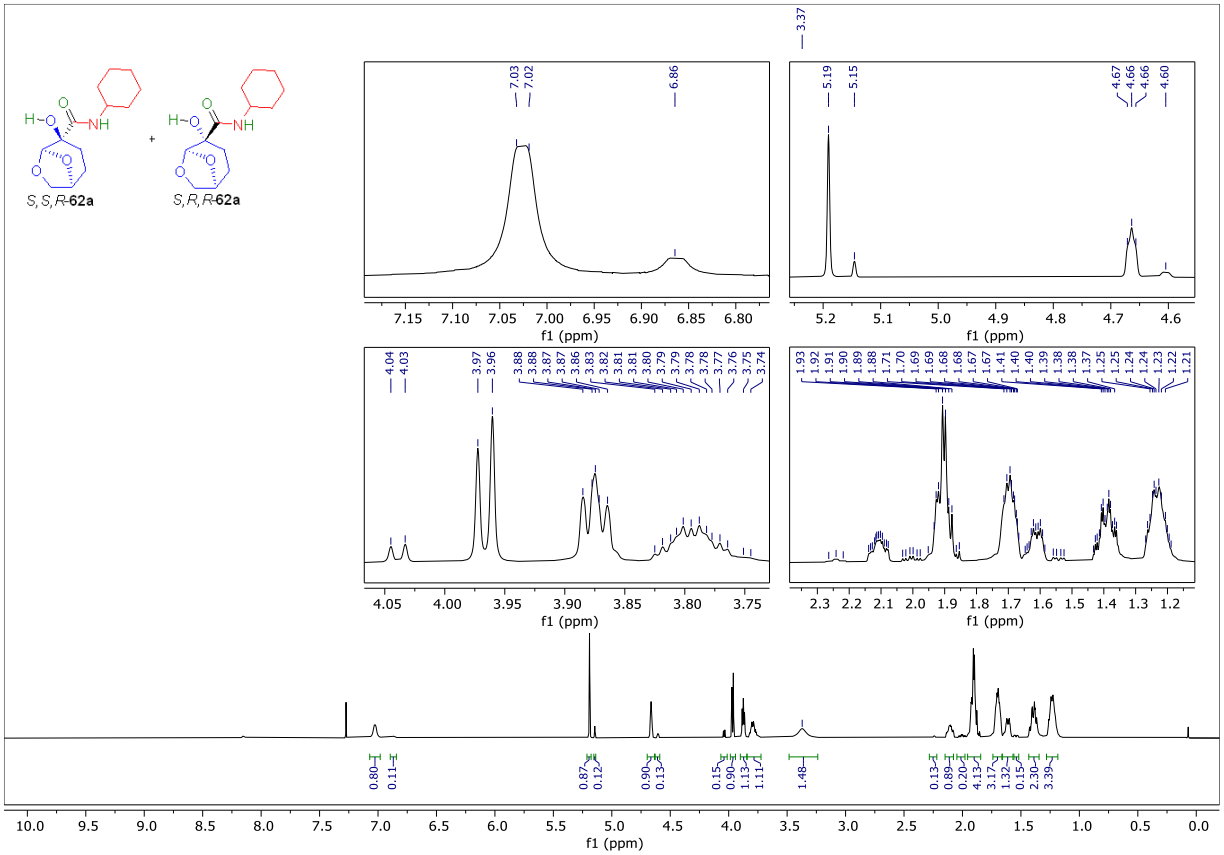


Figura 24. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.

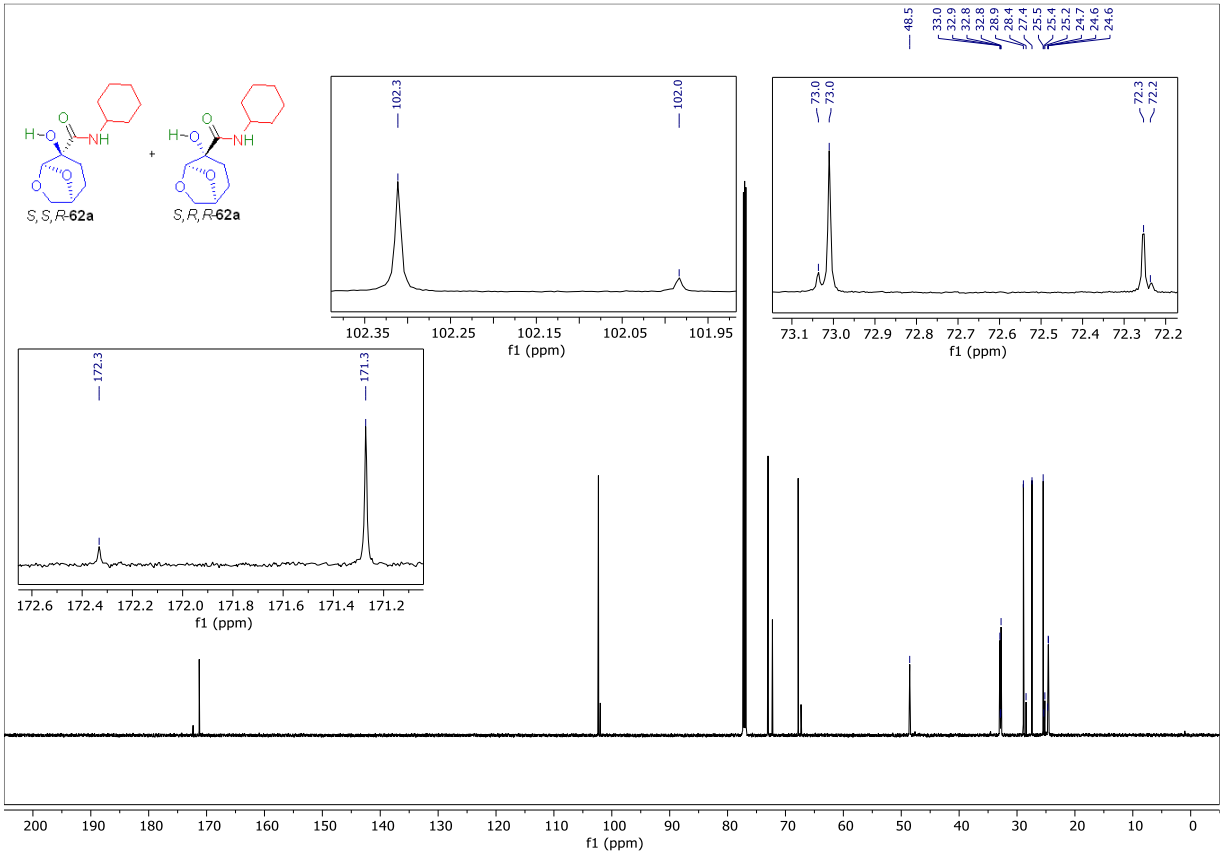


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.

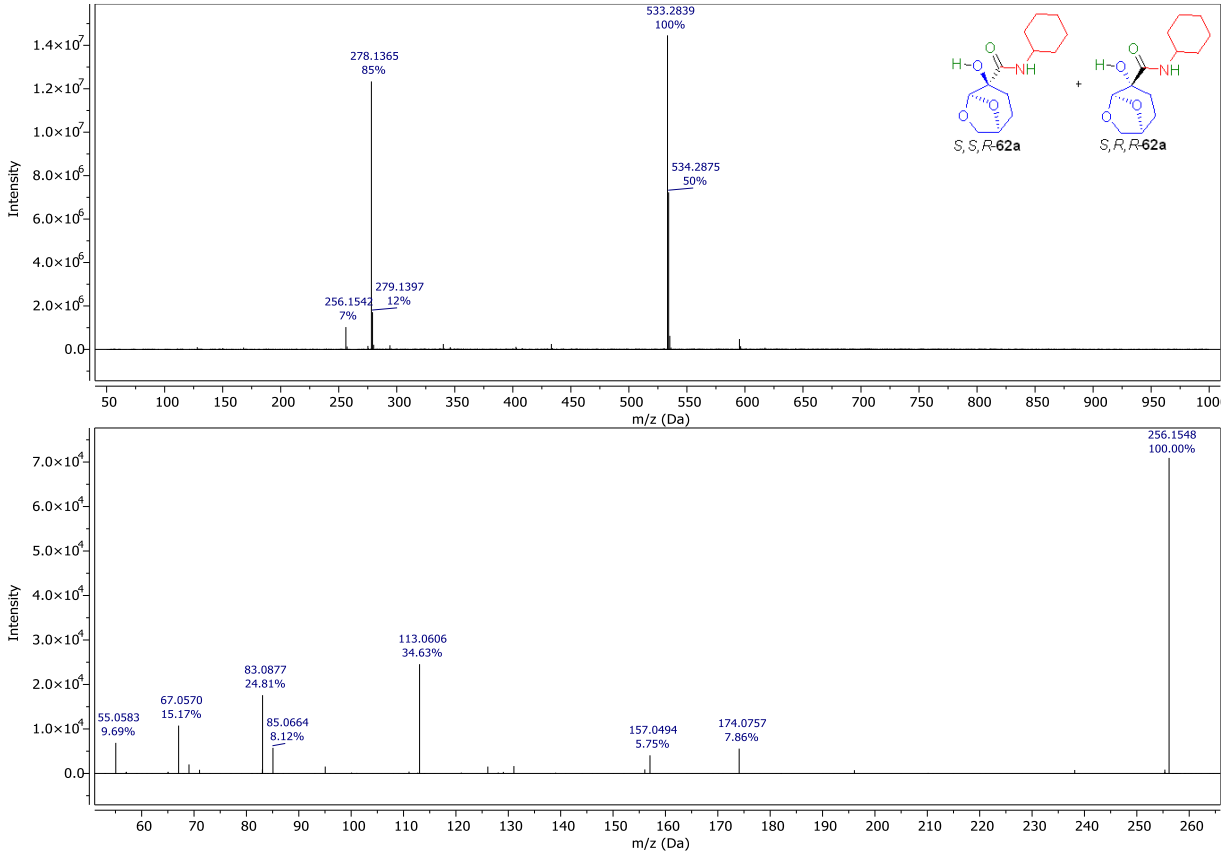
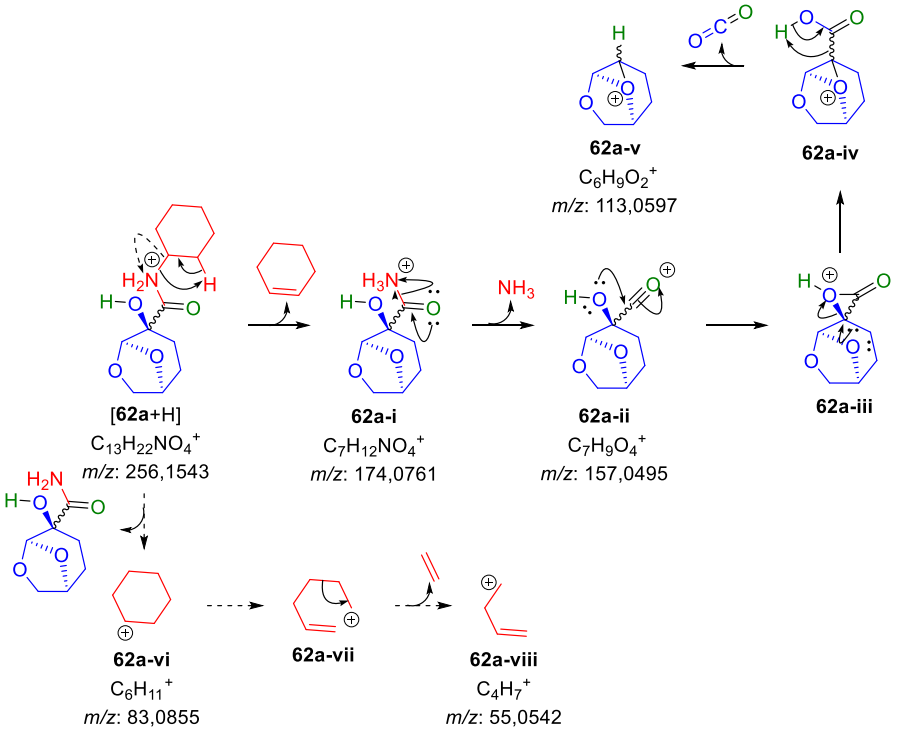


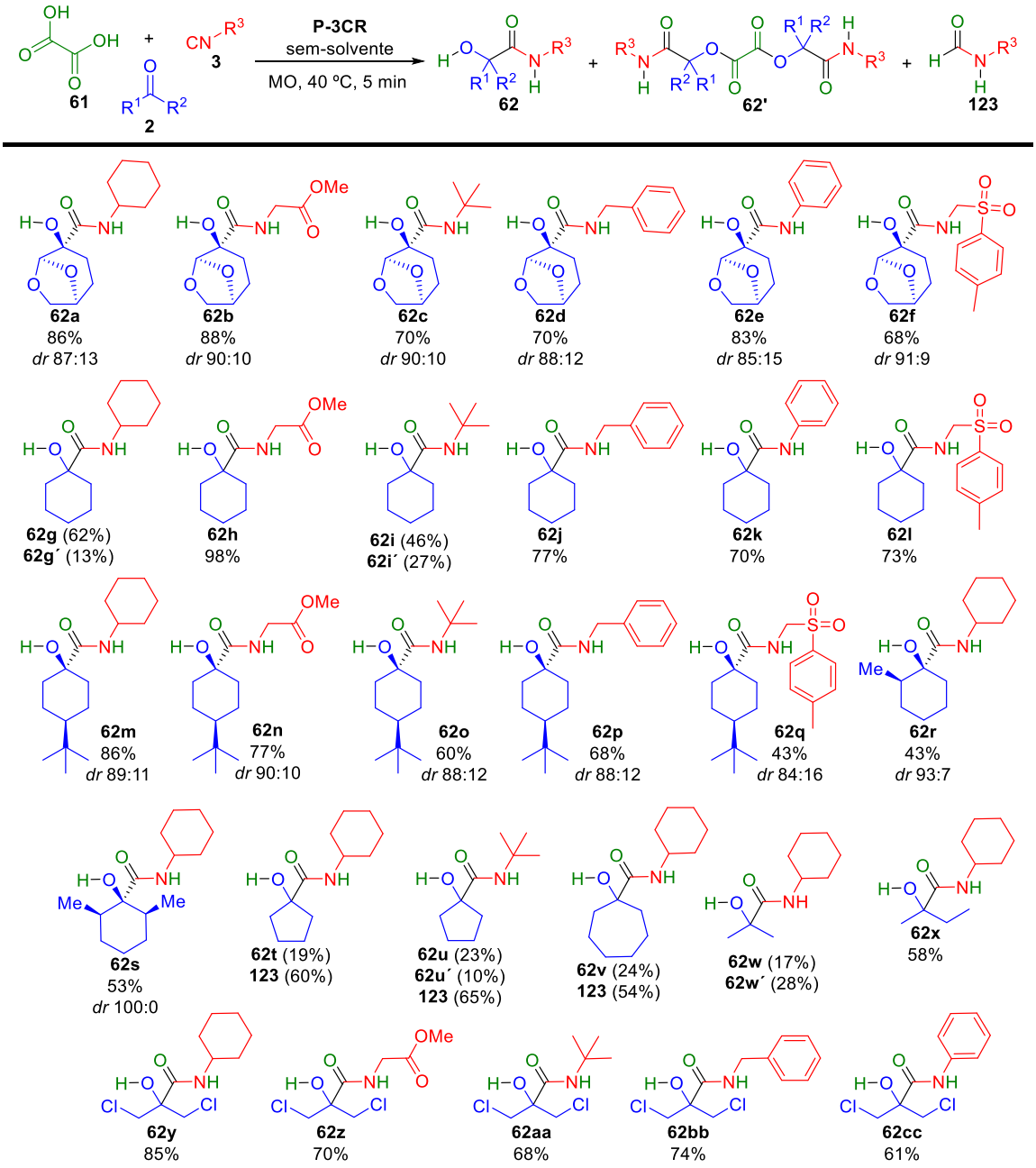
Figura 26. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62a** e MS^2 $[M+H]^+$.



Esquema 51. Proposta de fragmentações para o composto **62a**.

3.1 Escopo de reação

Dessa maneira, as condições de reação otimizadas (MO, 40 ºC, 5 min) do capítulo anterior foram aplicadas a um escopo com uma grande gama de cetonas (**2**) e isocianetos (**3**) para a obtenção das α-hidroxiamidas (**62**) (Esquema 52). Em geral, a eficiência do processo de descarboxilação dependeu do tipo de composto carbonílico utilizado.



Esquema 52. Escopo para a síntese de α-hidroxiamidas por meio da reação de Passerini com cetonas. [a] Condições de reação: ácido oxálico (0,5 mmol), cetona (0,5 mmol) e isocianeto (0,5 mmol) em condições sem-solvente, sob aquecimento por micro-ondas. [b] As estruturas foram confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR. [c] As diastereosseletividades foram estimadas por espectroscopia de RMN de ^{1}H.

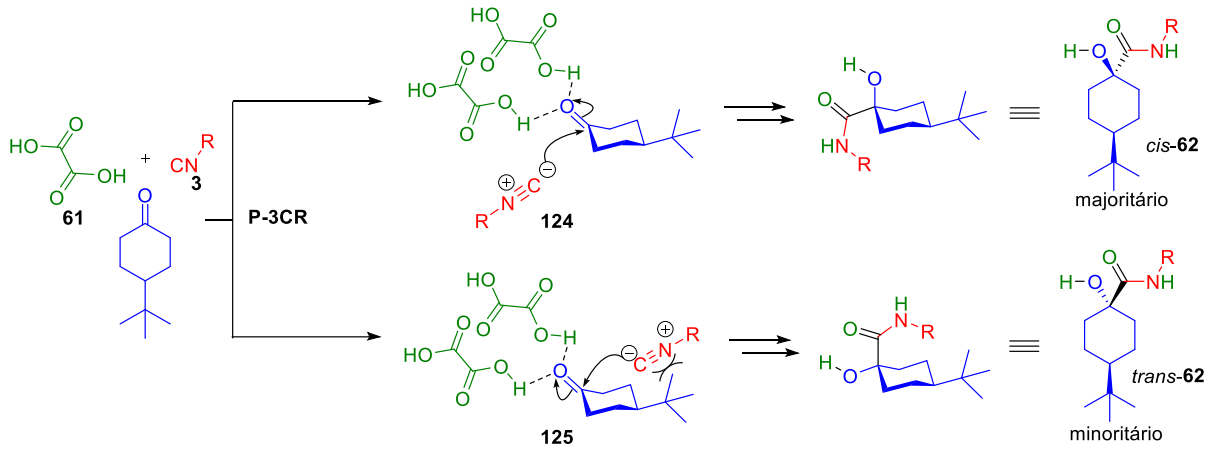
A utilização de Cireno originou as correspondentes α-hidroxiamidas (**62a-f**) com elevados rendimentos (até 88%) e elevadas diastereosseletividades (até 91:9). Destaca-se que os hidrogênios acetais em aproximadamente 5,19 ppm (majoritário) e 5,15 ppm (minoritário), observados nos espectros de RMN de ^{1}H, foram utilizados para estimar a proporção diastereoisomérica. Com base nos resultados do capítulo anterior, esses dois isômeros foram designados como *S*,*S*,*R*-**62** e *S*,*R*,*R*-**62**, respectivamente.

Quando foram utilizadas cetonas de anel de seis membros, tais como ciclohexanona, os rendimentos dos produtos **62g-l** variaram de moderados a bons (46-98%). O uso de isocianetos de ciclohexila e *terc*-butila deu origem aos produtos **62g** e **62i**, respectivamente, acompanhados por pequenas quantidades (13-27%) dos produtos duplos Passerini **62g´**e **62i´**. Notavelmente, o emprego de 4-*terc*-butilciclohexanona, uma cetona pró-quiral, forneceu α-hidroxiamidas **62m-q** com rendimentos de moderados a bons (43-86%) e excelentes diastereosseletividades em dois casos (**62m** e **62n**). A 2-metilciclohexanona apresentou uma alta seletividade, enquanto um controle completo da estereosseletividade foi obtido com 2,6-dimetilciclohexanona (produtos **62r** e **62s**, respectivamente).

A utilização de ciclopentanona e cicloheptanona também proporcionou os produtos esperados (**62t-v**), embora com rendimentos mais baixos (<24%), devido a uma reação competitiva entre o isocianeto (**3**) e o ácido oxálico (**61**), que levou à produção das respectivas formamidas (**123**). A acetona deu uma mistura do produto esperado (**62w**) e do produto truncado de Passerini (**62w'**) em baixos rendimentos. Entretanto, o uso de butanona forneceu apenas o produto **62x** com moderado rendimento (58%). A α,α´-dicloroacetona mostrou-se muito eficaz nessas reações, fornecendo os produtos **62y-cc** com bons rendimentos (61-85%). Dessa forma, o presente protocolo mostrou-se mais versátil pela incorporação de cetonas na síntese de α-hidroxiamidas, sendo um substrato menos utilizado em comparação aos aldeídos nas reações de Passerini.[107]

Os principais diastereômeros nos produtos **62a-f** não puderam ser determinados por análise de difração de raios-X de cristal único. No entanto, foram atribuídos por analogia com nosso estudo sobre a reação de Passerini com Cireno, visto no capítulo anterior. As atribuições dos isômeros majoritários nas reações com 4-*terc*-butilciclohexanona (produtos **62m-q**) são facilmente explicadas por um controle de abordagem estérea. Isso sugere que a formação do isômero termodinâmico deve ser favorecida. O ataque nucleofílico equatorial favorecido do isocianeto ao grupo carbonila produz o produto *cis*, termodinamicamente mais estável (Esquema 53). Além disso, a análise dos deslocamentos químicos das misturas de produtos *trans*/*cis* concordou com o efeito *gauche*, proposto por Gorenstein em espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27), no qual os sinais dos isômeros *cis* são blindados em comparação com o isômero *trans*.[108]

[107] a) Baker, R. H.; Schlesinger, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1499. b) Remy, L.; Sudre, G.; Charlot, A.; Fleury, E. *Carbohydr. Polym.* **2023**, *320*, 121228.
[108] a) Gorenstein, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2254. b) Bottin-Strzalko, T.; Roux-Schmitt, M. C. *Org. Magn. Reason.* **1980**, *14*, 145. c) Basso, E. A.; Kaiser, C.; Rittner, R.; Lambert, J. B. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 205. d) Kleinpeter, E.; Seidl, P. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 680.



Esquema 53. Determinação da configuração absoluta do isômero principal para os produtos **62m-q**.

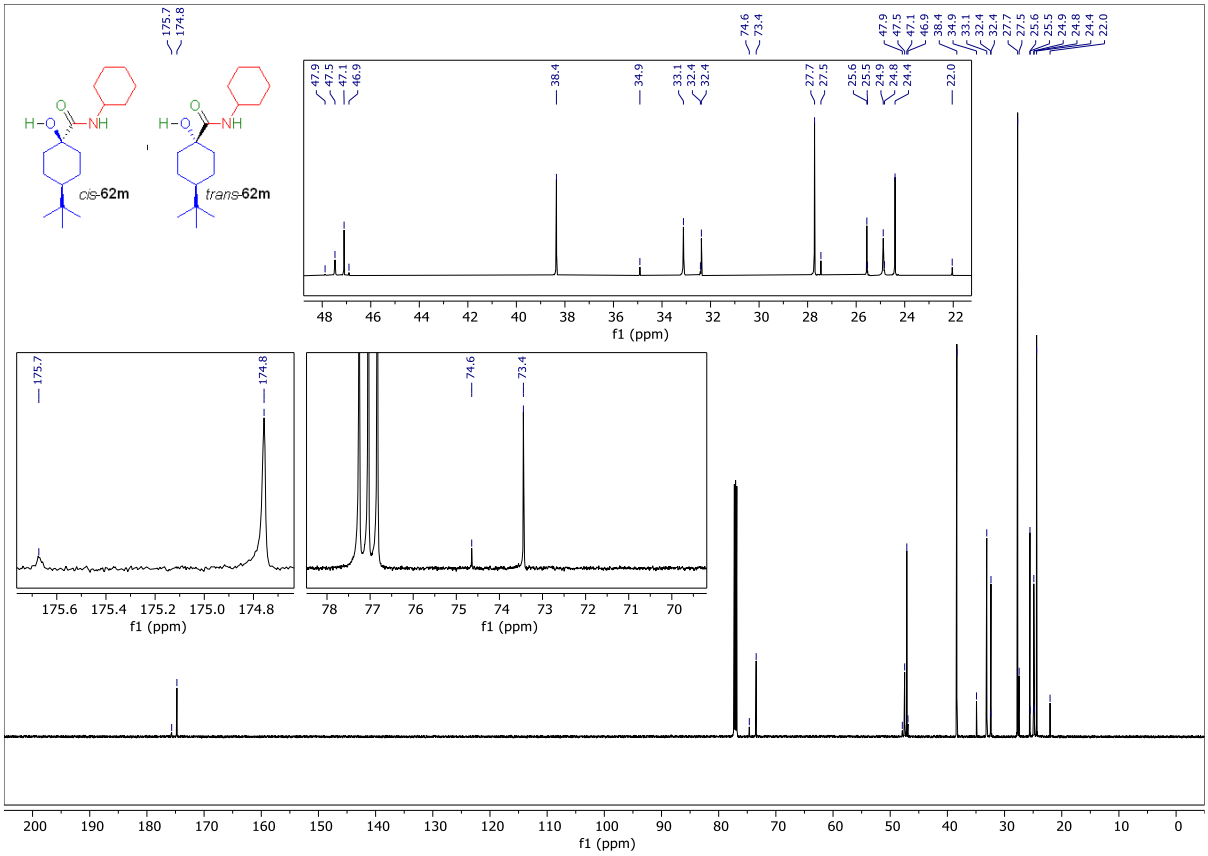
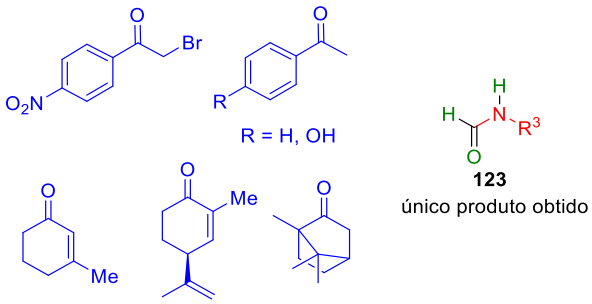


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62m**.

A utilização de cetonas α, β-insaturadas, aromáticas, ou altamente impedidas não proporcionou os produtos desejados (Esquema 54). Em vez disso, as respectivas formamidas (**123**) foram obtidas

quantitativamente, o que pode ser atribuído à menor eletrofilicidade desses substratos em relação ao ataque nucleofílico do isocianeto.[109]



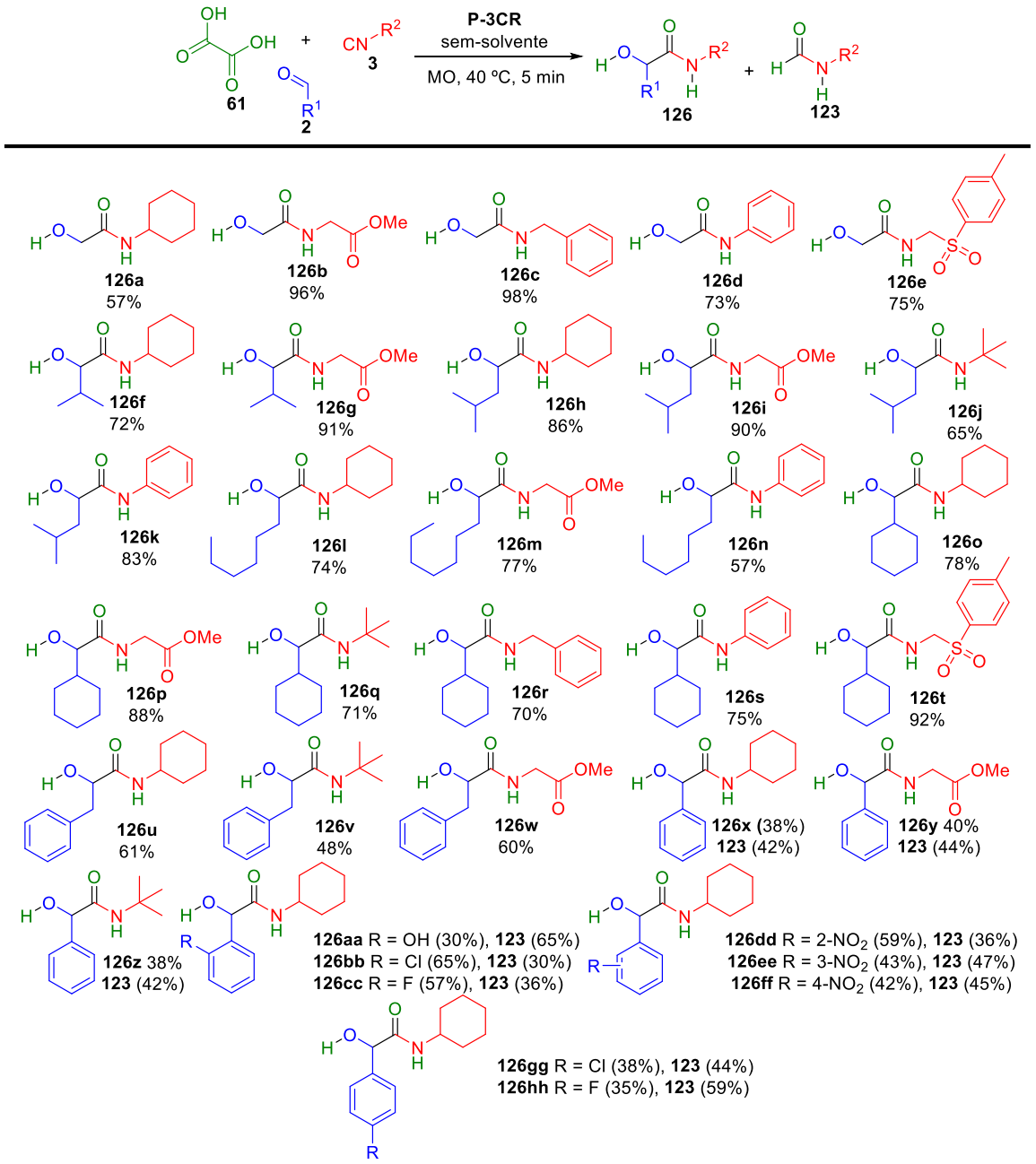
Esquema 54. Substratos malsucedidos para a reação de Passerini entre ácido oxálico, cetonas e isocianetos.

É importante notar que a liberação de gases (possivelmente CO_2 e CO) foi perceptível no tubo de reação durante a adição do isocianeto ao meio de reação à temperatura ambiente. No entanto, optou-se pela utilização de um aquecimento brando por micro-ondas, uma vez que a reação à temperatura ambiente exigiu mais de 30 minutos para cessar a evolução de gás. Além disso, observou-se um rendimento menor para o produto concorrente truncado de Passerini duplo **62'**, utilizando o aquecimento por micro-ondas. As reações em temperaturas mais elevadas também se mostraram ineficazes para aumentar os rendimentos dos produtos, como **62t** e **62x**. Por exemplo, o aumento da temperatura para 60 ou 120 ºC não melhorou os rendimentos, uma vez que a reação competitiva para a formação do subproduto de formamida (**123**) parece ser altamente favorecida com esses compostos oxo. A ordem de adição dos reagentes também foi investigada, inicialmente, o isocianeto e o composto oxo foram misturados, seguidos pela adição lenta de ácido oxálico. Novamente, não houve mudança no rendimento. A adição de um catalisador na primeira etapa, como TFA, não se mostrou eficaz.

Em seguida, o escopo dessas reações de Passerini foi ampliado, usando aldeídos (**2**) para fornecer α-hidroxiamidas (**126**) contendo álcoois primários ou secundários em sua estrutura (Esquema 55). Em geral, os aldeídos alifáticos mostraram-se muito eficazes, tolerando diferentes grupos alquilas e fenilas, com diferentes cadeias carbônicas de até 7 carbonos, proporcionando os álcoois esperados (**126a-w**) com rendimentos muito bons, na maioria dos casos. Curiosamente, ao utilizar aldeídos alifáticos, não foi observada a presença do subproduto de hidrólise do isocianeto (**123**), nem do produto truncado de Passerini.

Por outro lado, os aldeídos aromáticos mostraram-se menos eficazes, resultando apenas em rendimentos moderados de produtos (**126x-hh**), juntamente com as formamidas (**123**), provavelmente devido à menor eletrofilicidade desses compostos. Apesar disso, para os aldeídos contendo fortes grupos retiradores de elétrons, como cloro (-Cl), flúor (-F) e nitro (-NO_2), observou-se um aumento nos rendimentos. Outrossim, não foram observados produtos duplos de Passerini para esses aldeídos.

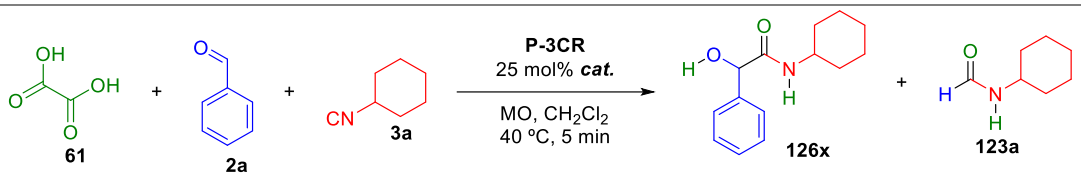
[109] Mayer, R. J.; Allihn, P. W. A.; Hampel, N.; Mayer, P.; Sieber, S. A.; Ofial, A. R. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4850.



Esquema 55. Escopo para a síntese de α-hidroxiamidas por meio da reação de Passerini com aldeídos. [a] Condições de reação: ácido oxálico (0,5 mmol), aldeído (0,5 mmol) e isocianeto (0,5 mmol) em condições sem-solvente sob aquecimento por micro-ondas. [b] As estruturas foram confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

Com o objetivo de aumentar os rendimentos das reações com aldeídos aromáticos, foi realizado um estudo utilizando diferentes ácidos de Brønsted ou Lewis na reação de Passerini entre ácido oxálico (**61**), benzaldeído (**2a**) e isocianeto de ciclohexila (**3a**) como reagentes modelo (Tabela 5). Todavia, a formamida **123a** foi o principal produto na maioria dos casos, juntamente com o benzaldeído que não reagiu.

Tabela 5. Uso de ácidos de Brønsted ou Lewis na reação de Passerini entre ácido oxálico (**61**), benzaldeído (**2a**) e isocianeto de ciclohexila (**3a**).[a]

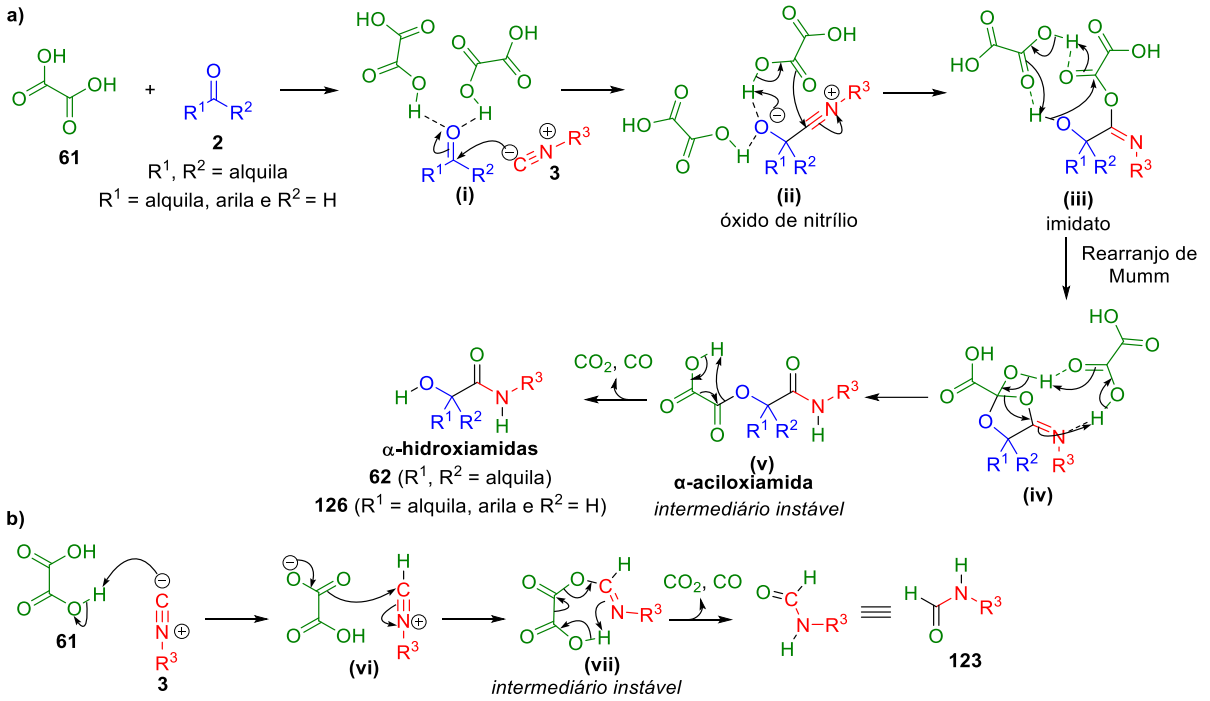


Entrada	Catalisador	126x (%)[b]	123a (%)[b]
1	$ZnBr_2$	10	3
2	$CuBr_2$	13	2
3	$CuSO_4$	16	67
4	$FeCl_3$	3	38
5	$NiBr_2$	22	78
6	$Sc(OTf)_3$	-	-
7	PTSA	33	29

[a] Condições de reação: ácido oxálico (0,5 mmol), benzaldeído (0,5 mmol), isocianeto de ciclohexila (0,5 mmol) e catalisador ácido de Brønsted ou Lewis (25% em mol) em CH_2Cl_2 (0,25 mL) sob aquecimento por micro-ondas. [b] Conversão estimada por CG-EM.

À vista disso, um mecanismo plausível para a síntese de α-hidroxiamidas a partir da reação de Passerini é mostrado no Esquema 56.a, com base nos resultados obtidos. Inicialmente, a adição nucleofílica de isocianeto (**3**) ao aldeído/cetona ativado **(i)** resulta na formação do íon nitrílio intermediário **(ii)**, seguida pelo ataque nucleofílico do ácido carboxílico (**1**), formando o imidato **(iii)**. Então, ocorre uma transferência de acila para o grupo hidroxila vizinho por meio de um rearranjo de Mumm, formando o dioxolano **(iv)**, que se abre, produzindo o intermediário α-aciloxiamida **(v)**, o produto esperado em uma reação clássica de Passerini. No entanto, ele é instável nessas condições reacionais, o que fornece o grupo hidroxila livre (**62** ou **126**), possivelmente por meio de um processo intramolecular de descarboxilação concertada.[23] Alternativamente, uma reação semelhante entre o ácido oxálico (**61**) e o isocianeto (**3**) gera o intermediário instável **(vi)**, que pode sofrer um processo de descarboxilação concertada, levando à formamida concorrente (**123**),[110] especialmente no caso de aldeídos e cetonas menos reativos (Esquema 56.b).

[110] Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936.



Esquema 56. Mecanismos de reação plausíveis: **a)** reação de Passerini e descarboxilação. **b)** Formação de formamida.

3.2 Síntese de α-aminoamidas a partir da reação de Ugi

A metodologia citada anteriormente foi, em seguida, aplicada em reações de Ugi de quatro-componentes (U-4CR) para a síntese de compostos derivados de α-aminoamidas, um núcleo com grande apelo farmacológico na área de neuromedicina. Esses compostos são encontrados, por exemplo, em medicamentos utilizados no tratamento de dor reumática e na doença de Parkinson (Figura 28).[111]

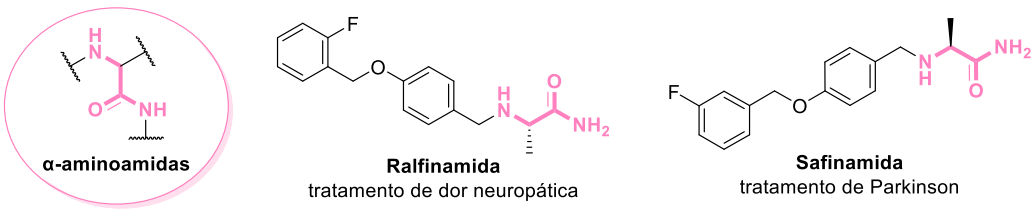


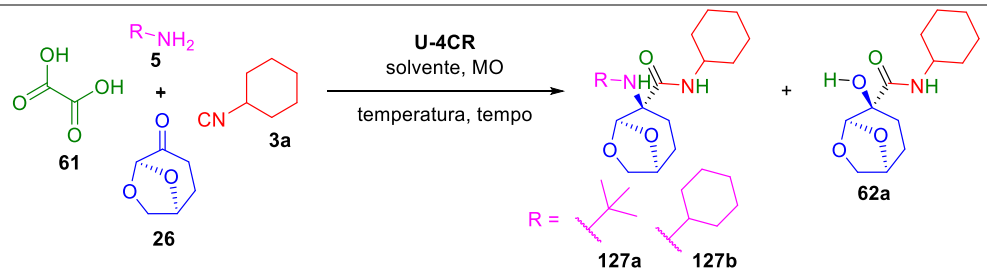
Figura 28. Exemplos selecionados de derivados de α-aminoamidas biologicamente ativos.

Apesar disso, os resultados obtidos não foram promissores. Em um primeiro teste, tentou-se a reação de Ugi com o Cireno (**26**), com as aminas reativas de *terc*-butila (**5a**) ou ciclohexila (**5b**), sob

[111] a) Salomé, C.; Salomé-Grosjean, E.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3756. b) Torregrosa, R.; Yang, X. F.; Dustrude, E. T.; Cummins, T. R.; Khanna, R.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3655. c) Li, H.; Fan, S.; Cheng, J.; Zhang, P.; Zhong, B.; Shi, W. *Molecules* **2016**, *21*, 793. d) Xue, D.; Liu, Y.; Zheng, Y.; Niu, H.; Dong, L.; Ouyang, X.; Song, S.; Zhang, D.; Ge, Q.; Wang, K.; Shao, L. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1643.

diferentes condições reacionais (Tabela 6). O uso de *terc*-butilamina forneceu um único produto, isolado em rendimentos moderados por meio da purificação por coluna cromatográfica. No entanto, as técnicas de caracterização indicaram tratar-se do aduto de Passerini (**62a**). Todavia, o emprego da ciclohexilamina possibilitou somente a recuperação dos materiais de partida. Ademais, a adição de MeOH ao meio reacional (entradas 3 e 4), solvente comumente empregado com sucesso em reações de Ugi, não surtiu nenhuma mudança na síntese das α-aminoamidas **127**.

Tabela 6. Tentativas de síntese de α-aminoamidas com Cireno.[a]

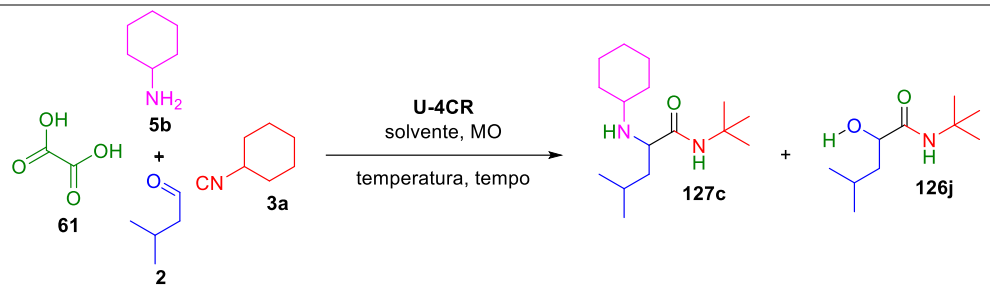


Entrada	Solvente	Temperatura, ºC	Tempo, min	127a (62a), %[b]	127b (62a), %[b]
1	Sem-solvente	40	5	0 (53)	0 (0)
2	Sem-solvente	80	5	0 (65)	0 (0)
3	MeOH	40	5	0 (48)	0 (0)
4	MeOH	80	5	0 (55)	0 (0)

[a] Condições de reação: ácido oxálico (0,5 mmol), Cireno (0,5 mmol), amina (0,5 mmol) e isocianeto de ciclohexila (0,5 mmol) em 2,0 mL do solvente especificado. [b] Rendimentos isolados da mistura de diastereoisômeros após cromatografia em coluna.

No estudo reacional para a obtenção das moléculas de α-aminoamidas, um reagente que se tornou interessante a ser usado como componente oxo na reação de Ugi foi o isovaleraldeído (Tabela 7), uma vez que bons resultados foram obtidos para a reação de Passerini (Esquema 55). A escolha da ciclohexilamina (**5b**) se deu pela não formação do produto concorrente de Passerini **62a**. Apesar disso, novamente a α-hidroxiamida **126j** foi o único produto isolado por coluna cromatográfica, com ausência do produto esperado **127c**. O uso de aditivos secantes, como o sulfato de sódio ou de magnésio, a fim de favorecer a formação da imina no meio reacional, também não surtiu nenhum efeito na velocidade de reação.

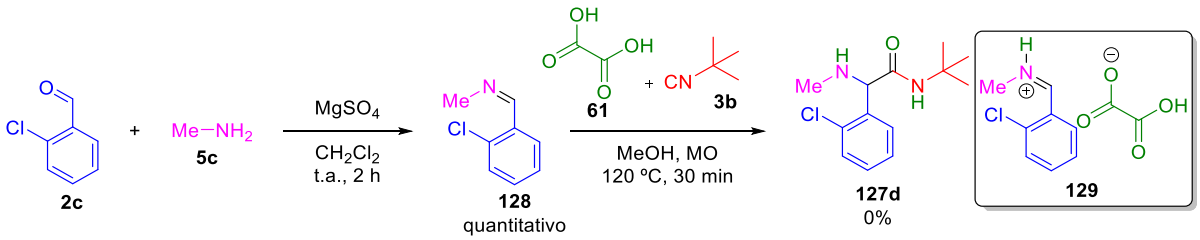
Tabela 7. Tentativas de síntese de α-aminoamidas com isovaleraldeído.[a]



Entrada	Aditivo[b]	Solvente	Temperatura (ºC)	Tempo (min)	127c (126j) (%)
1	-	MeOH	80	30	0 (71%)
2	Na_2SO_4	MeOH	80	30	0 (33%)
3	Na_2SO_4	MeOH	120	30	0 (29%)
4	$MgSO_4$	MeOH	80	30	0 (13%)
5	$MgSO_4$	MeCN	80	30	0 (31%)

[a] Condições de reação: ácido oxálico (0,5 mmol), isovaleraldeído (0,5 mmol), ciclohexilamina (0,5 mmol) e isocianeto de ciclohexila (0,5 mmol) em 2,0 mL do solvente especificado. [b] 2,1 equiv.

Por fim, deduziu-se que a não formação do aduto de Ugi **127** pode estar relacionada à formação do intermediário imina e ao uso de aminas impedidas estericamente, uma nova tentativa foi realizada com a síntese e isolamento de uma imina com metilamina, seguida por seu uso com ácido oxálico e isocianeto (Esquema 57). A imina escolhida foi a molécula **128**, sintetizada conforme procedimento experimental relatado na literatura, com rendimento quantitativo.[112] A escolha de uma imina aromática deve-se à sua maior estabilidade em comparação com uma imina alifática.[113] Entretanto, a reação não resultou no produto desejado **127d**. Uma provável explicação para os dados obtidos para a reação de Ugi com o ácido oxálico pode ser decorrente da formação de um sólido branco visível com adição desse ácido ao meio reacional. Isso sugere que ocorreu uma reação ácido-base com a imina, resultando na formação de um sal pouco reativo (**129**).



Esquema 57. Tentativa de síntese de α-aminoamida com grupo imina.

[112] Yang, Z.; Chen, N.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3611.
[113] a) Borosky, G. L. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 601. b) Crugeiras, J.; Rios, A.; Riveiros, E.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15815.

3.3 Bioensaio de coleóptilo de trigo

O coleóptilo é uma camada protetora que envolve a primeira folha de plantas monocotiledôneas.[114] A escolha das sementes de trigo (*Triticum aestivum*) no bioensaio deve-se às suas vantagens: uma boa relação de dose-resposta, sensibilidade, especificidade e confiabilidade, devido à germinação uniforme e ao crescimento regular das seções de coleóptilos. Esse estudo utiliza um bioensaio rápido e sensível para avaliação inicial de fitotoxicidade. No entanto, é importante salientar que a ausência de luz é necessária nesse tipo de ensaio.[115]

O teste é feito utilizando células indiferenciadas de tecido e é útil para detectar os efeitos de uma ampla gama de substâncias bioativas, incluindo herbicidas, antimicrobianos, micotoxinas, reguladores de crescimento de plantas e de várias novas moléculas sintéticas.[116] O bioensaio requer apenas pequenas quantidades das substâncias de teste, tornando-se um método simples para identificar possíveis efeitos sinérgicos dos compostos na busca de potenciais novos herbicidas.[117]

Dessa forma, algumas moléculas sintetizadas anteriormente (Figura 29) foram usadas em bioensaios de coleóptilos estiolado de trigo, em parceria com o Laboratório de Alelopatia, localizado no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, sob a orientação da professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira.[118] O objetivo foi verificar preliminarmente a toxicidade desses compostos sintetizados em plantas.

A Figura 30 resume os dados obtidos e, de forma geral, nenhuma molécula demonstrou potencial atividade de fitoxicidade. A estrutura (**62l**) apresentou uma baixa atividade de inibição (-24%) na concentração mais alta de 1000 µM, enquanto nenhuma atividade foi observada para o composto **62t** nessa mesma concentração. Apesar disso, as moléculas **62l** e **126x** apresentaram uma inibição moderada de -34% e -45%, respectivamente, em comparação ao controle negativo. Como os resultados obtidos não foram satisfatórios, fato confirmado pelos altos valores de IC_{50} (Tabela 8), o estudo não foi repetido para as outras moléculas que foram estudadas na seção anterior.

[114] a) Edelmann, H. G. *Planta* **1996**, *200*, 281. b) Kutschera, U.; Khanna, R. *Plant Signal. Behav.* **2020**, *15*, 1762327.
[115] a) Nitsch, J. P.; Nitsch, C. *Plant Physiol.* **1956**, *31*, 94. b) Hancock, C. R.; Barlow, H. W. B.; Lacey, H. J. *J. Exp. Bot.* **1964**, *15*, 166. c) Jacyno, J. M.; Cutler, H.G. *PGRSA Q.* **1993**, *21*, 15.
[116] a) Matsumoto, S.; Varela, R. M.; Palma, M.; Molinillo, J. M. G.; Lima, I. S.; Barroso, C. G.; Macías, F. A. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 1578. b) Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, *48*, 2512.
[117] a) García, B. F.; Torres, A.; Macías, F. A. *Molecules* **2015**, *20*, 20079. b) Chinchilla, N.; Guerrero-Vásquez, G. A.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 4387. c) Rodríguez-Mejías, F. J.; Mottaghipisheh, J.; Schwaiger, S.; Kiss, T.; Csupor, D.; Varela, R. M.; Macías, F. A. *Phytochem.* **2023**, *215*, 113838. d) Zorrilla, J. G.; Cárdenas, D. M.; Rial, C.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Masi, M.; Macías, F. A. *J. Agric. Food. Chem.* **2024**, *72*, 1797.
[118] a) Da Silva, B. P.; Nepomuceno, M. P.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Alves, P. L. C. A.; Macías, F. A. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 5161. b) Oliveira, S. C. C.; Kleber, Z.; Andrade, C.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A. *ACS Omega* **2019**, *4*, 2362.

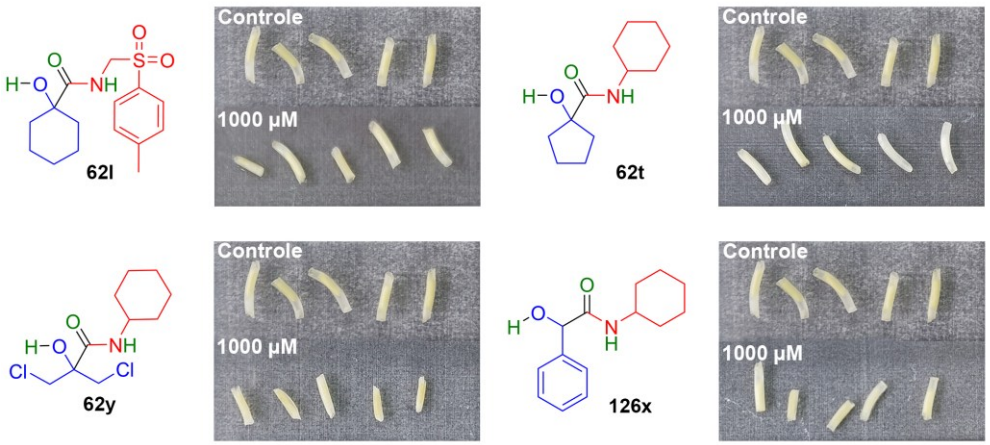


Figura 29. Resultados de fitoxicidade para as α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x** em bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo.

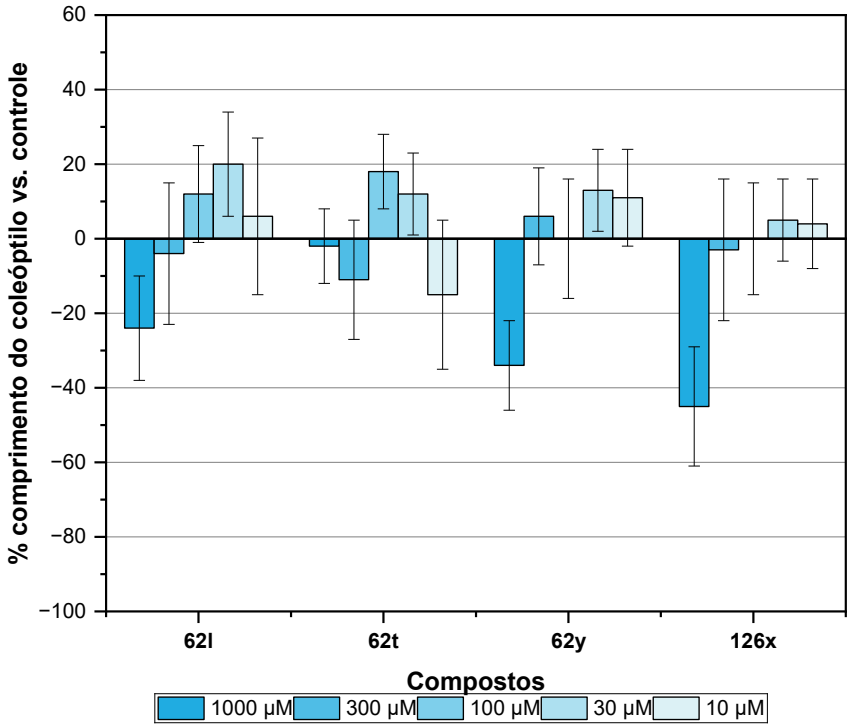


Figura 30. Efeito das α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x** no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Tabela 8. Cálculo de IC_{50} (μM) para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo das α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x**.

Entrada	Composto	IC_{50} (μM)	log IC_{50}	R^2
1	**62l**	2.292	3,360	0,9713
2	**62t**	-[a]	-	-
3	**62y**	1.894	3,277	0,9697
4	**123x**	1.397	3,145	0,9807

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

4. Conclusão

Em resumo, desenvolveu-se um método simples e direto para a síntese de α-hidroxiamidas, que envolve a descarboxilação/descarbonilação do ácido oxálico na reação de Passerini com uma variedade de cetonas/aldeídos e isocianetos. Essa nova abordagem é ampla e fornece os compostos-alvo com bons rendimentos e tempos de reação curtos, em condições isentas de solvente, sem a necessidade de catalisadores ou aditivos. O presente capítulo se encontra publicado na literatura.[119]

É interessante notar que a alta seletividade e eficiência ampliam significativamente o potencial dessa metodologia na síntese de α-hidroxiamidas, especialmente ao trabalhar com cetonas e aldeídos alifáticos. A capacidade de sintetizar álcoois primários e secundários a partir da reação multicomponente de Passerini pode ser especialmente útil em aplicações futuras na Química Medicinal e na síntese de produtos naturais.

Contudo, não foram observados resultados promissores para a reação de Ugi com o objetivo de obter as α-aminoamidas correspondentes. Isso pode ser atribuído à formação de um sal com a adição de ácido oxálico ao meio reacional ou a uma cinética mais favorável à reação de Passerini, o que demanda estudos adicionais para a síntese dessas moléculas de grande interesse biológico. Além disso, as moléculas **62l**, **62t**, **62y** e **123x** foram empregadas em bioensaio com coleóptilos estiolados de trigo, todavia, pouca ou nenhuma atividade de fitotoxicidade foi alcançada.

[119] Martinho, L. A.; Rosalba, T. P. F.; Andrade, C. K. Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202201199.

5. Parte experimental

5.1 Materiais, reagentes e solventes

Salvo indicação em contrário, todos os reagentes e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich (Merck) e utilizados sem purificação adicional. As cetonas e aldeídos foram destilados antes de serem utilizados. Os isocianetos de ciclohexila, benzila e fenila foram preparados de acordo com procedimentos da literatura.[84] O reagente de Cireno foi obtido por meio da Sigma-Aldrich (Merck) e é vendido comercialmente na sua forma quiral (rotação óptica -253,6 ° em AcOEt).[85]

As reações de micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM Co., Discover, utilizando tubos selados, programa dinâmico com resfriamento simultâneo a 40 ºC, e detecção de temperatura por sonda interna de fibra óptica. O consumo de reagentes e a formação de produtos foram confirmados por CCD com placas de sílica gel fluorescente UV Merck 60 F254 e visualizados por tratamento com solução de ácido fosfomolíbdico em etanol (PMA) a 10%, seguido de aquecimento. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel (Supelco, tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula de malha 230-400, tamanho de partícula 40-63 μm) e misturas de AcOEt/Hexano foram usadas como eluentes conforme descrito para cada molécula.

Os espectros de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em espectrômetro Varian 640 com detector TA DLaTGS na região infravermelha (4000-600 cm^{-1}), no modo Refletância Total Atenuada (ATR). Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro de 600 MHz (Bruker Ascend 600) e registrados a 25 °C, com frequências de 600 MHz para ^{1}H e 151 MHz para ^{13}C. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno ou aos sinais residuais de ^{1}H de $CDCl_3$ (δ 7,26 ppm) ou DMSO-d_6 (δ 2,50 ppm), e os sinais de ^{13}C são referenciados ao sinal do solvente (δ 77,2 ppm para $CDCl_3$ ou δ 39,5 ppm para DMSO-d_6). Os espectros EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple Tof 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, ajustado para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi utilizada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50–1000 Da e 0,1% (*v/v*) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente. Os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não foram corrigidos.

As análises de CG-EM foram realizadas com um SHIMADZU GCMS-QP2010, equipado com um amostrador automático AOC5000, uma coluna Rtx-5MS® (30 m x 0,25 mm ID x df = 0,25 μm) e um espectrômetro de massa detector GCMS-QP5050A com ionização por impacto de elétrons (70 eV). O injetor foi operado no modo split (10:1) a 250 °C. O hélio foi o gás de arraste com vazão constante de 3,0 mL/minuto. A temperatura foi programada inicialmente em 50 °C (0,1 minuto), seguida de rampa de aquecimento de 10 °C/minuto até 250 °C.

5.2 Bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo

O bioensaio do coleóptilo de trigo foi conduzido de acordo com o procedimento descrito anteriormente por Da Silva e colaboradores.[118] As sementes de trigo (*Triticum aestivum* L. cv. BRS394) foram fornecidas pela Cooperativa Serra dos Cristais (Cristalina-GO, Brasil). Aproximadamente 100 sementes foram adicionadas em placas de Petri de 15 cm de diâmetro (11 cm x 11 cm x 3,5 cm^3), forradas com uma folha de papel filtro qualitativo e umedecidas com 15 mL de água destilada. As placas foram colocadas em câmara de germinação por 3 dias a 25 ± 1 °C no escuro. Após esse período, os coleóptilos de plântulas estioladas foram cortados em pedaços de 4 mm, removendo-se os brotos desenvolvidos, as raízes e as cariopses, utilizando uma guilhotina Van der Weij sob luz verde de segurança, para uso nos bioensaios e evitar crescimento posterior.

Todas as amostras foram feitas em soluções com concentração de 0,5% *v/v* (5 µL/mL) de dimetilsulfóxido (DMSO) em todas as concentrações testadas. Os compostos foram avaliados em concentrações de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. As α-hidroxiamidas **62l**, **62t**, **62y** e **123x** foram pré-solubilizadas em DMSO e diluídas em uma solução tampão (pH 5,6) contendo ácido cítrico monohidratado (1,05 $g{\cdot}L^{-1}$), hidrogenofosfato de potássio trihidratado (2,9 $g{\cdot}L^{-1}$) e 2% de sacarose. Cada tratamento foi testado em triplicata (n = 3), adicionando-se 2 mL de cada solução e cinco fragmentos de coleóptilo de trigo em um tubo de ensaio de vidro (16 × 100 mm, 10 mL). O controle negativo consistiu em uma solução tampão pura contendo 5 µL/mL de DMSO. Os tubos de ensaio foram tampados e mantidos em câmara de crescimento a 25 ± 1 °C no escuro, com rotação constante em tambor rotativo (0,25 rpm). Após 24 h, os coleóptilos foram retirados dos tubos e avaliou-se o aumento no comprimento deles.

Os coleóptilos foram colocados sobre uma folha com fundo preto, dividida em células retangulares (40 × 20 mm^2), e classificados de acordo com sua diluição e replicação. As células foram então fotografadas, e as imagens digitalizadas utilizando o programa ImageJ para medir o comprimento dos coleóptilos.[120] Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste de Welch.[121] Os resultados são apresentados como porcentagens relativas ao controle negativo: zero representa o controle, valores positivos representam estimulação do crescimento e valores negativos indicam inibição do crescimento. Os dados foram analisados pelos programas Excel (Microsoft Corporation, 2024) e OriginPro (versão 2024). O cálculo dos valores de IC_{50} foi determinado por regressão não linear, utilizando o pacote de software GraphPad Prism 9.

[120] Schneider, C. A.; Rasband, W. S.; Eliceiri, K. W. *Nat. Methods* **2012**, *9*, 671.
[121] Welch, B. L. *Biometrika* **1947**, *34*, 28.

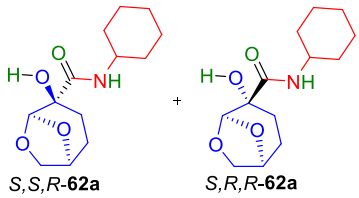
5.3 Procedimentos experimentais

5.3.1 Procedimento geral de síntese para as reações de Passerini sob aquecimento por micro-ondas

Um tubo de vidro selado de 10 mL, contendo uma mistura de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), cetona ou aldeído (0,50 mmol) e isocianeto (0,50 mmol), sob condições sem-solvente, foi introduzido em um reator de micro-ondas (CEMCo., Discover) e aquecido a 40 °C durante 5 min. A mistura reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente e o consumo de reagentes foi confirmado por análise de CCD (mistura de AcOEt/Hexano). A mistura de reação foi removida do frasco de MO, concentrada sob vácuo, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

5.3.2 Síntese e caracterização dos produtos de Passerini

α-hidroxiamida (**62a**)



62a foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 86% de rendimento (0,110 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (87:13) de **62a** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

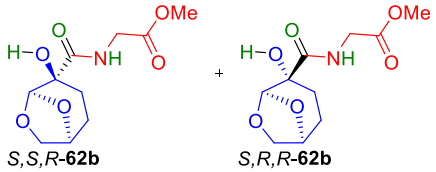
FT-IR (ATR): v 3348, 2933, 2854, 1674, 1630, 1537, 1448, 1348, 1111, 1057, 985, 968, 924, 891, 825, 791, 613 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 87:13): δ 7,03 (*S,S,R*-**62a**, d, *J* = 8,0 Hz, 0,87H, N-H); 6,86 (*S,R,R*-**62a**, s, 0,13H, N-H); 5,19 (*S,S,R*-**62a**, s, 0,87H, O_2CH); 5,15 (*S,R,R*-**62a**, s, 0,13H, O_2CH); 4,66 (*S,S,R*-**62a**, t, *J* = 4,4 Hz, 0,87H, OCH); 4,60 (*S,R,R*-**62a**, s, 0,13H, OCH); 4,04 (*S,R,R*-**62a**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,13H, OCH); 3,97 (*S,S,R*-**62a**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,87H, OCH); 3,90–3,84 (m, 1H, OCH); 3,84–3,72 (m, 1H, NCH); 3,37 (s, 1H, O-H); 2,25 (*S,R,R*-**62a**, td, *J* = 13,7, 7,1 Hz, 0,13H, CH); 2,11 (*S,S,R*-**62a**, dddd, *J* = 18,3, 11,1, 7,2, 3,5 Hz, 0,87H, CH); 2,00 (*S,R,R*-**62a**, td, *J* = 13,6, 6,0 Hz, 0,13H, CH); 1,96–1,84 (m, 4H, CH_2); 1,74–1,66 (m, 3H, CH); 1,66–1,57 (m, 1H, CH); 1,54 (dd, *J* = 14,1, 6,1 Hz, 0,13H, CH); 1,43–1,34 (m, 2H, CH_2); 1,28–1,18 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**62a**: δ 171,3 (C=O); 102,3 (O-C-O); 73,0 (C-O); 72,3 (C-O); 67,8 (C-O); 48,5 (NCH); 33,0 (CH_2); 32,8 (CH_2); 28,9 (CH_2); 27,4 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,6 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**62a**: δ 172,3 (C=O); 102,0 (O-C-O); 73,0 (C-O); 72,2 (C-O); 67,3 (C-O); 48,5 (NCH); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 28,4 (CH_2); 25,4 (CH_2); 25,2 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{21}NNaO_4^+$: 278,1363 $[M+Na]^+$; encontrado 278,1365.

α-hidroxiamida (**62b**)



S,S,R-**62b** + *S,R,R*-**62b**

62b foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 88% de rendimento (0,108 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 90% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (90% AcOEt/Hexano). A *dr* (90:10) de **62b** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

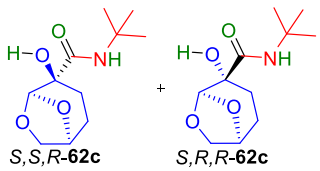
FT-IR (ATR): v 3375, 2891, 2980, 1743, 1664, 1527, 1439, 1375, 1215, 1130, 1119, 1053, 985, 968, 922, 889, 789, 706, 602 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 90:10): δ 7,60 (*S,S,R*-**62b**, s, 0,90H, N-H); 7,49 (*S,R,R*-**62b**, s, 0,10H, N-H); 5,26 (*S,S,R*-**62b**, s, 0,90H, O_2CH); 5,23 (*S,R,R*-**62b**, s, 0,10H, O_2CH); 4,70 (*S,S,R*-**62b**, t, *J* = 4,4 Hz, 0,90H, OCH); 4,63 (*S,R,R*-**62b**, t, *J* = 4,8 Hz, 0,10H, OCH); 4,19 (*S,S,R*-**62b**, dd, *J* = 18,3, 6,0 Hz, 0,90H, NCH); 4,04 (dd, *J* = 18,2, 4,9 Hz, 0,90H, NCH); 3,98 (*S,S,R*-**62b**, dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 0,90H, OCH); 3,94–3,87 (m, 0,90H, OCH); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,19 (s, 1H, O-H); 2,32–2,21 (*S,S,R*-**62b**, m, 0,90H, CH); 2,17 (*S,R,R*-**62b**, td, *J* = 13,4, 5,6 Hz, 0,1H, CH); 2,01–1,96 (m, 1H, CH); 1,95–1,86 (m, 1H, CH); 1,75–1,65 (m, 1H, CH); 1,58 (*S,R,R*-**62b**, dd, *J* = 13,4, 3,5 Hz, 0,10H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**62b**: δ 172,7 (C=O); 170,0 (C=O); 102,0 (O-C-O); 73,1 (C-O); 72,8 (C-O); 67,9 (C-O); 52,5 (OCH_3); 41,4 (NCH_2); 28,9 (CH_2); 27,2 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**62b**: δ 173,7 (C=O); 161,1 (C=O); 101,7 (O-C-O); 73,1 (C-O); 72,8 (C-O); 67,4 (C-O); 52,5 (OCH_3); 39,8 (NCH_2); 27,9 (CH_2); 25,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{15}NNaO_6^+$: 268,0792 $[M+Na]^+$; encontrado 268,0794.

α-hidroxiamida (**62c**)



S,S,R-**62c** + *S,R,R*-**62c**

62c foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 70% de rendimento (0,080 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (90:10) de **62c** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

FT-IR (ATR): v 3375, 2937, 2848, 1747, 1639, 1543, 1454, 1360, 1279, 1186, 1165, 1136, 1076, 985, 914, 735, 694, 609 cm^{-1}.

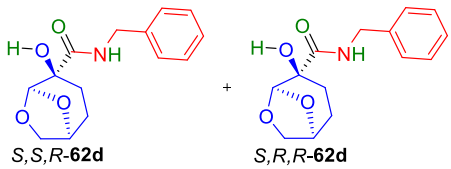
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 90:10): δ 6,99 (*S,S,R*-**62c**, s, 0,90H, N-H); 6,86 (*S,R,R*-**62c**, s, 0,10H, N-H); 5,17 (*S,S,R*-**62c**, s, 0,90H, O_2CH); 5,14 (*S,R,R*-**62c**, s, 0,10H, O_2CH); 4,66 (*S,S,R*-**62c**, t, *J* = 4,2 Hz, 0,90H, OCH); 4,60 (*S,R,R*-**62c**, s, 0,10H, OCH); 4,03 (*S,R,R*-**62c**, dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 0,10H, OCH); 3,95 (*S,S,R*-**62c**, dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 0,90H, OCH); 3,87

(*S,S,R*-**62c**, ddd, *J* = 7,4, 4,4, 1,4 Hz, 0,90H, OCH); 3,73 (s, 1H, O-H); 2,16–2,07 (*S,R,R*-**62c**, m, 0,10H, CH); 2,00 (*S,R,R*-**62c**, td, *J* = 13,5, 6,1 Hz, 0,10H, CH); 1,94–1,82 (m, 2H, CH_2); 1,69 (*S,S,R*-**62c**, ddd, *J* = 14,1, 6,0, 1,7 Hz, 0,90H, CH); 1,66–1,62 (*S,R,R*-**62c**, m, 0,10H, CH); 1,54 (*S,R,R*-**62c**, dd, *J* = 14,1, 6,1 Hz, 0,10H, CH); 1,40–1,37 (*S,S,R*-**62c**, m, 8,1H, $(CH_3)_3$); 1,37–1,36 (*S,R,R*-**62c**, m, 0,90H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**62c**: δ 171,3 (C=O); 102,4 (O-C-O); 73,0 (C-O); 72,3 (C-O); 67,8 (C-O); 51,4 (NC); 28,8 (CH_2); 28,7 ($(CH_3)_3$); 27,5 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**62c**: δ 171,3 (C=O); 102,4 (O-C-O); 73,0 (C-O); 72,3 (C-O); 67,3 (C-O); 51,4 (NC); 28,8 (CH_2); 28,7 ($(CH_3)_3$); 27,5 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{19}NNaO_4^+$: 252,1206 $[M+Na]^+$; encontrado 252,1206.

α-hidroxiamida (**62d**)



S,S,R-**62d** *S,R,R*-**62d**

62d foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de benzila (0,50 mmol; 0,061 mL), em 70% de rendimento (0,092 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **62d** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

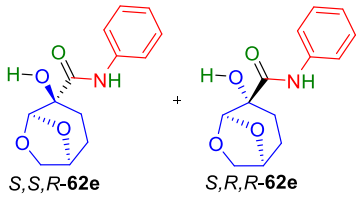
FT-IR (ATR): v 3363, 2945, 1658, 1525, 1454, 1130, 1078, 1049, 985, 968, 922, 889, 791, 731, 700, 604 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 88:12): δ 7,41 (s, 1H, N-H); 7,40–7,33 (m, 2H, ArH); 7,34–7,27 (m, 3H, ArH); 5,25 (*S,S,R*-**62d**, s, 0,88H, O_2CH); 5,22 (*S,R,R*-**62d**, s, 0,12H, O_2CH); 4,66 (*S,S,R*-**62d**, t, *J* = 4,4 Hz, 0,88H, OCH); 4,61 (*S,R,R*-**62d**, s, 0,12H, OCH); 4,57 (*S,S,R*-**62d**, dd, *J* = 14,9, 6,0 Hz, 0,88H, NCH); 4,53 (*S,R,R*-**62d**, d, *J* = 5,8 Hz, 0,12H, NCH); 4,51 (*S,R,R*-**62d**, d, *J* = 5,4 Hz, 0,12H, NCH); 4,47 (*S,S,R*-**62d**, dd, *J* = 14,9, 5,5 Hz, 0,88H, OCH); 4,03 (*S,R,R*-**62d**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,12H, OCH); 3,97 (*S,S,R*-**62d**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,88H, NCH); 3,88 (*S,S,R*-**62d**, ddd, *J* = 7,0, 5,1, 1,4 Hz, 0,88H, OCH); 3,41 (s, 1H, O-H); 2,26 (t, *J* = 13,7 Hz, 0,12H, CH); 2,22–2,12 (m, 0,88H, CH); 2,10 (*S,R,R*-**62d**, dd, *J* = 13,3, 5,9 Hz, 0,12H, CH); 2,07–1,98 (m, 1H, CH); 1,91 (*S,S,R*-**62d**, td, *J* = 13,5, 6,4 Hz, 0,88H, CH); 1,69 (*S,S,R*-**62d**, dd, *J* = 14,3, 6,4 Hz, 0,88H, CH); 1,57 (*S,R,R*-**62d**, dd, *J* = 13,9, 5,9 Hz, 0,12H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**62d**: δ 173,3 (C=O); 137,9 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 127,6 (ArC=C); 127,5 (ArC=C); 102,2 (O-C-O); 73,1 (C-O); 72,7 (C-O); 67,9 (C-O); 43,8 (NCH_2); 28,9 (CH_2); 27,4 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**62d**: δ 172,3 (C=O); 137,8 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 127,9 (ArC=C); 127,8 (ArC=C); 127,5 (ArC=C); 101,9 (O-C-O); 73,1 (C-O); 72,7 (C-O); 67,4 (C-O); 42,2 (NCH_2); 28,2 (CH_2); 25,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{17}NNaO_4^+$: 286,1050 $[M+Na]^+$; encontrado 286,1053.

α-hidroxiamida (**62e**)



62e foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 83% de rendimento (0,103 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,25 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (85:15) de **62e** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

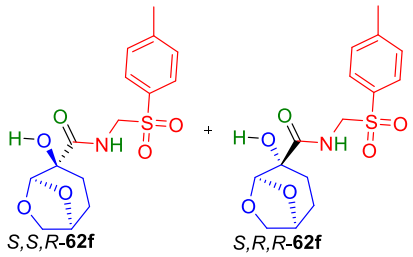
FT-IR (ATR): v 3359, 3292, 2964, 2893, 1666, 1601, 1549, 1504, 1444, 1325, 1259, 1078, 1053, 989, 974, 870, 798, 752, 690, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 85:15): δ 8,80 (s, 1H, N-H); 7,54–7,47 (m, 2H, ArH); 7,33–7,23 (m, 2H, ArH); 7,11–7,05 (m, 1H, ArH); 5,25 (*S,S,R*-**62e**, s, 0,85H, O_2CH); 5,22 (*S,R,R*-**62e**, s, 0,15H, O_2CH); 4,68 (*S,S,R*-**62e**, t, *J* = 4,5 Hz, 0,85H, OCH); 4,61–4,56 (*S,R,R*-**62e**, m, 0,15H, OCH); 4,06 (*S,R,R*-**62e**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,15H, OCH); 3,92 (*S,S,R*-**62e**, d, *J* = 7,2 Hz, 0,85H, OCH); 3,89–3,80 (m, 1H, OCH); 3,72 (s, 1H, O-H); 2,31–2,20 (m, 1H, CH); 2,04 (ddd, *J* = 14,0, 6,0, 1,4 Hz, 1H, CH); 1,82 (ddd, *J* = 14,1, 13,0, 6,6 Hz, 1H, CH); 1,71–1,62 (m, 1H, CH); 1,71–1,62 (m, 1H, CH); 1,57–1,51 (*S,R,R*-**62e**, m, 0,15H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *S,S,R*-**62e**: δ 169,6 (C=O); 136,6 (ArC=C); 128,5 (ArC=C); 124,2 (ArC=C); 119,5 (ArC=C); 101,6 (O-C-O); 72,8 (C-O); 72,6 (C-O); 67,4 (C-O); 28,6 (CH_2); 27,0 (CH_2) ppm; *S,R,R*-**62e**: δ 170,6 (C=O); 136,7 (ArC=C); 128,6 (ArC=C); 124,2 (ArC=C); 119,4 (ArC=C); 101,3 (O-C-O); 72,7 (C-O); 72,6 (C-O); 67,0 (C-O); 27,3 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{15}NNaO_4^+$: 272,0893 $[M+Na]^+$; encontrado 272,0895.

α-hidroxiamida (**62f**)



62f foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), Cireno (0,50 mmol; 0,051 mL) e TosMIC (0,50 mmol; 0,098 g), em 68% de rendimento (0,116 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (70% AcOEt/Hexano). A *dr* (91:9) de **62f** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

FT-IR (ATR): v 3371, 3444, 2933, 1691, 1672, 1635, 1595, 1502, 1400, 1304, 1282, 1200, 1146, 1084, 1047, 966, 922, 887, 823, 665, 629 cm^{-1}.

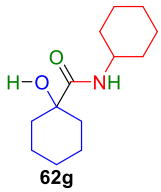
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6, proporção de diastereoisômeros (*S,S,R*:*S,R,R*) = 91:9): δ 8,45 (*S,S,R*-**62f**, t, *J* = 6,7 Hz, 0,91H, N-H); 8,41 (*S,R,R*-**62f**, t, *J* = 6,8 Hz, 0,09H, N-H); 7,76–7,68 (m, 2H, ArH); 7,48–7,44 (*S,R,R*-**62f**, m, 0,18H, ArH); 7,43–7,37 (*S,S,R*-**62f**, m, 1,82H, ArH); 5,60 (*S,S,R*-**62f**, s, 0,91H, O_2CH); 5,58 (*S,R,R*-**62f**, s, 0,09H, O_2CH); 5,11 (*S,S,R*-**62f**, d, *J* = 1,2 Hz, 0,91H, O-H); 4,95–4,88

(*S,R,R*-**62f**, m, 0,09H, O-H); 4,76 (*S,R,R*-**62f**, d, *J* = 6,9 Hz, 0,09H, NCH); 4,70–4,63 (*S,S,R*-**62f**, m, 0,91H, NCH); 4,54 (*S,S,R*-**62f**, dd, *J* = 13,9, 6,1 Hz, 0,91H, NCH); 4,48 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H, OCH); 3,81 (*S,R,R*-**62f**, dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 0,09H, OCH); 3,78 (dd, *J* = 7,0, 0,8 Hz, 1H, OCH); 3,61 (*S,S,R*-**62f**, ddd, *J* = 6,8, 5,0, 1,4 Hz, 0,91H, OCH); 3,58 (*S,R,R*-**62f**, td, *J* = 5,4, 2,6 Hz, 0,09H, OCH); 2,41 (s, 3H, CH_3); 1,90–1,81 (m, 1H, CH); 1,81–1,75 (m, 1H, CH); 1,52 (td, *J* = 12,9, 6,2 Hz, 1H, CH); 1,42 (ddd, *J* = 13,5, 4,7, 2,9 Hz, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): *S,S,R*-**62f**: δ 171,8 (C=O); 161,1 (ArC=C); 144,5 (ArC=C); 135,1 (ArC=C); 129,7 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 102,1 (O-C-O); 73,9 (C-O); 72,6 (C-O); 67,3 (C-O); 60,6 (NCH_2); 27,1 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm; *S,R,R*-**62f**: δ 172,3 (C=O); 161,1 (ArC=C); 144,8 (ArC=C); 134,6 (ArC=C); 129,9 (ArC=C); 128,6 (ArC=C); 101,7 (O-C-O); 73,6 (C-O); 72,2 (C-O); 66,5 (C-O); 58,7 (NCH_2); 27,1 (CH_2); 21,2 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{19}NNaO_6S^+$: 364,0825 $[M+Na]^+$; encontrado 364,0823.

α-hidroxiamida (**62g**)



62g

62g foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 62% de rendimento (0,070 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (30% AcOEt/Hexano). A separação do produto **62g** por cromatografia em coluna de **62g'** não foi possível. O rendimento de **62g** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

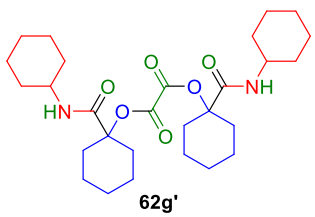
FT-IR (ATR) para a mistura de **62g** e **62g'**: ν 3359, 3325, 2933, 2852, 1745, 1643, 1537, 1448, 1161, 1115, 985, 723, 629 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,67 (s, 1H, N-H); 3,79–3,68 (m, 1H, NCH); 2,48–2,19 (m, 1H, O-H); 1,99–1,82 (m, 4H, CH_2); 1,77–1,50 (m, 10H, CH_2); 1,45–1,24 (m, 3H, CH); 1,22–1,08 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 175,6 (C=O); 74,9 (HOC); 47,8 (NCH); 34,3 (CH_2); 33,1 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,8 (CH_2); 21,2 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{23}NNaO_2^+$: 248,1621 $[M+Na]^+$; encontrado 248,1617.

α-hidroxiamida (**62g'**)



62g'

62g' foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 13% de rendimento (0,008 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (30% AcOEt/Hexano). A separação do

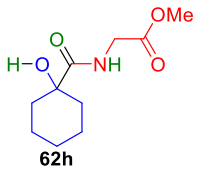
produto **62g'** por cromatografia em coluna de **62g** não foi possível. O rendimento de **62g'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5,70 (s, 2H); 3,79–3,68 (m, 2H, NCH); 1,99–1,82 (m, 8H, CH_2); 1,77–1,50 (m, 20H, CH_2); 1,45–1,24 (m, 6H, CH); 1,22–1,08 (m, 6H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 170,3 (C=O); 156,6 (C=O); 48,2 (NCH); 32,8 (CH_2); 32,2 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,0 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,7 (CH_2); 21,3 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{28}H_{44}N_2NaO_6^+$: 527,3092 $[M+Na]^+$; encontrado 527,3086.

α-hidroxiamida (**62h**)



62h

62h foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 98% de rendimento (0,106 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (70% AcOEt/Hexano).

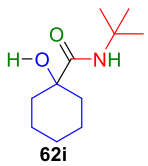
FT-IR (ATR): v 3458, 3340, 2980, 2935, 2864, 2852, 1745, 1658, 1533, 1439, 1408, 1219, 1163, 1022, 984, 735 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (s, 1H, N-H); 4,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, NCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 2,72 (s, 1H, O-H); 1,91 (td, *J* = 14,4, 13,6, 4,9 Hz, 2H, CH_2); 1,74–1,62 (m, 5H, CH_2 e CH); 1,61–1,49 (m, 2H, CH_2); 1,36–1,25 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 177,1 (C=O); 170,6 (C=O); 75,2 (HOC); 52,4 (OCH_3); 41,0 (NCH_2); 34,2 (CH_2); 25,0 (CH_2); 21,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{17}NNaO_4^+$: 238,1050 $[M+Na]^+$; encontrado 238,1047.

α-hidroxiamida (**62i**)



62i

62i foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 46% de rendimento (0,046 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 50% AcOEt/Hexano). R_F = 0,53 (30% AcOEt/Hexano). A separação do produto **62i** por cromatografia em coluna de **62i'** não foi possível. O rendimento de **62i** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

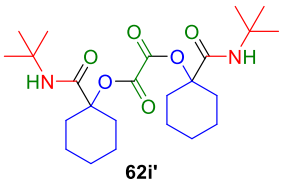
FT-IR (ATR) para a mistura de **62i** e **62i'**: v 3398, 2947, 2860, 1738, 1684, 1645, 1527, 1454, 1392, 1363, 1296, 1200, 1136, 1082, 951, 930, 858, 839, 667, 613 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,67 (s, 1H, N-H); 2,49 (s, 1H, O-H); 2,26 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H, CH); 1,93–1,82 (m, 1H, CH); 1,74–1,62 (m, 5H, CH_2 e CH); 1,60–1,48 (m, 2H, CH_2); 1,39–1,36 (m, 1H, CH); 1,35 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 175,9 (C=O); 75,0 (HOC); 50,5 (NC); 34,3 (CH_2); 28,7 (($CH_3)_3$); 25,1 (CH_2); 21,3 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{21}NNaO_2^+$: 222,1465 [M+Na]$^+$; encontrado 222,1458.

α-hidroxiamida (**62i'**)



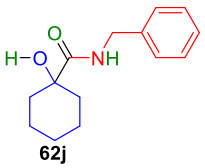
62i'

62i' foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 27% de rendimento (0,046 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,53 (30% AcOEt/Hexano). A separação do produto **62i'** por cromatografia em coluna de **62i** não foi possível. O rendimento de **62i'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 5,62 (s, 2H, N-H); 1,93–1,82 (m, 2H, CH); 1,74–1,62 (m, 5H, CH); 1,60–1,48 (m, 6H, CH_2); 1,39–1,36 (m, 2H, CH); 1,34 (s, 18H, $(CH_3)_3$); 1,33–1,25 (m, 5H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 170,4 (C=O); 156,6 (C=O); 75,0 (OC); 50,5 (NC); 32,1 (CH_2); 28,5 (($CH_3)_3$); 24,9 (CH_2); 21,4 (CH_2) ppm.

α-hidroxiamida (**62j**)



62j

62j foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de benzila (0,50 mmol; 0,061 mL), em 77% de rendimento (0,090 g) como um sólido branco (p.f.: 104-105 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (30% AcOEt/Hexano).

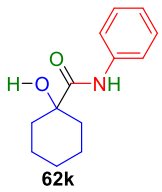
FT-IR (ATR): v 3356, 2958, 2897, 1655, 1543, 1456, 1400, 1365, 1342, 1271, 1225, 1120, 1076, 1055, 987, 972, 922, 887, 841, 789, 685, 642, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37–7,32 (m, 2H, ArH); 7,30–7,24 (m, 3H, ArH); 7,19 (s, 1H, N-H); 4,45 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, NCH_2); 2,49 (s, 1H, O-H); 1,97 (td, *J* = 13,6, 3,8 Hz, 2H, CH_2); 1,75–1,61 (m, 5H, CH); 1,61–1,50 (m, 2H, CH_2); 1,37–1,27 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 176,6 (C=O); 138,3 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,6 (ArC=C); 127,4 (ArC=C); 75,2 (HOC); 43,2 (NCH_2); 34,4 (CH_2); 25,0 (CH_2); 21,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{19}NNaO_2^+$: 256,1308 [M+Na]$^+$; encontrado 256,1309.

α-hidroxiamida (**62k**)



62k

62k foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 70% de rendimento (0,076 g) como um sólido branco (p.f.: 159-161 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,53 (30% AcOEt/Hexano).

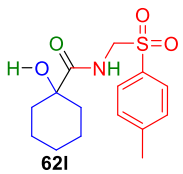
FT-IR (ATR): v 3323, 2937, 2924, 2958, 2858, 1655, 1603, 1551, 1495, 1444, 1396, 1323, 1261, 1236, 1180, 1157, 1138, 1055, 1039, 987, 949, 912, 874, 796, 758, 694, 654 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,57 (s, 1H, N-H); 7,76–7,71 (m, 2H, ArH); 7,34–7,27 (m, 2H, ArH); 7,06 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH); 5,48 (s, 1H, O-H); 1,78 (td, *J* = 13,5, 12,9, 4,4 Hz, 2H, CH_2); 1,67–1,58 (m, 5H, CH); 1,57–1,50 (m, 2H, CH_2); 1,29–1,19 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 176,4 (C=O); 139,2 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 123,7 (ArC=C); 120,0 (ArC=C); 74,4 (HOC); 34,2 (CH_2); 25,4 (CH_2); 21,3 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{17}NNaO_2^+$: 242,1151 $[M+Na]^+$; encontrado 242,1149.

α-hidroxiamida (**62l**)



62l

62l foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanona (0,50 mmol; 0,052 mL) e TosMIC (0,50 mmol; 0,098 g), em 73% de rendimento (0,156 g) como um sólido branco (p.f.: 144-146 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (50% AcOEt/Hexano).

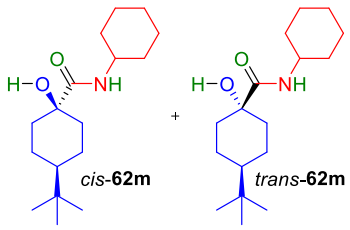
FT-IR (ATR): v 3379, 3010, 2939, 2852, 1647, 1595, 1514, 1443, 1402, 1321, 1282, 1244, 1144, 1086, 1041, 993, 976, 904, 823, 783, 754, 735, 696, 625, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H, N-H); 7,80–7,77 (m, 2H, ArH); 7,36–7,32 (m, 2H, ArH); 4,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, NCH_2); 2,44 (s, 3H, CH_3); 1,69–1,57 (m, 5H, CH); 1,49 (tt, *J* = 13,1, 3,5 Hz, 2H, CH_2); 1,46–1,38 (m, 2H, CH_2); 1,27–1,16 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 176,0 (C=O); 145,4 (ArC=C); 133,8 (ArC=C); 129,9 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 75,3 (HOC); 60,1 (NCH_2); 34,0 (CH_2); 24,8 (CH_2); 21,7 (CH_2); 20,9 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{21}NNaO_4S^+$: 334,1083 $[M+Na]^+$; encontrado 334,1080.

α-hidroxiamida (**62m**)



62m foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-*terc*-butilciclohexanona (0,50 mmol; 0,077 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 86% de rendimento (0,121 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (89:11) de **62m** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

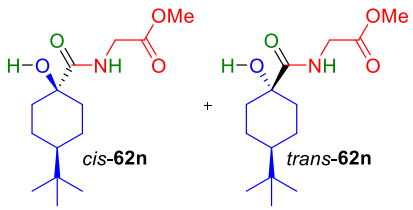
FT-IR (ATR): v 3396, 2954, 2933, 2856, 1645, 1527, 1444, 1365, 1126, 1076, 893, 640 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 89:11): δ 6,73–6,66 (*trans*-**62m,** m, 0,11H, N-H); 6,64–6,51 (*cis*-**62m**, m, 0,89H, N-H); 3,79–3,69 (m, 1H, NCH); 2,23 (s, 1H, O-H); 2,14–2,08 (m, 2H, CH_2); 1,93–1,87 (m, 2H, CH_2); 1,76–1,66 (m, 6H, CH_2); 1,66–1,59 (m, H, CH); 1,47–1,32 (m, 4H, CH_2); 1,24–1,09 (m, 3H, CH); 1,05 (tt, *J* = 10,1, 5,3 Hz, 1H, CH); 0,88 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *cis*-**62m:** δ 174,8 (C=O); 73,4 (HOC); 47,5 (NCH); 47,1 (CH); 38,4 ($(CH_3)_3$); 33,1 ($C(CH_3)_3$); 32,4 (CH_2); 27,7 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,4 (CH_2) ppm; *trans*-**62m**: δ 175,7 (C=O); 74,6 (HOC); 47,9 (NCH); 46,9 (CH); 34,9 ($(CH_3)_3$); 33,1 ($C(CH_3)_3$); 32,4 (CH_2); 27,5 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 22,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{31}NNaO_2^+$: 304,2242 $[M+Na]^+$; encontrado 304,2247.

α-hidroxiamida (**62n**)



62n foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-*terc*-butilciclohexanona (0,50 mmol; 0,077 g) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 77% de rendimento (0,104 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (90:10) de **62n** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

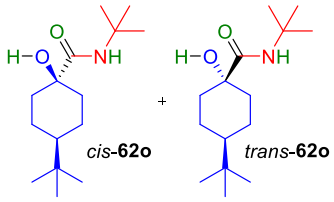
FT-IR (ATR): v 3383, 2956, 2937, 2864, 1763, 1720, 1658, 1537, 1443, 1414, 1367, 1298, 1277, 1178, 1126, 1074, 1028, 1003, 985, 768, 613 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 90:10): δ 7,34 (*trans*-**62n,** s, 0,10H, N-H); 7,19 (*cis*-**62n**, s, 0,90H, N-H); 4,06 (*trans*-**62n,** d, *J* = 5,6 Hz, 0,20H, NCH_2); 4,04 (*cis*-**62n**, d, *J* = 5,6 Hz, 1,8H, NCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 2,47 (s, 1H, O-H); 2,16 (*cis*-**62n**, ddt, *J* = 13,0, 4,4, 1,9 Hz, 1,8H, CH_2); 1,93 (*trans*-**62n,** td, *J* = 14,5, 14,1, 4,5 Hz, 0,20H, CH_2); 1,76–1,60 (m, 4H, CH_2); 1,46 (*cis*-**62n**, td, *J* = 13,0, 4,6 Hz, 1,8H, CH_2); 1,35–1,27 (*trans*-**62n,** m, 0,20H, CH_2); 1,05 (*cis*-**62n**, tt, *J* = 11,7, 3,9 Hz, 0,90H, CH); 0,88 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): ***cis*-62n:** δ 176,2 (C=O); 170,7 (C=O); 73,8 (HOC); 52,3 (NCH_2); 47,1 (OCH_3); 40,7 (CH); 38,1 ($C(CH_3)_3$); 32,4 ($(CH_3)_3$); 27,7 (CH_2); 24,2 (CH_2) ppm; ***trans*-62n**: δ 177,2 (C=O); 170,7 (C=O); 75,0 (HOC); 52,4 (NCH_2); 46,9 (OCH_3); 41,0 (CH); 34,7 ($C(CH_3)_3$); 32,4 ($(CH_3)_3$); 27,4 (CH_2); 21,9 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{25}NNaO_4^+$: 294,1676 $[M+Na]^+$; encontrado 294,1680.

α-hidroxiamida (**62o**)



62o foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-*terc*-butilciclohexanona (0,50 mmol; 0,077 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 60% de rendimento (0,077 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,67 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **62o** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

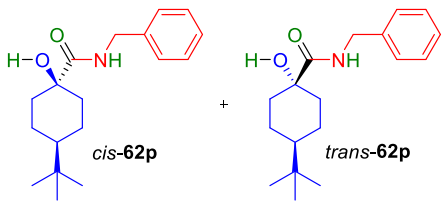
FT-IR (ATR): v 3390, 3440, 2953, 2924, 2868, 1649, 1520, 1446, 1363, 1227, 1186, 1124, 1088, 646, 613 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 88:12): δ 6,56 (*trans*-**62o,** s, 0,12H, N-H); 6,37 (*cis*-**62o,** s, 0,88H, N-H); 2,13–2,07 (m, 2H, CH_2); 1,99 (s, 1H, O-H); 1,74–1,67 (m, 2H, CH_2); 1,57 (tdd, *J* = 13,3, 11,9, 3,5 Hz, 2H, CH_2); 1,46–1,38 (m, 2H, CH_2); 1,35 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1,11–0,99 (m, 1H, CH); 0,87 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): ***cis*-62o:** δ 174,8 (C=O); 73,8 (HOC); 50,5 (NC); 47,1 (CH); 38,1 ($C(CH_3)_3$); 32,4 ($(CH_3)_3$); 28,7 ($(CH_3)_3$); 27,7 (CH_2); 24,5 (CH_2) ppm; ***trans*-62o**: δ 174,8 (C=O); 73,8 (HOC); 50,5 (NC); 47,0 (CH); 34,9 ($C(CH_3)_3$); 32,4 ($(CH_3)_3$); 28,7 ($(CH_3)_3$); 27,5 (CH_2); 22,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{29}NNaO_2^+$: 278,2091 $[M+Na]^+$; encontrado 278,2088.

α-hidroxiamida (**62p**)



62p foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-*terc*-butilciclohexanona (0,50 mmol; 0,077 g) e isocianeto de benzila (0,50 mmol; 0,061 mL), em 68% de rendimento (0,098 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,53 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (88:12) de **62p** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

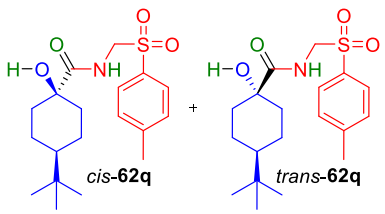
FT-IR (ATR): v 3394, 2960, 2866, 1647, 1537, 1443, 1365, 1259, 1124, 1049, 719, 696, 627, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 88:12): δ 7,35–7,29 (m, 2H, ArH); 7,29–7,24 (m, 3H, ArH); 7,12 (*trans*-**62p,** t, *J* = 6,4 Hz, 0,12H, N-H); 6,98 (*cis*-**62p,** s, 0,88H, N-H); 4,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, NCH_2); 2,19–2,12 (*cis*-**62p,** m, 1,76H, CH_2); 2,05 (s, 1H, O-H); 2,00–1,93 (*trans*-**62p,** m, 0,24H, CH_2); 1,73–1,64 (m, 4H, CH_2); 1,47–1,40 (*cis*-**62p,** m, 1,76H, CH_2); 1,32–1,21 (*trans*-**62p,** m, 0,24H, CH_2); 1,04 (tt, *J* = 8,3, 5,9 Hz, 1H, CH); 0,87 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *cis*-**62p:** δ 175,4 (C=O); 138,4 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,6 (ArC=C); 127,4 (ArC=C); 73,8 (HOC); 47,1 (NCH_2); 42,9 (CH); 38,4 ($C(CH_3)_3$); 32,4 ($(CH_3)_3$); 27,4 (CH_2); 24,4 (CH_2) ppm; *trans*-**62p**: δ 176,6 (C=O); 138,3 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,6 (ArC=C); 127,5 (ArC=C); 74,9 (HOC); 46,9 (NCH_2); 43,3 (CH); 35,0 ($C(CH_3)_3$); 32,4 ($(CH_3)_3$); 27,7 (CH_2); 22,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{18}H_{27}NNaO_2^+$: 312,1934 $[M+Na]^+$; encontrado 312,1936.

α-hidroxiamida (**62q**)



62q foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-*terc*-butilciclohexanona (0,50 mmol; 0,077 g) e TosMIC (0,50 mmol; 0,098 g), em 42% de rendimento (0,078 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,42 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (84:16) de **62q** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

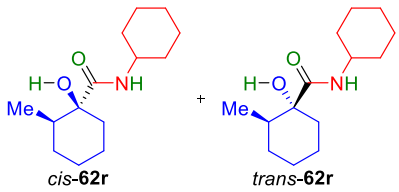
FT-IR (ATR): v 3658, 3519, 3329, 2980, 2889, 1685, 1597, 1529, 1390, 1319, 1286, 1234, 1138, 1084, 1066, 995, 808, 742, 627 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 84:16): δ 7,82–7,77 (m, 2H, ArH); 7,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, N-H); 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH); 4,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, NCH_2); 2,44 (s, 3H, CH_3); 2,09 (s, 1H, O-H); 1,92–1,85 (*cis*-**62q,** m, 1,68H, CH_2); 1,74–1,57 (*trans*-**62q,** m, 0,32H, CH_2); 1,53–1,48 (m, 2H, CH_2); 1,36–1,17 (m, 4H, CH_2); 1,00 (*trans*-**62q,** tt, *J* = 12,0, 2,9 Hz, 0,16H, CH); 0,93 (*cis*-**62q,** tt, *J* = 11,7, 3,4 Hz, 0,84H, CH); 0,85 (*trans*-**62q,** s, 1,44H, $(CH_3)_3$); 0,79 (*cis*-**62q,** s, 7,56H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *cis*-**62q:** δ 174,7 (C=O); 145,3 (ArC=C); 133,8 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 129,1 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 73,9 (HOC); 59,6 (NCH_2); 46,7 (CH); 38,3 (CH_3); 32,2 ($C(CH_3)_3$); 27,6 ($(CH_3)_3$); 23,8 (CH_2); 21,8 (CH_2); 21,7 (CH_2) ppm; *trans*-**62q**: δ 176,1 (C=O); 145,4 (ArC=C); 133,8 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 129,8 (ArC=C); 129,1 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 75,1 (HOC); 60,1 (NCH_2); 46,7 (CH); 34,5 (CH_3); 32,4 ($C(CH_3)_3$); 27,4 ($(CH_3)_3$); 23,8 (CH_2); 21,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{29}NNaO_4S^+$: 390,1710 $[M+Na]^+$; encontrado 390,1707.

α-hidroxiamida (**62r**)



62r foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 2-metilciclohexanona (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 43% de rendimento (0,052 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (100% AcOEt/Hexano). A *dr* (93:7) de **62r** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

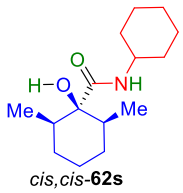
FT-IR (ATR): v 3660, 3643, 3350, 3294, 2980, 2933, 2854, 1637, 1533, 1450, 1379, 1254, 1169, 1119, 1020, 989, 719, 625 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 93:7): δ 6,66 (s, 1H, N-H); 3,80–3,71 (m, 1H, NCH); 2,15 (s, 1H, O-H); 2,06 (dt, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1H, $CH(CH_3)$); 1,99–1,84 (m, 3H, CH); 1,84–1,51 (m, 8H, CH_2); 1,43–1,26 (m, 4H, CH_2); 1,24–1,09 (m, 3H, CH); 0,95 (*cis*-**62r,** d, *J* = 6,9 Hz, 2,79H, CH_3); 0,77 (*trans*-**62r,** d, *J* = 6,7 Hz, 0,21H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): *cis*-**62r:** δ 173,4 (C=O); 76,5 (HOC); 47,5 (NCH); 41,7 (CH); 36,8 (CH_2); 33,3 (CH_2); 33,0 (CH_2); 30,7 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,8 (CH_2); 23,2 (CH_2); 15,7 (CH_3) ppm; *trans*-**62r**: δ 174,8 (C=O); 76,5 (HOC); 47,9 (NCH); 41,7 (CH); 36,8 (CH_2); 35,6 (CH_2); 33,2 (CH_2); 29,6 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,3 (CH_2); 20,9 (CH_2); 15,6 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{25}NNaO_2^+$: 262,1778 $[M+Na]^+$; encontrado 262,1779.

α-hidroxiamida (**62s**)



62s foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 2,6-dimetilciclohexanona (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 53% de rendimento (0,068 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (30% AcOEt/Hexano). A *dr* (100:0) de **62s** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

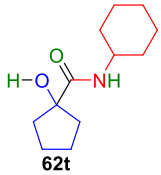
FT-IR (ATR): v 3392, 3236, 2931, 2854, 1641, 1520, 1454, 1317, 1257, 1163, 1115, 1063, 987, 889, 652, 611 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômero = 100:0): δ 6,71 (s, 1H, N-H); 3,80 (tdt, *J* = 10,6, 8,2, 3,9 Hz, 1H, NCH); 1,94–1,87 (m, 3H, CH e CH_2); 1,80–1,66 (m, 3H, CH e CH_2); 1,62 (dt, *J* = 13,0, 4,0 Hz, 1H, CH); 1,58–1,53 (m, 2H, CH_2); 1,51–1,44 (m, 2H, CH_2); 1,44–1,31 (m, 3H, CH); 1,28–1,15 (m, 3H, CH); 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, CH_3); 0,92–0,75 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$)**:** δ 171,1 (C=O); 79,8 (HOC); 47,4 (NCH); 43,6 (CH); 33,3 (CH_2); 31,7 (CH_2); 25,7 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,9 (CH_2); 15,6 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{27}NNaO_2^+$: 276,1934 $[M+Na]^+$; encontrado 276,1936.

α-hidroxiamida (**62t**)



62t

62t foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclopentanona (0,50 mmol; 0,045 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 19% de rendimento (0,020 g) como um sólido branco (p.f.: 119-120 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (30% AcOEt/Hexano).

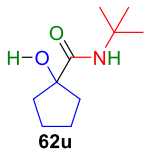
FT-IR (ATR): v 3334, 2933, 2852, 1633, 1531, 1450, 1408, 1200, 1016, 891, 719, 646 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, N-H); 3,79–3,70 (m, 1H, NCH); 2,36 (s, 1H, O-H); 2,23–2,13 (m, 2H, CH_2); 1,90 (dt, *J* = 12,3, 4,0 Hz, 2H, CH_2); 1,87–1,77 (m, 4H, CH_2); 1,75–1,65 (m, 4H, CH_2); 1,65–1,58 (m, 1H, CH); 1,37 (dtt, *J* = 13,6, 12,0, 3,6 Hz, 2H, CH_2); 1,22–1,12 (m, 3H, CH e CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 175,0 (C=O); 83,7 (HOC); 48,0 (NCH); 39,9 (CH_2); 33,1 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,9 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{21}NNaO_2^+$: 234,1465 $[M+Na]^+$; encontrado 234,1464.

α-hidroxiamida (**62u**)



62u

62u foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclopentanona (0,50 mmol; 0,045 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 23% de rendimento (0,023 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,42 (30% AcOEt/Hexano). A separação do produto **62u** por cromatografia em coluna de **62u'** não foi possível. O rendimento de **62u** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

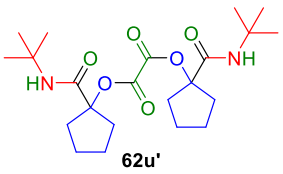
FT-IR (ATR) para a mistura de **62u** e **62u'**: v 3354, 2926, 2850, 1751, 1620, 1529, 1446, 1173, 1074, 1011, 893, 708, 629 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,66 (s, 1H, N-H); 2,22–2,13 (m, 2H); 1,85–1,76 (m, 4H, CH_2); 1,69–1,61 (m, 2H, CH_2); 1,37 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 175,1 (C=O); 83,9 (HOC); 50,7 (NC); 39,9 (CH_2); 28,8 ($(CH_3)_3$); 24,9 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{19}NNaO_2^+$: 208,1308 $[M+Na]^+$; encontrado 208,1304.

α-hidroxiamida (**62u'**)



62u'

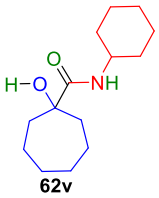
62u' foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,25 mmol; 0,032 g), ciclopentanona (0,50 mmol; 0,045 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 10% de rendimento (0,005 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,42 (30% AcOEt/Hexano). A separação do produto **62u'** por cromatografia em coluna de **62u** não foi possível. O rendimento de **62u'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): 5,71 (s, 2H, N-H); 2,43–2,28 (m, 4H, CH_2); 2,12–2,04 (m, 2H, CH_2); 1,85–1,76 (m, 8H, CH_2); 1,34 (s, 18H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 175,1 (C=O); 170,1 (C=O); 93,8 (OC); 51,4 (NC); 36,6 (CH_2); 28,6 ($(CH_3)_3$); 25,0 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{22}H_{36}N_2NaO_6^+$: 447,2466 $[M+Na]^+$; encontrado 447,2460.

α-hidroxiamida (**62v**)



62v

62v foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), cicloheptanona (0,50 mmol, 0,059 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 24% de rendimento (0,028 g) como um sólido branco (p.f.: 100-101 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

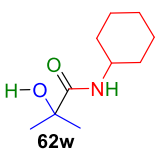
FT-IR (ATR): v 3394, 3340, 2926, 2852, 1639, 1626, 1520, 1456, 1348, 1180, 1140, 1051, 966, 891, 679 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, N-H); 3,78–3,68 (m, 1H, NCH); 2,32–2,15 (m, 2H, O-H e CH); 2,14–2,05 (m, 2H, CH_2); 1,93–1,85 (m, 2H, CH_2); 1,76–1,55 (m, 12H, CH_2); 1,43–1,33 (m, 2H, CH_2); 1,24–1,11 (m, 3H, CH e CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 176,5 (C=O); 77,8 (HOC); 47,7 (NCH_2); 39,4 (CH_2); 33,1 (CH_2); 29,3 (CH_2); 29,3 (CH_2); 25,6 (CH_2); 24,8 (CH_2); 22,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{25}NNaO_2^+$: 262,1778 $[M+Na]^+$; encontrado 262,1780.

α-hidroxiamida (**62w**)



62w

62w foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), acetona (0,50 mmol; 0,037 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 17% de rendimento (0,016 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (50% AcOEt/Hexano). A

separação do produto **62w** por cromatografia em coluna de **62w'** não foi possível. O rendimento de **62w** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

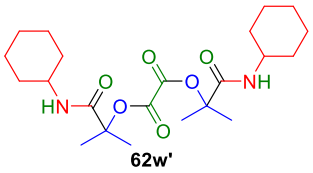
FT-IR (ATR) para a mistura de **62w** e **62w'**: v 3494, 3417, 3334, 2933, 2854, 2978, 1755, 1643, 1543, 1452, 1371, 1242, 1225, 1207, 1146, 1095, 966, 891, 837, 723, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H, N-H); 3,54–3,45 (m, 1H, NCH); 1,73–1,63 (m, 3H, CH); 1,58–1,54 (m, 3H, CH_3); 1,52 (s, 3H, CH_3); 1,34–1,18 (m, 5H, CH_2); 1,16–1,05 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 170,1 (C=O); 82,6 (HOC); 48,5 (NCH); 32,5 (CH_2); 28,2 (CH_3); 25,7 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{19}NNaO_2^+$: 208,1308 $[M+Na]^+$; encontrado 208,1303.

α-hidroxiamida (**62w'**)



62w'

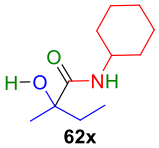
62w' foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,25 mmol; 0,032 g), acetona (0,50 mmol; 0,037 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 28% de rendimento (0,030 g) como um sólido branco após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (50% AcOEt/Hexano). A separação do produto **62w'** por cromatografia em coluna de **62w** não foi possível. O rendimento de **62w'** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,54 – 3,45 (m, 2H); 1,67 (td, J = 15,3, 14,5, 3,5 Hz, 7H, CH_2); 1,34–1,18 (m, 17H, CH_2 e CH_3); 1,16–1,05 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): 175,8 (C=O); 161,4 (C=O); 72,3 (HOC); 47,6 (NCH); 32,7 (CH_2); 28,2 (CH_3); 25,6 (CH_2); 25,1 (CH_2); 24,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{22}H_{36}N_2NaO_6^+$: 447,2466 $[M+Na]^+$; encontrado 447,2466.

α-hidroxiamida (**62x**)



62x

62x foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), butanona (0,50 mmol; 0,049 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 60% de rendimento (0,058 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,39 (30% AcOEt/Hexano).

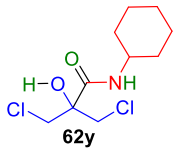
FT-IR (ATR): v 3396, 2980, 2931, 2856, 1645, 1527, 1452, 1369, 1271, 1254, 1184, 1163, 1043, 972, 943, 926, 733, 619 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,56 (s, 1H, N-H); 3,80–3,71 (m, 1H, NCH); 2,29 (s, 1H, O-H); 1,94–1,82 (m, 3H, CH); 1,76–1,67 (m, 2H, CH_2); 1,66–1,55 (m, 2H, CH_2); 1,41 (s, 3H, CH_3); 1,40–1,33 (m, 2H, CH_2); 1,24–1,11 (m, 3H, CH); 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 174,6 (C=O); 75,9 (HOC); 48,0 (NCH); 33,4 (CH_2); 33,2 (CH_2); 33,0 (CH_2); 26,6 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,8 (CH_3); 7,8 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{21}NNaO_2^+$: 222,1465 [M+Na]$^+$; encontrado 222,1469.

α-hidroxiamida (**62y**)



62y

62y foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 1,3-dicloroacetona (0,50 mmol; 0,063 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 85% de rendimento (0,107 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,53 (30% AcOEt/Hexano).

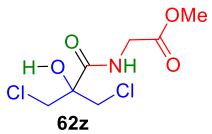
FT-IR (ATR): v 3330, 3658, 3643, 2980, 2856, 1641, 1543, 1450, 1408, 1238, 1155, 1090, 1063, 968, 955, 879, 893, 702, 606 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,78 (s, 1H, N-H); 3,93 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,82–3,73 (m, 1H, NCH); 3,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,38 (s, 1H, O-H); 1,99–1,86 (m, 2H, CH_2); 1,73 (ddd, *J* = 13,4, 6,1, 2,3 Hz, 2H, CH_2); 1,62 (dt, *J* = 13,1, 4,0 Hz, 1H, CH); 1,44–1,30 (m, 2H, CH_2); 1,26–1,14 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 168,4 (C=O); 77,1 (HOC); 48,7 ($ClCH_2$ e NCH); 32,9 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{17}Cl_2NNaO_2^+$: 276,0529 [M+Na]$^+$; encontrado 276,0523.

α-hidroxiamida (**62z**)



62z

62z foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 1,3-dicloroacetona (0,50 mmol; 0,063 g) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 70% de rendimento (0,085 g) como um sólido incolor (p.f.: 109-110 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (50% AcOEt/Hexano).

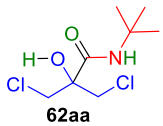
FT-IR (ATR): v 3390, 3317, 1741, 1657, 1535, 1416, 1338, 1288, 1228, 1093, 1055, 997, 874, 843, 795, 704, 611 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, N-H); 6,43 (s, 1H, O-H); 3,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, NCH_2); 3,82 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,69 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,62 (s, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 170,3 (C=O); 169,6 (C=O); 76,7 (HOC); 51,6 (OCH_3); 48,6 ($ClCH_2$); 40,7 (NCH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_7H_{11}Cl_2NNaO_4^+$: 265,9957 [M+Na]$^+$; encontrado 265,9952.

α-hidroxiamida (**62aa**)



62aa

62aa foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 1,3-dicloroacetona (0,50 mmol; 0,063 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 68% de rendimento (0,077 g) como um sólido branco (p.f.: 87-88 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,25 (30% AcOEt/Hexano).

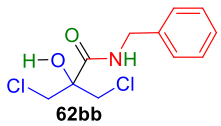
FT-IR (ATR): v 3381, 3348, 2981, 1645, 1541, 1452, 1408, 1367, 1234, 1066, 1041, 895, 706, 638, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,72 (s, 1H, N-H); 3,93 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,75 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,26 (s, 1H, O-H); 1,38 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 168,4 (C=O); 77,1 (HOC); 51,7 ($ClCH_2$); 48,7 ($ClCH_2$); 28,5 ($C(CH_3)_3$) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_{15}Cl_2NNaO_2^+$: 250,0372 [M+Na]$^+$; encontrado 250,0364.

α-hidroxiamida (**62bb**)



62bb

62bb foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 1,3-dicloroacetona (0,50 mmol; 0,063 g) e isocianeto de benzila (0,50 mmol; 0,061 mL), em 74% de rendimento (0,097 g) como um sólido branco (p.f.: 97-98 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,46 (50% AcOEt/Hexano).

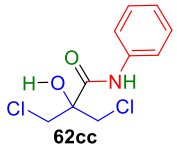
FT-IR (ATR): v 3390, 3290, 2980, 1666, 1537, 1454, 1425, 1319, 1263, 1159, 1090, 1030, 995, 727, 704, 613 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36–7,31 (m, 2H, ArH); 7,31–7,26 (m, 3H, ArH); 7,23 (s, 1H, N-H); 4,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, NCH_2); 3,96 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,79 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,43 (s, 1H, O-H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 169,5 (C=O); 137,3 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 127,7 (ArC=C); 77,5 (HOC); 48,6 ($ClCH_2$); 43,7 (NCH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{13}Cl_2NNaO_2^+$: 284,0216 [M+Na]$^+$; encontrado 284,0211.

α-hidroxiamida (**62cc**)



62cc

62cc foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 1,3-dicloroacetona (0,50 mmol; 0,063 g) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 61% de rendimento (0,076 g) como um sólido branco (p.f.: 102-104 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (50% AcOEt/Hexano).

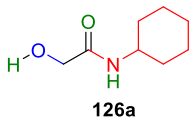
FT-IR (ATR): v 3330, 2933, 2852, 1647, 1545, 1493, 1452, 1228, 1153, 1090, 1063, 891, 823, 760, 654, 607 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71–8,63 (m, 1H, ArH, N-H); 7,60–7,55 (m, 2H, ArH); 7,39–7,31 (m, 3H, ArH); 7,19–7,12 (m, 1H); 4,03 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, $ClCH_2$); 3,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, $ClCH_2$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 167,7 (C=O); 136,6 (ArC=C); 129,1 (ArC=C); 125,2 (ArC=C); 120,1 (ArC=C); 120,0 (ArC=C); 77,8 (HOC); 48,6 (NC) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{11}Cl_2NNaO_2^+$: 270,0059 $[M+Na]^+$; encontrado 270,0052.

α-hidroxiamida (**126a**)



126a

126a foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), formaldeído 37% (*m/m*) em solução aquosa (0,50 mmol; 0,037 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 57% de rendimento (0,045 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (70% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (100% AcOEt/Hexano).

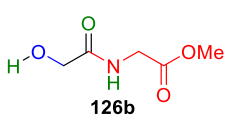
FT-IR (ATR): v 3321, 2926, 2856, 1757, 1626, 1543, 1446, 1344, 1232, 1151, 1107, 1074, 989, 891, 748, 673, 633 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6,): δ 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, N-H); 3,76 (s, 2H, OCH_2); 3,62–3,54 (m, 1H, NCH); 1,68 (tt, *J* = 13,5, 3,2 Hz, 4H, CH_2); 1,56 (dtd, *J* = 12,3, 3,5, 1,6 Hz, 1H, CH); 1,30–1,20 (m, 4H, CH_2); 1,15–1,05 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 171,1 (C=O); 61,8 ($HOCH_2$); 47,5 (NCH); 32,8 (CH_2); 25,6 (CH_2); 25,2 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_{15}NNaO_2^+$: 180,0995 $[M+Na]^+$; encontrado 180,0999.

α-hidroxiamida (**126b**)



126b

126b foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), formaldeído 37% (*m/m*) em solução aquosa (0,50 mmol; 0,037 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 96% de rendimento (0,070

g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (90% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (100% AcOEt/Hexano).

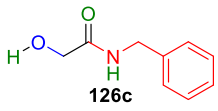
FT-IR (ATR): v 3334, 3051, 2958, 1745, 1664, 1527, 1439, 1385, 1211, 1009, 704 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H, N-H); 5,61 (s, 1H, O-H); 3,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H, OCH_2); 3,85 (s, 2H, NCH_2); 3,63 (s, 3H, OCH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 172,9 (C=O); 170,7 (C=O); 61,7 ($HOCH_2$); 52,2 (OCH_3); 40,6 (NCH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_5H_9NNaO_4^+$: 170,0429 $[M+Na]^+$; encontrado 170,0419.

α-hidroxiamida (**126c**)



126c

126c foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), formaldeído 37% (*m/m*) em solução aquosa (0,50 mmol; 0,037 mL) e isocianeto de benzila (0,50 mmol; 0,061 mL), em 98% de rendimento (0,081 g) como um sólido branco (p.f.: 96-98 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (70% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (100% AcOEt/Hexano).

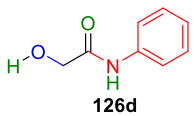
FT-IR (ATR): v 3317, 3207, 1631, 1549, 1452, 1425, 1342, 1242, 1082, 1026, 999, 773, 739, 698, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6,): δ 8,26 (t, J = 6,4 Hz, 1H, N-H); 7,36–7,29 (m, 2H, ArH); 7,29–7,25 (m, 2H, ArH); 7,22 (tt, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H, ArH); 5,51 (t, J = 5,9 Hz, 1H, O-H); 4,30 (d, J = 6,3 Hz, 2H, NCH_2); 3,86 (d, J = 5,8 Hz, 2H, OCH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 172,3 (C=O); 140,1 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,7 (ArC=C); 127,1 (ArC=C); 62,0 ($HOCH_2$); 42,0 (NCH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_9H_{11}NNaO_2^+$: 188,0682 $[M+Na]^+$; encontrado 188,0680.

α-hidroxiamida (**126d**)



126d

126d foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), formaldeído 37% (*m/m*) em solução aquosa (0,50 mmol; 0,037 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 73% de rendimento (0,055 g) como um sólido branco (p.f.: 90-91 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (100% AcOEt/Hexano).

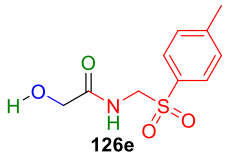
FT-IR (ATR): v 3384, 3294, 1657, 1599, 1545, 1498, 1446, 1433, 1317, 1228, 1201, 1078, 985, 752, 694 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H, NH); 7,52 (d, 2H, ArH); 7,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, ArH); 7,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, ArH); 4,17 (s, 2H, OCH_2); 3,48 (s, 1H, O-H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 170,3 (C=O); 136,7 (ArC=C); 129,1 (ArC=C); 124,9 (ArC=C); 120,1 (ArC=C); 62,3 ($HOCH_2$) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_9NNaO_2^+$: 174,0525 $[M+Na]^+$; encontrado 174,0520.

α-hidroxiamida (**126e**)



126e

126e foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), formaldeído 37% (*m/m*) em solução aquosa (0,50 mmol; 0,037 mL) e TosMIC (0,50 mmol; 0,098 g), em 75% de rendimento (0,092 g) como um sólido branco (p.f.: 100-102 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (90% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,39 (100% AcOEt/Hexano).

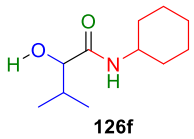
FT-IR (ATR): v 3400, 3315, 1664, 1599, 1525, 1389, 1354, 1319, 1288, 1261, 1215, 1144, 1119, 1076, 985, 835, 742, 667, 629 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6,): δ 8,53 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, N-H); 7,71 (dt, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 2H, ArH); 7,43 (dq, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 2H, ArH); 5,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, O-H); 4,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, NCH_2); 3,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, OCH_2); 2,41 (s, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 172,5 (C=O); 145,0 (ArC=C); 135,3 (ArC=C); 130,2 (ArC=C); 128,9 (ArC=C); 128,9 (ArC=C); 61,5 ($HOCH_2$); 60,4 (NCH_2); 21,6 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{13}NNaO_4S^+$: 266,0457 $[M+Na]^+$; encontrado 266,0454.

α-hidroxiamida (**126f**)



126f

126f foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), isobutiraldeído (0,50 mmol; 0,045 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 72% de rendimento (0,072 g) como um sólido branco (p.f.: 116-118 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,25 (30% AcOEt/Hexano).

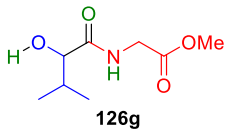
FT-IR (ATR): v 3323, 3221, 2960, 2931, 2856, 1633, 1541, 1452, 1348, 1288, 1178, 1146, 1101, 1028, 752, 617 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,49 (s, 1H, N-H); 3,93 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, OCH); 3,79 (m, 1H, NCH); 3,09 (s, 1H, O-H); 2,14 (qtd, *J* = 7,0, 3,0 Hz, 1H, CH); 1,94–1,85 (m, 2H, CH_2); 1,77–1,70 (m, 2H, CH_2); 1,72–1,53 (m, 2H, CH_2); 1,44–1,36 (m, 2H, CH_2); 1,32–1,09 (m, 2H, CH_2); 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3); 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,5 (C=O); 76,0 (HOCH); 47,9 (NCH); 33,1 (CH); 33,0 (CH_2); 31,9 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,7 (CH_2); 19,1 (CH_3); 15,3 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{21}NNaO_2^+$: 222,1470 $[M+Na]^+$; encontrado 222,1464.

α-hidroxiamida (**126g**)



126g

126g foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), isobutiraldeído (0,50 mmol; 0,045 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 91% de rendimento (0,087 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (70% AcOEt/Hexano).

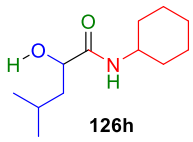
FT-IR (ATR): v 3413, 3350, 2962, 1753, 1649, 1549, 1443, 1416, 1369, 1319, 1201, 1138, 1117, 1028, 984, 702, 619 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H, N-H); 4,14–4,06 (m, 2H, NCH_2); 4,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, OCH); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,06 (s, 1H, O-H); 2,17 (qtd, *J* = 7,0, 3,0 Hz, 1H, CH); 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3); 0,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 174,1 (C=O); 170,4 (C=O); 76,3 (HOCH); 52,4 (OCH_3); 40,7 (NCH_2); 31,8 (CH); 19,1 (CH_3); 15,5 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_{15}NNaO_4^+$: 212,0899 $[M+Na]^+$; encontrado 212,0894.

α-hidroxiamida (**126h**)



126h

126h foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 86% de rendimento (0,092 g) como um sólido branco (p.f.: 75-76 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (30% AcOEt/Hexano).

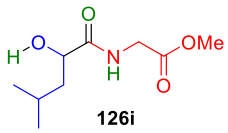
FT-IR (ATR): v 3327, 3251, 2933, 2856, 1637, 1543, 1452, 1315, 1107, 1076, 661, 698 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 (s, 1H, N-H); 4,11 (dd, *J* = 9,9, 3,2 Hz, 1H, OCH); 3,78–3,73 (m, 1H, NCH); 3,27 (s, 1H, O-H); 1,93–1,82 (m, 3H, CH_2); 1,72 (dt, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 2H, CH_2); 1,66–1,58 (m, 2H, CH_2); 1,52 (ddd, *J* = 14,2, 9,7, 4,8 Hz, 1H, CH); 1,42–1,32 (m, 2H, CH_2); 1,23–1,12 (m, 3H, CH); 0,96 (dd, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 6H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 173,9 (C=O); 70,6 (HOCH); 48,0 (NCH); 43,9 (CH_2); 33,0 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,5 (CH_2); 23,5 (CH); 21,5 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{23}NNaO_2^+$: 236,1626 $[M+Na]^+$; encontrado 236,1617.

α-hidroxiamida (**126i**)



126i

126i foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 90% de rendimento (0,092 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (70% AcOEt/Hexano).

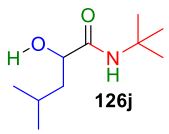
FT-IR (ATR): v 3263, 2951, 1749, 1657, 1543, 1435, 1369, 1325, 1213, 1146, 1078, 1036, 1003, 656 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22 (s, 1H, N-H); 4,20 (dd, *J* = 9,0, 3,4 Hz, 1H, OCH); 4,10 (dd, *J* = 18,2, 5,7 Hz, 1H, NCH); 4,03 (dd, *J* = 18,3, 5,4 Hz, 1H, NCH); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,34 (s, 1H, O-H); 1,91–1,80 (m, 1H, CH); 1,67–1,60 (m, 1H, CH); 1,59-1,52 (m, 1H, CH); 0,96 (dd, *J* = 6,7, 4,3 Hz, 6H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 175,4 (C=O); 170,5 (C=O); 70,8 (HOCH); 52,4 (OCH_3); 43,5 (NCH_2); 40,8 (CH_2); 24,5 (CH); 23,4 (CH_3); 21,4 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_9H_{17}NNaO_4^+$: 226,1055 $[M+Na]^+$; encontrado 266,1053.

α-hidroxiamida (**126j**)



126j

126j foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 65% de rendimento (0,061 g) como um sólido branco (p.f.: 70-72 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,31 (30% AcOEt/Hexano).

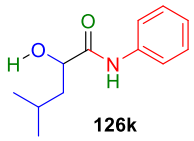
FT-IR (ATR): v 3354, 3240, 2958, 1641, 1537, 1452, 1362, 1298, 1225, 1140, 1088, 687, 633 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,46 (s, 1H, N-H); 4,01 (dd, *J* = 9,8, 3,2 Hz, 1H, OCH); 3,31 (s, 1H, O-H); 1,88–1,80 (m, 1H, CH); 1,64–1,56 (m, 1H, CH_2); 1,54–1,45 (m, 1H, CH_2); 1,35 (s, 9H, $((CH_3)_3)$; 1,00–0,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 174,1 (C=O); 70,7 (HOCH); 50,9 (NC); 43,9 (CH_2); 28,7 ($((CH_3)_3)$; 24,5 (CH); 23,5 (CH_3); 21,5 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_{21}NNaO_2^+$: 210,1465 $[M+Na]^+$; encontrado 210,1465.

α-hidroxiamida (**126k**)



126k

126k foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 83% de rendimento (0,086 g) como um sólido branco (p.f.: 88-90 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (30% AcOEt/Hexano).

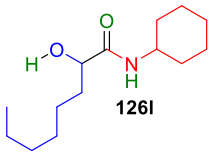
FT-IR (ATR): v 3311, 3242, 2958, 1647, 1601, 1549, 1493, 1444, 1329, 1250, 1144, 1092, 904, 866, 752, 692, 631 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H, N-H); 7,61–7,50 (m, 2H, ArH); 7,38–7,28 (m, 2H, ArH); 7,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH); 4,23 (dd, *J* = 10,0, 3,0 Hz, 1H, OCH); 2,89 (s, 1H, O-H); 1,95–1,82 (m, 1H, CH_2); 1,77-1,70 (m, 1H, CH_2); 1,65–1,57 (m, 1H, CH); 0,96 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,7 (C=O); 137,2 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 124,5 (ArC=C); 119,8 (ArC=C); 71,2 (HOCH); 43,6 (CH_2); 24,5 (CH); 23,4 (CH_3); 21,4 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{17}NNaO_2^+$: 230,1157 $[M+Na]^+$; encontrado 230,1155.

α-hidroxiamida (**126l**)



126l

126l foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), heptanal recém-destilado (0,50 mmol; 0,071 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 74% de rendimento (0,089 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (30% AcOEt/Hexano).

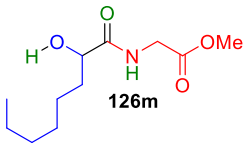
FT-IR (ATR): v 3323, 3276, 2927, 2854, 1637, 1541, 1448, 1317, 1078, 891, 723 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, N-H); 4,12–4,02 (m, 1H, OCH); 3,81–3,72 (m, 1H, NCH); 3,05 (s, 1H, O-H); 1,93–1,86 (m, 2H, CH_2); 1,84–1,76 (m, 1H, CH); 1,75–1,68 (m, 2H, CH_2); 1,65–1,57 (m, 2H, CH_2); 1,44–1,32 (m, 5H, CH); 1,32–1,28 (m, 4H, CH_2); 1,28–1,23 (m, 1H); 1,23–1,12 (m, 3H, CH); 0,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 173,3 (C=O); 71,9 (HOCH); 47,9 (NCH); 34,9 (CH_2); 33,0 (CH_2); 33,0 (CH_2); 31,7 (CH_2); 29,1 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,8 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,06 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{27}NNaO_2^+$: 264,1934 $[M+Na]^+$; encontrado 264,1936.

α-hidroxiamida (**126m**)



126m foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), heptanal recém-destilado (0,50 mmol; 0,071 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 77% de rendimento (0,095 g) como um sólido branco (p.f.: 89-91 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,42 (70% AcOEt/Hexano).

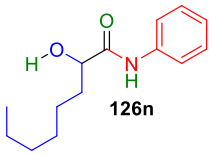
FT-IR (ATR): v 3280, 2918, 2852, 1739, 1628, 1543, 1441, 1336, 1244, 1221, 1136, 1078, 1012, 849, 771, 677 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,13 (t, *J* = 6,8, Hz, 1H, N-H); 4,17 (dd, *J* = 8,3, 4,1 Hz, 1H, OCH); 4,11 (dd, *J* = 18,2, 5,8 Hz, 1H, NCH_2); 4,04 (dd, *J* = 18,2, 5,2 Hz, 1H, NCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 2,95 (s, 1H, O-H); 1,88–1,80 (m, 1H); 1,69–1,60 (m, 1H); 1,47–1,37 (m, 2H, CH_2); 1,37–1,30 (m, 2H, CH_2); 1,30–1,24 (m, 4H, CH_2); 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 174,6 (C=O); 170,4 (C=O); 72,2 (HOCH); 52,4 (OCH_3); 40,7 (NCH_2); 34,7 (CH_2); 31,7 (CH_2); 29,0 (CH_2); 24,9 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,0 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{21}NNaO_4^+$: 254,1363 $[M+Na]^+$; encontrado 254,1363.

α-hidroxiamida (**126n**)



126n foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), heptanal recém-destilado (0,50 mmol; 0,071 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 57% de rendimento (0,067 g) como um sólido branco (p.f.: 79-80 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,53 (30% AcOEt/Hexano).

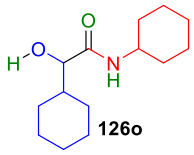
FT-IR (ATR): v 3263, 2954, 2929, 2860, 1653, 1597, 1541, 1500, 1444, 1315, 1086, 795, 750, 688 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (s, 1H, N-H); 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH); 7,35–7,29 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH); 7,12 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H, ArH); 4,21 (dd, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 1H, OCH); 2,78 (s, 1H, O-H); 1,76–1,67 (m, 1H, CH); 1,48–1,40 (m, 2H, CH_2); 1,37–1,29 (m, 3H, CH); 1,27–1,23 (m, 4H, CH_2); 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,2 (C=O); 137,1 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 124,5 (ArC=C); 119,8 (ArC=C); 72,6 (HOCH); 34,7 (CH_2); 31,6 (CH_2); 29,0 (CH_2); 24,9 (CH_2); 22,5 (CH_2); 14,0 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{21}NNaO_2^+$: 258,1465 $[M+Na]^+$; encontrado 258,1459.

α-hidroxiamida (**126o**)



126o foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 78% de rendimento (0,093 g) como um sólido branco (p.f.: 124-126 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

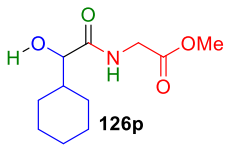
FT-IR (ATR): v 3317, 2931, 2854, 1639, 1545, 1446, 1311, 1271, 1115, 1092, 1003, 891, 744, 621 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, N-H); 3,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, OCH); 3,82–3,74 (m, 1H, NCH); 2,85 (s, 1H, O-H); 1,90 (dd, *J* = 12,0, 3,0 Hz, 2H, CH_2); 1,86–1,60 (m, 8H, CH_2); 1,50 (d, *J* = 12,0, Hz, 1H, CH); 1,46–1,33 (m, 2H, CH_2); 1,35–1,06 (m, 8H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,4 (C=O); 75,9 (HOCH); 47,9 (NCH); 41,7 (CH); 33,2 (CH_2); 33,0 (CH_2); 29,6 (CH_2); 26,3 (CH_2); 26,1 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,7 (CH_2); 25,5 (CH_2); 24,8 (CH_2); 24,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{25}NNaO_2^+$: 262,1783 $[M+Na]^+$; encontrado 262,1779.

α-hidroxiamida (**126p**)



126p foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 88% de rendimento (0,101 g) como um sólido branco (p.f.: 89-90 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (50% AcOEt/Hexano).

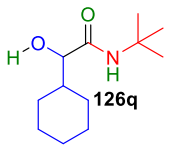
FT-IR (ATR): v 3357, 3280, 2927, 2852, 1743, 1622, 1537, 1437, 1385, 1329, 1207, 1101, 1001, 708, 638, 602 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,09 (s, 1H, N-H); 4,14–4,00 (m, 3H, OCH e NCH_2); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 2,85 (s, 1H, O-H); 1,87–1,72 (m, 3H, CH); 1,70–1,63 (m, 2H, CH_2); 1,58–1,52 (m, 1H, CH); 1,33–1,27 (m, 2H, CH_2); 1,27–1,21 (m, 1H, CH); 1,21–1,07 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 173,9 (C=O); 170,3 (C=O); 76,2 (HOCH); 52,4 (OCH_3); 41,7 (NCH_2); 40,7 (CH); 29,5 (CH_2); 26,3 (CH_2); 26,1 (CH_2); 25,9 (CH_2); 25,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{19}NNaO_4^+$: 252,1212 $[M+Na]^+$; encontrado 252,1207.

α-hidroxiamida (**126q**)



126q foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 71% de rendimento (0,076 g) como um sólido branco (p.f.: 78-80 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (30% AcOEt/Hexano).

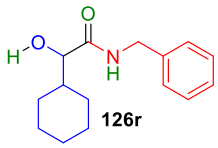
FT-IR (ATR): v 3390, 3307, 2926, 2858, 1649, 1601, 1537, 1444, 1365, 1321, 1225, 1174, 1144, 1117, 868, 752, 692, 646 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 6,37 (s, 1H, N-H); 3,81 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, OCH); 3,13 (s, 1H, O-H); 1,83–1,72 (m, 3H); 1,70–1,59 (m, 2H, CH_2); 1,58–1,48 (m, 1H, CH); 1,30 (s, 9H, $(CH_3)_3$); 1,18–1,06 (m, 5H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,7 (C=O); 76,0 (HOCH); 51,1 (NC); 41,8 (CH); 29,6 (CH_2); 28,8 ($(CH_3)_3$); 26,3 (CH_2); 26,1 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{23}NNaO_2^+$: 236,1626 $[M+Na]^+$; encontrado 236,1621.

α-hidroxiamida (**126r**)



126r foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de benzila (0,50 mmol; 0,061 mL), em 70% de rendimento (0,087 g) como um sólido branco (p.f.: 118-119 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

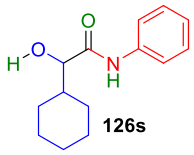
FT-IR (ATR): v 3309, 2927, 2852, 1649, 1552, 1448, 1425, 1282, 1117, 1030, 791, 766, 729, 696, 658, 638, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37–7,31 (m, 2H, ArH); 7,30–7,24 (m, 3H, ArH); 6,91 (s, 1H, N-H); 4,54–4,37 (m, 2H, NCH_2); 3,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, CH); 2,64 (s, 1H, O-H); 1,90–1,51 (m, 6H, CH_2); 1,33–1,05 (m, 5H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 173,2 (C=O); 137,9 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,7 (ArC=C); 127,5 (ArC=C); 76,2 (HOCH); 43,1 (NCH_2); 41,7 (CH); 29,6 (CH_2); 26,3 (CH_2); 26,0 (CH_2); 25,9 (CH_2); 25,8 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{21}NNaO_2^+$: 270,1470 $[M+Na]^+$; encontrado 270,1469.

α-hidroxiamida (**126s**)



126s

126s foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 75% de rendimento (0,087 g) como um sólido branco (p.f.: 134-135 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

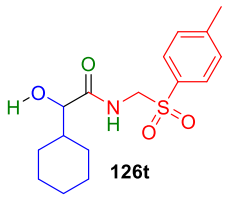
FT-IR (ATR): v 3321, 2980, 2931, 2854, 1662, 1601, 1539, 1498, 1443, 1329, 1113, 750, 688, 638, 617 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,58 (s, 1H, N-H); 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH); 7,35–7,26 (m, 2H, ArH); 7,05 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH); 5,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, OCH); 3,81 (s, 1H, O-H); 1,74–1,66 (m, 3H, CH); 1,63–1,53 (m, 3H, CH); 1,27–1,22 (m, 1H, CH); 1,22 (s, 1H, CH); 1,18–1,14 (m, 2H, CH_2); 1,14–1,05 (m, 2H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 172,9 (C=O); 138,9 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 123,8 (ArC=C); 120,0 (ArC=C); 76,2 (HOCH); 41,8 (CH); 29,4 (CH_2); 27,1 (CH_2); 26,4 (CH_2); 26,3 (CH_2); 26,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{19}NNaO_2^+$: 256,1313 $[M+Na]^+$; encontrado 256,1312.

α-hidroxiamida (**126t**)



126t

126t foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e TosMIC (0,50 mmol; 0,098 g), em 92% de rendimento (0,150 g) como um sólido branco (p.f.: 145-146 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

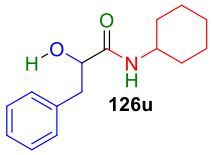
FT-IR (ATR): v 3359, 3329, 2922, 2846, 1751, 1666, 1599, 1525, 1402, 1323, 1290, 1228, 1176, 1140, 1101, 1086, 1001, 951, 816, 737, 631 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 2H, ArH); 7,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, N-H); 7,36–7,33 (m, 2H, ArH); 4,81 (dd, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H, OCH); 4,67 (dd, *J* = 14,1, 6,6 Hz, 1H, NCH_2); 3,89 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, NCH_2); 2,44 (s, 3H, CH_3); 1,76–1,71 (m, 1H, CH); 1,68–1,59 (m, 3H, CH); 1,58–1,48 (m, 1H, CH); 1,20 (tt, *J* = 12,5, 3,4 Hz, 2H, CH_2); 1,15–0,98 (m, 4H, CH_2) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,8 (C=O); 145,5 (ArC=C); 133,6 (ArC=C); 129,9 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 76,2 (HOCH); 59,7 (NCH_2); 41,4 (CH); 29,3 (CH_2); 26,1 (CH_2); 25,9 (CH_2); 25,8 (CH_2); 25,8 (CH_2); 21,7 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{23}NNaO_4S^+$: 348,1245 $[M+Na]^+$; encontrado 348,1241.

α-hidroxiamida (**126u**)



126u

126u foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), fenilacetaldeído (0,50 mmol; 0,060 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 61% de rendimento (0,076 g) como um sólido branco (p.f.: 77-78 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,21 (30% AcOEt/Hexano).

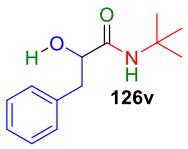
FT-IR (ATR): v 3340, 3201, 2937, 2858, 1633, 1545, 1497, 1454, 1344, 1254, 1088, 1068, 889, 752, 702, 648 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35–7,29 (m, 2H, ArH); 7,29–7,21 (m, 3H, ArH); 6,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, N-H); 4,25 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H, OCH); 3,76–3,68 (m, 1H, NCH); 3,17 (dd, *J* = 14,0, 4,0 Hz, 1H, CH_2); 2,91 (dd, *J* = 14,0, 7,8 Hz, 1H, CH_2); 1,87–1,76 (m, 2H, CH_2); 1,70–1,55 (m, 3H, CH); 1,38–1,30 (m, 2H, CH_2); 1,19–0,99 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171,7 (C=O); 136,8 (ArC=C); 129,6 (ArC=C); 128,6 (ArC=C); 128,6 (ArC=C); 126,9 (ArC=C); 72,6 (HOCH); 47,8 (NCH); 40,9 (CH_2); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{21}NNaO_2^+$: 270,1465 $[M+Na]^+$; encontrado 270,1469.

α-hidroxiamida (**126v**)



126v

126v foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), fenilacetaldeído (0,50 mmol; 0,060 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 48% de rendimento (0,053 g) como um sólido branco (p.f.: 74-75 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,26 (30% AcOEt/Hexano).

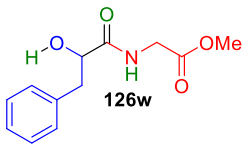
FT-IR (ATR): v 3340, 2962, 1645, 1537, 1454, 1363, 1228, 1105, 731, 696, 640 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,28–7,15 (m, 5H, ArH); 6,95 (s, 1H, N-H); 5,49 (dd, *J* = 6,0, 0,8 Hz, 1H, O-H); 3,99 (dddd, *J* = 7,9, 6,0, 4,0, 0,8 Hz, 1H, OCH); 2,94 (dd, *J* = 13,7, 4,0 Hz, 1H, CH); 2,70 (dd, *J* = 13,7, 7,9 Hz, 1H, CH); 1,23 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 172,9 (C=O); 138,9 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 128,3 (ArC=C); 126,4 (ArC=C); 72,6 (HOCH); 50,2 (NC); 40,9 (CH_2); 28,9 (CH_3) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{19}NNaO_2^+$: 244,1308 $[M+Na]^+$; encontrado 244,1316.

α-hidroxiamida (**126w**)



126w foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), fenilacetaldeído (0,50 mmol; 0,060 g) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 60% de rendimento (0,072 g) como um sólido branco (p.f.: 72-74 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (70% AcOEt/Hexano).

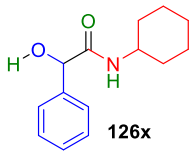
FT-IR (ATR): v 3404, 3338, 2953, 2939, 1753, 1651, 1539, 1433, 1201, 1176, 1124, 1082, 982, 752, 704, 661, 611 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35–7,29 (m, 2H, ArH); 7,28–7,23 (m, 3H, ArH); 7,09 (s, 1H, N-H); 4,35 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H, OCH); 4,07 (dd, *J* = 18,2, 5,6 Hz, 1H); 4,00 (dd, *J* = 18,2, 5,4 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,25 (dd, *J* = 14,0, 3,7 Hz, 1H, CH); 2,88 (dd, *J* = 14,0, 8,8 Hz, 1H, CH); 2,68 (s, 1H, O-H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 173,1 (C=O); 170,1 (C=O); 136,8 (ArC=C); 129,5 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 127,0 (ArC=C); 72,9 (HOCH); 52,4 (OCH_3); 40,8 (CH_2); 40,7(CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{15}NNaO_4^+$: 260,0893 $[M+Na]^+$; encontrado 260,0901.

α-hidroxiamida (**126x**)



126x foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 38% de rendimento (0,045 g) como um sólido branco (p.f.: 92-93 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (30% AcOEt/Hexano).

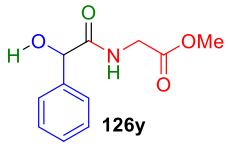
FT-IR (ATR): v 3336, 3259, 2937, 2852, 1639, 1541, 1452, 1196, 1082, 1061, 781, 739, 702, 611 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38–7,28 (m, 5H, ArH); 6,21 (s, 1H, N-H); 4,97–4,90 (m, 1H, OCH); 3,76–3,67 (m, 1H, NCH); 3,61 (s, 1H, O-H); 1,82 (dt, *J* = 12,6, 6,9 Hz, 2H, CH_2); 1,69–1,62 (m, 2H, CH_2); 1,62–1,54 (m, 1H, CH_2); 1,39–1,26 (m, 2H, CH_2); 1,19–1,03 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171,4 (C=O); 139,7 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 128,5 (ArC=C); 128,5 (ArC=C); 126,9 (ArC=C); 74,0 (HOCH); 48,4 (NCH); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{19}NNaO_2^+$: 256,1308 $[M+Na]^+$; encontrado 256,1309.

α-hidroxiamida (**126y**)



126y

126y foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,045 mL), em 38% de rendimento (0,045 g) como um óleo incolor após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (70% AcOEt/Hexano). A separação do produto **126y** por cromatografia em coluna da formamida **123** não foi possível. O rendimento de **126y** foi determinado pelo espectro de RMN de ^{1}H.

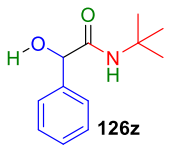
FT-IR (ATR): v 3315, 3203, 2933, 2858, 1745, 1631, 1547, 1452, 1363, 1213, 1082, 1026, 999, 739, 698, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H, ArH); 7,38–7,31 (m, 3H, ArH); 7,07 (s, 1H, N-H); 5,11 (s, 1H, OCH); 4,03 (dd, *J* = 5,6, 1,8 Hz, 2H, NH_2); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,46 (s, 2H, O-H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,7 (C=O); 170,1 (C=O); 138,4 (ArC=C); 128,7 (ArC=C); 128,6 (ArC=C); 126,9 (ArC=C); 74,2 (HOCH); 52,5 (OCH_3); 39,8 (NCH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_{13}NNaO_4^+$: 246,0737 $[M+Na]^+$; encontrado 246,0739.

α-hidroxiamida (**126z**)



126z

126z foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 38% de rendimento (0,040 g) como um sólido branco (p.f.: 109-111 º C) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (30% AcOEt/Hexano).

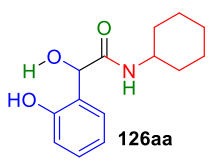
FT-IR (ATR): v 3356, 3249, 2968, 1685, 1647, 1537, 1454, 1362, 1327, 1288, 1234, 1065, 933, 810, 737, 706, 606 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 (dt, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 4H, ArH); 7,32 (ddt, *J* = 6,8, 4,9, 3,5 Hz, 1H, ArH); 6,02 (s, 1H, N-H); 4,90–4,85 (m, 1H, OCH); 3,65 (s, 1H, O-H); 1,31 (s, 9H, $(CH_3)_3$) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171,5 (C=O); 139,9 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 128,8 (ArC=C); 128,5 (ArC=C); 128,5 (ArC=C); 126,8 (ArC=C); 74,2 (HOCH); 51,5 (NC); 28,6 ($(CH_3)_3$) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{17}NNaO_2^+$: 230,1157 $[M+Na]^+$; encontrado 230,1152.

α-hidroxiamida (**126aa**)



126aa

126aa foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 2-hidroxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 30% de rendimento (0,038 g) como um óleo amarelado após

cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (30% AcOEt/Hexano).

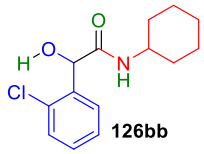
FT-IR (ATR): v 3319, 2931, 2854, 1485, 1639, 1604, 1537, 1456, 1248, 1066, 754, 733 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36–7,31 (m, 1H, ArH); 7,17 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H, ArH); 6,93–6,87 (m, 2H, ArH); 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, N-H); 5,33 (s, 1H, OCH); 3,95 (s, 1H, O-H); 3,73–3,64 (m, 1H, NCH); 1,87 (dd, *J* = 13,1, 4,2 Hz, 1H, CH); 1,80 (dd, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 1H, CH); 1,73–1,62 (m, 2H, CH_2); 1,59 (dt, *J* = 13,0, 3,9 Hz, 1H, CH); 1,38–1,24 (m, 2H, CH_2); 1,22–1,08 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 173,1 (C=O); 154,3 (ArC=C); 129,4 (ArC=C); 126,1 (ArC=C); 125,3 (ArC=C); 120,5 (ArC=C); 117,9 (ArC=C); 69,7 (HOCH); 48,5 (NCH); 32,7 (CH_2); 32,6 (CH_2); 25,3 (CH_2); 24,6 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{19}NNaO_3^+$: 272,1257 $[M+Na]^+$; encontrado 272,1257.

α-hidroxiamida (**126bb**)



126bb

126bb foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 2-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,057 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 65% de rendimento (0,087 g) como um sólido branco (p.f.: 80-82 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

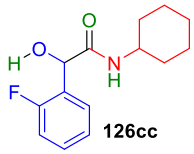
FT-IR (ATR): v 3296, 3379, 2933, 2854, 2360, 1631, 1554, 1446, 1097, 1068, 1049, 758, 700, 607 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H, ArH); 7,38 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H, ArH); 7,33–7,23 (m, 2H, ArH); 6,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, N-H); 5,44 (s, 1H, OCH); 4,15 (s, 1H, O-H); 3,76 (dddd, *J* = 14,3, 10,4, 8,1, 3,9 Hz, 1H, NCH); 1,95–1,89 (m, 1H, CH); 1,80–1,74 (m, 1H, CH); 1,72–1,64 (m, 1H, CH); 1,63–1,53 (m, 2H); 1,42–1,25 (m, 2H, CH_2); 1,25–1,11 (m, 2H, CH_2); 1,11–1,02 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 170,6 (C=O); 137,6 (ArC=C); 132,5 (ArC=C); 129,7 (ArC=C); 129,6 (ArC=C); 128,5 (ArC=C); 127,6 (ArC=C); 70,1 (HOCH); 48,7 (NCH); 32,8 (CH_2); 32,6 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,6 (CH_2); 24,5 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}ClNNaO_2^+$: 290,0918 $[M+Na]^+$; encontrado 290,0919.

α-hidroxiamida (**126cc**)



126cc

126cc foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 2-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 57% de rendimento (0,072 g) como um sólido branco (p.f.: 83-84 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,24 (30% AcOEt/Hexano).

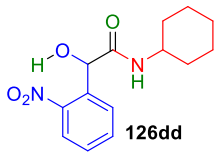
FT-IR (ATR): v 3332, 2933, 2856, 1647, 1547, 1493, 1452, 1228, 1092, 1063, 760, 606 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44–7,38 (m, 1H, ArH); 7,30 (ddt, *J* = 9,9, 5,4, 1,6 Hz, 1H, ArH); 7,16 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH); 7,07 (ddt, *J* = 10,8, 8,3, 1,4 Hz, 1H, ArH); 6,08 (s, 1H, N-H); 5,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, OCH); 3,80–3,72 (m, 1H, NCH); 3,19 (s, 1H, O-H); 1,96–1,89 (m, 1H, CH); 1,79 (dd, *J* = 12,3, 4,7 Hz, 1H, CH); 1,70 (dt, *J* = 13,7, 4,3 Hz, 1H, CH); 1,66–1,55 (m, 2H, CH_2); 1,42–1,24 (m, 2H, CH_2); 1,23–1,14 (m, 2H, CH_2); 1,14–1,04 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 170,6 (C=O); 160,3 (d, *J* = 244,8 Hz, ArC=C); 130,0 (d, *J* = 8,3 Hz, ArC=C); 128,3 (d, *J* = 3,5 Hz, ArC=C); 127,2 (d, *J* = 13,8 Hz, ArC=C); 124,7 (d, *J* = 3,2 Hz, ArC=C); 115,5 (d, *J* = 21,9 Hz, ArC=C); 67,5 (HOCH); 48,6 (NCH); 32,8 (CH_2); 32,7 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,6 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}FNNaO_2^+$: 274,1214 $[M+Na]^+$; encontrado 274,1216.

α-hidroxiamida (**126dd**)



126dd

126dd foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 2-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 59% de rendimento (0,082 g) como um sólido marrom claro (p.f.: 124-125 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano. R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

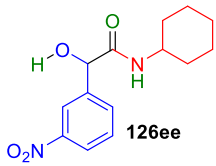
FT-IR (ATR): v 3400, 3309, 2933, 2854, 1637, 1520, 1452, 1352, 1317, 1188, 1107, 1066, 891, 860, 791, 737, 696, 609 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH); 7,68–7,61 (m, 2H, ArH); 7,47 (ddd, *J* = 8,5, 5,6, 3,2 Hz, 1H, ArH); 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, N-H); 5,55 (s, 1H, OCH); 4,61 (s, 1H, O-H); 3,75 (dddd, *J* = 14,2, 10,0, 7,9, 3,9 Hz, 1H, NCH); 1,94 (dd, *J* = 12,5, 4,6 Hz, 1H, CH); 1,79-1,66 (m, 2H, CH_2); 1,63–1,53 (m, 2H, CH_2); 1,41–1,20 (m, 3H, CH); 1,20–1,13 (m, 1H, CH); 1,13–1,04 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 169,7 (C=O); 148,7 (ArC=C); 135,6 (ArC=C); 134,0 (ArC=C); 129,4 (ArC=C); 129,0 (ArC=C); 124,6 (ArC=C); 68,5 (HOCH); 48,7 (NCH); 32,7 (CH_2); 32,6 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,5 (CH_2); 24,5 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}N_2NaO_4^+$: 301,1159 $[M+Na]^+$; encontrado 301,1161.

α-hidroxiamida (**126ee**)



126ee

126ee foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 43% de rendimento (0,060 g) como um sólido branco (p.f.: 133-134 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,40 (50% AcOEt/Hexano).

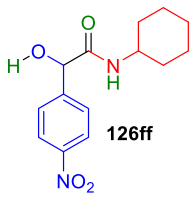
FT-IR (ATR): v 3346, 2935, 2856, 1643, 1524, 1350, 1294, 1196, 1103, 1065, 908, 837, 804, 731, 687, 602 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, N-H); 8,14 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 1,0 Hz, 1H, ArH); 7,92–7,86 (m, 2H, ArH); 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH); 6,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H, OCH); 5,10 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, O-H); 3,55–3,49 (m, 1H, NCH); 1,71–1,61 (m, 4H, CH_2); 1,57–1,51 (m, 1H, CH); 1,31–1,19 (m, 4H, CH_2); 1,15–1,08 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 170,7 (C=O); 148,0 (ArC=C); 144,2 (ArC=C); 133,5 (ArC=C); 130,0 (ArC=C); 122,7 (ArC=C); 121,3 (ArC=C); 72,6 (HOCH); 47,9 (NCH); 32,6 (CH_2); 32,6 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,1 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}N_2NaO_4^+$: 301,1159 $[M+Na]^+$; encontrado 301,1161.

α-hidroxiamida (**126ff**)



126ff

126ff foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 42% de rendimento (0,058 g) como um sólido amarelado (p.f.: 133-135 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,40 (50% AcOEt/Hexano).

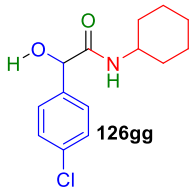
FT-IR (ATR): v 3365, 3263, 2953, 2931, 2856, 1635, 1606, 1518, 1450, 1344, 1277, 1232, 1186, 1086, 889, 858, 827, 771, 735, 688, 606 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23–8,17 (m, 2H, ArH); 7,65–7,60 (m, 2H, ArH); 6,50 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, N-H); 5,12 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, OCH); 3,74–3,65 (m, 1H, NCH); 3,26 (s, 1H, O-H); 1,84 (t, *J* = 17,7 Hz, 2H, CH_2); 1,73–1,66 (m, 2H, CH_2); 1,62 (dt, *J* = 13,0, 4,0 Hz, 1H, CH); 1,39–1,28 (m, 2H, CH_2); 1,22–1,10 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 170,0 (C=O); 147,8 (ArC=C); 146,7 (ArC=C); 127,4 (ArC=C); 123,7 (ArC=C); 73,1 (HOCH); 48,5 (NCH); 32,8 (CH_2); 25,3 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}N_2NaO_4^+$: 301,1159 $[M+Na]^+$; encontrado 301,1164.

α-hidroxiamida (**126gg**)



126gg foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 38% de rendimento (0,051 g) como um sólido branco (p.f.: 113-115 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,20 (30% AcOEt/Hexano).

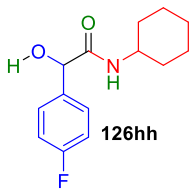
FT-IR (ATR): v 3329, 3201, 2927, 2854, 1643, 1545, 1489, 1448, 1348, 1282, 1186, 1090, 1066, 1014, 889, 845, 827, 806, 766, 660 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97–6,93 (m, 4H, ArH); 6,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, N-H); 4,93 (s, 1H, OCH); 3,73–3,65 (m, 1H, NCH); 1,86–1,79 (m, 2H, CH_2); 1,69–1,62 (m, 2H, CH_2); 1,60 (dt, *J* = 12,9, 3,9 Hz, 1H, CH); 1,37–1,27 (m, 2H, CH_2); 1,18–1,05 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171,5 (C=O); 138,1 (ArC=C); 134,3 (ArC=C); 128,9 (ArC=C); 128,1 (ArC=C); 73,3 (HOCH); 48,4 (NCH); 32,2 (CH_2); 25,3 (CH_2); 24,6 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}ClNNaO_2^+$: 290,0918 $[M+Na]^+$; encontrado 290,0922.

α-hidroxiamida (**126hh**)



126hh foi obtido a partir de ácido oxálico di-hidratado (0,50 mmol; 0,063 g), 4-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,054 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 36% de rendimento (0,045 g) como um sólido branco (p.f.: 100-102 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,21 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3348, 3246, 2929, 2854, 1639, 1603, 1543, 1508, 1446, 1225, 1196, 1157, 1099, 1090, 1066, 845, 812, 754, 617 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (dt, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 2H, ArH); 7,03 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH); 6,21 (s, 1H, NCH); 4,96 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, OCH); 3,76–3,69 (m, 1H, NCH); 3,20 (s, 1H, O-H); 1,87–1,80 (m, 2H, CH_2); 1,67 (tt, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 2H, CH_2); 1,63–1,56 (m, 1H, CH); 1,38–1,28 (m, 2H, CH_2); 1,21–1,03 (m, 3H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171,1 (C=O); 162,8 (d, *J* = 247,1 Hz, ArC=C); 135,6 (d, *J* = 3,2 Hz, ArC=C); 128,6 (d, *J* = 8,3 Hz, ArC=C); 115,7 (d, *J* = 21,6 Hz, ArC=C); 73,3 (HOCH); 48,4 (NCH); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 25,4 (CH_2); 24,7 (CH_2); 24,7 (CH_2) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{18}FNNaO_2^+$: 274,1214 $[M+Na]^+$; encontrado 274,1217.

Capítulo III

Imidazo[1,2-*a*]piridinas: síntese mais verde catalisada por HPW, propriedades fotofísicas e perfil de fitotoxicidade

1. Revisão bibliográfica

1.1 Imidazo[1,2-*a*]piridinas

Como dito na introdução, a imidazo[1,2-*a*]piridina é uma estrutura privilegiada que desempenha um papel importante na síntese orgânica e na indústria farmacêutica.[122] Assim, esse composto heterocíclico tem atraído grande interesse de pesquisadores de diversas áreas do conhecimento.[123] Essa estrutura está presente em moléculas pró-fármacos com inúmeras atividades biológicas importantes (Figura 31), tais como analgésica,[124] antibacteriana,[125] anticâncer,[126] anticonvulsivante,[127] antifúngica,[128] anti-inflamatória,[129] antituberculose,[130] antitumoral,[131] antiúlcera,[132] e antiviral.[133] Algumas abordagens sintéticas recentes para estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina incluem diversas rotas de reações, como reações catalisadas por metais de transição, condensação, ciclização, heteroanelação, fotocatálise ou reações multicomponentes (Figura 32).[134]

[122] a) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888. b) Prasher, P.; Sharma, M. *Chem. Pap.* **2024**, *78*, 93.
[123] Samanta, S.; Kumar, S.; Aratikatla, E. K.; Ghorpade, S. R.; Singh, V. *RSC Med. Chem.* **2023**,*14*, 644.
[124] Lacerda, R. B.; de Lima, C. K. F.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Bioorg. Med. Chem. **2009**, *17*, 74.
[125] Ablo, E.; Coulibali, S.; Touré, D.; Coulibaly, S.; Kablan, A. L. C.; Konan Kouadio, F.; Sissouma, D.; Guessend Kouadio, N.; Ané, A. *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 462.
[126] Zhong, C. R.; Zhang, Y. H.; Yao, G.; Zhu, H. L.; Hu, Y. Di; Zeng, Z. G.; Liao, C. Z.; He, H. T.; Luo, Y. T.; Xiong, J. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13125.
[127] Thakur, A.; Patwa, J.; Sharma, A.; Flora, S. J. S. *Med. Chem.* **2021**, *18*, 273.
[128] Roby, O.; Kadiri, F. Z.; Loukhmi, Z.; Moutaouakil, M.; Tighadouini, S.; Saddik, R.; Aboulmouhajir, A. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1292*, 136186.
[129] Afshari, H.; Noori, S.; Daraei, A.; Azami Movahed, M.; Zarghi, A. *BioImpacts* **2024**,*14*, 27618.
[130] Karale, U. B.; Shinde, A. U.; Babar, D. A.; Sangu, K. G.; Vagolu, S. K.; Eruva, V. K.; Jadav, S. S.; Misra, S.; Dharmarajan, S.; Rode, H. B. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, 2000419.
[131] Burkner, G. T.; Dias, D. A.; Souza, K. F. S. de; Araújo, A. J. P. de; Basilio, D. C. L. S.; Jacobsen, F. T.; Moraes, A. C. R. de; Silva-Filho, S. E.; Cavalcante, M. F. de O.; Moraes, C. A. de O.; Saba, S.; Macedo, M. L. R.; Paredes-Gamero, E. J.; Rafique, J.; Parisotto, E. B. *Molecules* **2023**, *28*, 893.
[132] Sonawane, R. S.; Shirsat, M.; Patil, S. R.; Hundiwale, J. C.; Patil, A. V. *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 2685.
[133] Li, C.; Song, R.; He, S.; Wu, S.; Wu, S.; Wu, Z.; Hu, D.; Song, B. *J. Agric. Food. Chem.* **2022**, *70*, 7375.
[134] a) Panda, J.; Raiguru, B. P.; Mishra, M.; Mohapatra, S.; Nayak, S. *ChemistrySelect.*, **2022**, *7*, e202103987. b) Mohana Roopan, S.; Patil, S. M.; Palaniraja, J. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2749. c) Shi, L.; Li, T.; Mei, G. J. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 227.

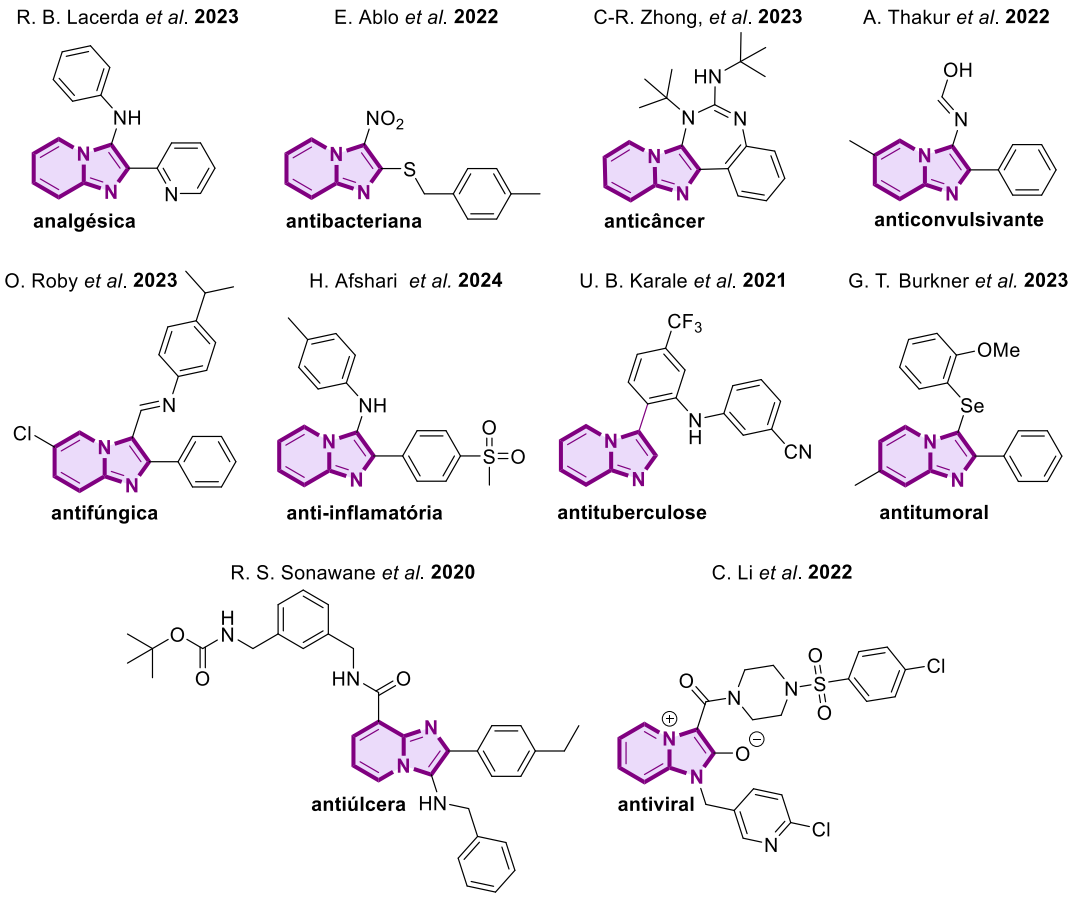


Figura 31. Moléculas biologicamente ativas, contendo a porção heterocíclica das estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina.

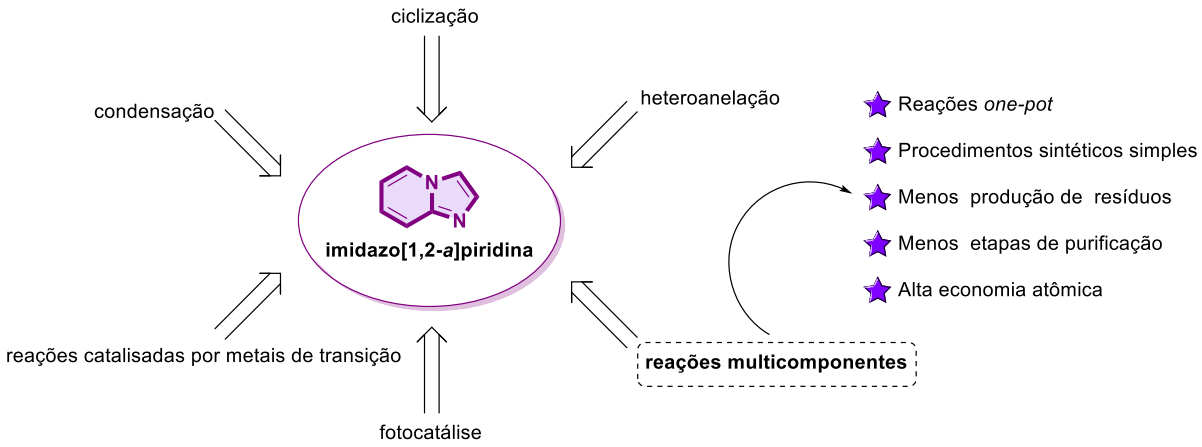
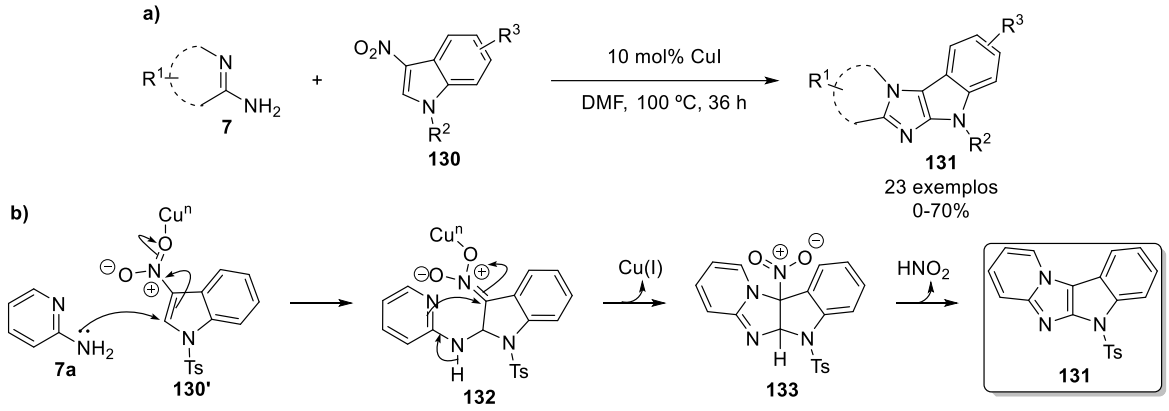


Figura 32. Vias sintéticas para obtenção do núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina.

No que concerne às rotas de síntese catalisadas por metais de transição, como exemplo ilustrativo, o cobre foi utilizado como catalisador na reação de anelação de heterociclos eletrofílicos

derivados de indóis (**130**) com 2-aminopiridina ou 2-aminoquinolina (**7**) (Esquema 58.a).[135] Dessa forma, foram sintetizadas estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas fusionadas com a presença do núcleo indólico (**131**), obtendo-se bons rendimentos. Interessantemente, os autores citam que, no estudo experimental destinado a decifrar o mecanismo, foi obtido, em temperatura ambiente, o produto anelar não aromático (**133)**. Na última etapa, o uso de iodeto de cobre (CuI) não se mostrou necessário para a aromatização. Além disso, o mecanismo demonstrou ser polar, evidenciado pelo uso de BHT (2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol) como inibidor radicalar.

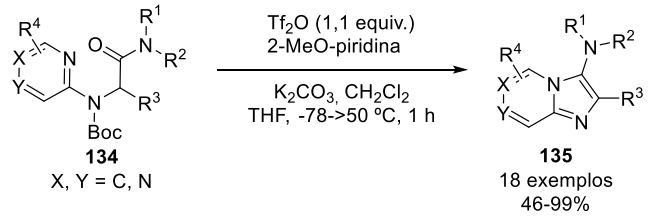
Com isso, foi proposto o mecanismo demonstrado no Esquema 58.b, no qual o cobre tem a função de agir como um ácido de Lewis para a reação de adição de Michael. Por fim, as novas moléculas tiveram suas propriedades fotofísicas estudadas, revelando altos valores de rendimentos quânticos e uma absorção e emissão deslocadas para o vermelho, atribuídas ao sistema π conjugado.



Esquema 58. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina catalisada por metal de transição. **b)** Proposta de mecanismo.

De outro modo, a síntese do núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina pode ser obtida por meio de uma ciclização intramolecular (Esquema 59).[136] Nesse contexto, moléculas de 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridinas (**135**) foram sintetizadas por meio de uma reação de ciclo-desidratação, seguida de aromatização, sob condições reacionais não triviais. A primeira etapa da ciclo-desidratação envolve a ativação da α-aminopiridinilamida (**134**) pelo anidrido tríflico (Tf_2O) na presença da base 2-metoxipiridina (2-MeOPy). Em seguida, a aromatização ocorre pela desproteção do grupo Boc mediante a adição de K_2CO_3 em THF, gerando os 3-azaheterociclos bicíclicos fundidos (**135**), com rendimentos que variam de moderados a excelentes (46-99%).

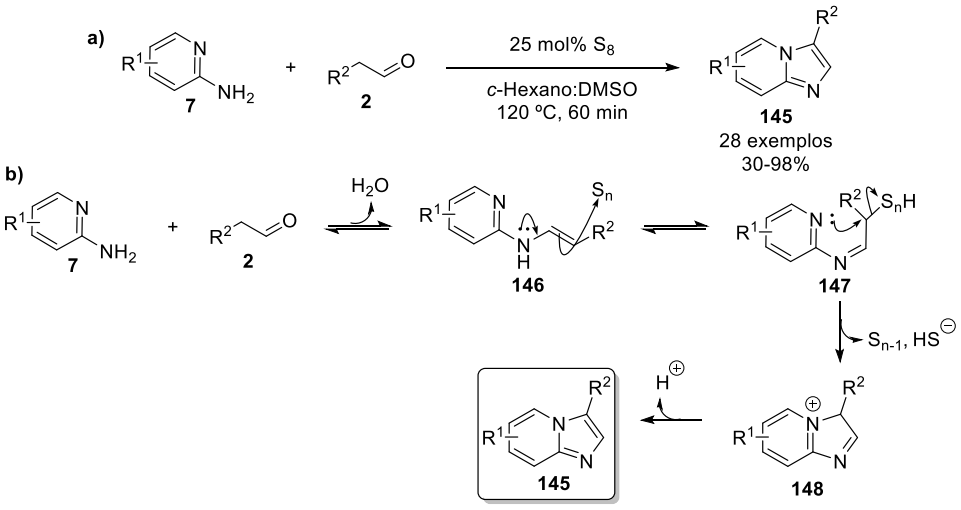
[135] Babu, S. A.; P. V, V.; Poulose, S.; Varughese, S.; John, J. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10027.
[136] Régnier, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2016,** *81*, 10348.



Esquema 59. Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por ciclização intramolecular.

Um procedimento sem o uso de metais e bases foi reportado por Tan e colaboradores (Esquema 60.a).[137] As imidazo[1,2-*a*]piridinas (**145**) foram obtidas por meio de uma reação de anelação oxidativa entre 2-aminopiridinas (**7**) e aldeídos (**2**), iniciada pelo enxofre elementar S_8. Esse procedimento demonstrou ser bastante eficiente tanto para aldeídos aromáticos quanto para alifáticos, fornecendo a molécula-alvo com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (30-98%). Apesar disso, o uso de cetonas, como a ciclohexanona ou 2-pentanona, não resultou nos produtos esperados. Ademais, a adição de eliminadores de radicais, como BHT, TEMPO e 1,1'-difeniletileno, não influenciou no prosseguimento da reação.

O mecanismo reportado pelos autores (Esquema 60.b) propõe que, inicialmente, ocorre uma reação de condensação entre o aldeído (**2**) e a 2-aminopiridina (**7**), resultando no intermediário enamina **146**. Em seguida, a adição eletrofílica do enxofre elementar gera o intermediário **147**, que sofre uma reação de oxidação do tipo Willgerodt-Kindler. A subsequente eliminação do enxofre forma um intermediário catiônico **148**, seguida de uma reação de desprotonação, gerando o produto **145**.



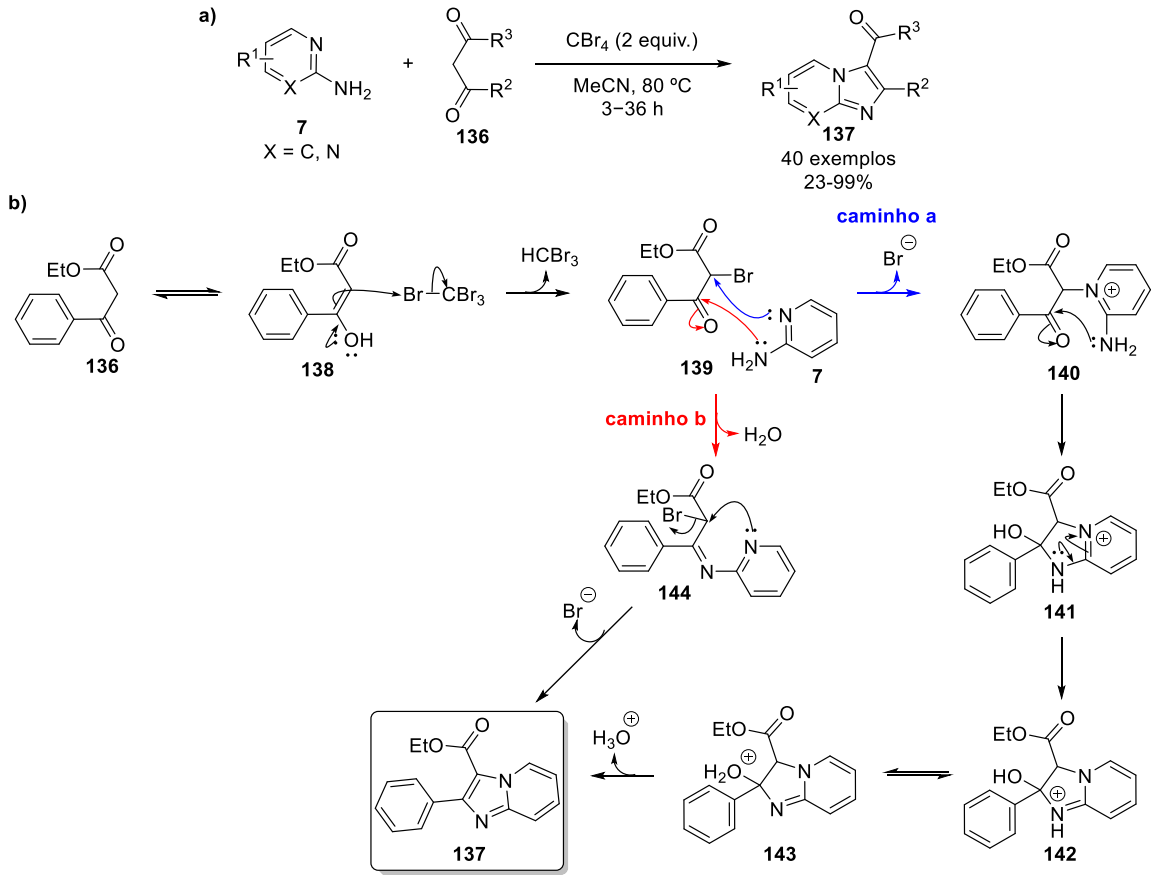
Esquema 60. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por reação de heteroanelação. **b)** Proposta de mecanismo.

A formação de ligações carbono-nitrogênio (C-N) mediada por tetrabrometo de carbono (CBr_4) foi aplicada na síntese de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas (**137**), a partir de 2-aminopiridinas ou 2-

[137] Tan, J.; Ni, P.; Huang, H.; Deng, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4227.

aminopirimidinas (**7**) com β-cetoésteres ou 1,3-dionas (**136**) (Esquema 61.a).[138] O uso de CBr_4 se tornou indispensável, uma vez que outros análogos de halogênio, como NCS, NBS, NIS, DBDMH e Br_2, não forneceram bons resultados. O mecanismo da reação elucidado com base em experimentos de controle que permitiram o isolamento do intermediário **139**, o qual levou à formação do produto desejado **137** na ausência de CBr_4. Por meio do estudo da via radicalar, não foi observada nenhuma inibição nos testes com TEMPO e BHT, sugerindo que nenhum processo radicalar está envolvido na reação.

Dessa forma, os pesquisadores propuseram dois caminhos reacionais, denominados **a** e **b** (Esquema 61.b). Inicialmente, em ambos os caminhos, ocorre uma reação de alfa-halogenação entre os β-cetoésteres na forma enólica (**138**) e o tetrabrometo de carbono (CBr_4), formando o intermediário bromado **139**. No caminho **a**, o intermediário **139** sofre uma reação de substituição nucleofílica com a 2-aminopiridina (**7**), gerando o intermediário **140**. Em seguida, ocorre uma condensação intramolecular (**141**), seguida de eliminação de água para aromatização (**142** e **143**), resultando no produto **137**. Alternativamente, no caminho **b**, a reação de condensação entre **139** e **7** gera o intermediário imina **144**, que, posteriormente, sofre uma substituição nucleofílica intramolecular, levando à formação do produto **137**.

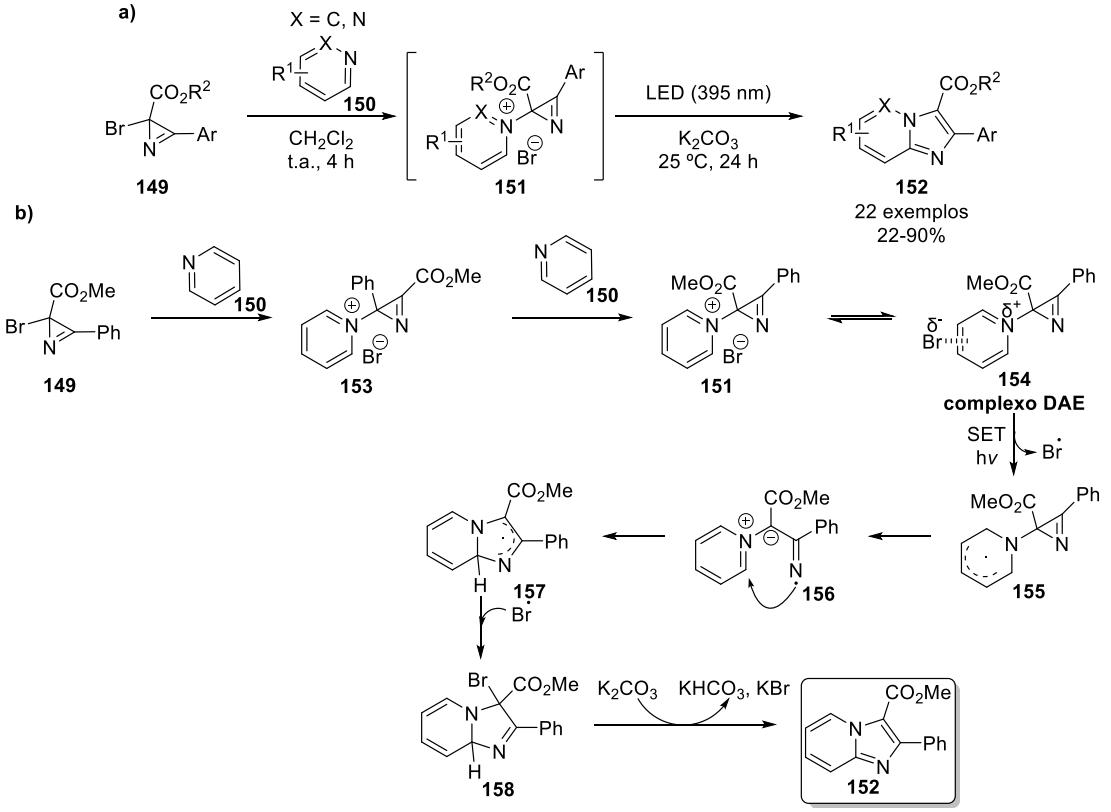


Esquema 61. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por condensação. **b)** Proposta de mecanismo.

[138] Huo, C.; Tang, J.; Xie, H.; Wang, Y.; Dong, *J. Org. Lett.* **2016**, *18*, 1016.

Filippov e colaboradores reportaram a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas (**152**) a partir de 2-bromoazirinas (**149**) e piridinas (**150**), em duas etapas: inicialmente, por meio da formação de brometos de (2*H*-azirin-2-il)piridínio (**151**), seguida de uma reação de ciclização desidrobrominativa, induzida por luz UV (Esquema 62.a).[139] Com o objetivo de detalhar o mecanismo da reação, utilizou-se TEMPO como agente captador de radicais, observando-se um aumento na formação do produto **152**. Assim, o efeito catalítico do TEMPO sugeriu que o mecanismo opera por uma via radicalar. Conforme esperado, em tentativas de síntese na ausência de luz, a reação não ocorreu. O espectro de UV-visível da solução de sal brometo em CH_2Cl_2, mostrou a presença de uma ampla banda de absorção (310-460 nm, v_{max} = 342 nm), corroborando o favorecimento da reação com a irradiação de luz UV próxima.

Portanto, o mecanismo da reação (Esquema 62.b) inicia-se pela formação do sal de imidazopiridínio **151**, por meio de uma substituição nucleofílica entre a 2-bromoazirina (**149**) e a piridina (**150**), ocorrendo em dois estágios de S_N2'. Esse sal forma, de forma reversível, um complexo doador-aceitador de elétrons (DAE) **154**. A seguir, a excitação pela luz possibilita uma reação de transferência de elétrons (SET), gerando o composto radicalar **155**. A abertura do anel forma o radical **156** de forma termodinamicamente favorecida, que sofre uma reação de 1,5-ciclização, produzindo o composto bicíclico **157**. Esse intermediário radicalar, ao sequestrar um átomo de bromo, gera o intermediário neutro **158**, que conduz à formação do produto **152** por meio de uma reação de desidrobromação.



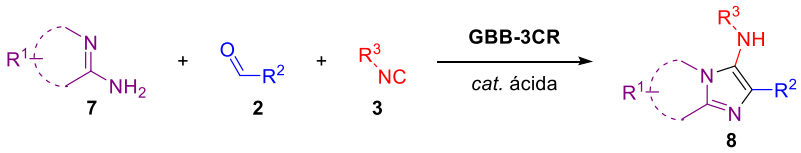
Esquema 62. a) Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridina por fotocatálise. **b)** Proposta de mecanismo.

[139] Filippov, I. P.; Agafonova, A. V.; Titov, G. D.; Smetanin, I. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *J. Org. Lett.* **2022**, *87*, 6514.

Constata-se que essas abordagens geralmente envolvem condições de reação não triviais e o emprego de materiais de partida relativamente complexos. Deste modo, uma maneira mais eficiente de obter o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina é por meio da reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé três-componentes (GBB-3CR).[34]

1.2 Síntese de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina por meio de GBB-3CR

A reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé três-componentes (GBB-3CR) é usada para a síntese de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas (**8**), compostos heterocíclicos nitrogenados com núcleo central, em uma única etapa (Esquema 63). Essa síntese é realizada especificamente na presença de compostos como amidinas ou aminoazóis (**7**), aldeídos (**2**) e isocianetos (**3**). A reação é frequentemente catalisada por ácido de Brønsted ou Lewis.[35] A reação de GBB tem encontrado diversas aplicações em química combinatória e medicinal, sendo seus produtos de grande utilidade na descoberta de novos compostos com atividades biológicas potencialmente significativas.[140]



Esquema 63. Reação de GBB.

A GBB, por ser um exemplo de RMC, possibilita processos convergentes nos quais três ou mais reagentes são unidos simultaneamente para produzir um novo produto que contém a maior parte dos átomos dos reagentes, com alta eficiência atômica, utilizando o método *one-pot*.[141] Este método é menos laborioso do que os tradicionais e, geralmente, resulta em altos rendimentos por meio de procedimentos sintéticos simples, com menor produção de resíduos, menos etapas de purificação e alta economia de átomos. Com isso, a versatilidade desta metodologia permite a síntese de uma ampla variedade de estruturas, o que é essencial para a exploração de novas entidades químicas com propriedades farmacológicas promissoras.[142]

A reação de GBB pode ser realizada na presença de catálise ácida de Brønsted ou de Lewis para aumentar a reatividade na etapa de formação da imina (Figura 33).[35] Os catalisadores mais comuns são aqueles derivados de sais de triflato, como $Sc(OTf)_3$,[143] $Yb(OTf)_3$,[144] $In(OTf)_3$,[145] e

[140] Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 233.
[141] Martini, C.; Mardjan, M. I. D.; Basso, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 1839.
[142] Shukla, P.; Azad, C. S.; Deswal, D.; Narula, A. K. *Drug Discov. Today* **2024**, 29, 104237.
[143] Burchak, O. N.; Mugherli, L.; Ostuni, M.; Lacapère, J. J.; Balakirev, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10058.
[144] Ansari, A. J.; Sharma, S.; Pathare, R. S.; Gopal, K.; Sawant, D. M.; Pardasani, R. T. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1016.
[145] Devi, N.; Singh, D.; Sunkaria, R. K.; Malakar, C. C.; Mehra, S.; Rawal, R. K.; Singh, V. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4696.

$Gd(OTf)_3$,[146] e ácidos inorgânicos, como $HClO_4$,[147] $ZrCl_4$,[148] $InCl_3$,[149] $BiCl_3$,[150] $RuCl_3$,[151] NH_4Cl,[152] HCl,[153] $LaCl_3{\cdot}7H_2O$[154] e $ZnCl_2$.[155] Ácidos orgânicos, como ácido PTSA,[156] TFA[157] e AcOH[158] também podem ser usados. No entanto, a maioria desses ácidos tem grandes desvantagens, tais como serem caros, perigosos, fortemente oxidantes, ou mesmo potencialmente explosivos, além de exigirem longos tempos de reação.

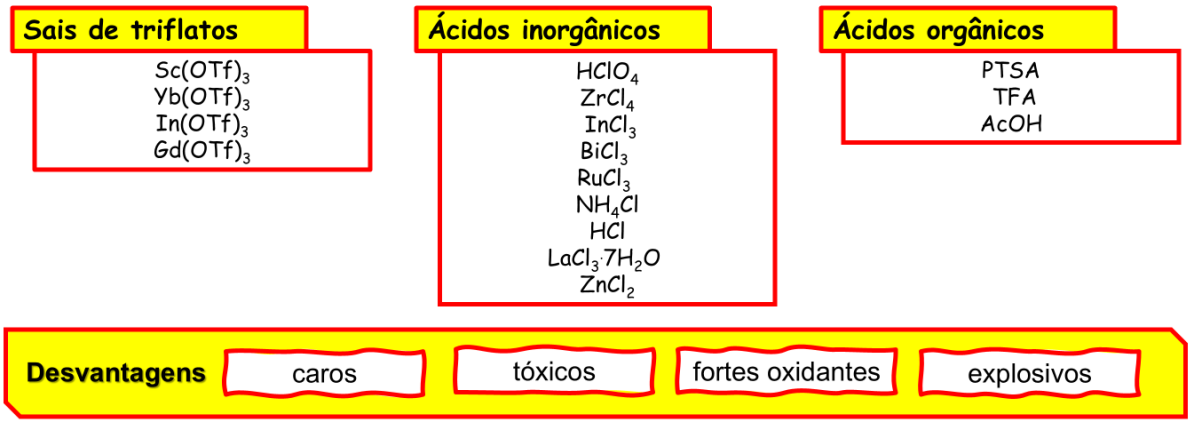


Figura 33. Ácidos de Brønsted e Lewis empregados na catálise da reação de GBB

Em contraste, os heteropoliácidos (HPAs) têm sido relatados como catalisadores mais ecológicos, não apenas por serem uma alternativa mais segura aos catalisadores tóxicos, mas também por fornecerem uma fácil recuperação e reutilização devido à alta seletividade.[159] Um exemplo de HPA é o ácido fosfotúngstico, $H_3PW_{12}O_{40}$ (HPW), um catalisador barato, de baixa toxicidade e ambientalmente amigável, com maior estabilidade química e térmica em comparação aos outros heteropoliácidos. A estrutura tipo Keggin desses compostos propicia a presença de sítios ácidos de Brønsted.[160]

[146] Santos, G. F. D.; Anjos, N. S.; Gibeli, M. M.; Silva, G. A.; Fernandes, P. C. S.; Fiorentino, E. S. C.; Longo, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1434.
[147] Arnould, M.; Hiebel, M. A.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 12249.
[148] Guchhait, S. K.; Madaan, C.; Thakkar, B. S. *Synthesis* **2009**, *19*, 3293.
[149] Kishore, K. G.; Basavanag, U. M. V.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 155.
[150] Shahrisa, A.; Safa, K. D.; Esmati, S. *Spectrochim. Acta A* **2014**, *117*, 614.
[151] Rostamnia, S.; Hassankhani, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18626.
[152] Dianat, S.; Mahdavi, M.; Moghimi, S.; Mouradzadegun, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 797.
[153] Tazeem; Han, X.; Zhou, Q.; Wei, J.; Tien, P.; Yang, G.; Wu, S.; Dong, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 95177.
[154] Shinde, A. H.; Srilaxmi, M.; Satpathi, B.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5915.
[155] Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079.
[156] Jalani, H. B.; Jeong, J. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1266.
[157] Vázquez-Romero, A.; Kielland, N.; Arévalo, M. J.; Preciado, S.; Mellanby, R. J.; Feng, Y.; Lavilla, R.; Vendrell, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16018.
[158] Manvar, P.; Shaikh, F.; Kakadiya, R.; Mehariya, K.; Khunt, R.; Pandey, B.; Shah, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1293.
[159] a) Escobar, A. M.; Blustein, G.; Luque, R.; Romanelli, G. P. *Catalysts* **2021**, *11*, 291. b) Heravi, M. M.; Bamoharram, F. F. *Heteropoly Acids: An Overview. In Heteropolyacids as Highly Efficient and Green Catalysts Applied in Organic Transformations*; Elsevier, **2022**; pp 61–140.
[160] Mokhtar, M.; Saleh, T. S.; Narasimharao, K.; Al-Mutairi, E. *Catal. Today* **2022**, *397–399*, 484.

O HPW já foi demonstrado que catalisa com sucesso reações multicomponentes, na síntese de compostos heterocíclicos com alta eficiência e quimiosseletividade (Figura 34), incluindo benzo[*c*]cromano[2,3-*a*]fenazina funcionalizada,[161] benzofenazinas fundidas com pirazol,[162] 4,5-dioxopirrolidinas,[163] 1,2-di-hidropiridina (1,2-DHPs),[164] pirimido[4,5-*b*]quinolina-tetralonas,[165] tetrahidrobenzo-[*b*]-piranos e indazol[2,1-*b*]ftalazina-trionas.[166] Apesar disso, seu uso como catalisador na síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas via GBB-3CR ainda não havia sido reportado na literatura.

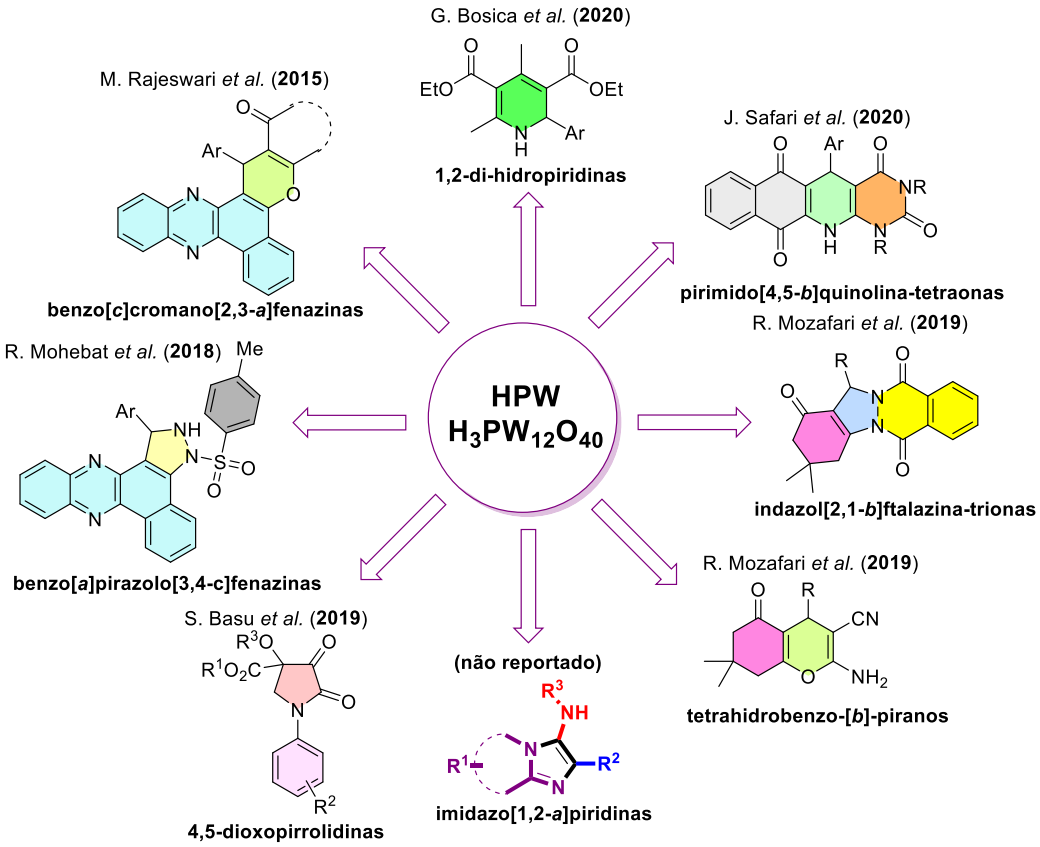


Figura 34. Exemplos de aplicação de HPW como catalisador na síntese de compostos heterocíclicos por meio de abordagens de reação multicomponente.

1.3 Fluorescência das estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridina

A fluorescência é um processo no qual ocorre a absorção de um fóton no estado fundamental (S_0) para um estado excitado singleto (S_1) com a mesma multiplicidade de spin do estado fundamental. Quando retorna ao estado fundamental (S_0), envolve a emissão de um fóton de baixa energia, sem alteração no spin do elétron. Essa energia corresponde a um comprimento de onda λ, no qual o fóton

[161] Rajeswari, M.; Khanna, G.; Chaudhary, A.; Khurana, J. M. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1426.
[162] Mohebat, R.; Dehgan, P.; Yazdani-Elah-Abadi, A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2018**, *65*, 1259.
[163] Basu, S.; Ghosh, T.; Maity, S.; Ghosh, P.; Mukhopadhyay, C. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 5763.
[164] Bosica, G.; Demanuele, K.; Padrón, J. M.; Puerta, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2862.
[165] Safari, J.; Tavakoli, M.; Ghasemzadeh, M. A. *Polyhedron* **2020**, *182*, 114459.
[166] Mozafari, R.; Heidarizadeh, F. *Polyhedron* **2019**, *162*, 263.

foi absorvido.[167] Caso ocorra a mudança de spin para um estado tripleto, o processo será de fosforescência.[168] Esses processos podem ser simplificados por meio do diagrama de Perrin-Jablonski (Figura 35).[169] Ademais, processos secundários podem ocorrer durante a relaxação do estado excitado S_1 para o estado fundamental S_0; tais como processos não radioativos; conversão interna, seguida de relaxamento vibracional; cruzamento intersistema; ou supressão, resultando em uma diminuição na emissão de fluorescência.[170]

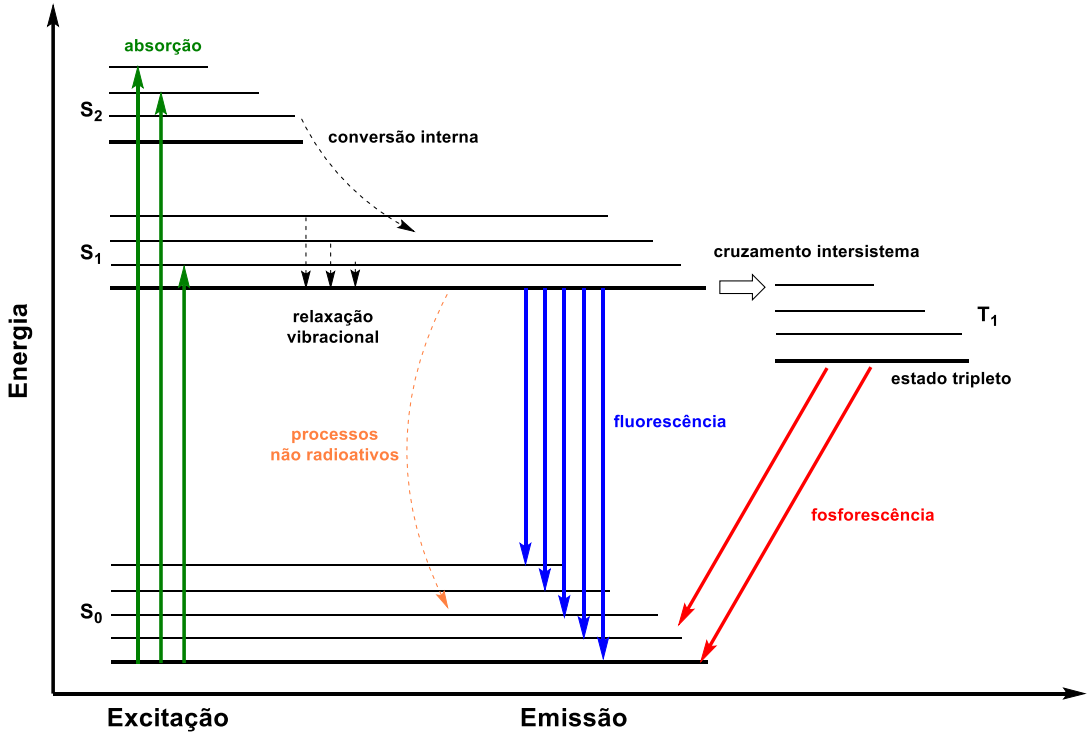


Figura 35. Diagrama de Perrin-Jablonski de fluorescência e fosforescência, adaptado da *ref.* 171.

O processo de fluorescência é importante para diversos setores da ciência e tecnologia.[172] A busca por novas moléculas fluorescentes é um desafio incentivado por diversas áreas do conhecimento, especialmente pela química orgânica.[173] Os compostos fluorescentes encontram ampla aplicação em análises químicas e biológicas,[174] como marcadores de rótulo,[175] microscopia de

[167] Lakowicz, Lakowicz, J.R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3ª ed.; Springer: Nova York, USA, **2006**.
[168] Zacharioudaki, D. E.; Fitilis, I.; Kotti, M. *Molecules* **2022**, *27*, 4801.
[169] Jablonski, A. *Nature* **1933**, *131*, 839.
[170] Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley: Weinheim, Alemanha, **2012**.
[171] a) Jabłoński, A. *Z. Physik* **1935**, *94*, 38. b) Frackowiak, D. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.***1988**, *2*, 399.
[172] a) Sun, Q. Y.; Cheng, J. X.; Qi, S. Y.; Chen, J. F.; Hu, D. Y. *Nano Ex.* **2024**, *5*, 012001. b) Esmaelpourfarkhani, M.; Ramezani, M.; Alibolandi, M.; Abnous, K.; Taghdisi, S. M. *J. Fluoresc.* **2023**, *33*, 2145. c) Teppang, K. L.; Zhao, Q.; Yang, J. *Front. Chem.* **2023**, *11*, 01. d) Wang, Y.; Wang, P.; Li, C. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2023**, 197, 114841.
[173] a) Li, Y.; Liu, T.; Sun, J. *Molecules* **2023**, *28*, 733. b) Irshad, R.; Asim, S.; Mansha, A.; Arooj, Y. *J. Fluoresc.* **2023**, *33*, 1273. c) Chen, C.; Fang, C. *Chemosensors* **2023**, *11*, 87.
[174] van Hoogstraten, S. W. G.; Kuik, C.; Arts, J. J. C.; Cillero-Pastor, B. *Crit. Rev. Microbiol.* **2024**, *50*, 971.
[175] Zhang, Z.; Chen, P.; Sun, Y. *Molecules* **2023**, *28*, 5360.

fluorescência,[176] sensores e detectores,[177] fotofísica e química teórica,[178] bem como no desenvolvimento de materiais e segurança alimentar/ambiental.[179]

Dadas as propriedades fluorescentes dos fluoróforos do tipo doador-aceitador (DA) presentes nas estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas (Figura 36), composto com sistema conjugado π funcionalizado, foi relatado que essas estruturas apresentam altos valores de rendimentos quânticos de fluorescência decorrentes de um processo de Transferência Interna de Carga (ICT) quando estão ligadas a grupos doadores de elétrons (GDE),[180] ocasionado um desvio maior para o vermelho[181] e emissões azuis intensas.[182]

Além disso, essas estruturas podem exibir um processo de fluorescência do tipo Transferência Intramolecular de Prótons no Estado Excitado (ESIPT) em vez de ICT, quando há possibilidade de ligação de hidrogênio intramolecular.[183] Portanto, esses compostos encontram uma grande aplicação no campo de bioimagem,[152] quimiossensores[184] e em optoeletrônica.[185]

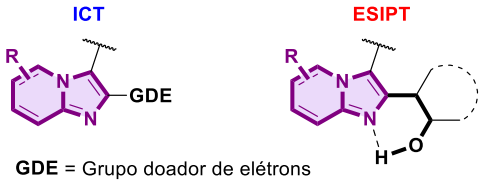


Figura 36. Estruturas gerais para as imidazo[1,2-*a*]piridinas com propriedades fluorescentes pelos processos de ICT e ESIPT.

Apesar disso, os trabalhos relatados na literatura estão focados em moléculas de imidazo[1,2-*a*]piridina com maior complexidade estrutural (Figura 37). Por exemplo, a utilização de reações complexas, tais como acoplamentos catalisados por cobre, é frequentemente observada.[186] Alternativamente, observa-se a necessidade da presença de grupos com propriedades fluorescentes, como de BODIPY,[156] 4-pirona,[149] ou trifenilamina (TPA).[187] Ademais, a síntese de dímeros desses heterociclos também tem sido explorada.[188] Em todas essas moléculas, o núcleo de imidazo[1,2-

[176] Chen, X.; Zhong, S.; Hou, Y.; Cao, R.; Wang, W.; Li, D.; Dai, Q.; Kim, D.; Xi, P. *Light Sci. Appl.* **2023**, *12*, 172
[177] Fang, J.; Huang, Y.; Wu, J.; Shen, B.; Yang, Y.; Ju, M. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5140.
[178] The Huy, B.; Thangadurai, D. T.; Sharipov, M.; Ngoc Nghia, N.; Van Cuong, N.; Lee, Y.-I. *Microchem. J.* **2022**, *179*, 107511.
[179] Kharbach, M.; Alaoui Mansouri, M.; Taabouz, M.; Yu, H. *Foods* **2023**, *12*, 2753.
[180] Tomoda, H.; Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1999**, *72*, 1327.
[181] Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acufia, A. U. *Phys. Chem.* **1995**, *99*, 76.
[182] Rodríguez, J. C.; Maldonado, R. A.; Ramírez-García, G.; Díaz Cervantes, E.; de la Cruz, F. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2279.
[183] Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552.
[184] Xiao, S.; Liu, Z.; Zhao, J.; Pei, M.; Zhang, G.; He, W. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27119.
[185] Jouaiti, E.; Giuso, V.; Cianfarani, D.; Kyritsakas, N.; Gourlaouen, C.; Mauro, M. *Chem.: Asian J.* **2022**, *17*, e202200903.
[186] Firmansyah, D.; Ciuciu, A. I.; Hugues, V.; Blanchard-Desce, M.; Flamigni, L.; Gryko, D. T. *Chem.: Asian J.* **2013**, *8*, 1279.
[187] Kurva, M.; Claudio-Catalán, M. Á.; Rentería-Gómez, Á.; Jiménez-Halla, J. O. C.; González-García, G.; Velusamy, J.; Ramos-Ortíz, G.; Castaño-González, K.; Piazza, V.; Gámez-Montaño, R. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1276*, 134797.
[188] Zheng, Q.; Li, X.; Kurpiewska, K.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5014.

a]piridina encontra-se fundido ou ligado a outros (hetero)ciclos.[189] Diante disso, não há relatos das propriedades fotofísicas (rendimento quântico, espectros de absorção UV-vis e emissão de fluorescência) de uma variedade de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina, sintetizados por meio da reação de GBB, usando materiais de partida facilmente acessíveis em um laboratório de pesquisa.

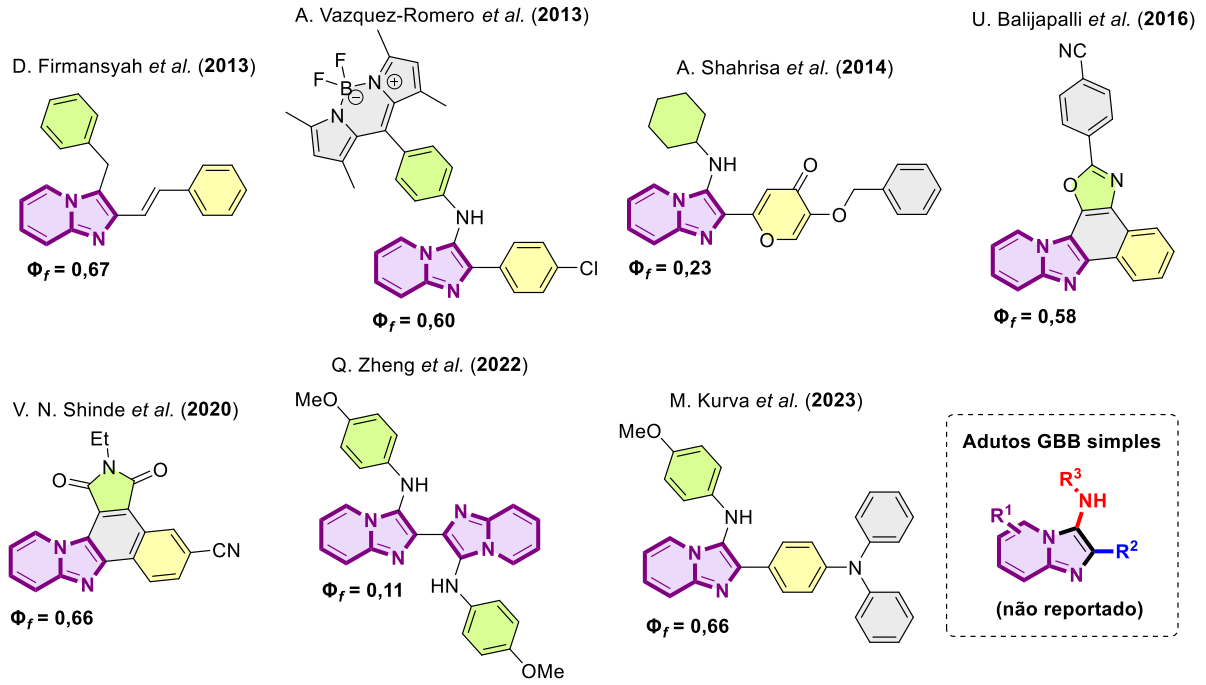


Figura 37. Exemplos selecionados de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina com propriedades fotofísicas relatadas.

1.4 Perfil de fitotoxicidade dos adutos GBB-3CR

Sabe-se que a crescente resistência das plantas daninhas às técnicas atuais destinadas a melhorar a produção agrícola emergiu como um desafio global na última década.[190] A necessidade de satisfazer a demanda por alimentos torna-se cada vez mais urgente, especialmente considerando que a Fome Zero é o segundo objetivo dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, a ser alcançado até 2030.[191]

Da mesma forma, o uso indiscriminado de produtos químicos para o controle de plantas daninhas ao longo dos anos não só propiciou o surgimento de resistência das plantas aos herbicidas atuais, mas também gerou problemas ambientais significativos. Esses problemas incluem danos a organismos não-alvo, bem como a contaminação do solo, da água, dos alimentos e impactos adversos

[189] a) Balijapalli, U.; Thiyagarajan, M. D.; Manickam, S.; Sathiyanarayanan, K. I. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2900. b) Shinde, V. N.; Kanchan Roy, T.; Jaspal, S.; Nipate, D. S.; Meena, N.; Rangan, K.; Kumar, D.; Kumar, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5751.
[190] Hulme, P. E. *Field Crops Res.* **2023**, *292*, 108819.
[191] Ofosu, R.; Agyemang, E. D.; Márton, A.; Pásztor, G.; Taller, J.; Kazinczi, G. *Agronomy* **2023**, *13*, 1595.

na saúde humana.[192] Portanto, tornou-se imperativo buscar novas intervenções e tecnologias agrícolas que priorizem a rapidez, eficácia e custo-benefício nas práticas de manejo de plantas daninhas.[193]

Uma ferramenta empregada para identificar novos compostos com potencial fitotóxico envolve a utilização da aleloquímica. A alelopatia é caracterizada como a manifestação dos efeitos de substâncias de defesa e sinalização exercidos por uma espécie vegetal sobre a germinação, crescimento e/ou desenvolvimento de outras plantas, independentemente de pertencerem à mesma espécie ou a espécies diferentes.[194] Essa influência é mediada pela liberação de metabólitos secundários (aleloquímicos), como terpenóides, compostos orgânicos voláteis, glicosídeos, alcalóides, compostos fenólicos e ácidos orgânicos no ambiente compartilhado.[195] Além disso, outra forma é a intervenção indireta, usando produtos químicos sintetizados artificialmente, especificamente por meio da química orgânica sintética.[196] Essa metodologia oferece um caminho para viabilizar o produto-alvo em larga escala, com alta eficiência e viabilidade econômica.[197]

Um composto interessante com potencial atividade herbicida é a estrutura de imidazo[1,2-*a*]piridina, um núcleo que tem diversas atividades biológicas. No entanto, seu potencial fitotóxico e aplicação como possível herbicida são frequentemente negligenciados. A atividade herbicida de derivados contendo ácido sulfonilureias (**159a**) ou fenoxipropiônico (**159b**) foi um dos poucos estudos relatados na literatura, remontando ao início da década de 1990 (Figura 38).[198] Assim, o perfil de fitotoxicidade dos adutos da reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé de três componentes (GBB-3CR) ainda não foi reportado na literatura.

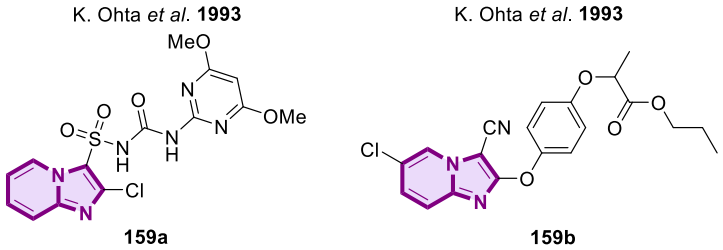


Figura 38. Derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina com atividade herbicida.

Destarte, neste Capítulo III, será inicialmente sintetizada uma ampla gama de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina via reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé de três componentes, utilizando a catálise do heteropoliácido HPW. Em seguida, serão verificadas suas propriedades fotofísicas. Por fim,

[192] Kumar, P.; Kumar, R.; Thakur, K.; Mahajan, D.; Brar, B.; Sharma, D.; Kumar, S.; Sharma, A. K. *Biol. Bull.* **2023**, *50*, 1362.
[193] Bobadilla, L. K.; Tranel, P. J. *Pest Manag. Sci.* **2024**, 80, 235.
[194] Patni, B.; Bhattacharyya, M.; Pokhriyal, A. *Planta* **2023**, *258*, 1.
[195] Han, M.; Yang, H.; Huang, H.; Du, J.; Zhang, S.; Fu, Y. *Plant Biol.* **2024**, *26*, 11.
[196] Shan, Z.; Zhou, S.; Shah, A.; Arafat, Y.; Arif Hussain Rizvi, S.; Shao, H. *Agronomy* **2023**, *13*, 2358.
[197] Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Judd, D. B. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 1196.
[198] a) Ohta, K.; Minami, K.; Yoshikawa, H.; Ishida, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 1844. b) Ishida, Y.; Ohta, K.; Itoh, S.; Nakahama, T.; Miki, H.; Yoshikawa, H. *J. Pesticide Sci.* **1993**, *18*, 175.

as moléculas serão submetidas a bioensaios de fitotoxicidade para avaliar, de forma inédita na literatura, seu potencial herbicida.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

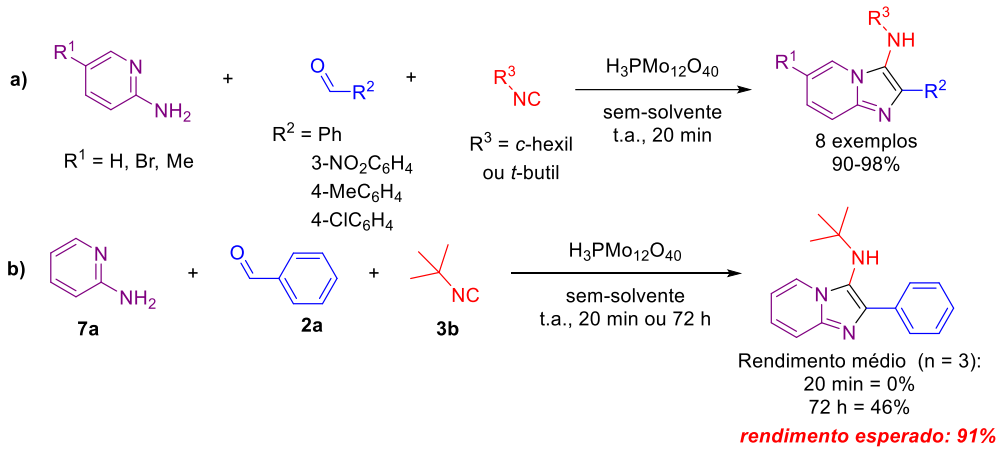
- Síntese de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé três-componentes (GBB-3CR), utilizando uma abordagem mais verde, sob a catálise de HPW e aquecimento por micro-ondas, além de avaliar as propriedades fotofísicas e perfil de fitotoxicidade desses compostos.

2.2 Objetivos específicos

- Estudo metodológico da síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas sob a catálise de HPW e aquecimento por micro-ondas;
- Sintetizar um acervo de imidazo[1,2-*a*]piridinas a partir de diversas amidinas e aminoazóis (**7**), aldeídos aromáticos e alifáticos (**2**), e isocianetos (**3**), verificando as possíveis limitações do protocolo;
- Estudar as propriedades fotofísicas de imidazo[1,2-*a*]piridinas; e
- Verificar a fitotoxicidade de imidazo[1,2-*a*]piridinas em bioensaios de coleóptilo, sementes, e plantas daninhas.

3. Resultados e discussão

Uma pesquisa na literatura revelou um único relato sobre o uso de um heteropoliácido (ácido fosfomolíbdico) na reação de GBB, mas para um número limitado de exemplos (Esquema 64.a).[199] Isso chama a atenção, por ser o único exemplo de reação de GBB realizada à temperatura ambiente em menos de 18 horas. Todavia, ao tentar reproduzir a reação entre 2-aminopiridina (**7a**), benzaldeído (**2a**) e isocianeto de *terc*-butila (**3b**), seguindo detalhadamente o protocolo relatado e utilizando as mesmas condições de reação, verificou-se que a reação falhou completamente em 20 minutos (confirmado por CCD) e, após 72 h, obteve-se um rendimento de apenas 46% (em comparação com o rendimento esperado de 91%) (Esquema 64.b). Essa reação foi realizada em triplicata (n = 3), obtendo-se o mesmo resultado em todas as tentativas. Portanto, tornou-se necessária a busca por uma metodologia mais ampla e confiável para a obtenção de imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando heteropoliácidos.



Esquema 64. a) Síntese catalisada por ácido fosfomolíbdico relatada de imidazo[1,2-*a*]piridinas via GBB-3CR. **b)** Tentativas de reproduzir os resultados relatados em **a**.

3.1 Estudo metodológico

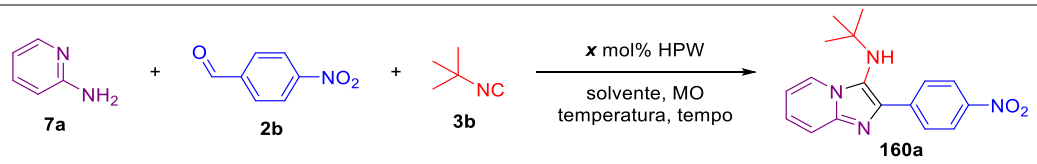
Em virtude de suas propriedades atrativas intrínsecas anteriormente mencionadas, o HPW foi utilizado nos estudos iniciais para determinar as melhores condições de reação. Adicionalmente, considerando que temperaturas elevadas são essenciais para acelerar as reações de GBB, empregou-se o aquecimento por micro-ondas (MO), baseando-se na vasta experiência acumulada ao longo dos anos em RMCs mediadas por MO por nosso grupo de pesquisa.[200] Portanto, a 2-aminopiridina (**7a**), o 4-nitrobenzaldeído (**2b**) e o isocianeto de *terc*-butila (**3b**) foram selecionados como substratos-modelo, e diferentes condições foram avaliadas (Tabela 9). O glicerol, um solvente verde e sustentável,[201] foi

[199] Oskooie, H. A.; Amini, M.; Heravi, M. M.; Bamoharram, F. F. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 299.
[200] a) Barreto, A. D. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462. b) Barreto, A. D. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5024. c) Barreto, A. de F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017. d) Barreto, A. D. F. S.; Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6861. e) Rosalba, T. P. F.; Kas, S. S. A.; Sampaio, A. B. S.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2831.
[201] Husna, M.; Tabak, Y.; Yıldız, M. *ChemBioEng Rev.* **2024**, *11*, e202400010.

inicialmente empregado, porém, infelizmente, o produto sólido de cor laranja intenso esperado (**160a**) foi obtido com baixos rendimentos (entradas 1-2). A utilização de metanol, que é o solvente mais comum para esta reação, resultou em rendimentos significativamente superior, especialmente a 120 °C (entradas 3-12). Curiosamente, o rendimento também foi maior com uma menor quantidade de catalisador (entrada 7).

Outras alterações na temperatura ou no tempo de reação foram verificadas, entretanto, não resultaram em melhorias nos rendimentos (entradas 9-12). Assim, com as condições ótimas estabelecidas de 2 mol% de HPW, 120 ºC e 30 min, outros solventes foram testados, sendo que o EtOH apresentou resultados semelhantes (entrada 13). Devido ao seu caráter significativamente mais sustentável e seguro em comparação ao metanol, o etanol foi escolhido como solvente para explorar o escopo da reação.[202] O uso de condições com água ou isentas de solvente resultou em rendimentos de reação inferiores (entradas 14-16).

Tabela 9. Otimização das condições de reação.[a]



Entrada	HPW (mol%)	Solvente	Temperatura (ºC)	Tempo (min)	Rend. (%)[b]
1	10	Glicerol	100	5	25
2	10	Glicerol	100	30	29
3	10	MeOH	100	5	54
4	10	MeOH	120	30	76
5	5	MeOH	120	30	86
6	2	MeOH	100	30	77
7	2	MeOH	120	30	87
8	1	MeOH	120	30	81
9	2	MeOH	100	30	77
10	2	MeOH	150	30	86
11	2	MeOH	120	5	68
12	2	MeOH	120	15	81
13	**2**	**EtOH**	**120**	**30**	**87**
14	2	H_2O	120	30	17
15	2	EtOH:H_2O (1:1)	120	30	25
16	2	Sem-solvente	120	30	24

[a] Condições de reação: 2-aminopiridina (0,50 mmol), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol) e isocianato de *terc*-butila (0,50 mmol) em 0,5 mL do solvente especificado. [b] Rendimentos isolados após cromatografia em coluna.

[202] Tekin, K.; Hao, N.; Karagoz, S.; Ragauskas, A. J. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3559.

Para confirmar a formação do produto **160a**, foram utilizadas as técnicas de caracterização, como FT-IR, RMNs de ^{1}H e ^{13}C, e EMAR. Com base no espectro de RMN de ^{1}H (Figura 39), nota-se a presença de um simpleto largo em 8,27, integrando para 4 hidrogênios, característico dos hidrogênios do anel aromático, provenientes do componente aldeído (**2b**). Os quatro sinais em 8,21; 7,58; 7,21 e 6,85 ppm referem-se ao anel aromático de 2-aminopiridina (**7a**). Adicionalmente, a incorporação do isocianeto de *terc*-butila (**3b**) pode ser confirmada a partir dos simpletos em 3,11 e 1,09 ppm, integrando para 1 e 9 hidrogênios, respectivamente.

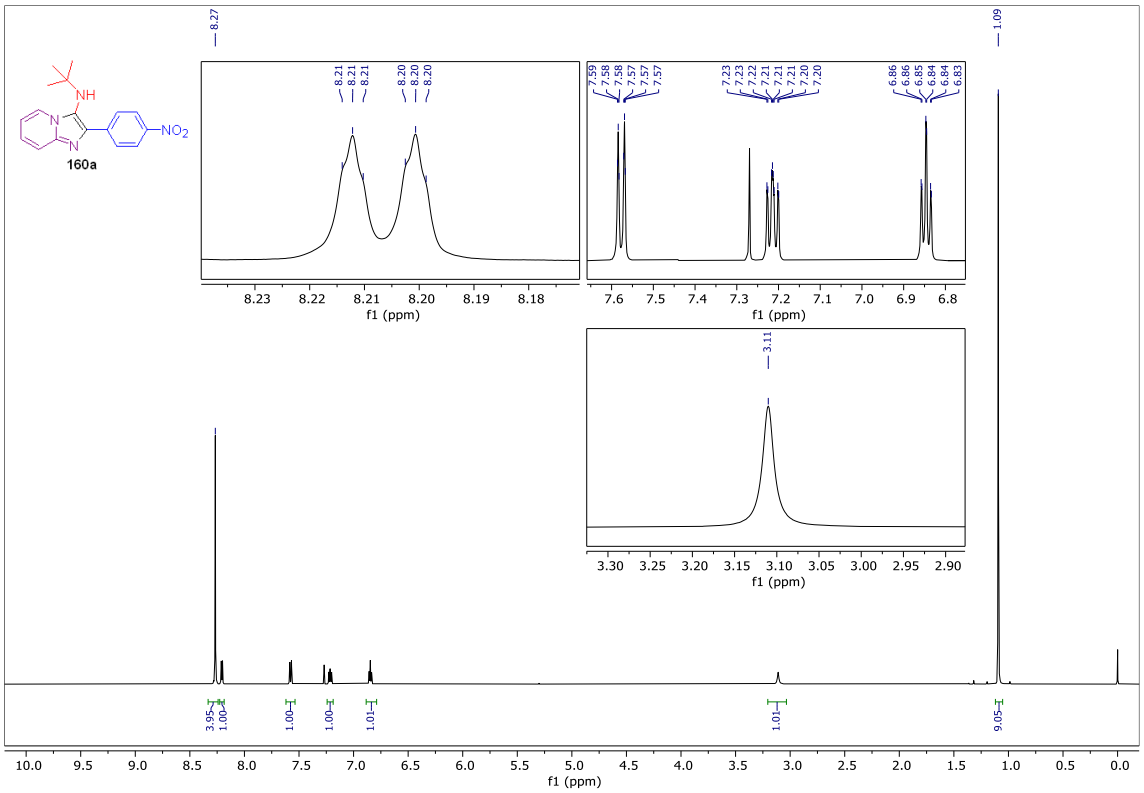


Figura 39. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 40) confirmou a estrutura do produto **160a**, uma vez que há a presença de 11 sinais correspondentes aos carbonos aromáticos. Ademais, os sinais em 56,9 e 30,5 ppm são relativos aos carbonos do grupo *terc*-butila. A Tabela 10 resume as atribuições dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C para a molécula **160a**, com o auxílio dos espectros 2D (COSY, NOESY, HSQC e HMBC).

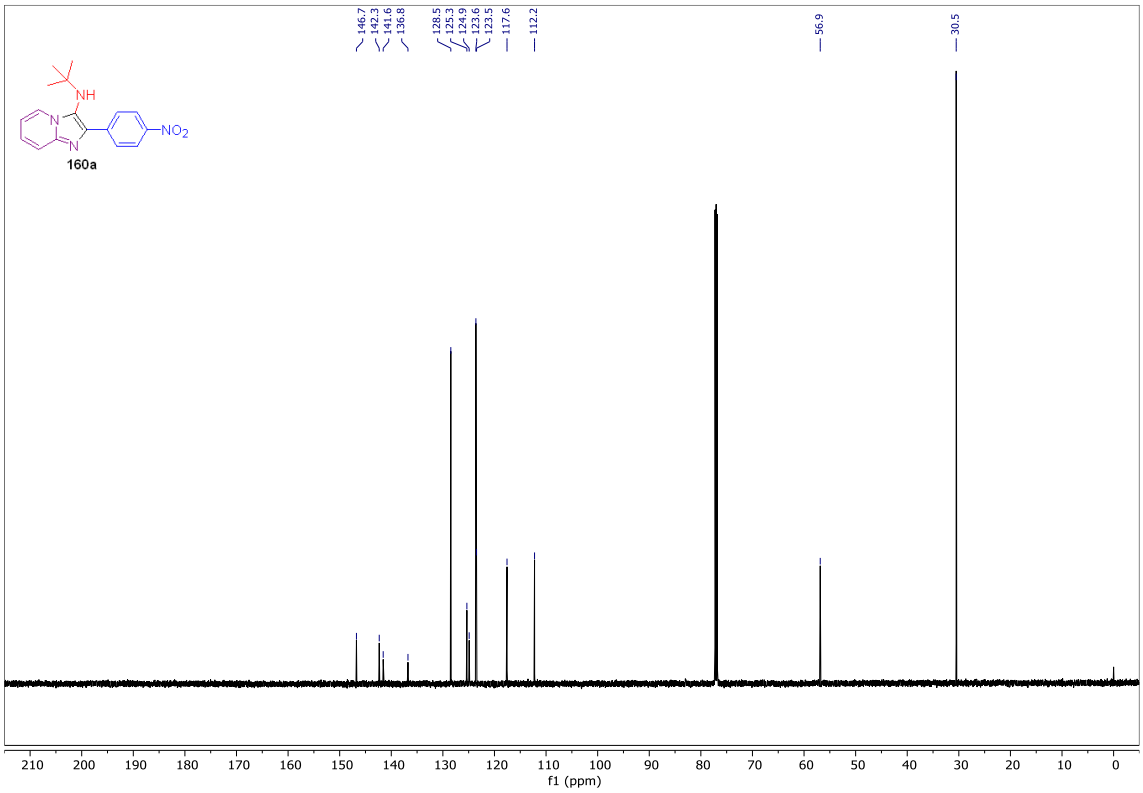
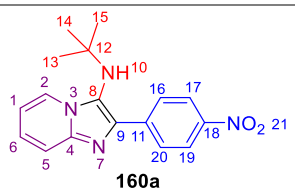


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.

Tabela 10. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) e RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para a molécula **160a**.



160a

Núcleo	^{1}H δ(ppm), mult., *J* (Hz), nº de H	Atribuição	^{13}C δ(ppm)	Atribuição
1	6,85 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H)	-ArH	112,2	-ArC
2	8,21 (dt, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H)	-ArH	123,5	-ArC
4	-	-	142,3	-ArC
5	7,58 (dt, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H)	-ArH	117,6	-ArC
6	7,21 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H)	-ArH	124,9	-ArC
8	-	-	125,3	-ArC
9	-	-	136,8	-ArC
10	3,11 (s, 1H)	-NH	-	-
11	-	-	141,6	-ArC
12	-	-	56,9	-N-C
13-15	1,09 (s, 9H)	$-(CH_3)_3$	30,5	$-(CH_3)_3$
16, 17, 19, 20	8,27 (s, 4H)	-ArH	128,5 e 123,6	-ArC
18	-	-	146,7	-ArC

3.2 Escopo de reação

Em seguida, o escopo da reação foi investigado com 2-aminopiridinas (**7a**) para uma ampla gama de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos (**2**) e isocianetos (**3**) visando obter os derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina (**160**) (Esquema 65). Em geral, a eficiência da reação de GBB catalisada por HPW depende significativamente do tipo de 2-aminopiridina ou composto de isocianeto utilizado, não sendo influenciada pelos diferentes substituintes nos aldeídos aromáticos (tanto grupos retiradores de elétrons quanto doadores de elétrons puderam ser usados com sucesso).

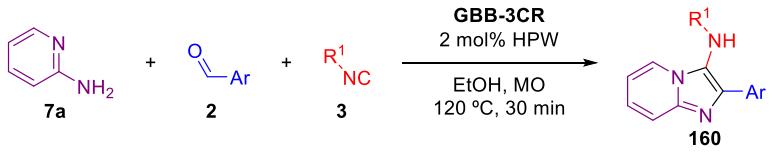
A utilização de aldeídos aromáticos *para*-substituídos originou nos produtos correspondentes (**160a**-**j**) com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (até 99%). Aldeídos aromáticos contendo grupos doadores de elétrons na substituição *para* forneceram rendimentos moderados para os produtos **160c** e **160d**. Além disso, o isocianeto de ciclohexila apresentou rendimentos mais elevados em comparação com o isocianeto de *terc*-butila.

Os aldeídos aromáticos *orto*-substituídos mostraram-se altamente eficientes, independentemente do tipo de substituintes utilizados, resultando em rendimentos de bons a excelentes (74-99%) para os produtos **160k**-**r**. Aldeídos aromáticos *meta*, *para*-substituídos apresentaram alta reatividade, com rendimentos superiores a 84% para os produtos **160s**-**w**. Notavelmente, a utilização de aldeídos aromáticos trissubstituídos forneceu as imidazo[1,2-*a*]piridinas **160x**-**z** com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (35-99%), embora o substituinte hidroxila na posição *orto* tenha tornado o aldeído menos reativo.

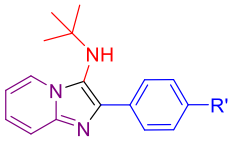
O uso de aldeídos aromáticos não substituídos também proporcionou os produtos esperados (**160aa**-**bb**) com excelentes rendimentos (até 99%). Os aldeídos heteroaromáticos resultaram os respectivos produtos (**160cc**-**ee**) com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (65-98%). Resultados semelhantes foram observados para outros isocianetos, como os de *n*-octila (**160ff**) e *n*-octildecila (**160gg**). Entretanto, o uso de isocianoacetato de metila e isocianeto de fenila forneceu os produtos desejados (**160hh**-**jj** e **160kk**-**nn**, respectivamente) com rendimentos moderados (55-68%), possivelmente devido à menor reatividade desses isocianetos em comparação com os isocianetos de *terc*-butila e de ciclohexila.[203]

A adição de um substituinte retirador de elétrons, como o bromo na posição *orto* do anel de fenila (**160oo**), resultou em um aumento no rendimento observado. Vale salientar que não foi observada nenhuma reação de transesterificação do grupo éster com etanol para os produtos **160hh**-**jj**.

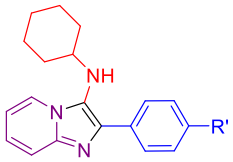
[203] Mironov, M. A. *General Aspects of Isocyanide Reactivity. In Isocyanide Chemistry*; Wiley: Weinheim, Alemanha, **2012**; pp 35–73.



Aldeídos aromáticos *para*-substituídos

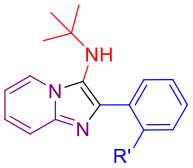


160a R' = NO_2, 87%
160b R' = Br, 59%
160c R' = OH, 43%
160d R' = NMe_2, 57%

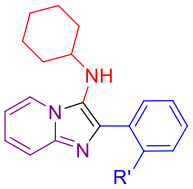


160e R' = NO_2, 99%
160f R' = CN, 89%
160g R' = F, 92%
160h R' = Cl, 97%
160i R' = Br, 91%
160j R' = NEt_2, 75%

Aldeídos aromáticos *orto*-substituídos

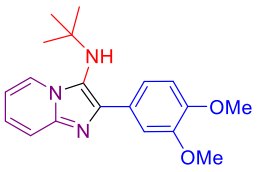


160k R' = NO_2, 77%
160l R' = F, 84%
160m R' = Br, 74%

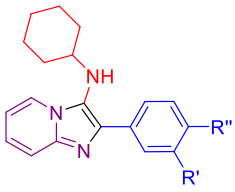


160n R' = NO_2, 87%
160o R' = F, 97%
160p R' = Br, 99%
160q R' = Cl, 98%
160r R' = OH, 87%

Aldeídos aromáticos *meta*, *para*-substituídos

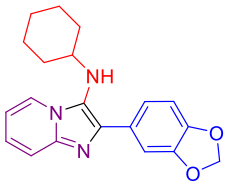


160s
87%

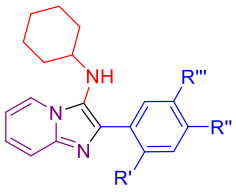


160t R', R'' = OMe, 98%
160u R' = OMe, R'' = OH, 84%
160v R' = NO_2, R'' = H, 85%

Aldeídos aromáticos *orto*, *meta*, *para*-substituídos

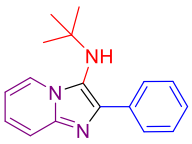


160w
88%

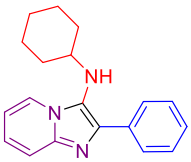


160x R', R'' = OMe, R'''= H, 99%
160y R' = OH, R'' = NEt_2, R'''= H, 35%
160z R' = OH, R'' = H, R'''= Br, 57%

Aldeídos aromáticos sem-substituição

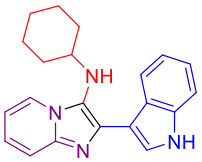


160aa
91%

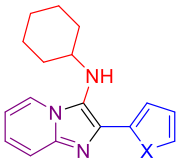


160bb
99%

Aldeídos heteroaromáticos

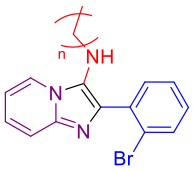


160cc
65%

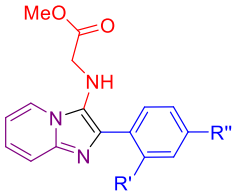


160dd X = O, 98%
160ee X = S, 85%

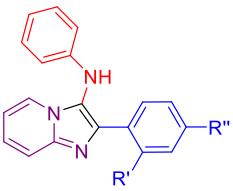
Variando diferentes isocianetos



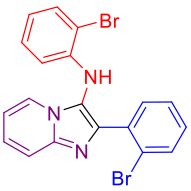
160ff n = 7, 62%
160gg n = 17, 82%



160hh R', R'' = H, 58%
160ii R' = Br, R'' = H, 68%
160jj R' = H, R'' = NO_2, 55%



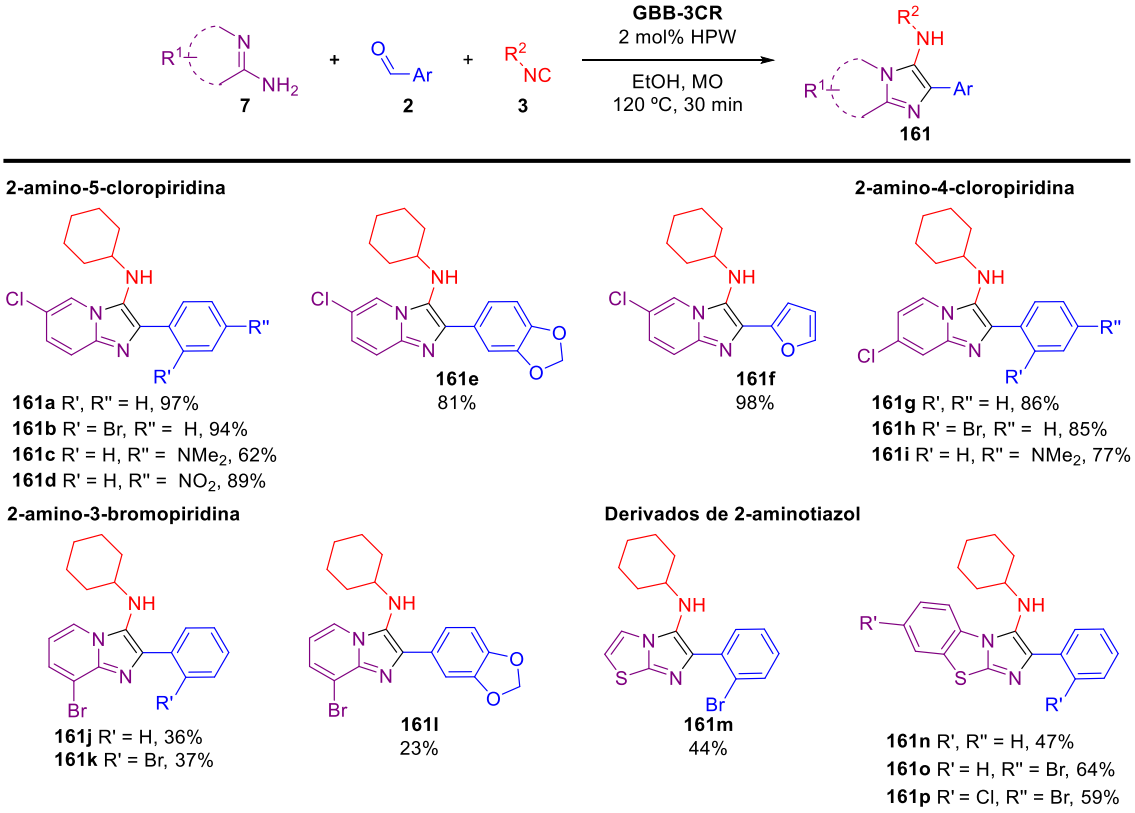
160kk R', R'' = H, 60%
160ll R' = Br, R''= H, 63%
160mm R' = Cl, R'' = H, 61%
160nn R' = H, R'' = NO_2, 56%



160oo
75%

Esquema 65. Escopo das reações de GBB catalisadas por HPW usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. [a] Condições de reação: 2-aminopiridina (0,50 mmol), aldeído aromático/heteroaromático (0,50 mmol), isocianeto (0,50 mmol) e HPW (0,01 mmol, 2 mol%) em EtOH (0,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [B] Rendimentos isolados. [C] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

Em seguida, foi feita a expansão do escopo, variando diferentes estruturas de 2-aminopiridina/2-aminotiazol (Esquema 66). O uso de 2-aminopiridinas contendo um átomo de cloro nas posições 4 ou 5 forneceu os produtos **161a-i** com excelentes rendimentos (até 97%). Todavia, com a presença um átomo de bromo na posição 2, foram observados baixos rendimentos dos produtos **161j-l**, atribuído ao alto impedimento desse substrato à formação de imina, essencial para o mecanismo de GBB. Rendimentos moderados foram obtidos com o uso de derivados de 2-aminotiazol (**161m-p**). Esses rendimentos inferiores não apresentaram alterações quando o MeOH foi utilizado como solvente ou quando a quantidade de HPW foi aumentada.

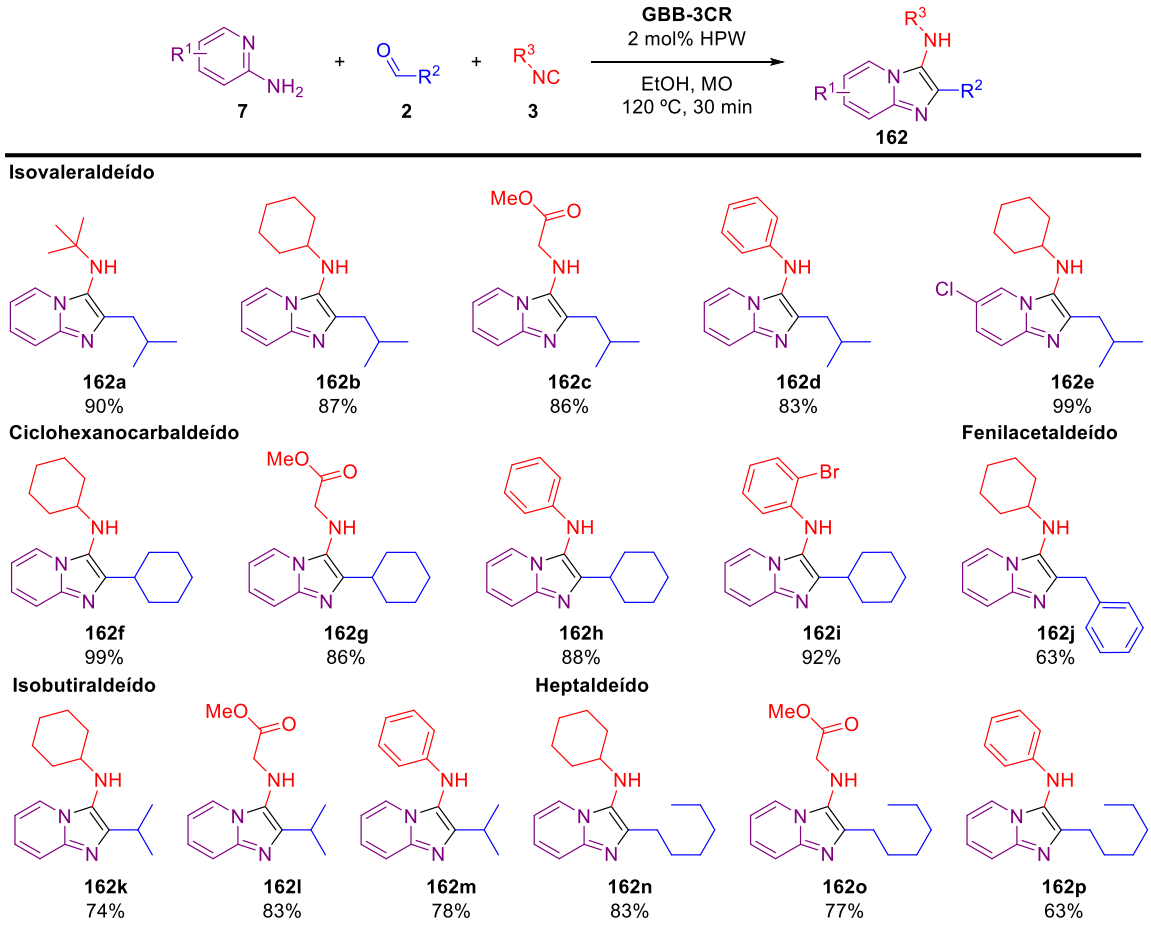


Esquema 66. Escopo do substrato das reações de GBB catalisadas por HPW usando uma variedade de 2-aminopiridina/2-aminotiazol. [a] Condições de reação: 2-aminopiridina/2-aminotiazol (0,50 mmol), aldeído aromático/heteroaromático (0,50 mmol), isocianeto (0,50 mmol) e HPW (0,01 mmol, 2 mol%) em EtOH (0,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

O uso de aldeídos alifáticos na reação multicomponente de GBB para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas não é tão usual, considerando que as bases de Schiff derivadas de aldeídos alifáticos são menos estáveis e tendem a polimerizar prontamente em comparação com as bases de Schiff estáveis de aldeídos aromáticos.[35] No entanto, este protocolo de reação de GBB catalisada por HPW provou ser altamente eficaz para os aldeídos alifáticos (Esquema 67).

Dessa forma, mesmo os isocianetos menos reativos, como o isocianeto de fenila e isocianoacetato de metila, reagiram bem e produziram altos rendimentos de reação. Por exemplo, o

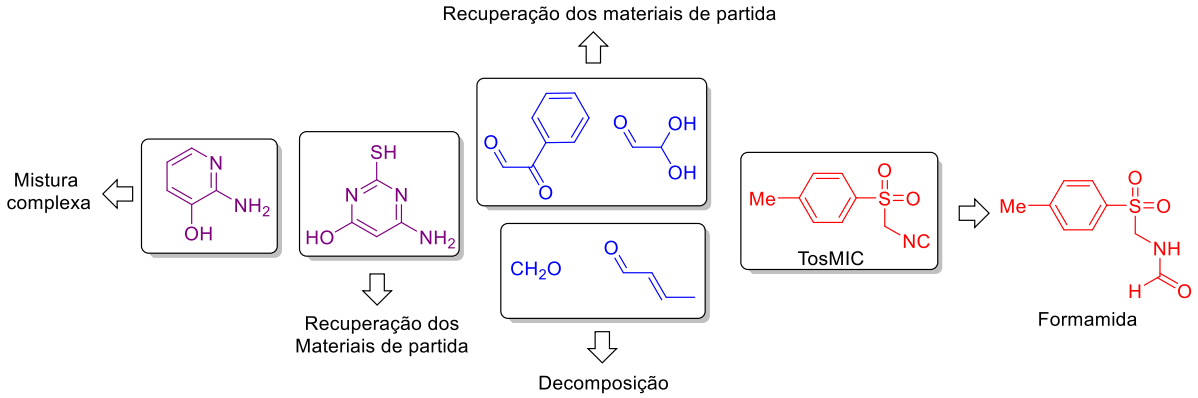
isovaleraldeído mostrou-se bastante reativo para uma variedade de isocianetos (**162a-e**), fornecendo os produtos com rendimentos de bons a excelentes (83-99%). Os compostos **162f-i** foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes (86-99%), quando o ciclohexanocarboxaldeído foi utilizado. O fenilacetaldeído forneceu o produto esperado (**162j**) com rendimento moderado (63%). Os adutos de GBB **162k-m,** advindos do isobutiraldeído, foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (74-83%). Além disso, o aldeído de cadeia mais longa, heptaldeído, também apresentou bons resultados na reação, com rendimentos superiores a 63% (**162n-p**).



Esquema 67. Escopo do substrato da reação de GBB catalisada por HPW usando uma variedade de aldeídos alifáticos. [a] Condições de reação: 2-aminopiridina (0,50 mmol), aldeído alifático (0,50 mmol), isocianeto (0,50 mmol) e HPW (0,01 mmol, 2 mol%) em EtOH (0,5 mL), sob aquecimento por micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

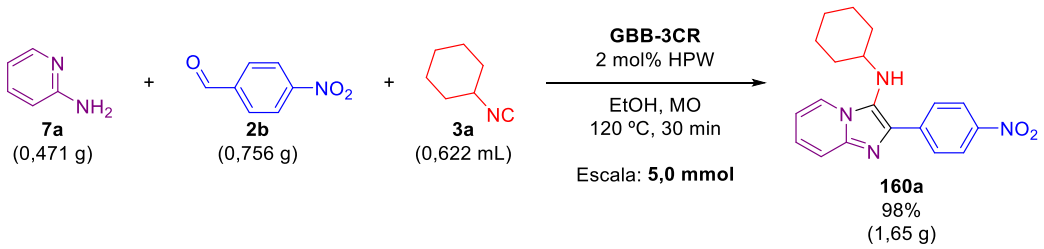
É sempre importante apontar as limitações de um determinado método, e, neste caso, houve algumas. A purificação por cromatografia em coluna tornou-se necessária, uma vez que o isolamento do produto por precipitação e filtração simples não foi eficaz. O catalisador sólido ficou impregnado no produto bruto isolado, e sua remoção por meio de uma etapa de recristalização não foi bem-sucedida. O uso de uma etapa de extração líquido-líquido mostrou-se desnecessário em comparação com a purificação por cromatografia em coluna. Adicionalmente, as tentativas de recuperar o catalisador não foram reprodutíveis.

Do mesmo modo, foram detectados substratos malsucedidos para essas reações (Esquema 68). O emprego de 2-amino-3-hidroxipiridina proporcionou uma mistura complexa de produtos, segundo as análises de espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C. Quando foi utilizada a 6-amino-2-tiouracila, apenas os materiais de partida foram recuperados. Em relação ao componente aldeído, o emprego de glioxais não propiciou os produtos desejados. Em vez disso, os respectivos materiais de partida foram recuperados quase quantitativamente na etapa de purificação por cromatografia em coluna. A utilização de aldeídos muito reativos, como formaldeído e crotonaldeído, também não forneceu o aduto de GBB, provavelmente devido à decomposição pela alta temperatura utilizada no protocolo. Além disso, a utilização do TosMIC, um isocianeto pouco reativo, não forneceu o produto esperado; somente o produto de formamida foi isolado da coluna cromatográfica, o que pode ser atribuído à menor nucleofilicidade desse substrato.



Esquema 68. Substratos malsucedidos para a reação de GBB catalisada por HPW para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas.

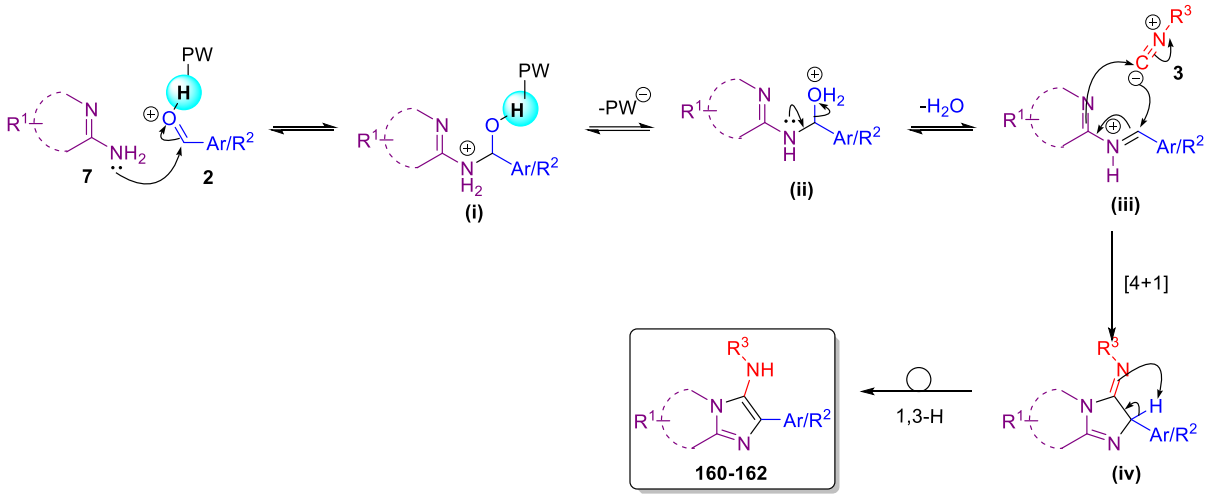
A presente reação de GBB catalisada por HPW também demonstrou excelente desempenho quando aplicada uma ampliação de escala de 10 vezes (5,0 mmol) (Esquema 69). Nesse caso, a reação foi realizada utilizando 5,0 mmol de cada substrato, e o produto foi obtido em escala de gramas (1,65 g) com excelente rendimento (98%).



Esquema 69. Aumento de escala em 10 vezes da reação de GBB catalisada por HPW (5,0 mmol).

Com base em um relatório anterior da literatura,[35] um mecanismo de reação plausível é mostrado no Esquema 70. Esse mecanismo envolve o ataque nucleofílico da aminopiridina **7** ao

composto carbonílico **2** ativado por HPW, seguido pela formação do íon imínio (**i**) e uma subsequente reação de cicloadição [4+1] com o isocianeto (**3**). Por fim, um rearranjo 1,3 de hidrogênio resulta os produtos (**160-162**).



Esquema 70. Mecanismo de reação plausível para a reação de GBB catalisada por HPW.

O presente procedimento experimental de reação de GBB catalisada por HPW apresenta várias vantagens em comparação aos diversos procedimentos relatados na literatura, tanto sob condições de aquecimento por micro-ondas (MO) quanto convencionais (Tabela 11). Essas vantagens incluem o uso de um catalisador relativamente barato e um curto tempo de reação. O protocolo foi aplicado a uma gama mais ampla de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos ou alifáticos, 2-aminopiridinas/2-aminotiazóis e isocianetos, resultando na síntese de aproximadamente 44 moléculas inéditas na literatura, com todas as técnicas de caracterização sendo reportadas. Em relação a algumas métricas de Química Verde, essa metodologia se mostrou superior considerando pelo menos o fator-E e a intensidade de massa.

O fator-E envolve a razão entre a quantidade de resíduos gerados e a quantidade de produto obtido. Consequentemente, quanto mais próximo de zero, mais sustentável é um processo ou etapa.[204] O cálculo do parâmetro de intensidade de massa relaciona a massa total utilizada em um processo ou etapa com a massa do produto, sendo que o valor ideal deve ser próximo de um.[205]

Como pode ser observado na entrada 6, este protocolo apresentou um fator-E significativamente mais baixo, o que o torna um processo mais limpo e ecologicamente correto.[206] Com base no parâmetro de intensidade de massa, o procedimento também apresentou uma menor perda

[204] a) Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233. b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18.
[205] a) Jimenez-Gonzalez, C.; Ponder, C. S.; Broxterman, Q. B.; Manley, J. B. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 912. b) Monteith, E. R.; Mampuys, P.; Summerton, L.; Clark, J. H.; Maes, B. U. W.; McElroy, C. R. *Green Chem.* **2020**, *22*, 123.
[206] a) Antenucci, A.; Dughera, S. *Catalysts* **2023**, *13*, 102. b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2023**, *25*, 1704. c) Sheldon, R. A.; Bode, M. L.; Akakios, S. G. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2022**, *33*, 100569. d) Sheldon, R. A. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32.

de massa em relação ao total de matéria-prima utilizada para produzir determinada massa de produto.[207] Os cálculos desses parâmetros podem ser encontrados na seção experimental.

Tabela 11. Comparação das condições de reação e métricas de Química Verde para as reações de GBB sob micro-ondas (MO) e condições de aquecimento convencionais.

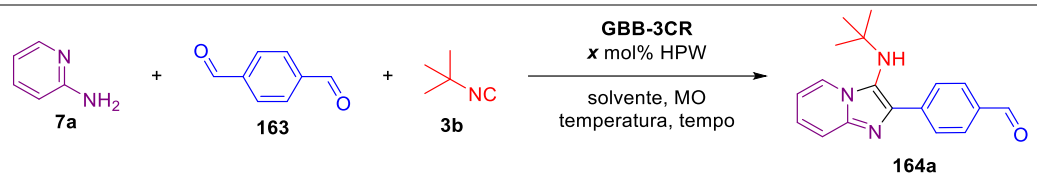
Entrada	Condições reacionais	Exemplos	Rend. (%)[a]	Fator-E[b]	Intensidade de massa	*Ref.*
1	CALB, EtOH, t.a., 18 h	11	0-91	12,79	10,75	[208]
2	20 mol% AgOAc, EG, 90 ºC, 120 min	23	72-92	11,01	12,01	[209]
3	5 mol% $Gd(OTf)_3$, MeOH, MO, 150 ºC, 30 min	23	54-94	8,79	9,79	[146]
4	5 mol% $ZnCl_2$, 1,4-dioxano, MO ou refluxo, 60-300 min	17	9-78	7,21	8,21	[155]
5	10 mol% $ZrCl_4$, PEG_{400}, MO, 140 ºC, 7 min	28	72-97	4,09	5,09	[148]
6	2 mol% HPW, EtOH, MO, 120 ºC, 30 min	74	23-99	2,61	3,61	-

[a] Rendimento isolado. [b] Excluindo os processos de tratamento e purificação (extração, cromatografia em coluna e/ou recristalização).

Uma aplicação interessante da reação de GBB é o uso de aldeídos duplos (Tabela 12), como o tereftalaldeído (**163**), para a obtenção de um intermediário (**164a**) contendo o grupo versátil de aldeído em sua estrutura.[210] Inicialmente, foi aplicada a metodologia otimizada (entrada 1), entretanto, foi obtido um baixo rendimento (41%). Assim, tentativas de aumentar o rendimento foram feitas, modificando a equivalência de HPW (entrada 2), aumentando a temperatura (entrada 3) ou alterando o solvente para o MeOH (entrada 4). Apesar disso, nenhuma alteração significativa no rendimento foi observada. Ressalta-se que não foi detectada a formação do subproduto de dimerização, posto que os materiais de partida que não reagiram foram recuperados.

[207] a) Sherer, E. C.; Bagchi, A.; Kosjek, B.; Maloney, K. M.; Peng, Z.; Robaire, S. A.; Sheridan, R. P.; Metwally, E.; Campeau, L.-C. *Org. Process. Res. Dev.* **2022**, *26*, 1405. b) Benison, C. H.; Payne, P. R. *Curr. Res. Green Sustain. Chem.* **2022**, *5*, 100229. c) Monteith, E. R.; Mampuys, P.; Summerton, L.; Clark, J. H.; Maes, B. U. W.; McElroy, C. R. *Green Chem.* **2020**, *22*, 123.
[208] Budhiraja, M.; Kondabala, R.; Ali, A.; Tyagi, V. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131643.
[209] Hussain, M.; Liu, J.; Fu, L.; Hasan, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 955.
[210] a) Gomha, S. M.; Farghaly, T. A.; Abbas, E. M. H.; Alqurashi, N. T. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 750. b) Jia, H.; Zhu, B.; Zhi, X.; Du, Y.; Liu, J.; Jie, G.; Fu, Y.; Ma, R.; Zhang, F.; Zhu, W. *FlatChem* **2023**, *38*, 100492.

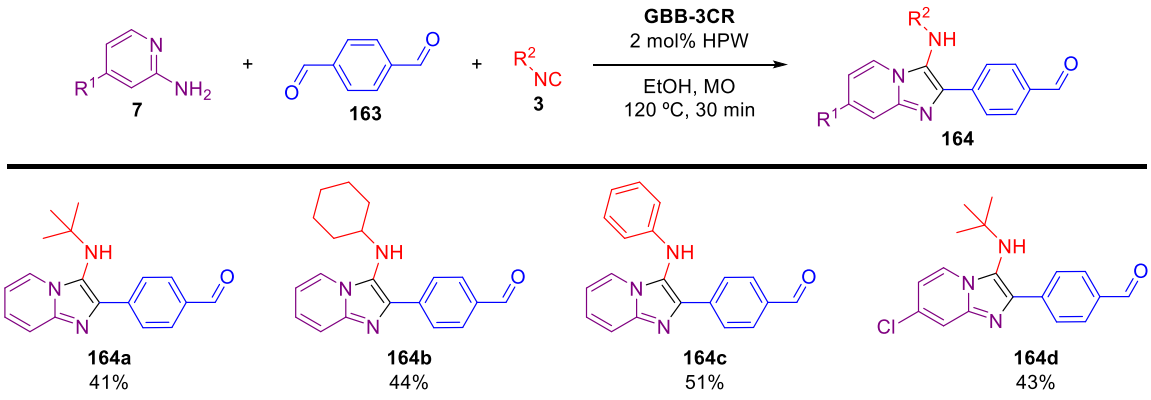
Tabela 12. Otimização das condições reacionais para a obtenção do aldeído **164a**.[a]



Entrada	HPW (mol%)	Solvente	Temperatura (ºC)	Tempo (min)	Rend. (%)[b]
1	2	EtOH	120	30	41
2	10	EtOH	120	30	35
3	2	EtOH	150	30	37
4	2	MeOH	120	30	34

[a] Condições de reação: 2-aminopiridina (0,50 mmol), tereftalaldeído (0,50 mmol) e isocianato de *terc*-butila (0,50 mmol) em 0,50 mL do solvente especificado. [b] Rendimentos isolados após cromatografia em coluna.

Em seguida, a metodologia foi expandida para outras 2-aminopiridinas (**7**) e isocianetos (**3**), resultando em rendimentos moderados (41-51%) (Esquema 71). Apesar da escassez de metodologias para a síntese de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas contendo um aldeído em sua estrutura,[211] dada a alta reatividade e a possibilidade de dupla reação desses intermediários, a abordagem apresentada aqui, embora com rendimentos moderados, permitiu a recuperação do aldeído que não reagiu por meio de cromatografia em coluna.

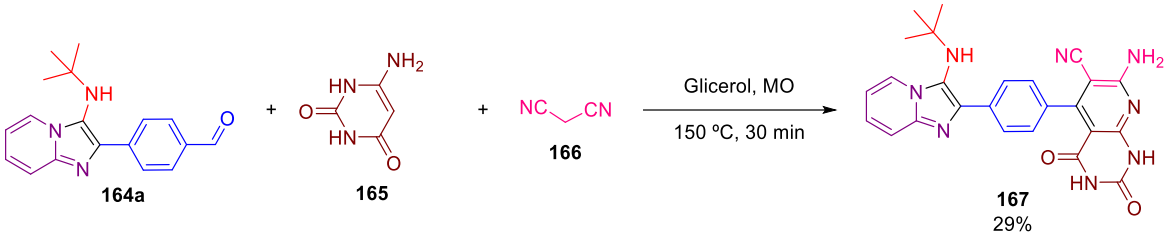


Esquema 71. Escopo do substrato da reação de GBB catalisada por HPW usando tereftalaldeído. [a] Condições de reação: 2-aminopiridina (0,50 mmol), tereftalaldeído (0,50 mmol), isocianeto (0,50 mmol) e HPW (0,01 mmol, 2 mol%) em EtOH (0,5 mL), sob aquecimento por micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

Com objetivo de mostrar a versatilidade desses compostos, o intermediário **164a** foi aplicado na síntese de um derivado inédito de pirido[2,3-*d*]pirimidinas (**167**) via condensação *one-pot* entre 6-

[211] Shahrisa, A.; Esmati, S. *Synlett* **2013**, *24*, 595.

aminouracila (**165**) e malononitrila (**166**), em glicerol, sob aquecimento de micro-ondas (Esquema 72).[72] No entanto, foi obtido um baixo rendimento (29%) para a molécula **167**, necessitando, portanto, de otimizações para alcançar melhores rendimentos, tendo em vista se tratar de um composto com potencial atividade biológica, dado que o núcleo de pirido[2,3-*d*]pirimidina é um grupo farmacológico de grande importância, aliado a uma extensa gama de propriedades farmacêuticas.[212]



Esquema 72. Aplicação do aduto de GBB na síntese do derivado de pirido[2,3-*d*]pirimidina.

O espectro de RMN de ^{1}H (Figura 41) confirmou a formação do produto **167**, uma vez que há presença de dois sinais largos acima de 10,5 ppm, referentes aos hidrogênios dos grupos que contêm -NH ligados às carbonilas, provenientes do reagente de 6-aminouracila (**165**); e do sinal largo em 7,63 ppm, relacionado aos hidrogênios do grupo $-NH_2$. Além disso, a existência de sinais característicos para a estrutura de pirido[2,3-*d*]pirimidinas pode ser verificada pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 42), que mostra a presença de sinais relativos à carbonila (C=O) em 161,4 e 160,6 ppm, e ao grupo nitrila (CN) em 111,6 ppm.

A técnica de espectrometria de massas também foi feita para o derivado de pirido[2,3-*d*]pirimidina (Figura 43), na qual se notou a presença da razão *m/z* esperada para a estrutura na sua forma protonada [M+H]. O espectro de fragmentação para este íon se relaciona possivelmente com uma β-eliminação, gerando o íon **167-i** e a formação de uma molécula neutra de isobutileno. Uma segunda β-eliminação produz o cianeto de hidrogênio e o íon **167-ii**, o pico base do espectro (Esquema 73).

[212] a) Campos, J. F.; Besson, T.; Berteina-Raboin, S. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 352. b) El Malah, T.; Abdel Mageid, R. E.; Shamroukh, A. H. *Curr. Org. Chem.* **2023**, *27*, 260. c) Yadav, P.; Shah, K. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2021**, *97*, 633. d) Kumar, A.; Bhagat, K. K.; Singh, A. K.; Singh, H.; Angre, T.; Verma, A.; Khalilullah, H.; Jaremko, M.; Emwas, A.-H.; Kumar, P. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 6872.

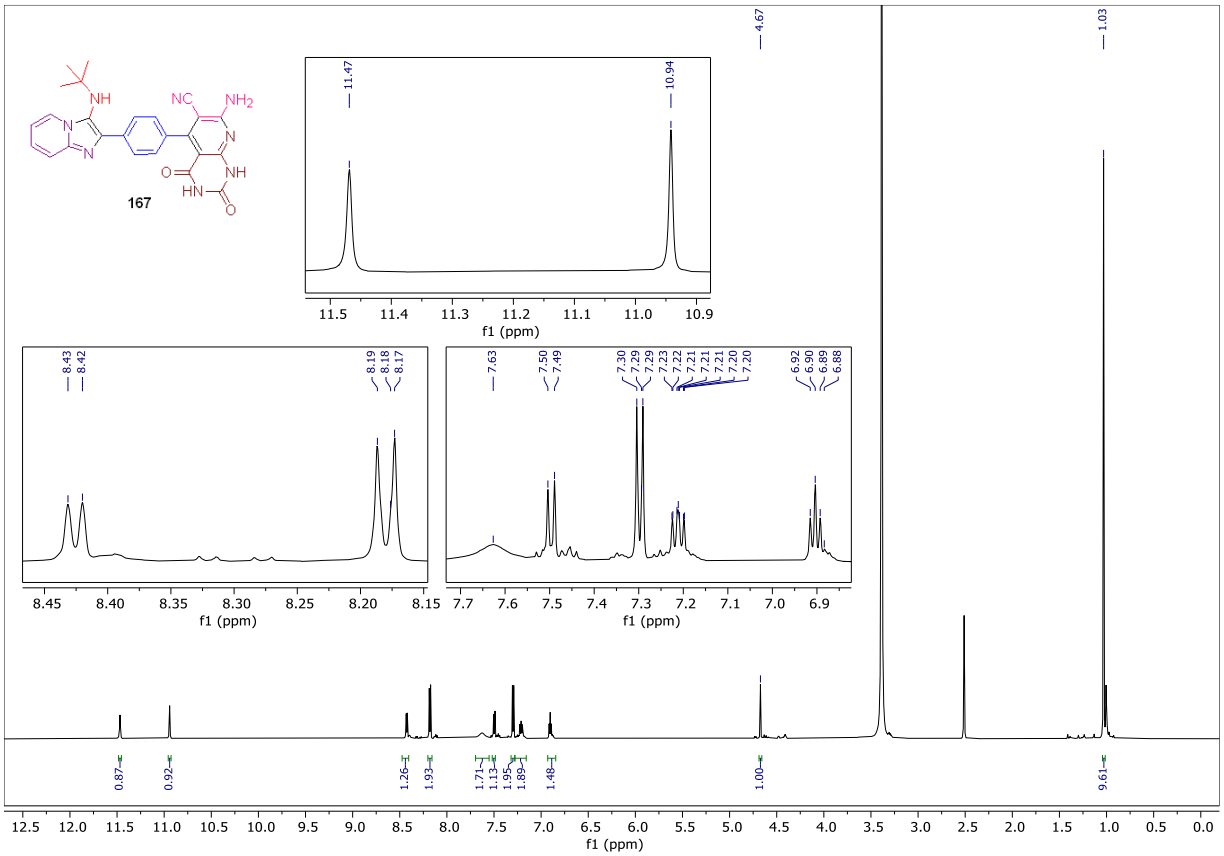


Figura 41. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **167**.

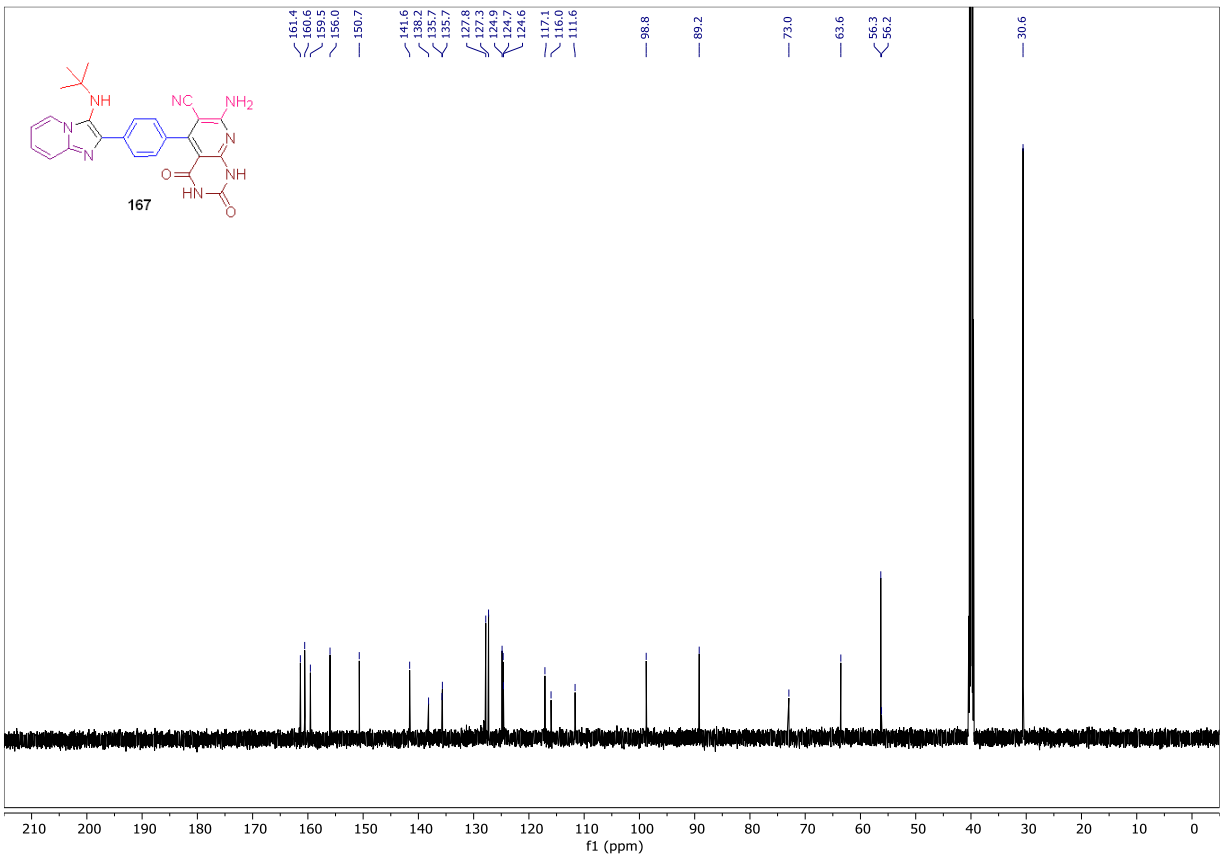


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **167**.

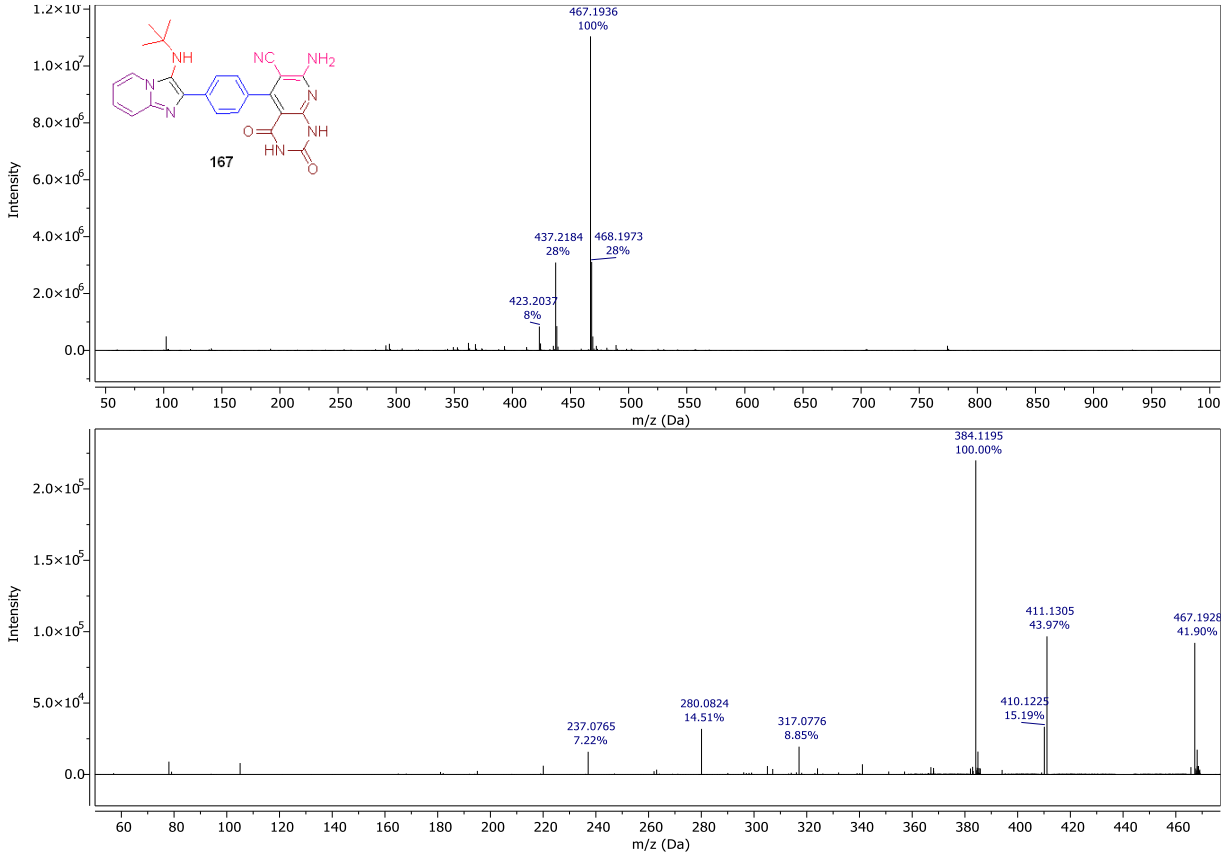
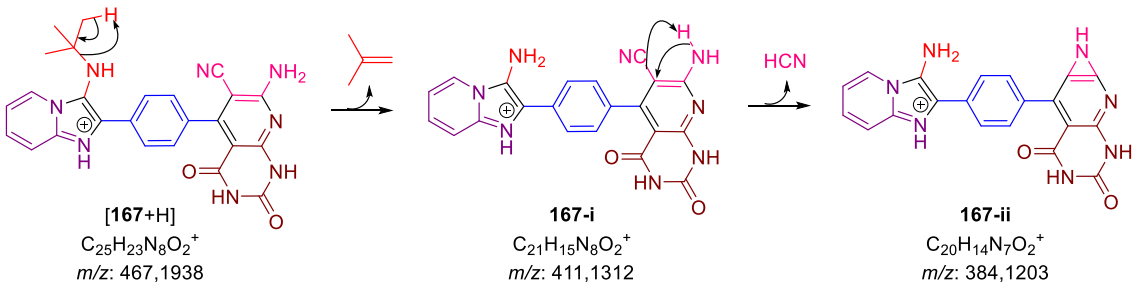


Figura 43. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **167** e MS^2 $[M+H]^+$.

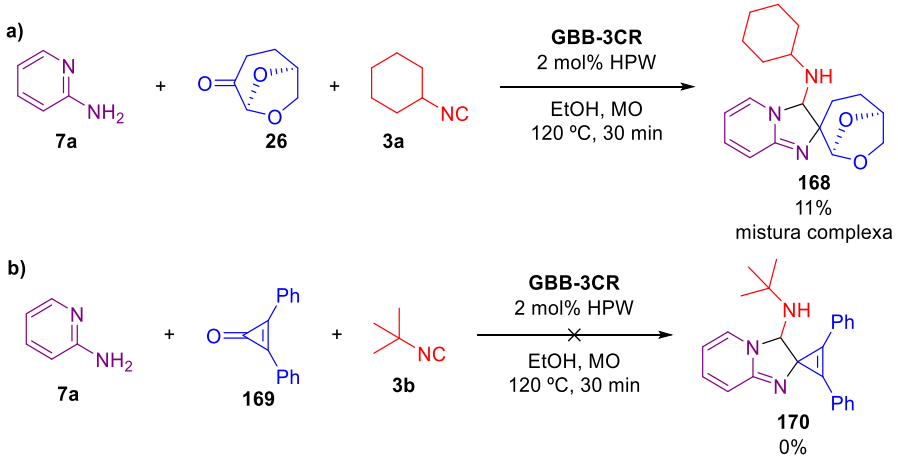


Esquema 73. Proposta de fragmentações para o composto **167**.

Vale salientar que tentativas de reações de GBB foram realizadas com algumas cetonas reativas (Esquema 74), como o Cireno (**26**), foco de estudo do capítulo 1, e difenilciclopronenona (**169**), um substrato bastante tenso e reativo.[213] No entanto, nas condições de reação empregadas, o produto esperado **168**, derivado do Cireno, foi obtido com baixo rendimento (11%), apresentando-se como uma mistura complexa, conforme análise dos espectros de RMN, mesmo após a purificação por coluna

[213] a) Prasad Raiguru, B.; Nayak, S.; Ranjan Mishra, D.; Das, T.; Mohapatra, S.; Priyadarsini Mishra, N. *Asian J. Org. Chem*. **2020**, *9*, 1088. b) Aly, A. A.; Hassan, A. A.; Mostafa, S. M.; Mohamed, A. H.; Osman, E. M.; Nayl, A. E. A. A. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 18615. c) Nakamura, M.; Isobe, H.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1295. d) Jang, Y.; Machín-Rivera, R.; Lindsay, V. N. G. *Synthesis* **2021**, *53*, 3909.

cromatográfica. Ademais, com o uso de **169**, não houve formação do produto **170**, apenas a recuperação dos materiais de partida após a etapa de purificação.

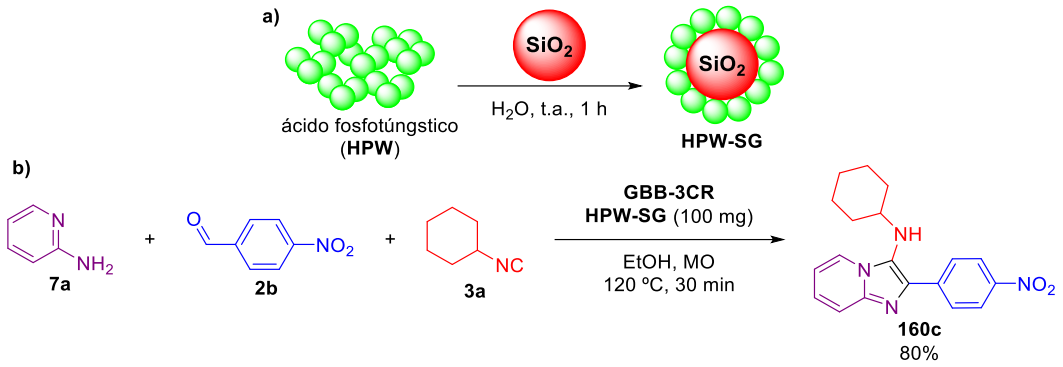


Esquema 74. Tentativas de reações de GBB com as cetonas de **a)** Cireno e **b)** difenilciclopronenona.

Por fim, com o objetivo de se reutilizar o catalisador, foi feita a impregnação de HPW em sílica-gel. A sílica-gel foi escolhida como suporte devido às suas vantagens, como boa disponibilidade, caráter levemente ácido, fornecimento de área e porosidade ajustáveis, além de apresentar estabilidade química e térmica.[214] Desse modo, seu uso com HPAs resulta, normalmente, em um aumento na atividade catalítica.[215]

A metodologia empregada foi uma versão sem a presença de cobre (Esquema 75.a), conforme reportado por Siddiqui e colaboradores.[216] O catalisador heterogêneo (**HPW-SG**) foi preparado pela dissolução do HPW em água destilada, seguida da adição de sílica-gel, mantendo-se sob agitação por 1 h. O sólido foi obtido pela remoção da água em um banho-maria, e posterior secagem em um forno a 120 ºC durante 18 h. A aplicação desse catalisador nas reações de GBB (Esquema 75.b) mostrou-se promissora, uma vez que foi possível a recuperação do catalisador por uma filtração simples, e um bom rendimento de reação foi obtido para o produto **160c**. Todavia, a metodologia ainda requereu a purificação por uma coluna cromatográfica. Por fim, o catalisador foi reutilizado durante mais três ciclos de reação, com uma leve diminuição no rendimento no terceiro ciclo para o produto **160a** (Figura 44).

[214] Newman, A. D.; Brown, D. R.; Siril, P.; Lee, A. F.; Wilson, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 2893.
[215] Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171.
[216] Siddiqui, S.; Khan, M. U.; Siddiqui, Z. N. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 7932.



Esquema 75. a) Síntese do catalisador de ácido fosfotúngstico suportado por sílica (**HPW-SG**). **b)** Aplicação do catalisador suportado na reação de GBB.

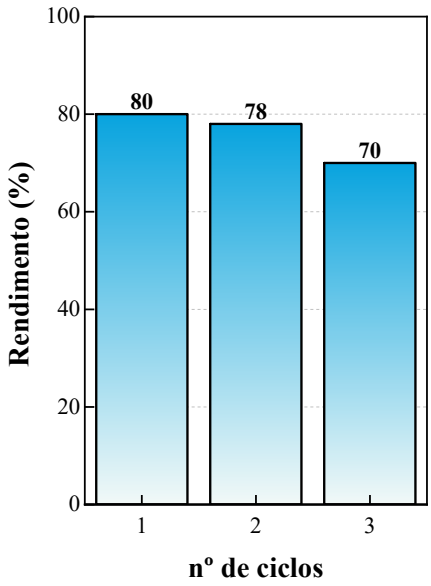


Figura 44. Reciclabilidade do catalisador de **HPW-SG**.

3.3 Propriedades fotofísicas

3.3.1 Rendimento quântico

Durante o estudo do escopo de reação, observou-se, por meio do monitoramento por cromatografia em camada delgada (CCD) e subsequente visualização em uma câmara escura de UV-vis, a possibilidade de estudar as propriedades fotofísicas para os adutos de GBB, visto que uma emissão fluorescente fortemente azul ou verde sob excitação UV de 365 nm foi detectada para alguns adutos, em diferentes solventes (Figura 45). Portanto, primeiramente, as propriedades de fluorescência

foram investigadas por meio do rendimento quântico Φ_f de derivados selecionados de imidazo[1,2-*a*]piridina, sintetizados na seção anterior.

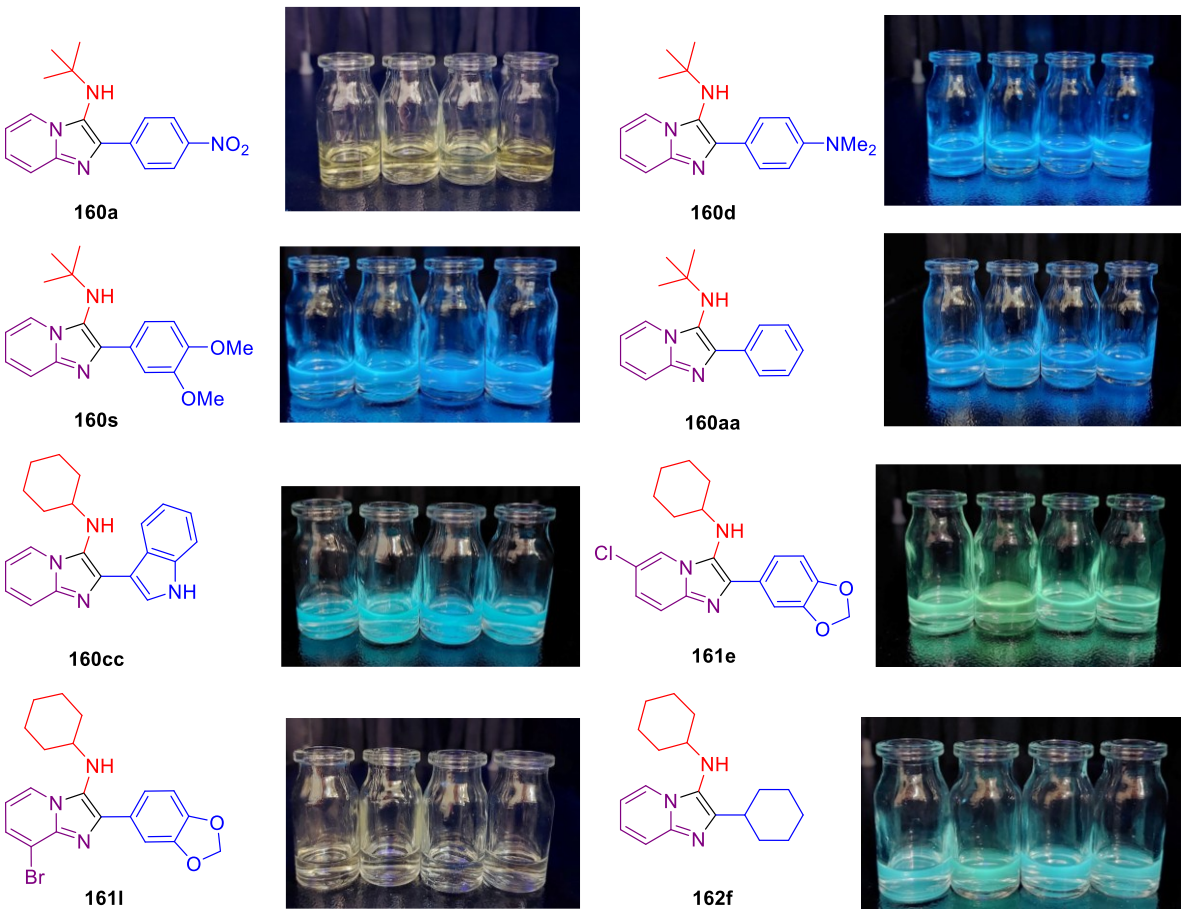


Figura 45. Solvatocromismo de emissão para compostos selecionados (registrado em CH_2Cl_2, MeCN, AcOEt, EtOH, da esquerda para a direita) à temperatura ambiente; λ_{exc} = 365 nm, câmara escura com lâmpada UV.

O rendimento quântico é definido como a razão entre o número de fótons emitidos e o número de fótons absorvidos.[217] O método escolhido para estimar o rendimento quântico desses compostos foi o método comparativo a um padrão de rendimento quântico conhecido,[218] empregando a seguinte equação matemática:

$$\Phi_a = \Phi_r \left(\frac{Grad_a}{Grad_r}\right) \times \left(\frac{\eta_a}{\eta_r}\right)^2 \text{ (Eq. 1)}$$

sendo Φ_r o rendimento quântico descrito para a referência, o termo Grad refere-se ao gradiente da área integrada de fluorescência e η ao índice de refração do solvente.

[217] Levitus, M. *Methods Appl. Fluoresc.* **2020**, *8*, 033001.
[218] a) Rhys Williams, A. T.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst* **1983**, *108*, 1067. b) Würth, C.; Grabolle, M.; Pauli, J.; Spieles, M.; Resch-Genger, U. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1535. c) Brouwer, A. M. *Pure Appl. Chem*. **2011**, *83*, 2213. d) Lagorio, M. G. *Methods Appl. Fluoresc.* **2020**, *8*, 043001.

O rendimento quântico de fluorescência dos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina foi calculado usando sulfato de quinina em H_2SO_4 0,5 M (Φ_r = 0,546) como padrão, com comprimento de onda de excitação de 366 nm, próximo ao comprimento de onda usado em lâmpadas de laboratório (365 nm). Os rendimentos quânticos foram medidos em acetonitrila como solvente, e os resultados são mostrados na Figura 46.

Em geral, o rendimento quântico desses compostos foi estimado em valores de baixo a alto. Os valores mais altos foram encontrados para os derivados de aldeídos aromáticos *para*-substituídos, com grupos doadores de elétrons, ou heteroaldeídos; enquanto uma fraca fluorescência foi observada em estruturas contendo grupos retiradores de elétrons na posição *para*. Interessantemente, na presença de grupos hidroxila (-OH) na posição *orto*, foi também notado um efeito supressor. Além disso, os compostos derivados de aldeídos alifáticos não demonstraram nenhum rendimento quântico aparente.

Inicialmente, foi verificado o processo fotoluminescente dos derivados em relação ao componente de isocianeto (**160aa**, **160bb**, **160hh**, **160kk**), nos quais foi constatada pouca influência para esse processo. A utilização de substituintes halogenados no anel aromático, como bromo e flúor, apresentou uma maior influência no processo de fluorescência (**160b**, **160o**, **160p**). Os haletos na posição *orto* (**160p**) exibiram um efeito de supressão, decorrente de seu caráter retirador de elétrons. No entanto, em comparação à posição *para* (**160b**), foi observado um efeito doador.[219]

Em relação às estruturas contendo um grupo altamente retirador de elétrons, como o grupo nitro (-NO_2) nas posições *orto* ou *para* do anel (**160a**, **160e**, **160k**), foi presenciada uma supressão, fato também identificado por Rackham e colaboradores em seus estudos espectroscópicos.[220] Isso está de acordo com os fluoróforos do tipo *push-pull,* doador-aceitador (DA), uma vez que o uso de grupos doadores de alcóxidos, como metoxilas (-OMe), aumentou a intensidade de fluorescência, devido a uma conjugação estendida para esses compostos (**160s**, **160t**, **160u, 160w, 160x**).[221]

[219] Devore, D. P.; Ellington, T. L.; Shuford, K. L. *J. Phys. Chem. A* **2024**, *128*, 1477.
[220] Rackham, D. M. *Appl. Spectrosc.* **1979**, *33*, 561.
[221] a) Danko, M.; Hrdlovič, P.; Kulhánek, J.; Bureš, F. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 1779. b) Umeno, T.; Usui, K.; Karasawa, S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1123. c) Rémond, M.; Colinet, P.; Jeanneau, E.; Le Bahers, T.; Andraud, C.; Bretonnière, Y. *Dyes Pigm.* **2021**, *193*, 109485. d) Fatykhov, R. F.; Sharapov, A. D.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Savchuk, M. I.; Kopchuk, D. S.; Nikonov, I. L.; Zyryanov, G. V.; Khalymbadzha, I. A.; Chupakhin, O. N. *Spectrochim. Acta A* **2022**, *267*, 120499.

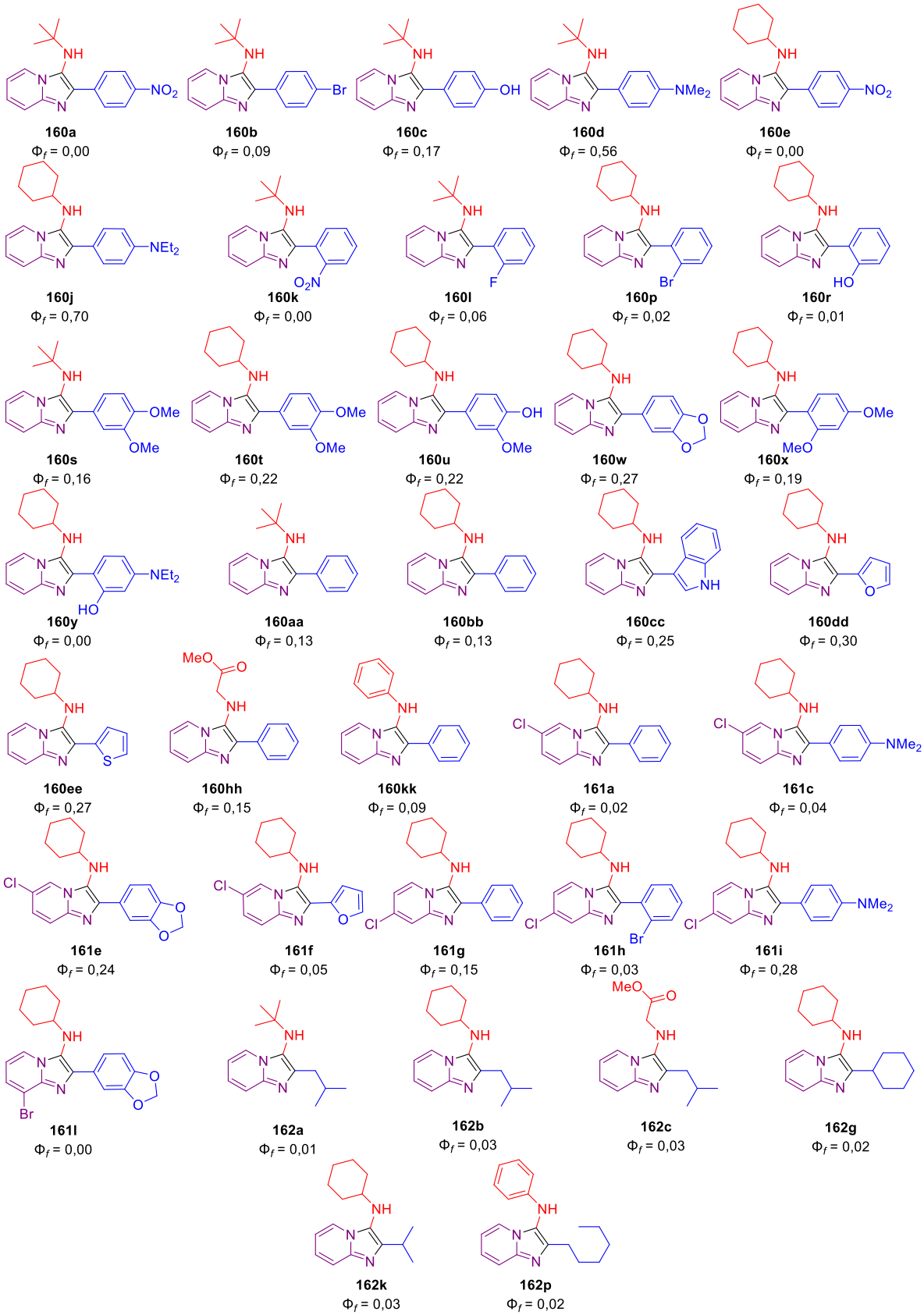
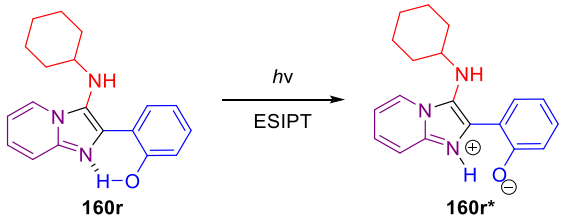


Figura 46. Dados de rendimento quântico para os derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina. [a] Os rendimentos quânticos de fluorescência foram medidos com referência ao sulfato de quinina (Φ_r = 0,546 em H_2SO_4 0,5 M) e foram realizados à temperatura ambiente. [b] Excitado em 366 nm. [c] Os compostos foram medidos em acetonitrila (10^{-5} M) à temperatura ambiente.

Entretanto, na presença do grupo doador hidroxila, observou-se uma diminuição considerável no rendimento quântico quando este está na posição *orto* (**160r**) em comparação à posição *para* (**160c**, **160u**), provavelmente devido à perda do desenho *push-pull*, uma vez que as ligações de hidrogênio intramoleculares são favorecidas (Esquema 76). Na conformação planar do estado fundamental, há uma estabilização por uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos imino e fenol, indicando que a Transferência Intramolecular de Prótons no Estado Excitado (ESIPT) é favorecida em vez de uma Transferência Interna de Cargas (ICT).[222] Conforme previsto, os substituintes ricos em elétrons, como dialquilaminas (-NMe_2) e (-NEt_2), na posição *para* do anel aromático (**160d**, **160j**), apresentaram os maiores valores de rendimentos quânticos. É interessante notar que a adição de um substituinte hidroxila na posição *orto* (**160y**) confirmou o seu caráter desativador de fluorescência para as estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas.

A utilização de um heteroátomo no anel mostrou-se eficiente para o delineamento DA (**160cc-ee**), destacando-se o derivado da estrutura indólica com alto rendimento quântico. Em relação à 2-amino-piridina contendo cloro na posição 5 (**161a**, **161c, 161e, 161f**), observou-se uma diminuição no rendimento quântico, com exceção para a molécula derivada do piperonal (**161e**). Entretanto, a utilização de cloro na posição 4 (**161g-i**) não interferiu no processo de fluorescência. A presença de um átomo de bromo na posição 3 (**161l**) acarretou uma supressão da fluorescência para o derivado do piperonal.

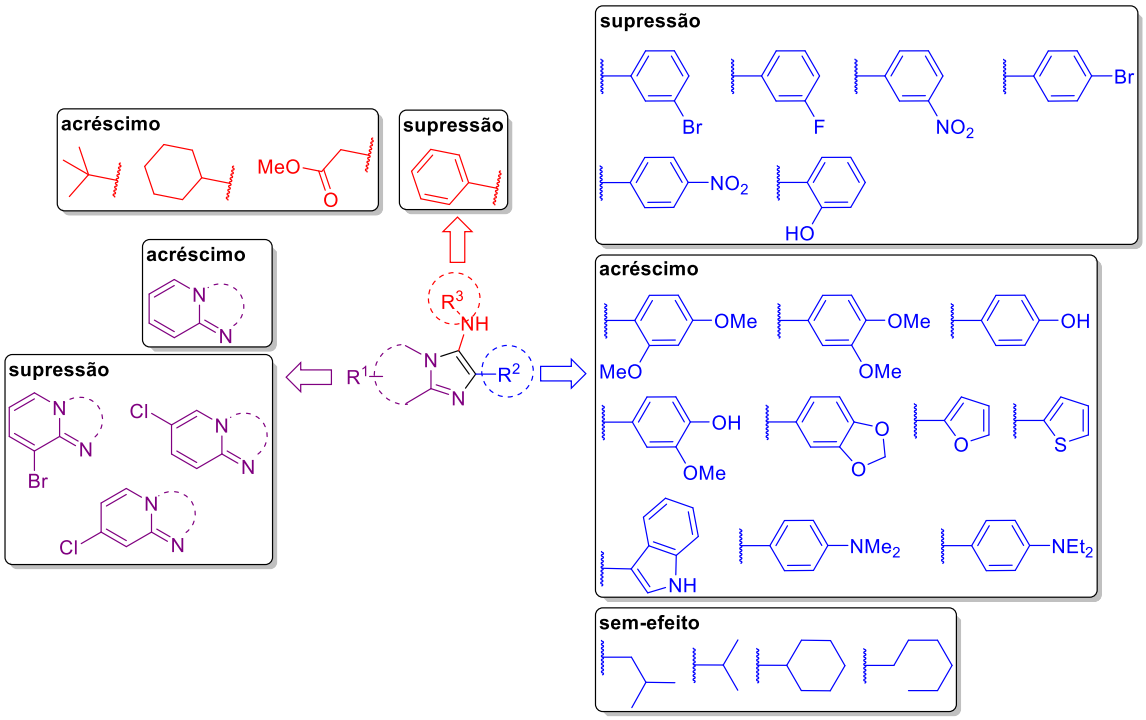
O processo de fluorescência apresentou baixos valores de rendimento quântico para os derivados de aldeídos alifáticos (**162a-c**, **162f**, **162k**, **162p**) em comparação aos aldeídos aromáticos, devido à perda de eficiência do desenho DA característico dessas estruturas. O Esquema 77 resume o estudo experimental de Relação Estrutura/Atividade para o rendimento quântico dos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina por meio do método de comparação.



160r **160r***

Esquema 76. Propostas de estado fundamental e excitado para o composto **160r**.

[222] a) Shono, H.; Ohkawa, T.; Tomoda, H.; Mutai, T.; Araki, K. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3*, 654. b) Mutai, T.; Tomoda, H.; Ohkawa, T.; Yabe, Y.; Araki, K. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9664. c) Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acufia, A. U. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1, 76.



Esquema 77. Resumo do estudo experimental de Relação Estrutura/Atividade para o rendimento quântico de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina.

3.3.2 Estudo solvatocrômico

Os espectros de UV-vis de absorbância e fluorescência dos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina foram medidos em diferentes solventes, como polares apróticos (AcOEt, CH_2Cl_2, DMSO e MeCN); polar prótico (EtOH); e não polar (*n*-Hexano). Em conformidade com os dados de rendimento quântico obtidos anteriormente, foram selecionadas duas moléculas **160j** (Figura 47) e **160y** (Figura 48) e excluídas desse estudo as moléculas que apresentaram rendimentos quânticos não significativos, como as moléculas derivadas de aldeídos alifáticos e de aldeídos aromáticos com grupos bromo, flúor ou nitro. A Tabela 13 resume os dados espectroscópicos das imidazo[1,2-*a*]piridinas selecionadas.

De modo geral, esses compostos exibiram espectros de absorção UV-vis semelhantes, com uma banda de absorção centrada em aproximadamente 360 nm, atribuída às transições do tipo π→π*. Observou-se um pequeno desvio para o vermelho nas absorções máximas de UV-vis para a estrutura contendo o grupo -OH na posição *orto* (**160y**). Esse deslocamento pode ser atribuído à presença de sistemas π conjugados adicionais, mais deslocalizados e estendidos nesses compostos, resultando em uma transição π→π* para comprimentos de onda maiores.

O efeito solvatocrômico desses compostos revelou um deslocamento para o vermelho na presença de um solvente polar aprótico, como o DMSO, e um deslocamento para o azul quando um solvente apolar, como o *n*-Hexano, foi utilizado. No entanto, não foram observadas variações significativas no comprimento de onda máximo em função da polaridade do solvente nos espectros de absorção UV-vis.

Tabela 13. Propriedades fotofísicas dos compostos **160j** e **160y**.[a]

Composto	Solvente	λ_{abs}[b] (nm)	λ_{em}[c] (nm)	log ε[d] (ε, M^{-1} cm^{-1})	Deslocamento de Stokes (cm^{-1})[e]
160j	*n*-Hexano	351	457	4,17 (14895)	6608
	AcOEt	353	476	4,19 (15337)	7320
	CH_2Cl_2	356	485	4,21 (16197)	7471
	DMSO	361	493	4,19 (15515)	7417
	MeCN	353	486	4,20 (15860)	7752
	EtOH	354	486	4,19 (15548)	7672
160y	*n*-Hexano	364	551	4,32 (20946)	9324
	AcOEt	365	469	4,29 (19279)	6075
	CH_2Cl_2	366	551	4,34 (21655)	9174
	DMSO	367	491	4,27 (18720)	6881
	MeCN	361	487	4,32 (20707)	7167
	EtOH	358	499	4,25 (17816)	7893

[a] As análises foram realizadas à temperatura ambiente ($5 \cdot 10^{-5}$ M). [b] λ_{abs} = máximos de absorção (nm). [c] λ_{em} = máximos de emissão (nm), [d] ε = absortividade molar (M^{-1} cm^{-1}). [e] Deslocamentos de Stokes, diferença entre λ_{em} e λ_{abs} (cm^{-1}).

Os espectros de emissão de fluorescência para esses dois compostos foram obtidos a partir da excitação no comprimento de onda de absorção máxima (λ_{abs}) determinada pelos espectros de UV-vis em cada solvente estudado. De forma geral, esses compostos apresentaram uma forte emissão de fluorescência de azul a verde, com os picos máximos de emissão variando entre 457 e 551 nm. Portanto, os espectros de emissão de fluorescência exibiram uma dependência entre a polaridade do solvente e o comprimento de onda máximo de emissão λ_{em}.

Dessa forma, foi observado um desvio para o vermelho nas bandas de emissão em um solvente polar (MeCN, DMSO, EtOH) e um desvio considerável para o azul em um solvente apolar (*n*-Hexano) para o composto **160j** (Figura 47.b). O uso de DMSO apresentou um efeito hipocrômico, com uma diminuição na emissão de fluorescência, em comparação aos demais solventes estudados. Esse efeito solvatocrômico sugere uma maior separação de cargas no estado excitado, que é mais estabilizado em solventes mais polares.[223] À medida que a polaridade do solvente aumenta, as bandas de emissão apresentam mudanças visivelmente mais pronunciadas, implicando que o momento dipolar é mais

[223] a) Reichardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 29. b) Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319. c) Shakerizadeh-Shirazi, F.; Hemmateenejad, B.; Mehranpour, A. M. *Anal. Methods* **2013**, *5*, 891.

significativo no estado excitado em relação ao estado fundamental.[224] Dessa forma, caracterizando um tipo de estrutura que sofre uma transferência de carga interna (ICT) após a excitação.[225]

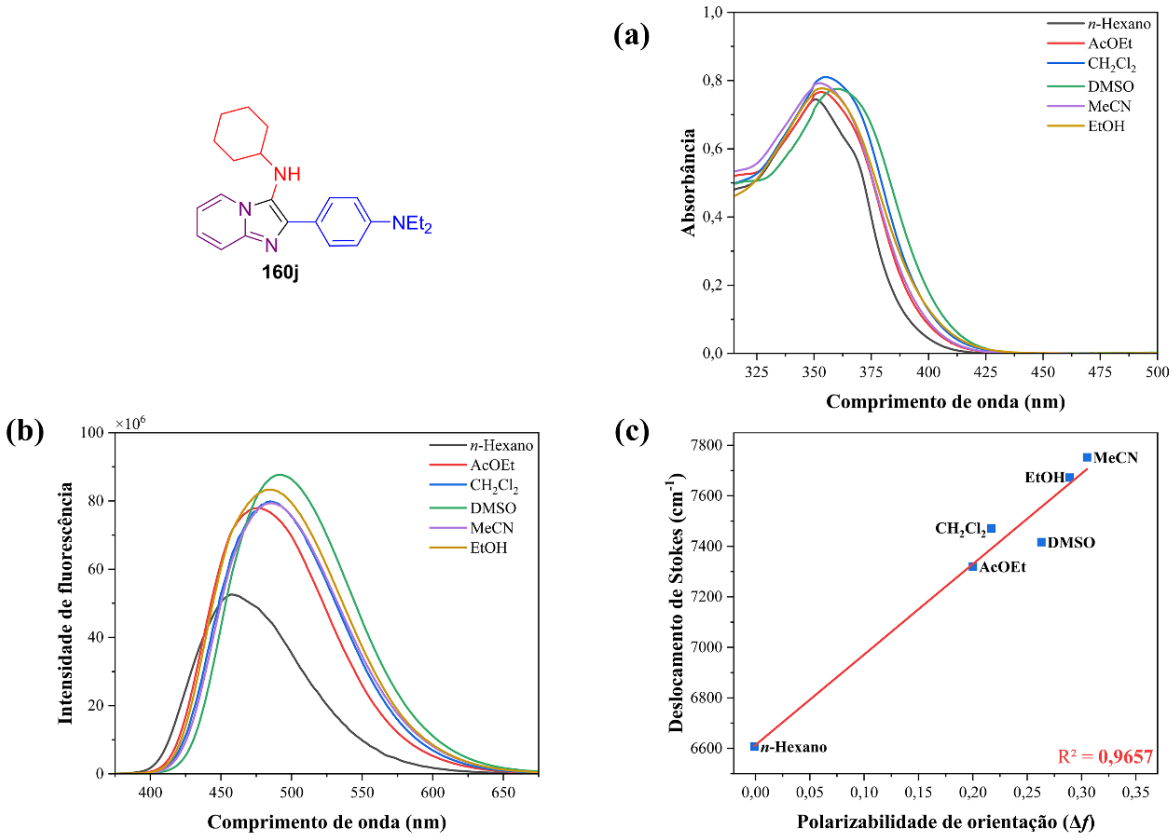


Figura 47. a) Espectros de absorção UV-vis de **160j** em diferentes solventes ($5 \cdot 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **160j** em diferentes solventes ($5 \cdot 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δ*f*) para o composto **160j**.

Em contraste, o composto que apresenta o grupo fenol na posição *orto* (**160y**) evidenciou intensa fluorescência em solvente aprotico (*n*-Hexano) e apresentou um notável deslocamento para o vermelho (Figura 48.b). Por outro lado, em solventes apróticos polares (AcOEt, CH_2Cl_2, DMSO e MeCN), observou-se uma significativa supressão da fluorescência acompanhada de deslocamento para o azul. Esse comportamento sugere que a estabilização de carga não predomina no estado excitado desses compostos, indicando o possível envolvimento de um mecanismo ESIPT.[222]

[224] Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.
[225] Uchacz, T.; Maroń, A. M.; Szlachcic, P.; Danel, A.; Pokladko-Kowar, M.; Gondek, E.; Kolek, P.; Zapotoczny, S.; Stadnicka, K. M. *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2023**, *296*, 122643.

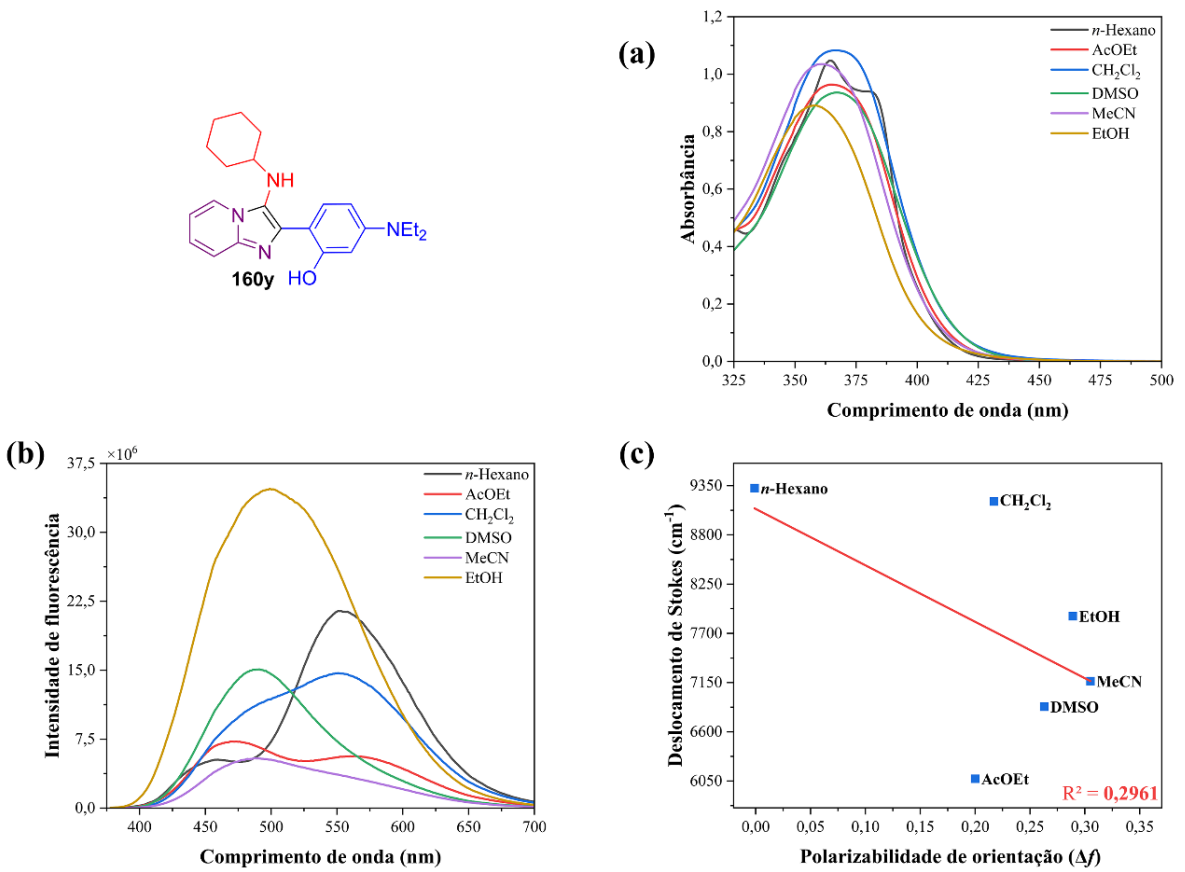


Figura 48. a) Espectros de absorção UV-vis de **160y** em diferentes solventes ($5 \cdot 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **160y** em diferentes solventes ($5 \cdot 10^{-5}$ M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δ*f*) para o composto **160y**.

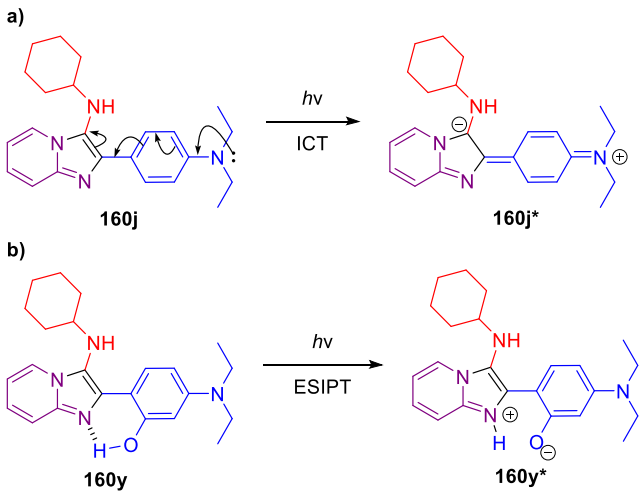
Comparando-se os dados de λ_{abs} e λ_{em}, notou-se que os compostos apresentam altos deslocamentos de Stokes, com valores acima de 100 nm, obtidos a partir da diferença entre os comprimentos de onda máximos observados para absorção e emissão.[226] O deslocamento de Stokes fornece uma ideia da estabilidade associada ao estado excitado.[227] Dessa forma, verificaram-se valores mais elevados em solventes de alta polaridade (DMSO, EtOH) e valores inferiores em solventes de baixa polaridade (*n*-Hexano) para a estrutura **160j**, enquanto para o composto **160y** observou-se um comportamento inversamente correlacionado. Portanto, essa diferença pode ser atribuída às propriedades de solvatação, uma vez que a energia do estado excitado é dependente da polaridade do solvente.[228]

Portanto, os gráficos de Lippert-Mataga foram obtidos para os compostos **160j** (Figura 47.c) e **160y** (Figura 48.c) selecionados, a fim de verificar a relação entre os grandes valores de deslocamentos de Stokes e o parâmetro de polarizabilidade de orientação do solvente (Δ*f*).[225] Esses gráficos fornecem

[226] Stokes, G. G. *Phil. Trans. R. Soc.* **1852**, *1852*, 463.
[227] Xing, D.; Glöcklhofer, F.; Plasser, F. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 17918.
[228] Samanta, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 13704.

dados acerca do mecanismo de estabilização no estado excitado em relação ao processo de ICT e à polaridade do solvente, visto que a inclinação da reta R^2 é proporcional à diferença nos momentos de dipolo dos estados excitado e fundamental.[229]

Assim, valores elevados de R^2 indicam uma relação linear entre as energias de estabilização e os parâmetros de Reichardt. Consequentemente, uma maior estabilização está relacionada com os mecanismos do tipo ICT, uma vez que a energia do estado excitado é dependente da polaridade do solvente, logo, maior será a influência de um solvente na estabilização do estado excitado.[230] O gráfico, de modo geral, apresentou um comportamento linear para o composto cuja estrutura contém um grupo doador de elétrons na posição *para* de $-NEt_2$ (**160j**), demonstrando que o mecanismo do tipo ICT foi favorecido (Esquema 78.a). Curiosamente, o composto **160y**, com grupo fenol na posição *orto,* foi observado de forma pouco linear, confirmando que o relaxamento não ocorre por mecanismos não-radiativos, mas possivelmente pelo processo de ESIPT (Esquema 78.b). A Figura 49 exibe a fluorescência do composto **160j**, destaque no rendimento quântico, em diversos solventes com λ_{exc} = 254 nm e 365 nm.



Esquema 78. Mecanismo do tipo **a)** ICT e **b)** ESIPT proposto para o processo de fluorescência de **160j** e **160y**.

[229] a) Lippert, E. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.***1957**, *61*, 962. b) Mataga, N.; Kaifu, Y.; Koizumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1956**, *29*, 465.
[230] Kawski, A. *Z. Naturforsch.* **2002**, *57*, 255.

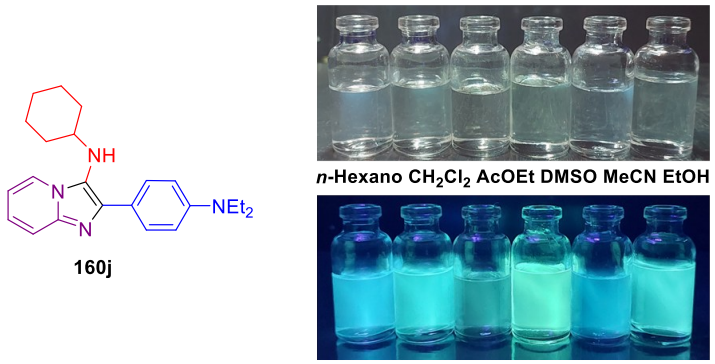


Figura 49. Solvatocromismo de emissão para o composto **160j**, registrado em diversos solventes (10^{-5} M), à temperatura ambiente; λ_{exc} = 254 nm e 365 nm, câmara escura com lâmpada UV.

3.3.3 Estudo computacional

Em parceria com o professor Dr. Guilherme Duarte Ramos Matos, pesquisador do Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos (LMSC), localizado no Instituto de Química da Universidade de Brasília, foram feitos alguns estudos computacionais. Desta maneira, foram escolhidos três conjuntos de análogos devido à sua semelhança: compostos **160c** e **160r**, **160j** e **160y**, **161c** e **161i** (Figura 50). Essas moléculas foram escolhidas porque suas diferenças estruturais poderiam potencialmente afetar as suas propriedades espectroquímicas. As moléculas selecionadas foram construídas usando o programa UCSF Chimera,[231] e sua otimização e energias de ponto único foram calculadas usando o programa Orca 5.0[232] no nível de teoria CAM-B3LYP/6-31G*.[233]

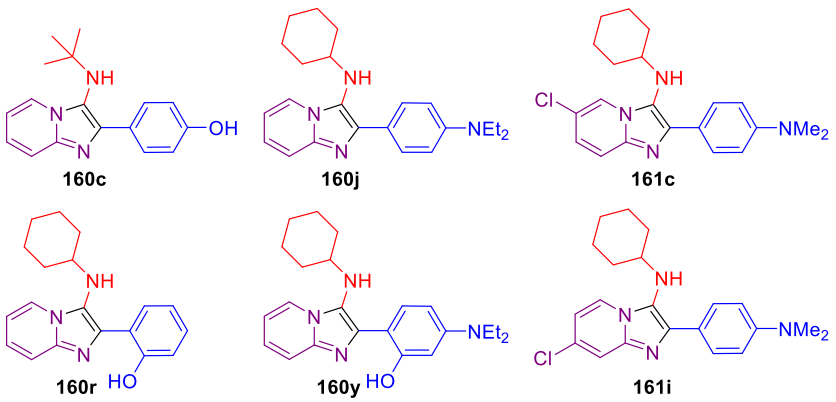


Figura 50. Três conjuntos de análogos escolhidos para cálculos computacionais devido à sua semelhança estrutural.

As moléculas **160c** e **160r** diferem em relação à posição do grupo hidroxila e aos grupos ciclohexila e *terc*-butila ligados ao nitrogênio do grupo amino. Sua semelhança geral é refletida em seus

[231] Wildman, S. A.; Crippen, G. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 868.
[232] Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2022**, *12*, e1606.
[233] Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.

valores químicos quânticos e descritores na Tabela 14. No cálculo da Área de Superfície Polar Topológica (TPSA), as moléculas **160c, 160r** e **160y** apresentaram maior polaridade e capacidade de formar ligações de hidrogênio, como era esperado devido à presença de grupos hidroxila. Assim, **160r** é ligeiramente mais hidrofóbico que **160c**, devido à ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo hidroxila e o nitrogênio na posição 1 da porção de imidazo[1,2-*a*]piridina.

A estrutura de **160y** tende a ter ligações de hidrogênio intramoleculares na mesma posição que **160c**. Ademais, **160y** é mais hidrofílico que **160j**, o que torna interessante seu uso na aplicação de estudos com soluções aquosas, como glicerol, e em fenômenos como a Emissão Induzida por Agregação (AIE). As diferentes posições do átomo de cloro em **161c** e **161i** não causaram alterações significativas nas suas propriedades.

No geral, as energias de ionização, as afinidades eletrônicas e as lacunas HOMO-LUMO foram semelhantes. Uma tendência importante é perceptível nas formas dos orbitais moleculares de fronteira (Figura 51). À medida que cada molécula é levada ao seu primeiro estado excitado, sua densidade eletrônica deve sofrer um ligeiro aumento na porção imidazo[1,2-*a*]piridina, pois os lóbulos do LUMO tendem a ser maiores no lado piridina do heterociclo. Esse efeito é mais proeminente nos pares **160j** e **160y** e **161c** e **161i**, colaborando para os melhores resultados obtidos no estudo solvatocrômico desses compostos.

Tabela 14. Propriedades gerais para três conjuntos de análogos no nível teórico CAM-B3LYP/6-31G*.

Compostos	**160c**	**160r**	**160j**	**160y**	**161c**	**161i**
Energia de ionização (EI)[a]	6,5062	6,4646	5,8783	5,7575	6,1198	6,1018
Afinidade eletrônica (AE)[a]	-0,4971	-0,1377	-0,6417	-0,3603	-0,2979	-0,3095
HOMO-LUMO gap[a]	7,0033	6,6023	6,5200	6,1178	6,4177	6,4113
Volume Molecular[b]	262,3	278,9	348,9	354,2	339,5	339,6
TPSA[c]	47,53	47,53	30,54	50,77	30,54	30,54
CLogP	2,03	2,57	3,92	2,89	3,36	3,36

[a] Energias em eV. [b] Volumes em $Å^3$. [c] Área em $Å^2$.

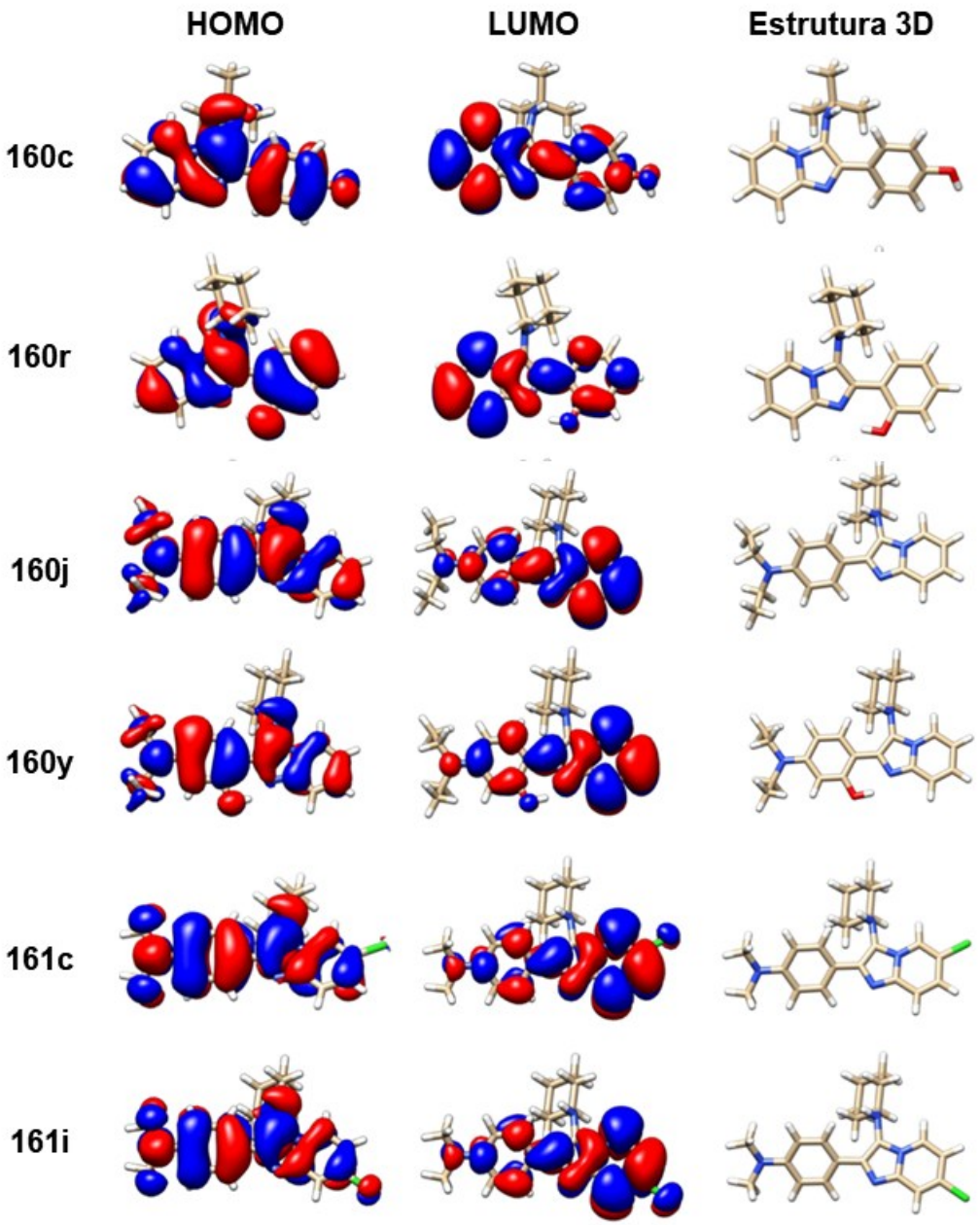


Figura 51. Orbitais de fronteira das moléculas **160c** e **160r**, **160j** e **160y**, **161c** e **161i**.

3.3.4 Estudo de Emissão Induzida por Agregação (AIE)

A possibilidade de uma menor solubilização do produto **160y** em água induziu a um estudo de Emissão Induzida por Agregação (AIE),[234] uma vez que esse fluoróforo apresenta uma emissão levemente azul no estado sólido (Figura 52). O aduto **160y** é bastante solúvel em EtOH, sendo assim, a amostra foi diluída em diferentes misturas de água/etanol com teores de água variando de 0 a 100%.

[234] Biesen, L.; May, L.; Nirmalananthan-Budau, N.; Hoffmann, K.; Resch-Genger, U.; Müller, T. J. J. *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 13426.

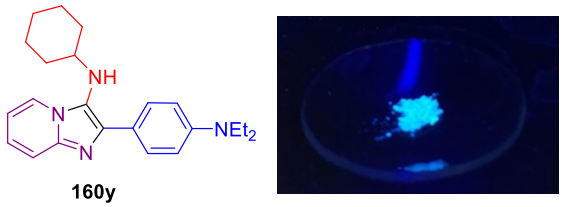


Figura 52. Emissão no estado sólido para o composto **160y** registrada à temperatura ambiente; λ_{exc} = 365 nm, câmara escura com lâmpada UV.

Em uma baixa fração de água, esse composto apresentou uma fluorescência muito fraca, possivelmente induzida pela supressão em água (Figura 53). No seu espectro de absorção (Figura 53.b), não houve mudança significativa na banda de absorção máxima (350 nm) com o aumento de água. Adicionalmente, com a diminuição da porcentagem de etanol nas soluções analisadas, as bandas de emissão tiveram um desvio para o azul de 505 a 512 nm (Figura 53.c), relativa à banda de excitação λ_{exc} observada no espectro de absorção UV-vis. Resultados equivalentes foram obtidos para o composto **160y** (Figura 54).

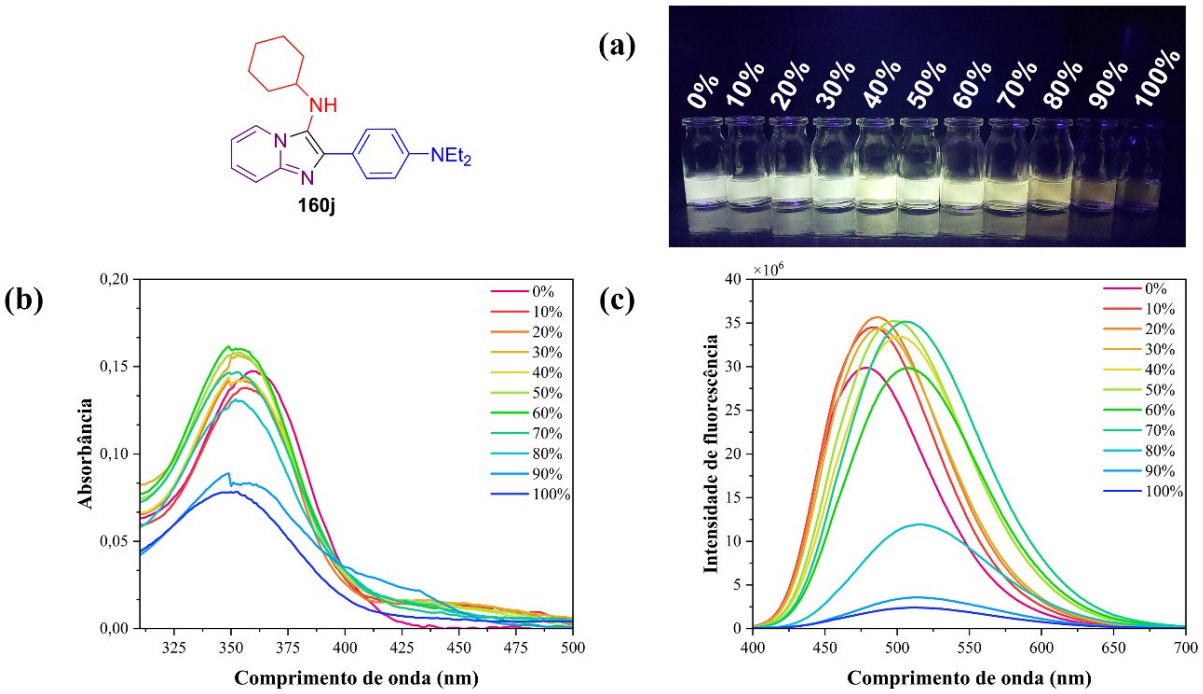


Figura 53. Estudo fotofísico para o composto **160j** em água/EtOH aumentando o teor de água (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais das misturas de água/EtOH com teor crescente de água após excitação em câmara escura com lâmpada UV (λ_{exc} = 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados.

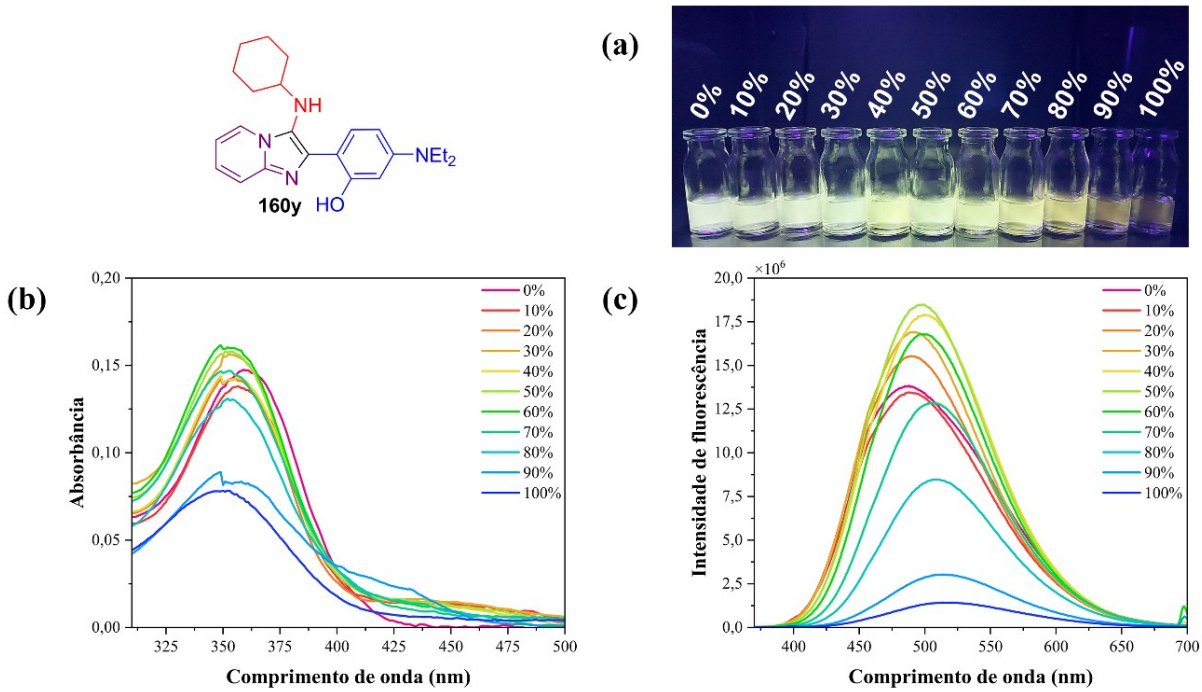


Figura 54. Estudo fotofísico para o composto **160y** em água/EtOH aumentando o teor de água (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais das misturas de água/EtOH com teor crescente de água após excitação em câmara escura com lâmpada UV (λ_{exc} = 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados.

3.3.5 Estudo do pH nos espectros de absorção e fluorescência

Por fim, foi realizado um estudo das propriedades fotofísicas em solução aquosa sob alguns valores de pH para os compostos **160j** (Figura 55) e **160y** (Figura 56), uma vez que a mudança de pH tem um forte efeito nos processos de absorção e emissão.[235] Os valores de pH escolhidos foram: ácido (~1,0), neutro (~7,0) e básico (~13,0), medidos em um pHmetro calibrado. É importante salientar que foram testados outros valores de pH, no entanto, fora desses valores citados, foi difícil estabilizar o pH, visto que havia uma grande variação causada pela pequena adição de HCl ou NaOH (0,01 M) durante a etapa de ajustes do pH.

Observou-se que, sob condições ácidas, houve visualmente a emissão de uma luz azul, enquanto em condições básicas não houve emissão, o que pode ser decorrente de uma maior solubilização dos produtos pela protonação dos sítios básicos em sua estrutura, facilitando o efeito de solvatação pelas moléculas de água. Por meio dos espectros de absorção, verificou-se apenas a presença de uma banda larga em 311 e 315 nm para os produtos **160j** e **160y**, respectivamente, sugerindo que nesse pH há a presença de um efeito de fototautomerismo nos estados fundamental e

[235] a) Pedrós, J.; Porcar, I.; Gómez, C. M.; Campos, A.; Abad, C. *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 421. b) Grzywacz, J.; Taszner, S. *Z. Naturforsch.* **1982**, *37a*, 262. c) Groeneveld, M.; Catalán, N.; Einarsdottir, K.; Bravo, A. G.; Kothawala, D. N. *Anal. Methods* **2022**, *14*, 1351.

excitado, ou seja, uma estrutura diferente em relação às condições neutras e básicas.[236] Além disso, nos espectros de emissão também se auferiram altos valores de fluorescência, juntamente com um deslocamento para o azul de 471 e 478 nm, respectivamente.

Em condições de pH mais básico, foi observada, nos espectros de absorção UV-vis, exclusivamente a presença de somente uma banda de absorção π→π*. Ademais, a presença de sódio e hidroxilas pode estar tendo um efeito supressor, visto que o efeito de solvatação não é favorecido nesse pH pelas moléculas de água.[237] Logo, pode-se concluir que, nas três faixas de pH investigadas, há pelo menos três espécies em equilíbrio nos seus estados fundamentais: catiônica, neutra e aniônica (Esquema 79). Dessa forma, a diferença de comportamento nos espectros de absorção e emissão, e sua dependência ao valor de pH da solução, devem-se às mudanças nas propriedades ácido-base das moléculas **160j** e **160y** nos seus estados singletos fundamentais e excitados.

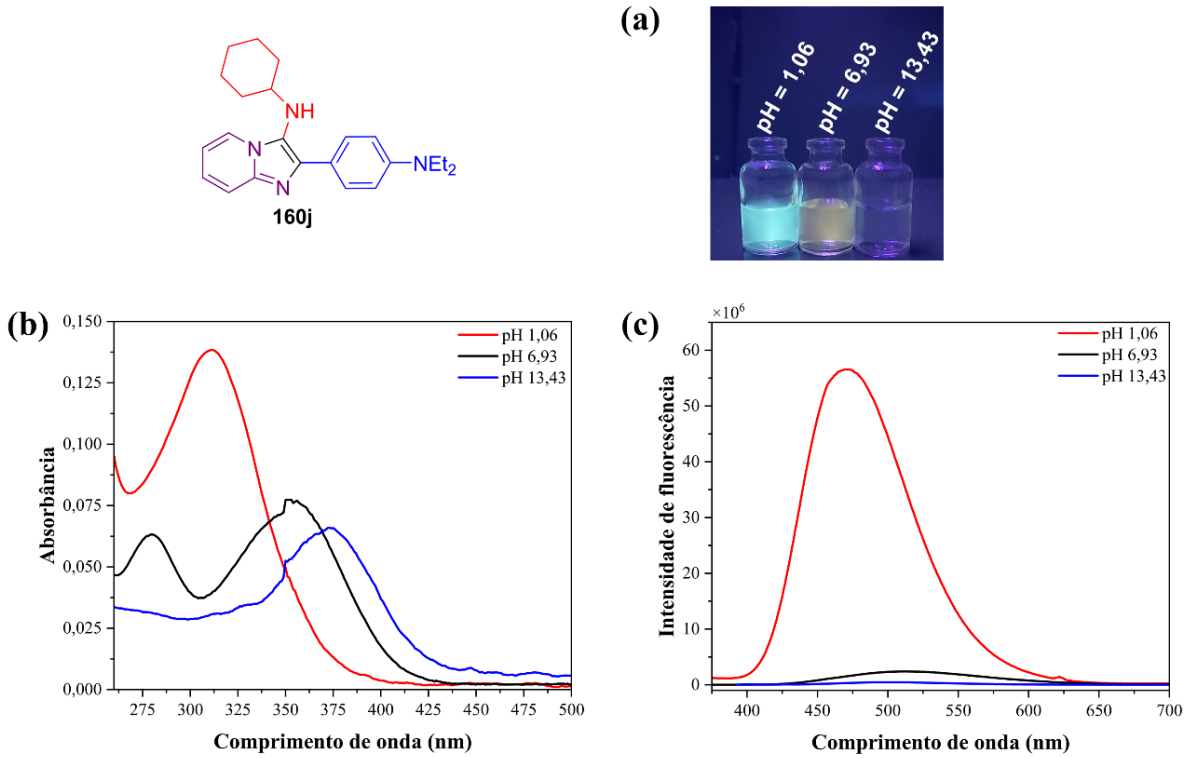


Figura 55. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **160j** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em vários pH após excitação com uma lâmpada UV (λ_{exc} = 254 nm e 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados.

[236] a) Mbakara, I.; Gajewska, A.; Listkowski, A.; Kijak, M.; Nawara, K.; Kumpulainen, T.; Vauthey, E.; Waluk, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 29655. b) Ciuti, S.; Carella, A.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Barbon, A.; Di Valentin, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2023**, *22*, 1825.
[237] Lei, F.; Yan, B.; Chen, H. H.; Zhao, J. T. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7576.

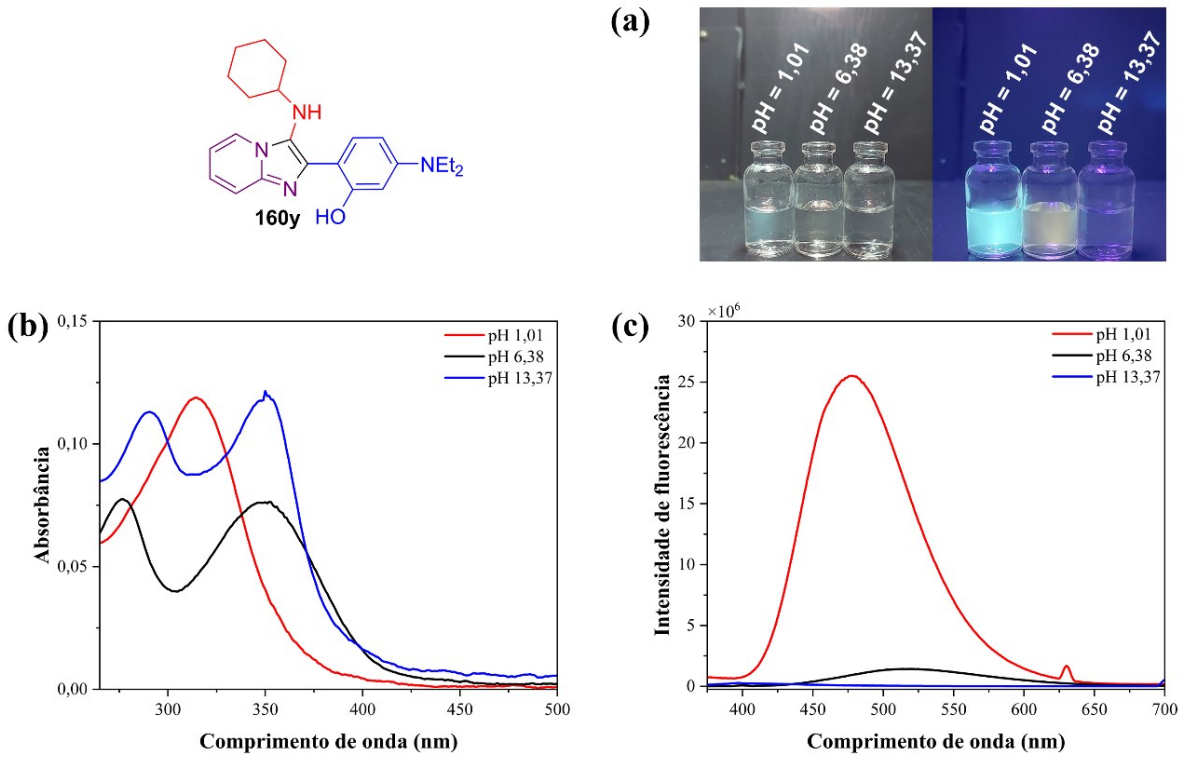
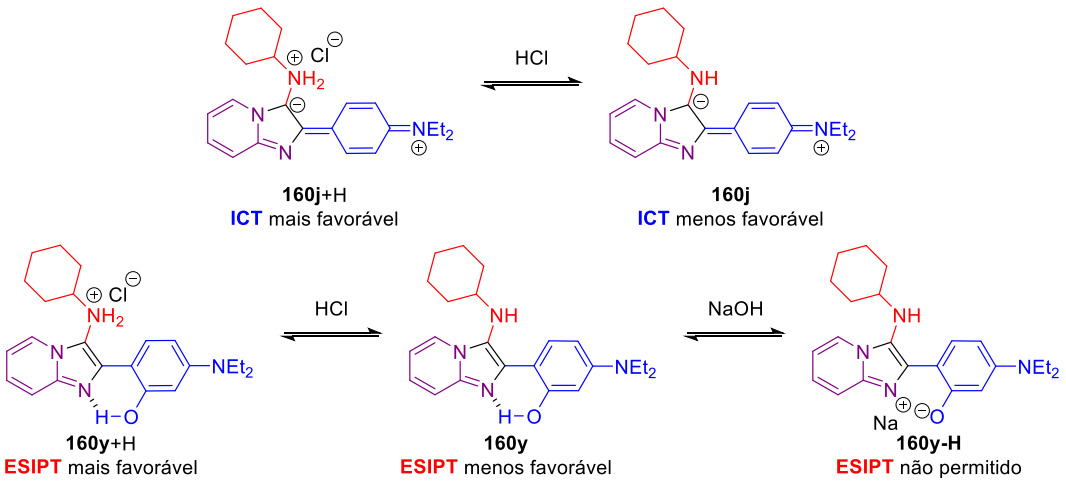


Figura 56. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **160y** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em vários pH após excitação com uma lâmpada UV (λ_{exc} = 254 nm e 365 nm). **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados.



Esquema 79. Propostas de estruturas presentes em diferentes valores de pH para os compostos **160j** e **160y**.

3.4 Perfil de fitotoxicidade para os adutos de GBB

3.4.1 Bioensaio de coleóptilo de trigo

As moléculas dos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina sintetizadas por GBB-3CR foram previamente pesquisadas na literatura acerca de suas propriedades fitotóxicas, entretanto, não há nenhuma informação disponível. Assim, alguns adutos de GBB sintetizados (43 moléculas) neste capítulo foram aplicados pela primeira vez nos bioensaios de coleóptilo estiolado de trigo, em parceria com o Laboratório de Alelopatia, localizado no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, sob a orientação da professora Dra. Sarah Christina Caldas Oliveira. A Figura 57 mostra os resultados para algumas imidazo[1,2-*a*]piridinas selecionadas.

Inicialmente, o bioensaio foi feito utilizando as estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos (Figura 58). No caso dos adutos de GBB com aldeídos *para*-substituídos **160e-i** (Figura 59), nenhuma atividade foi observada para os compostos contendo os grupos retiradores de elétrons, como nitro -NO_2 (**160e**) ou nitrila -CN (**160f**). Curiosamente, foi observada uma atividade estimuladora de crescimento para os compostos contendo substituintes de haletos **160g-i**, especialmente o cloro (**160h**), no qual houve uma relação de dose-resposta de acordo com a concentração testada. No entanto, esses resultados são intrigantes, pois na posição *orto* foi observada uma atividade de inibição para esses substituintes.

Dessa forma, para os derivados de aldeídos aromáticos com substituição na posição *orto* **160n-r**, os grupos retiradores de elétrons nessa estrutura (**160n-q**) parecem desempenhar um papel fundamental nesses resultados, uma vez que foram observadas altas taxas de inibição para as duas primeiras concentrações (1000 e 300 µM). O derivado com a presença de bromo (**160p**) foi o mais ativo, resultando em uma inibição de 80% até na terceira concentração testada (100 µM), valor superior aos compostos com flúor (**160o**, 20%) ou cloro (**160q**, 54%), na mesma concentração. Apesar disso, a presença de grupos doadores de elétrons, como a hidroxila, resultou em baixa ou nenhuma atividade (**160r**), com uma inibição de apenas 12% na alta concentração de 1000 µM.

A presença de grupos metoxila nas posições *meta* e *para* (**160t**) proporcionou uma forte inibição, com atividade de até 81% na segunda concentração testada (300 µM). Surpreendentemente, a introdução de um grupo hidroxila na posição *para* (**160u**) ou a presença da porção indólica (**160w**) resultou em perda de atividade. Resultado similar foi obtido para o grupo nitro na posição *meta* (**160v**).

A existência de um grupo doador de elétrons como o grupo metoxila nas posições *orto* e *para* (**160x**) continuou a mostrar uma forte inibição (86%) na segunda concentração testada, em comparação com o composto com esses substituintes nas posições *meta* e *para* (**160t**). A perda de atividade fitotóxica para os adutos contendo os substituintes hidroxila foi verificada com o uso do derivado de 5-bromosalicilaldeído (**160z**), em que novamente não foi observada atividade de inibição. Esse dado também foi observado para a estrutura contendo o derivado indólico (**160cc**). Além disso, na presença de porções heteroaromáticas provenientes de furano (**160cc**) ou tiofeno (**160dd**), foi observada uma bioatividade de estimulação no crescimento.

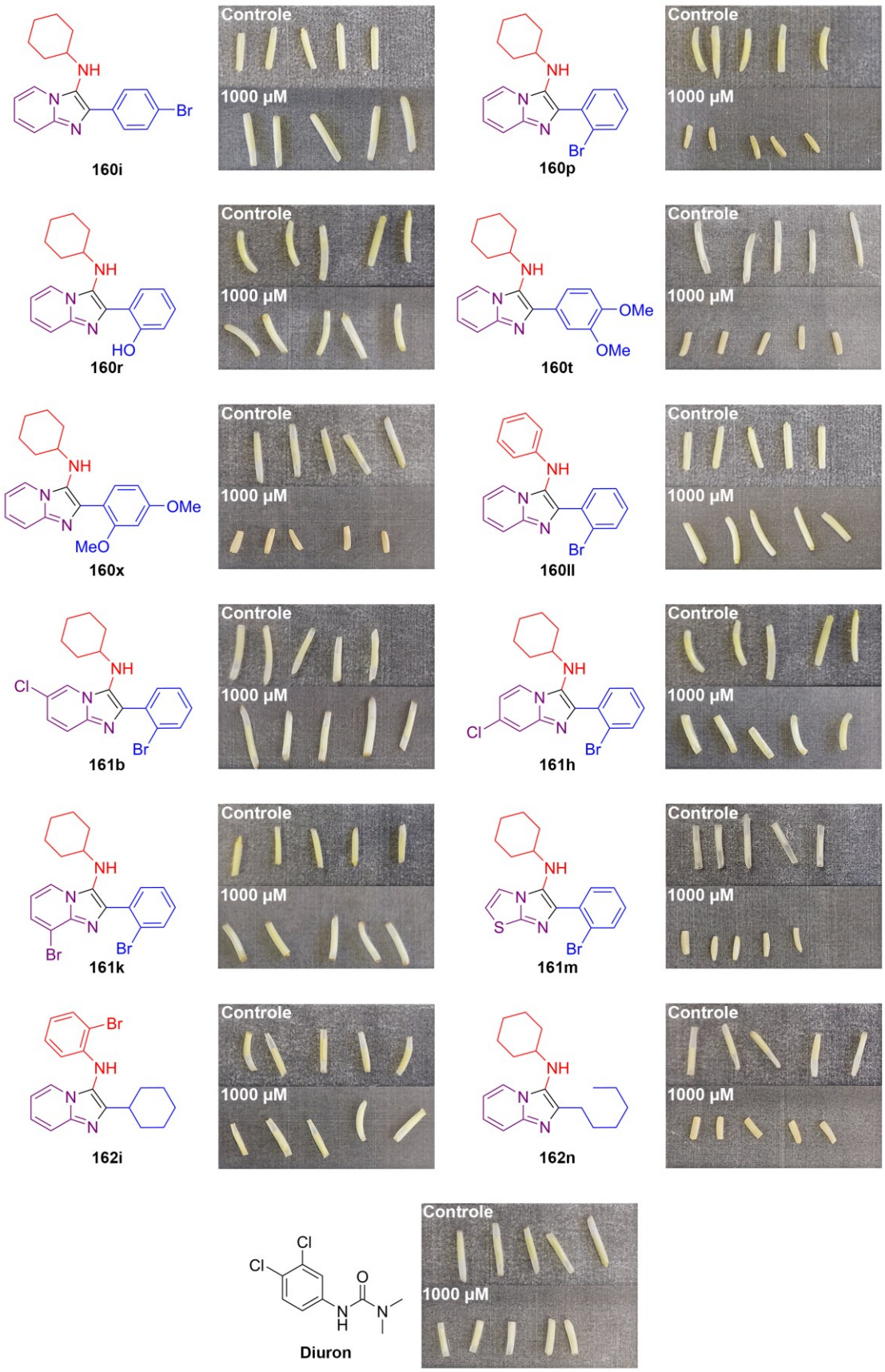


Figura 57. Resultados de fitoxicidade para os derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina, selecionados para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo.

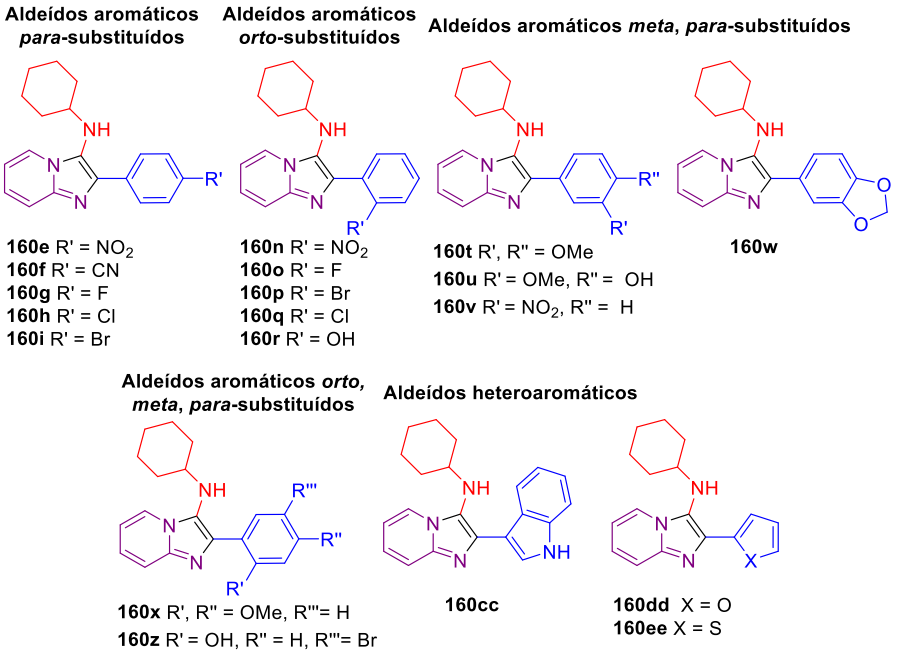


Figura 58. Estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos.

Em seguida, o estudo foi ampliado para uma variedade de isocianetos e 2-aminopiridinas/2-aminotiazóis (Figura 60). A utilização de outros isocianetos alifáticos (**160l**, **160ff**, **160gg**, **160ii**) demonstrou que a cadeia de ciclohexila parece ser essencial para a atividade fitotóxica do composto contendo o aldeído de derivado 2-bromobenzaldeído (**160p**) (Figura 61). Diante disso, o uso do grupo volumosos *terc*-butila (**160l**) ou de uma cadeia longa de carbono C18 (**160gg**) não exibiu efeito significativo no crescimento. Adicionalmente, foi observada uma boa inibição de 69% para a maior concentração (1000 µM) para os isocianetos de *n*-octila (**160ff**) ou isocianoacetato de metila (**160ii**).

Curiosamente, a troca da estrutura alifática do isocianeto de ciclohexila por uma planar, como do isocianeto de fenila, resultou em compostos (**160ll-oo**) sem atividade de inibição ou de estímulo para as estruturas contendo os átomos de bromo ou cloro na posição *orto* do componente aldeído. Por fim, a introdução de um átomo de bromo na posição 2 do isocianeto de fenila não teve nenhuma interferência na atividade fitotóxica (**160oo**).

A fim de averiguar a importância da estrutura de 2-aminopiridina para o composto **160p**, a introdução de átomos de cloro nas posições 4 (**161h**) ou 5 (**161b**) não demonstrou substancial inibição ou atividade de estímulo. Um resultado de estímulo em baixas concentrações (30 e 10 µM) foi observado para o composto contendo o bromo na posição 3 (**161k** O mesmo efeito não foi observado para o composto derivado do piperonal (**161l**).

O uso de derivados de 2-aminotiazóis (**161m-p**) manteve uma inibição de 87% apenas para o composto com 2-aminotiazol (**161m**), mesmo na segunda concentração (300 µM). No entanto, os derivados de 2-aminobenzotiazóis (**161o**, **161p**) não apresentaram atividade significativa no crescimento. Portanto, esses resultados demonstraram que o composto ativo **160p,** que não apresenta

substituinte na porção piridina do anel imidazo[1,2-*a*]piridina, é indispensável para a atividade de inibição no ensaio de coleóptilo de trigo estiolado.

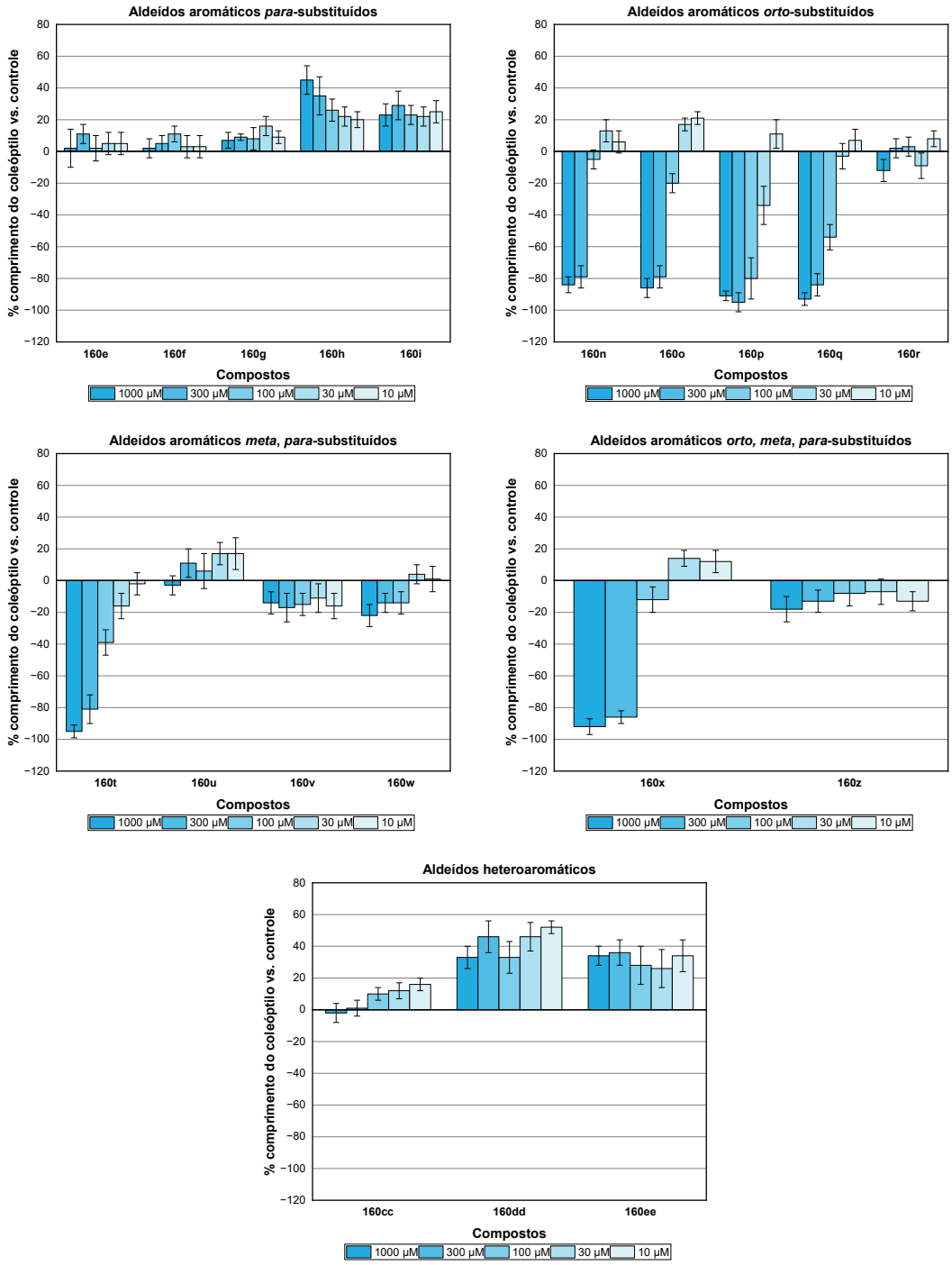


Figura 59. Efeito das imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

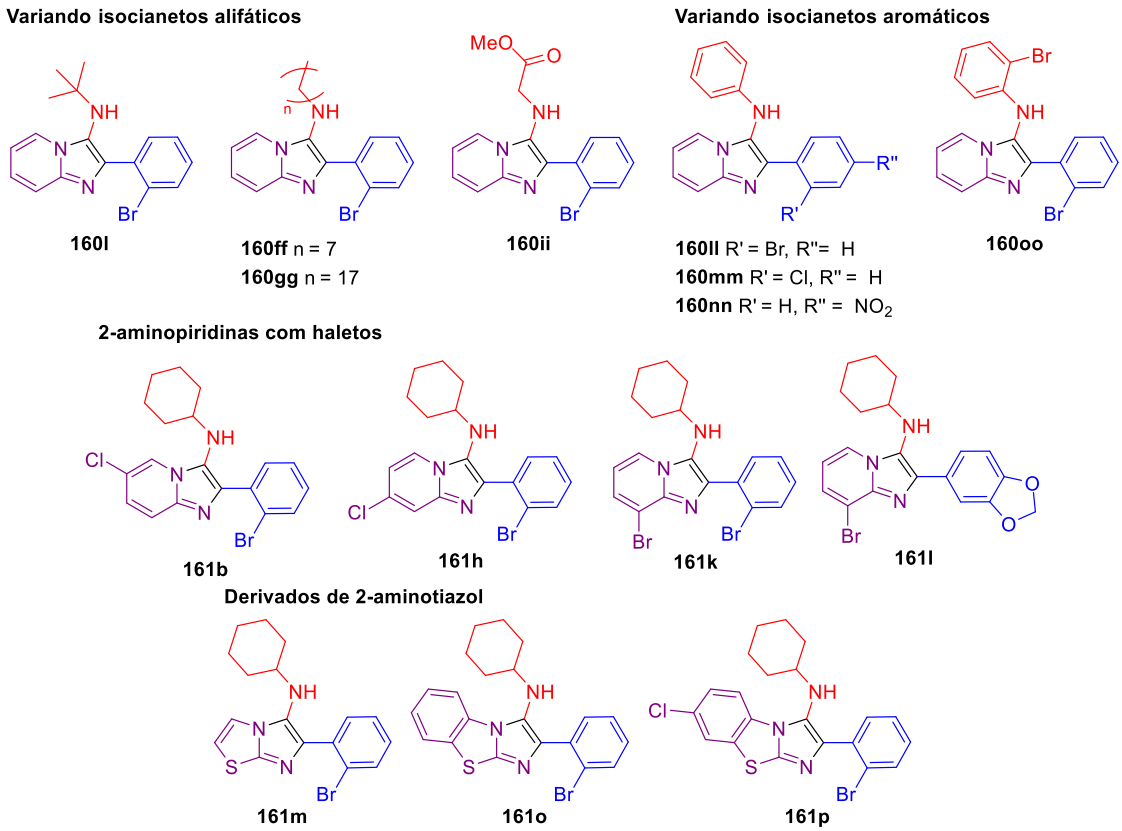


Figura 60. Estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de isocianetos e 2-aminopiridinas/2-aminotiazóis.

Por fim, o estudo foi feito com os aldeídos aromáticos sem a presença de substituintes (**160bb**, **161a**, **161n**) e alifáticos (**162b**, **162f**, **162i-k**, **162n**) (Figura 62). A existência de substituintes no anel mostrou-se necessária (Figura 63), visto que uma baixa atividade de inibição de 15% e 29% foi observada para os adutos contendo a 2-aminopiridina (**160bb**) ou porção de 2-aminobenzotiazol (**161n**), respectivamente, na primeira concentração (1000 µM). Alternativamente, foi observada uma atividade de estímulo para o uso do derivado de 2-aminopiridina contendo um átomo de cloro na posição 5 (**161a**).

No geral, para os aldeídos alifáticos, foi constatada uma maior porcentagem de inibição do crescimento, atingindo até 94% em doses mais elevadas (1000 µM), fornecendo um estímulo ao crescimento em doses mais baixas (30 e 10 µM). A propósito, a introdução de um átomo de bromo na posição 2 do isocianeto de fenila não resultou em melhora na atividade com o ciclohexilaldeído (**162i**), revelando uma grande dependência de estrutura-atividade para o composto líder **160p**. O emprego do herbicida comercial Diuron apresentou uma atividade de inibição moderada de 49% na dose mais alta (1000 µM). Em resumo, a presença de bromo ou cloro na posição *orto*, combinada com o isocianeto de ciclohexila e 2-aminopiridina sem qualquer substituinte, mostrou-se essencial para a atividade fitotóxica dos adutos de GBB, proporcionando uma forte inibição até a terceira concentração (300 µM) avaliada no bioensaio.

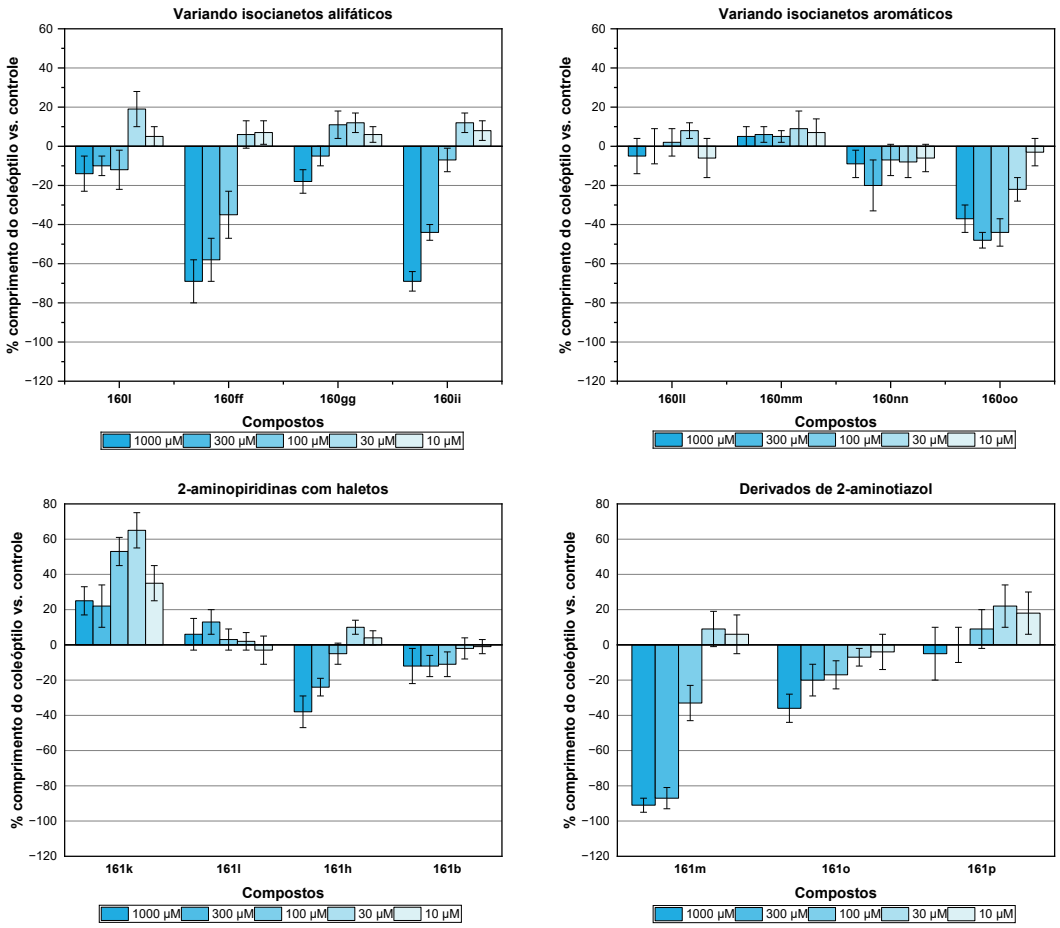


Figura 61. Efeito das imidazo[1,2-*a*]piridinas para uma variedade de isocianetos e 2-aminopiridinas/2-aminotiazóis no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

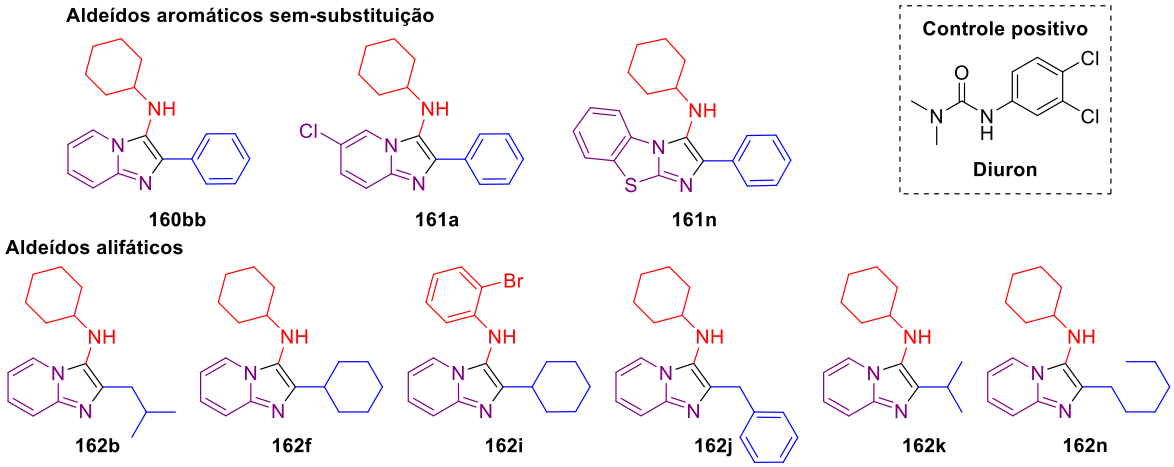


Figura 62. Estruturas de imidazo[1,2-*a*]piridinas para aldeídos aromáticos sem substituintes, aldeídos alifáticos e para o controle positivo (Diuron).

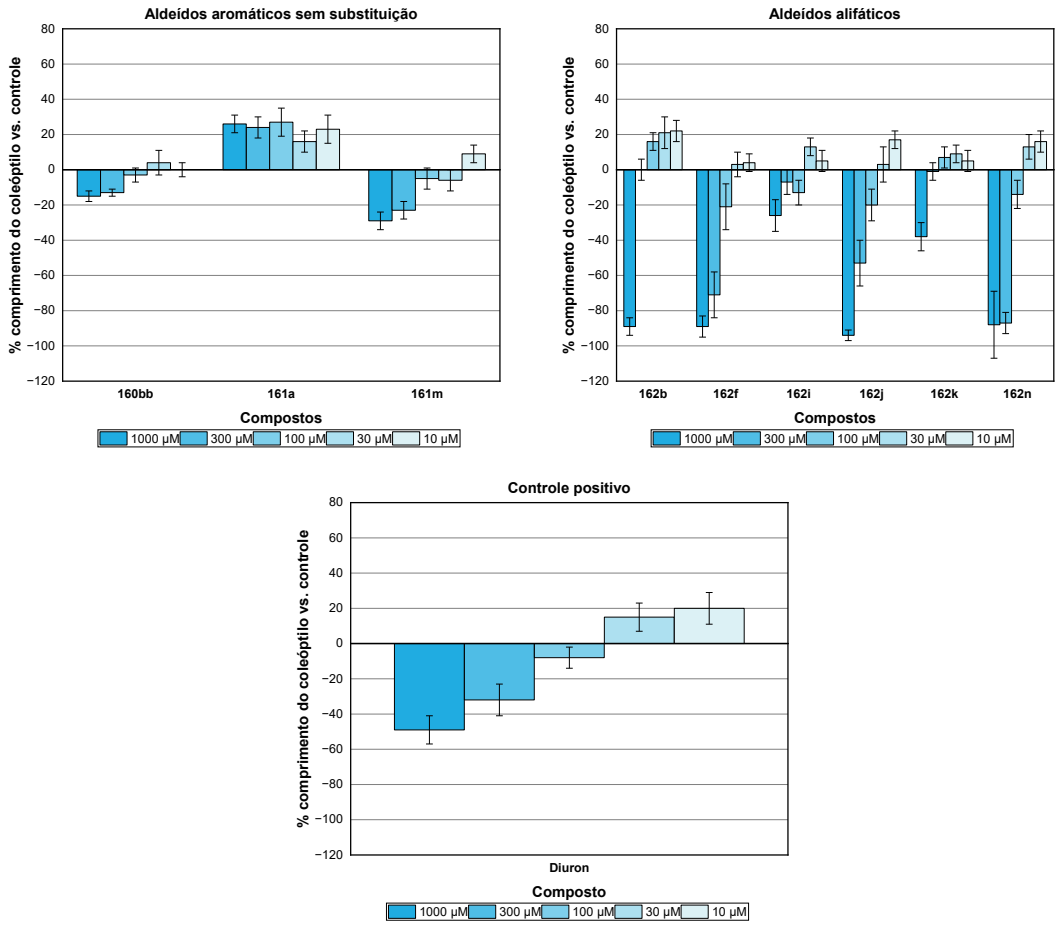


Figura 63. Efeito das imidazo[1,2-*a*]piridinas para aldeídos aromáticos sem a presença de substituintes e alifáticos, e do herbicida comercial Diuron no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Os resultados para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo permitiram calcular o valor de IC_{50} para cada produto avaliado, utilizando um modelo de curva dose-resposta sigmoidal. Os valores de IC_{50} dos compostos testados foram comparados (Tabela 15). De acordo com os valores de IC_{50}, foi confirmado que os compostos mais ativos foram **160p** (44,60 µM), **160q** (96,69 µM) e **160t** (122,2 µM), com valores superiores aos obtidos com o uso do herbicida Diuron (617,2 µM). Assim, os valores de IC_{50} corroboraram para as conclusões anteriores.

Tendo em conta os resultados obtidos, foi realizada uma análise da relação entre a estrutura e a atividade (SAR) (Esquema 80). Primeiramente, a 2-aminopiridina mostrou uma maior atividade em comparação aos derivados contendo substituintes haletos ou derivados de 2-aminotiazóis. Além disso, os aldeídos *orto*-substituídos, contendo os grupos retiradores de elétrons, apresentaram uma maior porcentagem de inibição de crescimento. Curiosamente, a presença desses substituintes na posição *para* mostrou um estímulo no crescimento. Grupos metoxila nas posições *orto*, *meta* ou *para* também demonstraram uma excelente atividade de inibição. Contudo, na presença de grupos hidroxila,

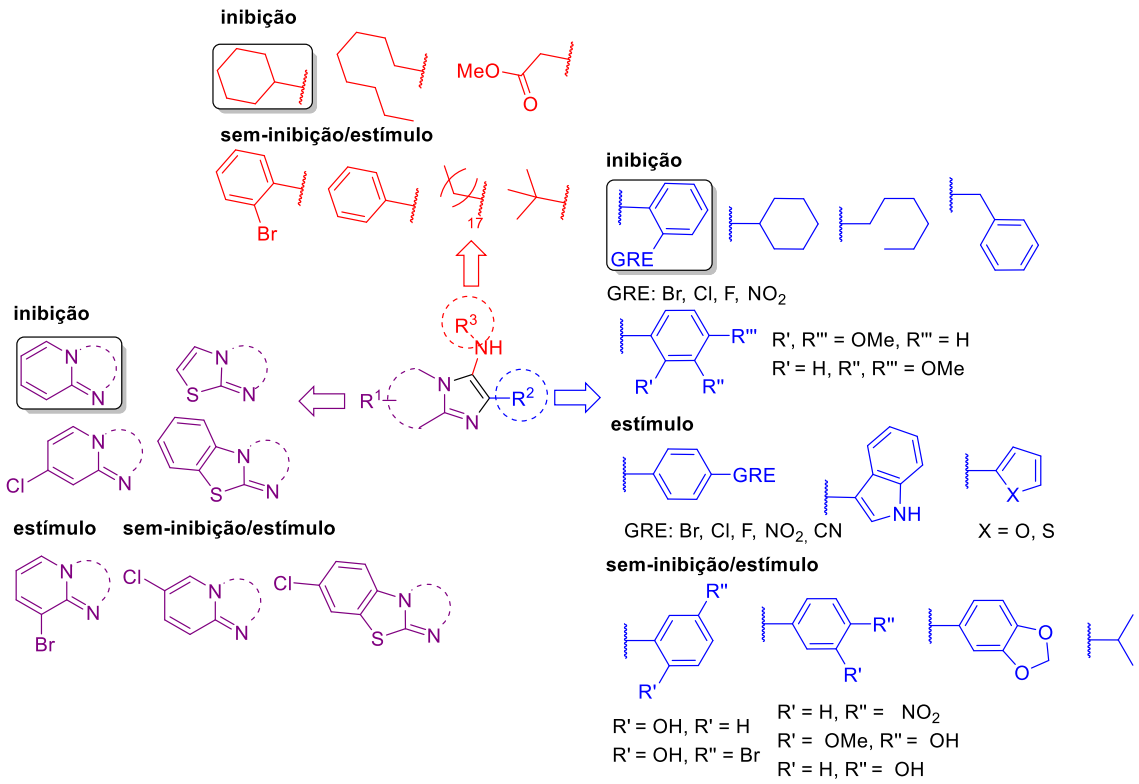
nenhuma atividade foi observada. Em relação aos compostos com aldeídos alifáticos, o maior percentual de inibição de crescimento foi notado somente nas duas maiores doses. Por outro lado, a presença do grupo ciclohexila nos adutos de GBB ao invés de um grupo fenila parece ser crucial para a bioatividade.

Tabela 15. Cálculo de IC_{50} (μM) para o bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo de diferentes compostos testados neste trabalho.

Entrada	Aduto de GBB	IC_{50} (μM)	log IC_{50}	R^2
1	**160e**	-[a]	-[a]	0,9920
2	**160f**	-[a]	-[a]	0,9924
3	**160g**	-[a]	-[a]	0,9872
4	**160h**	-[a]	-[a]	0,9199
5	**160i**	-[a]	-[a]	0,9592
6	**160n**	214,6	2,332	0,9097
7	**160o**	168,9	2,228	0,9287
8	**160p**	44,60	1,649	0,9395
9	**160q**	96,69	1,985	0,9653
10	**160r**	7.402	3,869	0,9794
11	**160v**	-[a]	-[a]	0,9734
12	**160t**	122,2	2,087	0,9874
13	**160u**	7.607	3,881	0,9776
14	**160w**	3.203	3,506	0,9788
15	**160x**	176,9	2,248	0,9118
16	**160z**	6.782	3,831	0,9876
17	**160cc**	7.964	3,901	0,9832
18	**160dd**	-[a]	-[a]	0,8985
19	**160ee**	-[a]	-[a]	0,9378
20	**160l**	3.961	3,598	0,9449
21	**160ff**	199,1	2,299	0,9617
22	**160gg**	3.186	3,503	0,9846
23	**160ii**	395,4	2,597	0,9764
24	**160ll**	-[a]	-[a]	0,9880
25	**160mm**	-[a]	-[a]	0,9953
26	**160nn**	-[a]	-[a]	0,9743
27	**160oo**	1.097	3,040	0,7909

28	**161b**	8.058	3,906	0,9880
29	**161h**	1.224	3,088	0,9808
30	**161k**	-[a]	-[a]	0,8551
31	**161l**	-[a]	-[a]	0,9836
32	**161m**	137,1	2,137	0,9408
33	**161o**	1.852	3,268	0,9880
34	**161p**	4.960	3,695	0,9683
35	**160bb**	4.710	3,673	0,9904
36	**161a**	-[a]	-[a]	0,9589
37	**161n**	1.923	3,284	0,9720
38	**162b**	592,5	2,773	0,8756
39	**162f**	194,3	2,288	0,9692
40	**162i**	2.415	3,383	0,9673
41	**162j**	234,4	2,370	0,9695
42	**162k**	1671	3,223	0,9802
43	**162n**	168,2	2,226	2,226
44	**Diuron**	617,2	2,790	0,9586

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.



Esquema 80. Estudo da relação estrutura/atividade (SAR) para fitotoxicidade dos adutos de GBB em coleóptilos de sementes de trigo.

3.4.2 Bioensaio de sementes

De acordo com o estudo de fitotoxicidade dos adutos de GBB em coleóptilos de sementes de trigo, os compostos mais ativos foram selecionados para as sementes mais sensíveis de *Allium cepa*, *Lactuca sativa* e *Solanum lycopersicum* (Figura 64).[238] Os compostos selecionados foram **160o-q**, **160t, 160x** e **161m**, por apresentarem maior atividade nos bioensaios de coleóptilo estiolado de trigo, com base nos valores de IC_{50} em comparação ao controle positivo do herbicida Diuron. Adicionalmente, o composto **161i** foi avaliado devido à sua atividade de estímulo. Em geral, quanto ao efeito inibitório dos adutos de GBB e do herbicida Diuron no bioensaio de sementes, o parâmetro menos afetado foi a germinação das sementes e o mais pronunciado foi o crescimento das raízes, que apresentou uma maior sensibilidade em comparação ao crescimento da parte aérea das sementes-alvo. Todos os compostos exibiram uma elevada atividade inibitória, especialmente, na concentração mais alta testada (1000 µM). Todavia, a inibição do crescimento da parte aérea diminuiu rapidamente com a diluição.

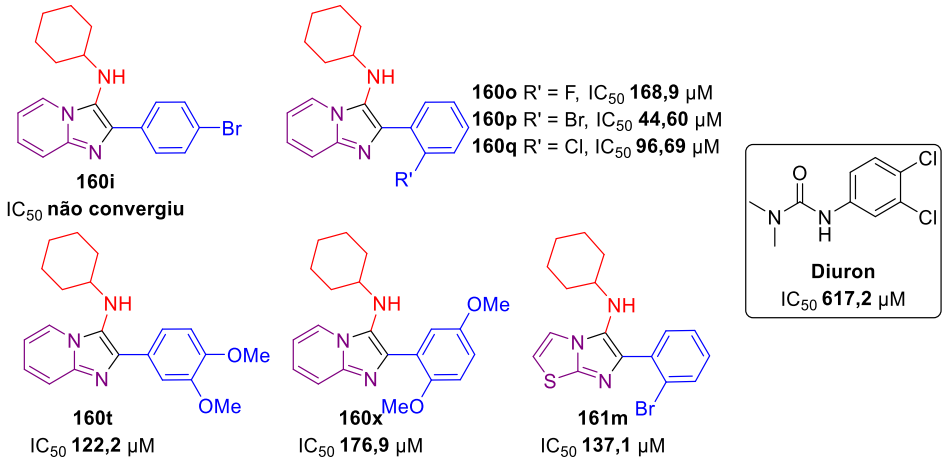


Figura 64. Adutos de GBB e herbicida Diuron selecionados para o bioensaio de fitotoxicidade em sementes.

Os resultados de germinação, crescimento de raiz e da parte aérea das sementes de *A. cepa* são apresentados nas Figuras 65 e 66. Quase todos os compostos testados não tiveram influência na taxa de germinação das sementes utilizadas nesse bioensaio. A atividade inibitória no desenvolvimento da raiz para os produtos avaliados foi maior do que no desenvolvimento do broto (parte aérea). Nesse caso, a maior atividade foi observada para os compostos **160o** (94% e 63% de inibição), **160p** (98% e 79% de inibição) e **160q** (97% e 60% de inibição) para o crescimento de raízes e da parte aérea na maior concentração testada (1000 µM), respectivamente. Os resultados foram superiores aos observados para o herbicida Diuron (86% e 46% de inibição). O composto **160i** não apresentou atividade de estímulo, conforme relatado anteriormente, sendo muito ativo no crescimento da raiz (69% de inibição), mas limitado no desenvolvimento da parte aérea (6% de inibição).

Para os compostos contendo grupos substituintes metoxilas (**160t**, **160x**), observou-se uma inibição de mais de 77% no crescimento da raiz até a quarta dose de 30 µM. Apesar disso, a inibição

[238] Rial, C.; Novaes, P.; Varela, R. M.; G. Molinillo, J. M.; Macias, F. A. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 6699.

no comprimento do caule foi obtida com um alto valor de inibição apenas na primeira dose (1000 µM). Resultados semelhantes foram observados para o derivado contendo o grupo 2-aminotiazol (**161m**). De acordo com os dados dos valores de IC_{50} para os resultados de germinação, crescimento de raiz e da parte aérea (Tabela 16), os compostos mais ativos foram os adutos **160p** (IC_{50} = 0,3012 e 11,56 µM), **160o** (IC_{50} = 0,09213 e 66,76 µM) e **160t** (IC_{50} = 0,7309 e 14,32 µM), para as inibições no desenvolvimento das raízes e brotos, respectivamente.

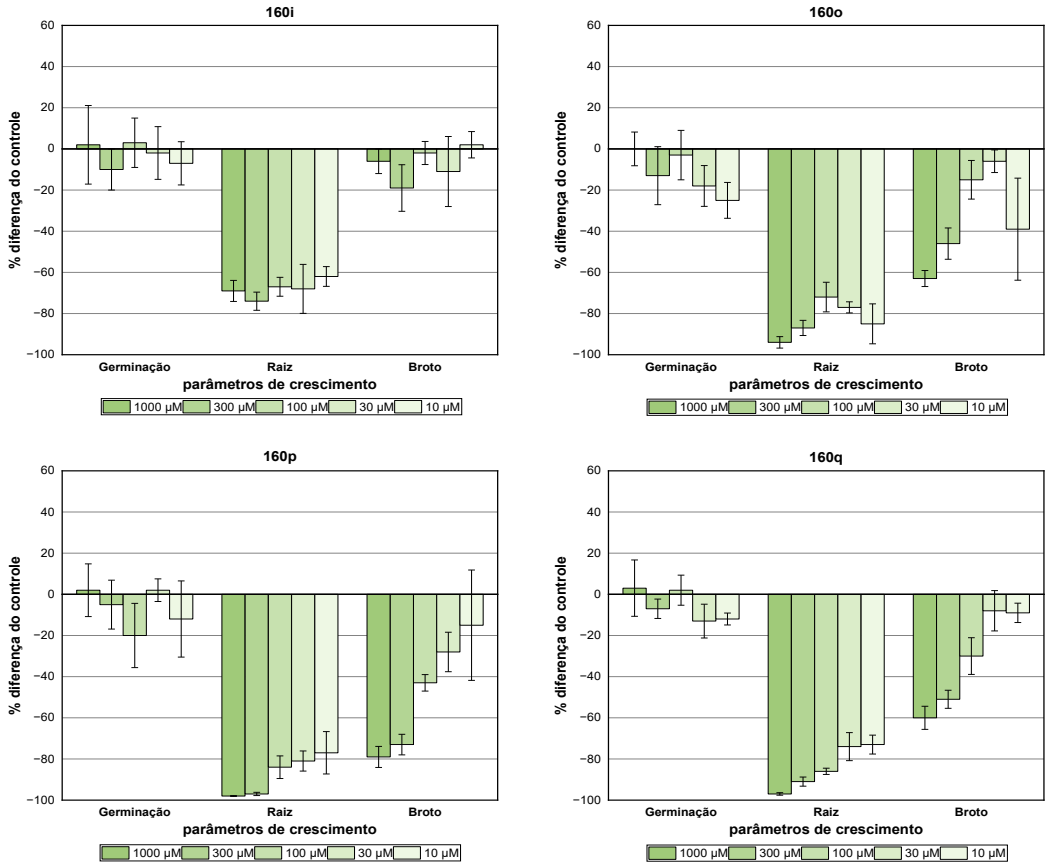


Figura 65. Efeito dos adutos **160i**, **160o-q** na germinação e crescimento de *Allium cepa*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Todos os compostos testados demonstraram um efeito significativo na taxa de germinação da semente de *L. sativa* (Figuras 67 e 68). A atividade inibitória na taxa de germinação foi observada para os compostos **160o**, **160p** e **160t,** nos quais foi encontrado cerca de 91-87% de inibição na concentração mais alta testada. Em contrapartida, foi observado um efeito de estímulo para os compostos **160i**, **160x** e para o herbicida Diuron. Curiosamente, o mesmo efeito foi obtido para o aduto **160p** sob condições de diluição mais elevadas.

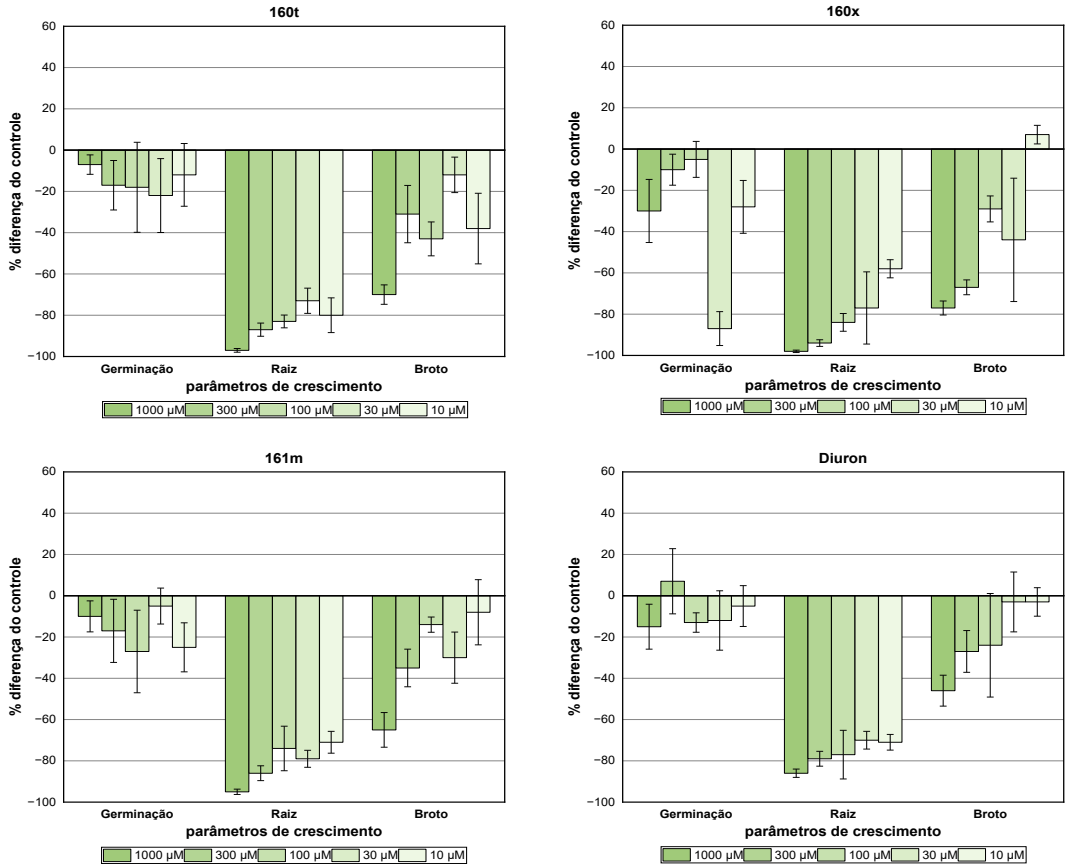


Figura 66. Efeito dos adutos **160t**, **160x**, **161m** e herbicida Diuron na germinação e crescimento de *Allium cepa*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Tabela 16. Valores de IC_{50} (µM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados de *Allium cepa*.

		Taxa de germinação		Comprimento da raiz		Comprimento do broto	
Entrada	**Composto**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**
1	**160i**	-[a]	-	0,3345	0,8812	1.768	0,9630
2	**160o**	-[a]	-	0,9213	0,9268	66,76	0,8645
3	**160p**	-[a]	-	0,3012	0,9788	11,56	0,9821
4	**160q**	-[a]	-	0,3877	0,9742	35,77	0,9683
5	**160t**	-[a]	-	0,2305	0,9519	68,89	0,8372
6	**160x**	0,1501	0,1691	0,7309	0,9923	14,32	0,8847
7	**161m**	-[a]	-	0,3304	0,9519	67,88	0,9428
8	**Diuron**	1.288	0,9577	0,2969	0,9408	105,0	0,9743

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

Os compostos **160p** (91% de inibição), **160q** (95% de inibição) e **160x** (90% de inibição) foram os mais ativos contra o desenvolvimento da raiz, apresentando atividades de inibição superiores às observadas para o herbicida Diuron (64% de inibição) na concentração de 1000 μM. Em relação ao desenvolvimento da parte aérea, a *L. sativa* foi a semente mais sensível aos efeitos inibitórios dos compostos **160p**, **160q** e **160x**, com valores de inibição entre 77% e 71% (1000 μM). Os efeitos inibitórios do composto **160i** não foram significativos no crescimento da raiz e da parte aérea. Ademais, o aduto de GBB **161i** demonstrou uma alta atividade de inibição de 100% nas duas primeiras doses.

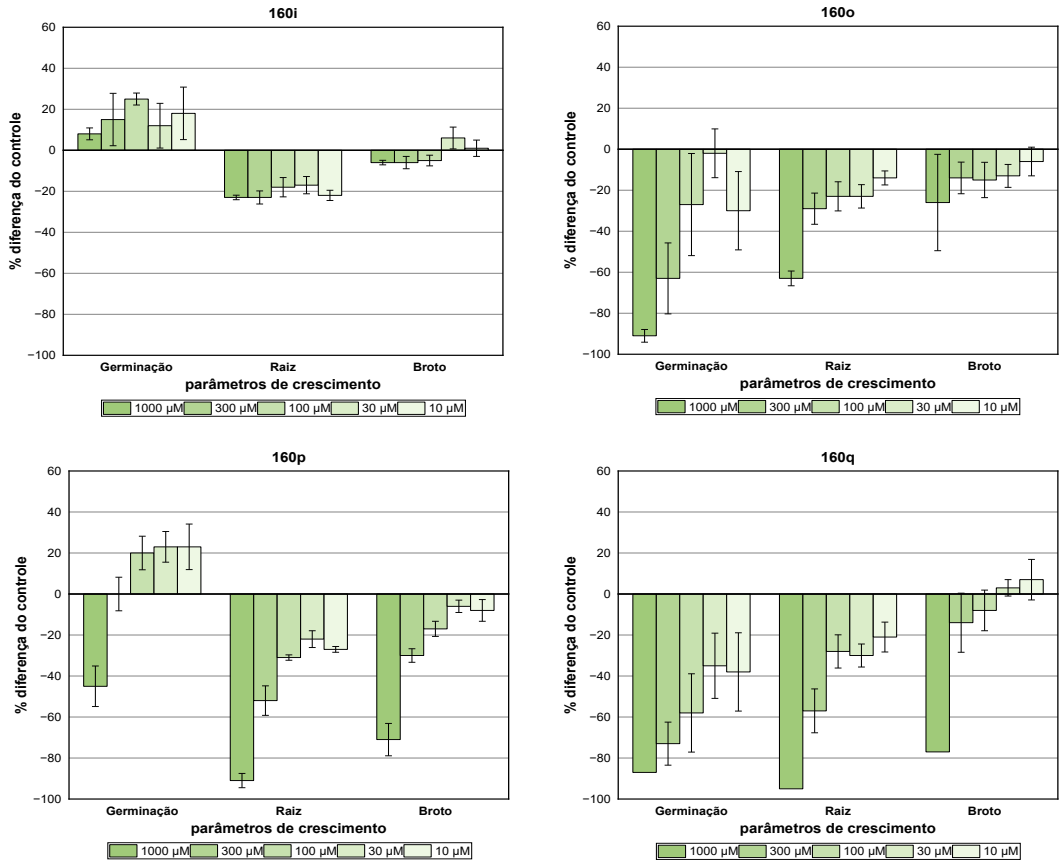


Figura 67. Efeito dos adutos **160i**, **160o**-**q** na germinação e crescimento de *Lactuca sativa*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

A Tabela 17 resume os valores de IC_{50} (μM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados da *L. sativa*. A introdução do átomo de cloro na posição *orto* (**160q**) ou 2-aminotiazol (**161m**) nos adutos de GBB resultou em um aumento da atividade contra a semente, apresentando baixos valores de IC_{50}, como 6,865, 25,36 e 60,83 μM ou 11,93, 9,774 e 15,48 μM, para taxa de germinação, desenvolvimento das raízes e da parte aérea, respectivamente. Destaca-se a importância do composto **160p**, com excelentes valores de IC_{50} (29,36 e 57,18 μM) para inibição do crescimento radicular e da parte aérea, respectivamente. Além disso, **160t** e **160x** também demonstraram excelentes valores de inibição do crescimento radicular, com baixos valores de IC_{50}.

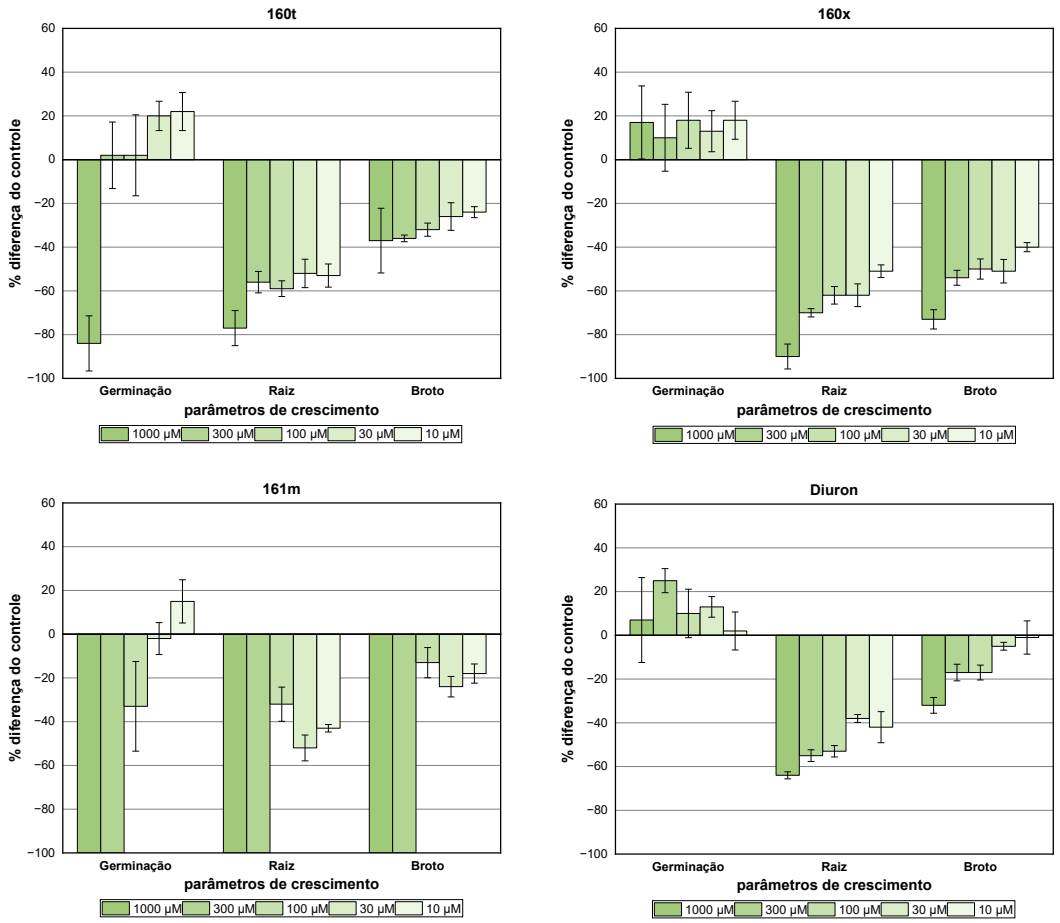


Figura 68. Efeito dos adutos **160t**, **160x**, **161m** e herbicida Diuron na germinação e crescimento de *Lactuca sativa*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Tabela 17. Valores de IC_{50} (µM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados de *Lactuca sativa*.

		Taxa de germinação		Comprimento da raiz		Comprimento do broto	
Entrada	**Composto**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**	**IC_{50} (µM)**	**R^2**
1	**160i**	2.704	0,9686	695,0	0,9515	1187	0,9913
2	**160o**	25,17	0,9216	79,26	0,9641	374,2	0,9844
3	**160p**	111,9	0,9486	29,36	0,9486	57,18	0,9888
4	**160q**	6,865	0,9341	25,36	0,9472	60,83	0,9516
5	**160t**	61,17	0,8885	0,7609	0,7823	254,8	0,8924
6	**160x**	-[a]	-	0,9633	0,8862	27,17	0,7657
7	**161m**	11,93	0,9405	9,774	0,7910	15,48	0,8520
8	**Diuron**	-[a]	-	29,07	0,7696	217,3	0,9849

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

Os adutos de GBB **160p**, **160i** e o herbicida Diuron causaram um estímulo significativo na taxa de germinação de *S. lycopersicum* em pelo menos uma das concentrações avaliadas (Figuras 69 e 70). Contudo, os compostos **160o**, **160q**, **160t**, **160x** e **161m** não apresentaram efeito significativo. Em relação à atividade no alongamento de raízes e caule, os compostos testados **160o**, **160p**, **160q**, **160t** e **160x** apresentaram uma atividade inibitória de 92%, 84%, 73%, 85% e 97% de crescimento da raiz na maior concentração testada 1000 µM, respectivamente, mostrando assim uma boa relação dose-resposta.

Em contraste, o composto **160i** não apresentou qualquer atividade substancial. Observou-se uma atividade moderada para **161m** (64% de inibição) e para o herbicida Diuron (52% de inibição), na primeira dose. Os compostos **160q** e **160x** foram os mais ativos sobre *S. lycopersicum*, afetando o crescimento da parte aérea, com valores de inibição de 67% e 69%, respectivamente, na maior concentração testada. No entanto, baixos valores de inibição foram observados para os produtos **160t** (39% de inibição), **161m** (37% de inibição) e Diuron (28% de inibição). O efeito de estimulação foi observado para o produto **160i** de forma semelhante ao bioensaio com coleóptilo.

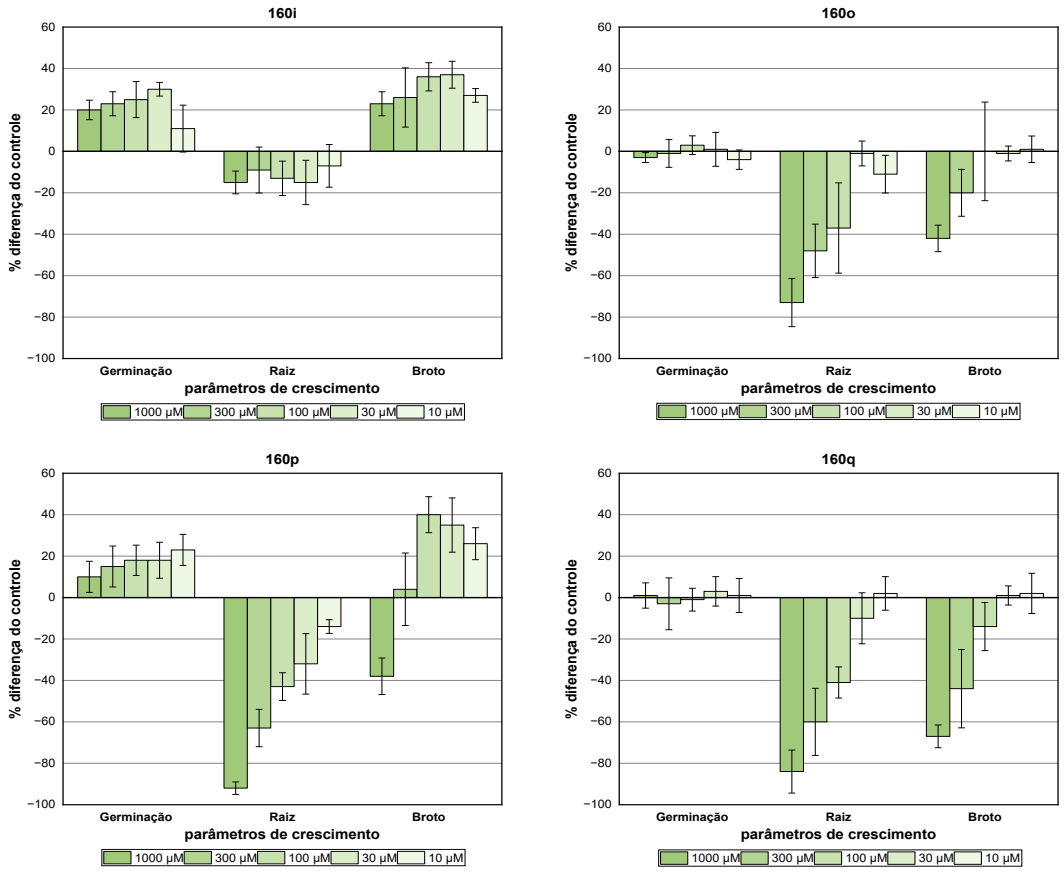


Figura 69. Efeito dos adutos **160i**, **160o-q** na germinação e crescimento de *Solanum lycopersicum*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

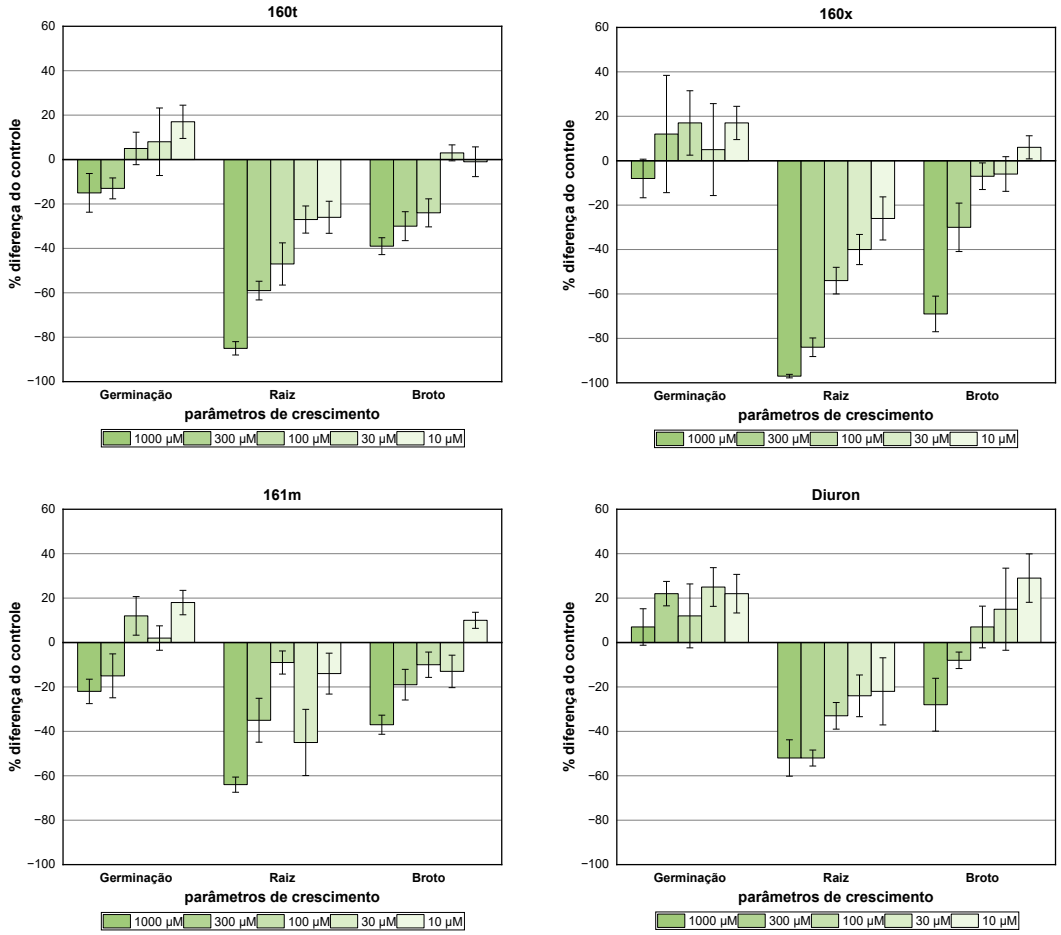


Figura 70. Efeito dos adutos **160t**, **160x**, **161m** e herbicida Diuron na germinação e crescimento de *Solanum lycopersicum*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Os resultados obtidos para a *S. lycopersicum* indicam que essa espécie é sensível aos grupos com substituintes haleto ou metoxilas testados na posição *orto* ou *meta*, e *para* do anel aromático, com resultados notáveis para os compostos **160p**, **160q**, **160t** e **160x**. Esses compostos apresentaram a maior inibição em todos os parâmetros de crescimento analisados, fato confirmado a partir dos cálculos de IC_{50} (Tabela 18).

Por fim, nos resultados preliminares de bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo, os adutos de GBB **160p**, **160q**, **160t** e **160x** mostraram-se os mais fitotóxicos, destacando-se o composto **160p,** contendo o átomo de bromo na posição *orto*, com os melhores resultados nesse bioensaio. Esse fato foi corroborado por meio do bioensaio com as sementes mais sensíveis de *Allium cepa, Lactuca sativa* e *Solanum lycopersicum* (Figura 71), apresentando-se, assim, como o mais promissor possível novo agente herbicida. Destaca-se que um estudo adicional desses compostos contra o controle de plantas daninhas é necessário para confirmar a atividade fitotóxica deste composto.

Tabela 18. Valores de IC_{50} (μM) obtidos a partir da inibição de todos os parâmetros de crescimento analisados de *Solanum lycopersicum*.

		Taxa de germinação		Comprimento da raiz		Comprimento do broto	
Entrada	**Composto**	**IC_{50} (μM)**	**R^2**	**IC_{50} (μM)**	**R^2**	**IC_{50} (μM)**	**R^2**
1	**160i**	-[a]	-[a]	1.183	0,9817	-[a]	-[a]
2	**160o**	3.609	0,9967	28,82	0,9691	129,8	0,9951
3	**160p**	2.760	0,9726	14,45	0,9774	125,0	0,9038
4	**160q**	-[a]	-[a]	16,19	0,9923	41,27	0,9935
5	**160t**	308,8	0,9691	16,88	0,9585	118,3	0,9498
6	**160x**	594,9	0,9711	6,687	0,9771	55,77	0,9881
7	**161m**	224,2	0,9599	83,99	0,8392	158,2	0,9677
8	**Diuron**	1.606	0,9610	61,46	0,8978	156,9	0,9569

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

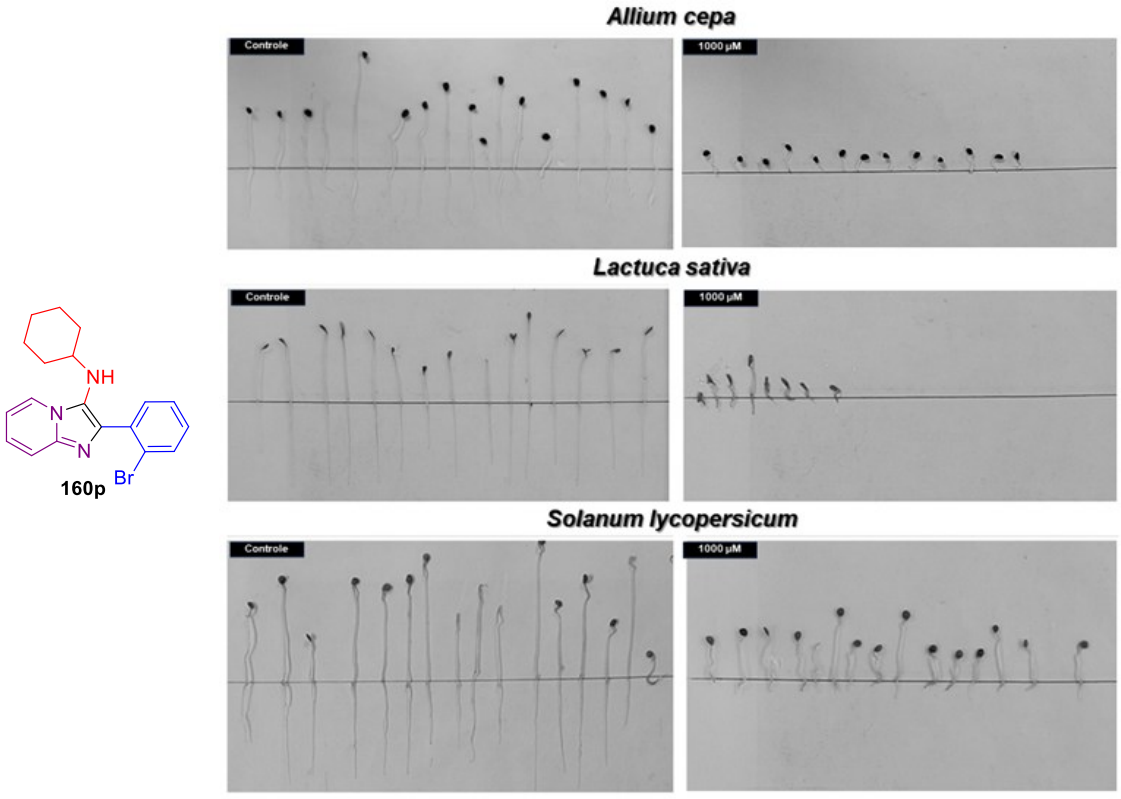


Figura 71. Efeito do aduto de GBB **160p** na germinação e crescimento nas sementes sensíveis de *Allium cepa*, *Lactuca sativa* e *Solanum lycopersicum*.

3.4.3 Bioensaio de hidroponia

Um estudo adicional foi conduzido para confirmar a atividade fitotóxica desses compostos sob condições hidropônicas, utilizando três espécies de plantas daninhas: *Bidens pilosa* (Figura 72), *Urochloa decumbens* (Figura 73) e *Panicum maximum* (Figura 74). A escolha dessas espécies deve-se ao fato de serem invasoras comuns no Brasil, frequentemente combatidas com herbicidas tradicionais.[239] O aduto de GBB **160p** foi selecionado para este bioensaio hidropônico devido aos seus efeitos inibitórios significativos na germinação e no crescimento de sementes sensíveis, como *A. cepa*, *L. sativa* e *S. lycopersicum*. Além disso, o Diuron foi utilizado como controle positivo no bioensaio.

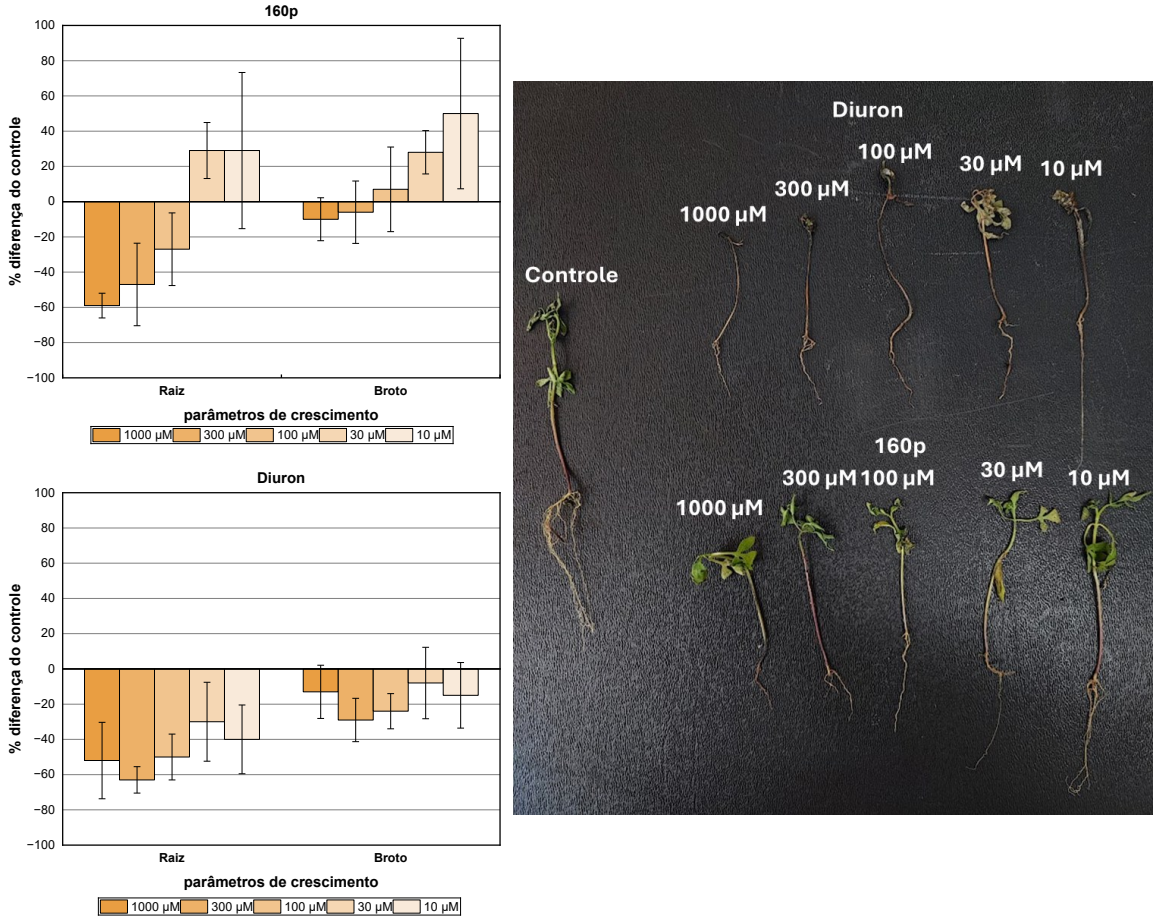


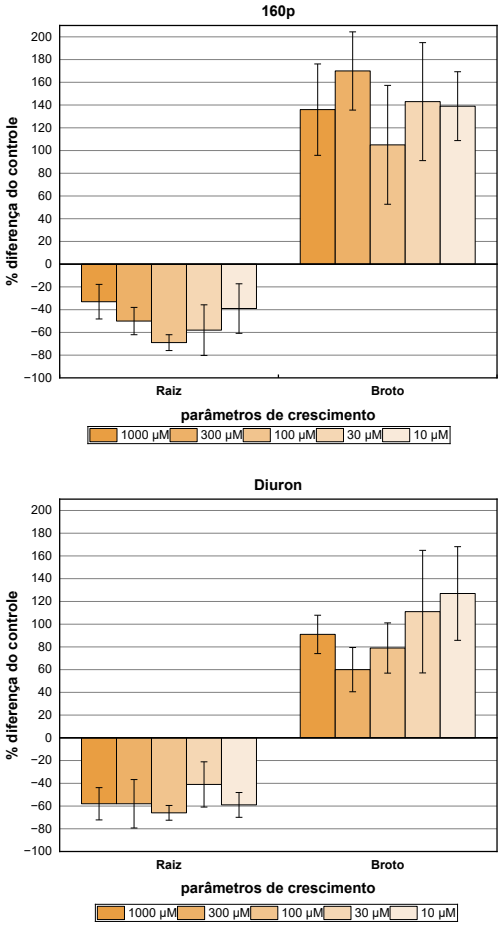
Figura 72. Efeito dos aduto **160p** e herbicida Diuron no crescimento hidropônico da parte aérea e da raiz de *Bidens pilosa*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

O composto **160p** demonstrou uma boa relação dose-resposta em relação ao comprimento da *Bidens pilosa* (Figura 72). Esse parâmetro de crescimento mostrou-se mais sensível a esse composto,

[239] a) Kato-Noguchi, H.; Kurniadie, D. *Plants* **2024**, *13*, 356. b) Lopes, L. de L.; Cunha, J. P. A. R. da; Nomelini, Q. S. S.; Alvarenga, C. B. de. *Plants* **2024**, *13*, 757. c) Holanda, I. R.; Martins, H. L.; Mata, J. F.; Korasaki, V.; Nepomuceno, M. P.; Alves, P. L. C. A. *Allelopathy J.* **2024**, *62*, 15.

com a concentração de 1000 µM resultando em uma inibição de 59% no crescimento, superando a eficácia do Diuron, que apresentou uma inibição de 52%. No entanto, o efeito na parte aérea da planta foi menos satisfatório. Em contraste, para o Diuron, as taxas de inibição permaneceram constantes dentro das faixas de concentração testadas, acompanhadas de necrose visível nas folhas.

O aduto **160p** apresentou um perfil de inibição satisfatório e eficaz sobre o comprimento da raiz de *Urochloa decumbens* em todas as concentrações testadas (1000-10 µM) (Figura 73). Os efeitos inibitórios variaram de 39 a 69%, comparáveis aos do Diuron (41-66%). Contudo, nenhuma inibição foi observada no crescimento dos brotos para nenhum dos compostos testados. Curiosamente, um grande efeito de estimulação foi observado mesmo na menor concentração (10 µM). O composto **160p** manteve níveis de estimulação do crescimento dos brotos superiores a 139% para esta espécie, um resultado próximo ao encontrado para o Diuron (127%). Além disso, não foi observada necrose na parte aérea para nenhum dos compostos testados.



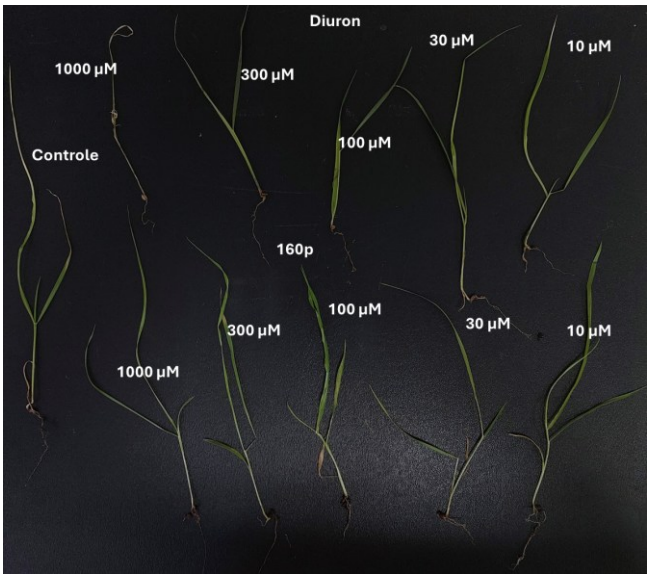


Figura 73. Efeito dos aduto **160p** e herbicida Diuron no crescimento hidropônico da parte aérea e da raiz de *Urochloa decumbens*.[a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Resultados semelhantes foram encontrados nos comprimentos dos brotos de *Panicum maximum* quando expostos ao composto **160p**, exibindo atividades semelhantes às do Diuron (Figura 74), enquanto um elevado efeito de estímulo foi detectado em comparação ao controle negativo. Em termos de parâmetros de crescimento, as raízes foram significativamente inibidas em todas as concentrações testadas (1000-10 µM) com níveis de inibição variando de 50% a 65% para o composto **160p** e de 41% a 56% para o Diuron. Portanto, a inibição foi observada mesmo na menor concentração (10 µM).

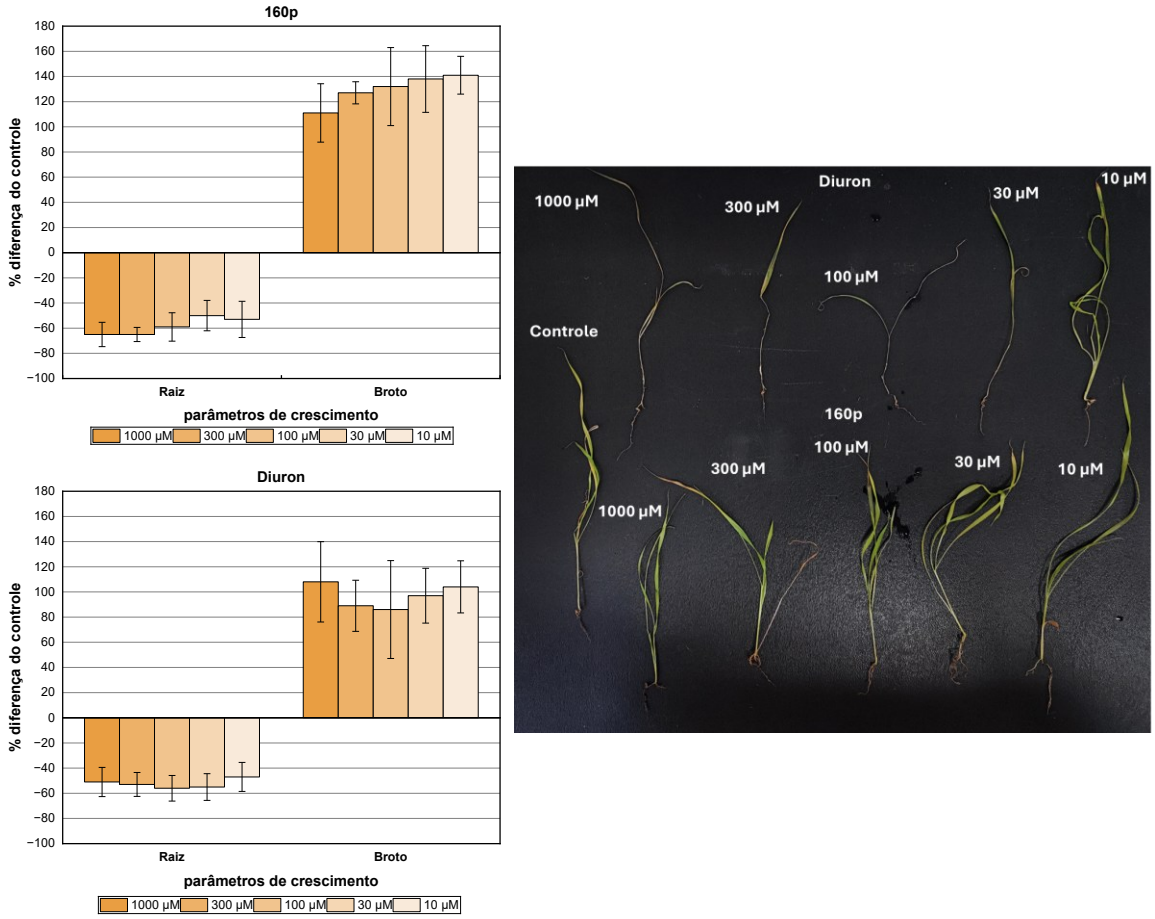


Figura 74. Efeito dos aduto **160p** e herbicida Diuron no crescimento hidropônico da parte aérea e da raiz de *Panicum maximum*. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Os resultados obtidos aqui indicam que o aduto de GBB **160p** apresenta atividade fitotóxica contra espécies de plantas daninhas eudicotiledôneas (*B. pilosa*) e monocotiledôneas (*U. decumbens* e *P. maximum*) em condições hidropônicas. A menor taxa de inibição observada em gramíneas pode ser devido à sua alta resistência a compostos fitotóxicos. Como resultado, o composto **160p** pode ser considerado promissor, com potencial para o desenvolvimento de novos herbicidas destinados ao controle dessas espécies de plantas daninhas. Este trabalho pode representar uma abordagem preliminar ao uso de adutos de GBB no controle de plantas daninhas na agricultura. Comparados aos

resultados obtidos por Ohta *et al.* (Figura 75),[197] nossas descobertas revelaram algumas diferenças, principalmente devido às diferenças nos substituintes ligados ao núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina. O mecanismo de ação dessas novas moléculas ainda é desconhecido, portanto, estudos adicionais serão necessários.

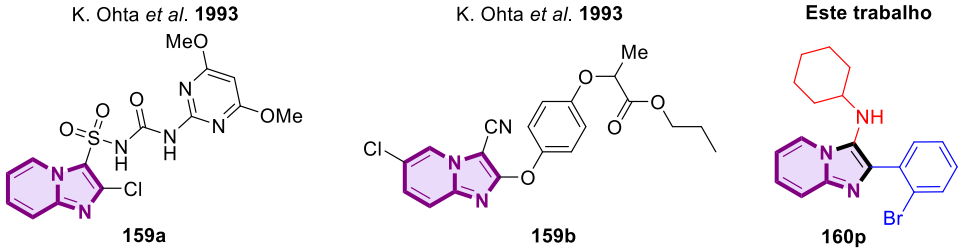


Figura 75. Comparação estrutural entre derivados de sulfonilureia (**159a**) ou ácido fenoxipropiônico (**159b**) de imidazo[1,2-*a*]piridinas com aduto de GBB **160p**.

4. Conclusão

Em resumo, foi desenvolvida uma abordagem direta para a reação de GBB utilizando o HPW como um catalisador barato em etanol sob aquecimento por micro-ondas (MO) para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas via reação de GBB. Embora existam algumas limitações, essa metodologia mais verde apresenta um amplo escopo (77 produtos foram obtidos, muitos deles não relatados na literatura), fornecendo os produtos heterobicíclicos com rendimentos variando de moderados a excelentes (23-99%), com uma pequena quantidade de catalisador (2 mol%). As reações são rápidas e podem ser aplicadas a uma ampla gama de aldeídos (aromáticos/heteroaromáticos e alifáticos) e isocianetos (alifáticos e aromáticos). Além disso, o processo de isolamento é simples e não requer extração líquido-líquido. Consequentemente, essa nova metodologia apresentou métricas de Química Verde superiores em comparação com algumas metodologias previamente relatadas. Assim, um artigo detalhando esses resultados foi publicado na literatura.[240]

Uma série de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina foram escolhidos para verificar suas propriedades fotofísicas. No estudo da fluorescência, o rendimento quântico desses compostos foi estimado como fraco ou ausente para as estruturas contendo grupos retiradores de elétrons na posição *para* ou hidroxila na posição *orto*, e derivados de aldeídos alifáticos. Contudo, os maiores valores foram encontrados para os grupos doadores de elétrons *para*-substituídos, apoiando um design de fluorescência do tipo *push-pull*.

No estudo solvatocrômico, foram selecionados os compostos **160j** e **160y**. Na análise de absorção, identificaram-se bandas intensas e bandas menos pronunciadas, associadas aos processos de transições do tipo π→π. Esses compostos com grupos ricos em elétrons demonstraram um efeito de deslocamento para o vermelho, independentemente da polaridade do solvente. Por outro lado, nos espectros de fluorescência, a polaridade do solvente apresentou uma influência significativa, evidenciada pelo deslocamento para o vermelho das bandas de emissão em solventes polares e pelo deslocamento para o azul em solventes apolares. Além disso, observou-se um expressivo deslocamento de Stokes, sendo que os gráficos de Lippert-Mataga indicaram a possibilidade de ocorrência de mecanismos como a transferência de carga intramolecular (ICT) ou a Transferência Intramolecular de Prótons no Estado Excitado (ESIPT) no processo de fluorescência.

Estudos experimentais adicionais foram conduzidos, abrangendo emissão induzida por agregação e influência do pH das soluções. Adicionalmente, estudos computacionais preliminares realizados para três conjuntos de análogos demonstraram que suas diferenças estruturais poderiam, potencialmente, afetar suas propriedades espectroquímicas. Com isso, os dados obtidos indicam que algumas moléculas deste estudo são promissoras para aplicações que requerem propriedades fotônicas, como detectores, sensores, bioimagem e materiais ópticos como OLED.

Por fim, as propriedades de fitotoxicidade dos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina foram investigadas. Inicialmente, os compostos foram empregados no bioensaio com coleóptilo estiolado de

[240] Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 628.

trigo. Os resultados desse bioensaio mostraram uma interessante relação estrutura-atividade, em que aldeídos *orto*-substituídos com os grupos retiradores de elétrons, como bromo ou cloro, combinados com o isocianeto de ciclohexila e 2-aminopiridina sem substituintes, foram essenciais para a atividade fitotóxica, demonstrando forte inibição até a terceira dose (100 μM). Em contraste, esses grupos na posição *para* apresentaram estímulo de crescimento.

Em seguida, um bioensaio fitotóxico foi conduzido utilizando as sementes mais sensíveis *Allium cepa*, *Lactuca sativa* e *Solanum lycopersicum,* nas quais foi confirmado o potencial fitotóxico do aduto de GBB **160p**. Esse composto demonstrou a maior inibição em todos os parâmetros de crescimento analisados, como a taxa de germinação, desenvolvimento da raiz e do broto, em comparação ao controle positivo com o herbicida comercial Diuron.

O composto mais ativo (**160p**) também foi avaliado contra as plantas daninhas *Bidens pilosa*, *Urochloa decumbens* e *Panicum maximum* sob condições hidropônicas, para determinar seu potencial fitotóxico em um nível mais avançado de bioensaios. Os resultados obtidos indicam que essa molécula é promissora na busca por novos herbicidas, uma vez que apresentou resultados semelhantes ao controle positivo com o herbicida comercial Diuron. Assim, esses resultados foram submetidos e publicados na literatura.[241]

[241] Martinho, L. A.; de Lima, D. M.; Praciano, V. H. J. G.; Oliveira, S. C. C.; Andrade, C. K. Z. *J. Agric. Food Chem.* **2025**, *73*, 298.

5. Parte experimental

5.1 Materiais, reagentes e solventes

Salvo indicação em contrário, todos os reagentes e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich Merck e utilizados sem purificação adicional. Os aldeídos foram destilados antes de serem usados. Os isocianetos de ciclohexila, fenila, *n*-octila e *n*-octadecila foram preparados de acordo com procedimentos da literatura.[84]

As reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas Biotage® Initiator+ (Uppsala, Suécia), utilizando um recipiente selado com resfriamento simultâneo e agitação do meio reacional, e detecção de temperatura por meio de uma sonda interna de fibra óptica. O consumo de reagentes e a formação de produtos foram confirmados por CCD com placas de sílica gel fluorescente UV Merck 60 F254 e visualizados por tratamento com solução de ácido fosfomolíbdico em etanol (PMA) a 10%, seguido de aquecimento. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel (Supelco, tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula de malha 230-400, tamanho de partícula 40-63 μm) e misturas de AcOEt/Hexano foram usadas como eluentes conforme descrito para cada molécula.

Os espectros de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em espectrômetro Varian 640 com detector TA DLaTGS na região infravermelha (4000-600 cm^{-1}), no modo Refletância Total Atenuada (ATR). Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro de 600 MHz (Bruker Ascend 600) e registrados a 25 °C, com frequências de 600 MHz para ^{1}H e 151 MHz para ^{13}C. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno ou aos sinais residuais de ^{1}H de $CDCl_3$ (δ 7,26 ppm) ou DMSO-d_6 (δ 2,50 ppm), e os sinais de ^{13}C são referenciados ao sinal do solvente (δ 77,2 ppm para $CDCl_3$ ou δ 39,5 ppm para DMSO-d_6). Os espectros EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple Tof 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, ajustado para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi utilizada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50–1000 Da e 0,1% (*v/v*) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente. Os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não foram corrigidos.

As soluções estoques dos produtos foram preparadas em CH_2Cl_2 e DMSO (compostos **160c** e **160cc**) a uma concentração de 10^{-2} M. Na etapa das leituras de absorção e emissão, uma alíquota de 4,0 ou 20 μL foi transferida para uma cubeta de quartzo (10 mm) e, em seguida, diluída com 4,0 mL do solvente escolhido para alcançar uma concentração de 10^{-5} ou $5 \cdot 10^{-5}$ M na aquisição dos espectros. Os estudos que requereram o uso de soluções aquosas, as soluções estoque foram preparadas em etanol nas mesmas concentrações.

5.2 Estudo fotofísico

5.2.1 Cálculo de rendimento quântico

Para a determinação do rendimento quântico pelo método de comparação com a solução de sulfato de quinina, esse padrão foi utilizado por possuir um rendimento quântico de fluorescência conhecido (Φ_r = 0,546).[242] A solução foi preparada a partir de monohidrato de quinina, solubilizada em solução de H_2SO_4 (0,5 M), para obter concentração de 10^{-5} M. As soluções estoques dos produtos foram diluídas em MeCN para a obter soluções com uma concentração de 10^{-5} M.

As análises foram realizadas em um espectrofluorímetro Fluorolog-Horiba à temperatura ambiente, usando células padrão de 10 mm, em modo de emissão, com fonte de excitação a 366 nm (valor de referência para sulfato de quinina), leitura com faixa de varredura de comprimento de onda de 386-700 nm a cada 1,0 nm e fenda de 2,0 nm. Os dados foram coletados na forma de gráficos corrigidos para o ruído da lâmpada e a leitura foi feita lateralmente. Com os dados obtidos, foram feitas integrações das curvas e utilizadas na Equação 1. O índice de refração da solução de sulfato de quinina e do solvente acetonitrila são iguais.[243] Os dados foram analisados pelo programa gráfico OriginPro (versão 2024).

5.2.2 Análise de absorbância e fluorescência

Os espectros de UV-vis foram obtidos no espectrofotômetro UV-Vis-NIR–Cary 5000 à temperatura ambiente e células padrão de 10 mm, no modo de feixe único com leitura prévia do branco. A faixa de varredura escolhida foi de 800 a 200 nm, com intervalo de dados de 1,0 nm. As medições de emissão de fluorescência foram realizadas à temperatura ambiente no espectrofluorímetro Fluorolog-Horiba, em modo de emissão, com comprimento de onda de excitação baseado no comprimento de onda máximo de absorção de cada produto, obtido a partir dos espectros de absorção, saída padrão: lateral, leitura a cada 1 nm e fenda de 2,0. Os dados foram coletados na forma de gráficos corrigidos para o ruído da lâmpada e analisados utilizando o programa gráfico OriginPro (versão 2024).

5.2.3 Métodos computacionais

As moléculas **160c**, **160r**, **160j**, **160y**, **161c** e **161i** foram construídas usando UCSF Chimera,[231] otimizadas e suas energias de ponto único calculadas usando o Orca 5.0,[232] no nível de teoria CAM-B3LYP/6-31G*.[233] O volume molecular foi calculado usando UCSF Chimera, enquanto, a área topológica da superfície polar e o LogP de Wildman-Crippen foram determinados utilizando o RDKit.[244]

[242] a) Renno, G.; Cardano, F.; Volpi, G.; Barolo, C.; Viscardi, G.; Fin, A. *Molecules* **2022**, *27*, 3856. b) Shinde, V. N.; Kanchan Roy, T.; Jaspal, S.; Nipate, D. S.; Meena, N.; Rangan, K.; Kumar, D.; Kumar, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5751.
[243] Haynes, W.M. (Ed.).). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (95th ed.), CRC Press, **2014**.
[244] Gregory A. Landrum. *RDKit: Open-Source Cheminformatics*.

As superfícies dos orbitais moleculares foram geradas com Multiwfn,[245] utilizando os arquivos de saída do Orca 5.0.

5.3 Perfil de fitotoxicidade

5.3.1 Bioensaio de coleóptilo de trigo

O bioensaio do coleóptilo de trigo foi conduzido de acordo com o procedimento descrito anteriormente por Da Silva e colaboradores.[118] As sementes de trigo (*Triticum aestivum* L. cv. BRS394) foram fornecidas pela Cooperativa Serra dos Cristais (Cristalina-GO, Brasil). Aproximadamente 100 sementes foram adicionadas em placas de Petri de 15 cm de diâmetro (11 cm x 11 cm x 3,5 cm^3), forradas com uma folha de papel filtro qualitativo e umedecidas com 15 mL de água destilada. As placas foram colocadas em câmara de germinação por 3 dias a 25 ± 1°C no escuro. Após esse período, os coleóptilos de plântulas estioladas foram cortados em pedaços de 4 mm, removendo-se os brotos desenvolvidos, as raízes e as cariopses, utilizando uma guilhotina Van der Weij sob luz verde de segurança, para uso nos bioensaios e evitar crescimento posterior.

Todas as amostras foram feitas em soluções com concentração de 0,5% *v/v* (5 µL/mL) de dimetilsulfóxido (DMSO) em todas as concentrações testadas. Os compostos foram avaliados em concentrações de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. As imidazo[1,2-*a*]piridinas foram pré-solubilizadas em DMSO e diluídas em uma solução tampão (pH 5,6) contendo ácido cítrico monohidratado (1,05 $g \cdot L^{-1}$), hidrogenofosfato de potássio trihidratado (2,9 $g \cdot L^{-1}$) e 2% de sacarose. Cada tratamento foi testado em triplicata (n = 3), adicionando-se 2 mL de cada solução e cinco fragmentos de coleóptilo de trigo em um tubo de ensaio de vidro (16 × 100 mm, 10 mL). O controle negativo consistiu em uma solução tampão pura contendo 5 µL/mL de DMSO. Os tubos de ensaio foram tampados e mantidos em câmara de crescimento a 25 ± 1 °C no escuro, com rotação constante em tambor rotativo (0,25 rpm). Após 24 h, os coleóptilos foram retirados dos tubos e avaliou-se o aumento no comprimento deles.

Os coleóptilos foram colocados sobre uma folha com fundo preto, dividida em células retangulares (40 × 20 mm^2), e classificados de acordo com sua diluição e replicação. As células foram então fotografadas, e as imagens digitalizadas utilizando o programa ImageJ para medir o comprimento dos coleóptilos.[120] Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste de Welch.[121] Os resultados são apresentados como porcentagens relativas ao controle negativo: zero representa o controle, valores positivos representam estimulação do crescimento e valores negativos indicam inibição do crescimento. Os dados foram analisados pelos programas Excel (Microsoft Corporation, 2024) e OriginPro (versão 2024). O cálculo dos valores de IC_{50} foi determinado por regressão não linear, utilizando o pacote de software GraphPad Prism 9.

[245] Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.

5.3.2 Bioensaio de sementes

O bioensaio de sementes foi conduzido de acordo com o procedimento descrito anteriormente por Da Silva e colaboradores.[118] As espécies de sementes usadas como plantas alvo nesse bioensaio incluíram a monocotiledônea de cebola crioula (*Allium cepa*), as dicotiledôneas de alface Hanson dicotiledônea (*Lactuca sativa*) e de tomate San-Marzano (*Solanum lycopersicum*). As sementes de todas as três espécies foram adquiridas na Casa Agropecuária (Brasília-DF, Brasil), sob os nomes comerciais Feltrin ou Isla Seed.

Os bioensaios foram conduzidos em placas de Petri (50 mm de diâmetro) contendo uma folha de papel filtro qualitativo. Todas as amostras foram preparadas em soluções com concentração de 0,5% *v/v* (5 µL/mL) de dimetilsulfóxido (DMSO) em todas as concentrações testadas. Os compostos foram avaliados em concentrações de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. As imidazo[1,2-*a*]piridinas foram pré-solubilizadas em DMSO e diluídas em uma solução tampão (pH 6,0) contendo ácido 2-[*N*-morfolino]etanossulfônico (MES) (10^{-2} M) e NaOH (1,0 M). Cada tratamento foi testado em quadruplicata (n = 4), adicionando-se 1 mL de cada solução em placa de Petri contendo 20 sementes. O herbicida Diuron foi utilizado como controle positivo nas mesmas concentrações. O controle negativo consistiu em uma solução tampão pura contendo 5 µL/mL de DMSO.

As placas de Petri foram seladas com filme de PVC para assegurar um sistema fechado. As sementes foram incubadas a 25 ºC em uma câmara de crescimento com ambiente controlado e ausência de luz. Os bioensaios tiveram duração de 5 dias para as espécies *Lactuca sativa* e de 6 dias para as espécies *Allium cepa* e *Solanum lycopersicum*. Após o crescimento, as plantas foram congeladas a -10 ºC por 24 horas para evitar qualquer crescimento adicional durante o processo de medição.

As sementes germinadas foram colocadas sobre uma folha de fundo de filme plástico branco e fotografadas, e as fotos foram digitalizadas usando o programa ImageJ para medir os parâmetros avaliados, incluindo taxa de germinação, comprimento da raiz e da parte aérea.[120] Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste de Welch.[121] A porcentagem de germinação, o comprimento da raiz e da parte aérea são apresentados como a diferença percentual em relação ao controle negativo. Os dados foram analisados pelos programas Excel (Microsoft Corporation, 2024) e OriginPro (versão 2024). O cálculo dos valores de IC_{50} foi determinado por regressão não linear, utilizando o pacote de software GraphPad Prism 9.

5.3.3 Bioensaio de hidroponia

O bioensaio de hidroponia foi conduzido conforme o procedimento descrito previamente por Da Silva e colaboradores.[118] As espécies de plantas daninhas utilizadas como alvo nesse bioensaio incluíram a asteraceae *Bidens pilosa* e as gramíneas *Urochloa decumbens* e *Panicum maximum*. As sementes para todas as três espécies foram adquiridas da Agrocosmus Agropecuária (Alegrete-RS, Brasil).

A germinação e o crescimento foram realizados em meio de cultura em vasos com volume de 3 L, preenchidos com substrato Bioplant Garden Premium, por um período de 30 dias para *B. pilosa* e 21 dias para *U. decumbens* e *P. maximum*. Após a emergência, as amostras foram transferidas para recipientes contendo as soluções dos compostos avaliados nas concentrações adequadas.

Os produtos puros foram pré-solubilizados em DMSO 0,5% *v/v* (5 µL/mL) e diluídos na solução nutritiva do meio basal Murashige e Skoog a 1/3 da força iônica, posteriormente dissolvidos nas concentrações de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. O herbicida Diuron foi utilizado como controle positivo nas mesmas concentrações. Como controle negativo, foi usado o meio basal Murashige e Skoog a 1/3 da força iônica mais DMSO (5 µL/mL). Quatro repetições (n = 4) foram realizadas para cada concentração. Recipientes de vidro com diâmetro de 6,0 cm e altura de 10,0 cm foram usados nos experimentos, sendo externamente envolvidos com papel alumínio. Como substrato, foram utilizados 75 gramas de esferas de vidro com diâmetro de 3 mm, aos quais foram adicionados 20 mL de solução em cada recipiente. As extremidades dos recipientes foram tampadas com filme de PVC para manter a umidade. Cada recipiente com uma muda representou uma parcela amostral. O experimento foi conduzido por 21 ou 30 dias em uma sala com ar-condicionado regulado a 25 °C com fotoperíodo de 12 h.

Após 21 ou 30 dias da transferência das mudas para os recipientes, os ensaios foram encerrados. As mudas foram então colocadas sobre uma placa preta para medição do comprimento da parte aérea e das raízes, sendo posteriormente fotografadas. As fotos foram digitalizadas usando o programa ImageJ para medir os parâmetros avaliados, incluindo o comprimento da raiz e da parte aérea.[120] Os dados foram analisados estatisticamente usando o teste de Welch.[121] A porcentagem do comprimento da raiz e da parte aérea são apresentados como a diferença percentual em relação ao controle negativo. Os dados foram analisados pelos programas Excel (Microsoft Corporation, 2024) e OriginPro (versão 2024).

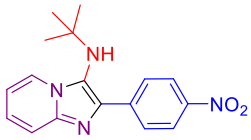
5.4 Procedimentos experimentais

5.4.1 Procedimento sintético geral para reações de GBB catalisadas por HPW sob aquecimento por micro-ondas

Um tubo de reação de micro-ondas Biotage de 0,5–2,0 mL, contendo uma mistura de 2-aminopiridina (0,50 mmol), aldeído (0,50 mmol), isocianeto (0,50 mmol) e hidrato de ácido fosfotúngstico HPW (0,01 mmol, 2 mol%) em EtOH (0,50 mL), foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas Biotage® Initiator^{+} e aquecido a 120 °C por 30 min, sob agitação magnética. A mistura reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente e o consumo de reagentes foi confirmado por análise de CCD (mistura de AcOEt/Hexano). A mistura de reação foi removida do frasco de MO, concentrada sob vácuo, e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

5.4.2 Síntese e caracterização dos adutos de GBB

N-(*terc*-Butil)-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160a**)



160a

160a foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 87% de rendimento (0,135 g) como um sólido laranja (p.f.: 174-175 ºC; lit. p.f.: 155-160 ºC, *ref.* 209) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,46 (50% AcOEt/Hexano).

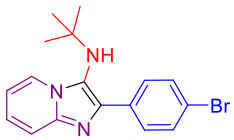
FT-IR (ATR): v 3305, 2935, 2854, 1724, 1657, 1597, 1510, 1473, 1435, 1362, 1342, 1329, 1282, 1255, 1109, 1012, 912, 856, 812, 773, 754, 739, 710, 690, 667, 646, 636, 625, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (s, 4H); 8,21 (dt, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 7,58 (dt, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 7,21 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,85 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 3,11 (s, 1H); 1,09 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 146,7; 142,3; 141,6; 136,8; 128,5; 125,3; 124,9; 123,6; 123,5; 117,6; 112,2; 56,9; 30,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}N_4O_2^+$: 311,1503 $[M+H]^+$; encontrado 311,1502.

2-(4-Bromofenil)-*N*-(*terc*-butil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160b**)



160b

160b foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 59% de rendimento (0,102 g) como um sólido branco (p.f.: 140-142 ºC; lit. p.f.: 143-148 ºC, *ref.* 246) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,38 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3282, 2964, 1491, 1444, 1362, 1333, 1207, 1012, 833, 798, 752, 733, 661, 642, 611 cm^{-1}.

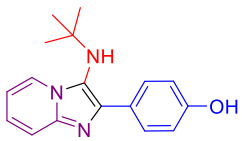
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (dt, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 7,91–7,85 (m, 2H); 7,57 (dt, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 7,56–7,53 (m, 2H); 7,19 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,82 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 3,16 (s, 1H); 1,07 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,8; 137,8; 133,6; 131,4; 129,7; 124,9; 123,6; 123,5; 121,6; 117,0; 111,8; 56,5; 30,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}BrN_3^+$: 344,0757 $[M+H]^+$; encontrado 344,0752.

[246] Singh, H. K.; Kamal, A.; Kumari, S.; Kumar, D.; Maury, S. K.; Srivastava, V.; Singh, S. *ACS Omega* **2020**, *5*, 29854.

4-(3-(*terc*-Butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenol (**160c**)



160c

160c foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-hidroxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,061 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 43% de rendimento (0,060 g) como um sólido branco (p.f.: 263-264 ºC; lit. p.f.: 130 ºC, *ref.* 247) após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (50% AcOEt/Hexano).

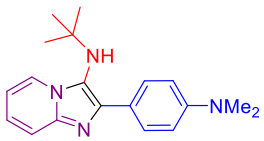
FT-IR (ATR): v 3350, 2970, 1612, 1489, 1444, 1390, 1362, 1346, 1250, 1196, 1173, 1103, 841, 773, 750, 733, 636, 606 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,50 (s, 1H); 8,40 (dt, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 7,99–7,94 (m, 2H); 7,45 (dt, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,89 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,83–6,78 (m, 2H); 4,56 (s, 1H); 1,00 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 157,2; 140,9; 138,2; 129,5; 126,1; 124,7; 124,6; 123,4; 116,4; 115,2; 111,7; 56,1; 30,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{20}N_3O^+$: 282,1601 $[M+H]^+$; encontrado 282,1597.

N-(*terc*-Butil)-2-(4-(dimetilamino)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160d**)



160d

160d foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-(dimetilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,075 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 57% de rendimento (0,088 g) como um sólido branco (p.f.: 182-183 ºC; lit. p.f.: 185-189 ºC, *ref.* 248*)* após cromatografia em coluna de sílica gel (40% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,34 (50% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3282, 2970, 1616, 1516, 1441, 1383, 1335, 1205, 1167, 1130, 1057, 947, 825, 754, 739, 650, 633, 607 cm^{-1}.

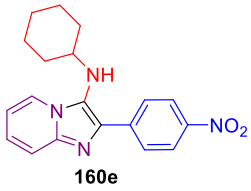
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,83–7,78 (m, 2H); 7,53 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,10 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,80–6,76 (m, 2H); 6,74 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,10 (s, 1H); 2,99 (s, 6H); 1,06 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,8; 141,7; 139,6; 128,9; 123,7; 123,3; 123,0; 122,4; 116,7; 112,1; 111,1; 56,3; 40,5; 30,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{25}N_4^+$: 309,2074 $[M+H]^+$; encontrado 309,2068.

[247] Swami, S.; Agarwala, A.; Shrivastava, R. *Mol. Divers.* **2017**, *21*, 81.
[248] Shivhare, K. N.; Jaiswal, M. K.; Srivastava, A.; Tiwari, S. K.; Siddiqui, I. R. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 16591.

N-Ciclohexil-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160e**)



160e

160e foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 99% de rendimento (0,166 g) como um sólido laranja (p.f.: 205-207 ºC; lit. p.f.: 185-189 ºC, *ref.* 248) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,29 (30% AcOEt/Hexano).

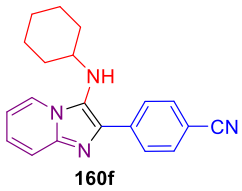
FT-IR (ATR): v 3240, 2927, 2852, 1597, 1510, 1335, 1230, 1113, 862, 752, 739, 648 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37–8,32 (m, 2H); 8,30–8,24 (m, 2H); 8,11 (dt, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,23 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H); 6,88 (td, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 3,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 3,02–2,94 (m, 1H); 1,87–1,81 (m, 2H); 1,76–1,70 (m, 2H); 1,64–1,58 (m, 1H); 1,34–1,25 (m, 2H); 1,25–1,12 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 146,6; 141,6; 140,3; 133,6; 127,3; 126,7; 125,6; 123,8; 122,9; 117,4; 112,7; 57,1; 34,3; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2^+$: 337,1659 $[M+H]^+$; encontrado 337,1657.

4-(3-(Ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzonitrila (**160f**)



160f

160f foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 89% de rendimento (0,140 g) como um sólido esverdeado (p.f.: 166-168 ºC; lit. p.f.: 169-171 ºC, *ref.* 249) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,39 (50% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3303, 2933, 2854, 2224, 1604, 1576, 1448, 1369, 1340, 1230, 1203, 1097, 914, 837, 748, 733, 658, 640, 625 cm^{-1}.

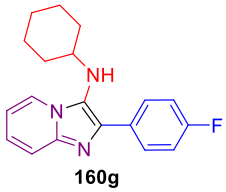
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,28–8,23 (m, 2H); 8,08 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,71–7,67 (m, 2H); 7,56 (dd, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,85 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,20 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 3,00–2,92 (m, 1H); 1,85–1,79 (m, 2H); 1,75–1,69 (m, 2H); 1,32–1,23 (m, 2H); 1,24–1,07 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,7; 138,7; 134,2; 132,2; 127,2; 126,2; 125,2; 122,8; 119,2; 117,5; 112,4; 110,4; 57,0; 34,2; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}N_4^+$: 317,1761 $[M+H]^+$; encontrado 317,1761.

[249] Bode, M. L.; Gravestock, D.; Moleele, S. S.; van der Westhuyzen, C. W.; Pelly, S. C.; Steenkamp, P. A.; Hoppe, H. C.; Khan, T.; Nkabinde, L. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4227.

N-Ciclohexil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160g**)



160g

160g foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,054 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 92% de rendimento (0,143 g) como um sólido branco (p.f.: 149-150 ºC; lit. p.f.: 166-171 ºC, *ref.* 250) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

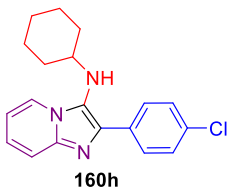
FT-IR (ATR): v 3228, 2929, 2854, 1570, 1504, 1446, 1385, 1365, 1335, 1219, 1153, 1090, 839, 800, 752, 735, 634, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (dt, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 8,08–8,01 (m, 2H); 7,56 (dt, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 7,17–7,10 (m, 3H); 6,81 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 3,16 (s, 1H); 2,97–2,90 (m, 1H); 1,83–1,76 (m, 2H); 1,72–1,66 (m, 2H); 1,60–1,53 (m, 1H); 1,29–1,19 (m, 2H); 1,19–1,10 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 162,3 (d, *J* = 246,7 Hz); 141,3; 135,4; 130,1; 128,8 (d, *J* = 7,8 Hz); 124,6; 124,5; 122,8; 117,1; 115,4 (d, *J* = 21,4 Hz); 112,0; 56,8; 34,2; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}FN_3^+$: 310,1714 $[M+H]^+$; encontrado 310,1710.

2-(4-Clorofenil)-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160h**)



160h

160h foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 97% de rendimento (0,158 g) como um sólido branco (p.f.: 179-180 ºC; lit. p.f.: 179-181 ºC, *ref.* 147) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,48 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3284, 3226, 2931, 2854, 1558, 1491, 1446, 1387, 1367, 1336, 1228, 1203, 1144, 1093, 1014, 912, 837, 750, 737, 600 cm^{-1}.

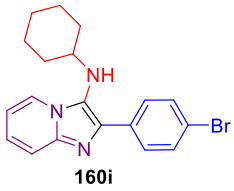
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,06–8,00 (m, 2H); 7,58 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,41–7,36 (m, 2H); 7,19 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,84 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,31 (s, 1H); 2,97–2,89 (m, 1H); 1,83–1,76 (m, 2H); 1,60–1,54 (m, 1H); 1,37–1,19 (m, 2H); 1,20–1,11 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 133,4; 128,7; 128,3; 125,2; 125,0; 122,9; 116,8; 112,3; 56,8; 34,2; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}ClN_3^+$: 326,1419 $[M+H]^+$; encontrado 326,1420.

[250] Habibi, A.; Tarameshloo, Z.; Rostamizadeh, S.; M. Amani, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 155.

2-(4-Bromofenil)-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160i**)



160i

160i foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 91% de rendimento (0,169 g) como um sólido branco (p.f.: 154-155 ºC; lit. p.f.: 156-158 ºC, *ref.* 251) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (30% AcOEt/Hexano).

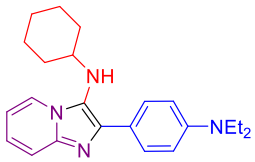
FT-IR (ATR): v 3292, 3278, 3228, 2929, 1657, 1556, 1489, 1446, 1365, 1336, 1227, 1074, 1009, 829, 750, 735, 656, 634, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,00–7,95 (m, 2H); 7,60 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H); 7,56–7,50 (m, 2H); 7,21 (ddd, *J* = 8,8, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,86 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,42 (s, 1H); 2,97–2,89 (m, 1H); 1,84–1,75 (m, 2H); 1,72–1,65 (m, 2H); 1,60–1,56 (m, 1H); 1,29–1,20 (m, 2H); 1,20–1,09 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 140,7; 131,7; 128,6; 128,4; 125,6; 125,1; 123,0; 121,8; 116,6; 112,6; 56,8; 34,2; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}BrN_3^+$: 370,0913 $[M+H]^+$; encontrado 370,0914.

N-Ciclohexil-2-(4-(dietilamino)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160j**)



160j

160j foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-(dietilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,089 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 75% de rendimento (0,136 g) como um sólido marrom claro (p.f.: 135-136 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3282, 2972, 2927, 2852, 1612, 1552, 1512, 1444, 1404, 1344, 1263, 1200, 1155, 1080, 814, 754, 741, 644, 606 cm^{-1}.

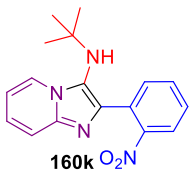
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,97–7,91 (m, 2H); 7,55 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,10 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,80–6,72 (m, 3H); 3,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H); 3,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 3,07–2,99 (m, 1H); 1,88–1,81 (m, 2H); 1,75–1,68 (m, 2H); 1,63–1,56 (m, 1H); 1,35–1,26 (m, 2H); 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); 1,25–1,14 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 147,2; 141,1; 136,8; 128,1; 123,6; 123,3; 122,6; 121,0; 116,6; 111,7; 111,3; 56,9; 44,3; 34,2; 25,8; 24,9; 12,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{31}N_4^+$: 363,2543 $[M+H]^+$; encontrado 363,2547.

[251] Azizi, N.; Dezfooli, S. *Environ. Chem. Lett.* **2016**, *14*, 201.

N-(*terc*-Butil)-2-(2-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160k**)



160k foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 77% de rendimento (0,120 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 159-161 ºC; lit. p.f.: 156-159 ºC, *ref.* 144) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (50% AcOEt/Hexano).

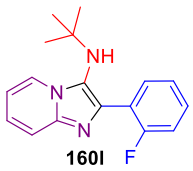
FT-IR (ATR): v 3246, 1524, 1441, 1389, 1356, 1338, 1275, 1223, 1201, 860, 810, 783, 750, 721, 698, 652, 611 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22–8,18 (m, 1H); 7,92 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H); 7,82 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H); 7,66 (tdd, *J* = 7,5, 1,3, 0,5 Hz, 1H); 7,56 (dt, *J* = 9,0, 1,3 Hz, 1H); 7,50 (tdd, *J* = 7,5, 1,5, 0,5 Hz, 1H); 7,21–7,16 (m, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 1H); 2,74 (s, 1H); 0,95 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,4; 142,2; 132,9; 132,5; 130,0; 128,5; 124,7; 124,3; 123,4; 117,6; 112,0; 55,6; 30,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}N_4O_2^+$: 311,1503 $[M+H]^+$; encontrado 311,1505.

N-(*terc*-Butil)-2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160l**)



160l foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 84% de rendimento (0,119 g) como um sólido branco amarelado (p.f.: 78-79 ºC; lit. p.f.: não reportado) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (30% AcOEt/Hexano).

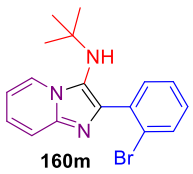
FT-IR (ATR): v 3315, 2972, 1554, 1497, 1473, 1452, 1389, 1342, 1265, 1219, 1107, 802, 752, 742, 706, 660, 607 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38–8,30 (m, 1H); 7,93 (td, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H); 7,57 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,38–7,32 (m, 1H); 7,31–7,24 (m, 1H); 7,20–7,11 (m, 2H); 6,80 (tt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 0,99 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 159,8 (d, *J* = 244,3 Hz); 142,5; 134,4; 131,8 (d, *J* = 3,9 Hz); 129,3 (d, *J* = 8,5 Hz); 125,6; 124,7 (d, *J* = 3,2 Hz); 124,2; 123,8; 123,3 (d, *J* = 14,5 Hz); 117,3; 115,5 (d, *J* = 23,1 Hz); 111,3; 56,0; 29,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}FN_3^+$: 284,1558 $[M+H]^+$; encontrado 284,1556.

2-(2-Bromofenil)-*N*-(*terc*-butil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160m**)



160m

160m foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 74% de rendimento (0,128 g) como um sólido branco amarelado (p.f.: 148-150 ºC; lit. p.f.: 140-143 ºC, *ref.* 144) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,56 (50% AcOEt/Hexano).

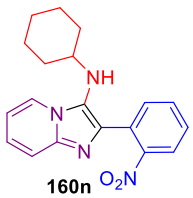
FT-IR (ATR): v 3234, 2964, 1630, 1554, 1502, 1470, 1433, 1385, 1356, 1340, 1225, 1024, 812, 754, 739, 702, 679, 656, 617 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,58 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,43 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 7,29–7,23 (m, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,24 (s, 1H); 0,95 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,9; 139,0; 136,8; 133,1; 132,6; 129,4; 127,4; 124,6; 124,3; 123,7; 122,7; 122,7; 117,4; 111,5; 55,7; 30,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}BrN_3^+$: 344,0757 $[M+H]^+$; encontrado 344,0764.

N-Ciclohexil-2-(2-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160n**)



160n

160n foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 87% de rendimento (0,146 g) como um óleo marrom escuro (*ref.* 144) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,40 (50% AcOEt/Hexano).

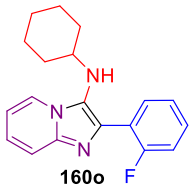
FT-IR (ATR): v 3302, 2927, 1529, 1444, 1358, 1277, 1203, 1144, 912, 858, 781, 741, 700, 631 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,95 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H); 7,83 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H); 7,69 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,56–7,50 (m, 1H); 7,22 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,88 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 2,92 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 2,80–2,73 (m, 1H); 1,70–1,64 (m, 2H); 1,63–1,56 (m, 2H); 1,51–1,45 (m, 1H); 1,16–0,98 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,4; 141,5; 133,0; 132,7; 132,5; 128,7; 126,1; 124,9; 124,4; 122,9; 117,5; 112,4; 56,3; 33,8; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2^+$: 337,1659 $[M+H]^+$; encontrado 337,1673.

N-Ciclohexil-2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160o**)



160o foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 97% de rendimento (0,155 g) como um óleo amarelo (*ref.* 209) após cromatografia em coluna de sílica gel (10 de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

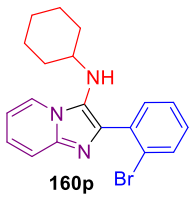
FT-IR (ATR): v 3359, 2920, 2854, 1570, 1502, 1448, 1398, 1350, 1265, 1203, 1149, 1107, 1070, 933, 895, 839, 796, 750, 704, 604 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (dd, *J* = 6,8, 1,4 Hz, 1H); 7,99 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,43–7,36 (m, 1H); 7,33 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H); 7,31–7,24 (m, 1H); 7,23–7,18 (m, 1H); 6,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 3,50 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 2,75–2,71 (m, 1H); 1,78–1,72 (m, 2H); 1,67–1,61 (m, 2H); 1,56–1,49 (m, 1H); 1,20–1,03 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 159,5 (d, *J* = 245,2 Hz); 141,3; 131,6 (d, *J* = 3,8 Hz); 129,8 (d, *J* = 8,3 Hz); 127,0; 125,3; 125,0 (d, *J* = 3,1 Hz); 123,1; 116,8; 115,7 (d, *J* = 23,1 Hz); 112,5; 56,7; 34,0; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}FN_3^+$: 310,1714 $[M+H]^+$; encontrado 310,1718.

2-(2-Bromofenil)-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160p**)



160p foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 99% de rendimento (0,184 g) como um óleo marrom (*ref.* 249) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,48 (50% AcOEt/Hexano).

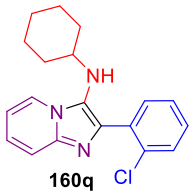
FT-IR (ATR): v 2927, 2852, 1736, 1558, 1504, 1448, 1348, 1234, 1024, 752, 700, 609 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,67–7,63 (m, 2H); 7,43 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,29 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,23 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,89 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 2,74–2,65 (m, 1H); 1,72–1,65 (m, 2H); 1,62–1,56 (m, 2H); 1,52–1,46 (m, 1H); 1,18–0,97 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 135,7; 135,2; 132,8; 132,7; 129,7; 127,5; 126,0; 124,6; 123,0; 122,9; 117,2; 112,2; 56,4; 33,8; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}BrN_3^+$: 370,0913 $[M+H]^+$; encontrado 370,0907.

2-(2-Clorofenil)-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160q**)



160q

160q foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,056 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 98% de rendimento (0,160 g) como um óleo marrom (*ref.* 252) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (30% AcOEt/Hexano).

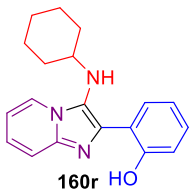
FT-IR (ATR): v 2927, 2980, 2852, 1560, 1504, 1450, 1348, 1263, 1230, 1194, 1041, 752, 737 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,64–7,59 (m, 1H); 7,51–7,45 (m, 1H); 7,41–7,30 (m, 2H); 7,22–7,16 (m, 1H); 6,85 (tt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,70–2,64 (m, 1H); 1,70–1,64 (m, 2H); 1,61–1,54 (m, 2H); 1,51–1,44 (m, 1H); 1,13–0,97 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,3; 134,3; 133,4; 132,6; 129,6; 129,4; 127,0; 126,4; 124,4; 123,0; 117,3; 112,0; 56,4; 33,9; 25,6; 24,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}ClN_3^+$: 326,1419 $[M+H]^+$; encontrado 326,1420.

2-(3-(Ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenol (**160r**)



160r

160r foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), salicilaldeído (0,50 mmol; 0,052 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 87% de rendimento (0,133 g) como um sólido branco (p.f.: 131-133 ºC; lit. p.f.: 149-151 ºC, *ref.* 251) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (10% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3325, 2927, 2848, 1572, 1504, 1448, 1367, 1294, 1228, 1190, 1147, 1109, 1080, 800, 752, 708, 669, 623 cm^{-1}.

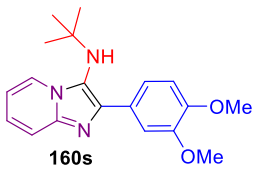
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H); 7,53 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,28–7,16 (m, 2H); 7,04 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 6,97–6,85 (m, 2H); 3,38 (s, 1H); 3,06–2,99 (m, 1H); 1,87–1,81 (m, 2H); 1,76–1,67 (m, 2H); 1,64–1,59 (m, 1H); 1,39–1,27 (m, 2H); 1,24–1,15 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 157,2; 139,2; 129,3; 126,6; 123,6; 122,7; 118,8; 117,7; 116,1; 112,7; 57,0; 34,0; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{22}N_3O^+$: 308,1757 $[M+H]^+$; encontrado 308,1756.

[252] Xu, F.; Wang, Y.; Xun, X.; Huang, Y.; Jin, Z.; Song, B.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8411.

N-(*terc*-Butil)-2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160s**)



160s

160s foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 87% de rendimento (0,163 g) como um óleo laranja (*ref.* 155) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 90% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,24 (50% AcOEt/Hexano).

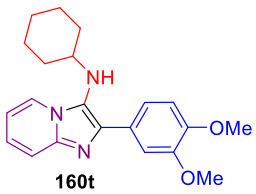
FT-IR (ATR): v 2968, 1587, 1508, 1464, 1389, 1365, 1255, 1230, 1174, 1138, 1026, 893, 814, 756, 735, 634 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H); 7,17 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,82 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 3,24 (s, 1H); 1,08 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 148,9; 148,6; 129,5; 124,6; 123,5; 123,1; 120,6; 116,7; 111,7; 111,5; 110,8; 56,4; 56,1; 55,8; 30,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{24}N_3O_2^+$: 326,1863 $[M+H]^+$; encontrado 326,1855.

N-Ciclohexil-2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160t**)



160t

160t foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 98% de rendimento (0,172 g) como um óleo laranja (*ref.* 155) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (50% AcOEt/Hexano).

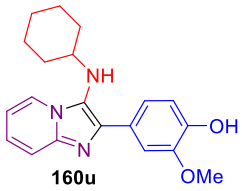
FT-IR (ATR): v 3259, 2929, 2850, 1585, 1508, 1450, 1423, 1363, 1257, 1227, 1200, 1173, 1136, 1066, 1026, 895, 808, 750, 735, 629, 607 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (dt, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,59 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,18–7,12 (m, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,83–6,78 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,33 (s, 1H); 3,03–2,96 (m, 1H); 1,84–1,79 (m, 2H); 1,73–1,66 (m, 2H); 1,61–1,55 (m, 1H); 1,31–1,22 (m, 2H); 1,22–1,10 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,0; 148,6; 140,8; 135,6; 128,7; 128,6; 126,4; 124,6; 124,3; 122,8; 119,4; 116,6; 112,0; 111,0; 110,5; 56,8; 56,1; 55,9; 34,2; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{26}N_3O_2^+$: 352,2020 $[M+H]^+$; encontrado 352,2013.

4-(3-(Ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-metoxifenol (**160u**)



160u

160u foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), vanilina (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 84% de rendimento (0,142 g) como um sólido branco (p.f.: 201-202 ºC; lit. p.f.: não reportado) após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 90% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,29 (70% AcOEt/Hexano).

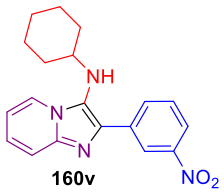
FT-IR (ATR): v 3361, 3305, 2929, 2850, 1631, 1604, 1568, 1502, 1444, 1410, 1342, 1281, 1255, 1225, 1178, 1124, 1030, 874, 814, 777, 754, 742, 661, 631, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,04 (s, 1H); 8,29 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,67 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H); 7,43 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,14 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,87–6,82 (m, 2H); 4,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 2,91–2,84 (m, 1H); 1,74–1,68 (m, 2H); 1,67–1,61 (m, 2H); 1,53–1,49 (m, 1H); 1,32–1,23 (m, 2H); 1,14–1,07 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 147,8; 146,2; 140,7; 135,8; 126,6; 124,9; 123,8; 123,6; 119,9; 116,8; 115,8; 111,5; 111,0; 56,8; 56,0; 34,1; 26,0; 24,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{24}N_3O_2^+$: 338,1863 $[M+H]^+$; encontrado 338,1870.

N-Ciclohexil-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160v**)



160v

160v foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 85% de rendimento (0,144 g) como um sólido amarelo (p.f.: 181-183 ºC; lit. p.f.: 176-178 ºC, *ref.* 253) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,37 (50% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3228, 2924, 2852, 1524, 1444, 1348, 1309, 1271, 1230, 1103, 887, 806, 760, 746, 721, 710, 671, 658, 636 cm^{-1}.

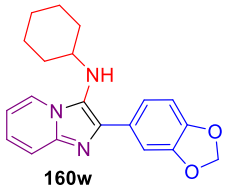
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 9,13 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,67 (dt, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H); 8,37 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,15–8,10 (m, 1H); 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,24 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,94 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 5,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H); 2,91–2,82 (m, 1H); 1,80–1,75 (m, 2H); 1,69–1,62 (m, 2H); 1,53–1,49 (m, 1H); 1,37–1,28 (m, 2H); 1,21–1,07 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 148,6; 141,3; 136,9; 132,7; 132,5; 130,4; 127,6; 125,2; 124,1; 121,7; 121,0; 117,5; 112,3; 57,3; 34,1; 25,8; 25,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}N_4O_2^+$: 337,1659 $[M+H]^+$; encontrado 337,1666.

[253] Heydari, M.; Azizi, N.; Mirjafari, Z.; Hashemi, M. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 2357.

2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160w**)



160w foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), piperonal (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 88% de rendimento (0,147 g) como um sólido branco (p.f.: 163-165 ºC; lit. p.f.: não reportado) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (50% AcOEt/Hexano).

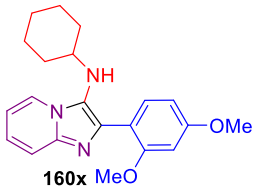
FT-IR (ATR): v 3249, 2927, 2360, 1502, 1485, 1450, 1363, 1238, 1221, 1109, 1043, 943, 897, 816, 752, 737, 677, 634, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,62–7,58 (m, 2H); 7,56 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H); 7,17 (ddd, *J* = 9,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,31 (s, 1H); 2,98–2,91 (m, 1H); 1,83–1,77 (m, 2H); 1,73–1,66 (m, 2H); 1,60–1,54 (m, 1H); 1,30–1,20 (m, 2H); 1,19–1,10 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 147,9; 147,2; 140,5; 125,0; 124,3; 122,9; 121,1; 116,5; 112,3; 108,5; 107,7; 101,1; 56,7; 34,1; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{22}N_3O_2^+$: 336,1707 $[M+H]^+$; encontrado 336,1715.

N-Ciclohexil-2-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160x**)



160x foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 99% de rendimento (0,174 g) como um óleo laranja (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (50% AcOEt/Hexano).

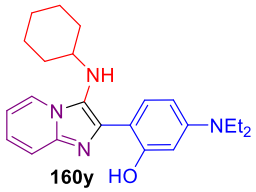
FT-IR (ATR): v 3334, 2926, 2846, 1616, 1562, 1506, 1452, 1313, 1281, 1205, 1113, 1032, 939, 822, 750, 729, 636 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,61 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,14 (ddd, *J* = 9,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,81 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,69 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H); 6,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 3,91 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 2,71–2,62 (m, 1H); 1,75–1,69 (m, 2H); 1,63–1,58 (m, 2H); 1,55–1,47 (m, 1H); 1,17–1,09 (m, 3H); 1,09–1,00 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 160,7; 156,9; 141,3; 132,8; 132,3; 126,7; 123,5; 122,6; 116,9; 116,4; 111,5; 105,8; 99,3; 56,4; 56,1; 55,4; 34,1; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{26}N_3O_2^+$: 352,2020 $[M+H]^+$; encontrado 352,2022.

2-(3-(Ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-(dietilamino)fenol (**160y**)



160y foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-(dietilamino)salicilaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 35% de rendimento (0,066 g) como um sólido amarelo (p.f.: 128-130 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (20% AcOEt/Hexano).

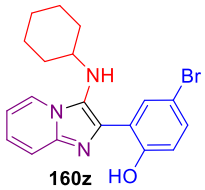
FT-IR (ATR): v 2970, 2927, 2854, 1624, 1562, 1535, 1448, 1404, 1358, 1300, 1273, 1221, 1147, 1078, 823, 789, 733, 660, 646, 631 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,16 (ddd, *J* = 8,8, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,34 (s, 1H); 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 3,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H); 3,07–3,04 (m, 1H); 1,87–1,81 (m, 2H); 1,77–1,70 (m, 2H); 1,64–1,60 (m, 1H); 1,38–1,29 (m, 2H); 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H); 1,22–1,15 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 158,9; 148,9; 139,1; 127,4; 122,4; 121,4; 115,5; 112,0; 103,3; 99,5; 56,9; 44,3; 33,9; 25,8; 24,9; 12,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{31}N_4O^+$: 379,2492 $[M+H]^+$; encontrado 379,2507.

4-Bromo-2-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenol (**160z**)



160z foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 5-bromosalicilaldeído (0,50 mmol; 0,100 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 57% de rendimento (0,109 g) como um sólido branco amarelado (p.f.: 134-135 ºC; lit. p.f.: 150-155 ºC, *ref.* 248) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 10% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (10% de AcOEt/Hexano).

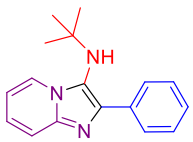
FT-IR (ATR): v 3292, 3354, 2980, 2929, 2852, 1566, 1473, 1437, 1363, 1346, 1281, 1248, 1080, 872, 812, 752, 739, 688, 650, 623 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,30–7,22 (m, 2H); 6,94 (td, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 3,29 (s, 1H); 3,03–2,96 (m, 1H); 1,89–1,82 (m, 2H); 1,79–1,70 (m, 2H); 1,66–1,59 (m, 1H); 1,39–1,30 (m, 2H); 1,30–1,15 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 156,3; 139,3; 131,7; 129,2; 125,7; 123,9; 122,6; 119,3; 118,9; 116,3; 112,9; 110,6; 57,1; 34,1; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}BrN_3O^+$: 386,0863 $[M+H]^+$; encontrado 386,0851.

N-(*terc*-Butil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160aa**)



160aa

160aa foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 91% de rendimento (0,120 g) como um sólido branco (p.f.: 162-164 ºC; lit. p.f.: 150-155 ºC, *ref.* 248) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (50% AcOEt/Hexano).

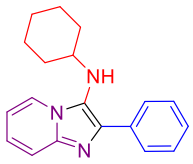
FT-IR (ATR): v 3315, 2968, 1649, 1604, 1543, 1491, 1444, 1385, 1363, 1336, 1213, 1149, 1066, 1030, 922, 750, 698, 642, 607 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30–8,20 (m, 1H); 8,00–7,89 (m, 2H); 7,57 (dt, *J* = 8,9, 1,2 Hz, 1H); 7,48–7,40 (m, 2H); 7,39–7,30 (m, 1H); 7,20–7,10 (m, 1H); 6,84–6,76 (m, 1H); 3,14 (s, 1H); 1,07 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 142,0; 139,6; 135,3; 128,2; 128,2; 127,4; 124,0; 123,5; 123,5; 117,4; 111,3; 56,4; 30,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{20}N_3^+$: 266,1652 $[M+H]^+$; encontrado 266,1649.

N-Ciclohexil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160bb**)



160bb

160bb foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 99% de rendimento (0,145 g) como um sólido branco (p.f.: 174-175 ºC; lit. p.f.: 150-155 ºC, *ref.* 251) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (50% AcOEt/Hexano).

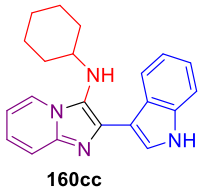
FT-IR (ATR): v 3238, 2922, 2852, 1491, 1444, 1387, 1365, 1336, 1228, 1028, 769, 752, 737, 694, 648, 615 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,08–8,04 (m, 2H); 7,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,33 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H); 7,16 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,82 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,26 (s, 1H); 3,02–2,95 (m, 1H); 1,86–1,80 (m, 2H); 1,73–1,67 (m, 2H); 1,61–1,55 (m, 1H); 1,31–1,22 (m, 2H); 1,22–1,12 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,2; 135,8; 133,8; 128,6; 127,5; 127,1; 125,0; 124,5; 122,9; 117,1; 111,9; 56,9; 34,2; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{22}N_3^+$: 292,1808 $[M+H]^+$; encontrado 292,1815.

N-Ciclohexil-2-(1*H*-indol-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160cc**)



160cc

160cc foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), indol-3-carboxaldeído (0,50 mmol; 0,073 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 65% de rendimento (0,108 g) como um sólido branco (p.f.: 242-244 ºC; lit. p.f.: 266-267 ºC, *ref.* 254) após cromatografia em coluna de sílica gel (80% de AcOEt/Hexano a 100% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (90% AcOEt/Hexano).

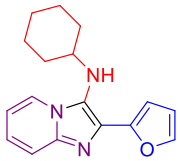
FT-IR (ATR): v 3147, 2924, 2850, 1668, 1620, 1595, 1493, 1448, 1329, 1269, 1236, 1203, 1126, 1009, 910, 735, 631, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 11,24 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 8,60 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 8,28 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,49 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,42 (dt, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 7,17–7,06 (m, 3H); 6,86 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 4,66 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 2,95–2,86 (m, 1H); 1,77–1,72 (m, 2H); 1,67–1,61 (m, 2H); 1,53–1,49 (m, 1H); 1,34–1,25 (m, 2H); 1,16–1,05 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 141,0; 136,4; 134,8; 126,8; 124,1; 124,0; 123,1; 122,8; 122,6; 121,8; 119,4; 116,6; 111,7; 111,4; 109,8; 56,2; 34,2; 26,0; 25,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{23}N_4^+$: 331,1917 $[M+H]^+$; encontrado 331,1917.

N-Ciclohexil-2-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160dd**)



160dd

160dd foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), furfural (0,50 mmol; 0,041 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 98% de rendimento (0,138 g) como um sólido branco (p.f.: 96-97 ºC; lit. p.f.: 125-127 ºC, *ref.* 251) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3228, 2927, 2854, 1547, 1493, 1450, 1354, 1248, 1219, 1103, 1011, 931, 885, 800, 754, 741, 710, 650, 638, 627, 600 cm^{-1}.

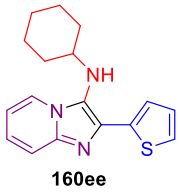
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H); 7,52–7,49 (m, 1H); 7,18 (ddd, *J* = 9,2, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,56–6,52 (m, 1H); 3,65 (s, 1H); 3,01–2,94 (m, 1H); 1,93–1,87 (m, 2H); 1,77–1,71 (m, 2H); 1,64–1,58 (m, 1H); 1,36–1,26 (m, 2H); 1,26–1,15 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,4; 141,8; 141,2; 127,0; 125,5; 124,9; 122,9; 116,8; 112,2; 111,6; 107,3; 57,1; 34,1; 25,7; 25,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{20}N_3O^+$: 282,1601 $[M+H]^+$; encontrado 282,1595.

[254] Il'in, M. V.; Sysoeva, A. A.; Novikov, A. S.; Bolotin, D. S. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4569.

N-Ciclohexil-2-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160ee**)



160ee

160ee foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), tiofeno-2-carbaldeído (0,50 mmol; 0,047 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 85% de rendimento (0,126 g) como um sólido branco (p.f.: 160-162 ºC; lit. p.f.: 165-166 ºC, *ref.* 255) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (30% AcOEt/Hexano).

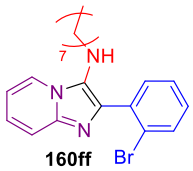
FT-IR (ATR): v 3284, 3076, 2926, 2850, 1630, 1581, 1502, 1446, 1338, 1246, 1203, 1084, 852, 806, 754, 737, 688, 638, 625 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 3,6, 1,2 Hz, 1H); 7,56 (dt, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,32 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1H); 7,18–7,10 (m, 2H); 6,80 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,13 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 3,12–3,06 (m, 1H); 1,91–1,85 (m, 2H); 1,77–1,70 (m, 2H); 1,65–1,59 (m, 1H); 1,39–1,29 (m, 2H); 1,27–1,12 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,4; 132,2; 127,7; 124,9; 124,8; 124,4; 124,0; 122,9; 116,8; 112,0; 57,1; 34,3; 25,7; 24,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{20}N_3S^+$: 298,1372 $[M+H]^+$; encontrado 298,1375.

2-(2-bromofenil)-*N*-octilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160ff**)



160ff

160ff foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de *n*-octila (0,50 mmol; 0,089 mL), em 62% de rendimento (0,124 g) como um óleo marrom (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 2926, 2854, 1633, 1568, 1433, 1352, 1194, 1024, 750, 627, 600 cm^{-1}.

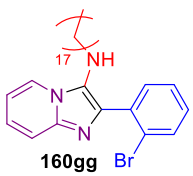
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,21 (dt, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H); 7,74–7,67 (m, 2H); 7,65 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,44 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,33–7,24 (m, 2H); 6,93 (td, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1H); 3,42 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 2,85 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H); 1,38–1,30 (m, 2H); 1,30–1,23 (m, 2H); 1,22–1,15 (m, 6H); 1,15–1,09 (m, 2H); 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 140,5; 132,8; 132,8; 132,8; 129,9; 127,6; 127,3; 125,0; 123,2; 122,9; 117,1; 112,5; 48,2; 31,8; 30,3; 29,3; 29,2; 26,8; 22,6; 14,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{27}BrN_3^+$: 400,1383 $[M+H]^+$; encontrado 400,1395.

[255] Vidyacharan, S.; Shinde, A. H.; Satpathi, B.; Sharada, D. S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1168.

2-(2-bromofenil)-*N*-octadecilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160gg**)



160gg

160gg foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de *n*-octadecila (0,50 mmol; 0,140 g), em 82% de rendimento (0,222 g) como um óleo laranja (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (30% AcOEt/Hexano).

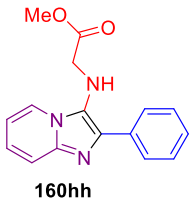
FT-IR (ATR): v 2918, 2850, 1572, 1502, 1471, 1356, 1232, 1188, 1024, 752, 654, 642, 617 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H); 7,65 – 7,60 (m, 2H); 7,42 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H); 7,28 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,21 (ddd, *J* = 8,7, 6,8, 1,3 Hz, 1H); 6,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 3,38 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 2,84 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H); 1,37–1,08 (m, 32H); 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 140,9; 135,4; 134,9; 132,8; 132,7; 129,7; 127,5; 127,2; 124,3; 123,2; 122,7; 117,4; 112,0; 48,3; 31,9; 30,3; 29,7; 29,7; 29,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 26,8; 22,7; 14,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{31}H_{47}BrN_3^+$: 540,2948 $[M+H]^+$; encontrado 540,2950.

(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**160hh**)



160hh

160hh foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 58% de rendimento (0,082 g) como um óleo amarelo (*ref.* 146) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,32 (50% AcOEt/Hexano).

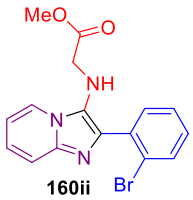
FT-IR (ATR): v 3228, 3357, 2953, 1741, 1631, 1564, 1502, 1444, 1390, 1356, 1200, 1074, 1026, 914, 752, 737, 698, 642 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34–8,30 (m, 1H); 8,07–8,02 (m, 2H); 7,64–7,59 (m, 1H); 7,49–7,43 (m, 2H); 7,33 (tt, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H); 7,24–7,17 (m, 1H); 6,90–6,84 (m, 1H); 3,98 (s, 1H); 3,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,2; 141,1; 128,7; 128,6; 127,8; 127,0; 125,1; 124,7; 123,1; 116,9; 112,3; 52,2; 49,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{16}N_3O_2^+$: 282,1237 $[M+H]^+$; encontrado 282,1237.

(2-(2-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**160ii**)



160ii

160ii foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 68% de rendimento (0,122 g) como um óleo laranja (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,45 (70% AcOEt/Hexano).

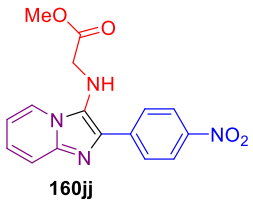
FT-IR (ATR): v 3232, 2951, 2980, 1743, 1633, 1572, 1502, 1435, 1354, 1198, 1024, 752, 700, 650, 634 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,70 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,43 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,34–7,25 (m, 2H); 6,94 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 4,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 3,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,58 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 171,4; 140,8; 132,8; 132,7; 130,1; 127,5; 125,9; 125,3; 123,4; 123,1; 117,1; 112,6; 52,0; 49,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{15}BrN_3O_2^+$: 360,0342 $[M+H]^+$; encontrado 360,0335.

(2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**160jj**)



160jj

160jj foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 55% de rendimento (0,090 g) como um sólido laranja (p.f.: 128-130 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,31 (50% AcOEt/Hexano).

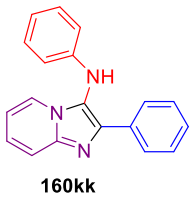
FT-IR (ATR): v 3373, 1738, 1595, 1498, 1333, 1221, 1198, 1111, 1011, 972, 854, 750, 737, 715 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38–8,27 (m, 5H); 7,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,28–7,22 (m, 1H); 6,93–6,88 (m, 1H); 3,92–3,83 (m, 3H); 3,78 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,2; 146,7; 127,2; 126,5; 125,6; 124,0; 122,9; 117,7; 112,7; 52,5; 49,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{15}N_4O_4^+$: 327,1088 $[M+H]^+$; encontrado 327,1089.

N,2-Difenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160kk**)



160kk

160kk foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 60% de rendimento (0,086 g) como um sólido branco (p.f.: 215-217 °C; lit. p.f.: 218-220 ºC,

ref. 256*)* após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (50% AcOEt/Hexano).

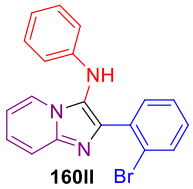
FT-IR (ATR): v 3199, 3170, 3099, 3061, 2983, 2924, 1684, 1601, 1562, 1495, 1444, 1385, 1354, 1340, 1315, 1300, 1254, 1200, 1176, 1146, 1072, 1028, 841, 775, 754, 739, 706, 694, 611 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 8,07 (dt, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 2H); 7,97 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,66 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,43–7,37 (m, 2H); 7,34 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,29 (tt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H); 7,14 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 2H); 6,97–6,92 (m, 1H); 6,73 (tt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 146,0; 142,1; 137,5; 133,8; 130,0; 129,0; 128,1; 127,0; 126,0; 123,6; 119,5; 119,1; 117,4; 113,4; 113,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{16}N_3^+$: 286,1339 $[M+H]^+$; encontrado 286,1336.

2-(2-Bromofenil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160ll**)



160ll foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 63% de rendimento (0,116 g) como um sólido branco (p.f.: 183-184 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,28 (30% AcOEt/Hexano).

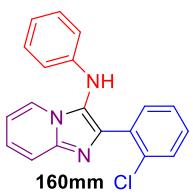
FT-IR (ATR): v 3157, 3091, 3018, 2987, 2929, 1691, 1597, 1574, 1495, 1433, 1392, 1342, 1302, 1282, 1236, 1024, 922, 748, 694, 650, 609 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 7,33–7,26 (m, 2H); 7,19 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 7,16–7,09 (m, 2H); 6,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 6,79 (tt, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H); 6,49–6,44 (m, 2H); 5,96 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 144,3; 142,0; 138,6; 134,4; 132,8; 132,5; 129,9; 129,5; 127,4; 125,3; 123,3; 123,2; 119,9; 119,8; 117,8; 113,7; 112,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{15}BrN_3^+$: 364,0444 $[M+H]^+$; encontrado 364,0430.

2-(2-Clorofenil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160mm**)



160mm foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-clorobenzaldeído (0,50 mmol, 0,056 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 61% de rendimento (0,098 g) como um sólido branco (p.f.: 174-175 ºC;

[256] Han, X.; Ma, C.; Wu, Z.; Huang, G. *Synthesis* **2015**, *48*, 351.

inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

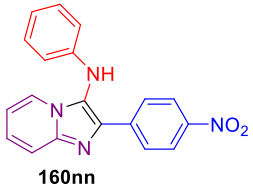
FT-IR (ATR): v 3201, 3170, 3097, 3062, 2991, 2927, 1601, 1577, 1497, 1437, 1389, 1346, 1300, 1277, 1261, 1045, 920, 752, 739, 696, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (s, 1H); 7,92 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,66 (dt, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,55–7,48 (m, 2H); 7,41–7,33 (m, 3H); 7,11–7,05 (m, 2H); 6,98 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,67 (tt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H); 6,48–6,43 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 145,9; 141,8; 137,1; 133,3; 133,2; 132,6; 130,2; 130,1; 129,7; 127,3; 125,7; 123,9; 121,0; 118,8; 117,6; 113,5; 113,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{15}ClN_3^+$: 320,0949 $[M+H]^+$; encontrado 320,0953.

2-(4-Nitrofenil)-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160nn**)



160nn

160nn foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 56% de rendimento (0,093 g) como um sólido amarelo (p.f.: 213-214 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

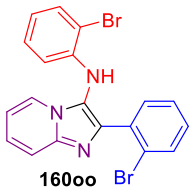
FT-IR (ATR): v 3371, 3207, 1599, 1570, 1516, 1497, 1385, 1340, 1302, 1246, 1198, 1147, 1111, 918, 860, 746, 735, 710, 692, 648, 638, 617, 604 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (s, 1H); 8,33–8,26 (m, 4H); 8,02 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,71 (dd, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,42 (ddd, *J* = 9,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 2H); 7,01 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,76 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H); 6,59–6,53 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 146,8; 145,3; 142,4; 140,2; 135,0; 130,1; 127,6; 127,2; 124,4; 124,0; 121,7; 119,5; 117,6; 113,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{15}N_4O_2^+$: 331,1190 $[M+H]^+$; encontrado 331,1189.

N,2-bis(2-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**160oo**)



160oo

160oo foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de 2-bromofenila (0,50 mmol; 0,091 g), em 75% de rendimento (0,166 g) como um sólido branco roxeado (p.f.: 142-143 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,55 (50% AcOEt/Hexano).

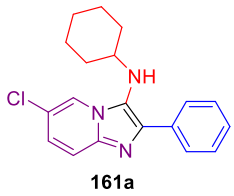
FT-IR (ATR): v 3068, 1593, 1487, 1446, 1431, 1390, 1352, 1304, 1284, 1230, 1020, 924, 748, 729, 650 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,75 (dt, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,65 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H); 7,36 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,32 (ddd, *J* = 9,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H); 7,23 (ddd, *J* = 8,1, 7,4, 1,5 Hz, 1H); 7,02–6,96 (m, 1H); 6,87 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,67 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,5 Hz, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,07 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 142,4; 141,5; 139,4; 134,3; 132,9; 132,9; 132,4; 130,0; 128,6; 127,5; 125,4; 123,2; 123,1; 120,6; 118,7; 118,0; 113,2; 112,8; 109,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{14}Br_2N_3^+$: 441,9549 $[M+H]^+$; encontrado 441,9556.

6-Cloro-*N*-ciclohexil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161a**)



161a

161a foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 97% de rendimento (0,157 g) como um sólido branco (p.f.: 183-184 ºC; lit. p.f.: 182-184 ºC, *ref.* 257) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,59 (30% AcOEt/Hexano).

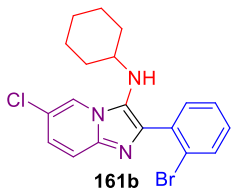
FT-IR (ATR): v 3255, 2927, 1603, 1498, 1448, 1412, 1321, 1267, 1217, 1186, 1099, 1070, 835, 804, 771, 696, 615 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,13 (dd, *J* = 9,4, 2,0 Hz, 1H); 3,40 (s, 1H); 3,01–2,93 (m, 1H); 1,84–1,79 (m, 2H); 1,74–1,69 (m, 2H); 1,61–1,58 (m, 1H); 1,26 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H); 1,22–1,15 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 139,1; 136,6; 132,8; 128,7; 128,7; 128,0; 127,1; 126,3; 125,4; 120,9; 120,8; 117,2; 56,8; 34,1; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}ClN_3^+$: 326,1419 $[M+H]^+$; encontrado 326,1417.

2-(2-Bromofenil)-6-cloro-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161b**)



161b

161b foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 94% de rendimento (0,157 g) como um sólido branco acinzentado

[257] Mathavan, S.; B. R. D. Yamajala, R. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10637.

roxeado (p.f.: 110-111 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,41 (20% AcOEt/Hexano).

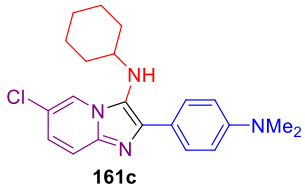
FT-IR (ATR): v 3348, 2927, 2852, 1558, 1514, 1495, 1477, 1450, 1392, 1323, 1259, 1225, 1184, 1111, 1049, 1018, 937, 889, 831, 789, 735, 700, 658, 642, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,65–7,58 (m, 2H); 7,44 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,33–7,27 (m, 1H); 7,19 (dd, *J* = 9,4, 2,0 Hz, 1H); 3,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,72–2,65 (m, 1H); 1,71–1,64 (m, 2H); 1,63–1,55 (m, 2H); 1,53–1,46 (m, 1H); 1,15–1,07 (m, 3H); 1,07–0,98 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 139,3; 136,9; 134,7; 132,8; 132,7; 130,0; 127,6; 126,4; 126,0; 122,9; 120,9; 120,8; 117,7; 56,4; 33,8; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}BrClN_3^+$: 404,0524 $[M+H]^+$; encontrado 404,0530.

N-Ciclohexil-2-(4-(dimetilamino)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161c**)



161c

161c foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), 4-(dimetilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,075 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 62% de rendimento (0,117 g) como um sólido branco (p.f.: 107-108 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,36 (30% AcOEt/Hexano).

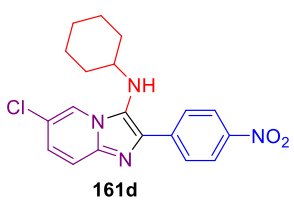
FT-IR (ATR): v 3456, 3292, 3238, 2980, 2927, 2852, 1616, 1554, 1522, 1483, 1444, 1392, 1323, 1228, 1169, 1111, 951, 804, 741, 690, 669, 644, 617 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 (dd, *J* = 2,1, 0,9 Hz, 1H); 7,95–7,89 (m, 2H); 7,52 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 7,08 (dd, *J* = 9,4, 2,0 Hz, 1H); 6,81–6,75 (m, 2H); 3,36 (s, 1H); 3,03 (s, 6H); 3,02–2,95 (m, 1H); 1,85–1,79 (m, 2H); 1,75–1,68 (m, 2H); 1,63–1,57 (m, 1H); 1,34–1,25 (m, 2H); 1,25–1,12 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 150,0; 146,5; 139,0; 137,5; 127,8; 125,4; 123,9; 120,6; 120,2; 116,7; 112,2; 56,7; 40,4; 34,1; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{26}ClN_4^+$: 369,1841 $[M+H]^+$; encontrado 369,1849.

6-Cloro-*N*-ciclohexil-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161d**)



161d

161d foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 89% de rendimento (0,165 g) como um sólido laranja (p.f.: 107-108 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,57 (30% AcOEt/Hexano).

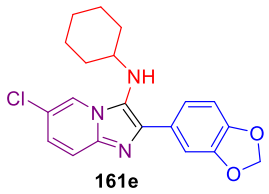
FT-IR (ATR): v 3302, 3238, 2929, 2852, 1601, 1508, 1410, 1369, 1333, 1319, 1221, 1186, 1095, 860, 804, 719, 656, 634, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (dd, *J* = 2,0, 0,9 Hz, 1H); 8,48–8,45 (m, 2H); 8,35–8,30 (m, 2H); 7,58 (dd, *J* = 9,5, 0,9 Hz, 1H); 7,28 (dd, *J* = 9,5, 2,0 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 2,87–2,81 (m, 1H); 1,78–1,73 (m, 2H); 1,71–1,62 (m, 2H); 1,56–1,47 (m, 1H); 1,34–1,27 (m, 2H); 1,17–1,05 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 141,5; 139,8; 133,1; 129,6; 127,3; 126,1; 124,3; 121,9; 119,8; 118,7; 57,6; 34,0; 25,8; 25,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}ClN_4O_2^+$: 371,1269 $[M+H]^+$; encontrado 371,1279.

2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-6-cloro-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161e**)



161e

161e foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), piperonal (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 81% de rendimento (0,150 g) como um sólido branco amarelado (p.f.: 133-135 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (30% AcOEt/Hexano).

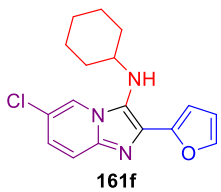
FT-IR (ATR): v 2926, 2885, 2848, 1624, 1554, 1502, 1483, 1448, 1363, 1240, 1217, 1188, 1120, 1065, 1043, 935, 916, 879, 812, 777, 737, 656, 648, 633 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,60–7,58 (m, 1H); 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H); 6,03 (s, 2H); 3,39 (s, 1H); 2,98–2,90 (m, 1H); 1,83–1,77 (m, 2H); 1,74–1,67 (m, 2H); 1,62–1,56 (m, 1H); 1,30–1,11 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 148,0; 147,4; 124,5; 123,4; 121,0; 115,2; 113,9; 108,5; 107,6; 101,2; 56,7; 34,1; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}ClN_3O_2^+$: 370,1317 $[M+H]^+$; encontrado 370,1319.

6-Cloro-*N*-ciclohexil-2-(furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161f**)



161f

161f foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), furfural (0,50 mmol; 0,041 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 98% de rendimento (0,154 g) como um sólido branco (p.f.: 160-162 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,32 (20% AcOEt/Hexano).

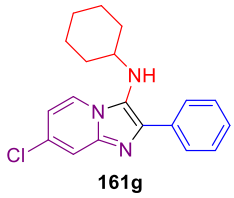
FT-IR (ATR): v 3286, 3236, 2927, 2854, 1493, 1450, 1414, 1358, 1319, 1250, 1215, 1163, 1113, 1007, 943, 885, 802, 731, 694, 642, 609 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 7,12 (dd, *J* = 9,5, 2,0 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 6,55 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H); 3,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,02–2,94 (m, 1H); 1,93–1,87 (m, 2H); 1,79–1,73 (m, 2H); 1,67–1,60 (m, 1H); 1,35–1,15 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,4; 141,9; 139,8; 128,7; 125,8; 125,8; 120,7; 120,5; 117,4; 111,7; 107,4; 57,1; 34,1; 25,7; 25,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}ClN_3O^+$: 316,1211 $[M+H]^+$; encontrado 316,1207.

7-Cloro-*N*-ciclohexil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161g**)



161g

161g foi obtido a partir de 2-amino-4-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 86% de rendimento (0,140 g) como um sólido branco (p.f.: 166-168 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 10% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,59 (10% AcOEt/Hexano).

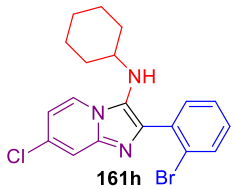
FT-IR (ATR): v 3280, 3055, 2927, 2852, 1626, 1560, 1487, 1444, 1387, 1367, 1342, 1225, 1194, 1066, 1030, 933, 883, 775, 715, 690, 669, 642, 629, 606 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 2H); 7,53 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H); 7,46 (td, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 2H); 7,35 (td, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H); 7,11 (dt, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H); 3,31 (s, 1H); 3,03–2,91 (m, 1H); 1,92–1,78 (m, 2H); 1,75–1,64 (m, 2H); 1,65–1,55 (m, 1H); 1,39–1,08 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 139,4; 137,0; 133,3; 128,6; 128,6; 127,8; 127,1; 125,8; 125,4; 120,8; 120,5; 117,4; 117,4; 56,8; 34,1; 25,6; 25,6; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}ClN_3^+$: 326,1419 $[M+H]^+$; encontrado 326,1433.

2-(2-Bromofenil)-7-cloro-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161h**)



161h

161h foi obtido a partir de 2-amino-4-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 85% de rendimento (0,171 g) como um óleo marrom escuro (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 20% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,24 (20% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 2929, 2852, 1626, 1562, 1498, 1475, 1448, 1394, 1346, 1230, 1188, 1093, 1059, 1024, 933, 908, 854, 779, 758, 733, 706, 642, 627, 606 cm^{-1}.

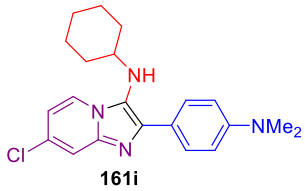
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,67 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,42 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,28 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 6,84

(dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H); 3,31 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 2,70–2,63 (m, 1H); 1,69–1,63 (m, 2H); 1,63–1,55 (m, 2H); 1,53–1,43 (m, 1H); 1,14–0,97 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 140,8; 136,9; 135,2; 132,7; 132,7; 130,8; 129,8; 127,6; 126,3; 123,4; 122,9; 116,1; 113,6; 56,5; 33,8; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}BrClN_3^+$: 404,0524 $[M+H]^+$; encontrado 404,0522.

7-Cloro-*N*-ciclohexil-2-(4-(dimetilamino)fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161i**)



161i

161i foi obtido a partir de 2-amino-4-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), 4-(dimetilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,075 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 77% de rendimento (0,142 g) como um sólido branco (p.f.: 173-175 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,40 (30% AcOEt/Hexano).

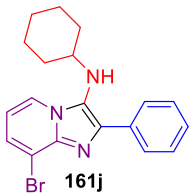
FT-IR (ATR): v 3290, 2980, 2929, 2854, 1618, 1522, 1504, 1446, 1400, 1346, 1227, 1198, 1059, 937, 852, 820, 779, 737, 656, 609 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 1H); 7,94–7,89 (m, 2H); 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 6,82–6,77 (m, 2H); 6,76 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H); 3,33 (s, 1H); 3,03 (s, 6H); 3,02–2,93 (m, 1H); 1,85–1,79 (m, 2H); 1,74–1,67 (m, 2H); 1,63–1,57 (m, 1H); 1,32–1,23 (m, 2H); 1,23–1,12 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 149,9; 127,8; 123,7; 123,1; 115,1; 113,2; 112,2; 56,8; 40,4; 34,1; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{26}ClN_4^+$: 369,1841 $[M+H]^+$; encontrado 369,1839.

8-Bromo-*N*-ciclohexil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161j**)



161j

161j foi obtido a partir de 2-amino-3-bromopiridina (0,50 mmol; 0,086 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 36% de rendimento (0,067 g) como um sólido branco (p.f.: 151-152 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (10% AcOEt/Hexano).

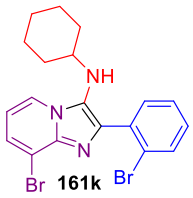
FT-IR (ATR): v 3303, 2922, 2854, 1552, 1495, 1446, 1392, 1348, 1234, 1188, 1074, 928, 769, 758, 735, 717, 700, 667, 640, 615 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (dd, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H); 8,05–8,00 (m, 2H); 7,44–7,39 (m, 3H); 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,70 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,44 (s, 1H); 2,96–2,88 (m, 1H); 1,81–1,75 (m, 2H); 1,70–1,62 (m, 2H); 1,58–1,52 (m, 1H); 1,26–1,09 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 138,8; 137,1; 133,2; 128,4; 127,7; 127,6; 126,9; 126,6; 122,4; 111,9; 111,2; 56,9; 34,1; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}BrN_3^+$: 370,0913 $[M+H]^+$; encontrado 370,0906.

8-Bromo-2-(2-bromofenil)-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161k**)



161k

161k foi obtido a partir de 2-amino-3-bromopiridina (0,50 mmol; 0,086 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 37% de rendimento (0,083 g) como um óleo marrom escuro (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 10% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,32 (10% AcOEt/Hexano).

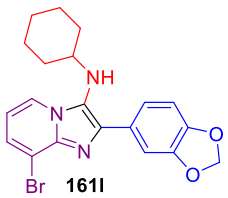
FT-IR (ATR): v 2980, 2929, 2852, 1684, 1560, 1510, 1448, 1346, 1263, 1207, 1024, 931, 762, 735, 648, 604 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,42 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 7,31–7,25 (m, 1H); 6,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,46 (s, 1H); 2,72–2,65 (m, 1H); 1,70–1,64 (m, 2H); 1,62–1,53 (m, 2H); 1,52–1,44 (m, 1H); 1,12–0,99 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 138,5; 134,5; 133,2; 132,5; 130,0; 127,6; 127,5; 127,2; 123,1; 122,6; 112,3; 111,0; 56,4; 33,8; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{20}Br_2N_3^+$: 448,0018 $[M+H]^+$; encontrado 448,0022.

2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-8-bromo-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**161l**)



161l

161l foi obtido a partir de 2-amino-3-bromopiridina (0,50 mmol; 0,086 g), piperonal (0,50 mmol; 0,076 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 23% de rendimento (0,048 g) como um sólido branco (p.f.: 163-164 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 20% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,29 (10% AcOEt/Hexano).

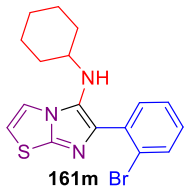
FT-IR (ATR): v 3307, 2927, 2854, 1556, 1502, 1489, 1464, 1433, 1394, 1342, 1252, 1221, 1072, 1038, 931, 895, 866, 820, 762, 735, 660, 636, 625 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H); 7,39 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,00 (s, 2H); 3,23 (s, 1H); 2,95–2,88 (m, 1H); 1,80–1,74 (m, 2H); 1,70–1,65 (m, 2H); 1,59–1,53 (m, 1H); 1,26–1,09 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 147,8; 147,2; 138,7; 137,2; 127,8; 126,4; 125,7; 122,2; 121,3; 111,7; 111,2; 108,3; 108,2; 101,1; 56,8; 34,1; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{21}BrN_3O_2^+$: 414,0812 $[M+H]^+$; encontrado 414,0821.

6-(2-bromofenil)-*N*-ciclohexilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-amina (**161m**)



161m

161m foi obtido a partir de 2-aminotiazol (0,50 mmol; 0,050 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 44% de rendimento (0,083 g) como um óleo laranja (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (30% AcOEt/Hexano).

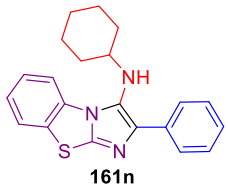
FT-IR (ATR): v 3109, 2927, 2852, 1672, 1543, 1477, 1375, 1240, 1180, 1024, 858, 760, 735, 660, 623, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,40 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 7,25 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 3,31 (s, 1H); 2,75–2,67 (m, 1H); 1,74–1,67 (m, 2H); 1,64–1,57 (m, 2H); 1,53–1,47 (m, 1H); 1,17–1,07 (m, 3H); 1,07–0,99 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 144,2; 132,8; 132,6; 129,5; 128,3; 127,5; 122,9; 117,3; 112,5; 57,1; 33,7; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{19}BrN_3S^+$: 376,0478 $[M+H]^+$; encontrado 376,0484.

N-ciclohexil-2-fenilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol-3-amina (**161n**)



161n

161n foi obtido a partir de 2-aminobenzotiazol (0,50 mmol; 0,075 g), benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 47% de rendimento (0,082 g) como um sólido amarelado (p.f.: 106-108 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 20% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,46 (20% AcOEt/Hexano).

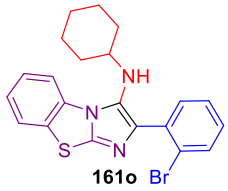
FT-IR (ATR): v 2927, 2850, 1689, 1599, 1500, 1373, 1315, 1186, 1068, 1024, 746, 698, 658 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H); 7,93–7,89 (m, 2H); 7,68 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H); 7,47–7,42 (m, 3H); 7,36–7,28 (m, 2H); 3,29 (s, 1H); 3,00 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H); 1,95–1,89 (m, 2H); 1,73–1,66 (m, 2H); 1,62–1,55 (m, 1H); 1,62–1,55 (m, 1H); 1,29–1,20 (m, 2H); 1,20–1,11 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 143,4; 137,6; 134,2; 133,3; 130,4; 129,5; 128,5; 126,8; 126,5; 126,3; 125,9; 124,4; 124,0; 121,5; 113,9; 57,6; 33,7; 25,7; 24,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{22}N_3S^+$: 348,1529 $[M+H]^+$; encontrado 348,1533.

2-(2-bromofenil)-*N*-ciclohexilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol-3-amina (**161o**)



161o foi obtido a partir de 2-aminobenzotiazol (0,50 mmol; 0,075 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 64% de rendimento (0,137 g) como um óleo marrom escuro (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 20% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,54 (20% AcOEt/Hexano).

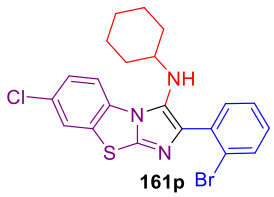
FT-IR (ATR): v 2927, 2852, 1693, 1572, 1489, 1373, 1259, 1205, 1018, 744, 650, 615 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,73 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 7,52–7,45 (m, 1H); 7,43 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 7,40–7,35 (m, 1H); 7,30–7,24 (m, 1H); 3,34 (s, 1H); 2,84–2,76 (m, 1H); 1,84–1,77 (m, 2H); 1,63–1,56 (m, 2H); 1,52–1,46 (m, 1H); 1,16–1,08 (m, 3H); 1,07–1,00 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 143,0; 133,1; 132,8; 132,6; 130,7; 130,3; 129,5; 127,9; 127,6; 126,1; 124,7; 124,0; 122,8; 114,3; 57,1; 33,4; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{21}BrN_3S^+$: 426,0634 $[M+H]^+$; encontrado 426,0640.

2-(2-bromofenil)-7-cloro-*N*-ciclohexilbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiazol-3-amina (**161p**)



161p foi obtido a partir de 2-amino-6-clorobenzotiazol (0,50 mmol; 0,092 g), 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 59% de rendimento (0,136 g) como um óleo amarelo (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 20% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,32 (10% AcOEt/Hexano).

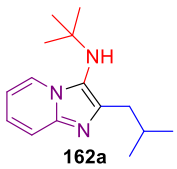
FT-IR (ATR): v 2929, 2852, 1693, 1593, 1564, 1489, 1371, 1309, 1265, 1205, 1097, 1028, 816, 764, 737, 644 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H); 7,46 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H); 7,43 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 7,28 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 3,35 (s, 1H); 2,80–2,70 (m, 1H); 1,82–1,75 (m, 2H); 1,63–1,55 (m, 2H); 1,52–1,47 (m, 1H); 1,17–1,06 (m, 3H); 1,06–0,98 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 142,7; 132,9; 132,6; 131,8; 131,6; 130,7; 130,4; 129,8; 127,7; 126,6; 123,7; 122,8; 115,1; 57,1; 33,4; 25,6; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{20}BrClN_3S^+$: 460,0244 $[M+H]^+$; encontrado 460,0254.

N-(terc-Butil)-2-isobutilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162a**)



162a

162a foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,50 mmol; 0,057 mL), em 90% de rendimento (0,110 g) como um sólido branco (p.f.: 109-111 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,24 (50% AcOEt/Hexano).

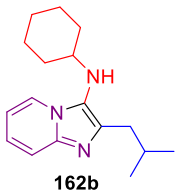
FT-IR (ATR): v 3234, 2954, 2868, 1560, 1500, 1466, 1385, 1358, 1340, 1281, 1215, 796, 758, 741, 679, 609 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,14 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H); 6,78 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 2,75 (s, 1H); 2,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,29 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H); 1,22 (s, 9H); 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,4; 139,7; 124,1; 124,0; 123,4; 116,4; 111,2; 55,7; 36,8; 30,5; 28,7; 22,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{24}N_3^+$: 246,1965 $[M+H]^+$; encontrado 246,1970.

N-Ciclohexil-2-isobutilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162b**)



162b

162b foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 87% de rendimento (0,118 g) como um óleo marrom (*ref.* 258) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3226, 2926, 2850, 1630, 1568, 1498, 1464, 1350, 1271, 1209, 1178, 1109, 816, 750, 739, 665, 609 cm^{-1}.

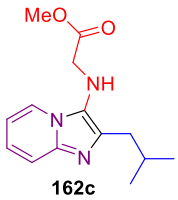
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,51 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,10 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,76 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 2,93–2,86 (m, 1H); 2,84 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 2,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,24 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H); 1,93–1,82 (m, 2H); 1,81–1,67 (m, 2H); 1,70–1,56 (m, 1H); 1,34–1,12 (m, 6H); 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 138,1; 125,3; 123,4; 122,5; 116,6; 116,6; 111,3; 57,2; 36,4; 34,3; 28,8; 25,8; 24,9; 22,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{26}N_3^+$: 272,2121 $[M+H]^+$; encontrado 272,2124.

[258] Ghorbani-Vaghei, R.; Amiri, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, E372.

(2-isobutilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**162c**)



162c

162c foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 86% de rendimento (0,112 g) como um óleo amarelo (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 80% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (70% AcOEt/Hexano).

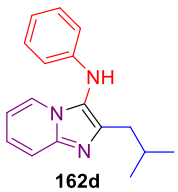
FT-IR (ATR): v 3234, 2954, 2868, 1745, 1633, 1577, 1504, 1437, 1350, 1277, 1209, 1007, 920, 754, 737, 633, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,51 (dt, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,13 (ddd, *J* = 9,1, 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,80 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 3,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,57 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H); 2,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,20 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H); 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,3; 141,1; 138,2; 125,4; 123,9; 122,5; 116,7; 111,6; 52,2; 50,0; 36,1; 28,8; 22,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{20}N_3O_2^+$: 262,1550 $[M+H]^+$; encontrado 262,1545.

2-Isobutil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162d**)



162d

162d foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 83% de rendimento (0,110 g) como um sólido branco (p.f.: 148-150 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,24 (30% AcOEt/Hexano).

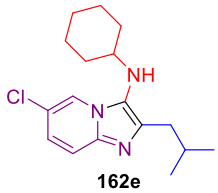
FT-IR (ATR): v 3201, 3170, 2956, 1684, 1601, 1579, 1497, 1462, 1392, 1342, 1300, 1211, 1169, 841, 754, 741, 696, 646 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,83 (s, 1H); 7,80 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,50 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,14–7,08 (m, 2H); 6,84 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,69 (tt, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H); 6,45–6,40 (m, 2H); 2,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,08 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H); 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 146,8; 141,8; 141,0; 129,7; 124,1; 123,2; 120,1; 118,6; 117,1; 113,2; 111,9; 36,3; 28,3; 23,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{20}N_3^+$: 266,1652 $[M+H]^+$; encontrado 266,1655.

6-Cloro-*N*-ciclohexil-2-isobutilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162e**)



162e

162e foi obtido a partir de 2-amino-5-cloropiridina (0,50 mmol; 0,064 g), isovaleraldeído (0,50 mmol; 0,055 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 99% de rendimento (0,153 g) como um sólido branco (p.f.: 92-93 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 30% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

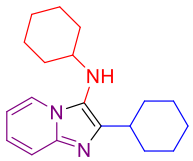
FT-IR (ATR): v 3244, 2929, 2852, 1574, 1497, 1448, 1408, 1367, 1315, 1273, 1201, 1051, 814, 800, 727, 683, 609 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,39 (dd, *J* = 9,4, 0,8 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 9,4, 1,9 Hz, 1H); 2,90–2,85 (m, 1H); 2,83 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 2,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,19 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H); 1,88–1,82 (m, 2H); 1,78–1,71 (m, 2H); 1,65–1,59 (m, 1H); 1,29–1,13 (m, 5H); 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 139,9; 139,5; 125,8; 124,3; 120,4; 119,6; 117,1; 57,2; 36,5; 34,3; 28,8; 25,7; 24,9; 22,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{25}ClN_3^+$: 306,1732 $[M+H]^+$; encontrado 306,1736.

N,2-Diciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162f**)



162f

162f foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 99% de rendimento (0,147 g) como um sólido branco (p.f.: 149-150 ºC; lit. p.f.: não reportado) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (50% AcOEt/Hexano).

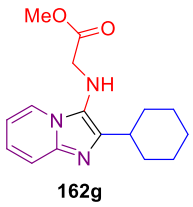
FT-IR (ATR): v 3244, 2933, 2848, 1574, 1498, 1448, 1402, 1344, 1306, 1269, 1217, 1178, 1117, 889, 804, 754, 741, 661, 617 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,10 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,76 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 2,88–2,84 (m, 2H); 2,79–2,72 (m, 1H); 1,92–1,72 (m, 11H); 1,66–1,60 (m, 1H); 1,44–1,36 (m, 3H); 1,29–1,19 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 143,5; 141,1; 123,4; 123,3; 122,6; 116,8; 111,3; 57,2; 36,3; 34,2; 32,9; 26,9; 25,9; 25,8; 24,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{28}N_3^+$: 298,2278 $[M+H]^+$; encontrado 298,2277.

(2-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**162g**)



162g

162g foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 86% de rendimento (0,123 g) como um óleo amarelo (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (50% AcOEt/Hexano).

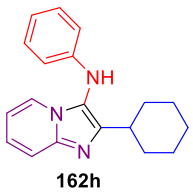
FT-IR (ATR): v 2926, 2850, 1745, 1633, 1574, 1504, 1446, 1346, 1273, 1205, 1174, 1128, 1005, 754, 737, 638, 600 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,21–7,15 (m, 1H); 6,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 3,82–3,79 (m, 5H); 3,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H); 2,92–2,82 (m, 1H); 1,92–1,86 (m, 2H); 1,86–1,80 (m, 4H); 1,79–1,73 (m, 1H); 1,48–1,35 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,2; 140,9; 124,4; 123,6; 122,6; 117,1; 116,7; 112,0; 52,3; 50,5; 50,3; 36,2; 32,8; 26,7; 26,5; 25,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{22}N_3O_2^+$: 288,1707 $[M+H]^+$; encontrado 288,1705.

2-Ciclohexil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162h**)



162h

162h foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 88% de rendimento (0,128 g) como um sólido branco (p.f.: 171-173 ºC; lit. p.f.: 178 ºC, *ref.* 154) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,46 (50% AcOEt/Hexano).

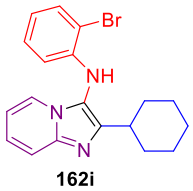
FT-IR (ATR): v 3201, 3172, 3093, 2989, 2927, 2852, 1684, 1601, 1570, 1495, 1444, 1398, 1342, 1308, 1259, 752, 741, 696 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,81 (s, 1H); 7,79 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,50 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,19 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,15–7,09 (m, 2H); 6,82 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,69 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H); 6,44–6,39 (m, 2H); 2,70 (tt, *J* = 11,8, 3,4 Hz, 1H); 1,80–1,72 (m, 4H); 1,69–1,59 (m, 3H); 1,33–1,16 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 147,0; 146,3; 141,8; 129,8; 124,1; 123,1; 118,5; 118,2; 117,2; 113,1; 111,9; 36,4; 32,6; 26,6; 26,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{22}N_3^+$: 292,1808 $[M+H]^+$; encontrado 292,1812.

N-(2-bromofenil)-2-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162i**)



162i

162i foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), ciclohexanocarbaldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e 1-bromo-2-isocianobenzeno (0,50 mmol; 0,091 g), em 92% de rendimento (0,171 g) como um sólido branco (p.f.: 148-149 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,46 (30% AcOEt/Hexano).

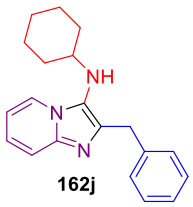
FT-IR (ATR): v 3263, 2924, 1593, 1572, 1487, 1446, 1348, 1286, 1020, 752, 737, 652, 615 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,69 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,55 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H); 7,25 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 1,3 Hz, 1H); 7,05 (ddd, *J* = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H); 6,80 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,74 (ddd, *J* = 8,0, 7,3, 1,5 Hz, 1H); 6,13 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H); 5,98 (s, 1H); 2,81 (tt, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 1H); 1,92–1,85 (m, 2H); 1,85–1,69 (m, 5H); 1,41–1,25 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 142,4; 142,3; 132,8; 128,8; 125,1; 122,4; 120,6; 117,2; 116,3; 113,1; 112,4; 109,4; 36,5; 32,4; 26,5; 25,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{21}BrN_3^+$: 370,0913 $[M+H]^+$; encontrado 370,0914.

2-Benzil-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162j**)



162j

162j foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), fenilacetaldeído (0,50 mmol; 0,060 g) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 63% de rendimento (0,097 g) como um sólido branco (p.f.: 124-125 ºC; lit. p.f.: não reportado*)* após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (50% AcOEt/Hexano).

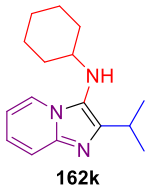
FT-IR (ATR): v 3244, 2926, 2854, 1585, 1495, 1454, 1348, 1254, 1142, 1115, 841, 750, 735, 704, 692, 667, 617 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,55–7,49 (m, 1H); 7,34–7,26 (m, 4H); 7,23–7,18 (m, 1H); 7,15–7,09 (m, 1H); 6,81–6,75 (m, 1H); 4,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H); 2,79 (s, 1H); 2,66 (s, 1H); 1,82–1,66 (m, 4H); 1,62–1,58 (m, 1H); 1,22–1,12 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 139,6; 137,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 126,2; 125,5; 123,6; 122,6; 116,8; 116,8; 111,5; 57,3; 34,2; 34,0; 34,0; 25,7; 24,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{24}N_3^+$: 306,1965 $[M+H]^+$; encontrado 306,1966.

N-Ciclohexil-2-isopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162k**)



162k

162k foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isobutiraldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 74% de rendimento (0,096 g) como um óleo amarelo (*ref.* 249) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (50% AcOEt/Hexano).

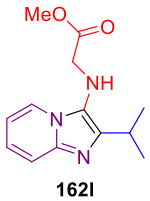
FT-IR (ATR): v 3244, 2962, 2933, 2856, 1630, 1572, 1504, 1448, 1396, 1342, 1269, 1230, 1184, 1113, 1065, 953, 889, 806, 756, 739, 696, 621 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,54 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,09 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,75 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 3,16 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H); 2,92–2,84 (m, 1H); 2,83 (s, 1H); 1,91–1,85 (m, 2H); 1,80–1,73 (m, 2H); 1,66–1,60 (m, 1H); 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 1,30–1,15 (m, 5H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 144,3; 141,2; 123,2; 123,1; 122,6; 116,8; 111,3; 57,2; 34,3; 26,1; 25,8; 24,9; 22,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{24}N_3^+$: 258,1965 $[M+H]^+$; encontrado 258,1967.

(2-isopropilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**162l**)



162l

162l foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isobutiraldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 83% de rendimento (0,102 g) como um óleo amarelo (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (50% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (70% AcOEt/Hexano).

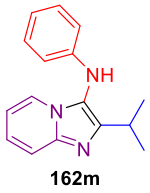
FT-IR (ATR): v 3359, 3232, 2964, 2873, 1743, 1633, 1574, 1504, 1439, 1396, 1350, 1275, 1207, 1068, 756, 739, 634, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,60 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,17 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,80 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,56 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H); 3,25 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,3; 143,9; 141,0; 124,2; 123,4; 122,6; 116,7; 111,9; 52,2; 50,1; 26,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{18}N_3O_2^+$: 248,1394 $[M+H]^+$; encontrado 248,1399.

2-Isopropil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162m**)



162m

162m foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), isobutiraldeído (0,50 mmol; 0,061 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 78% de rendimento (0,098 g) como um sólido branco (p.f.: 204-206 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 70% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano).

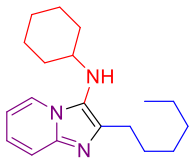
FT-IR (ATR): v 3197, 3159, 3082, 2980, 2926, 1599, 1576, 1498, 1396, 1346, 1327, 1257, 1159, 1066, 947, 754, 739, 696, 633, 604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,83 (dt, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,51 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H); 7,15–7,09 (m, 2H); 6,83 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,69 (tt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H); 6,45–6,39 (m, 2H); 3,03 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 147,1; 146,9; 141,8; 129,8; 124,1; 123,1; 118,5; 118,1; 117,2; 113,1; 112,0; 26,6; 22,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{18}N_3^+$: 252,1495 $[M+H]^+$; encontrado 252,1492.

N-Ciclohexil-2-hexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162n**)



162n

162n foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), heptanal recém-destilado (0,50 mmol; 0,071 mL) e isocianeto de ciclohexila (0,50 mmol; 0,062 mL), em 83% de rendimento (0,124 g) como um óleo marrom (*ref.* 258) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,33 (50% AcOEt/Hexano).

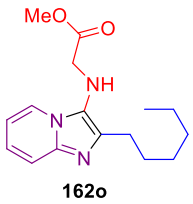
FT-IR (ATR): v 3226, 2924, 2850, 1631, 1574, 1502, 1448, 1398, 1344, 1273, 1093, 889, 808, 754, 739, 665, 633 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,18 (ddd, *J* = 8,8, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 2,94–2,83 (m, 2H); 2,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 1,93–1,85 (m, 2H); 1,85–1,74 (m, 4H); 1,67–1,61 (m, 1H); 1,45–1,37 (m, 2H); 1,39–1,29 (m, 4H); 1,31–1,17 (m, 5H); 0,95–0,85 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 140,6; 124,6; 124,3; 122,6; 116,3; 111,9; 57,3; 34,3; 31,7; 29,5; 29,5; 26,9; 25,8; 24,9; 22,6; 14,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{30}N_3^+$: 300,2434 $[M+H]^+$; encontrado 300,2436.

(2-hexilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)glicinato de metila (**162o**)



162o

162o foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), heptanal recém-destilado (0,50 mmol; 0,071 mL) e isocianoacetato de metila (0,50 mmol; 0,046 mL), em 77% de rendimento (0,112 g) como um óleo amarelo (inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (70% de AcOEt/Hexano a 90% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,30 (70% AcOEt/Hexano).

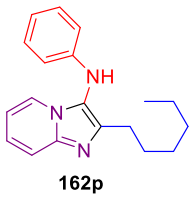
FT-IR (ATR): v 3215, 2927, 1745, 1633, 1577, 1502, 1439, 1348, 1205, 1005, 754, 739, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 7,52–7,47 (m, 1H); 7,15–7,09 (m, 1H); 6,79 (tt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 3,79 (dd, *J* = 5,8, 1,2 Hz, 2H); 3,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H); 3,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H); 2,75 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 2H); 1,79–1,71 (m, 2H); 1,43–1,36 (m, 2H); 1,36–1,26 (m, 4H); 0,91–0,85 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 172,3; 141,2; 139,2; 124,7; 123,7; 122,5; 116,7; 111,6; 52,2; 50,2; 50,0; 31,7; 29,7; 29,4; 27,1; 22,6; 14,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{24}N_3O_2^+$: 290,1863 $[M+H]^+$; encontrado 290,1871.

2-Hexil-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina (**162p**)



162p

162p foi obtido a partir de 2-aminopiridina (0,50 mmol; 0,047 g), heptanal recém-destilado (0,50 mmol; 0,071 mL) e isocianeto de fenila (0,50 mmol; 0,053 mL), em 63% de rendimento (0,093 g) como um sólido branco (p.f.: 148-149 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,42 (50% AcOEt/Hexano).

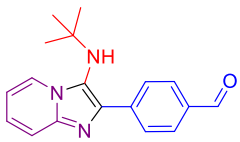
FT-IR (ATR): v 3159, 3084, 2985, 2852, 2926, 1684, 1601, 1579, 1495, 1402, 1348, 1308, 1254, 750, 694, 650, 600 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85–7,80 (m, 2H); 7,49 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H); 7,14–7,08 (m, 2H); 6,84 (td, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 1H); 6,69 (tt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H); 6,42 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 2H); 2,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,64 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,28–1,22 (m, 2H); 1,22–1,17 (m, 4H); 0,83–0,77 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 146,9; 141,8; 141,7; 129,7; 124,1; 123,1; 119,6; 118,6; 117,1; 113,2; 111,9; 31,5; 29,0; 29,0; 27,0; 22,5; 14,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{19}H_{24}N_3^+$: 294,1965 $[M+H]^+$; encontrado 294,1964.

4-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzaldeído (**164a**)



164a

164a foi obtido a partir de 2-aminopiridina (2,50 mmol; 0,235 g), tereftalaldeído (2,50 mmol; 0,335 g) e isocianeto de *terc*-butila (2,50 mmol; 0,283 mL), em 41% de rendimento (0,301 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 135-137 ºC; lit. p.f.: 140-142 ºC, *ref.* 211) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,52 (50% AcOEt/Hexano).

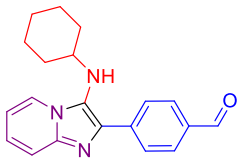
FT-IR (ATR): v 3325, 2959, 2832, 2737, 1684, 1601, 1545, 1498, 1438, 1388, 1361, 1332, 1197, 1169, 1098, 1074, 908, 833, 755, 737, 687 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10,01 (s, 1H); 8,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H); 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,25–7,19 (m, 1H); 6,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,79 (s, 1H); 1,02 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 192,6; 141,5; 141,4; 136,4; 134,5; 129,3; 127,9; 125,6; 124,7; 124,4; 116,9; 111,5; 56,1; 30,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{18}H_{20}N_3O^+$: 294,1601 $[M+H]^+$; encontrado 294,1616.

4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzaldeído (**164b**)



164b

164b foi obtido a partir de 2-aminopiridina (2,50 mmol; 0,235 g), tereftalaldeído (2,50 mmol; 0,335 g) e isocianeto de ciclohexila (2,50 mmol; 0,311 mL), em 44% de rendimento (0,350 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 186-188 ºC; lit. p.f.: 126-128 ºC, *ref.* 211) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (50% AcOEt/Hexano).

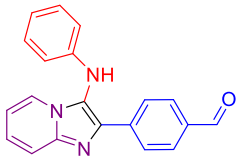
FT-IR (ATR): v 3291, 3226, 3037, 3099, 3070, 2927, 2850, 2727, 1685, 1599, 1557, 1444, 1333, 1302, 1211, 1167, 1097, 840, 753, 738, 687 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 10,04 (s, 1H); 8,29 (dt, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 2H); 8,13–8,06 (m, 1H); 7,98–7,93 (m, 2H); 7,55 (dt, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H); 7,17 (ddd, *J* = 9,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,81 (ddd, *J* = 6,8, 5,8, 1,2 Hz, 1H); 3,12 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 3,02–2,94 (m, 1H); 1,86–1,80 (m, 2H); 1,74–1,67 (m, 2H); 1,65–1,56 (m, 1H); 1,31–1,22 (m, 2H); 1,23–1,11 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 192,0; 142,0; 140,8; 135,2; 134,9; 130,1; 130,0; 127,2; 126,3; 124,6; 122,7; 117,8; 112,0; 57,1; 34,3; 25,7; 24,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{22}N_3O^+$: 320,1757 $[M+H]^+$; encontrado 320,1774.

4-(3-(fenilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzaldeído (**164c**)



164c

164c foi obtido a partir de 2-aminopiridina (2,50 mmol; 0,235 g), tereftalaldeído (2,50 mmol; 0,335 g) e isocianeto de fenila (2,50 mmol; 0,265 mL), em 51% de rendimento (0,400 g) como um sólido amarelo (p.f.: 169-171 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 60% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,31 (50% AcOEt/Hexano).

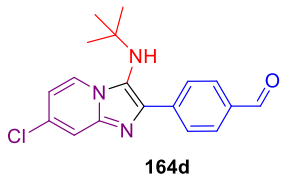
FT-IR (ATR): v 3206, 3084, 3052, 2979, 2911, 1689, 1600, 1496, 1429, 1383, 1340, 1302, 1247, 1207, 838, 755, 732, 684 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,95 (s, 1H); 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,85–7,80 (m, 3H); 7,64 (dd, *J* = 9,2, 1,1 Hz, 1H); 7,28–7,19 (m, 3H); 6,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,78 (td, *J* = 6,7, 1,1 Hz, 1H); 6,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,80 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 191,9; 144,2; 143,0; 139,4; 137,8; 135,3; 130,0; 130,0; 127,3; 125,7; 122,9; 120,2; 119,5; 117,9; 113,5; 112,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{20}H_{16}N_3O^+$: 314,1288 $[M+H]^+$; encontrado 314,1307.

4-(3-(*terc*-butilamino)-7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzaldeído (**164d**)



164d

164d foi obtido a partir de 2-amino-4-cloropiridina (2,50 mmol; 0,321 g), tereftalaldeído (2,50 mmol; 0,335 g) e isocianeto de *terc*-butila (2,50 mmol; 0,283 mL), em 43% de rendimento (0,352 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 144-146 ºC; inédito) após cromatografia em coluna de sílica gel (20% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,50 (30% AcOEt/Hexano).

FT-IR (ATR): v 3669, 3291, 2971, 2901, 1681, 1603, 1386, 1335, 1304, 1210, 1168, 1062, 929, 842, 785, 741 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 10,04 (s, 1H); 8,17–8,12 (m, 3H); 7,95 (dt, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 2H); 7,54 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H); 6,79 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H); 3,09 (s, 1H); 1,06 (s, 9H) ppm.

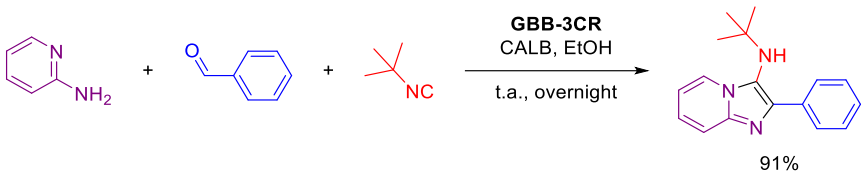
RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 192,0; 142,0; 141,0; 138,8; 135,3; 131,2; 129,8; 128,4; 128,4; 124,8; 123,9; 116,4; 113,5; 56,8; 30,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{18}H_{19}ClN_3O^+$: 328,1211 $[M+H]^+$; encontrado 328,1231.

5.5 Cálculos de métricas de Química Verde

Comparação de métodos reportados na literatura para a síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas com métodos já relatados:

1. Cálculo para a síntese de *N*-(*terc*-butil)-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina em EtOH com CALB (*ref.* 208)



Reagentes	**Massa, mg**	**Produto e resíduo**	**Massa, mg**
2-aminopiridina	50,00	Produto	128,22
Benzaldeído	67,61	CALB recuperado	40,00
Isocianeto de *terc*-butila	72,50	Resíduo	1.639,89
CALB	40,00	**Total**	1.808,11
EtOH (2 mL)	1.578,00		
Total	1.808,11		

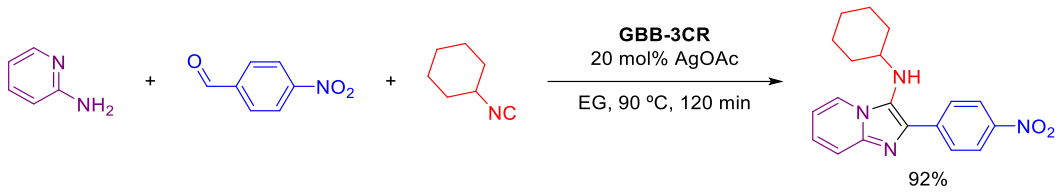
$$\textbf{fator} - \textbf{E} = \frac{1.639{,}89 \text{ mg de resíduo produzido}}{128{,}22 \text{ mg de produto}} = 12{,}79$$

$$\textbf{Intensidade de massa} = \frac{1.808{,}11 \text{ mg de reagentes utilizado}}{168{,}22 \text{ mg de CALB} + \text{produto}} = 10{,}75$$

Observações:

- O catalisador CALB foi recuperado e reutilizado, portanto, não foi considerado como resíduo nos cálculos.
- O cálculo não considerou o AcOEt (2x5 mL) utilizado na lavagem durante a filtração com Celite.
- O cálculo não considerou o sistema de solvente AcOEt/Hexano utilizado para a cromatografia em coluna.

2. Cálculo para a síntese de *N*-ciclohexil-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina em etilenoglicol (EG) com AgOAc (*ref.* 209)



Reagentes	Massa, mg	Produto e resíduo	Massa, mg
2-aminopiridina	94,12	Produto	309,48
4-nitrobenzaldeído	151,12	Resíduo	3.408,31
Isocianeto de ciclohexila	109,17	**Total**	3.717,79
AgOAc	33,38		
EG (3 mL)	3.330,00		
Total	3.717,79		

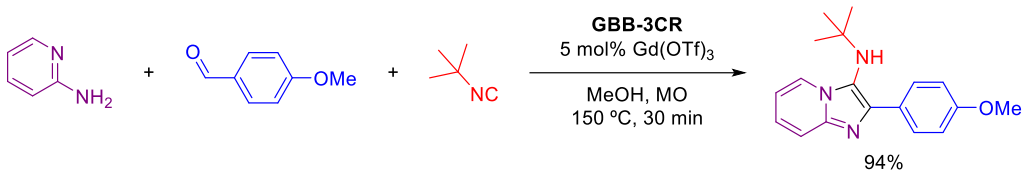
$$\textbf{fator} - \textbf{E} = \frac{3.408{,}31 \text{ mg de resíduo produzido}}{309{,}48 \text{ mg de produto}} = 11{,}01$$

$$\textbf{Intensidade de massa} = \frac{3.717{,}79 \text{ mg de reagentes utilizado}}{309{,}48 \text{ mg de produto}} = 12{,}01$$

Observação:

- O cálculo não considerou o sistema de solvente AcOEt/Hexano (4:6) utilizado para a cromatografia em coluna.

3. Cálculo para a síntese de *N*-(*terc*-butil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina em MeOH com $Gd(OTf)_3$ (*ref.* 146)



Reagentes	Massa, mg	Produto e resíduo	Massa, mg
2-aminopiridina	47,06	Produto	138,83
4-metoxIbenzaldeído	68,07	Resíduo	1.220,98
Isocianeto de *terc*-butila	41,57	**Total**	1.359,81
$Gd(OTf)_3$	15,11		
MeOH (1,5 mL)	1.188,00		
Total	1.359,81		

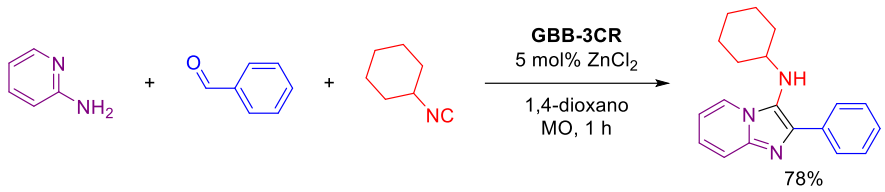
$$\textbf{fator} - \textbf{E} = \frac{1.220{,}98 \text{ mg de resíduo produzido}}{138{,}83 \text{ mg de produto}} = 8{,}79$$

$$\textbf{Intensidade de massa} = \frac{1.359{,}81 \text{ mg de reagentes utilizado}}{138{,}83 \text{ mg de produto}} = 9{,}79$$

Observação:

- O cálculo não considerou o sistema de solvente AcOEt/Hexano (gradiente 0 a 50%) utilizado para a cromatografia em coluna.

4. Cálculo para a síntese de *N*-ciclohexil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina em 1,4-dioxano com $ZnCl_2$ (*ref.* 155)



Reagentes	Massa, mg	Produto e resíduo	Massa, mg
2-aminopiridina	125,00	Produto	302,30
Benzaldeído	141,14	Resíduo	2.178,58
Isocianeto de ciclohexila	145,20	**Total**	2.480,88
$ZnCl_2$	9,54		
1,4-dioxano (2 mL)	2.060,00		
Total	2.480,88		

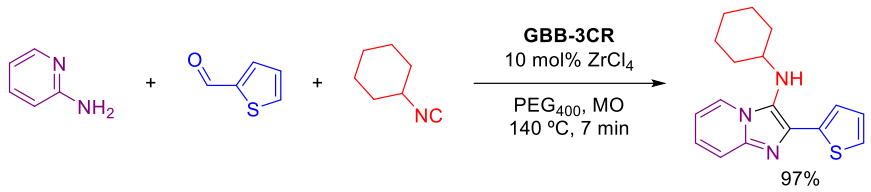
$$\textbf{fator} - \textbf{E} = \frac{2.178{,}58 \text{ mg de resíduo produzido}}{302{,}30 \text{ mg de produto}} = 7{,}21$$

$$\textbf{Intensidade de massa} = \frac{2.480{,}88 \text{ mg de reagentes utilizado}}{302{,}30 \text{ mg de produto}} = 8{,}21$$

Observações:

- O cálculo não considerou o sistema solvente AcOEt/Hexano utilizado para gerar o produto na forma de precipitado.
- O cálculo não considerou o sistema de solvente 30% AcOEt/Hexano, ou 5% MeOH/$CHCl_3$ utilizado para a cromatografia em coluna.

5. Cálculo para a síntese de *N*-ciclohexil-2-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina em PEG_{400} com $ZrCl_4$ (*ref.* 148)



Reagentes	Massa, mg	Produto e resíduo	Massa, mg
2-aminopiridina	94,12	Produto	288,50
2-tiofenocarboxaldeído	112,15	Resíduo	1.180,24
Isocianeto de ciclohexila	109,17	**Total**	1.468,74
$ZrCl_4$	23,30		
PEG_{400} (1 mL)	1.130,00		
Total	1.468,74		

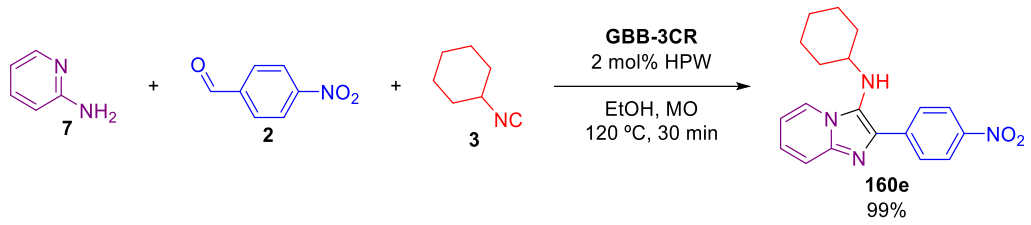
$$\textbf{fator} - \textbf{E} = \frac{1.180{,}24 \text{ mg de resíduo produzido}}{288{,}50 \text{ mg de produto}} = 4{,}09$$

$$\textbf{Intensidade de massa} = \frac{1.468{,}74 \text{ mg de reagentes utilizado}}{288{,}50 \text{ mg de produto}} = 5{,}09$$

Observações:

- O cálculo não considerou o solvente AcOEt (60 mL) utilizado na etapa de extração.
- O cálculo não considerou o sistema de solvente acetato AcOEt/Hexano (1:1,5) utilizado para a cromatografia em coluna.

6. Cálculo para a síntese de *N*-ciclohexil-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-amina em EtOH com HPW (**Este Trabalho**)



Reagentes	Massa, mg	Produto e resíduo	Massa, mg
2-aminopiridina	47,06	Produto	166,52
4-nitrobenzaldeído	75,56	Resíduo	433,99
Isocianeto de ciclohexila	54,59	**Total**	600,51
HPW	28,80		
EtOH (0,5 mL)	394,50		
Total	600,51		

$$\textbf{fator} - \textbf{E} = \frac{433{,}99 \text{ mg de resíduo produzido}}{166{,}52 \text{ mg de produto}} = 2{,}61$$

$$\textbf{Intensidade de massa} = \frac{600{,}51 \text{ mg de reagentes utilizado}}{166{,}52 \text{ mg de produto}} = 3{,}61$$

Observação:

- Cálculo não considerou o sistema de solvente AcOEt/Hexano utilizado para a cromatografia em coluna.

Capítulo IV

Tiazolidinonas: Novos *insights* da síntese em micro-ondas, atividades de fitotoxicidade, estudos computacionais e derivados híbridos

1. Revisão bibliográfica

1.1 Tiazolidinonas

Os heterocíclicos são uma classe de compostos de grande interesse para os químicos orgânicos sintéticos, sendo candidatos promissores a novos fármacos devido à sua ampla presença em diversos medicamentos disponíveis comercialmente.[259] Essas estruturas possuem propriedades únicas que influenciam as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tais como lipofilicidade, polaridade, capacidade de formação de ligações de hidrogênio e perfis toxicológicos.[260] Entre eles, os anéis multi-heterocíclicos de cinco membros destacam-se como estruturas privilegiadas na descoberta de novos compostos naturais e no desenvolvimento de uma variedade de compostos sintéticos com um amplo espectro de atividades biológicas promissoras.[261]

Entre os heterocíclicos de cinco membros, evidencia-se o núcleo da tiazolidinona, caracterizado pela presença de dois heteroátomos, enxofre e nitrogênio, e um grupo carbonila no carbono quatro, como observa-se nos derivados de rodanina (**171**) e de tiazolidina-2,4-diona (**172**) (Figura 76).[262] Essas estruturas privilegiadas exibem um amplo espectro de atividades biológicas e estão presentes em diversos compostos medicinais, incluindo a etozolina (anti-hipertensivo), ralitolina (anticonvulsivante), tiazolidomicina (antibacteriano) e medicamentos para o tratamento do diabetes mellitus tipo II, como pioglitazona, epalrestato, ciglitazona e rosiglitazona (Figura 77).[263]

[259] a) Rotella, D. P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2021**, *134*, 149. b) Karthikeyan, S.; Grishina, M.; Kandasamy, S.; Mangaiyarkarasi, R.; Ramamoorthi, A.; Chinnathambi, S.; Pandian, G. N.; John Kennedy, L. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2023**, *41*, 14599.
[260] a) Kabir, E.; Uzzaman, M. *Results Chem.* **2022**, *4*, 100606. b) Kumaraswamy, B.; Hemalatha, K.; Pal, R.; Matada, G. S. P.; Hosamani, K. R.; Aayishamma, I.; Aishwarya, N. V. S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *275*, 116561.
[261] a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442. b) Rusu, A.; Moga, I.-M.; Uncu, L.; Hancu, G. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 2554.
[262] a) Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378. b) Seboletswe, P.; Cele, N.; Singh, P. *ChemMedChem* **2023**, *18*, e202200618.
[263] a) Mendgen, T.; Steuer, C.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 743. b) Long, N.; Le Gresley, A.; Wren, S. P. *ChemMedChem* **2021**, *16*, 1716.

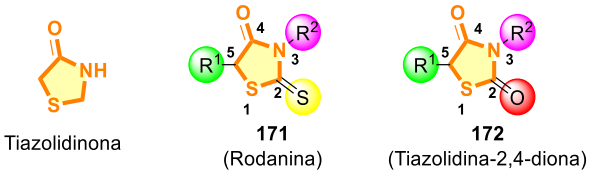


Figura 76. Estrutura dos derivados de tiazolidinona.

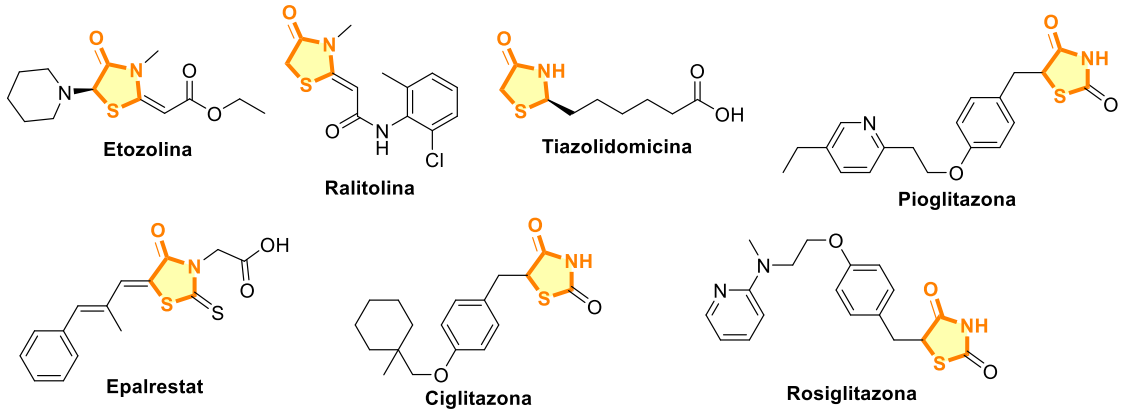


Figura 77. Exemplos selecionados de medicamentos comerciais contendo o núcleo de tiazolidinona.

Os derivados da rodanina (2-tioxotiazolidin-4-ona) apresentam uma variedade abrangente de compostos bioativos, incluindo propriedades antivirais,[264] antimaláricas,[265] antimicrobianas,[266] anti-inflamatórias,[267] anticancerígenas,[268] antidiabéticas,[269] antibacterianas[270] e antifúngicas.[271] Alguns derivados à base de rodanina também atuam como inibidores de protease do vírus da hepatite-C (HCV),[272] de UDP-*N*-acetilmuramato/*L*-alanina ligase,[273] de histidina descarboxilase,[274] de aldose/aldeído redutase[275] e de *β*-lactamase.[276]

[264] Gentili, V.; Turrin, G.; Marchetti, P.; Rizzo, S.; Schiuma, G.; Beltrami, S.; Cristofori, V.; Illuminati, D.; Compagnin, G.; Trapella, C.; Rizzo, R.; Bortolotti, D.; Fantinati, A. *Bioorg. Chem.* **2022**, *119*, 105518.
[265] Kumar, G.; Banerjee, T.; Kapoor, N.; Surolia, N.; Surolia, A. *IUBMB Life* **2010**, *62*, 204.
[266] Khamitova, A.; Berillo, D.; Lozynskyi, A.; Konechnyi, Y.; Mural, D.; Georgiyants, V.; Lesyk, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2024**, *24*, 531.
[267] Zhu, L.; Ye, C.; Chen, S.; Fang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, T. *Chem. Biodivers.* **2024**, *21*, e202301844.
[268] Los, O. V.; Sinenko, V. O.; Kobzar, O. L.; Zhirnov, V. V.; Vovk, A. I.; Brovarets, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 484.
[269] Kamar, A.K.D.B.A.; Ju Yin, L.; Tze Liang, C.; Tjin Fung, G.; Avupati, V. R. *Med. Drug Discov.* **2022**, *15*, 100131.
[270] Guerraoui, A.; Goudjil, M.; Direm, A.; Guerraoui, A.; Şengün, İ. Y.; Parlak, C.; Djedouani, A.; Chelazzi, L.; Monti, F.; Lunedei, E.; Boumaza, A. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1280*, 135025.
[271] Sortino, M.; Delgado, P.; Juárez, S.; Quiroga, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Rodero, L.; Garibotto, F. M.; Enriz, R. D.; Zacchino, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 484.
[272] Sudo, K.; Matsumoto, Y.; Matsushima, M.; Fujiwara, M.; Konno, K.; Shimotohno, K.; Shigeta, S.; Yokota, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 643.
[273] Sim, M. M.; Ng, S. B.; Buss, A. D.; Crasta, S. C.; Goh, K. L.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 697.
[274] Free, C. A.; Majchrowicz, E.; Hess, S. M. *Biochem. Pharmacol.* **1971**, *20*, 1421.
[275] Bacha, M. M.; Nadeem, H.; Zaib, S.; Sarwar, S.; Imran, A.; Rahman, S. U.; Ali, H. S.; Arif, M.; Iqbal, J. *BMC Chem.* **2021**, *15*, 28.
[276] Brem, J.; van Berkel, S. S.; Aik, W.; Rydzik, A. M.; Avison, M. B.; Pettinati, I.; Umland, K.-D.; Kawamura, A.; Spencer, J.; Claridge, T. D. W.; McDonough, M. A.; Schofield, C. J. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1084.

Os derivados da tiazolidina-2,4-diona (TZD) diferenciam-se da estrutura da rodanina pela presença de um átomo de oxigênio no carbono 2, em vez de um átomo de enxofre.[277] Essa modificação confere características únicas, resultando em diversas atividades farmacológicas, incluindo propriedades como antibacterianas,[278] antifúngicas,[279] antidiabéticas,[280] antituberculosas,[281] antiparasitárias,[282] anti-inflamatórias,[283] antioxidantes,[284] e antiproliferativas.[285] A Figura 78 apresenta alguns exemplos recentes de moléculas contendo o núcleo de rodanina ou de tiazolidina-2,4-diona com atividade biológica de grande interesse econômico e social.

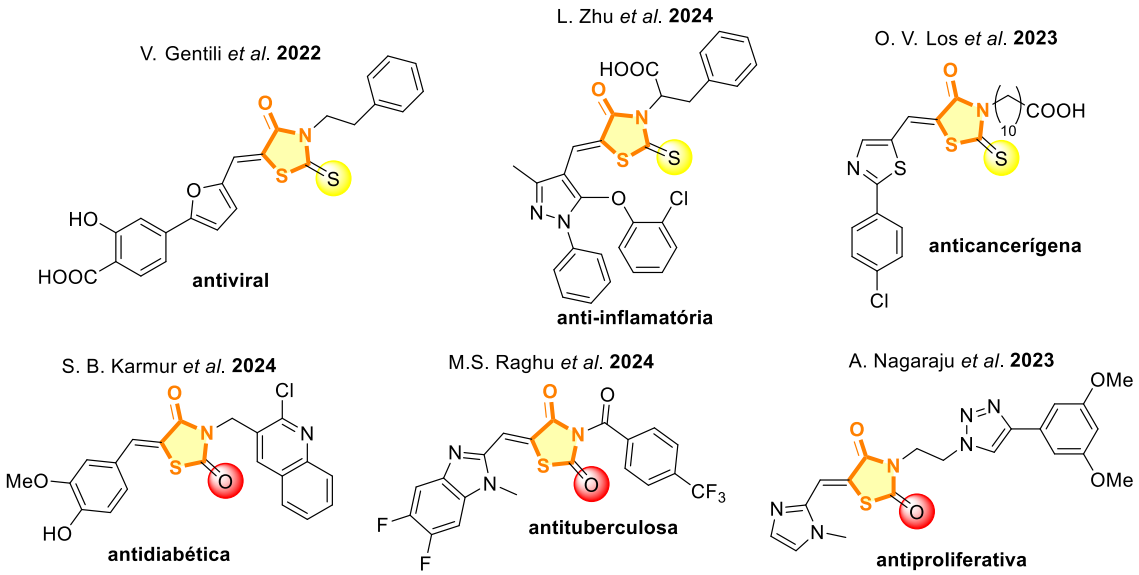
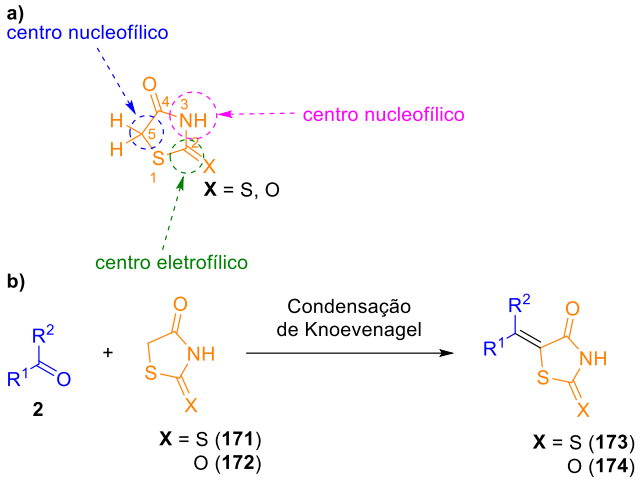


Figura 78. Exemplos recentes de moléculas bioativas contendo o núcleo de rodanina ou da tiazolidina-2,4-diona.

A estrutura desses compostos, devido às suas propriedades nucleofílicas e eletrofílicas, permite a síntese de uma grande coleção de moléculas bioativas (Esquema 81.a).[286] Uma das formas de modificações é no grupo metileno, particularmente para a síntese de derivados de 5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173**) ou 5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona (**174**) a partir de rodanina (**171**) ou

[277] a) Kumar, H.; Aggarwal, N.; Marwaha, M. G.; Deep, A.; Chopra, H.; Matin, M. M.; Roy, A.; Emran, T. Bin; Mohanta, Y. K.; Ahmed, R.; Mohanta, T. K.; Saravanan, M.; Marwaha, R. K.; Al-Harrasi, A. *Molecules* **2022**, *27*, 6763. b) Ansari, B.; Khan, H.; Jan, M. S.; Alsharif, K. F.; Alzahrani, K. J.; Rashid, U.; Pirzada, A. S. *J. Chem.* **2023**, *2023*, 1.
[278] Shyamsunder, M.; Sudhakar, Ch.; Sahoo, B. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2024**, *60*, 1136.
[279] Ahmed, S.; Bhat, A. R.; Rahiman, A. K.; Dongre, R. S.; Hasan, A. H.; Niranjan, V.; C, L.; Sheikh, S. A.; Jamalis, J.; Berredjem, M.; Kawsar, S. M. A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2024**, *42*, 10635.
[280] Karmur, S. B.; Dholariya, M. P.; Patel, A. S.; Karmur, M. B.; Maliwal, D.; Pissurlenkar, R. R. S.; Bhalodia, J. J.; Kaneria, M. J.; Ambasana, M.; Bapodra, A. H.; Kapuriya, N. P. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202403497.
[281] Raghu, M. S.; Jassim, A. Y.; Pradeep Kumar, C. B.; Yogesh Kumar, K.; Prashanth, M. K.; Alharethy, F.; Jeon, B.-H. *J. Indian Chem. Soc.* **2024**, *101*, 101346.
[282] de Andrade, F. H. D.; de Oliveira, J. F.; da Silva, P. C. D.; da Rocha Pitta, I.; Silva, I. N. S.; de Oliveira Macedo, R.; De Lima, M. do C. A.; Rolim-Neto, P. J.; da Silva, R. M. F.; de Souza, F. S. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2020**, *141*, 1379.
[283] Nastasă, C.; Tiperciuc, B.; Pârvu, A.; Duma, M.; Ionuţ, I.; Oniga, O. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 481.
[284] A. Faine, L.; Rudnicki, M.; A. Cesar, F.; L. Heras, B.; Bosca, L.; S. Souza, E.; Z. Hernandes, M.; L. Galdino, S.; C.A. Lima, M.; R. Pitta, I.; Abdalla, D. S. P. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3351.
[285] Nagaraju, A.; Nukala, S. K.; Thirukovela, N. S.; Manchal, R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2023**, *49*, 976.
[286] Das, P.; Ray, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2025**, *62*, 78.

tiazolidina-2,4-diona (**172**), respectivamente.[287] Salienta-se que os derivados de 5-arilideno são bastante atrativos no desenvolvimento de novos fármacos, consequentemente, várias estratégias foram elaboradas para a síntese dessas moléculas.[288] A principal metodologia deriva de uma reação de condensação de Knoevenagel entre compostos carbonílicos (**2**) e rodanina ou tiazolidina-2,4-diona (Esquema 81.b). Assim, vários protocolos foram relatados na literatura, empregando diversos sistemas catalíticos e condições de reação.

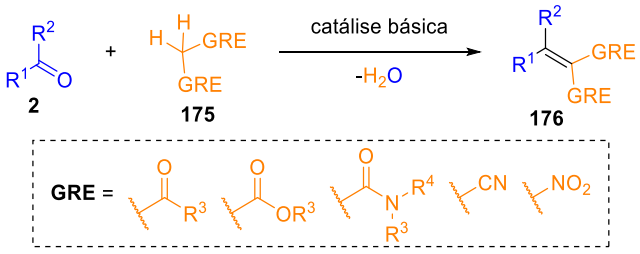


Esquema 81. a) Centros eletrofílicos e nucleofílicos para as estruturas de rodanina/tiazolidina-2,4-diona. **b)** Condensação de Knoevenagel entre essas estruturas e compostos carbonilados.

1.2 Síntese de derivados de (*Z*)-5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona/tiazolidina-2,4-diona via condensação de Knoevenagel

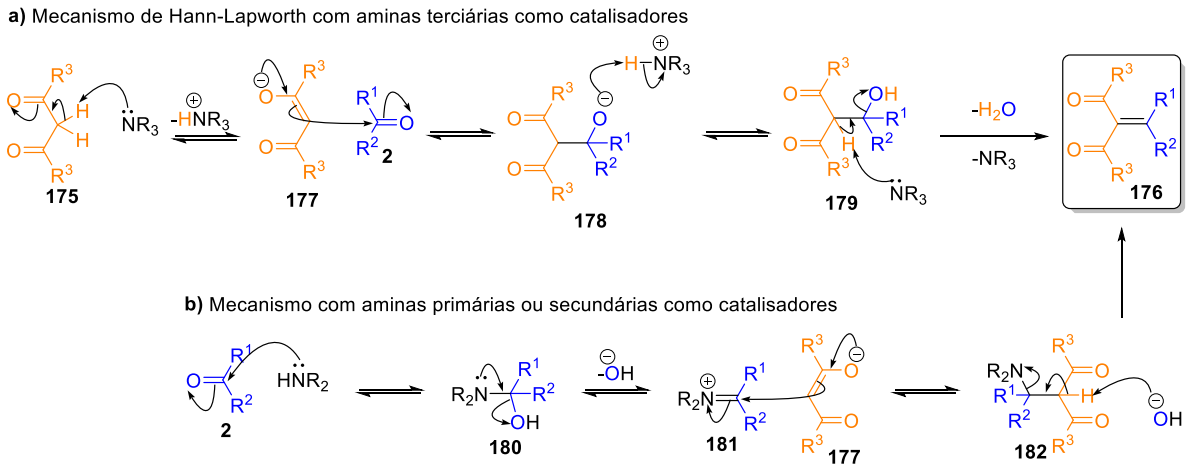
A reação de Knoevenagel, descrita pelo químico alemão Emil Knoevenagel na década de 1890,[289] é uma metodologia importante para a formação de ligações duplas carbono-carbono por meio da condensação entre aldeídos ou cetonas (**2**) e compostos que contenham um grupo de metileno ativado (**175**), caracterizado pela presença de grupos retiradores de elétrons (GRE) (Esquema 82). A reação ocorre geralmente na presença de um catalisador básico, resultando nos adutos de Knoevenagel (**176**), compostos carbonílicos α,β-insaturados.[290]

[287] Bireddy, S. R.; Konkala, V. S.; Godugu, C.; Dubey, P. K. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2020**, *17*, 958.
[288] Ibrahim, A. M.; Shoman, M. E.; Mohamed, M. F. A.; Hayallah, A. M.; El-Din A. Abuo-Rahma, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300184.
[289] Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596.
[290] a) Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, Cambridge (EUA), 1ª ed., **2005**, pp 242-.243. b) Jones, G. *The Knoevenagel Condensation. In Organic Reactions*; Wiley (Alemanha), **2011**; pp 204–599. c) Li, J. J. *Knoevenagel Condensation. In Name Reactions*; Springer International Publishing: Cham (Suíça), **2014**; pp 344–346.



Esquema 82. Esquema geral para a reação de condensação de Knoevenagel.

Essa reação é uma típica condensação aldólica catalisada por uma base; dessa forma, o mecanismo pode variar dependendo dos substratos e do tipo de catalisador utilizado.[290] A primeira proposta para o mecanismo foi estabelecida por Hann e Lapworth em 1904.[291] Nesse caso, o uso de aminas terciárias como catalisador leva à formação de um intermediário de β-hidroxidicarbonila (**179**), seguida por uma reação de desidratação que gera o aduto de Knoevenagel (**176**). De outro modo, ao usar aminas primárias ou secundárias como catalisador, a amina se adiciona ao aldeído, gerando um intermediário de carbinolamina (**180**). A subsequente eliminação de íon hidróxido possibilita a formação de um íon imínio (**181**). Esse íon sofre a adição nucleofílica por um enolato, derivado do composto de metileno ativado. Por fim, ocorre uma reação de eliminação, resultando no produto esperado **176**.[292]



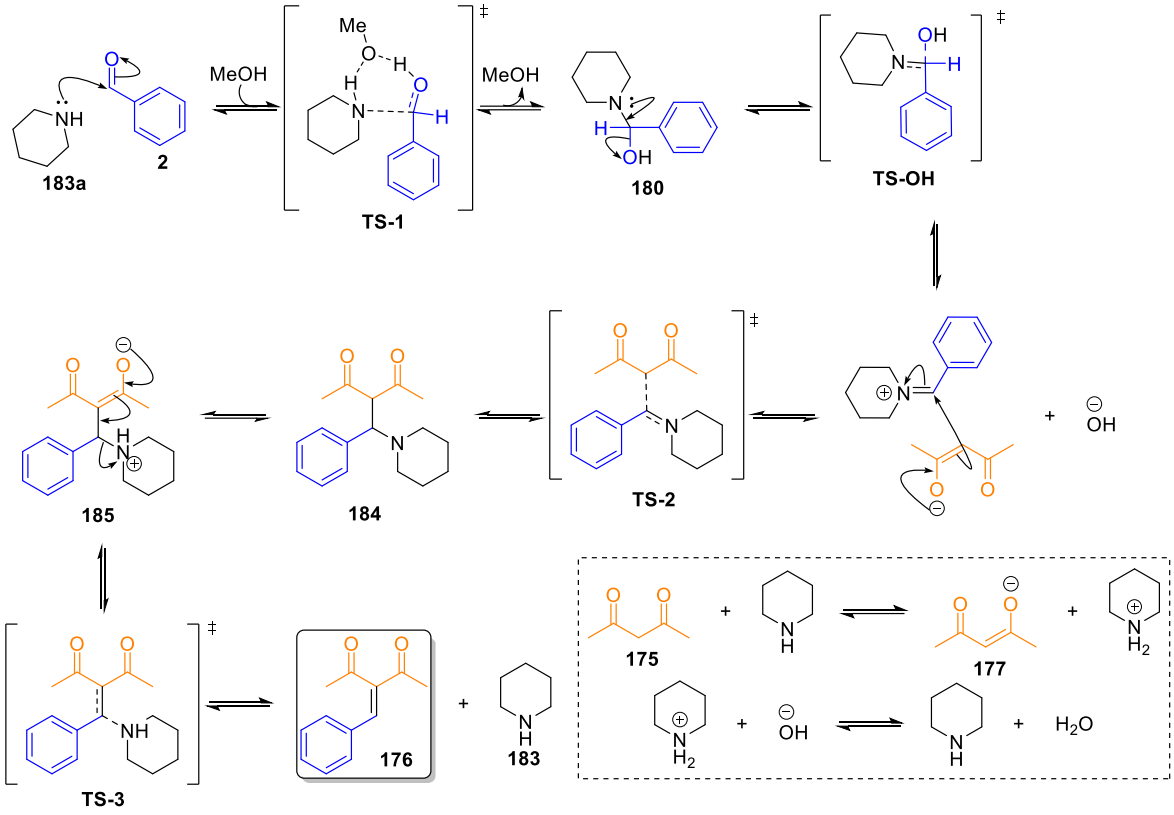
Esquema 83. Mecanismo para a condensação de Knoevenagel via **a)** aminas terciárias ou **b)** aminas primárias ou secundárias.

Recentemente, Dalessandro e colaboradores reportaram o uso do perfil de energia livre para estudar a reação de condensação de Knoevenagel catalisada por piperidina (**183**) de acetilacetona

[291] a) Hann, A. C. O.; Lapworth, A. *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 46. b) List, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 1730.
[292] a) van der Baan, J. L.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2447. b) Kinastowski, S., Mroczyk, W. *Pol. J. Chem.* **1984**, *58*, 179. c) Kinastowski, S., Mroczyk, W. *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1989**, *37*, 109.

(**177**) com benzaldeído (**2a**), por meio de cálculos teóricos (Esquema 84).[293] Inicialmente, ocorre a formação de carbinolamina (**180**) catalisada por MeOH, que sofre uma eliminação de íon hidróxido sem passar por um estado de transição clássico (**TS-OH**). Essa etapa é determinante na velocidade da reação global, resultando na formação do íon imínio (**181**). Em seguida, o íon hidróxido gerado atua como base, desprotonando a acetilacetona (**175**) e formando um enolato (**177**), que reage nucleofilicamente com o íon imínio, gerando o intermediário de adição nucleofílica (**184**). Na etapa final, ocorre a eliminação do catalisador de piperidina, a partir de uma tautomerização entre (**184**) e (**185**).

Os autores sugerem que o emprego da piperidina como catalisador facilita a etapa de eliminação, em vez de atuar diretamente na ativação do benzaldeído como eletrófilo. Essa conclusão é baseada na barreira energética da etapa de eliminação da piperidina, que é 14,1 kcal·mol^{-1} menor do que a correspondente à eliminação mediada pelo íon hidróxido, cuja barreira é de 23,4 kcal·mol^{-1}.

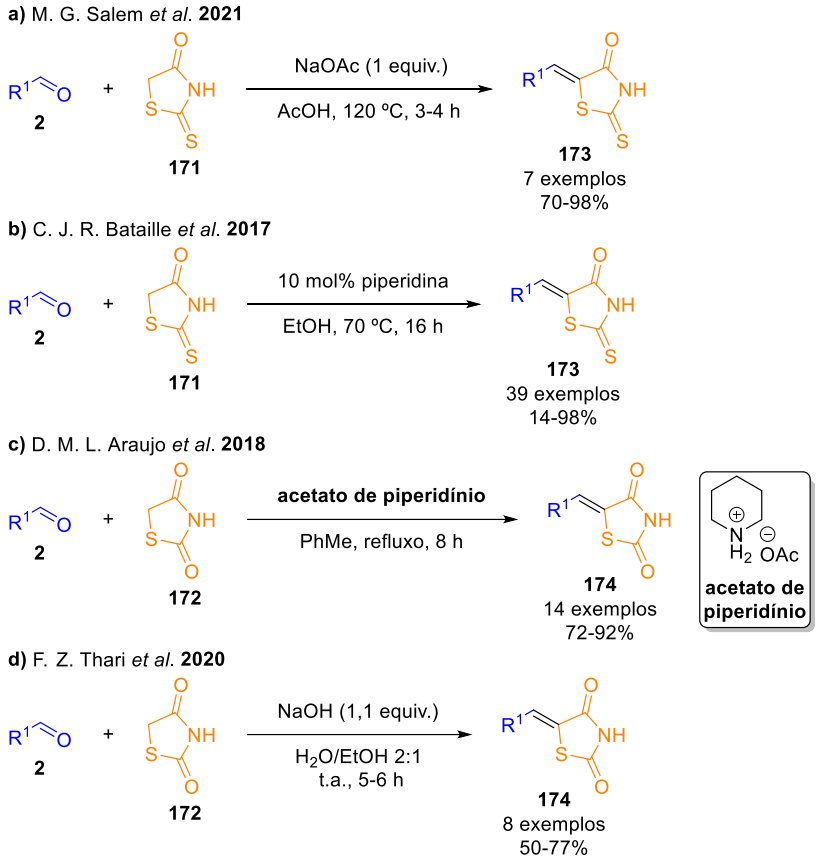


Esquema 84. Mecanismo da reação de condensação de Knoevenagel catalisada por piperidina entre a acetilacetona com benzaldeído em metanol por meio do perfil de energia livre, adaptado da *ref.* 293.

Algumas metodologias clássicas reportadas para a condensação de Knoevenagel na síntese de derivados de *(Z)*-5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173**) ou *(Z)*-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona (**174**) a partir de rodanina (**171**) ou tiazolidina-2,4-diona (**172**), respectivamente, envolvem o uso de

[293] Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 5300.

sistemas catalíticos de NaOAc/AcOH,[294] piperidina/EtOH,[295] acetato de piperidínio/PhMe[296] ou NaOH/EtOH[297] (Esquema 85). Esses métodos apresentam várias desvantagens, incluindo longos tempos de reação, condições reacionais adversas, rendimentos de baixos a moderados, procedimentos de preparação tediosos, uso de solventes ambientalmente perigosos, requisitos excessivos de catalisadores, geração de resíduos tóxicos e a necessidade de aparelhos especializados.



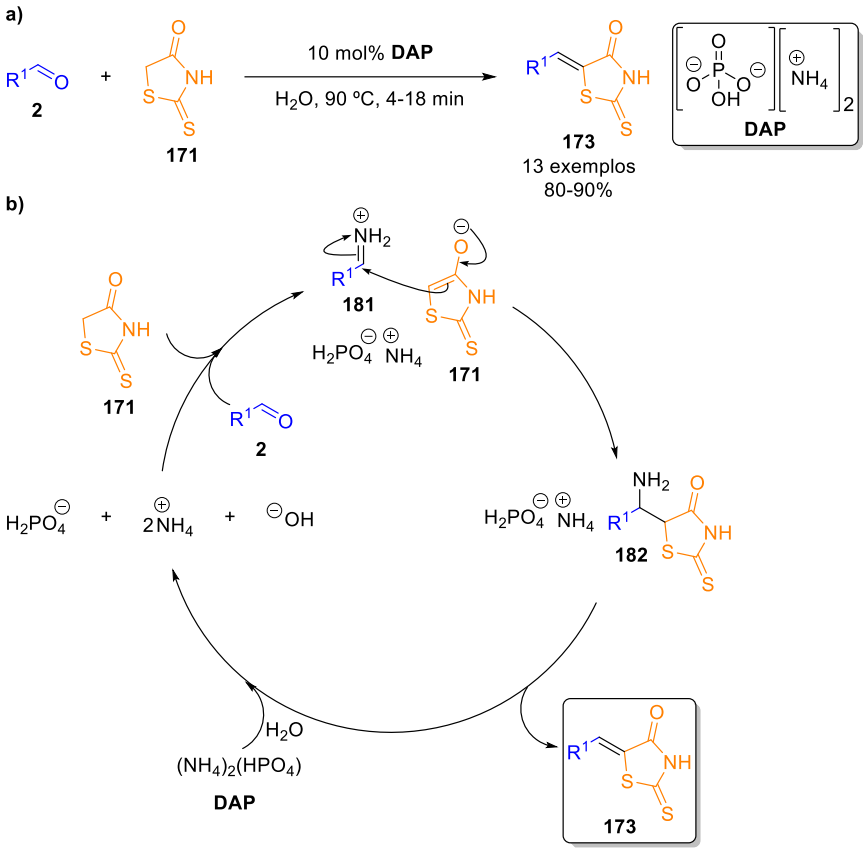
Esquema 85. Metodologias clássicas reportadas para a condensação de Knoevenagel na síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona.

Assim, algumas metodologias com o objetivo de tornar o processo mais sustentável foram relatadas na literatura. Dentre elas, destaca-se o emprego de hidrogenofosfato de diamônio (DAP), um catalisador não tóxico e de fácil acesso,[298] reportado por Han e colaboradores, utilizando água como

[294] Salem, M. G.; Abdel Aziz, Y. M.; Elewa, M.; Nafie, M. S.; Elshihawy, H. A.; Said, M. M. *Bioorg. Chem.* **2021**, *111*.
[295] Bataille, C. J. R.; Brennan, M. B.; Byrne, S.; Davies, S. G.; Durbin, M.; Fedorov, O.; Huber, K. V. M.; Jones, A. M.; Knapp, S.; Liu, G.; Nadali, A.; Quevedo, C. E.; Russell, A. J.; Walker, R. G.; Westwood, R.; Wynne, G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2657.
[296] Thari, F. Z.; Tachallait, H.; El Alaoui, N. E.; Talha, A.; Arshad, S.; Álvarez, E.; Karrouchi, K.; Bougrin, K. *Ultrason. Sonochem.* **2020**, *68*, 105222.
[297] Araujo, D. M. L.; Maste, M. M.; Alegaon, S.; Saxena, A. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2018**, *9*, 3696.
[298] a) Darviche, F.; Balalaie, S.; Chadegani, F.; Salehi, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1059. b) Balalaie, S.; Abdolmohammadi, S.; Bijanzadeh, H. R.; Amani, A. M. *Mol. Divers.* **2008**, *12*, 85. c) Balalaie, S.; Bararjanian, M.; Sheikh-Ahmadi, M.; Hekmat, S.; Salehi, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1097.

solvente de reação (Esquema 86.a).[299] Esse procedimento ofereceu várias vantagens, como condições moderadas de reação, curtos tempos reacionais, excelentes rendimentos para uma variedade de aldeídos contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons, e procedimentos experimentais simples.

Os autores propuseram um mecanismo no qual a ionização do DAP leva à formação de íons hidróxido e amônio (Esquema 86.b). Esses íons reagem com o aldeído (**2**) e a rodanina (**171**), resultando na formação de um íon imínio (**181**) e do enolato da rodanina (**177**). Em seguida, ocorre uma reação de adição nucleofílica, formando o intermediário **182**, que, por meio da eliminação de amônia, gera os compostos (*Z*)-5-arilidenorodaninas (**173**).



Esquema 86. a) Síntese de (*Z*)-5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-onas catalisada por fosfato de hidrogênio diamônio. **b)** Proposta de mecanismo.

Os surfactantes são moléculas anfifílicas, que contém tanto um grupo de cabeça hidrofílico e uma cauda hidrofóbica (lipofílica), facilitando assim a interação com compostos polares e não polares.[300] Esses agentes anfifílicos promovem a formação de micelas, estruturas supramoleculares em escala nanométrica, possibilitando transformações químicas altamente eficientes e seletivas em um ambiente como a água.[301] Dessa forma, Londhe e colaboradores reportaram o uso do surfactante

[299] Han, L.; Wu, T.; Zhou, Z. *Sci. World J.* **2013**, *2013*, 1.
[300] Mattiello, S.; Ghiglietti, E.; Zucchi, A.; Beverina, L. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2023**, *64*, 101681.
[301] Virdi, J. K.; Dusunge, A.; Handa, S. *JACS Au* **2024**, *4*, 301.

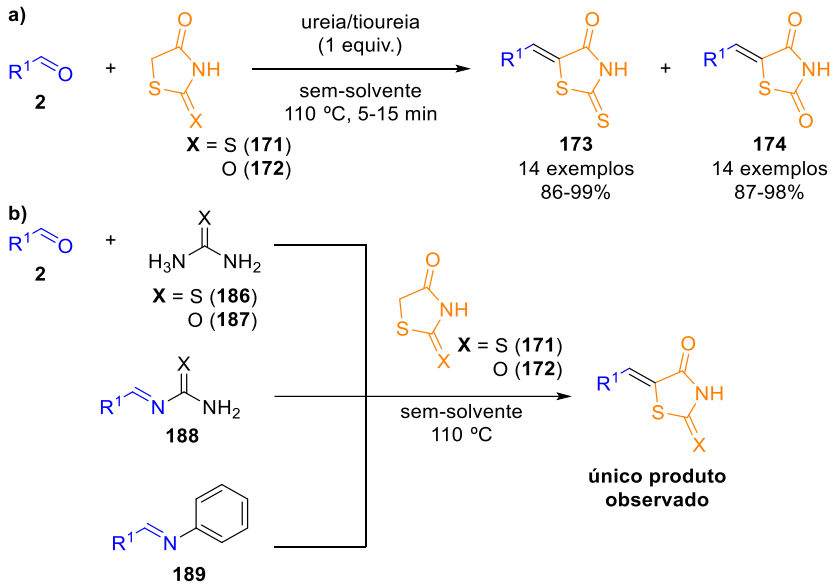
aniônico dodecil sulfato de sódio (SDS) como catalisador e água como solvente, em substituição a solventes orgânicos tóxicos ou inflamáveis (Esquema 87).[302] Os autores obtiveram resultados promissores para uma série de (*Z*)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona, condensando aldeídos aromáticos com tiazolidina-2,4-diona, alcançando rendimentos de moderados a elevados (64-87%).



Esquema 87. Síntese de (*Z*)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona usando catálise micelar aquosa de SDS.

A utilização de metodologias sem a presença de solventes foi relatada por Shah e Singh, usando pela primeira vez a ureia/tioureia como um organocatalisador na reação de Knoevenagel entre aldeídos de arila e 2-tioxotiazolidina-4-ona/tiazolidina-2,4-diona (Esquema 88.a).[303] O uso de solventes orgânicos como MeCN, EtOH, AcOEt ou $CHCl_3$ mostrou-se desnecessário, uma vez que rendimentos semelhantes foram obtidos em condições sem solventes. O protocolo também se revelou eficiente para aldeídos contendo substituintes retiradores ou doadores de elétrons no anel aromático, além de outros compostos, como 2-furaldeído, naftaldeído, cinamaldeído e 2-tiofenocarbaldeído. Interessantemente, não houve evidências de decomposição ou formação de subprodutos. Adicionalmente, o método apresentou várias vantagens, como o uso de um sistema catalítico barato, de fácil acesso, eficaz, ausência de solventes voláteis, excelentes rendimentos e procedimentos simples. Curiosamente, o emprego de intermediários como o aduto de ureia (**188**) e a azometina (**189**) também resultou na formação de adutos de Knoevenagel, por meio de uma reação de adição-eliminação (Esquema 88.b).

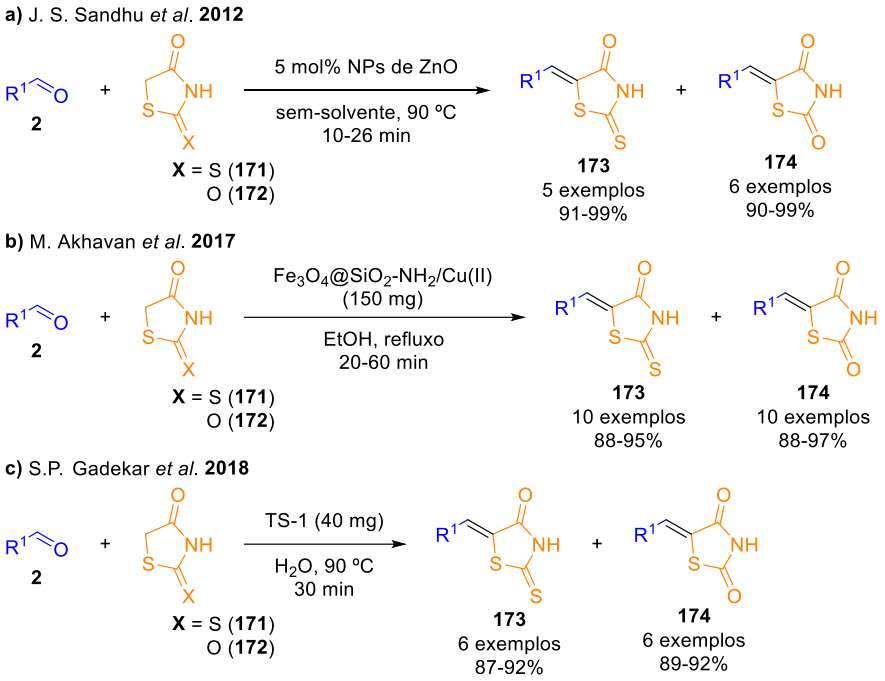
[302] Londhe, B. S.; Gujar, J. B.; Nalawade, A. M.; Nalawade, R. A.; Mane, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2024**, *56*, 371.
[303] Shah, S.; Singh, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5388.



Esquema 88. a) Síntese catalisada por ureia/tioureia de adutos de Knoevenagel. **b)** Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona via Knoevenagel/adição-eliminação.

A utilização de catálise heterogênea na síntese de (*Z*)-5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona foi realizada com sucesso por meio de nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) (Esquema 89.a),[304] nanopartículas de magnetita (MNPs) de cobre (Esquema 89.b),[305] ou silicatos de titânio (TS-1) (Esquema 89.c).[306] O uso desses catalisadores apresentou diversas vantagens, como maior estabilidade e seletividade, menor custo, biocompatibilidade, facilidade de manuseio, alta reutilização, ampla área de superfície, baixa toxicidade e simplicidade no processo de recuperação, quando comparados à catálise homogênea. No entanto, esses catalisadores também possuem limitações, como o tempo laborioso necessário para sua preparação e o desconhecimento de seus mecanismos catalíticos.[307]

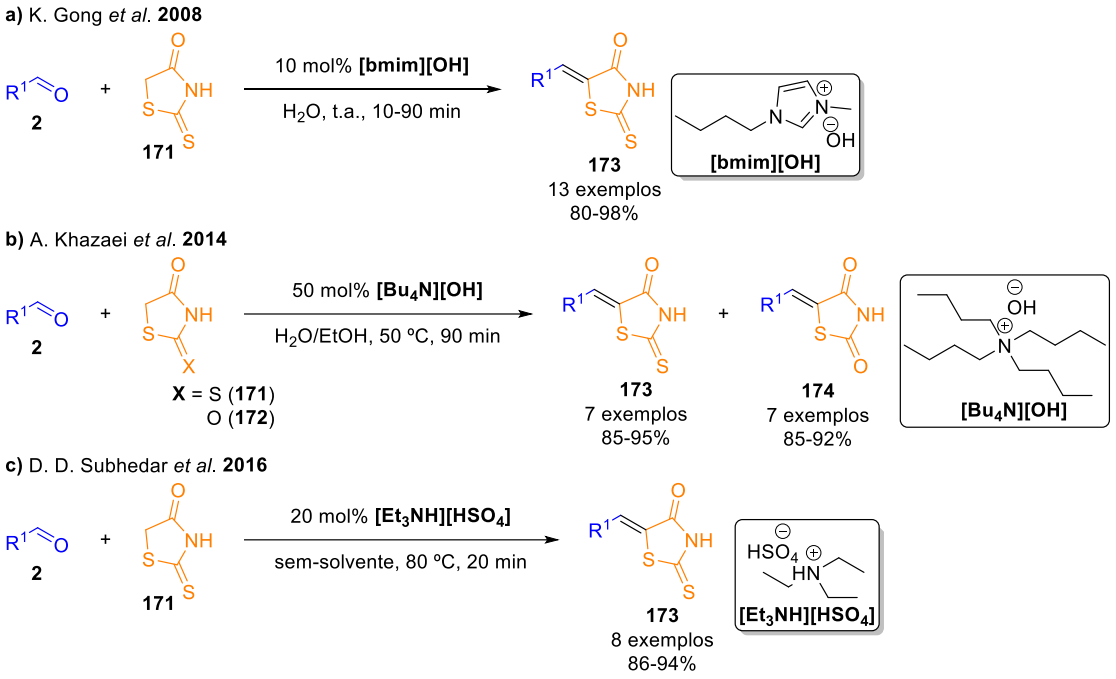
[304] Sandhu, J. S. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *02*, 305.
[305] Akhavan, M.; Foroughifar, N.; Pasdar, H.; Khajeh-Amiri, A.; Bekhradnia, *Transit. Met. Chem.* **2017**, *42*, 543.
[306] Gadekar, S. P.; Dipake, S. S.; Gaikwad, S. T.; Lande, M. K. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 7509.
[307] a) Friend, C. M.; Xu, B. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 517. b) Khan, I.; Saeed, K.; Khan, I. *Arab. J. Chem.* **2019**, *12*, 908. c) Appaturi, J. N.; Ratti, R.; Phoon, B. L.; Batagarawa, S. M.; Din, I. U.; Selvaraj, M.; Ramalingam, R. J. *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 4445. d) Hu, X.; Yip, A. C. K. *Front. Catal.* **2021**, *1*, 1. e) Vogt, C.; Weckhuysen, B. M. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 89.



Esquema 89. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob a catálise heterogênea de **a)** nanopartículas de óxido de zinco (ZnO), **b)** nanopartículas de magnetita (MNPs) de cobre ou **c)** silicatos de titânio (TS-1).

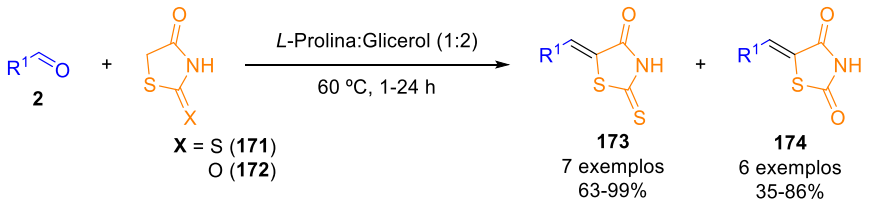
O uso de líquidos iônicos (LIs) como uma alternativa sustentável aos compostos orgânicos voláteis (VOCs) usuais ganhou muita atenção devido à sua capacidade de solubilizar vários compostos inorgânicos e orgânicos.[308] Os líquidos iônicos apresentam propriedades excepcionais, como alta estabilidade química, térmica e eletroquímica, além de resistência à degradação pelo ar e pela água.[309] Destacam-se também pelo fato de possuírem pressões de vapor praticamente nulas, não serem inflamáveis nem voláteis e por poderem ter suas propriedades ajustadas de maneira notável pela variação das estruturas dos ânions e cátions. Outra vantagem significativa é que os LIs são, em geral, simples de recuperar e purificar.[310] Nesse contexto, diversos trabalhos relataram o uso de LIs, tais como [bmim][OH],[311] [Bu_4N][OH],[312] e [Et_3NH][HSO_4],[313] para melhorar a eficiência da reação de Knoevenagel, proporcionando condições simples e curtos tempos de reação (Esquema 90).

[308] a) Pereira, J.; Souza, R.; Moita, A. *Inorganics* **2024**, *12*, 186. b) Zhuo, Y.; Cheng, H.-L.; Zhao, Y.-G.; Cui, H.-R. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, 151.
[309] a) Lei, Z.; Chen, B.; Koo, Y. M.; Macfarlane, D. R. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6633. b) Singh, S. K.; Savoy, A. W. *J. Mol. Liq*. **2020**, *297*, 112038.
[310] a) Vekariya, R. L. *J. Mol. Liq.* **2017**, *227*, 44. b) Kaur, G.; Kumar, H.; Singla, M. *J. Mol. Liq.* **2022**, *351*, 118556.
[311] Gong, K.; He, Z. W.; Xu, Y.; Fang, D.; Liu, Z. L. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 913.
[312] Khazaei, A.; Veisi, H.; Safaei, M.; Ahmadian, H. *J. Sulphur Chem.* **2014**, *35*, 270.
[313] Subhedar, D. D.; Shaikh, M. H.; Nawale, L.; Yeware, A.; Sarkar, D.; Shingate, B. B. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6607.



Esquema 90. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob a catálise de LIs de **a)** [bmim][OH], **b)** [Bu_4N][OH] ou **c)** [Et_3NH][HSO_4].

Recentemente, Hesse e colaboradores relataram a utilização de uma variação de líquidos iônicos, o solvente eutético profundo DES (do inglês, *Deep Eutectic Solvent*) de *L*-Prolina:Glicerol (1:2), obtido facilmente apenas aquecendo esses dois componentes a uma temperatura moderada (80 °C) (Esquema 91).[314] O DES, por apresentar grupos doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, proporcionou rendimentos que variaram de moderados a excelentes (63-99%) para os produtos de condensação de Knoevenagel com rodanina (**173**). No entanto, ao utilizar tiazolidina-2,4-diona (**172**) como substrato, foram observadas conversões menores (35-86%) e tempos de reação mais longos (até 24 horas).

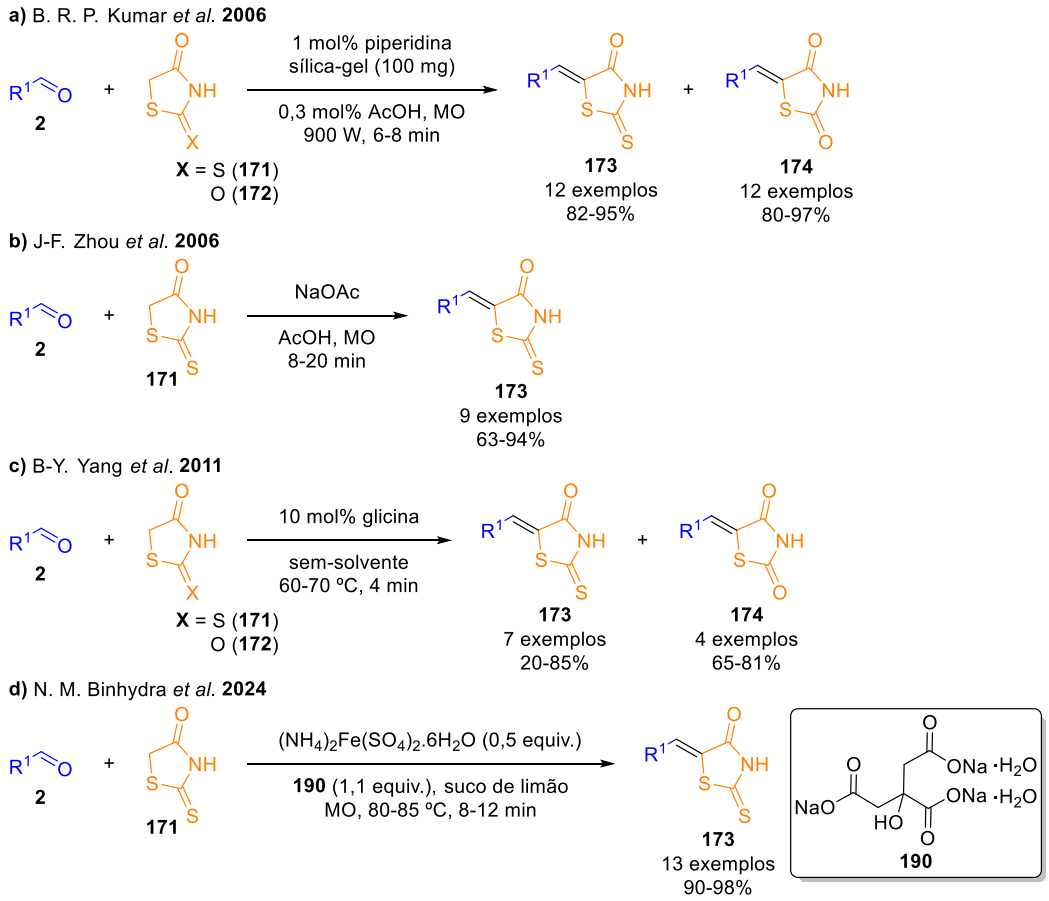


Esquema 91. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob a catálise do DES de *L*-Prolina:Glicerol (1:2).

Uma abordagem notável para a síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona é o emprego de irradiação por micro-ondas (MO). A síntese assistida por micro-ondas tem se

[314] Hesse, S.; Hertzog, J.; Rup-Jacques, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2024**, *61*, 1015.

mostrado eficaz na redução dos tempos de reação e no aumento dos rendimentos na síntese desses compostos (Esquema 92). A primeira metodologia envolvendo micro-ondas foi relatada em 2006 (Esquema 92.a), demonstrando uma redução significativa no tempo reacional em comparação aos métodos convencionais, que exigiam até 16 horas e o uso de remoção azeotrópica de água por meio do aparelho de Dean-Stark.[315] Os autores destacam que a utilização do sistema catalítico de piperidina/AcOH foi essencial, uma vez que a ausência de AcOH resultou em uma diminuição no rendimento. Além disso, a presença de sílica-gel ativada foi necessária para a remoção de água do meio reacional. Ainda em 2006, foi descrito um outro procedimento utilizando o sistema catalítico de NaOAc/AcOH, sem a necessidade de piperidina ou sílica-gel, que alcançou rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 92.b).[316]



Esquema 92. Síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona sob aquecimento por micro-ondas na presença de **a)** Piperidina/AcOH, **b)** NaOAc/AcOH, **c)** glicina ou **d)** suco de limão.

Uma alternativa sem o uso de solventes orgânicos foi relatada por Yang e colaboradores, que empregaram glicina como organocatalisador (Esquema 92.c).[317] Mais recentemente, foi explorado o uso de suco de limão como solvente verde, em combinação com sulfato ferroso de amônio como

[315] Kumar, B. R. P.; Karvekar, M. D.; Adhikary, L.; Nanjan, M. J.; Suresh, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 897.
[316] Zhou, J. F.; Song, Y. Z.; Zhu, F. X.; Zhu, Y. L. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3297.
[317] Yang, B. Y.; Yang, D. H. *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 238.

catalisador e tampão citrato de sódio como base (**190**) (Esquema 92.d).[318] Esse método permitiu a obtenção de adutos de Knoevenagel com excelentes rendimentos, destacando-se como uma abordagem de baixo custo e ecologicamente correta. De maneira geral, nota-se que as variações nas metodologias assistidas por micro-ondas para a síntese de derivados 5-arilideno rodanina e tiazolidina-2,4-diona ainda são limitadas, com os procedimentos relatados apresentando poucos exemplos ou sendo mais eficazes para substratos específicos, como o anel de rodanina.

1.3 Perfil de fitotoxicidade de tiazolidinonas

Como observado, os adutos de Knoevenagel de derivados de tiazolidinona (compostos **173** e **174**) são reconhecidos por suas extensas atividades biológicas. No entanto, apesar de sua significância farmacológica, a atividade fitotóxica desses compostos permanece amplamente negligenciada. Os poucos estudos disponíveis na literatura, que datam da década de 1990, concentram-se em derivados simples de rodanina (Figura 79).[319]

Esses estudos descobriram que tais derivados inibem significativamente a germinação e o crescimento das raízes em várias espécies de plantas e algas, como evidenciado pela presença de *N*-CH_2CO_2H (**194**), *N*-Me (**195**) e *N*-NH_2 (**196**), que inibiram o crescimento das plantas. No entanto, *N*-acetilamino (**197**) e *N*-benzoil-amino (**198**) sugerem que o grupo amino N-H livre é essencial para a maior atividade inibitória dos derivados de rodanina. Destaca-se que, no estudo com algas verdes, observou-se a degradação da clorofila com a formação de etano induzida pela luz e a consequente inibição do crescimento. Além disso, os derivados de aminorodaninas apresentaram atividades inseticida e antifúngica.

O único estudo relacionado aos derivados de (*Z*)-5-arilmetilidenorodanina (**173**) foi reportado por Opletalova e colaboradores, que investigaram sua capacidade de inibir o transporte de elétrons fotossintéticos (PET) em cloroplastos de espinafre (*Spinacia oleracea L.*) e de reduzir o conteúdo de clorofila na alga de água doce *Chlorella vulgaris*.[320] Nesse estudo, foi demonstrado que a lipofilicidade, e não as propriedades eletrônicas do substituinte no anel aromático, bem como a presença do grupo N-H livre, foram decisivas para a atividade inibidora do PET. A presença de bromo ou cloro na posição *para* do anel aromático resultou nos maiores níveis de inibição da atividade de PET (IC_{50} = 3,0 μM) e de atividade antialgas (IC_{50} = 1,3 μM), respectivamente. Portanto, há uma carência de estudos que explorem os derivados de 5-arilideno como candidatos viáveis para o desenvolvimento de novos herbicidas, especialmente aqueles derivados de tiazolidina-2,4-diona (**172**).

[318] Binhydra, N. M.; Sarkate, A. P.; Wagh, M. S.; Pawar, S. S.; Kankal, P. K.; Patwekar, G. V.; Pund, A. A.; Pansare, D. N.; Shelke, R. N.; Bhandari, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2024**, *60*, 1225.
[319] a) Manning, D. T.; Chen', T. M.; Campbell, A. J.; Tolbert, N. E.; Wayne, E. *Plant Physiol.* **1984***, 76*, 1055. b) Inamori, Y.; Muro, C.; Tanaka, R.; Adachi, A.; Miyamoto, K.; Tsujibo, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2854. c) Muro, C.; Yasuda, M.; Sakagami, Y.; Yamada, T.; Tsujibo, H.; Numata, A.; Inamori, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1368. d) Muro, C.; Tsujibo, H.; Inamori, Y.; Sumida, M.; Tanaka, T.; Wakabayashi, K.; Boger, P. *J. Pesticide Sci.* **1997***, 22*, 1. e) Inamori, Y., Okamoto, Y., Takegawa, Y., Tsujibo, H., Sakagami, Y., Kumeda, Y., Shibata, M., & Numata, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1025.
[320] Opletalova, V.; Dolezel, J.; Kralova, K.; Pesko, M.; Kunes, J.; Jampilek, J. *Molecules* **2011**, *16*, 5207.

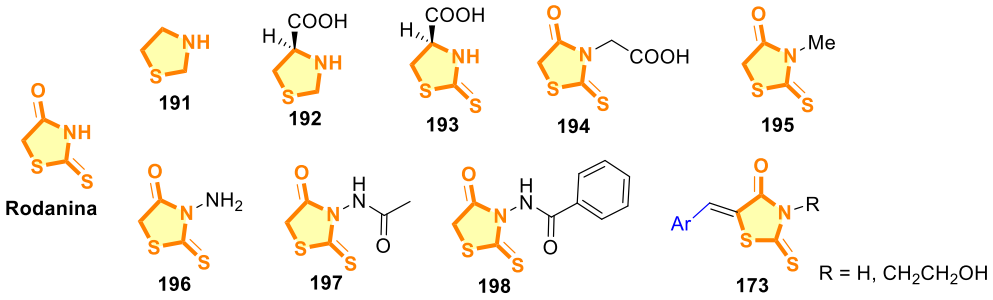


Figura 79. Exemplos de moléculas ativas contendo derivados de rodanina que inibiram o crescimento de plantas e algas.

É importante destacar que a fome zero é um dos objetivos estabelecidos pela Agenda 2030 da ONU.[321] O uso indiscriminado de herbicidas químicos ao longo dos anos não apenas resultou no surgimento de plantas daninhas resistentes a esses produtos, mas também contribuiu para desafios ambientais e sociais significativos.[322] Assim, a busca por novos métodos de controle da produção agrícola é de fundamental importância para diversas áreas do conhecimento.

1.4 Síntese de derivados híbridos de tiazolidinona

A busca por estruturas híbridas que incorporem múltiplos grupos farmacofóricos tem atraído um considerável interesse entre os químicos orgânicos sintéticos.[323] A integração de diversos grupos funcionais, cada um com reatividade química e atividade biológica distintas, em um único composto, apresenta o potencial de ampliar o espectro e a eficácia das atividades biológicas desse composto.[324]

Na literatura, há vários exemplos de derivados que contêm o anel de tiazolidinona combinado com grupos como *N*-glicosídeos,[325] chalconas,[326] acridinas,[327] cumarinas,[328] pirazolo[1,5-*c*][1,3]benzoxazinas,[329] espiro-oxindóis,[330] benzoquinazolinas,[331] quinoxalinas[332] ou triazóis.[333] Essas hibridizações moleculares demonstraram um promissor potencial em diversas áreas terapêuticas,

[321] Sporchia, F.; Antonelli, M.; Aguilar-Martínez, A.; Bach-Faig, A.; Caro, D.; Davis, K. F.; Sonnino, R.; Galli, A. *Sustain. Earth Reviews* **2024**, *7*, 10.
[322] a) Qu, B.; Xiao, Z.; Upadhyay, A.; Luo, Y. *J. Agric. Food Res.* **2024**, *15*, 100988. b) Nath, C. P.; Singh, R. G.; Choudhary, V. K.; Datta, D.; Nandan, R.; Singh, S. S. *Agronomy* **2024**, *14*, 126.
[323] Bala, I. A.; Asiri, A. M.; El-Shishtawy, R. M. *Med. Chem. Res.* **2024**, *33,* 2372.
[324] Sumran, G.; Sharma, M.; Aggarwal, R. *Arch. Pharm.* **2024**, *357*, 2400576.
[325] Metwally, N. H.; Abdalla, M. A.; Mosselhi, M. A. N.; El-Desoky, E. A. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1135.
[326] Liu, X. F.; Zheng, C. J.; Sun, L. P.; Liu, X. K.; Piao, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3469.
[327] Garberová, M.; Kudličková, Z.; Michalková, R.; Tvrdoňová, M.; Sabolová, D.; Bekešová, S.; Gramblička, M.; Mojžiš, J.; Vilková, M. *Molecules* **2024**, *29*, 3387.
[328] Liang, B.; Li, J.; Wu, S.; Kou, X.; Liu, T.; Xu, X. *J. Mol. Struct.* **2025**, *1322*.
[329] Horishny, V. Y.; Mandzyuk, L. Z.; Lytvyn, R. Z.; Bodnarchuk, O. V.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 588.
[330] Barakat, A.; Soliman, S. M.; Al-Majid, A. M.; Ali, M.; Islam, M. S.; Elshaier, Y. A. M. M.; Ghabbour, H. A. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1152*, 101.
[331] Khodair, A. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 1153.
[332] Srimath, K.; Dasari, G.; Thirukovela, N. S.; Ravula, S.; Bandari, S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2024**, *94*, 1738.
[333] Karthik, B.; Ramakrishna, B.; Kumar, B. A.; Kumar, T. K. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2024**, *50*, 1434.

incluindo aplicações antimicrobianas, antibacterianas, anticancerígenas, anti-inflamatórias, antitumorais e antidiabéticas (Figura 80).

Um híbrido intrigante é a presença da imidazo[1,2-*a*]piridina, um composto heterocíclico presente em diversos medicamentos com atividades biológicas notáveis, cuja estrutura foi o foco de estudo no Capítulo III desta tese. O único estudo relatado envolvendo tiazolidinas associadas a esse núcleo foi conduzido por Devi e colaboradores, os quais demonstraram que a presença desses dois núcleos em uma única estrutura apresenta atividades anticâncer e anti-inflamatórias promissoras (Esquema 93).[334]

A metodologia sintética descrita iniciou-se com a conversão de acetofenonas (**199**) em brometos de fenacila (**200**), utilizando CuBr como fonte de bromo. Em seguida, os brometos de fenacila reagiram com 2-aminopiridina (**7**), gerando compostos de 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridinas (**201**). Esses intermediários foram submetidos a uma reação de Vilsmeier-Haack, fornecendo os aldeídos (**202**) com bons rendimentos (70%). Posteriormente, a condensação de Knoevenagel com tiazolidina-2,4-dionas (**172**), na presença de piperidina/AcOH, resultou em híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina com tiazolidinona (**203**), também com bons rendimentos (70-75%).

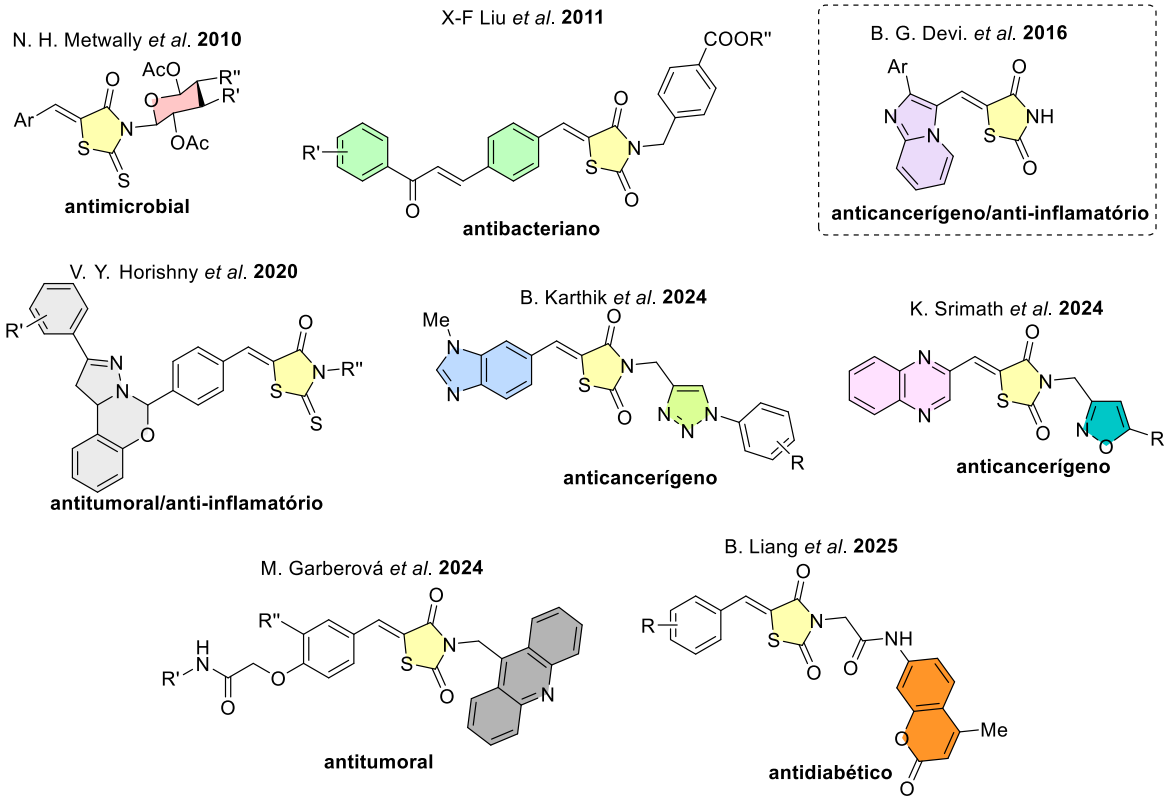
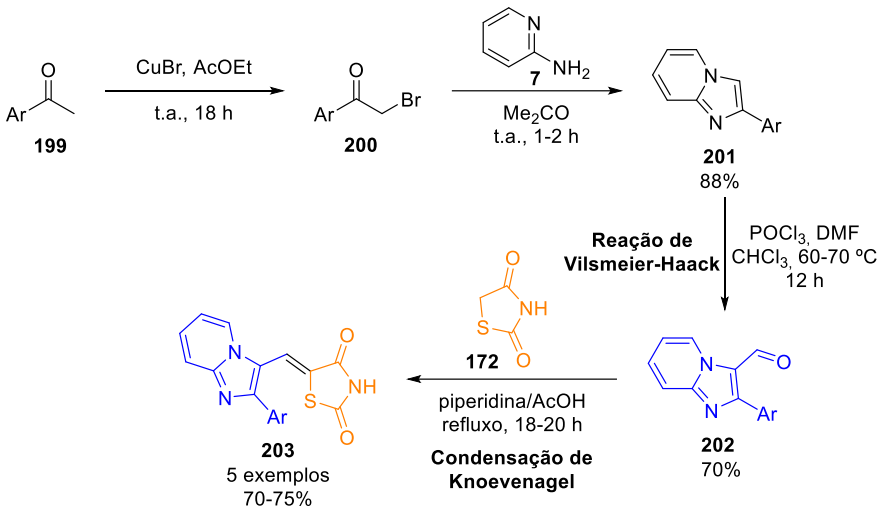


Figura 80. Estruturas híbridas selecionadas, biologicamente e medicinalmente ativas, contendo a porção tiazolidinona.

[334] Devi, G. B.; Reddy, M. B.; Babu, H. V. *Der Pharma Chemica* **2016**, *8*, 180.



Esquema 93. Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas incorporadas em tiazolidina-2,4-diona.

Outra abordagem interessante a ser explorada é a introdução do núcleo de tetrazol na estrutura da tiazolidina por meio de uma reação de cicloadição [3+2] entre azida de sódio e derivados de tiazolidina contendo o grupo nitrila.[335] Os tetrazóis são formados por um anel de cinco membros, contendo quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, sendo de grande interesse farmacológico devido às suas promissoras propriedades biológicas.[336] Esses compostos são frequentemente encontrados como bioisósteros de ácidos carboxílicos em moléculas biologicamente ativas, devido à sua maior lipofilicidade, estabilidade metabólica e melhor absorção em comparação aos ácidos carboxílicos.[337]

Por conta dessas características, os tetrazóis encontram ampla aplicação em diversos campos, incluindo Síntese Orgânica,[338] química de coordenação,[339] ciência dos materiais[340] e Química Medicinal.[341] A funcionalidade do tetrazol está presente em diversos medicamentos, como agentes anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, anticâncer, antiviral, antifúngico, antituberculoso, antibacteriano, antialérgicos, antibióticos e diuréticos (Figura 81).[342]

[335] a) Mittal, R.; Awasthi, S. K. *Synth.* **2019**, *51*, 3765. b) Babu, A.; Sinha, A. *ACS Omega* **2024**, *9*, 21626.
[336] a) Gouda, M. A.; Al-Ghorbani, M.; Helal, M. H.; Salem, M. A.; Hanashalshahaby, E. H. A. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3017. b) Leyva-Ramos, S.; Cardoso-Ortiz, *J. Curr. Org. Chem.* **2021**, *25*, 388. c) Jaiswal, S.; Dwivedi, J.; Kishore, D.; Sharma, S. *Curr. Org. Chem.* **2024**, *28*, 134. d) Jaiswal, S.; Verma, K.; Dwivedi, J.; Sharma, S. *Eur. J. Med. Chem*. **2024**, *271*, 116388.
[337] a) Malik, M. A.; Wani, M. Y.; Al-Thabaiti, S. A.; Shiekh, R. A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78*, 15. b) Hall, A.; Chatzopoulou, M.; Frost, J. *Bioorg Med Chem.* **2024**, *104*, 117653.
[338] Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970.
[339] Nasrollahzadeh, M.; Sajjadi, M.; Ghafuri, H.; Bidgoli, N. S. S.; Pombeiro, A. J. L.; Hazra, S. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *446*, 214132.
[340] Dey, S.; Aggarwal, M.; Chakraborty, D.; Mukherjee, P. S. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 5573.
[341] Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 17190.
[342] a) El-Zahabi, M. A.; Sakr, H.; El-Adl, K.; Zayed, M.; Abdelraheem, A. S.; Eissa, S. I.; Elkady, H.; Eissa, I. H. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104218. b) Uppadhayay, R. K.; Kumar, A.; Teotia, J.; Singh, A. R*uss. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1801. c) Ostrovskii, V. A.; Chernova, E. N.; Zhakovskaya, Z. A.; Pavlyukova, Yu. N.; Ilyushin, M. A.; Trifonov, R. E. *Russ. Chem. Rev.* **2024**, *93*, RCR5118. d) Yuan, Y.; Li, M.; Apostolopoulos, V.; Matsoukas, J.; Wolf, W. M.; Blaskovich, M. A. T.; Bojarska, J.; Ziora, Z. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, 116870.

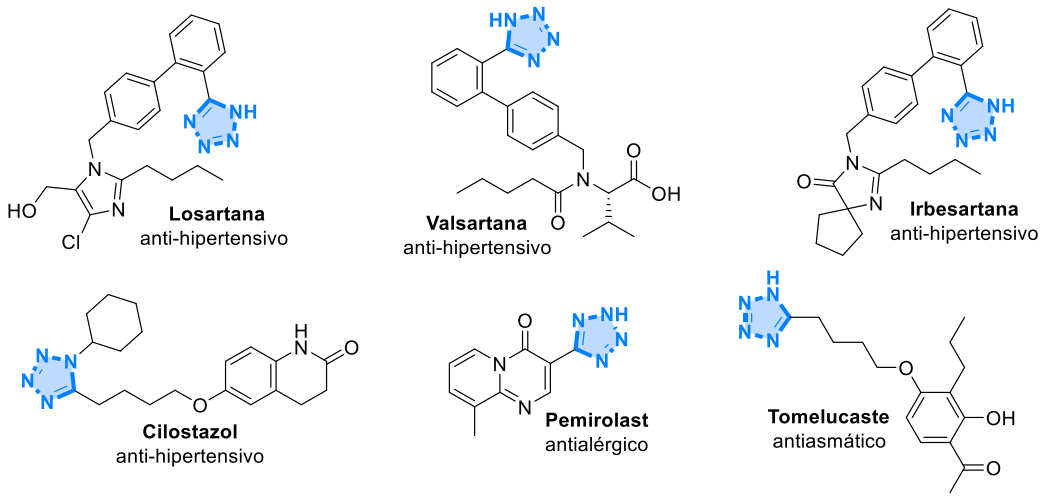
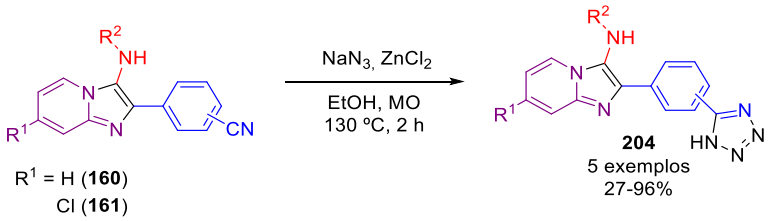


Figura 81. Exemplos selecionados de medicamentos comerciais contendo o núcleo de tetrazol.

Uma metodologia promissora a ser empregada foi recentemente otimizada por Praciano e colaboradores (Esquema 94).[241,343] Esse procedimento utiliza a catálise com $ZnCl_2$ em EtOH sob aquecimento em micro-ondas, aplicada com sucesso na síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina com tetrazóis (**204**), alcançando rendimentos de moderados a excelentes (27-96%). Notavelmente, esses híbridos foram testados em bioensaios com coleóptilos estiolados de trigo, nos quais a presença do grupo tetrazol atuou como fator estimulante. Assim, a aplicação desse procedimento aos derivados de tiazolidinonas contendo grupos nitrila mostrou-se interessante a ser testada.



Esquema 94. Síntese de híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tetrazol por reações de cicloadição [3+2] mediadas por $ZnCl_2$.

Neste capítulo, apresenta-se uma nova abordagem para a síntese de derivados de (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinedionas a partir de rodanina ou tiazolidina-2,4-diona, utilizando a reação de condensação de Knoevenagel com diversos aldeídos sob aquecimento assistido por micro-ondas. Além disso, serão avaliados o perfil de fitotoxicidade *in vitro*, analisando a influência em bioensaios do

[343] PRACIANO, Victor Hugo Justino Garcia. *Síntese de híbridos de imidazo[1,2-a]piridina/dihidropirimidinona com tetrazol*. **2024**. 150 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, **2024**.

crescimento de coleóptilos estiolados de trigo. Por fim, será relatada a síntese de novos híbridos de tiazolidinonas com os núcleos de imidazo[1,2-*a*]piridinas, tetrazóis e α-aciloxiamidas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

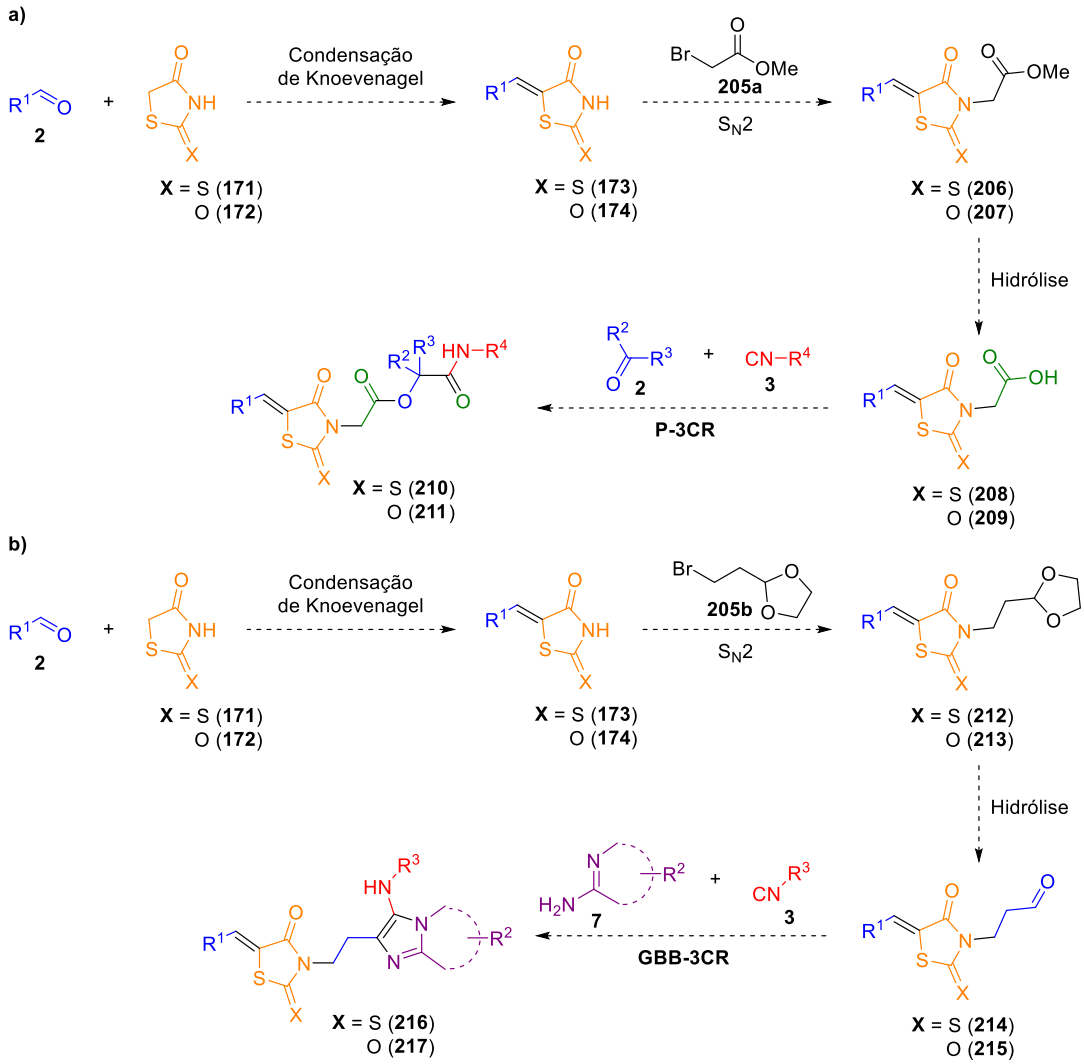
- Síntese de novos híbridos de tiazolidinonas com os núcleos de imidazo[1,2-*a*]piridinas, tetrazóis e α-aciloxiamidas. Avaliação das propriedades espectroscópicas e do perfil de fitotoxicidade desses compostos.

2.2. Objetivos específicos

- Sintetizar componentes ácido carboxílico e aldeído a partir dos derivados de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona e sua aplicação nas reações multicomponentes de Passerini e GBB, respectivamente;
- Realizar um estudo metodológico da síntese de derivados (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona via reação de condensação de Knoevenagel, utilizando etilenodiamina (EDA) como catalisador em AcOH sob aquecimento por micro-ondas (MO), verificando as possíveis limitações do protocolo.
- Sintetizar um acervo de derivados (*Z*)-5-arilideno a partir de diversos aldeídos e rodanina ou tiazolidina-2,4-diona;
- Verificar a fitotoxicidade dos derivados de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona em bioensaios de coleóptilo;
- Estudar as propriedades espectroscópicas dos derivados de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona; e
- Utilizar os derivados de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona na síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridinas, tetrazóis e α-aciloxiamidas, resultando em compostos inéditos na literatura.

3. Resultados e discussão

O objetivo inicial deste capítulo era a obtenção de compostos de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona (**173** e **174**) por meio da condensação de Knoevenagel entre diversos aldeídos (**2**) e rodanina (**171**) ou tiazolidina-2,4-diona (**172**), utilizando metodologias já bem estabelecidas na literatura. Posteriormente, esses adutos de Knoevenagel seriam empregados em reações multicomponentes envolvendo intermediários com ácidos carboxílicos ou aldeídos (Esquema 95).



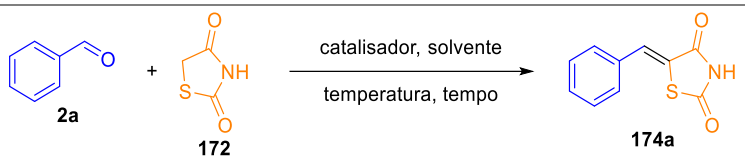
Esquema 95. Proposta inicial para a aplicação dos derivados de (*Z*)-5-arilideno de rodanina e tiazolidina-2,4-diona em reações multicomponentes de **a)** Passerini e **b)** GBB.

Inicialmente, os adutos seriam submetidos a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) com bromoacetato de metila (**205a**), formando os compostos **206** e **207** (Esquema 95.a). Em seguida, o grupo éster seria hidrolisado para obter os ácidos carboxílicos correspondentes (**208** e **209**). Esses ácidos seriam utilizados na reação de Passerini 3-componentes (P-3CR) para obter as estruturas inéditas de α-aciloxiamida contendo o núcleo de rodanina (**210**) ou 2,4-tiazolidina (**211**).

De forma análoga (Esquema 95.b), uma reação de S_N2 com 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (**205b**) formaria os intermediários *N*-alquilados (**212** e **213**), cujos aldeídos correspondentes seriam obtidos por meio de uma reação de hidrólise ácida. A aplicação desses aldeídos (**214** e **215**) em uma reação três componentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) permitiria a síntese de híbridos (**216** e **217**) contendo o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina. No entanto, foi observado uma ausência na reprodutibilidade dos artigos da literatura quanto à síntese dos derivados de (*Z*)-5-arilideno-2 tiazolidina-2,4-dionas.

Inicialmente, foram realizadas reações teste, utilizando-se benzaldeído (**2a**) e tiazolidina-2,4-diona (**172**) como substratos padrão, com o objetivo de identificar metodologias reprodutíveis descritas na literatura (Tabela 19). O procedimento reportado por Shah e colaboradores, que emprega uma organocatálise com ureia/tioureia na ausência de solvente, não se mostrou eficiente, uma vez que o rendimento esperado de 98% não foi alcançado (entrada 1).[303] Subsequentemente, foram testadas condições utilizando a irradiação de micro-ondas,[315, 344] mas apenas rendimentos moderados foram obtidos (entradas 2 e 3). A aplicação do processo baseado em catálise com NaOH resultou em um rendimento de apenas 13% para o produto desejado (entrada 4).[296] Além disso, o uso da metodologia amplamente descrita na literatura, como aquela envolvendo NaOAc/AcOH, forneceu o produto em rendimentos ainda menores (entrada 5).[294]

Tabela 19. Avaliação da reprodutibilidade de alguns procedimentos relatados para a síntese de (*Z*)-5-arilideno-2 tiazolidina-2,4-dionas (**174a**).



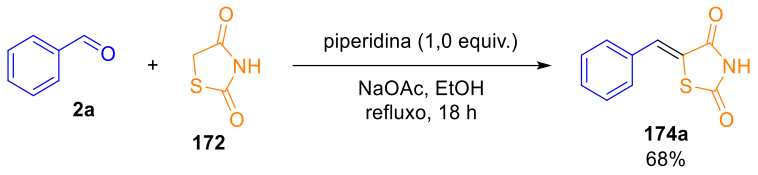
Entrada	Catalisador	Solvente	Temperatura (ºC)	Tempo (h)	Rend. (%)[a]
1	Ureia/Tioureia	-	100	10 min	-
2	Piperidina/AcOH/Sílica gel	-	150 (MO)	7 min	42
3	Piperidina/AcOH	PhMe	110 (MO)	25	27
4	NaOH	EtOH:H_2O	t.a.	6	13
5	NaOAc	AcOH	120	4	5

[a] Rendimentos isolados.

Com o objetivo de encontrar uma metodologia reprodutiva, explorou-se a combinação do catalisador convencional de piperidina com NaOAc (1,0 equiv.). Esse sistema catalítico foi testado para as reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído (**2a**) e tiazolidina-2,4-diona (**172**), utilizando EtOH como solvente devido à sua facilidade de manipulação e menor impacto ambiental

[344] Damkaci, F.; Szymaniak, A. A.; Biasini, J. P.; Cotroneo, R. *Compounds* **2022**, *2*, 182.

(Esquema 96). O procedimento resultou em um rendimento moderado de 68% para o produto esperado (**174a**), com alto grau de pureza, apesar do longo tempo reacional empregado (18 h).



Esquema 96. Uso de piperidina/NaOAc como sistema catalítico na síntese de (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinediona (**174a**).

A confirmação do produto **174a** foi realizada por meio da análise dos espectros de RMN. No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 82), um sinal deslocado para 12,64 ppm foi associado ao grupo N-H da estrutura. Um simpleto em 7,80 ppm, integrando para 1 hidrogênio, corresponde ao hidrogênio olefínico, certificando o sucesso da reação e a formação do isômero *Z*, conforme os valores reportados na literatura.[287] A presença do anel aromático foi corroborada pelos dupletos em 7,60 e 7,54 ppm, com uma constante *J* = 7,5 Hz, integrando para 2 hidrogênios, além da presença do multipleto em 7,51–7,46 ppm, integrando para 1 hidrogênio. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 83), destacam-se os sinais referentes às carbonilas, em 167,9 e 167,3 ppm, e aos carbonos insaturados, localizados na faixa de 133,0 a 123,6 ppm.

Todavia, quando o método foi aplicado para obtenção do aduto de Knoevenagel com a rodanina (**171**), a reação não foi bem-sucedido (Esquema 97). Observou-se, ao invés disso, um processo de reação multicomponente, resultando em rendimentos moderados (57%) do produto não esperado, 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-ona (**218a**), formado pela substituição do grupo tiocarbonila pela piperidina (**183a**), e baixos rendimentos (11%) do produto esperado (**173a**). É importante destacar que esse resultado será abordado em maior profundidade no Capítulo V, no qual os detalhes sobre a síntese e o mecanismo de reação serão discutidos mais minuciosamente.

À vista disso, considerando o sucesso do emprego de aquecimento por micro-ondas nos capítulos anteriores e a busca por uma metodologia que seja reprodutível e eficaz para um amplo escopo de aldeídos, aplicável tanto aos derivados de rodanina (**171**) quanto aos de tiazolidina-2,4-diona (**172**), esse se tornou o foco de estudo. Embora essa reação esteja amplamente documentada na literatura, alguns aspectos relacionados ao seu comportamento sob condições de micro-ondas permanecem inexplorados. Além disso, a identificação de potenciais limitações dessa abordagem é de fundamental importância.

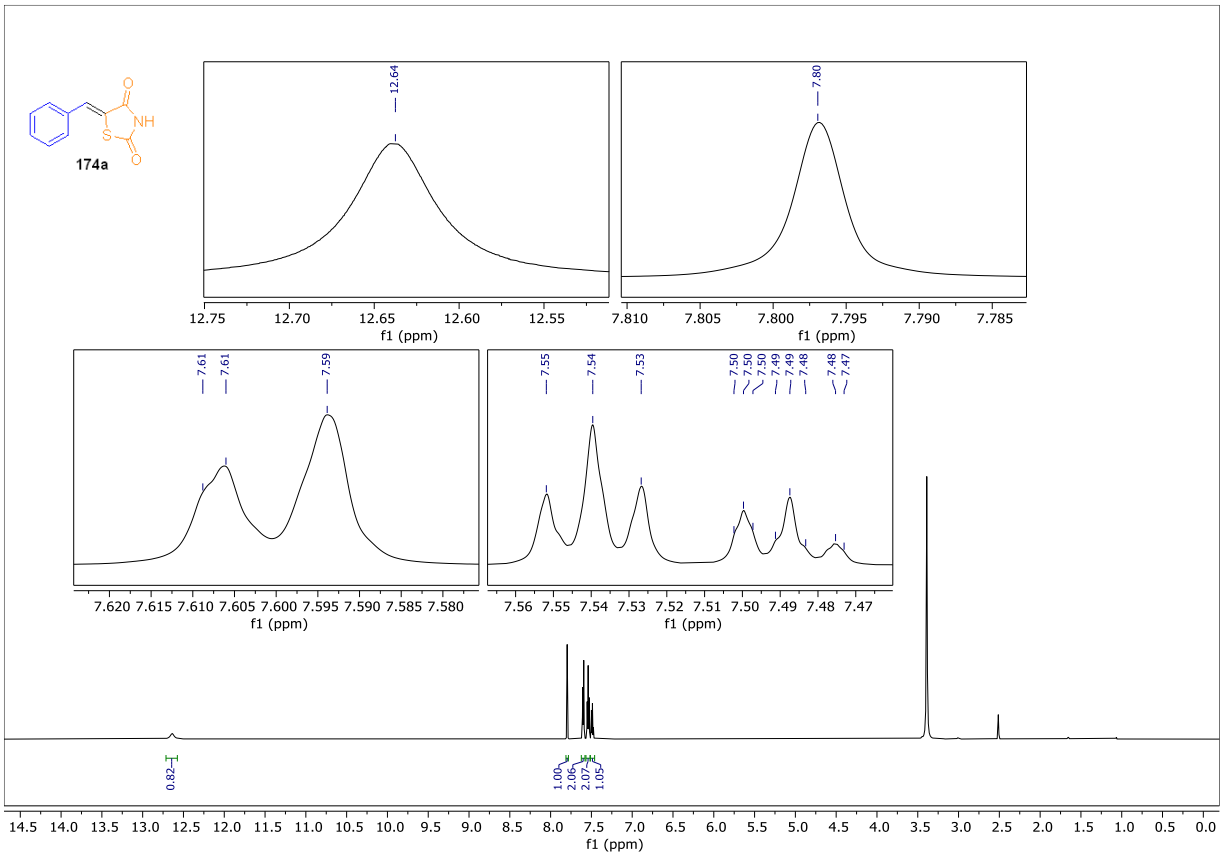


Figura 82. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174a**.

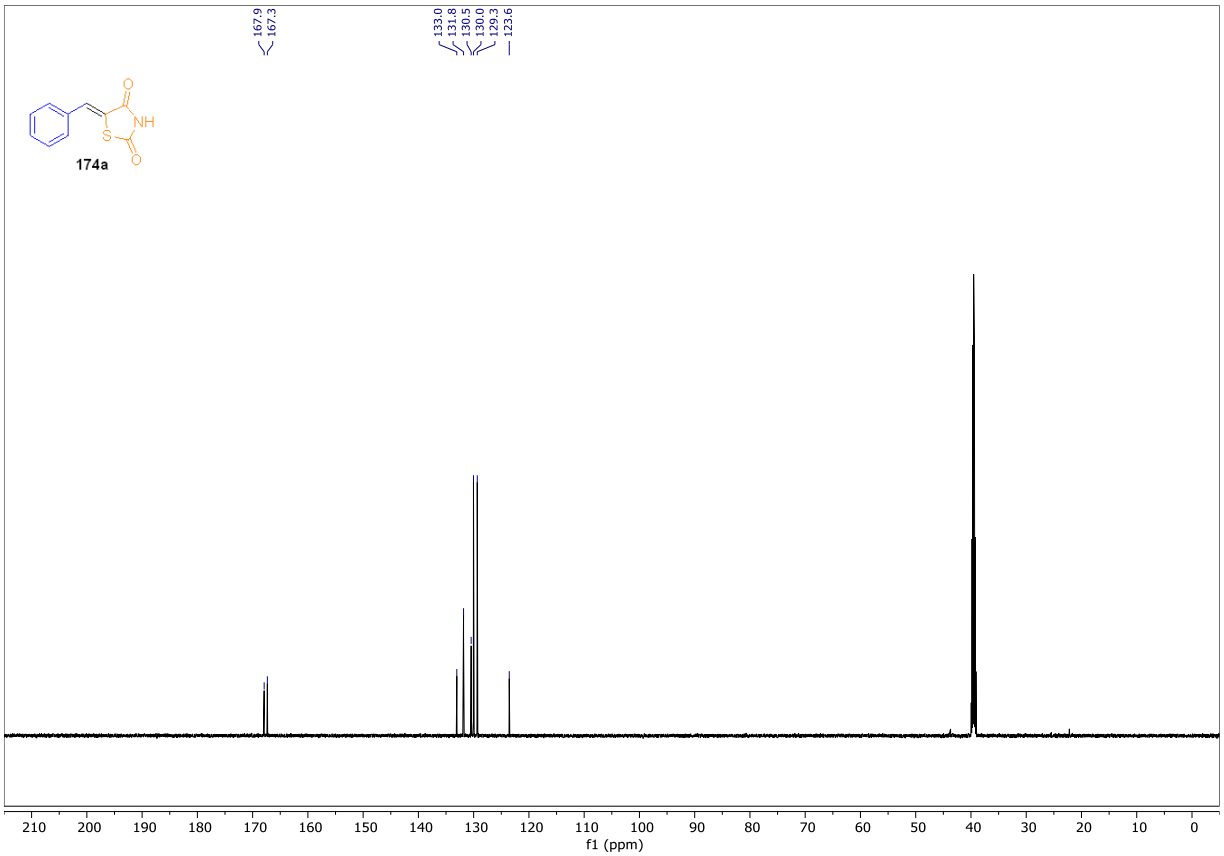
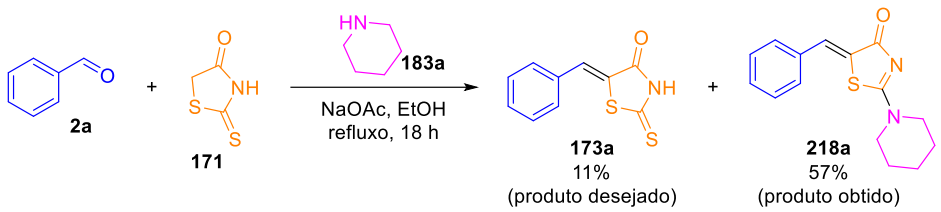


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174a**.



Esquema 97. Reação multicomponente de benzaldeído, rodanina e piperidina em etanol levando diretamente a 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas.

3.1 Estudo metodológico

Os esforços iniciais concentraram-se na otimização das condições de reação assistida por micro-ondas (MO) para a síntese de derivados de (*Z*)-5-benzilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173**) a partir da rodanina (**171**), utilizando a reação de condensação de Knoevenagel. Para avaliar o sistema de reação, o benzaldeído (**2a**) foi escolhido como substrato modelo, e várias condições foram sistematicamente testadas (Tabela 20).

O ácido acético glacial (AcOH) foi inicialmente selecionado como solvente devido às suas propriedades próticas e hidrofílicas, combinadas com seu alto momento dipolar, características que o tornam ideal para reações assistidas por micro-ondas.[345] Além disso, sua utilização facilita procedimentos simples de isolamento, permitindo a separação dos produtos apenas pela adição de água.[346] O uso de acetato de sódio (NaOAc) como aditivo resultou em baixos rendimentos do produto desejado **173a** (entradas 1-2). Por outro lado, a adição de piperidina ao meio reacional promoveu uma melhora significativa nos rendimentos obtidos (entradas 3-4).

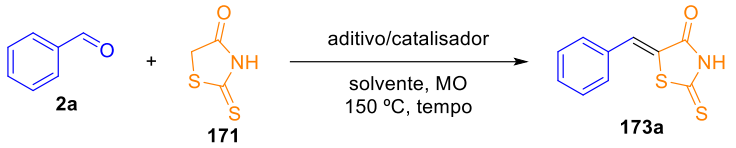
Quando o NaOAc não foi utilizado, observou-se apenas uma ligeira redução no rendimento do produto, mesmo com diferentes tempos de reação (entradas 5-9). Destaca-se a obtenção do produto **173a** com um excelente rendimento de 95% em apenas 30 minutos de reação (entrada 7). Outros ajustes no tempo de reação foram avaliados, mas nenhuma melhoria adicional nos rendimentos foi identificada (entrada 9). Esforços foram direcionados para substituir o AcOH pelo EtOH (entrada 10). No entanto, o uso de etanol em combinação com piperidina foi problemático.

Durante a reação entre benzaldeído (**2a**) e rodanina (**171**), foi detectada uma reação multicomponente, conforme observado no Esquema 97, na qual um processo de substituição do grupo tiol pela amina da piperidina (**183a**) resultou diretamente na formação de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas (**218a**) em um rendimento moderado de 51%. Essa abordagem corrobora ainda mais os

[345] a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; H. Grant, E.; H. Grant, E.; S. J. Halstead, B.; Michael P. Mingos, D. *Chem. Soc. Ver.* **1998**, *27*, 213. b) Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660. c) Souza, R. O. M. A. de; Miranda, L. S. de M. e. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.
[346] a) Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338. b) Taqi, A.; Farcot, E.; Robinson, J. P.; Binner, E. R. *Chem. Eng. J.* **2020**, *393*, 124741. c) Zhuikov, V.; Zhuikova, Y *Gels* **2024**, *10*, 664. d) Deng, H.; Yuan, P.; Lao, K.; Fu, Q.; Teo, B. K.; Zheng, N. *Inorg. Chem. Front.* **2025**, *12*, 171.

resultados obtidos anteriormente em condições tradicionais de aquecimento. Vale salientar que essa reação será estudada com mais detalhes no Capítulo V.

Tabela 20. Otimização das condições de reação para a síntese de (*Z*)-5-benzilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona sob aquecimento por micro-ondas.[a]



Entrada	Aditivo/Catalisador	Solvente	Tempo (min)	Rend. (%)[b]
1	NaOAc	AcOH	30	32
2	NaOAc	AcOH	60	34
3	NaOAc/Piperidina	AcOH	60	84
4	NaOAc/Piperidina	AcOH	90	95
5	Piperidina	AcOH	5	78
6	Piperidina	AcOH	15	84
7	Piperidina	AcOH	30	95
8	Piperidina	AcOH	60	84
9	Piperidina	AcOH	90	82
10	Piperidina	EtOH	60	-[c]
11	Piridina	AcOH	30	6
12	Et_3N	AcOH	30	24
13	EDA	AcOH	30	96
14	EDA (1,6 equiv.)	AcOH	30	96
15	EDA (0,80 equiv.)	AcOH	30	96
16	EDA (0,40 equiv.)	AcOH	30	96
17	EDA (0,20 equiv.)	AcOH	30	96
18	**EDA (0,10 equiv.)**	**AcOH**	**30**	**99**
19	EDA (0,10 equiv.)	AcOH	15	91
20	EDA 0,10 equiv.)	AcOH	10	89
21	EDA (0,10 equiv.)	AcOH	5	84
22	-	AcOH	30	2

[a] Condições de reação: benzaldeído (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) e aditivo/catalisador (1 equiv.) em 2,5 mL do solvente especificado. [b] Rendimentos isolados. [c] Subproduto foi observado.

A triagem de outras aminas aromáticas, como piridina, ou terciárias, como Et_3N, revelou baixos rendimentos na reação (entradas 11-12). Em contraste, o uso de etilenodiamina (EDA) destacou-se, proporcionando um excelente rendimento de no mínimo 96%, mesmo em diferentes proporções equimolares (entradas 13-18). Curiosamente, o rendimento permaneceu elevado e quase quantitativo mesmo com uma carga catalítica reduzida a apenas 10 mol%, em um tempo de reação de 30 minutos (entrada 18). No entanto, tentativas de encurtar o tempo de reação resultaram em uma ligeira redução no rendimento (entradas 19-21). Para confirmar o papel essencial da EDA no mecanismo da reação, foi conduzido um experimento sem a sua presença, o qual resultou em apenas 2% do produto desejado (entrada 22).

A formação do isômero *Z* foi confirmada por meio de uma análise por Difratômetro de Raios-X de monocristal (DRX) para o composto **173a** (Figura 84). A obtenção do monocristal foi feita pela técnica de recristalização, na qual o produto sólido amarelo foi solubilizado em uma mistura de MeCN/MeOH/DMF (1:1:1, *v*/*v*) em um sistema aberto durante 7 dias. A análise de DRX demonstrou que que o composto cristaliza no sistema monoclínico com duas moléculas na unidade assimétrica.

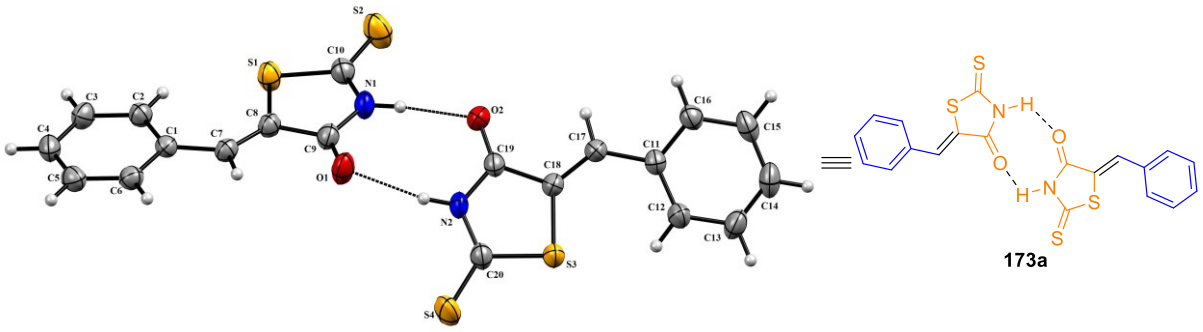


Figura 84. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **173a**.

A formação do produto **173a** foi confirmada também por análise dos espectros de RMN. No espectro de RMN de ^1H (Figura 85), observou-se a presença de um singleto altamente desblindado em 13,85 ppm, integrando para 1 hidrogênio, atribuído ao grupo N-H da imida. O sinal característico do alceno formado na reação foi identificado por um singleto em 7,65 ppm, confirmando que a reação de condensação de Knoevenagel foi bem-sucedida. Comparando com a literatura, esse sinal indica que o isômero *Z* foi o único formado, sem a presença do isômero *E*. Isso é consistente com o fato de que os sinais dos isômeros *Z* aparecem mais deslocados para campo baixo em relação aos dos isômeros *E*.[347] Os sinais do anel aromático foram identificados pelos multipletos na região de 7,63–7,48 ppm, integrando para 5 hidrogênios. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 86), a estrutura foi confirmada pela presença de dois sinais relacionados aos carbonos de tionila (195,7 ppm) e carbonila (169,4 ppm), além de 6 sinais correspondentes aos carbonos aromáticos ou do alceno, na faixa de 133,0 a 125,5 ppm.

[347] a) Hurtado-Guzmán, C.; Iturriaga-Vásquez, P.; Zapata-Torres, G.; Cassels, B. K. *J. Chil. Chem. Soc.* **2004**, *49*, 257. b) Garg, K.; Ganapathi, E.; Rajakannu, P.; Ravikanth, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 19465.

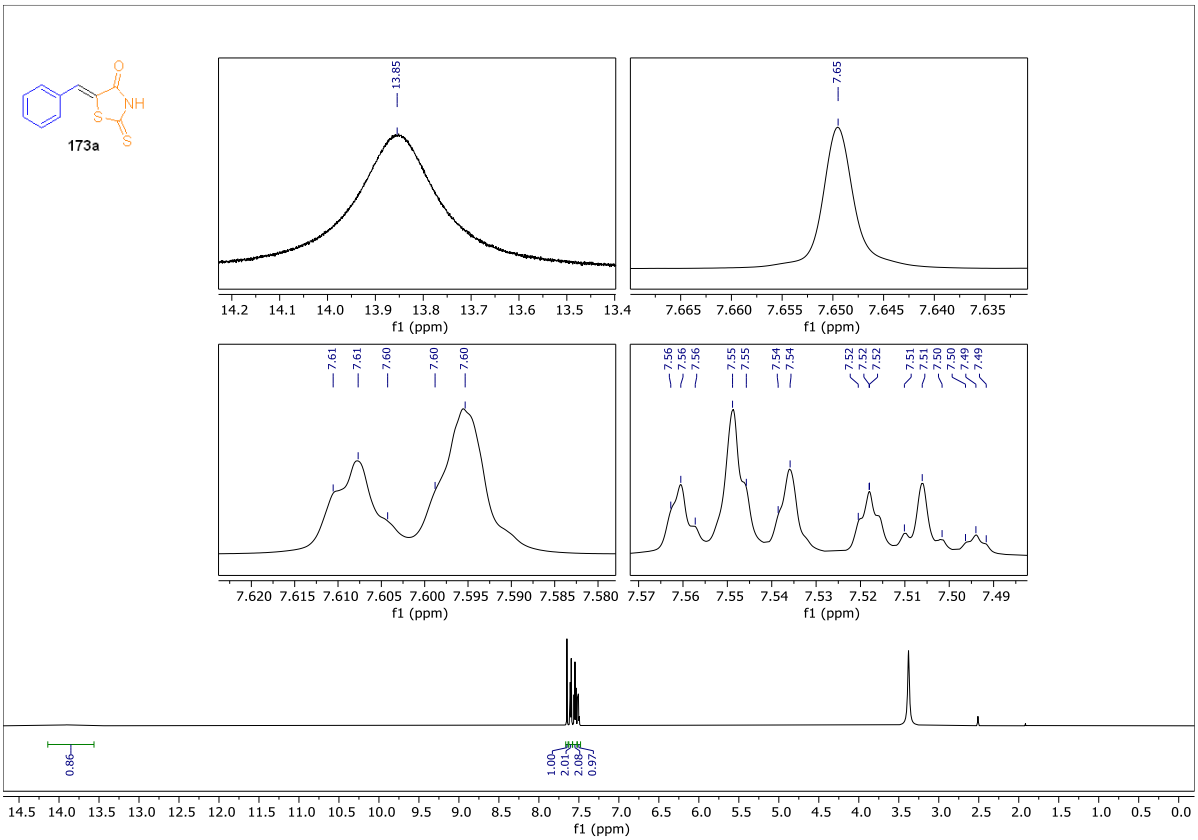


Figura 85. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173a**.

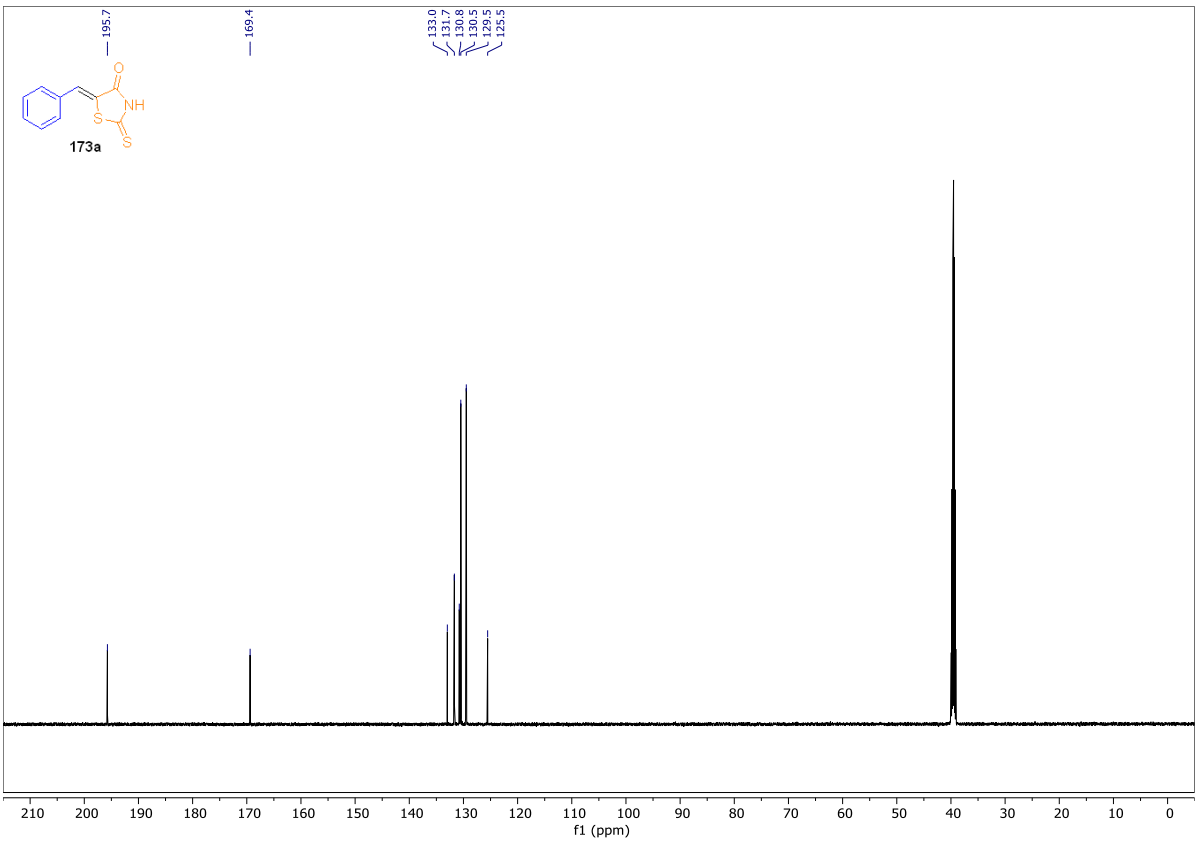
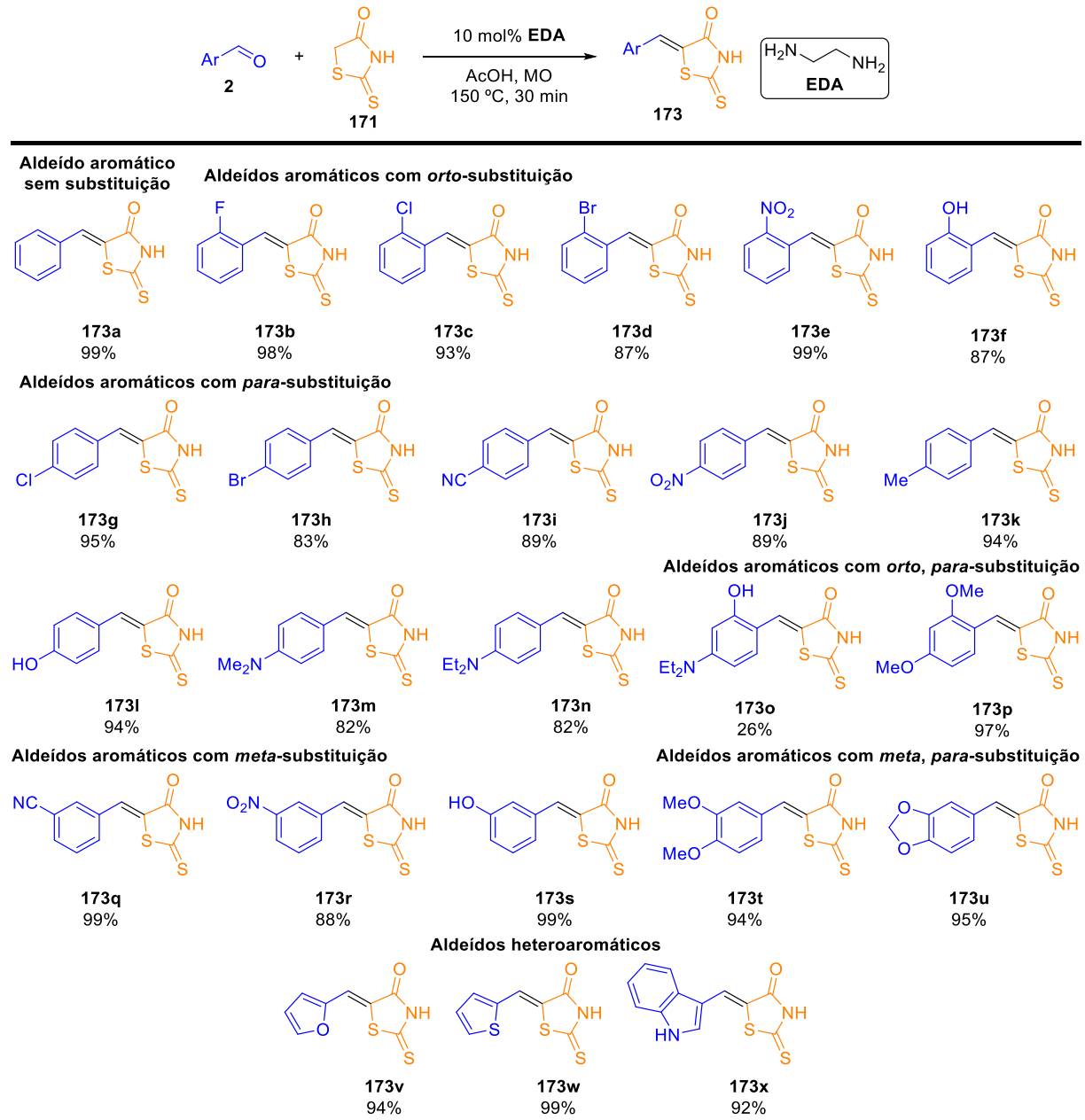


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173a**.

3.2 Escopo de reação

Com as condições reacionais otimizadas, este método foi aplicado a uma ampla variedade de aldeídos aromáticos (Esquema 98). Aldeídos contendo grupos retiradores de elétrons na posição *orto* do anel aromático, como halogêneos ou grupos nitro, forneceram excelentes rendimentos (87-99%) para os derivados de 5-benzilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173b-e**). A presença de um grupo doador de elétrons, como hidroxila, gerou o composto **173f** em alto rendimento (87%).

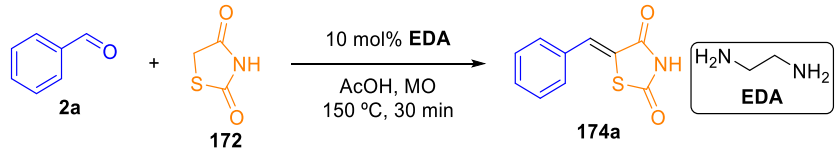


Esquema 98. Escopo das reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. [a] Condições de reação: aldeído aromático/heteroaromático (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) e EDA (0,05 mmol, 10 mol%) em AcOH (2,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

Realizou-se um estudo abrangente com aldeídos *para*-substituídos, em que tanto grupos retiradores de elétrons fracos (**173g**, **173h**) quanto fortes (**173i**, **173j**) produziram rendimentos de bons a excelentes (83-95%). De maneira similar, aldeídos contendo grupos doadores de elétrons, como metila (**173k**), hidroxila (**173l**) ou dialquiaminas (**173m**, **173n**), também produziram rendimentos de bons a excelentes (82-94%). Contudo, aldeído contendo grupo -OH na posição *orto* resultou em rendimento significativamente menor (26%) para o produto correspondente (**173o**), fato não observado para a presença de grupos metoxila (**173p**). Substituintes na posição *meta* também apresentaram resultados satisfatórios (**173q**-**s**). Aldeídos com grupos alcoxila nas posições *meta* e *para* (**173t**, **173u**) deram rendimentos quase quantitativos (até 95%). Finalmente, o presente protocolo de síntese também se demonstrou eficaz para o uso de heteroaldeídos, incluindo furfural (**173v**), tiofeno (**173w**) e indólico (**173x**).

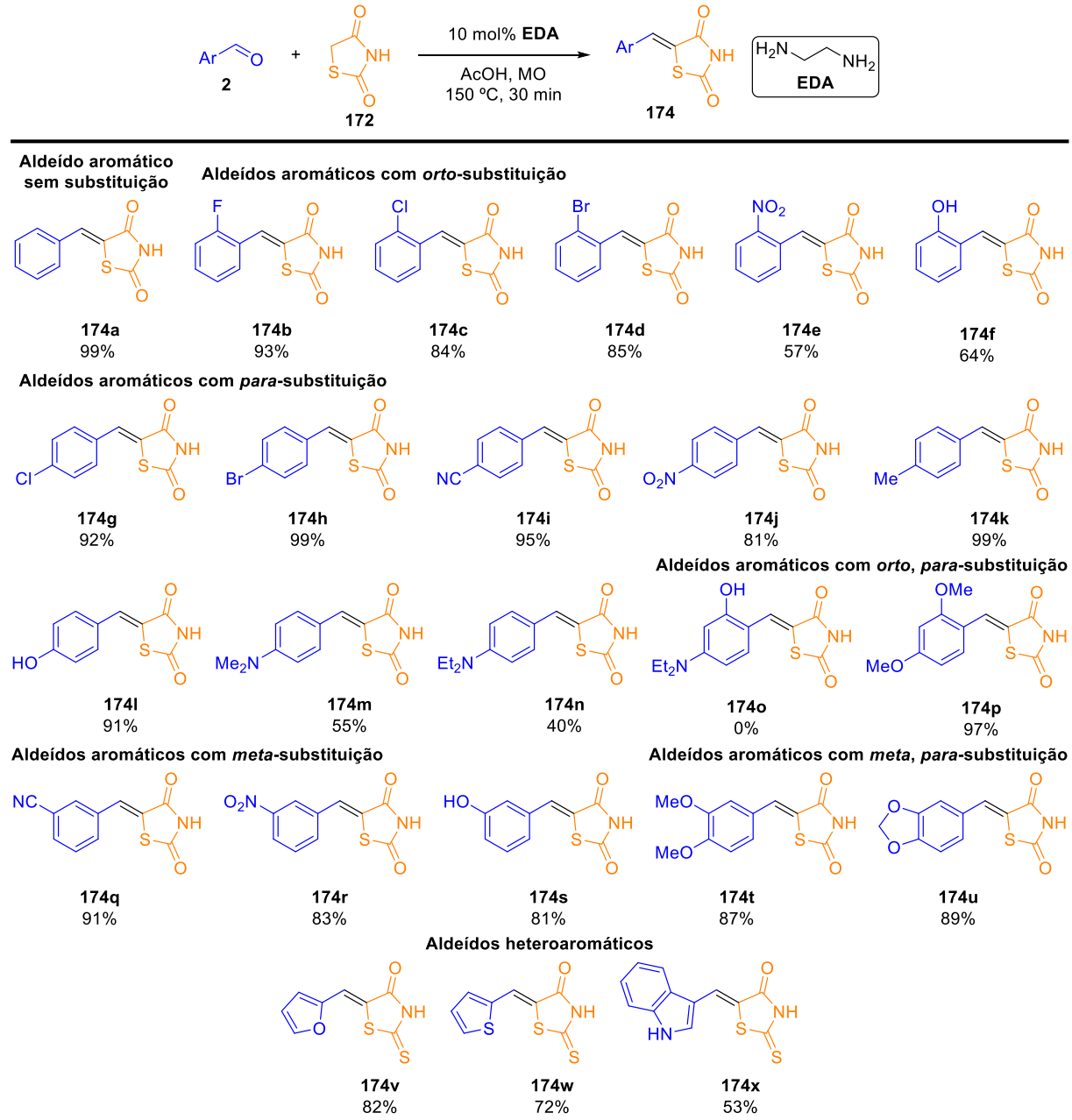
Quando as condições otimizadas para as reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA foram aplicadas à tiazolidina-2,4-diona (**172**) (Tabela 21), observou-se um rendimento comparativamente menor para o produto esperado **174a** (entrada 1). Em resposta, as condições da reação foram ajustadas, incluindo a adição de uma quantidade extra de **172** ao meio reacional (entrada 5), o que resultou em uma melhoria significativa no rendimento. Em seguida, esse procedimento foi aplicado na obtenção de derivados de 5-arilidenotiazolidina-2,4-diona (**174**). De modo geral, produziu rendimentos inferiores em comparação com os obtidos para os derivados de rodanina (Esquema 99).

Tabela 21. Otimização das condições de reação para a síntese de (*Z*)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona sob aquecimento por micro-ondas.[a]



Entrada	172 (equiv.)	Rendimento (%)[b]
1	1,0	74
2	1,2	75
3	1,5	79
4	1,8	92
5	**2,0**	**99**
6	2,5	99

[a] Condições de reação: benzaldeído (0,50 mmol), tiazolidina-2,4-diona (0,50 mmol) e EDA (0,05 mmol, 10 mol%) em AcOH (2,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados.

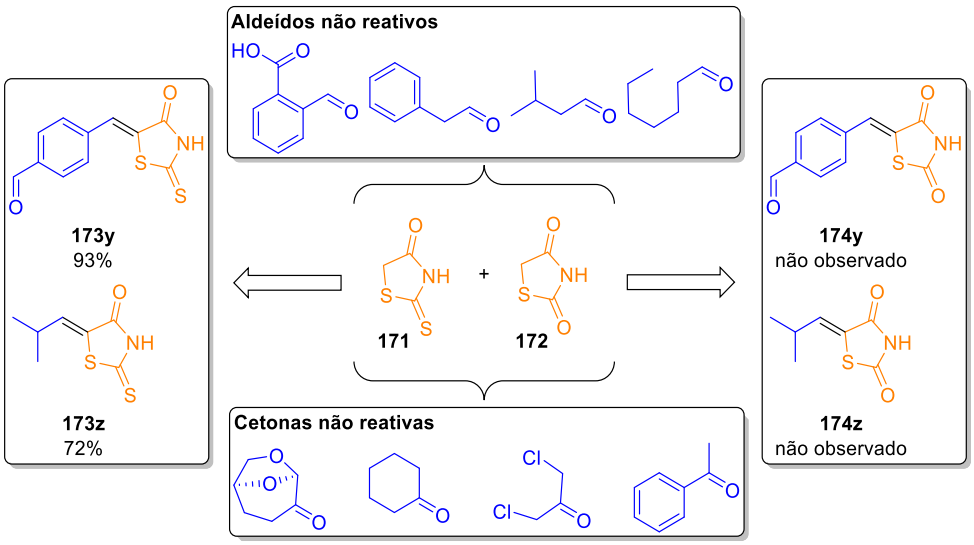


Esquema 99. Escopo das reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. [a] Condições de reação: aldeído aromático/heteroaromático (0,50 mmol), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol) e EDA (0,05 mmol, 10 mol%) em AcOH (2,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

É importante reconhecer as limitações do presente protocolo (Esquema 100). Desse modo, tentativas de recuperar o catalisador não foram bem-sucedidas. Notavelmente, ao utilizar tereftalaldeído, apenas o produto de condensação simples (**173y**) foi obtido em excelente rendimento para a condensação com a rodanina (**171**), sem evidências da formação do produto de condensação dupla. No entanto, quando tiazolidina-2,4-diona (**172**) foi empregada, apenas o produto de condensação dupla foi observado. Ademais, alguns substratos mostraram-se incompatíveis com esse

protocolo de reação. O emprego de 2-carboxibenzaldeído não resultou na recuperação de nenhum produto sólido por filtração simples, provavelmente devido à sua alta solubilidade em água.

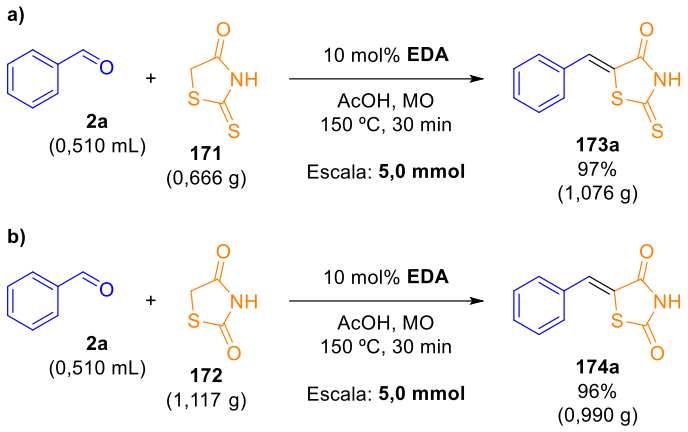
O uso de aldeídos alifáticos apresentou um desafio significativo, resultando apenas no isolamento do produto **173z**. Outros aldeídos alifáticos, como fenilacetaldeído, isovaleraldeído e heptanal, produziram somente produtos de autocondensação. Um problema semelhante foi identificado com certas cetonas, como Cireno (foco de estudo do capítulo I), ciclohexanona, 1,3-dicloroacetona e acetofenona. Essas limitações presumivelmente se devem às condições de reação empregadas, incluindo a alta temperatura e catálise ácida, que podem favorecer reações secundárias em detrimento das transformações desejadas.[348]



Esquema 100. Limitações para as reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA para a síntese de derivados de rodanina ou tiazolidina-2,4-diona.

As reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA demonstraram um desempenho excepcional mesmo quando a escala de reação foi aumentada em 10 vezes (Esquema 101). Nesse caso, a reação foi realizada usando benzaldeído (**2a**) e rodanina (**171**) ou tiazolidina-2,4-diona (**172**), em AcOH sob aquecimento por micro-ondas (MO). O perfil geral da reação manteve-se semelhante ao da escala menor, resultando em produtos obtidos em escala de gramas com excelentes rendimentos (96-97%).

[348] Casale, M.; Richman, A.; Elrod, M.; Garland, R.; Beaver, M.; Tolbert, M. *Atmos. Environ.* **2007**, *41*, 6212.

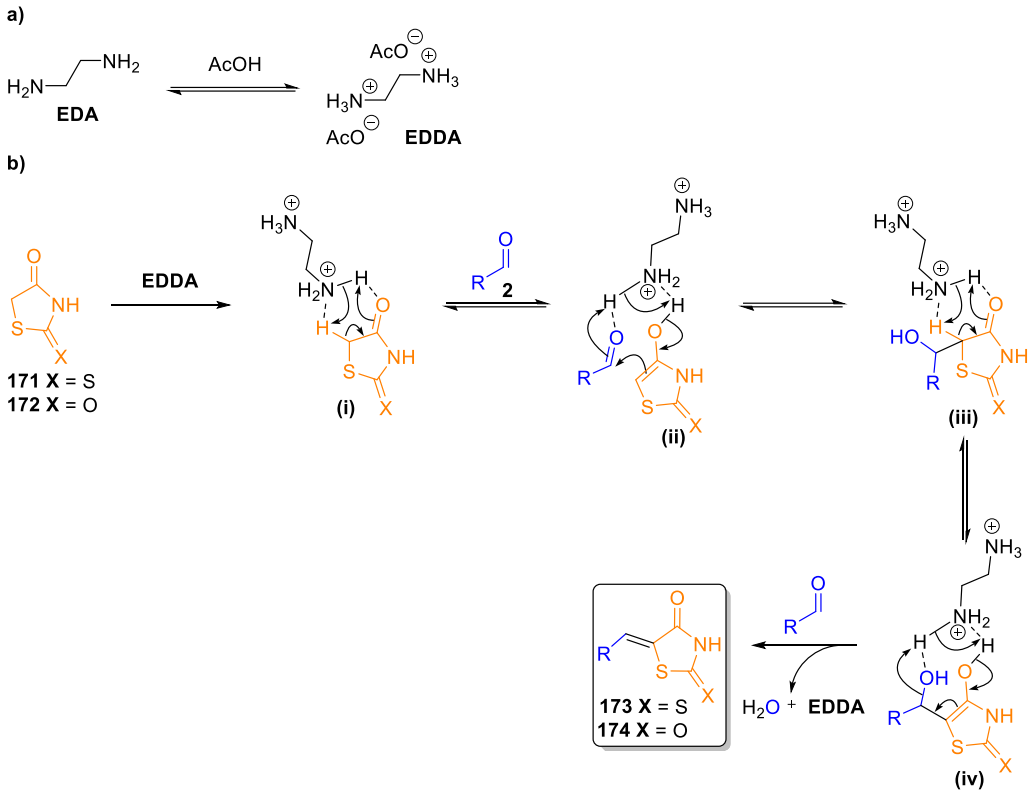


Esquema 101. Aumento de 10 vezes nas reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA (5,0 mmol) entre benzaldeído (**2a**) e **a)** rodanina ou **b)** tiazolidina-2,4-diona, em AcOH sob aquecimento por micro-ondas (MO).

Um mecanismo proposto envolvendo a participação da etilenodiamina (**EDA**) é ilustrado no Esquema 102. Inicialmente, a EDA básica é protonada pelo ácido acético (AcOH), formando *in situ* um sal de diacetato de etilenodiamina (**EDDA**). O uso de **EDDA** já foi reportado como um catalisador para a síntese de 5-arilideno-tiazolidina-2,4-dionas (**174**) por meio da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e tiazolidina-2,4-diona (**172**) sob aquecimento convencional.[349] Além disso, o **EDDA** foi amplamente empregado com sucesso em reações para a síntese de compostos heterocíclicos, como tetrahidroquinolinas,[350] tetrahidrobenzo[*b*]piranos[351] e pirrolo[3,4-*c*]quinolinadionas.[352]

A ação catalítica do **EDDA** favorece a enolização do derivado de tiazolidinona (**171** ou **172**), que possui um grupo de metileno ativo. Essa enolização ocorre por meio da doação de hidrogênio do grupo amônio do **EDDA**, facilitando a formação do enol de tiazolidinona (**i**). Esse enol então reage com o grupo carbonila do aldeído aromático (**2**), previamente ativado pela protonação do átomo de oxigênio, por meio da estrutura intermediária (**ii**), levando à formação do intermediário aldólico (**iii**). Em seguida, com o suporte do complexo **EDDA**, ocorre a eliminação de uma molécula de água (**iv**), resultando nos adutos de Knoevenagel **173** ou **174**.

[349] Zhang, Y.; Zhou, Z. *Org. Chem. Int.* **2012**, *2012*, 1.
[350] Lee, Y. R.; Hung, T. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7338.
[351] Zhou, Z.; Zhang, Y.; Hu, X. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2017**, *37*, 39.
[352] Xia, L.; Lee, Y. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5254.



Esquema 102. Mecanismo de reação plausível para as reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA.

3.3 Bioensaio de coleóptilo de trigo

Com o objetivo de encontrar novas moléculas com potencial atividade fitotóxica, os derivados de (*Z*)-5-arilideno (**173a-z**, **174a-x**) sintetizados na seção anterior foram utilizados, pela primeira vez, no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo (Figuras 87-89), visto que esse bioensaio fornece uma avaliação inicial da fitotoxicidade de um composto.[116] Os coleóptilos de sementes de trigo (*Triticum aestivum*) oferecem um método rápido para avaliação inicial de fitotoxicidade, com uma relação dose-resposta satisfatória, além de alta sensibilidade e especificidade.[115]

O estudo foi conduzido com aldeídos aromáticos desprovidos de substituintes (**173a**, **174a**), os quais apresentaram uma inibição moderada de 38% e 31%, respectivamente, na maior concentração testada (1000 µM). Nos compostos com aldeídos aromáticos contendo substituições na posição *orto* (**173b-f**, **174b-f**), verificou-se que os grupos retiradores de elétrons (**173c-e**, **174c-e**) desempenham um papel fundamental nos resultados. Esses compostos exibiram altas taxas de inibição nas três maiores concentrações testadas (1000, 300 µM e 100 µM). Em contraste, a presença do fluoreto (**173b**, **174b**) resultou em baixa inibição, com valores de apenas 15% e 4%, respectivamente, na concentração de 1000 µM, mas demonstrou uma atividade de estímulo considerável em concentrações mais baixas (30 µM e 10 µM).

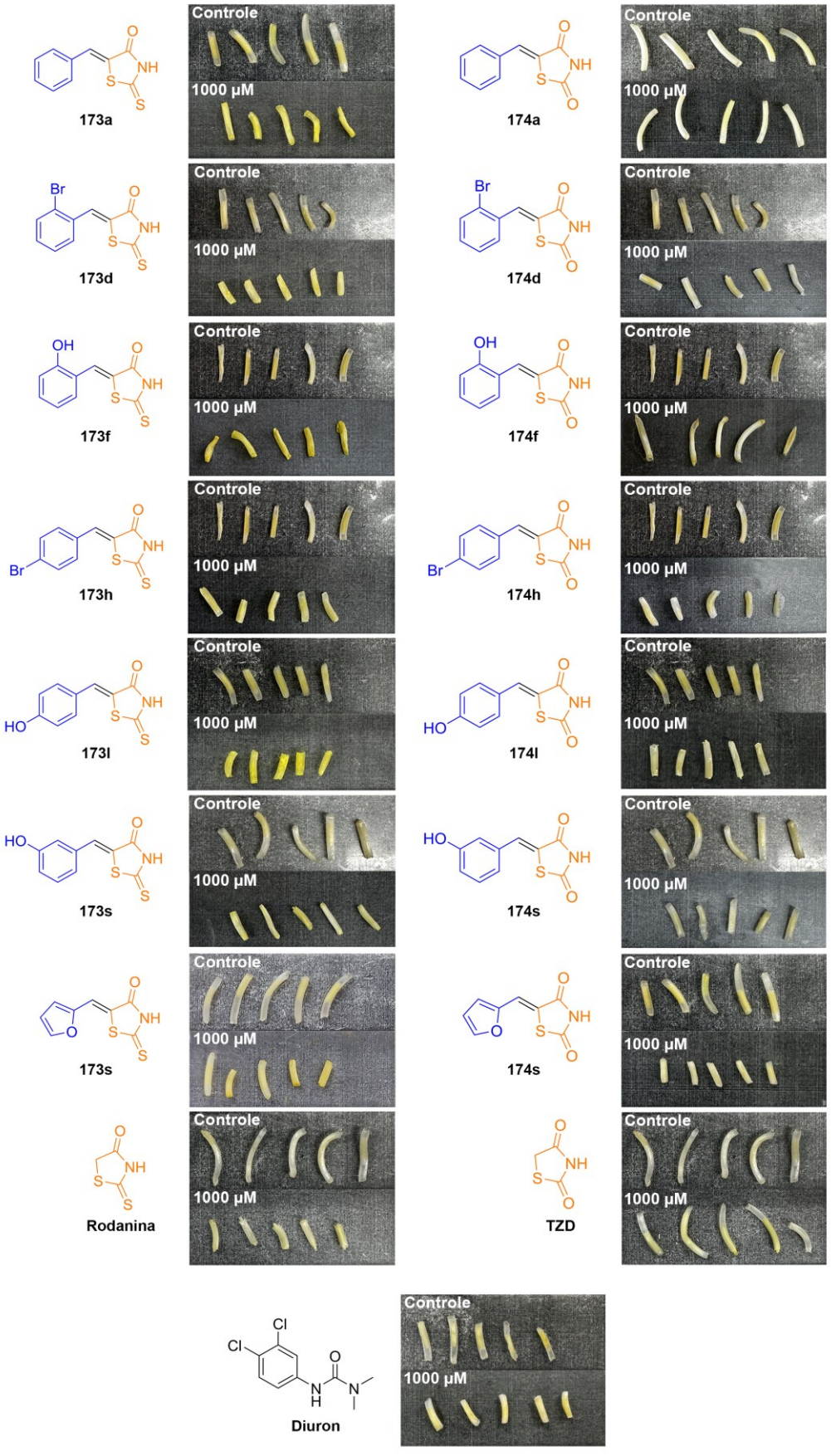


Figura 87. Efeito de adutos de Knoevenagel selecionados no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo.

As estruturas contendo brometo (**173d**, **174d**) foram as mais ativas, apresentando uma inibição superior a 45% até mesmo na menor concentração testada (10 µM), superando os compostos com cloro (**173c**, **174c**) ou nitro (**173e**, **174e**), na mesma concentração. Em contrapartida, a presença de grupos doadores de elétrons, como a hidroxila, resultou em uma atividade moderada (**173f**, **174f**), com taxas de inibição abaixo de 41%.

No caso de adutos de Knoevenagel com aldeídos *para*-substituídos (**173g**-**n**, **174g**-**n**), não foi observada atividade fitotóxica para compostos contendo grupos retiradores de elétrons, como cloro (**173g**) ou nitrila (**173i**), nos derivados de rodaninas. Da mesma forma, a presença de grupos doadores de elétrons, como hidroxila (**174l**) ou dietilamino (**174n**), nos compostos derivados de tiazolidina-2,4-diona, também não resultou em atividade fitotóxica. Compostos contendo o grupo dimetilamino não demonstraram atividade fitotóxica apreciável para ambos os derivados (**173m**, **174m**). Por outro lado, a presença de um grupo doador de elétrons hidroxila na posição *orto*, combinado com dietilamino na posição *para* (**173o**), continuou a apresentar baixa inibição (21%), na maior concentração testada.

Esse comportamento foi semelhante ao observado para grupos metoxila nas mesmas posições (**173p**, **174p**). A perda de atividade fitotóxica foi verificada para os adutos contendo substituintes retiradores de elétrons na posição *meta* (**173q**, **173r**) nos derivados de rodanina, nos quais se observou um efeito de estímulo, mas nenhuma atividade inibitória foi detectada. Curiosamente, observou-se uma significativa atividade estimulante de crescimento para os compostos contendo substituintes metoxila nas posições *meta* e *para* (**173t**, **174t**), com valores acima de 181% de atividade de crescimento na menor concentração testada (10 µM). Em contrapartida, a presença do anel dioxolano (**173u**, **174u**) resultou em perda de atividade.

Além disso, na presença de frações heteroaromáticas, como furano (**173v**, **174v**) ou tiofeno (**173w**, **174w**), foram obtidos valores acima de 31% de inibição na terceira dose testada (100 µM). A estrutura contendo o derivado indólico (**173x**, **174x**) apresentou uma bioatividade estimulante de crescimento. Uma excelente relação dose-resposta foi obtida para o único derivado de aldeído alifático (**173z**), de acordo com as concentrações avaliadas.

Por fim, para verificar a importância do grupo derivado de aldeído na atividade, foram realizados testes com as tiazolidinas (**171** e **172**), que demonstraram uma atividade de 65% na primeira dose com rodanina, seguida por uma grande redução na atividade com diluições subsequentes. Interessantemente, a tiazolidina-2,4-diona não apresentou qualquer atividade fitotóxica. Como controle positivo, o uso do herbicida comercial Diuron resultou em uma inibição moderada de 55% na maior dose (1000 µM).

Os resultados do bioensaio do coleóptilo de trigo estiolado permitiram o cálculo do valor de IC_{50} para cada produto avaliado, utilizando um modelo de curva dose-resposta sigmoidal, comparando os valores de IC_{50} para os compostos testados (Tabela 22). De acordo com os valores de IC_{50} confirmou-se que os compostos mais ativos foram **173d** (18,67 µM), **174d** (6,89 µM) e **174i** (12,57 µM). Esses valores foram ainda menores do que aqueles obtidos com o uso do herbicida Diuron (715,6 µM).

Curiosamente, analisando-se a relação estrutura/atividade para fitotoxicidade de adutos de Knoevenagel nesse bioensaio, observa-se que os compostos derivados de TZDs foram mais ativos do que aqueles derivados de rodanina (Esquema 103).

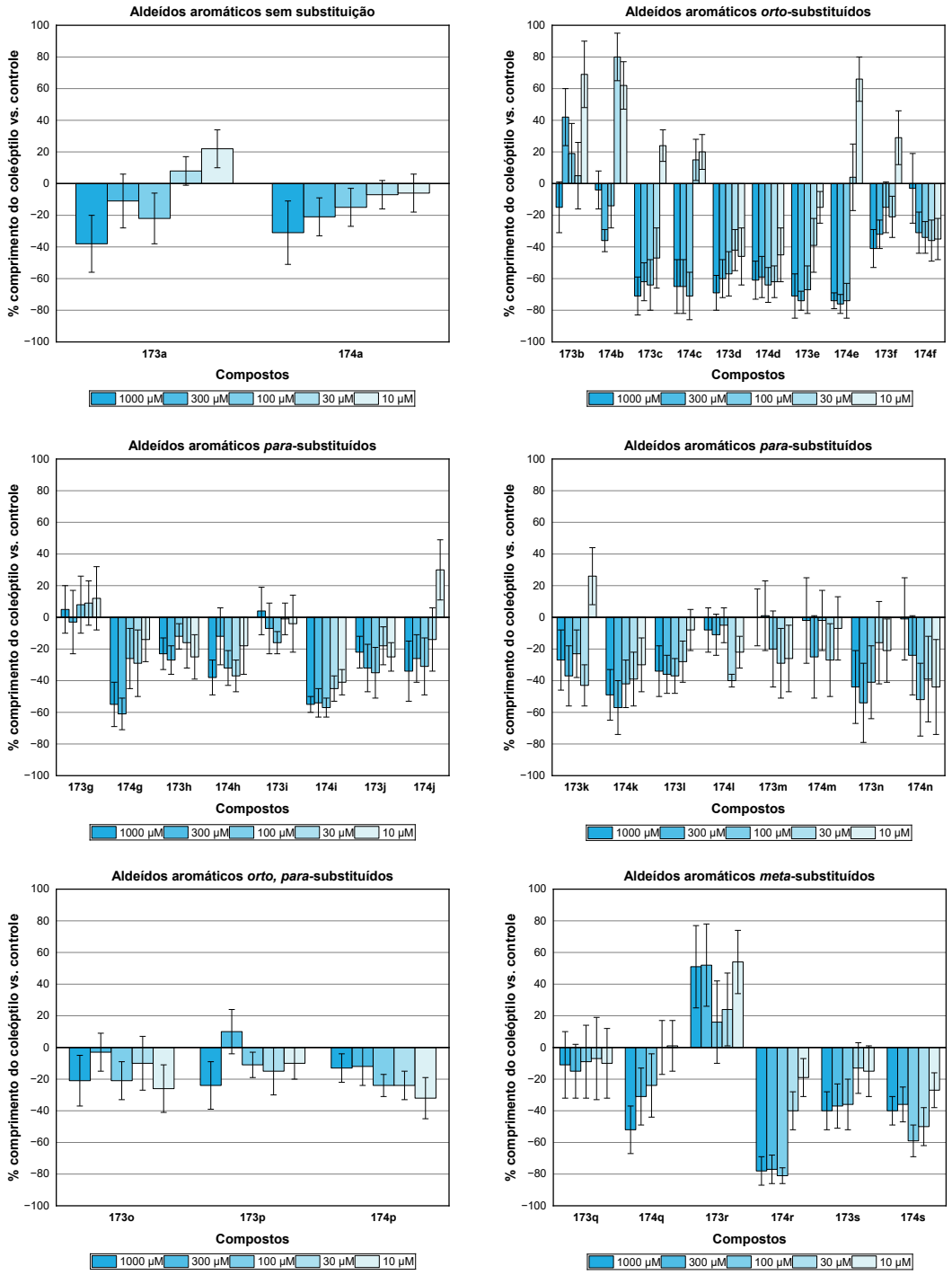


Figura 88. Efeito dos adutos de Knoevenagel (**173a-s, 174a-s**) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

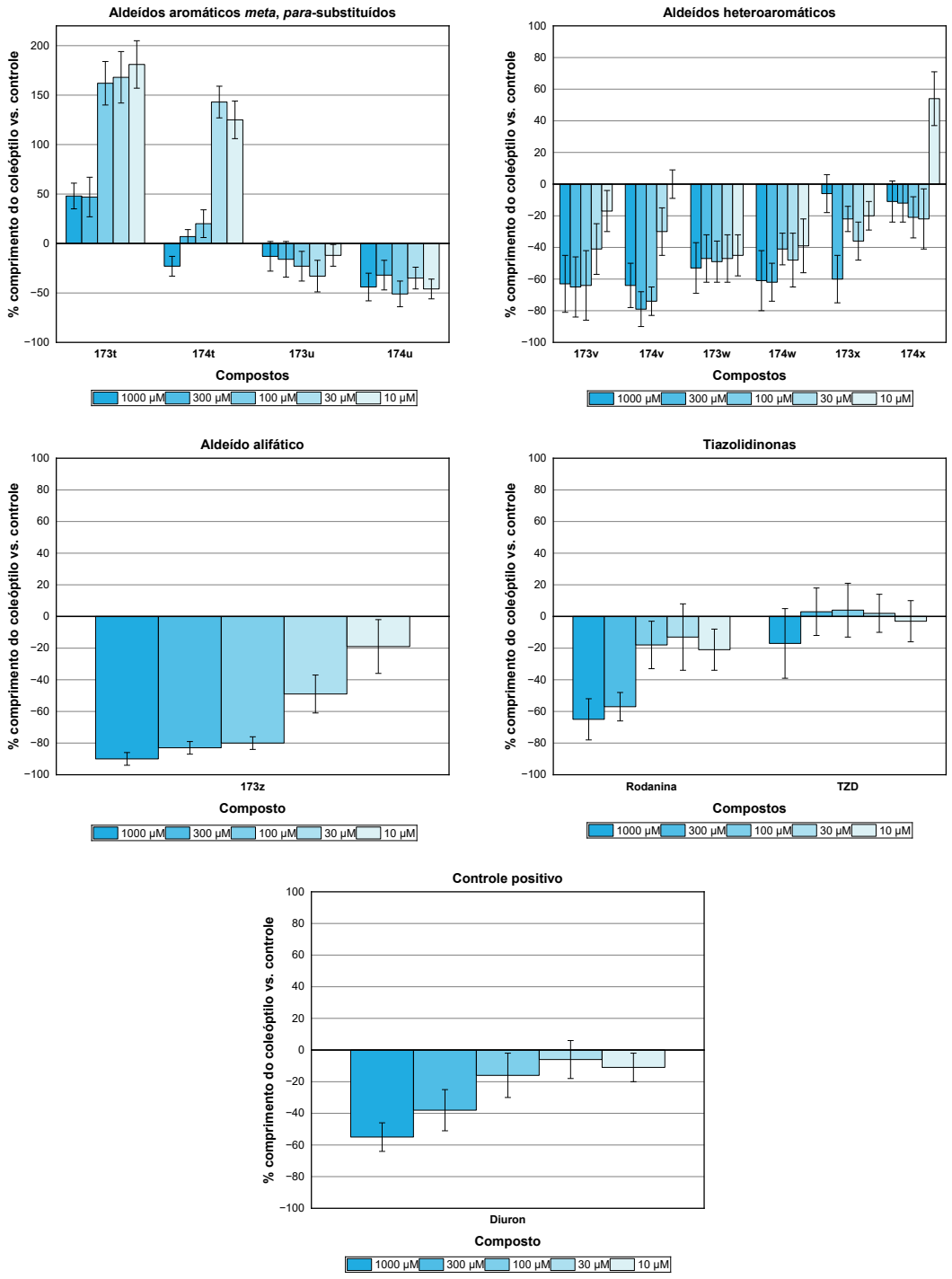


Figura 89. Efeito dos adutos de Knoevenagel (**173t-z, 174t-x**), tiazolidinonas (rodanina e TZD) e controle positivo (Diuron) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

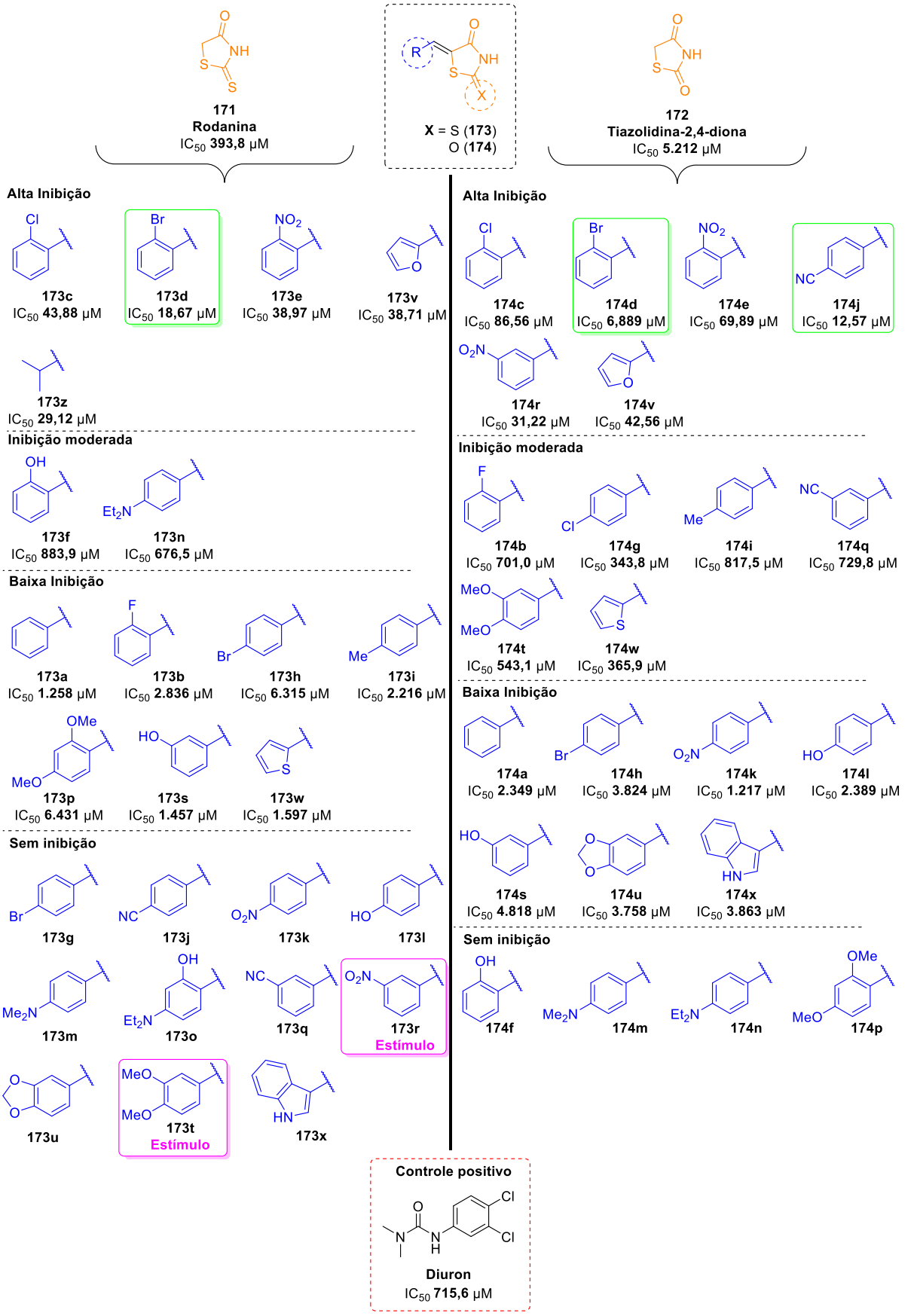
Tabela 22. IC_{50} (μM) de bioensaios de fitotoxicidade em coleóptilos de sementes de trigo para os diferentes compostos dos adutos de Knoevenagel.

Entrada	Composto	IC_{50} (μM)	log IC_{50}	R^2
1	**173a**	1.258	3,100	0,9214
2	**174a**	2.349	3,371	0,9871
3	**173b**	2.836	3,453	0,7792
4	**174b**	701,0	2,846	0,6277
5	**173c**	43,88	1,642	0,8265
6	**174c**	86,56	1,937	0,8254
7	**173d**	18,67	1,271	0,7925
8	**174d**	6,889	0,8381	0,8046
9	**173e**	38,97	1,591	0,9518
10	**174e**	69,89	1,844	0,7822
11	**173f**	883,9	2,946	0,8528
12	**174f**	-[a]	-	-
13	**173g**	-[a]	-	-
14	**174g**	343,8	2,536	0,8918
15	**173h**	6.315	3,800	0,9347
16	**174h**	3.824	3,583	0,8482
17	**173i**	-[a]	-	-
18	**174i**	12,57	1,099	0,7282
19	**173j**	-[a]	-	-
20	**174j**	1.217	3,085	0,8119
21	**173k**	2.216	3,346	0,6846
22	**174k**	817,5	2,912	0,7683
23	**173l**	-[a]	-	-
24	**174l**	2.389	3,378	0,8552
25	**173m**	-[a]	-	-
26	**174m**	-[a]	-	-
27	**173n**	676,5	2,830	0,8297
28	**174n**	-[a]	-	-
29	**173o**	-[a]	-	-
30	**173p**	6.431	3,808	0,9280
31	**174p**	-[a]	-	-

32	**173q**	-[a]	-	-
33	**174q**	729,8	2,863	0,9761
34	**173r**	-[a]	-	-
35	**174r**	31,22	1,494	0,9542
36	**173s**	1.457	3,163	0,9020
37	**174s**	4.818	3,683	0,6441
38	**173t**	-[a]	-	-
39	**174t**	543,1	2,735	0,6442
40	**173u**	-[a]	-	-
41	**174u**	3.758	3,575	0,7116
42	**173v**	38,71	1,588	0,9007
43	**174v**	42,56	1,629	0,9013
44	**173w**	1.597	3,203	0,6875
45	**174w**	365,9	2,563	0,7156
46	**173x**	-[a]	-	-
47	**174x**	3.863	3,587	0,6923
48	**173z**	29,12	1,464	0,9882
49	**Rodanina**	393,8	2,595	0,9464
50	**TZD**	5.212	3,717	0,9893
51	**Diuron**	715,6	2,855	0,9861

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

Vale destacar que, neste Capítulo IV, o foco foi exclusivamente na aplicação das tiazolidinonas no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo, uma vez que o objetivo era obter uma primeira impressão de suas propriedades fitotóxicas. Assim, serão necessários estudos adicionais, como a aplicação em bioensaios de sementes de plantas alvo e hidroponia contra plantas daninhas. É importante mencionar que o mecanismo de ação ainda é desconhecido, necessitando de mais estudos. Apesar disso, pode-se deduzir que possivelmente esteja relacionado às propriedades eletrônicas do substituinte no anel aromático e não à lipofilicidade, uma vez que resultados divergentes foram obtidos em comparação aos de Opletalova e colaboradores nos bioensaios de inibição do transporte de elétrons fotossintéticos em cloroplastos de espinafre (*Spinacia oleracea* L.) e de redução do conteúdo de clorofila na alga de água doce *Chlorella vulgaris*.[320]



Esquema 103. Estudo da relação estrutura/atividade (SAR) para fitotoxicidade dos adutos de Knoevenagel em coleóptilos de sementes de trigo.

Comparando os dados obtidos no Capítulo III sobre o uso das moléculas de imidazo[1,2-*a*]piridinas nesse bioensaio, observa-se que alguns resultados são congruentes. Por exemplo, a presença de um grupo retirador de elétrons, como o bromo, na posição *orto* do anel aromático mostrou-se indispensável para a atividade fitotóxica, enquanto a presença desses grupos na posição *para* parece exercer um efeito desativador. Além disso, nota-se que alguns valores de IC_{50} foram menores em comparação ao composto líder **160p** do capítulo anterior (Figura 90).

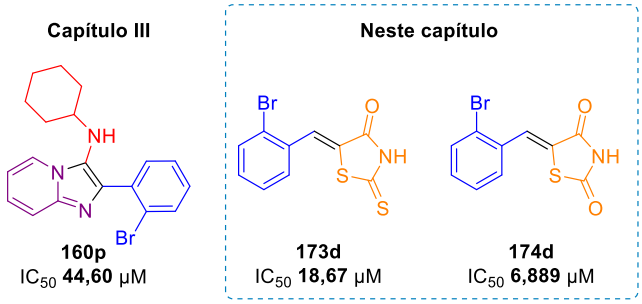


Figura 90. Comparação entre os compostos líderes de imidazo[1,2-*a*]piridinas e tiazolidinonas nos bioensaios de coleóptilos estiolados de trigo.

3.4 Estudo espectroscópico para os compostos 173n e 174n

3.4.1 Estudo do cálculo de deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C

Durante a caracterização dos adutos de Knoevenagel no estudo para determinar o escopo da reação, uma coincidência dos hidrogênios serem quimicamente equivalentes foi observada nos espectros de RMN para as estruturas **173n** e **174n**, derivados do 4-dietilaminobenzaldeído (Figuras 91-94). Especificamente, os espectros mostraram uma ausência de sinais que eram esperados ou uma falta de multiplicidade de sinais, como sinais característicos do anel aromático (ArCH) e do grupo dietilamino (NCH_2CH_3), o que foi evidente tanto no espectro de RMN de ^{1}H quanto, mais proeminentemente, no espectro de RMN de ^{13}C. Essa inconsistência tornou desafiador confiar na RMN como o método primário para confirmar a estrutura dos produtos esperados. Dessa forma, para superar essa limitação, outras técnicas analíticas, como espectrometria de massa e espectroscopia de infravermelho, foram empregadas. Esses métodos corroboraram com sucesso a formação dos produtos desejados.

A confirmação das estruturas dos produtos **173n** e **174n** foi realizada por meio de uma análise utilizando um difratômetro de raios-X de cristal único (XRD). A obtenção dos monocristais foi feita por meio da técnica de recristalização. Os produtos sólidos foram solubilizados em uma mistura de MeCN/MeOH/DMF na proporção de 1:1:1 (*v*/*v*), em um sistema aberto, durante 7 dias. A análise de XRD confirmou a presença dos produtos esperados e a estereoquímica do composto olefínico recém-criado como sendo *Z* (Figuras 95 e 96), conforme era esperado, o que também foi constatado para o composto **173a** (Figura 84), uma vez que é o produto cinético.

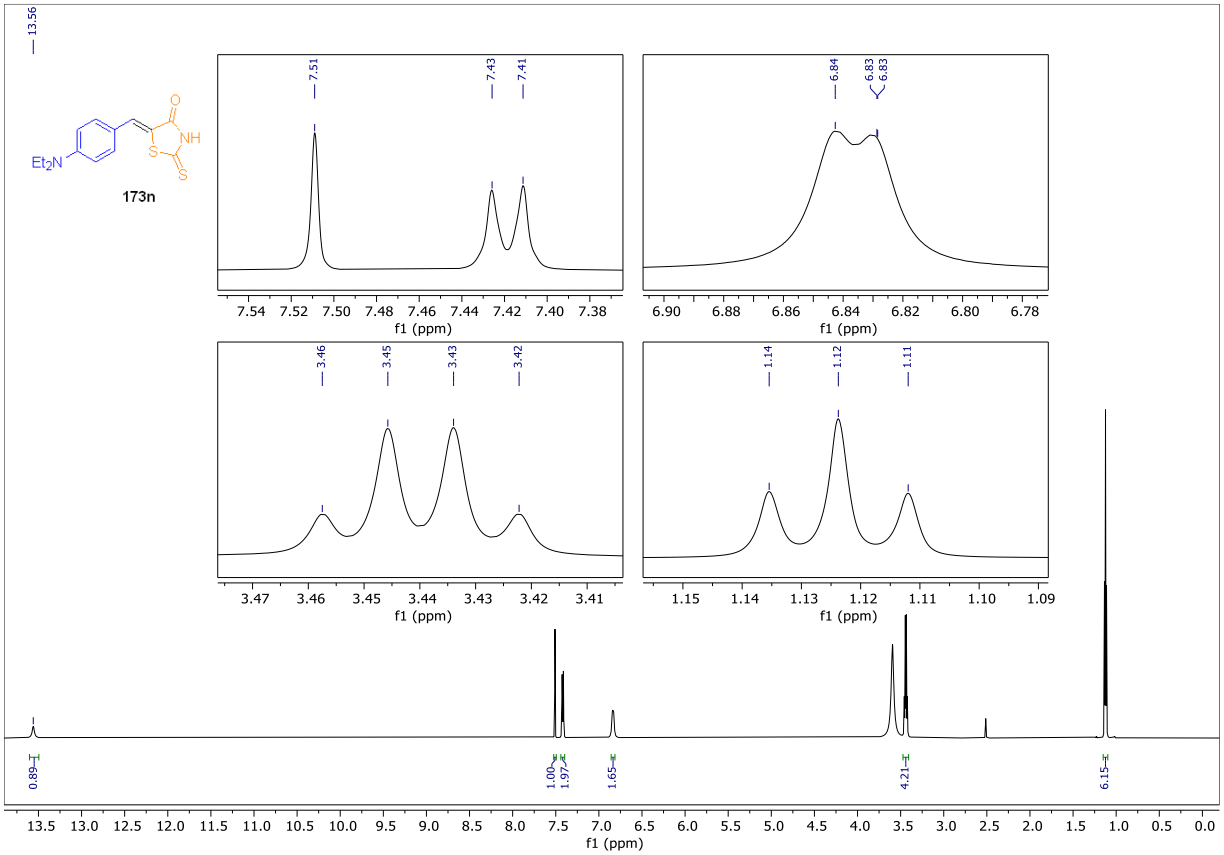


Figura 91. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.

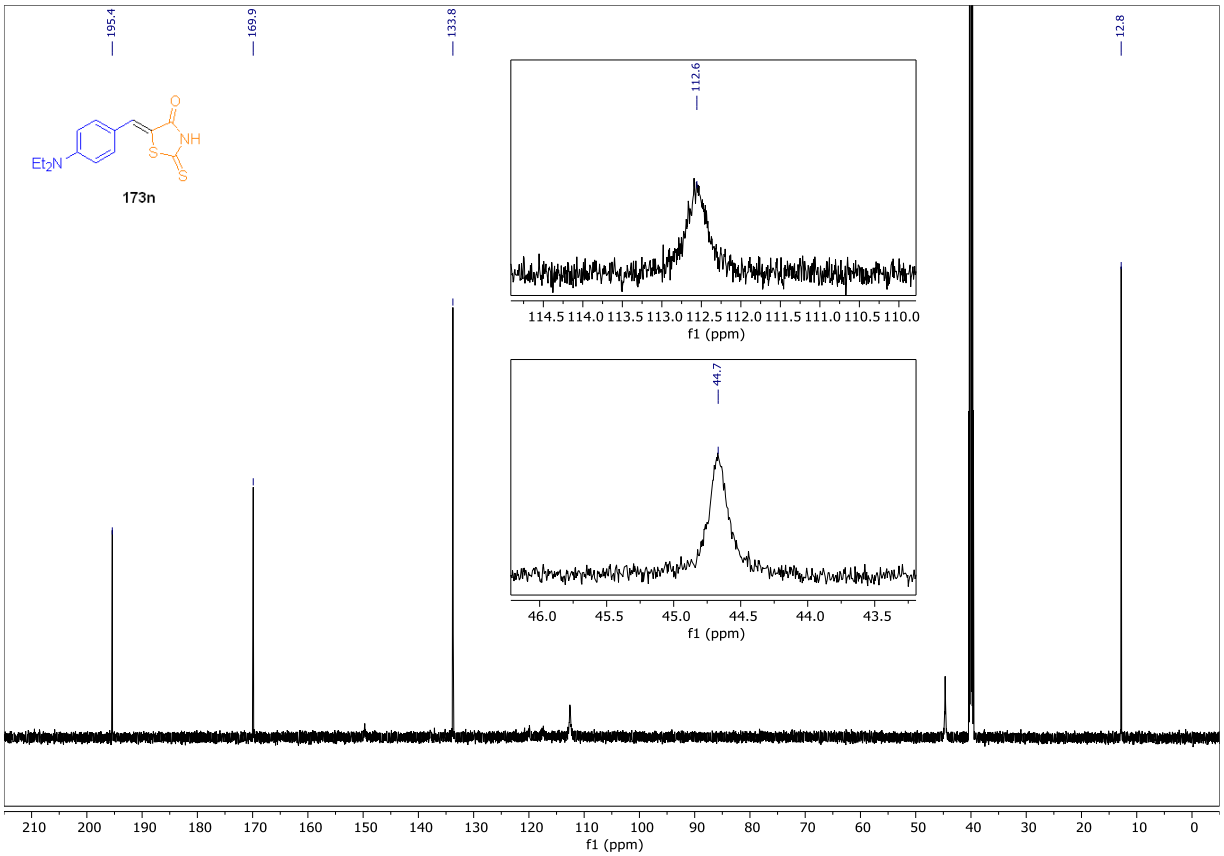


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.

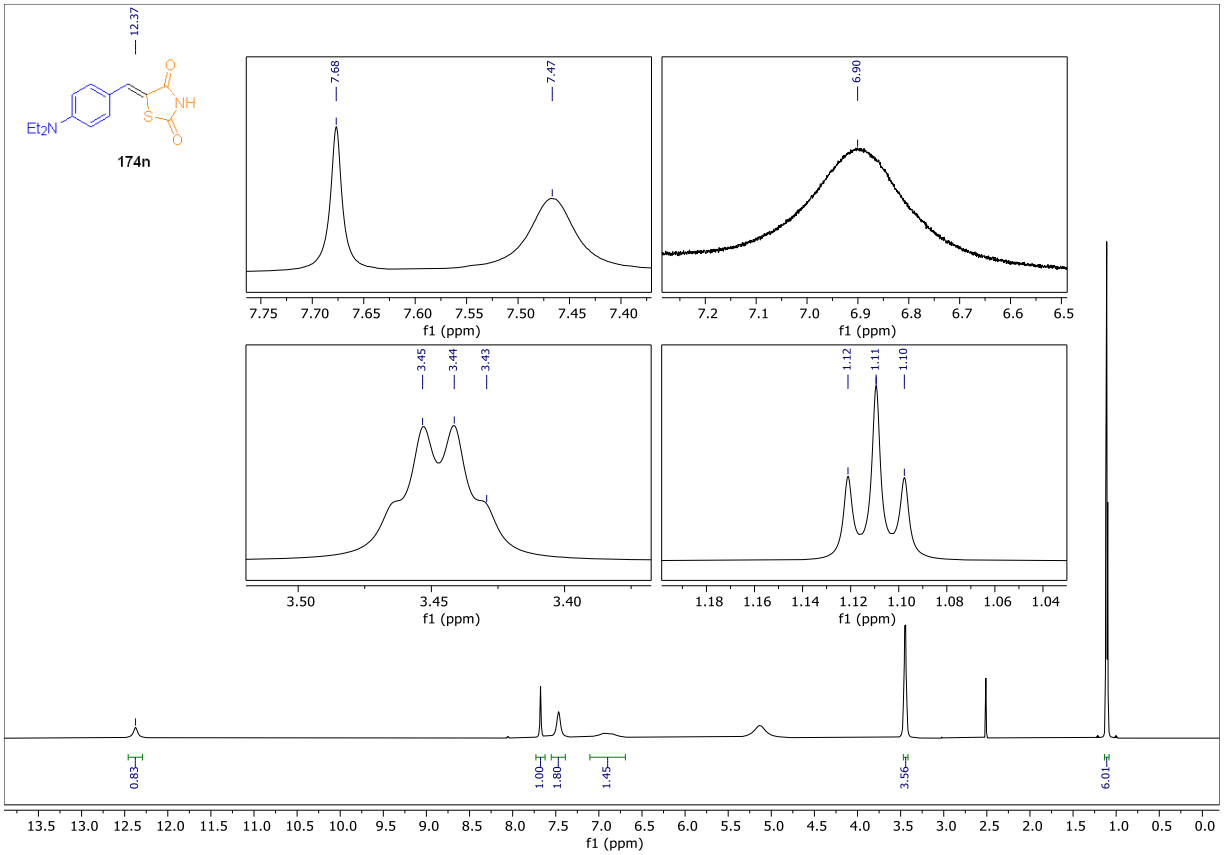


Figura 93. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.

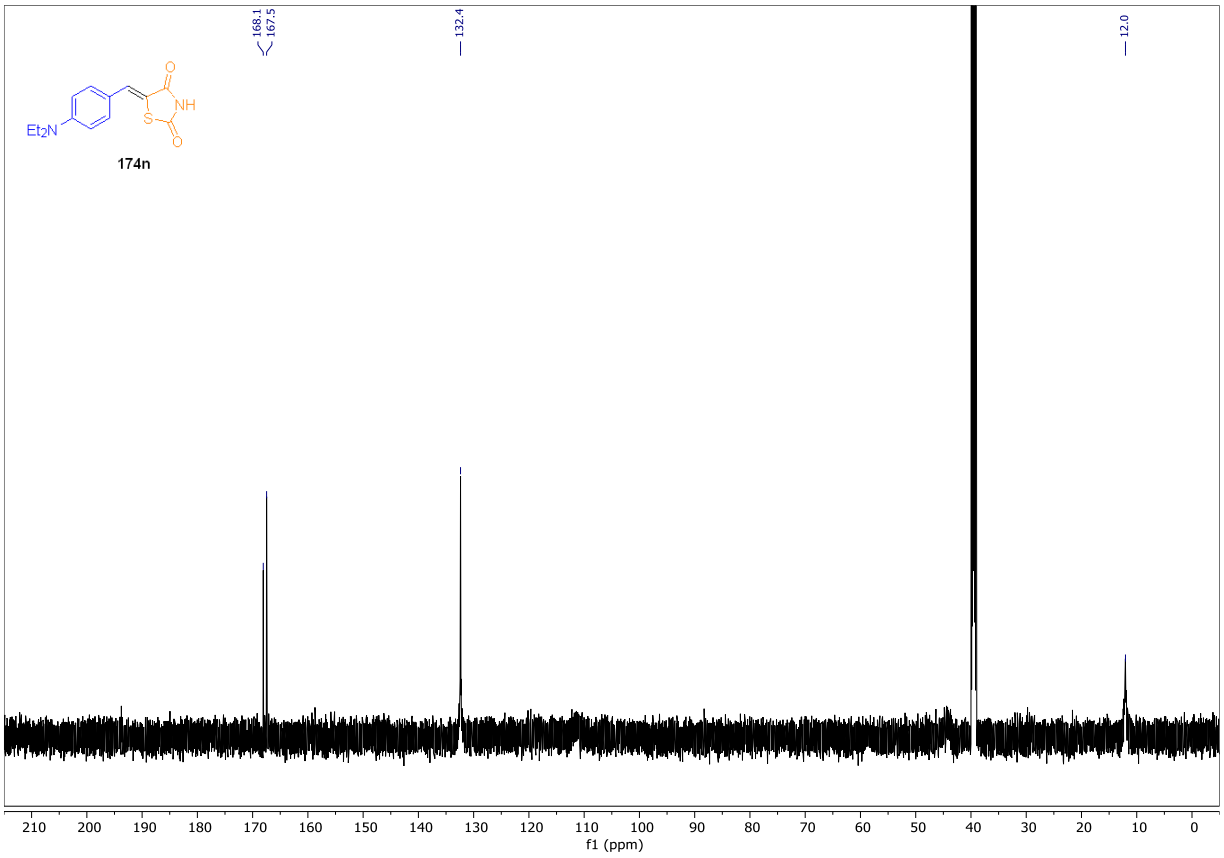


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.

A análise demonstrou que o composto **173n** cristaliza no sistema cristalino monoclínico, com quatro moléculas na unidade assimétrica, enquanto o composto **174n** cristaliza no sistema cristalino triclínico, com duas moléculas na unidade assimétrica. As distâncias de ligação encontradas no composto **173n** são: C1=O1 com 1,229(4) Å e C2=S2 com 1,629(4) Å. Para o composto **174n**, os comprimentos de ligação C=O observados são menores do que no composto **173n**, sendo de 1,202(2) e 1,221(2) Å (Tabela A4 305 no anexo). Interações intermoleculares foram observadas em ambos os compostos, formando estruturas semelhantes a dímeros. Os compostos apresentam ligações de hidrogênio entre N1–H1···O1', com distâncias de 2,06 Å no composto **173n** e de 1,98 Å no composto **174n** (Figuras A4 306 e A4 307 nos anexos).

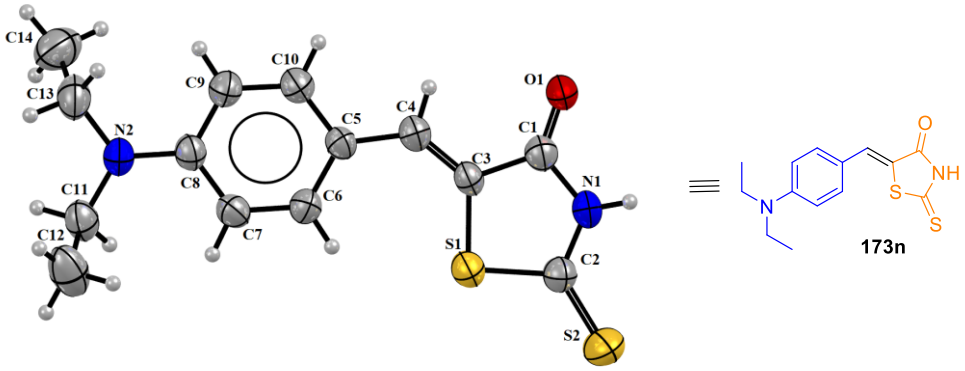


Figura 95. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **173n**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento no nível de probabilidade de 50%.

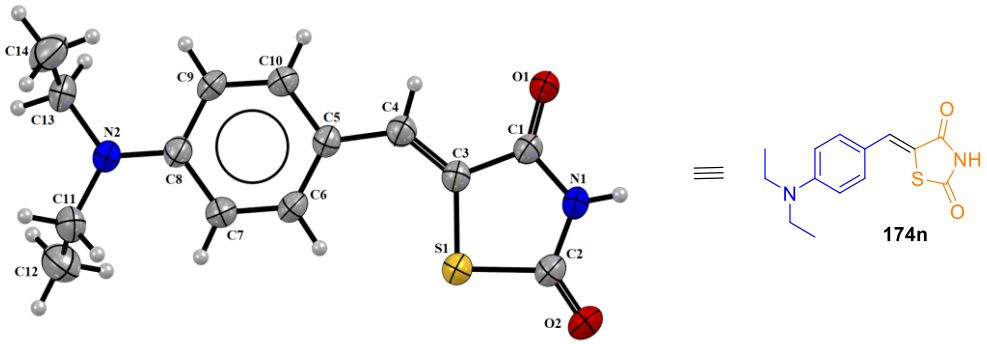
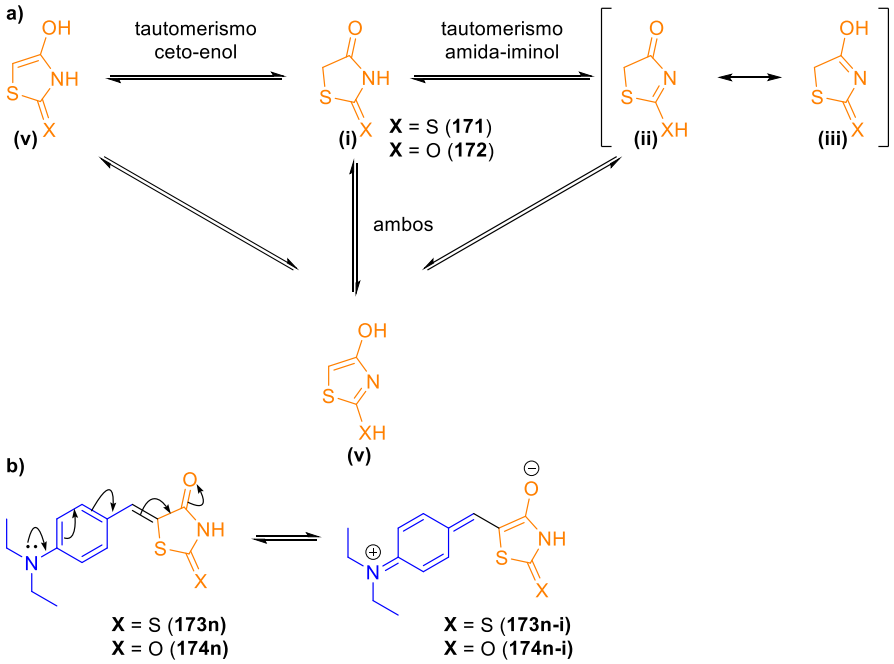


Figura 96. Projeção ORTEP da estrutura molecular de **174n**, mostrando a numeração dos átomos e elipsóides de deslocamento no nível de probabilidade de 50%.

A anomalia observada nos espectros de RMN pode ser atribuída à tautomerização dentro da estrutura dos produtos, provavelmente induzida pela presença do grupo 4-dietilamino, um forte

substituinte doador de elétrons.[353] A estrutura canônica das tiazolidinas, devido à presença de um ou dois grupos carbonila, grupos tiol e α-hidrogênios, permite a formação de múltiplos tautômeros (Esquema 104.a).[354] A estabilidade relativa desses tautômeros é classificada da seguinte forma: **i** > **ii** > **iii** > **iv** > **v**. Portanto, os compostos **173n** e **174n** podem existir em equilíbrio, no qual forma enólica é ligeiramente mais estável, o que poderia explicar o comportamento incomum em seus espectros de RMN (Esquema 104.b).



Esquema 104. Formas tautoméricas de **a)** tiazolidinonas e **b)** compostos **173n**/**174n**.

Em parceria com o professor Dr. Guilherme Duarte Ramos Matos, pesquisador do Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos (LMSC), localizado no Instituto de Química da Universidade de Brasília, foram feitos alguns estudos computacionais sobre o ângulo de torção e cálculo de deslocamentos químicos para o espectro de RMN de ^{13}C. Desta maneira, as moléculas **173n** e **174n** foram construídas usando o programa UCSF Chimera,[355] e todos os cálculos químicos quânticos foram executados usando o programa ORCA 6.0.1.[356]

Uma característica notável dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **173n** (Figura 92) e **174n** (Figura 94) em DMSO é a atenuação ou ausência de picos correspondentes aos átomos de carbono nas posições *orto* e *meta* do anel aromático de seis membros. Sabe-se que átomos de carbono

[353] Rosi, V.; Munusamy, S.; Karunakaran, P.; Rajesh, K.; Bavani, T.; Almutairi, T. M. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2024**. https://doi.org/10.1007/s10904-024-03289-9.
[354] a) Safi, Z. S. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, 616. b) Bharatam, P. V.; Khanna, S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3784. c) Sundriyal, S.; Khanna, S.; Saha, R.; Bharatam, P. V. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 30.
[355] Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605.
[356] a) Neese, F. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2012**, *2*, 73. b) Neese, F. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2018**, *8*, 1. c) Neese, F.; Wennmohs, F.; Becker, U.; Riplinger, C. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152*, 224108. d) Neese, F. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2022**, *12*, e1606.

quaternários possuem tempos de relaxamento muito longos, mas esse comportamento não é esperado para átomos de carbono ligados a hidrogênio em anéis aromáticos.[357]

Como as intensidades de pico dependem dos tempos de relaxamento da rede de spin, a ausência de picos implica algum grau de rigidez molecular, que pode estar relacionada a dois fatores: a viscosidade do DMSO e a conjugação entre os anéis de seis e cinco membros. A energia molecular em função do ângulo de torção entre o anel de seis membros e a ligação dupla foi calculada em 50 ângulos diedros igualmente espaçados, variando de 0 a 180 graus, no nível teórico M06-2X/def2-TZVPP.[358] Uma varredura diedral relaxada permitiu uma otimização da geometria em cada etapa, indicando que as barreiras de torção excedem 25 kJ·mol^{-1} (Figura 97). Isto é, sinaliza que o ângulo de torção é cerca de duas vezes mais rígido que a torção de uma ligação sigma regular em um etano (~12 kJ·mol^{-1}).[359]

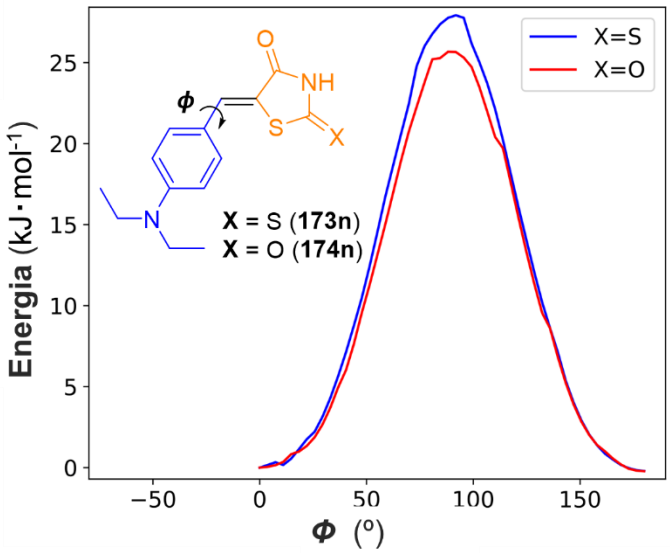


Figura 97. Energia molecular em função do ângulo de torção obtido a partir de uma varredura diedral relaxada no nível teórico M06-2X/def2-TZVPP.

A princípio, observa-se que os átomos de carbono nas posições *orto* e *meta* são equivalentes entre si, o que resultaria em dois picos em um espectro de RMN de ^{13}C. No entanto, a barreira de torção e a viscosidade do solvente estabilizam a molécula em sua conformação mais estável, fazendo com que os núcleos de cada lado da molécula experimentem diferentes ambientes magnéticos locais. Dessa forma, quatro picos menores, cada um correspondendo a um átomo de carbono distinto, deveriam ser observados. A ausência desses picos pode ser explicada por tempos de relaxamento mais longos associados à rigidez da molécula.

[357] a) Gmeiner, W. H.; Lown, J. W. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 101. b) Nagana Gowda, G. A. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 581.
[358] a) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297. b) Zhao, Y.; Thrular, D. G. *Theor. Chem. Accounts* **2008**, *120*, 215.
[359] a) Kemp, J. D.; Pitzer, K. S. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 749. b) Pitzer, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 207.

Assim, os deslocamentos químicos de ^{13}C calculados no nível B97-D/def2-TZVPP em CPCM DMSO apresentaram concordância com os picos atribuídos, com um erro absoluto médio de 3,30 ppm e 2,97 ppm para os compostos **173n** e **174n**, respectivamente (Figura 98 e Tabela 23). Os cálculos de B97-D/def2-TZVPP corroboraram a hipótese de que os carbonos rotulados como **f**, **g**, **h**, **i** (Figura 98) poderiam ser divididos em quatro picos (Tabela 24), com diferenças de deslocamento químico de ~1 ppm e ~8 ppm para os átomos de carbono *orto* e *meta* em relação ao átomo de carbono ligado ao nitrogênio do grupo dietilamino.

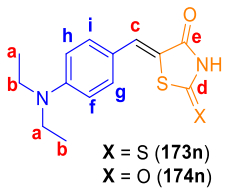


Figura 98. Identificação dos átomos de carbono usados no estudo teórico de deslocamentos químicos. Em **vermelho**, átomos de carbono facilmente identificáveis no espectro experimental. Em **azul**, átomos de carbono suprimidos ou ausentes ligados a átomos de hidrogênio.

Tabela 23. Deslocamentos químicos B97-D/def2-TZVPP (ppm) experimentais e ponderados por Boltzmann das moléculas **173n** e **174n**.

	173n (X=S)		**174n (X=O)**	
Átomo	Experimental	B97-D/def2-TZVPP	Experimental	B97-D/def2-TZVPP
a	12,8	14,44	12,5	14,26
b	44,7	51,47	45	51,34
c	133	133,59	132,9	133,65
d	195,4	192,33	168,6	170,24
e	169,9	167,10	167,9	165,24

Tabela 24. Deslocamentos químicos ponderados por Boltzmann B97-D/def2-TZVPP (ppm) de átomos de carbono suprimidos ou ausentes, ligados a átomos de hidrogênio nas moléculas **173n** e **174n**.

Átomo	**173n (X=S)**	**174n (X=O)**
f	114,76	113,95
g	130,82	129,73
h	113,95	112,99
i	138,82	138,08

3.4.2 Estudo fotofísico

Considerando que os produtos **173n** e **174n** contêm grupos do tipo doador-aceptor (DA) separados por uma ligação π, estudar suas propriedades fotofísicas tornou-se particularmente interessante. Esse arranjo estrutural frequentemente facilita um processo de Transferência Interna de Carga (ICT), comumente observado em compostos desse tipo.[360] As propriedades colorimétricas do composto **173n,** derivado de rodanina, já foram exploradas na determinação de metais de prata e ouro,[361] além de terem sido utilizadas como sensor fluorescente para a detecção de Albumina Sérica Humana (HSA).[362] Apesar disso, as propriedades do composto derivado de TZD (**174n**) têm sido negligenciadas. Portanto, foi realizado um estudo das propriedades fotofísicas desses compostos e os dados espectroscópicos estão resumidos na Tabela 25.

Tabela 25. Propriedades fotofísicas dos compostos de **173n** e **174n**.[a]

Composto	Φ_f[b]	Solvente	λ_{abs} (nm)[c]	λ_{em} (nm)[d]	log ε (ε, M^{-1} cm^{-1})[e]	Deslocamento de Stokes (cm^{-1})[f]
173n	0,00	$CHCl_3$	480	535	4,70 (49897)	2142
		AcOEt	462	539	4,75 (56801)	3092
		CH_2Cl_2	479	540	4,77 (59261)	2358
		DMSO	481	561	4,48 (29911)	2965
		MeCN	470	555	4,70 (50337)	3259
		MeOH	467	558	4,54 (34291)	3492
		H_2O	476	573	4,31 (20581)	3556
174n	0,00	$CHCl_3$	426	479	4,55 (35770)	2597
		AcOEt	409	481	4,61 (40973)	3660
		CH_2Cl_2	424	483	4,59 (38766)	2881
		DMSO	423	497	4,49 (30877)	3520
		MeCN	415	493	4,58 (38336)	3812
		MeOH	415	486	4,52 (32807)	3520
		H_2O	415	524	4,19 (15488)	5012

[a] As análises foram realizadas à temperatura ambiente (10^{-5} M). [b] Os rendimentos quânticos de fluorescência foram medidos com referência ao sulfato de quinina (Φ_r = 0,546 em H_2SO_4 0,5 M) e excitado em 366 nm. [c] λ_{abs} = máximos de absorção (nm). [d] λ_{em} = máximos de emissão (nm). [e] ε = absortividade molar (M^{-1} cm^{-1}). [f] Deslocamentos de Stokes, diferença entre λ_{em} e λ_{abs} (cm^{-1}).

360 Rushkara Rae, V.; K-Y Jen, A.; Caldwell, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1994** *3,5*, 3849.
361 a) Ringbom, A.; Linko, E. *Anal. Chim. Acta* **1953**, *9*, 80. b) Lichtenstein, I. E. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 465.
362 Xu, Y. J.; Su, M. M.; Li, H. L.; Liu, Q. X.; Xu, C.; Yang, Y. S.; Zhu, H. L. *Anal. Chim. Acta* **2018**, *1043*, 123.

Inicialmente, investigaram-se as propriedades de fluorescência desses compostos por meio da determinação do rendimento quântico de fluorescência (Φ_f), utilizando um método comparativo com um padrão de rendimento quântico conhecido, o sulfato de quinina em solução 0,5 M de H_2SO_4 (Φ_r = 0,546). O comprimento de onda de excitação utilizado foi de 366 nm.[218] No entanto, os compostos não apresentaram valores de rendimento quântico de fluorescência, indicando uma eficiência limitada no processo de emissão.

Um estudo solvatocrômico foi realizado com base na medição dos espectros de absorção UV-vis e fluorescência em diversos solventes para os compostos **173n** (Figura 99) e **174n** (Figura 100). Os solventes testados incluíram apróticos polares, como AcOEt, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, DMSO e MeCN, além de próticos polares, como MeOH e H_2O. Entretanto, o uso de solventes não polares, como o *n*-Hexano, não foi viável devido à baixa solubilidade dos compostos nesse tipo de meio.

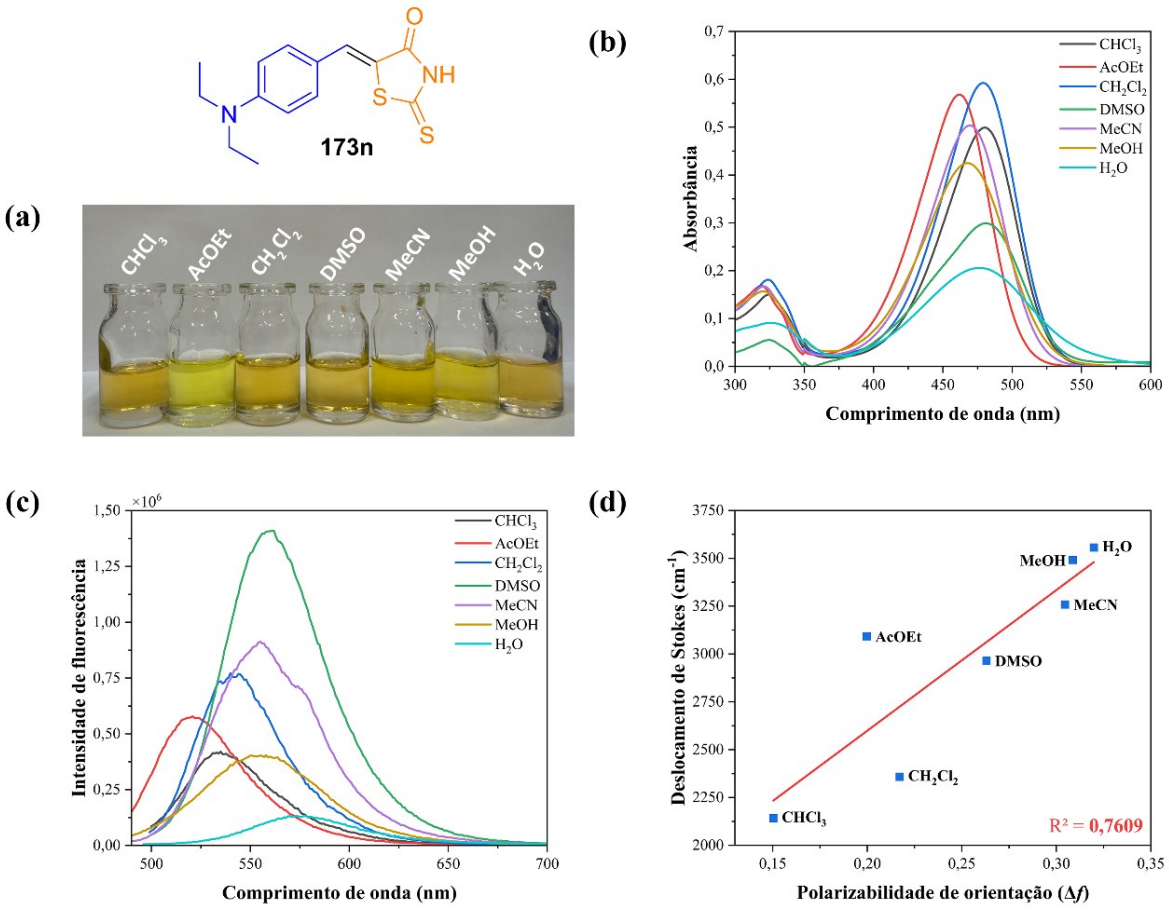


Figura 99. a) Espectros de absorção UV-vis de **173n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **173n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δf) para o composto **173n**.

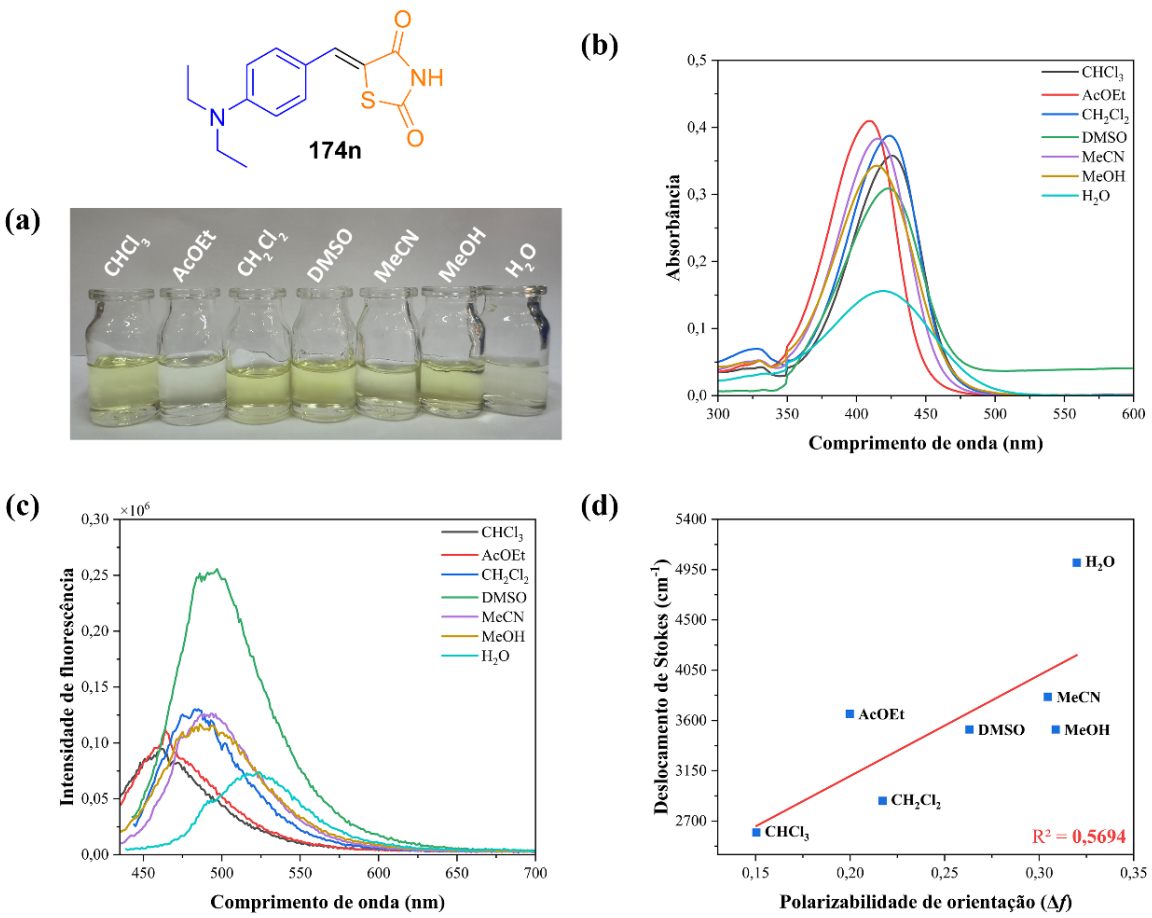


Figura 100. a) Espectros de absorção UV-vis de **174n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **b)** Espectros de emissão normalizados UV-vis de **174n** em diferentes solventes (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **c)** Gráfico de Lippert-Mataga mostrando o deslocamento de Stokes como uma função da polarizabilidade da orientação do solvente (Δ*f*) para o composto **174n**.

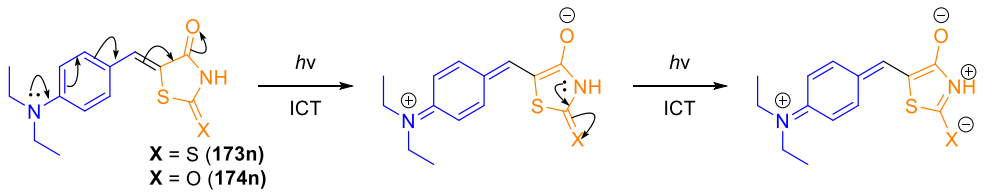
Nos espectros de absorção UV-vis, o derivado da rodanina (**173n**) exibiu uma intensa banda de absorção na faixa de 462-482 nm, atribuída a transições do tipo π→π* (Figura 99.b). Além disso, bandas de absorção mais fracas e amplas foram observadas em torno de 350 nm. Em contraste, o derivado de tiazolidina-2,4-diona (**174n**) apresentou um desvio para o azul, com máximos de banda de absorção variando entre 409-423 nm (Figura 100.b). De maneira geral, o efeito solvatocrômico desses compostos revelou um desvio para o azul quando o solvente utilizado foi AcOEt e um desvio para o vermelho ao se utilizar MeCN.

Os espectros de emissão de fluorescência desses compostos revelaram uma emissão intensa, variando de azul a verde, com picos máximos de emissão entre 536 e 575 nm para o composto **173n** (Figura 99.c) e entre 475 e 524 nm para o composto **174n** (Figura 100.c). Os espectros demonstraram uma clara dependência da polaridade do solvente e do comprimento de onda máximo de emissão (λ_{em}). Observou-se um desvio para o vermelho nas bandas de emissão em solventes mais polares, indicando

uma maior separação de carga no estado excitado, que é mais estabilizado em ambientes polares. Essa é característica típica de estruturas que sofrem o processo de ICT após a excitação.[223]

O uso de AcOEt apresentou um efeito hipocrômico, com redução da emissão de fluorescência. Resultados semelhantes foram observados para solventes clorados (CH_2Cl_2, $CHCl_3$), embora com aumento na emissão de fluorescência. Notavelmente, em DMSO, observou-se um efeito batocrômico, acompanhado por um aumento significativo na intensidade de fluorescência. Em meio aquoso, um pronunciado desvio para o vermelho foi detectado, provavelmente devido à estabilização do estado excitado por interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio com as moléculas de água.[235]

Ao comparar os dados de λ_{abs} e λ_{em}, fica evidente que os compostos exibem deslocamentos de Stokes significativos, com valores acima de 95 nm.[226] Esses deslocamentos refletem a estabilidade associada aos compostos em seu estado excitado.[227] Os maiores valores de deslocamentos de Stokes foram observados em solventes próticos polares (MeOH, H_2O), enquanto os menores valores foram registrados em solventes clorados (CH_2Cl_2, $CHCl_3$). Isso está em consonância com os gráficos de Lippert-Mataga gerados para os compostos **173n** (Figura 99.d) e **174n** (Figura 100.d), que exploram a relação entre os elevados valores de deslocamento de Stokes e os parâmetros de polaridade de Reichardt. Esses gráficos fornecem informações sobre o mecanismo de estabilização do estado excitado, considerando o processo de ICT e a polaridade do solvente.[229] De forma geral, os gráficos apresentaram uma tendência linear, demonstrando que os mecanismos do tipo ICT podem ser favorecidos para esses compostos, conforme ilustrado no Esquema 105.



Esquema 105. Mecanismo do tipo ICT proposto para o processo de fluorescência dos compostos **173n** e **174n**, adaptado *ref.* 360.

Por fim, foi realizada uma análise da influência do pH nos espectros de absorção e fluorescência em solução aquosa para os compostos **173n** (Figura 101) e **174n** (Figura 102), considerando que mudanças no pH afetam significativamente esses processos.[235] O composto **173n** é descrito como anfótero, existindo em dois equilíbrios em soluções aquosas (Esquema 106).[363] Visualmente, as soluções apresentaram perda de coloração em pH ácido, em contraste com a condição neutra. Essa observação pôde ser analisada quantitativamente usando espectros de absorção UV-vis.

[363] a) Sandell, E. B.; Neumayer, J. J. *Anal. Chim. Acta* **1951**, 5, 445. b) Sandell, E. B.; Neumayer J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 654.

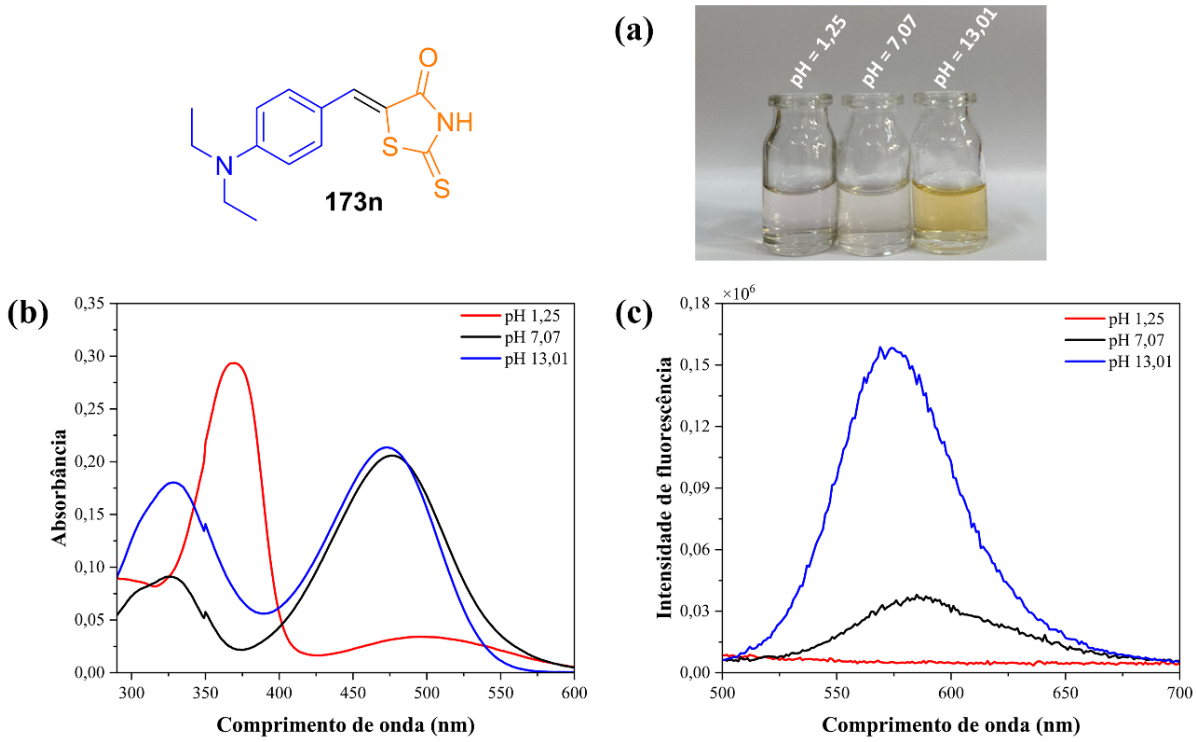


Figura 101. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **173n** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em três valores pH após excitação com luz natural. **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados.

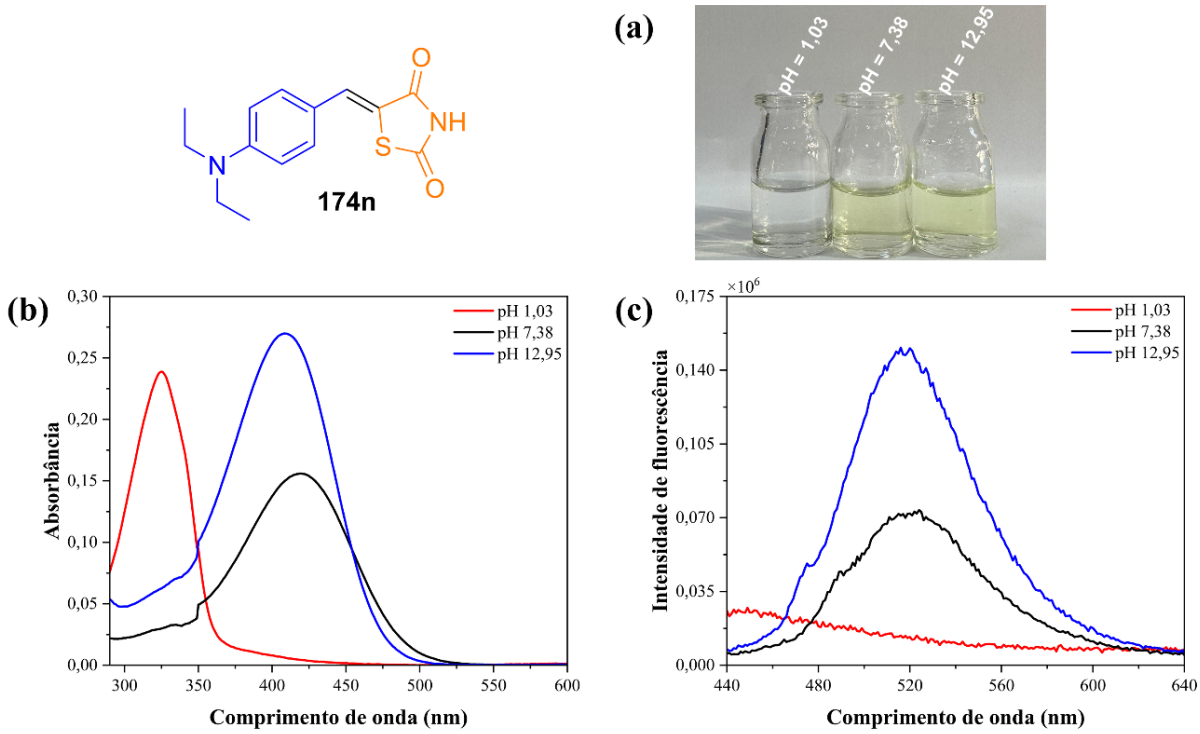
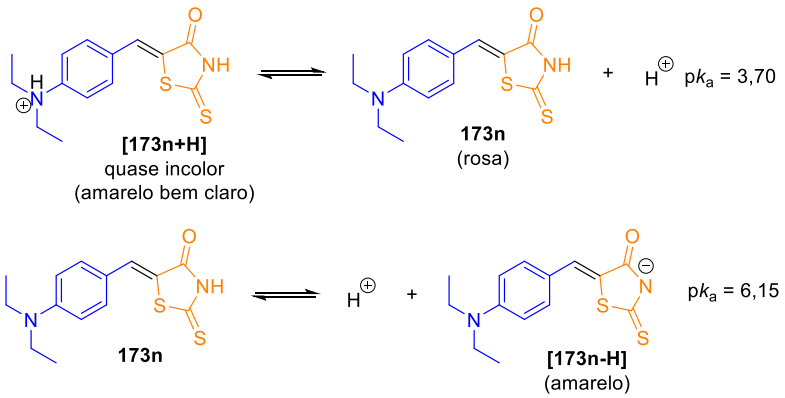
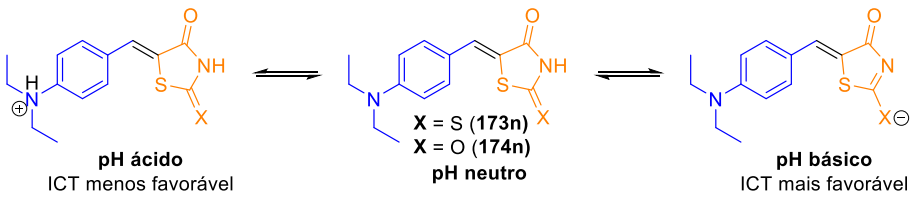


Figura 102. Estudo fotofísico em solução aquosa sob diferentes valores de pH para o composto **174n** (10^{-5} M) à temperatura ambiente. **a)** Impressões visuais da solução aquosa em três valores pH após excitação com luz natural. **b)** Espectros de absorção UV-vis. **c)** Espectros de emissão normalizados.

Em pH ácido, foram detectadas bandas de absorção amplas em 370 nm para o composto **173n** (Figura 101.b) e 325 nm para o composto **174n** (Figura 102.b). Esses resultados indicam a ocorrência de fototautomerismo nos estados fundamental e excitado.[364] Além disso, os espectros de fluorescência nessas condições demonstraram um efeito supressor significativo. Alternativamente, em condições básicas, resultados semelhantes aos observados em meio neutro foram registrados para as bandas máximas de absorção em 473 nm (**173n**) e 403 nm (**174n**), atribuídas às transições π→π*. No entanto, observou-se um notável aumento na banda de absorção ampla em torno de 350 nm. Esse comportamento pode ser explicado pela desprotonação das estruturas, o que favorece os efeitos de solvatação por moléculas de água. O efeito de tautomerismo em pH ácido pode ser atribuído à protonação do sítio básico no grupo amino presente nos derivados, dificultando o processo de ICT (Esquema 107).[365]



Esquema 106. Dois equilíbrios do composto **173n** em soluções aquosas, adaptado da *ref.* 363.



Esquema 107. Propostas de estruturas presentes em diferentes valores de pH para os compostos **173n** e **174n**.

Os espectros experimentais sugerem que a estrutura molecular dos compostos **173n** e **174n** pode ser separada em três blocos: uma região doadora, uma ponte π e uma região aceptora (Figura 103) comum a moléculas com estados de transferência de carga intramolecular (ICT). Dessa forma, estudos computacionais de orbitais moleculares de fronteira se tornam atraentes.

[364] a) Mal, M.; Mandal, D. *J. Mol. Liq.* **2021**, *322*, 114928. b) Ciuti, S.; Carella, A.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Barbon, A.; Di Valentin, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2023**, *22*, 1825.
[365] De Luca, G.; Ferrara, V.; Pignataro, B.; Vetri, V.; Sancataldo, G. *Biophysica* **2024**, *4*, 619.

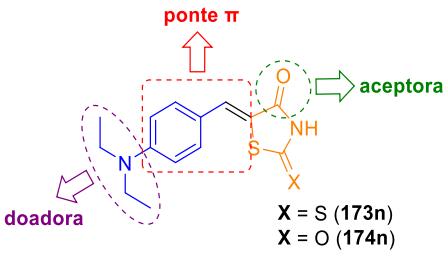


Figura 103. Fragmentos moleculares associados a estados de transferência de carga intramolecular.

Os cálculos de ponto único M06-2X/def2-TZVPP em água CPCM dos compostos **173n** e **174n** em formas protonadas, desprotonadas e neutras mostraram que há um grau de transferência de carga entre uma excitação HOMO-LUMO em suas formas neutras e desprotonadas. A protonação do átomo de nitrogênio na região doadora desloca a densidade eletrônica em direção às regiões aceitadoras (Figura 104), o que inibe a transferência de carga intramolecular após a excitação. As formas neutras dos compostos **173n** e **174n** exibiram lacunas HOMO-LUMO menores em comparação com suas formas protonadas e desprotonadas (Tabela 26).

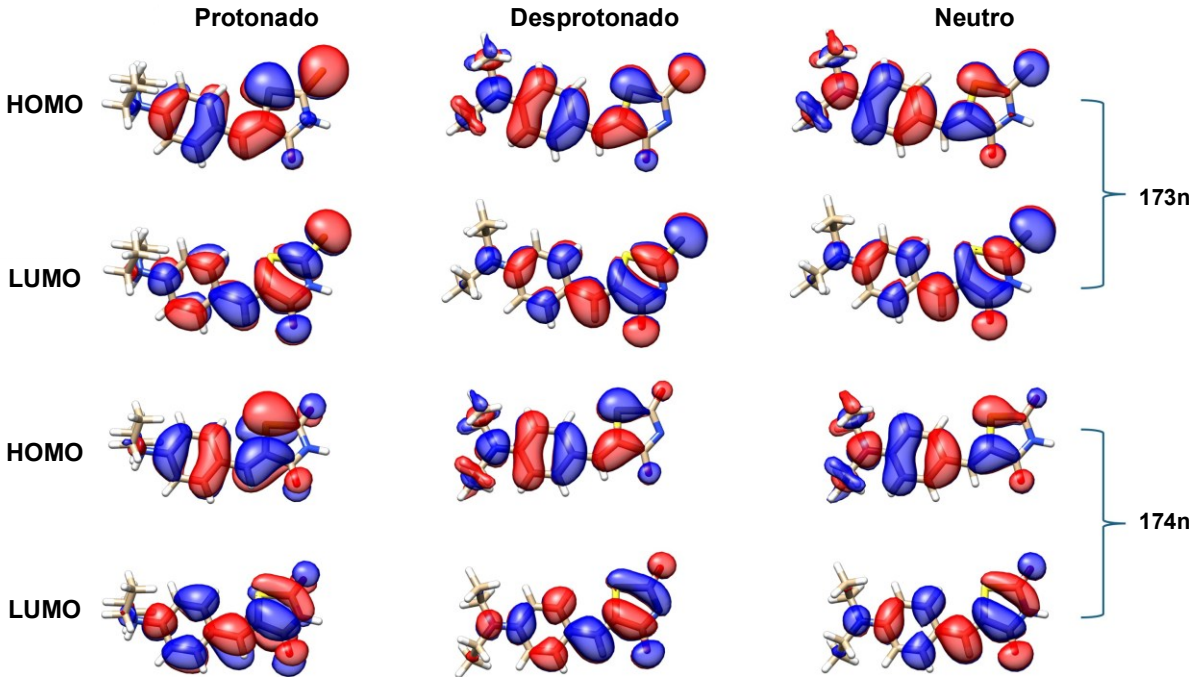


Figura 104. Orbitais moleculares de fronteira dos compostos **173n** e **174n** em três estados diferentes: protonado, desprotonado e neutro.

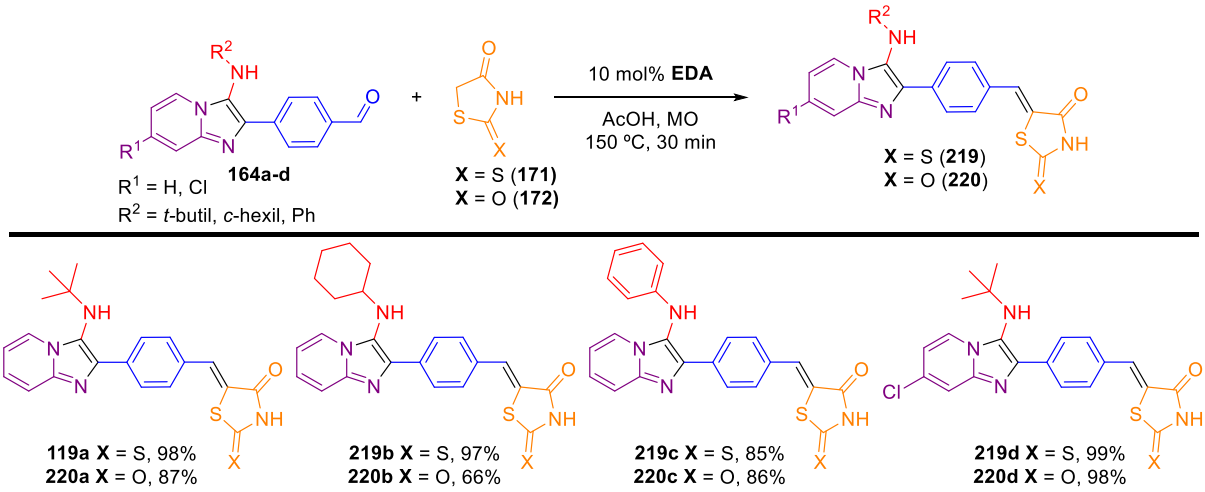
Tabela 26. Energias orbitais moleculares de fronteira (FMO) dos compostos **173n** e **174n** em elétron-volts (eV) no M06-2X/def2-TZVPP no CPCM.

	Energias FMO (eV) de 173n			**Energias FMO (eV) de 174n**		
	Protonada	Desprotonada	Neutra	Protonada	Desprotonada	Neutra
HOMO	-7,8279	-6,2428	-6,5021	-8,0059	-6,2145	-6,4983
LUMO	-2,1293	-1,1911	-1,7834	-1,7697	-0,6884	-1,3268
ΔE	5,6986	5,0517	4,7187	6,2362	5,5261	5,1715

3.5 Síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona

Com o objetivo de dar uma maior ênfase na reação de condensação de Knoevenagel catalisada por EDA, e além de dar continuidade ao trabalho apresentado no capítulo III, que abordou a química de derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina sintetizados por meio da reação de três componentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR), procedeu-se à síntese de novos compostos híbridos. Esses híbridos combinam o arcabouço da imidazo[1,2-*a*]piridina com o núcleo de tiazolidinona (Esquema 108).

Inicialmente, os derivados de aldeído dos adutos GBB (**164a-d**) foram sintetizados por meio do tereftalaldeído, conforme relatado no capítulo anterior (Esquema 71). Posteriormente, esses substratos foram então submetidos às condições otimizadas da condensação de Knoevenagel com rodanina (**171**) ou tiazolidina-2,4-diona (**172**). Notavelmente, a síntese desses híbridos (**219a-d**, **220a-d**) resultou em rendimentos variando de bons a excelentes (66-99%).



Esquema 108. Síntese de híbridos imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona por reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA. [a] Condições de reação: Aduto de GBB **164** (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) ou tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol) e EDA (0,05 mmol, 10 mol%) em AcOH (2,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

Com o intuito de confirmar a formação desses novos híbridos por reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA, foram realizadas análises espectroscópicas de RMN. No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 105), utilizando o composto **219a** como referência, observa-se imediatamente a ausência do sinal característico do aldeído, indicando que a reação ocorreu. Entre os sinais que confirmam a estrutura do composto **219a**, destacam-se aqueles referentes ao anel da 2-aminopiridina: um dupleto em 8,90 ppm com constante de acoplamento *J* = 6,9 Hz, integrando para um hidrogênio; um múltipleto em 7,97–7,88 ppm, integrando para dois hidrogênios; e um tripleto em 7,48 ppm, com *J* = 6,9 Hz, integrando para um hidrogênio.

A presença de um anel aromático *para*-substituído é constatada pelos sinais dos hidrogênios aromáticos, representados por dois dupletos em 8,35 ppm e 7,78 ppm, com constante de acoplamento *J* = 8,3 Hz, integrando para dois hidrogênios. A formação do produto de condensação é corroborada pelo simpleto em 7,72 ppm, integrando para um hidrogênio, referente ao carbono olefínico. O sinal correspondente ao grupo derivado do isocianeto é identificado por dois simpletos em 5,39 e 1,05 ppm, atribuídos aos grupos N-H e *terc*-butila, integrando para um e nove hidrogênios, respectivamente.

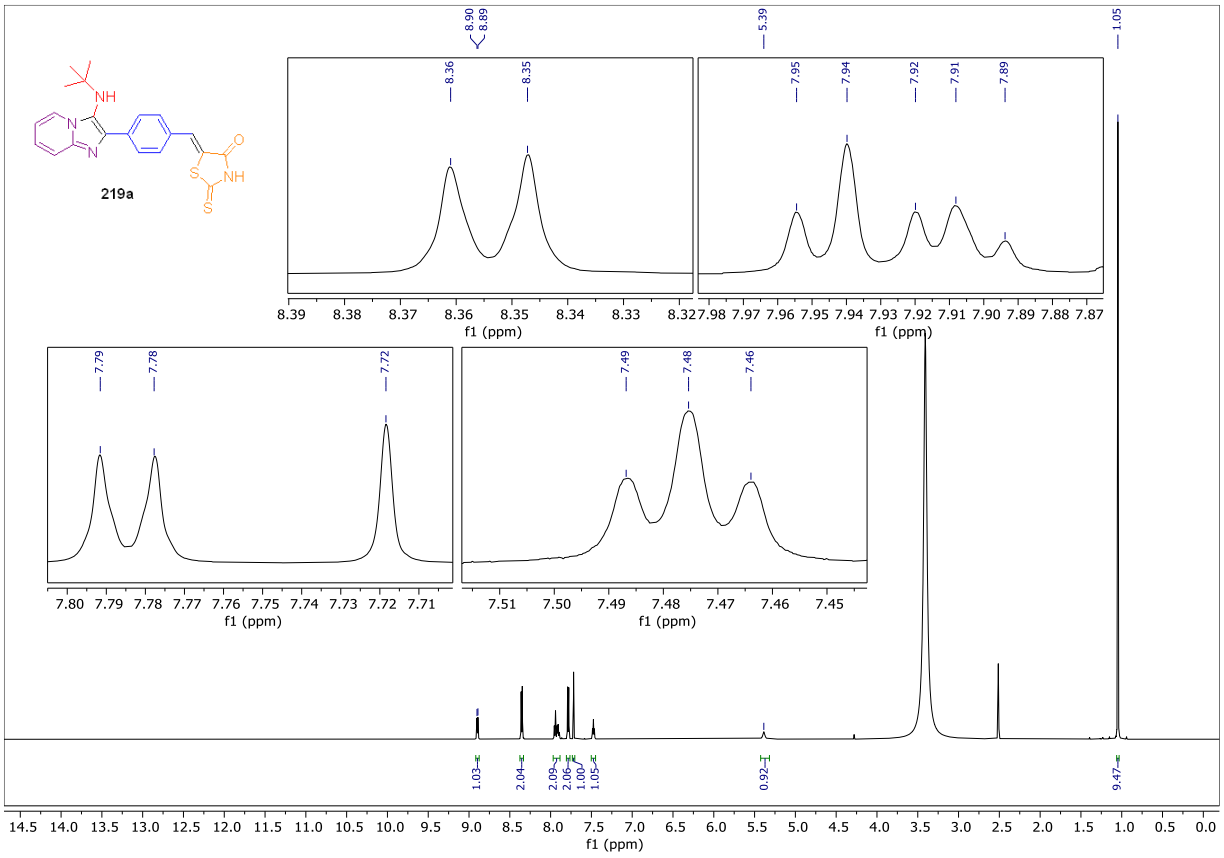


Figura 105. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 106), a estrutura do produto **219a** foi confirmada pela presença de dois sinais, C=S (195,5 ppm) e C=O (169,4 ppm), típicos do anel de rodanina, que estão ausentes no aduto de GBB (**164a**). Além disso, foram observados nove sinais relativos aos carbonos de aromáticos e olefínicos. A presença do grupo *N*-*terc*-butila foi confirmada pelos sinais em 56,7 ppm

e 29,8 ppm. A Tabela 27 resume as atribuições para os sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C para a molécula **219a,** com o auxílio dos espectros 2D (COSY, NOESY, HSQC e HMBC).

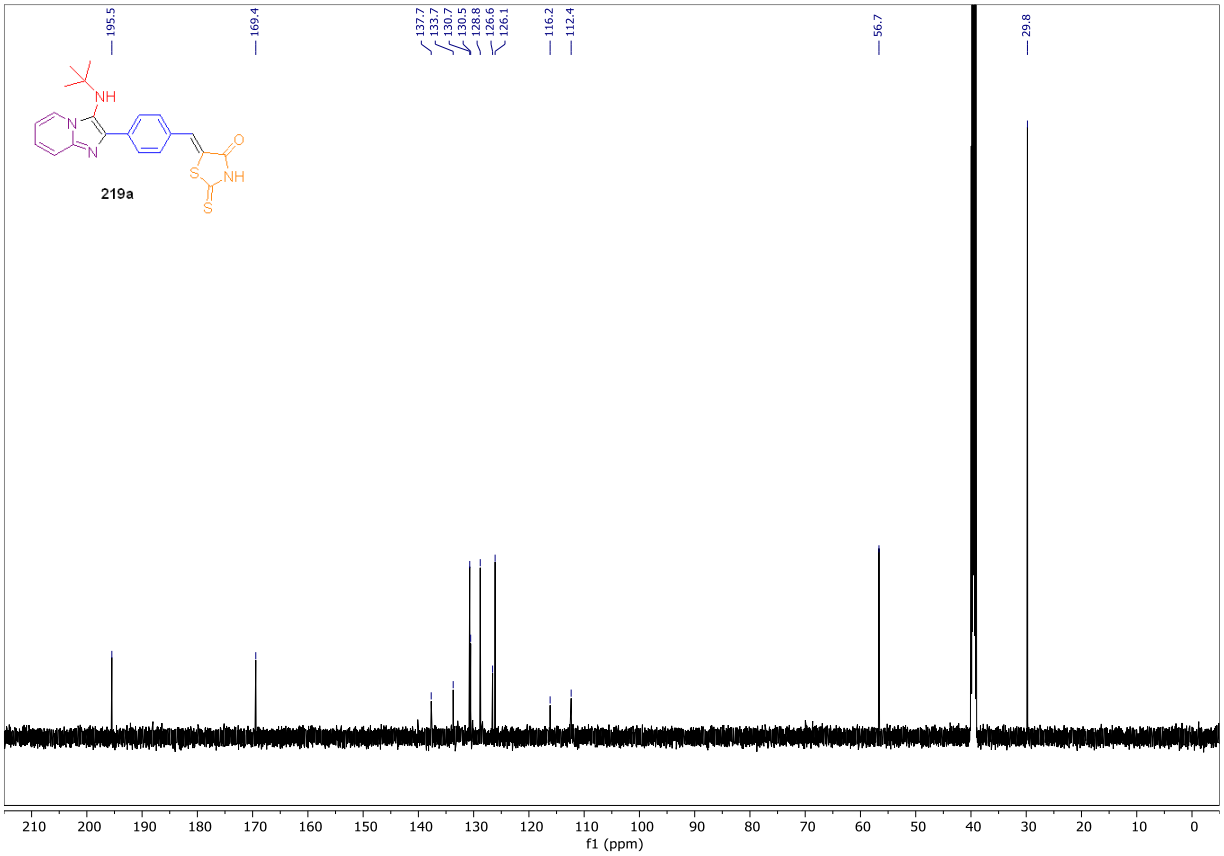
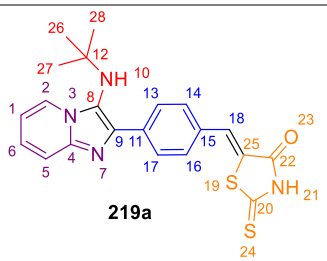


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.

Tabela 27. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) e RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para a molécula **219a**.



Núcleo	^{1}H δ(ppm), mult., *J* (Hz), nº de H	Atribuição	^{13}C δ(ppm)	Atribuição
1	7,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H)	-ArH	116,2	-ArC
2	8,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H)	-ArH	126,1	-ArC
4	-	-	137,7	-ArC
5, 6	7,97 – 7,88 (m, 2H)	-ArH	133,7 e 112,4	-ArC

8	-	-	126,6	-ArC
9	-	-	136,3	-ArC
10	5,39 (s, 1H)	-NH	-	-
11	-	-	130,5	-ArC
12	-	-	56,7	-N-C
13,14	8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H)	-ArH	128,8	-ArC
15	-	-	133,7	-ArC
16,17	7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H)	-ArH	130,7	-ArC
18	7,72 (s, 1H)	-C=CH	130,7	-C=CH
20	-	-	195,5	-C=S
22	-	-	169,4	-C=O
25		-C=CH	130,5	-C=CH
26-28	1,05 (s, 9H)	$-(CH_3)_3$	29,8	$-(CH_3)_3$

O espectro de massa de alta resolução (EMAR) (Figura 107) confirmou a presença do híbrido de tiazolidinona **219a**, obtido por reações de condensação de Knoevenagel, em sua forma protonada $[M+H]^+$. Um provável mecanismo de fragmentação é apresentado no Esquema 109 para o espectro de MS^2. Inicialmente, ocorre uma β-eliminação no grupo de *terc*-butila, com a saída de uma molécula de isobutileno, gerando o íon **219a-i**. Em seguida, ocorre uma reação de descarboxilação formando o íon **247a-ii**. Esse íon, então, passa por uma abertura do anel tenso de 1,3-tiazetidina-2-tiona, resultando no íon **247a-iii**.

Vale salientar que a síntese dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona foi realizada também por uma metodologia invertida. Inicialmente, o produto de Knoevenagel **174y** foi sintetizado utilizando a metodologia catalisada por piperidina/NaOAc, conforme descrito no Esquema 96, com um bom rendimento de 70%, uma vez que, na metodologia catalisada por EDA, não foi possível realizar seu isolamento (Esquema 110.a). Posteriormente, esse aldeído foi submetido à reação de GBB com 2-aminopiridina (**7a**) e com isocianetos de *terc*-butila (**3b**) ou ciclohexila (**3a**), sob catálise de HPW e aquecimento a 120 ºC durante 30 minutos (Esquema 110.b). Contudo, os rendimentos obtidos foram baixos, variando entre 36-37% para os produtos **220a** e **220b**, respectivamente, após purificação por coluna cromatográfica.

Ao comparar com a metodologia de síntese desses híbridos por reações de condensação de Knoevenagel catalisadas por EDA a partir do aldeído de GBB (Esquema 108), observa-se que a abordagem anterior apresenta vantagens significativas: rendimentos mais elevados e dispensa a necessidade de purificação por coluna cromatográfica para a obtenção do produto esperado.

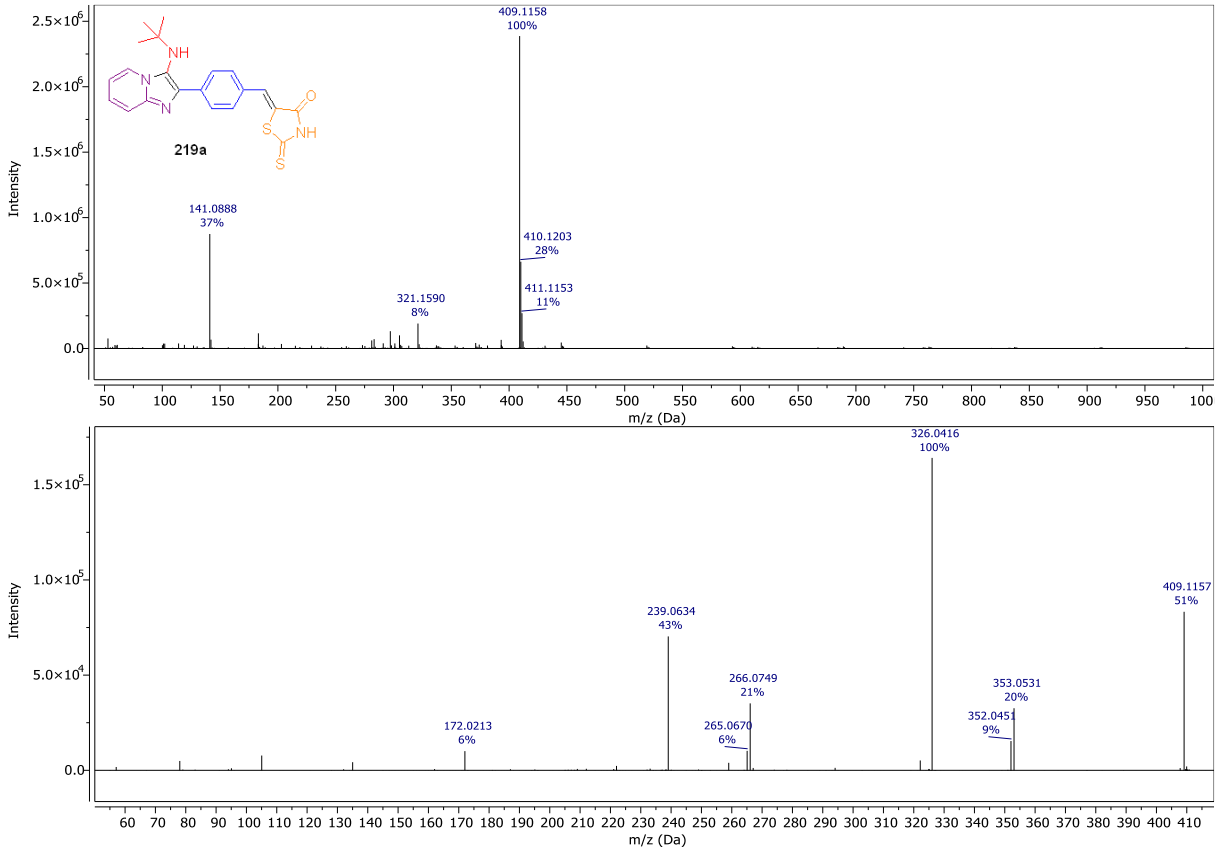
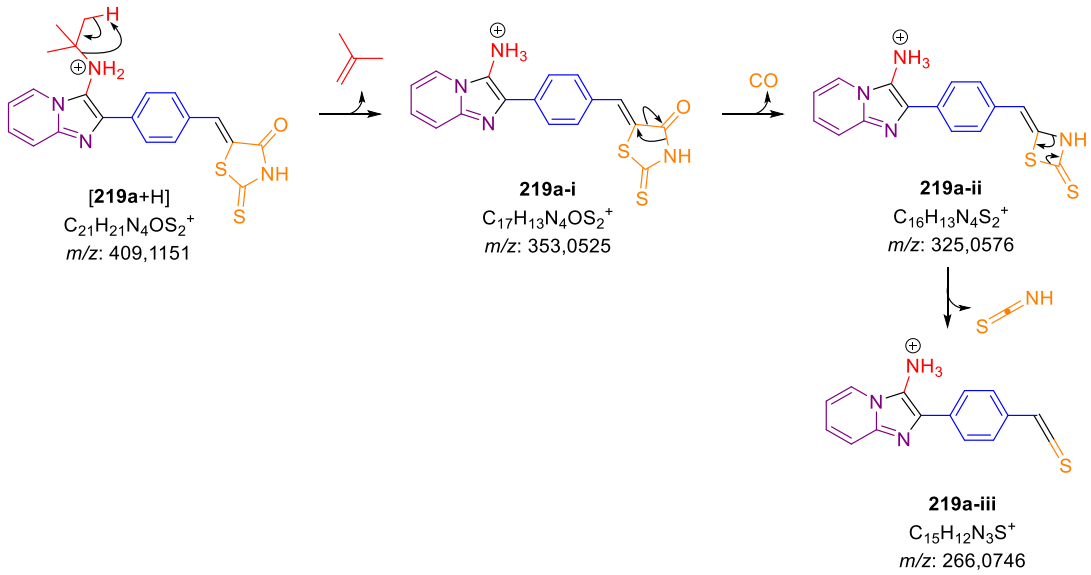
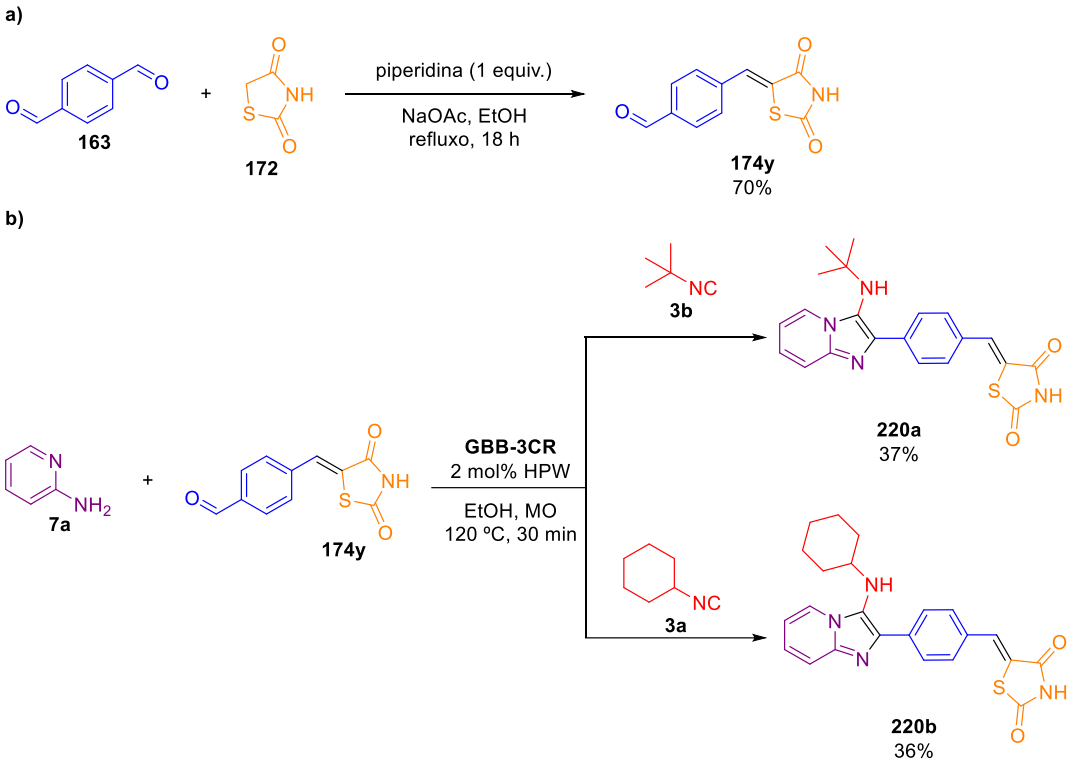


Figura 107. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **219a** e MS^2 $[M+H]^+$.



Esquema 109. Proposta de fragmentações para o composto **219a**.

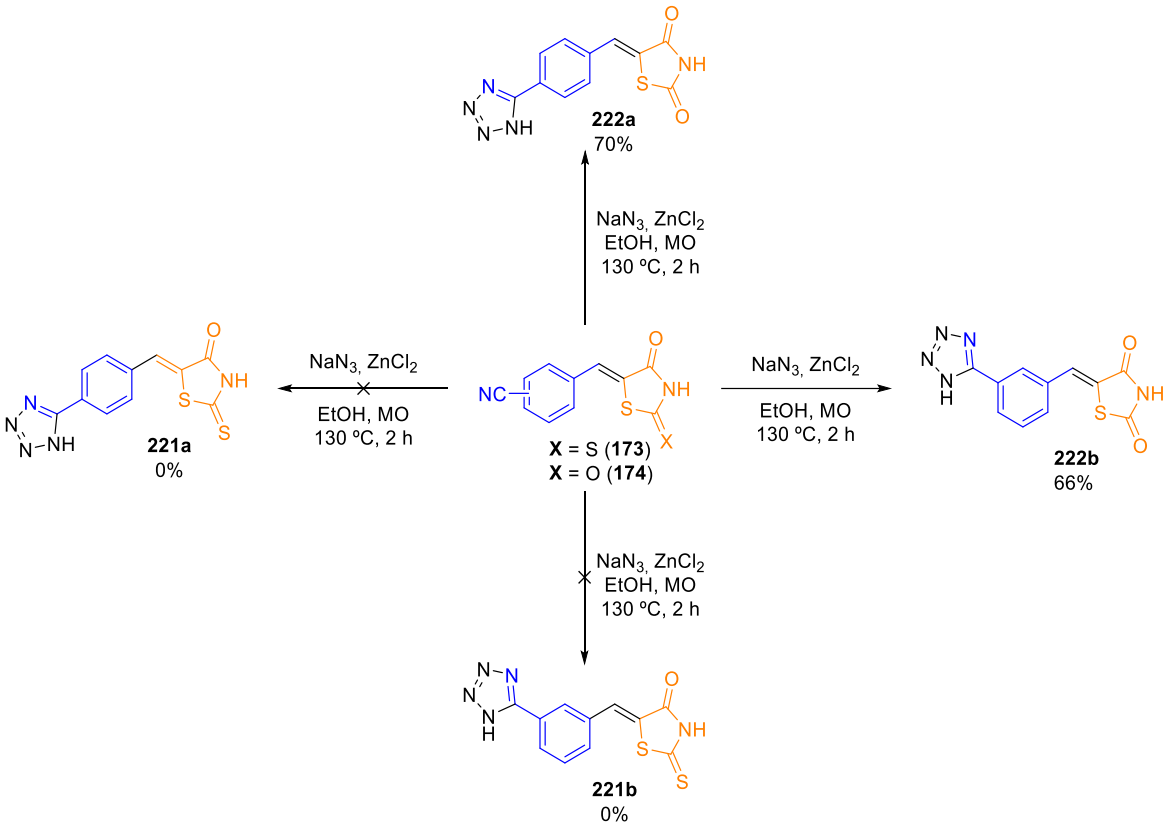


Esquema 110. Síntese de **a)** intermediário de tiazolidinona **174y** e **b)** híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona por meio da reação de GBB catalisada por HPW.

3.6 Síntese de novos híbridos de tetrazóis-tiazolidinona

Em seguida, explorou-se a introdução do núcleo de tetrazol na estrutura da tiazolidinona por meio de uma reação de cicloadição [3+2] entre azida de sódio e derivados de tiazolidina contendo o grupo nitrila, utilizando a metodologia de catálise com $ZnCl_2$ em etanol sob aquecimento em micro-ondas. (Esquema 111). [241, 343] No entanto, o uso de derivados de rodanina (**173**) não forneceu os produtos desejados (**221**), resultando apenas na recuperação dos materiais de partida. Isso provavelmente ocorreu devido a uma reação de complexação altamente favorecida com o átomo de zinco (Figura 108).[366] A rodanina tende a se coordenar com íons metálicos como um ligante monodentado, por meio do átomo de enxofre tiocarbonila na forma neutra, ou como um ânion rodaninato bidentado, utilizando o enxofre tiocarbonila e o átomo de nitrogênio desprotonado. Por outro lado, a aplicação da metodologia com os derivados de tiazolidina-2,4-diona (**174**) resultou na formação de híbridos (**222**) em bons rendimentos (66-70%).

[366] a) Fabretti, A. C.; Peyronel, G. *Transit. Met. Chem.* **1977**, *2*, 207. b) Fabretti, A. C.; Peyronel, G. *Spectrochim. Acta A* **1978**, *34*, 667.



Esquema 111. Síntese de híbridos de tiazolidinona-tetrazol por reações de cicloadições [3+2] mediadas por $ZnCl_2$. [a] Condições de reação: aduto de Knoevenageal (0,50 mmol), NaN_3 (1,00 mmol), $ZnCl_2$ (0,50 mmol), em EtOH (1,0 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

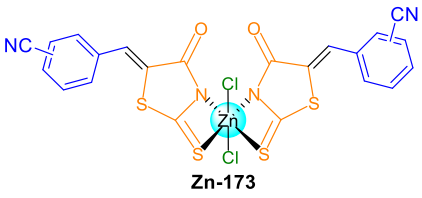


Figura 108. Proposta de estrutura para o complexo formado entre o $ZnCl_2$ e derivados de rodanina (**173**).

A confirmação do produto **222b** foi realizada por meio da análise dos espectros de RMN, sendo a comparação entre os espectros fundamental devido à similaridade estrutural com o material de partida. No espectro de RMN de ^{1}H (Figura 109), observa-se um deslocamento químico significativo nos sinais do material de partida (**174q**), com os sinais do produto apresentando deslocamento para mais campo baixo, à esquerda do espectro. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 110), destacou-se a ausência do sinal em 118,1 ppm, característico do grupo nitrila (-CN), o que confirma a conversão para a estrutura do tetrazol, indicando o sucesso da reação de cicloadição [3+2] com a azida. Esse fato é consistente com a ausência do sinal em 2233 cm^{-1}, característico da ligação CN, no espectro de FT-IR (Figura 111).

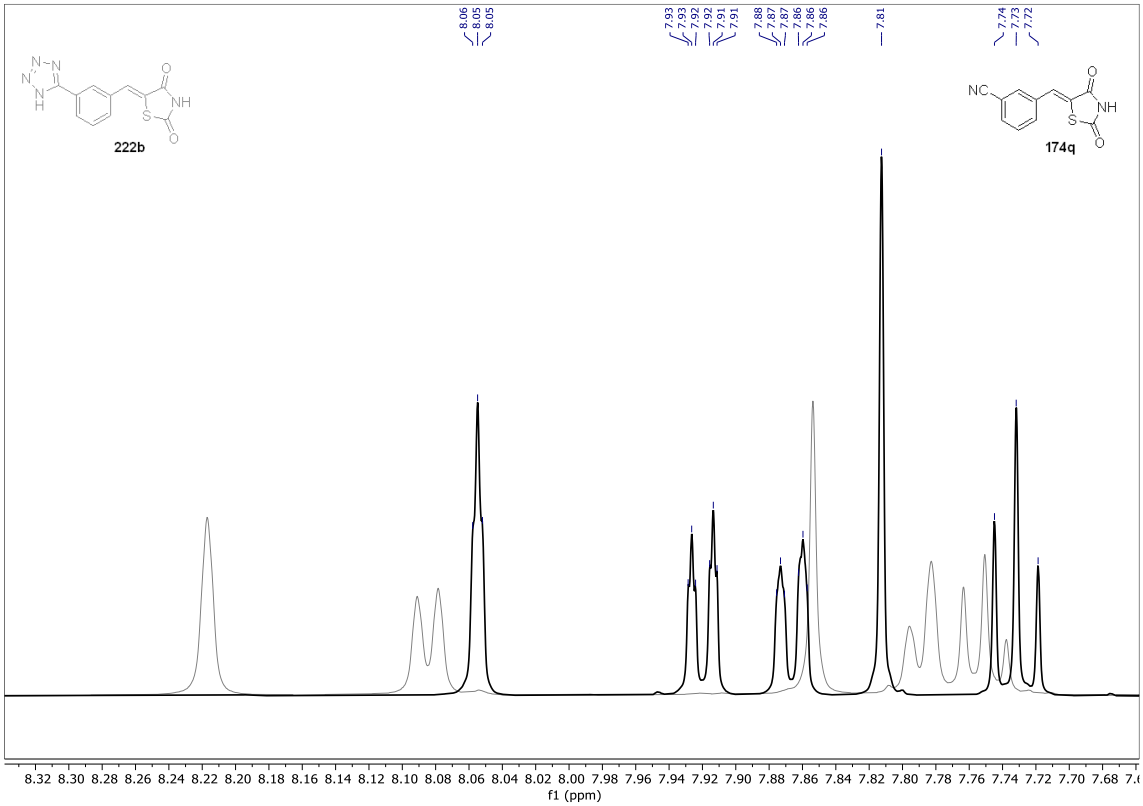


Figura 109. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) do híbridos de tiazolidinona-tetrazol **222b** (em cinza) e do aduto de Knoevenageal **174q** (em preto).

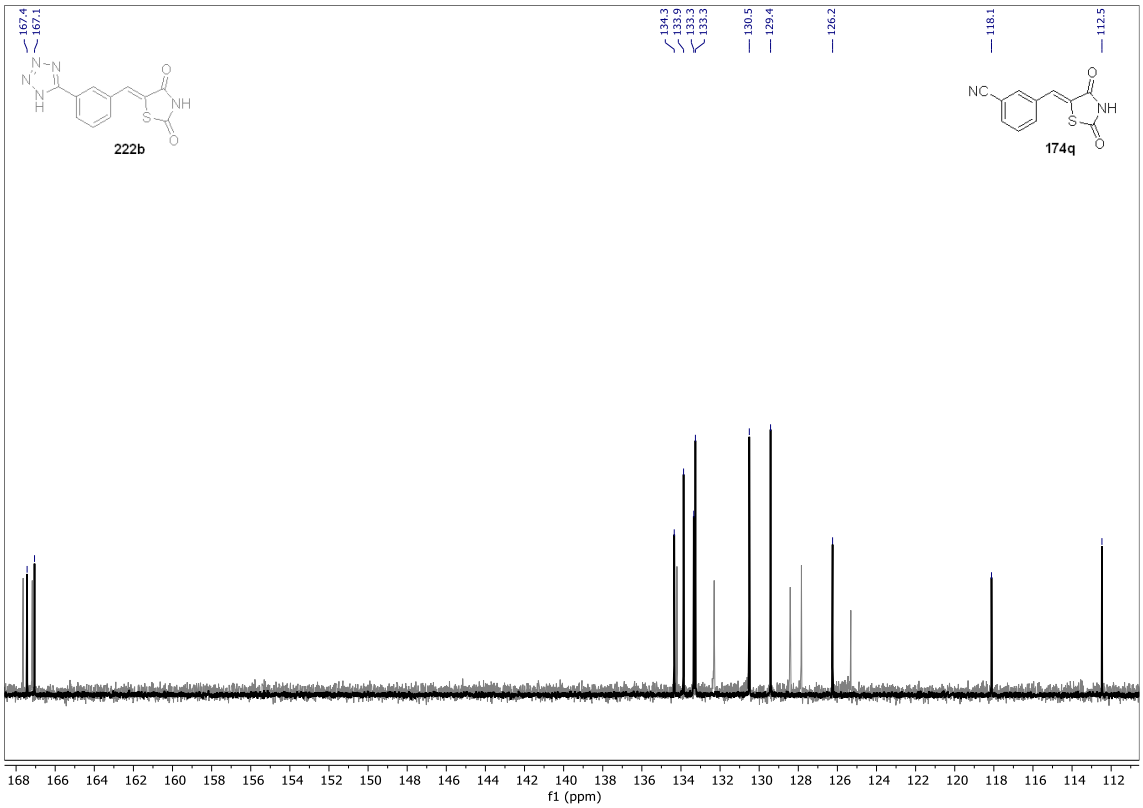


Figura 110. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) do híbridos de tiazolidinona-tetrazol **222b** (em cinza) e do aduto de Knoevenageal **174q** (em preto).

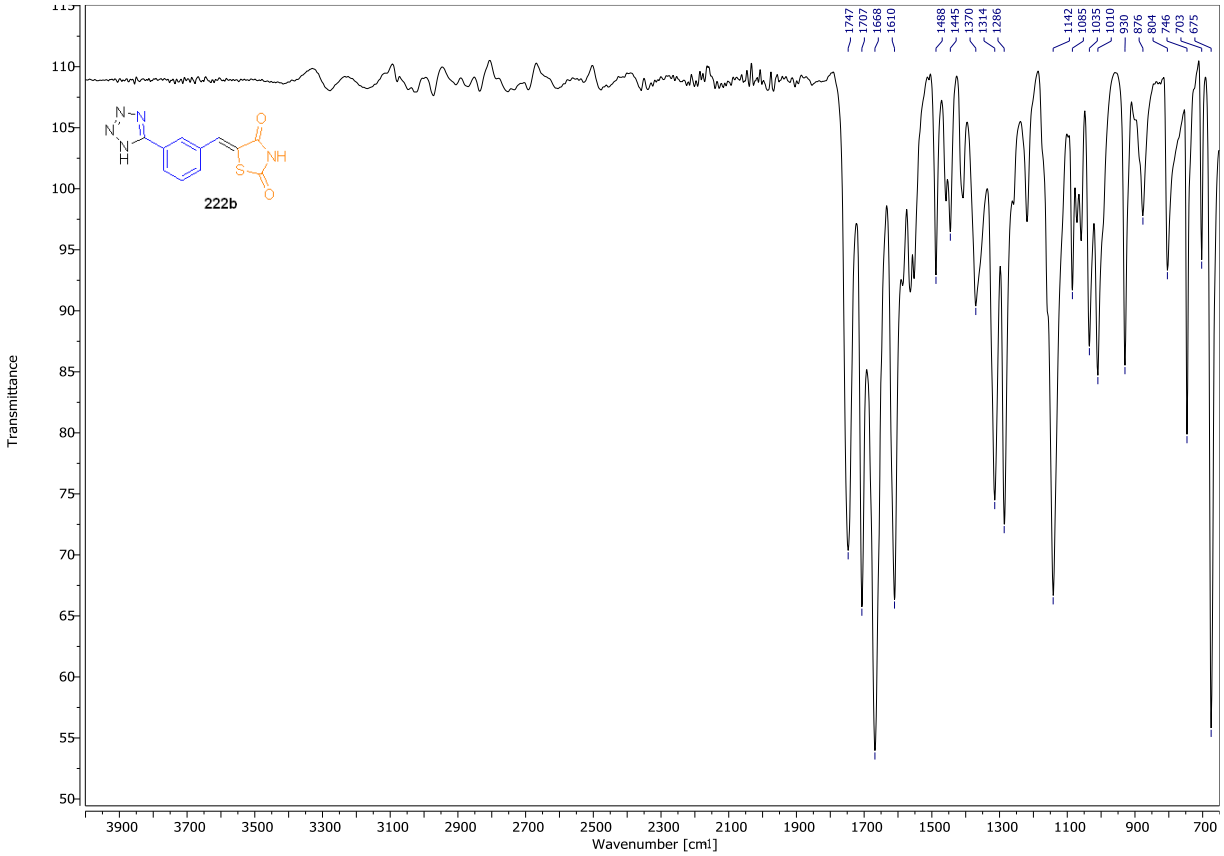


Figura 111. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **222b**.

Adicionalmente, foi realizado um espectro de massa de alta resolução (EMAR) no modo negativo (Figura 112), que confirmou a presença do produto **222b** em sua forma desprotonada $[M-H]^-$. O espectro de fragmentação apresentou íons consistentes com a estrutura de tiazolidinona-tetrazol, permitindo propor um provável mecanismo de fragmentação (Esquema 112). Inicialmente, ocorre uma reação de descarboxilação, gerando o íon **222b-i**, seguida por uma segunda descarboxilação que forma o íon **222b-ii**. Posteriormente, a eliminação de uma molécula de tionitrosoetino, auxiliada pela carga negativa no átomo de nitrogênio, gera o pico base do espectro, **222b-iii**. De outro modo, uma reação de retro-cicloadição [3+2] leva à eliminação de ácido hidrazóico, formando o íon **222b-iv**. Esse íon, por meio de duas sucessivas reações de descarboxilação, gera os íons **222b-v** e **222b-vi**, respectivamente.

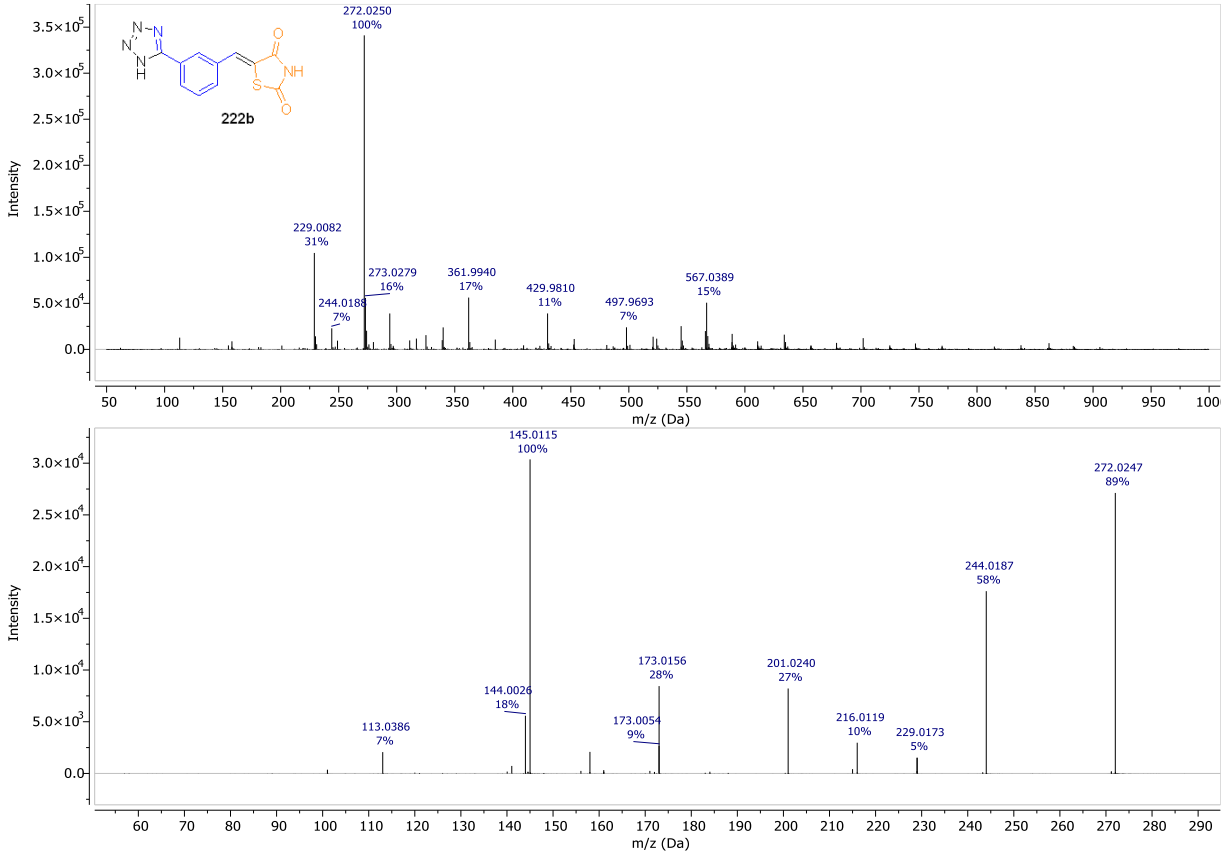
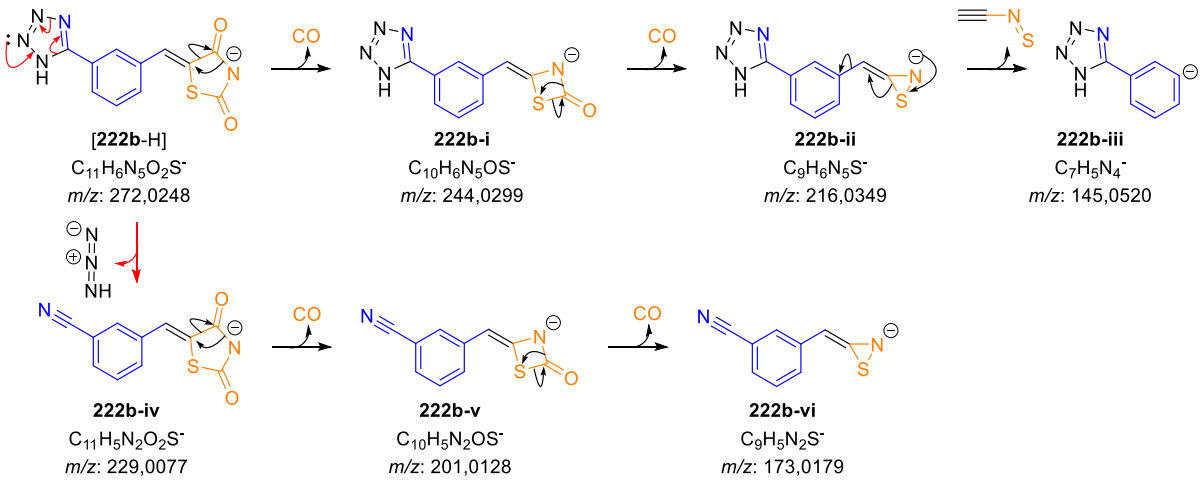


Figura 112. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **222b** e MS^2 $[M-H]^-$.



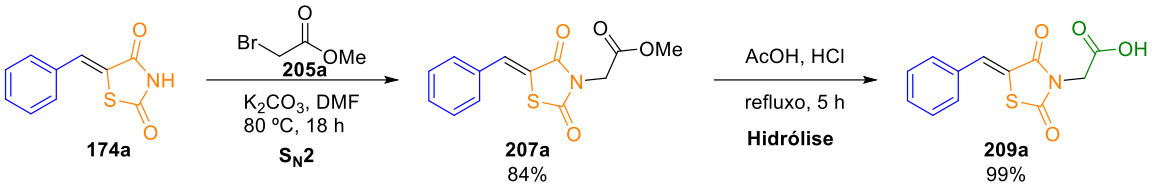
Esquema 112. Proposta de fragmentações para o composto **222b**.

3.7 Aplicação de derivados de tiazolidinona em reações multicomponentes de Passerini e GBB

Os compostos de tiazolidinona possuem grande potencial farmacológico, o que motivou a realização de diversas transformações químicas, explorando seus sítios eletrofílicos e nucleofílicos. Apesar desse potencial, sua aplicação em reações multicomponentes, como as de Passerini e

Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), ainda é incipiente. Assim, o objetivo inicial do capítulo foi possível ser feito, obtendo-se resultados iniciais promissores.

Dessa forma, inicialmente, foi investigada a aplicação na reação de Passerini 3-componentes (P-3CR), utilizando o ácido carboxílico **209a** (Esquema 113), derivado do composto de (*Z*)-5-arilideno **174a**, como um dos componentes da reação, já que os derivados de rodanina se mostraram menos reativos. O componente **209a** foi sintetizado por meio de uma metodologia de S_N2, utilizando bromoacetato de metila (**205a**), resultando em um bom rendimento de 84% para o produto de *N*-alquilação **207a**.[367] Em seguida, esse intermediário foi submetido à reação de hidrólise ácida com AcOH/HCl por 5 horas, formando o ácido carboxílico desejado com um rendimento quantitativo.[368]

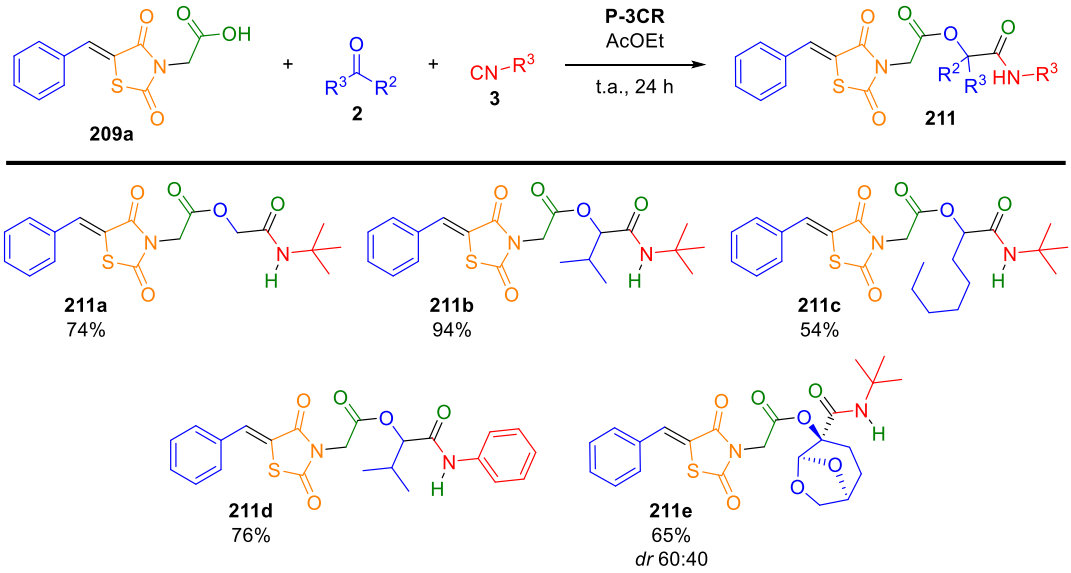


Esquema 113. Aplicação da tiazolidinona **174a** na síntese do ácido carboxílico **209a**.

Em seguida, foi realizada a aplicação do ácido carboxílico **209a** na reação de Passerini com aldeídos/cetonas (**2**) e diferentes isocianetos (**3**) (Esquema 114). A metodologia escolhida foi uma Passerini clássica, conduzida à temperatura ambiente por 24 horas de tempo reacional. Os resultados obtidos foram satisfatórios para os aldeídos como formaldeído (**211a**) e isobutiraldeído (**211b**). O uso de um aldeído de cadeia longa (**211c**), como o heptanal, apresentou um rendimento moderado de 54%. Ao emprego de isocianeto de fenila, menos reativo, o híbrido de α-aciloxiamida esperado (**211d**) foi obtido com bom rendimento de 76%. Por fim, a utilização do Cireno, foco de estudo do capítulo I desta tese, resultou na formação do aduto de Passerini (**211e**) com um rendimento moderado (65%) e uma baixa diastereosseletividade de 60:40, conforme era esperada para o isocianeto reativo de *terc*-butila.

O espectro de RMN de ^{1}H para a α-aciloxiamida **211a** apresentou os sinais esperados para um aduto de Passerini (Figura 113). A incorporação do componente ácido carboxílico (**209a**) foi confirmada pelos seguintes sinais: um simpleto em 7,96 ppm, multipletos em 7,54–7,45 ppm e outro simpleto em 4,57 ppm, integrando para 1, 5 e 2 hidrogênios, respectivamente. A incorporação do componente oxo foi identificada por meio de um simpleto em 4,59 ppm, integrando para 2 hidrogênios. A incorporação do componente isocianeto foi denotada pelos sinais em 5,94 ppm (simpleto, 1 hidrogênio) e 1,40 ppm (simpleto, 9 hidrogênios).

[367] a) Tang, S. Q.; Lee, Y. Y. I.; Packiaraj, D. S.; Ho, H. K.; Chai, C. L. L. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 2019. b) Šlachtová, V.; Šebela, M.; Torfs, E.; Oorts, L.; Cappoen, D.; Berka, K.; Bazgier, V.; Brulíková, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111812.
[368] a) El-Zahabi, M. A.; Sakr, H.; El-Adl, K.; Zayed, M.; Abdelraheem, A. S.; Eissa, S. I.; Elkady, H.; Eissa, I. H. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104218. b) Christoff, R. M.; Soares da Costa, T. P.; Bayat, S.; Holien, J. K.; Perugini, M. A.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *52*, 116518.



Esquema 114. Síntese de híbridos de tiazolidinona-α-aciloxiamida por reações de Passerini clássica. [a] Condições de reação: **209a** (0,25 mmol), **2** (0,25 mmol), **3** (0,25 mmol), em AcOEt (2,0 mL), sob temperatura ambiente. [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

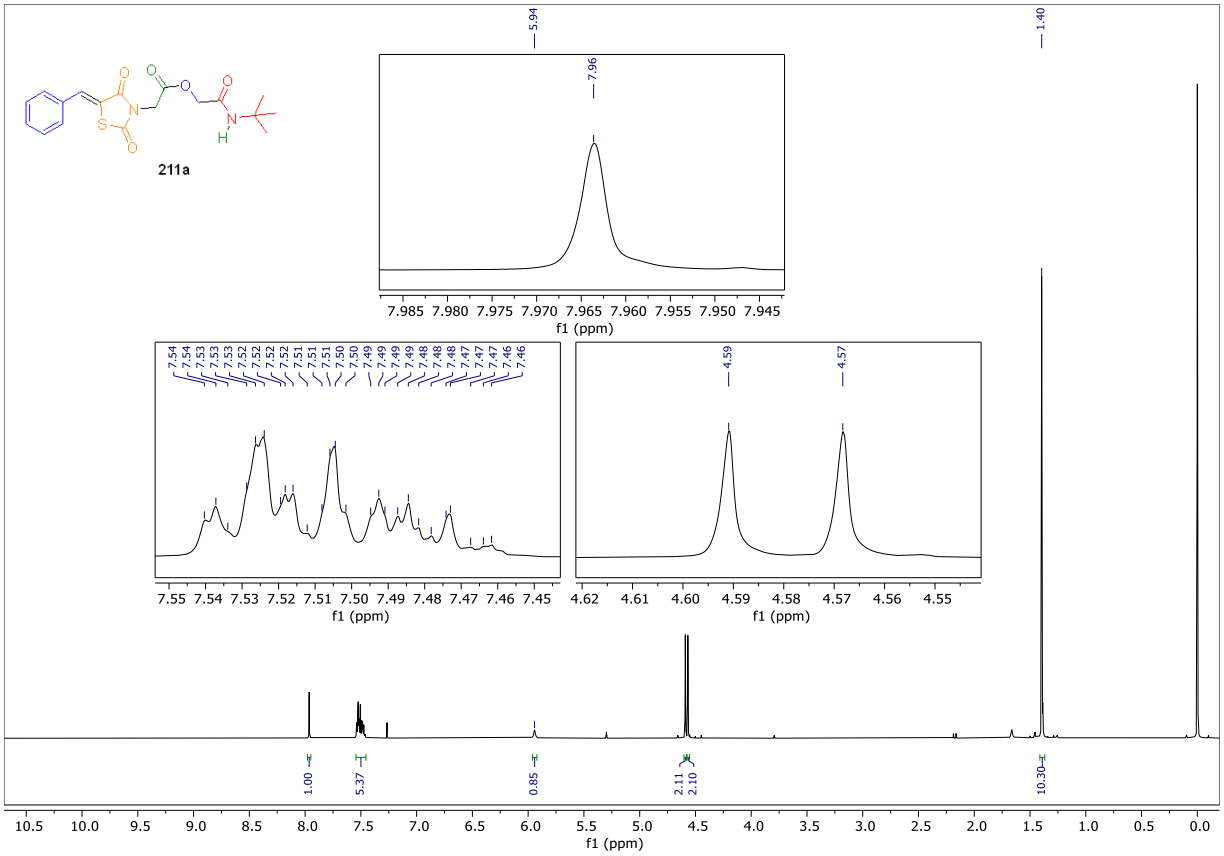


Figura 113. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211a**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 114), observa-se a presença de quatro sinais atribuídos aos carbonos carbonílicos (C=O) em 167,6, 165,5, 165,1 e 164,9 ppm. Entre 135,5-120,6 ppm, aparecem os sinais referentes aos carbonos aromáticos e olefínicos. Além disso, detectam-se sinais relativos aos carbonos de grupos -CH_2 ligados a átomos retiradores de elétrons, entre 64,1 e 51,7 ppm. Por fim, os sinais característicos do grupo *terc*-butila da amida ocorrem em 42,1 e 28,7 ppm.

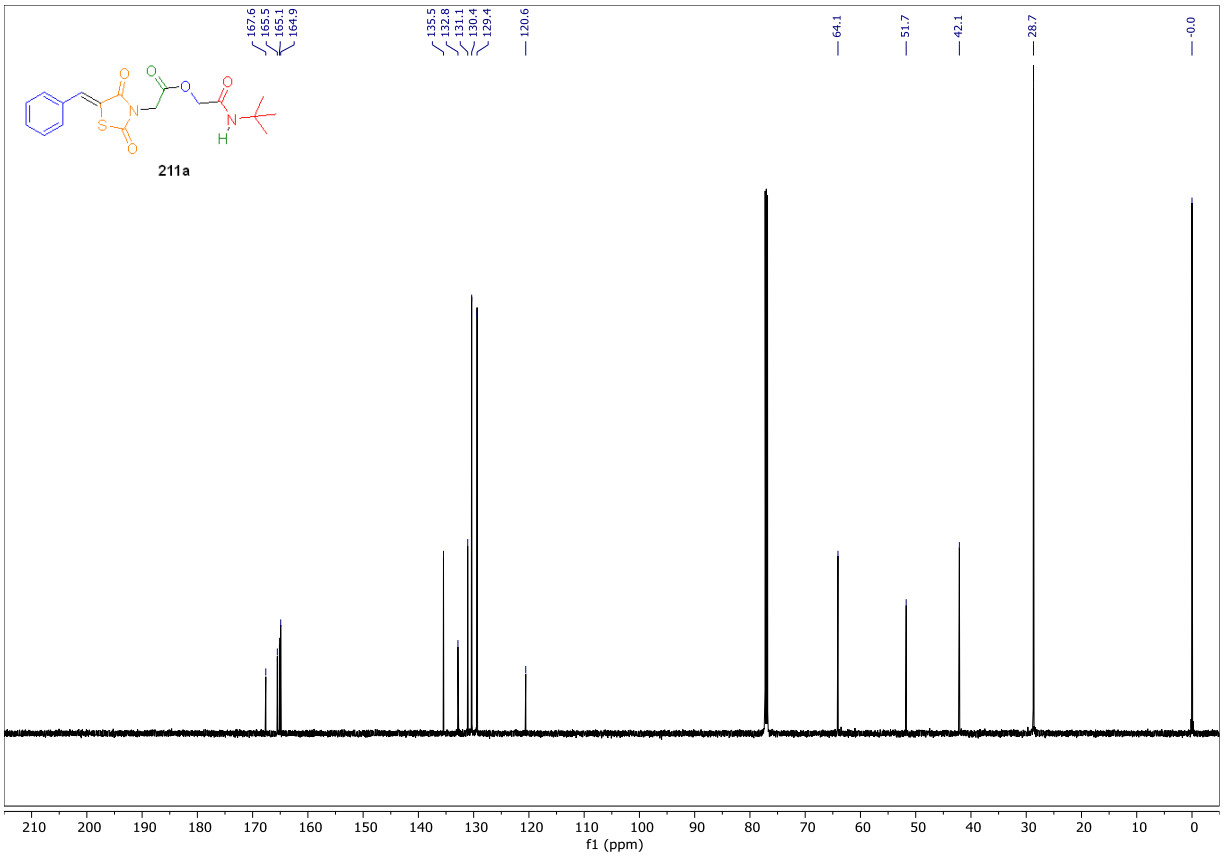


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211a**.

O espectro de massa de alta resolução (EMAR) (Figura 115) confirmou a presença do aduto **211a**, identificado tanto em sua forma protonada $[M+H]^+$ quanto sodiada $[M+Na]^+$. O espectro de fragmentação está de acordo com os íons previstos para as estruturas de α-aciloxiamida.[74] Um provável mecanismo de fragmentação é apresentado no Esquema 115. Inicialmente, ocorre uma β-eliminação, com a saída de uma molécula de isobutileno, formando o íon **211a-i**. Em seguida, a eliminação de uma molécula de amônia gera o íon **211a-ii**. Esse íon, então, passa por uma reação de adição nucleofílica mediada pelo átomo de oxigênio do grupo éster, resultando no íon **211a-iii**. Posteriormente, a eliminação de uma molécula de acetolactona forma o íon **211a-iv**. Por fim, esse íon sofre uma reação de descarboxilação, originando o íon **211a-v**, correspondente ao pico base do espectro.

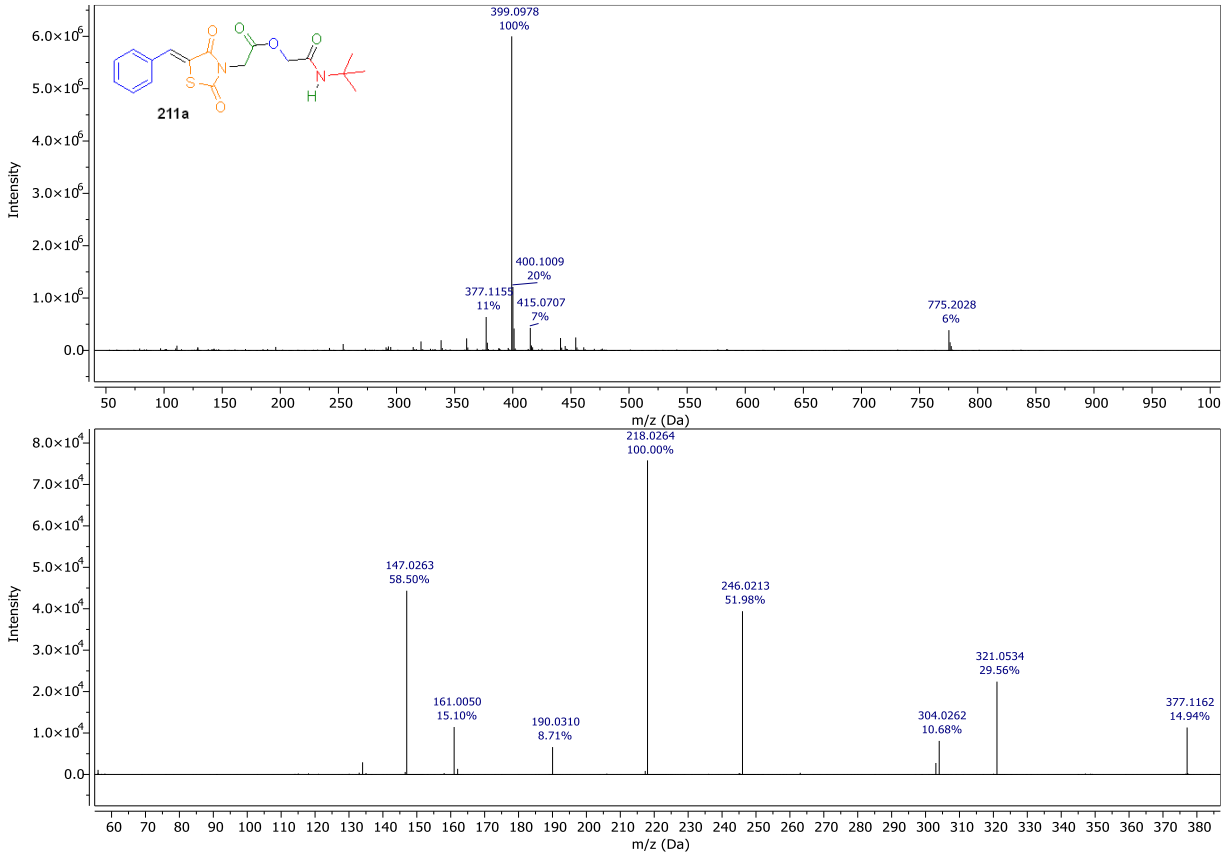
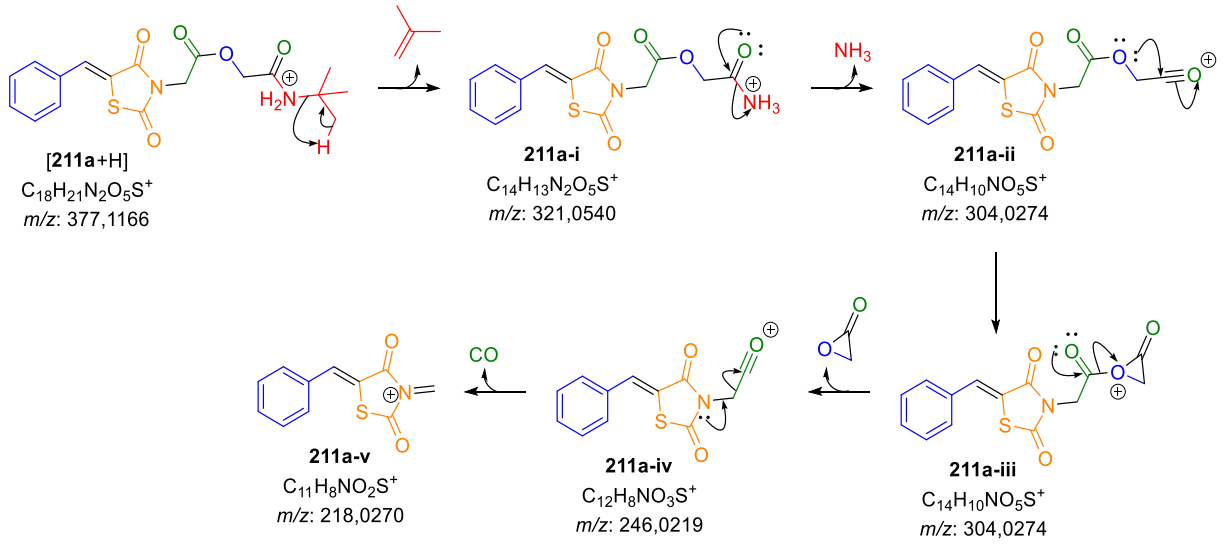


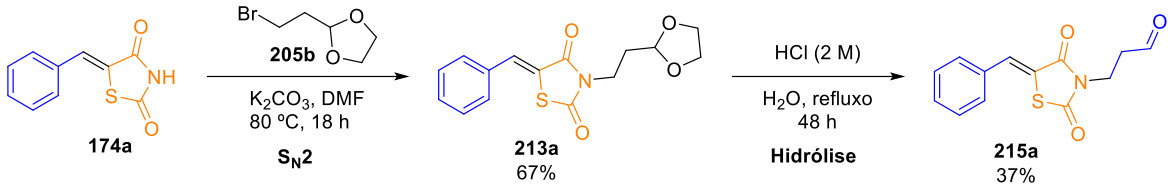
Figura 115. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211a** e MS^2 $[M+H]^+$.



Esquema 115. Proposta de fragmentações para o composto **211a**.

Outro componente interessante de tiazolidinona é com a presença de um aldeído, uma vez que aldeídos são reagentes mais versáteis, podendo ser utilizados em diversas reações multicomponentes. A síntese foi inicialmente baseada no aldeído **215a** (Esquema 116). A obtenção desse composto ocorreu em duas etapas, começando com uma reação de alquilação via S_N2 entre o (*Z*)-5-arilideno

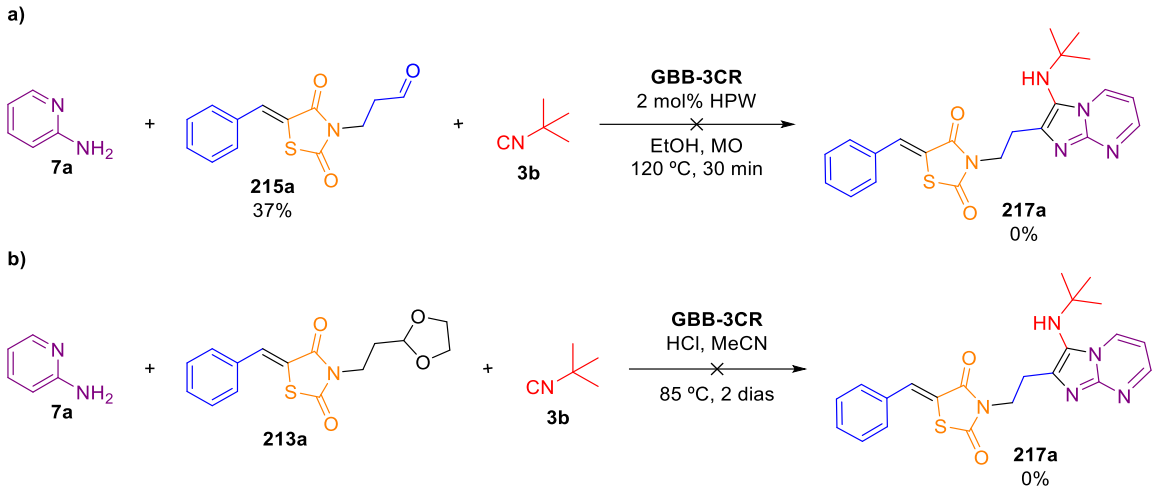
174a e o acetal de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (**205b**), resultando no intermediário **213a** com um rendimento moderado (67%). Em seguida, o grupo acetal foi hidrolisado em uma metodologia que envolve condições drásticas de catálise ácida de HCl, durante 48 h. Vale destacar que essa foi empregada com sucesso na conversão de acetais em aldeídos dos derivados da fenitoína.[369] Após purificação por coluna cromatográfica, o aldeído desejado foi obtido, embora com um rendimento baixo de 37%.



Esquema 116. Aplicação da tiazolidinona **174a** na síntese do aldeído **215a**.

A aplicação desse aldeído foi, inicialmente, realizada em reações de GBB catalisadas por HPW, considerando o sucesso dessa metodologia com aldeídos alifáticos (veja Capítulo III) (Esquema 117). No entanto, os resultados obtidos não foram animadores, pois o produto esperado **217a** não foi obtido. A principal causa identificada foi a alta instabilidade do aldeído sintetizado. Conforme foi demonstrado pelos espectros de RMN, o aldeído apresentou uma rápida decomposição, o que dificultou sua manipulação em reações multicomponentes. Como solução, tentou-se empregar uma metodologia de hidrólise *in situ* do acetal **213a**, aproveitando o fato de que as reações de GBB também requerem condições ácidas para ocorrer.[370] Contudo, o produto esperado novamente não foi obtido, sendo observada apenas uma mistura complexa nos espectros de RMN, o que colabora para a instabilidade do aldeído **215a**.

[369] LIMA, Daniel Medeiros de. *Conversões estruturais de fenitoínas para formação de produtos com potencial atividade anticonvulsivante*. **2022**. 56 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, **2022**.
[370] a) Salehi, P.; Khodaei, M. M.; Goodarzi, M. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1671. b) Lakouraj, M. M.; Tajbakhsh, M.; Khojasteh, V.; Gholami, M. H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 2645.



Esquema 117. Tentativas de aplicação do aldeído **215a** nas reações de GBB via **a**) catálise de HPW e sob aquecimento por micro-ondas e **b)** hidrólise *in situ* do acetal **213a**.

4. Conclusão

Em resumo, as tentativas de replicar metodologias reportadas na literatura para a síntese de (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinadionas por meio da reação de condensação de Knoevenagel não se mostraram promissoras. Por conseguinte, foi desenvolvida uma abordagem direta utilizando etilenodiamina (EDA) como catalisador em ácido acético (AcOH), sob aquecimento por micro-ondas (MO), para sintetizar derivados de 5-arilideno a partir de rodanina ou tiazolidina-2,4-diona. Apesar de algumas limitações, essa metodologia conveniente apresenta um amplo escopo (49 produtos obtidos), proporciona excelentes rendimentos (até 99%) e requer baixa carga catalítica (10 mol%). As reações foram rápidas e aplicáveis a uma ampla gama de aldeídos aromáticos e heteroaromáticos, com isolamento dos produtos por simples adição de solução aquosa de HCl. Vale destacar que foi observado um produto de amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona, proveniente de uma reação multicomponente na presença de piperidina, que será o foco do estudo do próximo capítulo.

A fitotoxicidade desses compostos foi avaliada *in vitro* por meio de sua influência no crescimento de coleóptilos de trigo estiolados. Os resultados desse bioensaio revelaram uma intrigante relação de estrutura-atividade, indicando que aldeídos *orto*-substituídos com grupos retiradores de elétrons, como bromo em derivados de rodanina (**173d**) ou tiazolidina-2,4-diona (**174d**), são cruciais para a atividade fitotóxica, proporcionando forte inibição até a quinta dose. O mecanismo de ação dessas moléculas permanece desconhecido; portanto, estudos adicionais serão conduzidos.

Em seguida, foi realizado um estudo espectroscópico dos compostos **173n** e **174n**, utilizando análise de ângulo de torção e cálculos de deslocamento químico de ^{13}C no nível B97-D/def2-TZVPP dentro do modelo CPCM para DMSO, com o objetivo de investigar a ausência de sinais esperados nos espectros de RMN de ^{13}C. A ausência desses picos pode ser atribuída ao tempo de relaxamento mais longo associado à rigidez das moléculas. Além disso, suas propriedades fotofísicas foram avaliadas, confirmando a preferência por um mecanismo de fluorescência mediado por transferência de carga intramolecular (ICT).

Por fim, a catálise de EDA foi aplicada com sucesso na síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina com núcleo de tiazolidinona (8 exemplos), obtendo rendimentos de bons a excelentes (66-99%). Os híbridos de tetrazóis foram sintetizados com êxito a partir dos derivados de tiazolidina-2,4-diona sob catálise de $ZnCl_2$ e aquecimento por micro-ondas. Adicionalmente, o derivado de ácido carboxílico da tiazolidinona foi aplicado em reações multicomponentes de Passerini, fornecendo compostos inéditos de α-aciloxiamida (rendimentos de 54-94%). No entanto, o derivado de tiazolidinona contendo um aldeído não apresentou resultados promissores na aplicação da reação de GBB, devido à instabilidade desse intermediário. Assim, esses resultados inéditos serão submetidos para publicação.[371]

[371] Martinho, L. A.; Praciano, V. H. J. G.; Gonçalves, G. J. P.; Gatto, C. C.; Oliveira, S. C. C.; Andrade, C. K. Z., manuscrito em preparação.

5. Parte experimental

5.1 Materiais, reagentes e solventes

Salvo indicação em contrário, todos os reagentes e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich Merck e utilizados sem purificação adicional. Os aldeídos, cetonas e aminas foram destilados antes de serem usados. Os isocianetos de ciclohexila e fenila foram preparados de acordo com procedimentos da literatura.[84]

As reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas Biotage® Initiator+ (Uppsala, Suécia), utilizando um recipiente selado com resfriamento simultâneo e agitação do meio reacional, e detecção de temperatura por meio de uma sonda interna de fibra óptica. O consumo de reagentes e a formação de produtos foram confirmados por CCD com placas de sílica gel fluorescente UV Merck 60 F254 e visualizados por tratamento com solução de ácido fosfomolíbdico em etanol (PMA) a 10%, seguido de aquecimento. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel (Supelco, tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula de malha 230-400, tamanho de partícula 40-63 μm) e misturas de AcOEt/Hexano foram usadas como eluentes conforme descrito para cada molécula.

Os espectros de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em espectrômetro Jasco FT/IR – 4100 com detector TA DLaTGS na região infravermelha (4000-650 cm^{-1}), no modo Refletância Total Atenuada (ATR). Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro de 600 MHz (Bruker Ascend 600) e registrados a 25 °C, com frequências de 600 MHz para ^{1}H e 151 MHz para ^{13}C. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno ou aos sinais residuais de ^{1}H de $CDCl_3$ (δ 7,26 ppm) ou DMSO-d_6 (δ 2,50 ppm), e os sinais de ^{13}C são referenciados ao sinal do solvente (δ 77,2 ppm para $CDCl_3$ ou δ 39,5 ppm para DMSO-d_6). Os espectros EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple Tof 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, ajustado para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi utilizada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo ou negativo, empregando calibração externa, na faixa de 50–1000 Da e 0,1% (*v/v*) de ácido fórmico em acetonitrila ou metanol como solventes. Os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não foram corrigidos.

As soluções estoques dos produtos **173n** e **174n** foram preparadas em DMSO a uma concentração de 10^{-2} M. Na etapa das leituras de absorção e emissão, uma alíquota de 4,0 μL foi transferida para uma cubeta de quartzo (10 mm) e, em seguida, diluída com 4,0 mL do solvente escolhido para alcançar uma concentração de 10^{-5} M na aquisição dos espectros.

5.2 Determinação da estrutura cristalina

Os dados de difração de raios-X foram coletados em um difratômetro de cristal único Bruker CCD SMART APEX II com radiação Mo Kα (0,71073 Å). SADABS foi utilizado para dimensionar os

dados e realizar a correção de absorção multi-scan.[86] As estruturas foram resolvidas por métodos diretos usando SHELXS[372] e subsequentes análises de mapas de diferenças de Fourier produziram as posições dos átomos não-hidrogênio,[87] o refinamento foi realizado usando SHELXL.[88] Os dados da célula unitária foram obtidos pela coleta de três matrizes, cada uma com doze imagens e o refinamento foi realizado com parâmetros anisotrópicos, usando o programa OLEX2.[373] Os gráficos ORTEP e imagens de ligação de hidrogênio foram gerados com o programa MERCURY3.[374] Os dados do cristal, detalhes experimentais e resultados de refinamento estão resumidos nas tabelas no anexo (A4 304 e A4 305). Os dados cristalográficos para as estruturas deste trabalho foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC 2419877 (**173n**) e 2419878 (**174n**). Cópias do material disponível podem ser obtidas gratuitamente mediante solicitação ao Diretor, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CH2 1EZ, Reino Unido (fax: +44 1223 336033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk ou http://www.ccdc.cam.ac.uk).

5.3 Estudo espectroscópico para os compostos 173n e 174n

5.3.1 Cálculo de rendimento quântico

Para a determinação do rendimento quântico pelo método de comparação com a solução de sulfato de quinina, esse padrão foi utilizado por possuir um rendimento quântico de fluorescência conhecido (Φ_r = 0,546).[242] A solução foi preparada a partir de monohidrato de quinina, solubilizada em solução de H_2SO_4 (0,5 M), para obter concentração de 10^{-5} M. As soluções estoques dos produtos foram diluídas em MeCN para a obter soluções com uma concentração de 10^{-5} M.

As análises foram realizadas em um espectrofluorímetro Fluorolog-Horiba à temperatura ambiente, usando células padrão de 10 mm, em modo de emissão, com fonte de excitação a 366 nm (valor de referência para sulfato de quinina), leitura com faixa de varredura de comprimento de onda de 386-700 nm a cada 1,0 nm e fenda de 2,0 nm. Os dados foram coletados na forma de gráficos corrigidos para o ruído da lâmpada e a leitura foi feita lateralmente. Com os dados obtidos, foram feitas integrações das curvas e utilizadas na Equação 1. O índice de refração da solução de sulfato de quinina e do solvente acetonitrila são iguais.[243] Os dados foram analisados pelo programa gráfico OriginPro (versão 2025).

5.3.2 Análise de absorbância e fluorescência

Os espectros de UV-vis foram obtidos no espectrofotômetro UV-Vis-NIR–Cary 5000 à temperatura ambiente e células padrão de 10 mm, no modo de feixe dupla com leitura simultânea do

[372] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A* **2008**, *64*, 112.
[373] Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
[374] Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226.

branco. A faixa de varredura escolhida foi de 800 a 200 nm, com intervalo de dados de 1,0 nm. As medições de emissão de fluorescência foram realizadas à temperatura ambiente no espectrofluorímetro Fluorolog-Horiba, em modo de emissão, com comprimento de onda de excitação baseado no comprimento de onda máximo de absorção de cada produto, obtido a partir dos espectros de absorção, saída padrão: lateral, leitura a cada 1 nm e fenda de 2,0. Os dados foram coletados na forma de gráficos corrigidos para o ruído da lâmpada e analisados utilizando o programa gráfico OriginPro (versão 2025).

5.3.3 Métodos computacionais

As moléculas **173n** e **174n** foram construídas usando o programa UCSF Chimera,[355] e todos os cálculos de química quântica foram executados usando ORCA 6.0.1.[356] A energia molecular como função do ângulo de torção entre o anel de seis membros e a ligação dupla foi calculada em 50 ângulos diedros igualmente espaçados entre 0 e 180 graus, no nível teórico M06-2X/def2-TZVPP.[358] Um estudo de *benchmarking* dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C, utilizando os deslocamentos químicos atribuídos dos compostos **173n** e **174n**, mostrou que o nível teórico DFT com o menor erro absoluto médio B97-D/def2-TZVPP.[375]

Uma busca conformacional foi realizada usando o programa ORCA 6.0.1 GOAT,[376] no nível teórico GFN2-xTB.[377] Algumas das conformações de menor energia foram escolhidas para cada molécula, e seus pesos de Boltzmann foram obtidos para permitir o cálculo de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C ponderados pela energia conformacional[378] em CPCM/DMSO.[379] Por fim, as formas ácidas, básicas e neutras dos compostos **173n** e **174n** foram estudadas no M06-2X/def2-TZVPP em água (CPCM) para determinar formas e energias de orbitais moleculares de fronteira.

5.4 Bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo

O bioensaio do coleóptilo de trigo foi conduzido de acordo com o procedimento descrito anteriormente por Da Silva e colaboradores.[118] As sementes de trigo (*Triticum aestivum* L. cv. BRS394) foram fornecidas pela Cooperativa Serra dos Cristais (Cristalina-GO, Brasil). Aproximadamente 100 sementes foram adicionadas em placas de Petri de 15 cm de diâmetro (11 cm x 11 cm x 3,5 cm^3), forradas com uma folha de papel filtro qualitativo e umedecidas com 15 mL de água destilada. As placas foram colocadas em câmara de germinação por 3 dias a 25 ± 1 °C no escuro. Após esse período, os coleóptilos de plântulas estioladas foram cortados em pedaços de 4 mm, removendo-se os brotos

[375] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
[376] a) Wales, D. J.; Doye, J. P. K. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5111. b) Goedecker, S. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9911.
[377] Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652.
[378] a) Ditchfield, R. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 5688. b) Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1973**, *27*, 789. c) Hansen, A. E.; Bouman, T. D. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 5035.
[379] Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.

desenvolvidos, as raízes e as cariopses, utilizando uma guilhotina Van der Weij sob luz verde de segurança, para uso nos bioensaios e evitar crescimento posterior.

Todas as amostras foram feitas em soluções com concentração de 0,5% *v/v* (5 µL/mL) de dimetilsulfóxido (DMSO) em todas as concentrações testadas. Os compostos foram avaliados em concentrações de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. As (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinedionas foram pré-solubilizadas em DMSO e diluídas em uma solução tampão (pH 5,6) contendo ácido cítrico monohidratado (1,05 $g \cdot L^{-1}$), hidrogenofosfato de potássio trihidratado (2,9 $g \cdot L^{-1}$) e 2% de sacarose. Cada tratamento foi testado em triplicata (n = 3), adicionando-se 2 mL de cada solução e cinco fragmentos de coleóptilo de trigo em um tubo de ensaio de vidro (16 × 100 mm, 10 mL). O controle negativo consistiu em uma solução tampão pura contendo 5 µL/mL de DMSO. Os tubos de ensaio foram tampados e mantidos em câmara de crescimento a 25 ± 1 °C no escuro, com rotação constante em tambor rotativo (0,25 rpm). Após 24 h, os coleóptilos foram retirados dos tubos e avaliou-se o aumento no comprimento deles.

Os coleóptilos foram colocados sobre uma folha com fundo preto, dividida em células retangulares (40 × 20 mm^2), e classificados de acordo com sua diluição e replicação. As células foram então fotografadas, e as imagens digitalizadas utilizando o programa ImageJ para medir o comprimento dos coleóptilos.[120] Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste de Welch.[121] Os resultados são apresentados como porcentagens relativas ao controle negativo: zero representa o controle, valores positivos representam estimulação do crescimento e valores negativos indicam inibição do crescimento. Os dados foram analisados pelos programas Excel (Microsoft Corporation, 2024) e OriginPro (versão 2025). O cálculo dos valores de IC_{50} foi determinado por regressão não linear, utilizando o pacote de software GraphPad Prism 9.

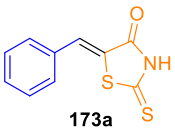
5.5 Procedimentos experimentais

5.5.1 Procedimento sintético geral para as reações de Knoevenagel catalisadas por EDA sob aquecimento por micro-ondas

Um tubo de reação de micro-ondas Biotage de 2,0–5,0 mL, contendo uma mistura de aldeído (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) ou tiazolidina-2,4-diona (1,0 mmol) e etilenodiamina EDA (0,05 mmol, 10 mol%) em AcOH (2,5 mL), foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas Biotage® Initiator⁺ e aquecido a 150 °C por 30 min, sob agitação magnética. A mistura reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente e o consumo de reagentes foi confirmado por análise de CCD (mistura de AcOEt/Hexano). Em seguida, 5,0 mL de HCl 2,5 M foram adicionados à mistura de reação, resultando na precipitação de um sólido. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo e lavado com HCl 2,5 M, água e etanol gelados. O produto esperado foi isolado sem a necessidade de qualquer purificação adicional.

5.5.1.1 Síntese e caracterização de adutos de Knoevenagel

(*Z*)-5-benzilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173a**)



173a

173a foi obtido a partir de benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,110 g) como um sólido amarelo (p.f.: 199-200 ºC; lit. p.f.: 200-202 ºC, *ref.* 306).

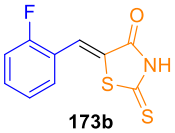
FT-IR (ATR): v 3150, 3058, 2848, 1699, 1673, 1588, 1492, 1436, 1341, 1289, 1236, 1196, 1074, 1010, 921, 808, 761, 710, 676 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,85 (sl, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,63–7,58 (m, 2H); 7,58–7,52 (m, 2H); 7,52–7,48 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,7; 169,4; 133,0; 131,7; 130,8; 130,5; 129,5; 125,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NOS_2^-$: 219,9896 $[M-H]^-$; encontrado 219,9895.

(*Z*)-5-(2-fluorobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173b**)



173b

173b foi obtido a partir de 2-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 98% (0,117 g) como um sólido amarelo (p.f.: 187-188 ºC; lit. p.f.: 201-203 ºC, *ref.* 380).

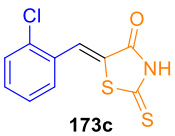
FT-IR (ATR): v 3147, 3052, 2839, 1692, 1608, 1591, 1480, 1455, 1427, 1309, 1296, 1208, 1157, 1068, 933, 796, 749, 709, 676 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,95 (sl, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,61–7,56 (m, 1H); 7,53 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H); 7,43–7,36 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,5; 169,2; 160,7 (d, *J* = 252,7 Hz); 133,1 (d, *J* = 8,8 Hz); 129,4; 128,1; 125,6 (d, *J* = 3,5 Hz); 122,4 (d, *J* = 6,1 Hz); 120,9 (d, *J* = 12,0 Hz); 116,3 (d, *J* = 21,4 Hz) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5FNOS_2^-$: 237,9802 $[M-H]^-$; encontrado 237,9799.

(*Z*)-5-(2-clorobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173c**)



173c

173c foi obtido a partir de 2-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,056 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 93% (0,119 g) como um sólido amarelo (p.f.: 174-175 ºC; lit. p.f.: 177-178 ºC, *ref.* 316).

FT-IR (ATR): v 3067, 2854, 1739, 1694, 1596, 1583, 1456, 1418, 1304, 1279, 1234, 1184, 1040, 997, 852, 749, 715, 670 cm^{-1}.

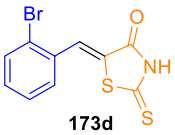
[380] Brown, F. C.; Bradsher, C. K.; Bond, S. M. *Ind. Eng. Chem.* **1953**, *45*, 1030.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,97 (sl, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,69–7,61 (m, 1H); 7,55–7,48 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,5; 169,1; 134,8; 132,1; 130,9; 130,5; 129,3; 129,1; 128,3; 126,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5ClNOS_2^-$: 253,9507 [M-H]$^-$; encontrado 253,9507.

(*Z*)-5-(2-bromobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173d**)



173d

173d foi obtido a partir de 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 87% (0,131 g) como um sólido amarelo (p.f.: 178-180 ºC; lit. p.f.: 185-186 ºC, *ref.* 320).

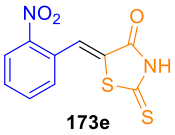
FT-IR (ATR): v 3078, 2845, 1727, 1604, 1581, 1447, 1427, 1275, 1228, 1189, 1001, 750, 714, 679 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,97 (sl, 1H); 7,82 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,60–7,51 (m, 2H); 7,43 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,6; 169,1; 133,7; 132,6; 132,2; 129,4; 129,1; 128,9; 128,8; 125,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5BrNOS_2^-$: 299,8980 [M-H]$^-$; encontrado 299,8968.

(*Z*)-5-(2-nitrobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173e**)



173e

173e foi obtido a partir de 2-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,133 g) como um sólido amarelo (p.f.: 198-200 ºC; lit. p.f.: 204-205 ºC, *ref.* 381).

FT-IR (ATR): v 3068, 2934, 2850, 1750, 1692, 1602, 1567, 1531, 1419, 1338, 1299, 1227, 1182, 997, 863, 784, 749, 682 cm^{-1}.

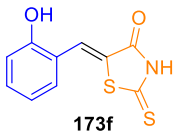
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,96 (sl, 1H); 8,21 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H); 7,92 – 7,86 (m, 2H); 7,77–7,69 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,8; 168,6; 148,0; 134,6; 131,3; 130,3; 129,4; 128,8; 127,9; 125,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5N_2O_3S_2^-$: 264,9747 [M-H]$^-$; encontrado 264,9737.

[381] Jadav, S. S.; Sinha, B. N.; Hilgenfeld, R.; Pastorino, B.; de Lamballerie, X.; Jayaprakash, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 172.

(*Z*)-5-(2-hidroxibenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173f**)



173f

173f foi obtido a partir de salicilaldeído (0,50 mmol; 0,052 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 87% (0,103 g) como um sólido laranja (p.f.: 215-217 ºC; lit. p.f.: 215-216 ºC, *ref.* 382).

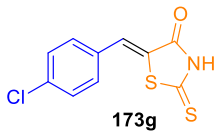
FT-IR (ATR): v 3501, 3433, 3092, 3038, 2844, 1685, 1568, 1458, 1431, 1338, 1250, 1212, 1190, 1151, 734, 683 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,74 (sl, 1H); 10,69 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,38–7,30 (m, 2H); 7,00–6,94 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 196,1; 169,6; 157,6; 132,9; 129,3; 127,3; 123,9; 120,0; 119,9; 116,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_2S_2^-$: 235,9845 $[M-H]^-$; encontrado 235,9842.

(*Z*)-5-(4-clorobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173g**)



173g

173g foi obtido a partir de 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 95% (0,122 g) como um sólido amarelo (p.f.: 222-223 ºC; lit. p.f.: 225-226 ºC, *ref.* 306).

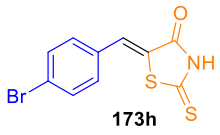
FT-IR (ATR): v 3666, 2980, 2900, 1702, 1596, 1557, 1485, 1402, 1226, 1180, 1085, 1007, 826, 801, 750, 721, 678 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,88 (sl, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,64–7,59 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,4; 169,3; 135,4; 132,1; 131,9; 130,2; 129,5; 126,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5ClNOS_2^-$: 253,9507 $[M-H]^-$; encontrado 253,9501.

(*Z*)-5-(4-bromobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173h**)



173h

173h foi obtido a partir de 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 83% (0,124 g) como um sólido amarelo (p.f.: 218-220 ºC; lit. p.f.: 227-228 ºC, *ref.* 380).

FT-IR (ATR): v 3012, 3056, 2844, 1702, 1593, 1480, 1438, 1397, 1277, 1220, 1177, 1006, 917, 823, 799, 745, 717, 684 cm^{-1}.

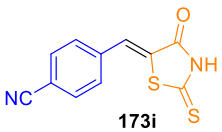
[382] Mackie, A.; Misra, A. L. *J. Chem. Soc.***1954**, 3919.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,88 (sl, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,4; 169,3; 132,5; 132,2; 132,2; 130,3; 126,4; 124,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5BrNOS_2^-$: 299,8980 [M-H]$^-$; encontrado 299,8961.

(*Z*)-4-((4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-ilideno)metil)benzonitrila (**173i**)



173i

173i foi obtido a partir de 4-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 89% (0,109 g) como um sólido amarelo (p.f.: 285-286 ºC; lit. p.f.: 286 °C (dec.), *ref.* 383).

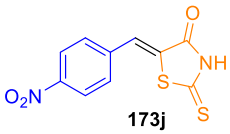
FT-IR (ATR): v 3657, 3112, 2980, 2900, 2233, 1709, 1596, 1441, 1410, 1227, 1189, 1065, 920, 828, 801, 672 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,98 (sl, 1H); 7,98 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 2H); 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 2H); 7,69 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,3; 169,3; 137,4; 133,1; 130,8; 129,2; 129,2; 118,4; 112,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_5N_2OS_2^-$: 244,9849 [M+H]$^+$; encontrado 244,9850.

(*Z*)-5-(4-nitrobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173j**)



173j

173j foi obtido a partir de 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 89% (0,118 g) como um sólido laranja (p.f.: 249-250 ºC; lit. p.f.: 249-250 ºC, *ref.* 384).

FT-IR (ATR): v 3267, 3014, 1709, 1605, 1506, 1406, 1337, 1284, 1222, 1180, 999, 914, 843, 752, 703, 664 cm^{-1}.

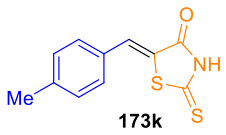
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 14,01 (sl, 1H); 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,73 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,3; 169,2; 147,5; 139,2; 131,3; 129,9; 128,6; 124,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5N_2O_3S_2^-$: 264,9747 [M-H]$^-$; encontrado 264,9743.

[383] Pinson, J.; Schmidt-Kittler, O.; Zhu, J.; Jennings, I. G.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Chalmers, D. K.; Thompson, P. E. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 514.
[384] Le, Z. G.; Ni, K.; Guo, L. T.; Xie, Z. B. *Adv. Mat. Res.* **2013**, *830*, 111.

(*Z*)-5-(4-metilbenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173k**)



173k

173k foi obtido a partir de *p*-tolualdeído (0,50 mmol; 0,059 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 94% (0,111 g) como um sólido amarelo (p.f.: 215-217 ºC; lit. p.f.: 220-223 ºC, *ref.* 385).

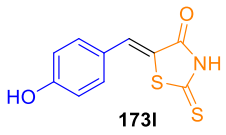
FT-IR (ATR): v 3138, 3046, 2841, 1686, 1587, 1508, 1430, 1310, 1290, 1224, 1198, 1180, 1068, 1016, 903, 806, 704, 675 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,80 (sl, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,6; 169,4; 141,2; 131,8; 130,6; 130,2; 130,1; 124,3; 21,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_8NOS_2^-$: 234,0053 $[M-H]^-$; encontrado 234,0049.

(*Z*)-5-(4-hidroxibenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173l**)



173l

173l foi obtido a partir de 4-hidroxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,061 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 91% (0,108 g) como um sólido laranja (p.f.: 268-270 ºC; lit. p.f.: 184-185 ºC, *ref.* 306).

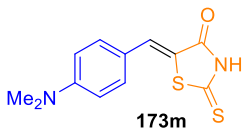
FT-IR (ATR): v 3389, 3046, 2941, 2844, 1693, 1568, 1513, 1427, 1225, 1168, 1011, 906, 839, 812, 743, 721, 687 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,69 (sl, 1H); 10,43 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,46 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 2H); 6,92 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,6; 169,5; 160,4; 133,1; 132,5; 124,0; 121,0; 116,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_2S_2^-$: 235,9845 $[M-H]^-$; encontrado 235,9840.

(*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173m**)



173m

173m foi obtido a partir de 4-(dimetilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,075 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 82% (0,109 g) como um sólido roxo (p.f.: 267-268 ºC; lit. p.f.: 269-270 ºC, *ref.* 386).

[385] Veisi, H.; Vafajoo, Z.; Maleki, B.; Maghsoodlou, M. T. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 672.
[386] Wang, H.; Zeng, J. *J. Chem. Res.* **2009**, *2009*, 374.

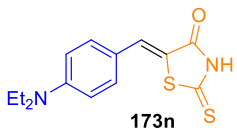
FT-IR (ATR): v 3127, 3019, 2818, 1679, 1610, 1556, 1517, 1432, 1373, 1250, 1208, 1157, 1056, 801, 714, 675 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,55 (sl, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,44–7,38 (m, 2H); 6,84–6,78 (m, 2H); 3,03 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,0; 169,4; 151,8; 133,3; 132,9; 119,8; 117,3; 112,2; 39,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{11}N_2OS_2^-$: 263,0318 $[M-H]^-$; encontrado 263,0328.

(*Z*)-5-(4-(dietilamino)benzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173n**)



173n

173n foi obtido a partir de 4-(dietilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,089 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 82% (0,120 g) como um sólido vermelho (p.f.: 189-190 ºC; lit. p.f.: 208 ºC, *ref*. 387).

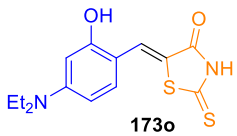
FT-IR (ATR): v 3031, 2957, 2841, 1707, 1668, 1610, 1558, 1516, 1434, 1412, 1341, 1275, 1209, 1173, 1158, 1062, 1004, 808, 671 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,56 (sl, 1H); 7,51 (sl, 1H); 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H); 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 194,9; 169,4; 133,3; 44,2; 12,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{15}N_2OS_2^-$: 291,0631 $[M-H]^-$; encontrado 291,0625.

(*Z*)-5-(4-(dietilamino)-2-hidroxibenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173o**)



173o

173o foi obtido a partir de 4-(dietilamino)salicilaldeído (0,50 mmol; 0,097 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 26% (0,040 g) como um sólido amarelo (p.f.: 234-235 ºC; lit. p.f.: 277 °C (dec.), *ref.* 383).

FT-IR (ATR): v 3037, 2621, 2535, 2467, 1732, 1687, 1593, 1482, 1415, 1340, 1219, 1192, 1150, 1107, 1012, 919, 822, 791, 667, 650 cm^{-1}.

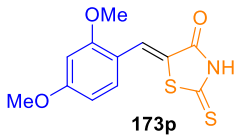
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,45 (sl, 1H); 7,80 (sl, 1H); 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 3,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H); 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,1; 169,6; 160,0; 131,3; 128,4; 45,0; 12,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_2S_2^-$: 307,0580 $[M-H]^-$; encontrado 307,0570.

[387] Saxena, G; Chaudhary, A.; Naqvi, A.; Khan, S.; Seth, D. S. *Orient. J. Chem.* **2008**, *24*, 347.

(*Z*)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173p**)



173p

173p foi obtido a partir de 2,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 97% (0,137 g) como um sólido laranja (p.f.: 267-269 ºC; lit. p.f.: 271-272 ºC, *ref.* 388).

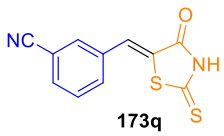
FT-IR (ATR): v 3130, 3010, 2942, 2834, 1682, 1606, 1558, 1461, 1308, 1267, 1211, 1192, 1117, 1035, 1012, 826, 689 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,66 (sl, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,33 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H); 6,72 (dt, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H); 6,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,86 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,9; 169,6; 163,7; 160,1; 131,5; 127,1; 121,7; 114,3; 114,3; 107,0; 98,7; 56,0; 55,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{10}NO_3S_2^-$: 280,0108 $[M-H]^-$; encontrado 280,0100.

(*Z*)-3-((4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-ilideno)metil)benzonitrila (**173q**)



173q

173q foi obtido a partir de 3-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,123 g) como um sólido amarelo (p.f.: 280-281 ºC; lit. p.f.: não reportado).

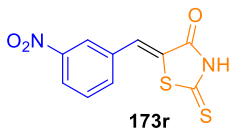
FT-IR (ATR): v 3245, 3072, 3015, 2839, 2229, 1723, 1703, 1604, 1475, 1415, 1283, 1243, 1188, 1061, 1003, 915, 797, 735, 674 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,94 (sl, 1H); 8,07 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,93 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H); 7,85 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H); 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,66 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,3; 169,2; 134,2; 134,2; 133,7; 133,6; 130,6; 129,1; 128,2; 118,1; 112,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_5N_2OS_2^-$: 244,9849 $[M-H]^-$; encontrado 244,9846.

(*Z*)-5-(3-nitrobenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173r**)



173r

173r foi obtido a partir de 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 88% (0,117 g) como um sólido amarelo (p.f.: 255-256 ºC; lit. p.f.: 261-263 ºC, *ref.* 385).

[388] Campaigne, E.; Kreighbaum, W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1326.

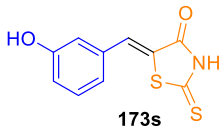
FT-IR (ATR): v 3232, 3011, 1693, 1596, 1525, 1401, 1344, 1223, 1169, 996, 916, 823, 739, 660, 796 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,98 (sl, 1H); 8,42 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,1; 169,2; 148,3; 135,7; 134,6; 131,0; 129,0; 128,5; 124,7; 124,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5N_2O_3S_2^-$: 264,9747 [M-H]$^-$; encontrado 264,9746.

(*Z*)-5-(3-hidroxibenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173s**)



173s

173s foi obtido a partir de 3-hidroxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,061 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,118 g) como um sólido amarelo (p.f.: 240-241 ºC; lit. p.f.: 244 °C (dec.), *ref.* 389).

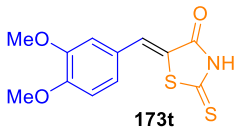
FT-IR (ATR): v 3333, 2859, 1692, 1581, 1442, 1353, 1300, 1283, 1203, 1162, 1069, 1015, 900, 852, 776, 706, 672 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,83 (sl, 1H); 9,89 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,06 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H); 6,98 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,8; 169,4; 158,0; 134,2; 131,9; 130,6; 125,3; 121,9; 118,2; 116,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_2S_2^-$: 235,9845 [M-H]$^-$; encontrado 235,9843.

(*Z*)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173t**)



173t

173t foi obtido a partir de 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 94% (0,132 g) como um sólido amarelo (p.f.: 225-226 ºC; lit. p.f.: 230 ºC, *ref.* 390).

FT-IR (ATR): v 3142, 3005, 2965, 2841, 1683, 1683, 1578, 1507, 1439, 1320, 1248, 1194, 1161, 1065, 1015, 821, 800, 676 cm^{-1}.

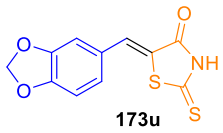
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,75 (sl, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,19 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H); 7,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,83 (s, 3H) ppm.

[389] Taniyama, H.; Yusa, T.; Tabuchi, T.; Uchida, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1956**, *76*, 154.
[390] Voeller, F. DE956947, **1957**.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,5; 169,4; 151,2; 149,1; 132,3; 125,7; 124,6; 122,3; 113,4; 112,2; 55,8; 55,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{10}NO_3S_2^-$: 280,0108 $[M-H]^-$; encontrado 280,0099.

(*Z*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173u**)



173u

173u foi obtido a partir de piperonal (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 95% (0,127 g) como um sólido amarelo (p.f.: 278-280 ºC; lit. p.f.: 278-279 ºC, *ref.* 316).

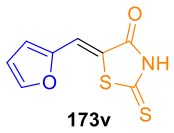
FT-IR (ATR): v 3143, 3045, 2830, 1686, 1578, 1496, 1427, 1367, 1307, 1262, 1189, 1096, 1032, 917, 845, 822, 800, 678, 662 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,77 (sl, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,17 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H); 7,13–7,09 (m, 2H); 6,15 (s, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,9; 169,9; 150,2; 148,8; 132,4; 127,6; 127,2; 123,4; 110,0; 109,8; 102,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_6NO_3S_2^-$: 263,9795 $[M-H]^-$; encontrado 263,9791.

(*Z*)-5-(furan-2-ilmetileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173v**)



173v

173v foi obtido a partir de furfural (0,50 mmol; 0,041 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 94% (0,105 g) como um sólido amarelo (p.f.: 225-227 ºC; lit. p.f.: 228-229 ºC, *ref.* 316).

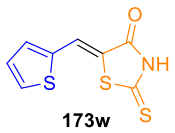
FT-IR (ATR): v 3125, 3032, 2847, 1682, 1598, 1461, 1441, 1320, 1254, 1221, 1181, 1087, 1036, 1014, 939, 904, 880, 811, 758, 733, 693, 677 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,69 (sl, 1H); 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 6,78 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 196,5; 169,0; 149,5; 148,3; 122,5; 119,9; 117,8; 114,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_4NO_2S_2^-$: 209,9689 $[M-H]^-$; encontrado 209,9689.

(*Z*)-5-(tiofen-2-ilmetileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173w**)



173w

173w foi obtido a partir de tiofeno-2-carbaldeído (0,50 mmol; 0,047 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,112 g) como um sólido amarelo (p.f.: 208-210 ºC; lit. p.f.: 210 ºC, *ref.* 391).

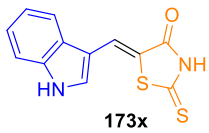
FT-IR (ATR): v 3130, 3058, 2838, 1677, 1577, 1433, 1410, 1361, 1304, 1223, 1186, 1063, 1016, 900, 854, 831, 786, 733, 707, 674 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,81 (sl, 1H); 8,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,72 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 5,0, 3,8 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 194,7; 169,1; 137,5; 135,5; 134,4; 129,4; 124,8; 123,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_4NOS_3^-$: 225,9460 $[M-H]^-$; encontrado 225,9460.

(*Z*)-5-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173x**)



173x

173x foi obtido a partir de indol-3-carboxaldeído (0,50 mmol; 0,073 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 92% (0,120 g) como um sólido laranja (p.f.: 287-288 ºC; lit. p.f.: 285-289 ºC, *ref.* 383).

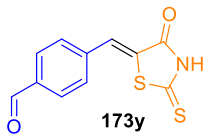
FT-IR (ATR): v 3258, 2980, 2846, 1674, 1559, 1508, 1432, 1291, 1207, 1138, 1010, 908, 761, 740, 683 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,56 (sl, 1H); 12,30 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 194,7; 169,1; 136,4; 130,1; 126,8; 124,8; 123,3; 121,4; 118,5; 117,9; 112,6; 110,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_7N_2OS_2^-$: 259,0005 $[M-H]^-$; encontrado 259,0005.

(*Z*)-4-((4-oxo-2-tioxotiazolidin-5-ilideno)metil)benzaldeído (**173y**)



173y

173y foi obtido a partir de tereftalaldeído (0,50 mmol; 0,067 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 93% (0,116 g) como um sólido laranja (p.f.: 280 ºC (dec.); lit. p.f.: não reportado).

FT-IR (ATR): v 3083, 3021, 2846, 2940, 1712, 1678, 1656, 1595, 1448, 1290, 1231, 1192, 1061, 1003, 923, 860, 836, 812, 748, 700, 676 cm^{-1}.

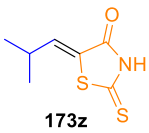
[391] Elgemeie, G. E. H.; Riad, B. Y.; Nawwar, G. A.; Elgamal, S. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 223.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,84 (sl, 1H); 9,94 (s, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,6; 192,6; 169,4; 138,4; 136,5; 130,9; 130,2; 129,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_6NO_2S_2^-$: 247,9845 [M-H]$^-$; encontrado 247,9847.

(*Z*)-5-(2-metilpropilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173z**)



173z

173z foi obtido a partir de isobutiraldeído (0,50 mmol; 0,061 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 72% (0,068 g) como um sólido amarelo (p.f.: 89-90 ºC; lit. p.f.: não reportado).

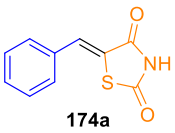
FT-IR (ATR): v 3147, 3041, 2963, 2843, 1693, 1616, 1430, 1336, 1301, 1207, 1101, 1067, 952, 804, 727, 670 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 13,48 (sl, 1H); 6,56 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 2,26 (dhept, *J* = 9,5, 6,7 Hz, 1H); 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 196,1; 168,1; 143,1; 127,1; 31,7; 20,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_7H_8NOS_2^-$: 186,0053 [M-H]$^-$; encontrado 186,0050.

(*Z*)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona (**174a**)



174a

174a foi obtido a partir de benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,101 g) como um sólido branco (p.f.: 240-242 ºC; lit. p.f.: 242-244 ºC, *ref.* 306).

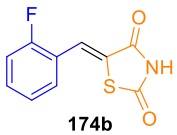
FT-IR (ATR): v 3114, 3008, 2779, 1736, 1683, 1606, 1593, 1491, 1446, 1332, 1296, 1284, 1164, 1019, 919, 809, 759, 680 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,64 (sl, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,51–7,46 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,9; 167,3; 133,0; 131,8; 130,5; 130,0; 129,3; 123,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_2S^-$: 204,0125 [M-H]$^-$; encontrado 204,0123.

(*Z*)-5-(2-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174b**)



174b

174b foi obtido a partir de 2-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 93% (0,103 g) como um sólido branco (p.f.: 223-224 ºC; lit. p.f.: 285-289 ºC, *ref.* 392).

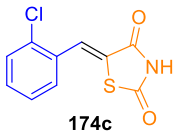
FT-IR (ATR): v 3143, 3000, 2779, 1735, 1683, 1608, 1482, 1454, 1334, 1289, 1234, 1191, 1152, 1104, 1020, 907, 849, 802, 753, 685 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,73 (sl, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,60–7,52 (m, 2H); 7,42–7,36 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,6; 167,0; 160,5 (d, *J* = 251,9 Hz); 132,7 (d, *J* = 8,8 Hz); 128,8; 126,3; 125,4 (d, *J* = 3,4 Hz); 122,7 (d, *J* = 6,4 Hz); 120,9 (d, *J* = 11,7 Hz); 116,2 (d, *J* = 21,4 Hz) ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5FNO_2S^-$: 222,0031 $[M-H]^-$; encontrado 222,0029.

(*Z*)-5-(2-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174c**)



174c

174c foi obtido a partir de 2-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,056 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 84% (0,101 g) como um sólido branco (p.f.: 190-191 ºC; lit. p.f.: 210 ºC, *ref.* 393).

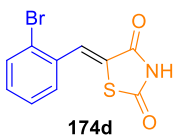
FT-IR (ATR): v 3143, 3049, 2980, 2771, 1734, 1712, 1682, 1605, 1463, 1432, 1319, 1216, 1163, 1038, 1009, 940, 894, 768, 749, 694 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,77 (sl, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,65 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H); 7,55–7,48 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,6; 167,0; 134,4; 131,8; 131,0; 130,3; 128,9; 128,1; 127,3; 126,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5ClNO_2S^-$: 237,9735 $[M-H]^-$; encontrado 237,9735.

(*Z*)-5-(2-bromobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174d**)



174d

174d foi obtido a partir de 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 85% (0,121 g) como um sólido branco (p.f.: 160-161 ºC; lit. p.f.: 152 ºC, *ref.* 394).

[392] Sun, H.-S.; Wang, J.-Q.; Gu, D.-W.; Guo, C.; Shen, L.-J. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* **2016**, *11*, 1.
[393] Tryambake, Pravin. T. *Asian J. Chem.* **2017**, *29*, 2401.
[394] Das, P.; Das, P.; Mondal, S.; Ray, S. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202303973.

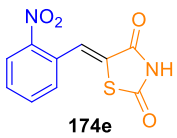
FT-IR (ATR): v 3117, 3050, 2980, 2762, 1738, 1697, 1604, 1458, 1428, 1313, 1277, 1164, 1023, 1004, 896, 774, 749, 693 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,76 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,81 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H); 7,60–7,54 (m, 2H); 7,41 (ddd, *J* = 8,0, 5,5, 3,5 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,6; 166,9; 133,6; 132,7; 132,0; 129,5; 129,0; 128,6; 127,2; 125,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5BrNO_2S^-$: 283,9209 [M-H]$^-$; encontrado 283,9195.

(*Z*)-5-(2-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174e**)



174e

174e foi obtido a partir de 2-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 57% (0,071 g) como um sólido bege esbranquiçado (p.f.: 181-182 ºC; lit. p.f.: 195-197 ºC, *ref.* 393).

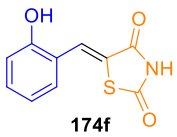
FT-IR (ATR): v 3157, 3103, 3048, 2765, 1734, 1719, 1698, 1609, 1570, 1519, 1439, 1342, 1315, 1213, 1162, 1076, 1006, 868, 839, 786, 750, 689 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,78 (sl, 1H); 8,21 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,90 (td, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H); 7,77–7,70 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,6; 166,6; 147,9; 134,5; 131,0; 129,2; 128,9; 128,5; 128,2; 125,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5N_2O_4S^-$: 248,9976 [M-H]$^-$; encontrado 248,9967.

(*Z*)-5-(2-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174f**)



174f

174f foi obtido a partir de salicilaldeído (0,50 mmol; 0,052 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 64% (0,070 g) como um sólido amarelo (p.f.: 239-240 ºC; lit. p.f.: 235-237 ºC, *ref.* 395).

FT-IR (ATR): v 3407, 3126, 2990, 2788, 1721, 1668, 1590, 1455, 1327, 1246, 1193, 1166, 1015, 808, 751, 738, 687 cm^{-1}.

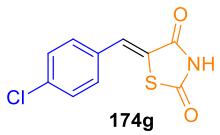
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,51 (sl, 1H); 10,50 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,36–7,29 (m, 2H); 7,00–6,92 (m, 2H) ppm.

[395] Rani, R.; Kumar, G.; Paul, K.; Luxami, V. *J. Lumin.* **2016**, *180*, 292.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,2; 167,5; 157,3; 132,2; 128,3; 127,0; 121,9; 119,9; 119,7; 116,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_3S^-$: 220,0074 $[M-H]^-$; encontrado 220,0074.

(*Z*)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174g**)



174g

174g foi obtido a partir de 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 92% (0,110 g) como um sólido branco (p.f.: 225-227 ºC; lit. p.f.: 225-228 ºC, *ref.* 306).

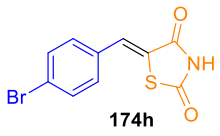
FT-IR (ATR): v 3144, 3051, 2765, 1718, 1609, 1586, 1487, 1401, 1324, 1168, 1086, 1011, 898, 816, 766, 698 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,67 (sl, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,64–7,57 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,7; 167,2; 135,0; 132,0; 131,7; 130,5; 129,4; 124,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5ClNO_2S^-$: 237,9735 $[M-H]^-$; encontrado 237,9735.

(*Z*)-5-(4-bromobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174h**)



174h

174h foi obtido a partir de 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,142 g) como um sólido branco (p.f.: 237-238 ºC; lit. p.f.: 241,5-242,5 ºC, *ref.* 396).

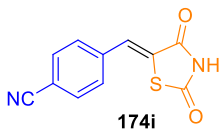
FT-IR (ATR): v 3143, 3051, 2766, 1716, 1609, 1484, 1397, 1323, 1166, 1070, 1008, 898, 814, 768, 696, 660 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,67 (sl, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,77–7,72 (m, 2H); 7,57–7,52 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,6; 167,2; 132,3; 132,3; 132,3; 131,8; 130,5; 124,4; 123,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5BrNO_2S^-$: 283,9209 $[M-H]^-$; encontrado 283,9206.

(*Z*)-4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)benzonitrila (**174i**)



174i

174i foi obtido a partir de 4-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com

[396] Tilekar, K.; Upadhyay, N.; Schweipert, M.; Hess, J. D.; Macias, L. H.; Mrowka, P.; Meyer-Almes, F.-J.; Aguilera, R. J.; Iancu, C. V.; Choe, J.; Ramaa, C. S. *ur. J. Pharm. Sci.* **2020**, *154*, 105512.

rendimento de 95% (0,110 g) como um sólido amarelo (p.f.: 258-260 ºC; lit. p.f.: não reportado).

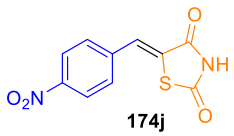
FT-IR (ATR): v 3123, 3011, 2758, 2226, 1742, 1686, 1597, 1501, 1413, 1320, 1282, 1211, 1148, 1020, 916, 810, 686 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,78 (sl, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H) ppm,

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,4; 167,1; 137,5; 133,0; 130,4; 129,6; 127,3; 118,4; 112,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_5N_2O_2S^-$: 229,0077 $[M-H]^-$; encontrado 229,0077.

(*Z*)-5-(4-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174j**)



174j

174j foi obtido a partir de 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 81% (0,101 g) como um sólido branco (p.f.: 239-240 ºC; lit. p.f.: 240-241 ºC, *ref.* 397).

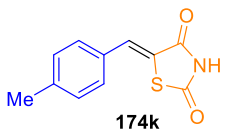
FT-IR (ATR): v 3251, 3027, 2980, 1743, 1711, 1608, 1590, 1507, 1334, 1308, 1135, 1106, 1008, 919, 868, 843, 755, 731, 678, 662 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,81 (sl, 1H); 8,36–8,31 (m, 2H); 7,89 (s, 1H); 7,88–7,83 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,4; 167,0; 147,4; 139,4; 130,9; 129,1; 128,0; 124,2 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5N_2O_4S^-$: 248,9976 $[M-H]^-$; encontrado 248,9974.

(*Z*)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174k**)



174k

174k foi obtido a partir de *p*-tolualdeído (0,50 mmol; 0,059 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,109 g) como um sólido branco (p.f.: 226-228 ºC; lit. p.f.: 228,9-229,2 ºC, *ref.* 396).

FT-IR (ATR): v 3157, 3046, 2980, 2767, 1736, 1683, 1597, 1508, 1326, 1287, 1153, 1022, 902, 806, 687 cm^{-1}.

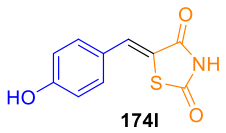
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,68 (sl, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,60 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,47 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,9; 167,4; 140,7; 131,9; 130,3; 130,1; 129,9; 122,3; 21,1 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_8NO_2S^-$: 218,0281 $[M-H]^-$; encontrado 218,0288.

[397] Swathi, N.; Ramu, Y.; Subrahmanyam, C. V. S.; Satyanarayana, K. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 632.

(*Z*)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174l**)



174l

174l foi obtido a partir de 4-hidroxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,061 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 91% (0,101 g) como um sólido amarelo (p.f.: 288-290 ºC; lit. p.f.: 241,5-242,5 ºC, *ref.* 398).

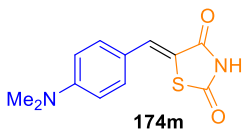
FT-IR (ATR): v 3399, 3122, 2980, 2788, 1717, 1672, 1571, 1508, 1278, 1337, 1210, 1153, 1022, 899, 822, 693 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,46 (sl, 1H); 10,30 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,49–7,43 (m, 2H); 6,95–6,89 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,1; 167,5; 159,9; 132,4; 132,3; 123,9; 119,0; 116,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_3S^-$: 220,0074 $[M-H]^-$; encontrado 220,0079.

(*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174m**)



174m

174m foi obtido a partir de 4-(dimetilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,075 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 55% (0,068 g) como um sólido laranja (p.f.: 280-281 ºC; lit. p.f.: 280-281 ºC, *ref.* 399).

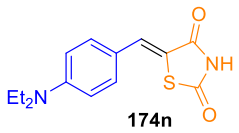
FT-IR (ATR): v 3096, 3000, 2765, 1723, 1679, 1612, 1558, 1519, 1381, 1338, 1300, 1188, 1137, 1030, 945, 901, 804, 689 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,20 (sl, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,32–7,27 (m, 2H); 6,72–6,67 (m, 2H); 2,90 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,1; 167,5; 151,4; 132,9; 132,1; 119,8; 115,6; 112,0; 39,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{11}N_2O_2S^-$: 247,0547 $[M-H]^-$; encontrado 247,0552.

(*Z*)-5-(4-(dietilamino)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174n**)



174n

174n foi obtido a partir de 4-(dietilamino)benzaldeído (0,50 mmol; 0,089 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 40% (0,056 g) como um sólido laranja (p.f.: 188-190 ºC; lit. p.f.: não reportado).

[398] Purohit, S. S.; Alman, A.; Shewale, J. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 273.
[399] Veisi, H.; Naeimi, A.; Maleki, B.; Ashrafi, S. S.; Sedrpoushan, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*, 309.

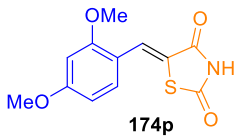
FT-IR (ATR): v 3121, 3096, 3029, 2969, 2759, 1722, 1672, 1614, 1570, 1520, 1412, 1333, 1303, 1272, 1193, 1145, 1011, 914, 811, 792, 684 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,37 (sl, 1H); 7,68 (sl, 1H); 7,47 (sl, 2H); 6,90 (sl, 2H); 3,45 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H); 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,1; 167,5; 132,4; 12,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_2S^-$: 275,0860 $[M-H]^-$; encontrado 275,0865.

(*Z*)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174p**)



174p

174p foi obtido a partir de 2,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 97% (0,129 g) como um sólido amarelo (p.f.: 242-244 ºC; lit. p.f.: 240-242 ºC, *ref.* 400).

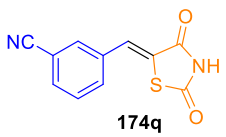
FT-IR (ATR): v 3100, 2976, 2948, 2842, 2780, 1766, 1717, 1683, 1608, 1569, 1461, 1353, 1313, 1264, 1211, 1162, 1117, 1020, 921, 823, 794, 696 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,54 (sl, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,81 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,95 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,2; 167,5; 163,1; 159,8; 130,1; 126,5; 119,9; 114,3; 106,5; 98,6; 55,9; 55,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{10}NO_4S^-$: 264,0336 $[M-H]^-$; encontrado 264,0345.

(*Z*)-3-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)benzonitrila (**174q**)



174q

174q foi obtido a partir de 3-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 91% (0,105 g) como um sólido branco (p.f.: 238-240 ºC; lit. p.f.: não reportado).

FT-IR (ATR): v 3126, 2997, 2775, 2233, 1739, 1685, 1605, 1415, 1327, 1171, 1150, 1022, 914, 802, 676 cm^{-1}.

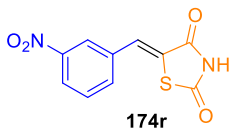
RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,74 (sl, 1H); 8,05 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,92 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H); 7,87 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,4; 167,1; 134,3; 133,9; 133,3; 133,3; 130,5; 129,4; 126,2; 118,1; 112,5 ppm.

[400] Fazylov, S. D.; Nurkenov, O. A.; Amerkhanova, Sh. K.; Tolepbek, I. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 1792.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_5N_2O_2S^-$: 229,0077 $[M-H]^-$; encontrado 229,0077.

(*Z*)-5-(3-nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174r**)



174r

174r foi obtido a partir de 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 83% (0,104 g) como um sólido branco (p.f.: 186-188 ºC; lit. p.f.: 178-179 ºC, *ref.* 399).

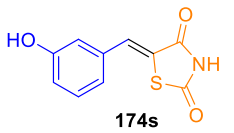
FT-IR (ATR): v 3159, 3044, 2765, 1745, 1688, 1606, 1533, 1353, 1326, 1291, 1154, 1019, 929, 803, 741, 701, 668 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,78 (sl, 1H); 8,44 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 8,29 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H); 8,01 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,3; 167,0; 148,2; 135,4; 134,8; 130,9; 129,4; 126,6; 124,4; 124,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_5N_2O_4S^-$: 248,9976 $[M-H]^-$; encontrado 248,9981.

(*Z*)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174s**)



174s

174s foi obtido a partir de 3-hidroxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,061 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 81% (0,090 g) como um sólido branco (p.f.: 264-265 ºC; lit. p.f.: 273-274 ºC, *ref.* 401).

FT-IR (ATR): v 3295, 3165, 1746, 1683, 1614, 1585, 1449, 1361, 1337, 1305, 1281, 1231, 1178, 1143, 1022, 993, 958, 905, 857, 791, 734, 678 cm^{-1}.

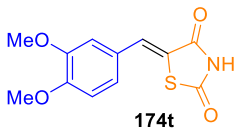
RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,60 (sl, 1H); 9,84 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,04 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H); 6,98 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 6,89 (ddd, *J* = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,0; 167,3; 157,9; 134,2; 132,0; 130,4; 123,3; 121,3; 117,7; 115,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{10}H_6NO_3S^-$: 220,0074 $[M-H]^-$; encontrado 220,0079.

[401] Mohammadi, A.; Safarnejad, M. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, *126*, 105.

(*Z*)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**174t**)



174t

174t foi obtido a partir de 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 94% (0,115 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 211-213 ºC; lit. p.f.: 241,5-242,5 ºC, *ref.* 402).

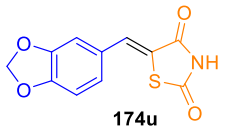
FT-IR (ATR): v 3208, 2932, 2841, 1734, 1697, 1578, 1510, 1439, 1301, 1259, 1135, 1011, 951, 903, 790, 769, 682 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,52 (sl, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,21–7,16 (m, 2H); 7,15–7,10 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,9; 167,4; 150,8; 148,9; 132,2; 125,7; 123,7; 120,4; 113,3; 112,1; 55,7; 55,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{10}NO_4S^-$: 264,0336 $[M-H]^-$; encontrado 264,0343.

(*Z*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (**174u**)



174u

174u foi obtido a partir de piperonal (0,50 mmol; 0,076 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 89% (0,111 g) como um sólido amarelo (p.f.: 228-229 ºC; lit. p.f.: 235-236 ºC, *ref*. 403).

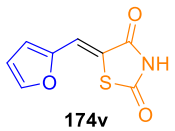
FT-IR (ATR): v 3130, 2981, 2911, 2737, 1732, 1692, 1583, 1492, 1371, 1321, 1262, 1151, 1094, 1035, 922, 826, 804, 723, 686, 650 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,54 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,15 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H); 7,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,14 (s, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,8; 167,3; 149,3; 148,2; 131,9; 127,2; 125,9; 120,9; 109,2; 109,1; 102,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_6NO_4S^-$: 248,0023 $[M-H]^-$; encontrado 248,0029.

(*Z*)-5-(furan-2-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (**174v**)



174v

174v foi obtido a partir de furfural (0,50 mmol; 0,041 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 82% (0,080 g) como um sólido cinza (p.f.: 233-235 ºC; lit. p.f.: 234-236 ºC, *ref.* 397).

[402] Jawale, D. V.; Pratap, U. R.; Lingampalle, D. L.; Mane, R. A. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 942.
[403] de Paiva, R.; da Silva, J.; Moreira, H.; Pinto, O.; Camargo, L.; Naves, P.; Camargo, A.; Ribeiro, L.; Ramos, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *30*, 164.

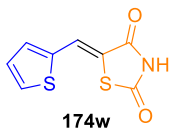
FT-IR (ATR): v 3128, 3033, 2795, 1680, 1607, 1543, 1470, 1339, 1284, 1218, 1166, 1148, 1020, 928, 885, 824, 754, 684 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,47 (sl, 1H); 8,05 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 6,75 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,6; 167,0; 149,2; 147,5; 120,4; 118,6; 118,5; 113,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_4NO_3S^-$: 193,9917 $[M-H]^-$; encontrado 193,9925.

(*Z*)-5-(tiofen-2-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (**174w**)



174w

174w foi obtido a partir de tiofeno-2-carbaldeído (0,50 mmol; 0,047 mL), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 72% (0,077 g) como um sólido marrom (p.f.: 230-232 ºC; lit. p.f.: 241,5-242,5 ºC, *ref.* 404).

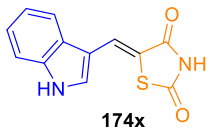
FT-IR (ATR): v 3129, 2980, 2790, 1734, 1672, 1592, 1315, 1153, 1078, 1046, 885, 824, 696, 794 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,57 (sl, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,02 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,30 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,1; 167,0; 137,3; 134,6; 133,1; 128,9; 125,2; 121,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_8H_4NO_2S_2^-$: 209,9689 $[M-H]^-$; encontrado 209,9694.

(*Z*)-5-((1*H*-indol-3-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (**174x**)



174x

174x foi obtido a partir de indol-3-carboxaldeído (0,50 mmol; 0,073 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 53% (0,065 g) como um sólido amarelo (p.f.: 290 ºC (dec.); lit. p.f.: 280-282 ºC, *ref.* 405).

FT-IR (ATR): v 3219, 3112, 2971, 1715, 1686, 1572, 1514, 1352, 1290, 1222, 1160, 1138, 1030, 951, 879, 767, 734, 682 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,31 (sl, 1H); 12,14 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H) ppm.

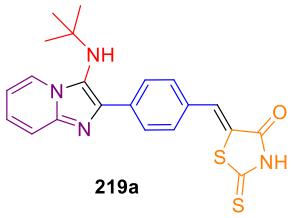
RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,7; 167,3; 136,2; 128,6; 126,8; 124,5; 123,1; 121,0; 118,3; 116,2; 112,4; 110,4 ppm.

[404] Metwally, N. H.; Rateb, N. M.; Zohdi, H. F. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 225.
[405] Lafayette, E. A.; de Almeida, S. M. V.; Cavalcanti Santos, R. V.; de Oliveira, J. F.; Amorim, C. A. da C.; da Silva, R. M. F.; Pitta, M. G. da R.; Pitta, I. da R.; de Moura, R. O.; de Carvalho Júnior, L. B.; de Melo Rêgo, M. J. B.; de Lima, M. do C. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 511.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_7N_2O_2S^-$: 243,0234 $[M-H]^-$; encontrado 243,0241.

5.5.1.2 Síntese e caracterização dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-tiazolidinona via reação de Knoevenagel

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**219a**)



219a

219a foi obtido a partir do aduto de GBB **164a** (0,50 mmol; 0,147 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 98% (0,200 g) como um sólido amarelo (p.f.: 260-262 ºC; inédito).

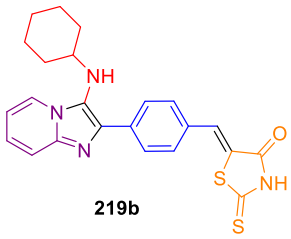
FT-IR (ATR): ν 2954, 2930, 2782, 1704, 1651, 1593, 1439, 1285, 1233, 1200, 1177, 1055, 1004, 903, 766, 668 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,97–7,88 (m, 2H); 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,72 (s, 1H); 7,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 5,39 (s, 1H); 1,05 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,5; 169,4; 137,7; 133,7; 130,7; 130,5; 128,8; 126,6; 126,1; 116,2; 112,4; 56,7; 29,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{21}N_4OS_2^+$: 409,1151 $[M+H]^+$; encontrado 409,1158.

(*Z*)-5-(4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**219b**)



219b

219b foi obtido a partir do aduto de GBB **164b** (0,50 mmol; 0,160 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 97% (0,119 g) como um sólido amarelo (p.f.: 247-248 ºC; inédito).

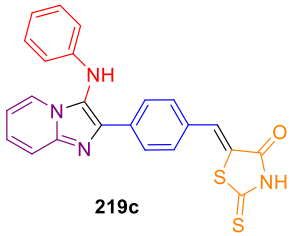
FT-IR (ATR): ν 3186, 2928, 1712, 1653, 1591, 1508, 1432, 1287, 1232, 1185, 1052, 764, 674 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,94–7,86 (m, 2H); 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,70 (s, 1H); 7,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 5,59 (s, 1H); 2,94–2,86 (m, 1H); 1,83–1,77 (m, 2H); 1,66–1,60 (m, 2H); 1,51–1,47 (m, 1H); 1,34–1,25 (m, 2H); 1,13–1,05 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,4; 169,4; 137,2; 133,4; 131,0; 130,5; 127,9; 127,5; 126,4; 125,4; 116,4; 112,3; 56,6; 33,3; 25,2; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{23}N_4OS_2^+$: 435,1308 $[M+H]^+$; encontrado 435,1315.

(*Z*)-5-(4-(3-(fenilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**219c**)



219c

219c foi obtido a partir do aduto de GBB **164c** (0,50 mmol; 0,157 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 85% (0,182 g) como um sólido amarelo (p.f.: 209-211 ºC; inédito).

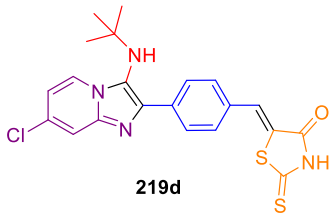
FT-IR (ATR): ν 3177, 2817, 1710, 1651, 1591, 1496, 1427, 1286, 1234, 1180, 1058, 1009, 911, 833, 750, 677 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,83 (s, 1H); 8,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,96–7,90 (m, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,5; 169,4; 144,0; 138,7; 133,9; 131,1; 130,4; 129,7; 127,5; 126,7; 125,0; 121,4; 119,8; 116,7; 113,7; 113,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{17}N_4OS_2^+$: 429,0838 $[M+H]^+$; encontrado 429,0848.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)-7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-tioxotiazolidin-4-ona (**219d**)



219d

219d foi obtido a partir do aduto de GBB **164d** (0,50 mmol; 0,164 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,220 g) como um sólido laranja (p.f.: 220-222 ºC; inédito).

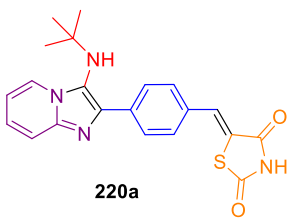
FT-IR (ATR): ν 3083, 2971, 2857, 2723, 2687, 2648, 1731, 1714, 1649, 1591, 1450, 1421, 1286, 1183, 1068, 1005, 934, 815, 684 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,82 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H); 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,99 (dd, *J* = 2,1, 0,8 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,70 (s, 1H); 7,48 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H); 1,03 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 195,5; 169,4; 138,2; 136,9; 133,6; 130,7; 130,6; 129,9; 128,7; 127,0; 126,5; 126,4; 116,8; 112,1; 56,7; 29,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{20}ClN_4OS_2^+$: 443,0762 $[M+H]^+$; encontrado 443,0788.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**220a**)



220a

220a foi obtido a partir do aduto de GBB **164a** (0,50 mmol; 0,147 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 87% (0,172 g) como um sólido amarelo (p.f.: 237-238 ºC; inédito).

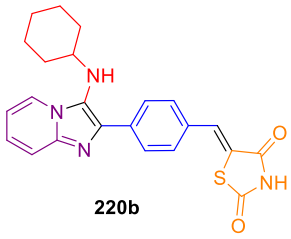
FT-IR (ATR): v 3372, 2970, 2714, 1739, 1697, 1649, 1596, 1509, 1283, 1140, 1011, 897, 825, 769, 681 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,61 (s, 1H); 8,77 (dd, *J* = 7,0, 1,4 Hz, 1H); 8,19–8,13 (m, 2H); 7,84–7,80 (m, 2H); 7,74 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,38 (ddd, *J* = 7,0, 4,6, 3,4 Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 0,91 (s, 7H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,7; 167,3; 137,5; 134,0; 133,3; 130,7; 130,3; 129,5; 128,8; 128,2; 126,2; 126,1; 124,8; 116,5; 112,2; 56,6; 29,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_2S^+$: 393,1380 $[M+H]^+$; encontrado 393,1387.

(*Z*)-5-(4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**220b**)



220b

220b foi obtido a partir do aduto de GBB **164b** (0,50 mmol; 0,160 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 66% (0,138 g) como um sólido amarelo (p.f.: 252-254 ºC; inédito).

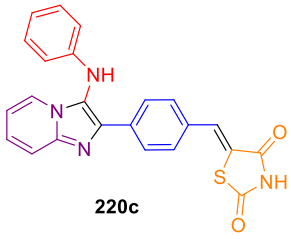
FT-IR (ATR): v 3230, 2926, 2849, 2741, 1744, 1698, 1599, 1514, 1288, 1152, 1014, 903, 833, 763, 687 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,45–8,40 (m, 2H); 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,05–7,97 (m, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (td, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 5,68 (s, 1H); 3,04–2,97 (m, 1H); 1,93–1,88 (m, 2H); 1,78–1,72 (m, 2H); 1,62–1,58 (m, 1H); 1,45–1,36 (m, 2H); 1,26–1,16 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,7; 167,3; 137,3; 133,5; 132,6; 130,7; 130,5; 129,3; 127,7; 127,4; 125,4; 124,5; 116,3; 112,4; 56,5; 33,3; 25,2; 24,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{23}N_4O_2S^+$: 419,1536 $[M+H]^+$; encontrado 419,1549.

(*Z*)-5-(4-(3-(fenilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**220c**)



220c

220c foi obtido a partir do aduto de GBB **164c** (0,50 mmol; 0,157 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 86% (0,178 g) como um sólido amarelo escuro (p.f.: 200 ºC (dec.); inédito).

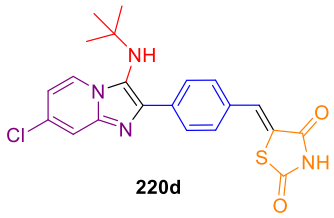
FT-IR (ATR): v 3104, 2924, 2744, 1735, 1708, 1654, 1598, 1497, 1414, 1323, 1289, 1248, 1152, 1016, 902, 832, 746, 690 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67 (s, 1H); 8,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,19 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 6,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,8; 167,3; 144,4; 139,7; 133,4; 130,9; 130,5; 129,7; 127,3; 124,4; 124,3; 120,9; 119,5; 115,4; 114,6; 113,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{17}N_4O_2S^+$: 413,1067 $[M+H]^+$; encontrado 413,1067.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)-7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**220d**)



220d

220d foi obtido a partir do aduto de GBB **164d** (0,50 mmol; 0,164 g), tiazolidina-2,4-diona (1,00 mmol; 0,117 g), EDA (0,05 mmol; 0,003 mL) em AcOH (2,50 mL), com rendimento de 98% (0,210 g) como um sólido amarelo (p.f.: >300 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3367, 3271, 3087, 3031, 2965, 1744, 1703, 1651, 1595, 1519, 1424, 1281, 1196, 1142, 1073, 1004, 903, 807, 680 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 8,28–8,24 (m, 2H); 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,77–7,73 (m, 2H); 7,49 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H); 1,02 (s, 9H) ppm.

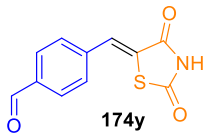
RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,7; 167,3; 138,0; 137,2; 133,8; 130,8; 130,3; 129,7; 128,7; 127,1; 126,3; 124,6; 117,0; 111,9; 56,7; 29,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{20}ClN_4O_2S^+$: 427,0990 $[M+H]^+$; encontrado 427,0992.

5.5.2 Procedimento sintético geral para as reações de Knoevenagel catalisadas por piperidina/NaOAc

Empregando um balão de reação (10 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: o aldeído (0,55 mmol), rodanina/tiazolidina-2,4-diona (0,50 mmol), piperidina (0,50 mmol) e NaOAc anidro (0,50 mmol) em EtOH (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a 80 °C durante 18 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e o consumo dos reagentes foi confirmado por análise de CCD (fase móvel: mistura de AcOEt/Hexano). Em seguida, uma solução de HCl 2,5 M foi adicionada à mistura reacional até que o pH atingisse 2,0, resultando na precipitação de um sólido. O sólido obtido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água e etanol gelados. O produto foi isolado sem a necessidade de purificação adicional.

(*Z*)-4-((2,4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)benzaldeído (**174y**)



174y

174y foi obtido a partir de tereftalaldeído (0,55 mmol; 0,074 g), tiazolidina-2,4-diona (0,50 mmol; 0,059 g), piperidina (0,50 mmol; 0,049 mL) e NaOAc anidro (0,50 mmol; 0,041 g) em EtOH (5,0 mL), com rendimento de 70% (0,082 g) como um sólido branco (p.f.: 280 ºC (dec.); lit. p.f.: não reportado).

FT-IR (ATR): v 3129, 3029, 2779, 1750, 1697, 1667, 1599, 1415, 1318, 1289, 1217, 1159, 1010, 816, 779, 665 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,74 (s, 1H); 10,05 (s, 1H); 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,85 (s, 1H; 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) ppm.

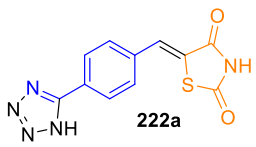
RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 192,6; 167,6; 167,2; 138,5; 136,4; 130,5; 130,2; 130,1; 126,8 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_6NO_3S^-$: 232,0074 $[M-H]^-$; encontrado 232,0070.

5.5.3 Síntese dos híbridos de tiazolidinona-tetrazol via reação de cicloadição [3+2]

Um tubo de reação de micro-ondas Biotage® de 2,0–5,0 mL contendo uma mistura de $ZnCl_2$ (0,50 mmol), o aduto de Knoevenagel (0,50 mmol), NaN_3 (1,0 mmol) e EtOH (1,0 mL) foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas Biotage® Initiator$^+$ e aquecido a 130 °C por 2 h, sob agitação magnética. Após o fim da reação, a mistura reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, 3,0 mL de HCl 2,5 M foram adicionados à mistura de reação, resultando na precipitação de um sólido. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água ou etanol gelados. O produto esperado foi isolado sem a necessidade de qualquer purificação adicional.[241, 343]

(*Z*)-5-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**222a**)



222a

222a foi obtido a partir do aduto de Knoevenagel **174j** (0,50 mmol; 0,123 g), NaN_3 (0,065 g; 1,00 mmol), $ZnCl_2$ (0,068 g; 0,50 mmol) em EtOH (1,00 mL), com rendimento de 70% (0,097 g) como um sólido branco (p.f.: 249-250 ºC; inédito).

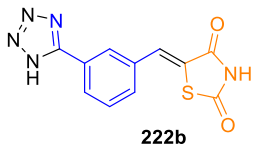
FT-IR (ATR): v 3473, 2998, 2769, 1749, 1697, 1617, 1602, 1582, 1507, 1416, 1300, 1282, 1260, 1155, 1079, 993, 912, 756, 691, 673 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6 com rotâmeros): δ 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1,6H); 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,4H); 7,84 (s, 0,8H); 7,83 (s, 0,2H); 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1,6H); 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,8; 167,3; 137,6; 135,5; 133,1; 130,9; 130,5; 130,5; 129,7; 127,7; 125,5 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_8N_5O_2S^+$: 274,0388 $[M+H]^+$; encontrado 274,0393.

(*Z*)-5-(3-(1*H*-tetrazol-5-il)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**222b**)


222b

222b foi obtido a partir do aduto de Knoevenagel **174q** (0,50 mmol; 0,123 g), NaN_3 (0,065 g; 1,00 mmol), $ZnCl_2$ (0,068 g; 0,50 mmol) em EtOH (1,00 mL), com rendimento de 66% (0,090 g) como um sólido branco (p.f.: 250-251 ºC; inédito).

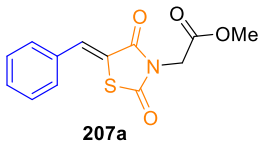
FT-IR (ATR): v 3277, 2973, 1747, 1707, 1668, 1610, 1488, 1445, 1370, 1314, 1286, 1142, 1085, 1035, 1010, 930, 876, 804, 746, 703, 675 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 167,6; 167,2; 134,2; 132,3; 130,5; 130,5; 128,4; 127,8; 125,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{11}H_6N_5O_2S^-$: 272,0248 $[M-H]^-$; encontrado 272,0250.

5.5.4 Síntese do (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato de metila (207a)


207a

Empregando um balão de reação (25 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: **174a** (2,00 mmol; 0,411 g) e K_2CO_3 anidro (3,00 mmol; 0,415 g) em DMF (10,0 mL). Em seguida, bromoacetato de metila (3,00 mmol; 0,284 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional sob agitação. A mistura foi mantida sob agitação a 80 °C durante 18 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e água destilada (25 mL) foi adicionada. O produto bruto foi extraído com AcOEt (3x25 mL). A fase orgânica foi combinada e lavada com água destilada (5x25 mL) e salmoura (50 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,43 (30% AcOEt/Hexano), proporcionando o produto **207a** em 84% de rendimento (0,495 g) como um sólido branco (p.f.: 153-155 °C).[367]

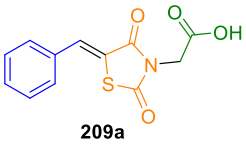
FT-IR (ATR): v 3063, 3018, 2955, 1737, 1679, 1603, 1491, 1438, 1404, 1370, 1326, 1214, 1148, 1108, 1016, 955, 855, 760, 677 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H); 7,55–7,43 (m, 5H); 4,50 (s, 2H); 3,79 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 167,5; 166,7; 165,6; 134,8; 133,1; 130,8; 130,3; 129,3; 121,0; 52,9; 42,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{13}H_{11}NNaO_4S^+$: 300,0301 $[M+Na]^+$; encontrado 300,0295.

5.5.5 Síntese ácido (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acético (209a)



209a

Empregando um balão de reação (25 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: **207a** (2,00 mmol; 0,555 g), AcOH (20 mL) e HCl 37% *m/v* (6,0 mL). A mistura reacional foi agitada sob aquecimento de refluxo por 5 h. Depois da conclusão, a mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para retirada do solvente do meio reacional. O produto **209a** foi obtido em 99% de rendimento (0,526 g) como um sólido branco-esverdeado (p.f.: 185-186 °C), sem a necessidade de purificação adicional.[368]

FT-IR (ATR): v 3015, 3002, 2952, 1735, 1682, 1595, 1495, 1404, 1379, 1324, 1217, 1150, 1088, 1000, 935, 759, 672 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,54–7,49 (m, 1H); 4,39 (s, 2H) ppm.

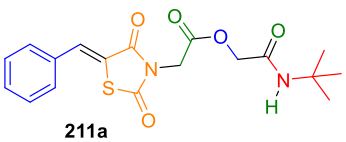
RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 168,0; 166,9; 165,0; 133,9; 132,8; 130,9; 130,2; 129,4; 120,7; 42,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_8NO_4S^-$: 262,0180 $[M-H]^-$; encontrado 262,0179.

5.5.6 Procedimento geral de síntese para as reações de Passerini clássica

Empregando um balão de reação (10 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: ácido carboxílico **209a** (0,25 mmol), aldeído/Cireno (0,25 mmol), isocianeto (0,25 mmol) em AcOEt (2,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 24 h. A reação foi monitorizada por análise de CCD (fase móvel: mistura de AcOEt/Hexano). Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e o consumo dos reagentes foi confirmado por análise de CCD (fase móvel: mistura de AcOEt/Hexano). Quando a formação do produto (**211**) foi confirmada por CCD, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

2-(*terc*-butilamino)-2-oxoetil (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato (**211a**)



211a

211a foi obtido a partir de ácido carboxílico **209a** (0,25 mmol; 0,066 g), formaldeído 37% (*m/m*) em solução aquosa (0,25 mmol; 0,019 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,25 mmol; 0,028 mL), em 74% de rendimento (0,070 g) como um sólido branco (p.f.: 135-136 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,27 (20% AcOEt/Hexano).

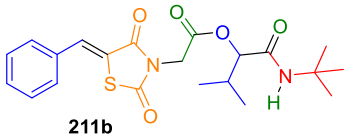
FT-IR (ATR): v 3297, 3085, 2968, 1749, 1682, 1651, 1607, 1556, 1450, 1403, 1366, 1326, 1291, 1194, 1148, 951, 796, 760, 683, 663 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (s, 1H); 7,54–7,45 (m, 5H); 5,94 (s, 1H); 4,59 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 1,40 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 167,6; 165,5; 165,1; 164,9; 135,5; 132,8; 131,1; 130,4; 129,4; 120,6; 64,1; 51,7; 42,1; 28,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{18}H_{20}N_2NaO_5S^+$: 399,0985 $[M+Na]^+$; encontrado 399,0978.

1-(*terc*-butilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato (**211b**)



211b

211b foi obtido a partir de ácido carboxílico **209a** (0,25 mmol; 0,066 g), isobutiraldeído (0,25 mmol; 0,023 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,25 mmol; 0,028 mL), em 94% de rendimento (0,0981 g) como um sólido branco (p.f.: 107-108 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,23 (20% AcOEt/Hexano).

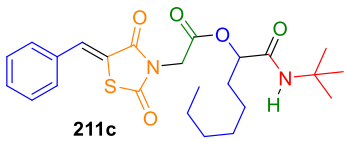
FT-IR (ATR): v 3311, 2964, 1743, 1687, 1658, 1613, 1548, 1449, 1406, 1365, 1331, 1208, 1152, 985, 955, 855, 768, 688 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H); 7,57–7,45 (m, 5H); 5,87 (s, 1H); 5,03 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,66–4,53 (m, 2H); 2,34 (heptd, *J* = 7,0, 3,7 Hz, 1H); 1,38 (s, 9H); 0,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H); 0,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 167,7; 167,4; 165,6; 164,9; 135,3; 132,8; 131,1; 130,4; 129,4; 120,5; 79,7; 51,6; 42,2; 30,3; 28,6; 18,8; 16,3 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{21}H_{26}N_2NaO_5S^+$: 441,1455 $[M+Na]^+$; encontrado 441,1449.

1-(*terc*-butilamino)-1-oxooctan-2-il (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato (**211c**)



211c

211c foi obtido a partir de ácido carboxílico **209a** (0,25 mmol; 0,066 g), heptanal recém-destilado (0,25 mmol; 0,035 mL) e isocianeto de *terc*-butila (0,25 mmol; 0,028 mL), em 54% de rendimento (0,063 g) como um sólido branco (p.f.: 103-104 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (5% de AcOEt/Hexano a 20% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,38 (10% AcOEt/Hexano).

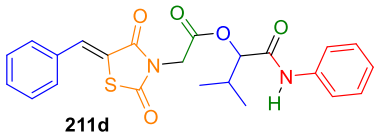
FT-IR (ATR): v 3279, 3090, 2955, 2925, 2855, 1744, 1691, 1656, 1613, 1562, 1449, 1408, 1366, 1218, 1150, 1067, 956, 765, 687 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (s, 1H); 7,56–7,44 (m, 5H); 5,89 (s, 1H); 5,12 (dd, *J* = 6,9, 4,6 Hz, 1H); 4,61–4,52 (m, 2H); 1,88–1,78 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,31–1,22 (m, 8H); 0,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 168,0; 167,6; 165,6; 165,0; 135,3; 132,9; 131,0; 130,4; 129,4; 120,6; 75,9; 51,5; 42,3; 31,6; 31,6; 28,8; 28,6; 24,4; 22,5; 14,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{24}H_{32}N_2NaO_5S^+$: 483,1924 $[M+Na]^+$; encontrado 483,1938.

3-metil-1-oxo-1-(fenilamino)butan-2-il (*Z*)-2-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)acetato (**211d**)



211d foi obtido a partir de ácido carboxílico **209a** (0,25 mmol; 0,066 g), isobutiraldeído (0,25 mmol; 0,023 mL) e isocianeto de fenila (0,25 mmol; 0,026 mL), em 76% de rendimento (0,083 g) como um sólido branco (p.f.: 140-142 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 40% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,32 (20% AcOEt/Hexano).

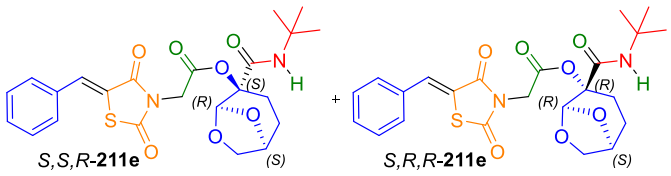
FT-IR (ATR): v 3271, 3050, 2976, 2955, 1741, 1690, 1665, 1598, 1542, 1490, 1445, 1410, 1381, 1325, 1297, 1216, 1148, 1109, 982, 954, 765, 747, 686 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,56–7,45 (m, 5H); 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,15 (tt, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H); 5,29 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 4,76 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H); 4,60 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H); 2,46 (heptd, *J* = 6,9, 3,5 Hz, 1H); 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 168,1; 166,6; 166,0; 164,8; 137,2; 135,9; 132,7; 131,2; 130,5; 129,4; 129,0; 124,7; 120,2; 120,2; 79,5; 42,3; 30,6; 18,9; 16,4 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{22}N_2NaO_5S^+$: 461,1142 $[M+Na]^+$; encontrado 461,1161.

α-aciloxiamida (**211e**)



211e foi obtido a partir de ácido carboxílico **209a** (0,25 mmol; 0,066 g), Cireno (0,25 mmol; 0,026 mL) isocianeto de *terc*-butila (0,25 mmol; 0,028 mL), em 65% de rendimento (0,077 g) como um sólido branco (p.f.: 140-142 ºC) após cromatografia em coluna de sílica gel (30% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,31 (50% AcOEt/Hexano). A *dr* (60:40) de **211e** foi determinado pelo espectro de RMN de ^1H.

FT-IR (ATR): v 3403, 2972, 2898, 1738, 1683, 1610, 1520, 1449, 1390, 1367, 1327, 1217, 1147, 1132, 1107, 1043, 1015, 999, 976, 946, 921, 891, 838, 790, 763, 733, 684 cm^{-1}.

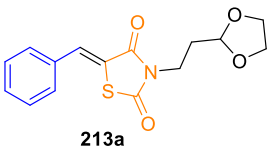
RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$, proporção de diastereoisômeros (*S*,*S*,*R*:*S*,*R*,*R*) = 60:40): δ 7,95 (***S*,*S*,*R*-211e**, s, 0,60H); 7,94 (***S*,*R*,*R*-211e**, s, 0,40H); 7,54–7,43 (m, 5H); 6,42 (***S*,*S*,*R*-211e**, s, 0,60H); 6,14 (***S*,*R*,*R*-211e**, s, 0,40H); 5,89 (***S*,*S*,*R*-211e**, s, 0,60H); 5,53 (***S*,*R*,*R*-211e**, s, 0,40H); 4,69–4,44 (m, 3H); 3,99 (***S*,*S*,*R*-211e**, d, *J* = 7,3 Hz, 0,60H); 3,92 (***S*,*R*,*R*-211e**, d, *J* = 7,1 Hz, 0,40H); 3,89–3,82 (m, 1H);

2,59 (***S,R,R*-211e**, ddd, *J* = 13,6, 6,0, 1,4 Hz, 0,40H); 2,35–2,28 (***S,R,R*-211e**, m, 0,40H); 2,18–2,00 (m, 3H); 1,85–1,76 (***S,S,R*-211e**, m, 0,60H); 1,74–1,68 (m, 4H); 1,65–1,58 (***S,S,R*-211e**, m, 0,60H); 1,52 (***S,S,R*-211e**, d, *J* = 8,9 Hz, 0,60H); 1,38 (***S,R,R*-211e**, d, *J* = 2,1 Hz, 1,20H); 1,37 (***S,S,R*-211e**, s, 3,60H); 1,34 (***S,S,R*-211e**, s, 5,40H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$, mistura complexa de ***S,S,R*-211e**/***S,R,R*-211e**: δ 167,5; 167,2; 167,1; 166,7; 165,5; 165,4; 165,2; 164,7; 134,9; 134,7; 133,1; 133,0; 130,8; 130,7; 130,3; 130,3; 129,3; 129,3; 121,0; 120,9; 100,6; 99,1; 82,4; 80,9; 73,9; 73,4; 68,2; 67,8; 51,7; 51,5; 42,3; 31,0; 28,9; 28,8; 28,6; 28,5; 27,5; 25,3; 24,9 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{23}H_{27}N_2O_7S^+$: 475,1533 $[M+H]^+$; encontrado 475,1554.

5.5.7 Síntese do (*Z*)-3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona (213a)



213a

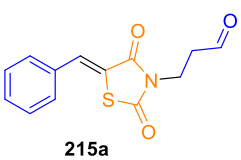
Empregando um balão de reação (25 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: **174a** (1,80 mmol; 0,369 g) e K_2CO_3 anidro (2,00 mmol; 0,276 g) em DMF (10,0 mL). Em seguida, acetal de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (**211**) (2,00 mmol; 0,234 mL) foi adicionado gota a gota à mistura reacional sob agitação. A mistura foi mantida sob agitação a 80 °C durante 18 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e água destilada (25 mL) foi adicionada. O produto bruto foi extraído com AcOEt (3x25 mL). A fase orgânica foi combinada e lavada com água destilada (5x25 mL) e salmoura (50 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O produto **213a** foi obtido em 67% de rendimento (0,368 g) como um sólido branco (p.f.: 270-272 °C), e utilizado na próxima etapa sem nenhuma purificação adicional.[367]

FT-IR (ATR): v 3998, 3054, 3017, 1666, 1617, 1535, 1444, 1305, 1221, 1017, 917, 766, 681 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (s, 1H); 7,54–7,50 (m, 2H); 7,50–7,45 (m, 2H); 7,46–7,40 (m, 1H); 4,96 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H); 3,98–3,95 (m, 2H); 3,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,85–3,81 (m, 2H); 2,09 (td, *J* = 6,8, 4,3 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 167,9; 166,3; 133,5; 133,3; 130,4; 130,2; 129,2; 129,2; 121,6; 102,4; 65,0; 37,1; 31,3 ppm.

5.5.8 Síntese do (*Z*)-3-(5-benzilideno-2,4-dioxotiazolidin-3-il)propanal (215a)



215a

Empregando um balão de reação (10 mL), foram adicionados os seguintes reagentes: **174a** (1,92 mmol; 0,583 g) e em HCl 2 M (5,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 48 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e água destilada (5 mL) foi adicionada. O produto bruto foi extraído com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi combinada e lavada com salmoura (20 mL), seca com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica gel (10% de AcOEt/Hexano a 50% de AcOEt/Hexano). R_F = 0,63 (30% AcOEt/Hexano), proporcionando o produto **215a** em 37% de rendimento (0,095 g) como um sólido amarelo claro. Dado a instabilidade desse produto, foi utilizado imediatamente nas reações de GBB.[369]

Capítulo V

2-Amino-5-arilideno-tiazol-4-onas: Novos *insights* da síntese de micro-ondas, atividades de fitotoxicidade e híbridos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina

1. Revisão bibliográfica

1.1 2-Amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas

Os compostos heterocíclicos desempenham um papel crucial na descoberta de novos fármacos devido à sua presença frequente em produtos naturais e às suas propriedades biológicas inerentes.[406] Entre estes, os heterociclos contendo enxofre ocupam um lugar especial devido às suas ações únicas e às propriedades farmacológicas aprimoradas, incluindo maior lipofilicidade, biodisponibilidade e estabilidade metabólica.[407]

Um exemplo notável é a rodanina (2-tioxo-4-tiazolidinona), foco de estudo do capítulo IV, na síntese de 5-arilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona (**173**), que tem sido amplamente utilizada na descoberta de fármacos.[263] Esse núcleo apresenta uma estrutura heterocíclica de cinco membros com átomos de enxofre e nitrogênio posicionados nas localizações 1 e 3, respectivamente (Figura 116.a).[408]

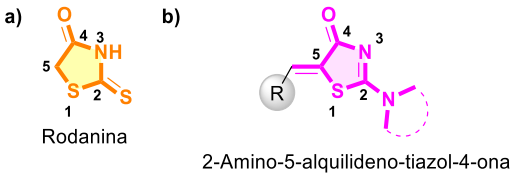
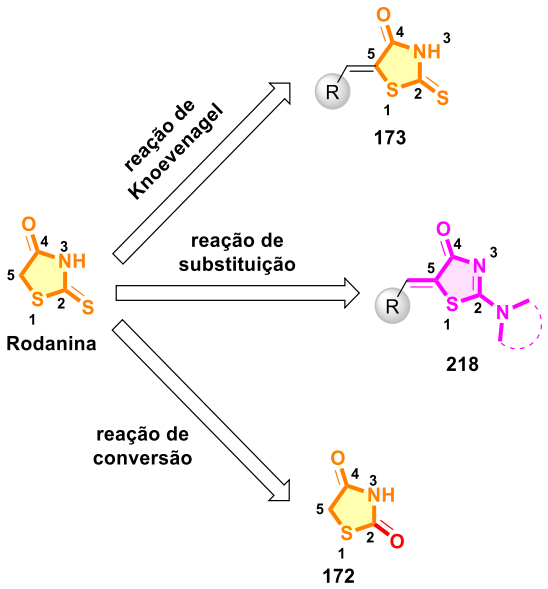


Figura 116. Estrutura de **a)** rodanina e **b)** derivados de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona.

Como o núcleo da rodanina fornece uma ampla gama de aplicações na Química Medicinal, diversas modificações estruturais têm sido motivadas para a obtenção de uma vasta coleção de moléculas com potencial atividade biológica.[409] As principais reações realizadas com esse núcleo incluem: reação de Knoevenagel no grupo metileno ativado na posição C-5 com compostos carbonílicos (veja capítulo IV); reação de substituição por ataque nucleofílico ao grupo tioxo na posição 2 por aminas alifáticas; e reação de conversão do grupo tioxo em um grupo oxo (Esquema 118).[288]

[406] Pemawat, G.; Bhatnagar, A.; Khangarot, R. K. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2024**, *21*, 346.
[407] Kapoor, K.; Kaur, N.; Sohal, H. S.; Kaur, M.; Singh, K.; Kumar, A. *Polycycl. Aromat. Compd*. **2024**, *2024*, 1.
[408] Mousavi, S. M.; Zarei, M.; Hashemi, S. A.; Babapoor, A.; Amani, A. M. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2019**, *47*, 1132.
[409] Tomašić, T.; Peterlin Mašič, L. *Expert Opin. Drug Discov*. **2012**, *7*, 549.



Esquema 118. Derivados de rodanina obtidos por meio de diferentes reações no núcleo de rodanina.

Dentre os derivados da rodanina, destacam-se as 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas (Figura 116.b), conhecidas por sua ampla variedade de atividades biológicas.[410] Essas incluem propriedades como agente cardiotônico,[411] anti-inflamatório,[412] antimicrobiano,[413] e agente apoptótico.[414] Além disso, alguns derivados desempenham funções específicas, como inibidores da peroxidação lipídica,[415] xantina oxidase[416] e proteína quinase (Figura 117).[417]

1.2 Síntese dos derivados de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona

Várias rotas e métodos foram desenvolvidos para sintetizar os derivados de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona **218** (Esquema 119).[286] Dentre elas, destaca-se a **Rota i** que envolve uma condensação de Knoevenagel entre um aldeído (**2**) e rodanina (**171**), levando ao intermediário 5-alquilideno-rodanina (**173**), que então sofre uma reação de substituição do átomo de enxofre pelo

[410] a) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652. b) Trotsko, N. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *22*, 11533.
[411] Andreani, A.; Rambaldi, M.; Locatelli, A.; Bossa, R.; Galatulas, I.; Salvatore, G. Antitumor *In vivo* **1994**, *8*, 1031.
[412] Song, Y.; Connor, D. T.; Doubleday, R.; Sorenson, R. J.; Sercel, A. D.; Unangst, P. C.; Roth, B. D.; Gilbertsen, R. B.; Chan, K.; Schrier, D. J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D. A.; Dyer, R. D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1151.
[413] Jukič, M.; Dordevic, A.; Lazarević, J.; Gobec, M.; Šmelcerović, A.; Anderluh, M. *Mol. Divers.* **2013**, *17*, 773.
[414] Bathula, C.; Tripathi, S.; Srinivasan, R.; Jha, K. K.; Ganguli, A.; Chakrabarti, G.; Singh, S.; Munshi, P.; Sen, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8053.
[415] Zvezdanovic, J.; Daskalova, L.; Yancheva, D.; Cvetkovic, D.; Markovic, D.; Anderluh, M.; Smelcerovic, A. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 945
[416] Smelcerovic, Z.; Veljkovic, A.; Kocic, G.; Yancheva, D.; Petronijevic, Z.; Anderluh, M.; Smelcerovic, A. *Chem. Biol. Interact.* **2015**, *229*, 73.
[417] Bourahla, K.; Guihéneuf, S.; Limanton, E.; Paquin, L.; Le Guével, R.; Charlier, T.; Rahmouni, M.; Durieu, E.; Lozach, O.; Carreaux, F.; Meijer, L.; Bazureau, J. P. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 1086.

nitrogênio na presença de aminas (**183**). Alternativamente, o átomo de enxofre do grupo tiocarbonila é primeiramente substituído por uma amina (**183**), seguido por uma reação de condensação de Knoevenagel com um aldeído (**2**), levando ao produto almejado (**218**) pela **Rota ii**. Outra abordagem (**Rota iii**) consiste na obtenção do composto **218** pela ativação da ligação tioxo, por meio da formação de um intermediário tioéter, que permite a subsequente reação de substituição pelo grupo amino.[410]

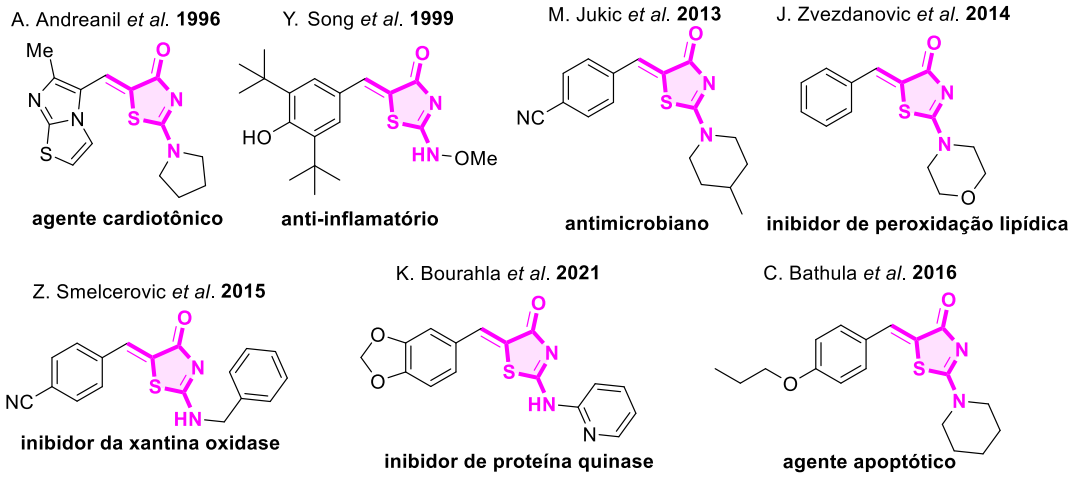
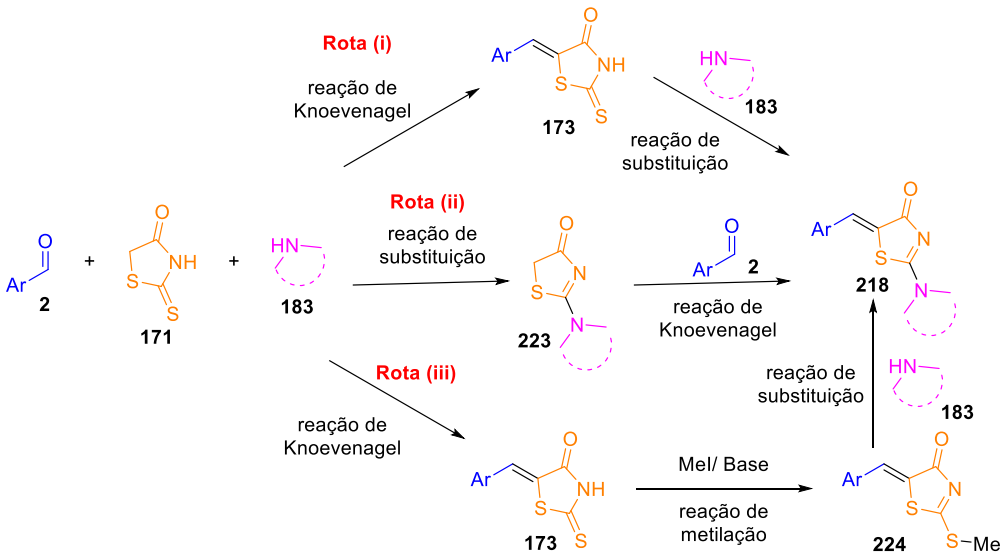


Figura 117. Moléculas selecionadas, biológica e medicinalmente ativas, contendo o núcleo de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona.



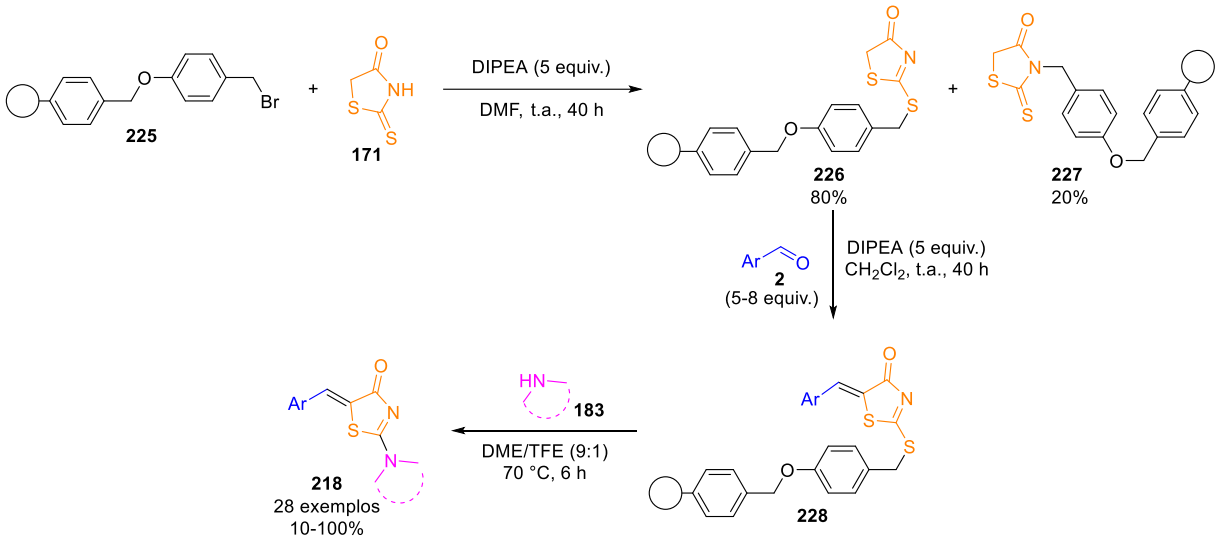
Esquema 119. Diferentes rotas de síntese para 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona partindo de rodanina, adaptado da *ref.* 286.

A metodologia preferível para a síntese dos derivados de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona (**218**) é por meio de uma reação de três componentes, processo *one-pot* que envolve, normalmente, a

condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos (**2**) e rodanina (**171**), seguida pela substituição do enxofre tiocarbonilíco por aminas primárias ou secundárias (**183**) na mesma mistura reacional. Conforme já abordado nos capítulos anteriores, as reações multicomponentes (RMCs) representam abordagens altamente eficientes, economizando tempo e energia.[418]

Algumas metodologias descritas na literatura para a síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218**) utilizam reações em fase sólida, como aquelas empregando a resina de bromo-Wang ((bromometil)fenoximetil poliestireno) em DMF sob condições básicas (Esquema 120).[419] Inicialmente, a rodanina (**171**) foi carregada na resina (**225**) para formar um intermediário de tioéter (**226**) com um rendimento de 80%, embora tenha sido observada a formação de um subproduto (**227**) devido a uma reação de *N*-alquilação da resina com um rendimento de 20%. Apesar dessa limitação, as etapas subsequentes impactaram apenas no composto de tioéter (**226**), enquanto o subproduto (**227**) permaneceu ancorado no suporte sólido.

Posteriormente, a resina foi submetida a uma reação de condensação de Knoevenagel, utilizando um excesso de aldeído (**2**) durante 40 horas, seguida por uma reação de clivagem mediada por amina (**183**), formando o produto desejado (**218**). Os autores relataram que apenas os isômeros *Z* foram obtidos como produtos principais. Além disso, reações de curta duração resultaram em conversões incompletas, enquanto tempos de reação prolongados favoreceram a formação de um produto secundário (**229**) (Figura 118).



Esquema 120. Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em fase sólida.

[418] a) Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400153. b) de Lima, H.; das Neves, G.; Gonçalves, I.; Merlo, A.; Eifler-Lima, V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2024**, *35*, 1.
[419] Pulici, M.; Quartieri, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2387.

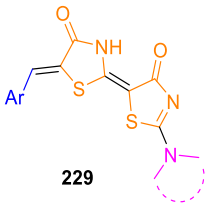
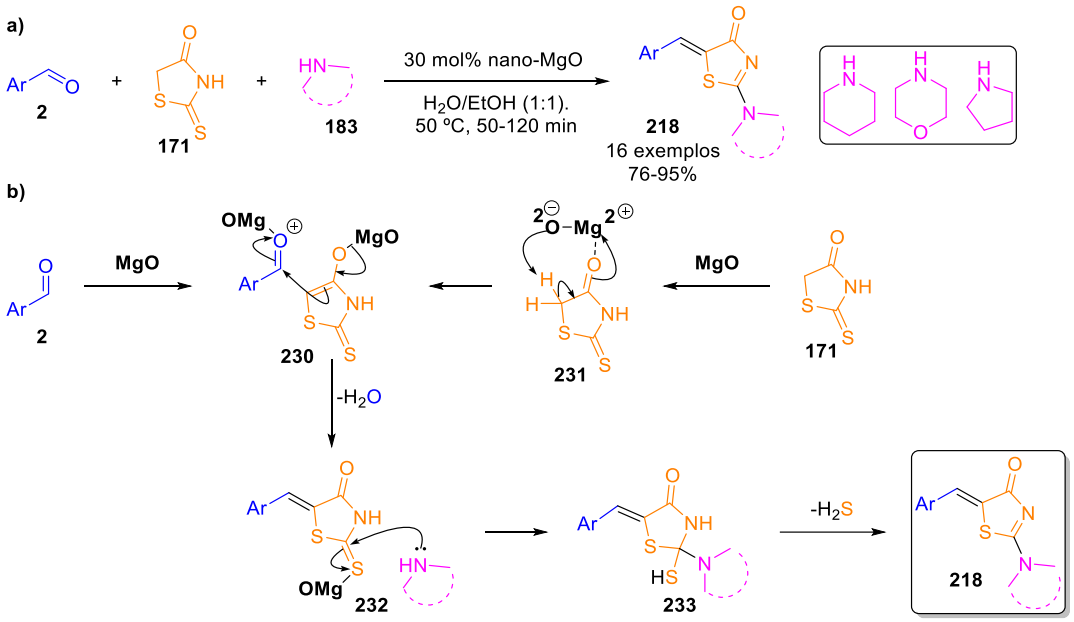


Figura 118. Estrutura de um possível produto secundário (**229**).

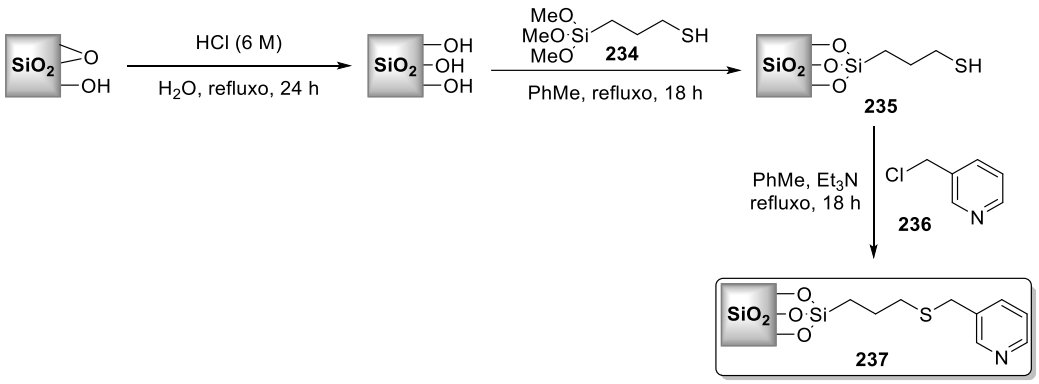
Outras abordagens para a síntese de **218** incluem o uso de catalisadores heterogêneos, como nanopartículas de MgO.[420] Shariati e Baharfar reportaram o uso desse catalisador em um protocolo baseado em reação de três componentes, envolvendo aldeídos aromáticos (**2**), rodanina (**171**) e aminas secundárias (**183**). A metodologia resultou em rendimentos de bons a excelentes (76-95%), sob condições de reação simples e com tempos curtos de reação (Esquema 121.a). Os autores propuseram um mecanismo baseado em dados experimentais, que se inicia com a condensação de Knoevenagel entre o aldeído (**2**) e a rodanina (**171**), uma vez que o intermediário 5-arilidenotiazol-4-ona (**173**) foi isolado nos primeiros minutos da reação. Essa reação prossegue por meio de uma dupla ativação promovida pelas nanopartículas de MgO, que possuem sítios ácidos de Lewis (Mg^{2+}), sítios básicos de Lewis (O^{2-}/O^{-}) e bases de Brønsted (-OH). Nesse contexto, o grupo metileno da rodanina é ativado pelo sítio básico, enquanto o oxigênio do grupo carbonílico do aldeído é ativado pelo sítio ácido, facilitando a formação do produto (Esquema 121.b). É importante destacar que o uso de aldeídos alifáticos não foi eficaz, visto que não foi isolado o produto esperado.



Esquema 121. a) Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob a catálise heterogênea de nanopartículas de MgO. **b)** Proposta de mecanismo.

[420] Shariati, N.; Baharfar, R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 337.

Mukhopadhyay e Ray desenvolveram uma nova metodologia utilizando o derivado piridínico suportado em sílica (**237**) para a síntese de 2-amino-5-alquilidenotiazol-4-onas (**218**) a partir de cetonas (**2**), rodanina (**171**) e aminas (**183**) (Esquema 122).[421] Esse método é notável por ser o primeiro relato do uso de cetonas na síntese desses compostos, em contraste com os aldeídos tradicionalmente utilizados em protocolos anteriores. A abordagem demonstrou bons resultados com cetonas alifáticas, cetonas aromáticas/heteroaromáticas, contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons, além de ser eficaz para aminas secundárias cíclicas e acíclicas, bem como para aminas primárias (Esquema 123.a).



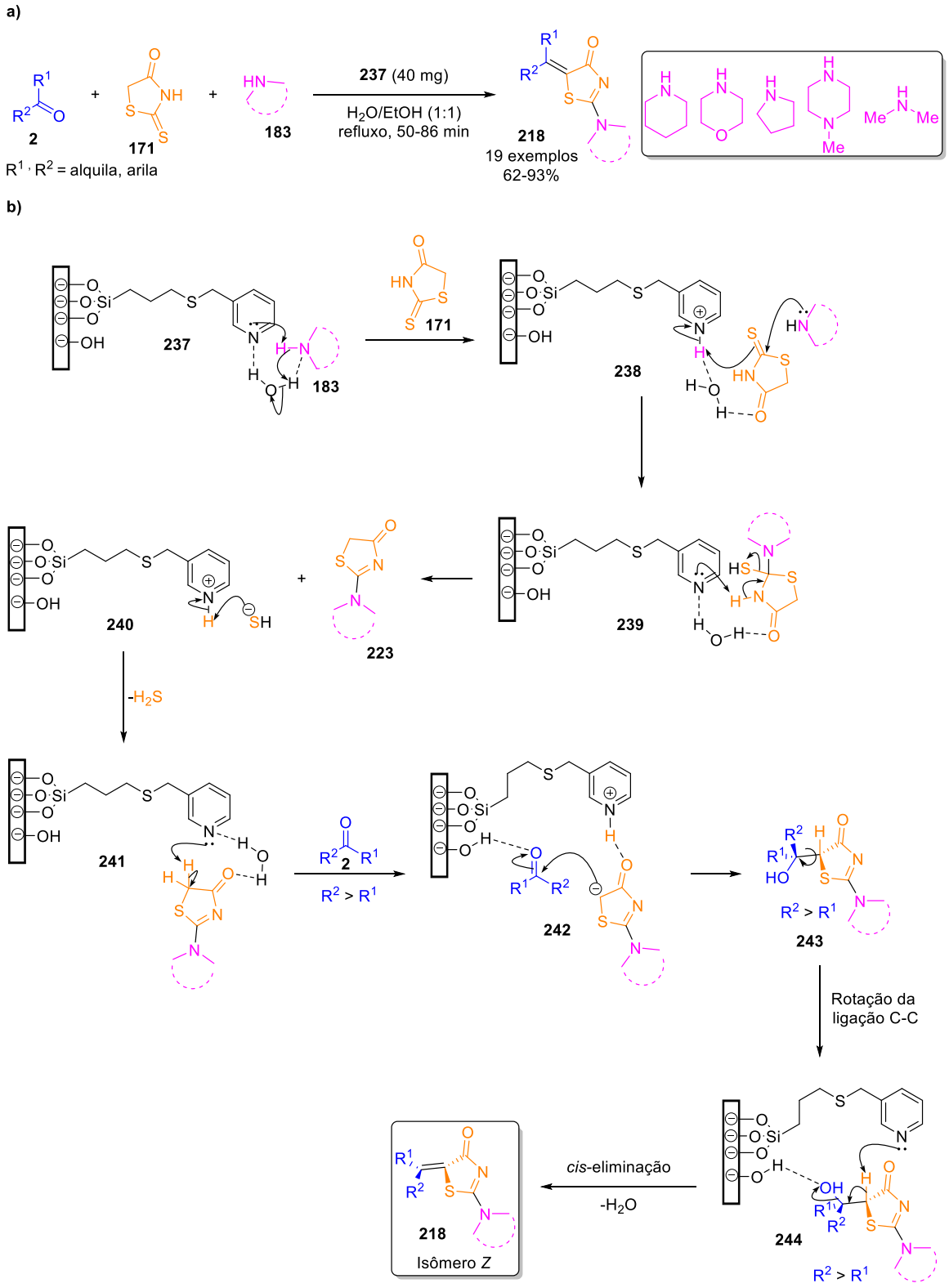
Esquema 122. Síntese do catalisador de piridina suportado em sílica (**237**), adaptado da *ref.* 421.

O uso de cetonas em condições tradicionais, geralmente, resulta no composto **223** (Figura 119), devido à sua menor eletrofilicidade.[422] Para superar essa limitação, condições como altas temperaturas, bases fortes e tempos prolongados de reação são empregadas, embora tais ajustes frequentemente favoreçam reações de autocondensação aldólica ou outros subprodutos indesejados.[423] Os autores mencionam que o emprego do catalisador heterogêneo de piridina suportada por sílica evitou os efeitos prejudiciais da piridina isolada, combinando o efeito cooperativo entre a sílica (sítios ácidos) e a base orgânica. Nesse processo, os autores observaram também que a condensação da rodanina (**171**) com a amina (**183**) precedeu a condensação de Knoevenagel, conforme confirmado pelos espectros de RMN de ^{1}H do produto isolado ao interromper a reação após alguns minutos. Esse comportamento contrasta com o observado normalmente para aldeídos, em que a condensação de Knoevenagel é a etapa inicial, seguida pela substituição do grupo tiocarbonila pelo grupo amino.

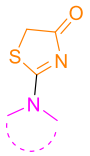
Uma versão adaptada do mecanismo é apresentada no Esquema 123.b, destacando o papel crucial da água na formação de múltiplas ligações de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio do catalisador e as moléculas orgânicas. Dessa forma, a água atua como uma ponte entre as fases homogênea e heterogênea. O grupo piridina do catalisador desempenha uma função dual, agindo como aceptor ou doador de prótons durante as etapas de adição nucleofílica da amina ao carbono eletrofílico do grupo tiocarbonila (**238**). Além disso, os grupos silanol presentes na superfície da sílica coordenam-

[421] Mukhopadhyay, C.; Ray, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7936.
[422] Lee, S.; Bae, H. Y.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12162.
[423] Comisar, C. M.; Savage, P. E. *Green Chem.* **2004**, *6*, 227.

se ao oxigênio do grupo carbonila (**242**), aumentando significativamente a eletrofilicidade da cetona. Por fim, a formação do isômero *Z* é explicada por um mecanismo de eliminação *cis* (**244**), garantindo a obtenção do produto desejado com alta seletividade.



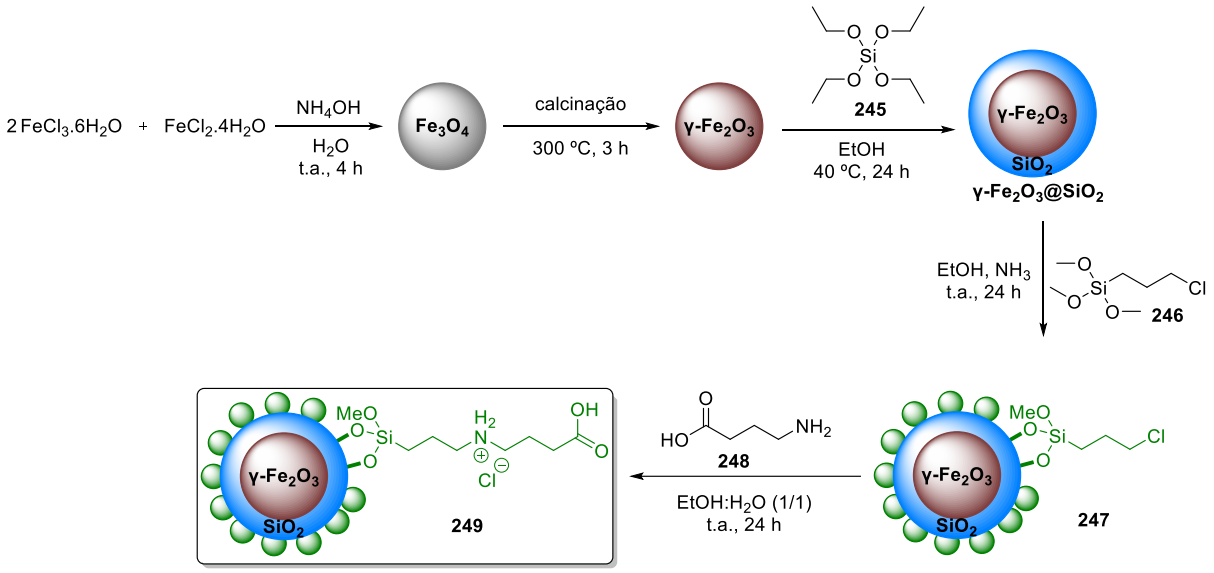
Esquema 123. a) Síntese de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona sob catálise heterogênea de derivado piridínico suportado em sílica. **b)** Proposta de mecanismo adaptado da *ref*. 421.



223

Figura 119. Estrutura do composto **223** comum em condições de reações com cetonas.

Em um trabalho mais recente, Mohammadi e Shaterian também exploraram o uso de derivados de cetonas (como ciclohexanona e indolonas) em conjunto com ácido γ-aminobutírico hidroclorado imobilizado em nanopartículas superparamagnéticas (**249**) como um novo nanocatalisador heterogêneo.[424] Esse nanocatalisador foi sintetizado por meio de um método de coprecipitação química, no qual Fe_3O_4 foi convertido em γ-Fe_2O_3 por calcinação. Em seguida, γ-Fe_2O_3 foi revestido com ortossilicato de tetraetila (**245**). Posteriormente, γ-Fe_2O_3@SiO_2 foi funcionalizado com (3-cloropropil)trimetoxisilano (**246**), seguido pela reação subsequente com ácido γ-aminobutírico (**248**), fornecendo o catalisador superparamagnético **249** (Esquema 124).

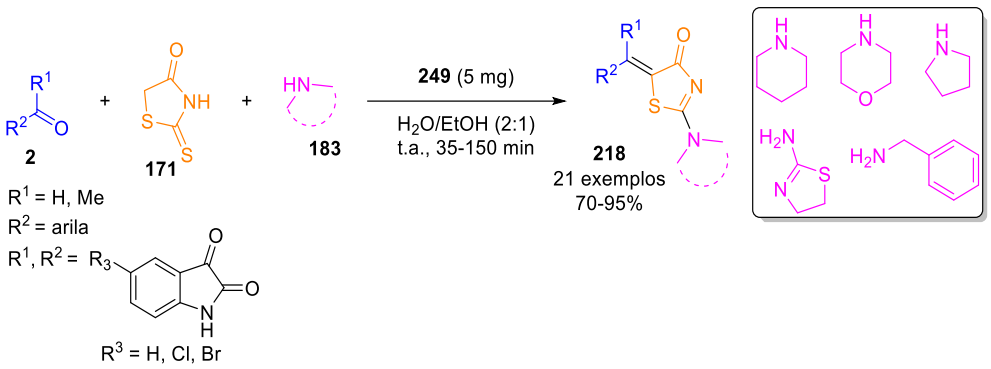


Esquema 124. Síntese do nanocatalisador superparamagnético **249**, adaptado da *ref.* 424.

O catalisador demonstrou alta eficiência, atribuída à presença de sítios ácidos e básicos. Essa metodologia também foi eficaz para aldeídos aromáticos e permitiu o uso de aminas secundárias, como morfolina, piperidina e pirrolidina, além de aminas primárias, como benzilamina e 4,5-diidrotiazol-2-amina (Esquema 125). O procedimento apresentou diversas vantagens, incluindo a facilidade de recuperação do catalisador por meio de um ímã externo diretamente da mistura reacional, permitindo o reuso em múltiplos ciclos catalíticos (cinco reutilizações), sem perdas significativas nos rendimentos. Adicionalmente, a abordagem utiliza solventes sustentáveis, como misturas aquosas-etanol, e destaca-

[424] Mohammadi, H.; Shaterian, H. R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 479.

se por suas condições de reação simples, rendimentos de bons a moderados, e tempos reacionais curtos.

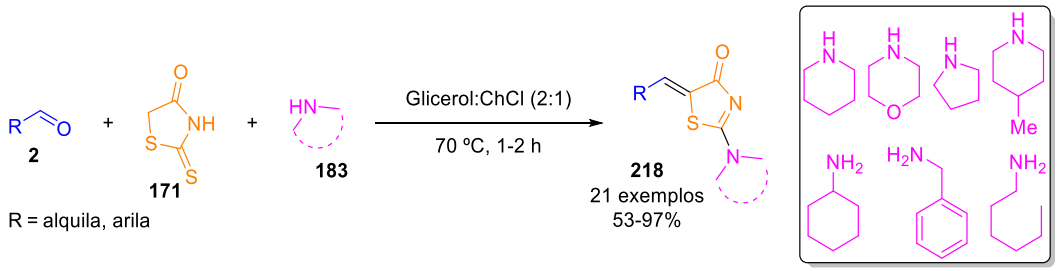


Esquema 125. Síntese de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona sob a catálise heterogênea de γ-Fe_2O_3@SiO_2.

No entanto, observa-se que esses métodos apresentam alguns desafios, tais como a síntese complexa de catalisadores, longos tempos de reação e dificuldades relacionadas à pureza do produto. Como alternativa promissora, o uso de líquidos iônicos, especificamente os solventes eutéticos profundos (DES) à base de glicerol e cloreto de colina (glicerol:ChCl), têm se mostrado eficazes ao proporcionar condições de reação mais simples e sustentáveis, alinhadas com os princípios da Química Verde.[425] Os DESs possuem propriedades físico-químicas atrativas, como baixa volatilidade, alta polaridade, boa reciclabilidade, facilidade de operação, caráter ecologicamente amigável e excelente estabilidade térmica e química. Além disso, apresentam uma fácil escalabilidade, tornando-se uma alternativa vantajosa em comparação aos catalisadores tradicionais.[426]

Posto isso, Azizi e colaboradores relataram o uso do DES de glicerol:ChCl na reação multicomponente de aldeídos (alquílicos, arílicos e heteroarílicos) com uma grande variedade de aminas primárias e secundárias, gerando produtos com rendimentos de moderados a excelentes (53-97%) (Esquema 126).[427] Por outro lado, aldeídos alifáticos, como o octanal, forneceram rendimentos moderados, enquanto cetonas, como a acetofenona, não resultaram na formação dos derivados de rodanina (**218**), nas mesmas condições reacionais. O emprego de temperatura (70 ºC) tornou-se necessário, visto que foi observada baixa reatividade à temperatura ambiente, atribuída à alta viscosidade do DES. Destaca-se ainda que o catalisador foi reutilizado com sucesso, sem perda da atividade catalítica, por cinco ciclos reacionais.

[425] a) Kim, K. H.; Mottiar, Y.; Jeong, K.; Tran, P. H. N.; Tran, N. T.; Zhuang, J.; Kim, C. S.; Lee, H.; Gong, G.; Ko, J. K.; Lee, S.-M.; Kim, S. Y.; Shin, J. Y.; Jeong, H.; Song, H. K.; Yoo, C. G.; Kim, N.-K.; Mansfield, S. D. *Green Chem.* **2022**, *24*, 9055. b) Paparella, A. N.; Messa, F.; Dilauro, G.; Troisi, L.; Perrone, S.; Salomone, A. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202203438. c) Zhao, D.; Liu, Y.; Li, Y.; Chen, Y. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 22054. d) Wang, Y.; Zhu, H.; Qiao, M.; Luo, Y. *Int. J Biol. Macromol.* **2024**, *257*, 128714.
[426] a) Tang, B.; Row, K. H. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1427. b) van Osch, D. J. G. P.; Parmentier, D.; Dietz, C. H. J. T.; van den Bruinhorst, A.; Tuinier, R.; Kroon, M. C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11987. c) Tiecco, M.; Alonso, D. A.; Ñíguez, D. R.; Ciancaleoni, G.; Guillena, G.; Ramón, D. J.; Bonillo, A. A.; Germani, R. *J. Mol. Liq.* **2020**, *313*, 113573. d) Alonso, D. A.; Burlingham, S.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Ramón, D. J.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 4065.
[427] Azizi, N.; Qomi, M.; Asghari, M.; Farhadi, E. *Sustain. Chem. Pharm.* **2021**, *22*, 100457.



R = alquila, arila

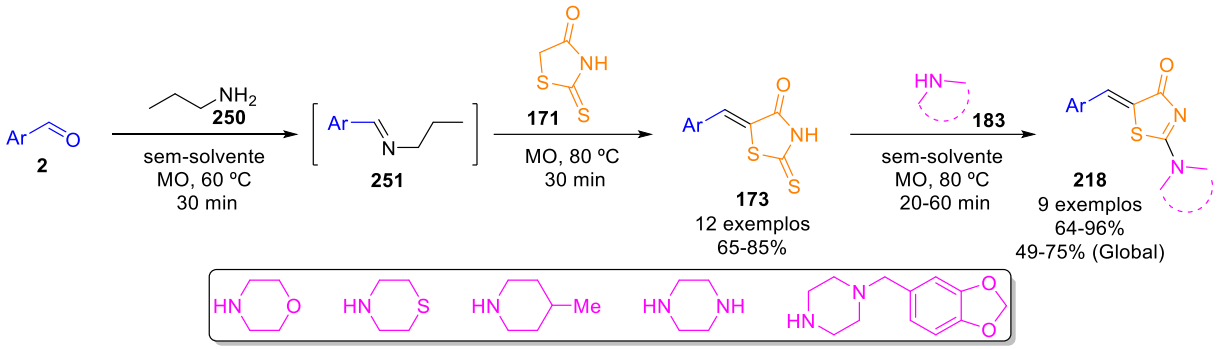
Esquema 126. Síntese de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas sob a catálise do DES de glicerol:ChCl.

Observa-se que alguns desses métodos apresentam limitações, como tempos de reação prolongados e processos experimentais trabalhosos. Uma forma de contornar alguns desses limites é o uso do equipamento de micro-ondas. O aquecimento por irradiação de micro-ondas tem revolucionado a síntese orgânica, permitindo controle preciso sobre temperatura, pressão e tempo de reação. Isso resulta em maior eficiência, taxas reacionais aceleradas e melhores rendimentos dos produtos.[428]

Utilizando essa técnica, Bourahla e colaboradores desenvolveram um método eficiente, sem solvente, para a obtenção de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218**), empregando aquecimento por micro-ondas (Esquema 127).[429] Inicialmente, os aldeídos aromáticos foram postos para reagir com propilamina (**250**) a 60 °C durante 30 minutos, formando *in situ* os intermediários de aldiminas aromáticas (**251**) correspondentes. Em seguida, esses intermediários foram submetidos à condensação de Knoevenagel pela adição de rodanina (**171**) à mistura reacional, que foi novamente aquecida com micro-ondas a 80 °C por mais 30 minutos. Após a reação, a mistura bruta foi lavada com acetato de etila (AcOEt) ou etanol (EtOH) gelados, isolando as (*Z*)-5-arilideno-rodaninas (**173**) em rendimentos de moderados a bons (65-85%). Posteriormente, esses derivados foram convertidos diretamente em 2-amino-1,3-tiazol-4(5*H*)-onas (**218**) por uma reação de deslocamento de enxofre/nitrogênio, também com aquecimento em micro-ondas, obtendo bons rendimentos no processo final (64-96%).

[428] a) Mukhia, M.; Pradhan, K.; Biswas, K. *Curr. Microw. Chem.* **2023**, *10*, 155. b) Nigam, V.; Singh, S.; Kasana, S.; Kumar, S.; Das Kurmi, B.; Das Gupta, G.; Patel, P. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202402171. c) Yadav, R.; Sanduja, M.; Kumar, V.; Sharma, K.; Khan, S.; Kumar, K. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202400401. d) Devasthali, S.; Kulkarni, A.; Bhatkar, N.; Waghadhare, S. *Curr. Microw. Chem.* **2024**, *11*. https://doi.org/10.2174/0122133356347586241010083744.

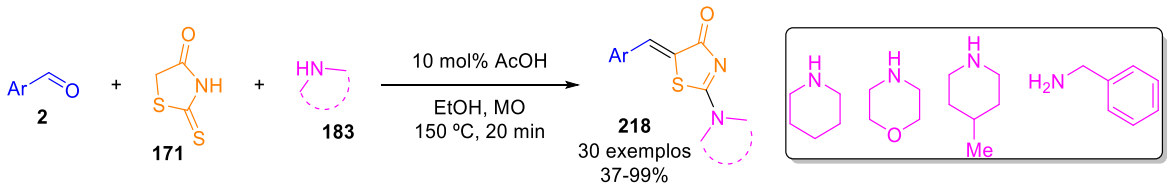
[429] Bourahla, K.; Derdour, A.; Rahmouni, M.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5785.



Esquema 127. Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em micro-ondas, em um processo *in-tandem one-pot*.

Uma metodologia rápida e direta de três componentes, sem a necessidade de isolamento de intermediários, foi reportada por Anderluh e colaboradores (Esquema 128).[430] O procedimento inicia-se com a condensação de Knoevenagel entre um aldeído aromático (**2**) e a rodanina (**171**), seguida pela substituição do enxofre tiocarbonilíco por aminas primárias ou secundárias (**183**), na mesma mistura reacional. O EtOH foi escolhido como solvente ideal, pois permitiu a obtenção de produtos puros sem a necessidade de etapas adicionais de purificação. No entanto, foi necessário o uso de um excesso de aldeído (2 equivalentes) para minimizar reações colaterais, como a reação de Cannizzaro ou processos de oxidação indesejados.

Os autores destacaram que a amina desempenha um papel duplo na reação, atuando como catalisador na condensação de Knoevenagel e como nucleófilo na etapa subsequente de substituição. Além disso, o uso de adição de AcOH como catalisador foi necessário. Com isso, os autores propuseram que a sequência reacional se inicia com a condensação de Knoevenagel, seguida pela adição da amina, resultando nos produtos desejados em um único recipiente.



Esquema 128. Síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em micro-ondas, via reação de três componentes.

Neste capítulo, objetiva-se relatar a síntese dos derivados de 2-amino-5-alquilidenotiazol-4-ona por meio de uma abordagem de reação multicomponente, envolvendo aldeídos aromáticos/heteroaromáticos, rodanina e aminas em etanol sob aquecimento por micro-ondas (MO), buscando verificar as limitações desse protocolo mediante essa estratégia. Pretende-se realizar um estudo mecanístico experimental para confirmar a rota sintética em duas etapas. Além disso, propõe-se avaliar, pela primeira vez, a fitotoxicidade desses compostos *in vitro*, utilizando um bioensaio para

[430] Anderluh, M.; Jukič, M.; Petrič, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 344.

determinar sua influência no crescimento de coleóptilos de trigo estiolados. Por fim, a metodologia será aplicada na síntese de novos híbridos com o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina.

2. Objetivos

2.1 Objetivo gerais

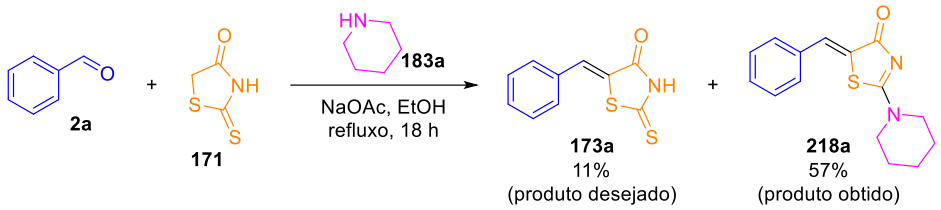
- Realizar a síntese de derivados de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas utilizando uma abordagem baseada em reação multicomponente, investigar experimentalmente o mecanismo reacional envolvido e avaliar a atividade fitotóxica dos compostos obtidos. Ademais, promover a síntese de novos híbridos contendo o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar um estudo metodológico da síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob aquecimento por micro-ondas em etanol;
- Sintetizar um acervo de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas a partir de diversos aldeídos, rodanina e aminas, verificando as possíveis limitações do protocolo;
- Verificar a fitotoxicidade de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em bioensaios de coleóptilo;
- Estudar experimentalmente o mecanismo da reação para a síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas; e
- Sintetizar novos híbridos de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas com o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina.

3. Resultados e discussão

Durante os estudos em andamento com derivados de rodanina no capítulo IV, o uso de uma combinação de piperidina com NaOAc (1,0 equiv. cada) como sistema catalítico para as reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído (**2a**) e rodanina (**171**) em etanol (EtOH) não obteve sucesso. Em vez disso, observou-se um processo de reação multicomponente, resultando em rendimentos moderados (57%) da 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-ona (**218a**), por meio de uma reação de substituição do enxofre pela piperidina (**183a**), e baixos rendimentos (11%) do produto esperado, (*Z*)-5-arilmetilideno (**173a**) (Esquema 129).



Esquema 129. Reação multicomponente de benzaldeído, rodanina e piperidina em etanol, levando diretamente a 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-ona.

Com a finalidade de confirmar a estrutura do produto majoritário **218a** obtido anteriormente, foram realizadas análises de RMN. O espectro de RMN de ^{1}H (Figura 120) atestou a formação do produto com isomeria *Z*, evidenciada por um simpleto em 7,80 ppm, integrando para um hidrogênio. Esse sinal é característico desse isômero.[429, 430] Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático aparecem como um dupleto em 6,72 ppm e um tripleto em 6,57 ppm, ambos com uma constante de acoplamento de 7,5 Hz, integrando para dois hidrogênios. Além disso, observa-se um tripleto em 3,27 ppm, integrando para um hidrogênio. Os sinais que indicam a reação de substituição do enxofre estão associados aos tripletos em 4,02 ppm e 3,58 ppm, com uma constante J = 5,5 Hz, integrando para dois hidrogênios próximos ao átomo de nitrogênio. A incorporação da molécula de piperidina é confirmada também pelos sinais correspondentes aos 6 hidrogênios presentes nos multipletos em 1,79-1,75 ppm e 1,75-1,69 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 121) confirmou o êxito da reação multicomponente, evidenciado pela ausência do sinal característico da ligação C=S em ~190 ppm e pelo aparecimento de sinais associados à amina de piperidina. Os principais sinais que caracterizam a formação da estrutura **218a** incluem um sinal em 174,6 ppm, correspondente à ligação C=N, ausente nos adutos de (*Z*)-5-arilmetilideno (**173a**); sinais entre 134,4 e 128,4 ppm, referentes aos carbonos aromáticos (ArC=C); sinais em 50,3 e 49,7 ppm, atribuídos aos carbonos ligados a átomos retiradores de elétrons, como o átomo de nitrogênio (C-N); e sinais em 26,2, 25,5 e 24,1 ppm, provenientes dos carbonos alifáticos derivados do anel de piperidina. A Tabela 28 resume as atribuições para os sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C para a molécula **218a**, com o auxílio dos espectros 2D (COSY, NOESY, HSQC e HMBC).

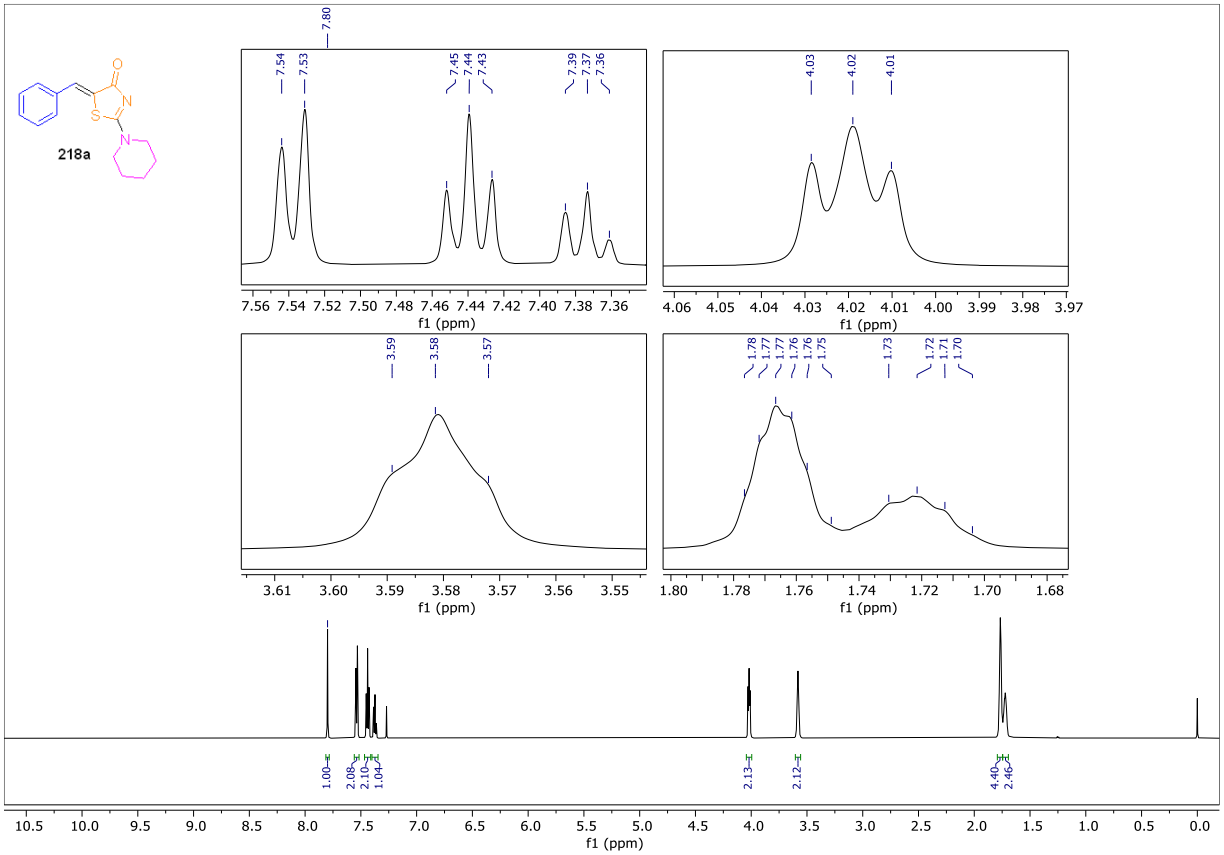


Figura 120. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.

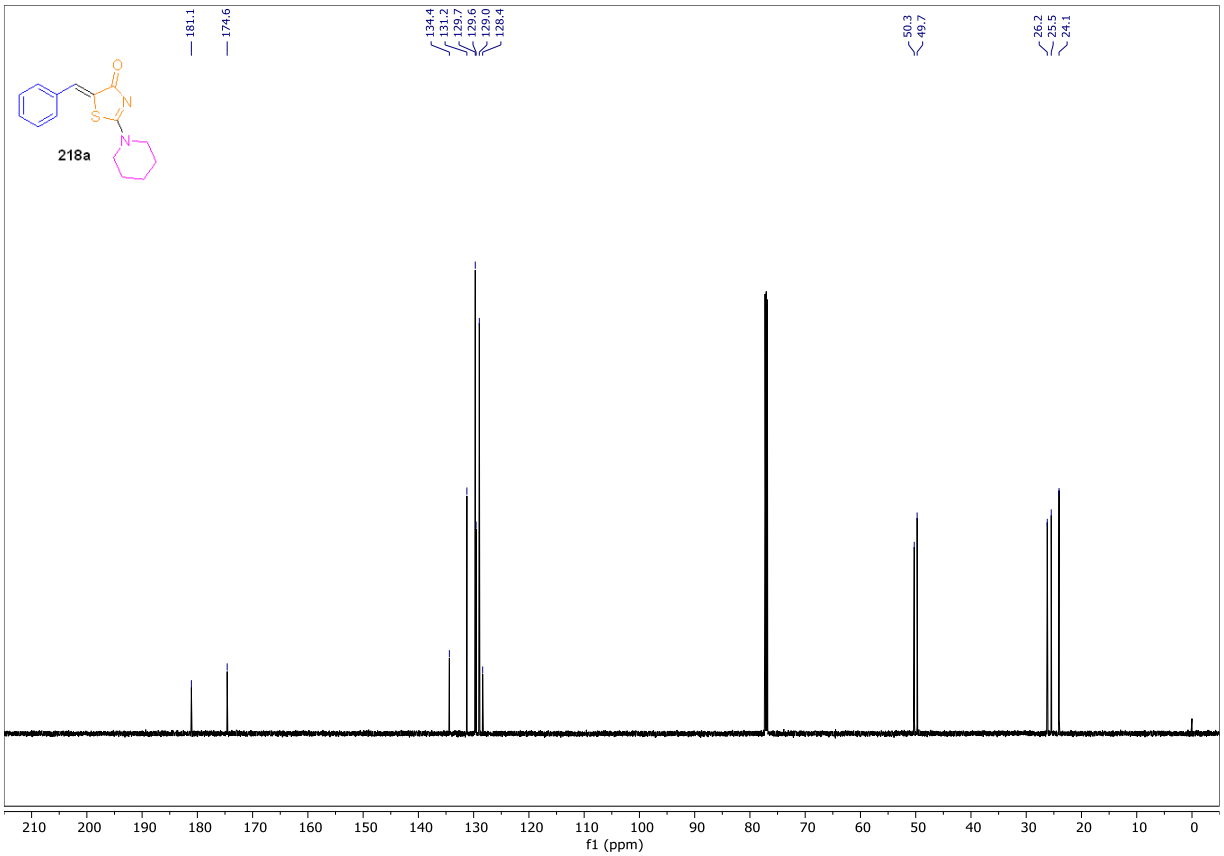
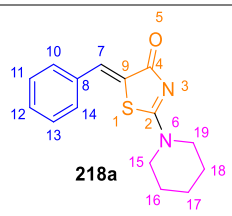


Figura 121. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.

Tabela 28. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) e RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para a molécula **218a**.



218a

Núcleo	^{1}H δ(ppm), mult., *J* (Hz), nº de H	Atribuição	^{13}C δ(ppm)	Atribuição
2	-	-	174,6	-C=N
4	-	-	181,1	-C=O
7	7,80 (s, 1H)	-HC=C	131,2	-HC=C
8	-	-	134,4	-ArC
9	-	-	128,4	-C=C
10,14	7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H)	-ArH	129,7	-ArC
11,13	7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H)	-ArH	129,0	-ArC
12	7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H)	-ArH	129,6	-ArC
15	4,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H)	$-NCH_2$	49,7	$-NCH_2$
16	1,75 – 1,69 (m, 2H)	$-CH_2$	25,5	$-CH_2$
17,18	1,79 – 1,75 (m, 4H)	$-CH_2$	26,2 e 24,1	$-CH_2$
19	3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H)	$-NCH_2$	50,3	$-NCH_2$

Dado o sucesso obtido nos capítulos anteriores com aquecimento por micro-ondas em reações multicomponentes, o foco deste trabalho é desenvolver uma metodologia concisa e identificar possíveis limitações dessa abordagem. Embora esta reação esteja bem documentada na literatura, alguns aspectos relacionados ao seu comportamento em condições de micro-ondas permanecem inexplorados.

3.1 Estudo metodológico

Inicialmente, o objetivo foi estabelecer uma metodologia padrão para a síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218a**) sob aquecimento por micro-ondas (MO), com vistas à obtenção de uma variedade de moléculas por meio de reações multicomponentes. A otimização da metodologia foi realizada utilizando benzaldeído (**2a**), rodanina (**171**) e piperidina (**183a**) como reagentes modelo, sob diferentes condições experimentais, conforme descrito na Tabela 29. A reação inicial foi realizada utilizando acetato de sódio (NaOAc) como aditivo em EtOH a 150 ºC por 30 minutos, com base no trabalho de Anderluh e colaboradores.[430] O objetivo foi adaptar o procedimento convencional de

aquecimento para o de micro-ondas. Nessas condições, o produto esperado foi obtido com um rendimento moderado de 46% (entrada 1).

A substituição do acetato de sódio (NaOAc) por ácido acético (AcOH) como aditivo resultou em uma diminuição no rendimento do produto desejado (entrada 2). Outros catalisadores ácidos, como ácido trifluoroacético TFA (entrada 3) ou HCl (entrada 4), favoreceram a formação do produto da condensação de Knoevenagel (**173a**), com rendimentos moderados de 49% e 65%, respectivamente. No entanto, em ambos os casos, o produto esperado da substituição de enxofre por nitrogênio nas aminas não foi detectado.

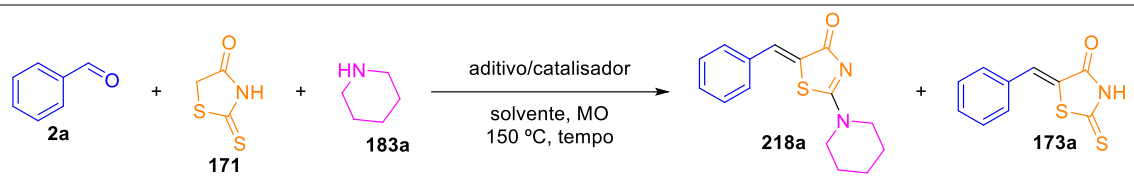
Quando cloreto de zinco $ZnCl_2$ (um ácido de Lewis), foi utilizado como catalisador, não houve formação do produto desejado (**218a**); em vez disso, o subproduto (**173a**) foi obtido com um rendimento moderado de 55% (entrada 5). Esses resultados indicam que um meio excessivamente ácido pode favorecer a protonação da amina, impedindo sua reatividade na etapa de substituição nucleofílica. Esse efeito foi corroborado pela reação realizada com NaOAc como aditivo em AcOH como solvente, na qual o produto desejado (**218a**) não foi observado, e o produto de condensação (**173a**) foi obtido com um rendimento elevado de 84% (entrada 6).

Por outro lado, a utilização de uma base forte, como o hidróxido de potássio (KOH), não resultou na formação de nenhum produto (entrada 7). Esses achados demonstram a sensibilidade do sistema reacional às condições ácidas e básicas, destacando a importância do equilíbrio entre os componentes catalíticos para a obtenção do produto desejado.

O uso de aminas terciárias, como Et_3N, produziu o composto desejado (**218a**) com um rendimento moderado de 64%, utilizando 1,2 equivalentes (entrada 10). No entanto, observou-se um rendimento significativo de 26% para o produto condensado (**173a**). Ao aumentar a quantidade de Et_3N para 4,0 equivalentes, houve uma diminuição no rendimento do produto principal (entrada 11). De forma similar, o emprego de piridina como aditivo levou a rendimentos ainda menores (entrada 12).

Sob condições sem aditivos ou catalisadores adicionais, utilizando apenas piperidina como catalisador e reagente, foram obtidos os melhores resultados. Com 1,2 equivalentes de piperidina e um tempo de reação de 30 minutos, o rendimento do produto foi maximizado (entrada 15). No entanto, prolongar o tempo de reação causou uma ligeira redução no rendimento (entrada 16). Além disso, o aumento na quantidade de piperidina para 2,0 ou 3,0 equivalentes não influenciou significativamente o rendimento da reação (entradas 18-20). Esses resultados sugerem que condições básicas e o uso controlado de piperidina são ideais para otimizar a formação do produto desejado, minimizando a formação de subprodutos.

Tabela 29. Otimização das condições de reação para a síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob aquecimento por micro-ondas (MO).[a]



Entrada	Aditivo/Catalisador	Solvente	Tempo (min)	Rend. 218a (%)[b]	Rend. 173a (%)[c]
1	NaOAc	EtOH	60	46	-
2	AcOH	EtOH	60	38	-
3	TFA	EtOH	60	-	49
4	HCl	EtOH	60	-	65
5	$ZnCl_2$	EtOH	60	-	55
6	NaOAc	AcOH	60	-	84
7	KOH	EtOH	60	-	-
8	Et_3N (0,5 eq.)	EtOH	60	-	14
9	Et_3N (1,0 eq.)	EtOH	60	-	-
10	Et_3N (1,2 eq.)	EtOH	60	64	26
11	Et_3N (4,0 eq.)	EtOH	60	40	-
12	Piridina (1,2 eq.)	EtOH	60	33	16
13	**183a** (1,0 eq.)	EtOH	60	51	-
14	**183a** (1,2 eq.)	EtOH	60	68	-
15	**183a (1,2 eq.)**	**EtOH**	**30**	**72**	**-**
16	**183a** (1,2 eq.)	EtOH	90	54	-
17	**183a** (1,5 eq.)	EtOH	30	66	-
18	**183a** (2,0 eq.)	EtOH	30	65	-
19	**183a** (2,0 eq.)	EtOH	60	65	-
20	**183a** (3,0 eq.)	EtOH	30	65	-

[a] Condições de reação: benzaldeído (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) e piperidina (0,50 mmol) em 2,5 mL do solvente especificado. [b] Rendimentos isolados. [c] Subproduto foi observado.

3.2 Escopo de reação

Com as condições reacionais otimizadas, foi investigado o escopo da reação utilizando uma variedade de aldeídos aromáticos e heteroaromáticos (**2**) combinados com aminas secundárias cíclicas, como piperidina, morfolina e pirrolidina (**183**), para a obtenção de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-

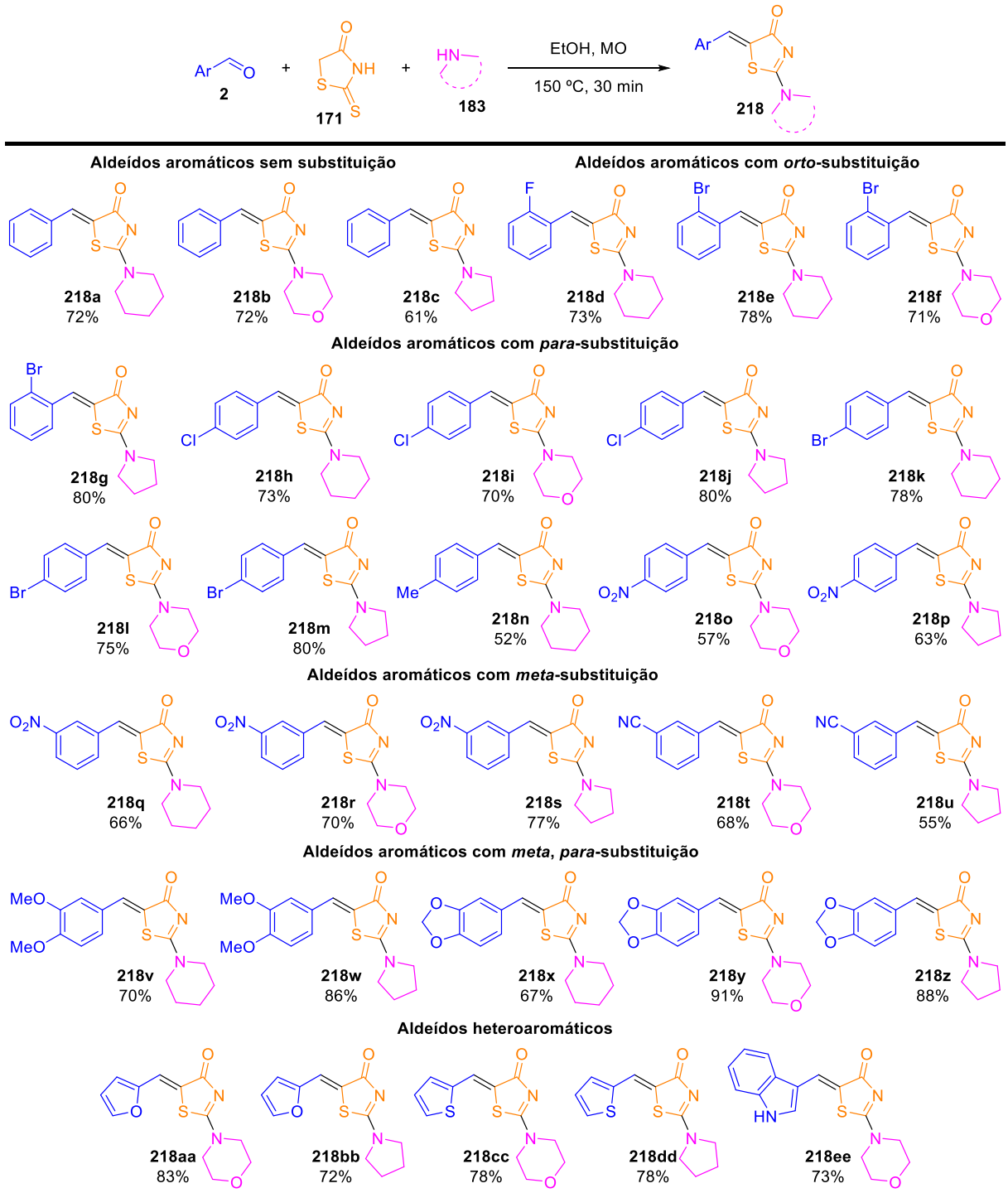
onas (**218**) (Esquema 130). Assim, aldeídos aromáticos sem substituintes produziram os produtos correspondentes (**218a**-**c**) em bons rendimentos (61-72%).

Aldeídos *orto*-substituídos (**218d**-**g**), incluindo aqueles com grupos flúor ou bromo, foram obtidos com sucesso em bons rendimentos (até 80%). A presença de halogêneos na posição *para* (**218h**-**m**) também forneceu bons resultados de conversão (70-80%). No entanto, uma diminuição no rendimento foi observada com o grupo nitro nessa posição (**218o**, **218p**), levando a rendimentos moderados (57-63%). Esses dados indicam que a eletronegatividade e a posição dos substituintes nos aldeídos desempenham um papel crucial no rendimento final da reação.

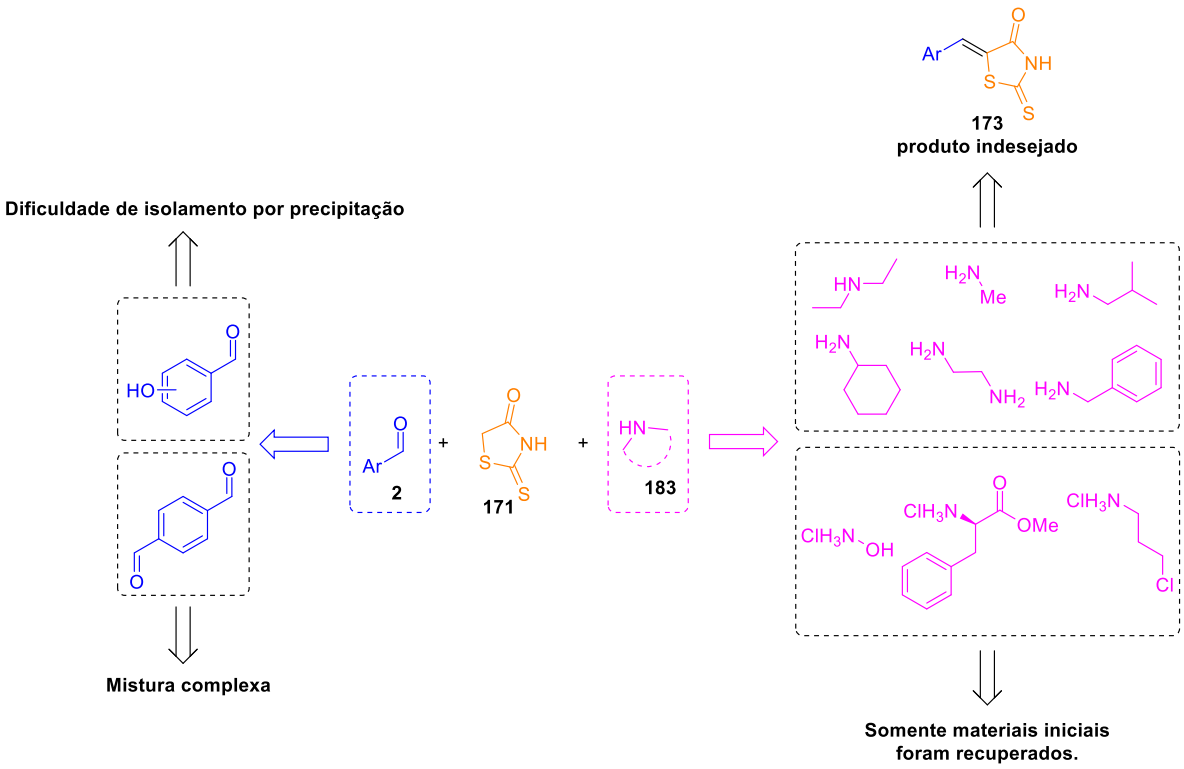
Em aldeídos *meta*-substituídos, a presença de grupos retiradores de elétrons, como os grupos nitro ou nitrila, forneceu os produtos desejados (**218q**-**u**) em rendimentos moderados a bons (55-77%). Aldeídos com grupos doadores de elétrons, como metoxila ou metilenodioxila, nas posições *meta* e *para* (**218v**-**z**) deram bons rendimentos (67-91%), especialmente com pirrolidina e morfolina. Finalmente, o protocolo também foi eficaz para a síntese de compostos derivados de aldeídos heteroaromáticos (**218aa**-**ee**), com rendimentos superiores a 70%.

O isolamento dos produtos foi obtido por meio de filtração simples dos sólidos, sem a necessidade de etapas adicionais de purificação. No entanto, é importante ressaltar as limitações da síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218**) por meio deste protocolo (Esquema 131). Os produtos contendo grupos hidroxila apresentaram desafios consideráveis devido à sua alta solubilidade em etanol, o que inviabilizou o isolamento do produto por cristalização. Além disso, o uso de tereftalaldeído resultou na formação de uma mistura complexa de produtos, conforme confirmado pela análise espectroscópica de RMN. A utilização de aldeídos alifáticos e cetonas não foi explorada neste estudo, uma vez que esses substratos tendem a sofrer reações de autocondensação em altas temperaturas, comprometendo a seletividade do processo.[423] Essas limitações destacam a necessidade de ajustes ou modificações no protocolo para lidar com compostos mais desafiadores.

O protocolo mostrou-se eficaz para aminas secundárias cíclicas; no entanto, quando foram utilizadas aminas acíclicas, como a dietilamina, apenas o produto de condensação de Knoevenagel foi obtido. Da mesma forma, ao empregar aminas primárias recém-destiladas (por exemplo, metilamina, isobutilamina, ciclohexilamina, etilenodiamina ou benzilamina) o produto desejado não pôde ser isolado. Além disso, tentativas de reação com aminas em suas formas de cloridrato, como hidroxilamina, fenilalanina e cloropropilamina, resultaram na recuperação de materiais de partida sem a formação dos produtos desejados.

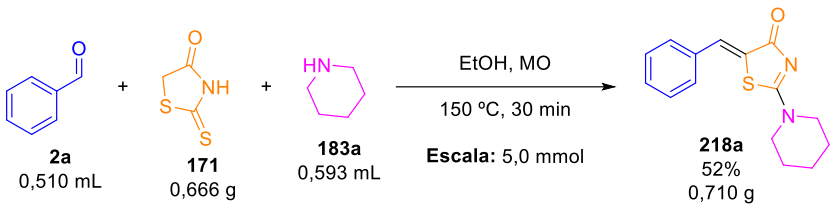


Esquema 130. Escopo das reações multicomponente de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas usando uma variedade de aldeídos aromáticos/heteroaromáticos. [a] Condições de reação: aldeído aromático/heteroaromático (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) e amina (0,60 mmol) em EtOH (2,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.



Esquema 131. Substratos malsucedidos para síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em abordagem multicomponente.

É importante também verificar a escalabilidade da reação (Esquema 132). Assim, a reação foi realizada usando benzaldeído (**2a**), rodanina (**171**) e piperidina (**183a**), em EtOH sob aquecimento por micro-ondas (MO). Contudo, à medida que a escala aumentou em 10 vezes, observou-se uma diminuição no rendimento da reação, com um rendimento moderado de 52% para o produto isolado **218a**.



Esquema 132. Aumento de 10 vezes para a abordagem de síntese multicomponente de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (5,0 mmol) entre benzaldeído (**2a**), rodanina (**171**) e piperidina (**183a**), em EtOH sob aquecimento por micro-ondas (MO).

3.3 Estudo experimental do mecanismo

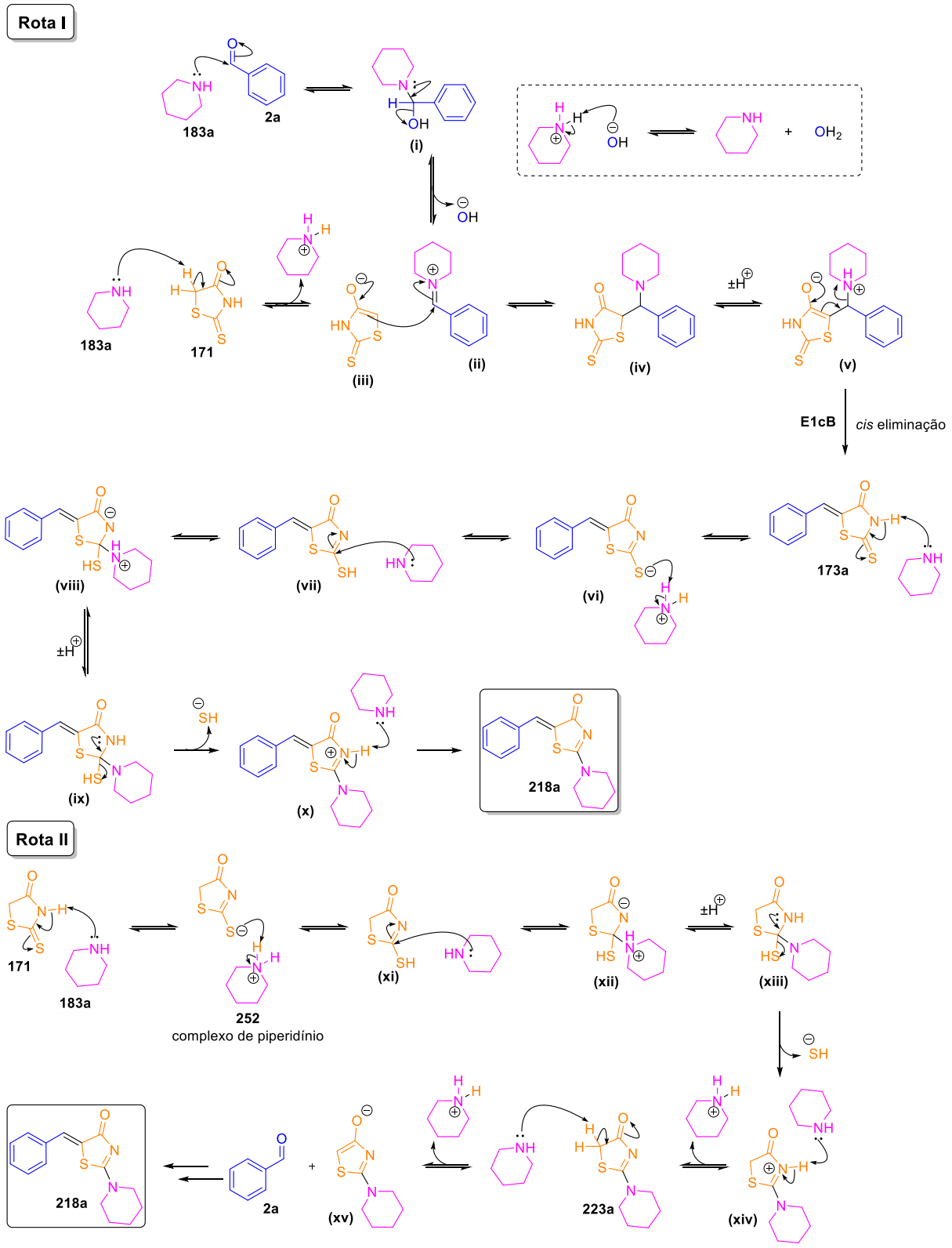
O mecanismo de reação para sintetizar 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218**) por meio de uma reação multicomponente envolvendo aldeídos aromáticos/heteroaromáticos, rodanina e aminas

permanece como uma área ainda não muito investigada. O papel duplo da amina, atuando tanto como catalisador quanto como reagente, ainda não foi completamente elucidado. Na metodologia *one-pot*, são sugeridas duas rotas potenciais para a formação do produto desejado, conforme ilustrado no (Esquema 119). Ambas as vias envolvem reações clássicas e bem estabelecidas: Condensação de Knoevenagel – em que a amina catalisa a condensação entre o aldeído aromático/heteroaromático e a rodanina, levando à formação de um intermediário alquilideno-rodanina; e o acoplamento C-N dessulfitativo – no qual a amina reage por meio de uma reação de substituição do enxofre do grupo tiocarbonila. Essas duas etapas refletem a importância da amina na reação, primeiramente como base catalítica na condensação e, posteriormente, como nucleófilo na substituição. No entanto, os detalhes mecanísticos que governam a interação entre os intermediários reacionais, especialmente durante o acoplamento C-N dessulfitativo, requerem estudos adicionais para melhor compreensão.

Portanto, um mecanismo plausível para elucidar os principais intermediários da síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218**) é apresentado no Esquema 133. A primeira via sintética (**Rota I**) inicia-se com a formação da carbinolamina (**i**), resultante da adição de piperidina (**183a**) ao benzaldeído (**2a**). Essa reação conduz à formação subsequente do íon imínio (**ii**) por meio da eliminação de um íon hidróxido. Nesse processo, a piperidina atua como um catalisador, promovendo a etapa de eliminação, em vez de ativar diretamente o benzaldeído como um eletrófilo. Isso ocorre porque a barreira de energia para a etapa de eliminação promovida pela piperidina é 9,3 kcal·mol^{-1} inferior à da eliminação correspondente mediada pelo íon hidróxido.[293]

Um enolato de rodanina (**iii**) é formado via desprotonação da rodanina (**171**) pela piperidina (**183a**). Esse intermediário adiciona-se ao carbono eletrofílico do íon imínio (**ii**), formando um intermediário Mannich (**iv**), o qual sofre uma eliminação *cis* do tipo E1cB (**v**), resultando na formação do produto de condensação de Knoevenagel com isomeria *Z*, a (*Z*)-5-benzilideno-2-tioxotiazolidin4-ona **173a**. Em seguida, esse aduto sofre uma tautomerização catalisada pela piperidina, formando o iminotiol (**vii**). Esse intermediário sofre um ataque nucleofílico pelo par de elétrons do átomo de nitrogênio da amina, originando um intermediário tetraédrico instável (**viii**). A etapa final envolve a eliminação do ânion bissulfeto (-HS^{-}), evidenciada pelo forte odor pungente característico de "ovo podre" observado ao abrir o tubo de reação. Esse passo culmina na formação do produto multicomponente desejado, a 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-ona (**218a**).

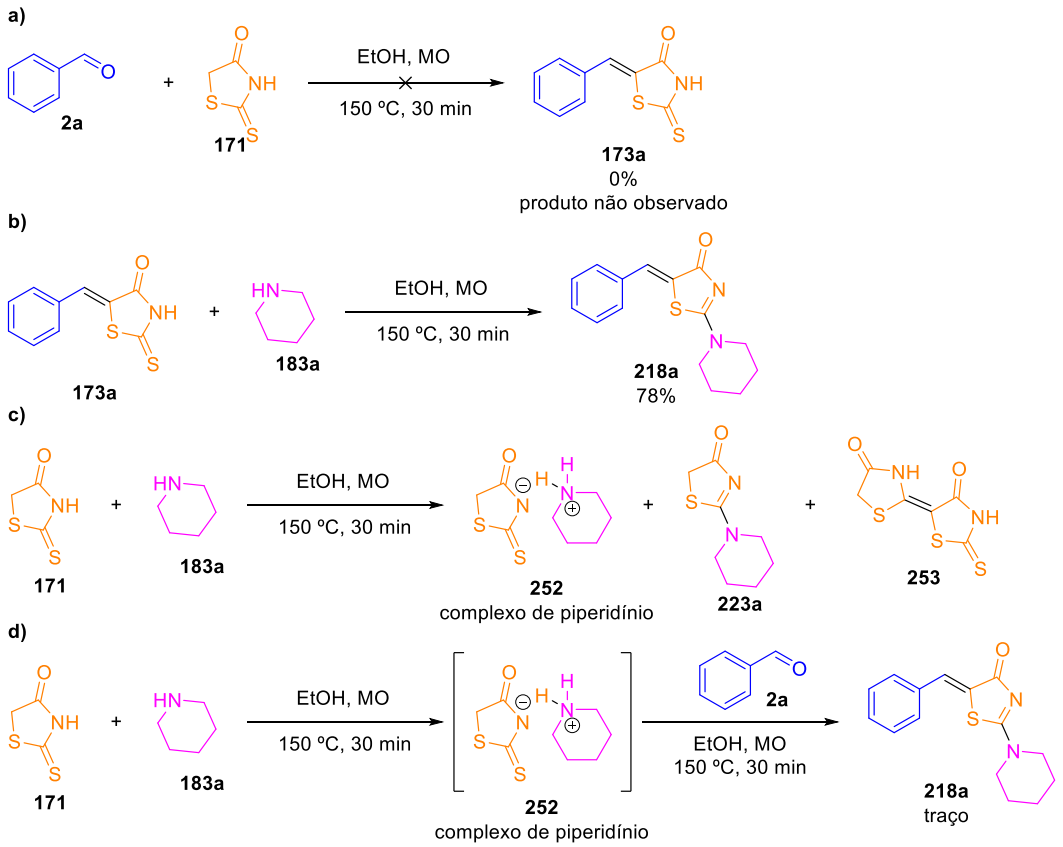
Uma via alternativa (**Rota II**) propõe que o deslocamento de enxofre por nitrogênio pode ocorrer inicialmente entre a rodanina (**171**) e a amina (**183a**), sem a presença de aldeído (**2**). Primeiramente, ocorre uma reação ácido-base entre os compostos **171** e **183a**, resultando na formação de um complexo de piperidínio (**252**). Posteriormente, a adição nucleofílica de piperidina ao carbono eletrofílico da imina (**xi**), seguida pela eliminação de um ânion de bissulfeto (**xiii**), produz o intermediário chave (**223a**) nesse mecanismo. Esse intermediário, sob catálise de piperidina, reage com o benzaldeído (**2a**) em uma reação de condensação de Knoevenagel, resultando na formação do produto esperado **218a**.



Esquema 133. Mecanismos de reação plausíveis para 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas por reação multicomponente.

Usando análises de RMN e espectrometria de massas como ferramentas para investigar o mecanismo de reação, foram conduzidos experimentos visando a elucidar o papel de cada componente na síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (veja anexos). Inicialmente, realizou-se uma reação misturando apenas o benzaldeído (**2a**) e a rodanina (**171**), excluindo a amina (**183a**) (Esquema 134.a). Conforme esperado, apenas os materiais de partida foram recuperados, sem a formação de intermediários ou do produto desejado.

Dessa forma, a presença de amina mostrou-se essencial para catalisar a reação, confirmando sua dupla função como catalisador na condensação de Knoevenagel e como reagente no deslocamento enxofre/nitrogênio. Esse experimento reforça a importância da amina no mecanismo, tanto na ativação inicial da rodanina quanto no papel nucleofílico subsequente, sendo uma peça central para o sucesso da reação.



Esquema 134. Alguns experimentos conduzidos para elucidar o mecanismo de síntese de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas por reação multicomponente.

A investigação do mecanismo foi aprofundada por meio de experimentos adicionais, fornecendo informações valiosas sobre o papel dos intermediários e a sequência das etapas reacionais. Assim, realizou-se uma reação de deslocamento de enxofre por nitrogênio, utilizando a piperidina (**183a**) e o aduto de Knoevenagel previamente isolado **173a** (Esquema 134.b). Curiosamente, observou-se um rendimento ligeiramente superior do produto desejado **218a** em comparação com o rendimento obtido no protocolo multicomponente. Esse experimento suporta a hipótese de que a reação

ocorre inicialmente pela condensação de Knoevenagel, seguida pela substituição do enxofre pela amina.

Tal fato foi ainda mais corroborado por meio de um experimento de reação entre a piperidina (**183a**) e a rodanina (**171**) (Esquema 134.c), no qual a presença de três estruturas — **223a**, **252** e **253** — foi observada nos espectros de RMN (Figuras 125 e 126). O complexo de piperidínio (**252**) parece desempenhar um papel crucial no mecanismo reacional, pois foi detectado em quantidade significativa no espectro de RMN, e sua presença também foi confirmada por espectrometria de massas. Entretanto, ao reagir esse intermediário com o aldeído (**2a**) em um processo reacional em duas etapas (Esquema 134.d), apenas traços do produto **218a** foram detectados, com recuperação significativa dos materiais de partida, conforme ratificado pelo espectro de RMN (Figuras 127 e 128).

Os experimentos corroboram a hipótese de que o mecanismo principal se dá por meio de uma condensação de Knoevenagel inicial (formação do composto **183a**), seguida por uma reação de substituição nucleofílica promovida pela amina. A presença de intermediários, tais como **223a**, **252** e **253**, reforça a complexidade do mecanismo; contudo, sua reatividade isolada parece limitada, destacando a importância de condições sinérgicas para o sucesso da reação.

Essas descobertas sugerem que o mecanismo de reação provavelmente prossegue inicialmente por meio da reação de Knoevenagel devido à sua favorabilidade cinética, seguida por uma reação de substituição (**Rota I**). A formação do complexo de piridínio (**252**) é promovida por um equilíbrio ácido-base entre o hidrogênio ácido da imida e os pares de elétrons livre da piperidina (Esquema 135.a).[431] Esse complexo intermediário pode inibir parcialmente a primeira etapa da reação, contribuindo para os rendimentos moderados que foram obtidos para os produtos do escopo (**218a-ee**).

A desativação pode ocorrer devido à captura da piperidina em uma forma menos nucleofílica e cataliticamente inativa, limitando sua disponibilidade para promover a condensação de Knoevenagel. Além disso, a formação do subproduto da reação de autocondensação da rodanina (**253**) é um fenômeno bem documentado na literatura (Esquema 135.b).[432] A autocondensação acontece entre moléculas de rodanina em condições reacionais específicas, especialmente em temperaturas elevadas ou na presença de catalisadores básicos. Esse subproduto reduz a conversão da rodanina disponível para a formação do produto principal, contribuindo para a diminuição nos rendimentos das 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas.

[431] a) Raczyńska, E. D.; Makowski, M.; Górnicka, E.; Darowska, M. *Int. J Mol. Sci.* **2005**, *6*, 143. b) M.F. El–Sherbiny. *Chem. Pap.* **2005**, 59, 332.
[432] a) Kandeel, K. A.; Youssef, A. M.; El-Bestawy, H. M.; Omar, M. T. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 1211. b) Kandeel, K. A.; Youssef, A. M.; El-Bestawy, H. M.; Omar, M. T. *J. Chem. Res.* **2003**, *2003*, 682. c) Baryshnikov, G. V; Minaev, B. F.; Minaeva, V. A.; Ågren, H. *J. Struct. Chem.* **2010**, *51*, 817. d) Baryshnikov, G. V; Minaev, B. F.; Minaeva, V. A.; Baryshnikova, A. T. *J. Struct. Chem.* **2012**, *53*, 428.

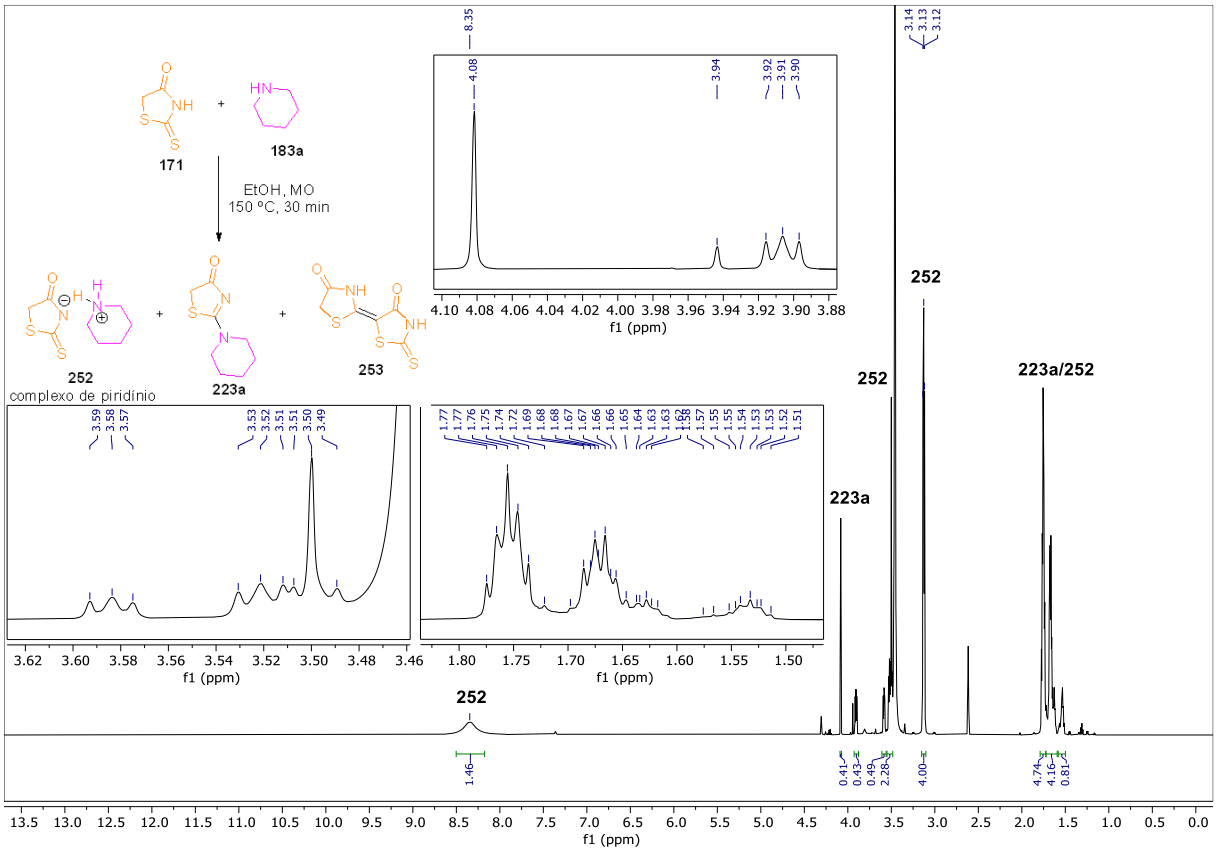


Figura 122. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.c.

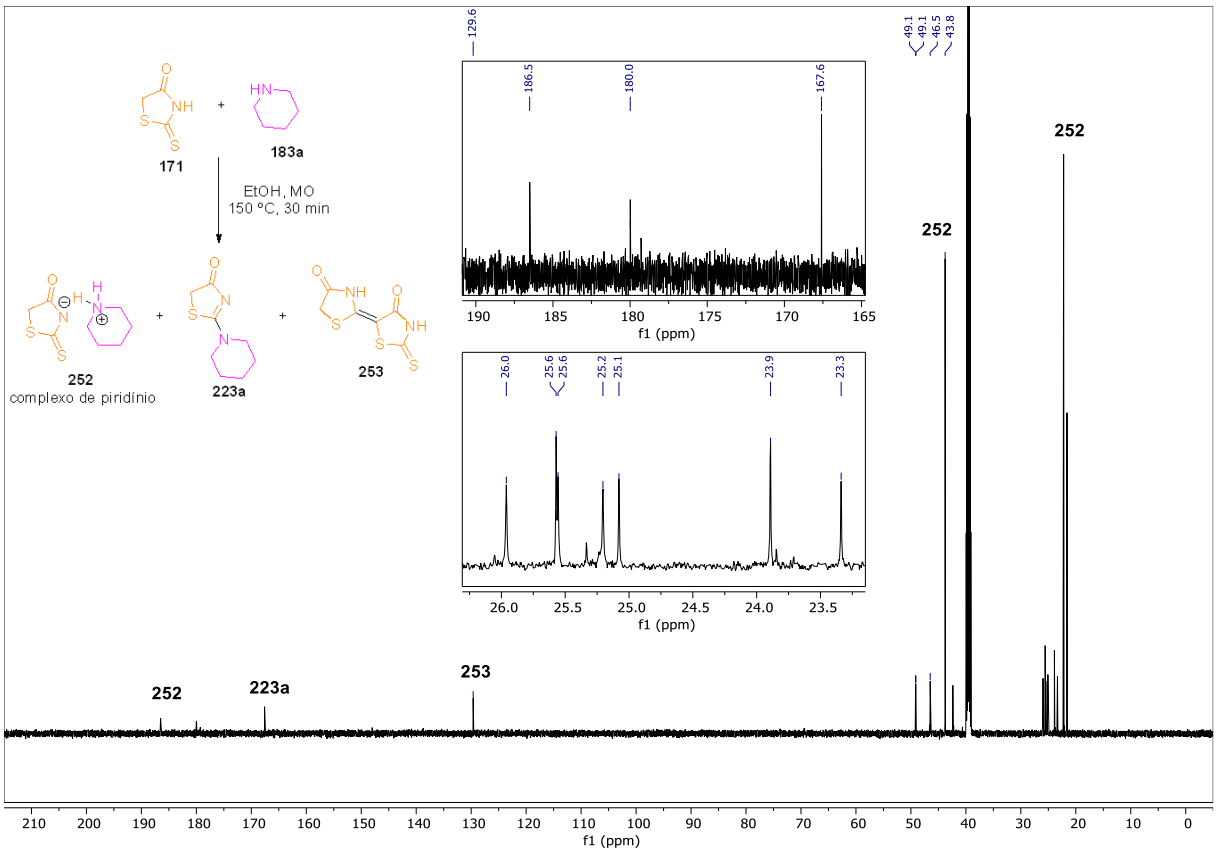


Figura 123. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.c.

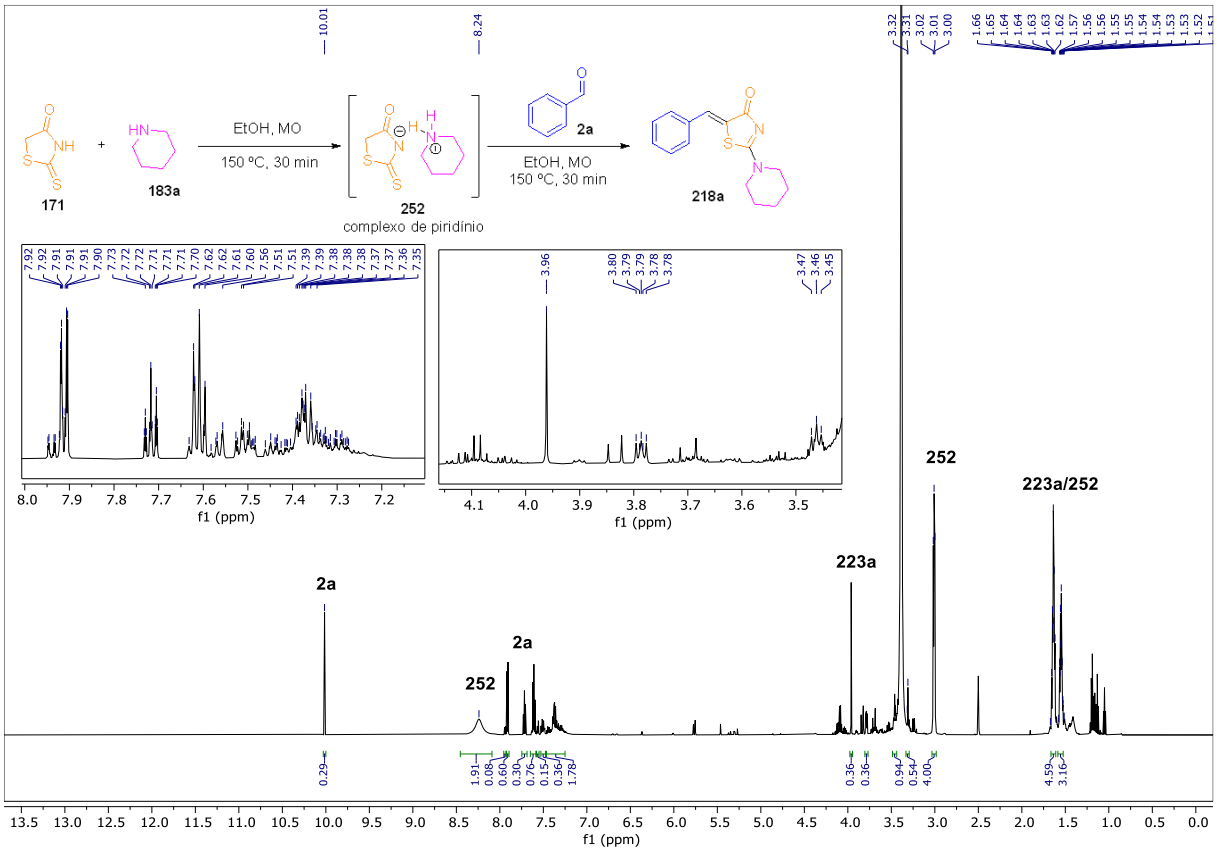


Figura 124. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.d.

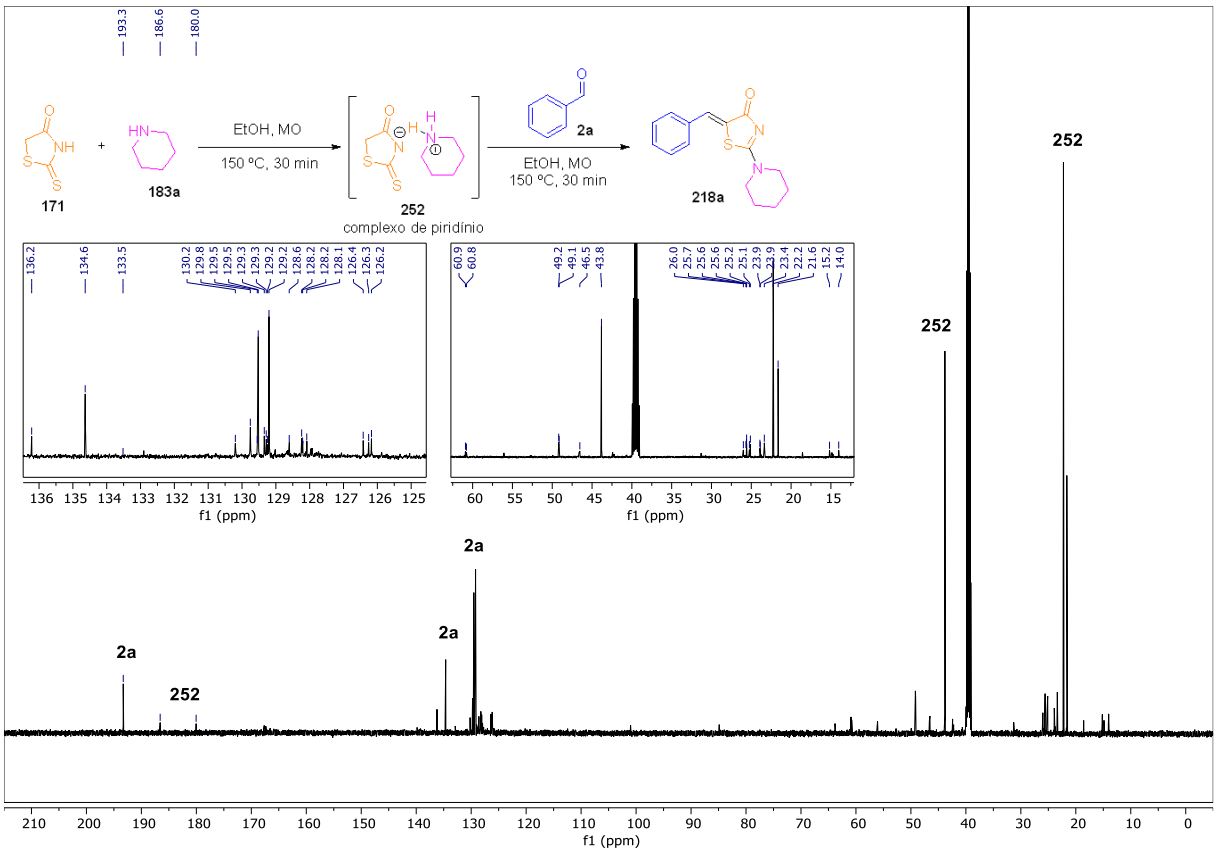
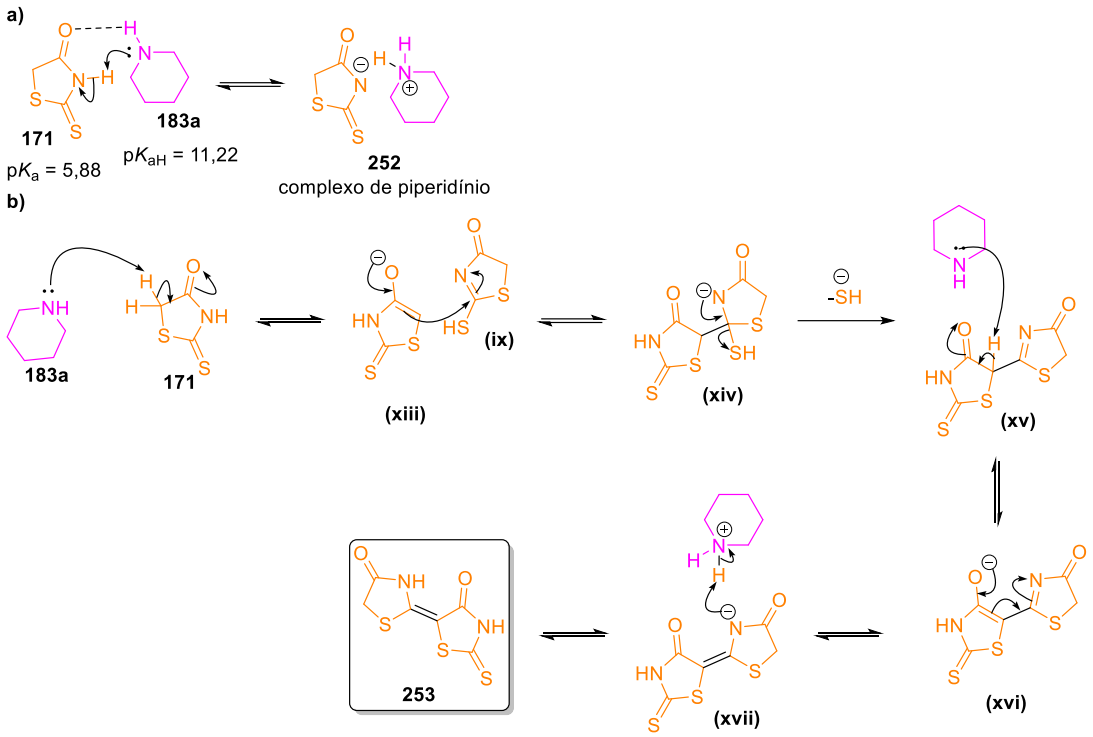


Figura 125. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.d.



Esquema 135. Proposta para a formação de **a)** complexo de piperidínio (**252**) e **b)** produto da reação de autocondensação de rodanina (**253**).

Entretanto, para validar essas conclusões e aprimorar a compreensão mecanística dessa reação, os estudos computacionais podem ser necessários, visto que, por meio de métodos como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) ou demais cálculos *ab initio*, é possível prever perfis de energia, identificar barreiras cinéticas e reconhecer intermediários de alta energia que não são facilmente detectáveis experimentalmente.[433] Com isso, pode-se determinar a rota dominante, o que pode ser extremamente útil. Esses *insights* podem orientar modificações estratégicas no desenho experimental, levando a protocolos mais eficientes e seletivos, ao fornecer informações adicionais sobre os fatores cinéticos e termodinâmicos que governam a reação.

3.4 Bioensaio de coleóptilo de trigo

Com o objetivo de continuar a verificar novas moléculas com potencial atividade herbicida, os derivados de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218a-ee**), sintetizados via reação multicomponente foram utilizados pela primeira vez em bioensaio de coleóptilo de trigo (Figuras 129-131). O uso dessas moléculas serve para dar uma ideia da influência da presença do grupo *N*-aquila ao invés das carbonilas ou tiocarbonilas presentes nas estruturas de (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinedionas (**173a-z**,

[433] a) Nakliang, P.; Yoon, S.; Choi, S. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5165. b) Chin, Y. P.; See, N. W.; Jenkins, I. D.; Krenske, E. H. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2028. c) Chen, S.; Babazade, R.; Kim, T.; Han, S.; Jung, Y. *Sci. Data* **2024**, *11*, 863. d) Svatunek, D. *Top. Curr. Chem.* **2024**, *382*, 17.

174a-**x**), estudadas no capítulo IV. Além disso, fornece uma comparação direta com os dados obtidos para o perfil de fitotoxicidade das imidazo[1,2-*a*]piridinas (capítulo III).

Os compostos derivados de aldeídos aromáticos sem substituintes (**218a**-**c**) exibiram atividades fitotóxicas variadas. O derivado de morfolina (**218b**) mostrou uma inibição moderada de 33% na concentração mais alta testada (1000 µM). Em contraste, o derivado de pirrolidina (**218c**) mostrou uma inibição mínima (7%) nessa mesma concentração, mas exibiu um efeito de estimulação significativo de 51% na concentração mais baixa testada (10 µM). Para os aldeídos aromáticos *orto*-substituídos, não foi observada atividade fitotóxica relevante nos compostos contendo flúor (**218d**) ou bromo (**218e**-**g**) nessa posição. Entretanto, o composto **218g** mostrou atividade estimulante em várias concentrações (1000, 100 e 30 µM). Trata-se de um resultado interessante, considerando que a presença de bromo nessa posição demonstrou ser extremamente importante para a atividade fitotóxica das imidazo[1,2-*a*]piridinas (Capítulo III) e (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinedionas (Capítulo IV).

A presença de um átomo de cloro nos compostos **218h**-**j**, quando localizado na posição *para*, não resultou em atividade fitotóxica significativa. No entanto, a inclusão de um átomo de bromo levou a um aumento de 29% na atividade estimulante do derivado de piperidina (**218k**), em concentrações inferiores a 100 µM. Para o derivado de pirrolidina (**218m**), a atividade estimulante variou entre 44% e 59% nas concentrações avaliadas.

Curiosamente, a presença de um grupo nitro no derivado de pirrolidina (**218p**) resultou em um aumento dependente da dose na atividade estimulante, alcançando 58% na menor concentração testada (10 µM). Apesar disso, não foi observada nenhuma atividade fitotóxica significativa quando esse grupo estava na posição *meta* (**218q**-**s**). Um aumento dose-dependente na atividade estimulante também foi detectado para o derivado de pirrolidina substituído por um grupo nitrila (**218u**). Além disso, o derivado da morfolina contendo o grupo metilenodioxila (**218y**) demonstrou uma estimulação significativa, com uma alta atividade de 64% registrada na concentração de 1000 µM.

Ademais, para os derivados contendo furano (**218aa**, **218bb**), foram observados baixos valores de inibição, não excedendo 21%, na maior concentração testada (1000 µM). Por outro lado, para os derivados contendo tiofeno, foi notada uma atividade inibitória apreciável, com valores de 64% para o derivado de morfolina (**218cc**) e 52% para o derivado de pirrolidina (**218dd**), destacando seu potencial como agentes fitotóxicos promissores. A estrutura contendo um derivado indólico (**218ee**) exibiu bioatividade estimulante do crescimento, com taxas de 38% e 58% em diferentes concentrações. Em comparação, o herbicida comercial Diuron demonstrou uma atividade inibitória moderada, atingindo 65% na maior concentração testada (1000 µM).

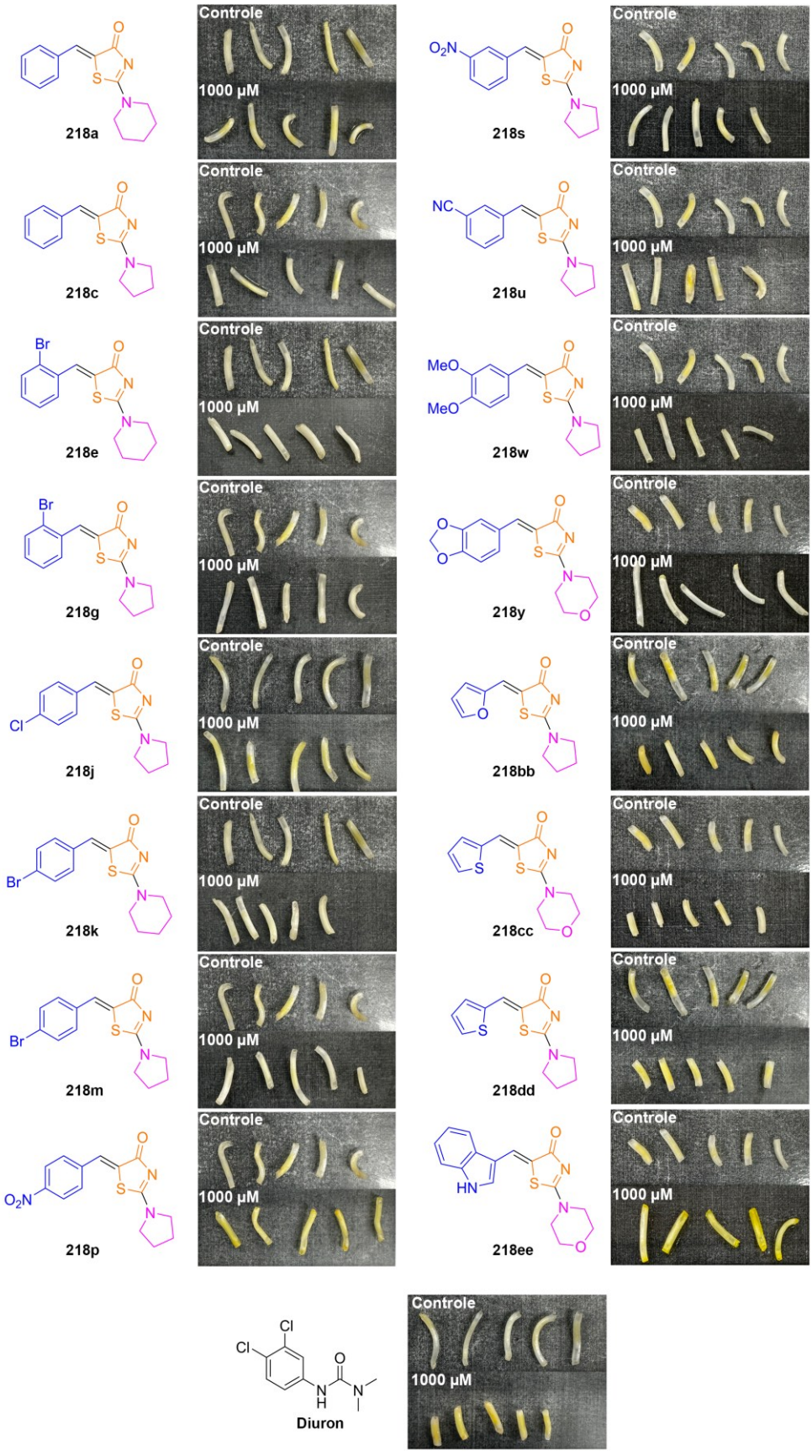


Figura 126. Efeito de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas selecionadas no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo.

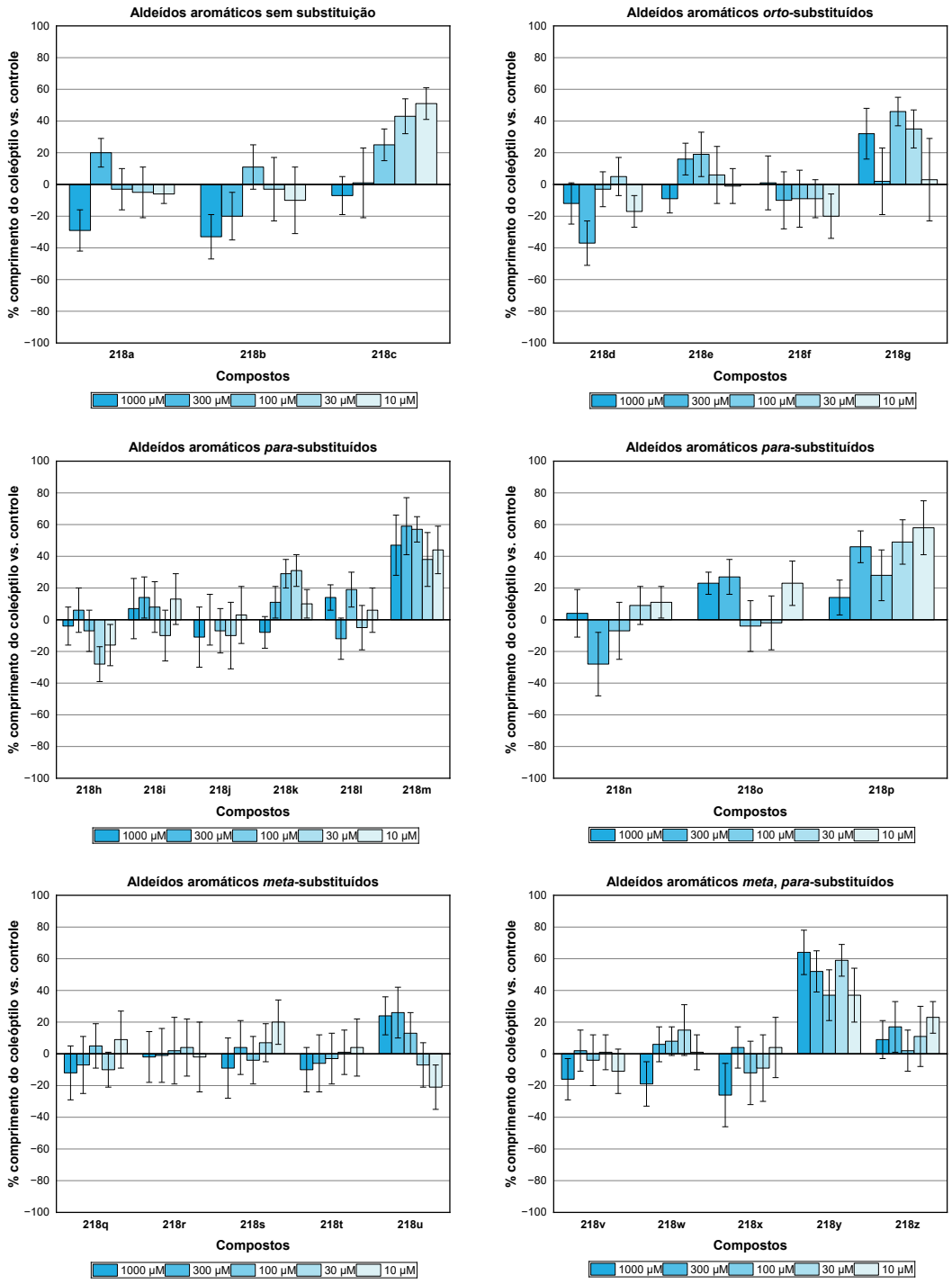


Figura 127. Efeito de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218a-z**) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

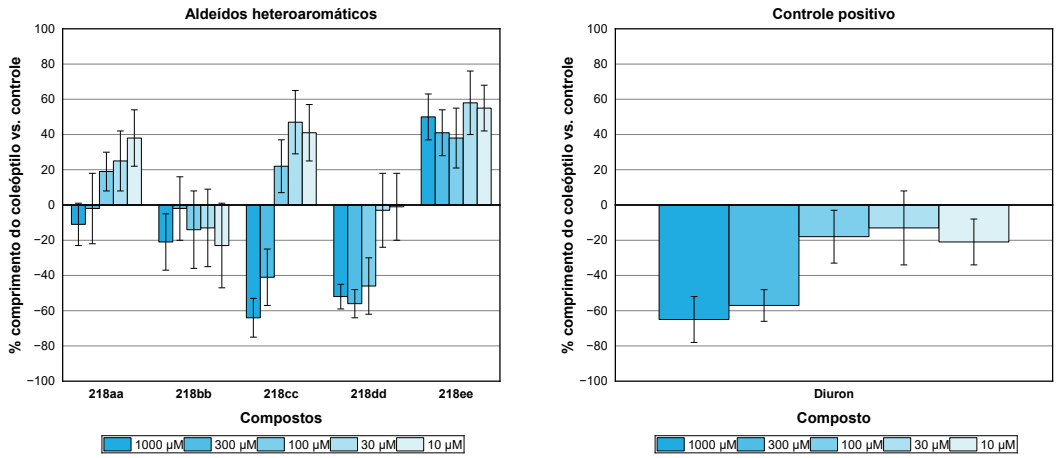


Figura 128. Efeito de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**218aa-ee**) e controle positivo (Diuron) no bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo. [a] Valores positivos indicando estimulação do crescimento e valores negativos indicando inibição em relação ao controle. [b] Cada barra é a média ± desvio padrão.

Para validar quantitativamente os dados obtidos no bioensaio do coleóptilo de trigo estiolado, os valores de IC_{50} foram calculados para cada composto usando um modelo de curva dose-resposta sigmoidal (Tabela 30). Entre os compostos testados, apenas os derivados de tiofeno **218cc** (401,6 µM) e **218dd** (169,5 µM) apresentaram uma maior atividade de fitotoxicidade, superando significativamente o herbicida comercial Diuron (514,4 µM). Curiosamente, alguns compostos exibiram efeitos substanciais de estimulação do crescimento em coleóptilos de trigo, particularmente aqueles contendo grupos bromo (**218g**, **218m**), nitro (**218p**) ou nitrila (**218u**) alinhados com o núcleo de pirrolidina, bem como os derivados de piperonal (**218y**) e indol (**218ee**) contendo grupos morfolina (Esquema 136). Esse efeito pode ser atribuído à ausência de uma ligação N-H no grupo imida, que foi relatada como crítica para a atividade fitotóxica de certos derivados de rodanina (Figura 79).[319]

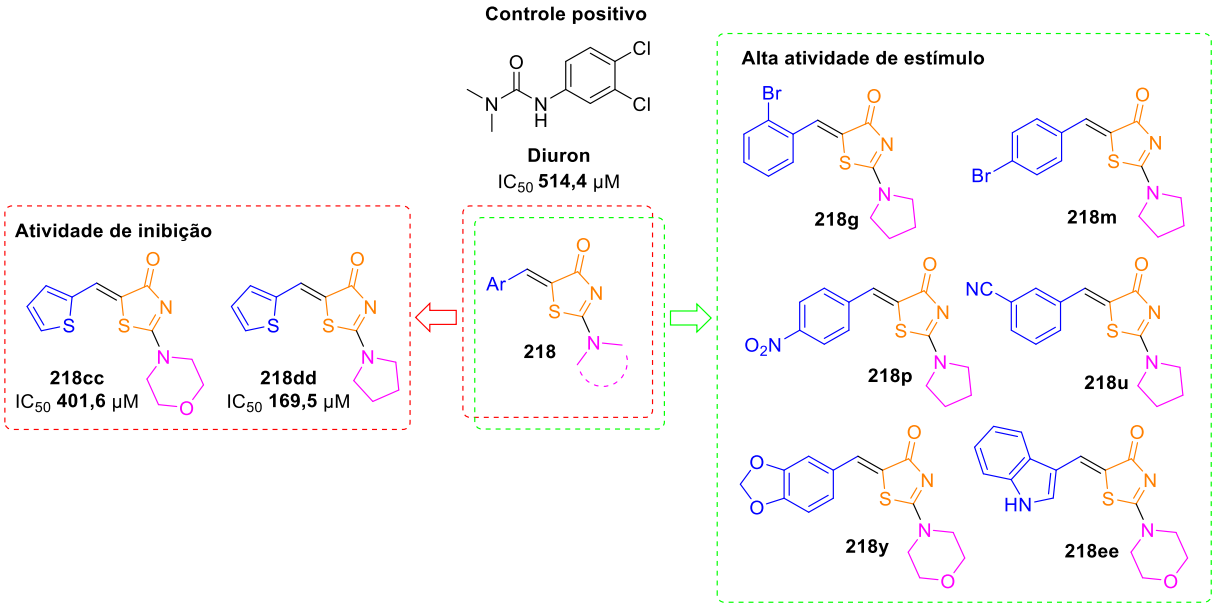
Tabela 30. IC_{50} (µM) de bioensaios de fitotoxicidade em coleóptilos de sementes de trigo para as diferentes 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas testadas.

Entrada	Composto	IC_{50} (µM)	log IC_{50}	R^2
1	**218a**	3.936	3,595	0,9071
2	**218b**	2.018	3,305	0,9531
3	**218c**	2.124	3,327	0,8825
4	**218d**	6.379	3,805	0,8683
5	**218e**	8.323	3,920	0,9539
6	**218f**	-[a]	-	-
7	**218g**	-[a]	-	-
8	**218h**	-[a]	-	-

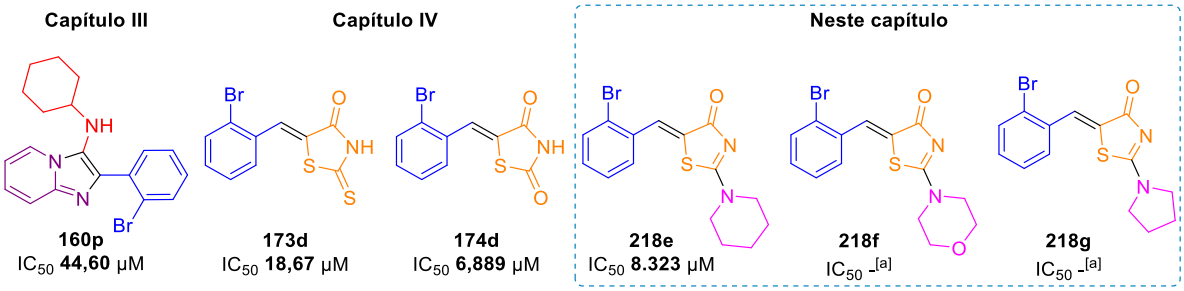
9	**218i**	-[a]	-	-
10	**218j**	-[a]	-	-
11	**218k**	4.118	3,615	0,9353
12	**218l**	-[a]	-	-
13	**218m**	-[a]	-	-
14	**218n**	-[a]	-	-
15	**218o**	-[a]	-	-
16	**218p**	6.795	3,832	0,8706
17	**218q**	6.360	3,803	0,9739
18	**218r**	-[a]	-	-
19	**218s**	5.622	3,750	0,9674
20	**218t**	7.561	3,879	0,9967
21	**218u**	-[a]	-	-
22	**218v**	7.459	3,873	0,9800
23	**218w**	3.622	3,559	0,9758
24	**218x**	3.665	3,564	0,9607
25	**218y**	-[a]	-	-
26	**218z**	-[a]	-	-
27	**218aa**	2.465	3,392	0,9284
28	**218bb**	-[a]	-	-
29	**218cc**	401,6	2,604	0,8790
30	**218dd**	169,5	2,229	0,8864
31	**218ee**	-[a]	-	-
32	**Diuron**	514,4	2,711	0,9728

[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

Destaca-se que este estudo serve como uma exploração inicial do potencial fitotóxico das estruturas de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas, um tópico ainda não abordado na literatura. Comparando com os dados obtidos nos Capítulos III e IV, com a presença do derivado de 2-bromobenzaldeído no uso das moléculas de imidazo[1,2-*a*]piridinas e (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinedionas, respectivamente, observa-se que a presença de um grupo *N*-alquila resultou na ausência de atividade fitotóxica. Assim, a presença dos grupos imida (N-H), tiocarbonila (C=S) e carbonila (C=O) mostraram-se indispensáveis para a atividade fitotóxica (Figura 129).



Esquema 136. Resultados destacados para 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas em bioensaio de coleóptilos de trigo.



[a] A inibição de 50% não foi alcançada na concentração mais alta.

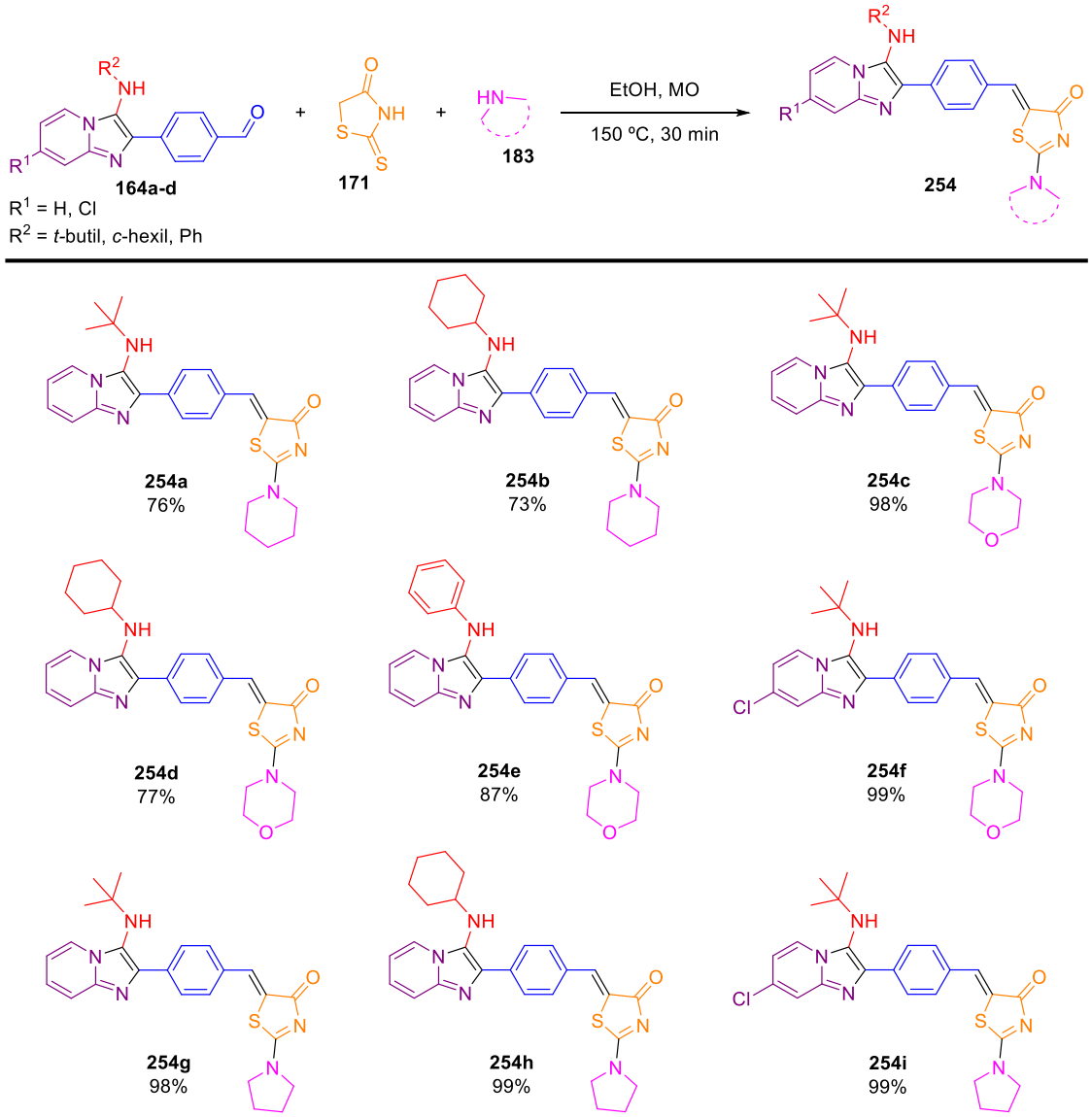
Figura 129. Comparação entre as imidazo[1,2-*a*]piridinas e tiazolidinas, líderes nos bioensaios anteriores de coleóptilos estiolados de trigo, com as 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas.

3.5 Síntese de novos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas

O núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina tem sido um foco de pesquisa, com resultados interessantes apresentados no Capítulo III. Além disso, resultados promissores foram obtidos na síntese de híbridos que combinam essa estrutura com as tiazolidinonas (Capítulo IV). Nesse contexto, a síntese de híbridos de 2-amino-5-alquilideno-tiazol-4-onas tornou-se particularmente interessante.

Inicialmente, os derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina (**164a-d**), sintetizados por meio da reação de três componentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé (Esquema 71), foram submetidos às condições de reação *one-pot* previamente otimizadas com rodanina (**171**) e aminas secundárias acíclicas (**183**). Esse processo resultou na obtenção dos híbridos de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (**254a-i**) com rendimentos variando de bons a excelentes (73-99%) (Esquema 137). Esses novos compostos foram totalmente caracterizados por meio de determinação de ponto de fusão, espectroscopia FT-IR, RMN e

análise de EMAR. O potencial biológico desses híbridos, que combinam dois núcleos farmacologicamente relevantes, será avaliado em estudos futuros, com o objetivo de explorar suas aplicações terapêuticas e fitotóxicas.



Esquema 137. Síntese de híbridos imidazo[1,2-*a*]piridina-2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas. [a] Condições de reação: Aduto de GBB **164** (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) e amina (0,60 mmol) em EtOH (2,5 mL), sob aquecimento de micro-ondas (MO). [b] Rendimentos isolados. [c] Estruturas confirmadas por FT-IR, RMN e EMAR.

A confirmação da estrutura desses novos híbridos foi realizada por meio de análises de RMN, utilizando o composto **254a** como exemplo e o auxílio das técnicas de RMN 2D. O espectro de RMN de ^{1}H (Figura 130) evidencia a presença do anel de imidazo[1,2-*a*]piridina pelos sinais característicos do anel aromático, localizados entre 8,42 e 6,90 ppm, integrando para 8 hidrogênios. Os sinais referentes ao agrupamento do componente de isocianato de *terc*-butila são confirmados pelos simpletos em 4,75 e 1,04 ppm, integrando para 1 e 9 hidrogênios, respectivamente. Por fim, a reação

de substituição do grupo tiocarbonila pela adição de piperidina é corroborada pelo tripleto em 3,93 ppm, integrando para 2 hidrogênios, e pelos simpletos largos em 3,66 ppm, 1,70 ppm e 1,65 ppm, integrando para 2, 4 e 2 hidrogênios, respectivamente, todos relativos ao anel piperidínico. A perda de multiplicidade nesses sinais pode ser atribuída à alta interação com o solvente DMSO.[434]

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 131) confirma a ausência dos sinais característicos de carbonila de aldeído (CHO) e de tiocarbonila (C=S), além de evidenciar a presença de carbonos quaternários em 179,5 ppm (C=O) e 173,2 ppm (C=N). Também são observados sinais correspondentes a carbonos aromáticos (ArC), localizados entre 141,8 e 111,3 ppm. O grupo *terc*-butila é identificado pelos sinais em 56,0 e 30,0 ppm. A presença da piperidina é caracterizada por sinais desblindados em 49,9 e 49,1 ppm, correspondentes aos carbonos diretamente ligados ao átomo eletronegativo de nitrogênio (C-N). Além disso, os sinais mais blindados em 25,8 ppm, 25,1 ppm e 23,4 ppm são atribuídos aos carbonos alifáticos do grupo -CH_2. A Tabela 31 resume as atribuições para os sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C para a molécula **254a**.

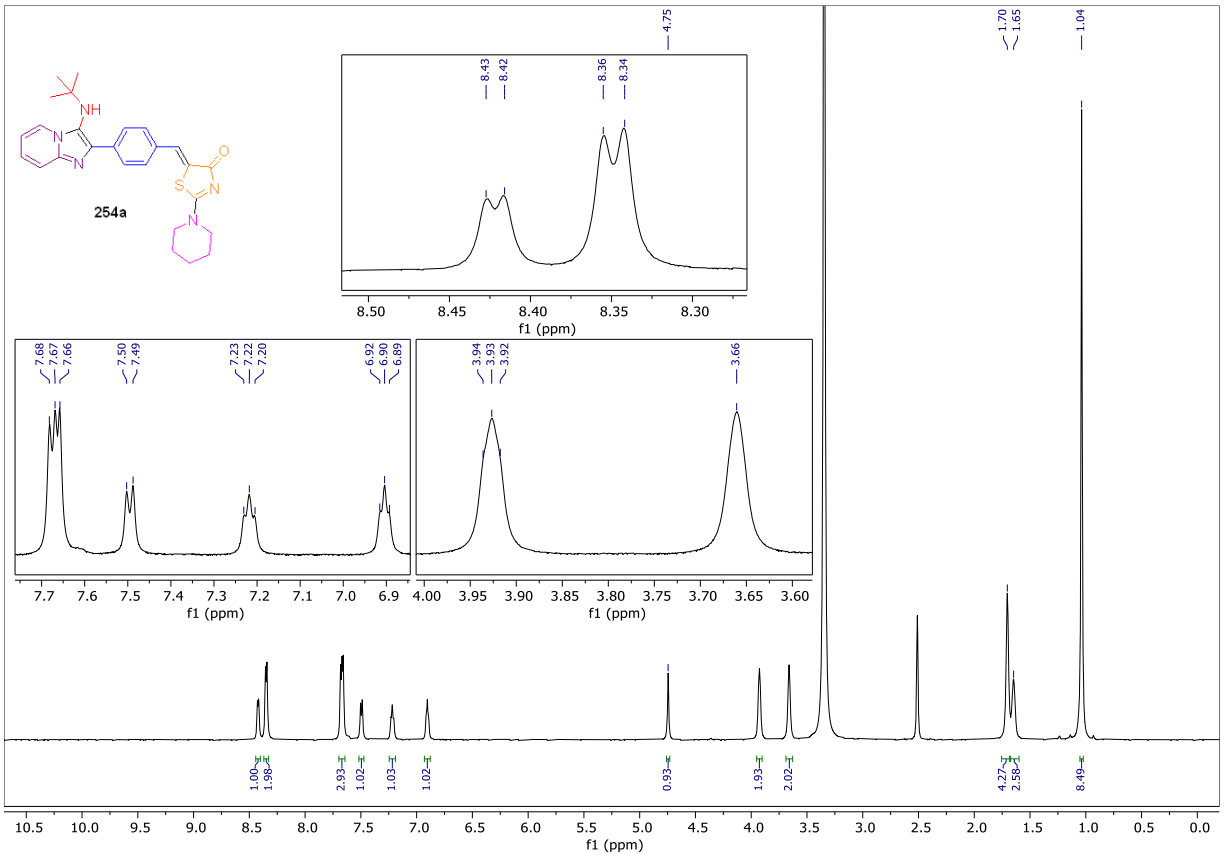


Figura 130. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.

[434] a) Hashimoto, M.; Sakatat, K. *Anal. Sci.* **1995**, *11*, 631. b) Behera, G. Ch.; Ramakrishnan, S. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **2007**, *45*, 1474. c) Speciale, I.; Notaro, A.; Garcia-Vello, P.; Di Lorenzo, F.; Armiento, S.; Molinaro, A.; Marchetti, R.; Silipo, A.; De Castro, C. *Carbohydr. Polym.* **2022**, *277*, 118885. d) Ai, W.-T.; Su, W.-K.; Su, F. *Pharmaceutical Fronts* **2023**, *05*, e288.

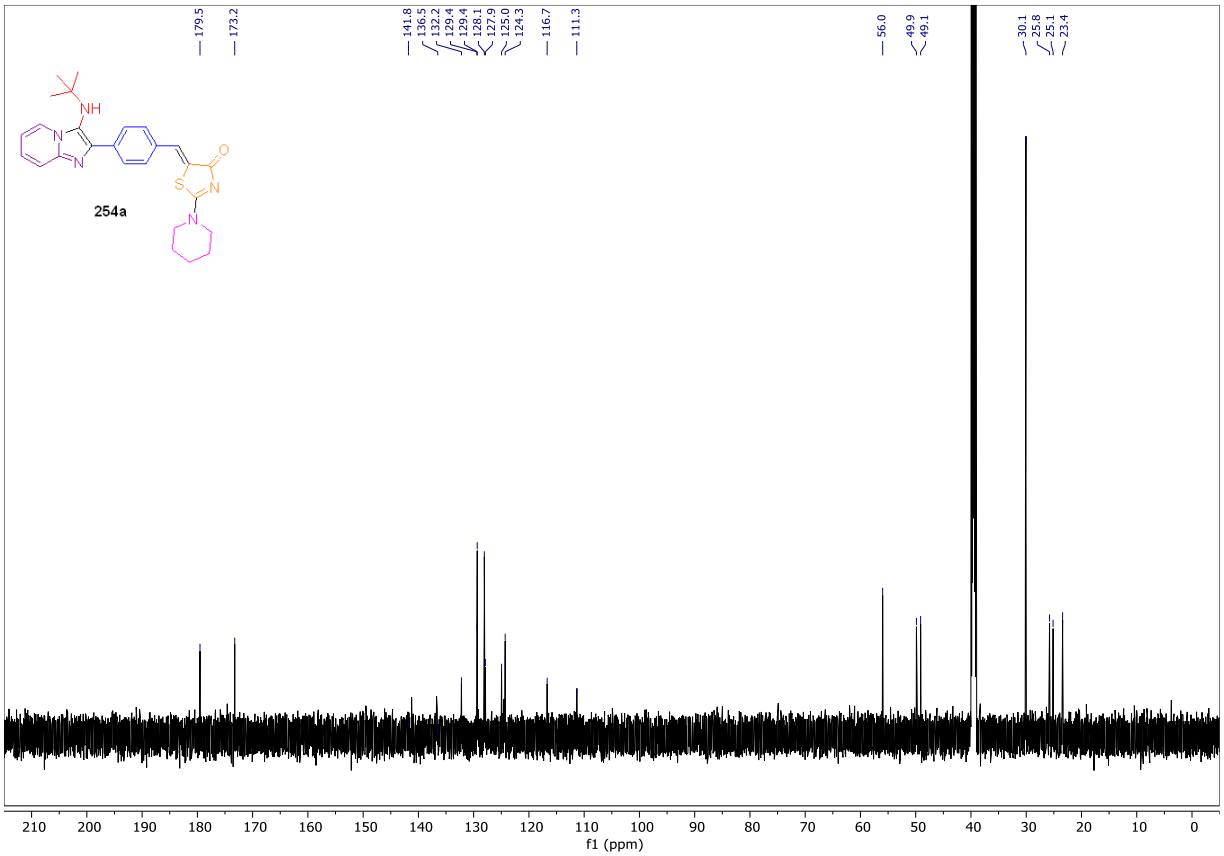
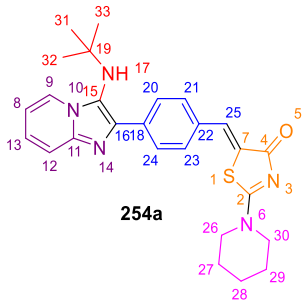


Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.

O espectro de massa de alta resolução (EMAR) (Figura 132) confirmou a presença do híbrido **254a** em sua forma protonada $[M+H]^+$. Um provável mecanismo de fragmentação é ilustrado no Esquema 138 para o espectro de MS^2. Inicialmente, ocorre uma β-eliminação do anel de piperidina, resultando na saída de uma molécula de tetrahidropiridina, formando o íon **254a-i**. Em seguida, uma segunda β-eliminação de uma molécula de isobutileno gera o íon **254a-ii**. Esse íon, então, passa por uma reação de descarboxilação, resultando no íon **254a-iii**. Posteriormente, a eliminação de uma molécula de ácido cianídrico forma o íon **254a-iv**. Alternativamente, uma β-eliminação inicial de uma molécula de isobutileno gera o íon **254a-v**.

Vale salientar que o uso de piperidina (**183a**) com os aldeídos (**164c**) e (**164d**) forneceu resultados inesperados na tentativa de formação dos seus híbridos (Esquema 139). A utilização de **164c** como aldeído gerou o híbrido de tiazolidina **219c** com bom rendimento (86%), mas sem a formação do produto esperado (**254k**). Esse mesmo comportamento foi observado para o aduto de GBB **164d**, no qual foi obtido um rendimento moderado para o composto **219d**. Nesse caso, a amina atuou preferencialmente como catalisador na reação de Knoevenagel e, por motivos ainda desconhecidos, não participou como reagente na etapa de deslocamento do enxofre. Por fim, a possibilidade dos subprodutos de dupla condensação (**255**) com o aduto de Knoevenagel não foi observada (Figura 133).

Tabela 31. Atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) e RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para a molécula **254a**.



Núcleo	^{1}H δ(ppm), mult., *J* (Hz), nº de H	Atribuição	^{13}C δ(ppm)	Atribuição
2	-	-	173,2	-C=N
4	-	-	179,5	-C=O
7	-	-	132,2	-C=CH
8	6,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H)		111,3	-ArC
9	8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H)		124,3	-ArC
12	7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H)		116,7	-ArC
13	7,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H)		125,0	-ArC
11	-	-	141,8	-ArC
15	-	-	127,9	-ArC
17	4,75 (s, 1H)	-NH	-	-
18	-	-	136,5	-ArC
19	-	-	56,0	-N-C
20, 24	7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H)		129,4	-ArC
21, 23	8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H)		128,1	-ArC
22	-	-	129,4	-ArC
25	7,66 (s, 1H)	-HC=C	129,4	-HC=C
26	3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H)	$-NCH_2$	49,1	$-NCH_2$
27	1,65 (sl, 2H)	$-CH_2$	25,8	$-CH_2$
28, 29	1,70 (sl, 4H)	$-CH_2$	25,1, 23,4	$-CH_2$
30	3,66 (sl, 2H)	$-NCH_2$	49,9	$-NCH_2$
21-33	1,04 (s, 9H)	$-(CH_3)_3$	30,1	$-(CH_3)_3$

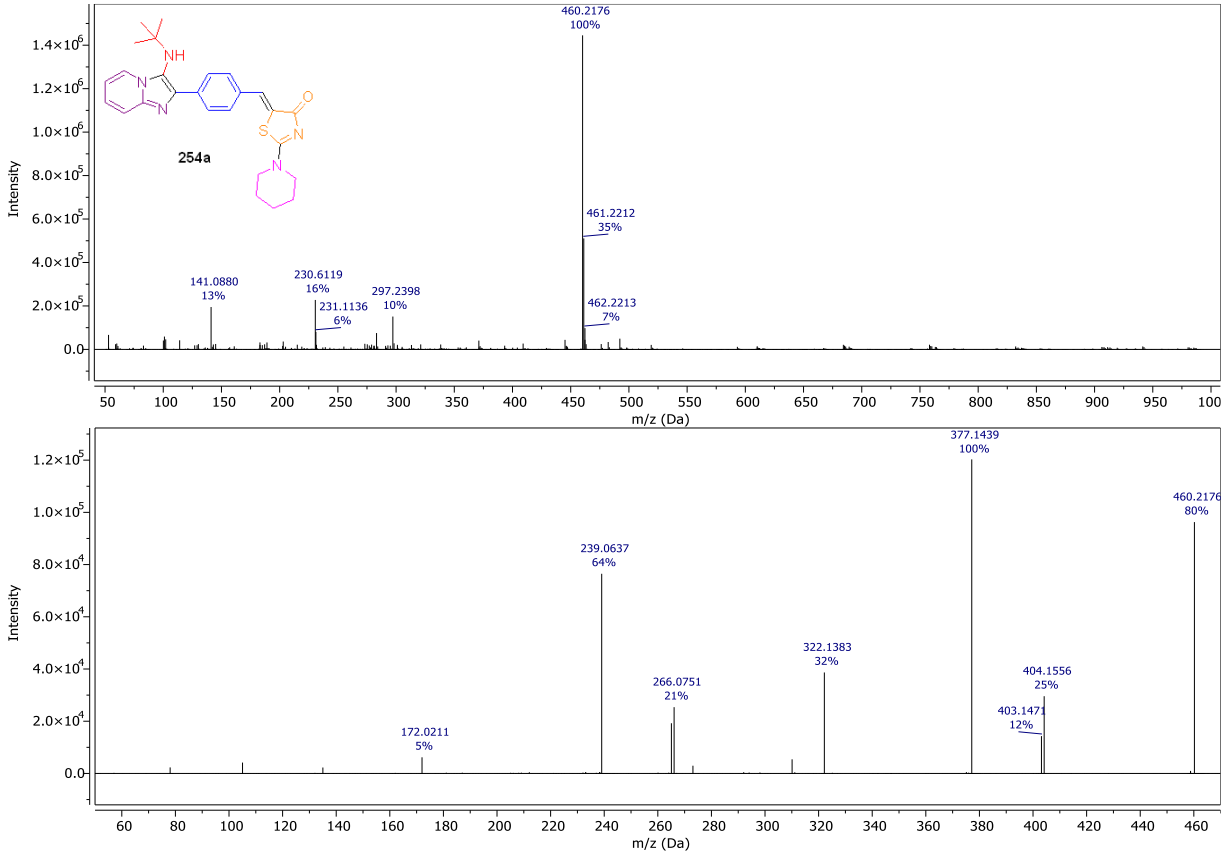
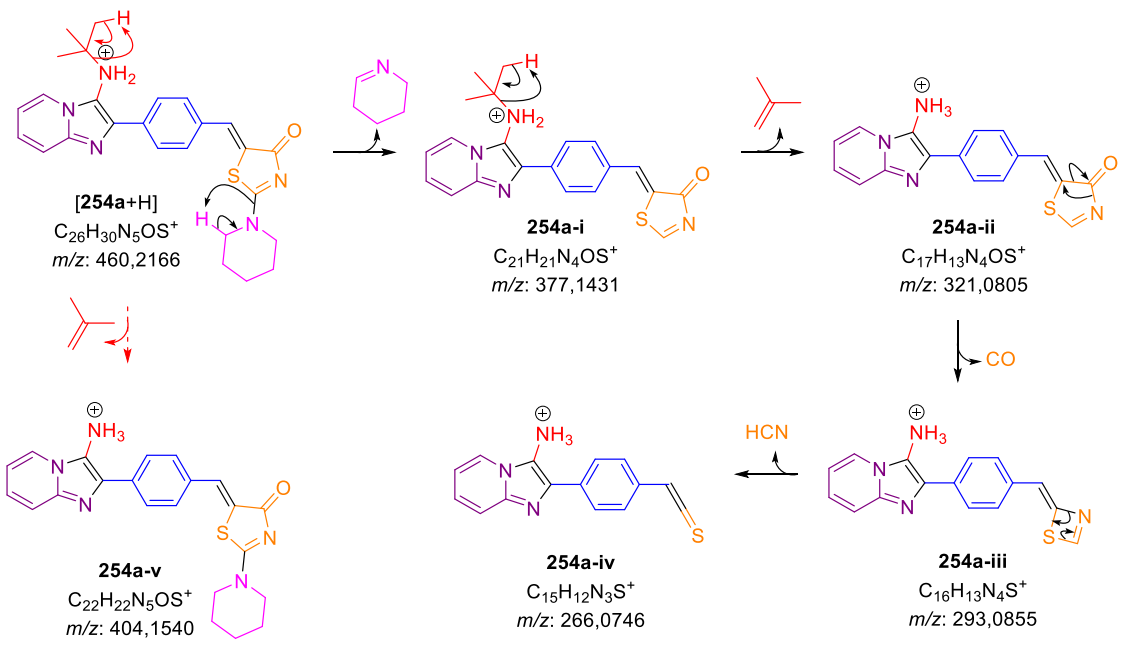
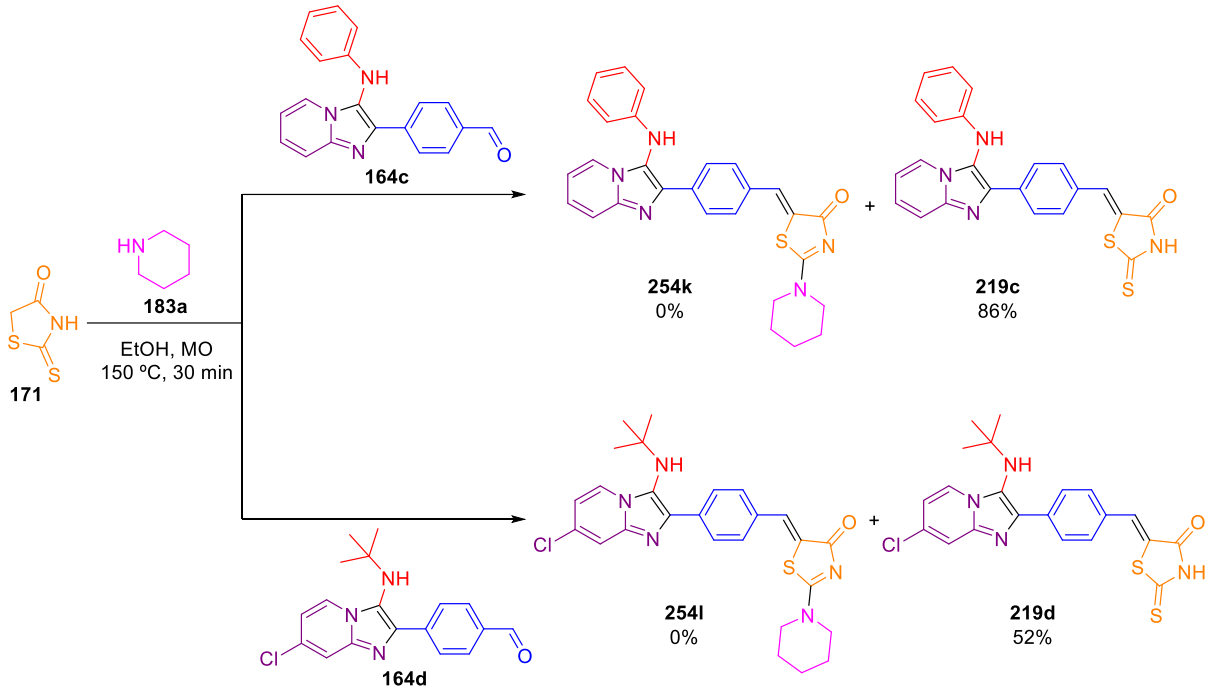


Figura 132. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254a** e MS^2 $[M+H]^+$.



Esquema 138. Proposta de fragmentações para o composto **254a**.



Esquema 139. Adutos de GBB (**164**) empregados sem sucesso na síntese de híbridos com piperidina.

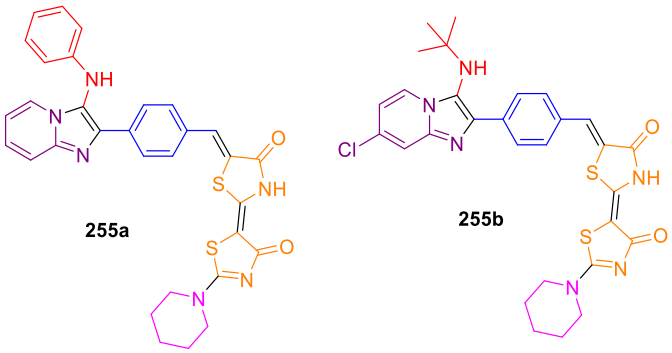


Figura 133. Subprodutos não observados para a reação de híbridos com adutos de GBB (**164**).

4. Conclusão

Em resumo, foi relatada a síntese de uma variedade de derivados de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas por meio de uma abordagem de reação multicomponente, envolvendo aldeídos aromáticos ou heteroaromáticos, rodanina e aminas secundárias cíclicas em etanol (EtOH), sob aquecimento por micro-ondas. Nessa metodologia, a amina desempenha um papel duplo, atuando como catalisador e reagente.

Observou-se que a presença de meio ácido dificultou a formação do produto desejado, levando à formação de um produto de condensação de Knoevenagel com bons rendimentos. Essa descoberta foi apoiada por estudos experimentais do mecanismo de reação, baseados em análises espectrais de RMN e EMAR, que identificaram a presença de um complexo de piperidínio, considerado um potencial agente desativador da reação. O estudo também revelou que a rota de dois estágios — condensação de Knoevenagel entre aldeído e rodanina, seguida pela substituição de enxofre por nitrogênio mediada pela amina — é favorecida.

Os compostos de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas foram avaliados pela primeira vez em bioensaios de fitotoxicidade, testando *in vitro* seus efeitos no crescimento de coleóptilos de trigo estiolados. As estruturas derivadas de tiofeno com porções de morfolina (**218cc**) e pirrolidina (**218dd**) exibiram valores de IC_{50} de 401,6 µM e 169,5 µM, respectivamente, inferiores ao do herbicida comercial Diuron (514,4 µM), indicando maior atividade fitotóxica. Além disso, foram observadas moléculas com propriedades estimulantes de crescimento, particularmente aquelas contendo grupos bromo (**218g**, **218m**), nitro (**218p**) ou nitrila (**218u**) ligados ao núcleo de pirrolidina, bem como os derivados de piperonal (**218y**) e indol (**218ee**) contendo grupos morfolina. Essas descobertas revelaram que essas moléculas apresentam menor atividade inibitória em comparação às moléculas de imidazo[1,2-*a*]piridina (Capítulo III) e significativamente menor em relação às moléculas de (*Z*)-5-arilideno-2,4-tiazolidinedionas (Capítulo IV), demonstrando que a presença do grupo N-H é importante para a atividade fitotóxica.

Por fim, a metodologia sintética foi estendida com sucesso para a preparação de novos híbridos desses compostos com o núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina (9 exemplos), obtendo rendimentos de bons a excelentes (72-99%). Com exceção dos compostos que utilizaram a piperidina (**183a**) com aldeídos derivados de isocianeto de fenila (**164c**) ou 4-cloro-2-aminopiridina (**164d**), que resultaram apenas no produto de condensação de Knoevenagel, sem a formação do produto de substituição. Destaca-se que os resultados obtidos neste capítulo serão submetidos à publicação.[435]

[435] Martinho, L. A.; Praciano, V. H. J. G.; Oliveira, S. C. C.; Andrade, C. K. Z., manuscrito em preparação.

5. Parte experimental

5.1 Materiais, reagentes e solventes

Salvo indicação em contrário, todos os reagentes e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich Merck e utilizados sem purificação adicional. Os aldeídos, cetonas e aminas foram destilados antes de serem usados.

As reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas Biotage® Initiator+ (Uppsala, Suécia), utilizando um recipiente selado com resfriamento simultâneo e agitação do meio reacional, e detecção de temperatura por meio de uma sonda interna de fibra óptica. O consumo de reagentes e a formação de produtos foram confirmados por CCD com placas de sílica gel fluorescente UV Merck 60 F254 e visualizados por tratamento com solução de ácido fosfomolíbdico em etanol (PMA) a 10%, seguido de aquecimento. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel (Supelco, tamanho de poro 60 Å, tamanho de partícula de malha 230-400, tamanho de partícula 40-63 μm) e misturas de AcOEt/Hexano foram usadas como eluentes conforme descrito para cada molécula.

Os espectros de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em espectrômetro Jasco FT/IR – 4100 com detector TA DLaTGS na região infravermelha (4000-650 cm^{-1}), no modo Refletância Total Atenuada (ATR). Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro de 600 MHz (Bruker Ascend 600) e registrados a 25 °C, com frequências de 600 MHz para ^{1}H e 151 MHz para ^{13}C. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno ou aos sinais residuais de ^{1}H de $CDCl_3$ (δ 7,26 ppm) ou DMSO-d_6 (δ 2,50 ppm), e os sinais de ^{13}C são referenciados ao sinal do solvente (δ 77,2 ppm para $CDCl_3$ ou δ 39,5 ppm para DMSO-d_6). Os espectros EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple Tof 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, ajustado para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi utilizada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo ou negativo, empregando calibração externa, na faixa de 50–1000 Da e 0,1% (*v/v*) de ácido fórmico em acetonitrila ou metanol como solventes. Os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus) e não foram corrigidos.

5.2 Bioensaio de coleóptilo estiolado de trigo

O bioensaio do coleóptilo de trigo foi conduzido de acordo com o procedimento descrito anteriormente por Da Silva e colaboradores.[118] As sementes de trigo (*Triticum aestivum* L. cv. BRS394) foram fornecidas pela Cooperativa Serra dos Cristais (Cristalina-GO, Brasil). Aproximadamente 100 sementes foram adicionadas em placas de Petri de 15 cm de diâmetro (11 cm x 11 cm x 3,5 cm^3), forradas com uma folha de papel filtro qualitativo e umedecidas com 15 mL de água destilada. As placas foram colocadas em câmara de germinação por 3 dias a 25 ± 1 °C no escuro. Após esse período, os coleóptilos de plântulas estioladas foram cortados em pedaços de 4 mm, removendo-se os brotos

desenvolvidos, as raízes e as cariopses, utilizando uma guilhotina Van der Weij sob luz verde de segurança, para uso nos bioensaios e evitar crescimento posterior.

Todas as amostras foram feitas em soluções com concentração de 0,5% *v/v* (5 µL/mL) de dimetilsulfóxido (DMSO) em todas as concentrações testadas. Os compostos foram avaliados em concentrações de 1000, 300, 100, 30 e 10 µM. As 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas foram pré-solubilizadas em DMSO e diluídas em uma solução tampão (pH 5,6) contendo ácido cítrico monohidratado (1,05 $g \cdot L^{-1}$), hidrogenofosfato de potássio trihidratado (2,9 $g \cdot L^{-1}$) e 2% de sacarose. Cada tratamento foi testado em triplicata (n = 3), adicionando-se 2 mL de cada solução e cinco fragmentos de coleóptilo de trigo em um tubo de ensaio de vidro (16 × 100 mm, 10 mL). O controle negativo consistiu em uma solução tampão pura contendo 5 µL/mL de DMSO. Os tubos de ensaio foram tampados e mantidos em câmara de crescimento a 25 ± 1 °C no escuro, com rotação constante em tambor rotativo (0,25 rpm). Após 24 h, os coleóptilos foram retirados dos tubos e avaliou-se o aumento no comprimento deles.

Os coleóptilos foram colocados sobre uma folha com fundo preto, dividida em células retangulares (40 × 20 mm^2), e classificados de acordo com sua diluição e replicação. As células foram então fotografadas, e as imagens digitalizadas utilizando o programa ImageJ para medir o comprimento dos coleóptilos.[120] Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste de Welch.[121] Os resultados são apresentados como porcentagens relativas ao controle negativo: zero representa o controle, valores positivos representam estimulação do crescimento e valores negativos indicam inibição do crescimento. Os dados foram analisados pelos programas Excel (Microsoft Corporation, 2024) e OriginPro (versão 2025). O cálculo dos valores de IC_{50} foi determinado por regressão não linear, utilizando o pacote de software GraphPad Prism 9.

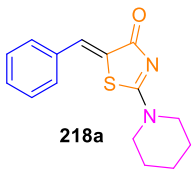
5.3 Procedimentos experimentais

5.3.1 Procedimento sintético geral para as 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas sob aquecimento por micro-ondas

Um tubo de reação de micro-ondas Biotage® de 2–5 mL, contendo uma mistura de aldeído (0,50 mmol), rodanina (0,50 mmol) e amina (0,60 mmol) em EtOH (2,50 mL), foi introduzido na cavidade de um reator de micro-ondas Biotage® Initiator⁺ e aquecido a 150 °C por 30 min, sob agitação magnética. A mistura reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente e o consumo de reagentes foi confirmado por análise de CCD (mistura de AcOEt/Hexano). O sólido resultante foi coletado a frio por filtração a vácuo e lavado com etanol gelado. O produto esperado foi isolado sem a necessidade de qualquer purificação adicional.

5.3.2 Síntese e caracterização de 2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (218)

(*Z*)-5-benzilideno-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218a**)



218a

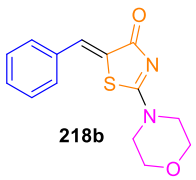
218a foi obtido a partir de benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 72% (0,098 g) como um sólido branco (p.f.: 198-200 ºC; lit. p.f.: 202-204 ºC, *ref.* 436).

FT-IR (ATR): v 2862, 2939, 1671, 1609, 1550, 1493, 1448, 1384, 1340, 1287, 1260, 1193, 1026, 999, 884, 852, 768, 694 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H); 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 4,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 1,79–1,75 (m, 4H); 1,75–1,69 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 181,1; 174,6; 134,4; 131,2; 129,7; 129,6; 129,0; 128,4; 50,3; 49,7; 26,2; 25,5; 24,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{17}N_2OS^+$: 273,1056 $[M+H]^+$; encontrado 273,1060.

(*Z*)-5-benzilideno-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218b**)



218b

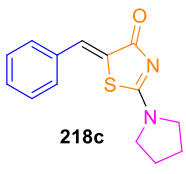
218b foi obtido a partir de benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 72% (0,098 g) como um sólido branco (p.f.: 204-206 ºC; lit. p.f.: 202-204 ºC, *ref.* 436).

FT-IR (ATR): v 3008, 2961, 2861, 1673, 1604, 1557, 1492, 1440, 1384, 1346, 1305, 1279, 1240, 1203, 1163, 1108, 1068, 1030, 1000, 924, 889, 849, 768, 690, 650 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 (s, 1H); 7,56–7,51 (m, 2H); 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,39 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H); 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,84 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,81 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,64 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,7; 175,6; 134,1; 132,2; 129,9; 129,8; 129,1; 127,6; 66,4; 66,2; 48,8; 48,7 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_2S^+$: 275,0849 $[M+H]^+$; encontrado 275,0848.

(*Z*)-5-benzilideno-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218c**)



218c

218c foi obtido a partir de benzaldeído (0,50 mmol; 0,051 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 61% (0,079 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 210-212 ºC; lit. p.f.: 219-220 ºC, *ref.* 430).

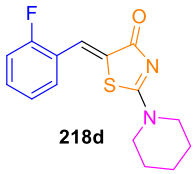
[436] Ramsh, S. M.; Smirnova, A. V.; Solovyova, S. Yu.; Minyan, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 92.

FT-IR (ATR): v 3048, 2966, 2875, 1672, 1614, 1557, 1492, 1450, 1367, 1342, 1320, 1256, 1237, 1204, 1144, 1002, 902, 849, 770, 744, 702 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H); 7,56–7,51 (m, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,42–7,35 (m, 1H); 3,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,17–2,04 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,4; 172,6; 134,4; 131,6; 129,7; 129,6; 129,0; 128,5; 50,8; 48,8; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{15}N_2OS^+$: 259,0900 $[M+H]^+$; encontrado 259,0900.

(*Z*)-5-(2-fluorobenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218d**)



218d

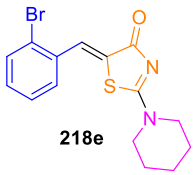
218d foi obtido a partir de 2-fluorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,053 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 73% (0,106 g) como um sólido amarelo (p.f.: 178-180 ºC; lit. p.f.: não reportado).

FT-IR (ATR): v 3053, 2944, 2850, 1682, 1608, 1558, 1481, 1444, 1387, 1346, 1288, 1263, 1230, 1200, 1152, 994, 851, 759, 716 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (s, 1H); 7,56 (td, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H); 7,36 (tdd, *J* = 7,6, 5,1, 1,3 Hz, 1H); 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,12 (ddd, *J* = 9,8, 8,3, 1,3 Hz, 1H); 4,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,57 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 1,79–1,75 (m, 4H); 1,75–1,70 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,6; 174,3; 161,3 (d, *J* = 254,2 Hz); 131,2 (d, *J* = 8,6 Hz); 130,6; 128,7 (d, *J* = 2,1 Hz); 124,4 (d, *J* = 3,8 Hz); 123,0 (d, *J* = 6,2 Hz); 122,8 (d, *J* = 12,1 Hz); 116,1 (d, *J* = 21,9 Hz); 50,3; 49,8; 26,2; 25,5; 24,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{16}FN_2OS^+$: 291,0962 $[M+H]^+$; encontrado 291,0957.

(*Z*)-5-(2-bromobenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218e**)



218e

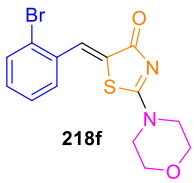
218e foi obtido a partir de 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 78% (0,137 g) como um sólido branco (p.f.: 198-200 ºC; lit. p.f.: 162-164 ºC, *ref.* 421).

FT-IR (ATR): v 3040, 2862, 2846, 2928, 1676, 1608, 1555, 1439, 1385, 1338, 1286, 1261, 1194, 1025, 991, 882, 849, 766, 715, 696, 665 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (s, 1H); 7,65 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,21 (tt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H); 4,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,55 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 1,78–1,70 (m, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,1; 174,4; 135,1; 133,5; 132,0; 130,5; 129,9; 128,8; 127,6; 126,0; 50,3; 49,8; 26,2; 25,5; 24,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{16}BrN_2OS^+$: 351,0161 $[M+H]^+$; encontrado 351,0161.

(*Z*)-5-(2-bromobenzilideno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218f**)



218f

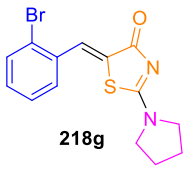
218f foi obtido a partir de 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 71% (0,125 g) como um sólido branco (p.f.: 178-180 ºC; lit. p.f.: 208-210 ºC, *ref.* 421).

FT-IR (ATR): v 2983, 2929, 2871, 1698, 1610, 1553, 1463, 1431, 1383, 1348, 1324, 1278, 1243, 1162, 1111, 1066, 1026, 993, 883, 853, 753, 734, 700, 654 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (s, 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H); 7,38 (td, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H); 7,23 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,82 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H); 3,60 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 179,7; 175,5; 134,9; 133,6; 131,2; 130,9; 130,8; 128,7; 127,6; 126,1; 66,4; 66,2; 48,8; 48,7 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}BrN_2O_2S^+$: 352,9954 $[M+H]^+$; encontrado 352,9958.

(*Z*)-5-(2-bromobenzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218g**)



218g

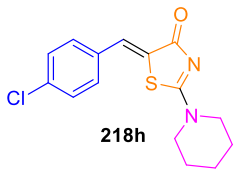
218g foi obtido a partir de 2-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,058 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 80% (0,135 g) como um sólido branco (p.f.: 203-204 ºC; lit. p.f.: 210-212 ºC, *ref.* 421).

FT-IR (ATR): v 3046, 2866, 1679, 1609, 1569, 1552, 1457, 1429, 1371, 1345, 1304, 1259, 1241, 1204, 1142, 1019, 991, 901, 849, 763, 745, 700, 664 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (s, 1H); 7,64 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 7,37 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H); 7,21 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H); 3,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,16–2,04 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 179,4; 172,4; 135,0; 133,5; 132,1; 130,5; 130,1; 128,7; 127,6; 126,0; 50,8; 48,8; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}BrN_2OS^+$: 337,0005 $[M+H]^+$; encontrado 337,0002.

(*Z*)-5-(4-clorobenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218h**)



218h

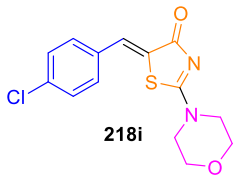
218h foi obtido a partir de 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 73% (0,112 g) como um sólido branco (p.f.: 207-208 ºC; lit. p.f.: 207-209 ºC, *ref.* 420).

FT-IR (ATR): v 3031, 2919, 2935, 2861, 1676, 1614, 1551, 1489, 1447, 1406, 1387, 1342, 1322, 1288, 1261, 1214, 1190, 1114, 1089, 1024, 999, 910, 878, 851, 834, 807, 749, 706, 676 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (s, 1H); 7,46 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H); 7,40 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H); 4,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 3,58 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H); 1,79–1,75 (m, 4H); 1,75–1,70 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,8; 174,2; 135,4; 132,9; 130,8; 129,7; 129,2; 129,0; 50,3; 49,9; 26,2; 25,5; 24,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{16}ClN_2OS^+$: 307,0666 $[M+H]^+$; encontrado 307,0660.

(*Z*)-5-(4-clorobenzilideno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218i**)



218i

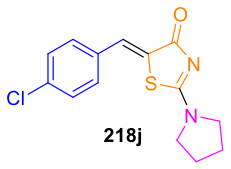
218i foi obtido a partir de 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 70% (0,108 g) como um sólido branco (p.f.: 209-210 ºC; lit. p.f.: 218-219 ºC, *ref*. 437).

FT-IR (ATR): v 2982, 2868, 1688, 1615, 1555, 1487, 1432, 1386, 1347, 1280, 1245, 1216, 1168, 1112, 1088, 1068, 1026, 1000, 903, 887, 834, 801, 749, 704, 677, 650 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (s, 1H); 7,47–7,40 (m, 4H); 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,85 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,82 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,64 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,4; 175,3; 135,8; 132,6; 130,9; 130,7; 129,3; 128,2; 66,4; 66,2; 48,8; 48,8 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}ClN_2O_2S^+$: 309,0459 $[M+H]^+$; encontrado 309,0469.

(*Z*)-5-(4-clorobenzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218j**)



218j

218j foi obtido a partir de 4-clorobenzaldeído (0,50 mmol; 0,070 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 80% (0,117 g) como um sólido branco (p.f.: 213-214 ºC; lit. p.f.: não reportado).

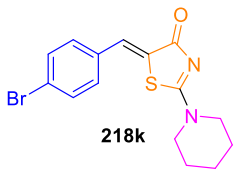
[437] Omar, M. T.; Sherif, F. A. *J. Prakt. Chem.* **1980**, *322*, 835.

FT-IR (ATR): v 3061, 2971, 2889, 2871, 1683, 1615, 1556, 1476, 1455, 1401, 1373, 1336, 1313, 1258, 1240, 1184, 1144, 1084, 995, 901, 848, 798, 749, 703, 675 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 (s, 1H); 7,47–7,39 (m, 4H); 3,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,18–2,05 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,2; 172,2; 135,5; 132,9; 130,8; 130,1; 129,3; 129,1; 50,9; 48,9; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}ClN_2OS^+$: 293,0510 $[M+H]^+$; encontrado 293,0518.

(*Z*)-5-(4-bromobenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218k**)



218k

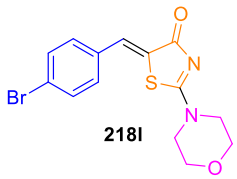
218k foi obtido a partir de 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 78% (0,138 g) como um sólido branco (p.f.: 232-234 ºC; lit. p.f.: 230-232 ºC, *ref.* 438).

FT-IR (ATR): v 3049, 3028, 2935, 2919, 2859, 1676, 1613, 1556, 1486, 1442, 1385, 1341, 1322, 1288, 1260, 1187, 1073, 1023, 998, 910, 851, 832, 804, 748, 704, 660 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (s, 1H); 7,56 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H); 7,38 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H); 4,02 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,58 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 1,80–1,75 (m, 4H); 1,73 (p, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,8; 174,2; 133,3; 132,2; 131,0; 129,7; 129,2; 123,8; 50,4; 49,9; 26,2; 25,5; 24,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{16}BrN_2OS^+$: 351,0161 $[M+H]^+$; encontrado 351,0160.

(*Z*)-5-(4-bromobenzilideno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218l**)



218l

218l foi obtido a partir de 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 75% (0,133 g) como um sólido branco (p.f.: 234-235 ºC; lit. p.f.: 240-242 ºC, *ref.* 438).

FT-IR (ATR): v 2958, 2862, 1676, 1611, 1551, 1487, 1440, 1383, 1346, 1279, 1240, 1168, 1109, 1067, 1028, 1003, 887, 851, 819, 808, 748, 703, 650 cm^{-1}.

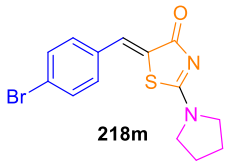
RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,74 (s, 1H); 7,57 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H); 7,38 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 2H); 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,85 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,82 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,64 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,4; 175,2; 133,1; 132,3; 131,0; 130,8; 128,3; 124,1; 66,4; 66,2; 48,8; 48,8 ppm.

[438] Azizi, N.; Habibnejad, N.; Soleymani Ahooie, T. *J. Mol. Liq.* **2022**, *368*, 120625.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}BrN_2O_2S^+$: 352,9954 $[M+H]^+$; encontrado 352,9956.

(*Z*)-5-(4-bromobenzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218m**)



218m

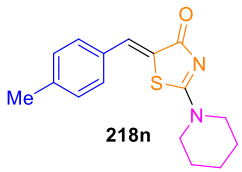
218m foi obtido a partir de 4-bromobenzaldeído (0,50 mmol; 0,092 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 80% (0,136 g) como um sólido branco (p.f.: 227-229 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 2949, 2872, 1678, 1611, 1567, 1487, 1452, 1401, 1372, 1349, 1311, 1293, 1259, 1241, 1203, 1145, 1074, 1001, 911, 899, 836, 816, 748, 712, 700, 658 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,71 (s, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,17–2,06 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,1; 172,2; 133,3; 132,2; 131,0; 130,1; 129,3; 123,8; 50,9; 48,9; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}BrN_2OS^+$: 337,0005 $[M+H]^+$; encontrado 337,0003.

(*Z*)-5-(4-metilbenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218n**)



218n

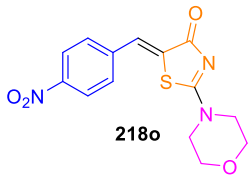
218n foi obtido a partir de *p*-tolualdeído (0,50 mmol; 0,059 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 52% (0,075 g) como um sólido branco (p.f.: 214-215 ºC; lit. p.f.: 150-153 ºC, *ref.* 420).

FT-IR (ATR): v 3028, 2914, 1682, 1618, 1592, 1472, 1440, 1368, 1256, 1218, 1185, 1087, 1058, 1000, 920, 878, 834, 806, 758, 747, 704 cm^{-1}.

RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (s, 1H); 7,43 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,01 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,78–1,74 (m, 4H); 1,74–1,69 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 181,3; 174,6; 140,0; 131,6; 131,3; 129,7; 129,7; 127,2; 50,2; 49,7; 26,2; 25,5; 24,1; 21,5 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{19}N_2OS^+$: 287,1213 $[M+H]^+$; encontrado 287,1207.

(*Z*)-2-morfolino-5-(4-nitrobenzilideno)tiazol-4(5*H*)-ona (**218o**)



218o

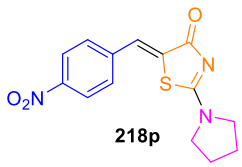
218o foi obtido a partir de 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 57% (0,092 g) como um sólido amarelo escuro (p.f.: 268-270 ºC; lit. p.f.: não reportado).

FT-IR (ATR): v 2978, 2929, 2874, 1685, 1594, 1550, 1508, 1438, 1388, 1337, 1273, 1240, 1161, 1107, 1023, 998, 930, 889, 865, 840, 756, 739, 709, 681, 652 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,79 (s, 1H); 3,97 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,79 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,76 (t, *J* = 4,9 Hz, 3H); 3,71 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 178,6; 174,0; 147,2; 140,4; 132,6; 130,4; 127,5; 124,2; 65,6; 65,5; 48,8; 48,7 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}N_3O_4S^+$: 320,0700 $[M+H]^+$; encontrado 320,0704.

(*Z*)-5-(4-nitrobenzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218p**)



218p

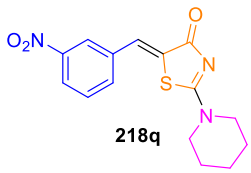
218p foi obtido a partir de 4-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 63% (0,096 g) como um sólido laranja (p.f.: 221-222 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3067, 2976, 2890, 1687, 1611, 1561, 1508, 1462, 1374, 1336, 1314, 1256, 1233, 1104, 990, 899, 854, 758, 708, 686, 667 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,21–2,08 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 179,5; 171,8; 147,6; 140,7; 133,1; 130,1; 128,3; 124,2; 51,2; 49,0; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}N_3O_3S^+$: 304,0750 $[M+H]^+$; encontrado 304,0749.

(*Z*)-5-(3-nitrobenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218q**)



218q

218q foi obtido a partir de 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 66% (0,105 g) como um sólido branco (p.f.: 162-164 ºC; lit. p.f.: 162-164 ºC, *ref.* 439).

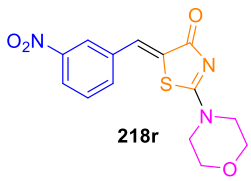
FT-IR (ATR): v 2946, 2857, 1692, 1610, 1551, 1523, 1442, 1388, 1343, 1282, 1253, 1191, 995, 901, 880, 850, 783, 748, 724, 664 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,22 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H); 7,82 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,63 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 4,05 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,63 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 1,84–1,77 (m, 4H); 1,77–1,72 (m, 2H) ppm.

[439] Ahmadiazar, M.; Mamaghani, M. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 1326.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,3; 173,8; 148,7; 136,3; 135,7; 131,8; 130,0; 127,9; 123,7; 123,2; 50,6; 50,2; 26,3; 25,5; 24,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{16}N_3O_3S^+$: 318,0907 $[M+H]^+$; encontrado 318,0912.

(*Z*)-2-morfolino-5-(3-nitrobenzilideno)tiazol-4(5*H*)-ona (**218r**)



218r

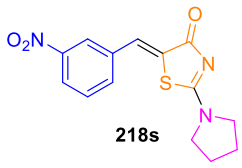
218r foi obtido a partir de 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 70% (0,112 g) como um sólido branco (p.f.: 228-230 ºC; lit. não reportado).

FT-IR (ATR): v 3085, 2986, 2934, 2875, 1699, 1614, 1554, 1521, 1433, 1384, 1349, 1275, 1242, 1163, 1110, 1066, 1030, 1006, 897, 882, 823, 799, 746, 663 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (s, 1H); 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,85–7,80 (m, 2H); 3,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,78 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,76 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H); 3,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 178,7; 173,9; 148,3; 135,7; 135,4; 131,2; 130,8; 127,7; 124,0; 123,5; 65,6; 65,5; 48,8; 48,6 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}N_3O_4S^+$: 320,0700 $[M+H]^+$; encontrado 320,0705.

(*Z*)-5-(3-nitrobenzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218s**)



218s

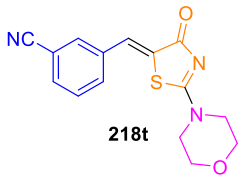
218s foi obtido a partir de 3-nitrobenzaldeído (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 77% (0,117 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 227-228 ºC; lit. p.f.: 248-249 ºC, *ref.* 438).

FT-IR (ATR): v 3067, 2989, 2881, 1686, 1619, 1552, 1520, 1458, 1373, 1347, 1313, 1288, 1240, 1208, 1143, 999, 936, 898, 823, 797, 752, 734, 683, 665 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 8,22 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H); 7,81 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 3,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,68 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,21–2,07 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 179,6; 171,8; 148,7; 136,2; 135,7; 131,9; 130,1; 128,3; 123,8; 123,2; 51,1; 49,1; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{14}H_{14}N_3O_3S^+$: 304,0750 $[M+H]^+$; encontrado 304,0750.

(*Z*)-3-((2-morfolino-4-oxotiazol-5(4*H*)-ilideno)metil)benzonitrila (**218t**)



218t

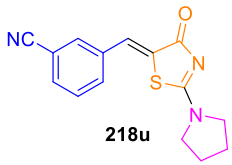
218t foi obtido a partir de 3-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 68% (0,102 g) como um sólido branco (p.f.: 184-186 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 2979, 2871, 2229, 1689, 1615, 1556, 1426, 1383, 1346, 1281, 1233, 1169, 1110, 1066, 1028, 1007, 887, 798, 745, 674, 650 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,73 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 7,67 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,11 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,88 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,84 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,68 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 179,9; 174,9; 135,6; 134,1; 132,6; 132,1; 130,6; 130,0; 129,0; 118,2; 113,5; 66,4; 66,2; 49,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{14}N_3O_2S^+$: 300,0801 $[M+H]^+$; encontrado 300,0798.

(*Z*)-3-((4-oxo-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-5(4*H*)-ilideno)metil)benzonitrila (**218u**)



218u

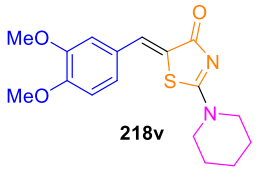
218u foi obtido a partir de 3-formilbenzonitrila (0,50 mmol; 0,066 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 55% (0,081 g) como um sólido branco (p.f.: 221-223 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 2973, 2874, 2227, 1683, 1615, 1553, 1456, 1415, 1371, 1335, 1308, 1256, 1225, 1142, 1000, 929, 899, 784, 749, 698, 672 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (s, 1H); 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 3,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,08–1,95 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 178,3; 170,8; 135,3; 133,1; 133,1; 132,8; 131,6; 130,4; 127,4; 118,3; 112,4; 50,8; 48,9; 24,7; 24,5 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{14}N_3OS^+$: 284,0852 $[M+H]^+$; encontrado 284,0856.

(*Z*)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218v**)



218v

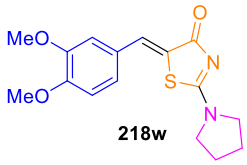
218v foi obtido a partir de 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 70% (0,116 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 196-198 ºC; lit. p.f.: 198-200 ºC, *ref.* 421).

FT-IR (ATR): v 3071, 3000, 2942, 2925, 2859, 2834, 1667, 1595, 1556, 1516, 1470, 1442, 1387, 1344, 1285, 1232, 1192, 1142, 1025, 1002, 922, 882, 856, 784, 765, 751, 703 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,74 (s, 1H); 7,15 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,02 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,58 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H); 1,81–1,76 (m, 4H); 1,75–1,70 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 181,3; 174,4; 150,4; 149,2; 131,4; 127,3; 126,0; 123,5; 112,5; 112,4; 111,3; 56,0; 50,2; 49,7; 26,2; 25,5; 24,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{17}H_{21}N_2O_3S^+$: 333,1267 $[M+H]^+$; encontrado 333,1262.

(*Z*)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218w**)



218w

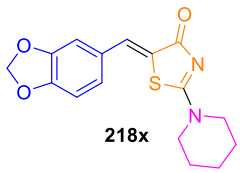
218w foi obtido a partir de 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,50 mmol; 0,083 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 86% (0,138 g) como um sólido amarelo (p.f.: 200-202 ºC; lit. p.f.: não reportado).

FT-IR (ATR): v 2952, 2835, 1671, 1612, 1555, 1517, 1454, 1438, 1415, 1372, 1343, 1295, 1257, 1234, 1140, 1018, 1004, 939, 903, 841, 785, 768, 753, 702 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (s, 1H); 7,14 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H); 7,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 3,93 (s, 6H); 3,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,17–2,03 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,6; 172,3; 150,5; 149,2; 131,7; 127,3; 126,1; 123,5; 112,4; 111,3; 56,0; 56,0; 50,7; 48,8; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{19}N_2O_3S^+$: 319,1111 $[M+H]^+$; encontrado 319,1116.

(*Z*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetileno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218x**)



218x

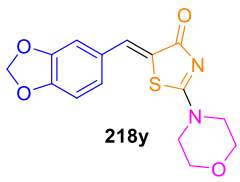
218x foi obtido a partir de piperonal (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 67% (0,106 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 194-196 ºC; lit. p.f.: 200 ºC, *ref.* 430).

FT-IR (ATR): v 2941, 2863, 1663, 1593, 1566, 1491, 1445, 1382, 1339, 1287, 1252, 1191, 1104, 1036, 1020, 1001, 927, 901, 827, 797, 751, 706 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (s, 1H); 7,06 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 7,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,03 (s, 2H); 4,01 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H); 1,80–1,74 (m, 4H); 1,74–1,69 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 181,2; 174,4; 148,9; 148,4; 131,2; 128,7; 126,2; 125,7; 108,9; 108,7; 101,7; 50,3; 49,7; 26,2; 25,5; 24,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{17}N_2O_3S^+$: 317,0954 $[M+H]^+$; encontrado 317,0958.

(*Z*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetileno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218y**)



218y

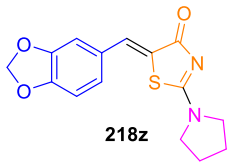
218y foi obtido a partir de piperonal (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 91% (0,144 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 256-258 ºC; lit. p.f.: 250-252 ºC, *ref.* 429).

FT-IR (ATR): v 2972, 2913, 2880, 1683, 1611, 1595, 1561, 1494, 1448, 1431, 1384, 1340, 1303, 1283, 1264, 1234, 1168, 1117, 1031, 1005, 923, 883, 830, 800, 747, 716, 704, 661 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,59 (s, 1H); 7,21–7,16 (m, 2H); 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,12 (s, 2H); 3,91 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,77–3,70 (m, 4H); 3,67 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 179,3; 174,2; 148,8; 148,1; 130,2; 128,0; 126,0; 125,1; 109,0; 108,7; 101,9; 65,6; 65,5; 48,5; 48,3 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{15}N_2O_4S^+$: 319,0747 $[M+H]^+$; encontrado 319,0751.

(*Z*)-5-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetileno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218z**)



218z

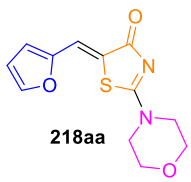
218z foi obtido a partir de piperonal (0,50 mmol; 0,076 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 88% (0,133 g) como um sólido amarelo (p.f.: 258-259 ºC; lit. p.f.: 277-279 ºC, *ref.* 430).

FT-IR (ATR): v 2983, 2868, 1685, 1553, 1491, 1437, 1372, 1323, 1221, 1099, 1028, 996, 894, 826, 746, 718 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (s, 1H); 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 7,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,03 (s, 2H); 3,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,17–2,04 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,6; 172,3; 148,9; 148,4; 131,5; 128,6; 126,4; 125,7; 108,9; 108,7; 101,7; 50,7; 48,8; 25,3; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{15}H_{15}N_2O_3S^+$: 303,0798 $[M+H]^+$; encontrado 303,0800.

(*Z*)-5-(furan-2-ilmetileno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218aa**)



218aa

218aa foi obtido a partir de furfural (0,50 mmol; 0,041 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 83% (0,110 g) como um sólido marrom escuro (p.f.: 203-205 ºC; lit. p.f.: 221-223 ºC, *ref.* 440).

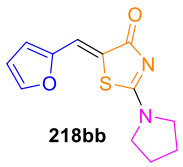
[440] Kutschy, P.; Dzurilla, M.; Kristian, P.; Kutschyová, K. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 436.

FT-IR (ATR): v 3132, 3115, 3034, 2963, 2905, 2860, 1669, 1613, 1543, 1439, 1386, 1340, 1303, 1269, 1237, 1172, 1148, 1111, 1016, 928, 881, 783, 745, 697, 653 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 6,71 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 6,55 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H); 4,07 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,84 (t, *J* = 4,9 Hz, 3H); 3,81 (t, *J* = 4,9 Hz, 3H); 3,63 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,4; 176,2; 150,2; 145,3; 125,7; 118,2; 116,2; 113,0; 66,4; 66,2; 48,6; 48,5 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{13}N_2O_3S^+$: 265,0641 $[M+H]^+$; encontrado 265,0644.

(*Z*)-5-(furan-2-ilmetileno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**218bb**)



218bb

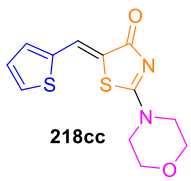
218bb foi obtido a partir de furfural (0,50 mmol; 0,041 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 72% (0,089 g) como um sólido marrom (p.f.: 170-172 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3112, 3031, 2952, 2872, 1676, 1615, 1572, 1551, 1451, 1370, 1321, 1242, 1146, 1016, 885, 730 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,68 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 6,54 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H); 3,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,16–2,03 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,2; 173,1; 150,4; 145,1; 126,6; 117,8; 115,7; 112,9; 50,6; 48,7; 25,4; 25,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{13}N_2O_2S^+$: 249,0692 $[M+H]^+$; encontrado 249,0689.

(*Z*)-2-morfolino-5-(tiofen-2-ilmetileno)tiazol-4(5*H*)-ona (**218cc**)



218cc

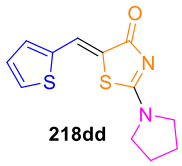
218cc foi obtido a partir de tiofeno-2-carbaldeído (0,50 mmol; 0,047 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 78% (0,110 g) como um sólido branco (p.f.: 183-184 ºC; lit. p.f.: 193 ºC, *ref.* 430).

FT-IR (ATR): v 3081, 3015, 2963, 2857, 1672, 1556, 1439, 1383, 1342, 1307, 1281, 1236, 1167, 1109, 1029, 1003, 888, 854, 748, 701 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H); 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 7,15 (dd, *J* = 5,0, 3,7 Hz, 1H); 4,08 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,85 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,81 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,5; 174,8; 139,1; 132,4; 130,2; 128,7; 126,2; 124,8; 66,5; 66,3; 48,9; 48,8 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{13}N_2O_2S_2^+$: 281,0413 $[M+H]^+$; encontrado 281,0416.

(*Z*)-2-(pirrolidin-1-il)-5-(tiofen-2-ilmetileno)tiazol-4(5*H*)-ona (**218dd**)



218dd

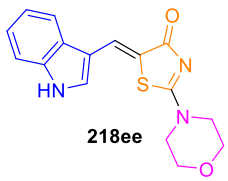
218dd foi obtido a partir de tiofeno-2-carbaldeído (0,50 mmol; 0,047 mL), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 78% (0,103 g) como um sólido branco (p.f.: 194-195 ºC; lit. p.f.: 184-186 ºC, *ref.* 430).

FT-IR (ATR): v 3060, 2970, 2954, 2873, 1670, 1601, 1559, 1455, 1415, 1372, 1342, 1316, 1258, 1238, 1210, 1146, 1051, 1002, 898, 847, 773, 739 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (s, 1H); 7,52 (dt, *J* = 5,1, 1,0 Hz, 1H); 7,32 (dt, *J* = 3,8, 1,0 Hz, 1H); 7,14 (dd, *J* = 5,1, 3,8 Hz, 1H); 3,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,17–2,03 (m, 4H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,2; 171,7; 139,4; 131,9; 129,8; 128,5; 127,3; 124,1; 50,9; 49,0; 25,4; 25,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{12}H_{13}N_2OS_2^+$: 265,0464 $[M+H]^+$; encontrado 265,0463.

(*Z*)-5-((1*H*-indol-3-il)metileno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**218ee**)



218ee

218ee foi obtido a partir de indol-3-carboxaldeído (0,50 mmol; 0,073 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 73% (0,114 g) como um sólido amarelo (p.f.: 296-298 ºC; lit. p.f.: 310-314 ºC, *ref.* 430).

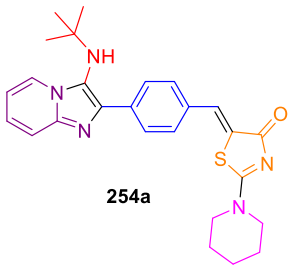
FT-IR (ATR): v 3288, 3051, 2915, 2853, 1667, 1603, 1538, 1519, 1440, 1386, 1352, 1277, 1221, 1173, 1113, 1018, 889, 740 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 12,03 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,25 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H); 7,19 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H); 3,92 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,78 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,74 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,67 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 179,5; 173,4; 136,3; 127,3; 126,8; 122,8; 122,2; 122,1; 120,7; 118,3; 112,3; 111,0; 65,6; 65,5; 48,4; 48,0 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{16}N_3O_2S^+$: 314,0958 $[M+H]^+$; encontrado 314,0955.

5.3.3 Síntese e caracterização dos híbridos de imidazo[1,2-*a*]piridina-2-amino-5-arilideno-tiazol-4-onas (254)

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**254a**)



254a

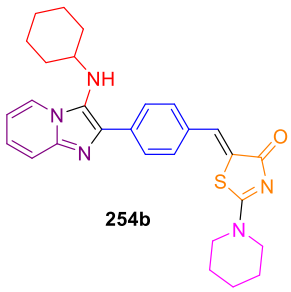
254a foi obtido a partir do aduto de GBB **164a** (0,50 mmol; 0,147 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 76% (0,175 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 217-218 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3272, 2973, 2948, 2914, 2852, 1678, 1596, 1549, 1449, 1388, 1350, 1283, 1262, 1188, 1024, 997, 903, 830, 751, 731, 709 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,75 (s, 1H); 3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 3,66 (sl, 2H); 1,70 (sl, 4H); 1,65 (sl, 2H); 1,04 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 179,5; 173,2; 141,8; 136,5; 132,2; 129,4; 129,4; 128,1; 127,9; 125,0; 124,3; 116,7; 111,3; 56,0; 49,9; 49,1; 30,1; 25,8; 25,1; 23,4 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{28}H_{32}N_5OS^+$: 486,2322 $[M+H]^+$; encontrado 486,2334.

(*Z*)-5-(4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-(piperidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**254b**)



254b

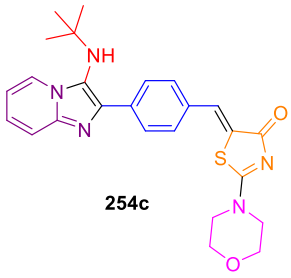
254b foi obtido a partir do aduto de GBB **164b** (0,50 mmol; 0,160 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e piperidina (0,60 mmol; 0,059 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 73% (0,177 g) como um sólido amarelo claro (p.f.: 240-242 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3229, 2923, 2851, 1683, 1598, 1552, 1450, 1392, 1355, 1342, 1283, 1266, 1222, 1187, 1120, 999, 905, 831, 756, 726 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,09 (dt, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,54 (dt, *J* = 9,0, 1,3 Hz, 1H); 7,15 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H); 6,79 (td, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 4,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,60 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 3,12 (s, 1H); 2,98 (t, *J* = 10,9 Hz, 1H); 1,89–1,81 (m, 4H); 1,80–1,76 (m, 4H); 1,75–1,67 (m, 4H); 1,32–1,23 (m, 2H); 1,24–1,11 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 181,3; 174,5; 141,8; 135,9; 135,6; 132,9; 131,2; 130,1; 127,6; 127,3; 125,7; 124,3; 122,7; 117,5; 111,8; 57,0; 50,3; 49,7; 34,2; 26,2; 25,7; 25,5; 24,9; 24,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{16}H_{16}N_3O_2S^+$: 314,0958 $[M+H]^+$; encontrado 314,0955.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**254c**)



254c

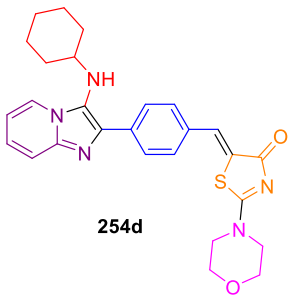
254c foi obtido a partir do aduto de GBB **164a** (0,50 mmol; 0,147 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 98% (0,226 g) como um sólido amarelo (p.f.: 248-250 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3274, 2969, 2844, 1682, 1597, 1548, 1445, 1389, 1346, 1278, 1244, 1168, 1119, 1030, 1002, 908, 886, 755, 736, 709 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (dt, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,69–7,67 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,49 (dd, *J* = 9,0, 1,3 Hz, 1H); 7,21 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,3 Hz, 1H); 6,90 (td, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H); 4,74 (s, 1H); 3,94 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,74 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,70 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H); 1,02 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 179,3; 174,3; 141,3; 136,8; 136,7; 132,1; 130,0; 129,4; 128,1; 127,4; 125,0; 124,5; 124,3; 116,7; 111,4; 65,7; 65,5; 56,0; 48,6; 48,4; 30,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{25}H_{28}N_5O_2S^+$: 462,1958 $[M+H]^+$; encontrado 462,1987.

(*Z*)-5-(4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**254d**)



254d

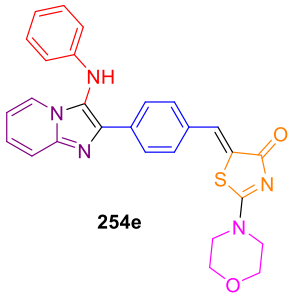
254d foi obtido a partir do aduto de GBB **164b** (0,50 mmol; 0,160 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 77% (0,188 g) como um sólido laranja (p.f.: 143-145 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3231, 2921, 2850, 1671, 1593, 1545, 1444, 1386, 1345, 1280, 1245, 1206, 1171, 1110, 1030, 1008, 909, 890, 828, 757, 737, 710 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 7,71–7,66 (m, 3H); 7,48 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,21 (ddd, *J* = 9,0, 6,8, 1,2 Hz, 1H); 6,91 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H); 4,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 3,94 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,77 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,74 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,70 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 2,90–2,81 (m, 1H); 1,75–1,70 (m, 2H); 1,66–1,60 (m, 2H); 1,52–1,48 (m, 1H); 1,33–1,24 (m, 2H); 1,13–1,05 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 179,4; 174,4; 140,8; 136,2; 133,5; 131,9; 130,0; 129,8; 127,3; 127,0; 126,9; 124,5; 123,6; 116,9; 111,7; 65,7; 65,6; 56,7; 48,7; 48,4; 33,6; 25,4; 24,6 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{27}H_{30}N_5O_2S^+$: 488,2115 $[M+H]^+$; encontrado 488,2126.

(*Z*)-2-morfolino-5-(4-(3-(fenilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)tiazol-4(5*H*)-ona (**254e**)



254e

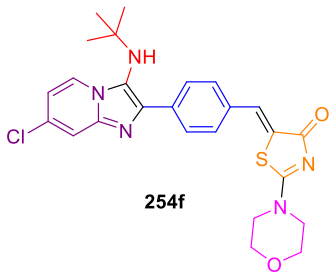
254e foi obtido a partir do aduto de GBB **164c** (0,50 mmol; 0,157 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 87% (0,210 g) como um sólido laranja (p.f.: >300 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3241, 3105, 3031, 2851, 1662, 1662, 1589, 1542, 1495, 1385, 1342, 1275, 1230, 1168, 1107, 1028, 1007, 918, 891, 849, 816, 750, 736, 708, 689 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6, *overnight*): δ 8,32 (s, 1H); 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,69–7,63 (m, 4H); 7,35 (dd, *J* = 9,2, 6,8 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 2H); 6,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 6,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 3,93 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,78–3,72 (m, 4H); 3,70 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6, *overnight*): δ 179,3; 174,4; 145,3; 129,9; 129,7; 129,7; 126,9; 119,9; 118,8; 117,3; 113,0; 65,7; 65,5; 48,7; 48,5; 40,1 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{27}H_{24}N_5O_2S^+$: 482,1645 $[M+H]^+$; encontrado 482,1666.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)-7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-morfolinotiazol-4(5*H*)-ona (**254f**)



254f

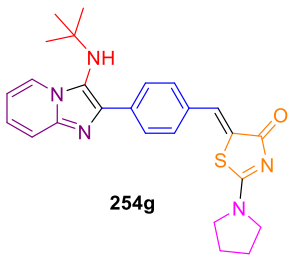
254f foi obtido a partir do aduto de GBB **164d** (0,50 mmol; 0,164 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e morfolina (0,60 mmol; 0,052 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,247 g) como um sólido amarelo (p.f.: 227-229 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3284, 3065, 2964, 2925, 2858, 2842, 1684, 1625, 1599, 1546, 1442, 1386, 1343, 1276, 1239, 1203, 1167, 1119, 1065, 1000, 891, 832, 784, 754, 714 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H); 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,54 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H); 6,78 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H); 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,86 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,82 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 3,67 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H); 1,07 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,7; 175,5; 141,8; 136,2; 133,2; 131,9; 131,2; 129,9; 129,5; 129,1; 128,5; 127,2; 124,4; 123,9; 116,1; 113,4; 66,4; 66,3; 56,8; 48,8; 48,7; 30,4 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{25}H_{27}ClN_5O_2S^+$: 496,1568 $[M+H]^+$; encontrado 496,1572.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**254g**)



254g

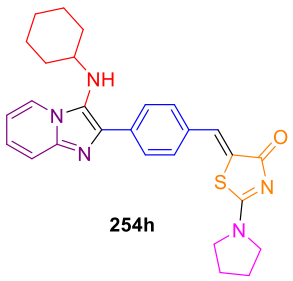
254g foi obtido a partir do aduto de GBB **164a** (0,50 mmol; 0,147 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 98% (0,218 g) como um sólido amarelo (p.f.: 178-180 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3661, 3290, 2980, 2970, 1682, 1590, 1551, 1369, 1315, 1265, 1202, 1141, 1068, 1001, 846, 758, 659 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (dd, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 1H); 8,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,67–7,63 (m, 3H); 7,48 (dt, *J* = 9,0, 1,2 Hz, 1H); 7,20 (ddd, *J* = 9,0, 6,5, 1,2 Hz, 1H); 6,89 (td, *J* = 6,5, 1,1 Hz, 1H); 4,73 (s, 1H); 3,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,08–1,97 (m, 4H); 1,03 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6): δ 178,9; 171,0; 141,3; 136,9; 136,8; 132,2; 129,6; 129,3; 128,1; 128,1; 124,9; 124,4; 124,3; 116,8; 111,3; 56,0; 50,6; 48,8; 30,1; 24,5 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{25}H_{28}N_5OS^+$: 446,2009 $[M+H]^+$; encontrado 446,2017.

(*Z*)-5-(4-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(5*H*)-ona (**254h**)



254h

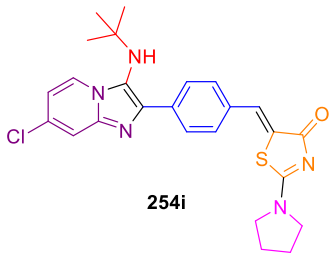
254h foi obtido a partir do aduto de GBB **164b** (0,50 mmol; 0,160 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,223 g) como um sólido amarelo (p.f.: 258-259 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3230, 3035, 2920, 2850, 1682, 1614, 1595, 1550, 1448, 1367, 1259, 1206, 1145, 995, 903, 830, 757, 726 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6, *overnight*): δ 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 8,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,79 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,78–2,70 (m, 1H); 1,97–1,83 (m, 4H); 1,72–1,66 (m, 1H); 1,65–1,59 (m, 2H); 1,55–1,50 (m, 2H); 1,39 (sl, 1H); 1,22–1,10 (m, 2H); 0,99 (sl, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6, *overnight*): δ 178,9; 171,1; 140,8; 136,1; 133,6; 132,0; 129,7; 129,7; 128,0; 126,9; 124,3; 123,5; 116,9; 111,6; 56,1; 50,7; 48,9; 45,1; 33,6; 25,4; 24,8; 24,6; 23,8 ppm.
EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{27}H_{30}N_5OS^+$: 472,2166 $[M+H]^+$; encontrado 472,2171.

(*Z*)-5-(4-(3-(*terc*-butilamino)-7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzilideno)-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4(*5H*)-ona (**254i**)



254i

254i foi obtido a partir do aduto de GBB **164d** (0,50 mmol; 0,164 g), rodanina (0,50 mmol; 0,067 g) e pirrolidina (0,60 mmol; 0,049 mL) em EtOH (2,50 mL), com rendimento de 99% (0,238 g) como um sólido amarelo (p.f.: 155-157 ºC; inédito).

FT-IR (ATR): v 3299, 3068, 2964, 1681, 1592, 1572, 1451, 1371, 1334, 1316, 1267, 1246, 1206, 1068, 1002, 930, 844, 756, 714 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H); 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,53 (dd, *J* = 2,1, 0,8 Hz, 1H); 6,77 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H); 3,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,64 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,21–2,05 (m, 4H); 1,07 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$): δ 180,5; 172,5; 141,8; 139,1; 136,1; 133,4; 131,3; 131,0; 129,8; 128,4; 128,1; 124,4; 123,9; 116,1; 113,3; 56,7; 50,8; 48,9; 30,4; 25,3; 25,0 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* calculado para $C_{25}H_{27}ClN_5OS^+$: 480,1619 $[M+H]^+$; encontrado 480,1629.

Referências bibliográficas

1. a) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306. b) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley: Weinheim, Alemanha, 1ª ed., **2005**. c) Carvalho, M.; Amarante, G.; de Castro, P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2023**, *34*, 1041.

2. a) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958. b) Nasiriani, T.; Javanbakht, S.; Nazeri, M. T.; Farhid, H.; Khodkari, V.; Shaabani, A. *Top. Curr. Chem.* **2022**, *380*, 50. d) Barreto, A. D. F. S.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 906.

3. Graziano, G.; Stefanachi, A.; Contino, M.; Prieto-Díaz, R.; Ligresti, A.; Kumar, P.; Scilimati, A.; Sotelo, E.; Leonetti, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6581.

4. a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1854**, *91*, 349.

5. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637.

6. a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317. b) Biginelli, *P. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962.

7. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

8. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

9. Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.

10. Váradi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti, R. N.; Majumdar, S. *Molecules* **2016**, *21*, 19.

11. Patil, P.; Ahmadian-Moghaddam, M.; Dömling, A. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6902.

12. a) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289. b) E. Meyer. E. *J. Prakt. Chem.* **1866**, *67*, 147. c) Lieke, W. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1859**, *112*, 316.

13. Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 63.

14. a) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702. b) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239. c) Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. -D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 132. d) Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi., I. *Synthesis* **1985**, *1985*, 400.

15. a) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339. b) Barton, D. H. R; Bowles, T.; Husinec, S.; Forbes, J. E.; Llobera, A.; Porter, A. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3343.

16. a) Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002. b) Waibel, K. A.; Nickisch, R.; Möhl, N.; Seim, R.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2020**, *22*, 933.

17. a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. b) Passerini, *M. Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.

18. a) Hulme, C.; Nixey, T. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2003**, *6*, 921. b) Sadjadi, S.; Heravi, M. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2707. c) Kazemizadeh, A.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418. d) Hamer, E.; Covell, D. G. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents* **2002**, 2, 19. e) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441.

19. a) Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15445. b) Graziano, G.; Stefanachi, A.; Contino, M.; Prieto-Díaz, R.; Ligresti, A.; Kumar, P.; Scilimati, A.; Sotelo, E.; Leonetti, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6581.

20. a) Kumar, S.; Arora, A.; Kumar, S.; Kumar, R.; Maity, J.; Singh, B. K., *Eur. Polym. J.* **2023**, 190, 112004. b) Cores, Á.; Clerigué, J.; Orocio-Rodríguez, E.; Menéndez, J. C. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 1009.

21. Baker, R. H.; Stanonis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699.

22. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644.

23. Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652.

24. a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373. b) I. Ugi, C. S. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.

25. a) Miller, S. M.; Simon, R. J.; Ng, S.; Zuckermann, R. N.; Kerr, J. M.; Moos, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2657. b) Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 714. c) Fowler, S. A.; Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.

26. Hooshmand, S. E.; Zhang, W. *Molecules* **2023**, *28*, 1642.

27. a) Tang, X.; Song, L. *Processes* **2023**, *11*, 699. b) Fouad, M. A.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. *RSC Adv.* **2020**,*10*, 42644.

28. Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.

29. Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.

30. Cao, H.; Liu, H.; Dömling, A. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 12296.

31. Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.***1980**, *102*, 7505.

32. De Laszlo, S. E.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199.

33. a) Chéron, N.; Ramozzi, R.; Kaïm, L. El; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361. b) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega* **2020**, *5*, 972.

34. a) Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *1998*, 661. b) Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635. c) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.

35. a) Boltjes, A.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 7007. b) Deep, A.; Bhatia, R.; Kaur, R.; Kumar, S.; Jain, U.; Singh, H.; Batra, S.; Kaushik, D.; Deb, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 17, 238. c) Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 3590.

36. Mishra, N. P.; Mohapatra, S.; Das, T.; Nayak, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 2051.

37. a) Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1417. b) Rosalba, T. P. F.; Matos, G. D. R.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Molecules* **2023**, *28*, 5725. c) Sampaio, A. B. S.; Mori, M. S. S.; Albernaz, L. C.; Espindola, L. S.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Catalysts* **2023**, *13*, 518. d) Rosalba, T. P. F.; Gonçalves, G. J. P.; Salvador, C. E. M.; Fonseca, A.; Andrade, C. K. Z. *J. Flow. Chem.* **2024**, *14*, 677.

38. Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 5242.

39. Wahby, Y.; Abdel-Hamid, H.; Ayoup, M. S. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 1445

40. Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Bozzano, A.; Spallarossa, M.; Wessjohann, L.; Riva, R. *Molecules* **2016**, *21*, 1153.

41. Lambruschini, C.; Moni, L.; Banfi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 3766.

42. Vlahoviček-Kahlina, K.; Vazdar, M.; Jakas, A.; Smrečki, V.; Jerić, I. *J. Org. Chem*. **2018**, *83*, 13146.

43. a) Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Martino, E.; Riva, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1638. b) Forconesi, G. V.; Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Molecules* **2020**, *25*, 3227.

44. Moni, L.; Banfi, L.; Cartagenova, D.; Cavalli, A.; Lambruschini, C.; Martino, E.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E.; Saya, J. M.; Sgrignani, J.; Riva, R. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 380.

45. a) Navarro, D. M. D. L.; Abelilla, J. J.; Stein, H. H. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **2019**, *10*, 39. b) Wang, J.; Zhang, Y.; Lu, Q.; Xing, D.; Zhang, R. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 1. c) Naderi, A.; Gobbi, N.; Ali, A.; Berjisian, E.; Hamidvand, A.; Forbes, S. C.; Koozehchian, M. S.; Karayigit, R.; Saunders, B. *Nutrients* **2023**, *15*, 1367. d) Popiolek-Kalisz, J. *Curr. Probl. Cardiol.* **2024**, *49*, 102402

46. Rakicka, M.; Rukowicz, B.; Rywińska, A.; Lazar, Z.; Rymowicz, W. *J. Clean. Prod.* **2016**, *139*, 905.

47. Aranha, D. J.; Gogate, P. R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2023**, *62*, 3053.

48. a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *In Green Chemistry: Theory and Practice*, *Oxford University Press*, New York; **1998**; p. 30. b) Li, C.-J.; Anastas, P. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413.

49. a) Beach, E. S.; Cui, Z.; Anastas, P. T. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2*, 1038. b) Kulshrestha, A.; Pandey, J. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2019**, *10*, 3641.

50. a) Martínez, J.; Cortés, J. F.; Miranda, R. *Processes* **2022**, *10*, 1274. b) de Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Tótoli, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N. *Saudi Pharm. J.* **2019**, *27*, 1.

51. Brun, N.; Hesemann, P.; Esposito, D. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4724.

52. a) Cao, F.; Schwartz, T. J.; McClelland, D. J.; Krishna, S. H.; Dumesic, J. A.; Huber, G. W. *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 1808.

53. a) K. Koseki; T. Ebata; H. Kawakami; H. Matsushita; K. Itoh; Y. Noai. US Pat, 5112994, **1992**. b) Court, G. R.; Lawrence, C. H.; Raverty, W. D.; Duncan, A. J. US Patent 2012/0111714., **2012**.

54. a) Kong, D.; Dolzhenko, A. V. *Sustain. Chem. Pharm.* **2022**, *25*, 100591. b) Camp, J. E. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3048. c) Stini, N. A.; Gkizis, P. L.; Kokotos, C. G. *Green Chem.* **2022**, *24*, 6435.

55. a) Circa Group (**2017**) Safety data sheet: Cyrene™. https://www.sigmaaldrich.com/BR/en/sds/SIAL/807796. b) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288.

56. Sherwood, J.; De bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; Clark, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9650.

57. Bousfield, T. W.; Pearce, K. P. R.; Nyamini, S. B.; Angelis-Dimakis, A.; Camp, J. E. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3675.

58. Nickisch, R.; Conen, P.; Gabrielsen, S. M.; Meier, M. A. R. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 3134.

59. Zhang, J.; White, G. B.; Ryan, M. D.; Hunt, A. J.; Katz, M. J. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 7186.

60. Sangon, S.; Supanchaiyamat, N.; Sherwood, J.; McElroy, C. R.; Hunt, A. J. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 1798.

61. Wilson, K. L.; Kennedy, A. R.; Murray, J.; Greatrex, B.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2005.

62. Wilson, K.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. *Synlett* **2018**, *29*, 650.

63. Mistry, L.; Mapesa, K.; Bousfield, T. W.; Camp, J. E. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2123.

64. Wilson, K. L.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2851.

65. Bonneau, G.; Peru, A. A. M.; Flourat, A. L.; Allais, F. *Green Chem.* **2018**, *20*, 2455.

66. Flourat, A. L.; Haudrechy, A.; Allais, F.; Renault, J.-H. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 615.

67. Alhifthi, A.; Harris, B. L.; Goerigk, L.; White, J. M.; Williams, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10105.

68. Hughes, L.; McElroy, C. R.; Whitwood, A. C.; Hunt, A. J. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4423.

69. a) Seo, U. R.; Chung, Y. K. *Green Chem.* **2017**, *19*, 803. b) Tekin, K.; Hao, N.; Karagoz, S.; Ragauskas, A. J. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3559.

70. Tsypysheva, L. P.; Valeev, F. A.; Spirikhin, L. V; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2000**; 49, 1237.

71. a) Levy, G. C.; Nelson, G. C.; *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley, New York, **1972**. b) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*; Springer, Berlin-Heidelberg, **1983**.

72. MARTINHO, Luan Alves. *Uma abordagem mais verde para a síntese de derivados de pirido[2,3-d]pirimidina em glicerol sob aquecimento de micro-ondas*. 2022. xv, 193 f., il. Dissertação (Mestrado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, **2022**.

73. Salamanca, J. C.; Munhenzva, I.; Escobedo, J. O.; Jensen, R. P.; Shaw, A.; Campbell, R.; Luo, W.; Peyton, D. H.; Strongin, R. M. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 11044

74. a) Hoffmann, E. de; Stroobant, V. *Mass Spectrometry: Principles and Applications, 3rd Edition*; Wiley: Weinheim, Alemanha, **2013**. b) Gross, J. H. *Mass Spectrometry*; Springer International Publishing: Cham, **2017**.

75. a) Warner, P. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1067. b) Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103. c) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4598. d) Presset, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 525.

76. Frisch M. J.; Trucks G. W.; Schlegel H.; *et al* (2016) Gaussian 16, Rev. C.01. Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2016**.

77. Patil, P.; Zheng, Q.; Kurpiewska, K.; Dömling, A. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 5807.

78. a) Sonali Anantha, I. S.; Kerru, N.; Maddila, S.; Jonnalagadda, S. B. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 1. b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.

79. Lei, J.; Meng, J.-P.; Tang, D.-Y.; Frett, B.; Chen, Z.-Z.; Xu, Z.-G. *Mol. Divers.* **2018**, *22*, 503.

80. a) Tripolitsiotis, N. P.; Thomaidi, M.; Neochoritis, C. G. *Eur. J. Org. Chem*. **2020**, *2020*, 6525. b) Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369.

81. a) Kumar Ghosh, A.; Neogi, S.; Das, K. K.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* 2022, ***87***, 5682. b) Shen, J.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Xu, J.; Liu, X.; Shen, C.; Zhang, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3614. c) Tavakoli, F.; Zendehdel, M. *Silicon* **2023**, *15*, 4003. d) Mir, I. A.; Ain, Q. U.; Qadir, T.; Malik, A. Q.; Jan, S.; Shahverdi, S.; Nabi, S. A. *J. Mol. Struct.* **2024**, *1295*, 136216.

82. a) Duarte, E. de A.; Santiago, M. B.; Silva, N. B. S.; Martins, C. H. G.; Gatto, C. C. *Inorganica Chim. Acta* **2023**, *549*, 121421. b) Gatto, C. C.; Almeida, C. M.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L.; da Mota, T. H. A.; de Oliveira, D. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 11442. c) Gatto, C. C.; Dias, L. M.; Paiva, C. A.; da Silva, I. C. R.; Freire, D. O.; Tormena, R. P. I.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L. *Front. Chem.* **2024**, *12*, 1.d) Gatto, C. C.; Cavalcante, C. de Q. O.; Lima, F. C.; Nascimento, É. C. M.; Martins, J. B. L.; Santana, B. L. O.; Gualberto, A. C. M.; Pittella-Silva, F. *Molecules* **2024**, *29*, 2759.

83. Martinho, L. A.; Rosalba, T. P. F.; Sousa, G. G.; Gatto, C. C.; Politi, J. R. S.; Andrade, C. K. Z. *Mol. Divers.* **2024**, *28*, 111.

84. a) Ugi, I.; Meyr, R. *Org. Synth.* **1961**, *41*, 101. b) Zhang, B.; Kurpiewska, K.; Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7085.

85. Sigma-Aldrich® (Merck). "Cyrene™". Disponível em < https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt >. Acessado em: 10 de jan. 2025.

86. Sheldrick, G. M. SHELXS-97. Program for Crystal Structure Resolution. University of Göttingen, Göttingen: Germany **1997**.

87. Sheldrick, G. M. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data: University of Göttingen: Germany **1997**.

88. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3.

89. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849.

90. a) Yao, Y.; Tong, W.; Chen, J. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 176. b) Stella, S.; Chadha, A. *Catal. Today* **2012**, *198*, 345. c) Chidambaram, R.; Zhu, J.; Penmetsa, K.; Kronenthal, D.; Kant, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6017. d) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Soleimani, K.; Bijanzahdeh, H. R. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *116*, 93.

91. Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, J. J.; Kuduk, S. D.; Chang, R. K.; Di Marco, C. N.; DiPardo, R. M.; Wan, B. L.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Chang, R. S. L.; Holahan, M. A.; Cook, J. J.; Lemaire, W.; Mosser, S. D.; Bednar, R. A.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Wallace, A. A.; Mei, Q.; Yu, J.; Bohn, D. L.; Clayton, F. C.; Adarayn, E. D.; Sitko, G. R.; Leonard, Y. M.; Freidinger, R. M.; Pettibone, D. J.; Bock, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 716.

92. Depeint, F.; Bruce, W. R.; Shangari, N.; Mehta, R.; O'Brien, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **2006**, *163*, 94.

93. Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F.; Kandil, S.; Westwell, A. D.; Brancale, A.; McGuigan, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 230.

94. Sani, M.; Belotti, D.; Giavazzi, R.; Panzeri, W.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*,1611.

95. Zhang, S. L.; Zhang, W.; Yang, Z.; Hu, X.; Tam, K. Y. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *110*, 87.

96. Sun, C.; Yu, Y.; Zhang, X.; Liu, Y.; Sun, C.; Kai, G.; Shi, L.; Li, H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4814.

97. Ghosh, A. K.; Basu, A. J.; Hsu, C.; Yadav, M. *Chem. - Eur. J.* **2022**, *28*, e202200941.

98. Kumar, G.; Muthukumar, A.; Sekar, G. *Eur. J. Org.* **2017**, *2017*, 4883.

99. Wu, C.; Hu, B.; Liu, H.; Jiang, J.; Kim, J. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104433.

100. a) Botta, L.; Cesarini, S.; Zippilli, C.; Bizzarri, B. M.; Fanelli, A.; Saladino, R. *Curr. Med. Chem.* **2022**, *29*, 2013. b) Cores, Á.; Clerigué, J.; Orocio-Rodríguez, E.; Menéndez, J. C. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 1009. c) Graziano, G.; Stefanachi, A.; Contino, M.; Prieto-Díaz, R.; Ligresti, A.; Kumar, P.; Scilimati, A.; Sotelo, E.; Leonetti, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6581.d) Messire, G.; Caillet, E.; Berteina-Raboin, S. *Catalysts* **2024**, *14*, 593.

101. Yamada, T.; Hirose, T.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Eur. J. Org.* **2015**, *2015*, 296.

102. Serafini, M.; Griglio, A.; Oberto, E.; Pirali, T.; Tron, G. C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4786.

103. Madhu, D.; Jetti, V. R.; Narsaiah, B.; Punna, N. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2301.

104. a) Bender, M. L.; Turnquest, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1656. b) Lai, J.; Huang, H.; Lin, M.; Xu, Y.; Li, X.; Sun, B. *Front. Microbiol.* **2023**, *13*, 1.

105. Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056.

106. Shaw, A. Y.; Medda, F.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1313.

107. a) Baker, R. H.; Schlesinger, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1499. b) Remy, L.; Sudre, G.; Charlot, A.; Fleury, E. *Carbohydr. Polym.* **2023**, *320*, 121228.

108. a) Gorenstein, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2254. b) Bottin-Strzalko, T.; Roux-Schmitt, M. C. *Org. Magn. Reason.* **1980**, *14*, 145. c) Basso, E. A.; Kaiser, C.; Rittner, R.; Lambert, J. B. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 205. d) Kleinpeter, E.; Seidl, P. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 680.

109. Mayer, R. J.; Allihn, P. W. A.; Hampel, N.; Mayer, P.; Sieber, S. A.; Ofial, A. R. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4850.

110. Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936.

111. a) Salomé, C.; Salomé-Grosjean, E.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3756. b) Torregrosa, R.; Yang, X. F.; Dustrude, E. T.; Cummins, T. R.; Khanna, R.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3655. c) Li, H.; Fan, S.; Cheng, J.; Zhang, P.; Zhong, B.; Shi, W. *Molecules* **2016**, *21*, 793. d) Xue, D.; Liu, Y.; Zheng, Y.; Niu, H.; Dong, L.; Ouyang, X.; Song, S.; Zhang, D.; Ge, Q.; Wang, K.; Shao, L. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1643.

112. Yang, Z.; Chen, N.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3611.

113. a) Borosky, G. L. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 601. b) Crugeiras, J.; Rios, A.; Riveiros, E.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15815.

114. a) Edelmann, H. G. *Planta* **1996**, *200*, 281. b) Kutschera, U.; Khanna, R. *Plant Signal. Behav.* **2020**, *15*, 1762327.

115. a) Nitsch, J. P.; Nitsch, C. *Plant Physiol.* **1956**, *31*, 94. b) Hancock, C. R.; Barlow, H. W. B.; Lacey, H. J. *J. Exp. Bot.* **1964**, *15*, 166. c) Jacyno, J. M.; Cutler, H.G. *PGRSA Q.* **1993**, *21*, 15.

116. a) Matsumoto, S.; Varela, R. M.; Palma, M.; Molinillo, J. M. G.; Lima, I. S.; Barroso, C. G.; Macías, F. A. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 1578. b) Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, *48*, 2512.

117. a) García, B. F.; Torres, A.; Macías, F. A. *Molecules* **2015**, *20*, 20079. b) Chinchilla, N.; Guerrero-Vásquez, G. A.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 4387. c) Rodríguez-Mejías, F. J.; Mottaghipisheh, J.; Schwaiger, S.; Kiss, T.; Csupor, D.; Varela, R. M.; Macías, F. A. *Phytochem.* **2023**, *215*, 113838. d) Zorrilla, J. G.; Cárdenas, D. M.; Rial, C.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Masi, M.; Macías, F. A. *J. Agric. Food. Chem.* **2024**, *72*, 1797.

118. a) Da Silva, B. P.; Nepomuceno, M. P.; Varela, R. M.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Alves, P. L. C. A.; Macías, F. A. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65*, 5161. b) Oliveira, S. C. C.; Kleber, Z.; Andrade, C.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A. *ACS Omega* **2019**, *4*, 2362.

119. Martinho, L. A.; Rosalba, T. P. F.; Andrade, C. K. Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202201199.

120. Schneider, C. A.; Rasband, W. S.; Eliceiri, K. W. *Nat. Methods* **2012**, *9*, 671.

121. Welch, B. L. *Biometrika* **1947**, *34*, 28.

122. a) Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888. b) Prasher, P.; Sharma, M. *Chem. Pap.* **2024**, *78*, 93.

123. Samanta, S.; Kumar, S.; Aratikatla, E. K.; Ghorpade, S. R.; Singh, V. *RSC Med. Chem.* **2023**,*14*, 644.

124. Lacerda, R. B.; de Lima, C. K. F.; da Silva, L. L.; Romeiro, N. C.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. Bioorg. Med. Chem. **2009**, *17*, 74.

125. Ablo, E.; Coulibali, S.; Touré, D.; Coulibaly, S.; Kablan, A. L. C.; Konan Kouadio, F.; Sissouma, D.; Guessend Kouadio, N.; Ané, A. *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 462.

126. Zhong, C. R.; Zhang, Y. H.; Yao, G.; Zhu, H. L.; Hu, Y. Di; Zeng, Z. G.; Liao, C. Z.; He, H. T.; Luo, Y. T.; Xiong, J. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13125.

127. Thakur, A.; Patwa, J.; Sharma, A.; Flora, S. J. S. *Med. Chem.* **2021**, *18*, 273.

128. Roby, O.; Kadiri, F. Z.; Loukhmi, Z.; Moutaouakil, M.; Tighadouini, S.; Saddik, R.; Aboulmouhajir, A. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1292*, 136186.

129. Afshari, H.; Noori, S.; Daraei, A.; Azami Movahed, M.; Zarghi, A. *BioImpacts* **2024**,*14*, 27618.

130. Karale, U. B.; Shinde, A. U.; Babar, D. A.; Sangu, K. G.; Vagolu, S. K.; Eruva, V. K.; Jadav, S. S.; Misra, S.; Dharmarajan, S.; Rode, H. B. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, 2000419.

131. Burkner, G. T.; Dias, D. A.; Souza, K. F. S. de; Araújo, A. J. P. de; Basilio, D. C. L. S.; Jacobsen, F. T.; Moraes, A. C. R. de; Silva-Filho, S. E.; Cavalcante, M. F. de O.; Moraes, C. A. de O.; Saba, S.; Macedo, M. L. R.; Paredes-Gamero, E. J.; Rafique, J.; Parisotto, E. B. *Molecules* **2023**, *28*, 893.

132. Sonawane, R. S.; Shirsat, M.; Patil, S. R.; Hundiwale, J. C.; Patil, A. V. *Asian J. Chem.* **2020**, *32*, 2685.

133. Li, C.; Song, R.; He, S.; Wu, S.; Wu, S.; Wu, Z.; Hu, D.; Song, B. *J. Agric. Food. Chem.* **2022**, *70*, 7375.

134. a) Panda, J.; Raiguru, B. P.; Mishra, M.; Mohapatra, S.; Nayak, S. *ChemistrySelect.*, **2022**, *7*, e202103987. b) Mohana Roopan, S.; Patil, S. M.; Palaniraja, J. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2749. c) Shi, L.; Li, T.; Mei, G. J. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 227.

135. Babu, S. A.; P. V, V.; Poulose, S.; Varughese, S.; John, J. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10027.

136. Régnier, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2016,** *81*, 10348.

137. Tan, J.; Ni, P.; Huang, H.; Deng, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4227.

138. Huo, C.; Tang, J.; Xie, H.; Wang, Y.; Dong, *J. Org. Lett.* **2016**, *18*, 1016.

139. Filippov, I. P.; Agafonova, A. V.; Titov, G. D.; Smetanin, I. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *J. Org. Lett.* **2022**, *87*, 6514.

140. Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 233.

141. Martini, C.; Mardjan, M. I. D.; Basso, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 1839.

142. Shukla, P.; Azad, C. S.; Deswal, D.; Narula, A. K. *Drug Discov. Today* **2024**, 29, 104237.

143. Burchak, O. N.; Mugherli, L.; Ostuni, M.; Lacapère, J. J.; Balakirev, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10058.

144. Ansari, A. J.; Sharma, S.; Pathare, R. S.; Gopal, K.; Sawant, D. M.; Pardasani, R. T. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1016.

145. Devi, N.; Singh, D.; Sunkaria, R. K.; Malakar, C. C.; Mehra, S.; Rawal, R. K.; Singh, V. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4696.

146. Santos, G. F. D.; Anjos, N. S.; Gibeli, M. M.; Silva, G. A.; Fernandes, P. C. S.; Fiorentino, E. S. C.; Longo, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1434.

147. Arnould, M.; Hiebel, M. A.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 12249.

148. Guchhait, S. K.; Madaan, C.; Thakkar, B. S. *Synthesis* **2009**, *19*, 3293.

149. Kishore, K. G.; Basavanag, U. M. V.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 155.

150. Shahrisa, A.; Safa, K. D.; Esmati, S. *Spectrochim. Acta A* **2014**, *117*, 614.

151. Rostamnia, S.; Hassankhani, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18626.

152. Dianat, S.; Mahdavi, M.; Moghimi, S.; Mouradzadegun, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Mol. Divers.* **2015**, *19*, 797.

153. Tazeem; Han, X.; Zhou, Q.; Wei, J.; Tien, P.; Yang, G.; Wu, S.; Dong, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 95177.

154. Shinde, A. H.; Srilaxmi, M.; Satpathi, B.; Sharada, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5915.

155. Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079.

156. Jalani, H. B.; Jeong, J. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1266.

157. Vázquez-Romero, A.; Kielland, N.; Arévalo, M. J.; Preciado, S.; Mellanby, R. J.; Feng, Y.; Lavilla, R.; Vendrell, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16018.

158. Manvar, P.; Shaikh, F.; Kakadiya, R.; Mehariya, K.; Khunt, R.; Pandey, B.; Shah, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1293.

159. a) Escobar, A. M.; Blustein, G.; Luque, R.; Romanelli, G. P. *Catalysts* **2021**, *11*, 291. b) Heravi, M. M.; Bamoharram, F. F. *Heteropoly Acids: An Overview. In Heteropolyacids as Highly Efficient and Green Catalysts Applied in Organic Transformations*; Elsevier, **2022**; pp 61–140.

160. Mokhtar, M.; Saleh, T. S.; Narasimharao, K.; Al-Mutairi, E. *Catal. Today* **2022**, *397–399*, 484.

161. Rajeswari, M.; Khanna, G.; Chaudhary, A.; Khurana, J. M. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1426.

162. Mohebat, R.; Dehgan, P.; Yazdani-Elah-Abadi, A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2018**, *65*, 1259.

163. Basu, S.; Ghosh, T.; Maity, S.; Ghosh, P.; Mukhopadhyay, C. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 5763.

164. Bosica, G.; Demanuele, K.; Padrón, J. M.; Puerta, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2862.

165. Safari, J.; Tavakoli, M.; Ghasemzadeh, M. A. *Polyhedron* **2020**, *182*, 114459.

166. Mozafari, R.; Heidarizadeh, F. *Polyhedron* **2019**, *162*, 263.

167. Lakowicz, Lakowicz, J.R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3ª ed.; Springer: Nova York, USA, **2006**.

168. Zacharioudaki, D. E.; Fitilis, I.; Kotti, M. *Molecules* **2022**, *27*, 4801.

169. Jablonski, A. *Nature* **1933**, *131*, 839.

170. Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley: Weinheim, Alemanha, **2012**.

171. a) Jabłoński, A. *Z. Physik* **1935**, *94*, 38. b) Frackowiak, D. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.***1988**, *2*, 399.

172. a) Sun, Q. Y.; Cheng, J. X.; Qi, S. Y.; Chen, J. F.; Hu, D. Y. *Nano Ex.* **2024**, *5*, 012001. b) Esmaelpourfarkhani, M.; Ramezani, M.; Alibolandi, M.; Abnous, K.; Taghdisi, S. M. *J. Fluoresc.* **2023**, *33*, 2145. c) Teppang, K. L.; Zhao, Q.; Yang, J. *Front. Chem.* **2023**, *11*, 01. d) Wang, Y.; Wang, P.; Li, C. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2023**, 197, 114841.

173. a) Li, Y.; Liu, T.; Sun, J. *Molecules* **2023**, *28*, 733. b) Irshad, R.; Asim, S.; Mansha, A.; Arooj, Y. *J. Fluoresc.* **2023**, *33*, 1273. c) Chen, C.; Fang, C. *Chemosensors* **2023**, *11*, 87.

174. van Hoogstraten, S. W. G.; Kuik, C.; Arts, J. J. C.; Cillero-Pastor, B. *Crit. Rev. Microbiol.* **2024**, *50*, 971.

175. Zhang, Z.; Chen, P.; Sun, Y. *Molecules* **2023**, *28*, 5360.

176. Chen, X.; Zhong, S.; Hou, Y.; Cao, R.; Wang, W.; Li, D.; Dai, Q.; Kim, D.; Xi, P. *Light Sci. Appl.* **2023**, *12*, 172.

177. Fang, J.; Huang, Y.; Wu, J.; Shen, B.; Yang, Y.; Ju, M. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5140.

178. The Huy, B.; Thangadurai, D. T.; Sharipov, M.; Ngoc Nghia, N.; Van Cuong, N.; Lee, Y.-I. *Microchem. J.* **2022**, *179*, 107511.

179. Kharbach, M.; Alaoui Mansouri, M.; Taabouz, M.; Yu, H. *Foods* **2023**, *12*, 2753.

180. Tomoda, H.; Hirano, T.; Saito, S.; Mutai, T.; Araki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1999**, *72*, 1327.

181. Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acufia, A. U. *Phys. Chem.* **1995**, *99*, 76.

182. Rodríguez, J. C.; Maldonado, R. A.; Ramírez-García, G.; Díaz Cervantes, E.; de la Cruz, F. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2279.

183. Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5552.

184. Xiao, S.; Liu, Z.; Zhao, J.; Pei, M.; Zhang, G.; He, W. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27119.

185. Jouaiti, E.; Giuso, V.; Cianfarani, D.; Kyritsakas, N.; Gourlaouen, C.; Mauro, M. *Chem.: Asian J.* **2022**, *17*, e202200903.

186. Firmansyah, D.; Ciuciu, A. I.; Hugues, V.; Blanchard-Desce, M.; Flamigni, L.; Gryko, D. T. *Chem.: Asian J.* **2013**, *8*, 1279.

187. Kurva, M.; Claudio-Catalán, M. Á.; Rentería-Gómez, Á.; Jiménez-Halla, J. O. C.; González-García, G.; Velusamy, J.; Ramos-Ortíz, G.; Castaño-González, K.; Piazza, V.; Gámez-Montaño, R. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1276*, 134797.

188. Zheng, Q.; Li, X.; Kurpiewska, K.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5014.

189. a) Balijapalli, U.; Thiyagarajan, M. D.; Manickam, S.; Sathiyanarayanan, K. I. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2900. b) Shinde, V. N.; Kanchan Roy, T.; Jaspal, S.; Nipate, D. S.; Meena, N.; Rangan, K.; Kumar, D.; Kumar, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5751.

190. Hulme, P. E. *Field Crops Res.* **2023**, *292*, 108819.

191. Ofosu, R.; Agyemang, E. D.; Márton, A.; Pásztor, G.; Taller, J.; Kazinczi, G. *Agronomy* **2023**, *13*, 1595.

192. Kumar, P.; Kumar, R.; Thakur, K.; Mahajan, D.; Brar, B.; Sharma, D.; Kumar, S.; Sharma, A. K. *Biol. Bull.* **2023**, *50*, 1362.

193. Bobadilla, L. K.; Tranel, P. J. *Pest Manag. Sci.* **2024**, 80, 235.

194. Patni, B.; Bhattacharyya, M.; Pokhriyal, A. *Planta* **2023**, *258*, 1.

195. Han, M.; Yang, H.; Huang, H.; Du, J.; Zhang, S.; Fu, Y. *Plant Biol.* **2024**, *26*, 11.

196. Shan, Z.; Zhou, S.; Shah, A.; Arafat, Y.; Arif Hussain Rizvi, S.; Shao, H. *Agronomy* **2023**, *13*, 2358.

197. Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Judd, D. B. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 1196.

198. a) Ohta, K.; Minami, K.; Yoshikawa, H.; Ishida, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 1844. b) Ishida, Y.; Ohta, K.; Itoh, S.; Nakahama, T.; Miki, H.; Yoshikawa, H. *J. Pesticide Sci.* **1993**, *18*, 175.

199. Oskooie, H. A.; Amini, M.; Heravi, M. M.; Bamoharram, F. F. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 299.

200. a) Barreto, A. D. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462. b) Barreto, A. D. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caulfield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5024. c) Barreto, A. de F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017. d) Barreto, A. D. F. S.; Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6861. e) Rosalba, T. P. F.; Kas, S. S. A.; Sampaio, A. B. S.; Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2831.

201. Husna, M.; Tabak, Y.; Yıldız, M. *ChemBioEng Rev.* **2024**, *11*, e202400010.

202. Tekin, K.; Hao, N.; Karagoz, S.; Ragauskas, A. J. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3559.

203. Mironov, M. A. *General Aspects of Isocyanide Reactivity. In Isocyanide Chemistry*; Wiley: Weinheim, Alemanha, **2012**; pp 35–73.

204. a) Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233. b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18.

205. a) Jimenez-Gonzalez, C.; Ponder, C. S.; Broxterman, Q. B.; Manley, J. B. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 912. b) Monteith, E. R.; Mampuys, P.; Summerton, L.; Clark, J. H.; Maes, B. U. W.; McElroy, C. R. *Green Chem.* **2020**, *22*, 123.

206. a) Antenucci, A.; Dughera, S. *Catalysts* **2023**, *13*, 102. b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2023**, *25*, 1704. c) Sheldon, R. A.; Bode, M. L.; Akakios, S. G. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2022**, *33*, 100569. d) Sheldon, R. A. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32.

207. a) Sherer, E. C.; Bagchi, A.; Kosjek, B.; Maloney, K. M.; Peng, Z.; Robaire, S. A.; Sheridan, R. P.; Metwally, E.; Campeau, L.-C. *Org. Process. Res. Dev.* **2022**, *26*, 1405. b) Benison, C. H.; Payne, P. R. *Curr. Res. Green Sustain. Chem.* **2022**, *5*, 100229. c) Monteith, E. R.; Mampuys, P.; Summerton, L.; Clark, J. H.; Maes, B. U. W.; McElroy, C. R. *Green Chem.* **2020**, *22*, 123.

208. Budhiraja, M.; Kondabala, R.; Ali, A.; Tyagi, V. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131643.

209. Hussain, M.; Liu, J.; Fu, L.; Hasan, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 955.

210. a) Gomha, S. M.; Farghaly, T. A.; Abbas, E. M. H.; Alqurashi, N. T. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 750. b) Jia, H.; Zhu, B.; Zhi, X.; Du, Y.; Liu, J.; Jie, G.; Fu, Y.; Ma, R.; Zhang, F.; Zhu, W. *FlatChem* **2023**, *38*, 100492.

211. Shahrisa, A.; Esmati, S. *Synlett* **2013**, *24*, 595.

212. a) Campos, J. F.; Besson, T.; Berteina-Raboin, S. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 352. b) El Malah, T.; Abdel Mageid, R. E.; Shamroukh, A. H. *Curr. Org. Chem.* **2023**, *27*, 260. c) Yadav, P.; Shah, K. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2021**, *97*, 633. d) Kumar, A.; Bhagat, K. K.; Singh, A. K.; Singh, H.; Angre, T.; Verma, A.; Khalilullah, H.; Jaremko, M.; Emwas, A.-H.; Kumar, P. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 6872.

213. a) Prasad Raiguru, B.; Nayak, S.; Ranjan Mishra, D.; Das, T.; Mohapatra, S.; Priyadarsini Mishra, N. *Asian J. Org. Chem*. **2020**, *9*, 1088. b) Aly, A. A.; Hassan, A. A.; Mostafa, S. M.; Mohamed, A. H.; Osman, E. M.; Nayl, A. E. A. A. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 18615. c) Nakamura, M.; Isobe, H.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1295. d) Jang, Y.; Machín-Rivera, R.; Lindsay, V. N. G. *Synthesis* **2021**, *53*, 3909.

214. Newman, A. D.; Brown, D. R.; Siril, P.; Lee, A. F.; Wilson, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 2893.

215. Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171.

216. Siddiqui, S.; Khan, M. U.; Siddiqui, Z. N. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 7932.

217. Levitus, M. *Methods Appl. Fluoresc.* **2020**, *8*, 033001

218. a) Rhys Williams, A. T.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst* **1983**, *108*, 1067. b) Würth, C.; Grabolle, M.; Pauli, J.; Spieles, M.; Resch-Genger, U. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1535. c) Brouwer, A. M. *Pure Appl. Chem*. **2011**, *83*, 2213. d) Lagorio, M. G. *Methods Appl. Fluoresc.* **2020**, *8*, 043001.

219. Devore, D. P.; Ellington, T. L.; Shuford, K. L. *J. Phys. Chem. A* **2024**, *128*, 1477.

220. Rackham, D. M. *Appl. Spectrosc.* **1979**, *33*, 561.

221. a) Danko, M.; Hrdlovič, P.; Kulhánek, J.; Bureš, F. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 1779. b) Umeno, T.; Usui, K.; Karasawa, S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1123. c) Rémond, M.; Colinet, P.; Jeanneau, E.; Le Bahers, T.; Andraud, C.; Bretonnière, Y. *Dyes Pigm.* **2021**, *193*, 109485. d)

Fatykhov, R. F.; Sharapov, A. D.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Savchuk, M. I.; Kopchuk, D. S.; Nikonov, I. L.; Zyryanov, G. V.; Khalymbadzha, I. A.; Chupakhin, O. N. *Spectrochim. Acta A* **2022**, *267*, 120499.

222. a) Shono, H.; Ohkawa, T.; Tomoda, H.; Mutai, T.; Araki, K. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3*, 654. b) Mutai, T.; Tomoda, H.; Ohkawa, T.; Yabe, Y.; Araki, K. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9664. c) Douhal, A.; Amat-Guerri, F.; Acufia, A. U. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1, 76.

223. a) Reichardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 29. b) Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319. c) Shakerizadeh-Shirazi, F.; Hemmateenejad, B.; Mehranpour, A. M. *Anal. Methods* **2013**, *5*, 891.

224. Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.

225. Uchacz, T.; Maroń, A. M.; Szlachcic, P.; Danel, A.; Pokladko-Kowar, M.; Gondek, E.; Kolek, P.; Zapotoczny, S.; Stadnicka, K. M. *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2023**, *296*, 122643.

226. Stokes, G. G. *Phil. Trans. R. Soc.* **1852**, *1852*, 463.

227. Xing, D.; Glöcklhofer, F.; Plasser, F. *Chem. Sci.* **2024**, *15*, 17918.

228. Samanta, A. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 13704.

229. a) Lippert, E. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.***1957**, *61*, 962. b) Mataga, N.; Kaifu, Y.; Koizumi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1956**, *29*, 465.

230. Kawski, A. *Z. Naturforsch.* **2002**, *57*, 255.

231. Wildman, S. A.; Crippen, G. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 868.

232. Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2022**, *12*, e1606.

233. Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.

234. Biesen, L.; May, L.; Nirmalananthan-Budau, N.; Hoffmann, K.; Resch-Genger, U.; Müller, T. J. J. *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 13426.

235. a) Pedrós, J.; Porcar, I.; Gómez, C. M.; Campos, A.; Abad, C. *Spectrochim. Acta A* **1997**, *53*, 421. b) Grzywacz, J.; Taszner, S. *Z. Naturforsch.* **1982**, *37a*, 262. c) Groeneveld, M.; Catalán, N.; Einarsdottir, K.; Bravo, A. G.; Kothawala, D. N. *Anal. Methods* **2022**, *14*, 1351.

236. a) Mbakara, I.; Gajewska, A.; Listkowski, A.; Kijak, M.; Nawara, K.; Kumpulainen, T.; Vauthey, E.; Waluk, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 29655. b) Ciuti, S.; Carella, A.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Barbon, A.; Di Valentin, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2023**, *22*, 1825.

237. Lei, F.; Yan, B.; Chen, H. H.; Zhao, J. T. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7576.

238. Rial, C.; Novaes, P.; Varela, R. M.; G. Molinillo, J. M.; Macias, F. A. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 6699.

239. a) Kato-Noguchi, H.; Kurniadie, D. *Plants* **2024**, *13*, 356. b) Lopes, L. de L.; Cunha, J. P. A. R. da; Nomelini, Q. S. S.; Alvarenga, C. B. de. *Plants* **2024**, *13*, 757. c) Holanda, I. R.; Martins, H. L.; Mata, J. F.; Korasaki, V.; Nepomuceno, M. P.; Alves, P. L. C. A. *Allelopathy J.* **2024**, *62*, 15.

240. Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 628.

241. Martinho, L. A.; de Lima, D. M.; Praciano, V. H. J. G.; Oliveira, S. C. C.; Andrade, C. K. Z. *J. Agric. Food Chem.* **2025**, *73*, 298.

242. a) Renno, G.; Cardano, F.; Volpi, G.; Barolo, C.; Viscardi, G.; Fin, A. *Molecules* **2022**, *27*, 3856. b) Shinde, V. N.; Kanchan Roy, T.; Jaspal, S.; Nipate, D. S.; Meena, N.; Rangan, K.; Kumar, D.; Kumar, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5751.

243. H Haynes, W.M. (Ed.).). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (95th ed.), CRC Press, **2014**.

244. Gregory A. Landrum. *RDKit: Open-Source Cheminformatics*.

245. Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.

246. Singh, H. K.; Kamal, A.; Kumari, S.; Kumar, D.; Maury, S. K.; Srivastava, V.; Singh, S. *ACS Omega* **2020**, *5*, 29854.

247. Swami, S.; Agarwala, A.; Shrivastava, R. *Mol. Divers.* **2017**, *21*, 81.

248. Shivhare, K. N.; Jaiswal, M. K.; Srivastava, A.; Tiwari, S. K.; Siddiqui, I. R. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 16591.

249. Bode, M. L.; Gravestock, D.; Moleele, S. S.; van der Westhuyzen, C. W.; Pelly, S. C.; Steenkamp, P. A.; Hoppe, H. C.; Khan, T.; Nkabinde, L. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4227.

250. Habibi, A.; Tarameshloo, Z.; Rostamizadeh, S.; M. Amani, A. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 155.

251. Azizi, N.; Dezfooli, S. *Environ. Chem. Lett.* **2016**, *14*, 201.

252. Xu, F.; Wang, Y.; Xun, X.; Huang, Y.; Jin, Z.; Song, B.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8411.

253. Heydari, M.; Azizi, N.; Mirjafari, Z.; Hashemi, M. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 2357.

254. Il'in, M. V.; Sysoeva, A. A.; Novikov, A. S.; Bolotin, D. S. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4569.

255. Vidyacharan, S.; Shinde, A. H.; Satpathi, B.; Sharada, D. S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1168.

256. Han, X.; Ma, C.; Wu, Z.; Huang, G. *Synthesis* **2015**, *48*, 351.

257. Mathavan, S.; B. R. D. Yamajala, R. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10637.

258. Ghorbani-Vaghei, R.; Amiri, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, E372

259. a) Rotella, D. P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2021**, *134*, 149. b) Karthikeyan, S.; Grishina, M.; Kandasamy, S.; Mangaiyarkarasi, R.; Ramamoorthi, A.; Chinnathambi, S.; Pandian, G. N.; John Kennedy, L. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2023**, *41*, 14599.

260. a) Kabir, E.; Uzzaman, M. *Results Chem.* **2022**, *4*, 100606. b) Kumaraswamy, B.; Hemalatha, K.; Pal, R.; Matada, G. S. P.; Hosamani, K. R.; Aayishamma, I.; Aishwarya, N. V. S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *275*, 116561.

261. a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V; Nikbin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442. b) Rusu, A.; Moga, I.-M.; Uncu, L.; Hancu, G. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 2554.

262. a) Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378. b) Seboletswe, P.; Cele, N.; Singh, P. *ChemMedChem* **2023**, *18*, e202200618.

263. a) Mendgen, T.; Steuer, C.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 743. b) Long, N.; Le Gresley, A.; Wren, S. P. *ChemMedChem* **2021**, *16*, 1716.

264. Gentili, V.; Turrin, G.; Marchetti, P.; Rizzo, S.; Schiuma, G.; Beltrami, S.; Cristofori, V.; Illuminati, D.; Compagnin, G.; Trapella, C.; Rizzo, R.; Bortolotti, D.; Fantinati, A. *Bioorg. Chem.* **2022**, *119*, 105518.

265. Kumar, G.; Banerjee, T.; Kapoor, N.; Surolia, N.; Surolia, A. *IUBMB Life* **2010**, *62*, 204.

266. Khamitova, A.; Berillo, D.; Lozynskyi, A.; Konechnyi, Y.; Mural, D.; Georgiyants, V.; Lesyk, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2024**, *24*, 531.

267. Zhu, L.; Ye, C.; Chen, S.; Fang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, T. *Chem. Biodivers.* **2024**, *21*, e202301844.

268. Los, O. V.; Sinenko, V. O.; Kobzar, O. L.; Zhirnov, V. V.; Vovk, A. I.; Brovarets, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 484.

269. Kamar, A.K.D.B.A.; Ju Yin, L.; Tze Liang, C.; Tjin Fung, G.; Avupati, V. R. *Med. Drug Discov.* **2022**, *15*, 100131.

270. Guerraoui, A.; Goudjil, M.; Direm, A.; Guerraoui, A.; Şengün, İ. Y.; Parlak, C.; Djedouani, A.; Chelazzi, L.; Monti, F.; Lunedei, E.; Boumaza, A. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1280*, 135025.

271. Sortino, M.; Delgado, P.; Juárez, S.; Quiroga, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Rodero, L.; Garibotto, F. M.; Enriz, R. D.; Zacchino, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 484.

272. Sudo, K.; Matsumoto, Y.; Matsushima, M.; Fujiwara, M.; Konno, K.; Shimotohno, K.; Shigeta, S.; Yokota, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 643.

273. Sim, M. M.; Ng, S. B.; Buss, A. D.; Crasta, S. C.; Goh, K. L.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 697.

274. Free, C. A.; Majchrowicz, E.; Hess, S. M. *Biochem. Pharmacol.* **1971**, *20*, 1421.

275. Bacha, M. M.; Nadeem, H.; Zaib, S.; Sarwar, S.; Imran, A.; Rahman, S. U.; Ali, H. S.; Arif, M.; Iqbal, J. *BMC Chem.* **2021**, *15*, 28.

276. Brem, J.; van Berkel, S. S.; Aik, W.; Rydzik, A. M.; Avison, M. B.; Pettinati, I.; Umland, K.-D.; Kawamura, A.; Spencer, J.; Claridge, T. D. W.; McDonough, M. A.; Schofield, C. J. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1084.

277. a) Kumar, H.; Aggarwal, N.; Marwaha, M. G.; Deep, A.; Chopra, H.; Matin, M. M.; Roy, A.; Emran, T. Bin; Mohanta, Y. K.; Ahmed, R.; Mohanta, T. K.; Saravanan, M.; Marwaha, R. K.; Al-Harrasi, A. *Molecules* **2022**, *27*, 6763. b) Ansari, B.; Khan, H.; Jan, M. S.; Alsharif, K. F.; Alzahrani, K. J.; Rashid, U.; Pirzada, A. S. *J. Chem.* **2023**, *2023*, 1.

278. Shyamsunder, M.; Sudhakar, Ch.; Sahoo, B. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2024**, *60*, 1136.

279. Ahmed, S.; Bhat, A. R.; Rahiman, A. K.; Dongre, R. S.; Hasan, A. H.; Niranjan, V.; C, L.; Sheikh, S. A.; Jamalis, J.; Berredjem, M.; Kawsar, S. M. A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2024**, *42*, 10635.

280. Karmur, S. B.; Dholariya, M. P.; Patel, A. S.; Karmur, M. B.; Maliwal, D.; Pissurlenkar, R. R. S.; Bhalodia, J. J.; Kaneria, M. J.; Ambasana, M.; Bapodra, A. H.; Kapuriya, N. P. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202403497.

281. Raghu, M. S.; Jassim, A. Y.; Pradeep Kumar, C. B.; Yogesh Kumar, K.; Prashanth, M. K.; Alharethy, F.; Jeon, B.-H. *J. Indian Chem. Soc.* **2024**, *101*, 101346.

282. de Andrade, F. H. D.; de Oliveira, J. F.; da Silva, P. C. D.; da Rocha Pitta, I.; Silva, I. N. S.; de Oliveira Macedo, R.; De Lima, M. do C. A.; Rolim-Neto, P. J.; da Silva, R. M. F.; de Souza, F. S. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2020**, *141*, 1379.

283. Nastasă, C.; Tiperciuc, B.; Pârvu, A.; Duma, M.; Ionuţ, I.; Oniga, O. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 481.

284. A. Faine, L.; Rudnicki, M.; A. Cesar, F.; L. Heras, B.; Bosca, L.; S. Souza, E.; Z. Hernandes, M.; L. Galdino, S.; C.A. Lima, M.; R. Pitta, I.; Abdalla, D. S. P. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 3351.

285. Nagaraju, A.; Nukala, S. K.; Thirukovela, N. S.; Manchal, R. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2023**, *49*, 976.

286. Das, P.; Ray, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2025**, *62*, 78.

287. Bireddy, S. R.; Konkala, V. S.; Godugu, C.; Dubey, P. K. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2020**, *17*, 958.

288. Ibrahim, A. M.; Shoman, M. E.; Mohamed, M. F. A.; Hayallah, A. M.; El-Din A. Abuo-Rahma, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300184.

289. Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596.

290. a) Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, Cambridge (EUA), 1ª ed., **2005**, pp 242-.243. b) Jones, G. *The Knoevenagel Condensation. In Organic Reactions*; Wiley (Alemanha), **2011**; pp 204–599. c) Li, J. J. *Knoevenagel Condensation. In Name Reactions*; Springer International Publishing: Cham (Suíça), **2014**; pp 344–346.

291. a) Hann, A. C. O.; Lapworth, A. *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 46. b) List, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **2010**, 49, 1730.

292. a) van der Baan, J. L.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2447. b) Kinastowski, S., Mroczyk, W. *Pol. J. Chem.* **1984**, *58*, 179. c) Kinastowski, S., Mroczyk, W. *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1989**, *37*, 109.

293. Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 5300.

294. Salem, M. G.; Abdel Aziz, Y. M.; Elewa, M.; Nafie, M. S.; Elshihawy, H. A.; Said, M. M. *Bioorg. Chem.* **2021**, *111*.

295. Bataille, C. J. R.; Brennan, M. B.; Byrne, S.; Davies, S. G.; Durbin, M.; Fedorov, O.; Huber, K. V. M.; Jones, A. M.; Knapp, S.; Liu, G.; Nadali, A.; Quevedo, C. E.; Russell, A. J.; Walker, R. G.; Westwood, R.; Wynne, G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2657.

296. Araujo, D. M. L.; Maste, M. M.; Alegaon, S.; Saxena, A. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2018**, *9*, 3696.

297. Thari, F. Z.; Tachallait, H.; El Alaoui, N. E.; Talha, A.; Arshad, S.; Álvarez, E.; Karrouchi, K.; Bougrin, K. *Ultrason. Sonochem.* **2020**, *68*, 105222.

298. a) Darviche, F.; Balalaie, S.; Chadegani, F.; Salehi, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1059. b) Balalaie, S.; Abdolmohammadi, S.; Bijanzadeh, H. R.; Amani, A. M. *Mol. Divers.* **2008**, *12*, 85. c) Balalaie, S.; Bararjanian, M.; Sheikh-Ahmadi, M.; Hekmat, S.; Salehi, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1097.

299. Han, L.; Wu, T.; Zhou, Z. *Sci. World J.* **2013**, *2013*, 1.

300. Mattiello, S.; Ghiglietti, E.; Zucchi, A.; Beverina, L. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci*. **2023**, *64*, 101681.

301. Virdi, J. K.; Dusunge, A.; Handa, S. *JACS Au* **2024**, *4*, 301.

302. Londhe, B. S.; Gujar, J. B.; Nalawade, A. M.; Nalawade, R. A.; Mane, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2024**, *56*, 371.

303. Shah, S.; Singh, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5388.

304. Sandhu, J. S. *Int. J. Org. Chem.* **2012**, *02*, 305.

305. Akhavan, M.; Foroughifar, N.; Pasdar, H.; Khajeh-Amiri, A.; Bekhradnia, *Transit. Met. Chem.* **2017**, *42*, 543.

306. Gadekar, S. P.; Dipake, S. S.; Gaikwad, S. T.; Lande, M. K. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 7509.

307. a) Friend, C. M.; Xu, B. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 517. b) Khan, I.; Saeed, K.; Khan, I. *Arab. J. Chem.* **2019**, *12*, 908. c) Appaturi, J. N.; Ratti, R.; Phoon, B. L.; Batagarawa, S. M.; Din, I. U.; Selvaraj, M.; Ramalingam, R. J. *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 4445. d) Hu, X.; Yip, A. C. K. *Front. Catal.* **2021**, *1*, 1. e) Vogt, C.; Weckhuysen, B. M. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 89.

308. a) Pereira, J.; Souza, R.; Moita, A. *Inorganics* **2024**, *12*, 186. b) Zhuo, Y.; Cheng, H.-L.; Zhao, Y.-G.; Cui, H.-R. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, 151.

309. a) Lei, Z.; Chen, B.; Koo, Y. M.; Macfarlane, D. R. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6633. b) Singh, S. K.; Savoy, A. W. *J. Mol. Liq*. **2020**, *297*, 112038.

310. a) Vekariya, R. L. *J. Mol. Liq.* **2017**, *227*, 44. b) Kaur, G.; Kumar, H.; Singla, M. *J. Mol. Liq.* **2022**, *351*, 118556.

311. Gong, K.; He, Z. W.; Xu, Y.; Fang, D.; Liu, Z. L. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 913.

312. Khazaei, A.; Veisi, H.; Safaei, M.; Ahmadian, H. *J. Sulphur Chem.* **2014**, *35*, 270.

313. Subhedar, D. D.; Shaikh, M. H.; Nawale, L.; Yeware, A.; Sarkar, D.; Shingate, B. B. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6607.

314. Hesse, S.; Hertzog, J.; Rup-Jacques, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2024**, *61*, 1015.

315. Kumar, B. R. P.; Karvekar, M. D.; Adhikary, L.; Nanjan, M. J.; Suresh, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 897.

316. Zhou, J. F.; Song, Y. Z.; Zhu, F. X.; Zhu, Y. L. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3297.

317. Yang, B. Y.; Yang, D. H. *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 238.

318. Binhydra, N. M.; Sarkate, A. P.; Wagh, M. S.; Pawar, S. S.; Kankal, P. K.; Patwekar, G. V.; Pund, A. A.; Pansare, D. N.; Shelke, R. N.; Bhandari, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2024**, *60*, 1225.

319. a) Manning, D. T.; Chen', T. M.; Campbell, A. J.; Tolbert, N. E.; Wayne, E. *Plant Physiol.* **1984***, 76*, 1055. b) Inamori, Y.; Muro, C.; Tanaka, R.; Adachi, A.; Miyamoto, K.; Tsujibo, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2854. c) Muro, C.; Yasuda, M.; Sakagami, Y.; Yamada, T.; Tsujibo, H.; Numata, A.; Inamori, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1368. d) Muro, C.; Tsujibo, H.; Inamori, Y.; Sumida, M.; Tanaka, T.; Wakabayashi, K.; Boger, P. *J. Pesticide Sci.* **1997***, 22*, 1. e) Inamori, Y., Okamoto, Y., Takegawa, Y., Tsujibo, H., Sakagami, Y., Kumeda, Y., Shibata, M., & Numata, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1025.

320. Opletalova, V.; Dolezel, J.; Kralova, K.; Pesko, M.; Kunes, J.; Jampilek, J. *Molecules* **2011**, *16*, 5207.

321. Sporchia, F.; Antonelli, M.; Aguilar-Martínez, A.; Bach-Faig, A.; Caro, D.; Davis, K. F.; Sonnino, R.; Galli, A. *Sustain. Earth Reviews* **2024**, *7*, 10.

322. a) Qu, B.; Xiao, Z.; Upadhyay, A.; Luo, Y. *J. Agric. Food Res.* **2024**, *15*, 100988. b) Nath, C. P.; Singh, R. G.; Choudhary, V. K.; Datta, D.; Nandan, R.; Singh, S. S. *Agronomy* **2024**, *14*, 126.

323. Bala, I. A.; Asiri, A. M.; El-Shishtawy, R. M. *Med. Chem. Res.* **2024**, *33,* 2372.

324. Sumran, G.; Sharma, M.; Aggarwal, R. *Arch. Pharm.* **2024**, *357*, 2400576.

325. Metwally, N. H.; Abdalla, M. A.; Mosselhi, M. A. N.; El-Desoky, E. A. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1135.

326. Liu, X. F.; Zheng, C. J.; Sun, L. P.; Liu, X. K.; Piao, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3469.

327. Garberová, M.; Kudličková, Z.; Michalková, R.; Tvrdoňová, M.; Sabolová, D.; Bekešová, S.; Gramblička, M.; Mojžiš, J.; Vilková, M. *Molecules* **2024**, *29*, 3387.

328. Liang, B.; Li, J.; Wu, S.; Kou, X.; Liu, T.; Xu, X. *J. Mol. Struct.* **2025**, *1322*.

329. Horishny, V. Y.; Mandzyuk, L. Z.; Lytvyn, R. Z.; Bodnarchuk, O. V.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 588.

330. Barakat, A.; Soliman, S. M.; Al-Majid, A. M.; Ali, M.; Islam, M. S.; Elshaier, Y. A. M. M.; Ghabbour, H. A. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1152*, 101.

331. Khodair, A. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 1153.

332. Srimath, K.; Dasari, G.; Thirukovela, N. S.; Ravula, S.; Bandari, S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2024**, *94*, 1738.

333. Karthik, B.; Ramakrishna, B.; Kumar, B. A.; Kumar, T. K. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2024**, *50*, 1434.

334. Devi, G. B.; Reddy, M. B.; Babu, H. V. *Der Pharma Chemica* **2016**, *8*, 180.

335. a) Mittal, R.; Awasthi, S. K. *Synth.* **2019**, *51*, 3765. b) Babu, A.; Sinha, A. *ACS Omega* **2024**, *9*, 21626.

336. a) Gouda, M. A.; Al-Ghorbani, M.; Helal, M. H.; Salem, M. A.; Hanashalshahaby, E. H. A. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3017. b) Leyva-Ramos, S.; Cardoso-Ortiz, *J. Curr. Org. Chem.* **2021**, *25*, 388. c) Jaiswal, S.; Dwivedi, J.; Kishore, D.; Sharma, S. *Curr. Org. Chem.* **2024**, *28*, 134. d) Jaiswal, S.; Verma, K.; Dwivedi, J.; Sharma, S. *Eur. J. Med. Chem*. **2024**, *271*, 116388.

337. a) Malik, M. A.; Wani, M. Y.; Al-Thabaiti, S. A.; Shiekh, R. A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *78*, 15. b) Hall, A.; Chatzopoulou, M.; Frost, J. *Bioorg Med Chem.* **2024**, *104*, 117653.

338. Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970.

339. Nasrollahzadeh, M.; Sajjadi, M.; Ghafuri, H.; Bidgoli, N. S. S.; Pombeiro, A. J. L.; Hazra, S. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *446*, 214132.

340. Dey, S.; Aggarwal, M.; Chakraborty, D.; Mukherjee, P. S. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 5573.

341. Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 17190.

342. a) El-Zahabi, M. A.; Sakr, H.; El-Adl, K.; Zayed, M.; Abdelraheem, A. S.; Eissa, S. I.; Elkady, H.; Eissa, I. H. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104218. b) Uppadhayay, R. K.; Kumar, A.; Teotia, J.; Singh, A. R*uss. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1801. c) Ostrovskii, V. A.; Chernova, E. N.; Zhakovskaya, Z. A.; Pavlyukova, Yu. N.; Ilyushin, M. A.; Trifonov, R. E. *Russ. Chem. Rev.* **2024**, *93*, RCR5118. d) Yuan, Y.; Li, M.; Apostolopoulos, V.; Matsoukas, J.; Wolf, W. M.; Blaskovich, M. A. T.; Bojarska, J.; Ziora, Z. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, 116870.

343. PRACIANO, Victor Hugo Justino Garcia. *Síntese de híbridos de imidazo[1,2-a]piridina/dihidropirimidinona com tetrazol*. **2024**. 150 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, **2024.**

344. Damkaci, F.; Szymaniak, A. A.; Biasini, J. P.; Cotroneo, R. *Compounds* **2022**, *2*, 182.

345. a) Gabriel, C.; Gabriel, S.; H. Grant, E.; H. Grant, E.; S. J. Halstead, B.; Michael P. Mingos, D. *Chem. Soc. Ver.* **1998**, *27*, 213. b) Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660. c) Souza, R. O. M. A. de; Miranda, L. S. de M. e. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 497.

346. a) Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338. b) Taqi, A.; Farcot, E.; Robinson, J. P.; Binner, E. R. *Chem. Eng. J.* **2020**, *393*, 124741. c) Zhuikov, V.; Zhuikova, Y *Gels* **2024**, *10*, 664. d) Deng, H.; Yuan, P.; Lao, K.; Fu, Q.; Teo, B. K.; Zheng, N. *Inorg. Chem. Front.* **2025**, *12*, 171.

347. a) Hurtado-Guzmán, C.; Iturriaga-Vásquez, P.; Zapata-Torres, G.; Cassels, B. K. *J. Chil. Chem. Soc.* **2004**, *49*, 257. b) Garg, K.; Ganapathi, E.; Rajakannu, P.; Ravikanth, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 19465.

348. Casale, M.; Richman, A.; Elrod, M.; Garland, R.; Beaver, M.; Tolbert, M. *Atmos. Environ.* **2007**, *41*, 6212.

349. Zhang, Y.; Zhou, Z. *Org. Chem. Int.* **2012**, *2012*, 1.

350. Lee, Y. R.; Hung, T. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7338.

351. Zhou, Z.; Zhang, Y.; Hu, X. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2017**, *37*, 39.

352. Xia, L.; Lee, Y. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5254.

353. Rosi, V.; Munusamy, S.; Karunakaran, P.; Rajesh, K.; Bavani, T.; Almutairi, T. M. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2024**. https://doi.org/10.1007/s10904-024-03289-9**.**

354. a) Safi, Z. S. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, 616. b) Bharatam, P. V.; Khanna, S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3784. c) Sundriyal, S.; Khanna, S.; Saha, R.; Bharatam, P. V. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 30.

355. Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605.

356. a) Neese, F. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2012**, *2*, 73. b) Neese, F. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2018**, *8*, 1. c) Neese, F.; Wennmohs, F.; Becker, U.; Riplinger, C. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152*, 224108. d) Neese, F. *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2022**, *12*, e1606.

357. a) Gmeiner, W. H.; Lown, J. W. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 101. b) Nagana Gowda, G. A. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 581.

358. a) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297. b) Zhao, Y.; Thrular, D. G. *Theor. Chem. Accounts* **2008**, *120*, 215.

359. a) Kemp, J. D.; Pitzer, K. S. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 749. b) Pitzer, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 207.

360. Rushkara Rae, V.; K-Y Jen, A.; Caldwell, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1994** *3,5*, 3849.

361. a) Ringbom, A.; Linko, E. *Anal. Chim. Acta* **1953**, *9*, 80. b) Lichtenstein, I. E. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 465.

362. Xu, Y. J.; Su, M. M.; Li, H. L.; Liu, Q. X.; Xu, C.; Yang, Y. S.; Zhu, H. L. *Anal. Chim. Acta* **2018**, *1043*, 123.

363. a) Sandell, E. B.; Neumayer, J. J. *Anal. Chim. Acta* **1951**, 5, 445. b) Sandell, E. B.; Neumayer J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 654.

364. a) Mal, M.; Mandal, D. *J. Mol. Liq.* **2021**, *322*, 114928. b) Ciuti, S.; Carella, A.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Barbon, A.; Di Valentin, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2023**, *22*, 1825.

365. De Luca, G.; Ferrara, V.; Pignataro, B.; Vetri, V.; Sancataldo, G. *Biophysica* **2024**, *4*, 619.

366. a) Fabretti, A. C.; Peyronel, G. *Transit. Met. Chem.* **1977**, *2*, 207. b) Fabretti, A. C.; Peyronel, G. *Spectrochim. Acta A* **1978**, *34*, 667.

367. a) Tang, S. Q.; Lee, Y. Y. I.; Packiaraj, D. S.; Ho, H. K.; Chai, C. L. L. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 2019. b) Šlachtová, V.; Šebela, M.; Torfs, E.; Oorts, L.; Cappoen, D.; Berka, K.; Bazgier, V.; Brulíková, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111812.

368. a) El-Zahabi, M. A.; Sakr, H.; El-Adl, K.; Zayed, M.; Abdelraheem, A. S.; Eissa, S. I.; Elkady, H.; Eissa, I. H. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104218. b) Christoff, R. M.; Soares da Costa, T. P.; Bayat, S.; Holien, J. K.; Perugini, M. A.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *52*, 116518.

369. LIMA, Daniel Medeiros de. *Conversões estruturais de fenitoínas para formação de produtos com potencial atividade anticonvulsivante*. **2022**. 56 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, **2022.**

370. a) Salehi, P.; Khodaei, M. M.; Goodarzi, M. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1671. b) Lakouraj, M. M.; Tajbakhsh, M.; Khojasteh, V.; Gholami, M. H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 2645.

371. Martinho, L. A.; Praciano, V. H. J. G.; Gonçalves, G. J. P.; Gatto, C. C.; Oliveira, S. C. C.; Andrade, C. K. Z., manuscrito em preparação.

372. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A* **2008**, *64*, 112.

373. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.

374. Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226.

375. Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787.

376. a) Wales, D. J.; Doye, J. P. K. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 5111. b) Goedecker, S. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9911.

377. Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652.

378. a) Ditchfield, R. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 5688. b) Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1973**, *27*, 789. c) Hansen, A. E.; Bouman, T. D. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 5035.

379. Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.

380. Brown, F. C.; Bradsher, C. K.; Bond, S. M. *Ind. Eng. Chem.* **1953**, *45*, 1030.

381. Jadav, S. S.; Sinha, B. N.; Hilgenfeld, R.; Pastorino, B.; de Lamballerie, X.; Jayaprakash, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 172.

382. Mackie, A.; Misra, A. L. *J. Chem. Soc.***1954**, 3919.

383. Pinson, J.; Schmidt-Kittler, O.; Zhu, J.; Jennings, I. G.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Chalmers, D. K.; Thompson, P. E. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 514.

384. Le, Z. G.; Ni, K.; Guo, L. T.; Xie, Z. B. *Adv. Mat. Res.* **2013**, *830*, 111.

385. Veisi, H.; Vafajoo, Z.; Maleki, B.; Maghsoodlou, M. T. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 672.

386. Wang, H.; Zeng, J. *J. Chem. Res.* **2009**, *2009*, 374.

387. Saxena, G; Chaudhary, A.; Naqvi, A.; Khan, S.; Seth, D. S. *Orient. J. Chem.* **2008**, *24*, 347.

388. Campaigne, E.; Kreighbaum, W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1326.

389. Taniyama, H.; Yusa, T.; Tabuchi, T.; Uchida, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1956**, *76*, 154.

390. Voeller, F. DE956947, **1957.**

391. Elgemeie, G. E. H.; Riad, B. Y.; Nawwar, G. A.; Elgamal, S. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 223.

392. Sun, H.-S.; Wang, J.-Q.; Gu, D.-W.; Guo, C.; Shen, L.-J. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* **2016**, *11*, 1.

393. Tryambake, Pravin. T. *Asian J. Chem.* **2017**, *29*, 2401.

394. Das, P.; Das, P.; Mondal, S.; Ray, S. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202303973.

395. Rani, R.; Kumar, G.; Paul, K.; Luxami, V. *J. Lumin.* **2016**, *180*, 292.

396. Tilekar, K.; Upadhyay, N.; Schweipert, M.; Hess, J. D.; Macias, L. H.; Mrowka, P.; Meyer-Almes, F.-J.; Aguilera, R. J.; Iancu, C. V.; Choe, J.; Ramaa, C. S. *ur. J. Pharm. Sci.* **2020**, *154*, 105512.

397. Swathi, N.; Ramu, Y.; Subrahmanyam, C. V. S.; Satyanarayana, K. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 632.

398. Purohit, S. S.; Alman, A.; Shewale, J. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 273.

399. Veisi, H.; Naeimi, A.; Maleki, B.; Ashrafi, S. S.; Sedrpoushan, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*, 309.

400. Fazylov, S. D.; Nurkenov, O. A.; Amerkhanova, Sh. K.; Tolepbek, I. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 1792.

401. Mohammadi, A.; Safarnejad, M. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, *126*, 105.

402. Jawale, D. V.; Pratap, U. R.; Lingampalle, D. L.; Mane, R. A. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 942.

403. de Paiva, R.; da Silva, J.; Moreira, H.; Pinto, O.; Camargo, L.; Naves, P.; Camargo, A.; Ribeiro, L.; Ramos, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *30*, 164.

404. Metwally, N. H.; Rateb, N. M.; Zohdi, H. F. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 225.

405. Lafayette, E. A.; de Almeida, S. M. V.; Cavalcanti Santos, R. V.; de Oliveira, J. F.; Amorim, C. A. da C.; da Silva, R. M. F.; Pitta, M. G. da R.; Pitta, I. da R.; de Moura, R. O.; de Carvalho Júnior, L. B.; de Melo Rêgo, M. J. B.; de Lima, M. do C. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 511.

406. Pemawat, G.; Bhatnagar, A.; Khangarot, R. K. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2024**, *21*, 346.

407. Kapoor, K.; Kaur, N.; Sohal, H. S.; Kaur, M.; Singh, K.; Kumar, A. *Polycycl. Aromat. Compd*. **2024**, *2024*, 1.

408. Mousavi, S. M.; Zarei, M.; Hashemi, S. A.; Babapoor, A.; Amani, A. M. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2019**, *47*, 1132.

409. Tomašić, T.; Peterlin Mašič, L. *Expert Opin. Drug Discov*. **2012**, *7*, 549.

410. a) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652. b) Trotsko, N. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *22*, 11533.

411. Andreani, A.; Rambaldi, M.; Locatelli, A.; Bossa, R.; Galatulas, I.; Salvatore, G. Antitumor *In vivo* **1994**, *8*, 1031.

412. Song, Y.; Connor, D. T.; Doubleday, R.; Sorenson, R. J.; Sercel, A. D.; Unangst, P. C.; Roth, B. D.; Gilbertsen, R. B.; Chan, K.; Schrier, D. J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D. A.; Dyer, R. D. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1151.

413. Jukič, M.; Dordevic, A.; Lazarević, J.; Gobec, M.; Šmelcerović, A.; Anderluh, M. *Mol. Divers.* **2013**, *17*, 773.

414. Bathula, C.; Tripathi, S.; Srinivasan, R.; Jha, K. K.; Ganguli, A.; Chakrabarti, G.; Singh, S.; Munshi, P.; Sen, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8053.

415. Zvezdanovic, J.; Daskalova, L.; Yancheva, D.; Cvetkovic, D.; Markovic, D.; Anderluh, M.; Smelcerovic, A. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 945

416. Smelcerovic, Z.; Veljkovic, A.; Kocic, G.; Yancheva, D.; Petronijevic, Z.; Anderluh, M.; Smelcerovic, A. *Chem. Biol. Interact.* **2015**, *229*, 73.

417. Bourahla, K.; Guihéneuf, S.; Limanton, E.; Paquin, L.; Le Guével, R.; Charlier, T.; Rahmouni, M.; Durieu, E.; Lozach, O.; Carreaux, F.; Meijer, L.; Bazureau, J. P. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 1086.

418. a) Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400153. b) de Lima, H.; das Neves, G.; Gonçalves, I.; Merlo, A.; Eifler-Lima, V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2024**, *35*, 1.

419. Pulici, M.; Quartieri, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2387.

420. Shariati, N.; Baharfar, R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 337.

421. Mukhopadhyay, C.; Ray, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7936.

422. Lee, S.; Bae, H. Y.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12162.

423. Comisar, C. M.; Savage, P. E. *Green Chem.* **2004**, *6*, 227.

424. Mohammadi, H.; Shaterian, H. R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 479.

425. a) Kim, K. H.; Mottiar, Y.; Jeong, K.; Tran, P. H. N.; Tran, N. T.; Zhuang, J.; Kim, C. S.; Lee, H.; Gong, G.; Ko, J. K.; Lee, S.-M.; Kim, S. Y.; Shin, J. Y.; Jeong, H.; Song, H. K.; Yoo, C. G.; Kim, N.-K.; Mansfield, S. D. *Green Chem.* **2022**, *24*, 9055. b) Paparella, A. N.; Messa, F.; Dilauro, G.; Troisi, L.; Perrone, S.; Salomone, A. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202203438. c) Zhao, D.; Liu, Y.; Li, Y.; Chen, Y. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 22054. d) Wang, Y.; Zhu, H.; Qiao, M.; Luo, Y. *Int. J Biol. Macromol.* **2024**, *257*, 128714.

426. a) Tang, B.; Row, K. H. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1427. b) van Osch, D. J. G. P.; Parmentier, D.; Dietz, C. H. J. T.; van den Bruinhorst, A.; Tuinier, R.; Kroon, M. C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11987. c) Tiecco, M.; Alonso, D. A.; Ñíguez, D. R.; Ciancaleoni, G.; Guillena, G.; Ramón, D. J.; Bonillo, A. A.; Germani, R. *J. Mol. Liq.* **2020**, *313*, 113573. d) Alonso, D. A.; Burlingham, S.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Ramón, D. J.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 4065.

427. Azizi, N.; Qomi, M.; Asghari, M.; Farhadi, E. *Sustain. Chem. Pharm.* **2021**, *22*, 100457.

428. a) Mukhia, M.; Pradhan, K.; Biswas, K. *Curr. Microw. Chem.* **2023**, *10*, 155. b) Nigam, V.; Singh, S.; Kasana, S.; Kumar, S.; Das Kurmi, B.; Das Gupta, G.; Patel, P. *ChemistrySelect* **2024**, *9*, e202402171. c) Yadav, R.; Sanduja, M.; Kumar, V.; Sharma, K.; Khan, S.; Kumar, K. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202400401. d) Devasthali, S.; Kulkarni, A.; Bhatkar, N.; Waghadhare, S. *Curr. Microw. Chem.* **2024**, *11*. https://doi.org/10.2174/0122133356347586241010083744.

429. Bourahla, K.; Derdour, A.; Rahmouni, M.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5785.

430. Anderluh, M.; Jukič, M.; Petrič, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 344.

431. a) Raczyńska, E. D.; Makowski, M.; Górnicka, E.; Darowska, M. *Int. J Mol. Sci.* **2005**, *6*, 143. b) M.F. El–Sherbiny. *Chem. Pap.* **2005**, 59, 332.

432. a) Kandeel, K. A.; Youssef, A. M.; El-Bestawy, H. M.; Omar, M. T. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 1211. b) Kandeel, K. A.; Youssef, A. M.; El-Bestawy, H. M.; Omar, M. T. *J. Chem. Res.* **2003**, *2003*, 682. c) Baryshnikov, G. V; Minaev, B. F.; Minaeva, V. A.; Ågren, H. *J. Struct. Chem.* **2010**, *51*, 817. d) Baryshnikov, G. V; Minaev, B. F.; Minaeva, V. A.; Baryshnikova, A. T. *J. Struct. Chem.* **2012**, *53*, 428.

433. a) Nakliang, P.; Yoon, S.; Choi, S. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5165. b) Chin, Y. P.; See, N. W.; Jenkins, I. D.; Krenske, E. H. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2028. c) Chen, S.; Babazade, R.; Kim, T.; Han, S.; Jung, Y. *Sci. Data* **2024**, *11*, 863. d) Svatunek, D. *Top. Curr. Chem.* **2024**, *382*, 17.

434. a) Hashimoto, M.; Sakatat, K. *Anal. Sci.* **1995**, *11*, 631. b) Behera, G. Ch.; Ramakrishnan, S. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **2007**, *45*, 1474. c) Speciale, I.; Notaro, A.; Garcia-Vello, P.; Di Lorenzo, F.; Armiento, S.; Molinaro, A.; Marchetti, R.; Silipo, A.; De Castro, C. *Carbohydr. Polym.* **2022**, *277*, 118885. d) Ai, W.-T.; Su, W.-K.; Su, F. *Pharmaceutical Fronts* **2023**, *05*, e288.

435. Martinho, L. A.; Praciano, V. H. J. G.; Oliveira, S. C. C.; Andrade, C. K. Z., manuscrito em preparação.

436. Ramsh, S. M.; Smirnova, A. V.; Solovyova, S. Yu.; Minyan, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 92.

437. Omar, M. T.; Sherif, F. A. *J. Prakt. Chem.* **1980**, *322*, 835.

438. Azizi, N.; Habibnejad, N.; Soleymani Ahooie, T. *J. Mol. Liq.* **2022**, *368*, 120625.

439. Ahmadiazar, M.; Mamaghani, M. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 1326.

440. Kutschy, P.; Dzurilla, M.; Kristian, P.; Kutschyová, K. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 436.

Anexos

Capítulo I

Cireno: uma cetona quiral de base biológica muito reativa em reações diastereosseletivas de Passerini

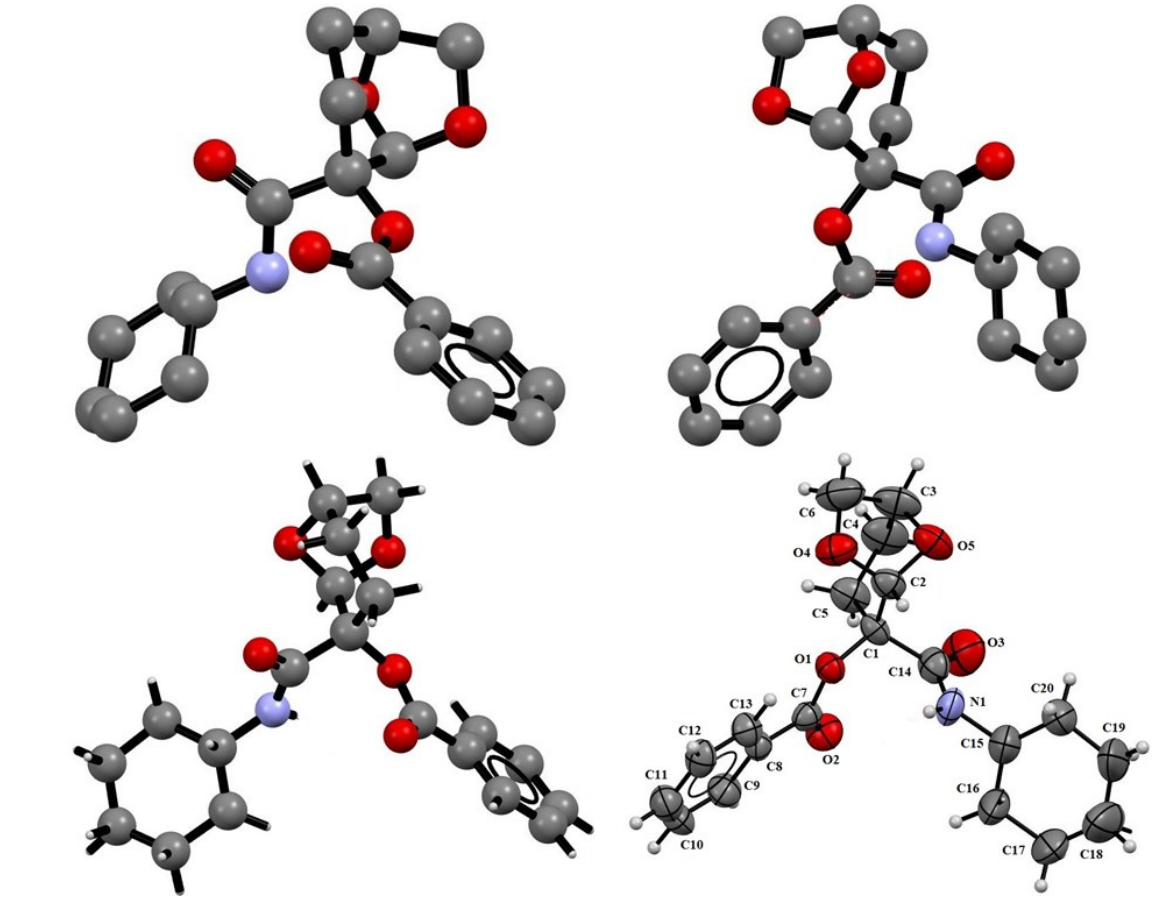
1. Determinação da estrutura cristalina

A1 1. Coleta de dados de difração de raios-X e parâmetros de refinamento para *S,S,R*-**60a**.

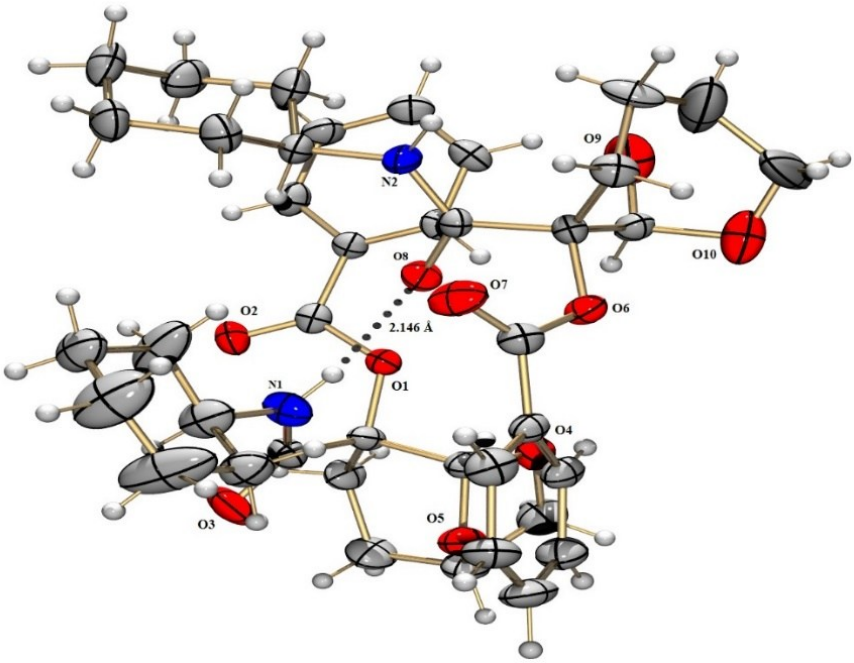
	S,S,R-**60a**
Fórmula molecular	$C_{40}H_{50}N_2O_{10}$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	718,82
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	*P21*
Célula unitária	
a (Å)	10,113(3)
b (Å)	16,928(4)
c (Å)	11,340(3)
β	103,275(4)
V ($Å^3$)	1889,4(8)
Z	2
Dc / $g \cdot cm^{-3}$	1,264
Intervalos de índice	$-12 \leq h \leq 12$
	$-20 \leq k \leq 20$
	$-13 \leq l \leq 13$
Coeficiente de absorção / mm^{-1}	0,091
Correção de absorção	multi-scan
Transmissão Max/min	0,97 / 0,78
Reflexões medidas	24445
Reflexões independentes / Rint	6640 / 0,072
Parâmetros de refinamento	470
R1 (F) / wR2 (F^2) ($I > 2s(I)$)	0,076 / 0,191
GooF	1,031
Maior diferença entre pico e cavidade ($eÅ^{-3}$)	0,970 e -0,327
Número do depósito no CCDC	2201617

A1 2. Distâncias de ligação selecionadas (Å) e ângulos de ligação (º) para *S*,*S*,*R*-**60a**.

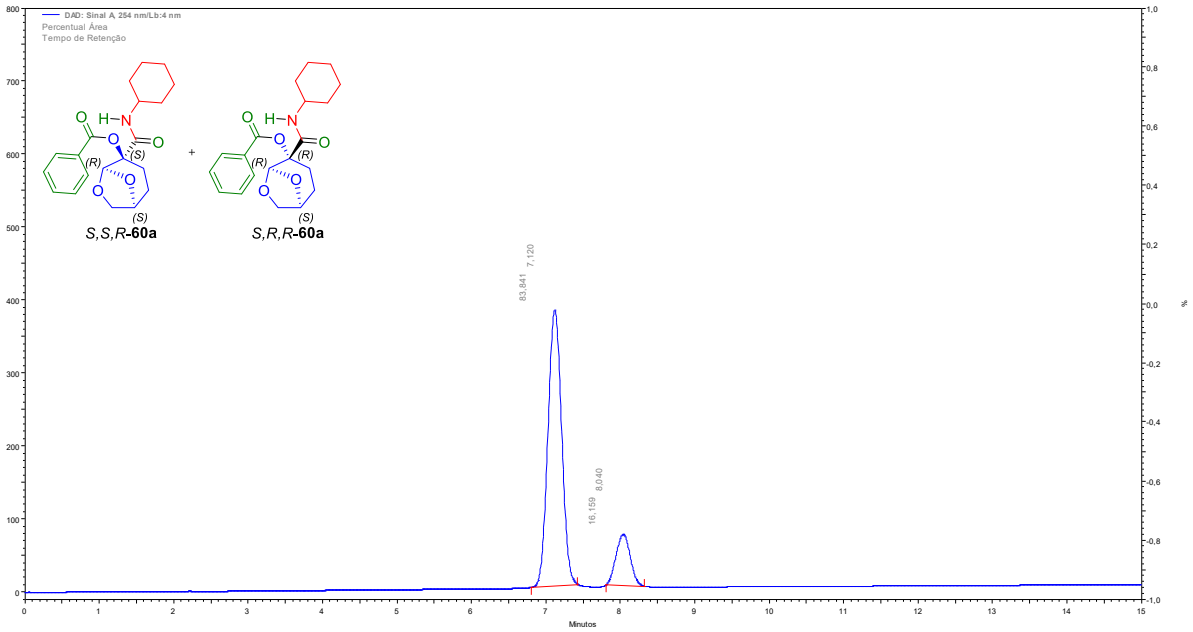
Distância de ligação (Å)		**Ângulos de ligação (º)**	
O(1)-C(1)	1,444(8)	C(7)-O(1)-C(1)	121,1(6)
O(1)-C(7)	1,343(9)	O(3)-C(14)-N(1)	124,1(9)
O(2)-C(7)	1,215(9)	C(2)-O(5)-C(3)	100,7(7)
O(3)-C(14)	1,232(10)	C(2)-O(4)-C(6)	107,3(7)
O(4)-C(2)	1,402(10)	C(27)-N(2)-C(28)	121,9(6)
O(4)-C(6)	1,428(12)	C(14)-N(1)-C(15)	119,3(8)
O(5)-C(2)	1,414(9)	O(2)-C(7)-O(1)	123,1(7)
O(5)-C(3)	1,459(12)	O(1)-C(7)-C(8)	111,2(7)
O(6)-C(34)	1,355(10)	O(8)-C(27)-N(2)	124,3(7)
O(6)-C(21)	1,454(9)	O(8)-C(27)-C(21)	116,8(6)
O(7)-C(34)	1,205(9)	N(2)-C(27)-C(21)	118,9(7)
O(8)-C(27)	1,230(9)	O(3)-C(14)-N(1)	124,1(9)
O(9)-C(26)	1,317(10)	O(3)-C(14)-C(1)	119,3(8)
O(9)-C(24)	1,67(3)	N(1)-C(14)-C(1)	116,5(7)
O(10)-C(25)	1,330(16)	O(4)-C(2)-O(5)	106,6(7)
O(10)-C(26)	1,461(10)	O(5)-C(3)-C(4)	108,9(8)
N(1)-C(14)	1,321(11)	O(5)-C(3)-C(6)	101,0(8)
N(1)-C(15)	1,489(11)		
N(2)-C(27)	1,326(10)		
N(2)-C(28)	1,469(10)		
C(7)-C(8)	1,486(10)		
C(1)-C(5)	1,523(12)		
C(1)-C(2)	1,535(11)		
C(1)-C(14)	1,558(12)		
C(8)-C(9)	1,360(10)		
C(9)-C(10)	1,399(11)		
C(3)-C(4)	1,502(14)		
C(15)-C(16)	1,506(14)		



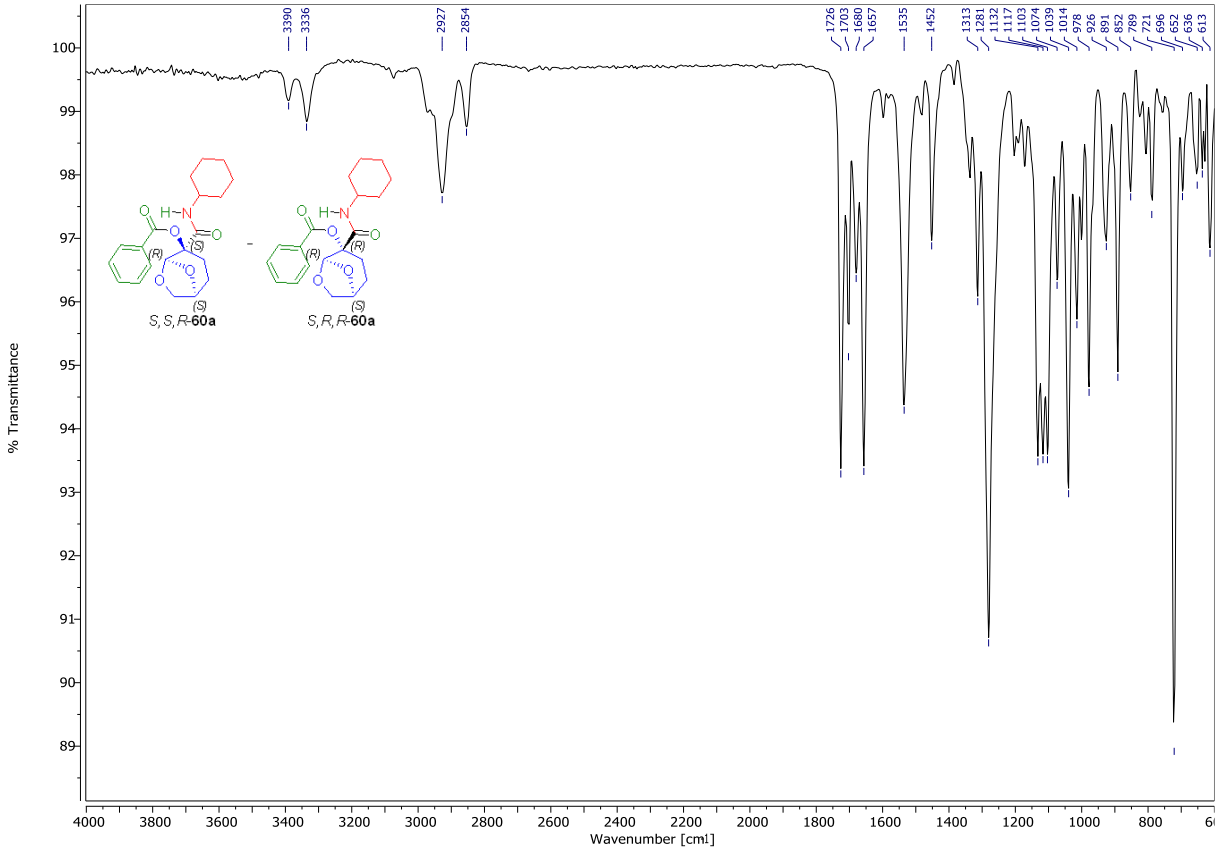
A1 3. Estrutura molecular do composto *S*,*S*,*R*-**60a** por difração de raios-X.



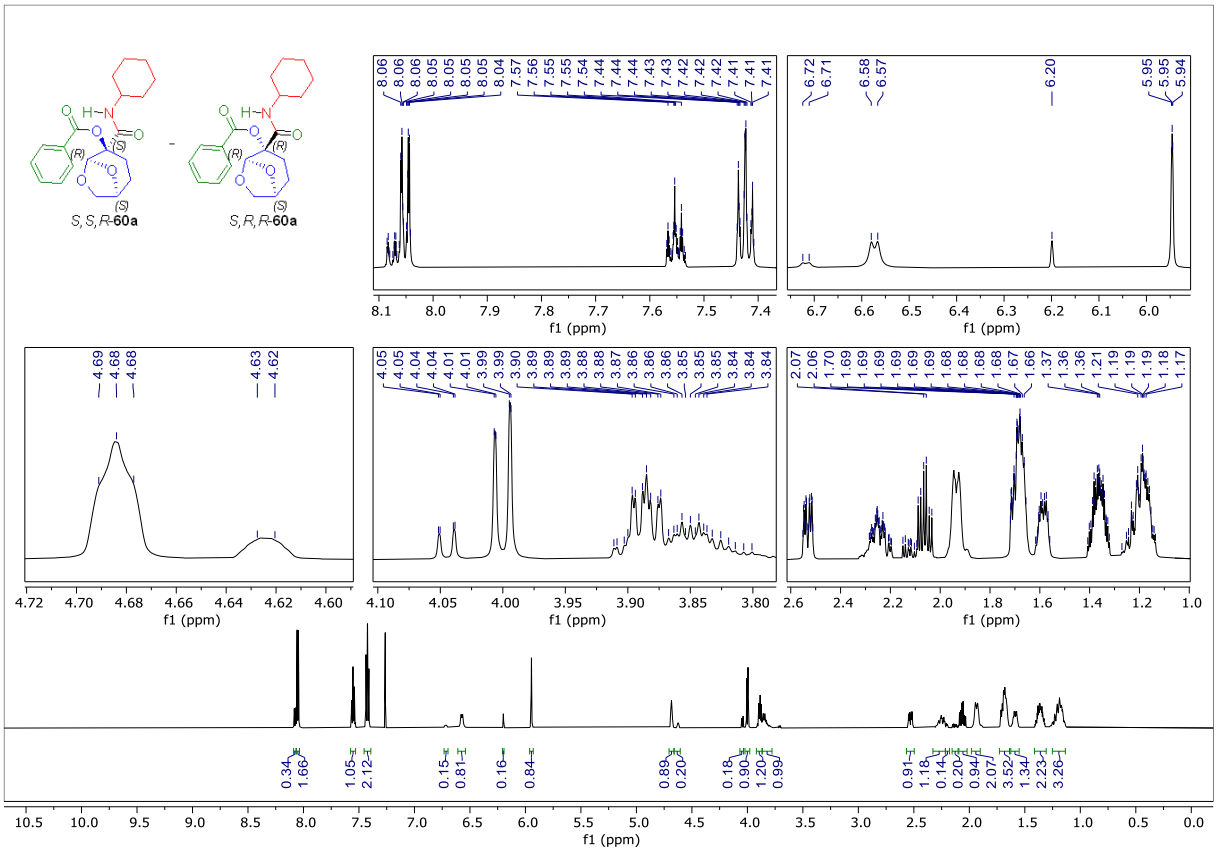
A1 4. Composto *S*,*S*,*R*-**60a** mostrando a ligação de hidrogênio intermolecular (linhas pontilhadas) entre as duas moléculas da unidade assimétrica.



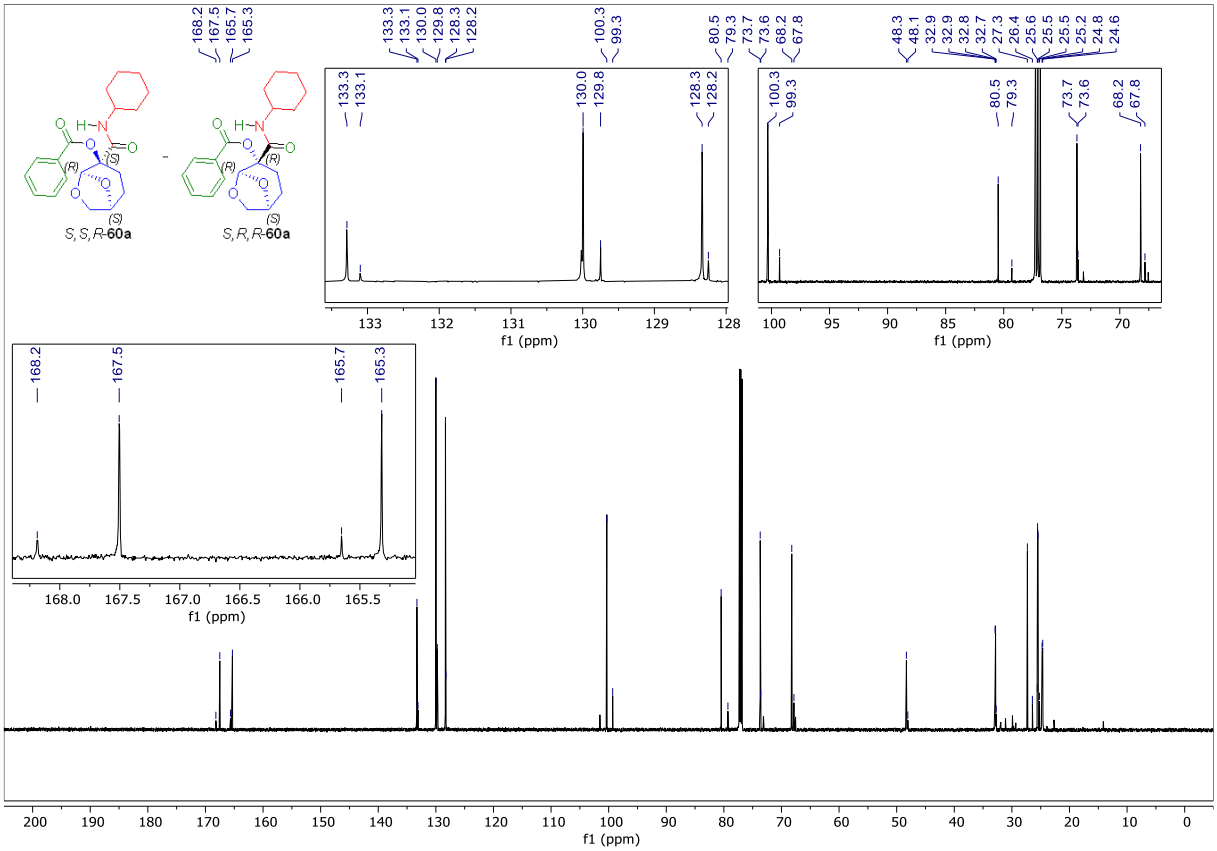
A1 5. Cromatograma do composto **60a**, usando detecção UV a 254 nm.



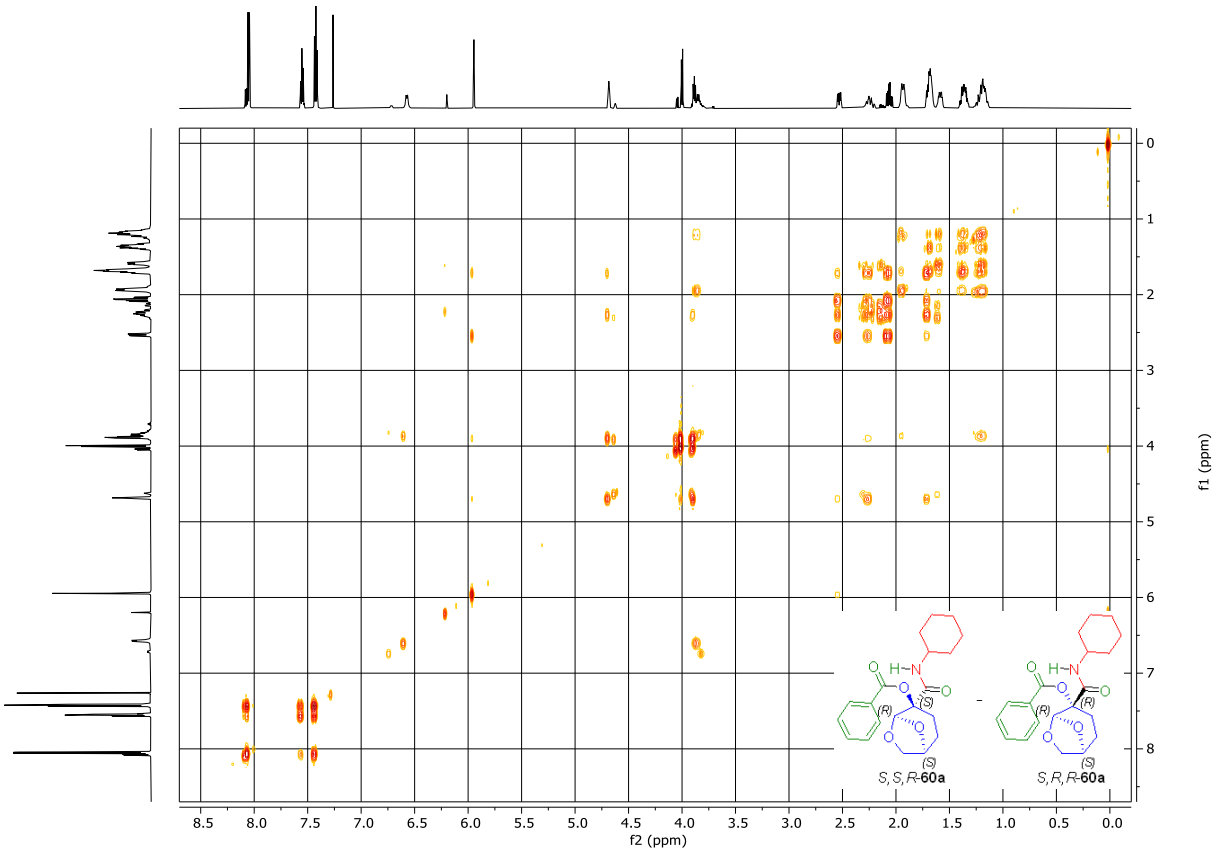
A1 6. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60a**.



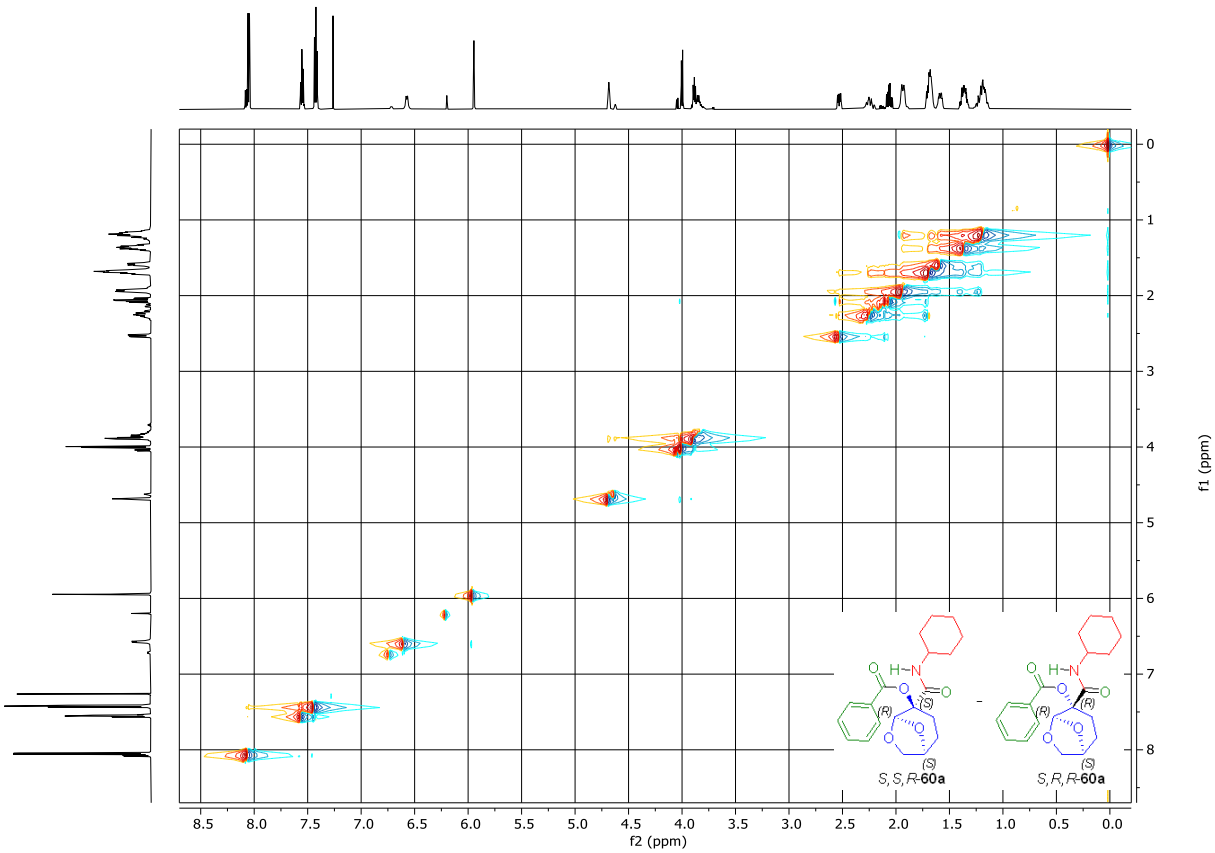
A1 7. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.



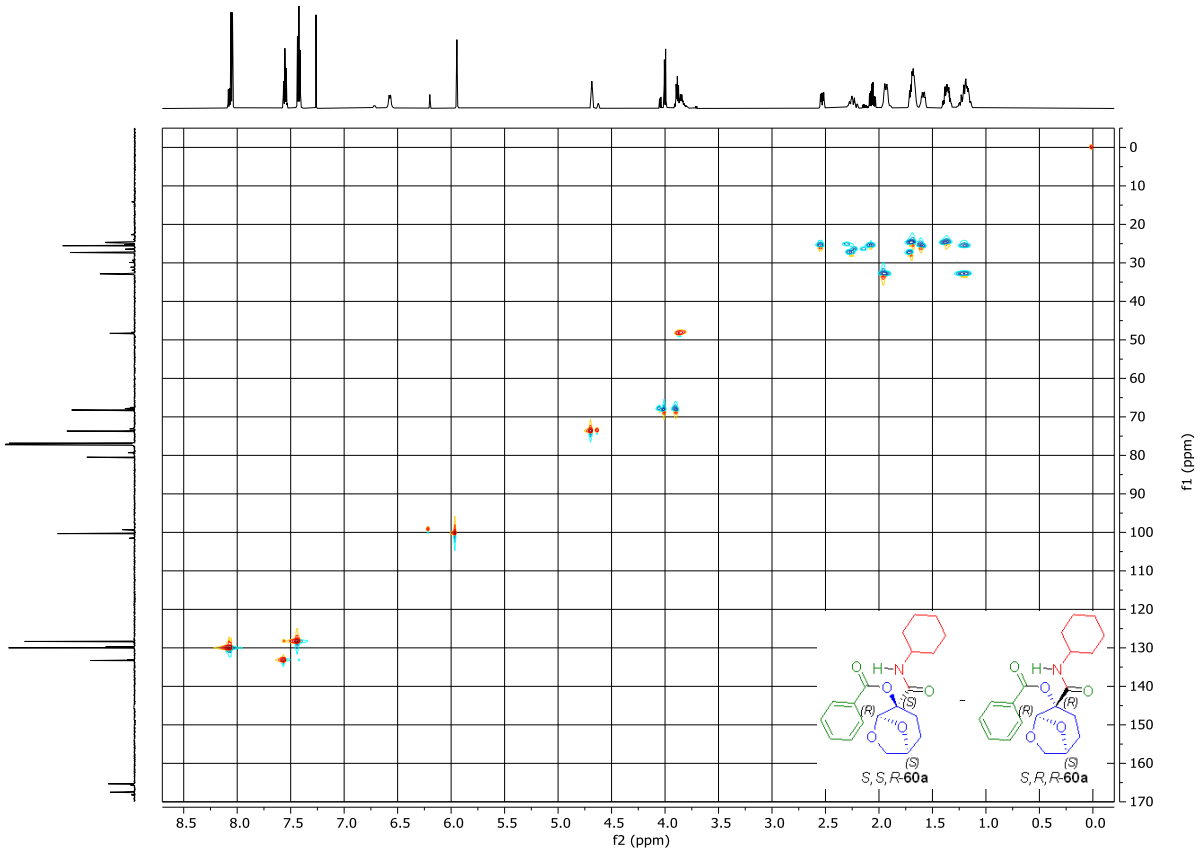
A1 8. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.



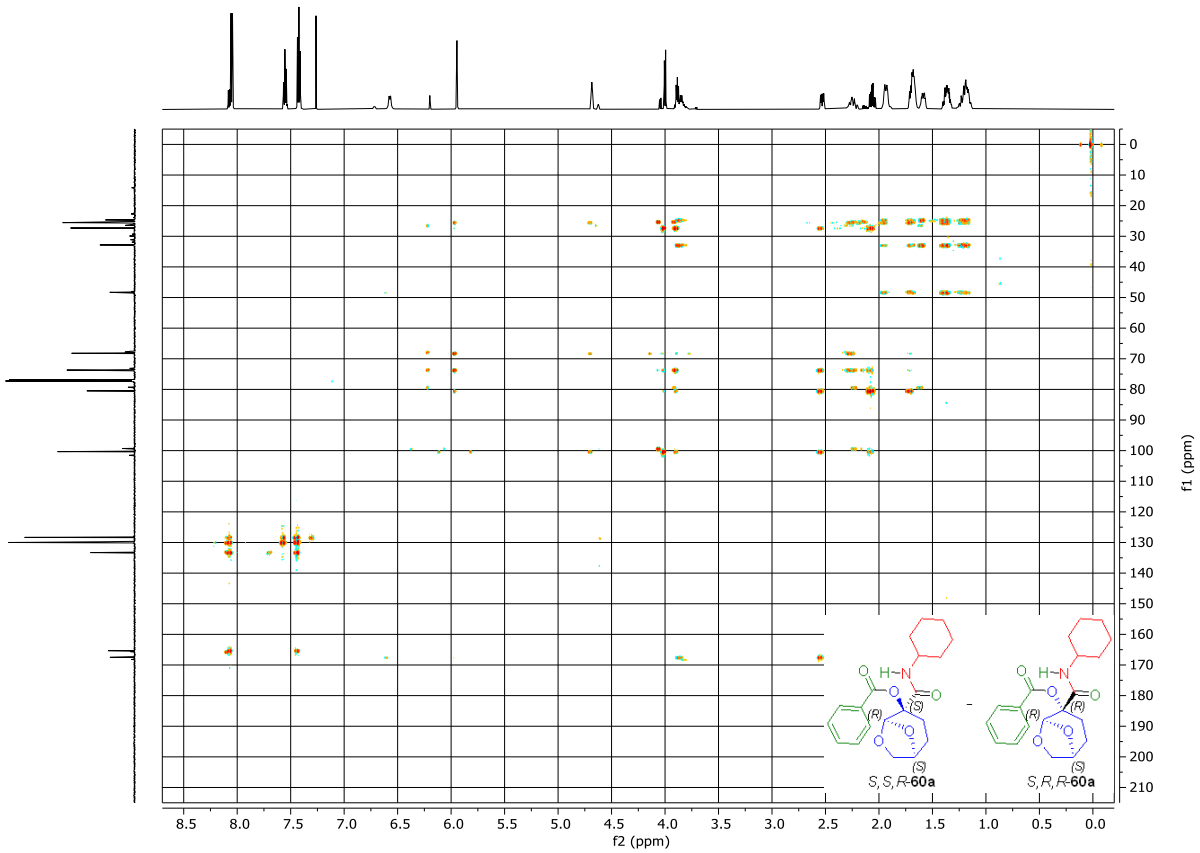
A1 9. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.



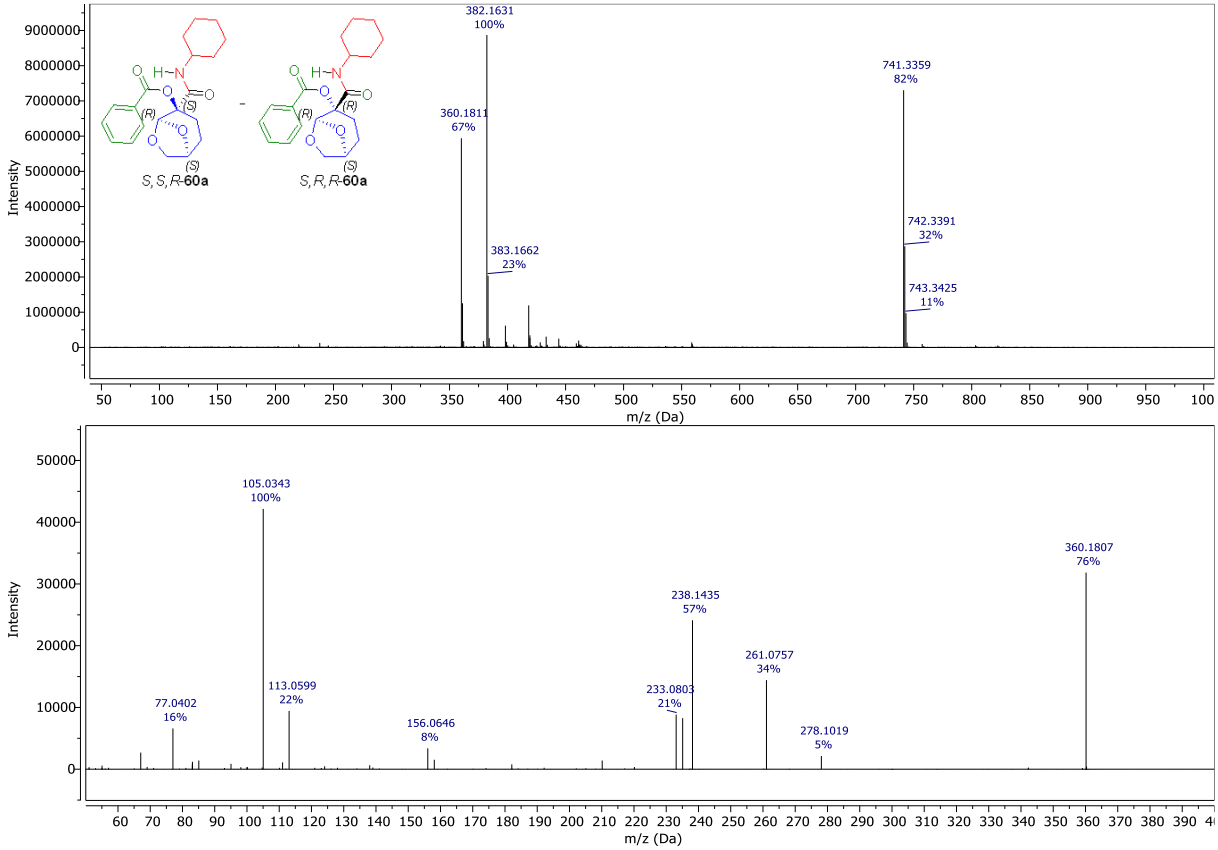
A1 10. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.



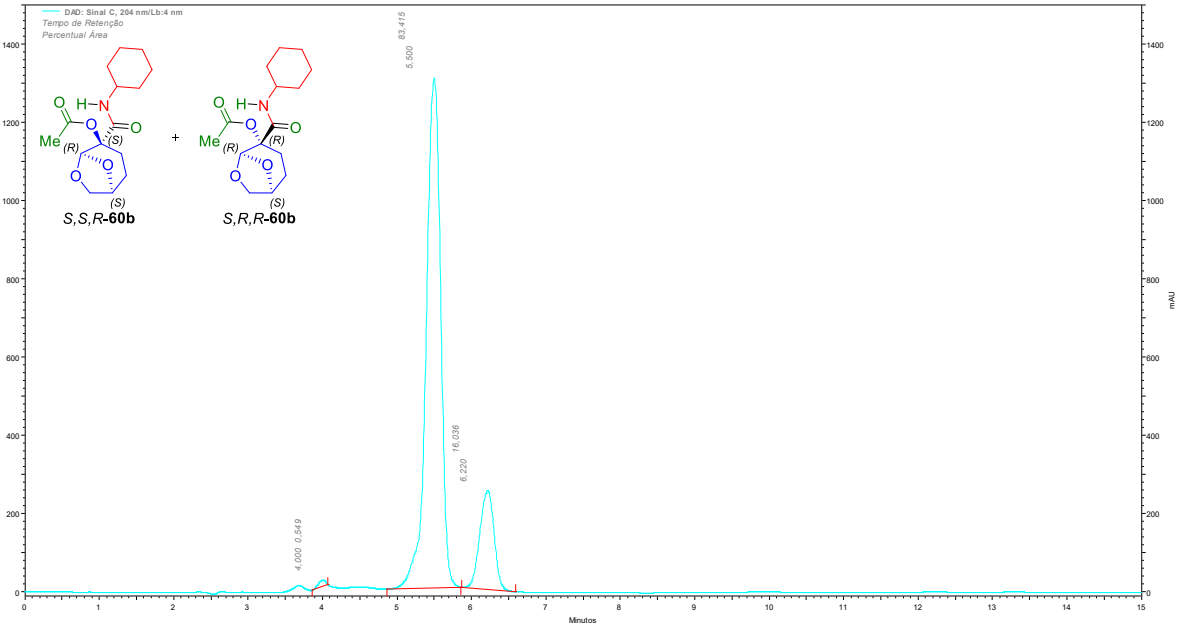
A1 11. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.



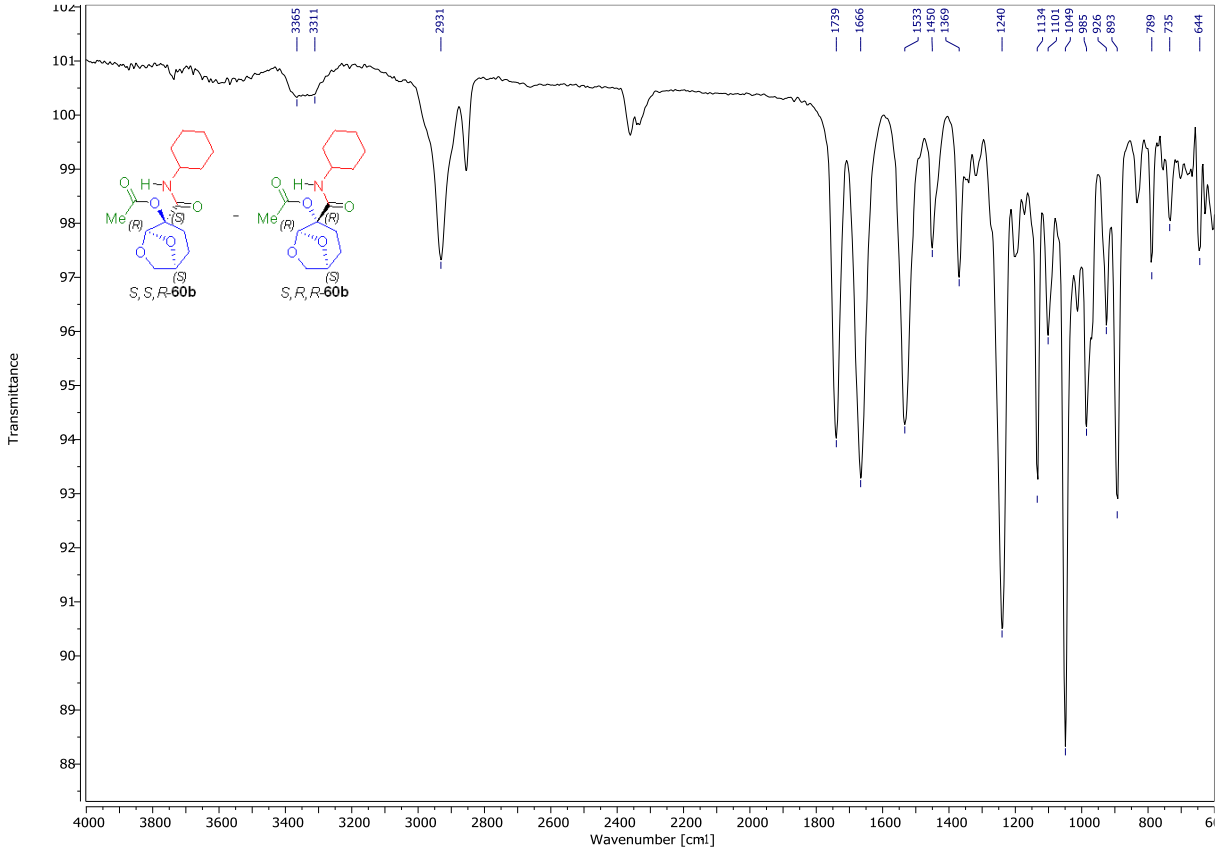
A1 12. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60a**.



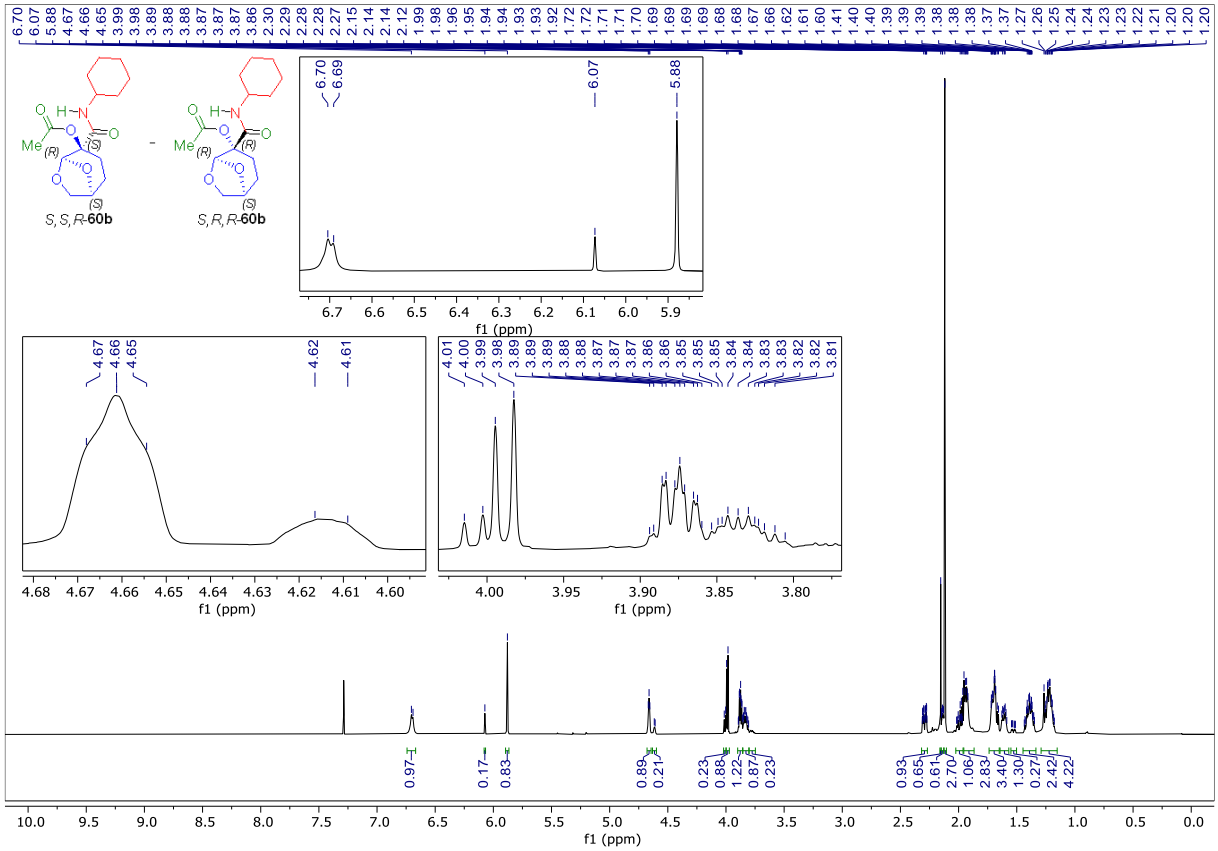
A1 13. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60a** e MS^2 $[M+H]^+$.



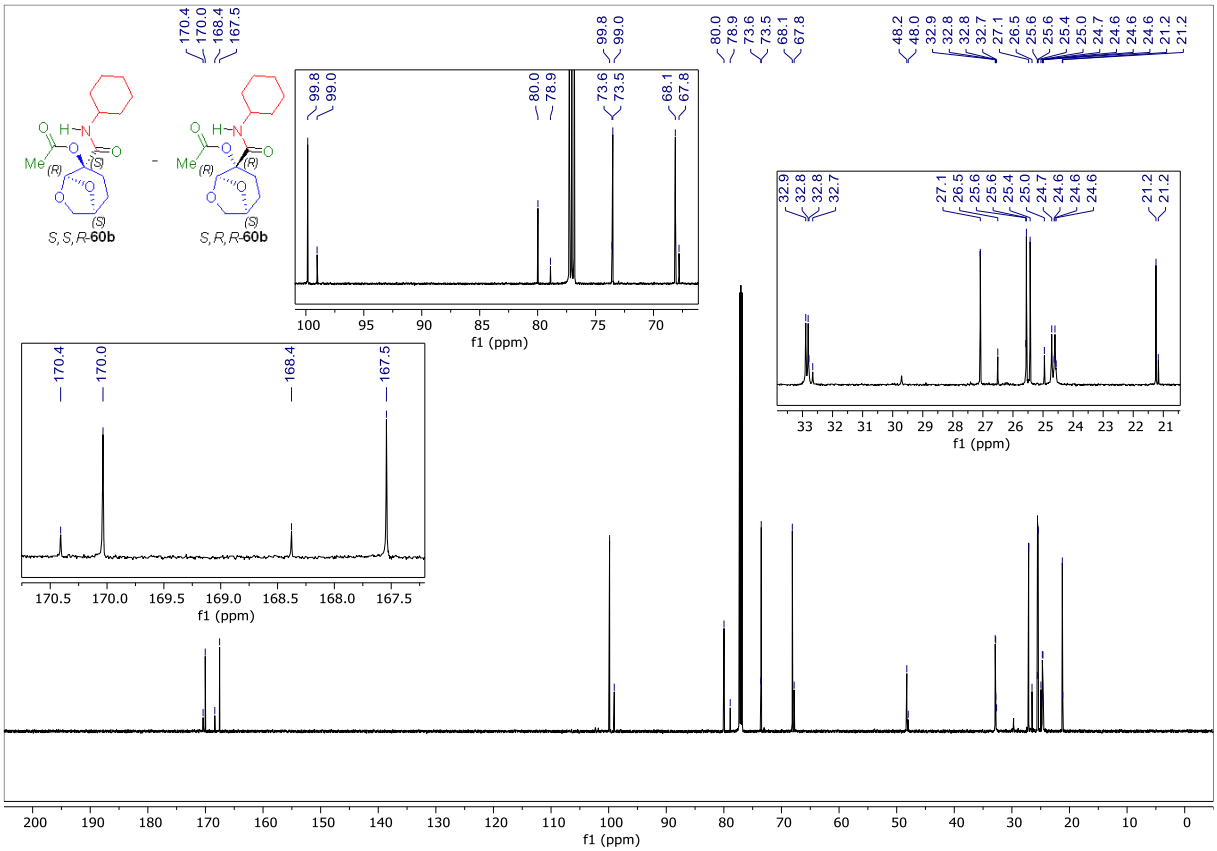
A1 14. Cromatograma do composto **60b**, usando detecção UV a 204 nm.



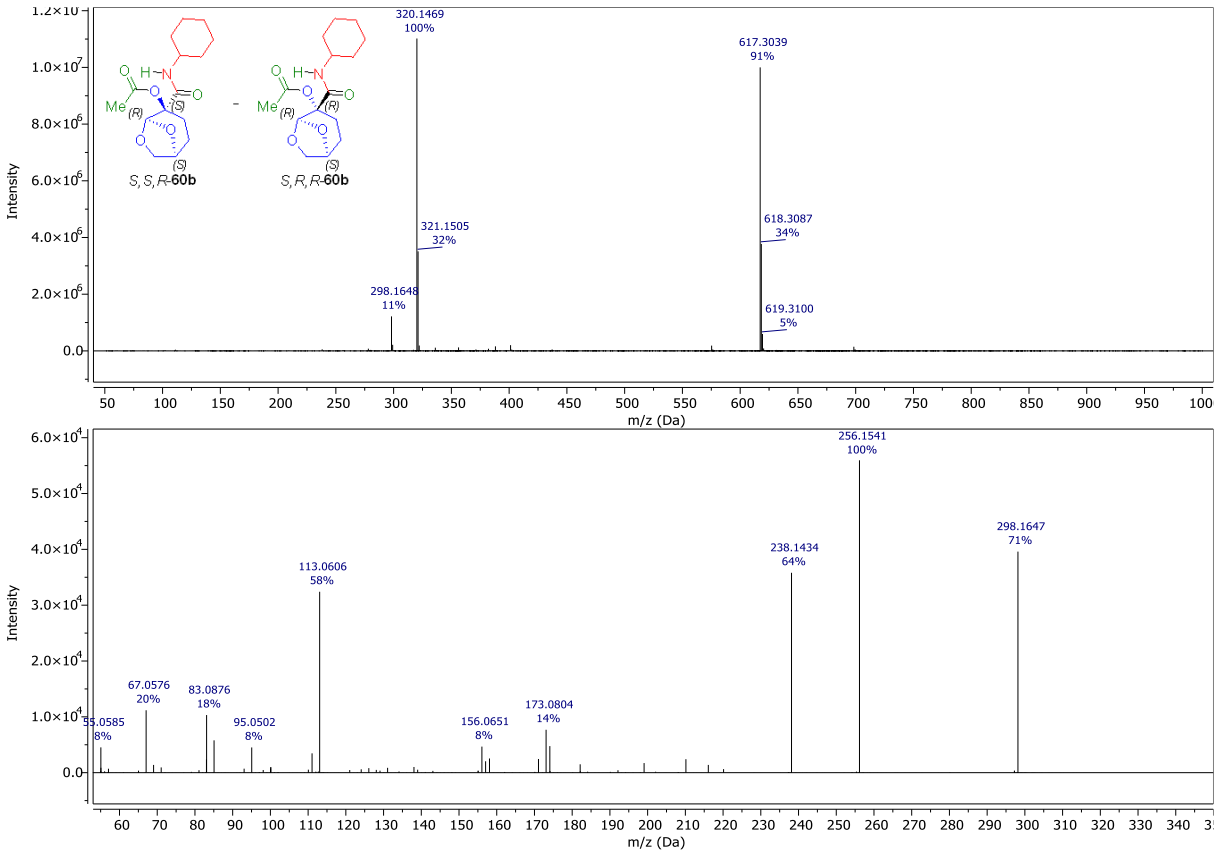
A1 15. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60b**.



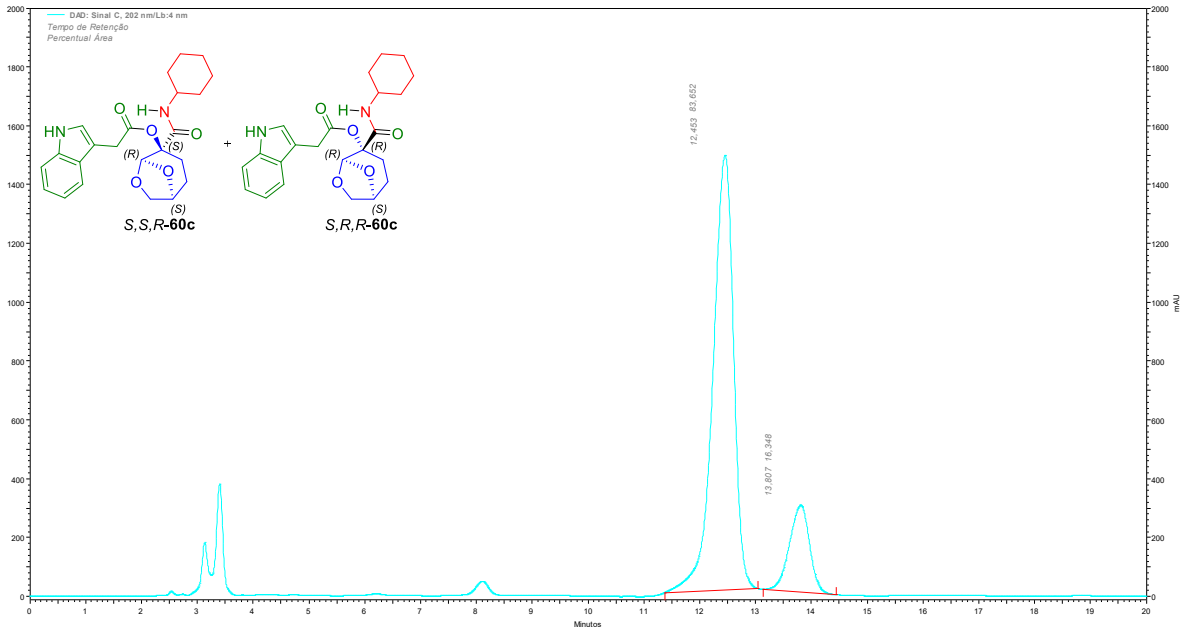
A1 16. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60b**.



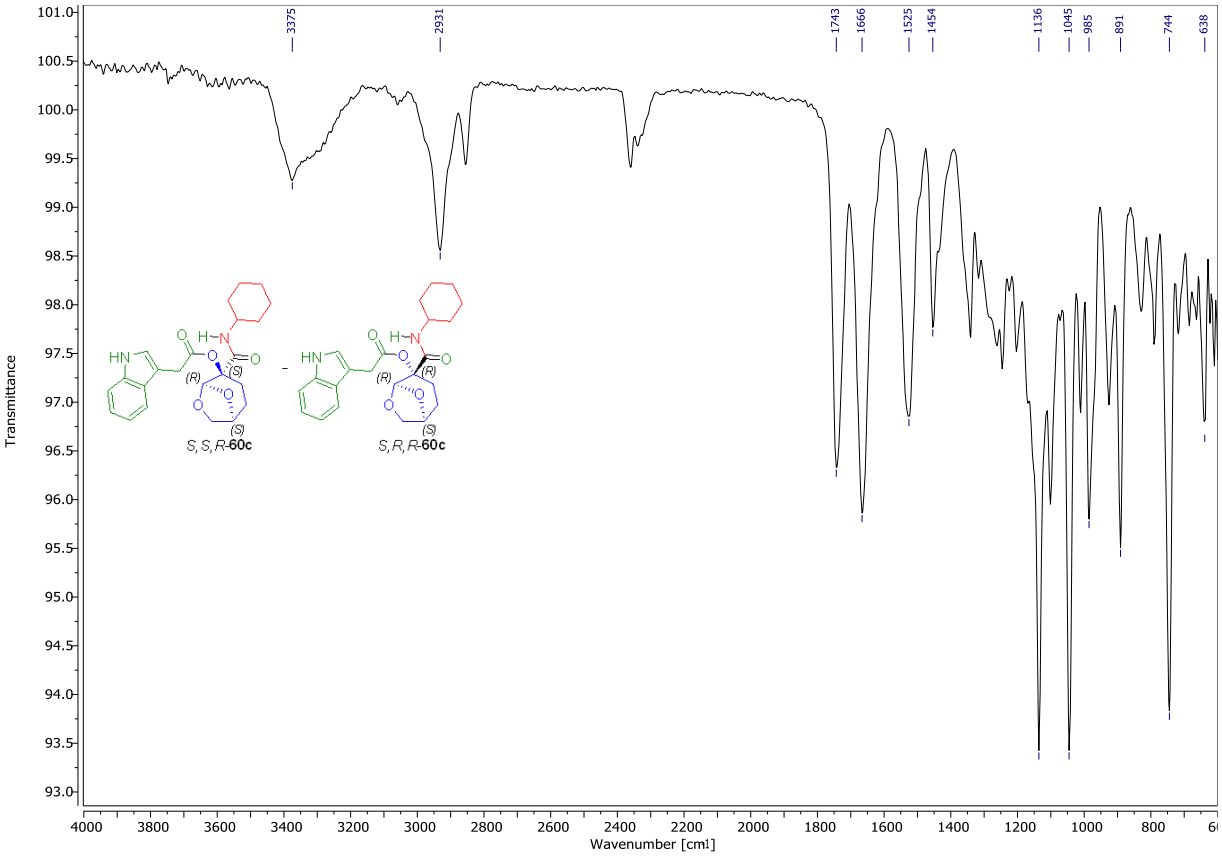
A1 17. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60b**.



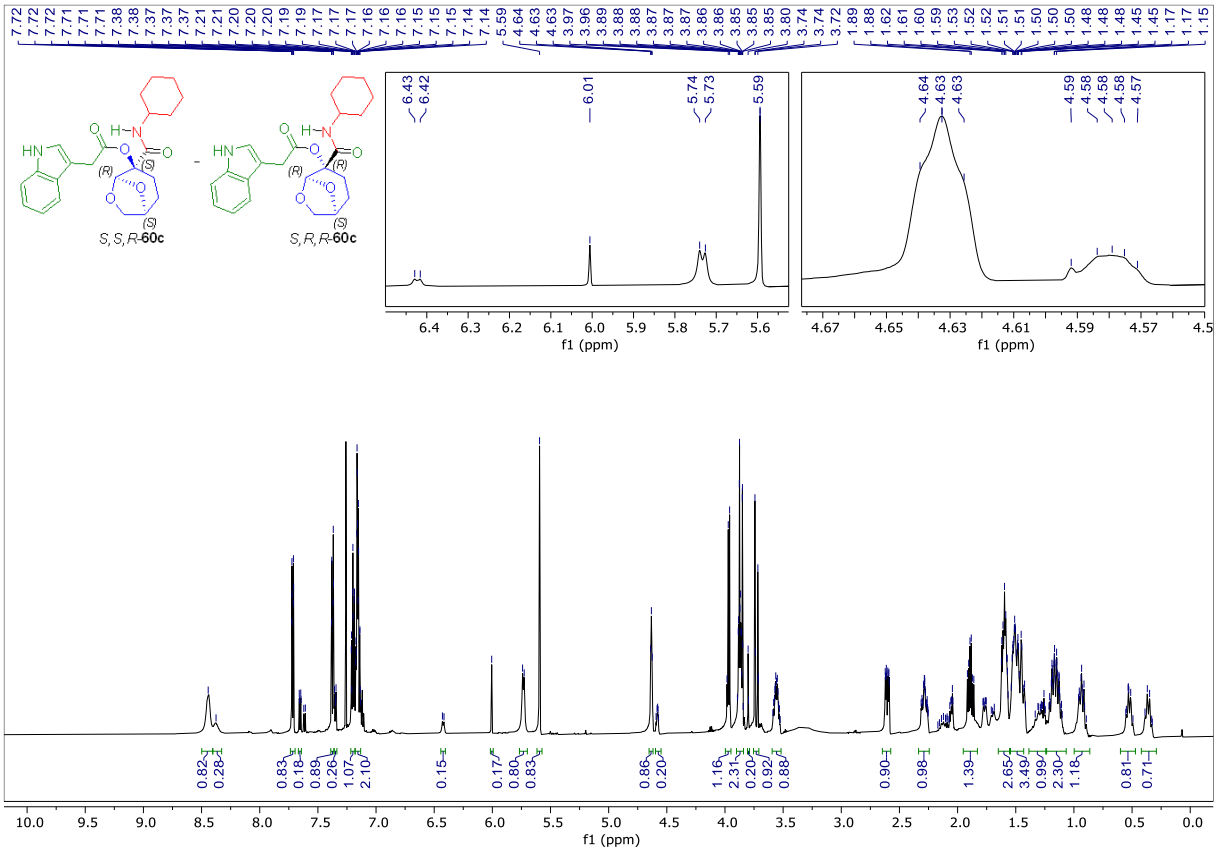
A1 18. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60b** e MS^2 $[M+H]^+$.



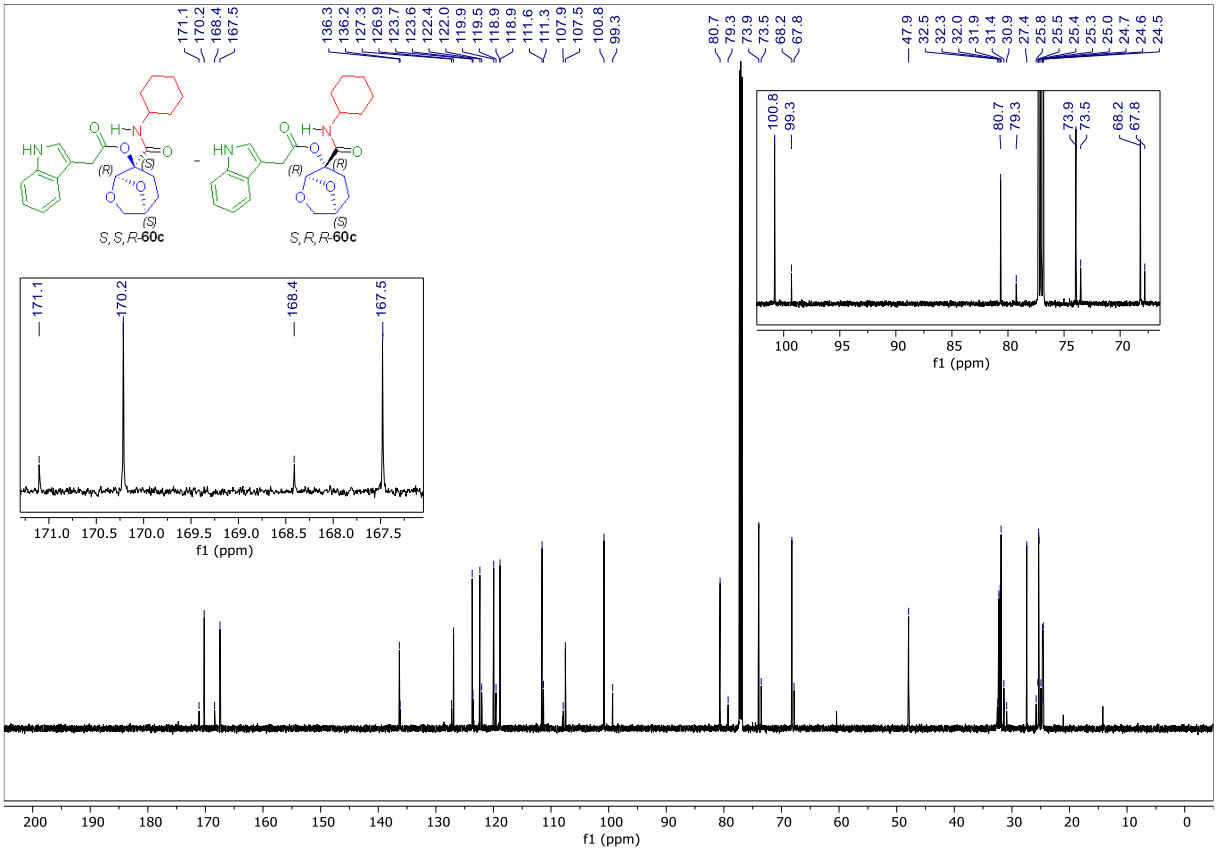
A1 19. Cromatograma do composto **60c**, usando detecção UV a 202 nm.



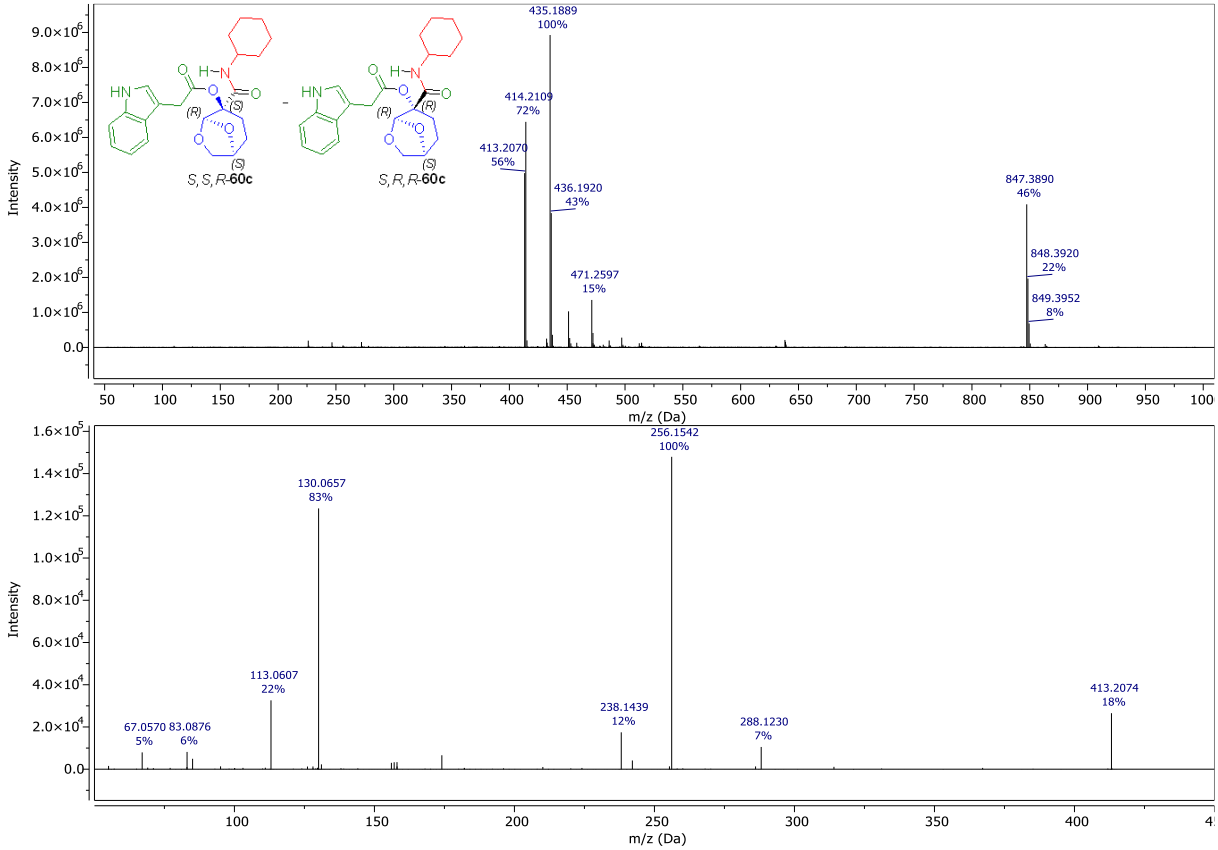
A1 20. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60c**.



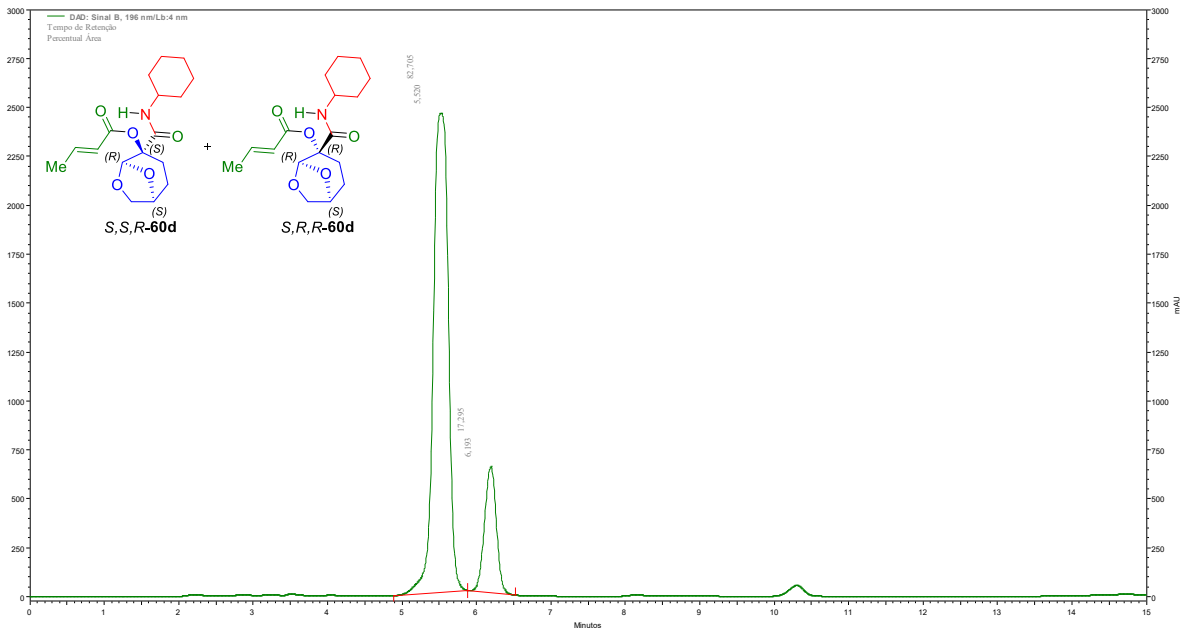
A1 21. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60c**.



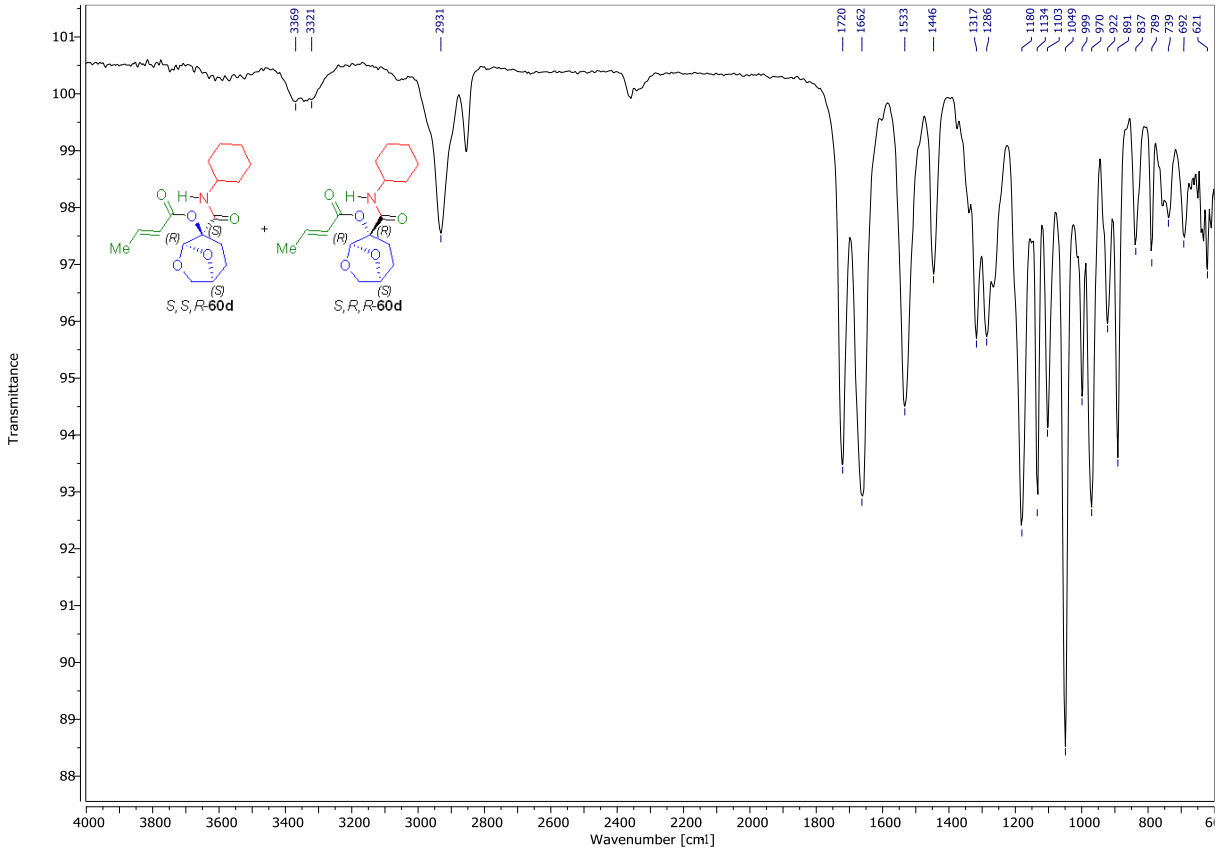
A1 22. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60c**.



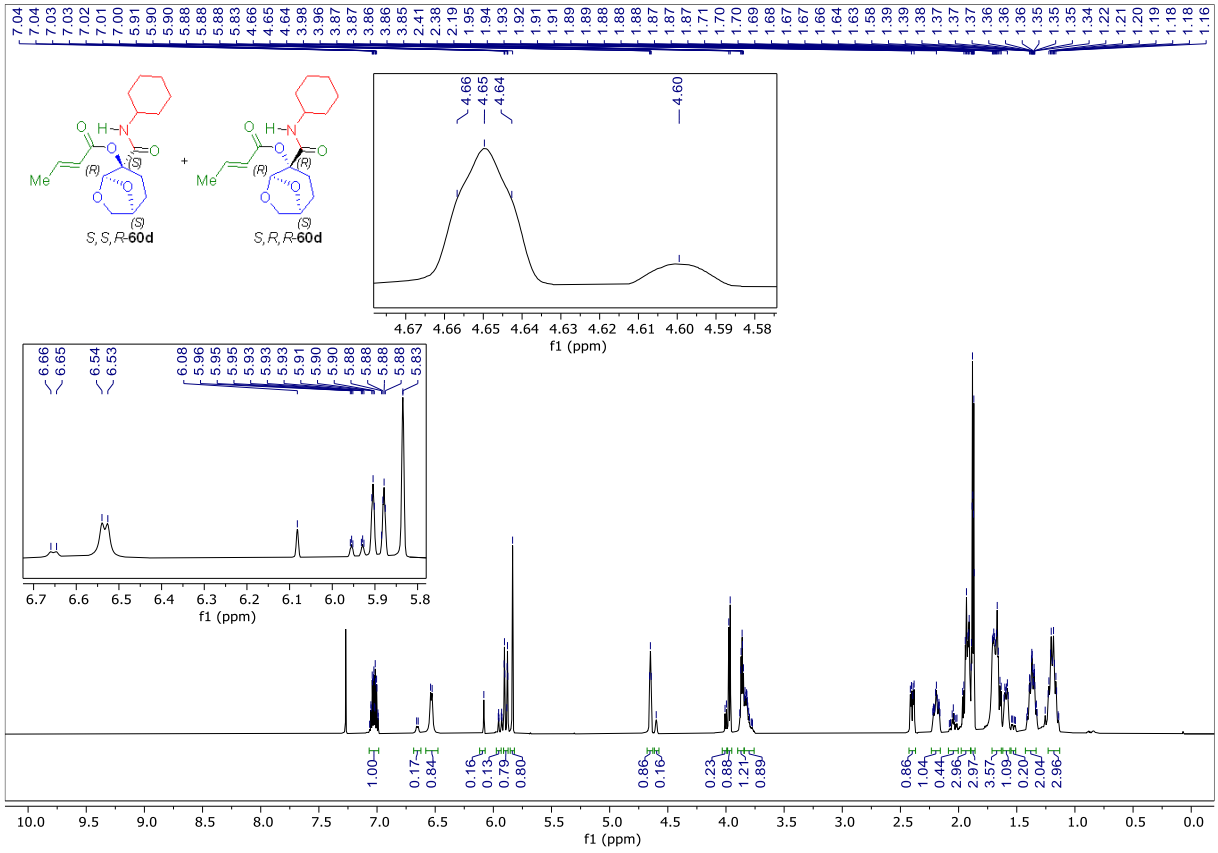
A1 23. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60c** e MS^2 $[M+H]^+$.



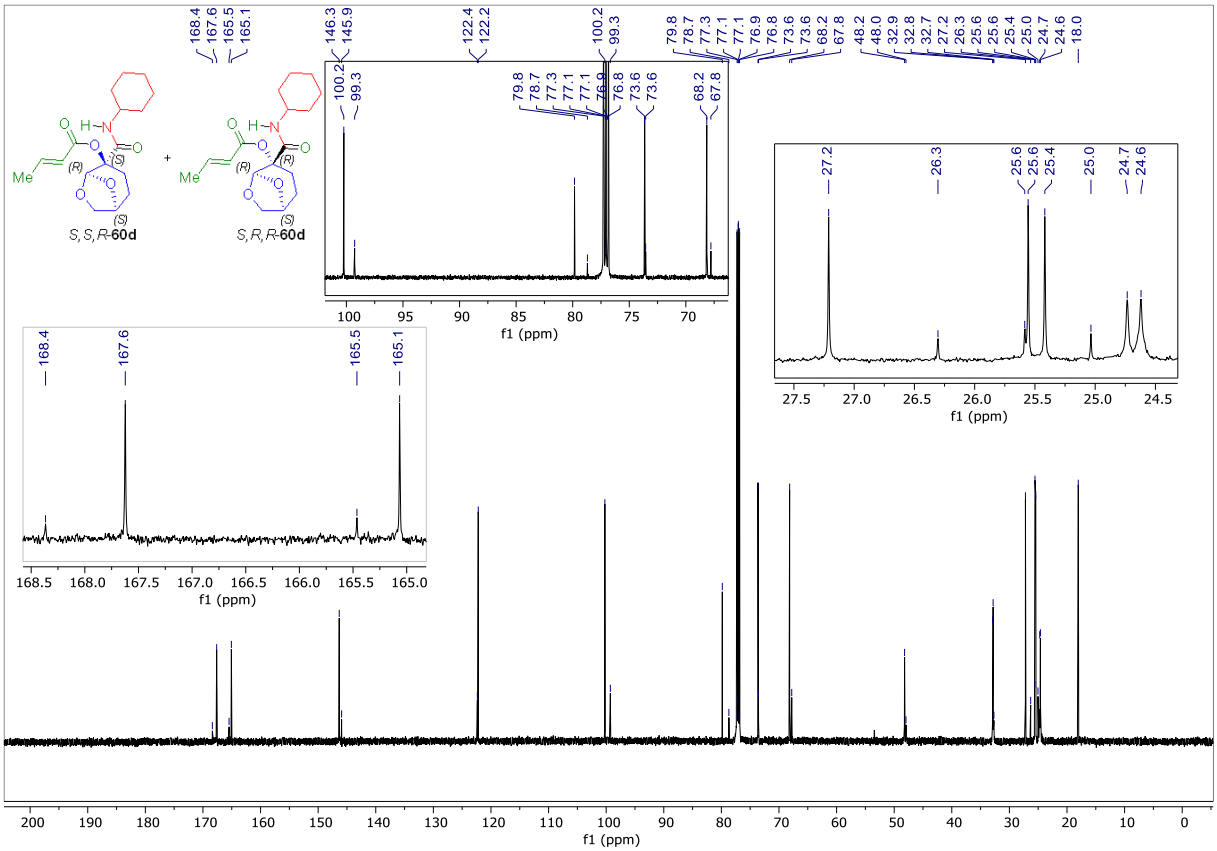
A1 24. Cromatograma do composto **60d**, usando detecção UV a 196 nm.



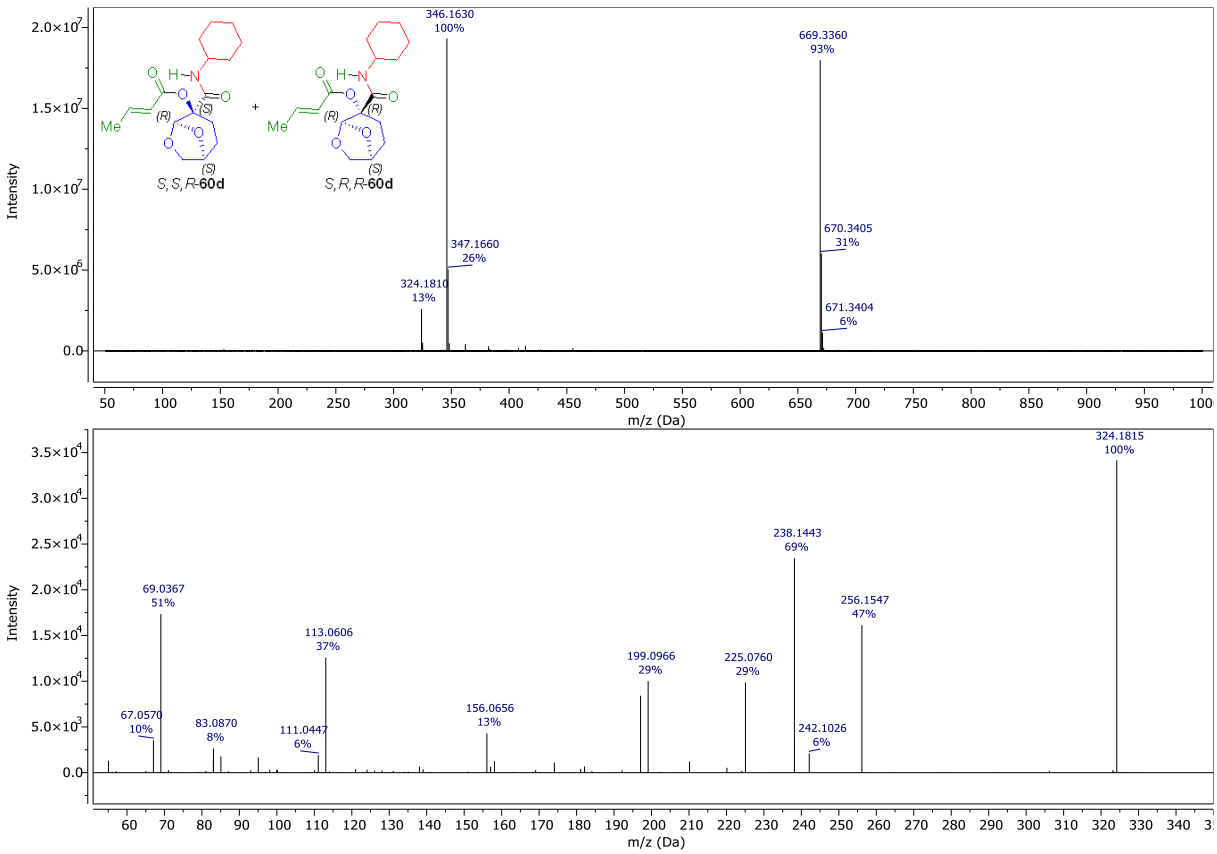
A1 25. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60d**.



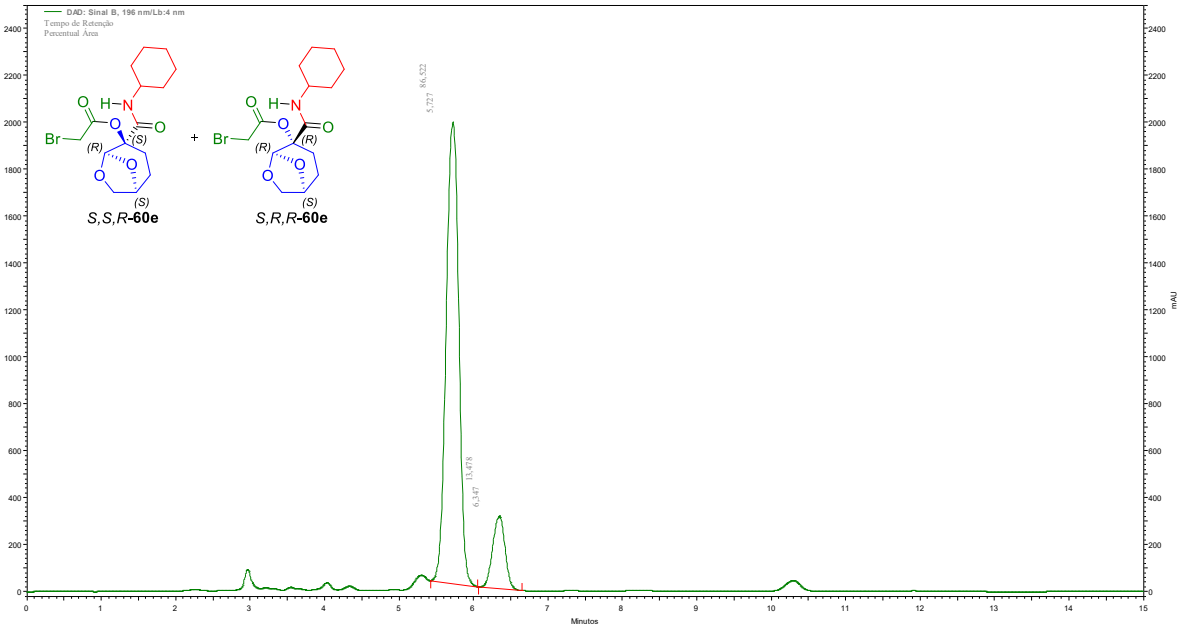
A1 26. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60d**.



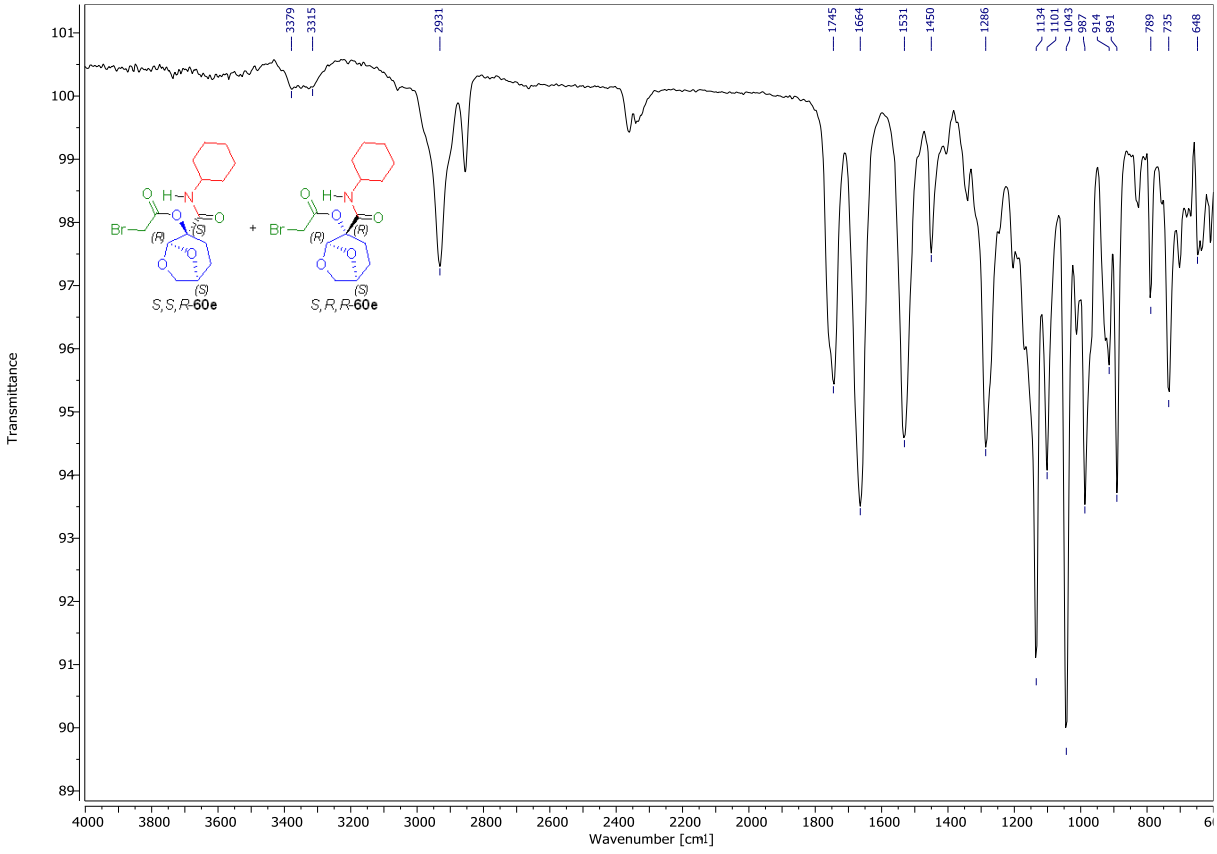
A1 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60d**.



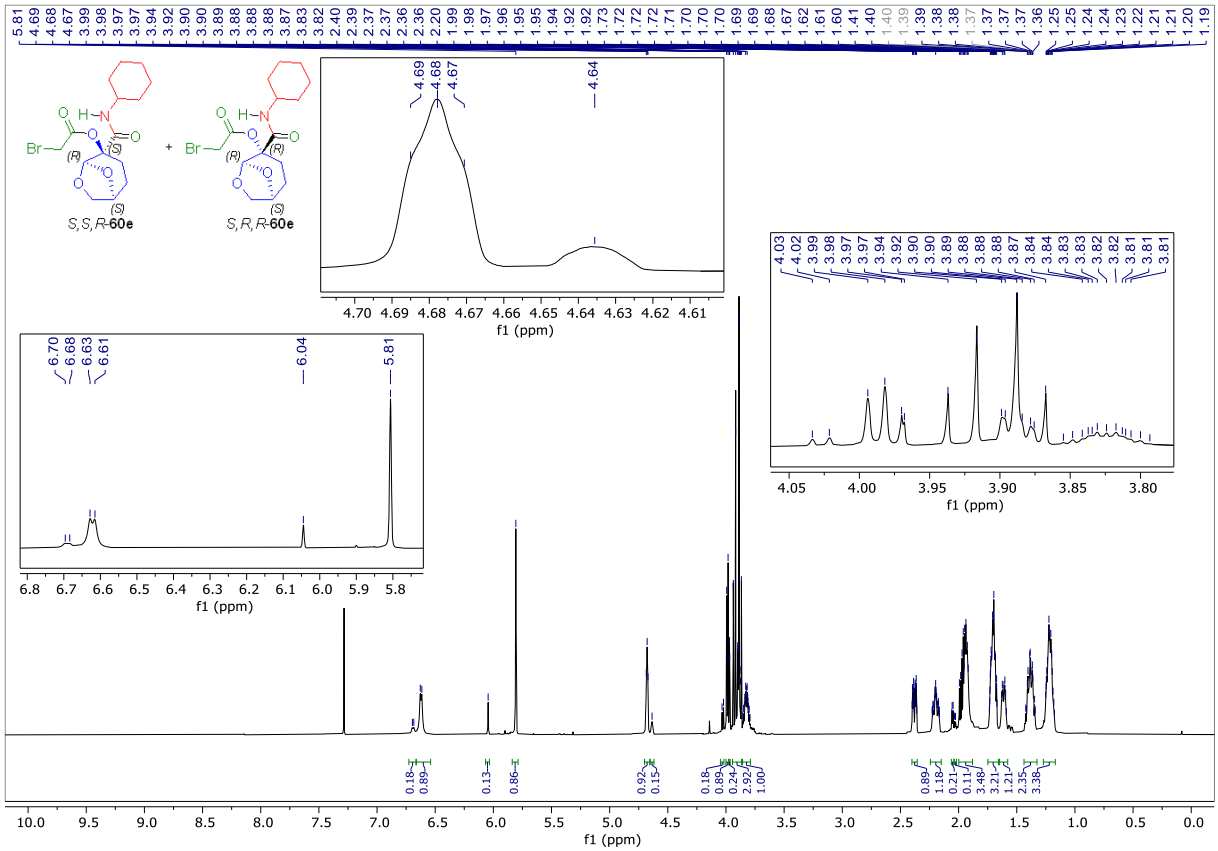
A1 28. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60d** e MS^2 $[M+H]^+$.



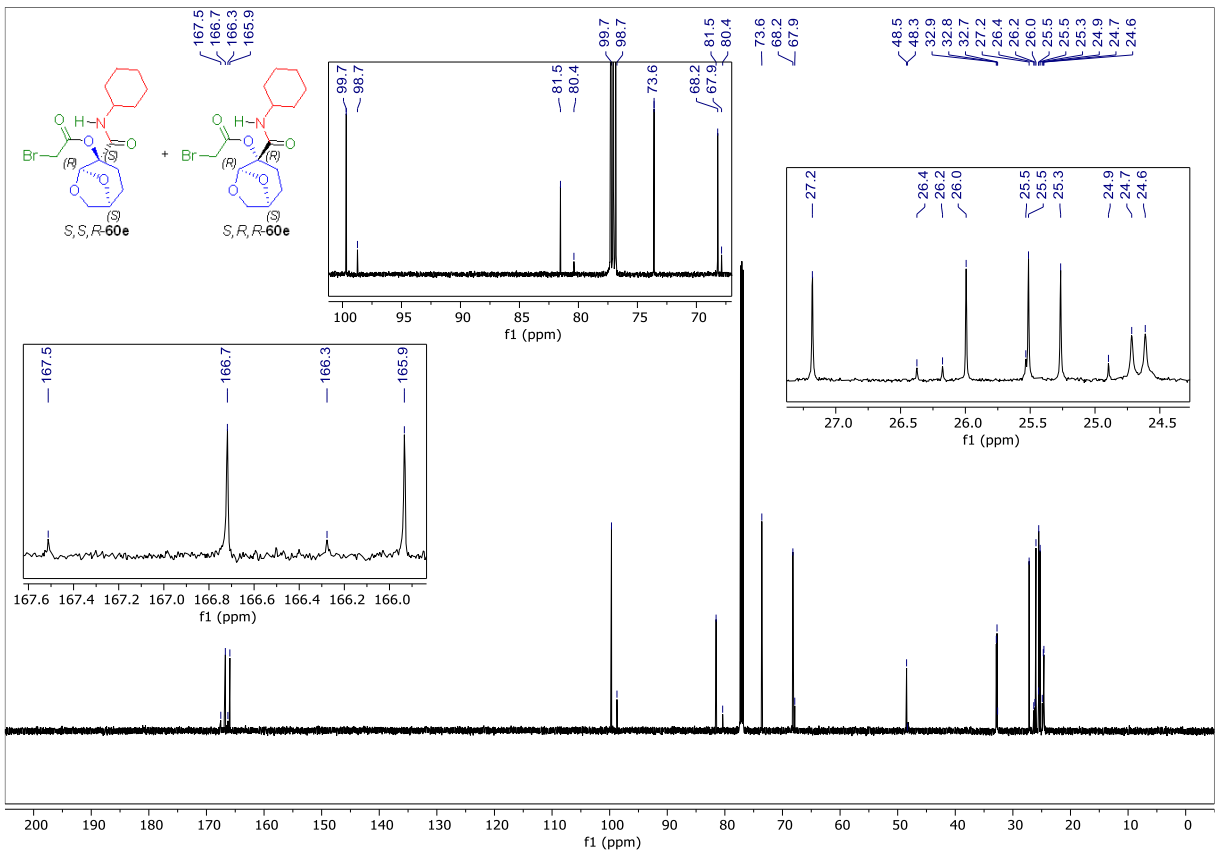
A1 29. Cromatograma do composto **60e**, usando detecção UV a 196 nm.



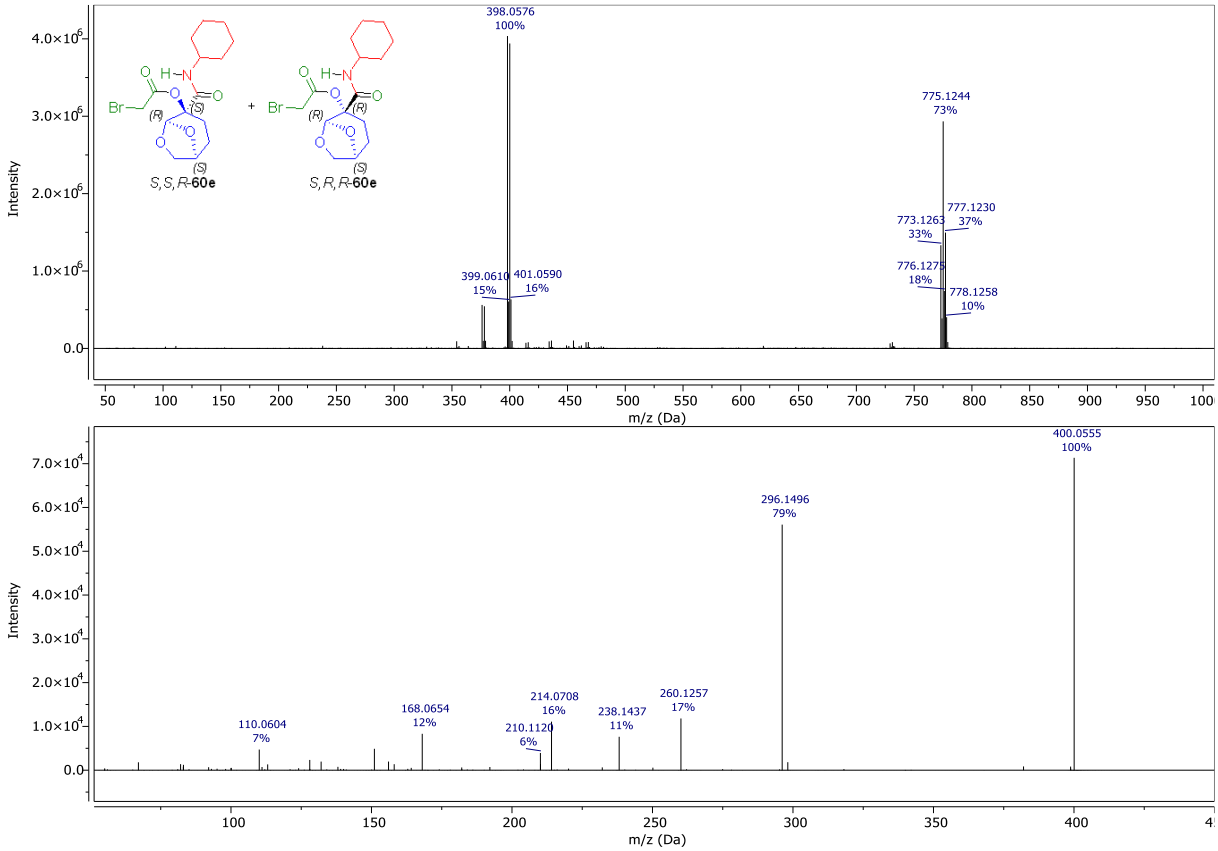
A1 30. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60e**.



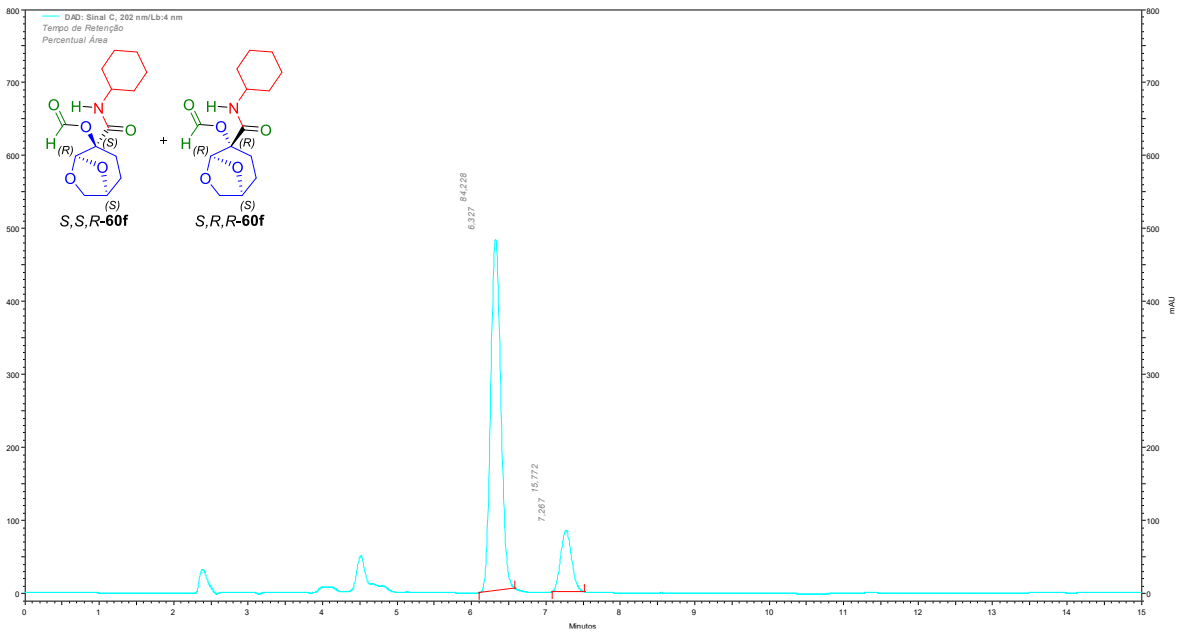
A1 31. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60e**.



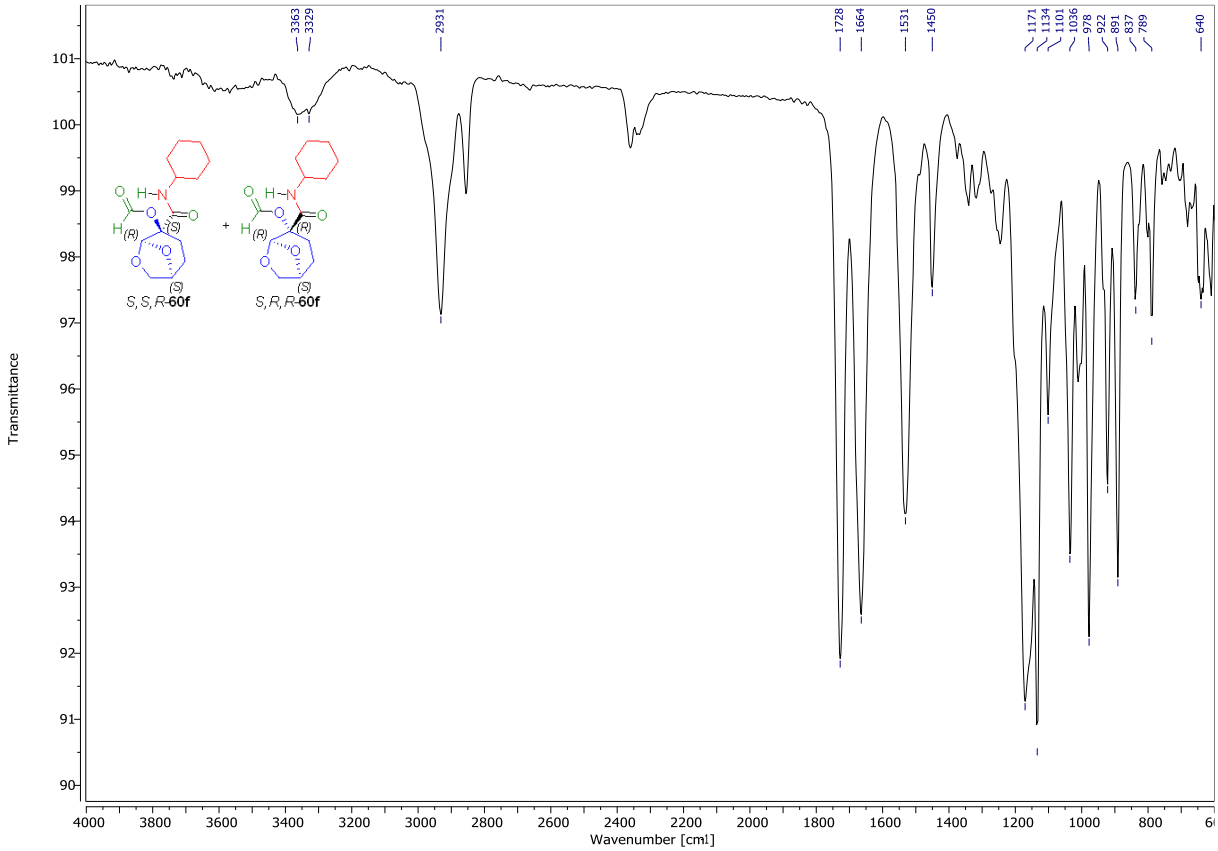
A1 32. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60e**.



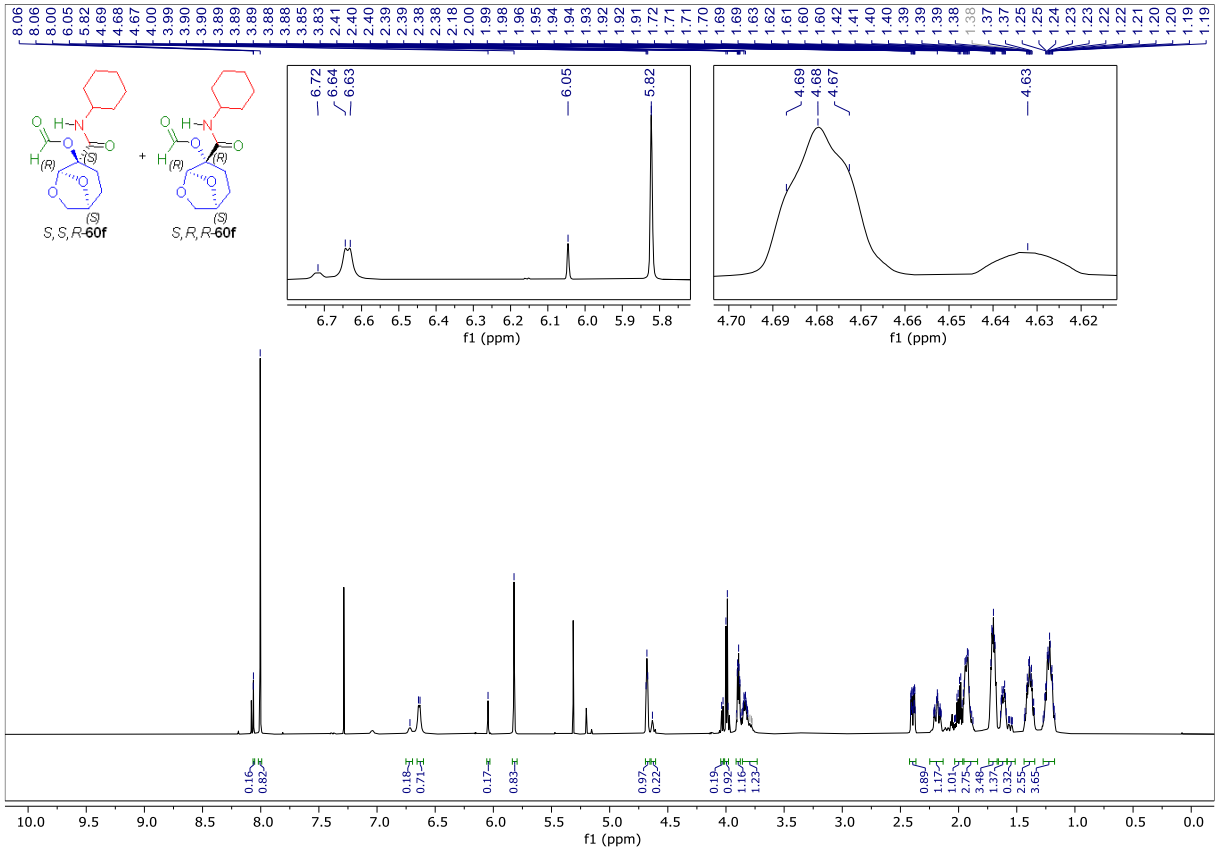
A1 33. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60e** e MS^2 $[M+H]^+$.



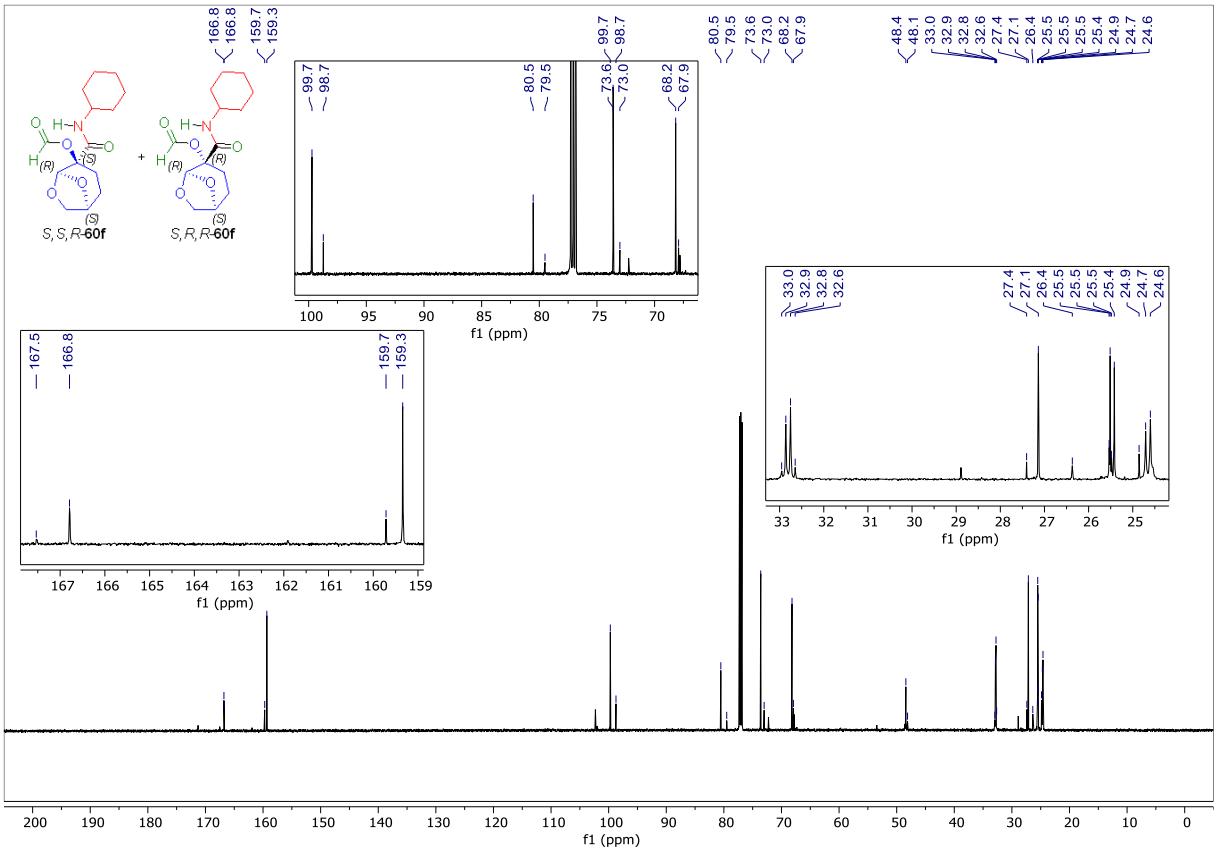
A1 34. Cromatograma do composto **60f**, usando detecção UV a 202 nm.



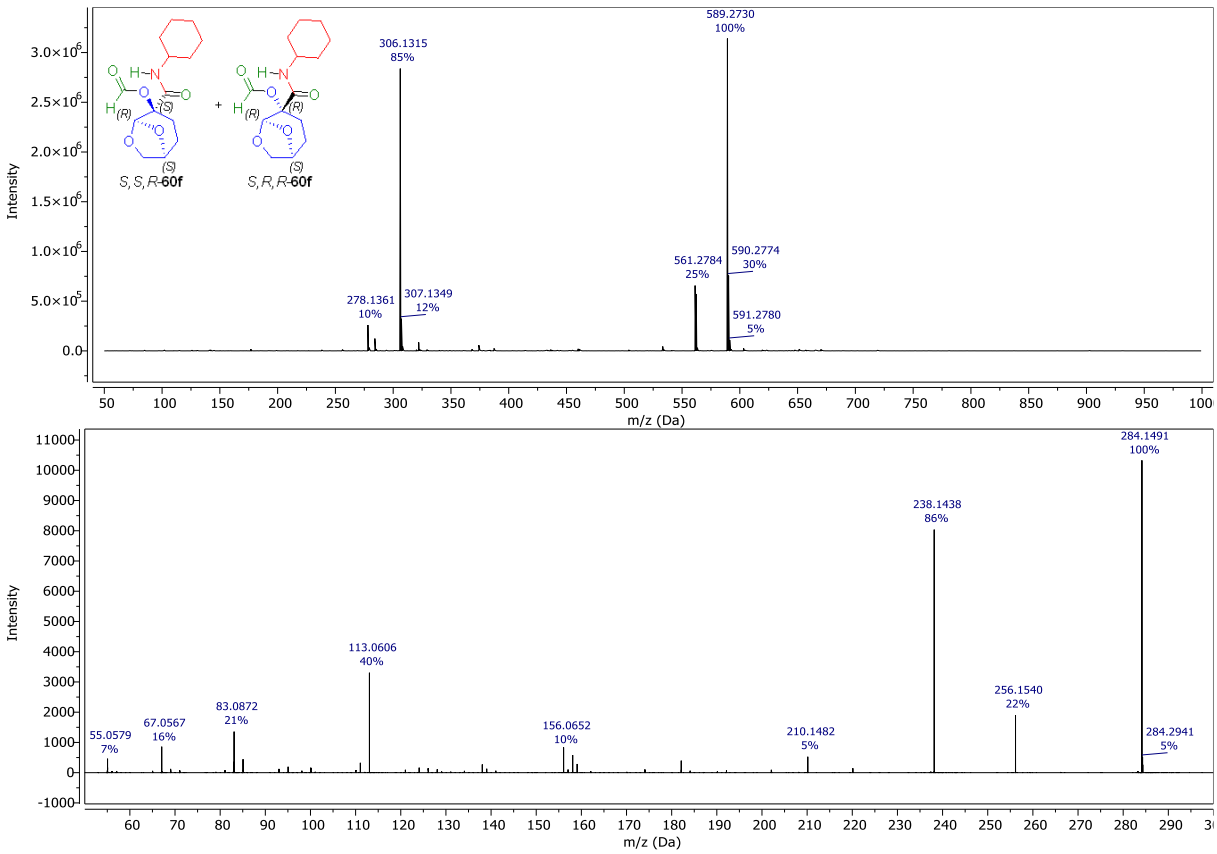
A1 35. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60f**.



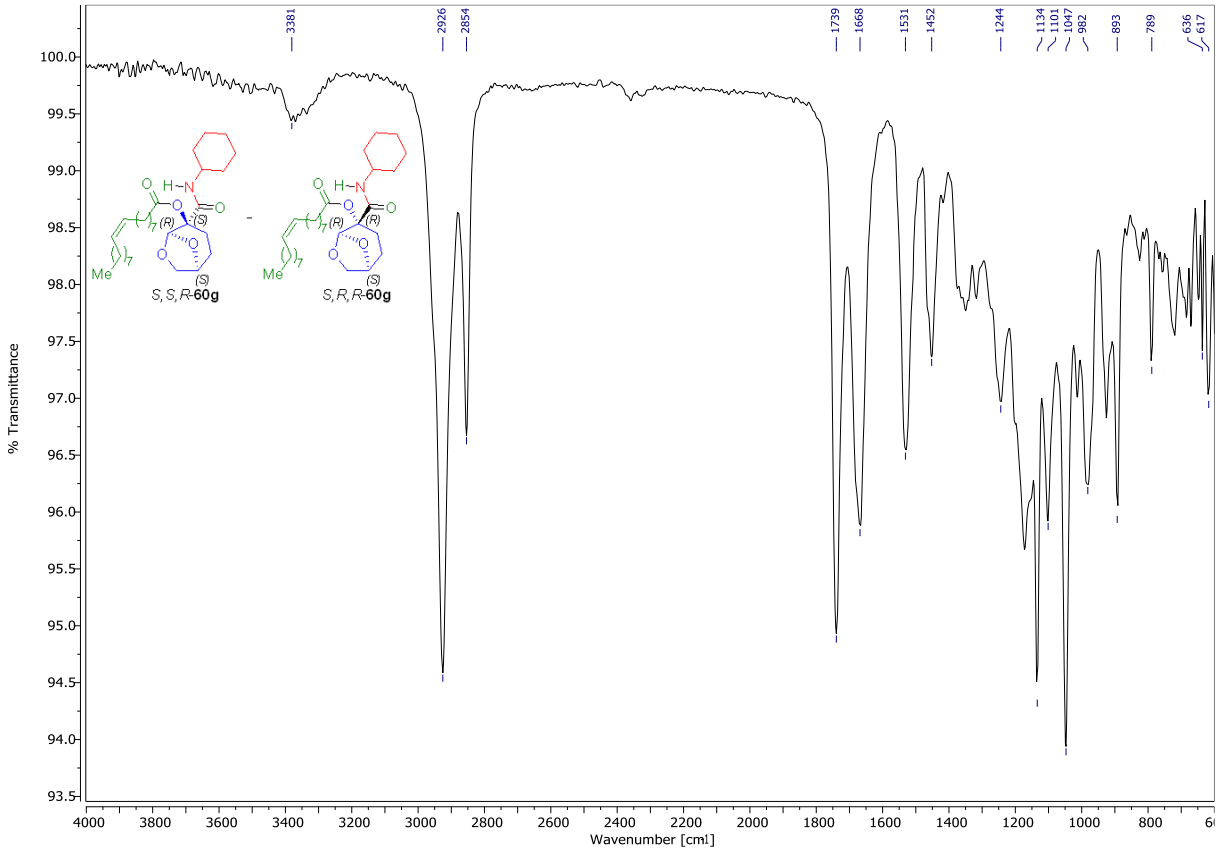
A1 36. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60f**.



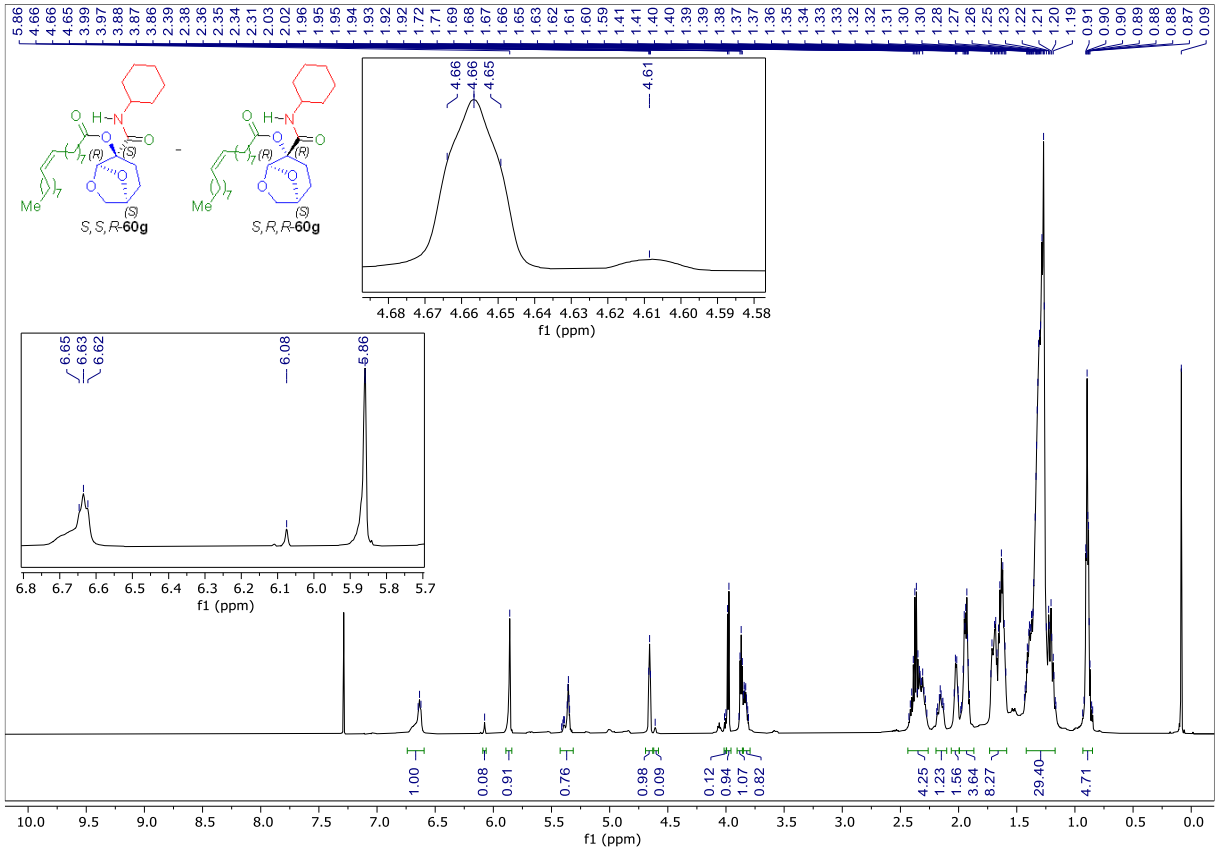
A1 37. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60f**.



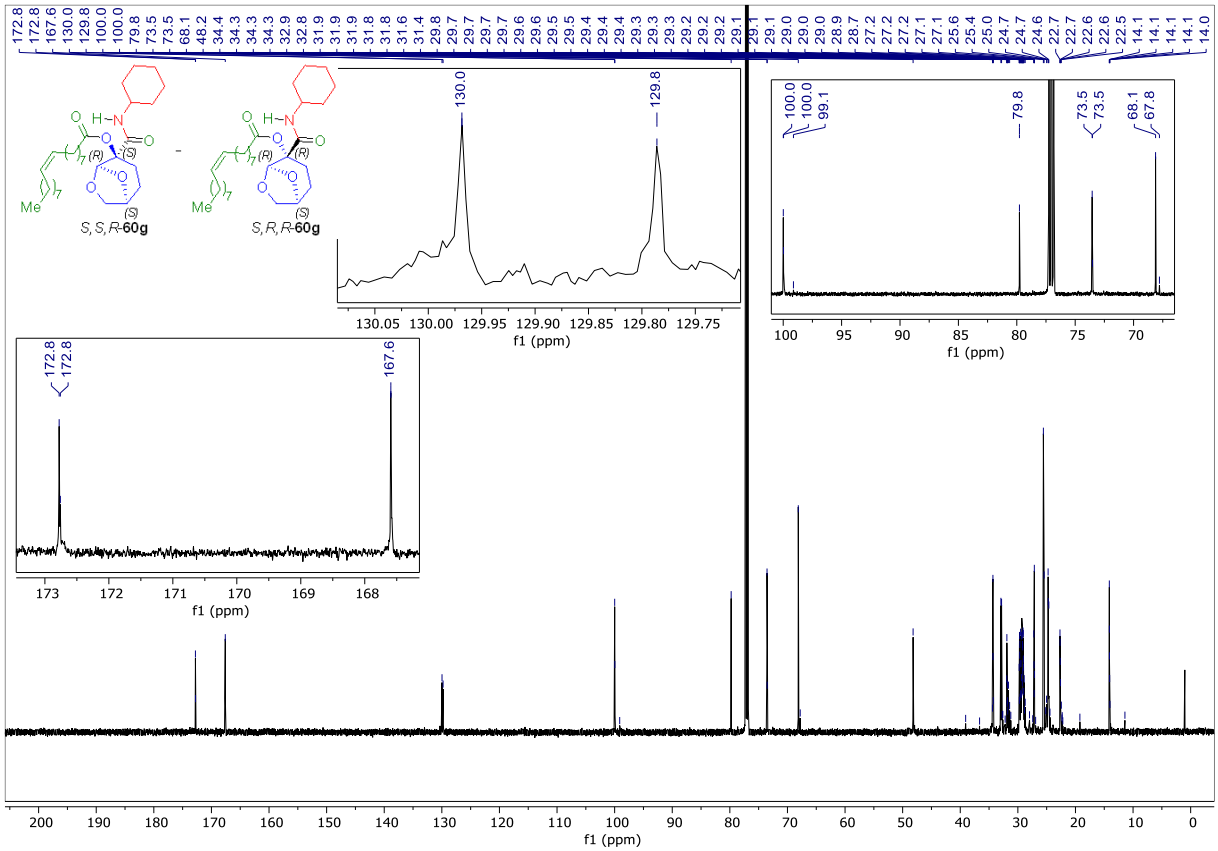
A1 38. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60f** e MS^2 $[M+H]^+$.



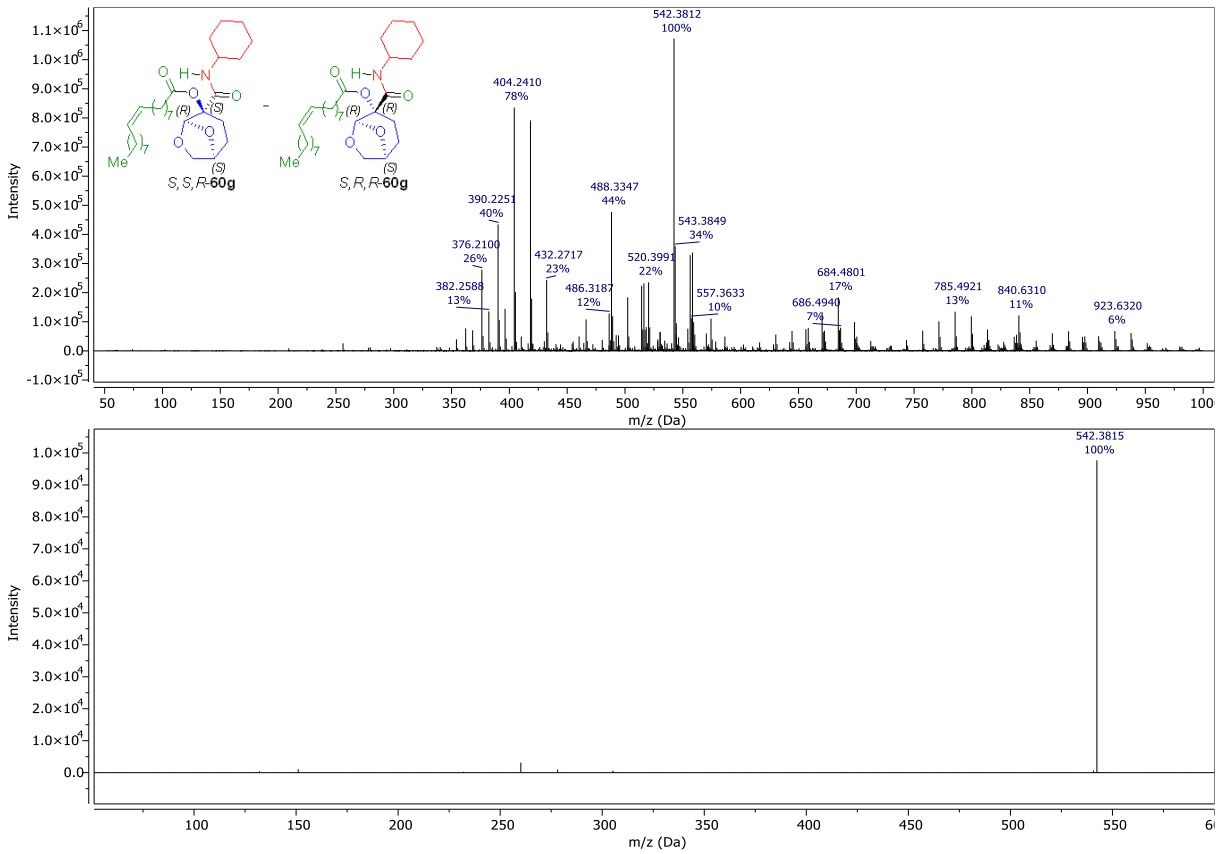
A1 39. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60g**.



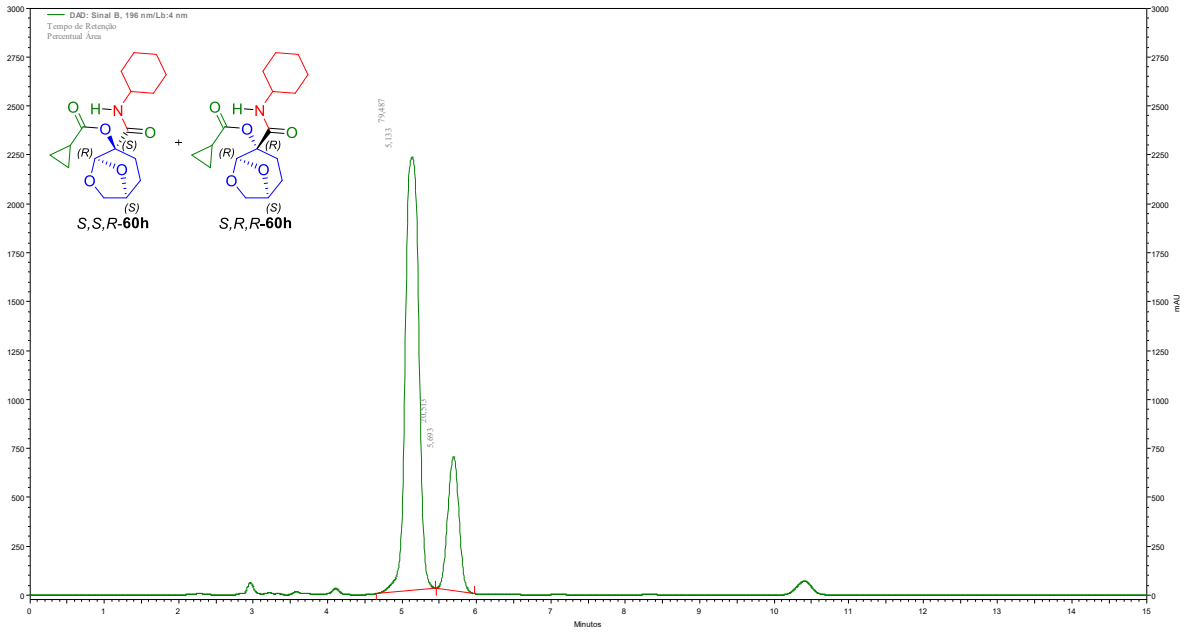
A1 40. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60g**.



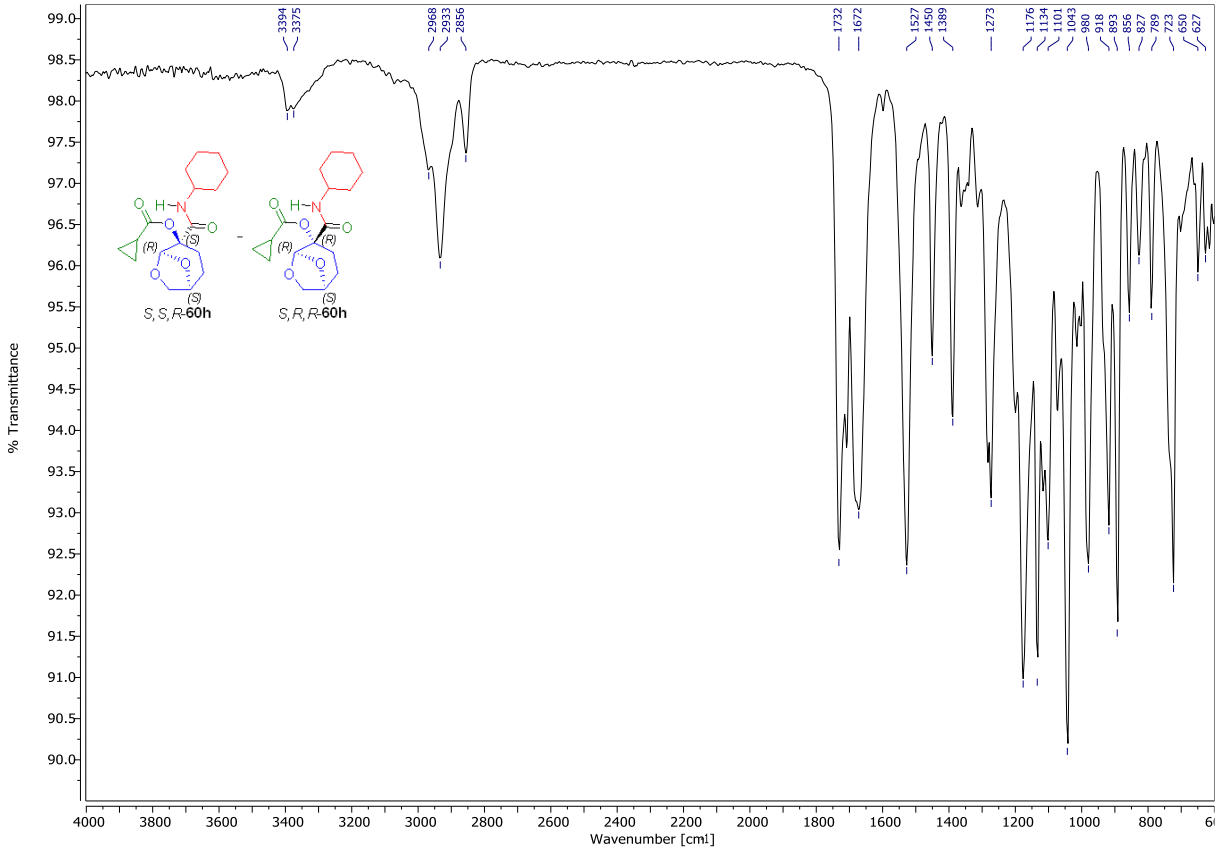
A1 41. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60g**.



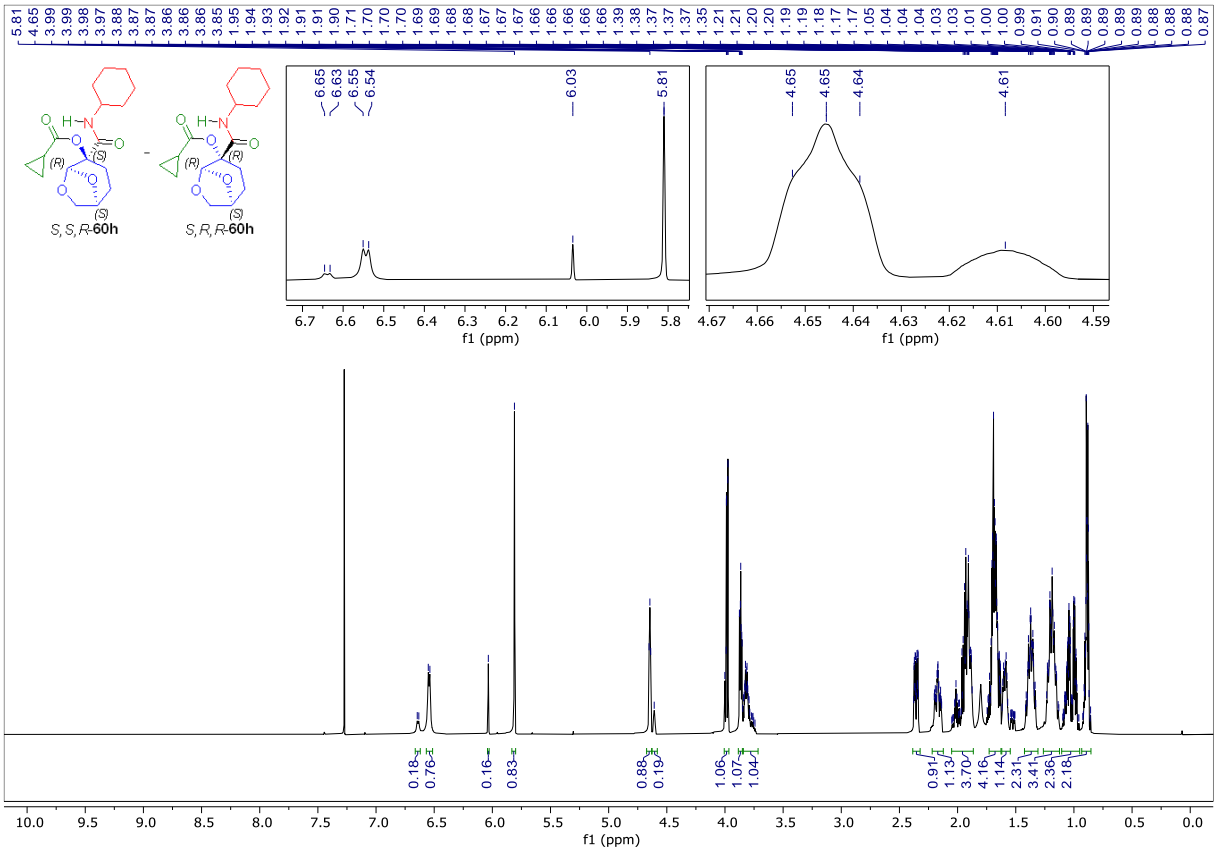
A1 42. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60g** e MS^2 $[M+H]^+$.



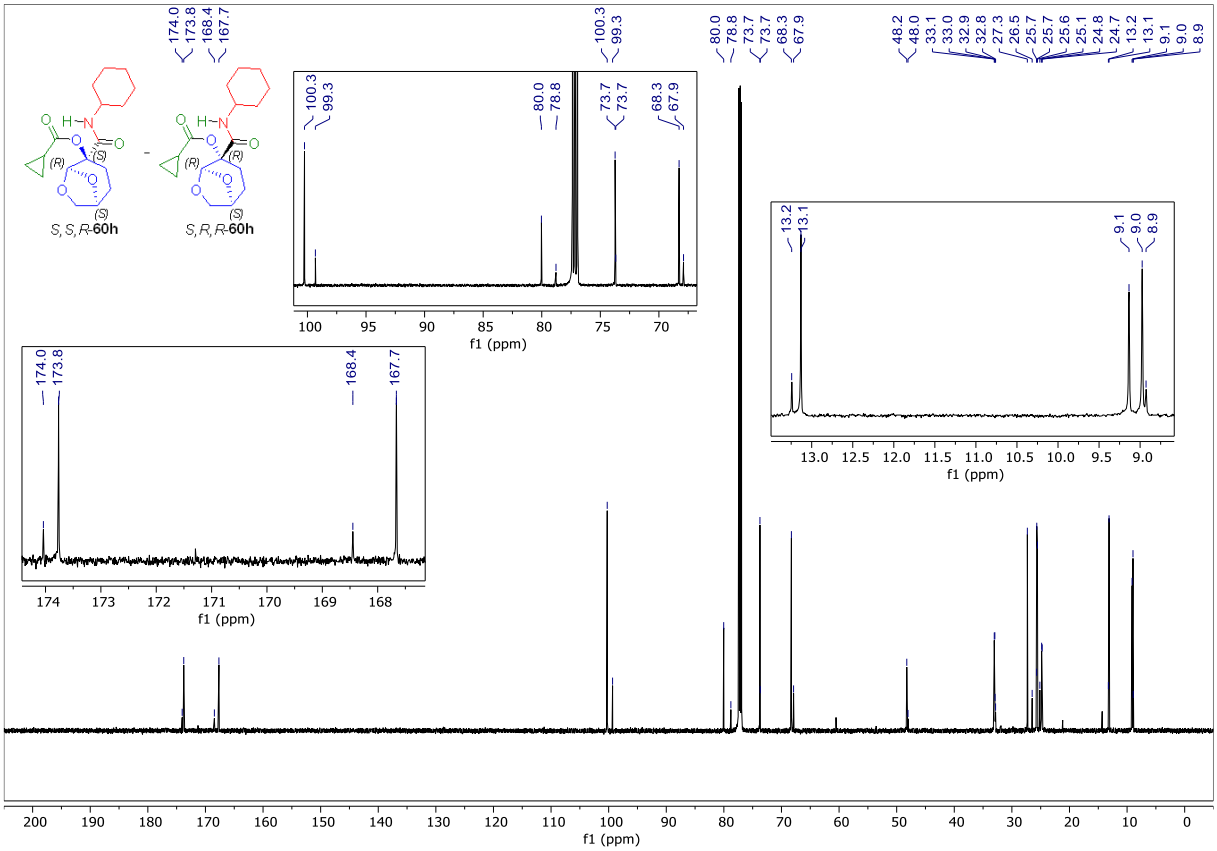
A1 43. Cromatograma do composto **60h**, usando detecção UV a 196 nm.



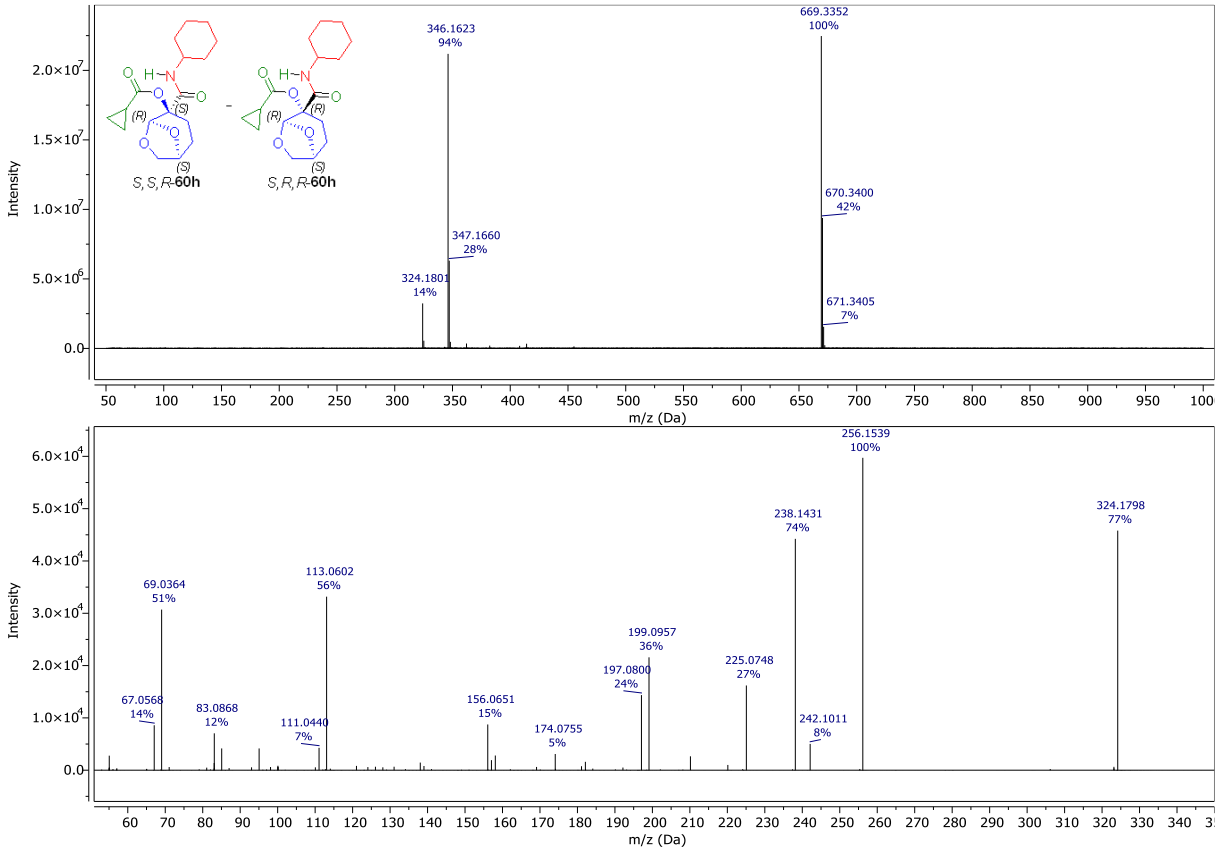
A1 44. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60h**.



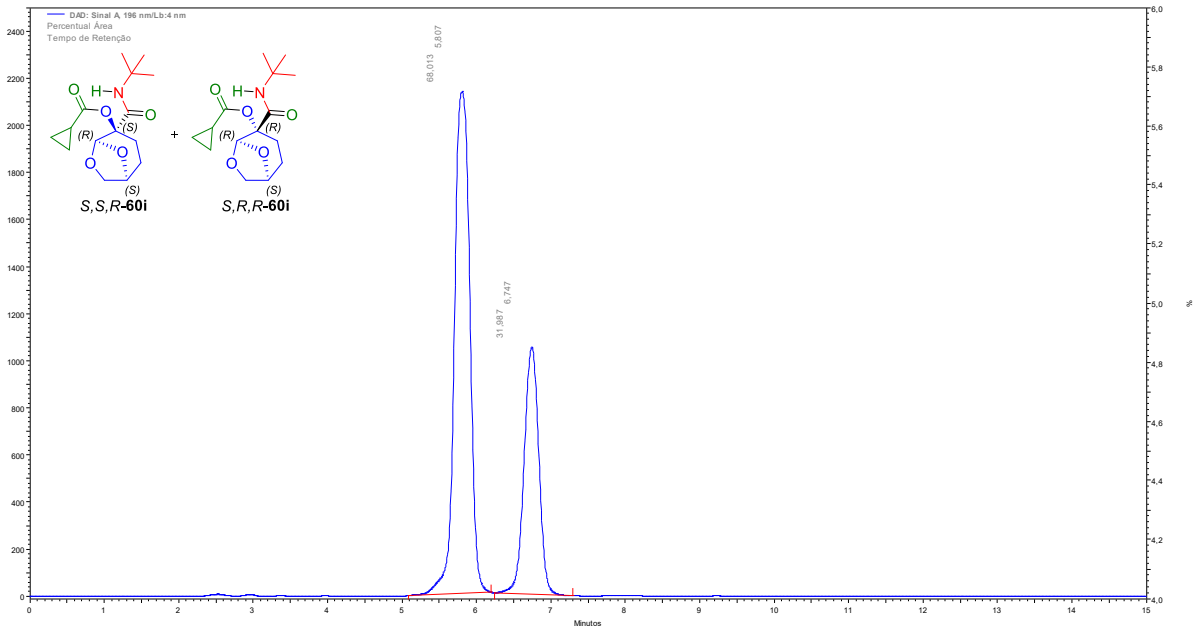
A1 45. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60h**.



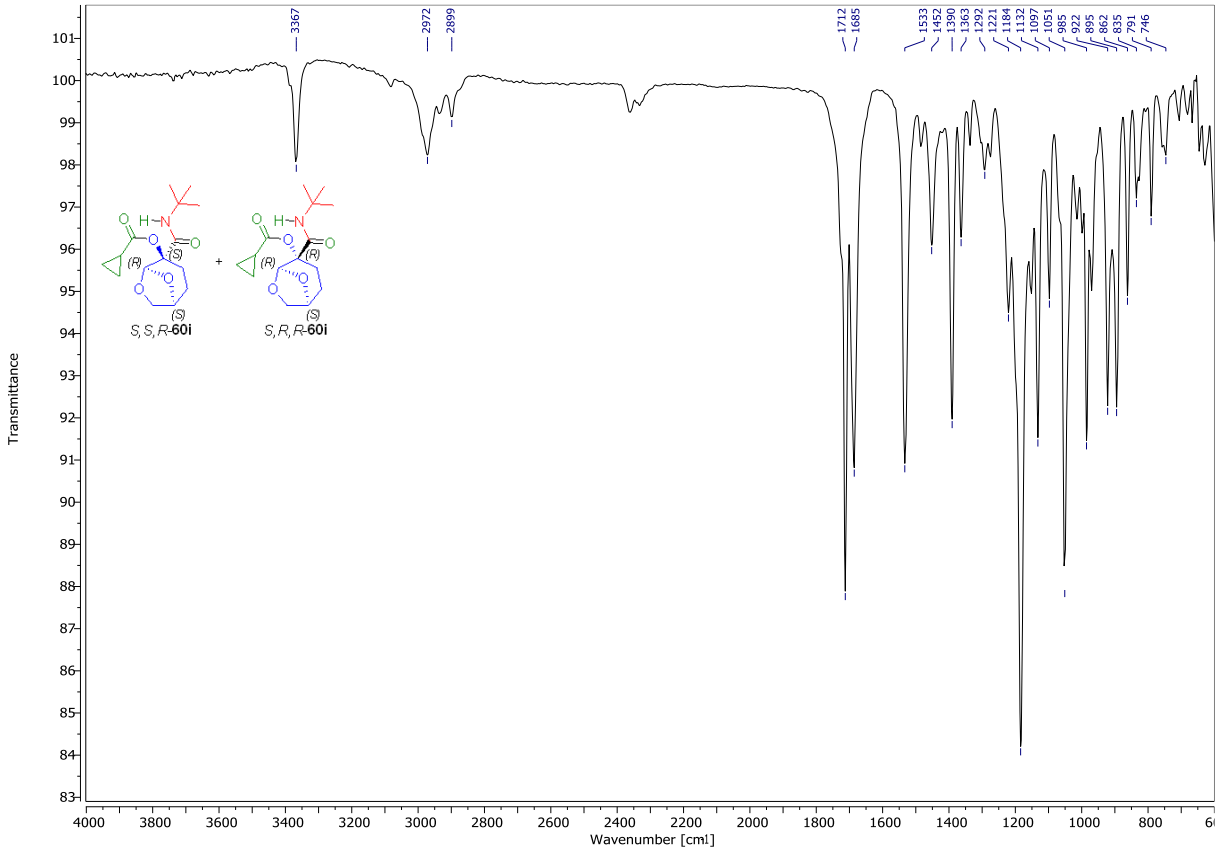
A1 46. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60h**.



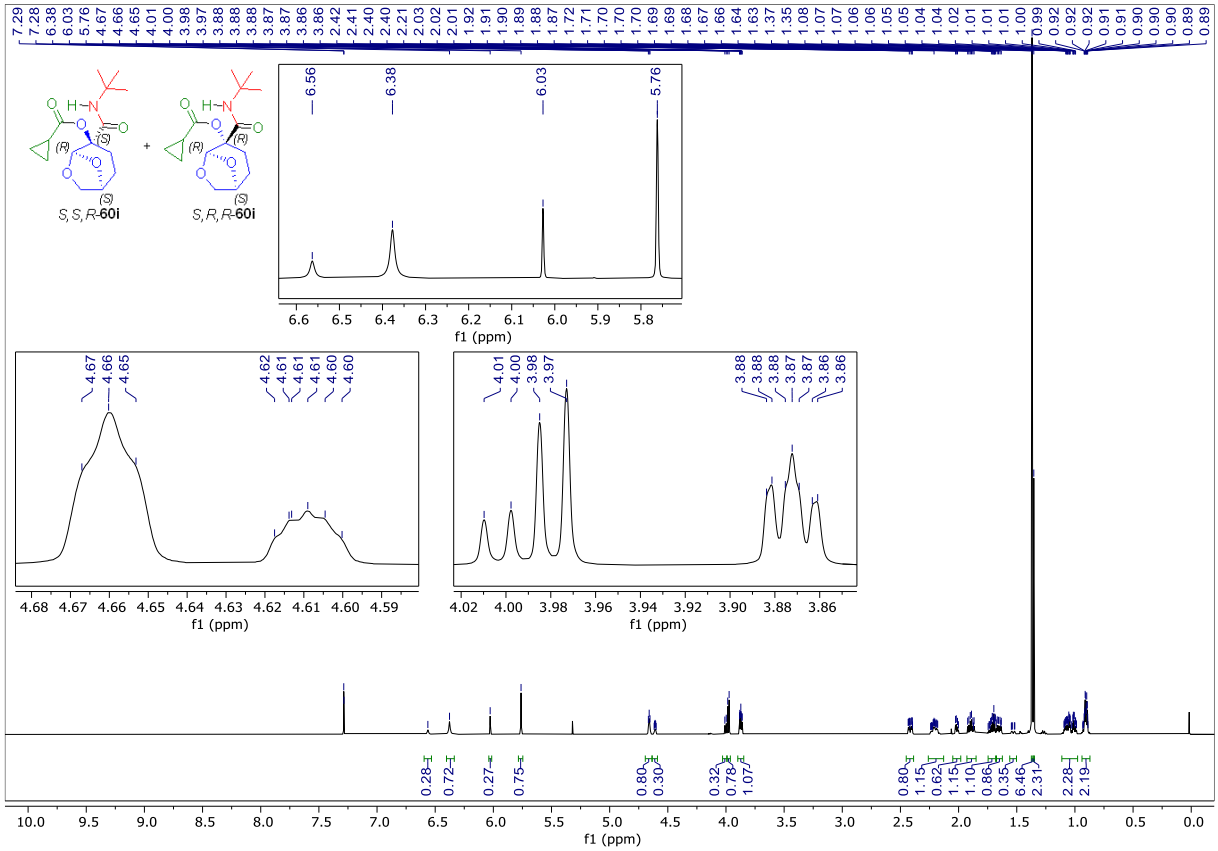
A1 47. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60h** e MS^2 $[M+H]^+$.



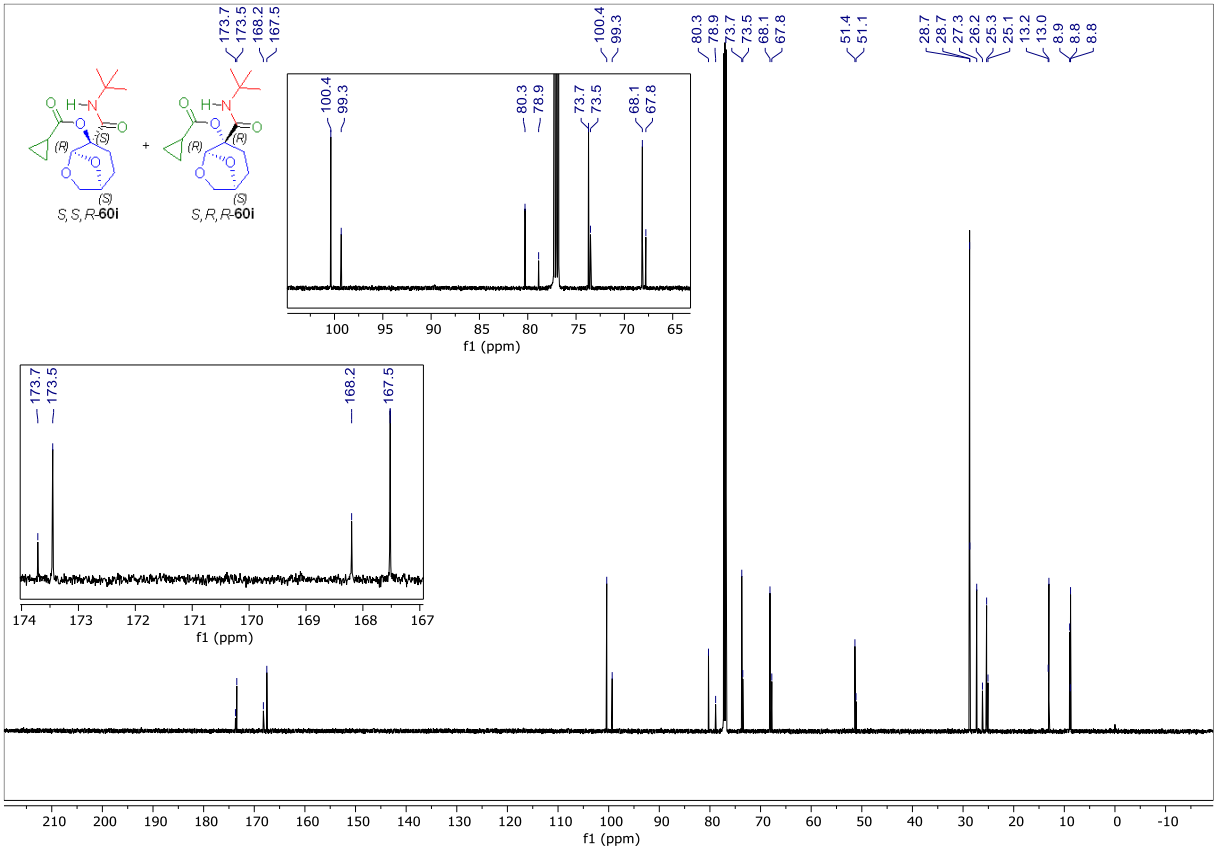
A1 48. Cromatograma do composto **60i**, usando detecção UV a 196 nm.



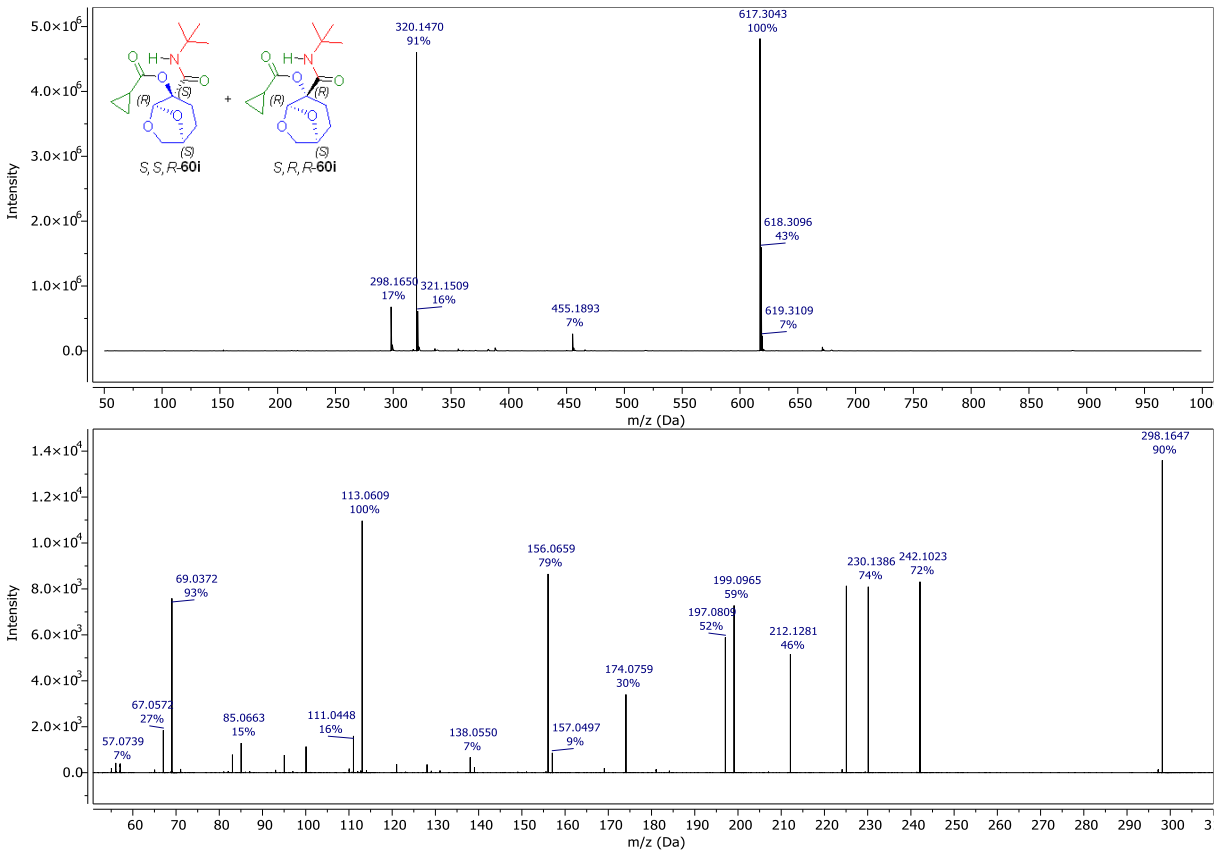
A1 49. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60i**.



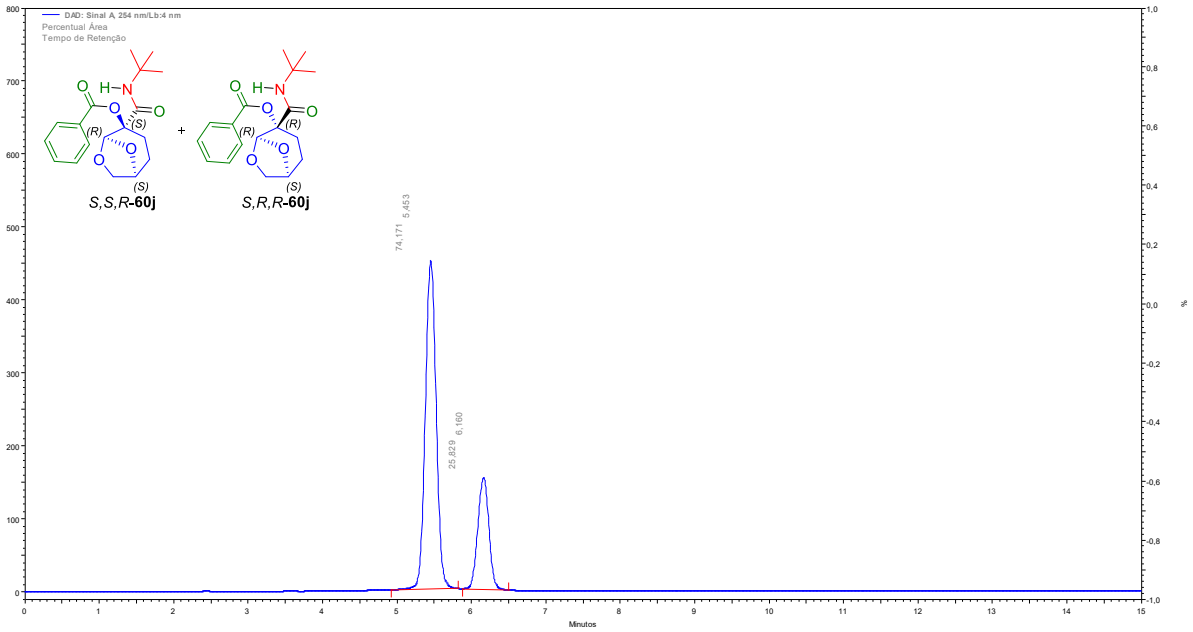
A1 50. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60i**.



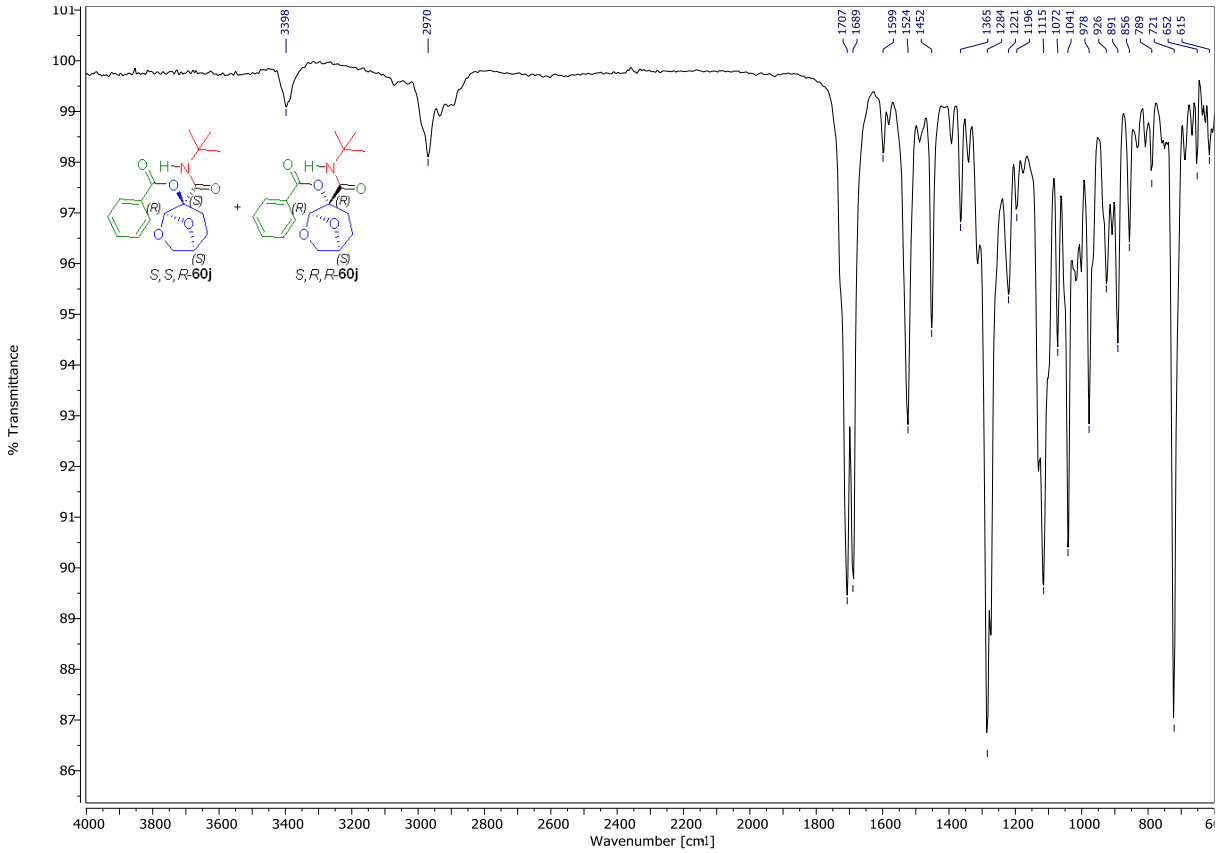
A1 51. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60i**.



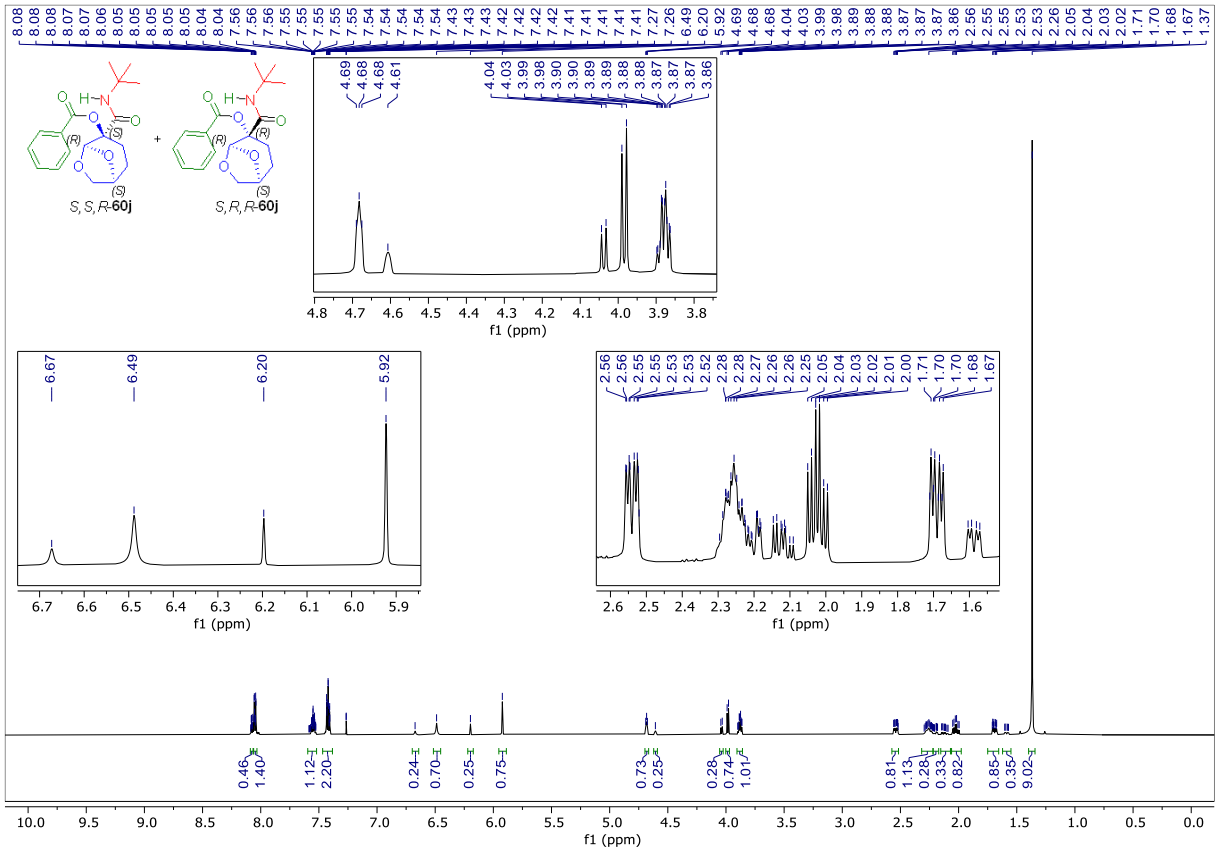
A1 52. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60i** e MS^2 $[M+H]^+$.



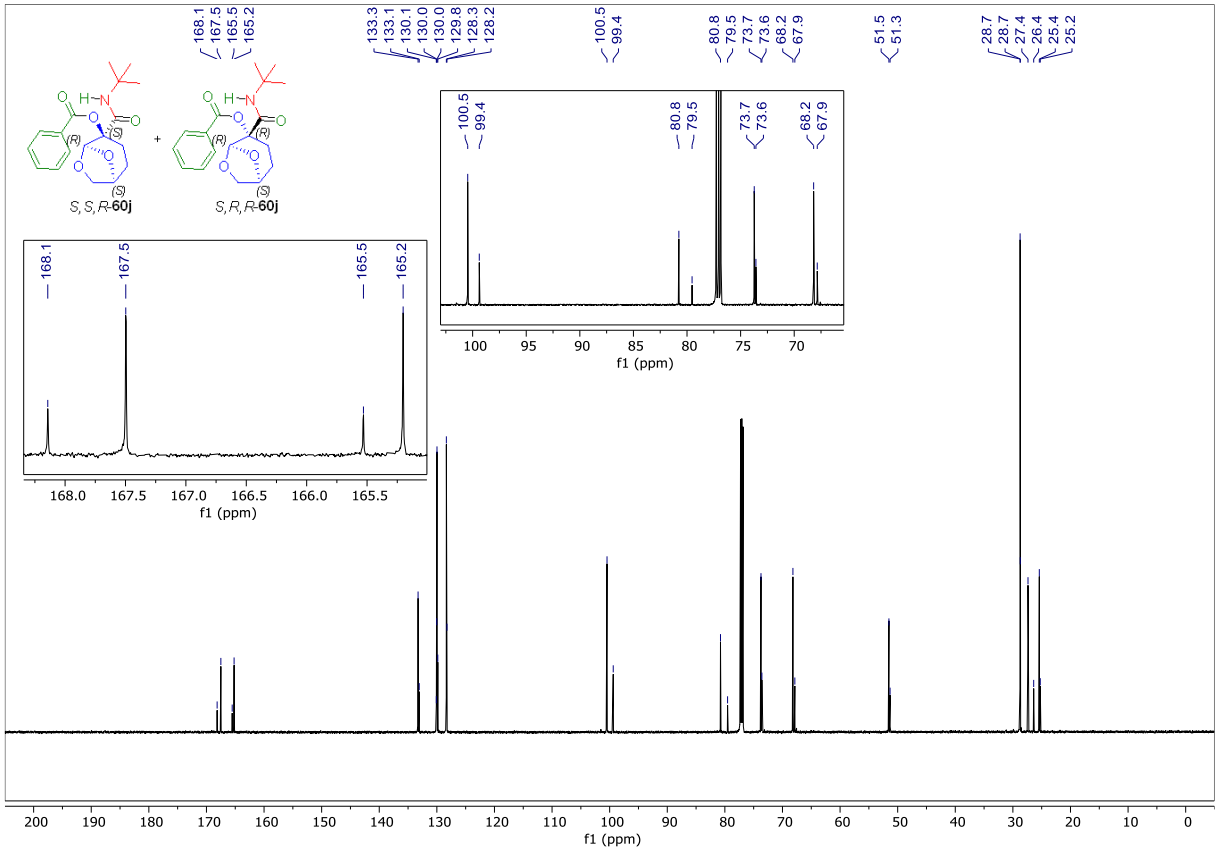
A1 53. Cromatograma do composto **60j**, usando detecção UV a 254 nm.



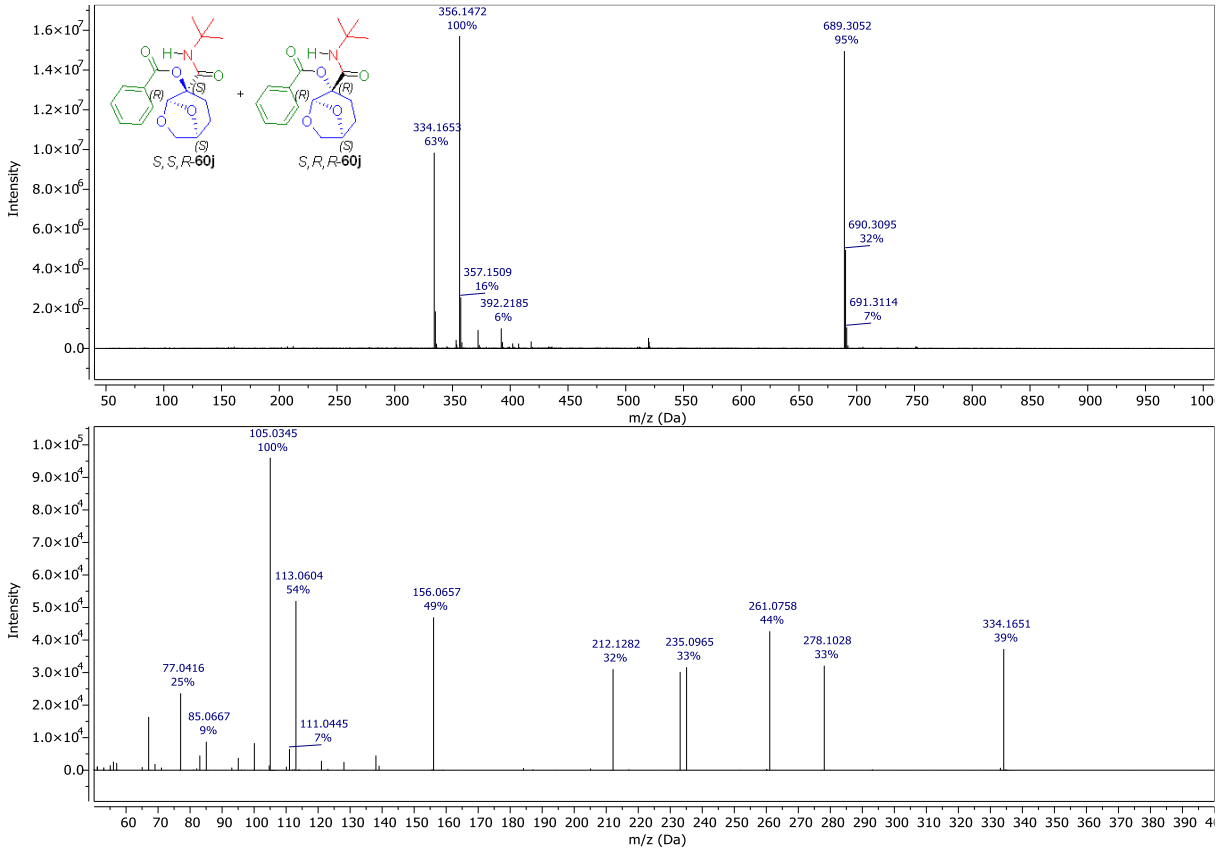
A1 54. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60j**.



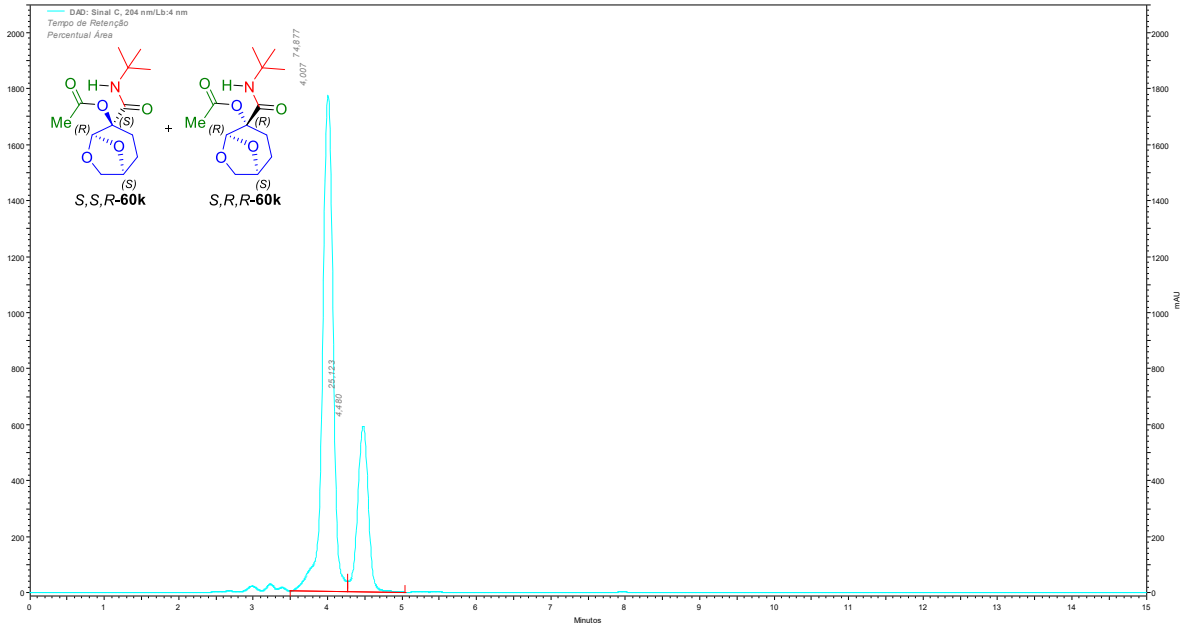
A1 55. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60j**.



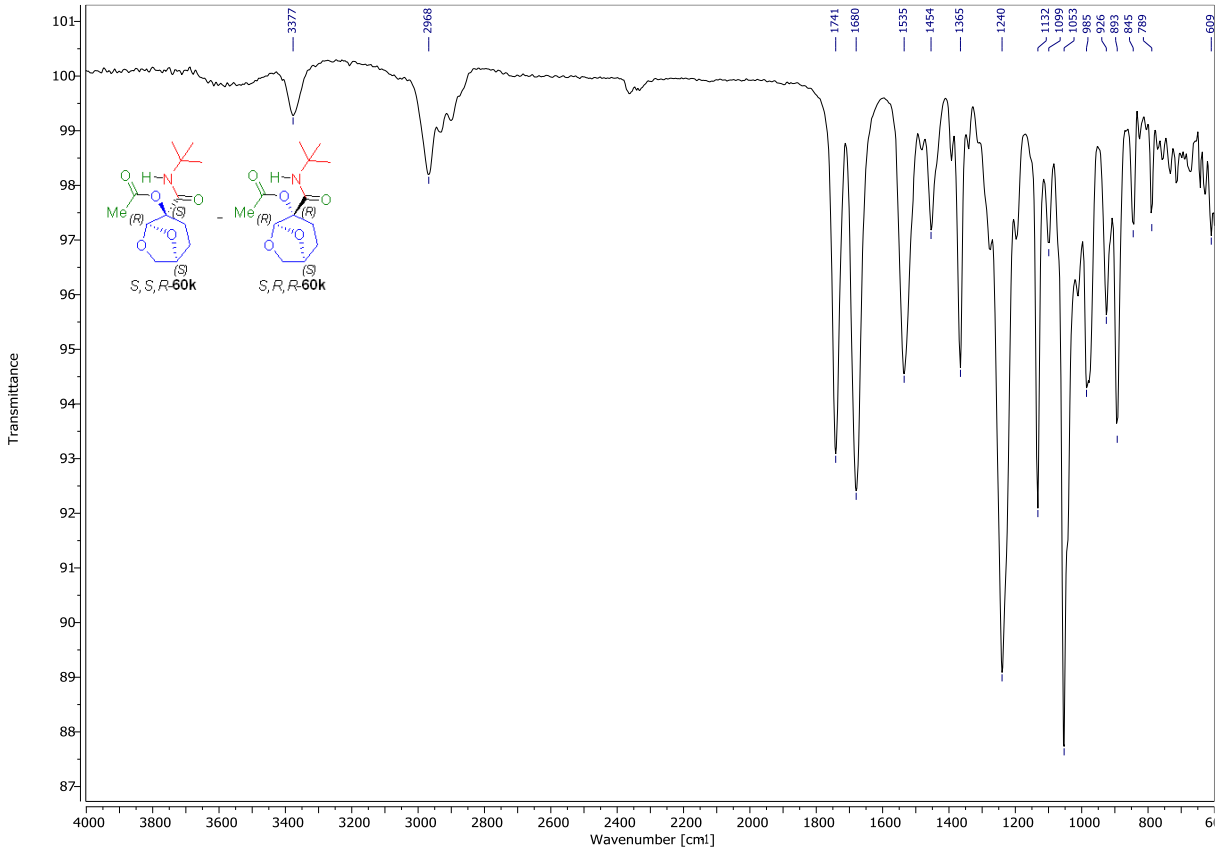
A1 56. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60j**.



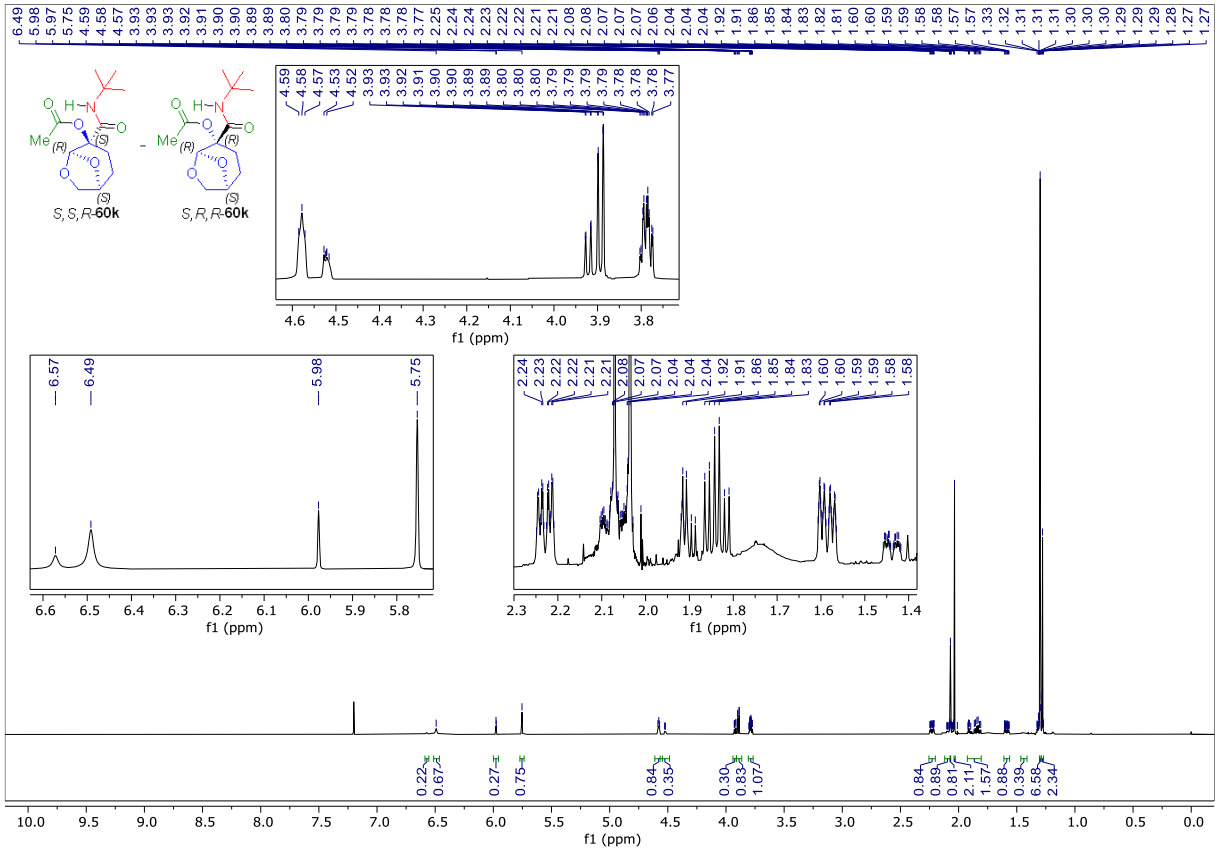
A1 57. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60j** e MS^2 $[M+H]^+$.



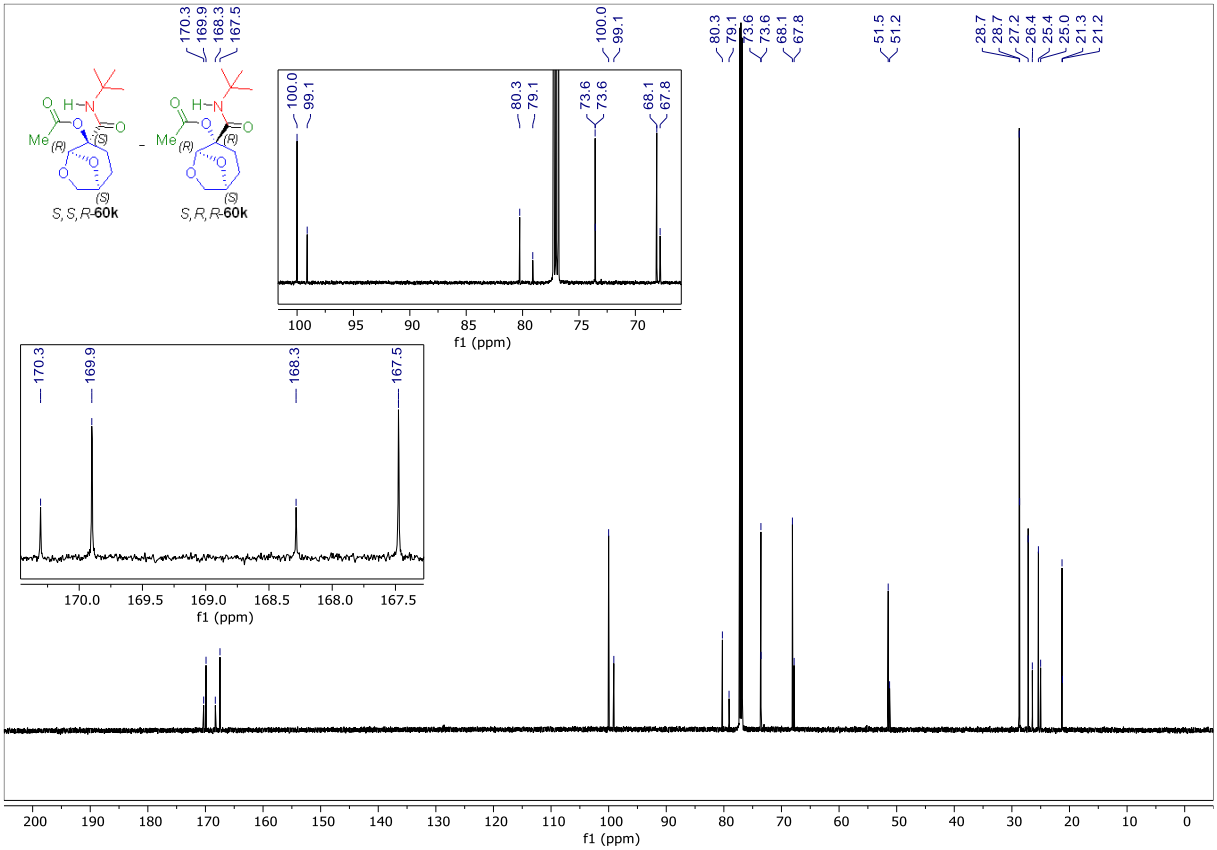
A1 58. Cromatograma do composto **60k**, usando detecção UV a 204 nm.



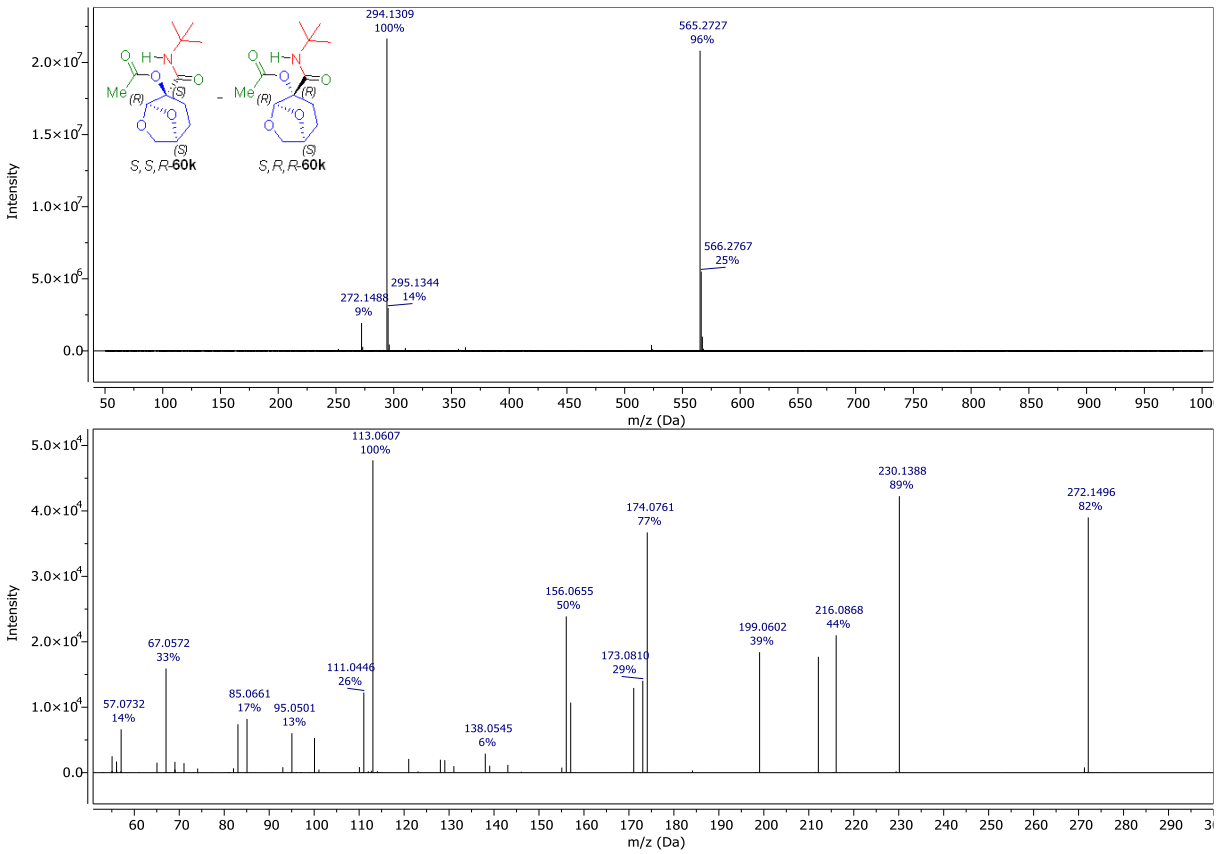
A1 59. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60k**.



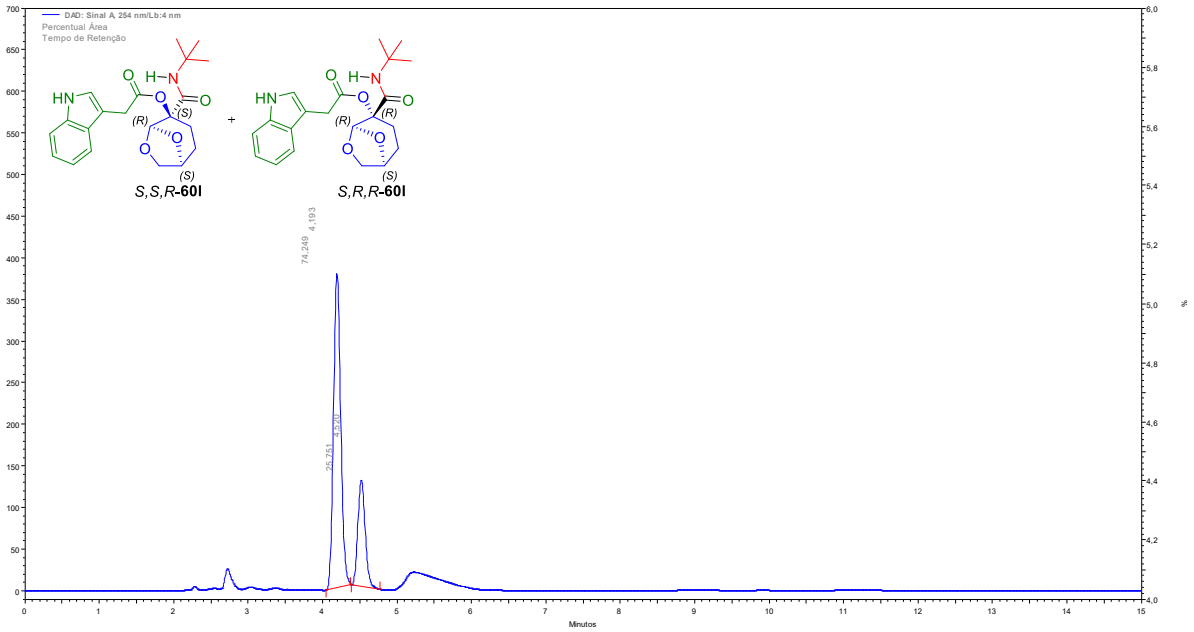
A1 60. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60k**.



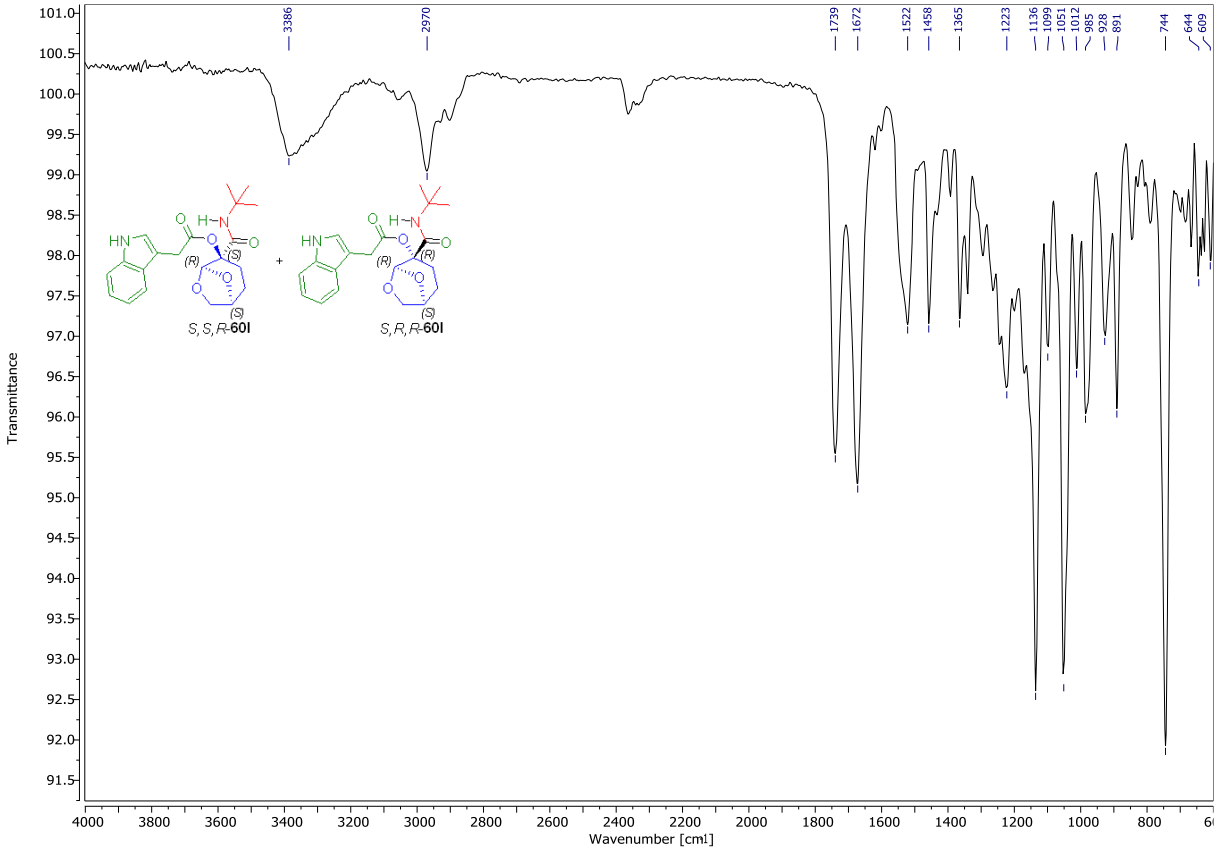
A1 61. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60k**.



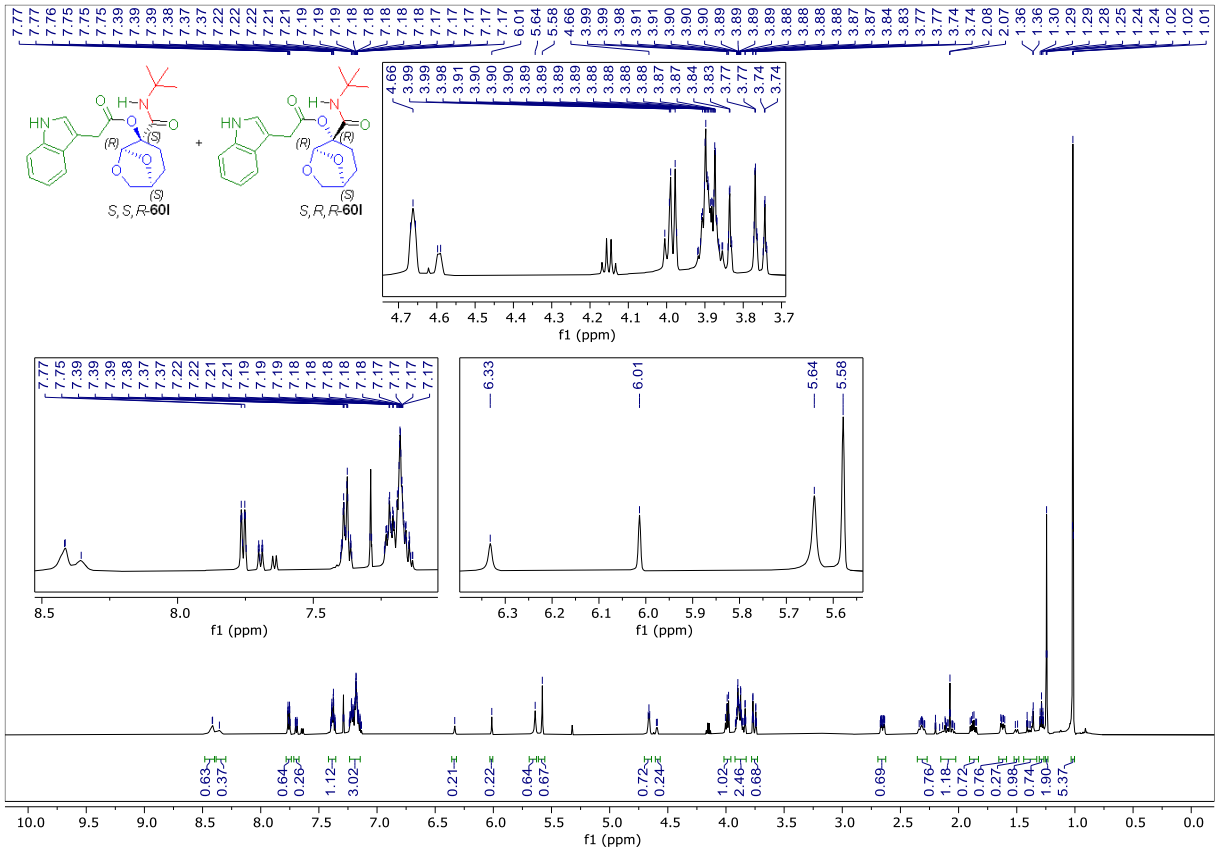
A1 62. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60k** e MS^2 $[M+H]^+$.



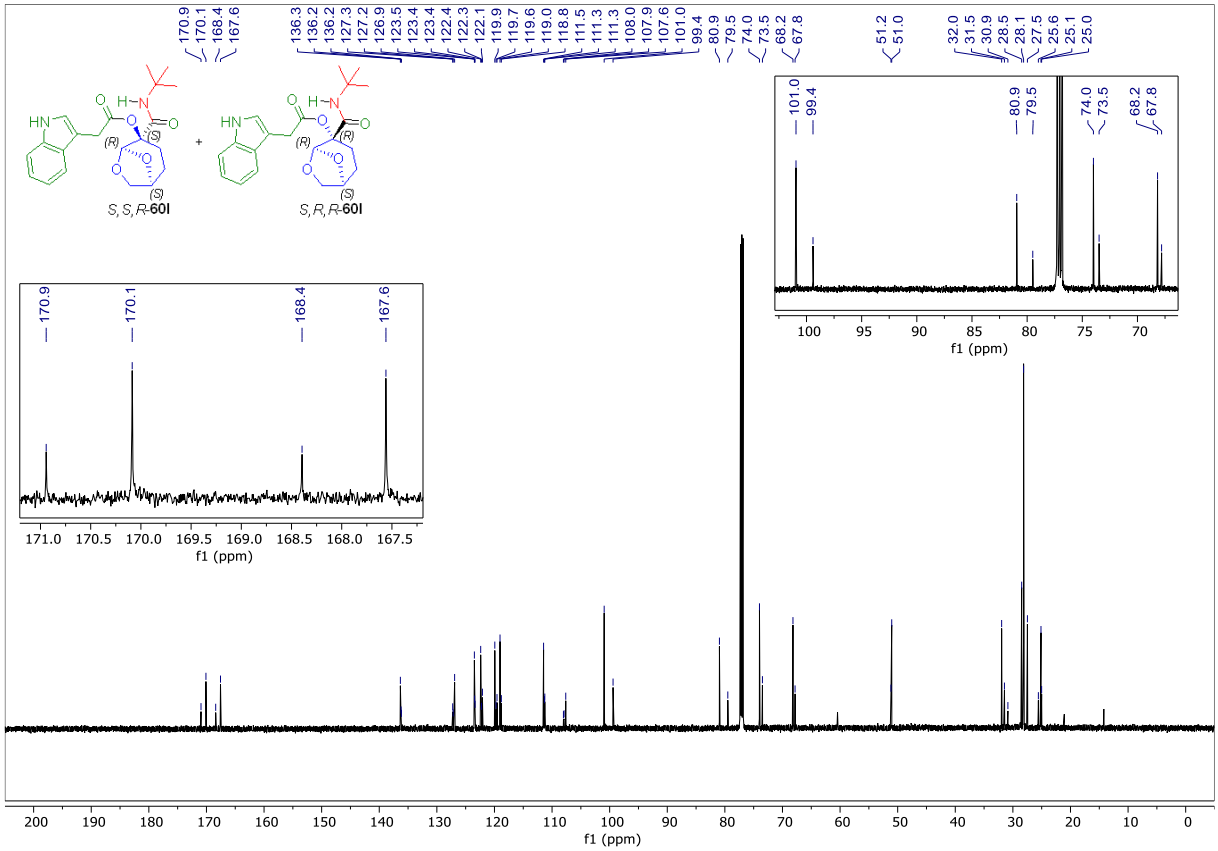
A1 63. Cromatograma do composto **60l**, usando detecção UV a 254 nm.



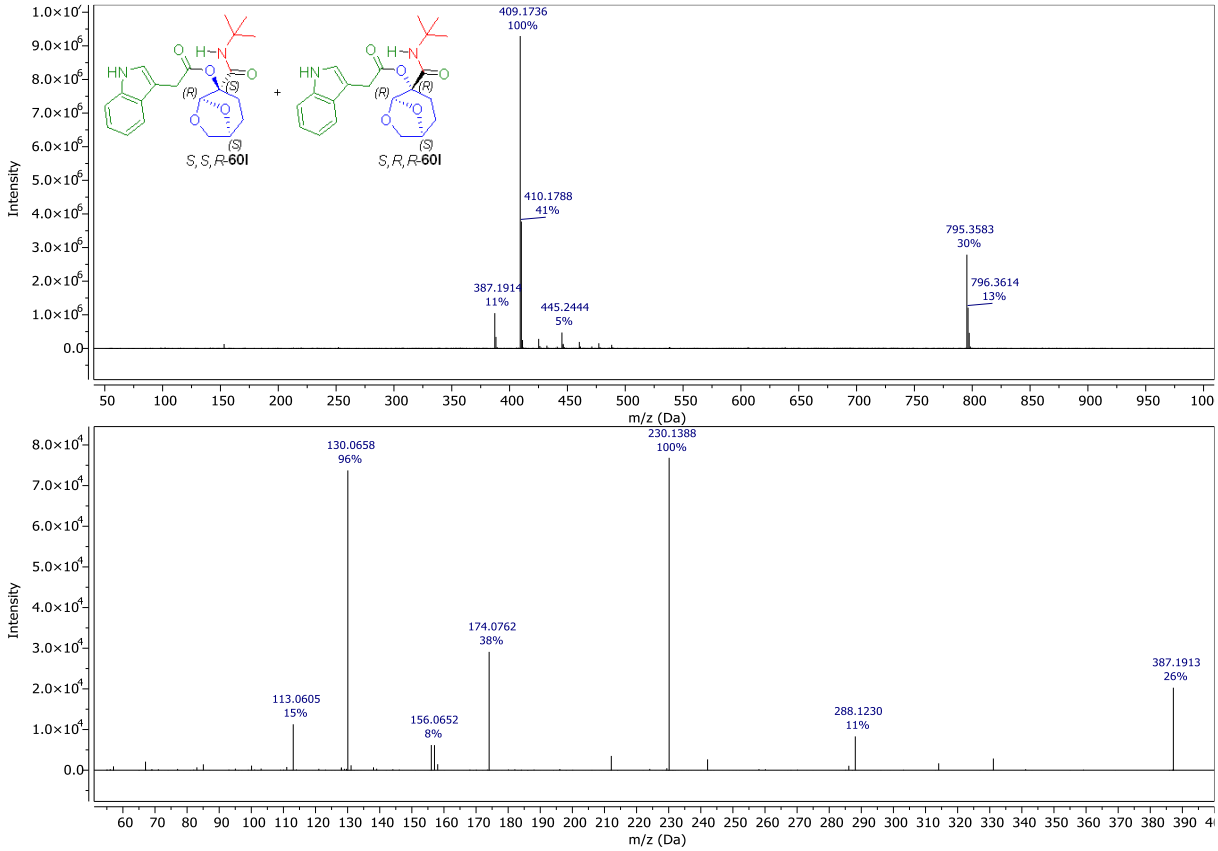
A1 64. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60l**.



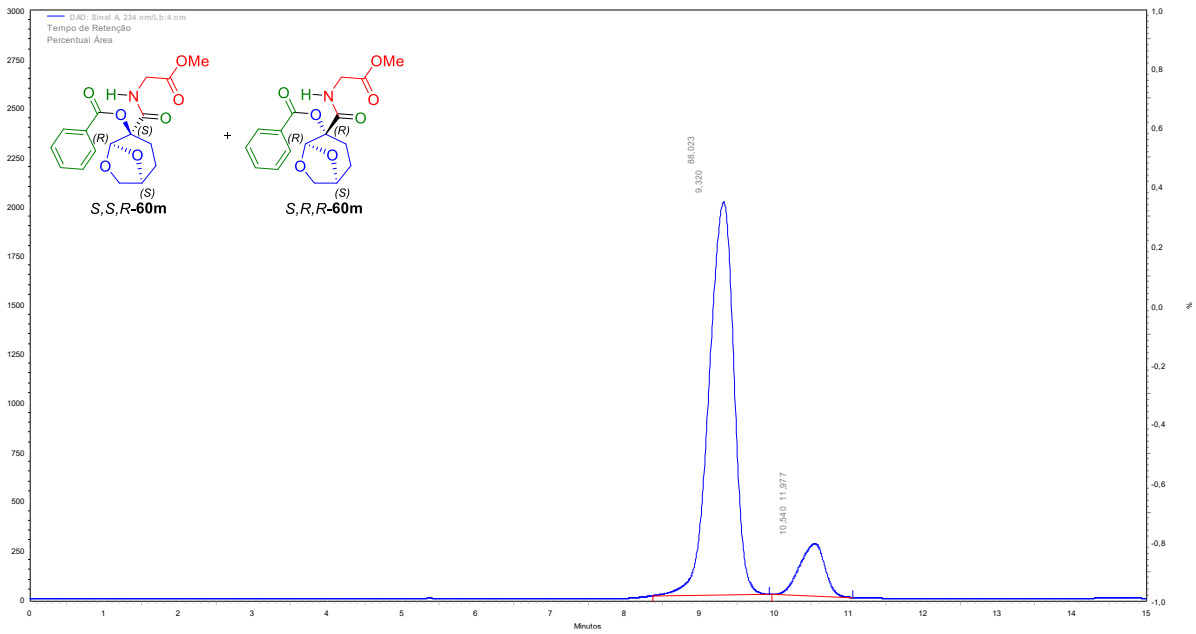
A1 65. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60l**.



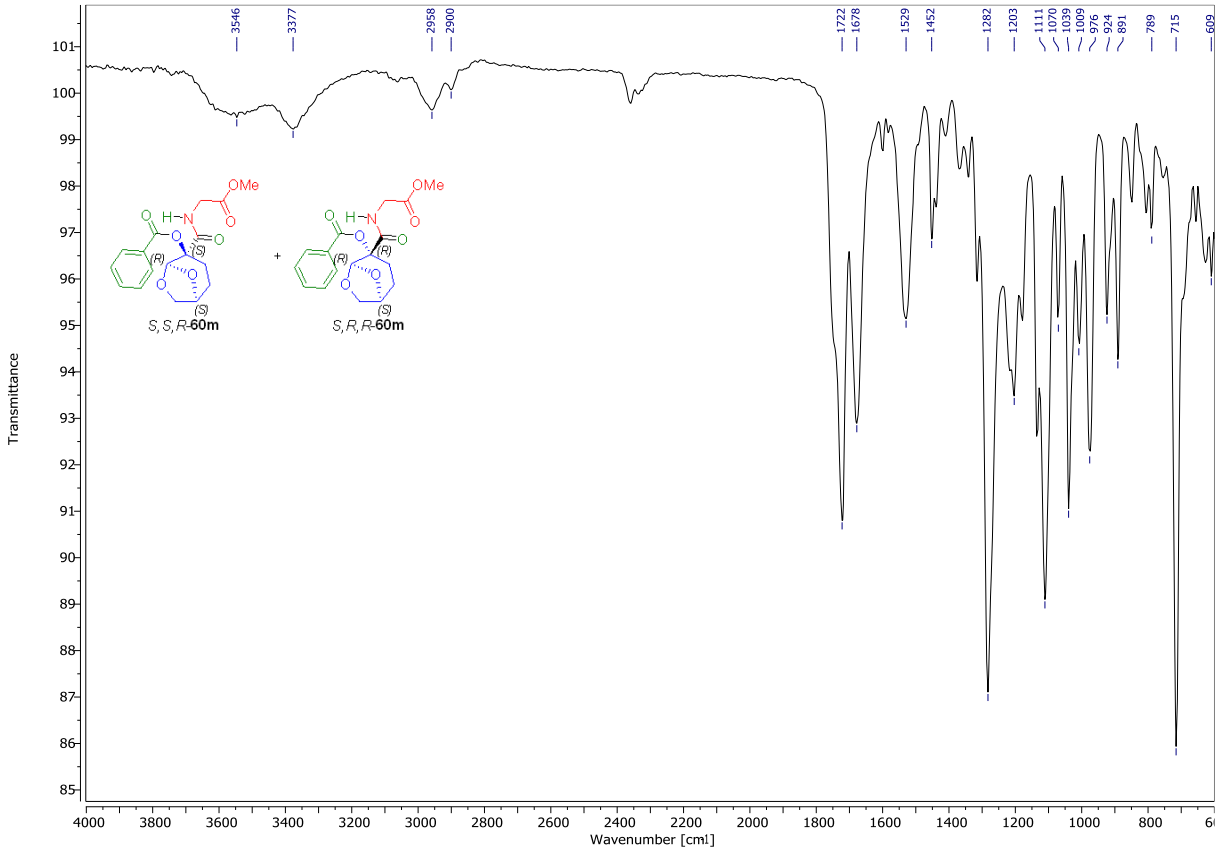
A1 66. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60l**.



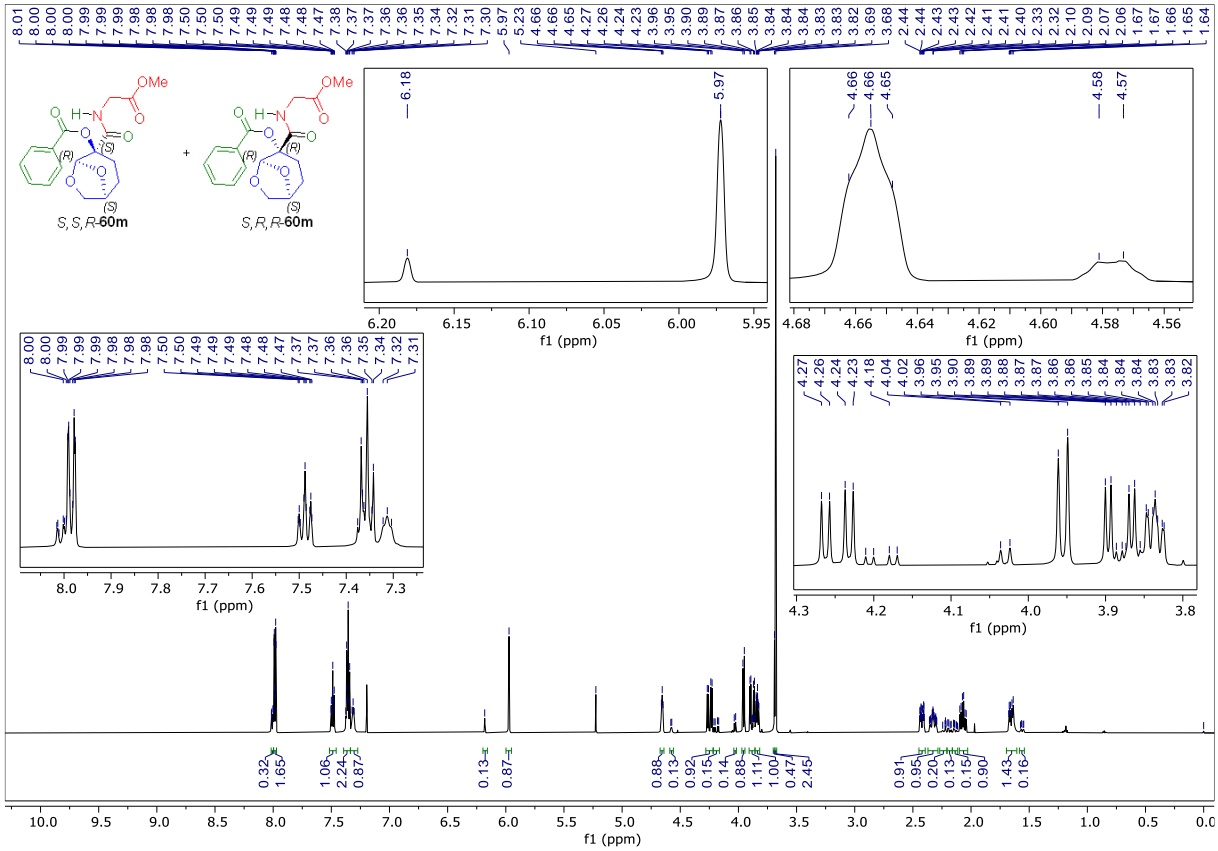
A1 67. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60l** e MS^2 $[M+H]^+$.



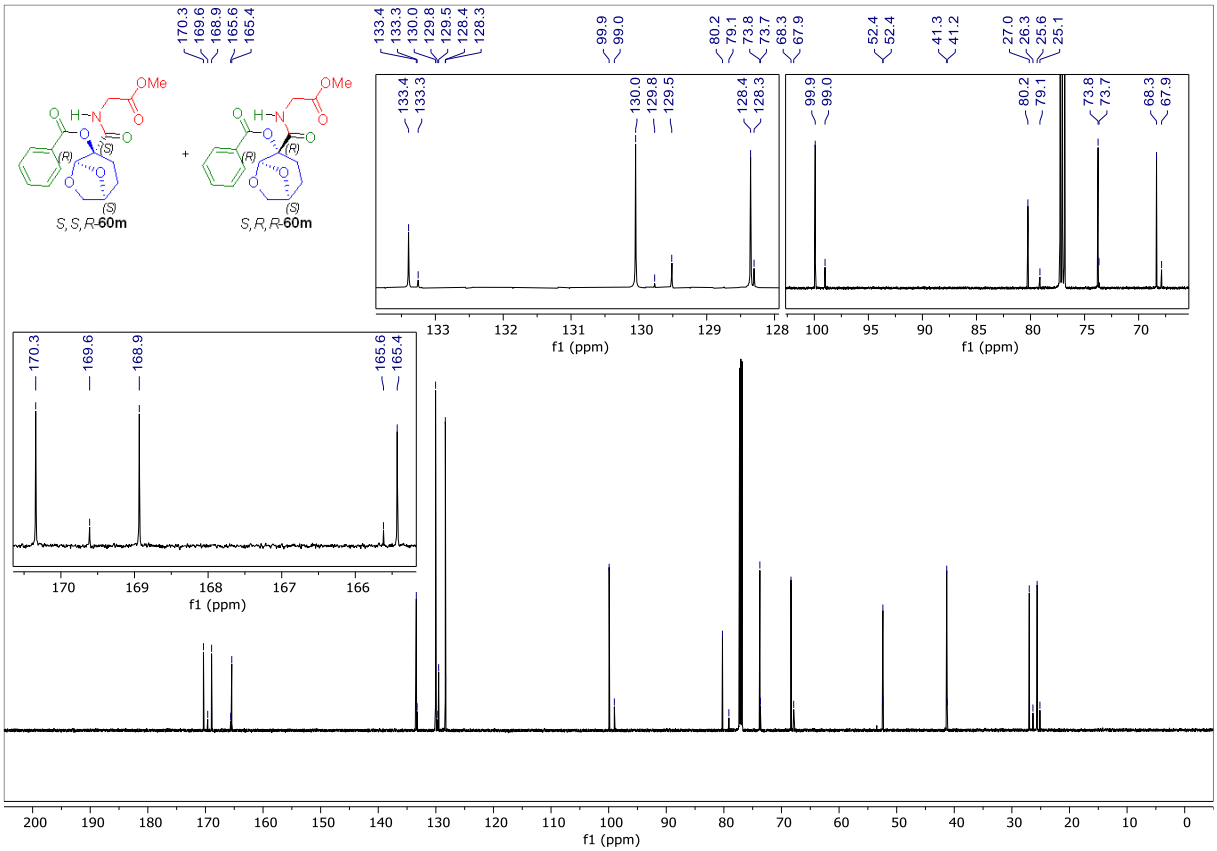
A1 68. Cromatograma do composto **60m**, usando detecção UV a 234 nm.



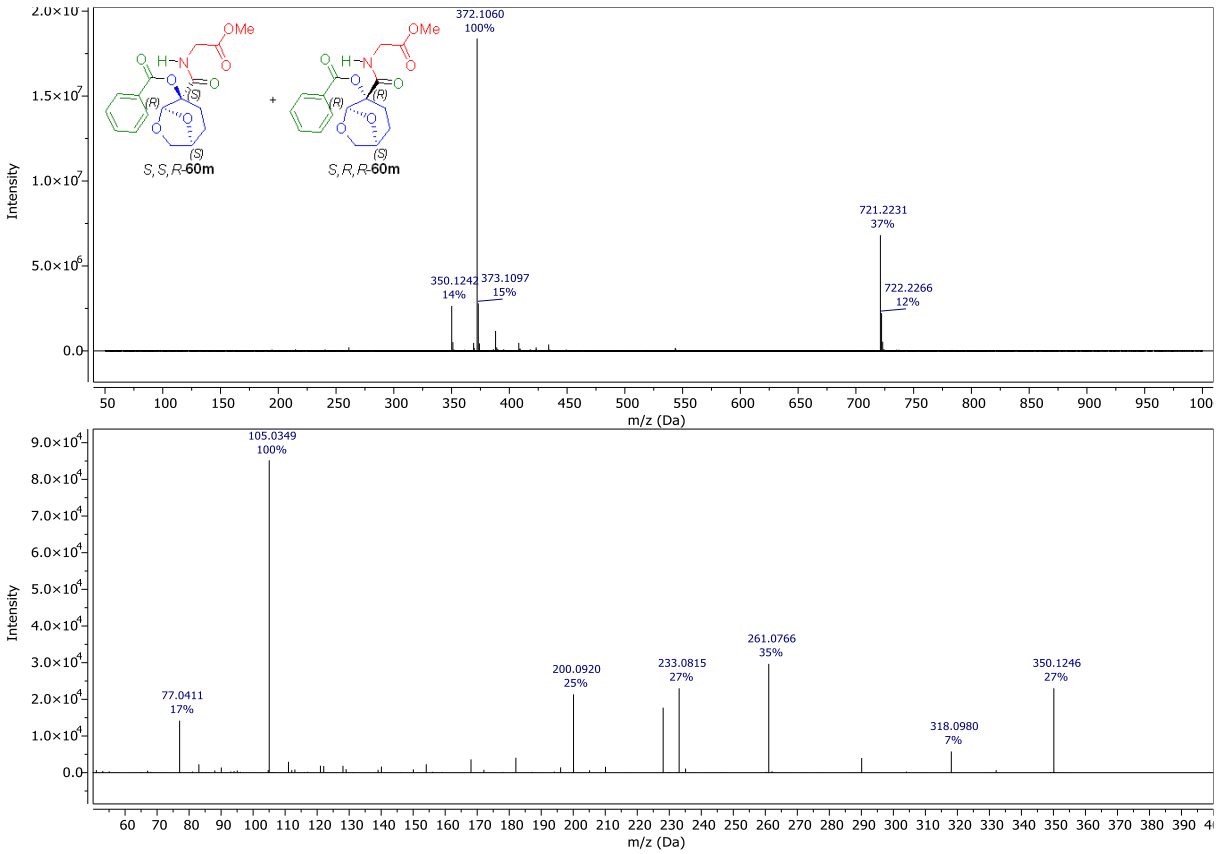
A1 69. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60m**.



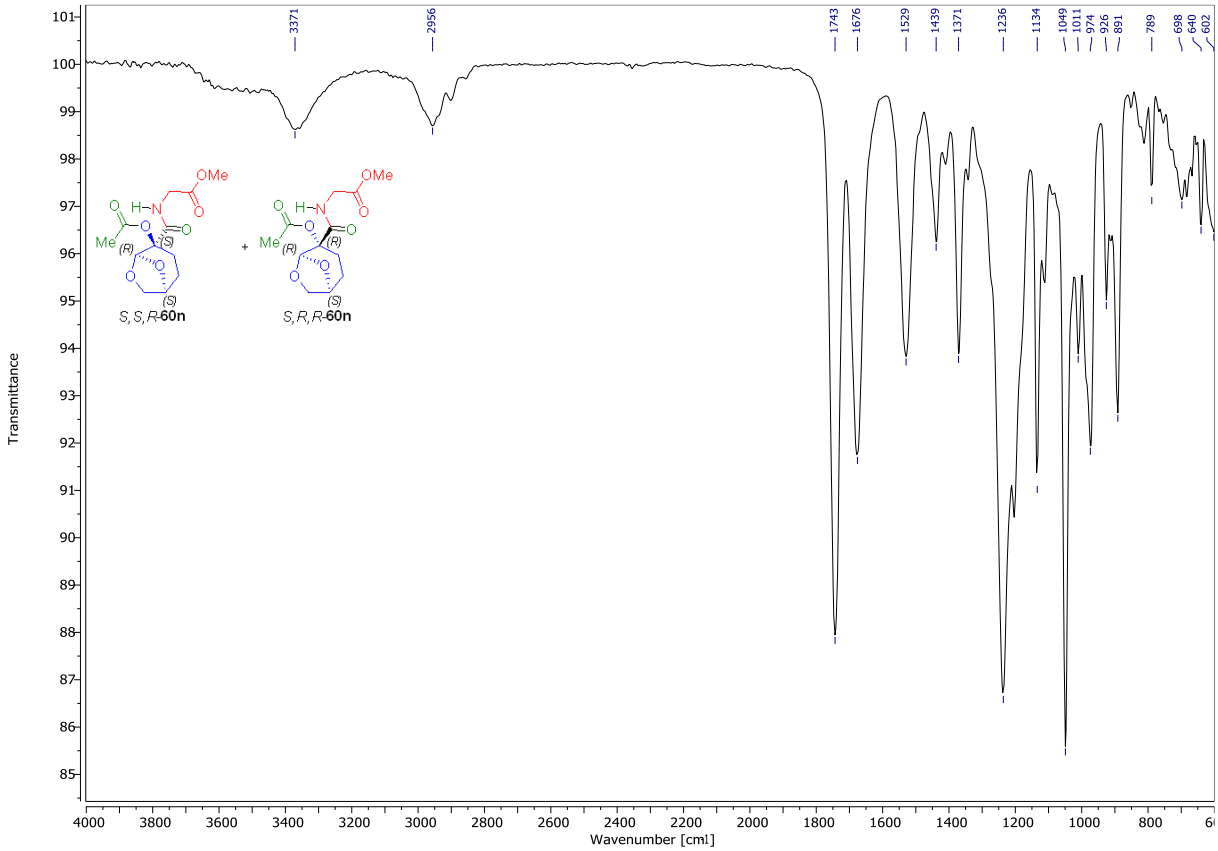
A1 70. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60m**.



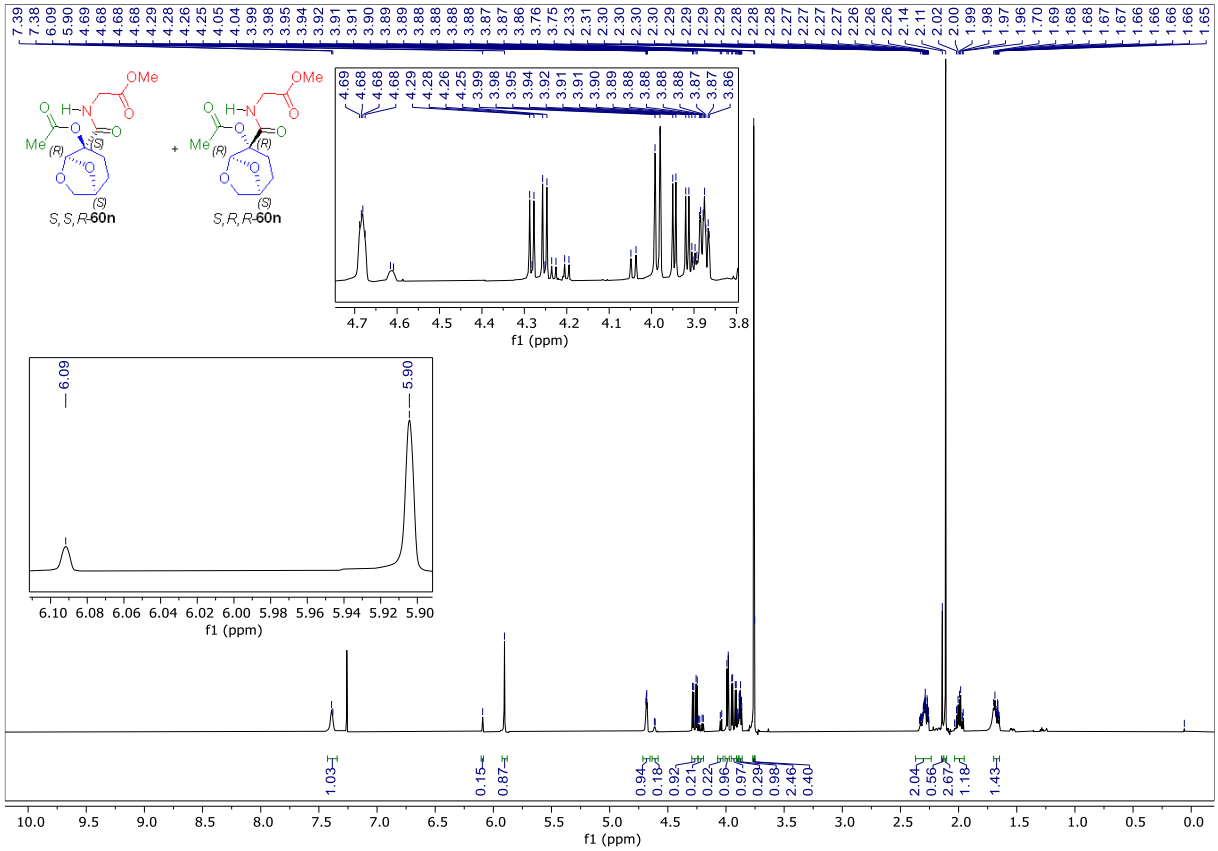
A1 71. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60m**.



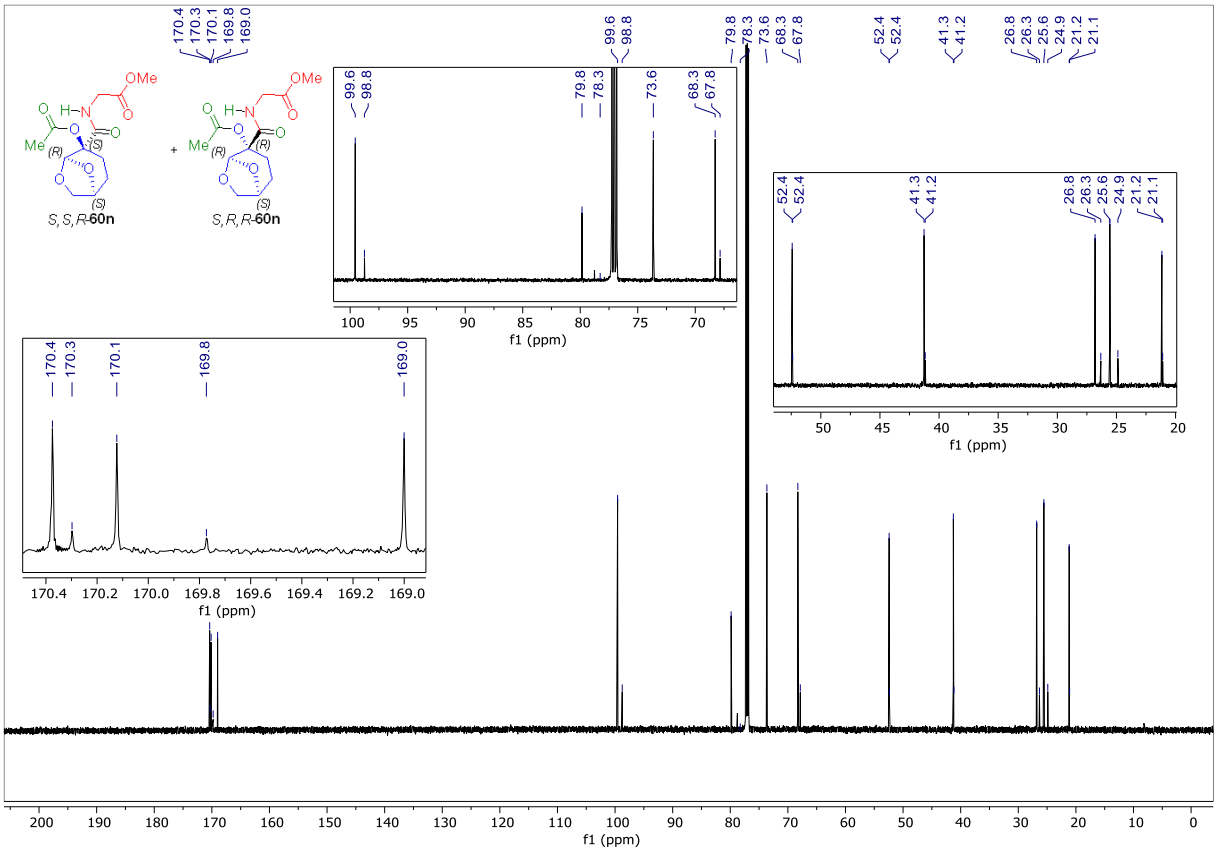
A1 72. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60m** e MS^2 $[M+H]^+$.



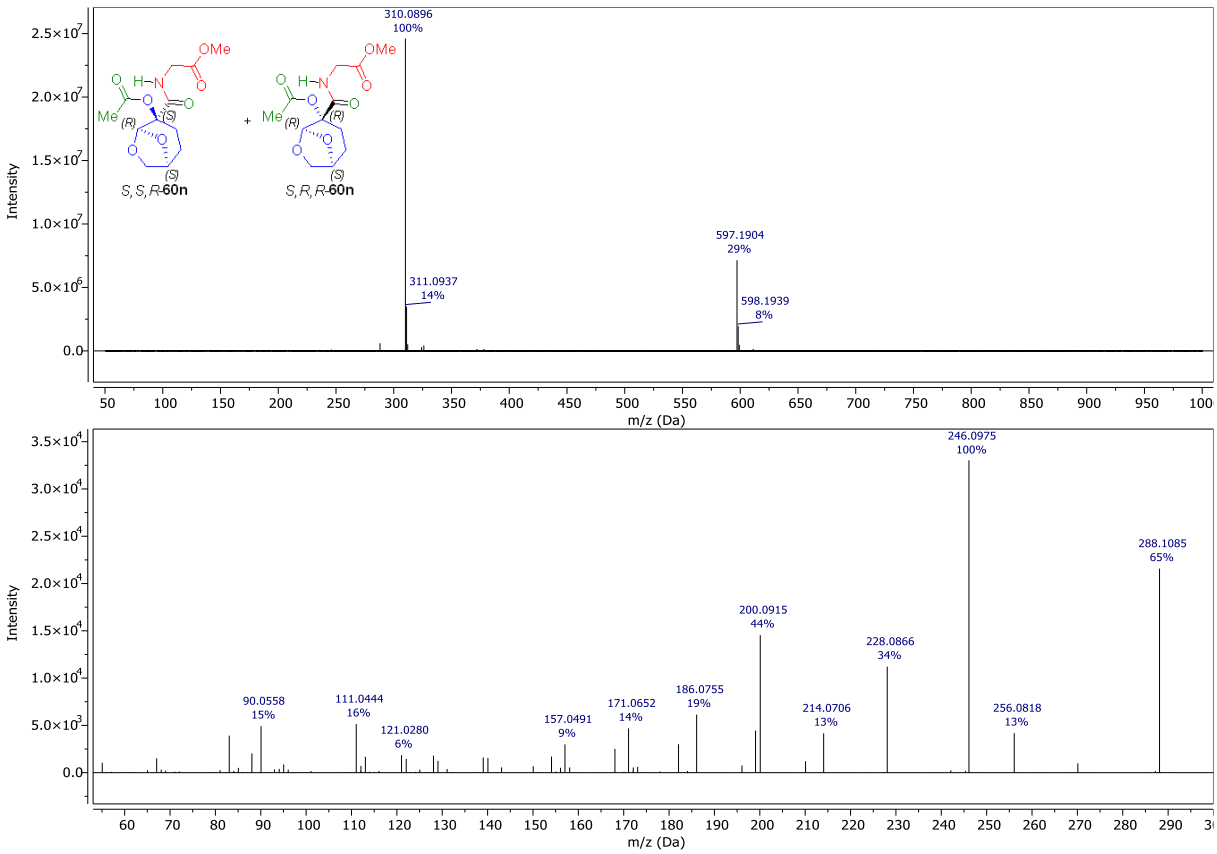
A1 73. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60n**.



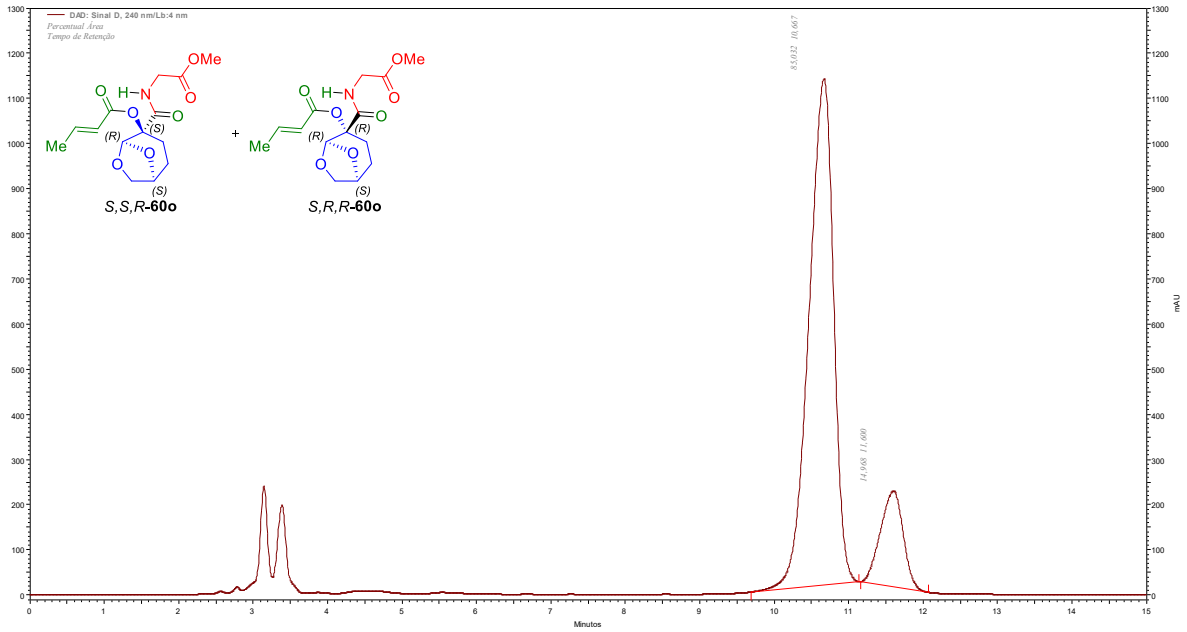
A1 74. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60n**.



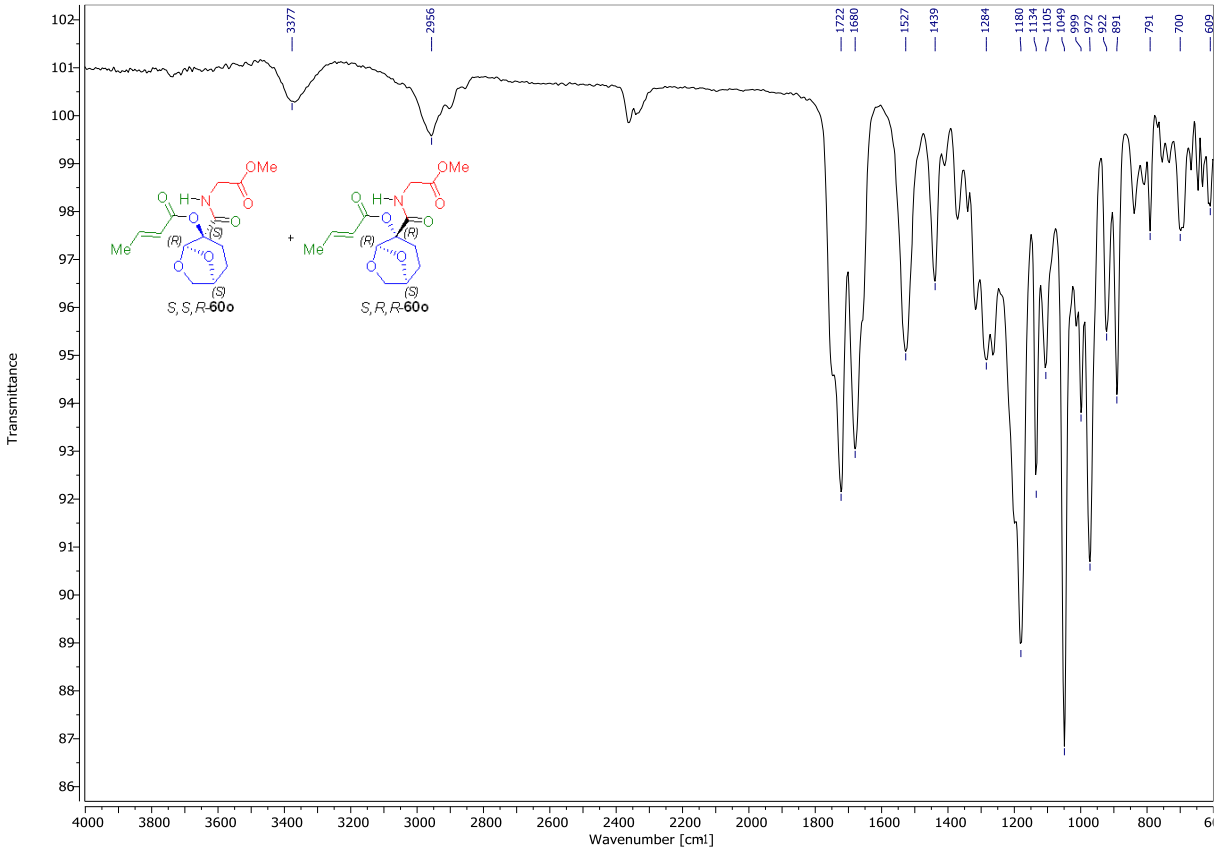
A1 75. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60n**.



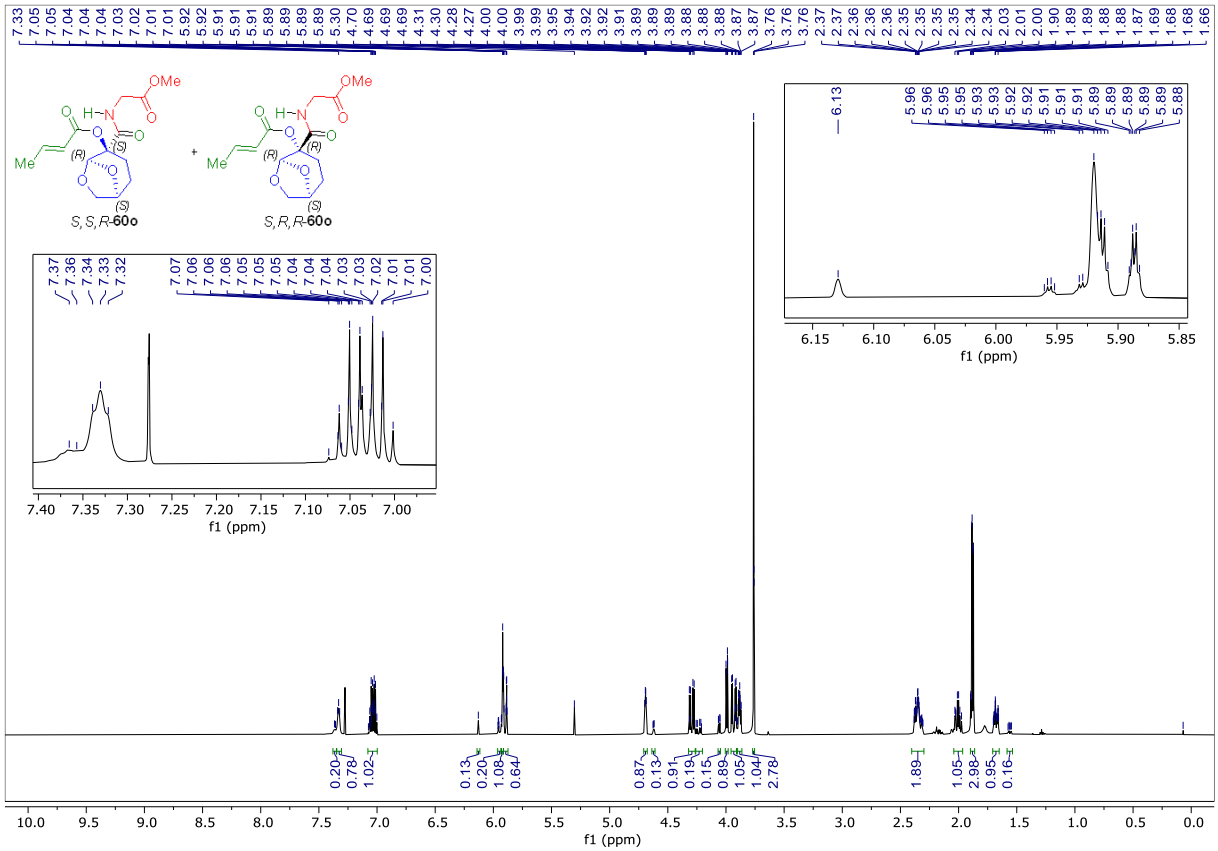
A1 76. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60n** e MS^2 $[M+H]^+$.



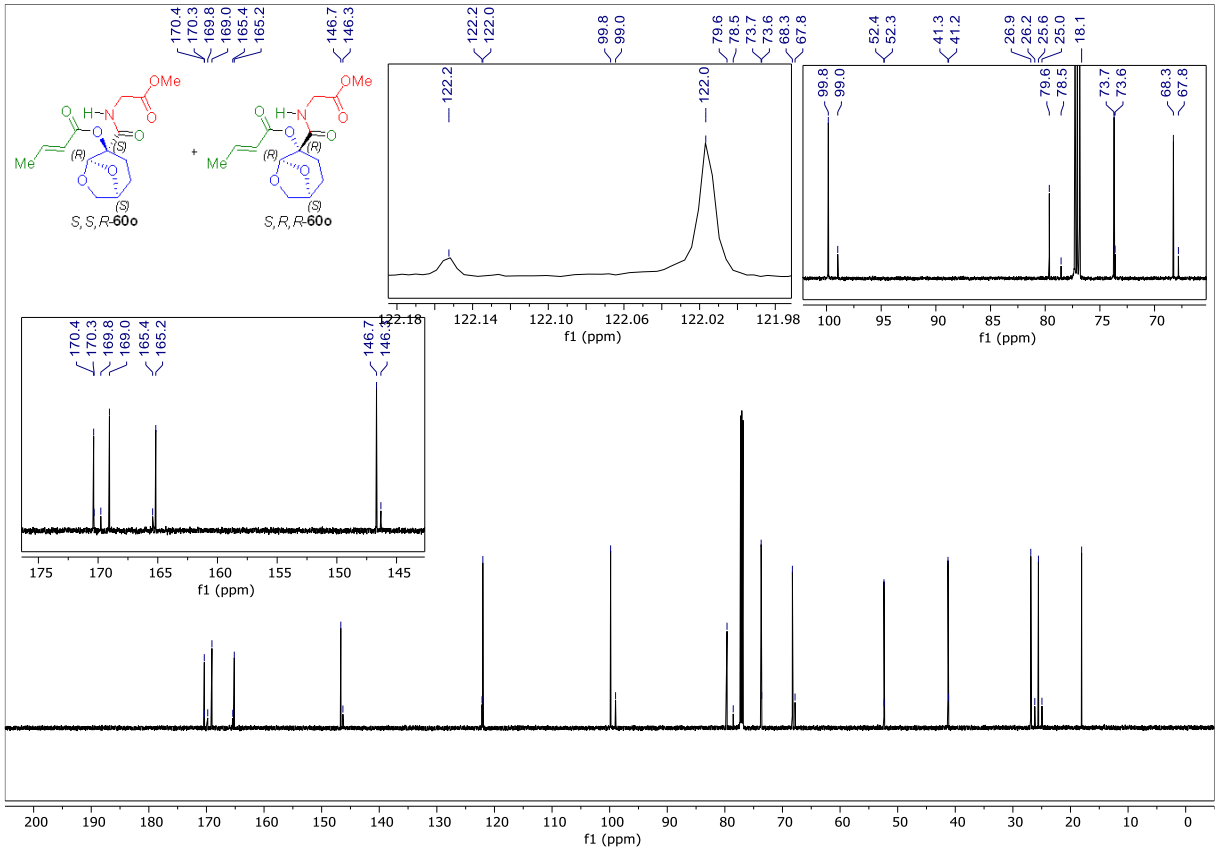
A1 77. Cromatograma do composto **60o**, usando detecção UV a 240 nm.



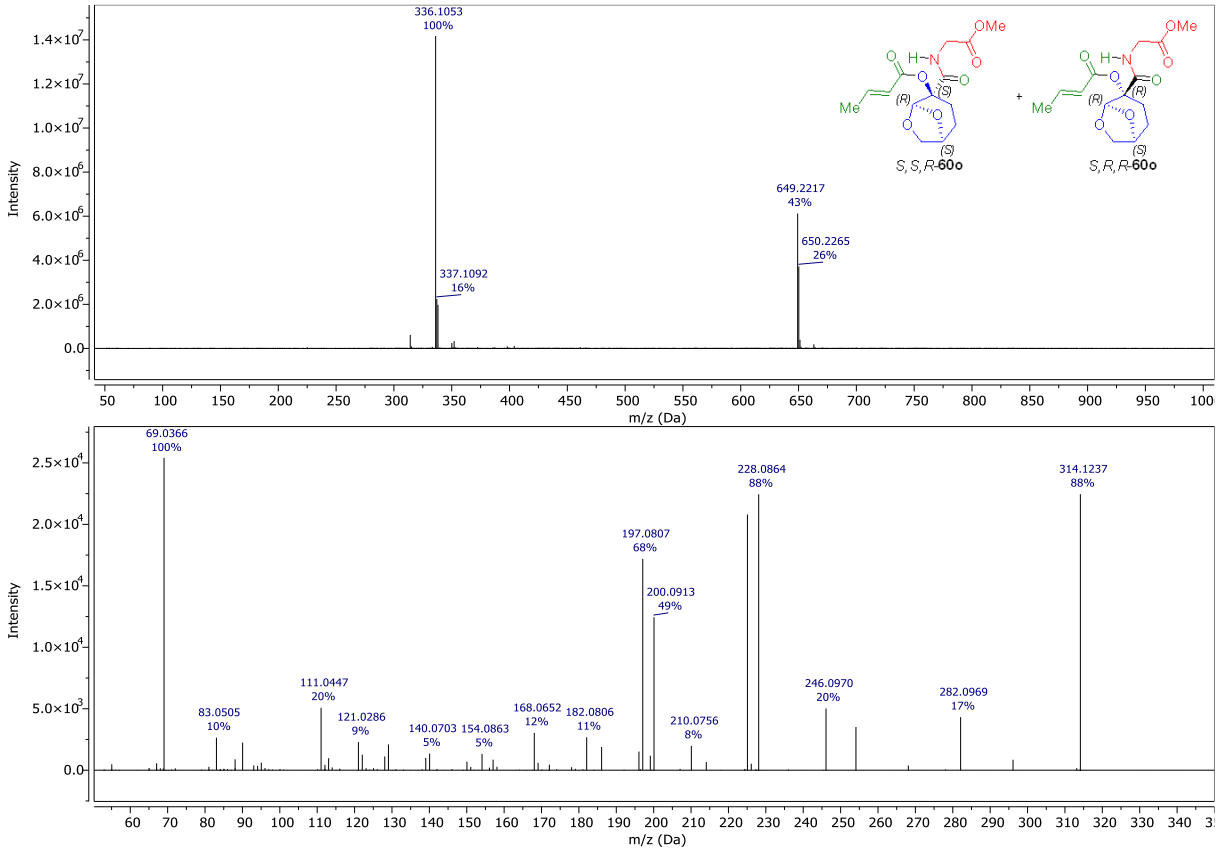
A1 78. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60o**.



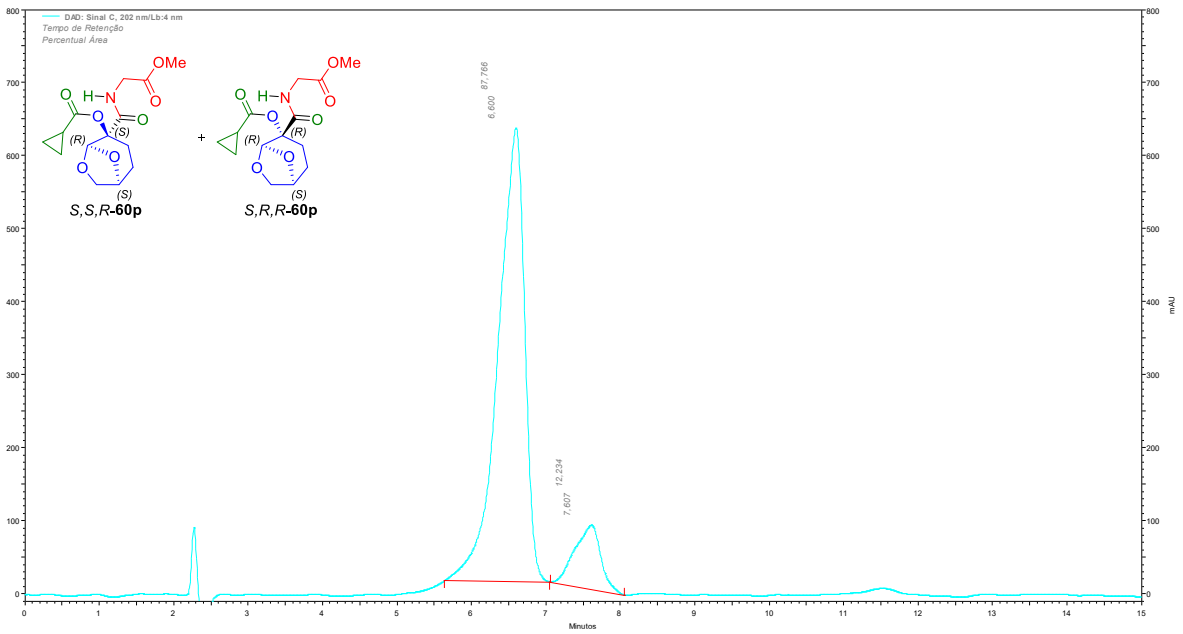
A1 79. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60o**.



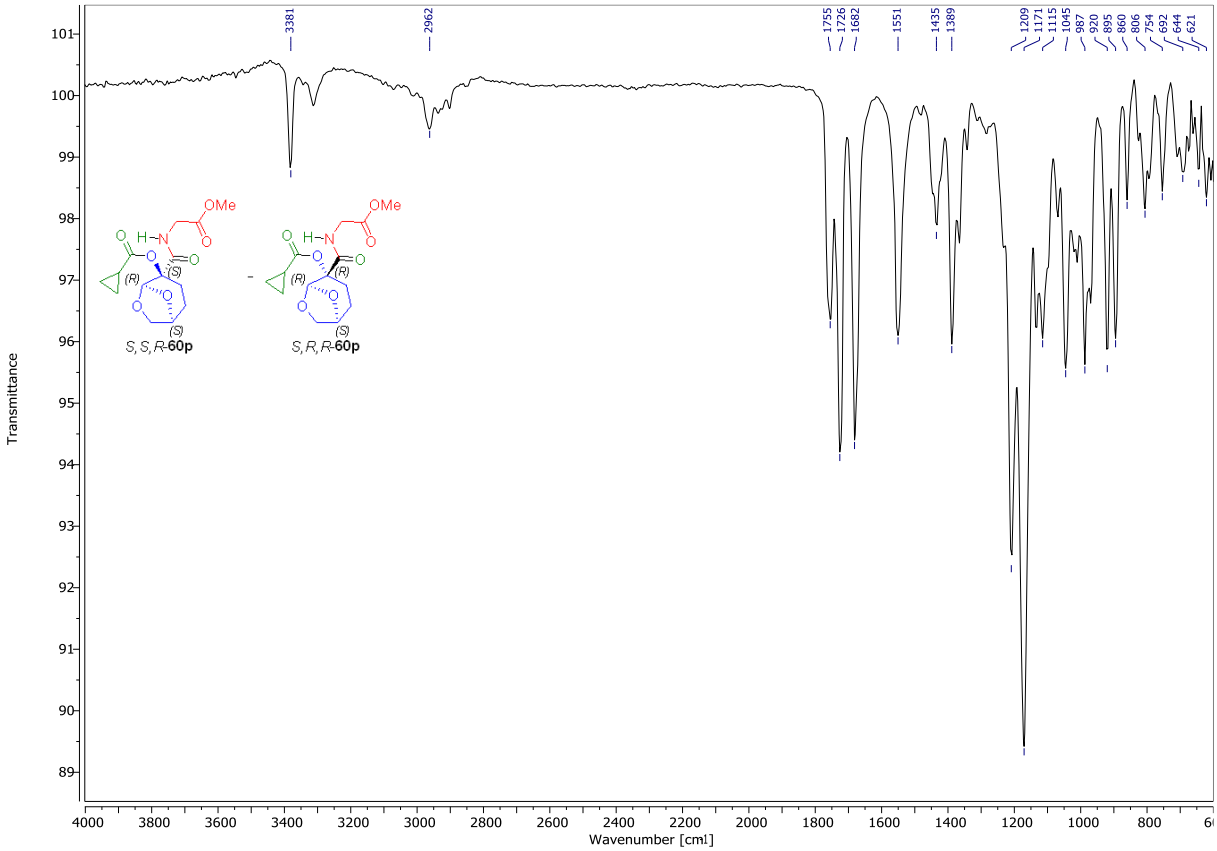
A1 80. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60o**.



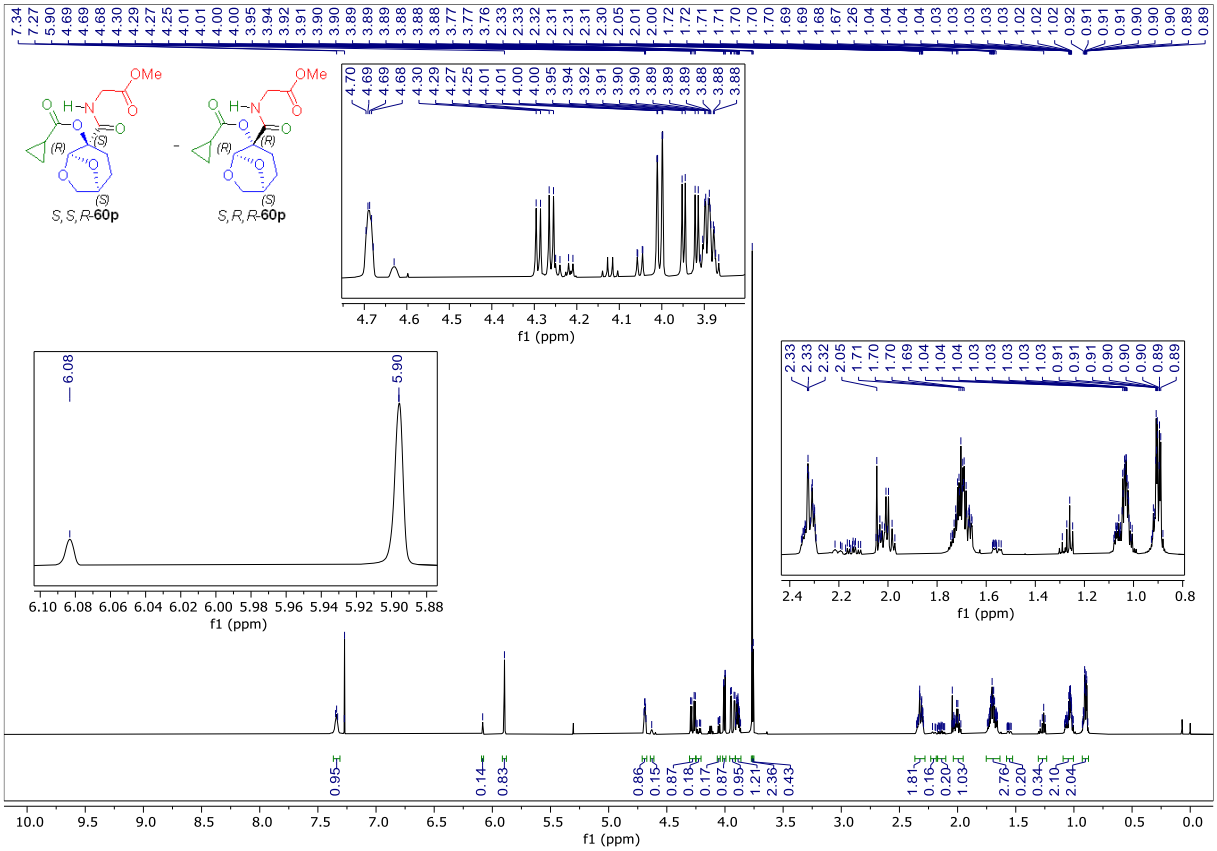
A1 81. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60o** e MS^2 $[M+H]^+$.



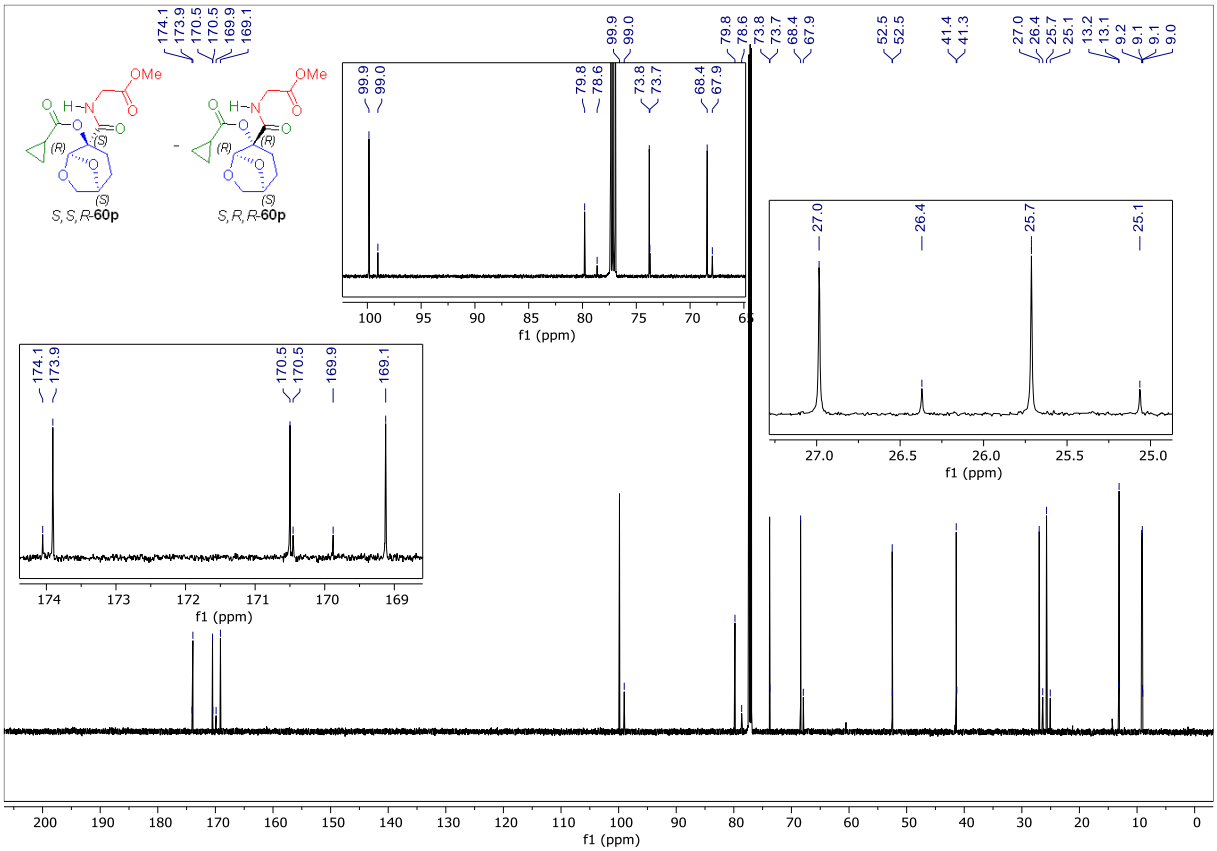
A1 82. Cromatograma do composto **60p**, usando detecção UV a 202 nm.



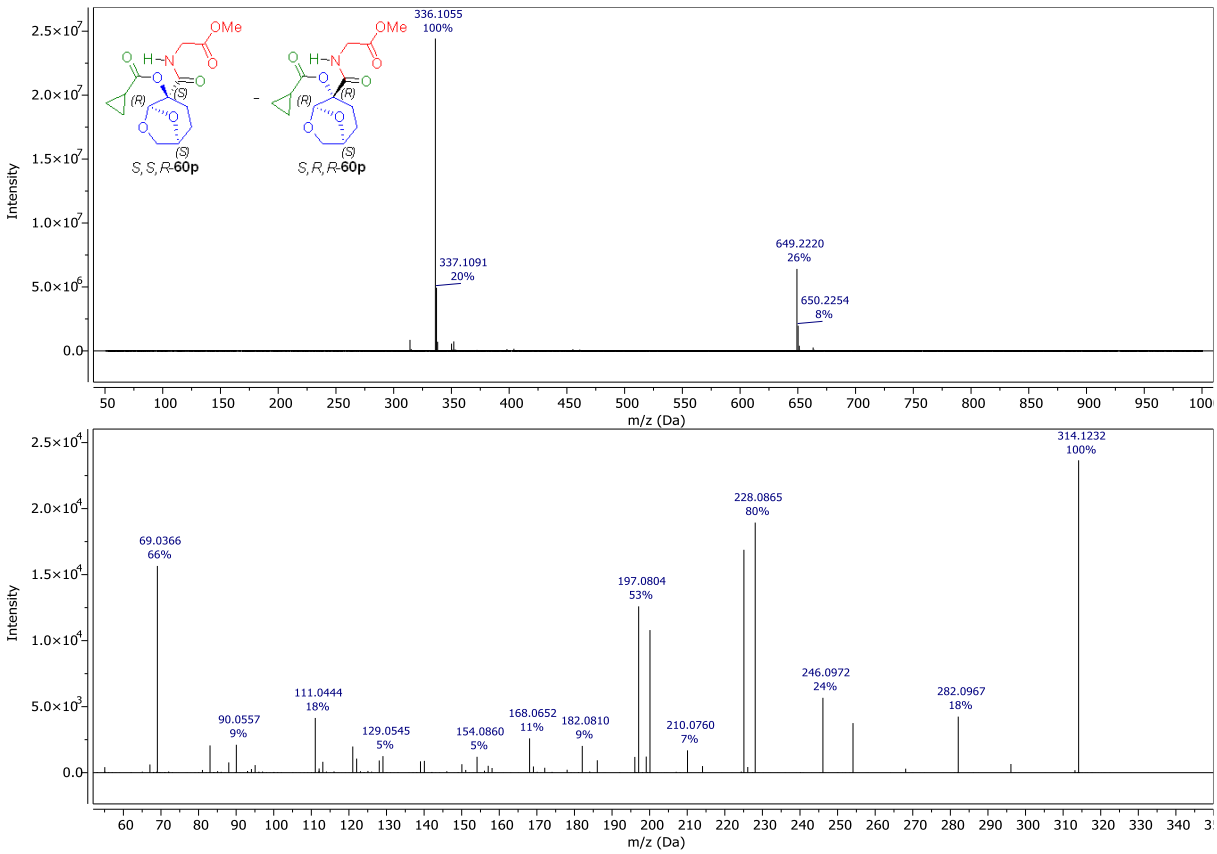
A1 83. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60p**.



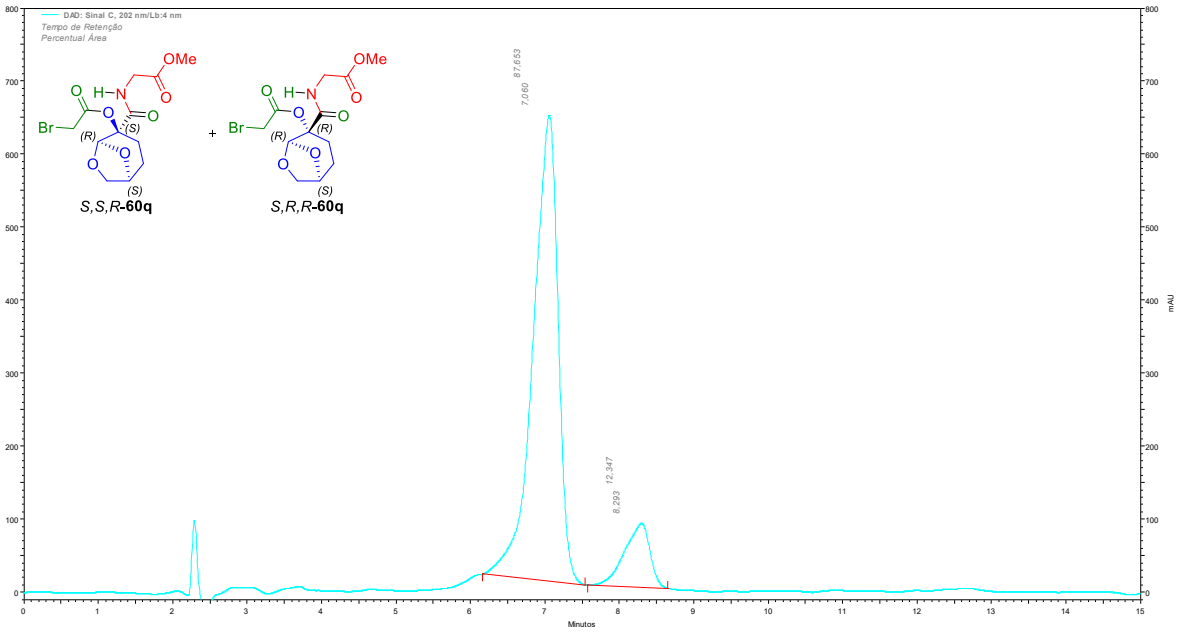
A1 84. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60p**.



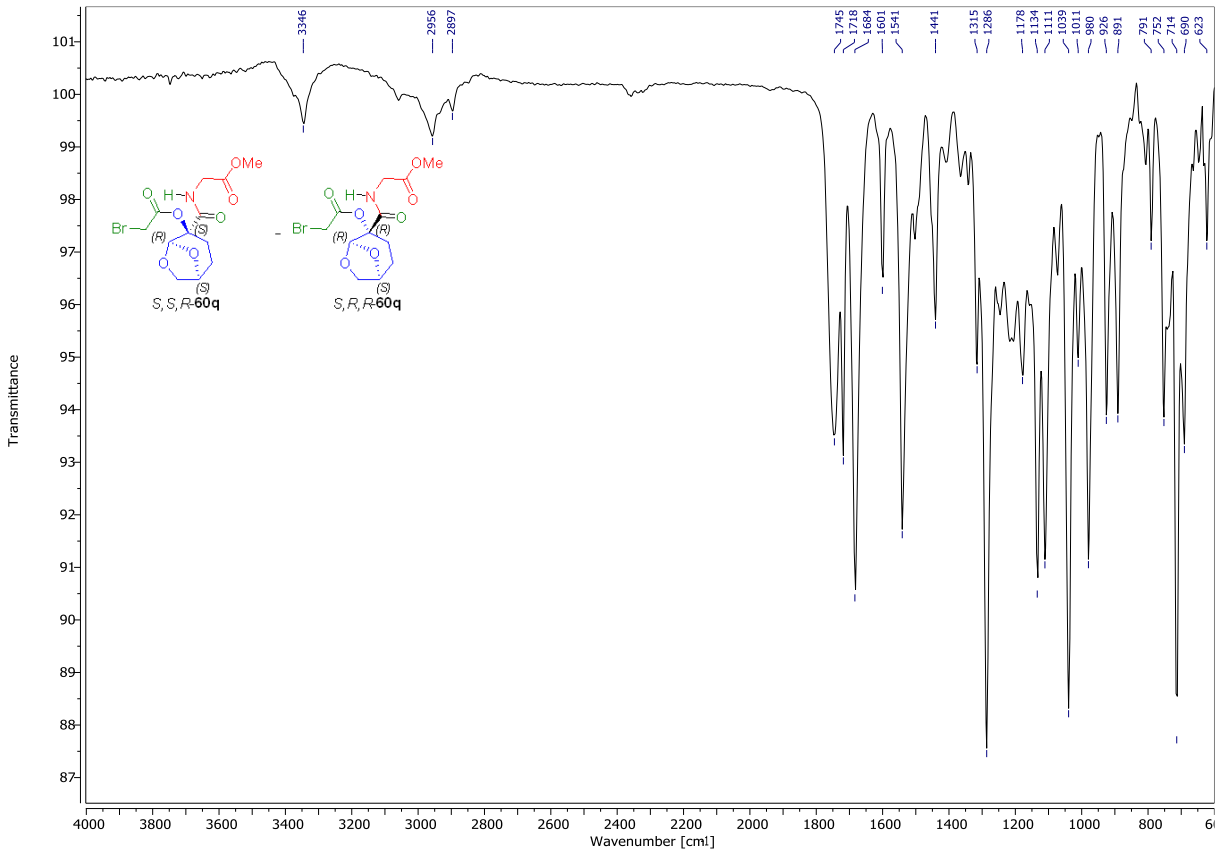
A1 85. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60p**.



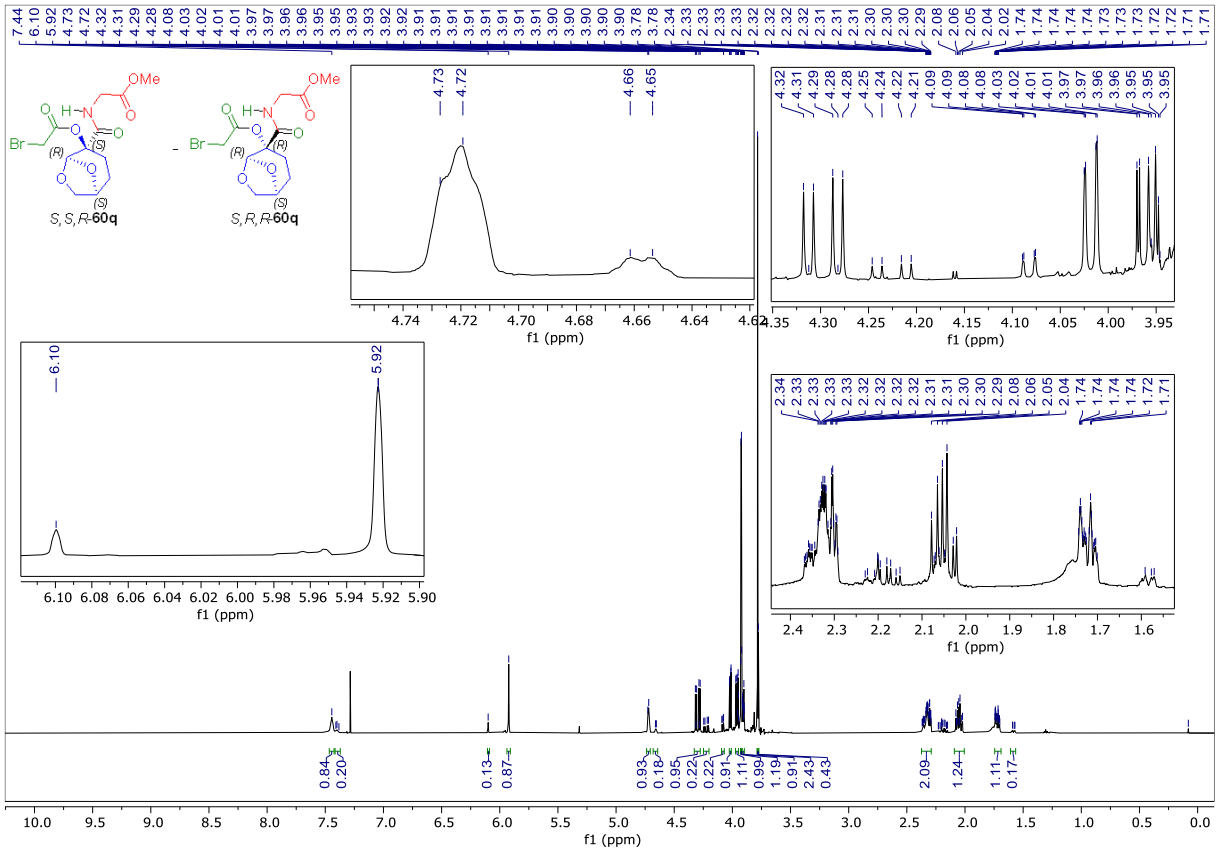
A1 86. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60p** e MS^2 $[M+H]^+$.



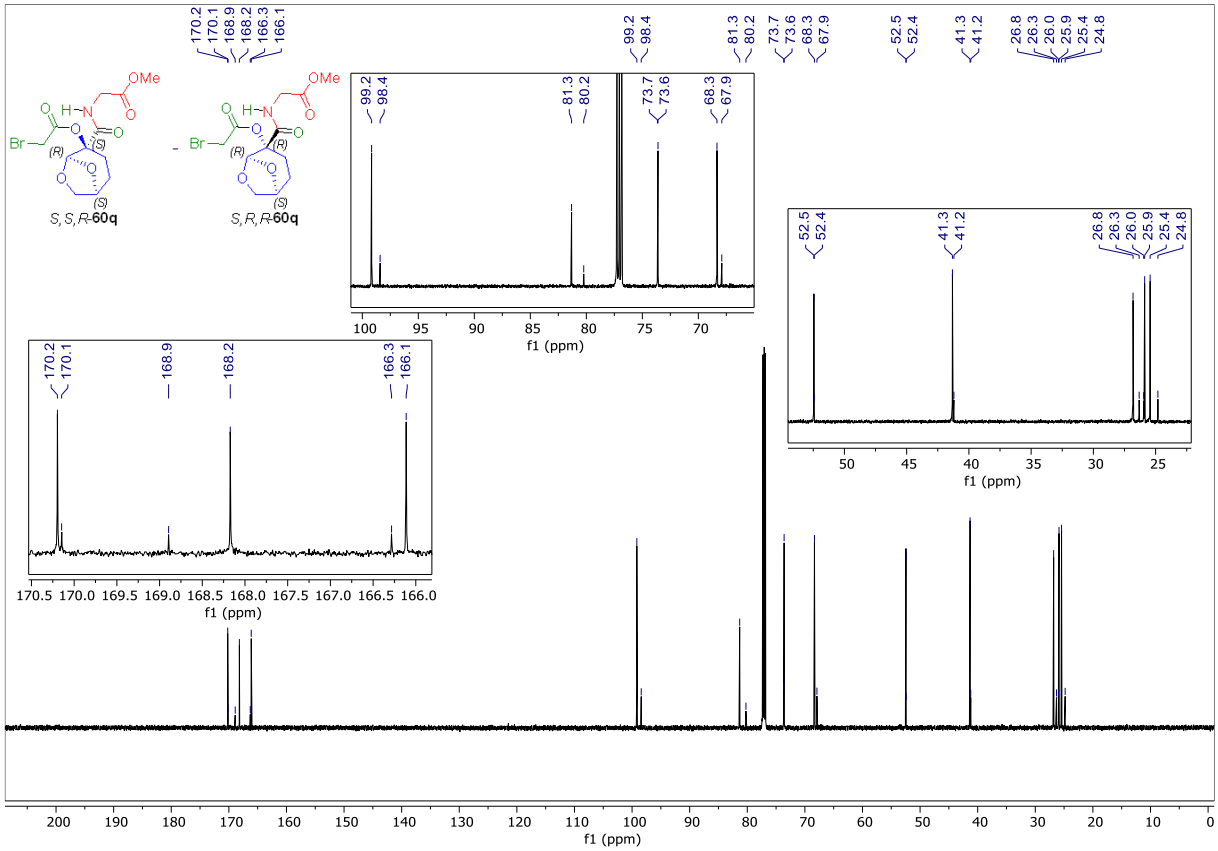
A1 87. Cromatograma do composto **60q**, usando detecção UV a 202 nm.



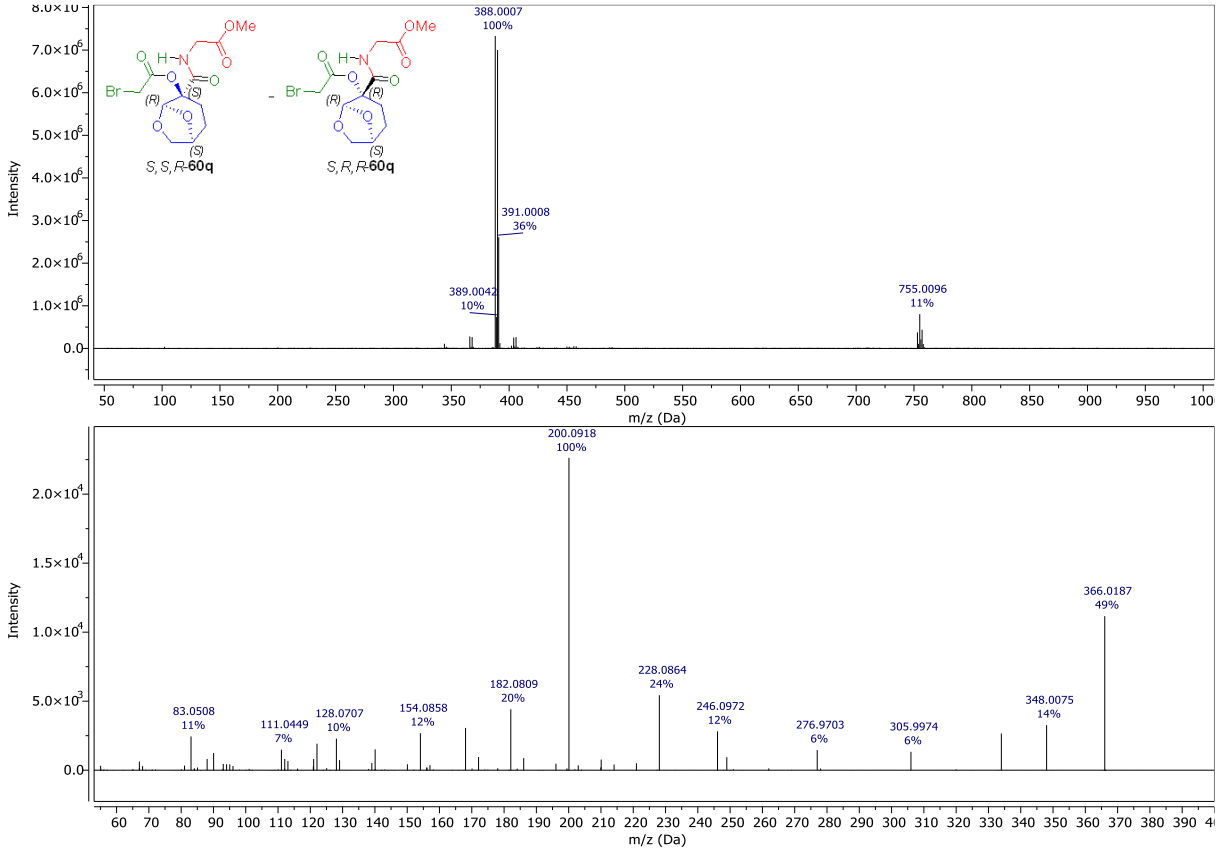
A1 88. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60q**.



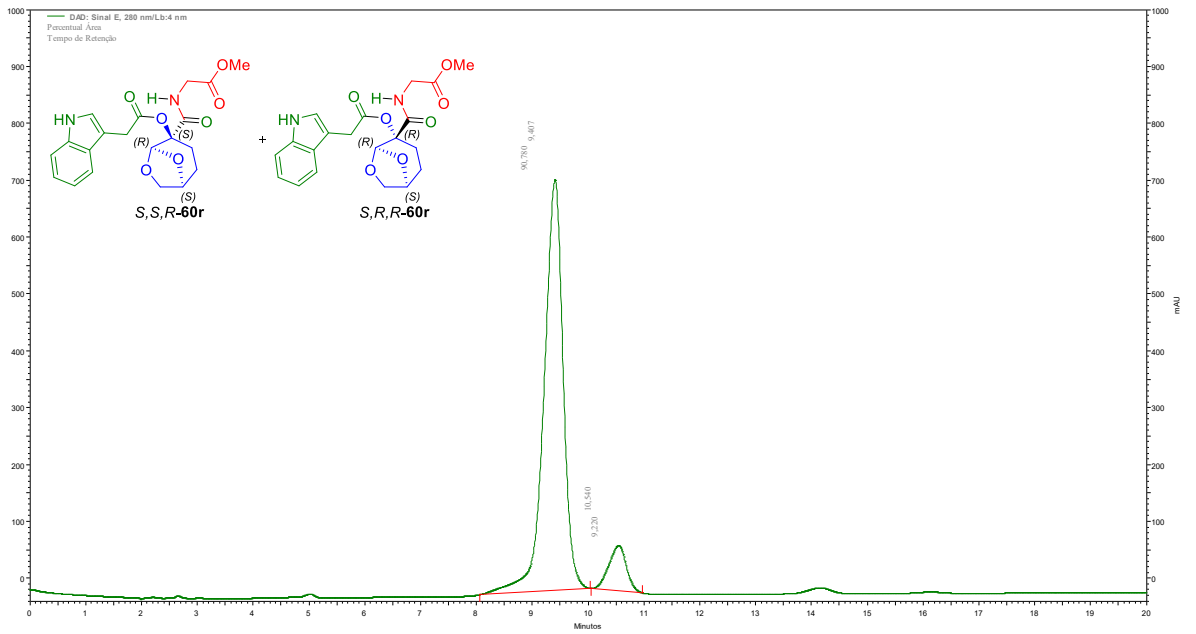
A1 89. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60q**.



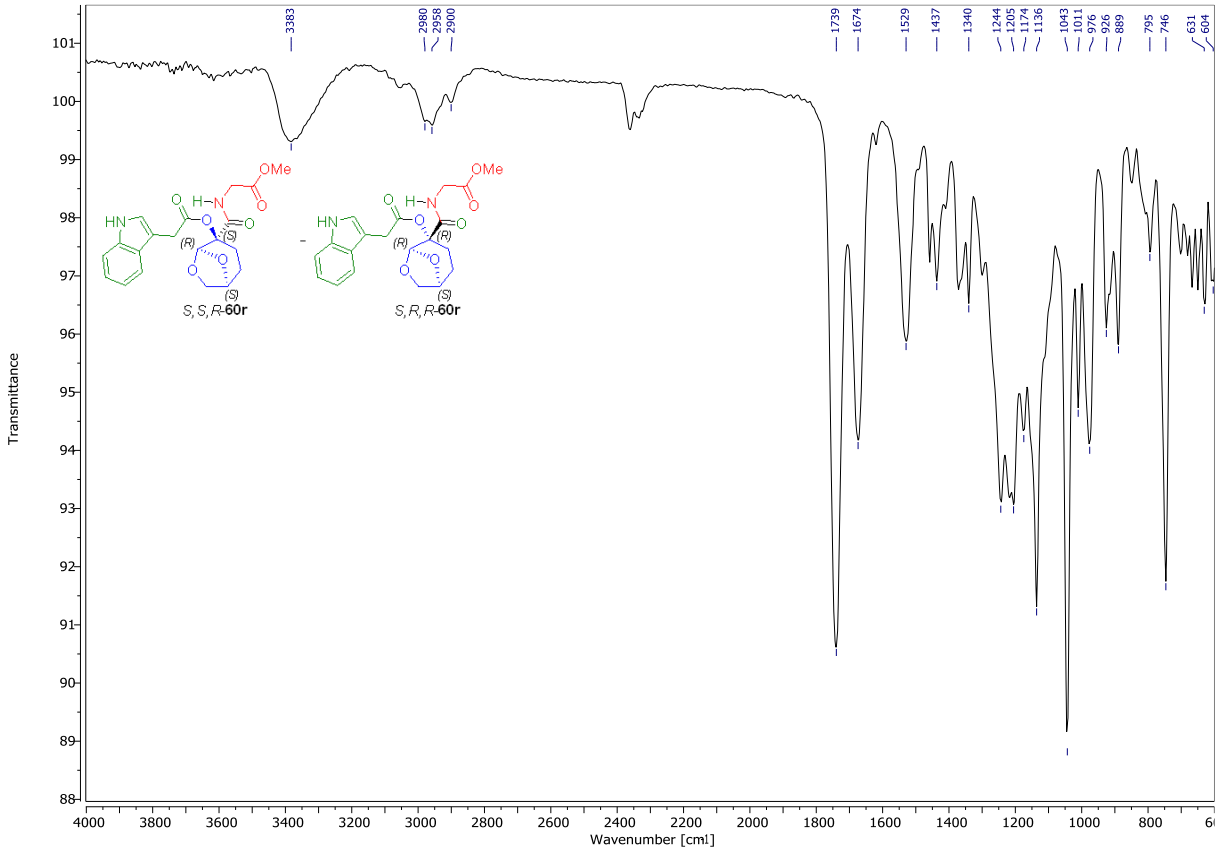
A1 90. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60q**.



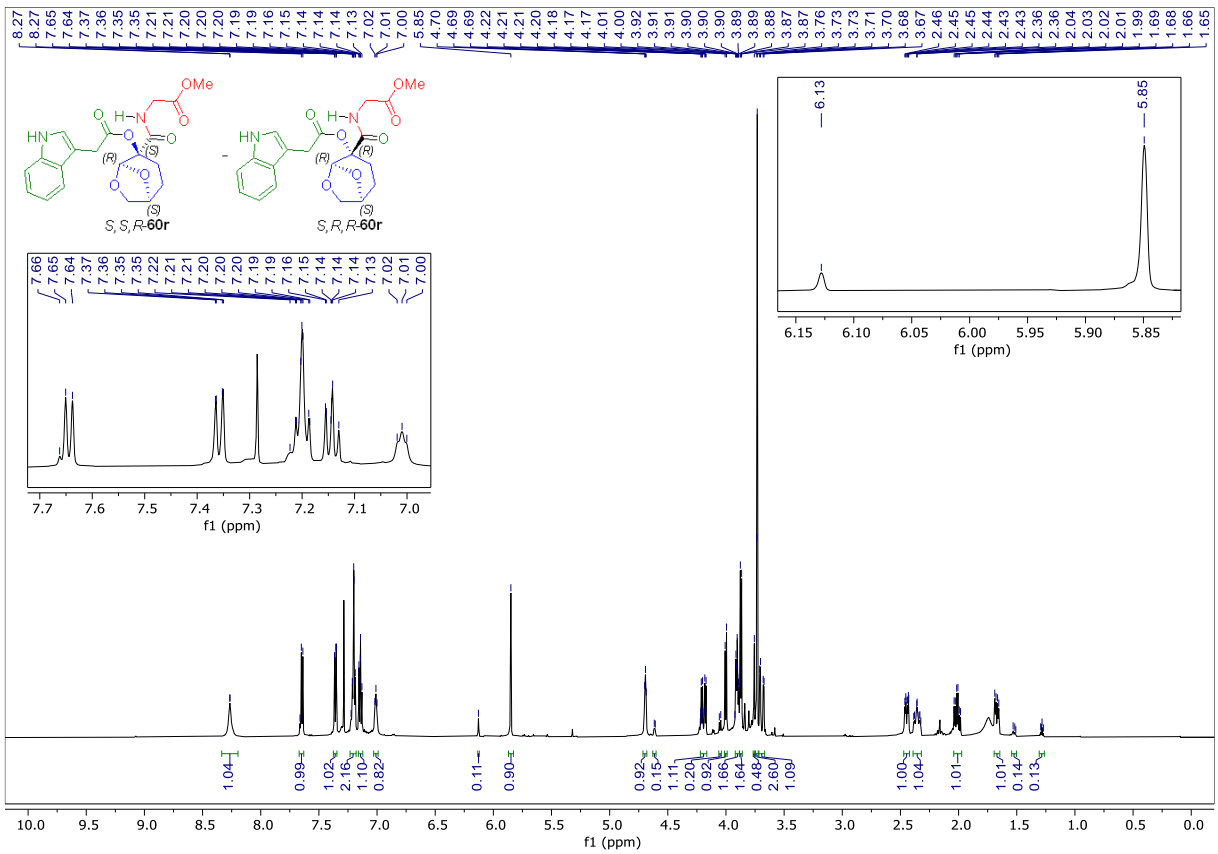
A1 91. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60q** e MS^2 $[M+H]^+$.



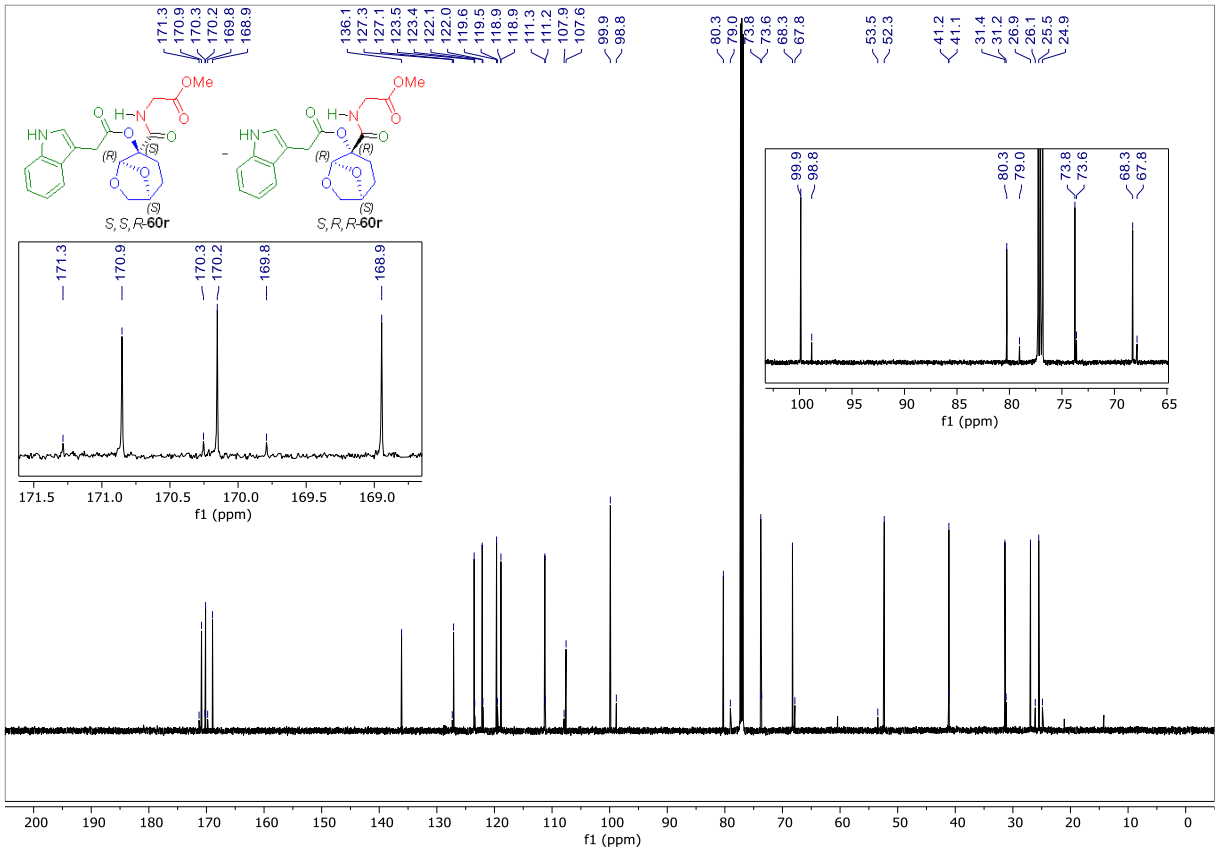
A1 92. Cromatograma do composto **60r**, usando detecção UV a 280 nm.



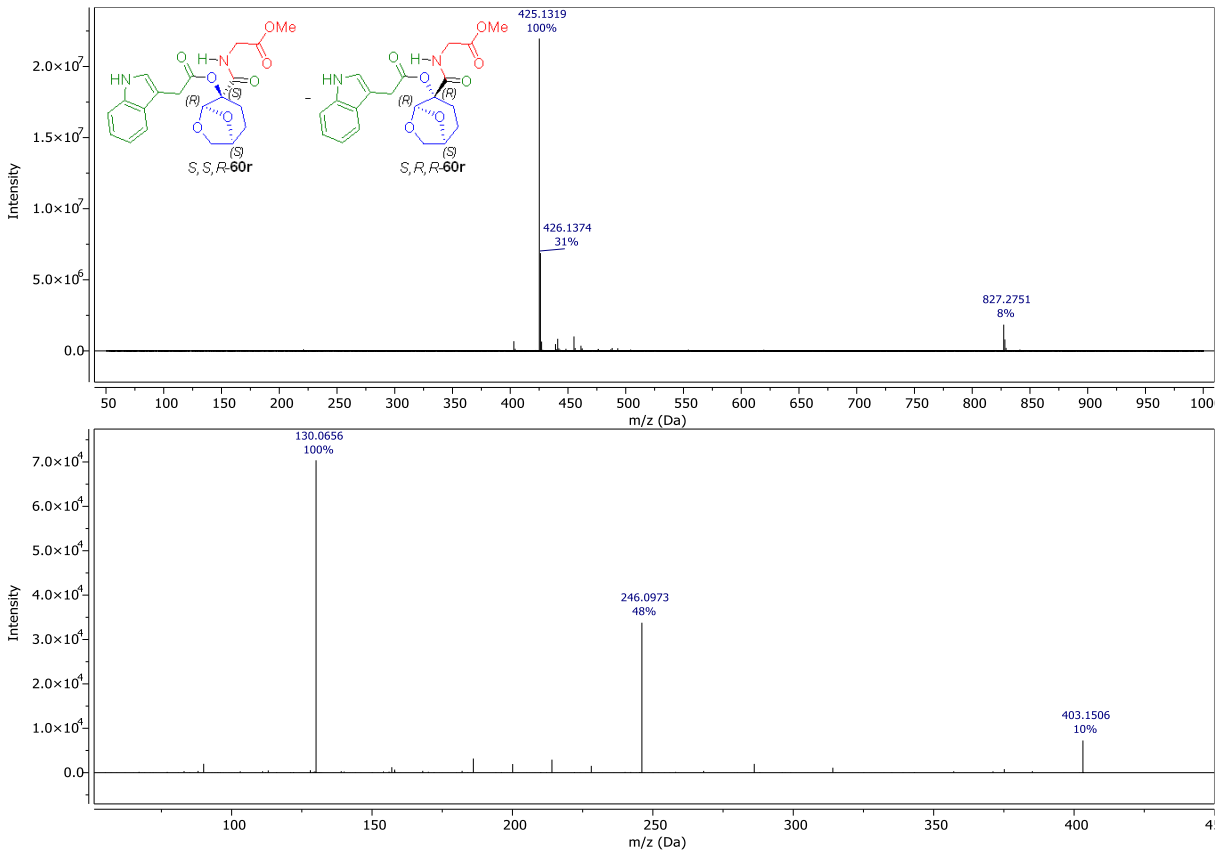
A1 93. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60r**.



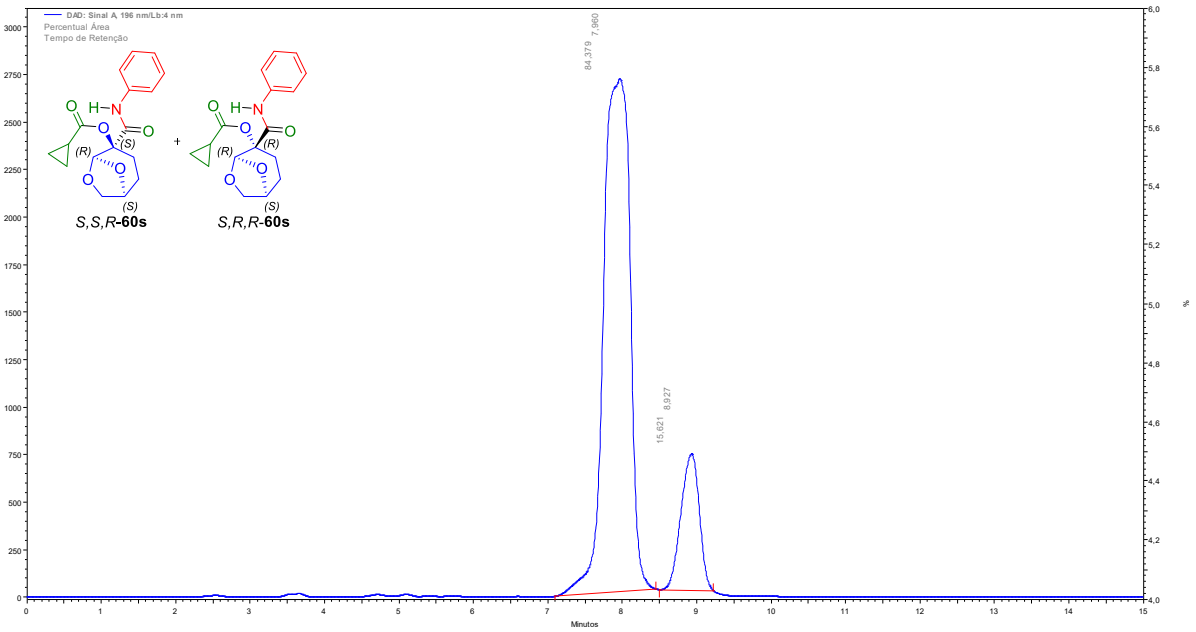
A1 94. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60r**.



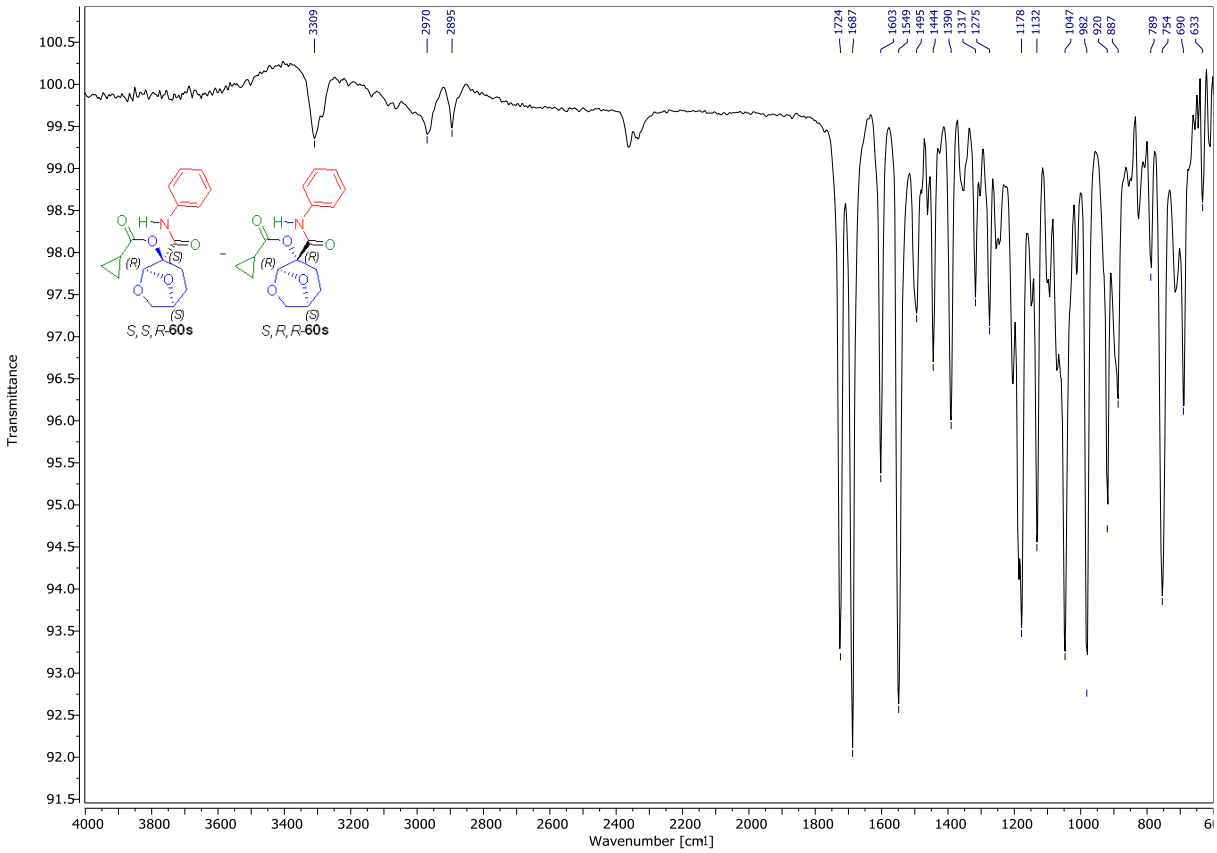
A1 95. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60r**.



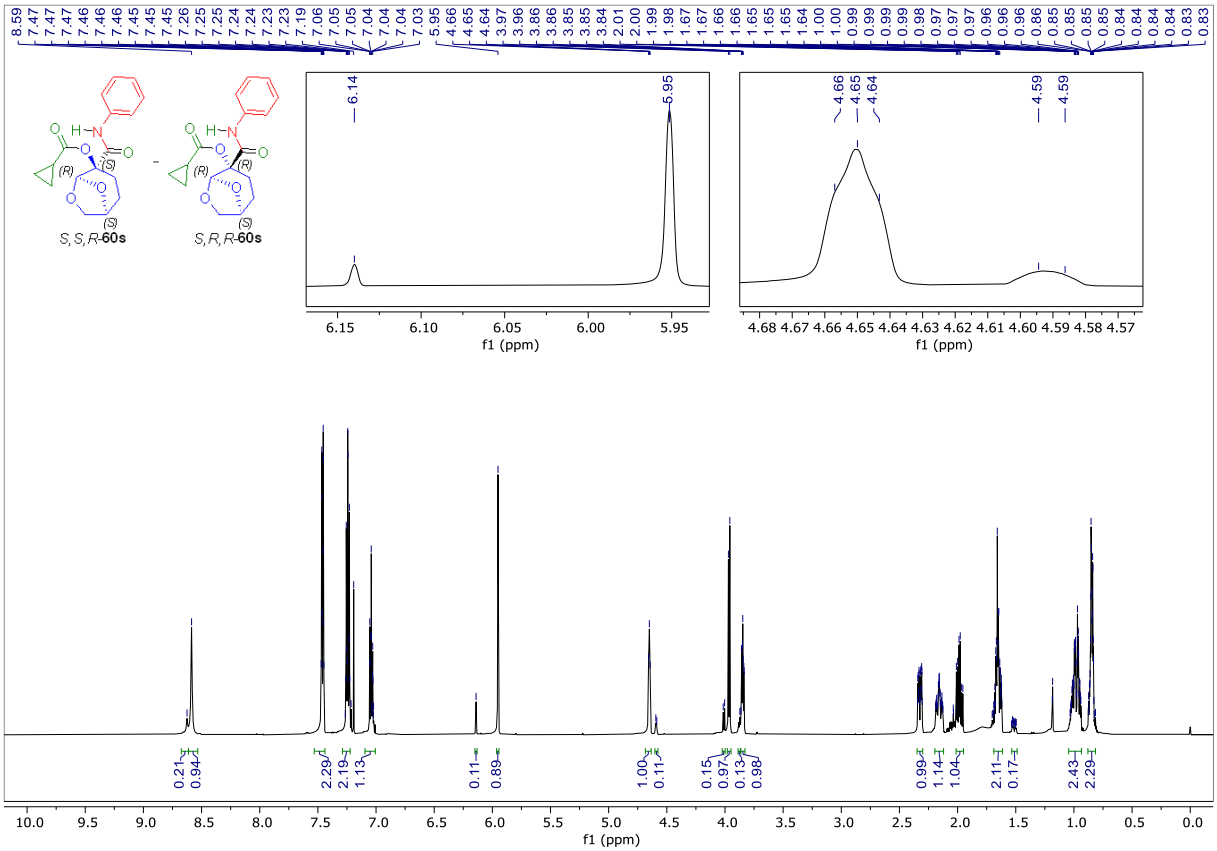
A1 96. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60r** e MS^2 $[M+H]^+$.



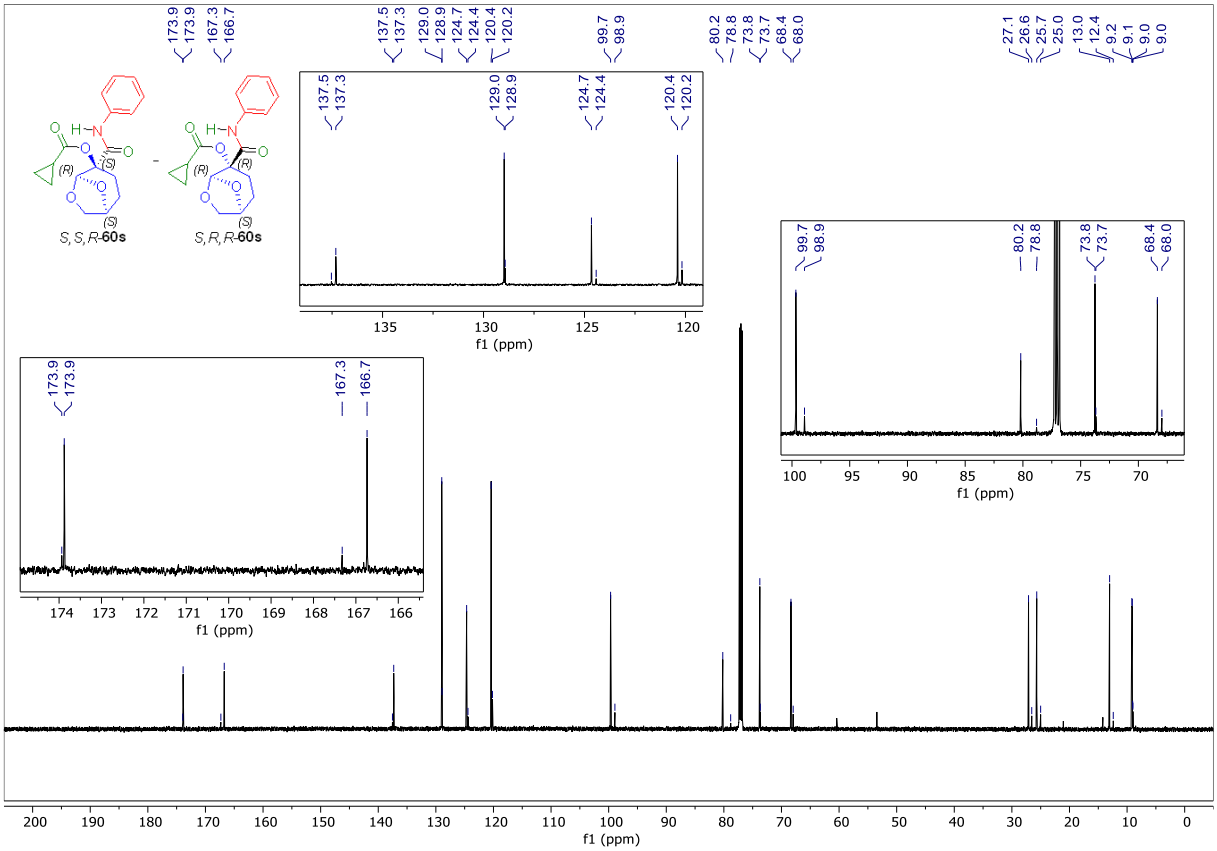
A1 97. Cromatograma do composto **60s**, usando detecção UV a 196 nm.



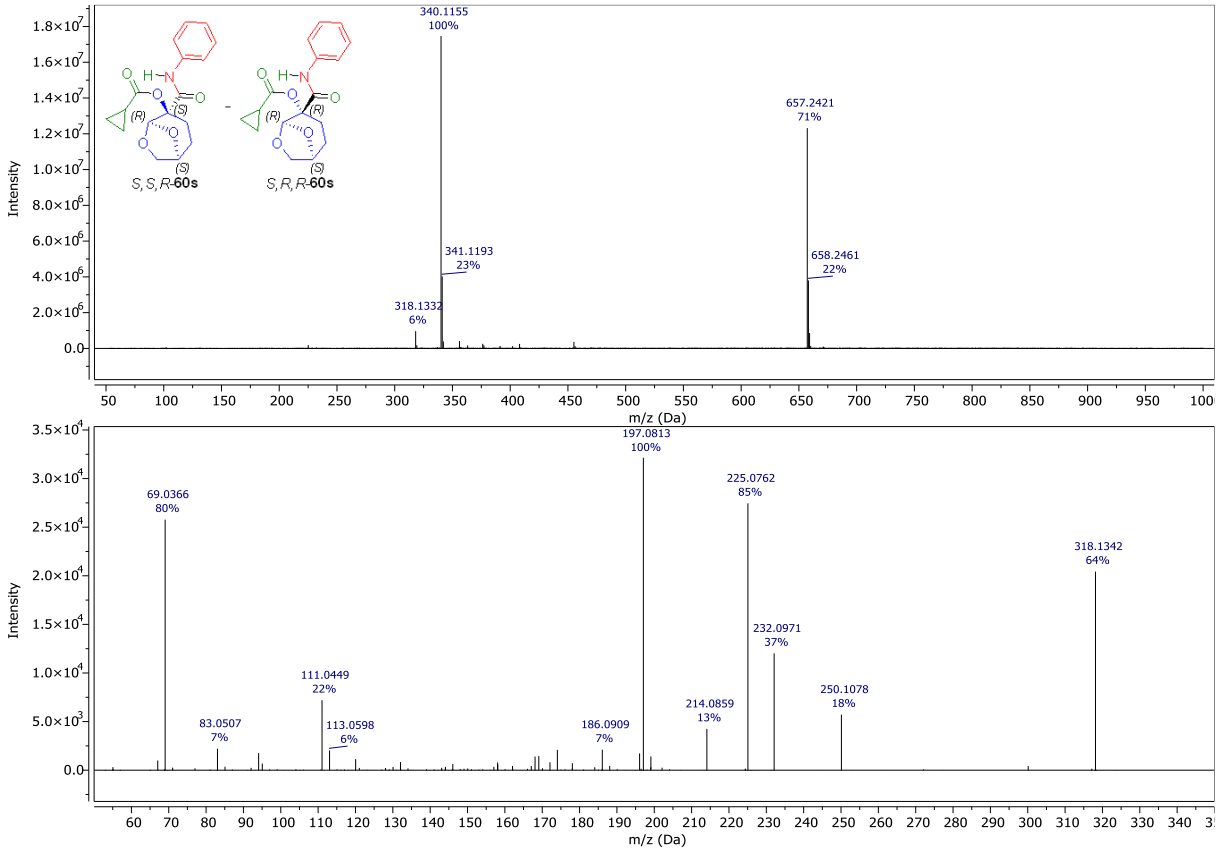
A1 98. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60s**.



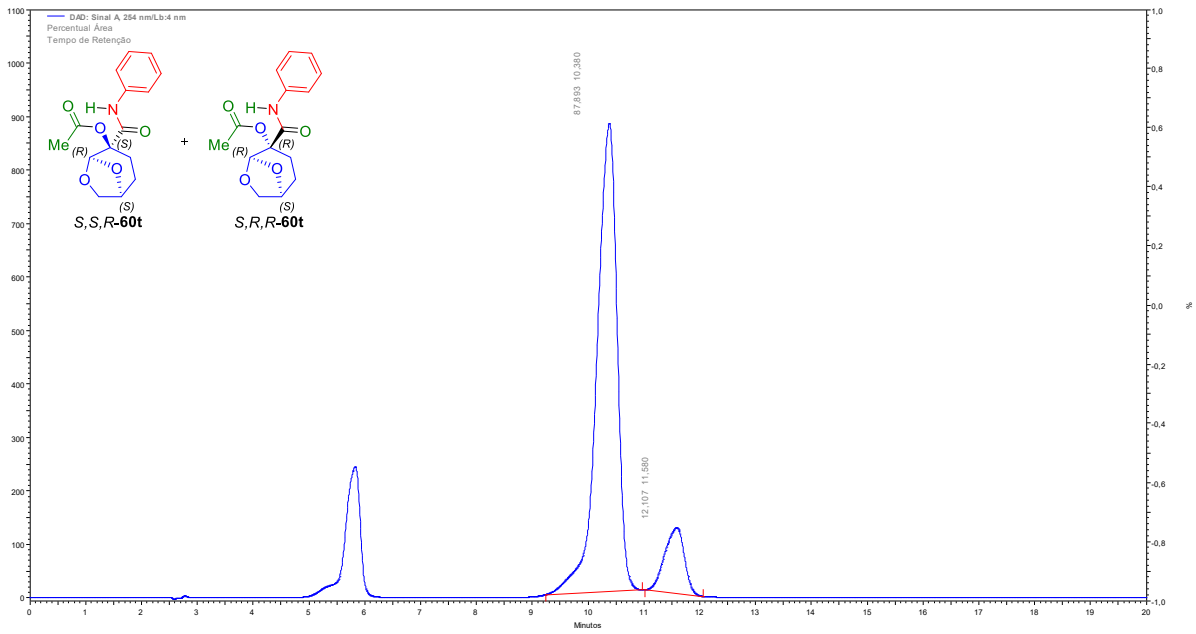
A1 99. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60s**.



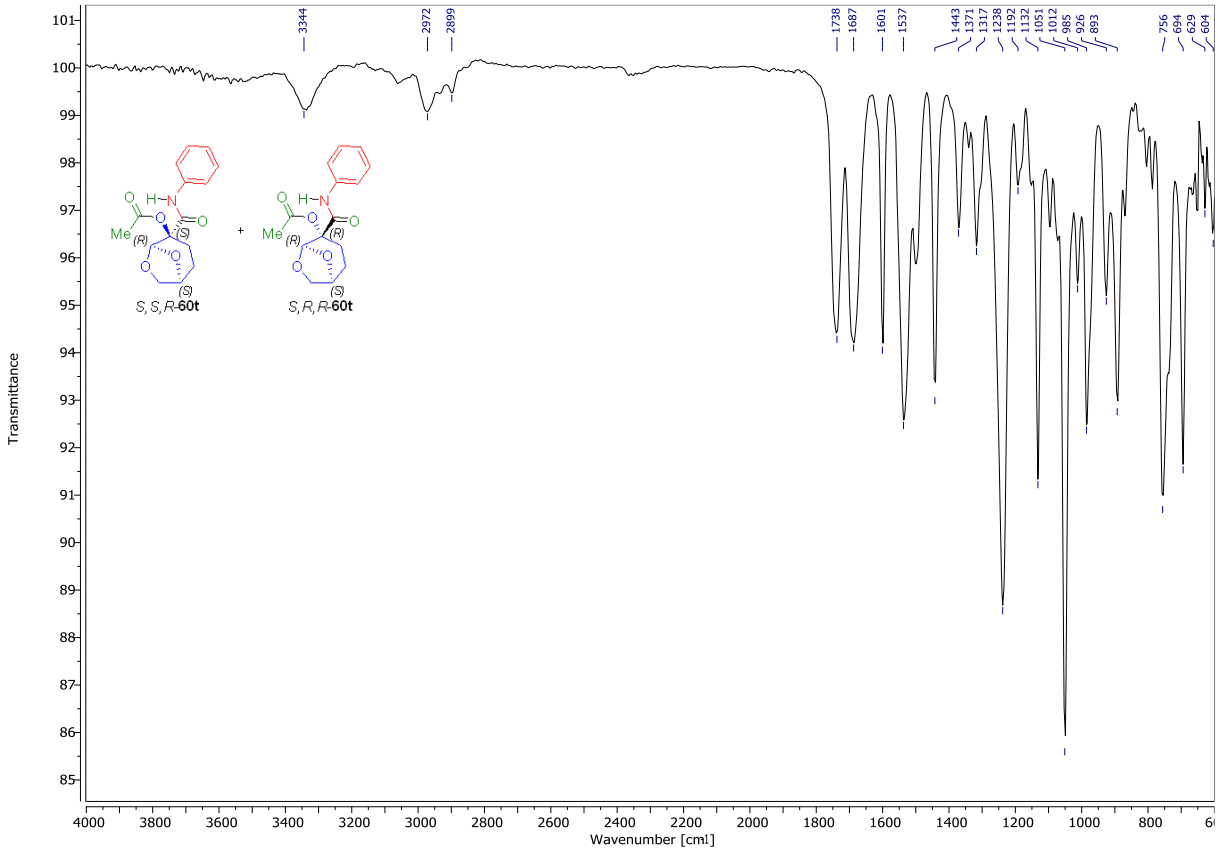
A1 100. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60s**.



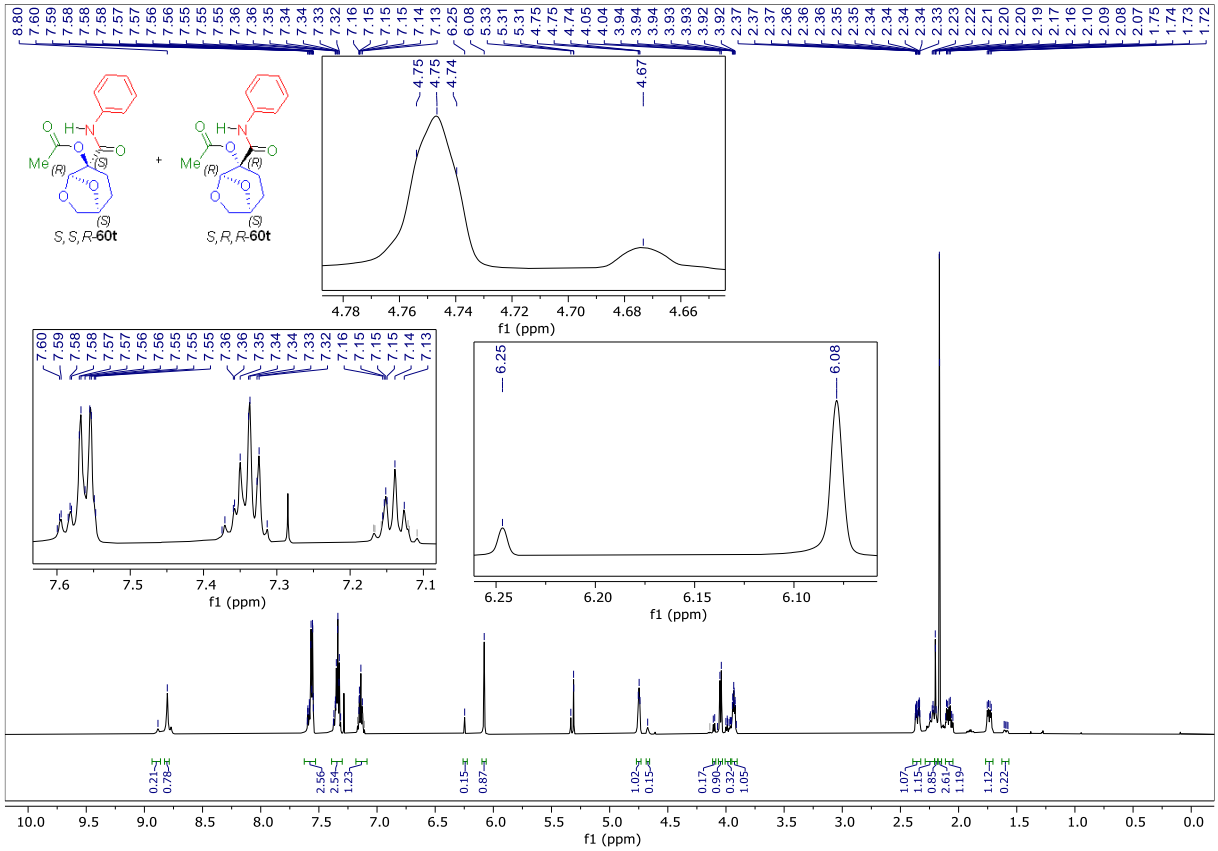
A1 101. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60s** e MS^2 $[M+H]^+$.



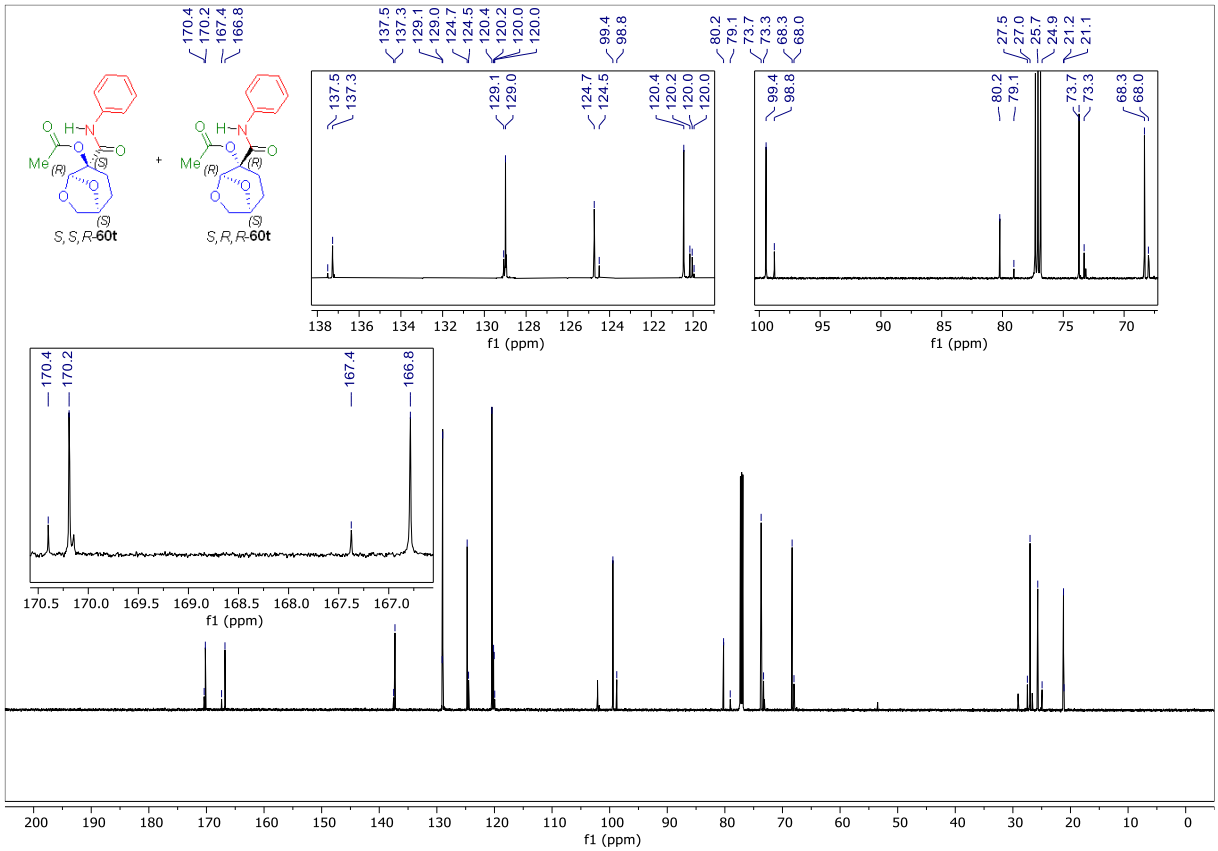
A1 102. Cromatograma do composto **60t**, usando detecção UV a 254 nm.



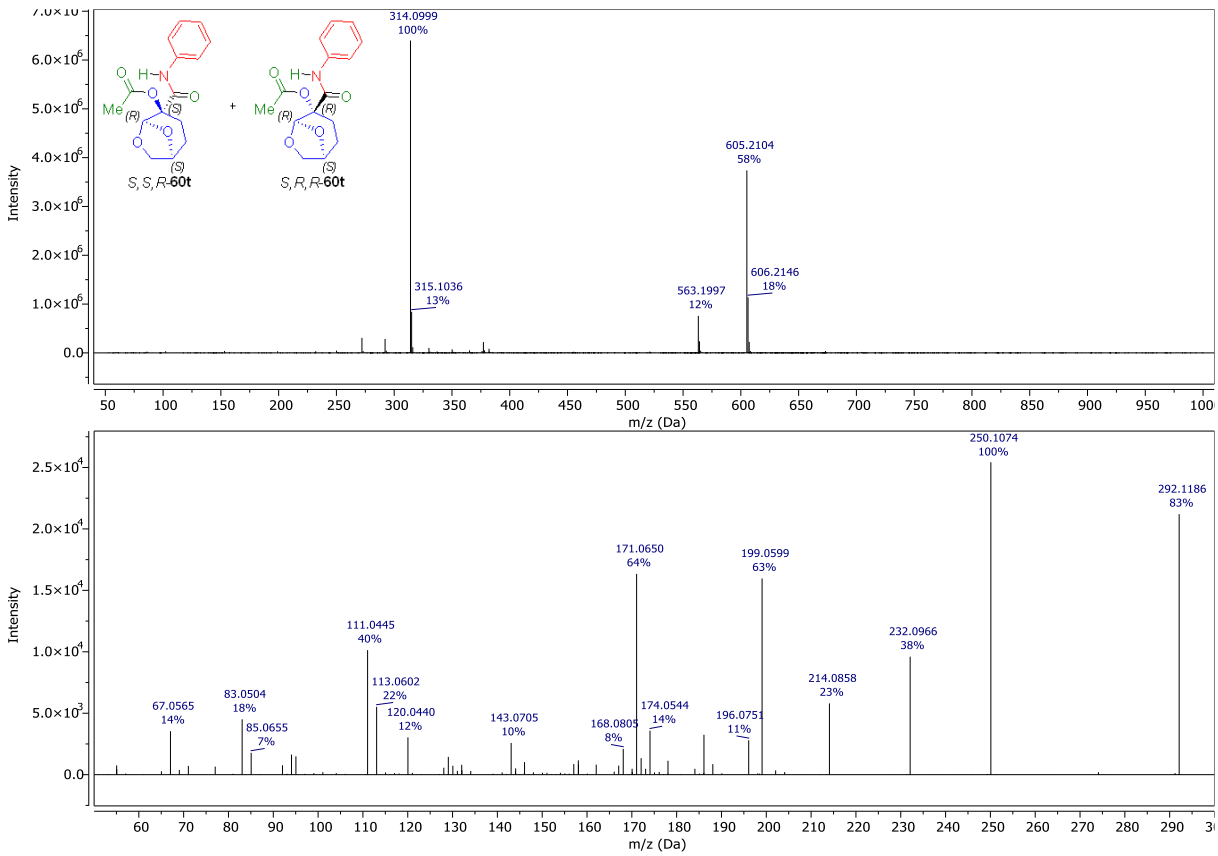
A1 103. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60t**.



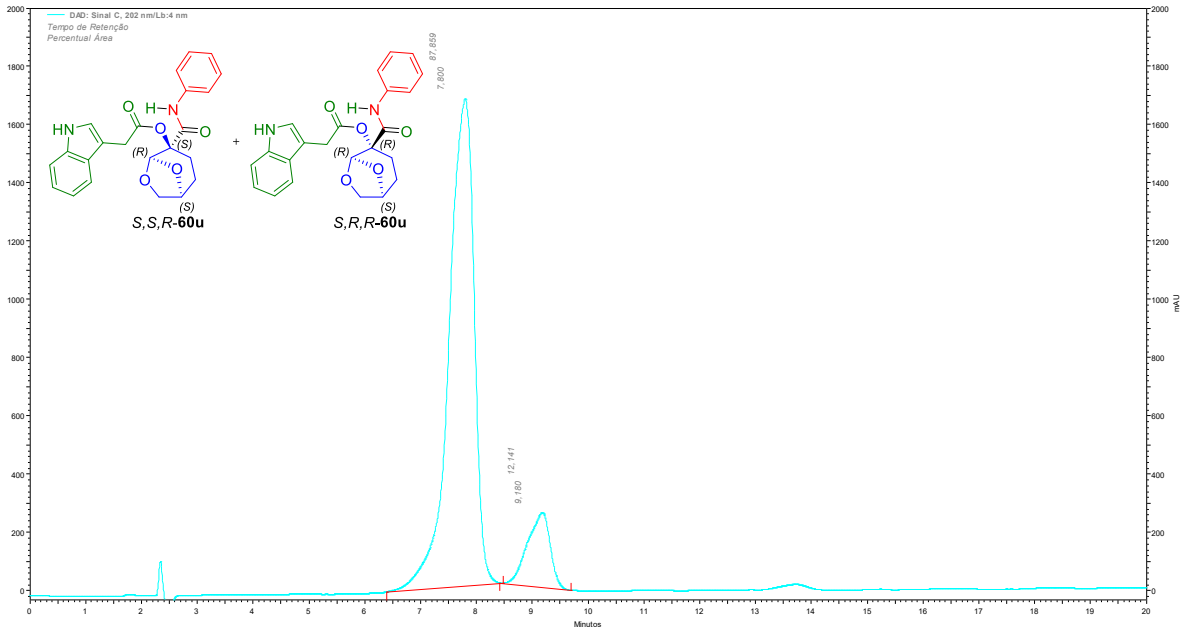
A1 104. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60t**.



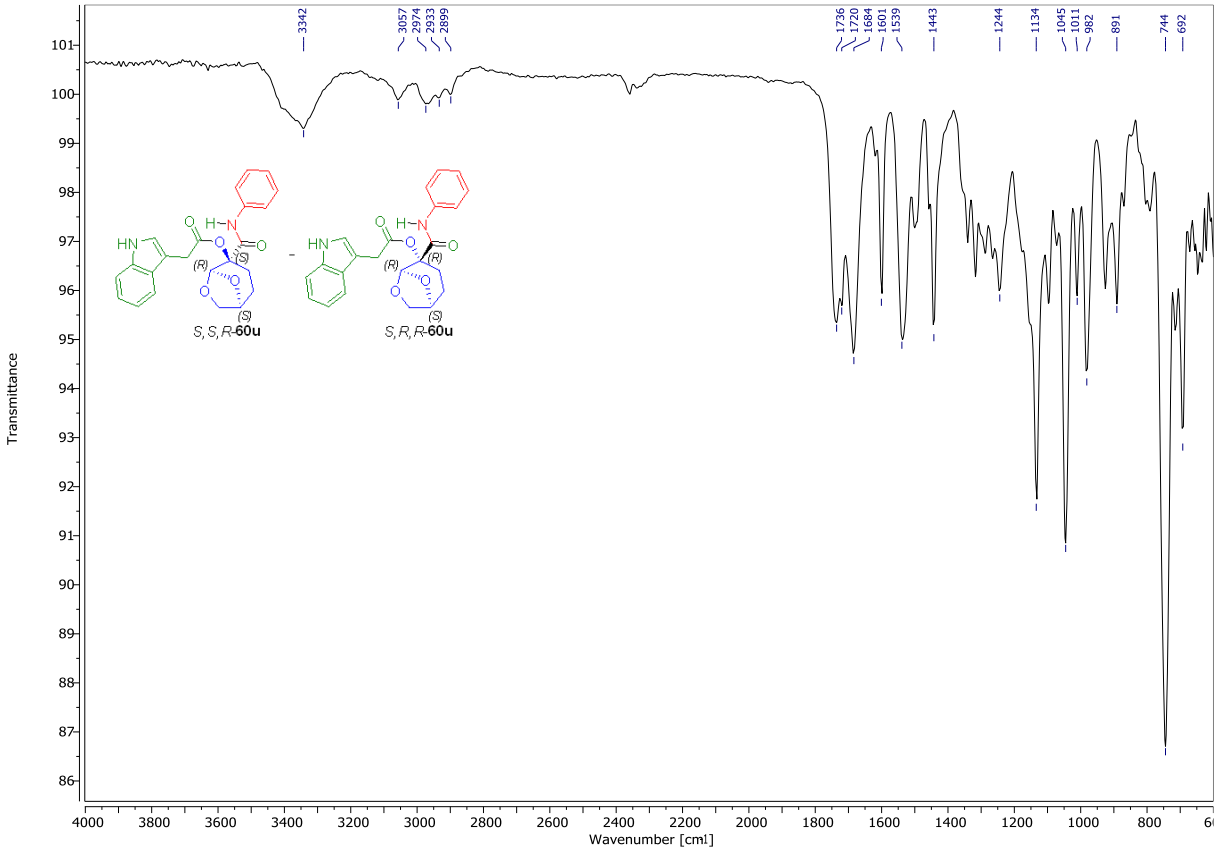
A1 105. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60t**.



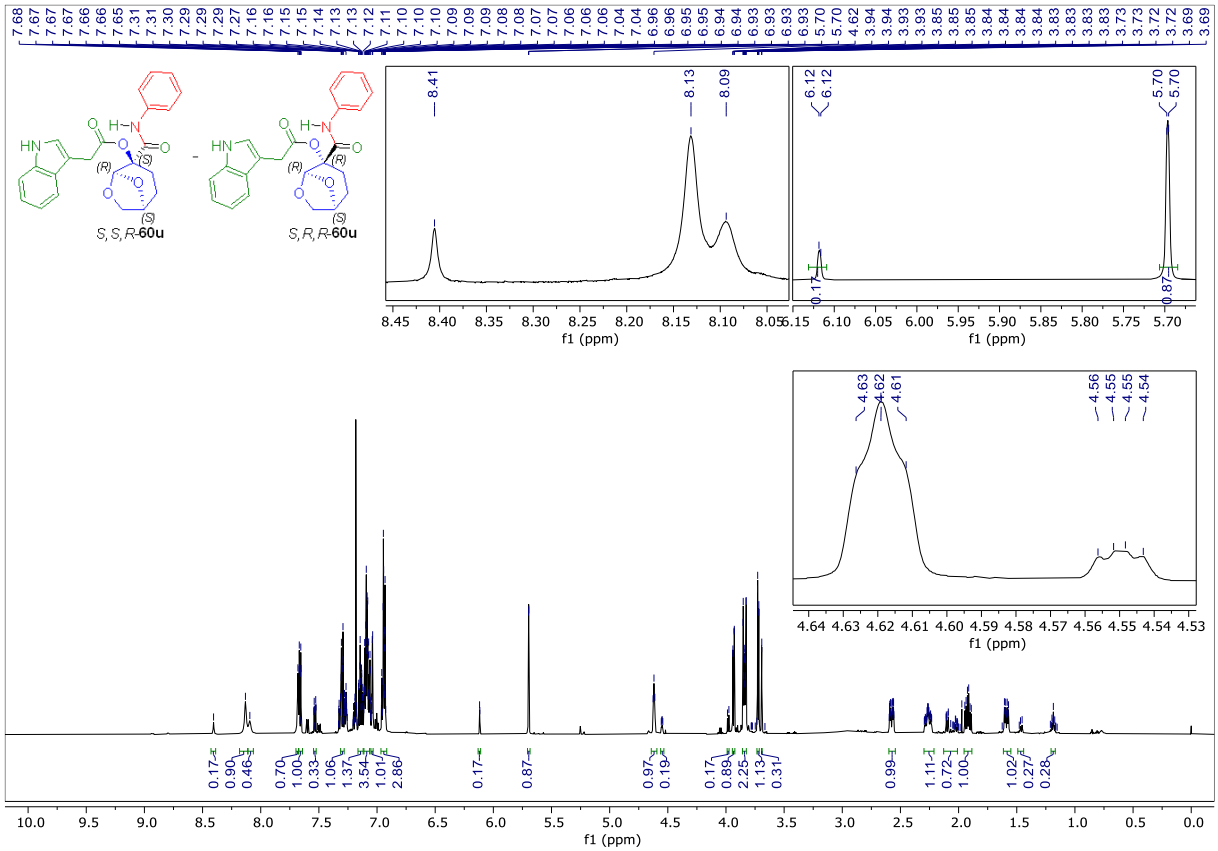
A1 106. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60t** e MS^2 $[M+H]^+$.



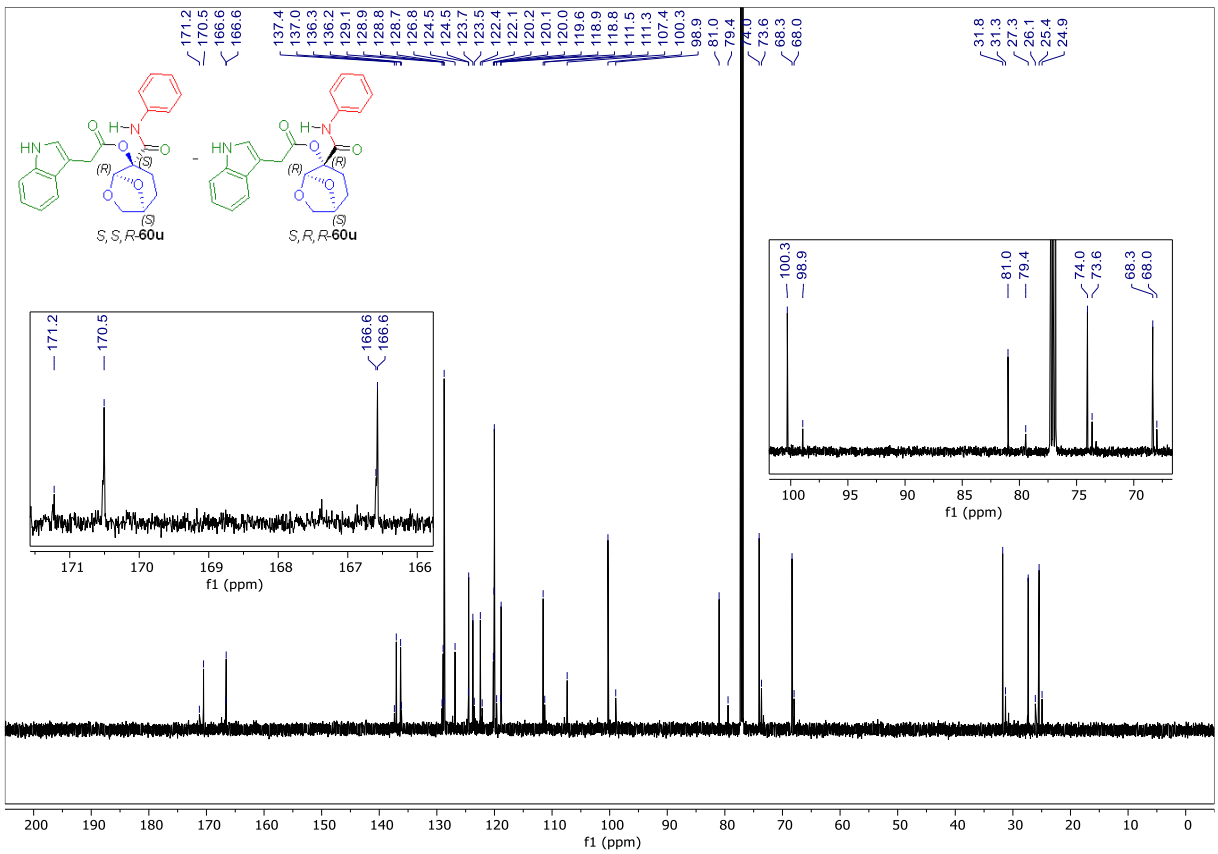
A1 107. Cromatograma do composto **60u**, usando detecção UV a 202 nm.



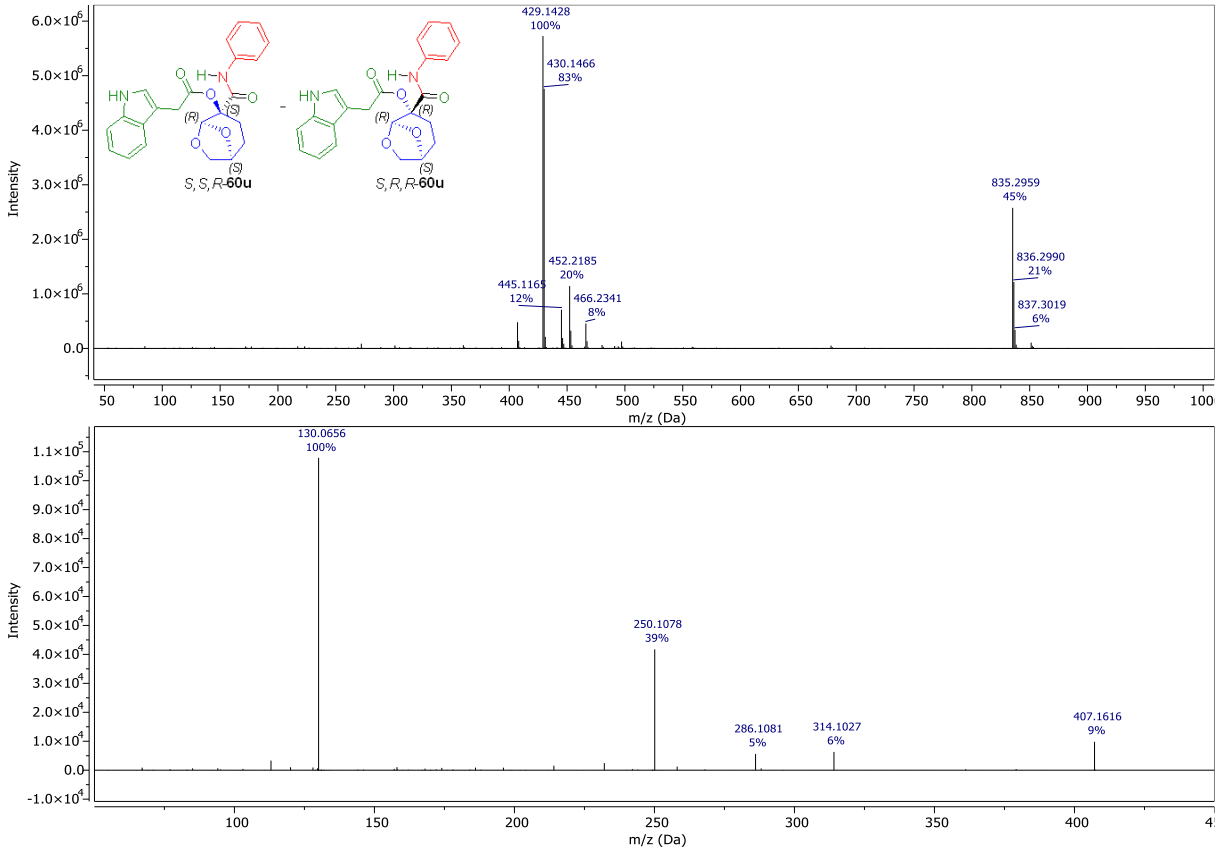
A1 108. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60u**.



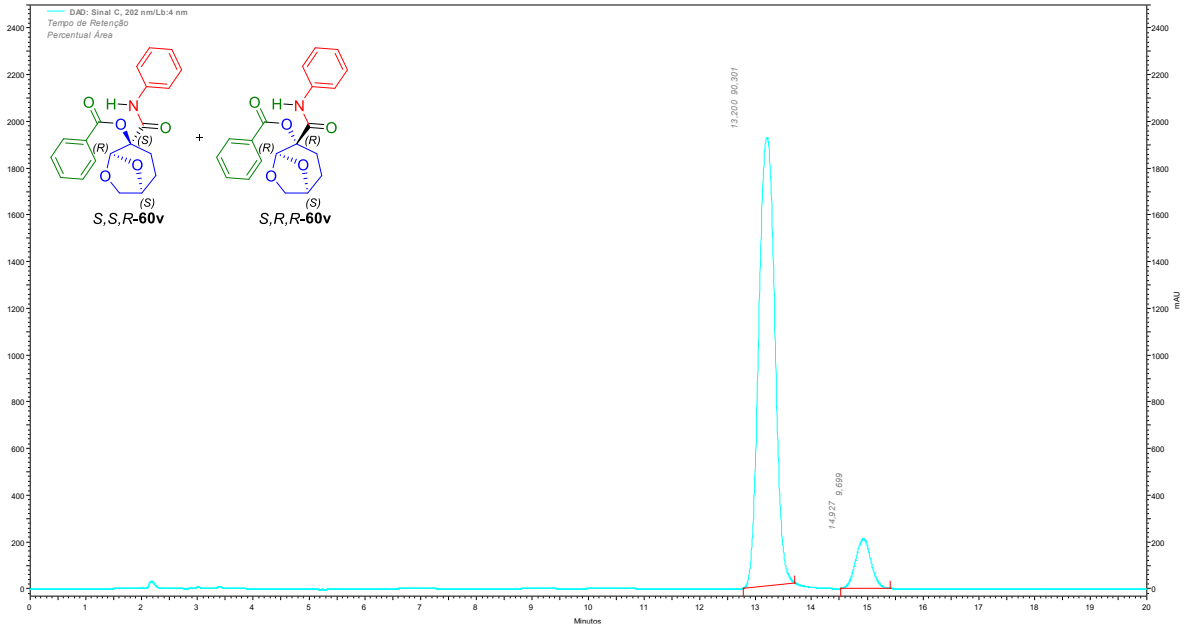
A1 109. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60u**.



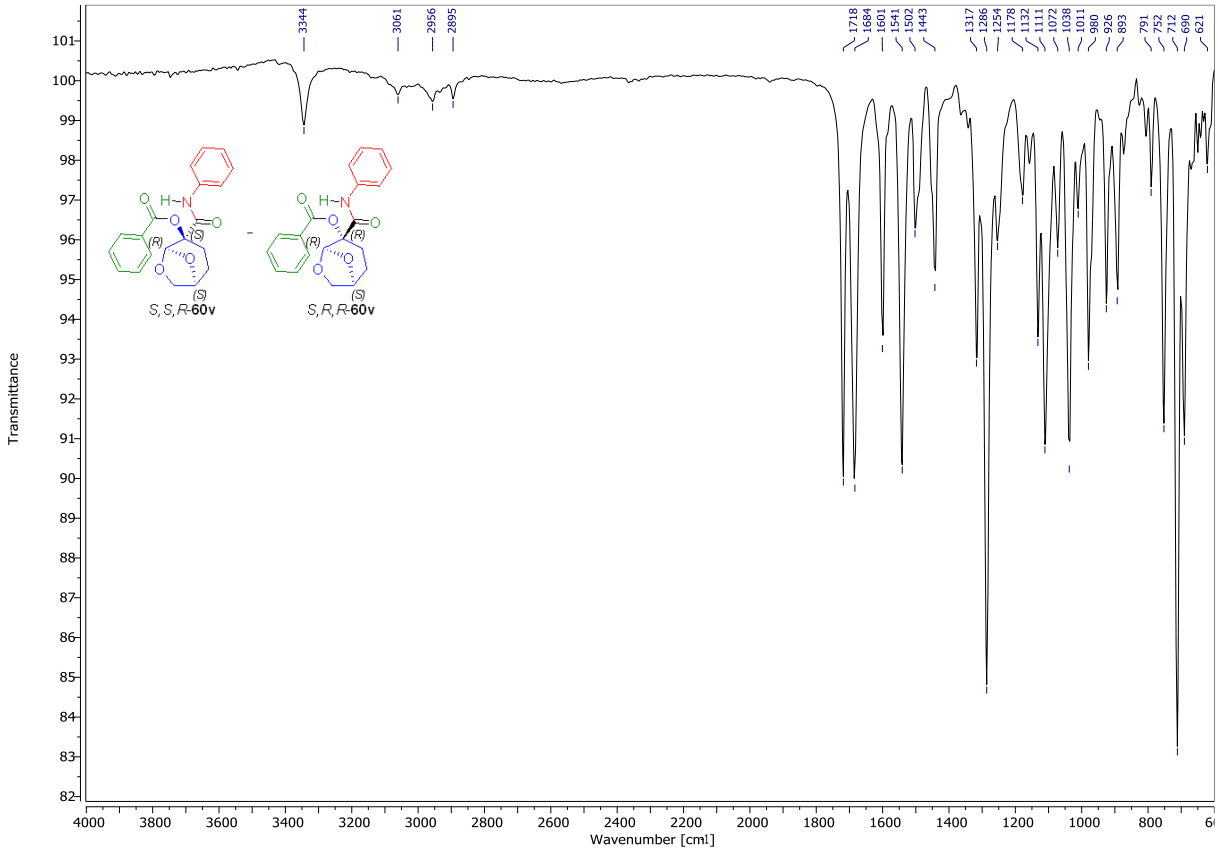
A1 110. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60u**.



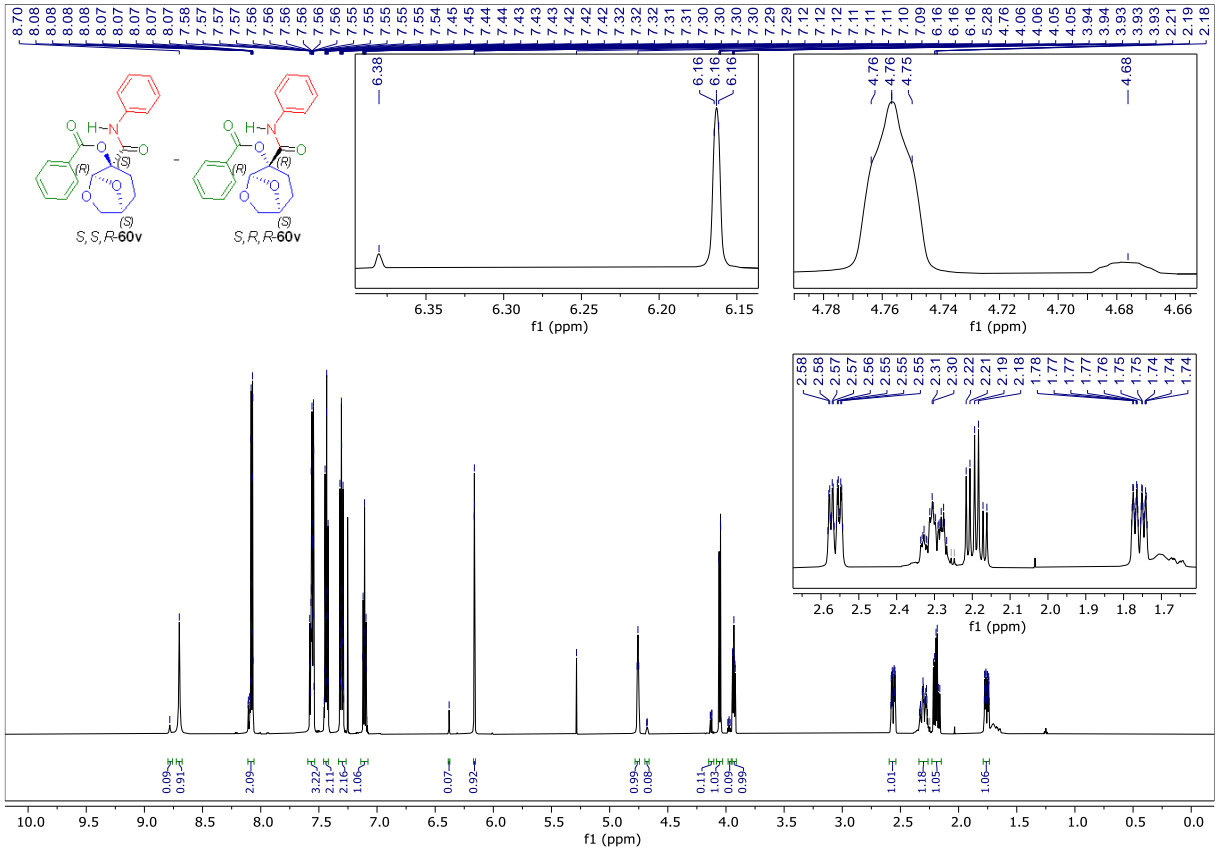
A1 111. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60u** e MS^2 $[M+H]^+$.



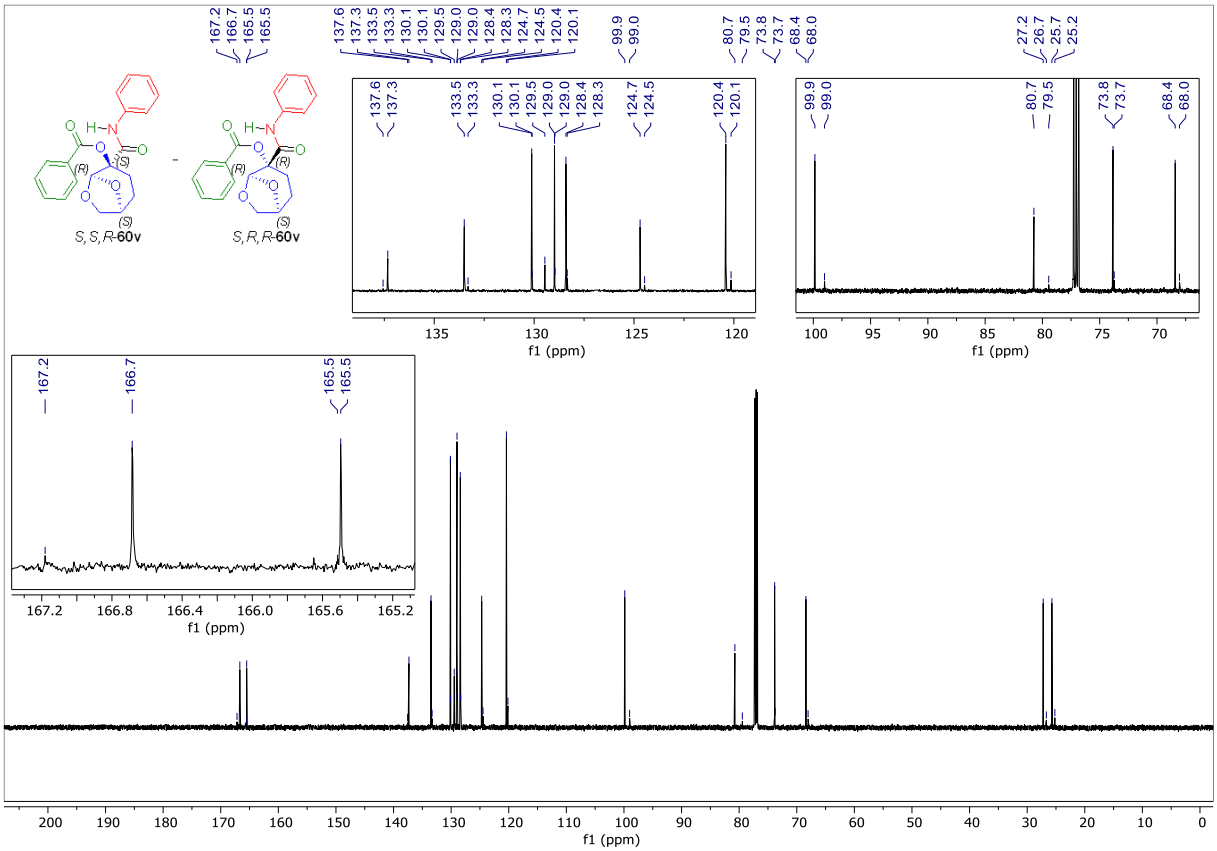
A1 112. Cromatograma do composto **60v**, usando detecção UV a 202 nm.



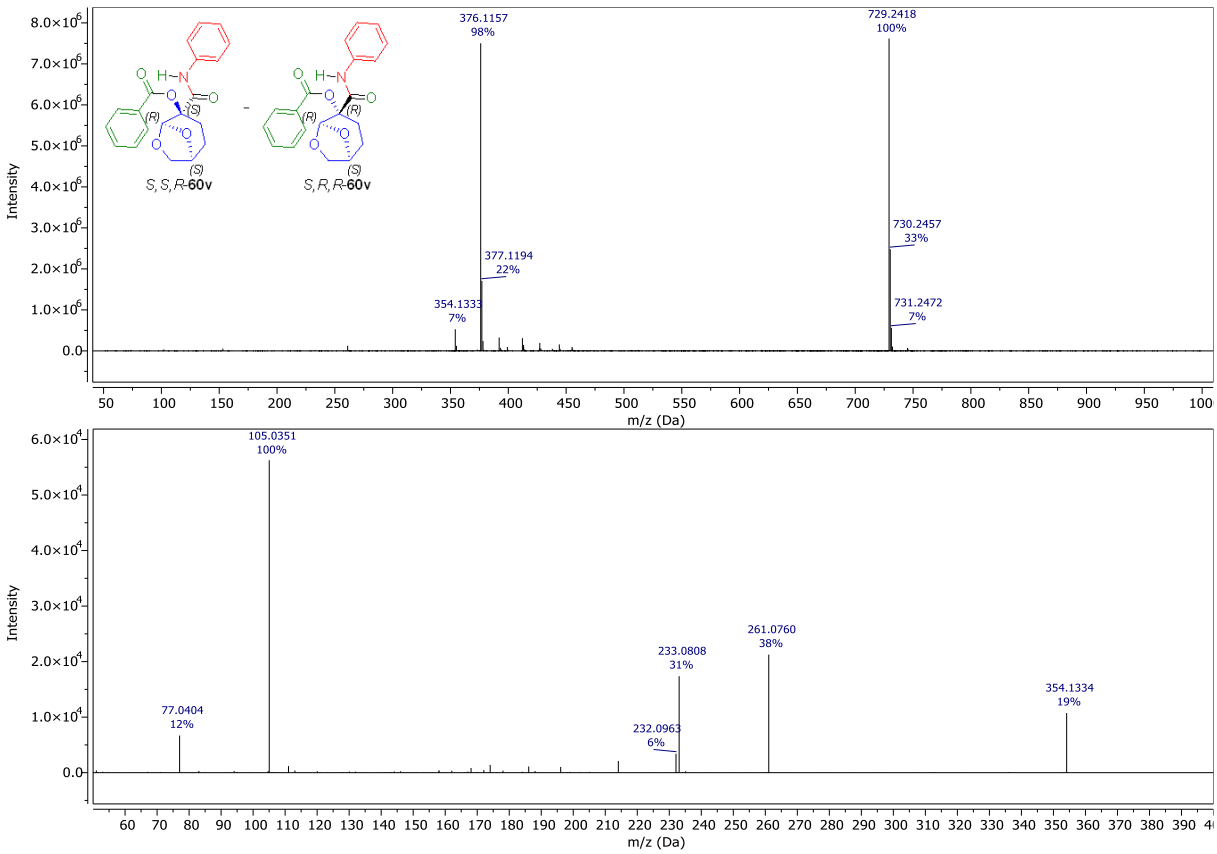
A1 113. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60v**.



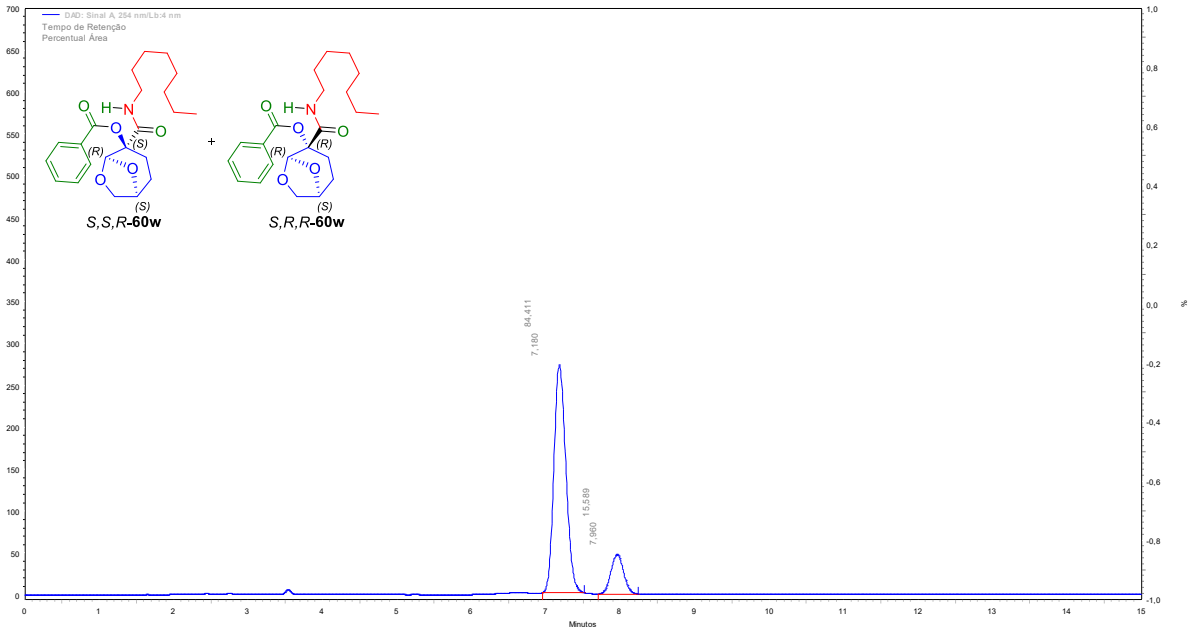
A1 114. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60v**.



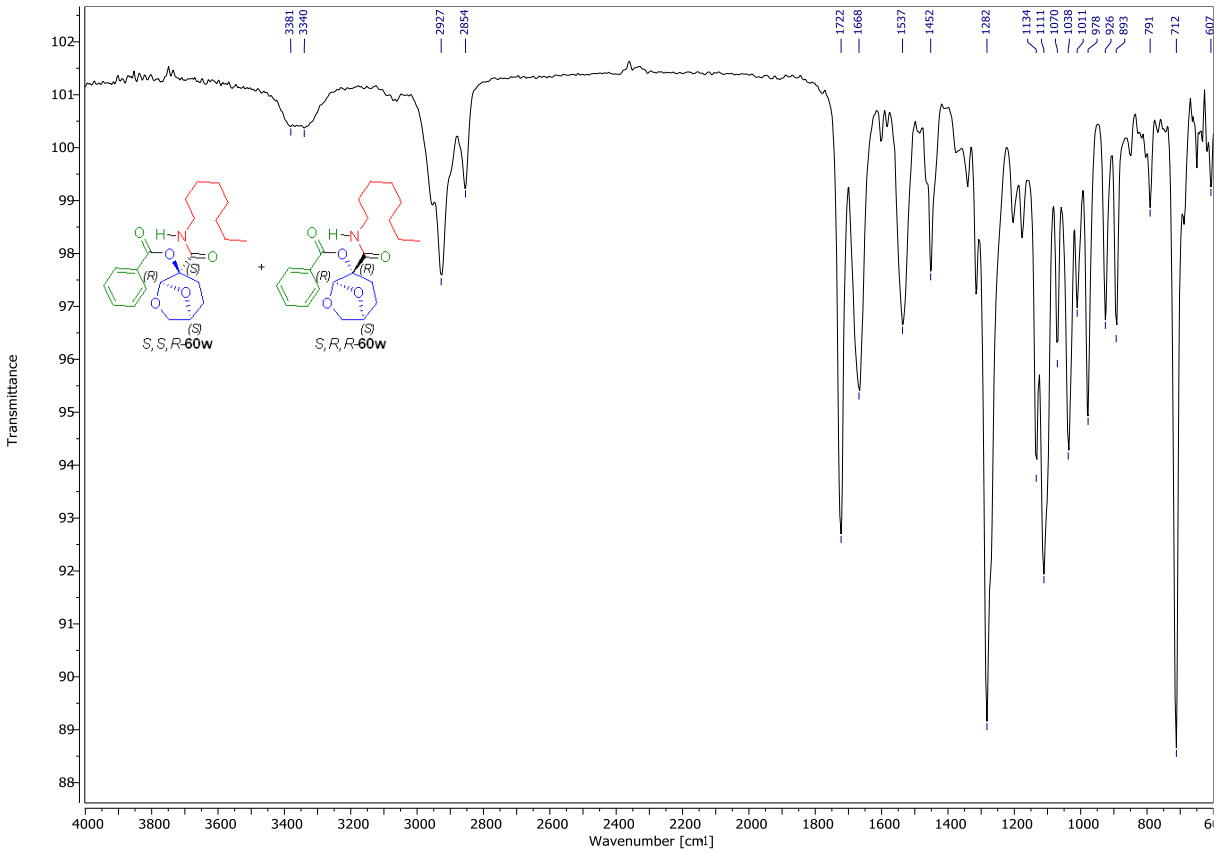
A1 115. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60v**.



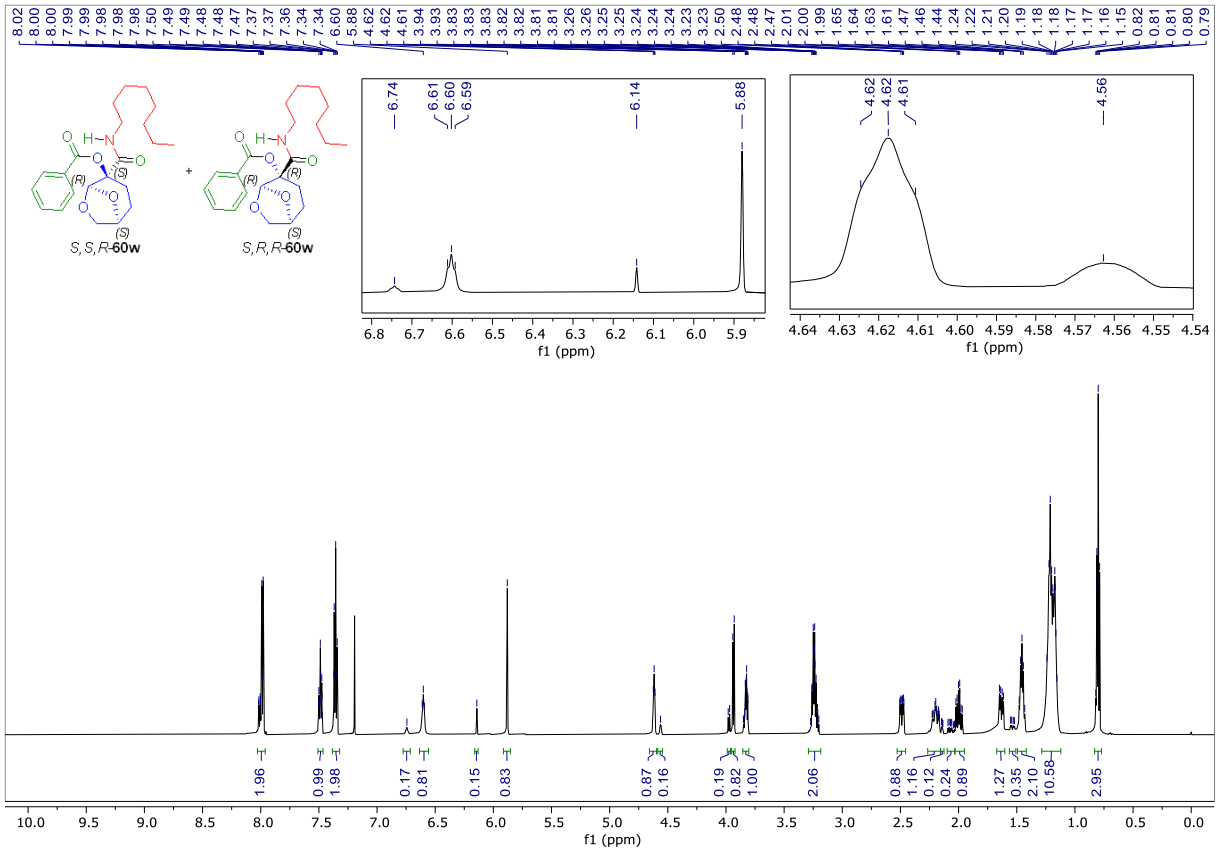
A1 116. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60v** e MS^2 $[M+H]^+$.



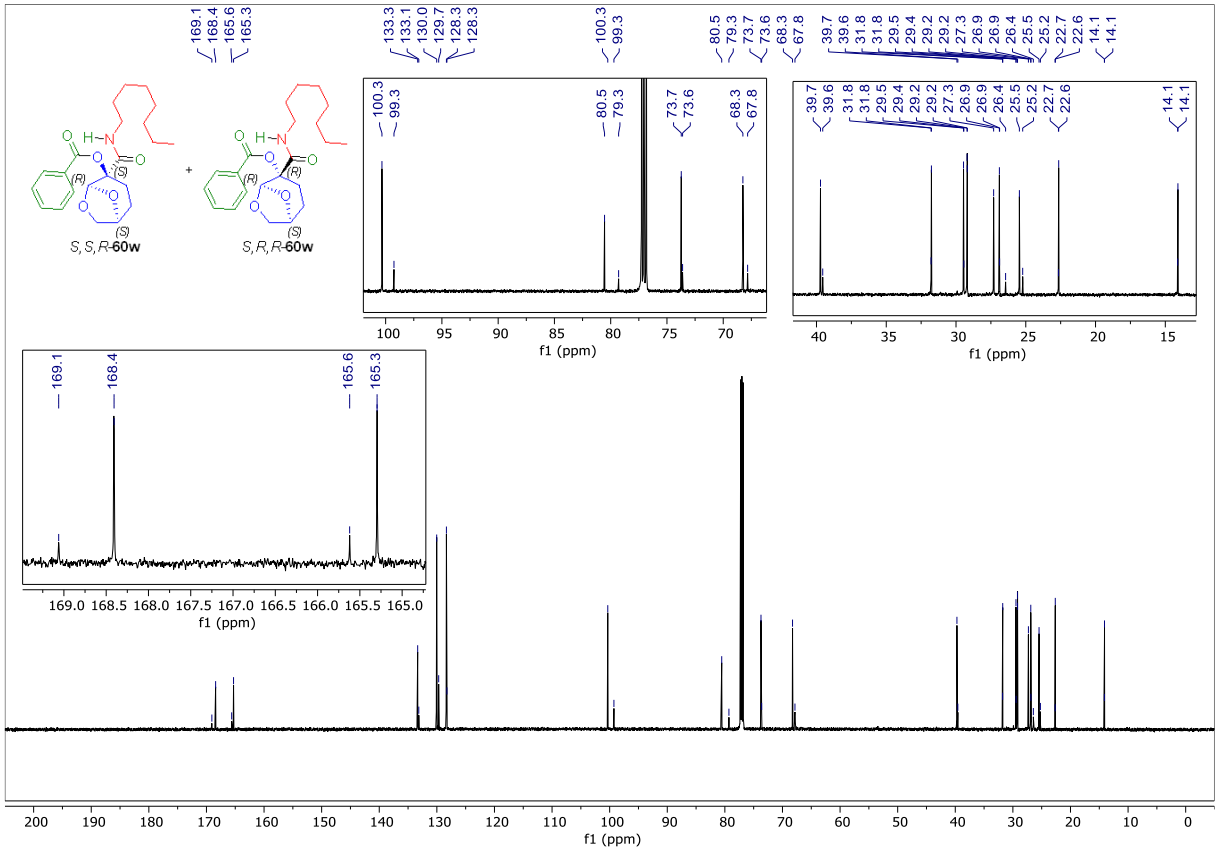
A1 117. Cromatograma do composto **60w**, usando detecção UV a 254 nm.



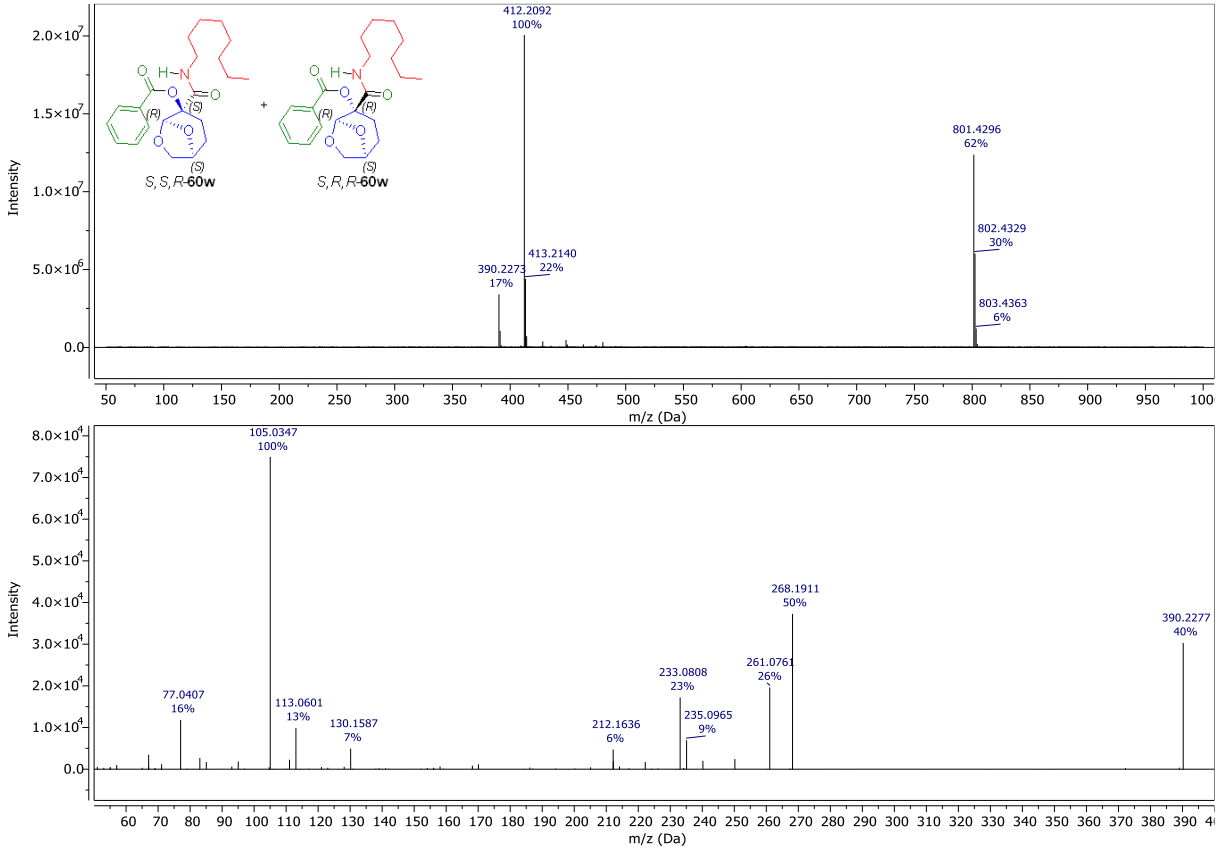
A1 118. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60w**.



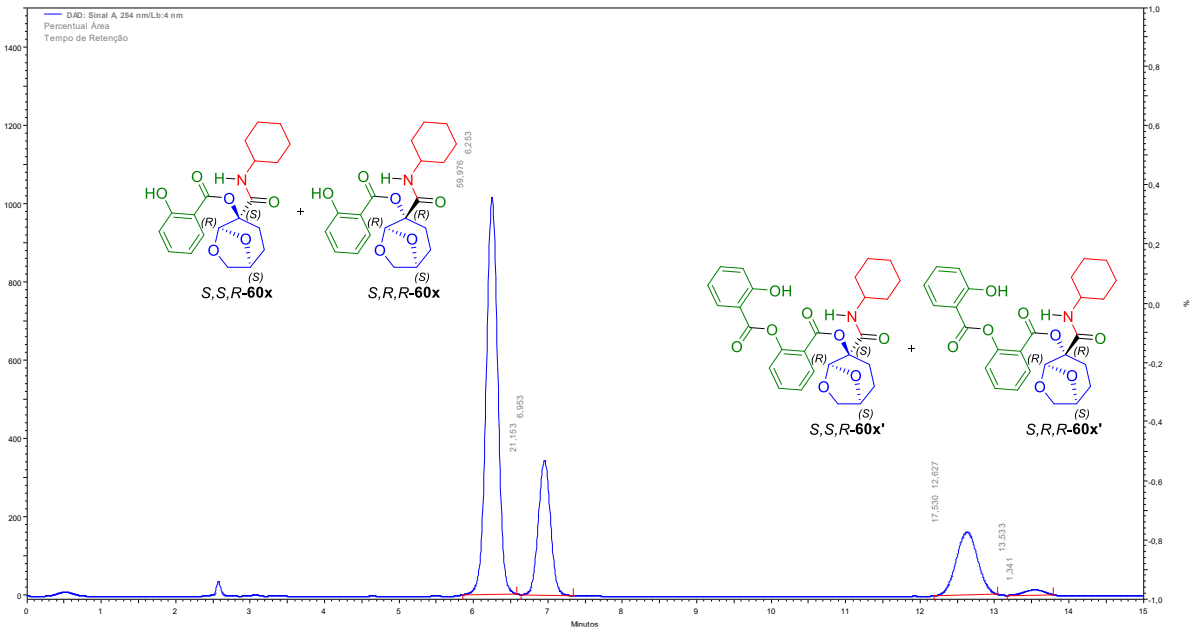
A1 119. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60w**.



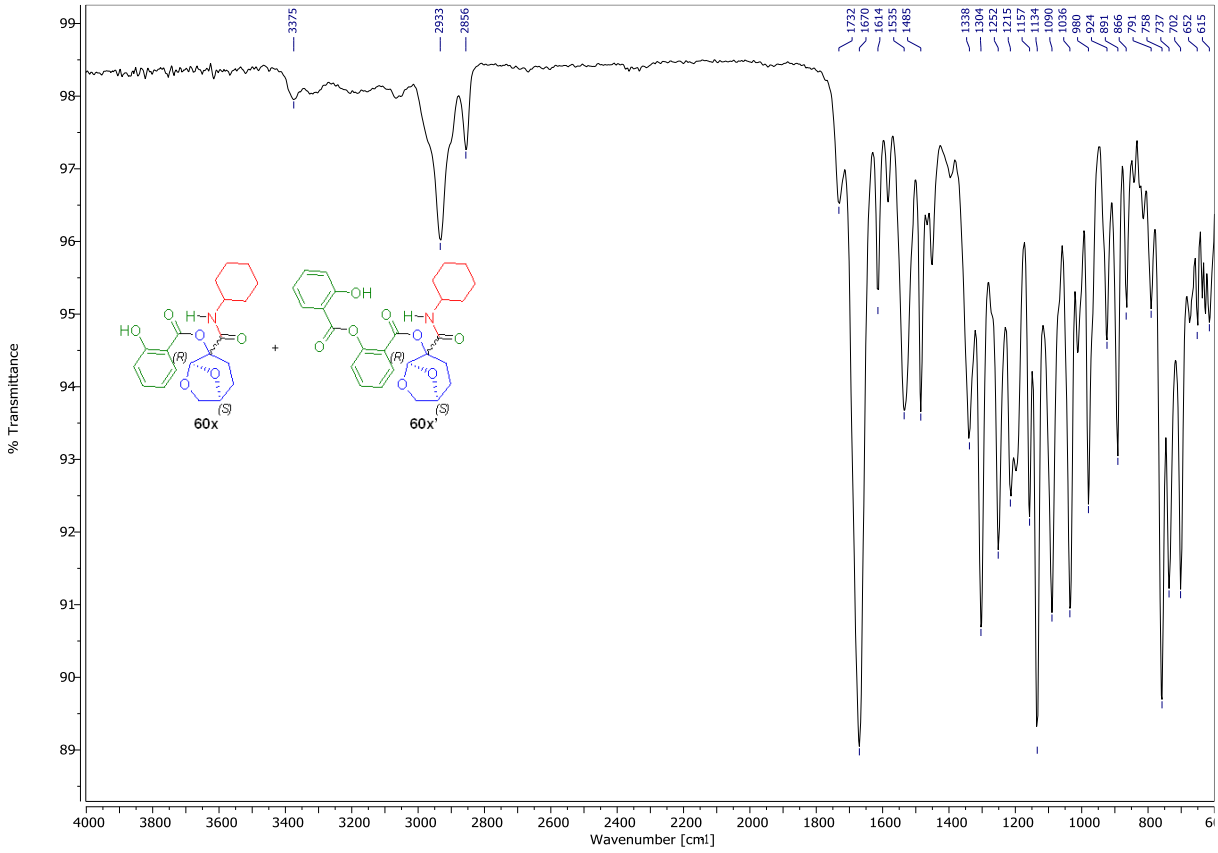
A1 120. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60w**.



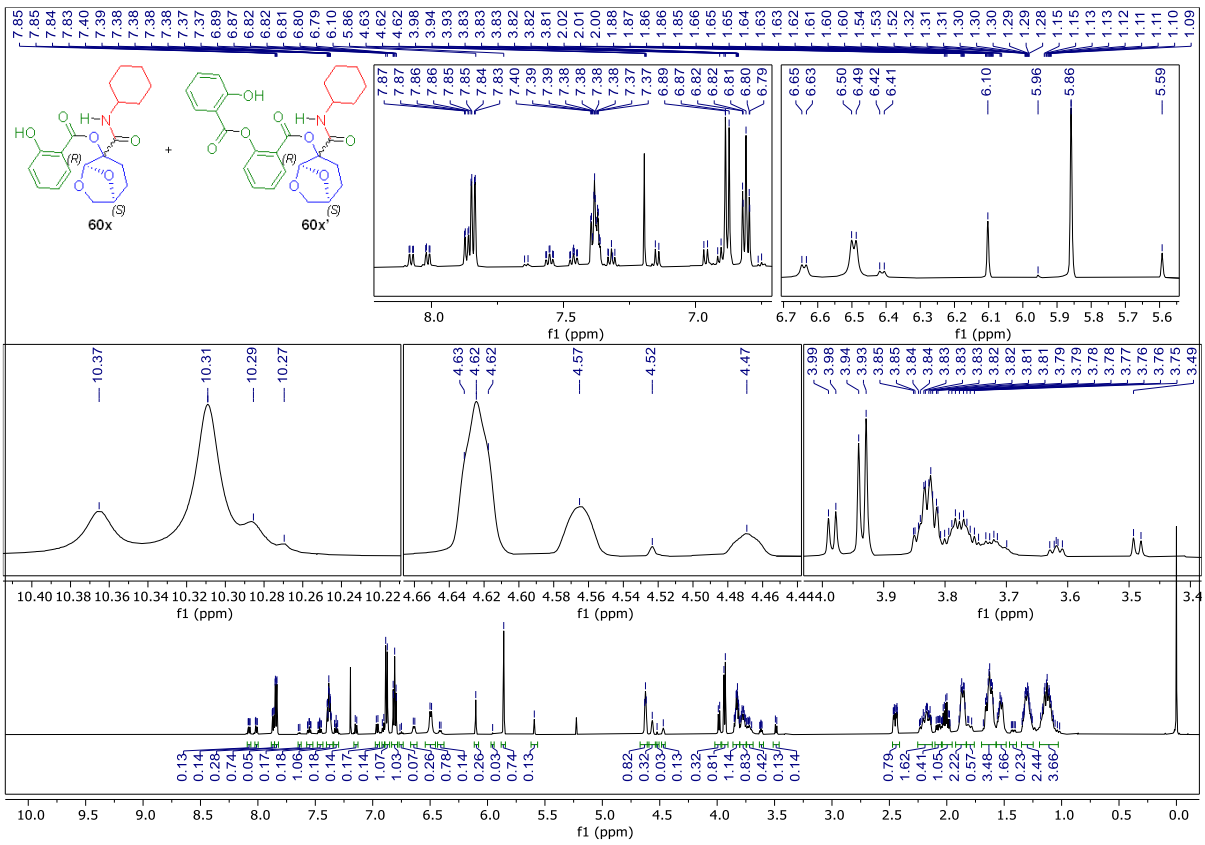
A1 121. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60w** e MS^2 $[M+H]^+$.



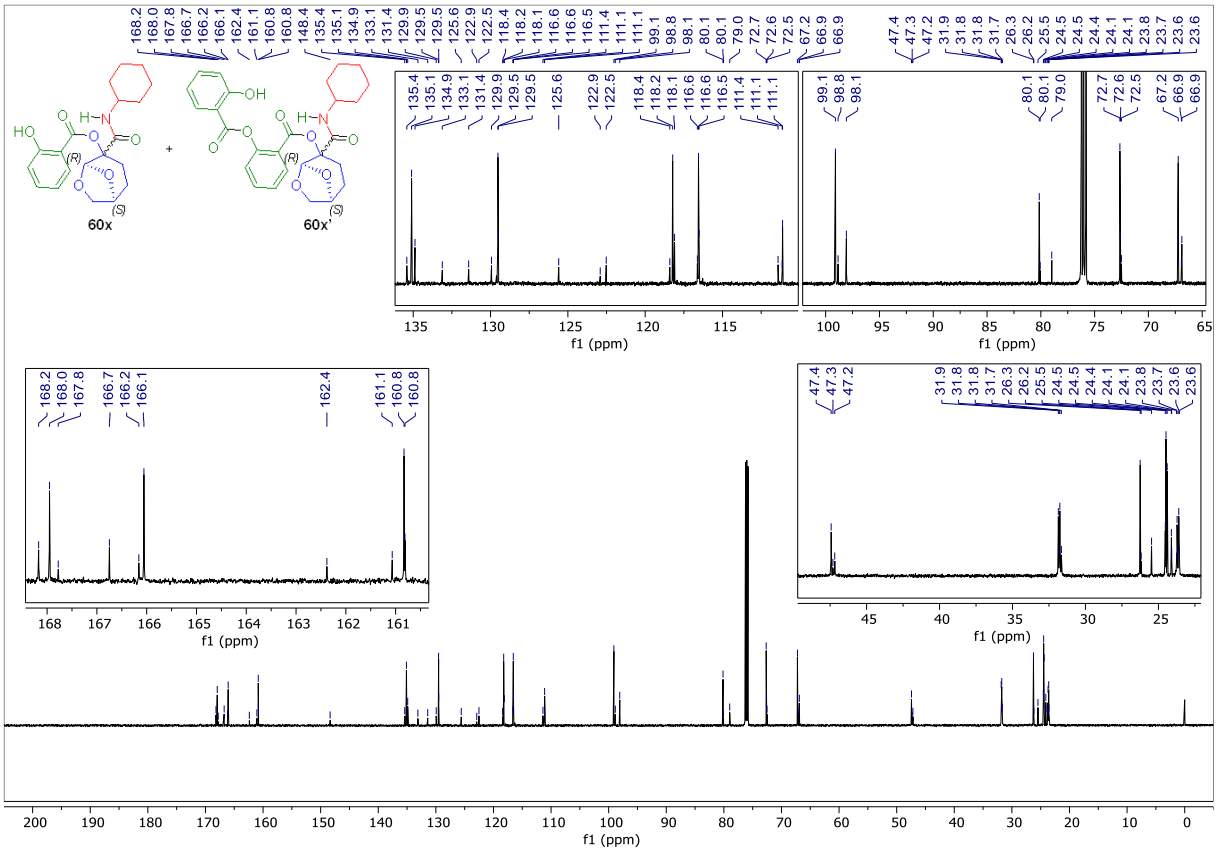
A1 122. Cromatograma dos compostos **60x** e **60x'**, usando detecção UV a 254 nm.



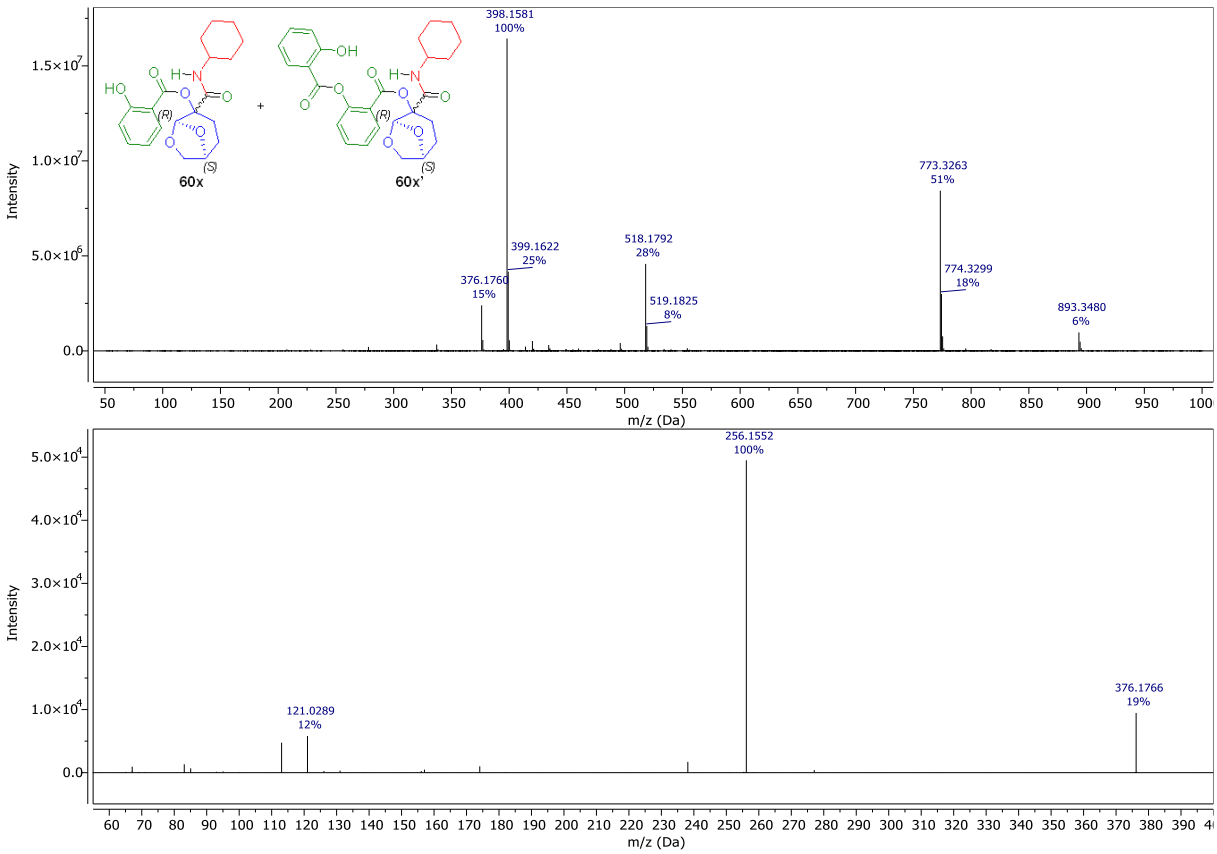
A1 123. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **60x** e **60x'**.



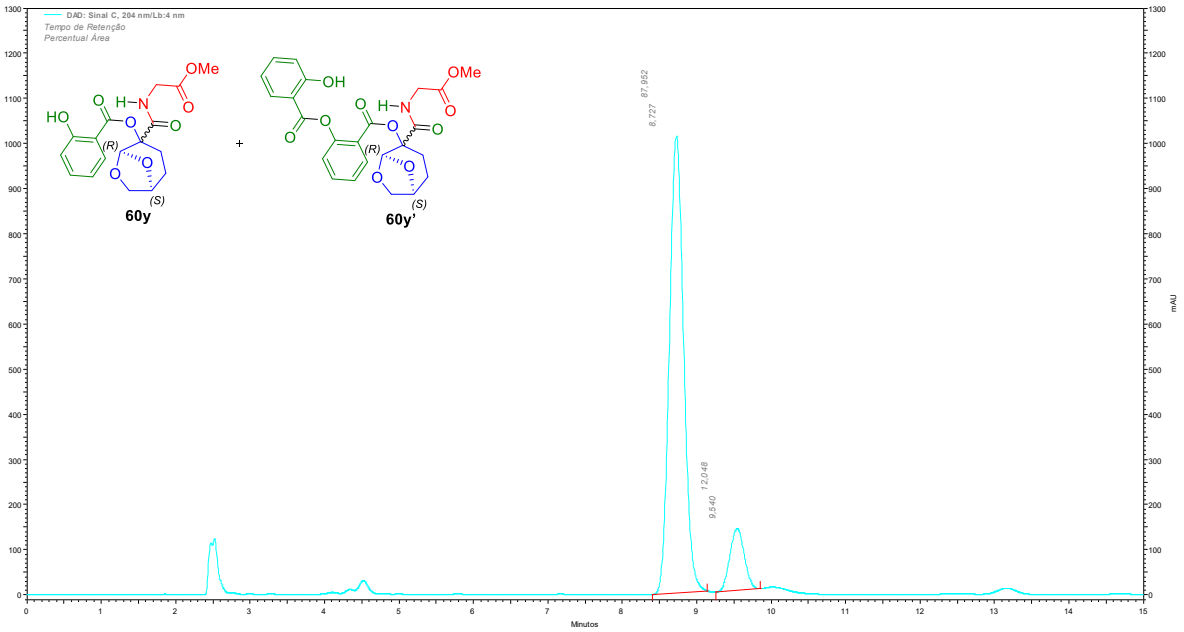
A1 124. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **60x** e **60x'**.



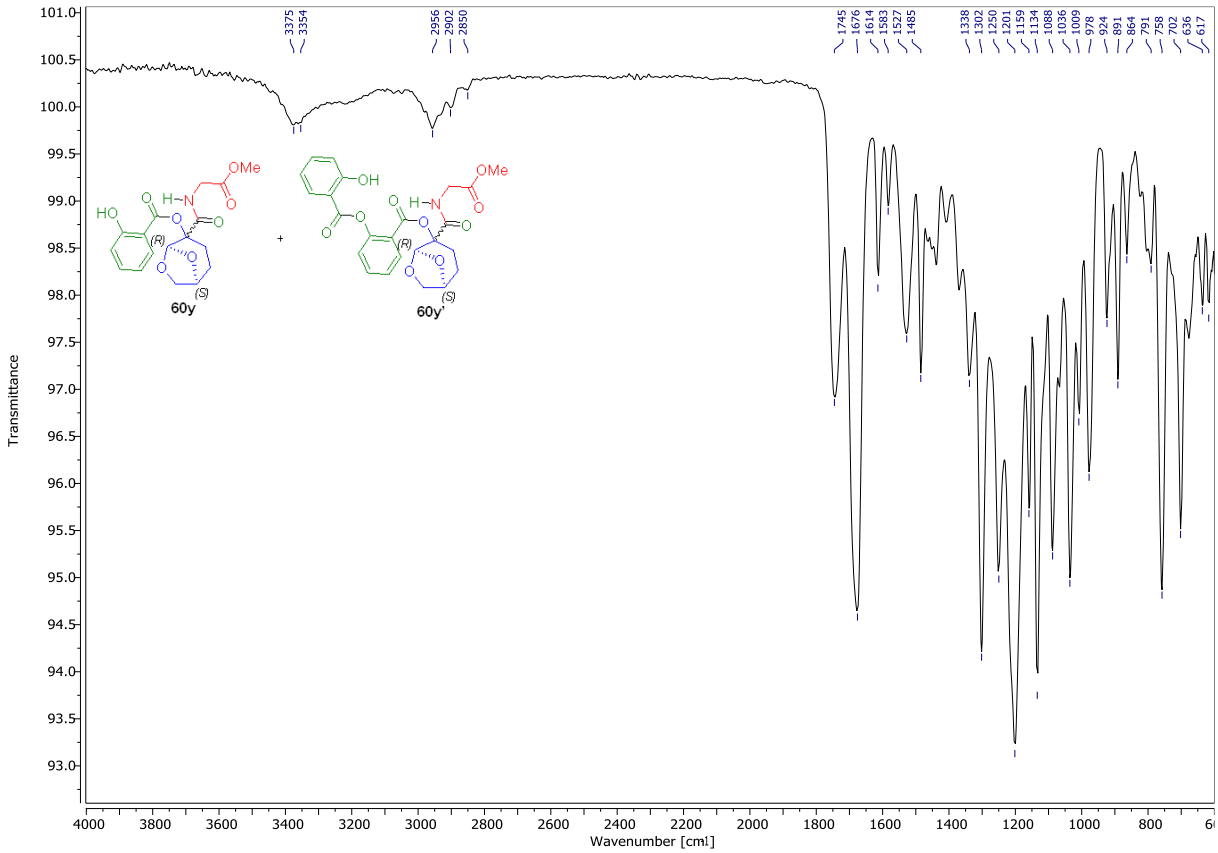
A1 125. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **60x** e **60x'**.



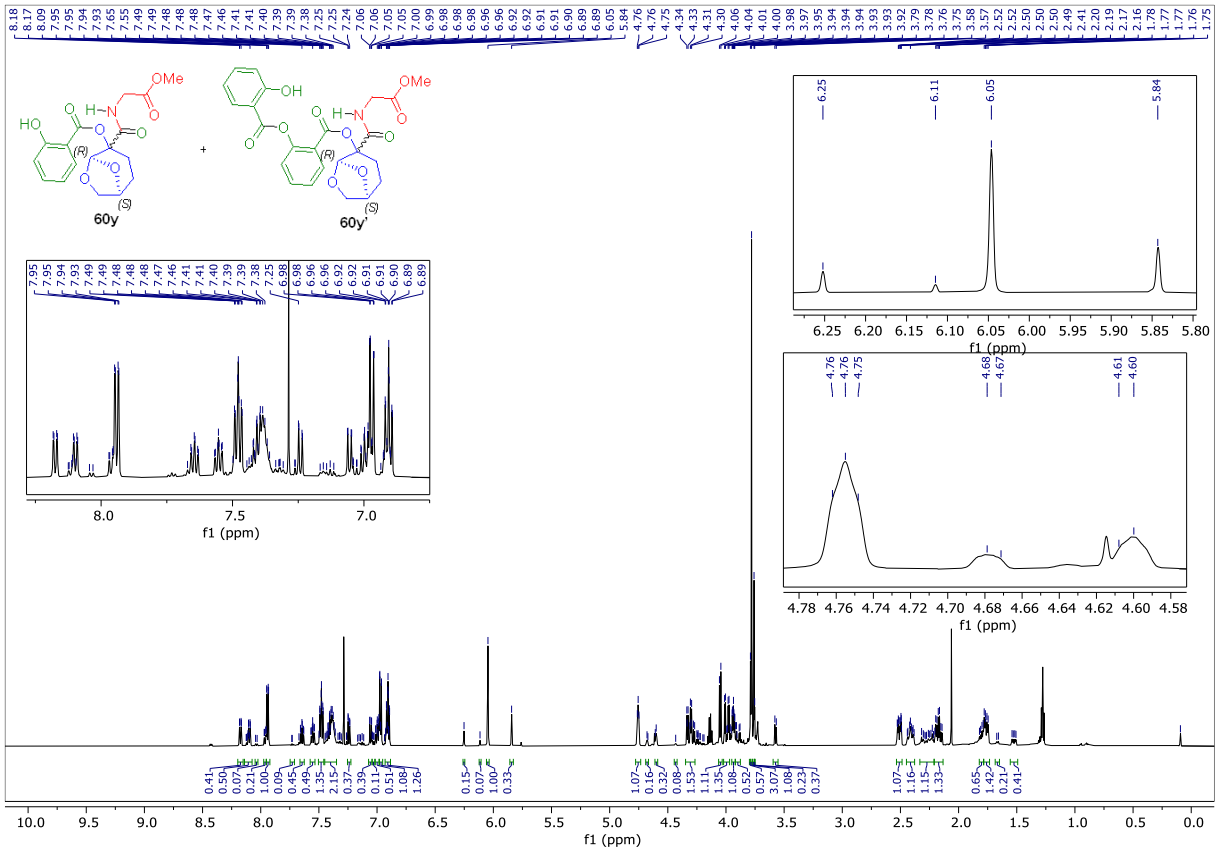
A1 126. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **60x** e **60x'**e MS^2 $[M+H]^+$.



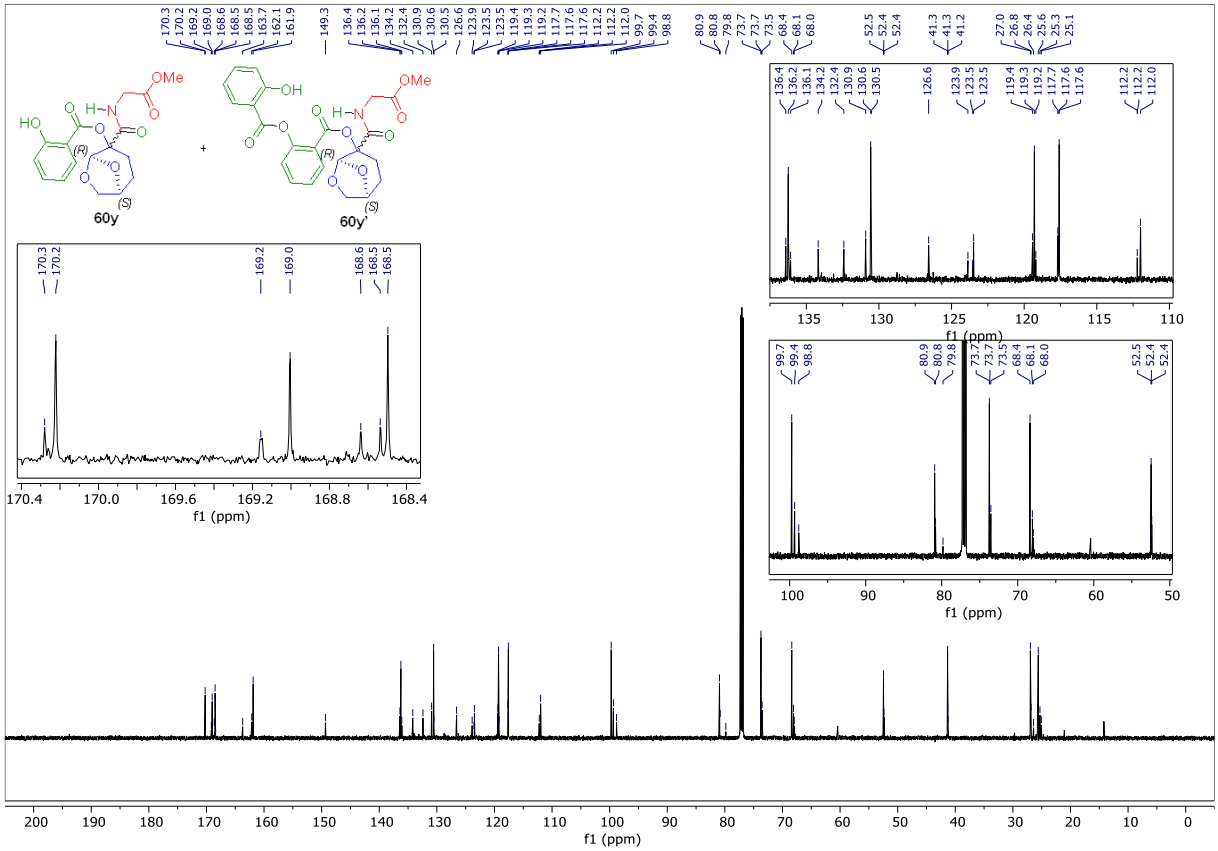
A1 127. Cromatograma dos compostos **60y** e **60y'**, usando detecção UV a 254 nm.



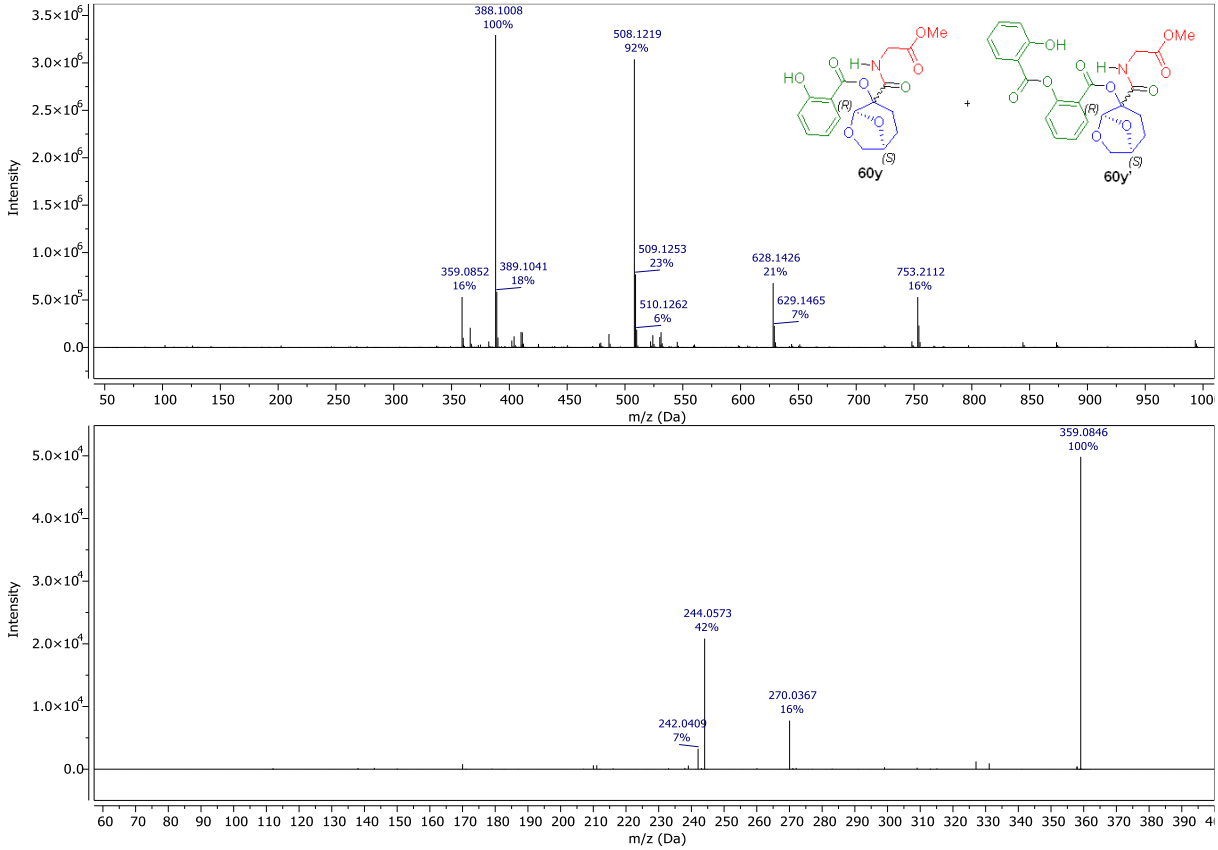
A1 128. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **60y** e **60y'**.



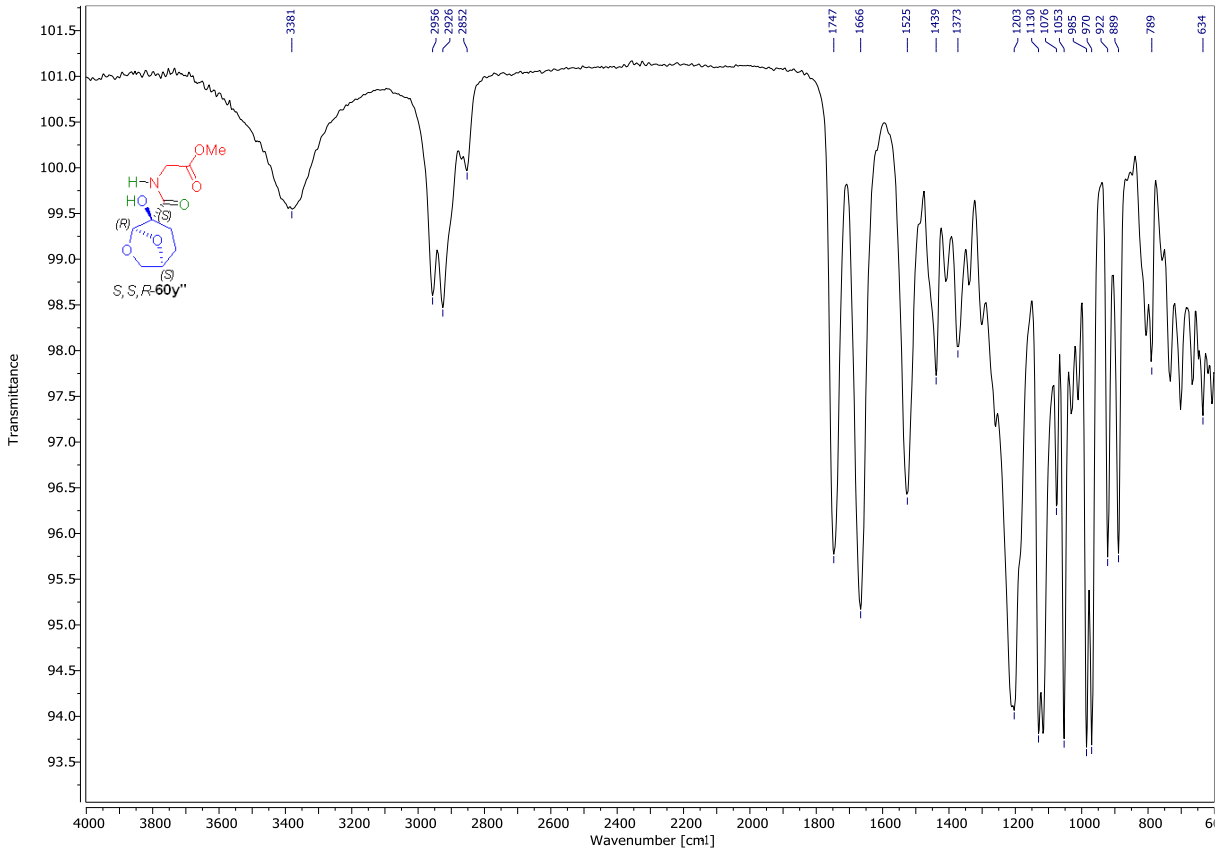
A1 129. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **60y** e **60y'**.



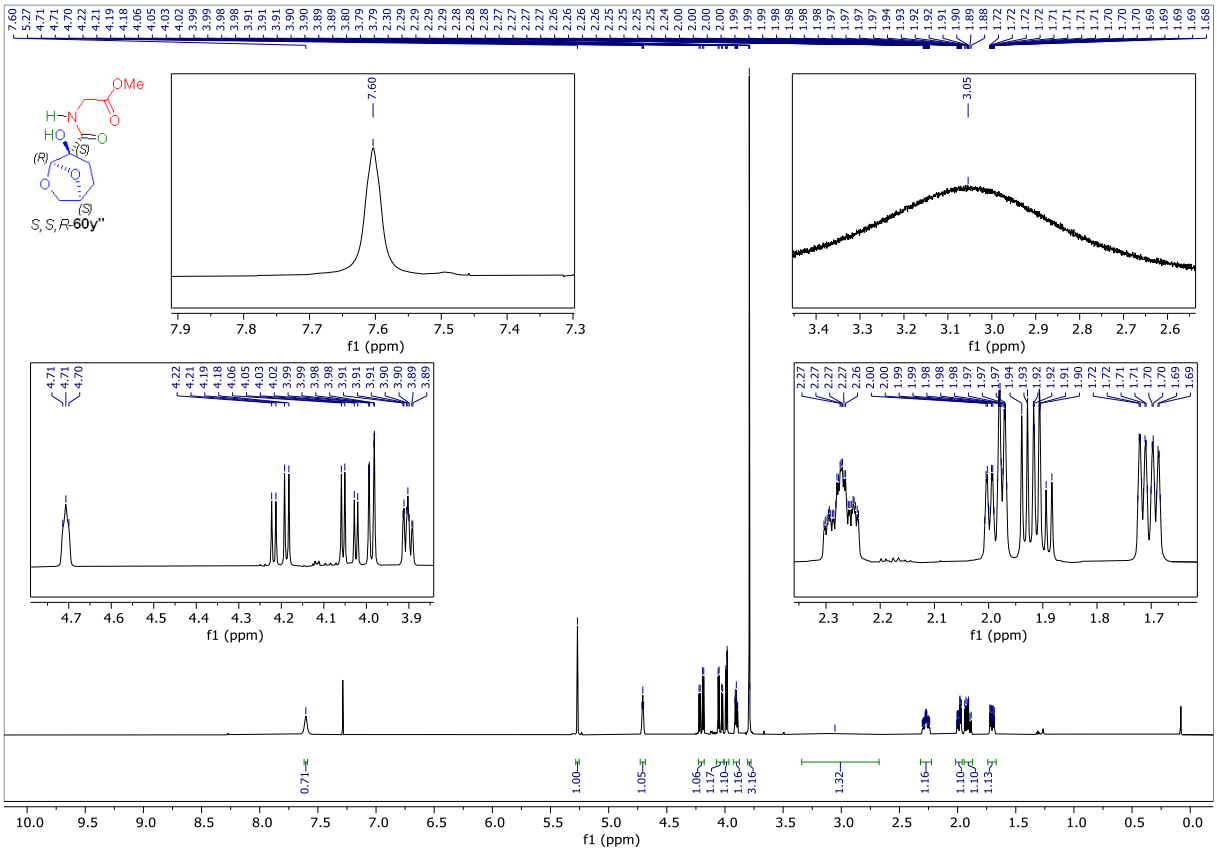
A1 130. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **60y** e **60y'**.



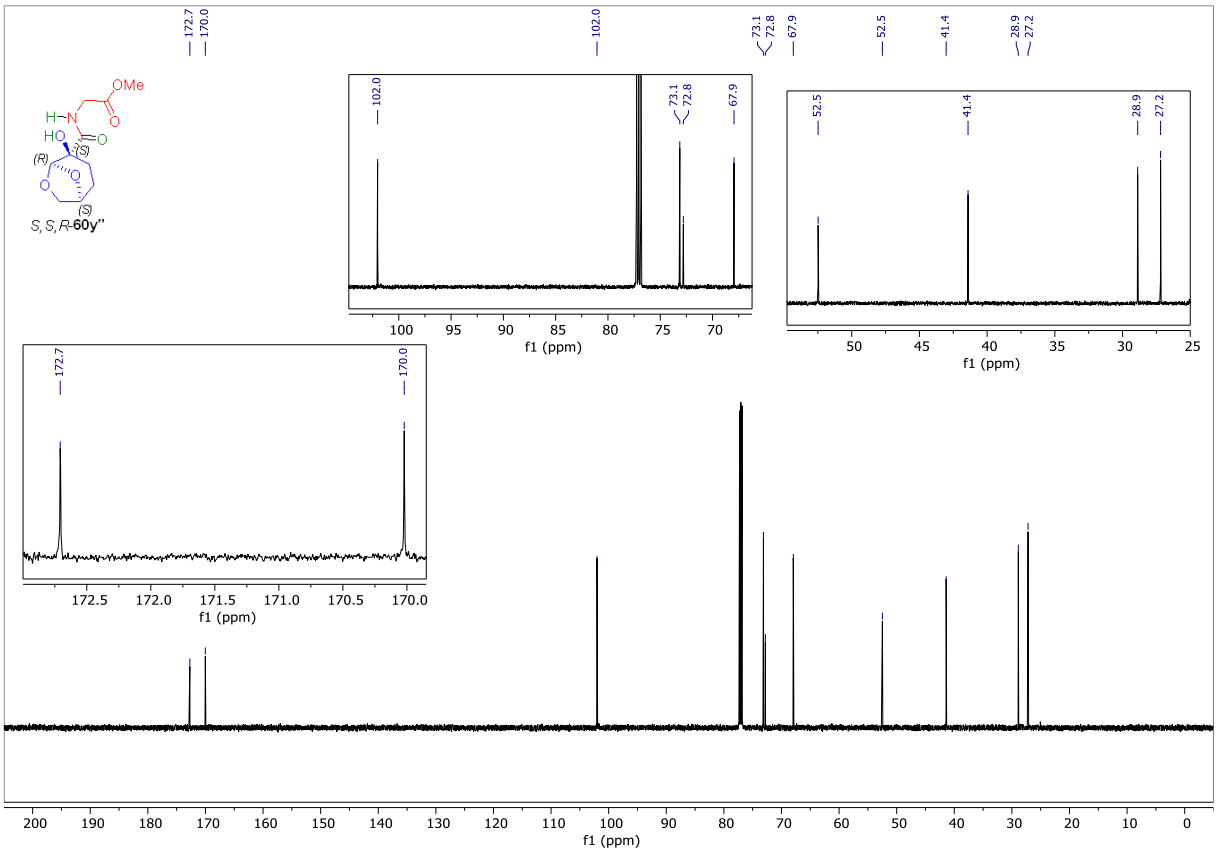
A1 131. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **60y** e **60y'**e MS^2 $[M+H]^+$.



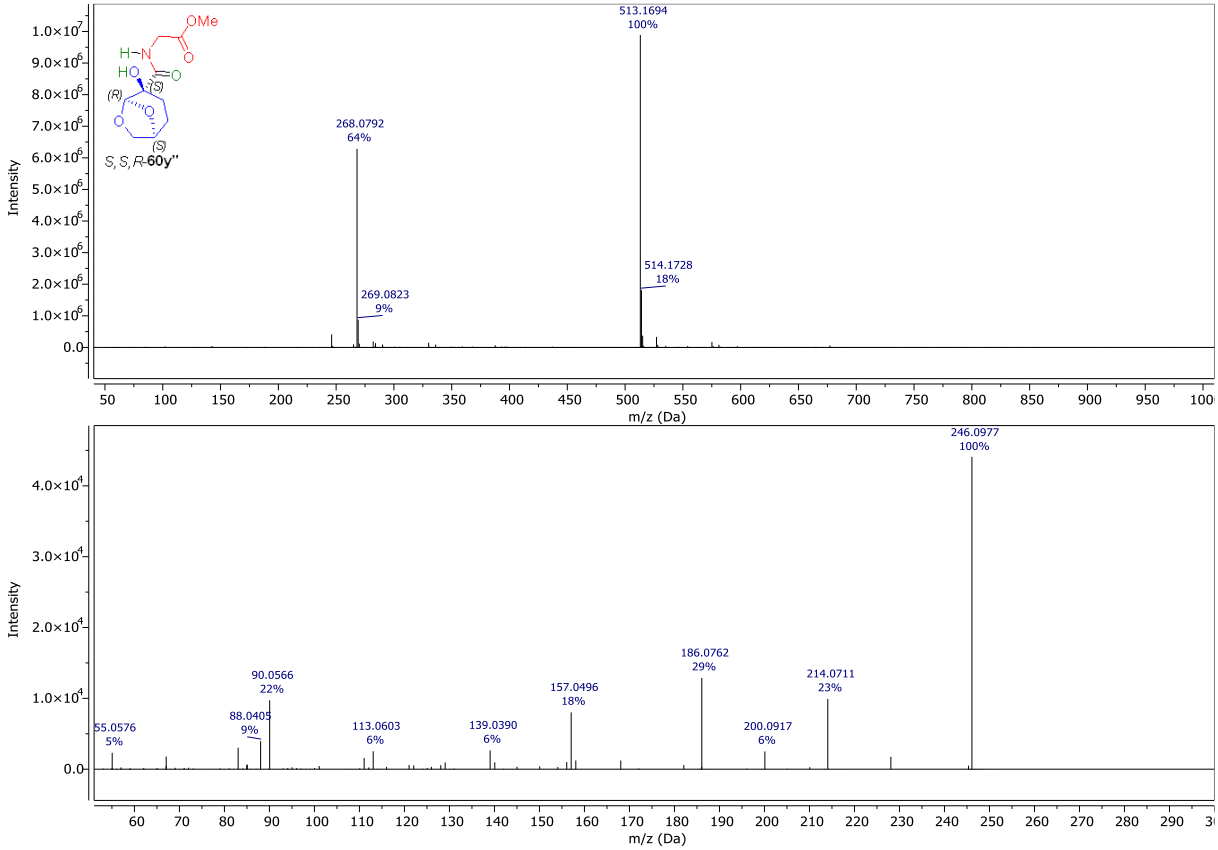
A1 132. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60y''**.



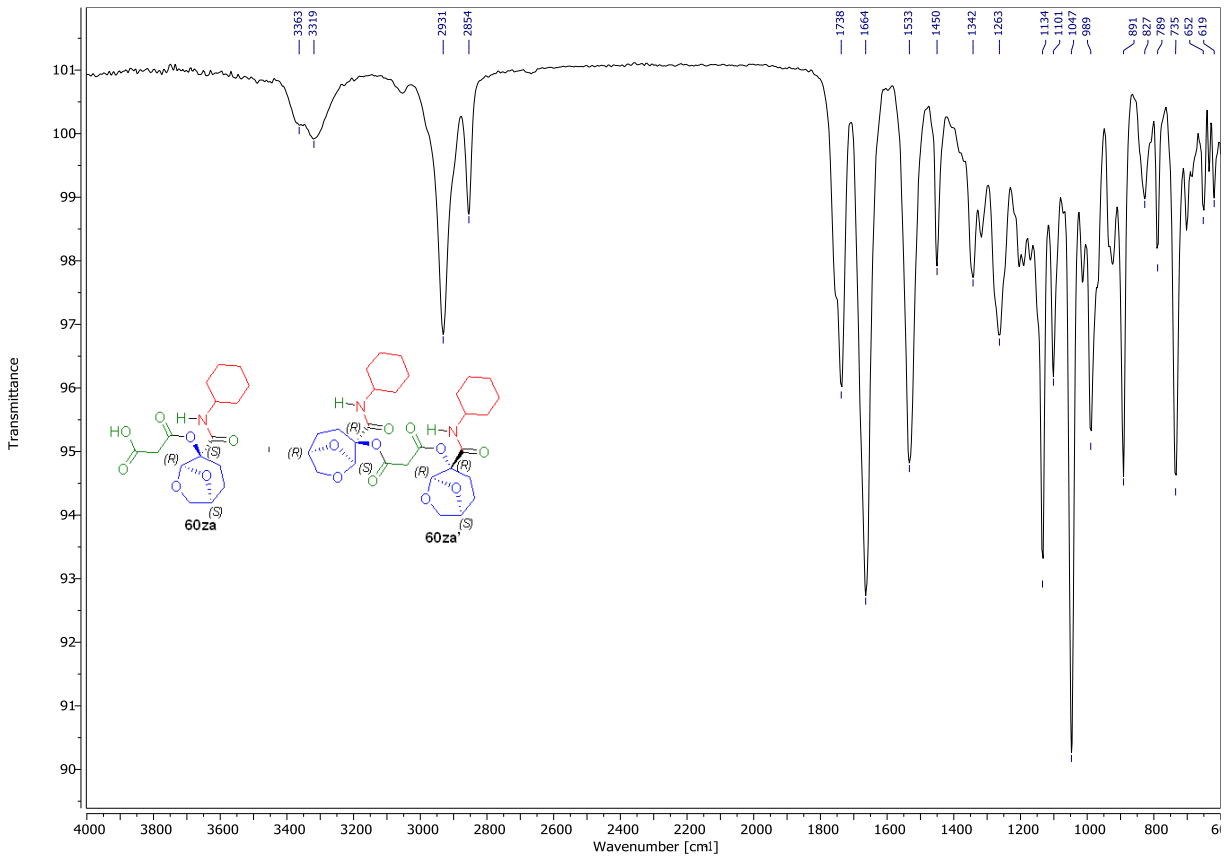
A1 133. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60y''**.



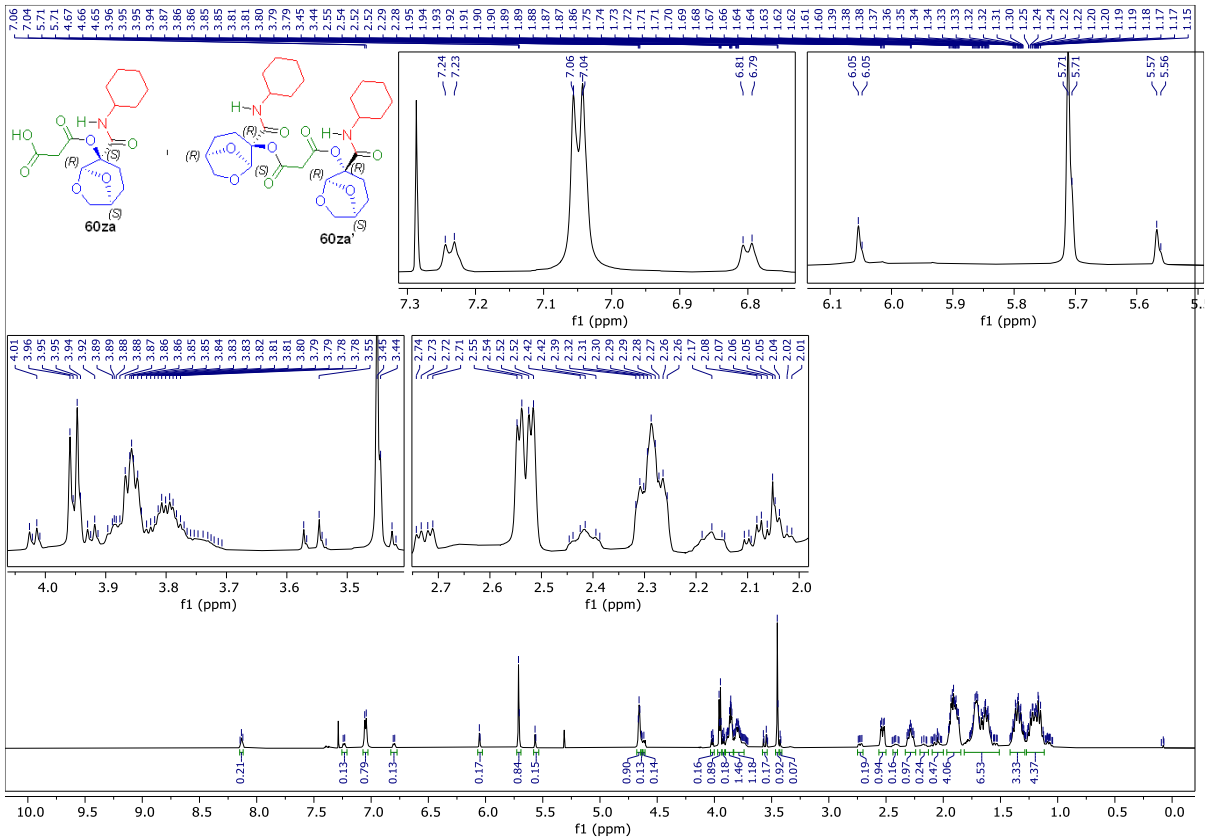
A1 134. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60y''**.



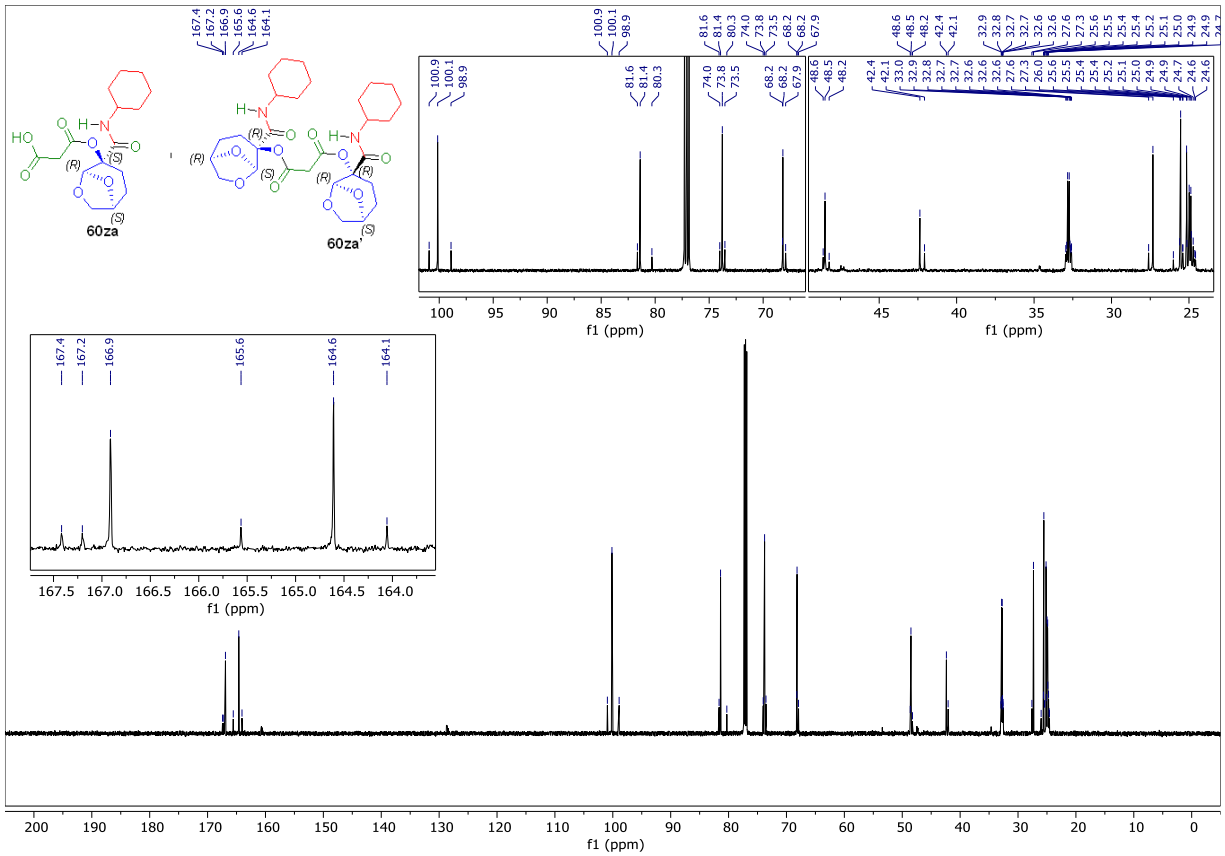
A1 135. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60y''** e MS^2 $[M+H]^+$.



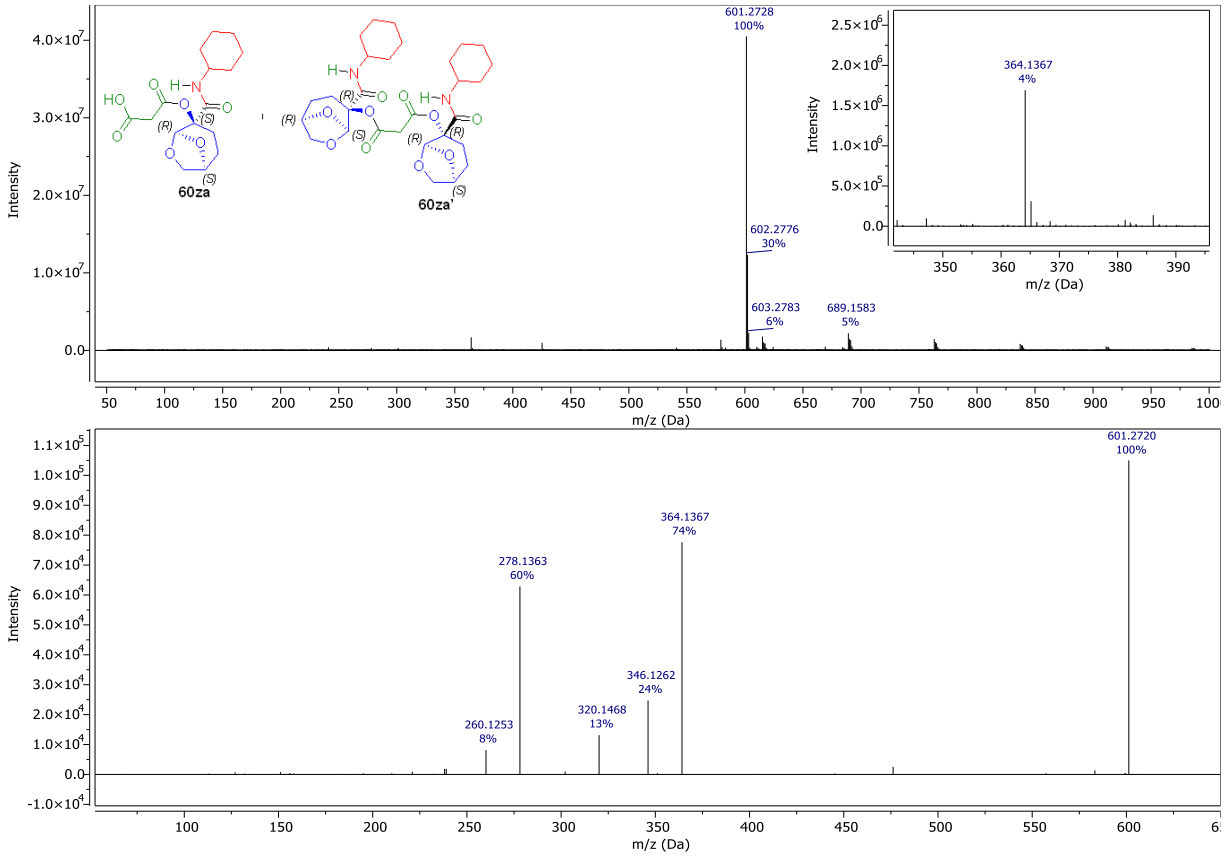
A1 136. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **60za** e **60za'**.



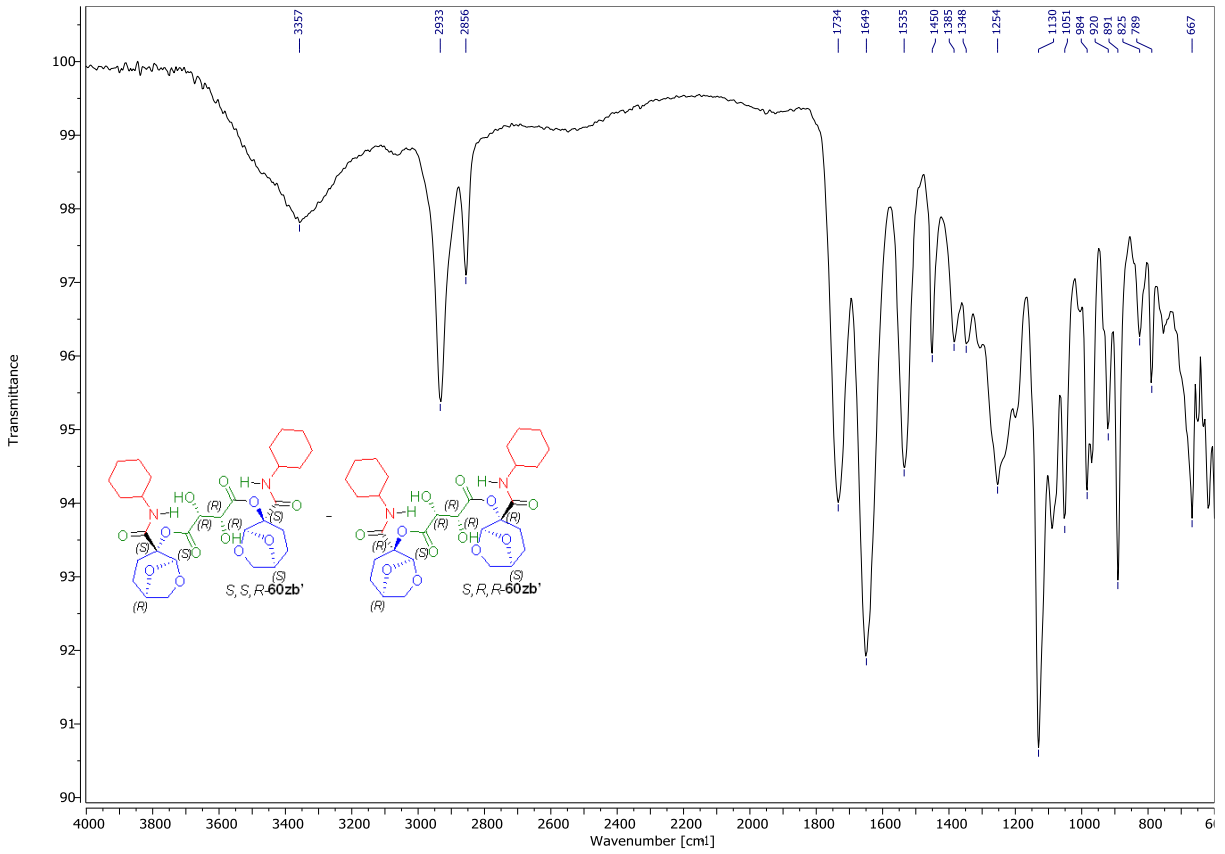
A1 137. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **60za** e **60za'**.



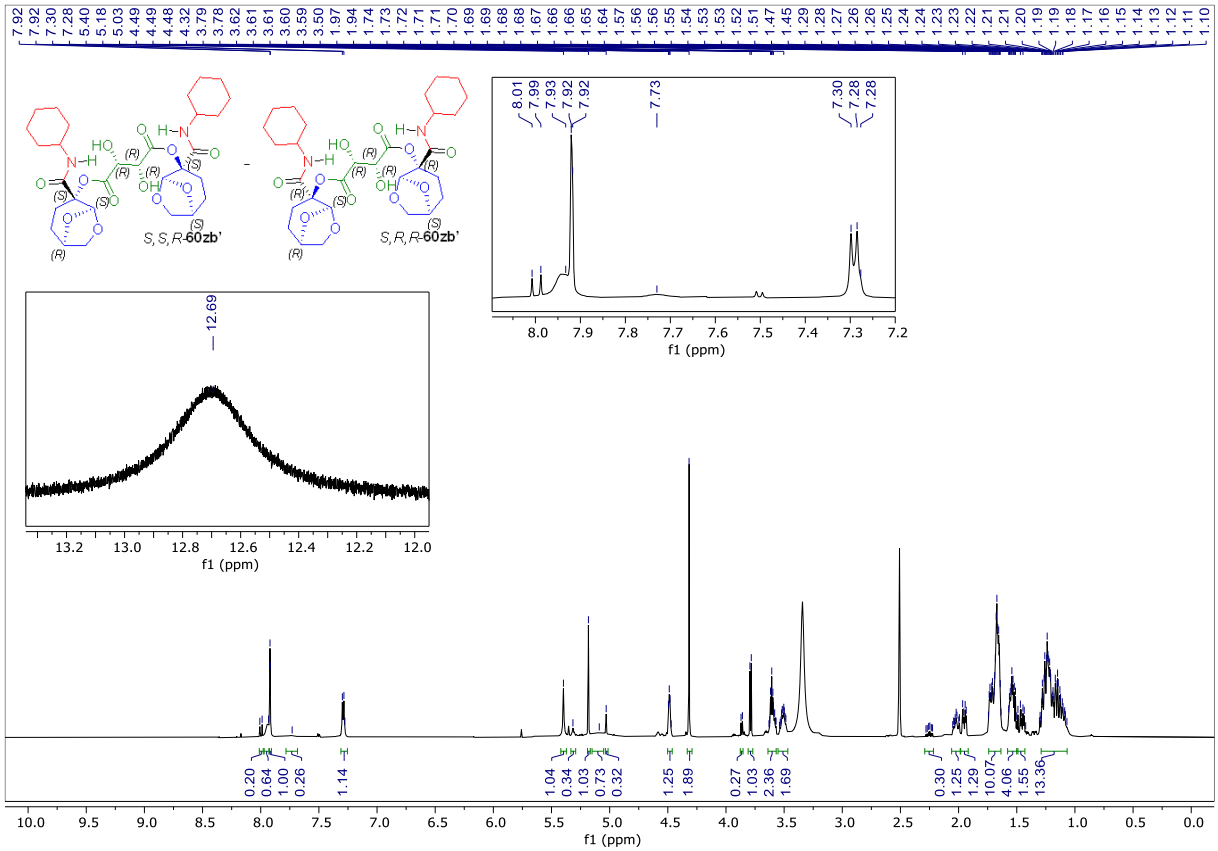
A1 138. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **60za** e **60za'**.



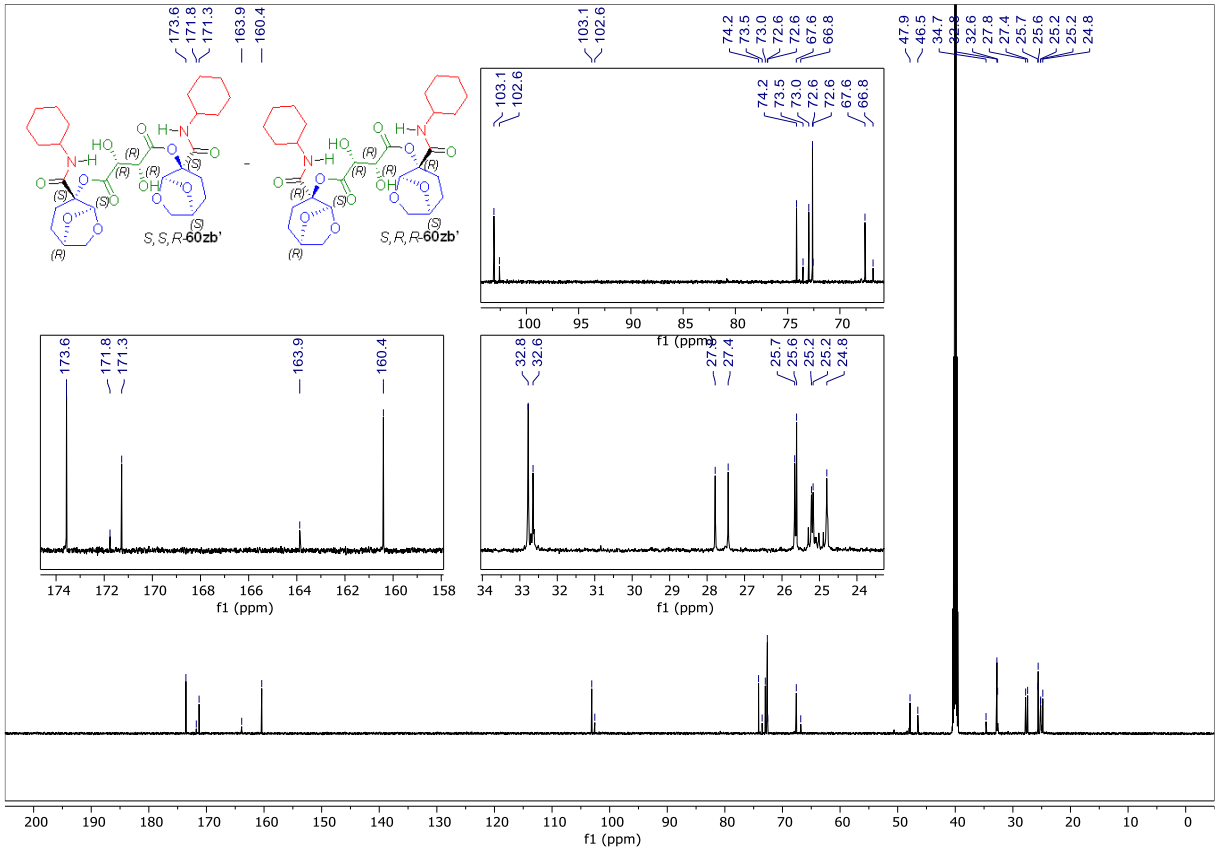
A1 139. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **60za** e **60za'**e MS^2 $[M+H]^+$.



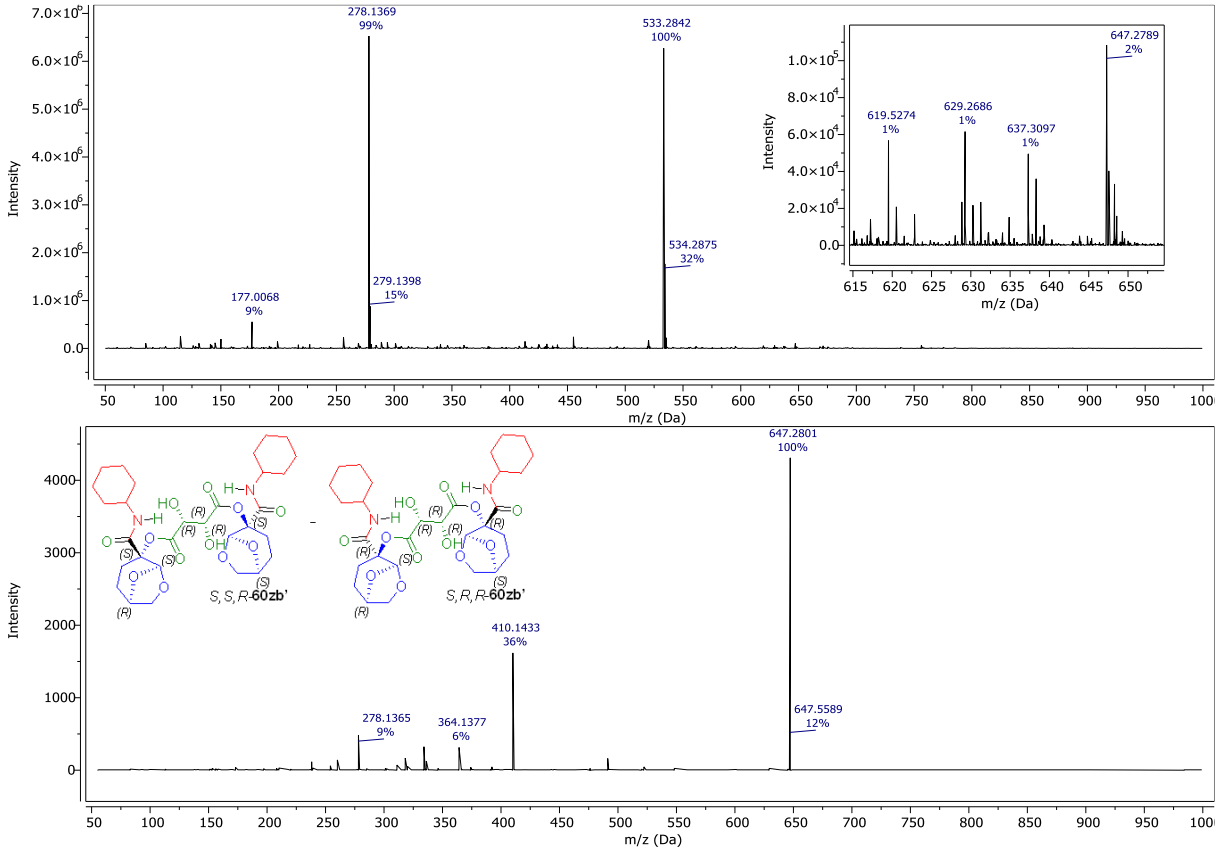
A1 140. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **60zb** e **60zb'**.



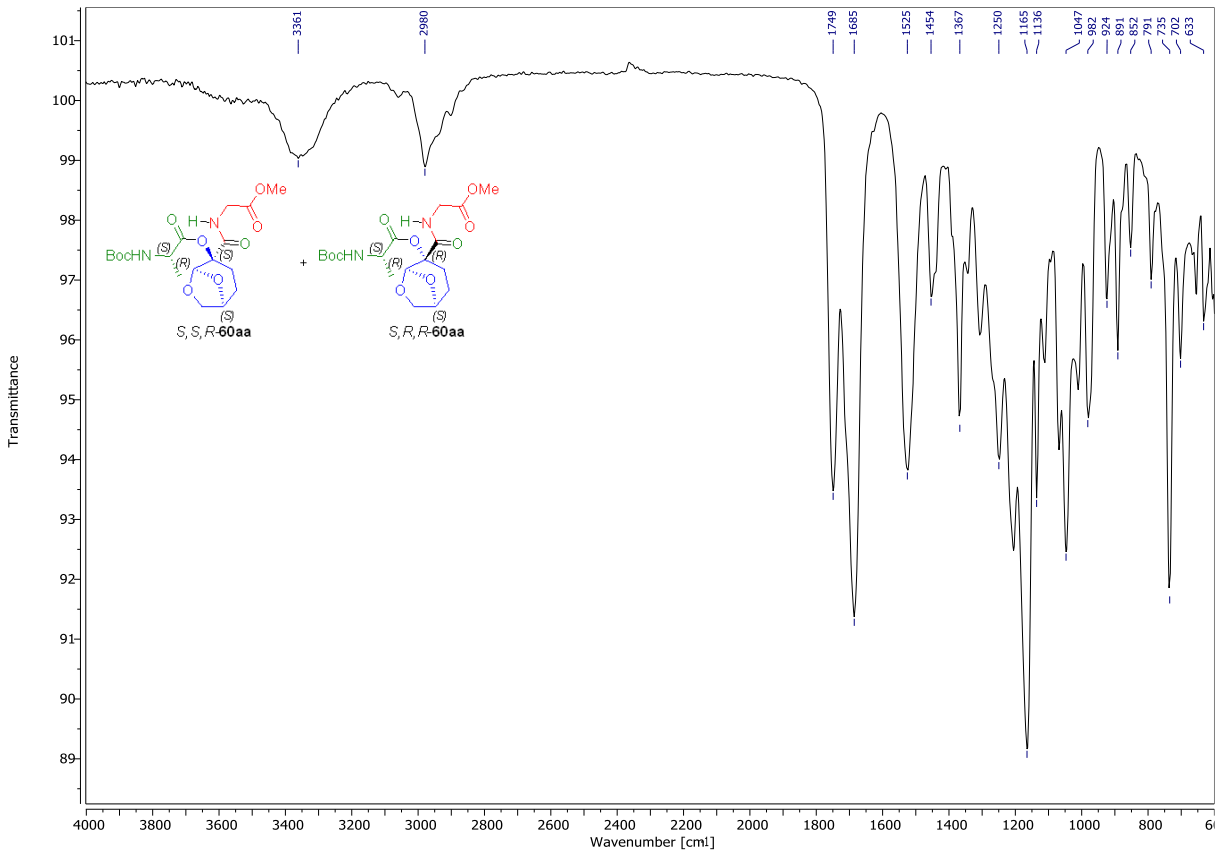
A1 141. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para os compostos **60zb** e **60zb'**.



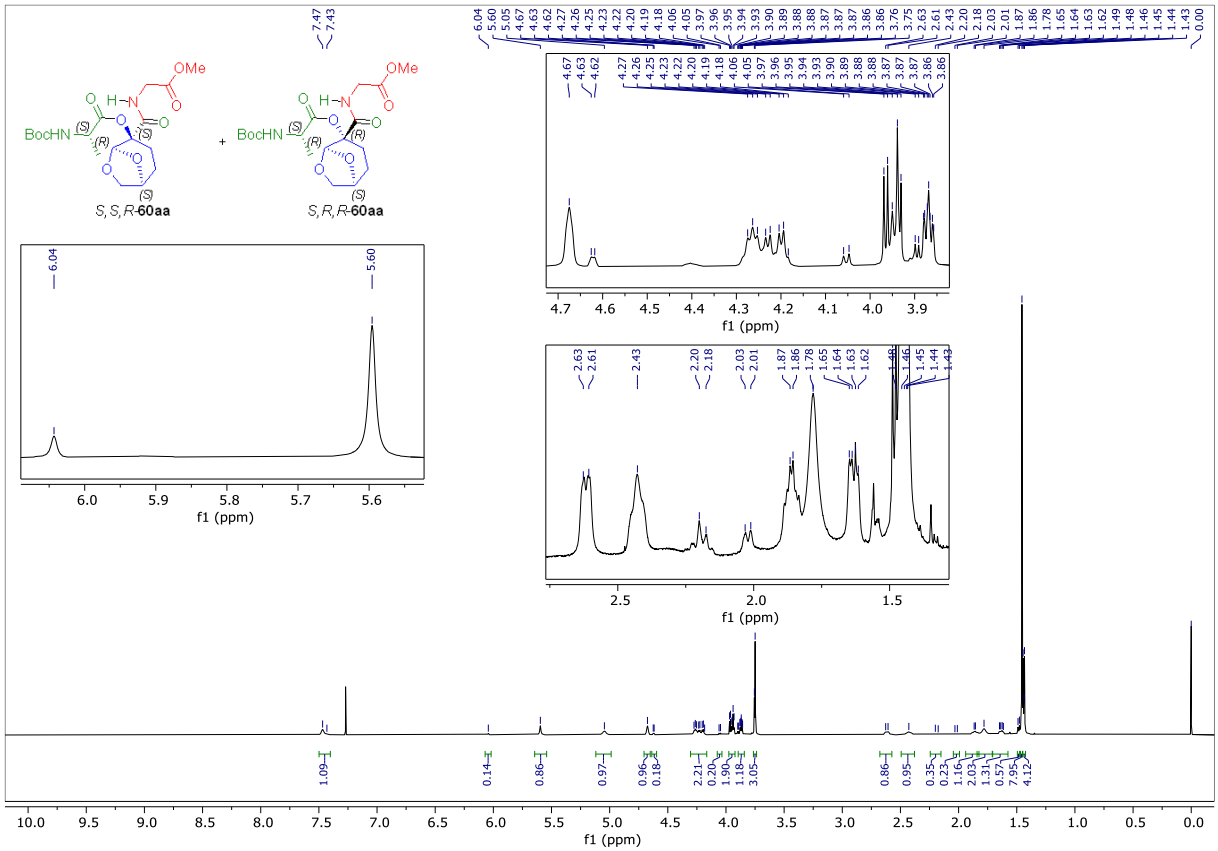
A1 142. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para os compostos **60zb** e **60zb'**.



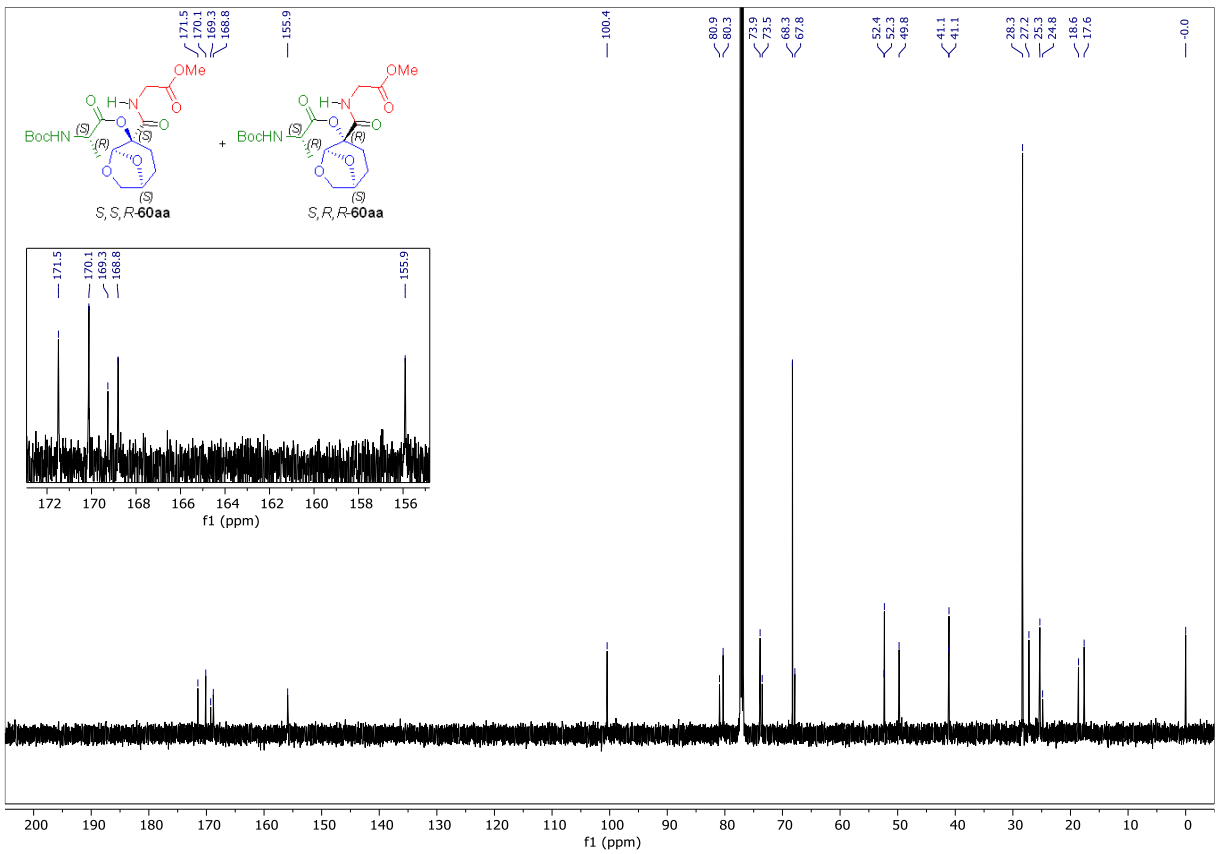
A1 143. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **60zb** e **60zb'**e MS^2 $[M+H]^+$.



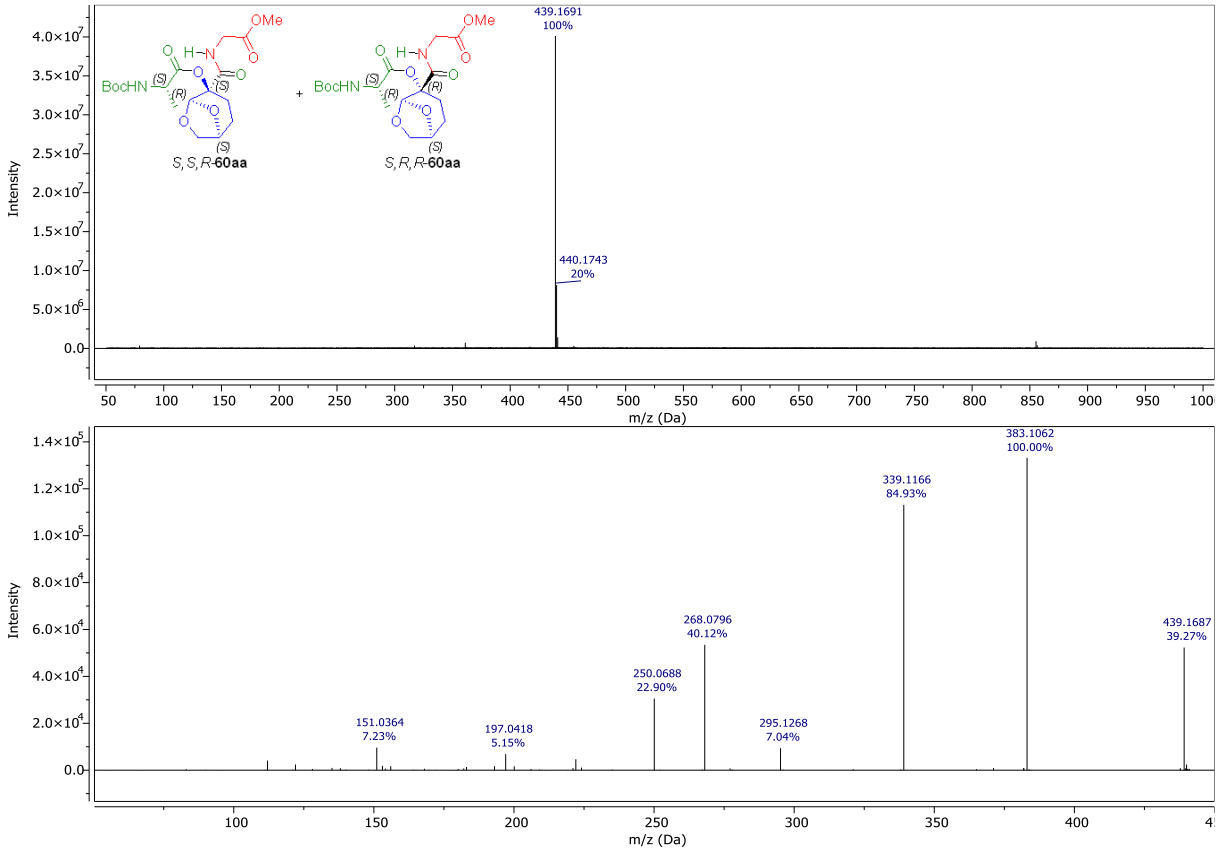
A1 144. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60aa**.



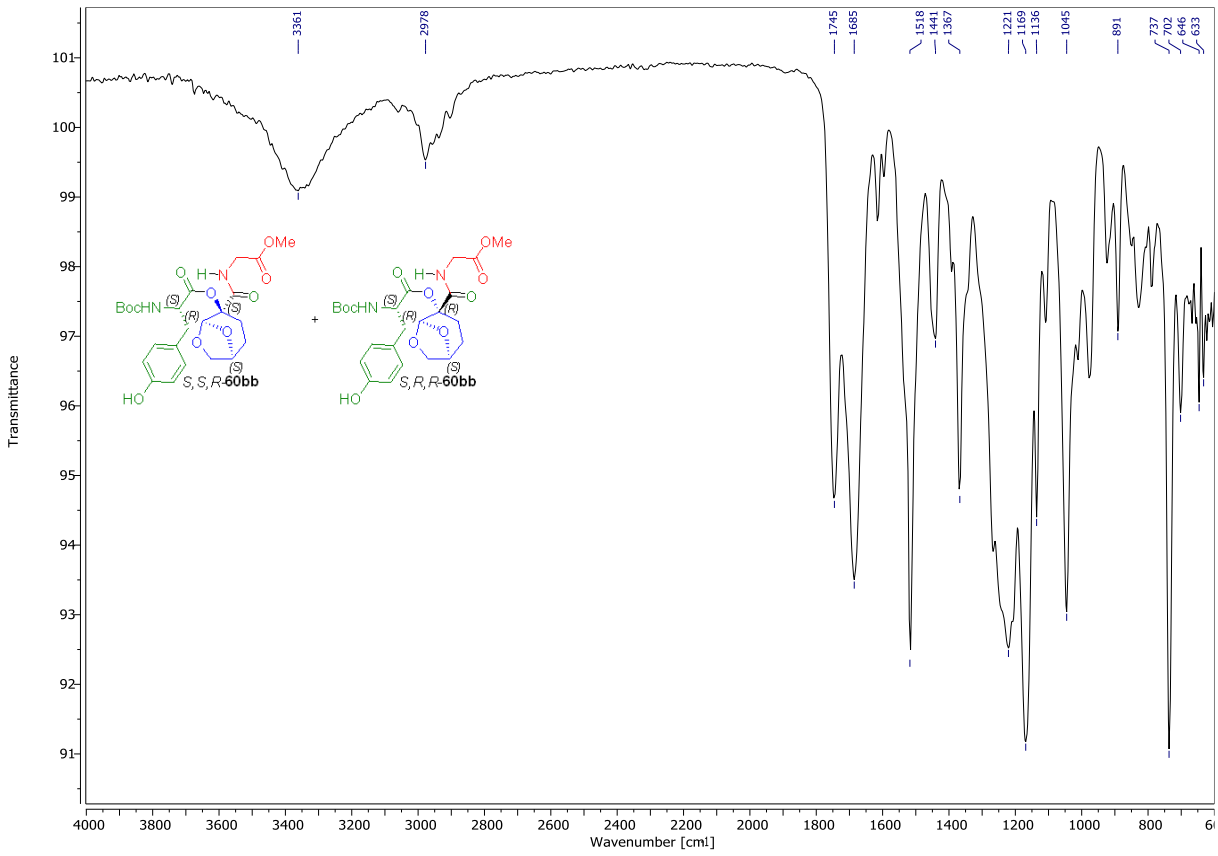
A1 145. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60aa**.



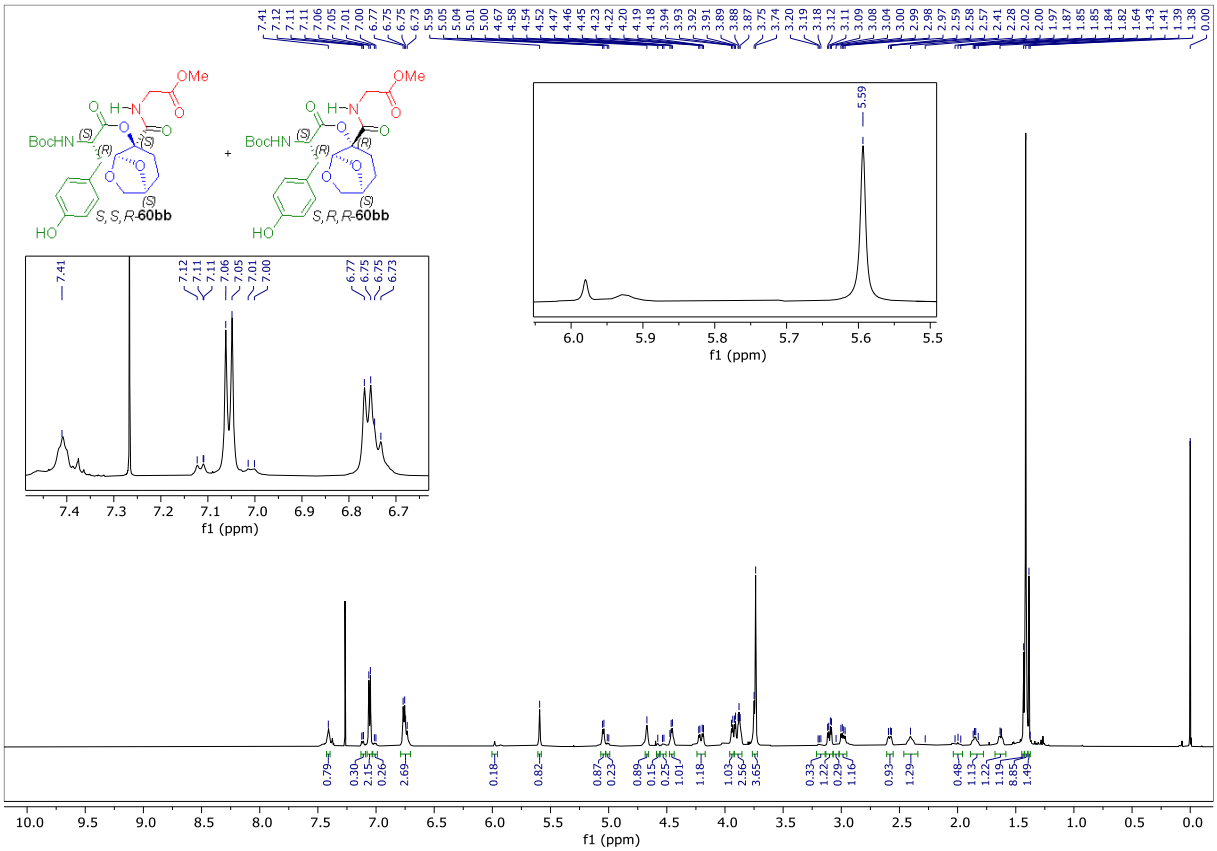
A1 146. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60aa**.



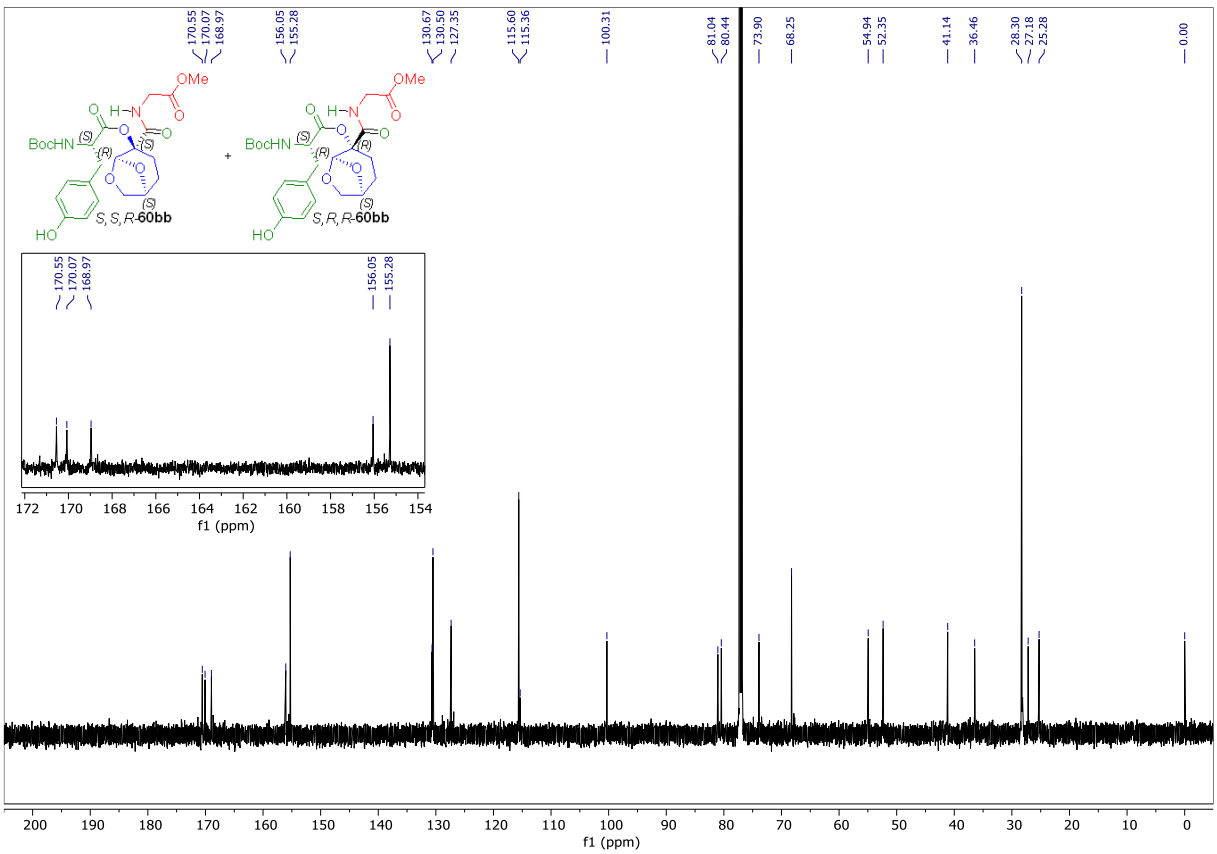
A1 147. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60aa** e MS^2 $[M+H]^+$.



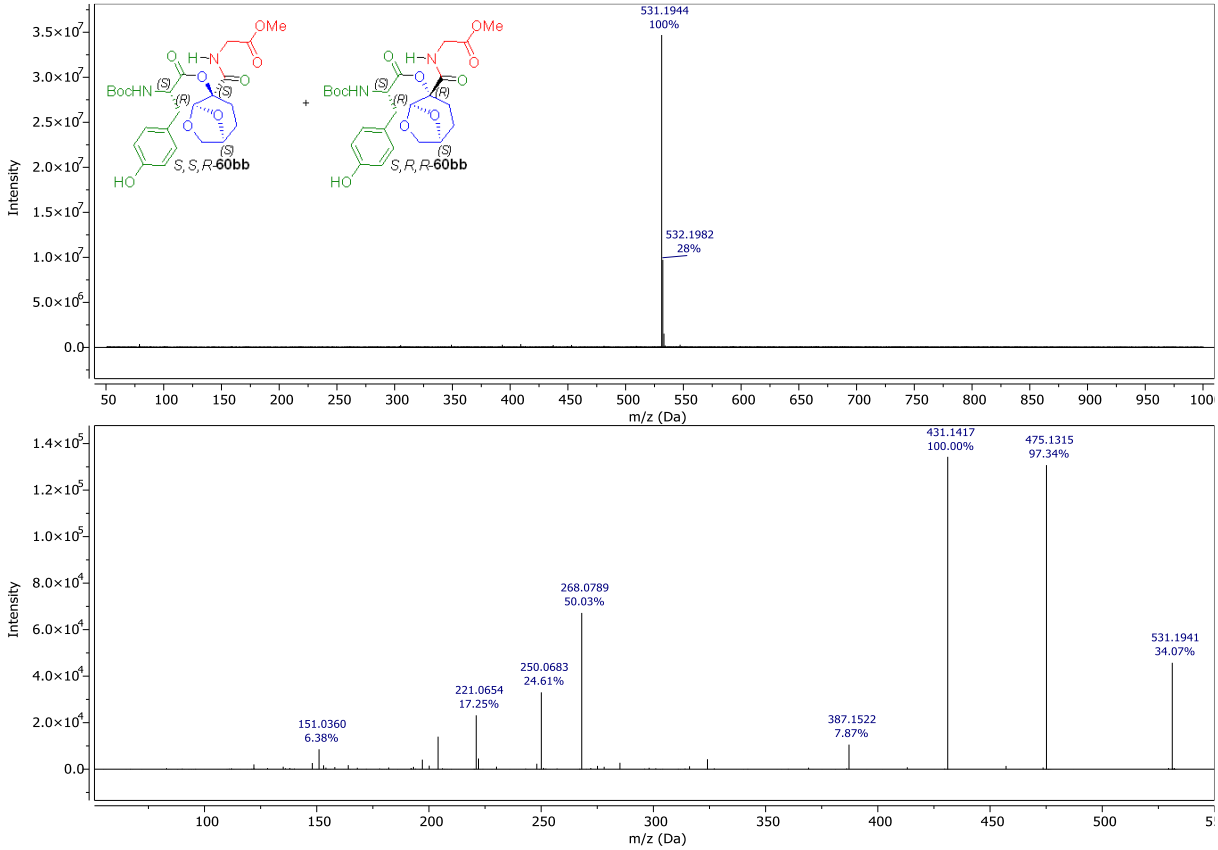
A1 148. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60bb**.



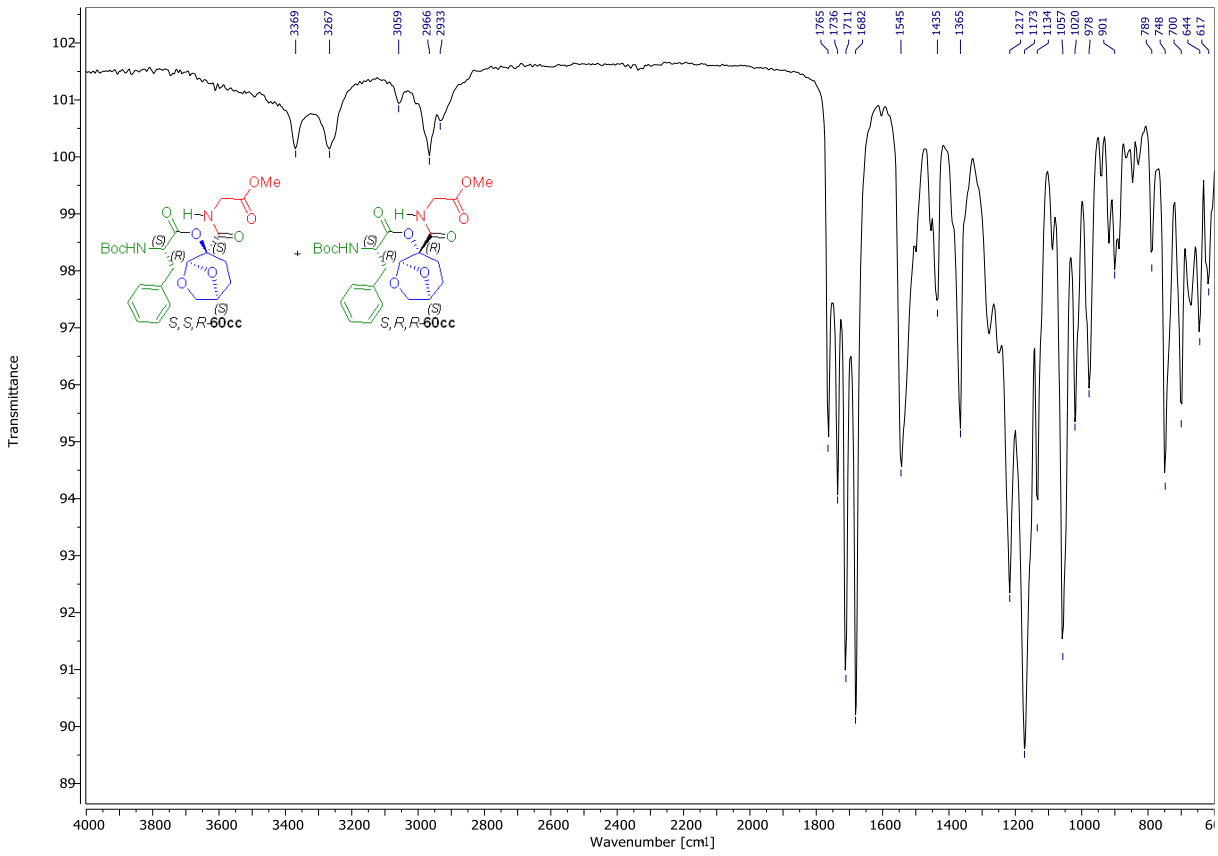
A1 149. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60bb**.



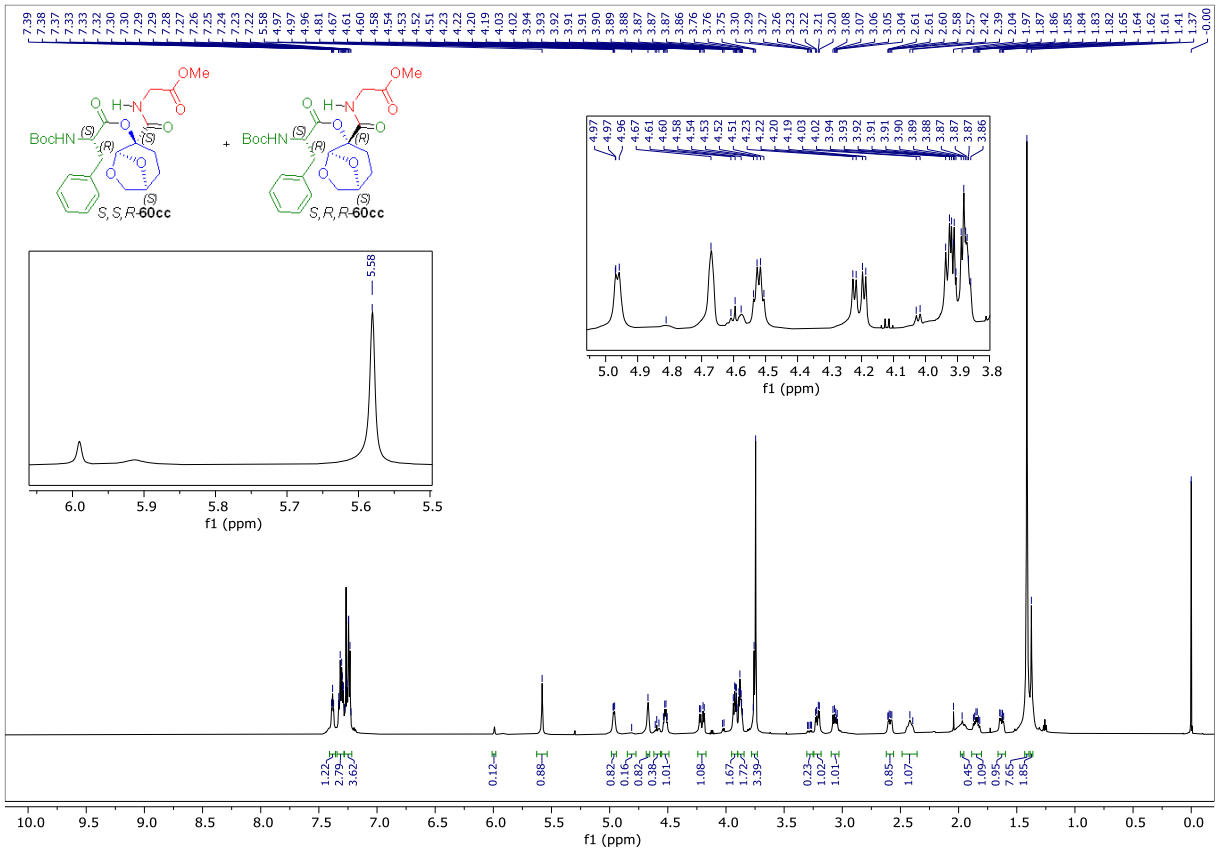
A1 150. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60bb**.



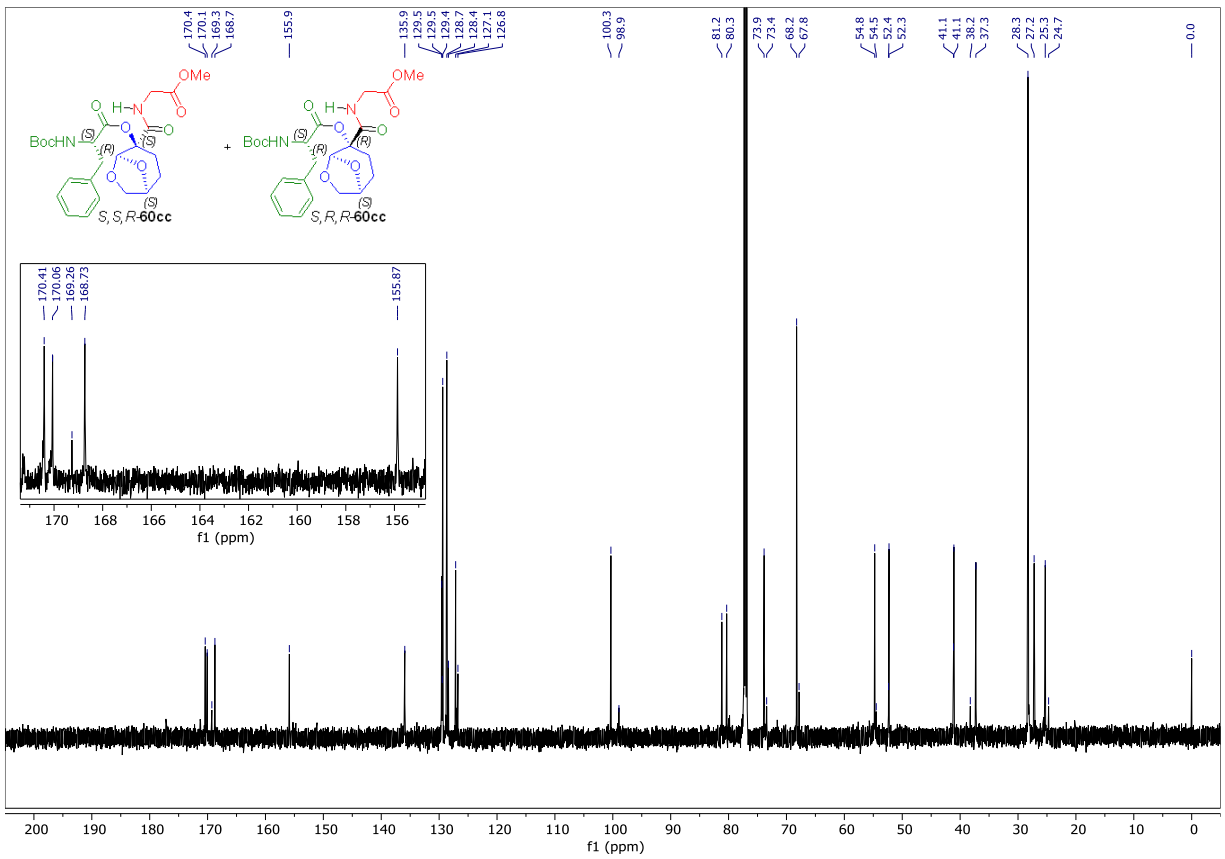
A1 151. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60bb** e MS^2 $[M+H]^+$.



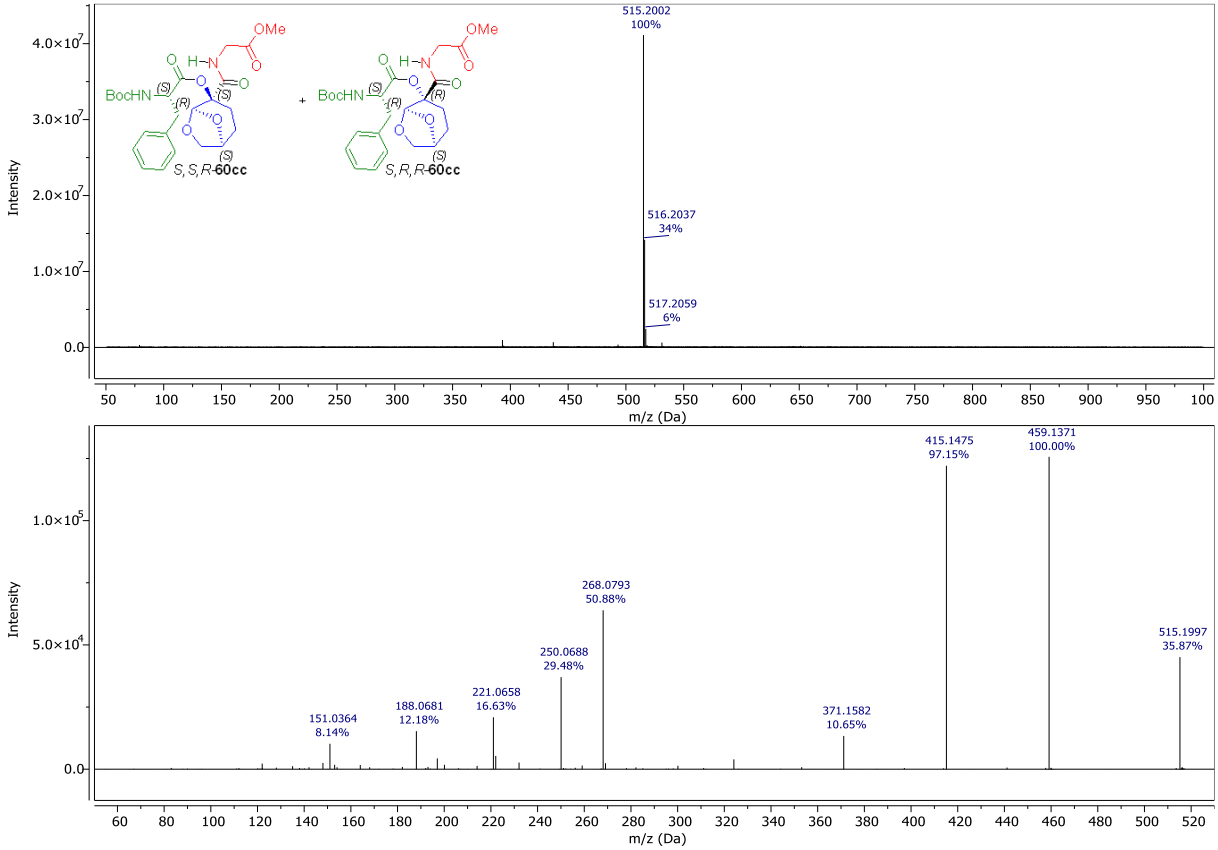
A1 152. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **60cc**.



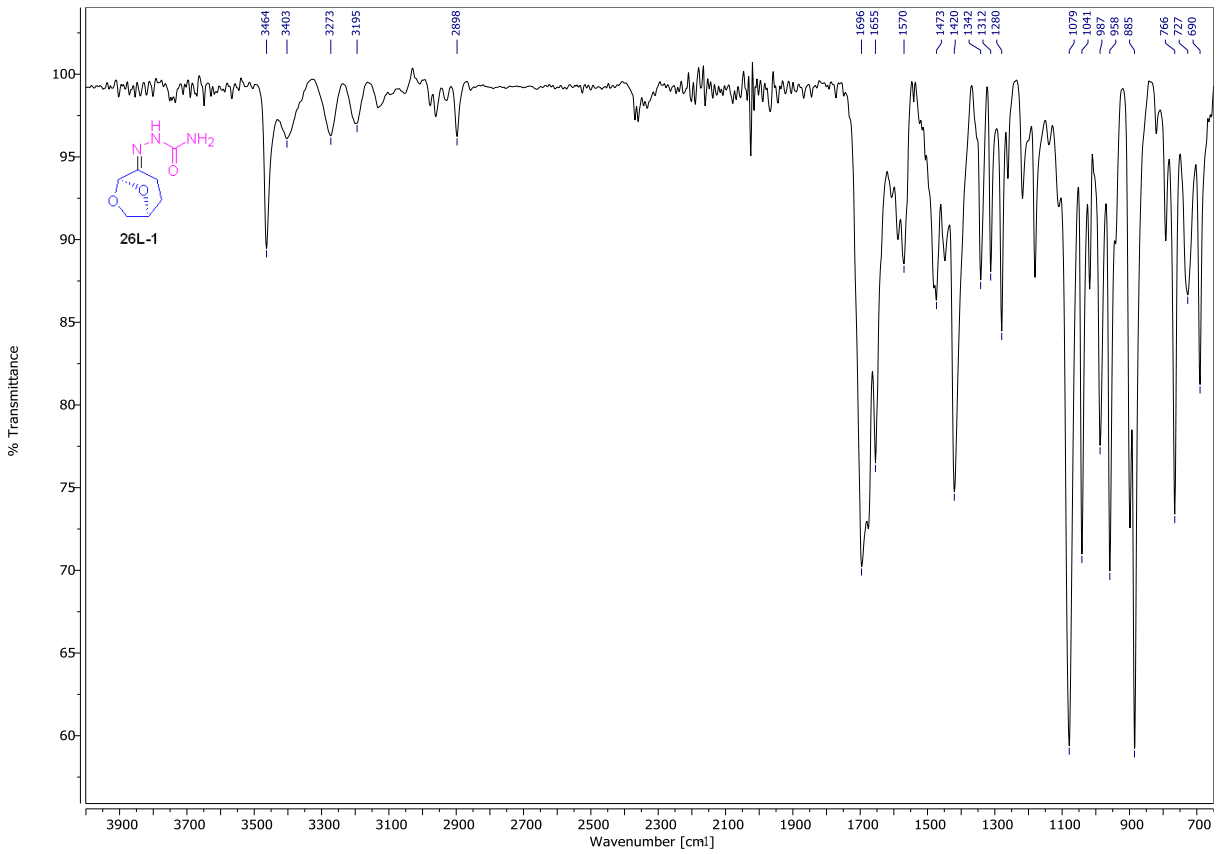
A1 153. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60cc**.



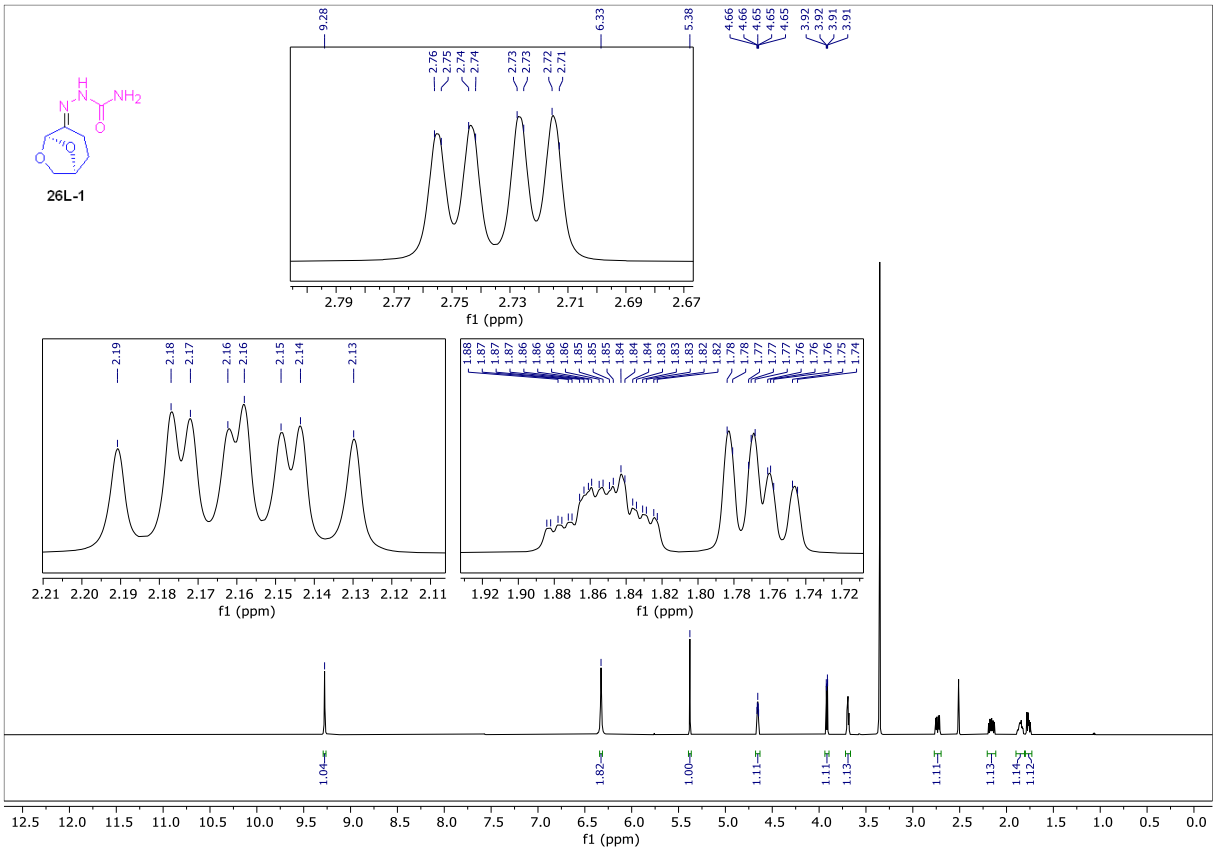
A1 154. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **60cc**.



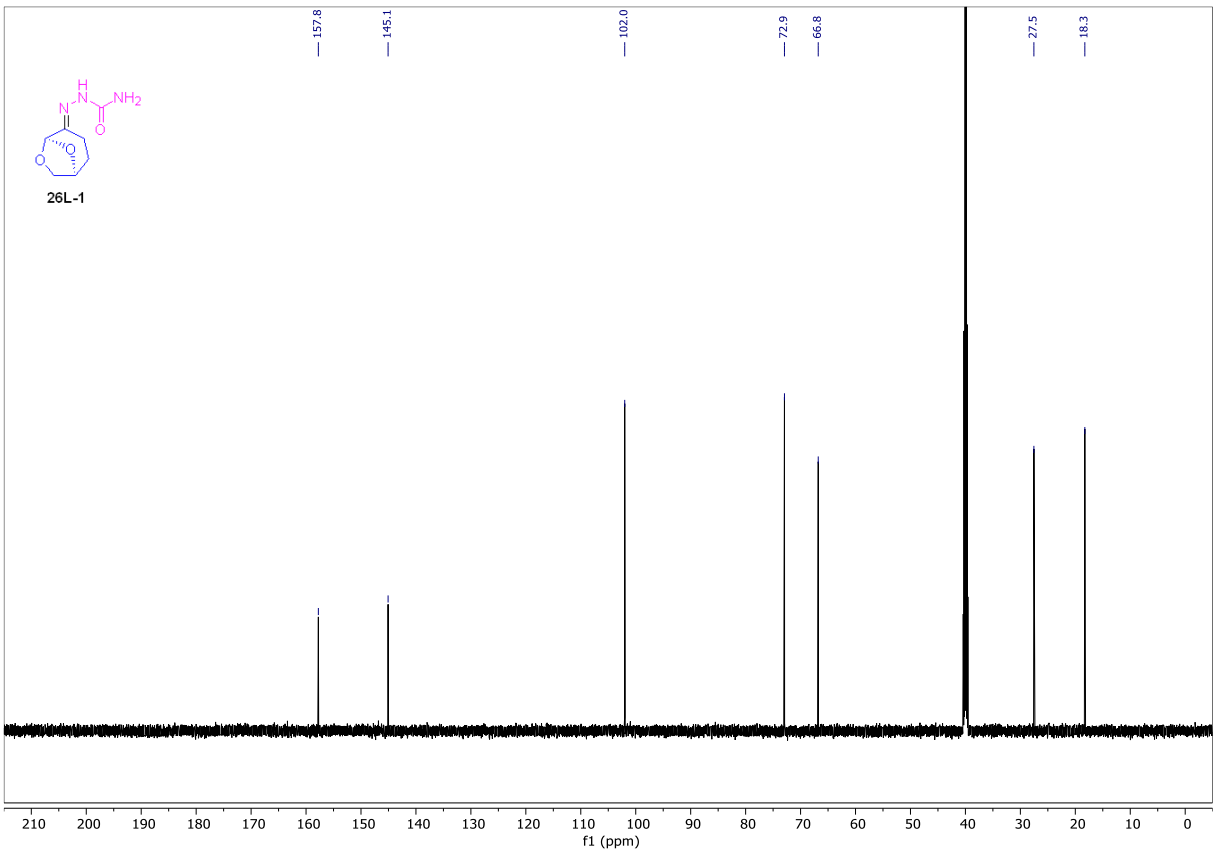
A1 155. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **60cc** e MS^2 $[M+H]^+$.



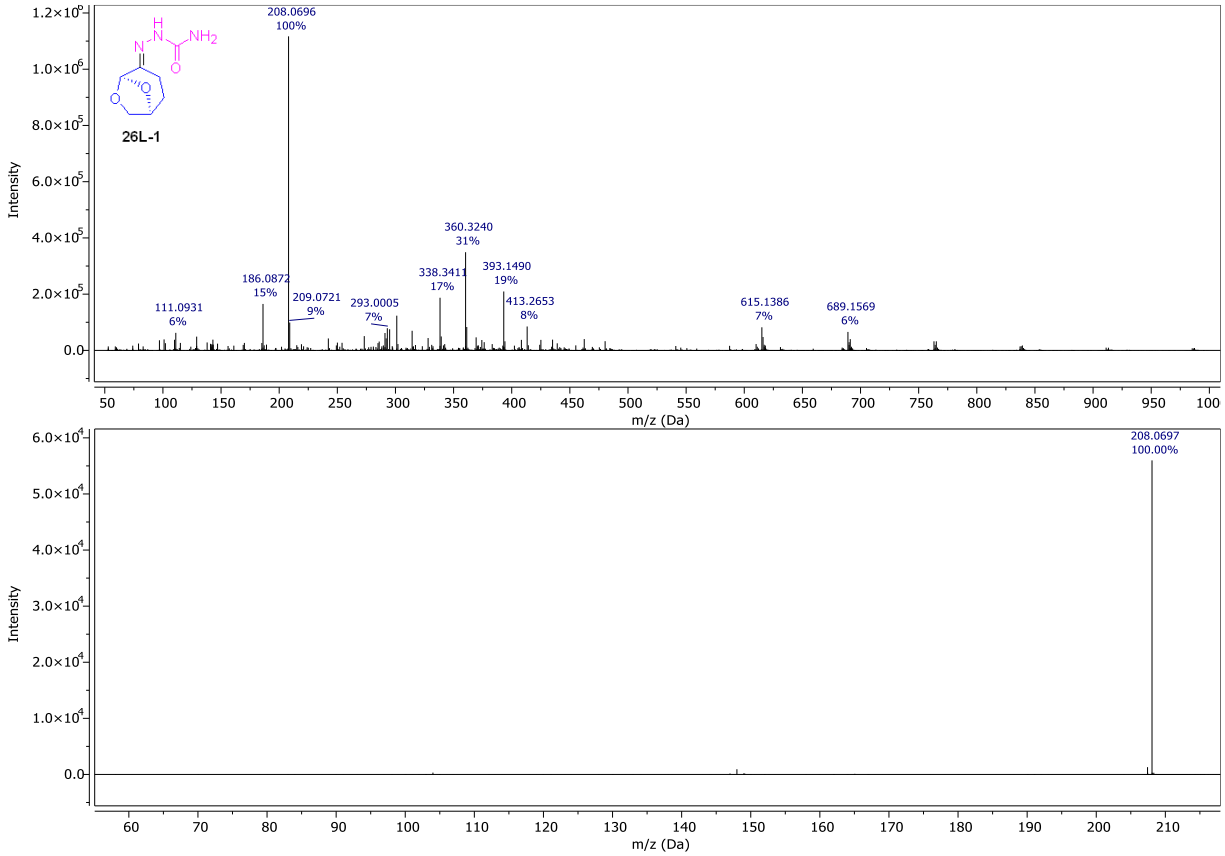
A1 156. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **26L-1**.



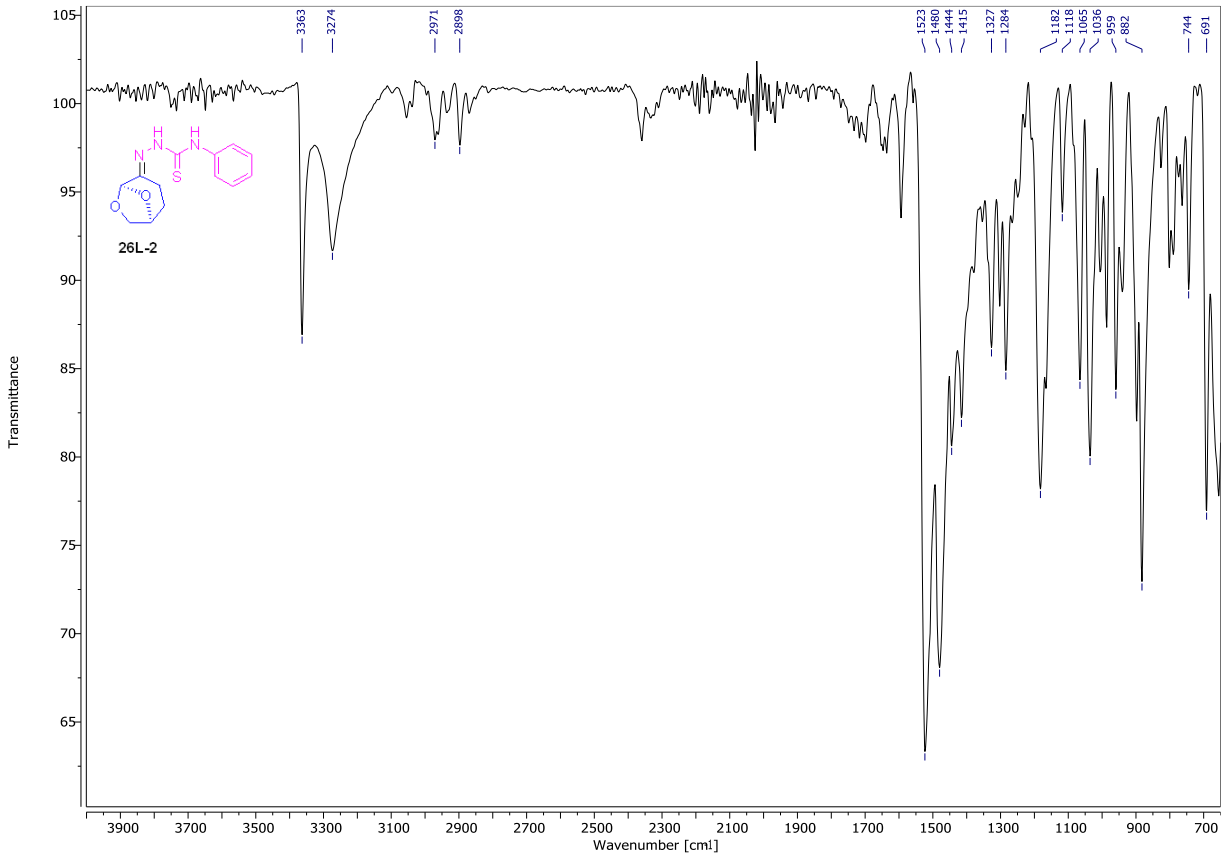
A1 157. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **26L-1**.



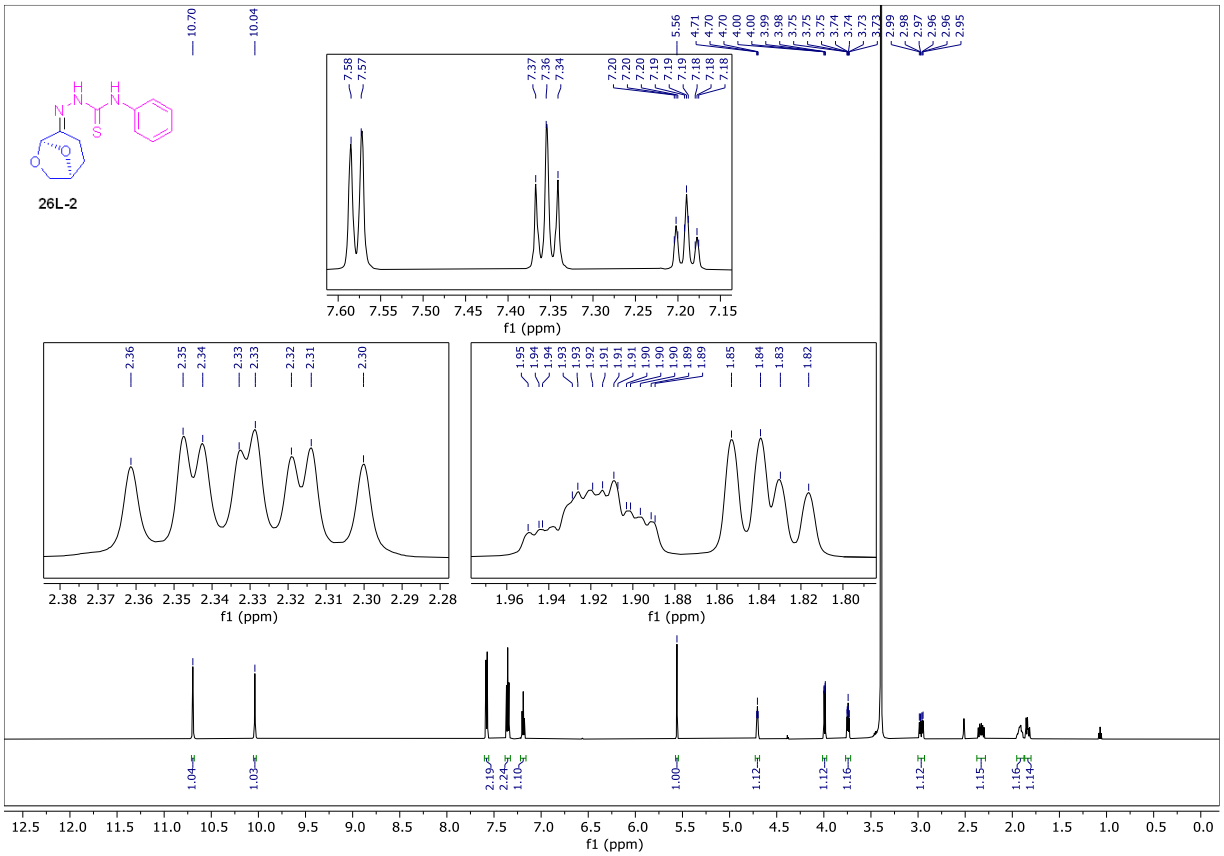
A1 158. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **26L-1**.



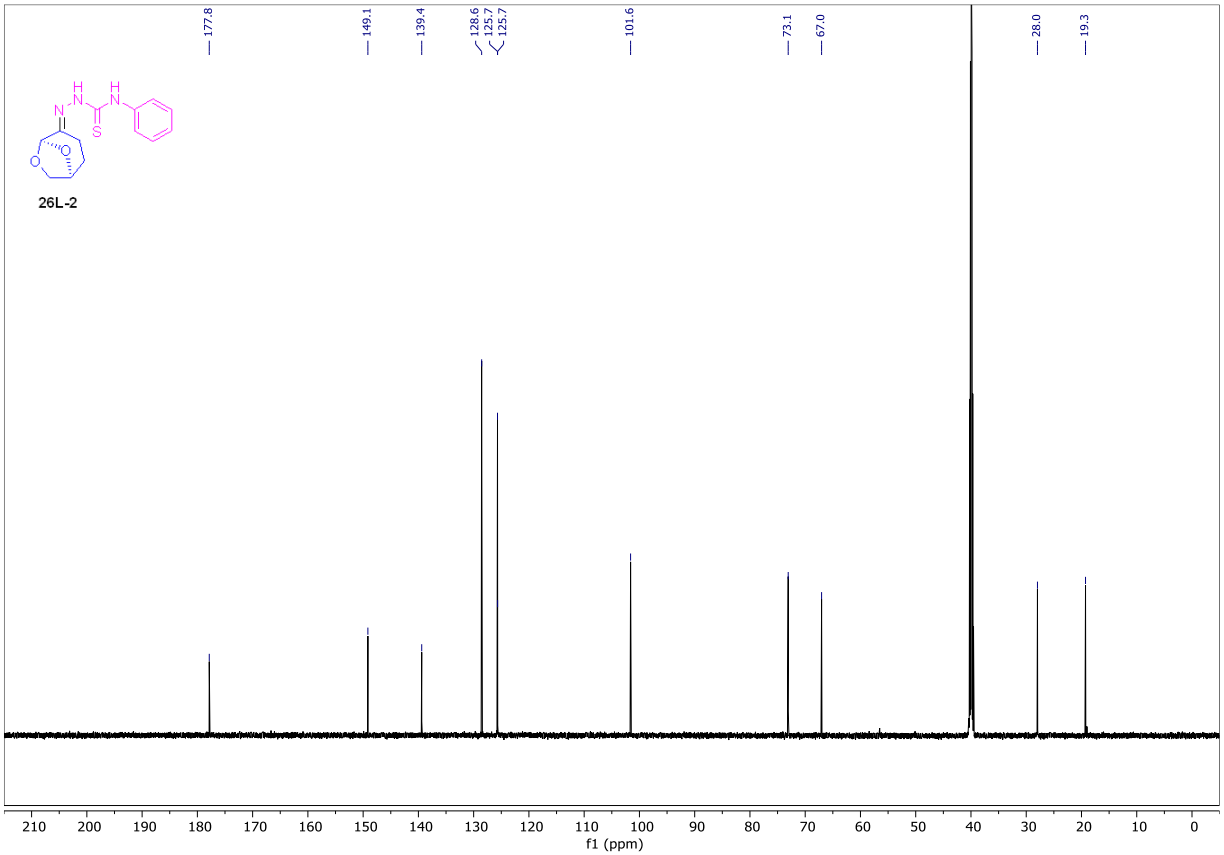
A1 159. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **26L-1** e MS^2 $[M+Na]^+$.



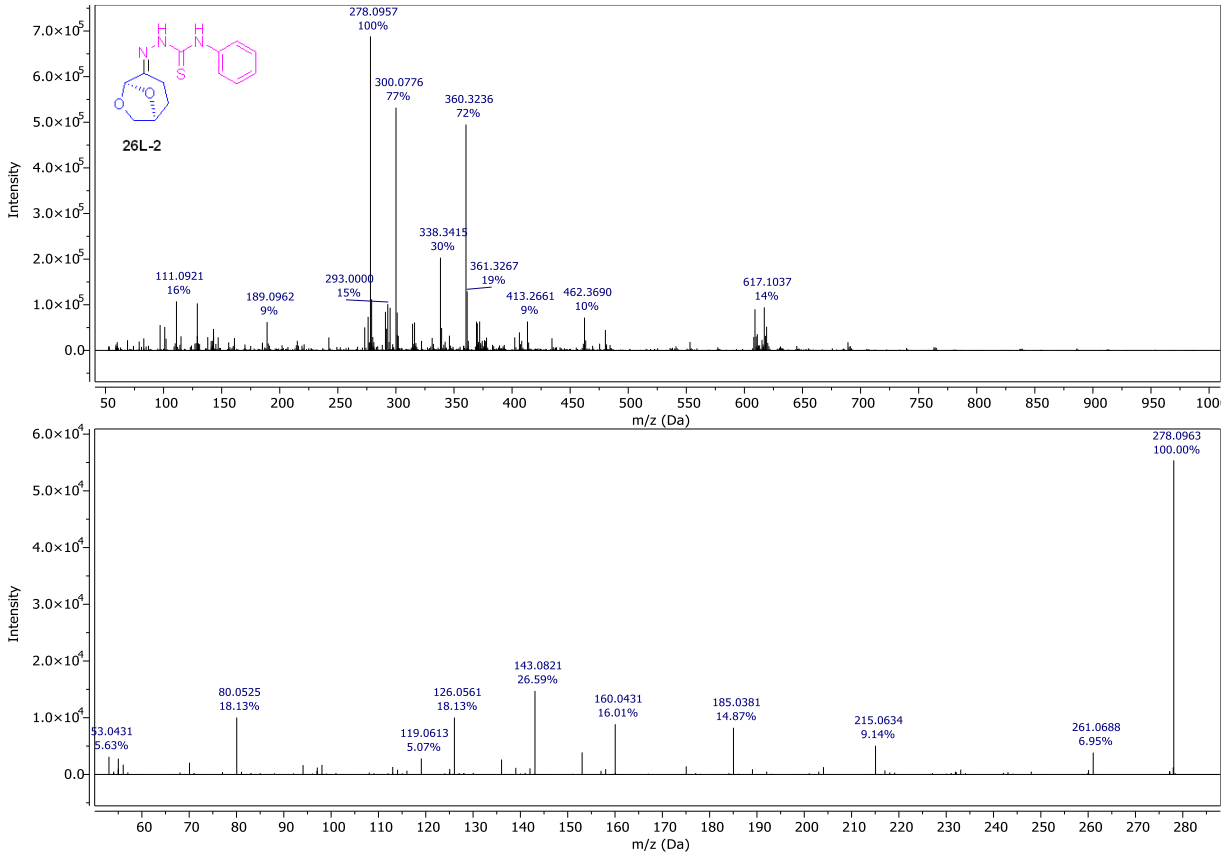
A1 160. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **26L-2**.



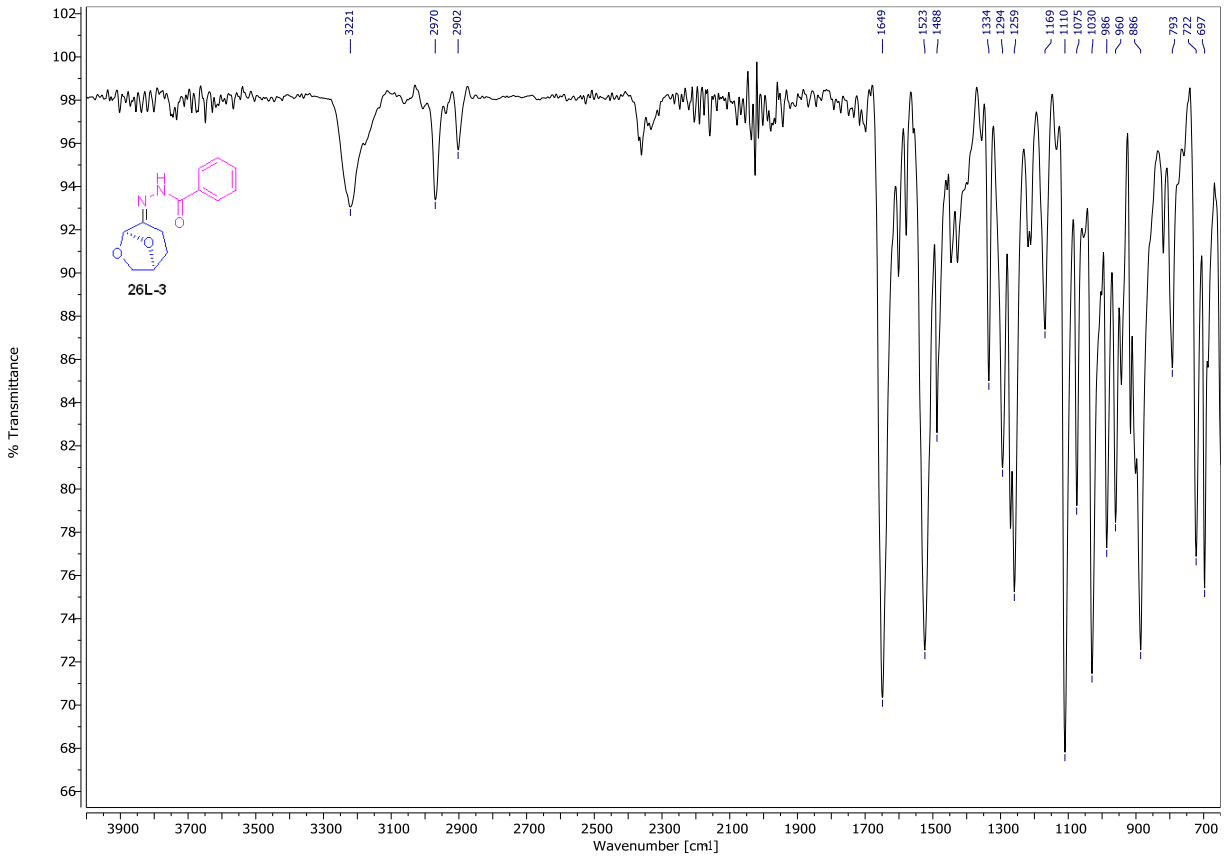
A1 161. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **26L-2**.



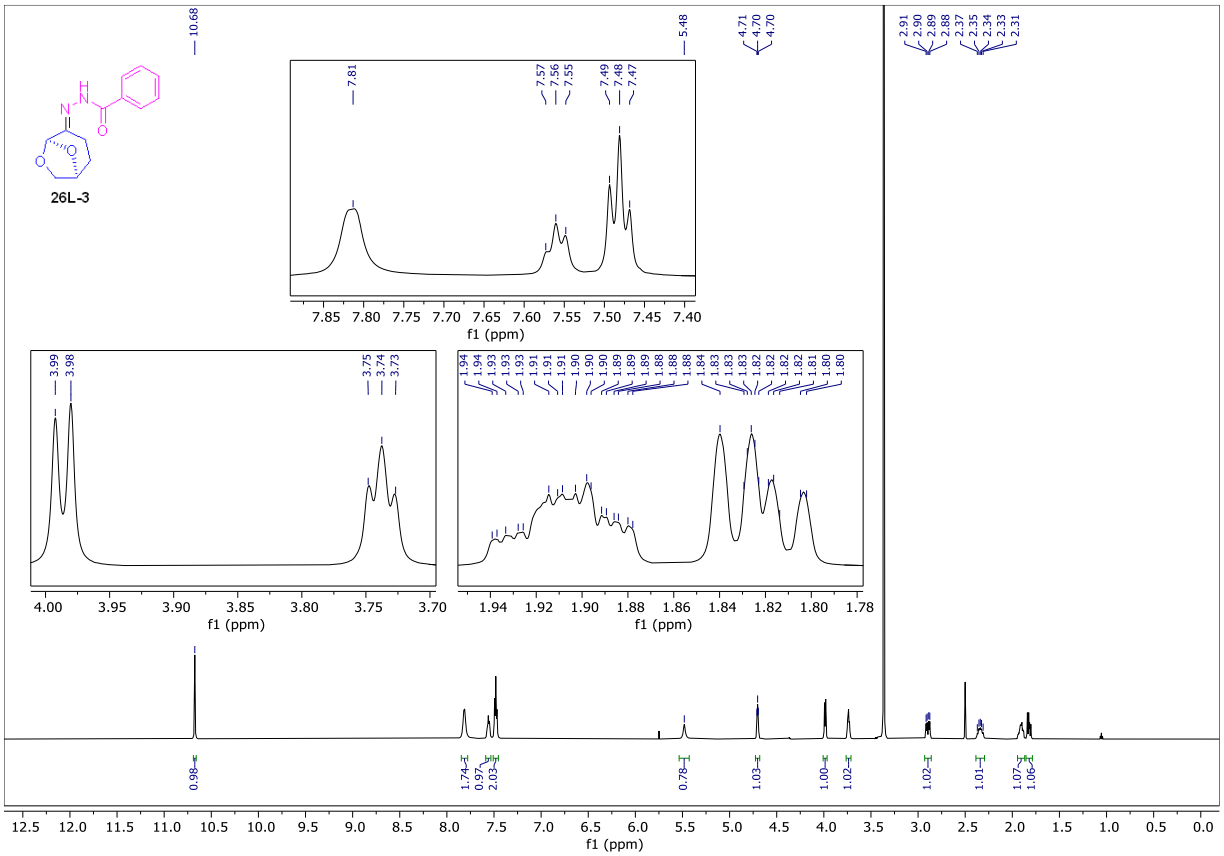
A1 162. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **26L-2**.



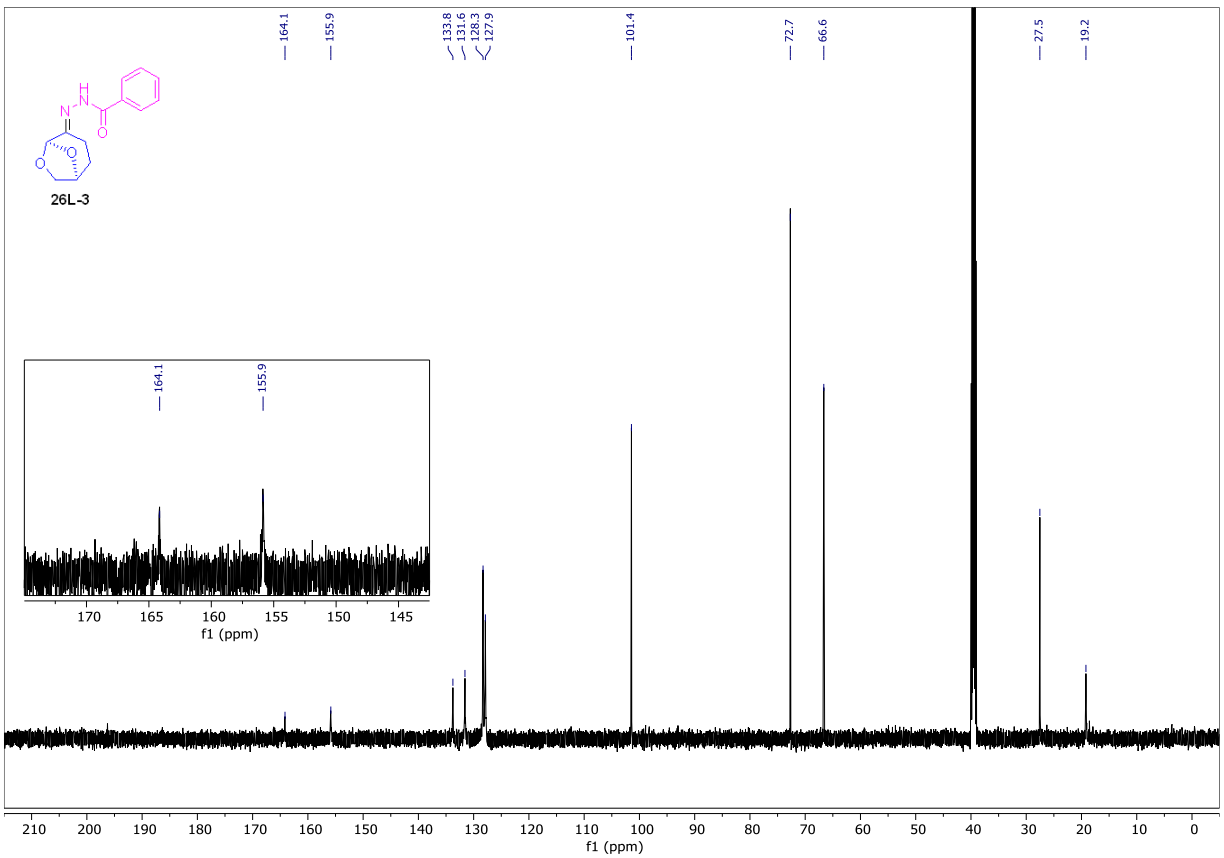
A1 163. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **26L-2** e MS^2 $[M+H]^+$.



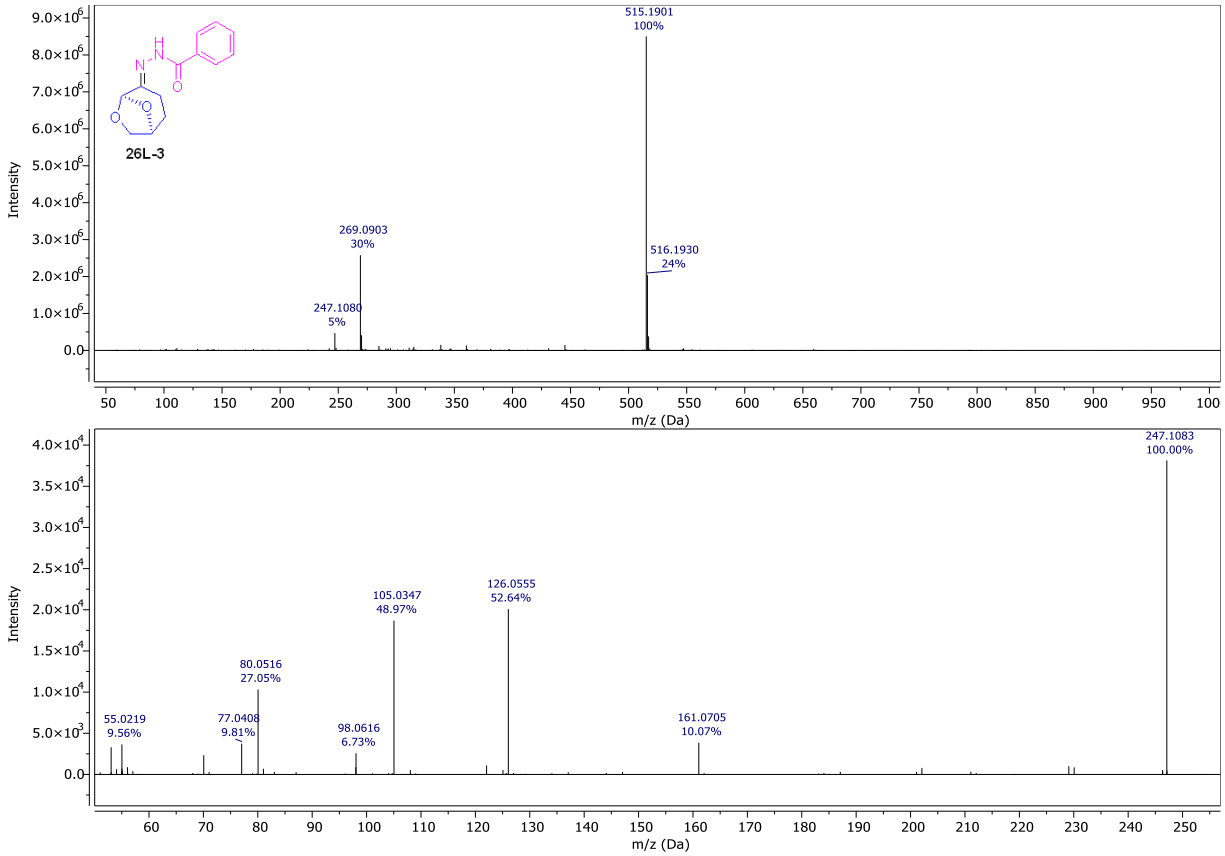
A1 164. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **26L-3**.



A1 165. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **26L-3**.



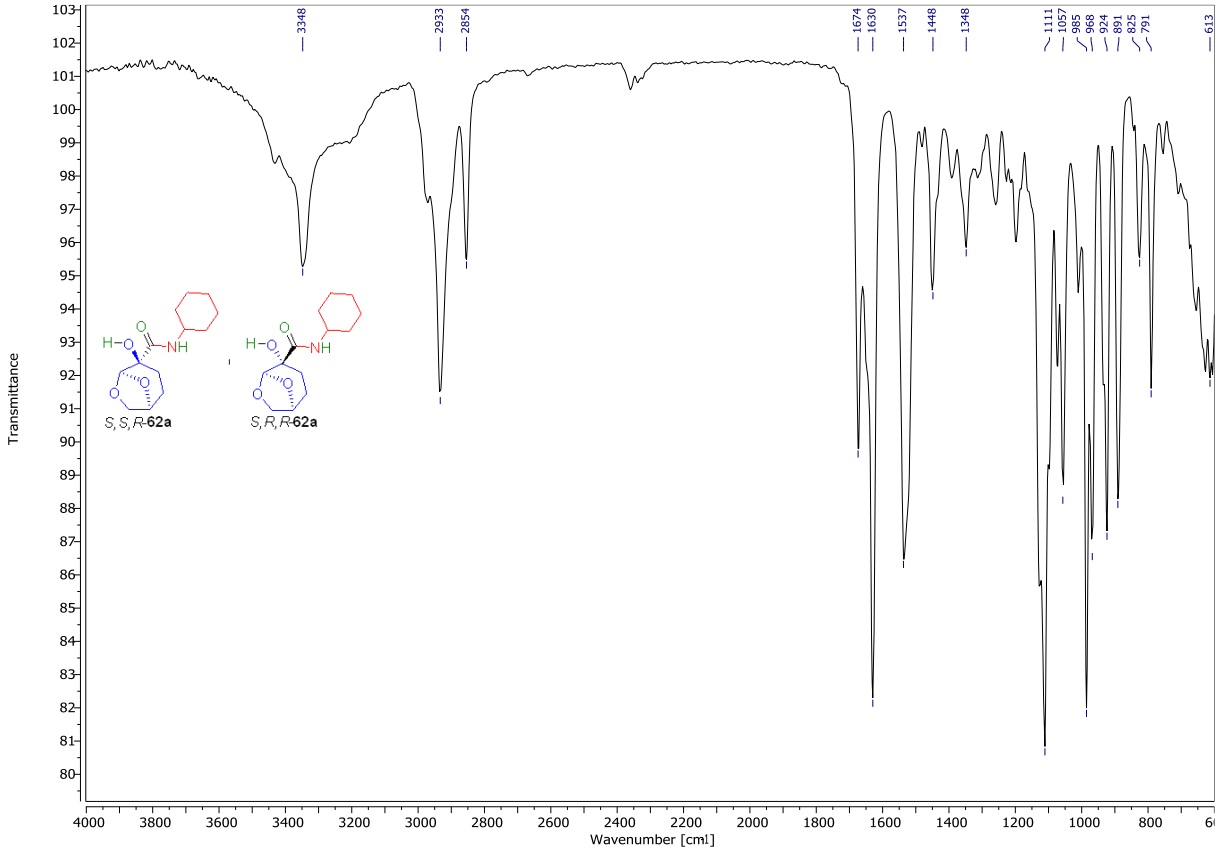
A1 166. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **26L-3**.



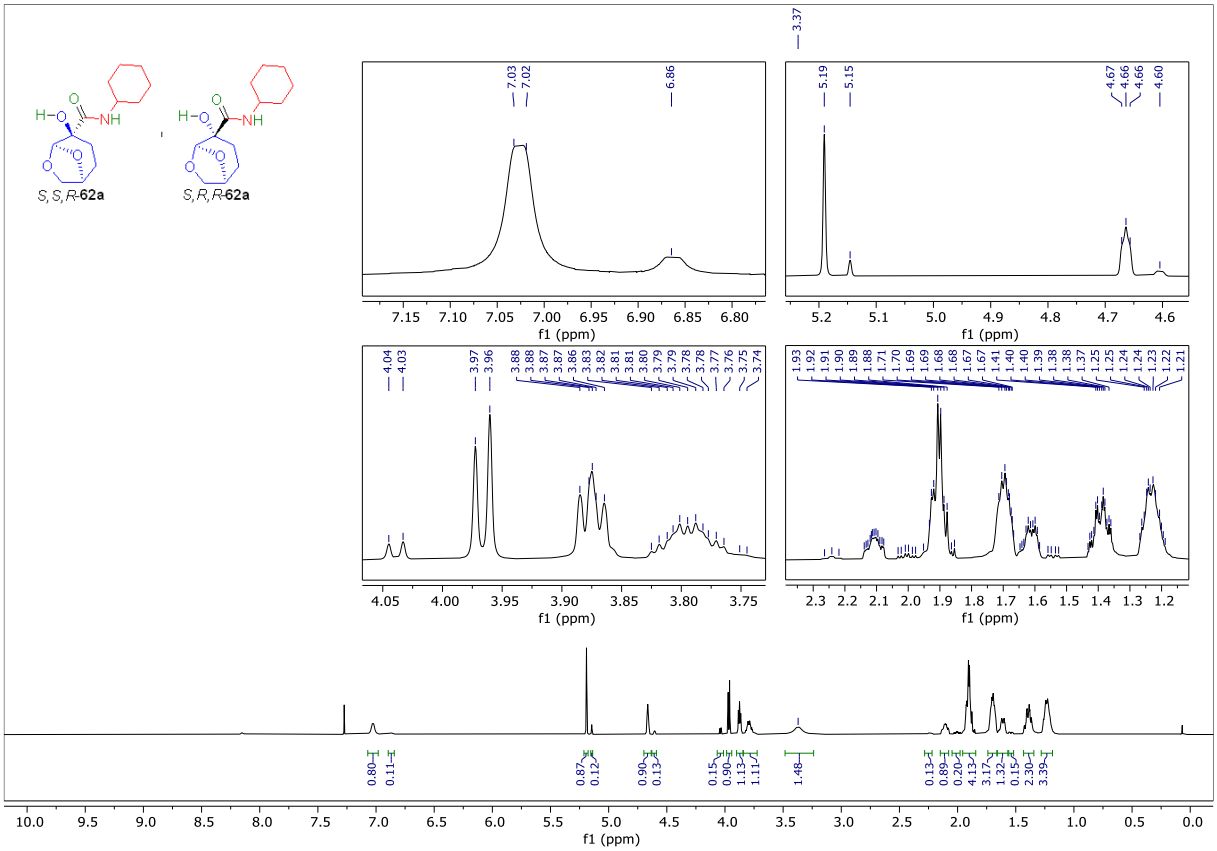
A1 167. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **26L-3** e MS^2 $[M+H]^+$.

Capítulo II

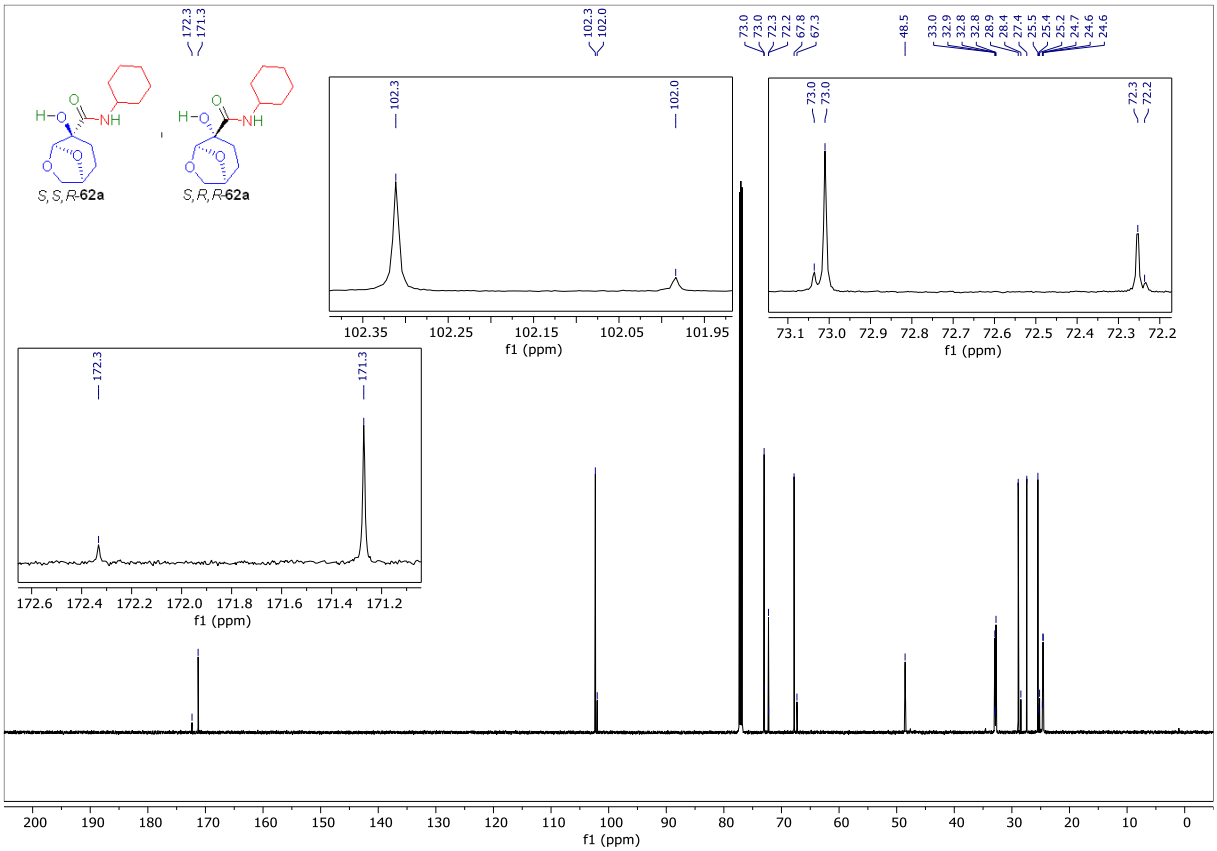
Reações de Passerini para o acesso direto a α-hidroxiamidas por descarbonilação/descarboxilação de ácido oxálico



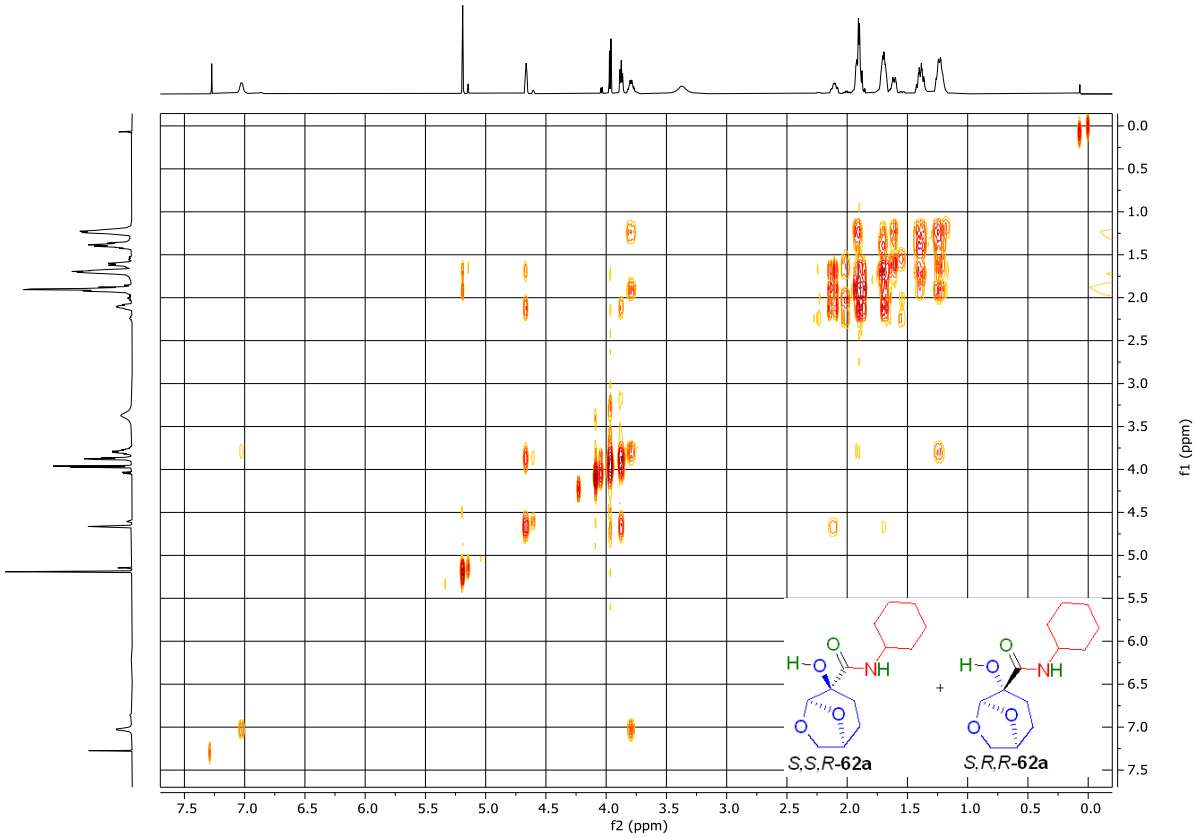
A2 1. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62a**.



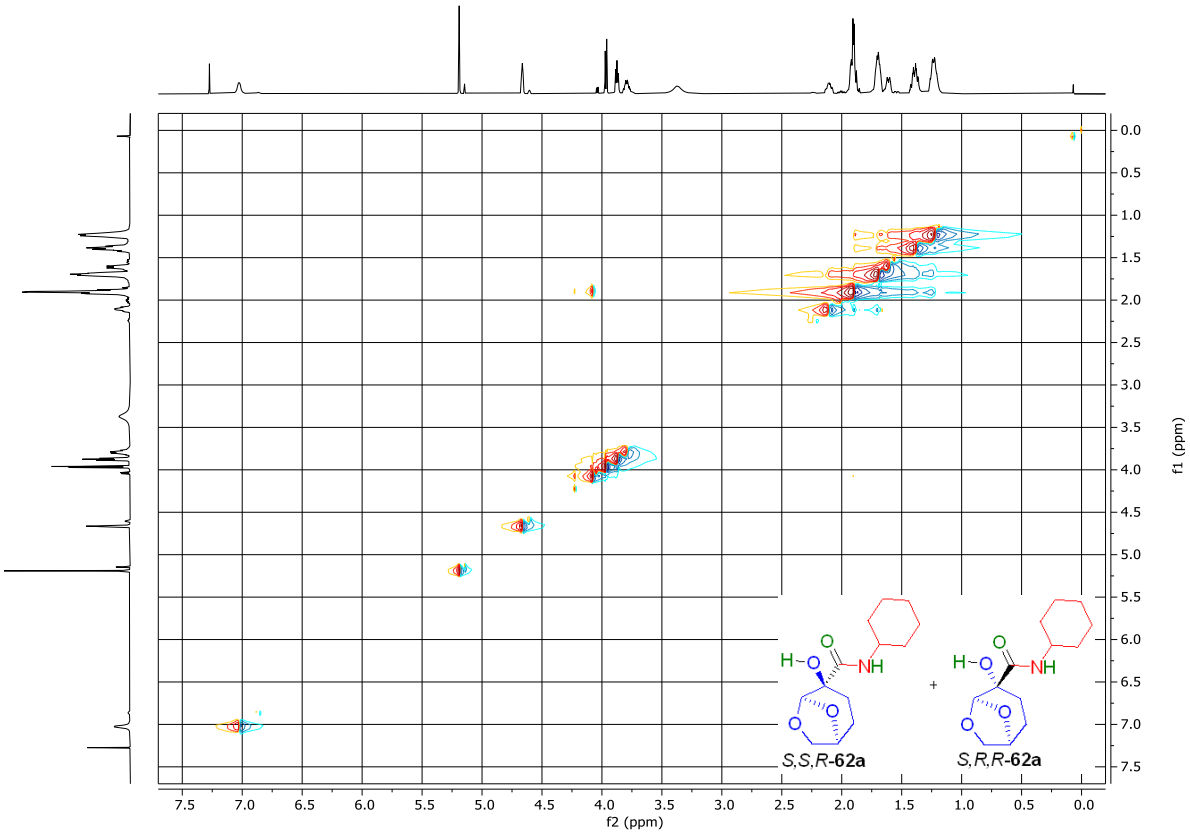
A2 2. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.



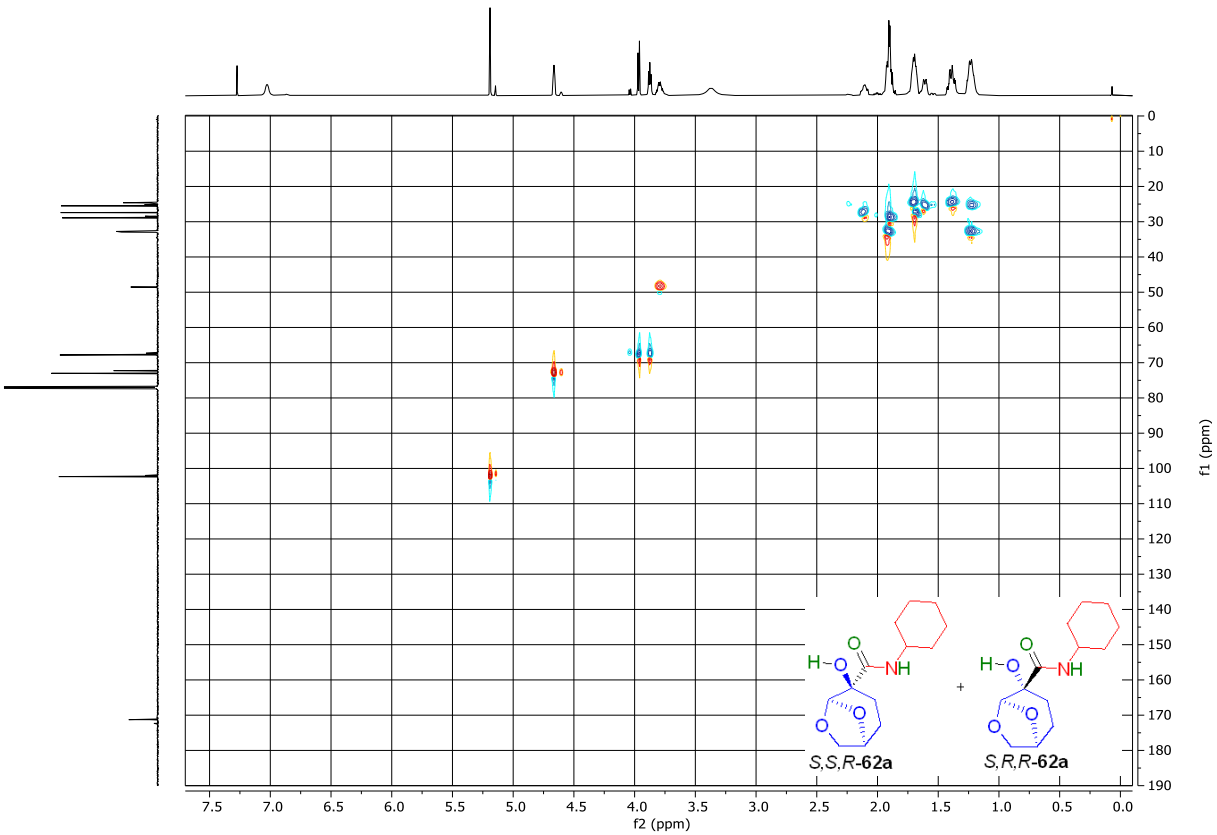
A2 3. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.



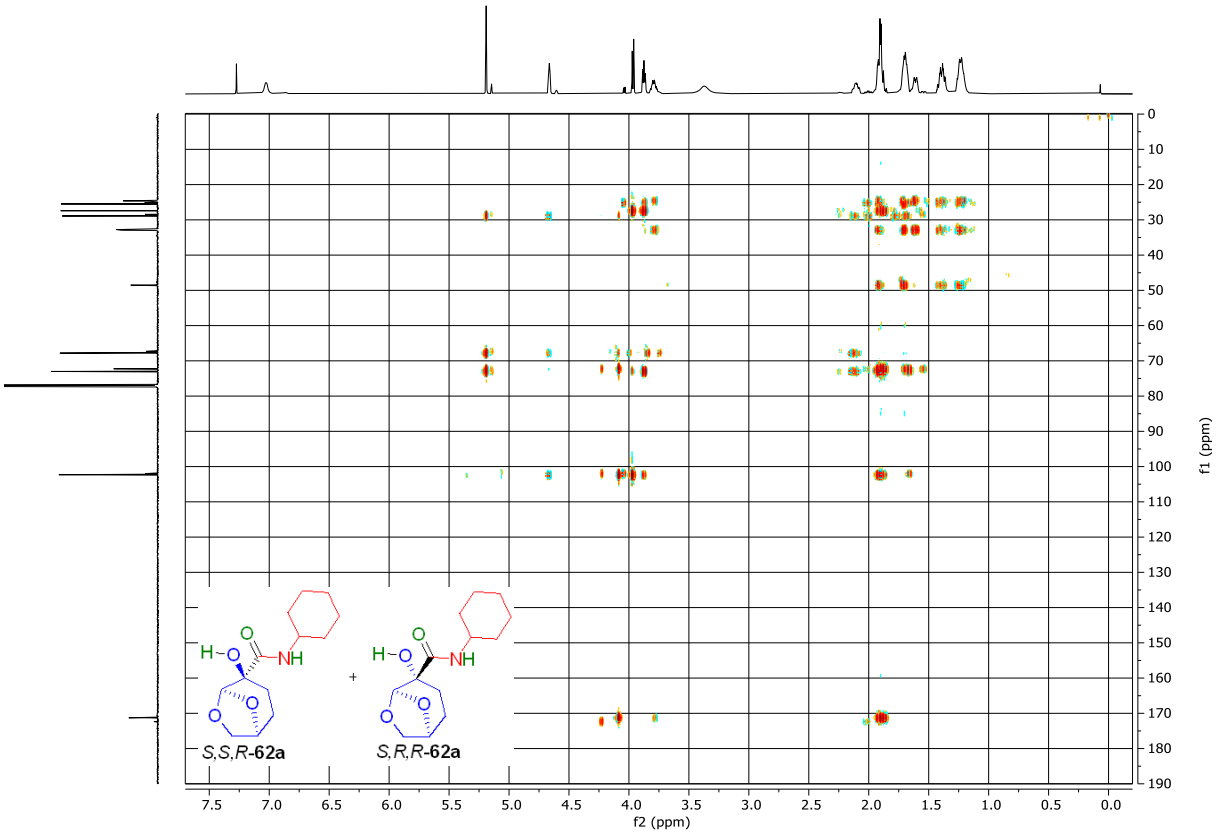
A2 4. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.



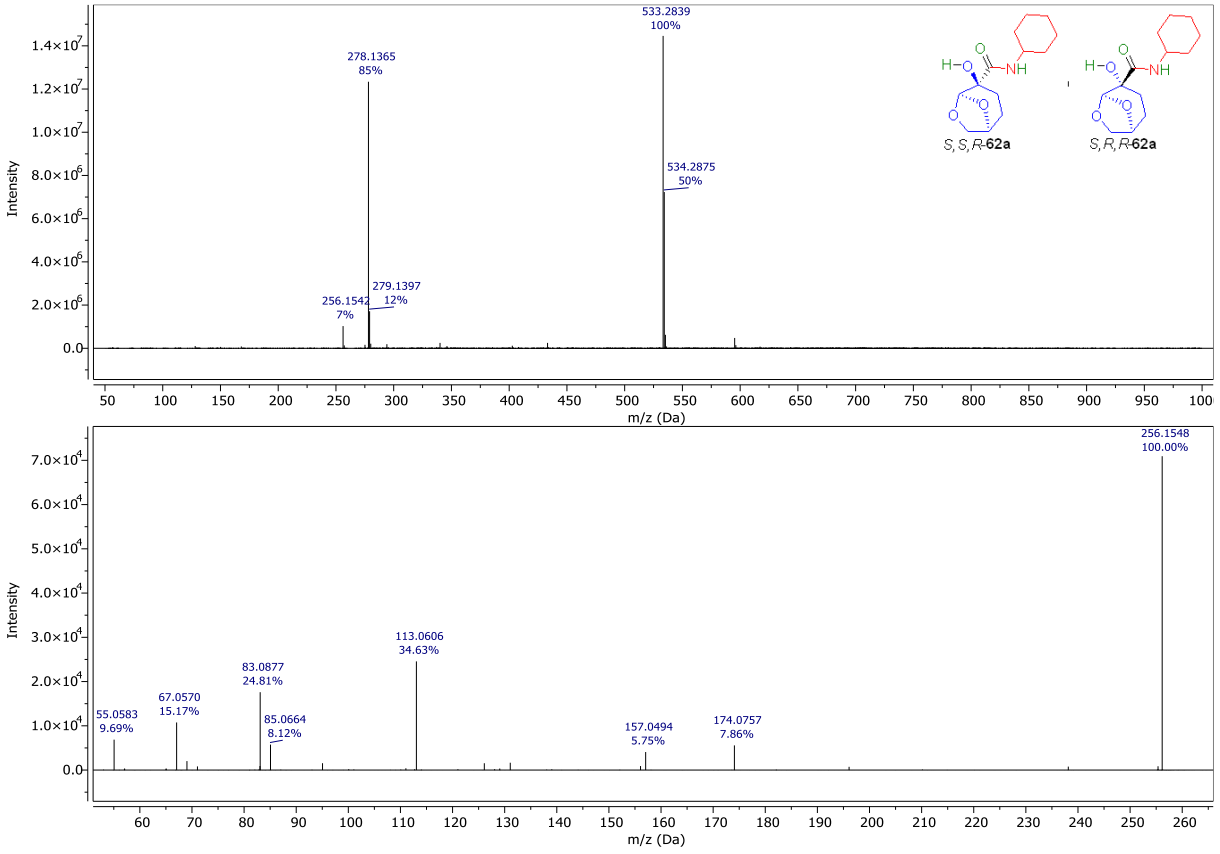
A2 5. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.



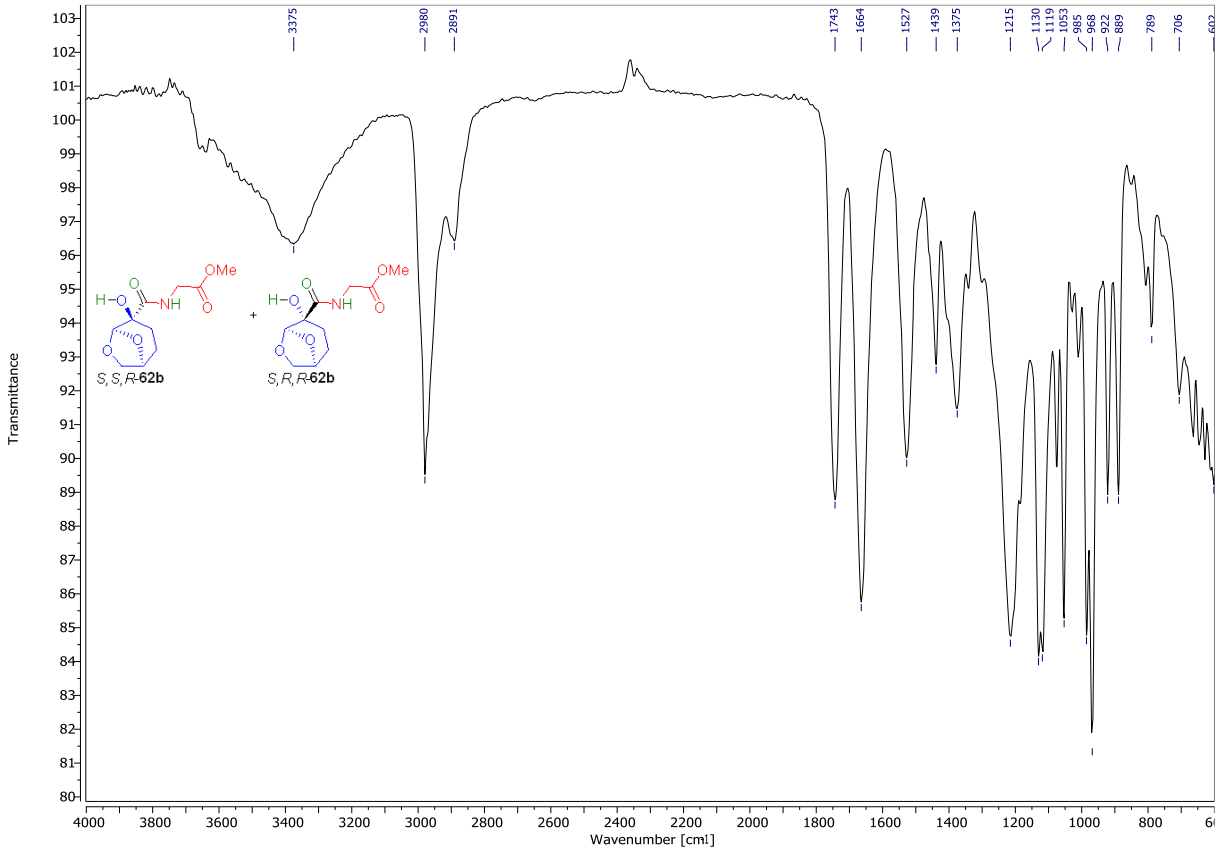
A2 6. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.



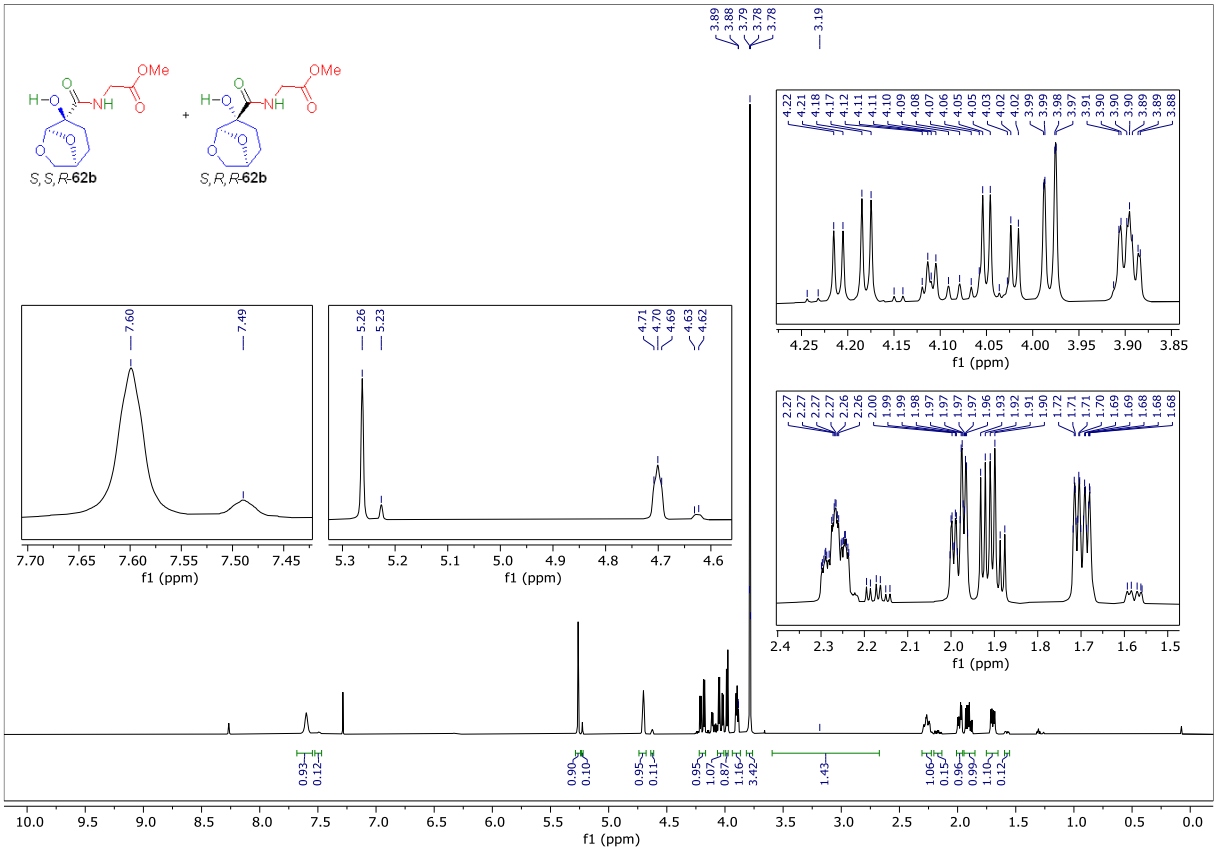
A2 7. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62a**.



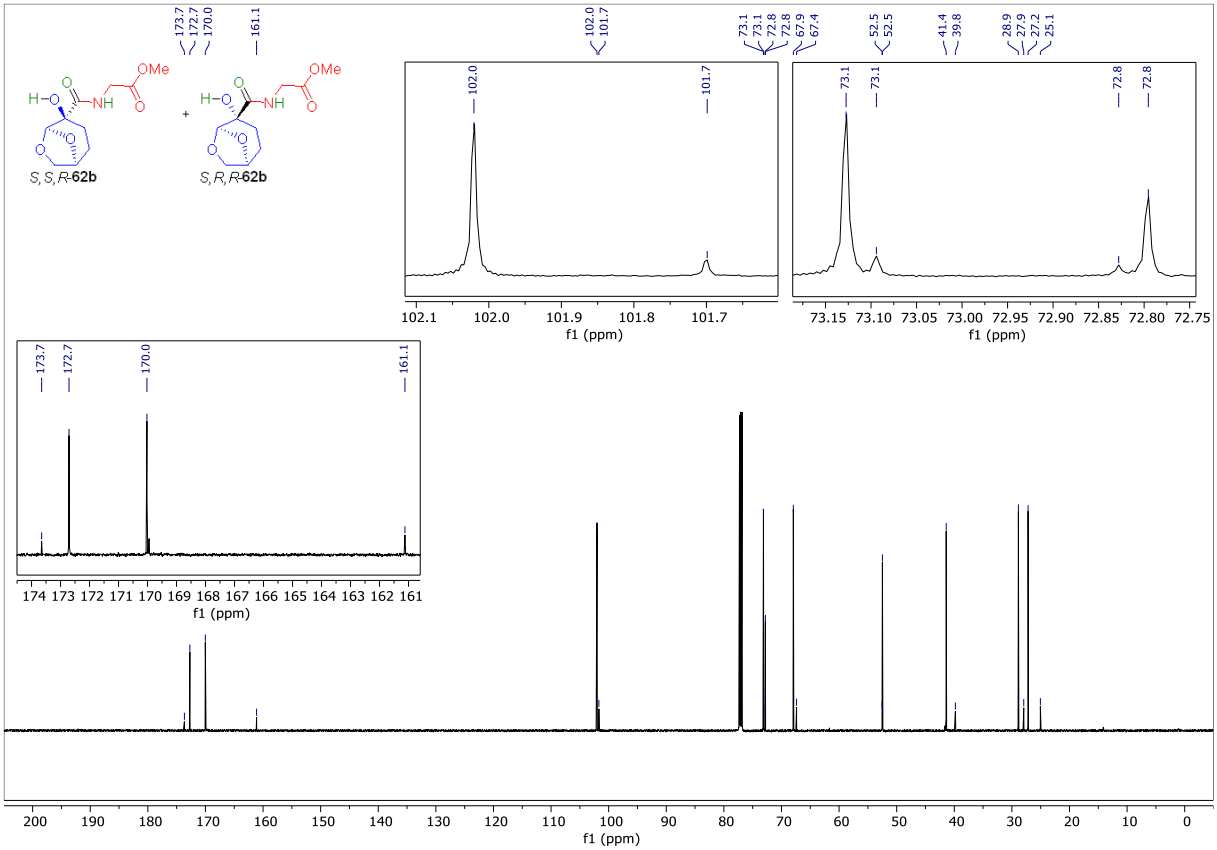
A2 8. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62a** e MS^2 $[M+H]^+$.



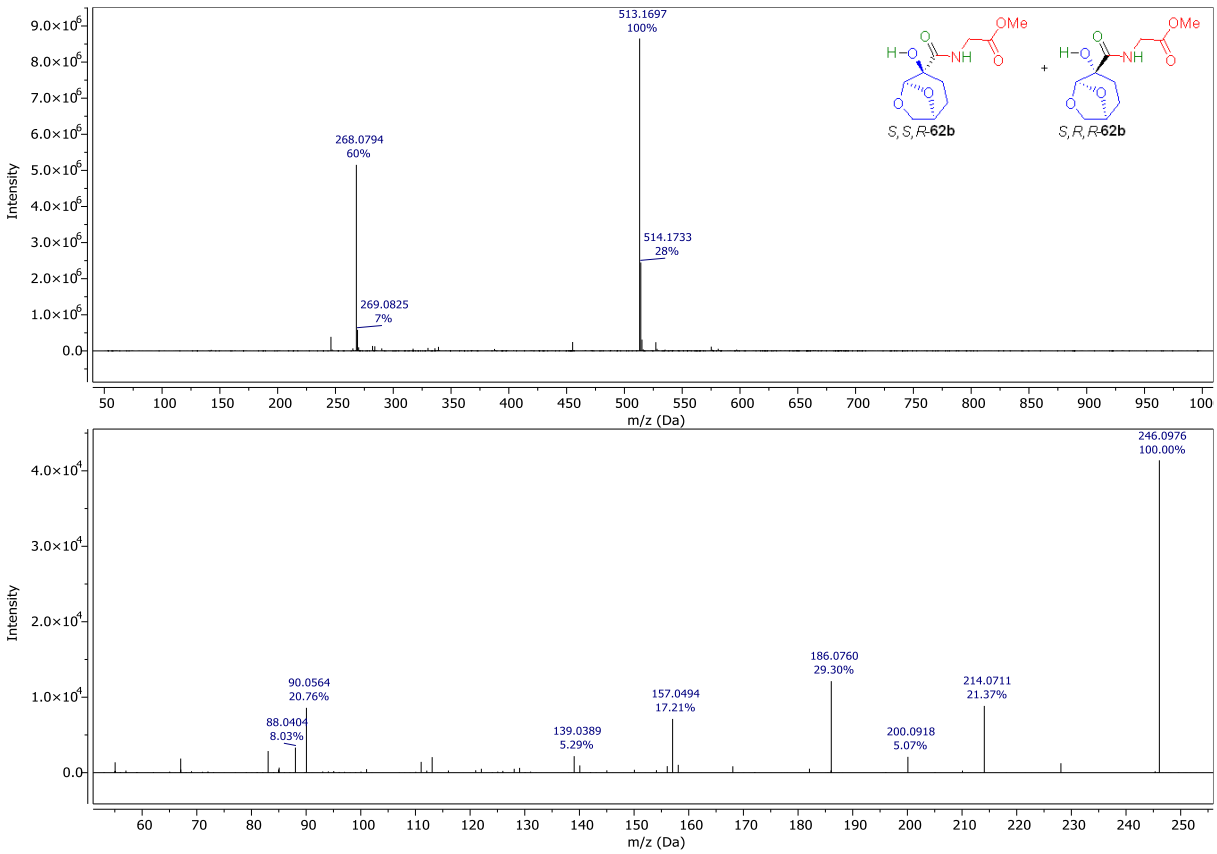
A2 9. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62b**.



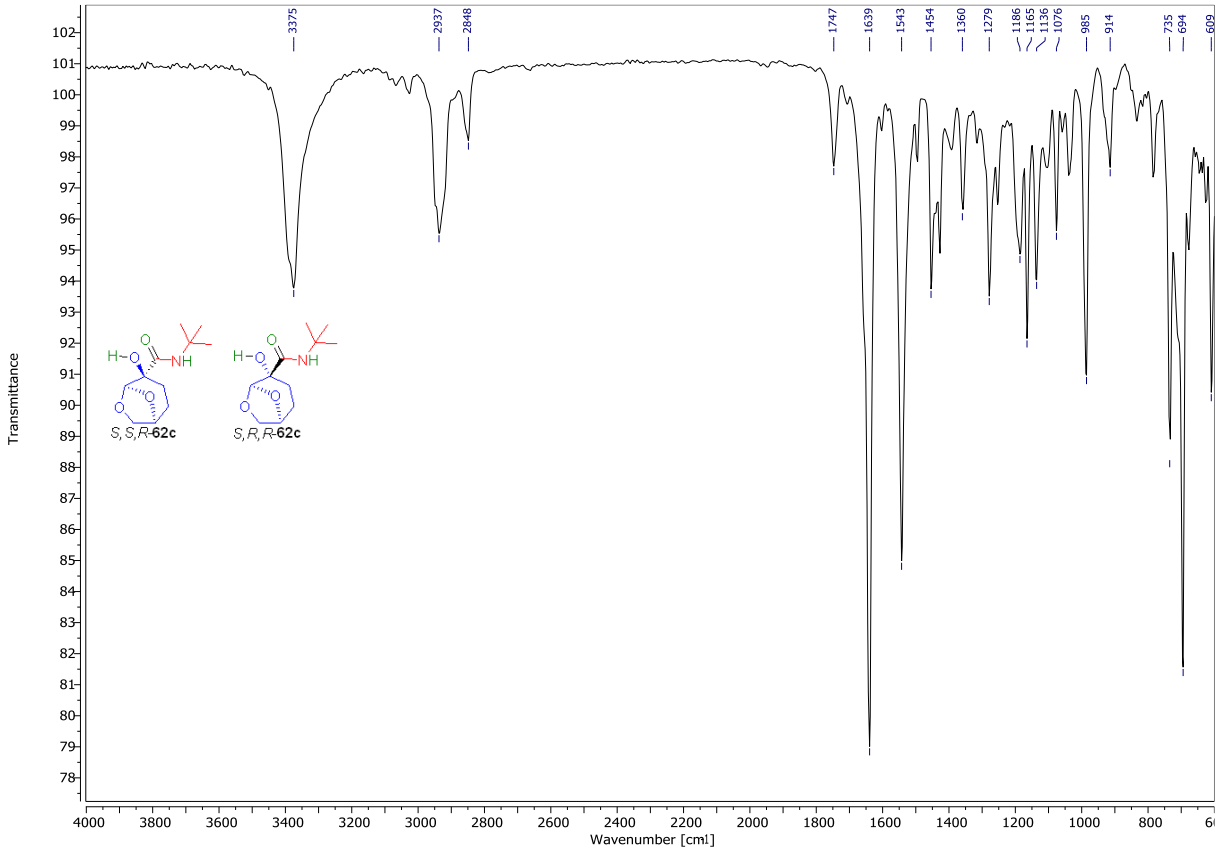
A2 10. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62b**.



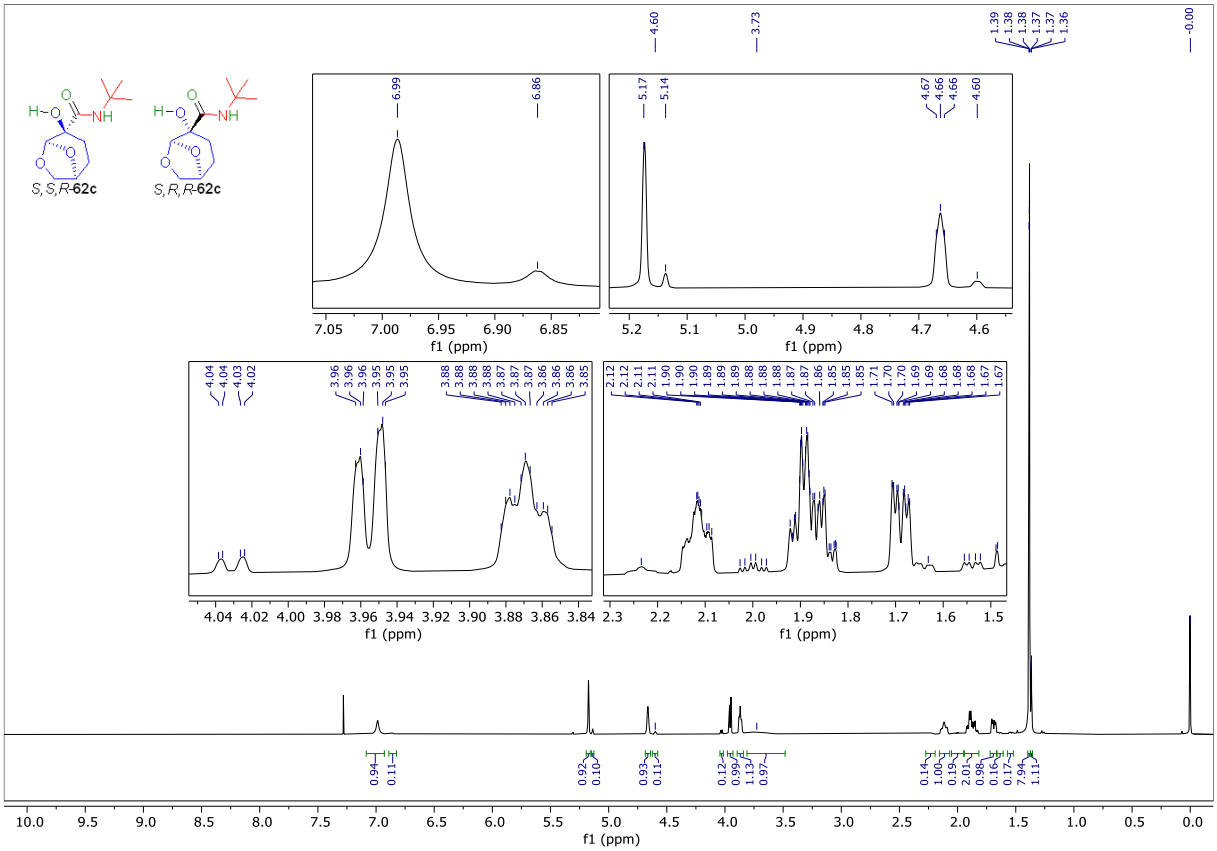
A2 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62b**.



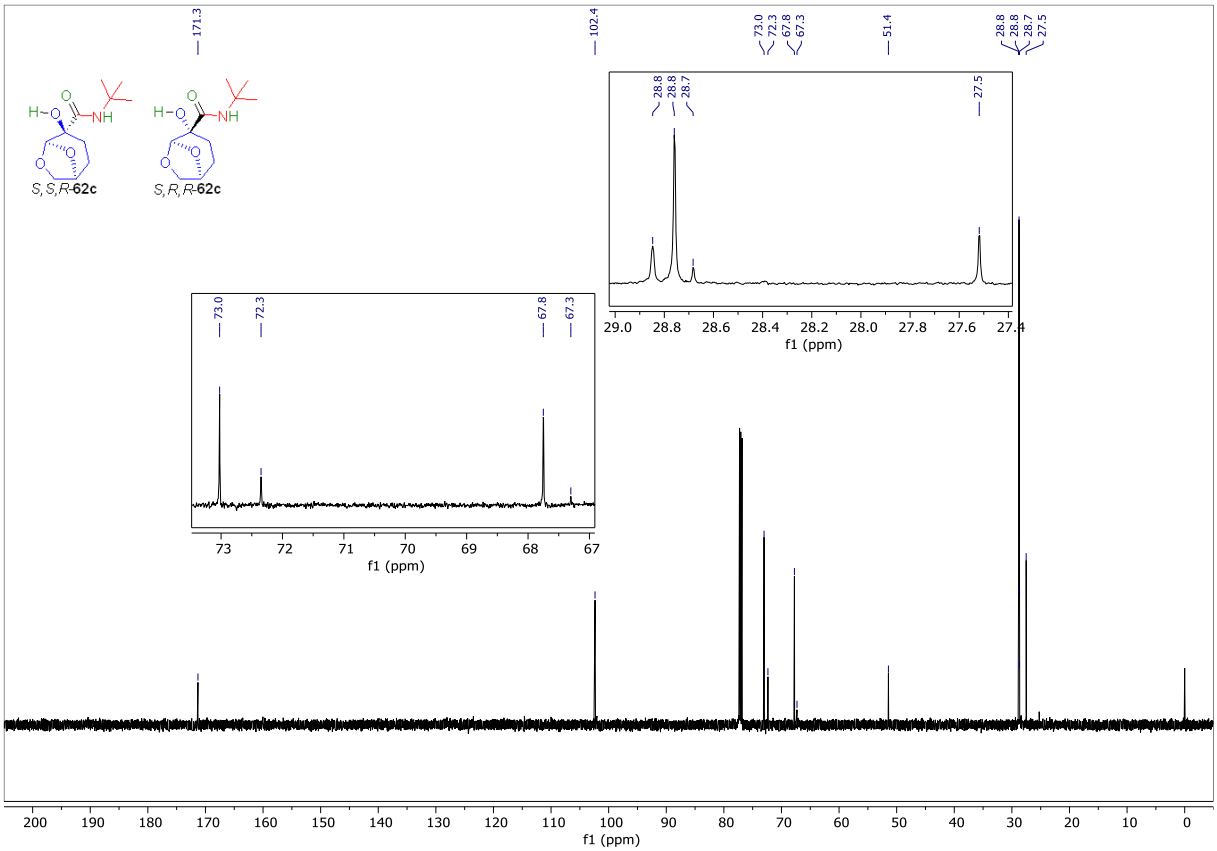
A2 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62b** e MS^2 $[M+H]^+$.



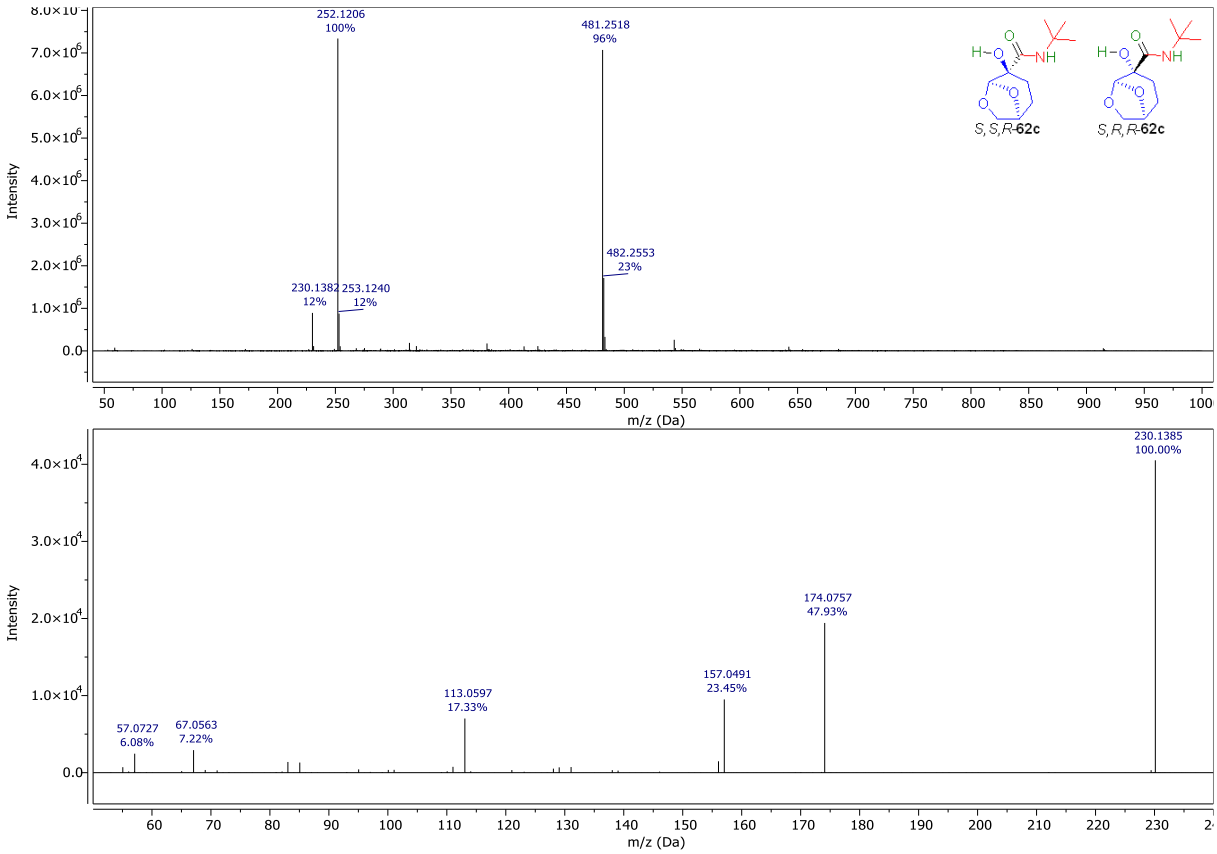
A2 13. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62c**.



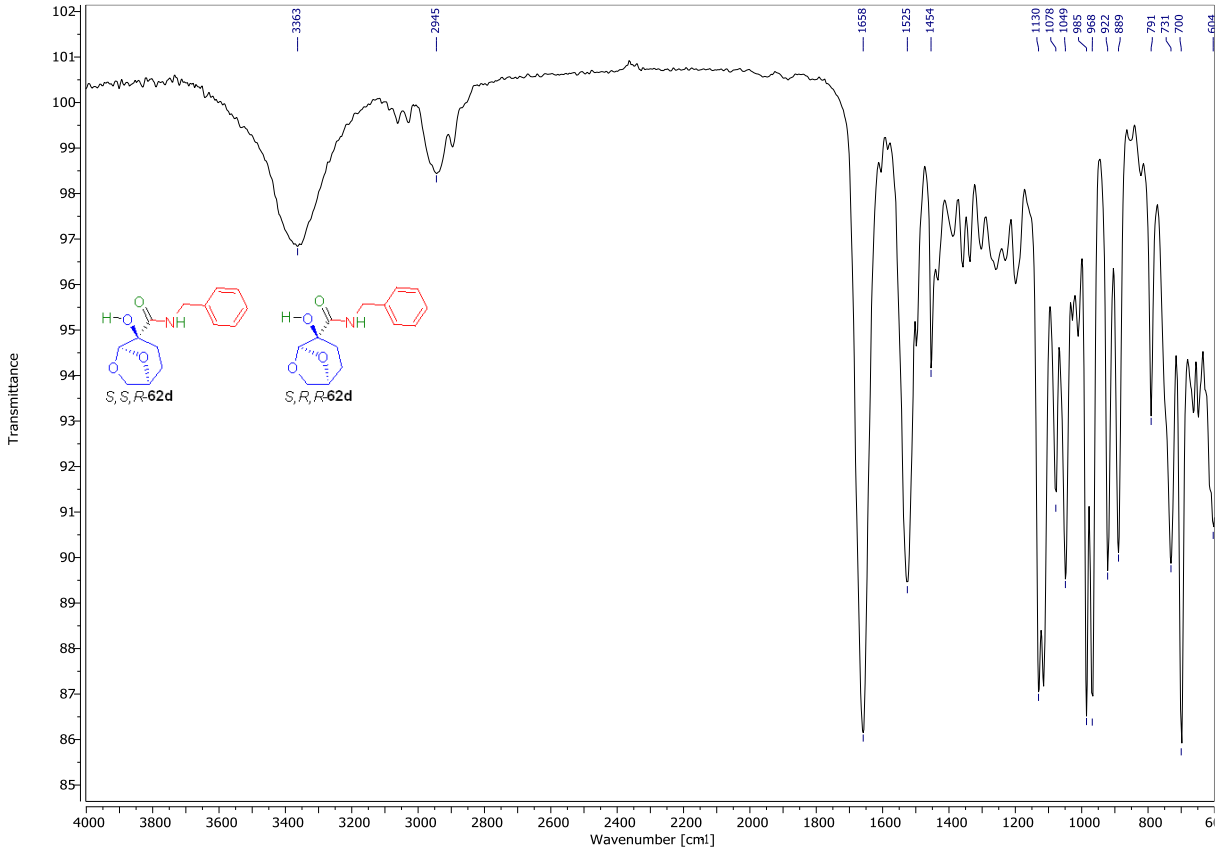
A2 14. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62c**.



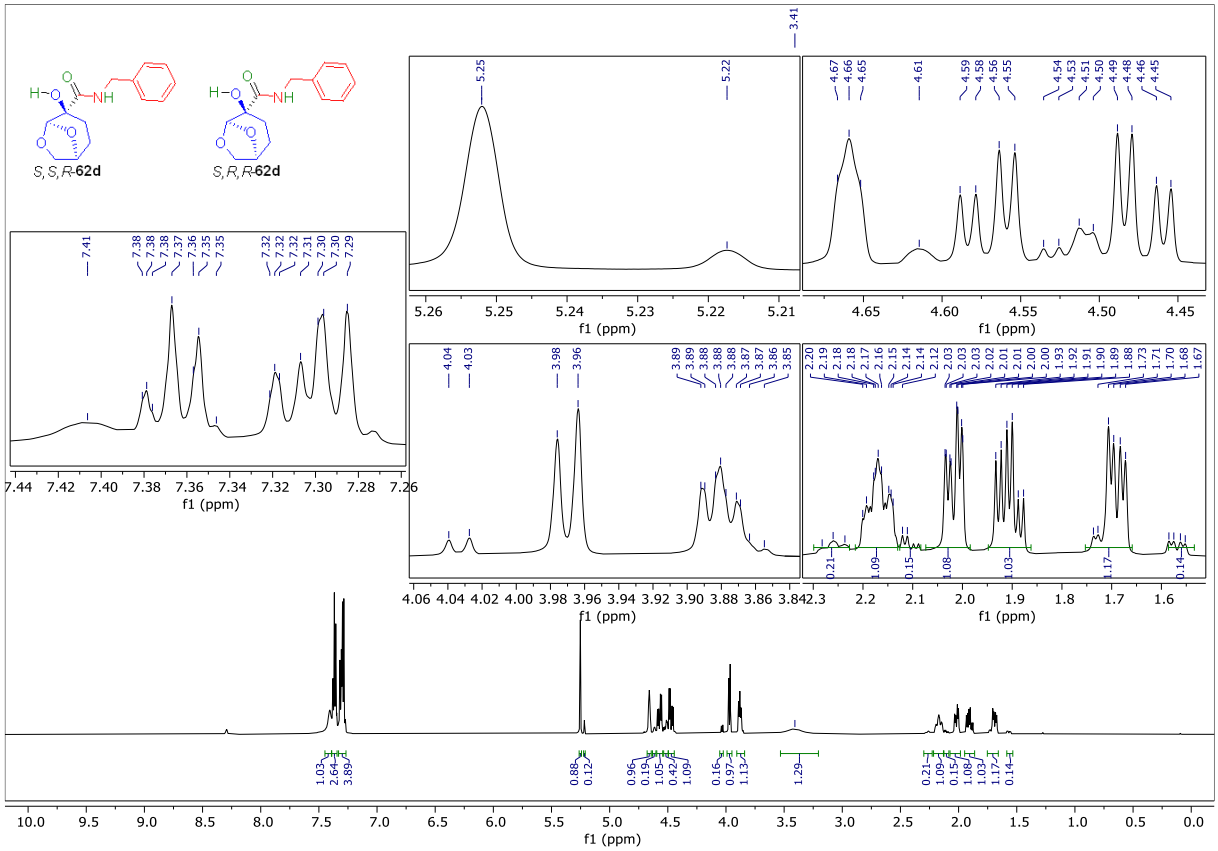
A2 15. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62c**.



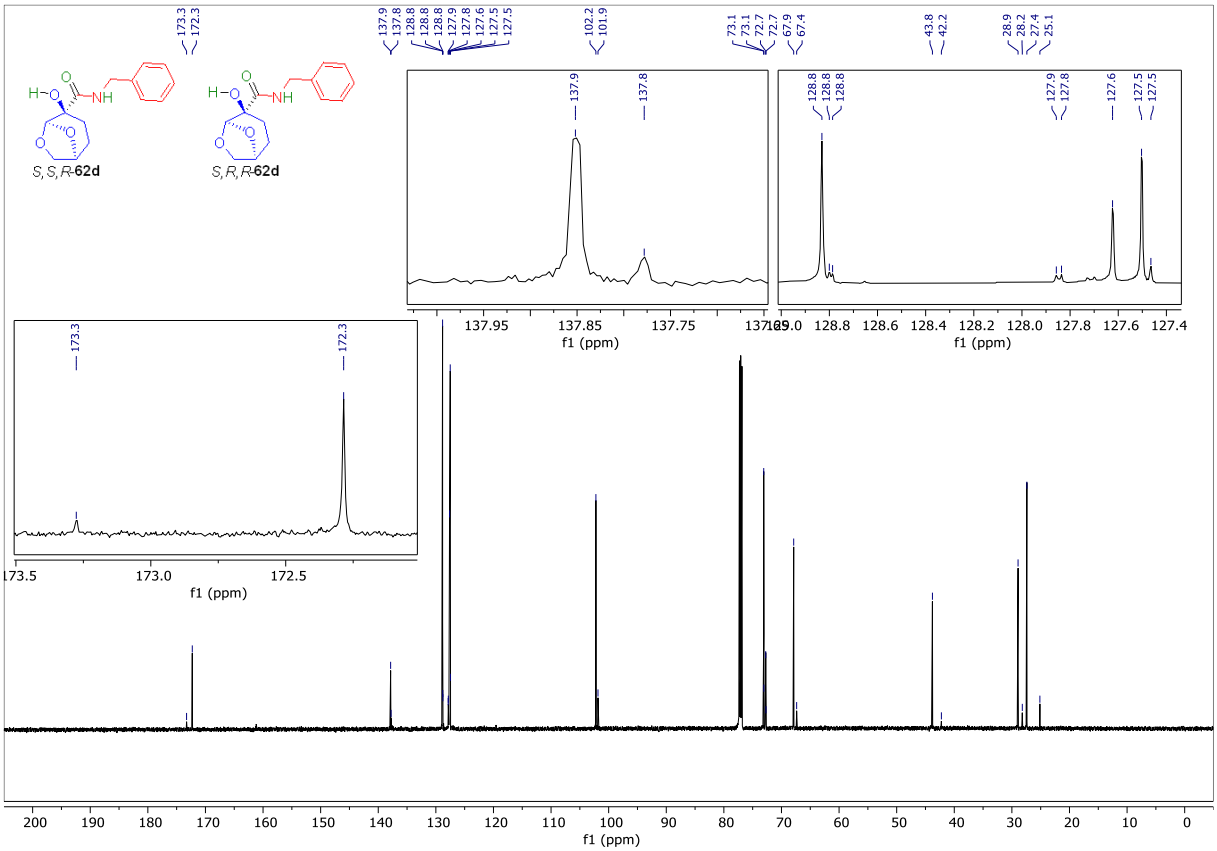
A2 16. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62c** e MS^2 $[M+H]^+$.



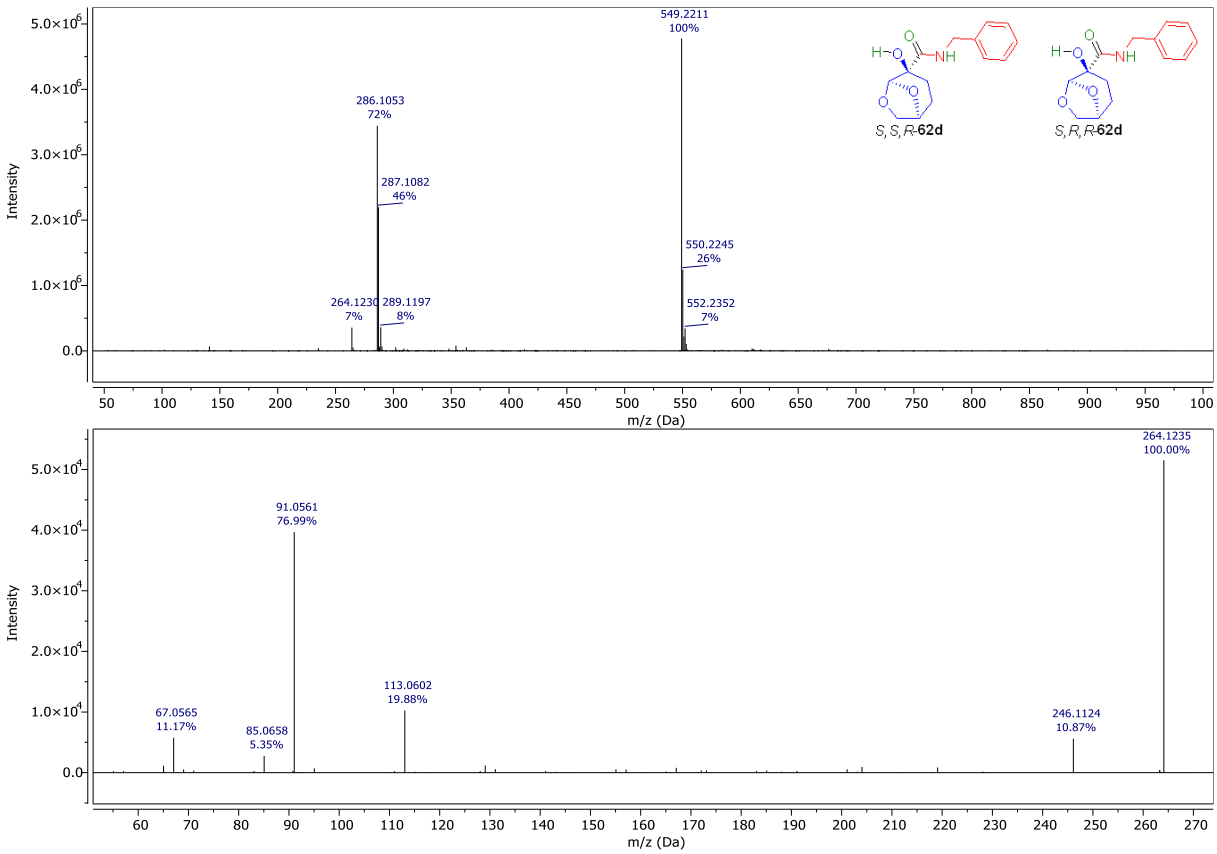
A2 17. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62d**.



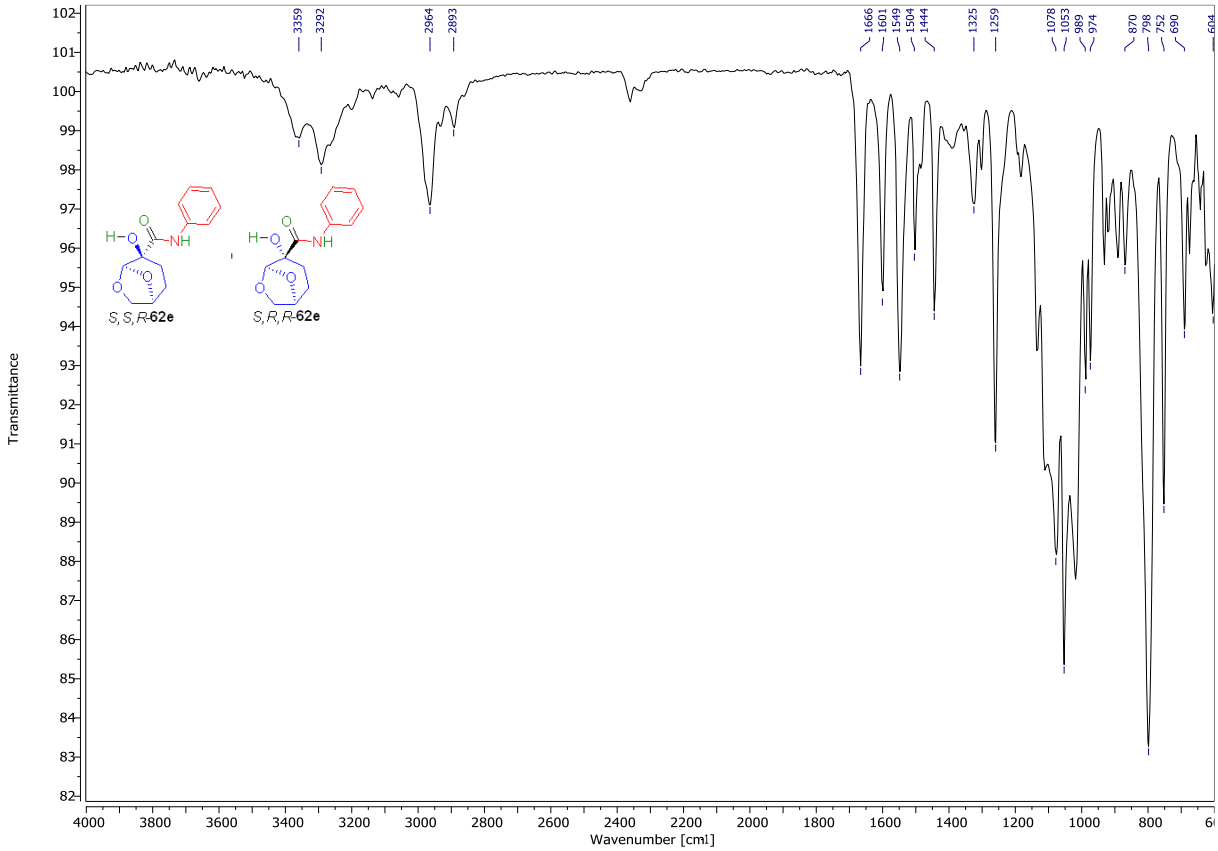
A2 18. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62d**.



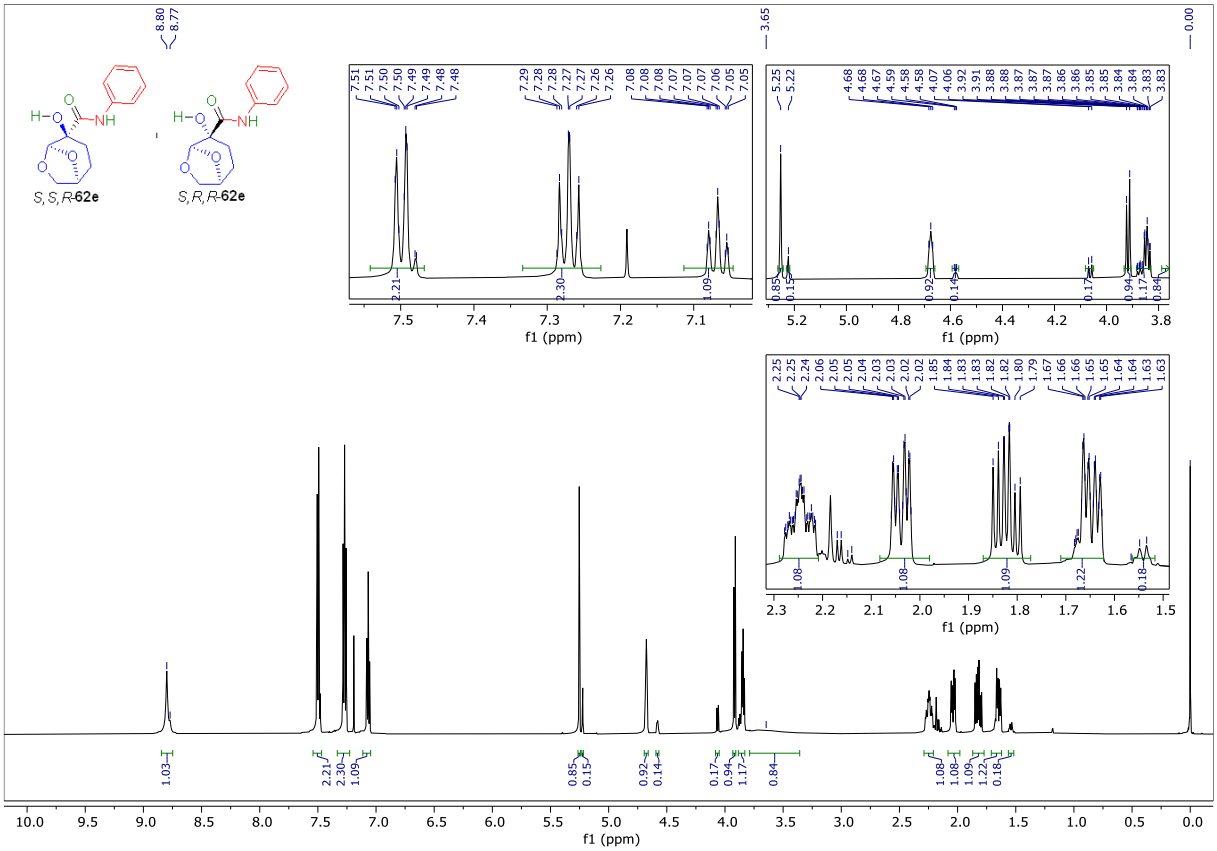
A2 19. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62d**.



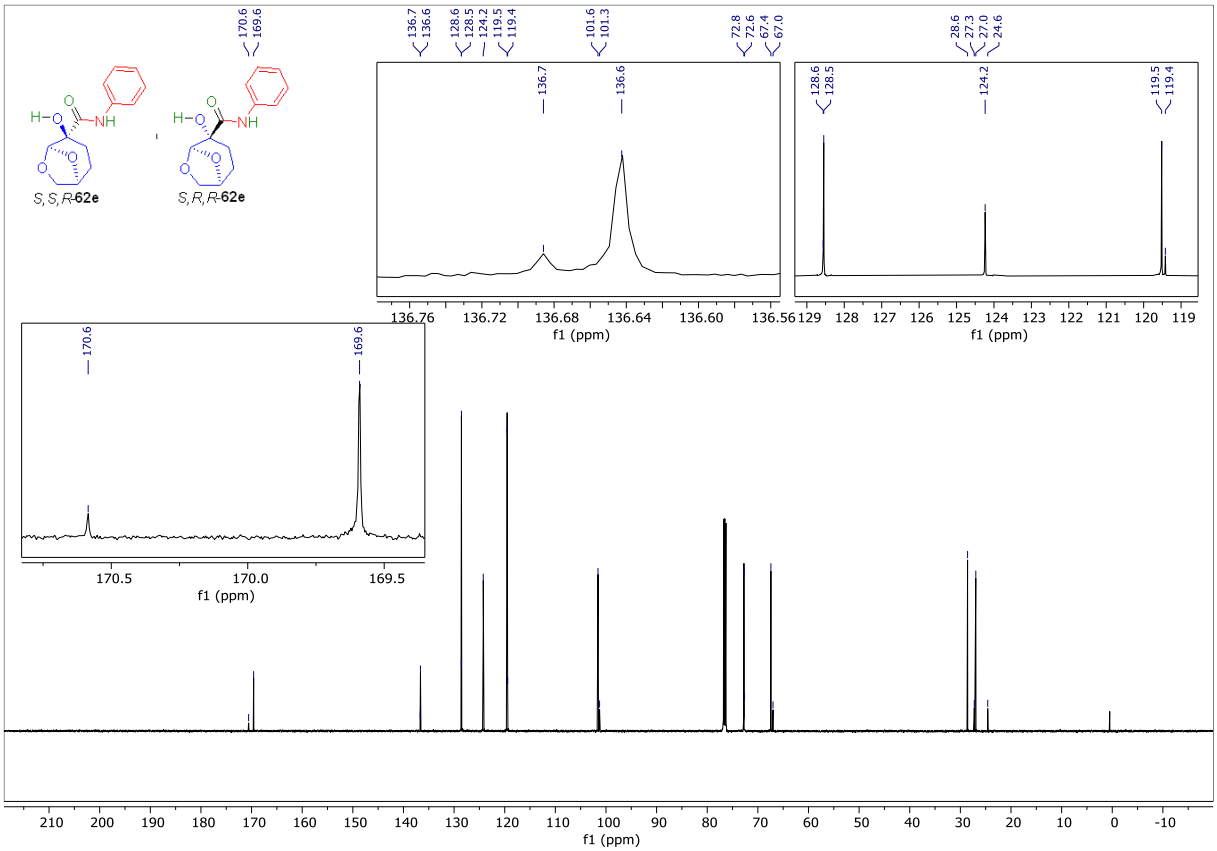
A2 20. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62d** e MS^2 $[M+H]^+$.



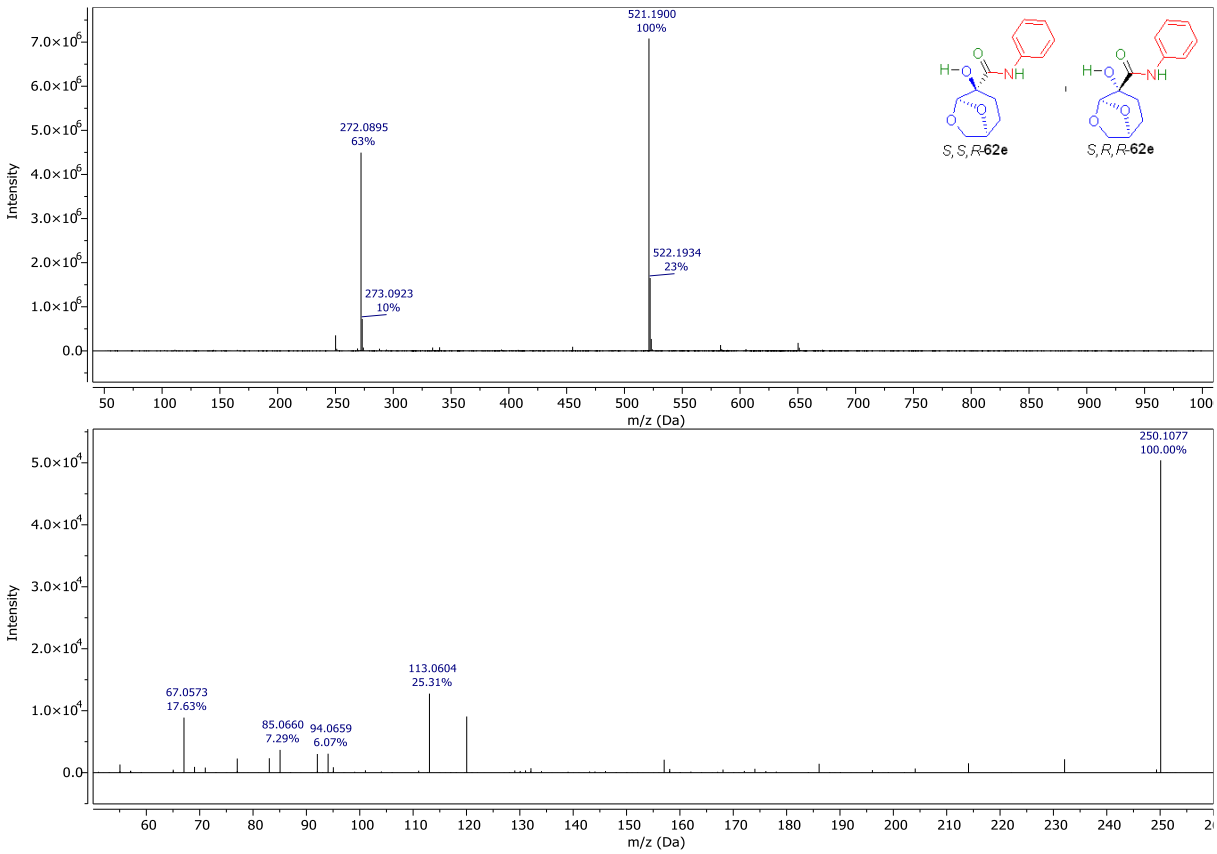
A2 21. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62e**.



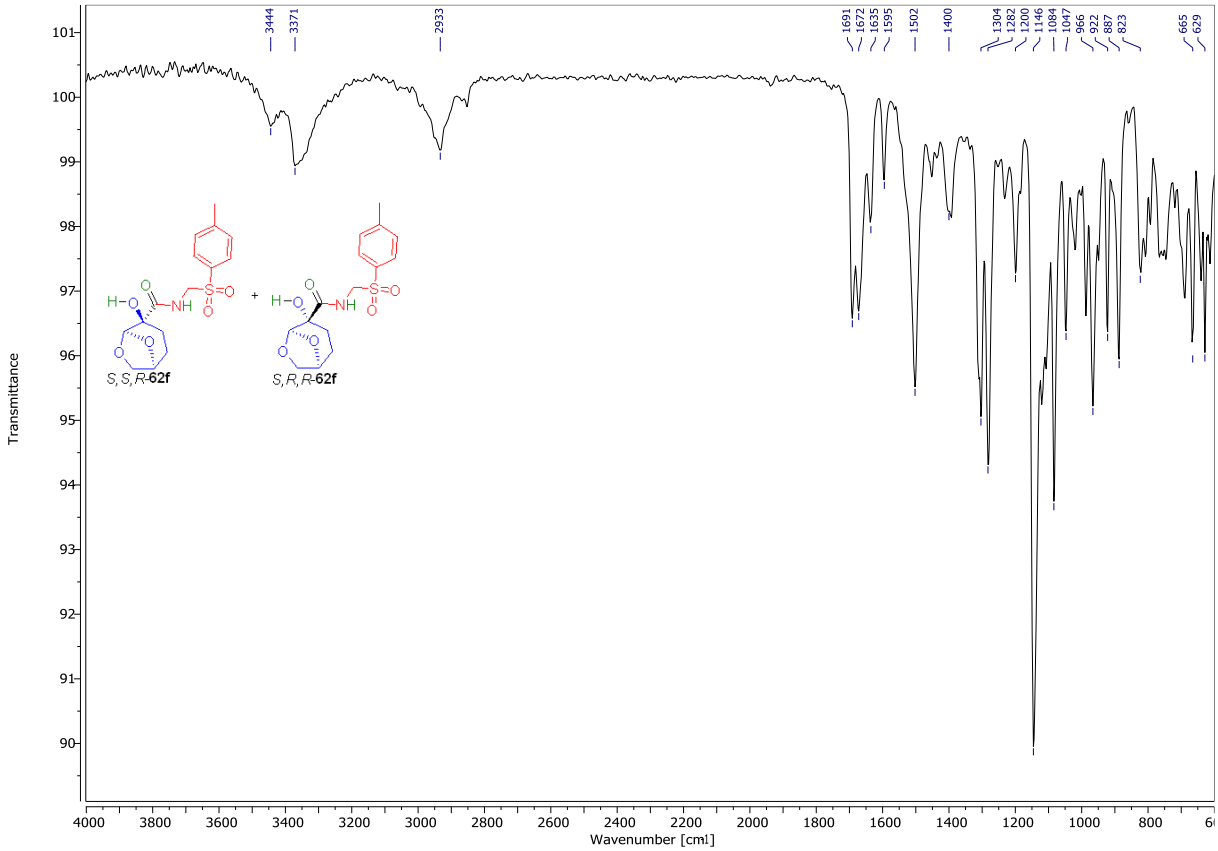
A2 22. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62e**.



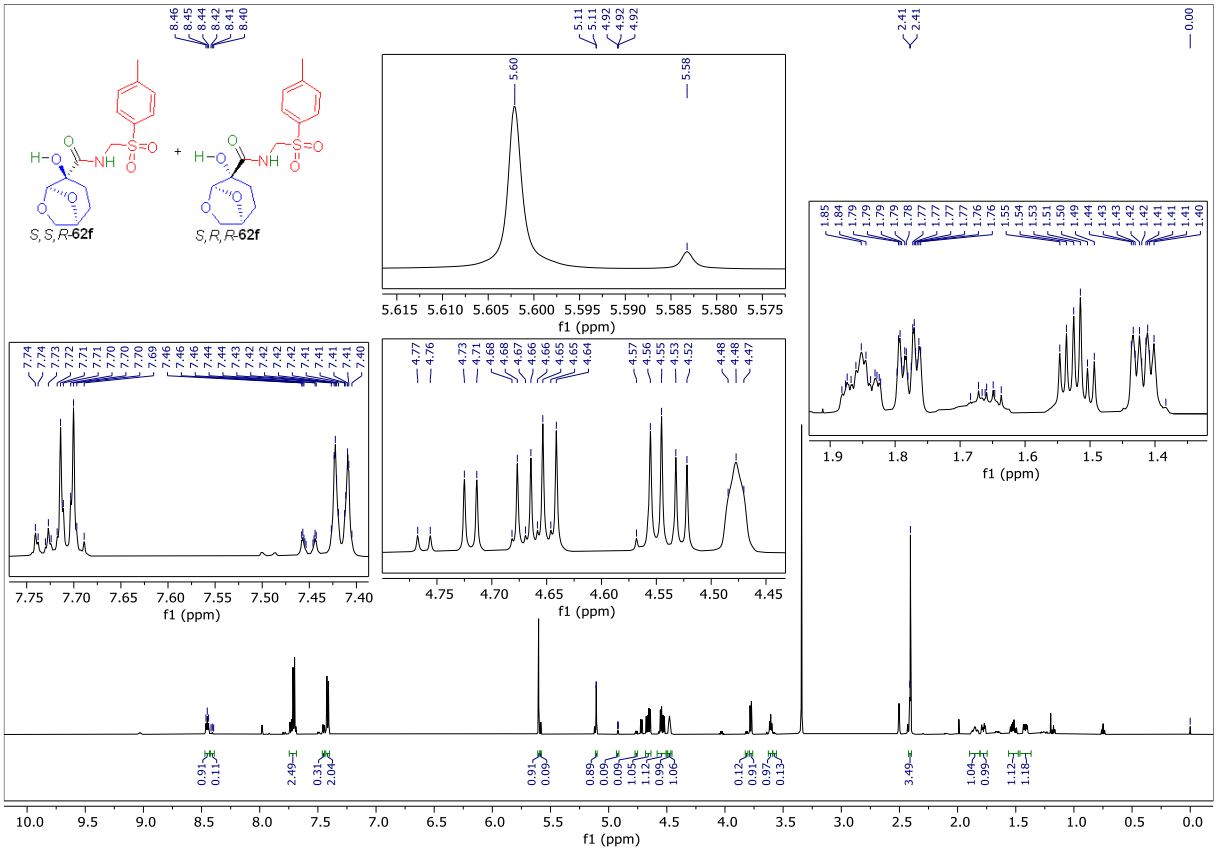
A2 23. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62e**.



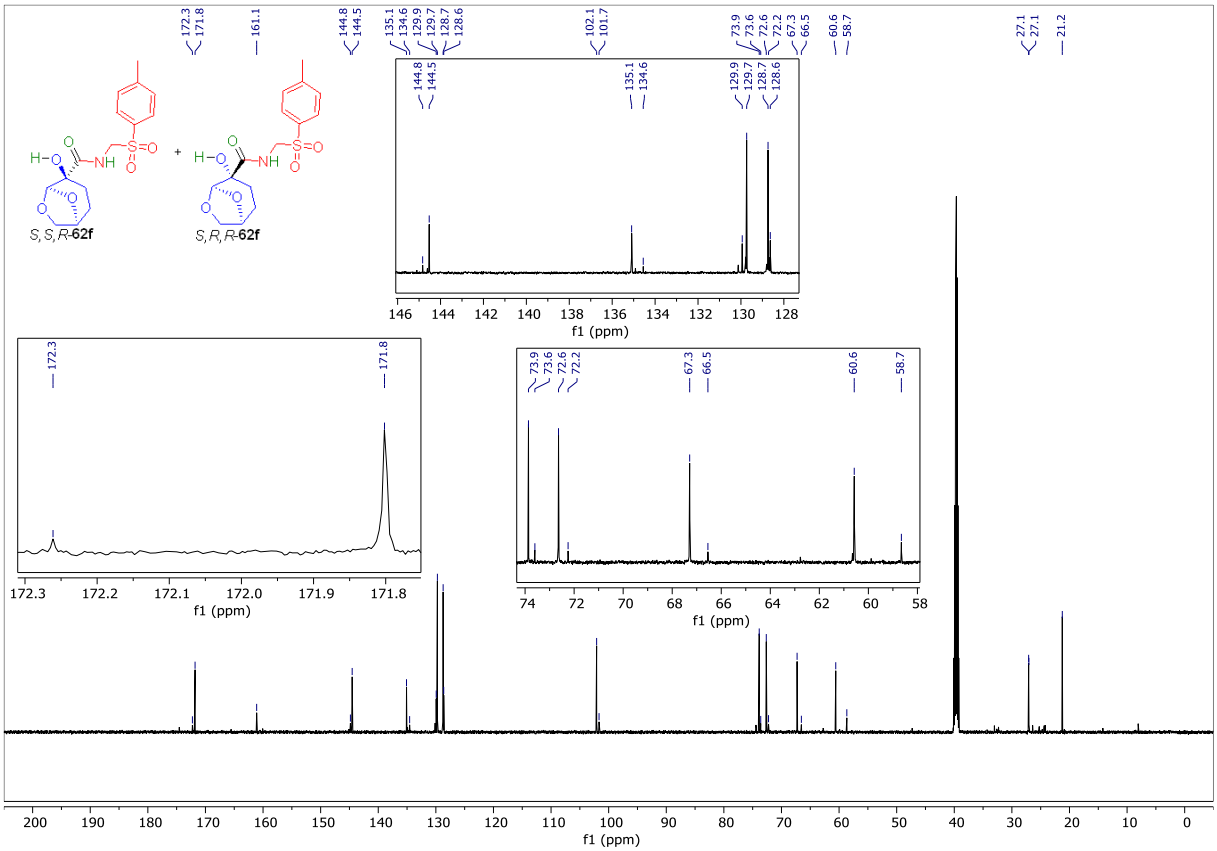
A2 24. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62e** e MS^2 $[M+H]^+$.



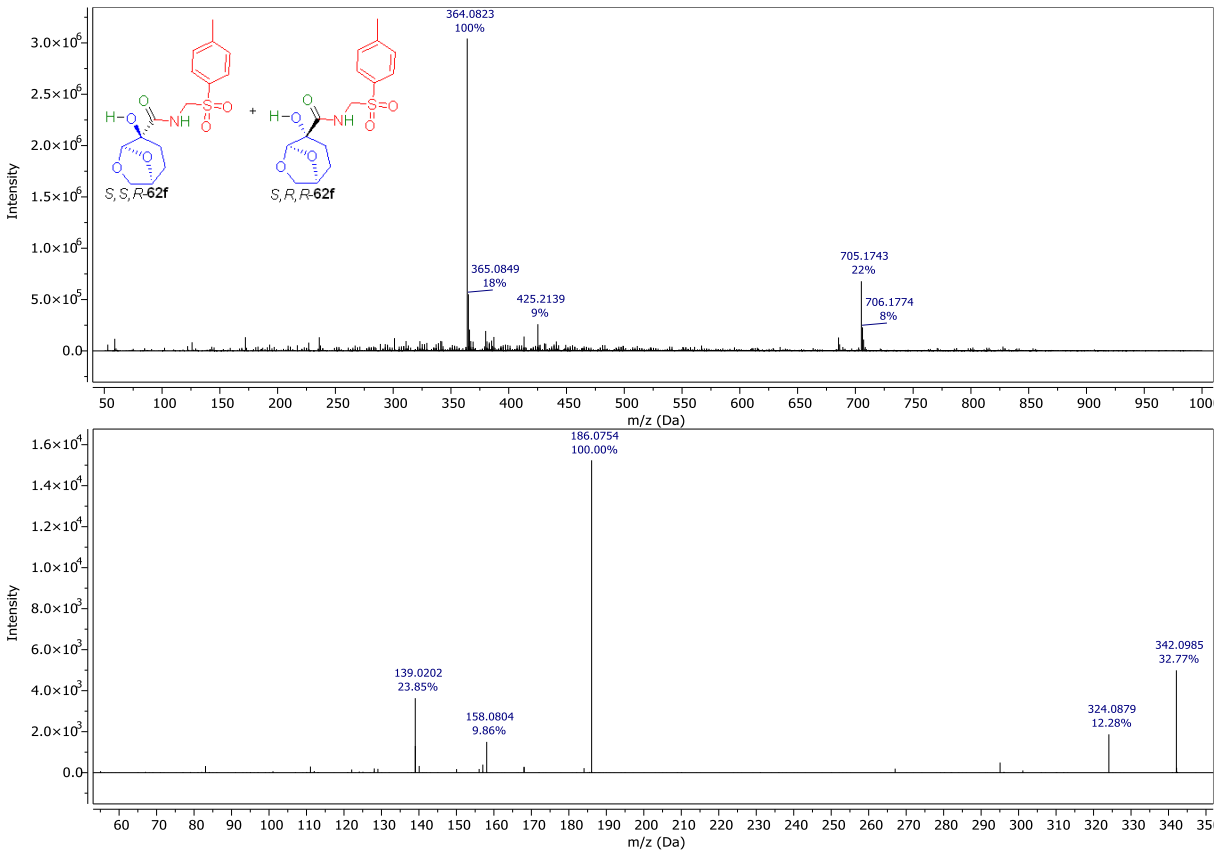
A2 25. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62f**.



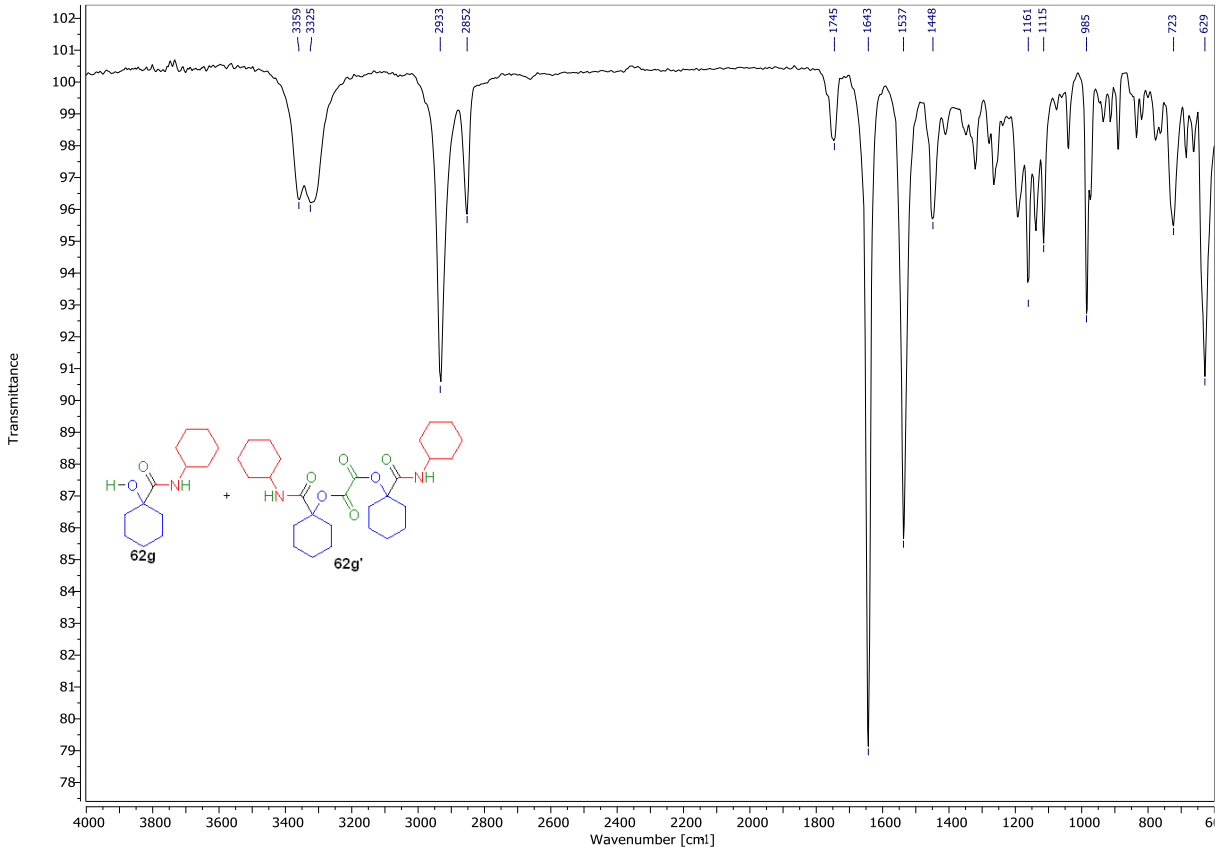
A2 26. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **62f**.



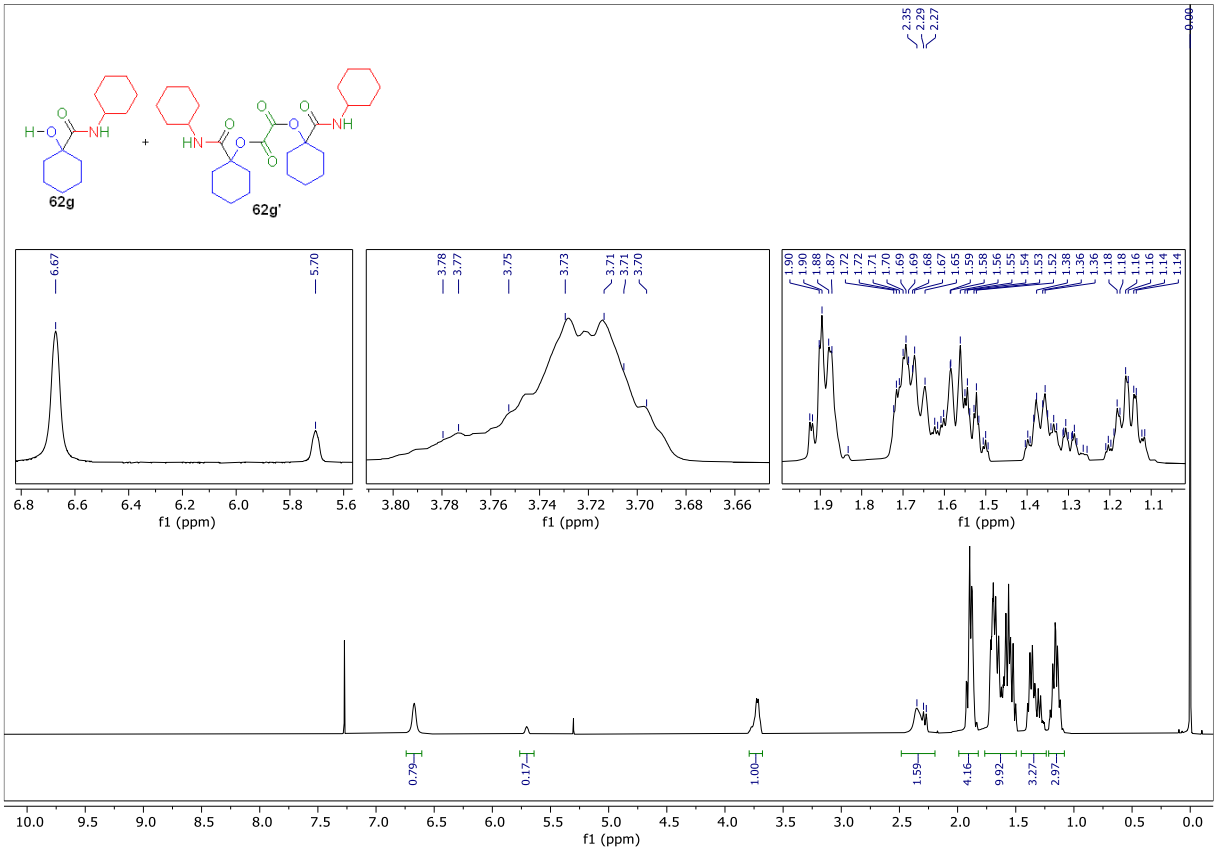
A2 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **62f**.



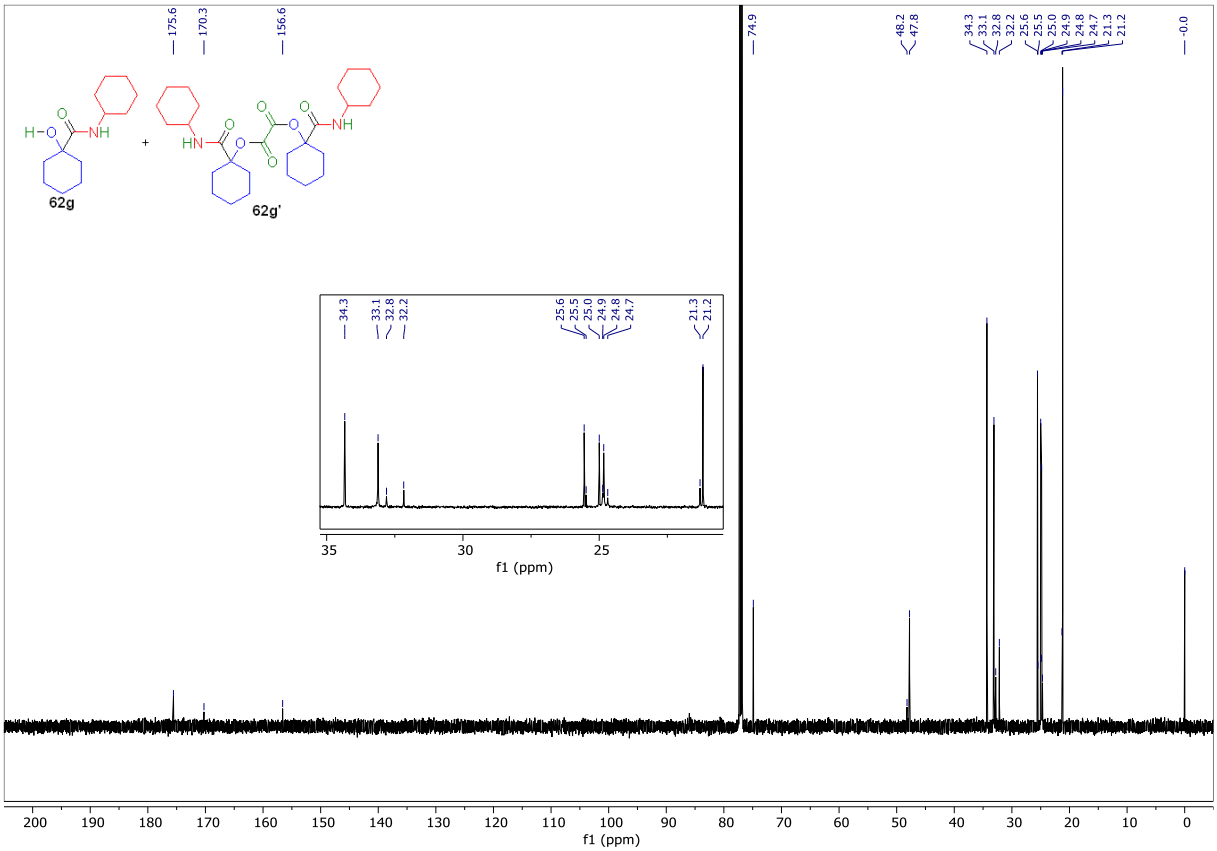
A2 28. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62f** e MS^2 $[M+H]^+$.



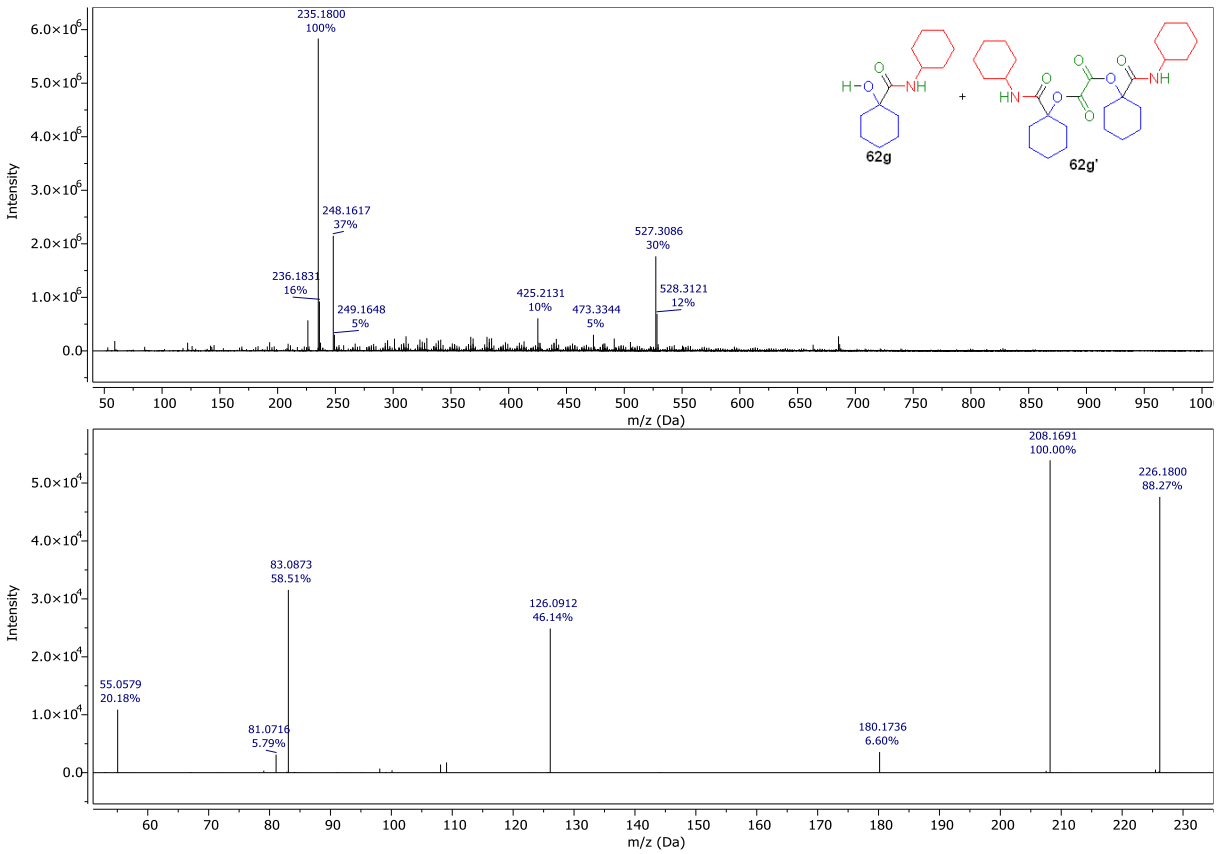
A2 29. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **62g** e **62g'**.



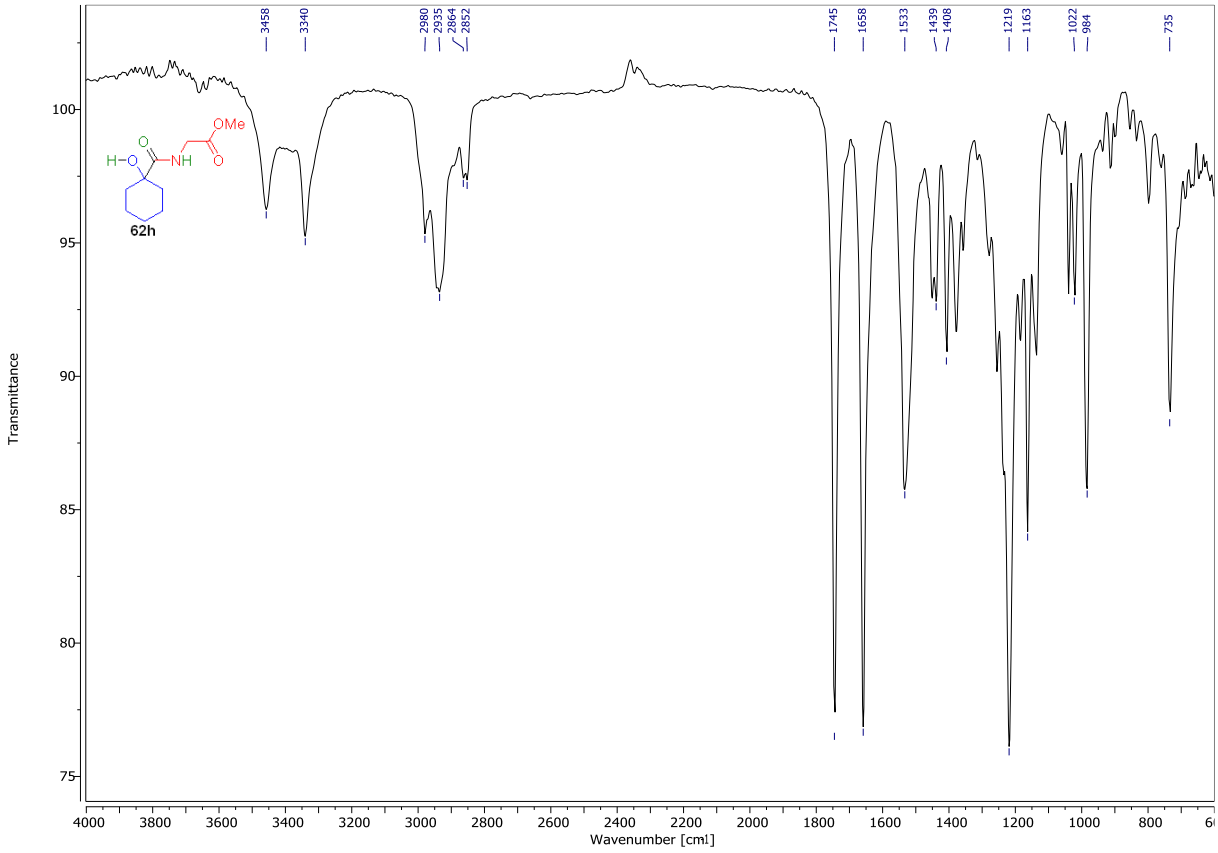
A2 30. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **62g** e **62g'**.



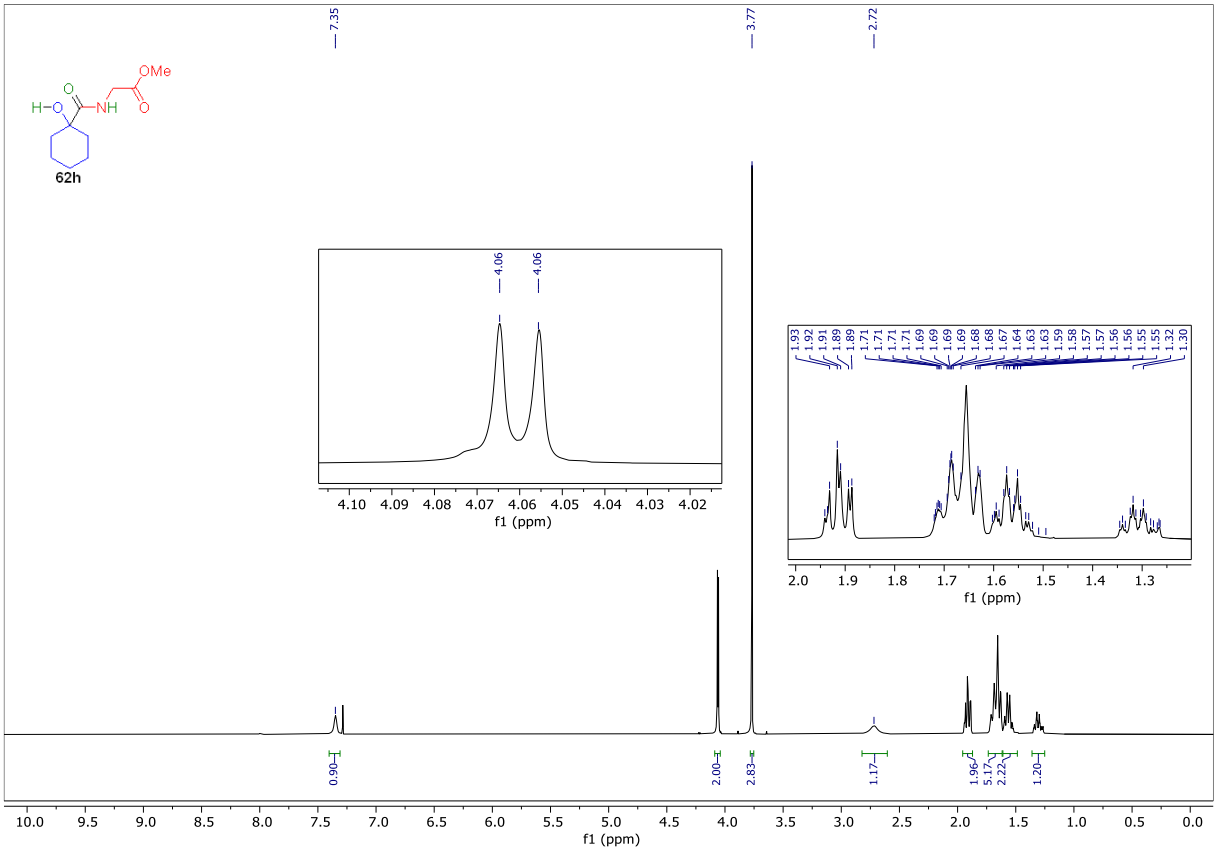
A2 31. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **62g** e **62g'**.



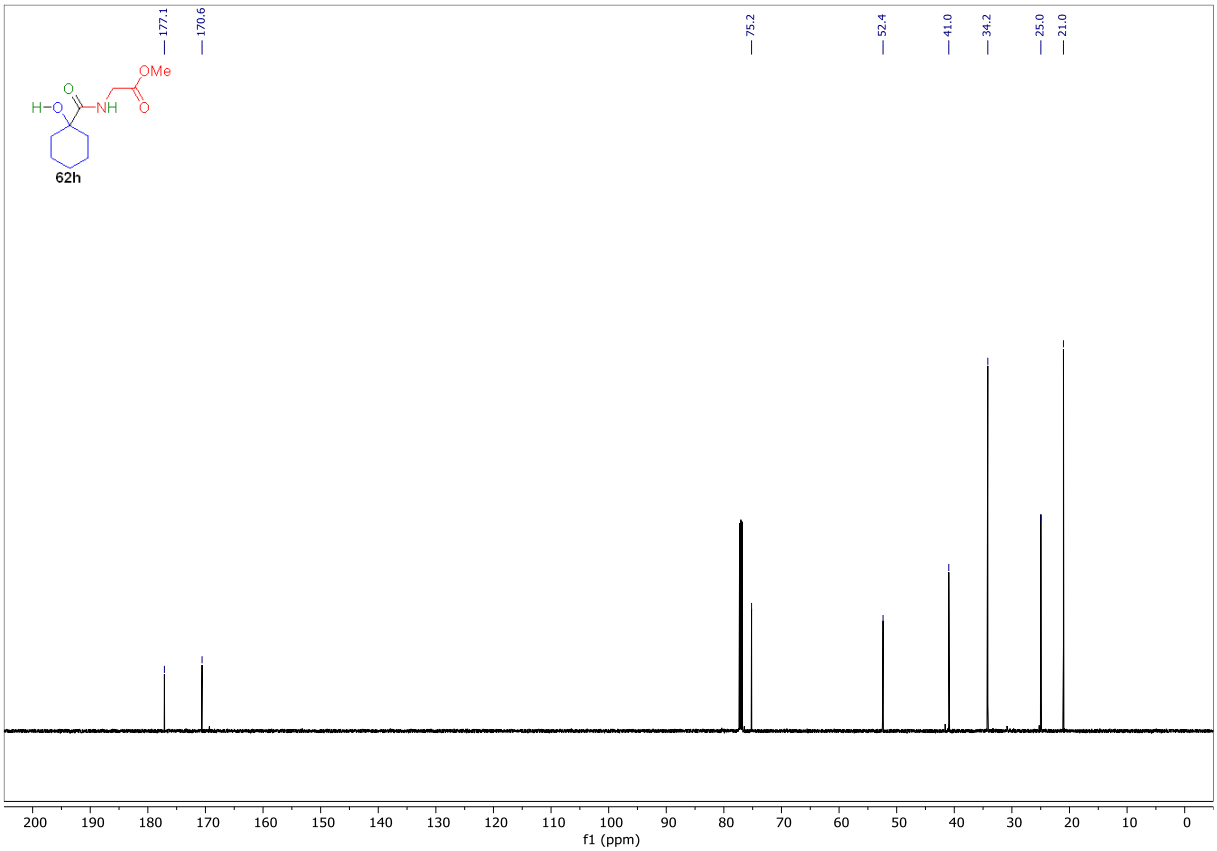
A2 32. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **62g** e **62g'** e MS^2 $[M+H]^+$.



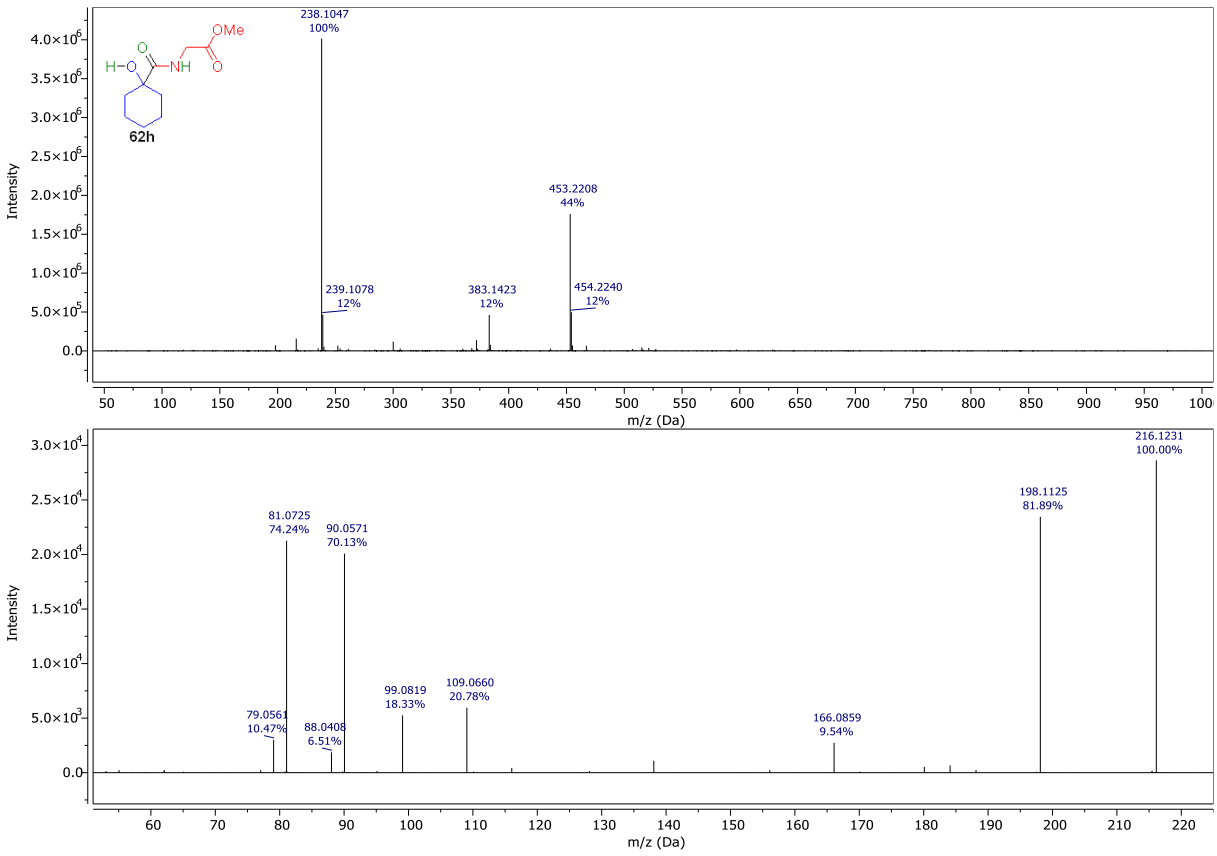
A2 33. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62h**.



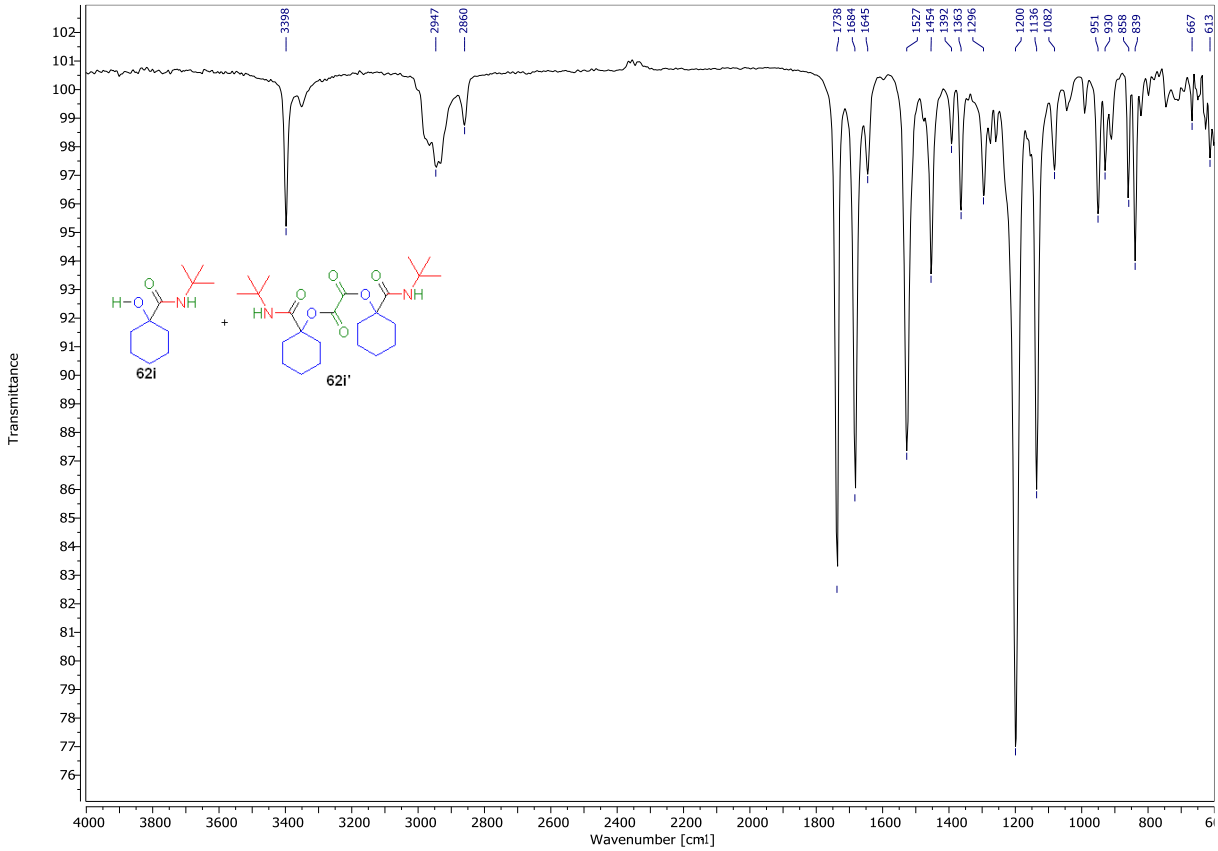
A2 34. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62h**.



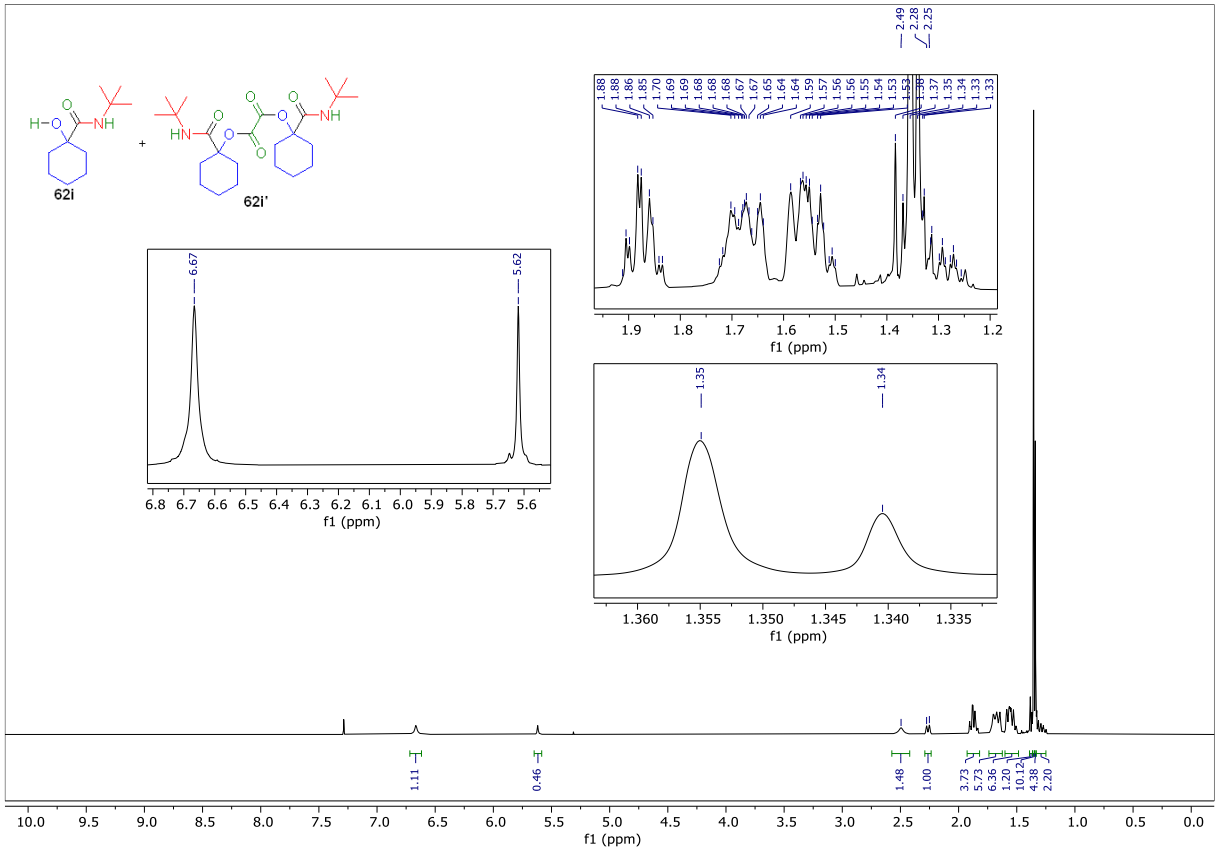
A2 35. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62h**.



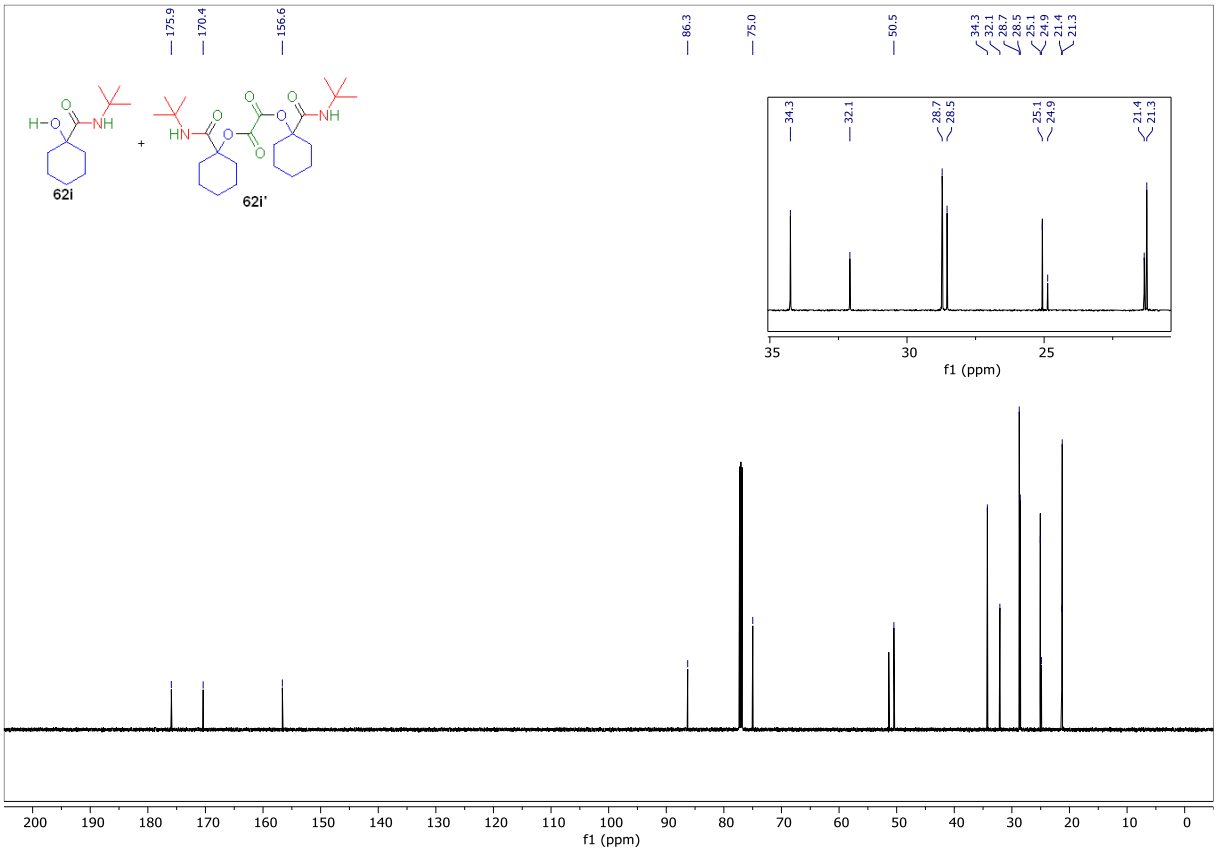
A2 36. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62h** e MS^2 $[M+H]^+$.



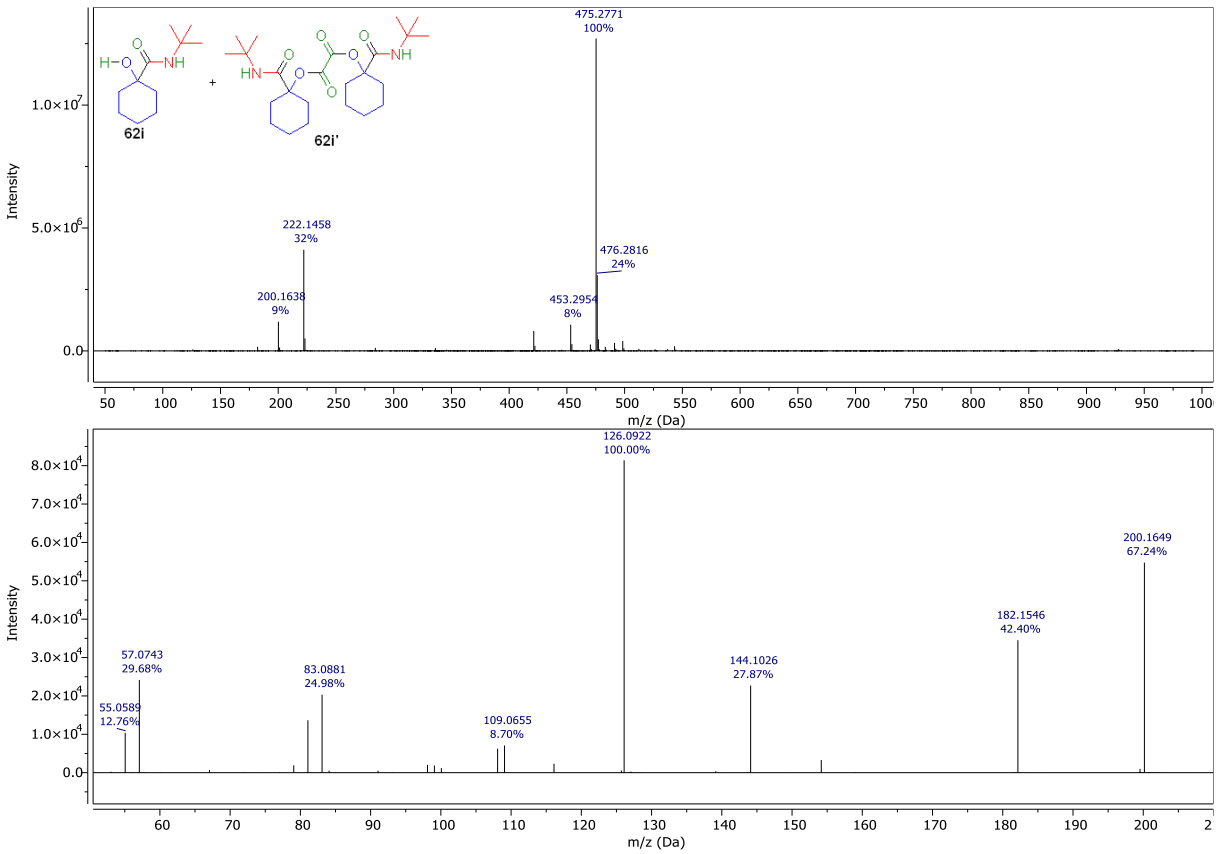
A2 37. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **62i** e **62i'**.



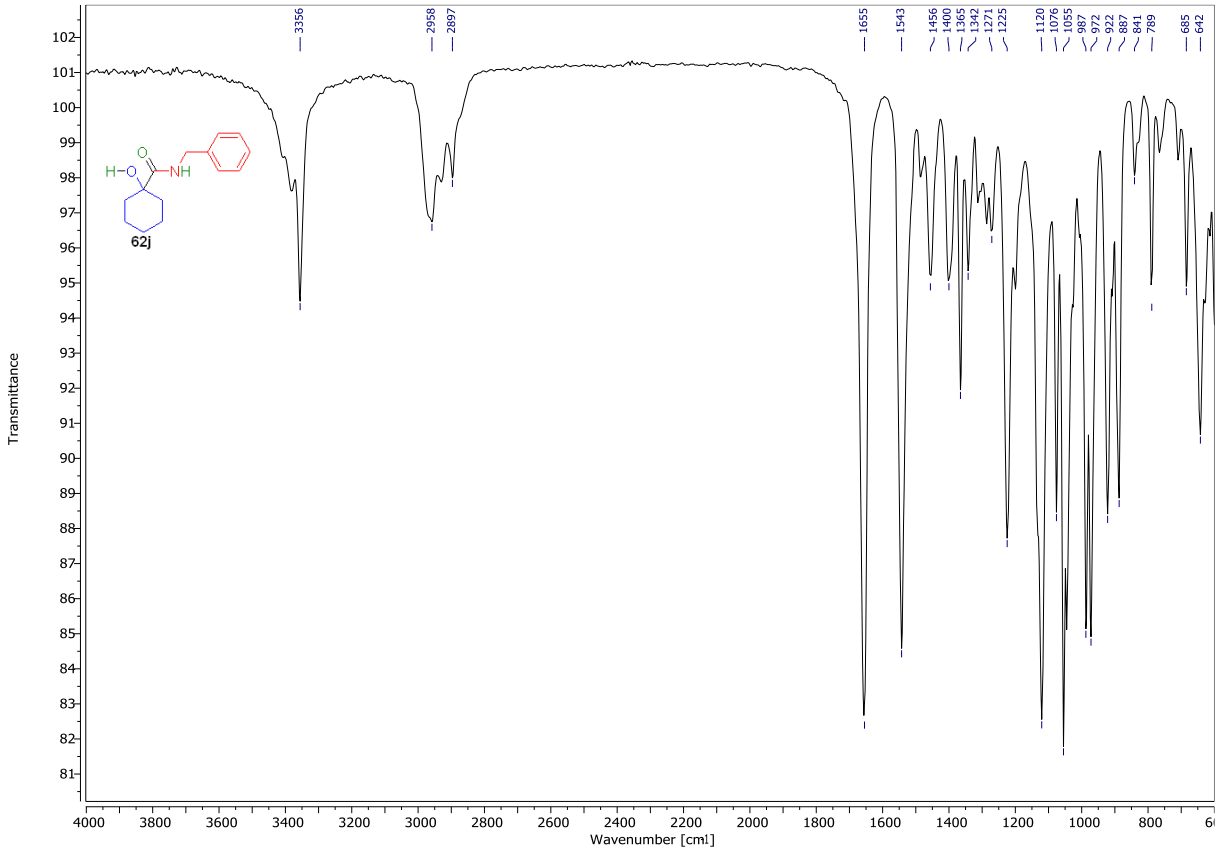
A2 38. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **62i** e **62i'**.



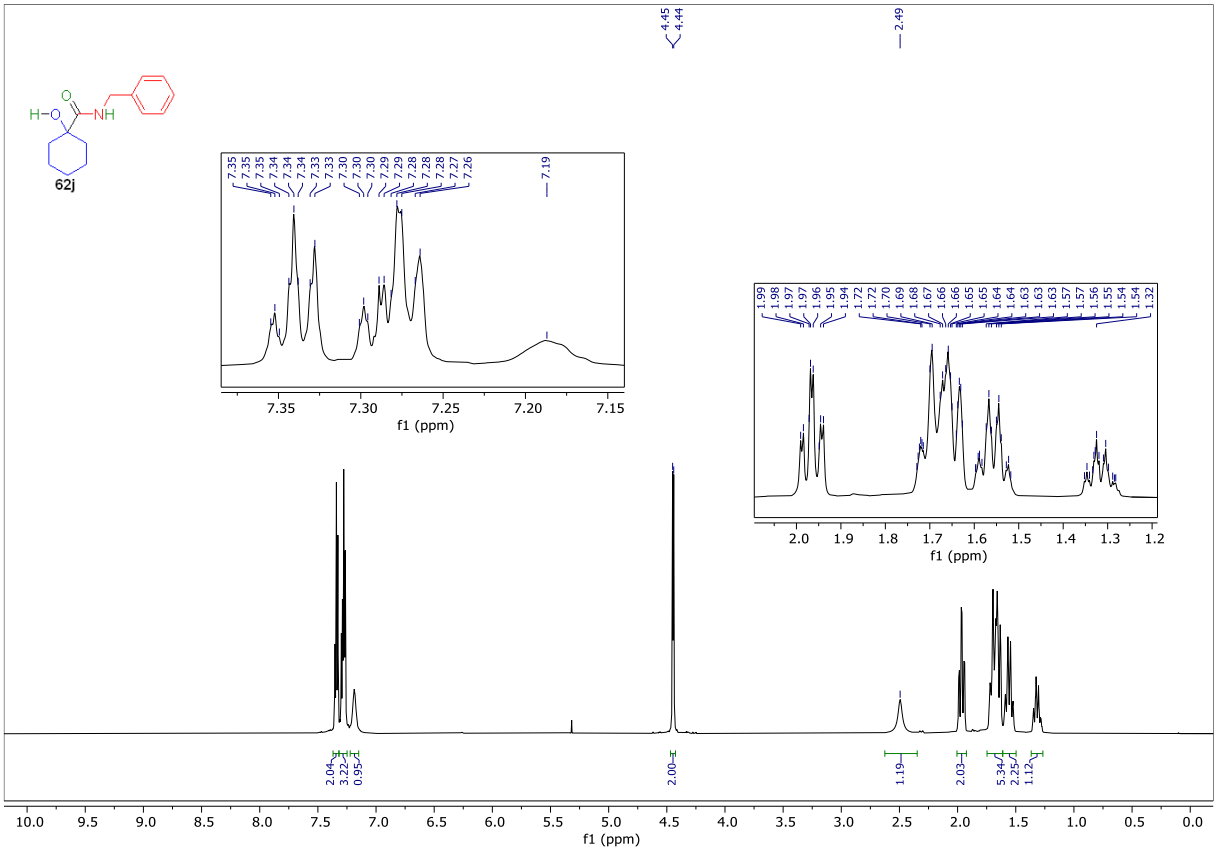
A2 39. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **62i** e **62i'**.



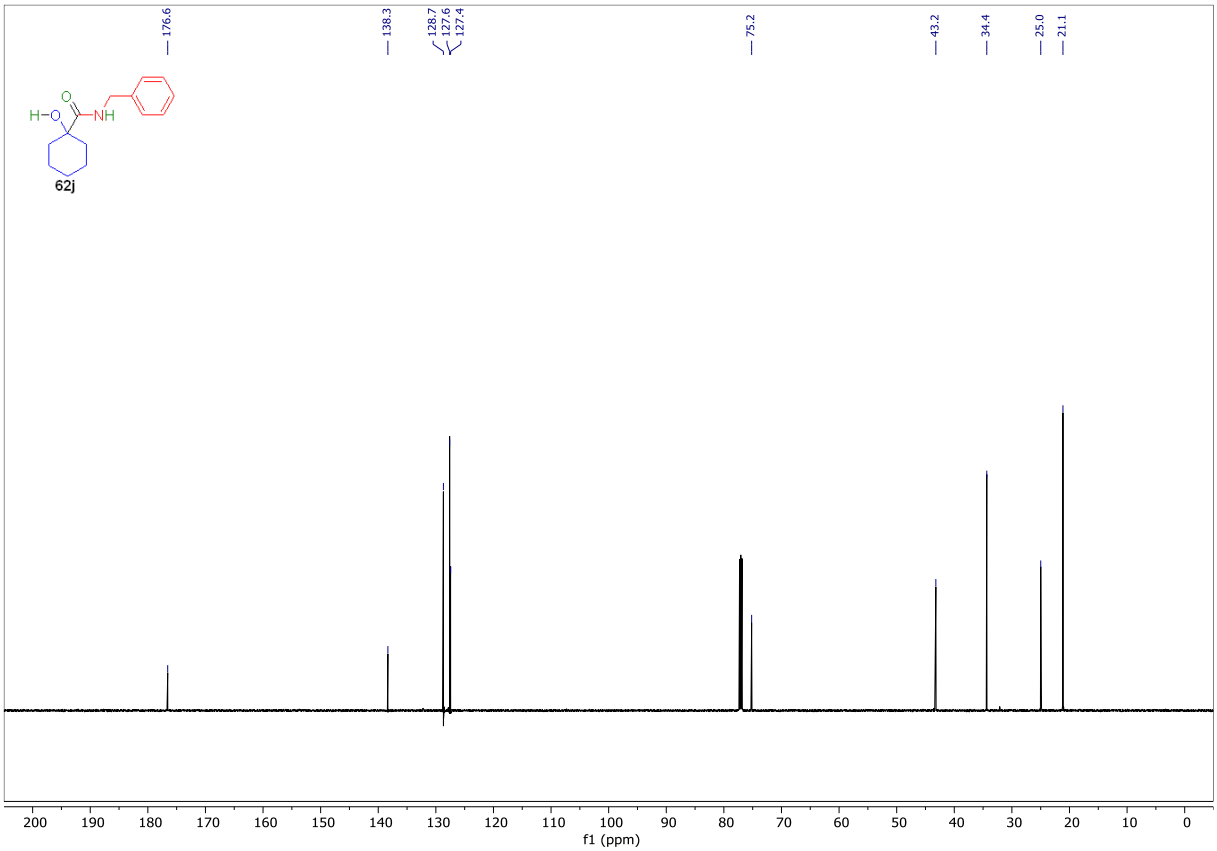
A2 40. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **62i** e **62i'** e MS^2 $[M+H]^+$.



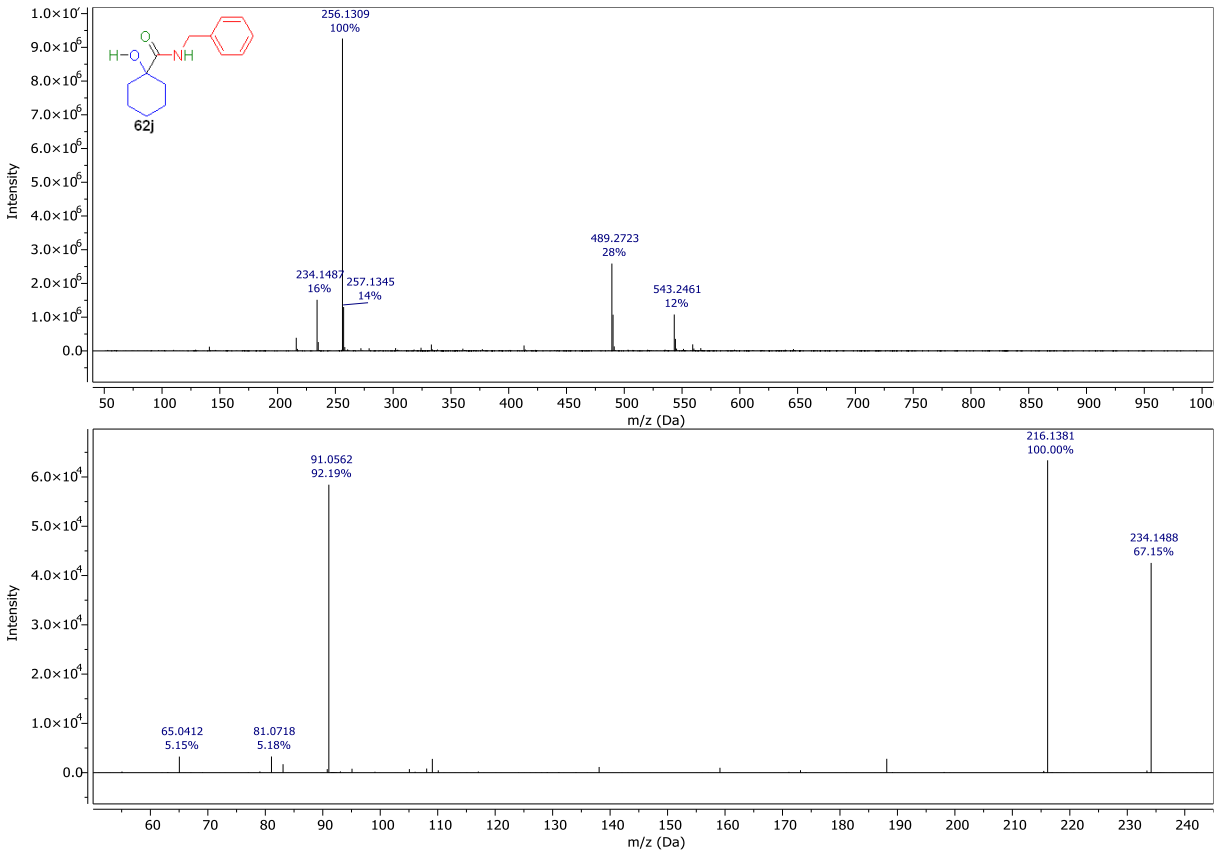
A2 41. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62j**.



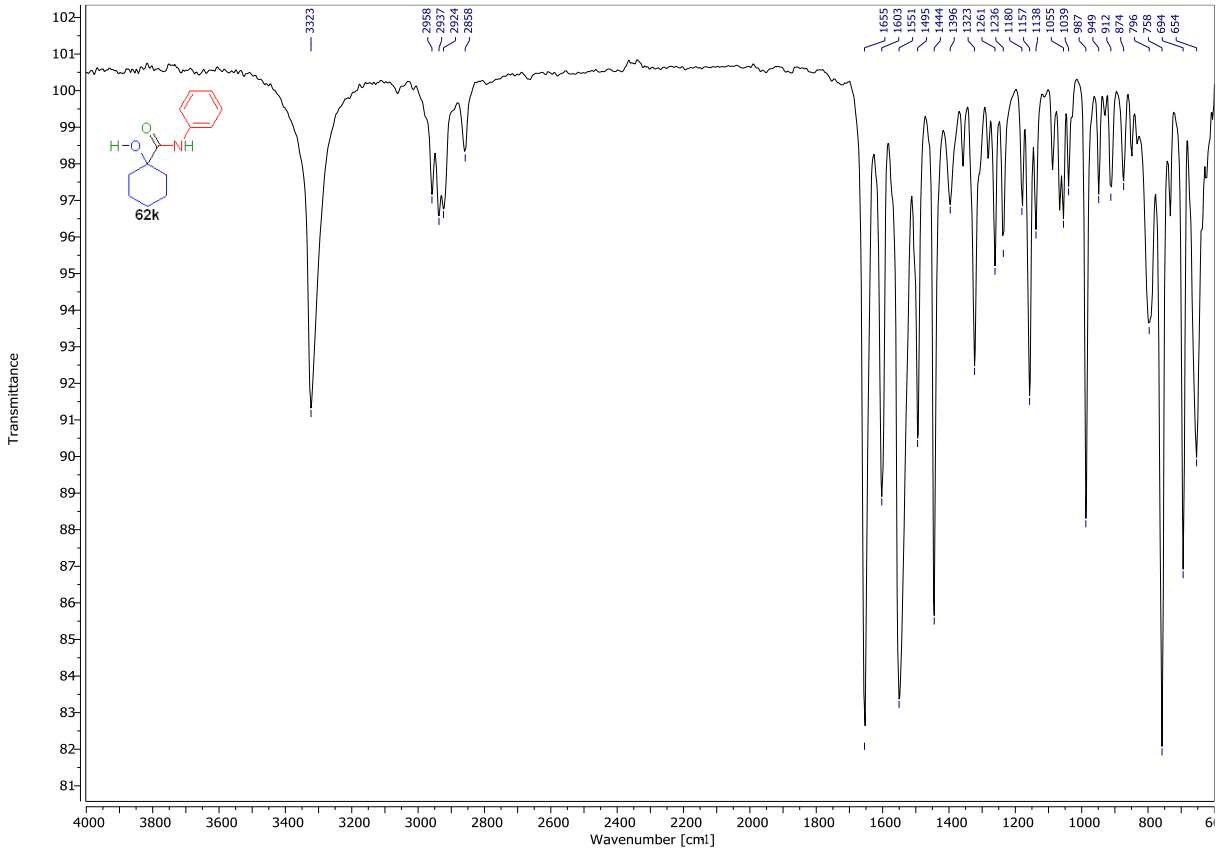
A2 42. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62j**.



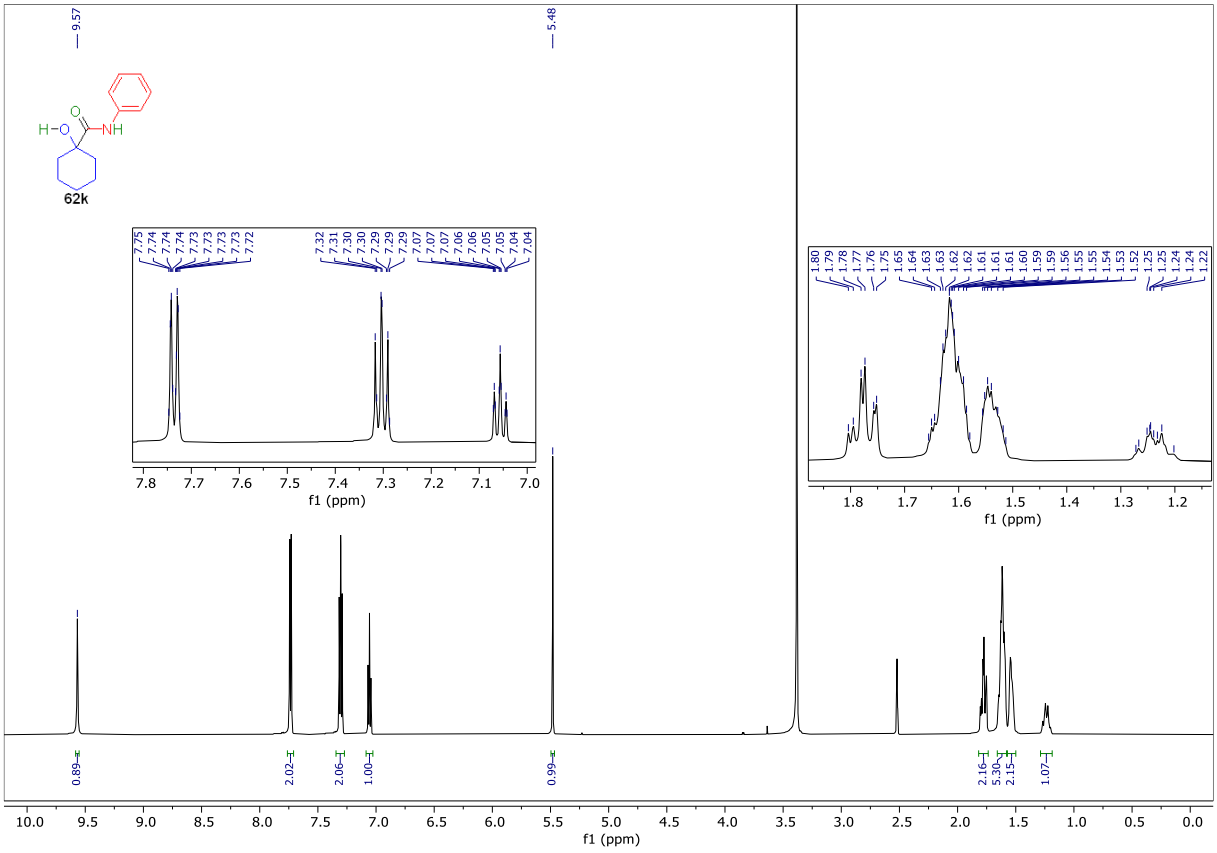
A2 43. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62j**.



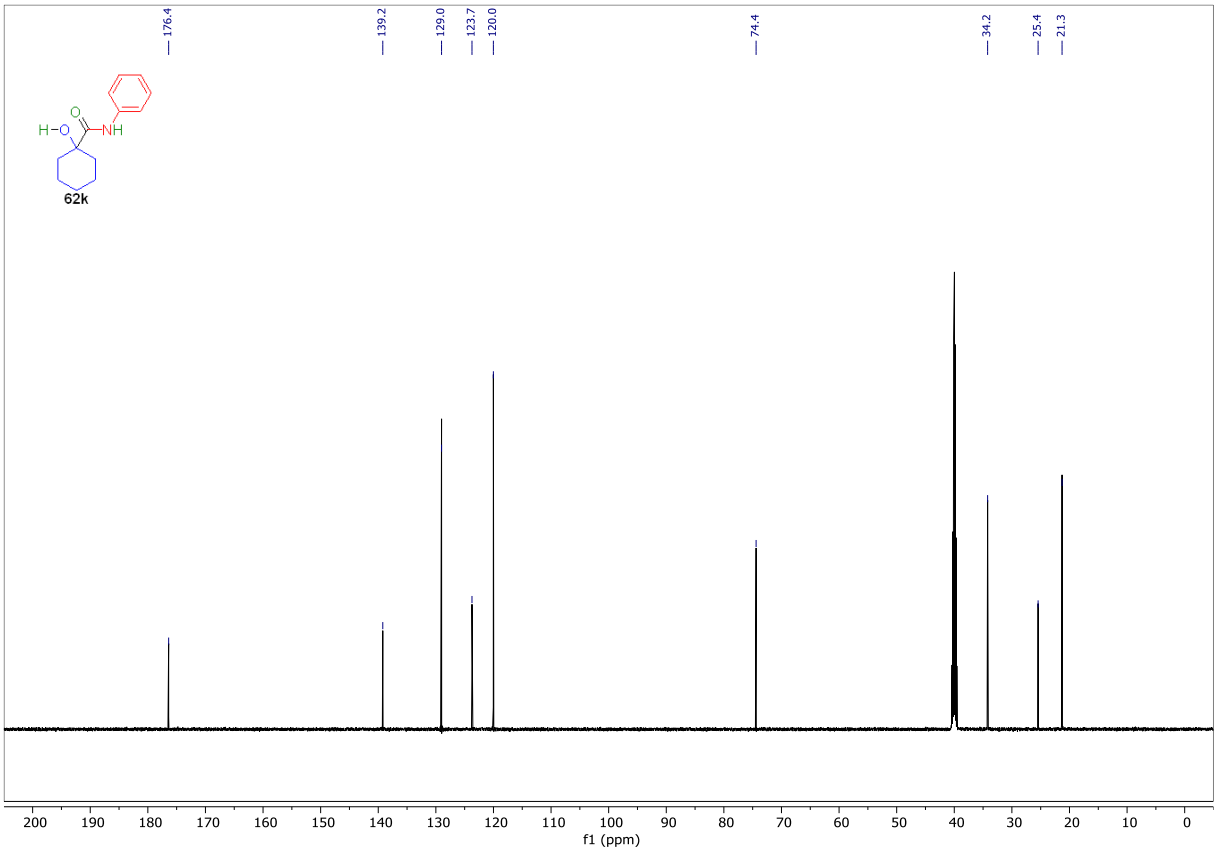
A2 44. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62j** e MS^2 $[M+H]^+$.



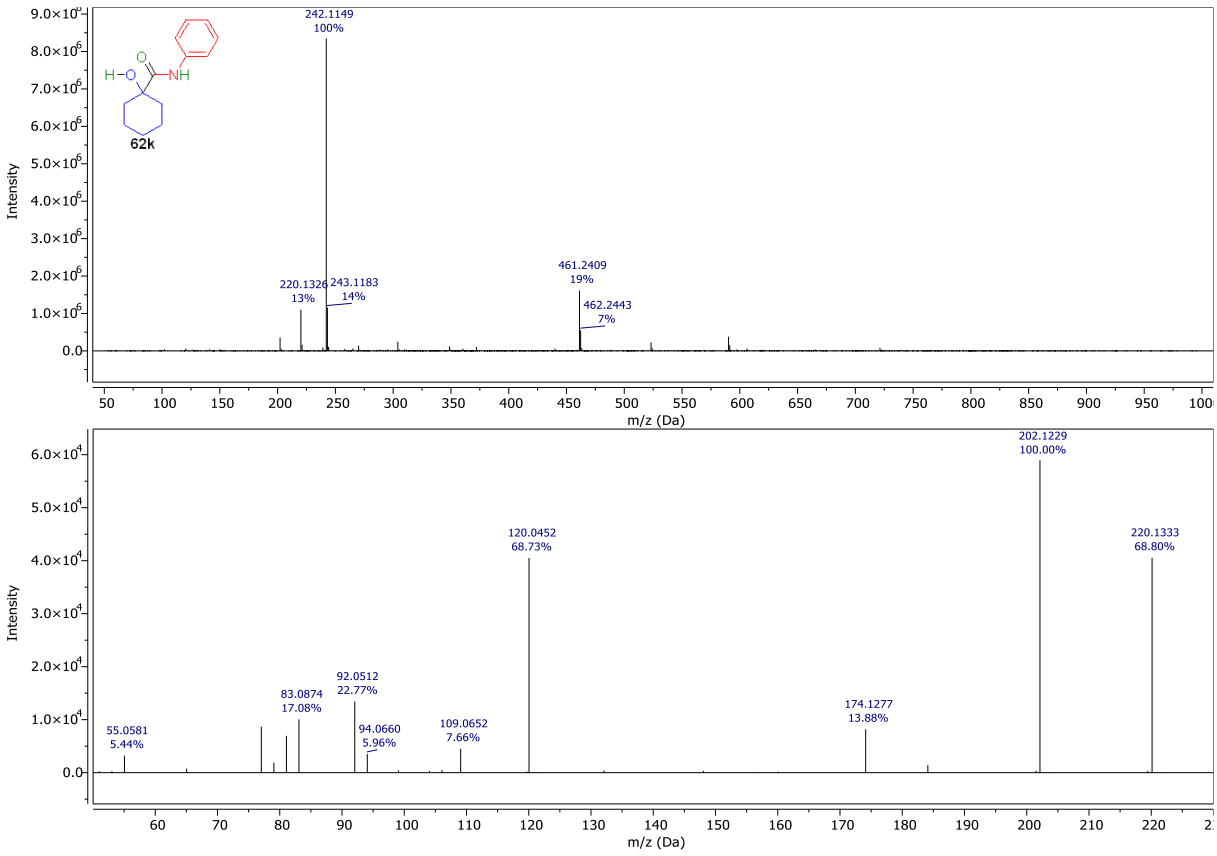
A2 45. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62k**.



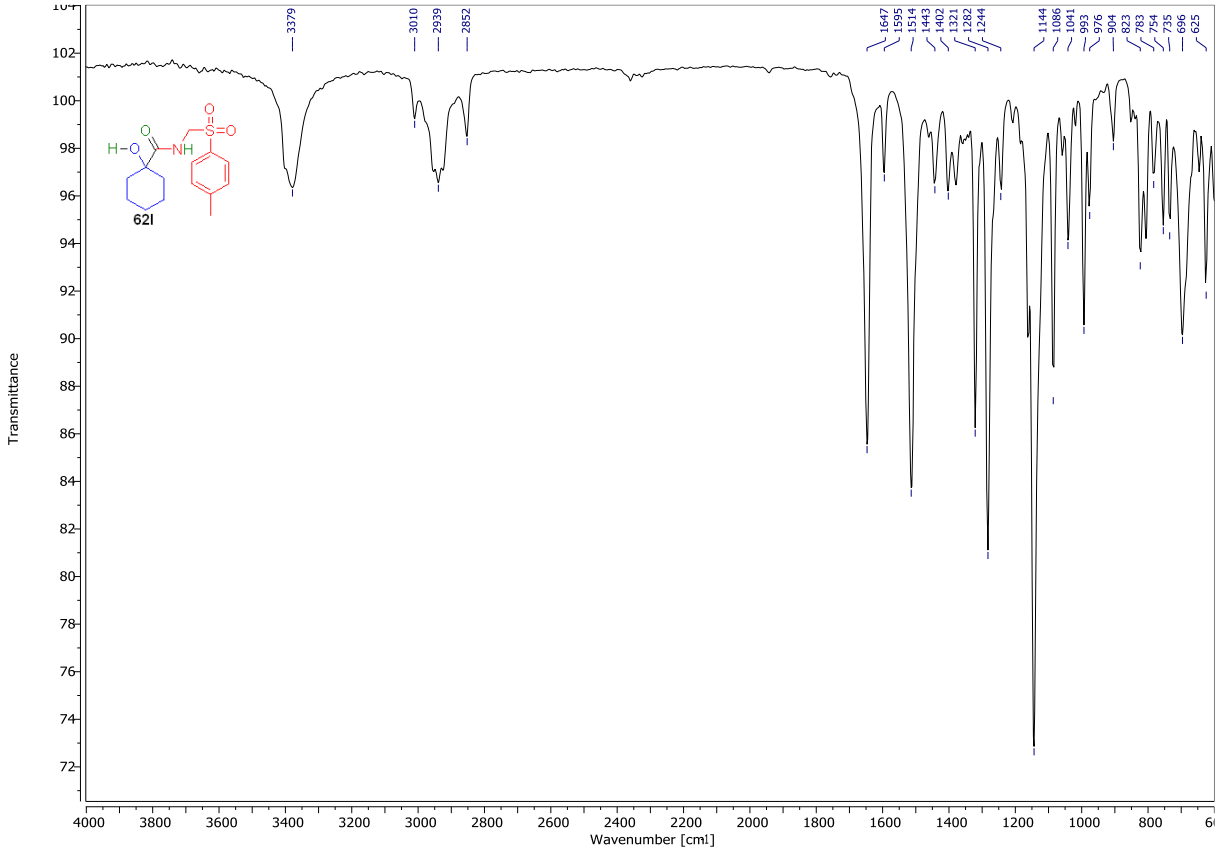
A2 46. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **62k**.



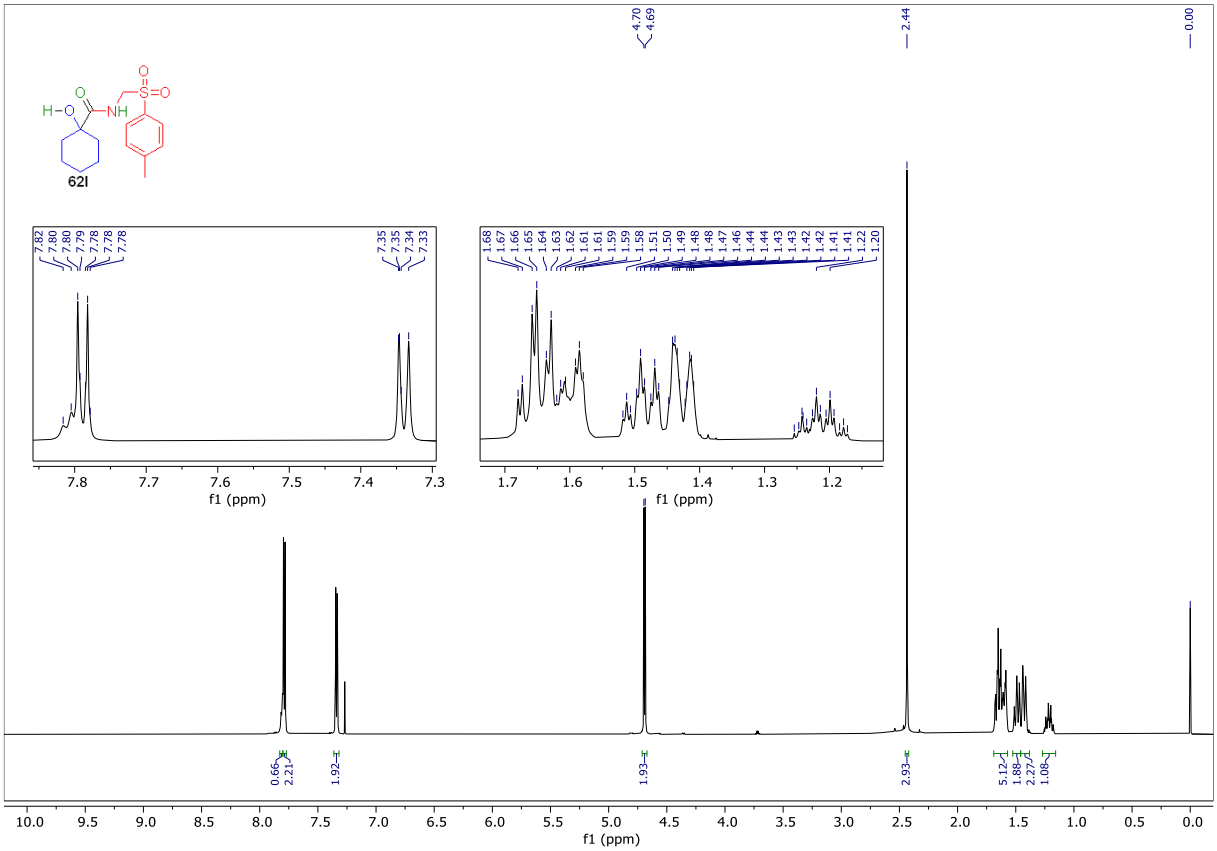
A2 47. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **62k**.



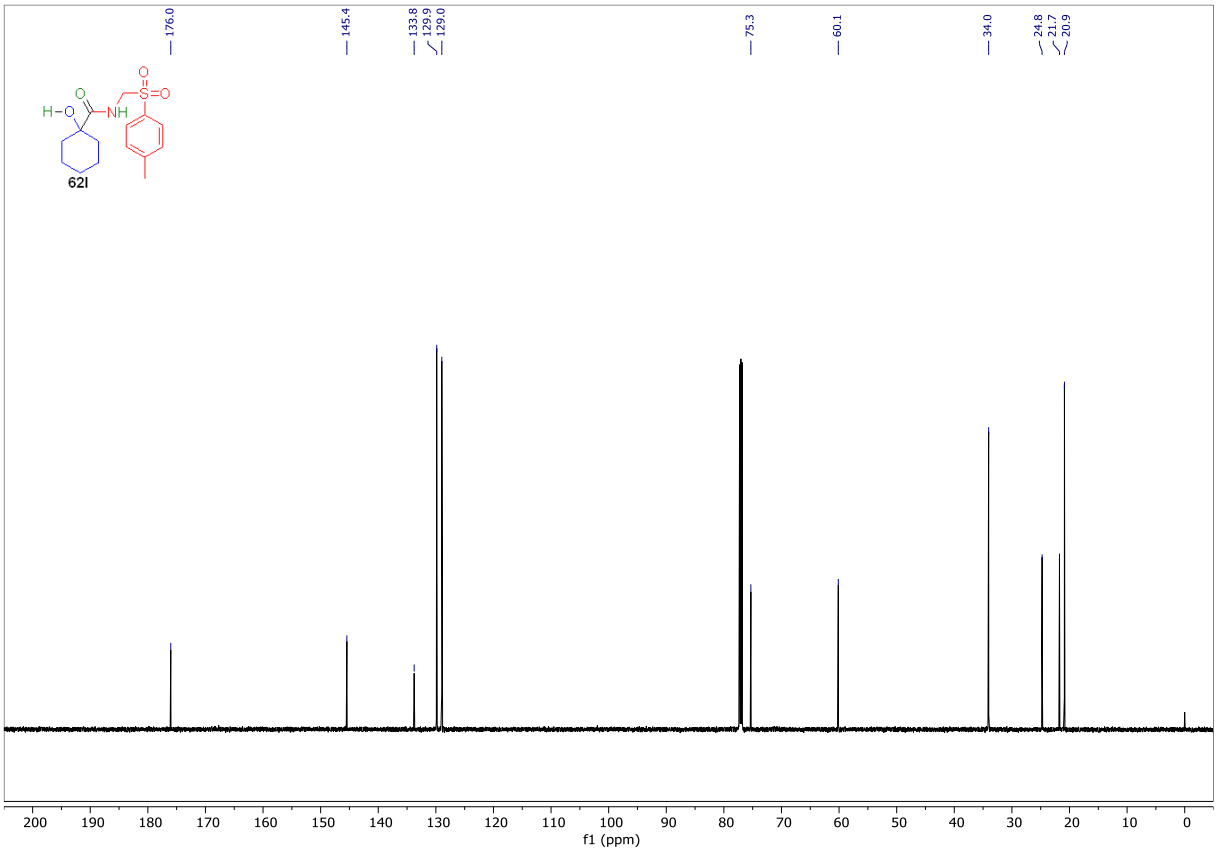
A2 48. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62k** e MS^2 $[M+H]^+$.



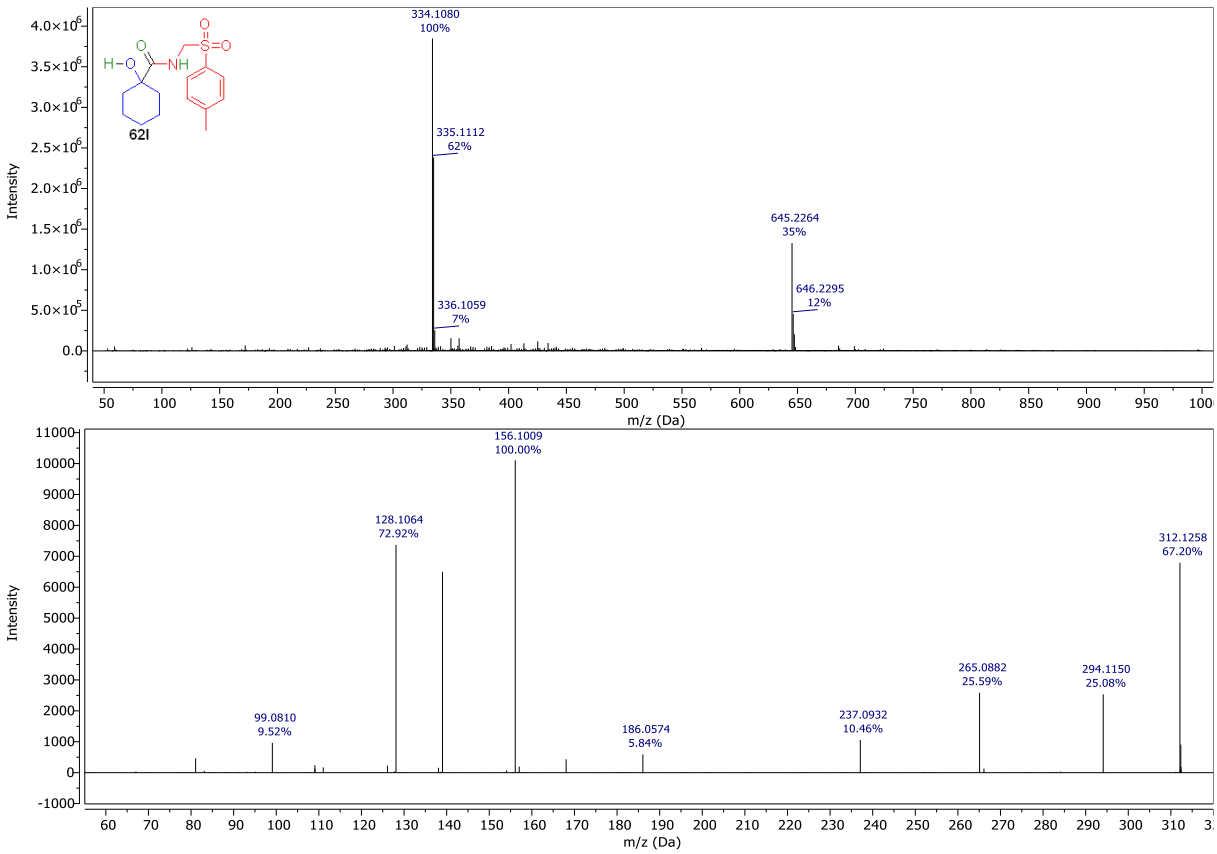
A2 49. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62l**.



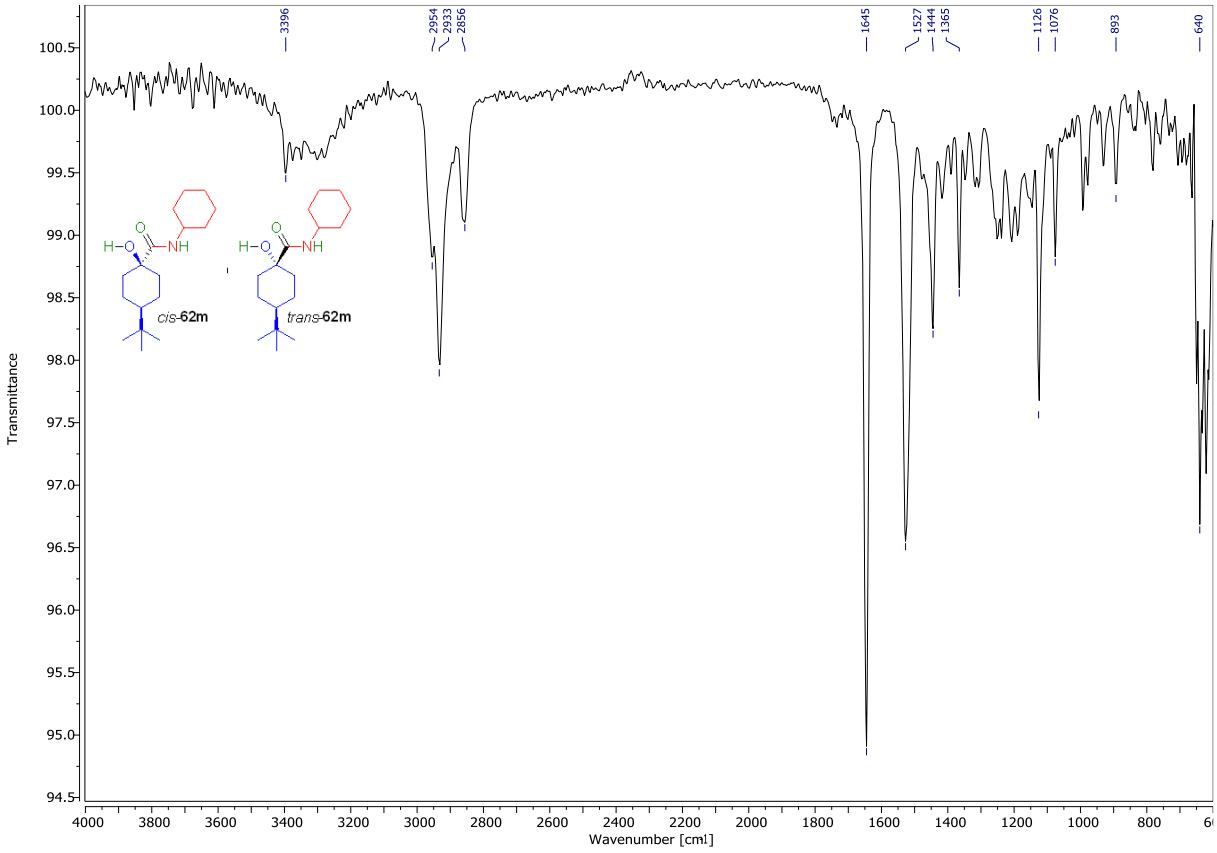
A2 50. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62l**.



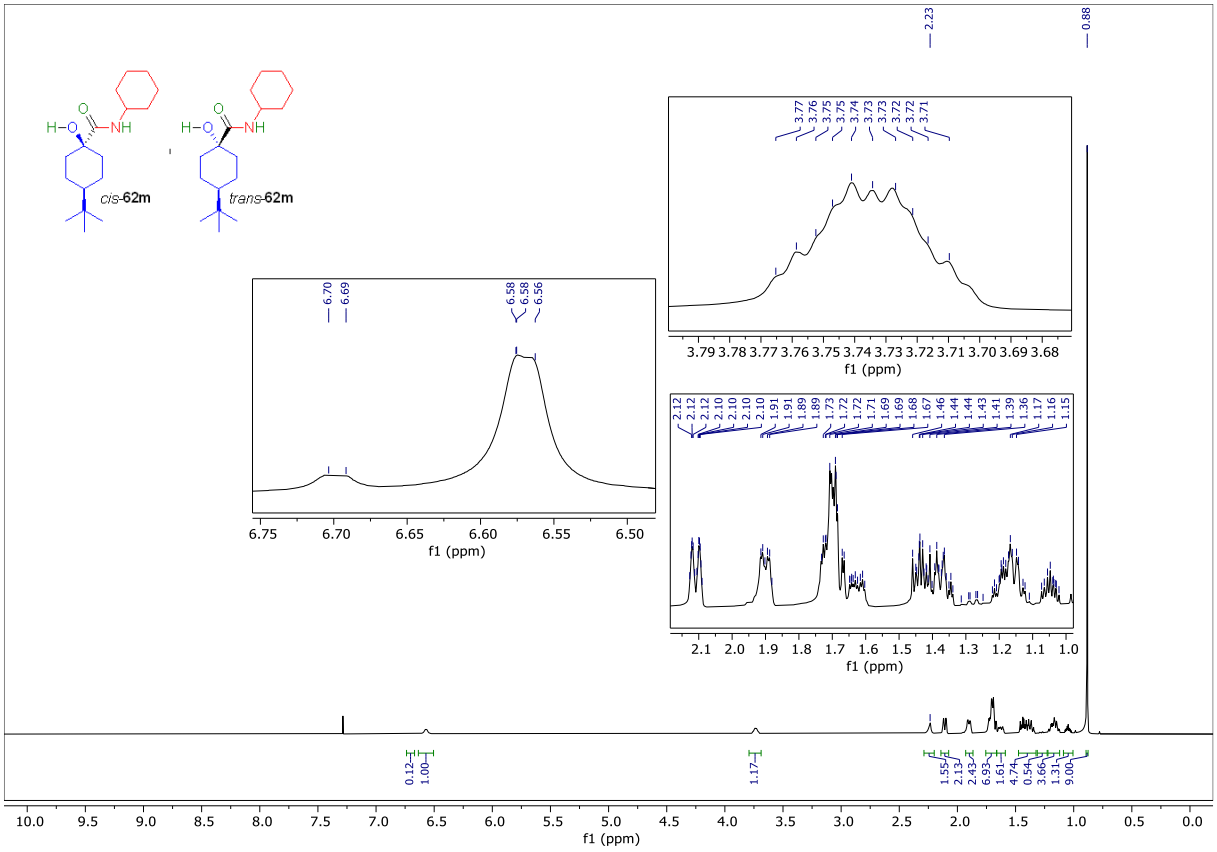
A2 51. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62l**.



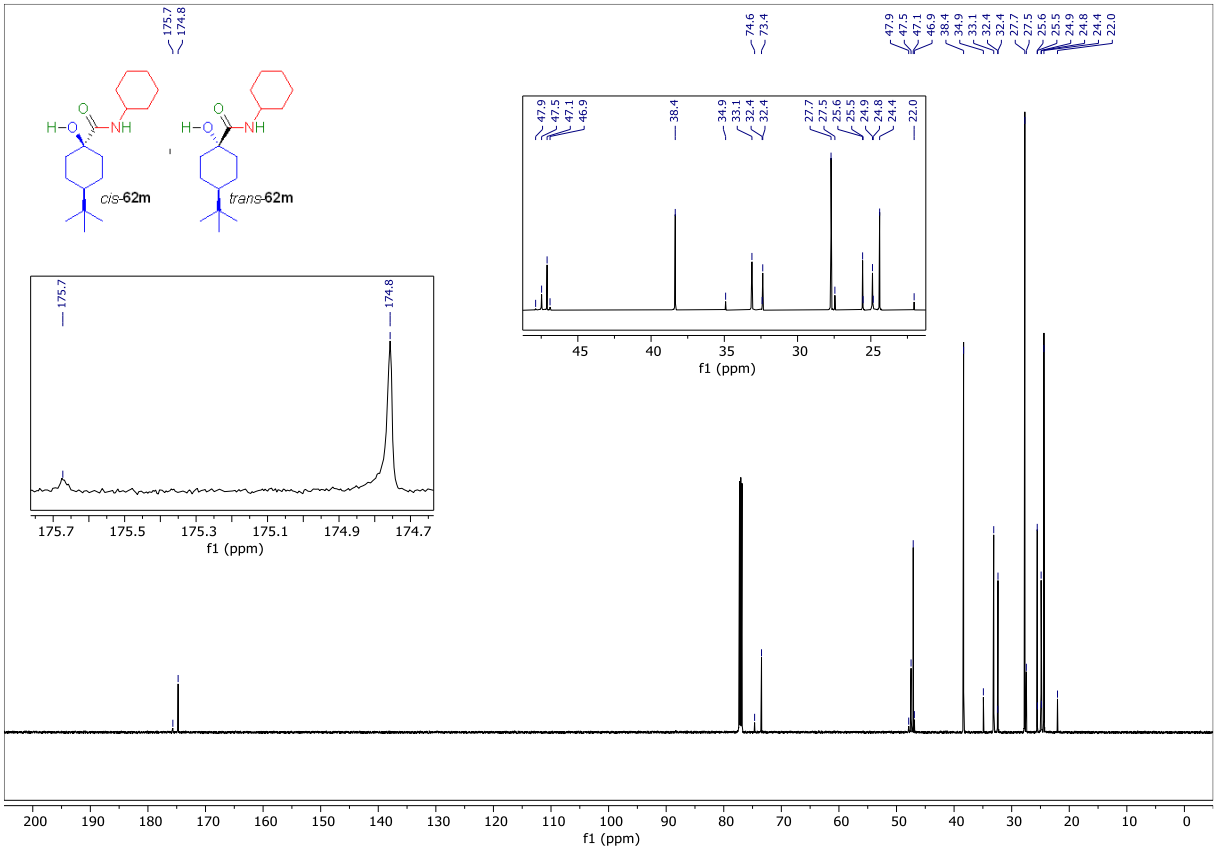
A2 52. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62l** e MS^2 $[M+H]^+$.



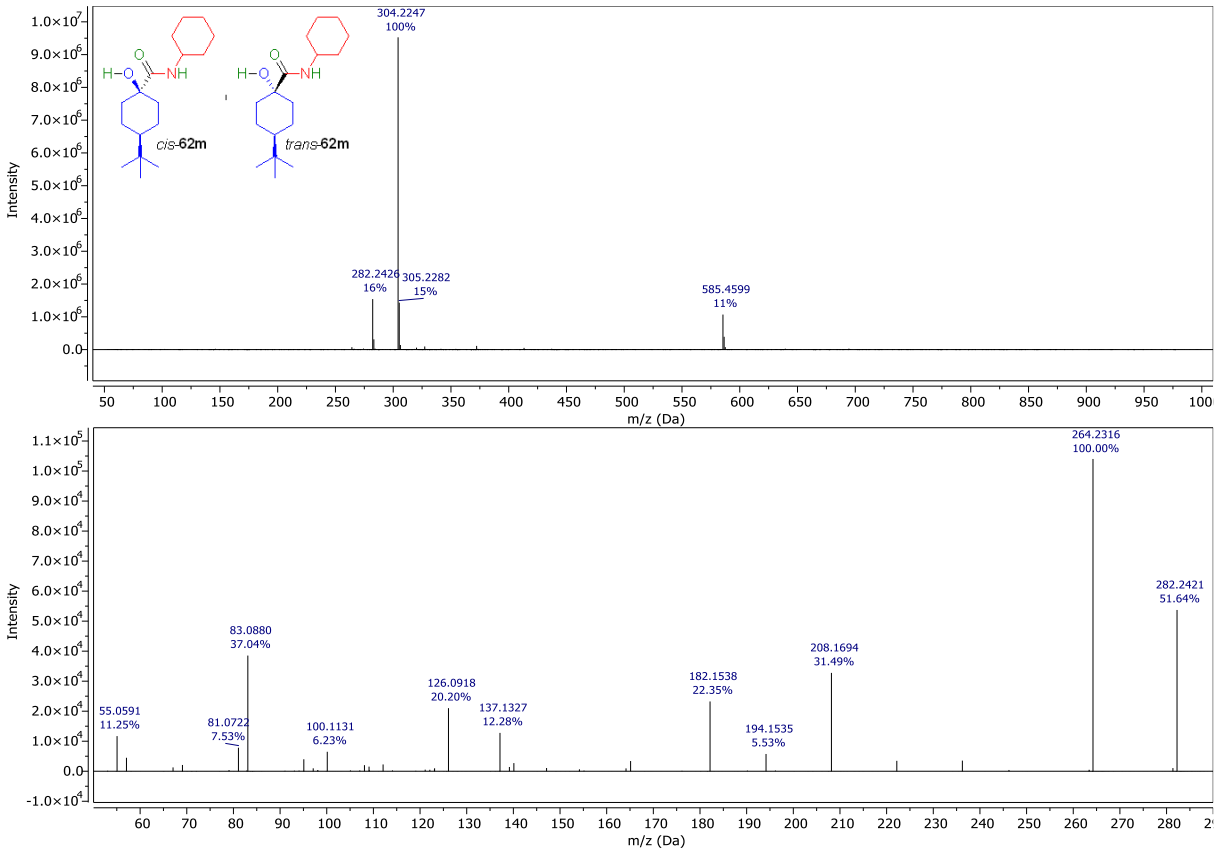
A2 53. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62m**.



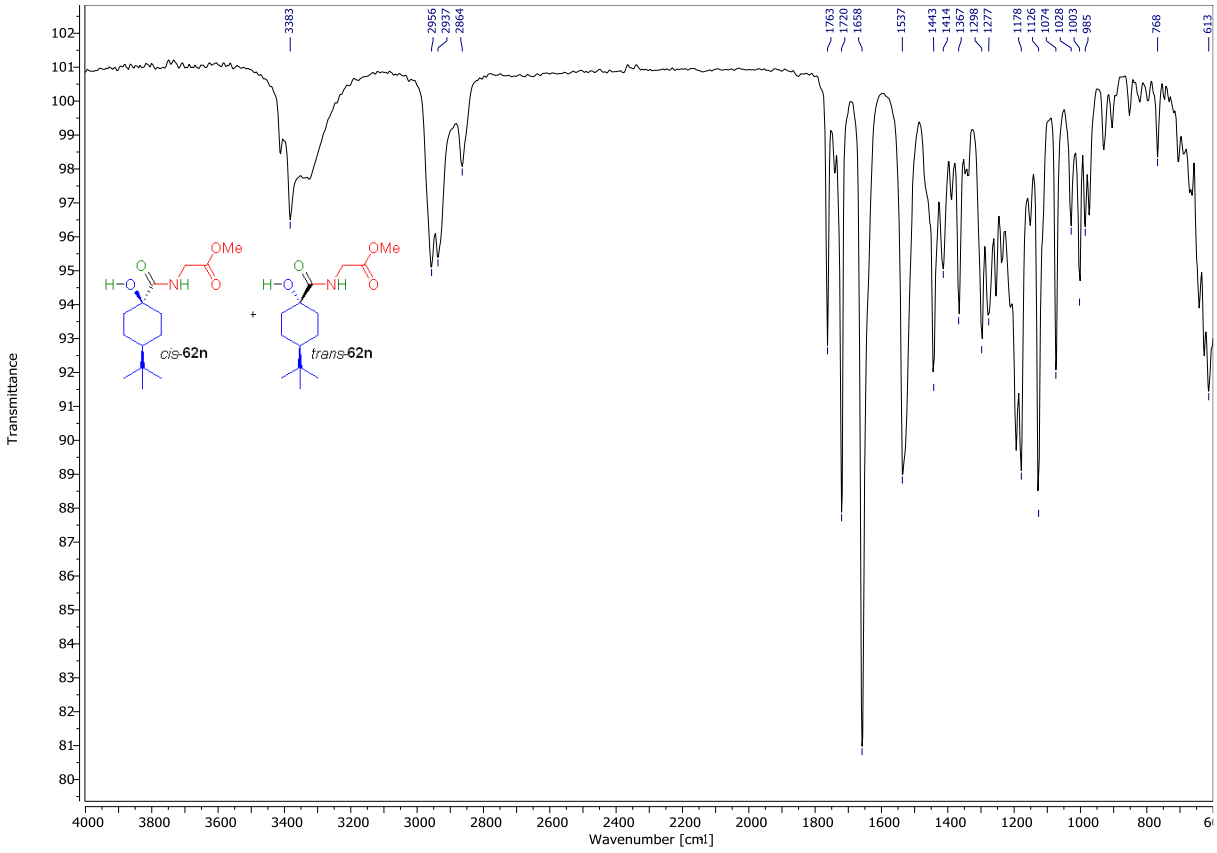
A2 54. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62m**.



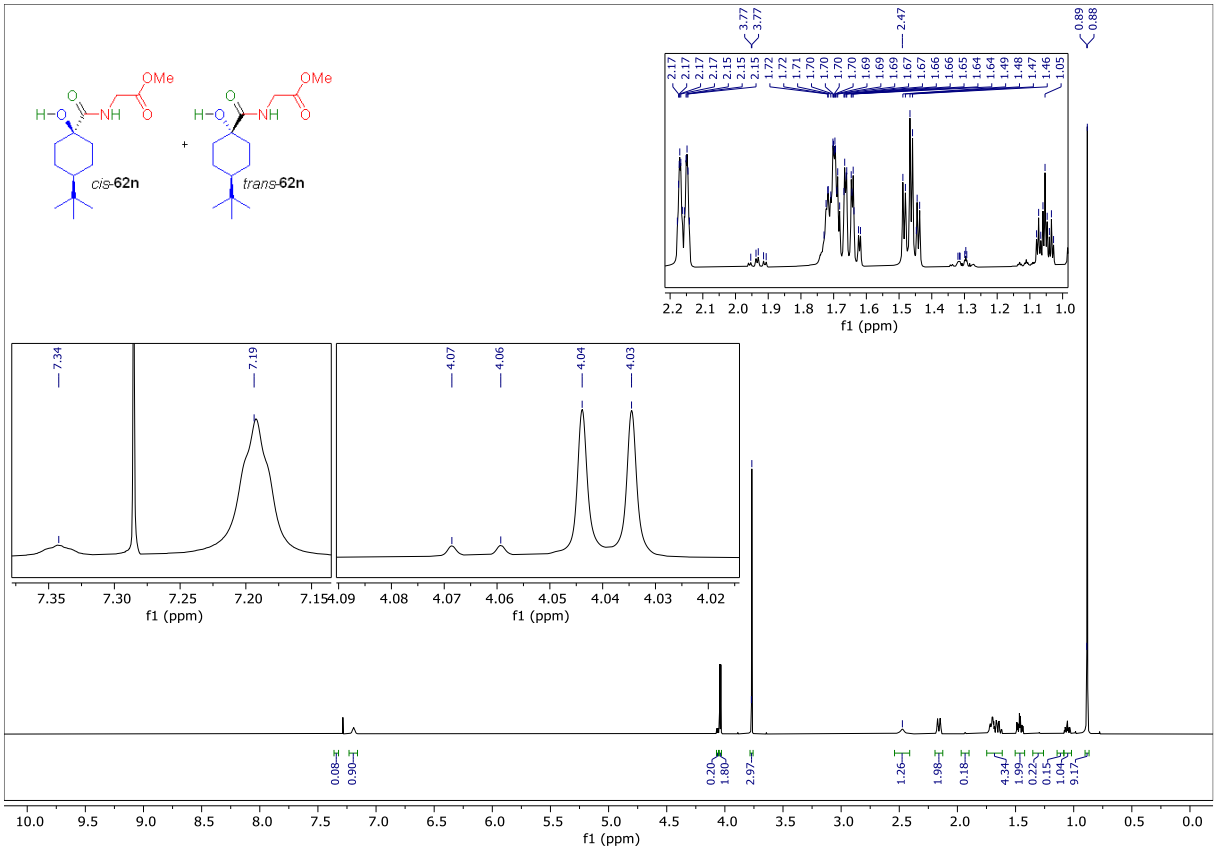
A2 55. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62m**.



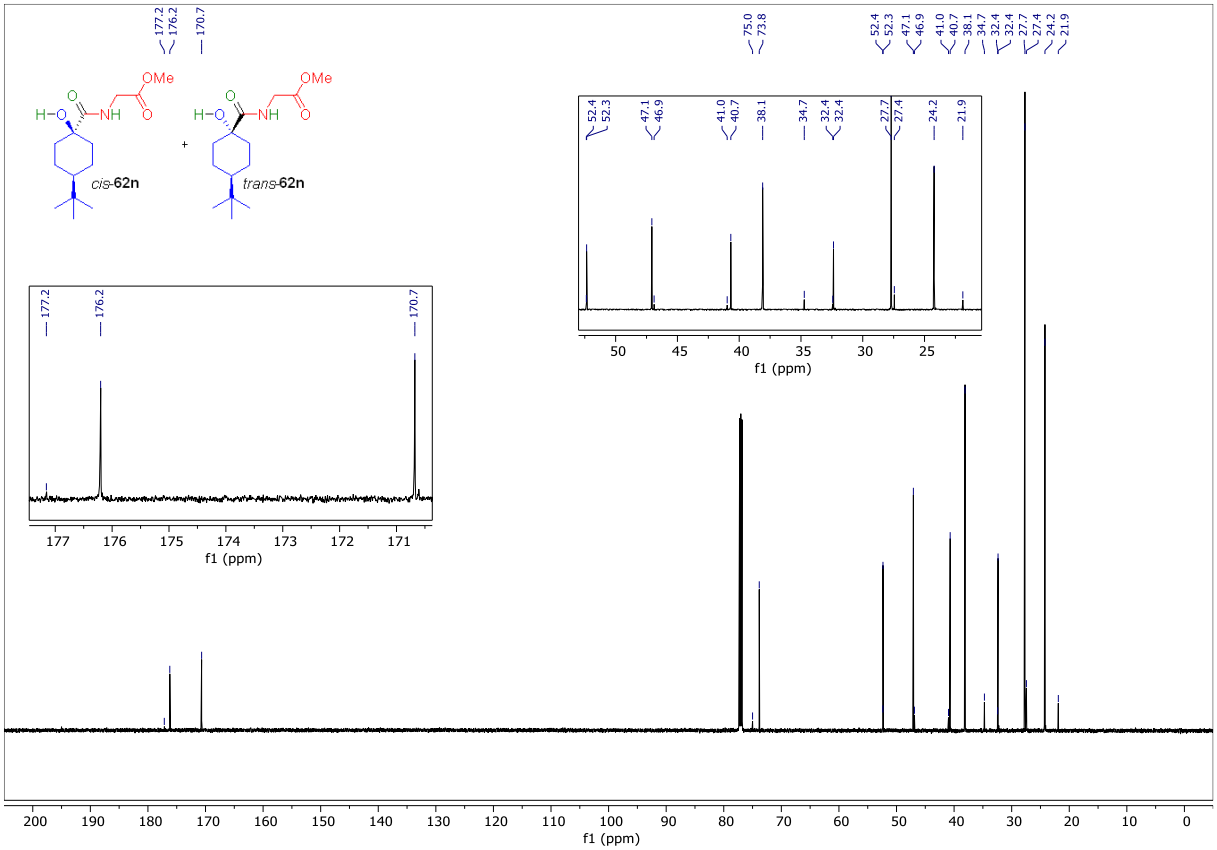
A2 56. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62m** e MS^2 $[M+H]^+$.



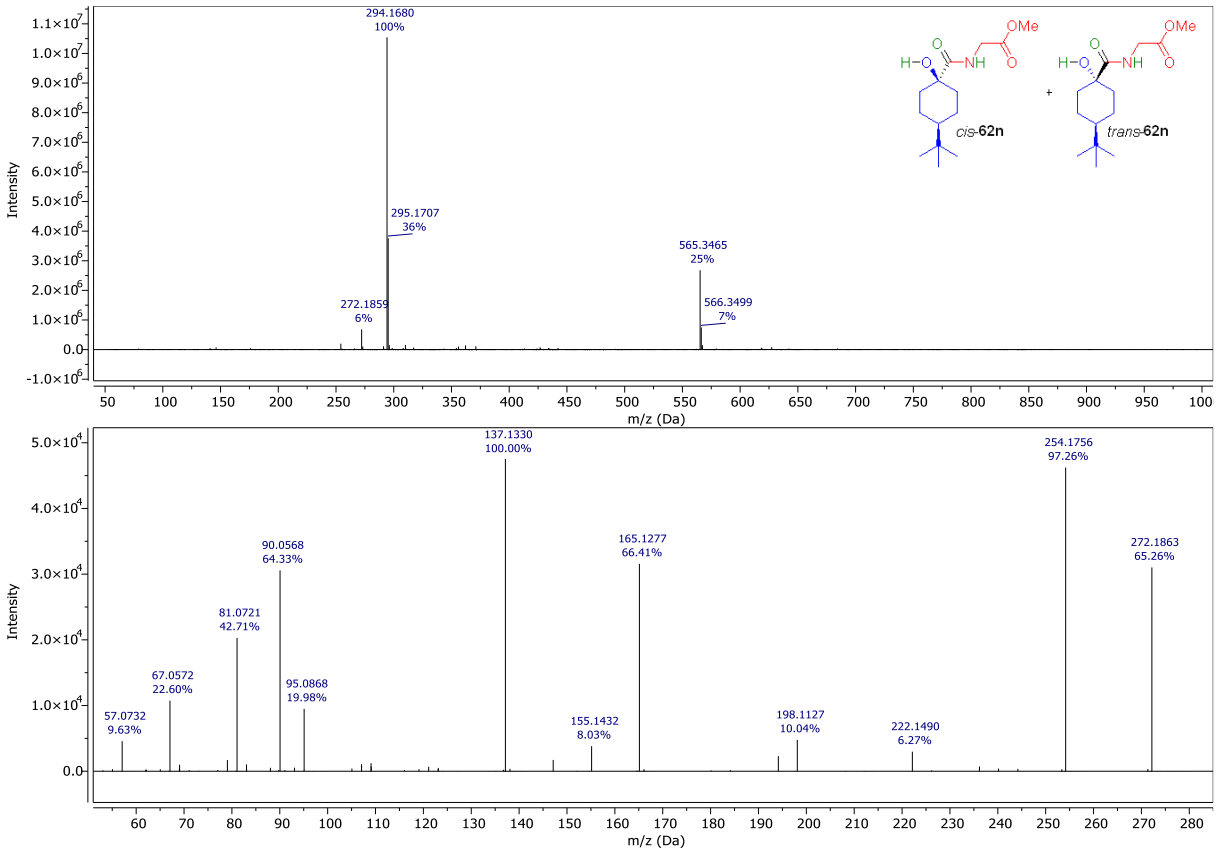
A2 57. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62n**.



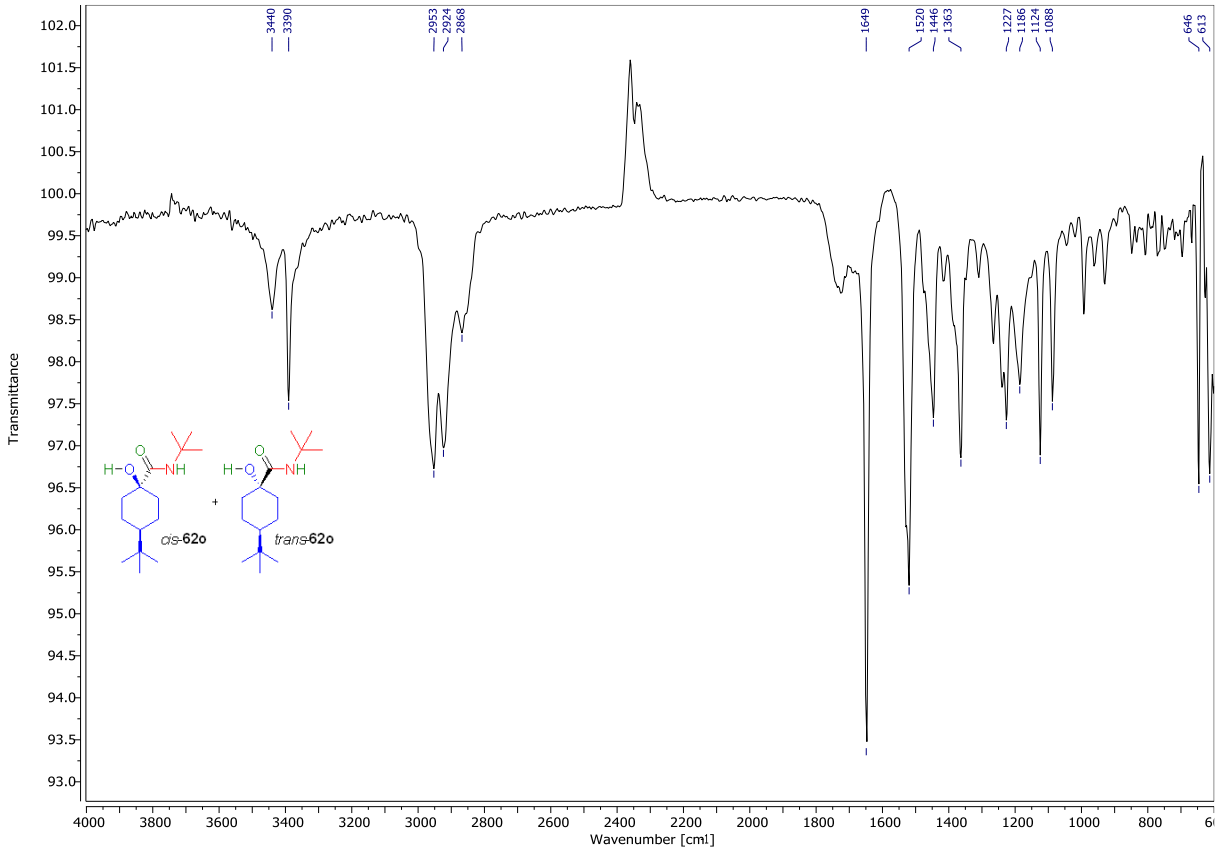
A2 58. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62n**.



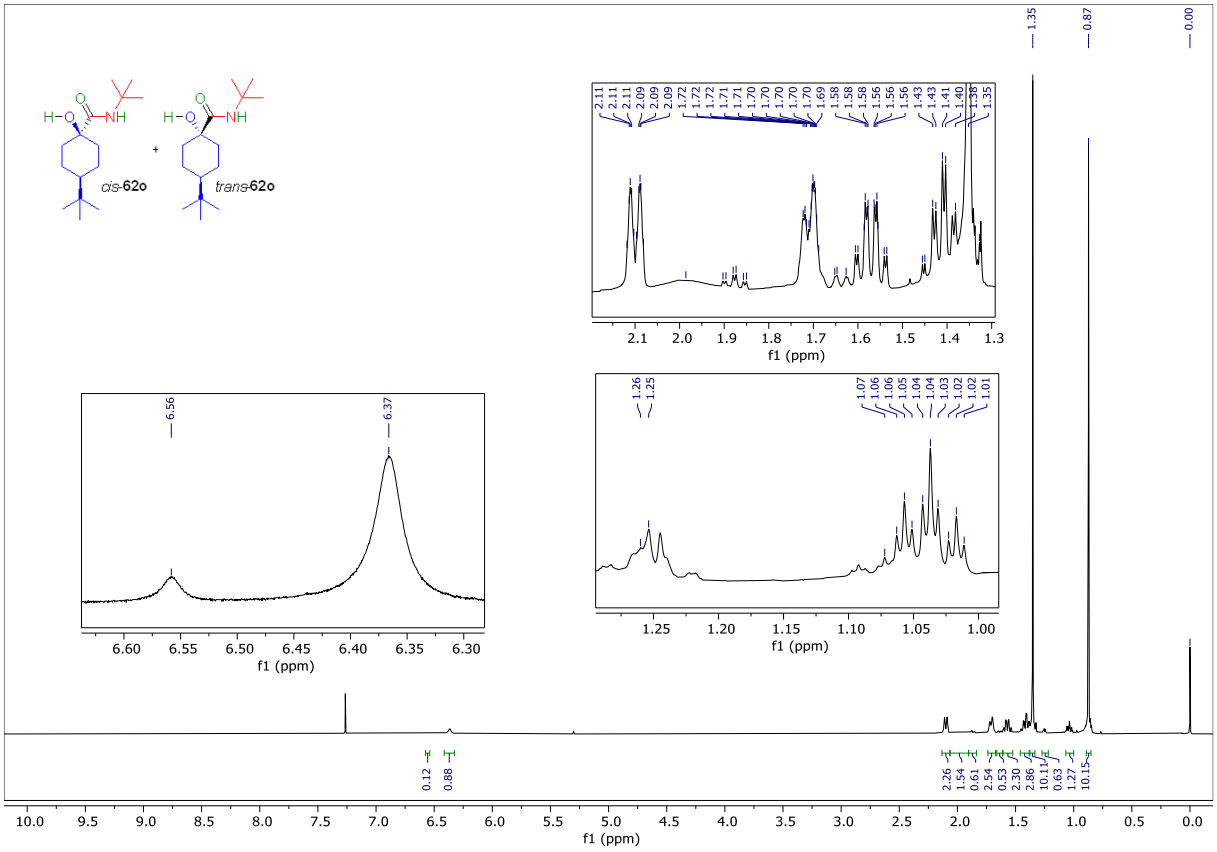
A2 59. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62n**.



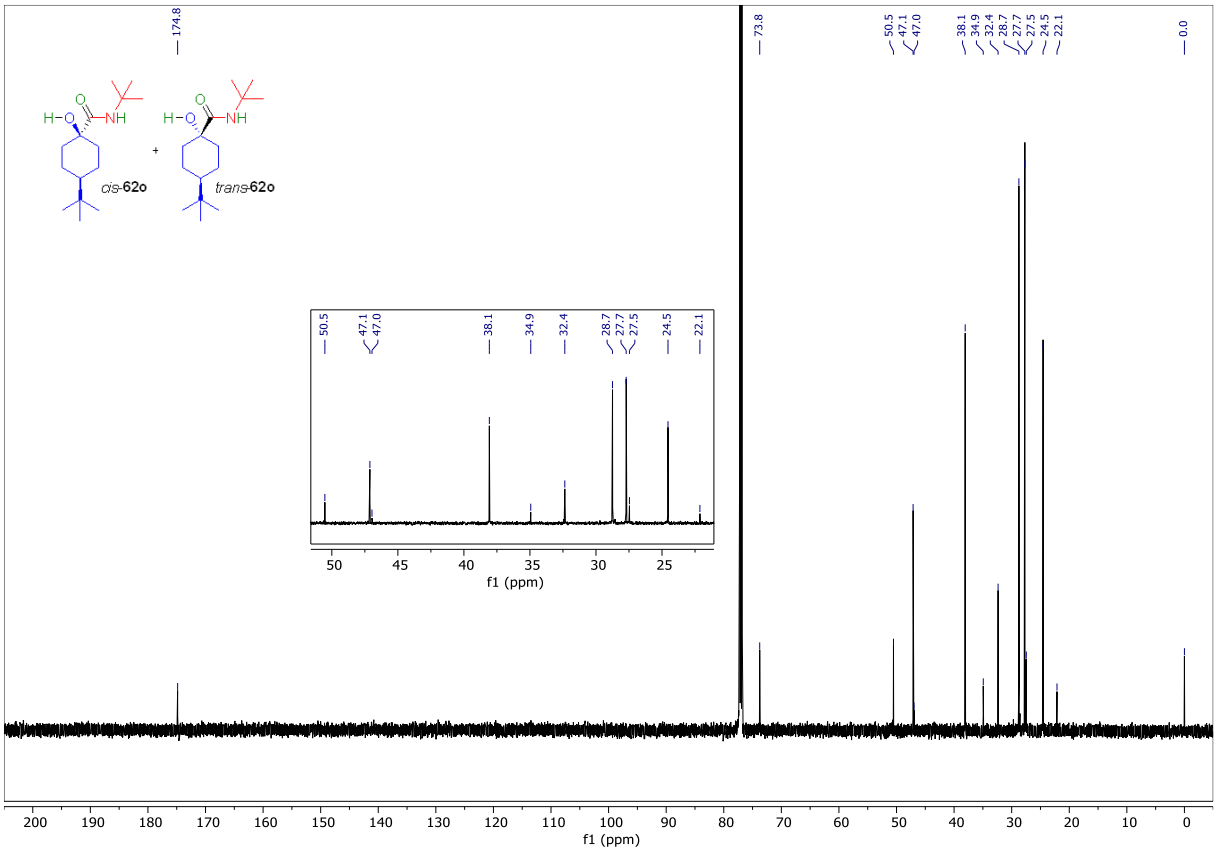
A2 60. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62n** e MS^2 $[M+H]^+$.



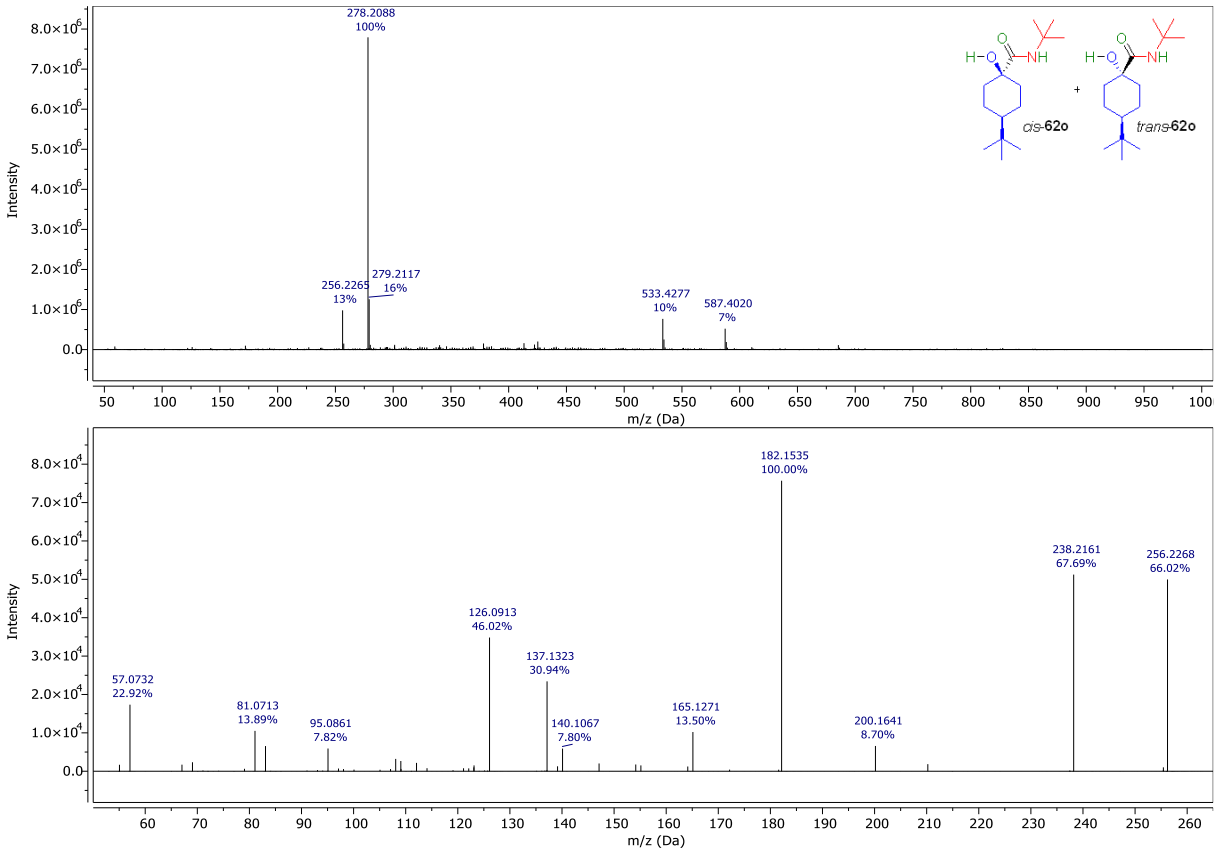
A2 61. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62o**.



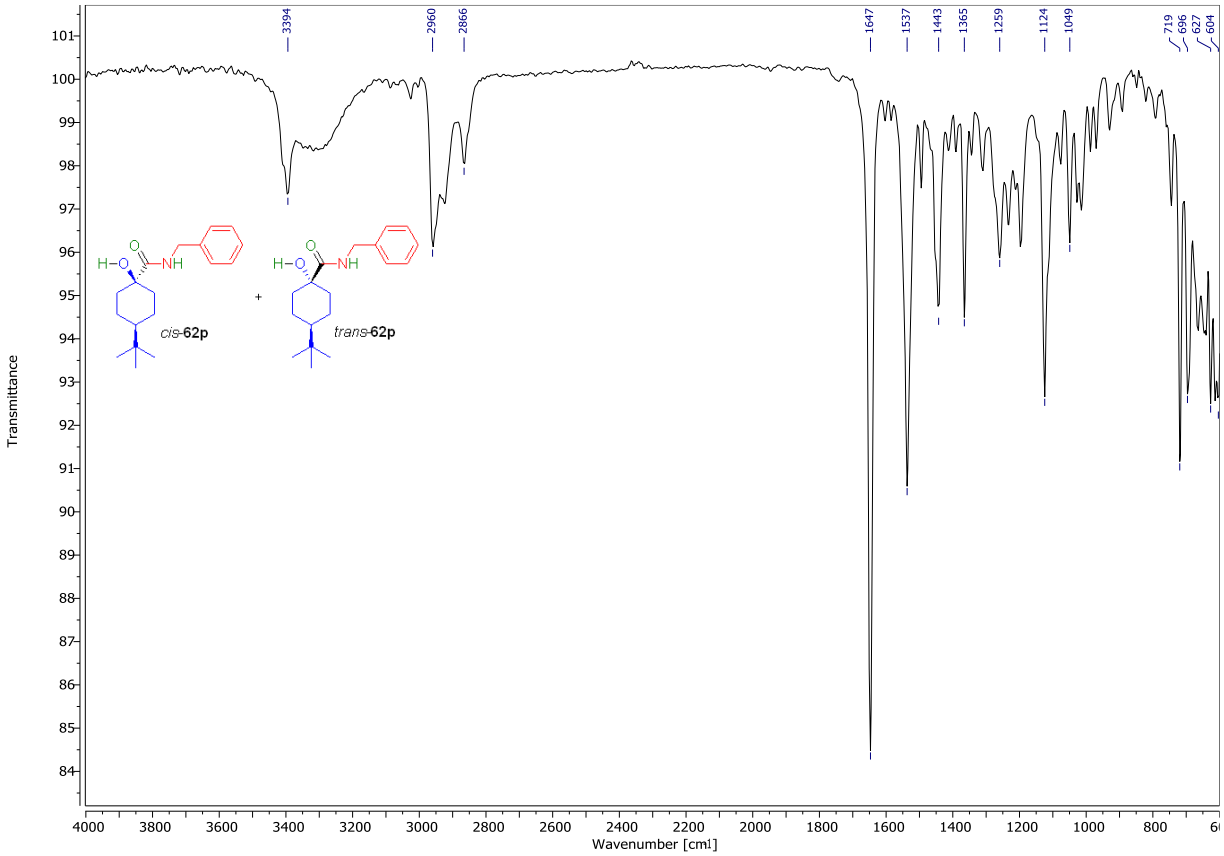
A2 62. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62o**.



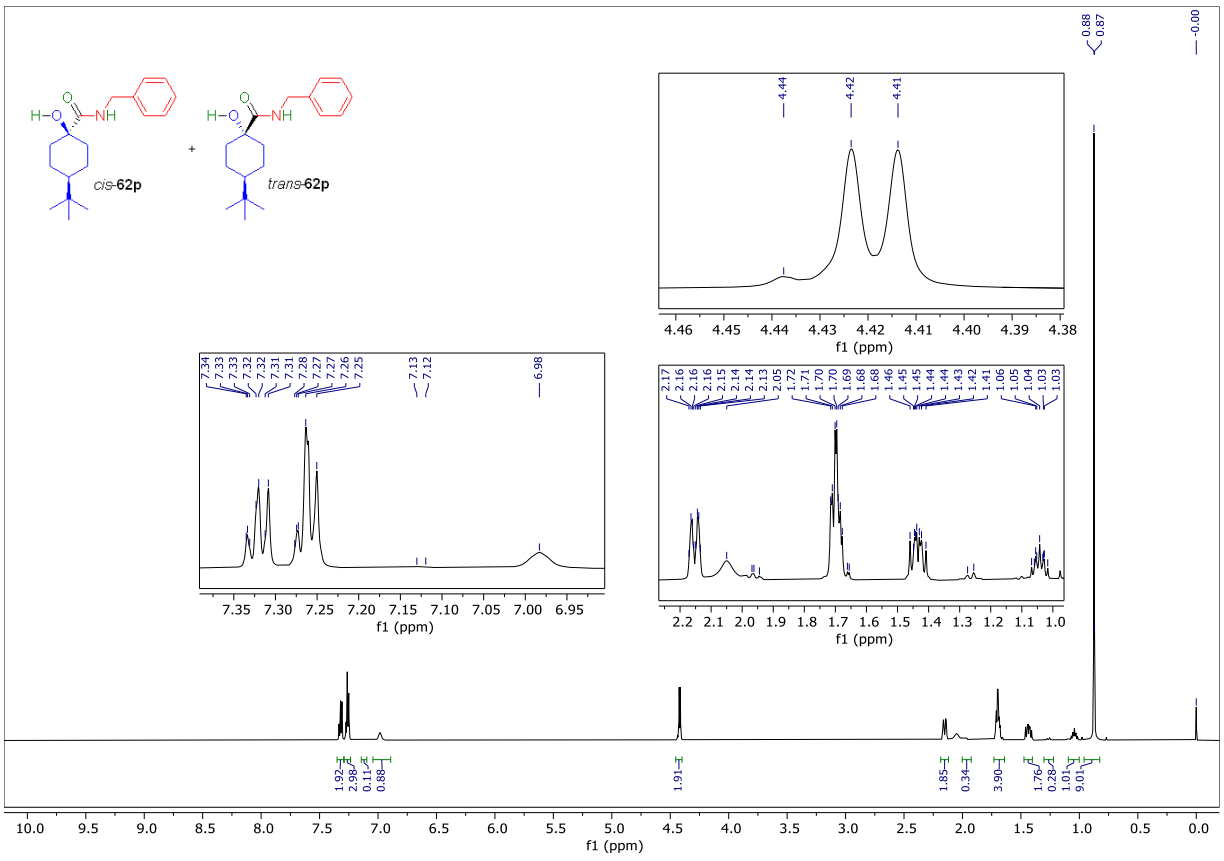
A2 63. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62o**.



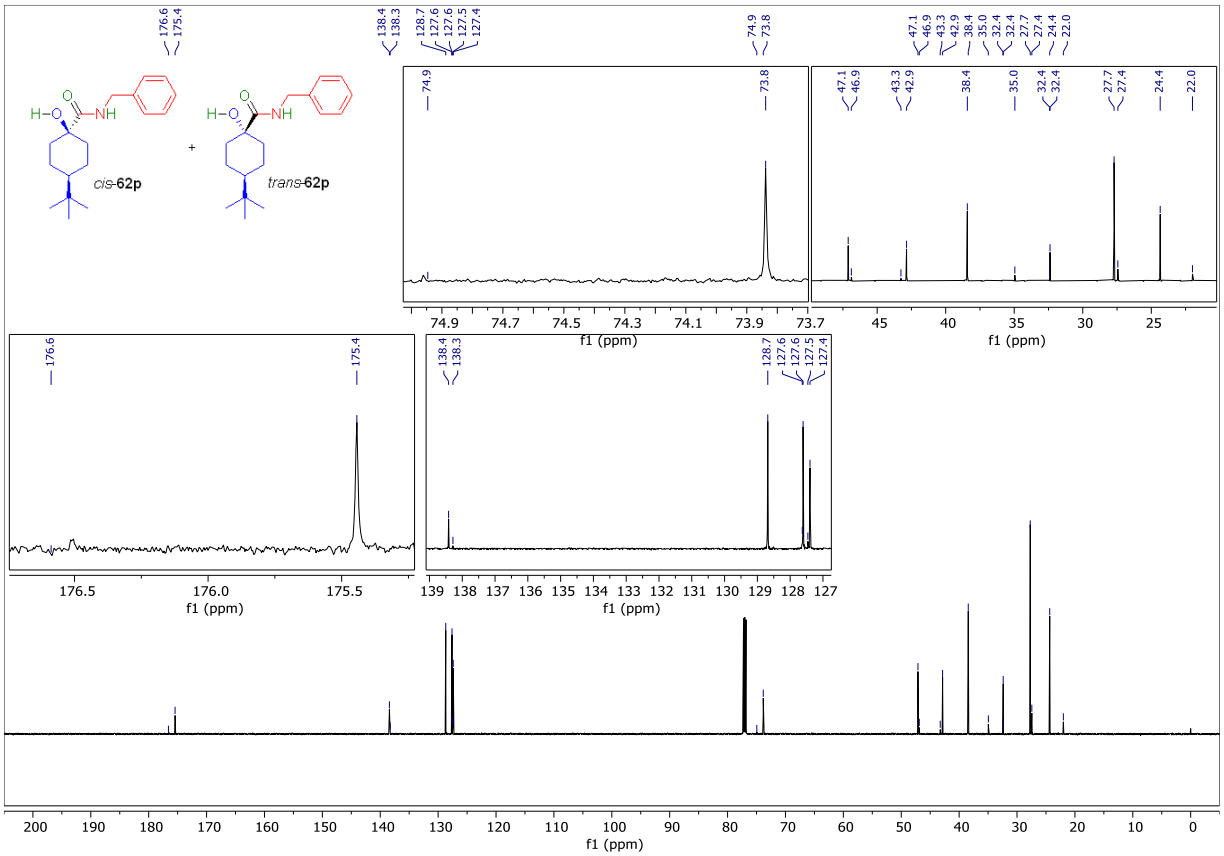
A2 64. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62o** e MS^2 $[M+H]^+$.



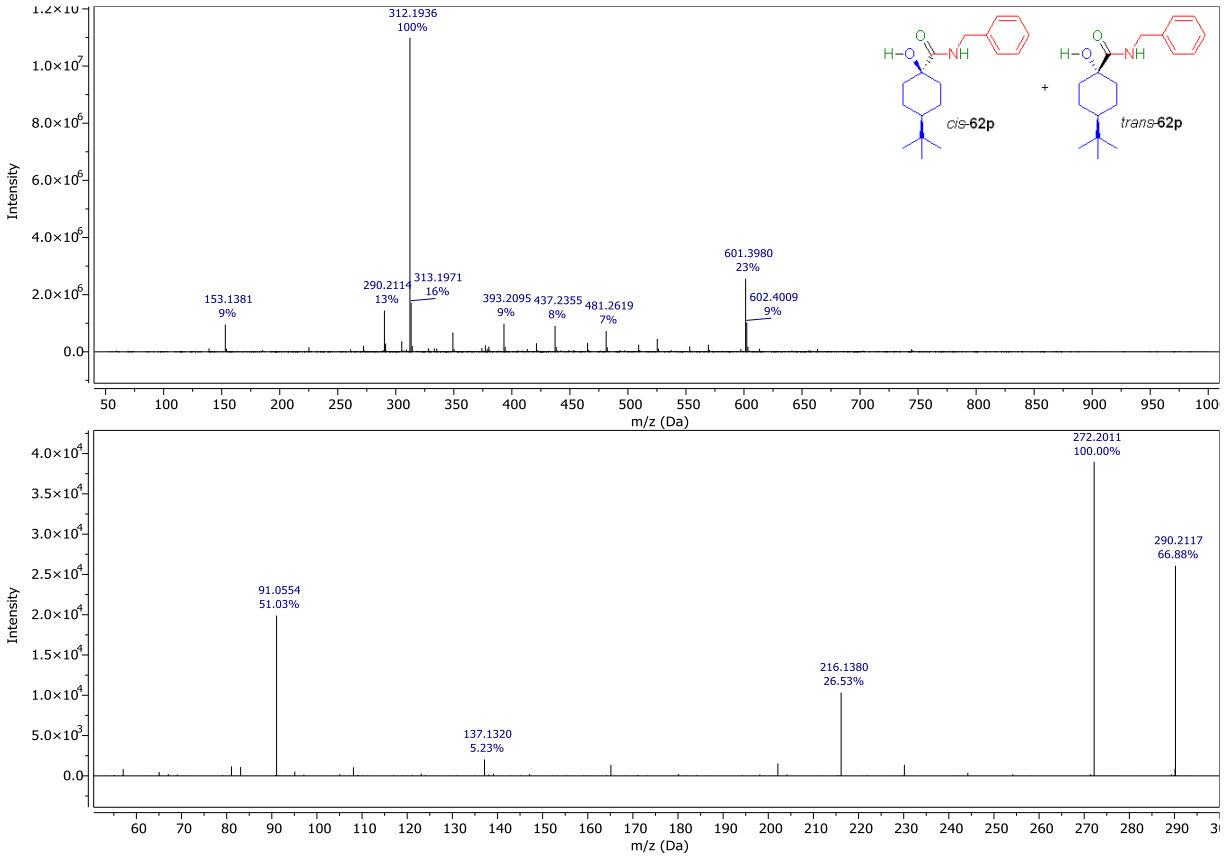
A2 65. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62p**.



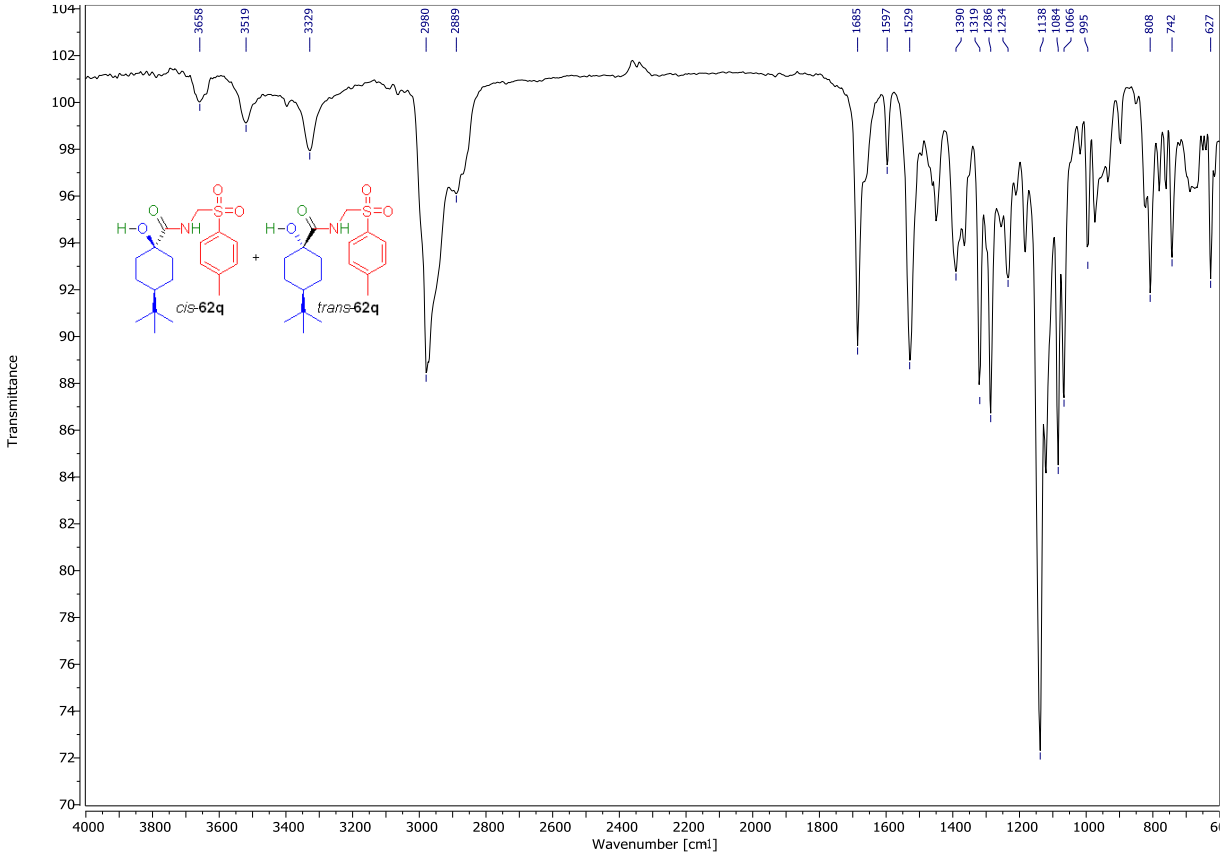
A2 66. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62p**.



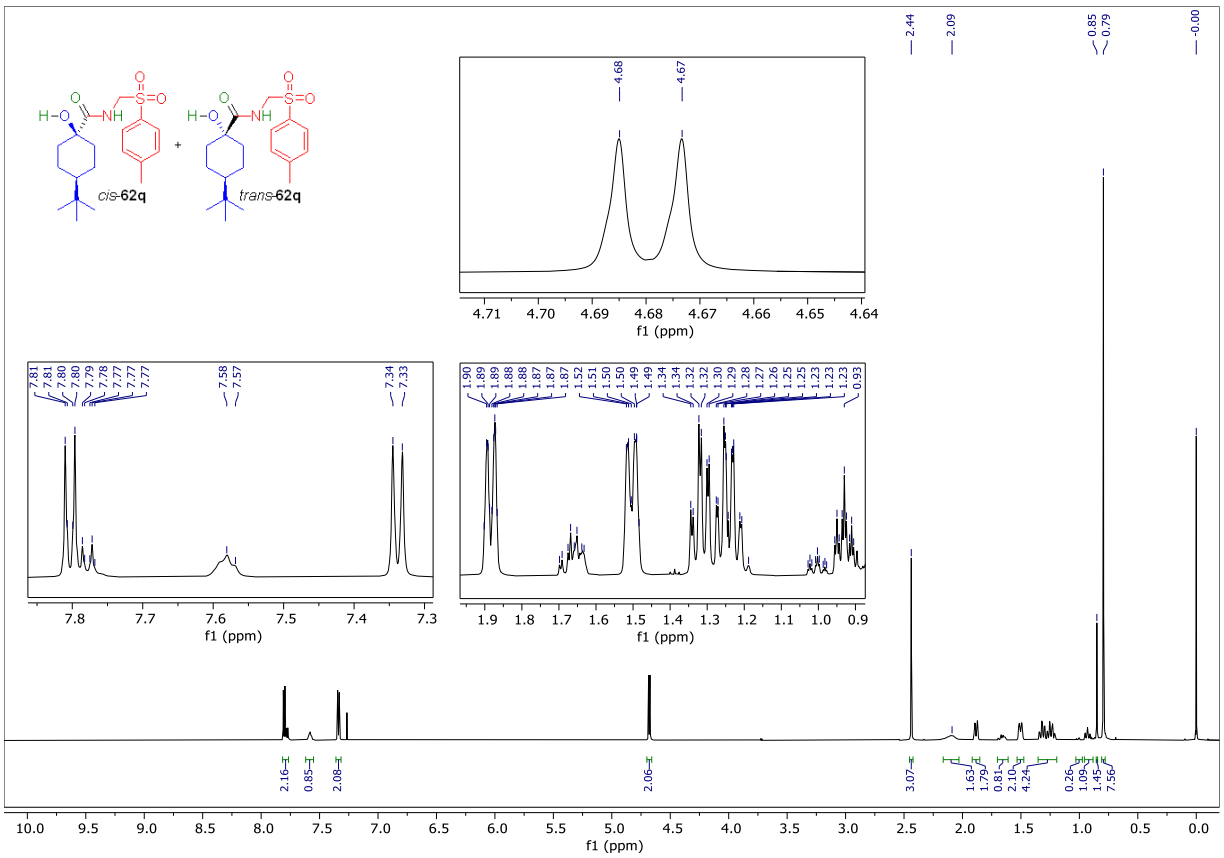
A2 67. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62p**.



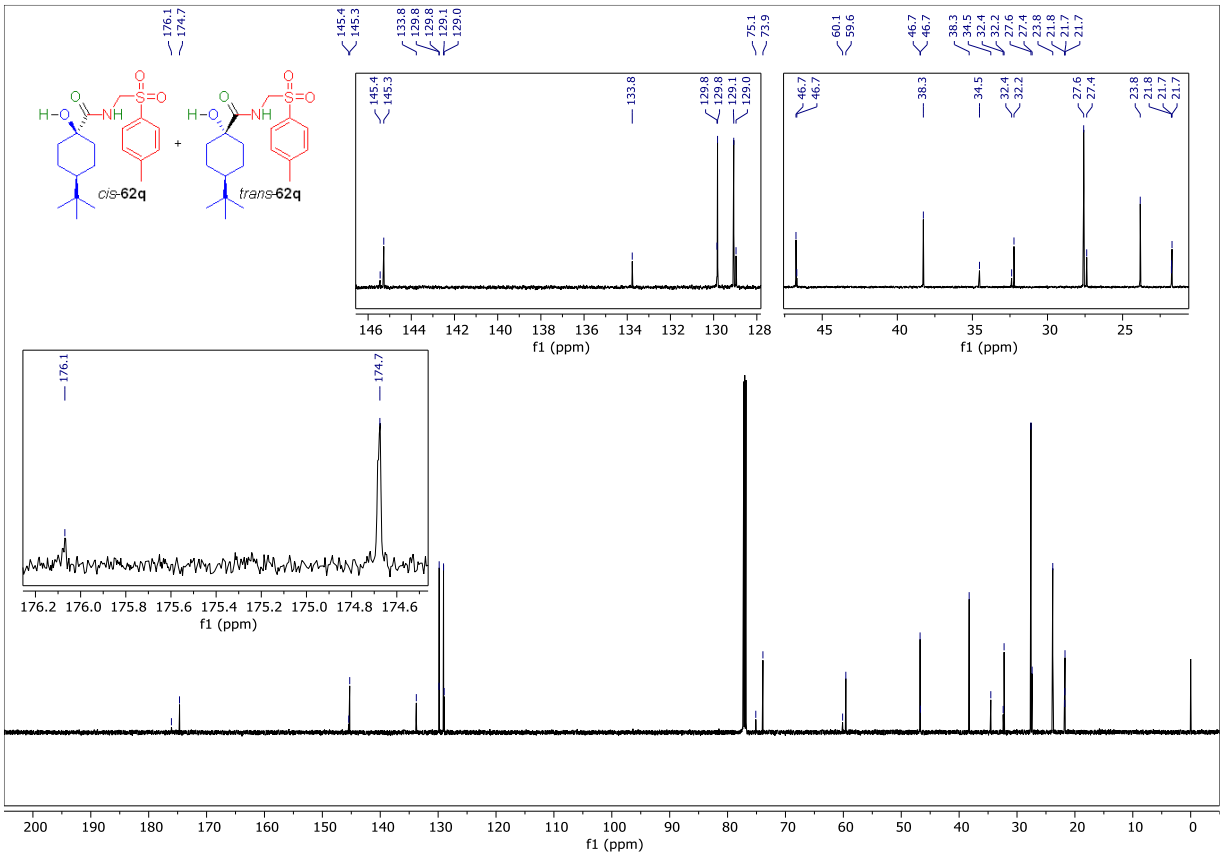
A2 68. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62p** e MS^2 $[M+H]^+$.



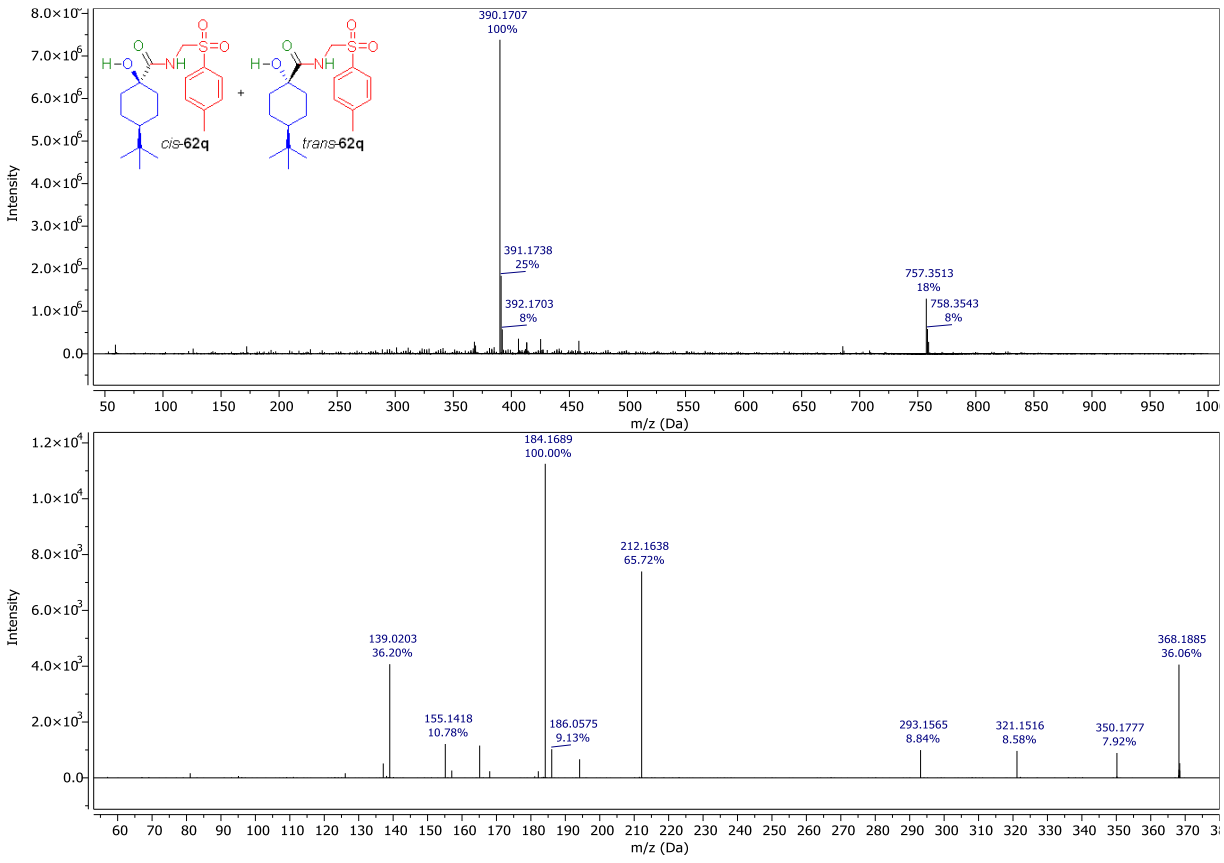
A2 69. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62q**.



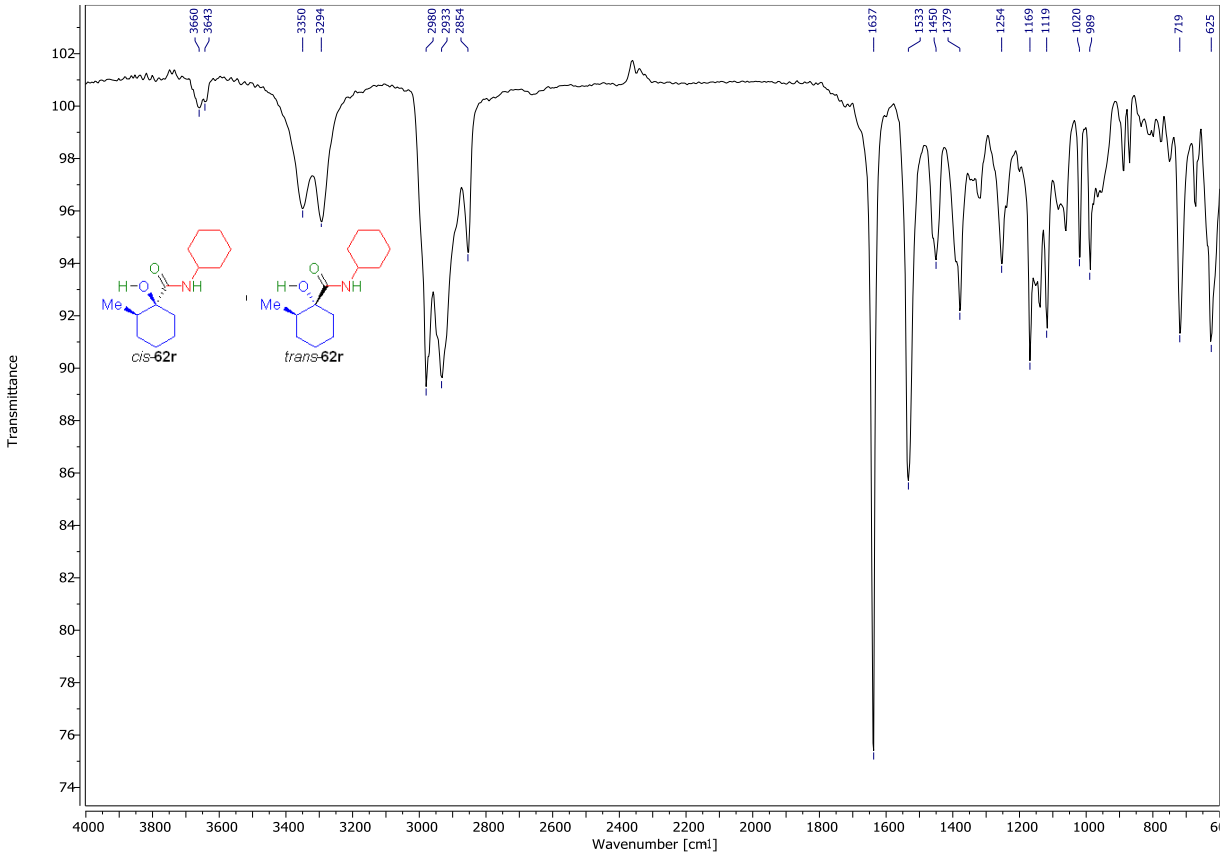
A2 70. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62q**.



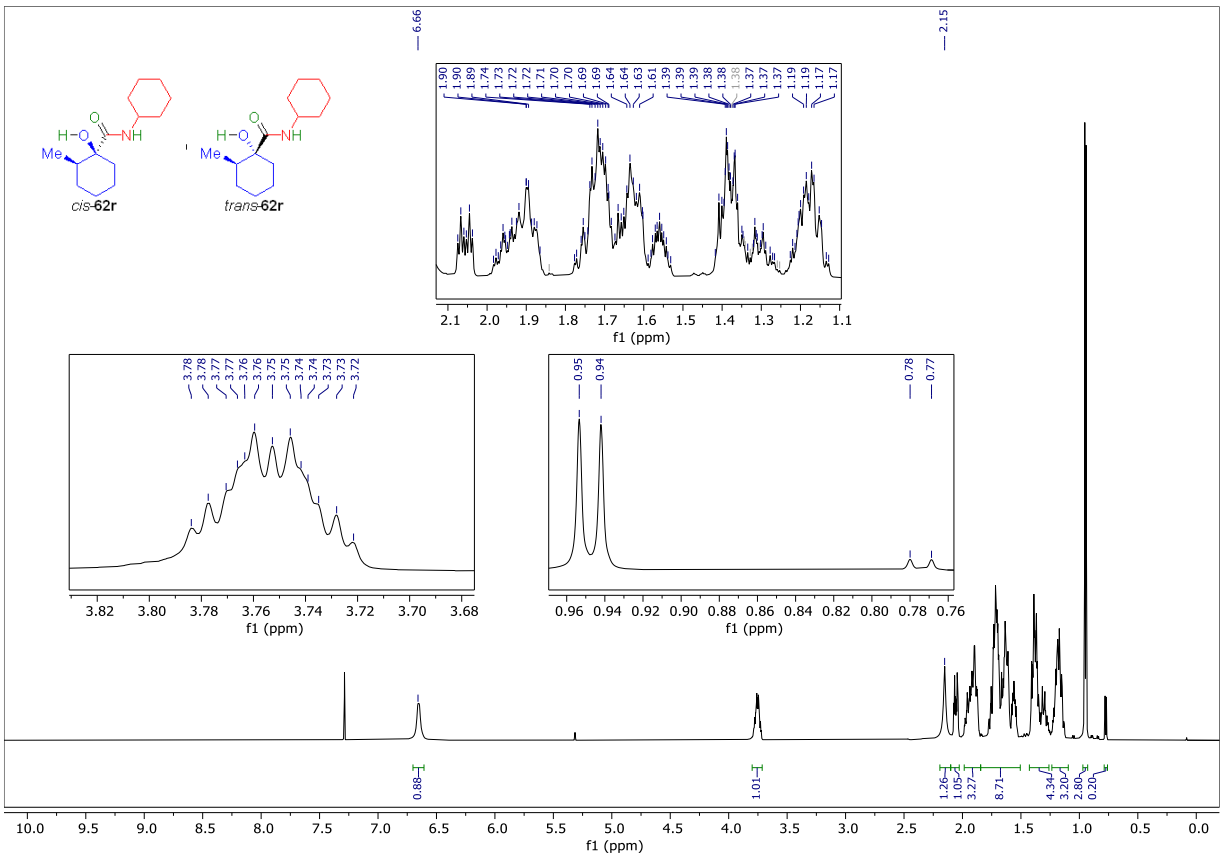
A2 71. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62q**.



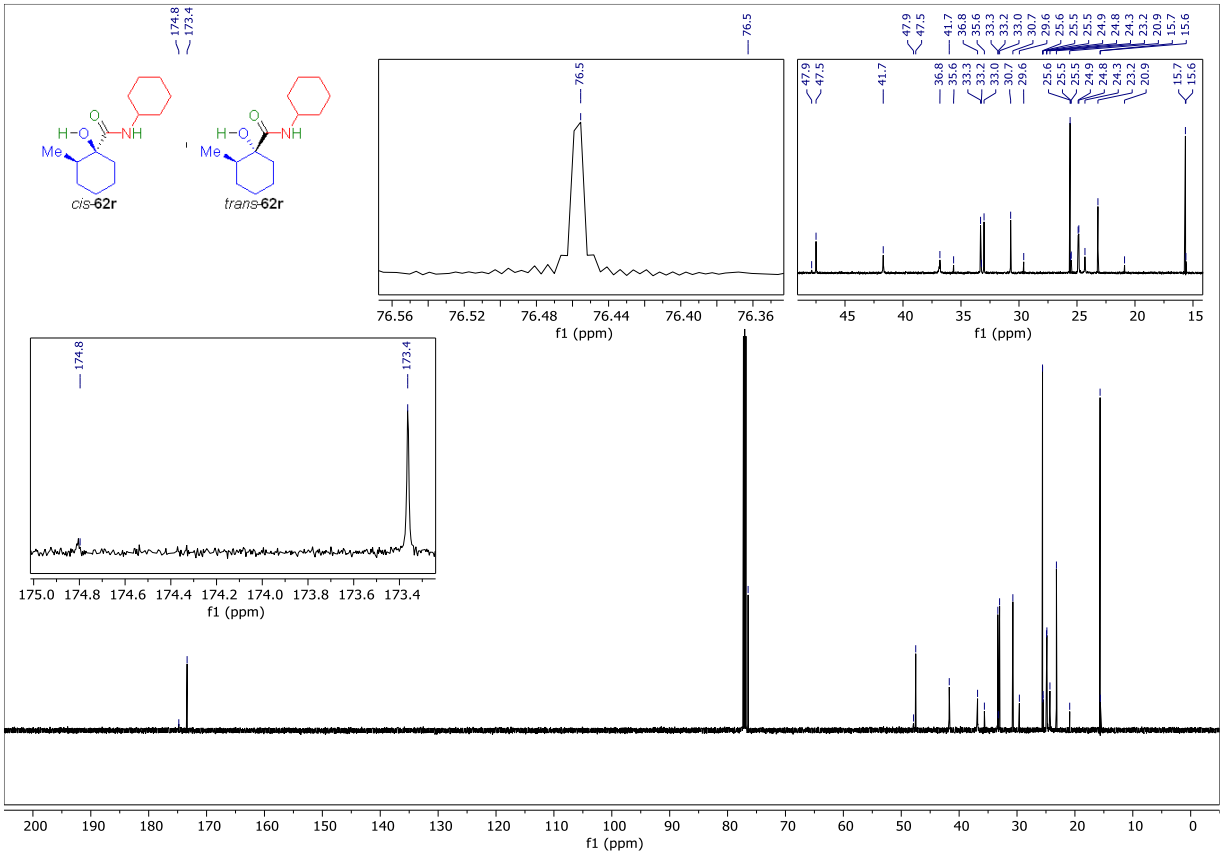
A2 72. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62q** e MS^2 $[M+H]^+$.



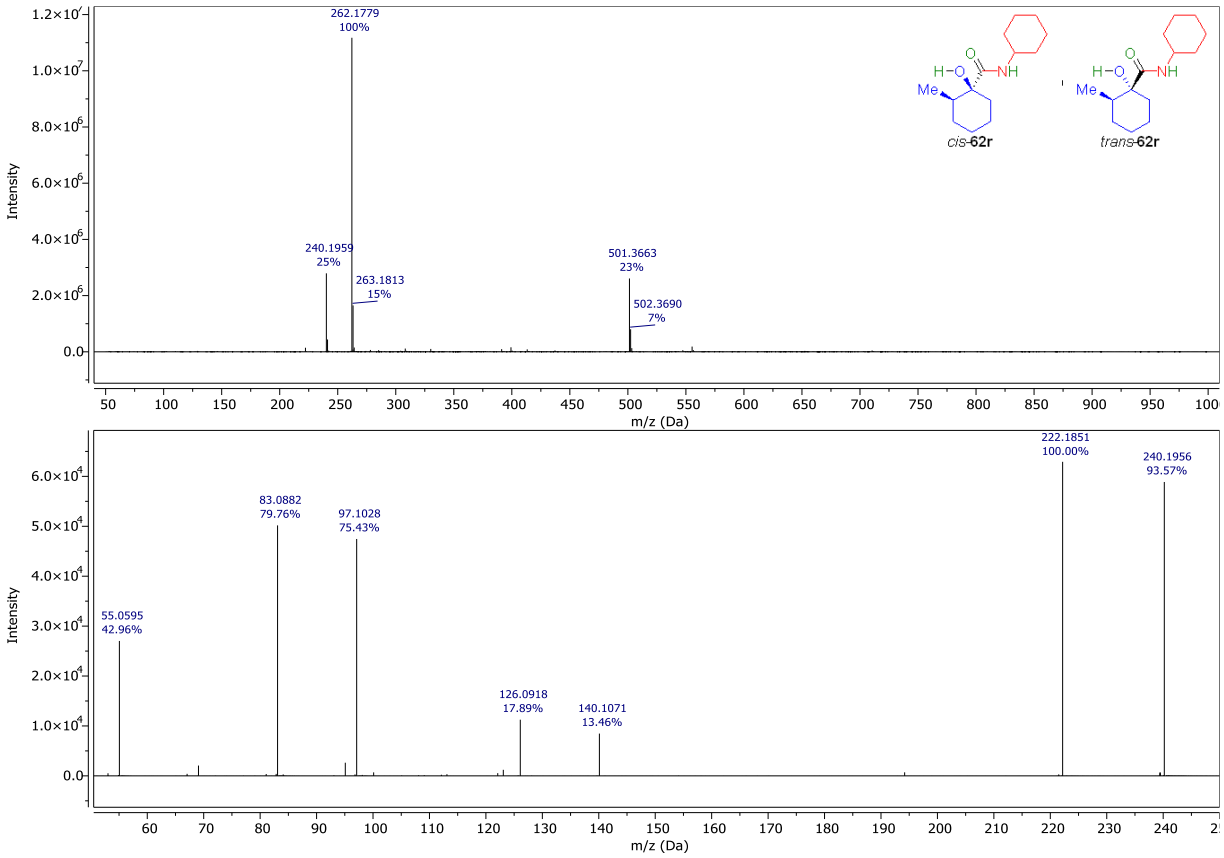
A2 73. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62r**.



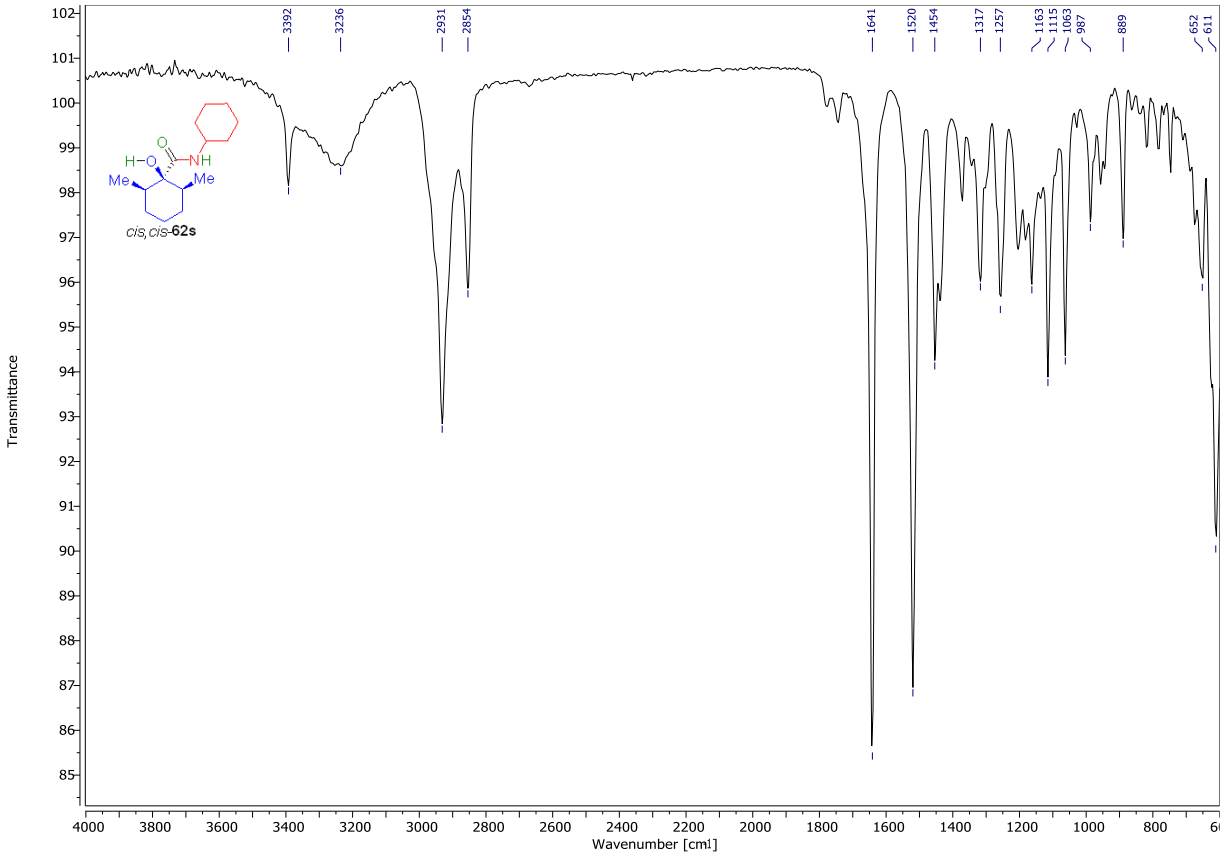
A2 74. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62r**.



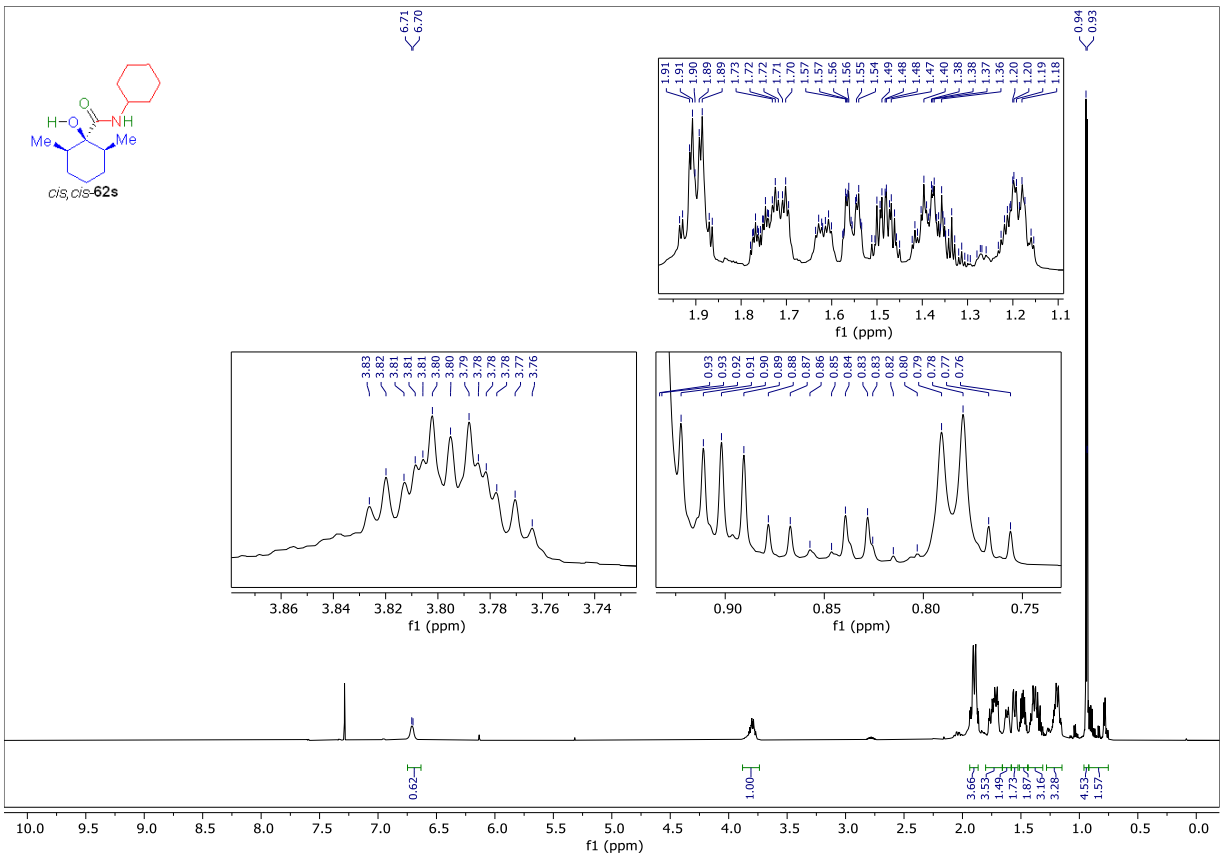
A2 75. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62r**.



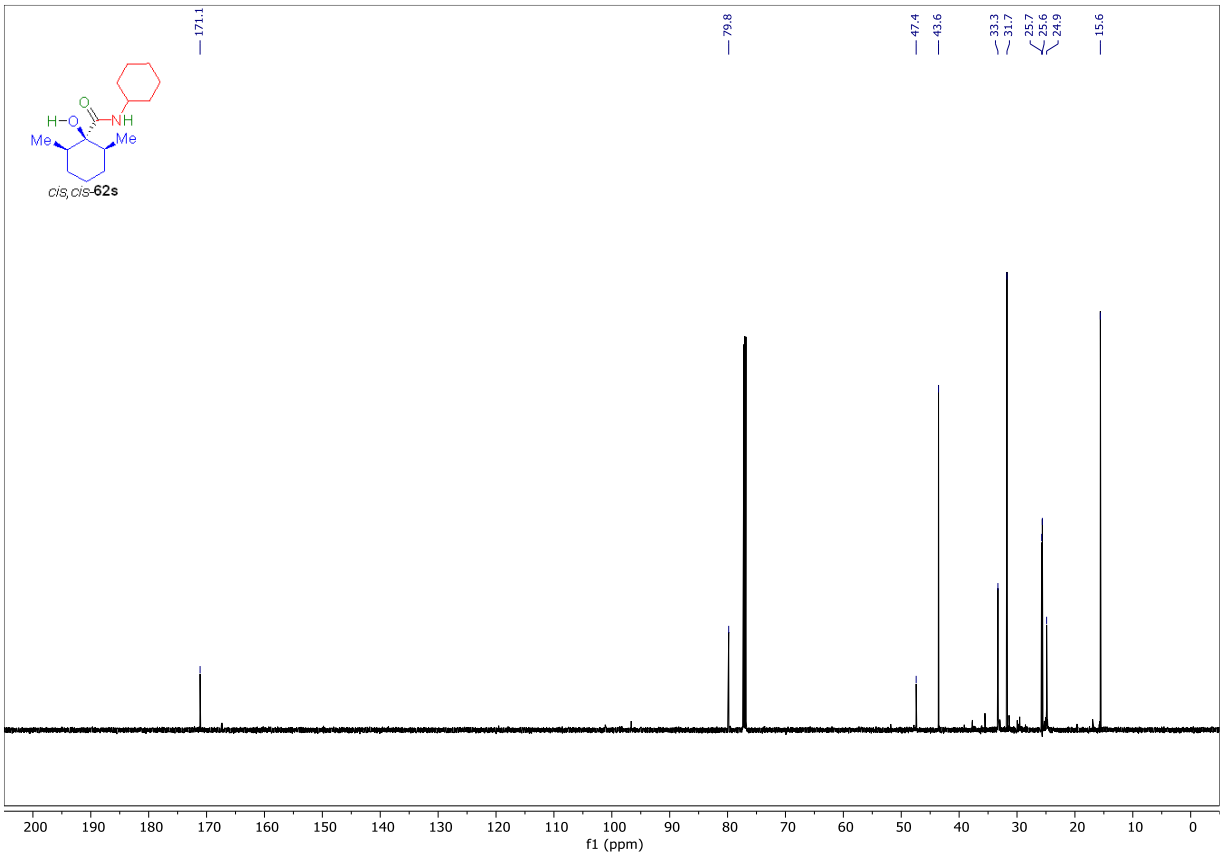
A2 76. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62r** e MS^2 $[M+H]^+$.



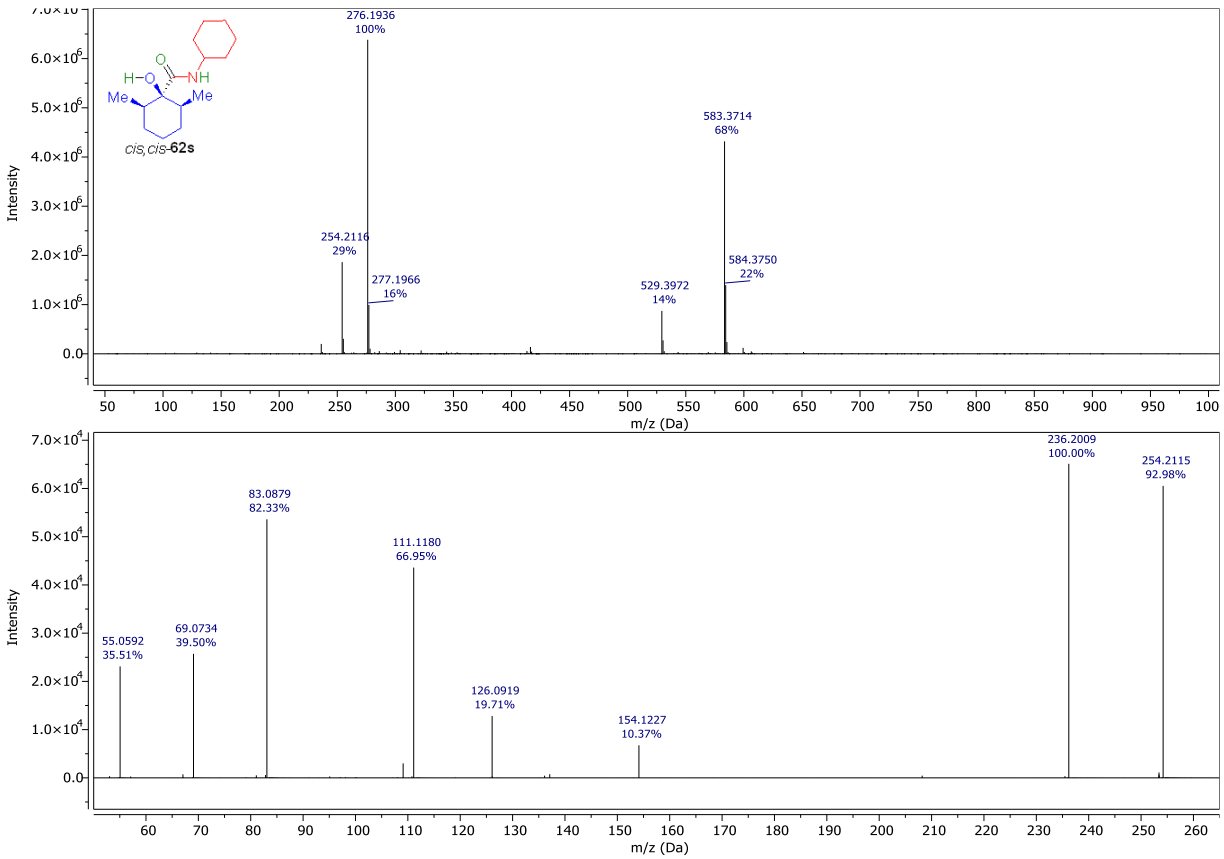
A2 77. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62s**.



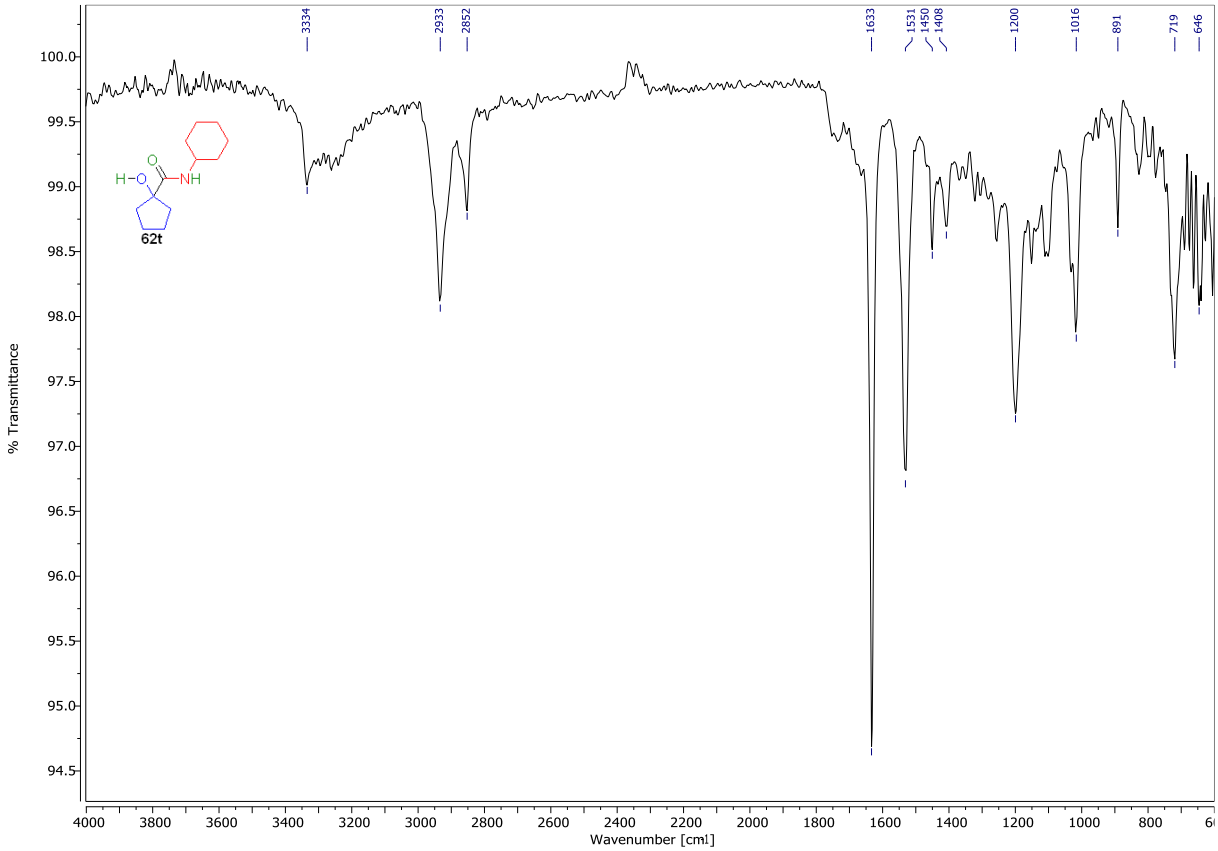
A2 78. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62s**.



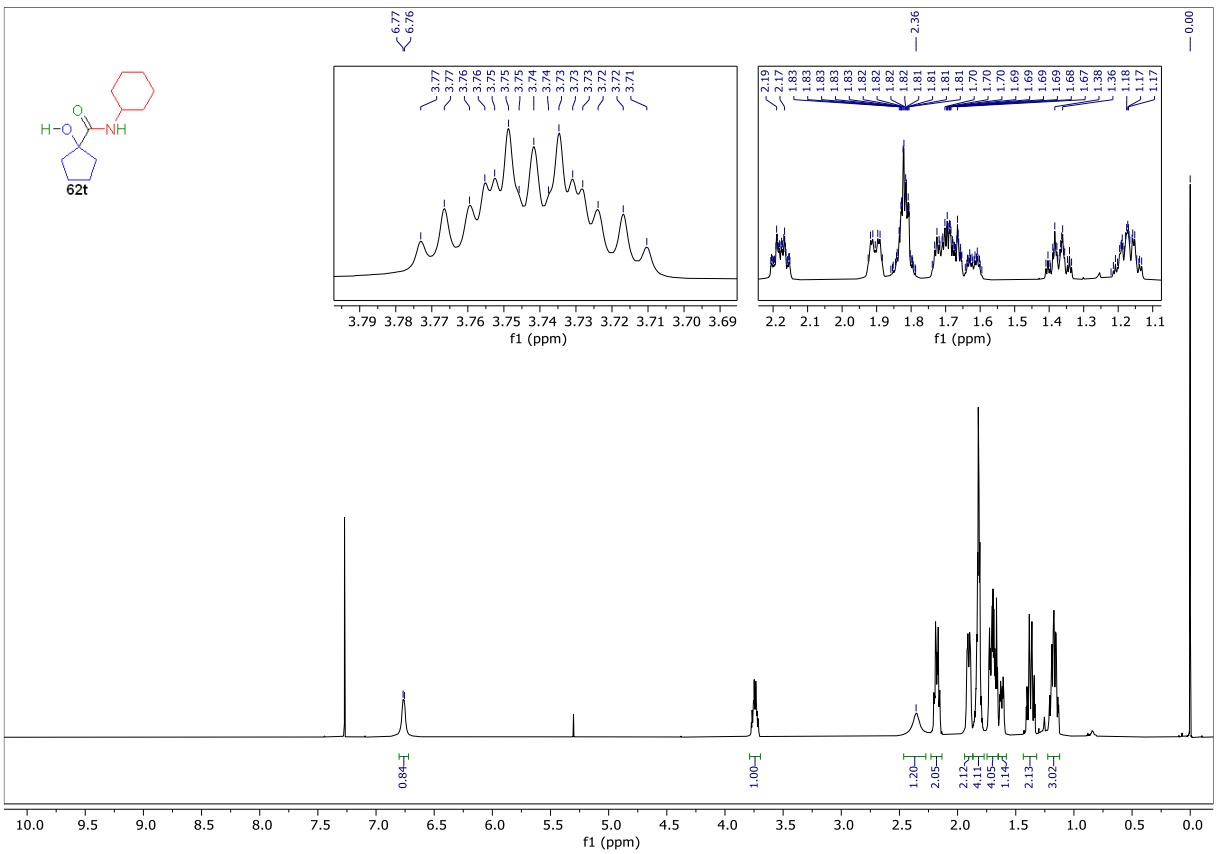
A2 79. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62s**.



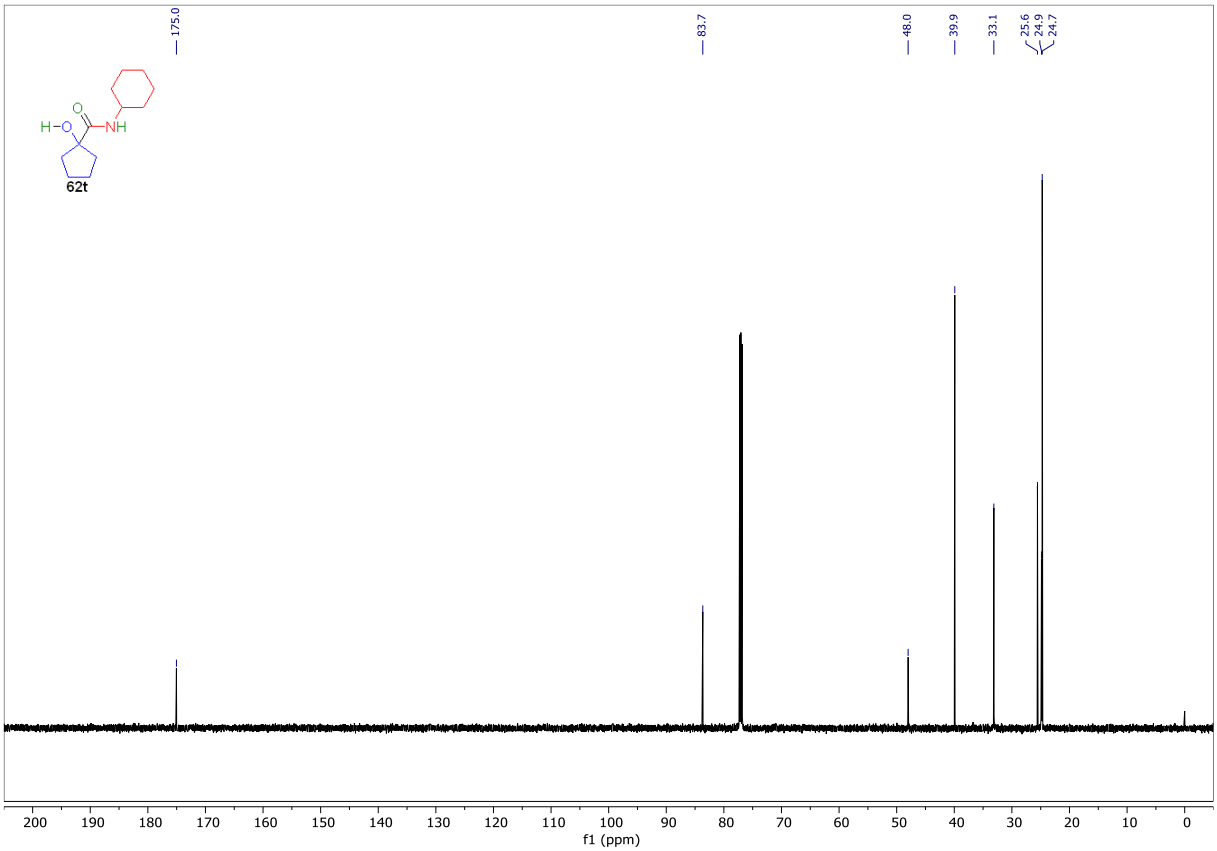
A2 80. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62s** e MS^2 $[M+H]^+$.



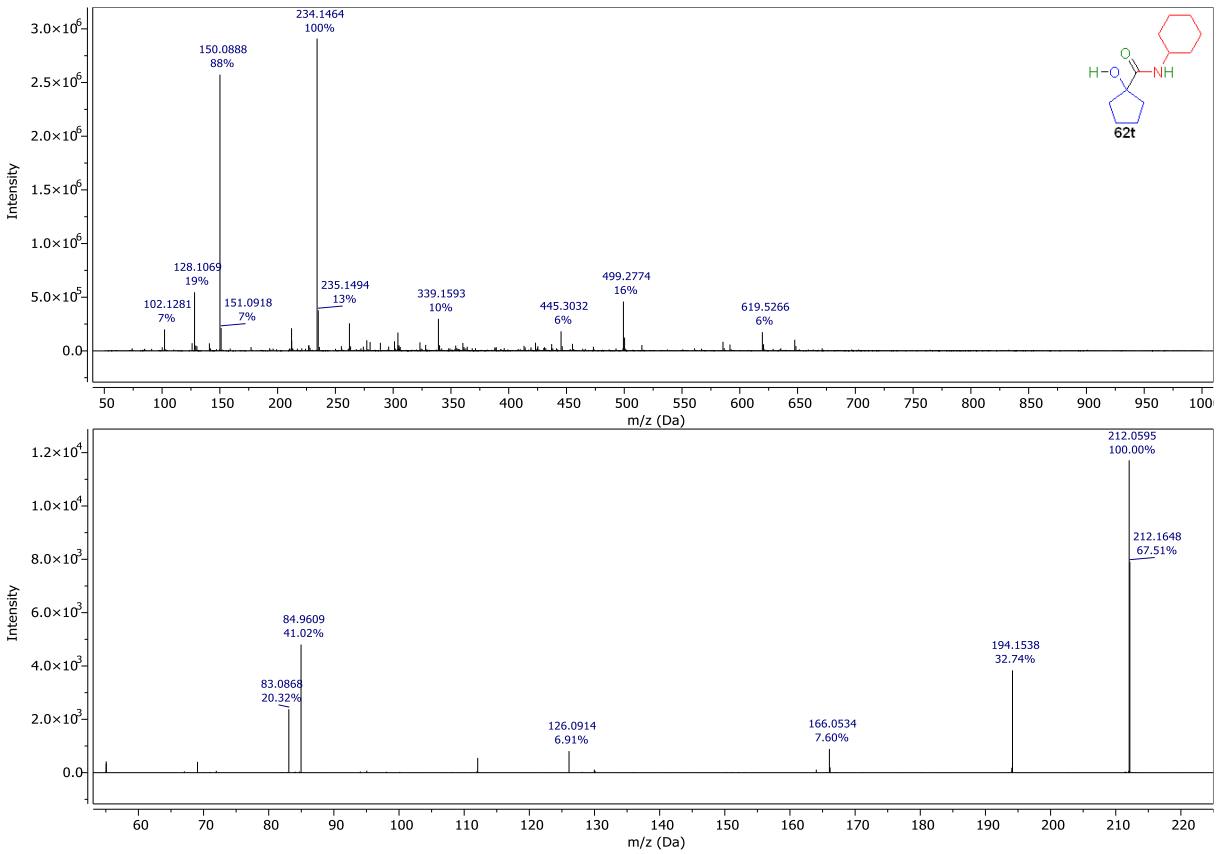
A2 53. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62t**.



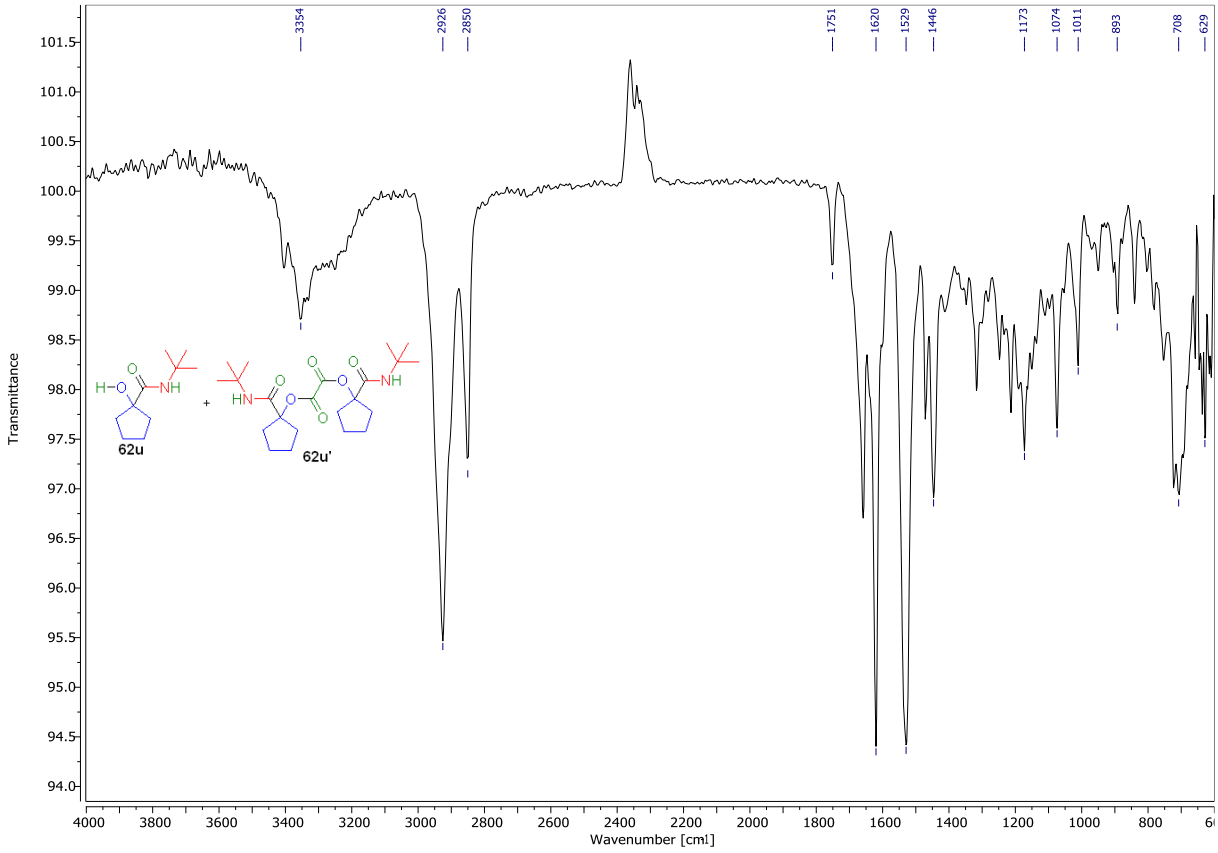
A2 54. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62t**.



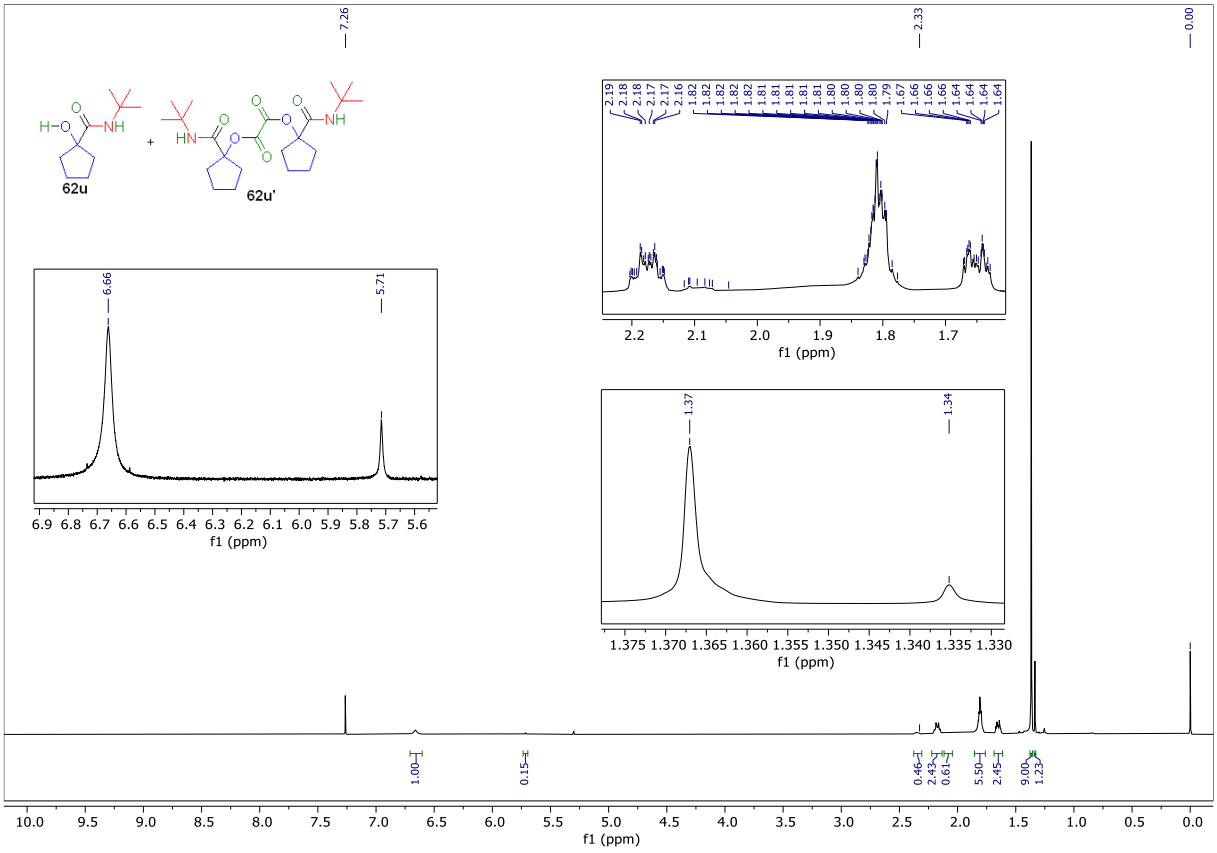
A2 55. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62t**.



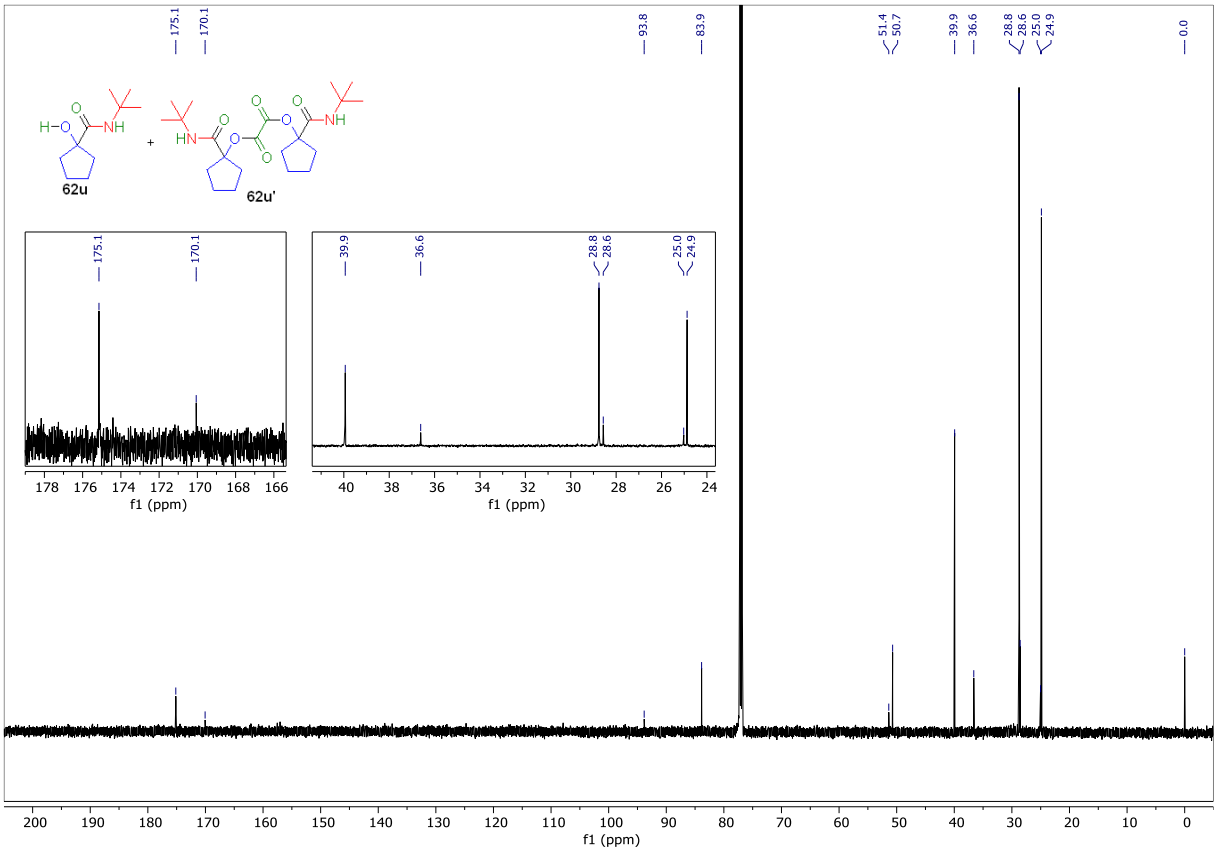
A2 56. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62t** e MS^2 $[M+H]^+$.



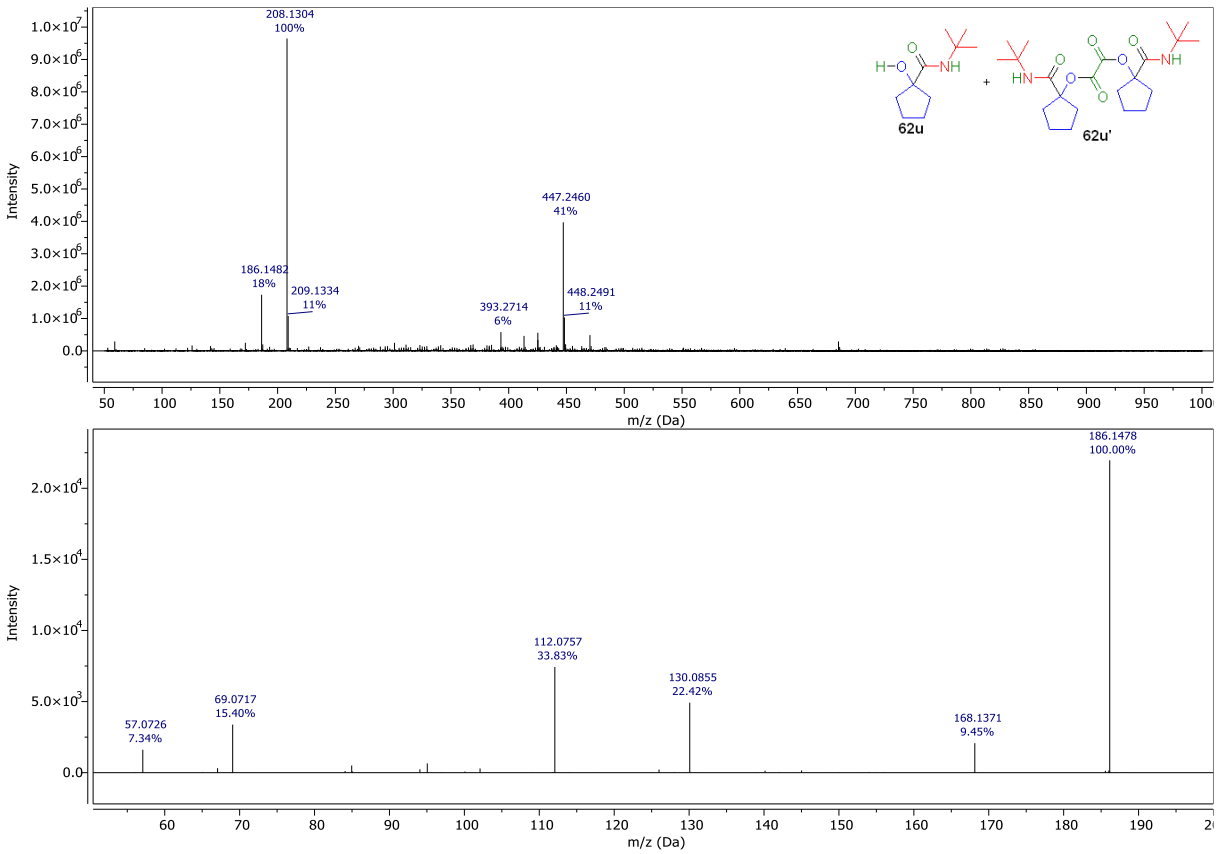
A2 57. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **62u** e **62u'**.



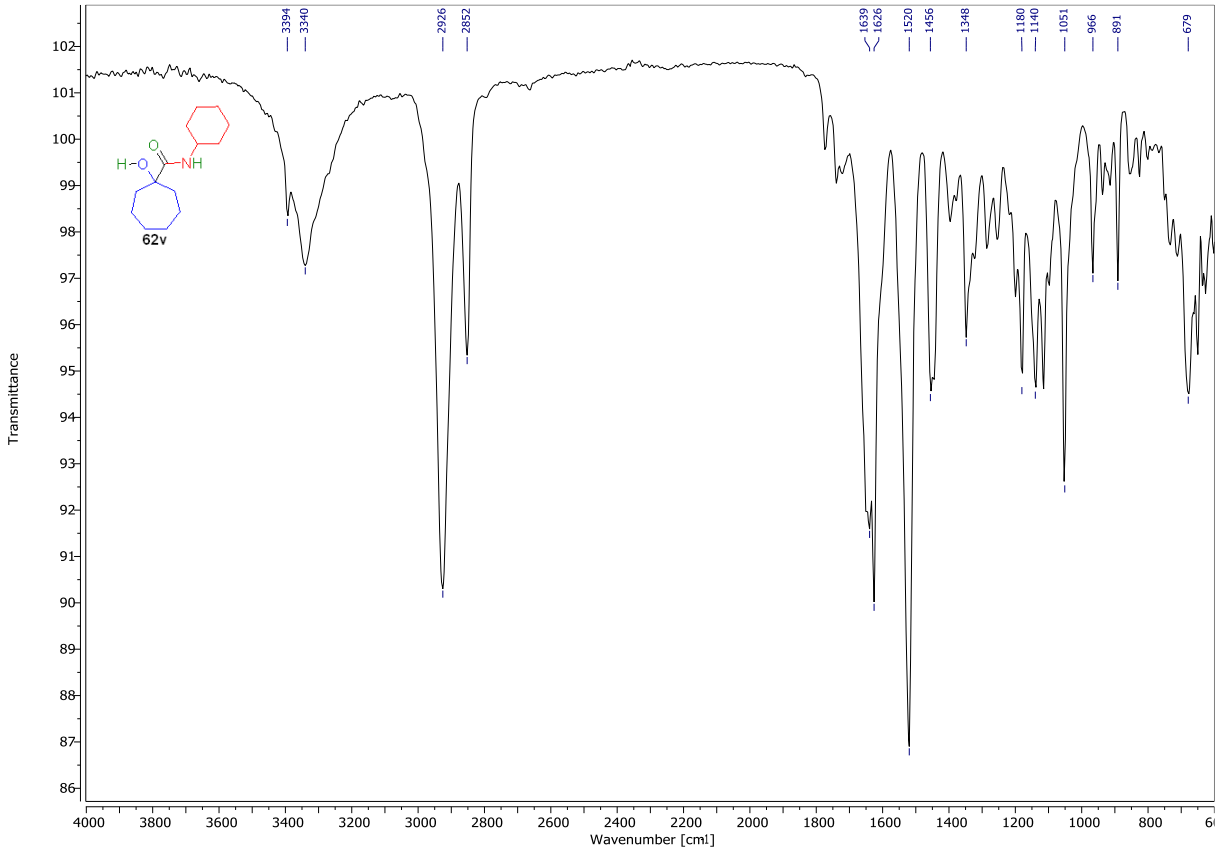
A2 58. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **62u** e **62u'**.



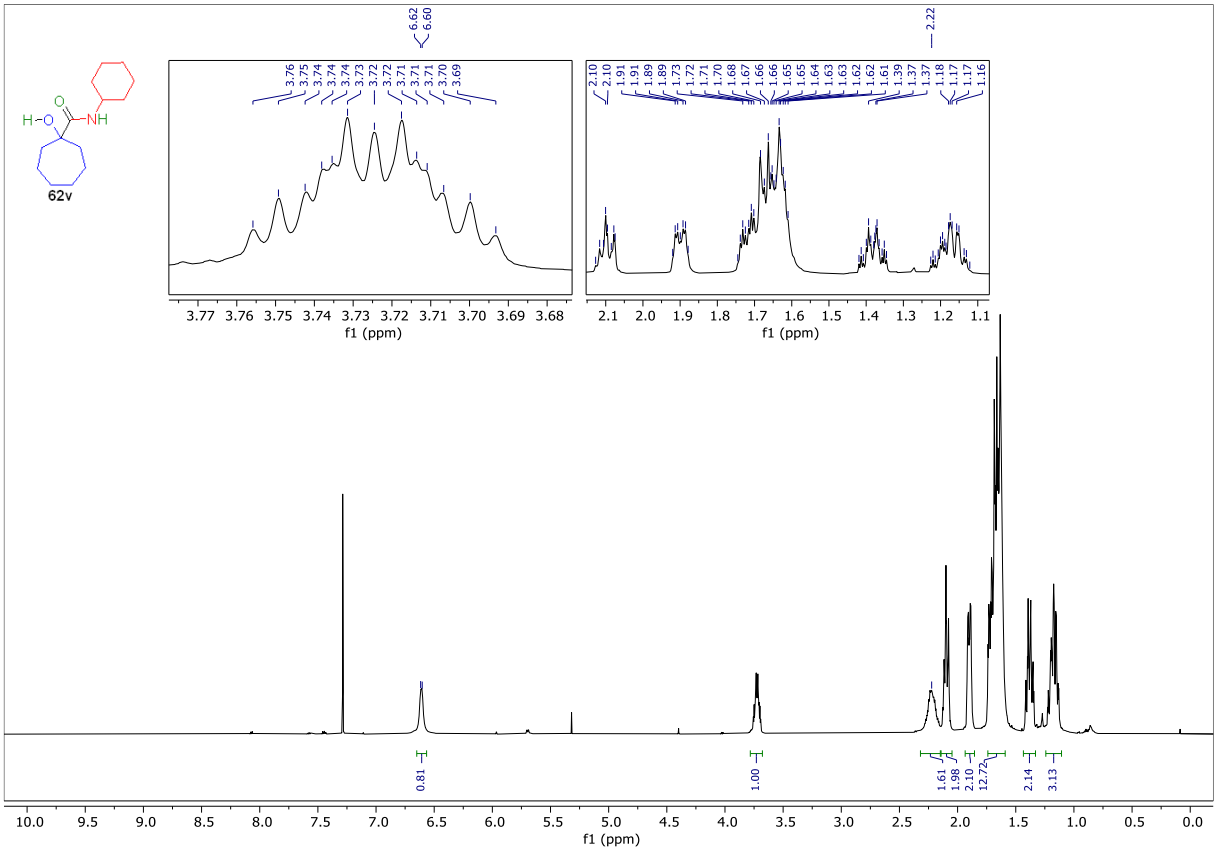
A2 59. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **62u** e **62u'**.



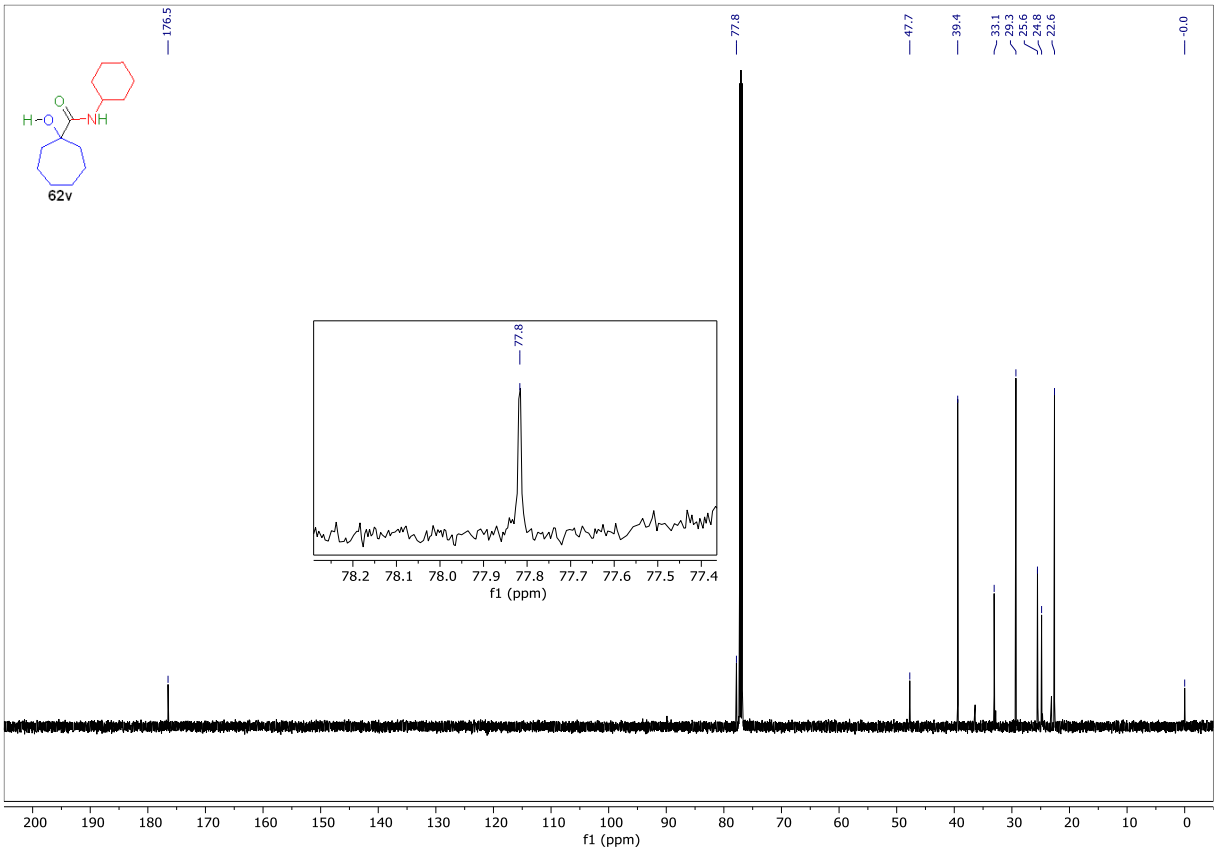
A2 60. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **62u** e **62u'** e MS^2 $[M+H]^+$.



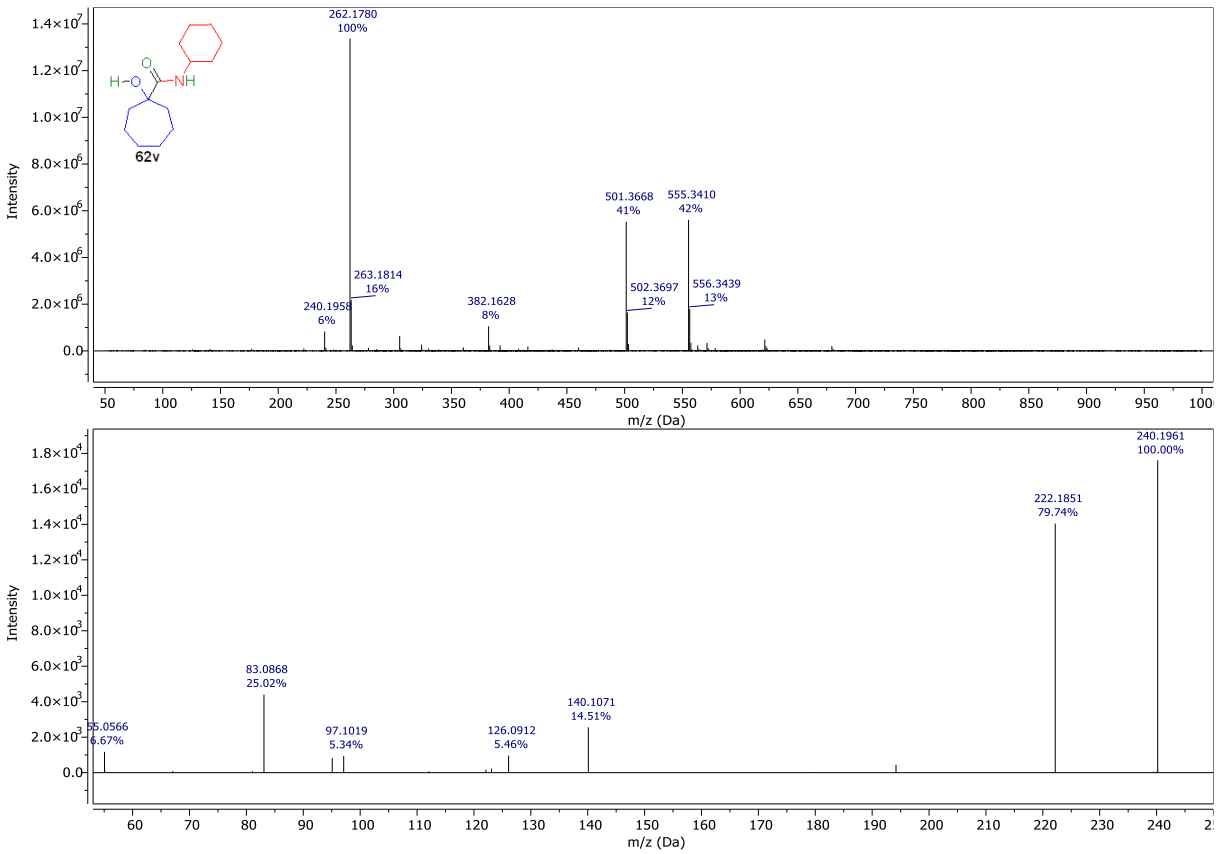
A2 61. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62v**.



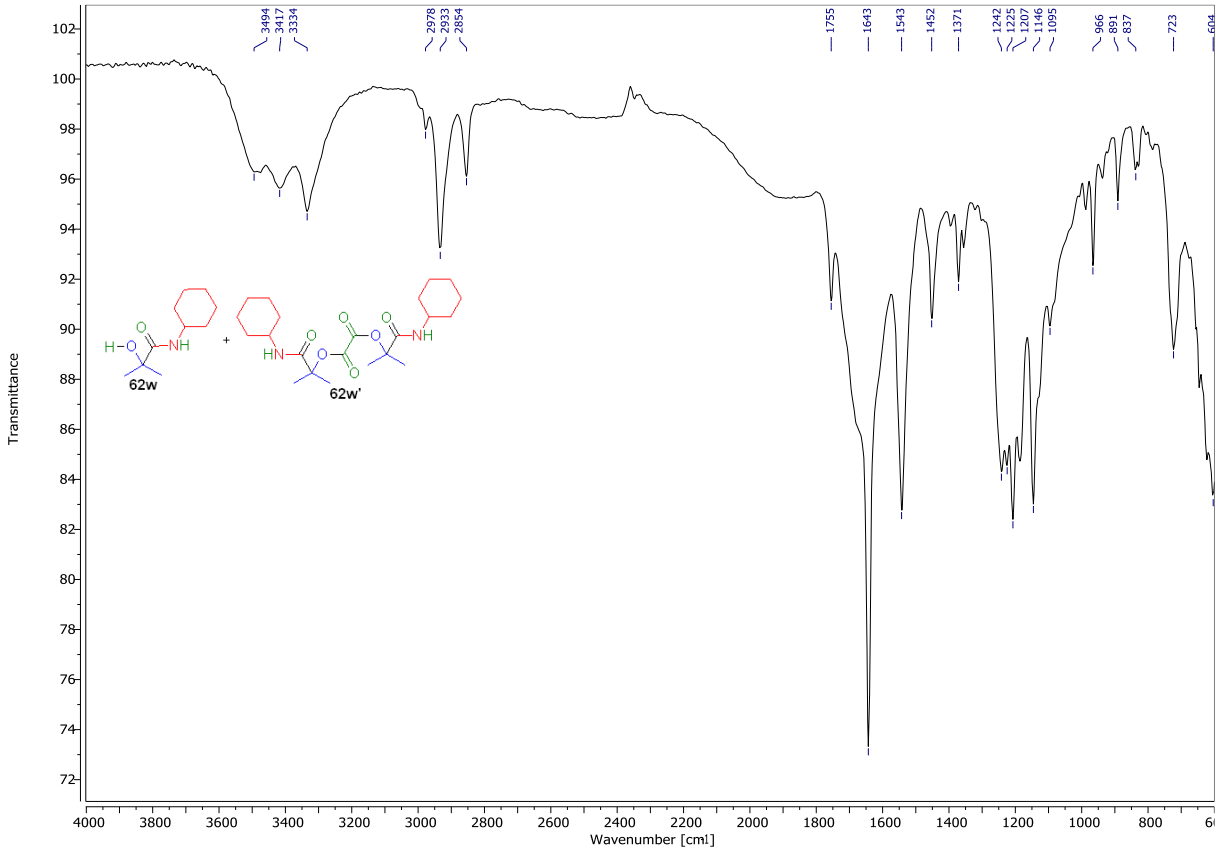
A2 62. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62v**.



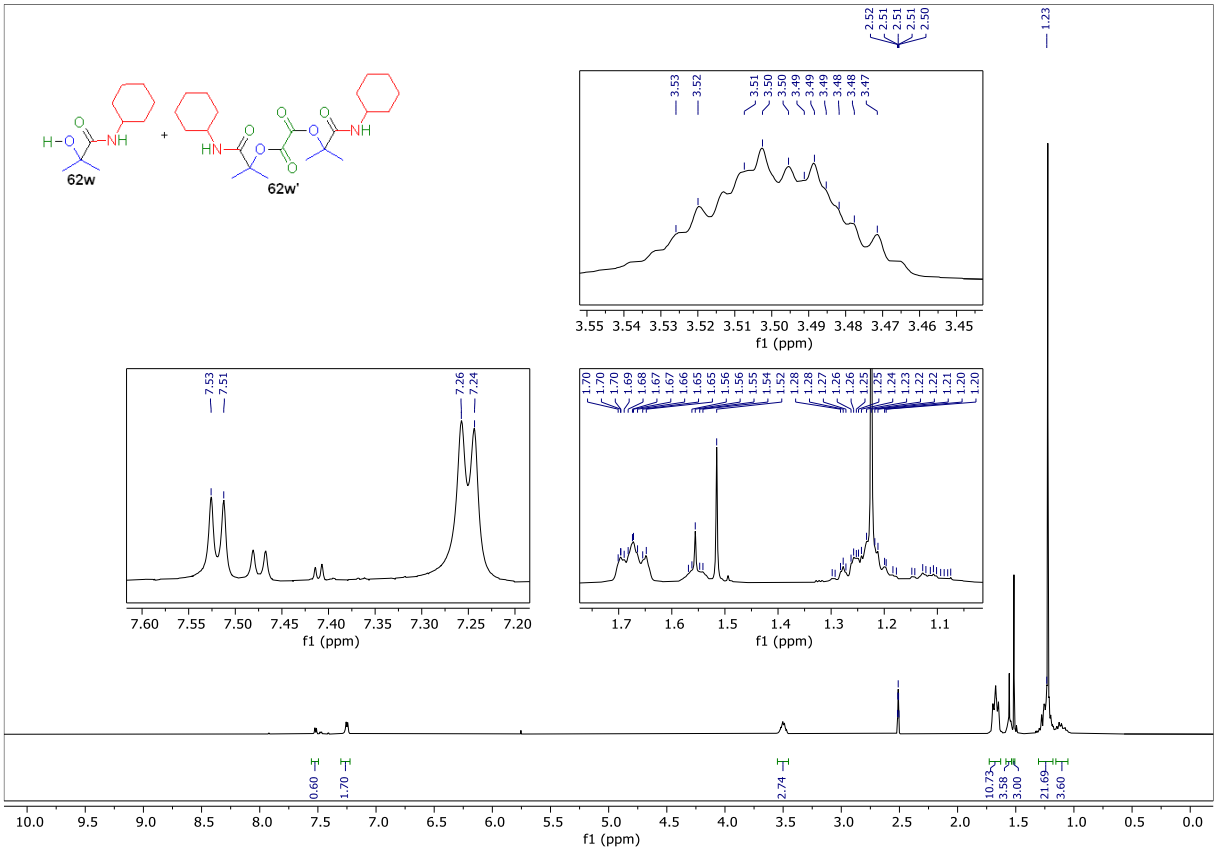
A2 63. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62v**.



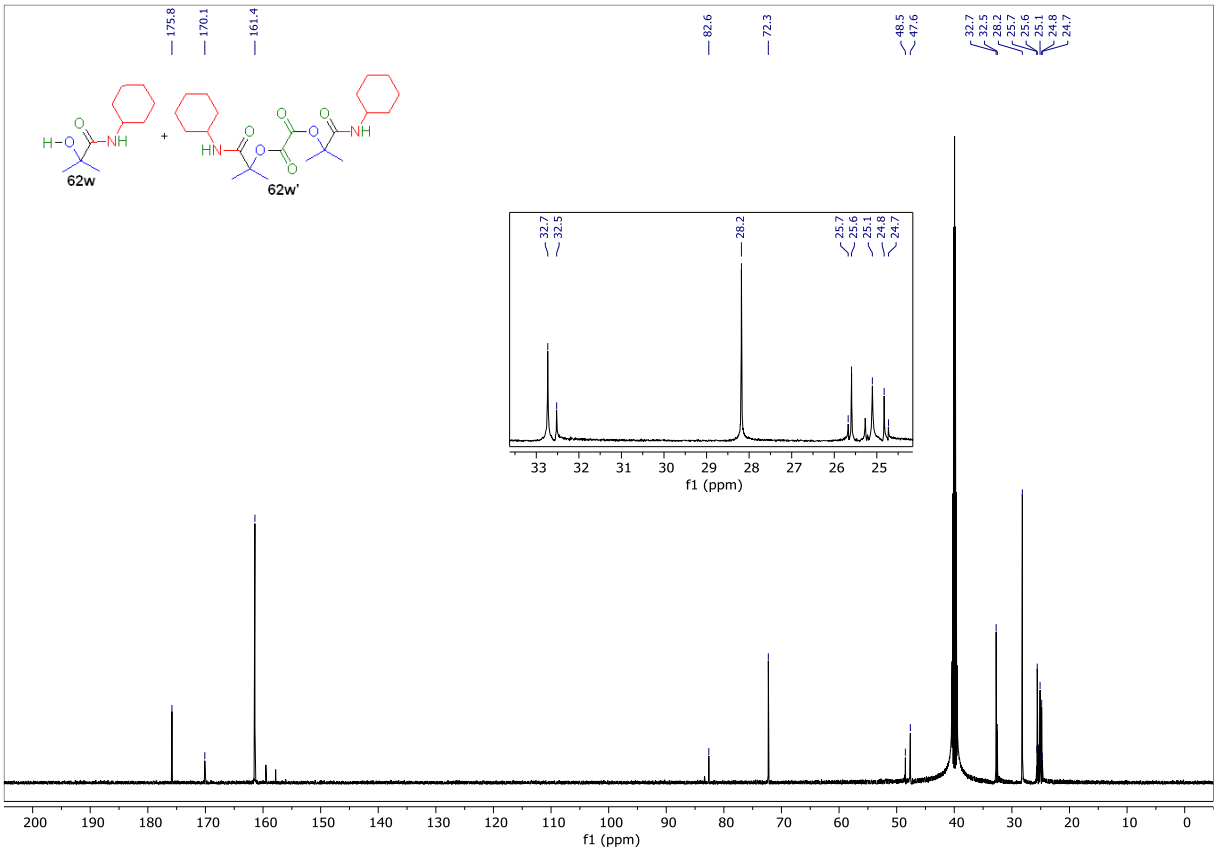
A2 64. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62v** e MS^2 $[M+H]^+$.



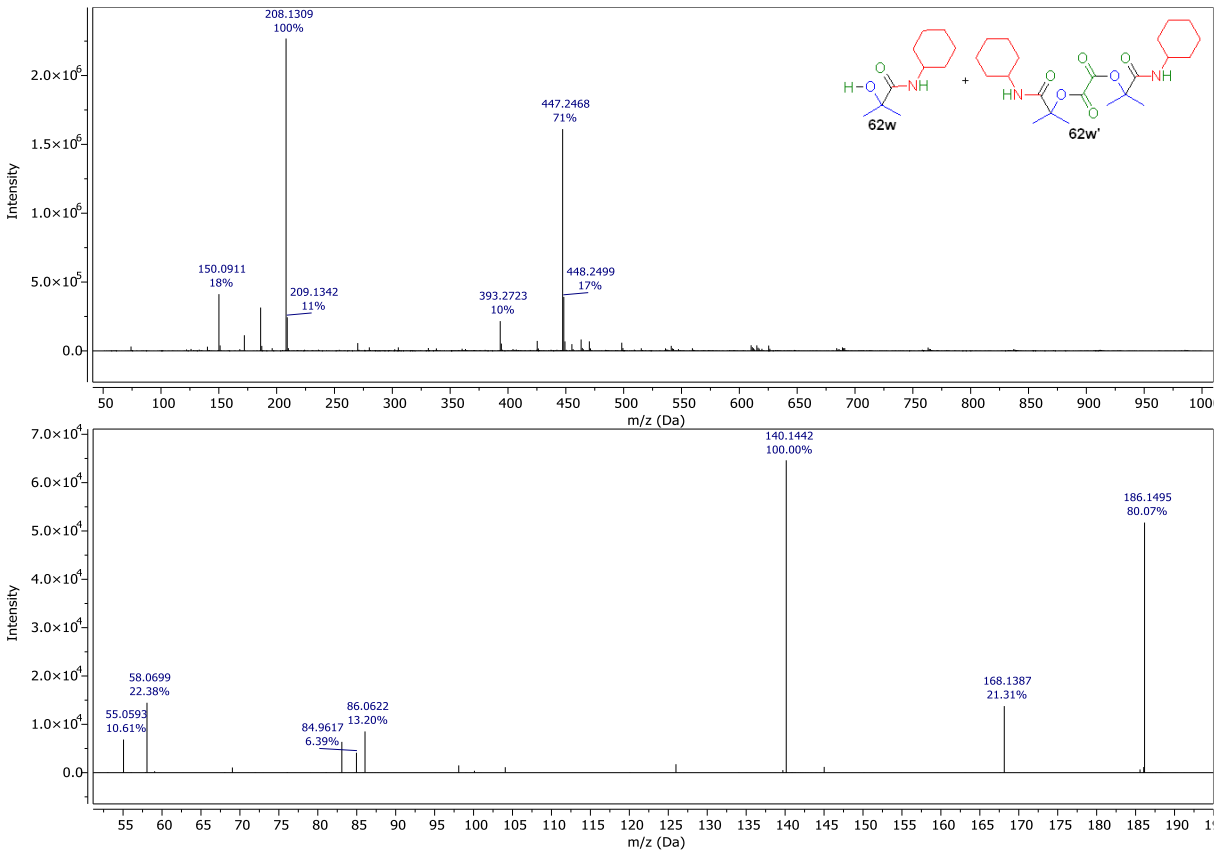
A2 65. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **62w** e **62w'**.



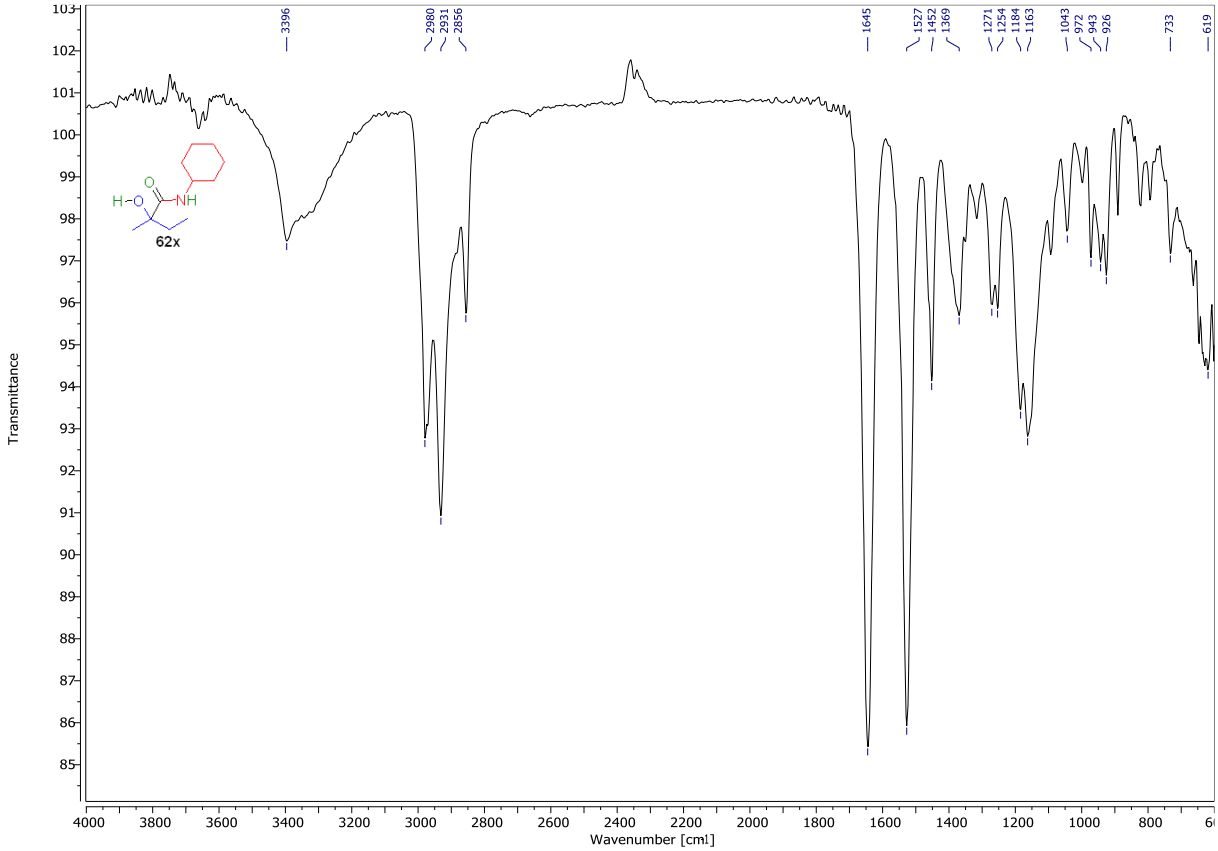
A2 66. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para os compostos **62w** e **62w'**.



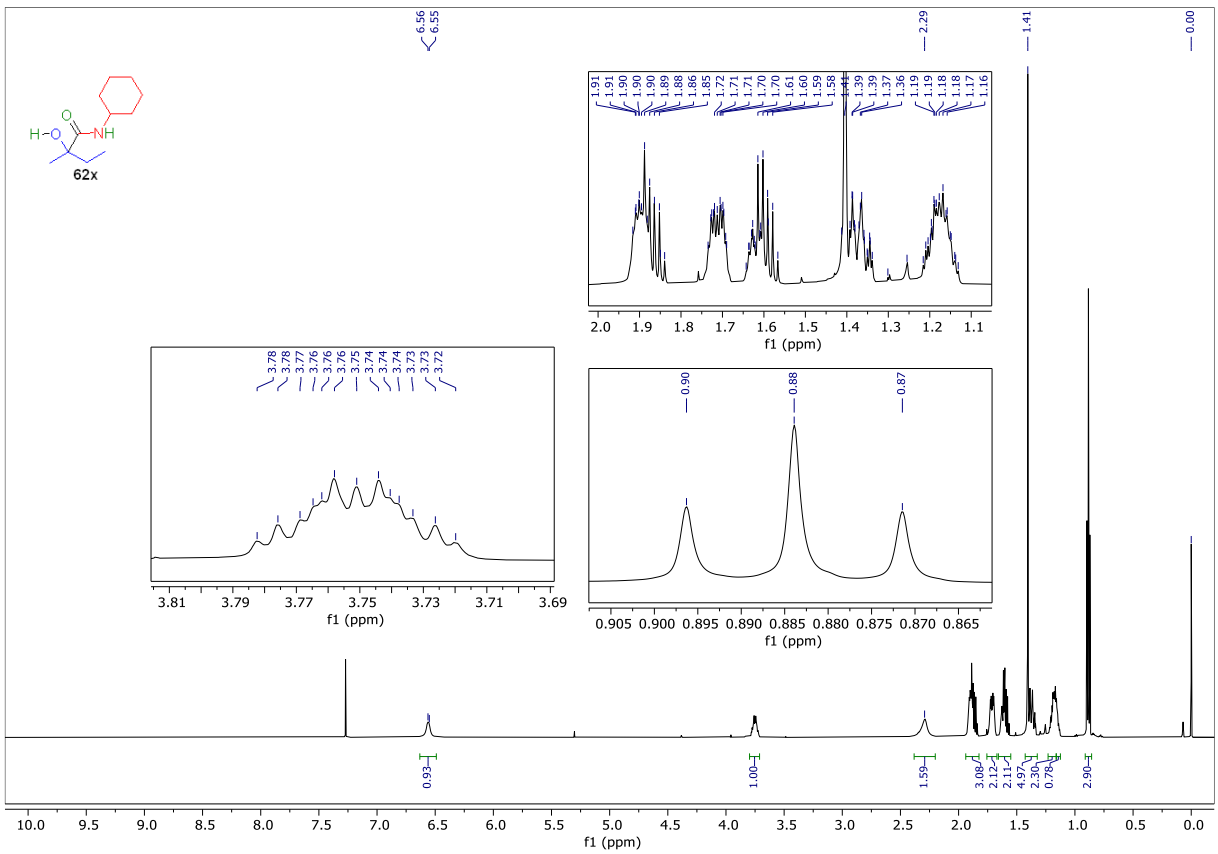
A2 67. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para os compostos **62w** e **62w'**.



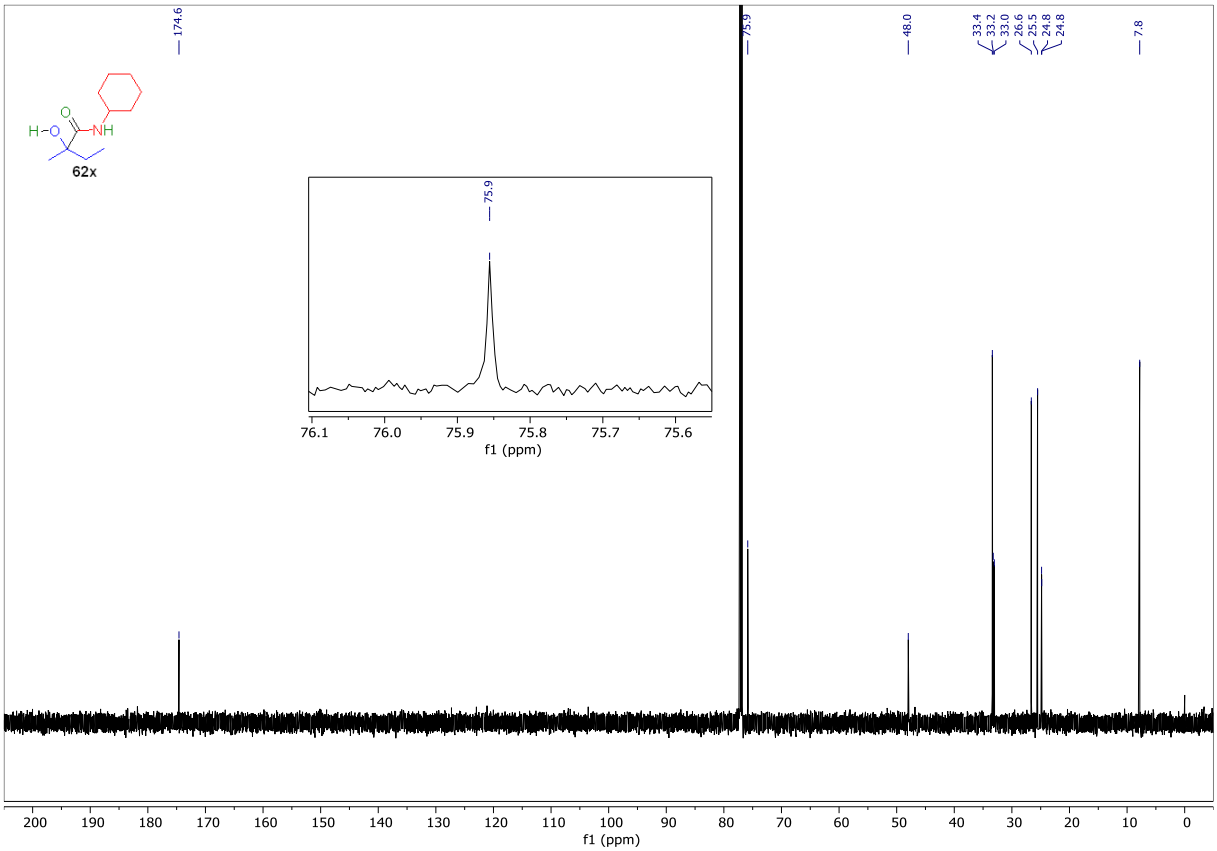
A2 68. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **62w** e **62w'**e MS^2 $[M+H]^+$.



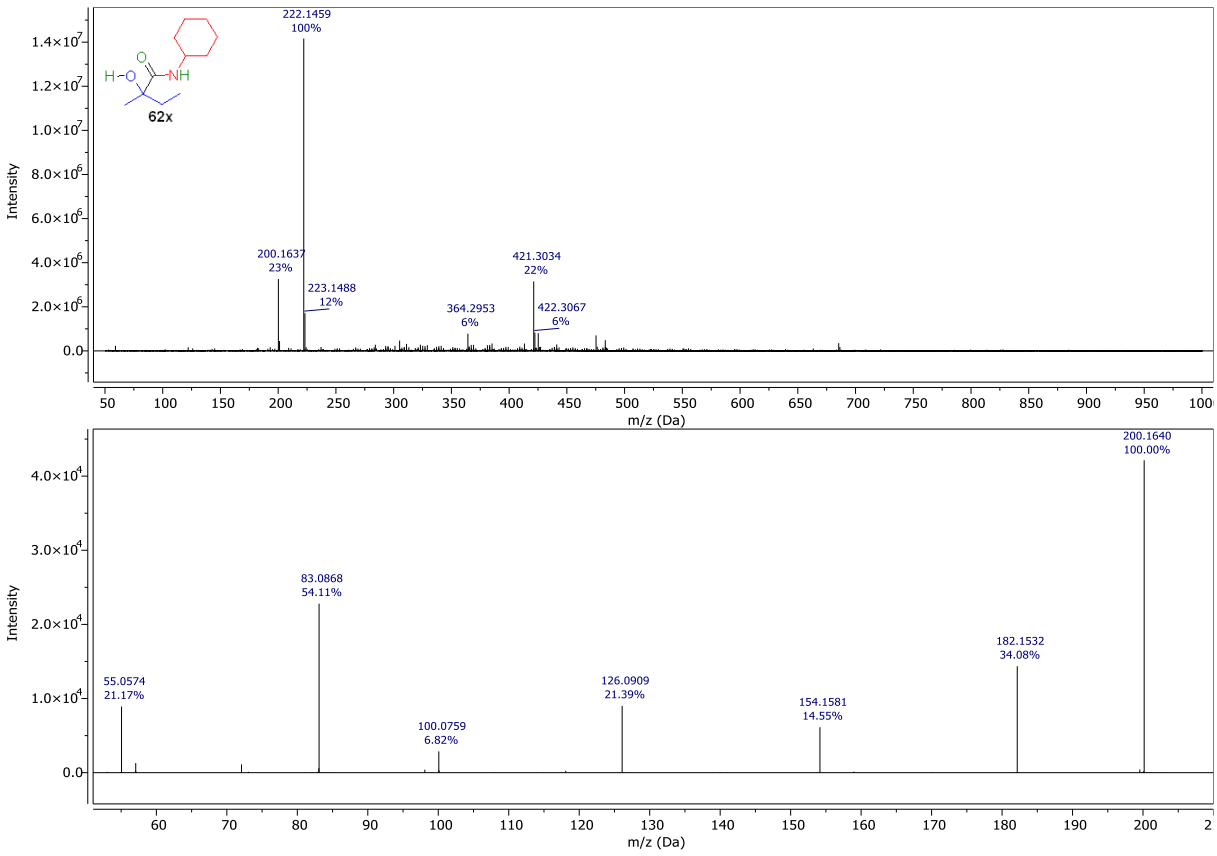
A2 69. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62x**.



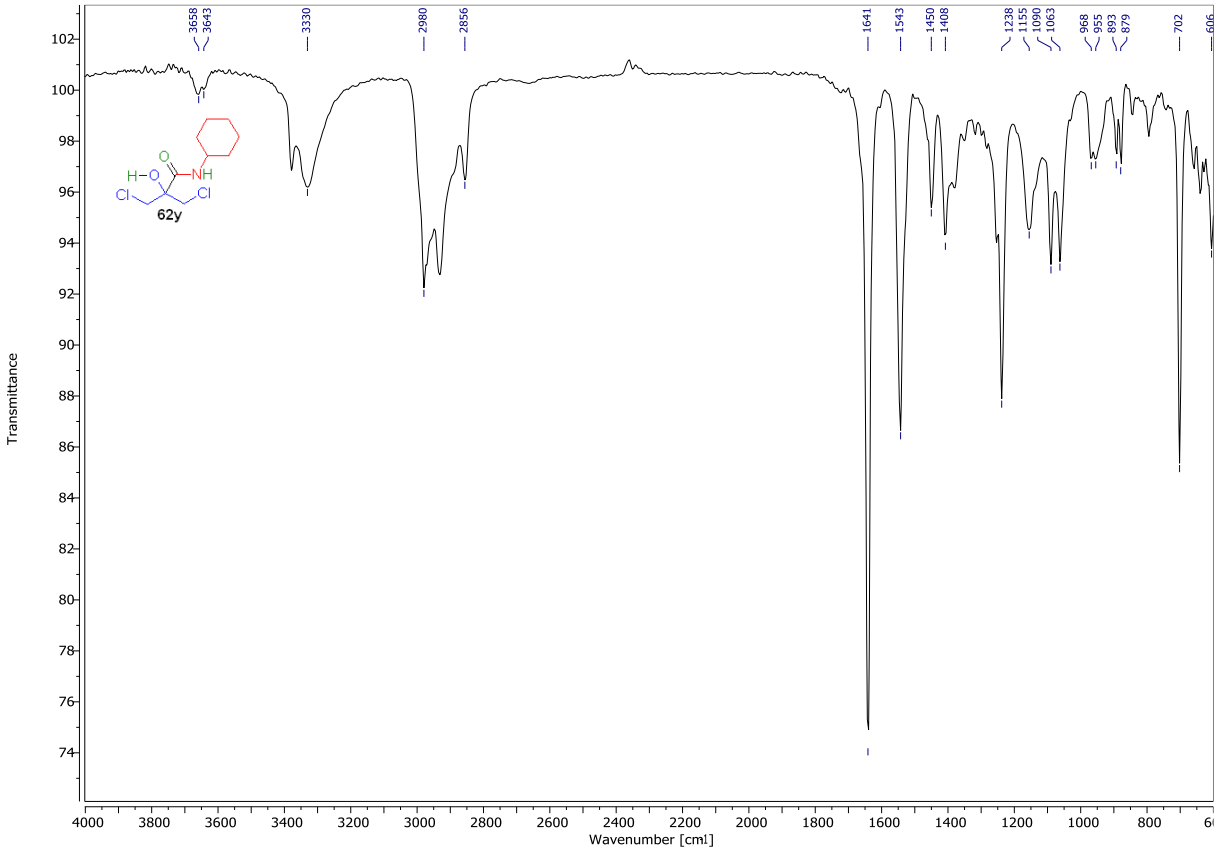
A2 70. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62x**.



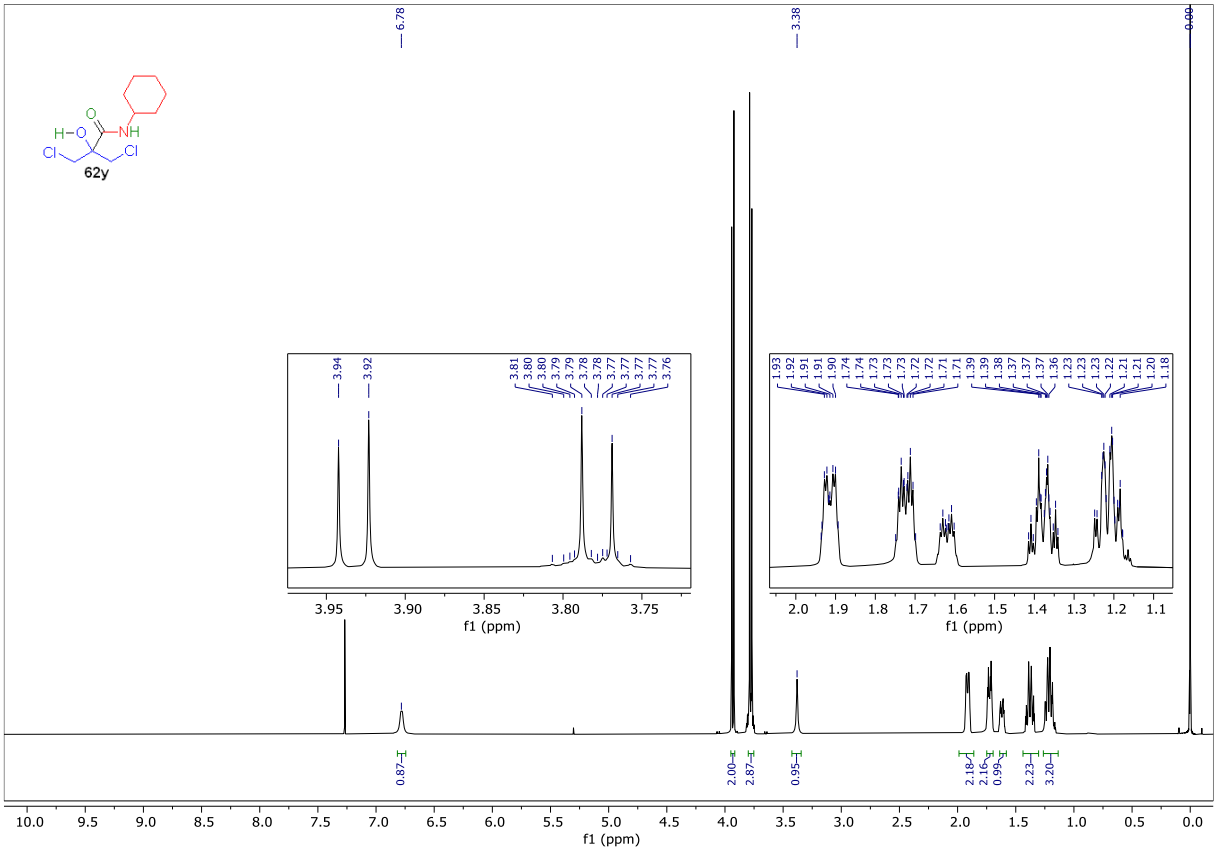
A2 71. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62x**.



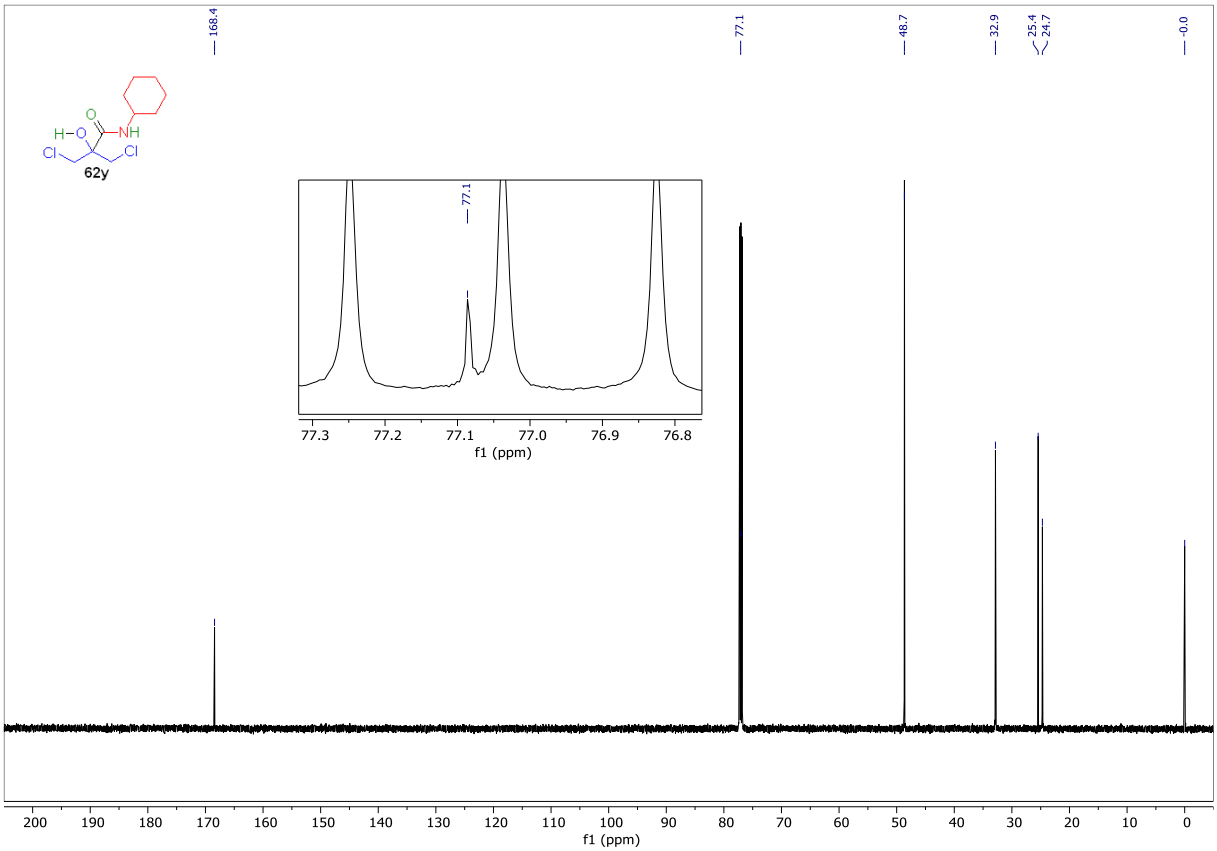
A2 72. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62x** e MS^2 $[M+H]^+$.



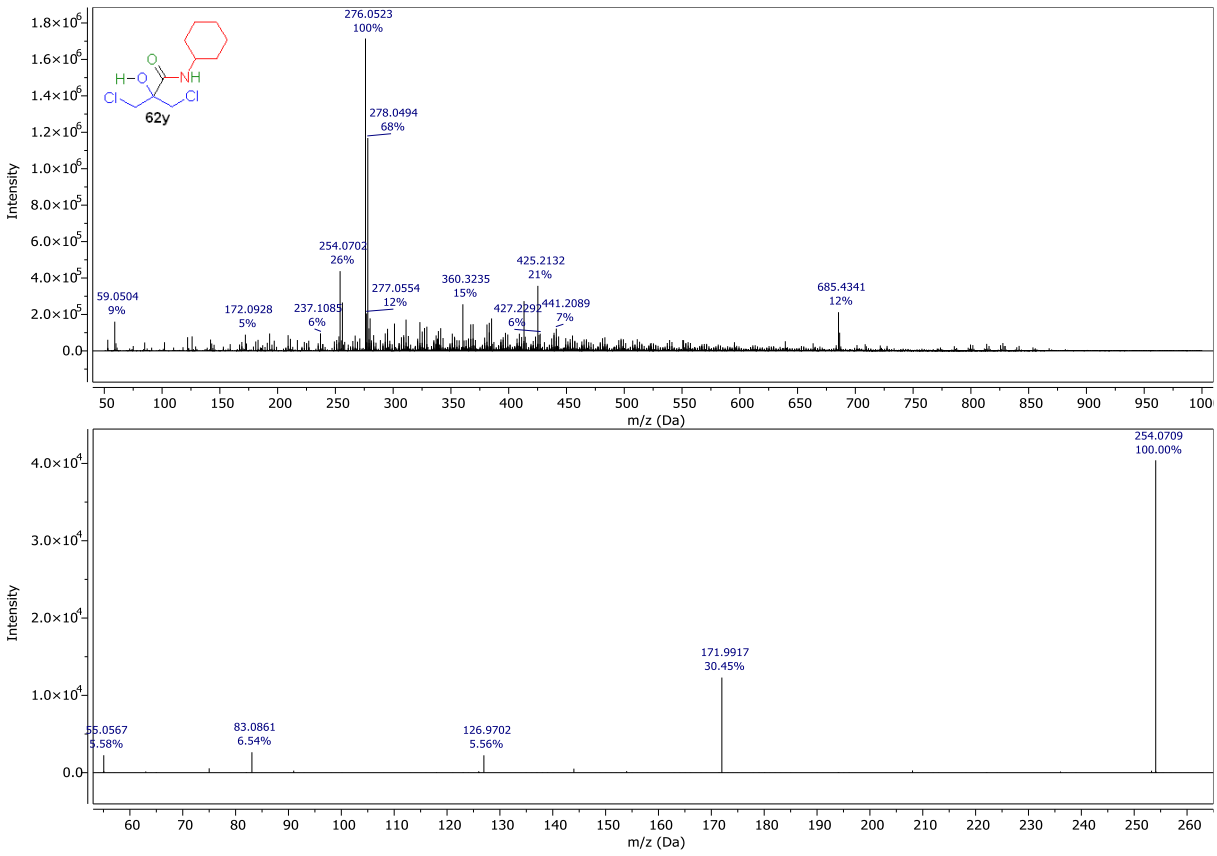
A2 73. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62y**.



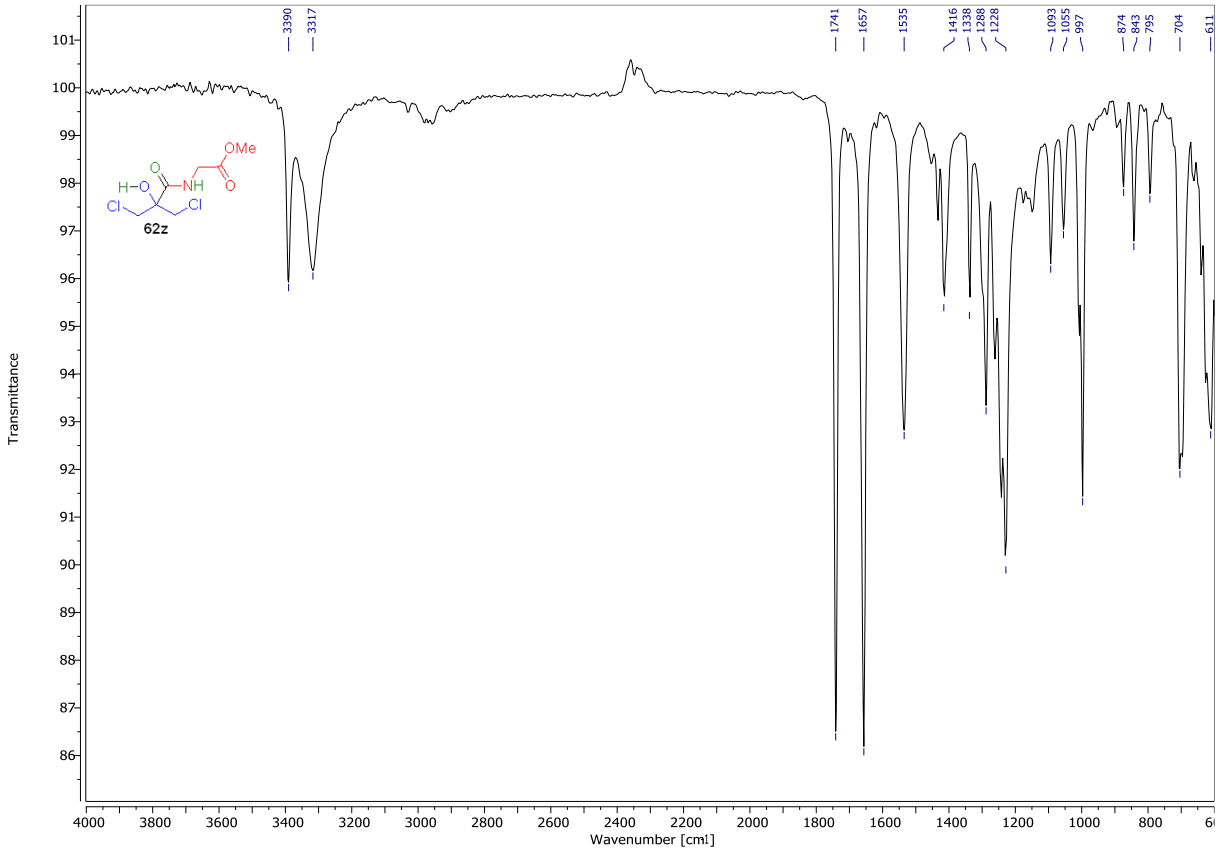
A2 74. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62y**.



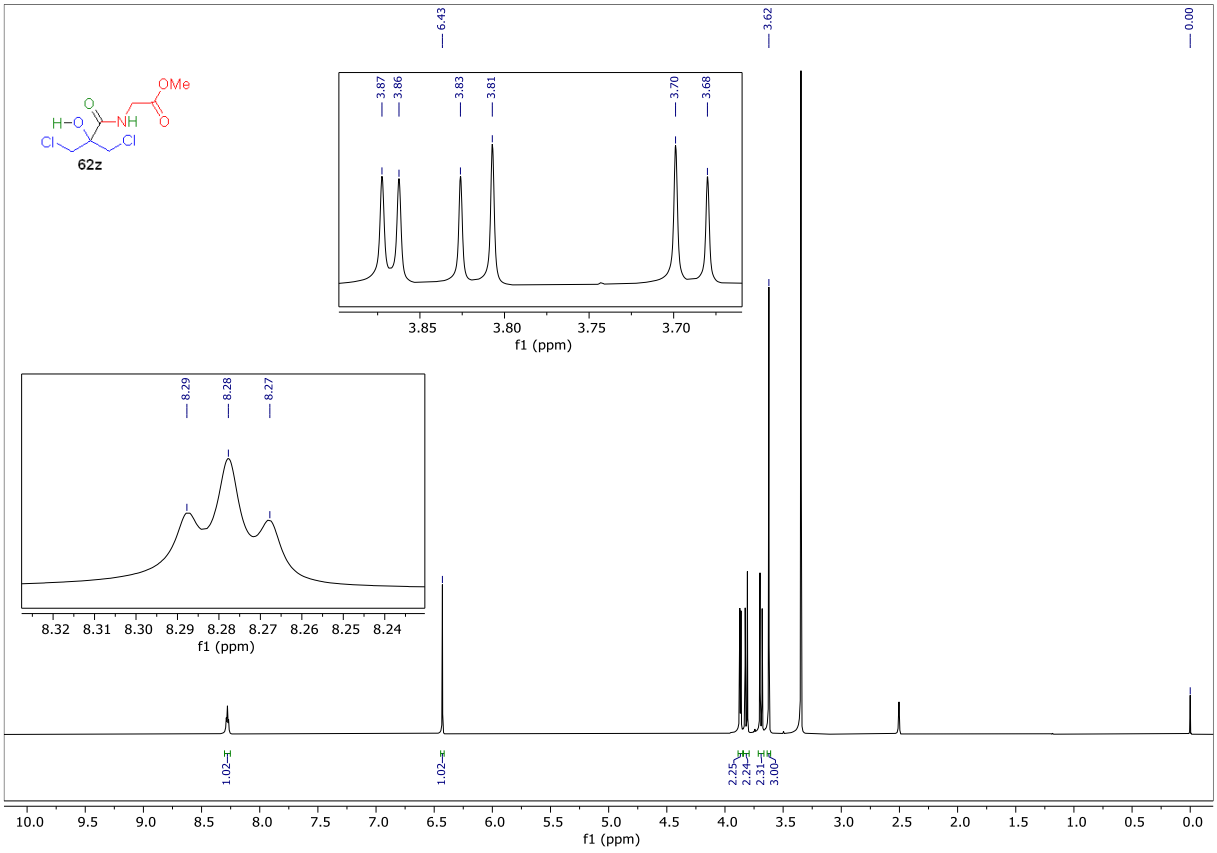
A2 75. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62y**.



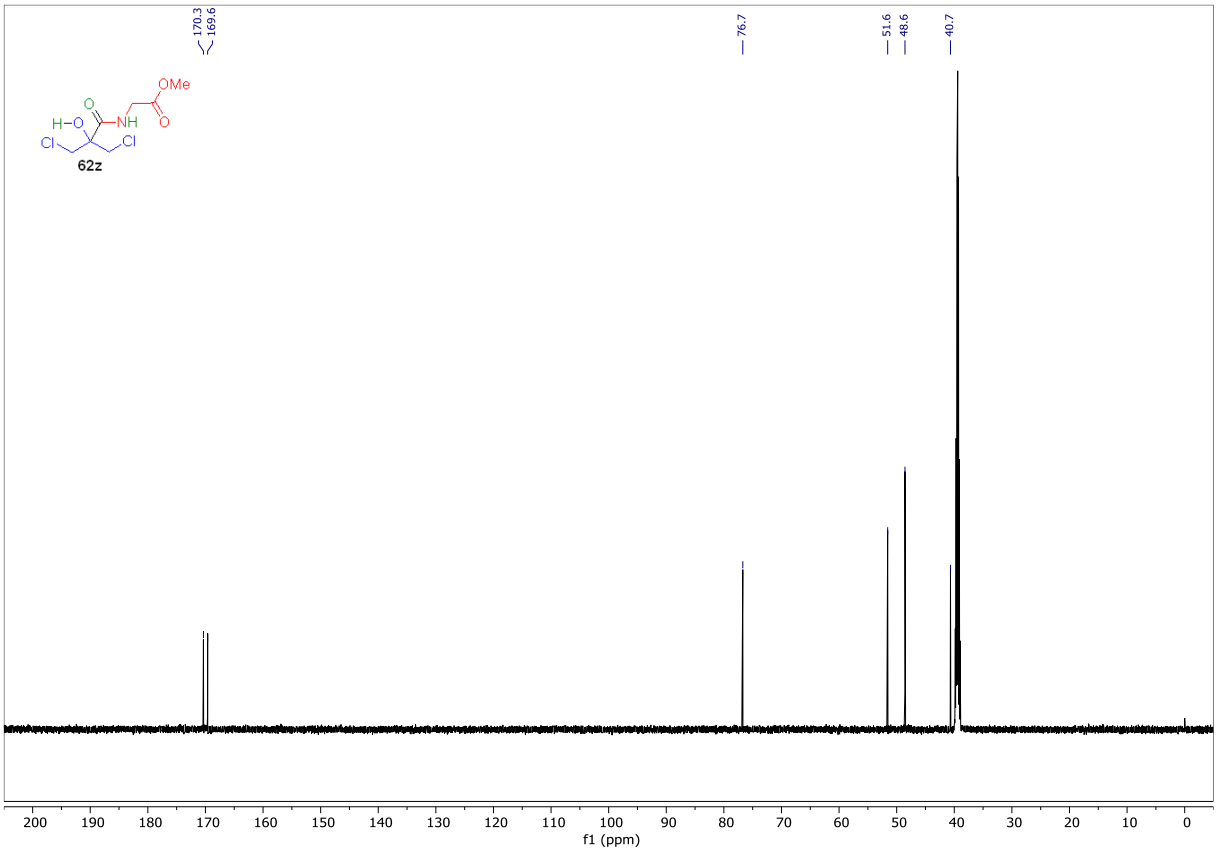
A2 76. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62y** e MS^2 $[M+H]^+$.



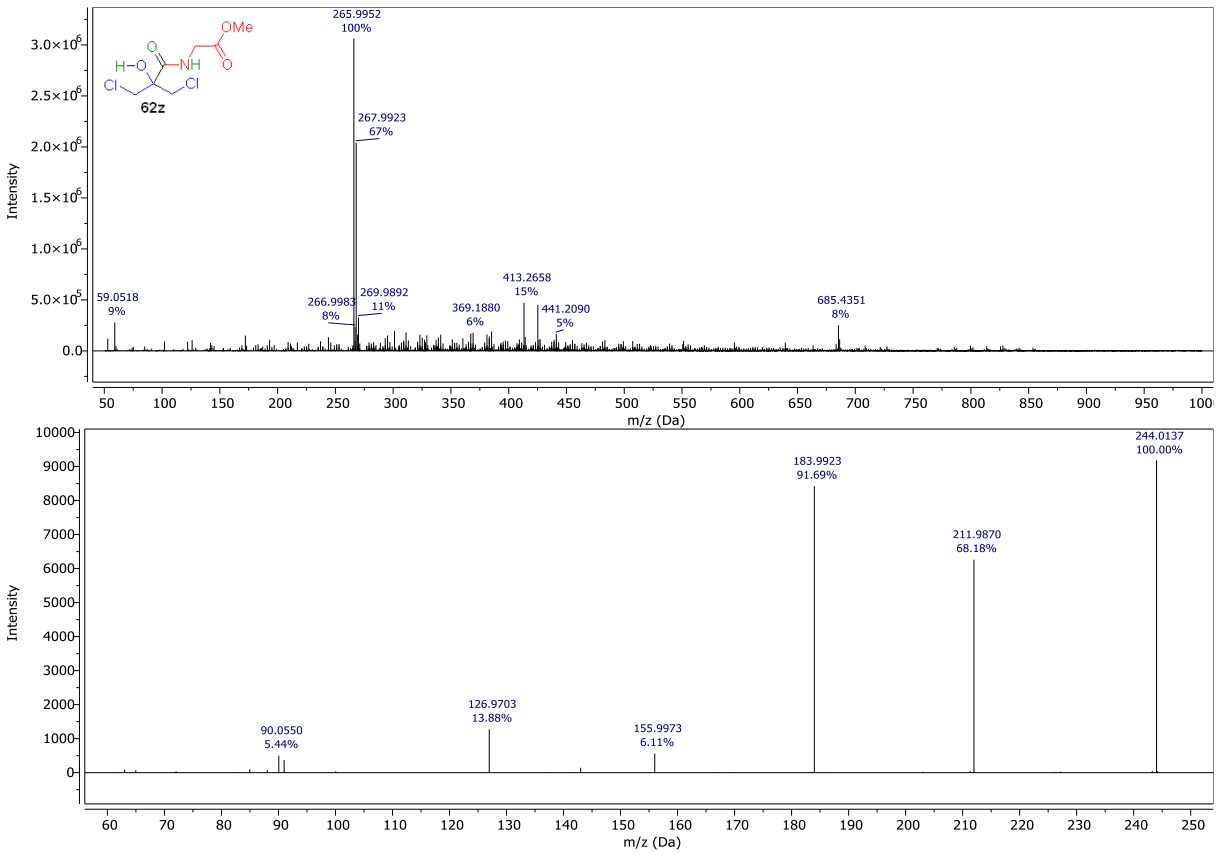
A2 77. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62z**.



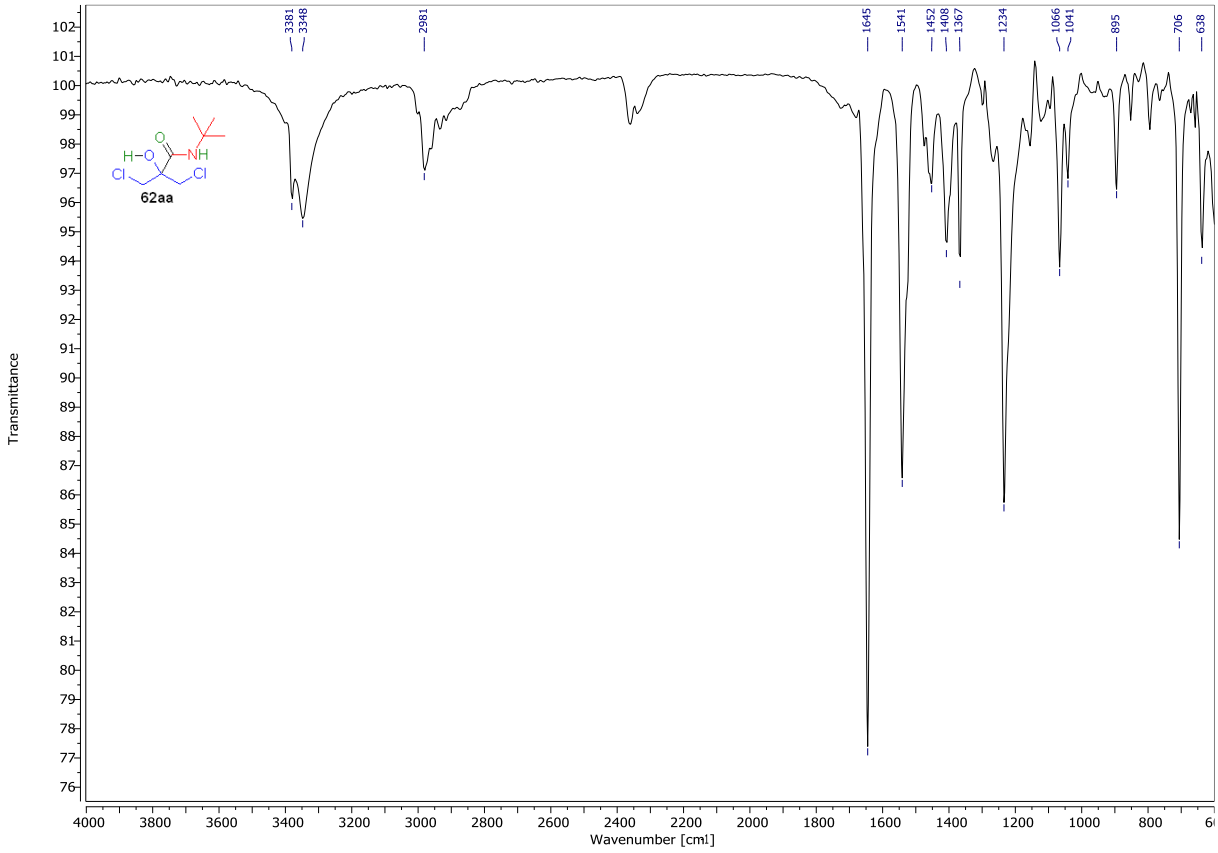
A2 78. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **62z**.



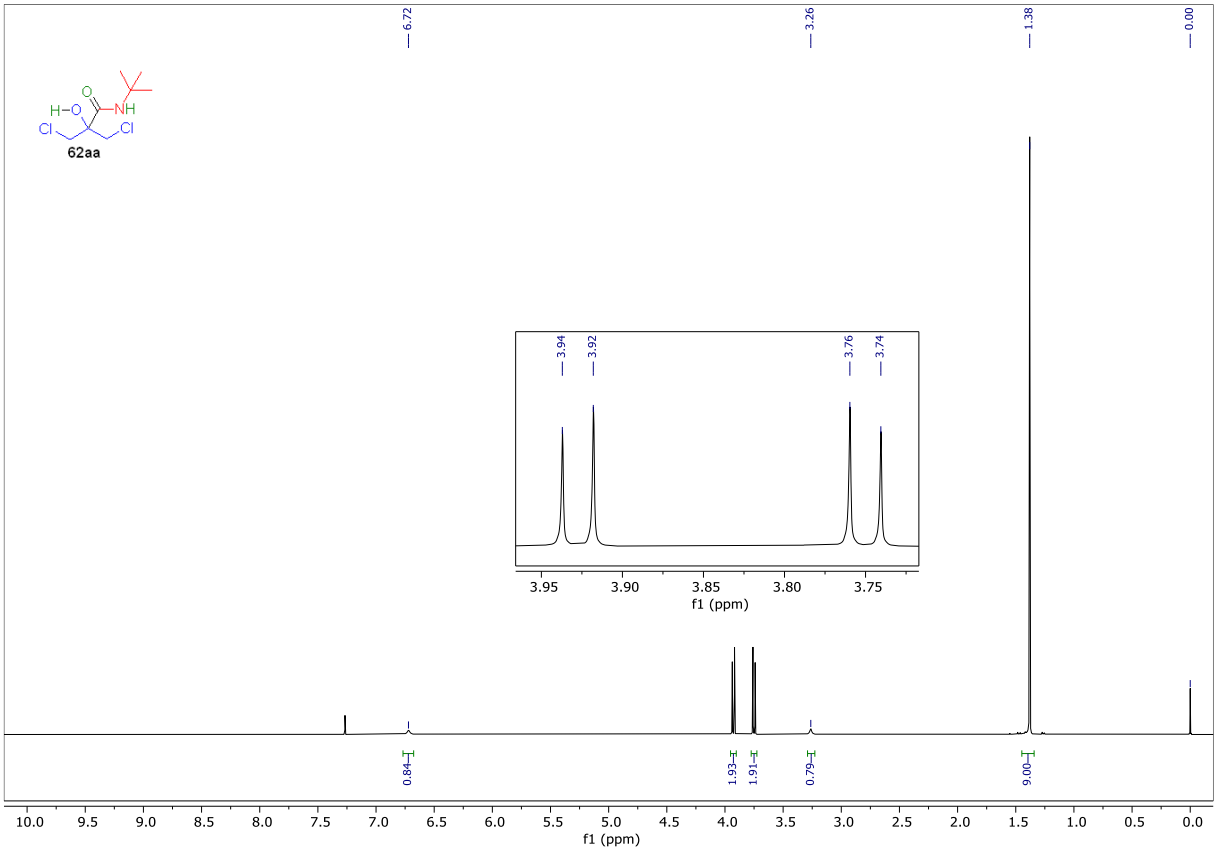
A2 79. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **62z**.



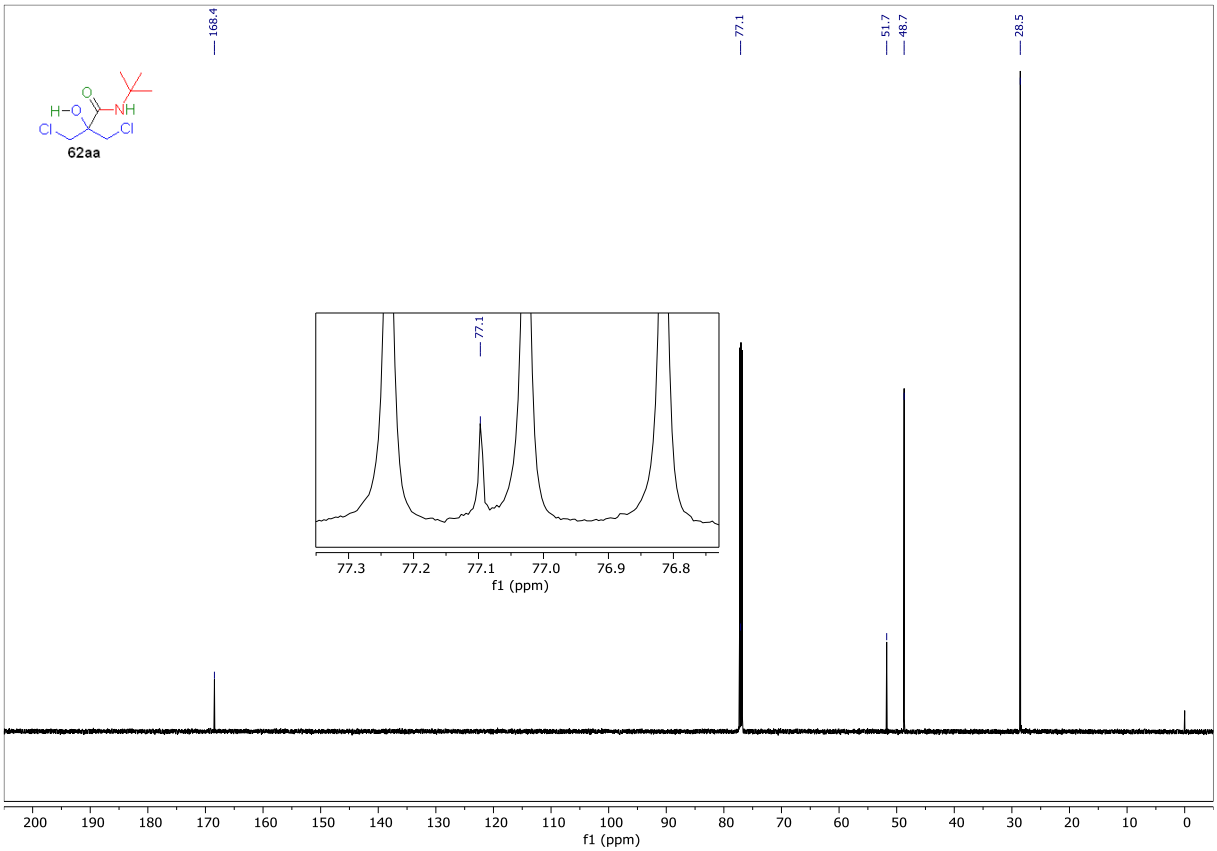
A2 80. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62z** e MS^2 $[M+H]^+$.



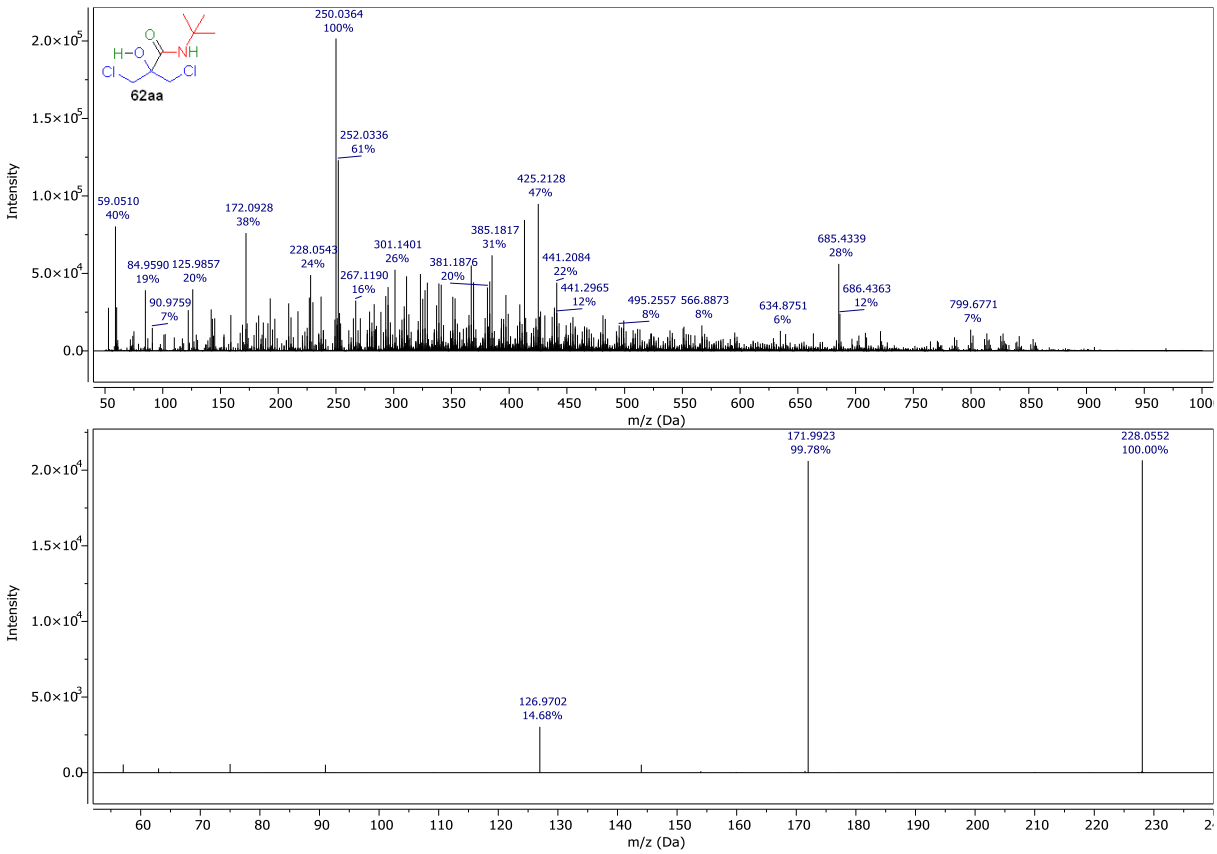
A2 81. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62aa**.



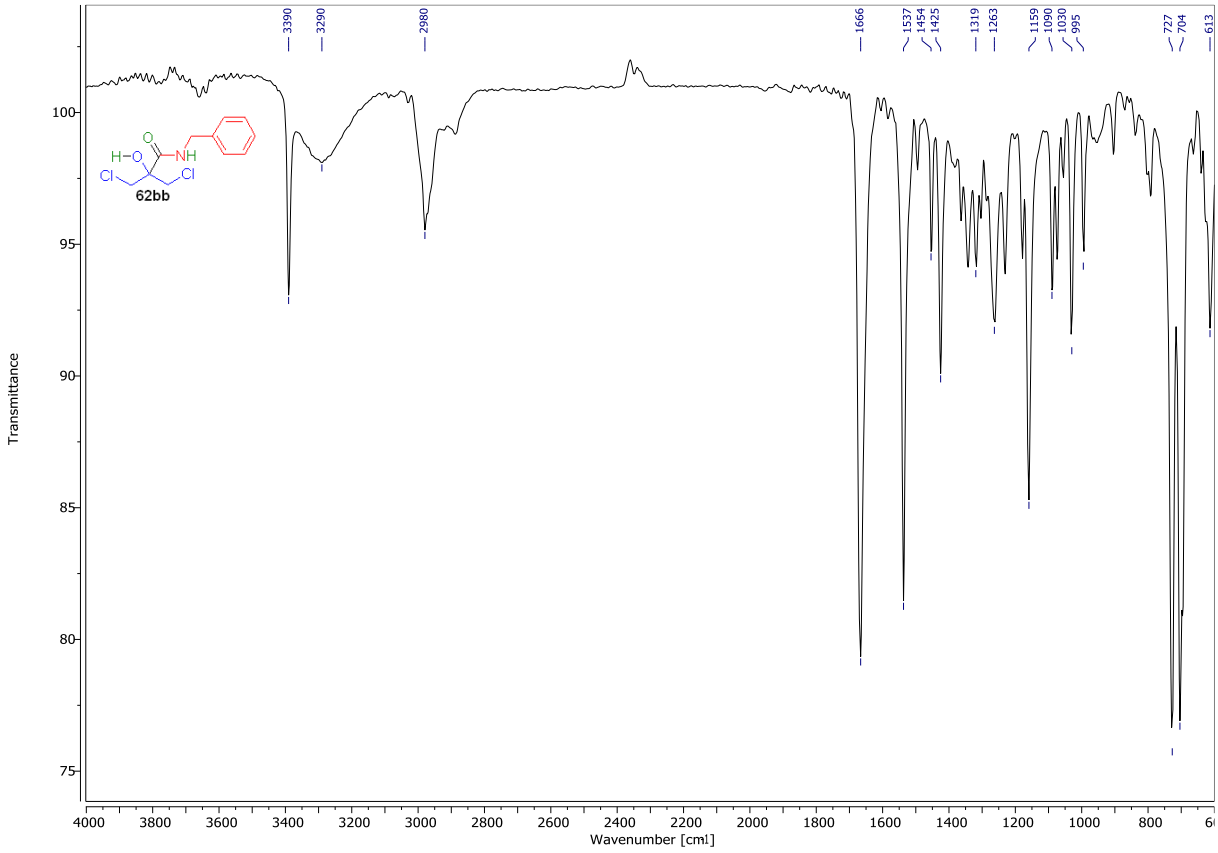
A2 82. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62aa**.



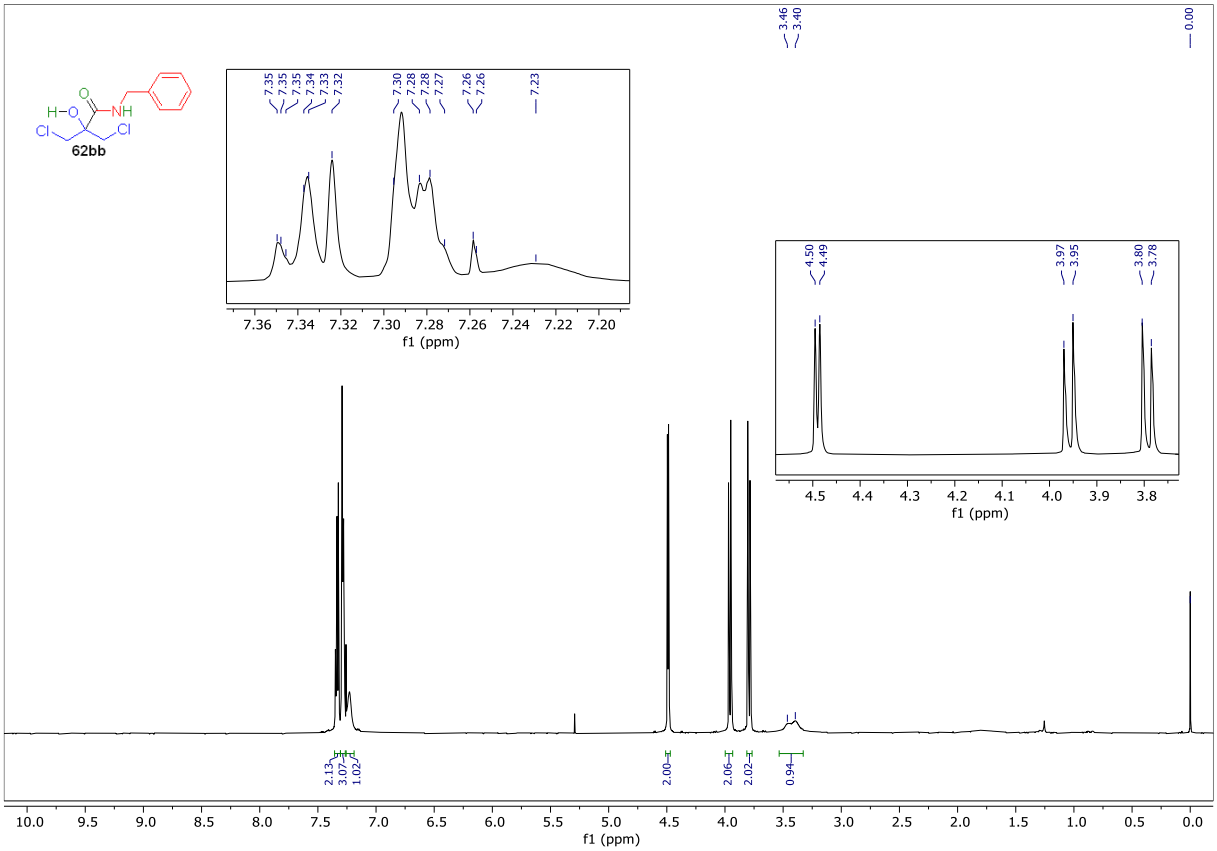
A2 83 Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62aa**.



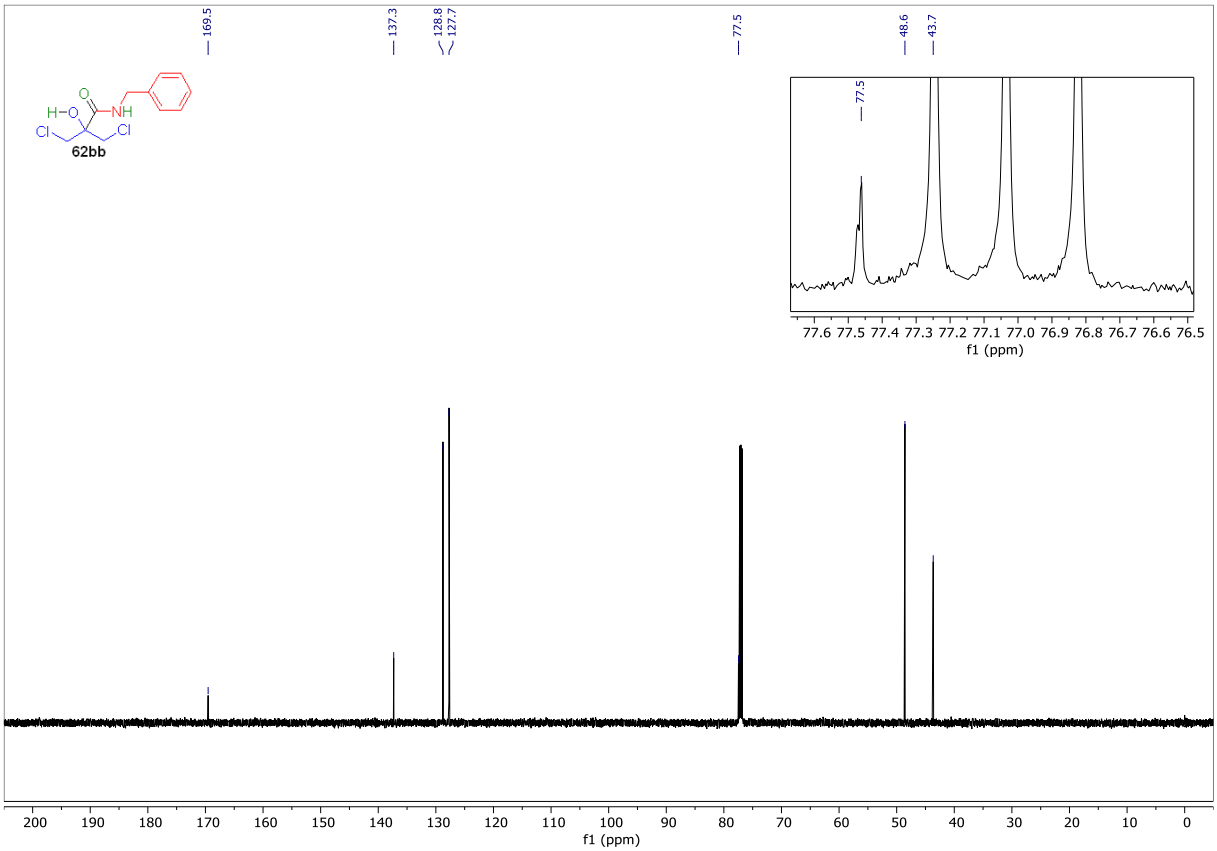
A2 84. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62aa** e MS^2 $[M+H]^+$.



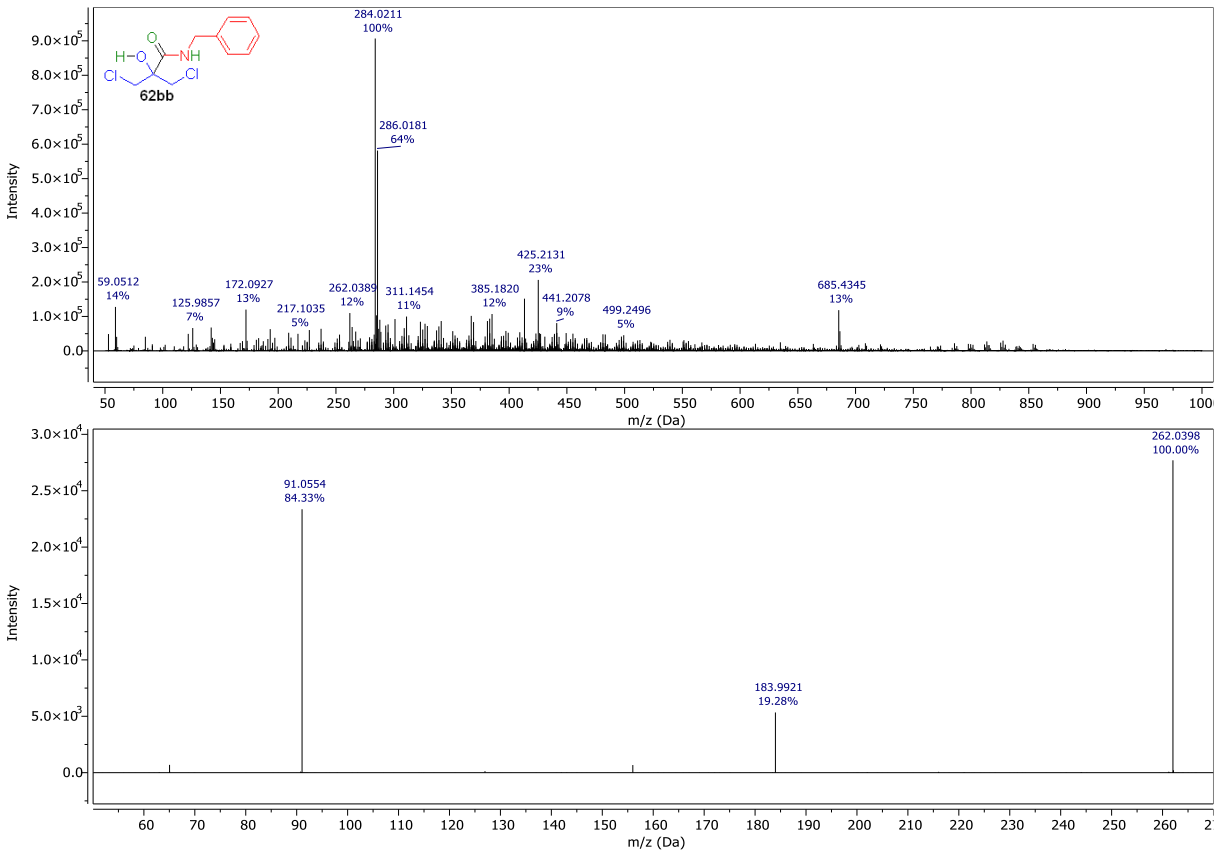
A2 85. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62bb**.



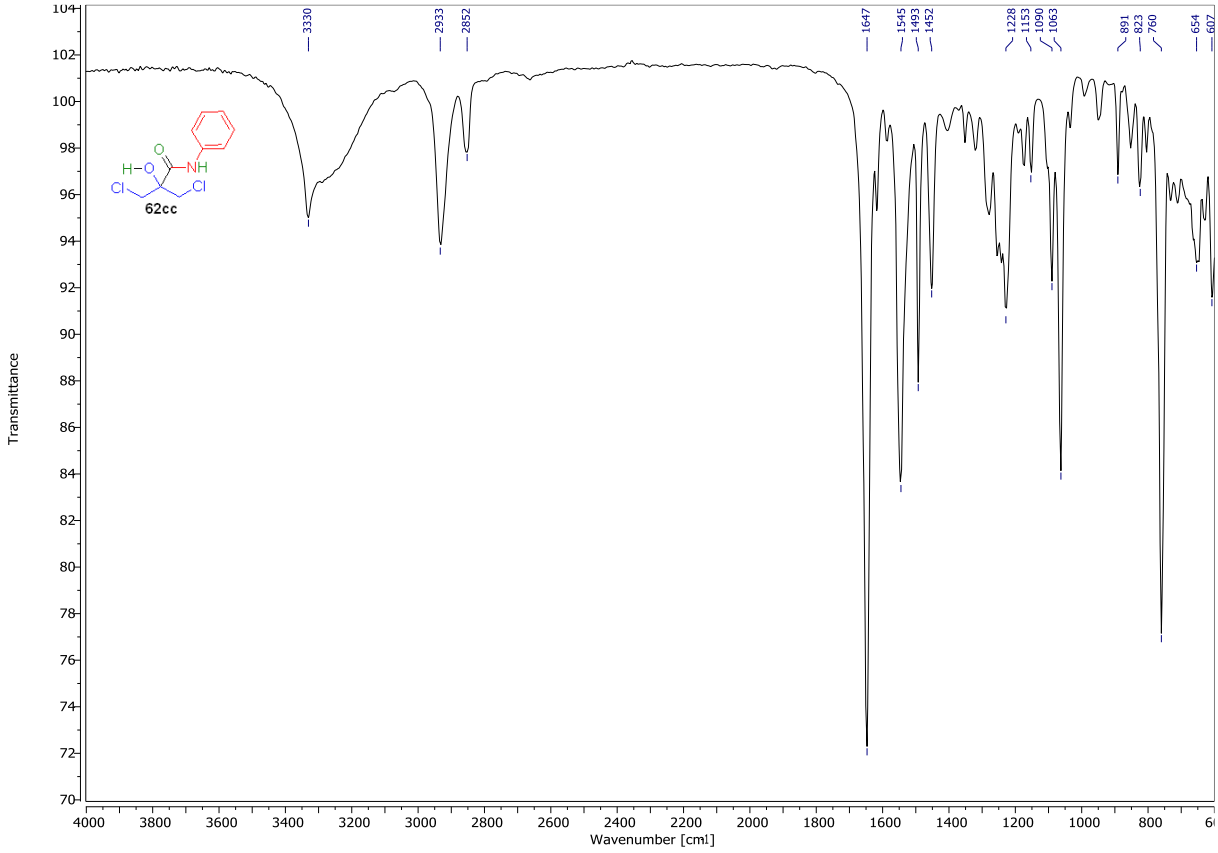
A2 86. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62bb**.



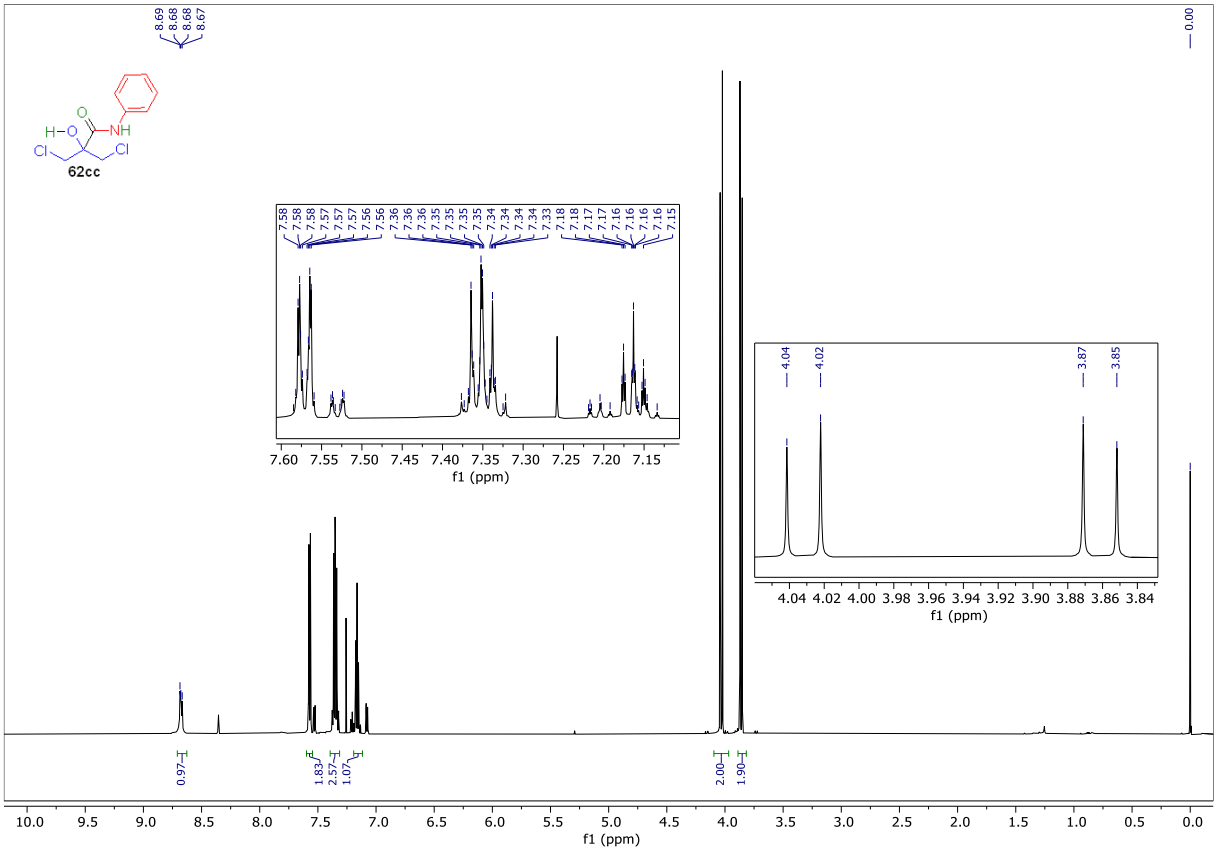
A2 87. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62bb**.



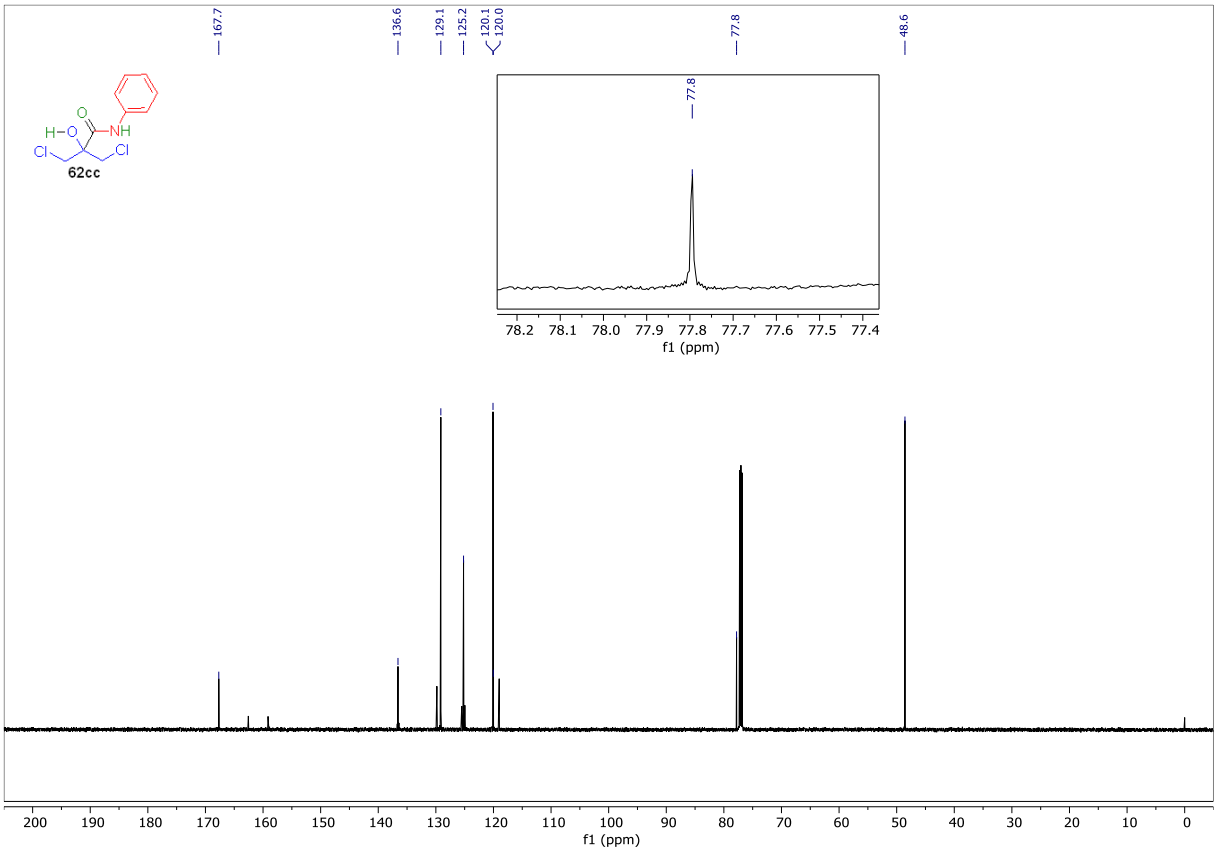
A2 88. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62bb** e MS^2 $[M+H]^+$.



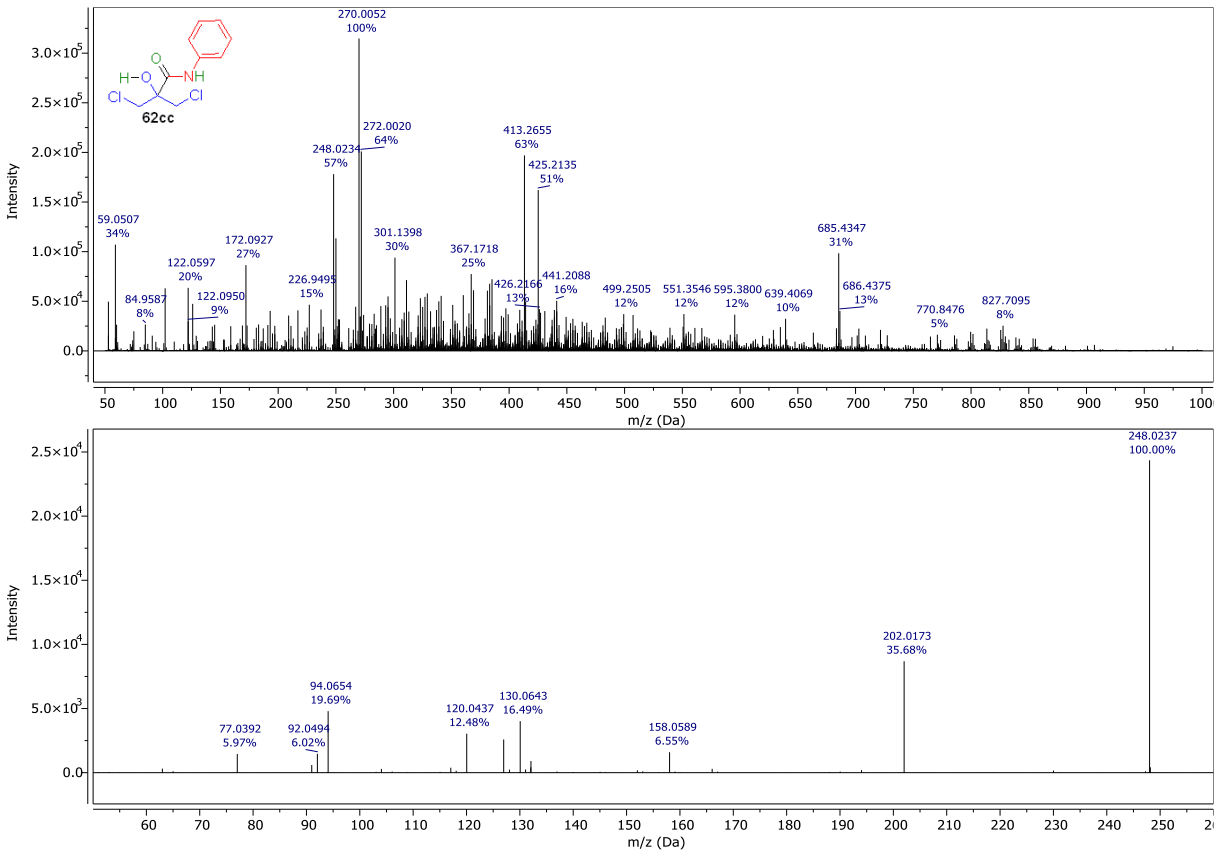
A2 89. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **62cc**.



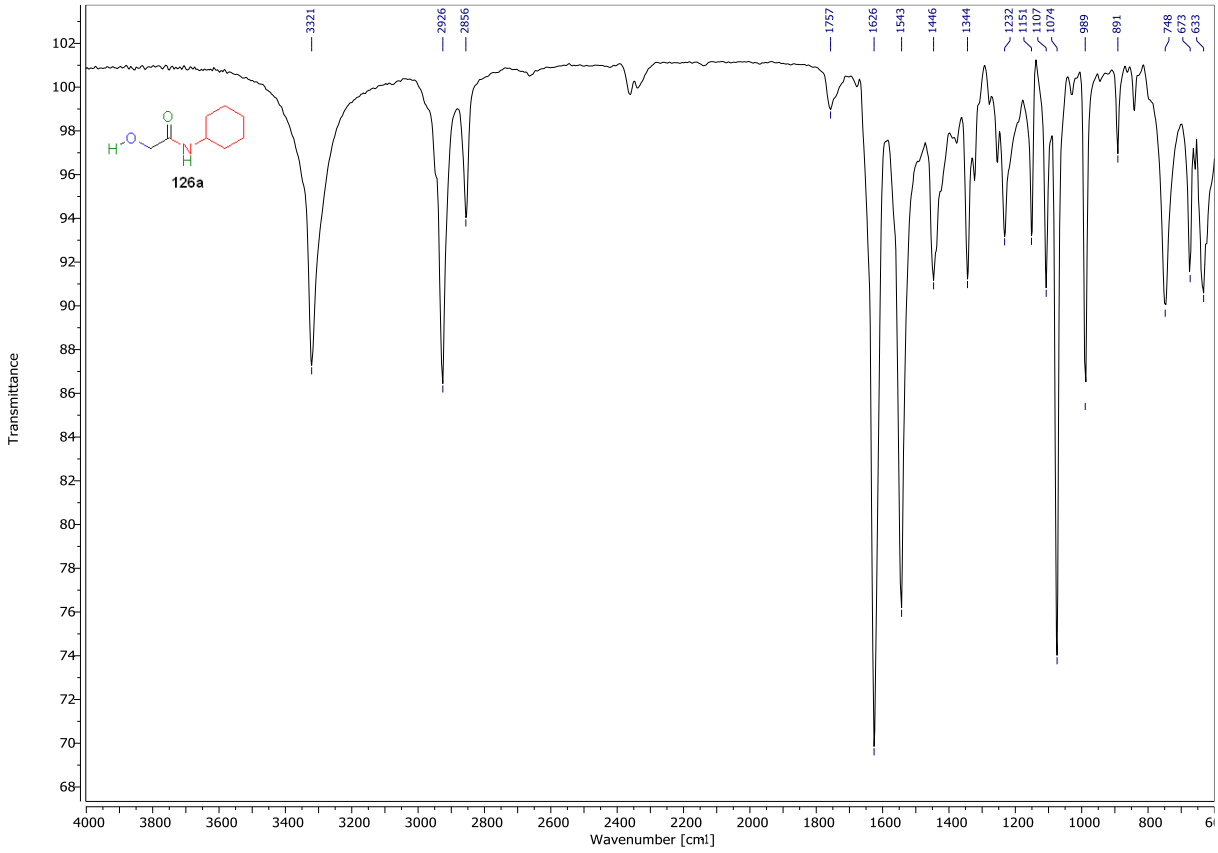
A2 90. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62cc**.



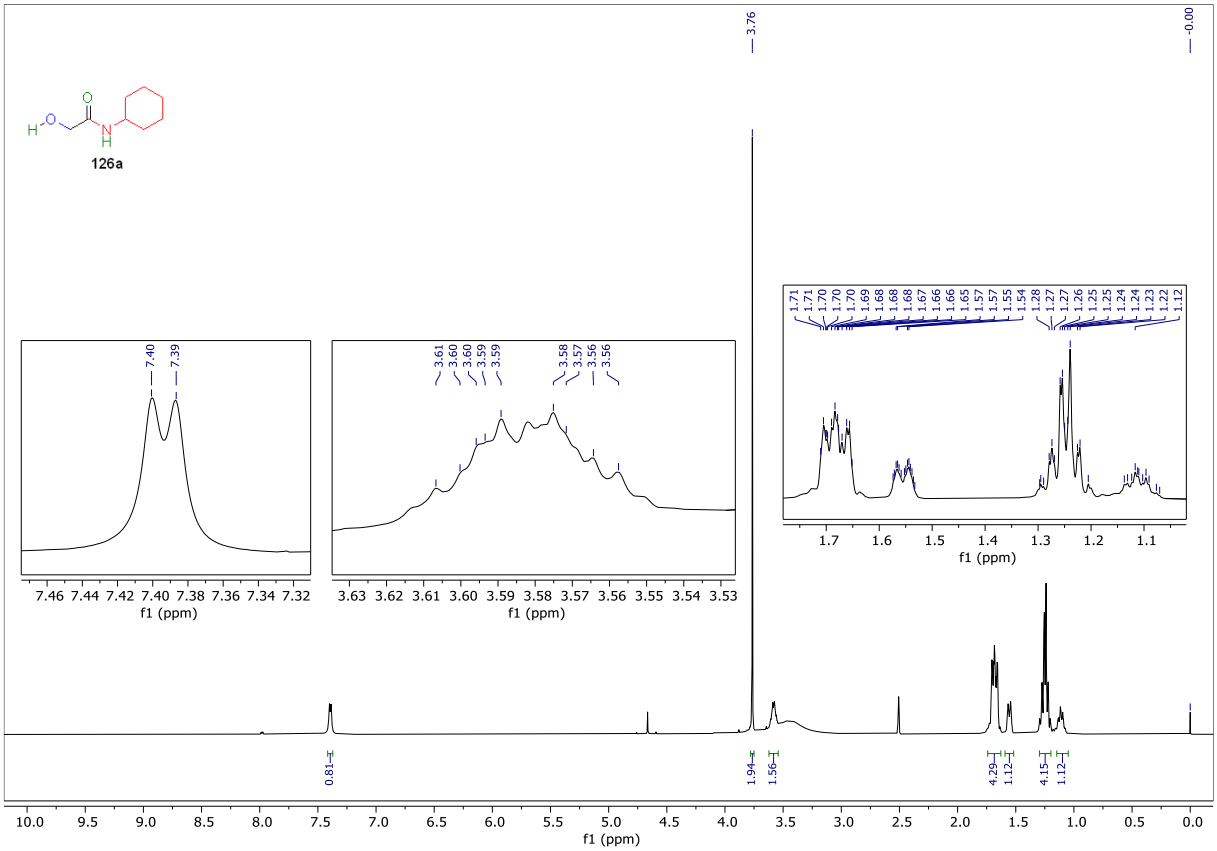
A2 91. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **62cc**.



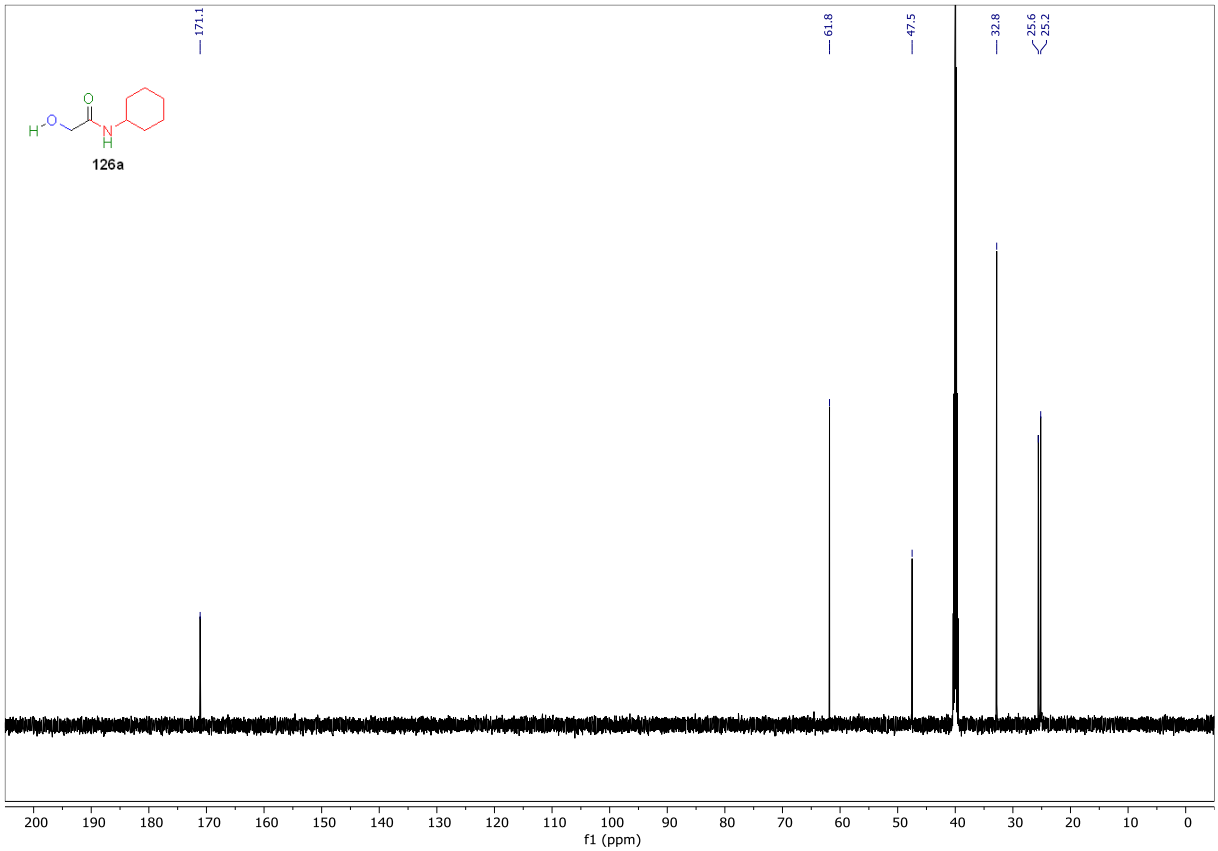
A2 92. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **62cc** e MS^2 $[M+H]^+$.



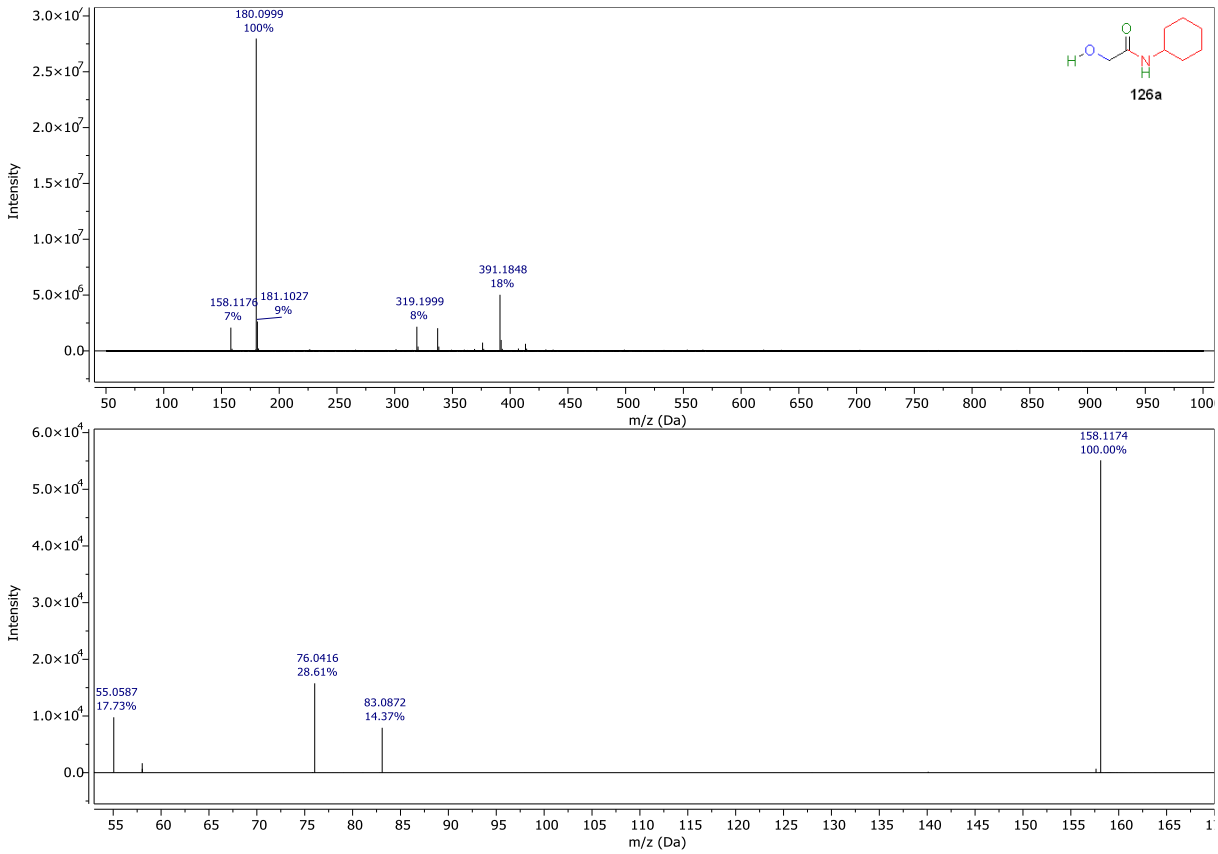
A2 93. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126a**.



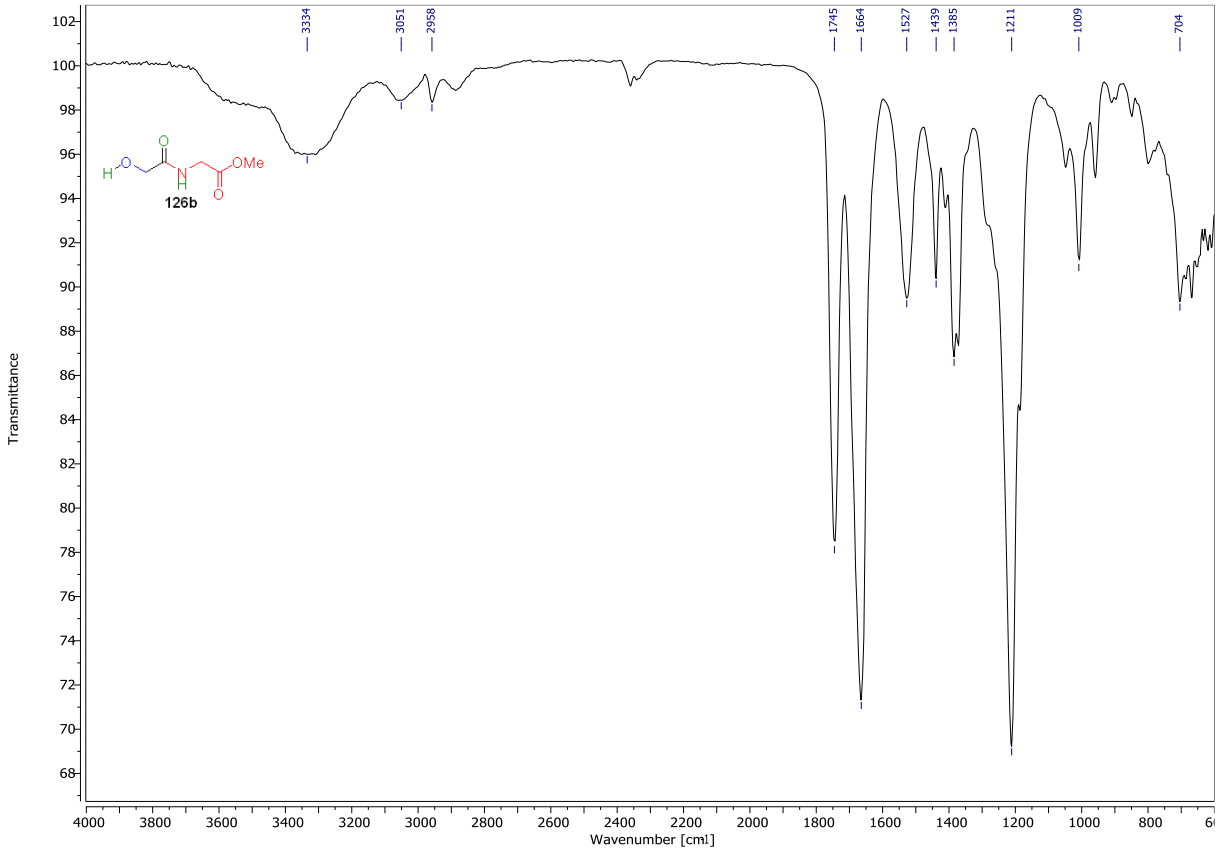
A2 94. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126a**.



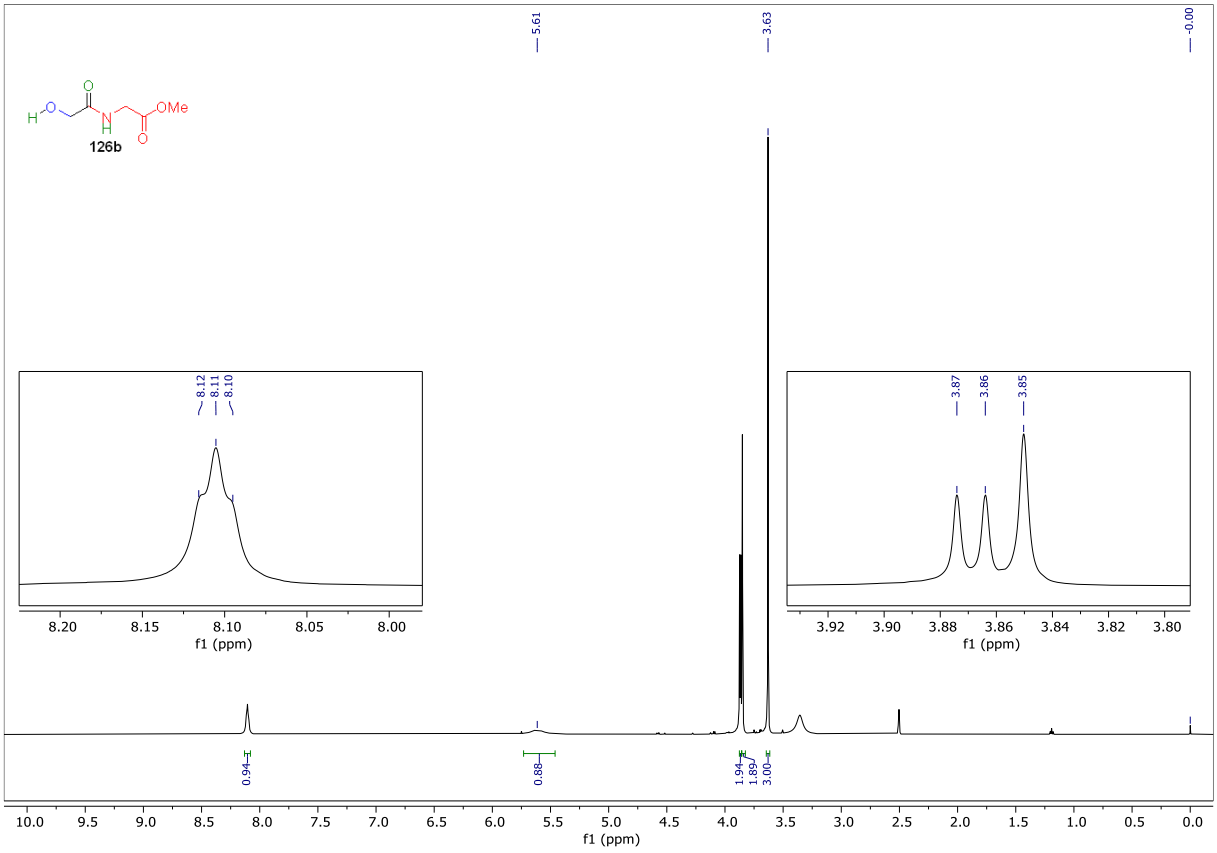
A2 95. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126a**.



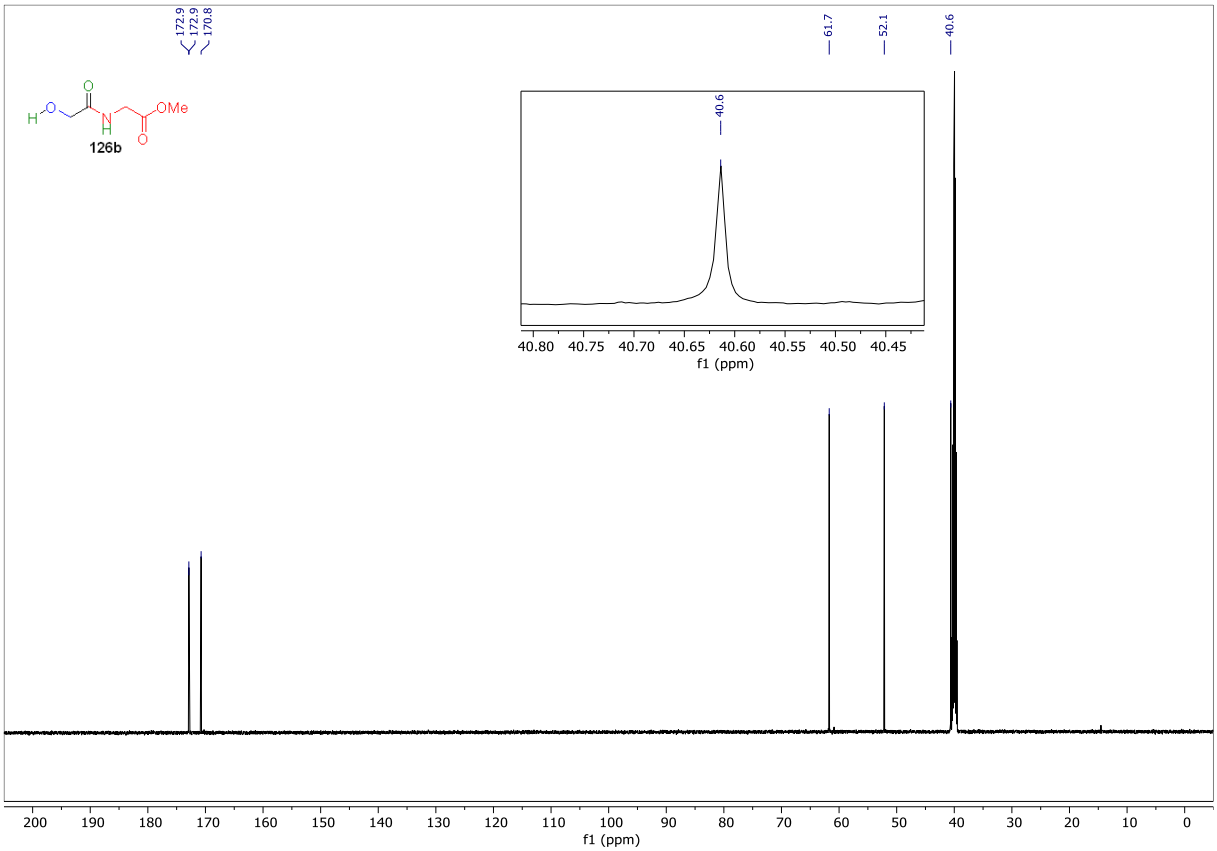
A2 96. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126a** e MS^2 $[M+H]^+$.



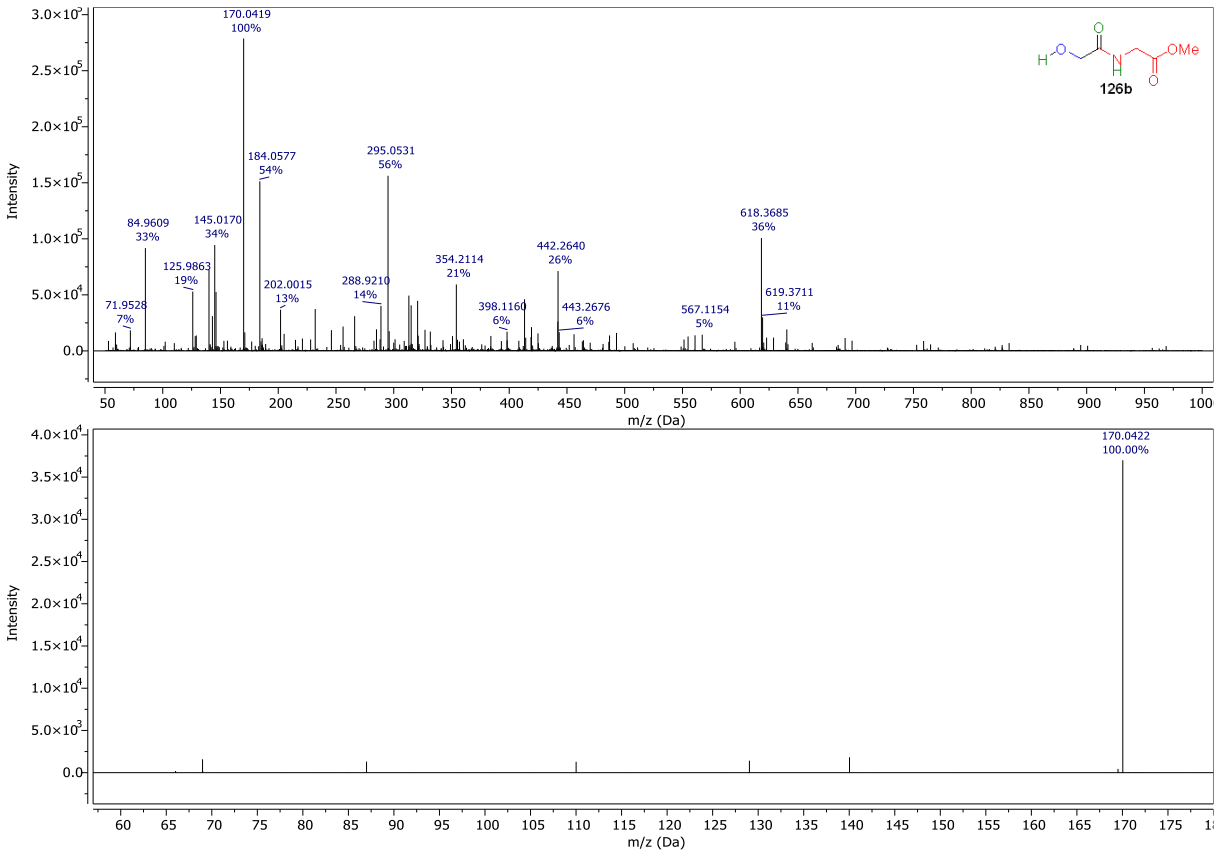
A2 97. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126b**.



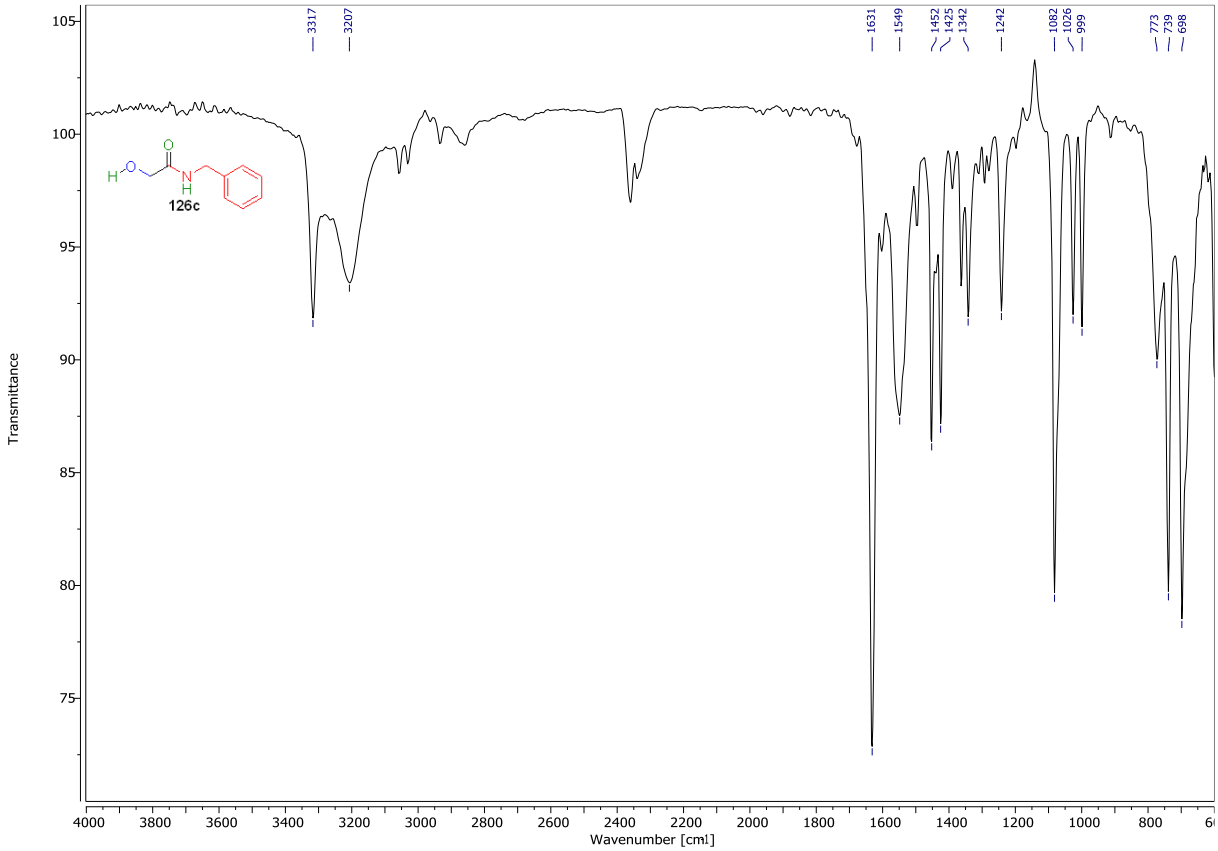
A2 98. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126b**.



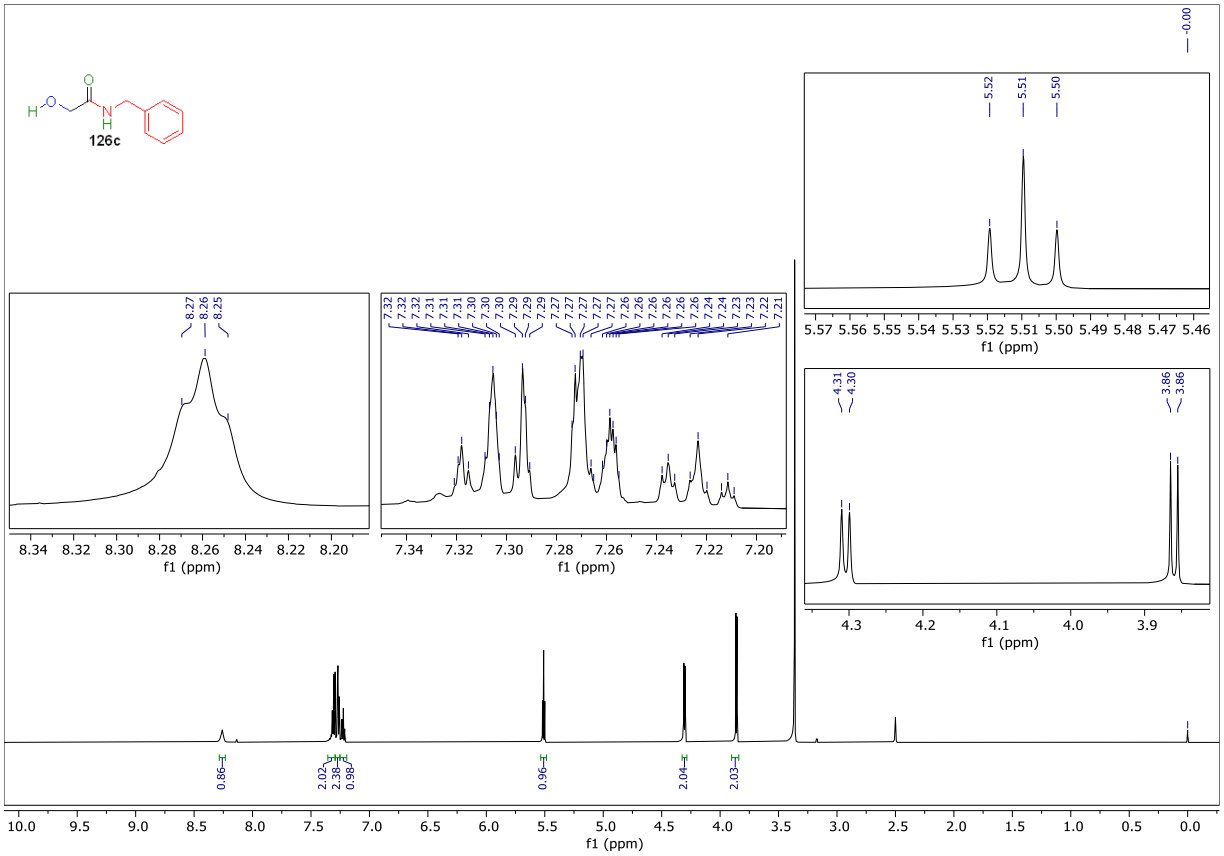
A2 99. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126b**.



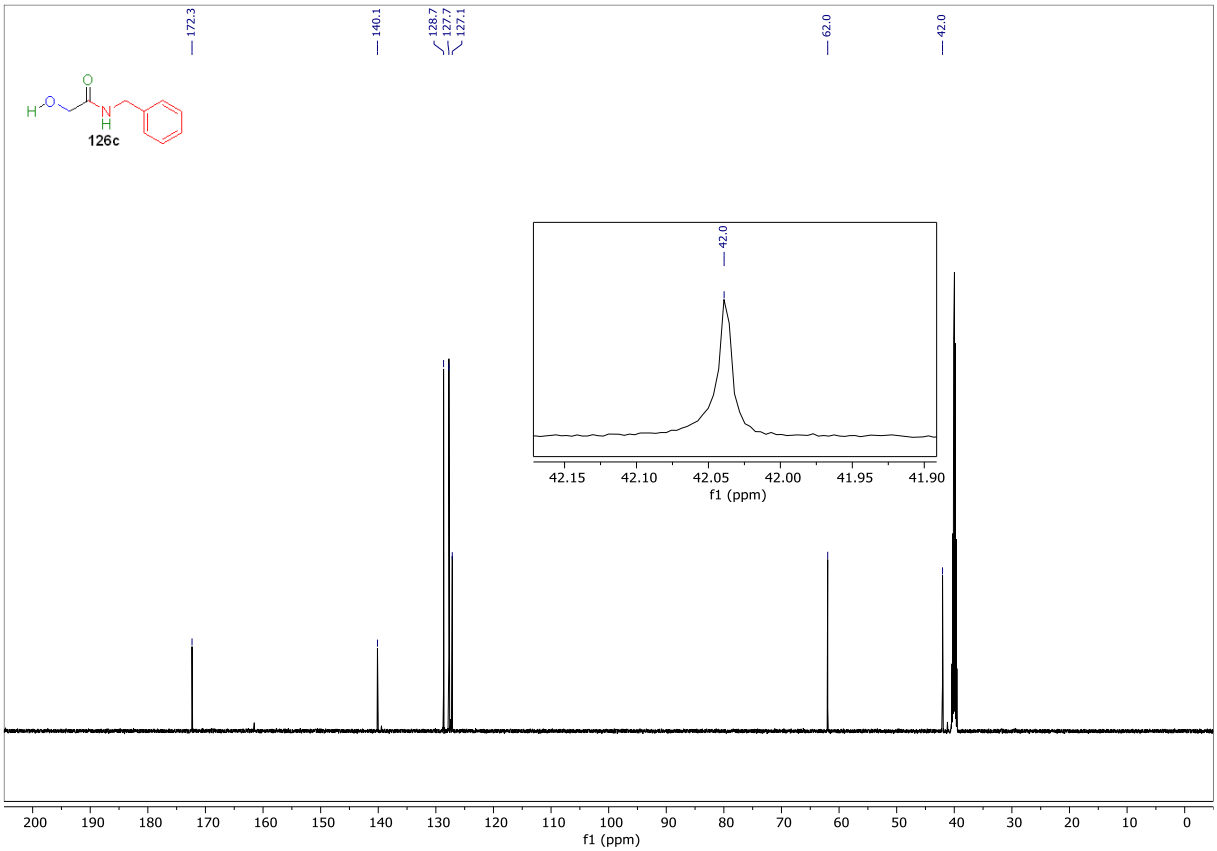
A2 100. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126b** e MS^2 $[M+Na]^+$.



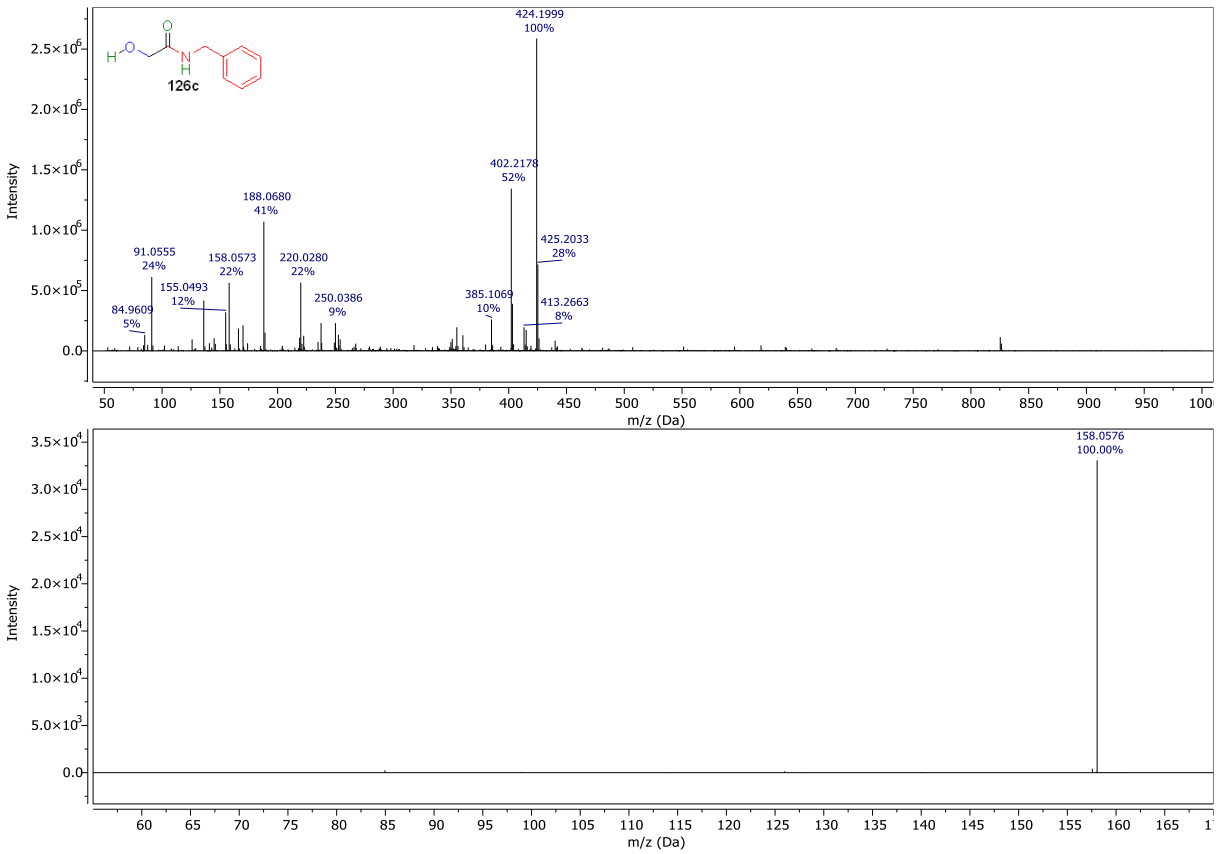
A2 101. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126c**.



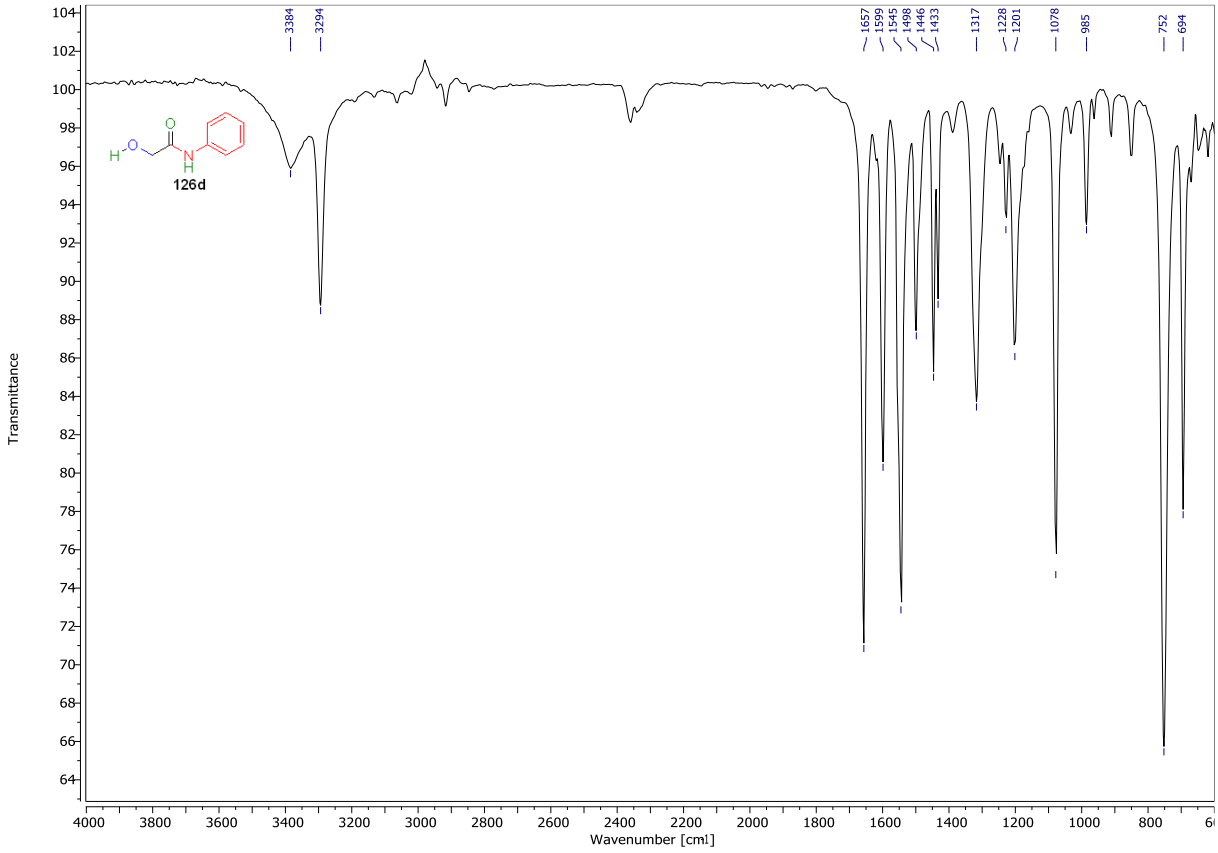
A2 102. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126c**.



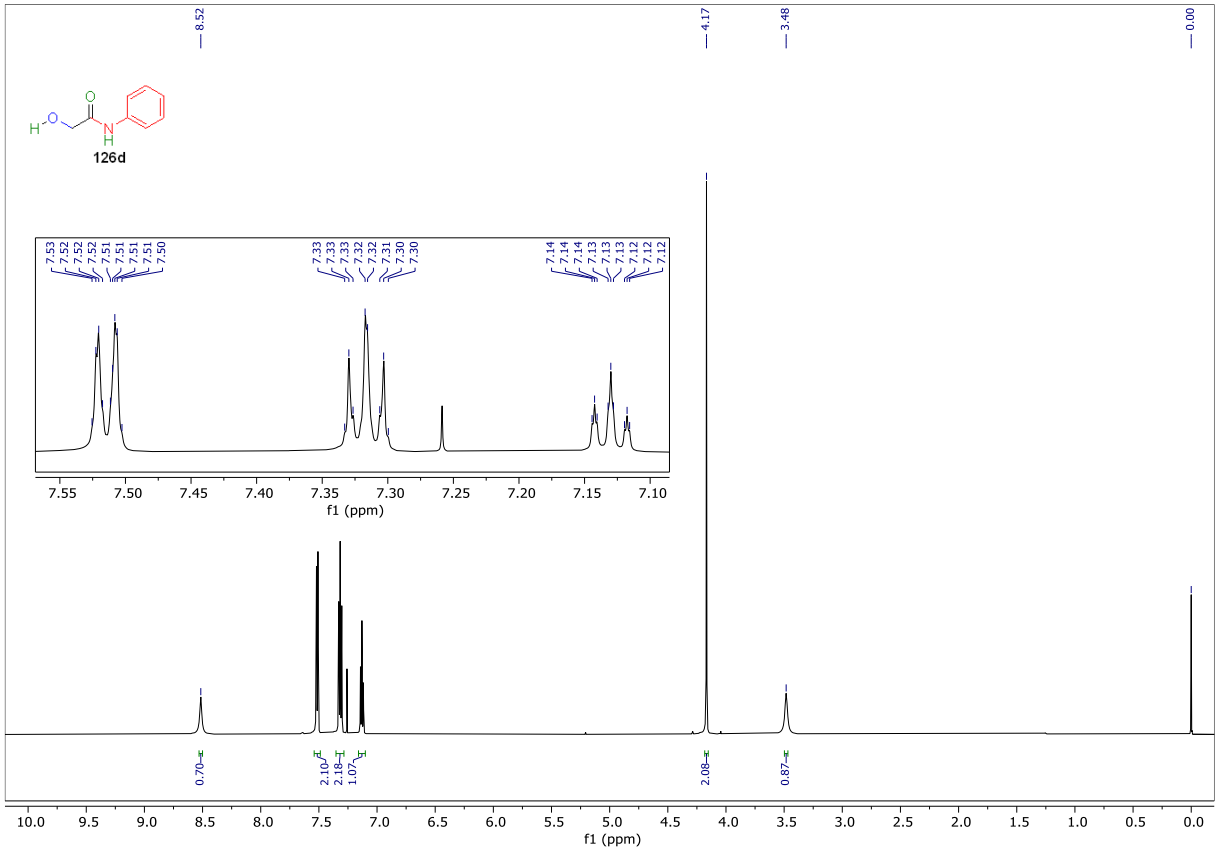
A2 103. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto 1**26c**.



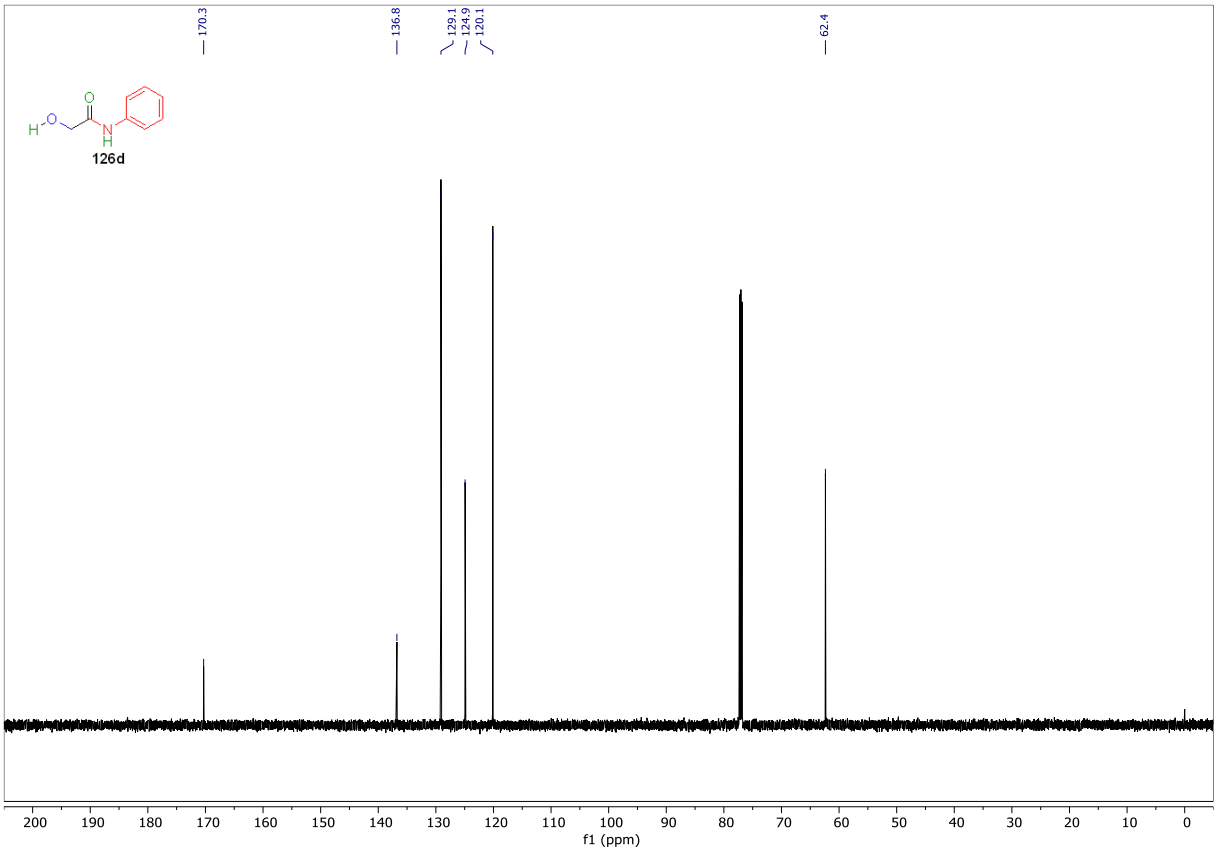
A2 104. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126c** e MS^2 $[M+Na]^+$.



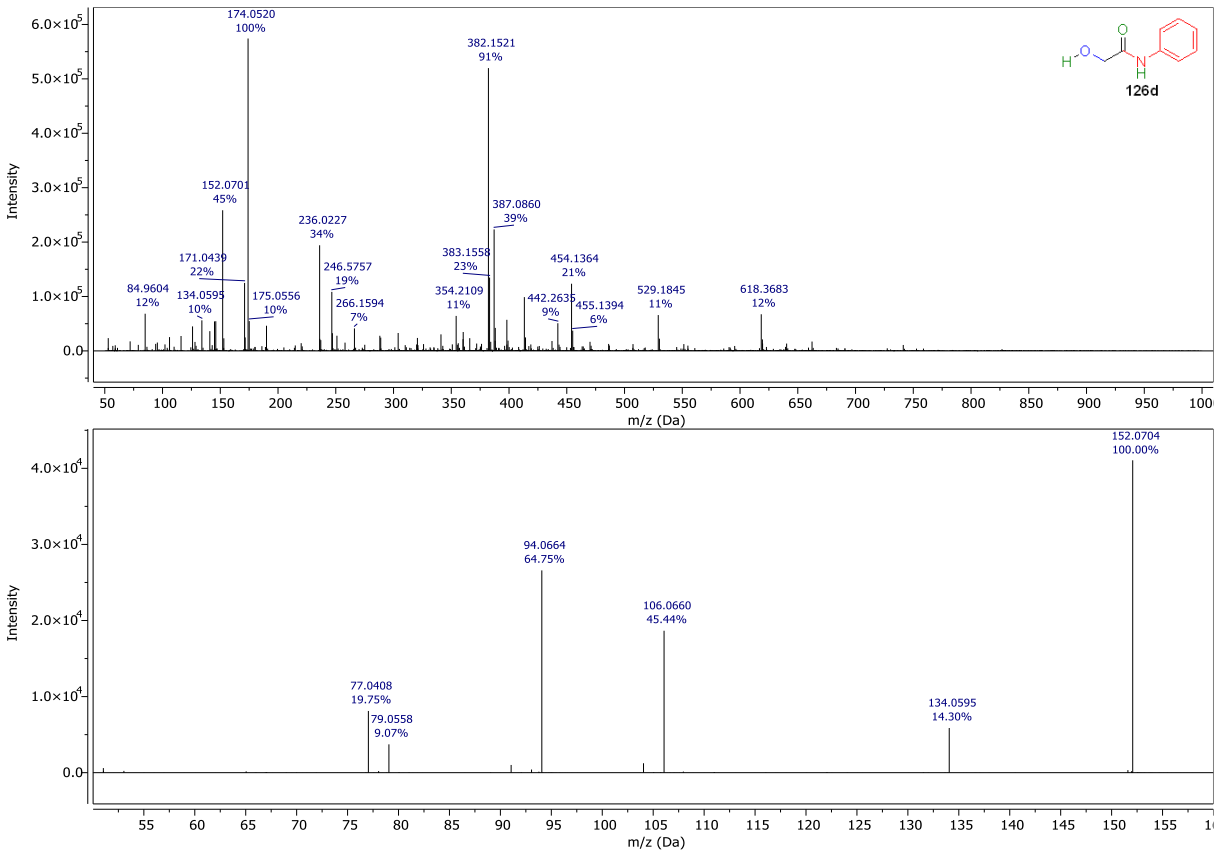
A2 105. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126d**.



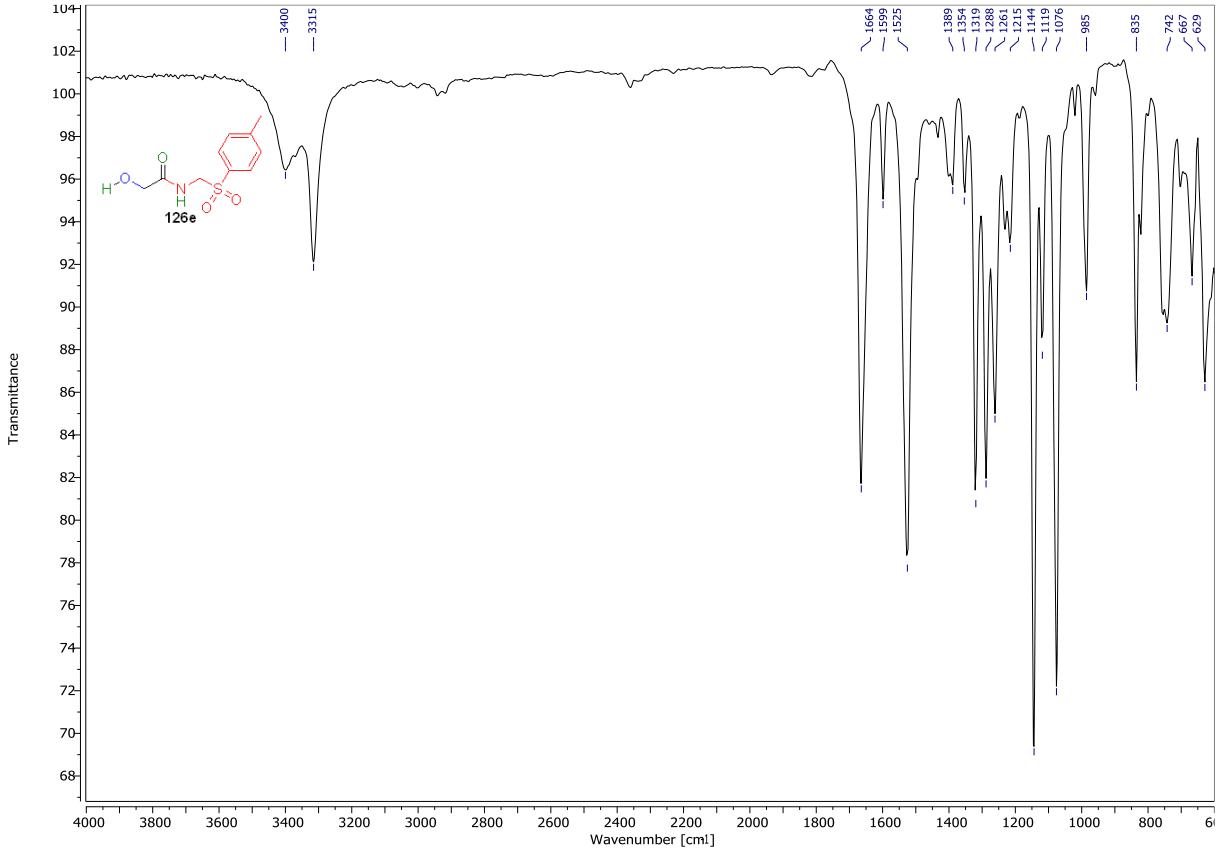
A2 106. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126d**.



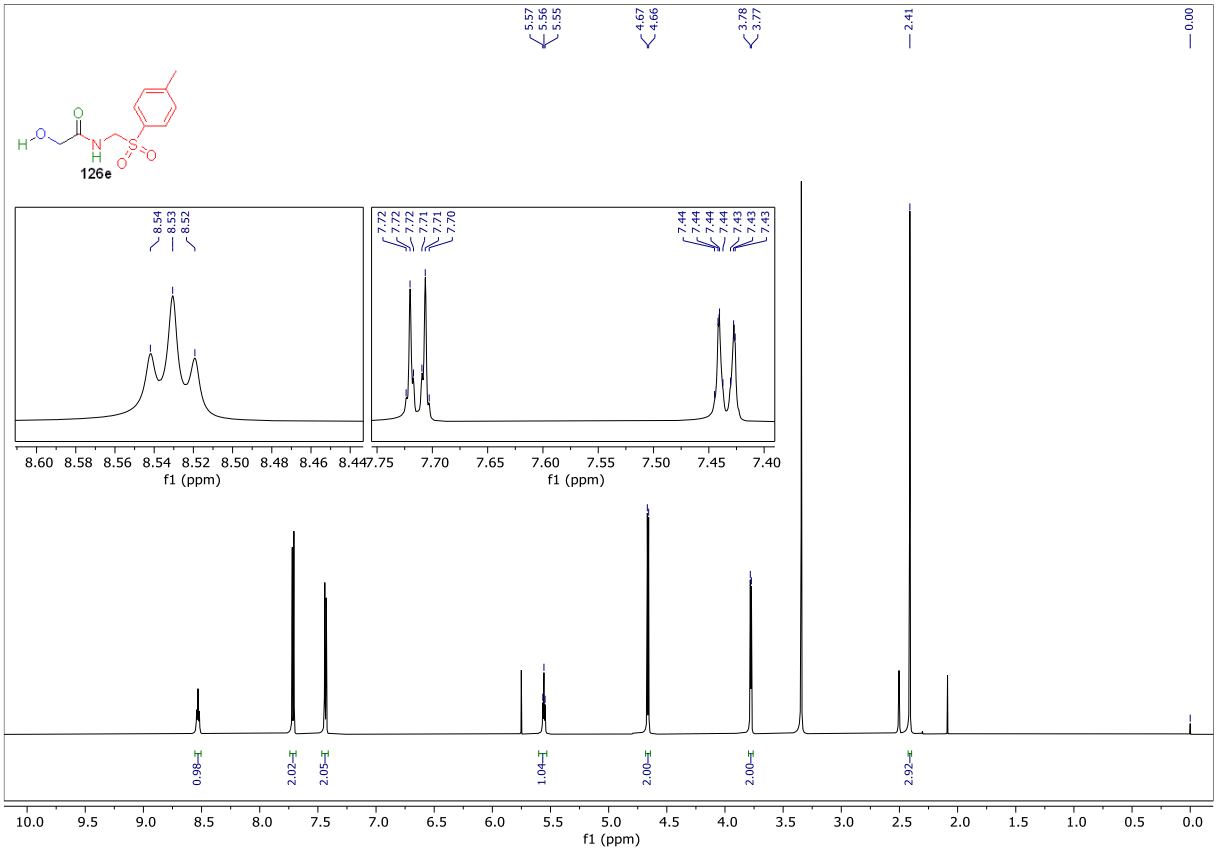
A2 107. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126d**.



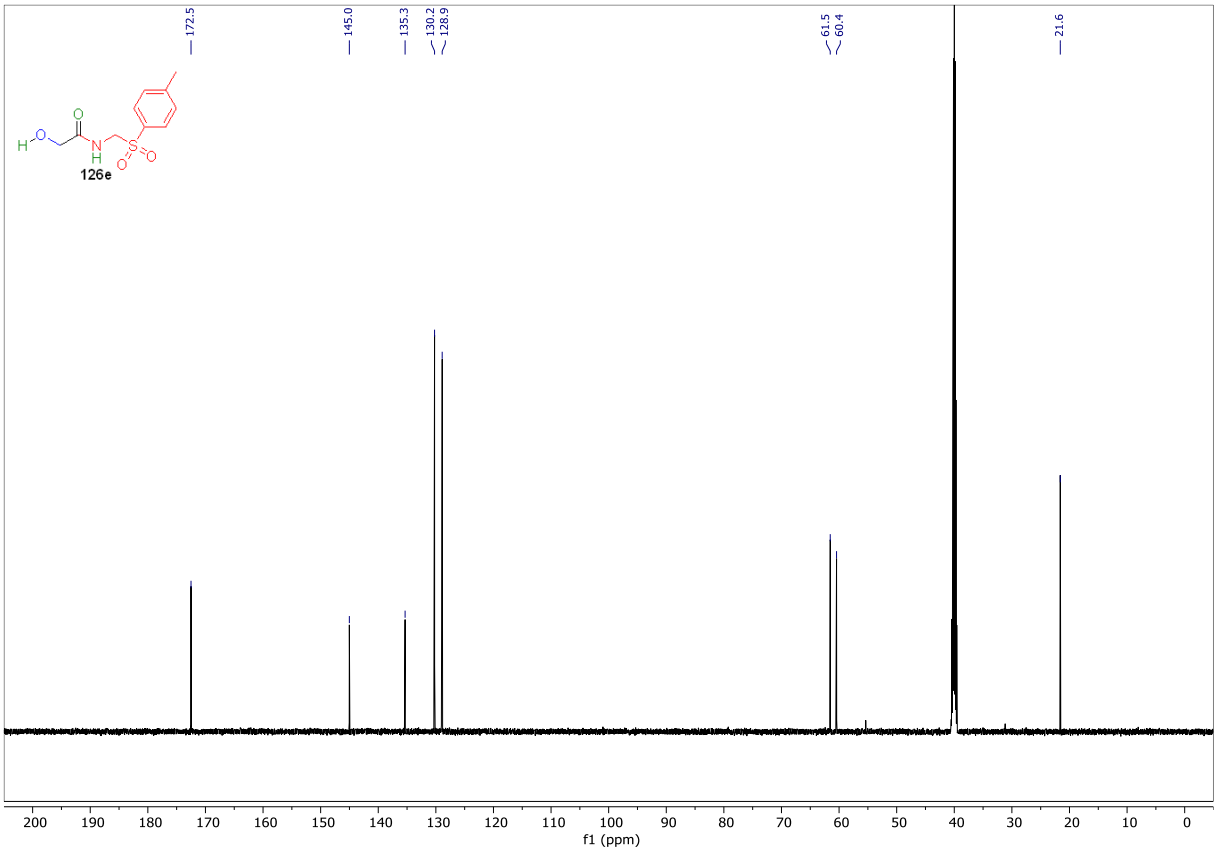
A2 108. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126d** e MS^2 $[M+H]^+$.



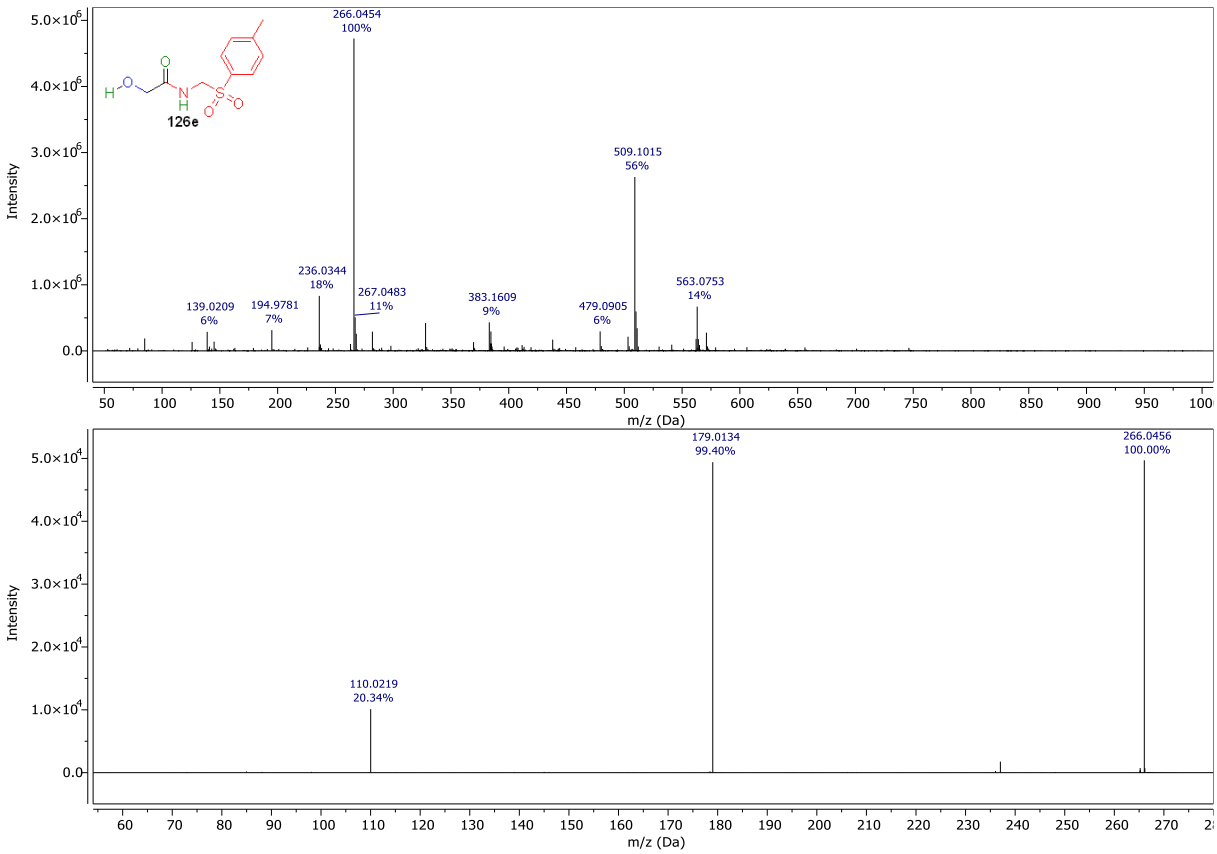
A2 109. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126e**.



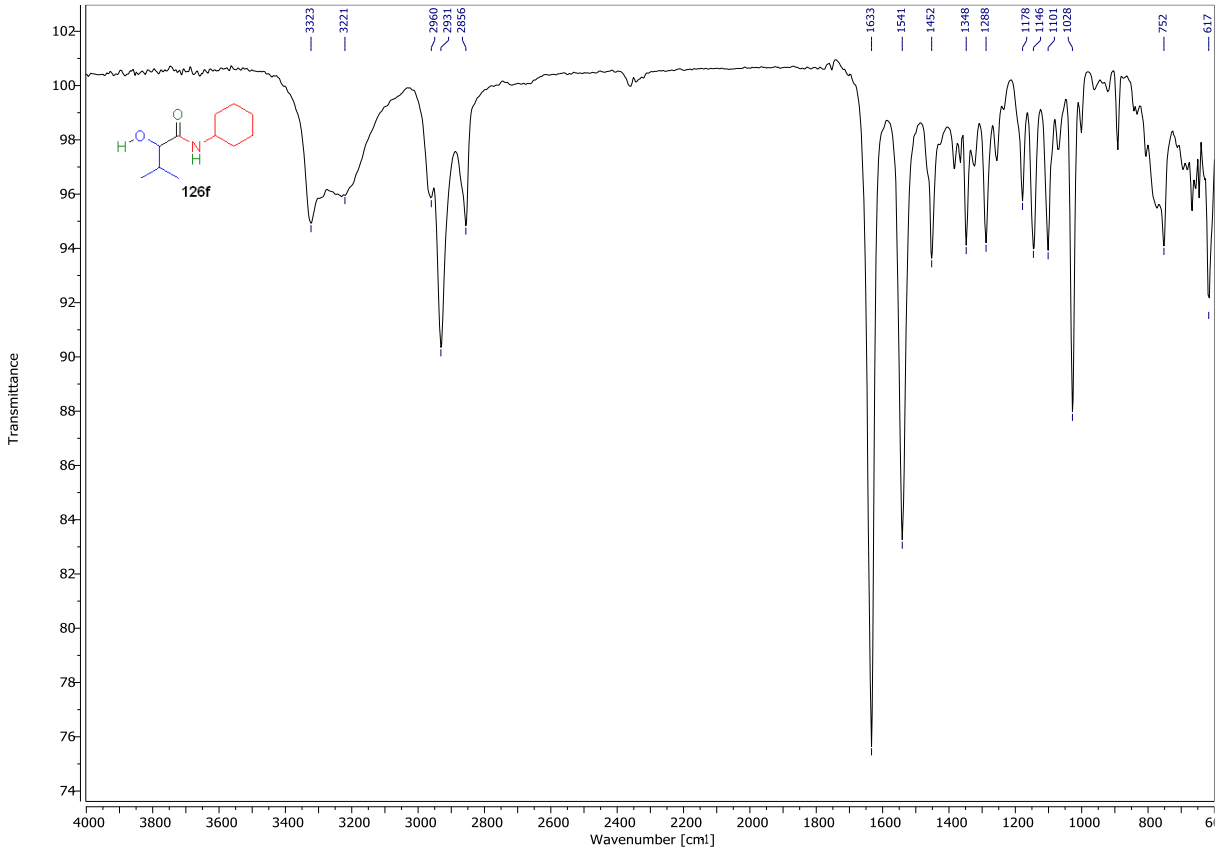
A2 110. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126e**.



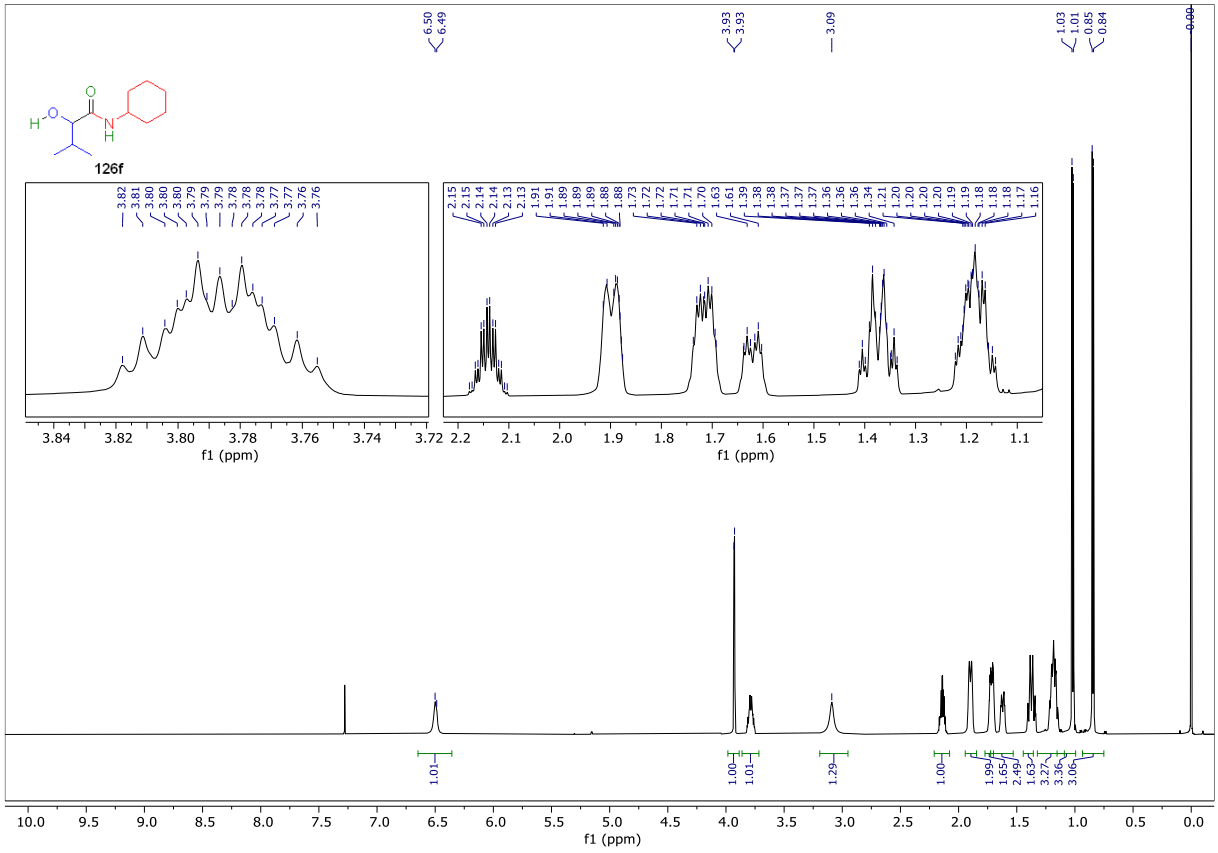
A2 111. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126e**.



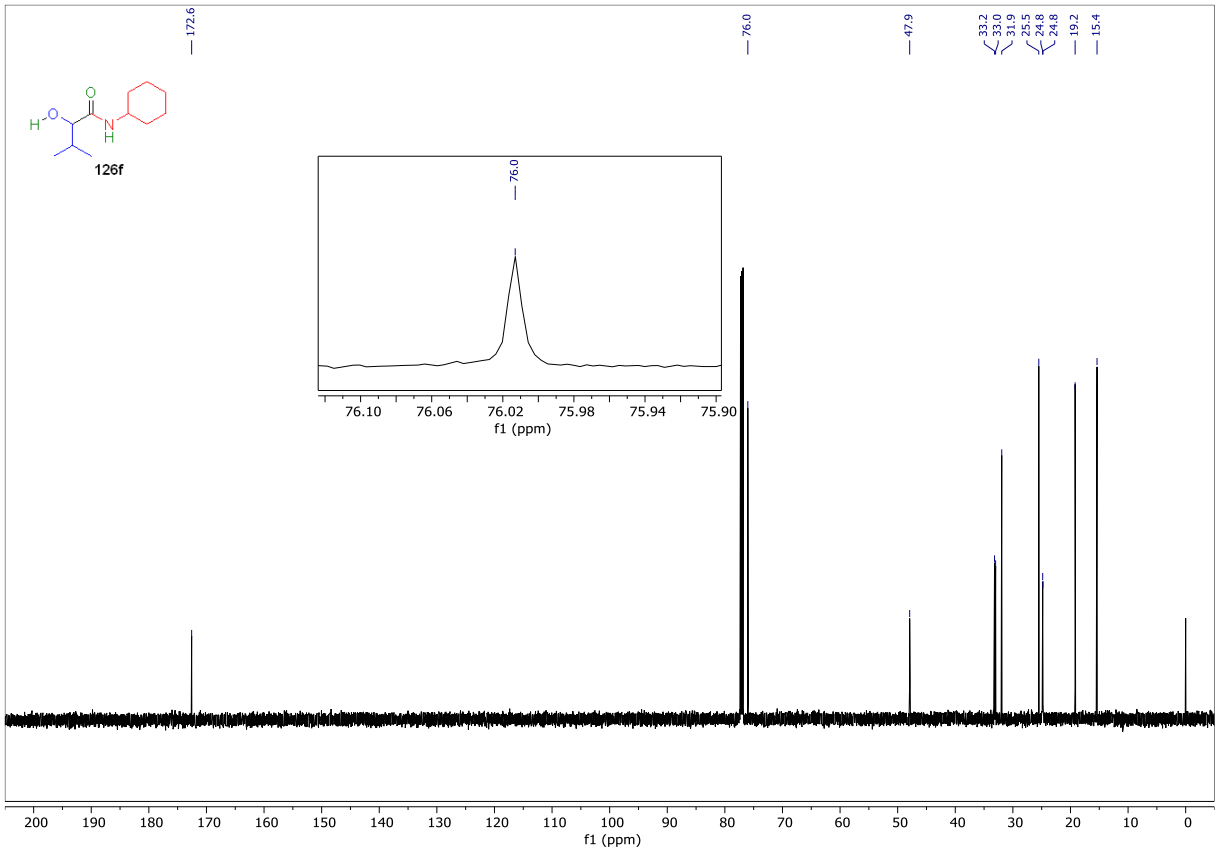
A2 112. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126e** e MS^2 $[M+Na]^+$.



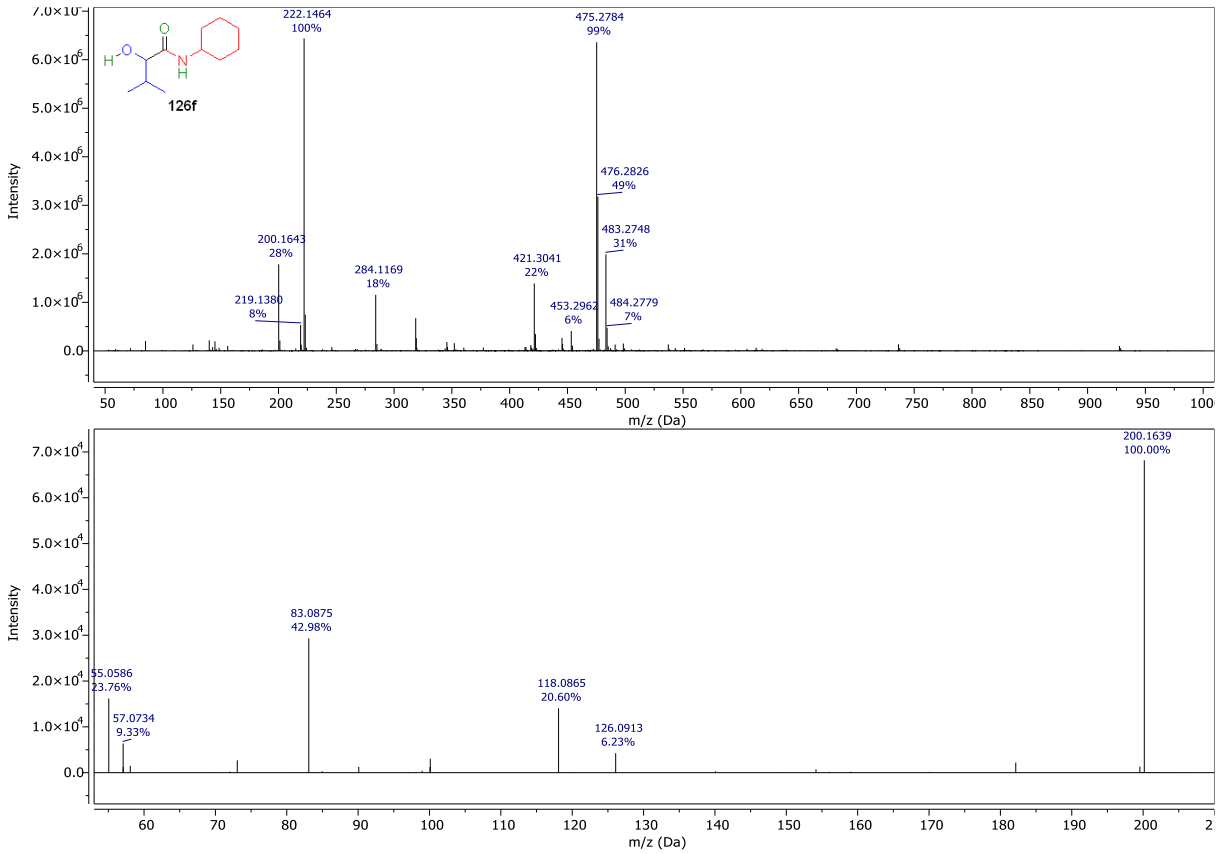
A2 113. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126f**.



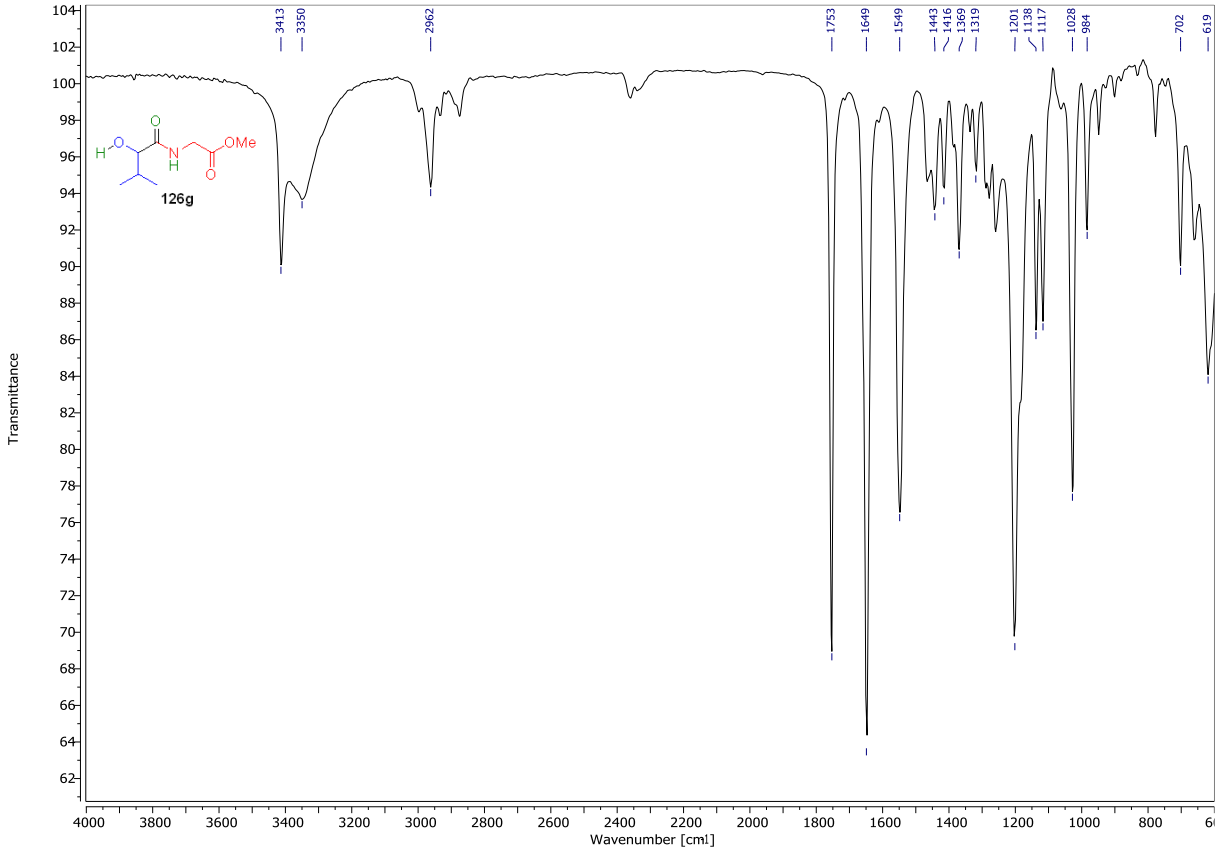
A2 114. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126f**.



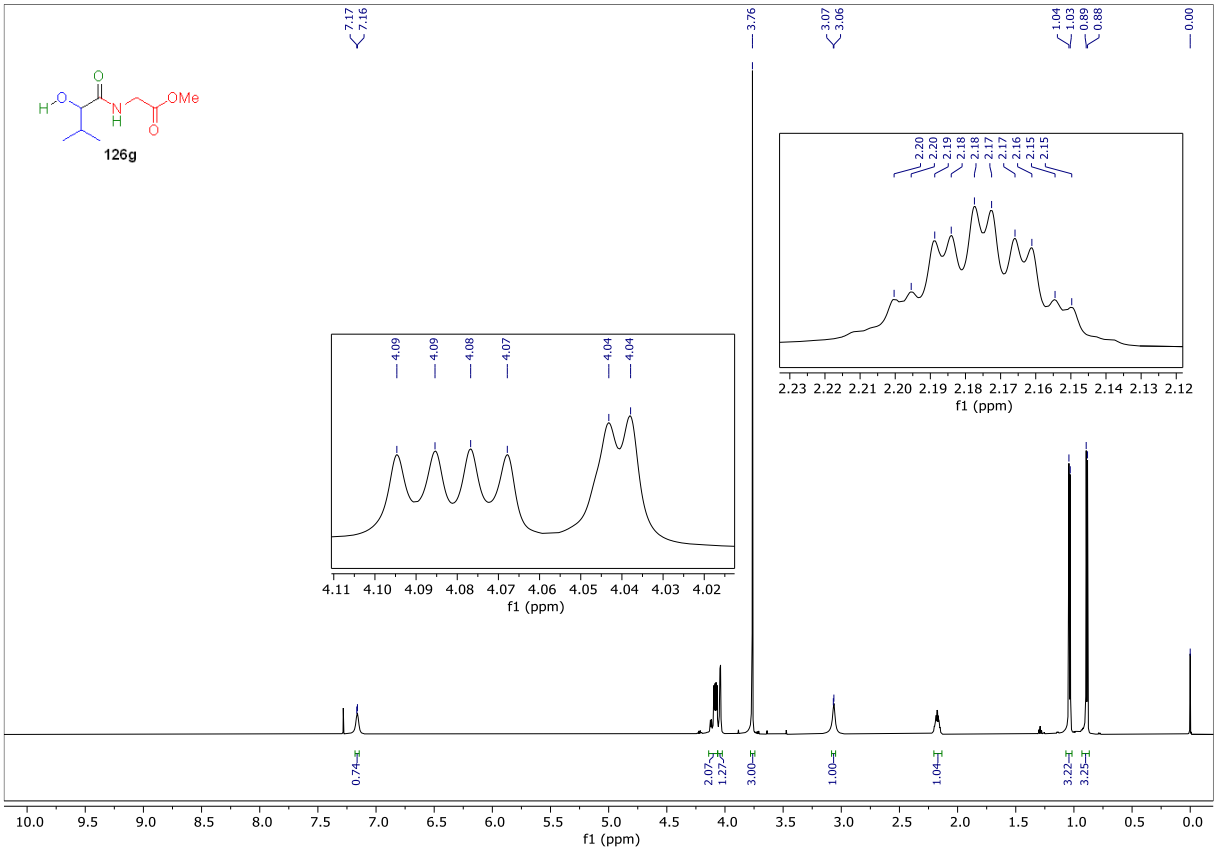
A2 115. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126f**.



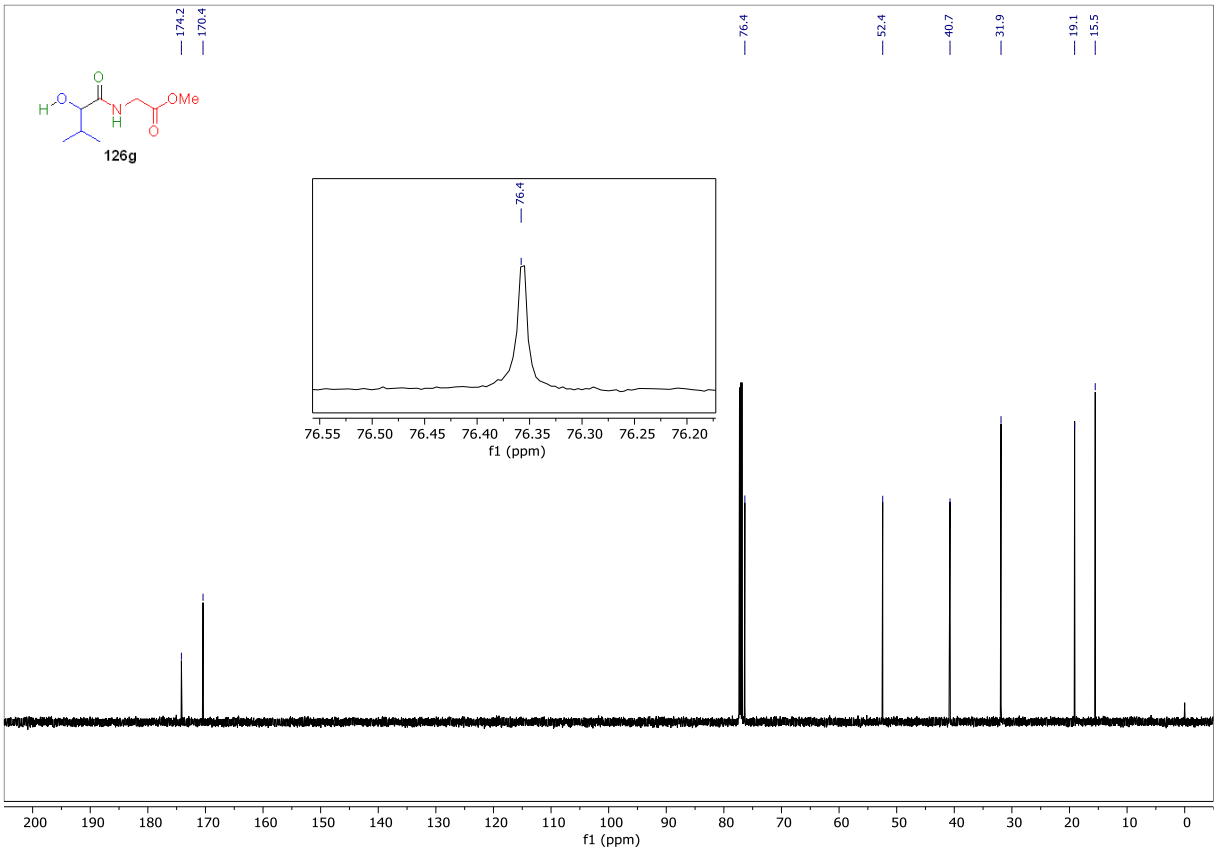
A2 116. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126f** e MS^2 $[M+Na]^+$.



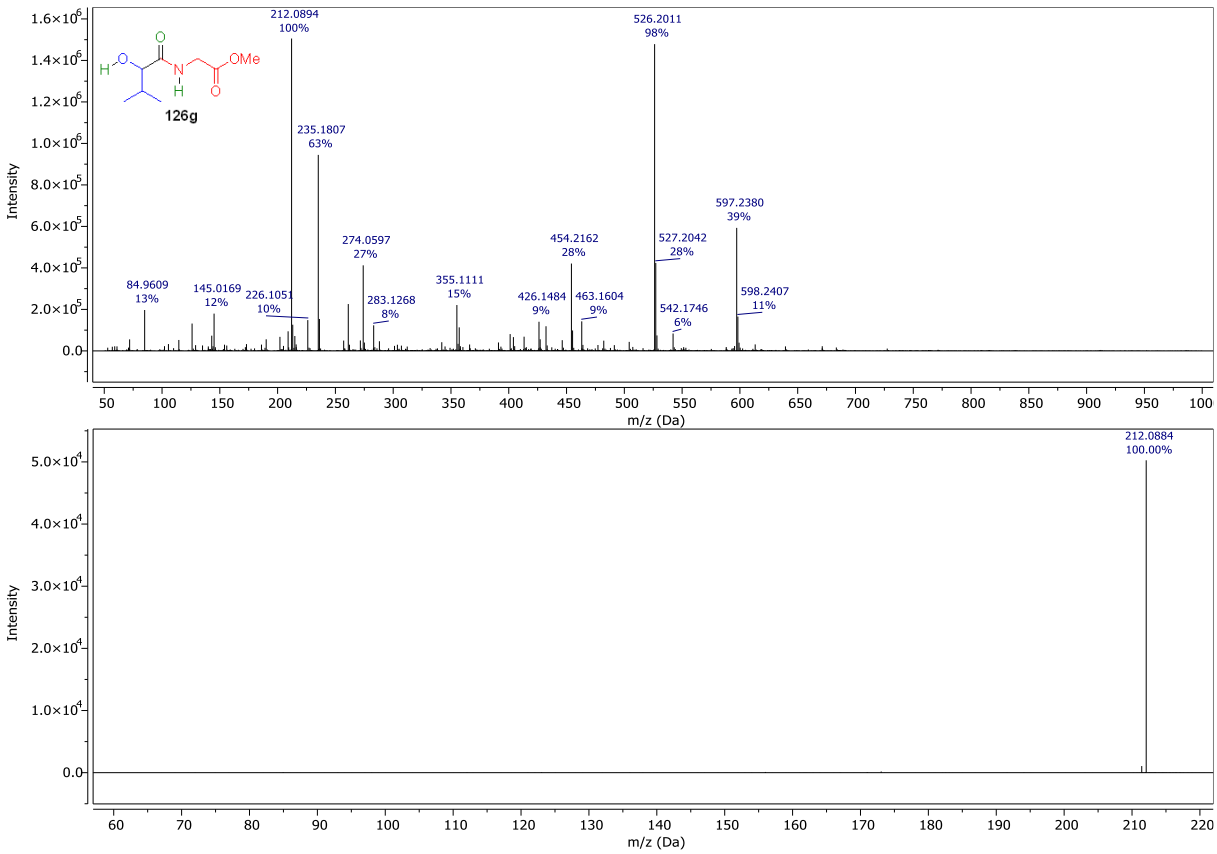
A2 117. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126g**.



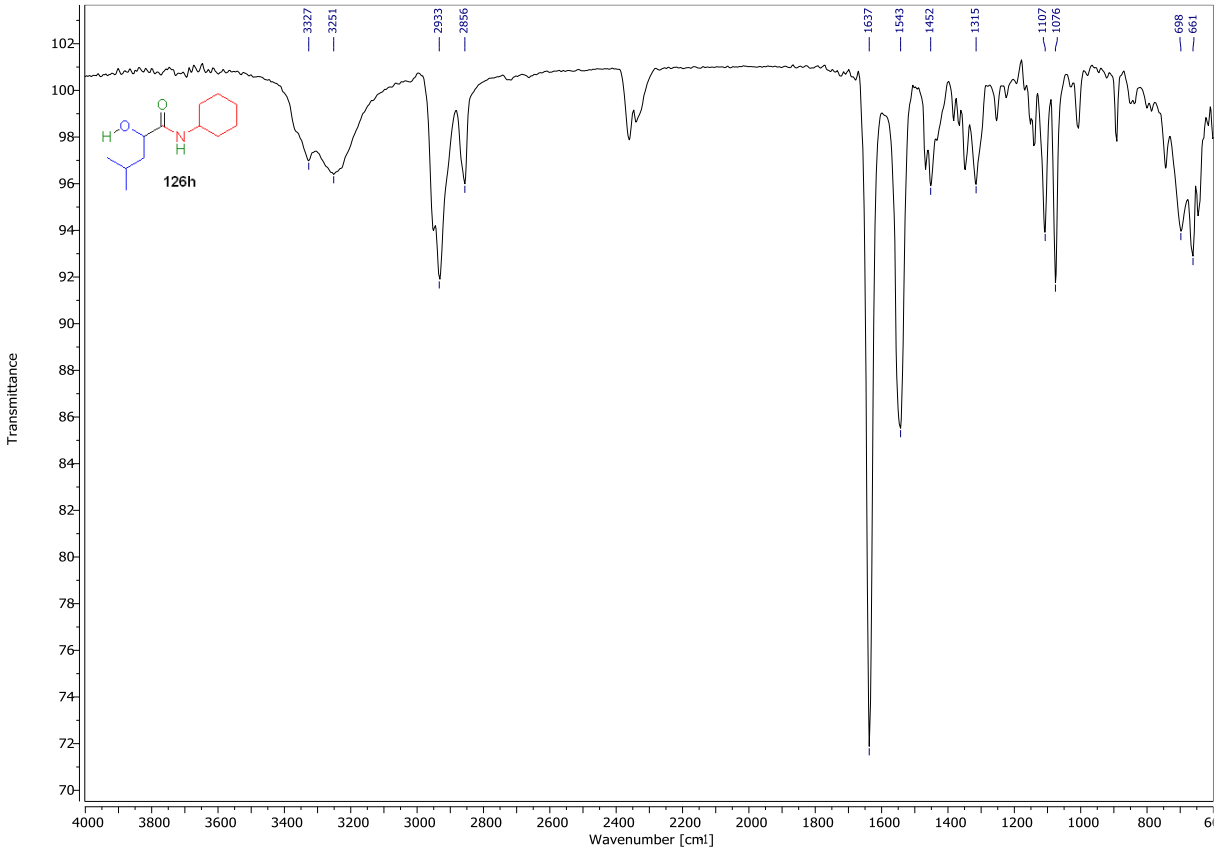
A2 118. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126g**.



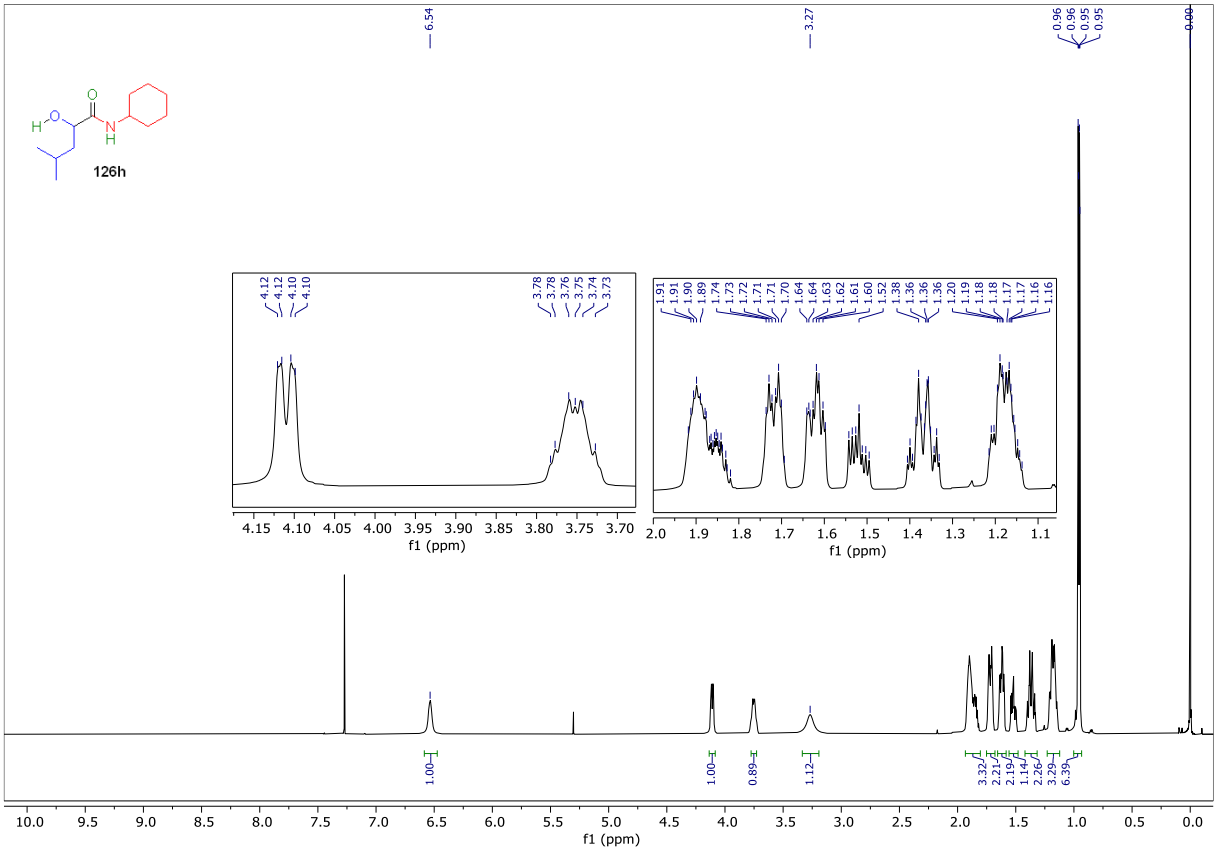
A2 119. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126g**.



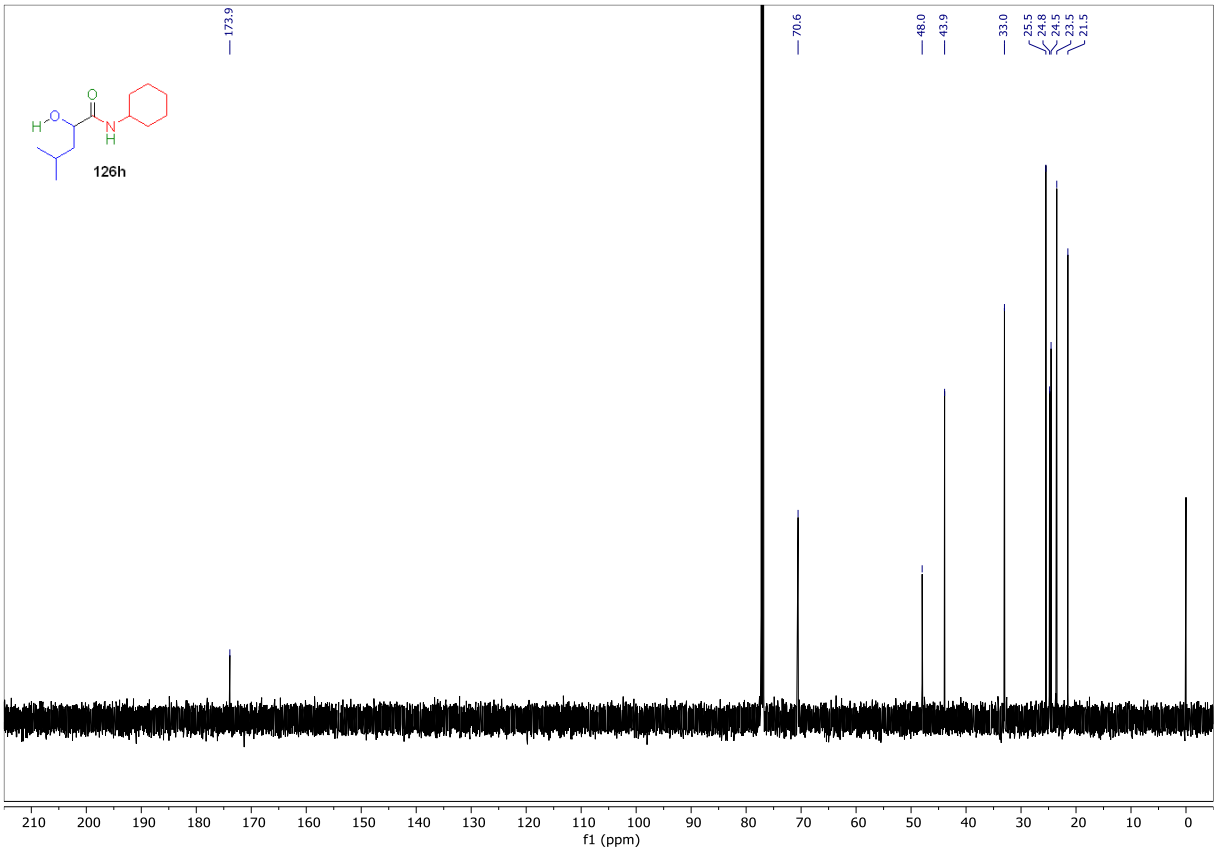
A2 120. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126g** e MS^2 $[M+Na]^+$.



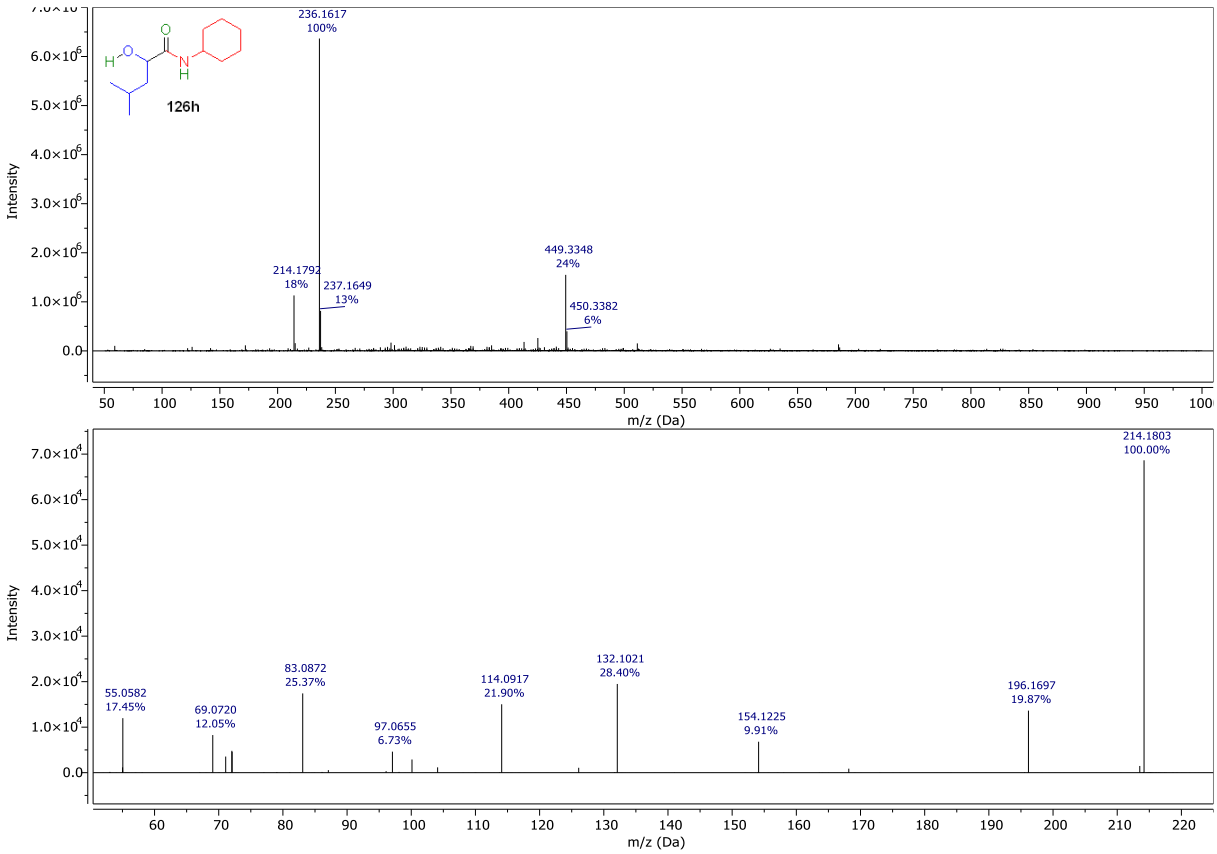
A2 121. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126h**.



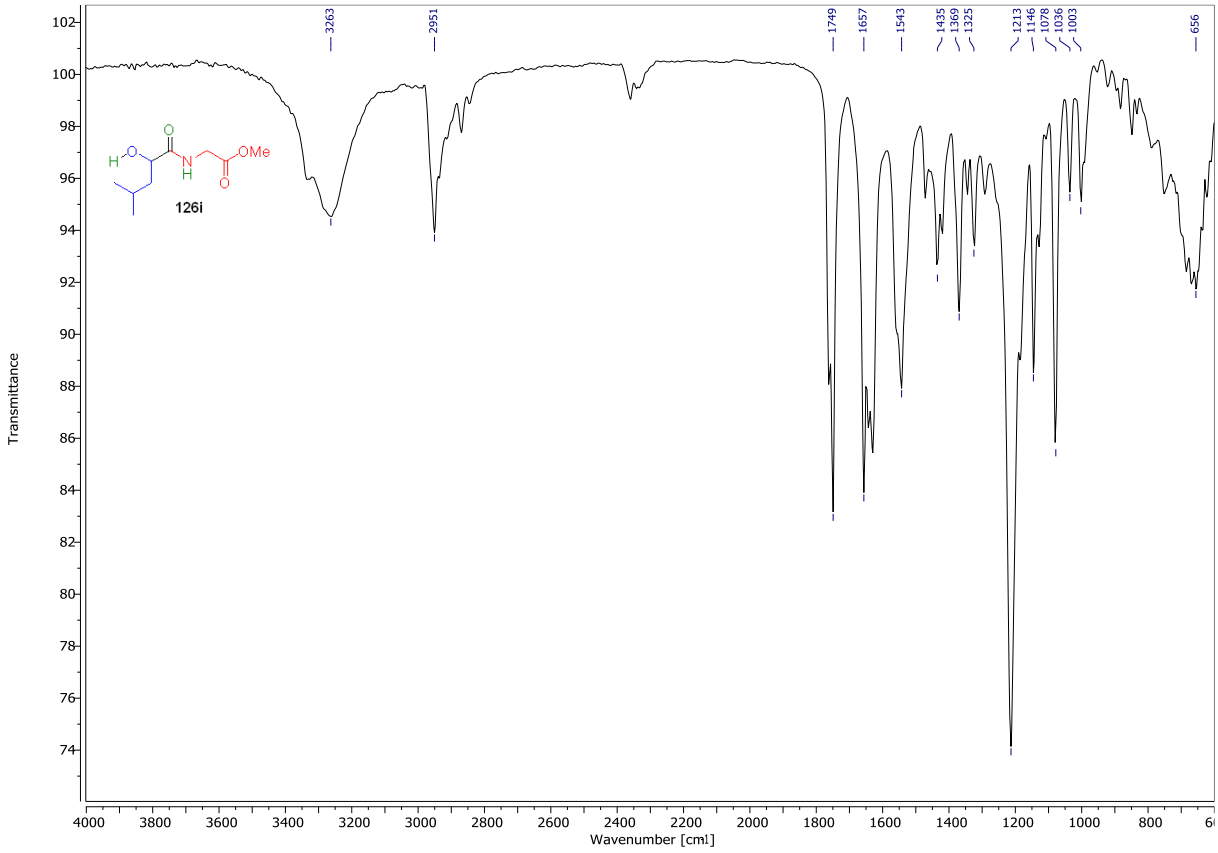
A2 122. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126h**.



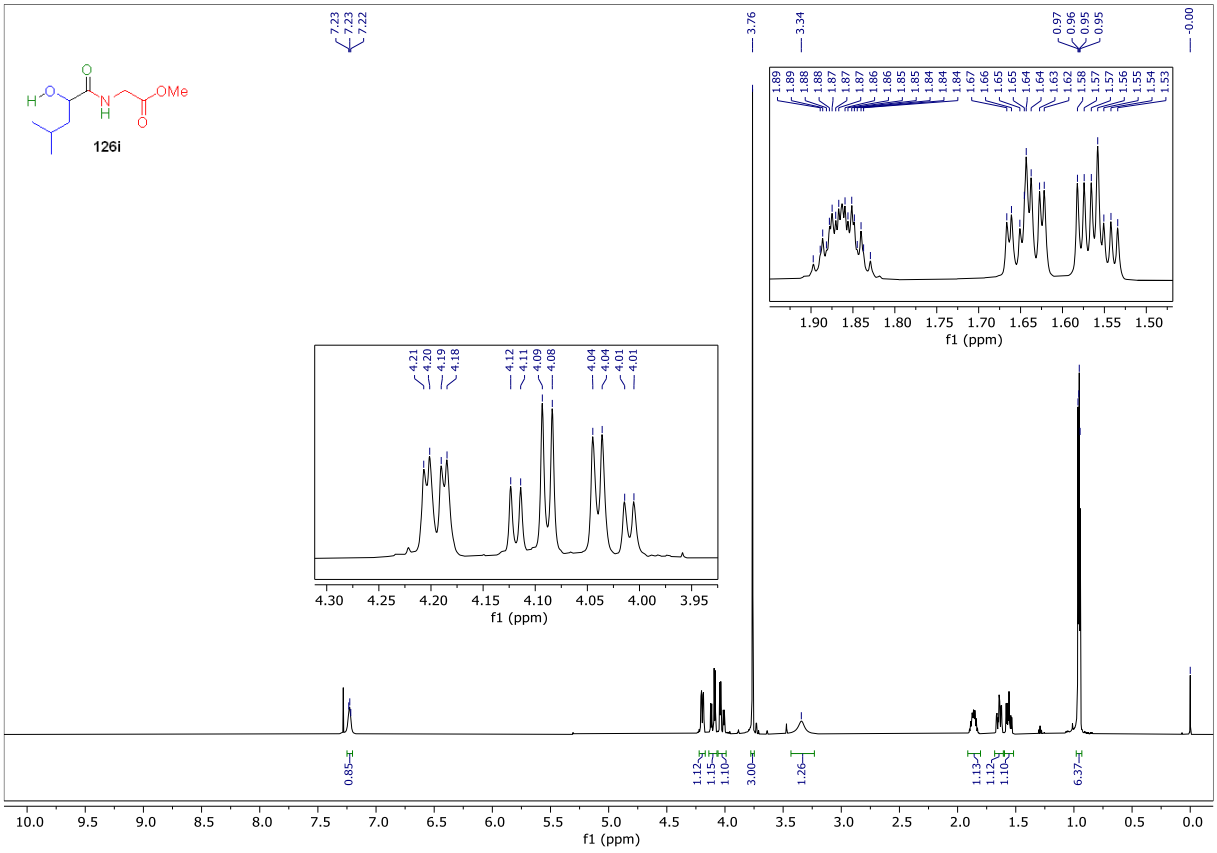
A2 123. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126h**.



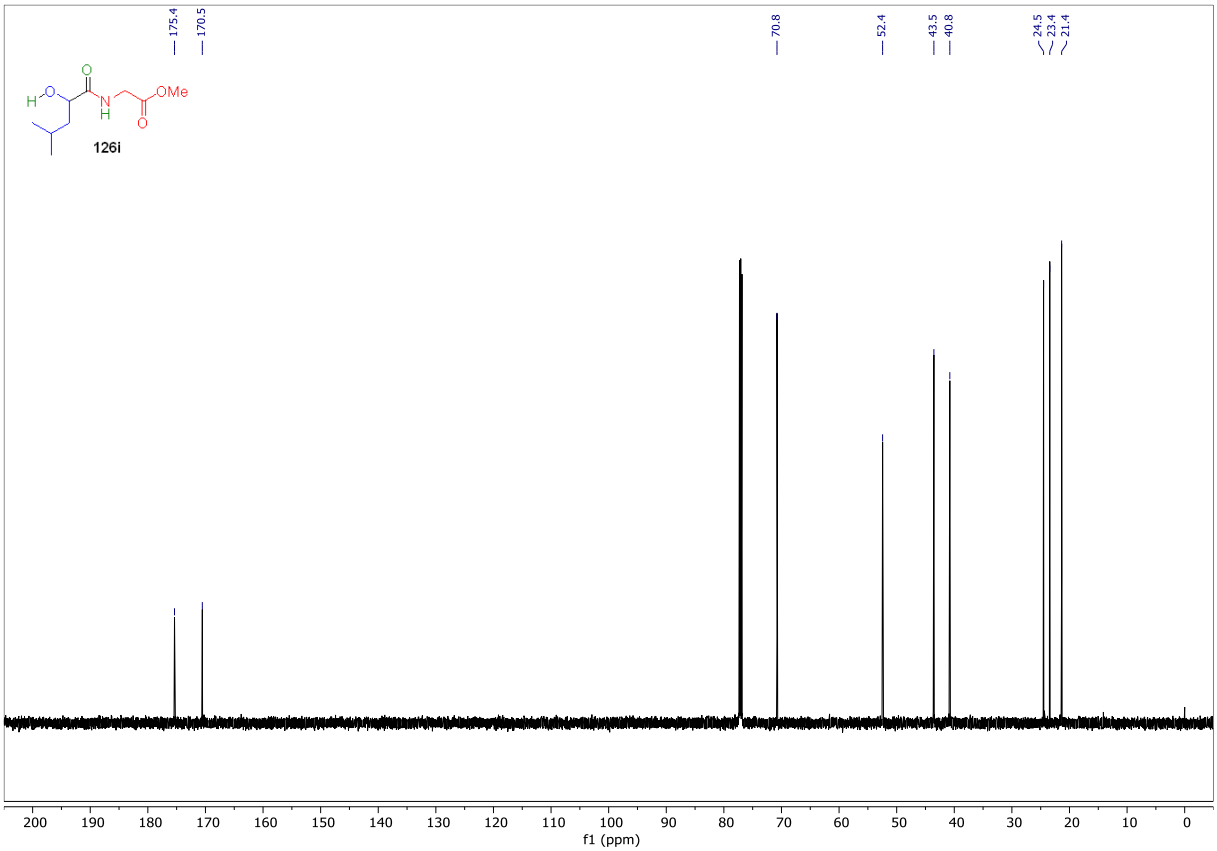
A2 124. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126h** e MS^2 $[M+H]^+$.



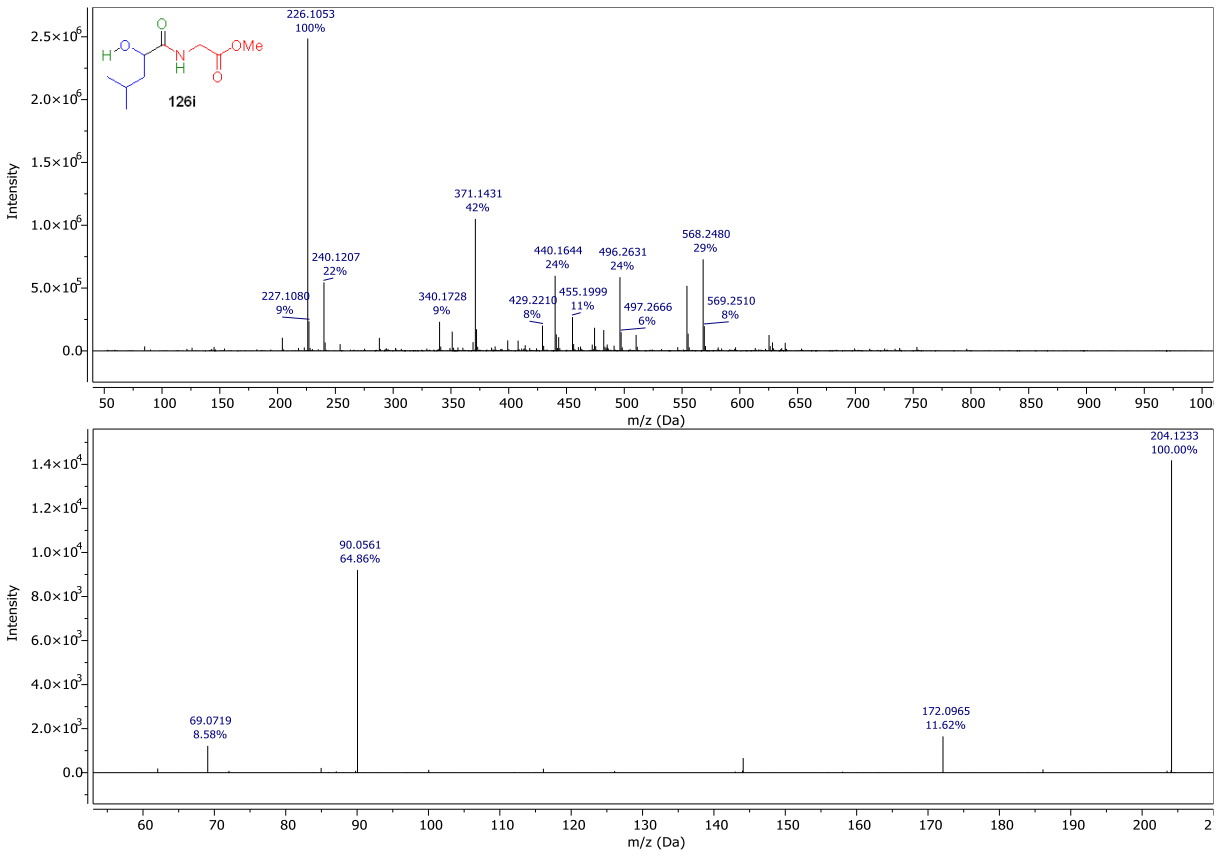
A2 125. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126i**.



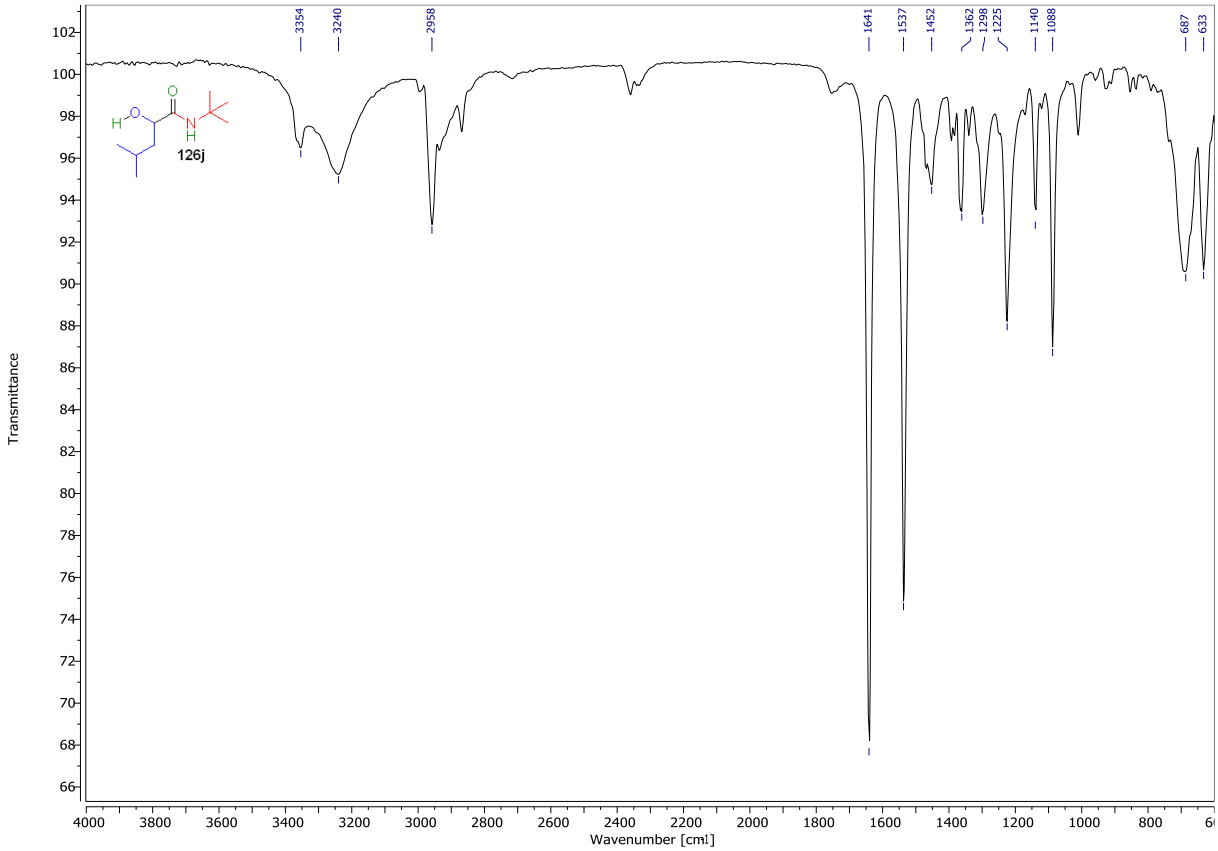
A2 126. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126i**.



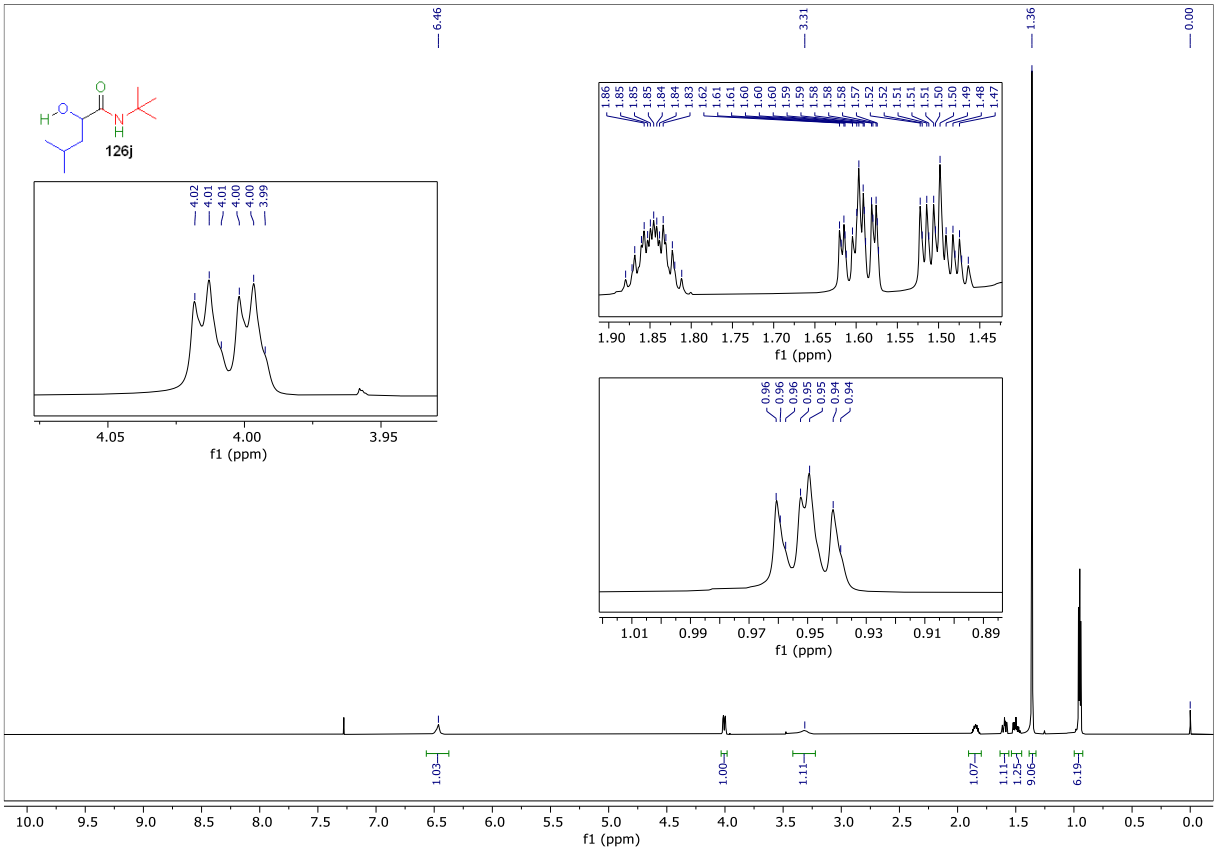
A2 127. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126i**.



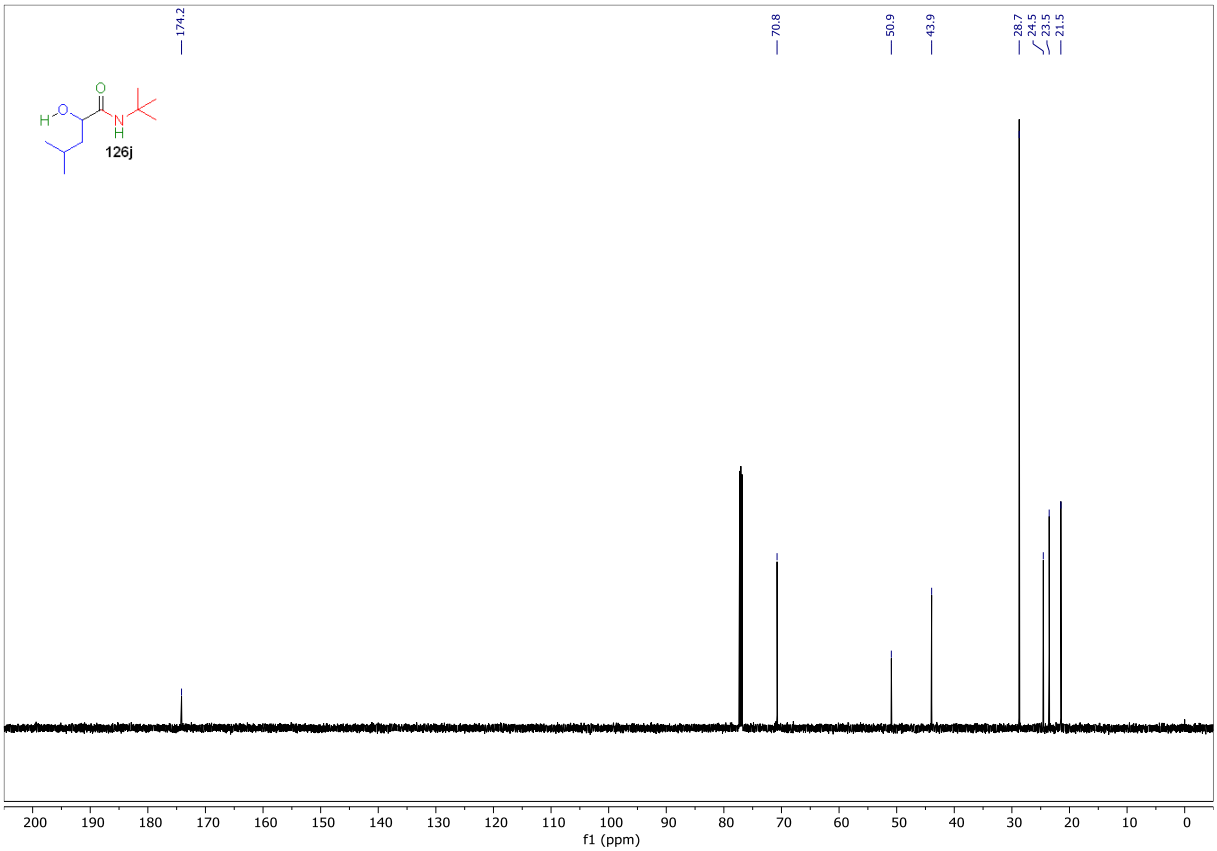
A2 128. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126i** e MS^2 $[M+H]^+$.



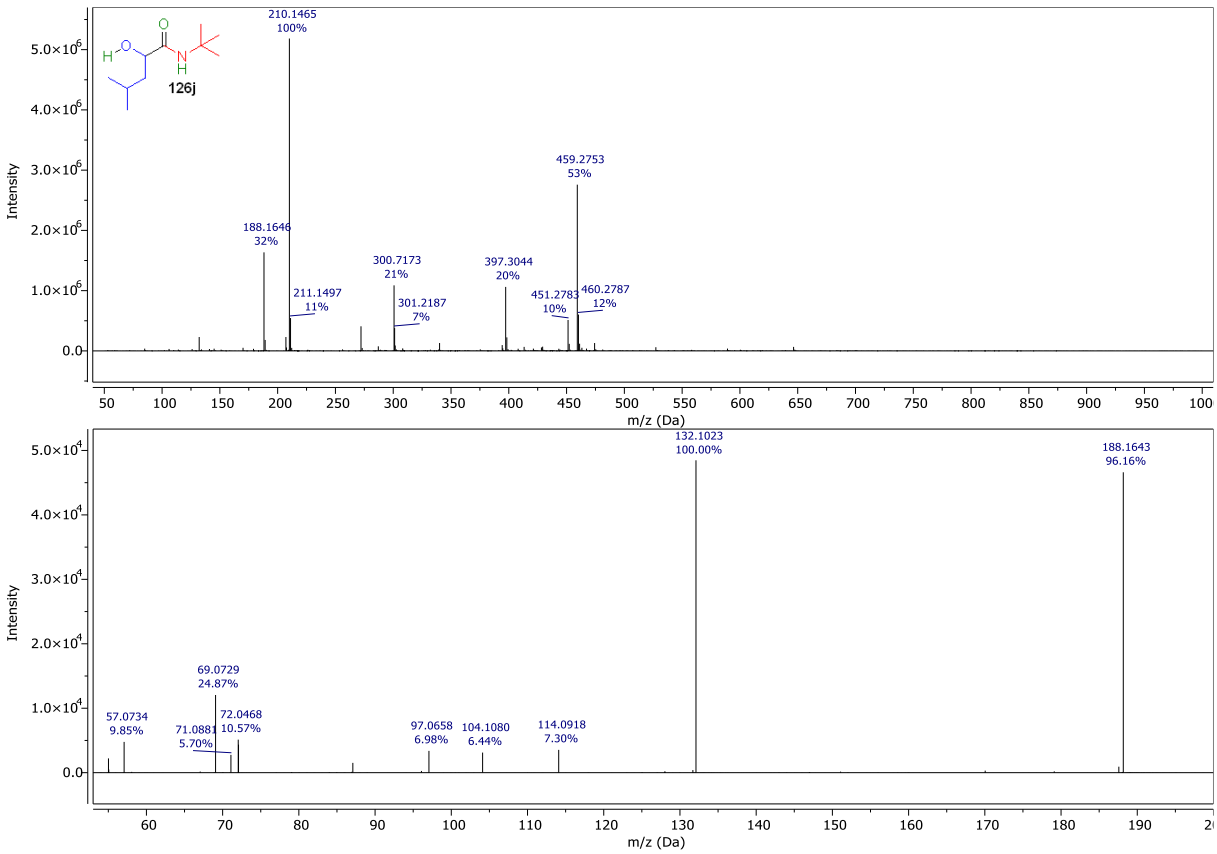
A2 129. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126j**.



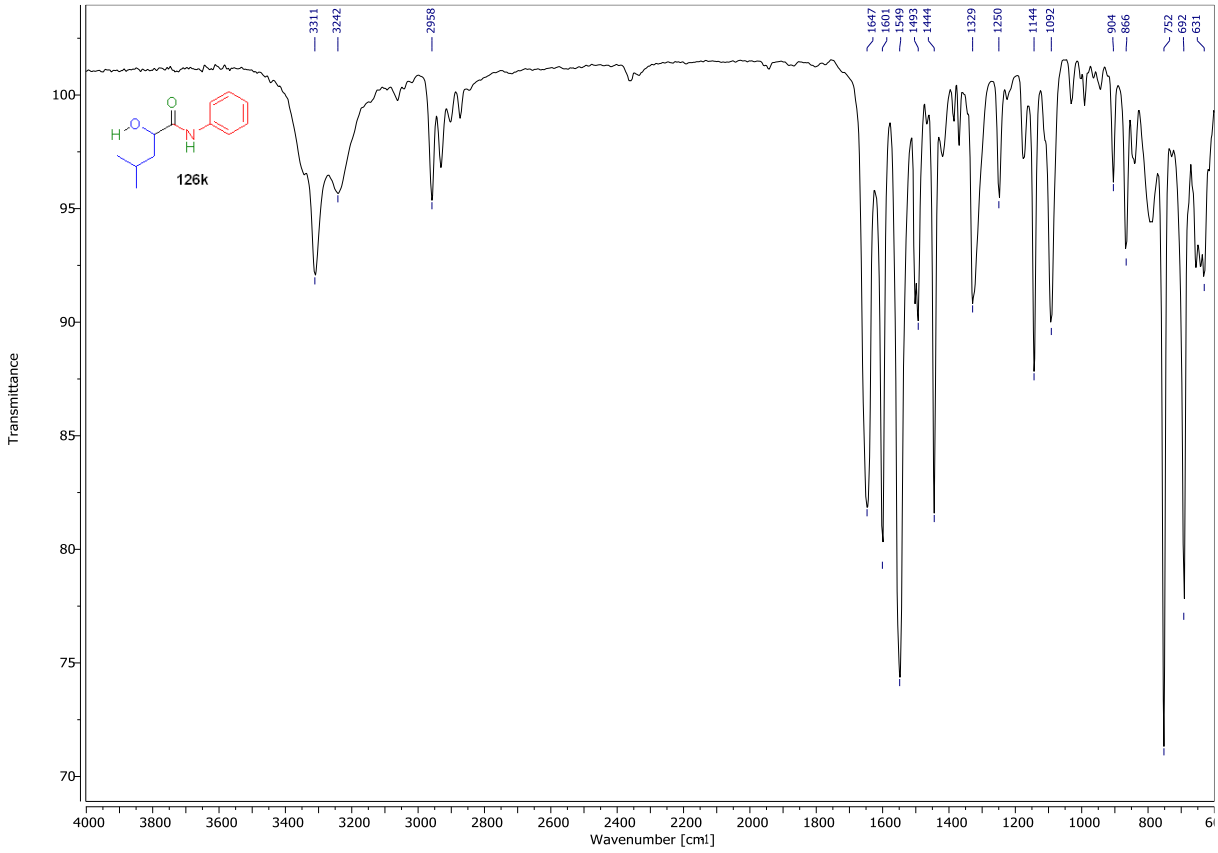
A2 130. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126j**.



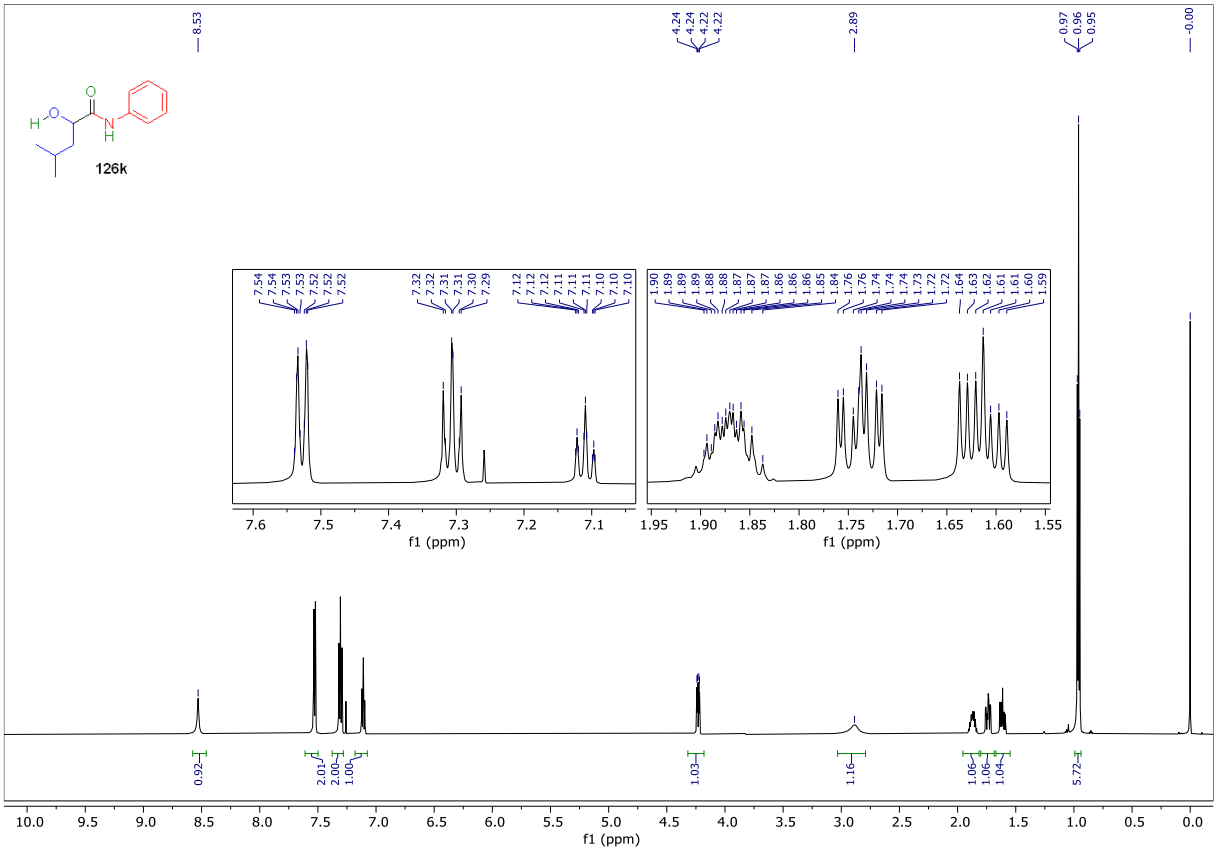
A2 131. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126j**.



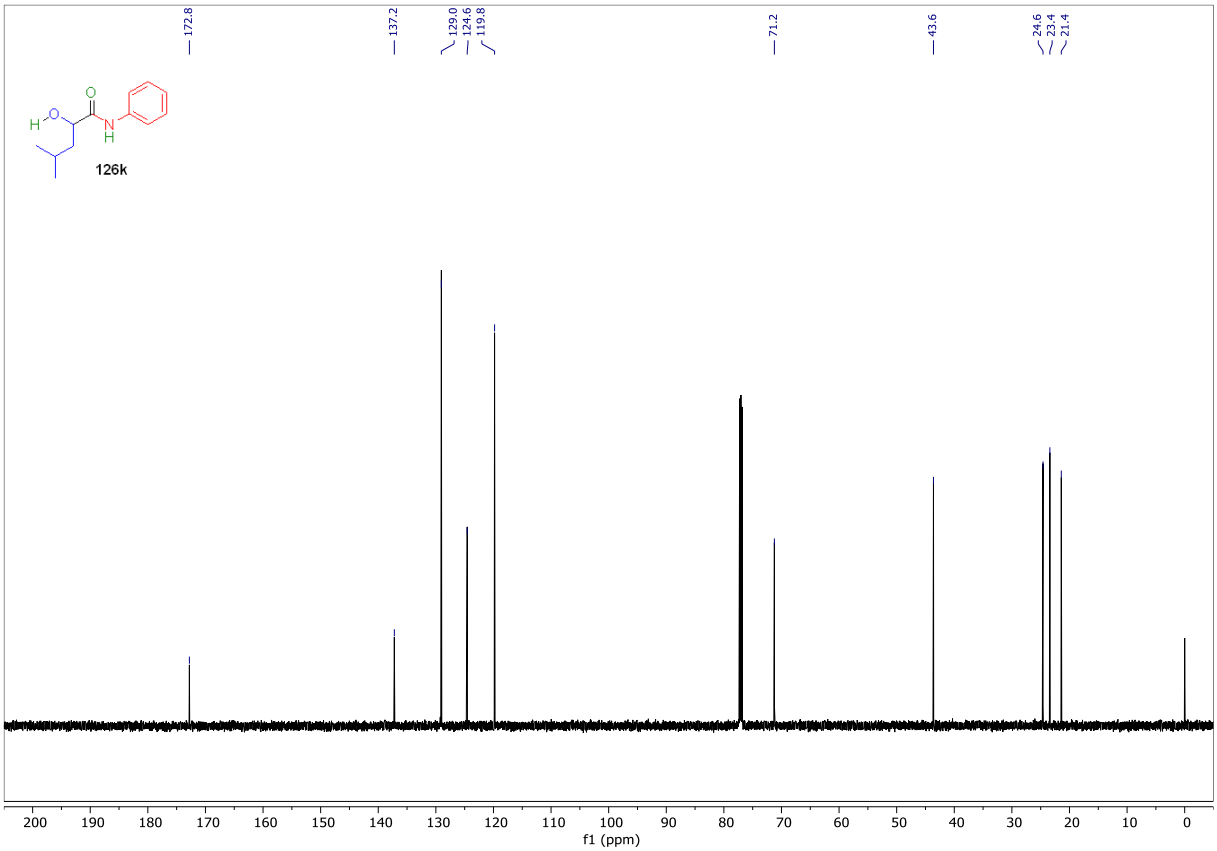
A2 132. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126j** e MS^2 $[M+H]^+$.



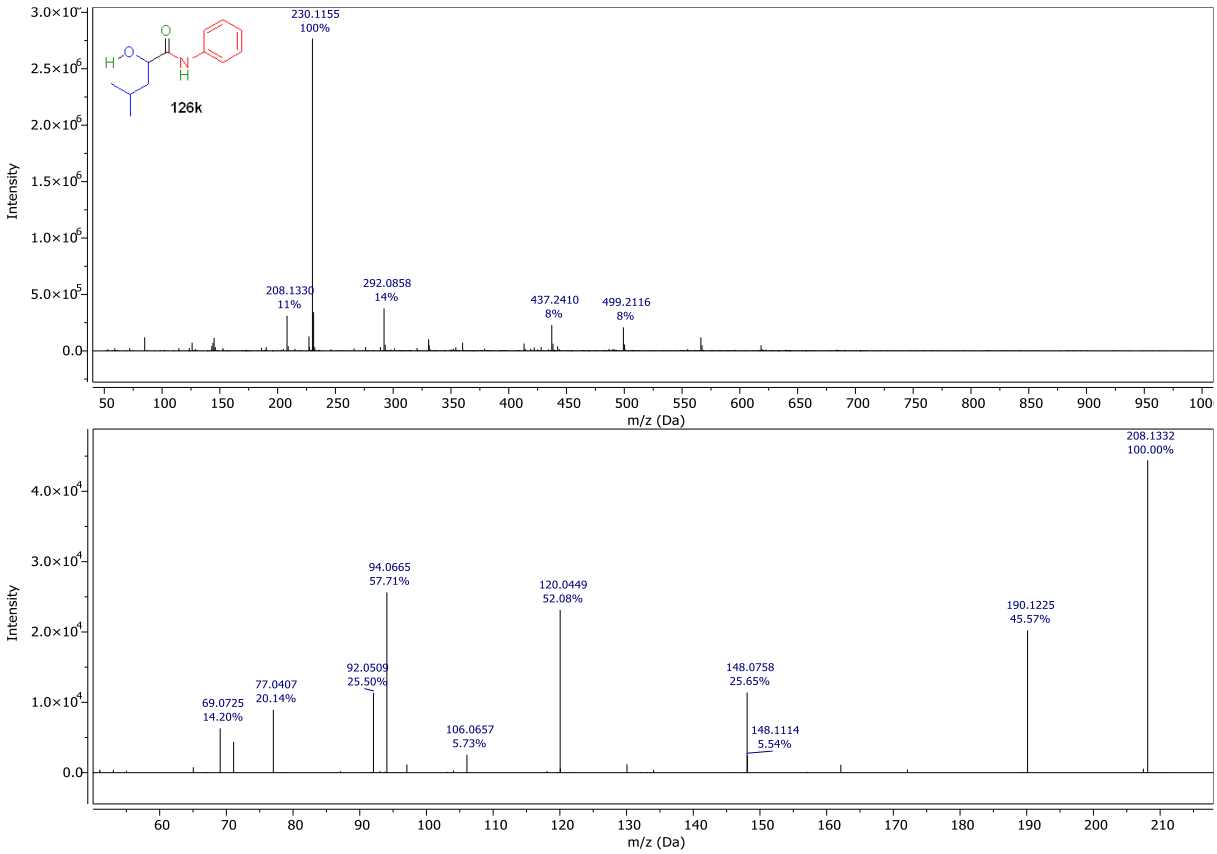
A2 133. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126k**.



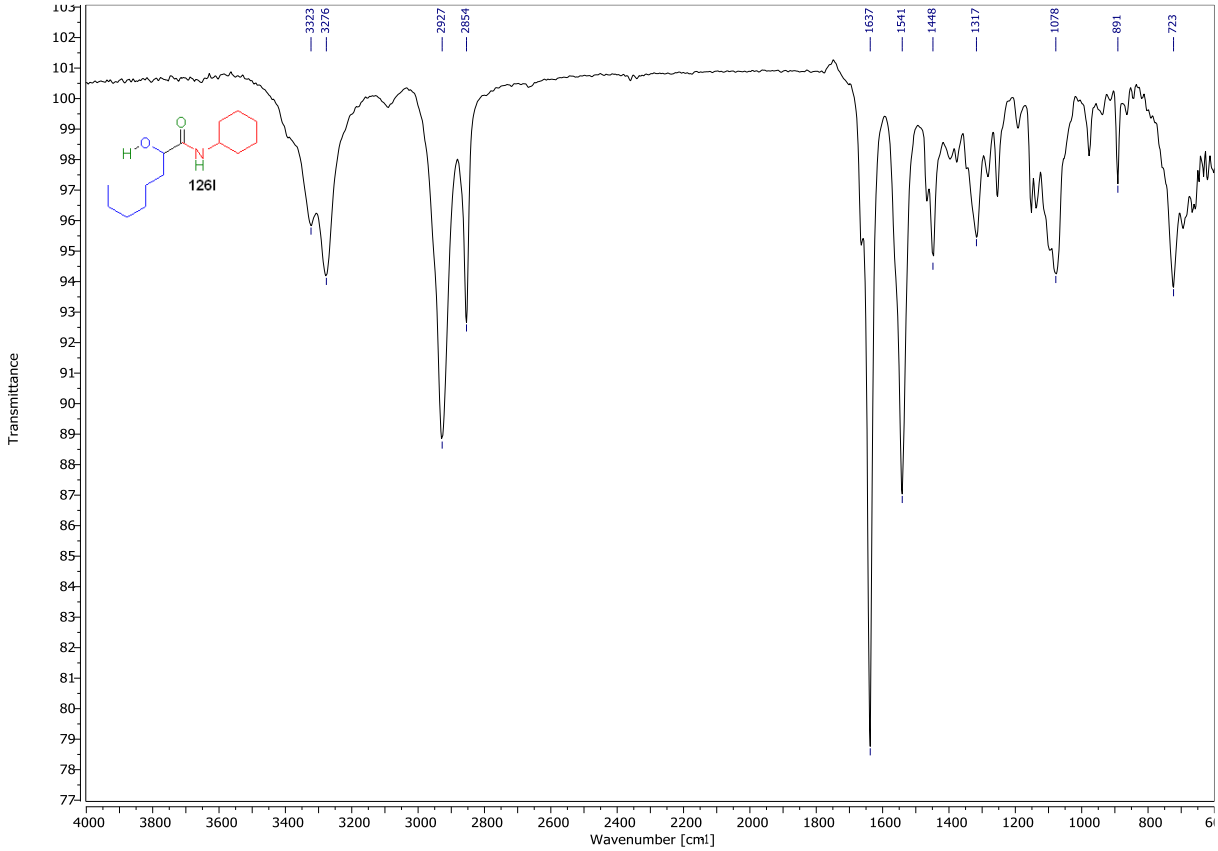
A2 134. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126k**.



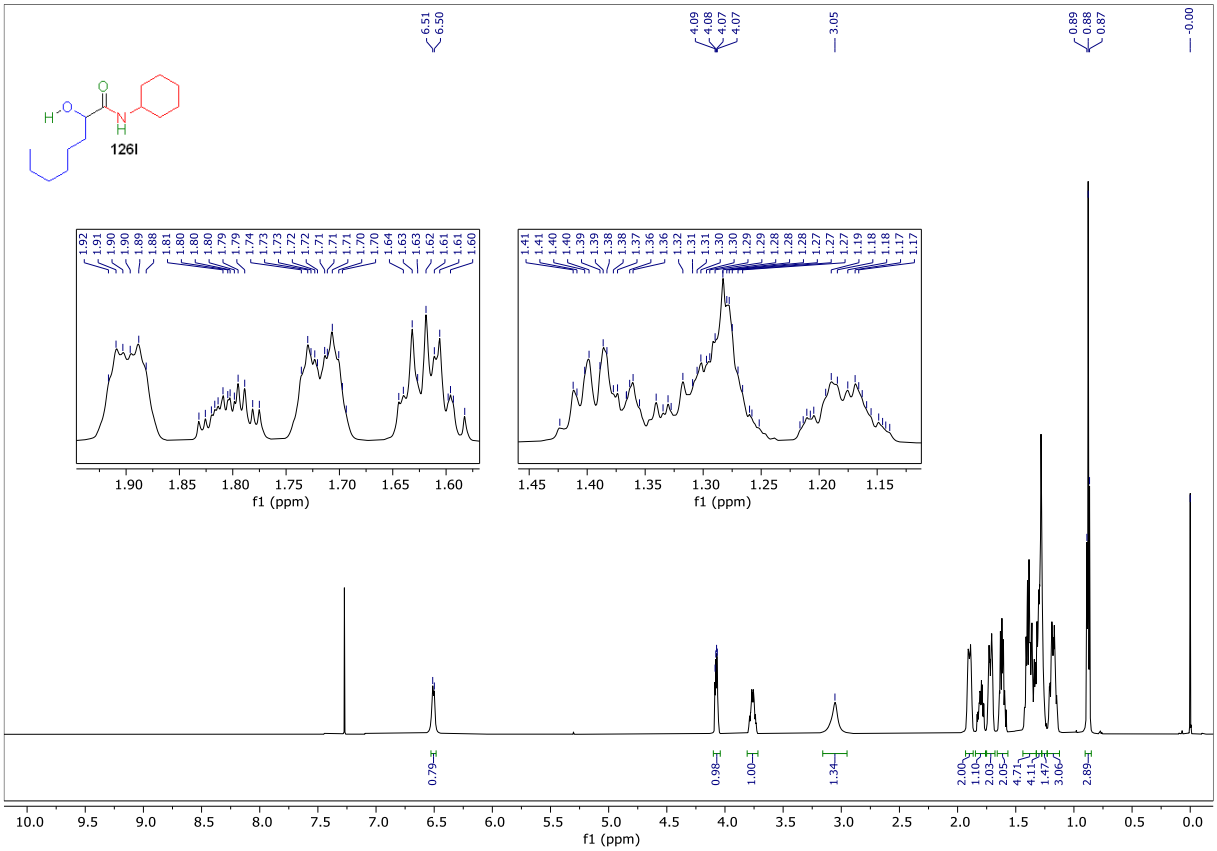
A2 135. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126k**.



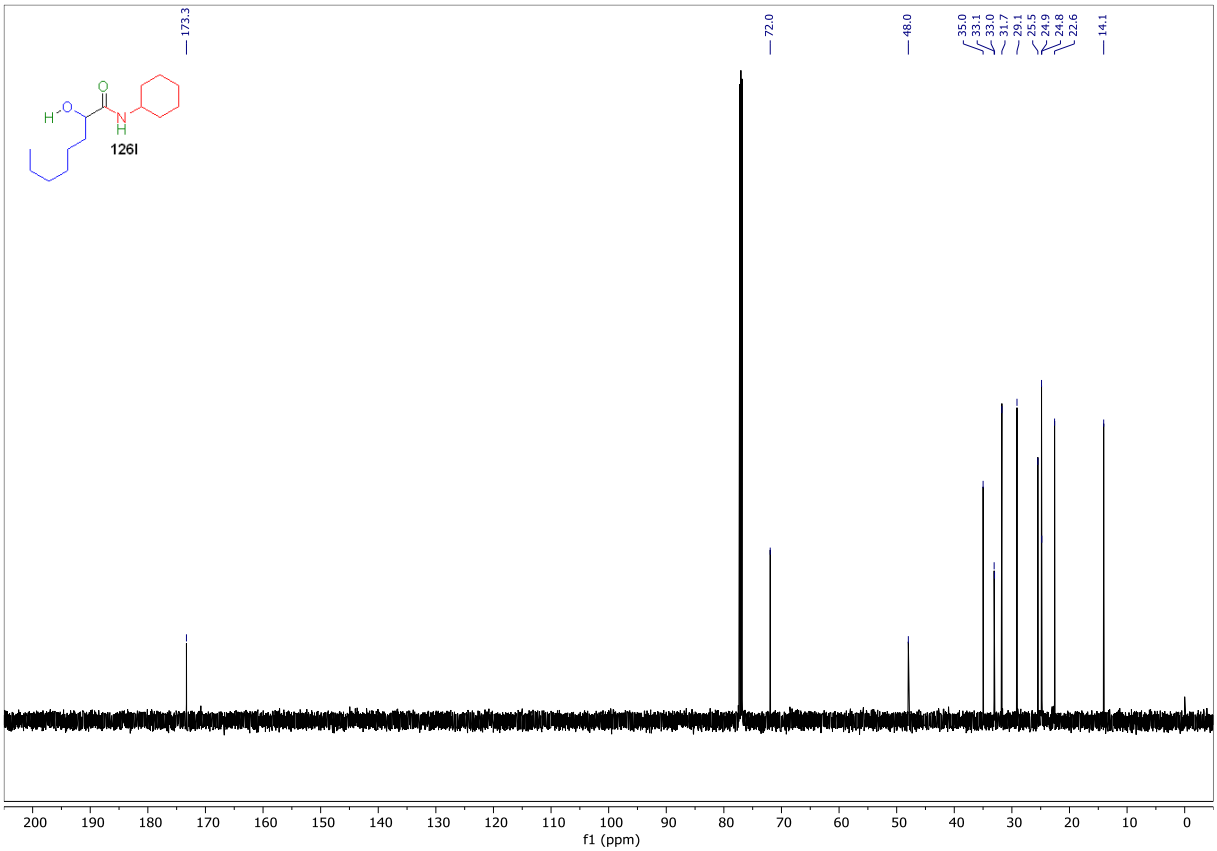
A2 136 EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126k** e MS^2 $[M+H]^+$.



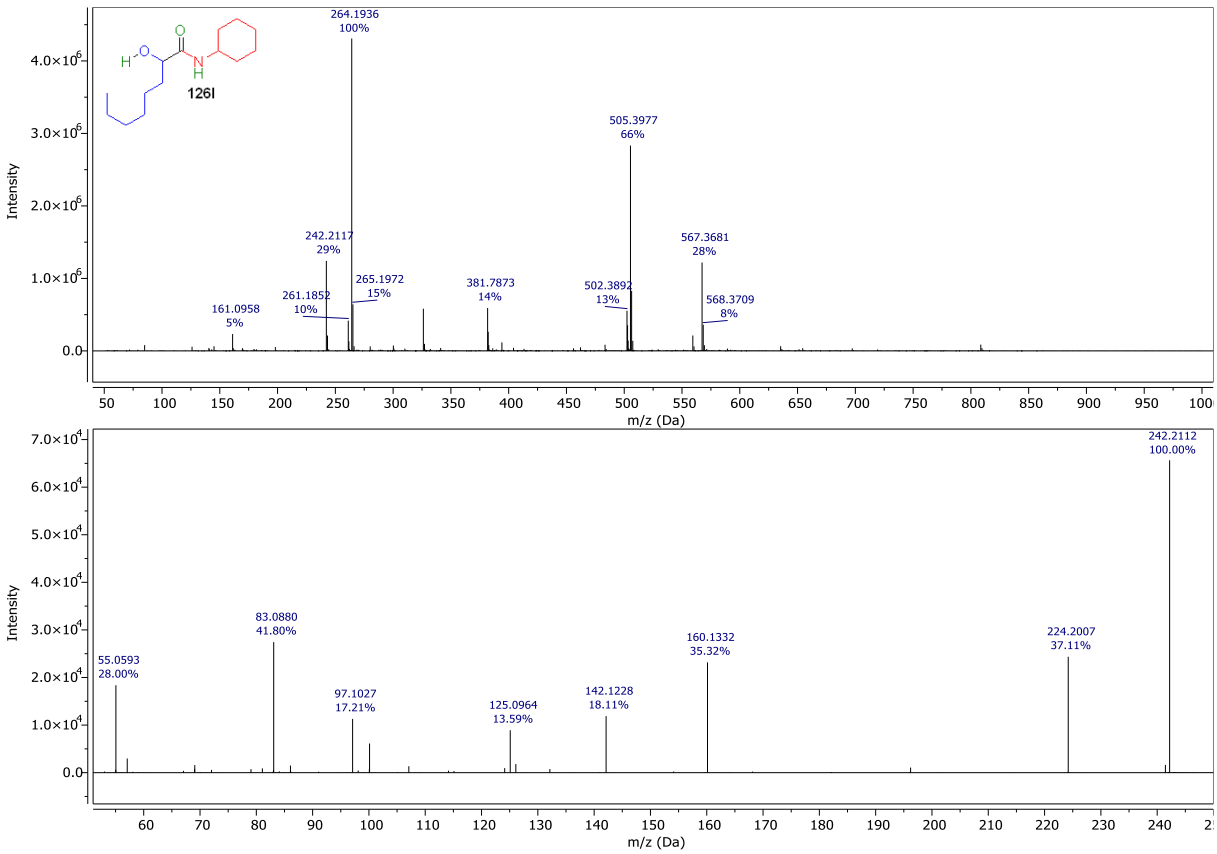
A2 137. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126l**.



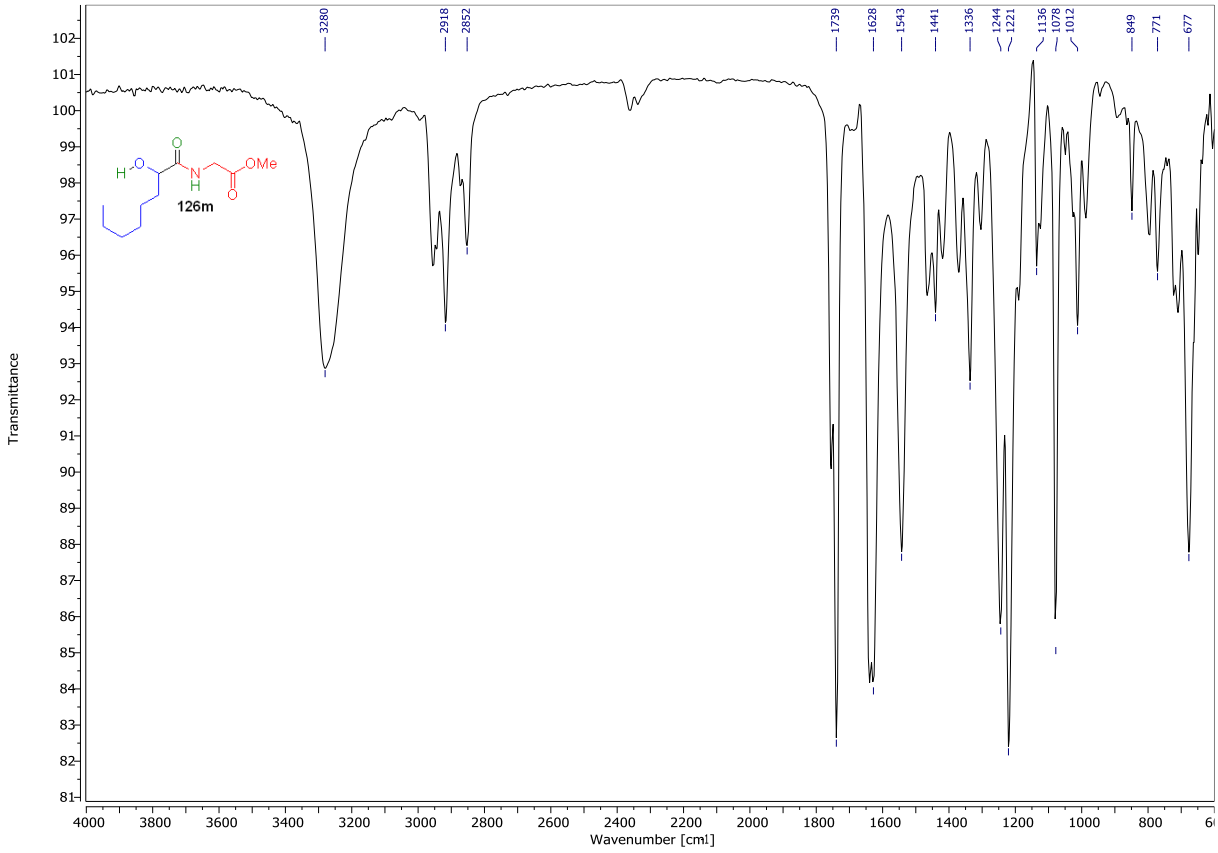
A2 138. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126l**.



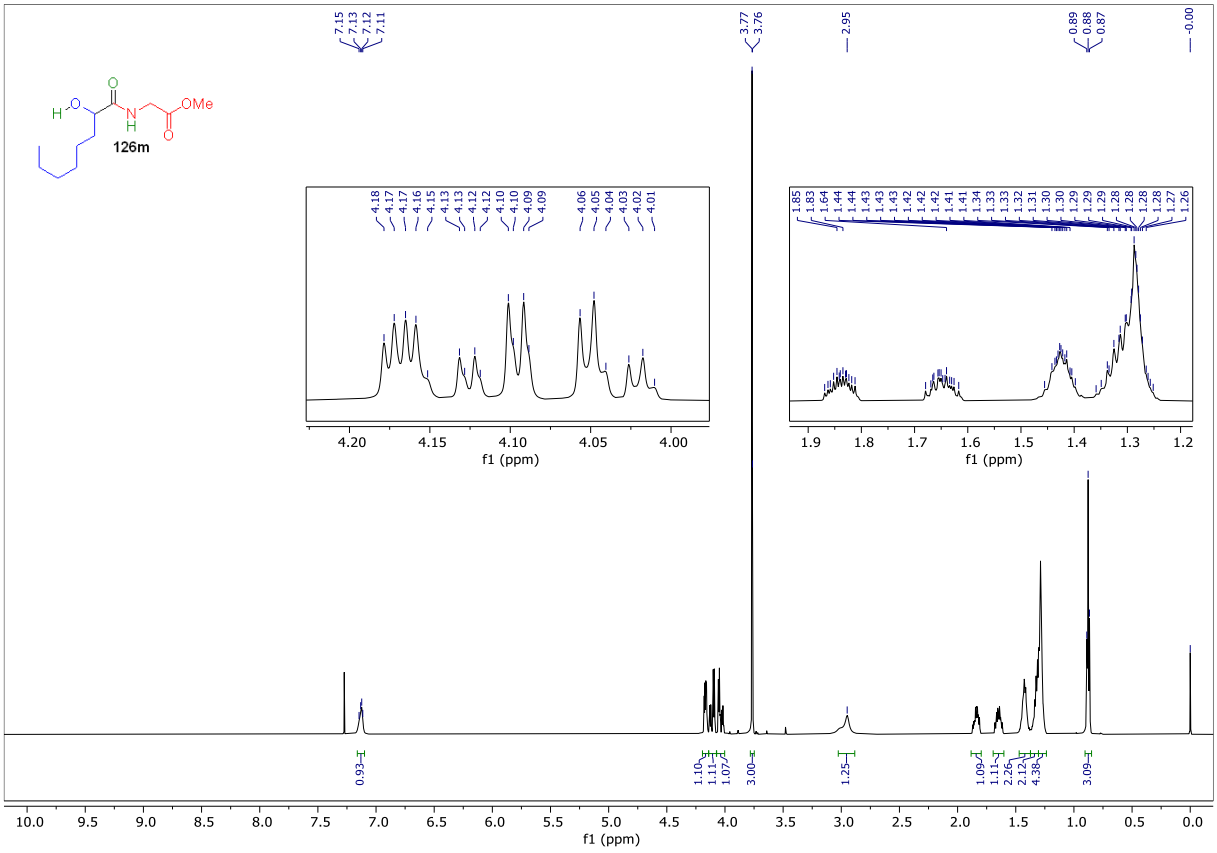
A2 139. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126l**.



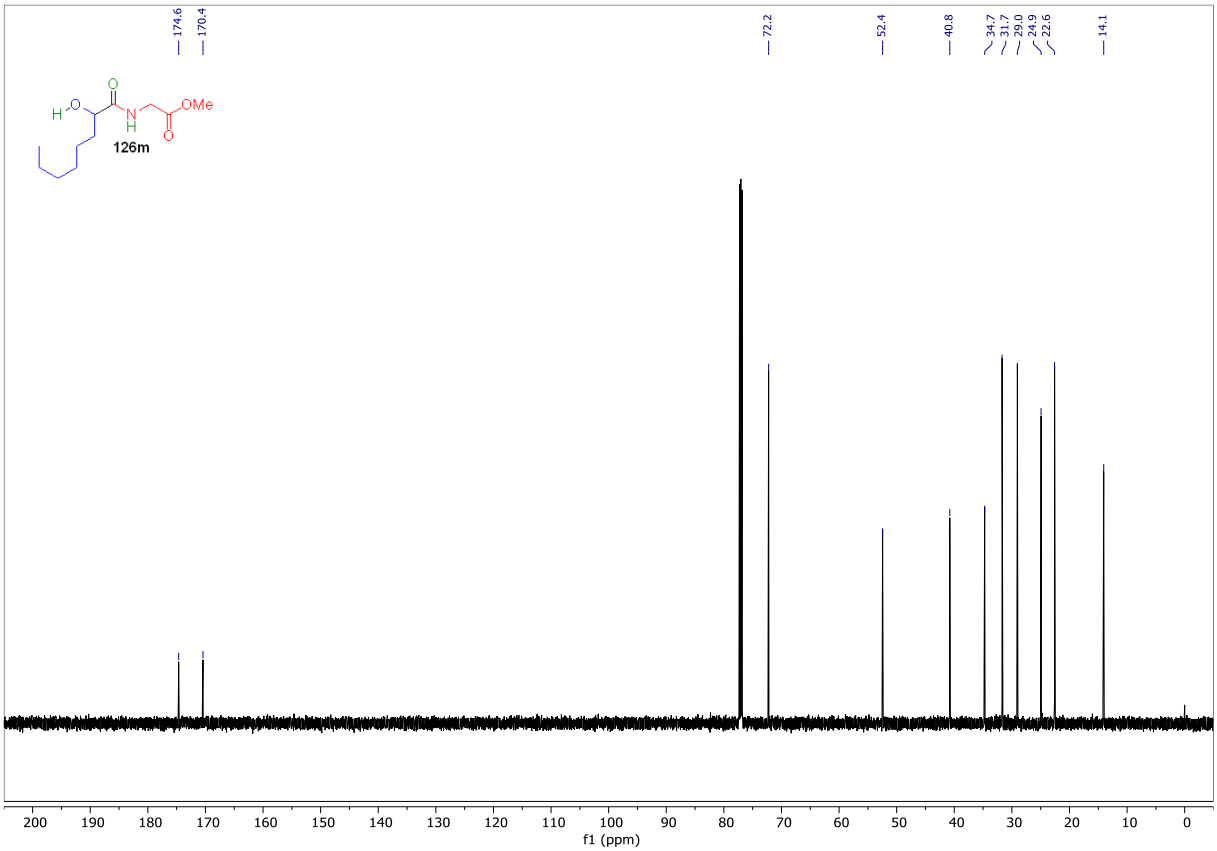
A2 140. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126l** e MS^2 $[M+H]^+$.



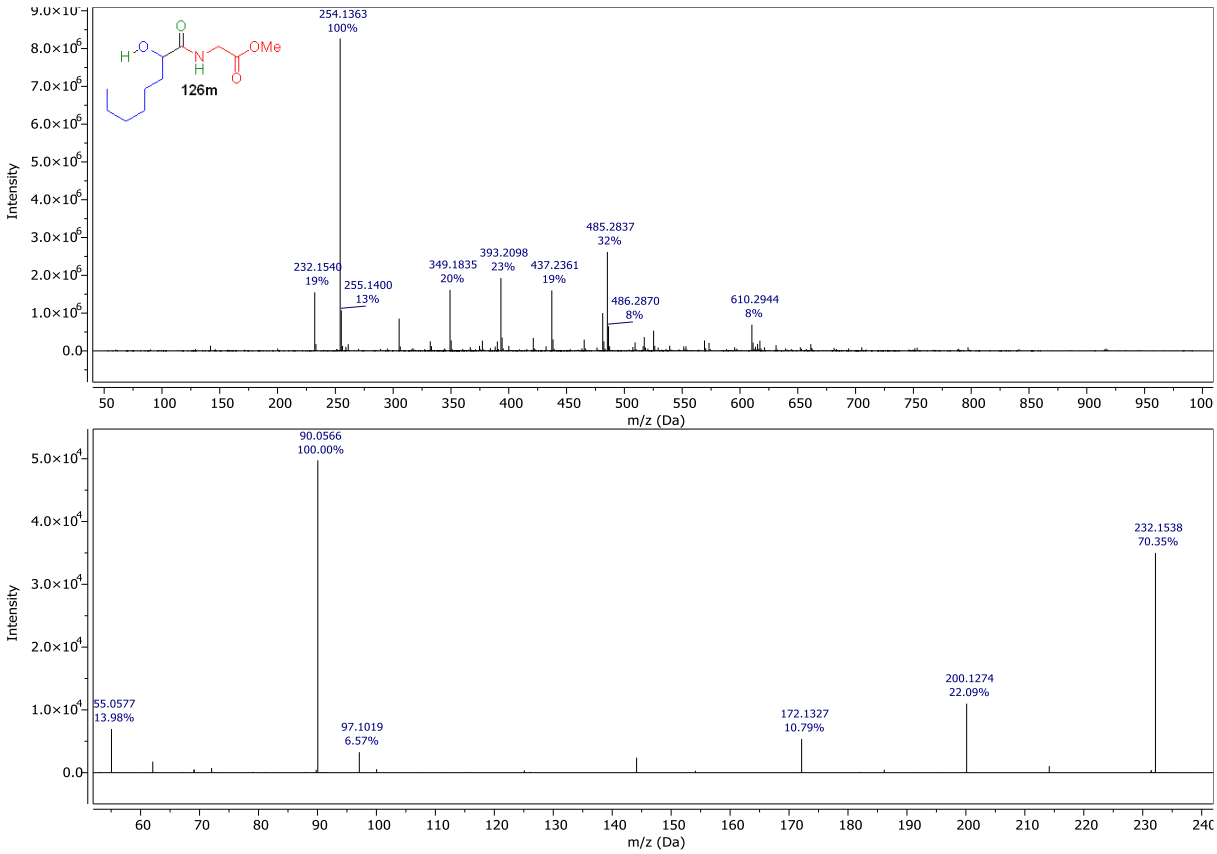
A2 141. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126m**.



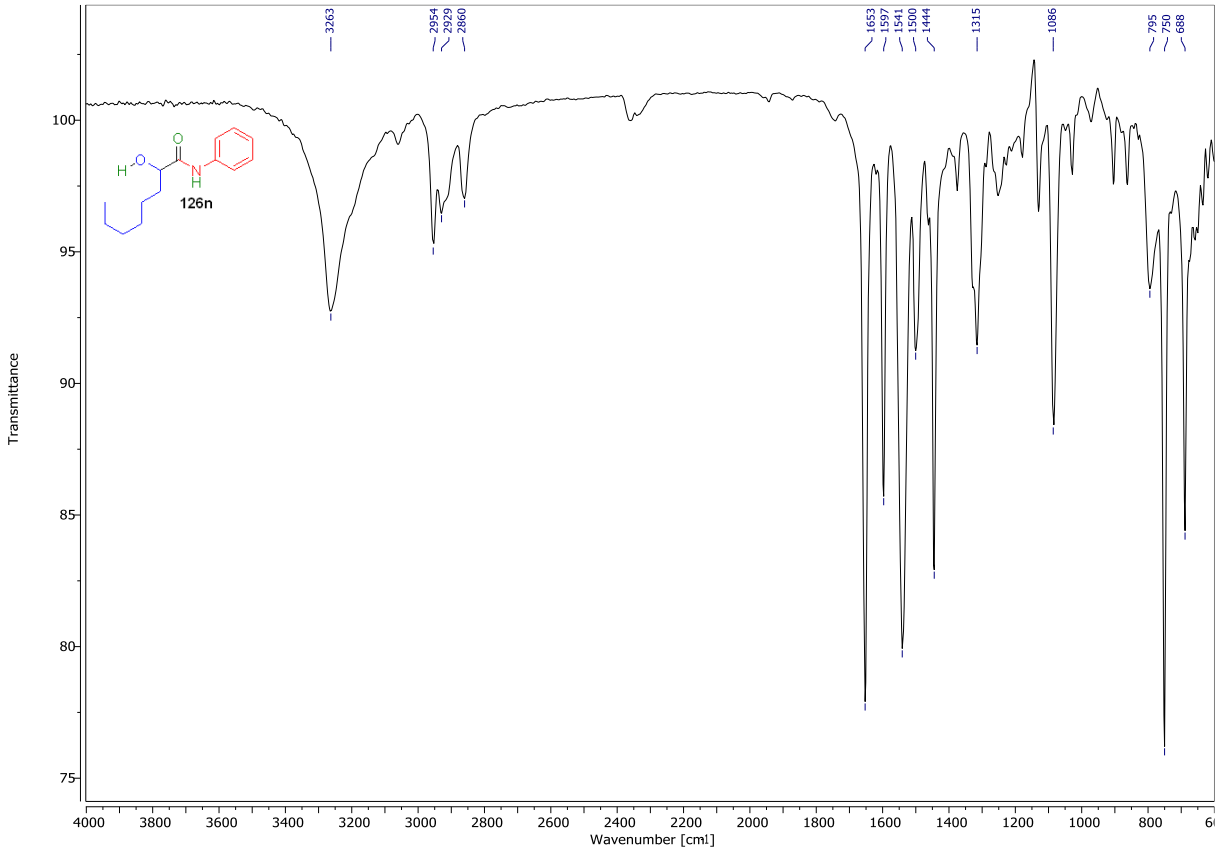
A2 142. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126m**.



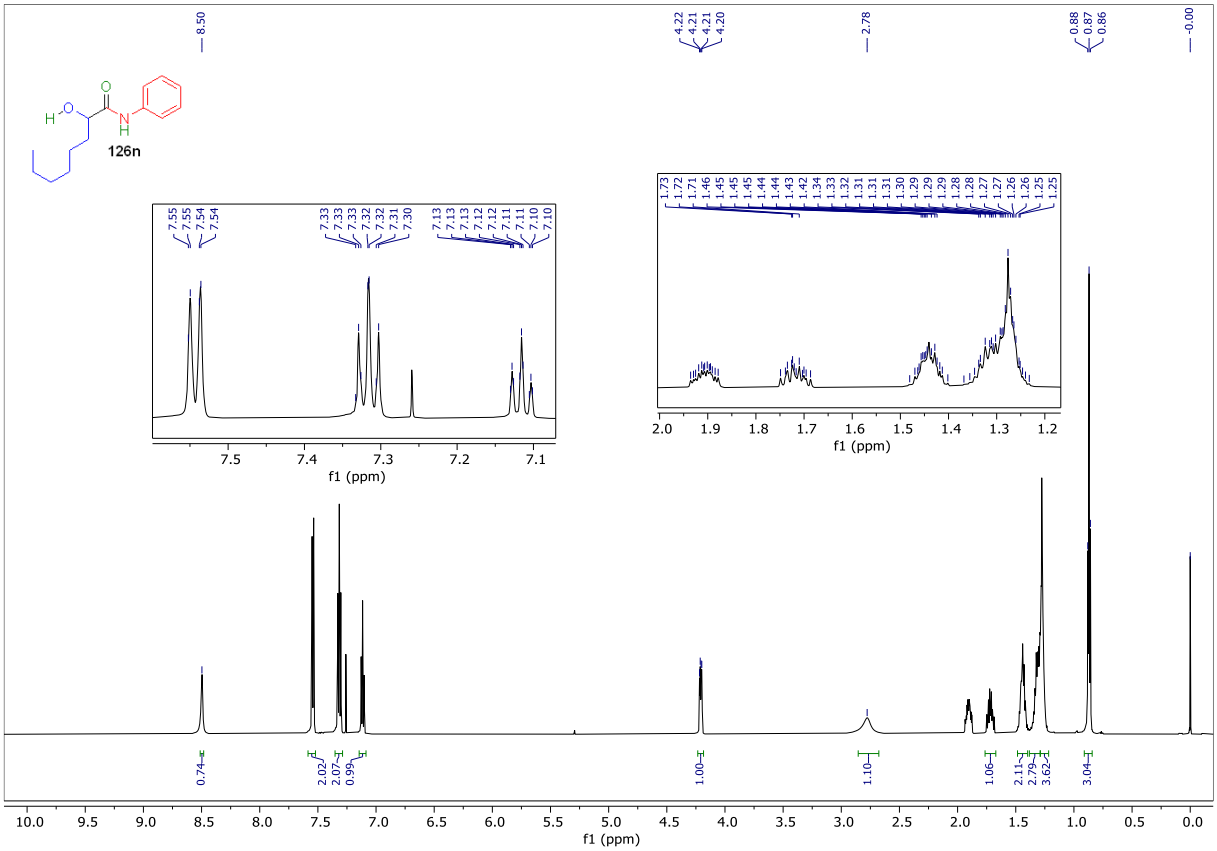
A2 143. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126m**.



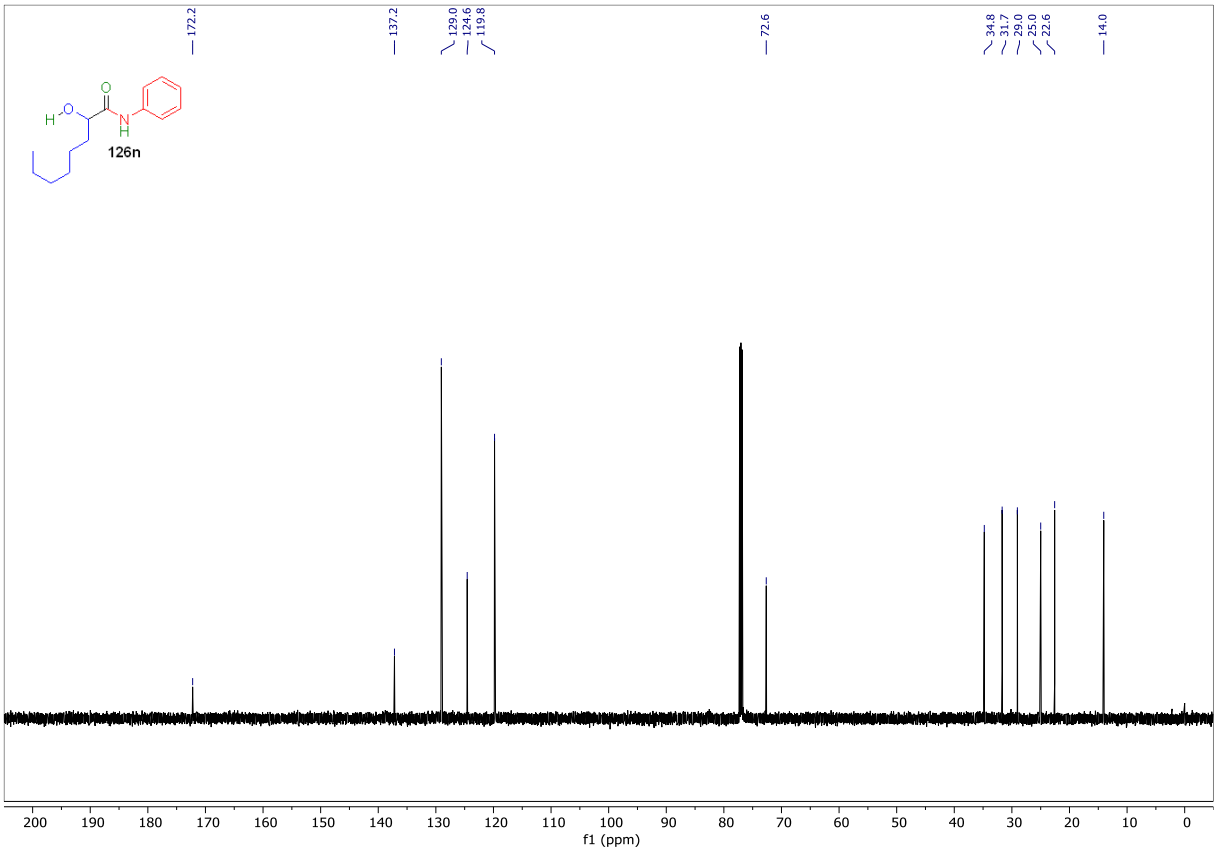
A2 144. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126m** e MS^2 $[M+H]^+$.



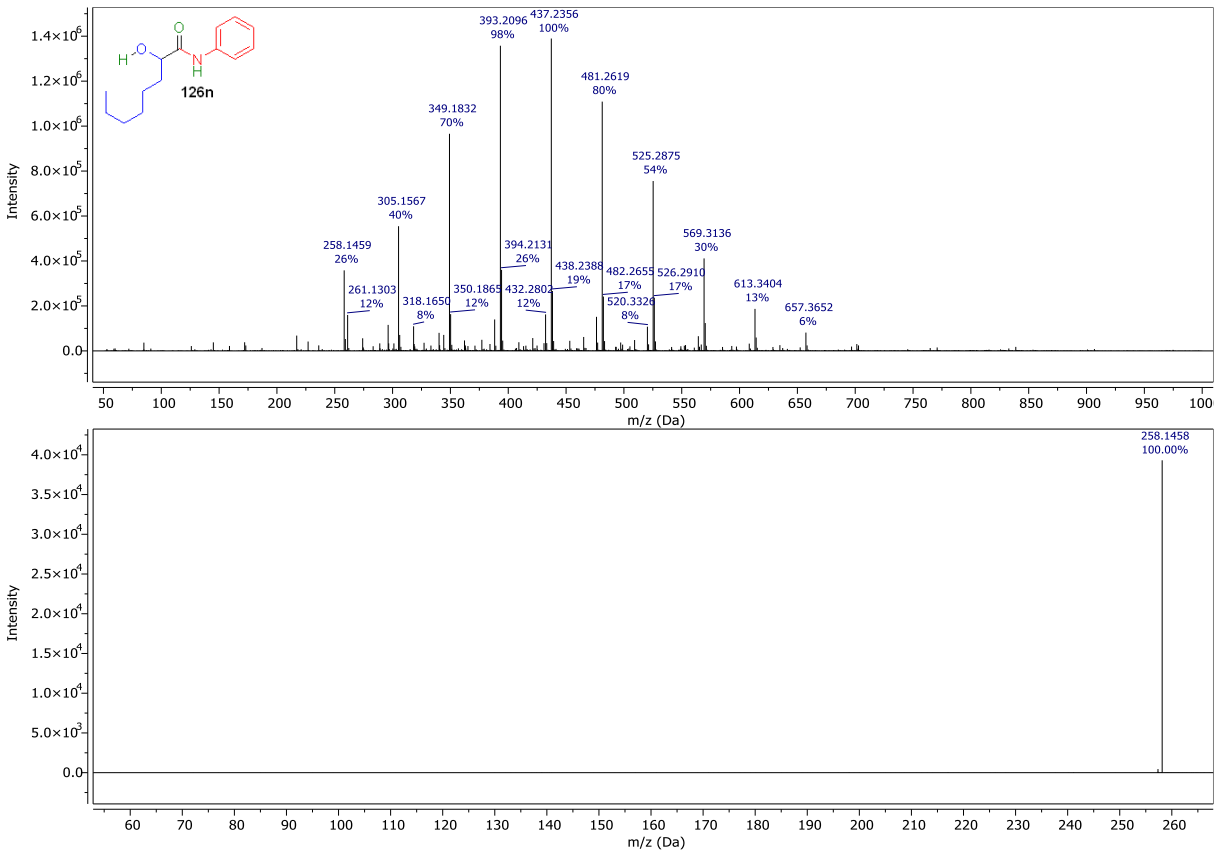
A2 145. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126n**.



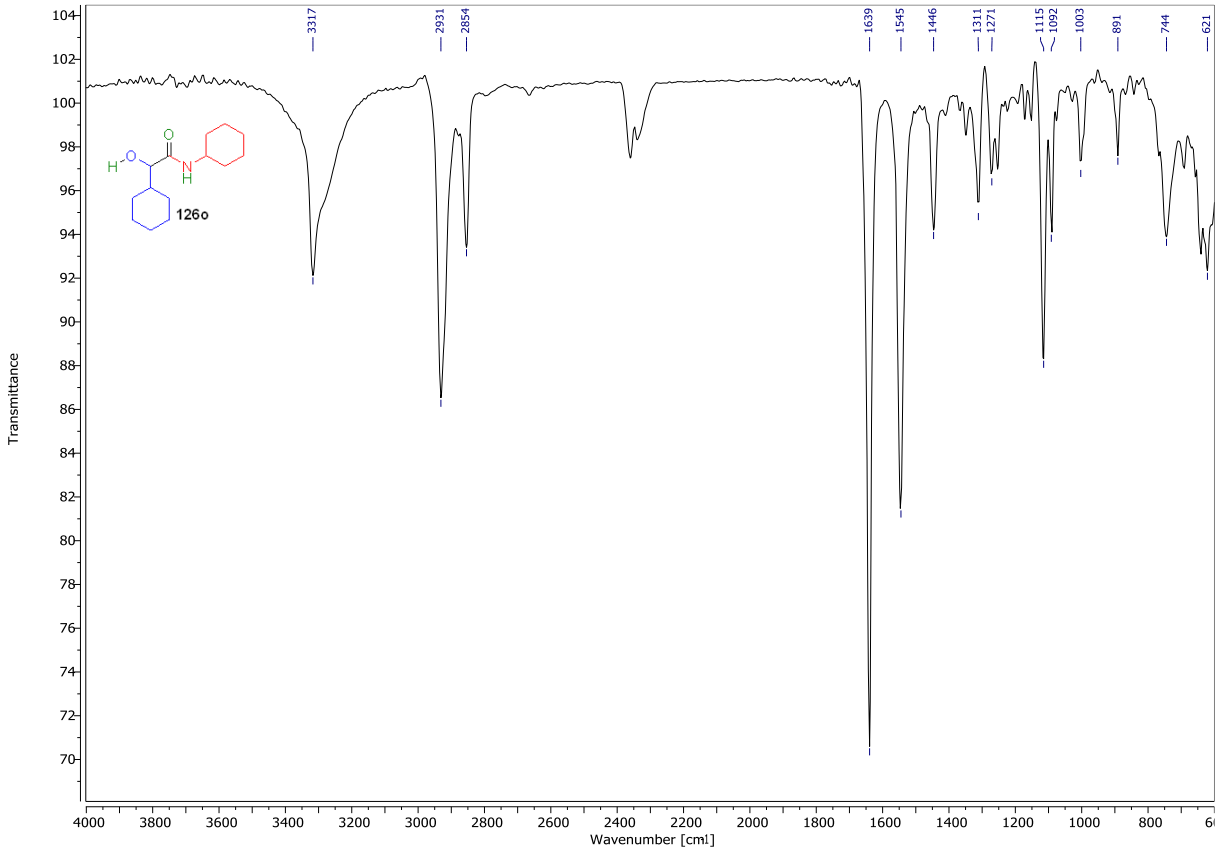
A2 146. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126n**.



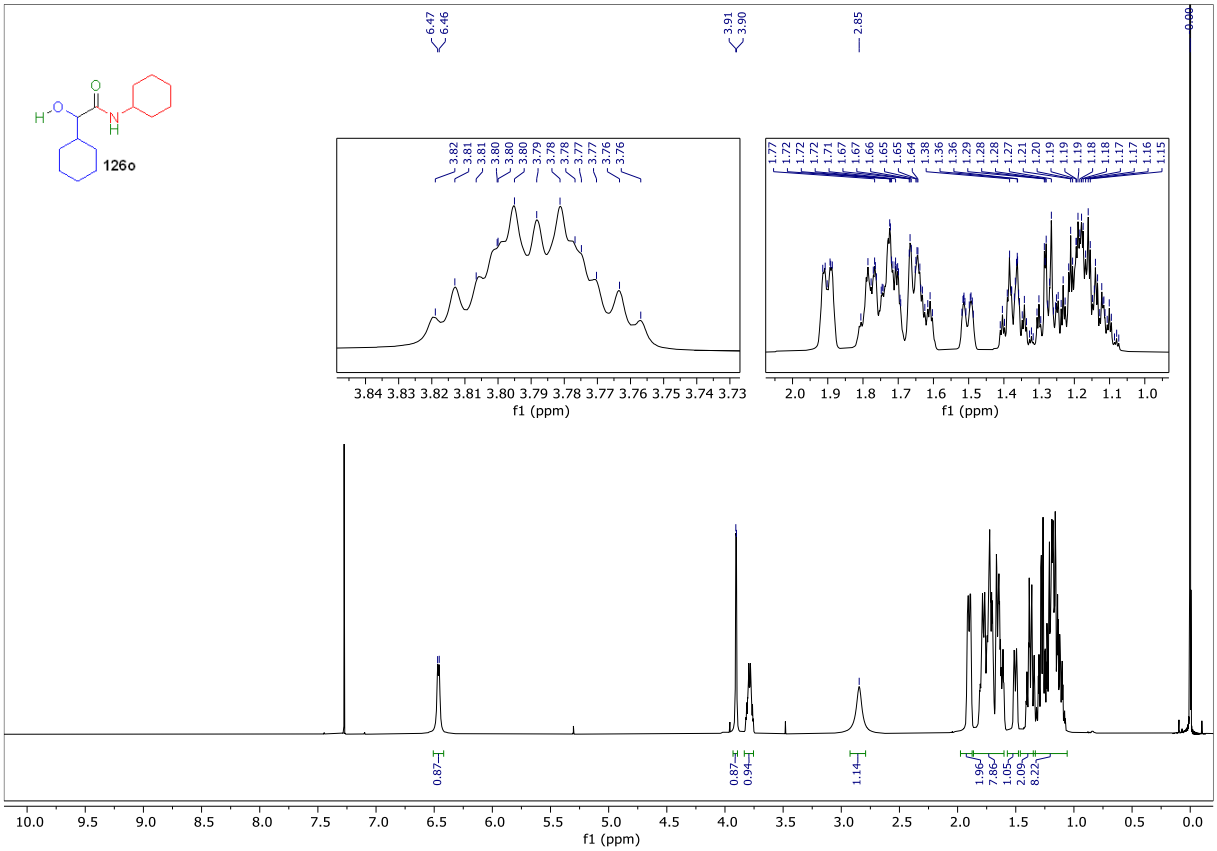
A2 147. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126n**.



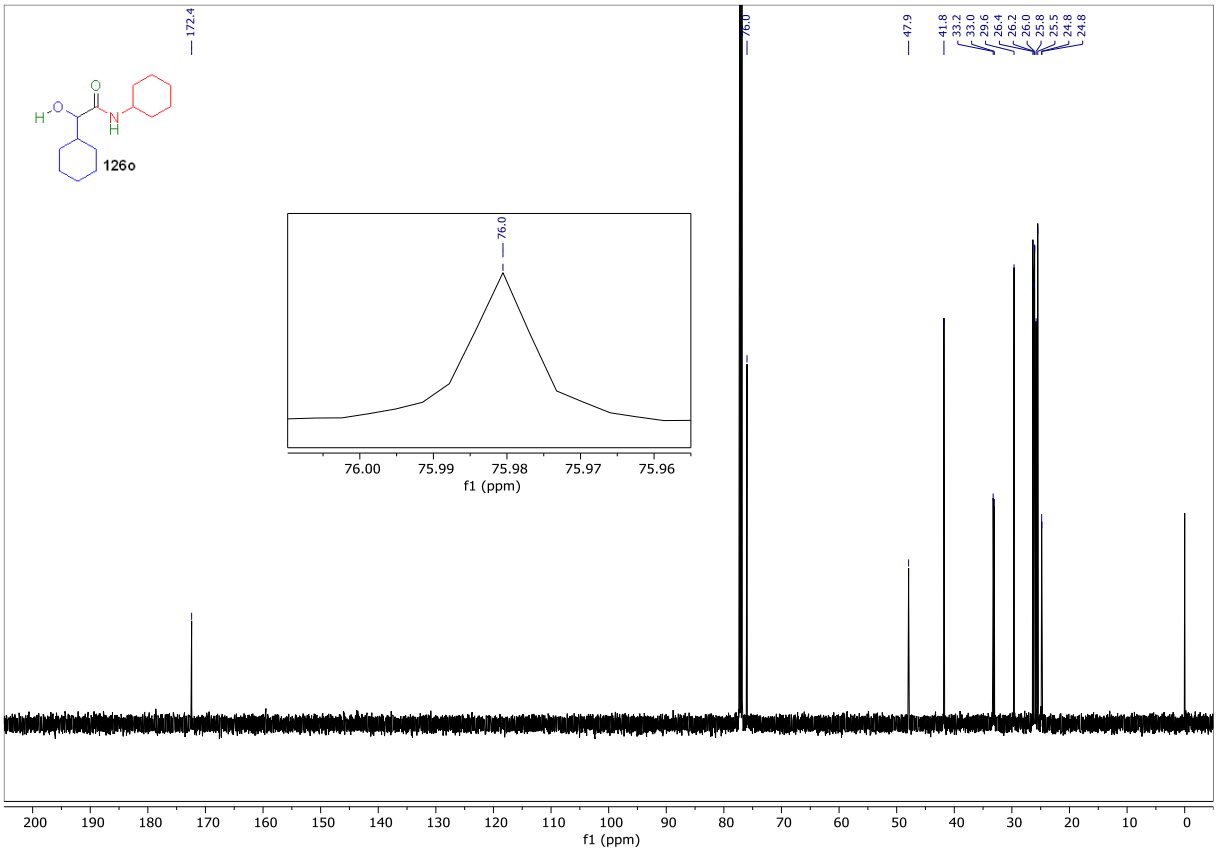
A2 148. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126n** e MS^2 $[M+Na]^+$.



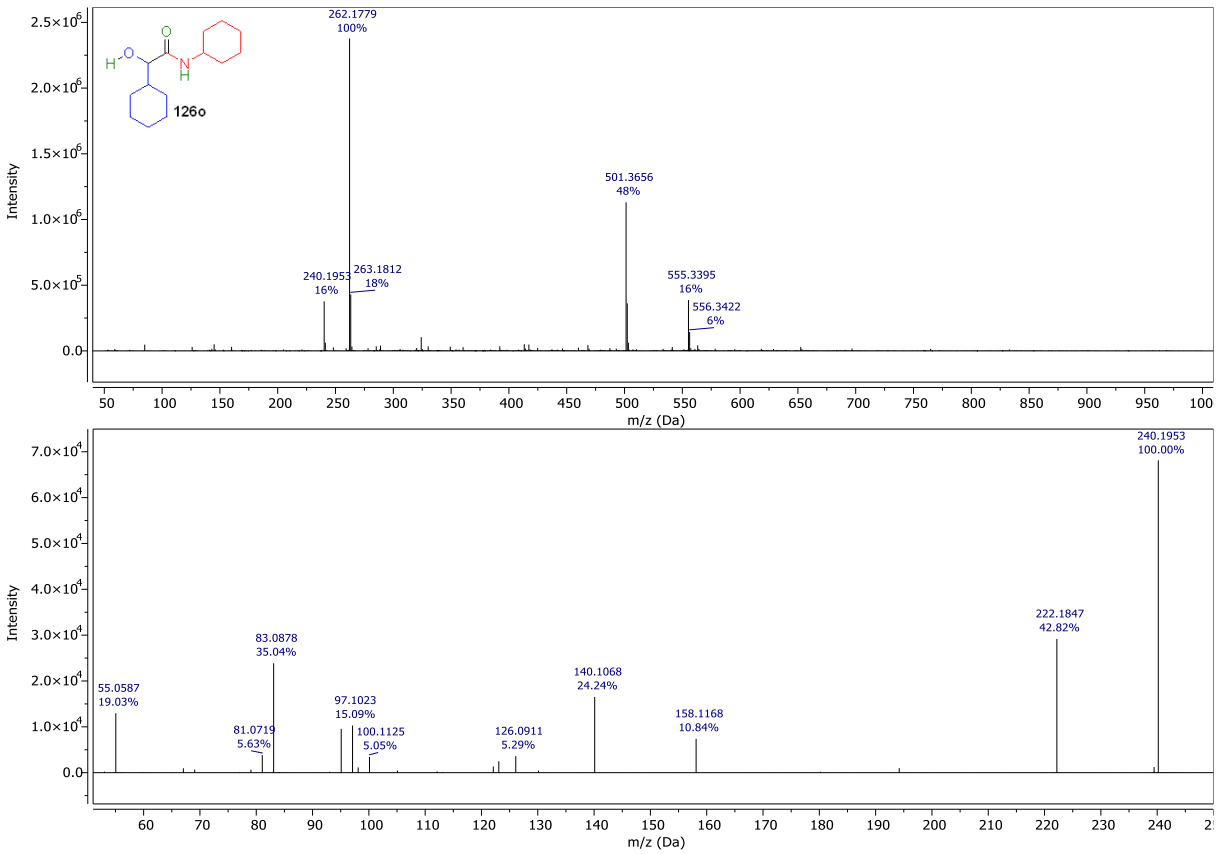
A2 149. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126o**.



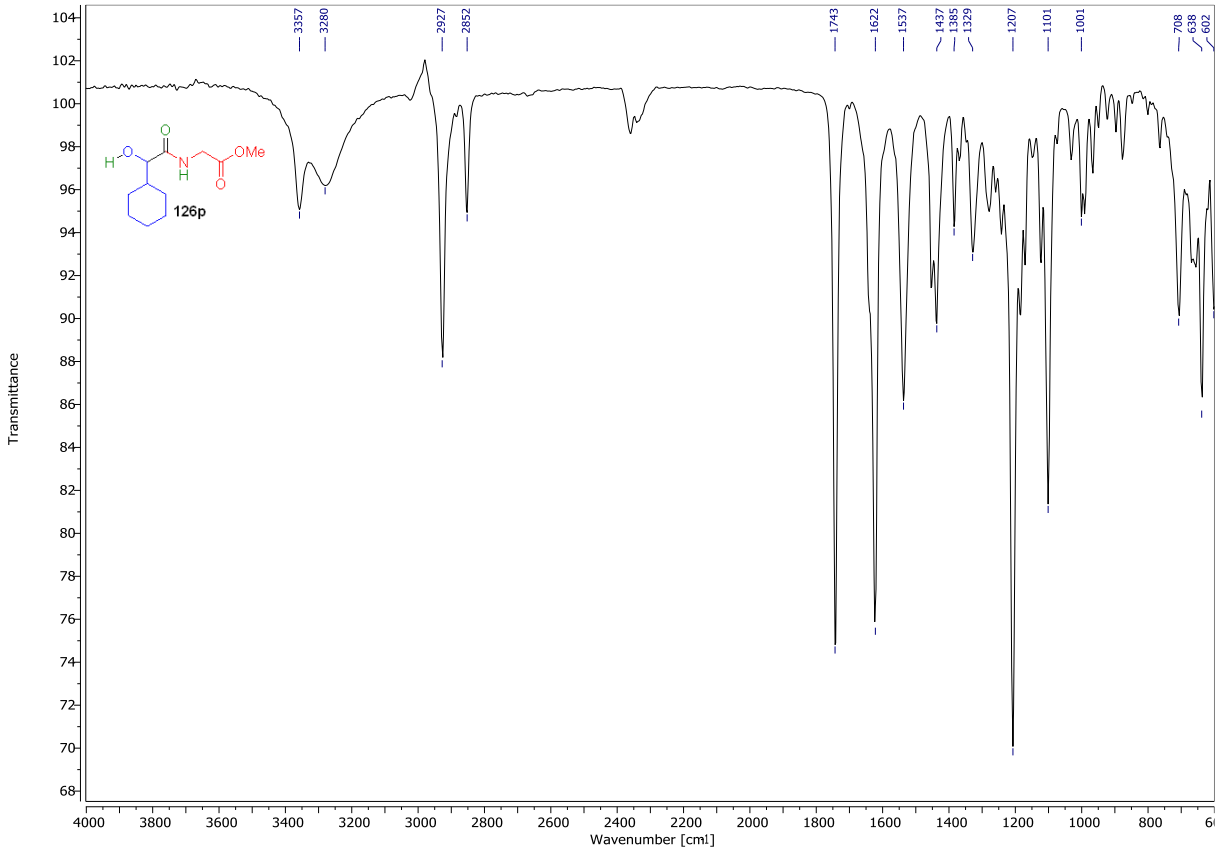
A2 150. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126o**.



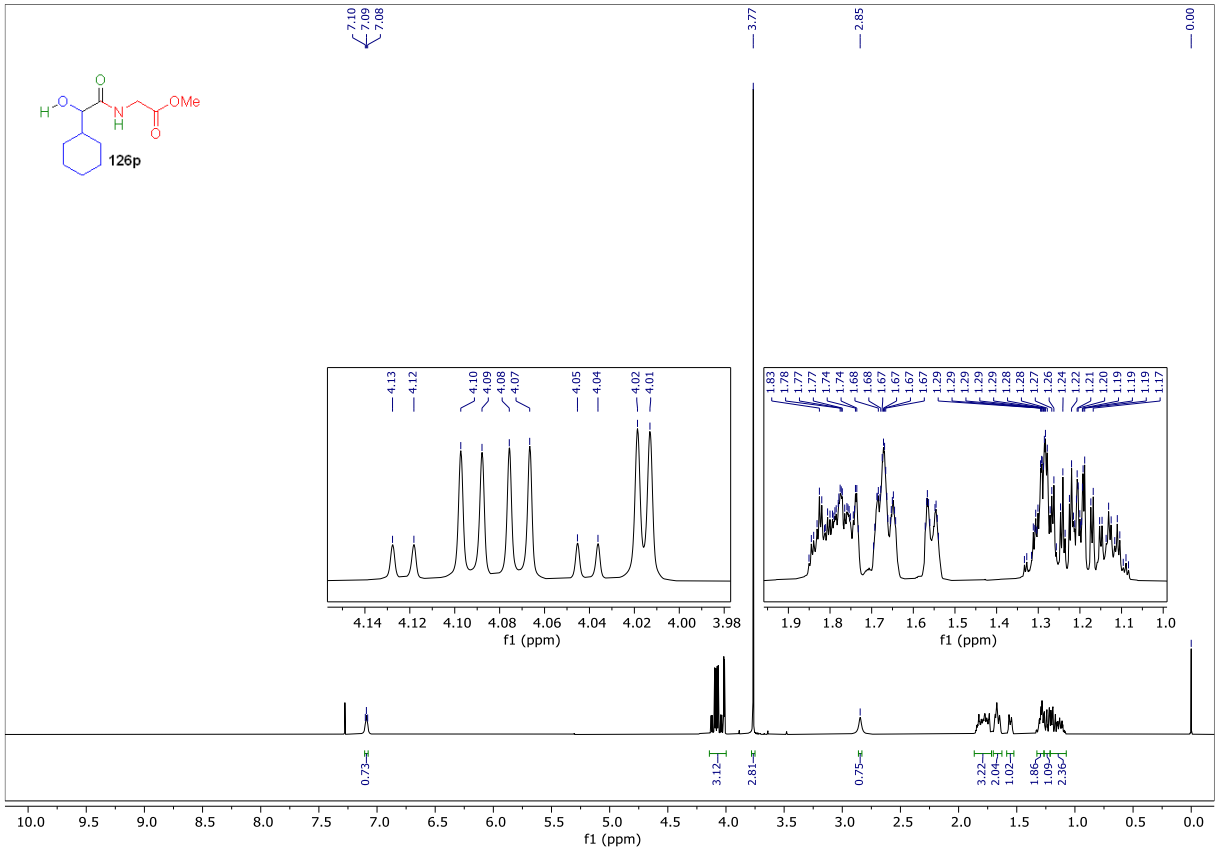
A2 151. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126o**.



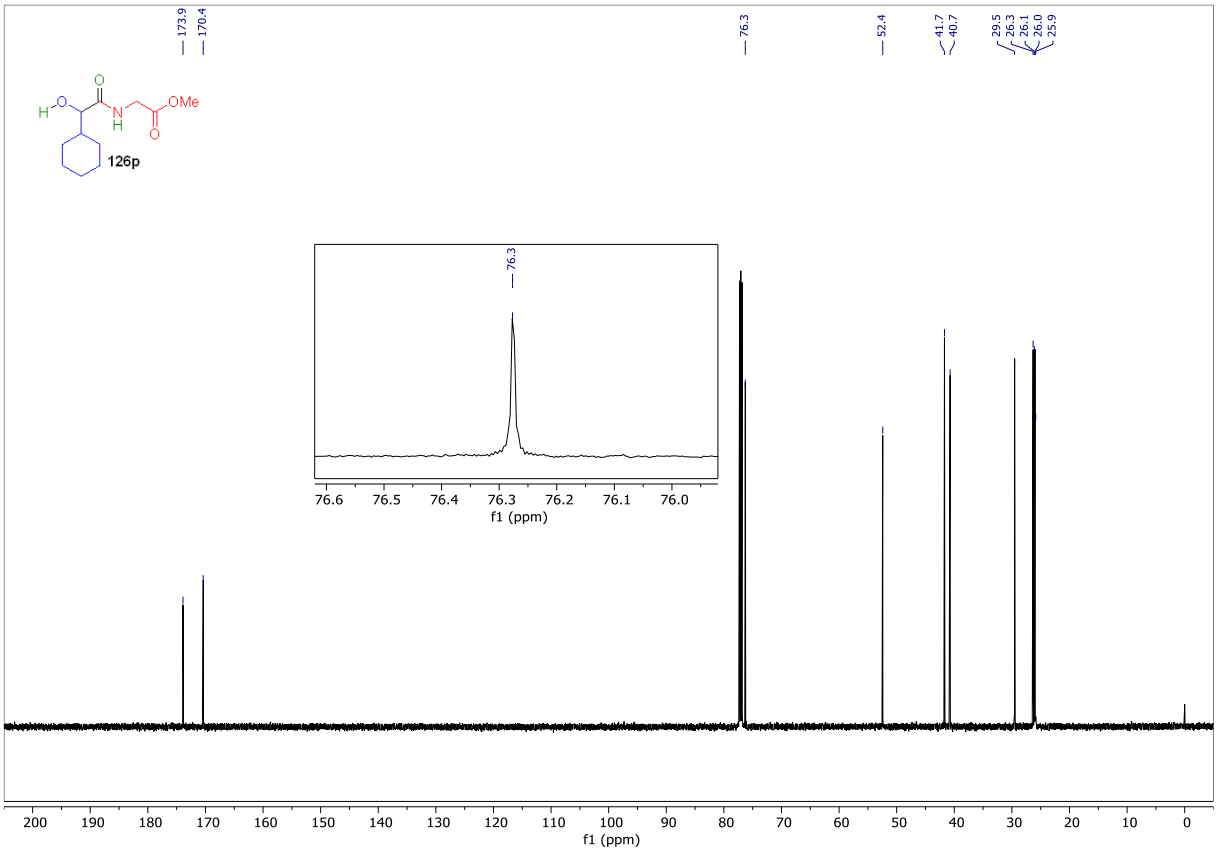
A2 152. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126o** e MS^2 $[M+H]^+$.



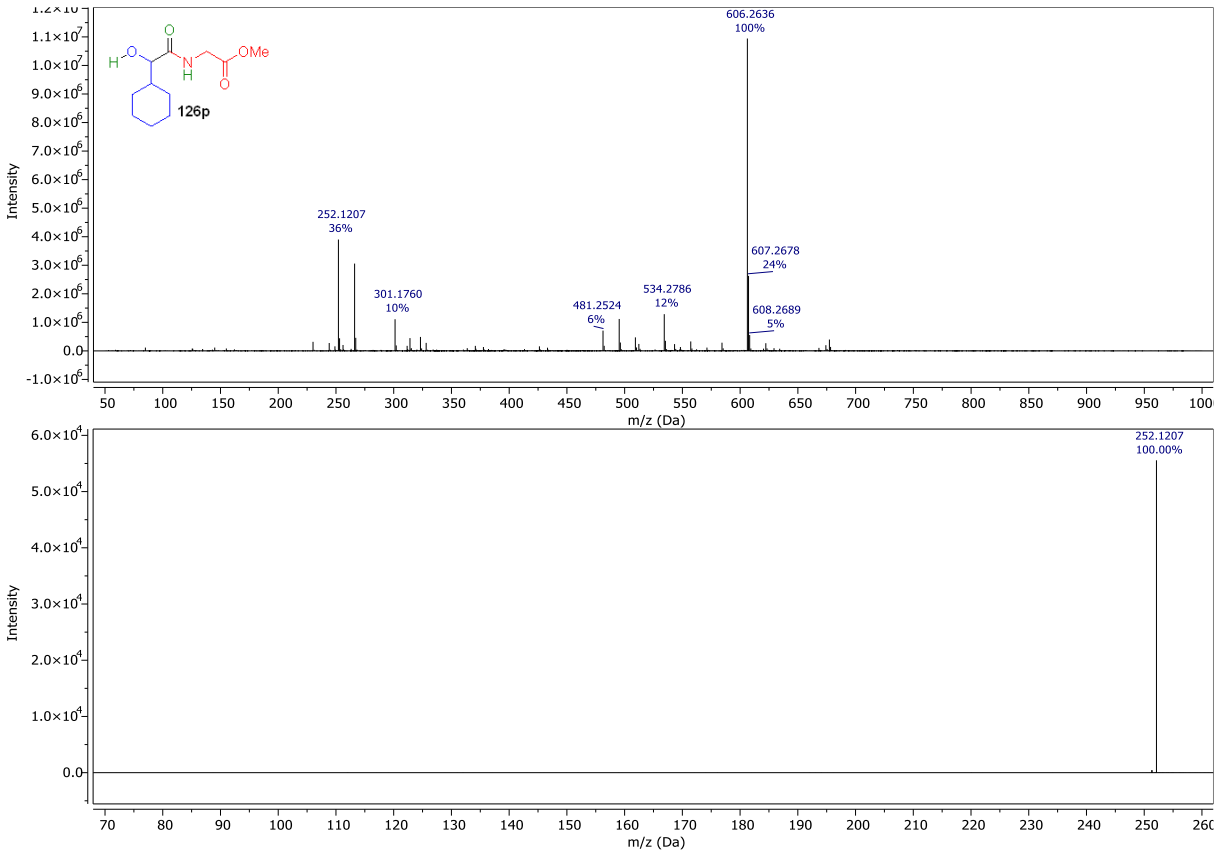
A2 153. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126p**.



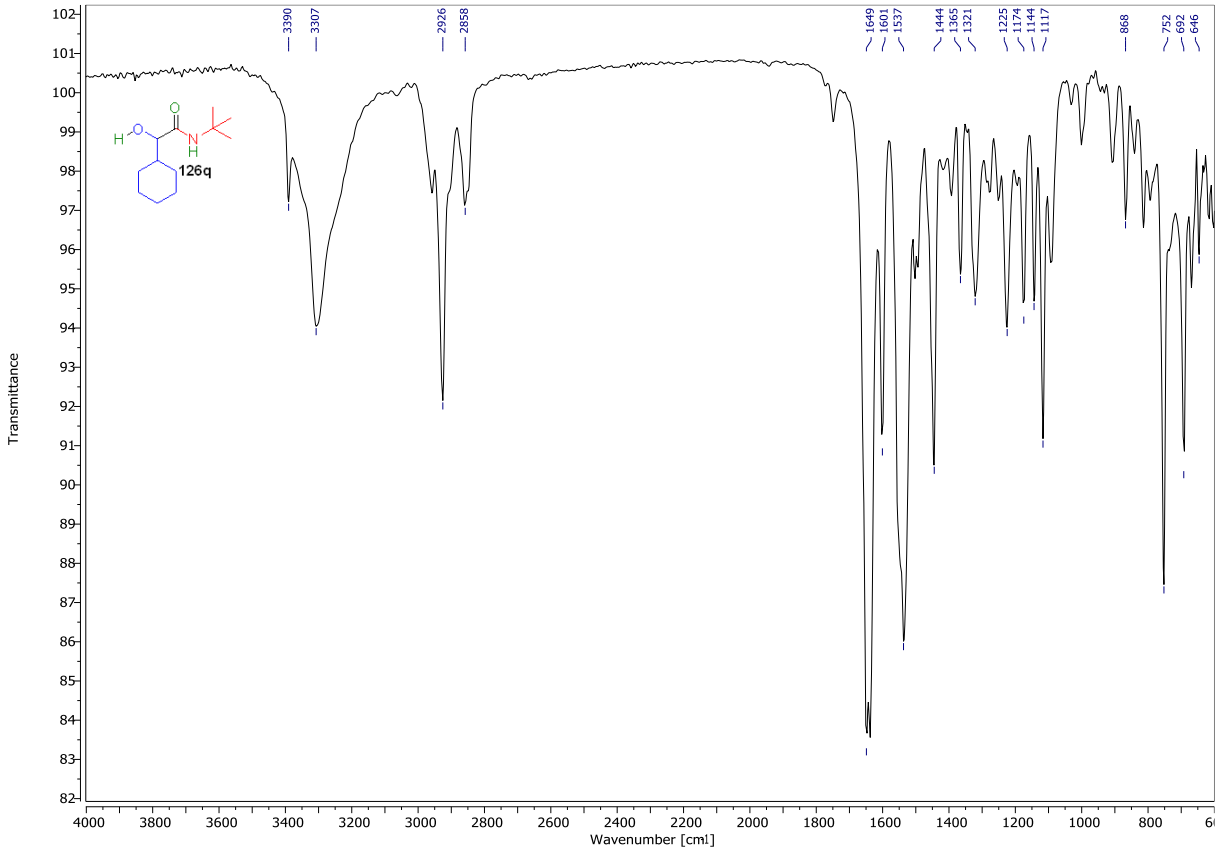
A2 154. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126p**.



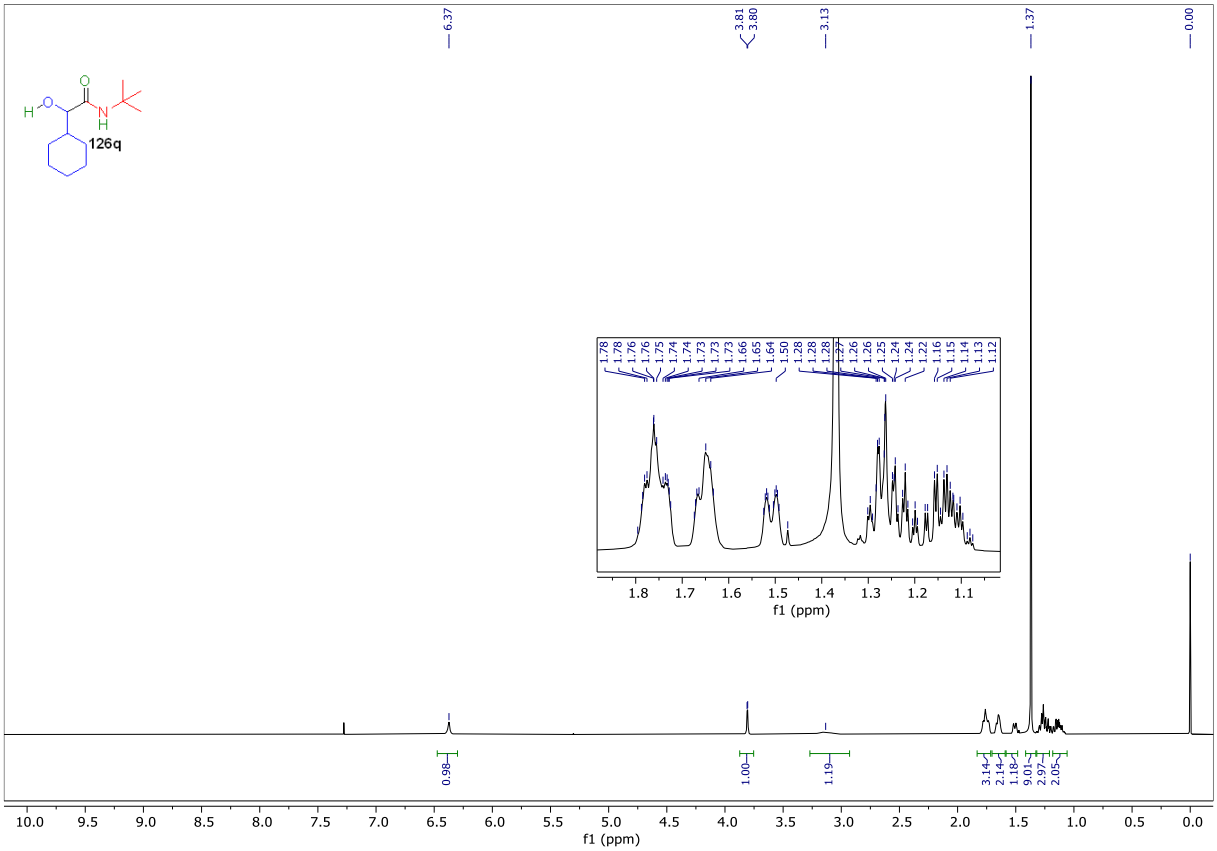
A2 155. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126p**.



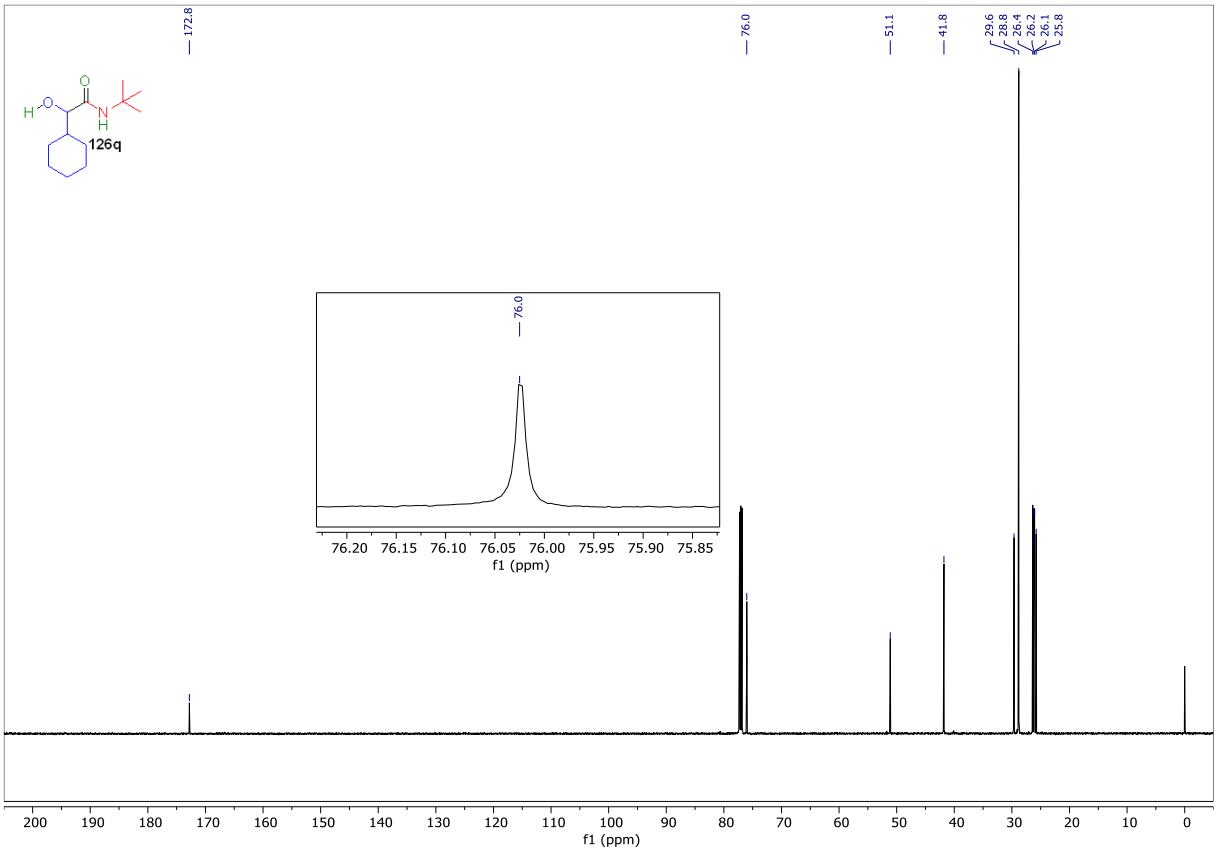
A2 156. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126p** e MS^2 $[M+Na]^+$.



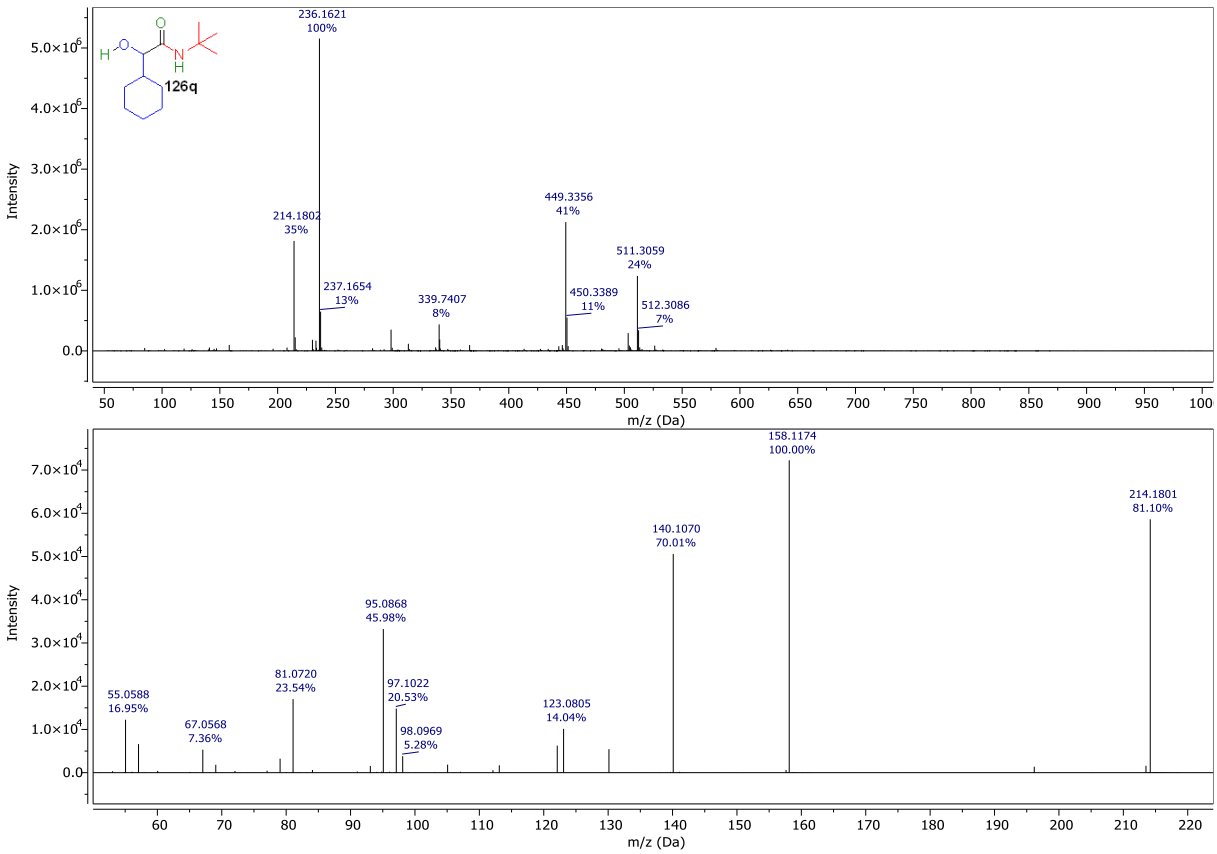
A2 157. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126q**.



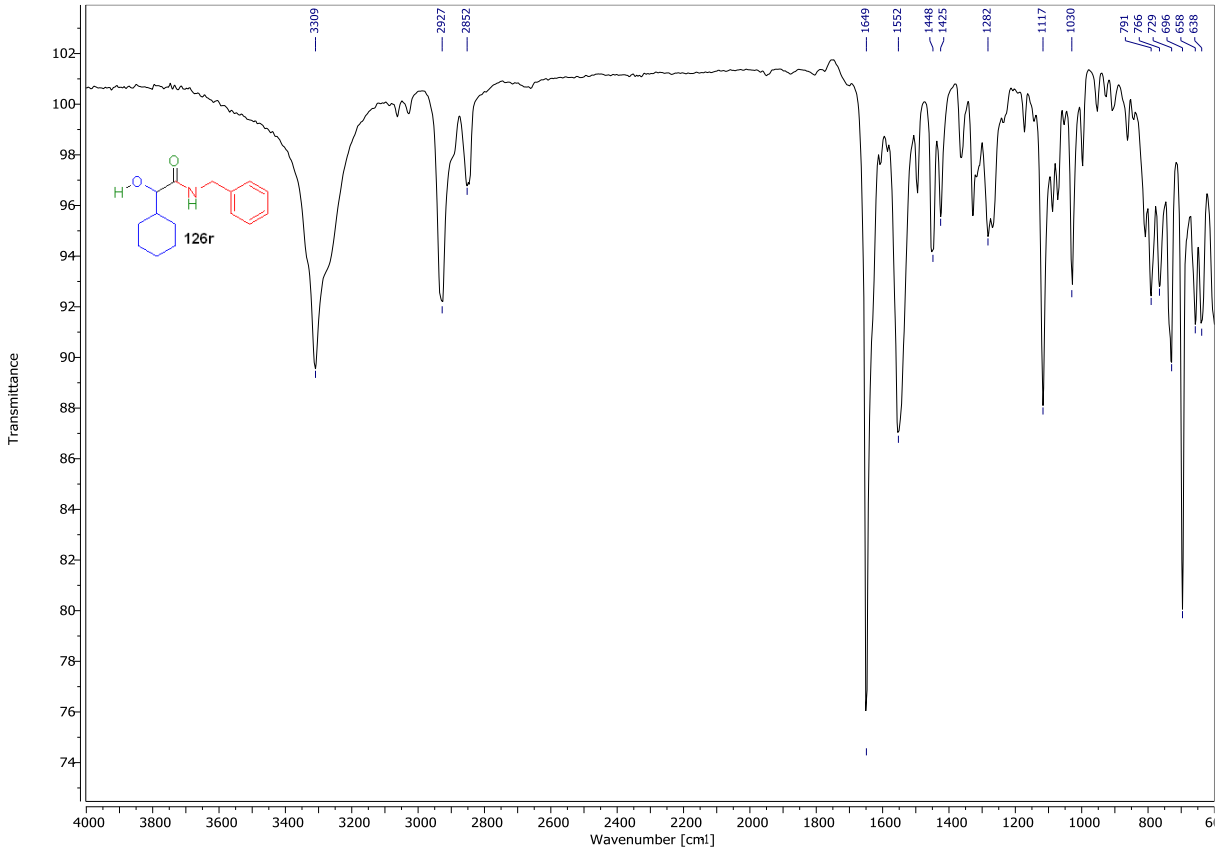
A2 158. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126q**.



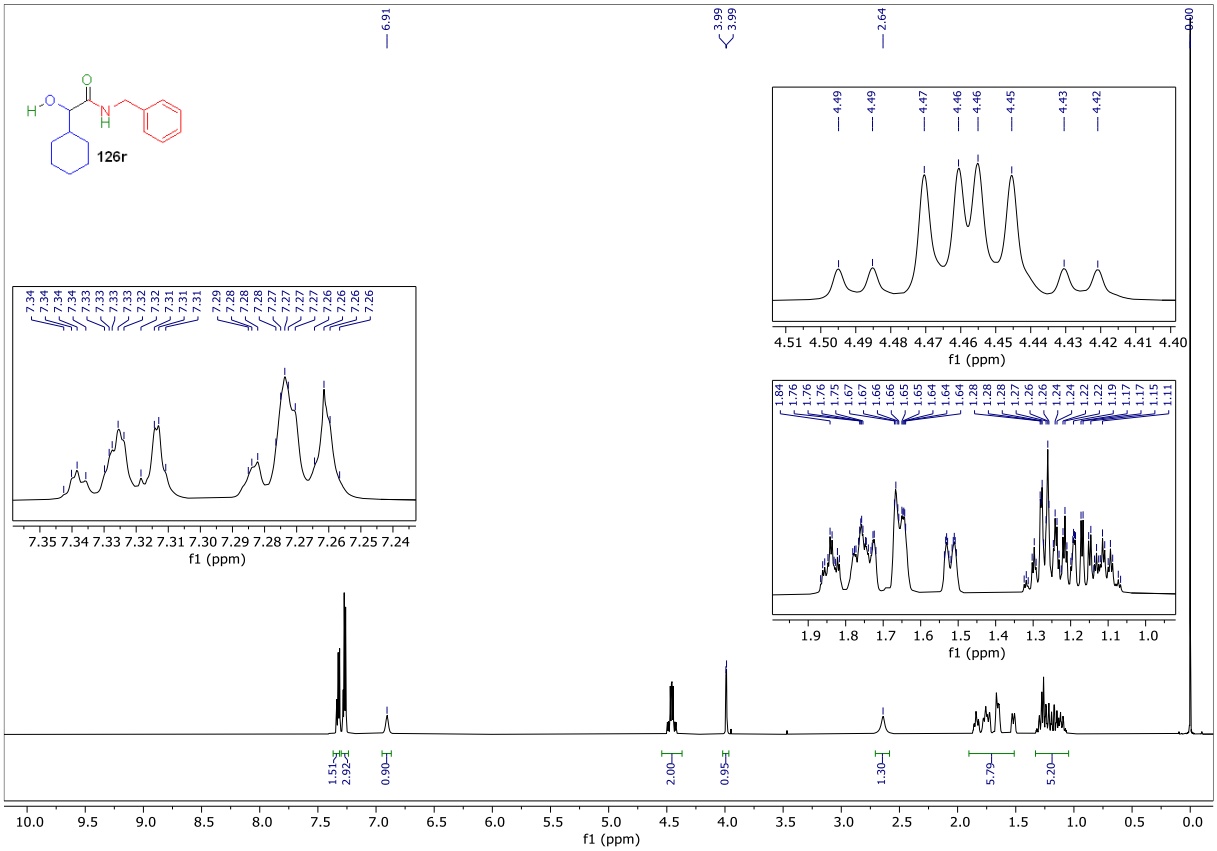
A2 159. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126q**.



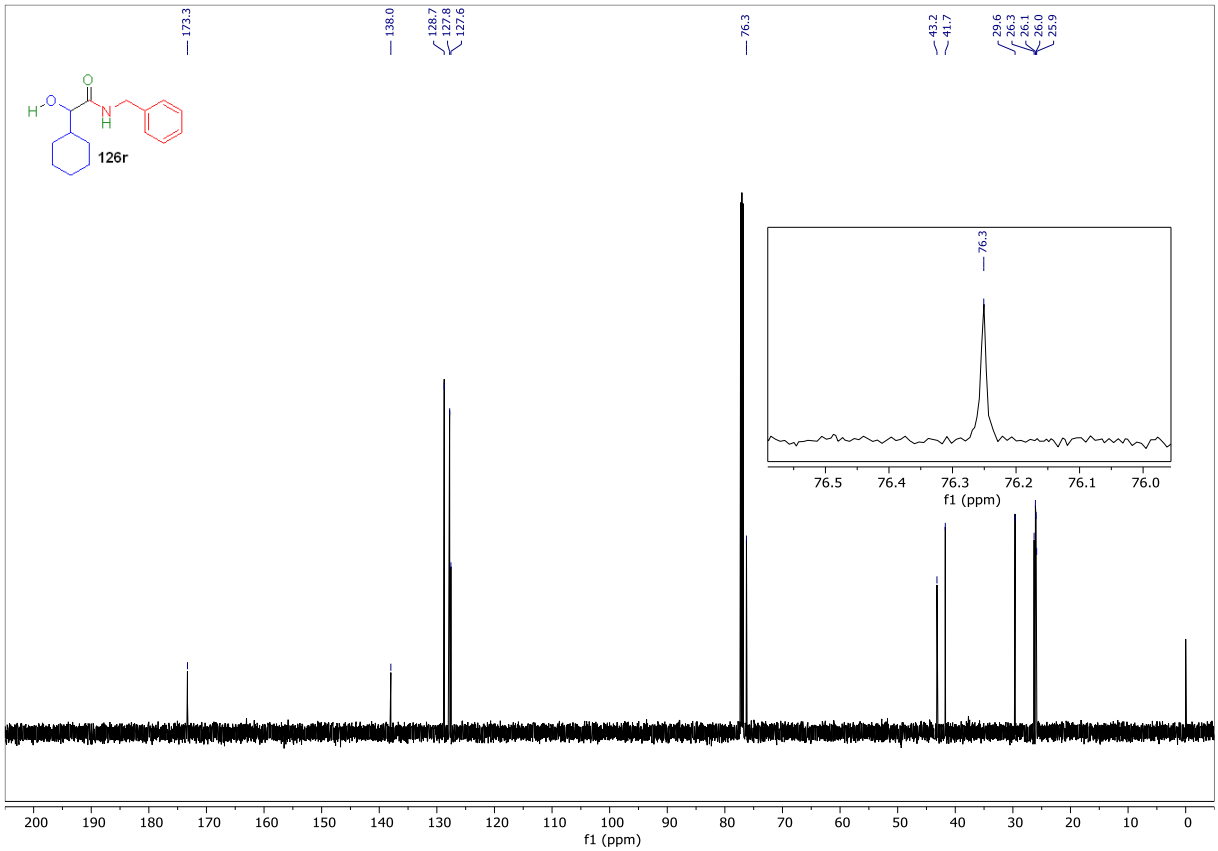
A2 160. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126q** e MS^2 $[M+H]^+$.



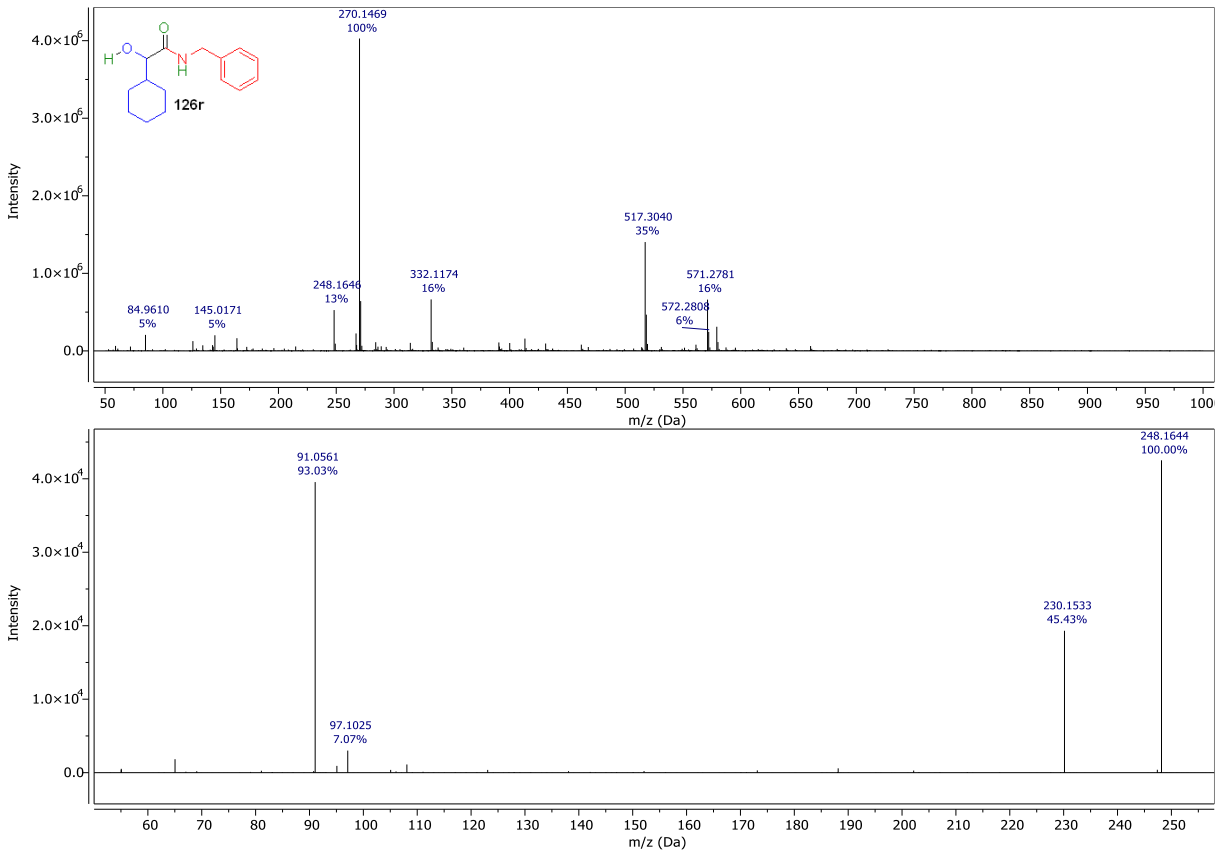
A2 161. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126r**.



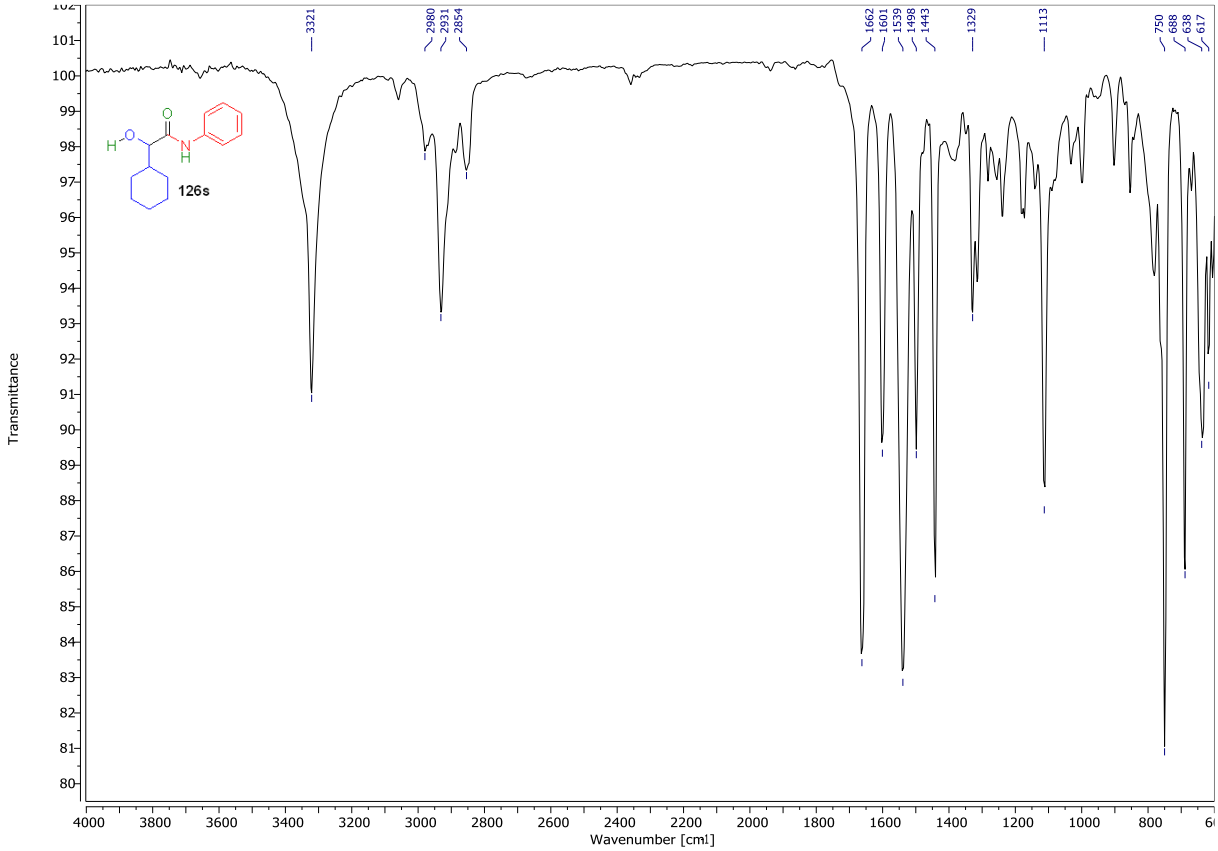
A2 162. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126r**.



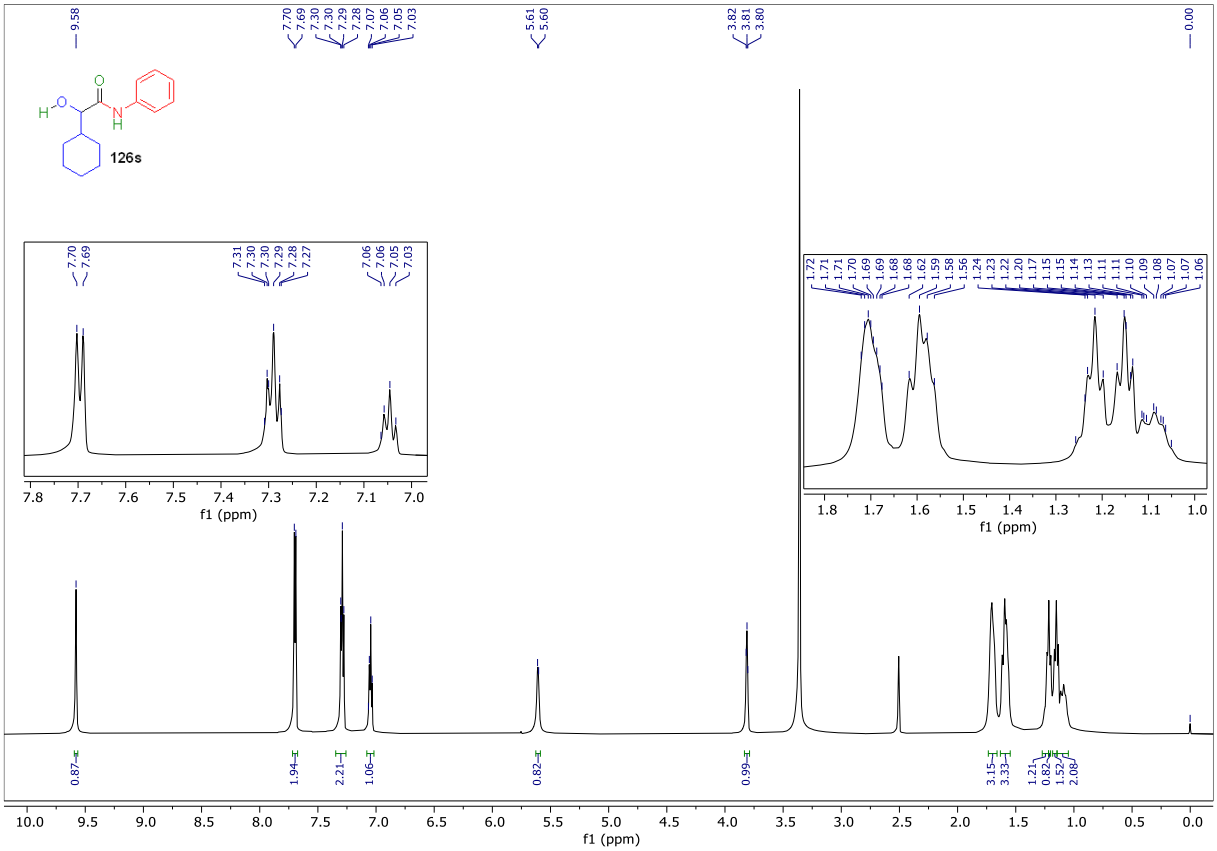
A2 163. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126r**.



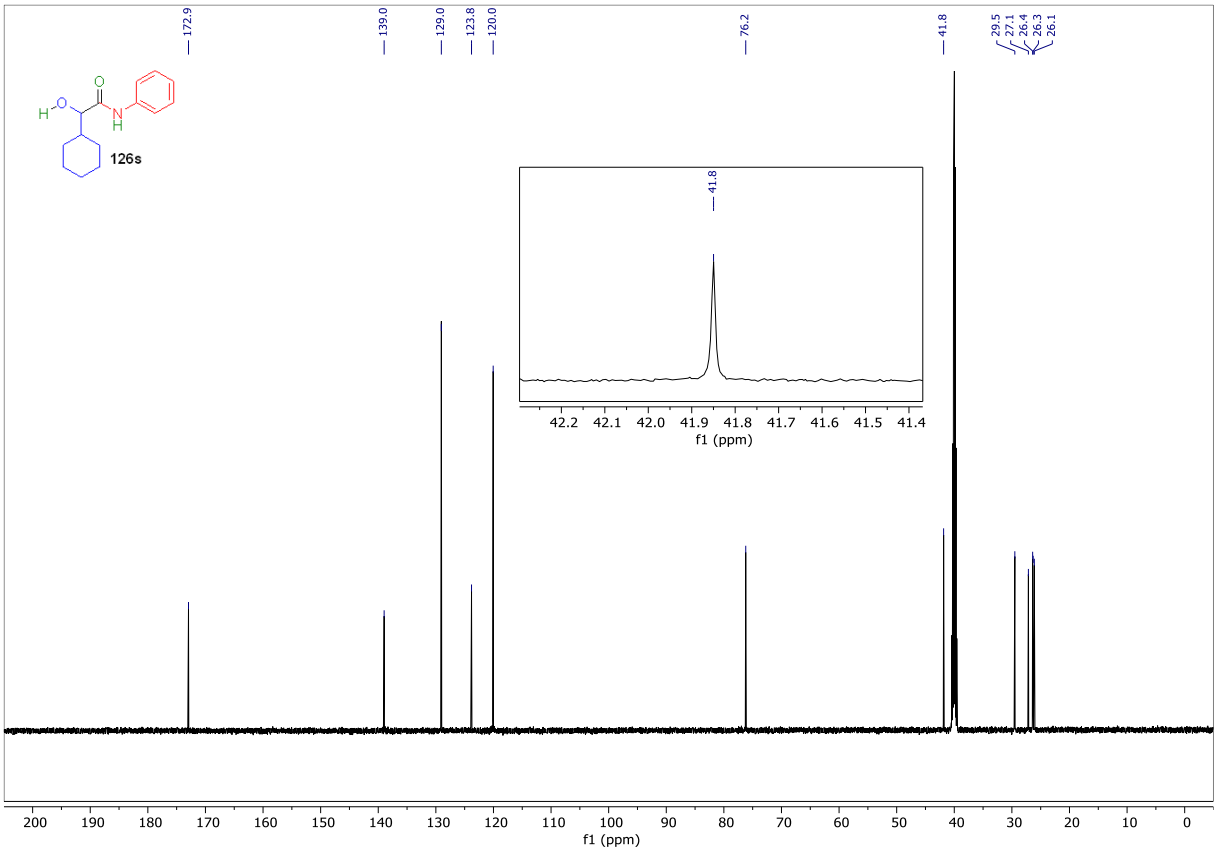
A2 164. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126r** e MS^2 $[M+H]^+$.



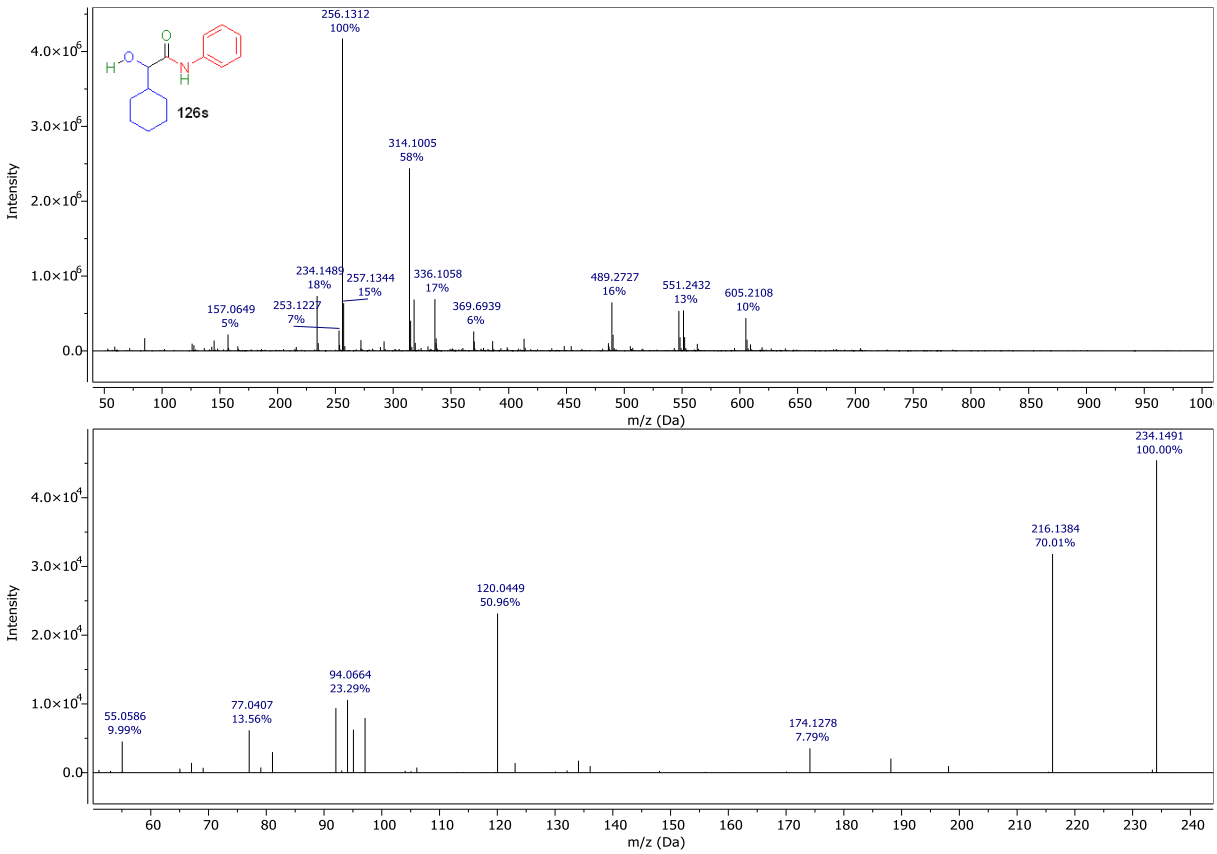
A2 165. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126s**.



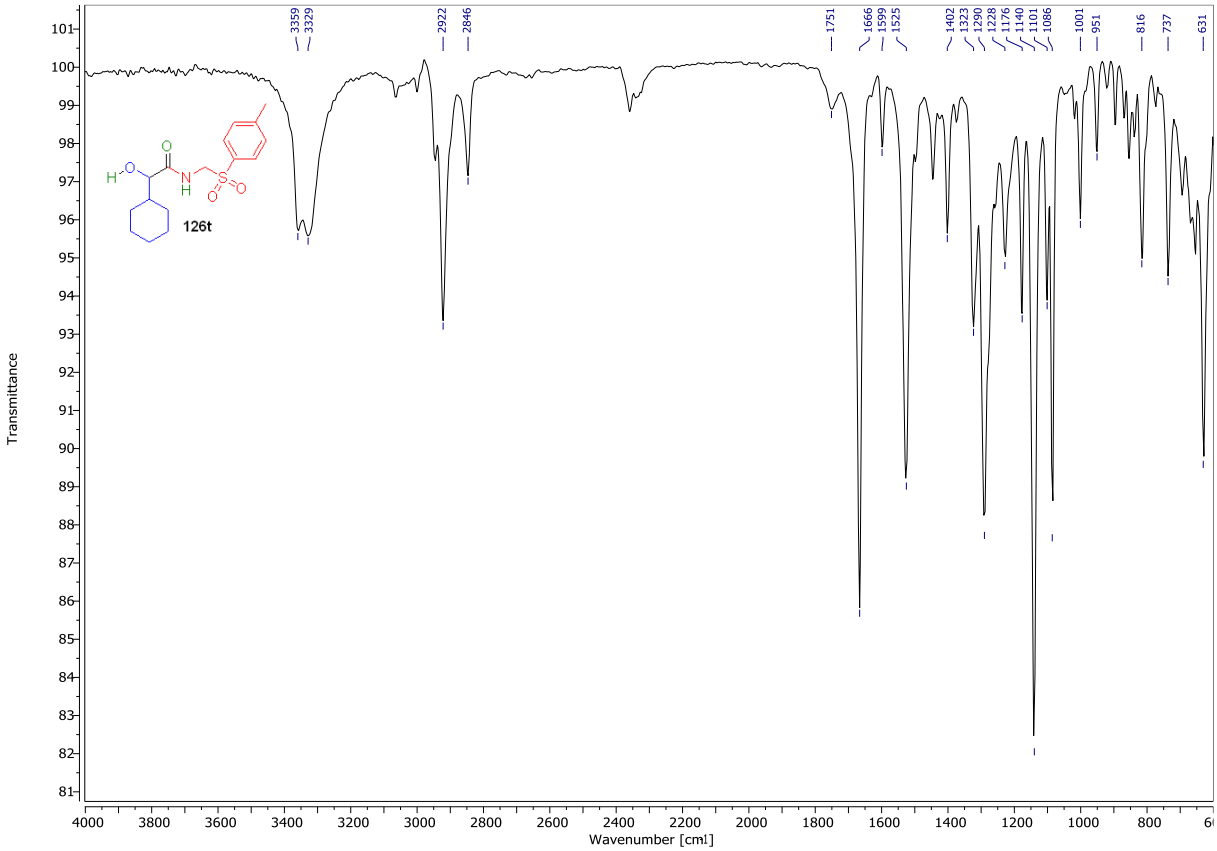
A2 166. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126s**.



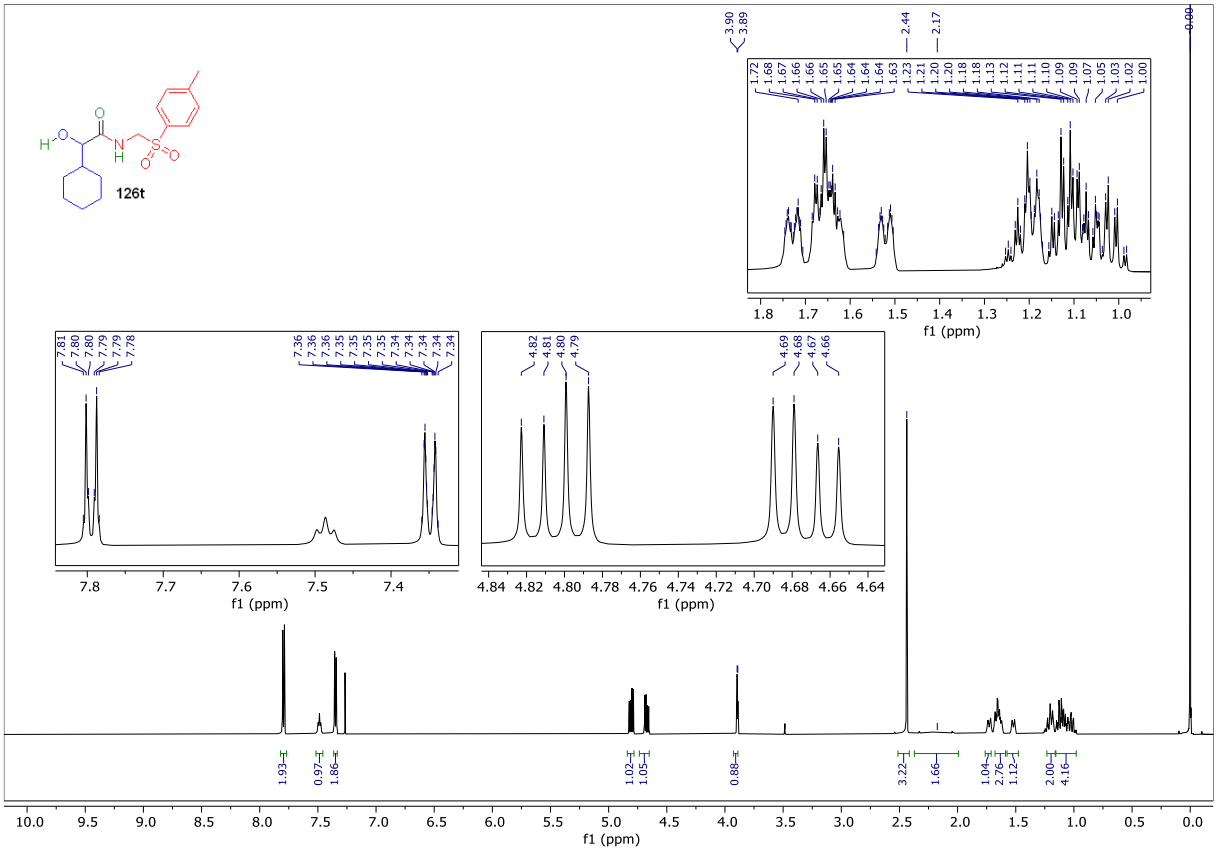
A2 167. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126s**.



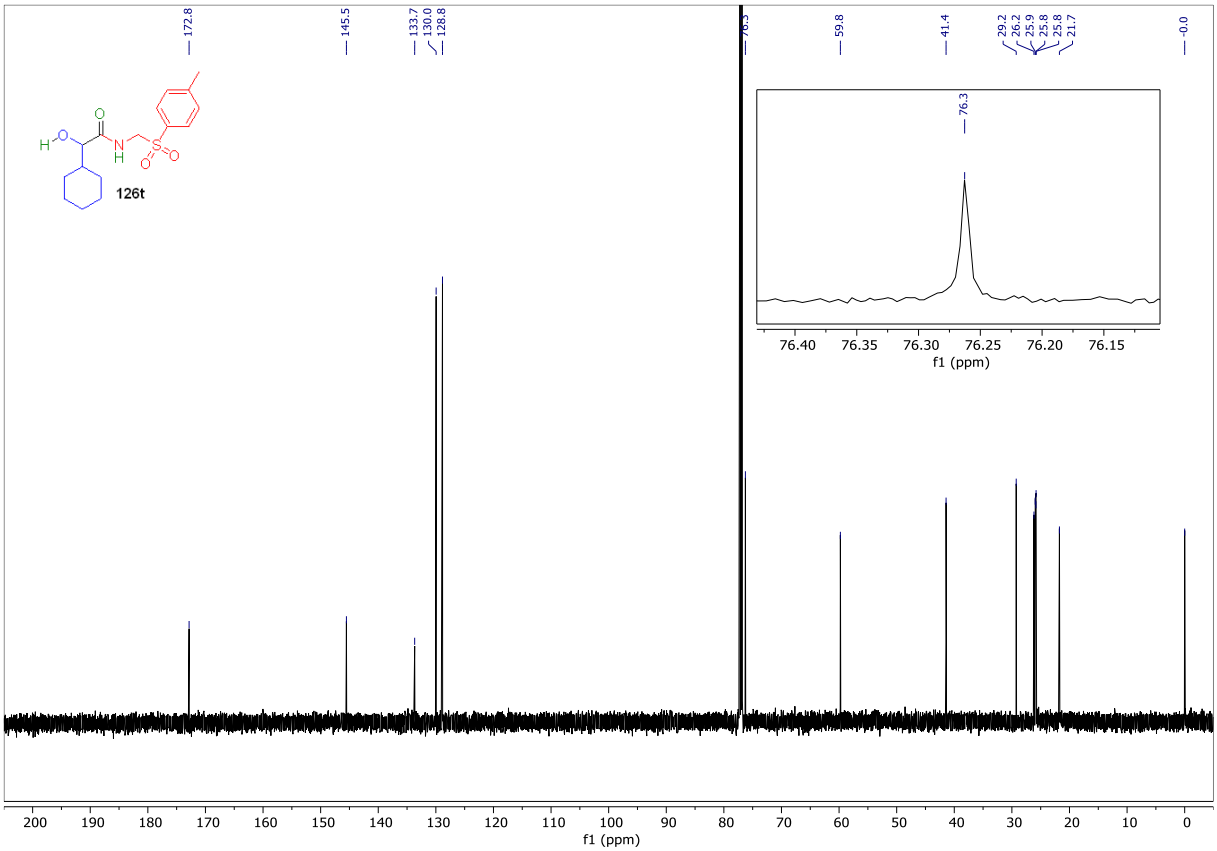
A2 168. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126s** e MS^2 $[M+H]^+$.



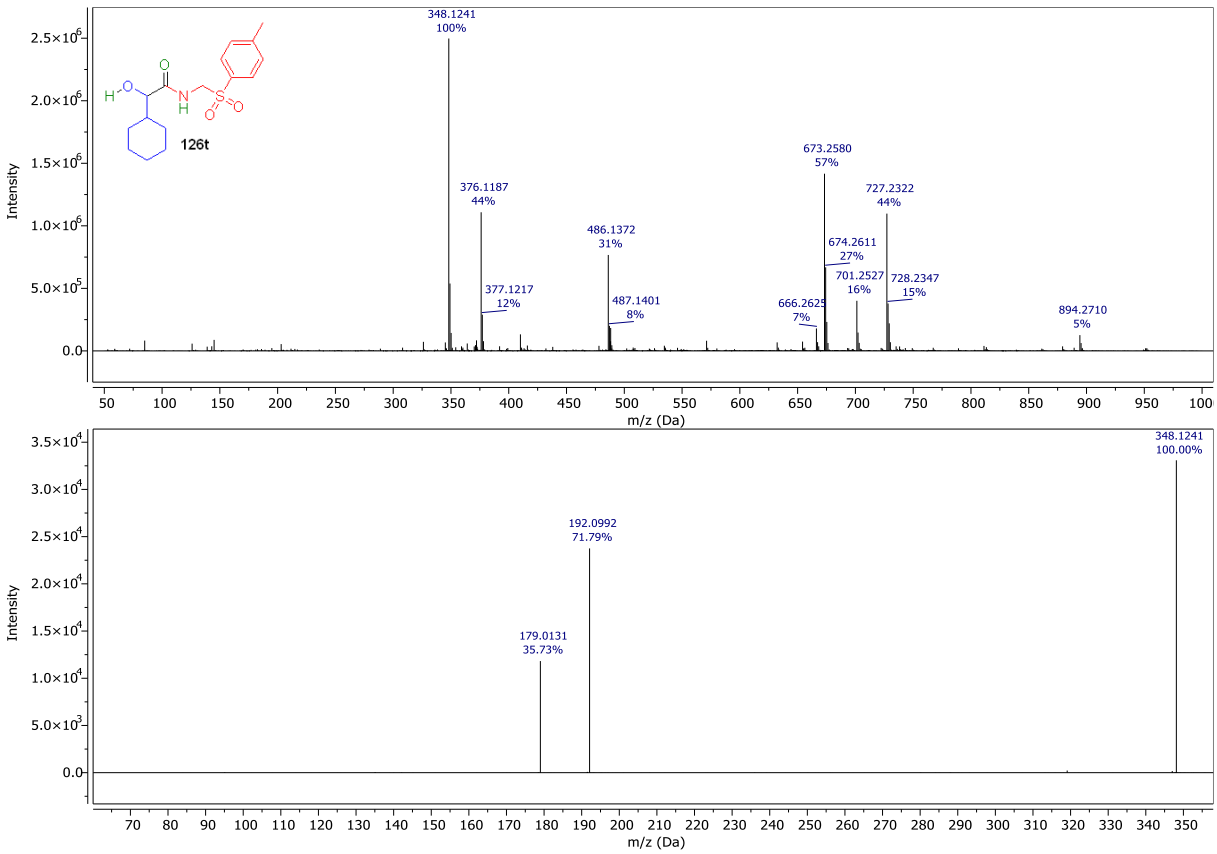
A2 169. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126t**.



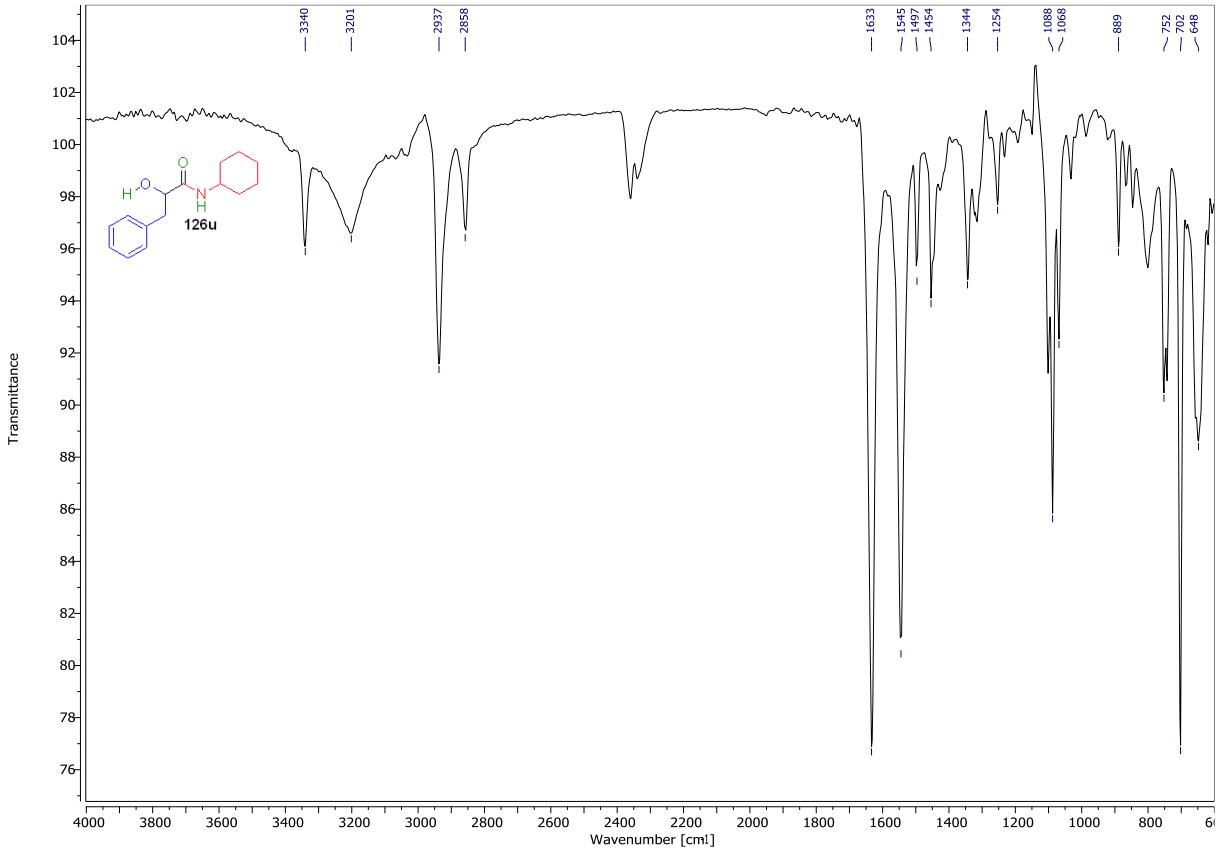
A2 170. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126t**.



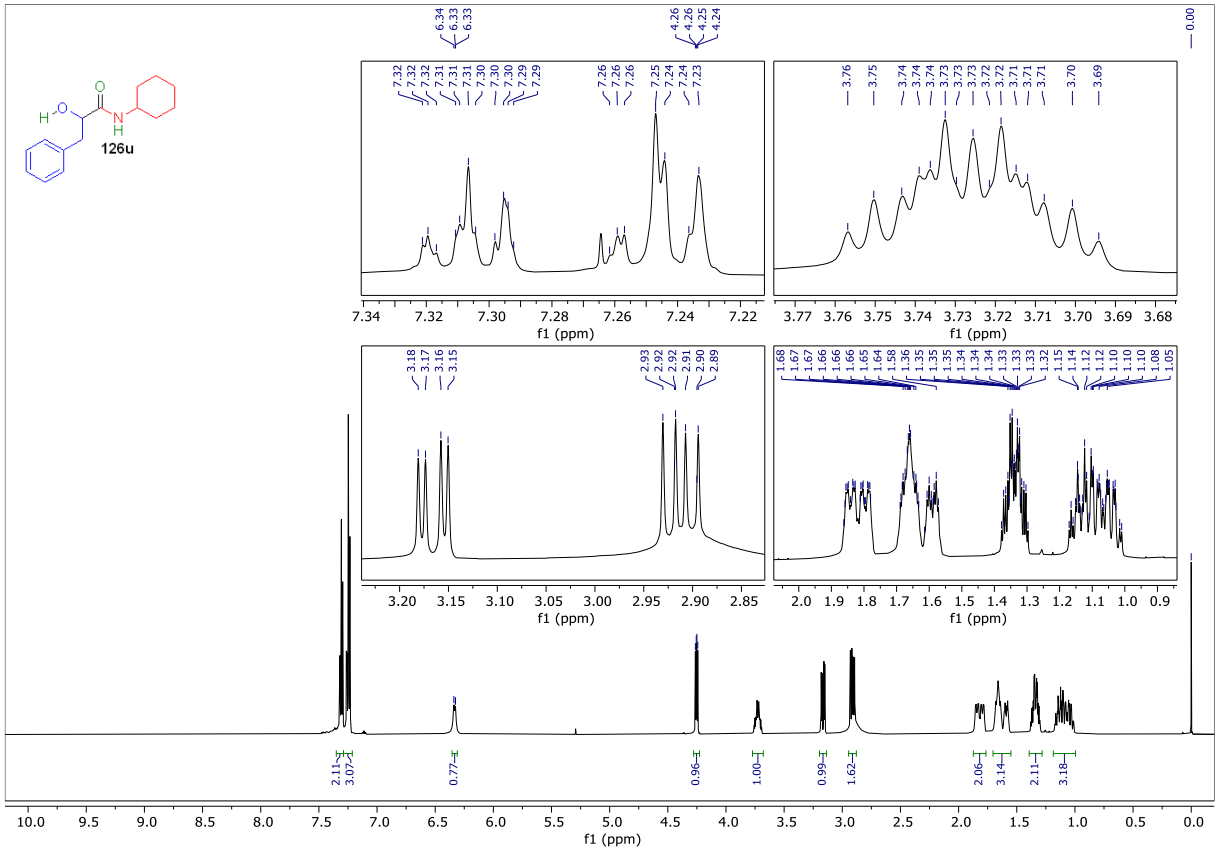
A2 171. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126t**.



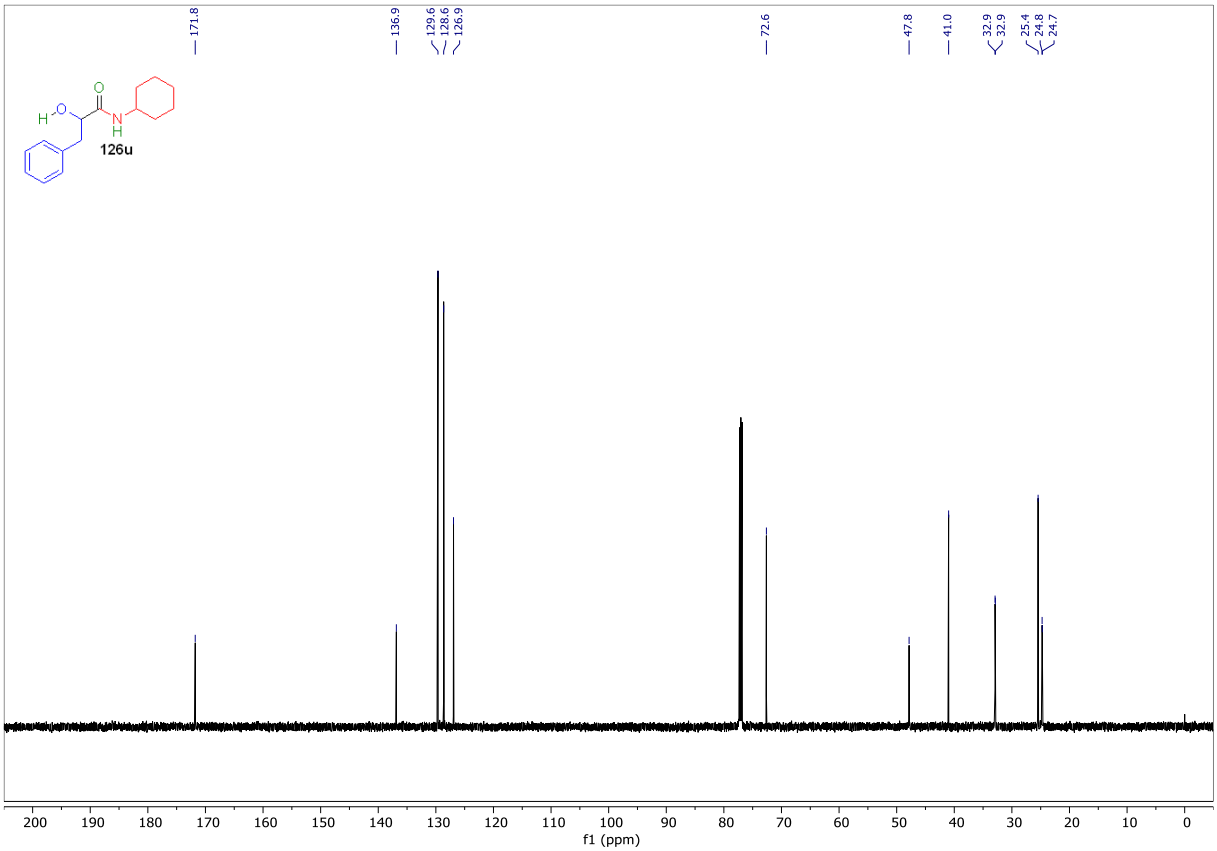
A2 172. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126t** e MS^2 $[M+H]^+$.



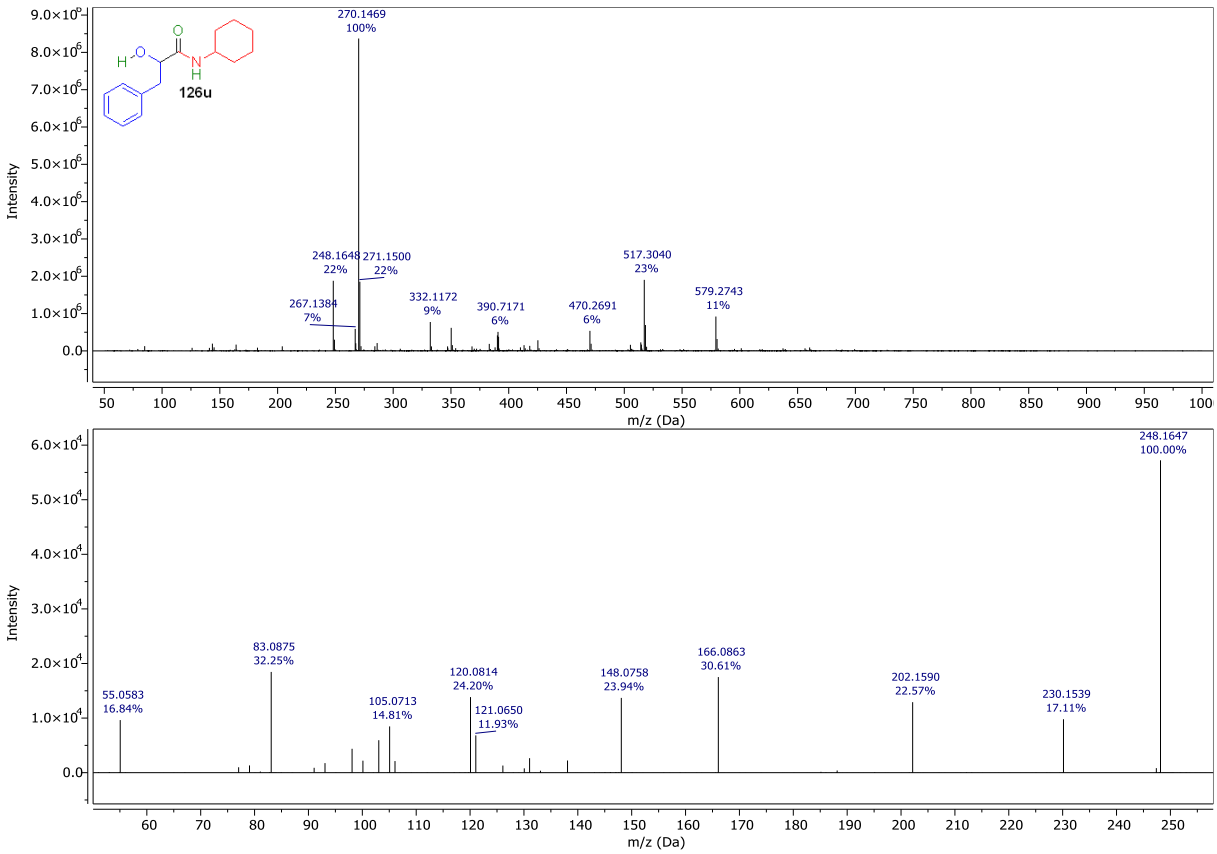
A2 173. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126u**.



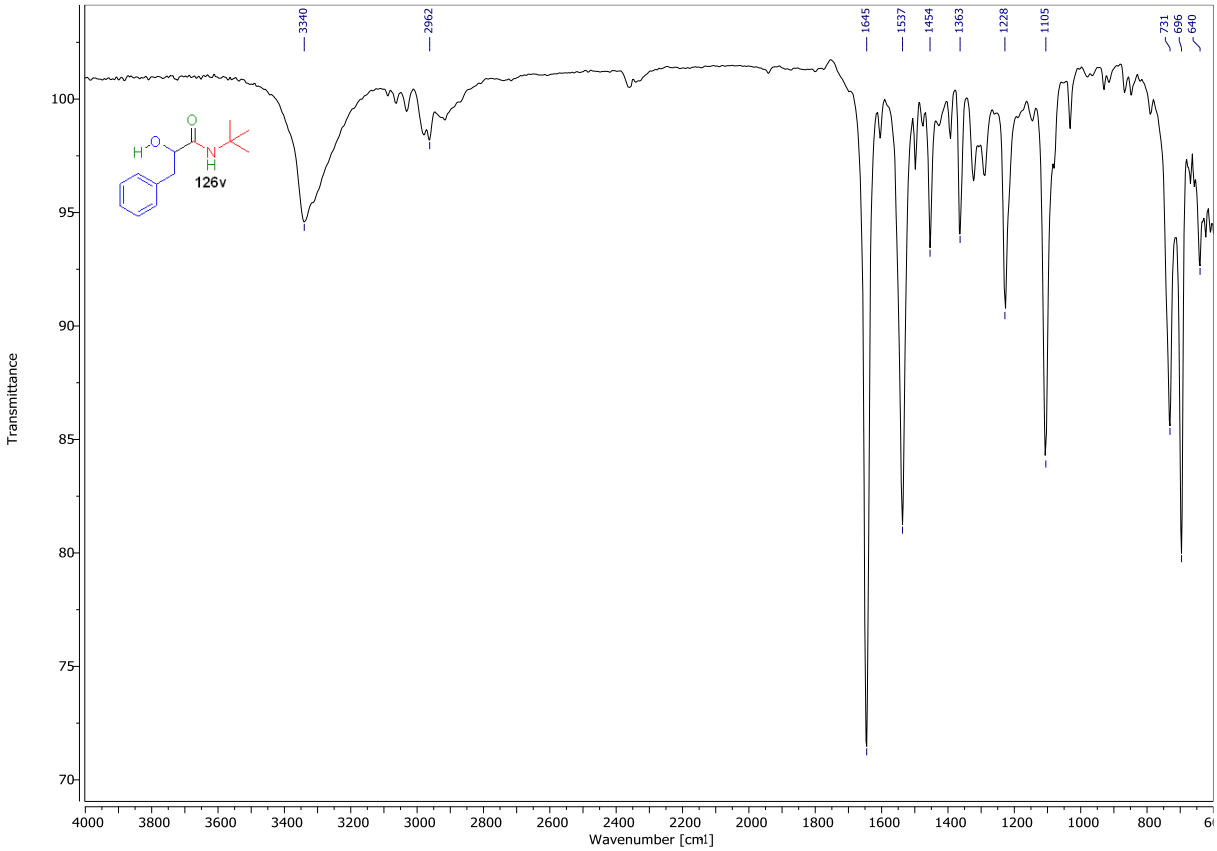
A2 174. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126u**.



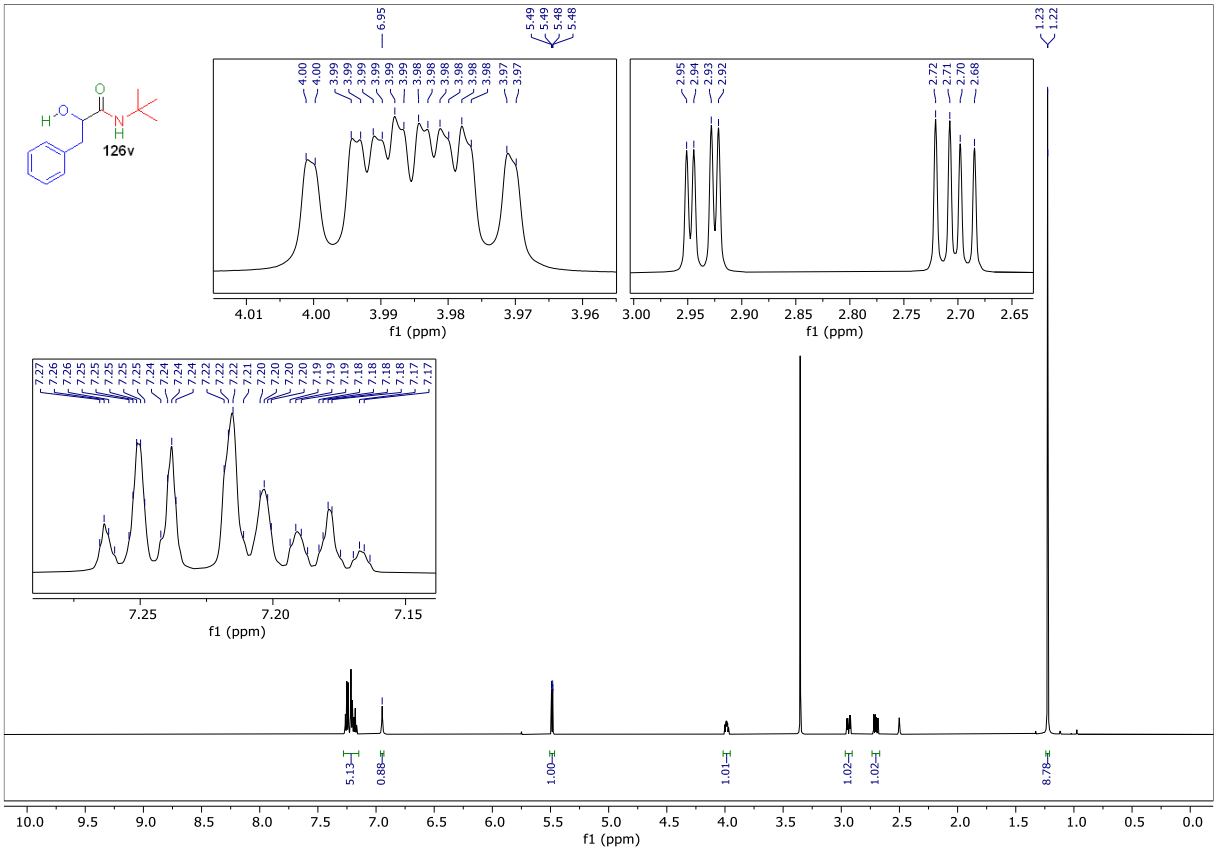
A2 175. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126u**.



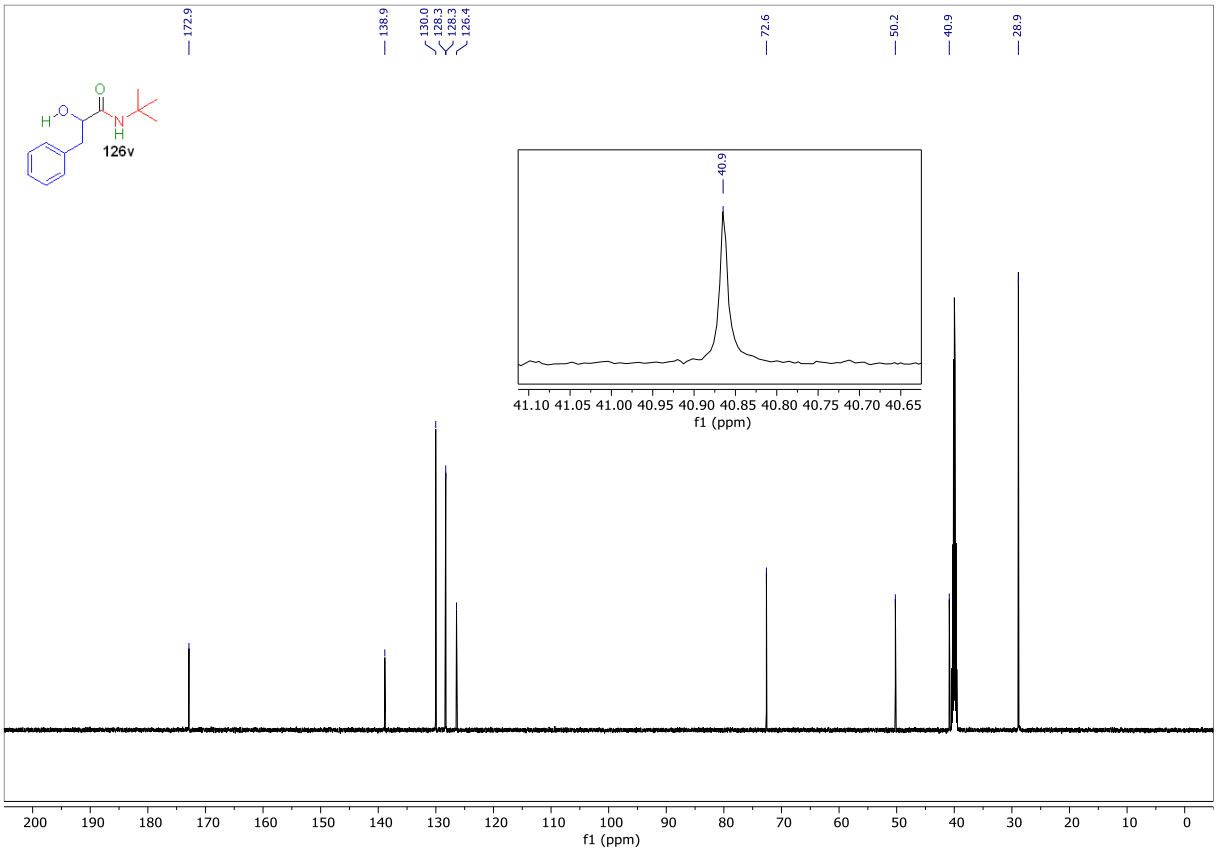
A2 176. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126u** e MS^2 $[M+H]^+$.



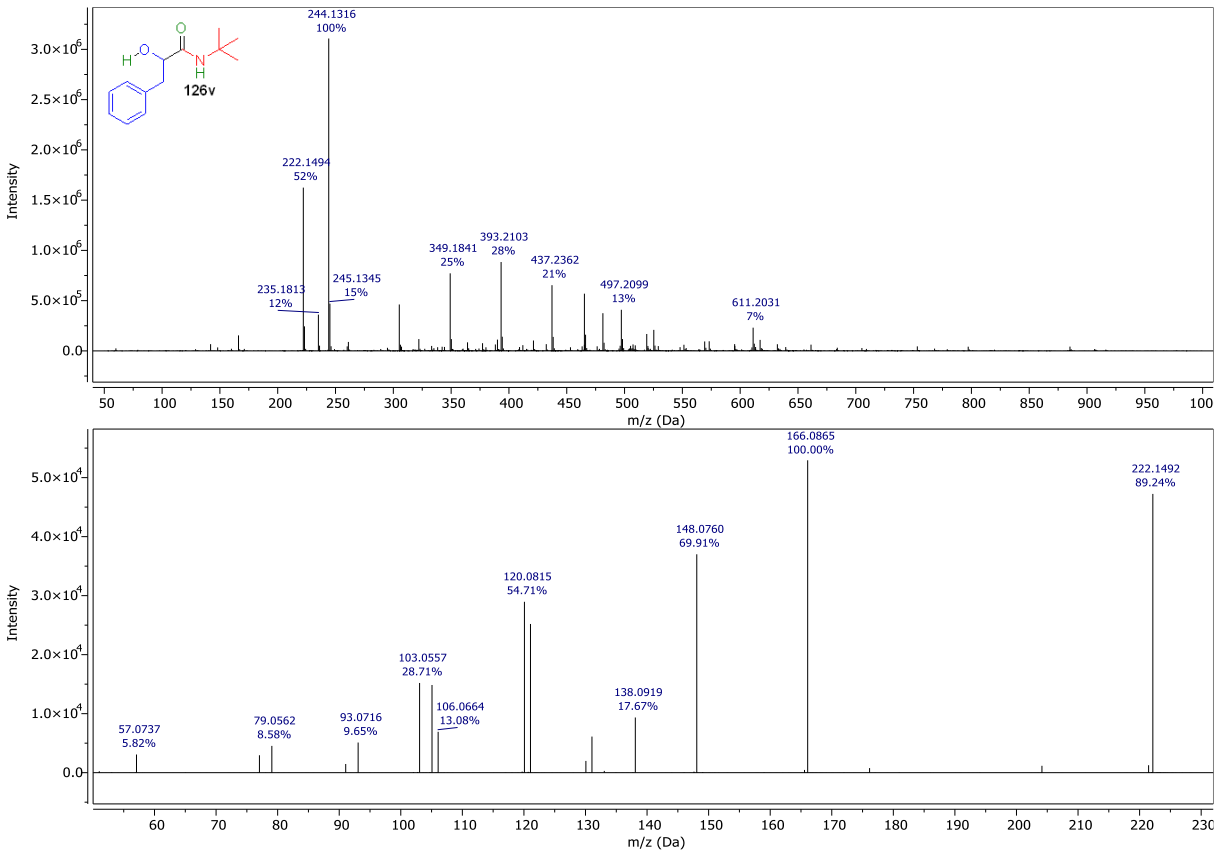
A2 177. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126v**.



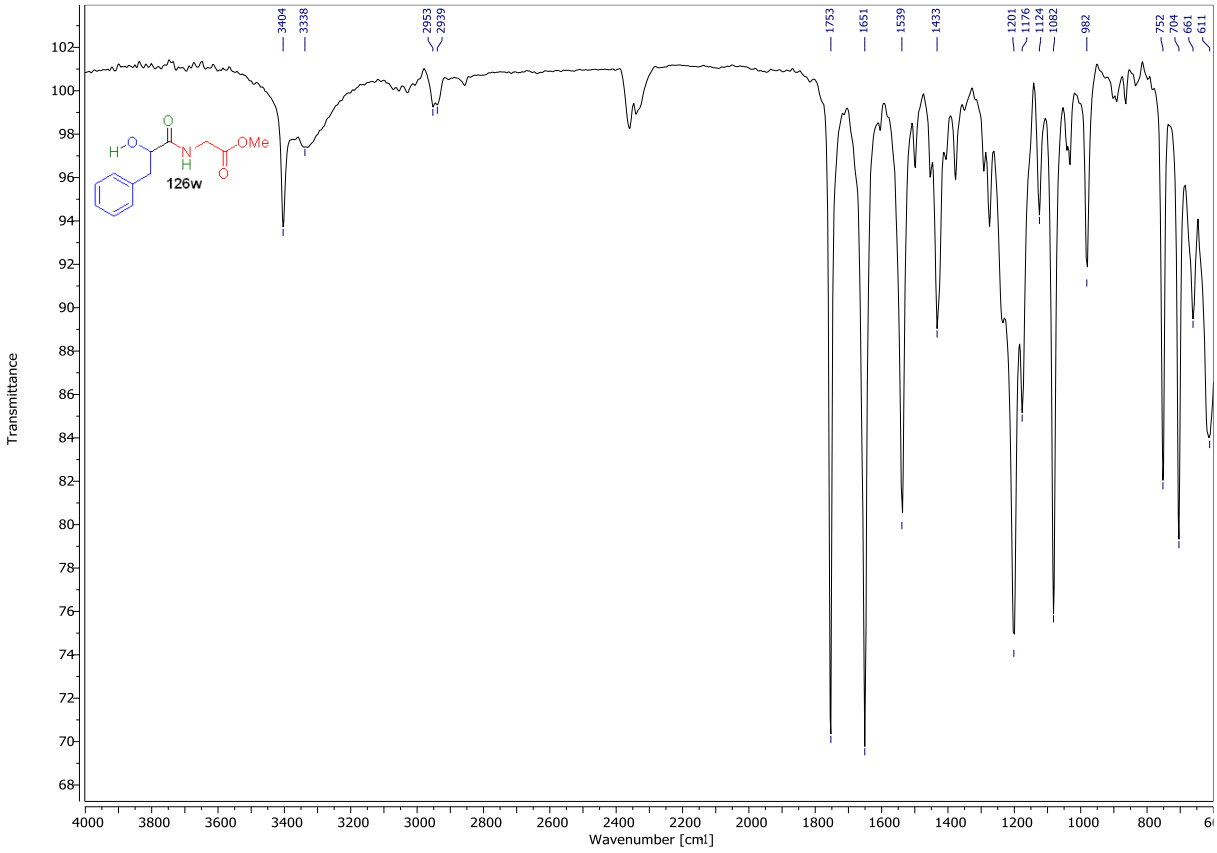
A2 178. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126v**.



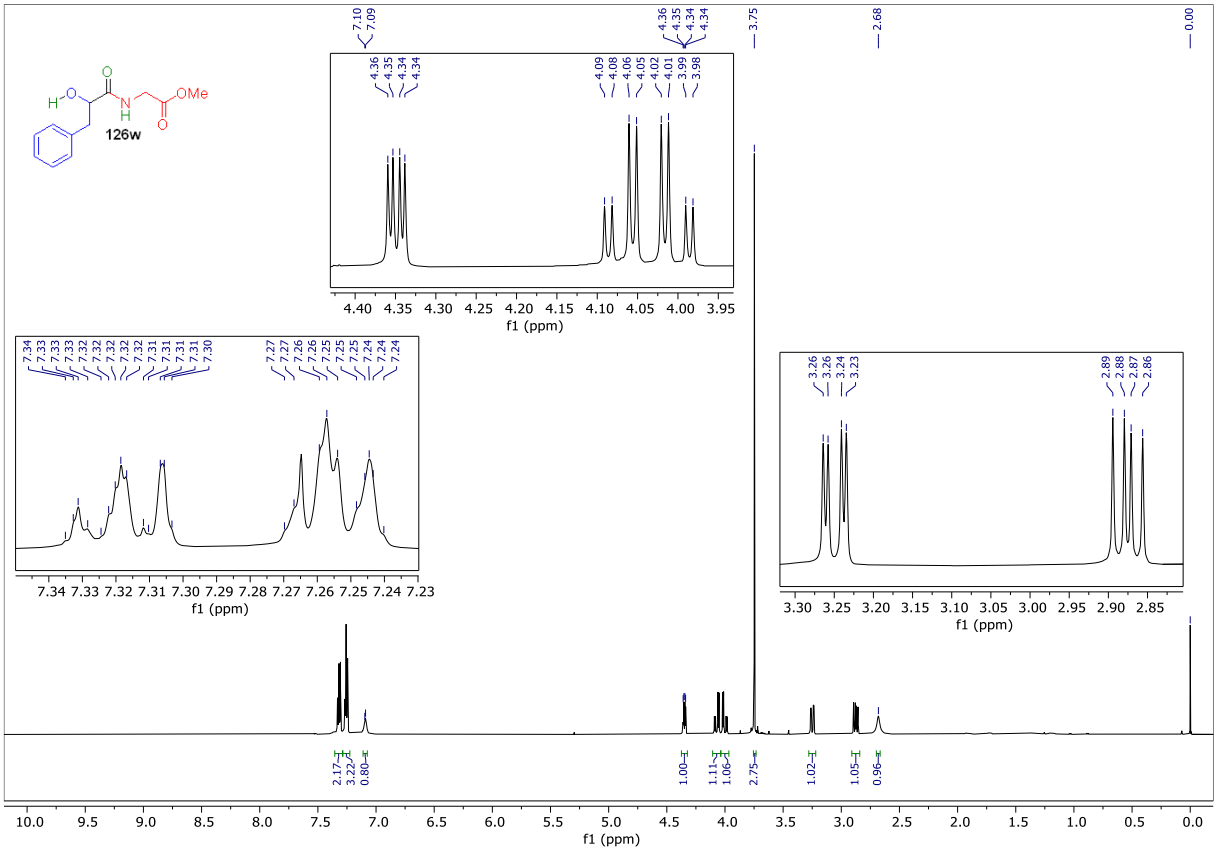
A2 179. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126v**.



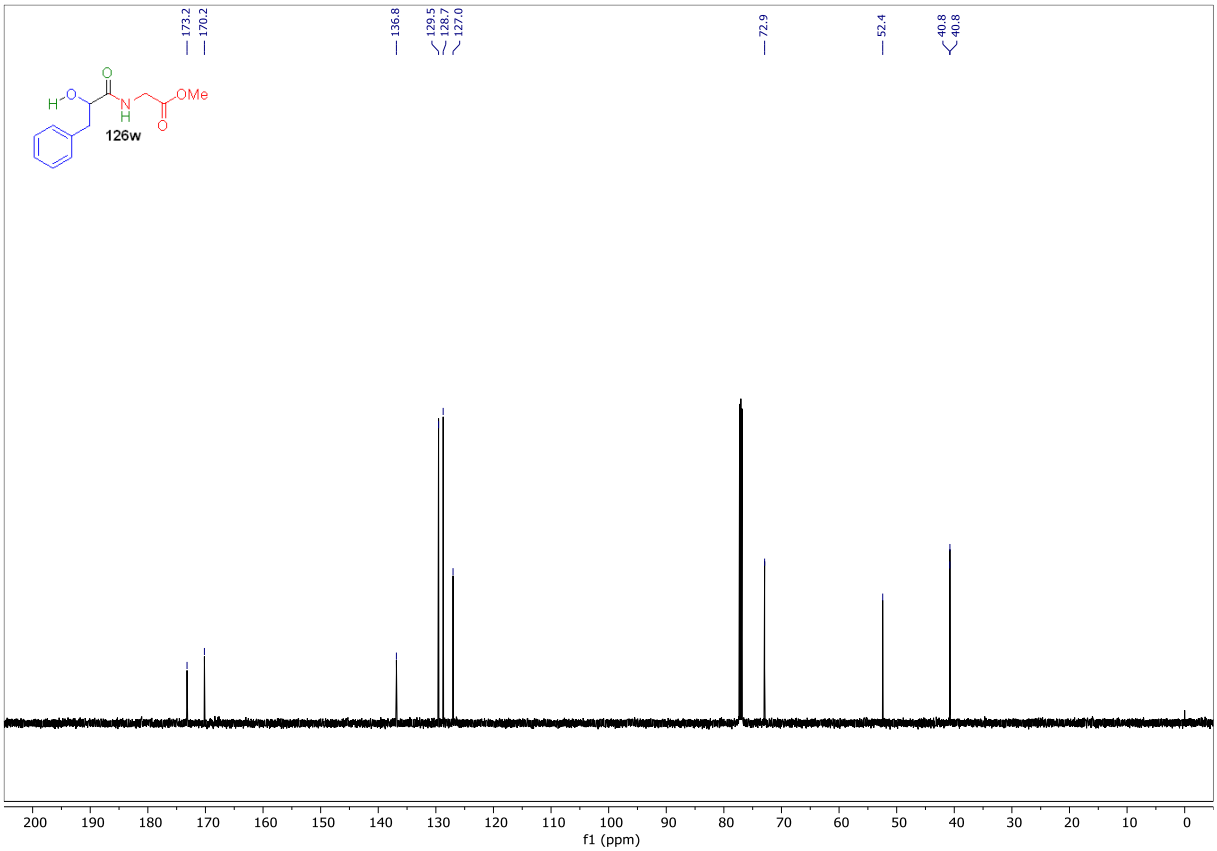
A2 180. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126v** e MS^2 $[M+H]^+$.



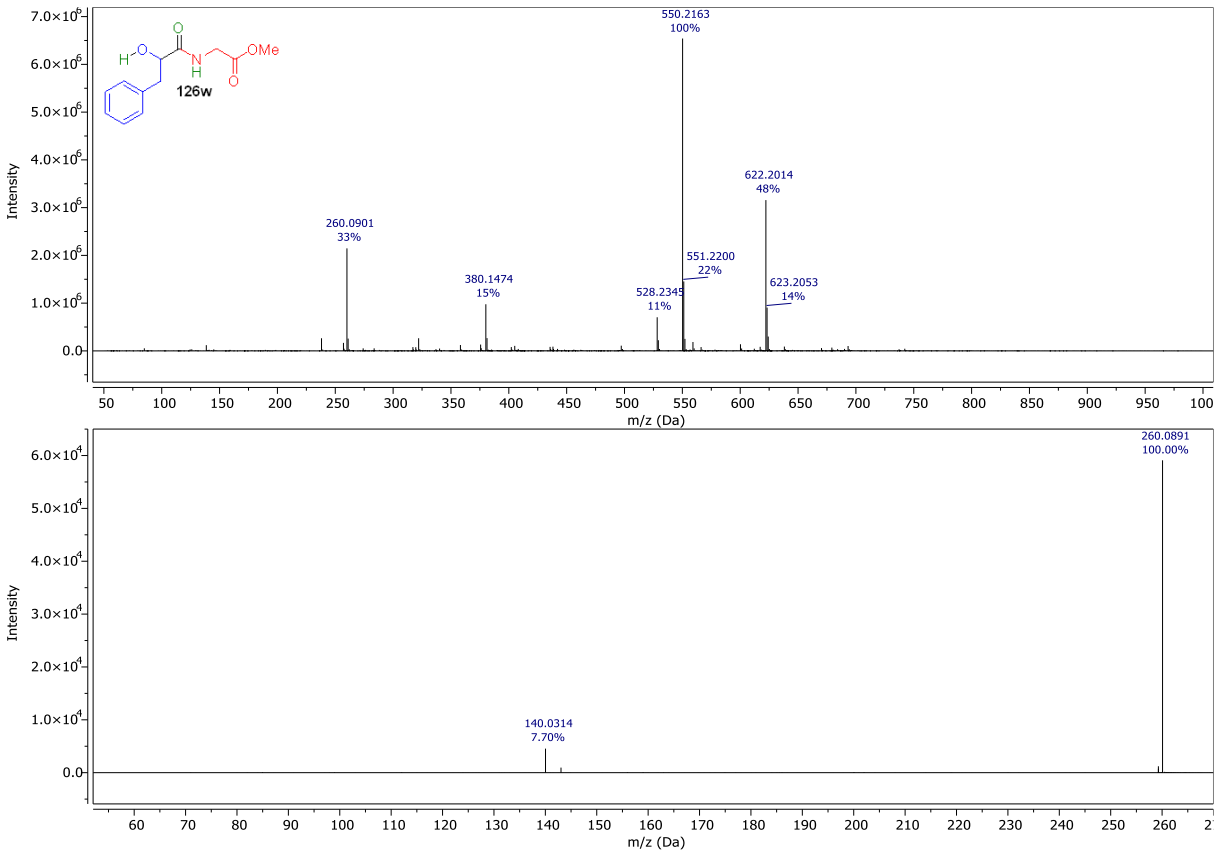
A2 181. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126w**.



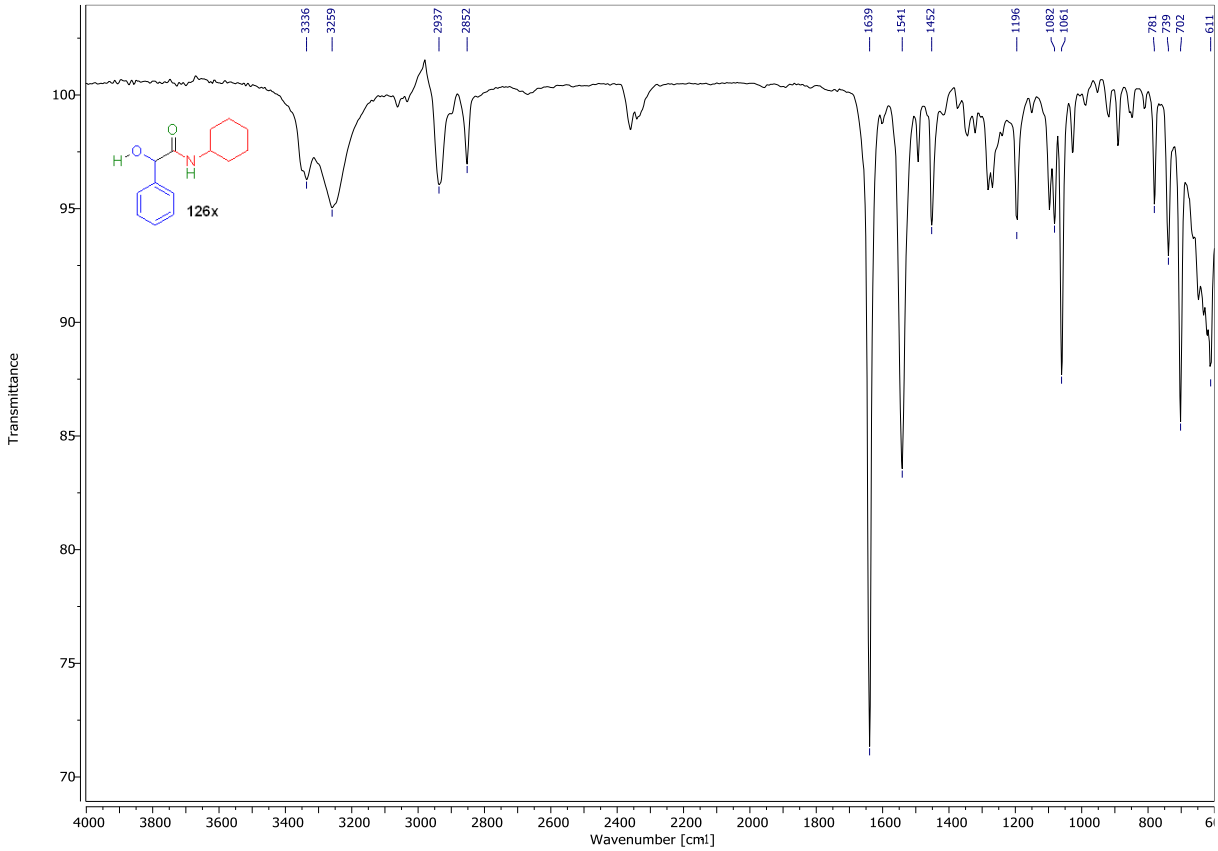
A2 182. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126w**.



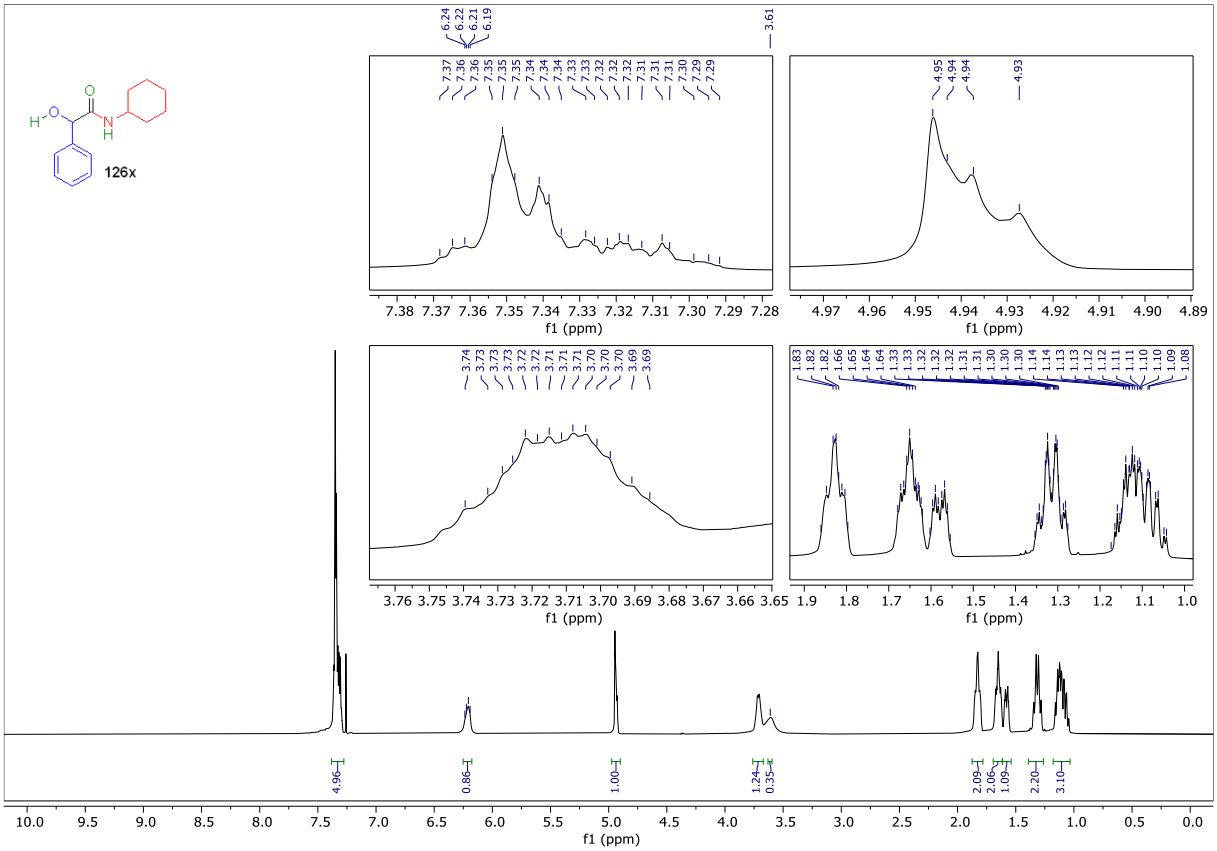
A2 183 Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126w**.



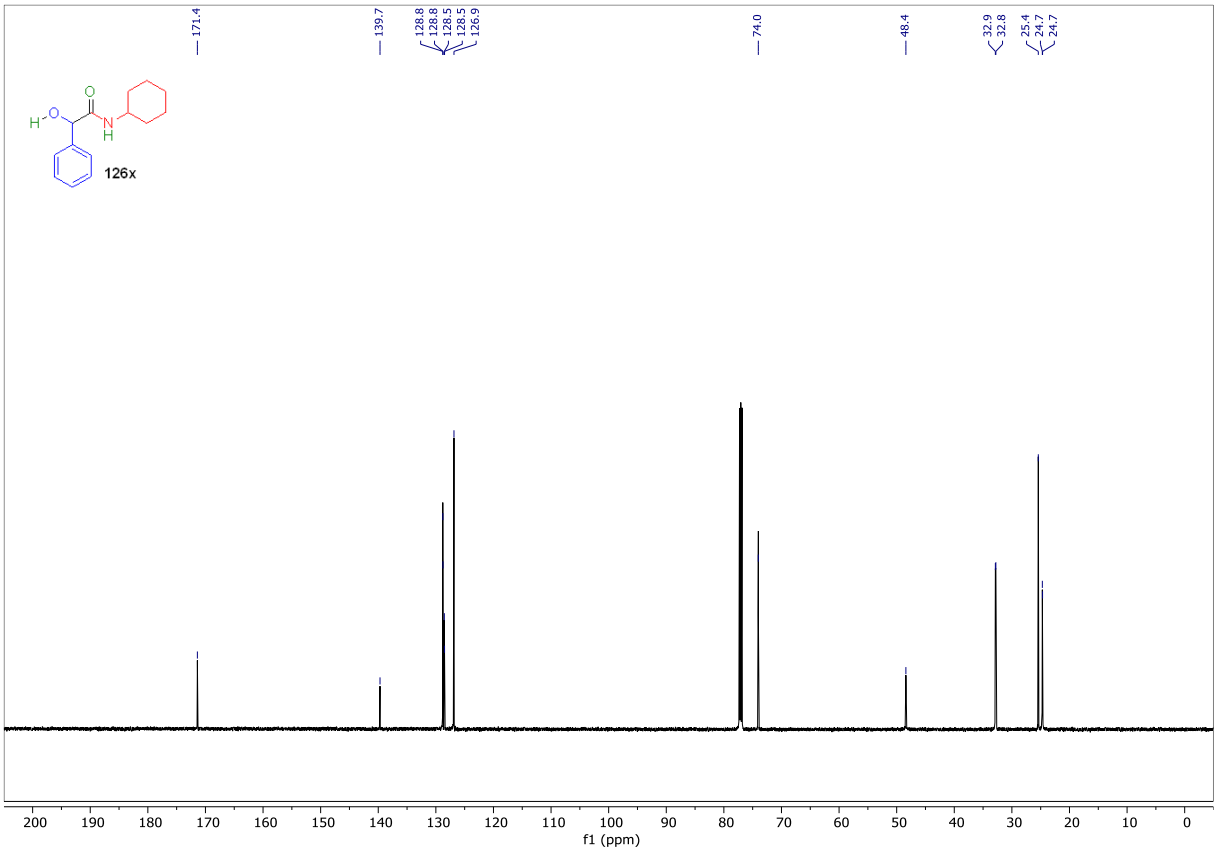
A2 184. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126w** e MS^2 $[M+Na]^+$.



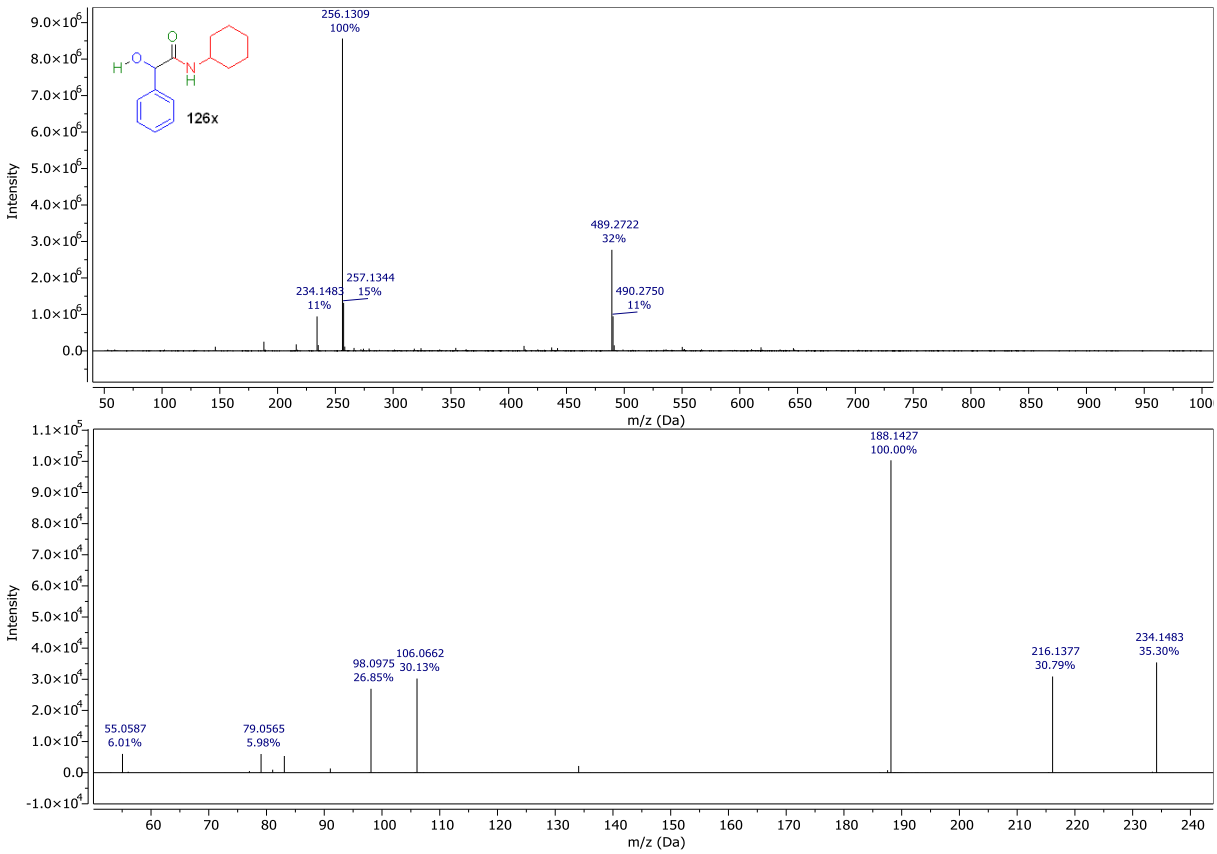
A2 185. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126x**.



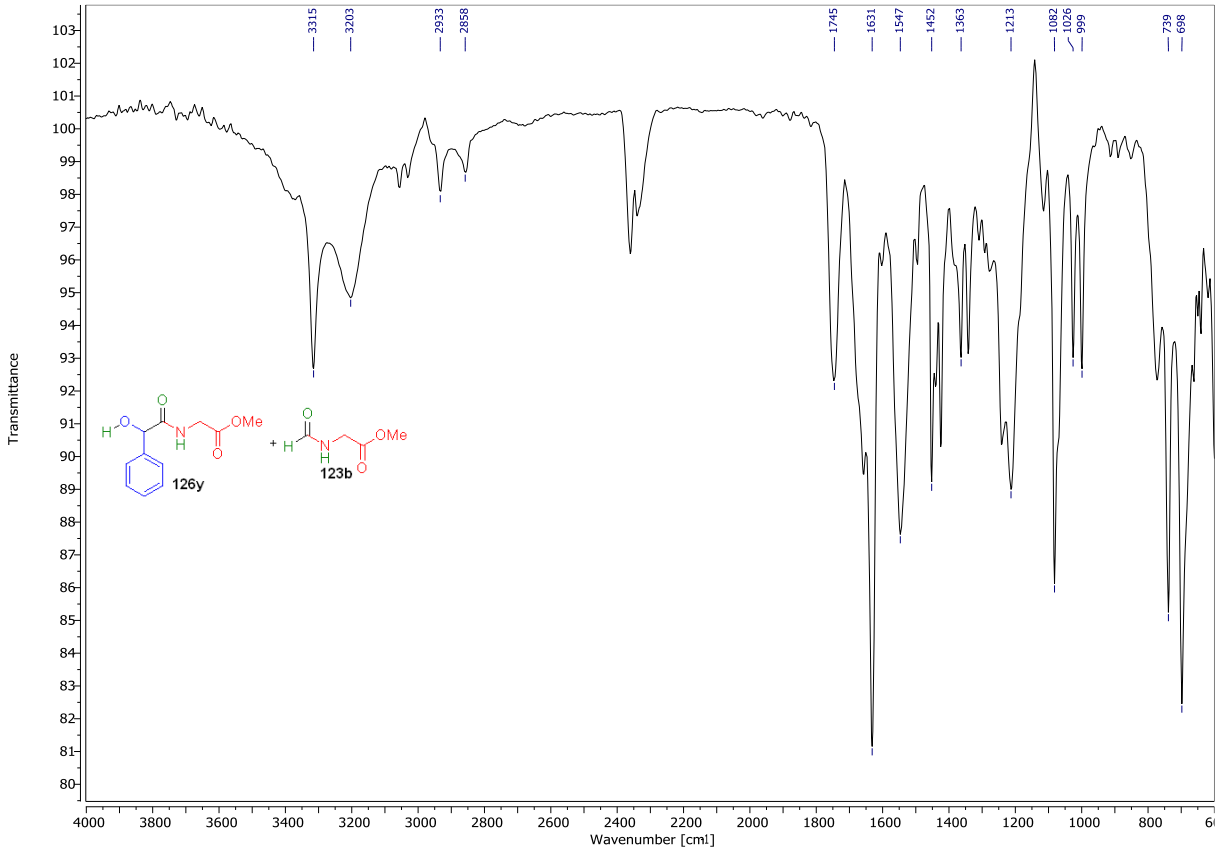
A2 186. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126x**.



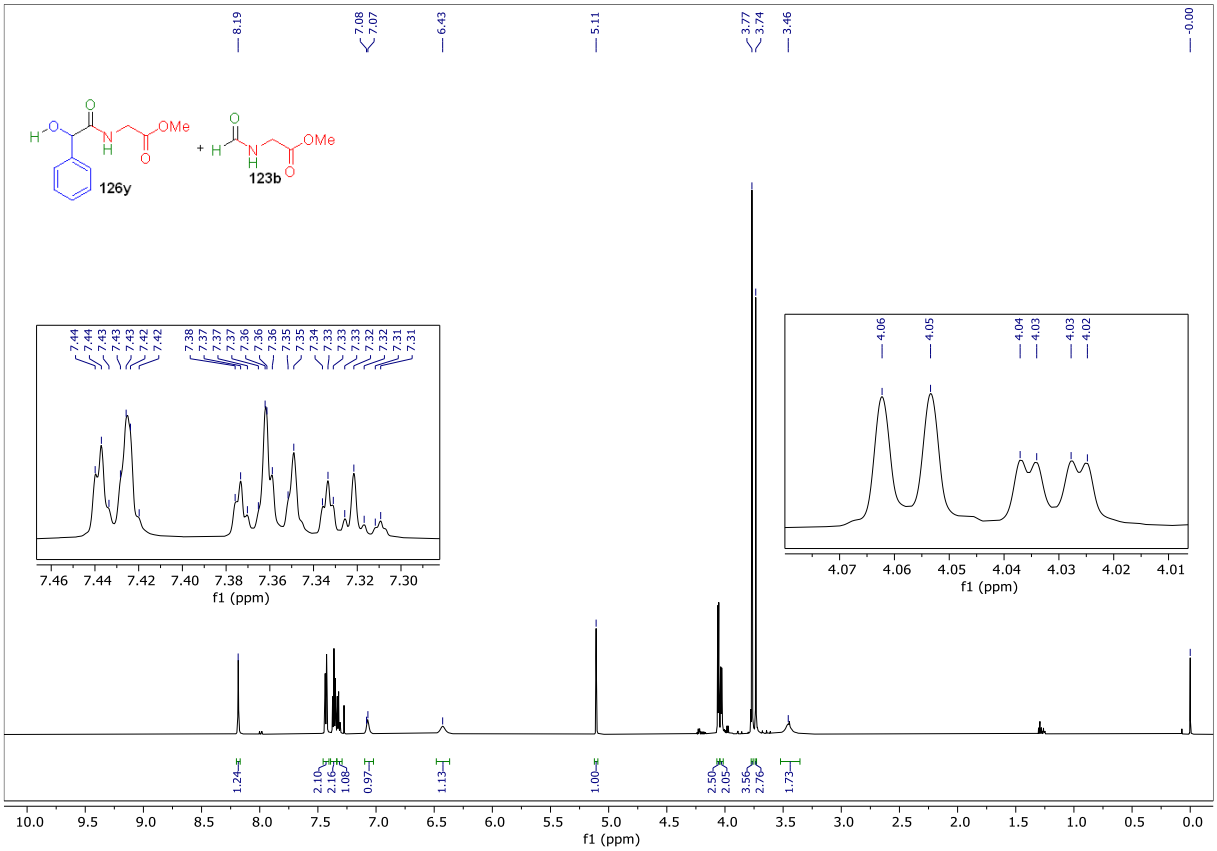
A2 187. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126x**.



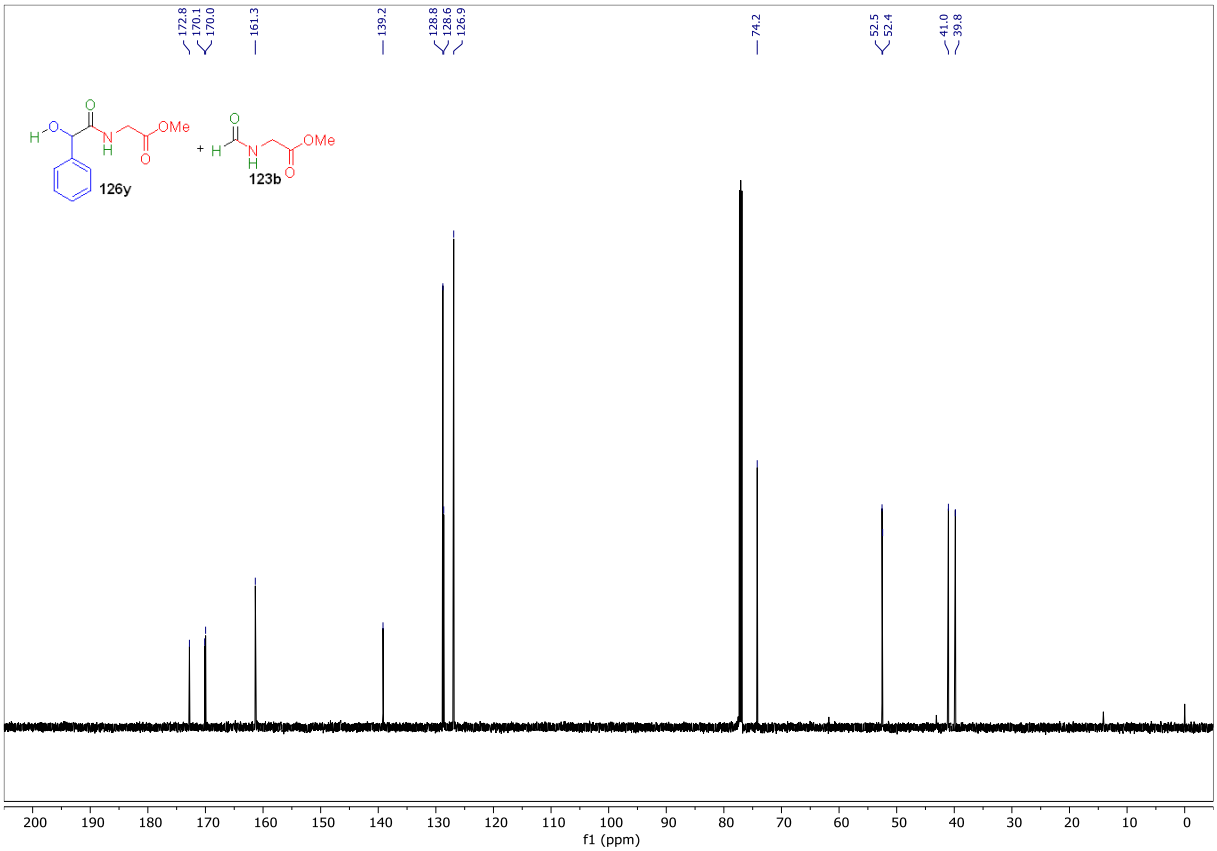
A2 188. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126x** e MS^2 $[M+H]^+$.



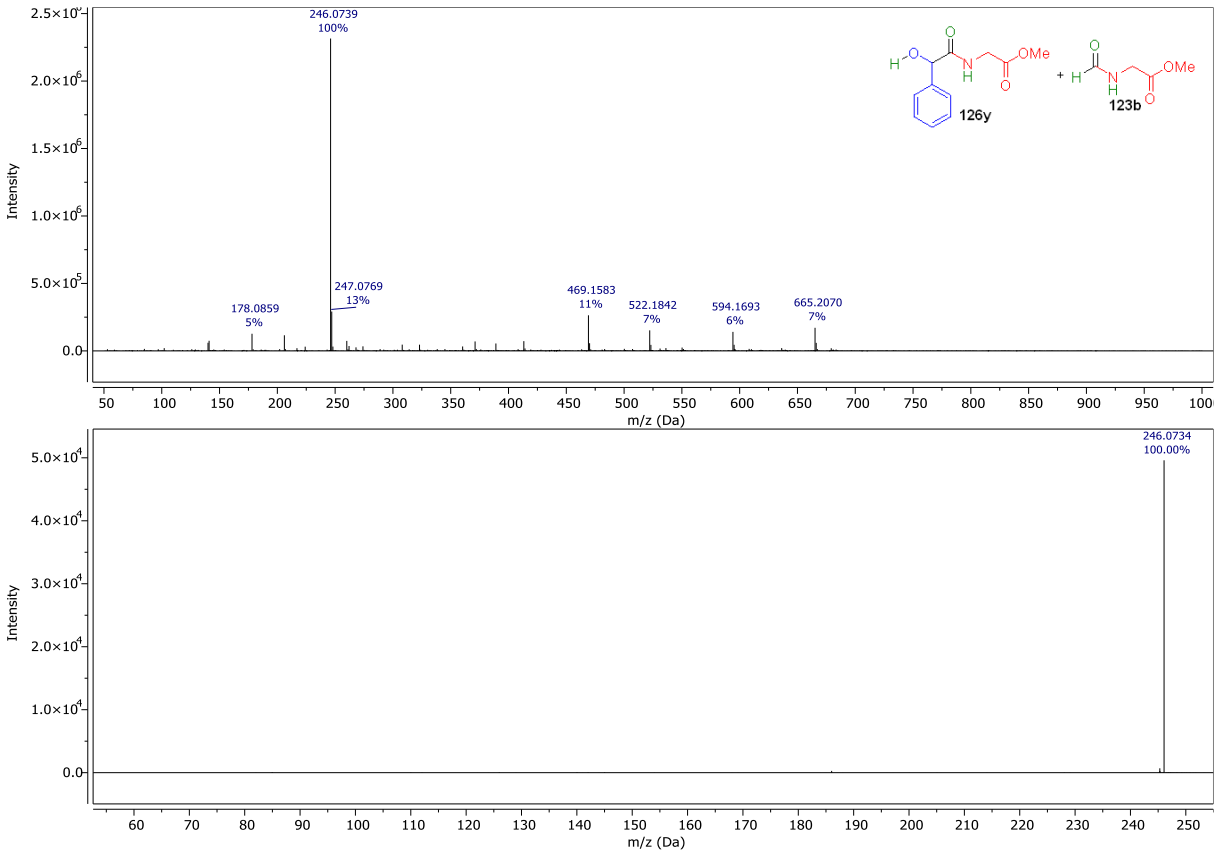
A2 189. Espectro de FT-IV (ATR) para os compostos **126y** e **123b**.



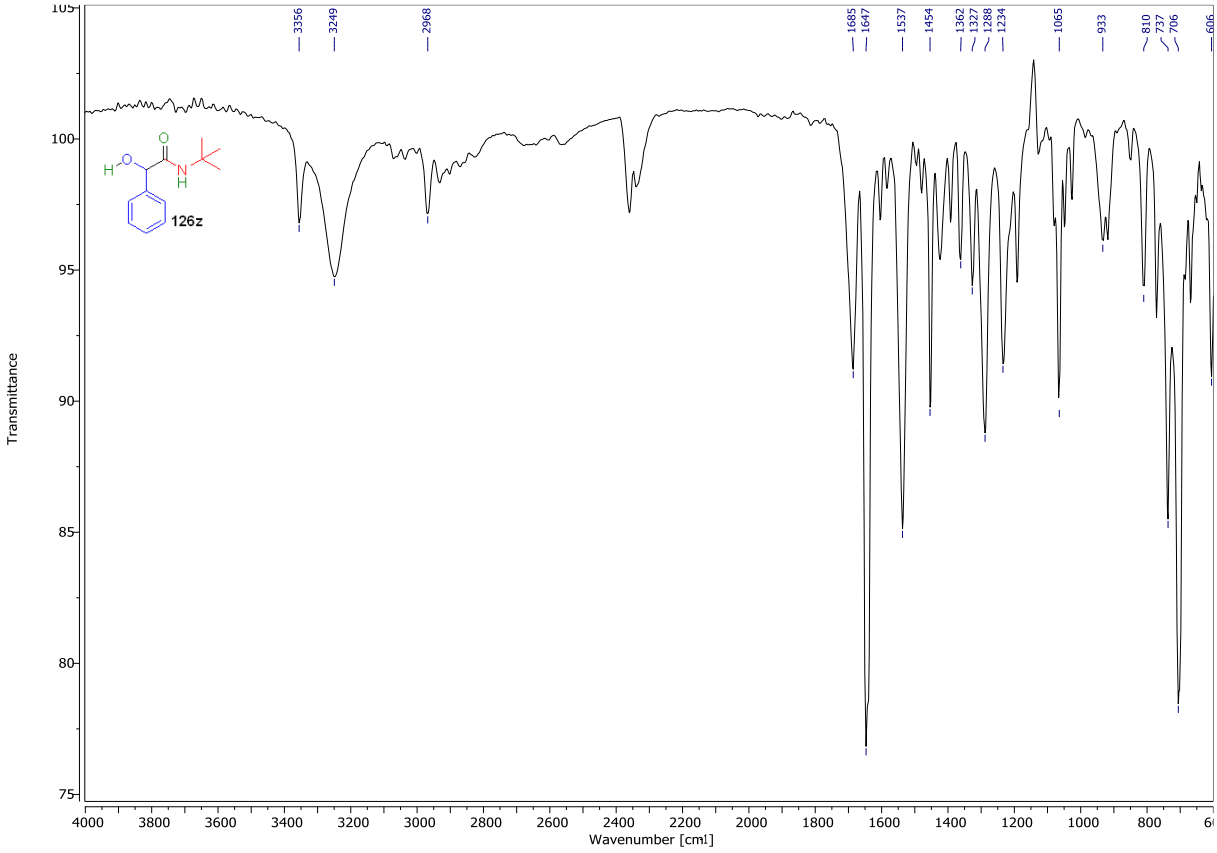
A2 190. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **126y** e **123b**.



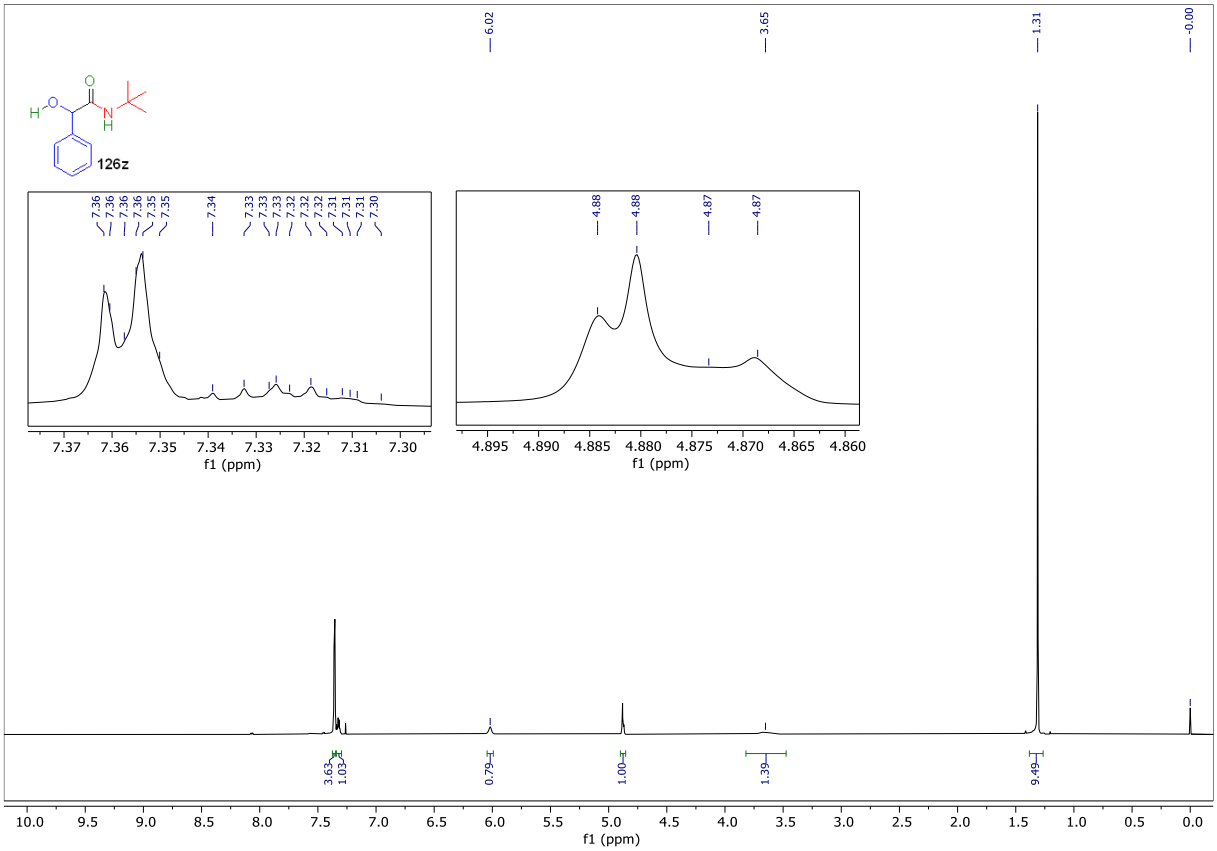
A2 191. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para os compostos **126y** e **123b**.



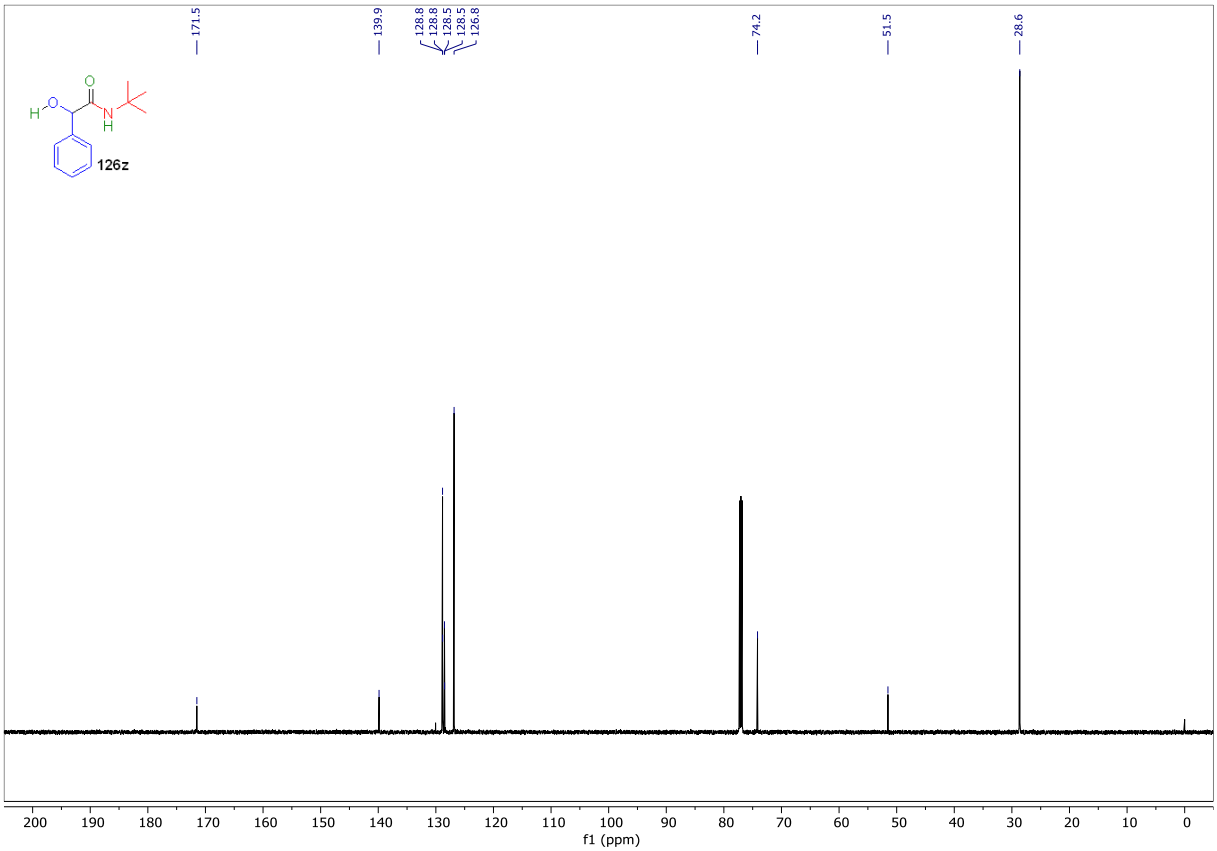
A2 192. EMAR (ESI-QTOF) para os compostos **126y** e **123b** e MS^2 $[M+H]^+$.



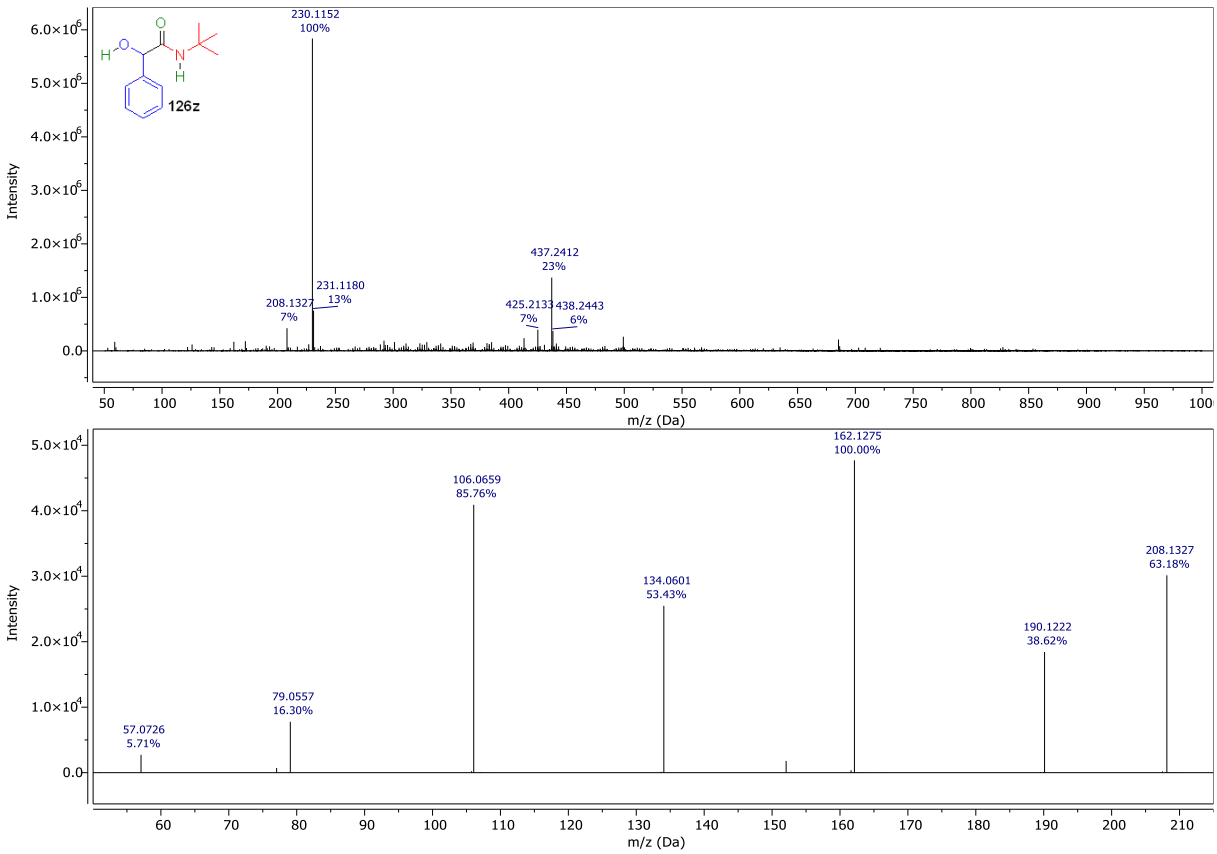
A2 193. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126z**.



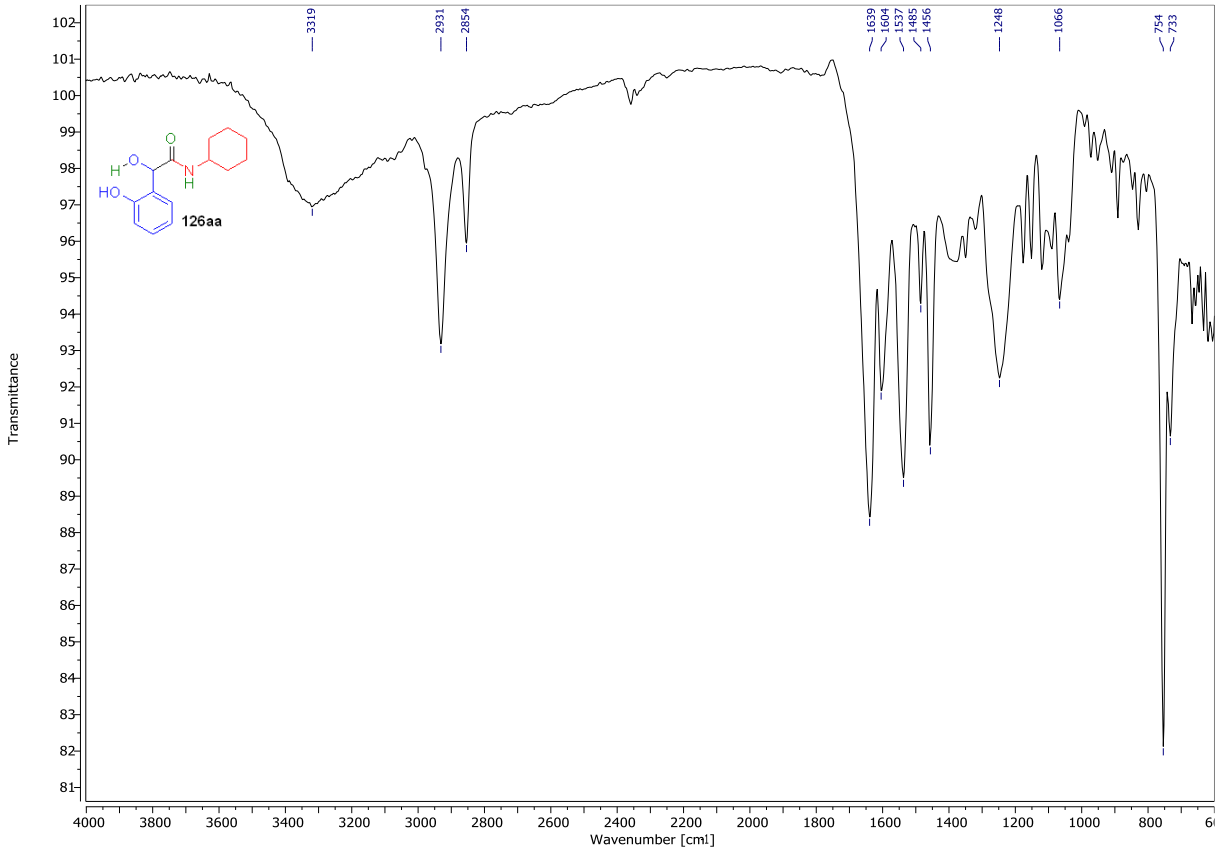
A2 194. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126z**.



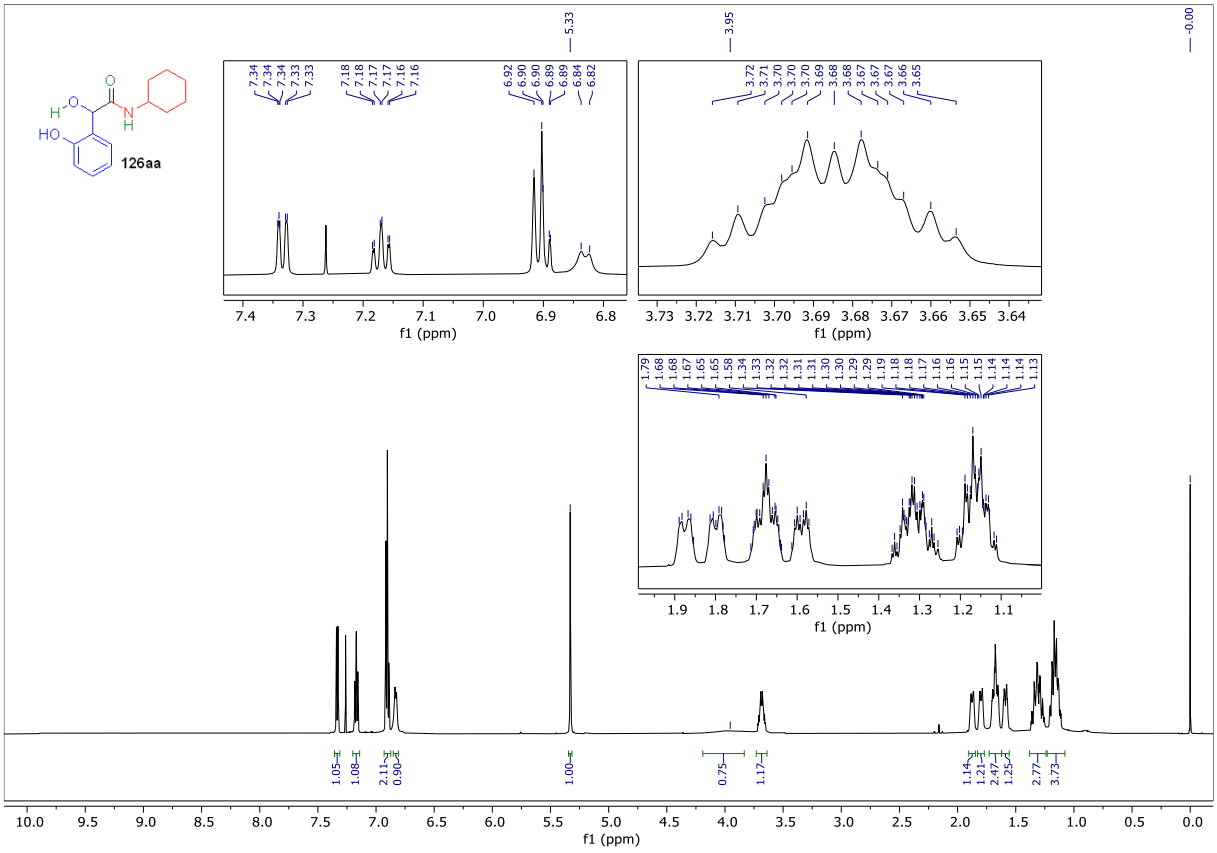
A2 195. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126z**.



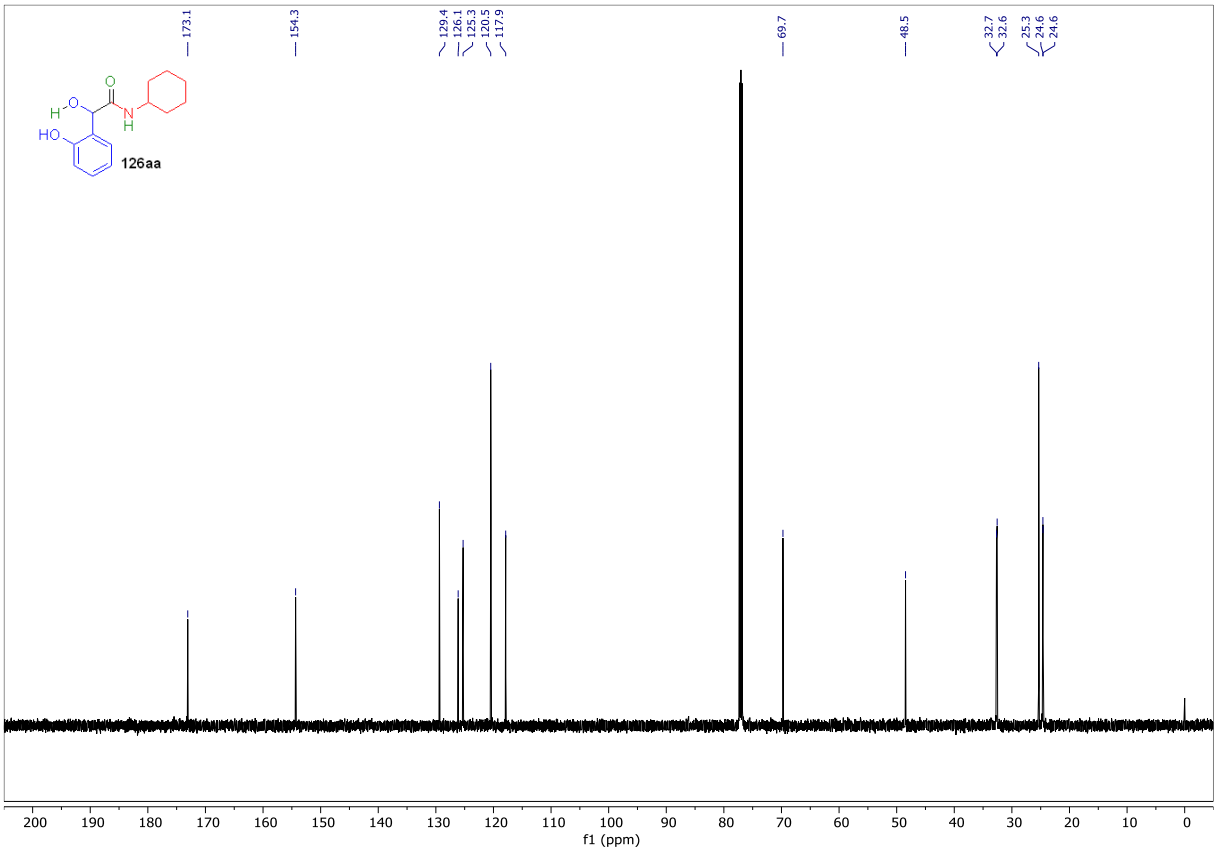
A2 196. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126z** e MS^2 $[M+H]^+$.



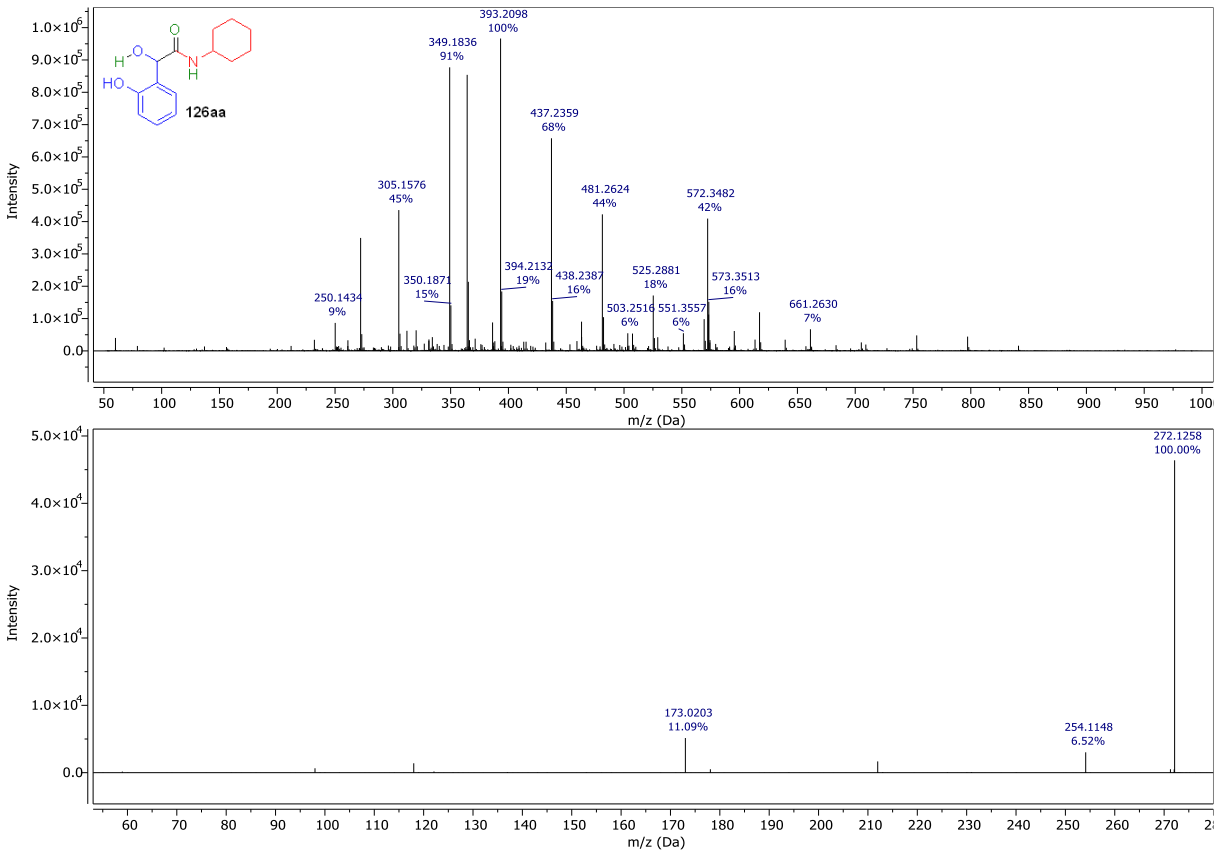
A2 197. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126aa**.



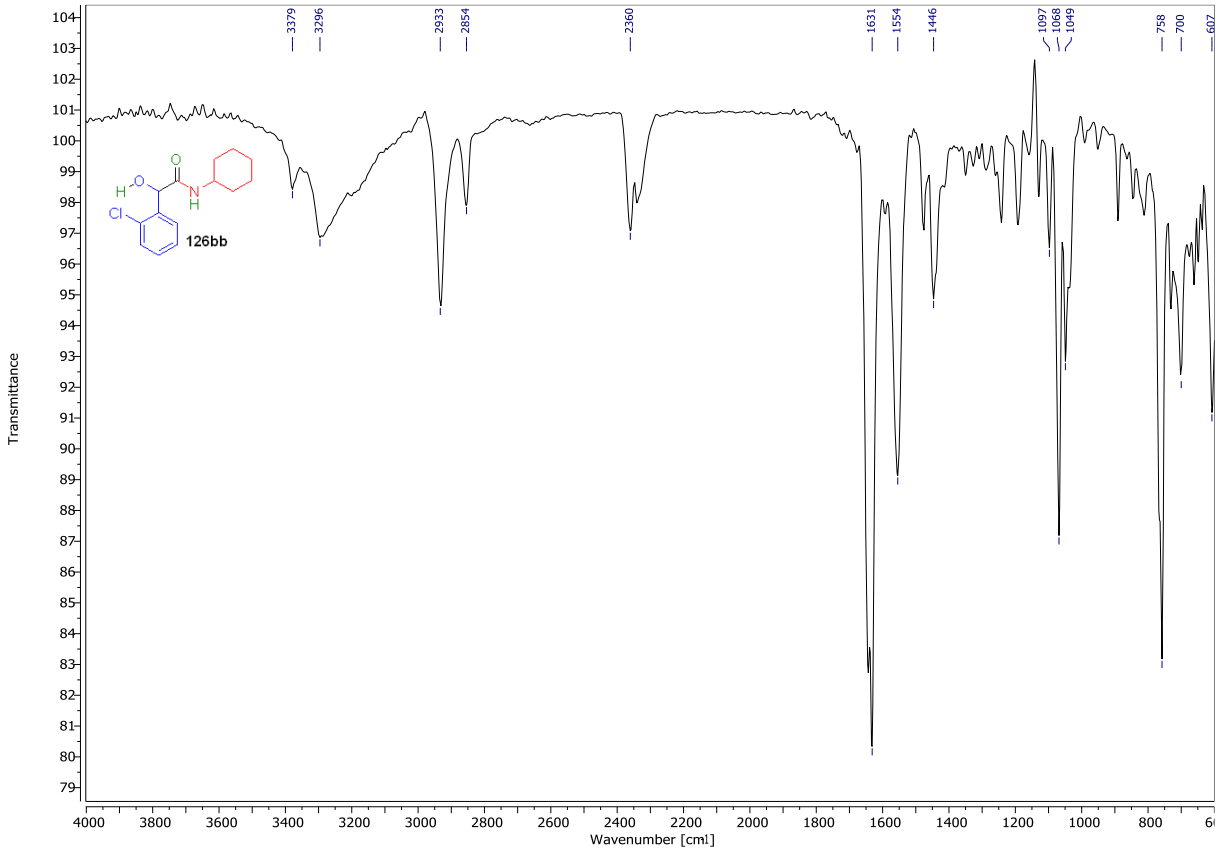
A2 198. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126aa**.



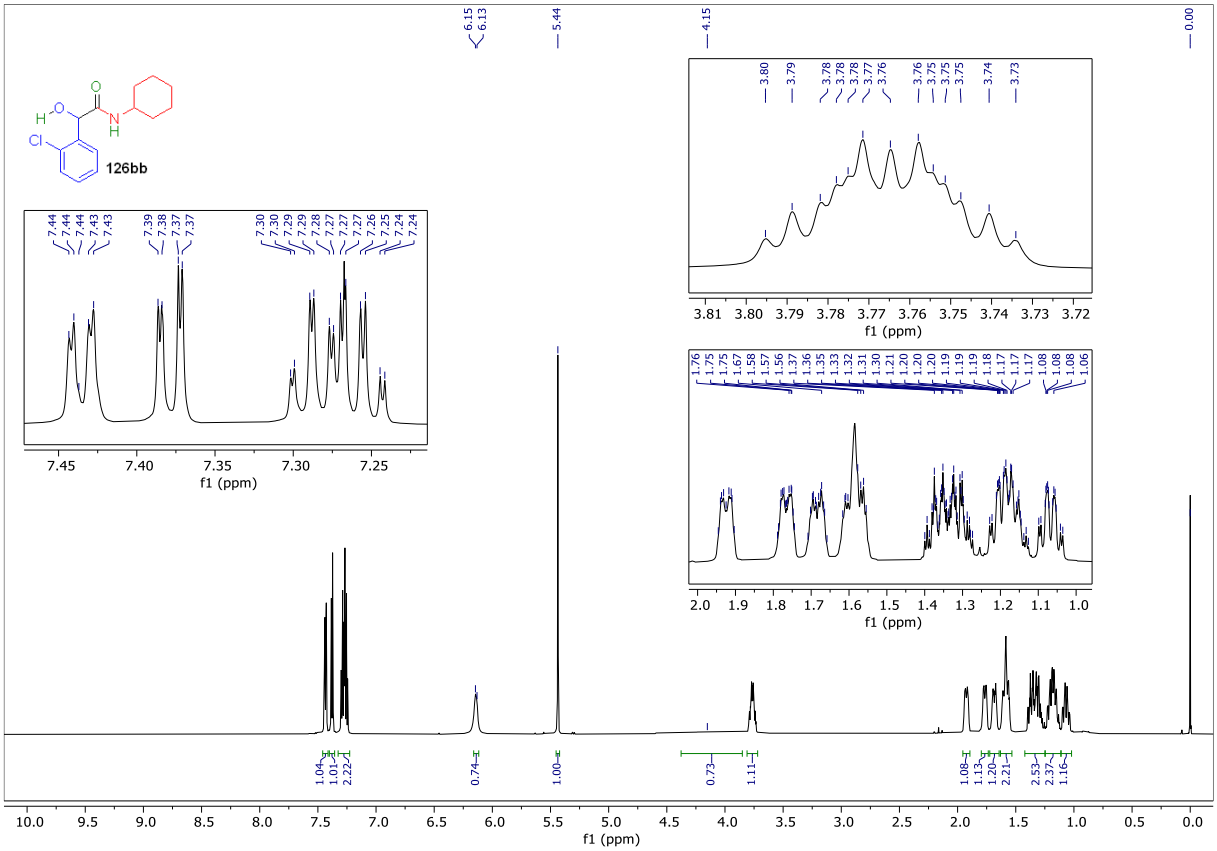
A2 199. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126aa**.



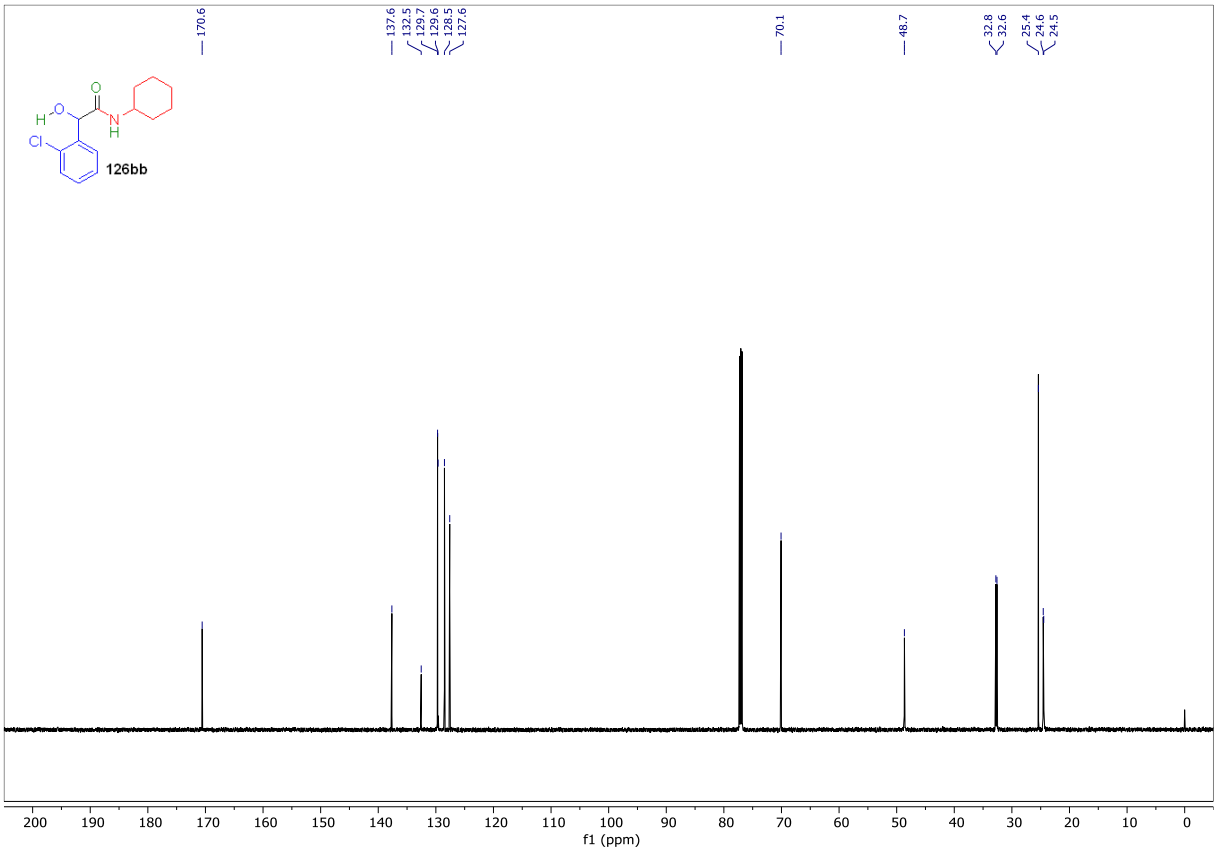
A2 200. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126aa** e MS^2 $[M+Na]^+$.



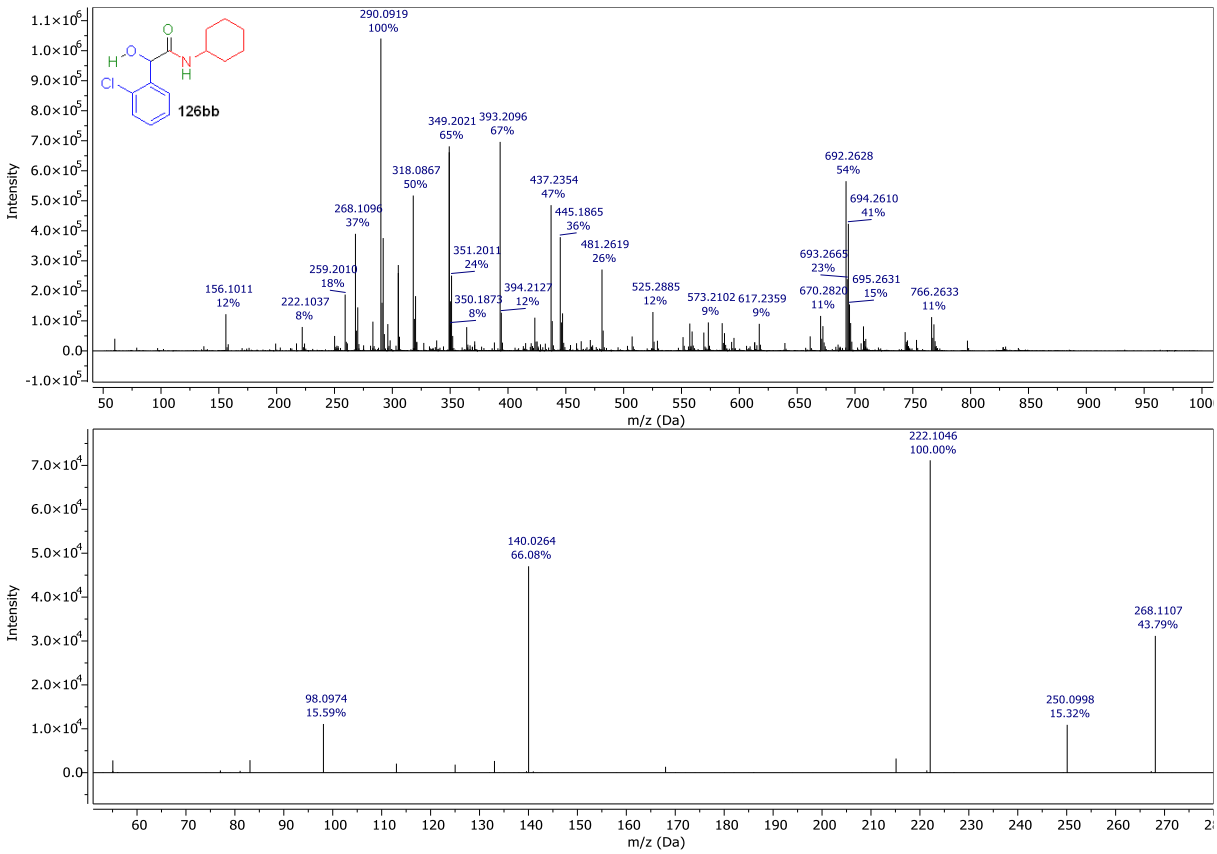
A2 201. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126bb**.



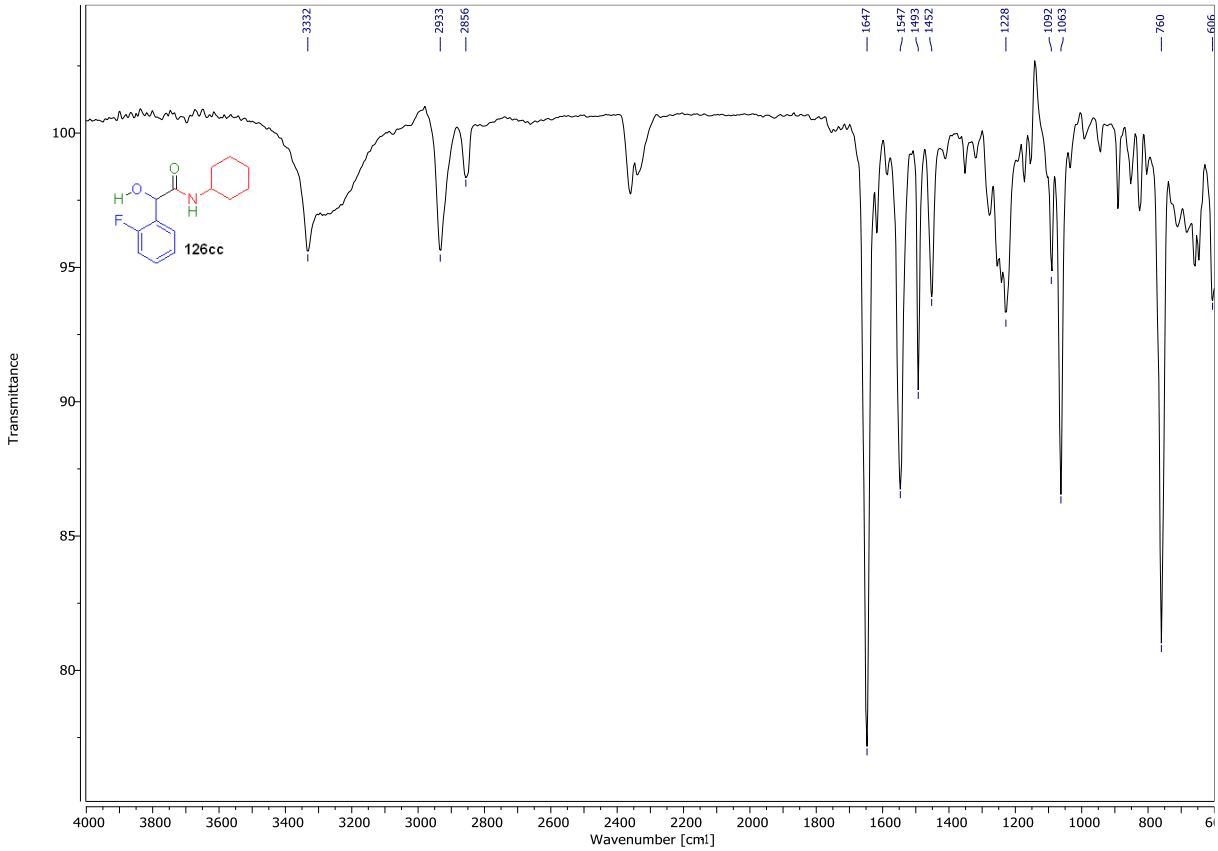
A2 202. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126bb**.



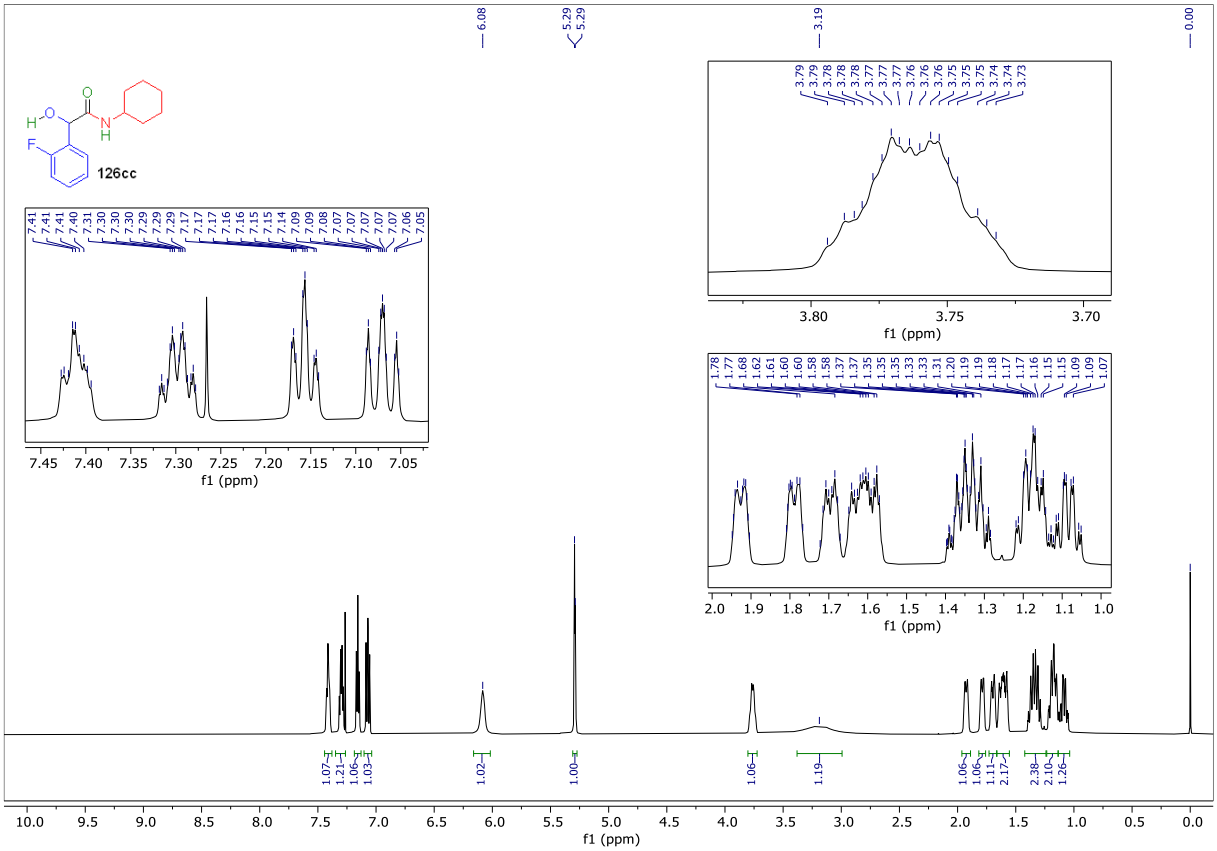
A2 203. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126bb**.



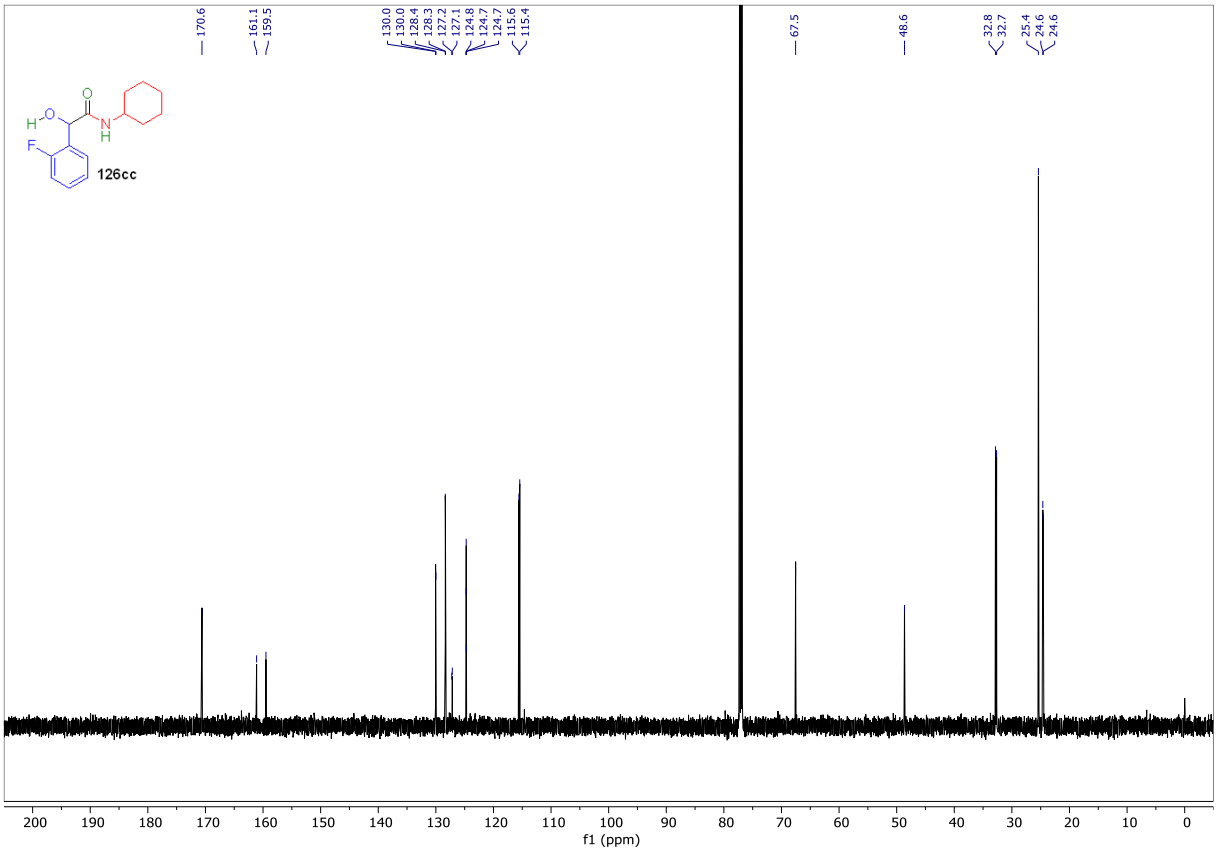
A2 204. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126bb** e MS^2 $[M+H]^+$.



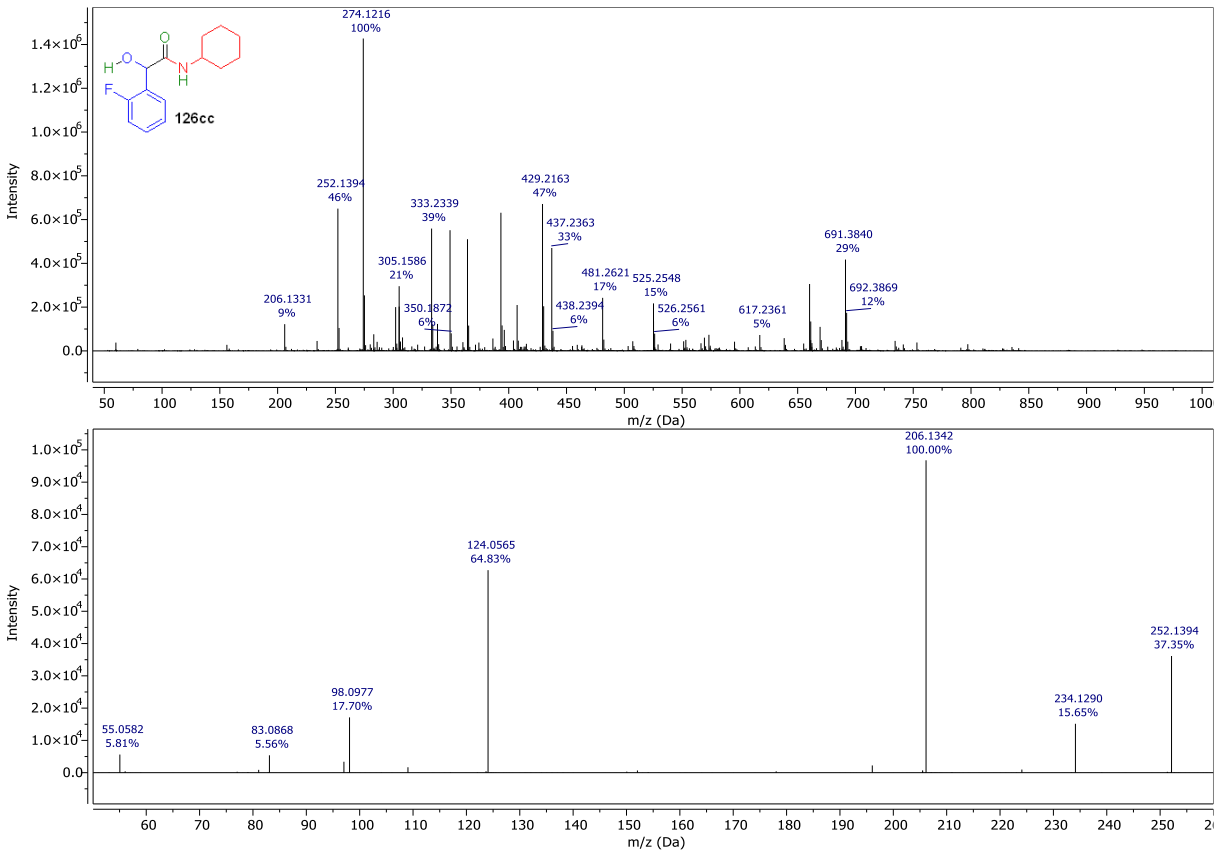
A2 205. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126cc**.



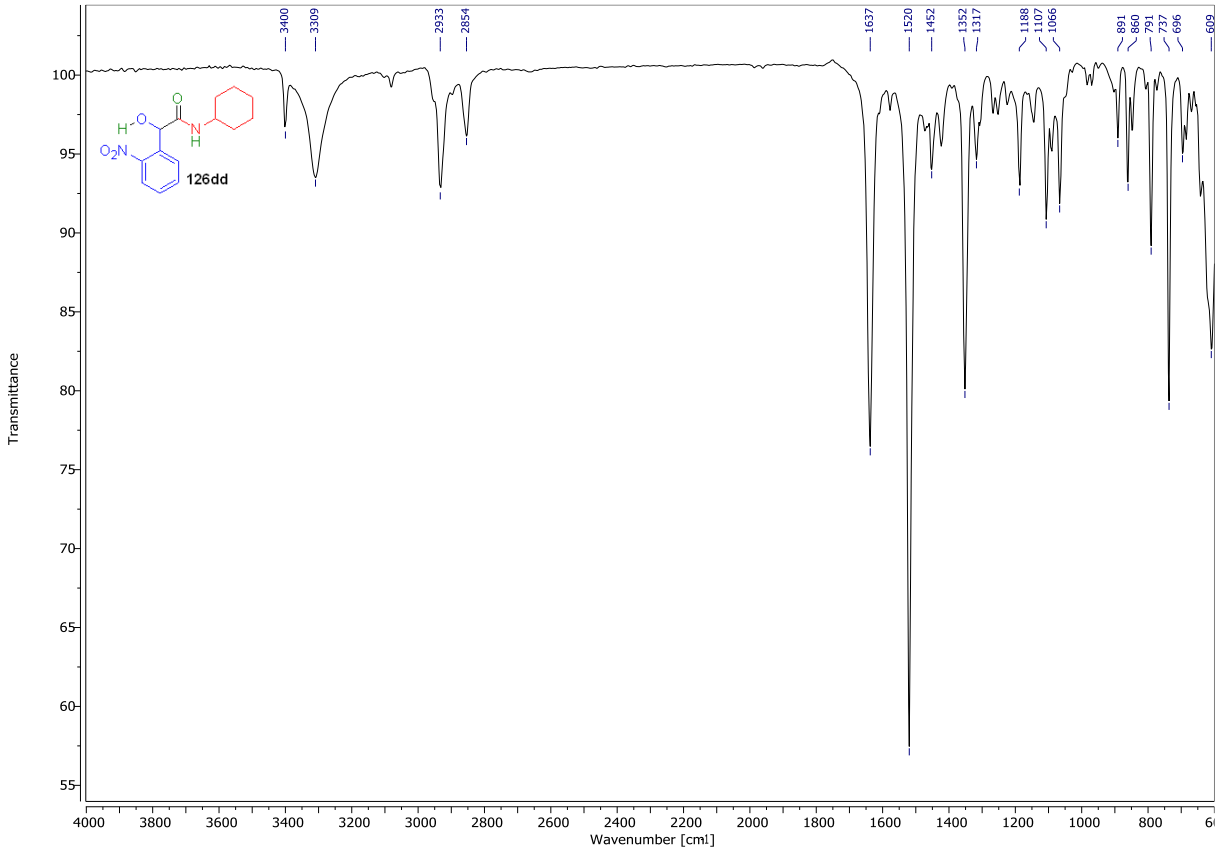
A2 206. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126cc**.



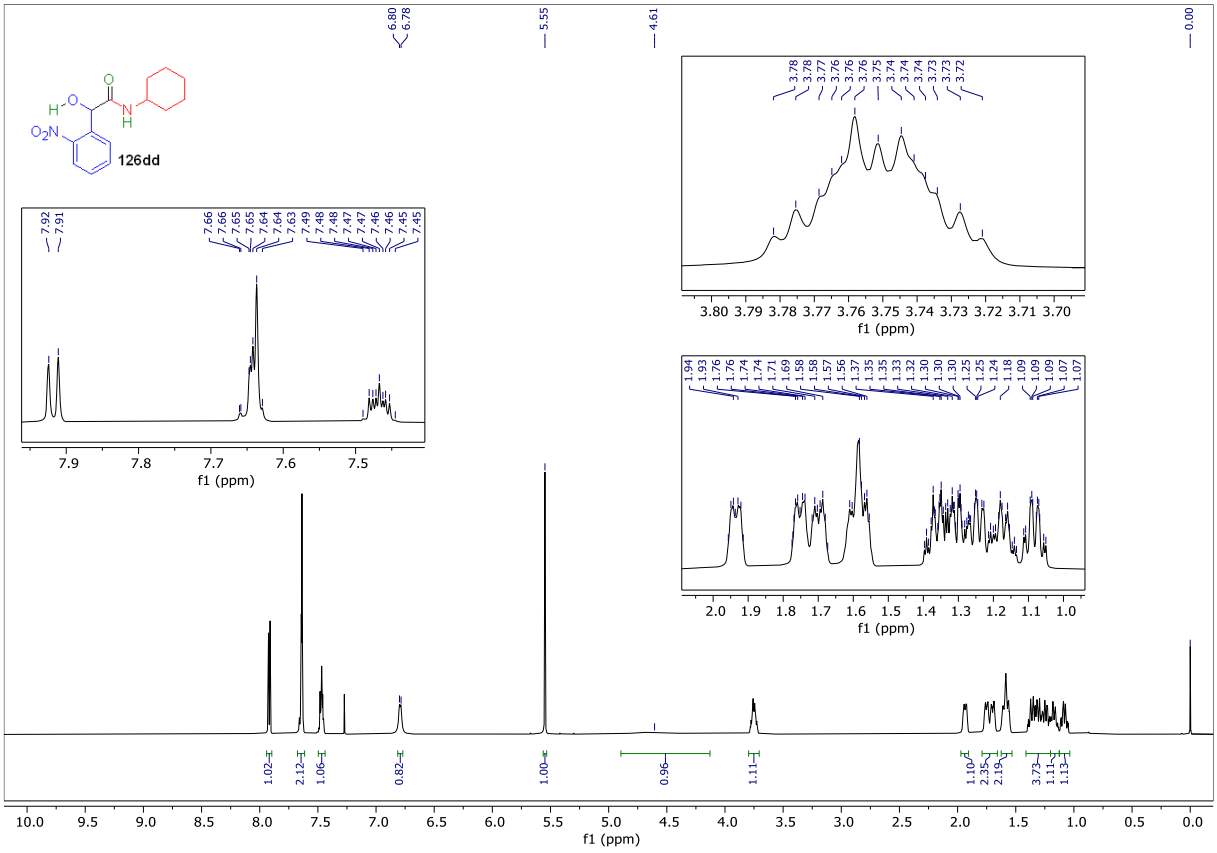
A2 207. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126cc**.



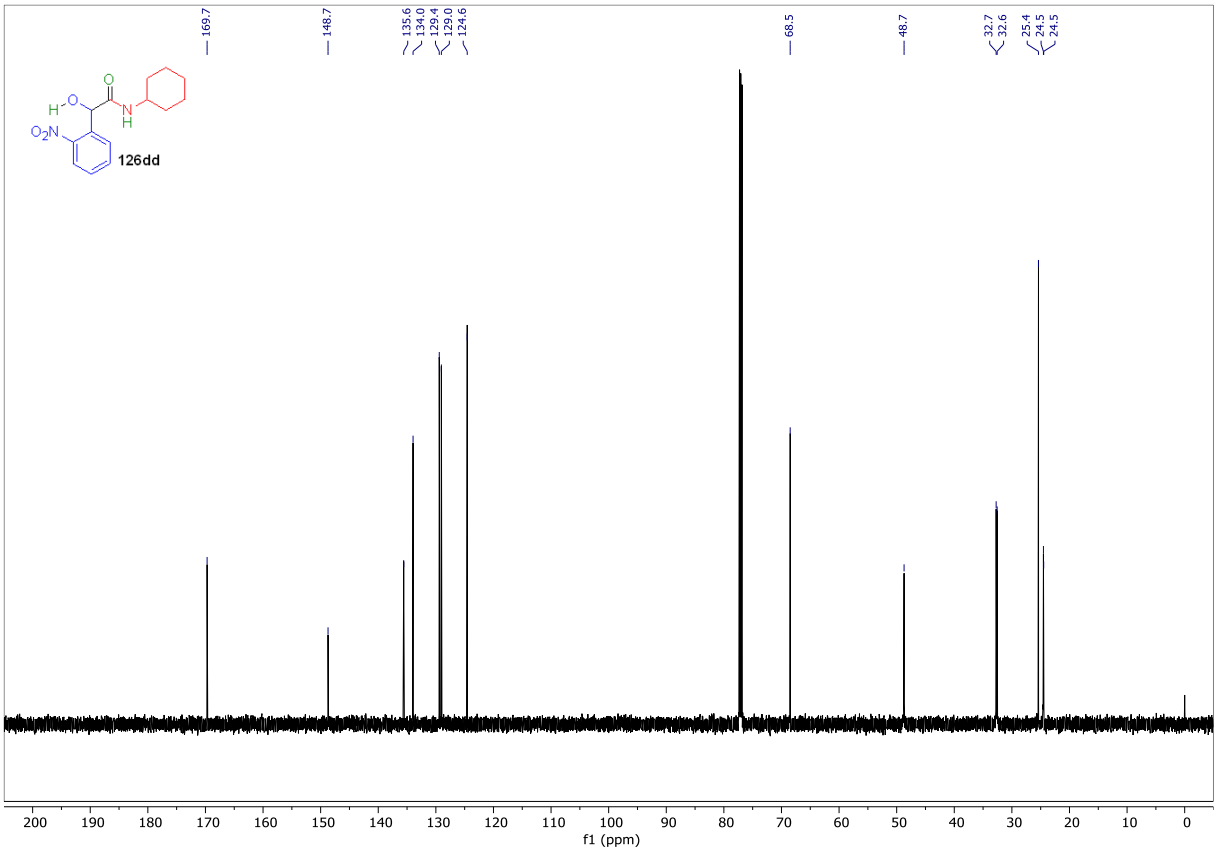
A2 208. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126cc** e MS^2 $[M+H]^+$.



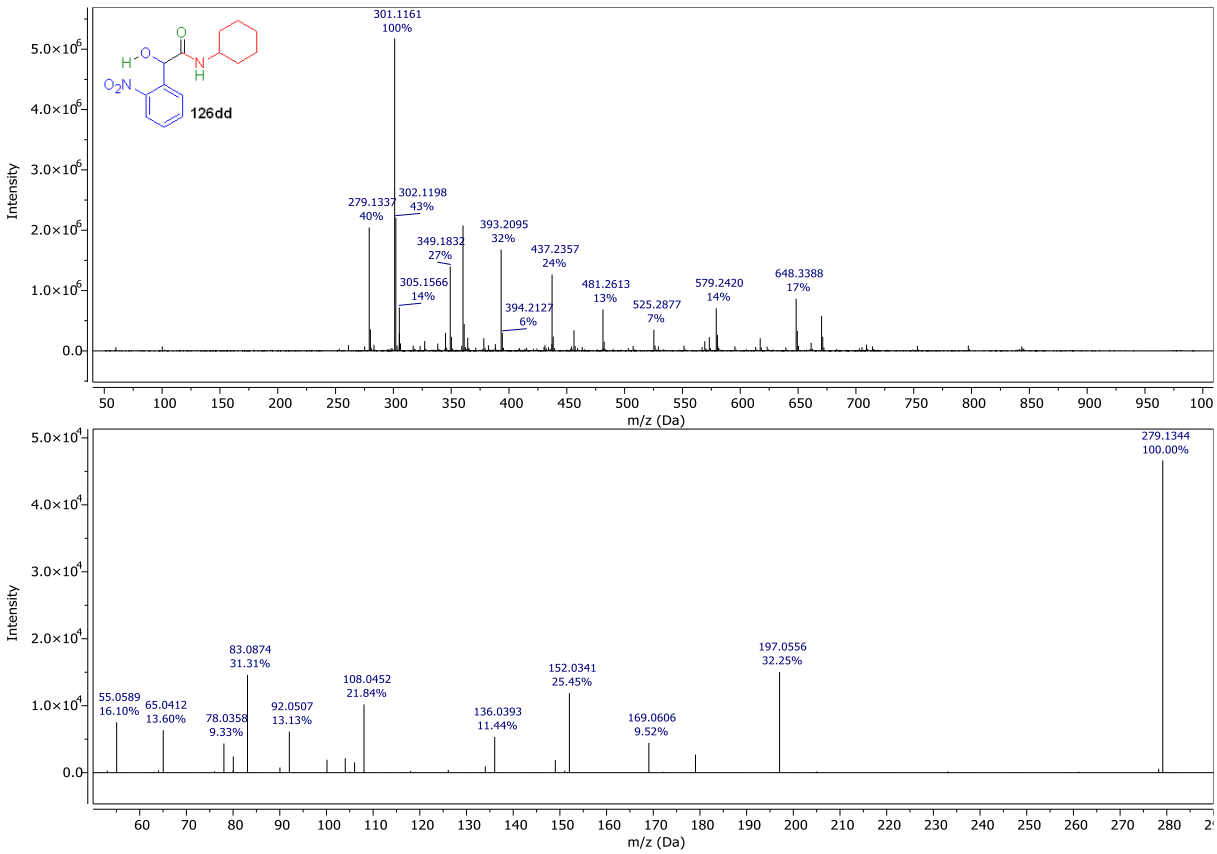
A2 209. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126dd**.



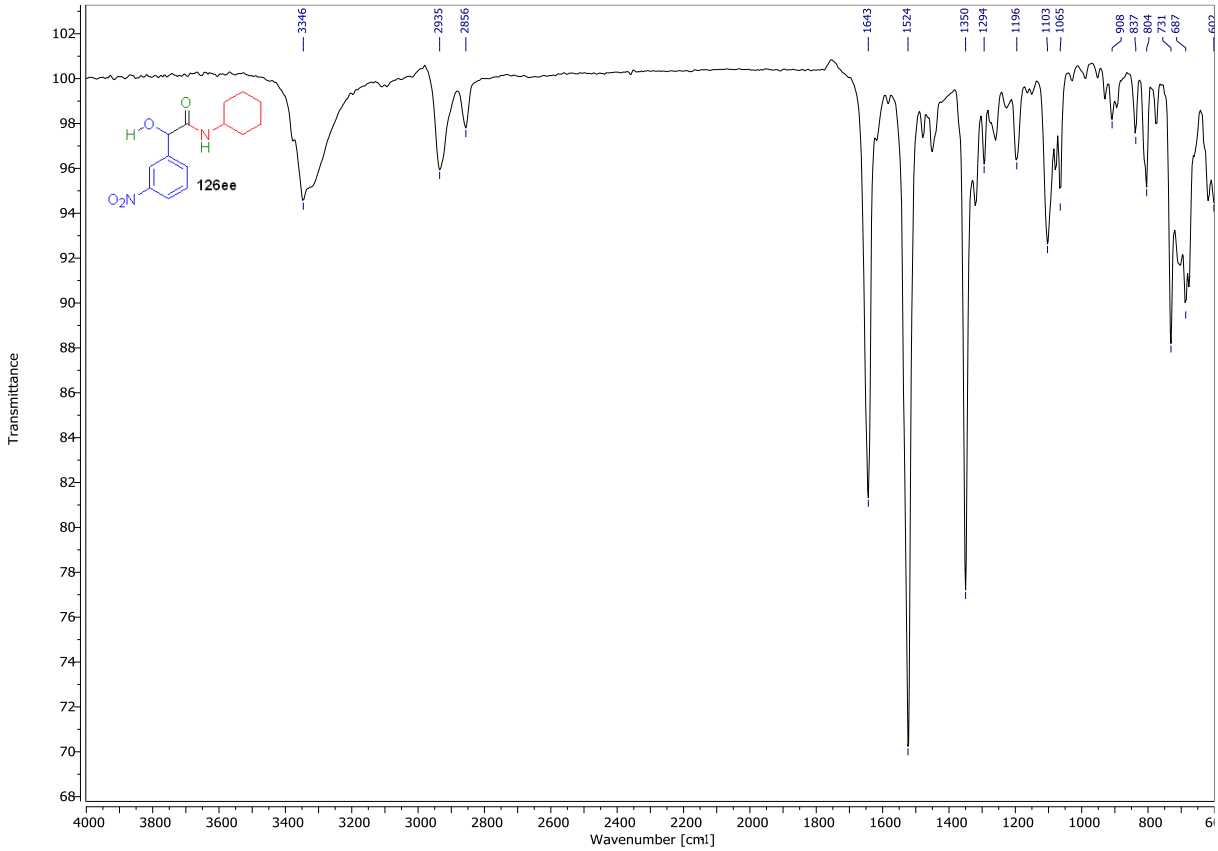
A2 210. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126dd**.



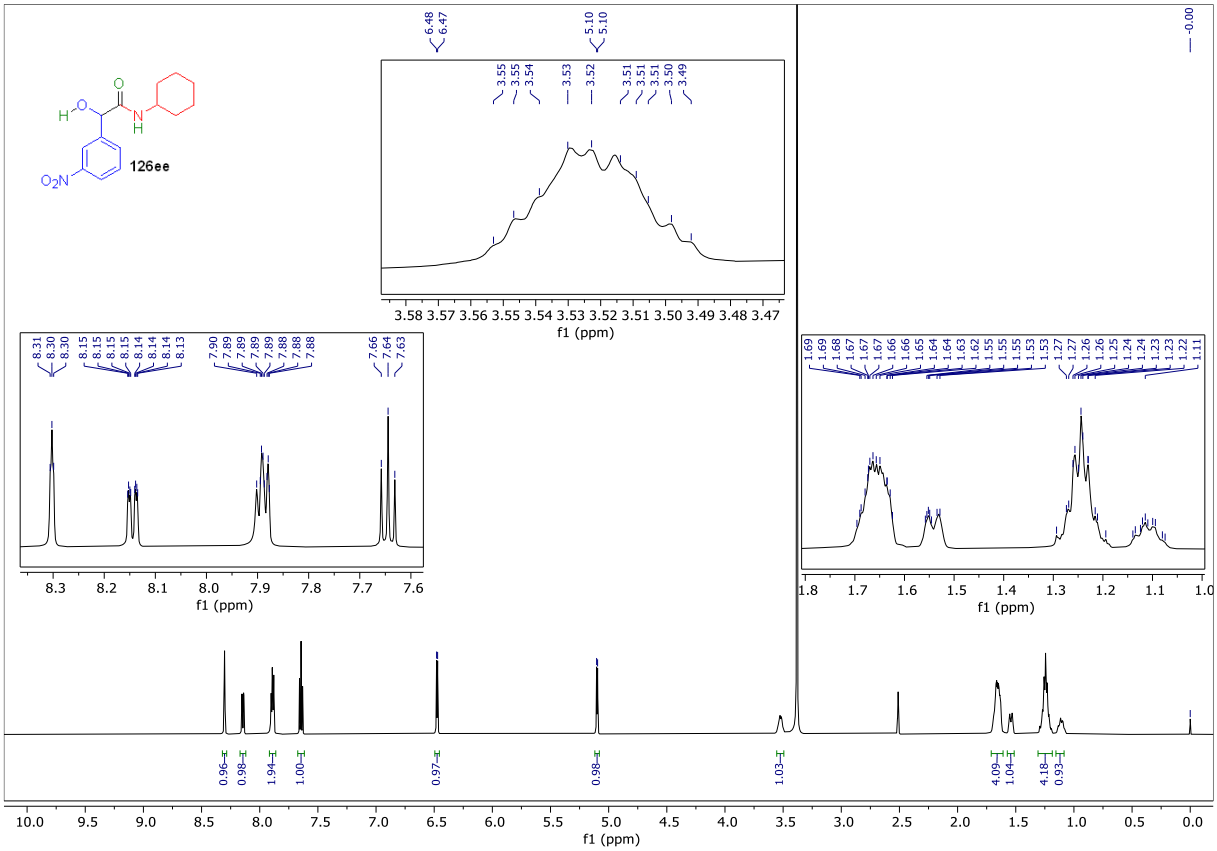
A2 211. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126dd**.



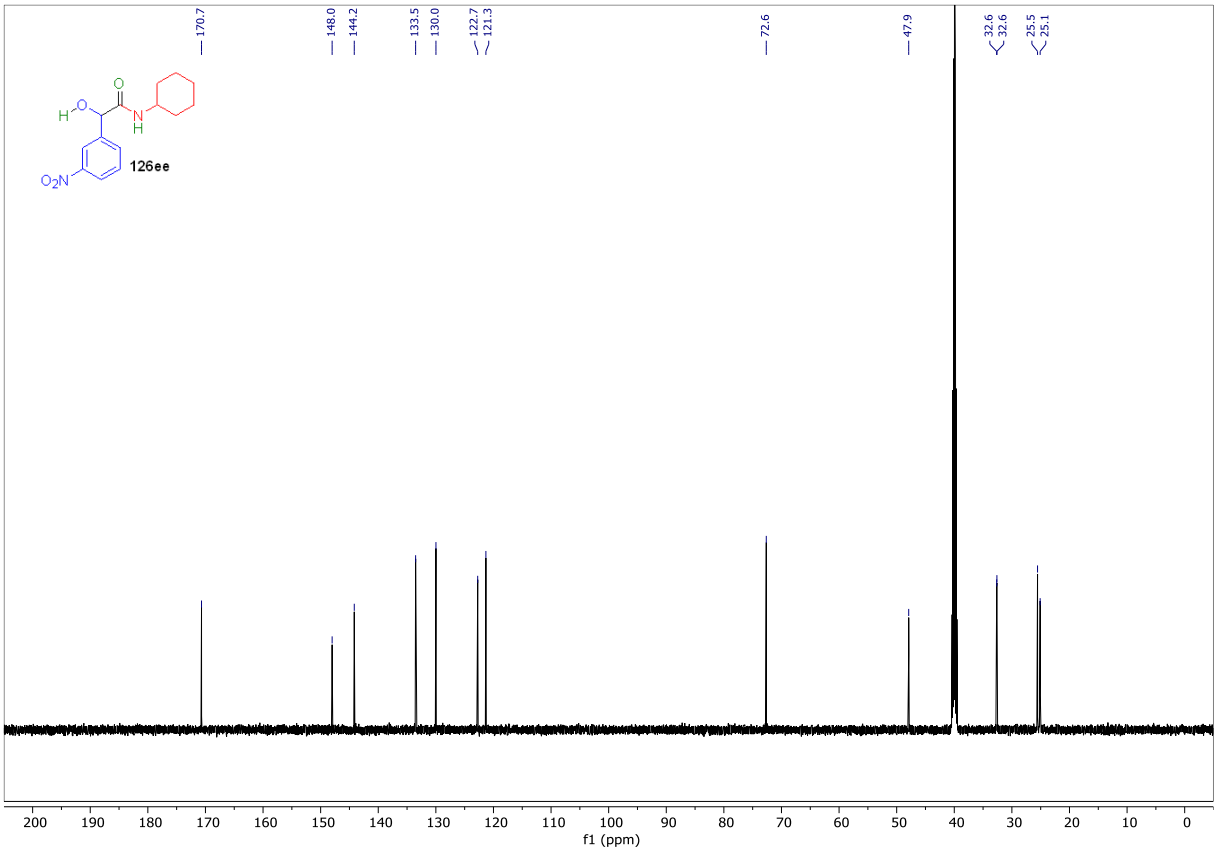
A2 212. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126dd** e MS^2 $[M+H]^+$.



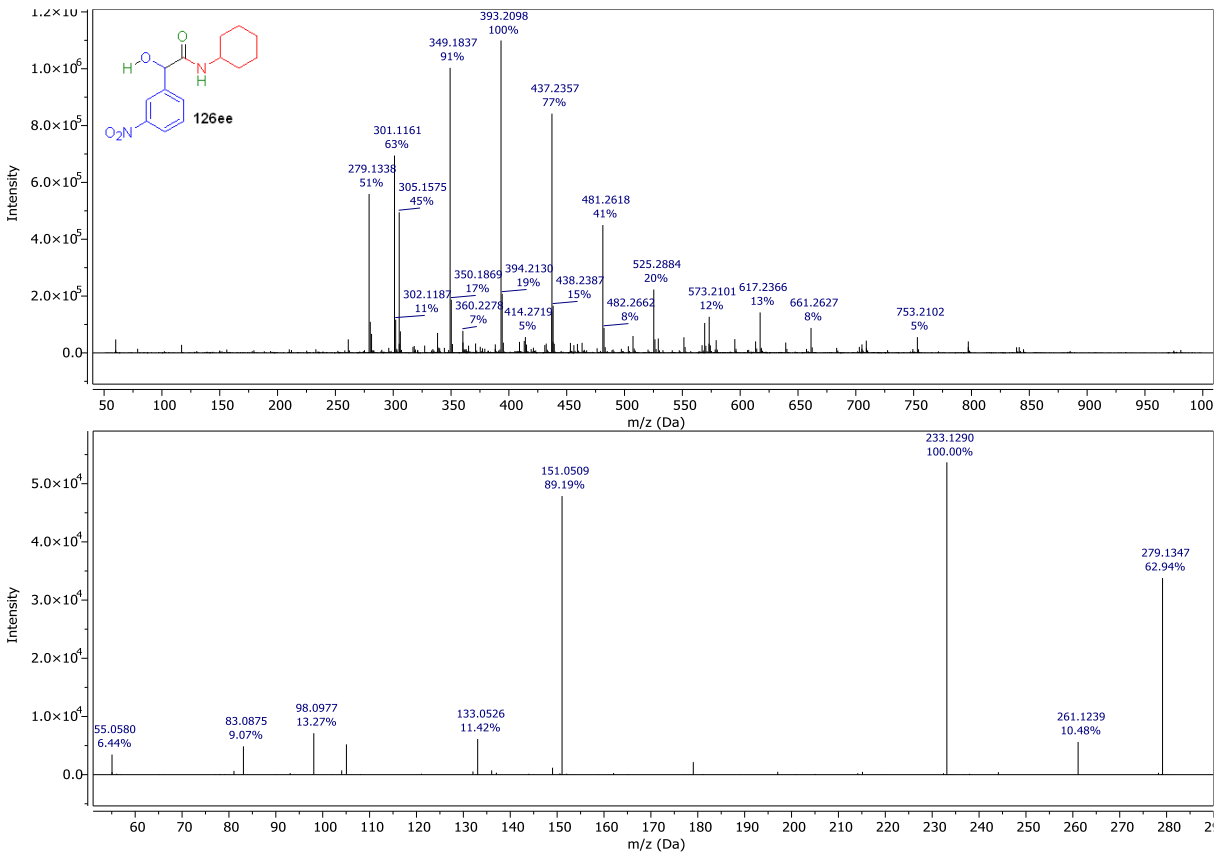
A2 213. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126ee**.



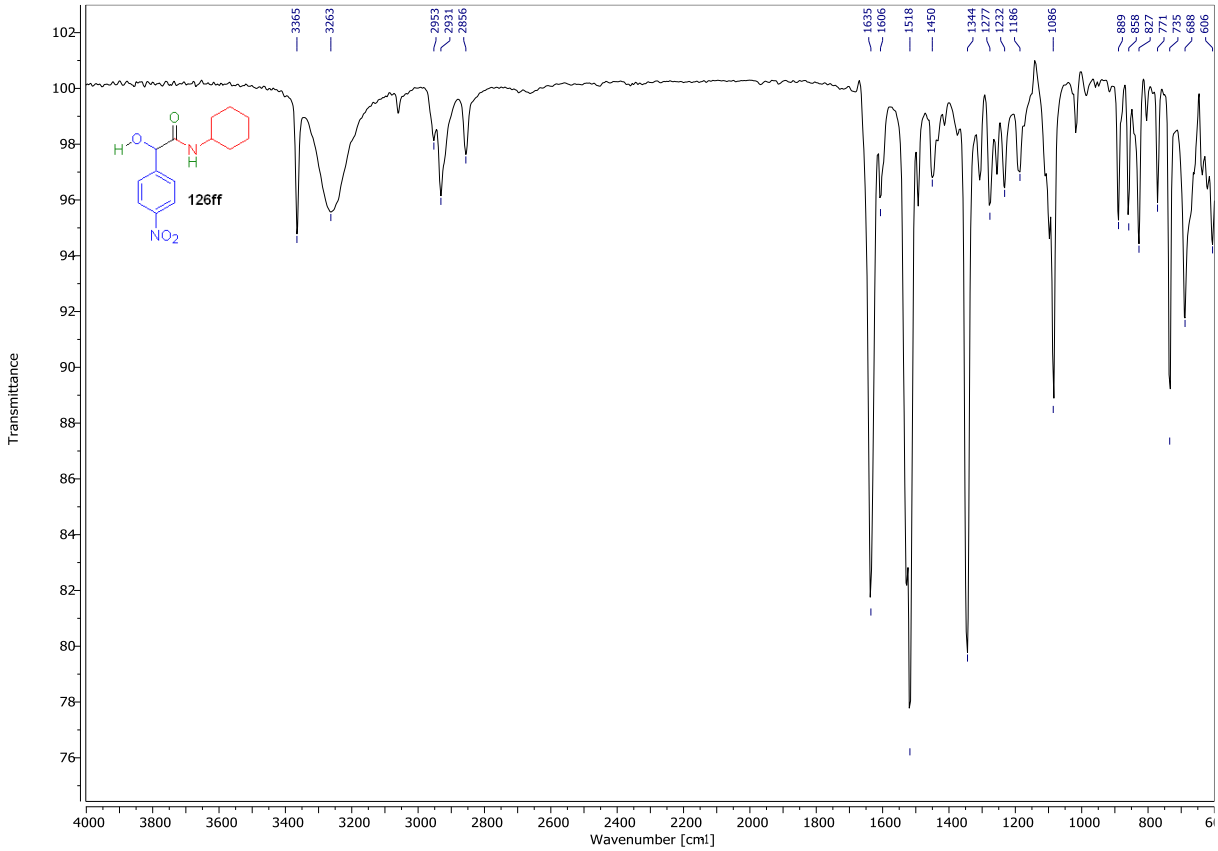
A2 214. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126ee**.



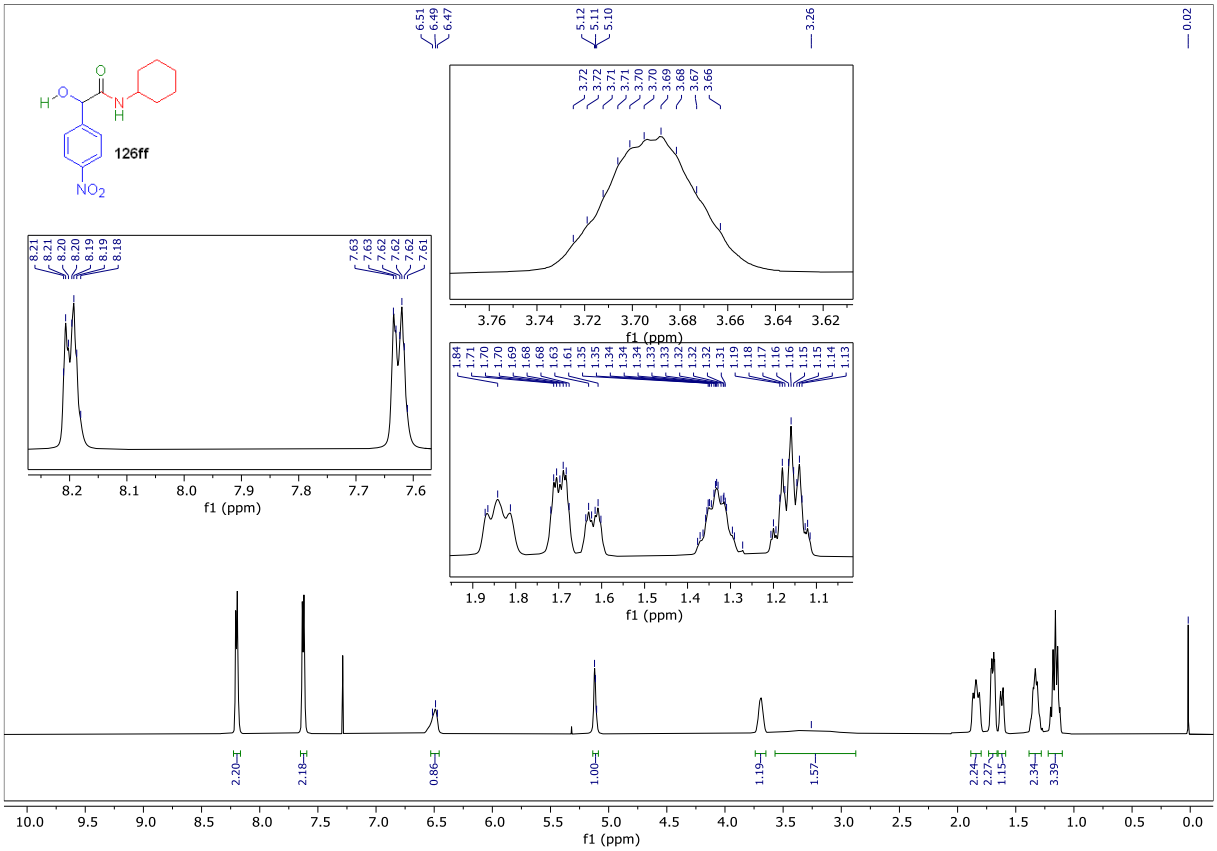
A2 215. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **126ee**.



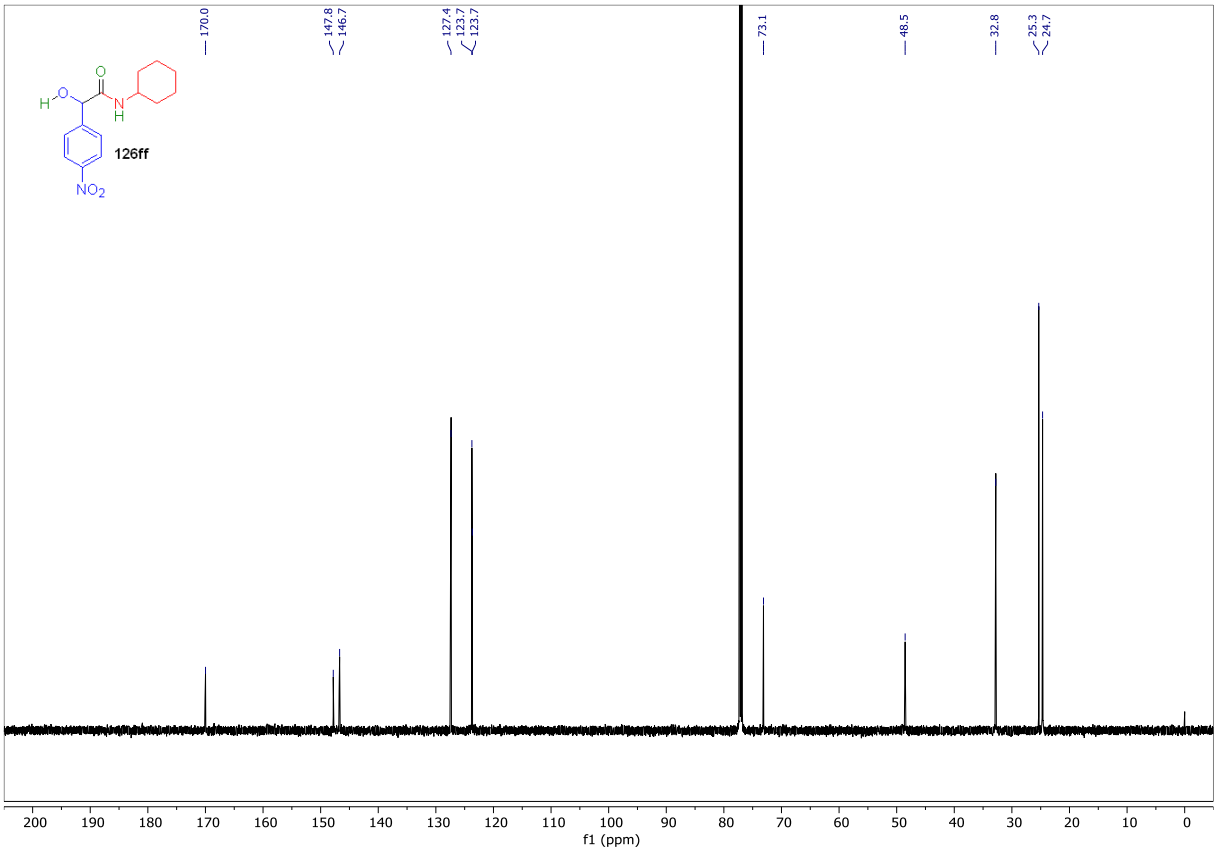
A2 216. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126ee** e MS^2 $[M+H]^+$.



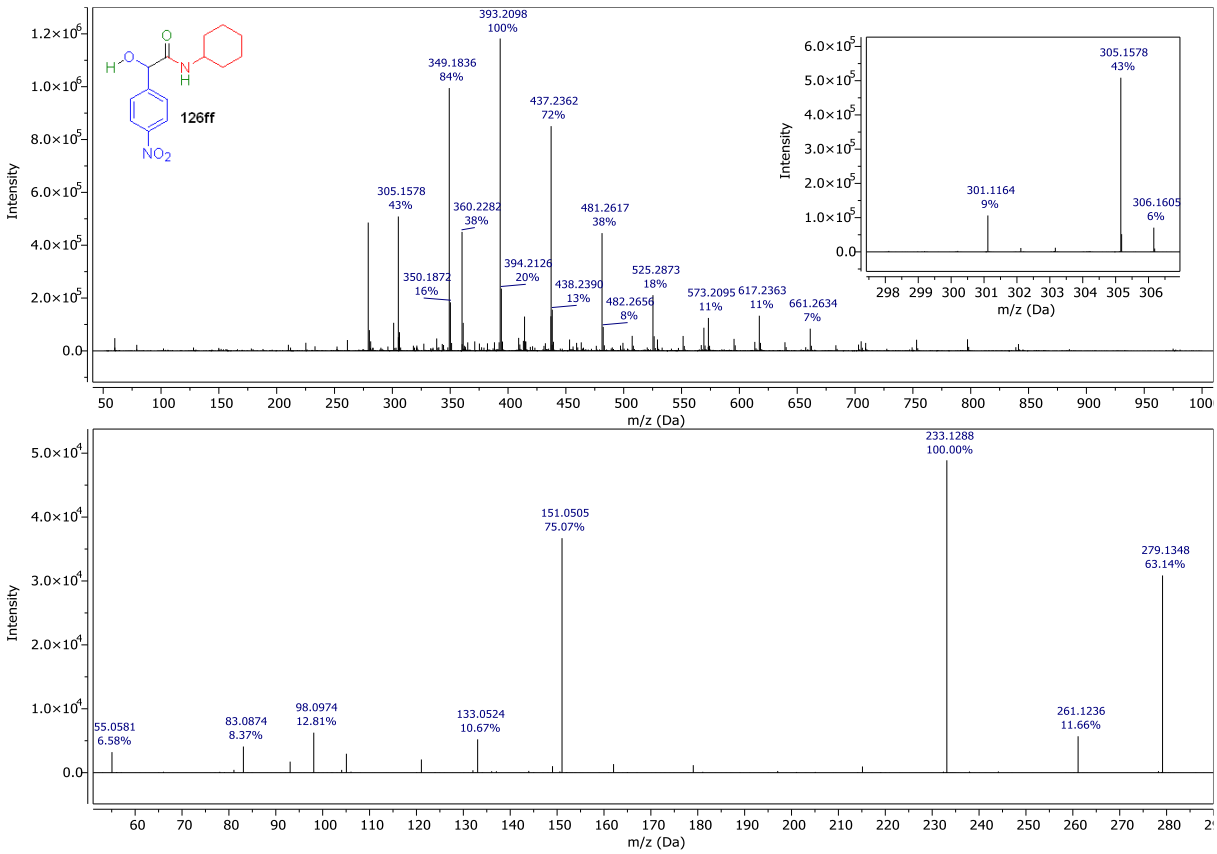
A2 217. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126ff**.



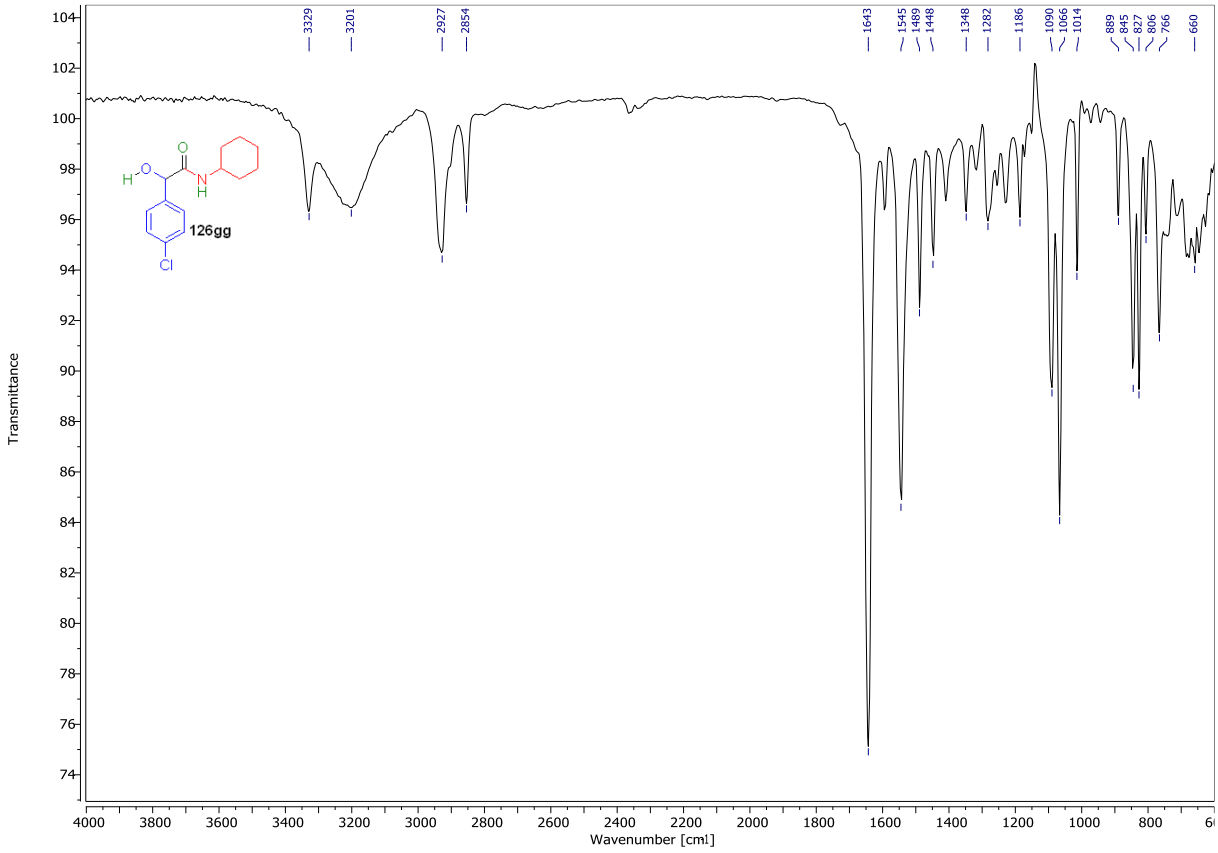
A2 218. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126ff**.



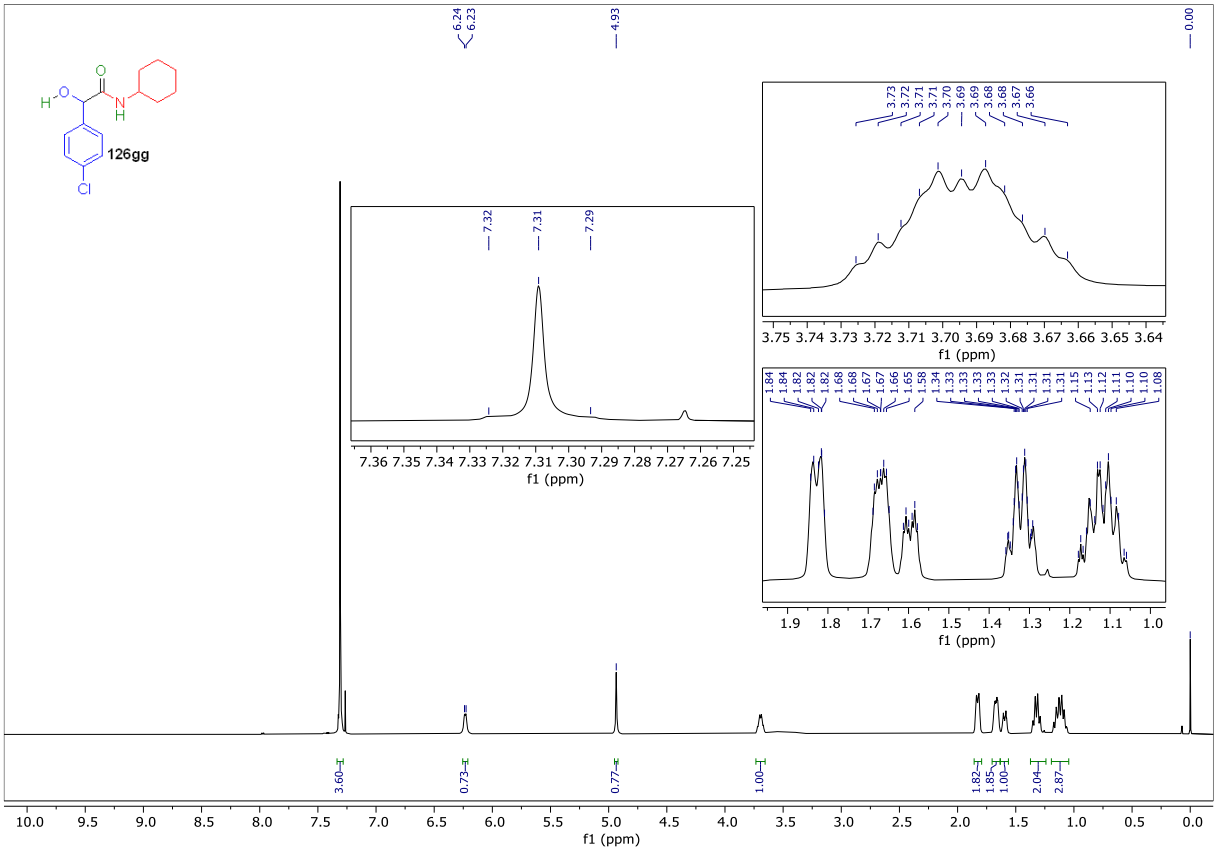
A2 219. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126ff**.



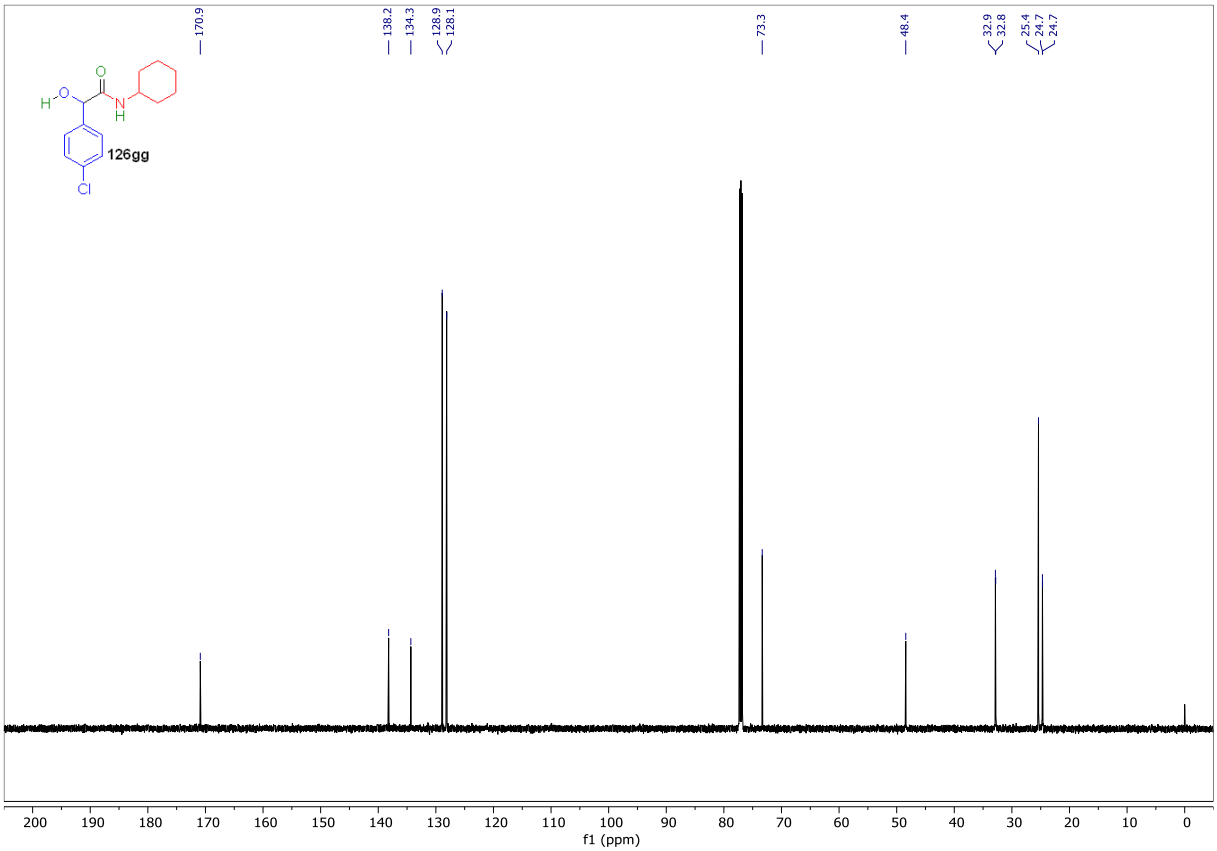
A2 220. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126ff** e MS^2 $[M+H]^+$.



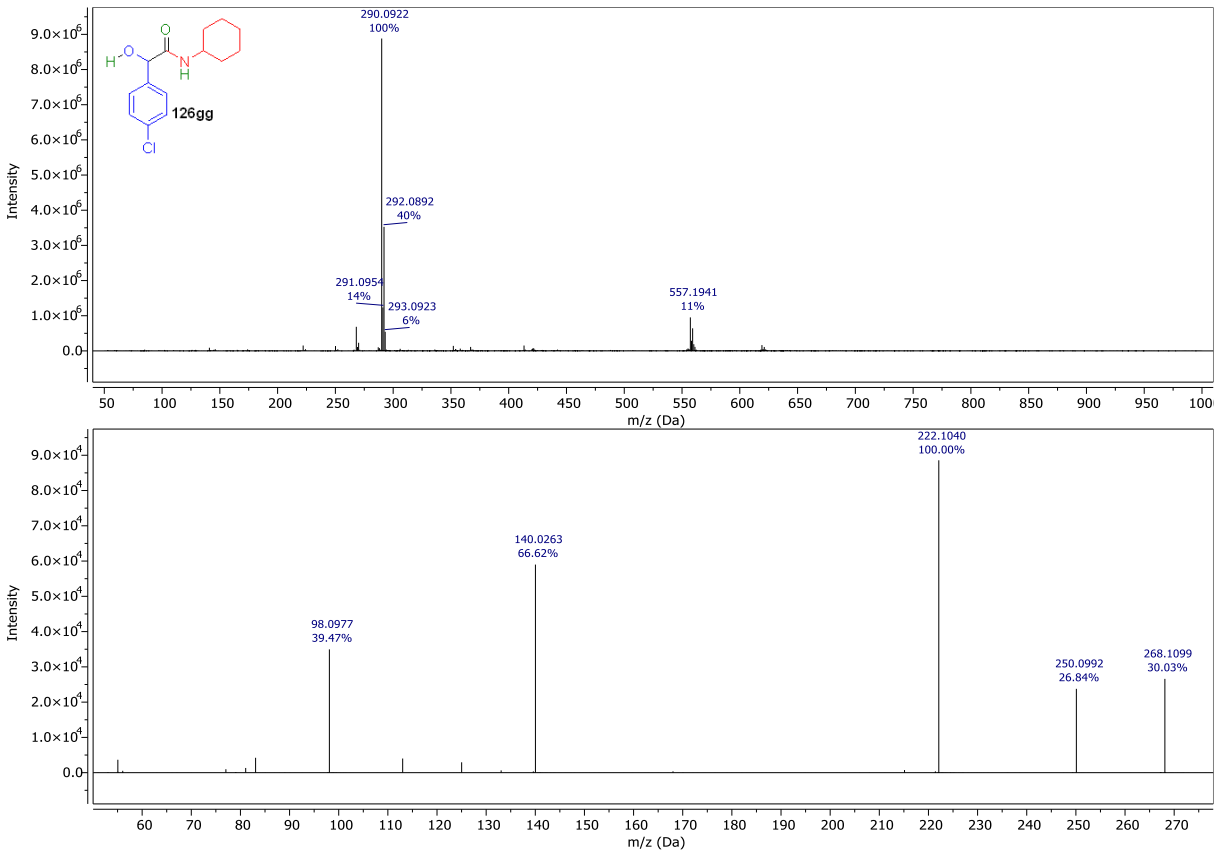
A2 221. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126gg**.



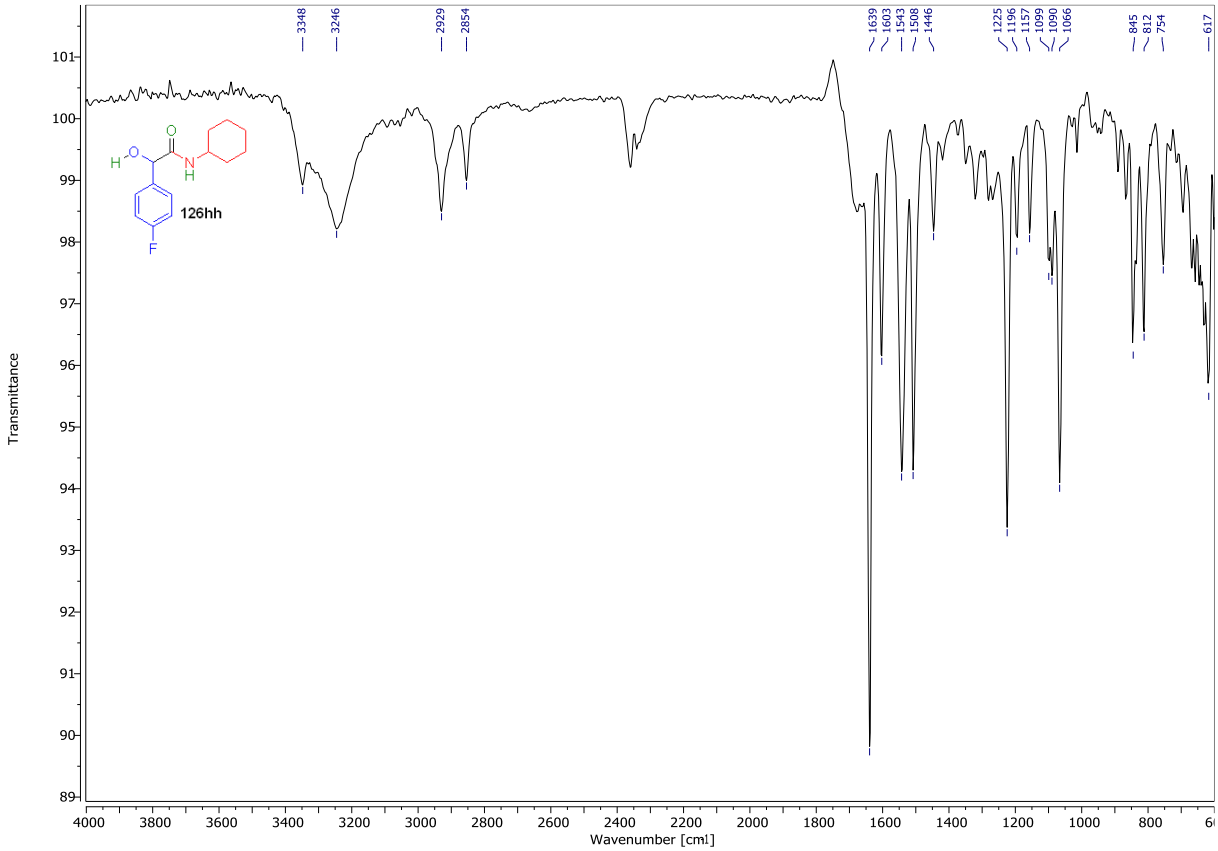
A2 222. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126gg**.



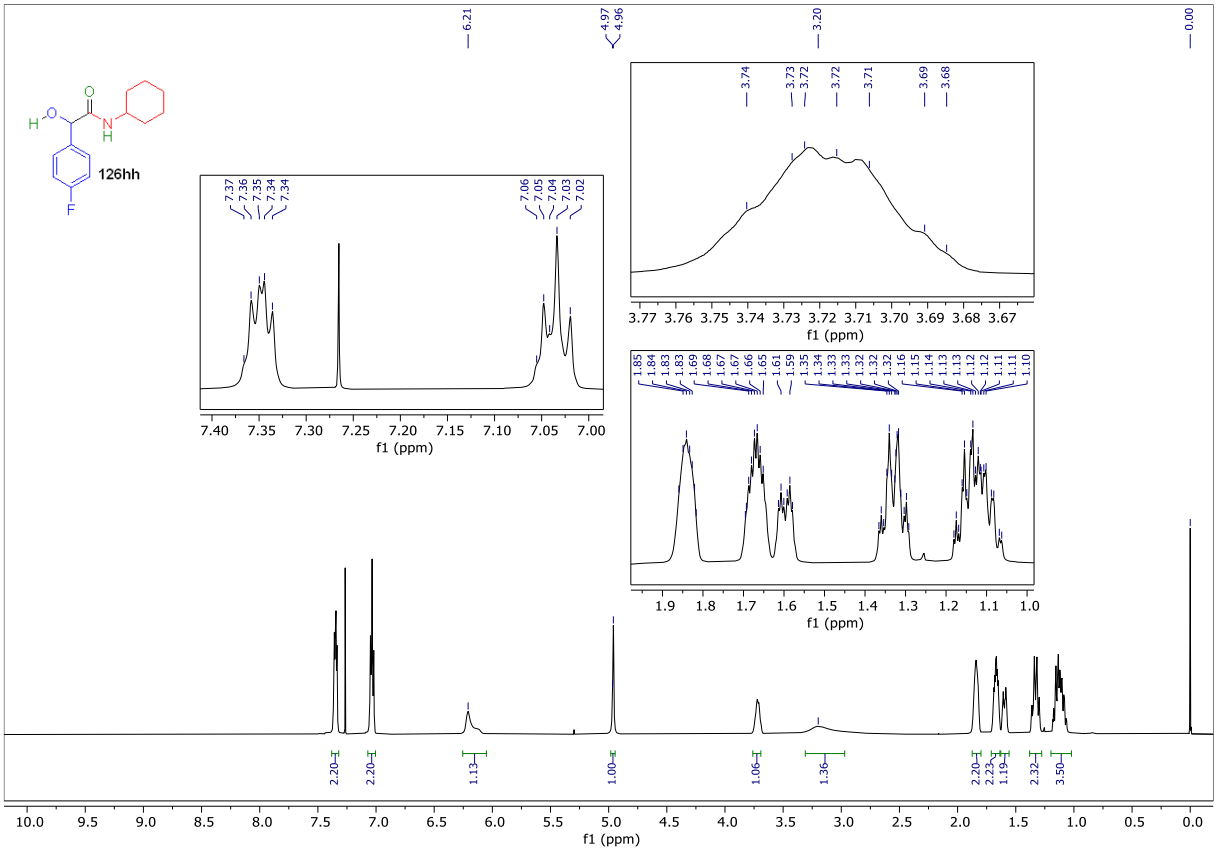
A2 223. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126gg**.



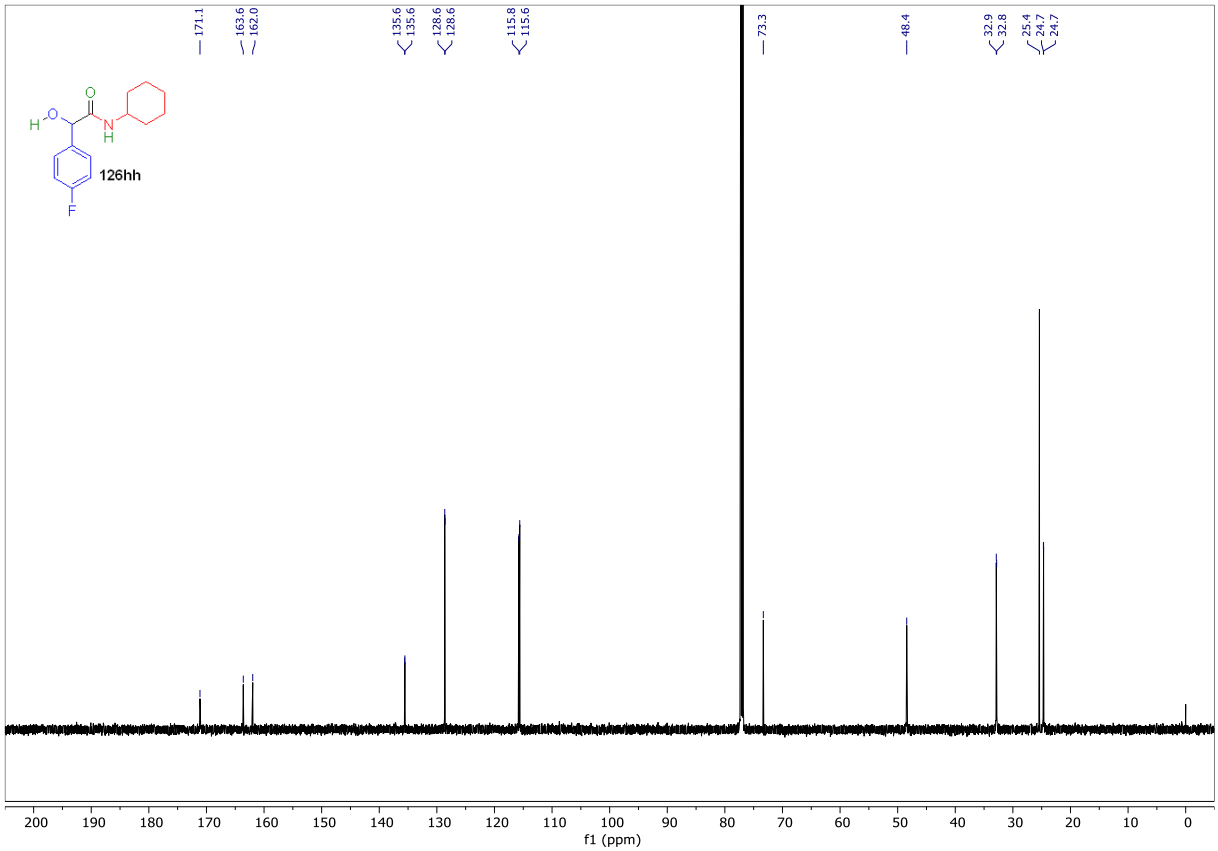
A2 224. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126gg** e MS^2 $[M+H]^+$.



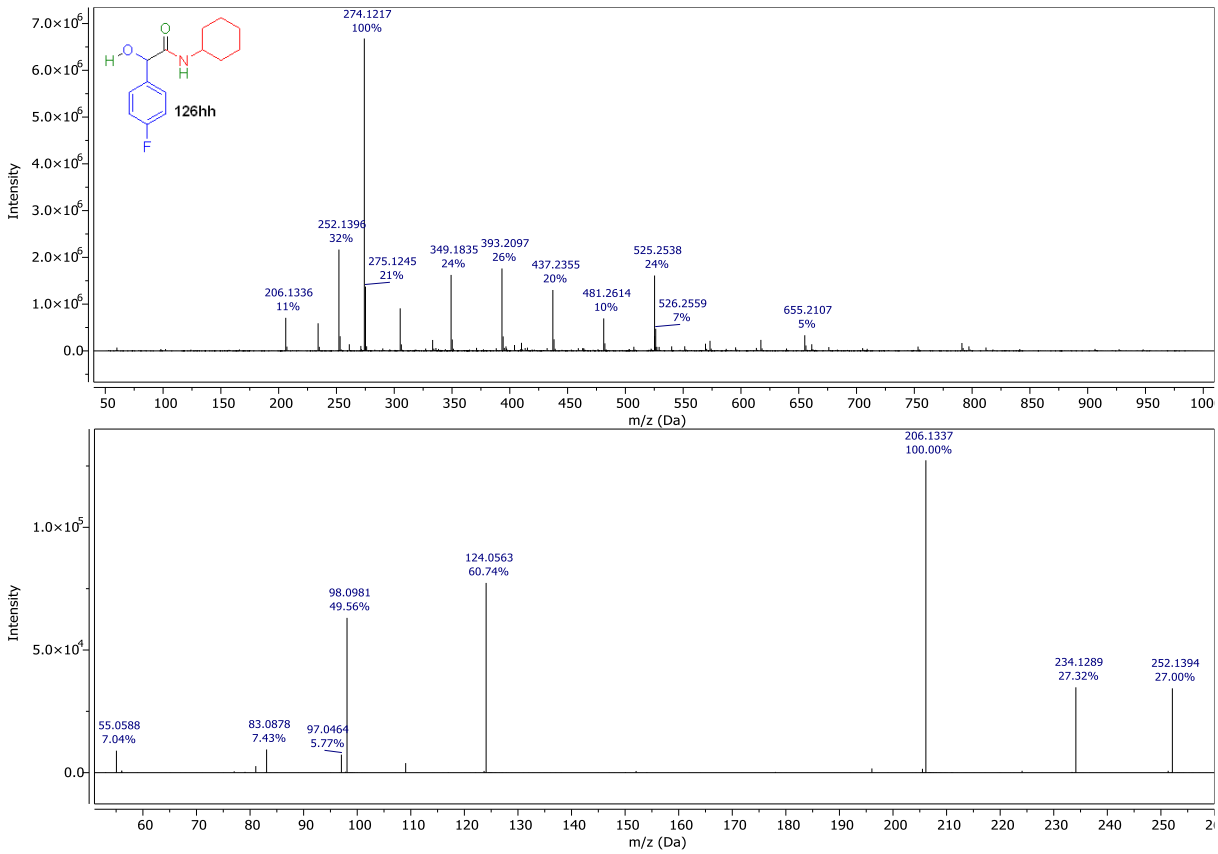
A2 225. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **126hh**.



A2 226. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126hh**.



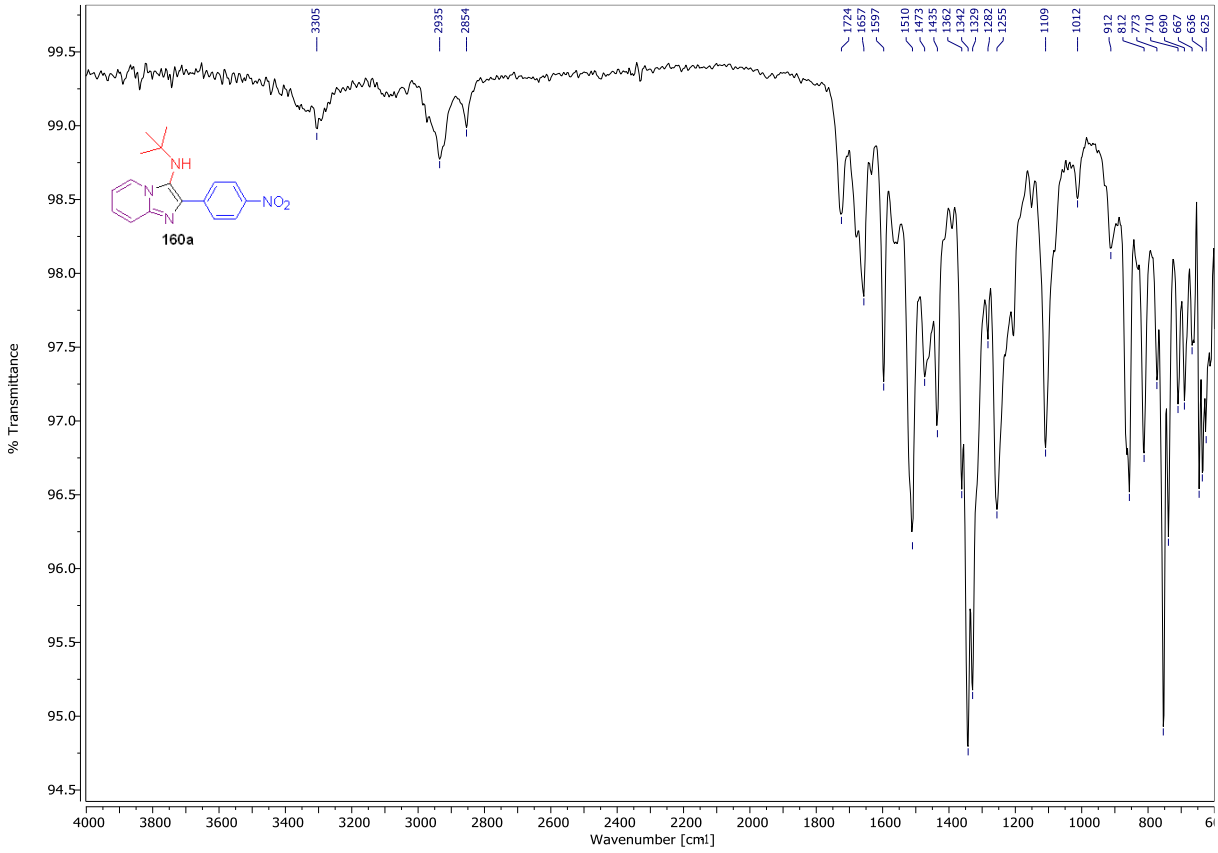
A2 227. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **126hh**.



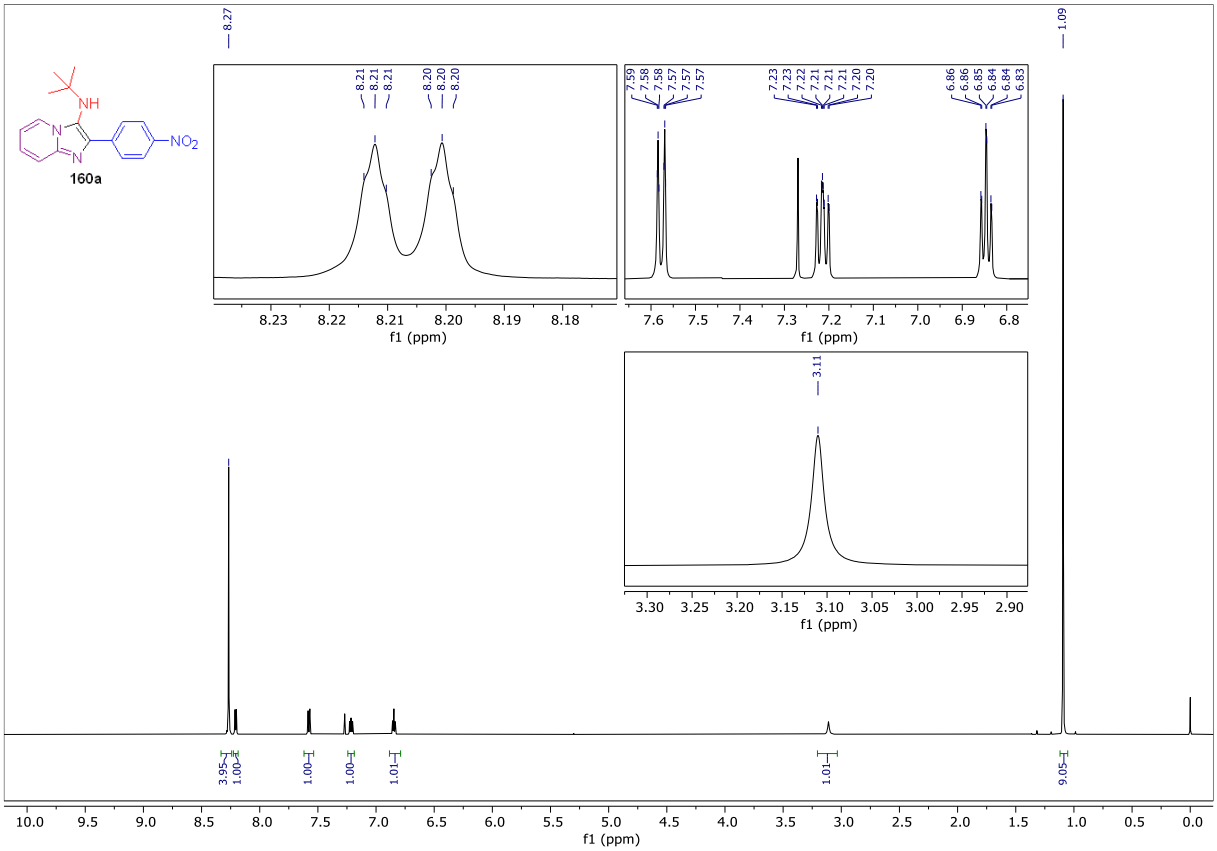
A2 228. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **126hh** e MS^2 $[M+H]^+$.

Capítulo III

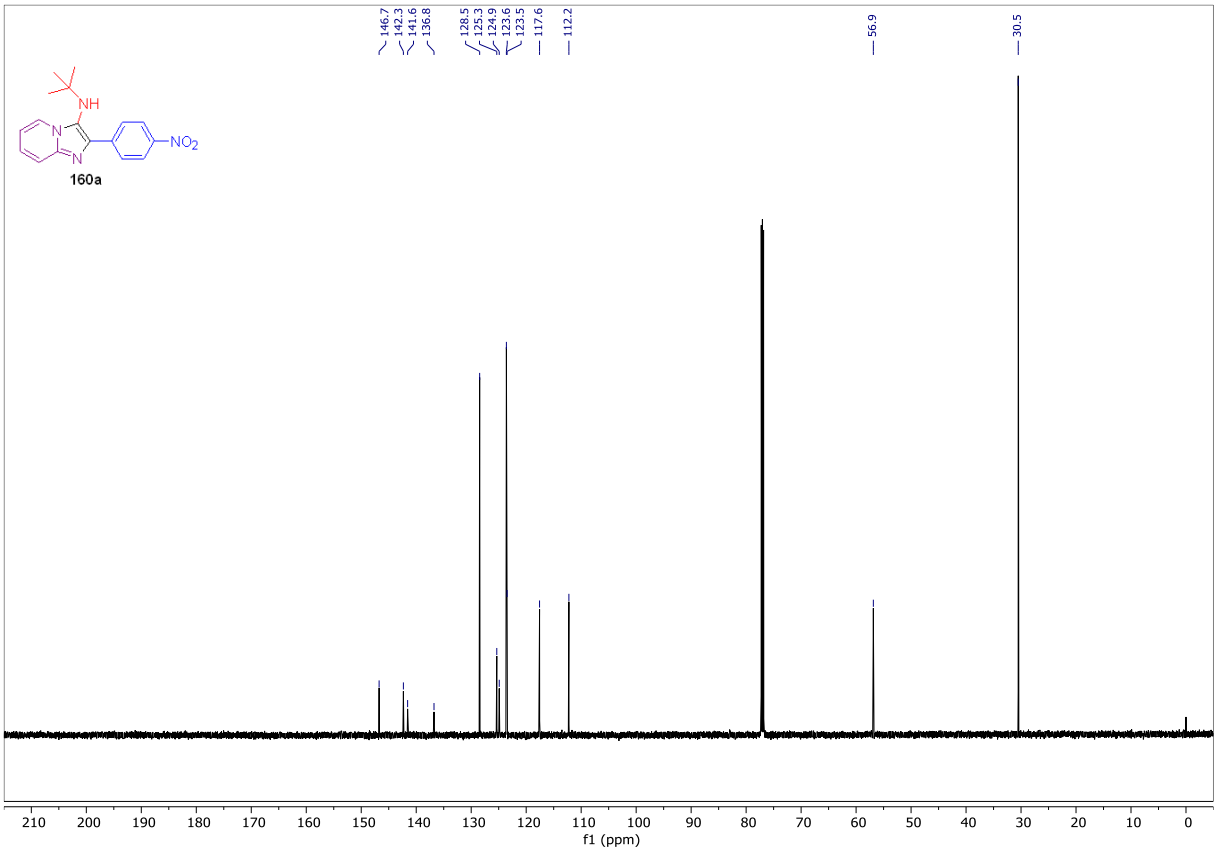
Imidazo[1,2-*a*]piridinas: síntese mais verde catalisada por HPW, propriedades fotofísicas e perfil de fitotoxicidade



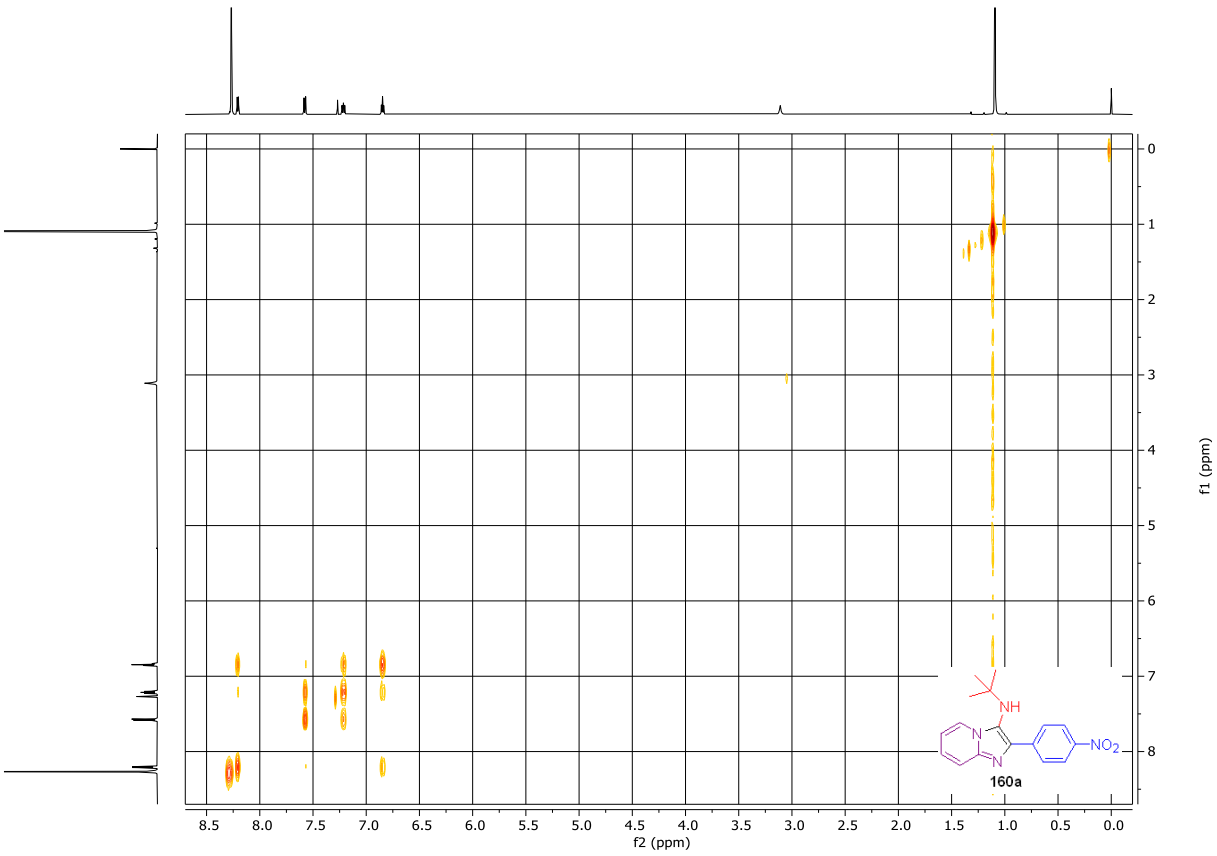
A3 1. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160a**.



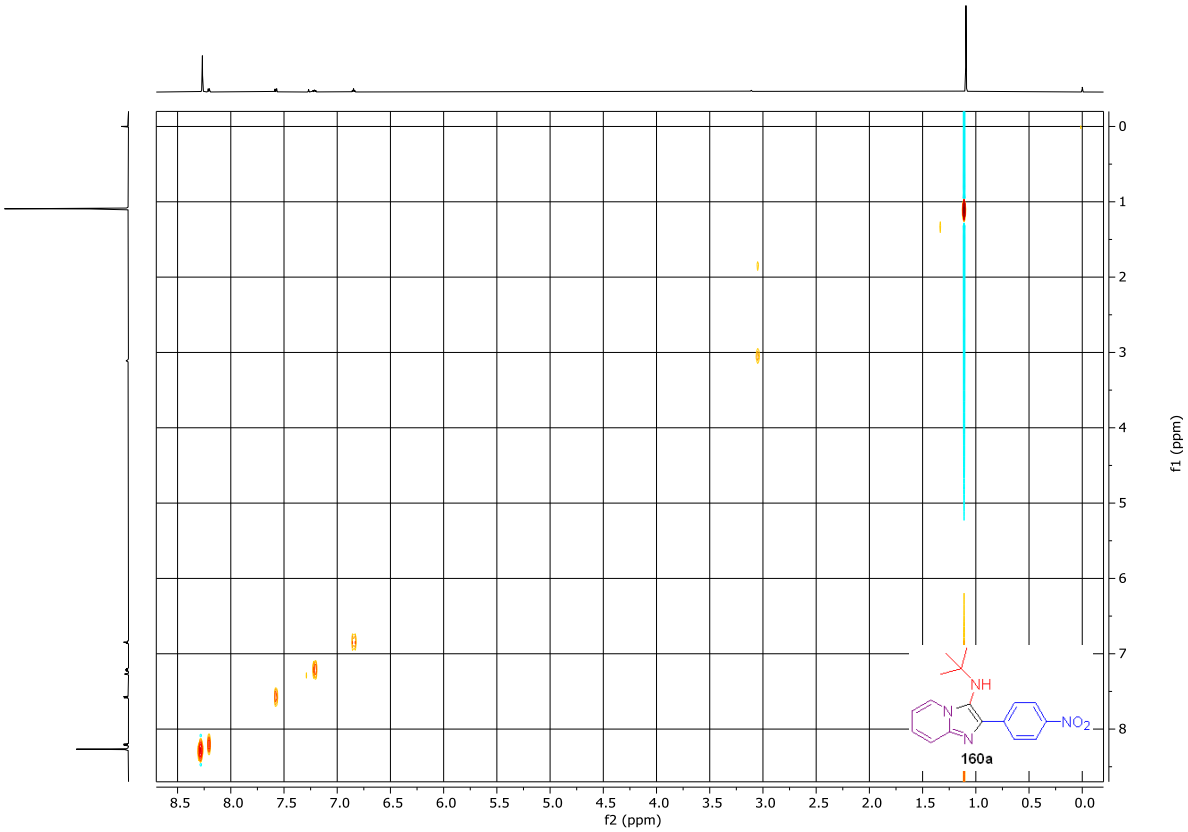
A3 2. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.



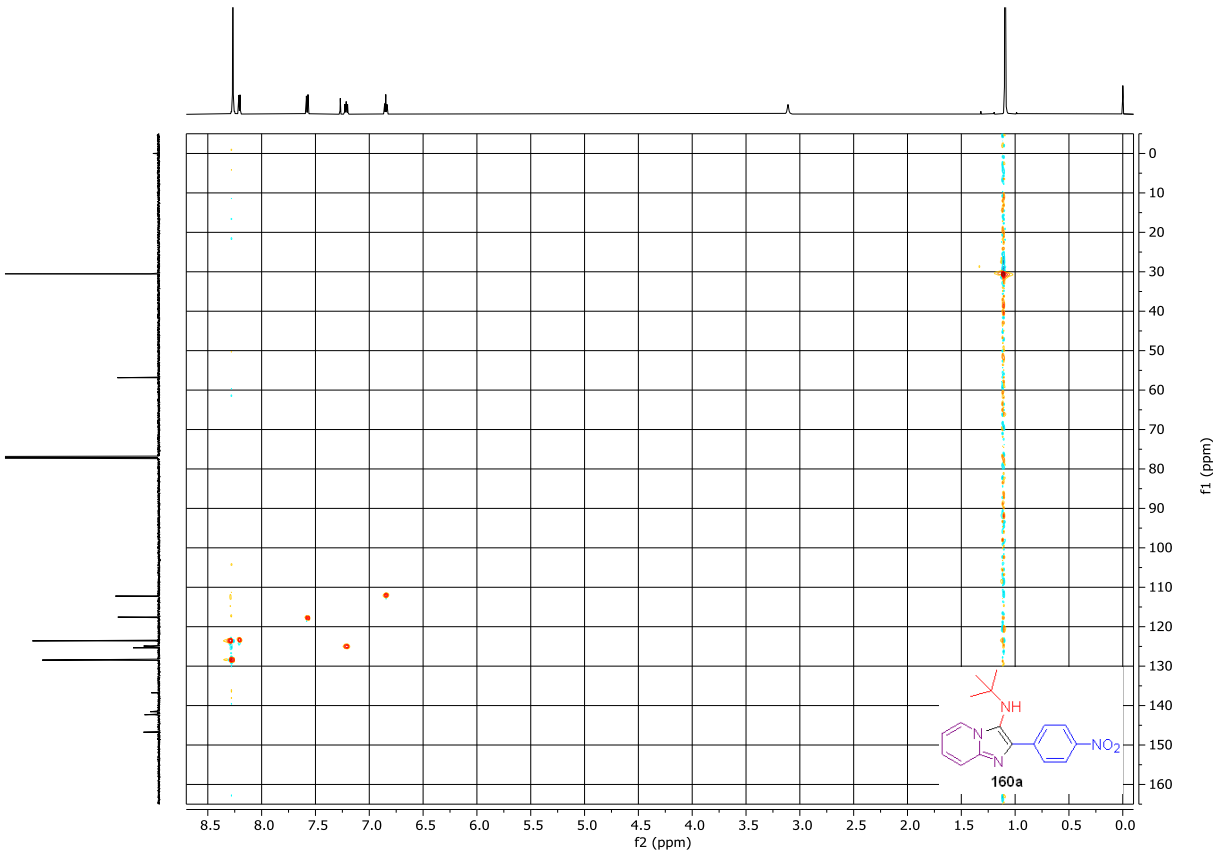
A3 3. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.



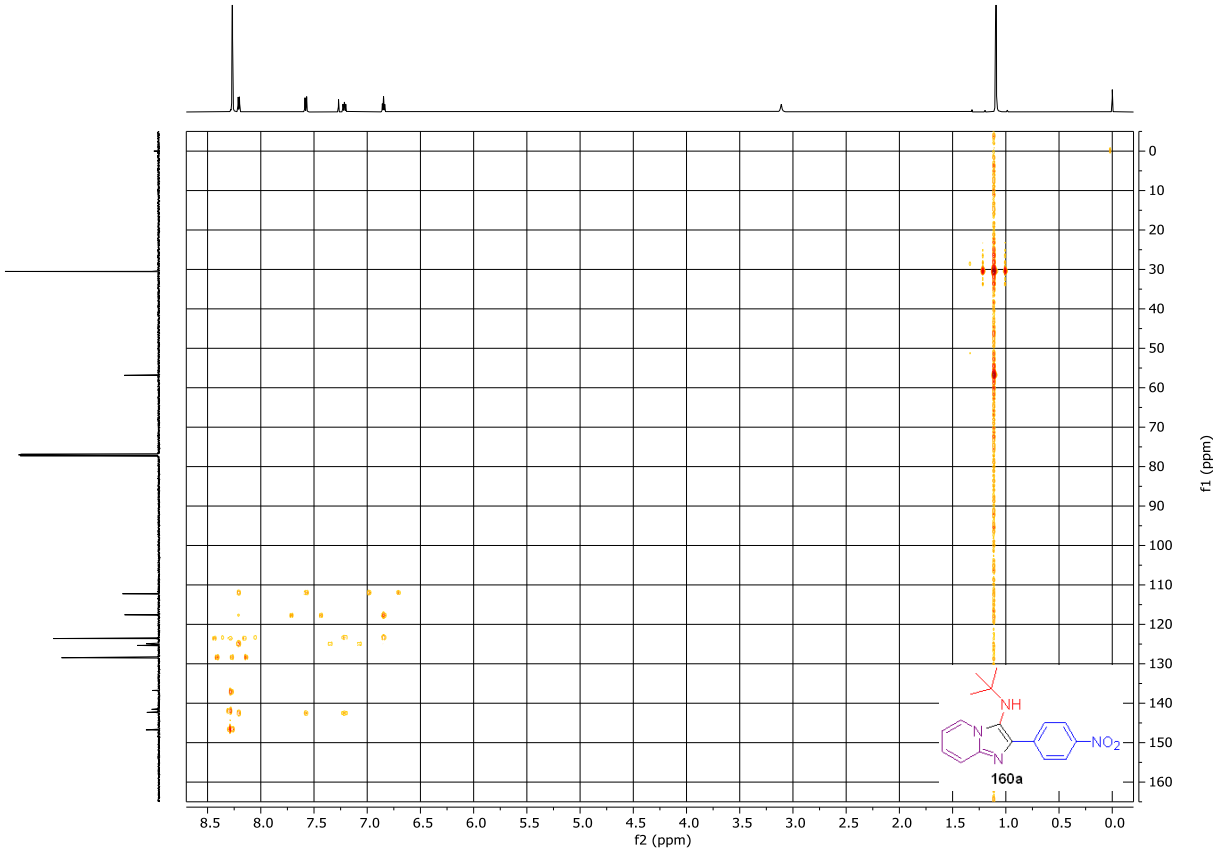
A3 4. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.



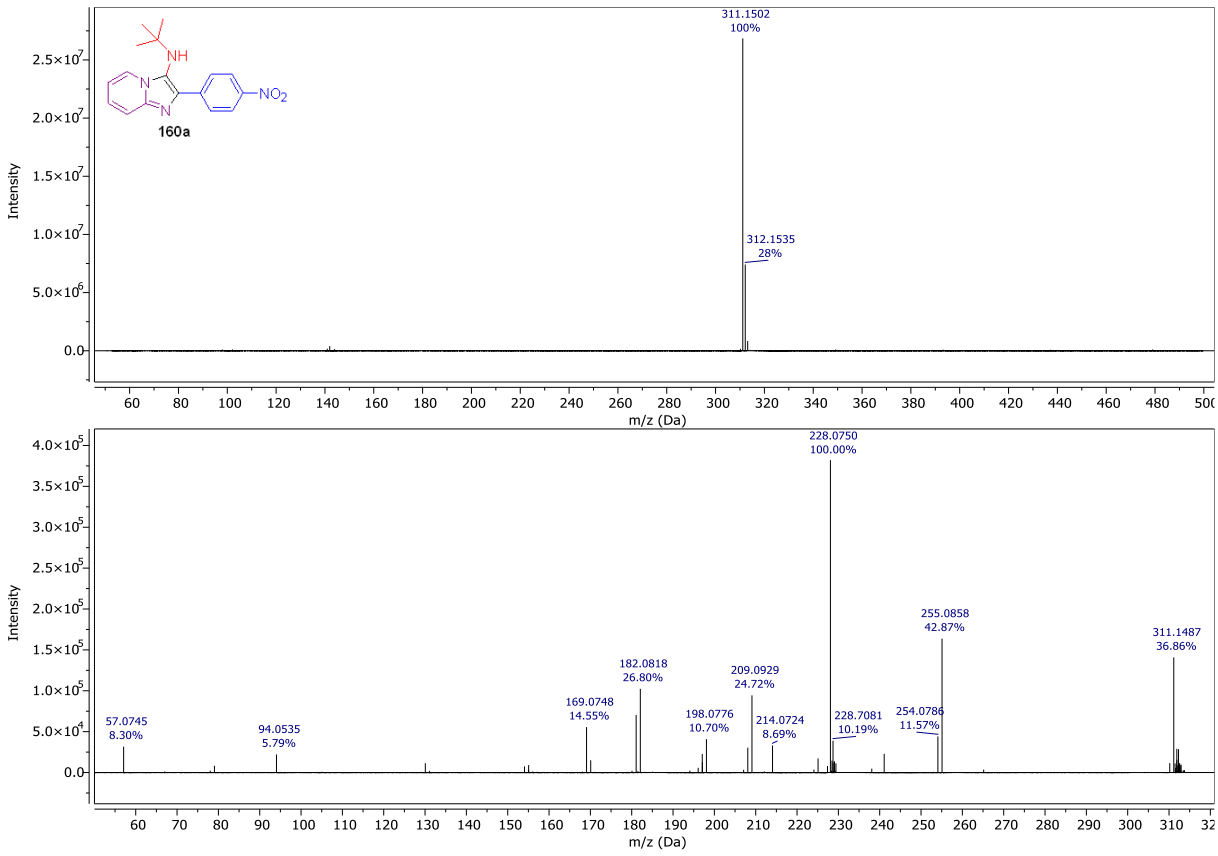
A3 5. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.



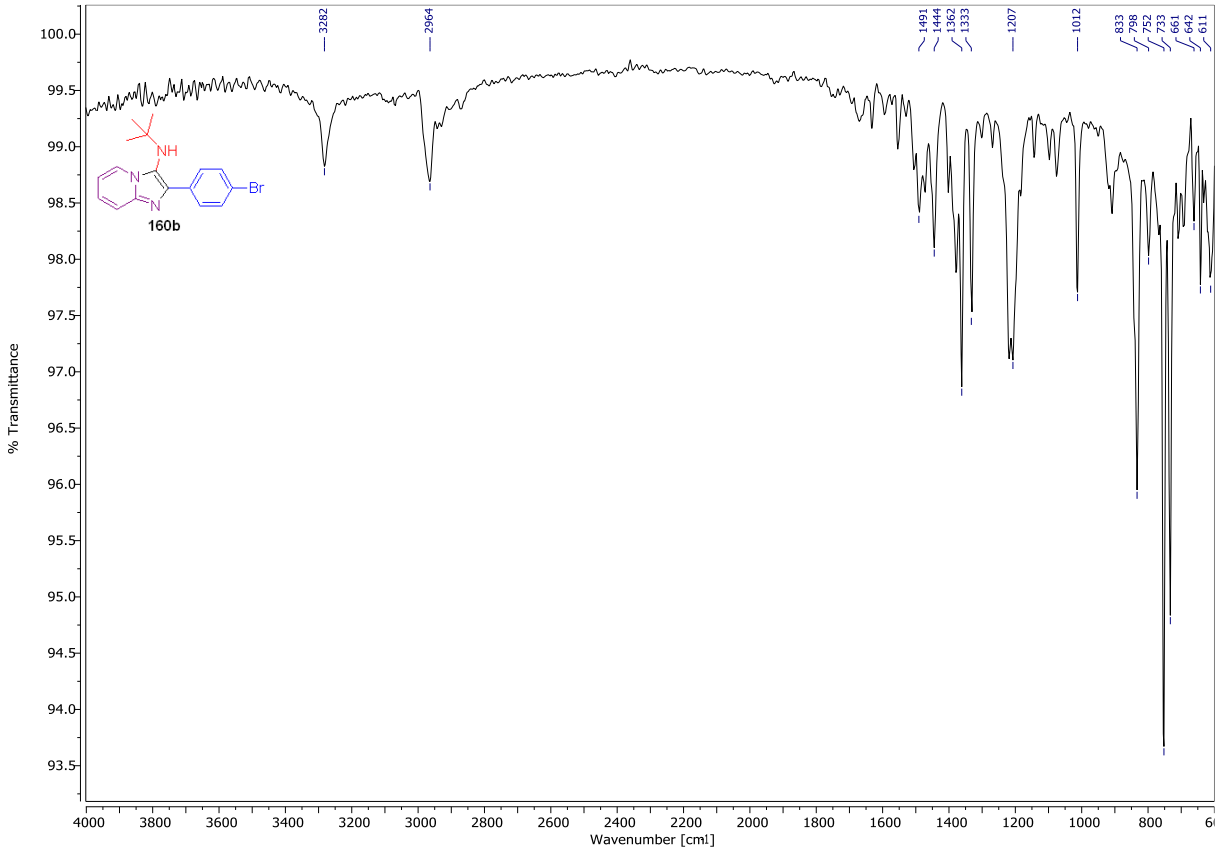
A3 6. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.



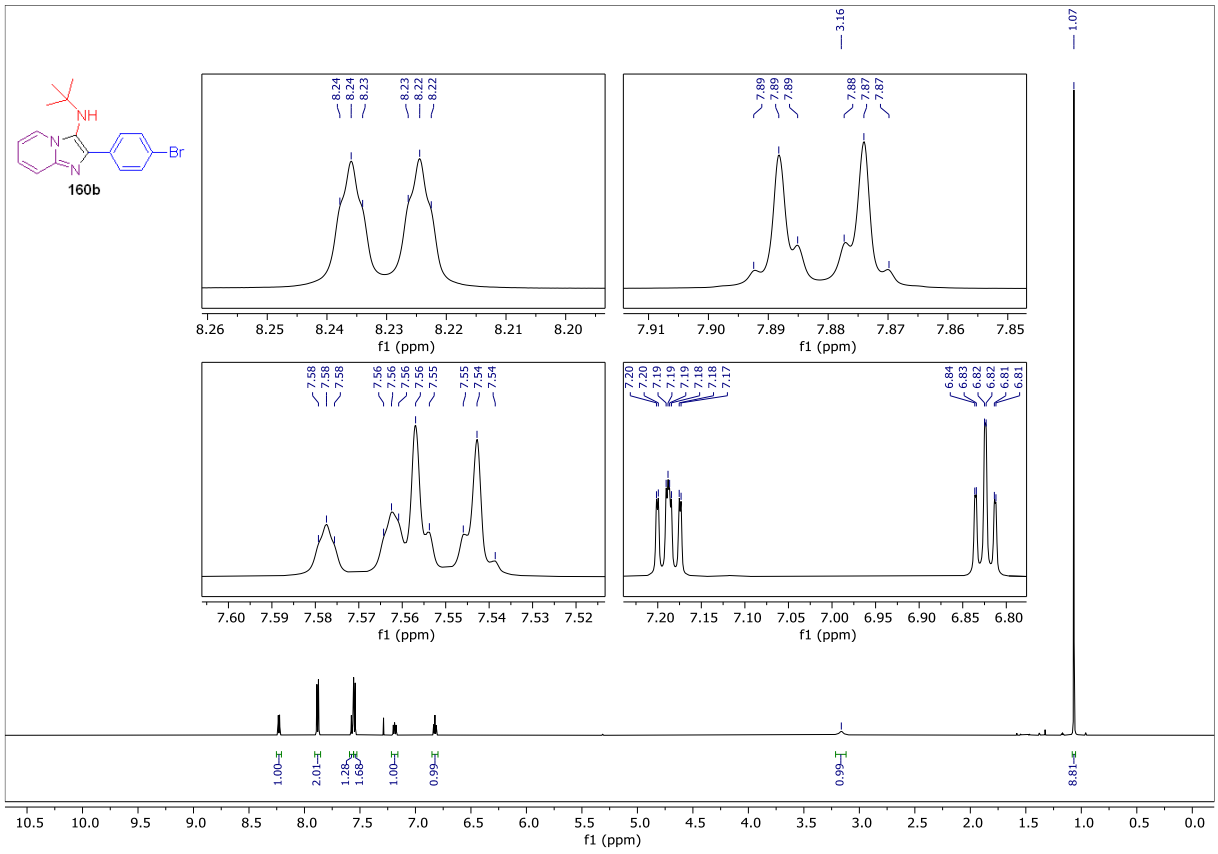
A3 7. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160a**.



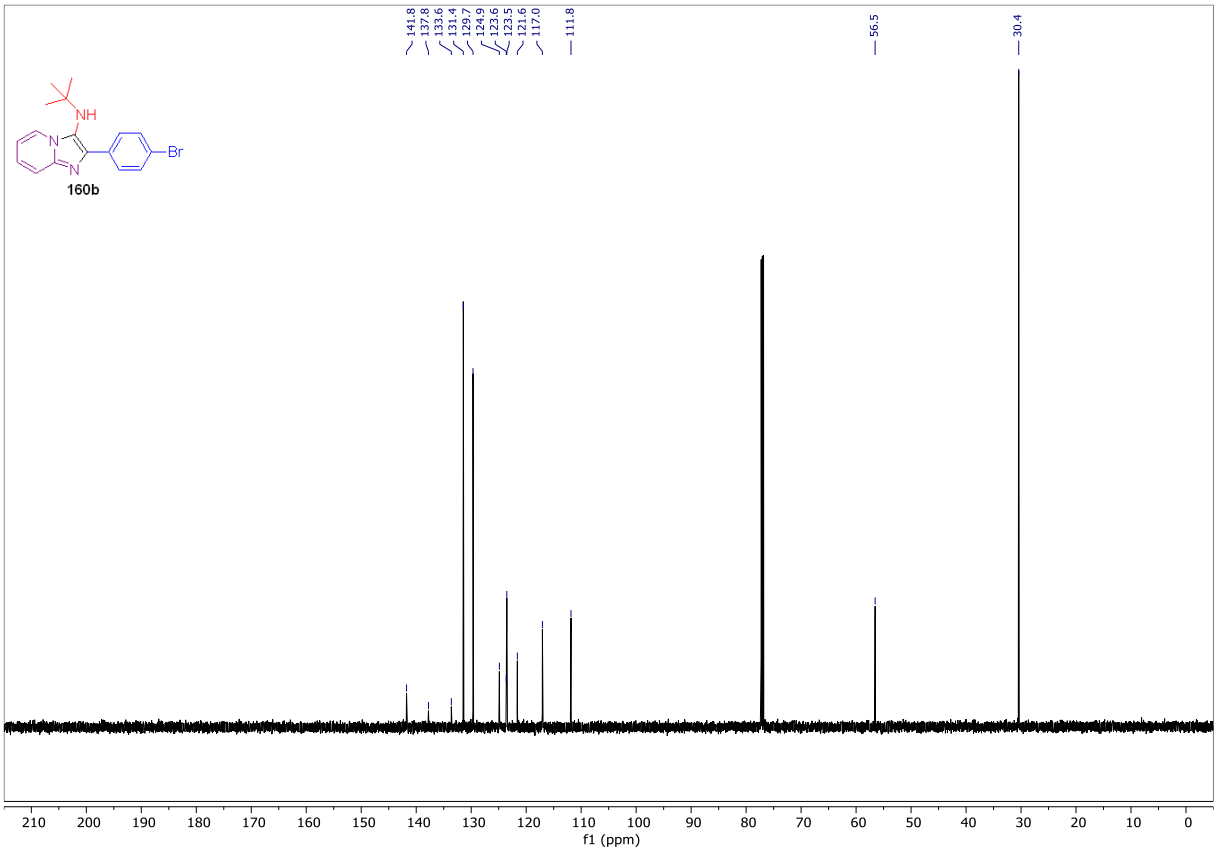
A3 4. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160a** e MS^2 $[M+H]^+$.



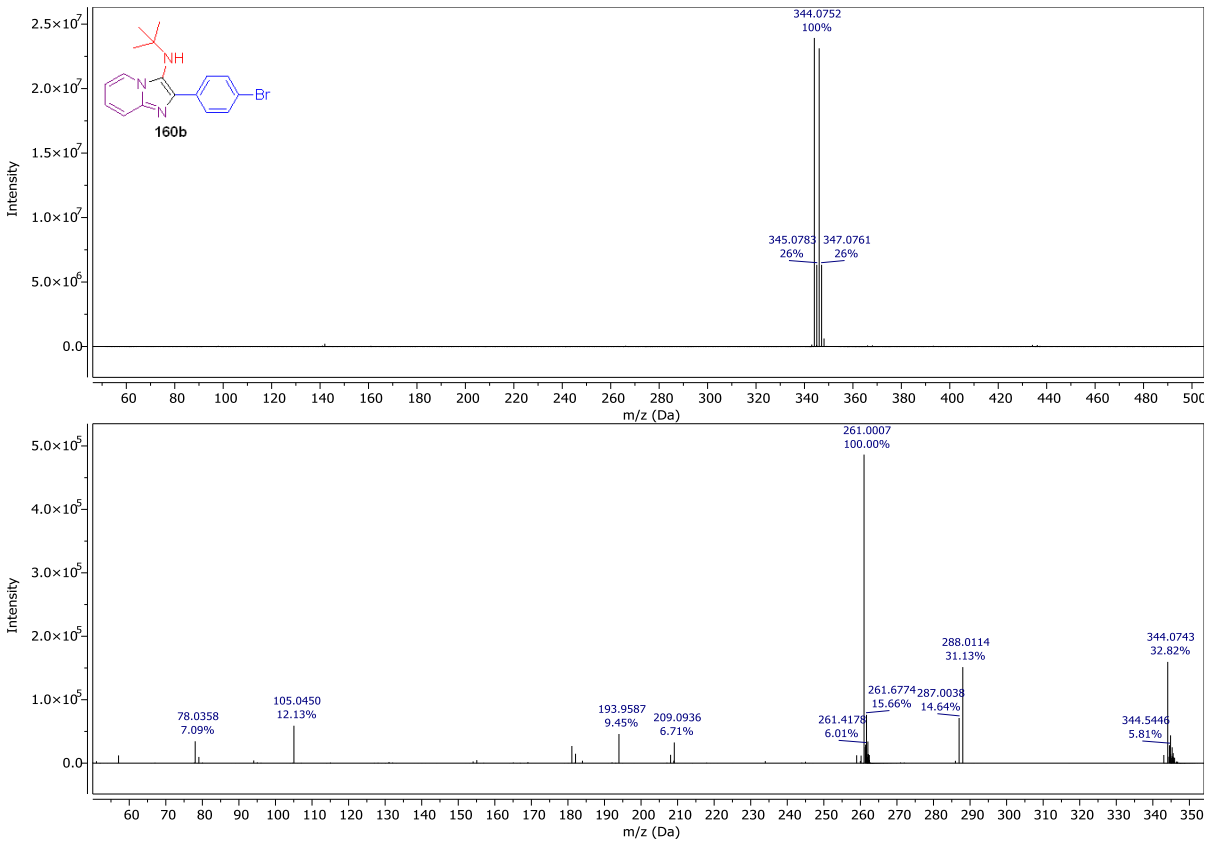
A3 5. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160b**.



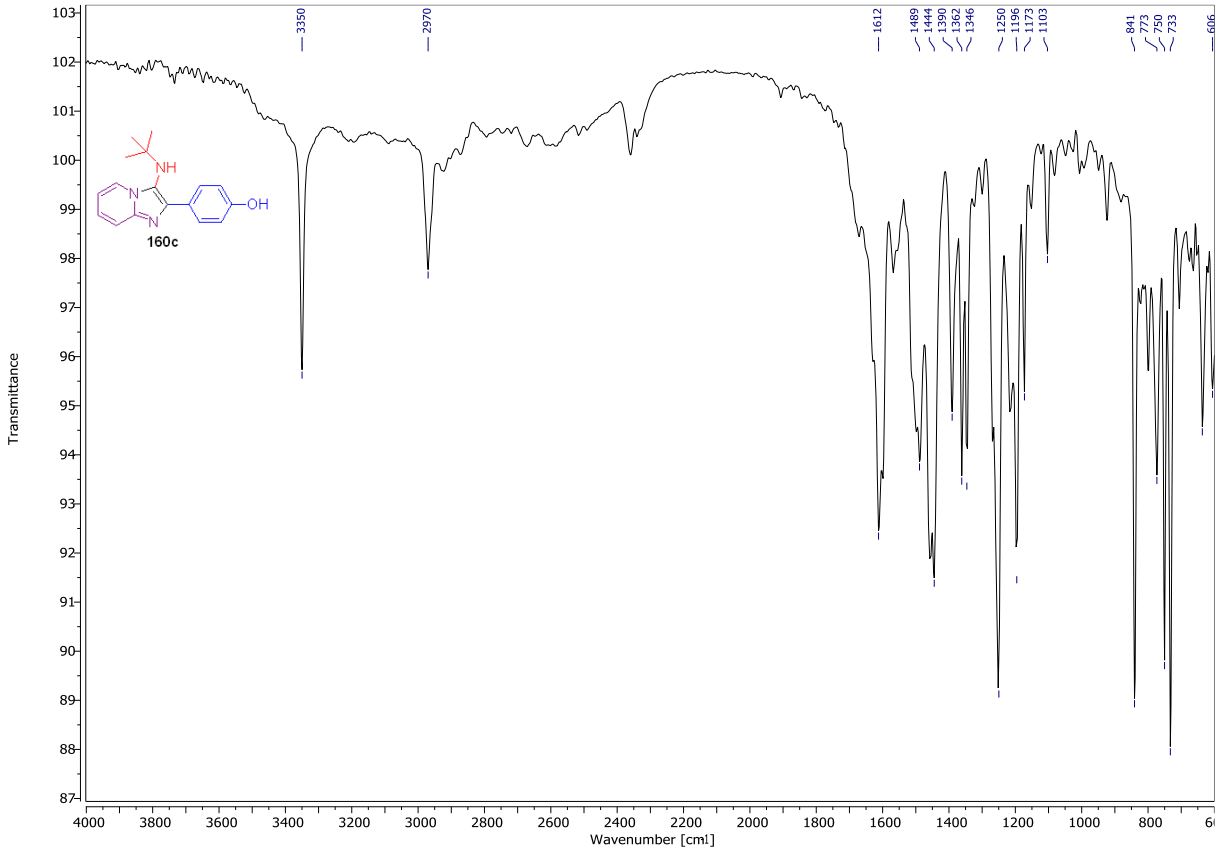
A3 6. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160b**.



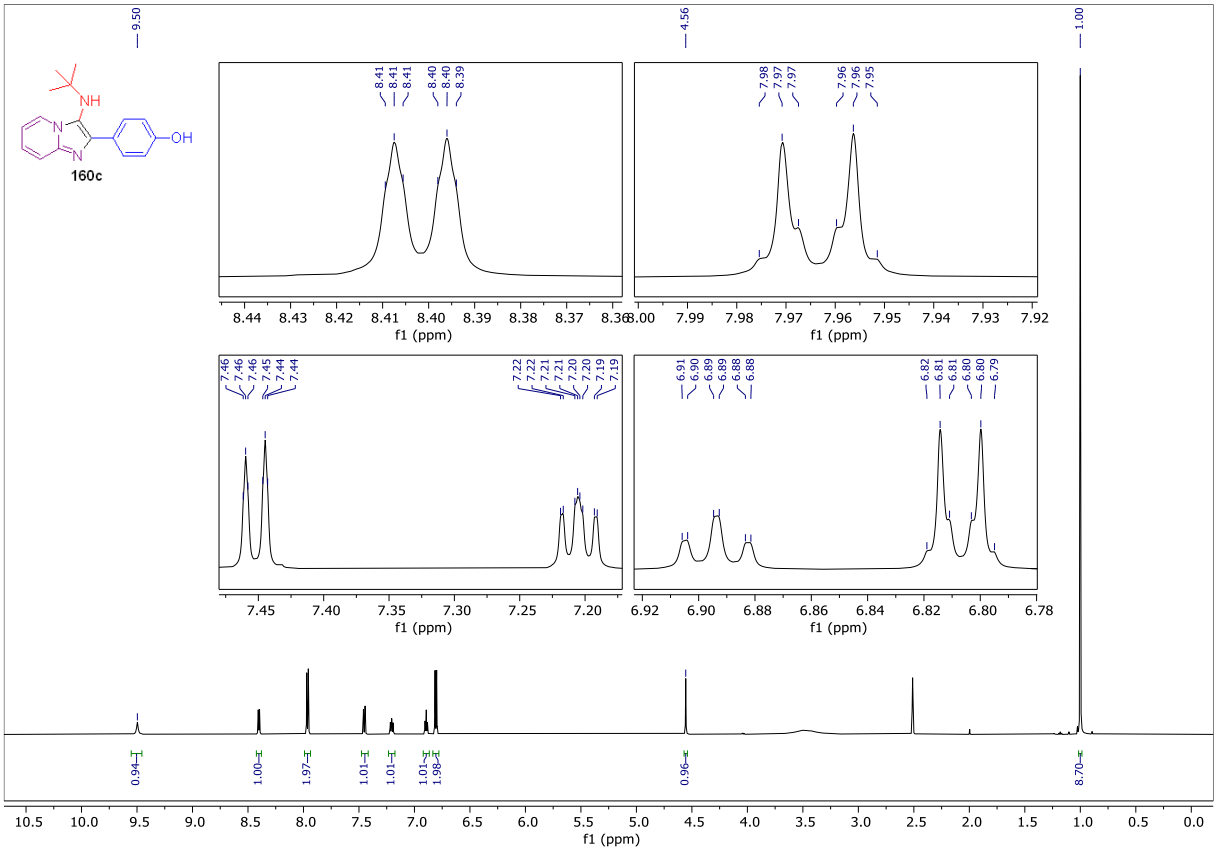
A3 7. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160b**.



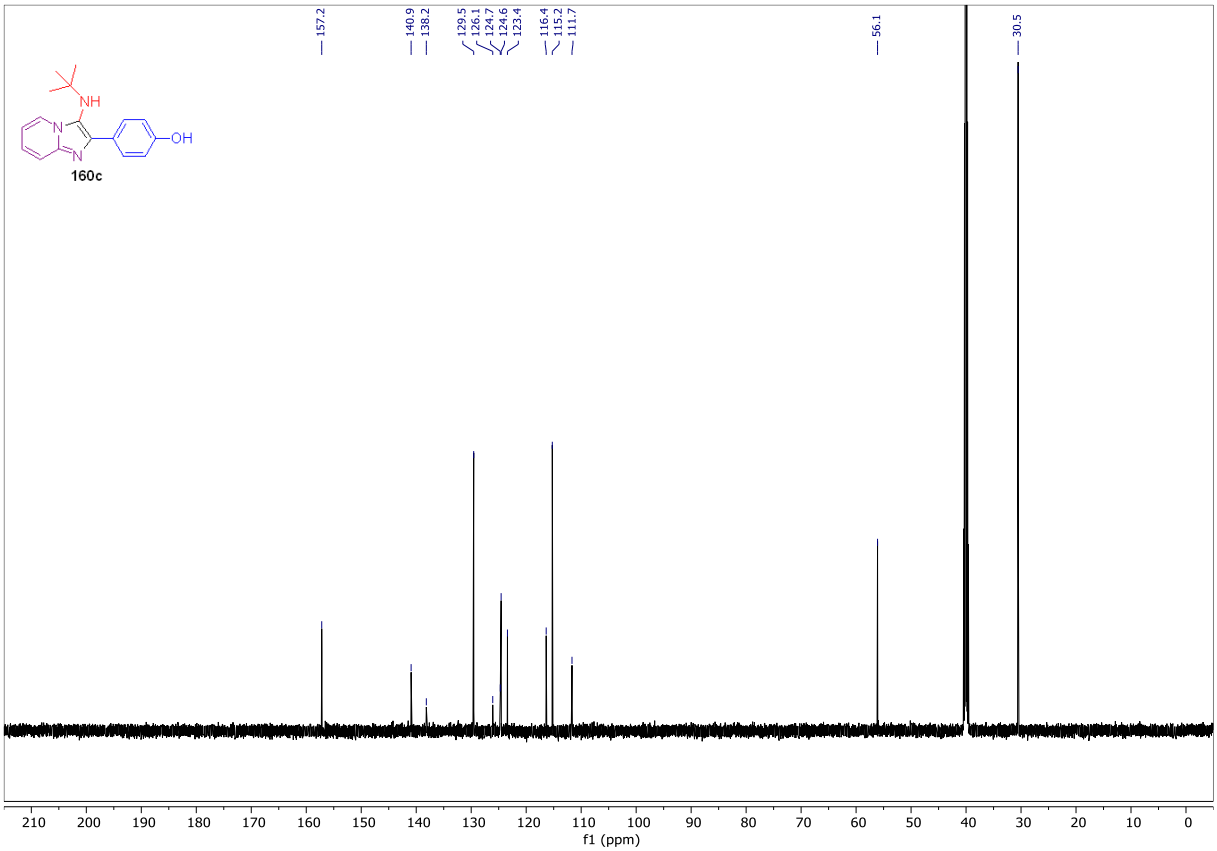
A3 8. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160b** e MS^2 $[M+H]^+$.



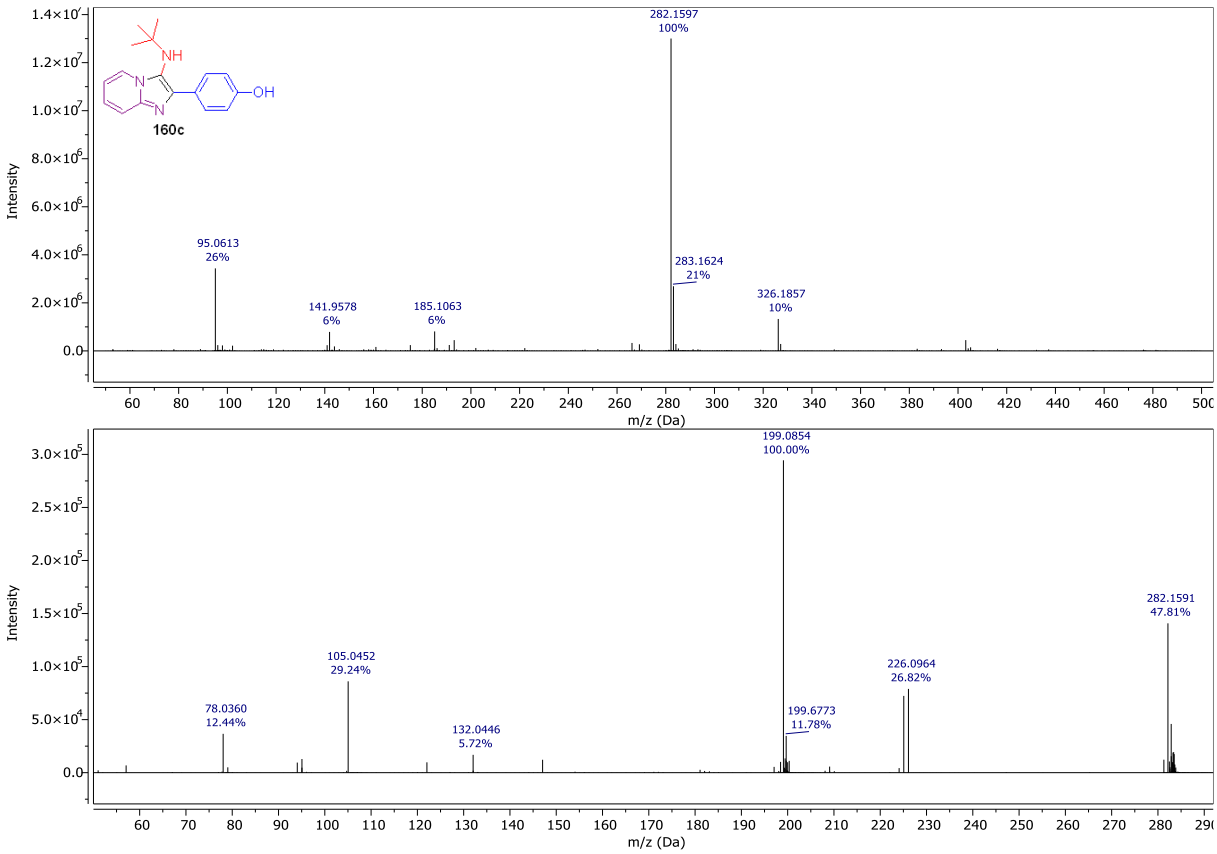
A3 9. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160c**.



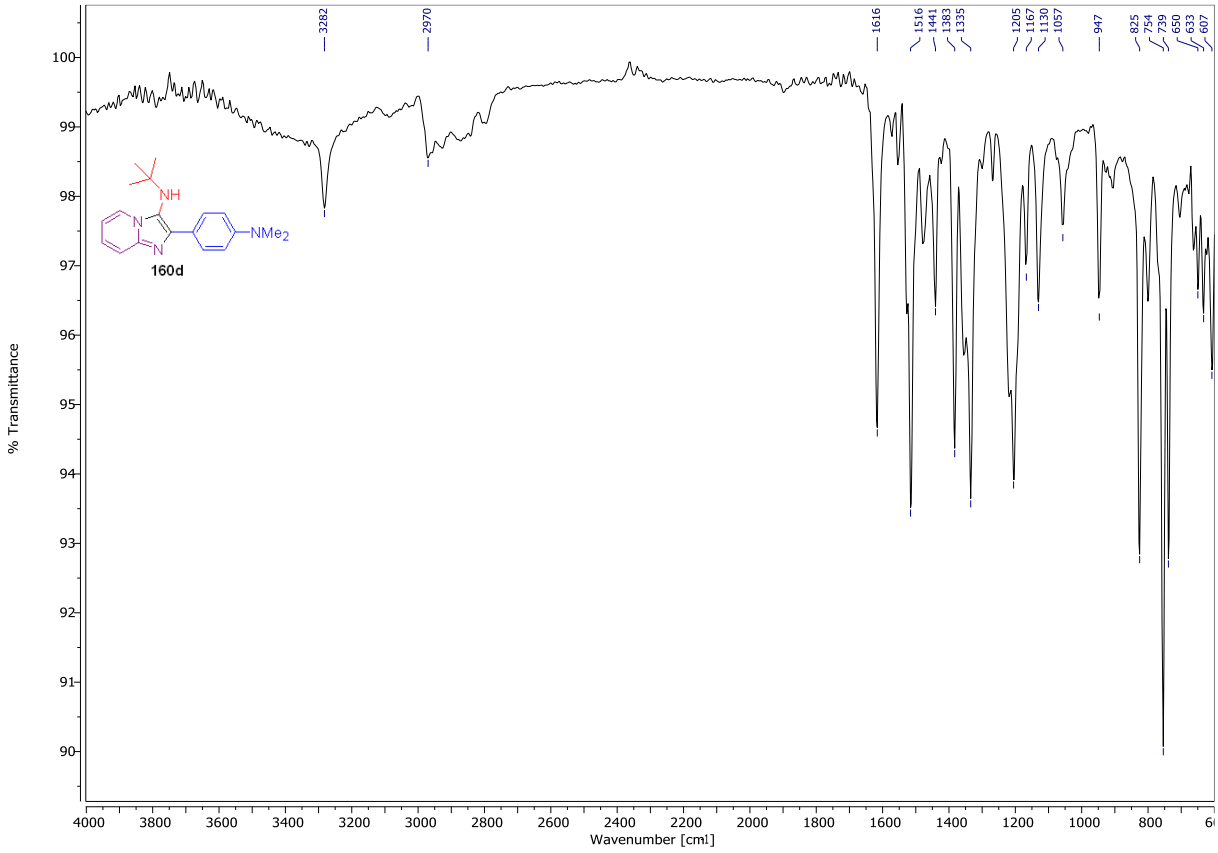
A3 10. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160c**.



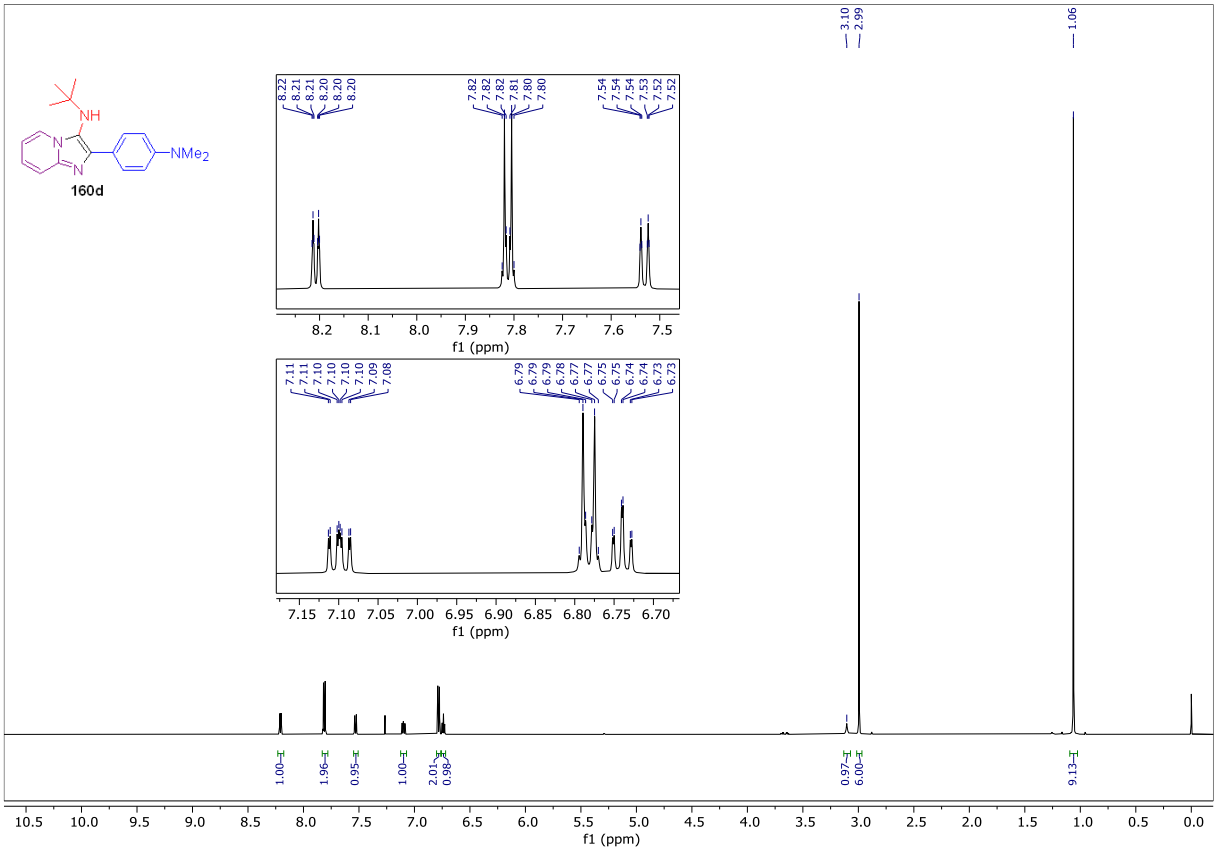
A3 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160c**.



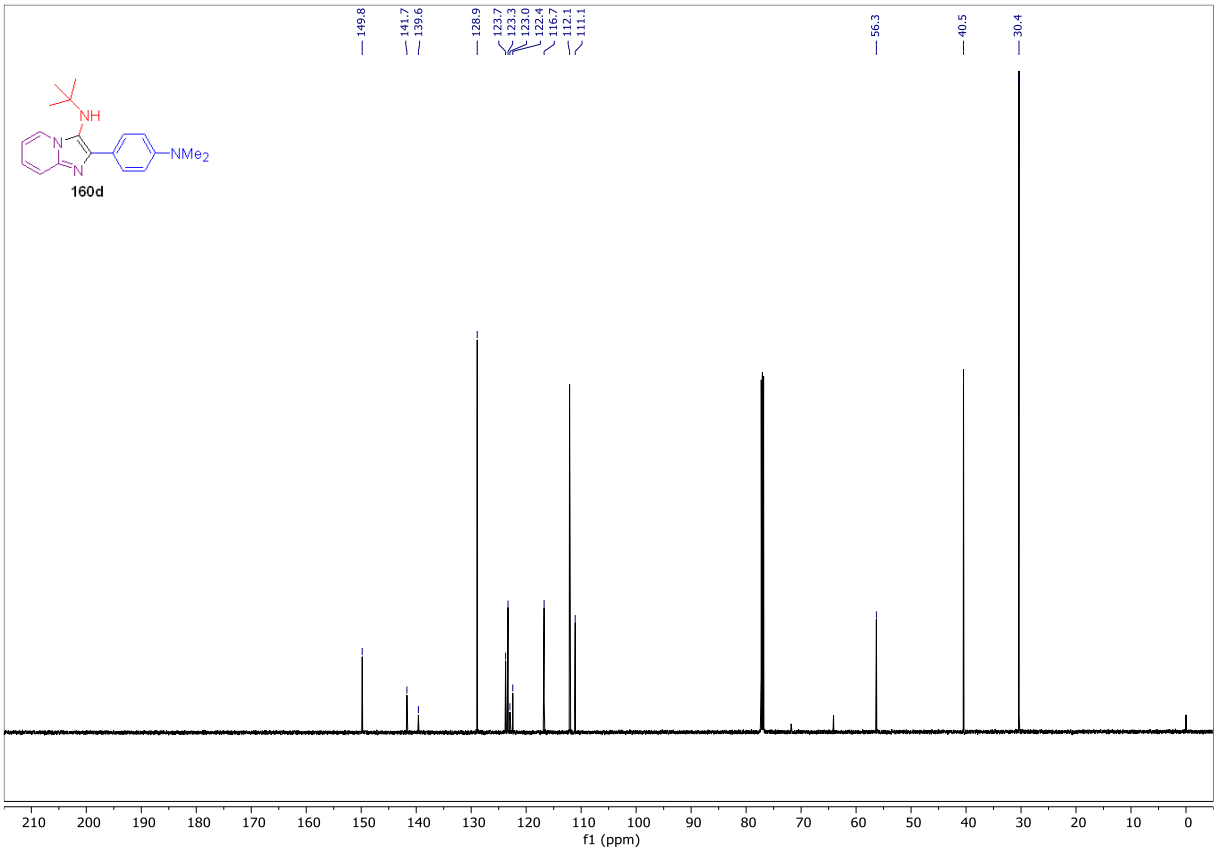
A3 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160c** e MS^2 $[M+H]^+$.



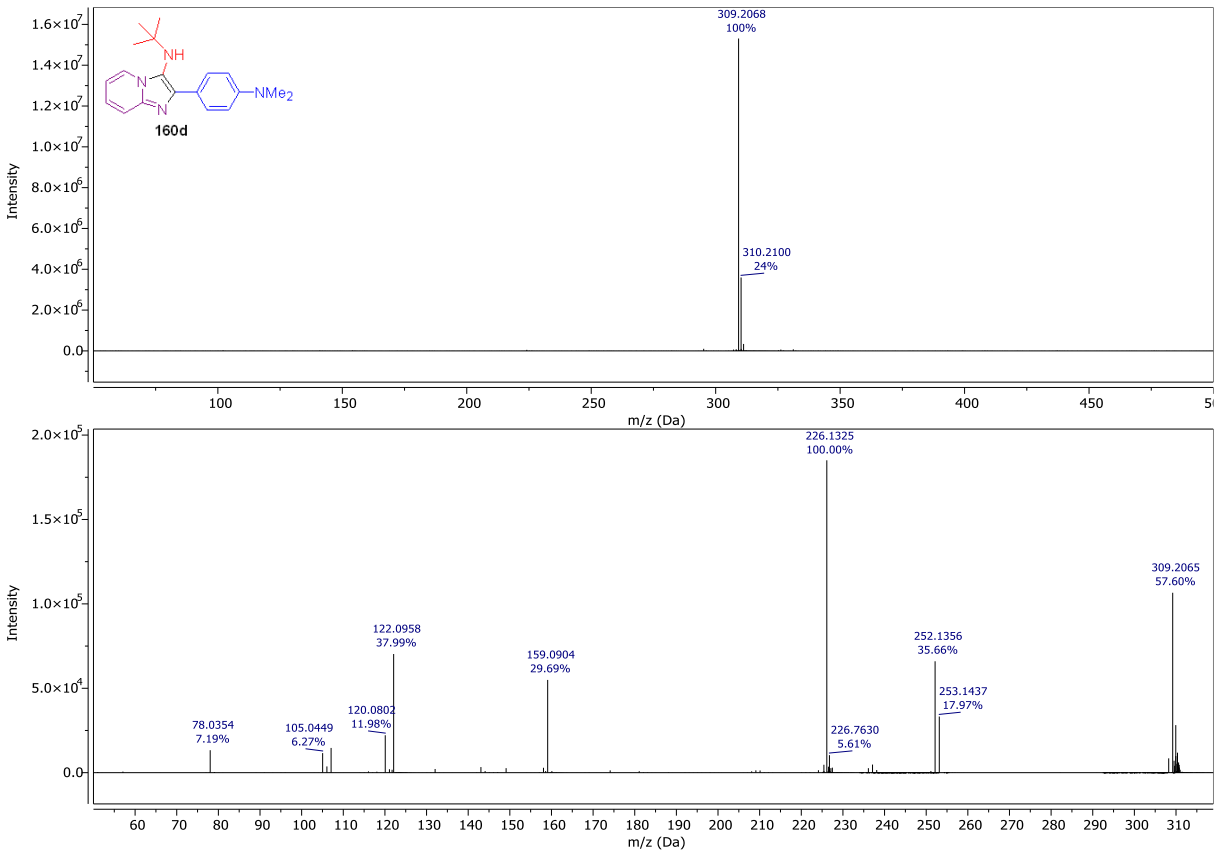
A3 13. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160d**.



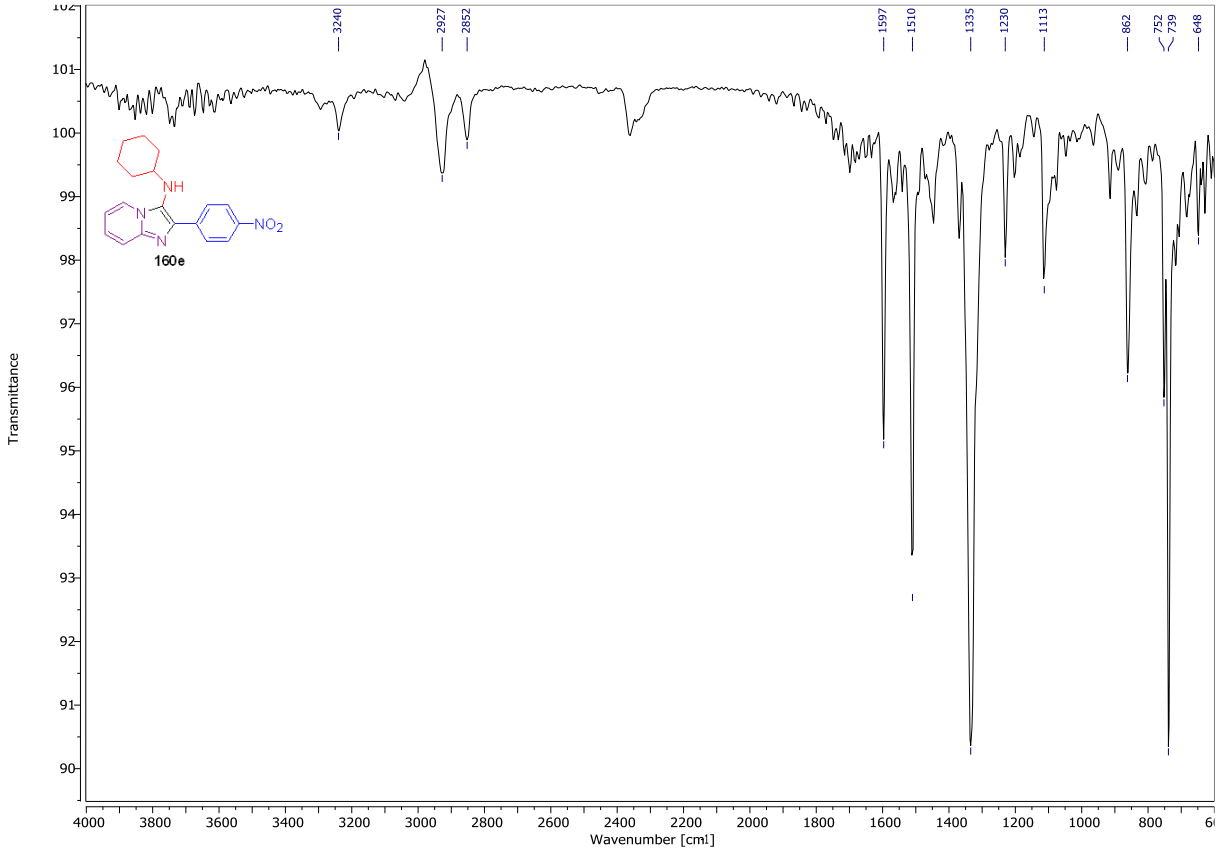
A3 14. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160d**.



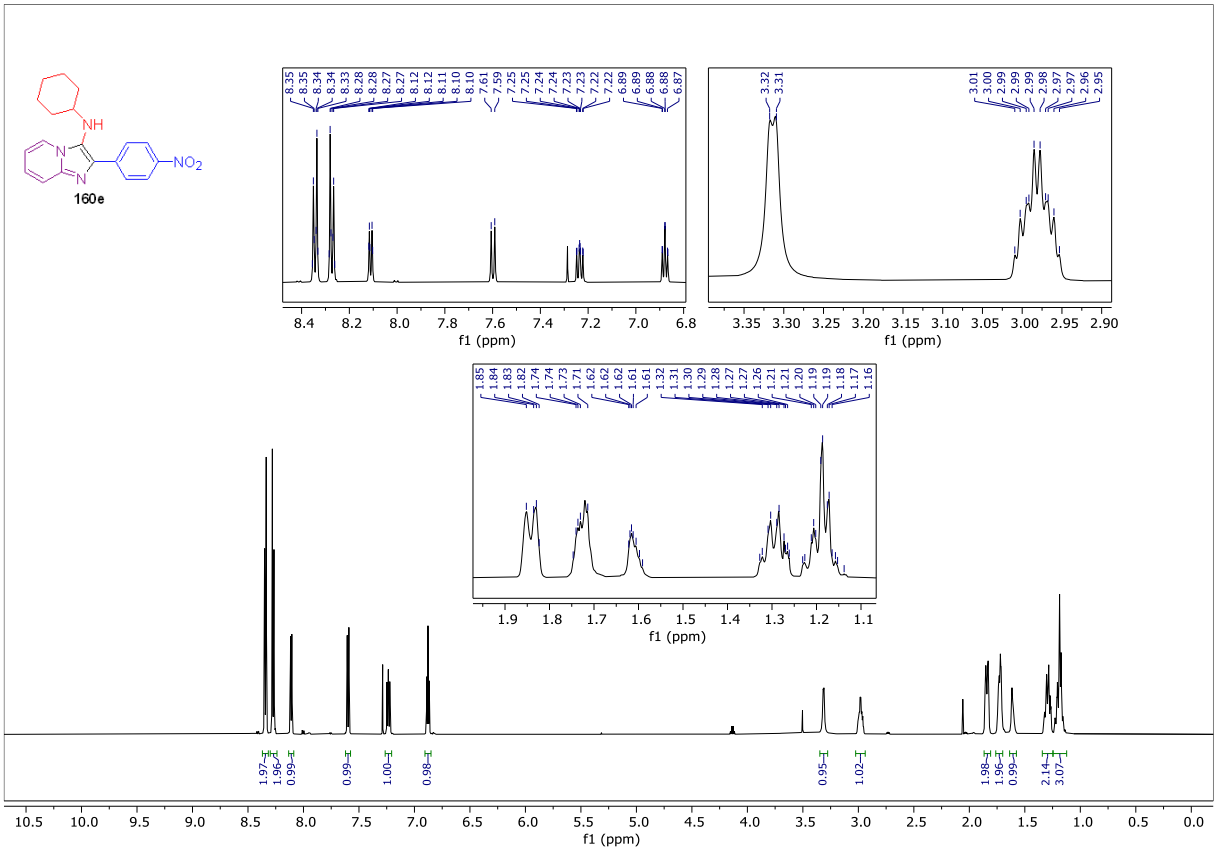
A3 15. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160d**.



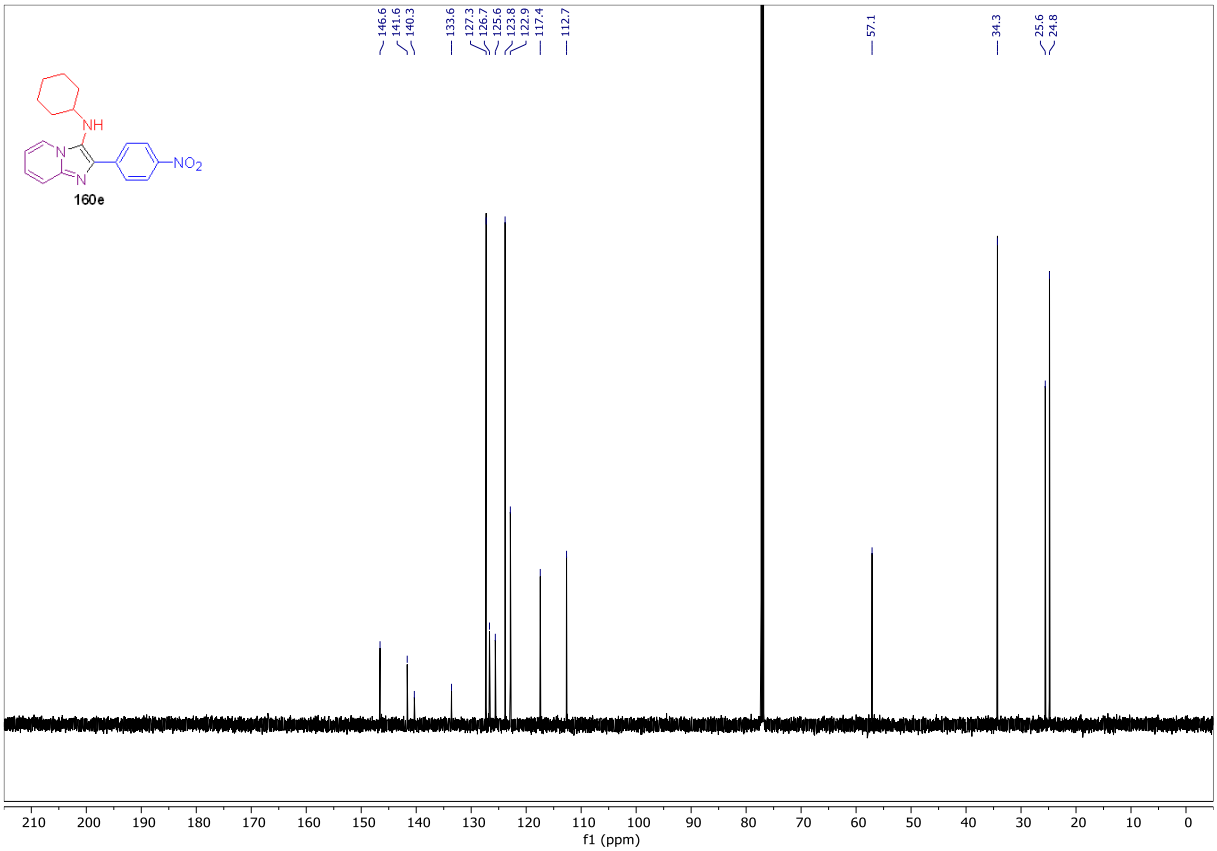
A3 16. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160d** e MS^2 $[M+H]^+$.



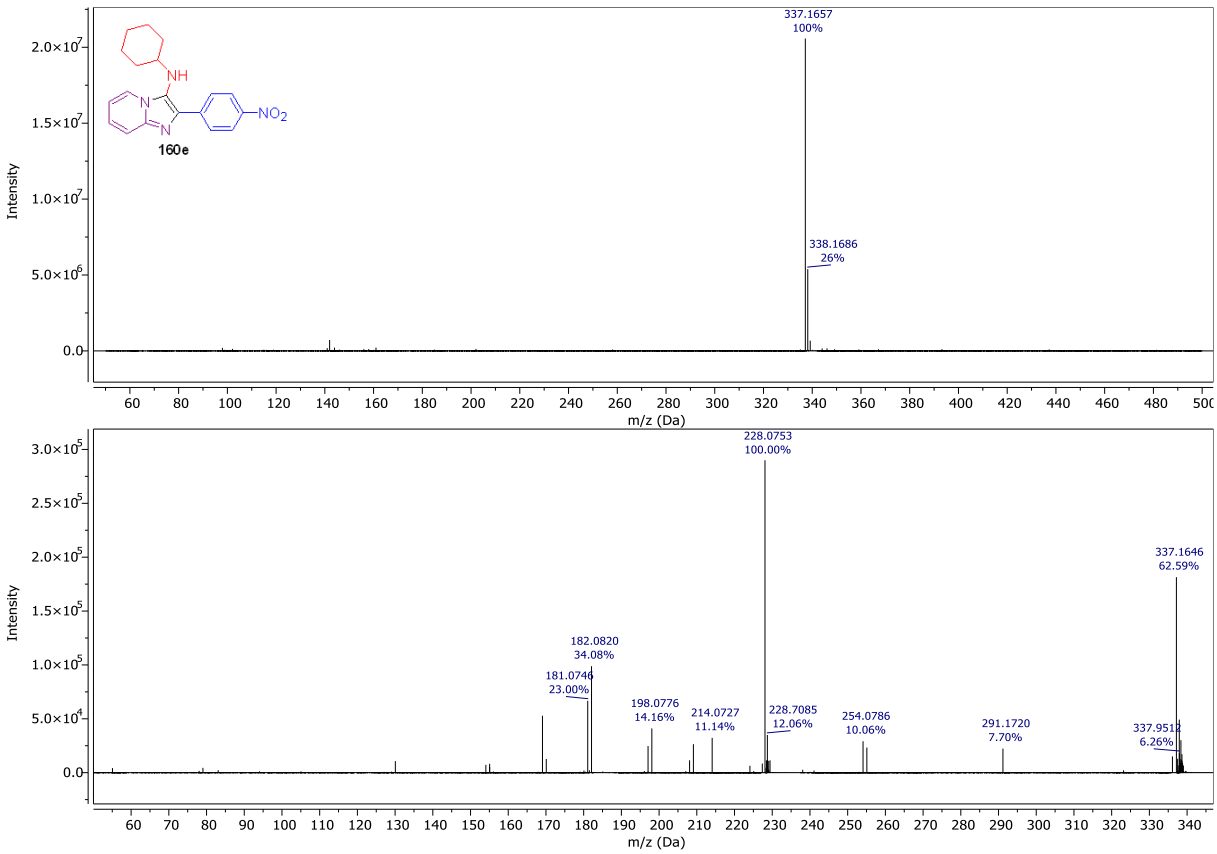
A3 17. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160e**.



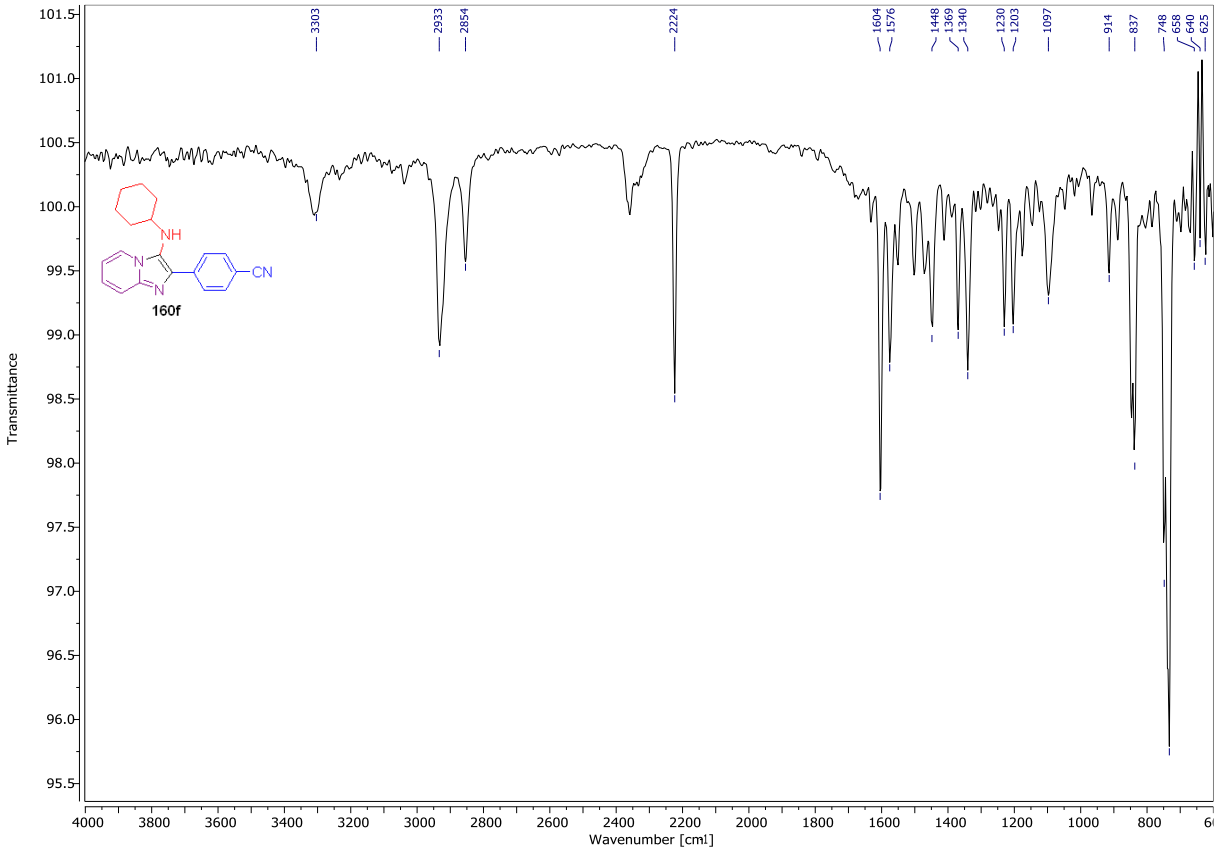
A3 18. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160e**.



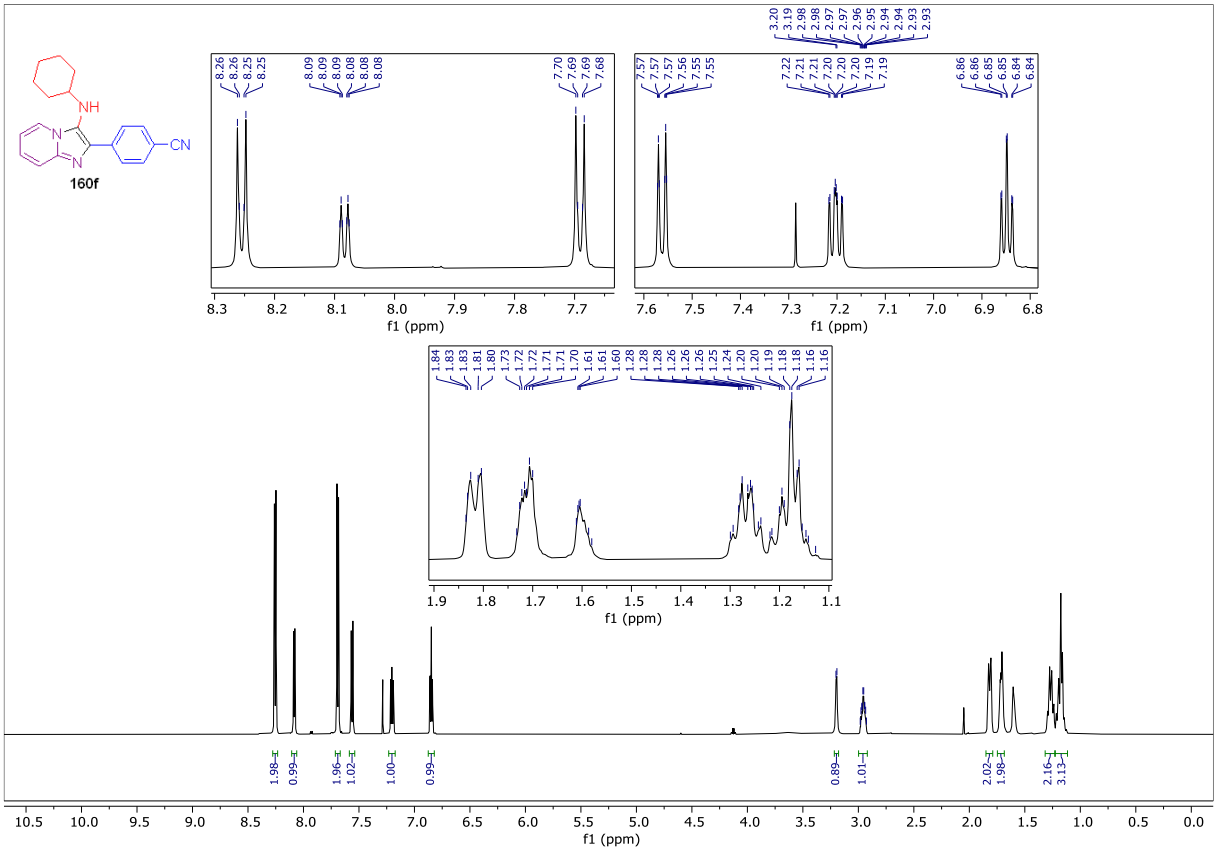
A3 19. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160e**.



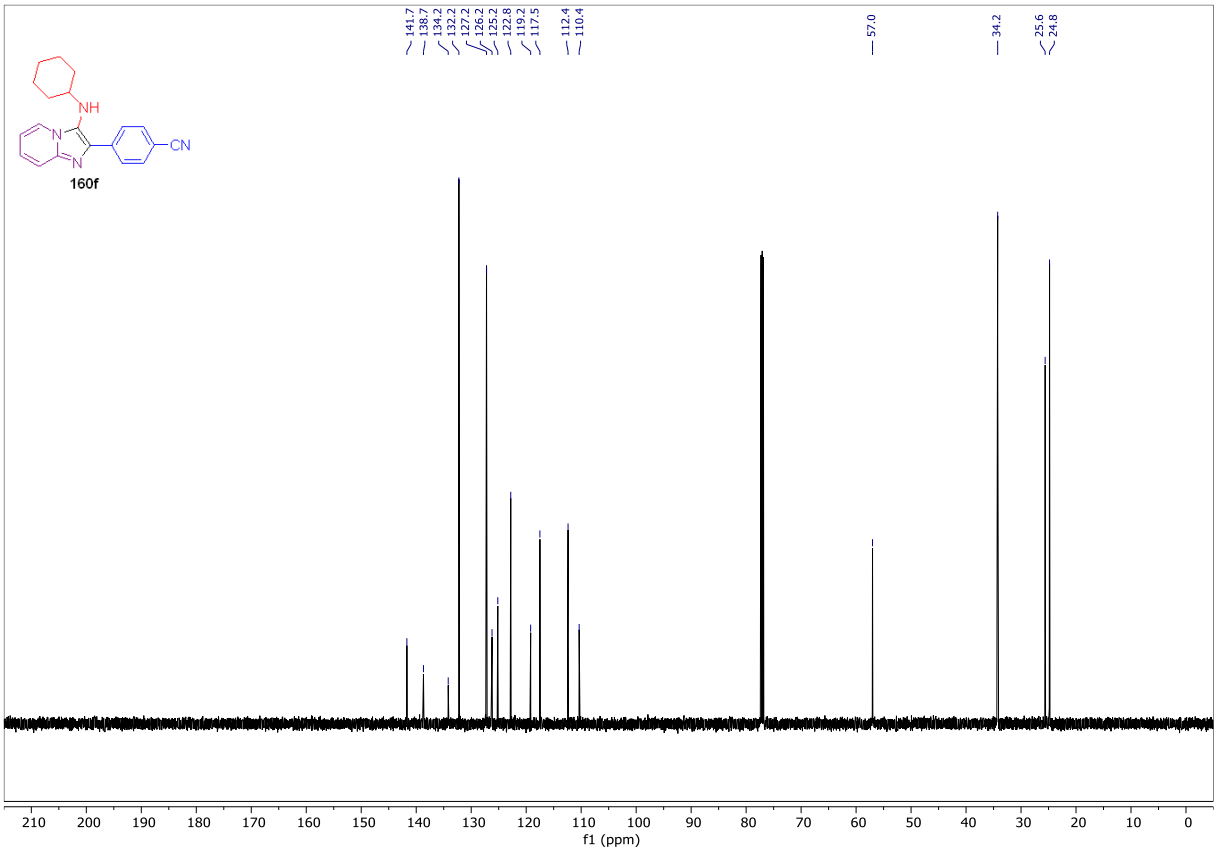
A3 20. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160e** e MS^2 $[M+H]^+$.



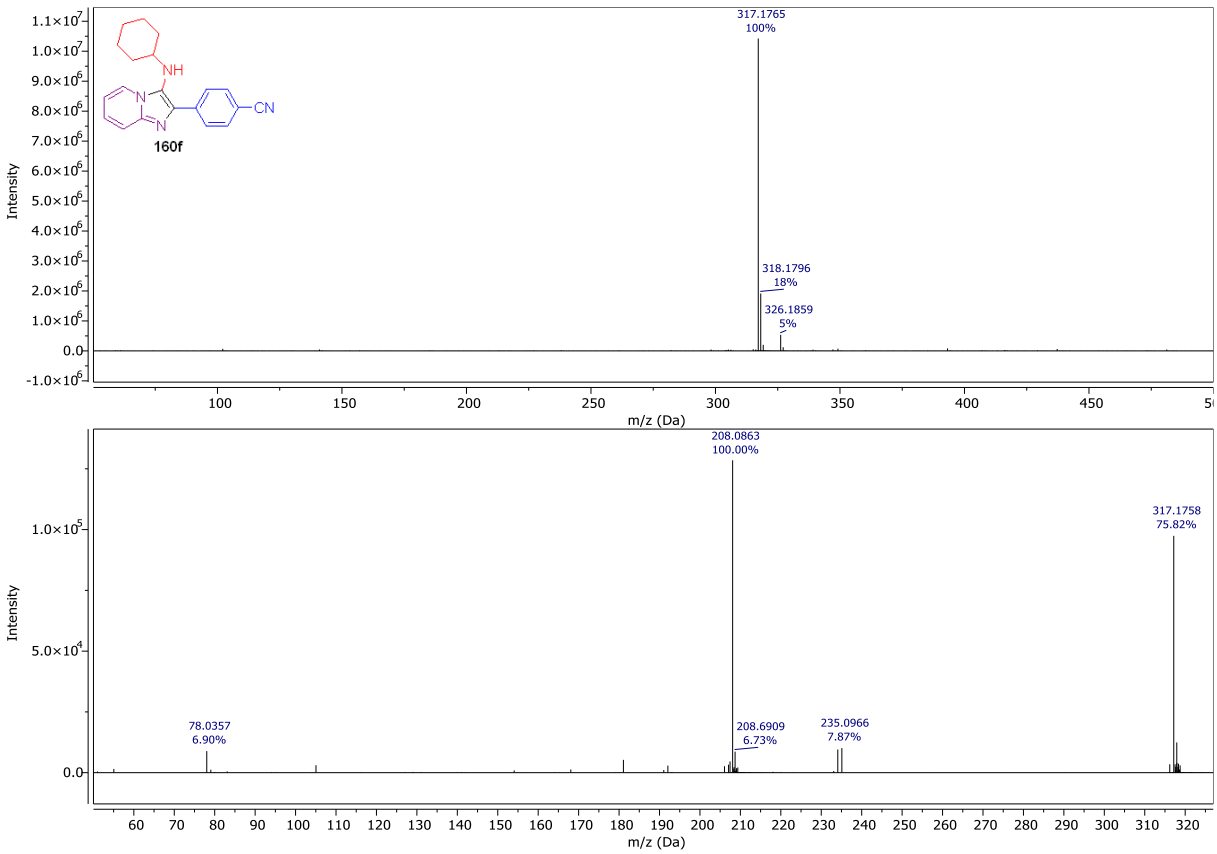
A3 21. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160f**.



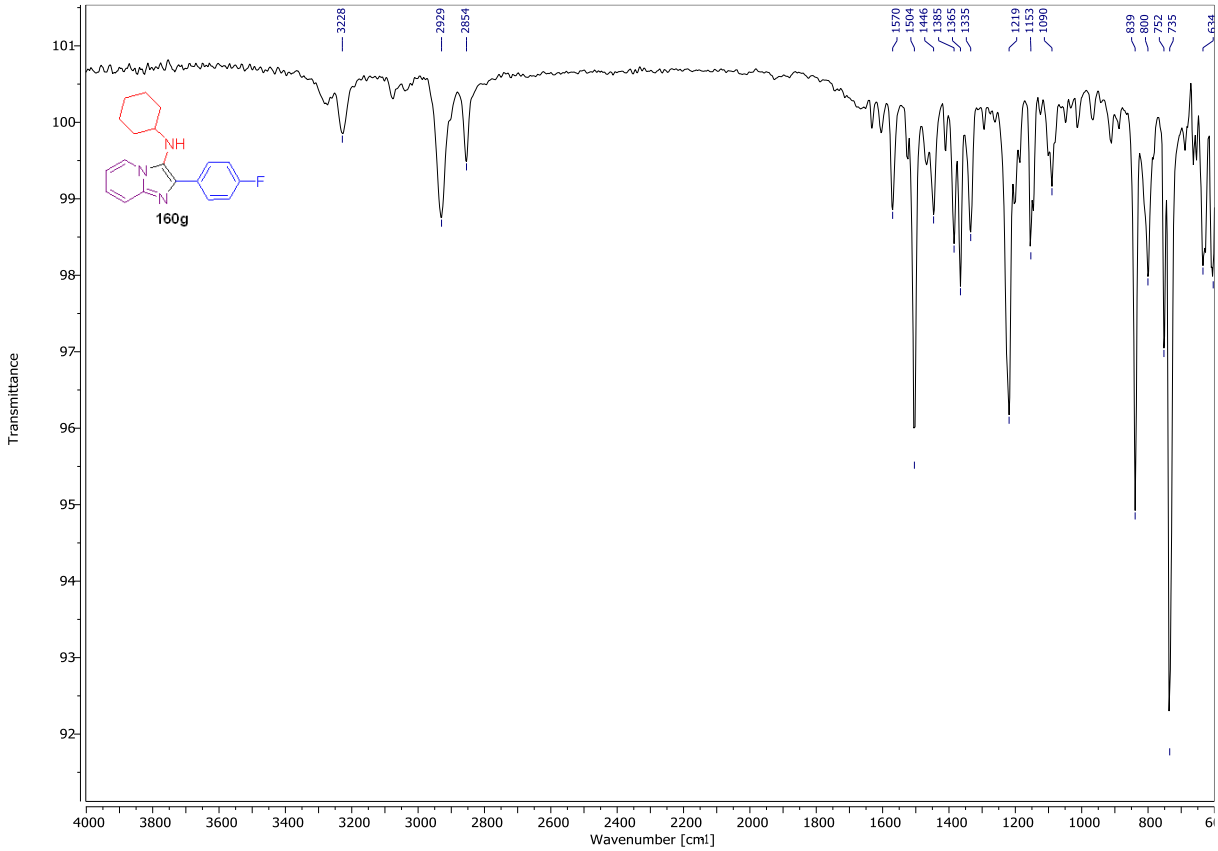
A3 22. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160f**.



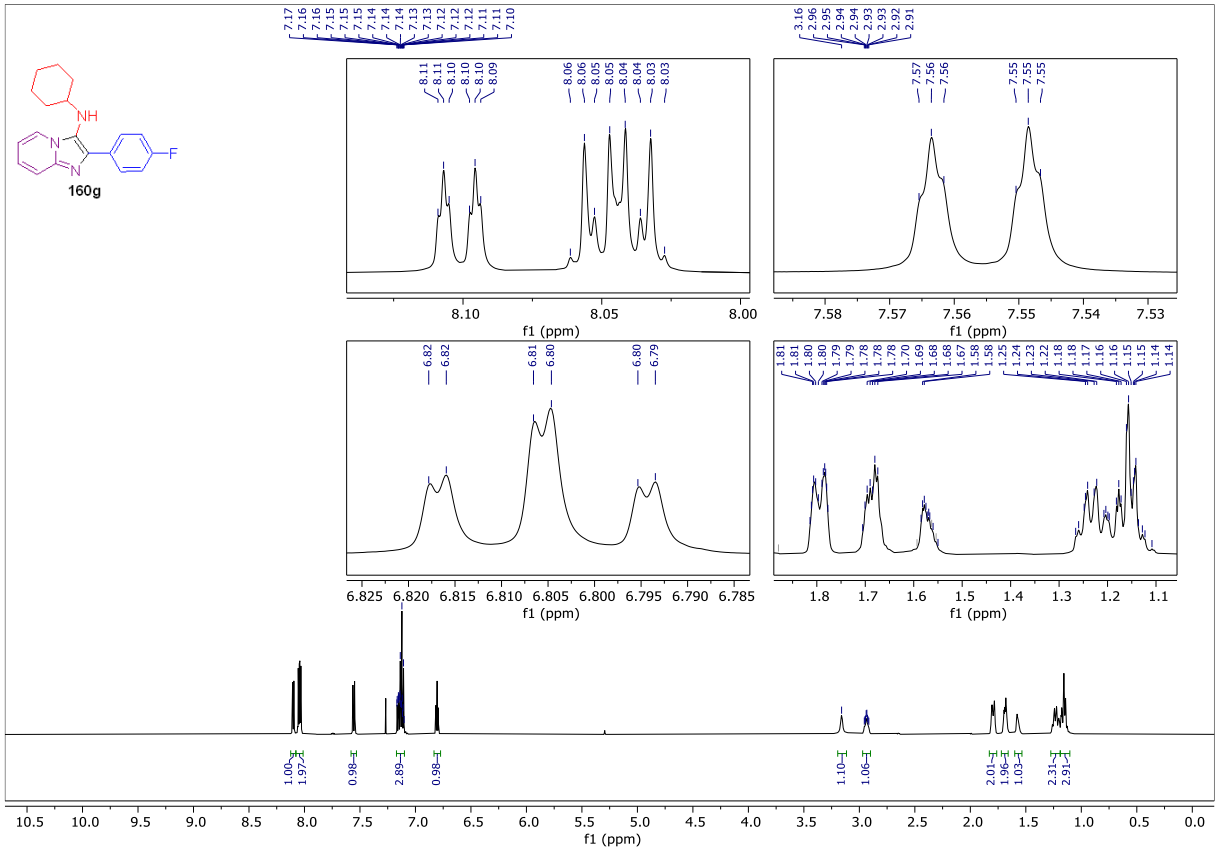
A3 23. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160f**.



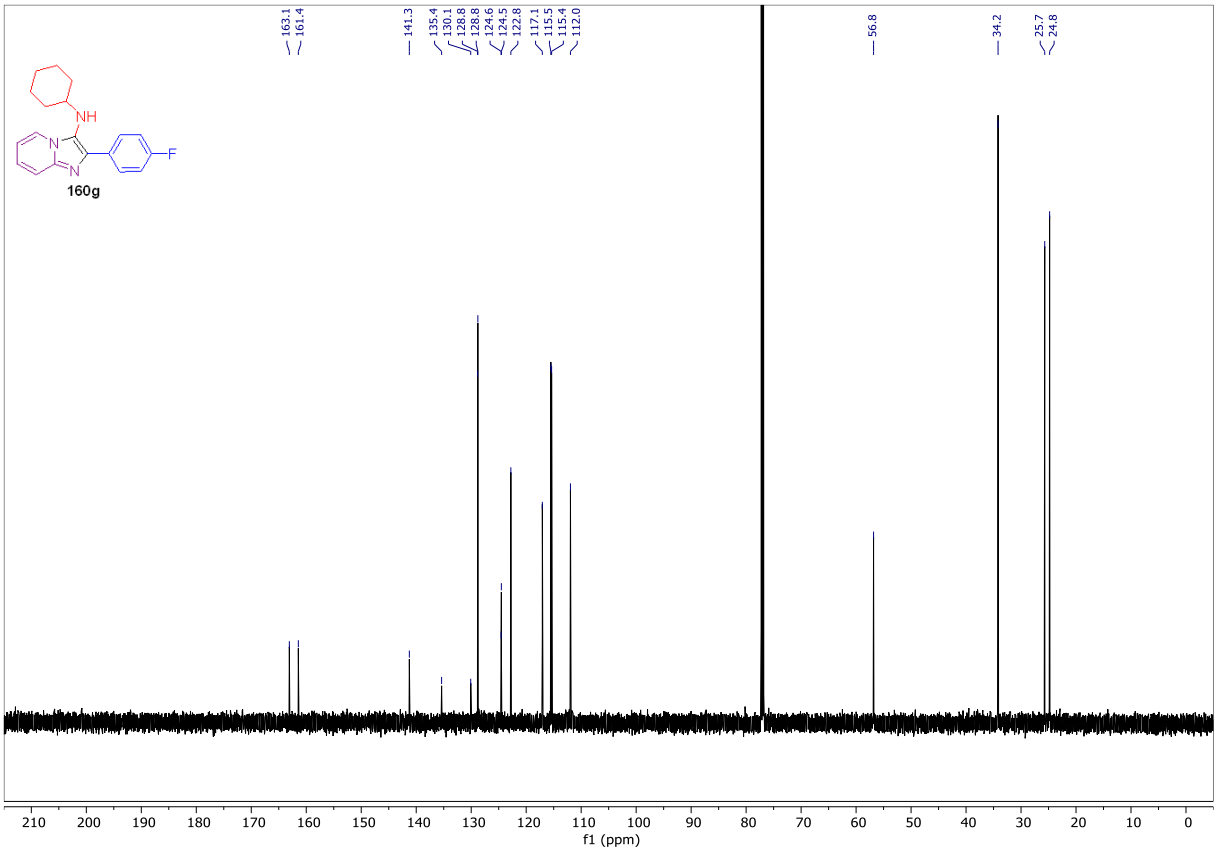
A3 24. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160f** e MS^2 $[M+H]^+$.



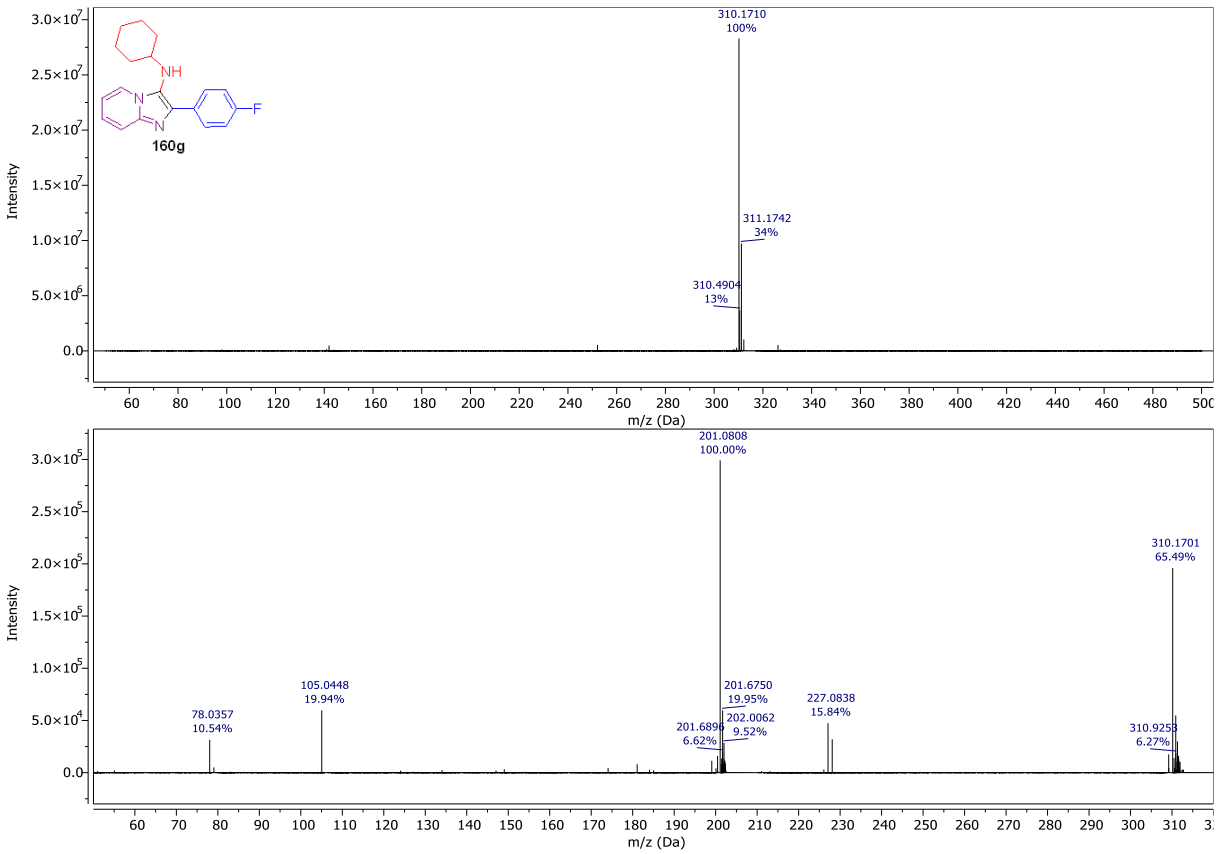
A3 25. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160g**.



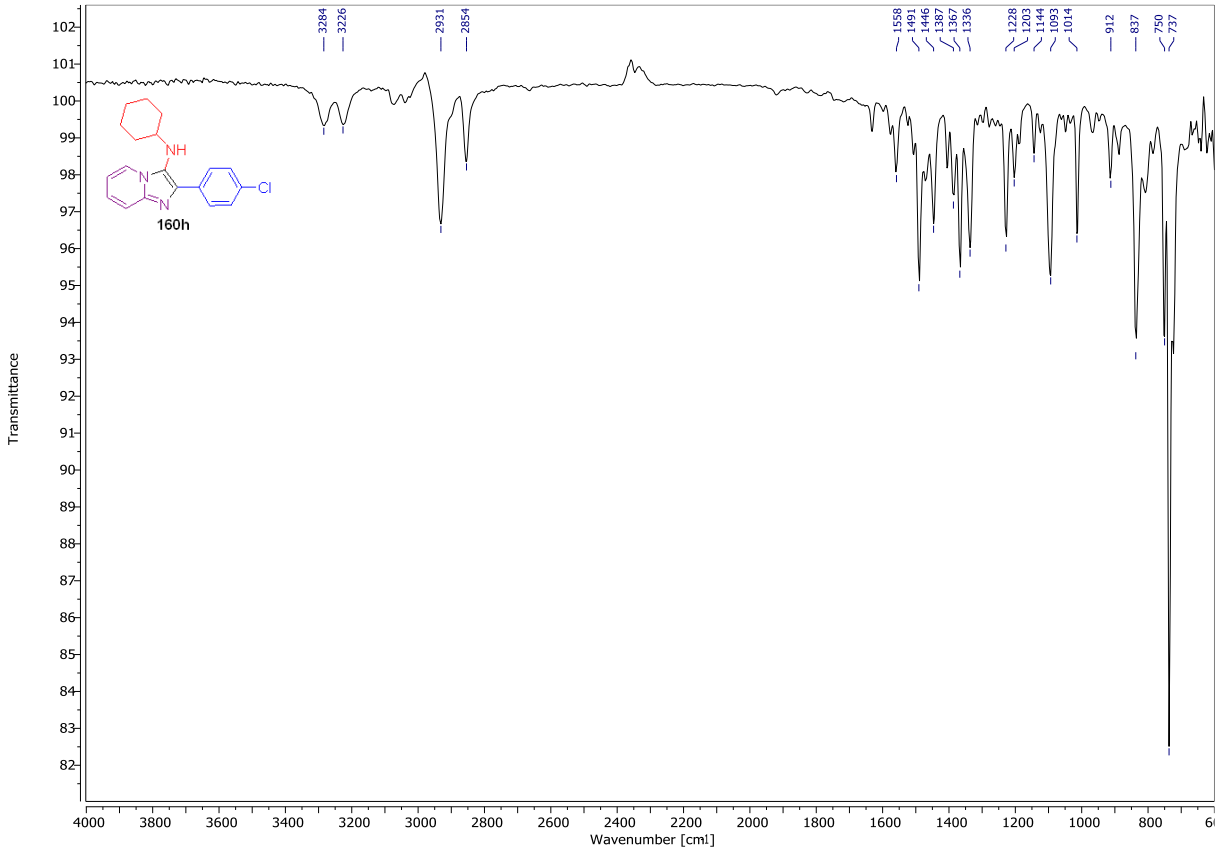
A3 26. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160g**.



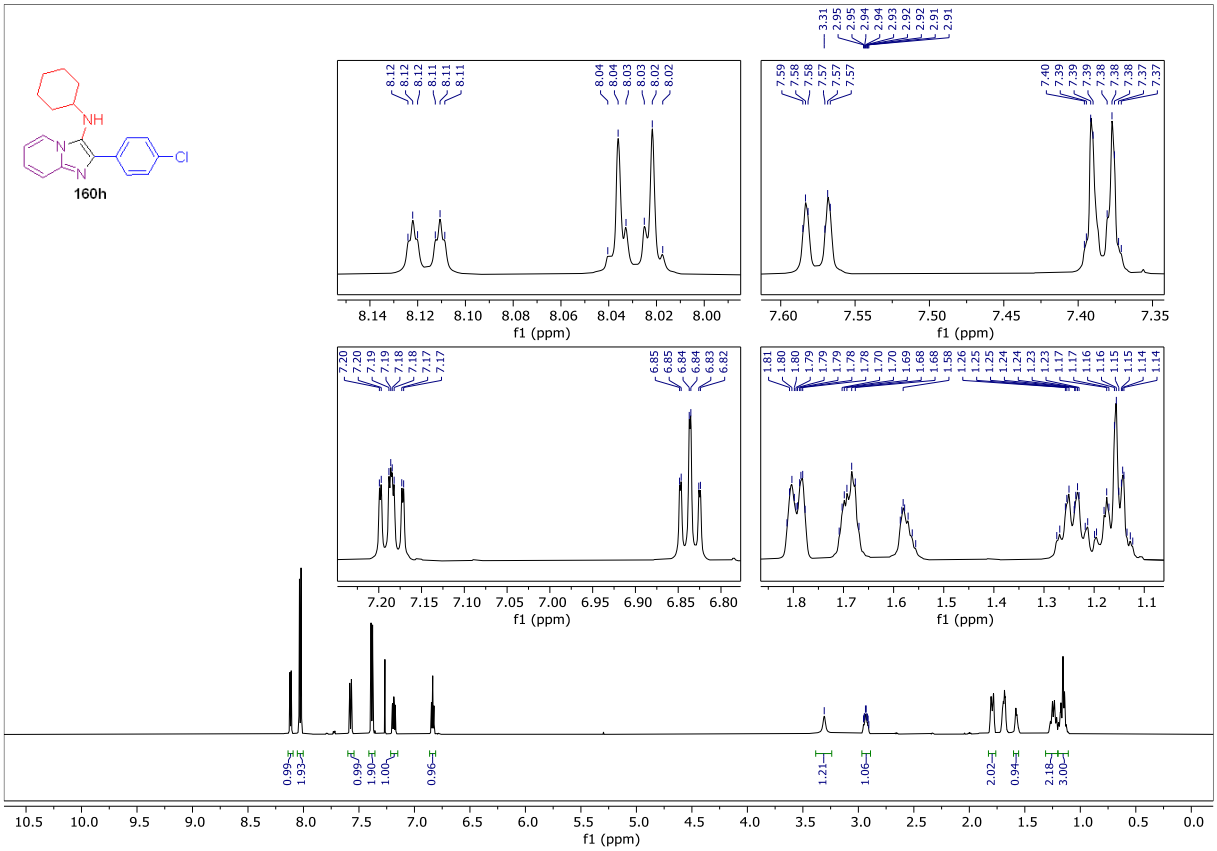
A3 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160g**.



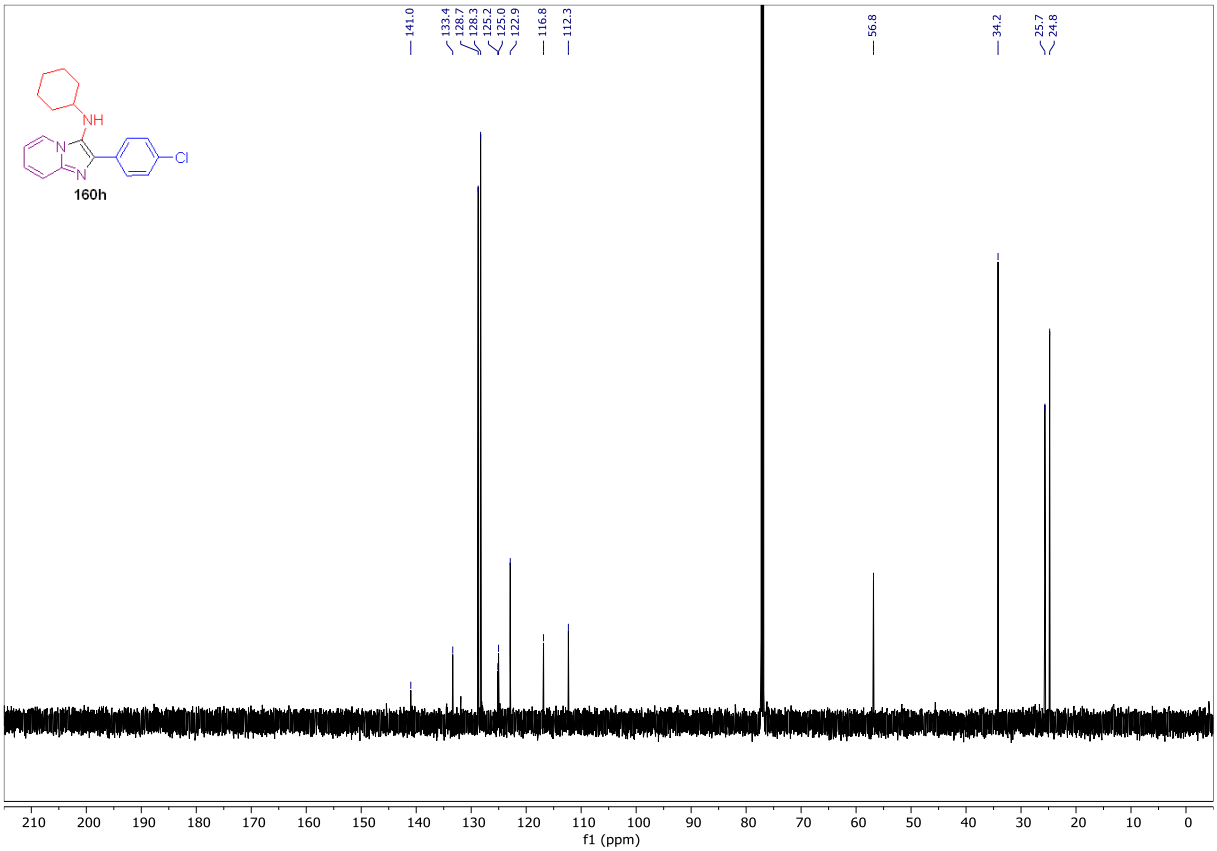
A3 28. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160g** e MS^2 $[M+H]^+$.



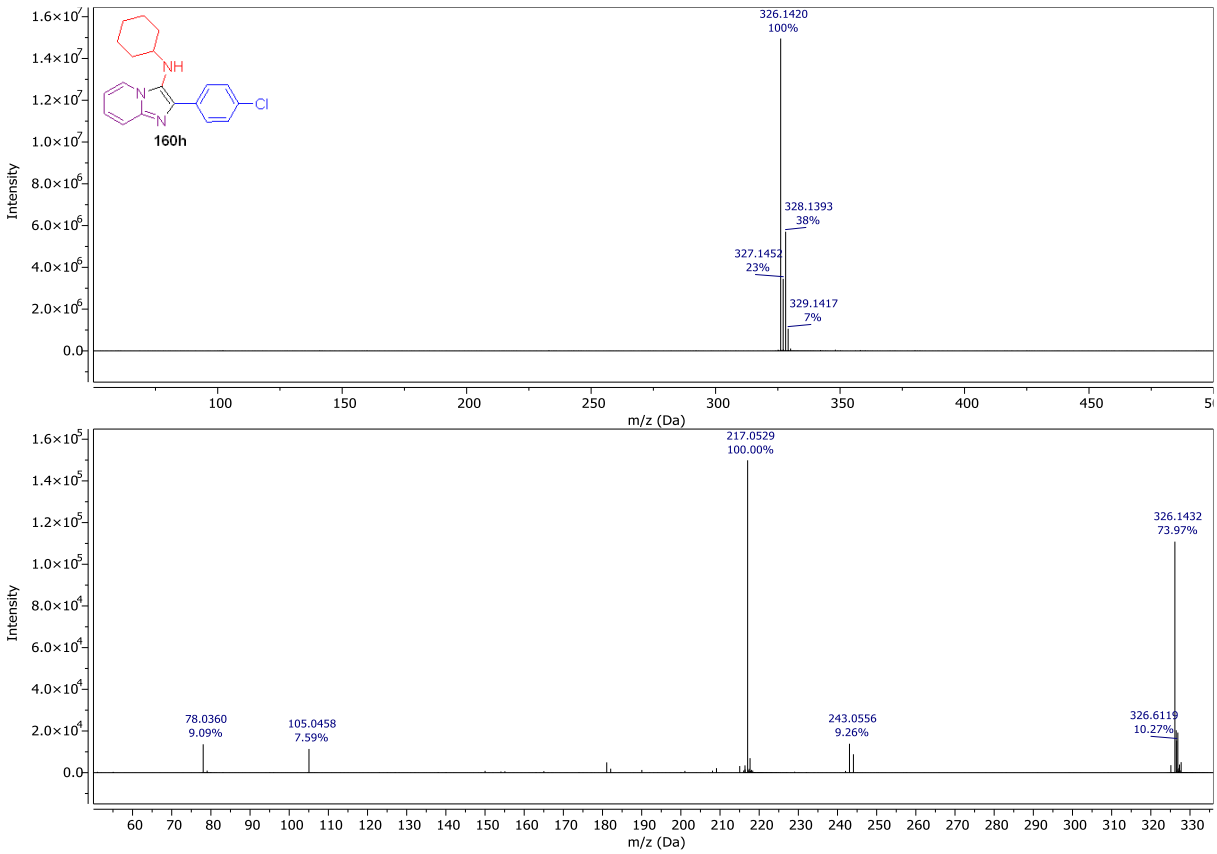
A3 29. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160h**.



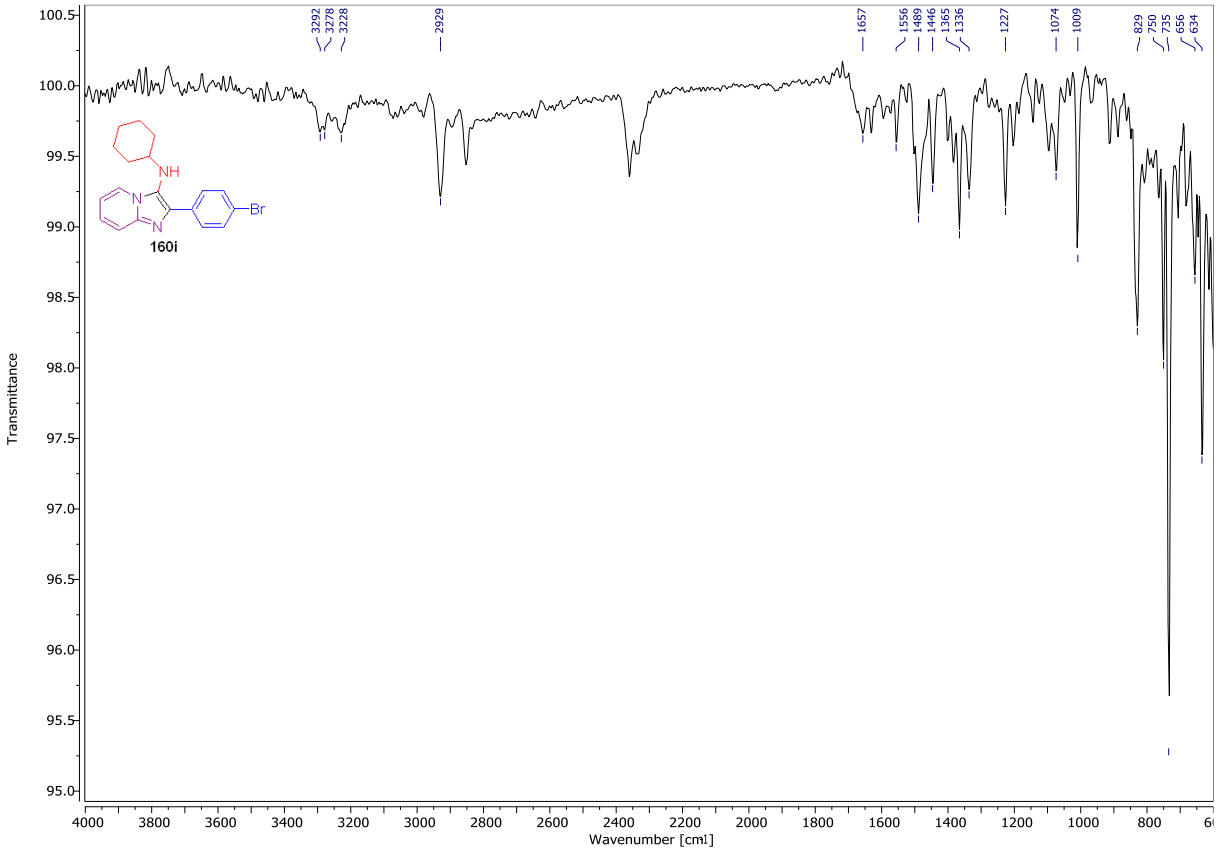
A3 30. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160h**.



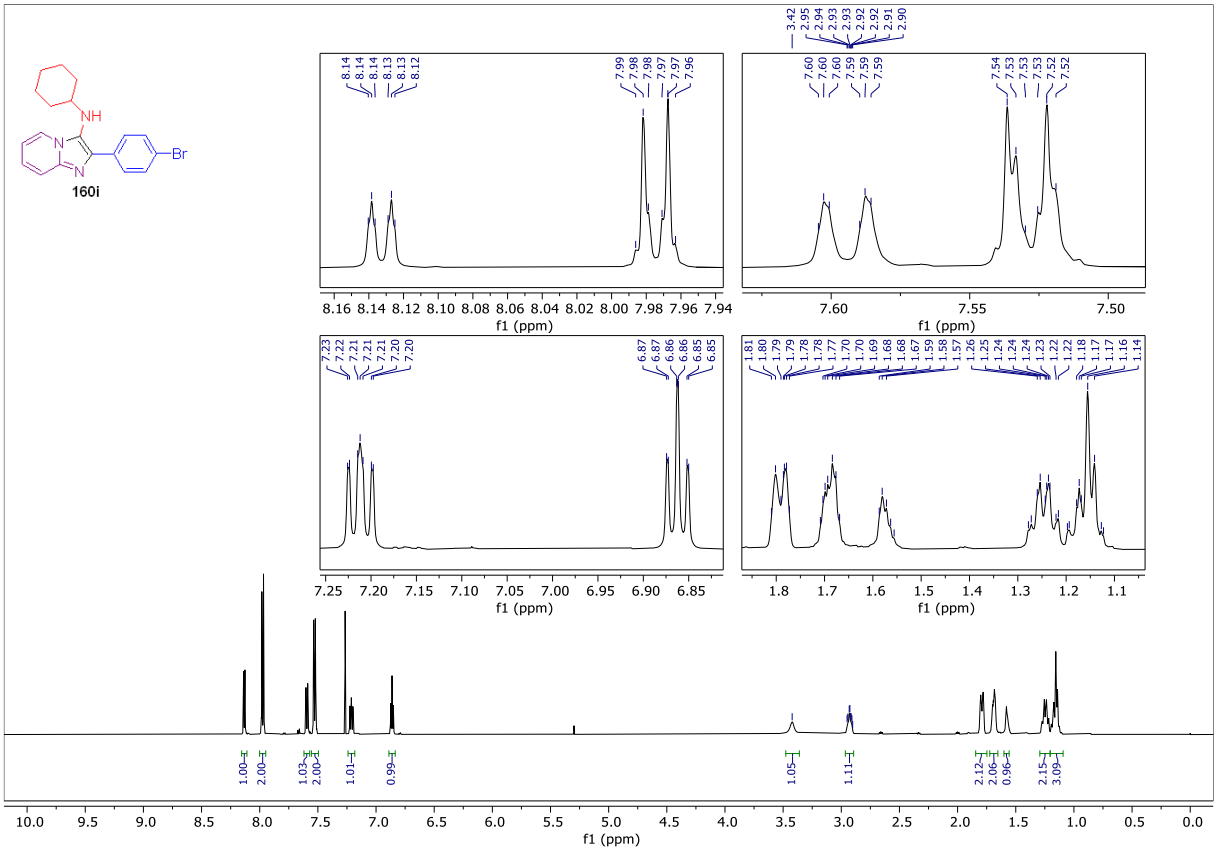
A3 31. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160h**.



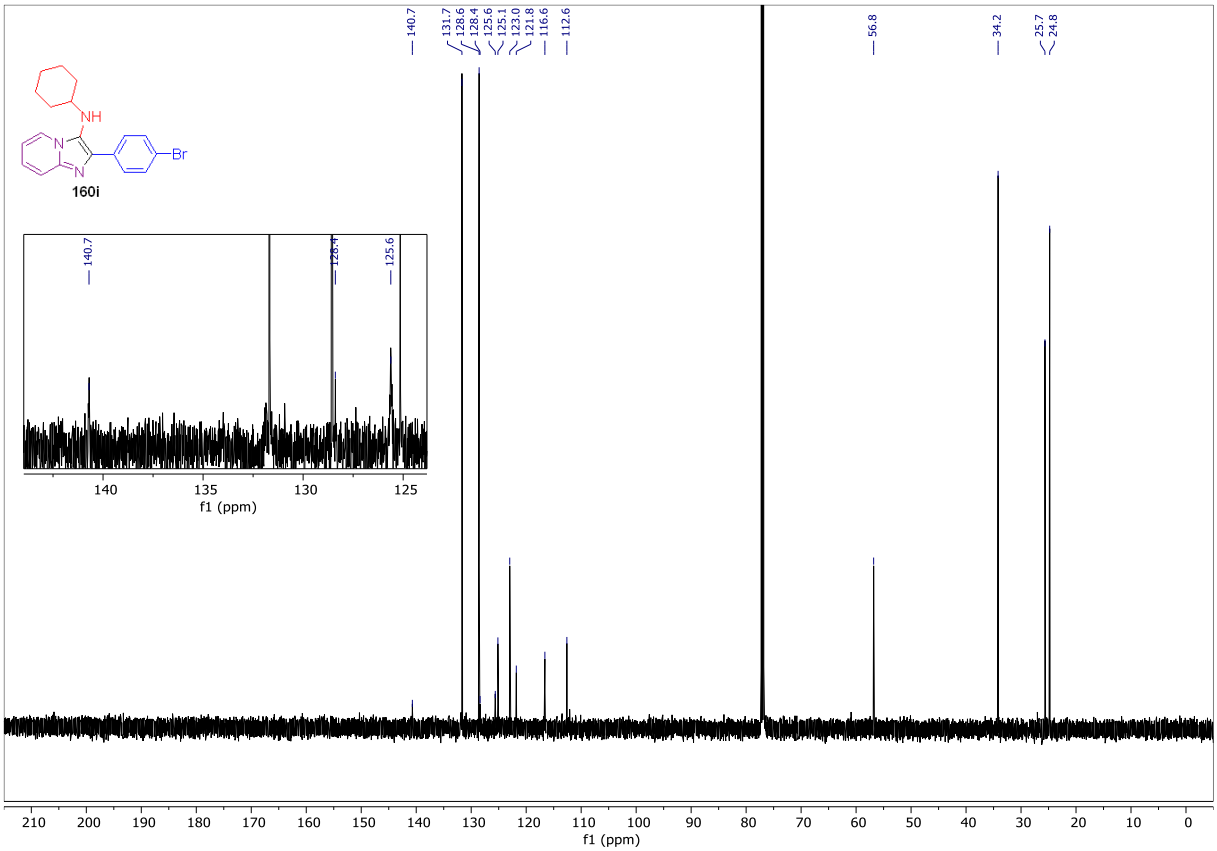
A3 32. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160h** e MS^2 $[M+H]^+$.



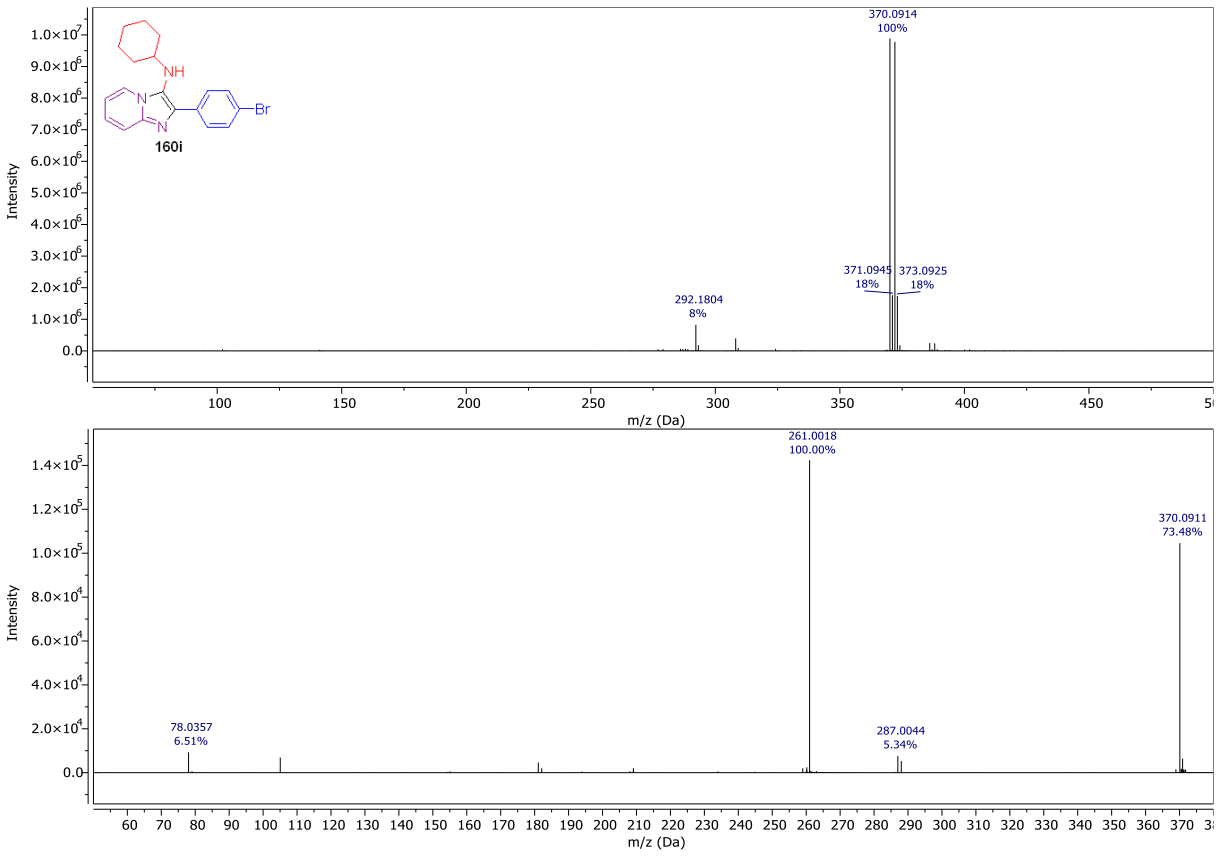
A3 33. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160i**.



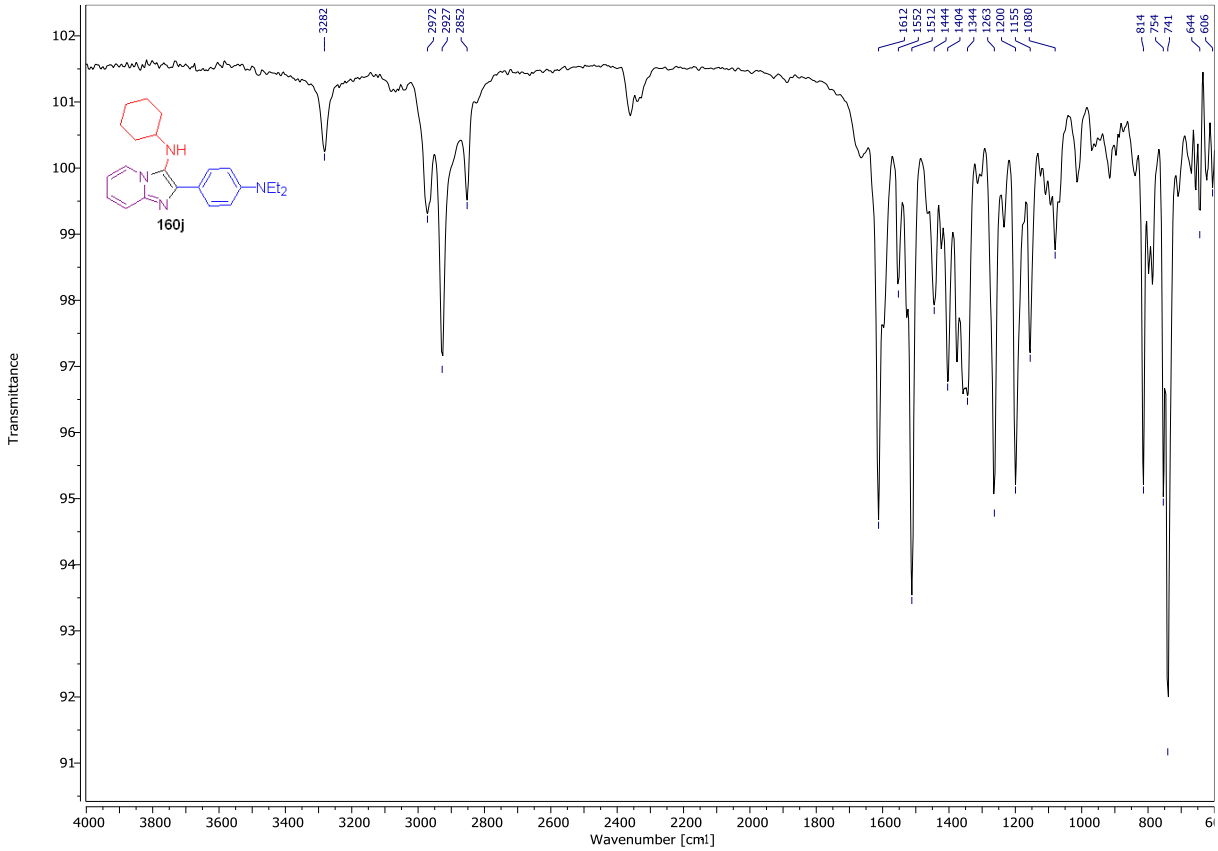
A3 34. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160i**.



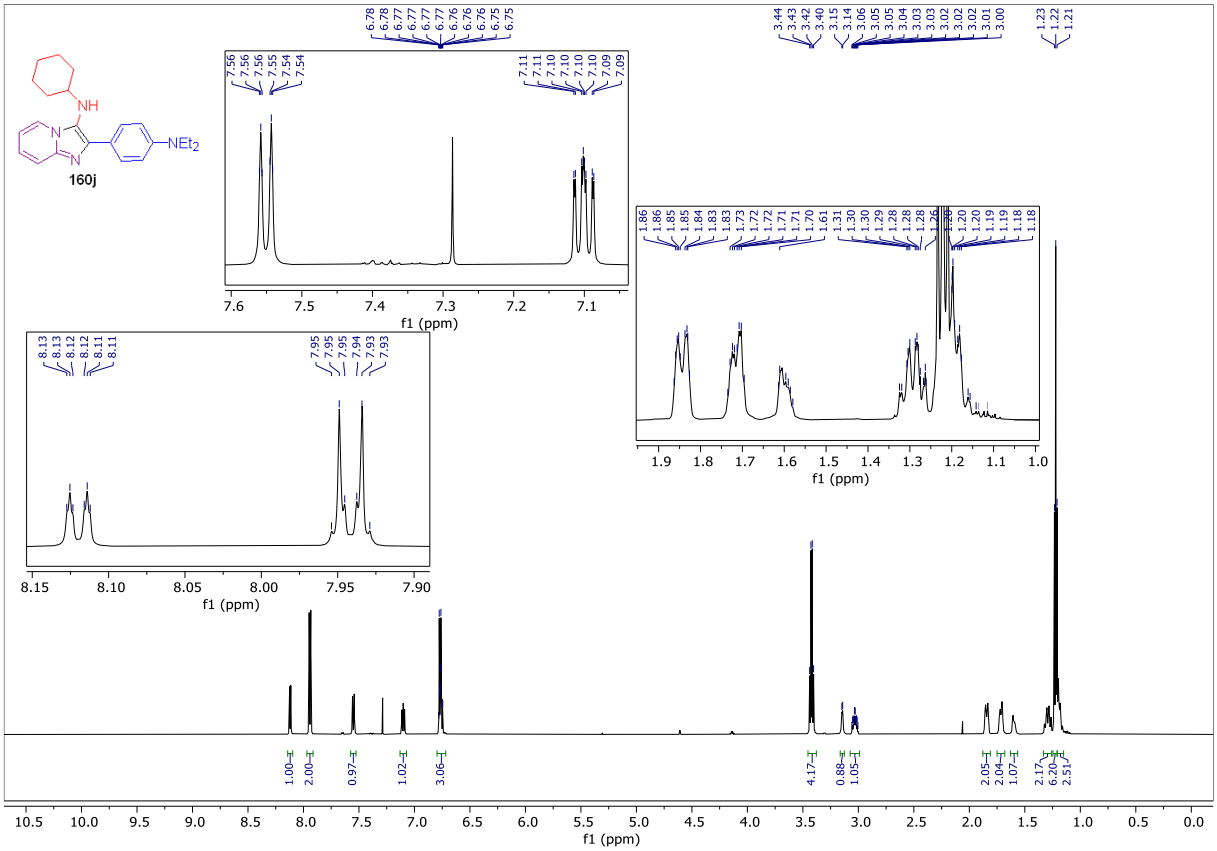
A3 35. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160i**.



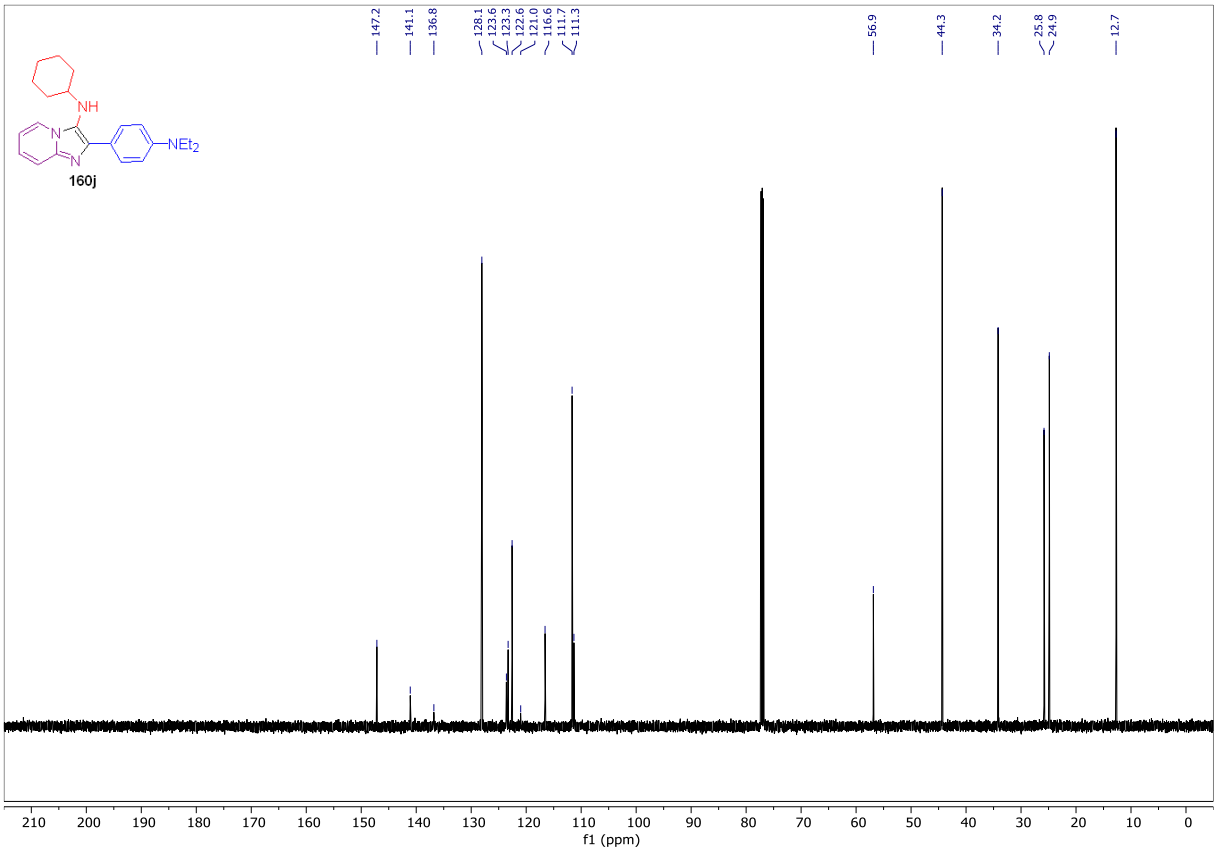
A3 36. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160i** e MS^2 $[M+H]^+$.



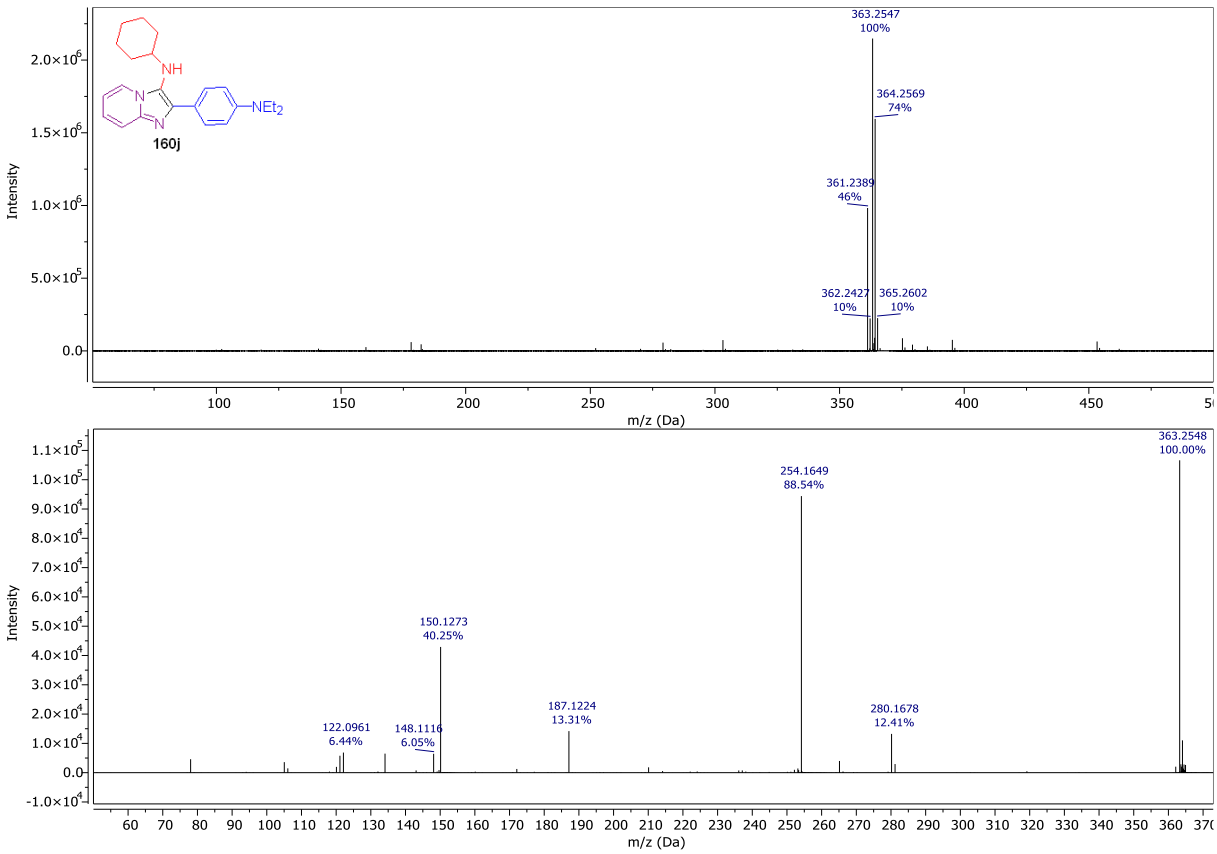
A3 37. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160j**.



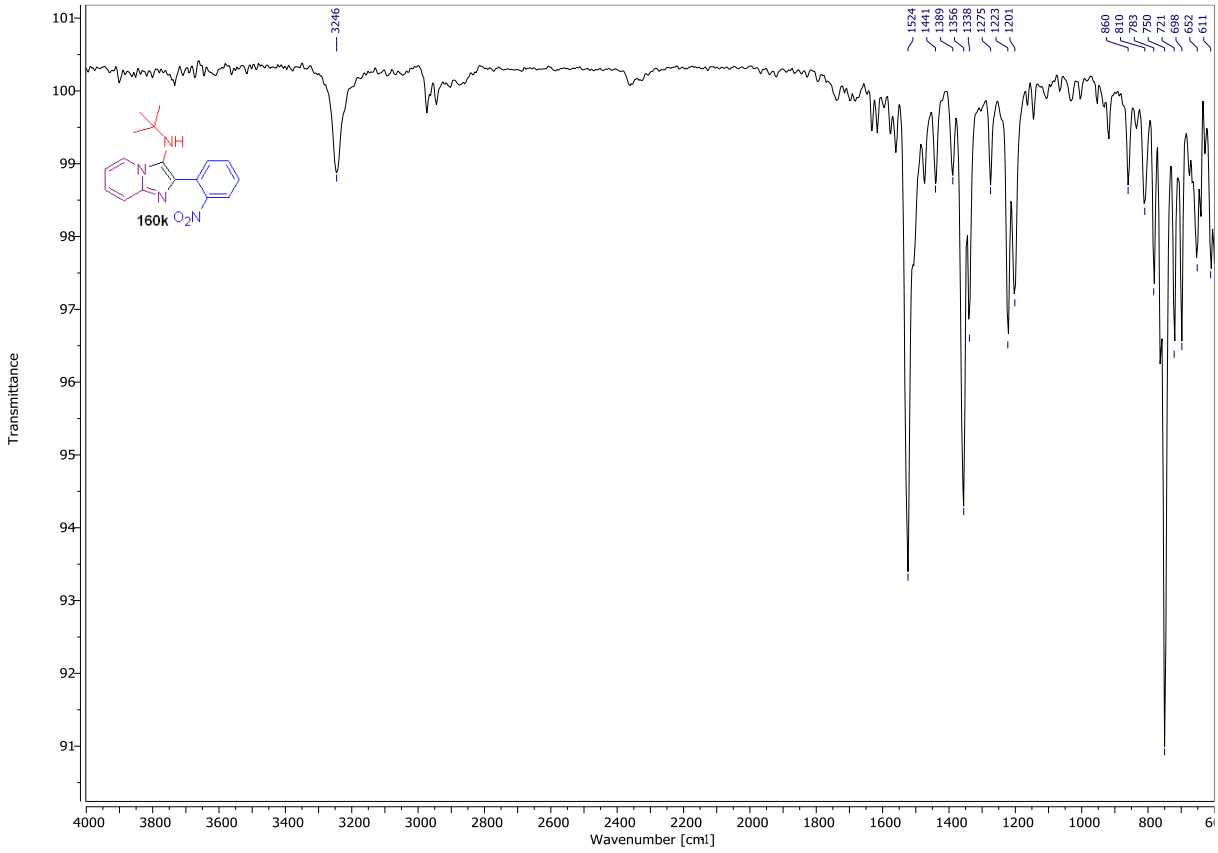
A3 38. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160j**.



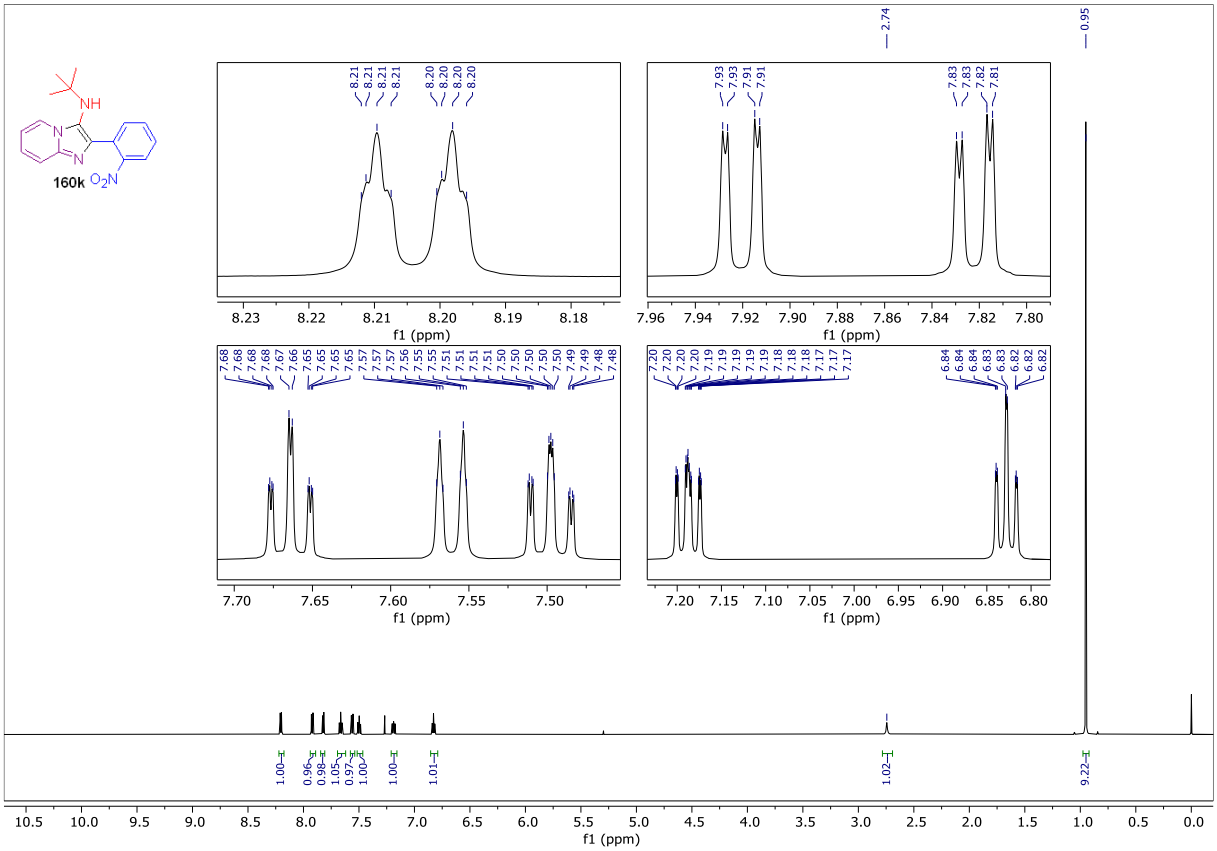
A3 39. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160j**.



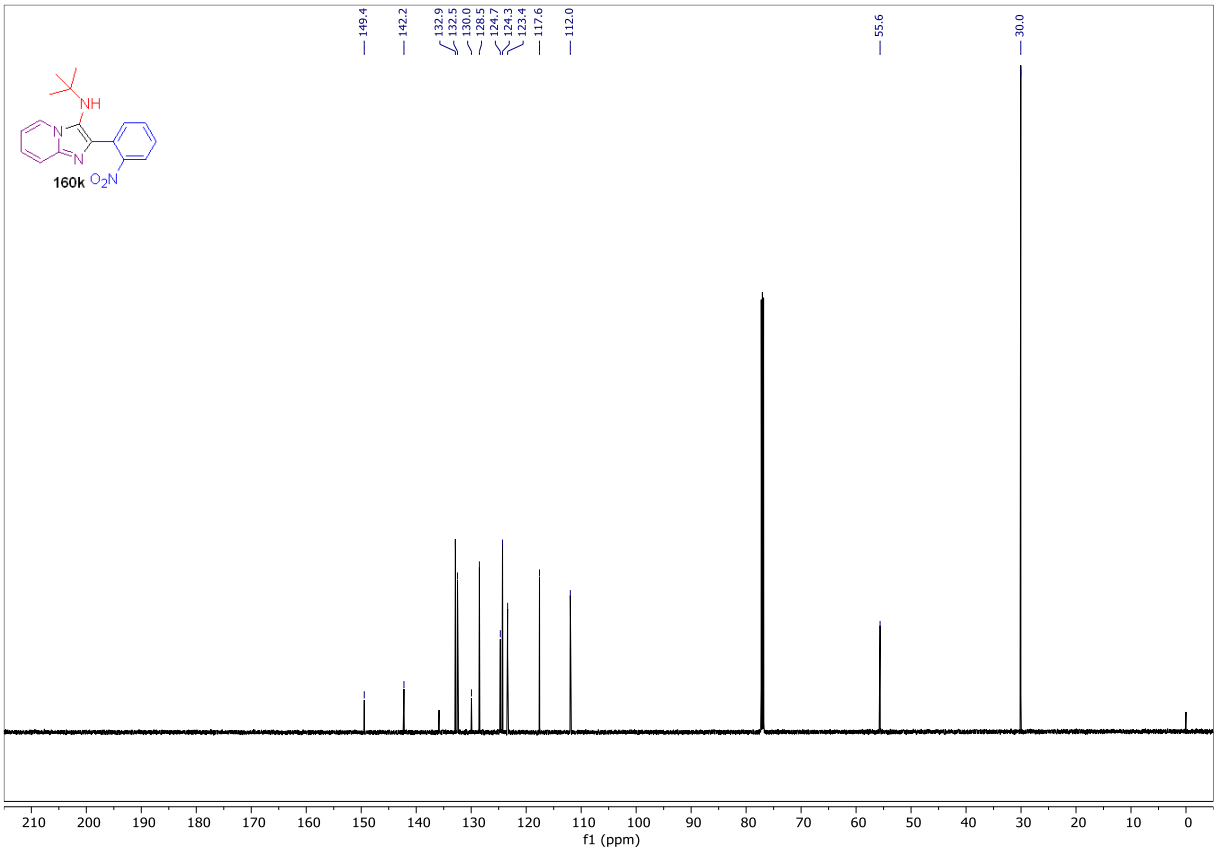
A3 40. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160j** e MS^2 $[M+H]^+$.



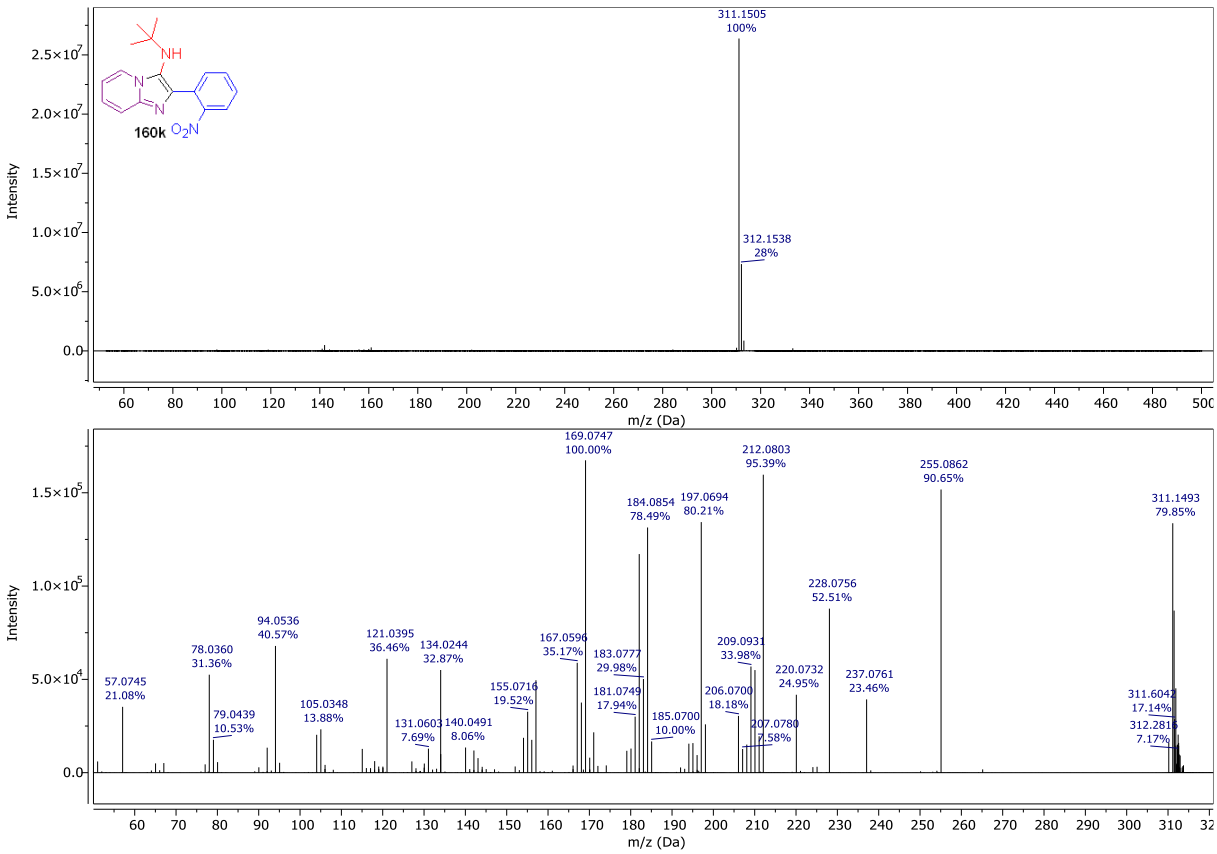
A3 41. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160k**.



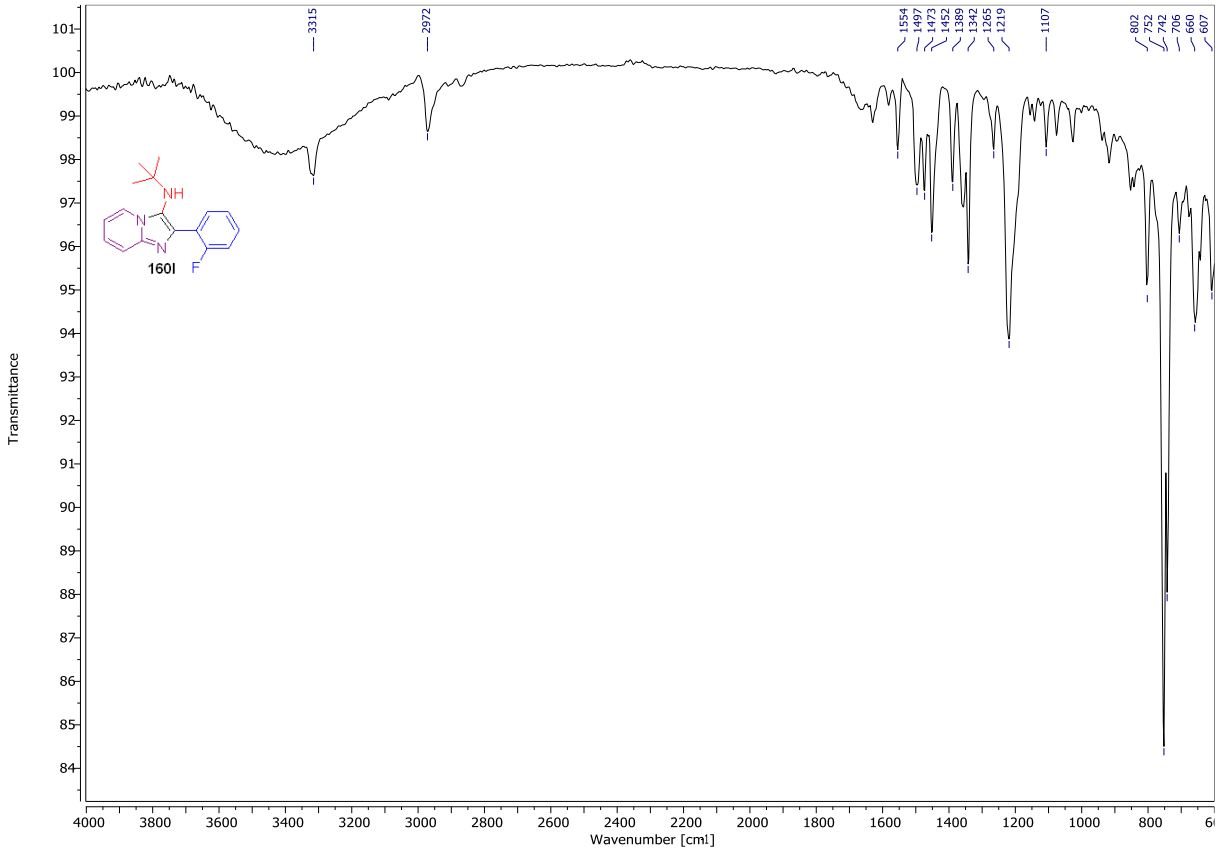
A3 42. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160k**.



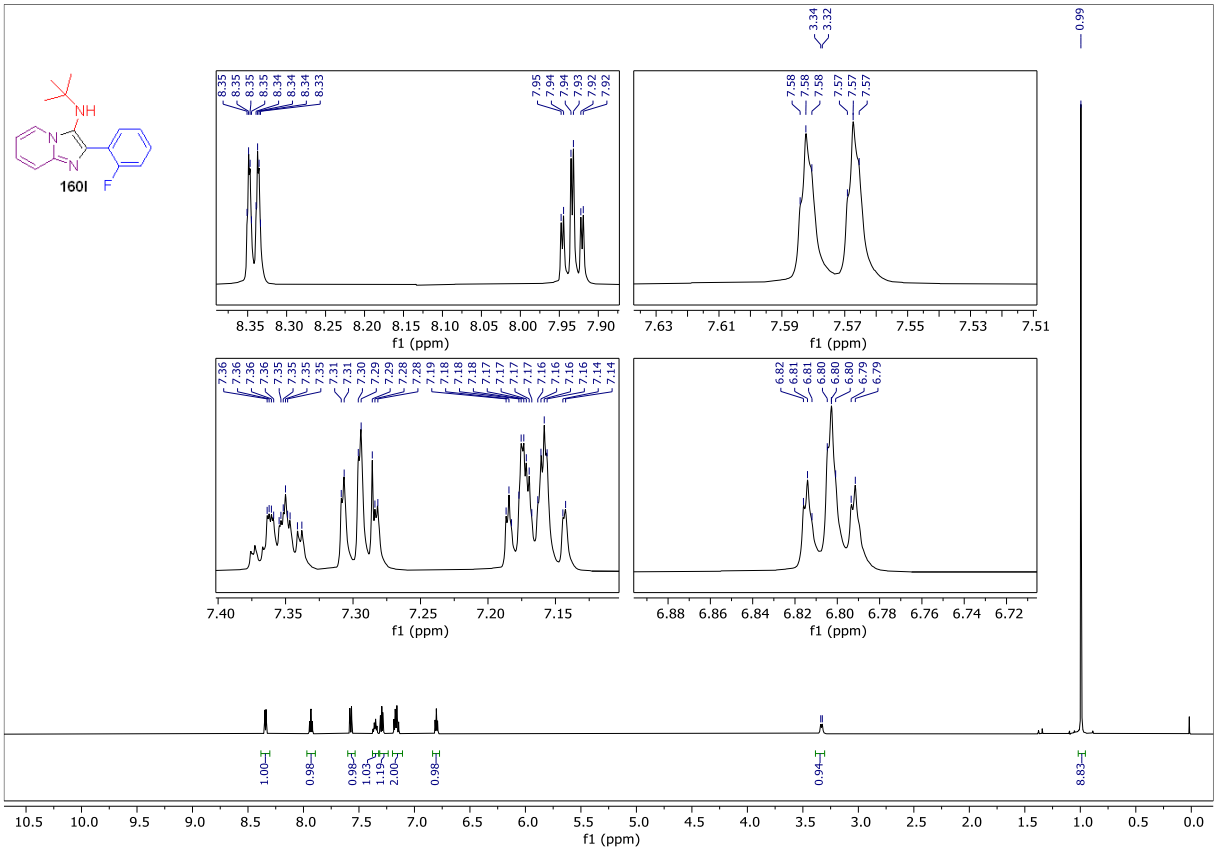
A3 43. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160k**.



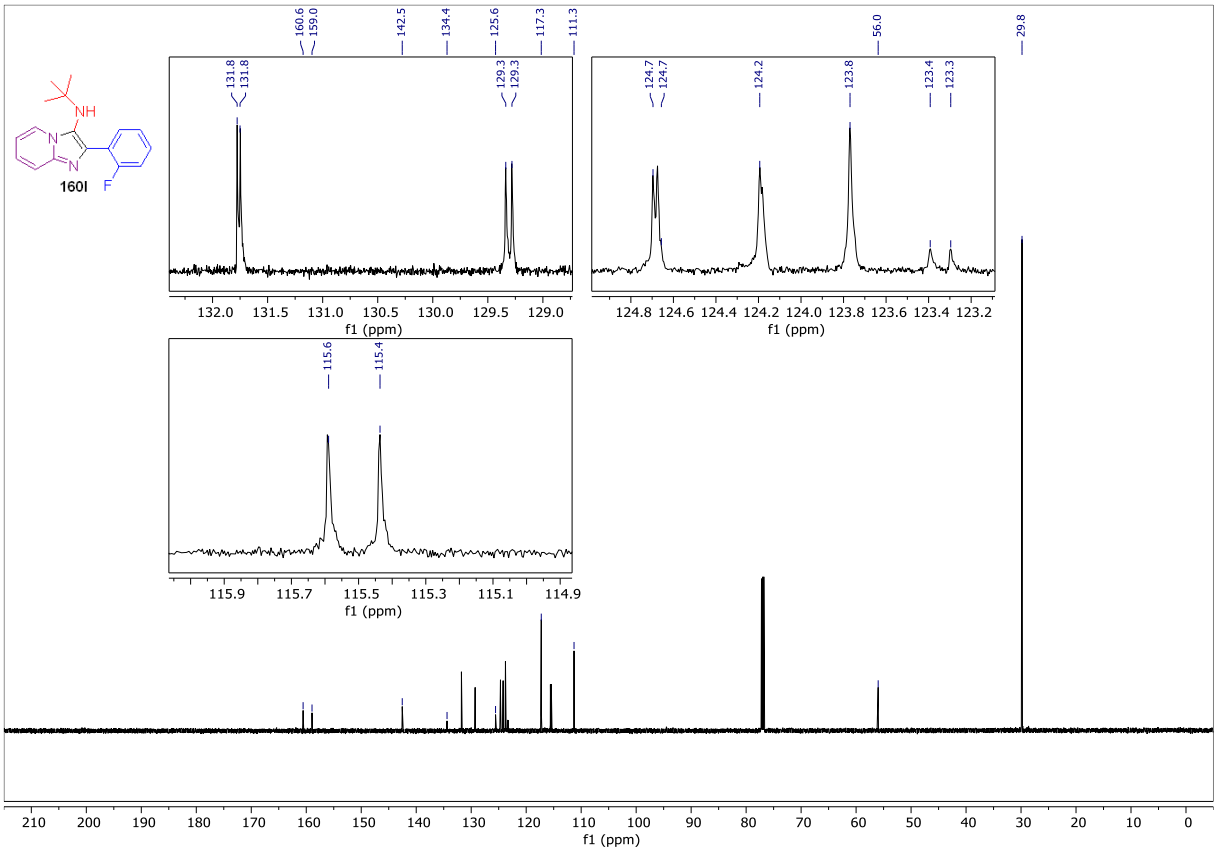
A3 44. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160k** e MS^2 $[M+H]^+$.



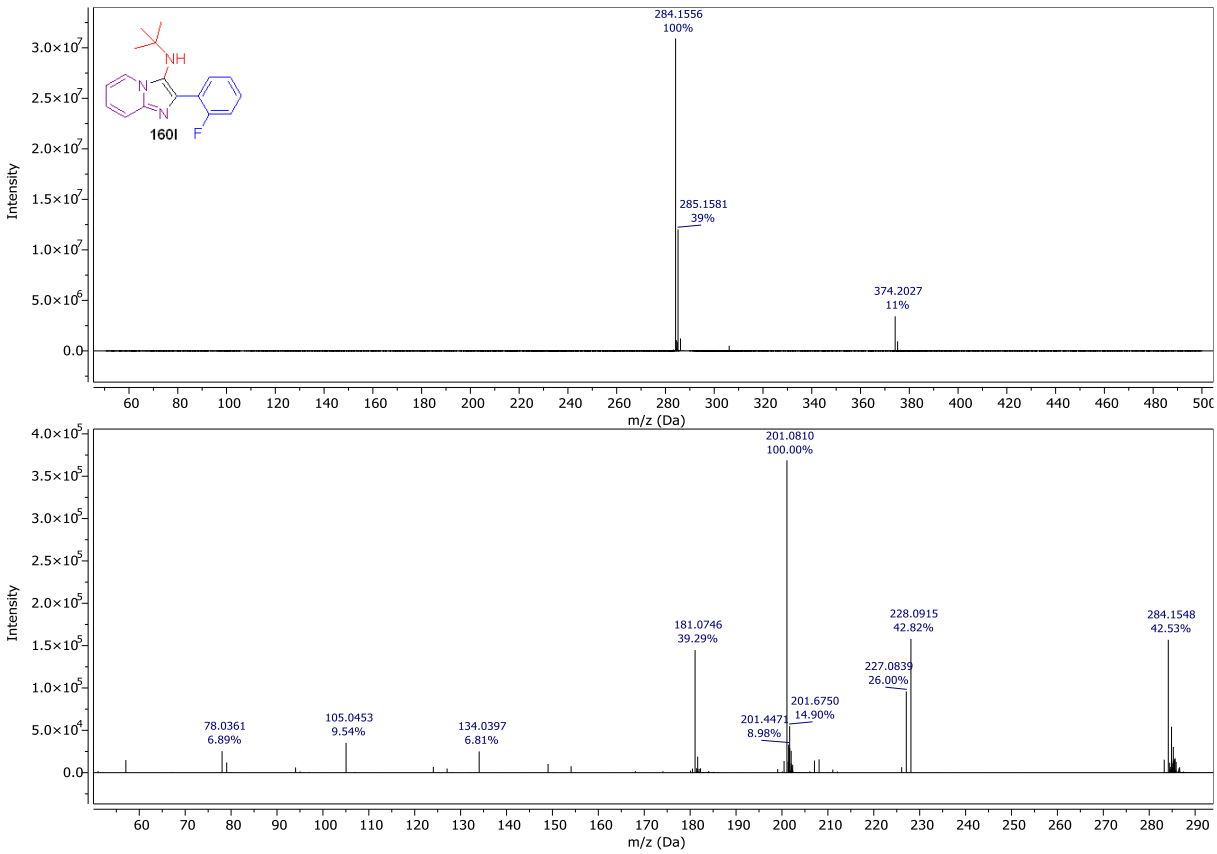
A3 45. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160l**.



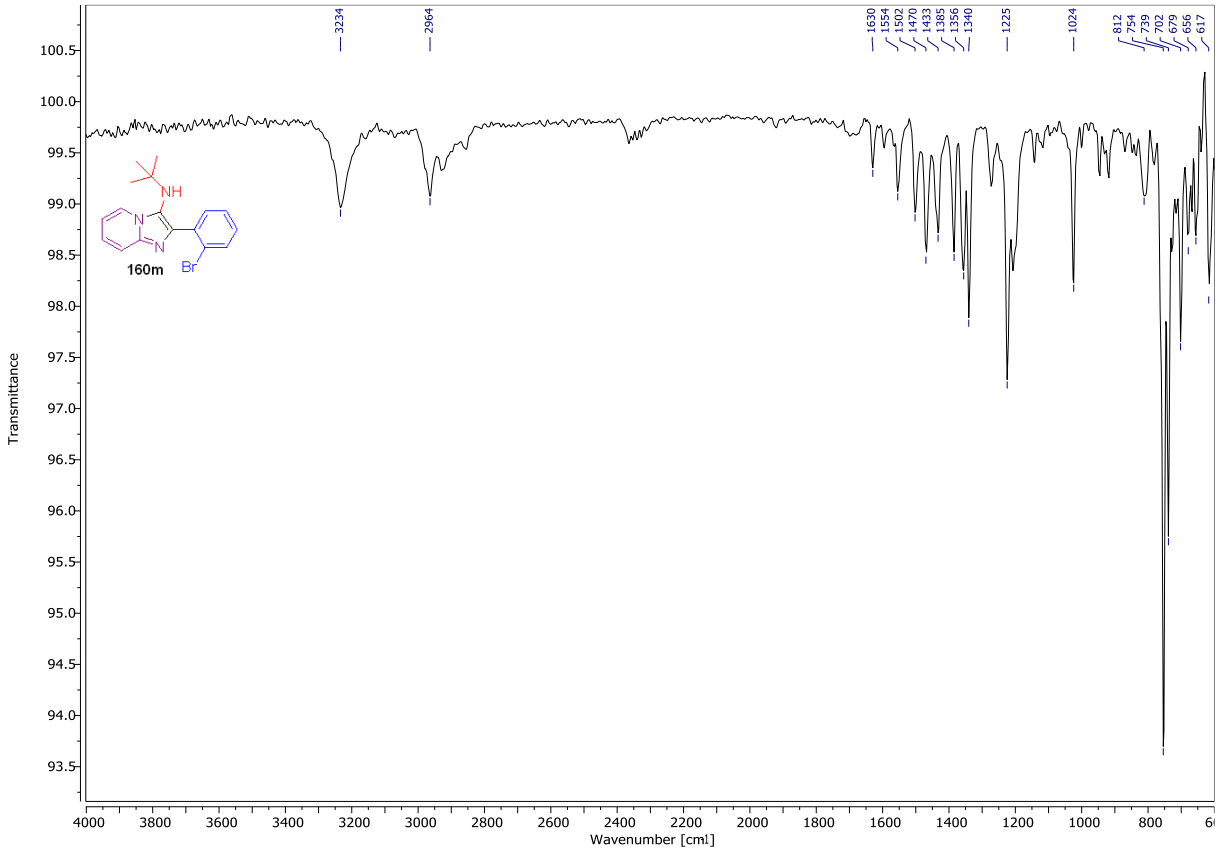
A3 46. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160l**.



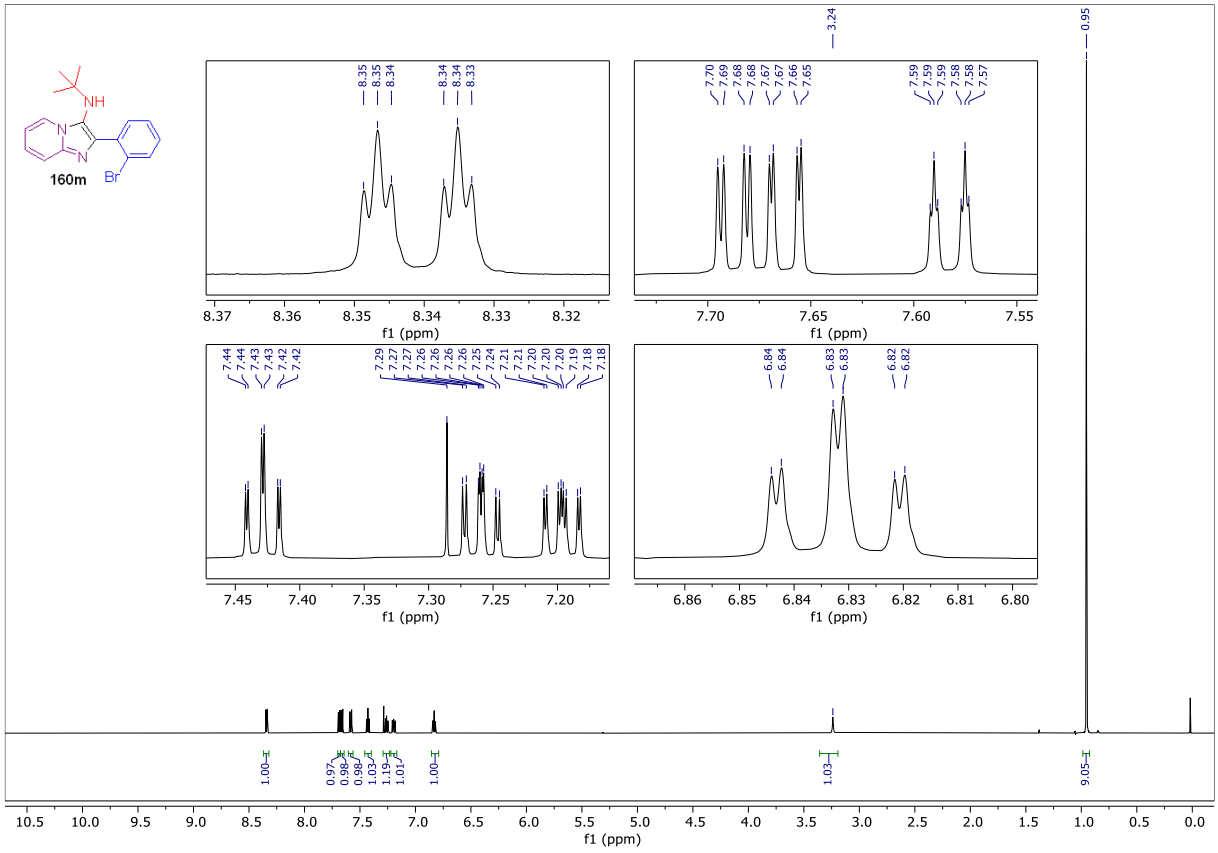
A3 47. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160l**.



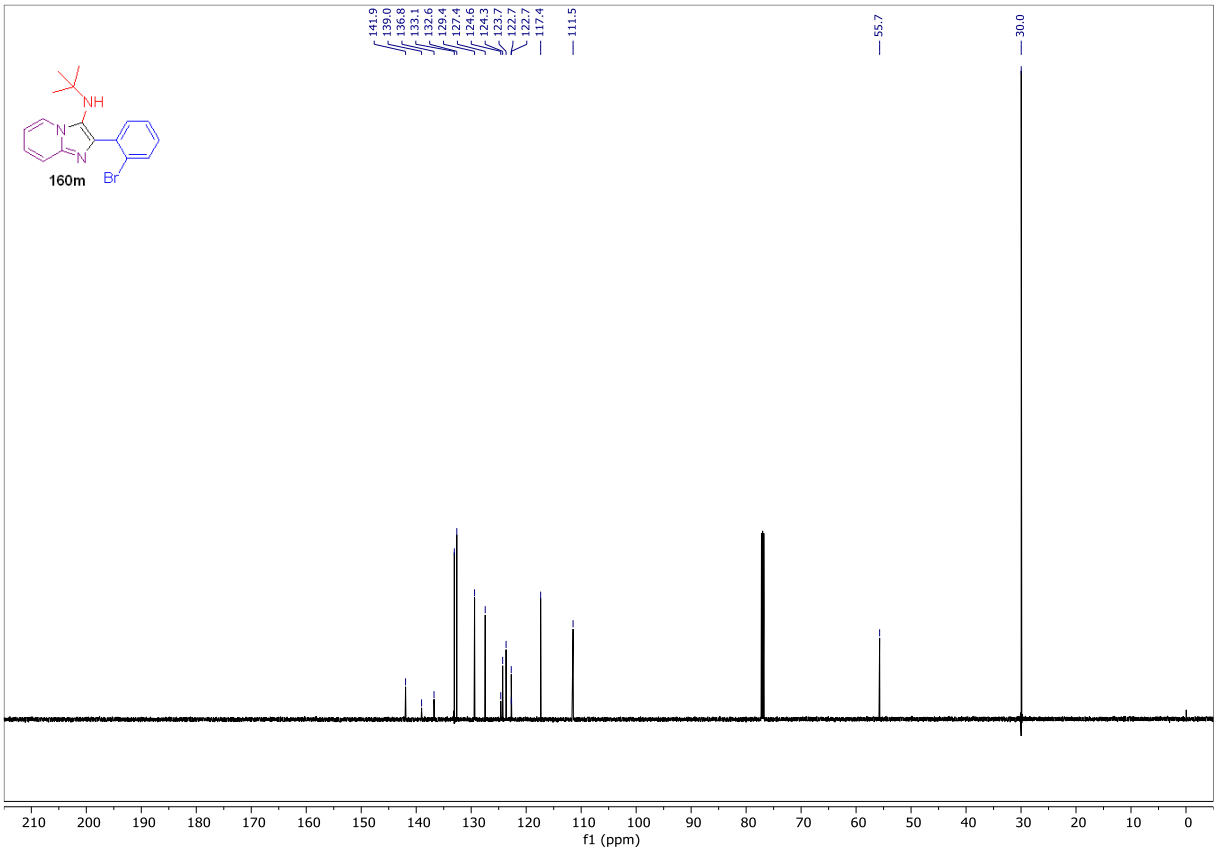
A3 48. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160l** e MS^2 $[M+H]^+$.



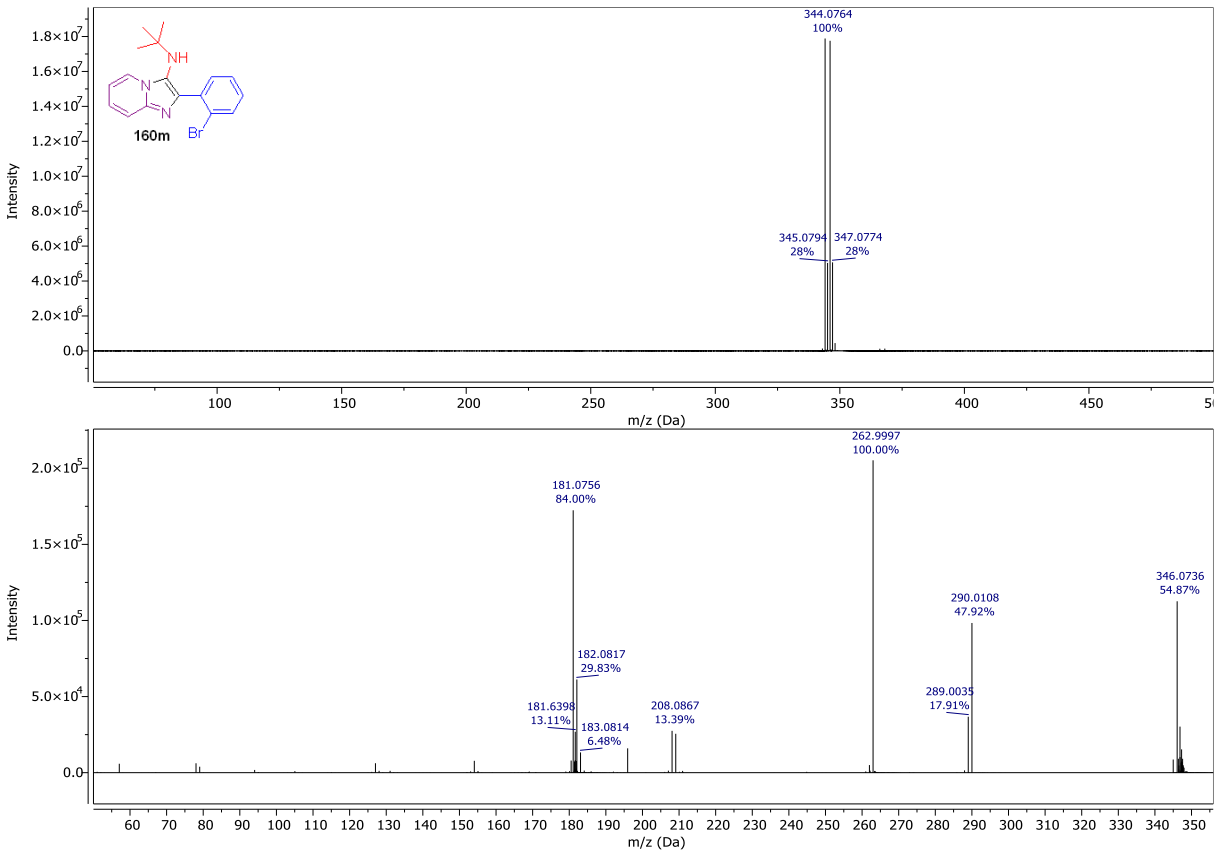
A3 49. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160m**.



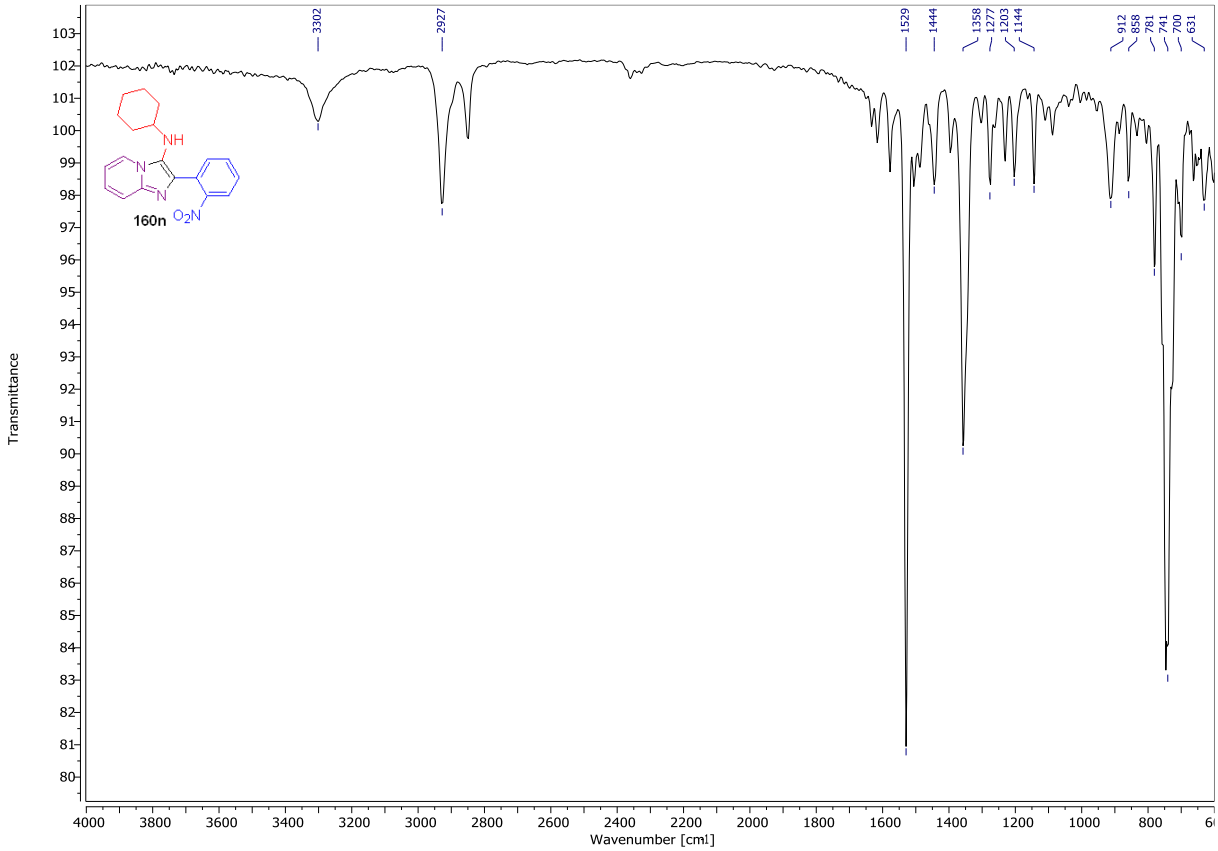
A3 50. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160m**.



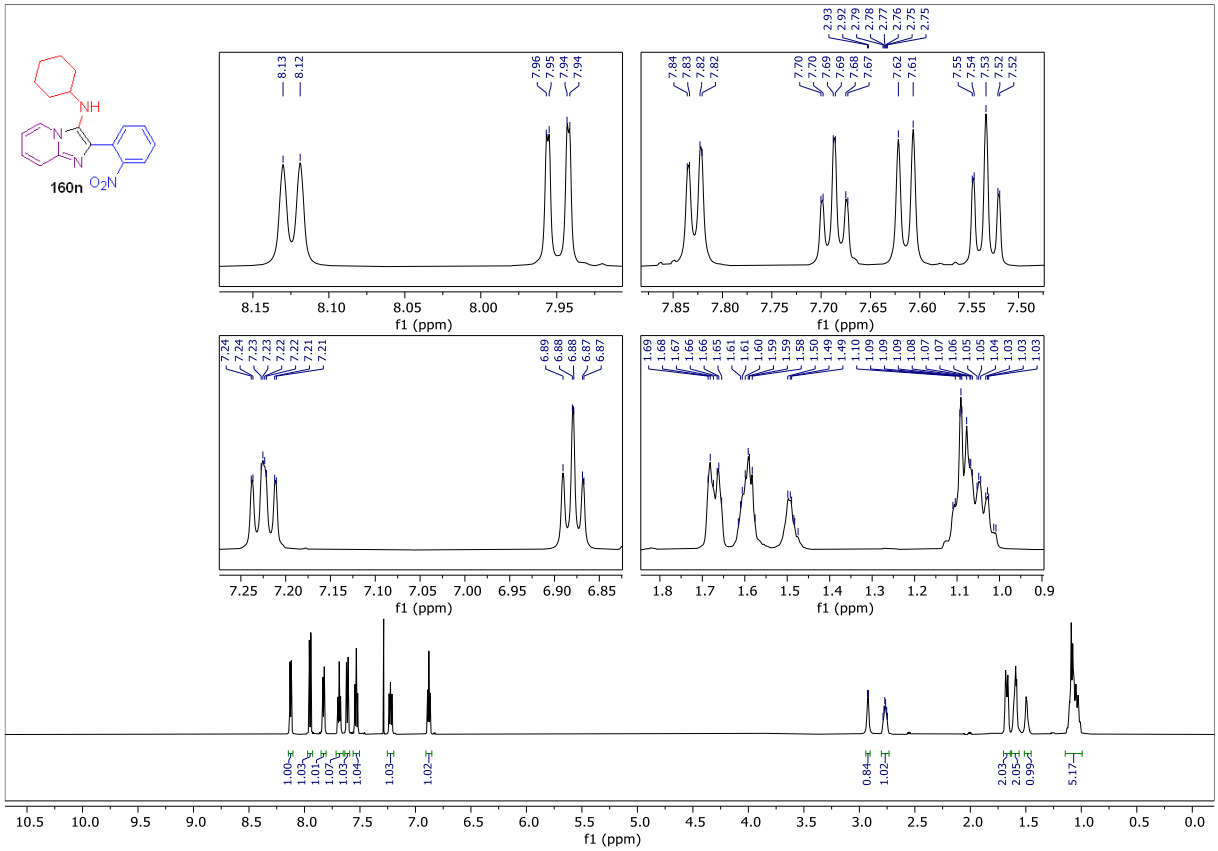
A3 51. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160m**.



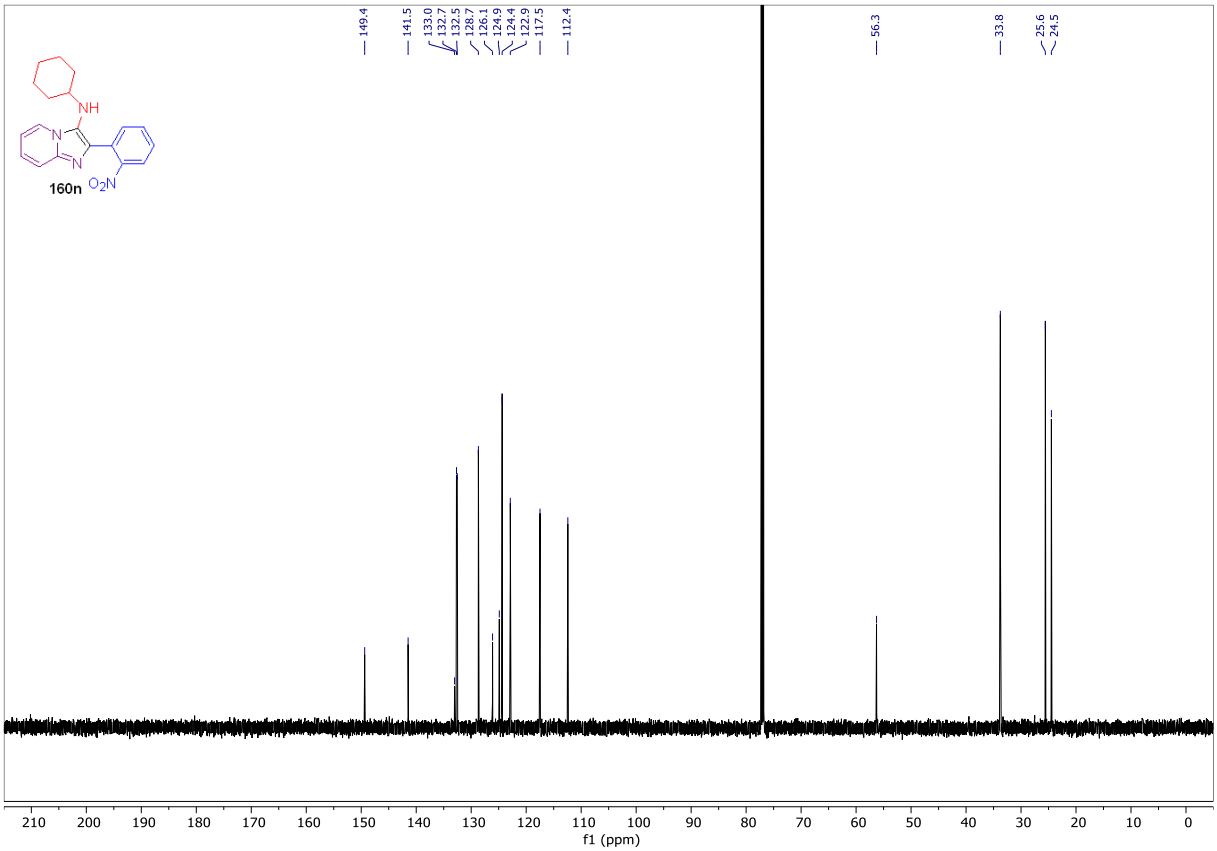
A3 52. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160m** e MS^2 $[M+H]^+$.



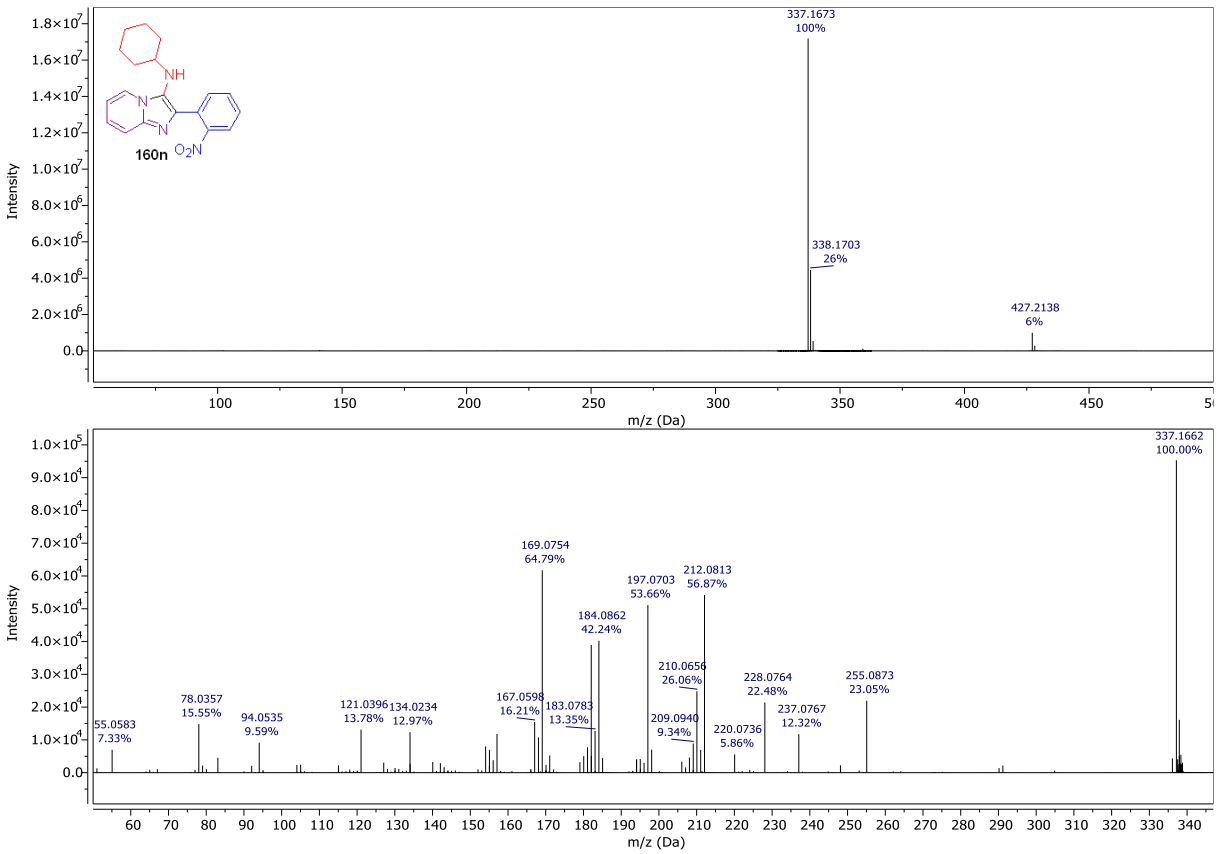
A3 53. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160n**.



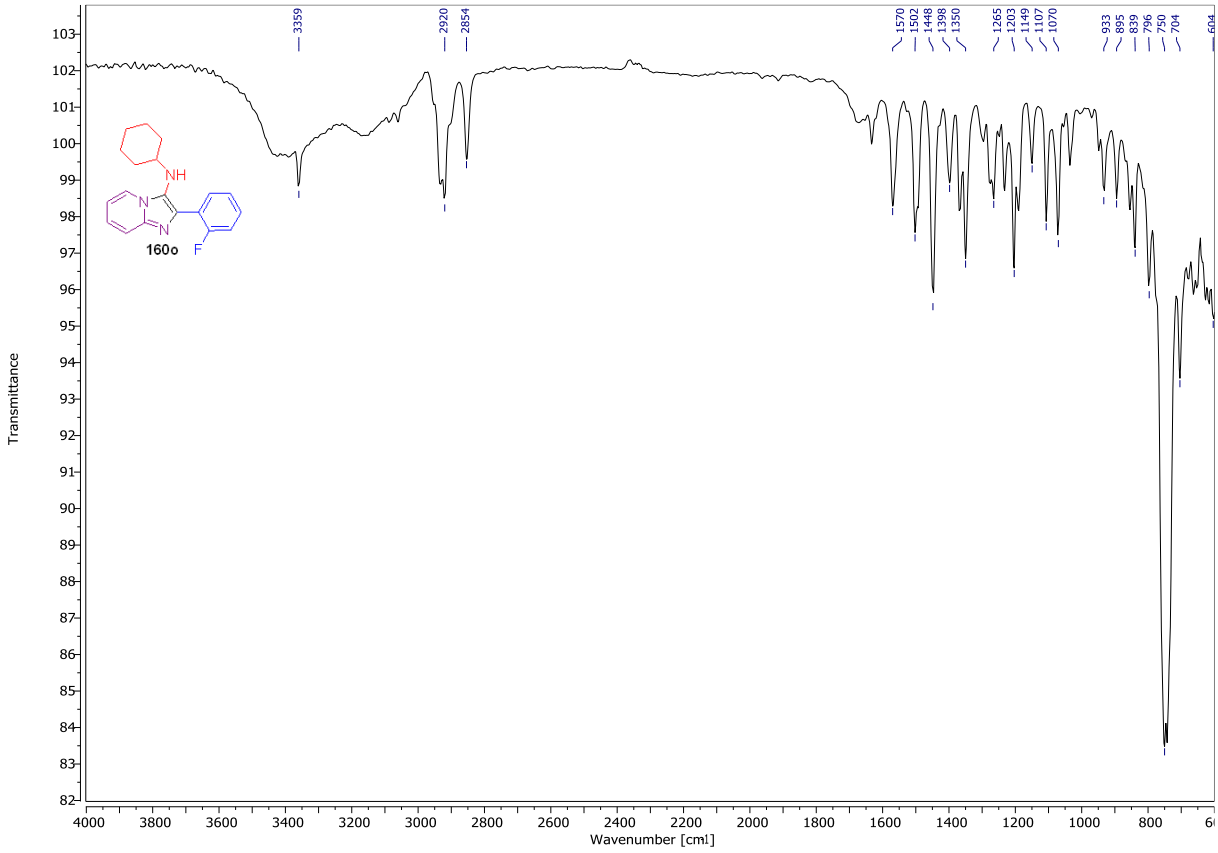
A3 54. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160n**.



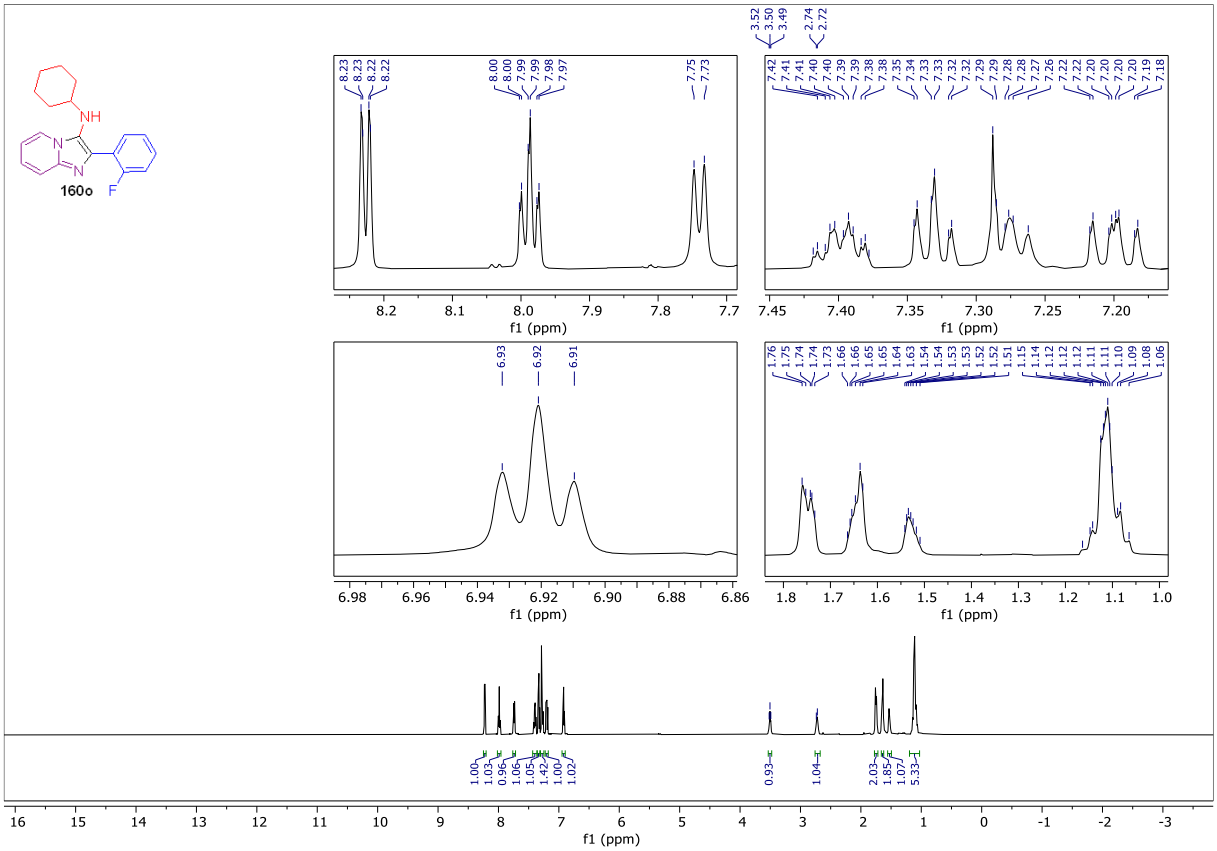
A3 55. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160n**.



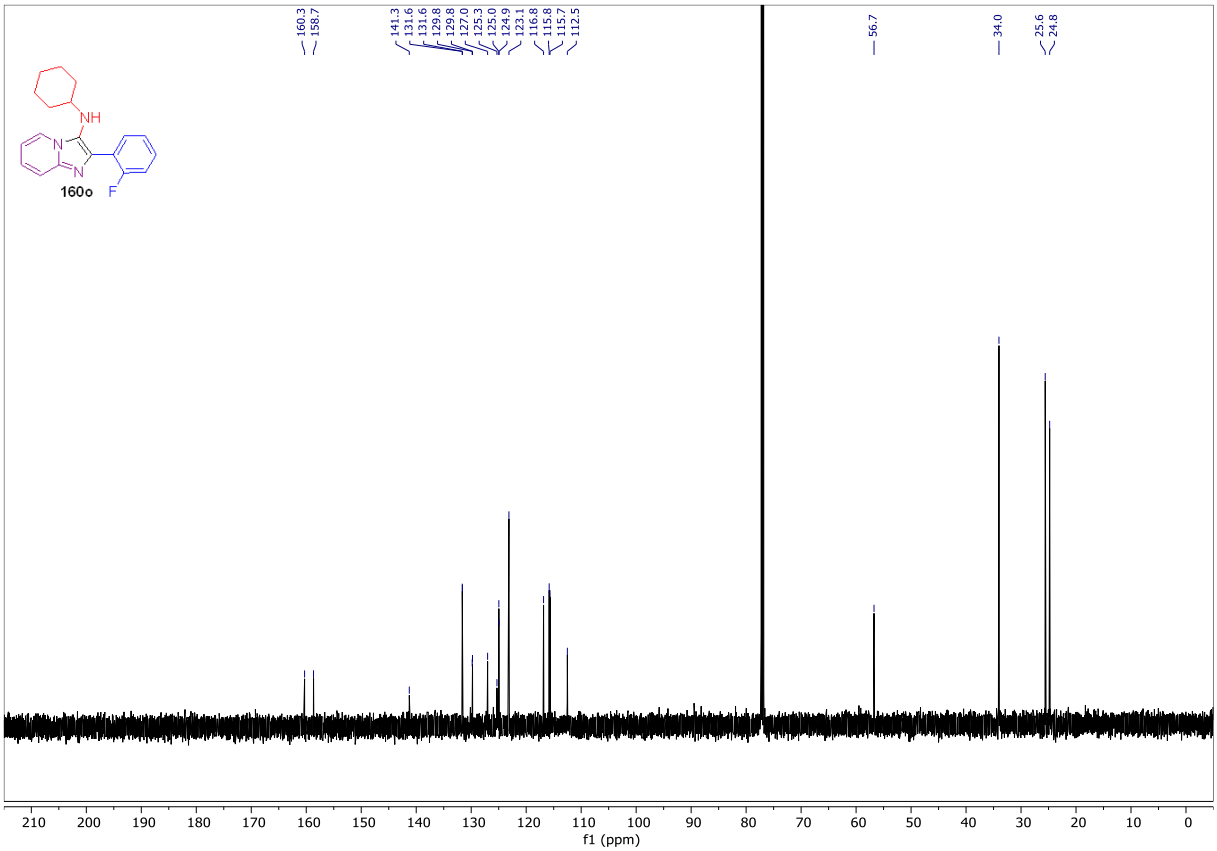
A3 56. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160n** e MS^2 $[M+H]^+$.



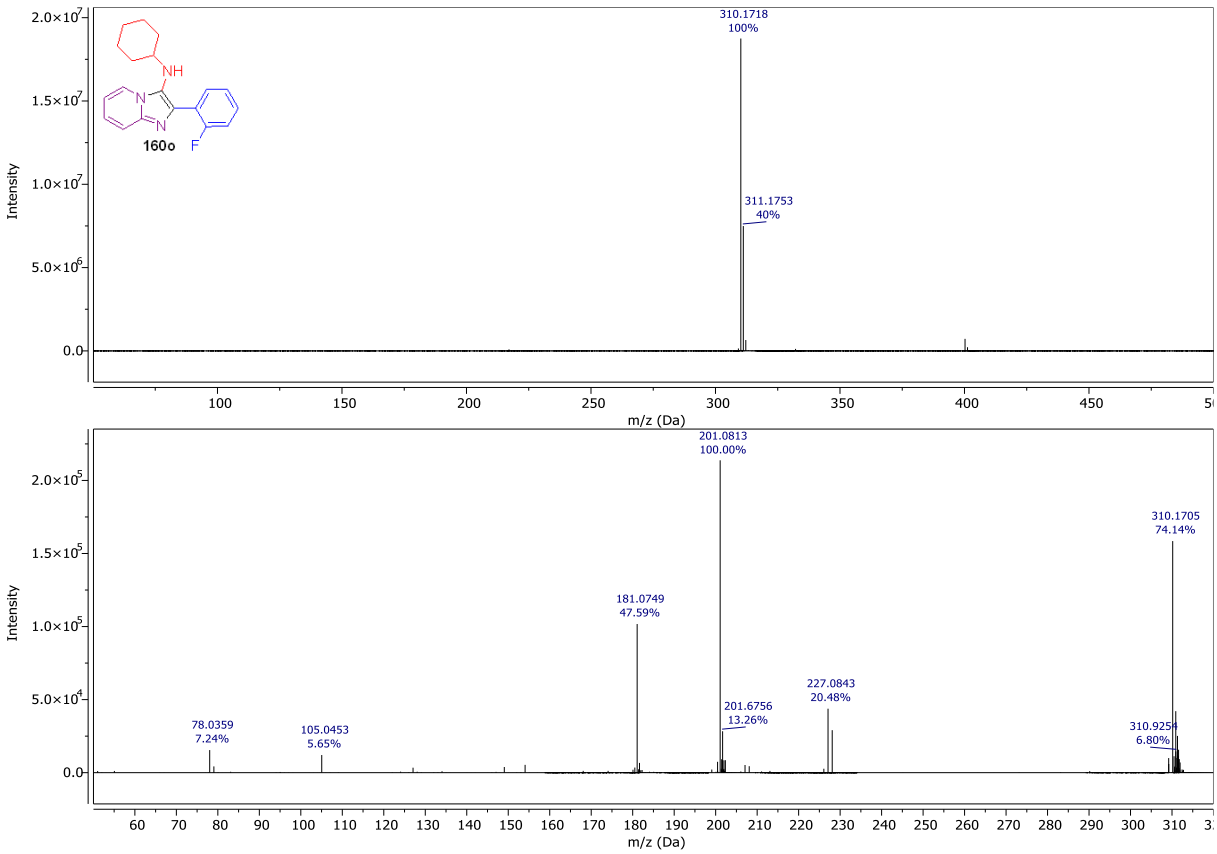
A3 57. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160o**.



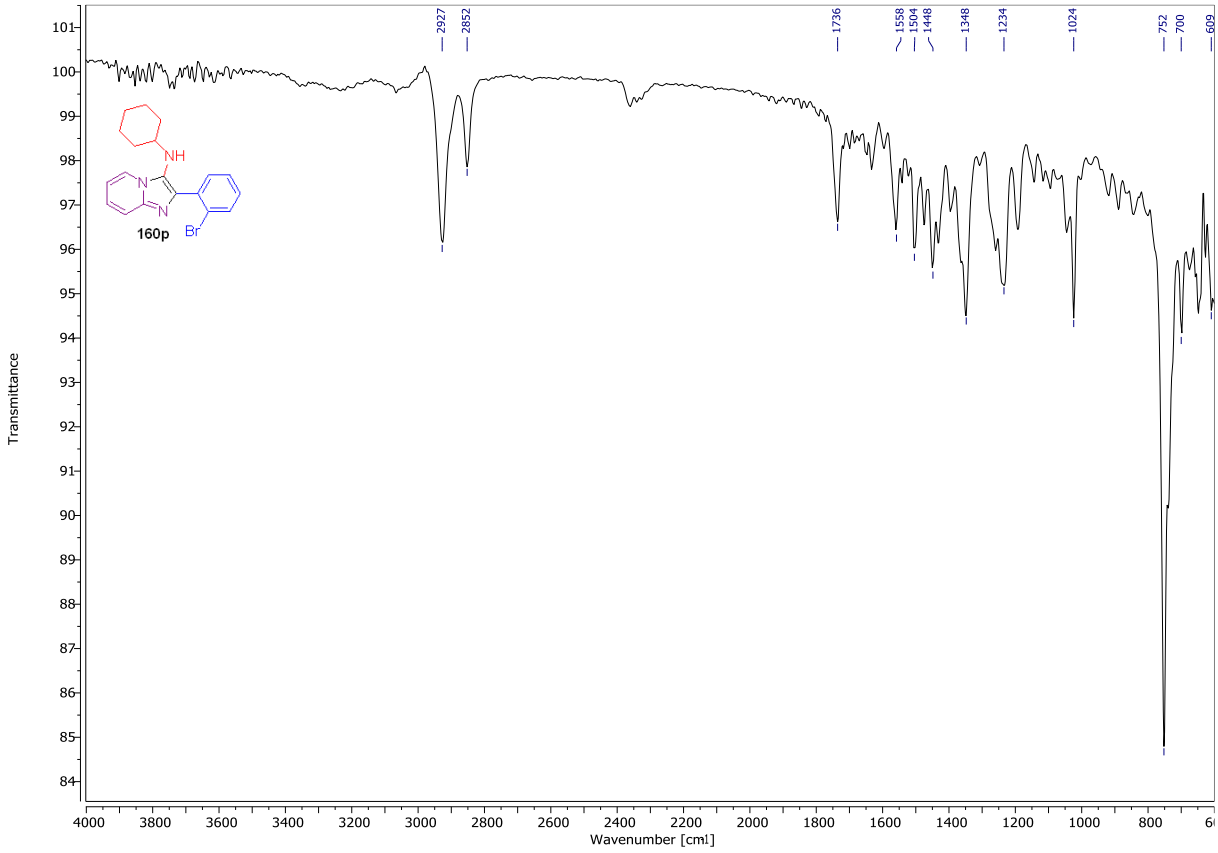
A3 58. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160o**.



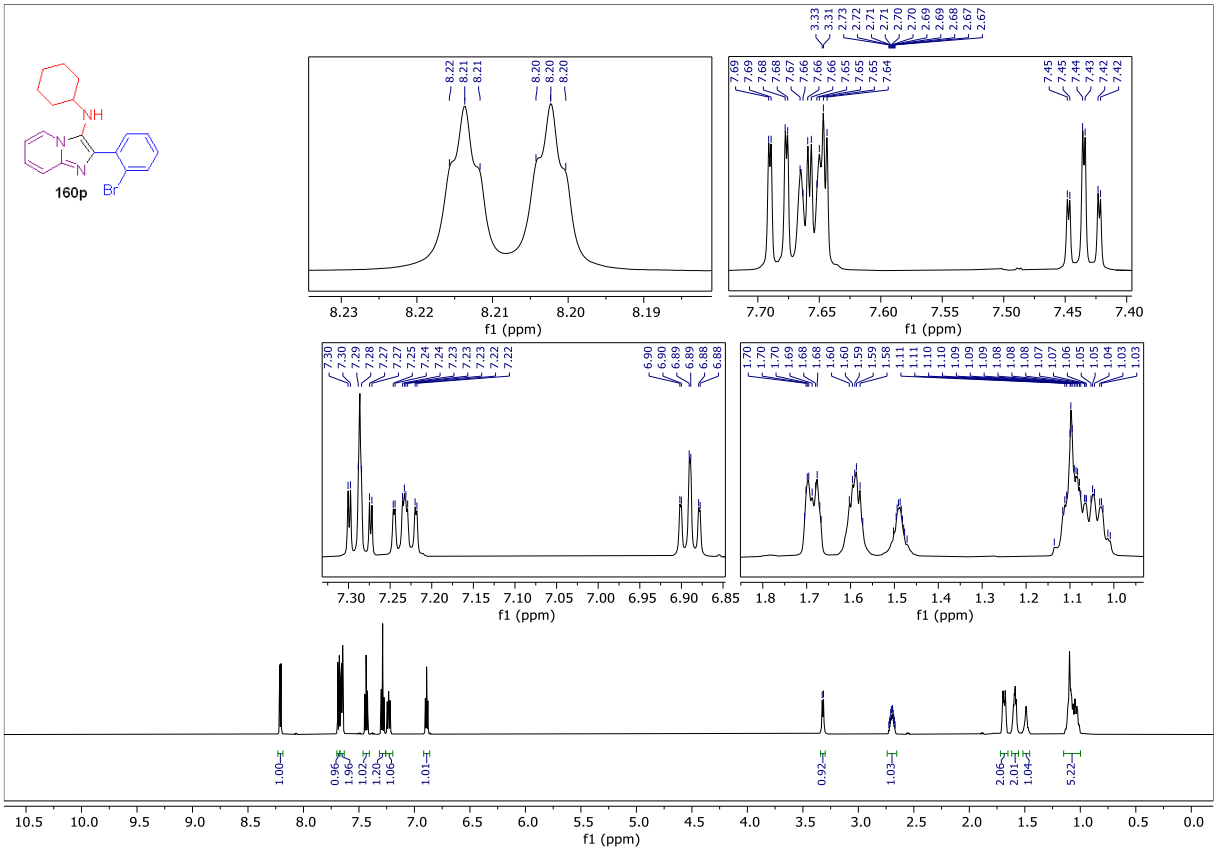
A3 59. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160o**.



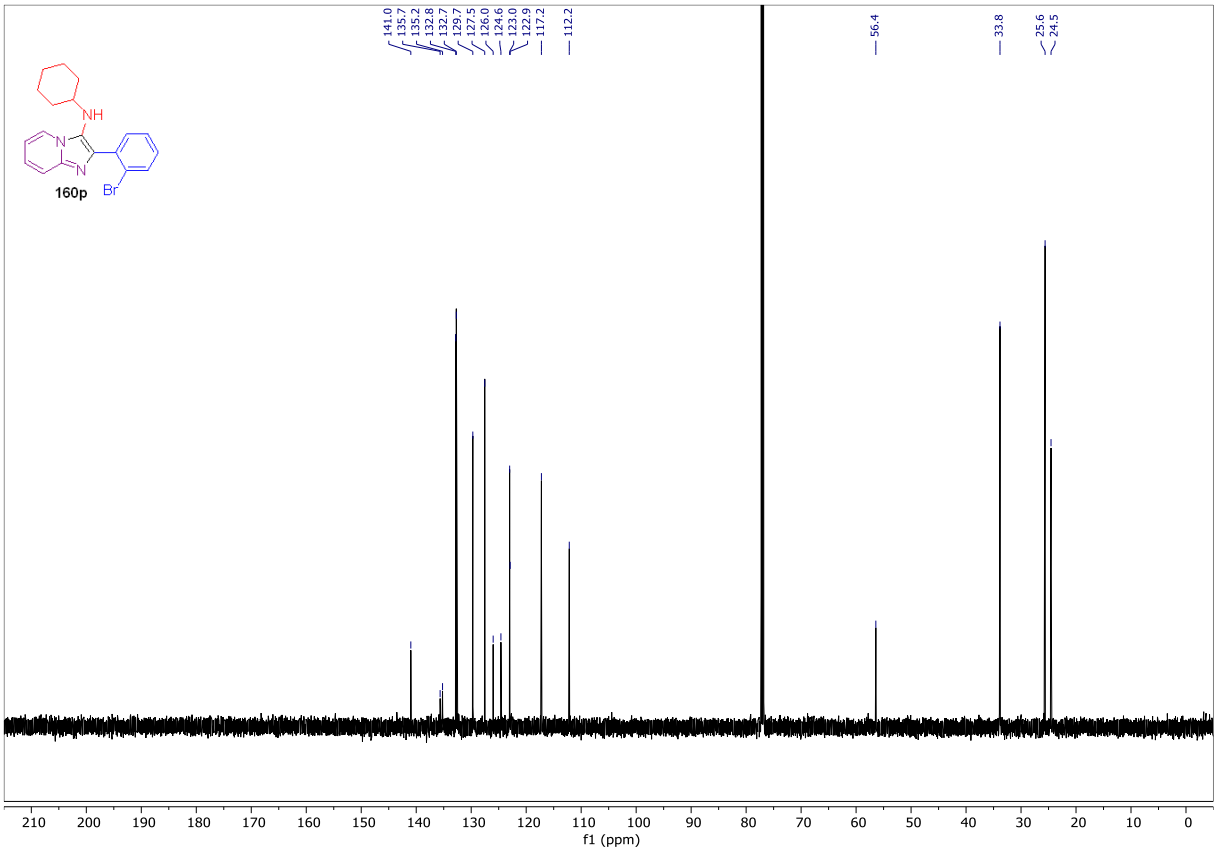
A3 60. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160o** e MS^2 $[M+H]^+$.



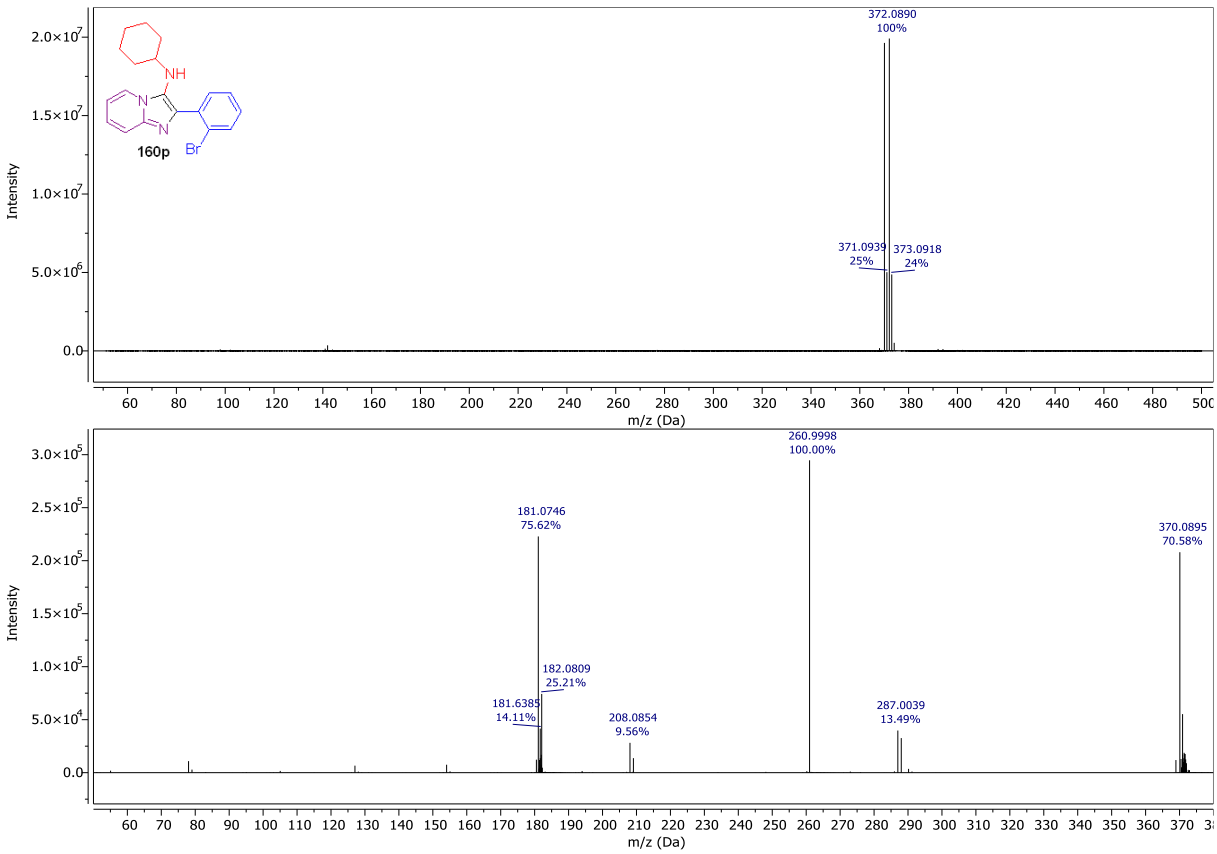
A3 61. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160p**.



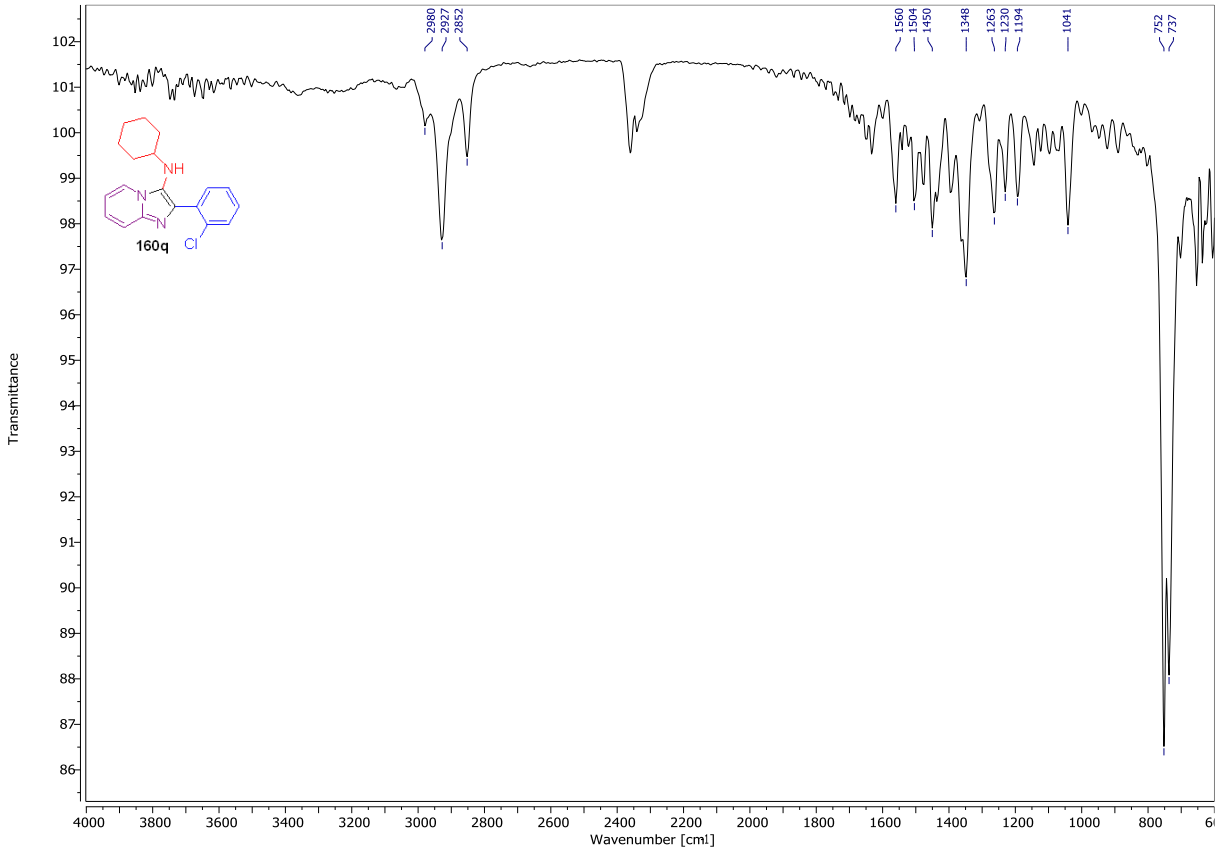
A3 62. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160p**.



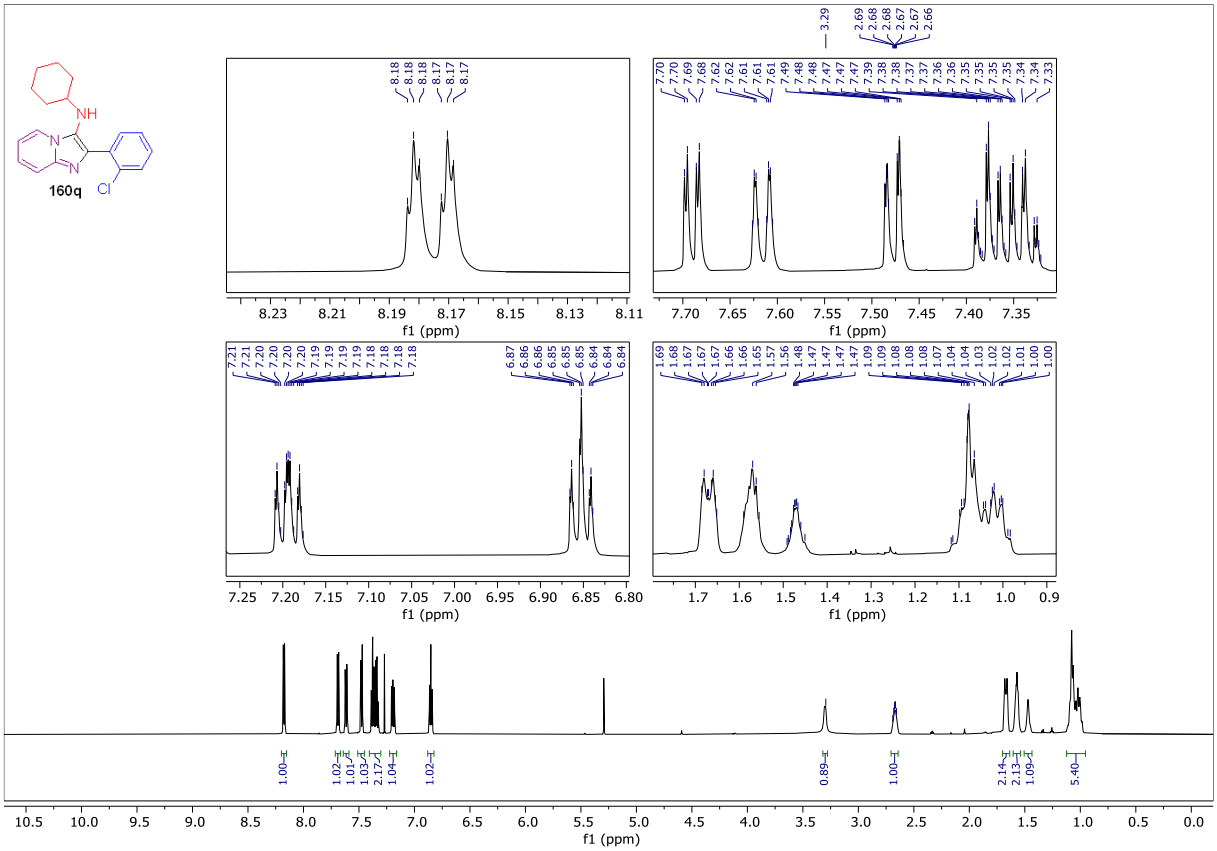
A3 63. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160p**.



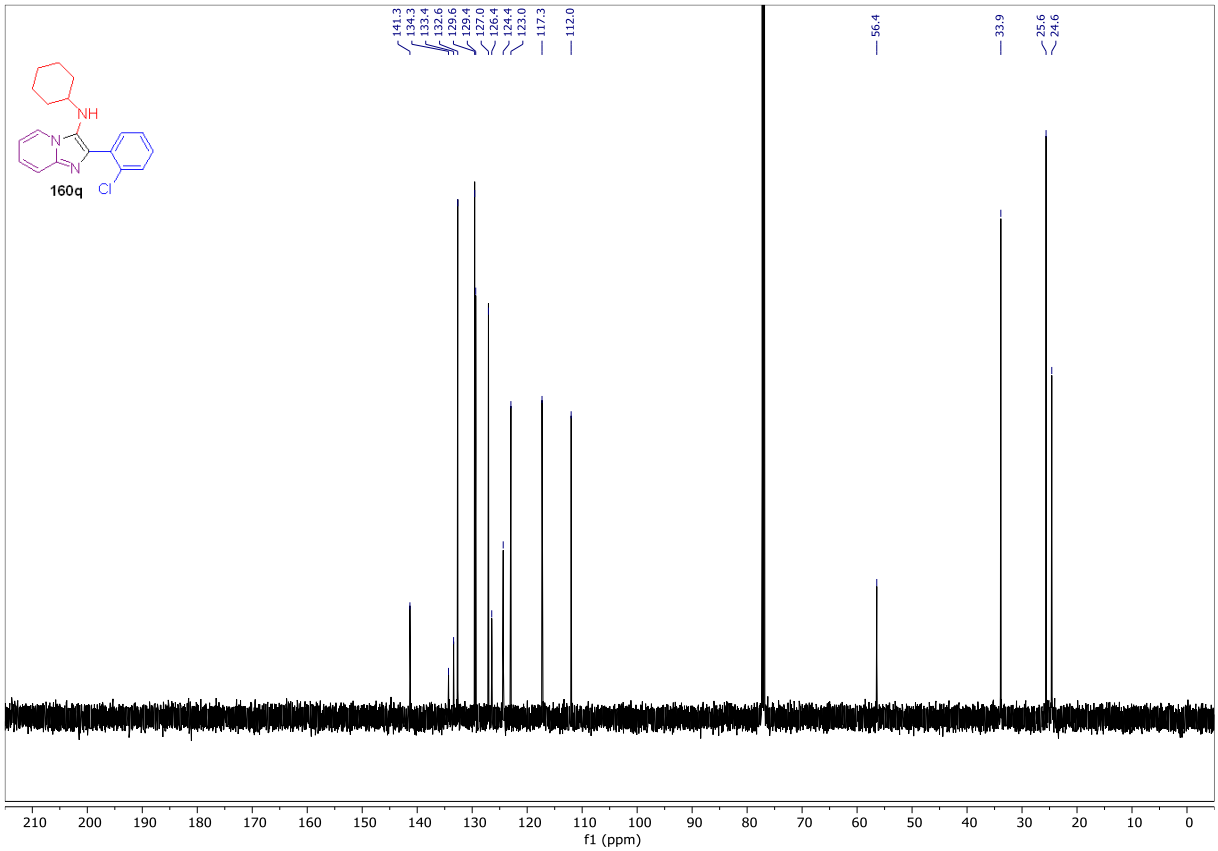
A3 64. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160p** e MS^2 $[M+H]^+$.



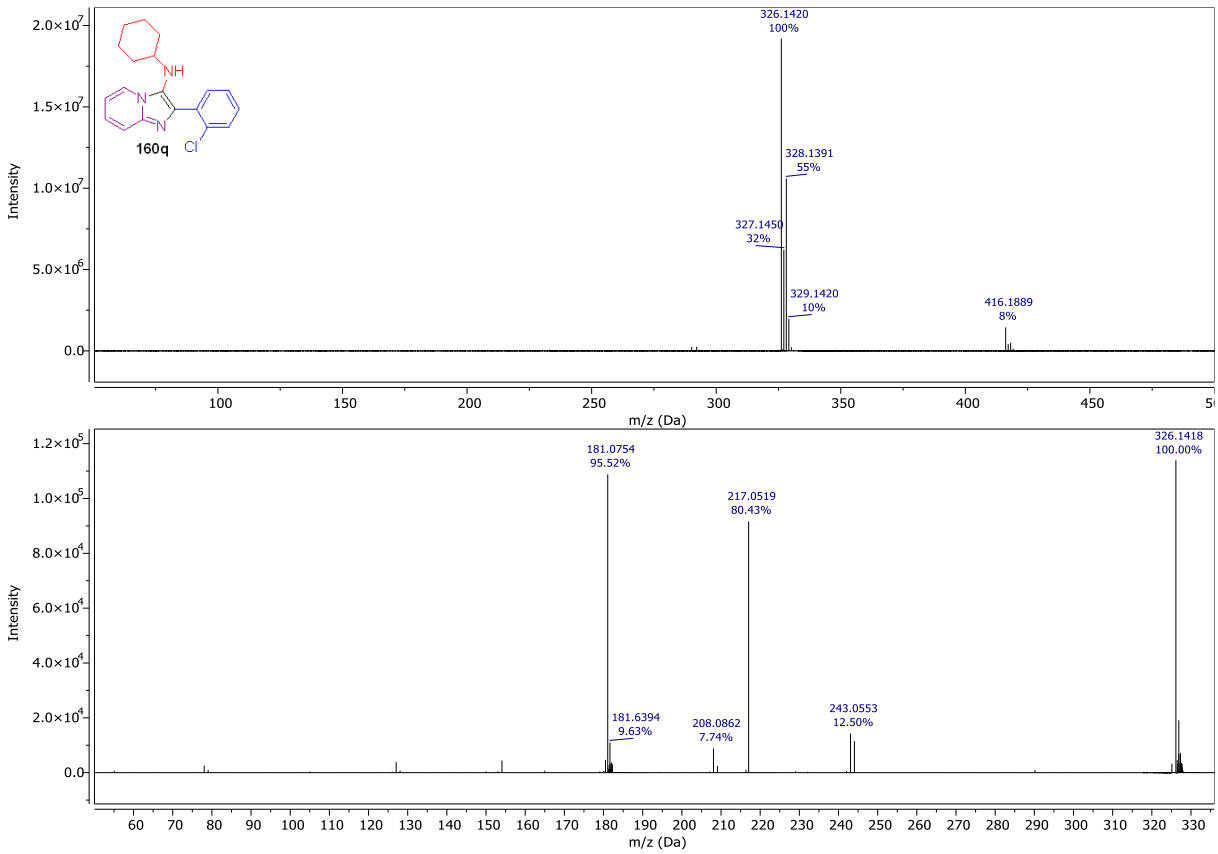
A3 65. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160q**.



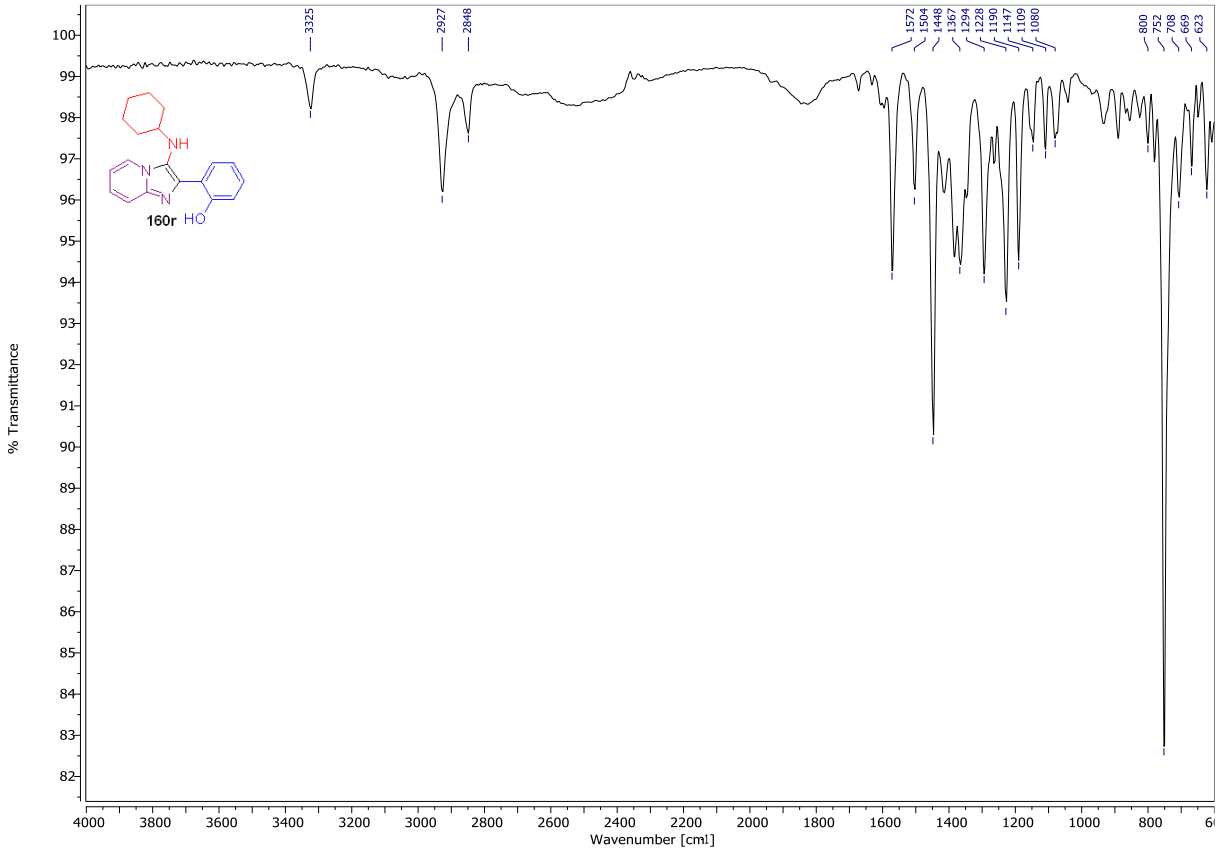
A3 66. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160q**.



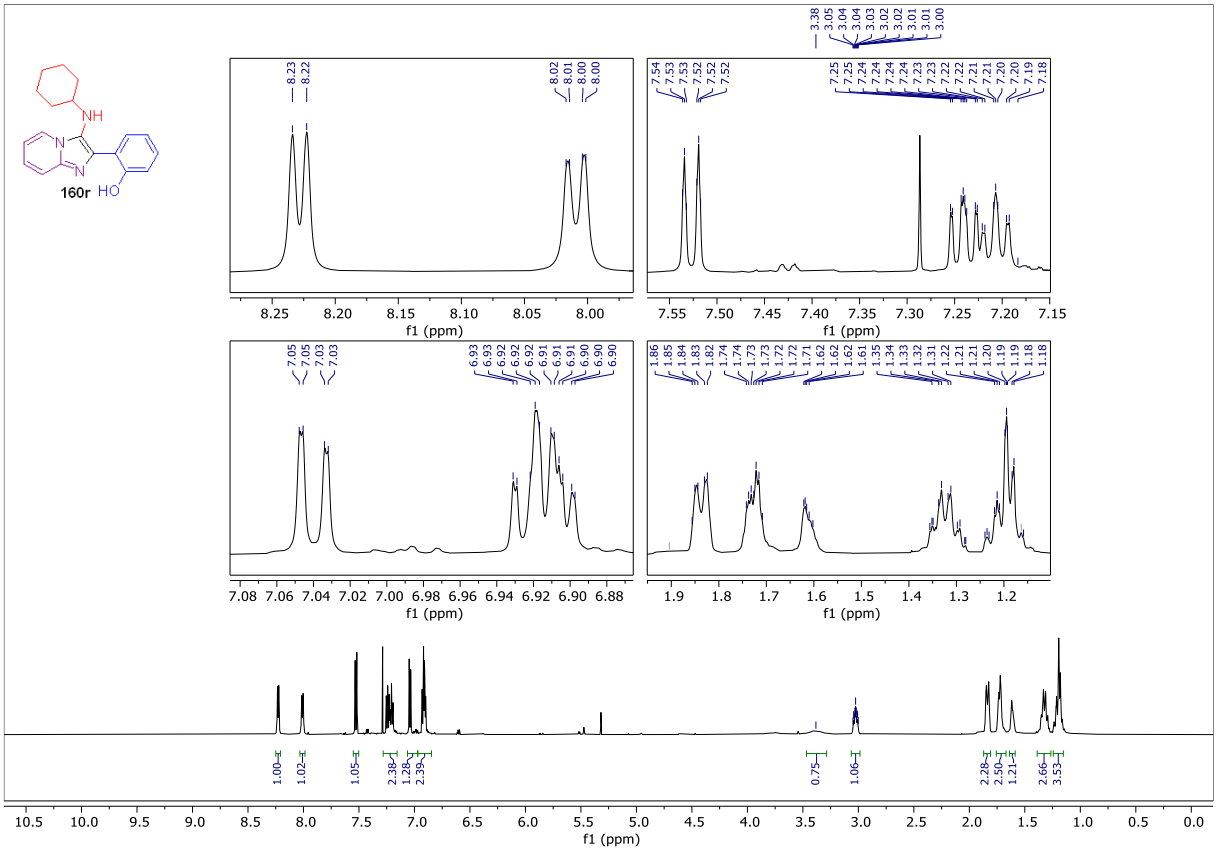
A3 67. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160q**.



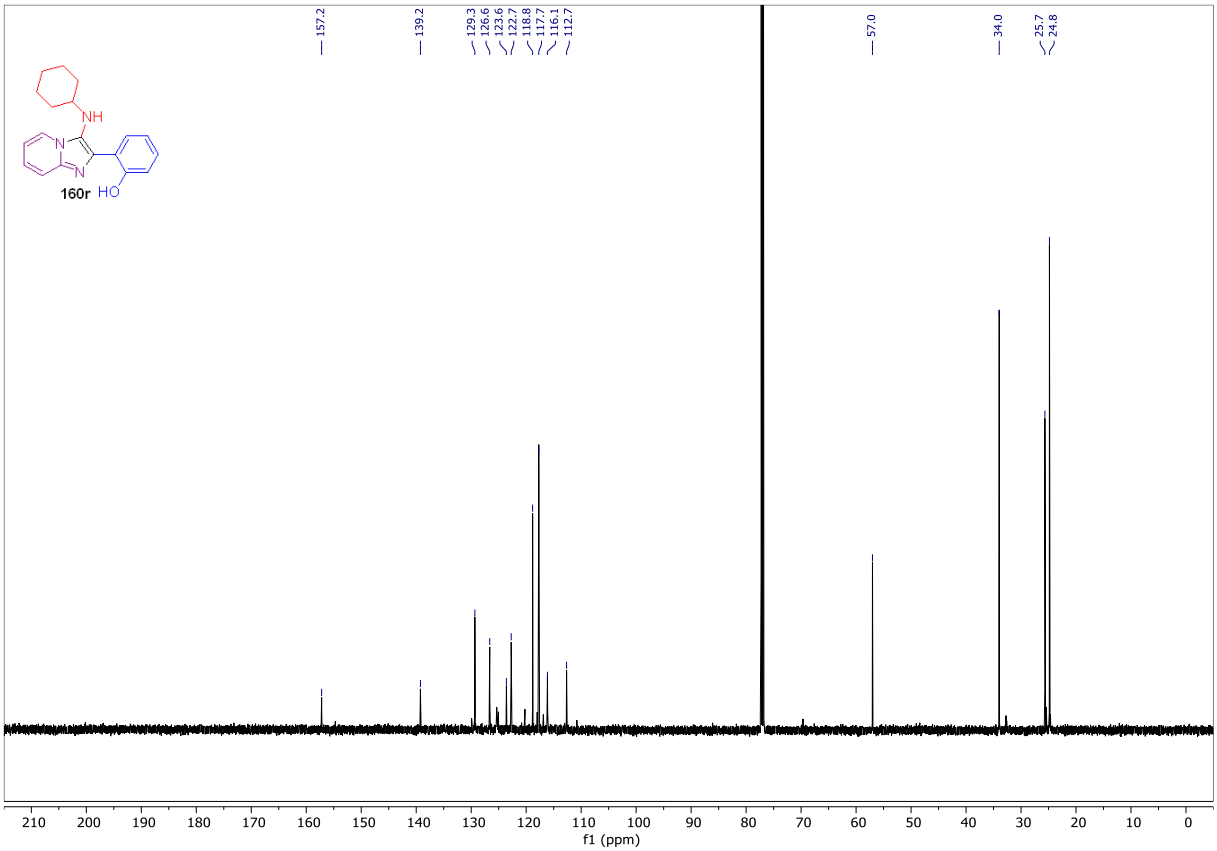
A3 68. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160q** e MS^2 $[M+H]^+$.



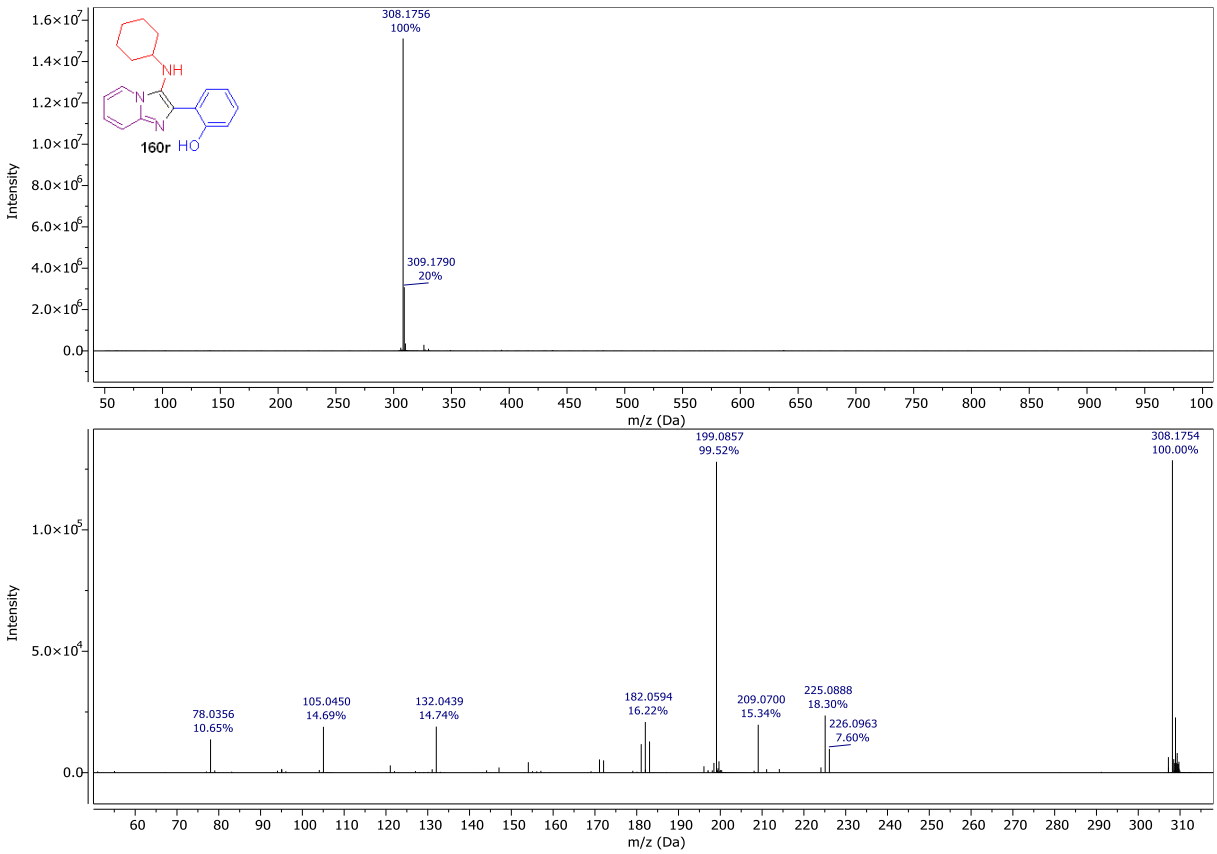
A3 69. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160r**.



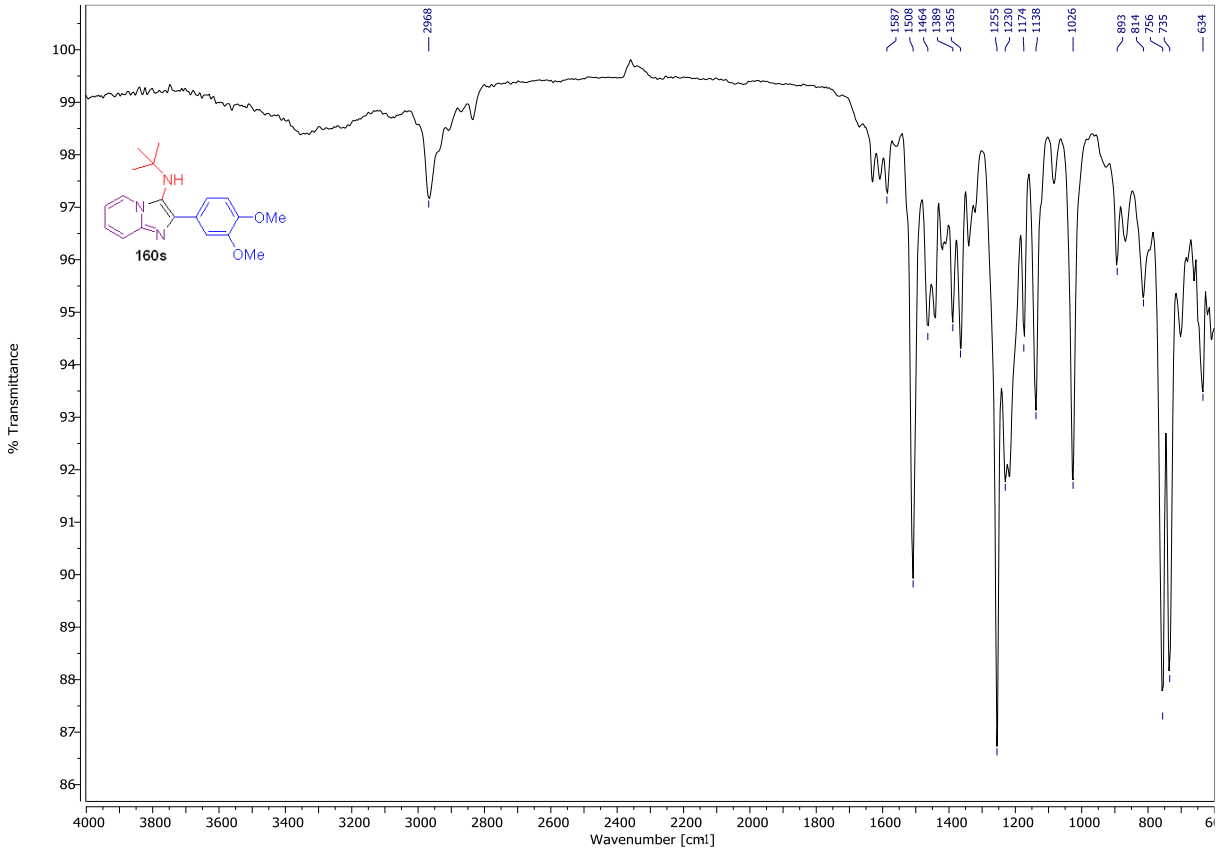
A3 70. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160r**.



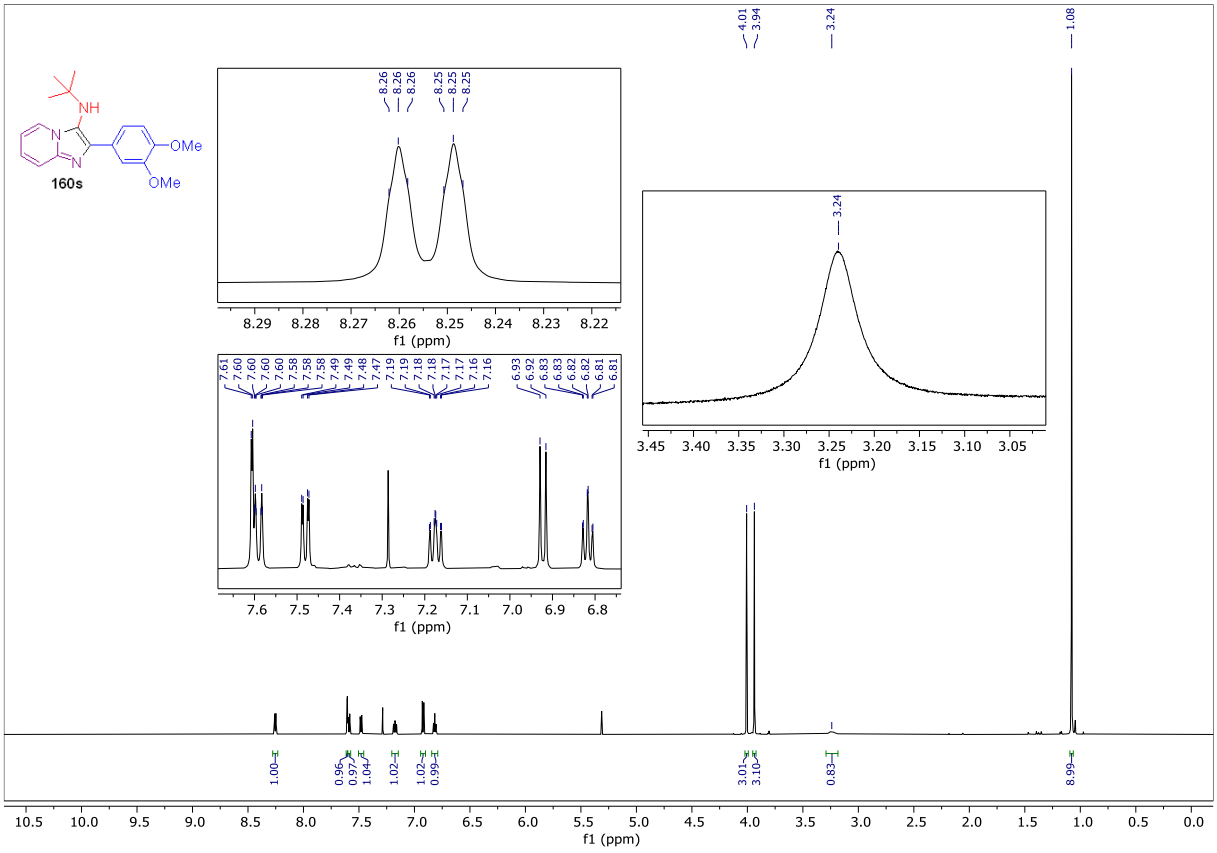
A3 71. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160r**.



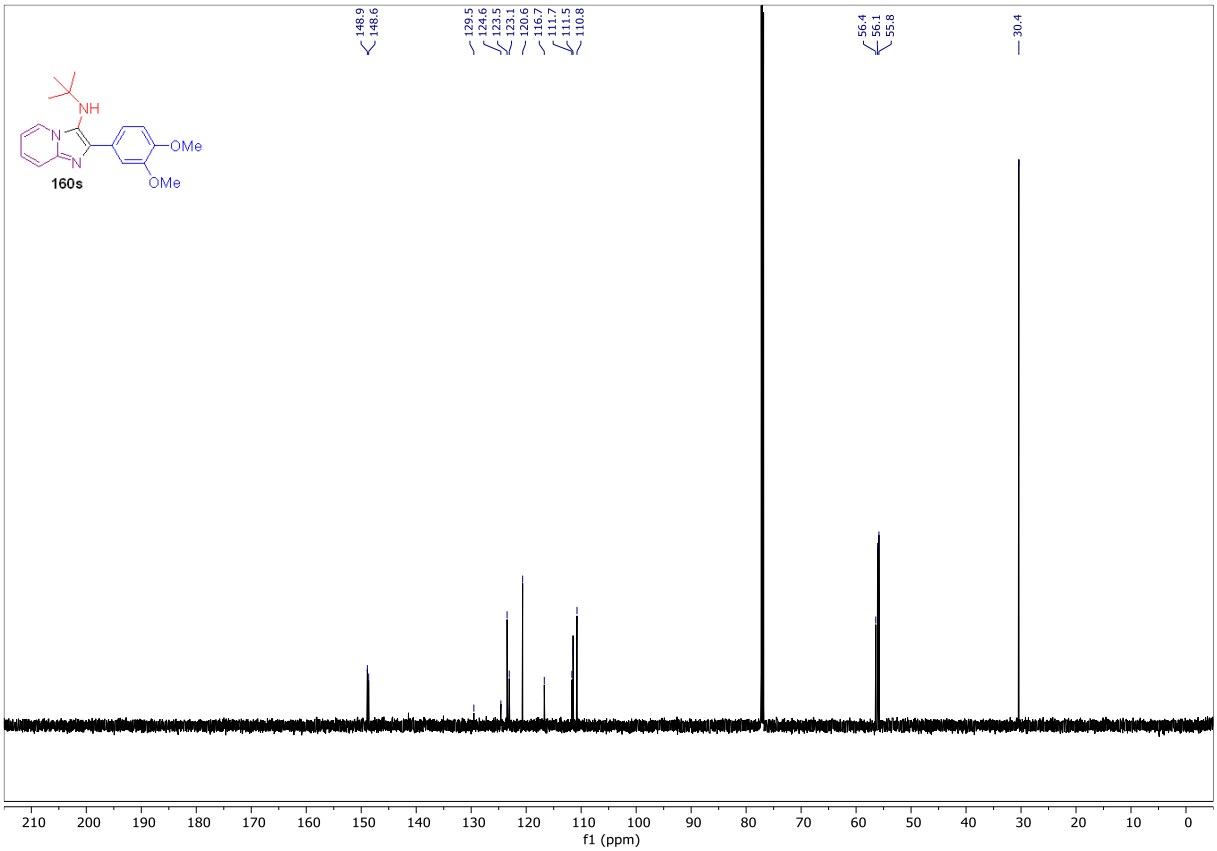
A3 72. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160r** e MS^2 $[M+H]^+$.



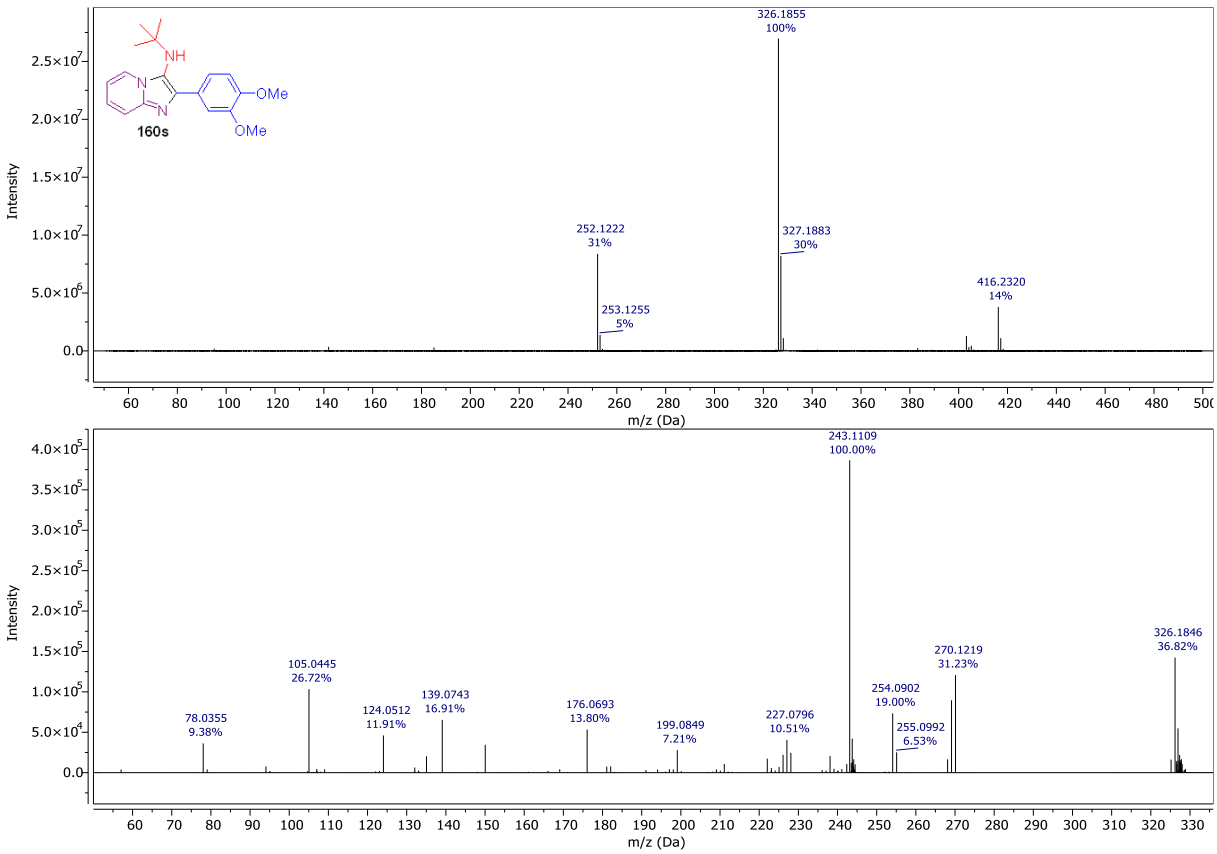
A3 73. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160s**.



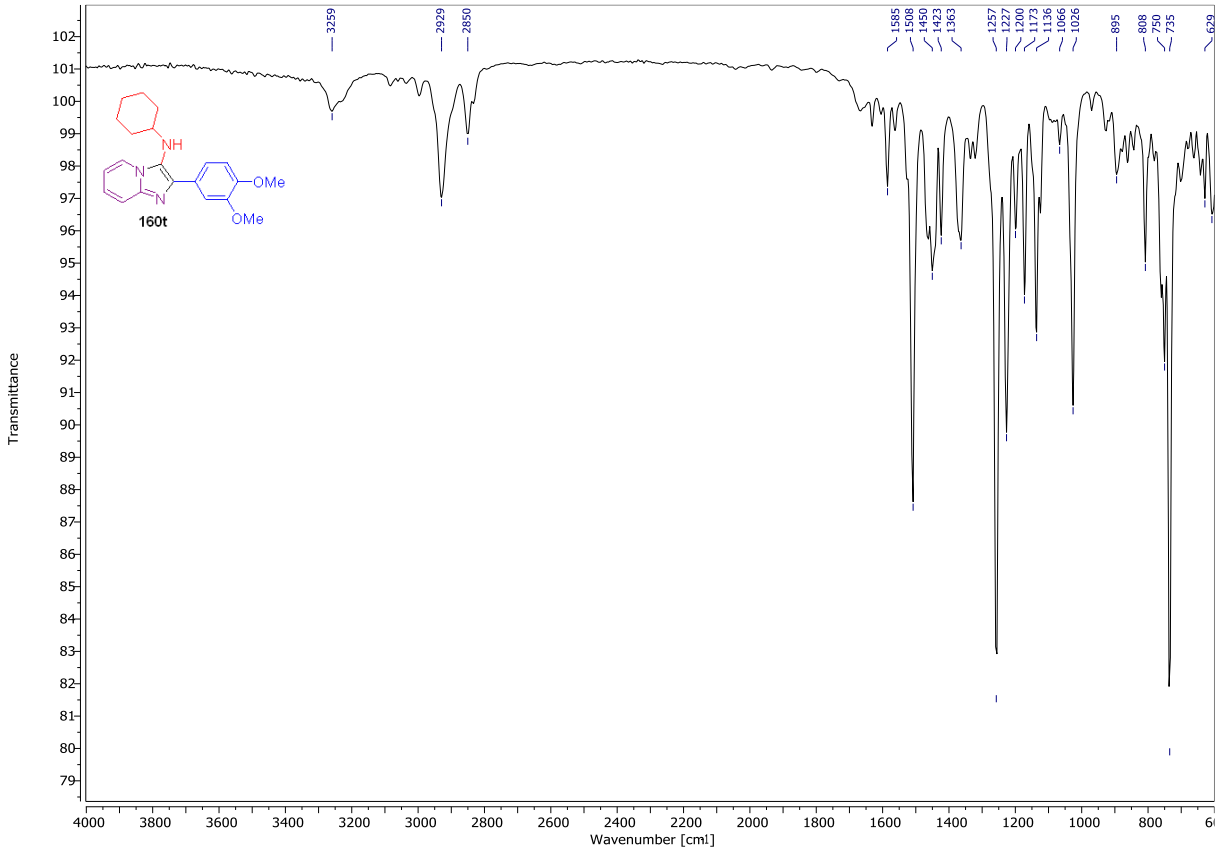
A3 74. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160s**.



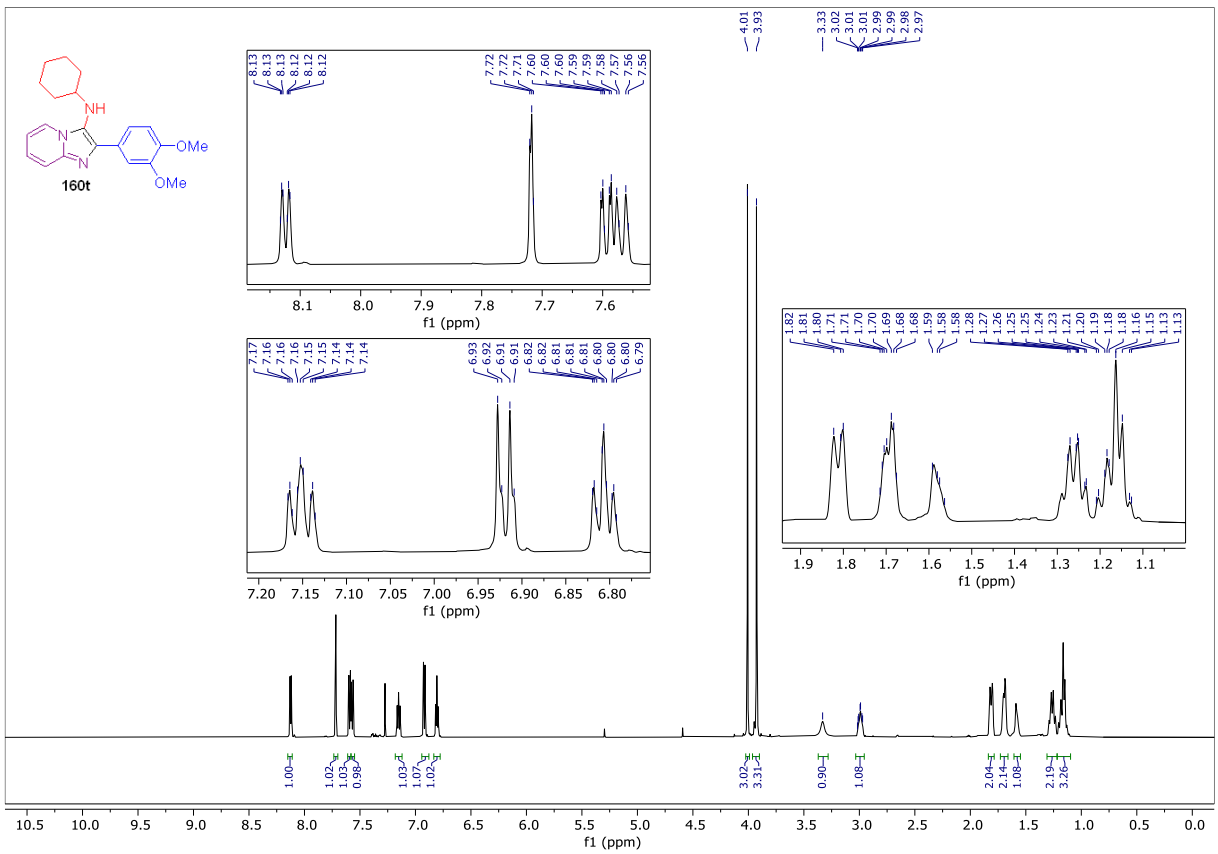
A3 75. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160s**.



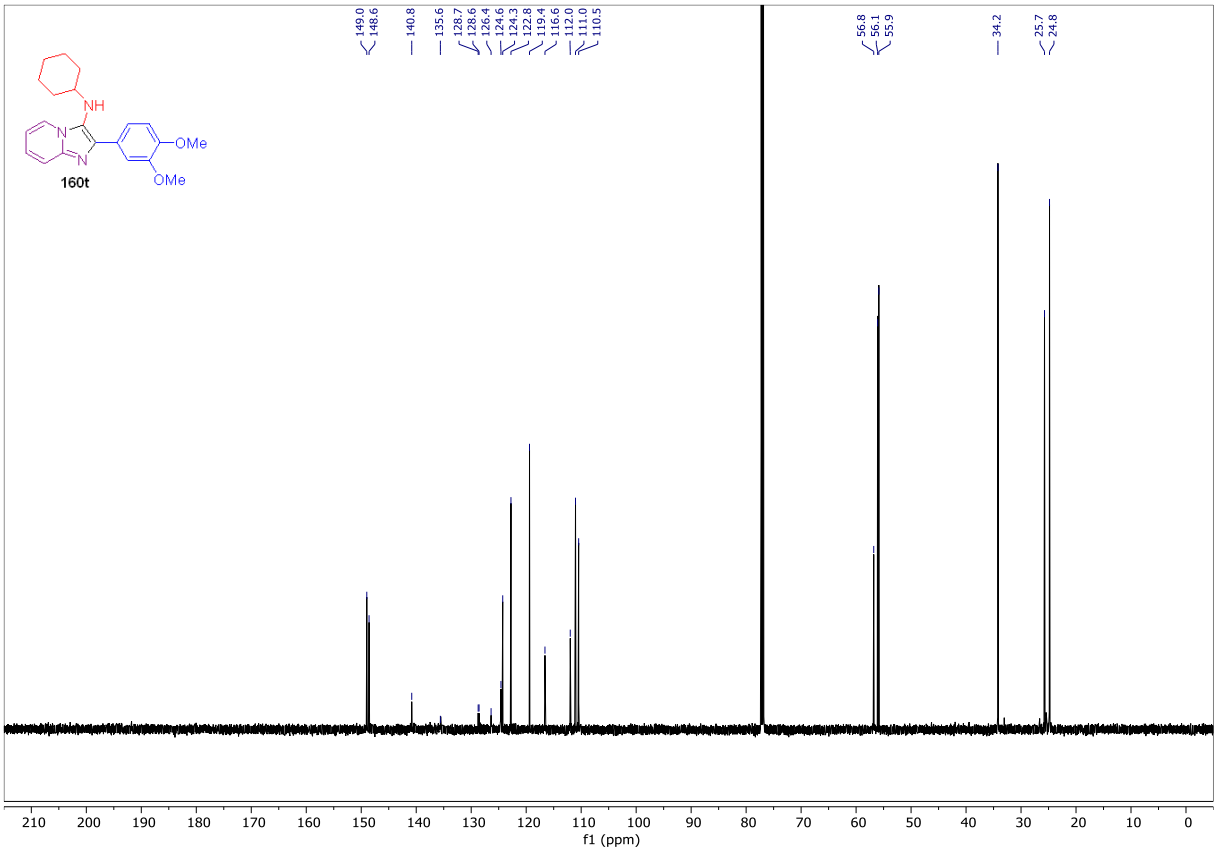
A3 76. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160s** e MS^2 $[M+H]^+$.



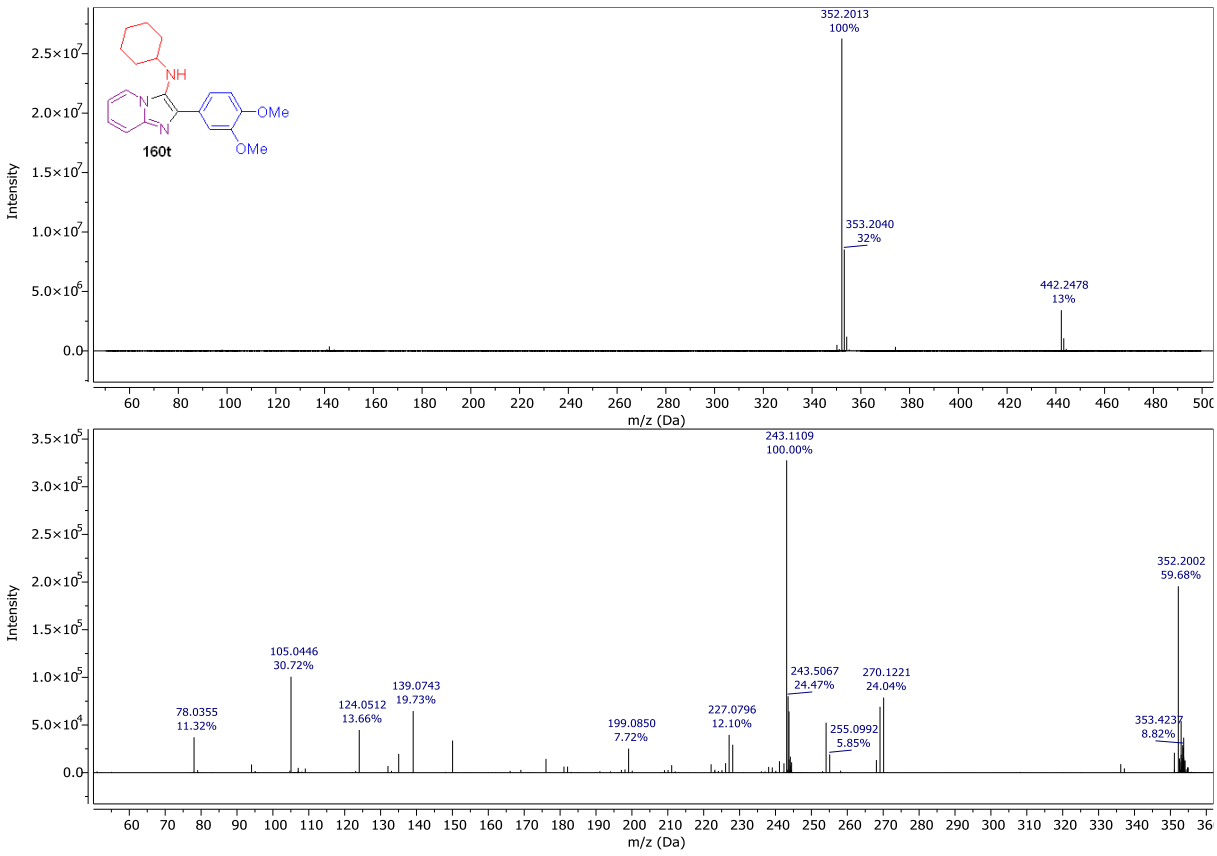
A3 77. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160t**.



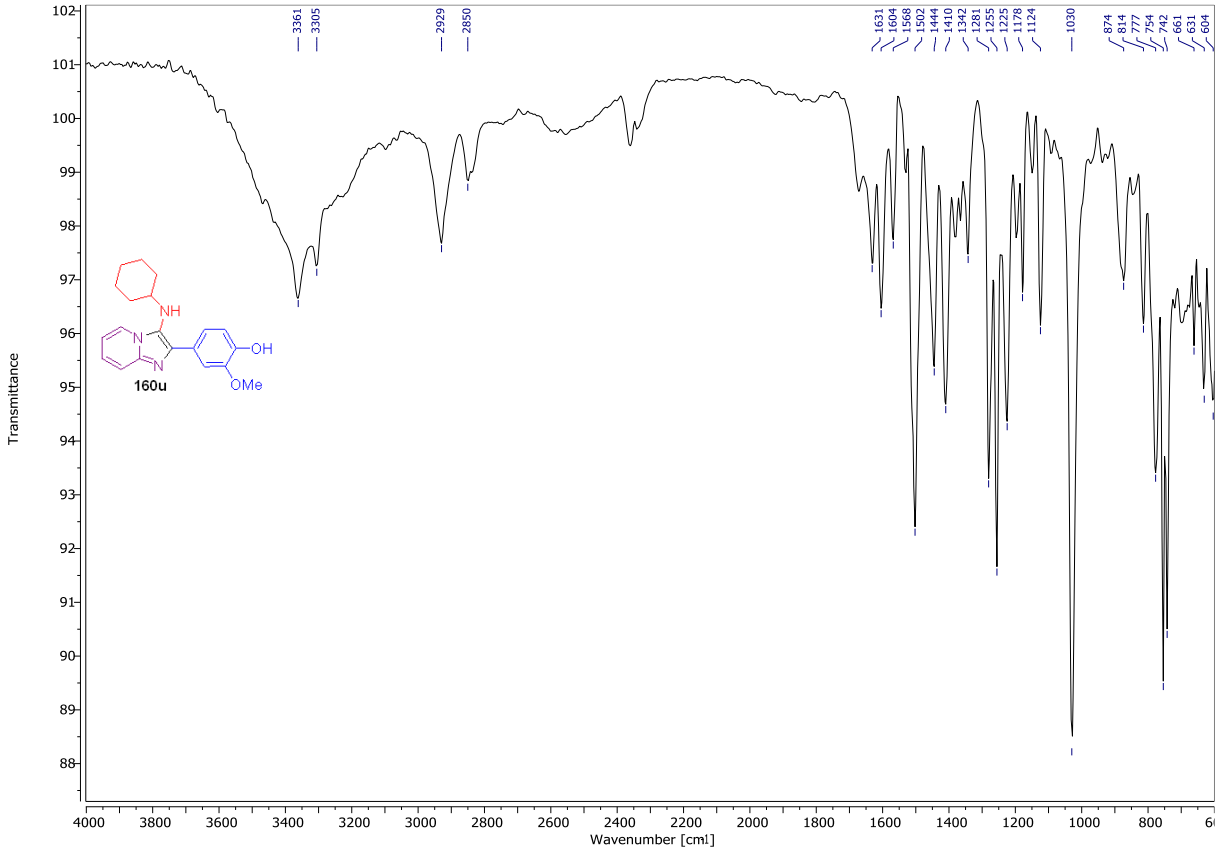
A3 78. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160t**.



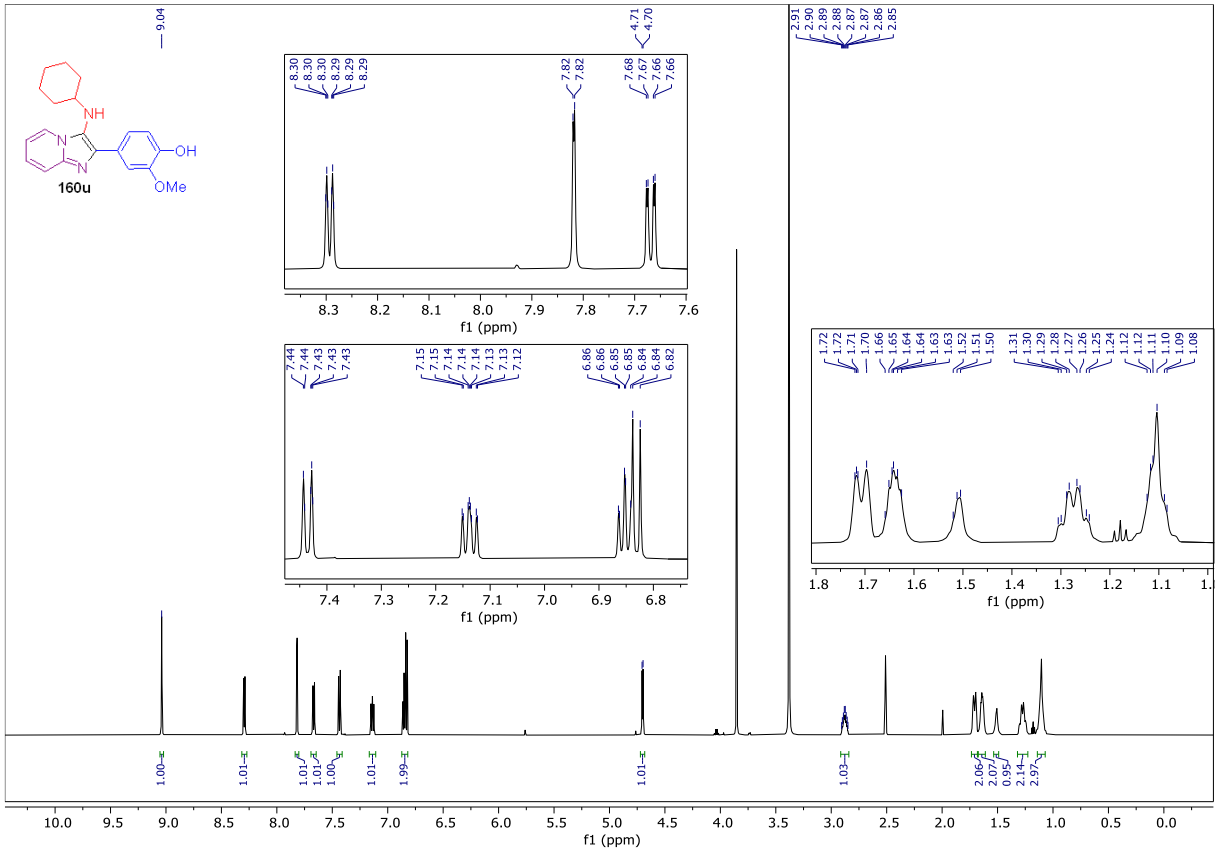
A3 79. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160t**.



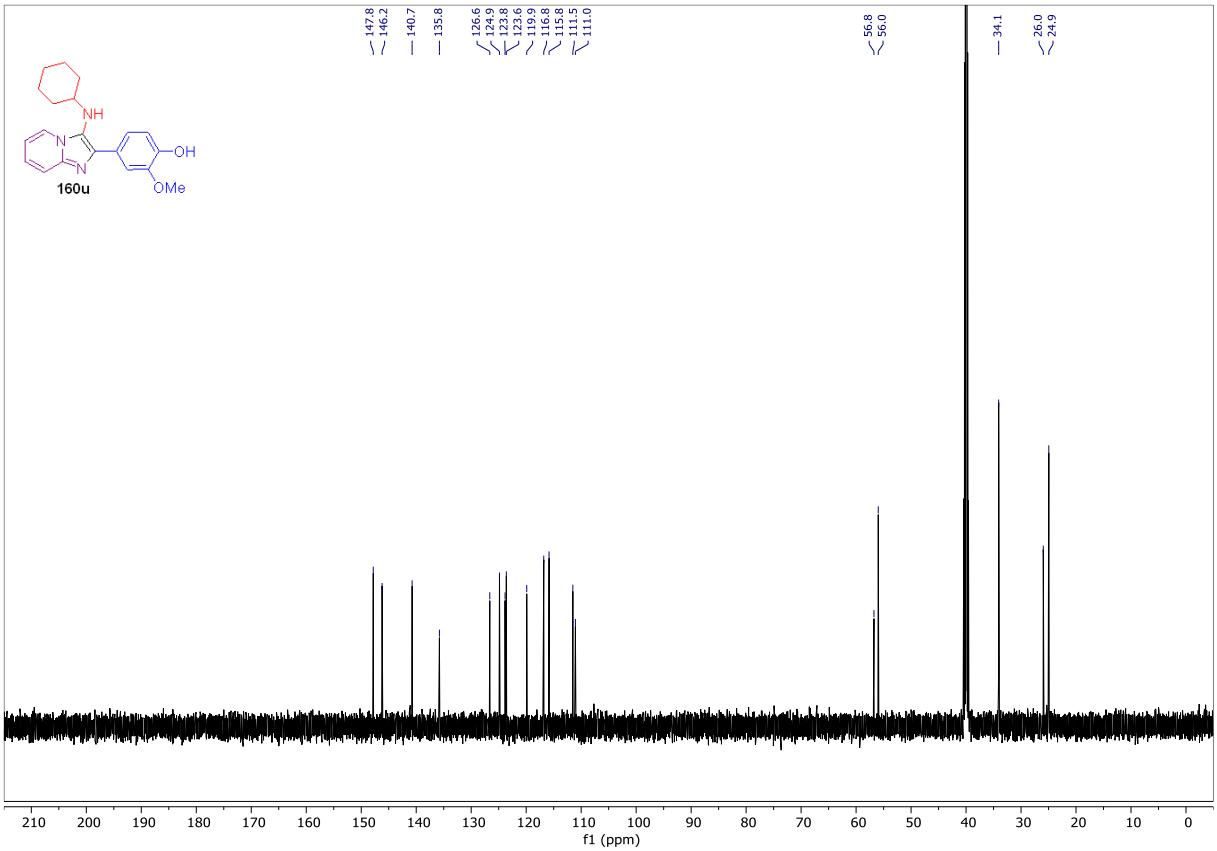
A3 80. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160t** e MS^2 $[M+H]^+$.



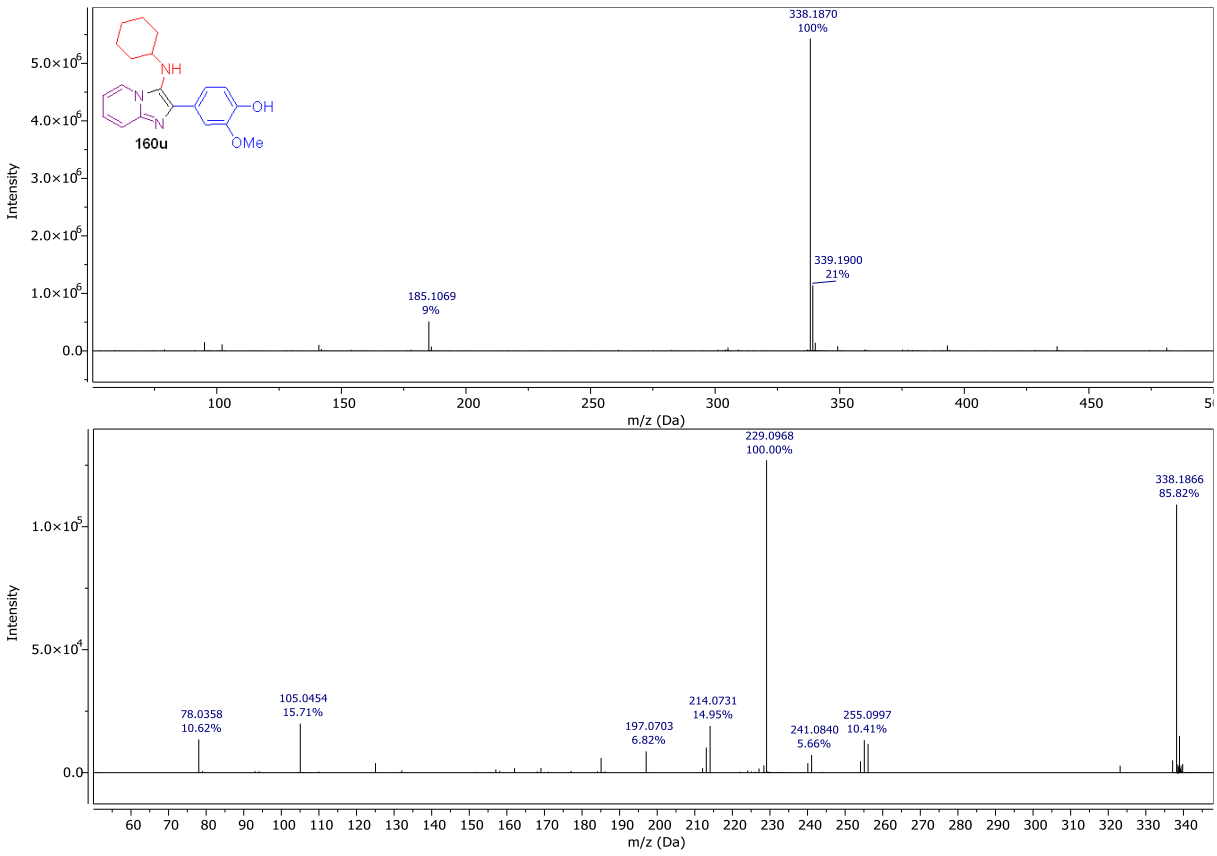
A3 81. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160u**.



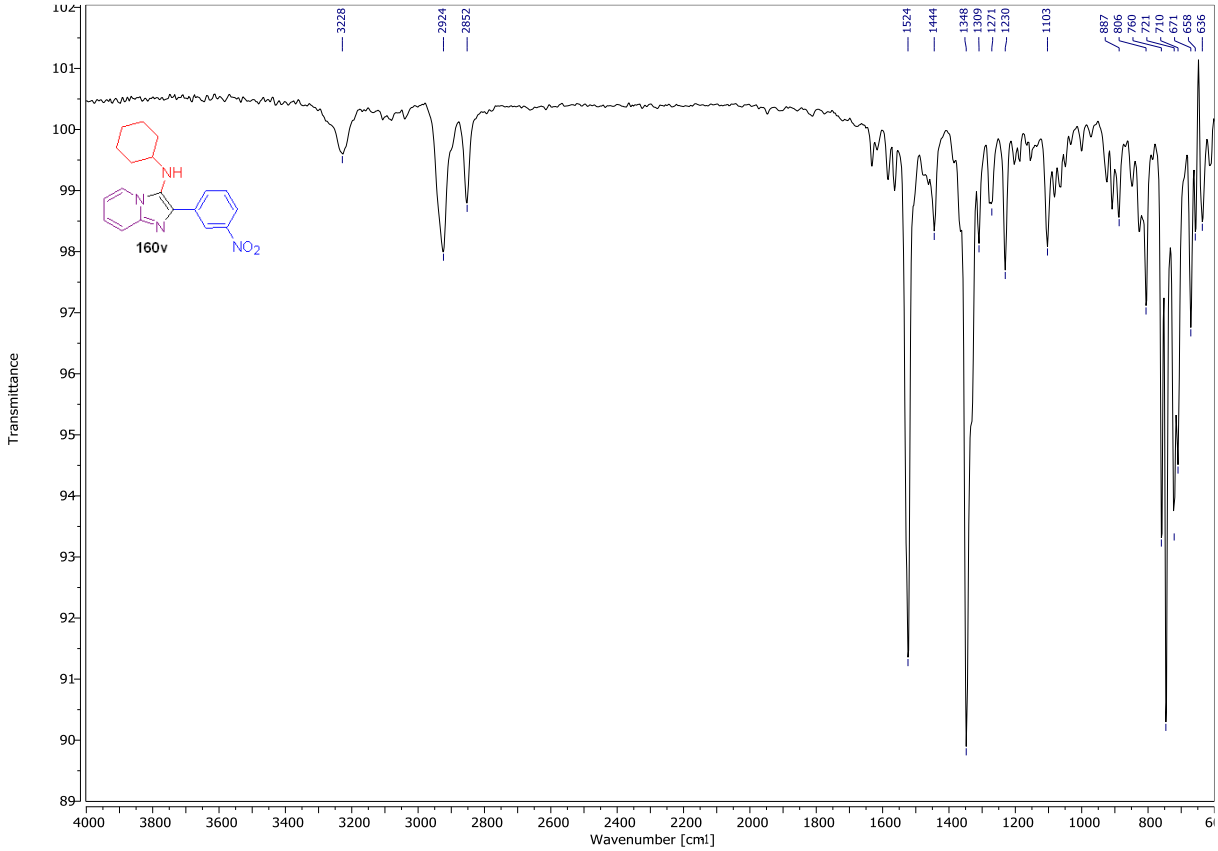
A3 82. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160u**.



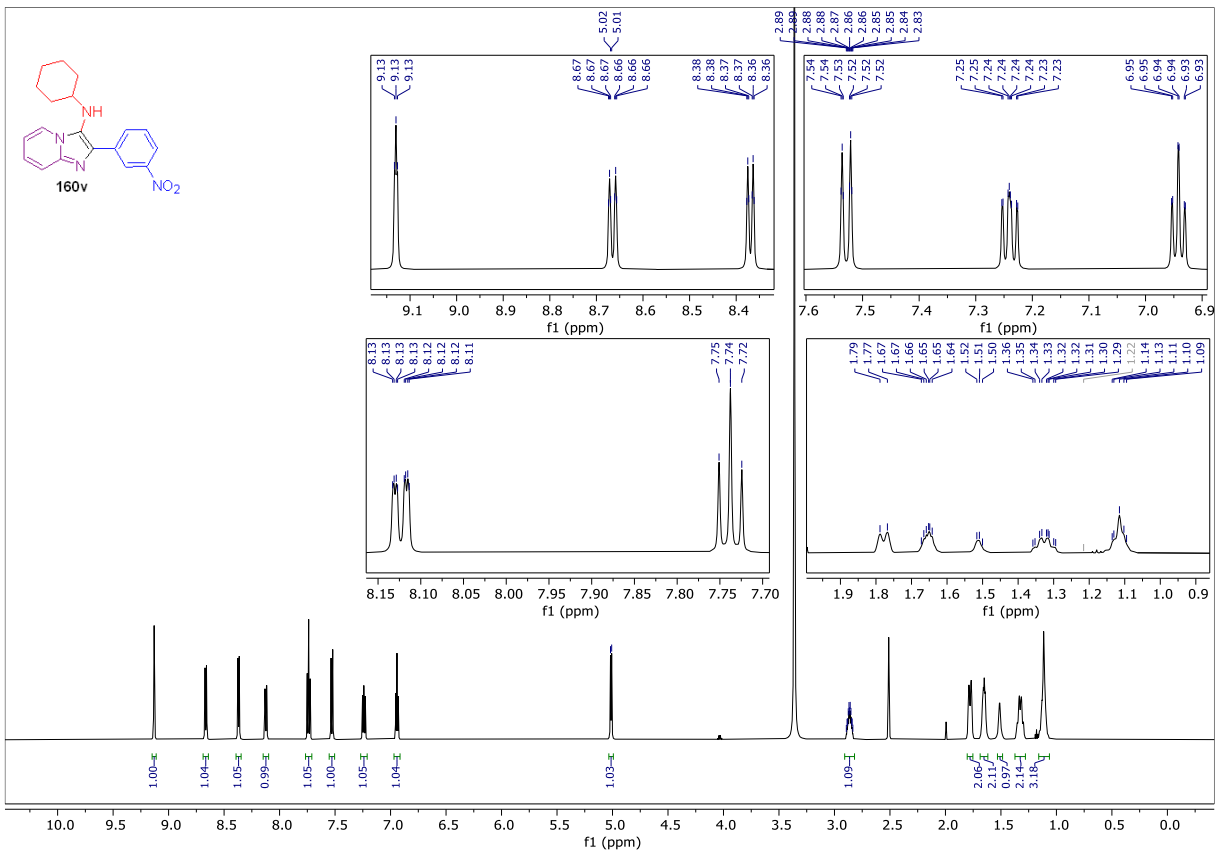
A3 83. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160u**.



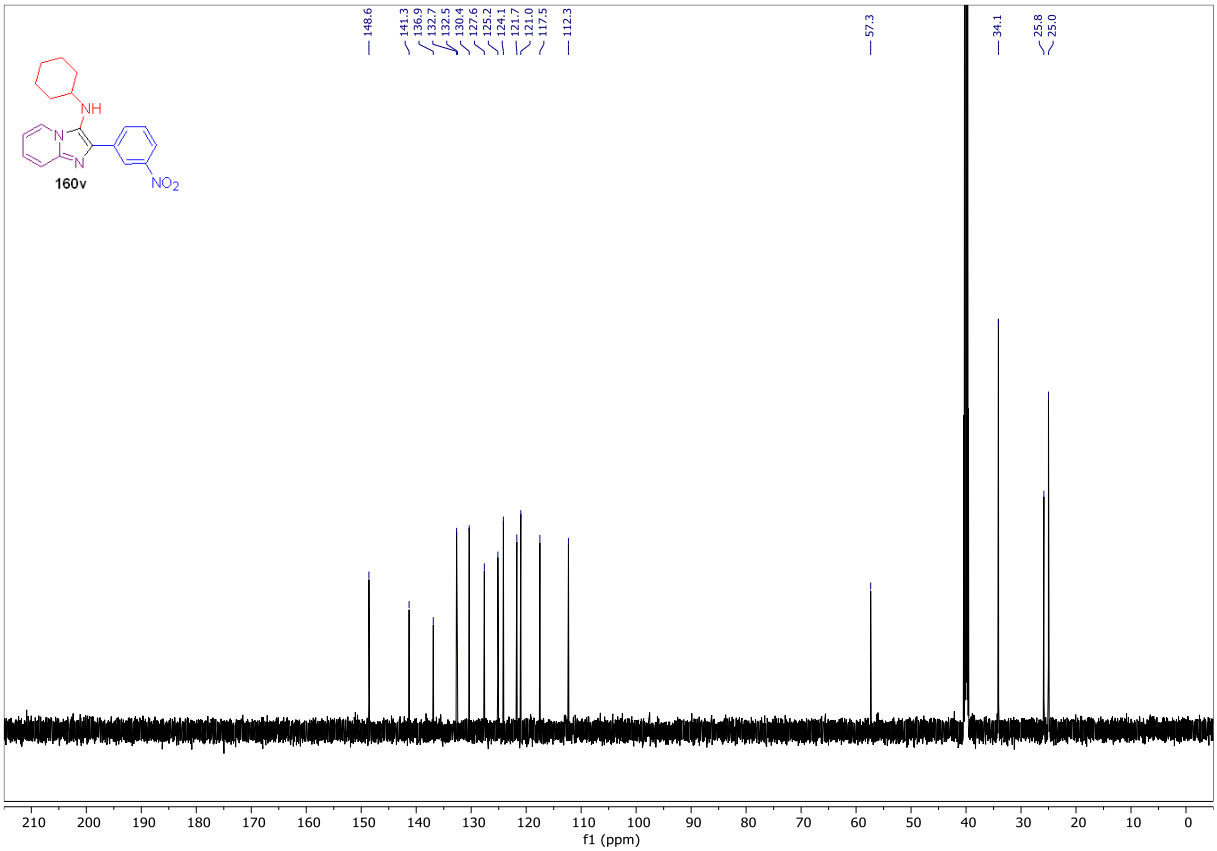
A3 84. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160u** e MS^2 $[M+H]^+$.



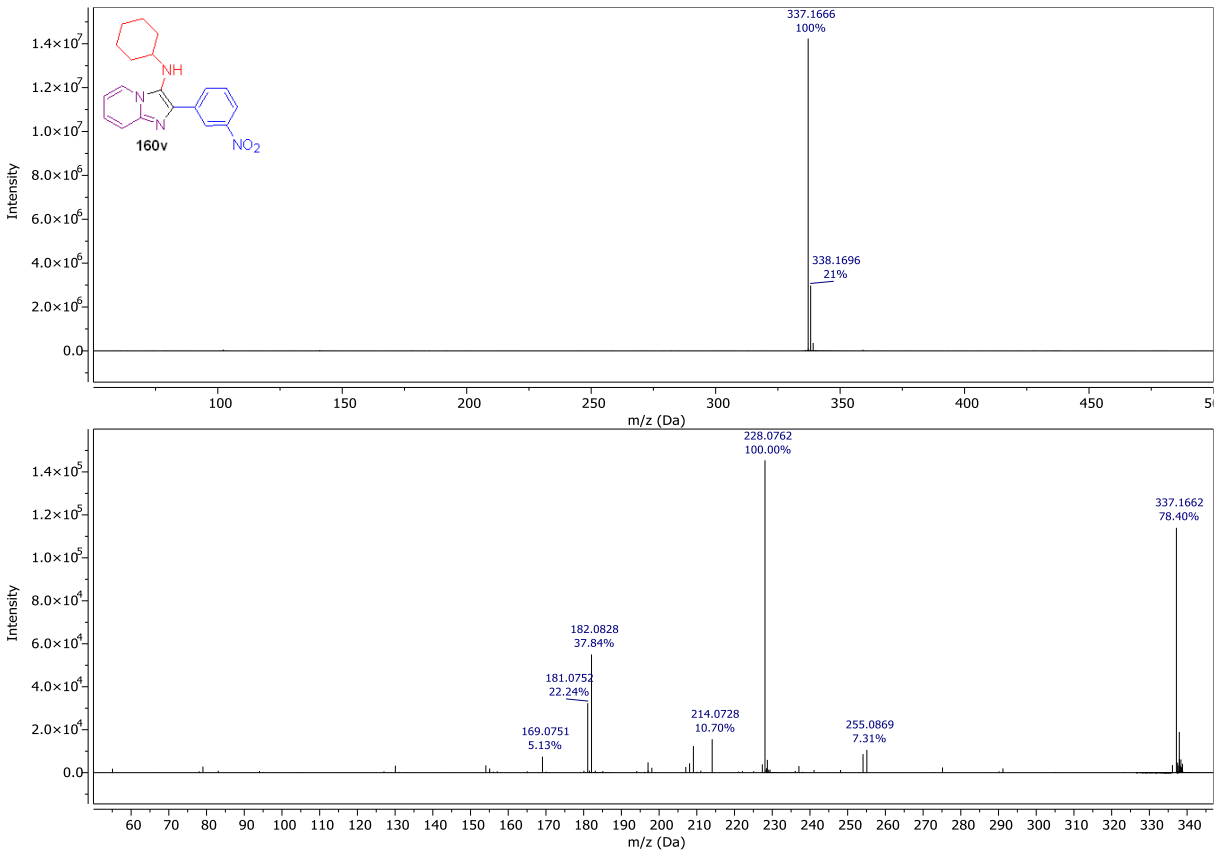
A3 85. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160v**.



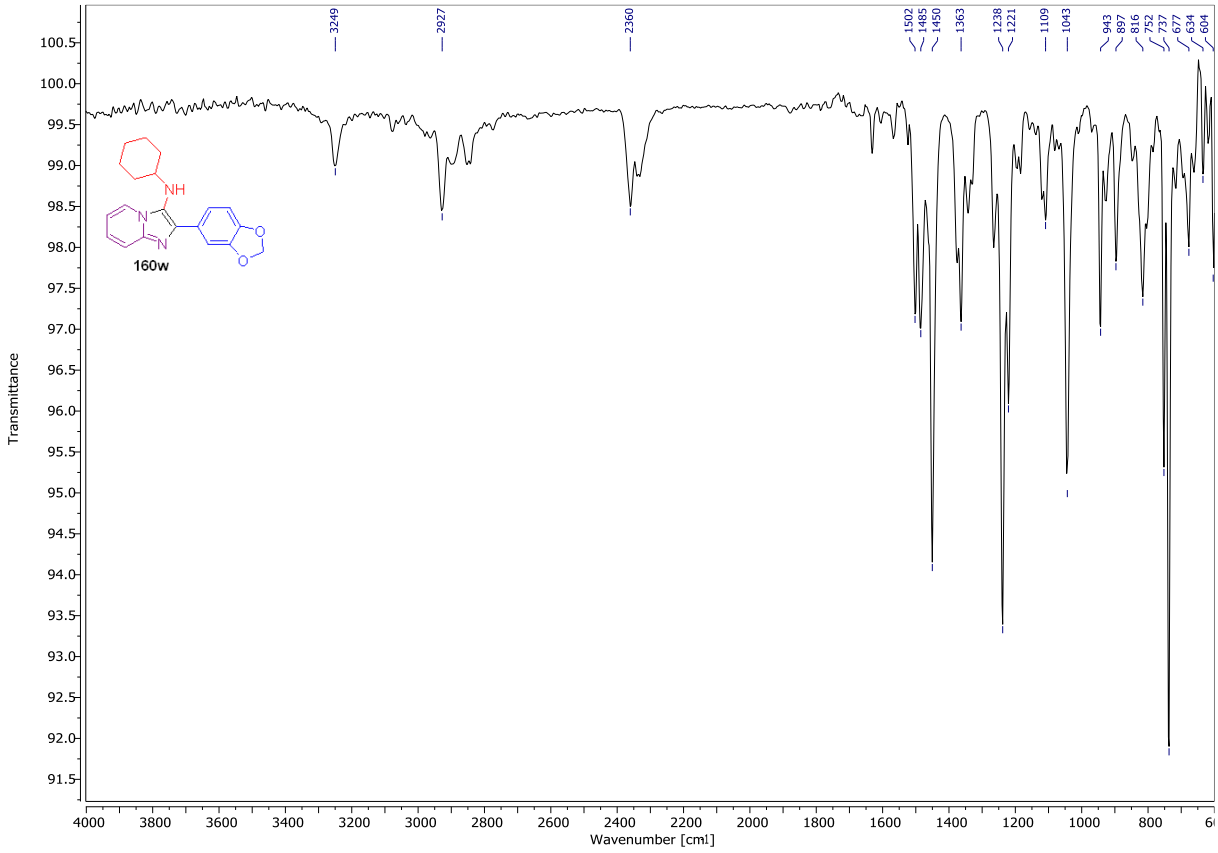
A3 86. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160v**.



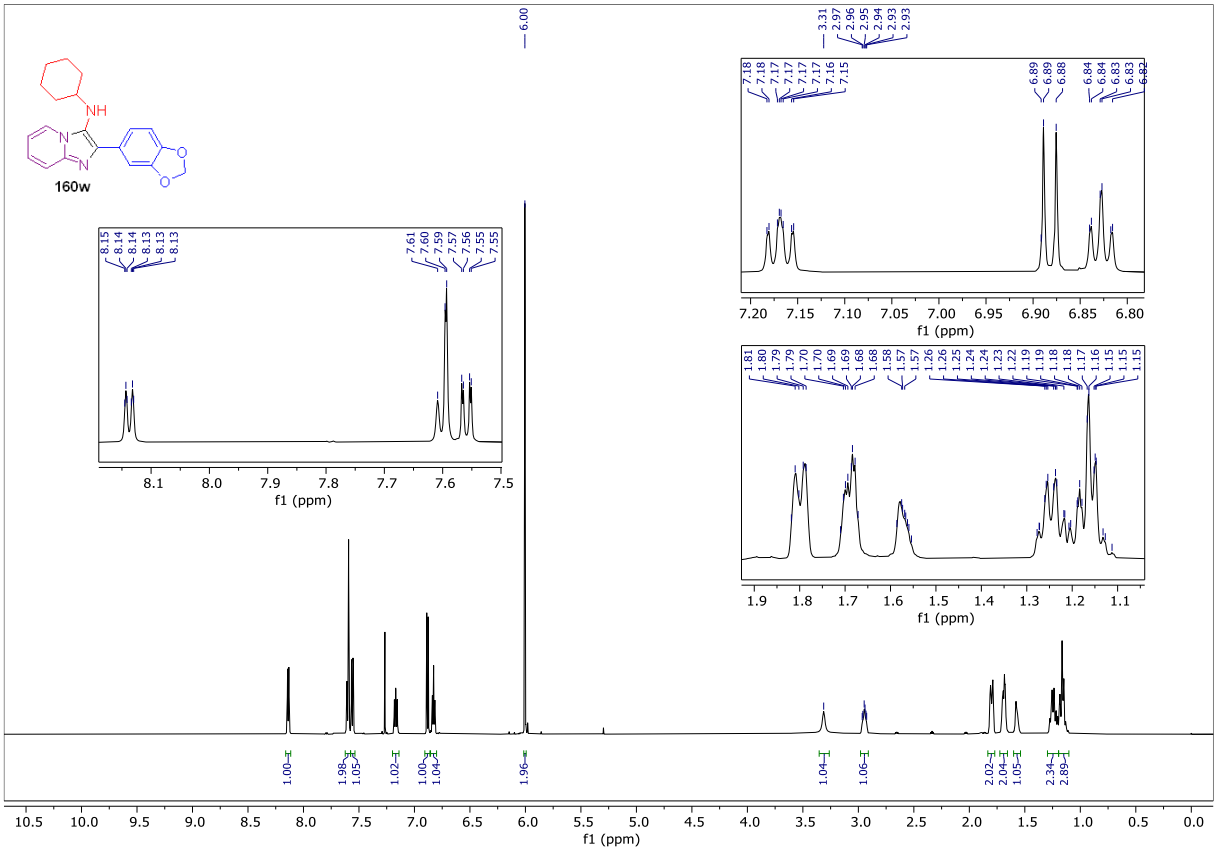
A3 87. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160v**.



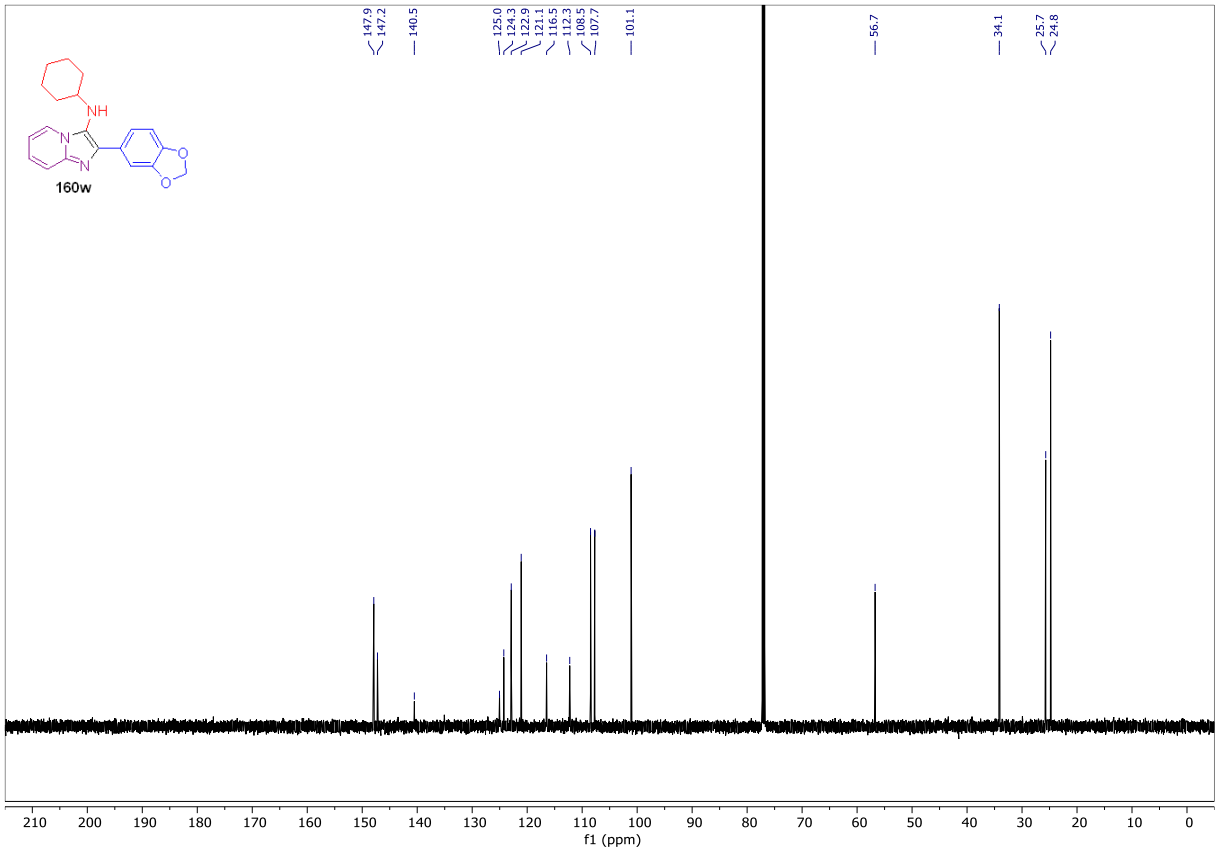
A3 88. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160v** e MS^2 $[M+H]^+$.



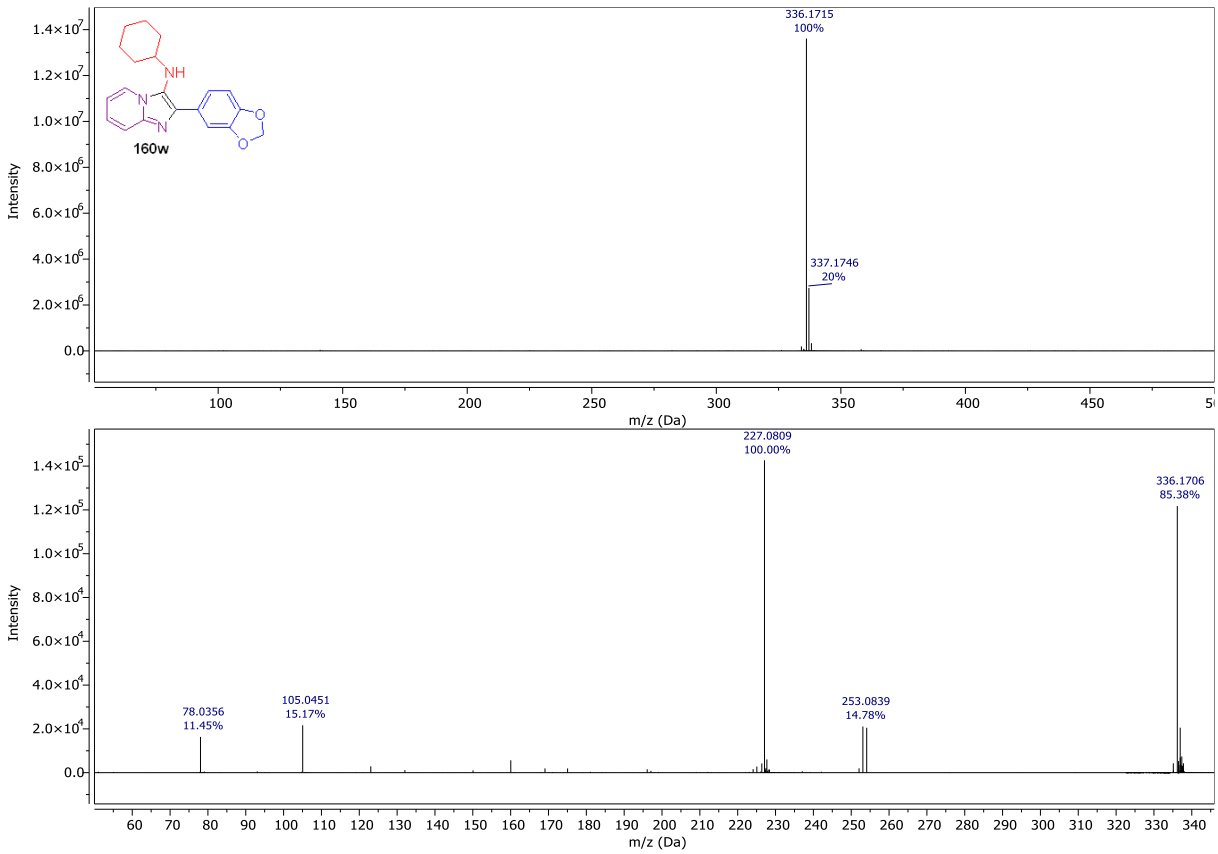
A3 89. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160w**.



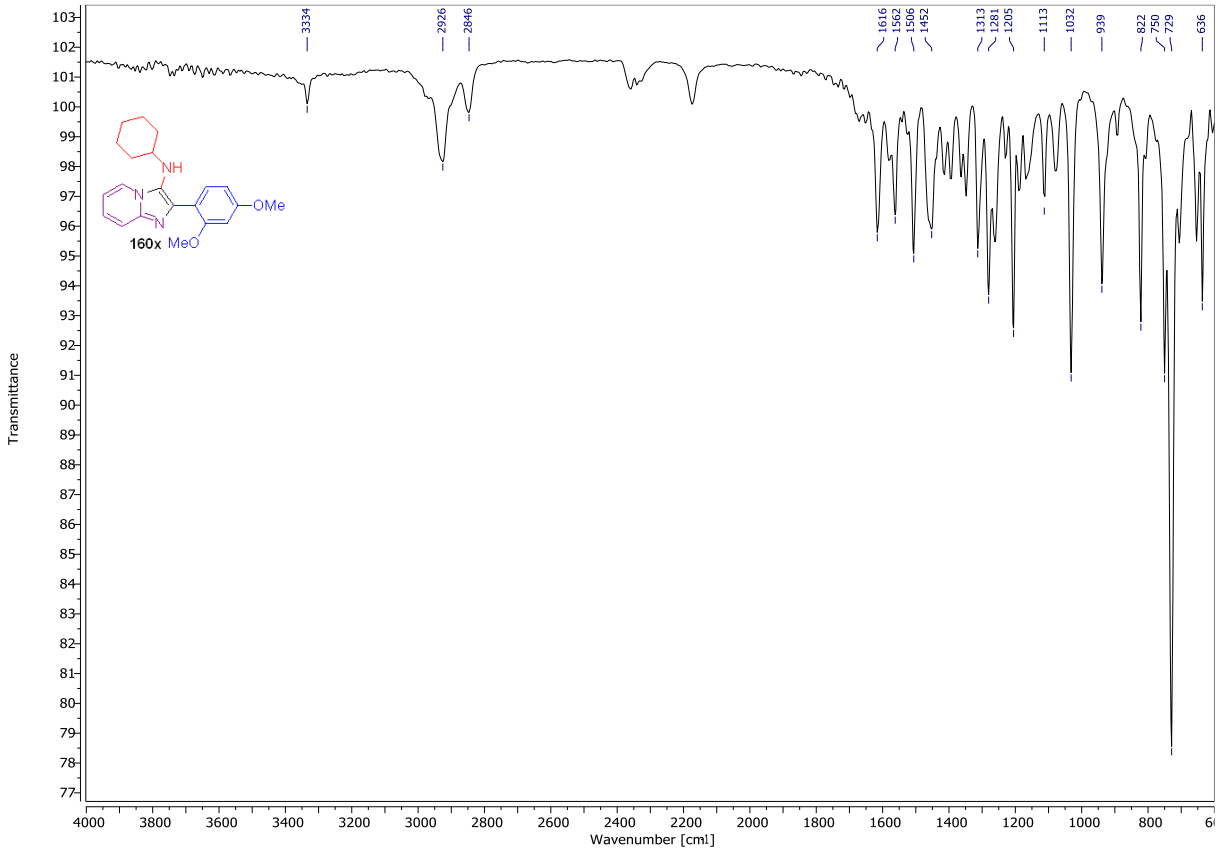
A3 90. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160w**.



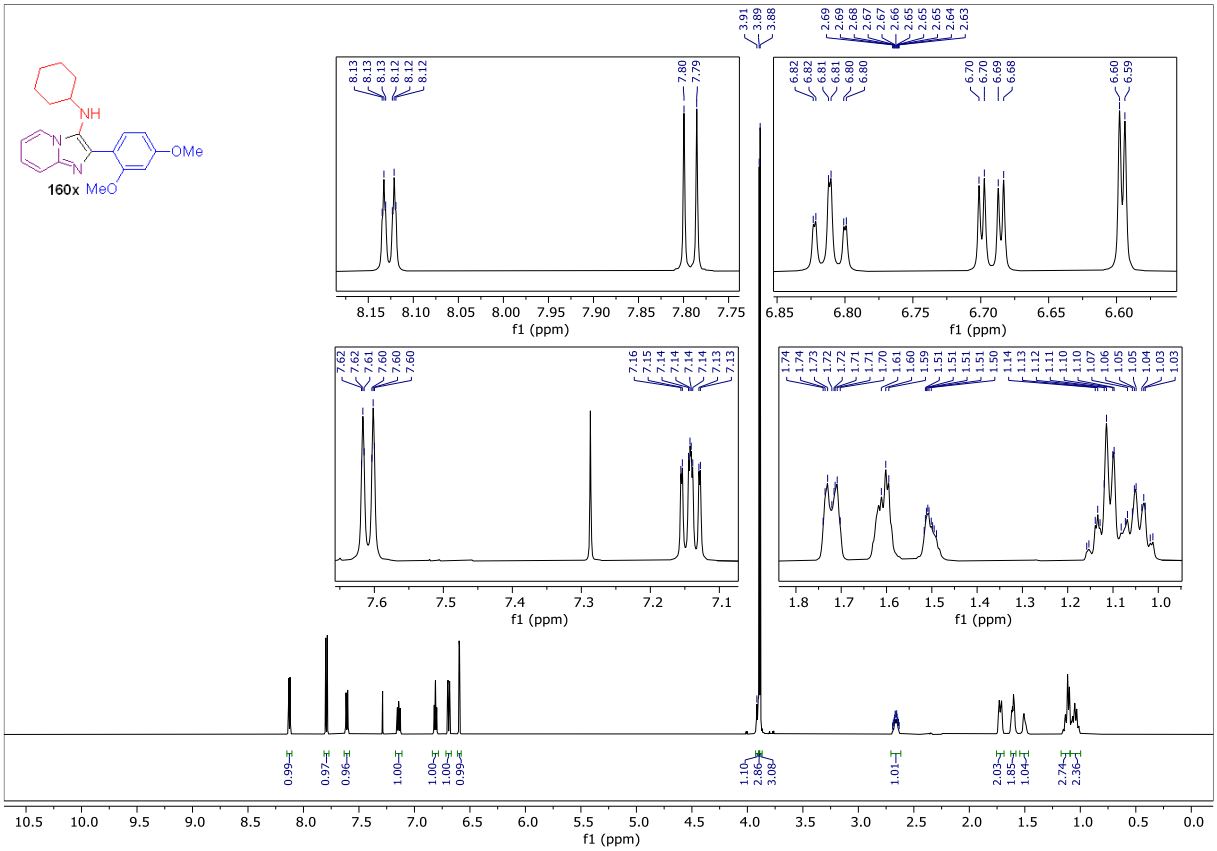
A3 91. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160w**.



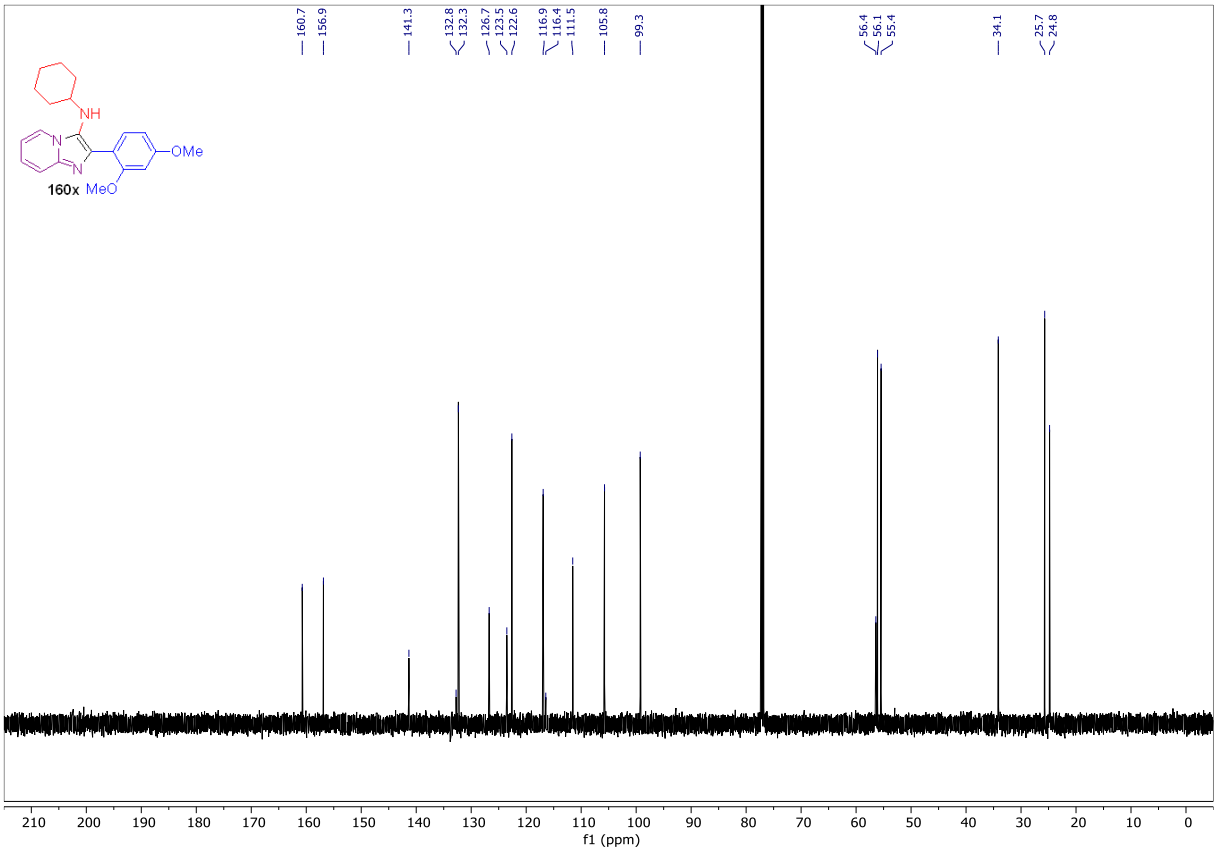
A3 92. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160w** e MS^2 $[M+H]^+$.



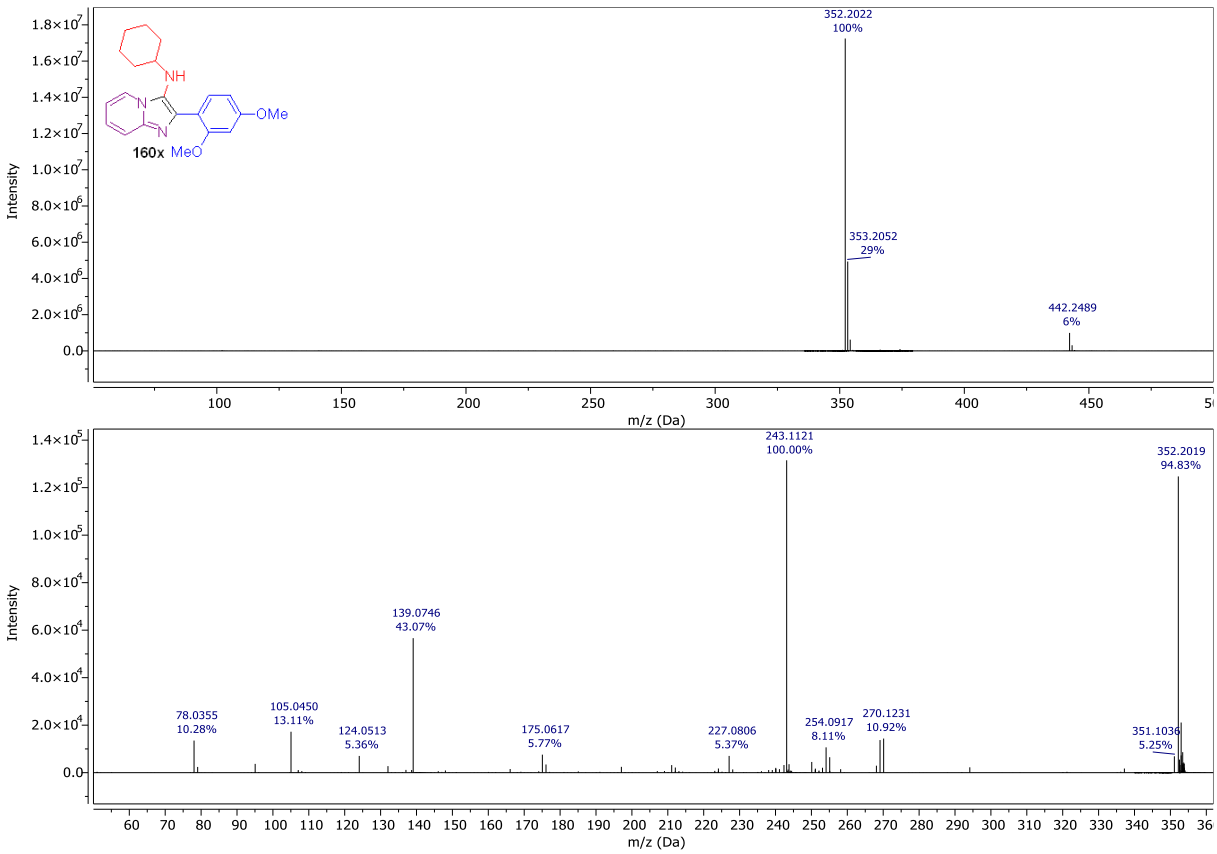
A3 93. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160x**.



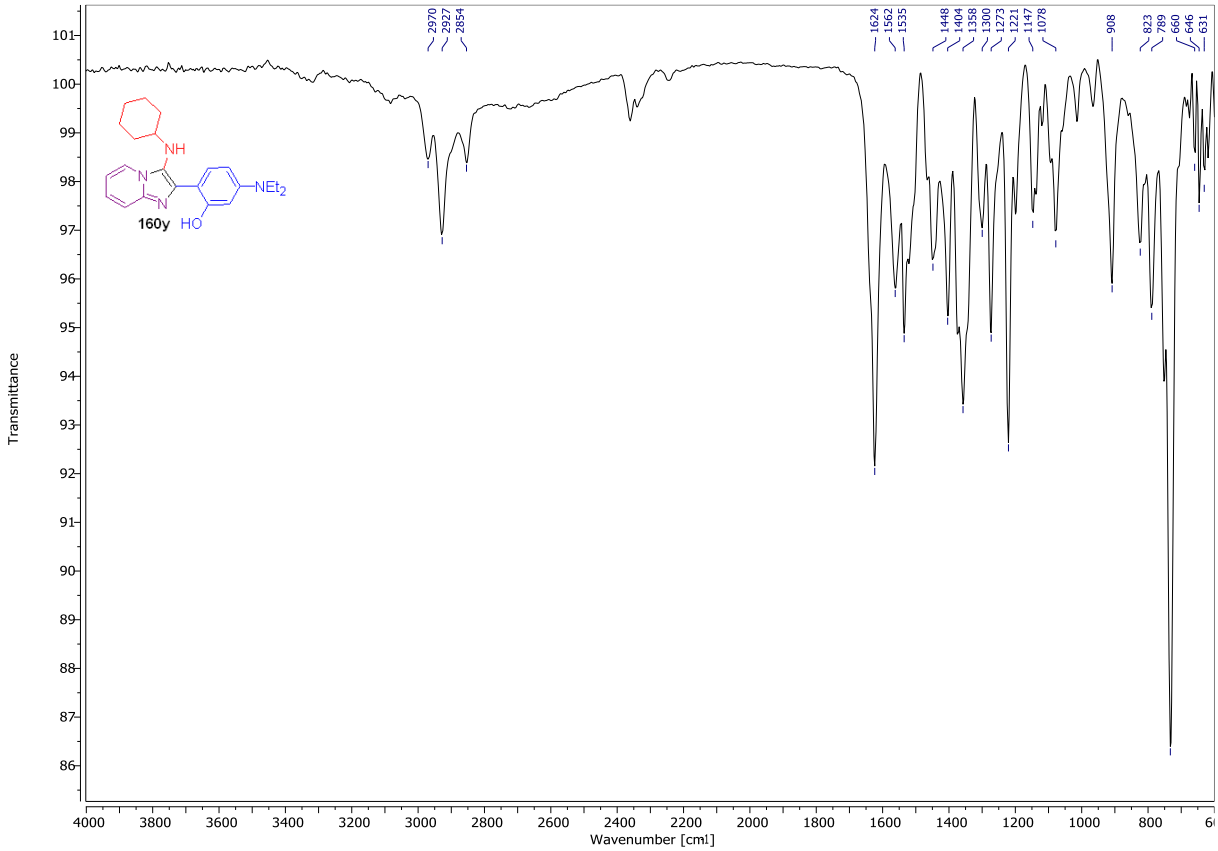
A3 94. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160x**.



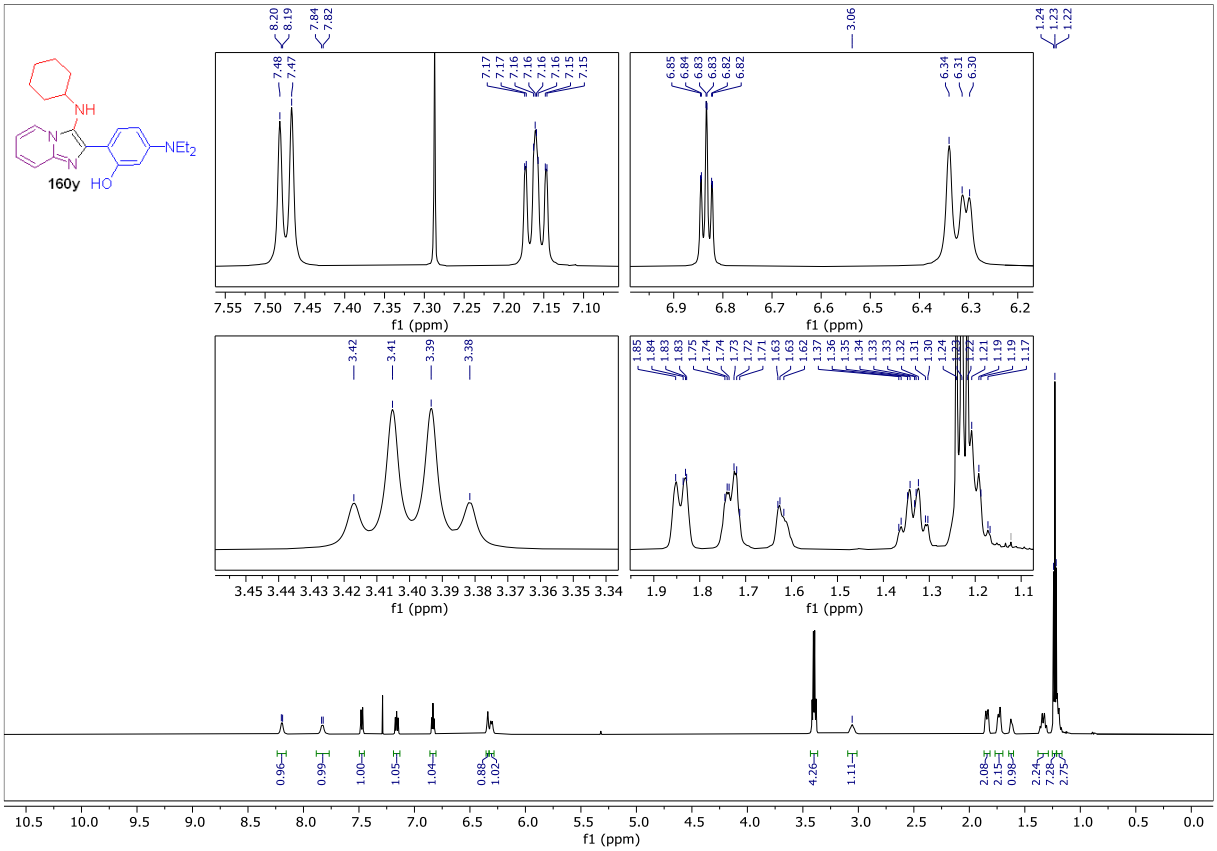
A3 95. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160x**.



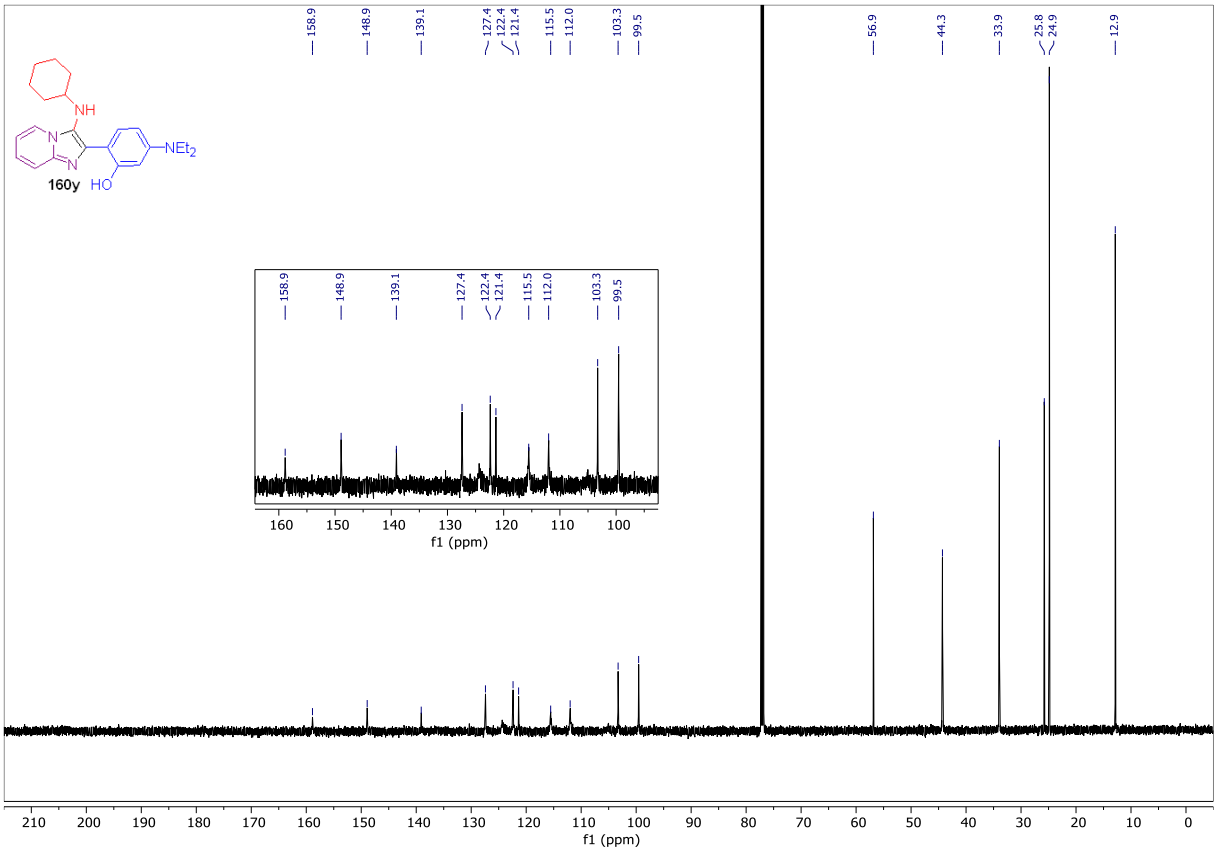
A3 96. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160x** e MS^2 $[M+H]^+$.



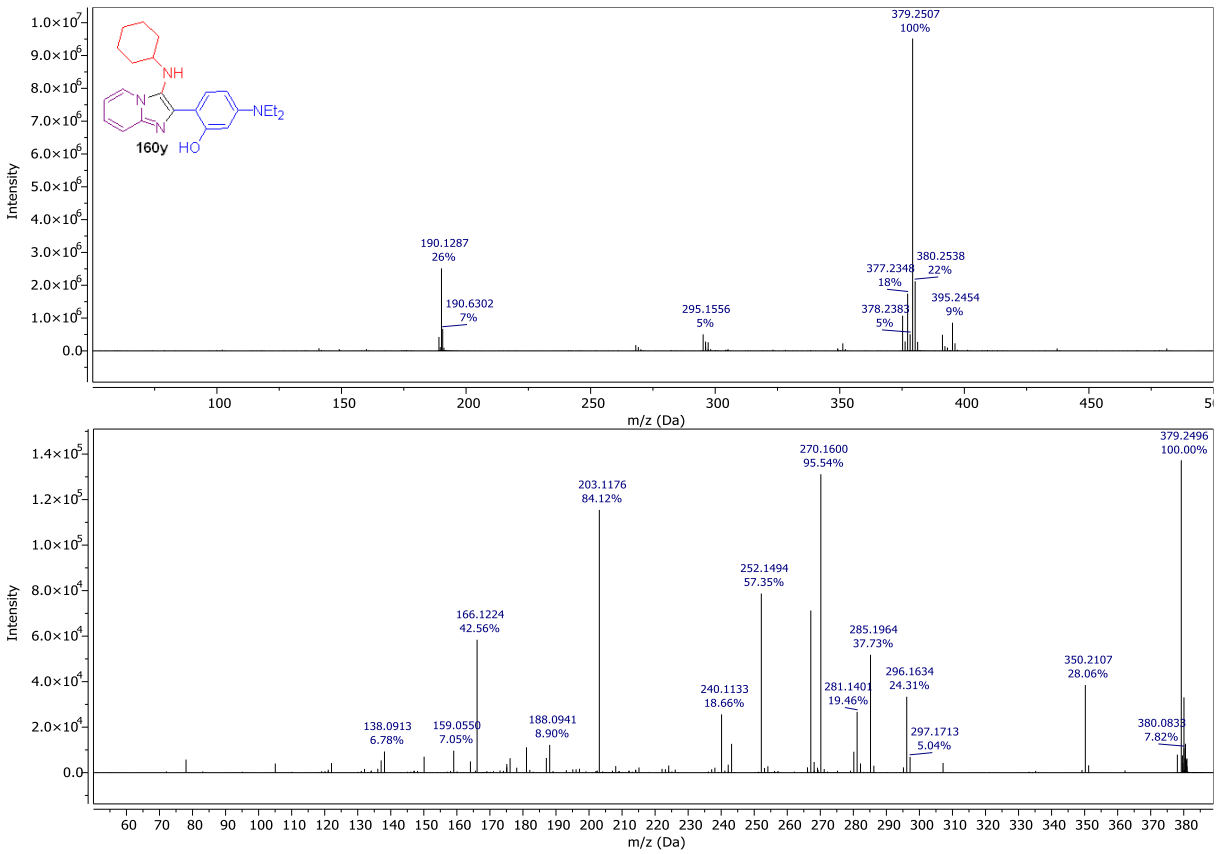
A3 97. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160y**.



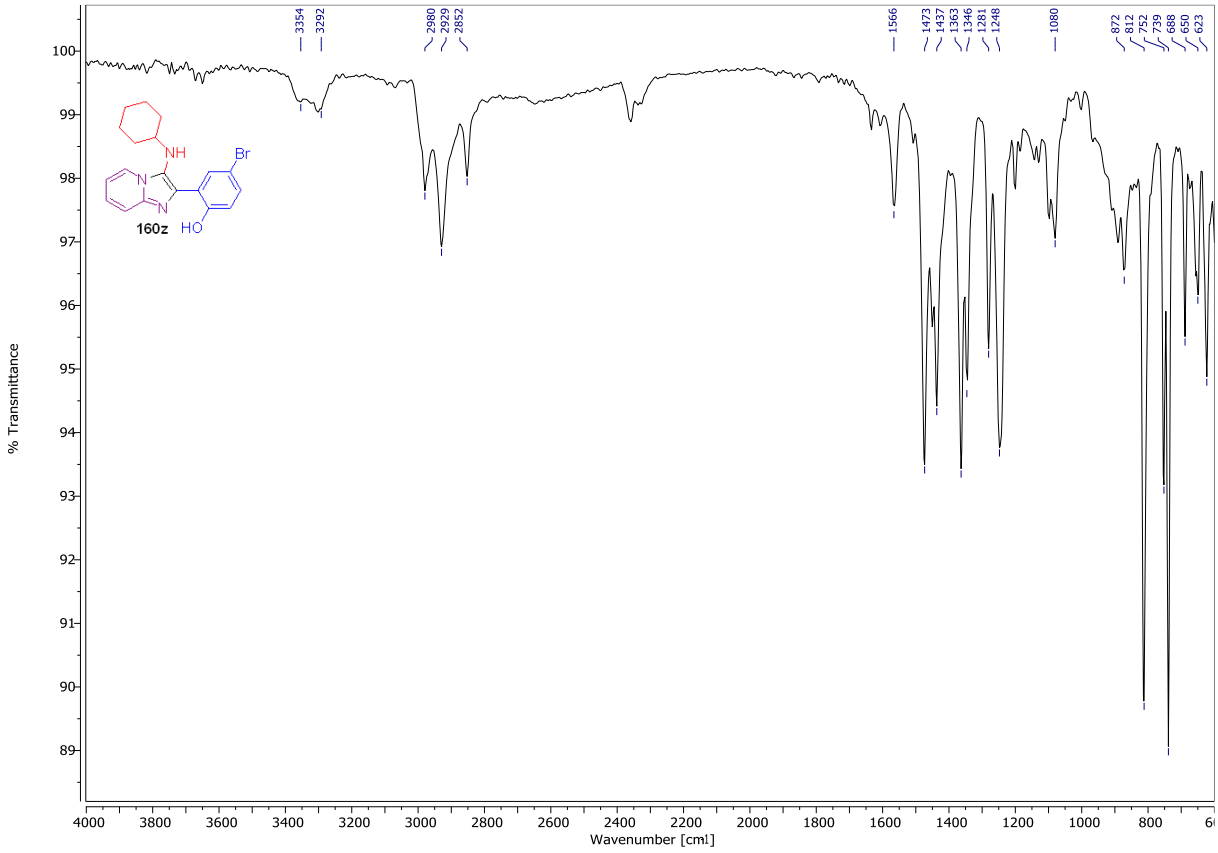
A3 98. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160y**.



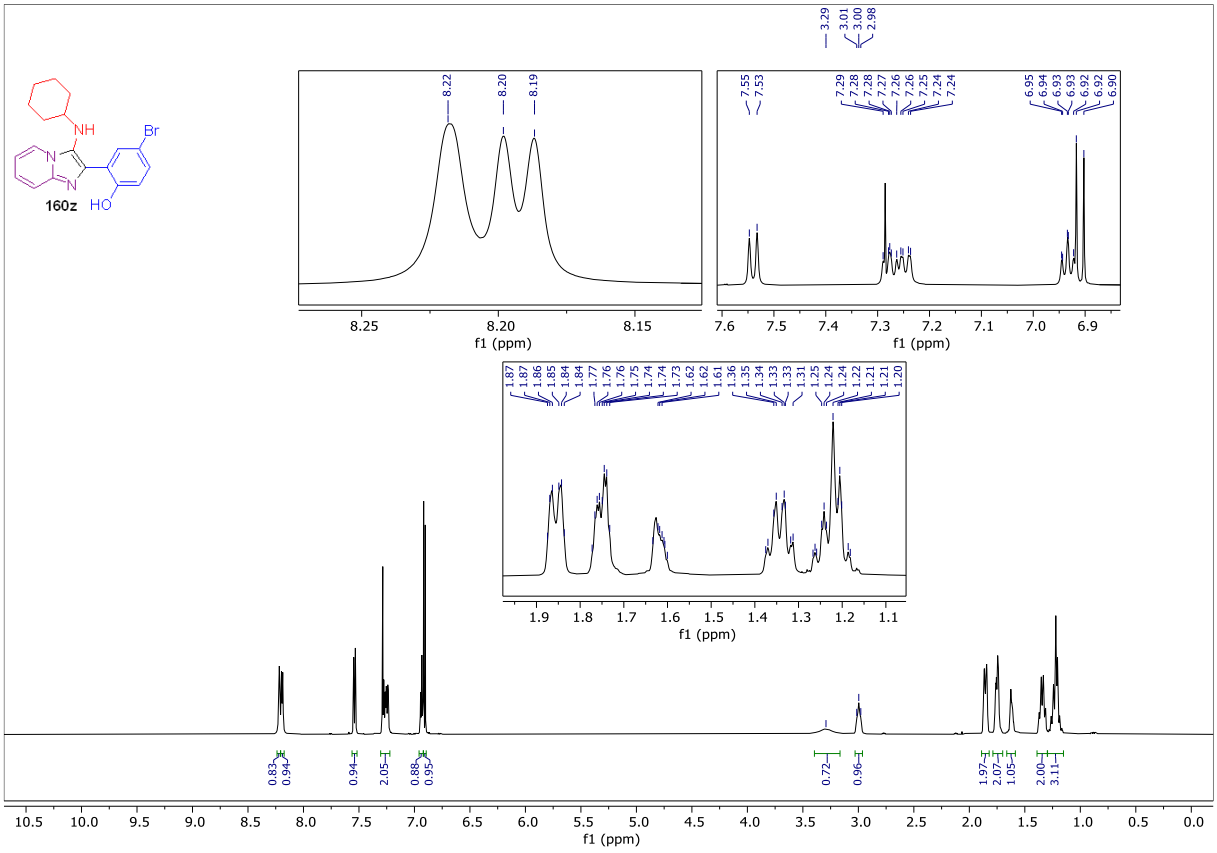
A3 99. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160y**.



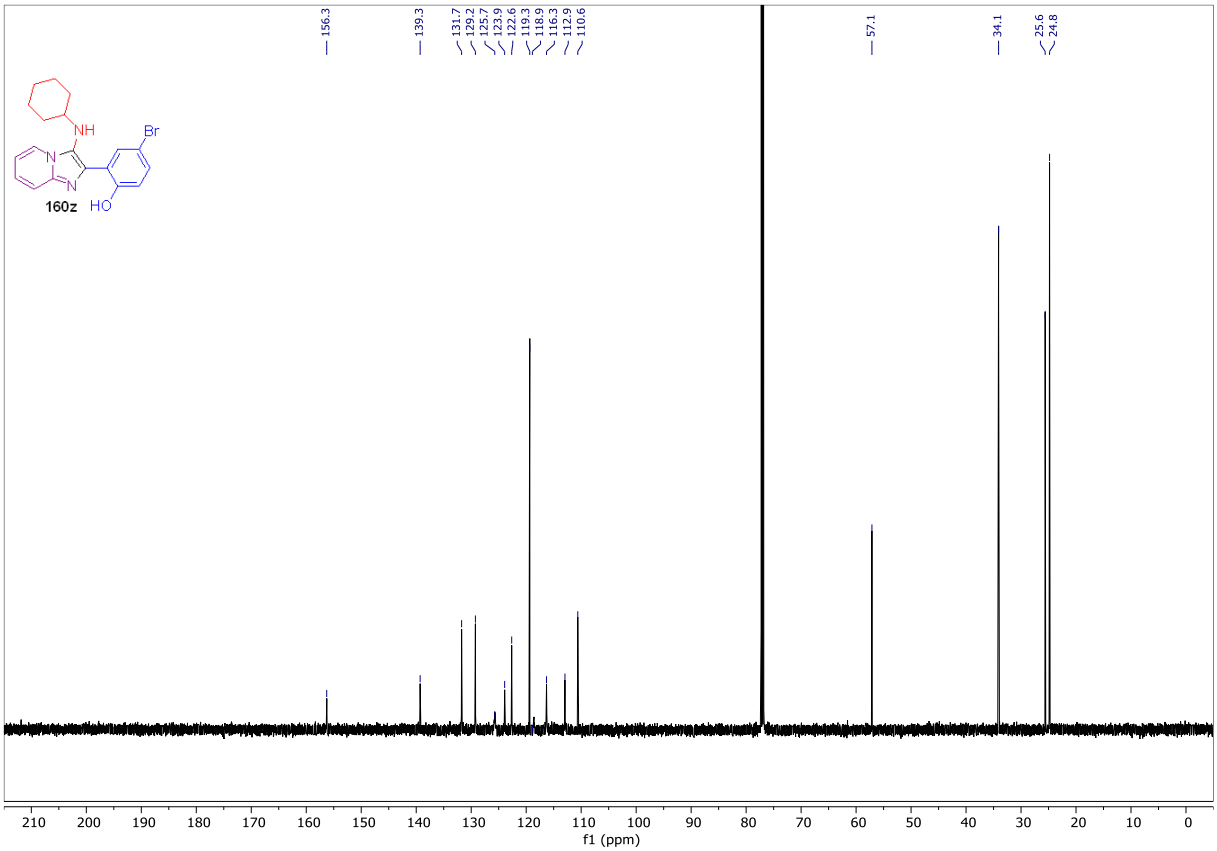
A3 100. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160y** e MS^2 $[M+H]^+$.



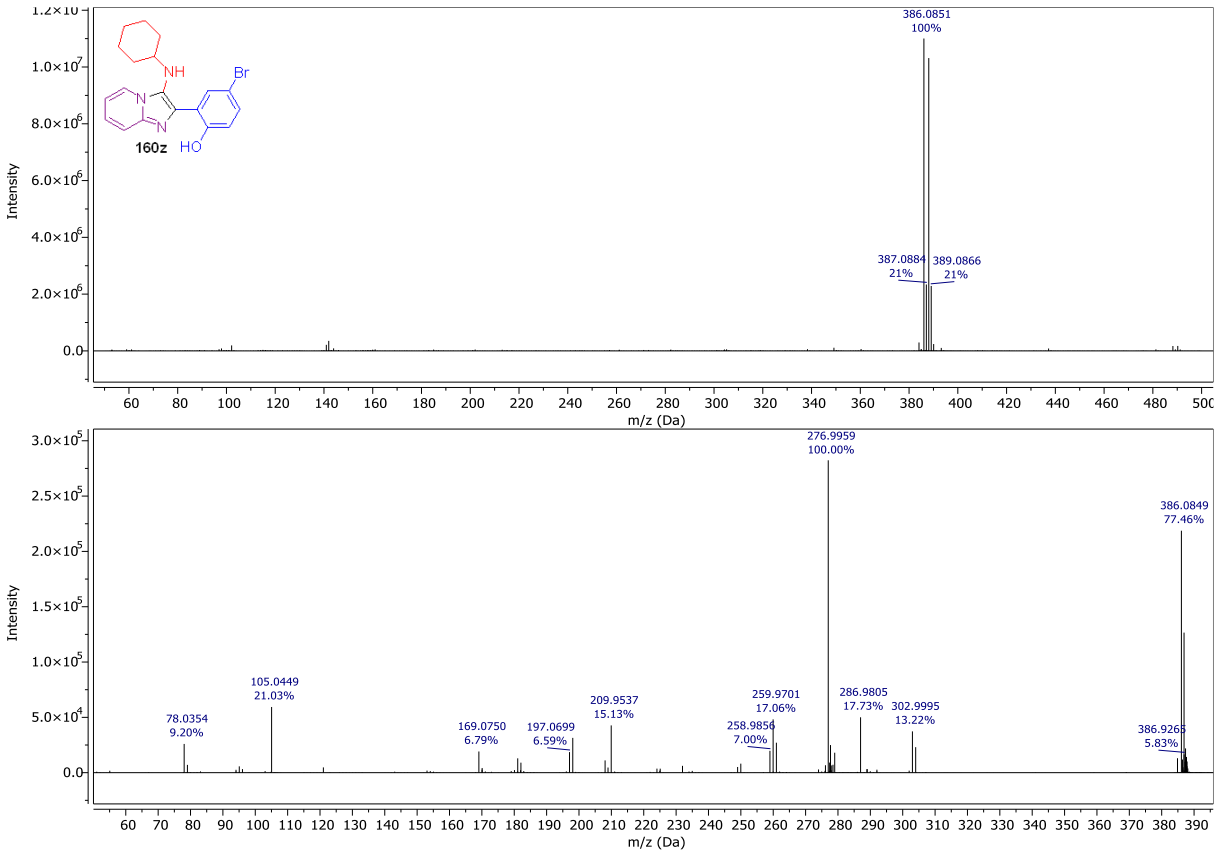
A3 101. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160z**.



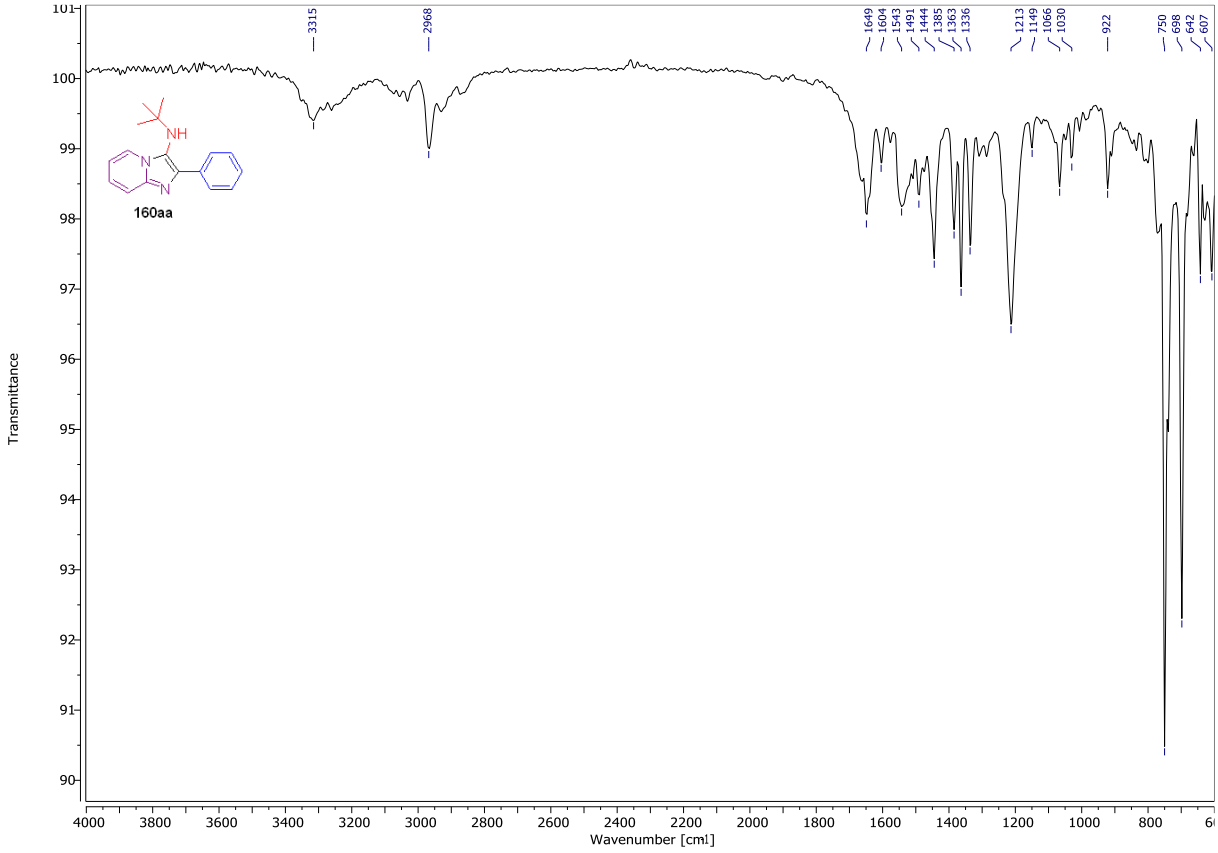
A3 102. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160z**.



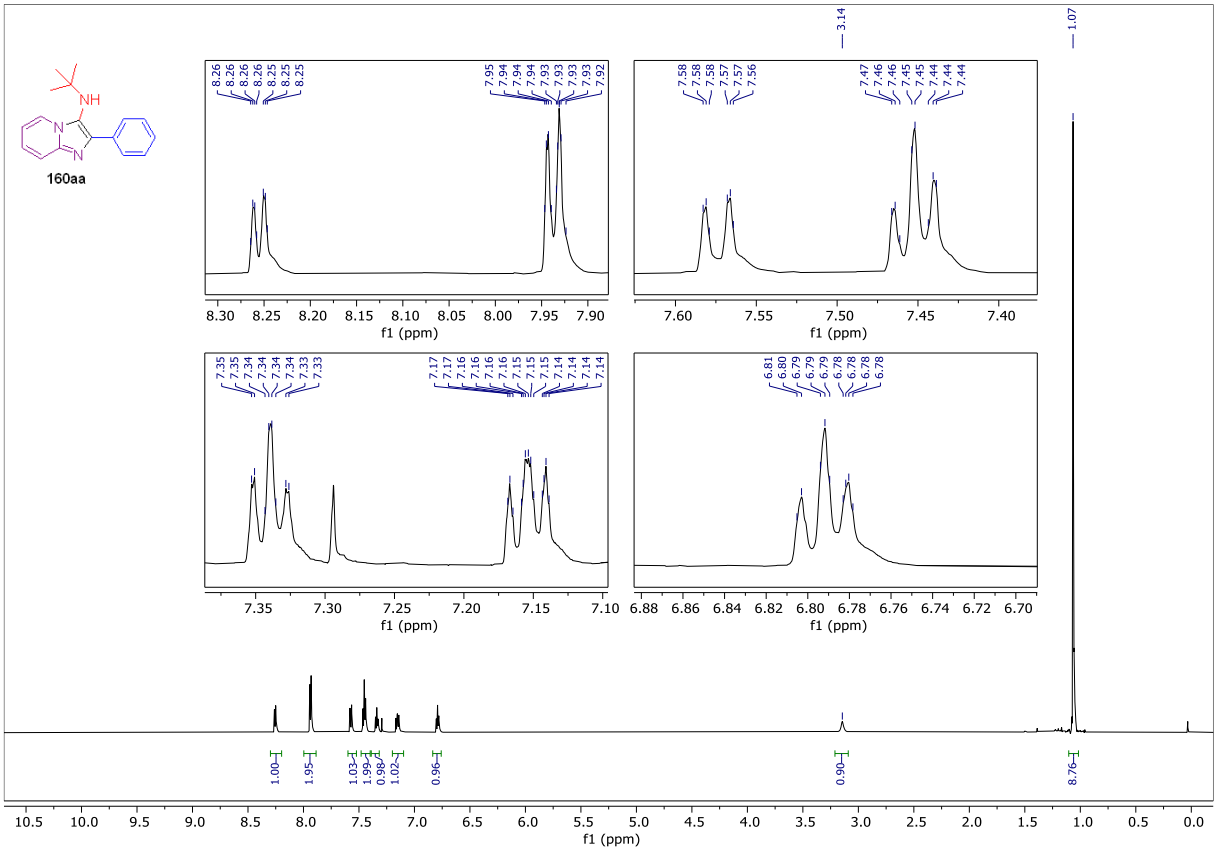
A3 103. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160z**.



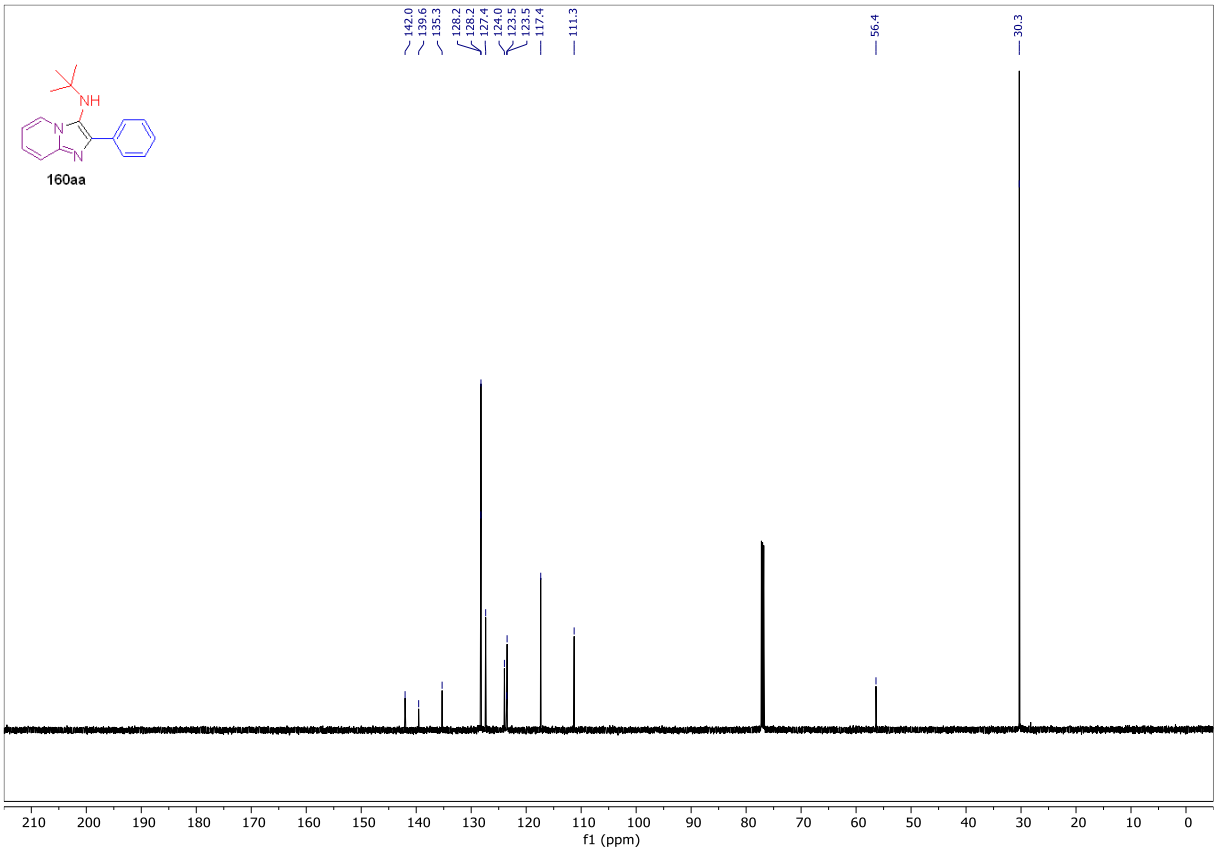
A3 104. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160z** e MS^2 $[M+H]^+$.



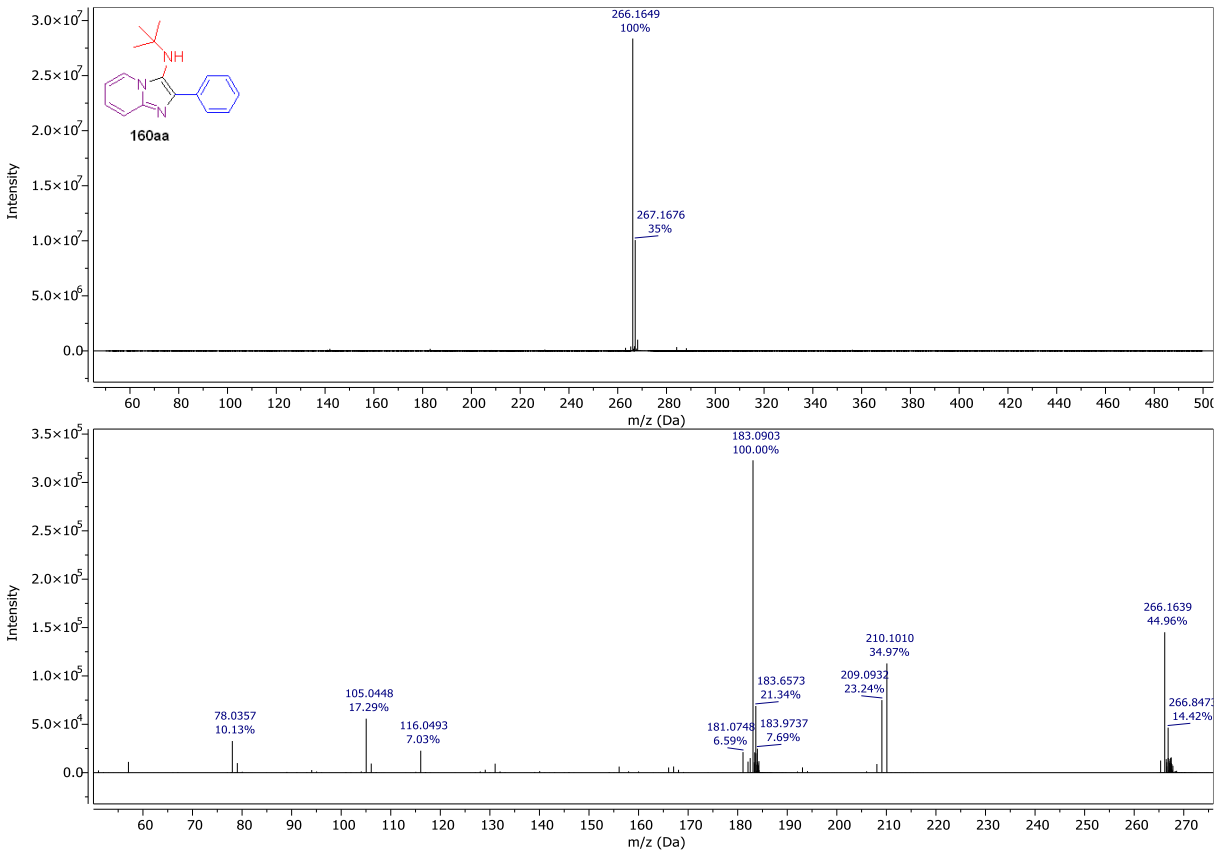
A3 105. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160aa**.



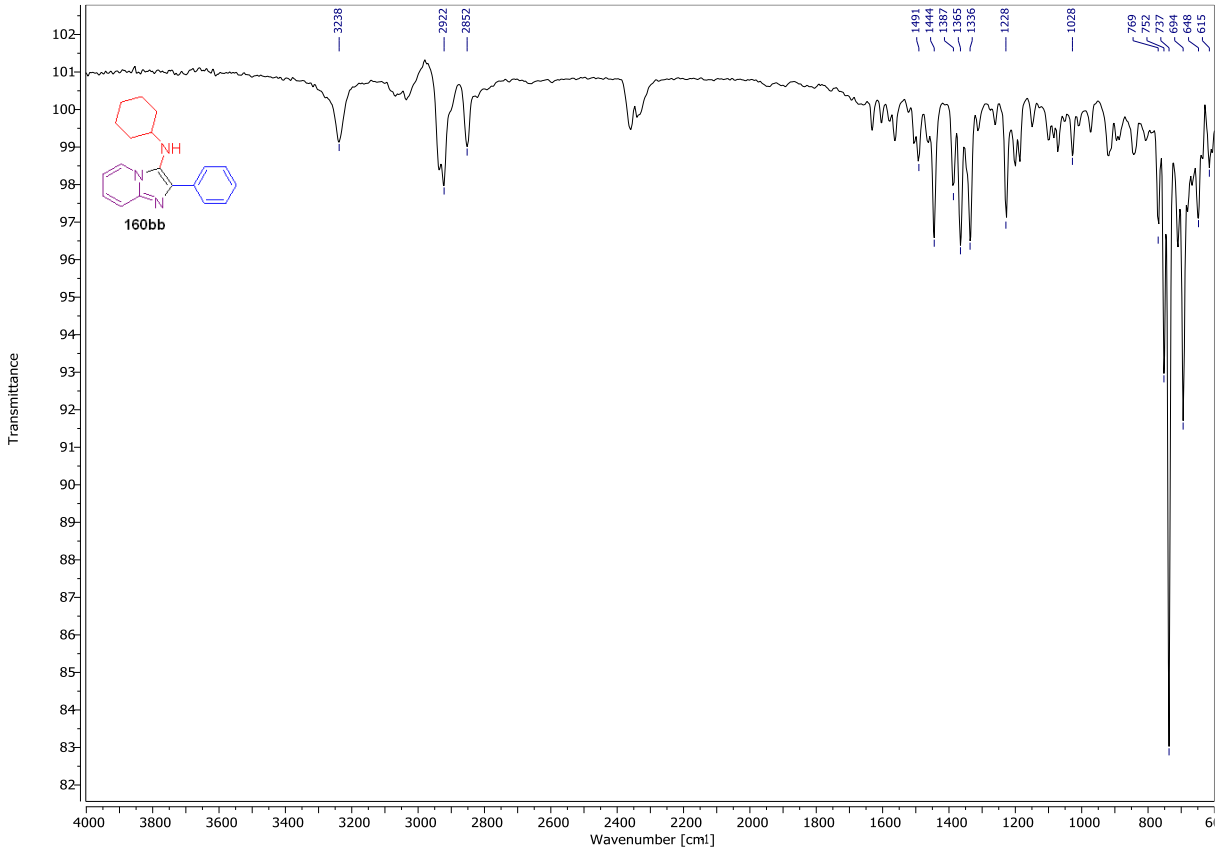
A3 106. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160aa**.



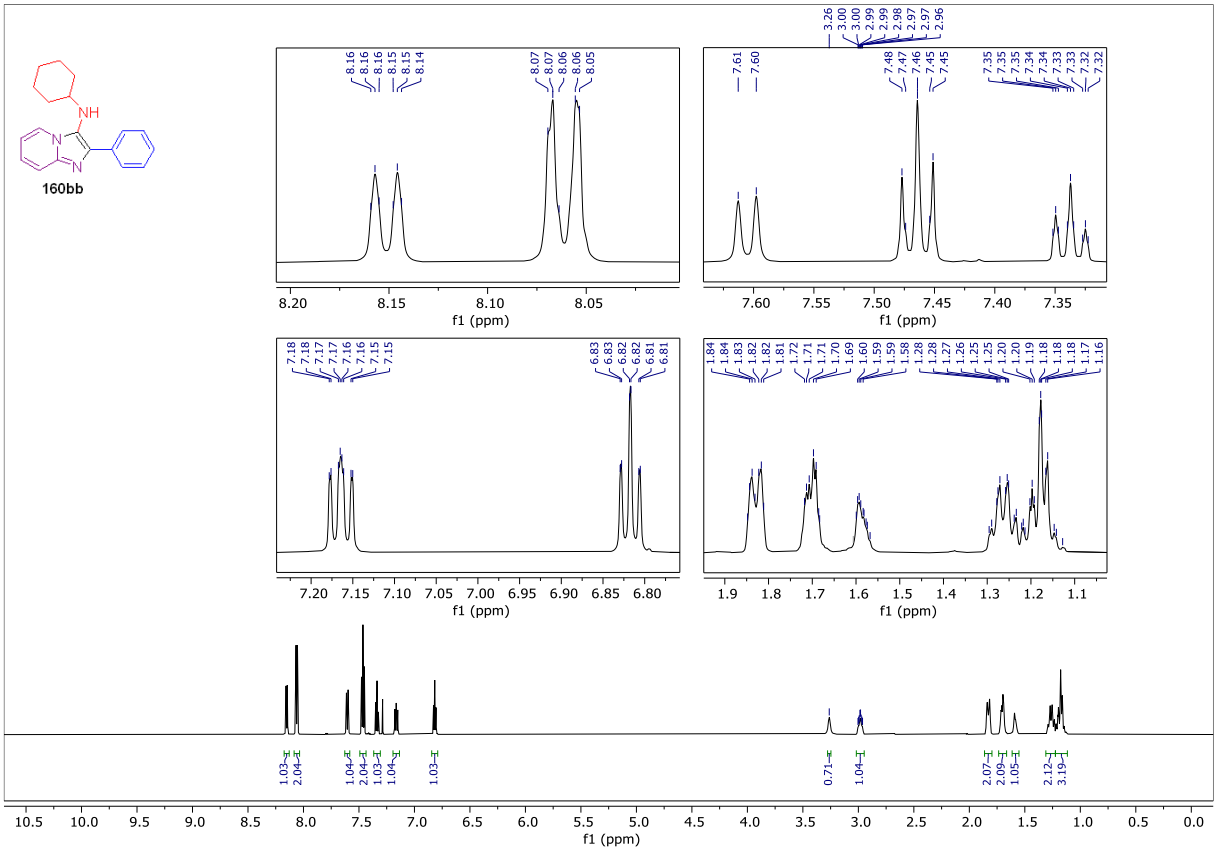
A3 107. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160aa**.



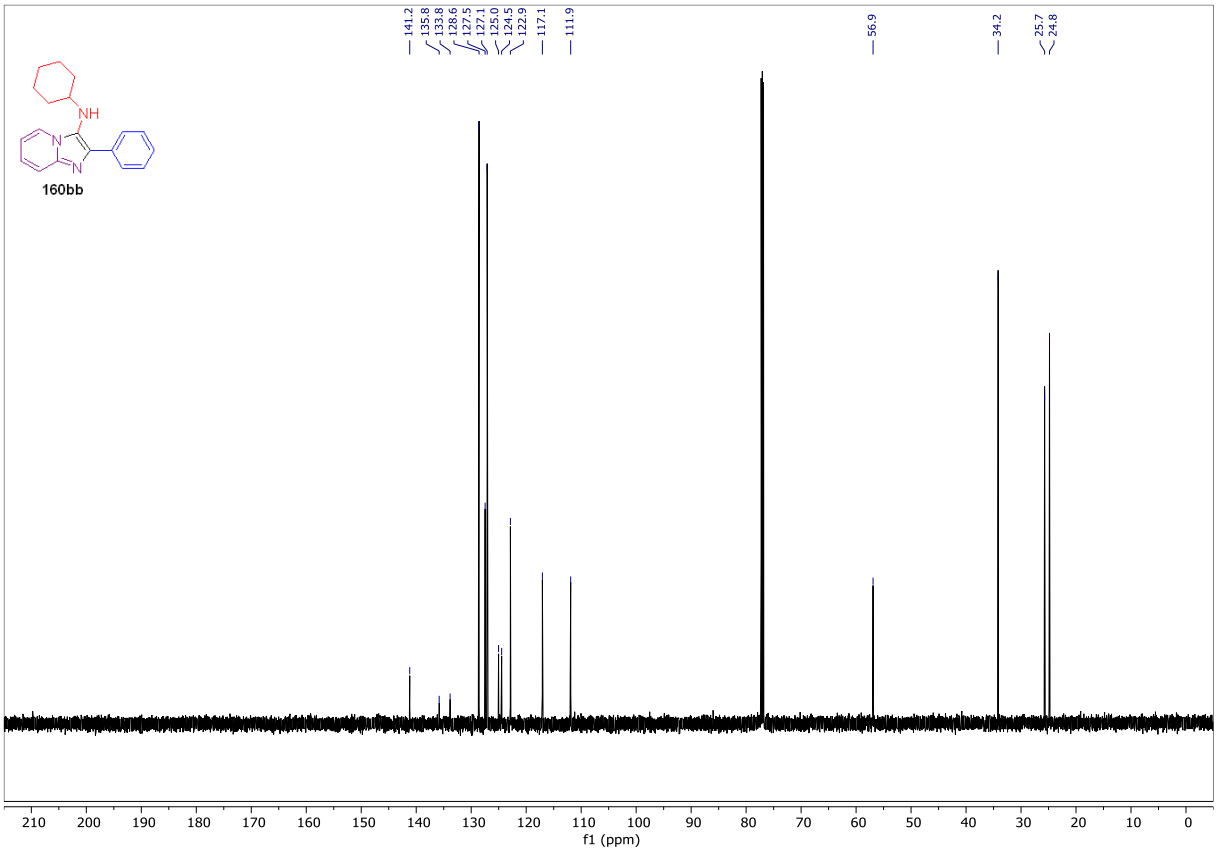
A3 108. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160aa** e MS^2 $[M+H]^+$.



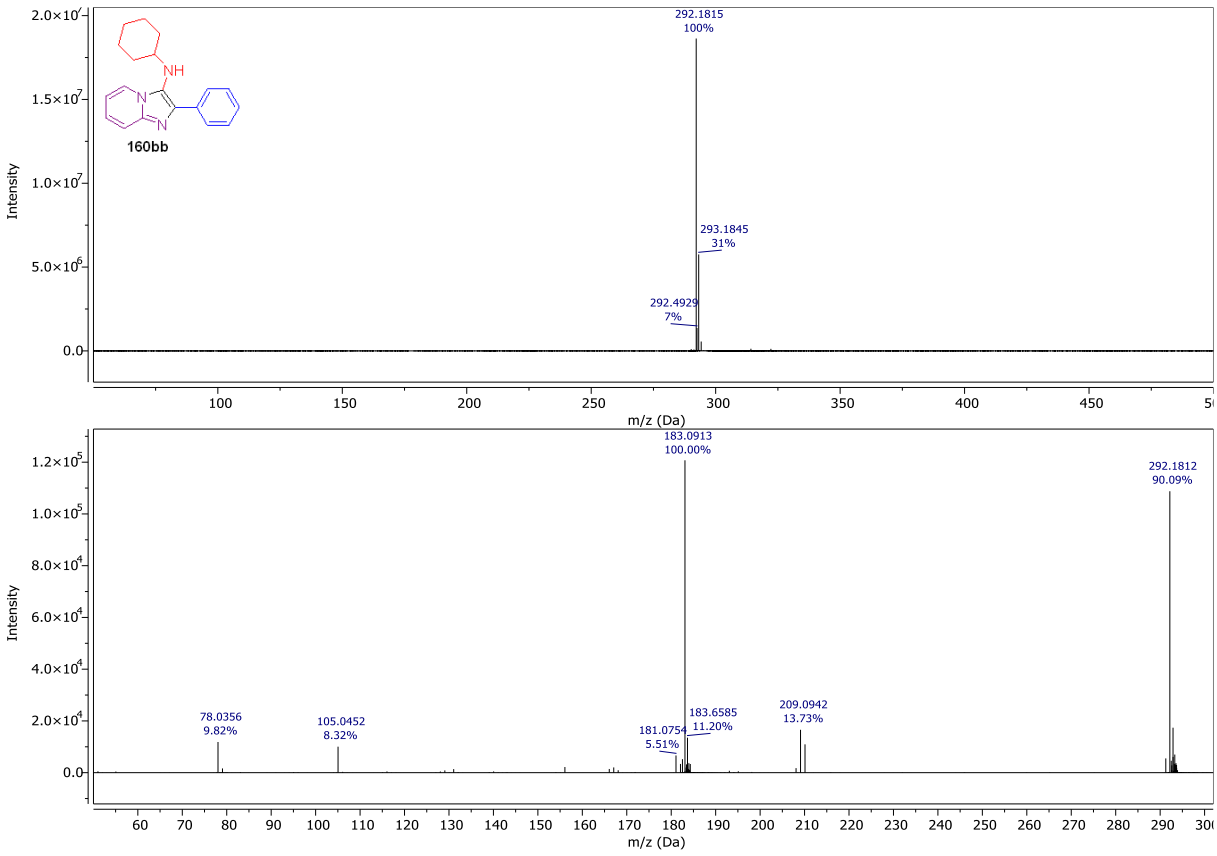
A3 109. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160bb**.



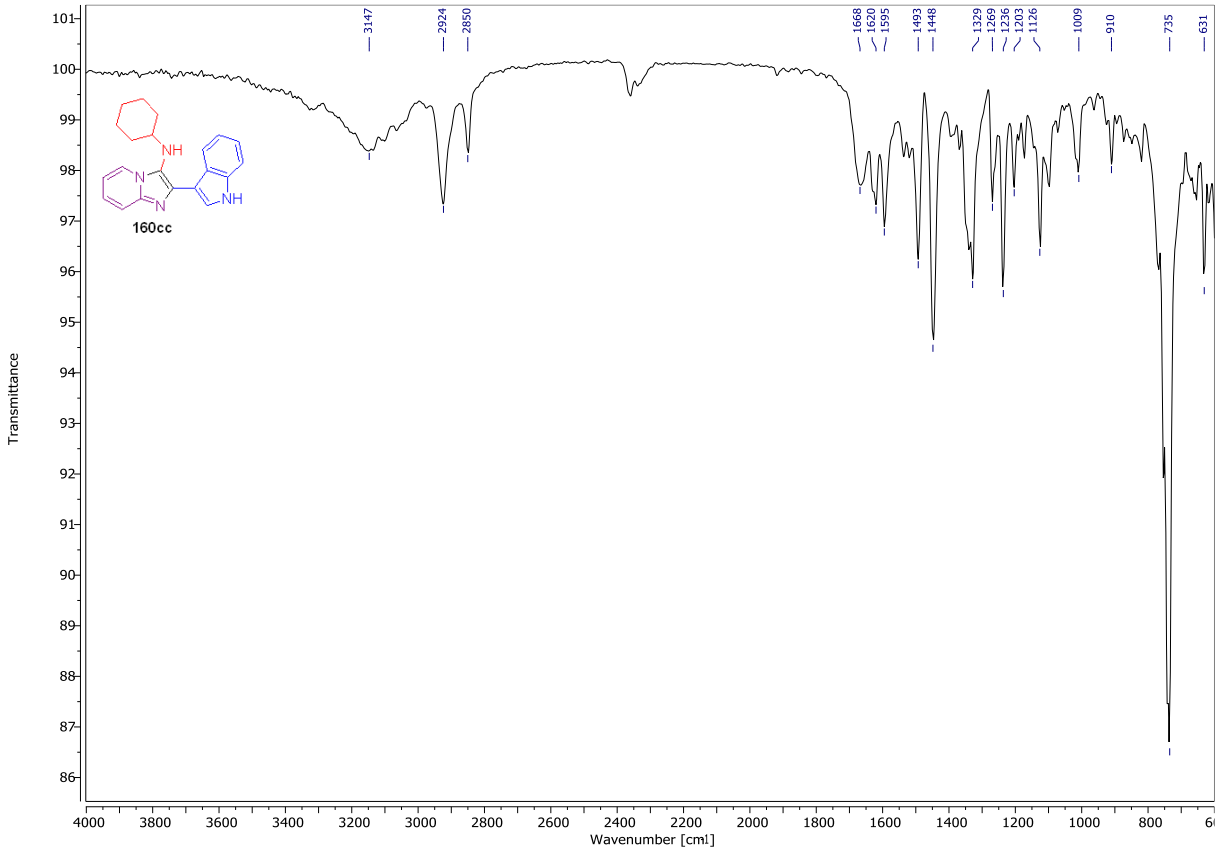
A3 110. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160bb**.



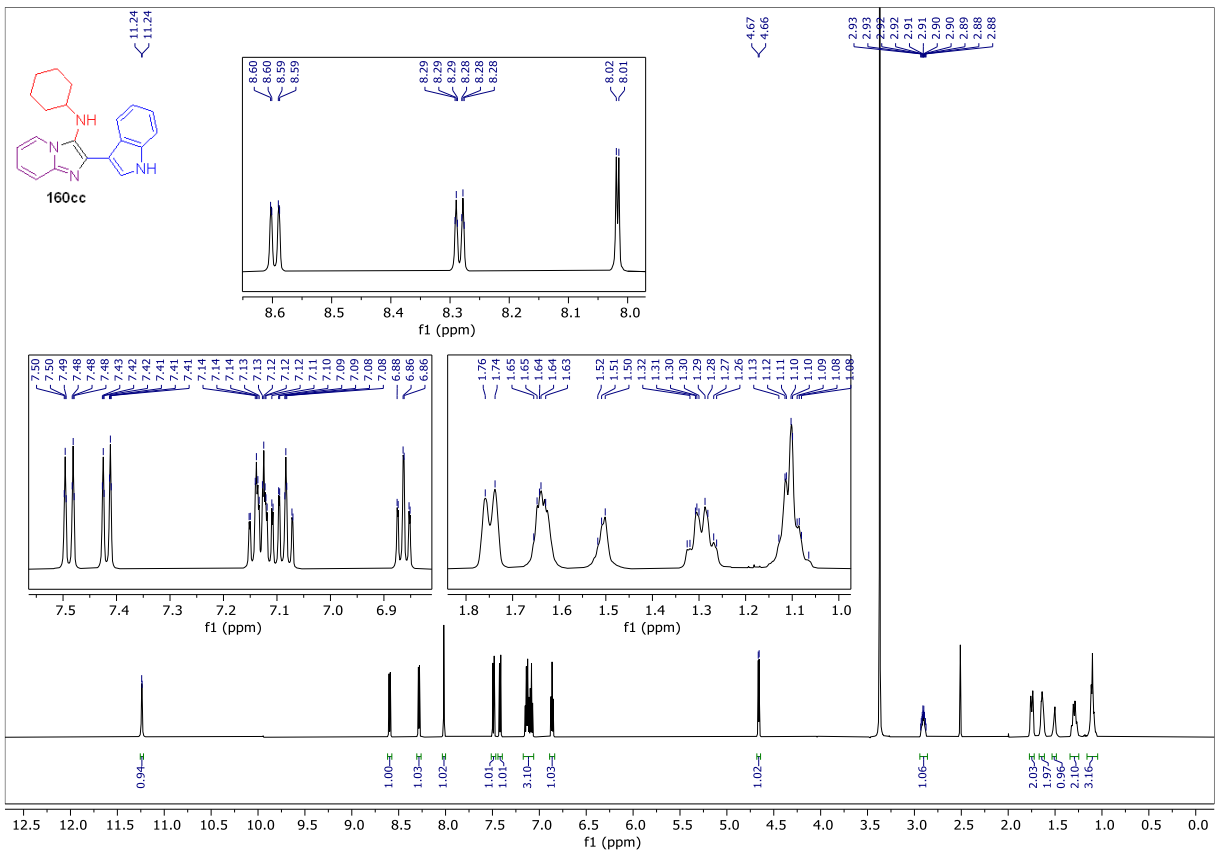
A3 111. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160bb**.



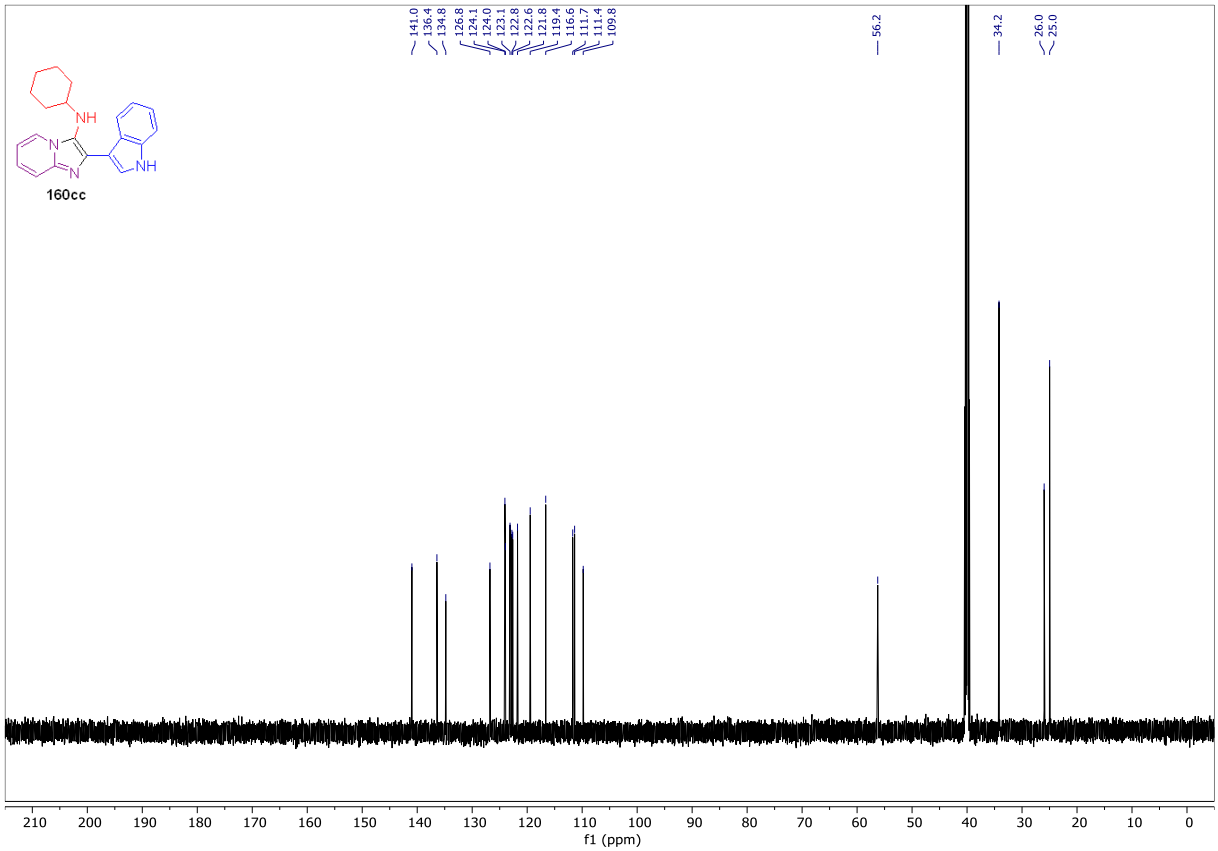
A3 112. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160bb** e MS^2 $[M+H]^+$.



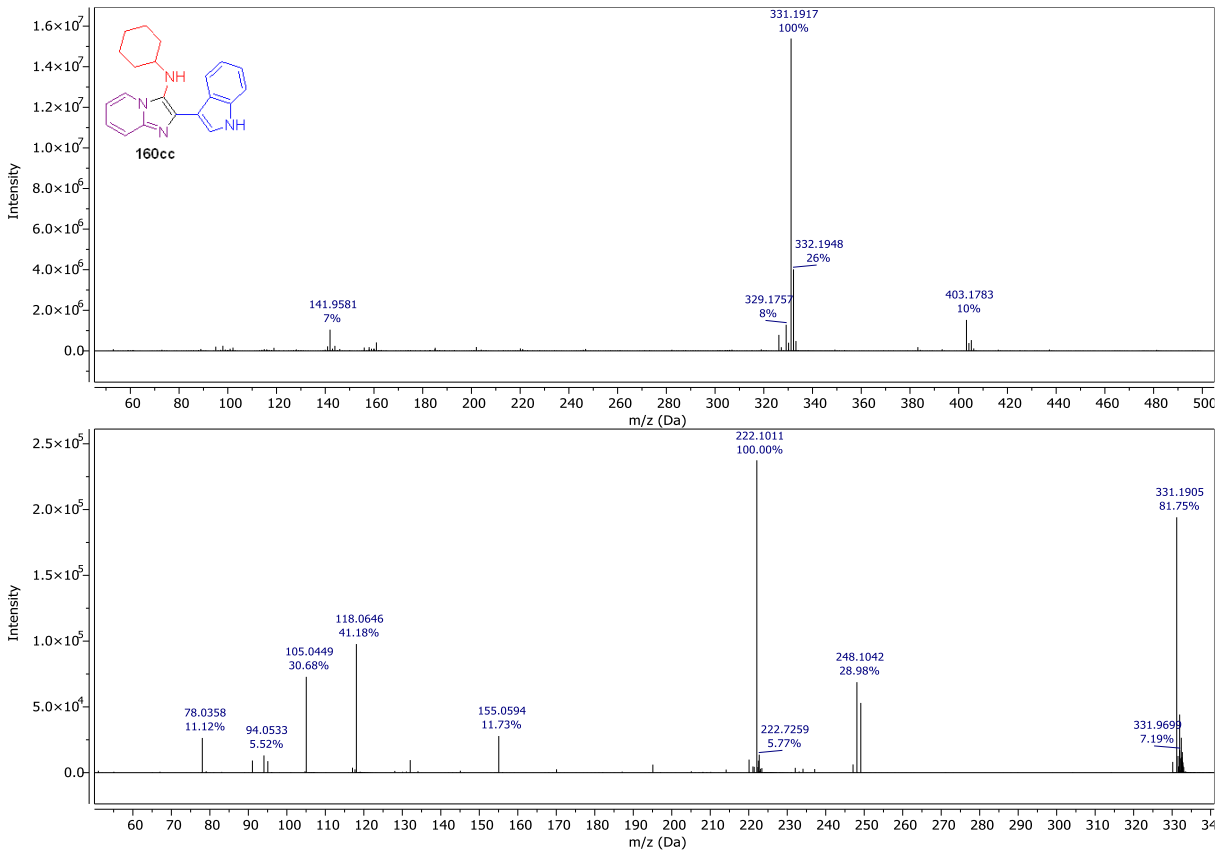
A3 113. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160cc**.



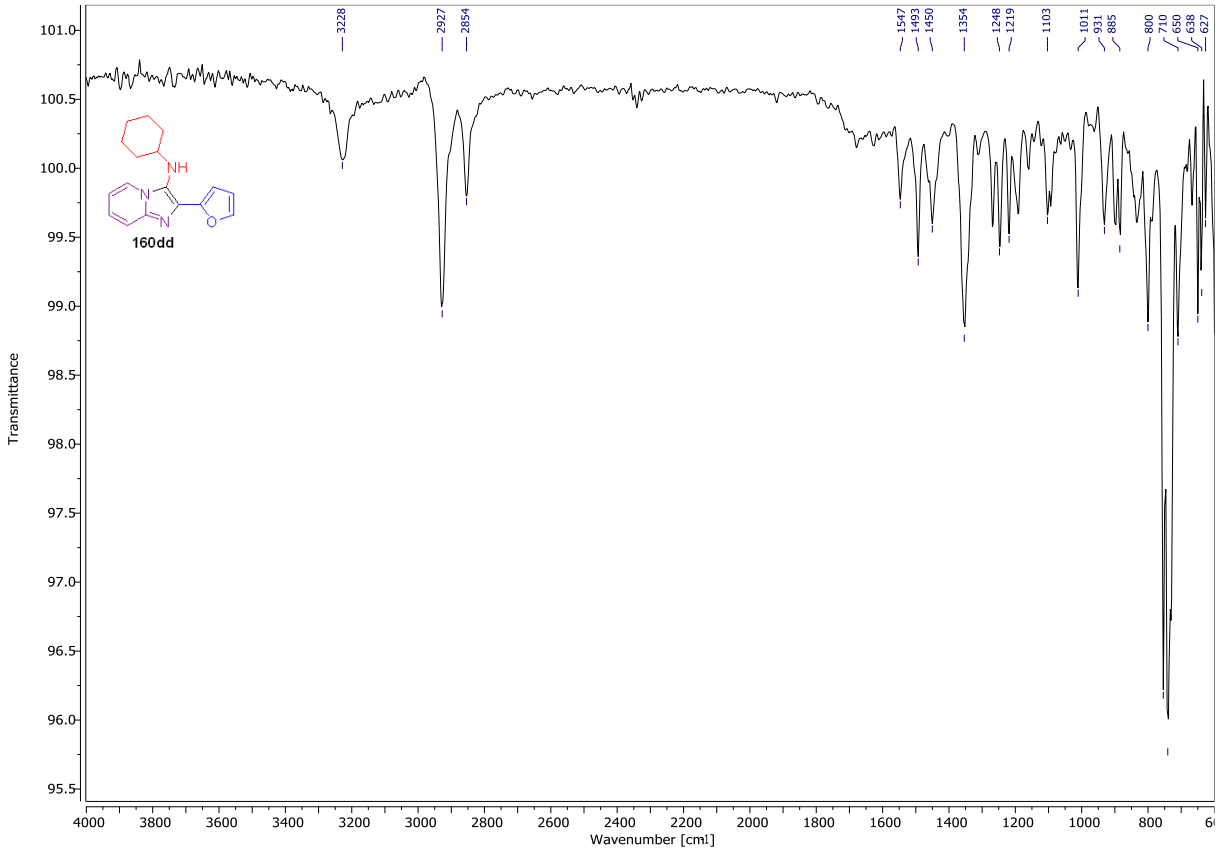
A3 114. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160cc**.



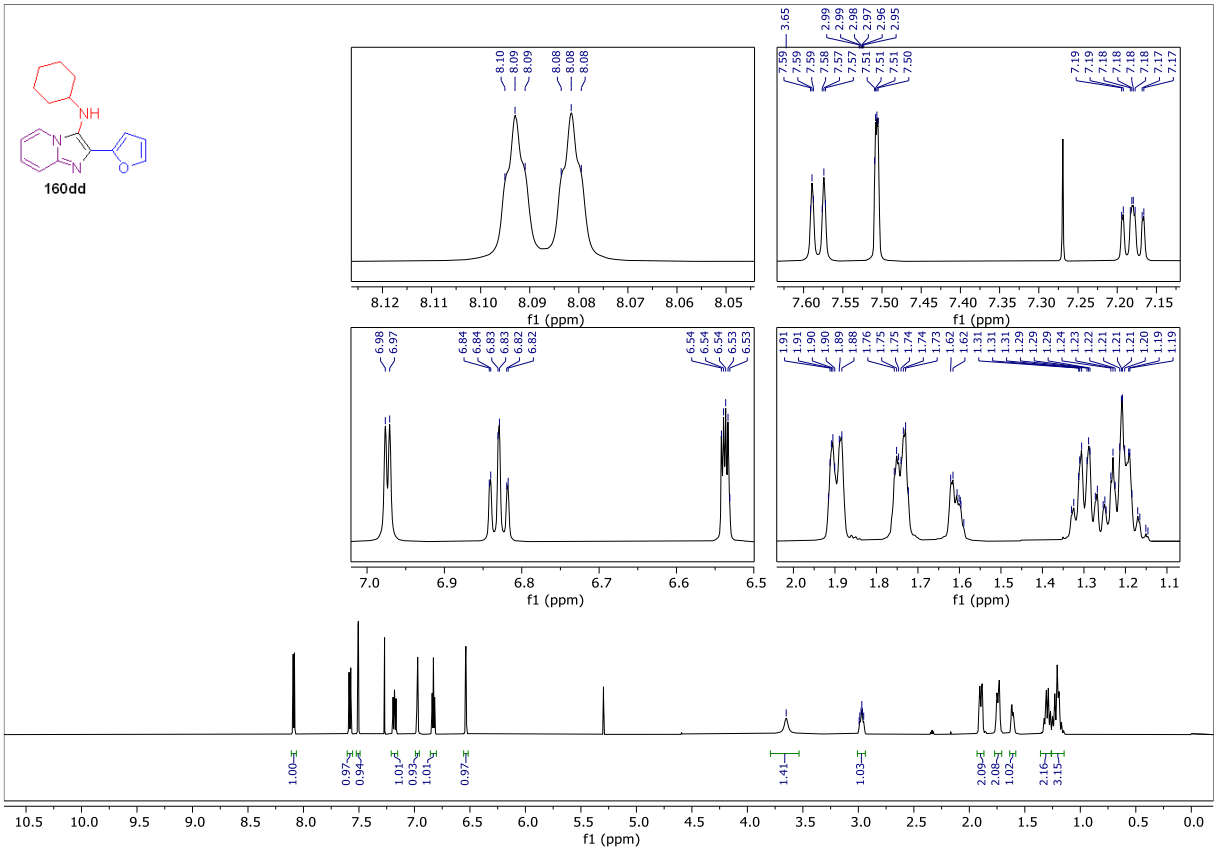
A3 115. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160cc**.



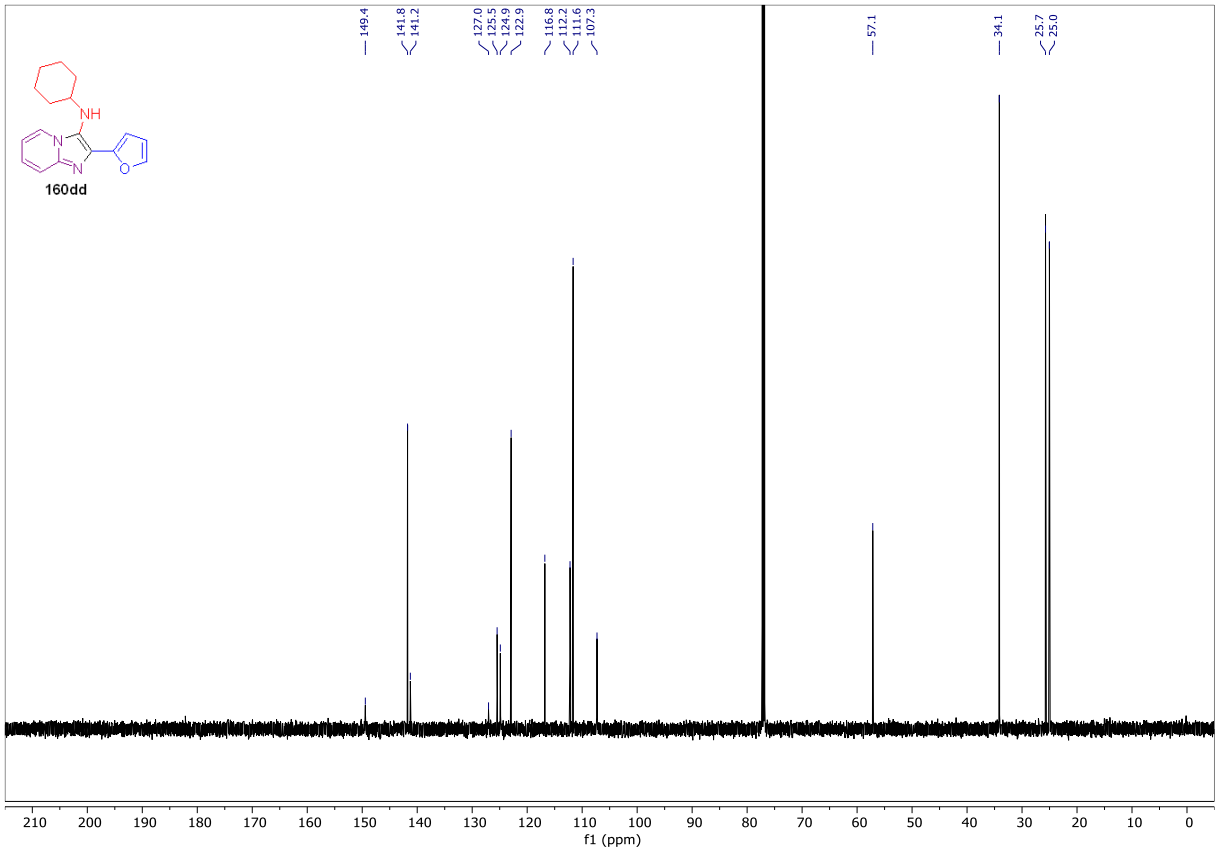
A3 116. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160cc** e MS^2 $[M+H]^+$.



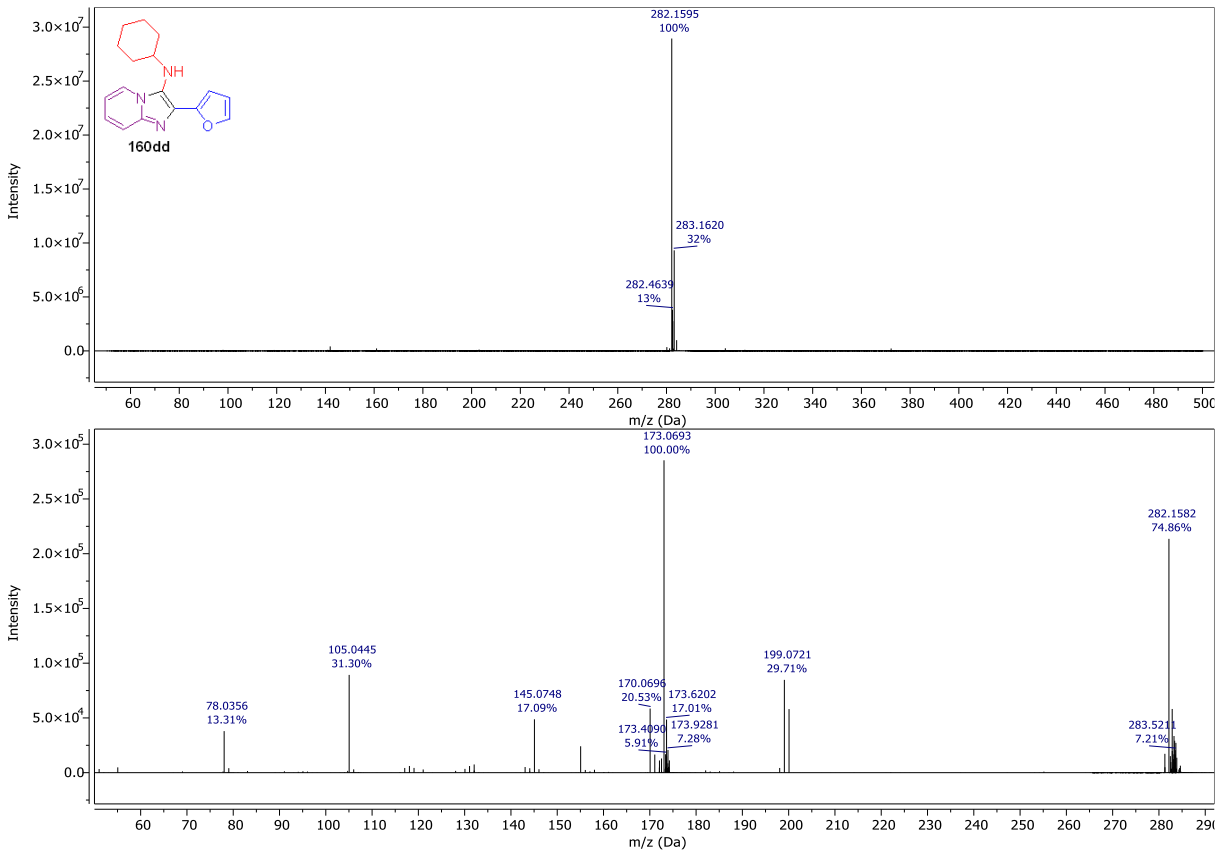
A3 117. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160dd**.



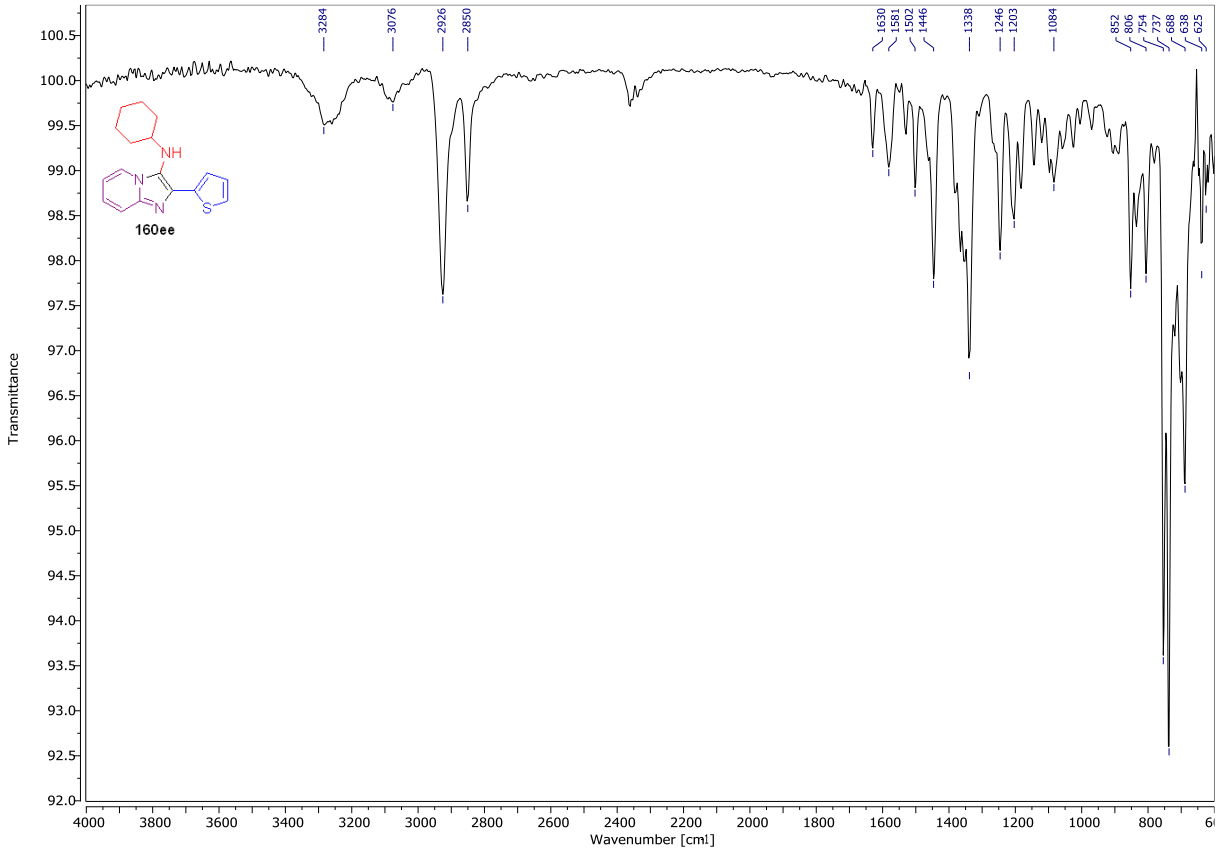
A3 118. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160dd**.



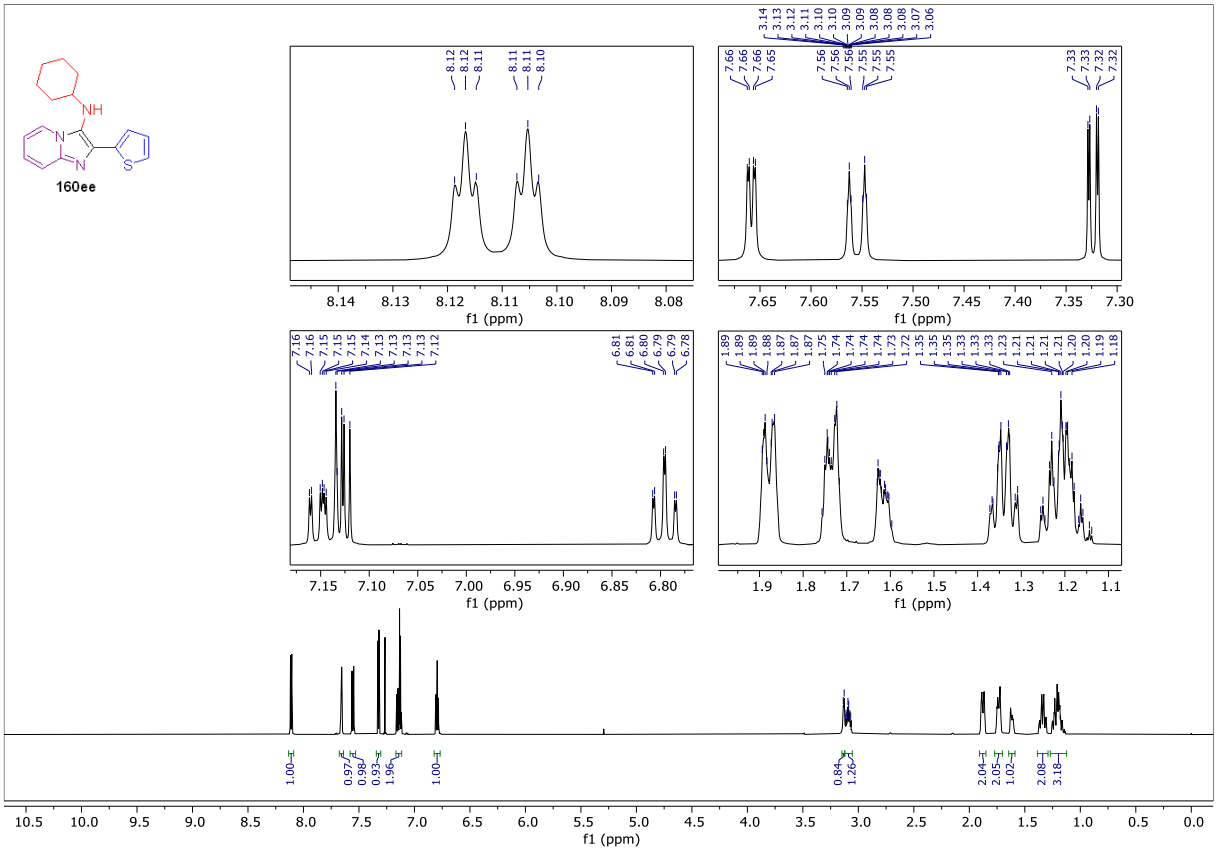
A3 119. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160dd**.



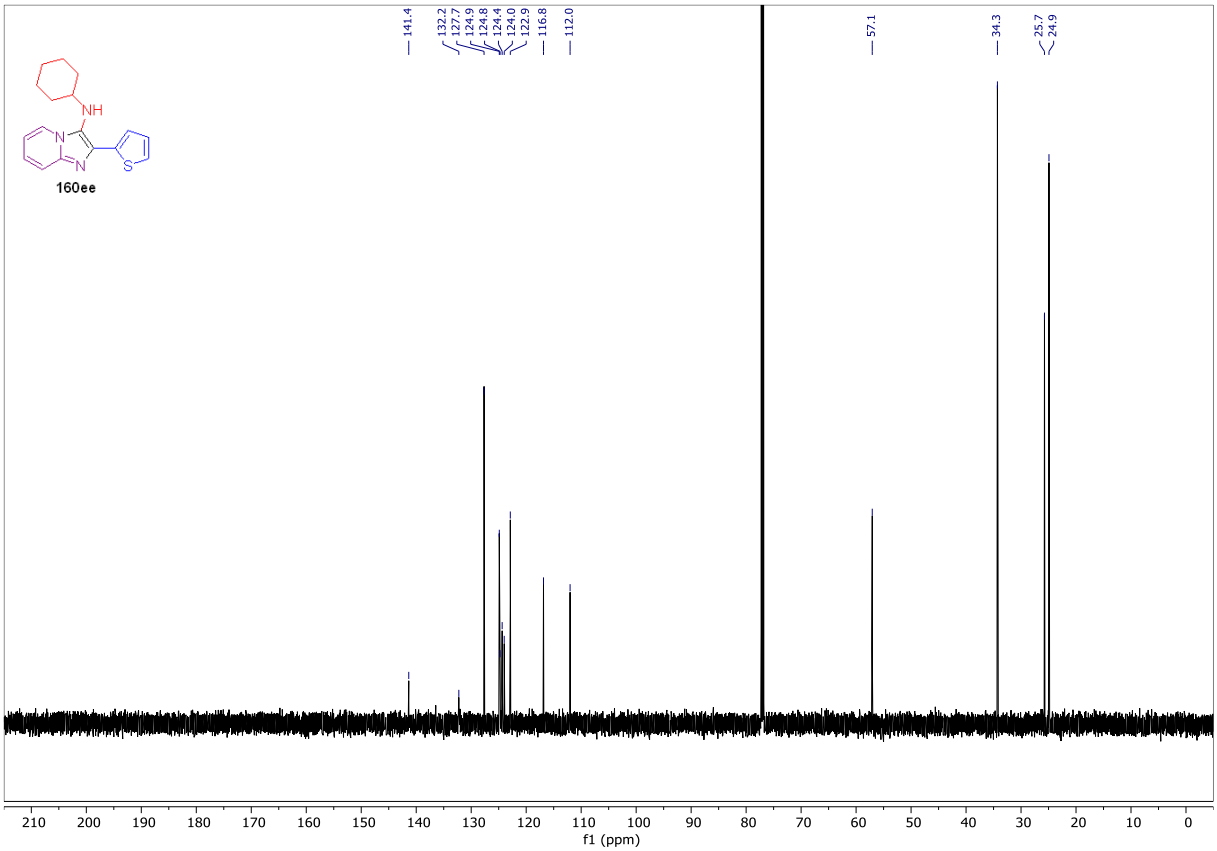
A3 120. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160dd** e MS^2 $[M+H]^+$.



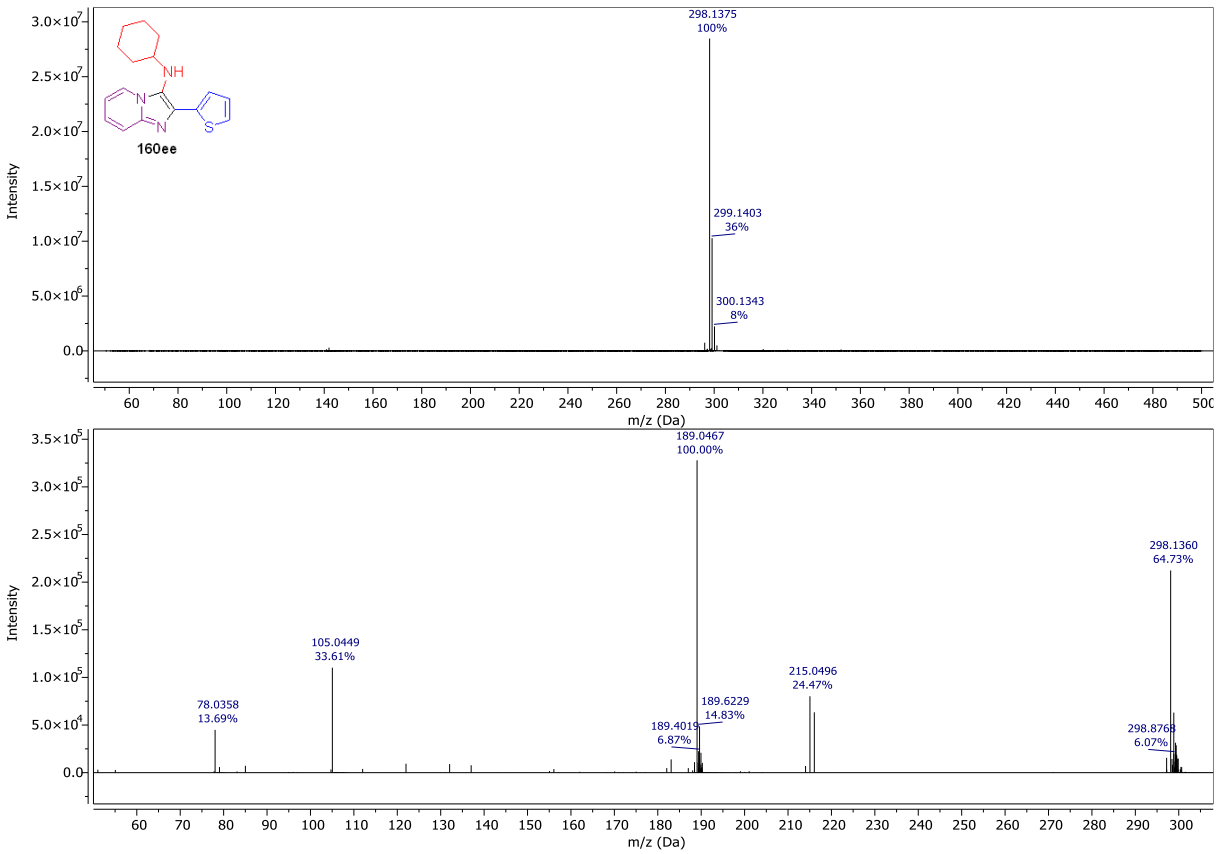
A3 121. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160ee**.



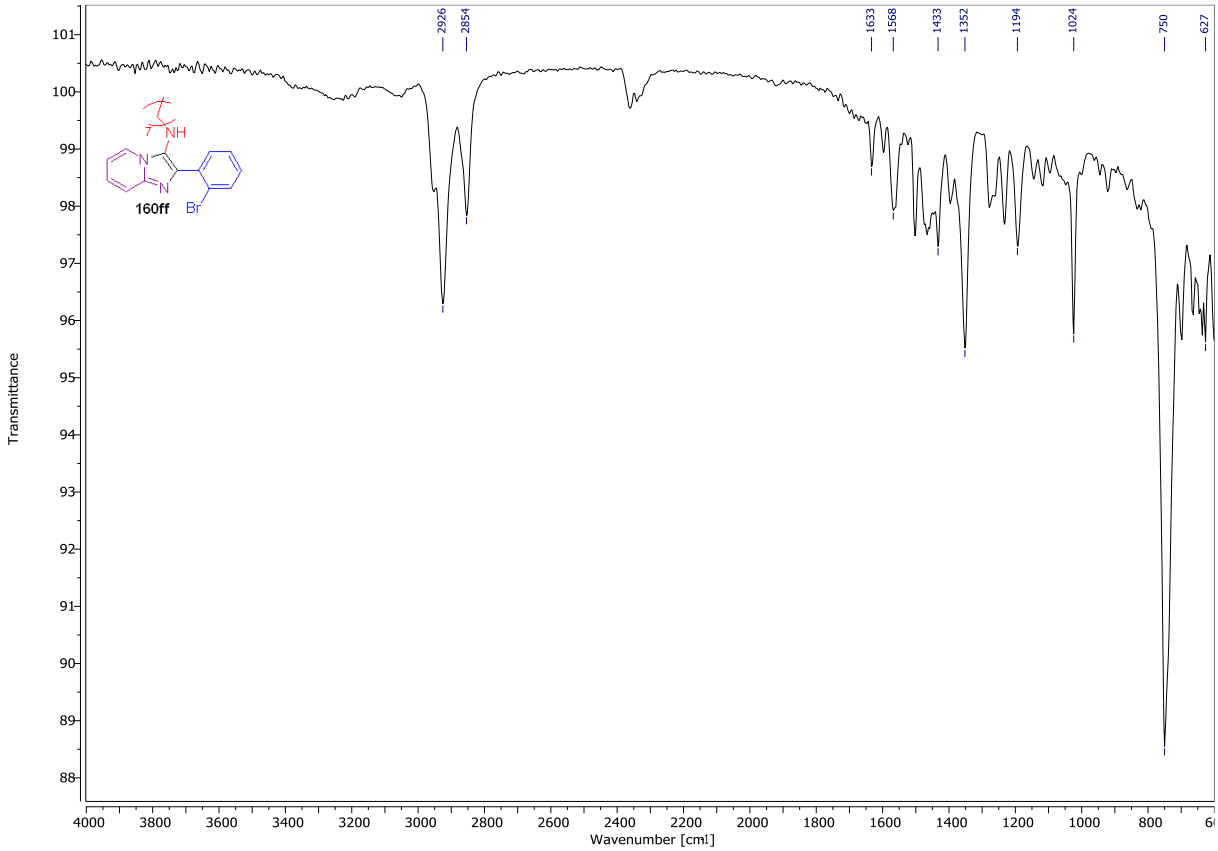
A3 122. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160ee**.



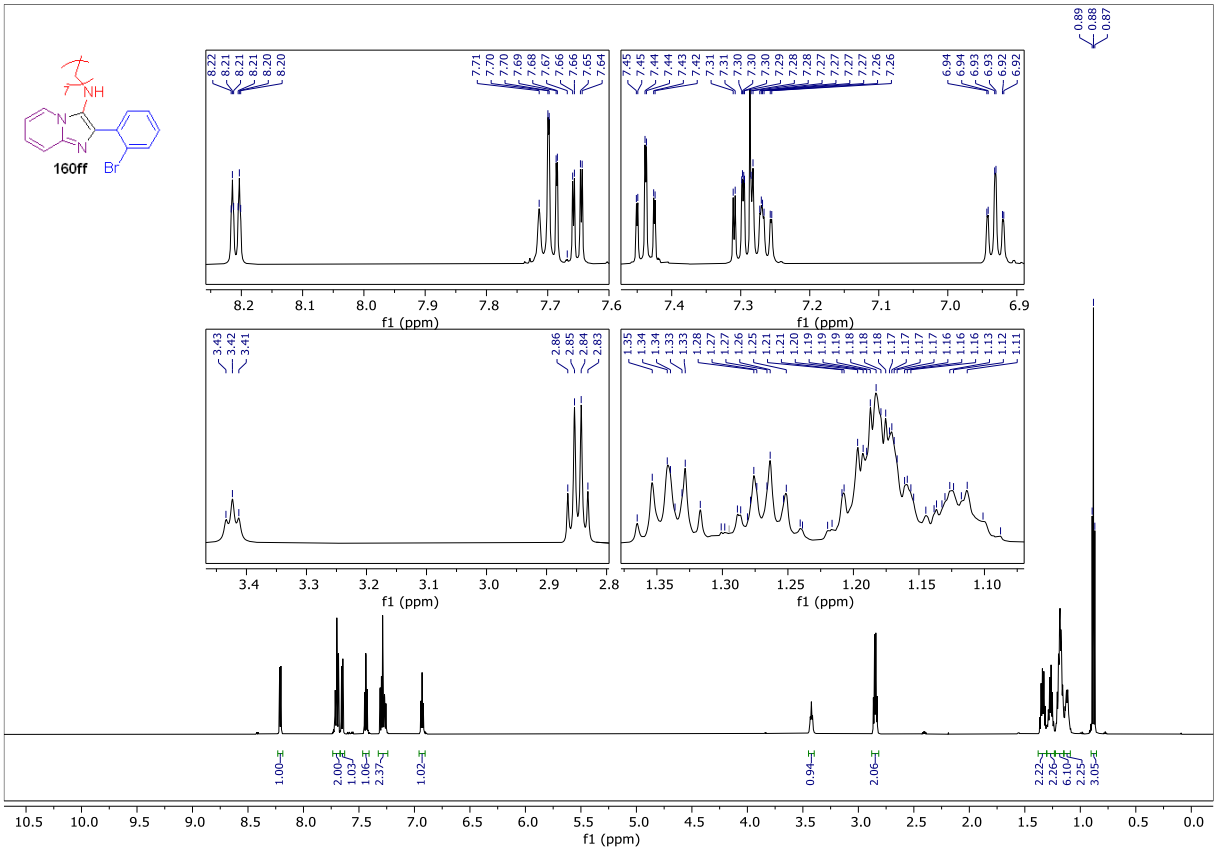
A3 123. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160ee**.



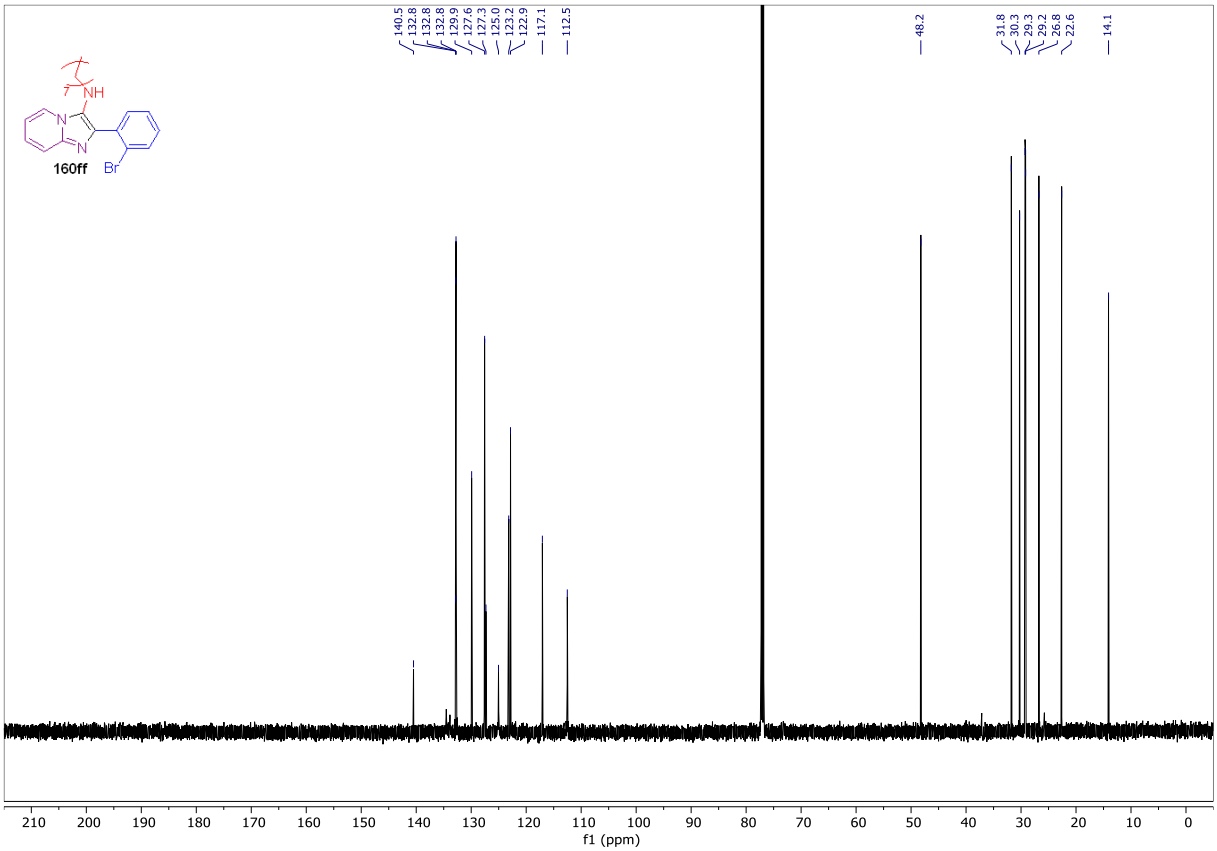
A3 124. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160ee** e MS^2 $[M+H]^+$.



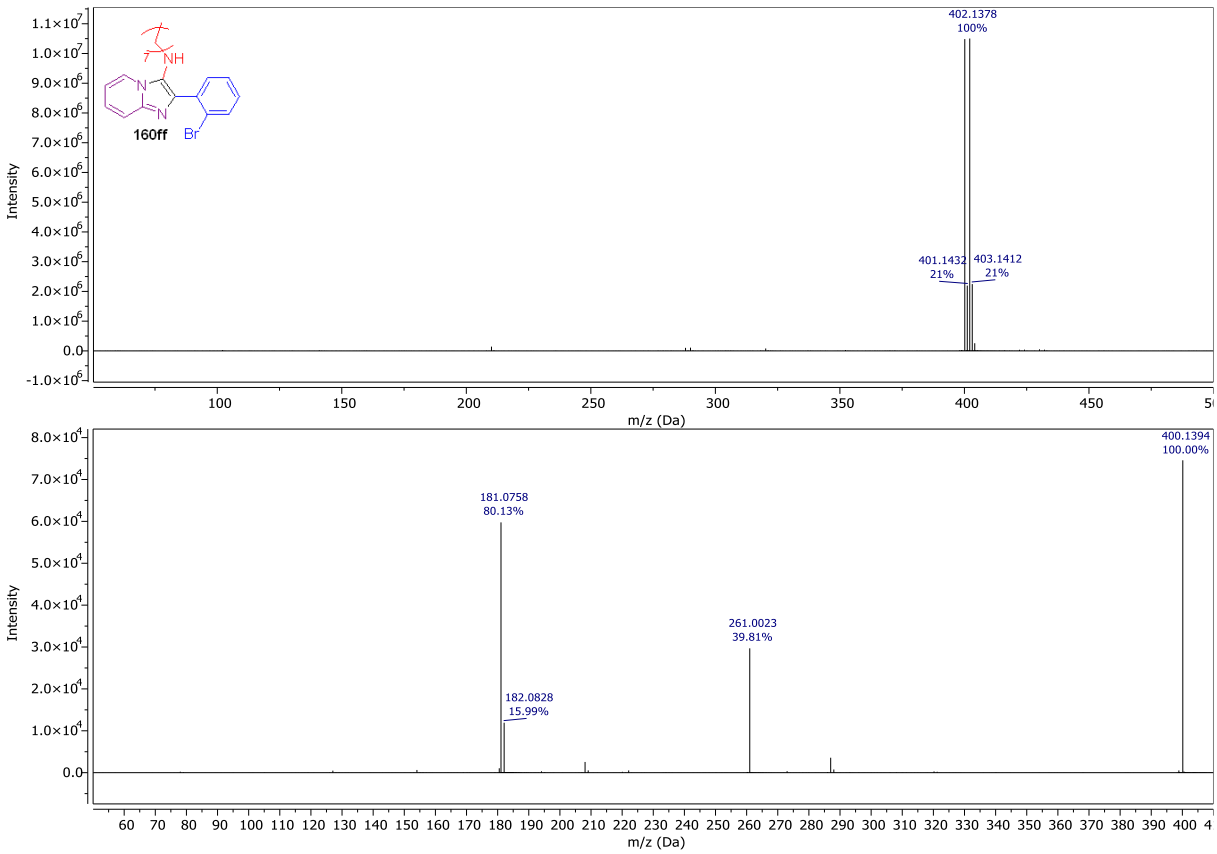
A3 125. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160ff**.



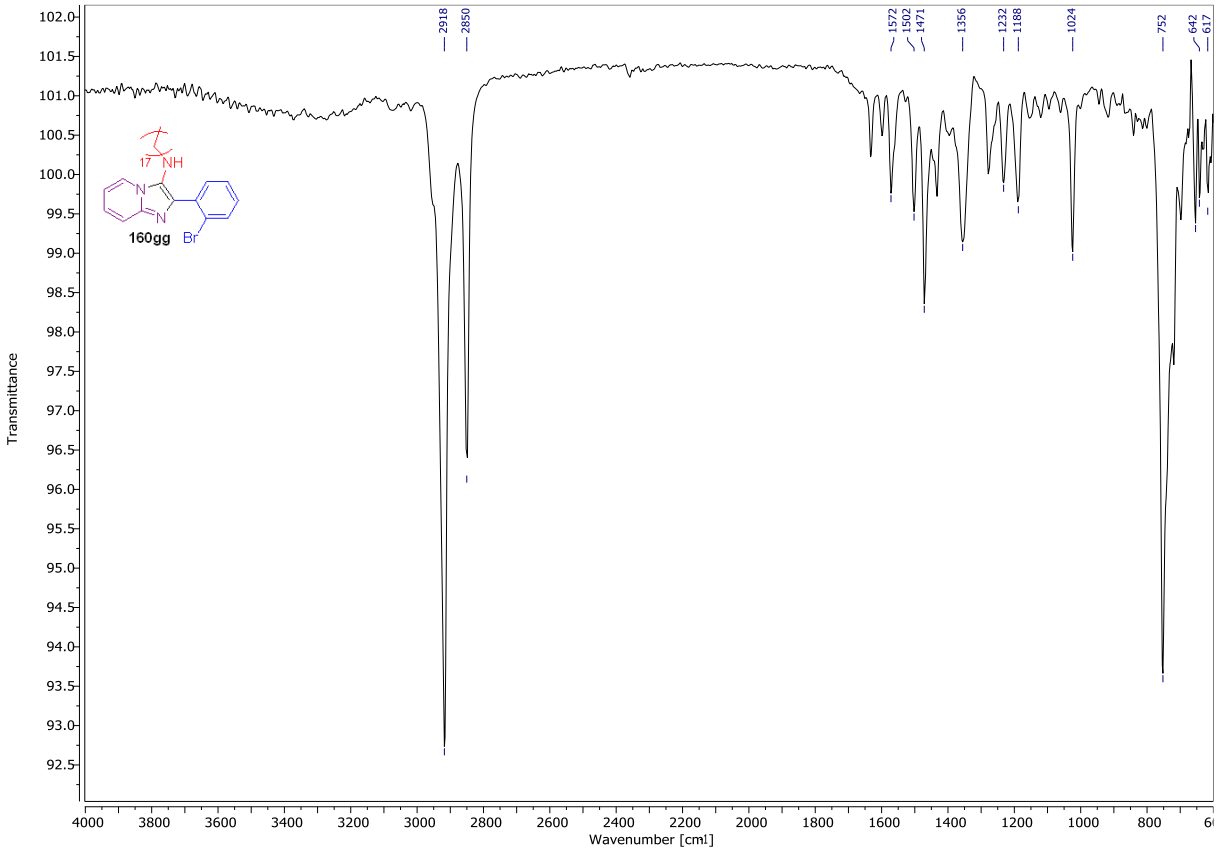
A3 126. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160ff**.



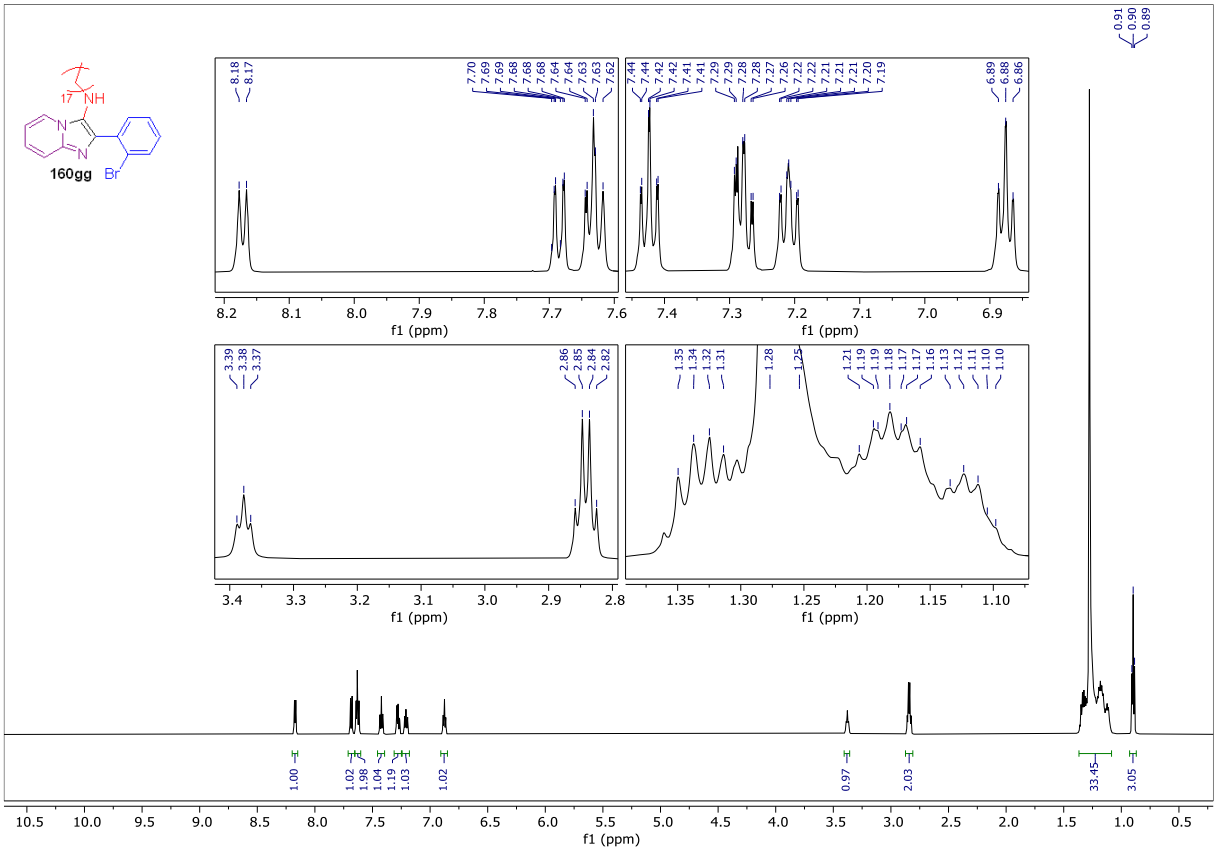
A3 127. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160ff**.



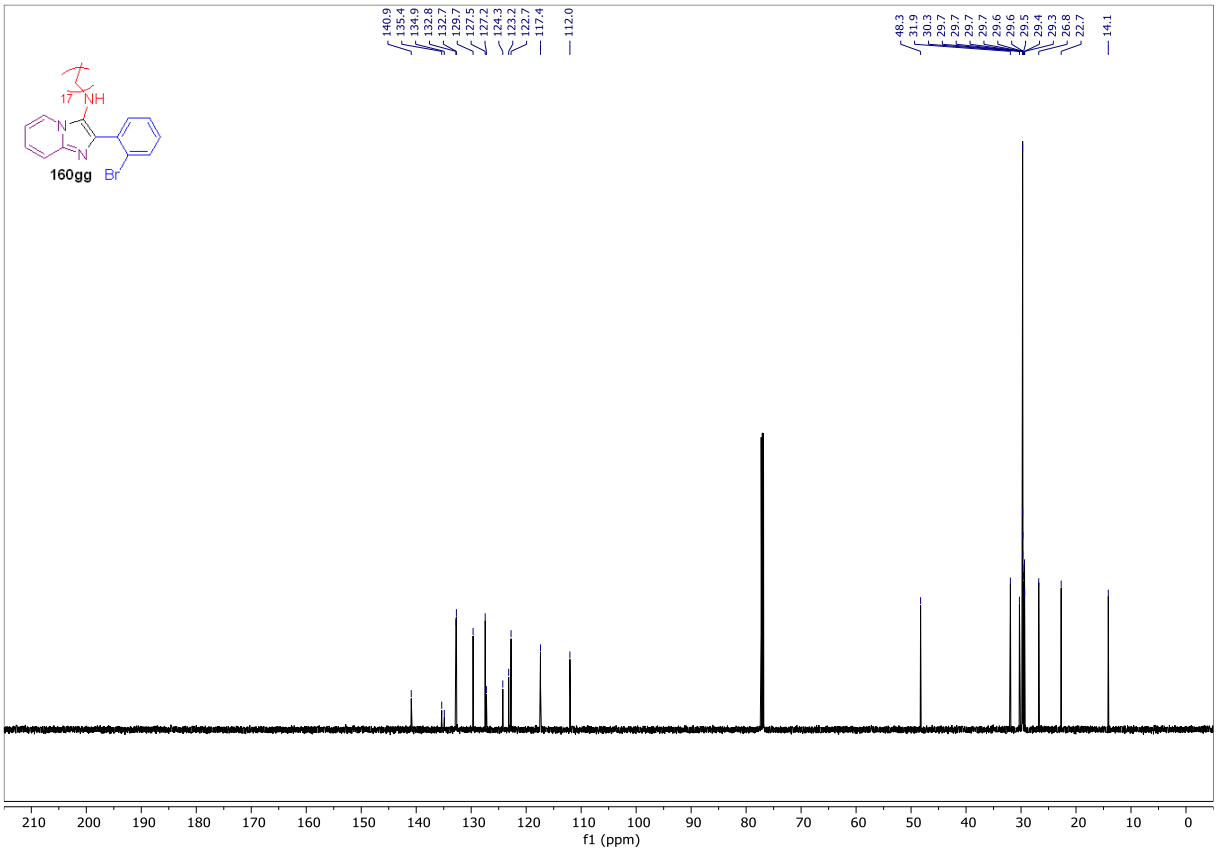
A3 128. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160ff** e MS^2 $[M+H]^+$.



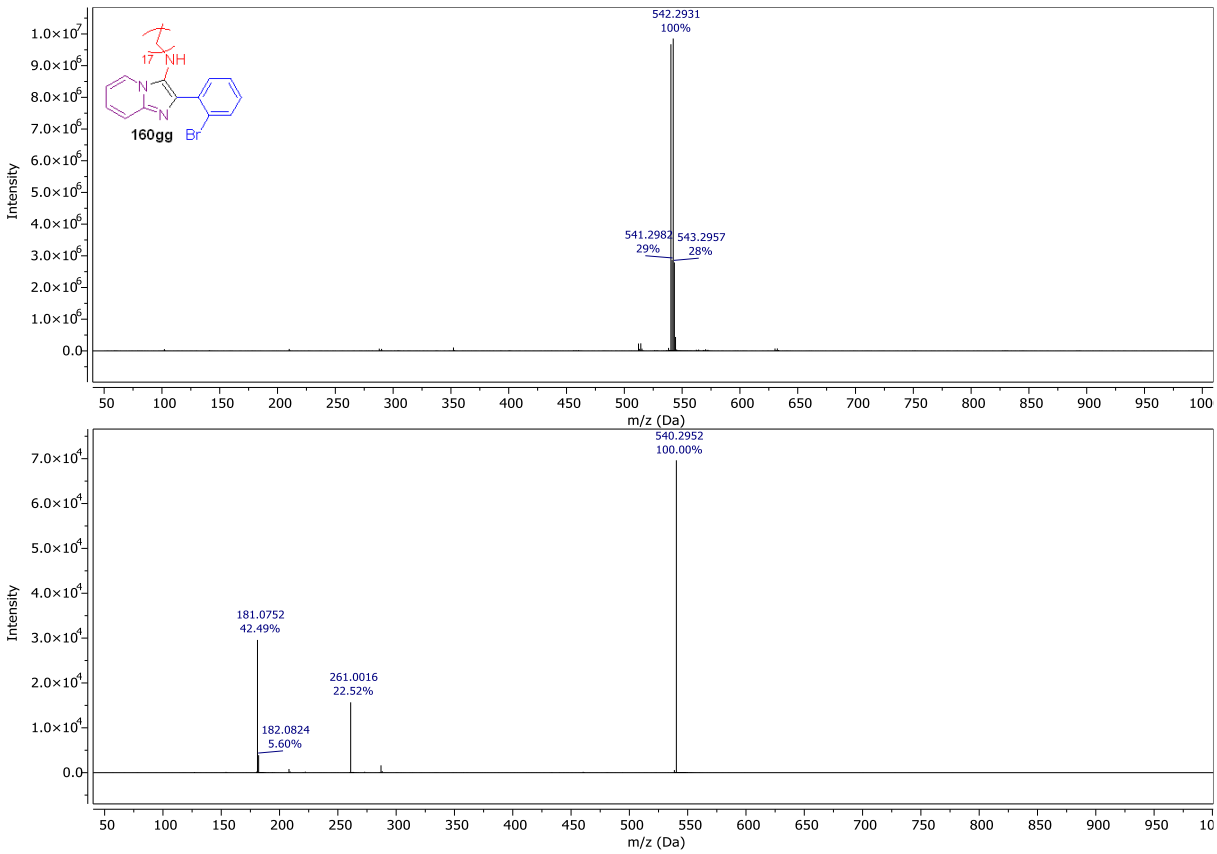
A3 129. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160gg**.



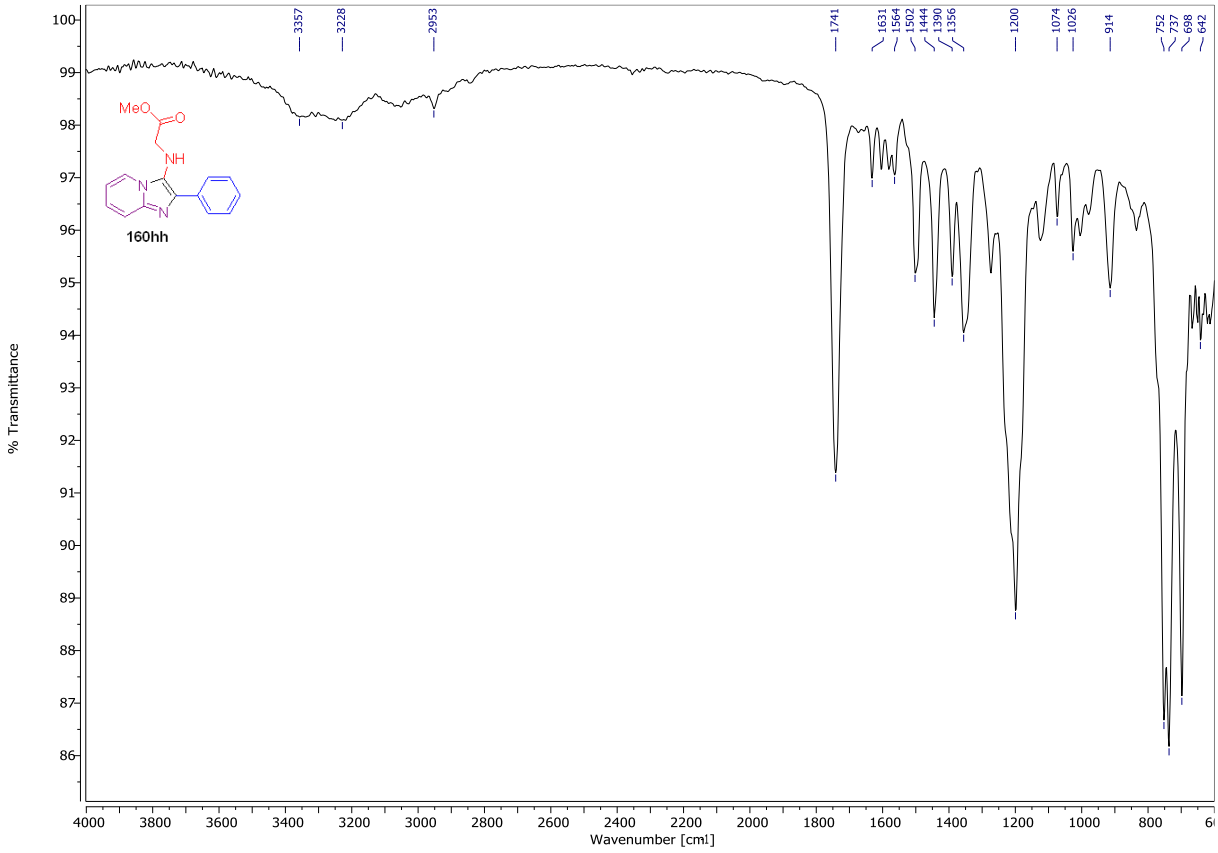
A3 130. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160gg**.



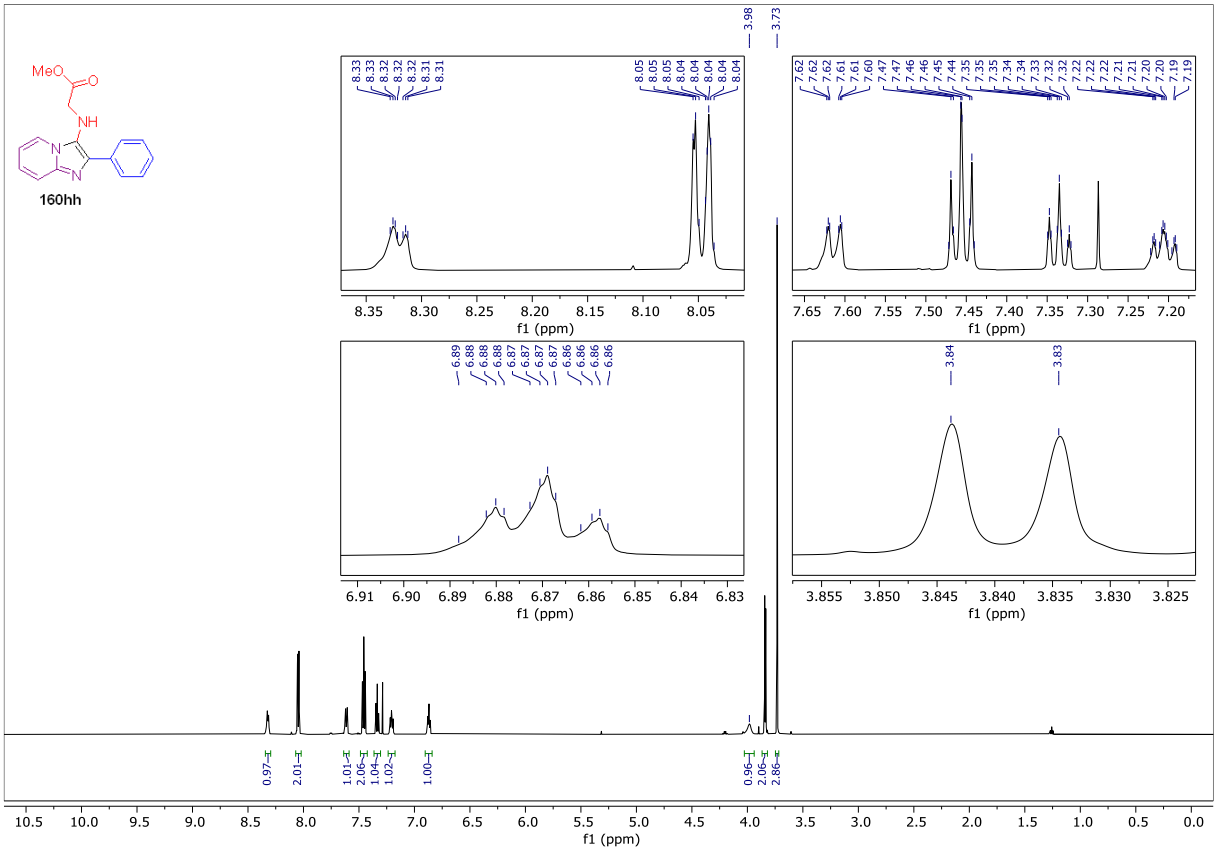
A3 131. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160gg**.



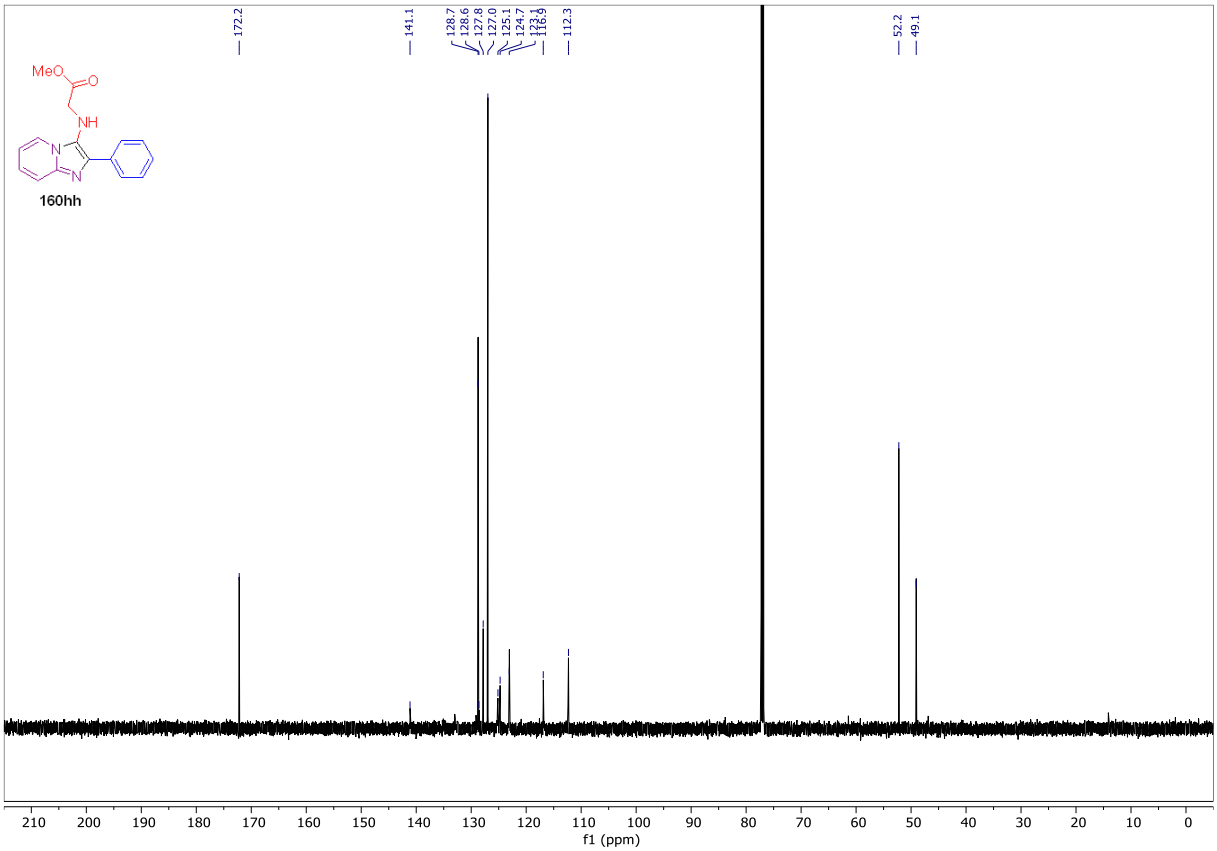
A3 132. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160gg** e MS^2 $[M+H]^+$.



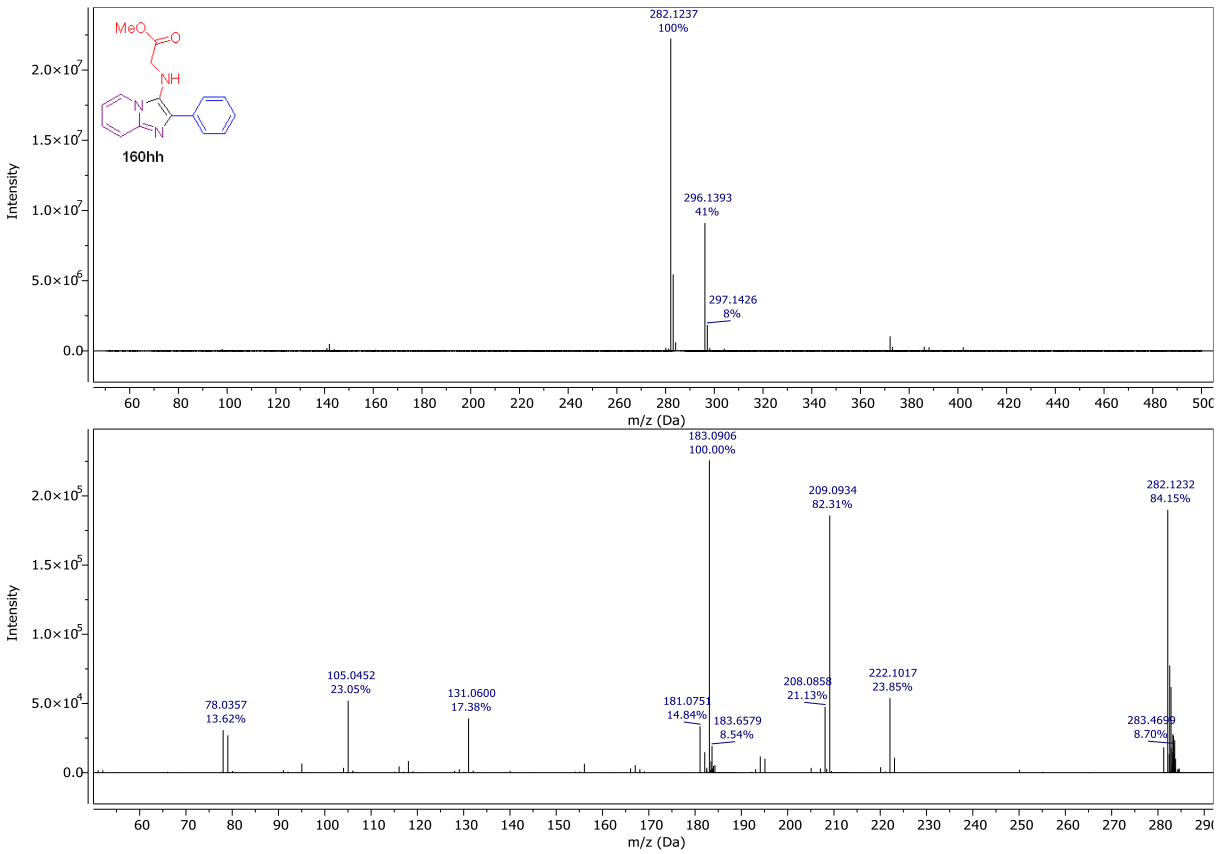
A3 133. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160hh**.



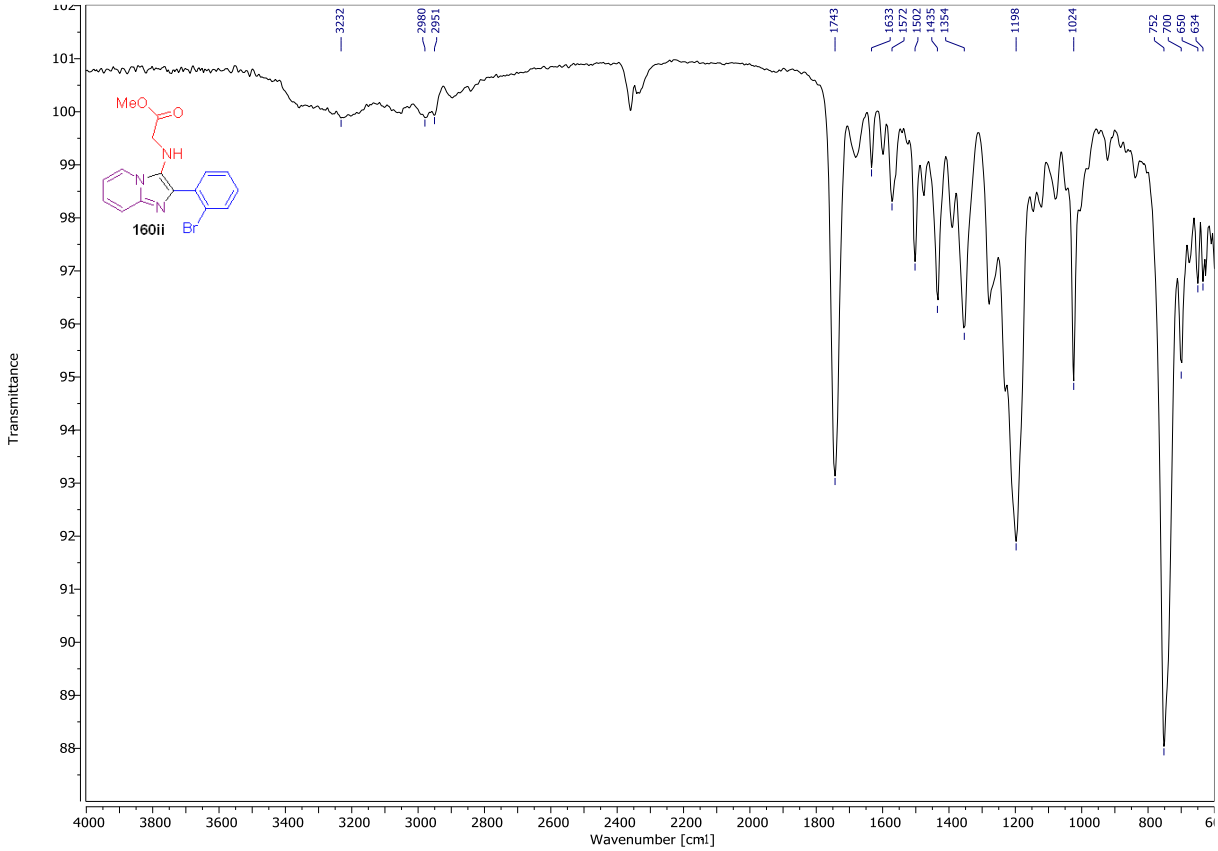
A3 134. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160hh**.



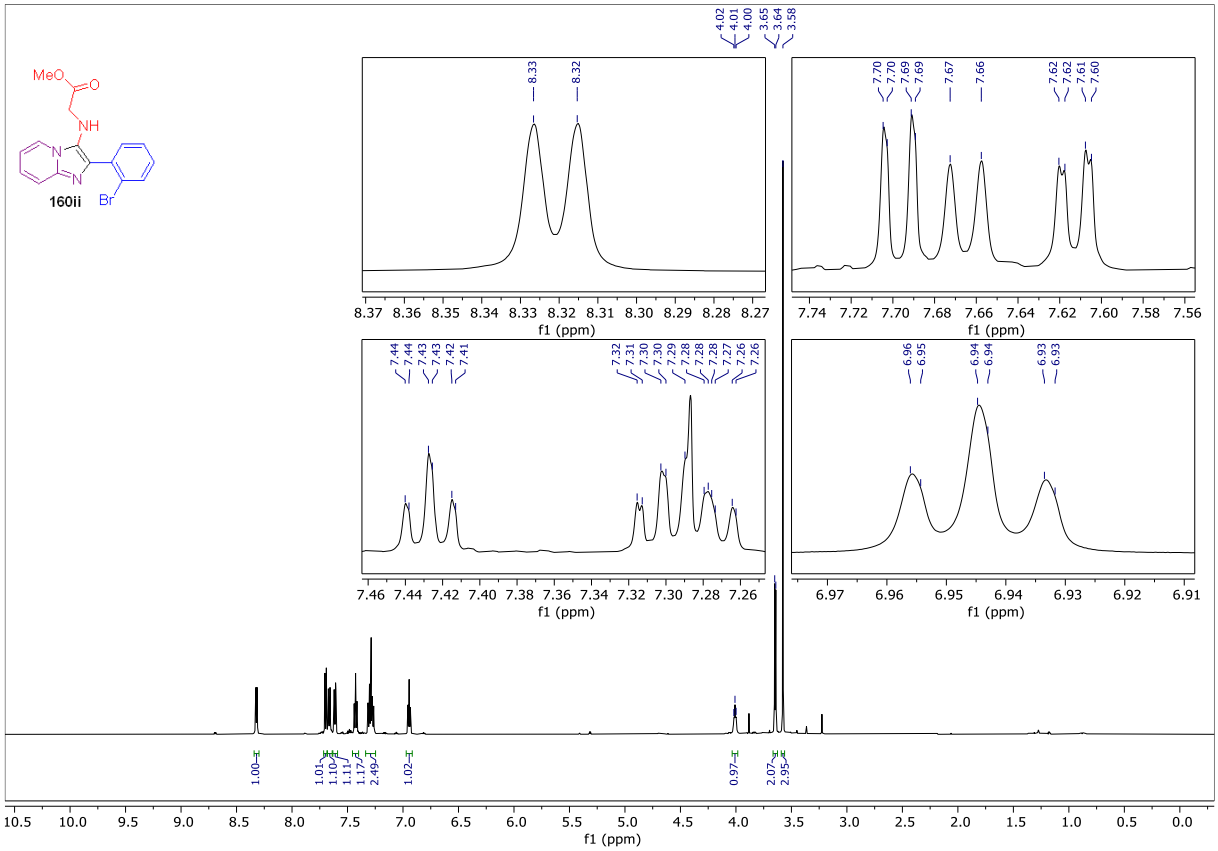
A3 135. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160hh**.



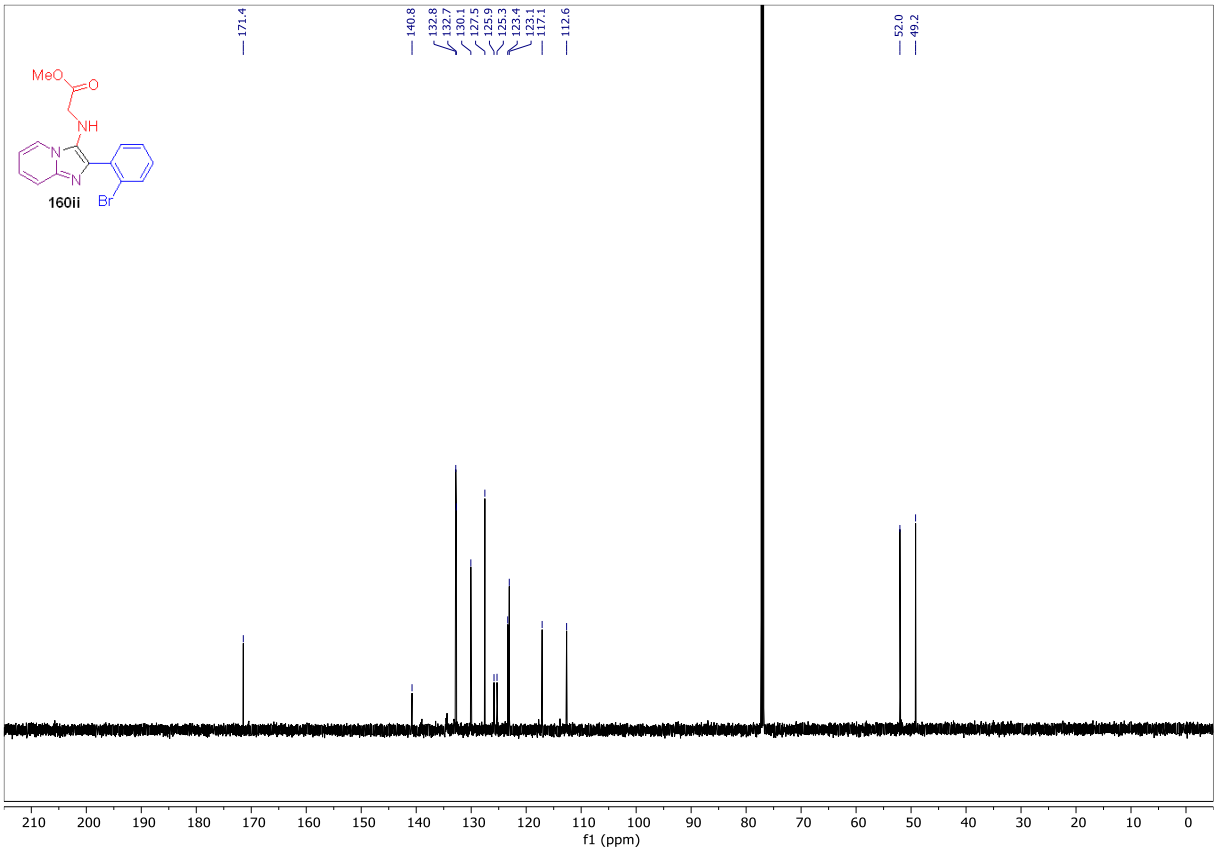
A3 136. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160hh** e MS^2 $[M+H]^+$.



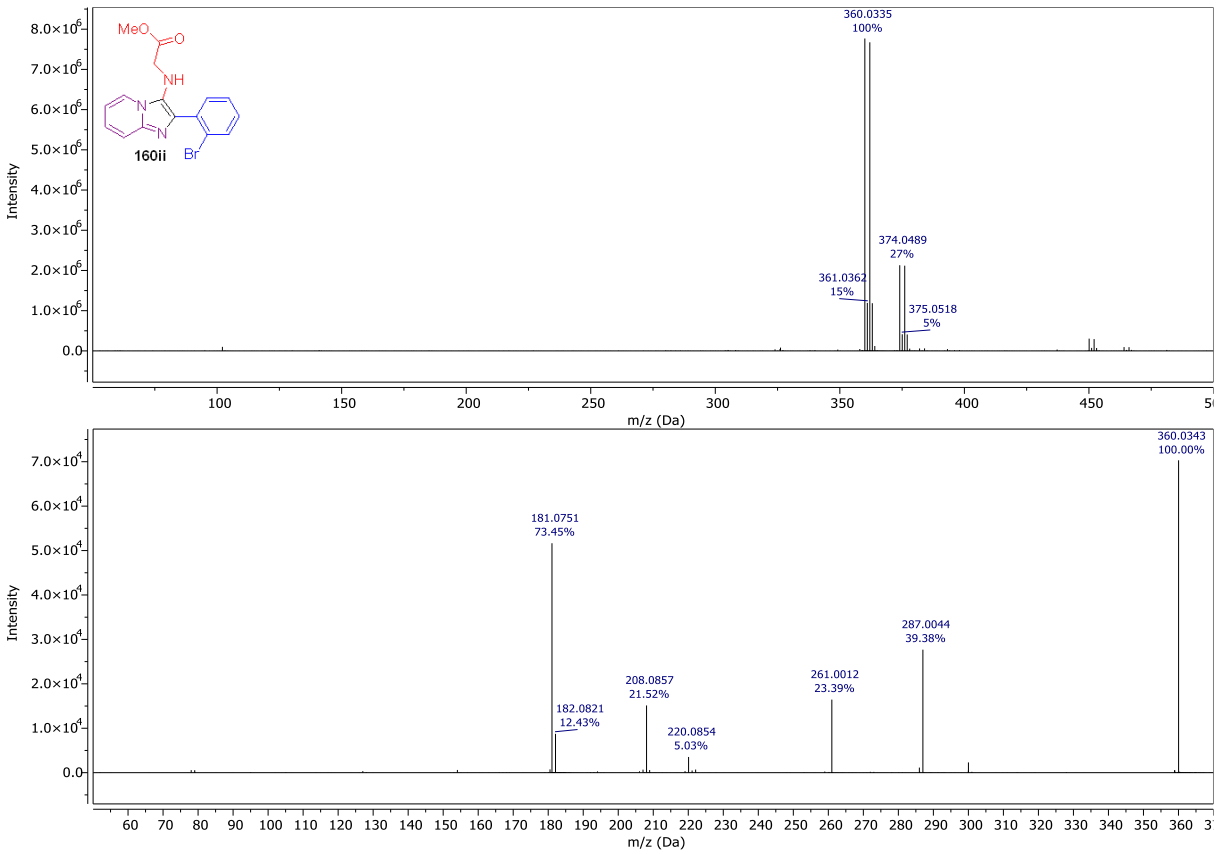
A3 137. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160ii**.



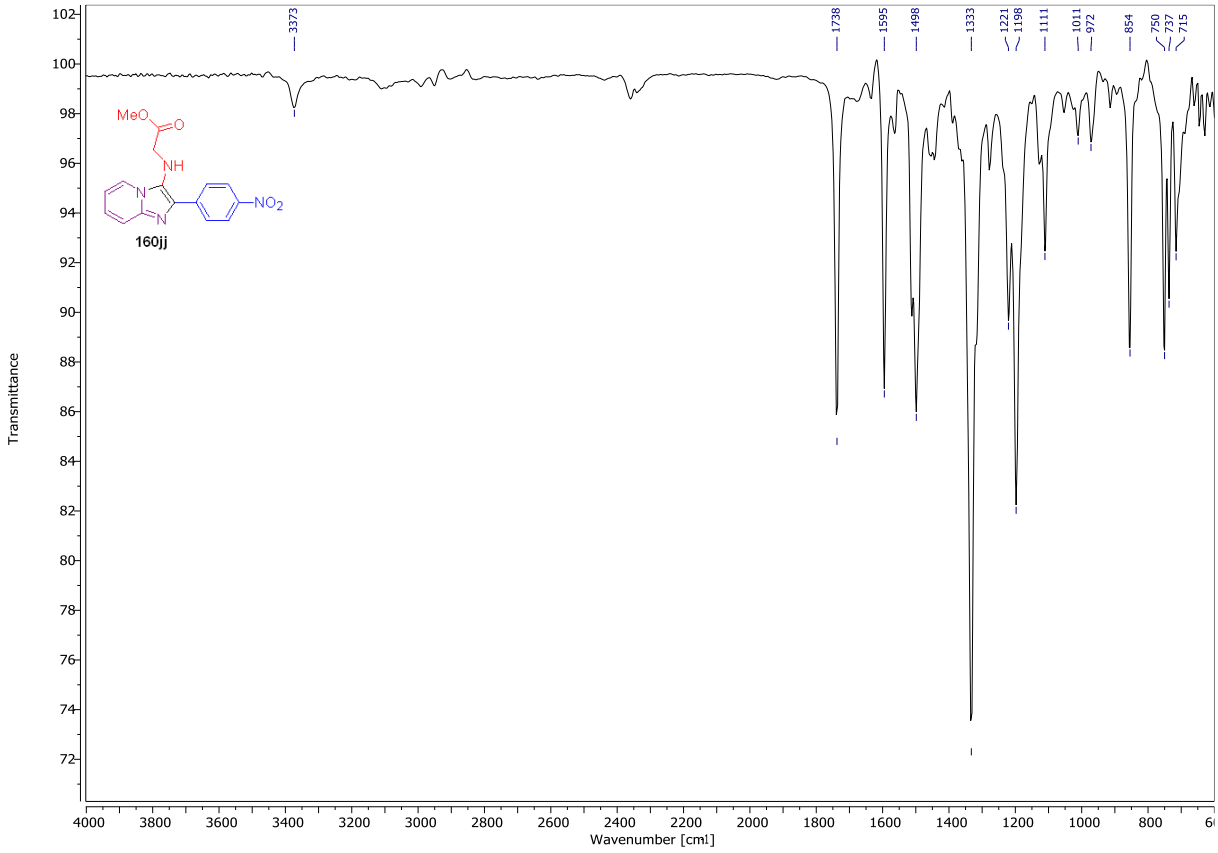
A3 138. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160ii**.



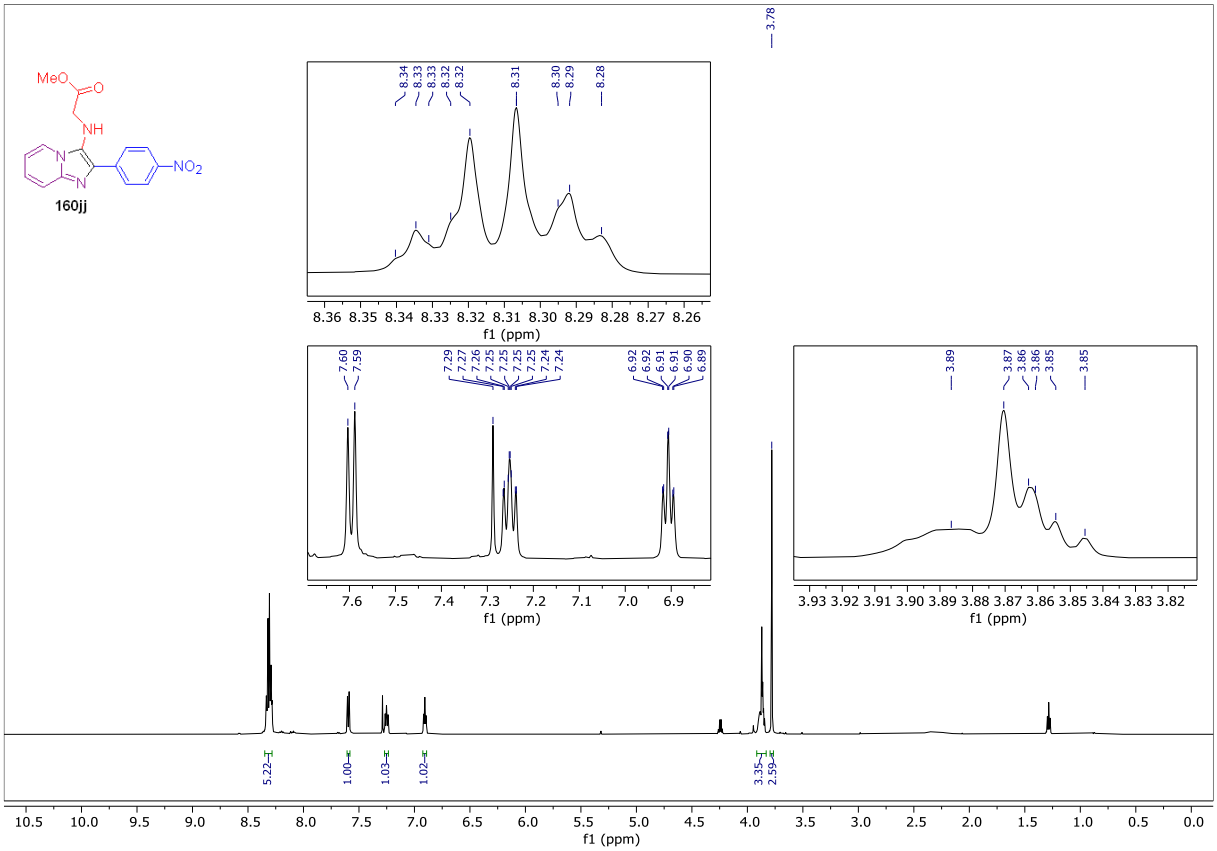
A3 139. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160ii**.



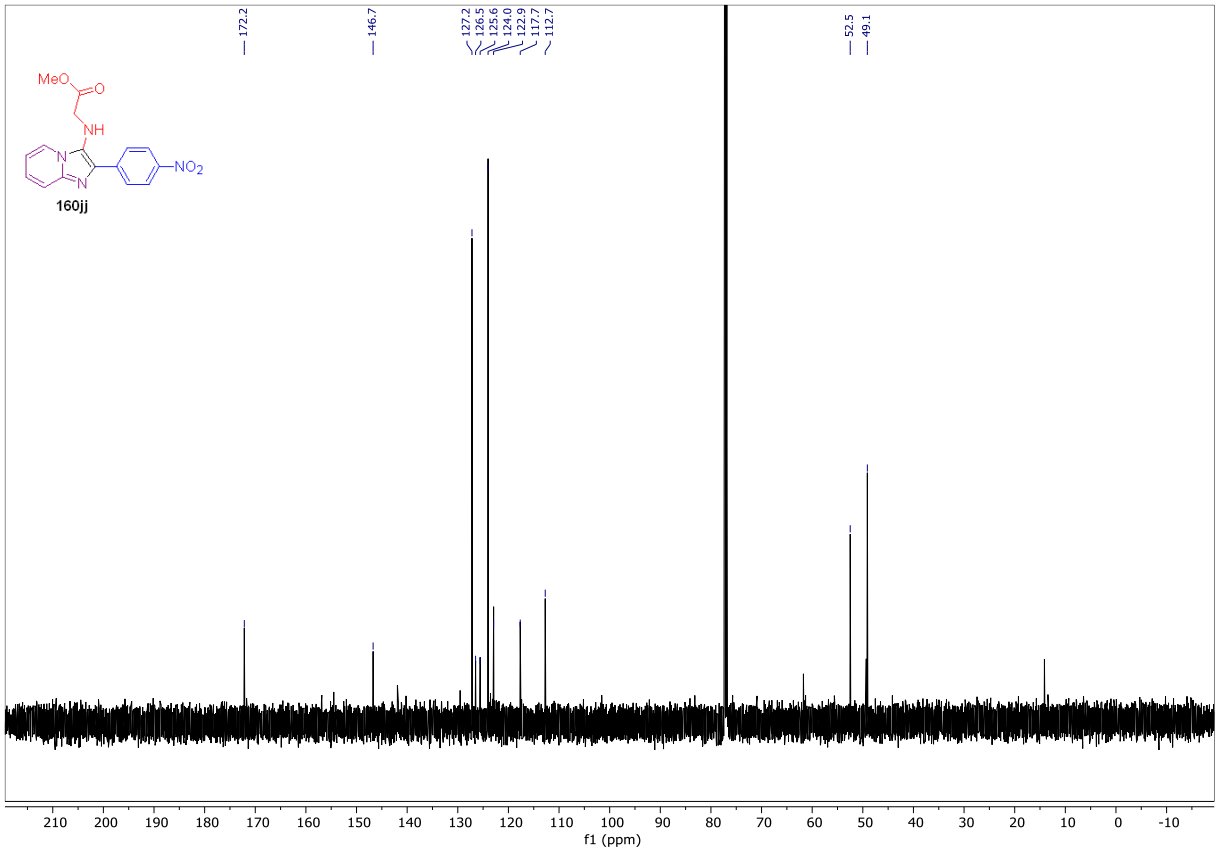
A3 140. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160ii** e MS^2 $[M+H]^+$.



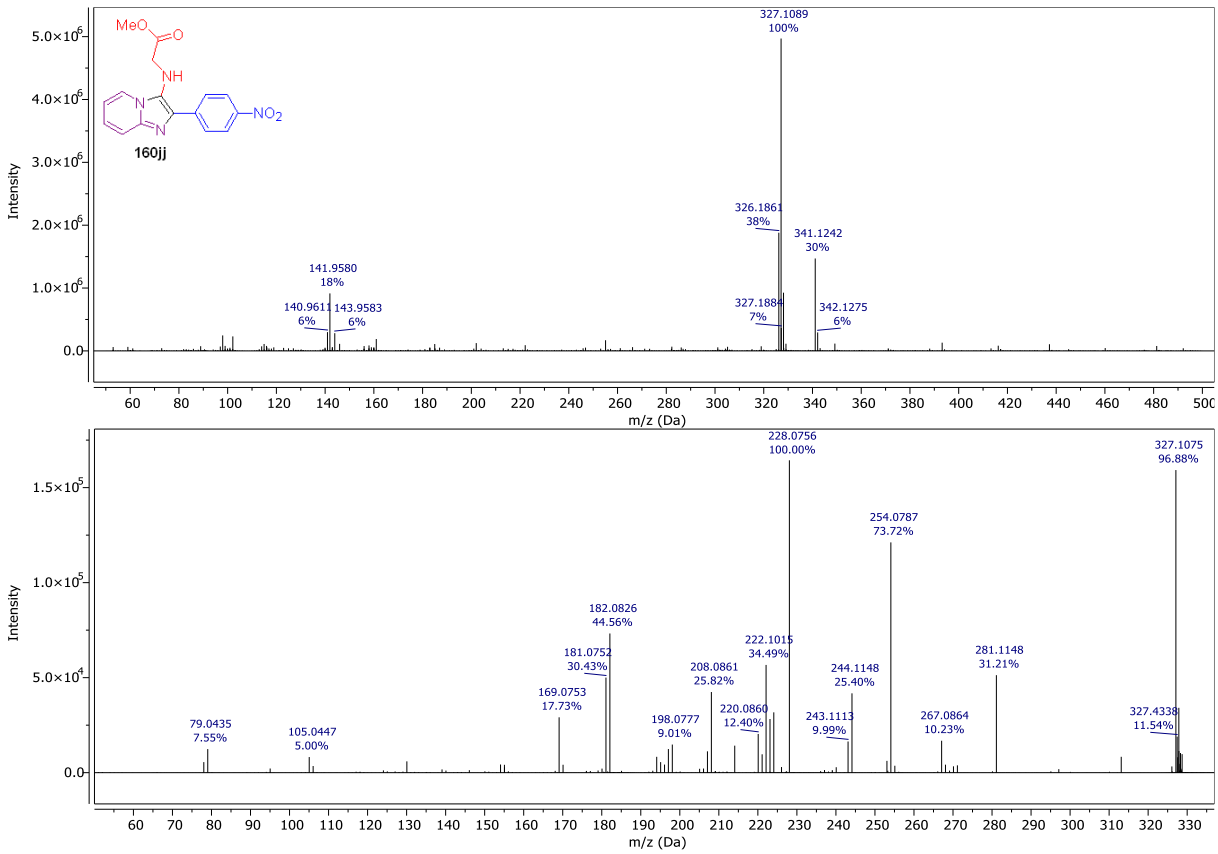
A3 141. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160jj**.



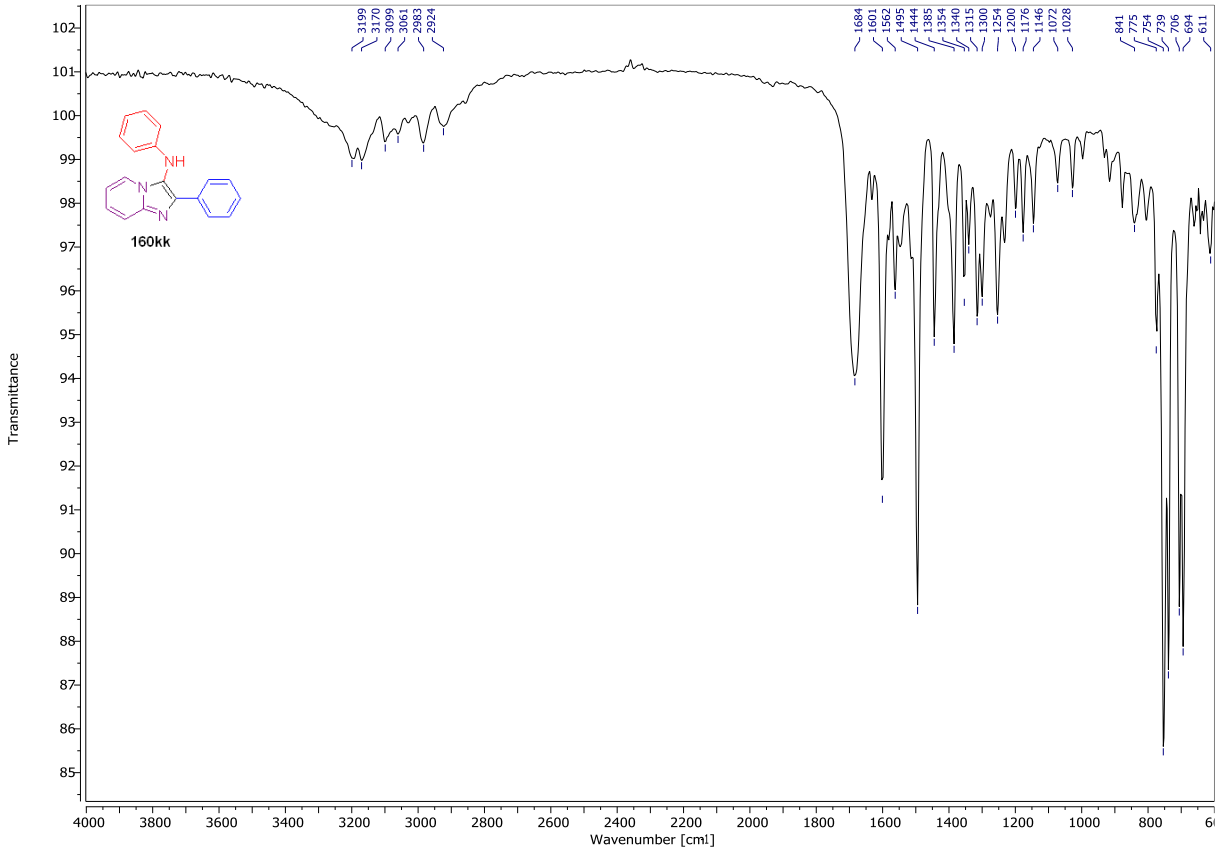
A3 142. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160jj**.



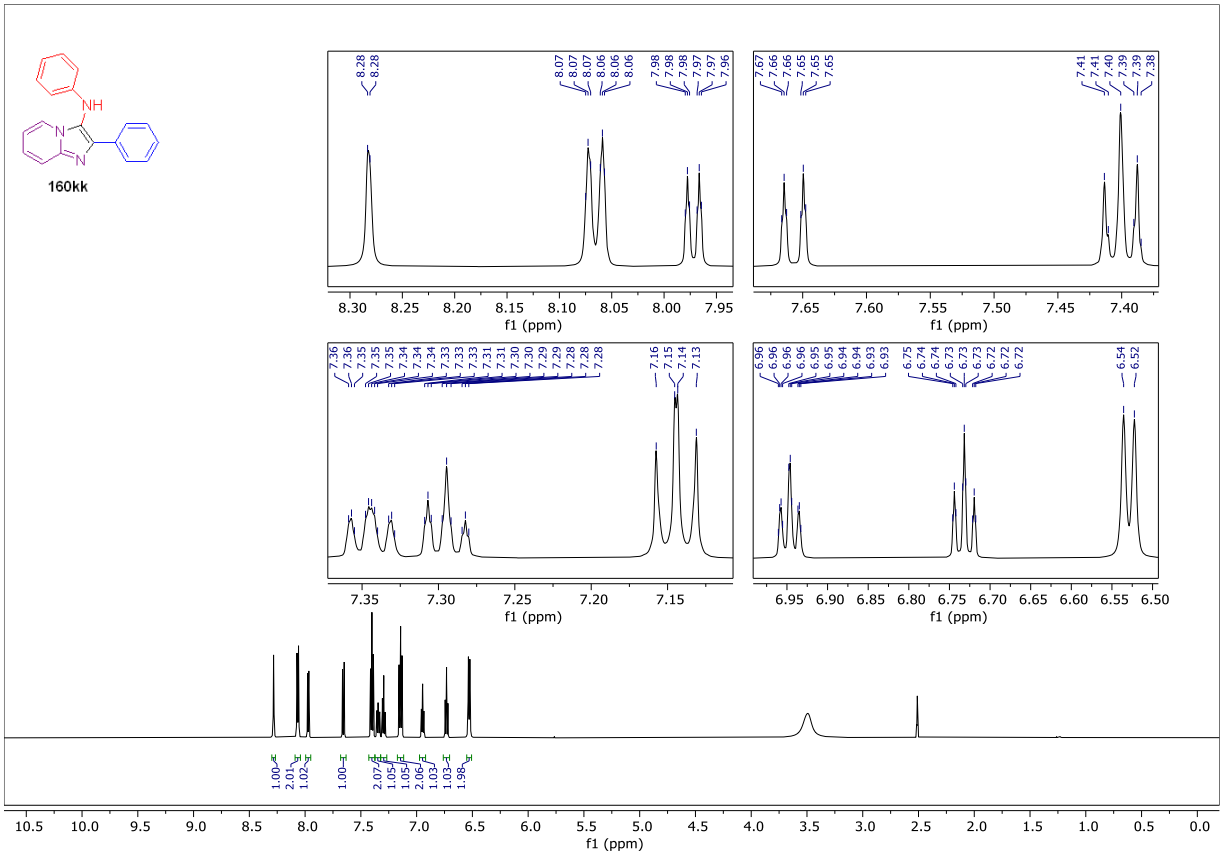
A3 143. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160jj**.



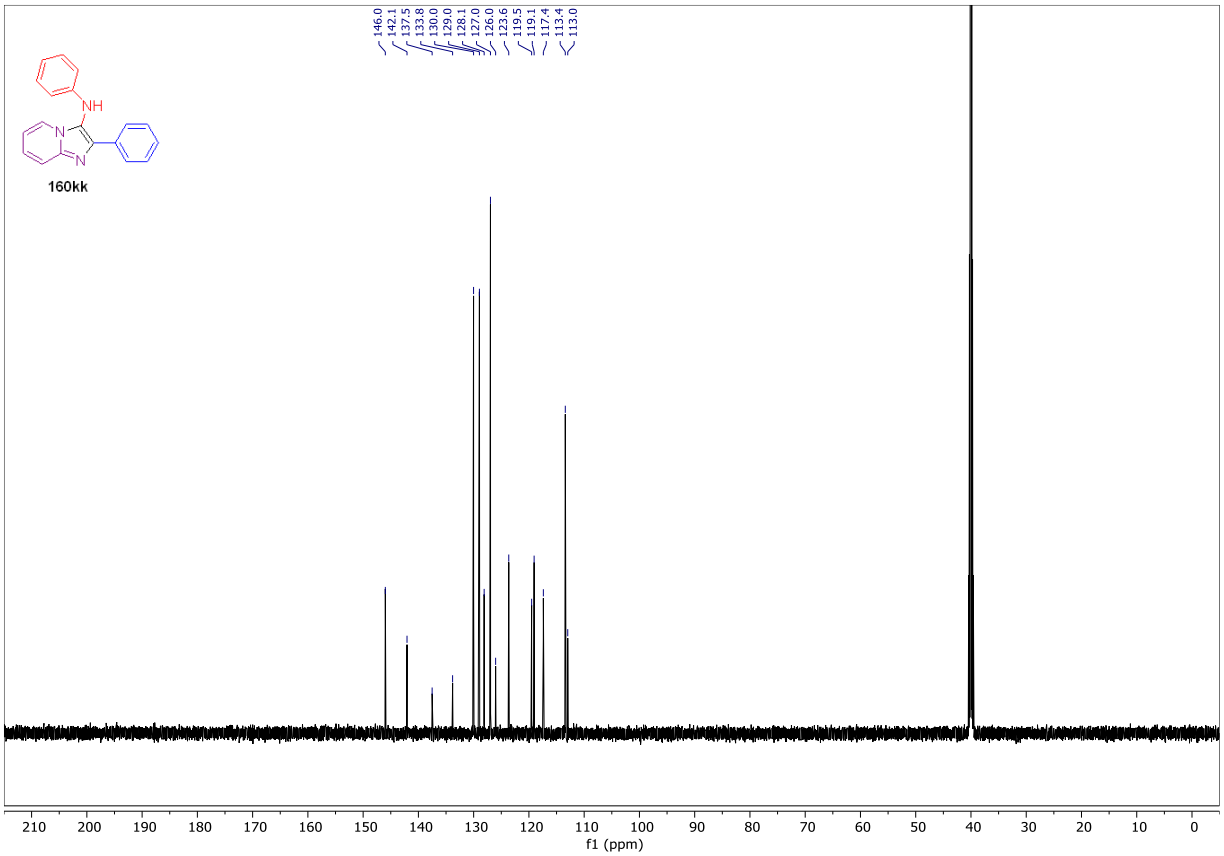
A3 144. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160jj** e MS^2 $[M+H]^+$.



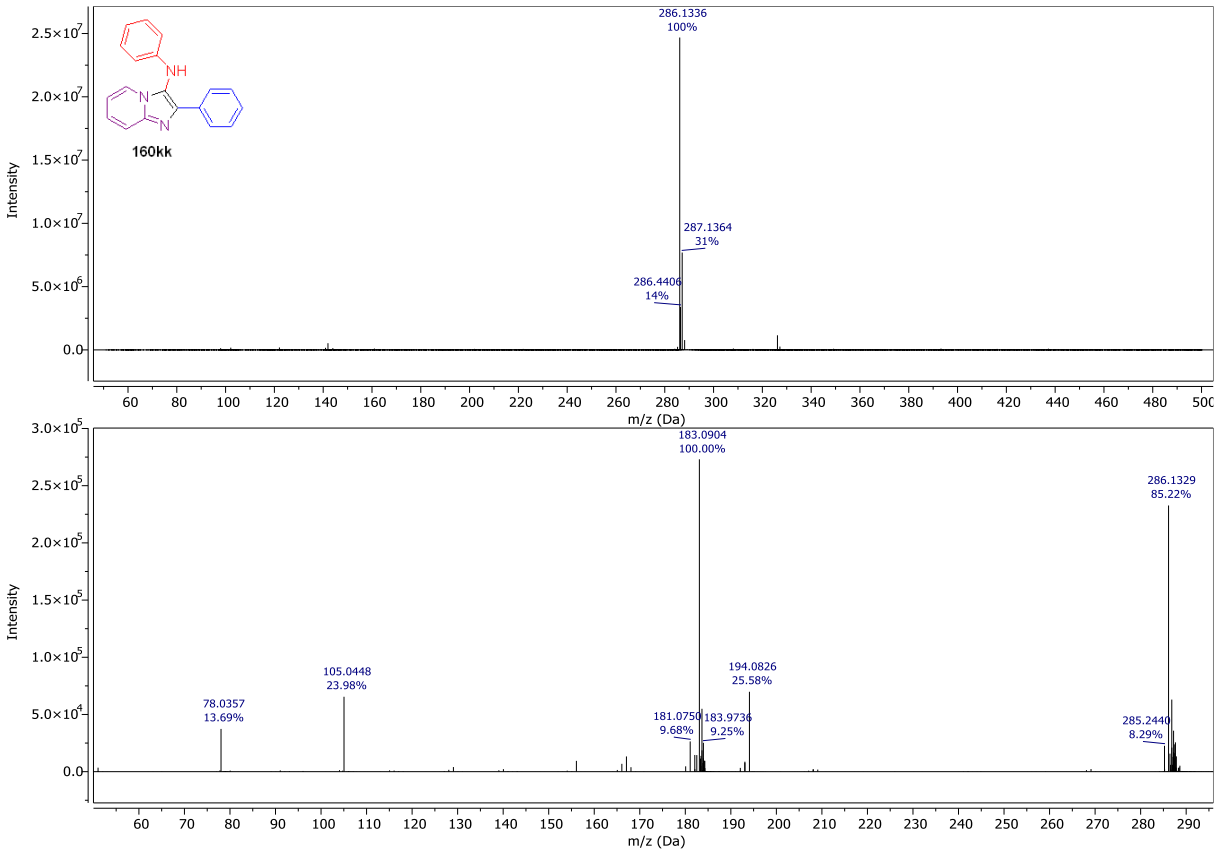
A3 145. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160kk**.



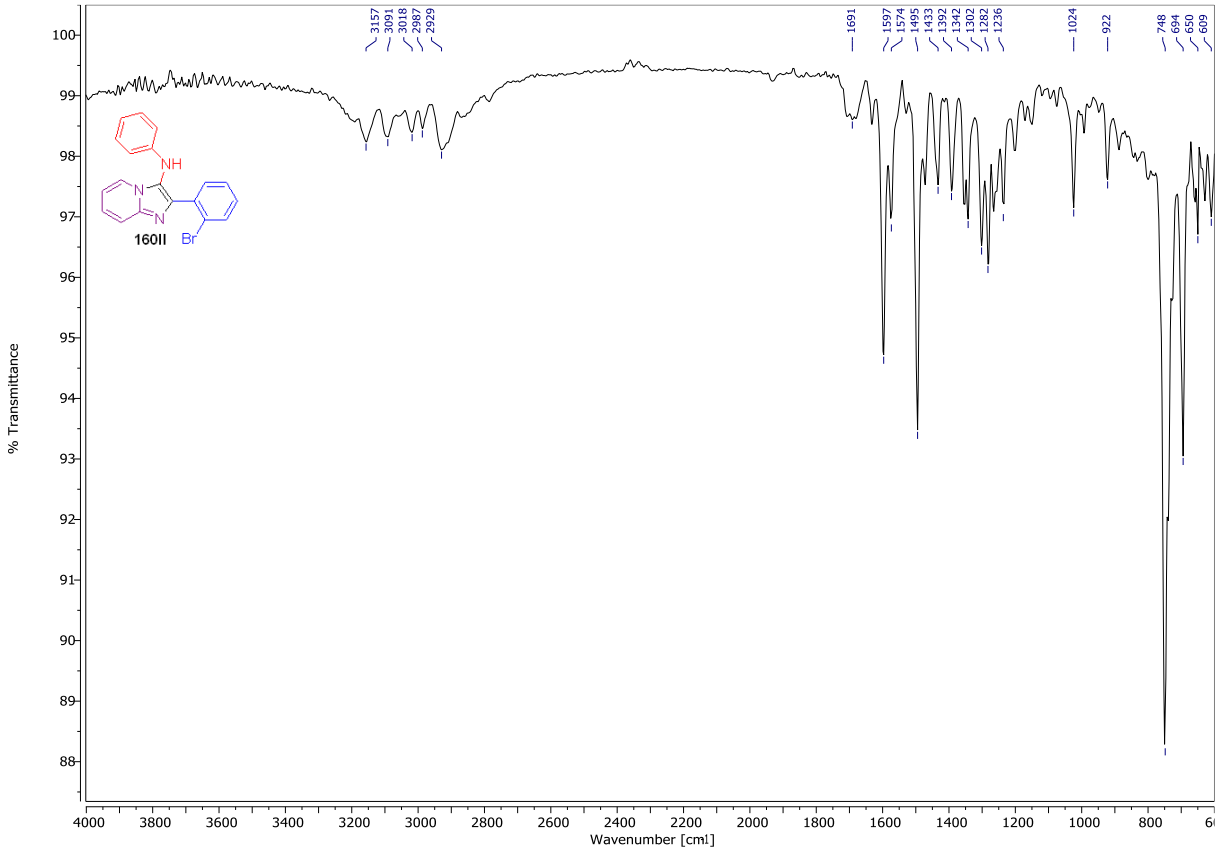
A3 146. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160kk**.



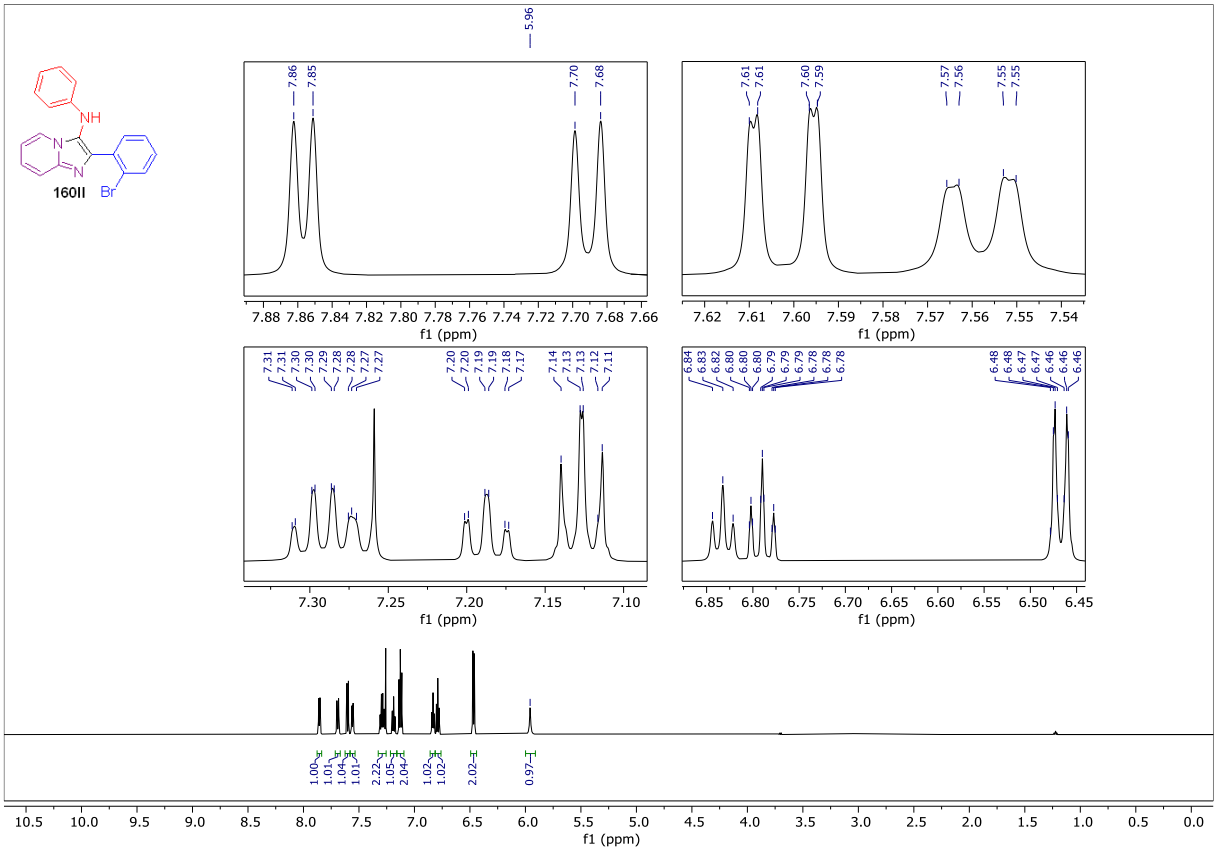
A3 147. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160kk**.



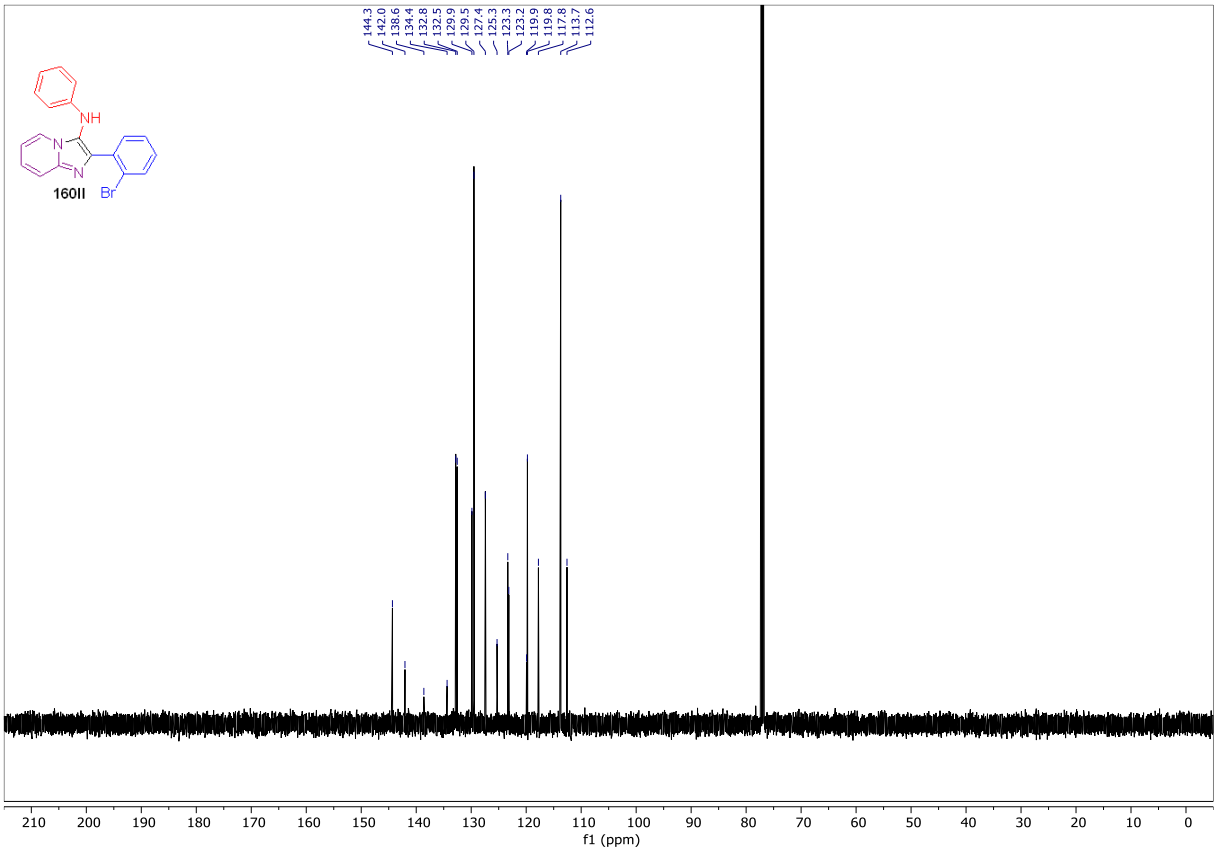
A3 148. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160kk** e MS^2 $[M+H]^+$.



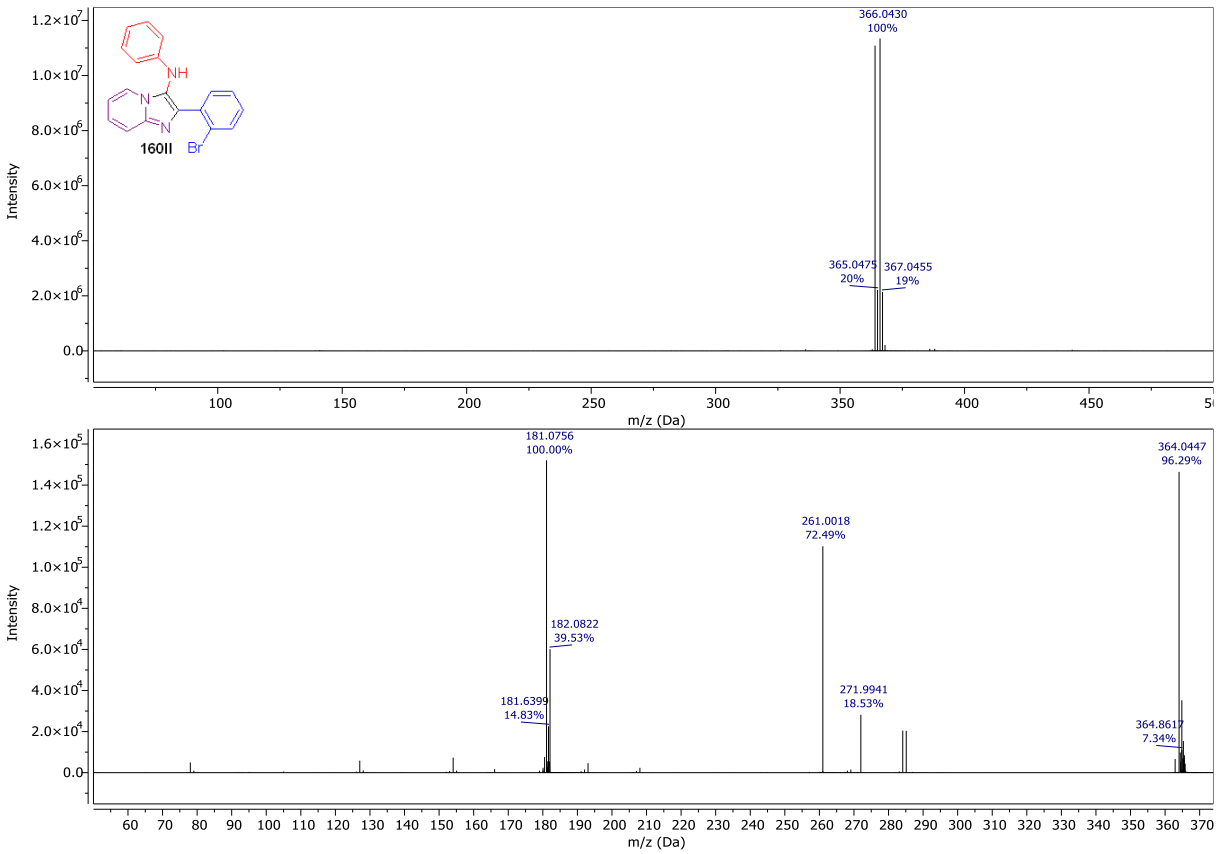
A3 149. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160II**.



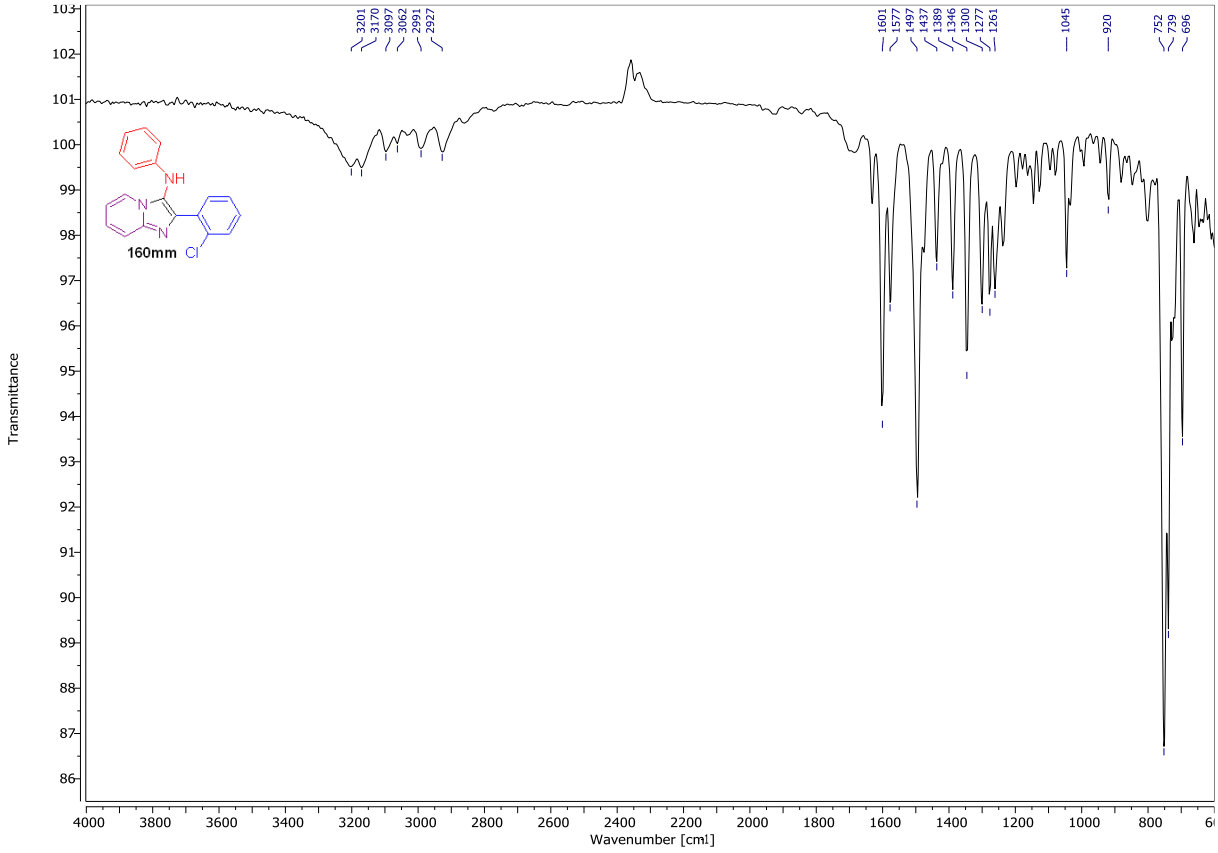
A3 150. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160II**.



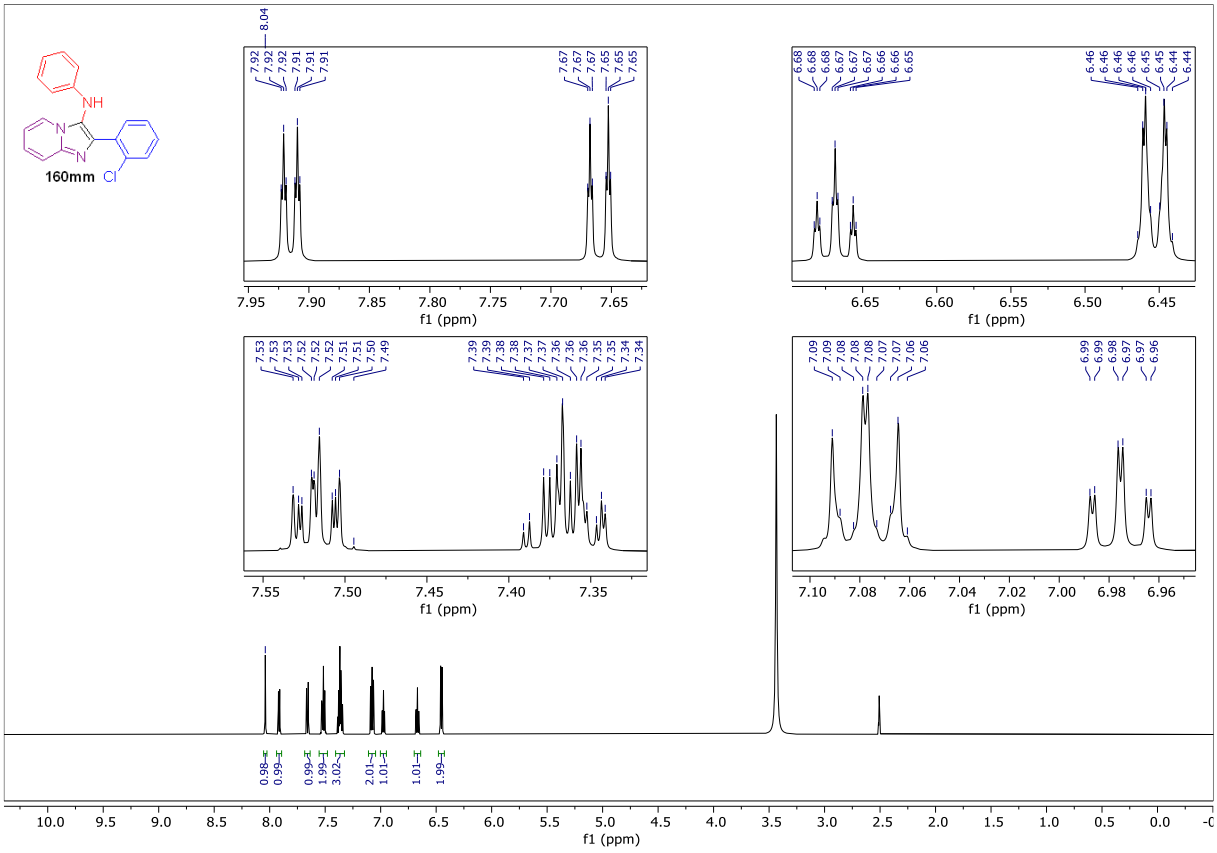
A3 151. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160II**.



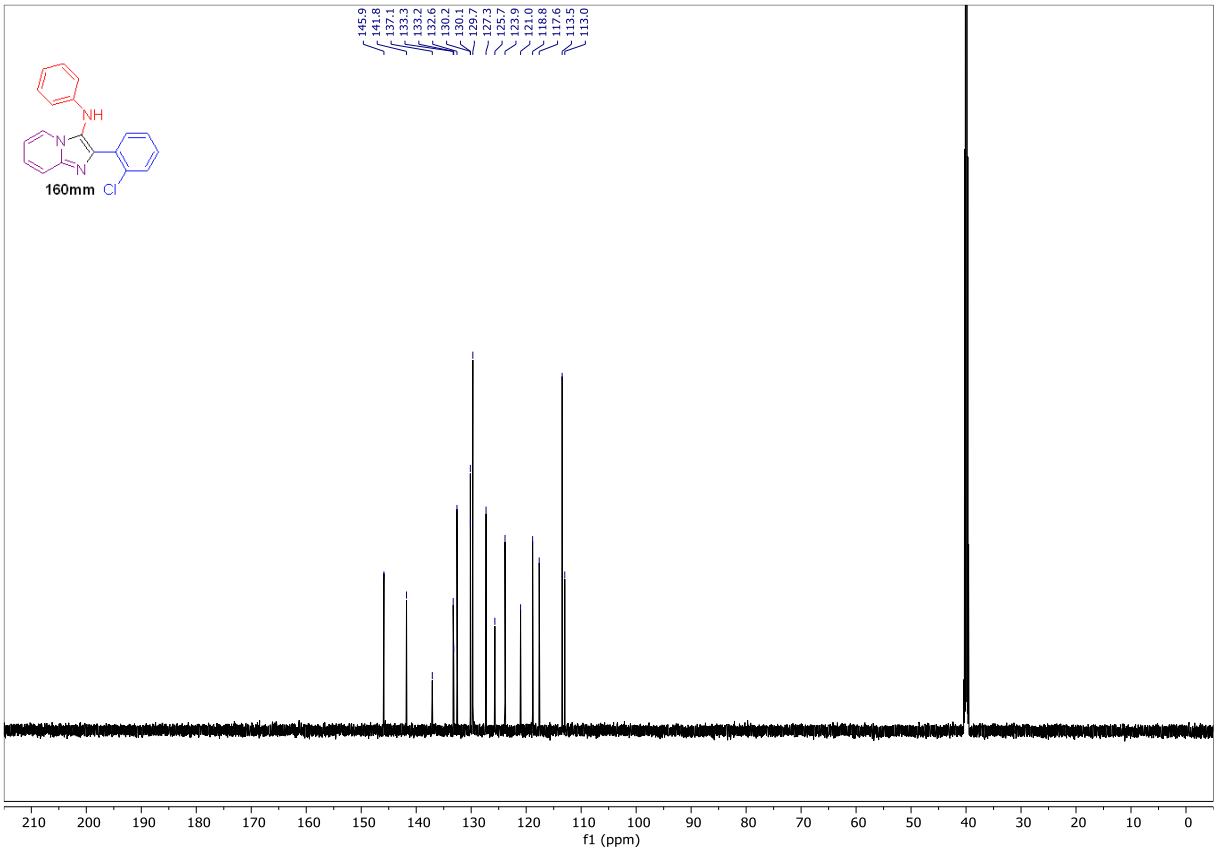
A3 152. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160II** e MS^2 $[M+H]^+$.



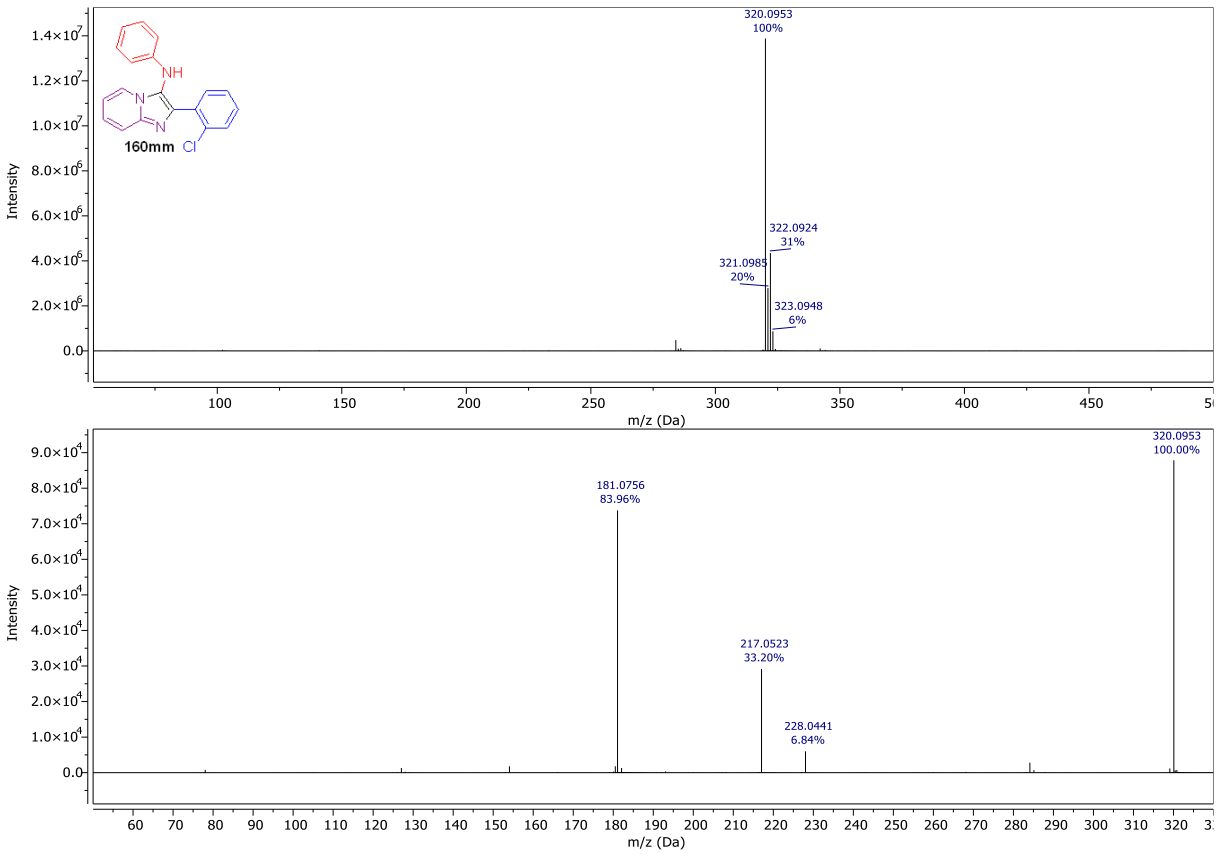
A3 153. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160mm**.



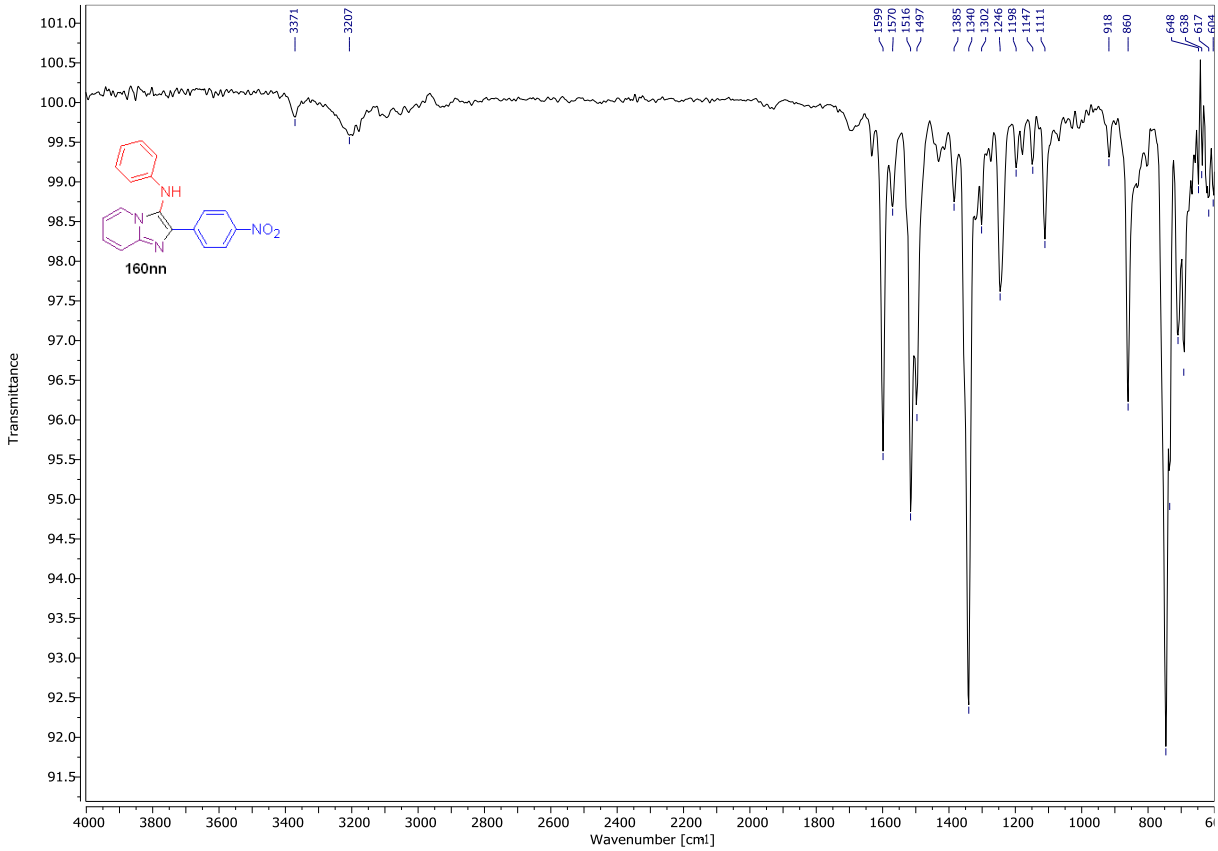
A3 154. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160mm**.



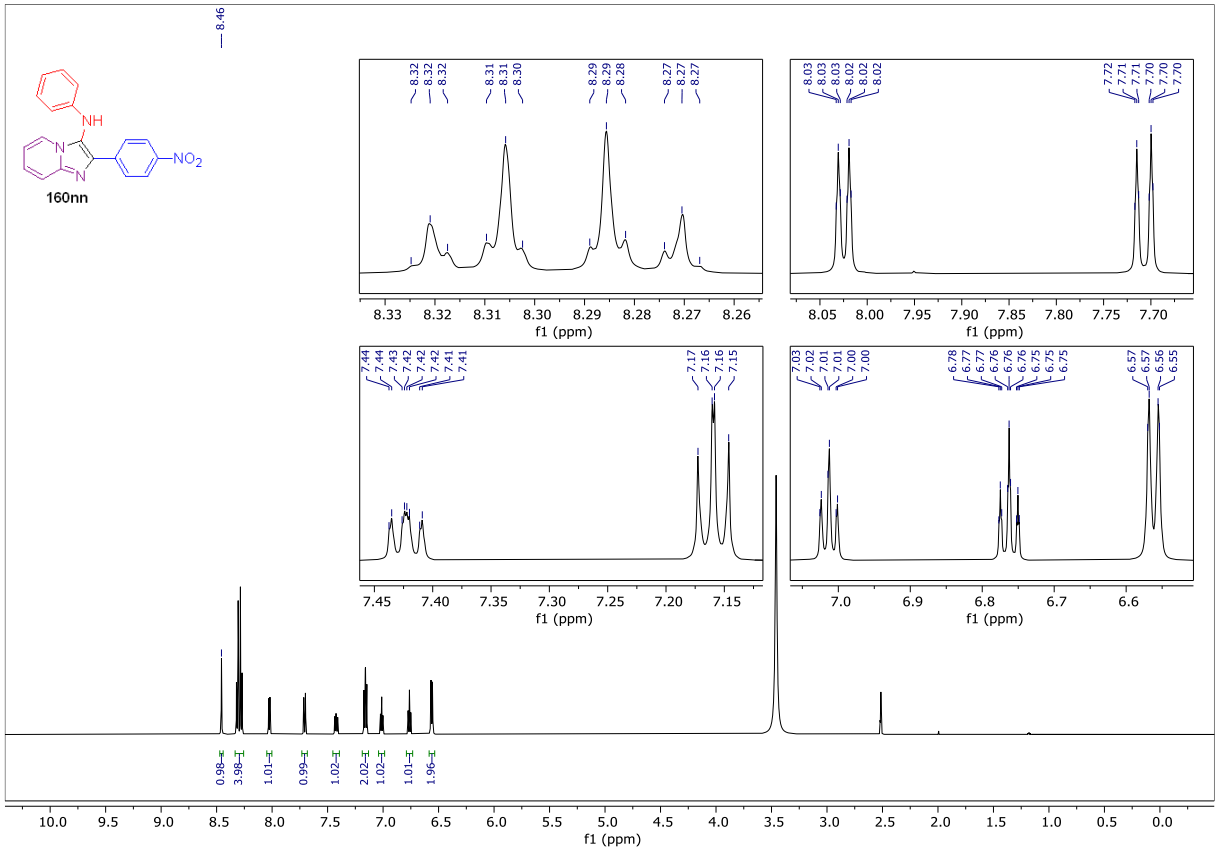
A3 155. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160mm**.



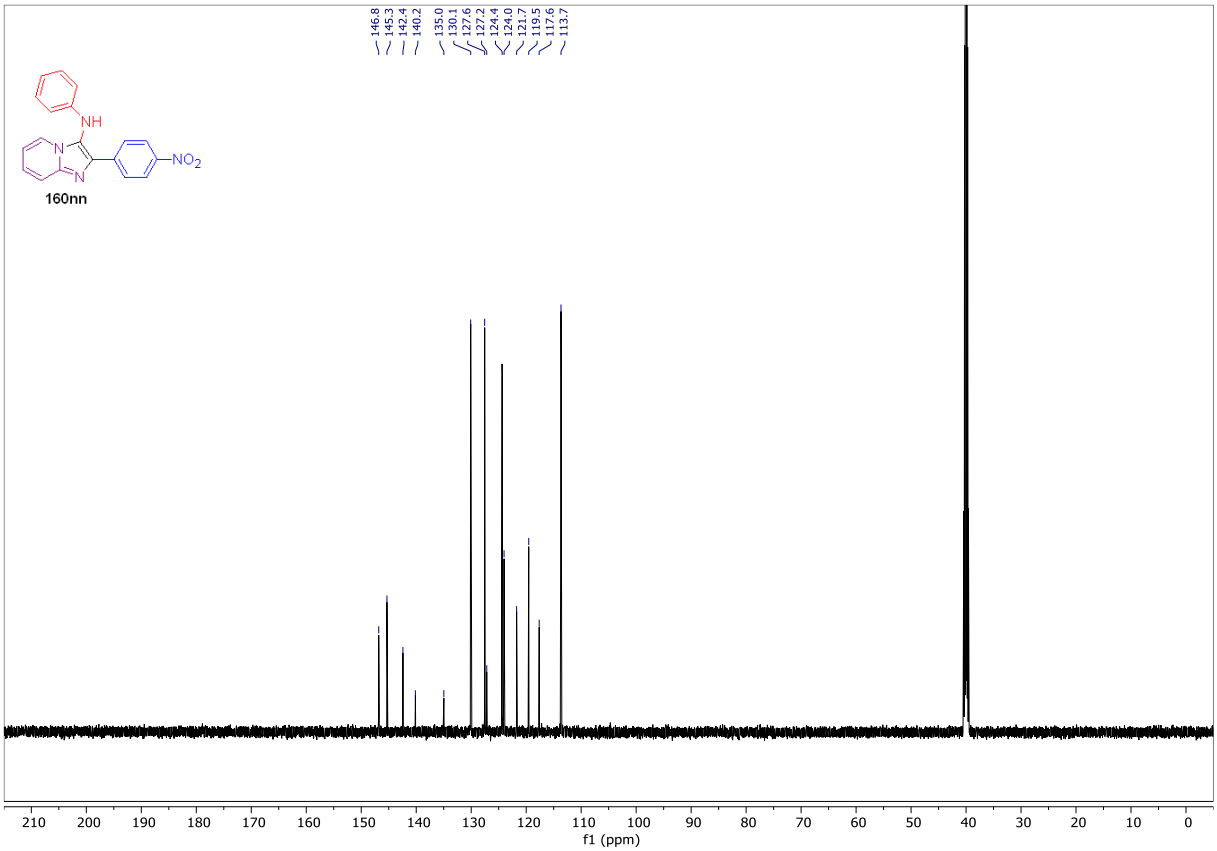
A3 156. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160mm** e MS^2 $[M+H]^+$.



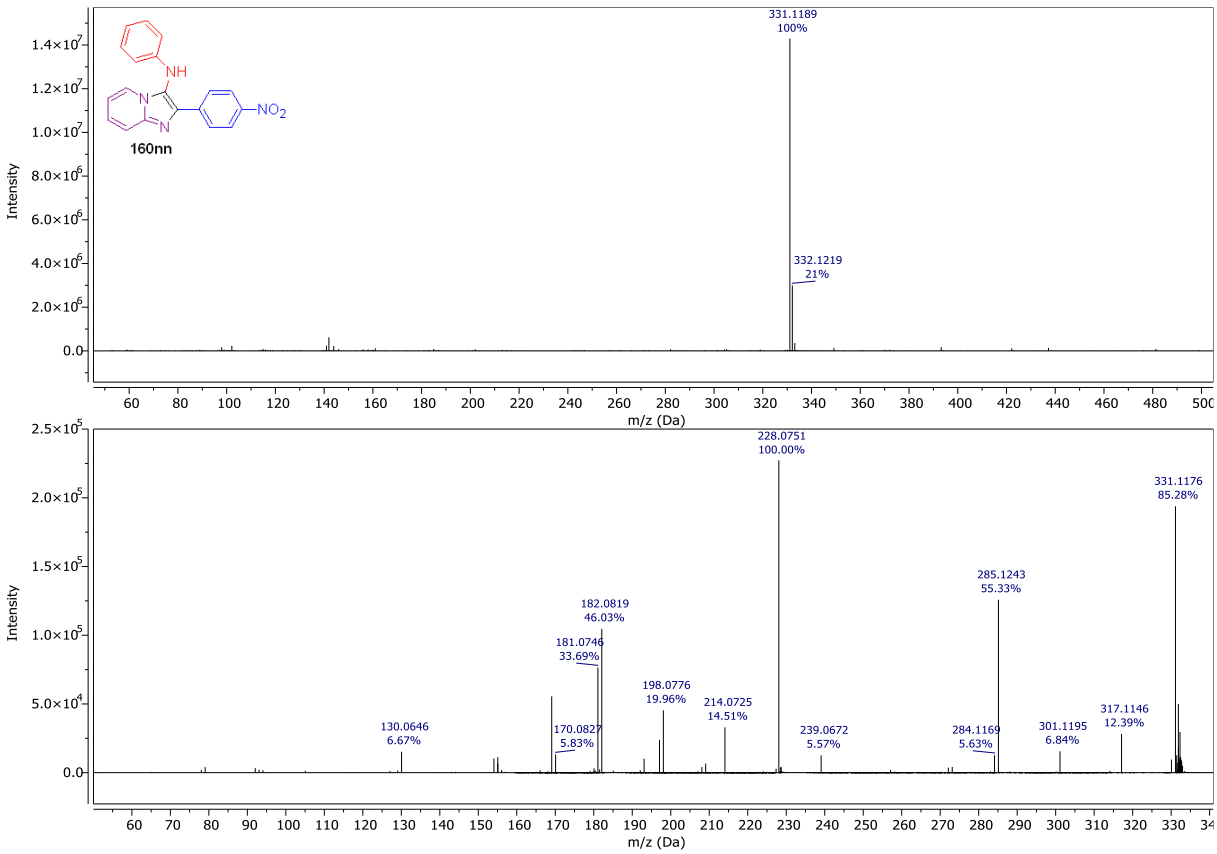
A3 157. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160nn**.



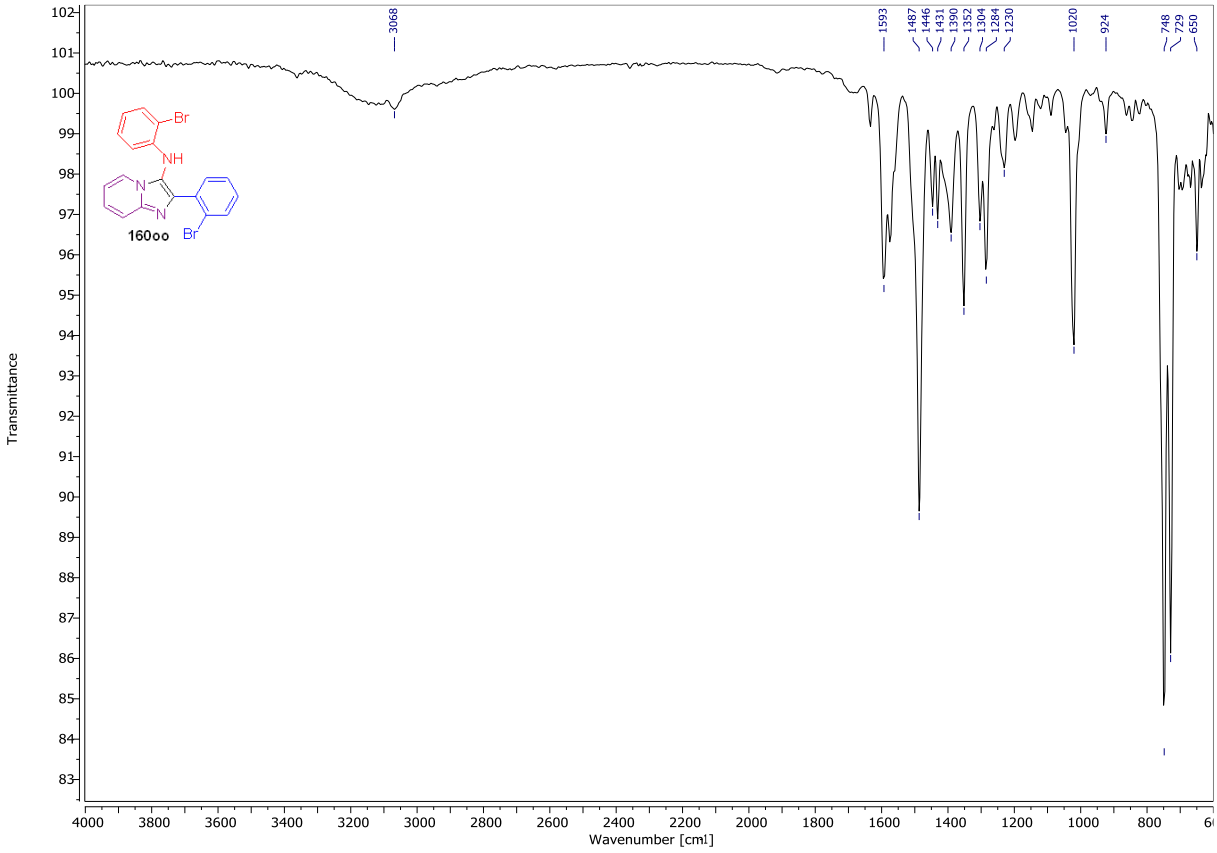
A3 158. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160nn**.



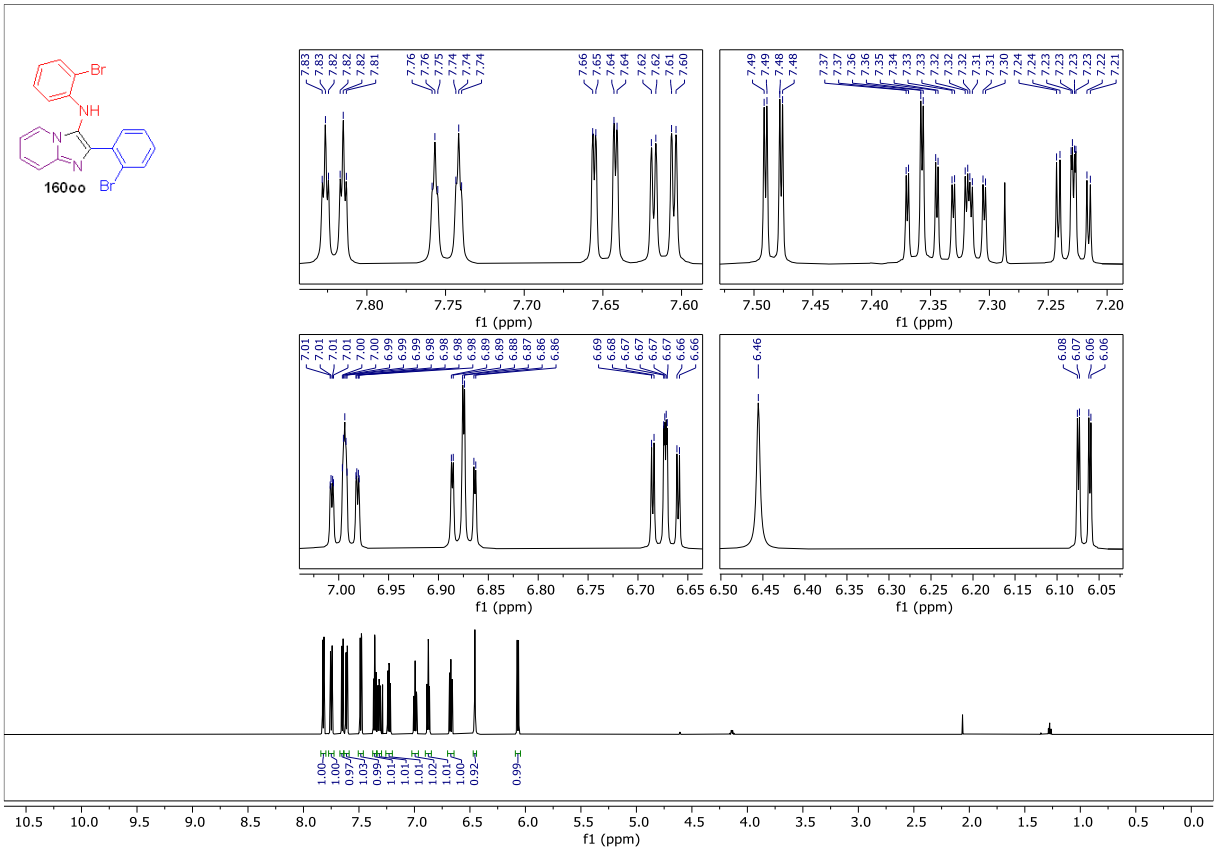
A3 159. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **160nn**.



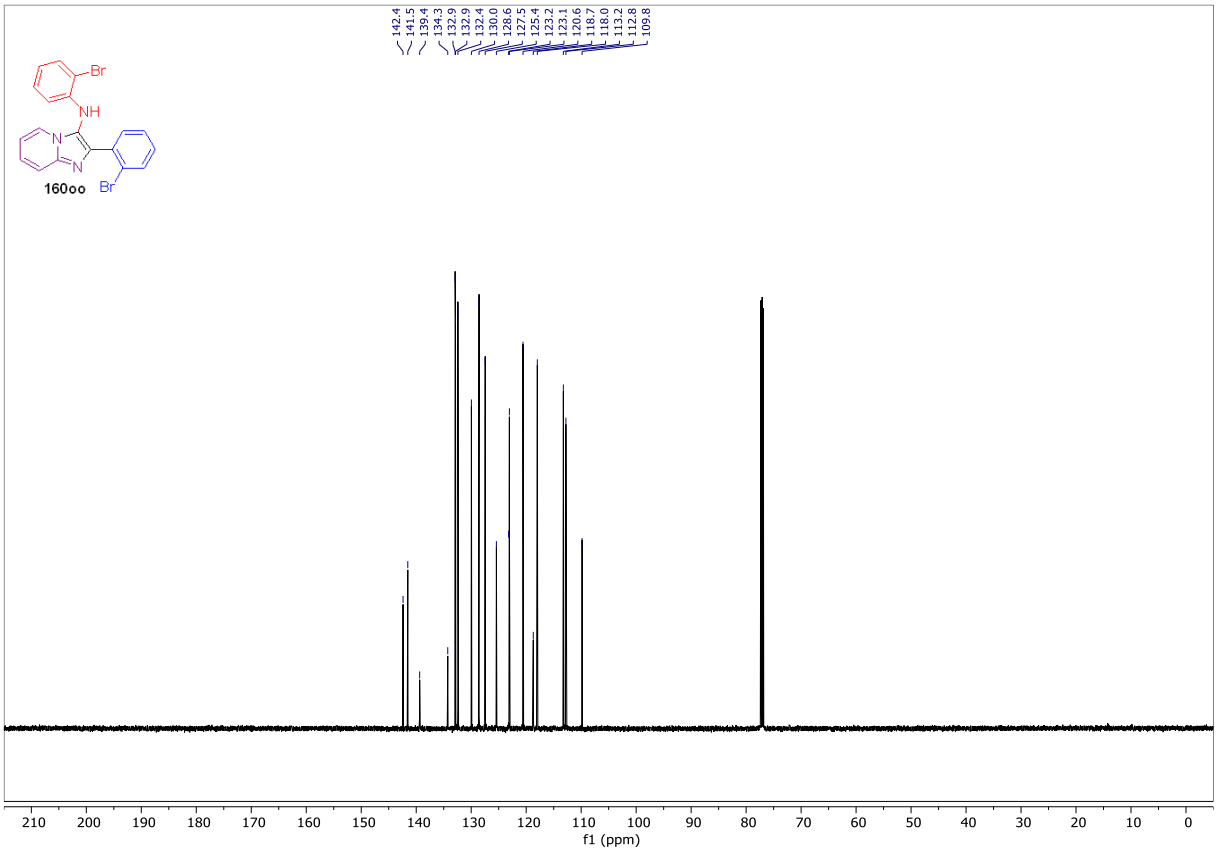
A3 160. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160nn** e MS^2 $[M+H]^+$.



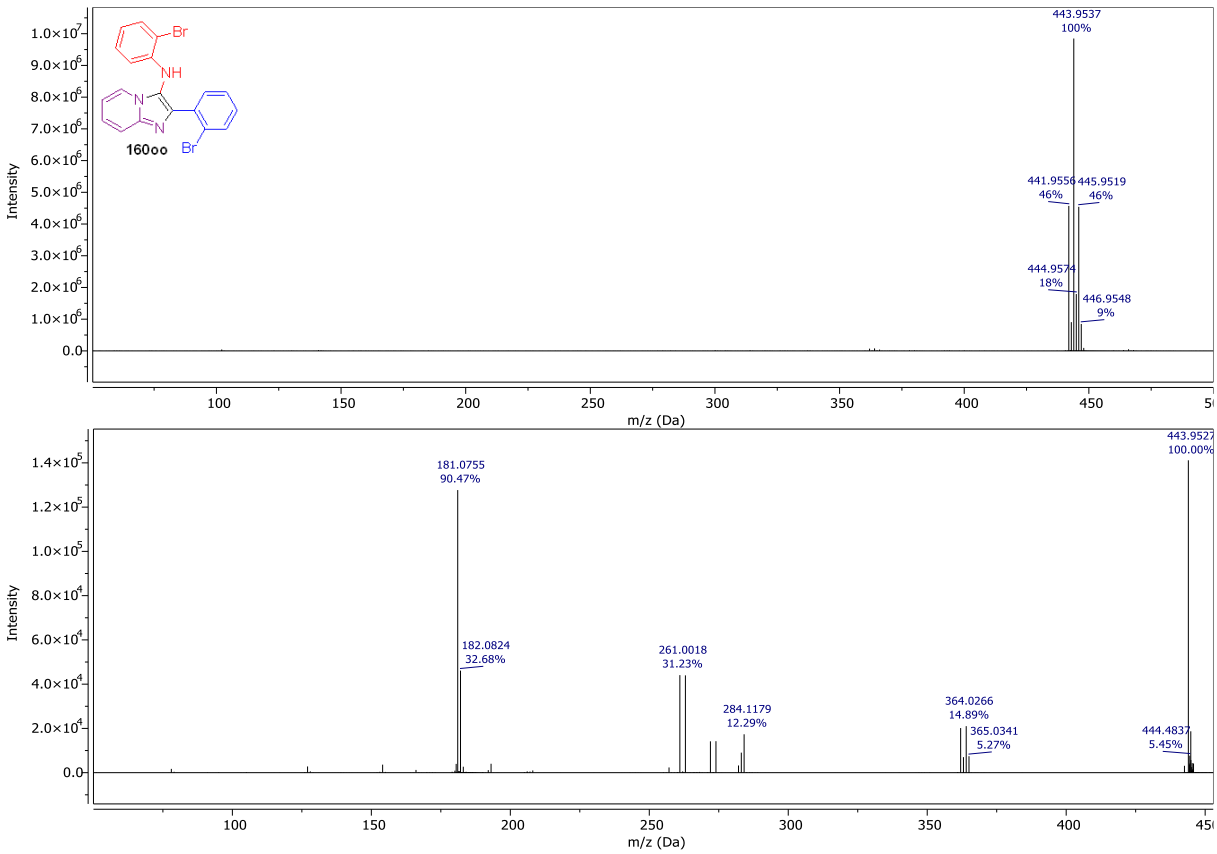
A3 161. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **160oo**.



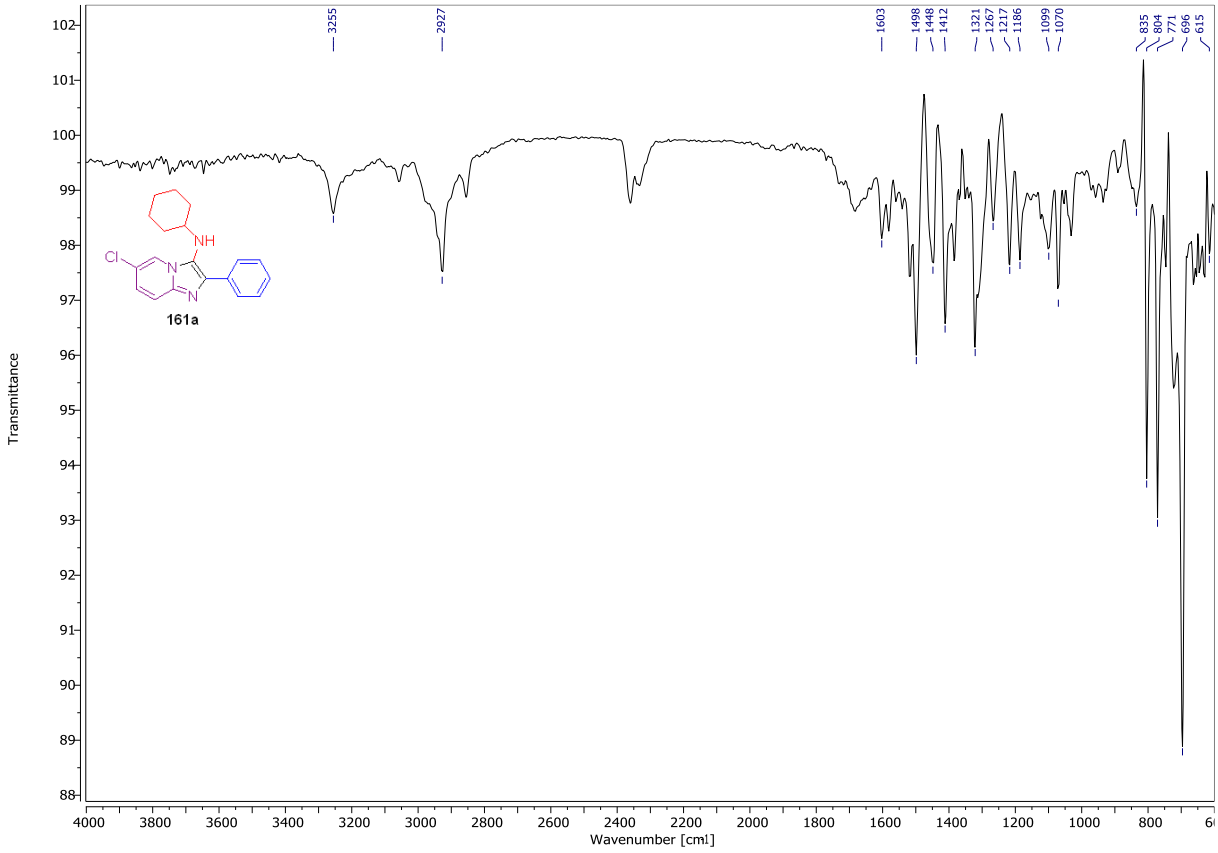
A3 162. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160oo**.



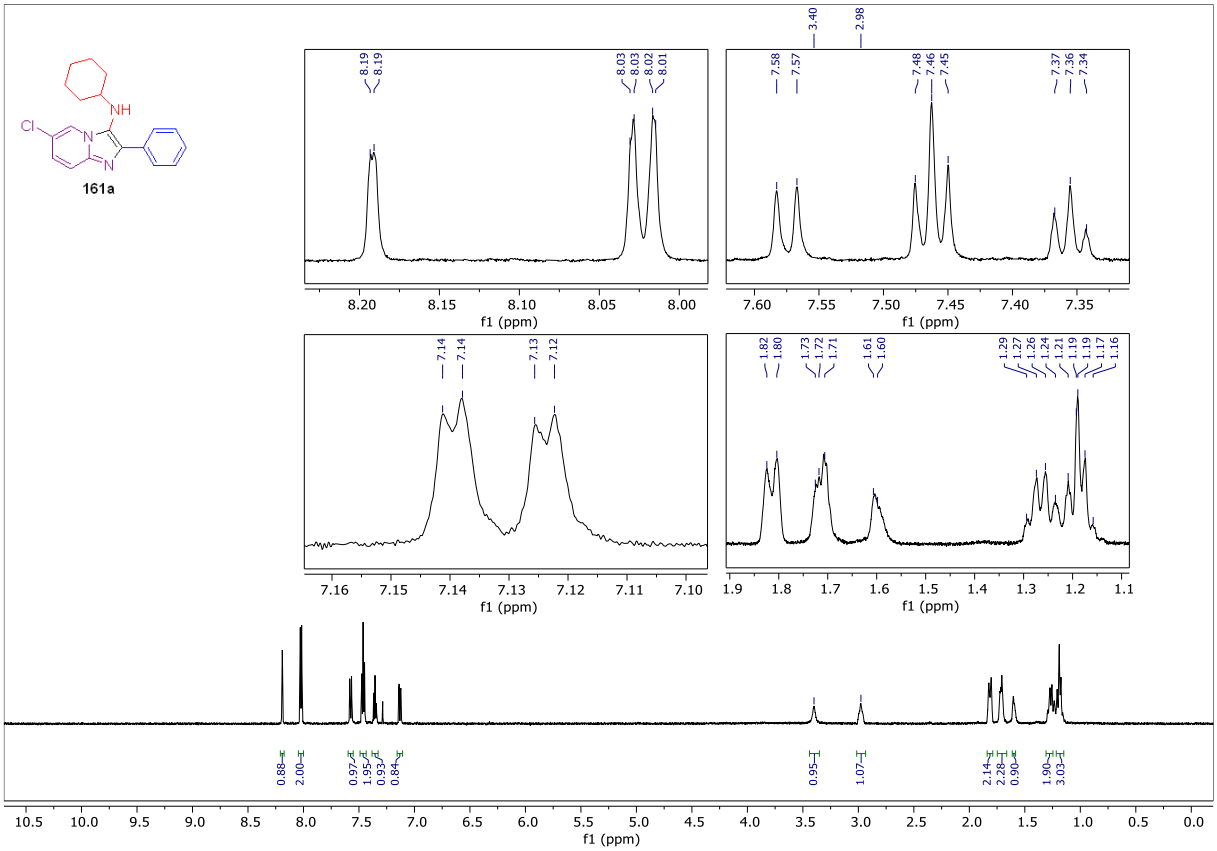
A3 163. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **160oo**.



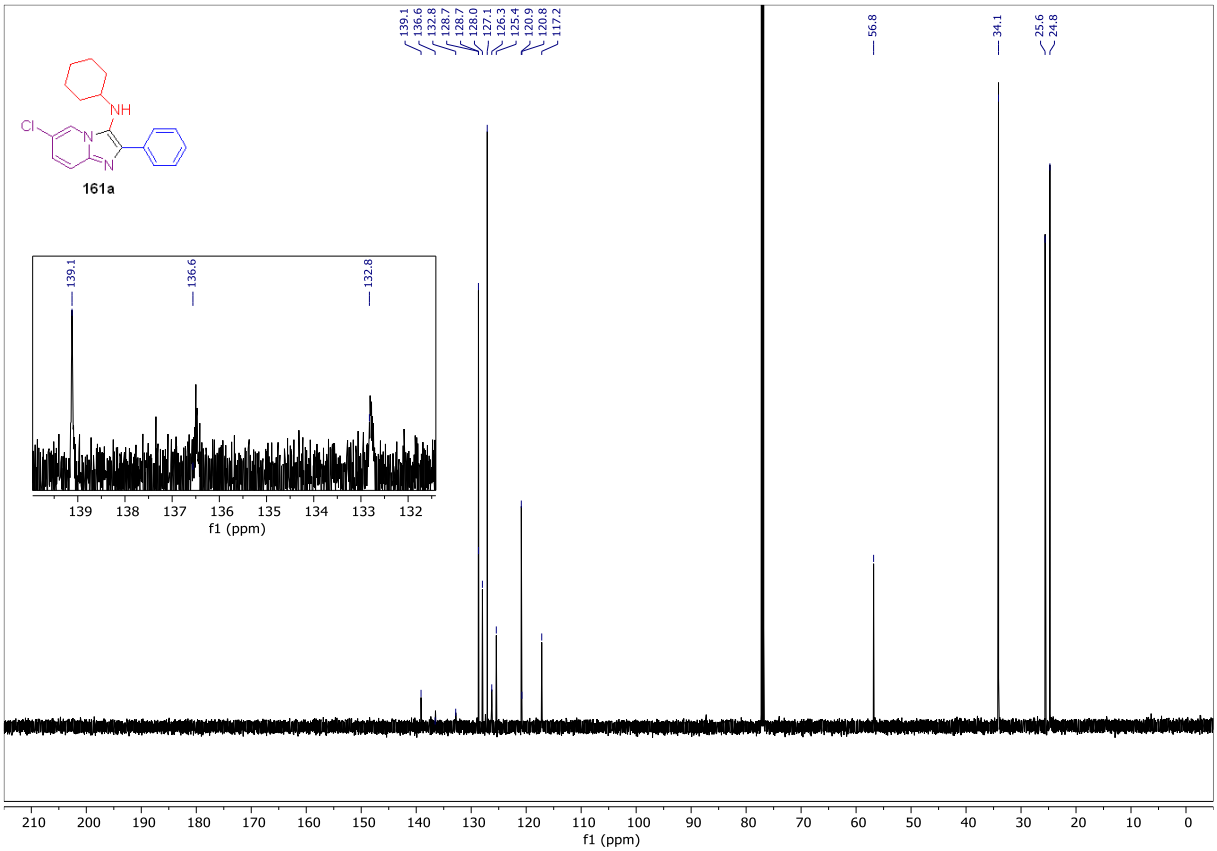
A3 164. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **160oo** e MS^2 $[M+H]^+$.



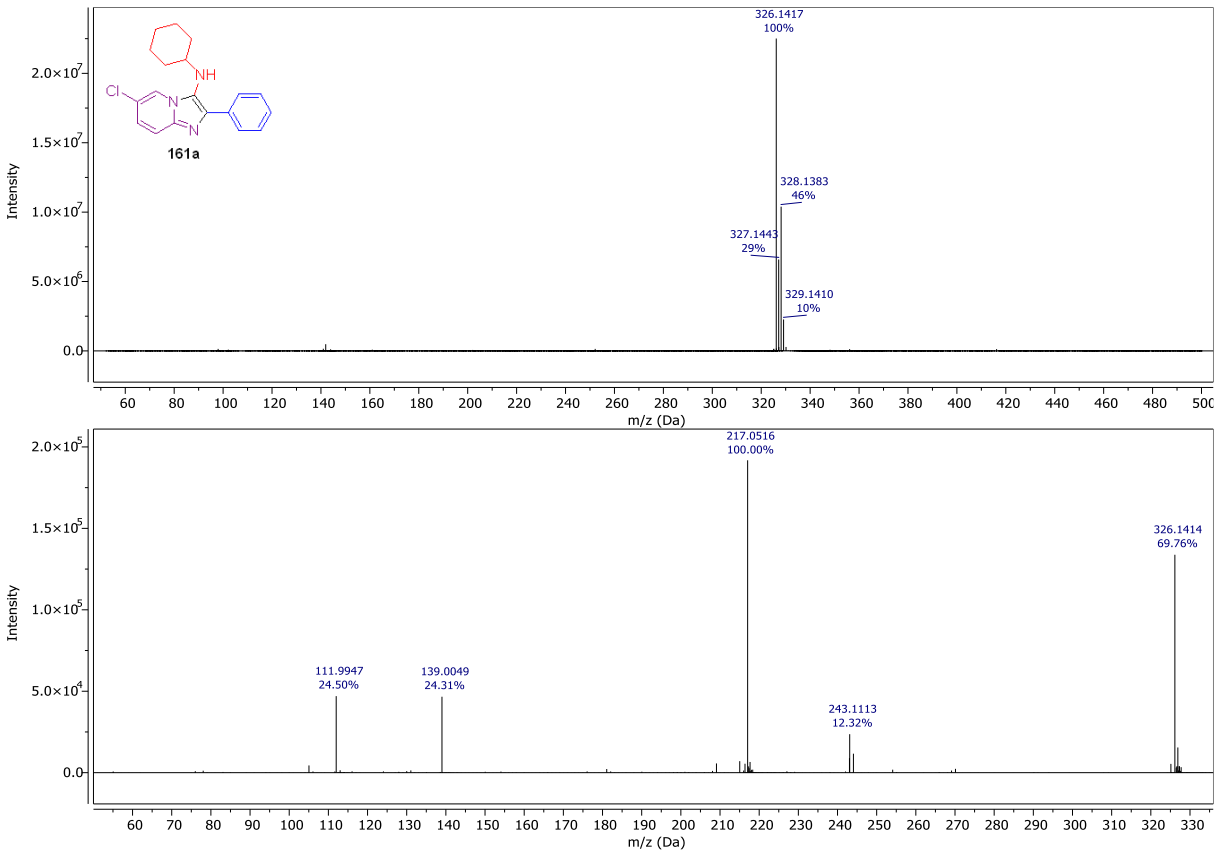
A3 165. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161a**.



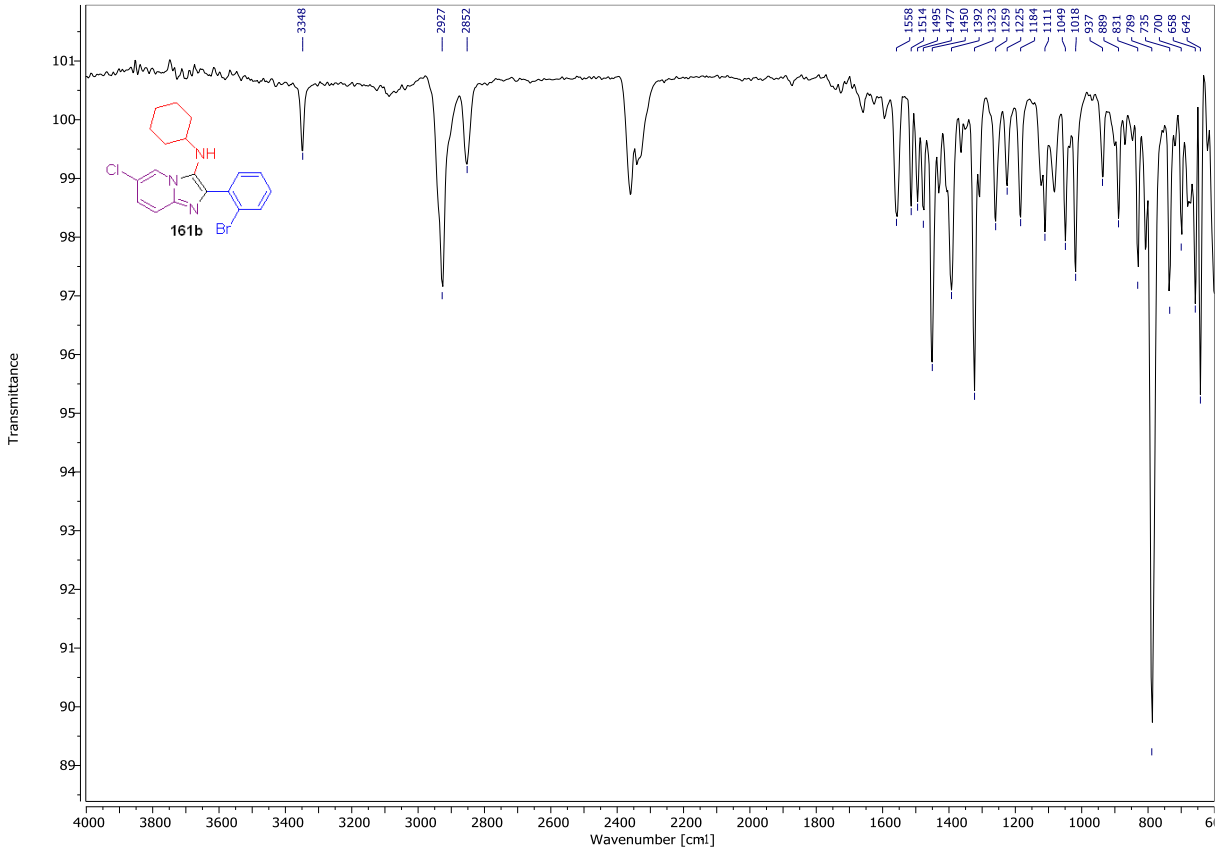
A3 166. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161a**.



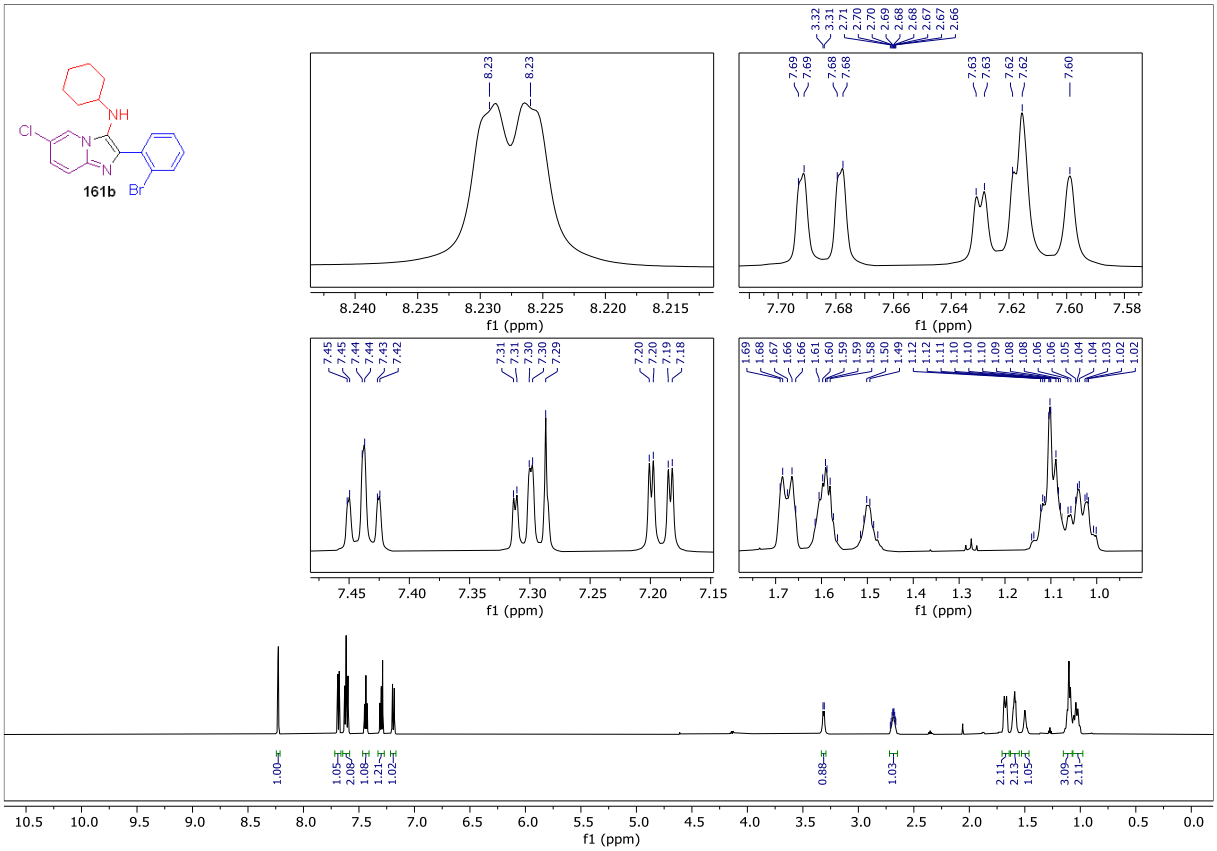
A3 167. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161a**.



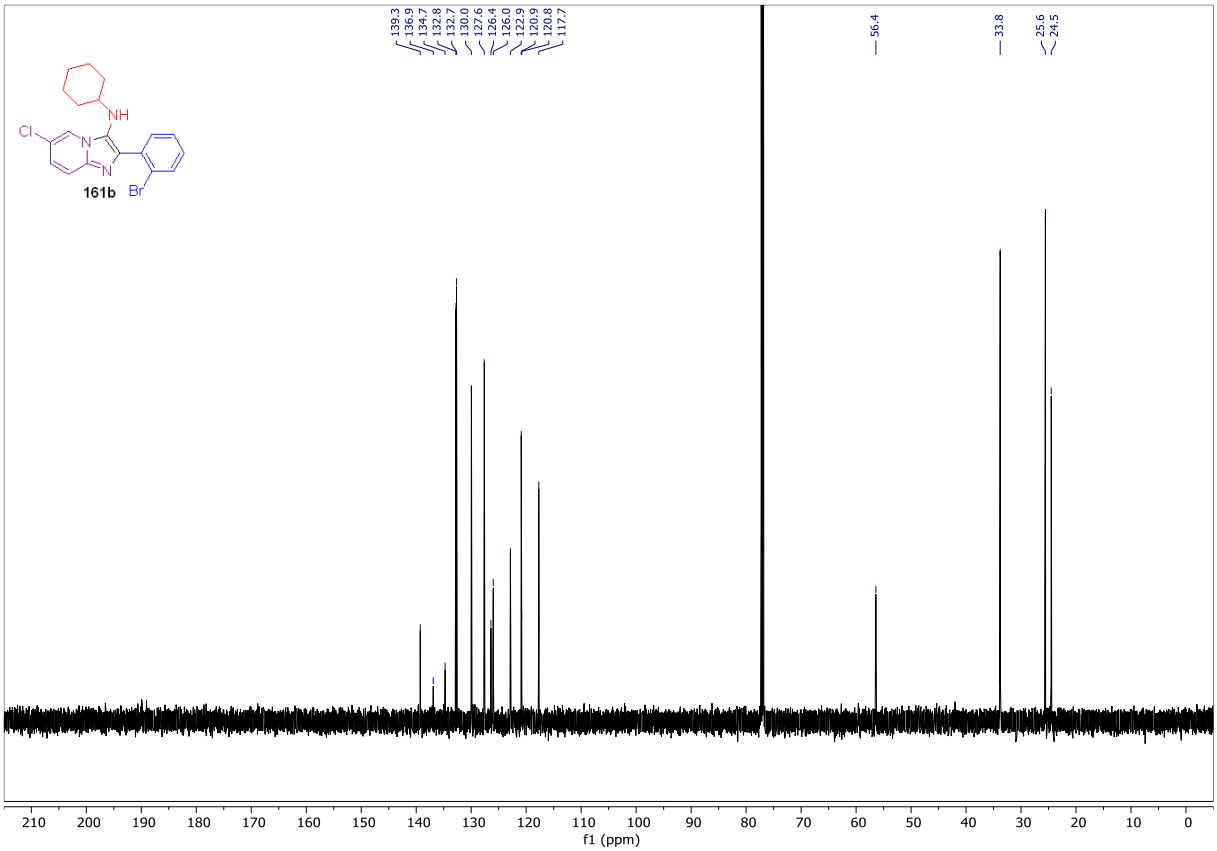
A3 168. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161a** e MS^2 $[M+H]^+$.



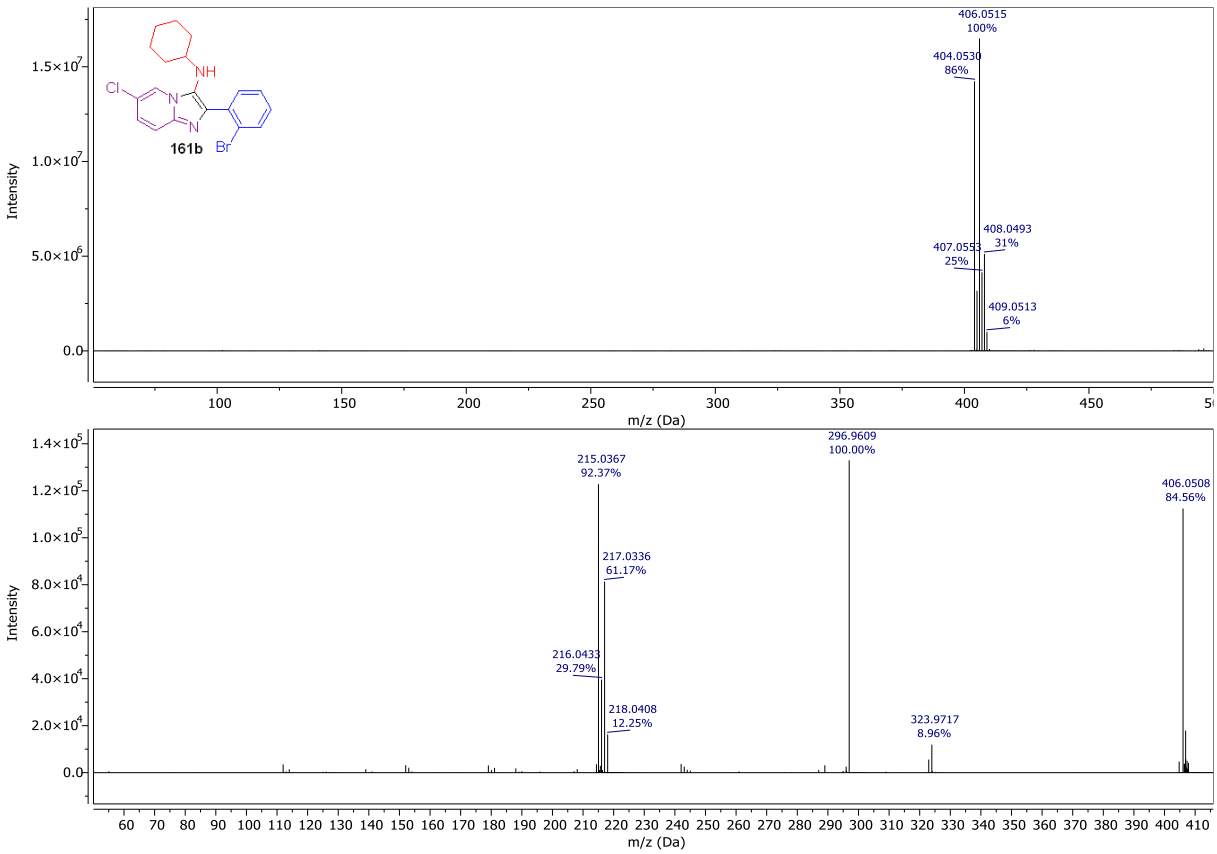
A3 169. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161b**.



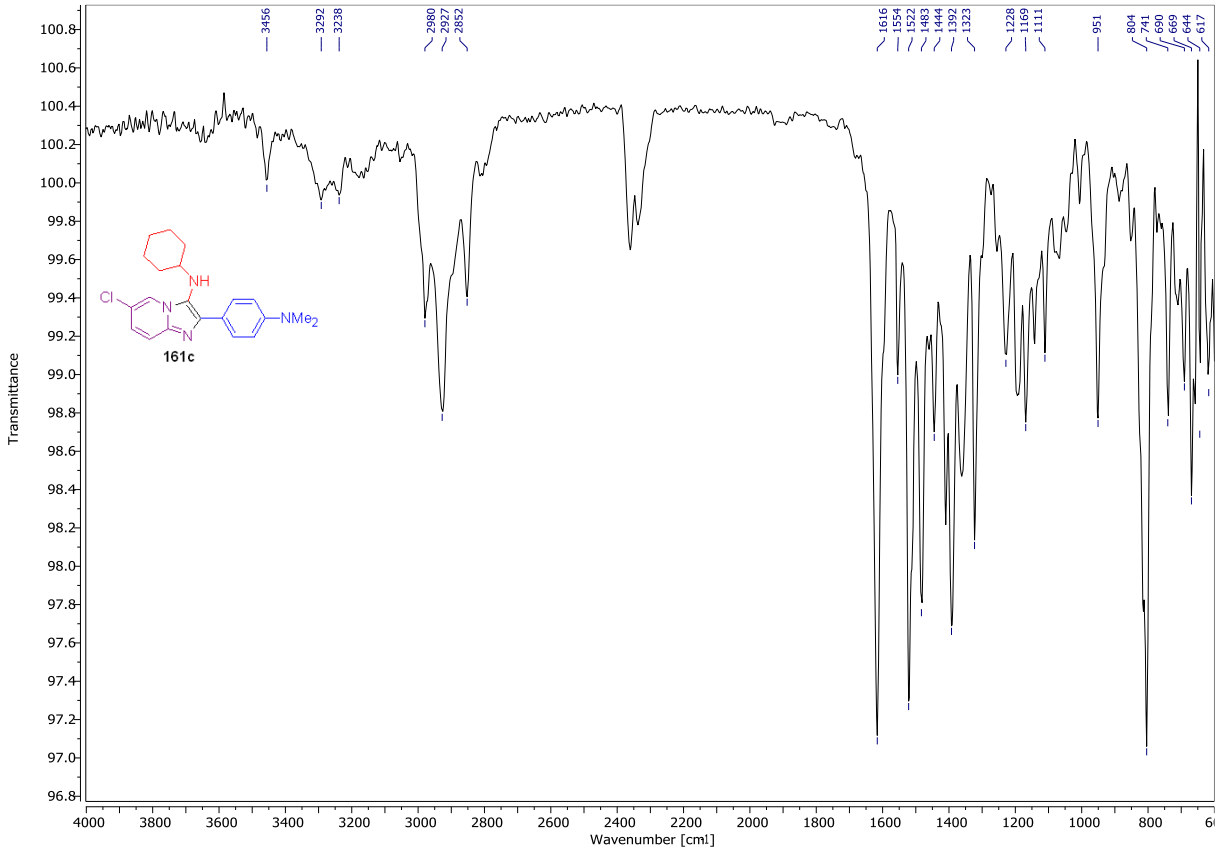
A3 170. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161b**.



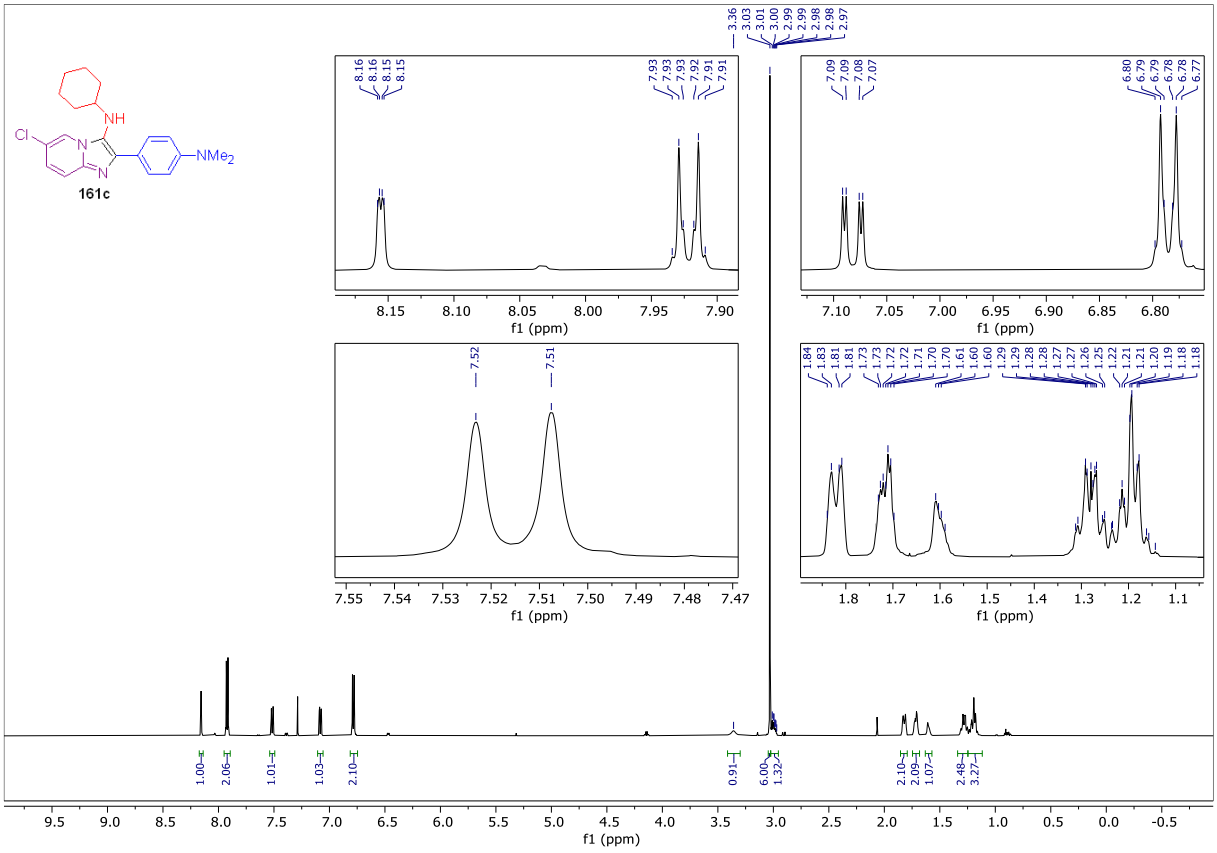
A3 171. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161b**.



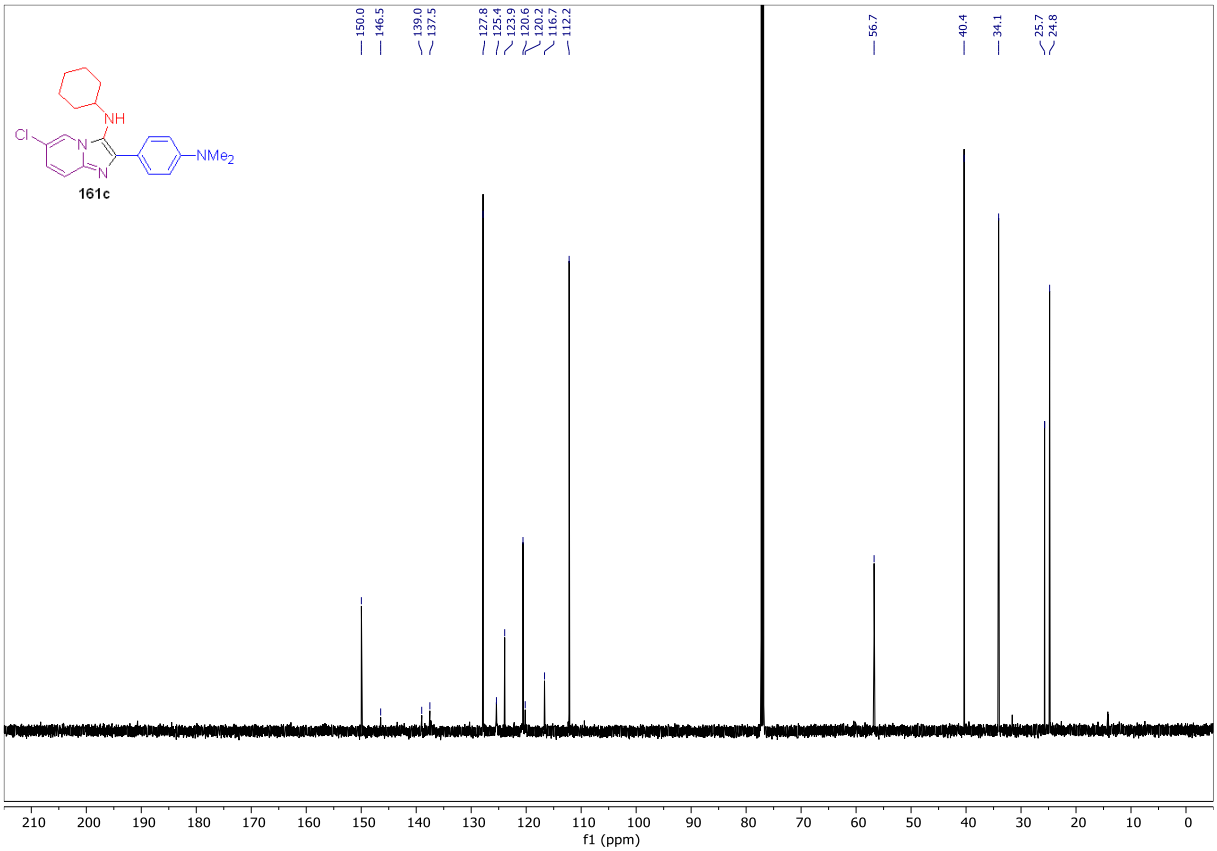
A3 172. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161b** e MS^2 $[M+H]^+$.



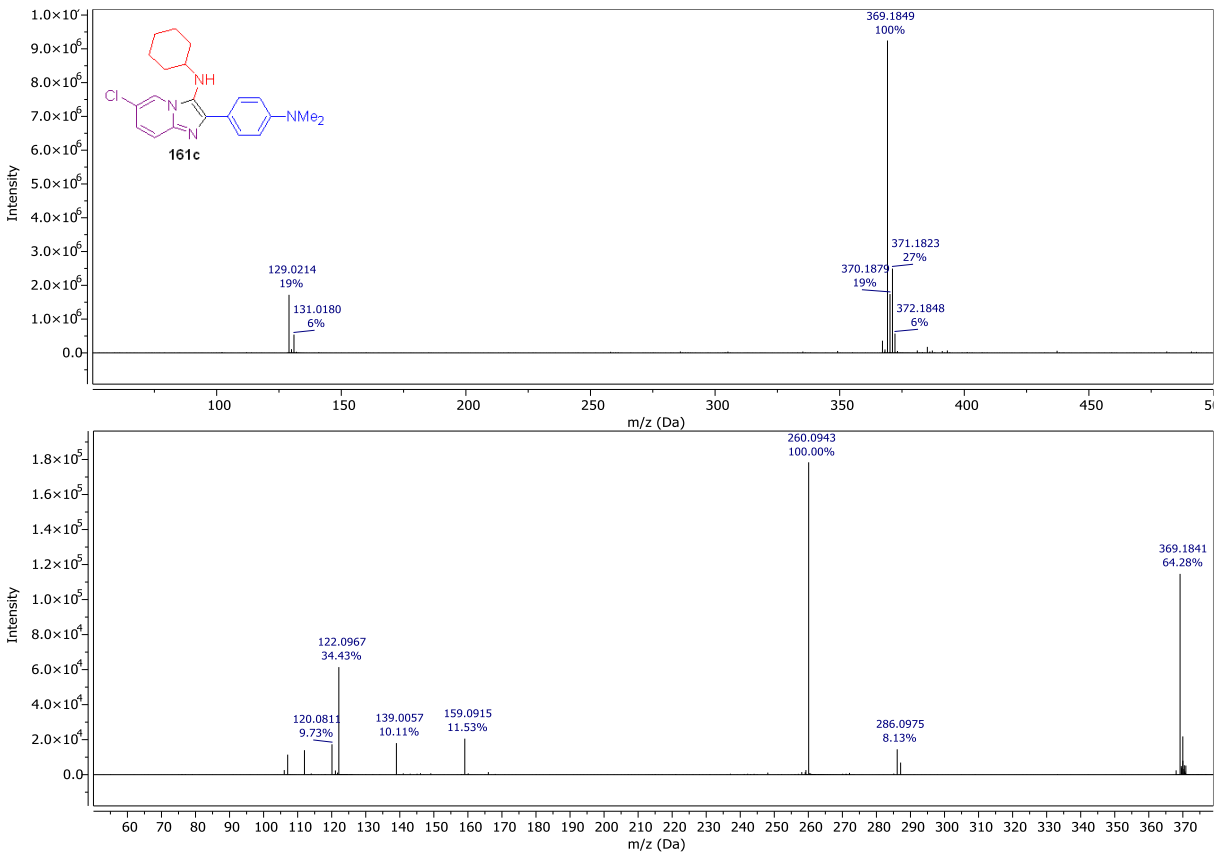
A3 173. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161c**.



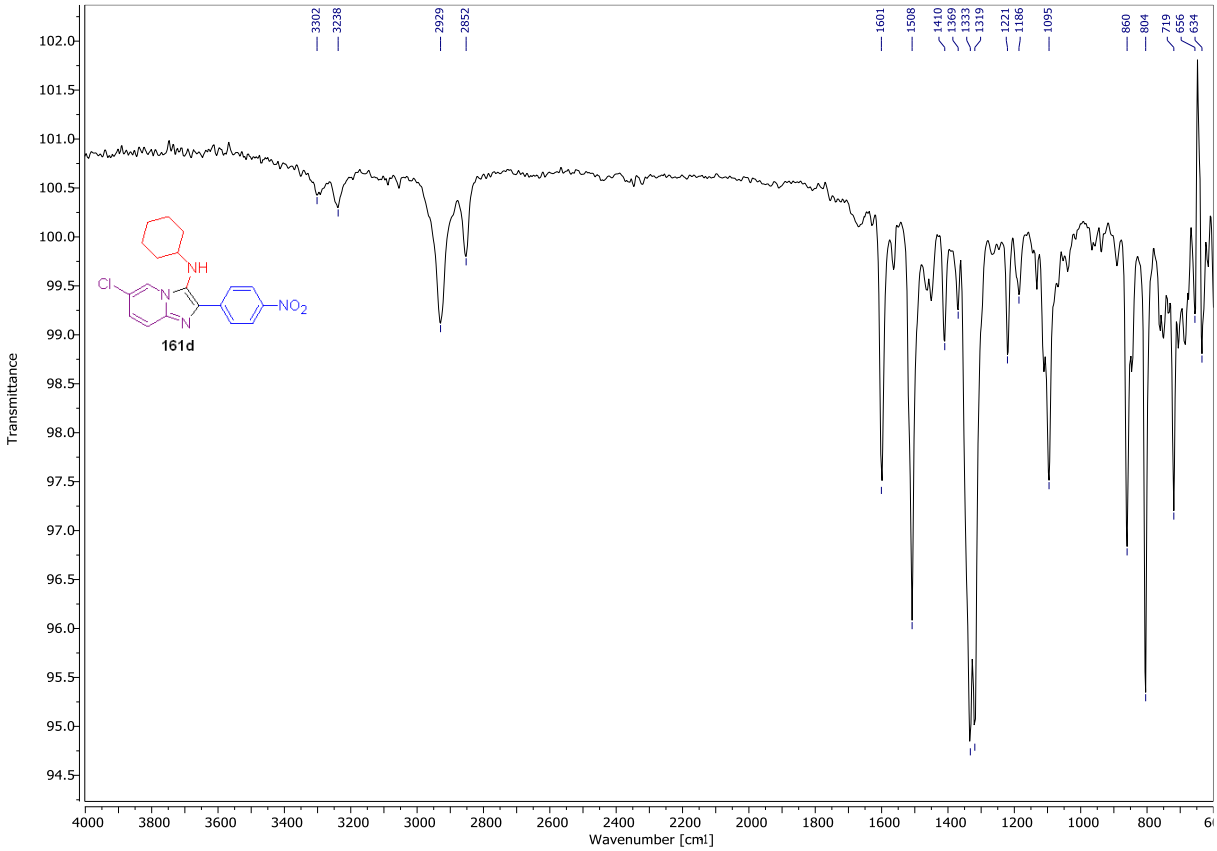
A3 174. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161c**.



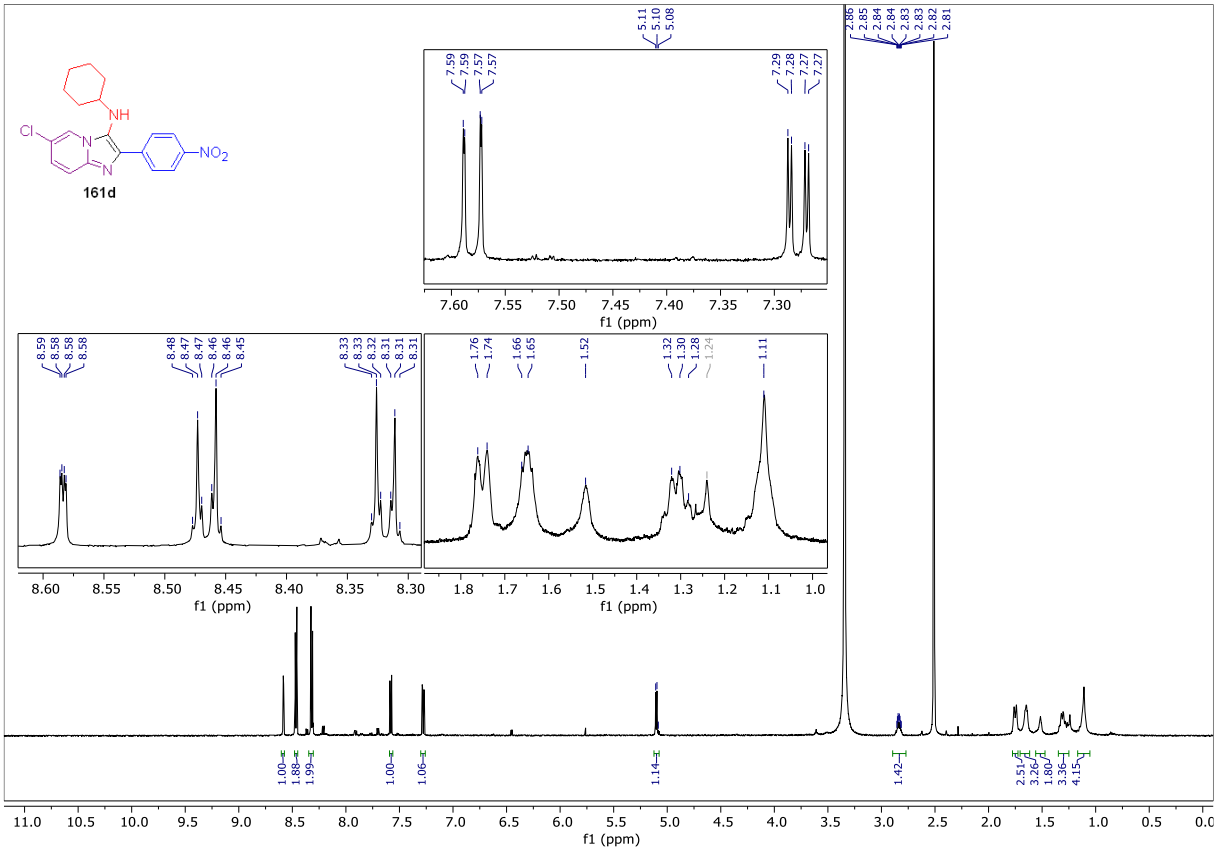
A3 175. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161c**.



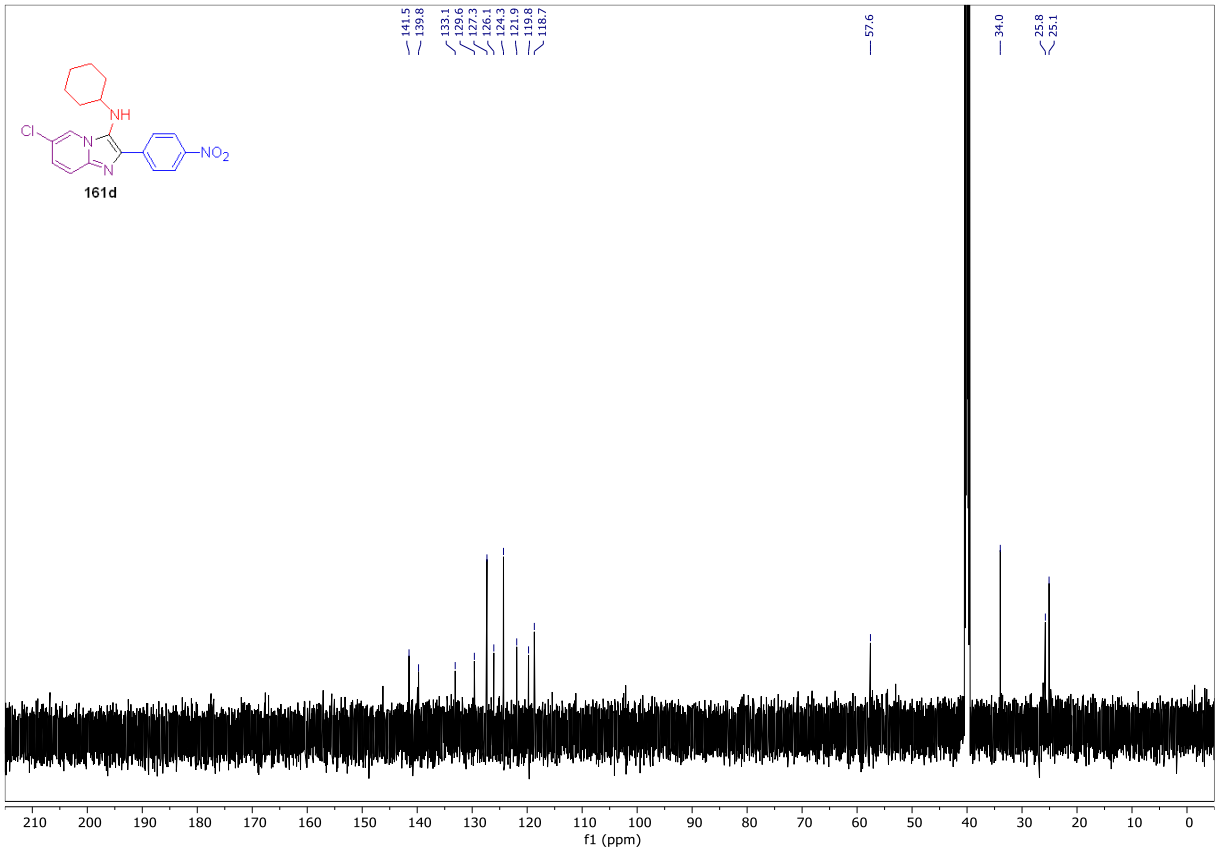
A3 176. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161c** e MS^2 $[M+H]^+$.



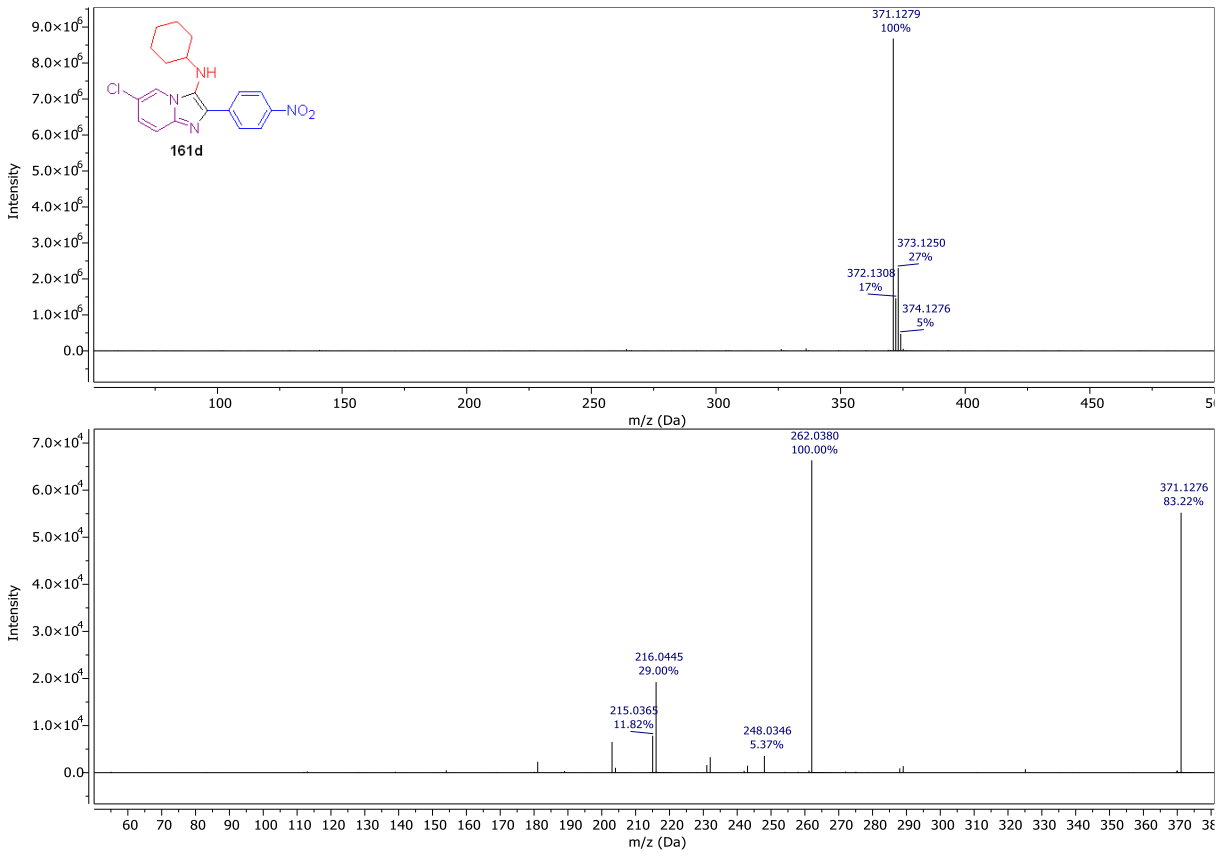
A3 177. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161d**.



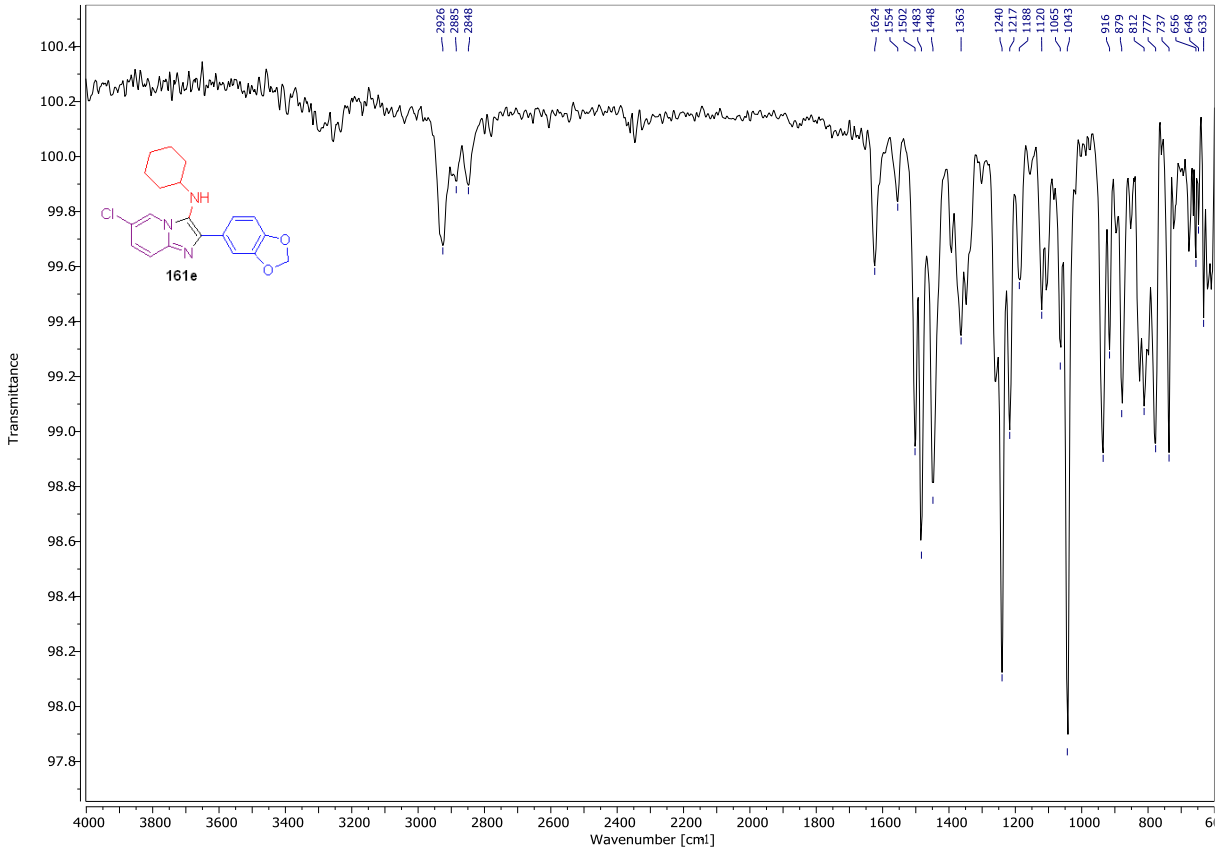
A3 178. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **161d**.



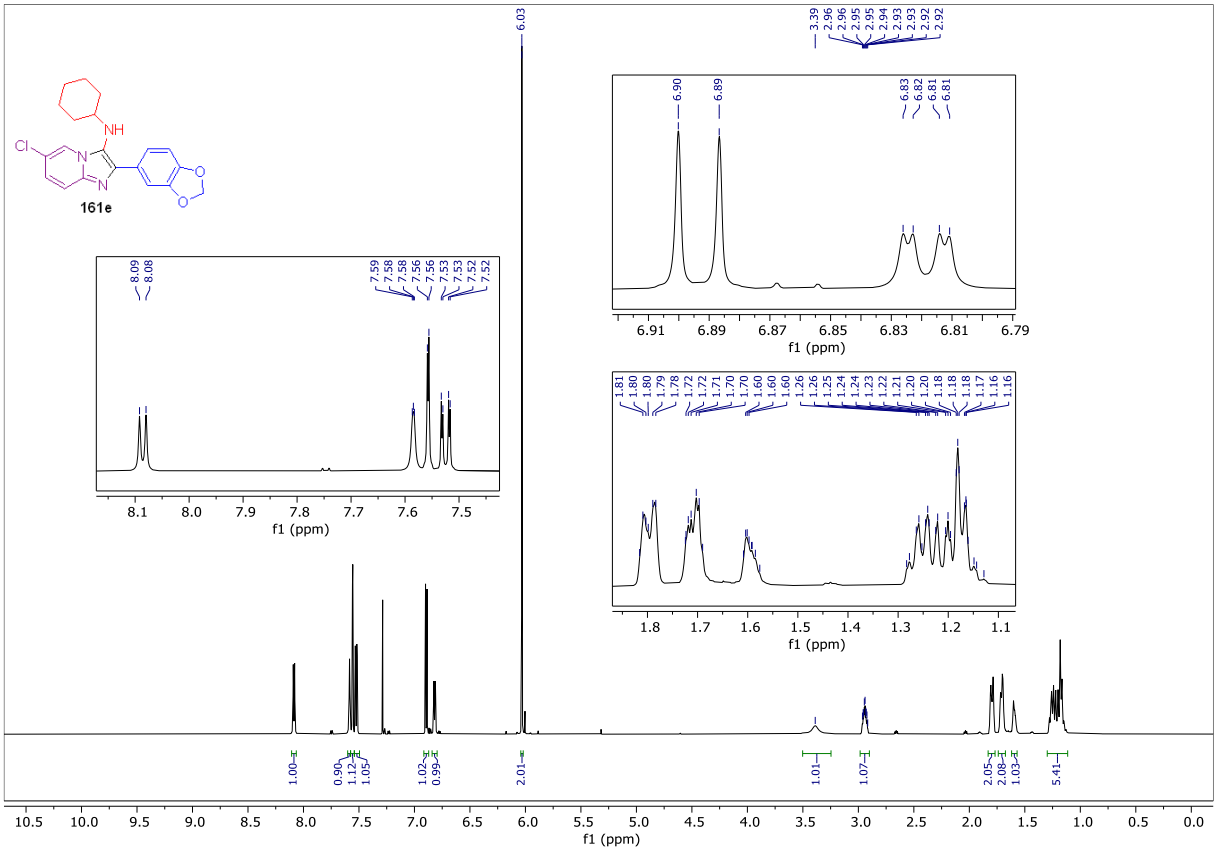
A3 179. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **161d**.



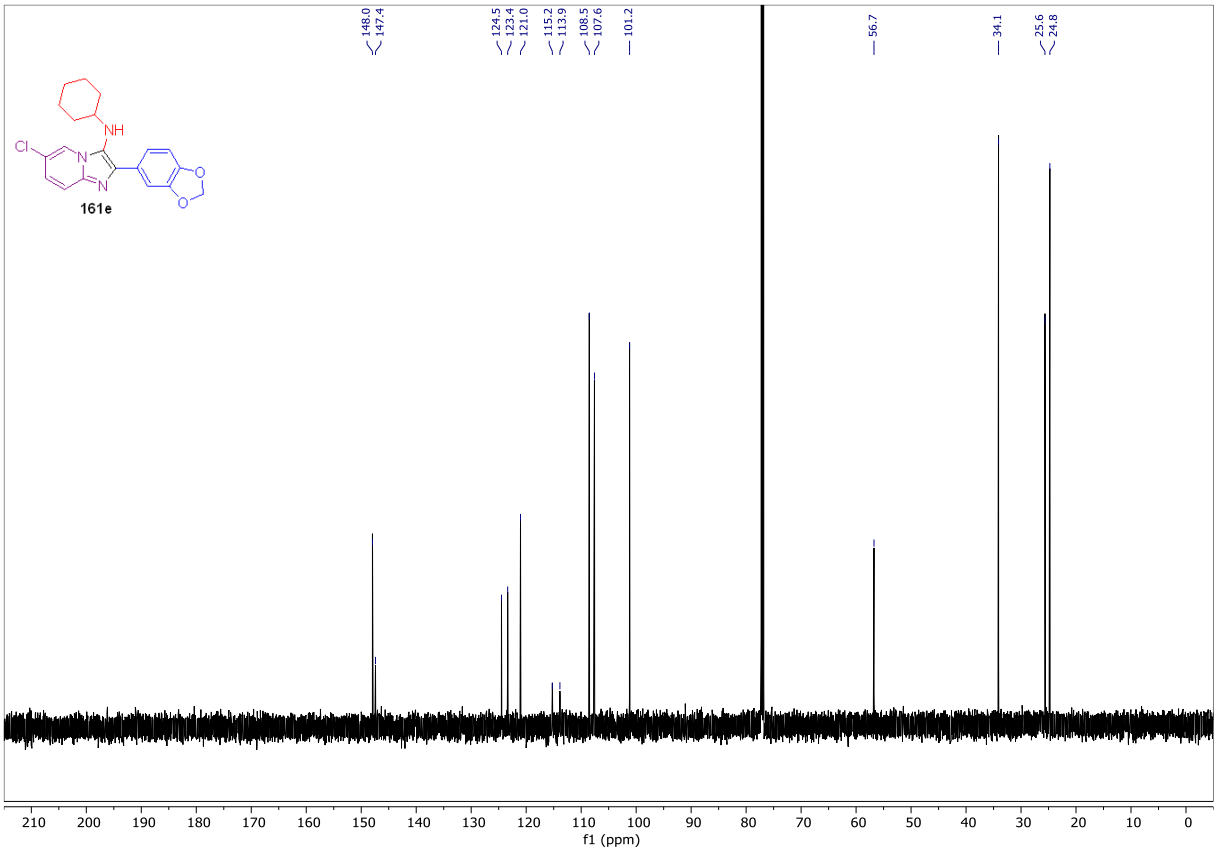
A3 180. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161d** e MS^2 $[M+H]^+$.



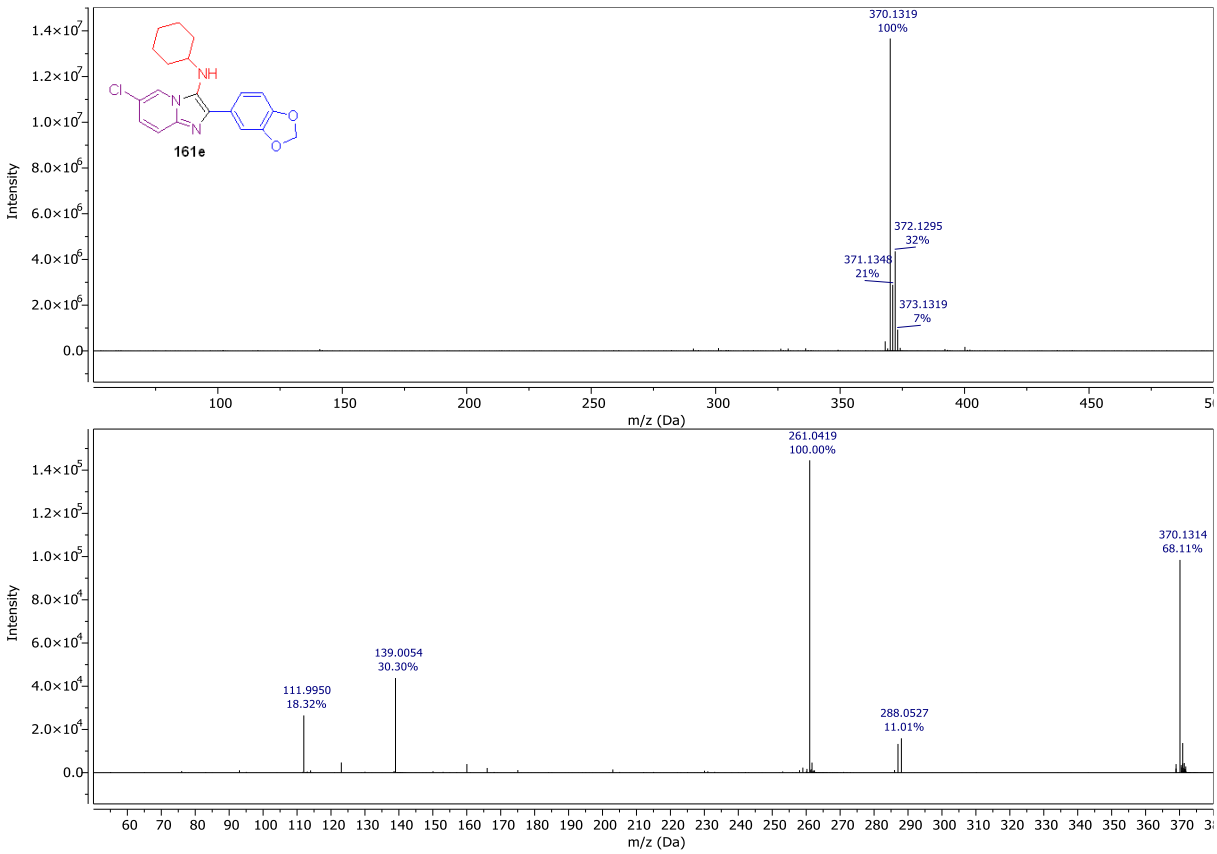
A3 181. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161e**.



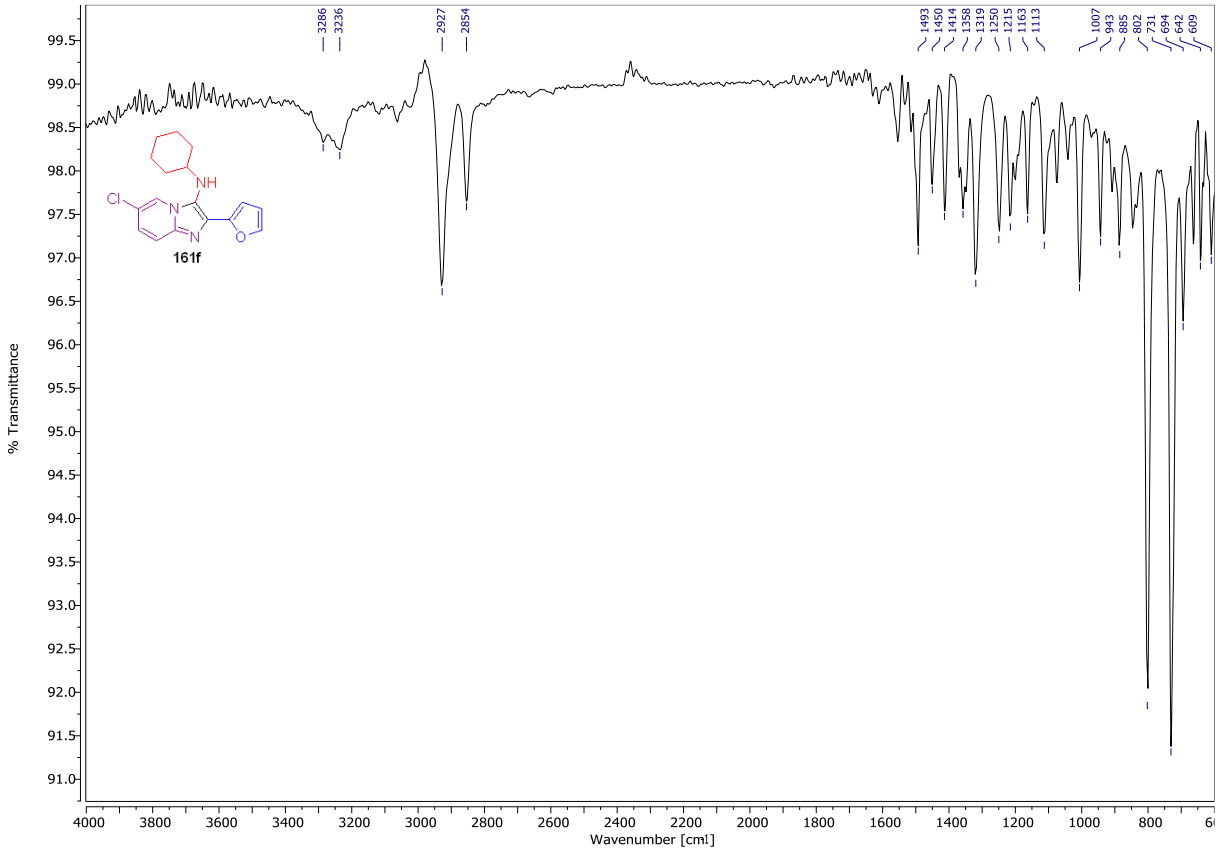
A3 182. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161e**.



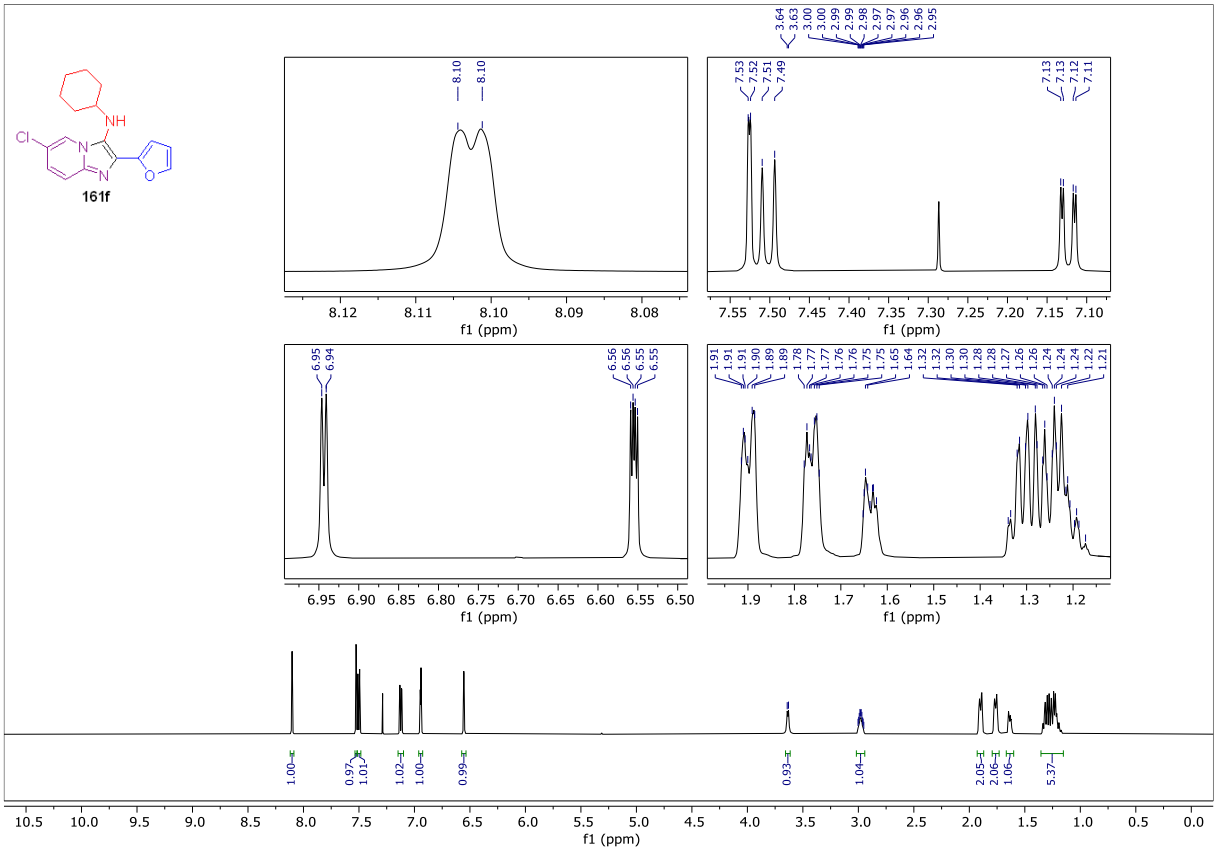
A3 183. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161e**.



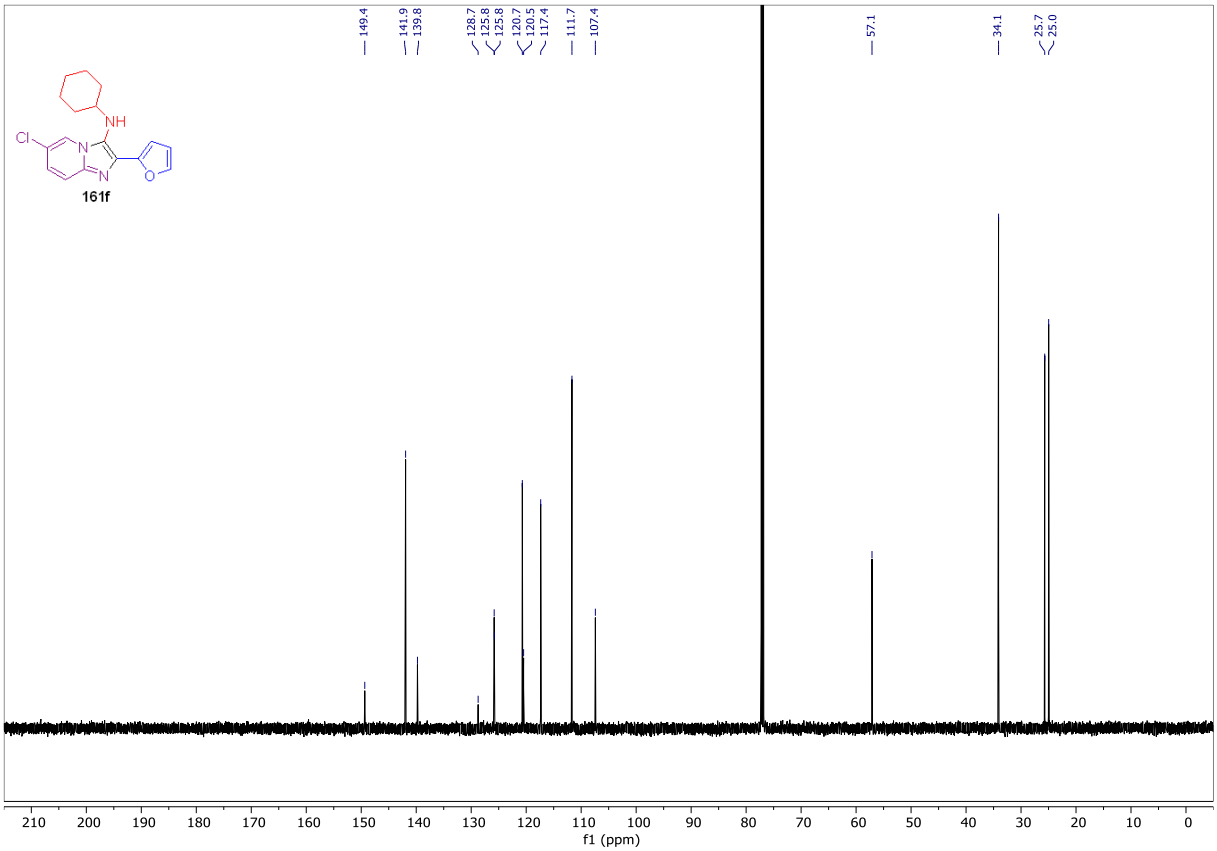
A3 184. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161e** e MS^2 $[M+H]^+$.



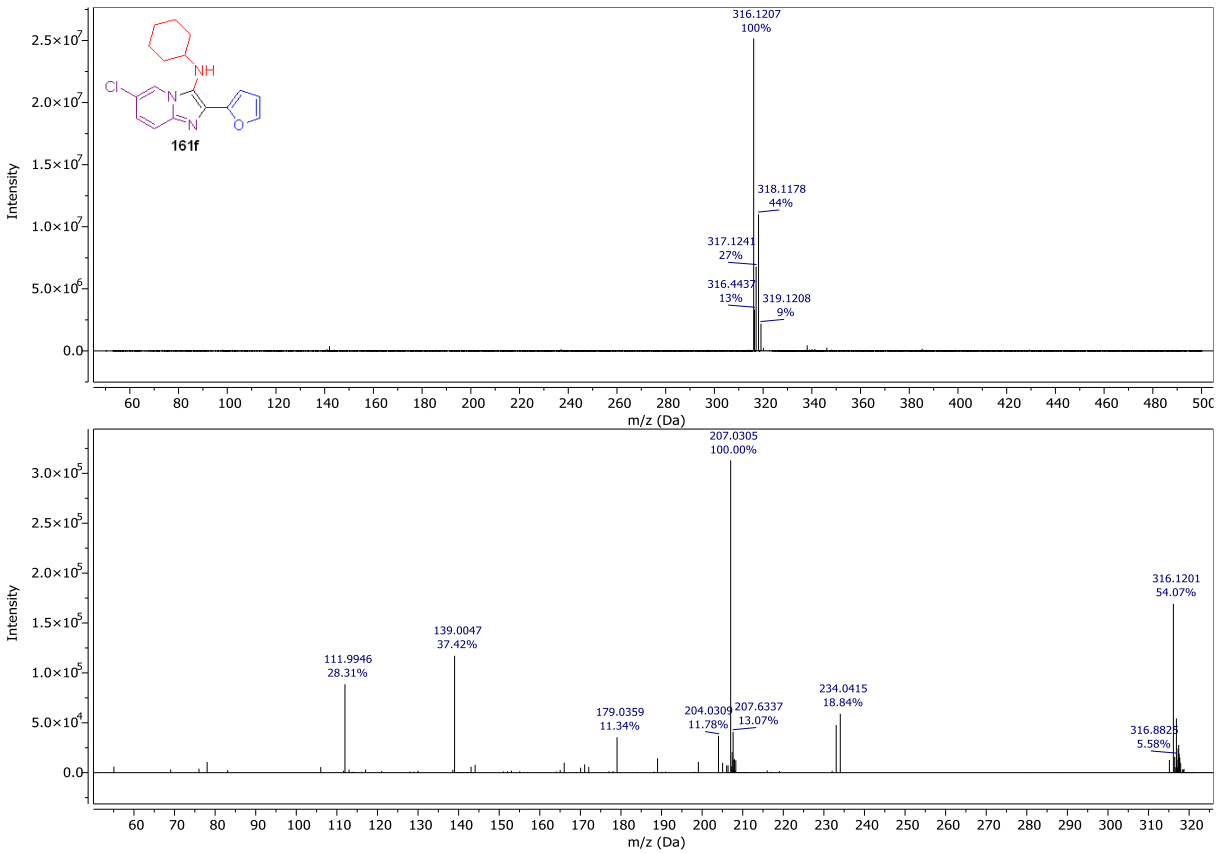
A3 185. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161f**.



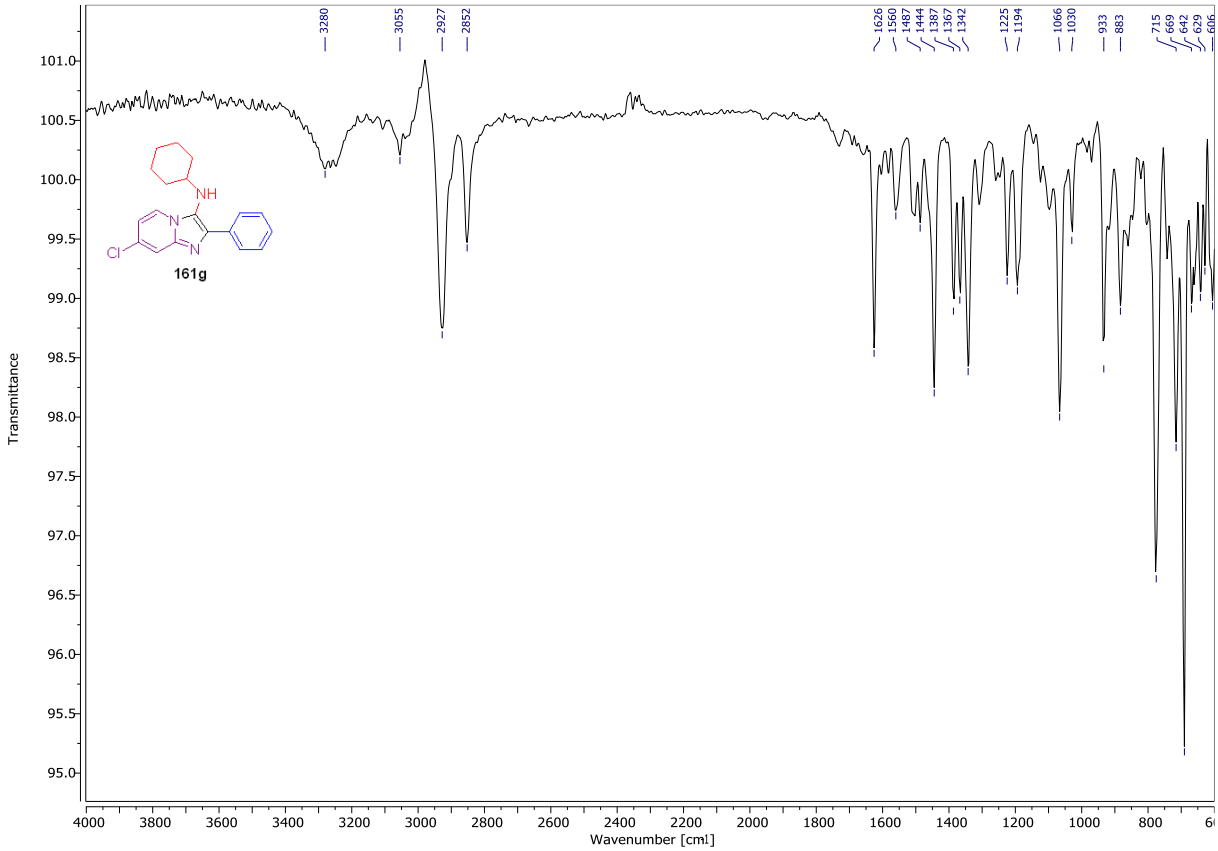
A3 186. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161f**.



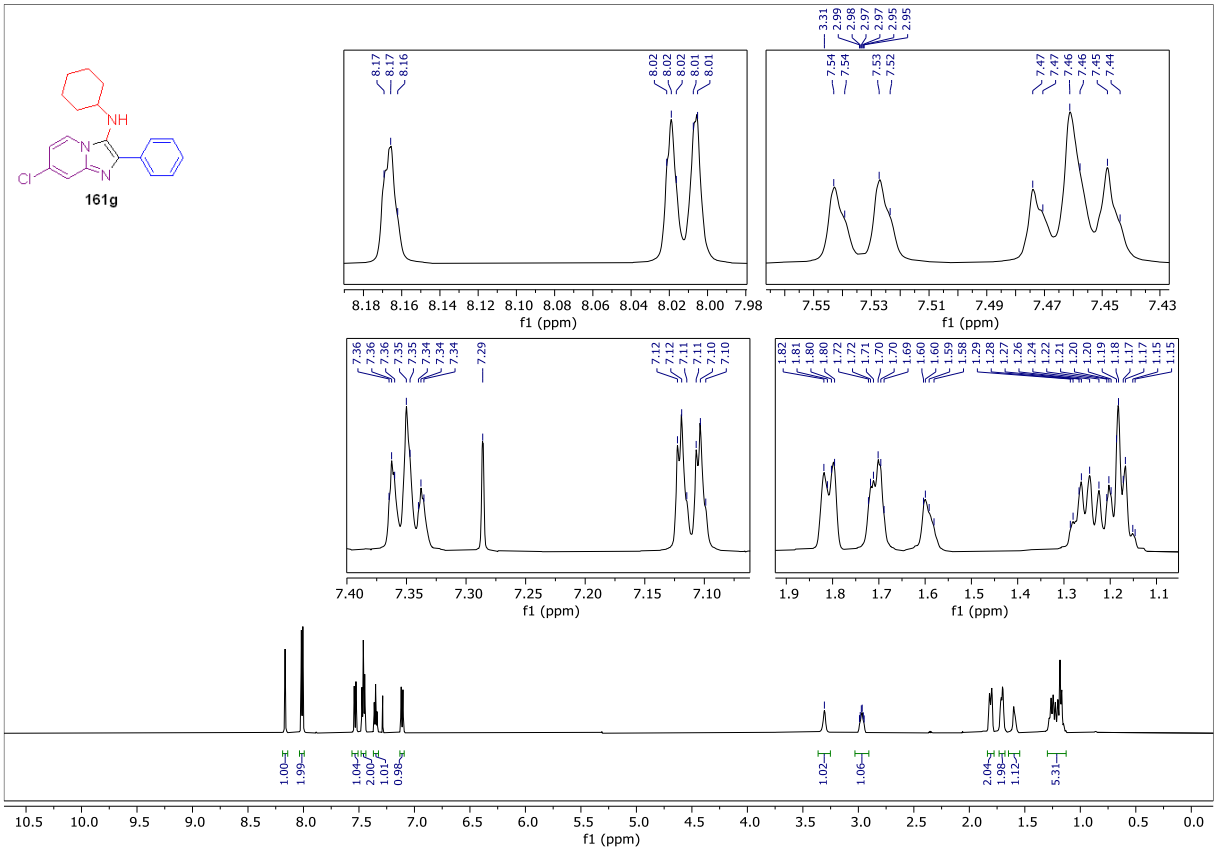
A3 187. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161f**.



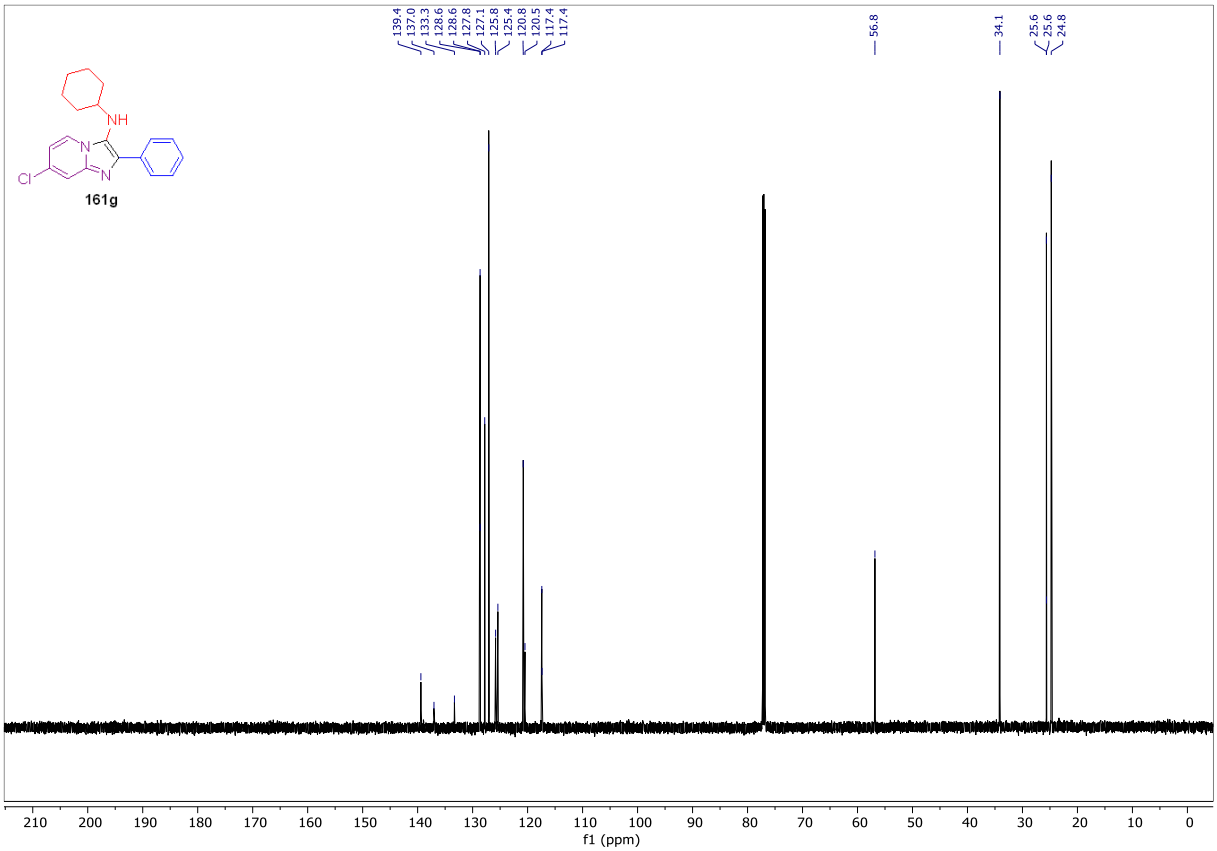
A3 188. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161f** e MS^2 $[M+H]^+$.



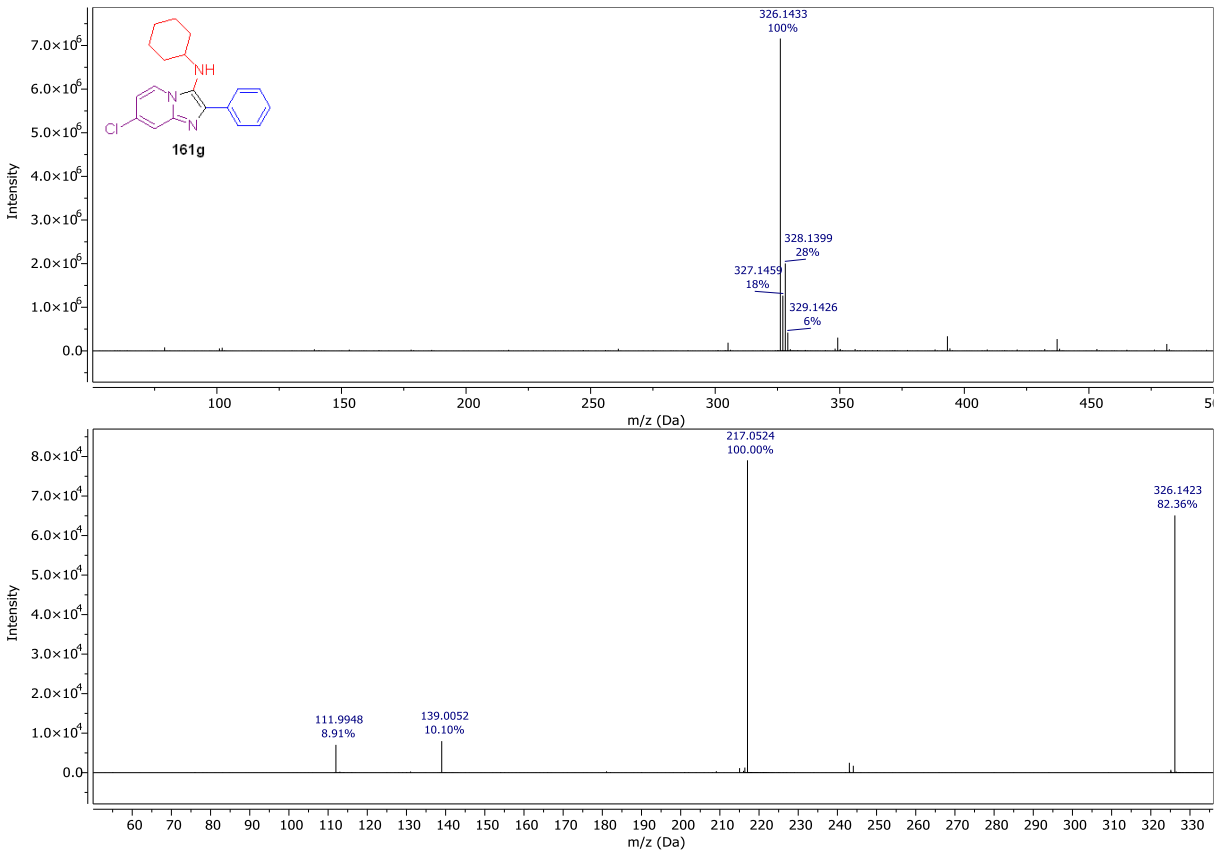
A3 189. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161g**.



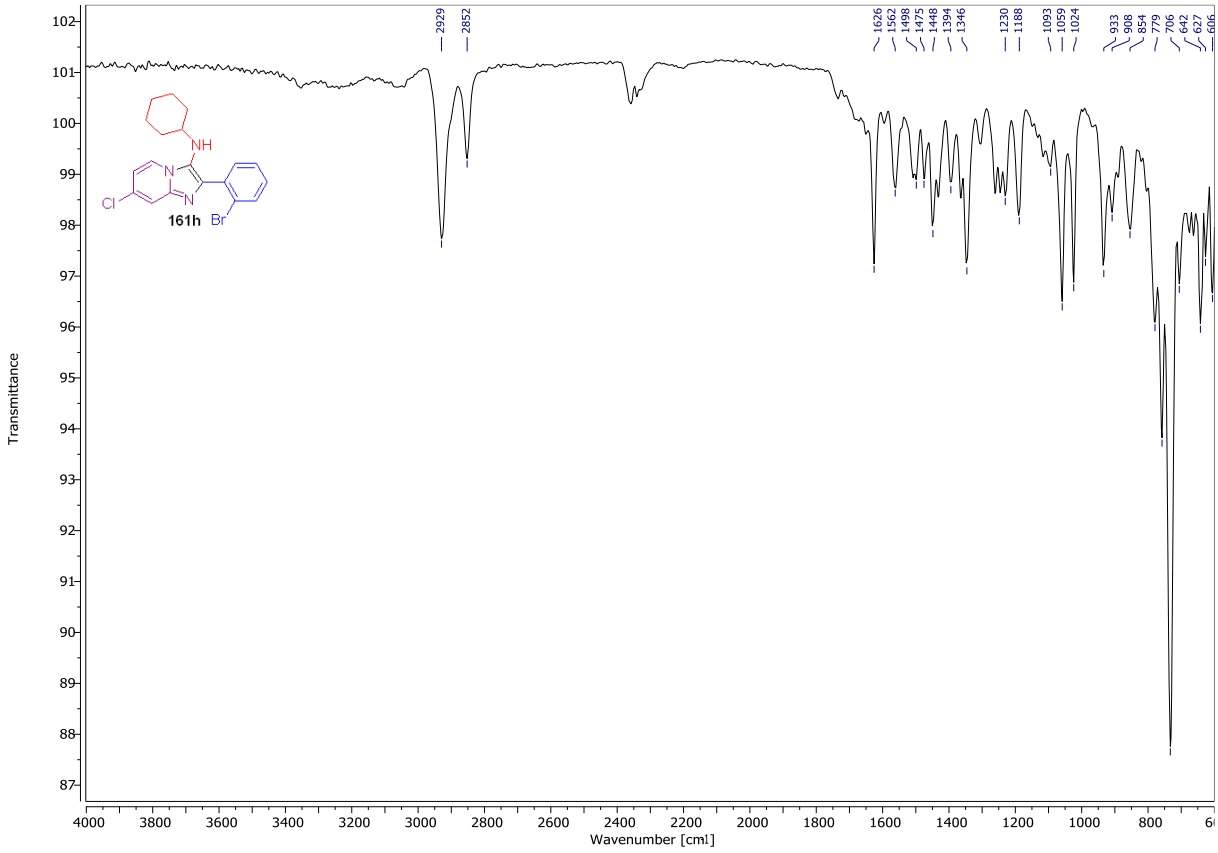
A3 190. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161g**.



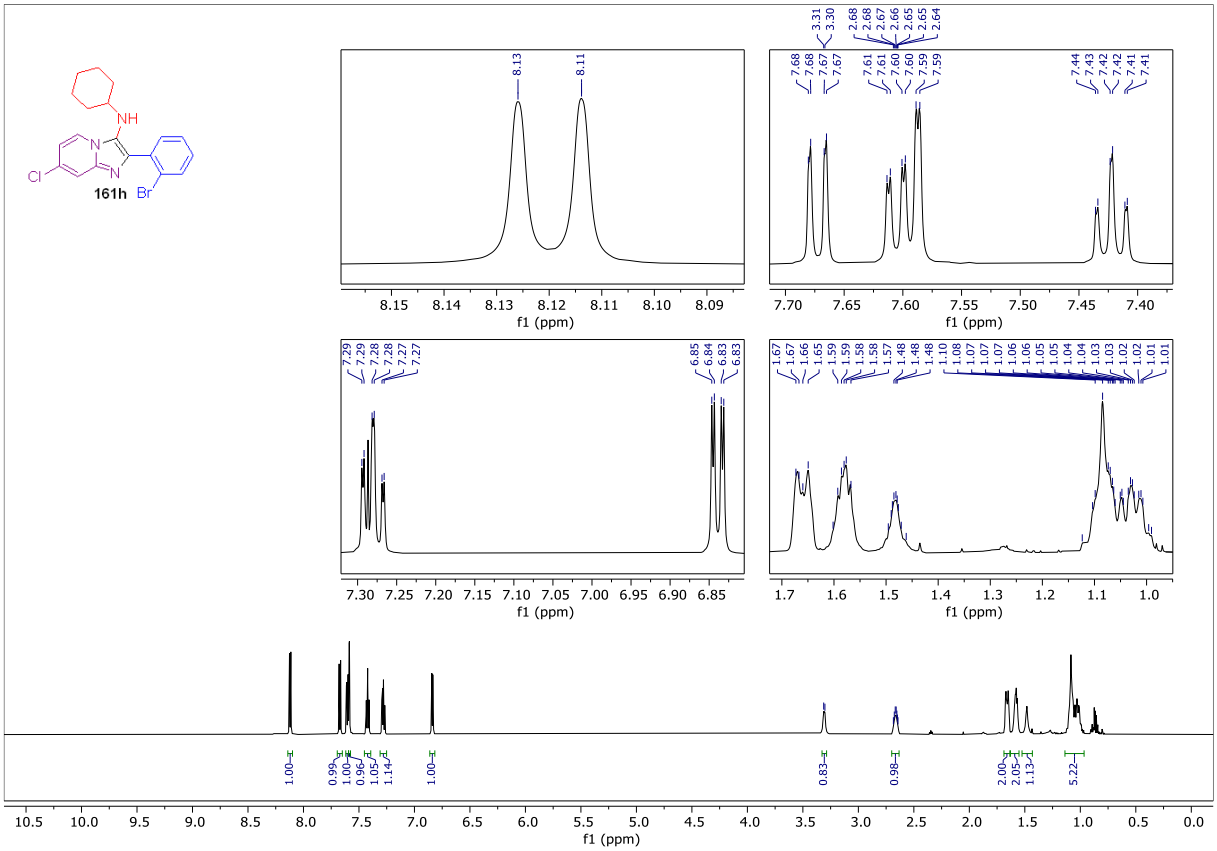
A3 191. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161g**.



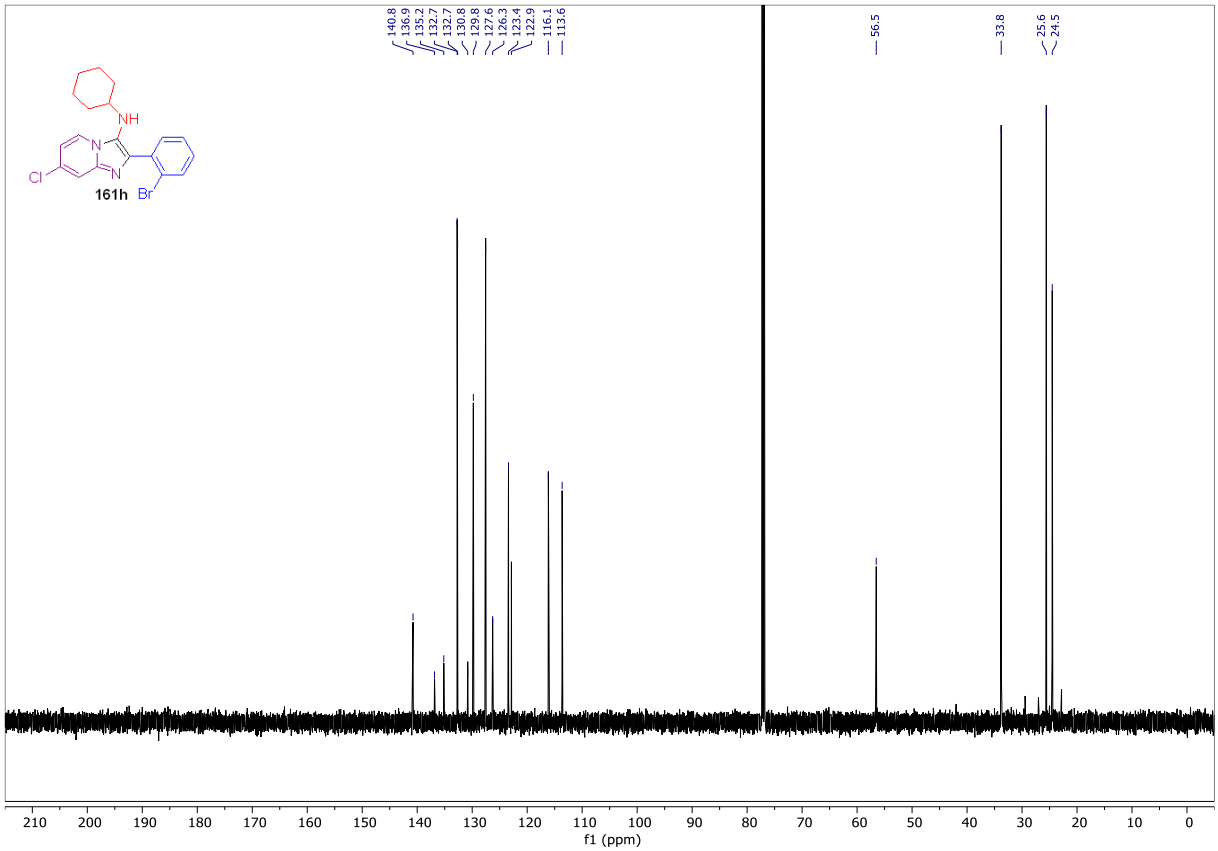
A3 192. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161g** e MS^2 $[M+H]^+$.



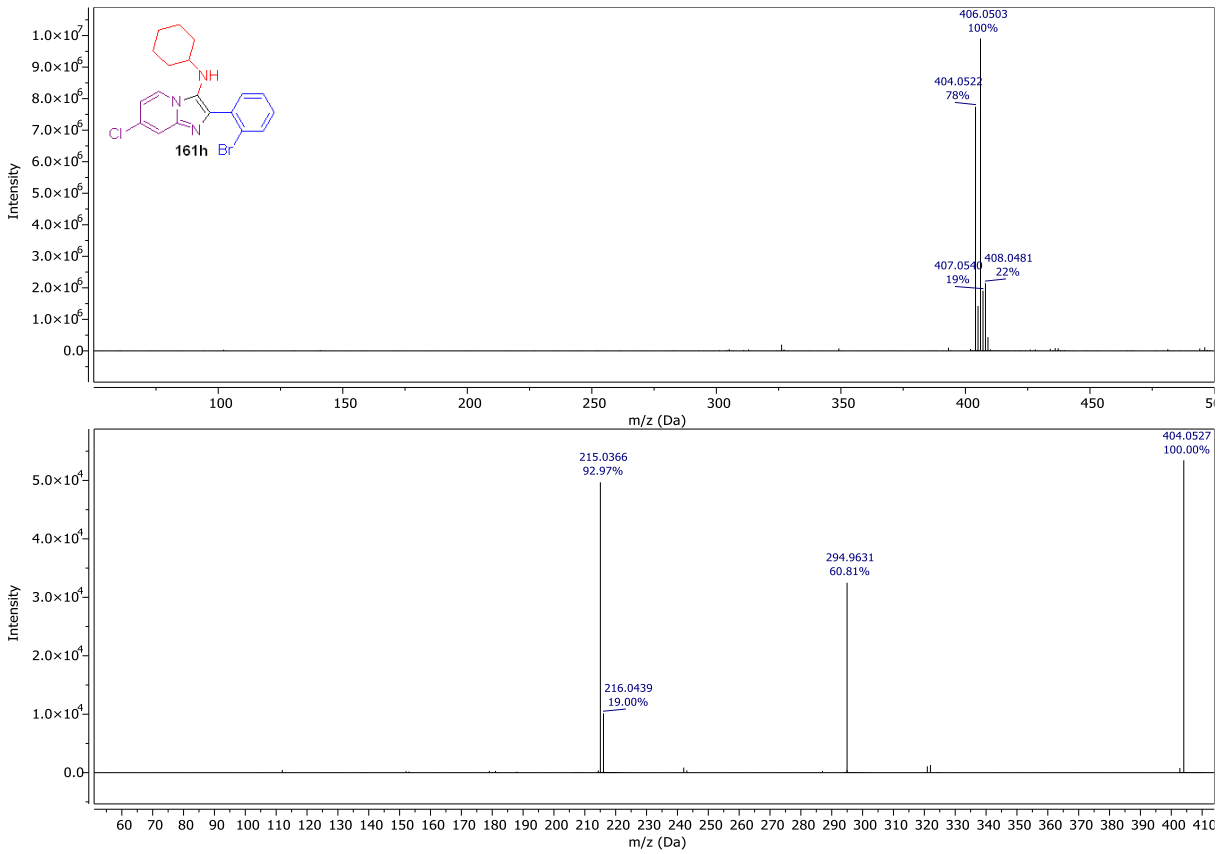
A3 193. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161h**.



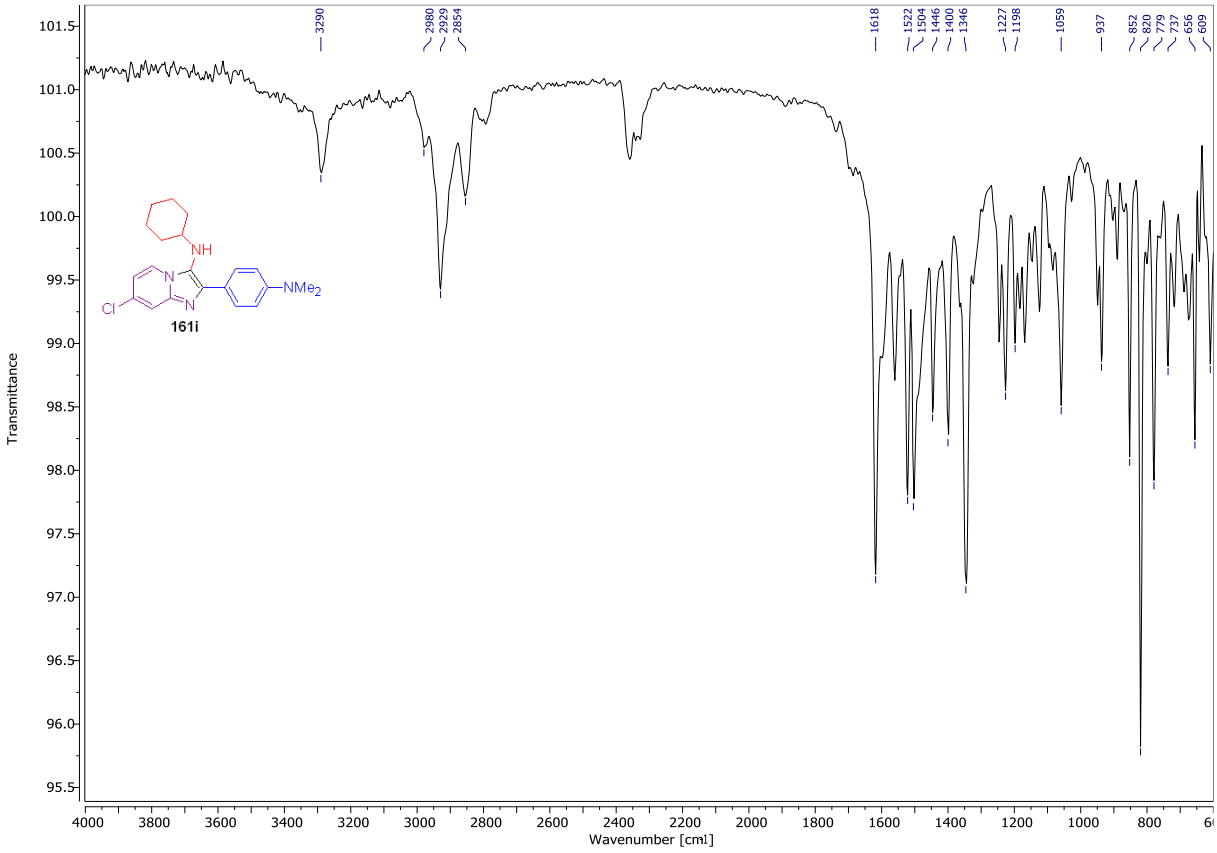
A3 194. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161h**.



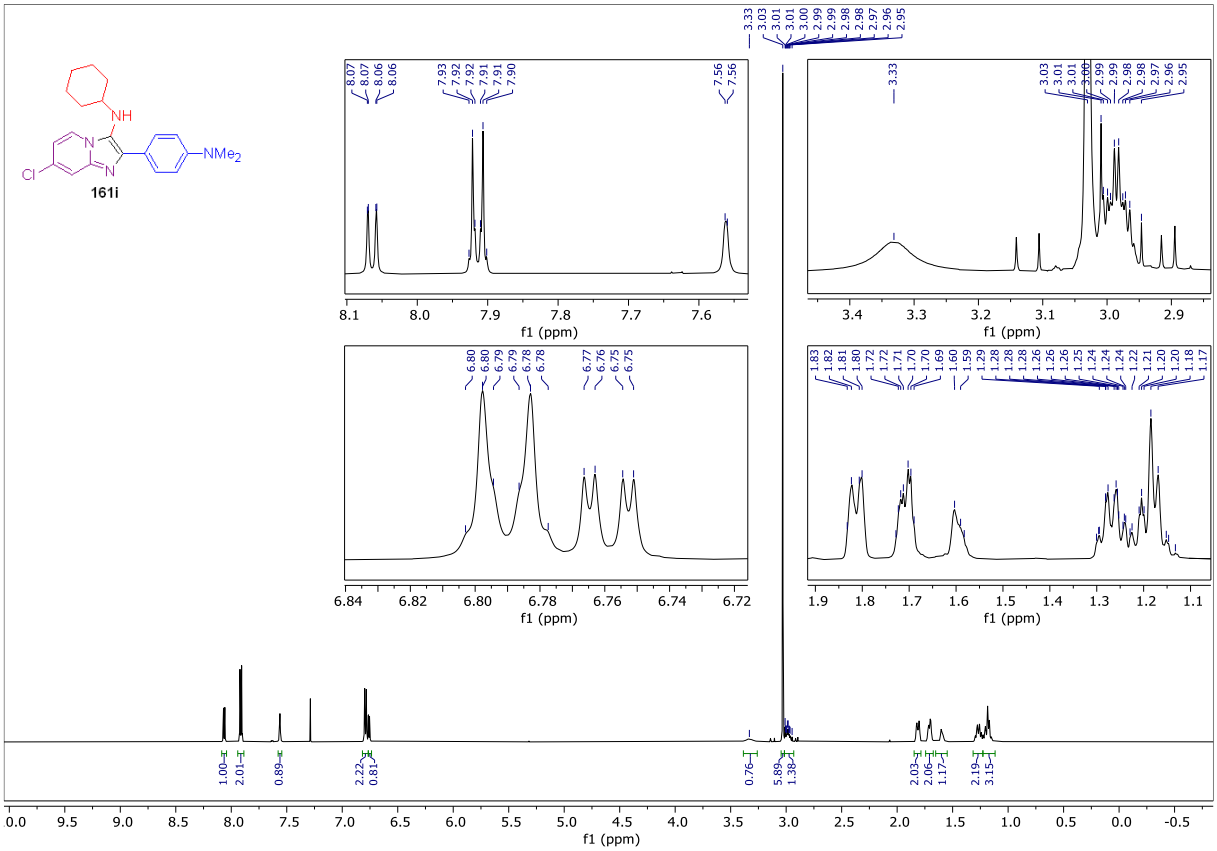
A3 195. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161h**.



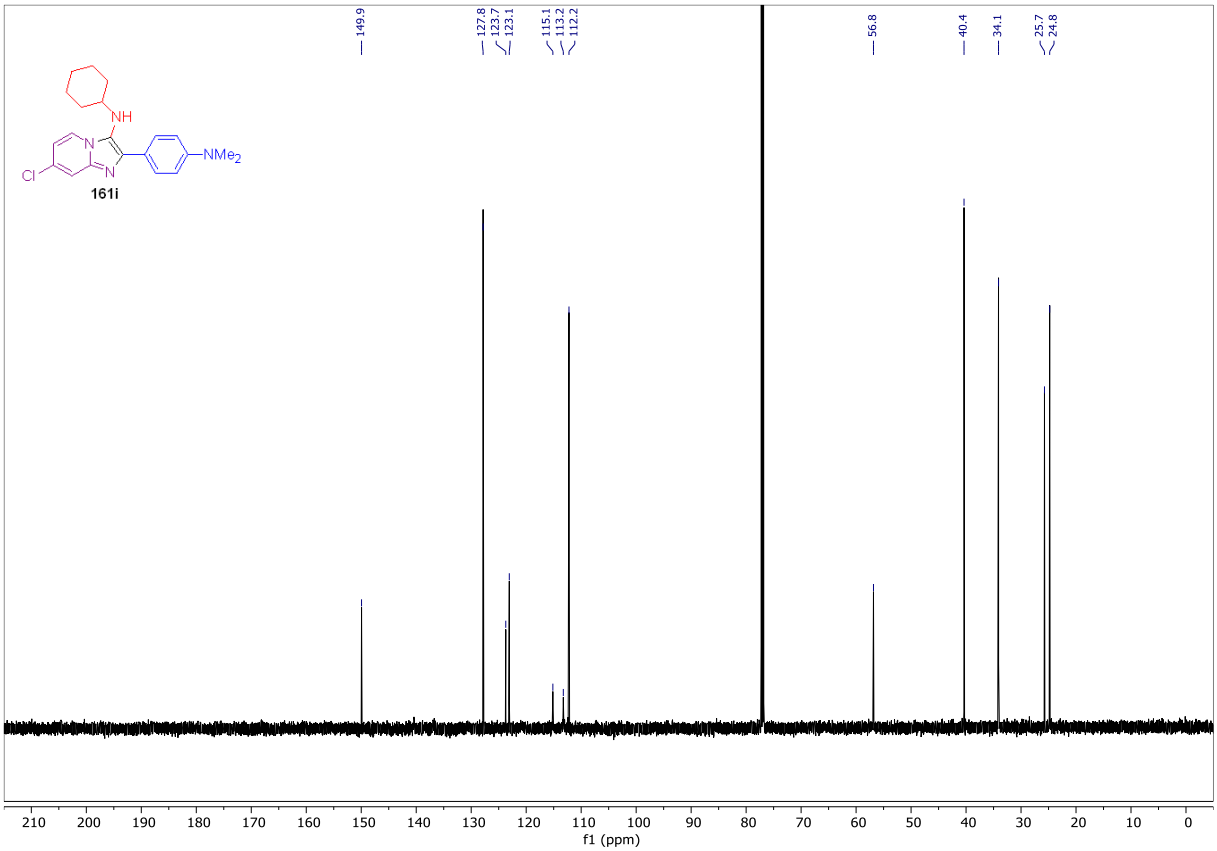
A3 196. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161h** e MS^2 $[M+H]^+$.



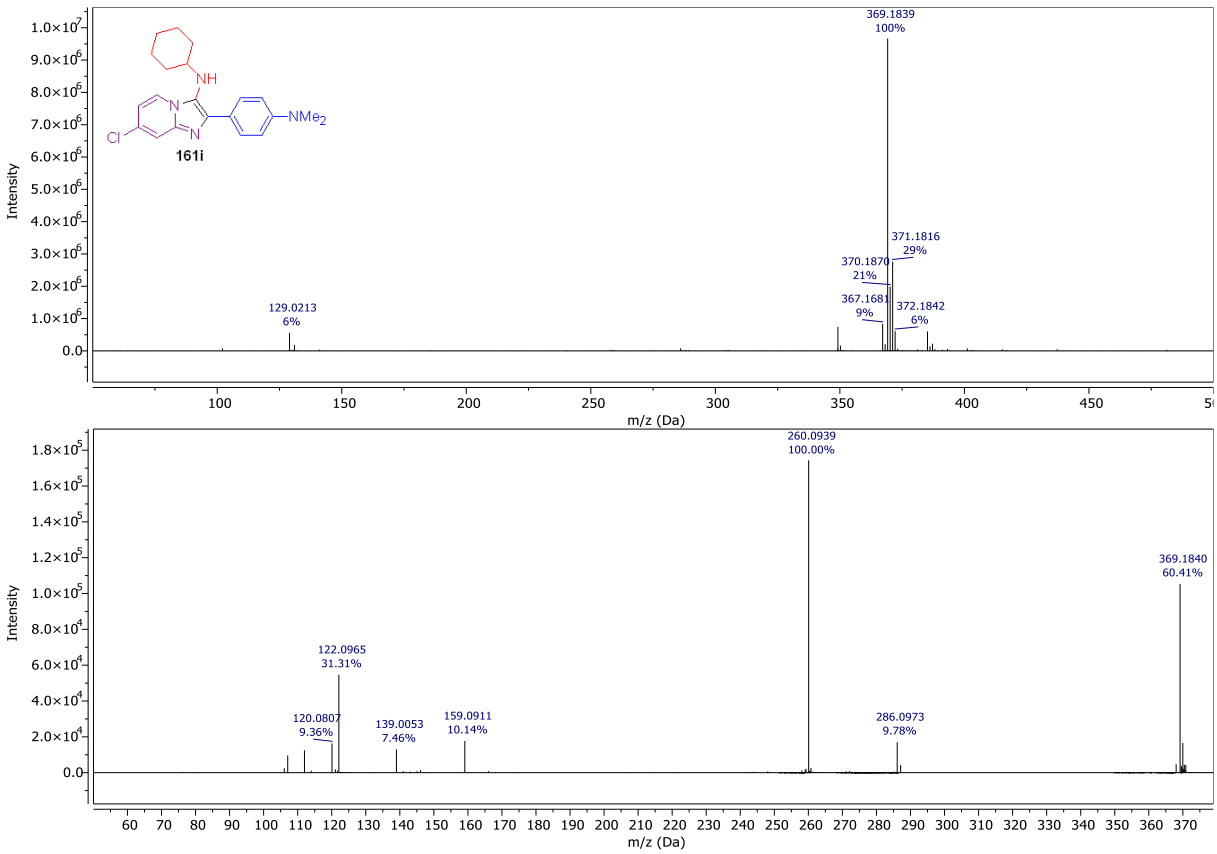
A3 197. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161i**.



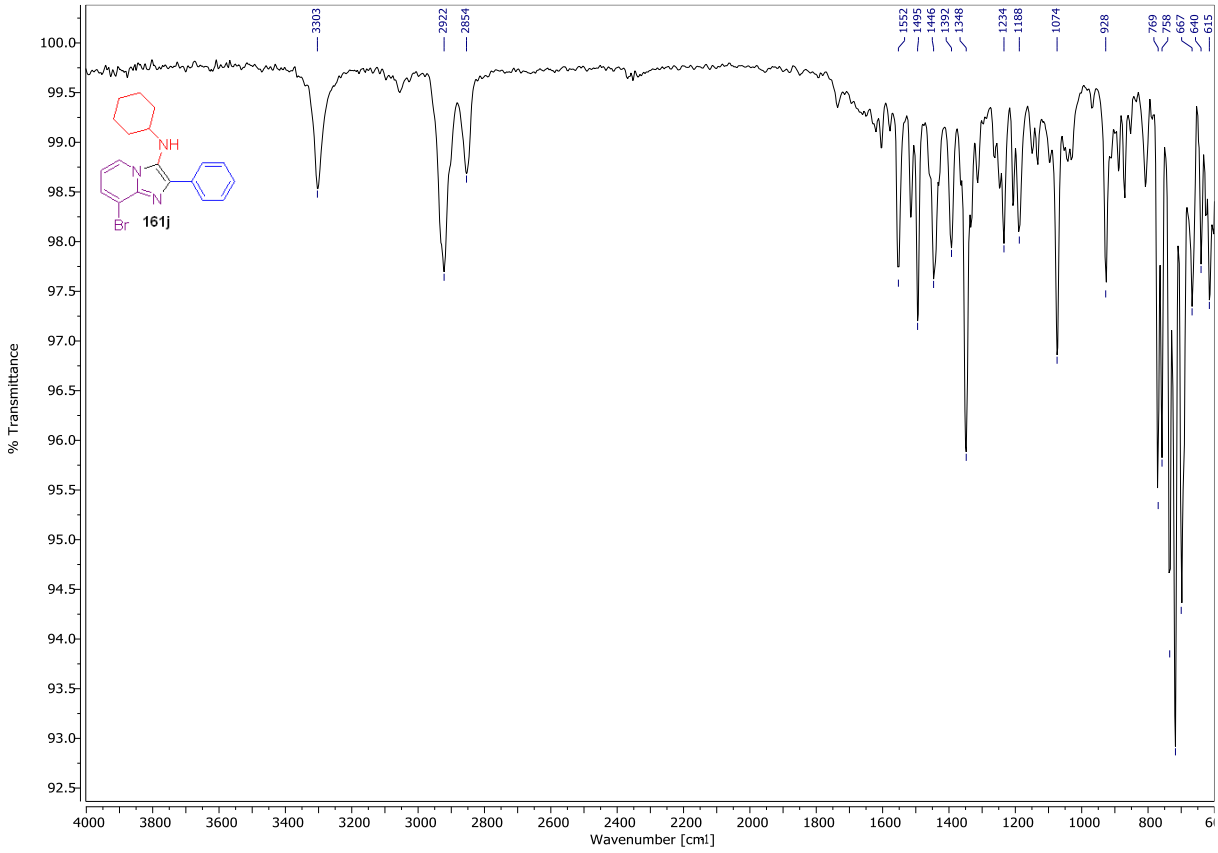
A3 198. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161i**.



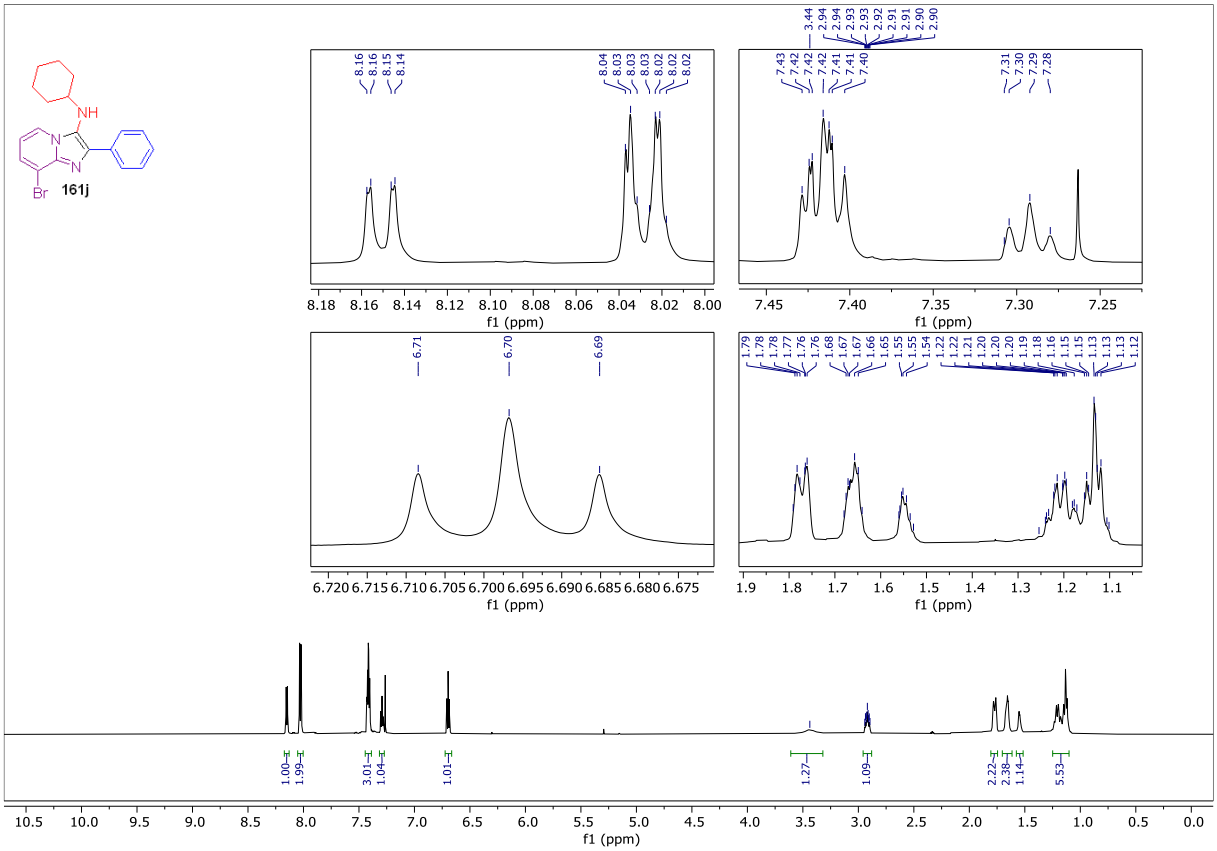
A3 199. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161i**.



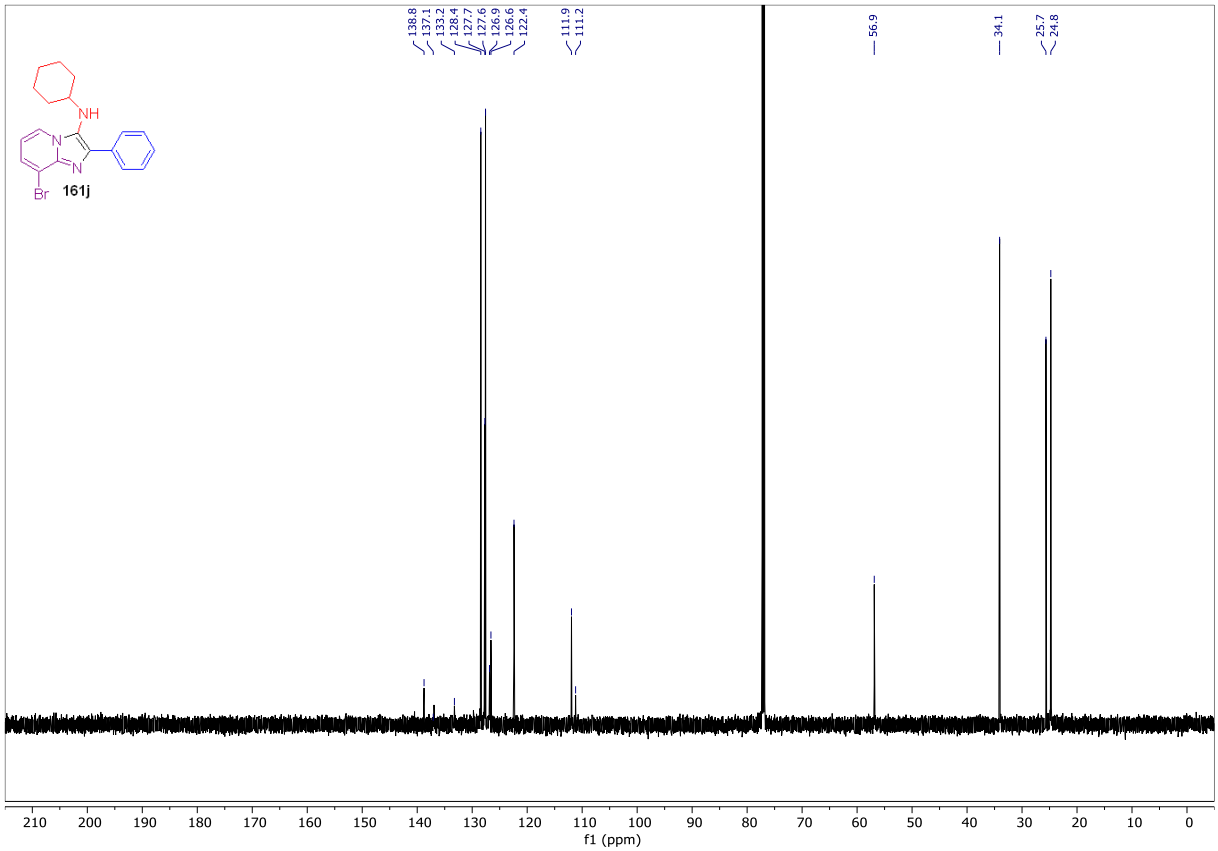
A3 200. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161i** e MS^2 $[M+H]^+$.



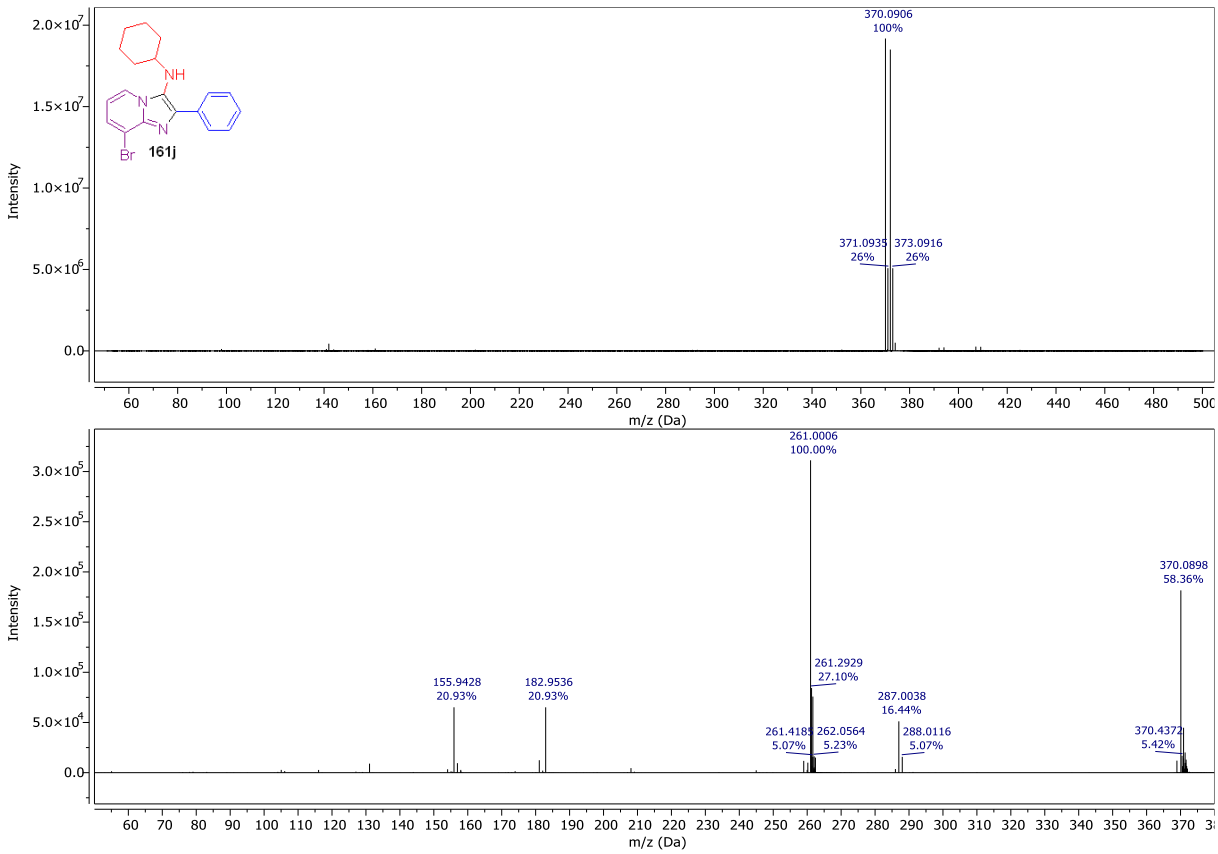
A3 201. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161j**.



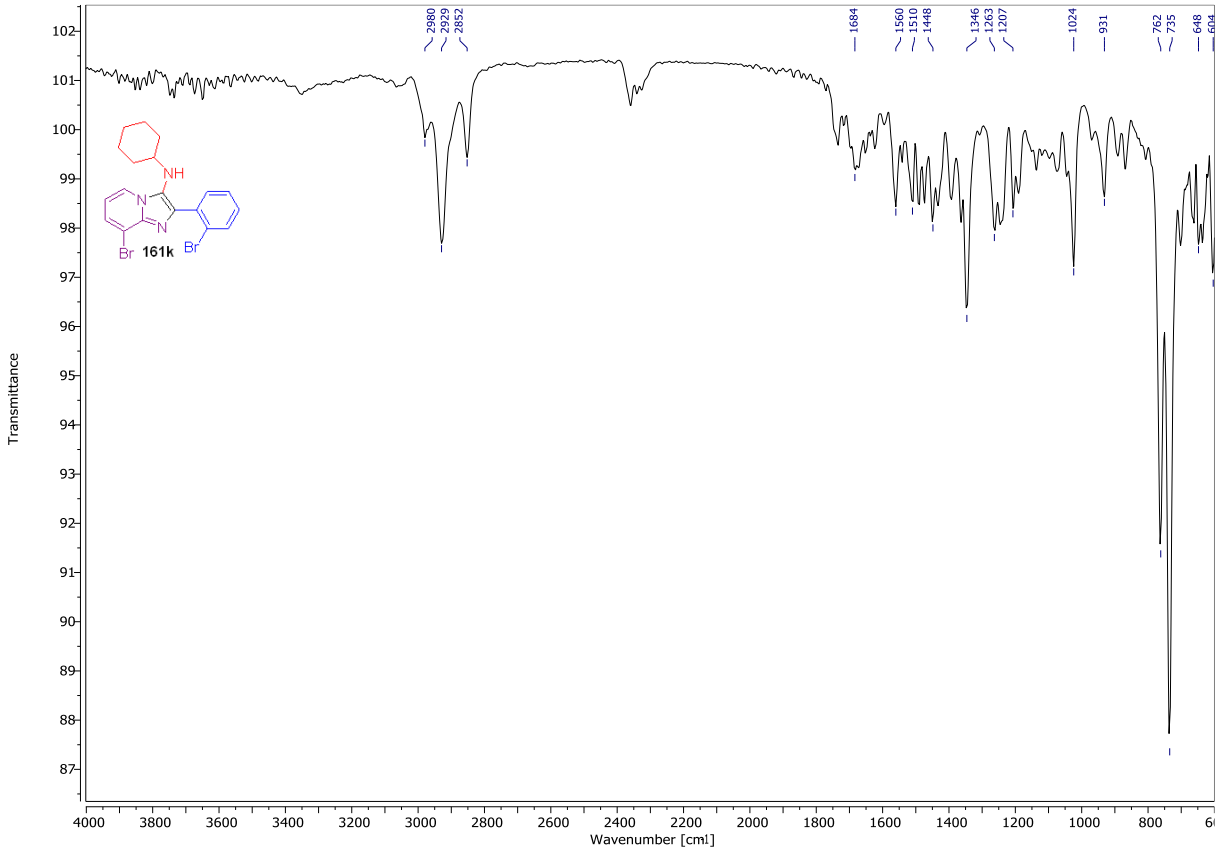
A3 202. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161j**.



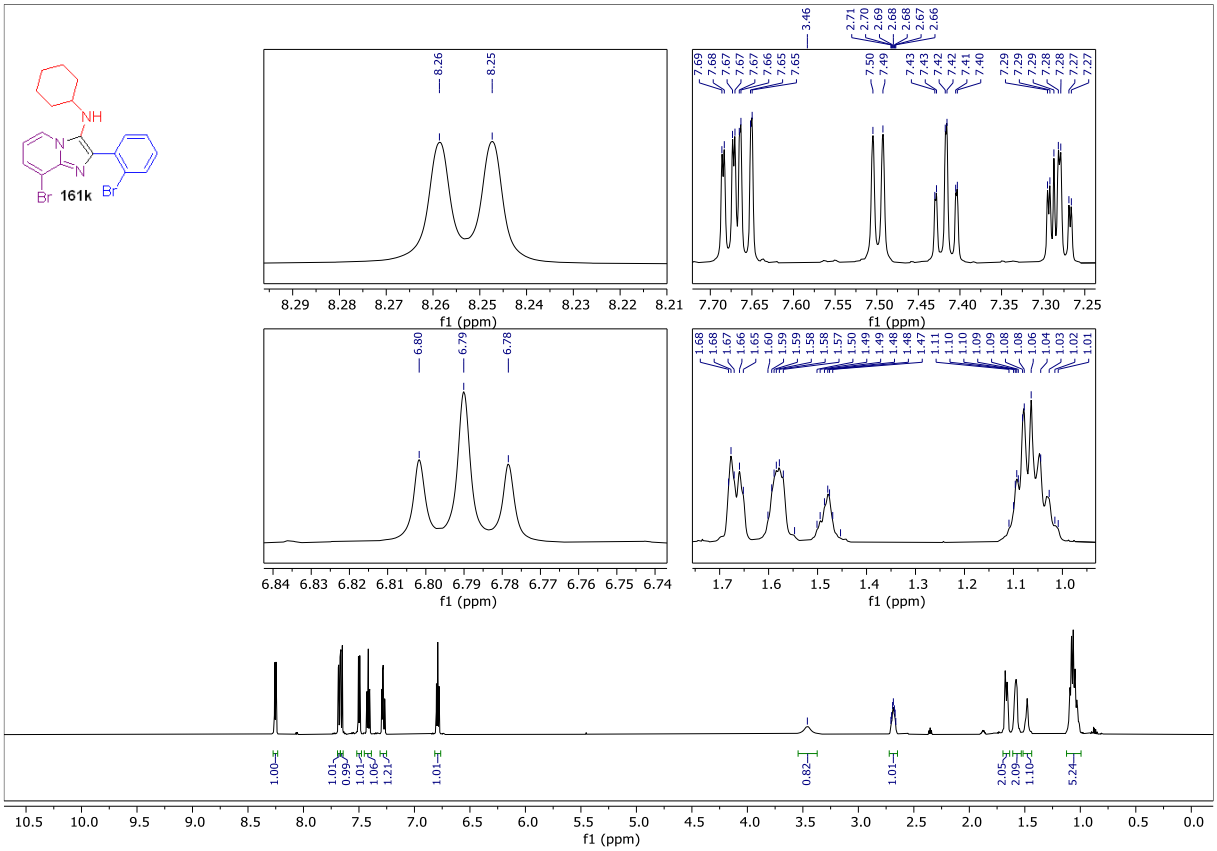
A3 203. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161j**.



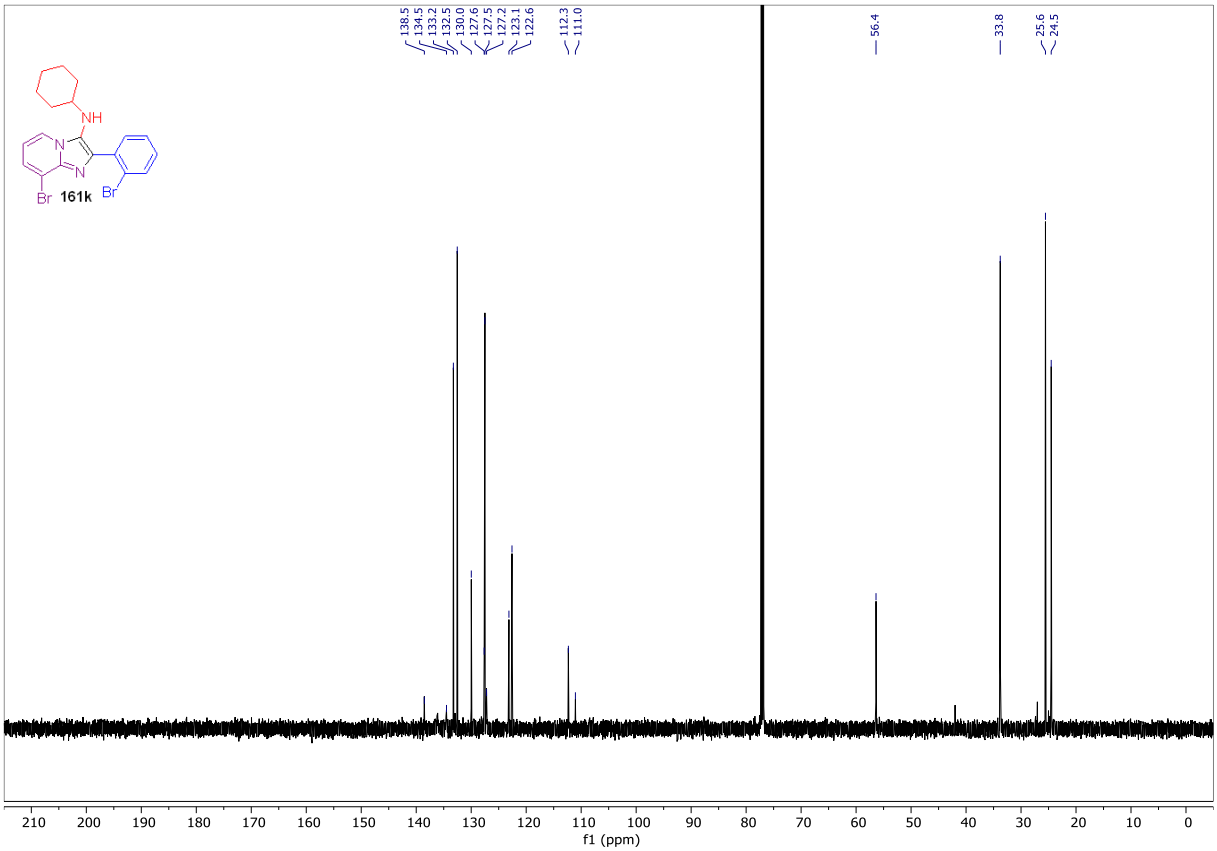
A3 204. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161j** e MS^2 $[M+H]^+$.



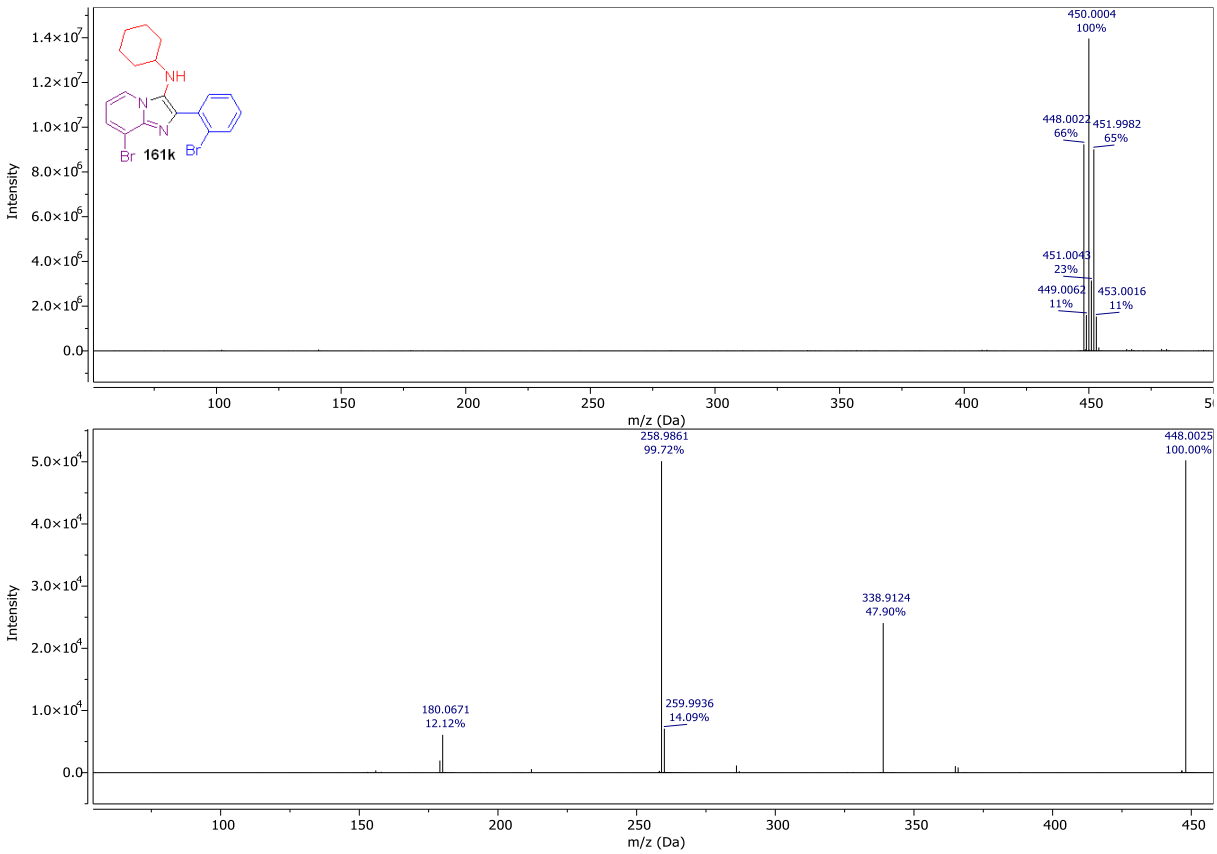
A3 205. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161k**.



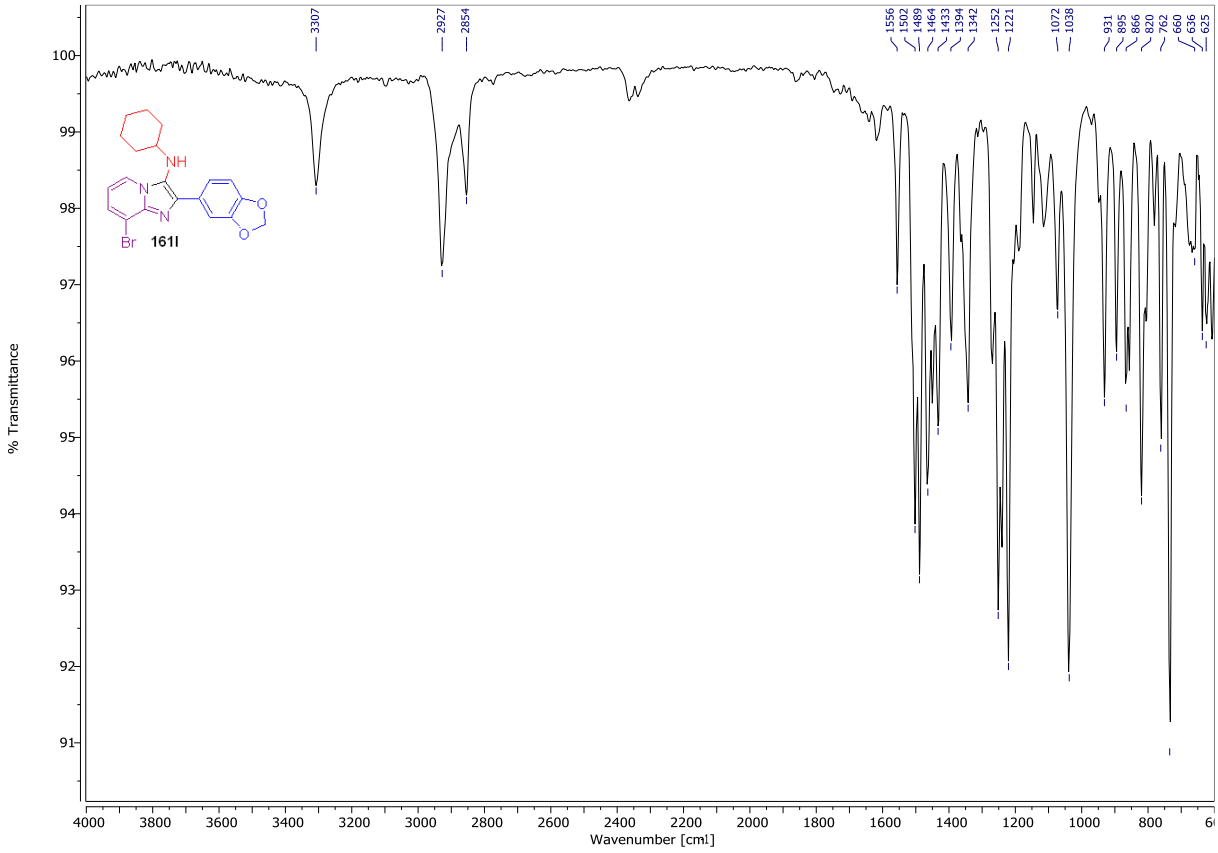
A3 206. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161k**.



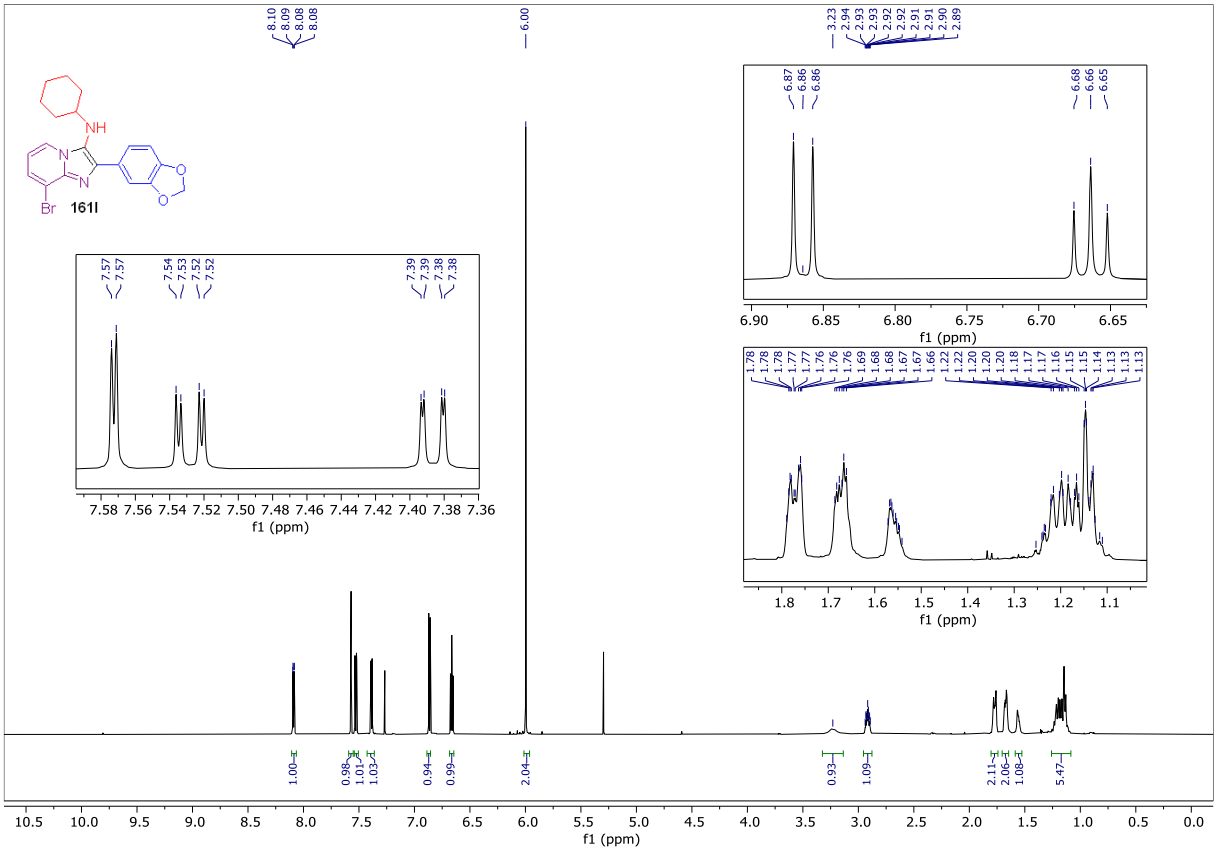
A3 207. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161k**.



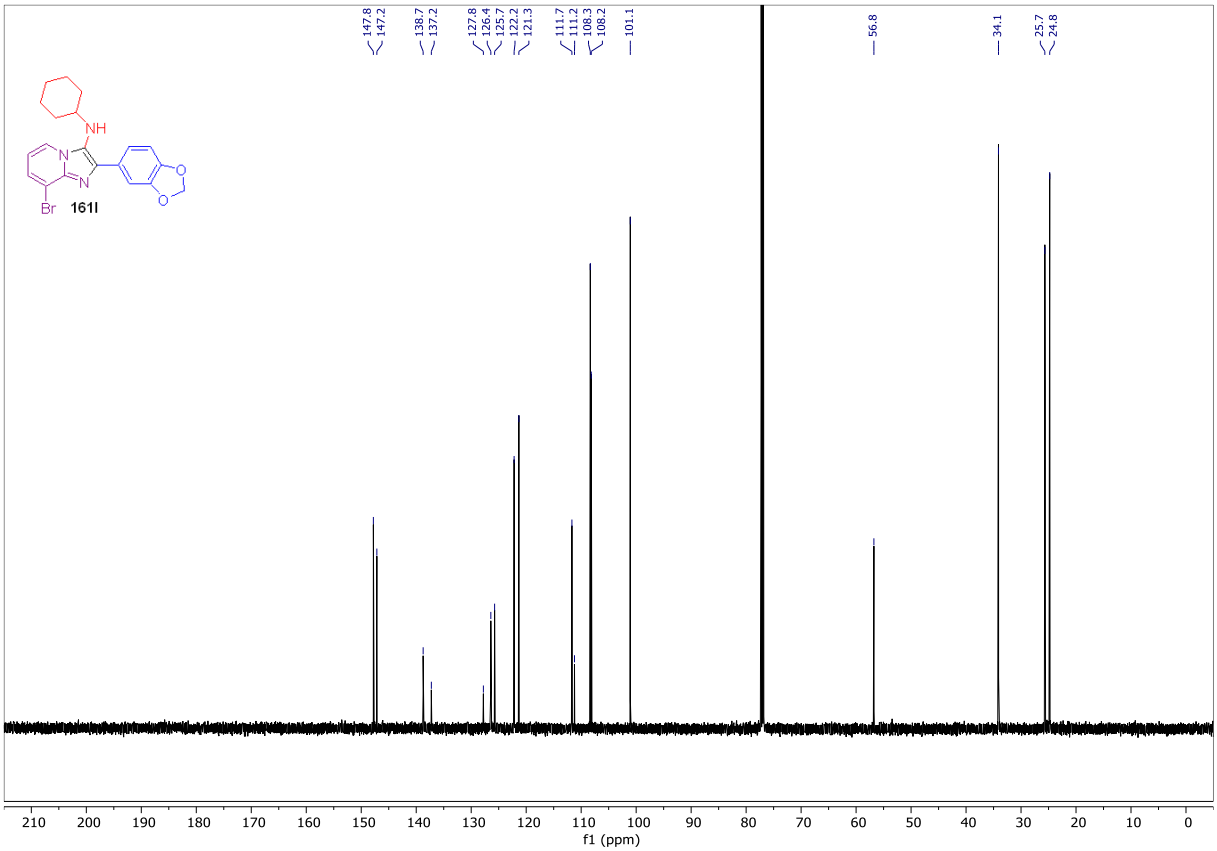
A3 208. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161k** e MS^2 $[M+H]^+$.



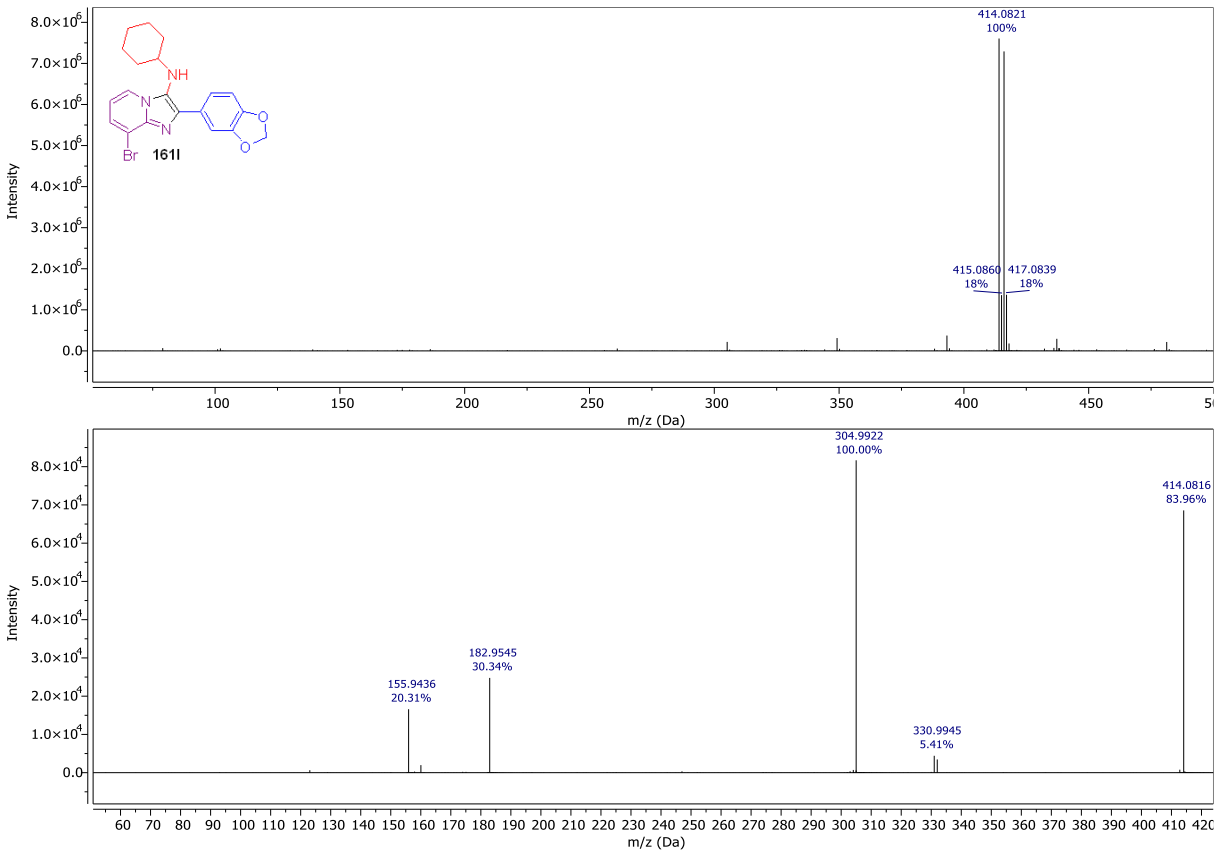
A3 209. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161l**.



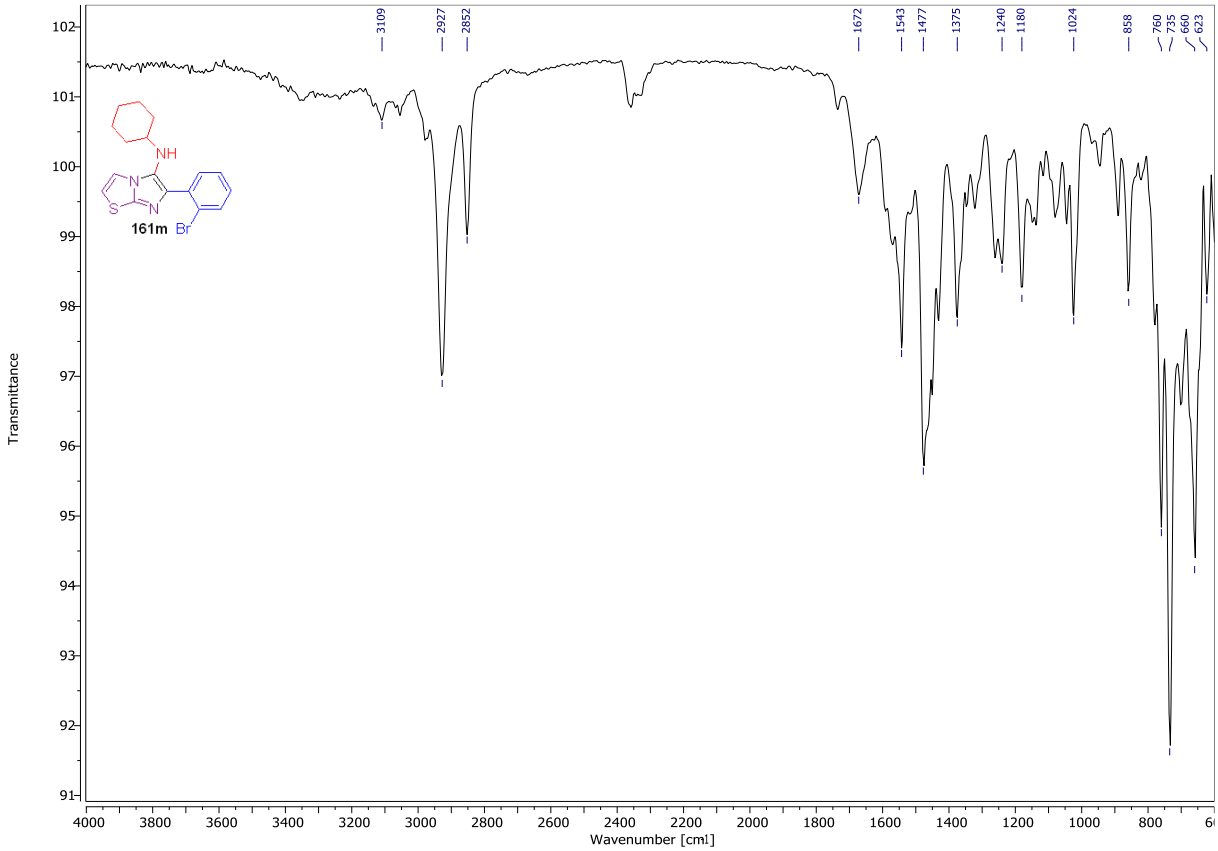
A3 210. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161l**.



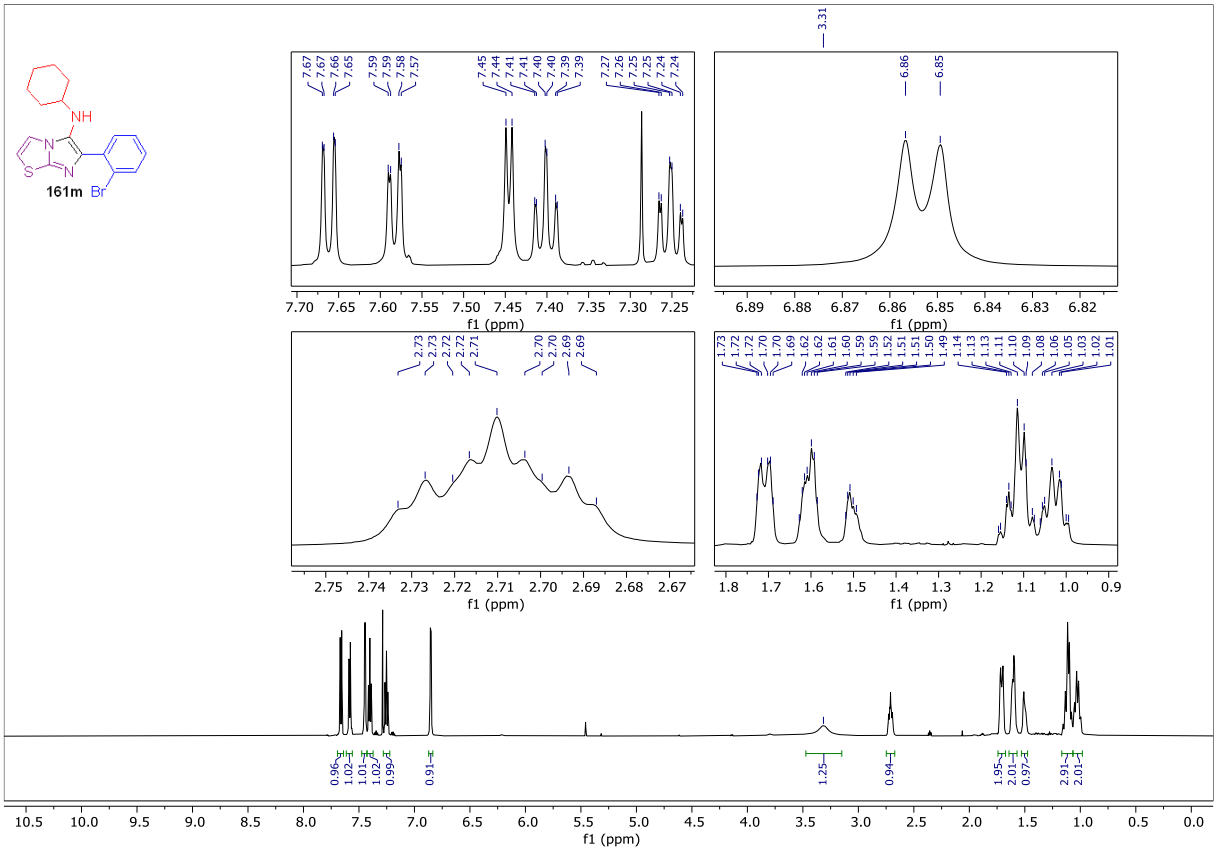
A3 211. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161l**.



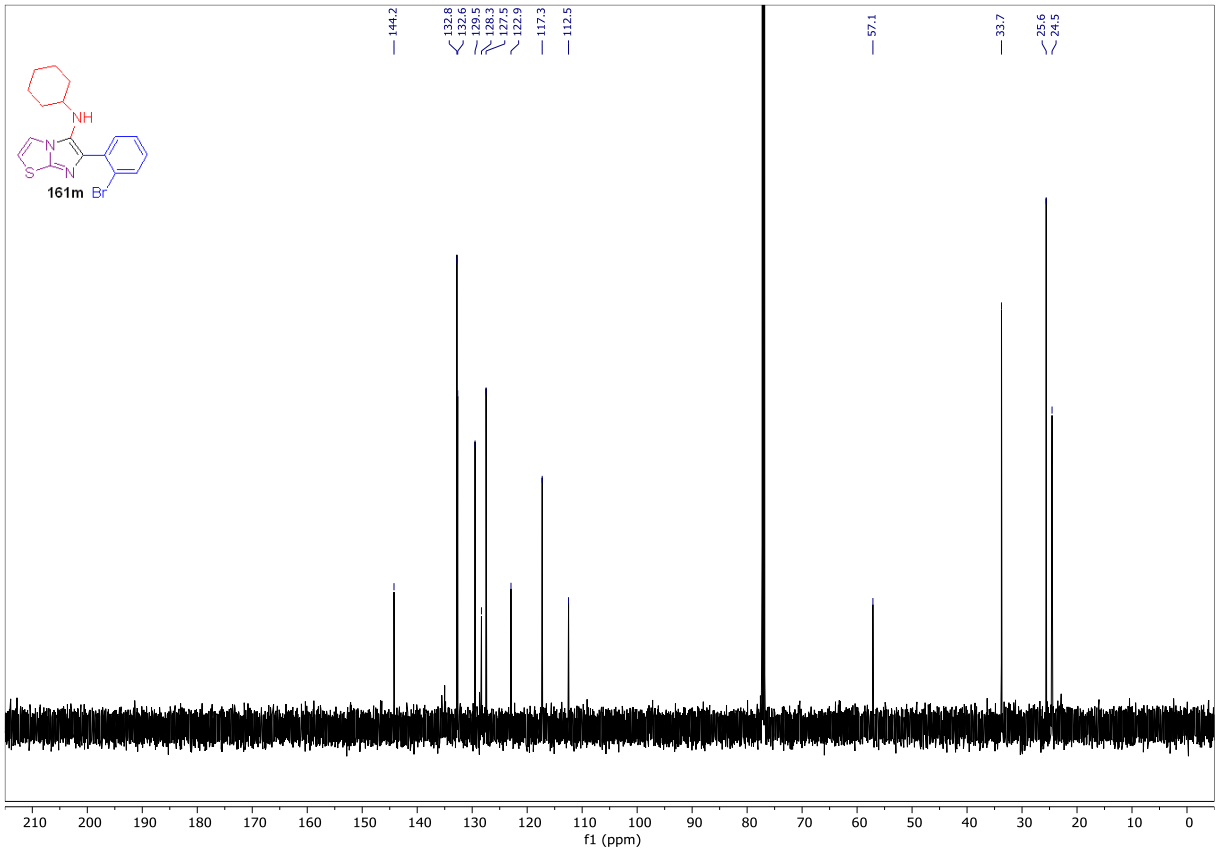
A3 212. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161l** e MS^2 $[M+H]^+$.



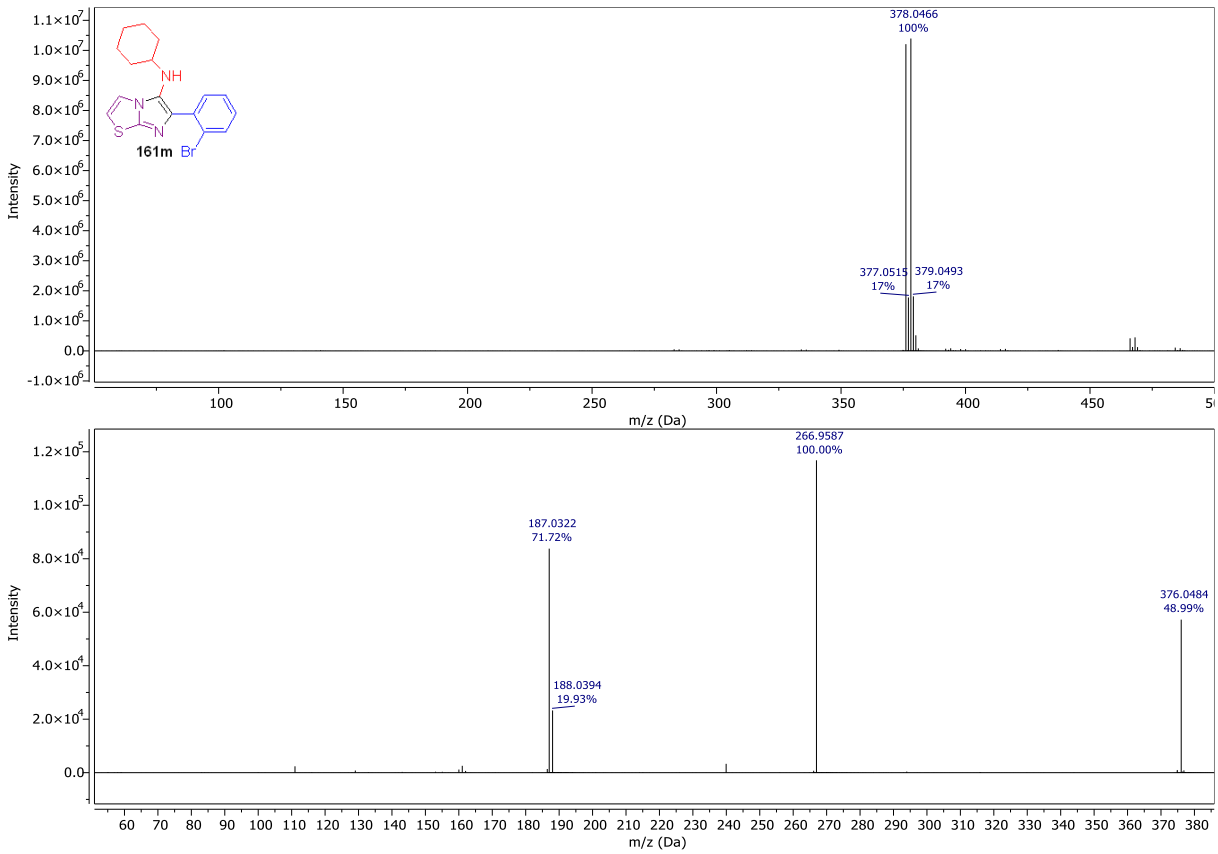
A3 213. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161m**.



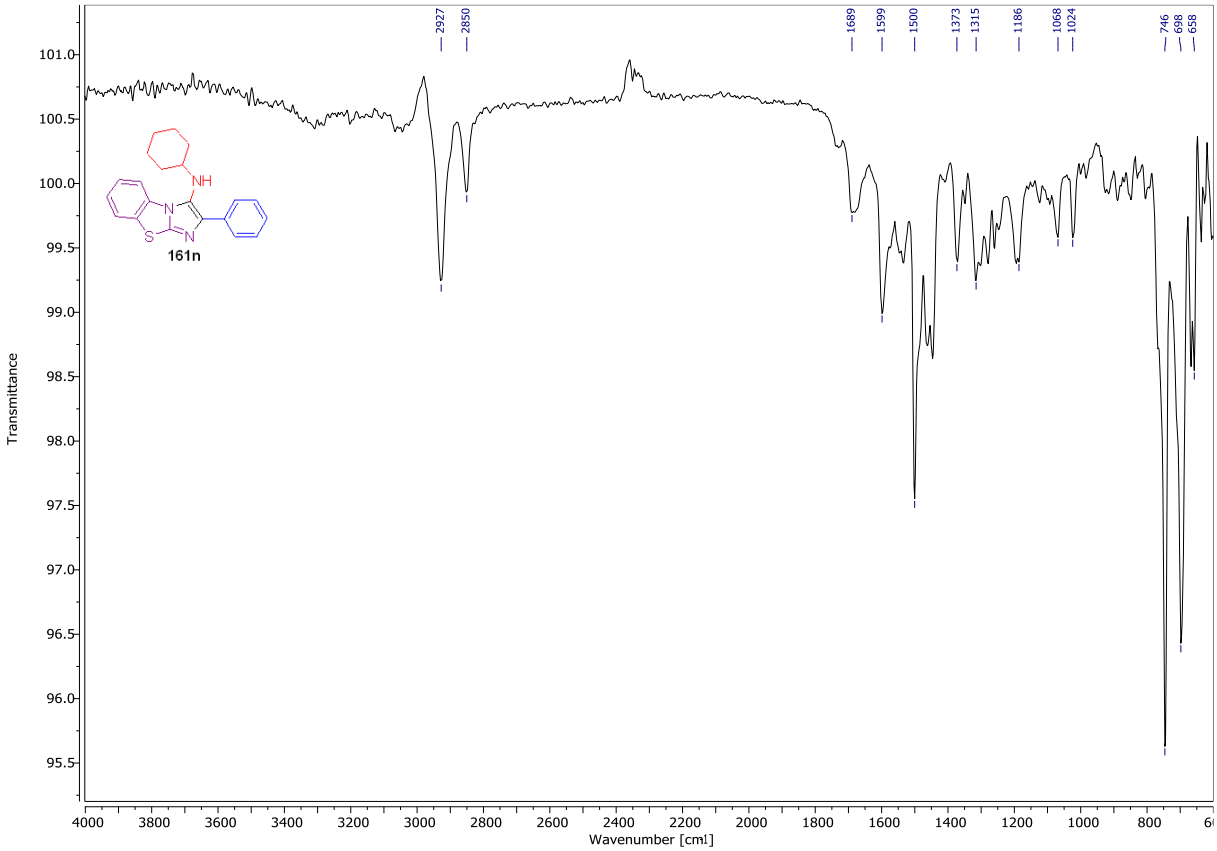
A3 214. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161m**.



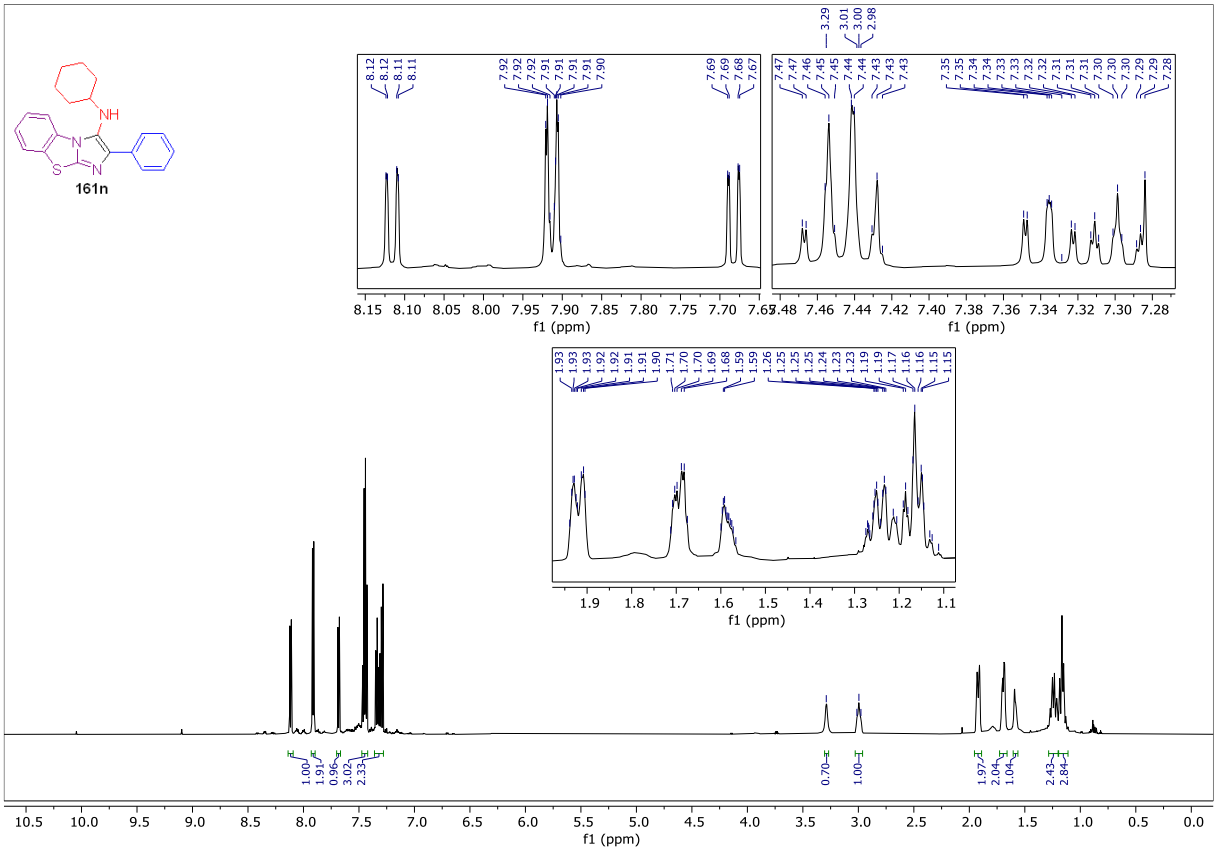
A3 215. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161m**.



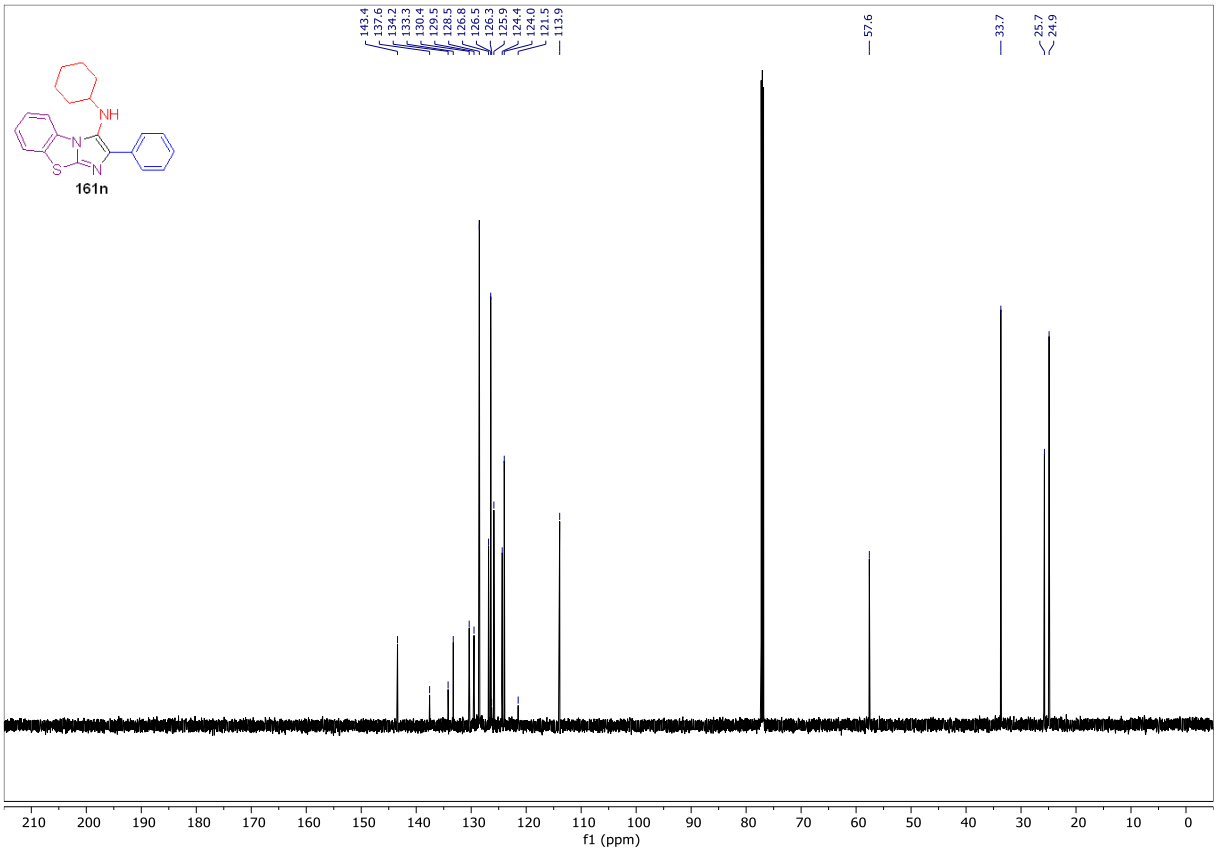
A3 216. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161m** e MS^2 $[M+H]^+$.



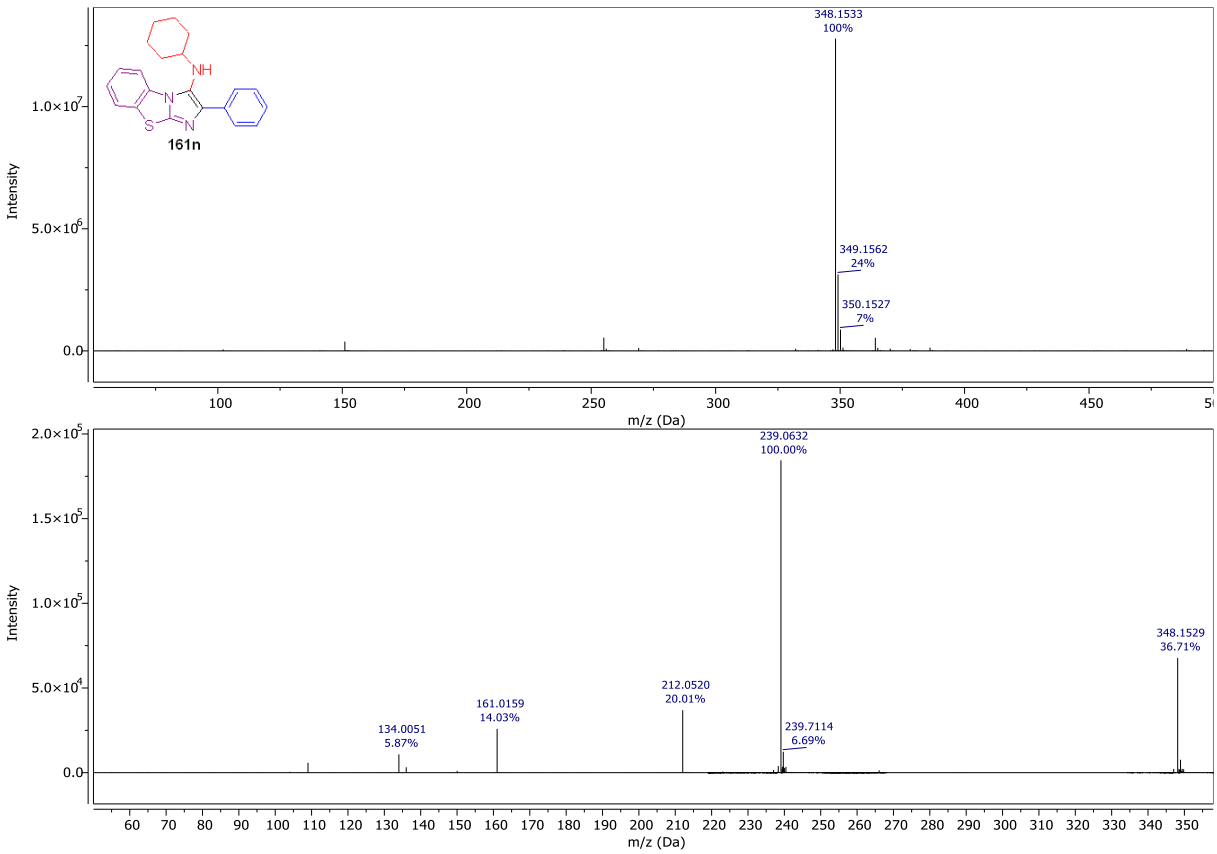
A3 217. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161n**.



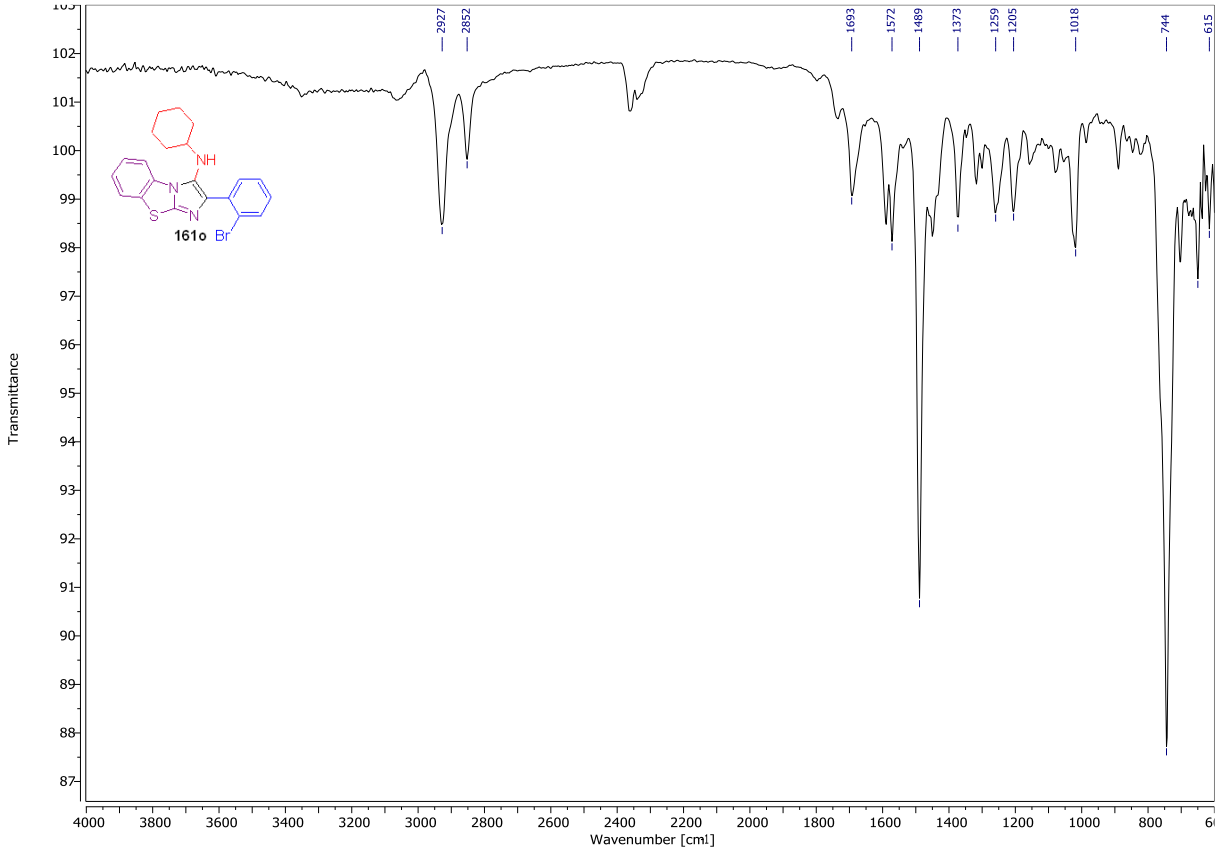
A3 218. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161n**.



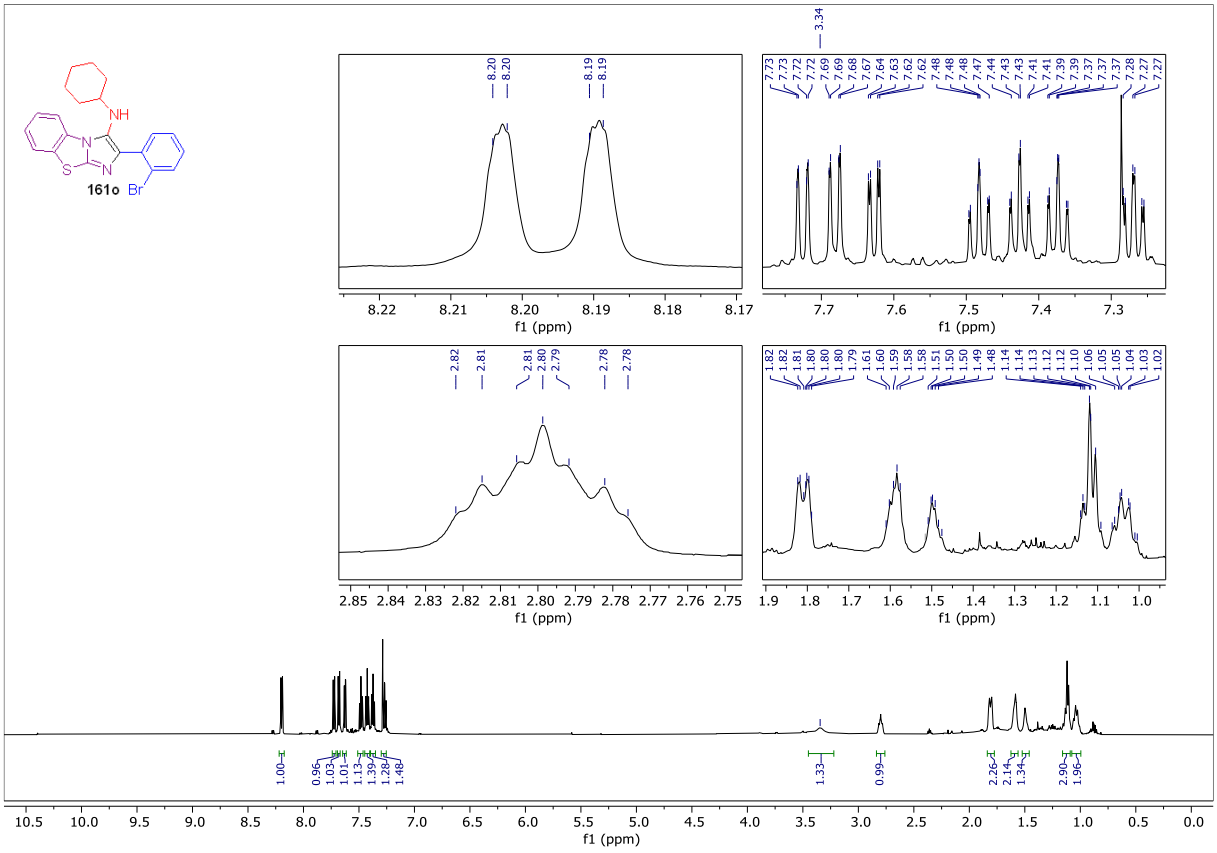
A3 219. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161n**.



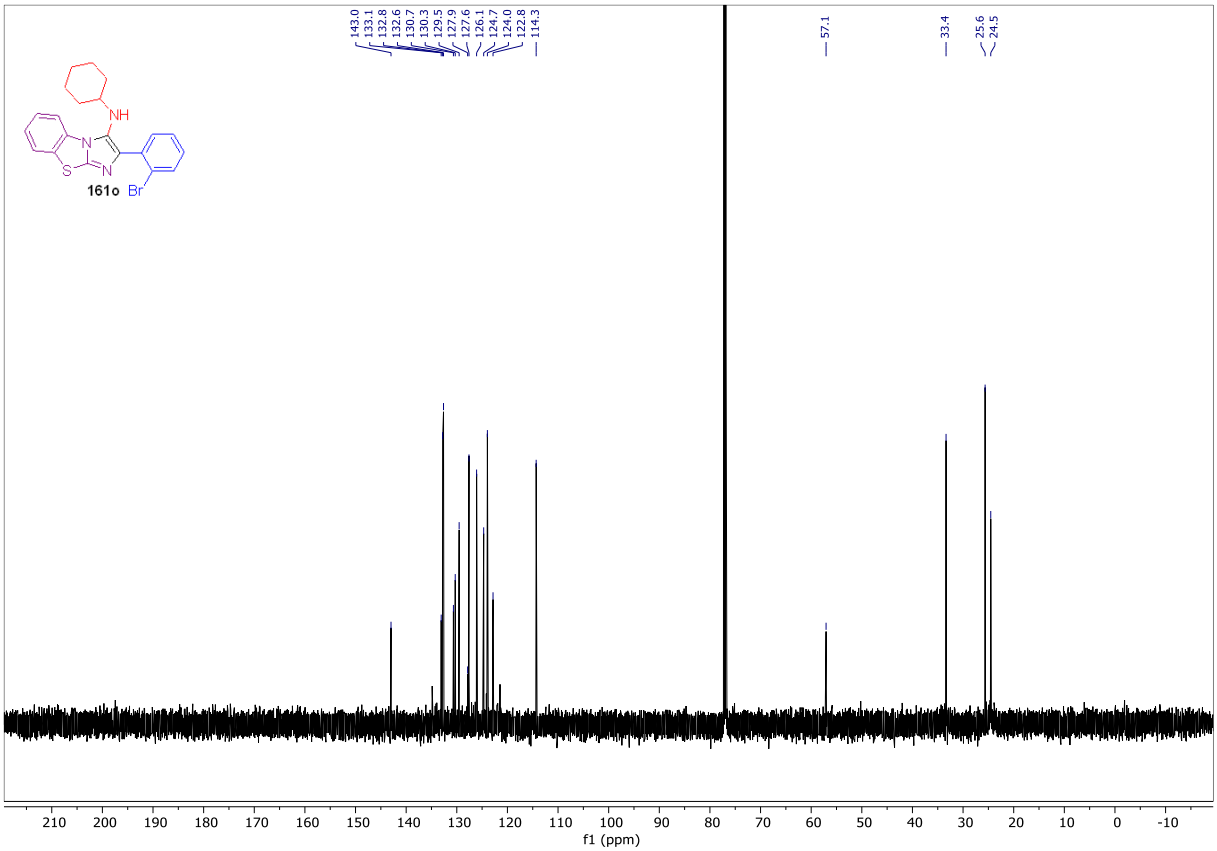
A3 220. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161n** e MS^2 $[M+H]^+$.



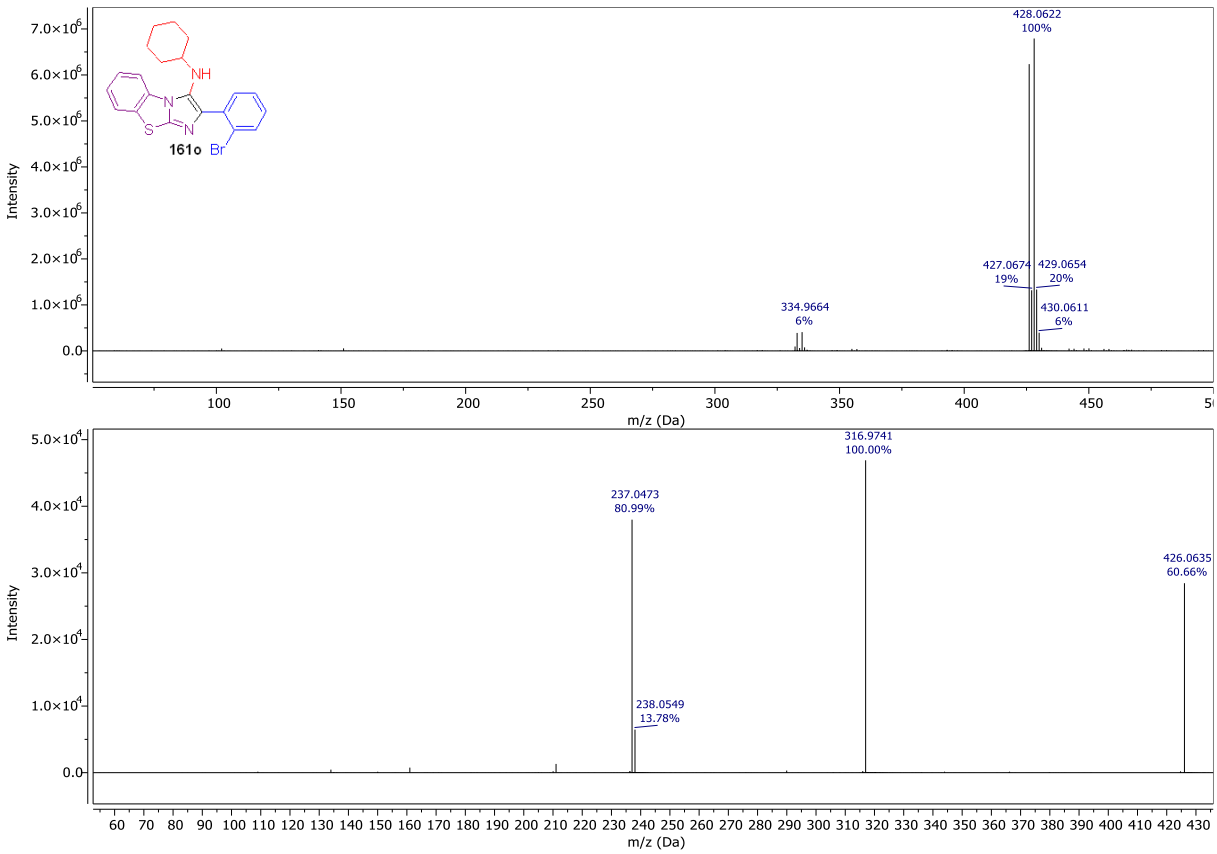
A3 221. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161o**.



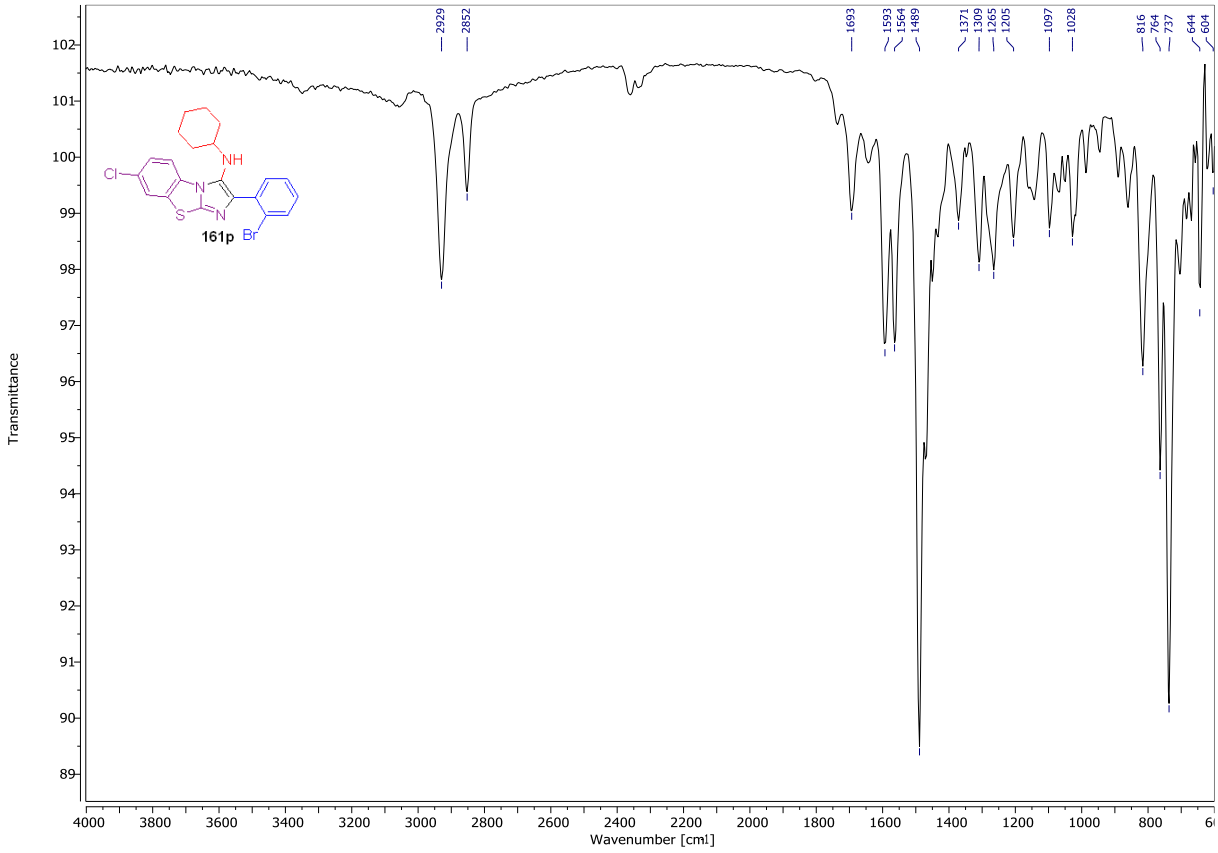
A3 222. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161o**.



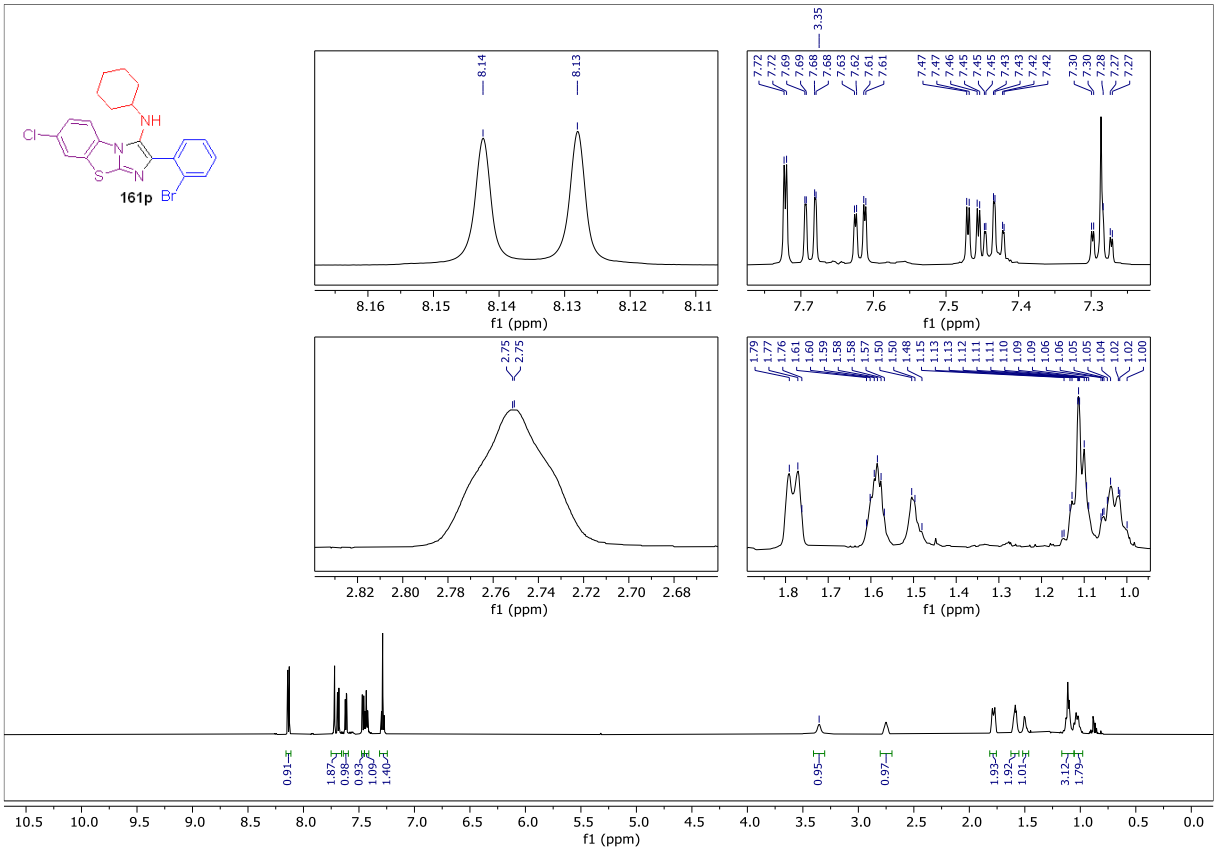
A3 223. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161o**.



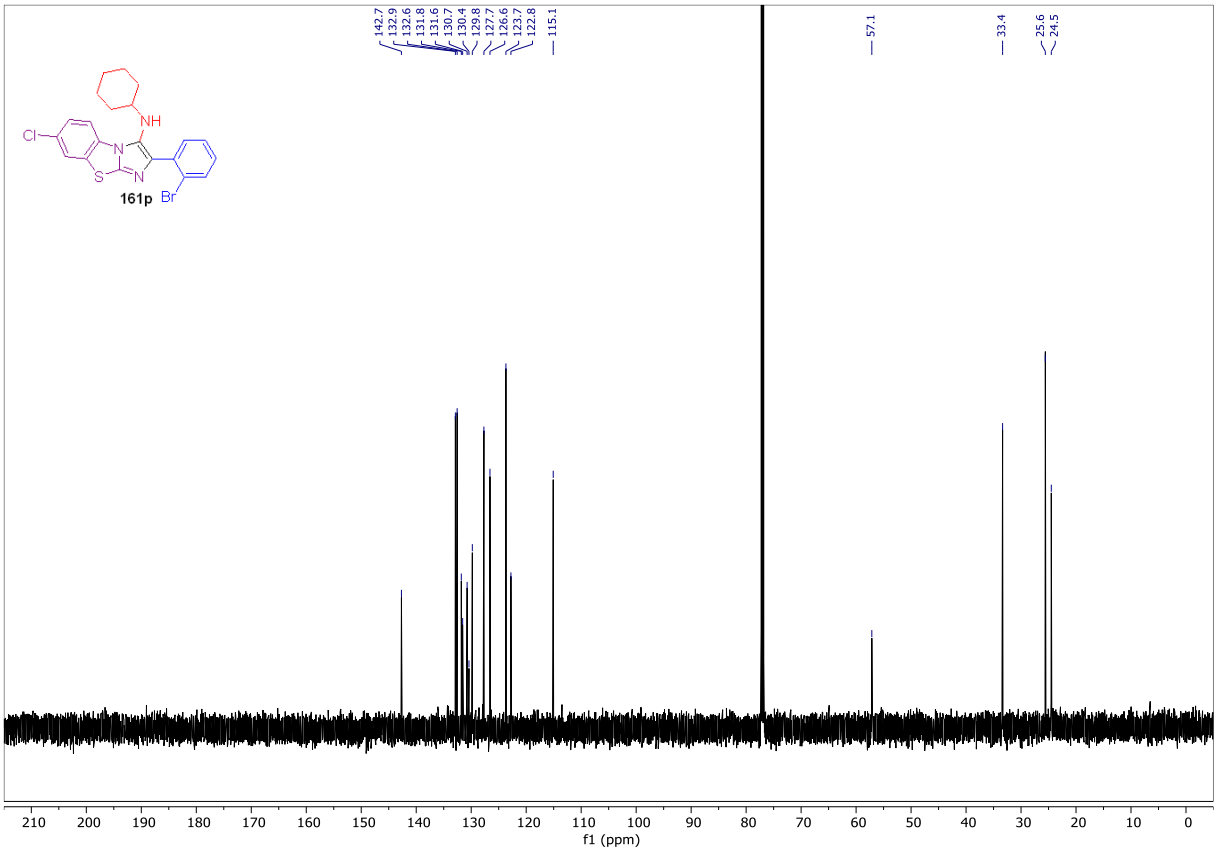
A3 224. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161o** e MS^2 $[M+H]^+$.



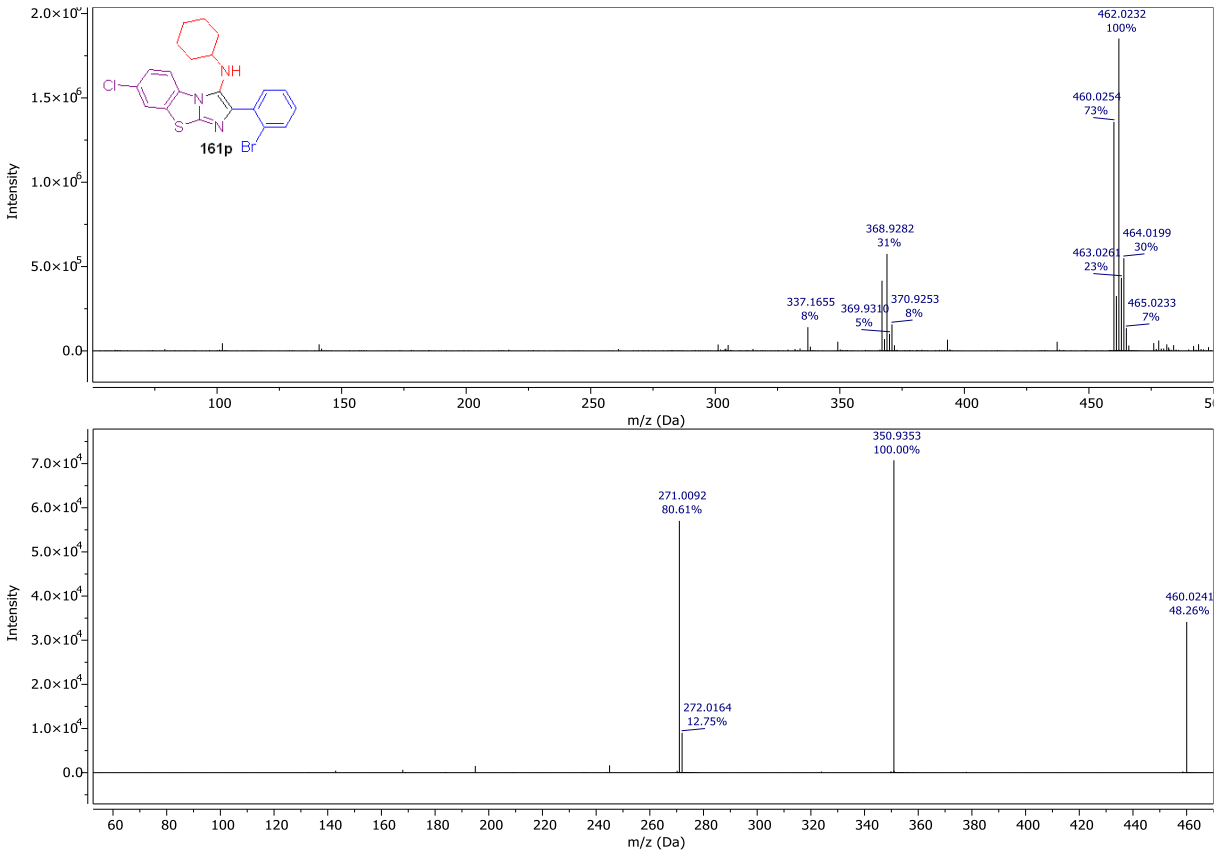
A3 225. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **161p**.



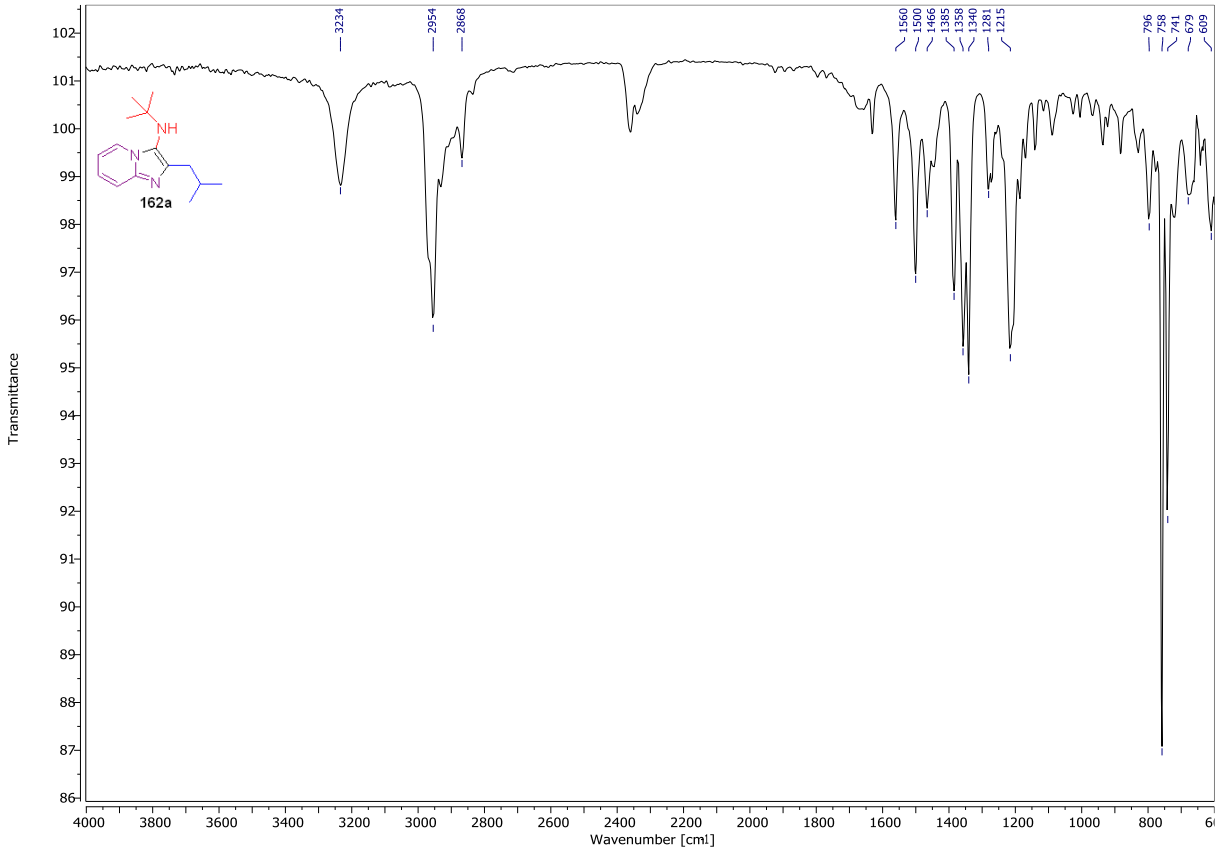
A3 226. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161p**.



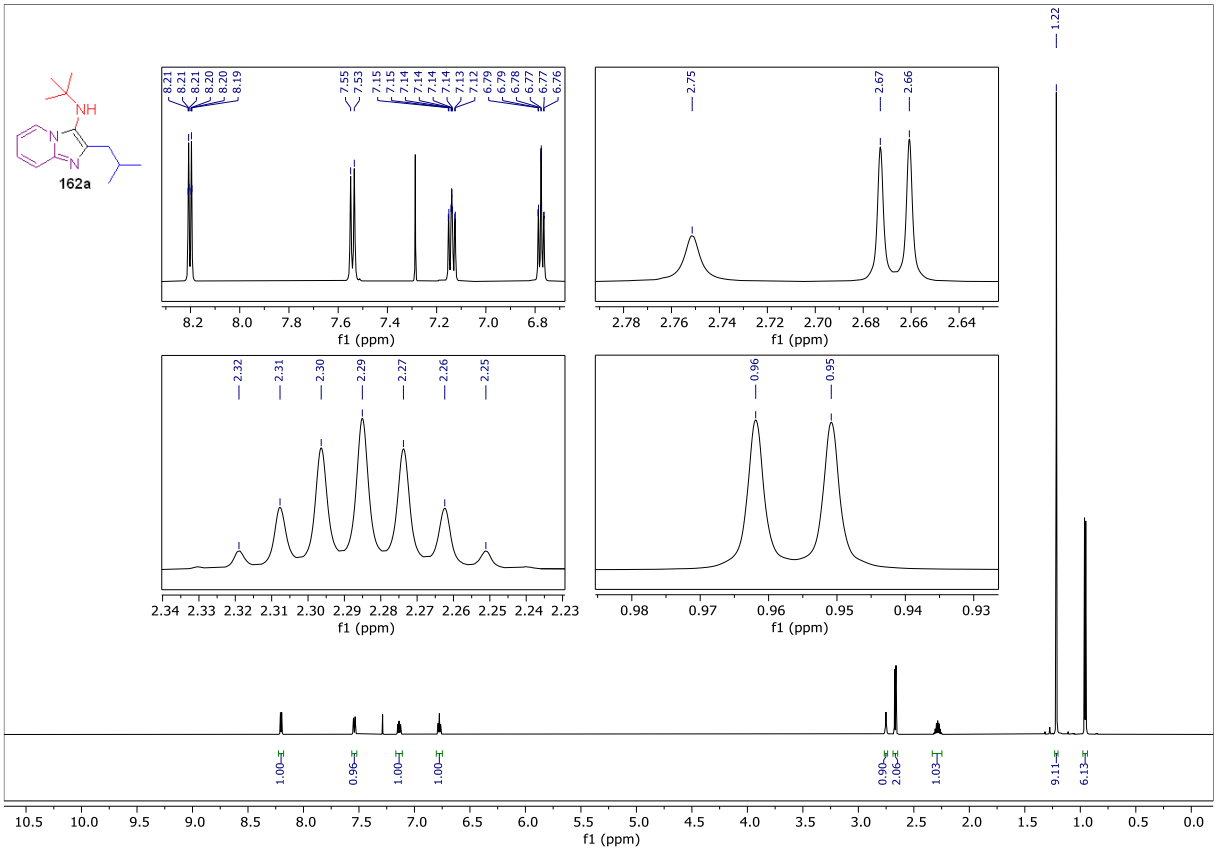
A3 227. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **161p**.



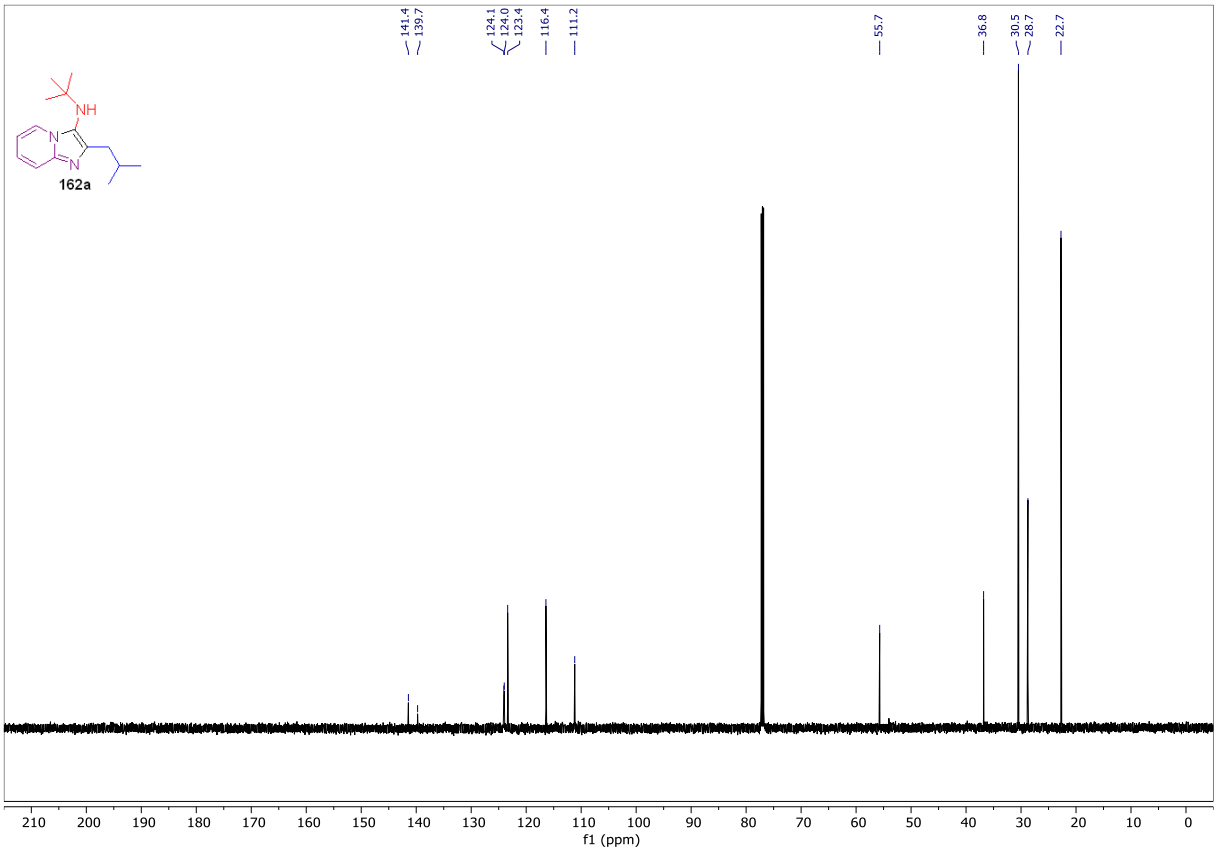
A3 228. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **161p** e MS^2 $[M+H]^+$.



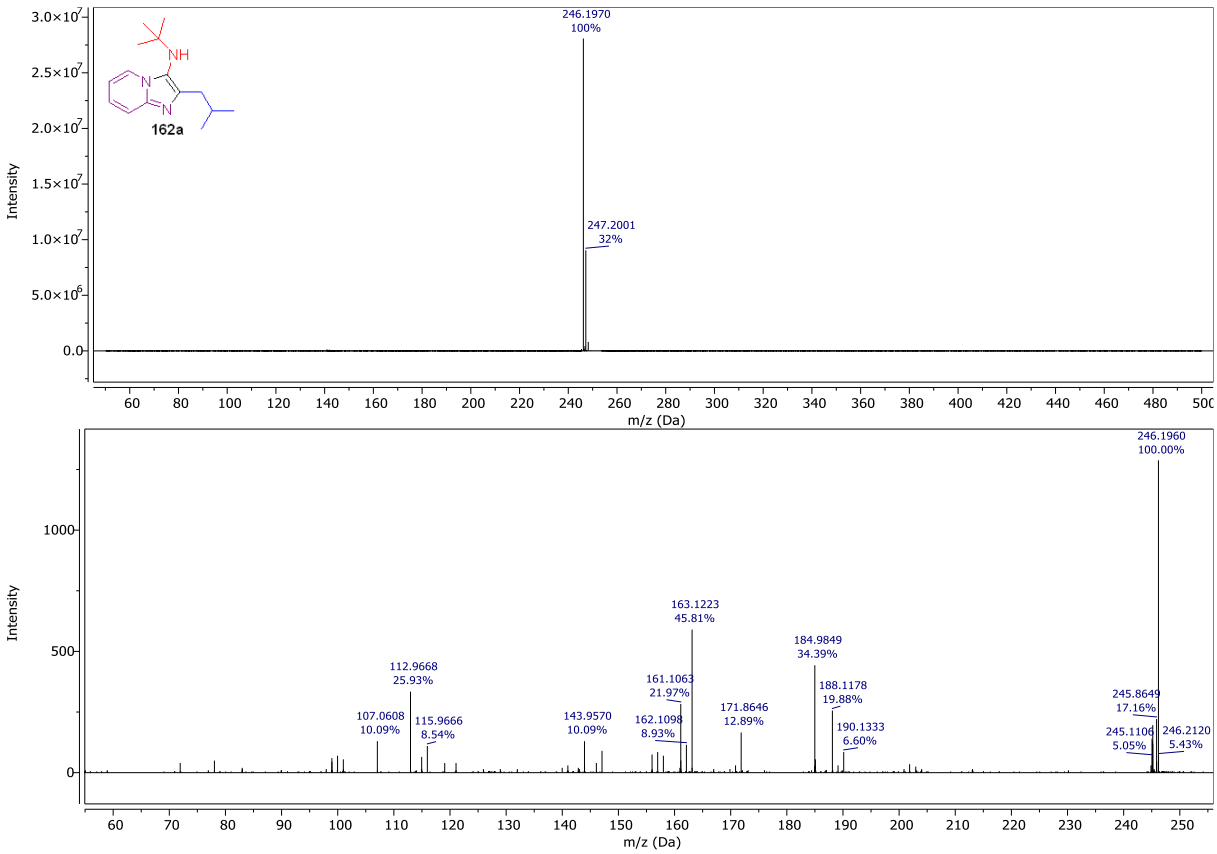
A3 229. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162a**.



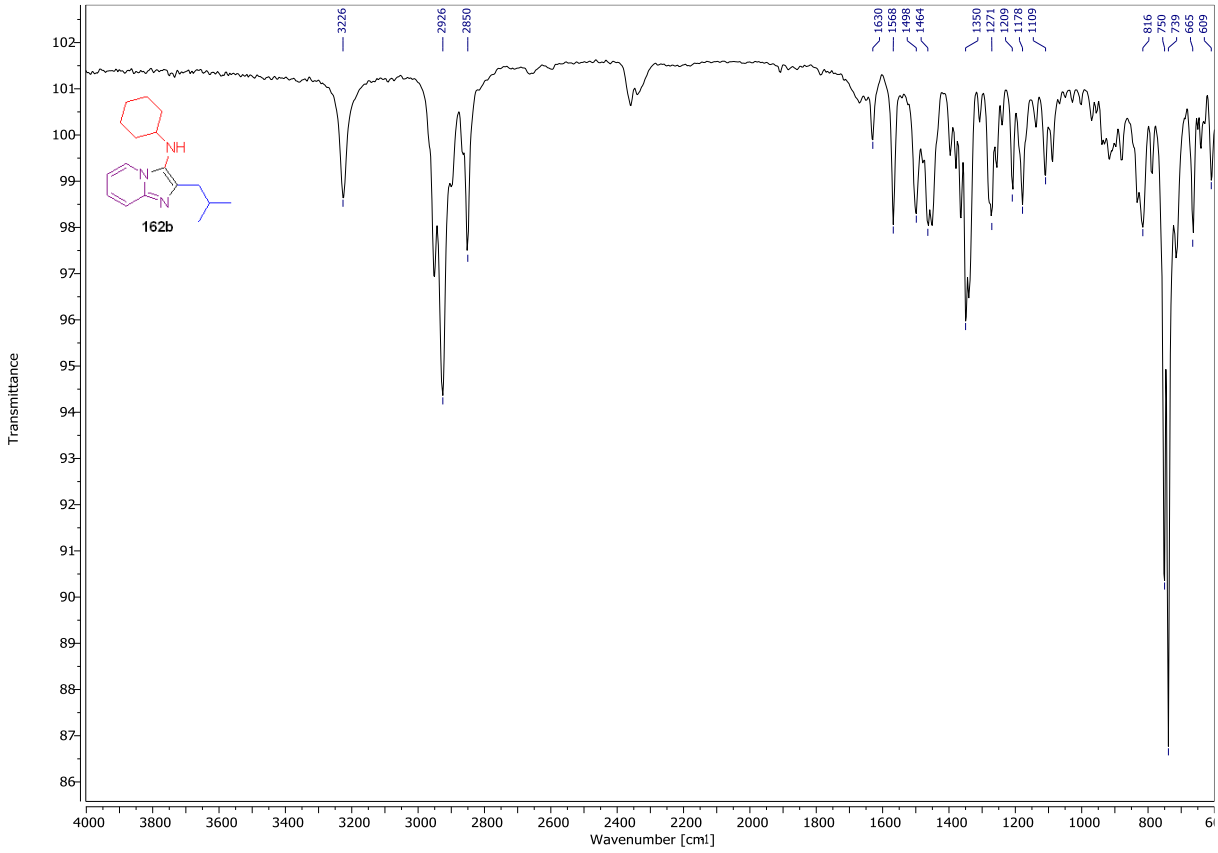
A3 230. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162a**.



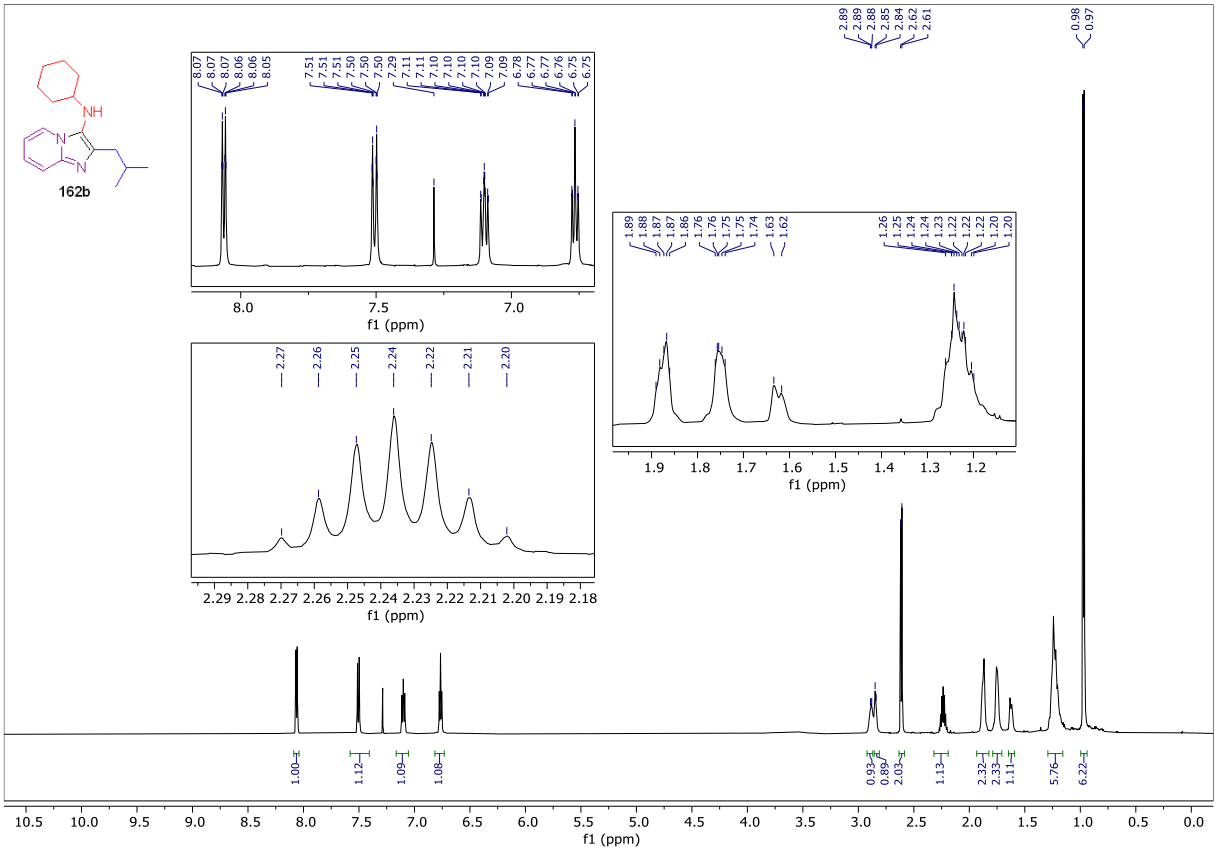
A3 231. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162a**.



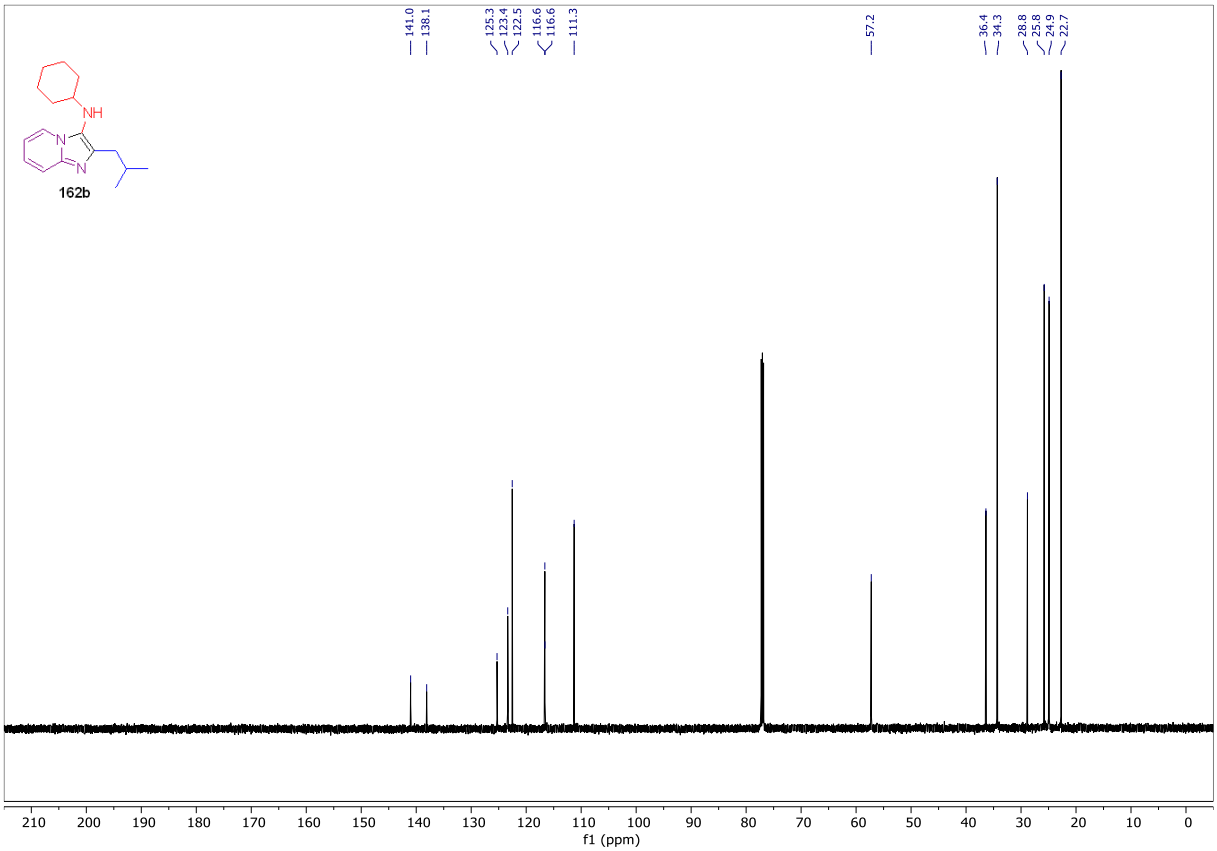
A3 232. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162a** e MS^2 $[M+H]^+$.



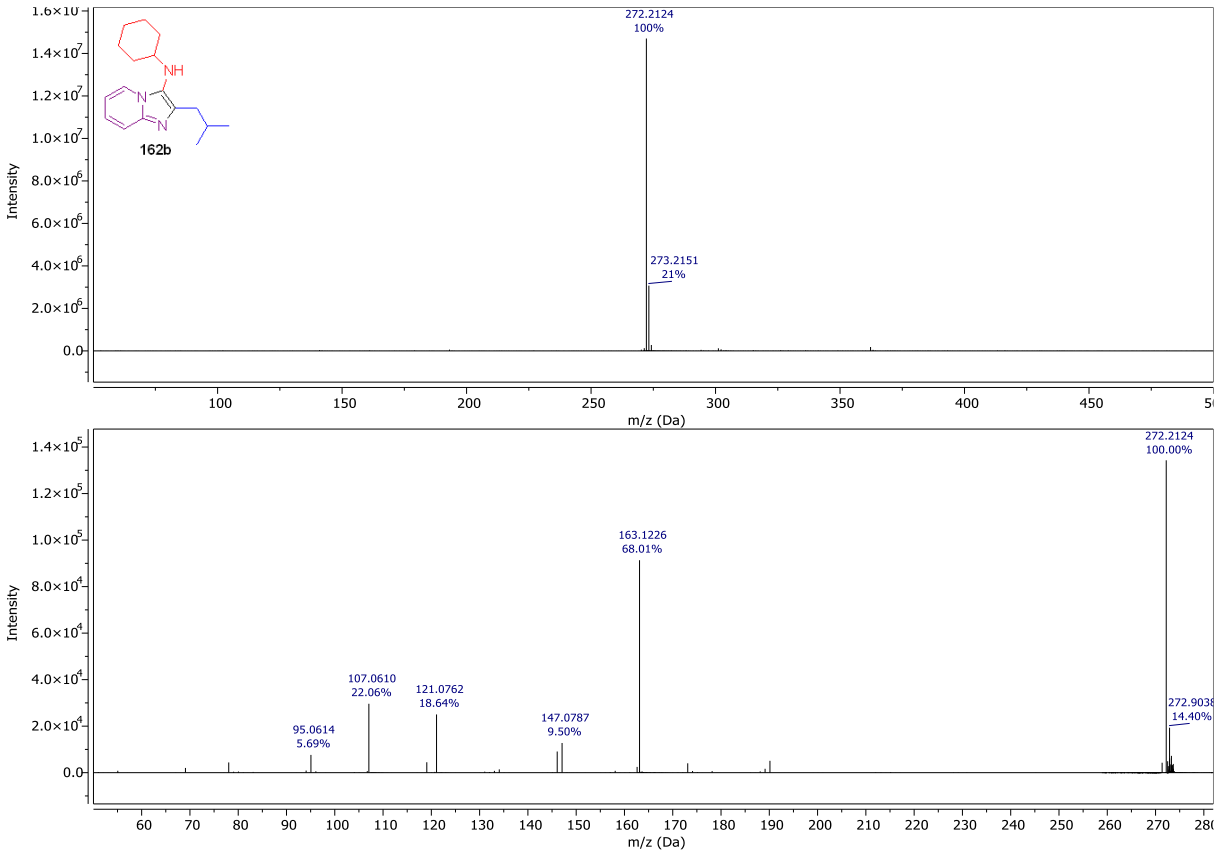
A3 233. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162b**.



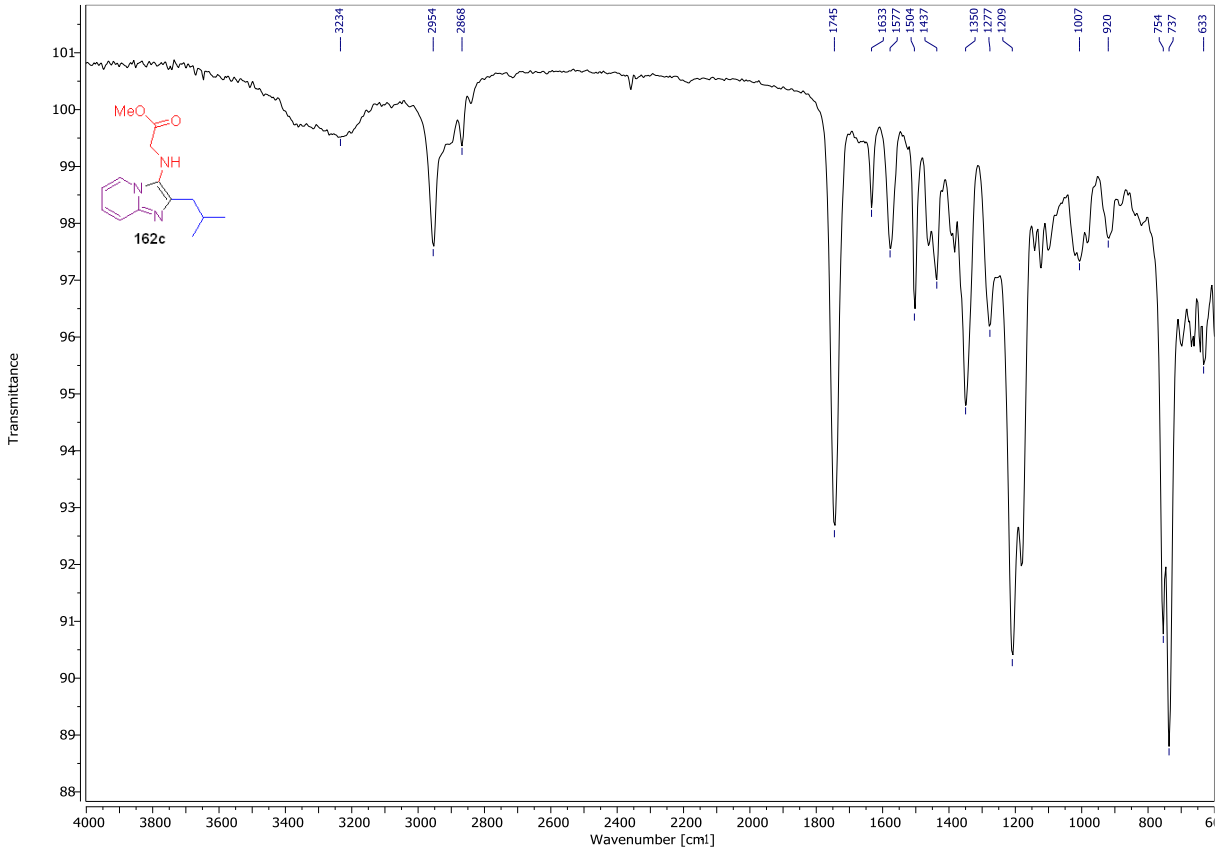
A3 234. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162b**.



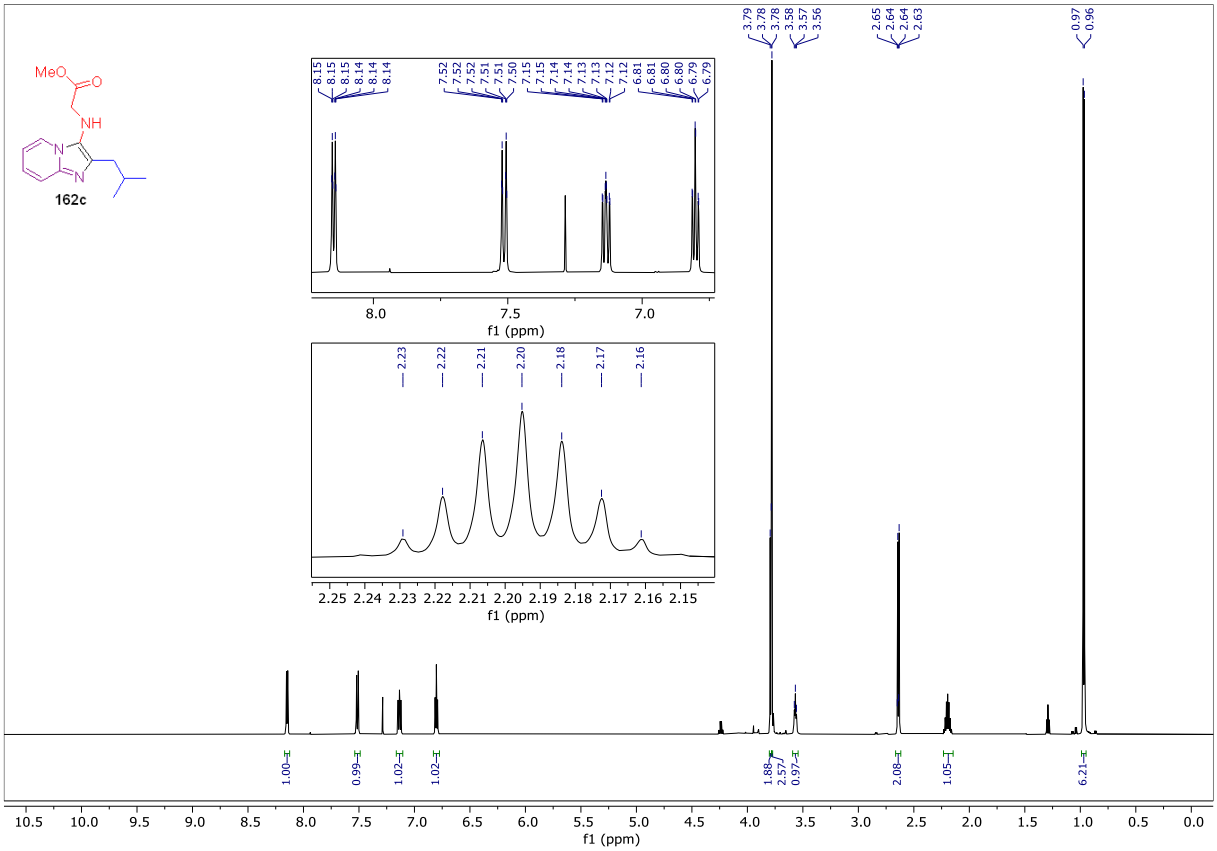
A3 235. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162b**.



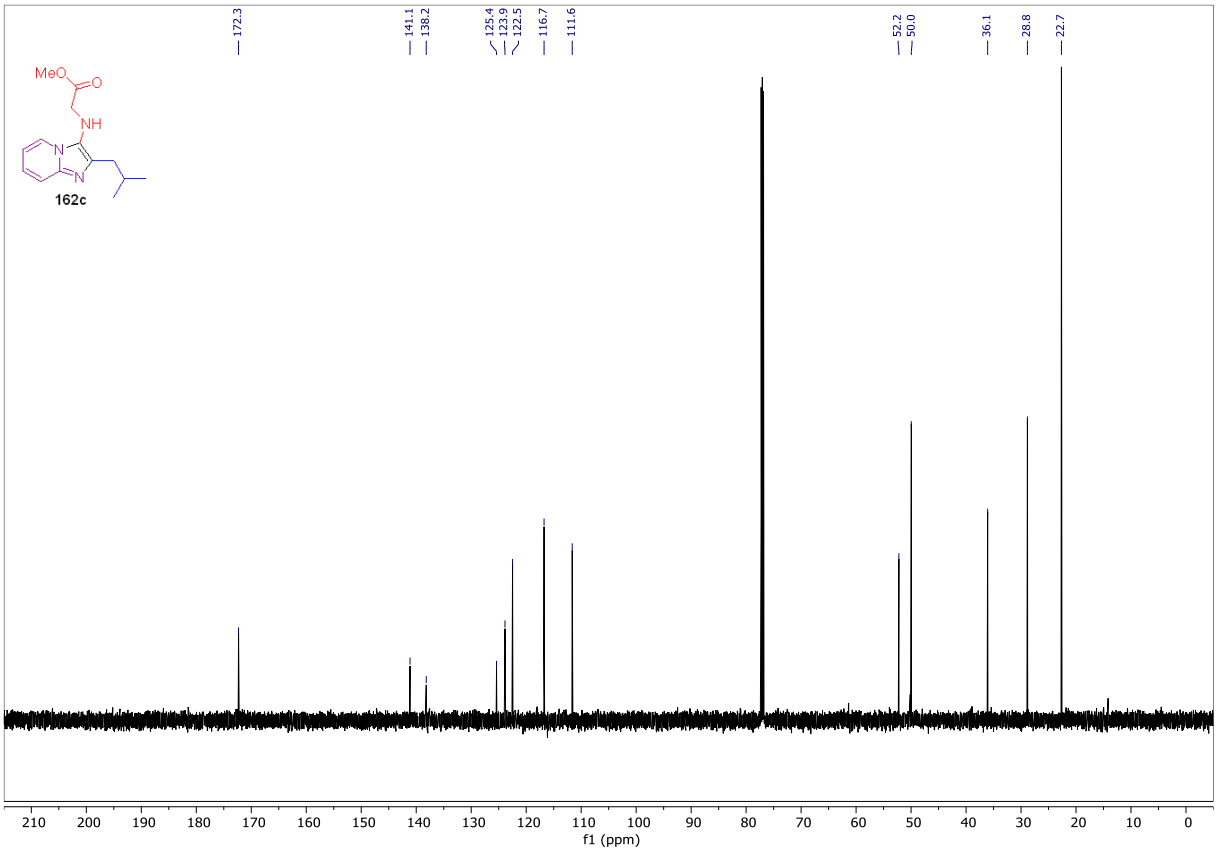
A3 236. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162b** e MS^2 $[M+H]^+$.



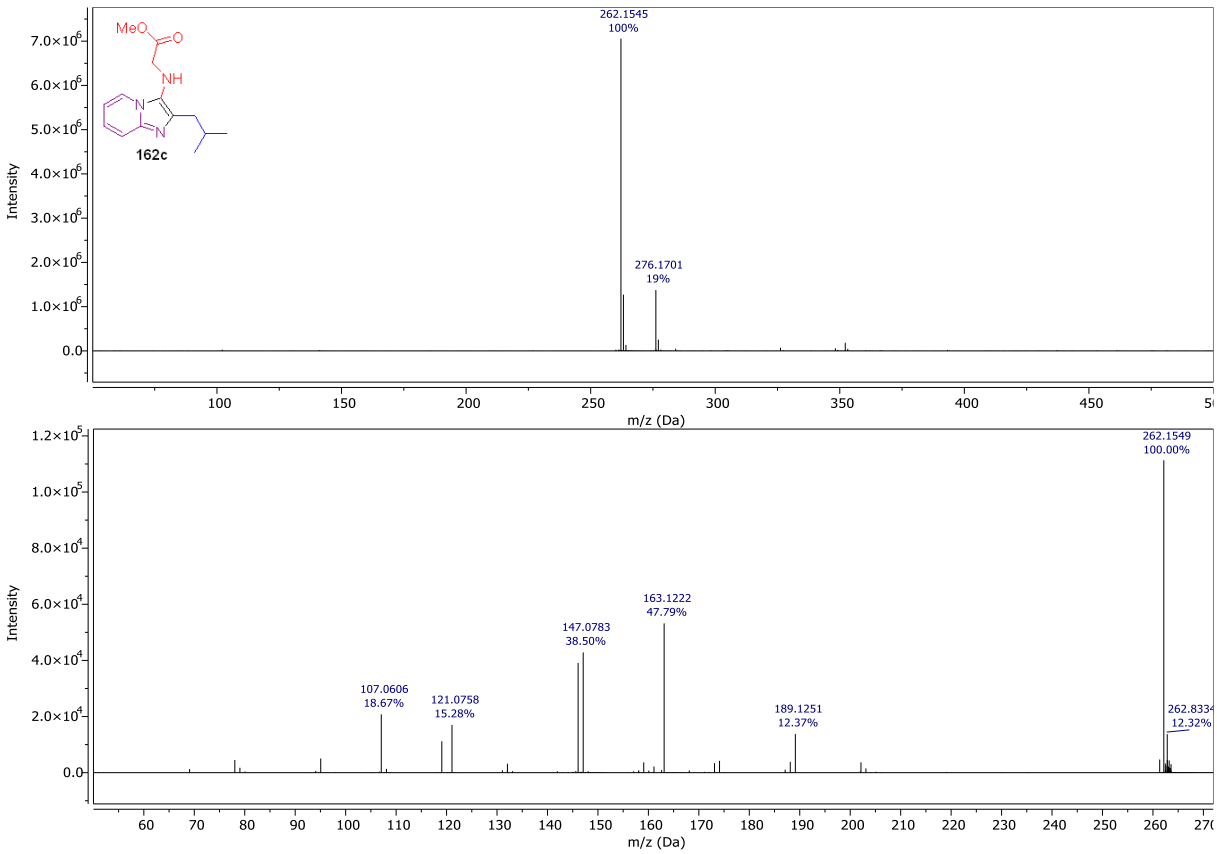
A3 237. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162c**.



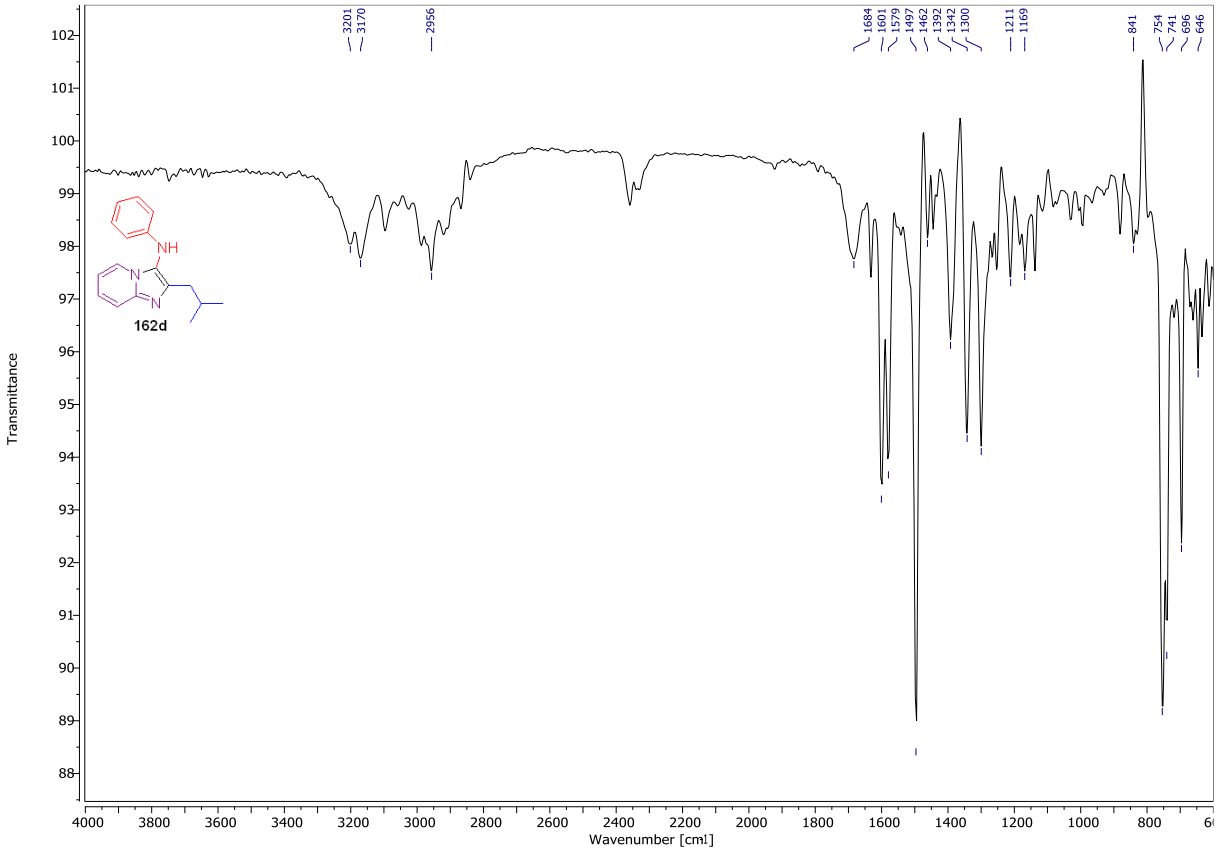
A3 238. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162c**.



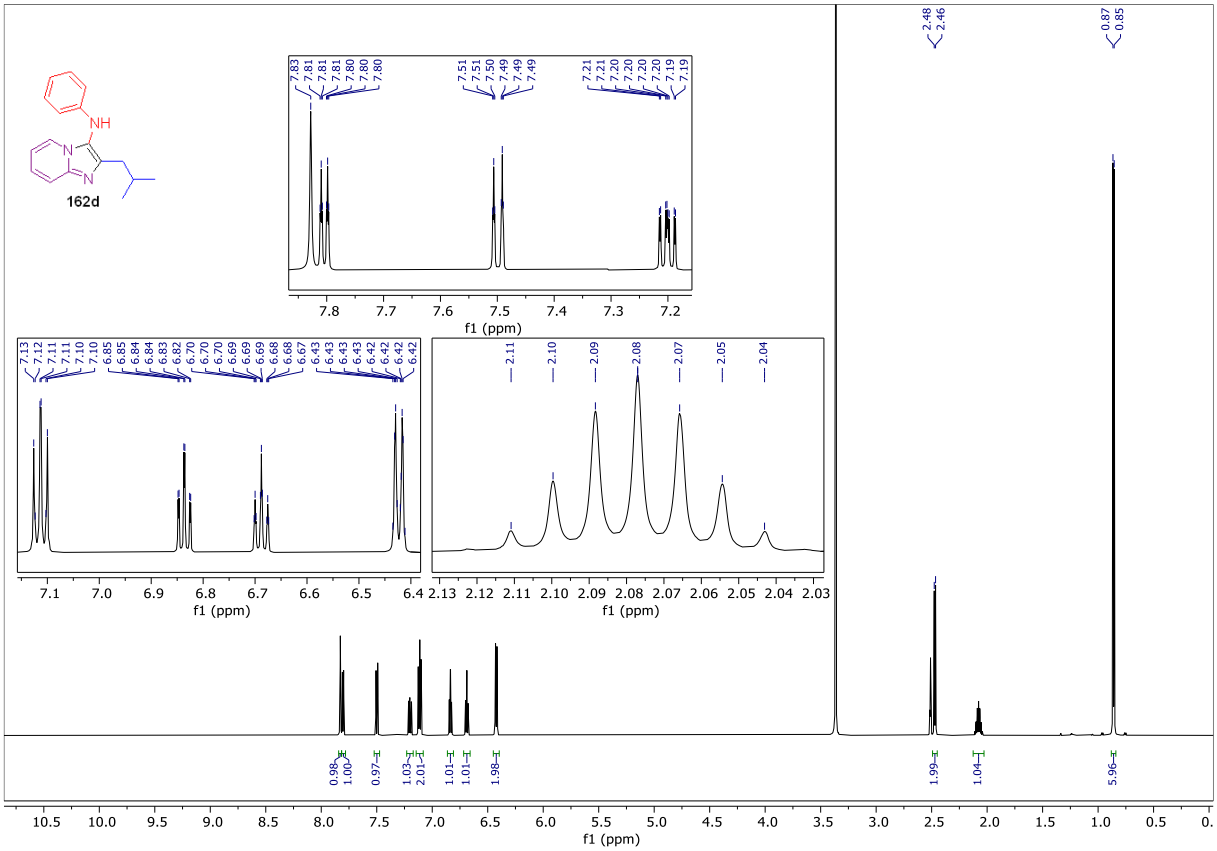
A3 239. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162c**.



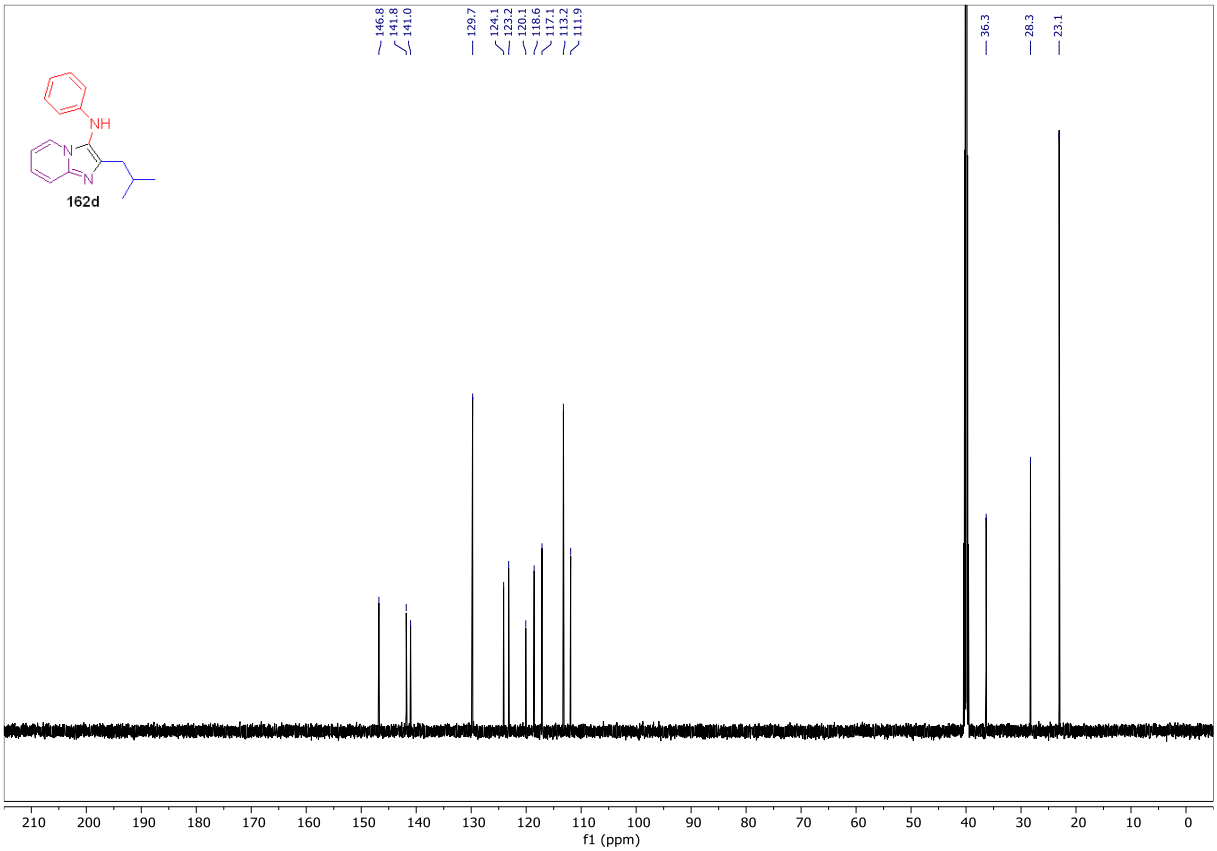
A3 240. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162c** e MS^2 $[M+H]^+$.



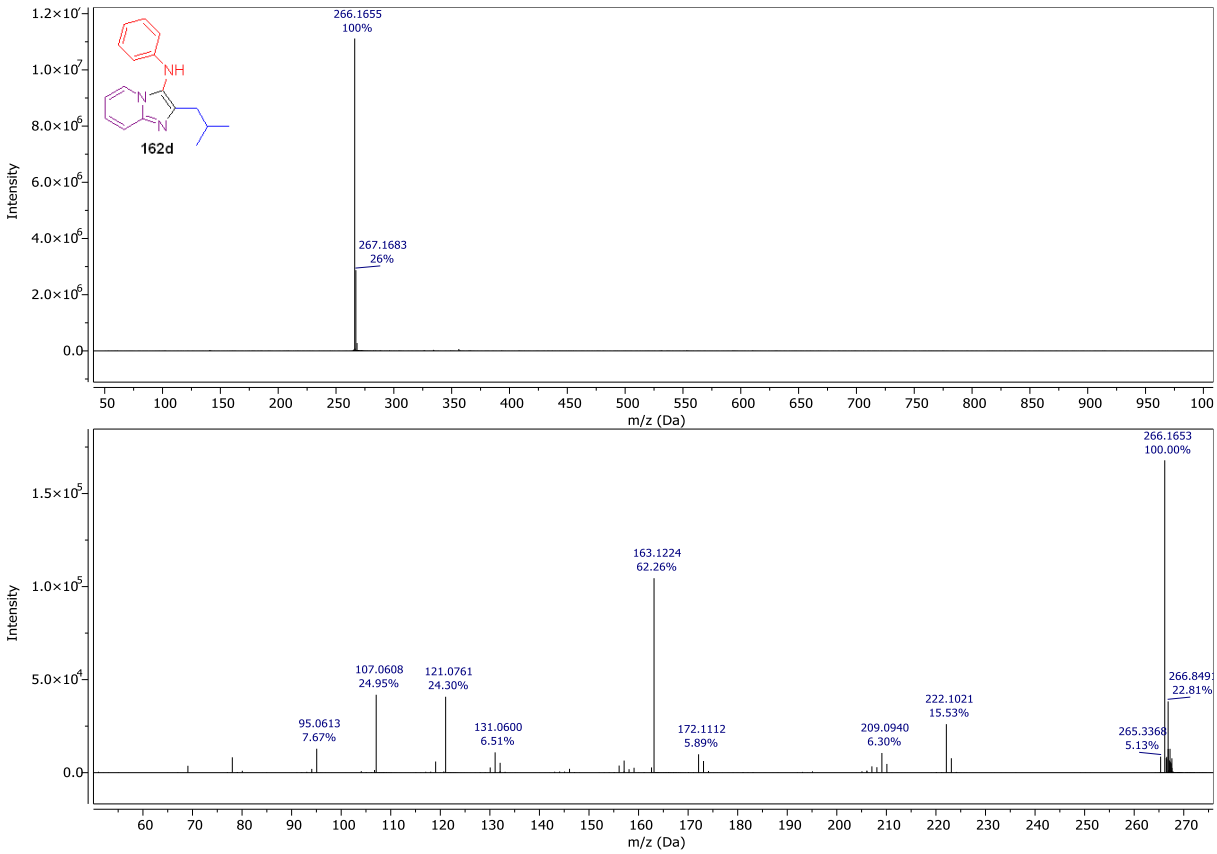
A3 241. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162d**.



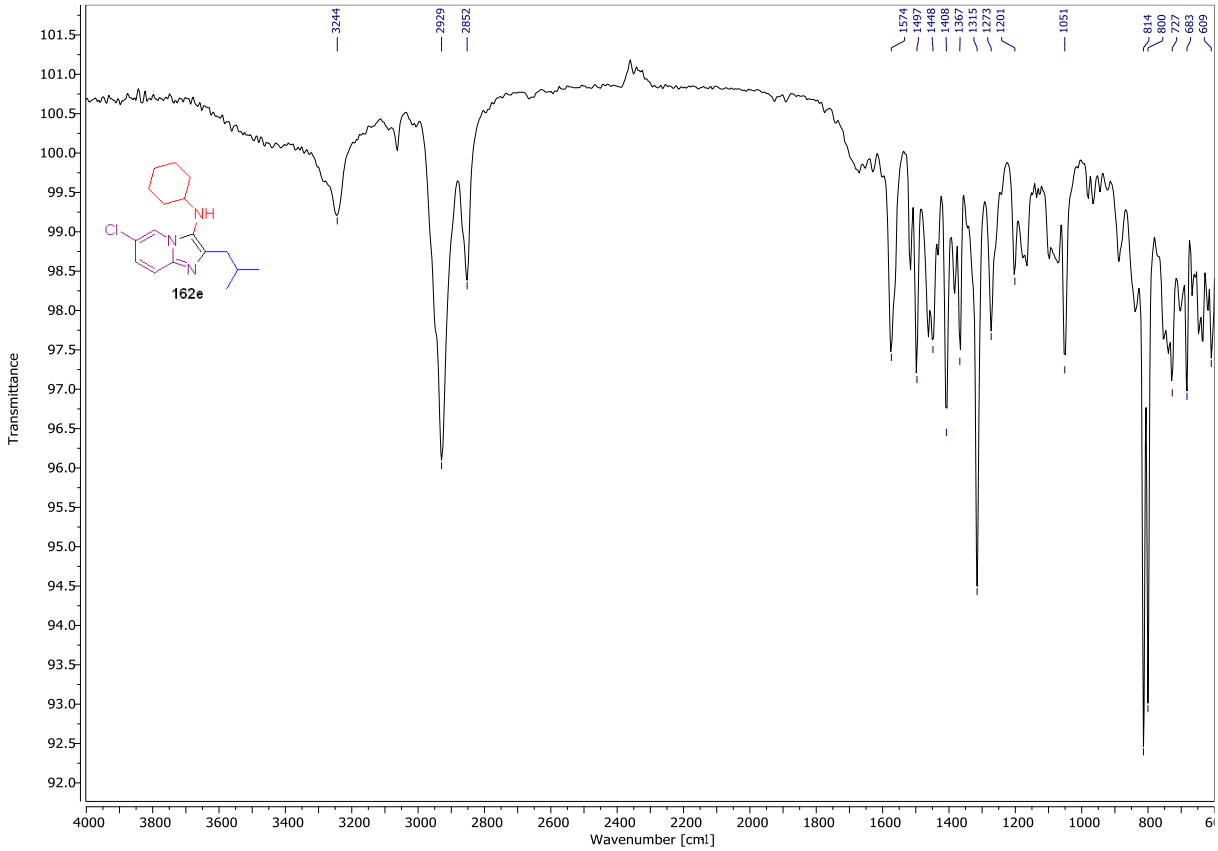
A3 242. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162d**.



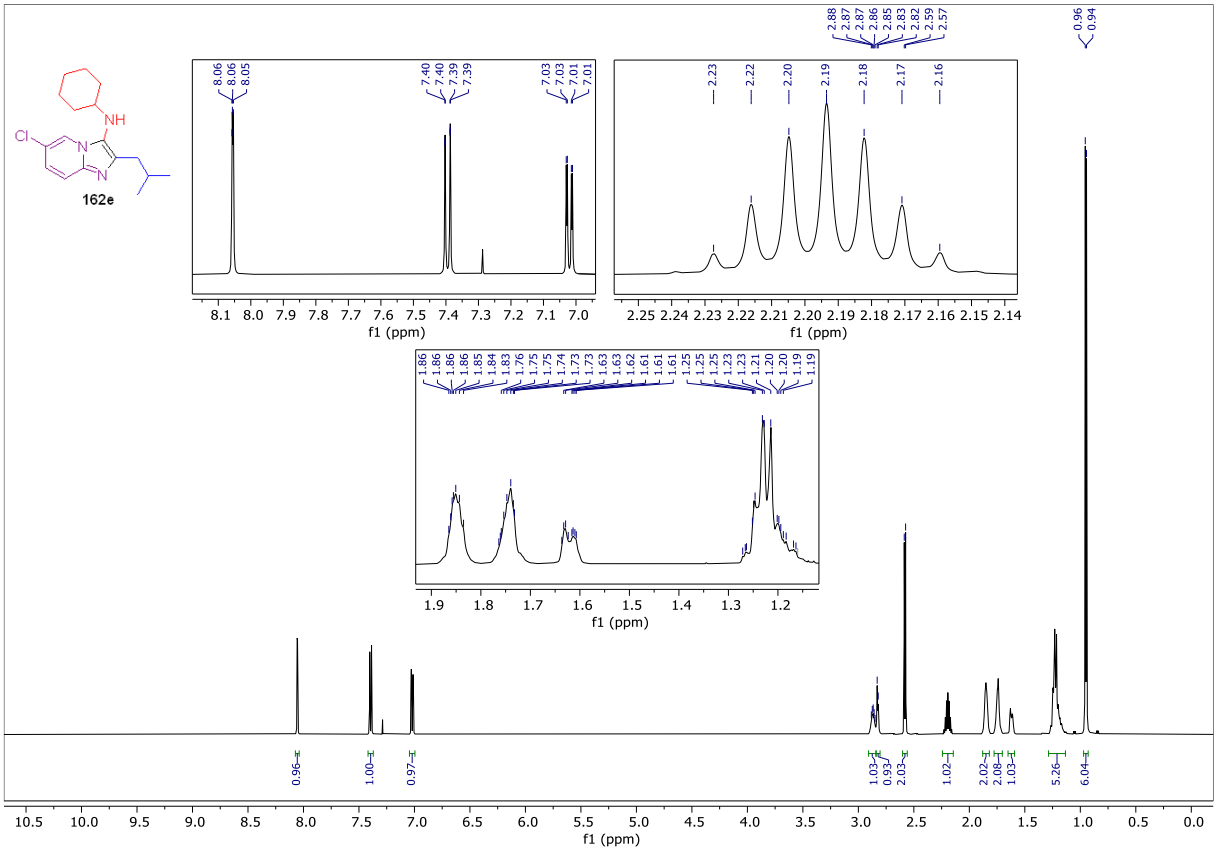
A3 243. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162d**.



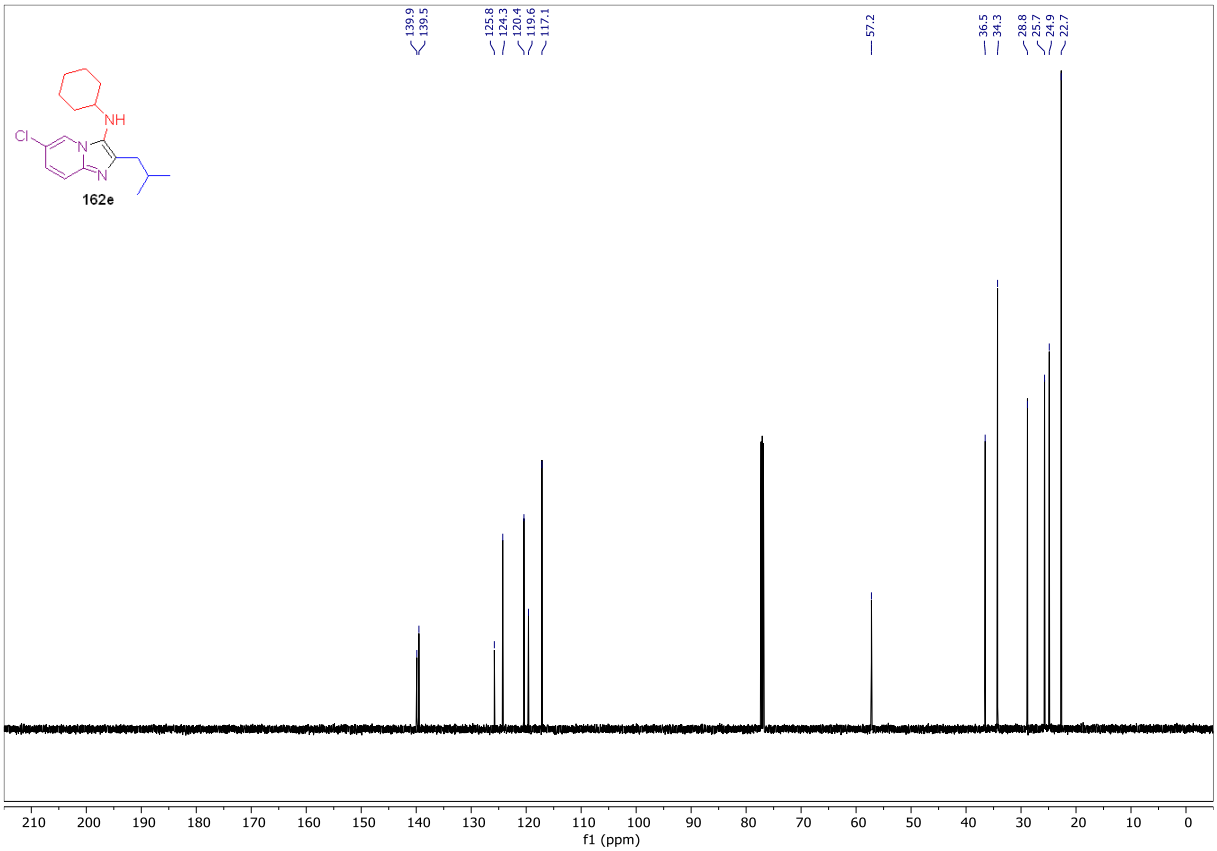
A3 244. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162d** e MS^2 $[M+H]^+$.



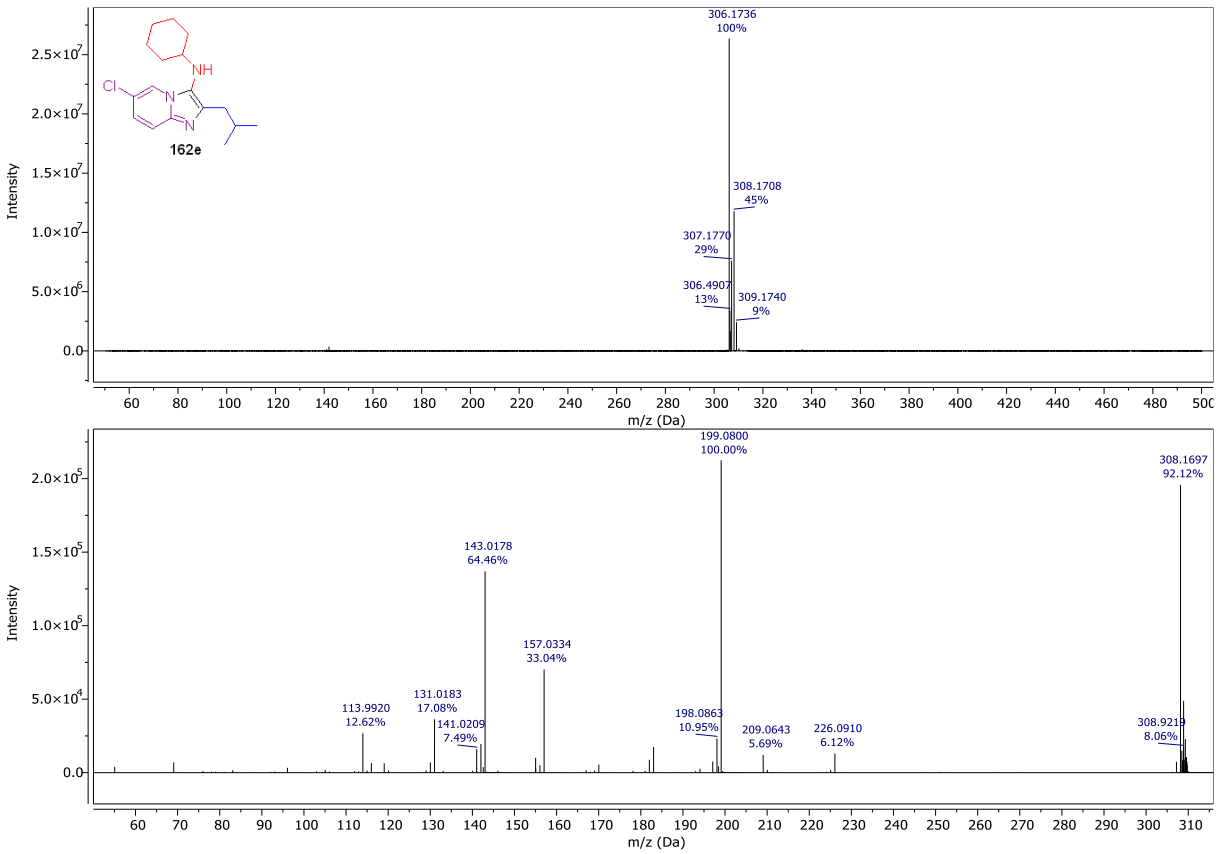
A3 245. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162e**.



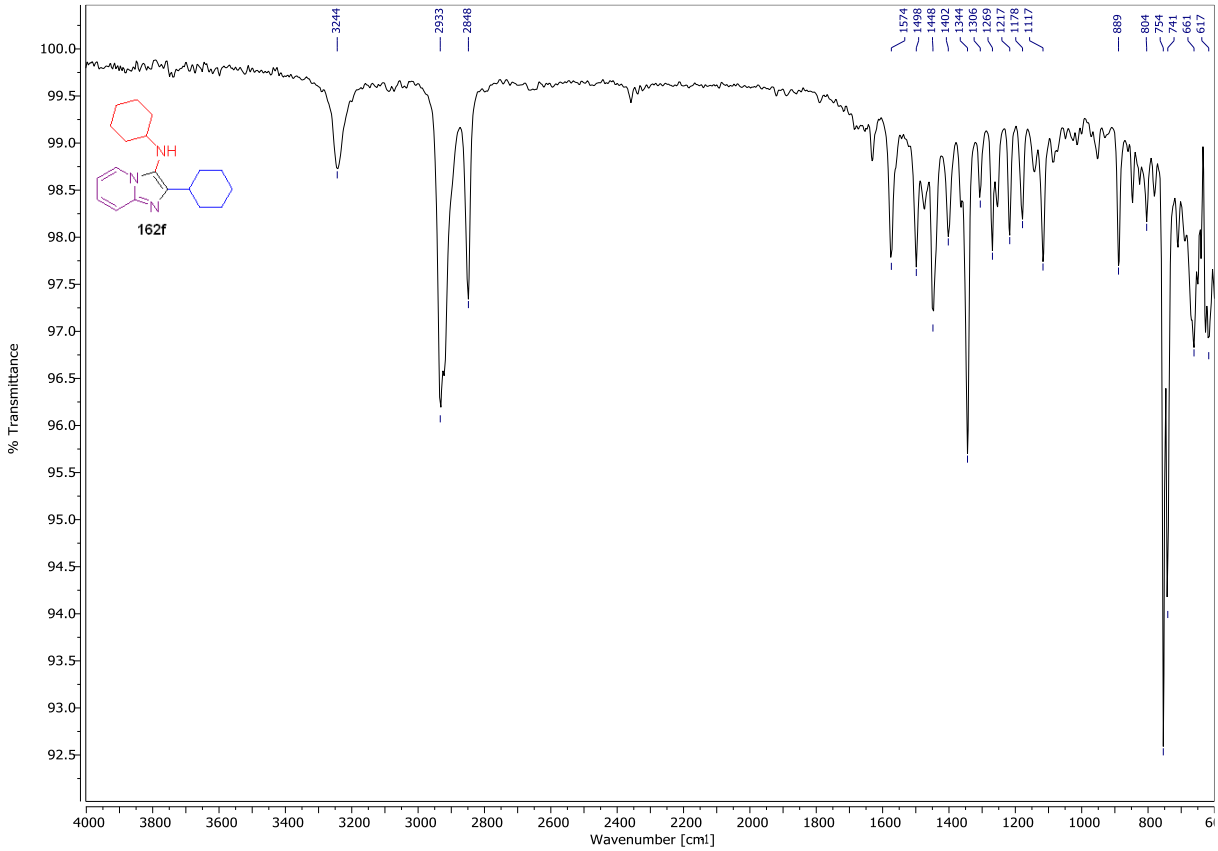
A3 246. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162e**.



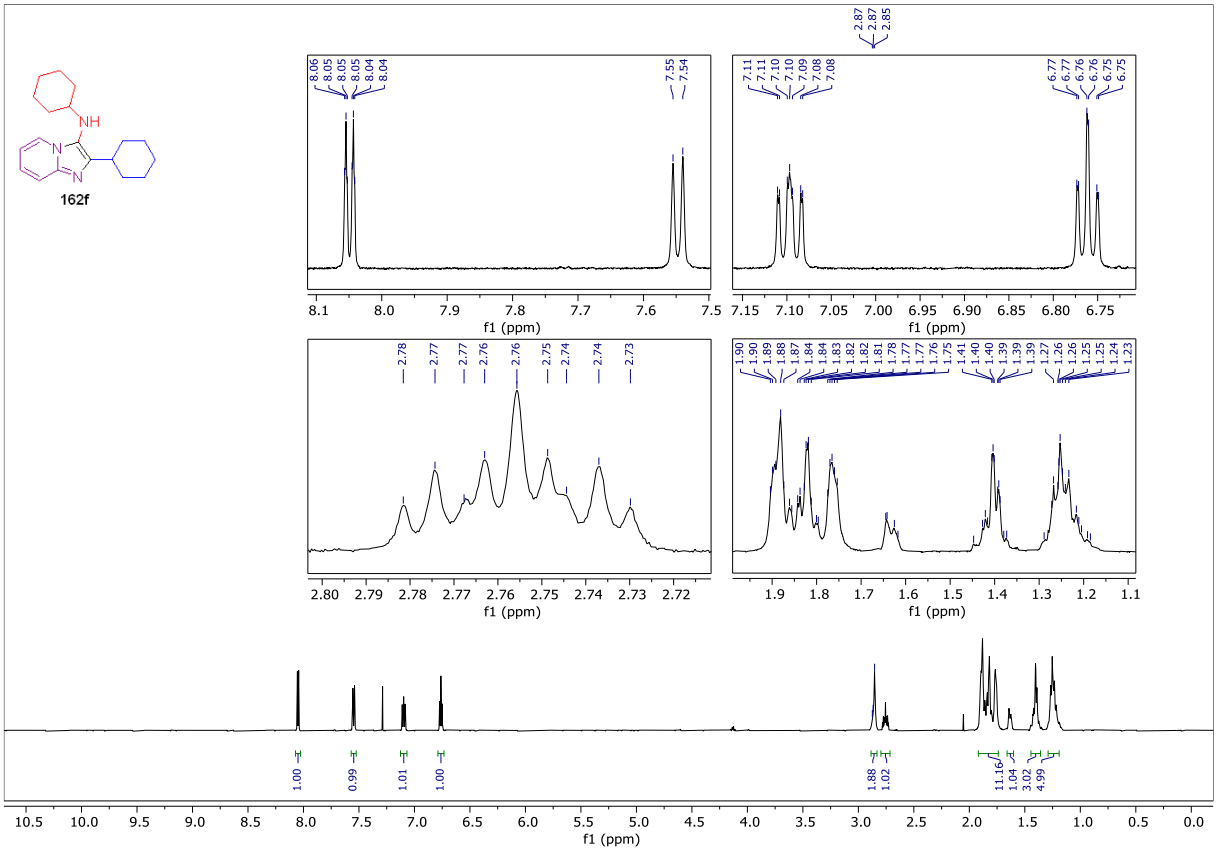
A3 247. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162e**.



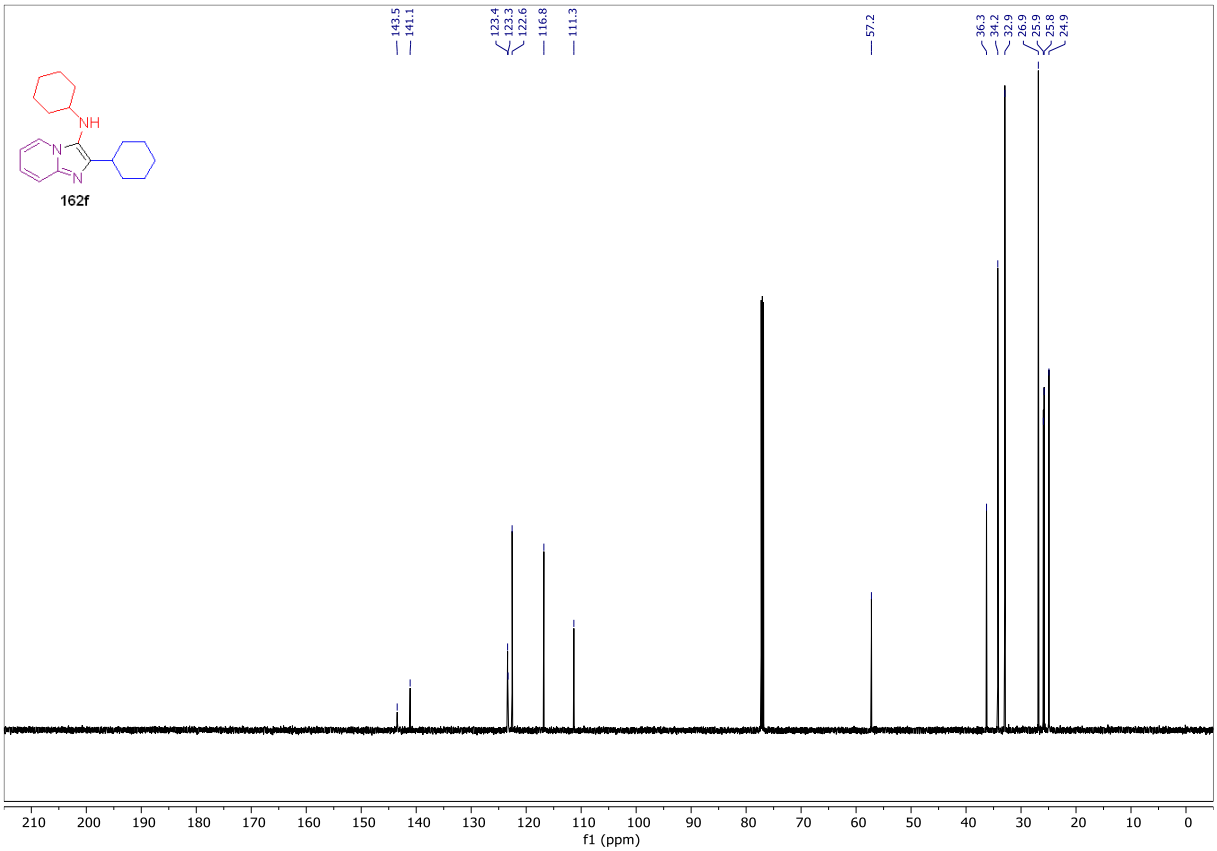
A3 248. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162e** e MS^2 $[M+H]^+$.



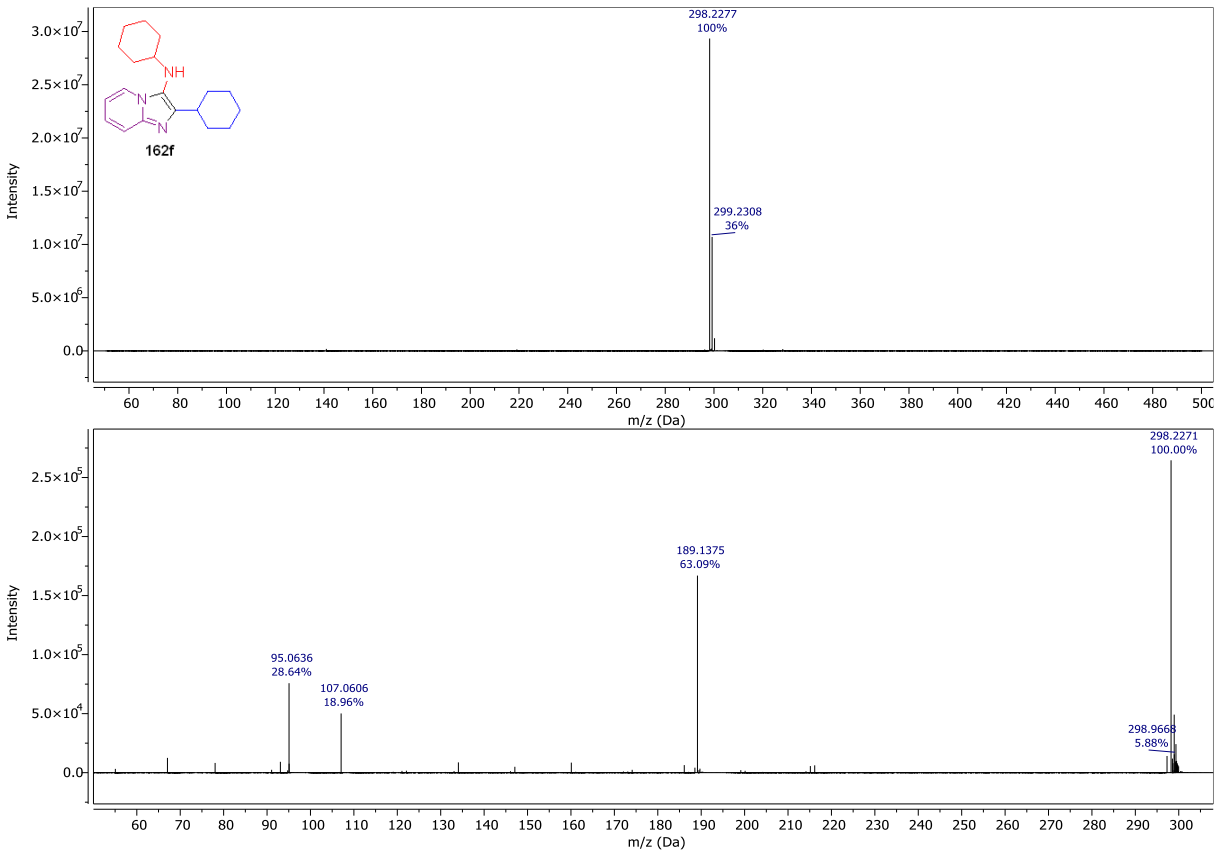
A3 249. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162f**.



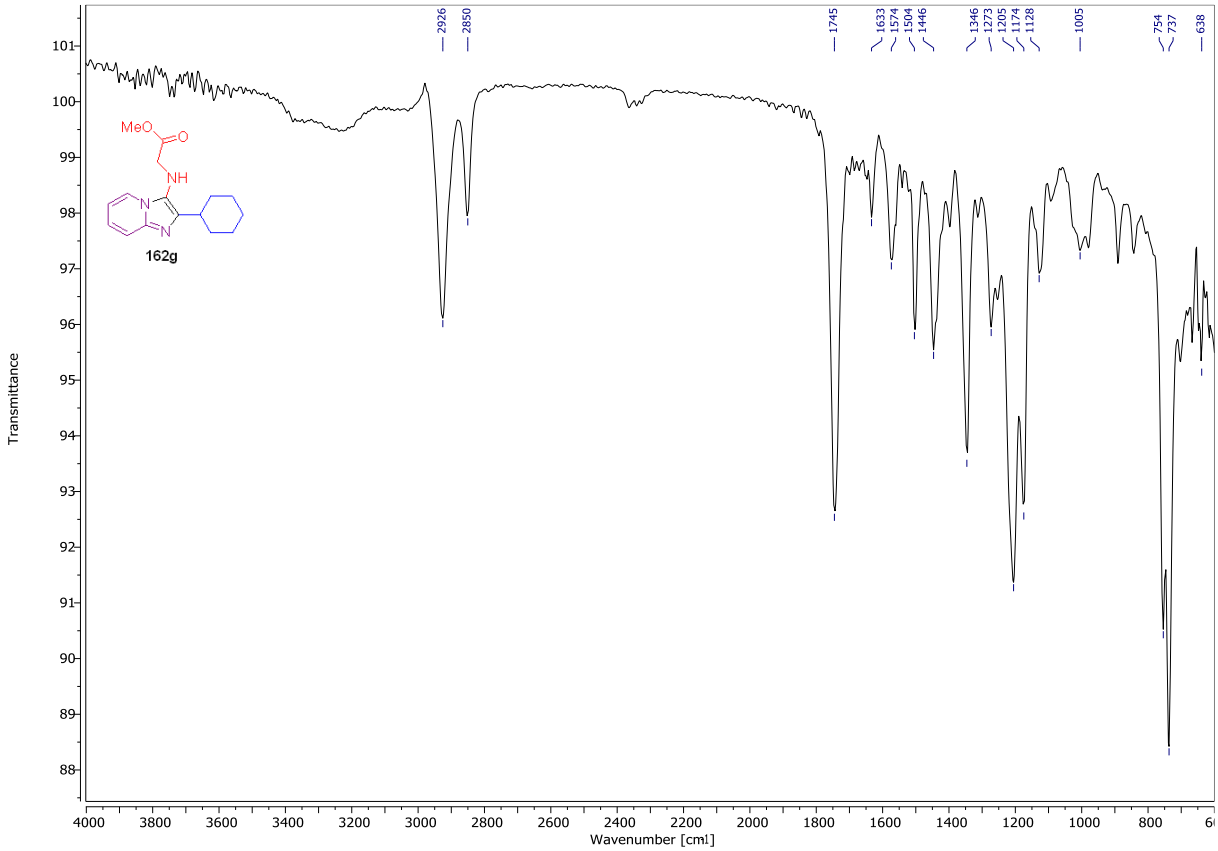
A3 250. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162f**.



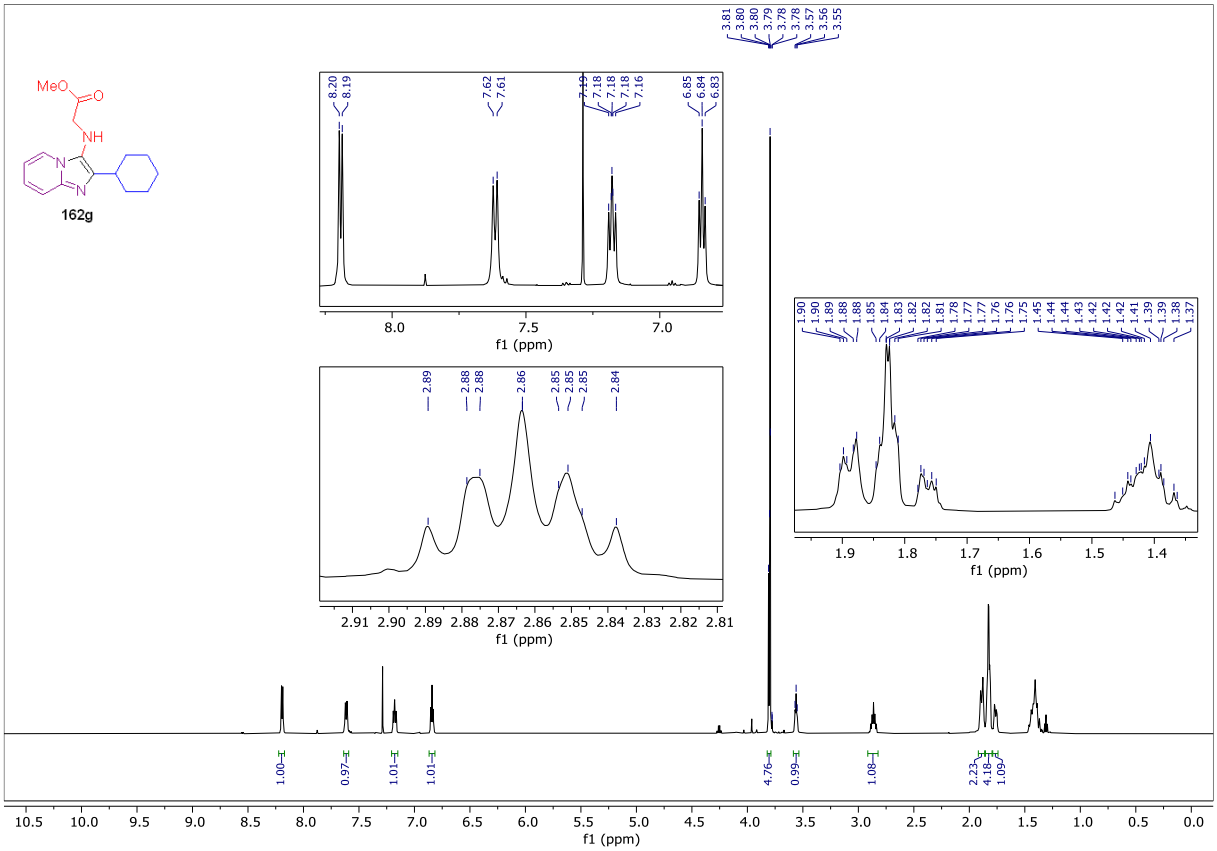
A3 251. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162f**.



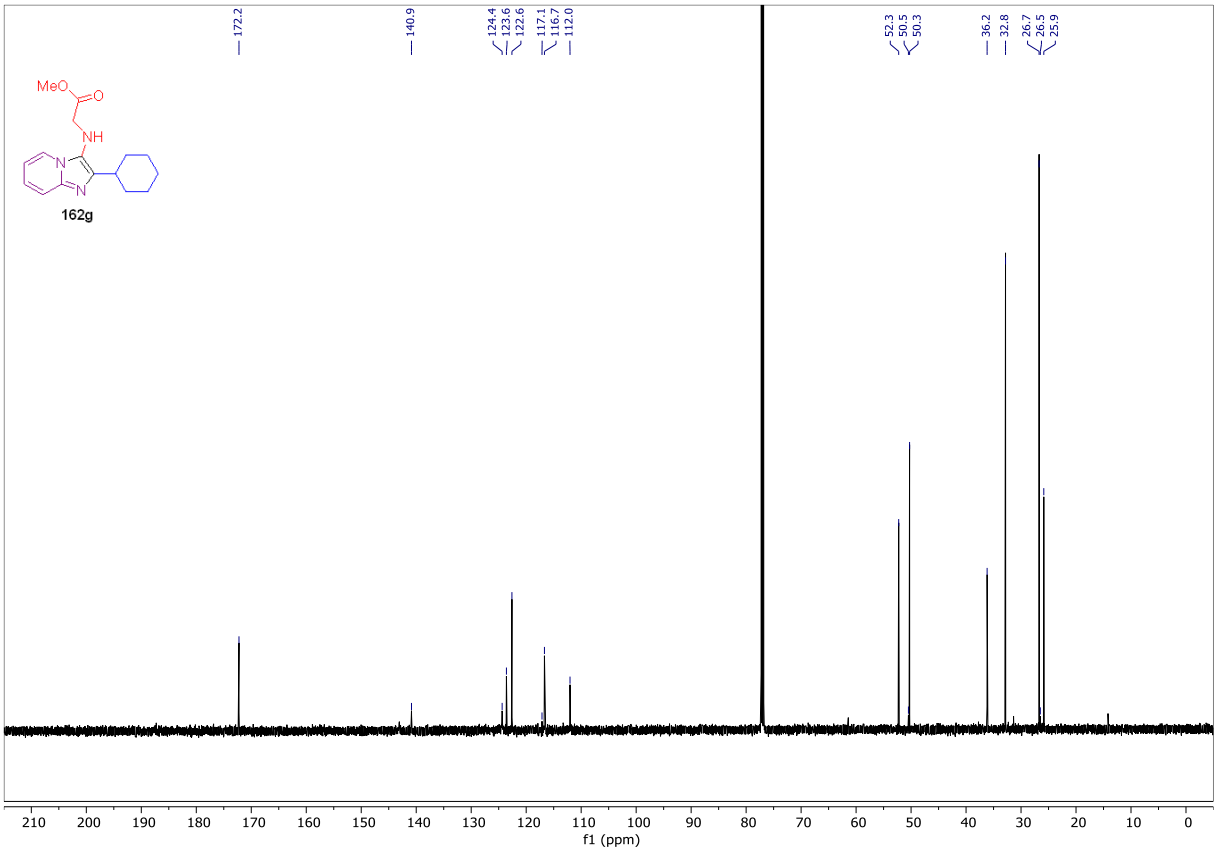
A3 252. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162f** e MS^2 $[M+H]^+$.



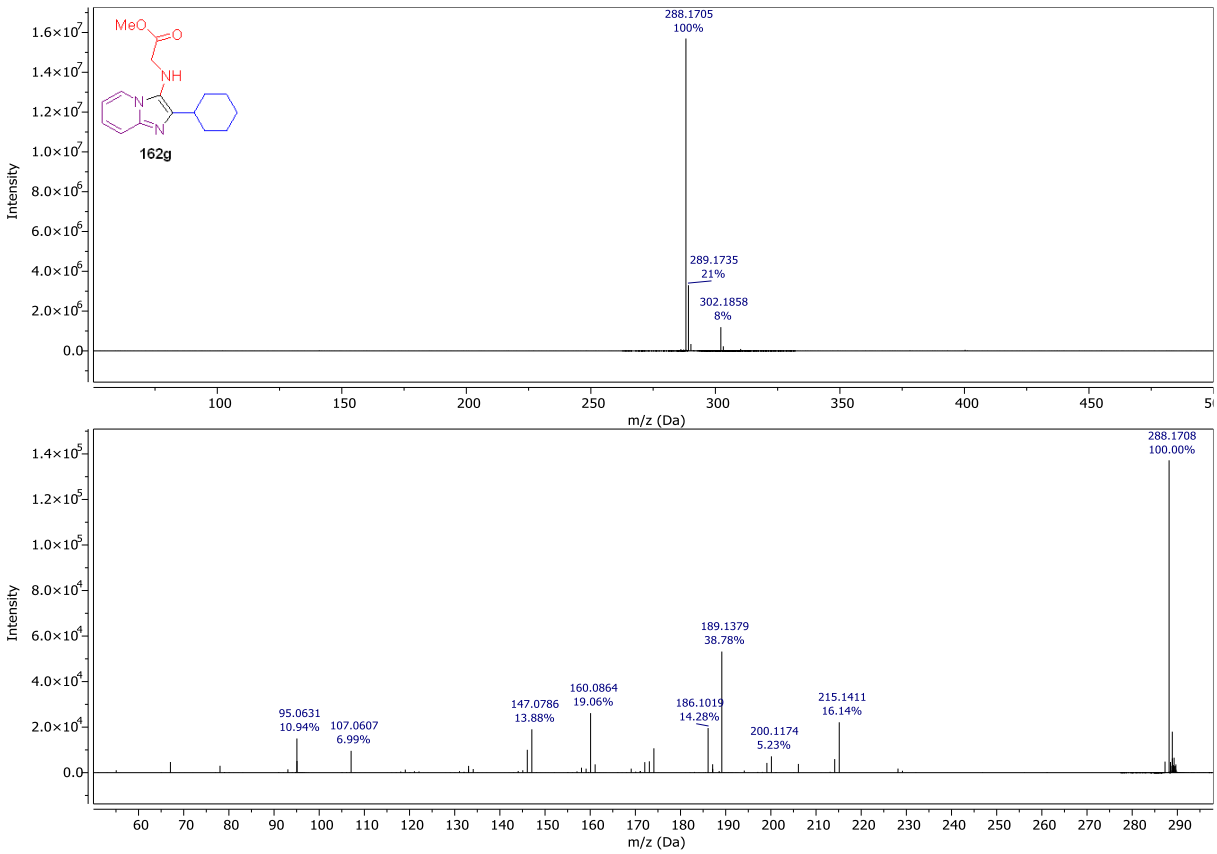
A3 253. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162g**.



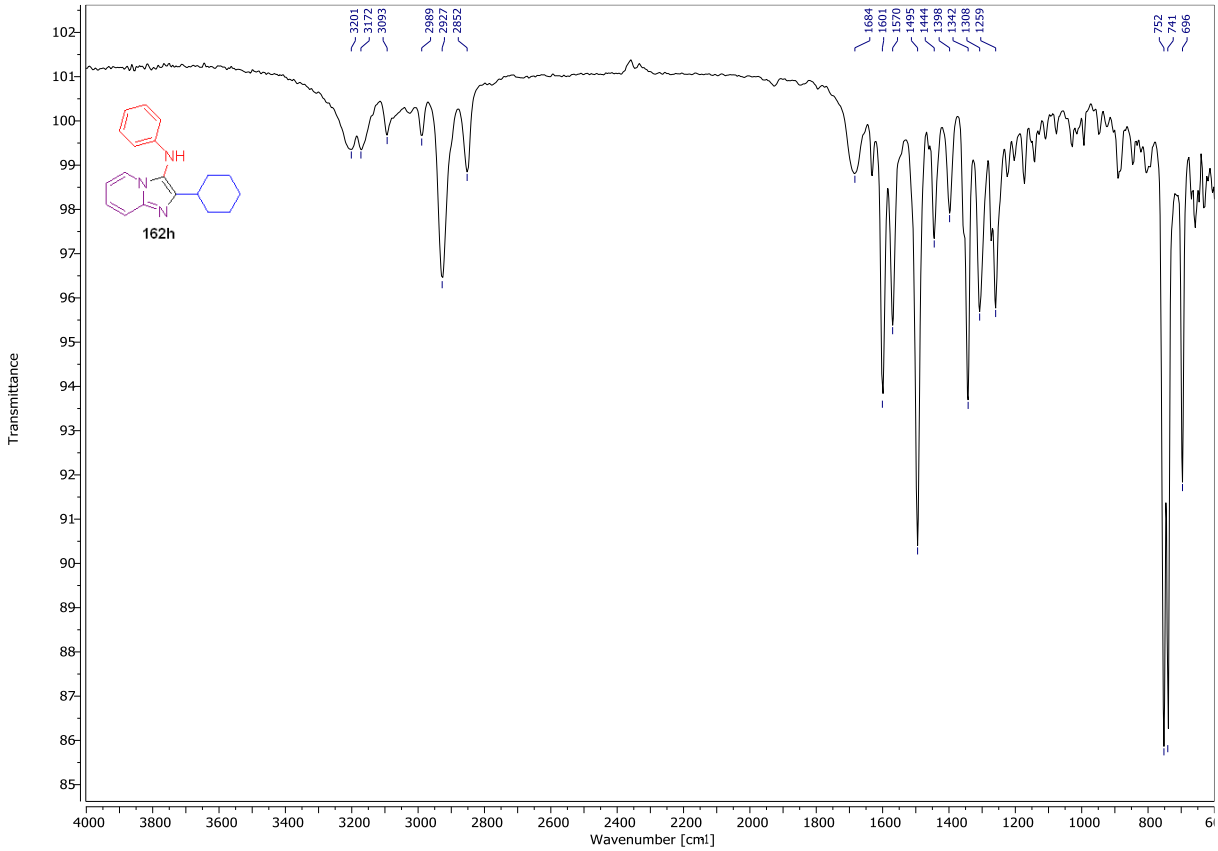
A3 254. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162g**.



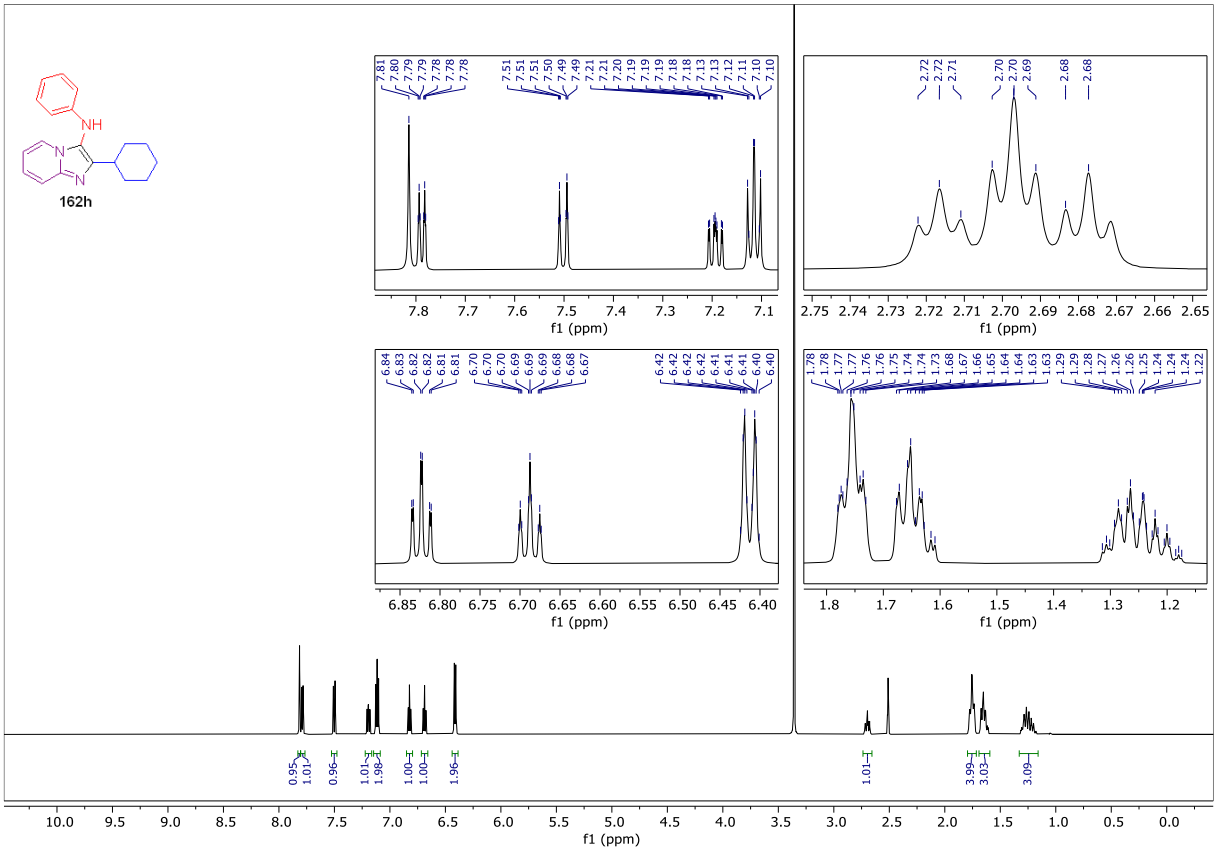
A3 255. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162g**.



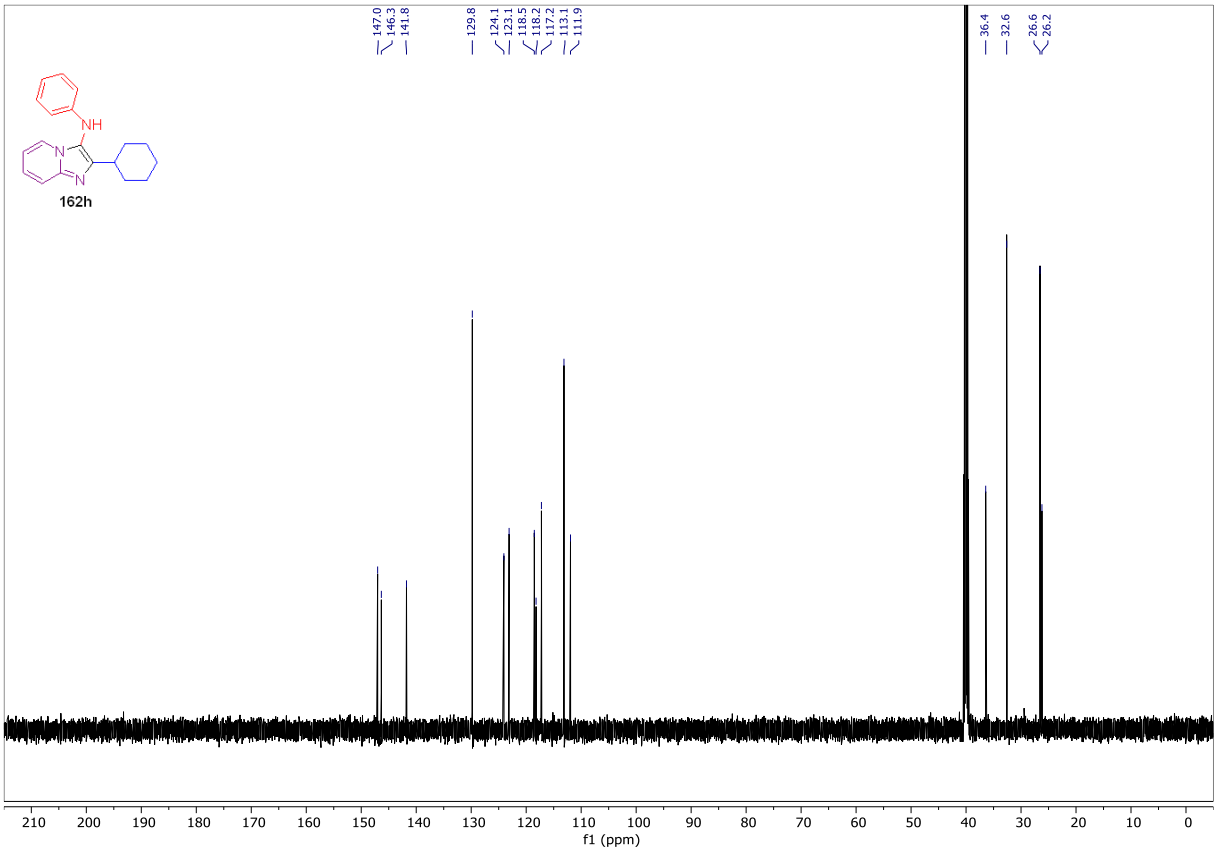
A3 256. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162g** e MS^2 $[M+H]^+$.



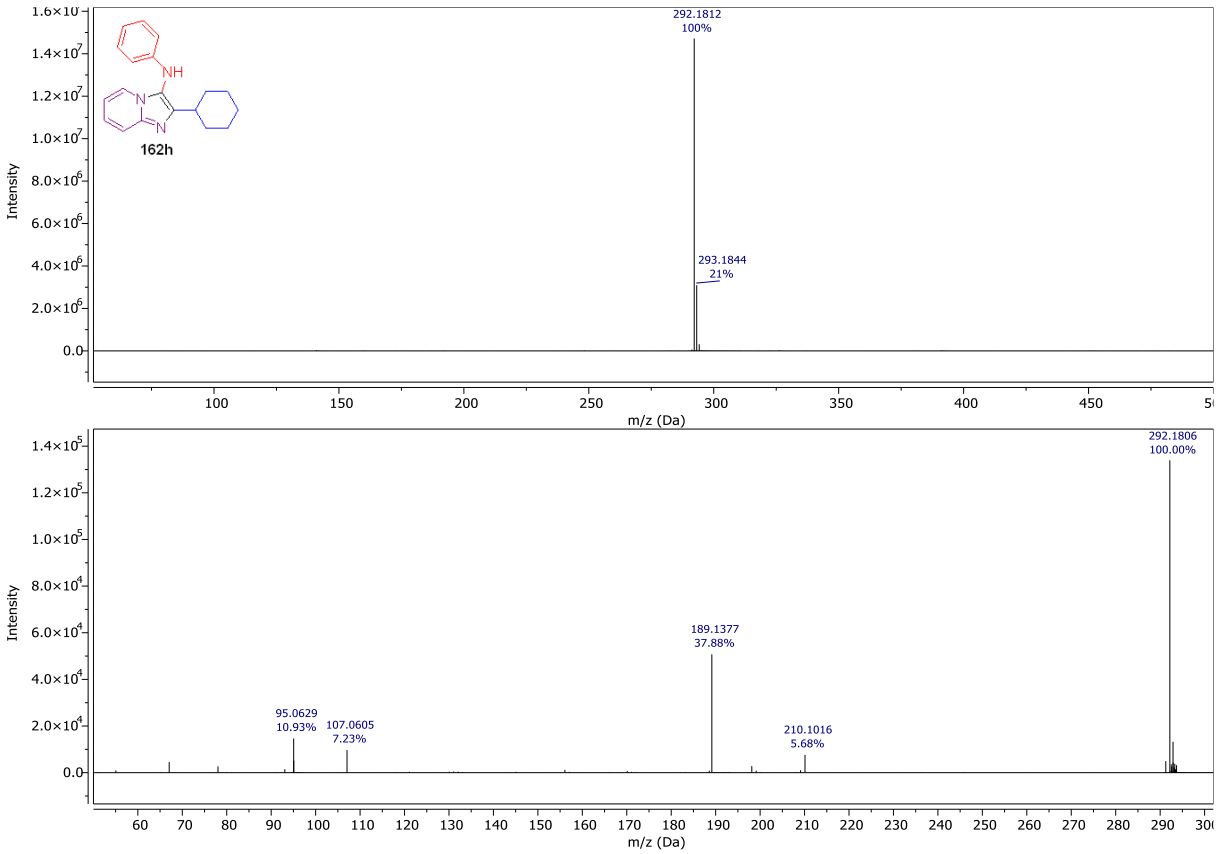
A3 257. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162h**.



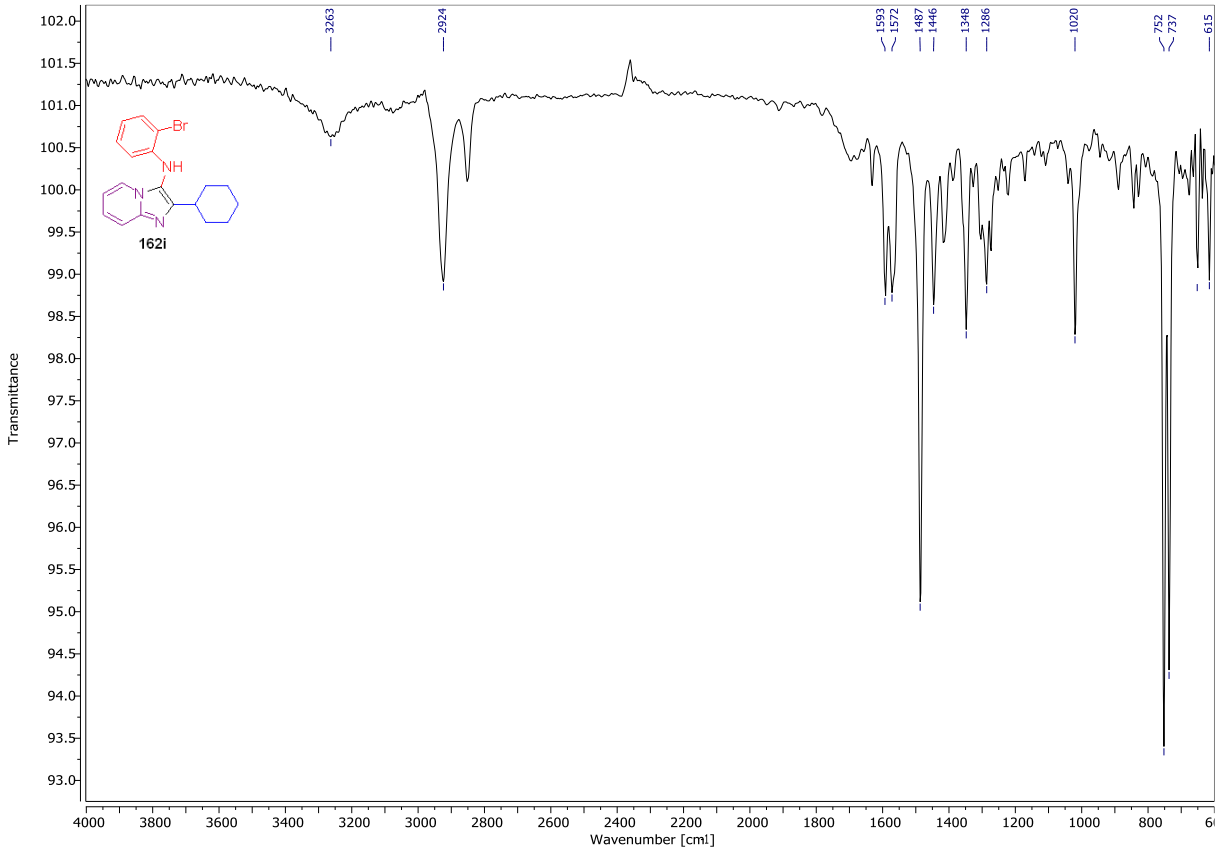
A3 258. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162h**.



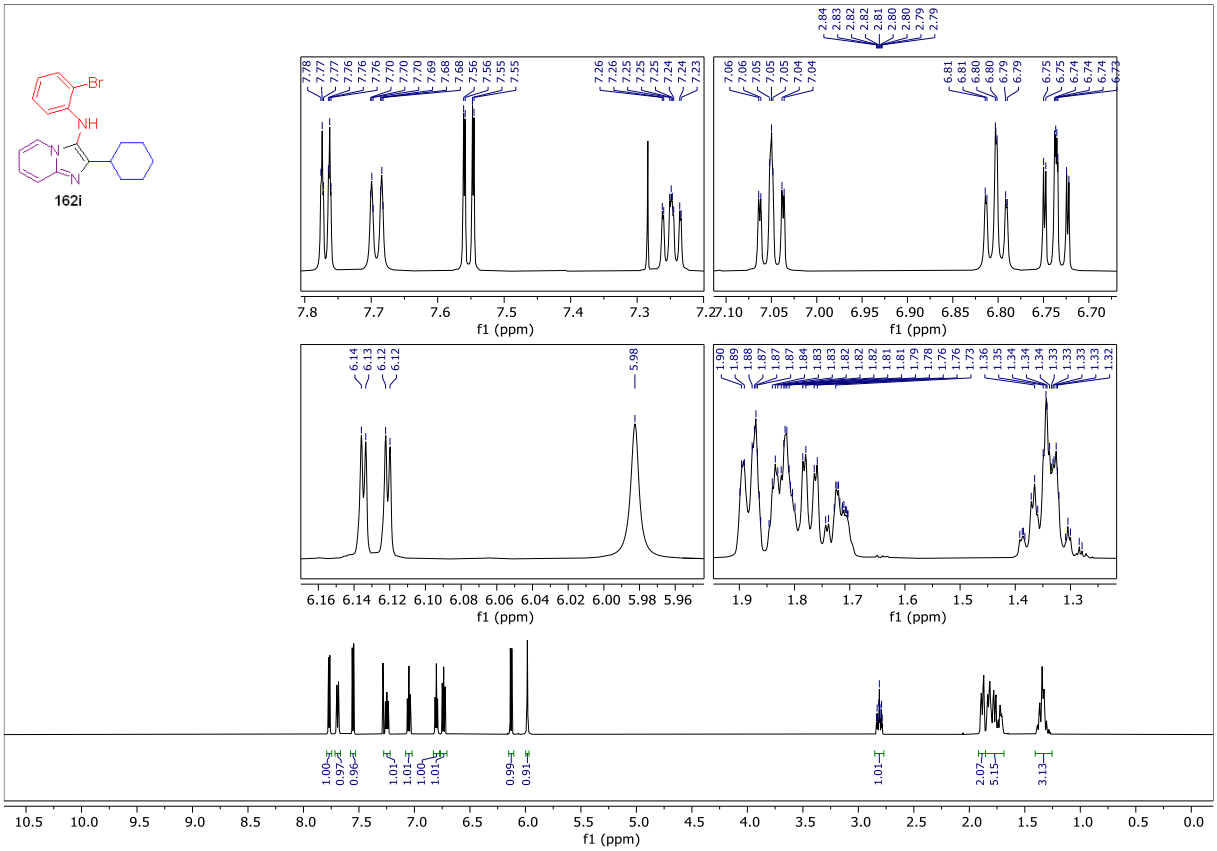
A3 259. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162h**.



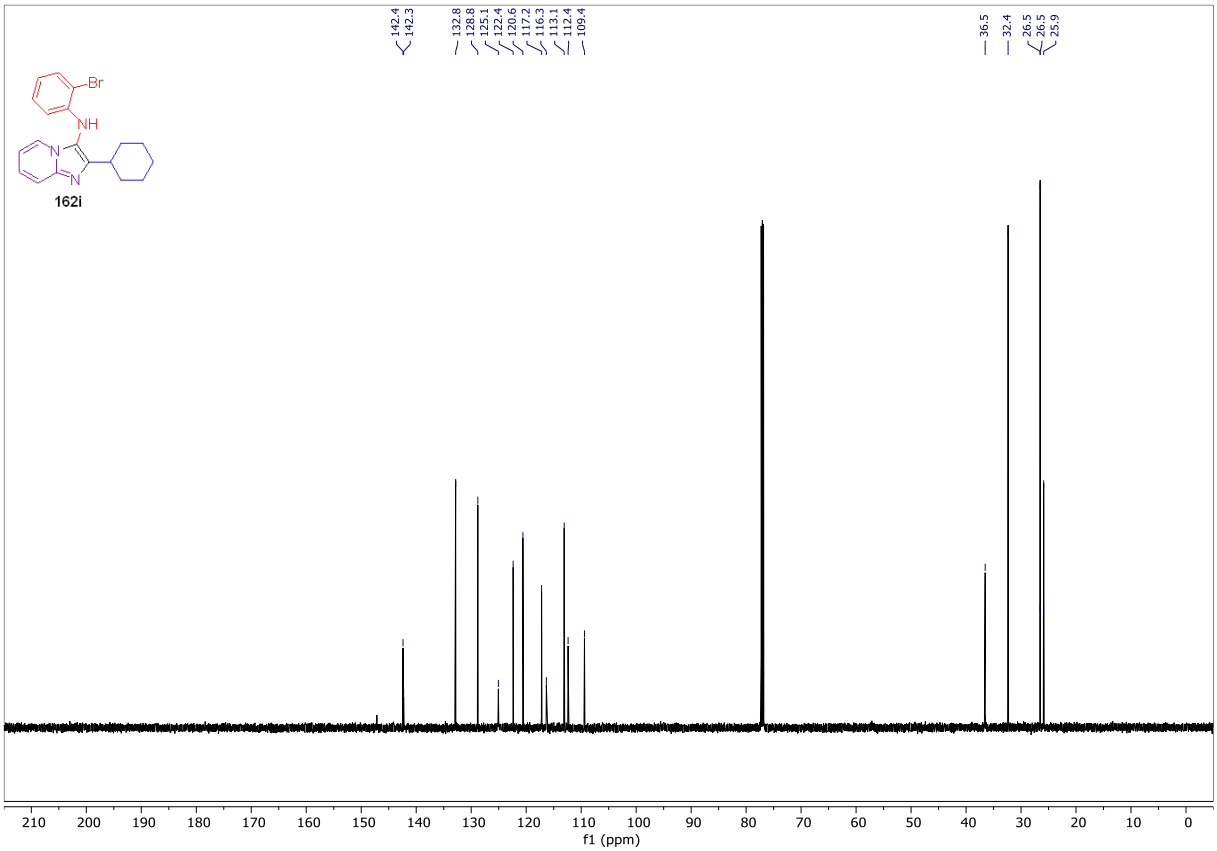
A3 260. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162h** e MS^2 $[M+H]^+$.



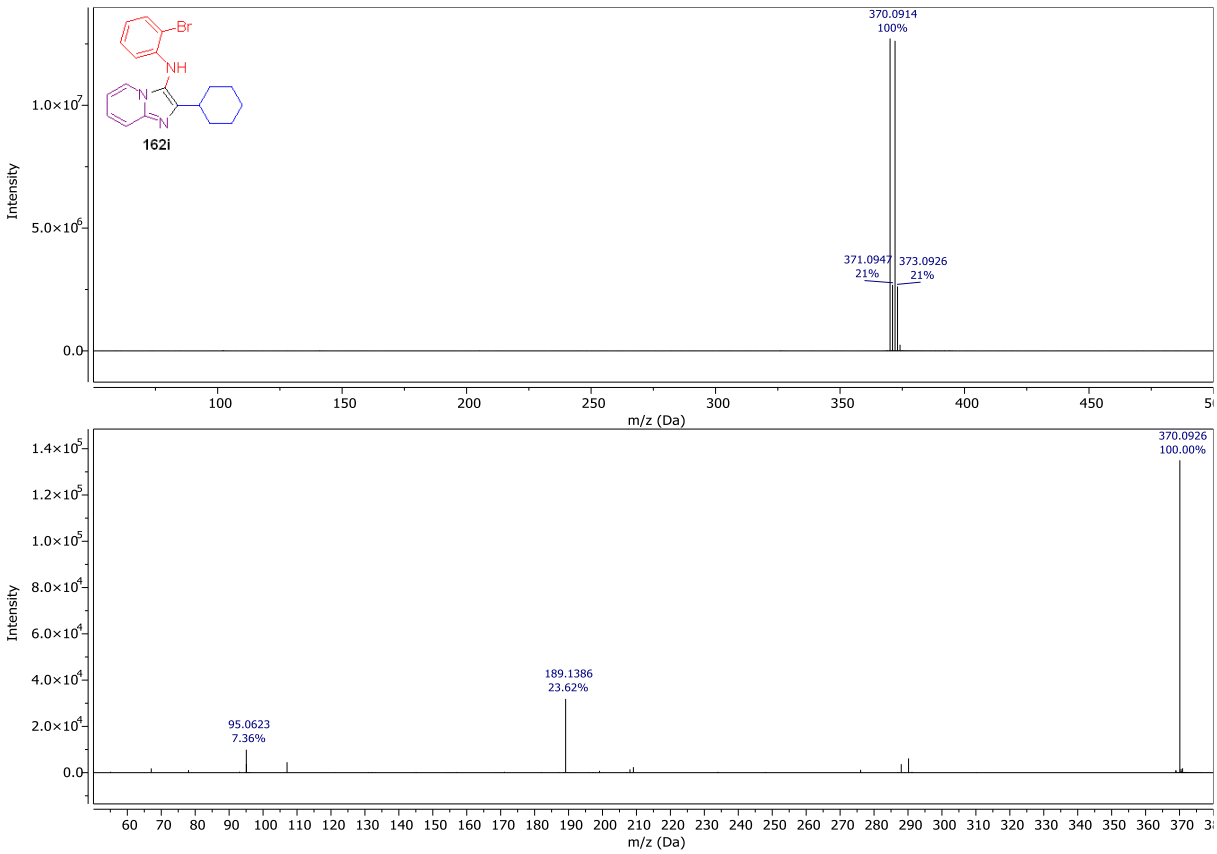
A3 261. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162i**.



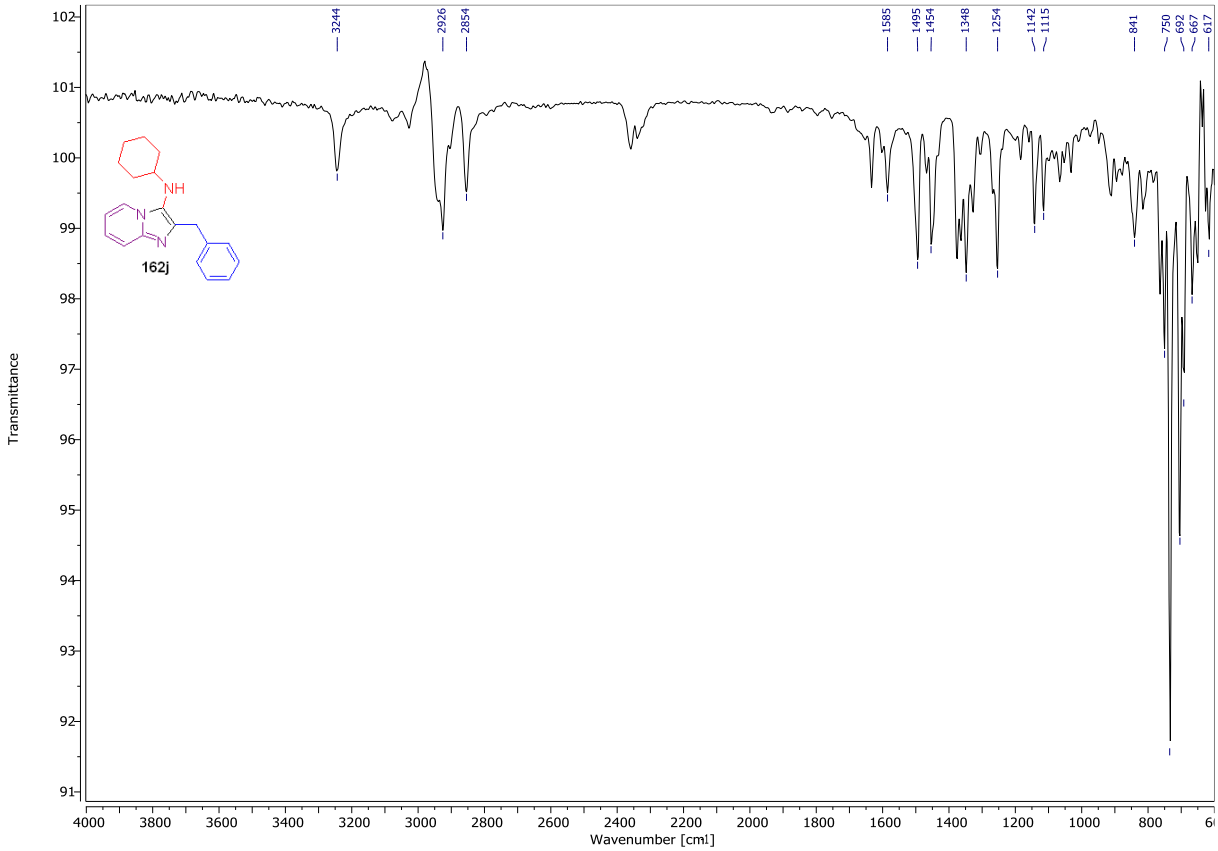
A3 262. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162i**.



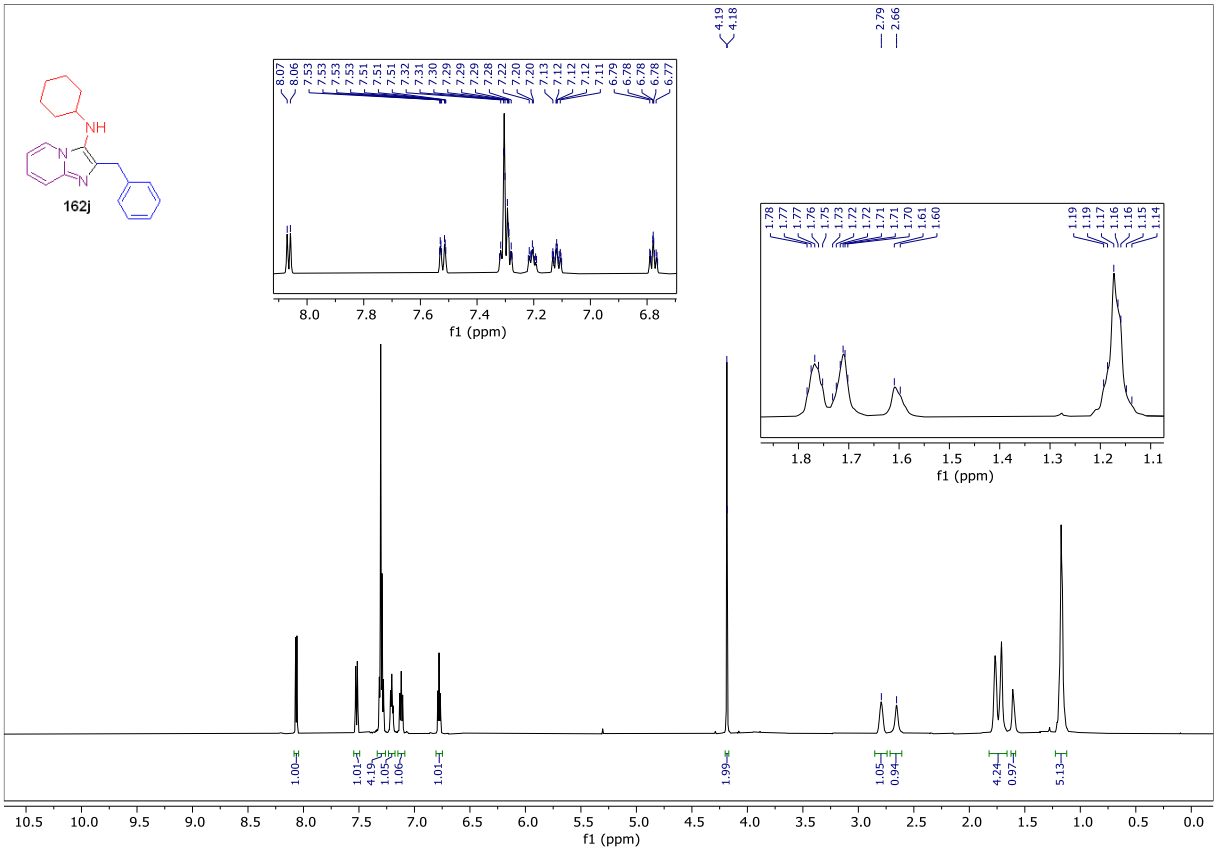
A3 263. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162i**.



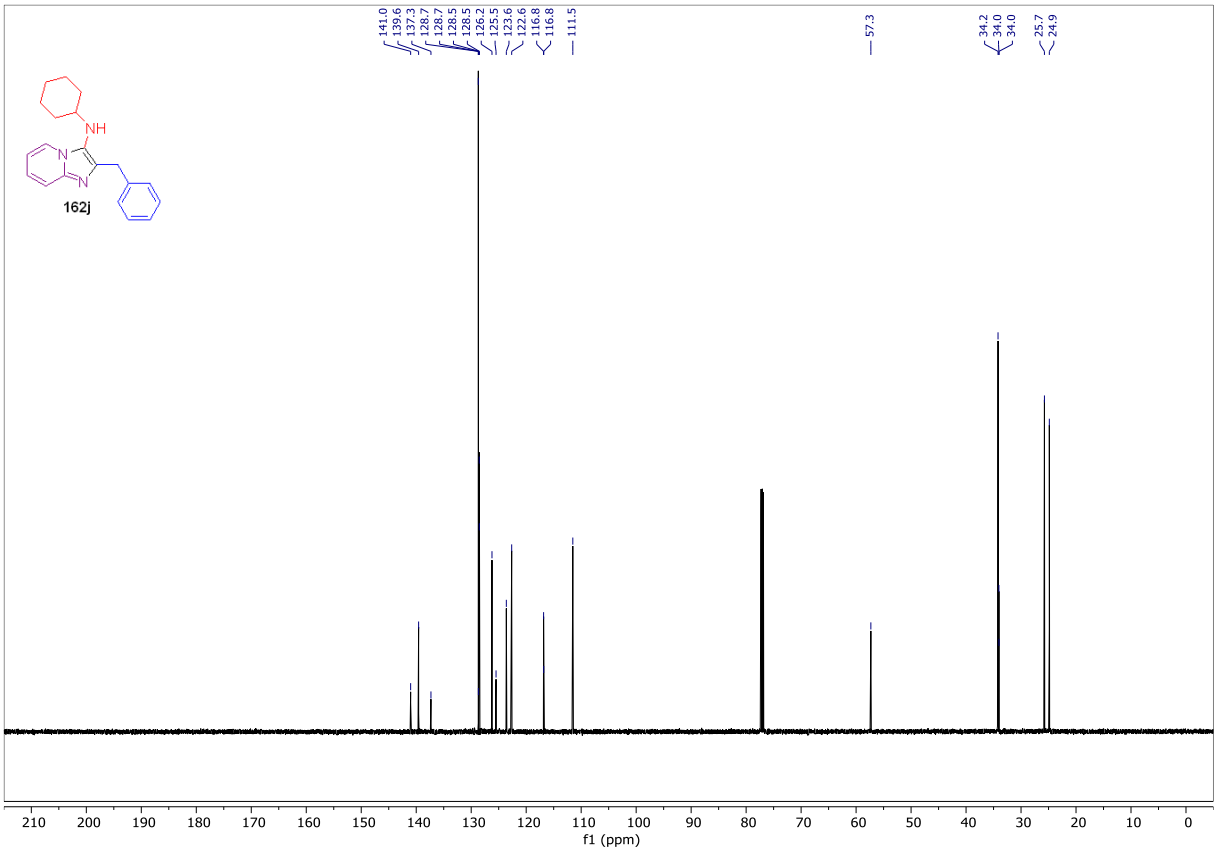
A3 264. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162i** e MS^2 $[M+H]^+$.



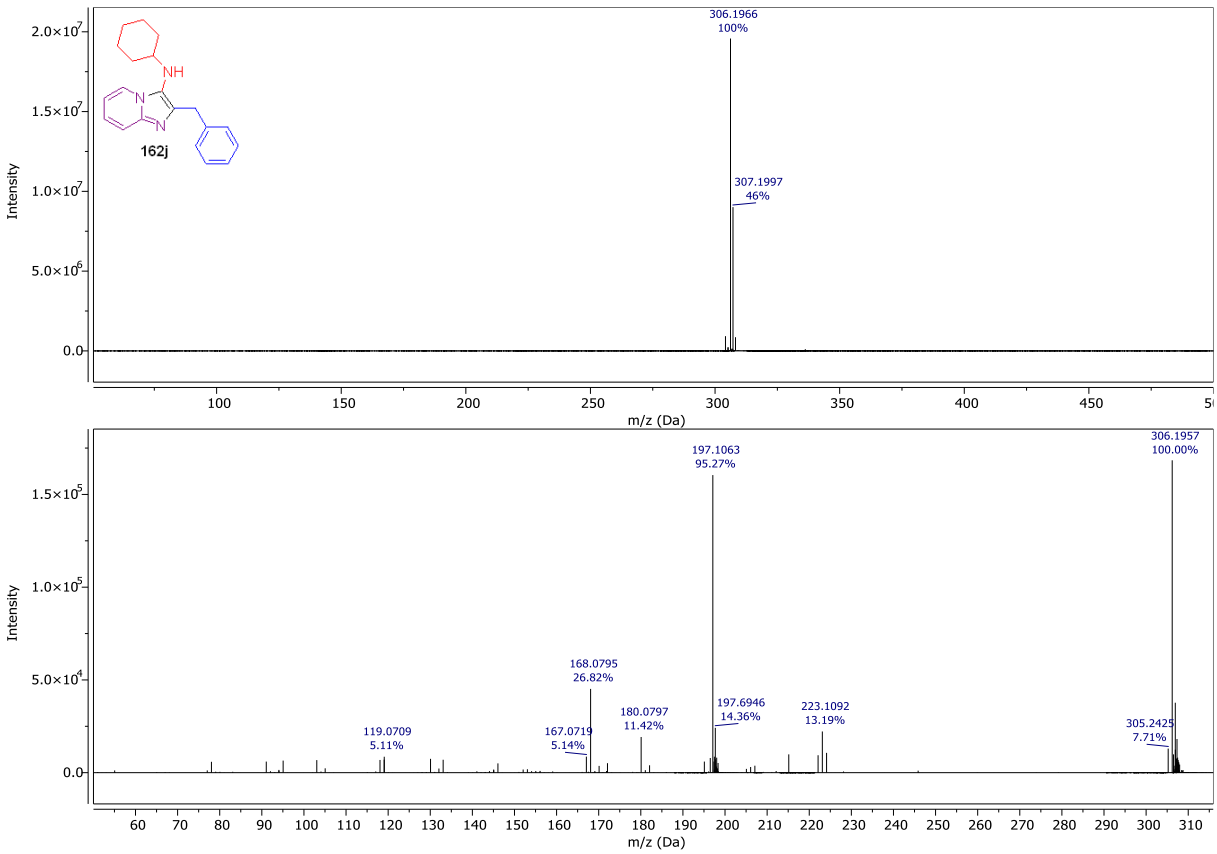
A3 265. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162j**.



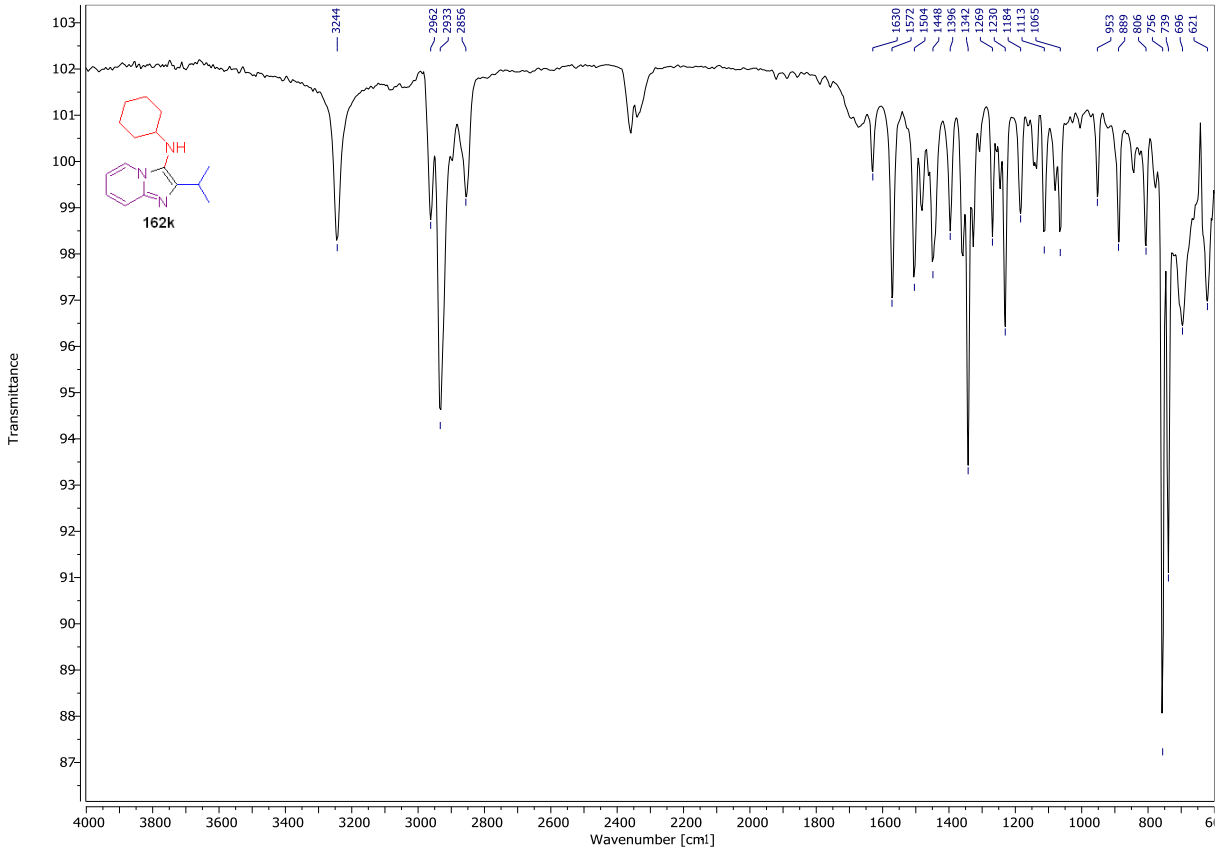
A3 266. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162j**.



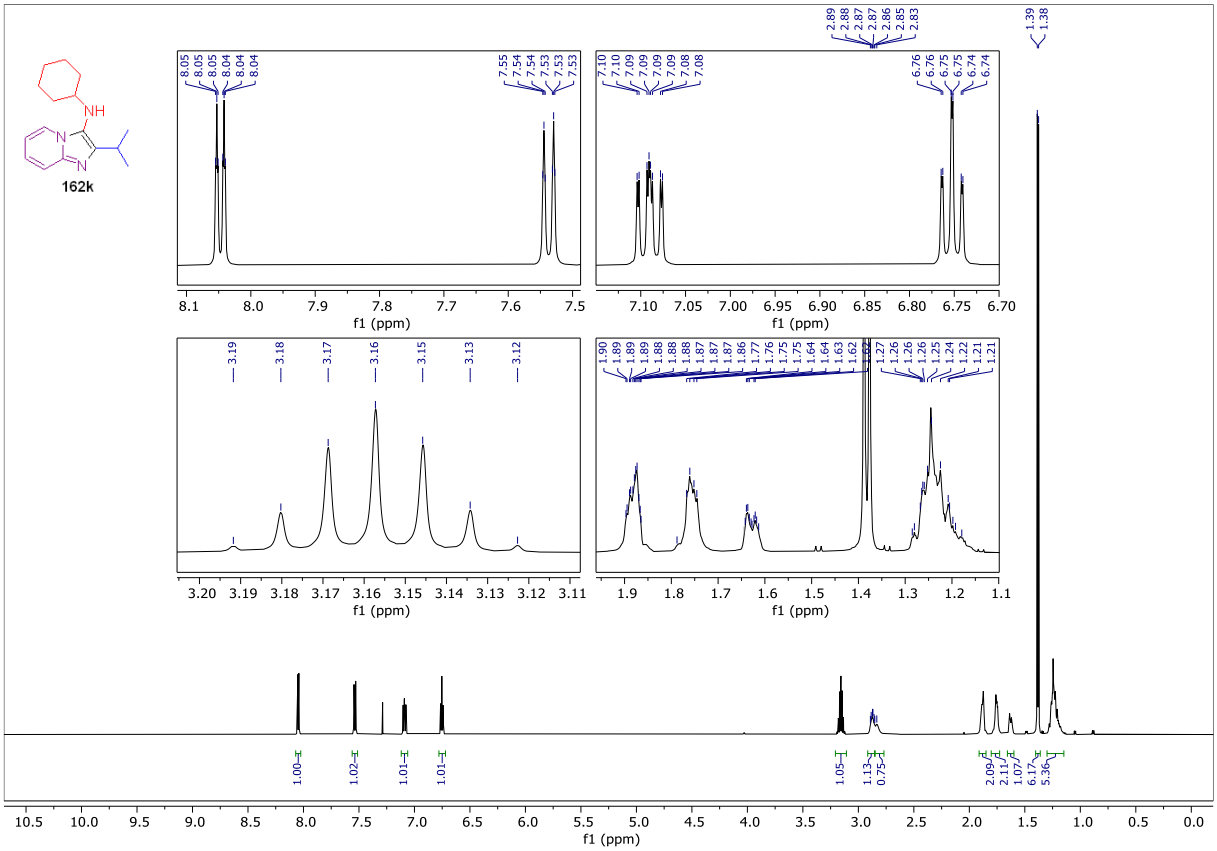
A3 267. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162j**.



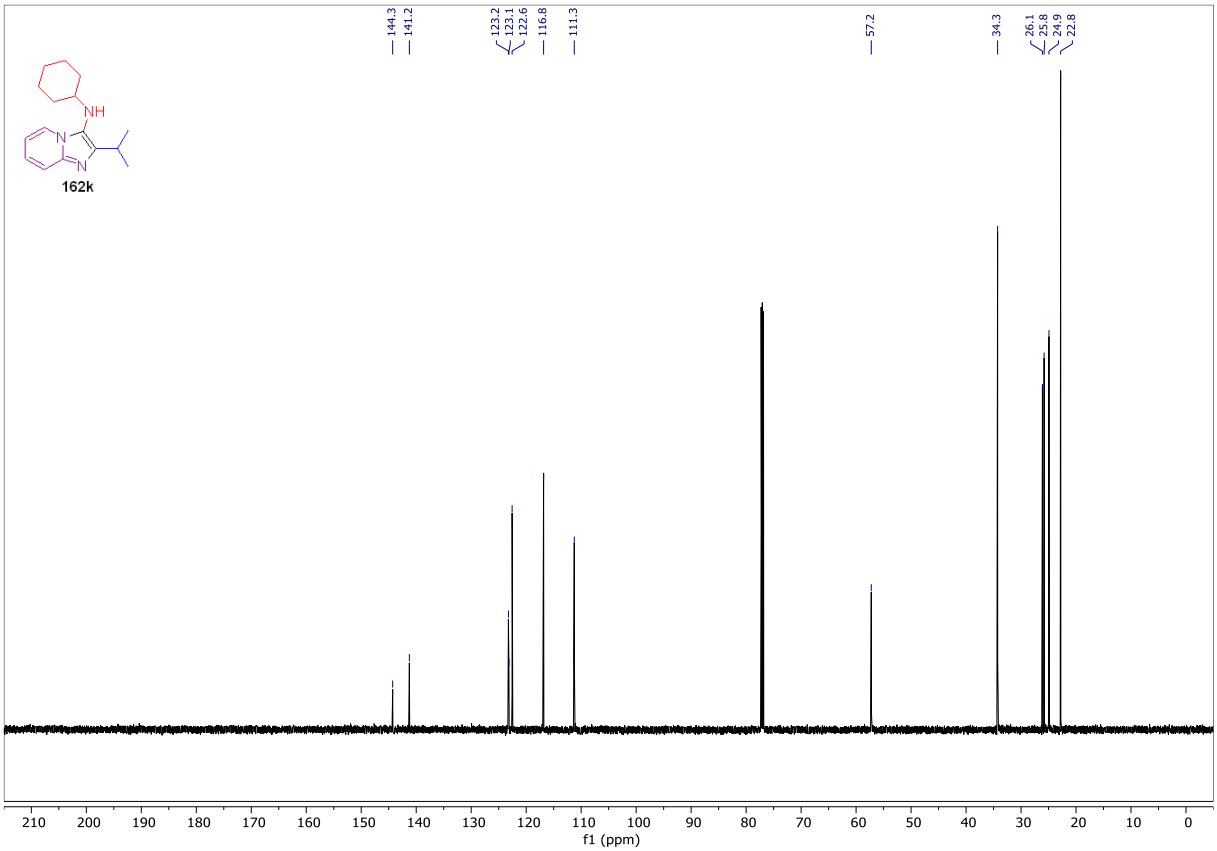
A3 268. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162j** e MS^2 $[M+H]^+$.



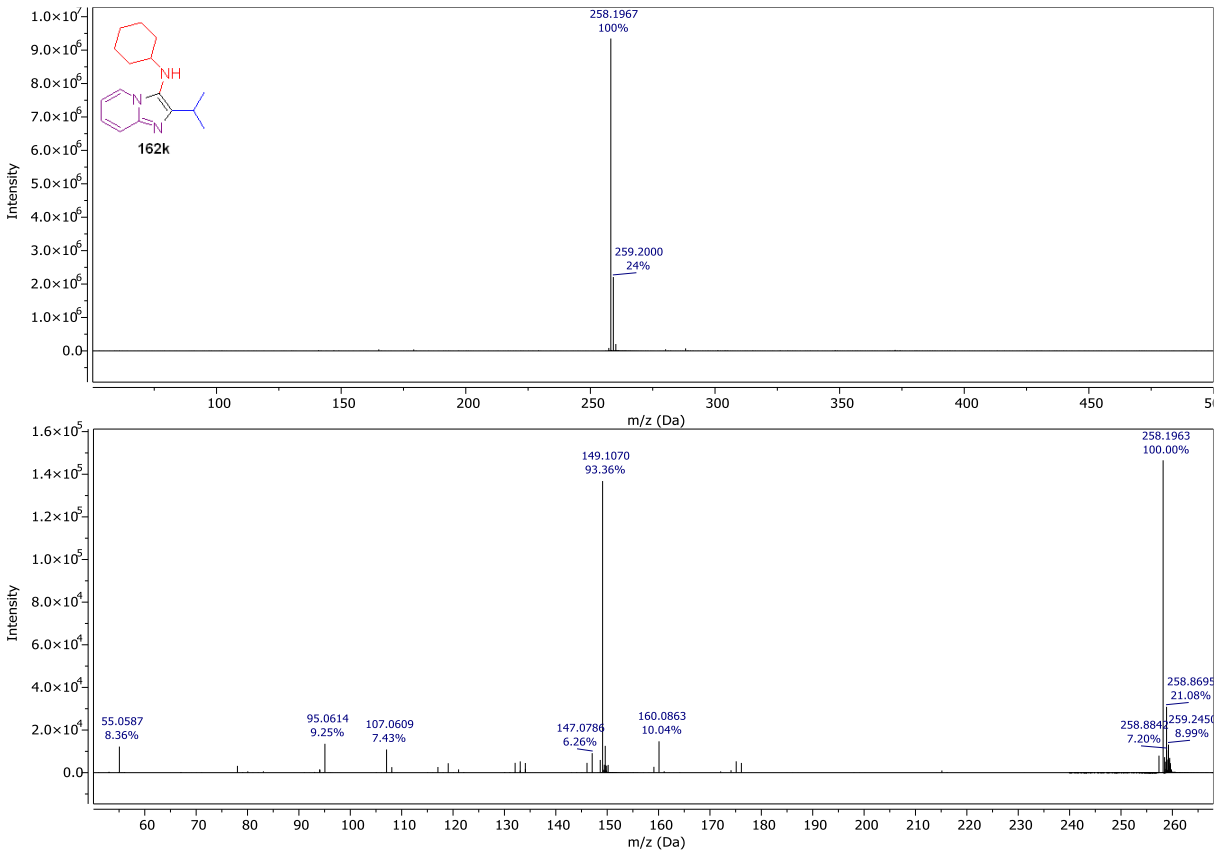
A3 269. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162k**.



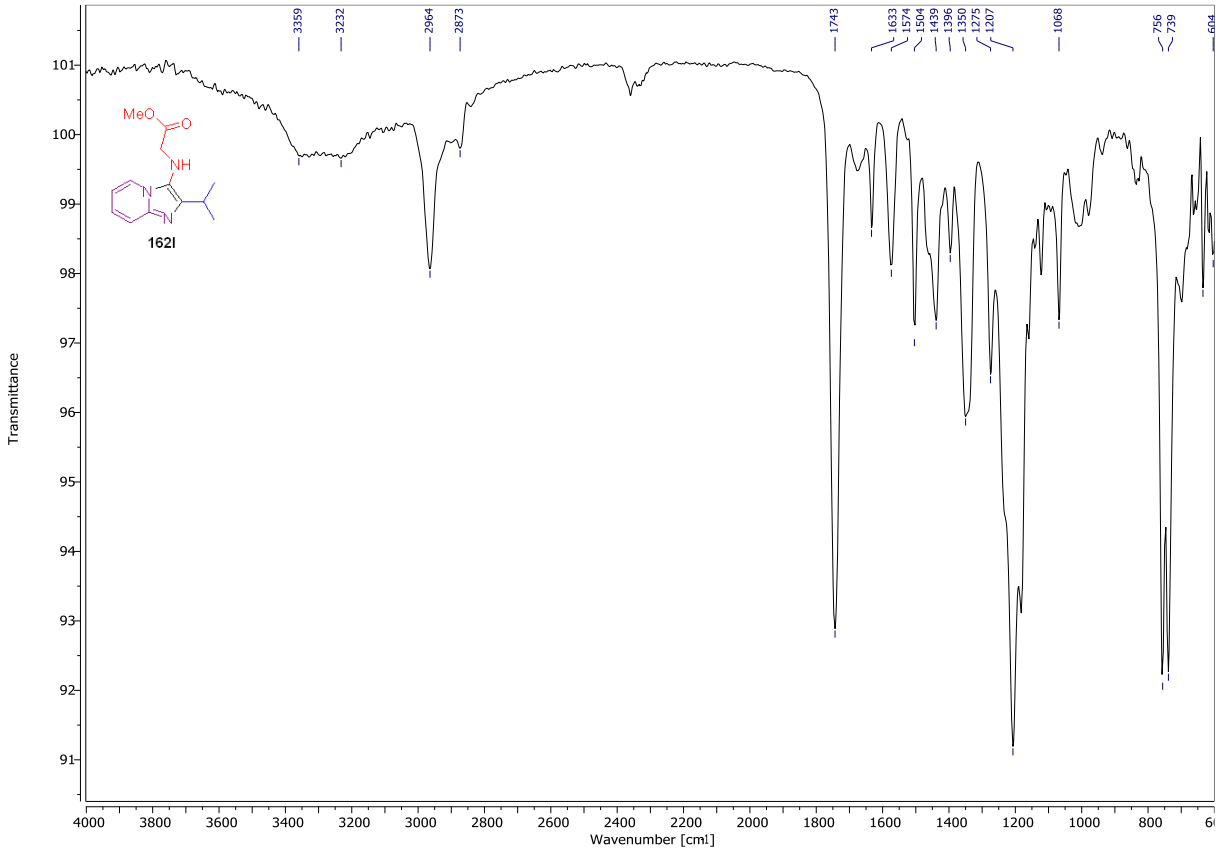
A3 270. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162k**.



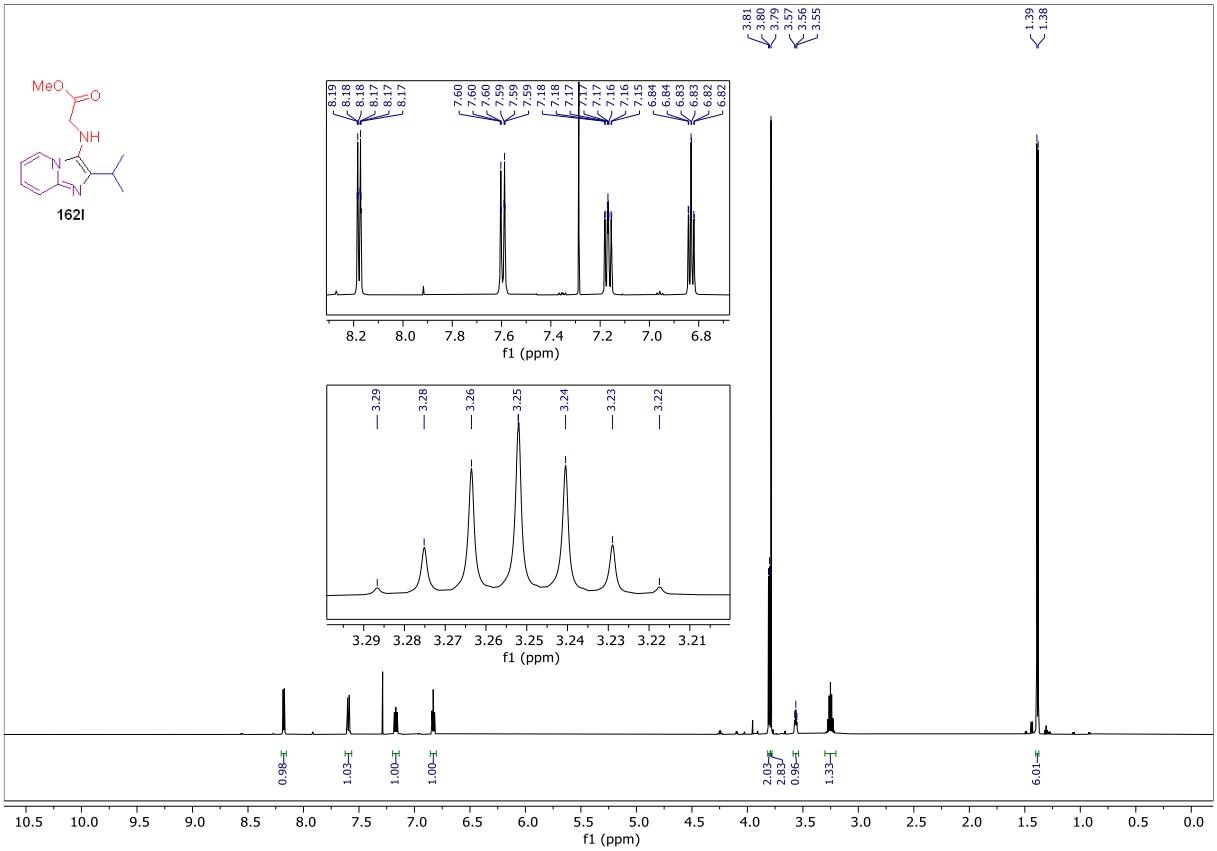
A3 271. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162k**.



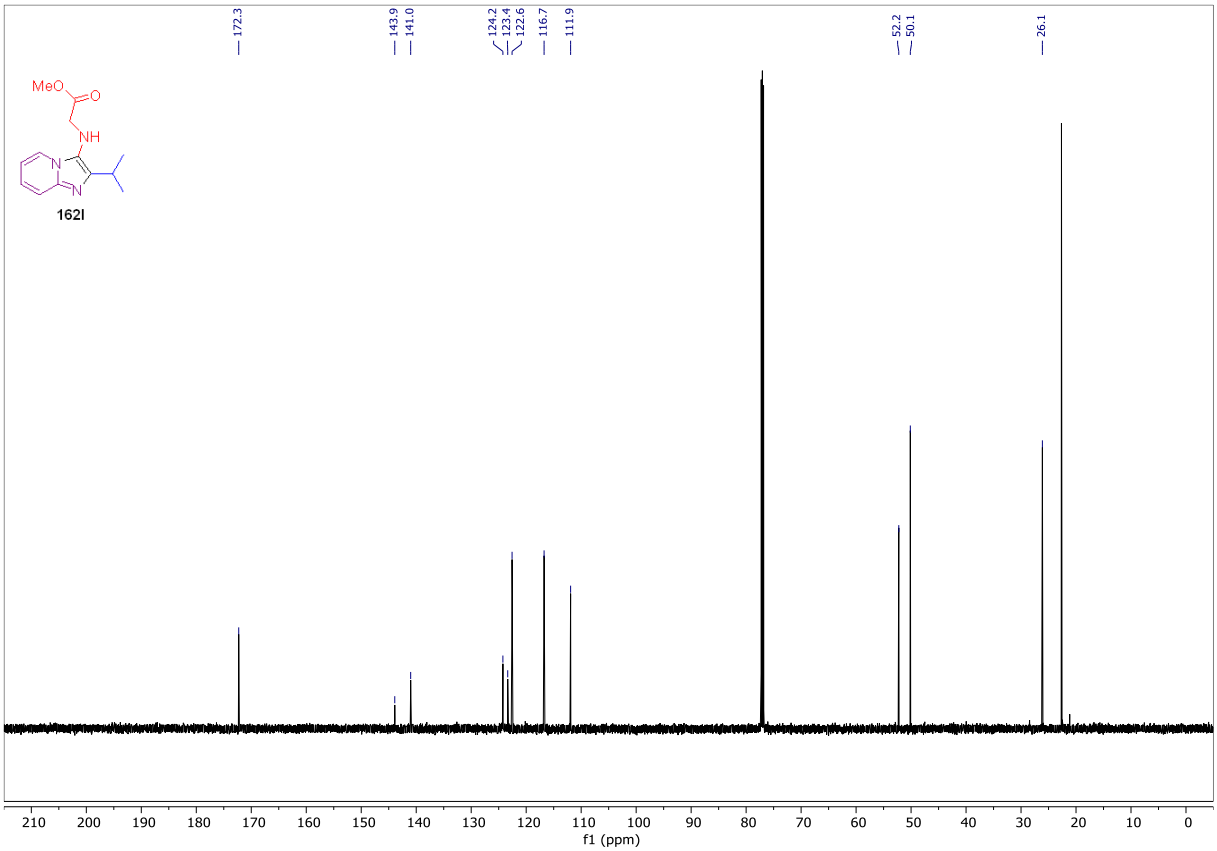
A3 272. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162k** e MS^2 $[M+H]^+$.



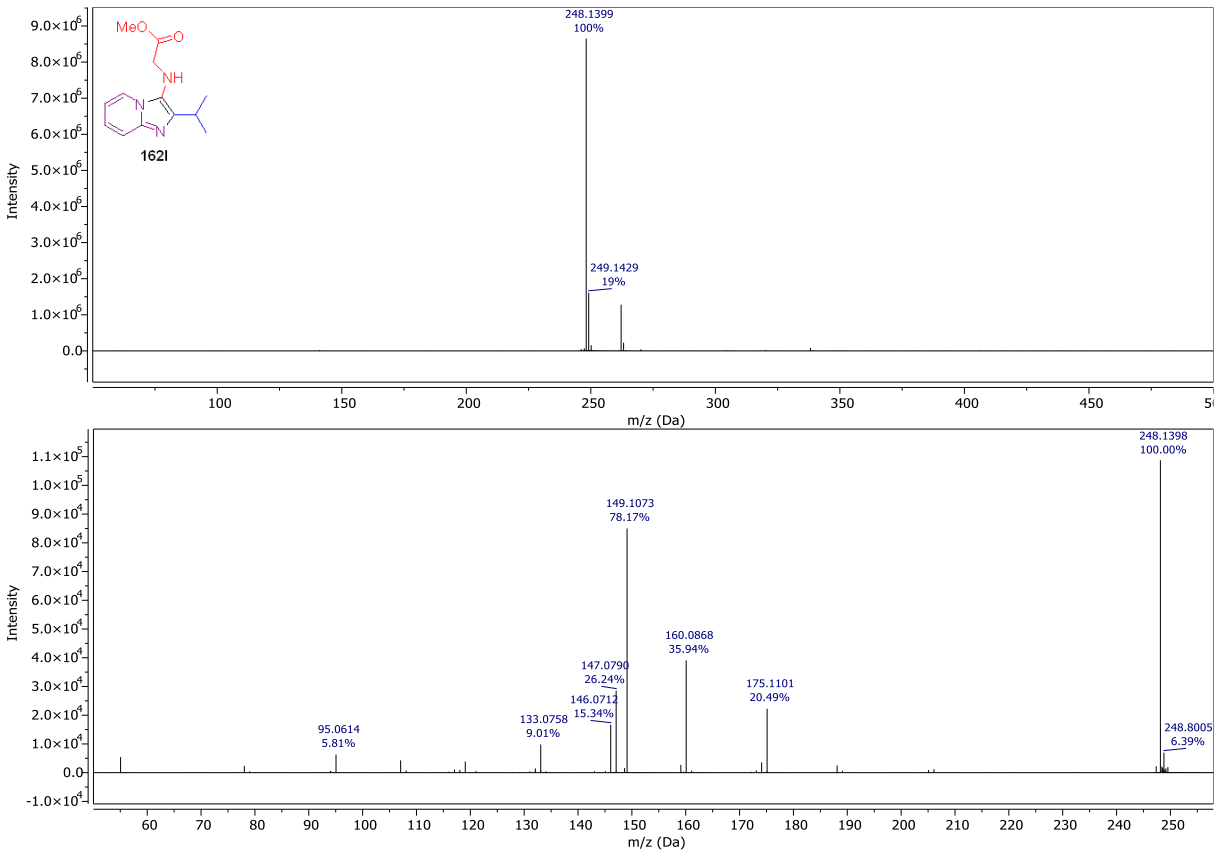
A3 273. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162l**.



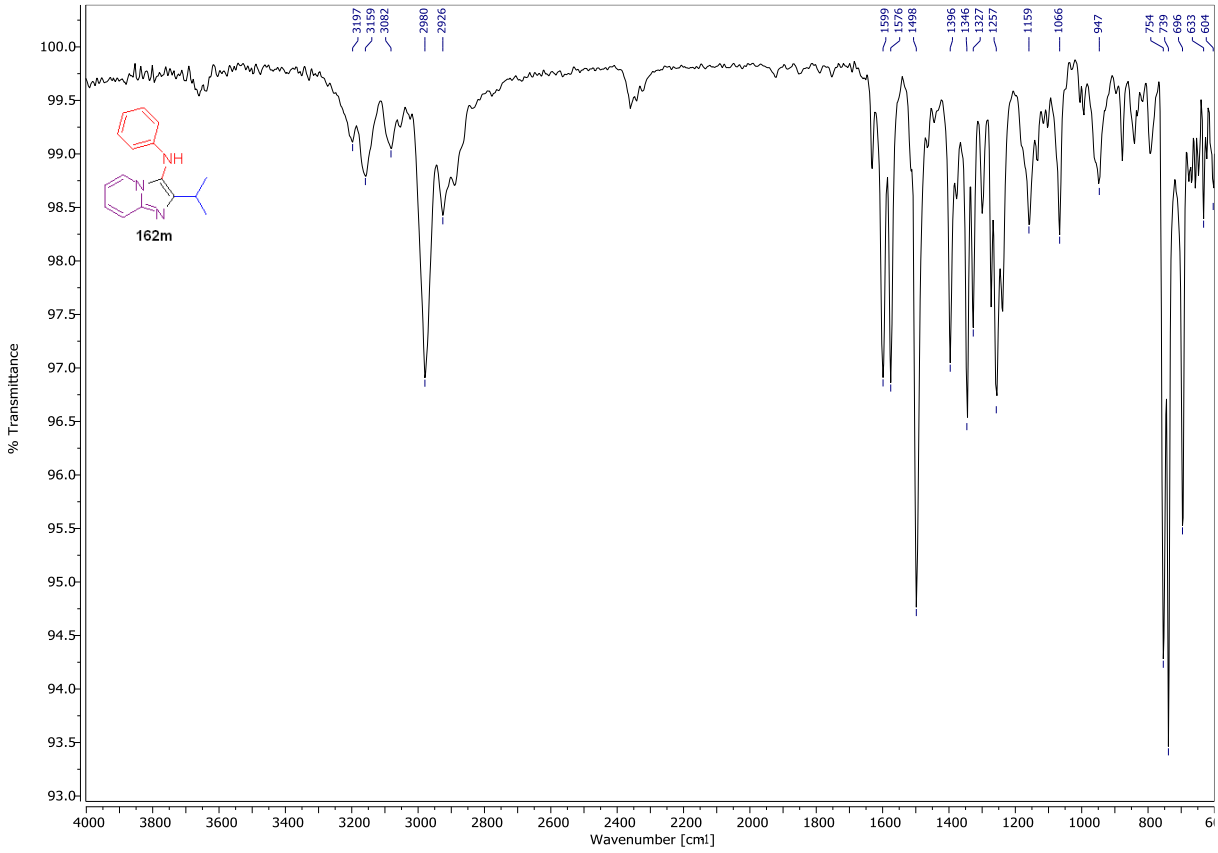
A3 274. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162l**.



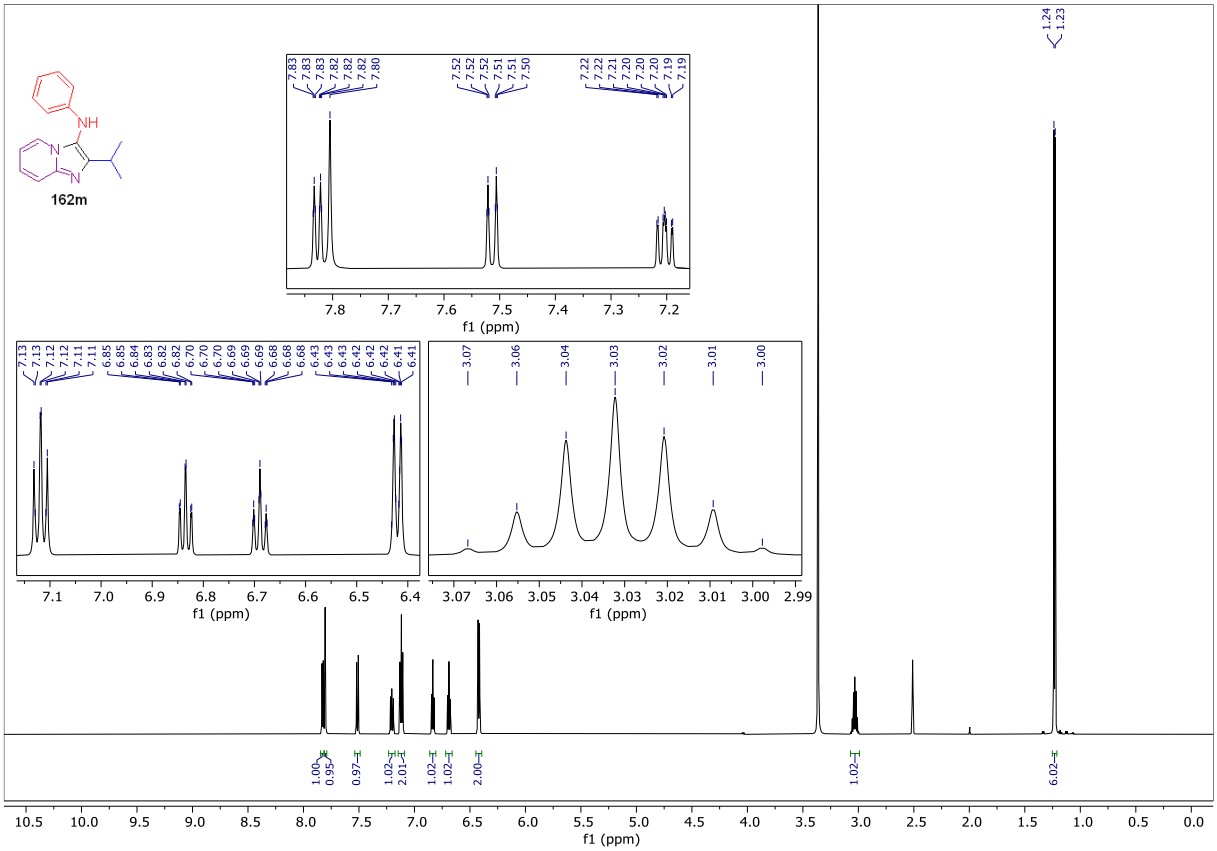
A3 275. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162l**.



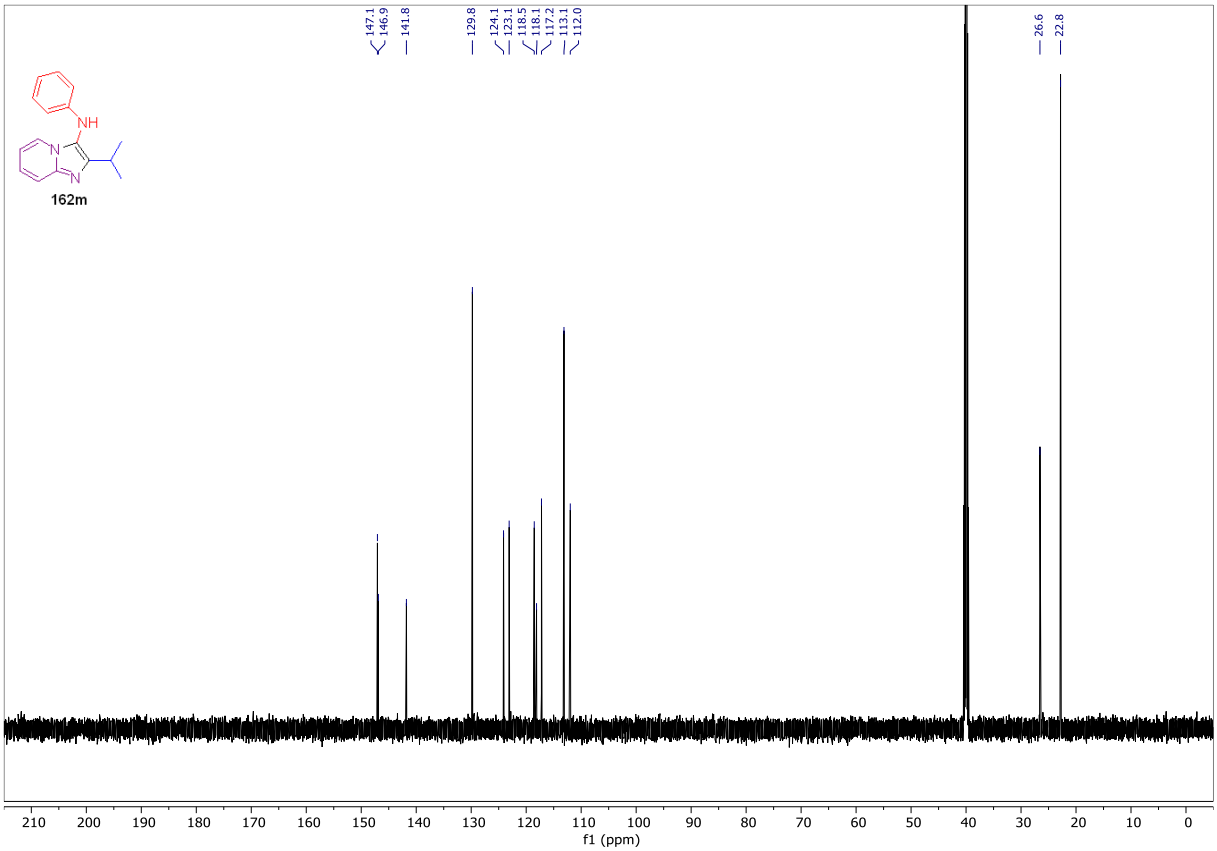
A3 276. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162l** e MS^2 $[M+H]^+$.



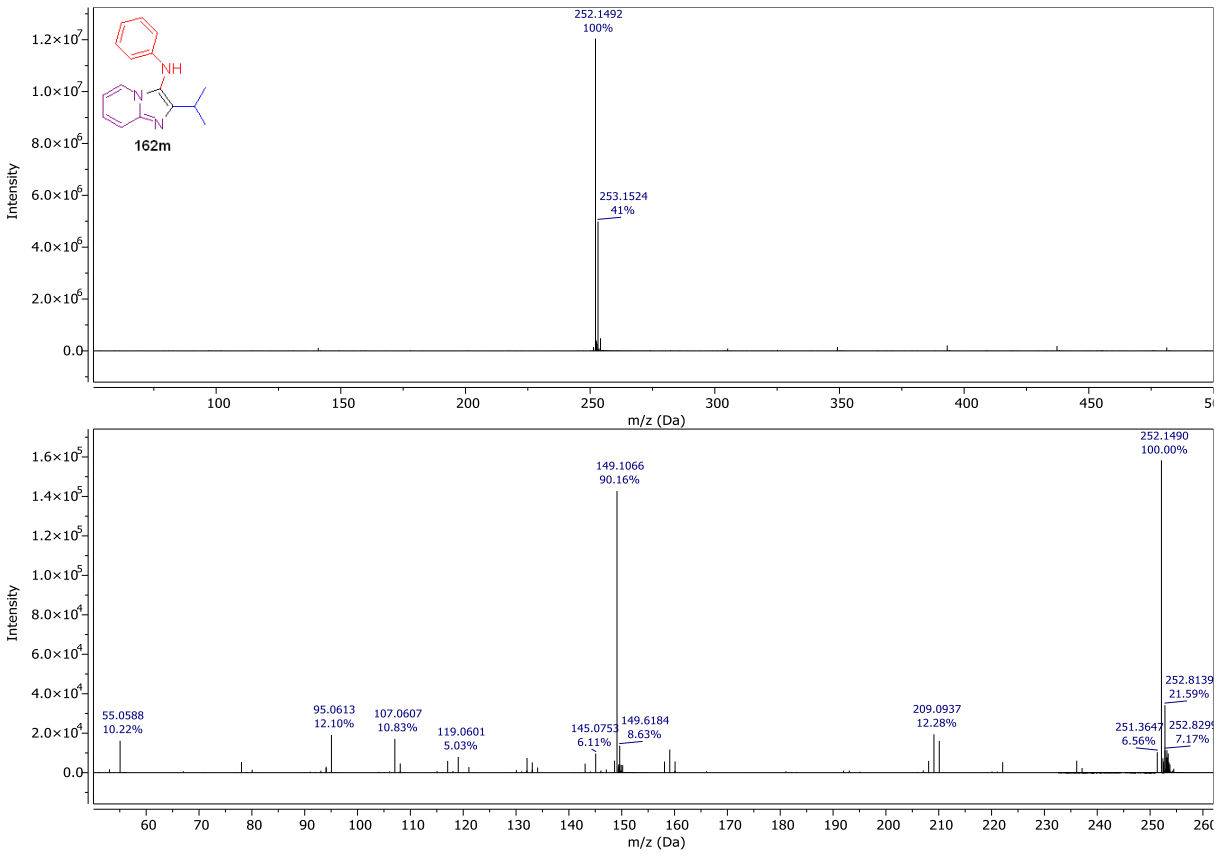
A3 277. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162m**.



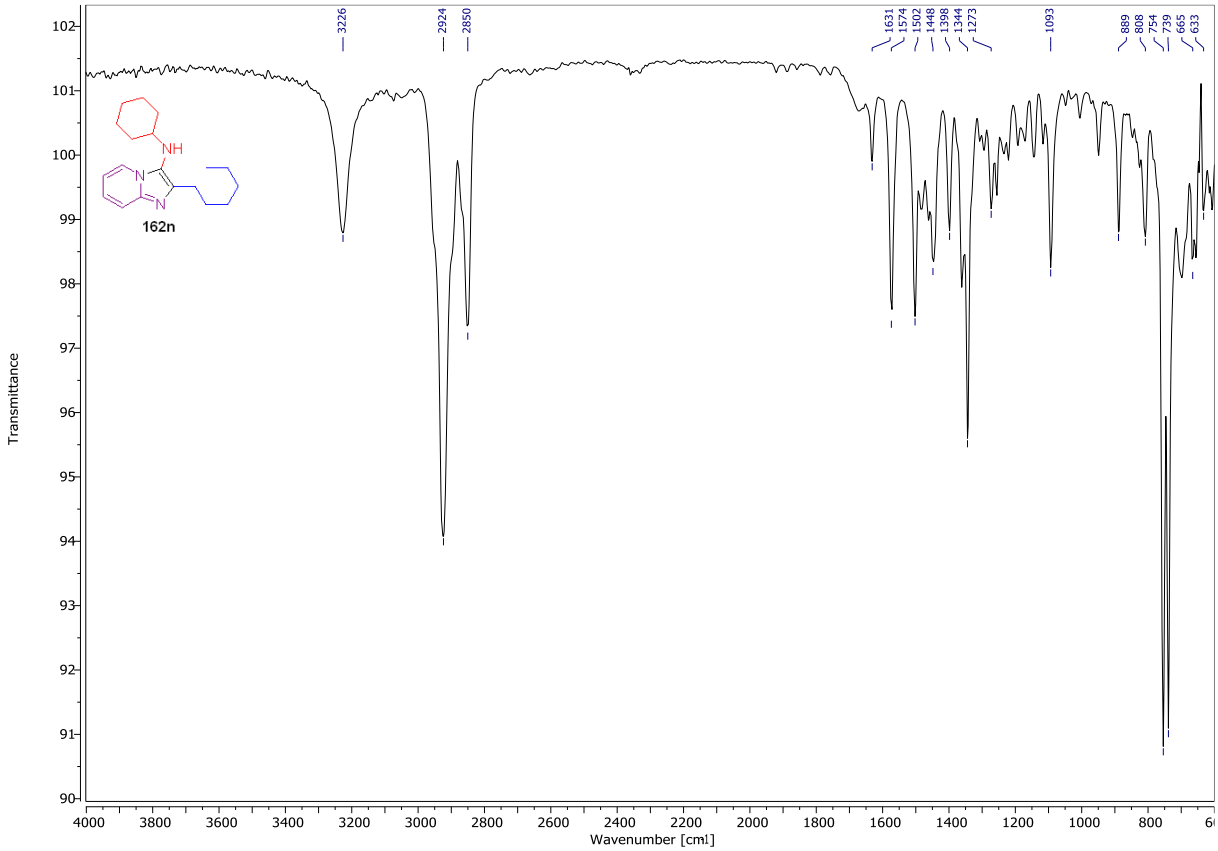
A3 278. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162m**.



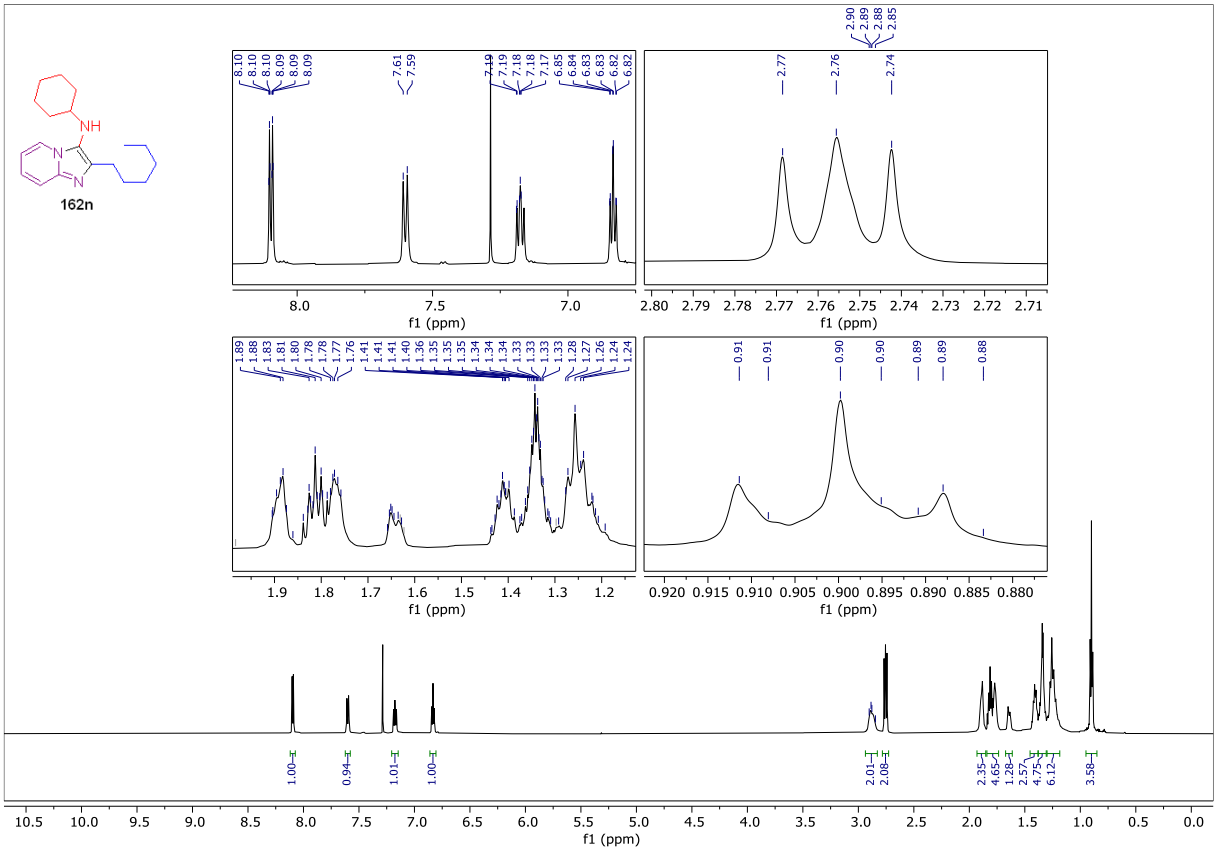
A3 279. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162m**.



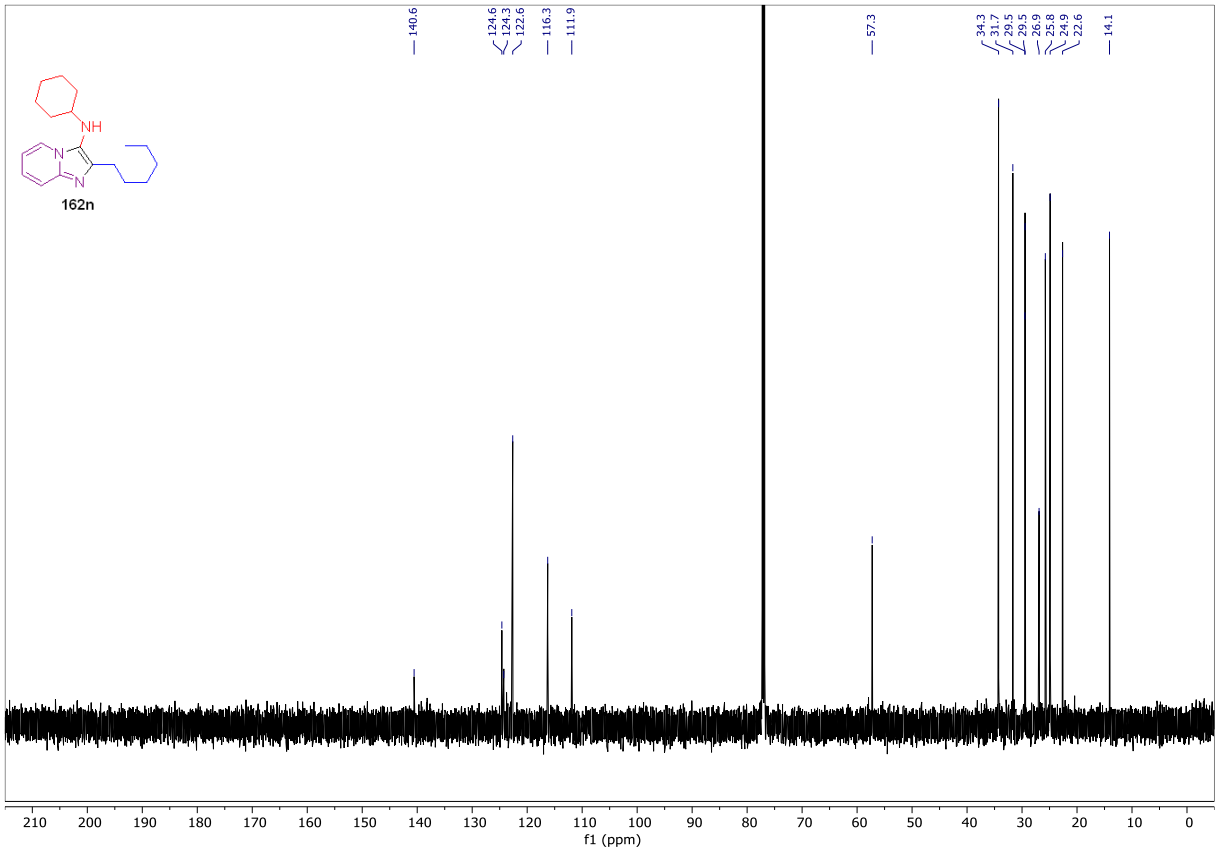
A3 280. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162m** e MS^2 $[M+H]^+$.



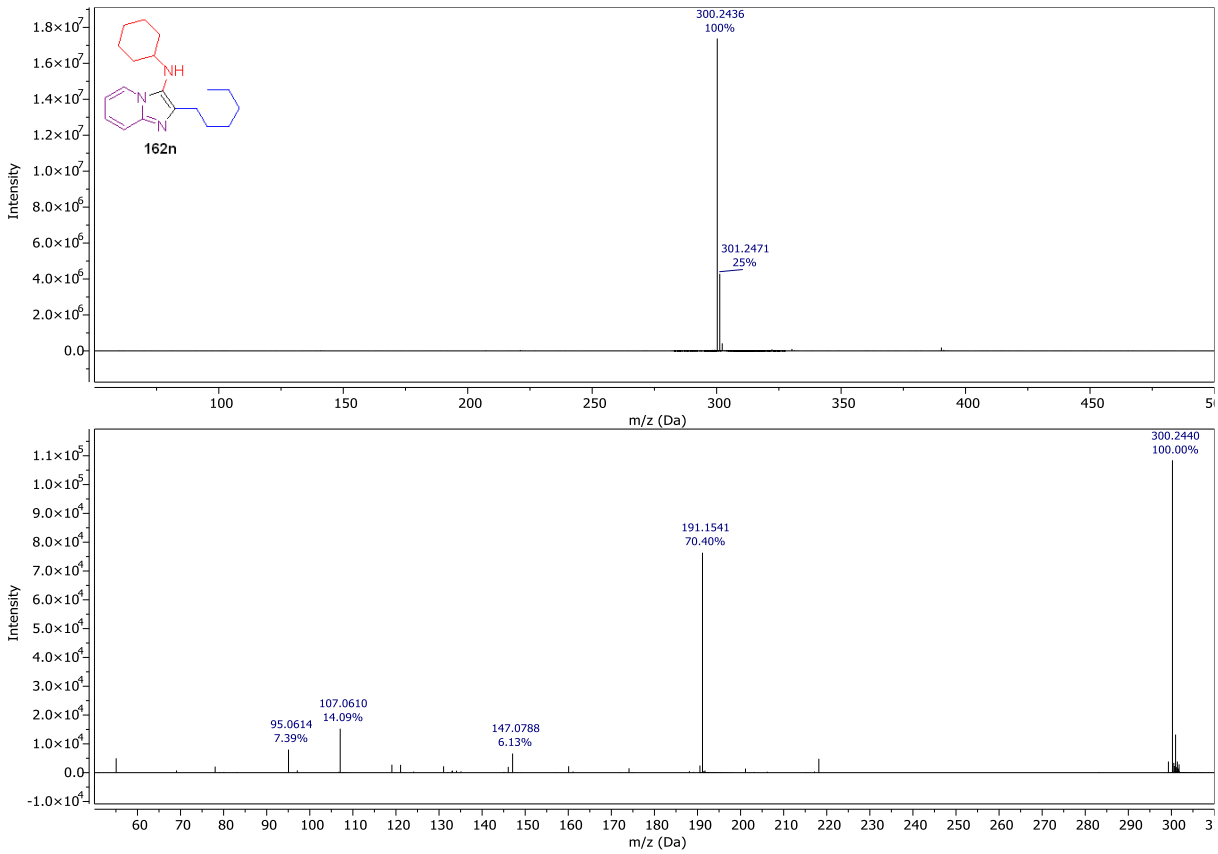
A3 281. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162n**.



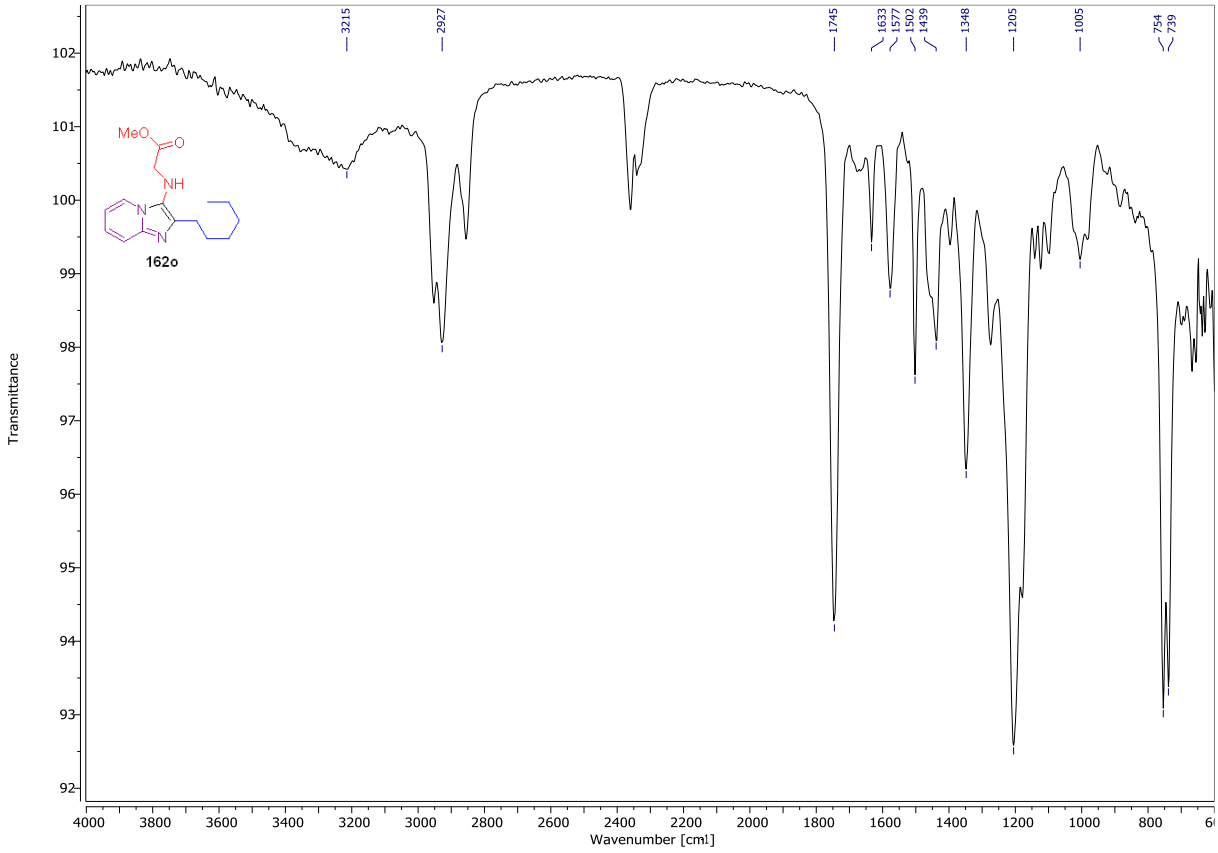
A3 282. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162n**.



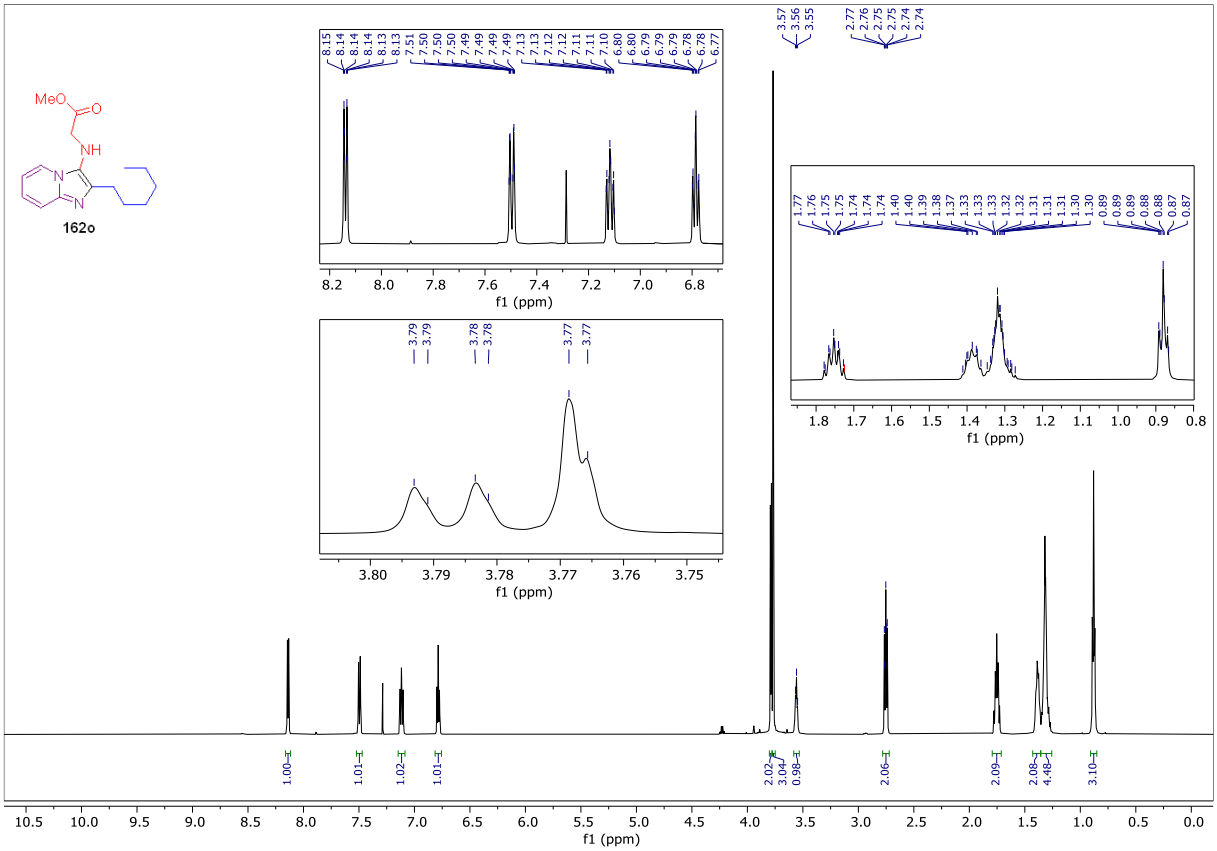
A3 283. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162n**.



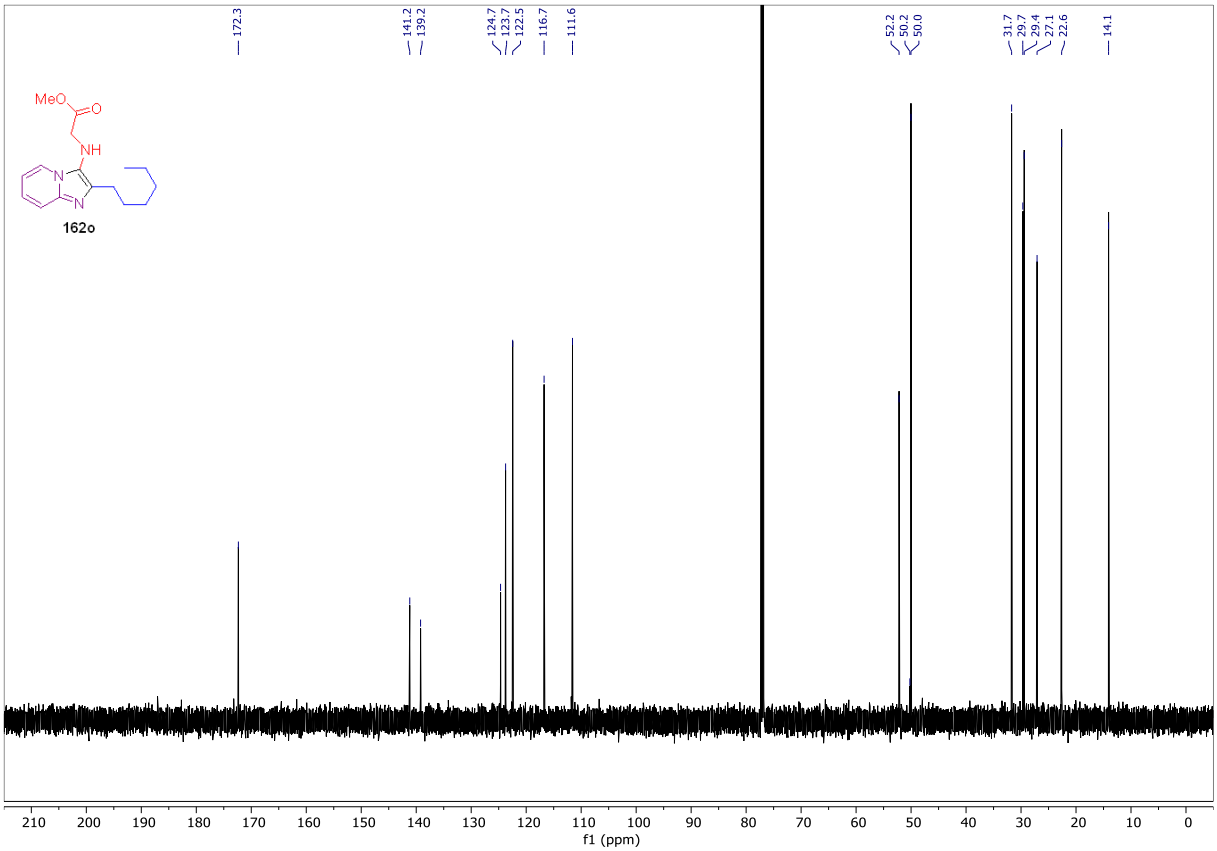
A3 284. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162n** e MS^2 $[M+H]^+$.



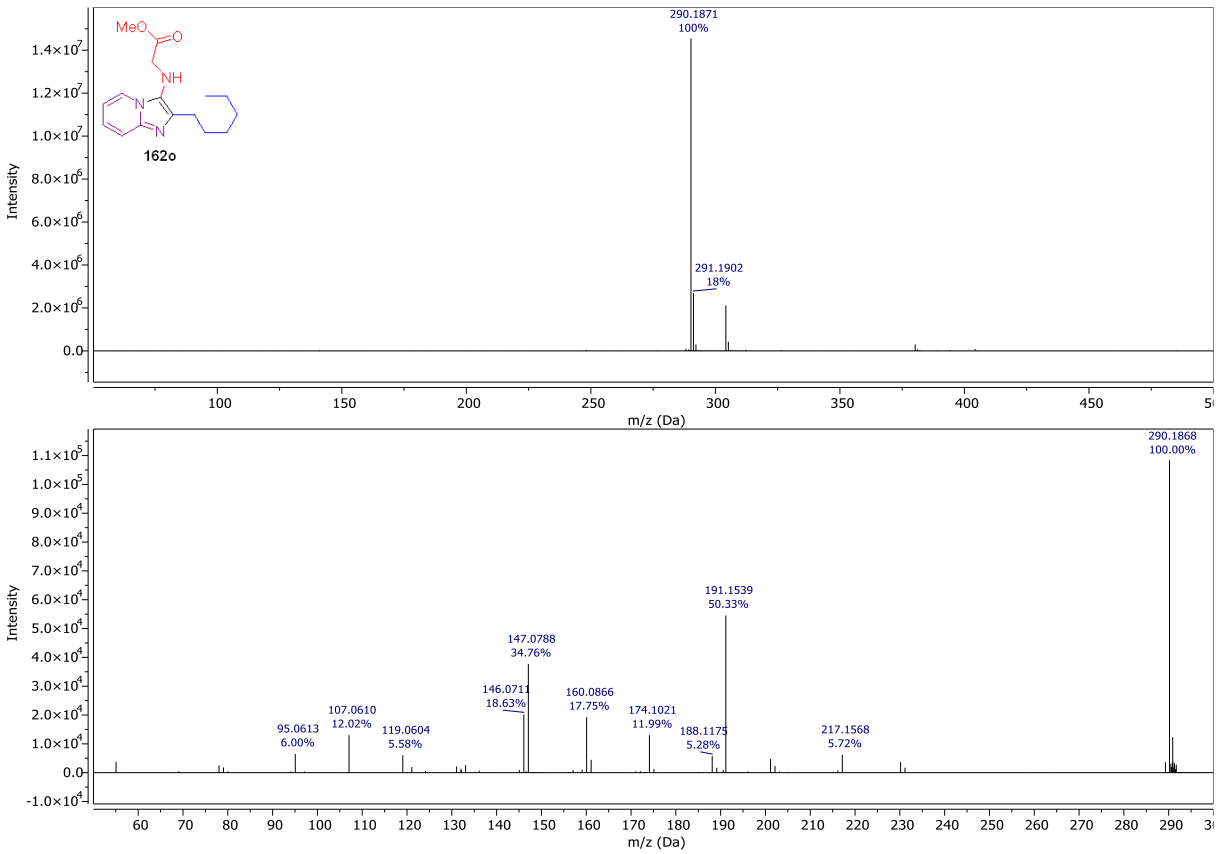
A3 285. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162o**.



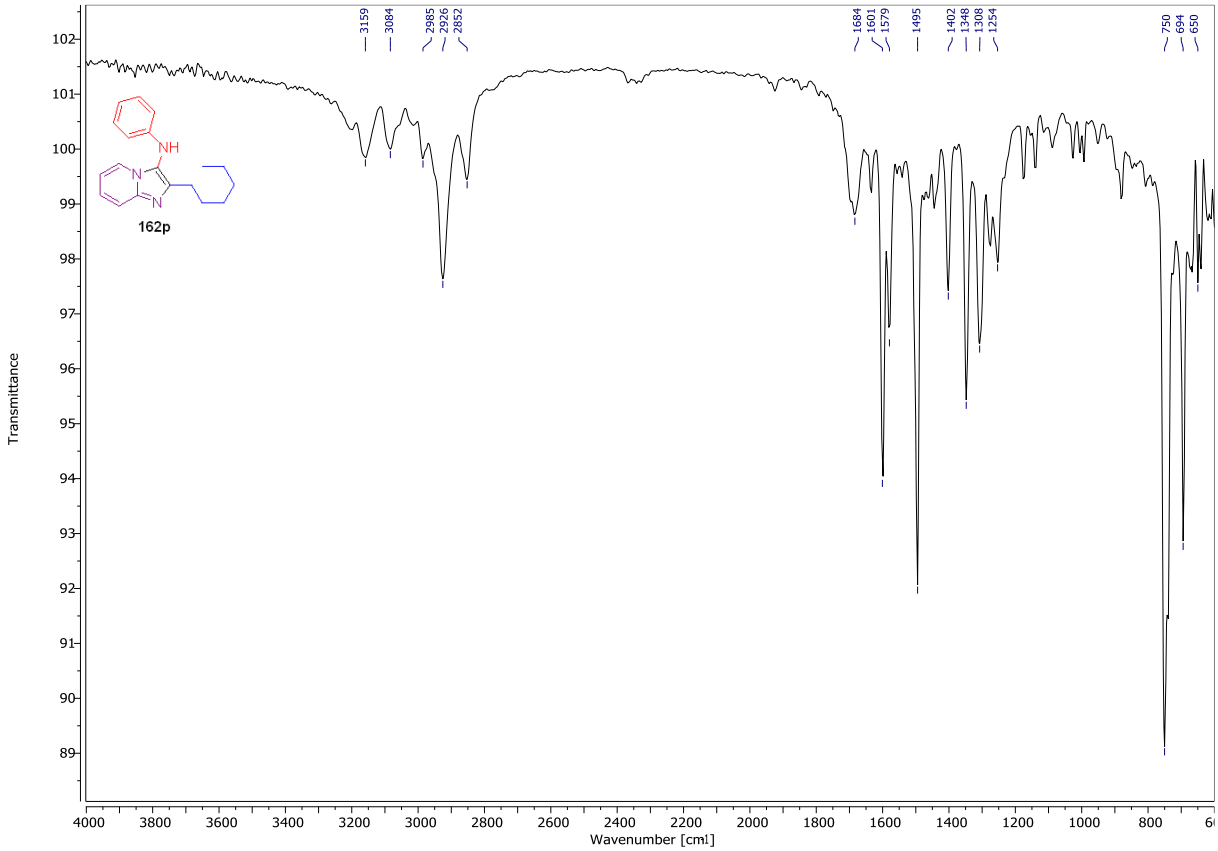
A3 286. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162o**.



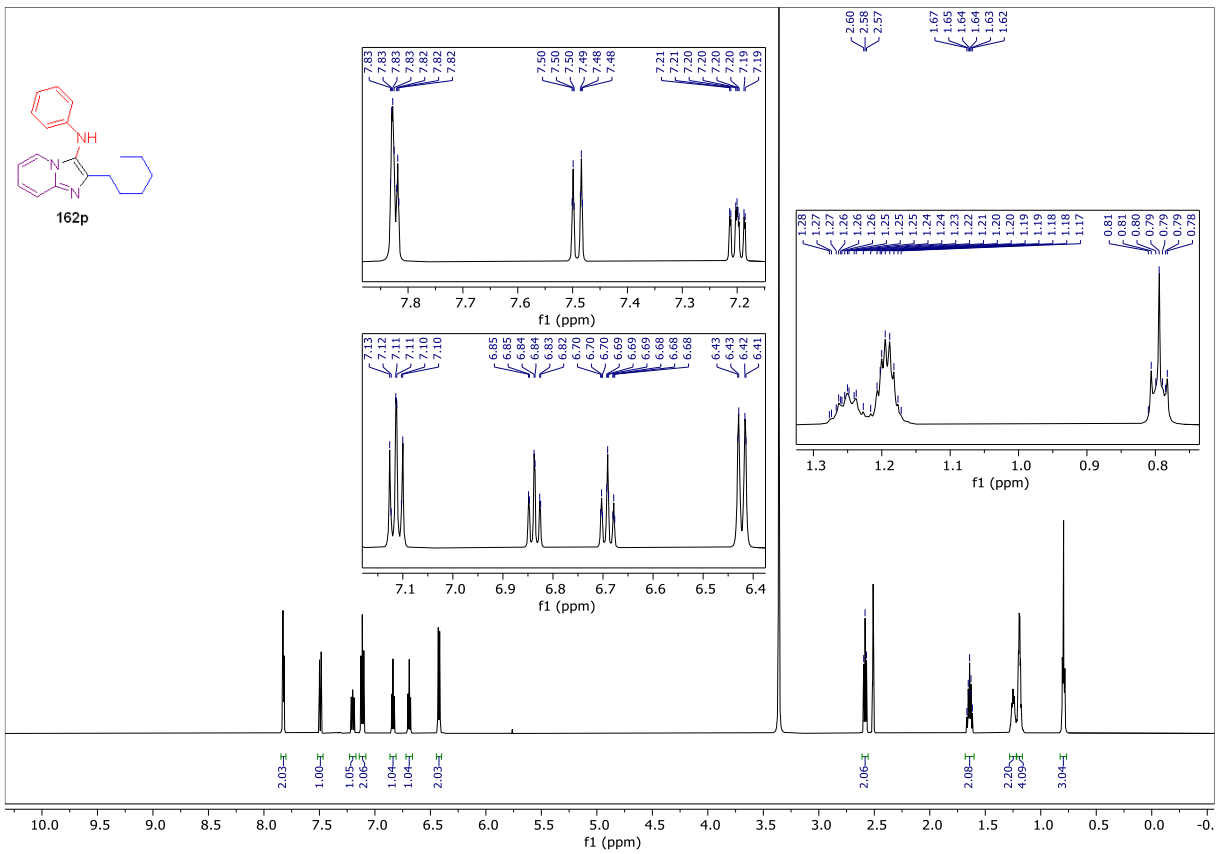
A3 287. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **162o**.



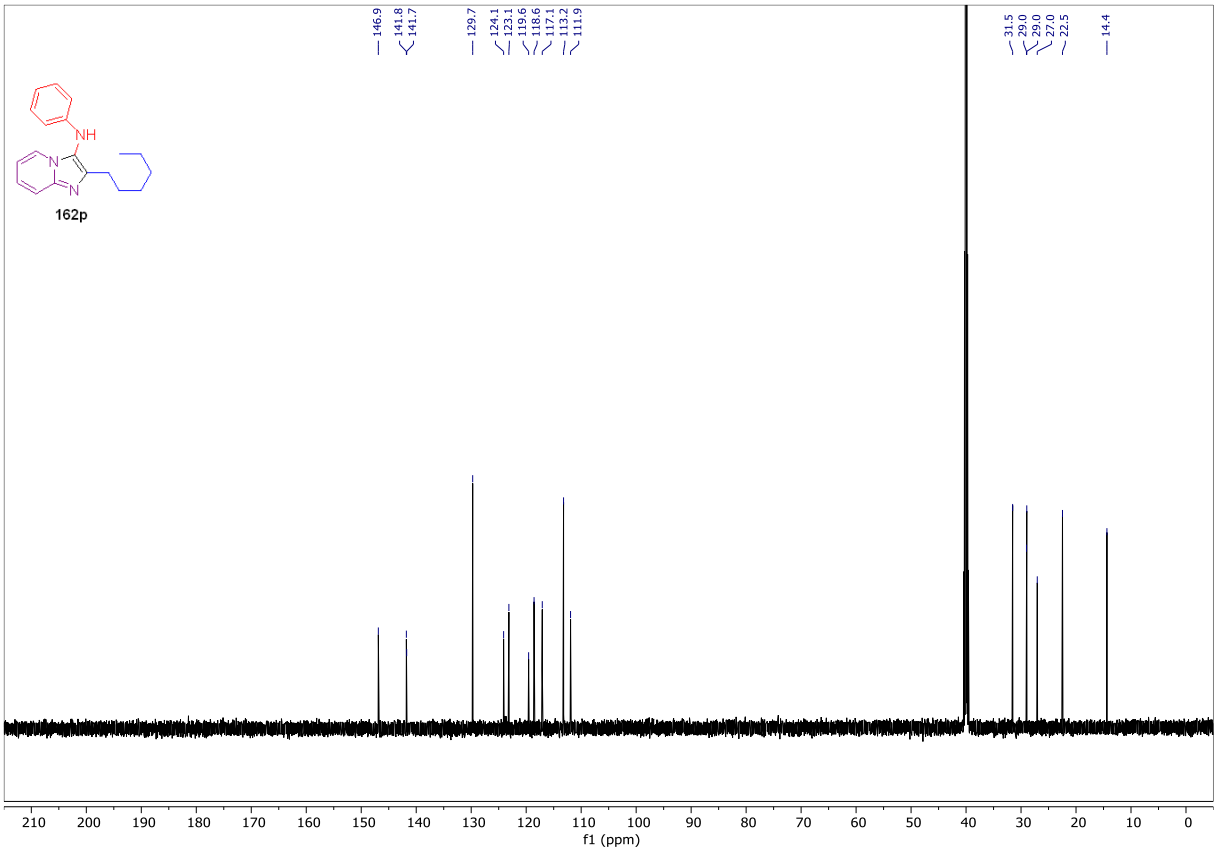
A3 288. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162o** e MS^2 $[M+H]^+$.



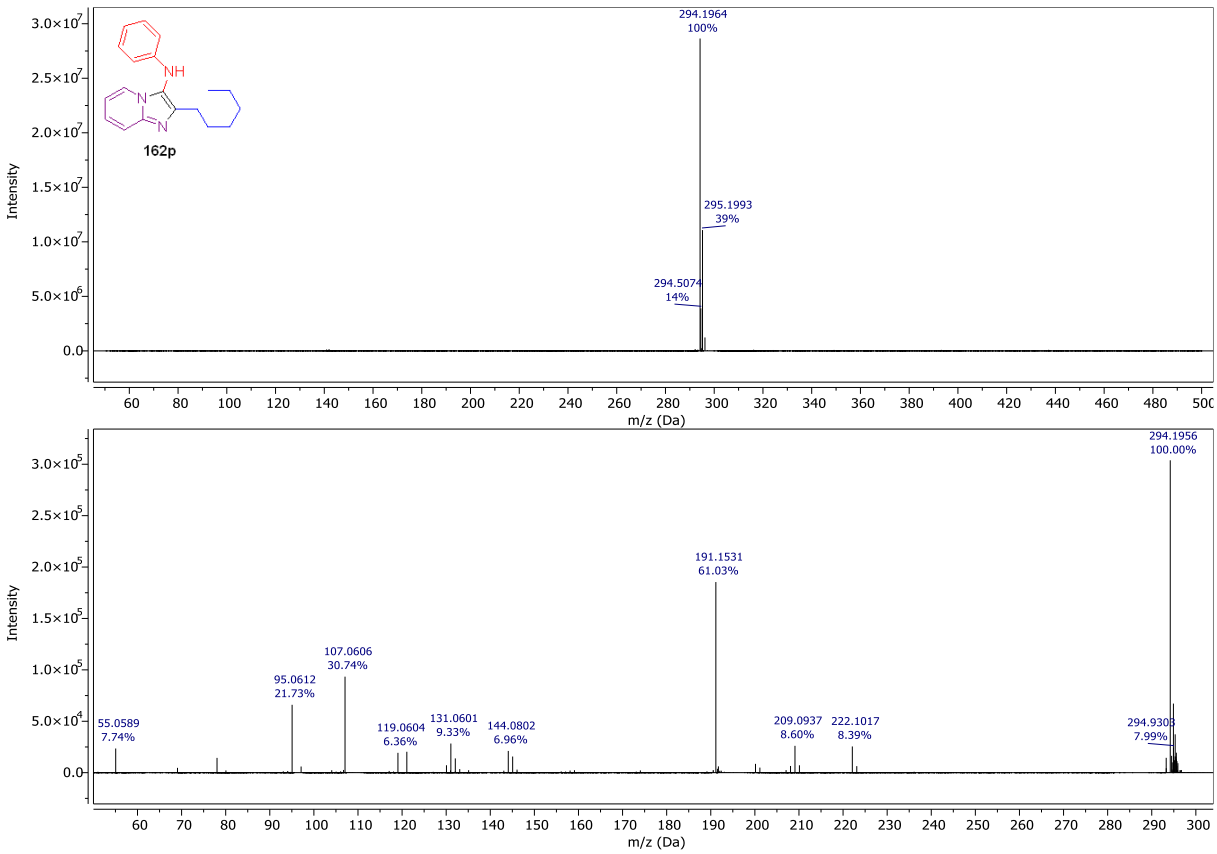
A3 289. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **162p**.



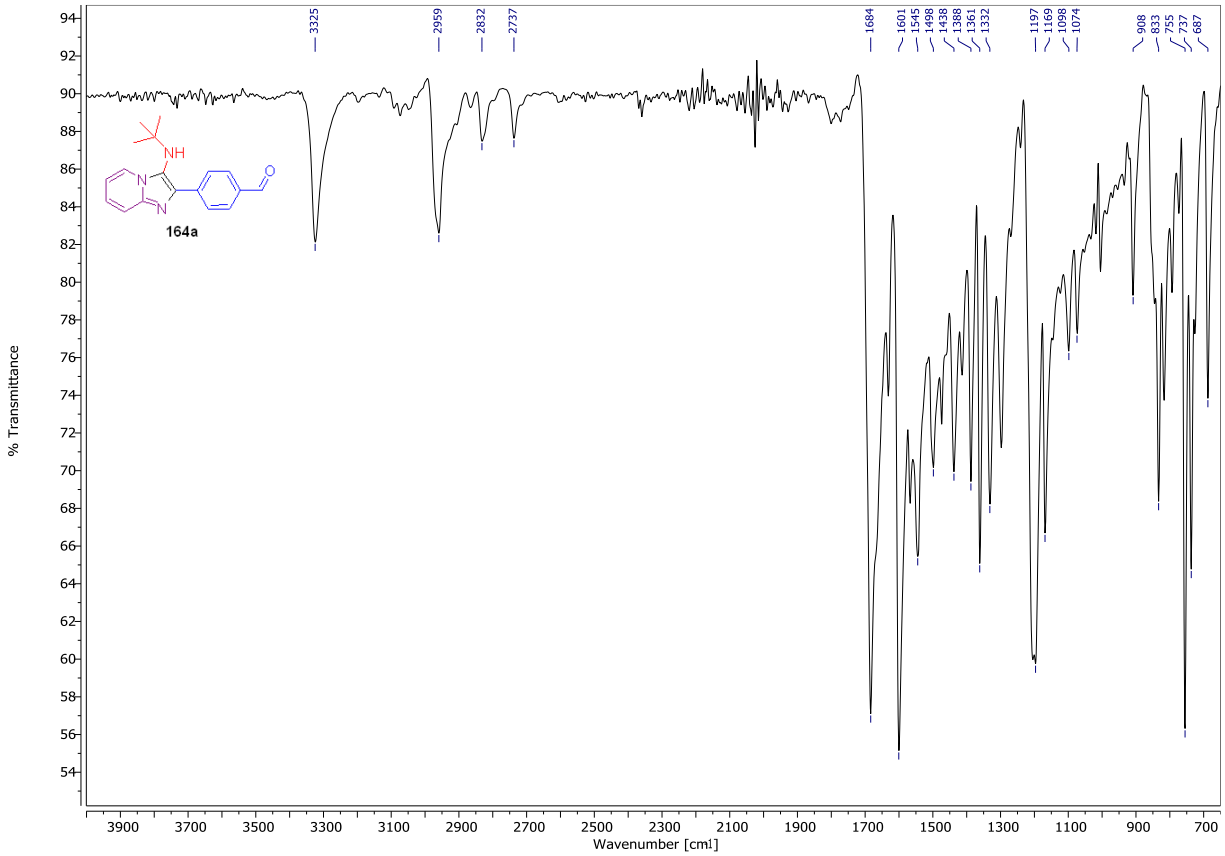
A3 290. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162p**.



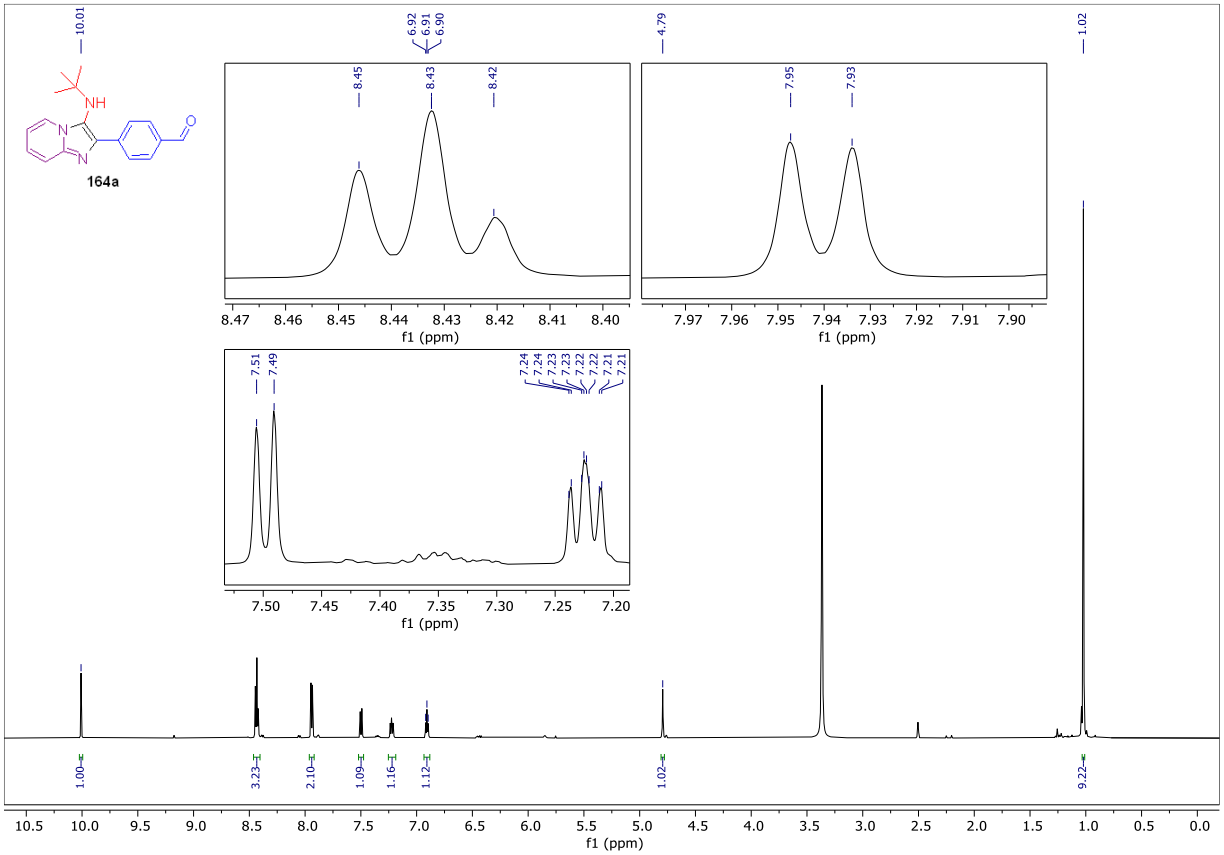
A3 291. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **162p**.



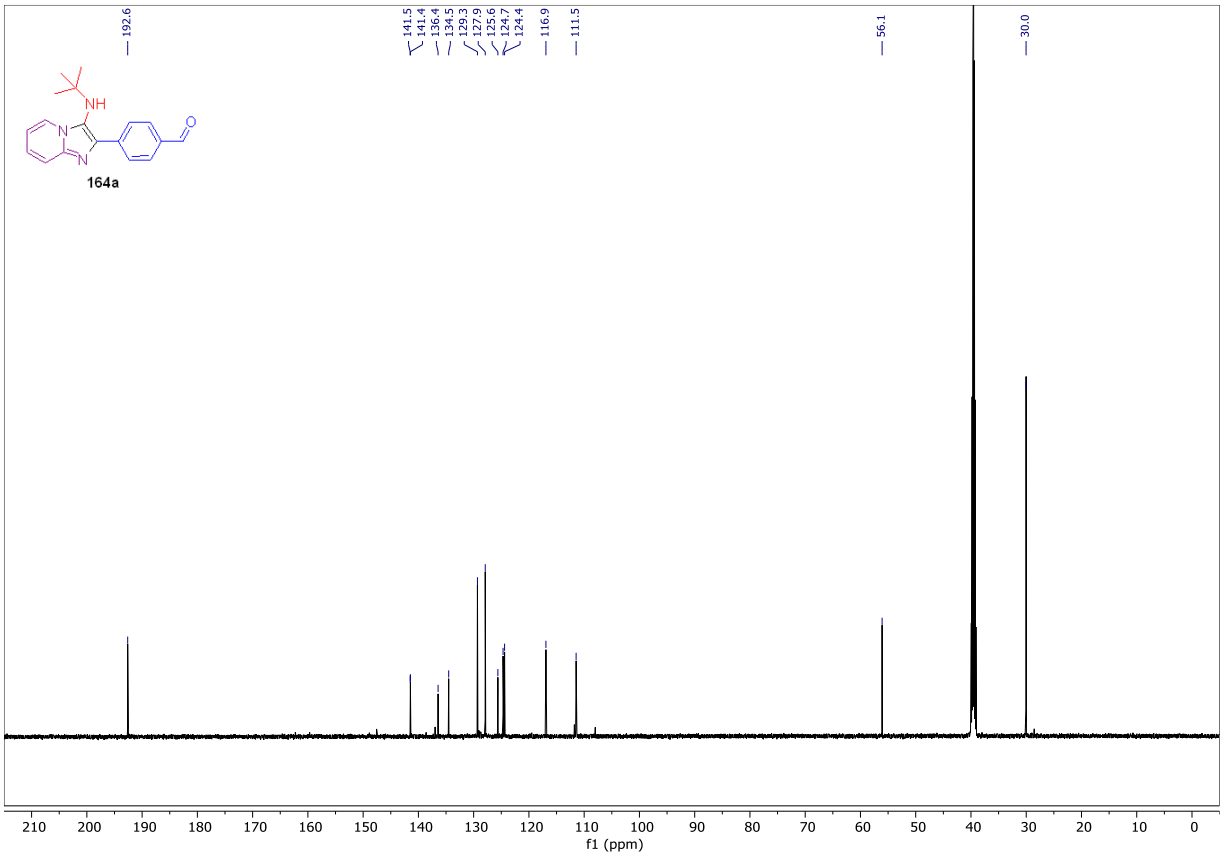
A3 292. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **162p** e MS^2 $[M+H]^+$.



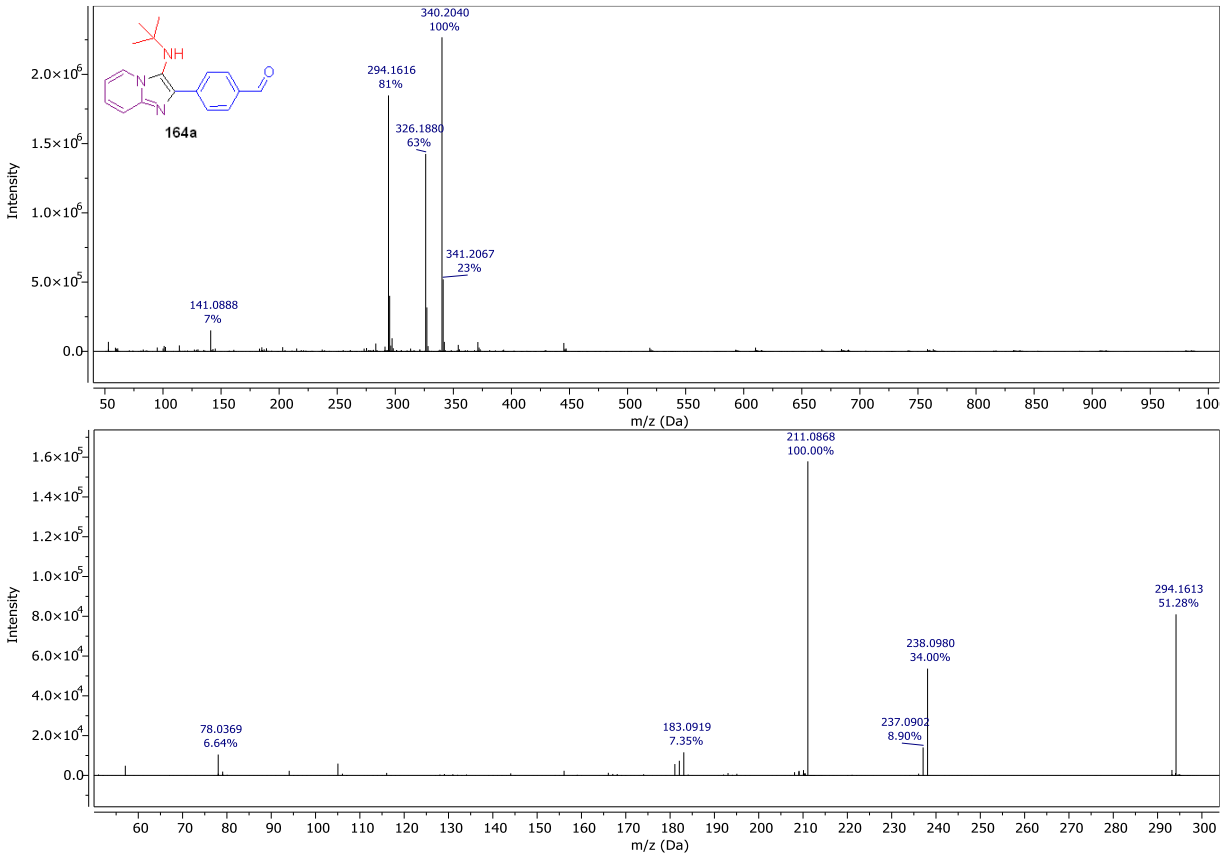
A3 293. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **164a**.



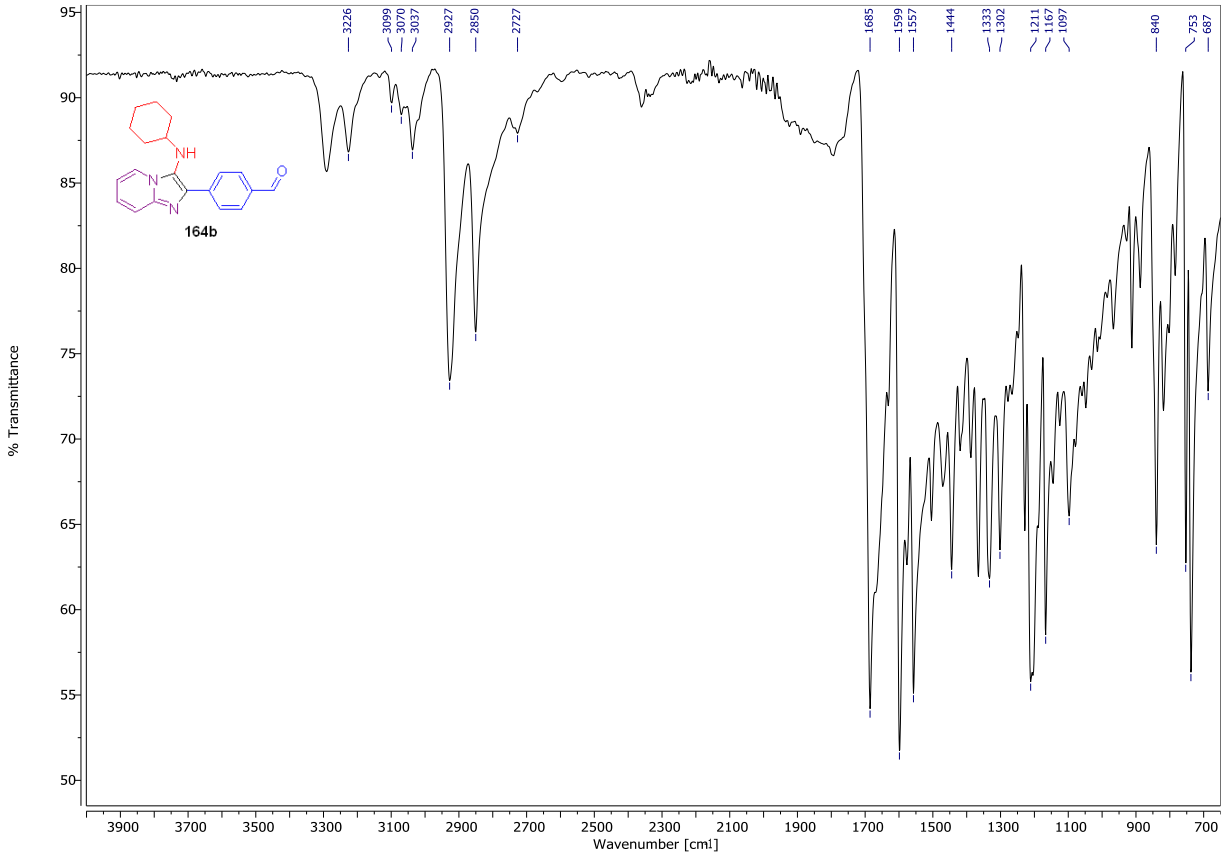
A3 294. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **164a**.



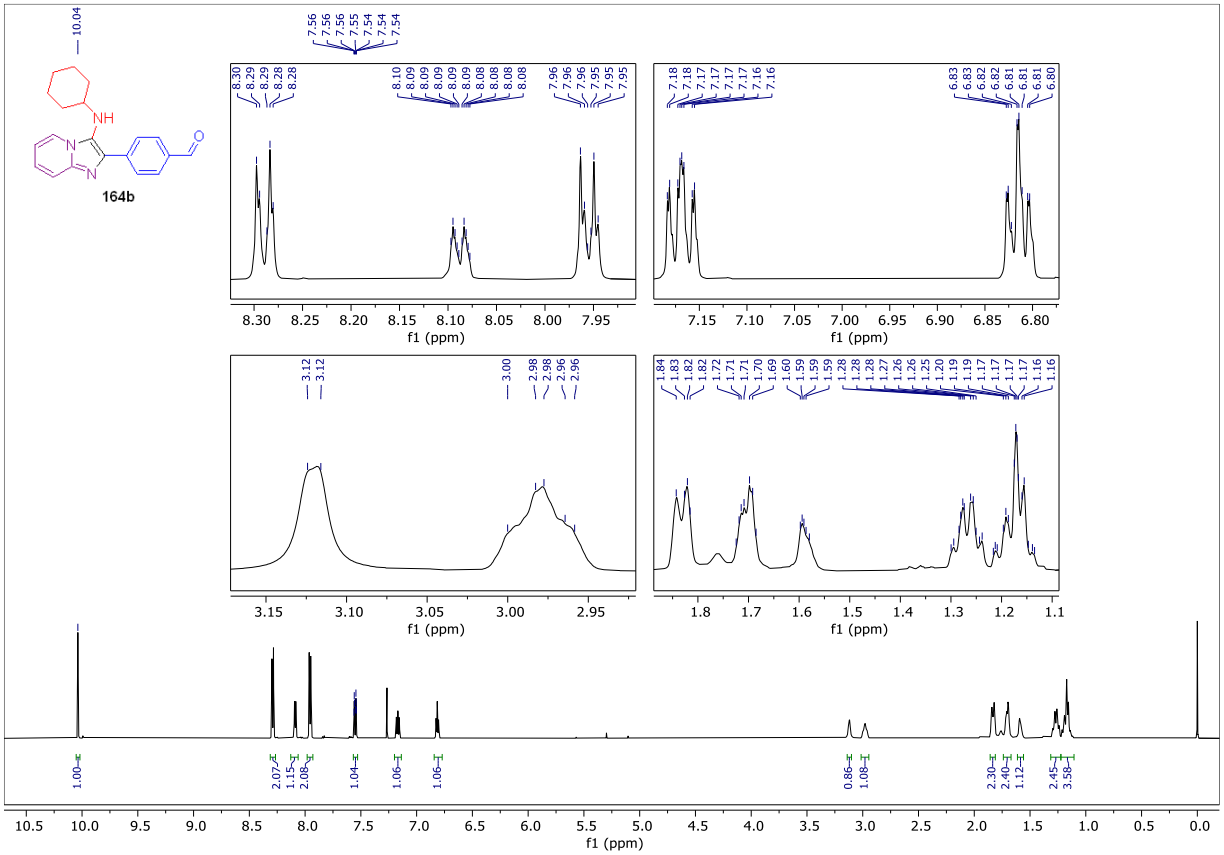
A3 295. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **164a**.



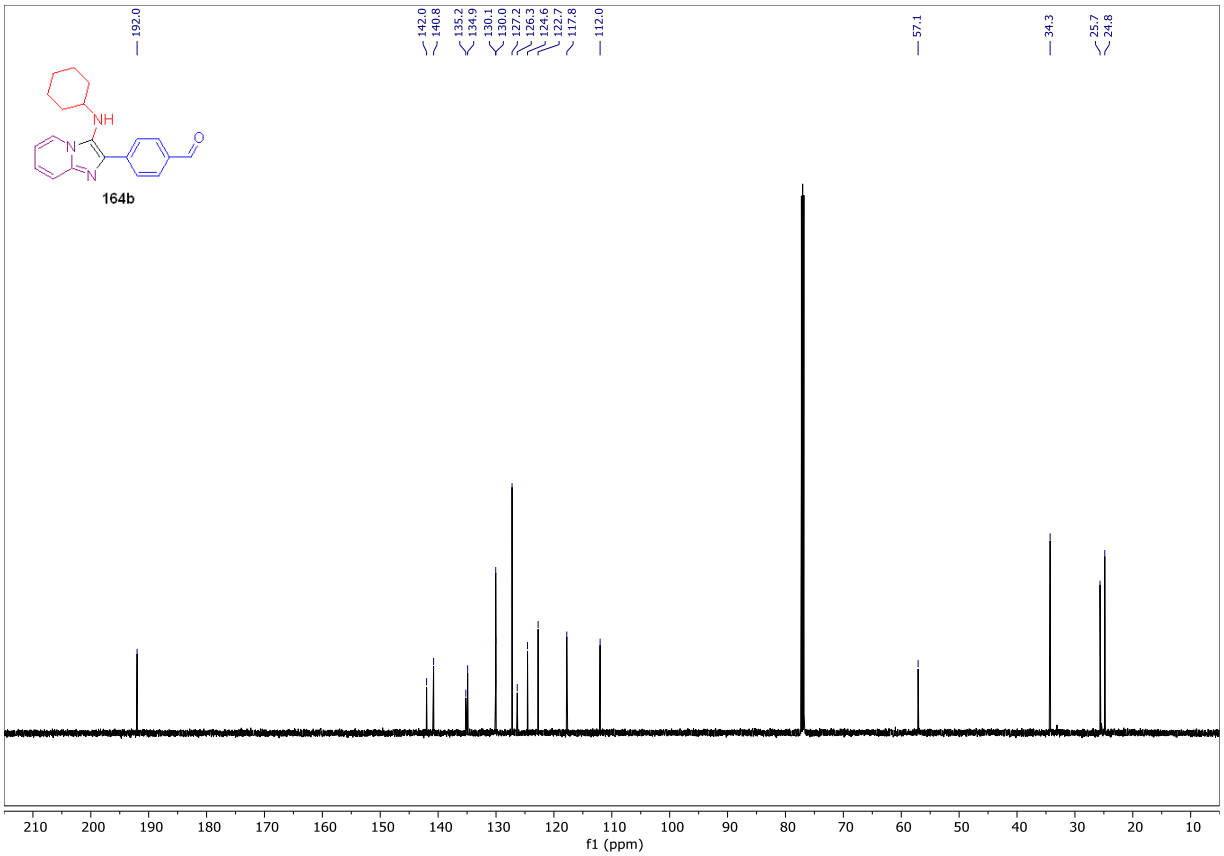
A3 296. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **164a** e MS^2 $[M+H]^+$.



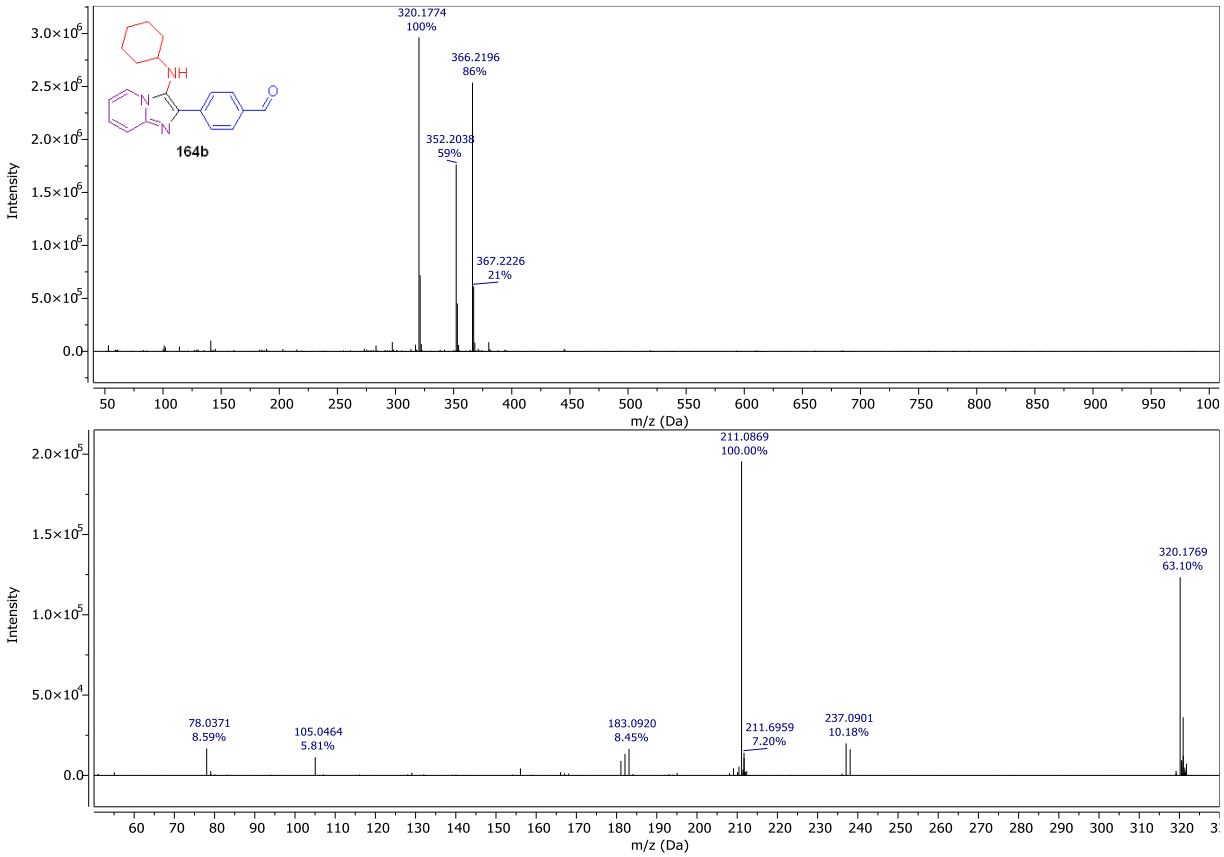
A3 297. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **164b**.



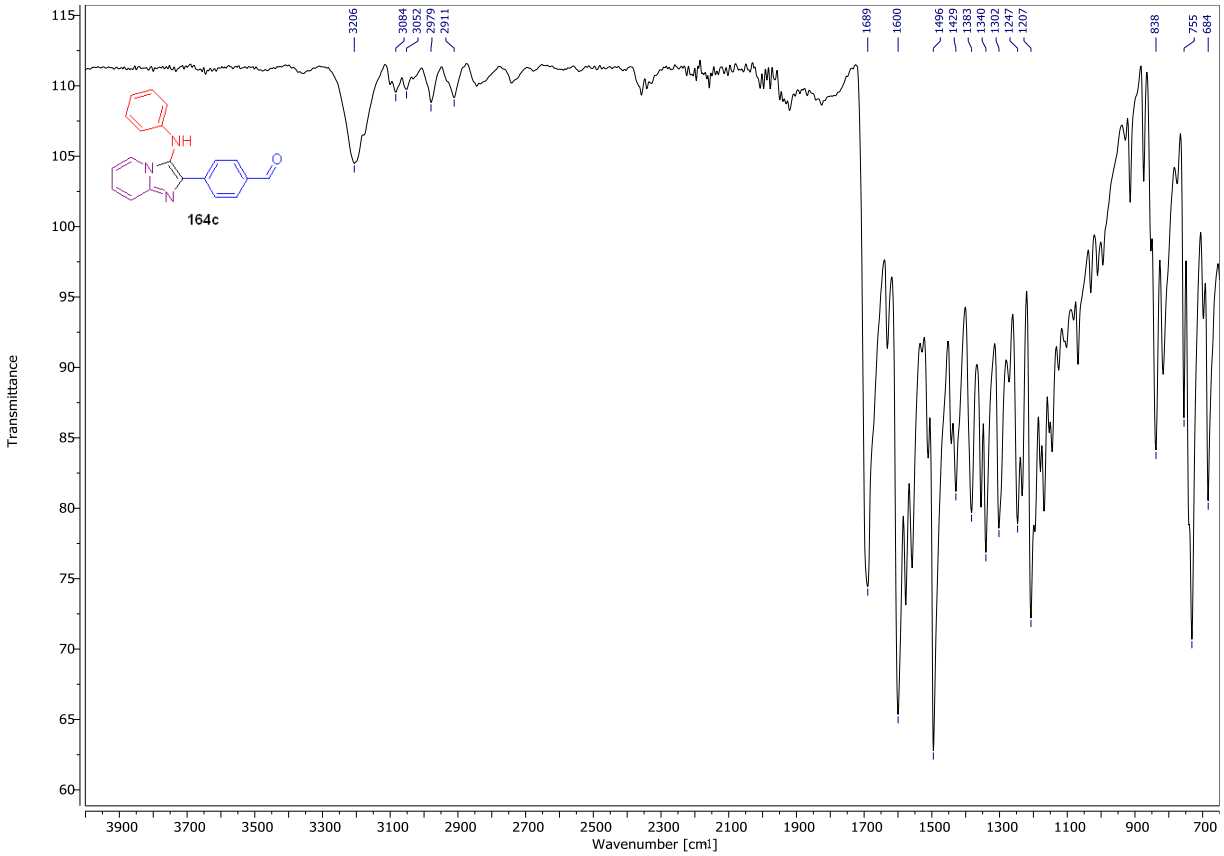
A3 298. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **164b**.



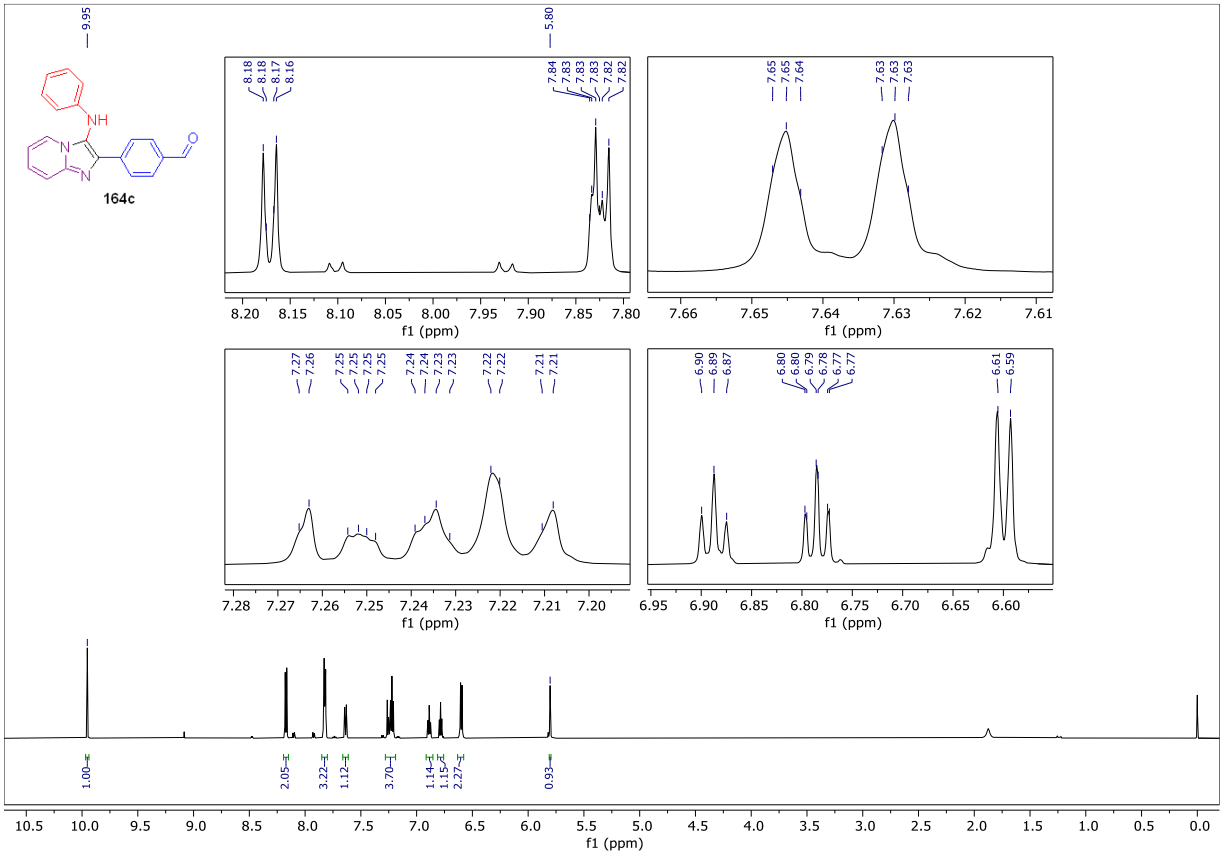
A3 299. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **164b**.



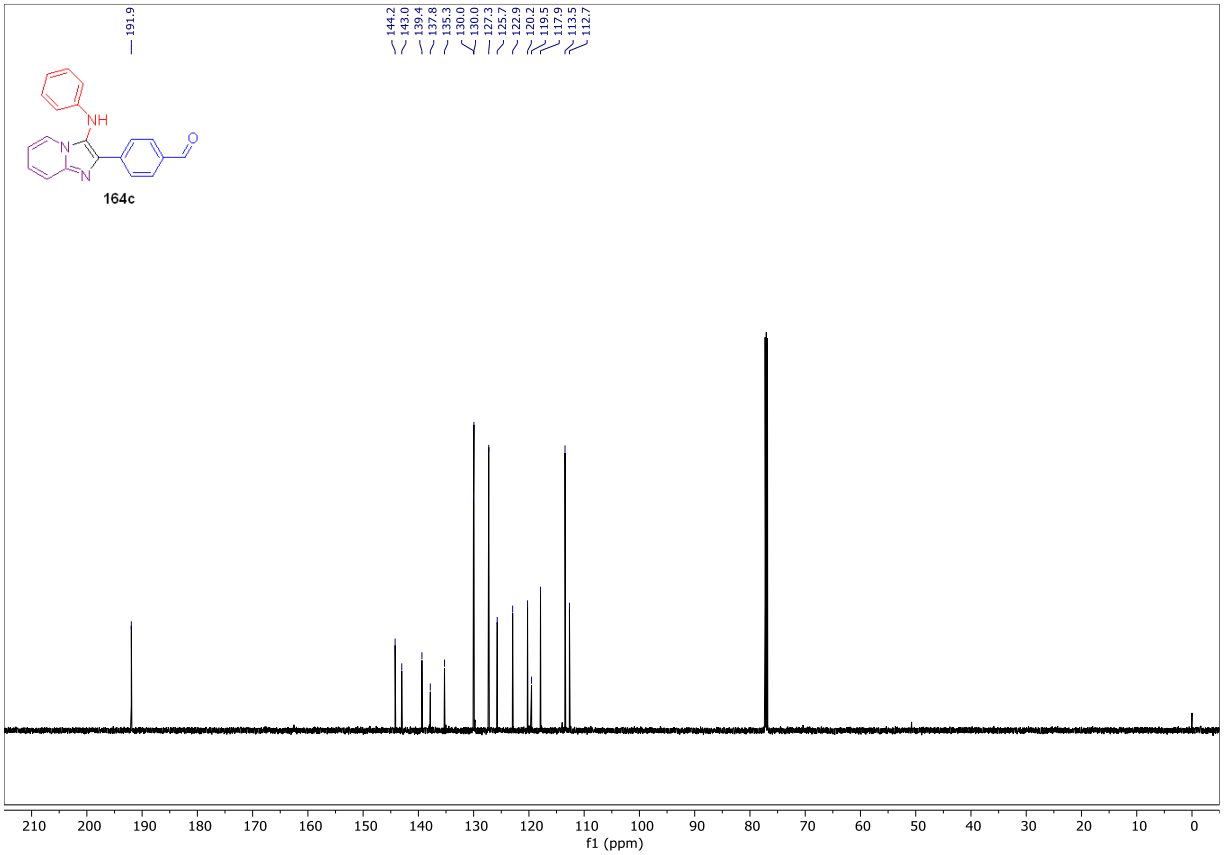
A3 300. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **164b** e MS^2 $[M+H]^+$.



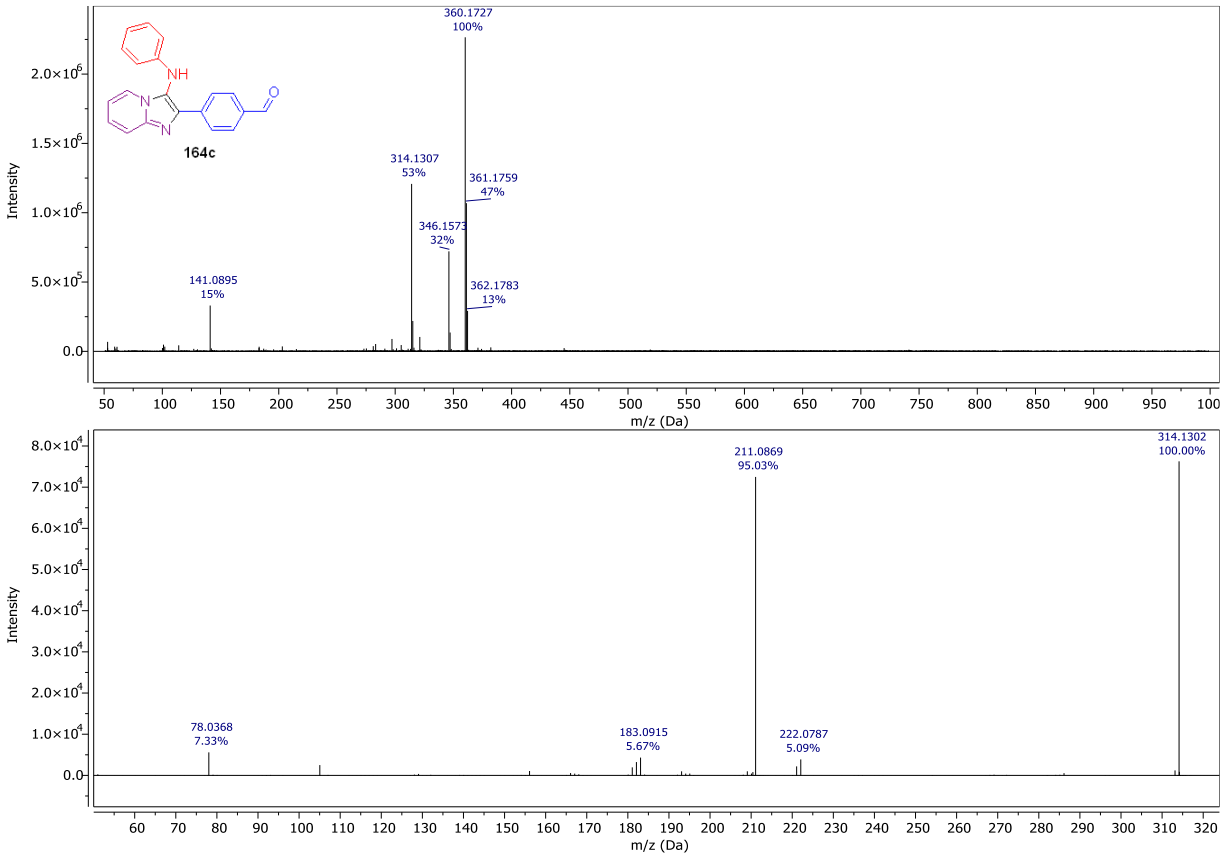
A3 301. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **164c**.



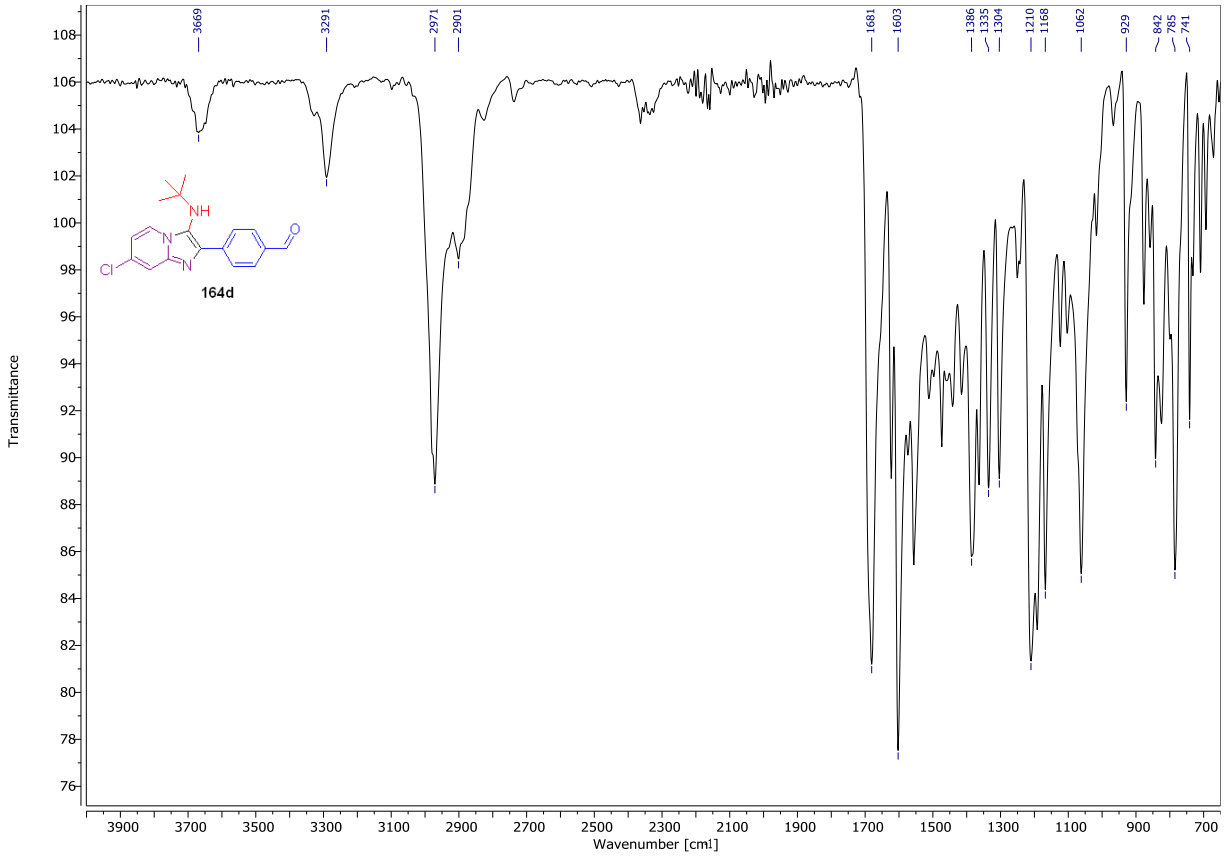
A3 302. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **164c**.



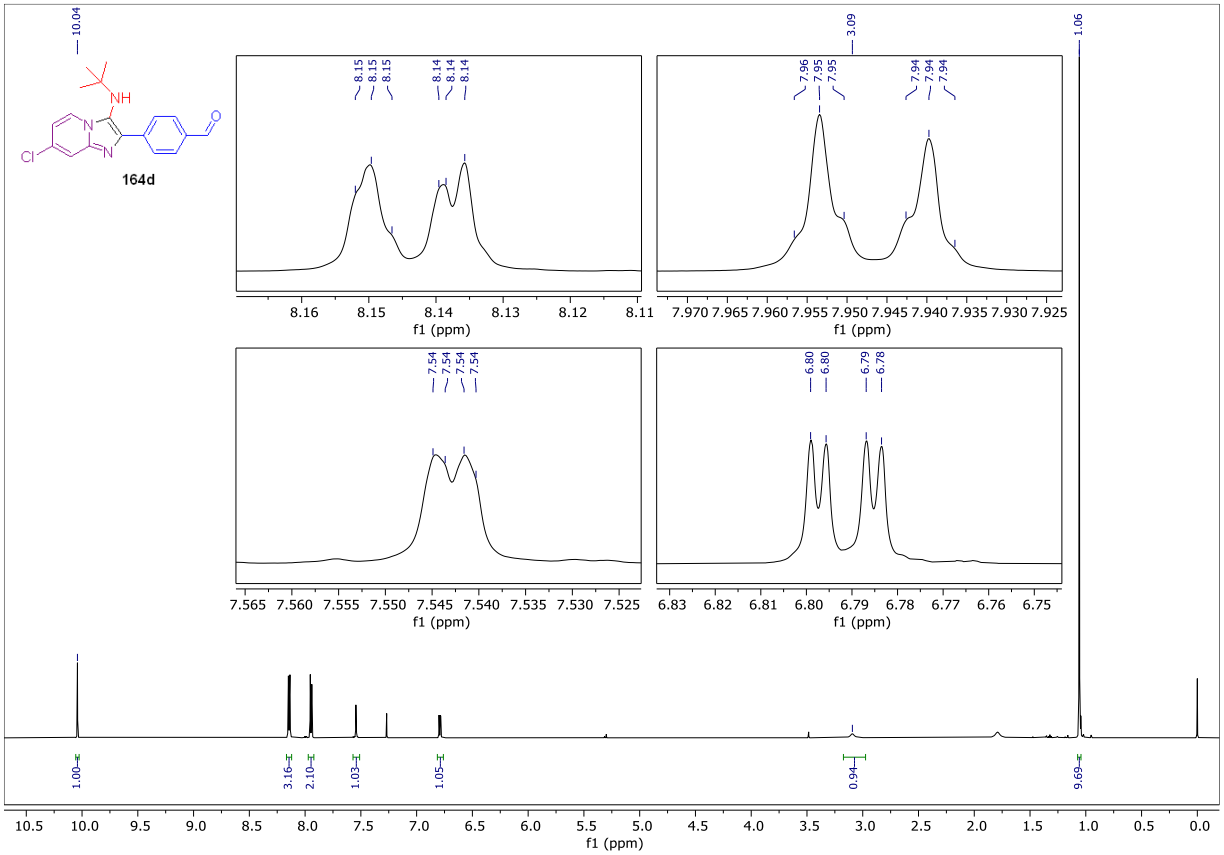
A3 303. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **164c**.



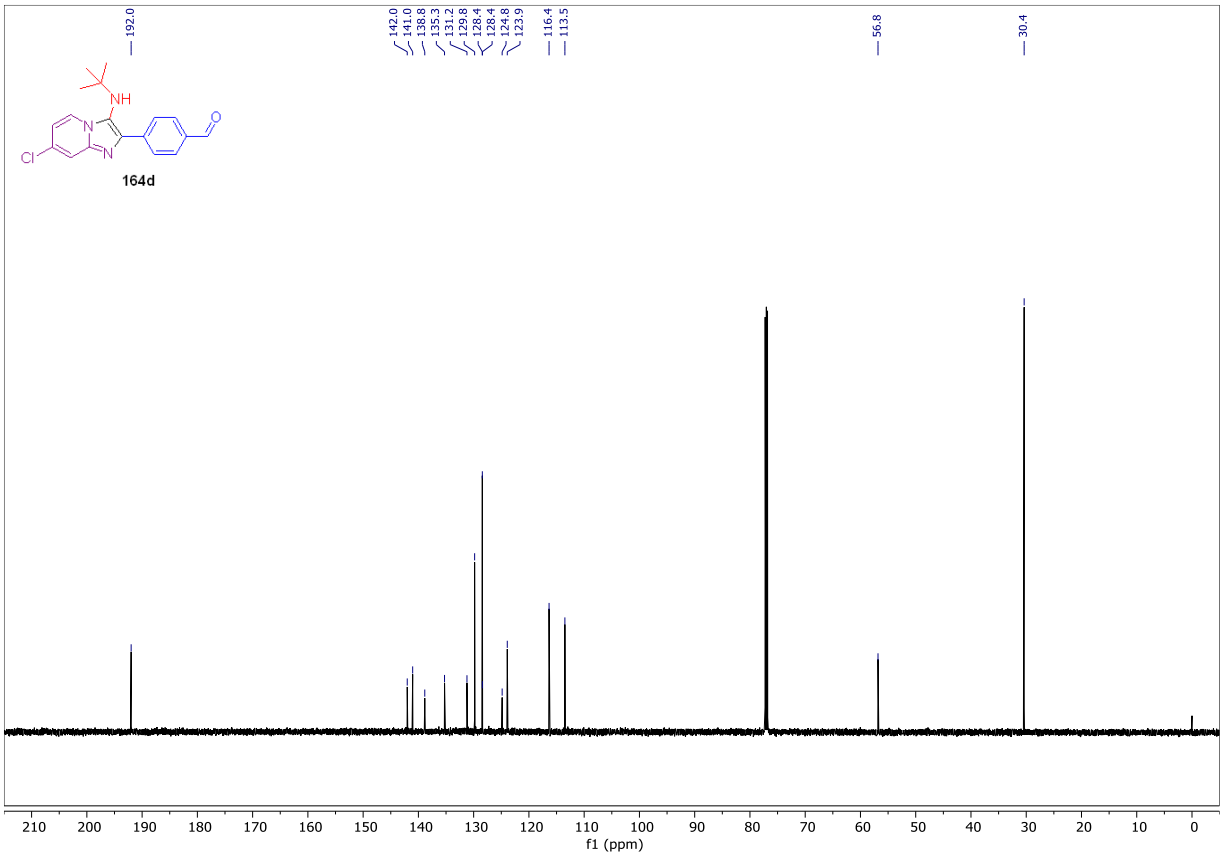
A3 304. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **164c** e MS^2 $[M+H]^+$.



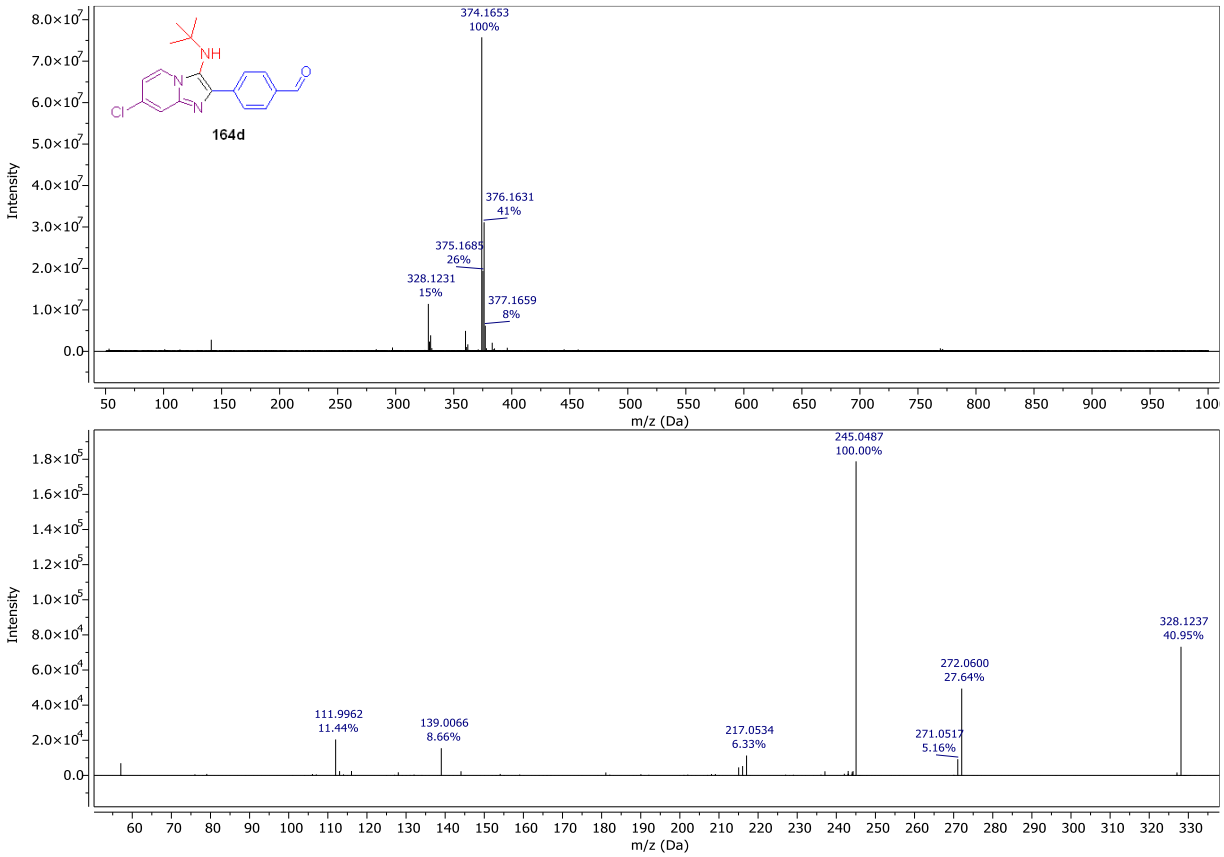
A3 305. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **164d**.



A3 306. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **164d**.



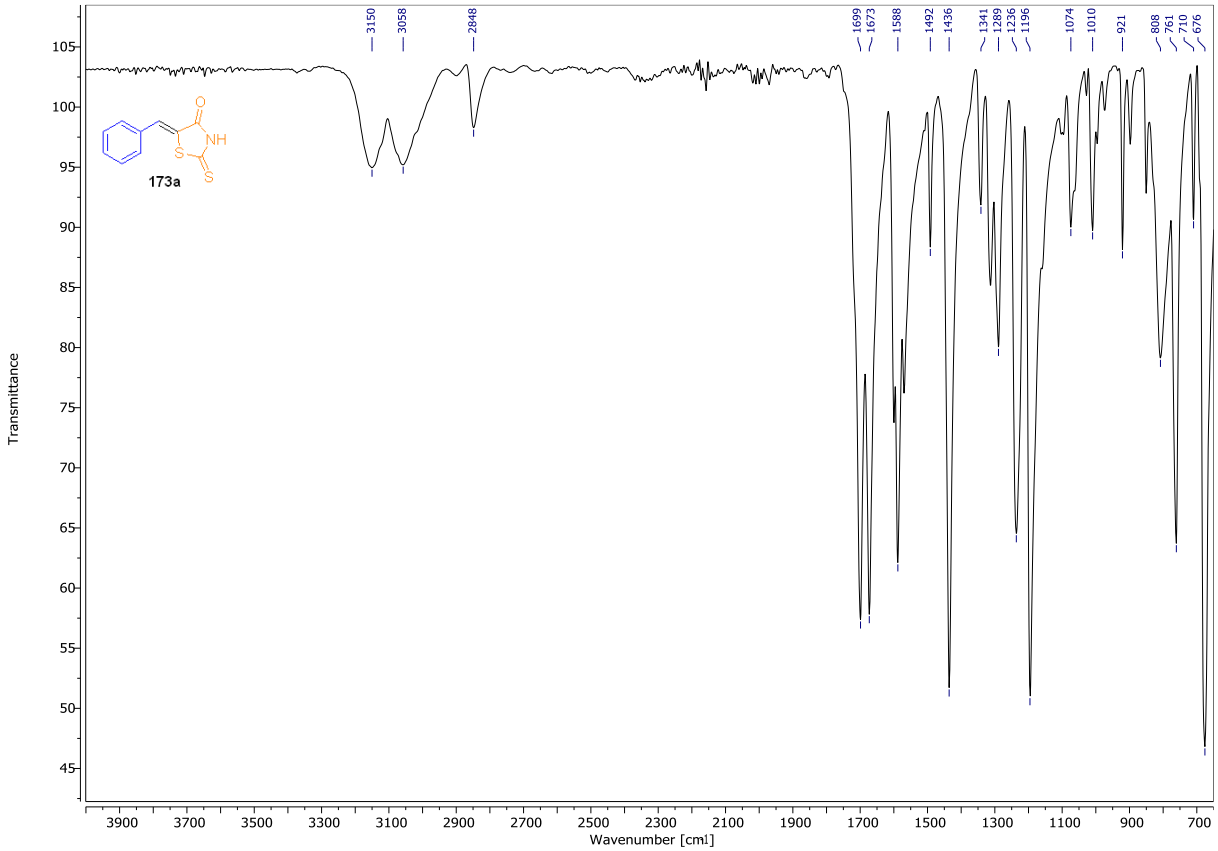
A3 307. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **164d**.



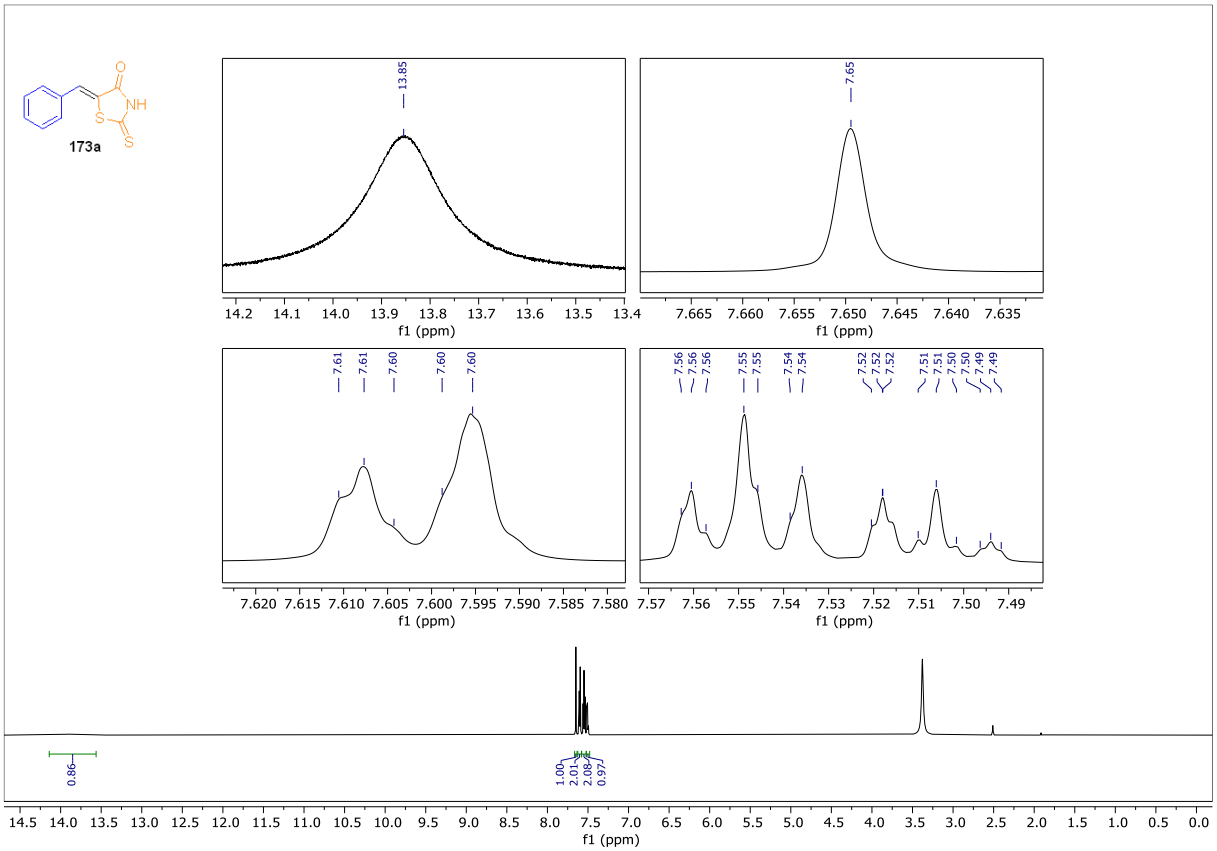
A3 308. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **164d** e MS^2 $[M+H]^+$.

Capítulo IV

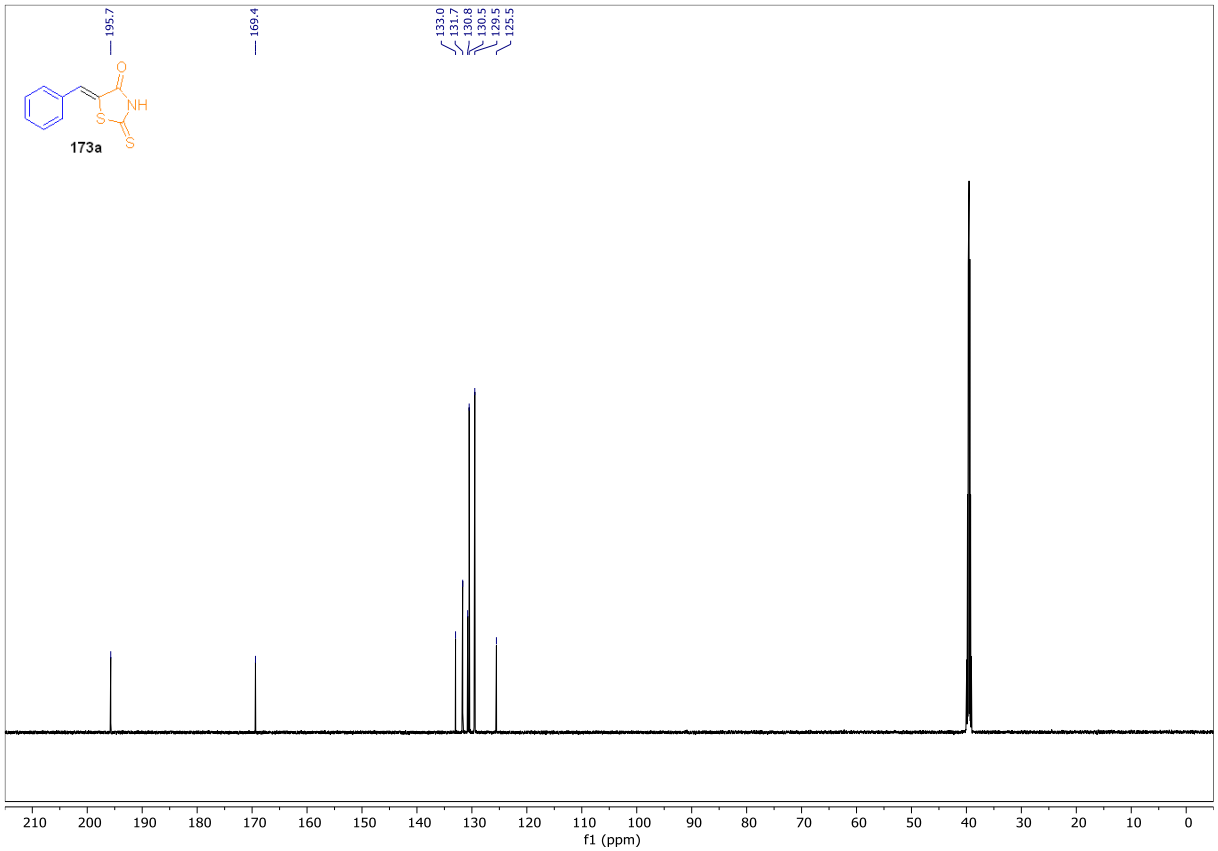
Tiazolidinonas: Novos *insights* da síntese de micro-ondas, atividades de fitotoxicidade, estudos computacionais e híbridos derivados



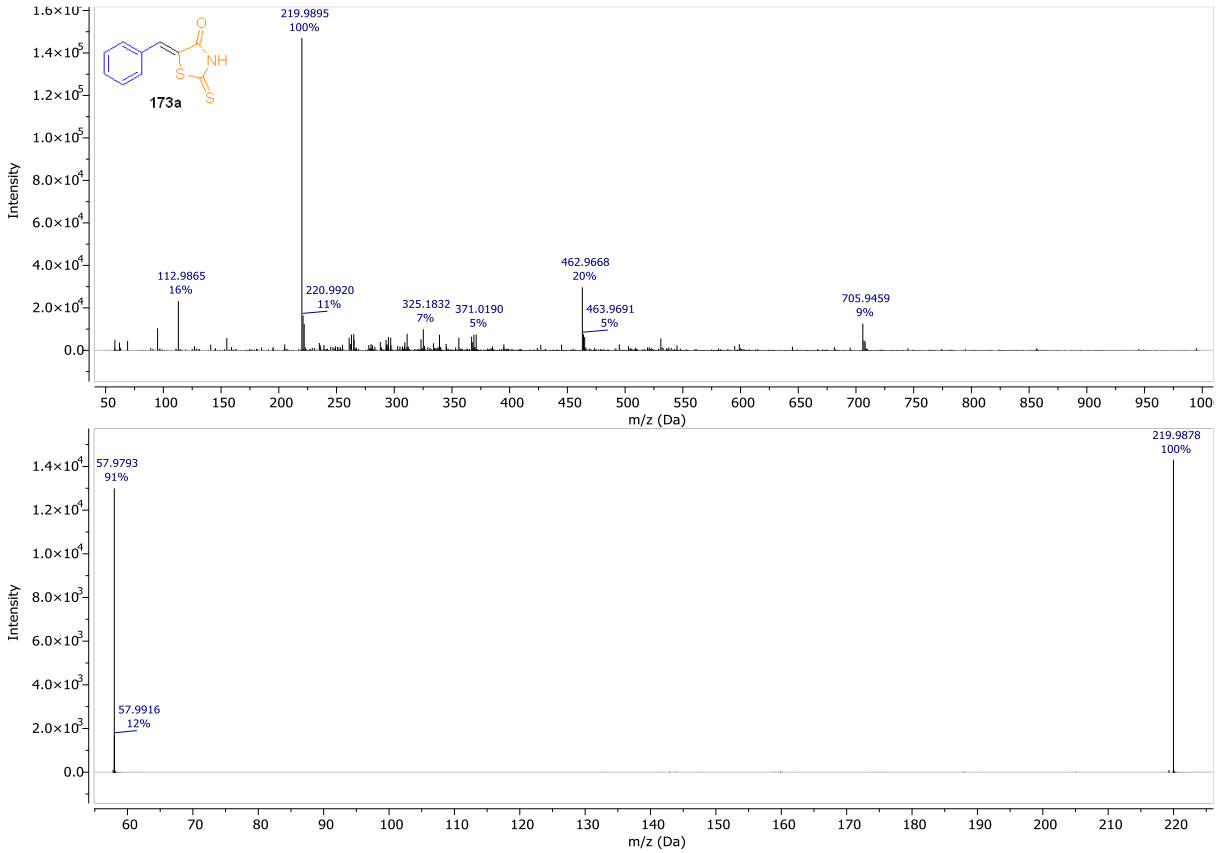
A4 1. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173a**.



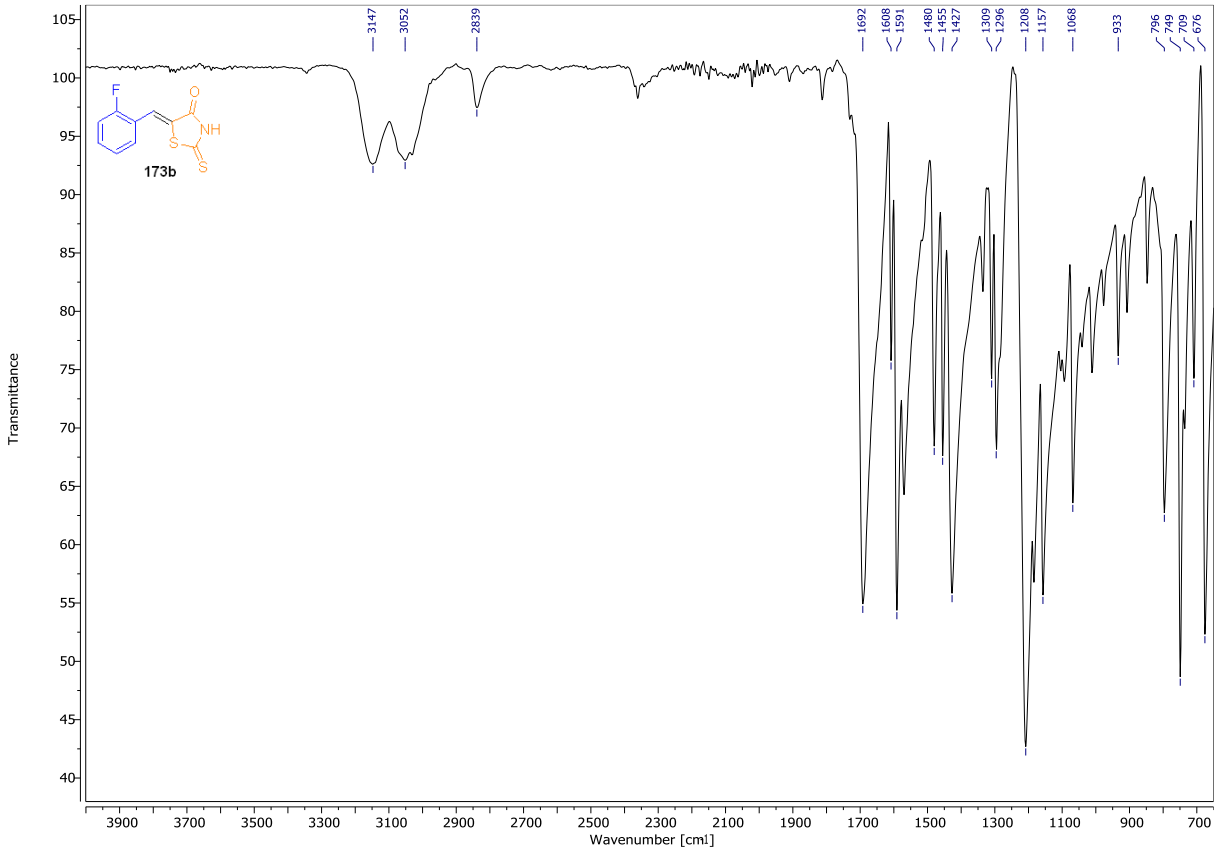
A4 2. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173a**.



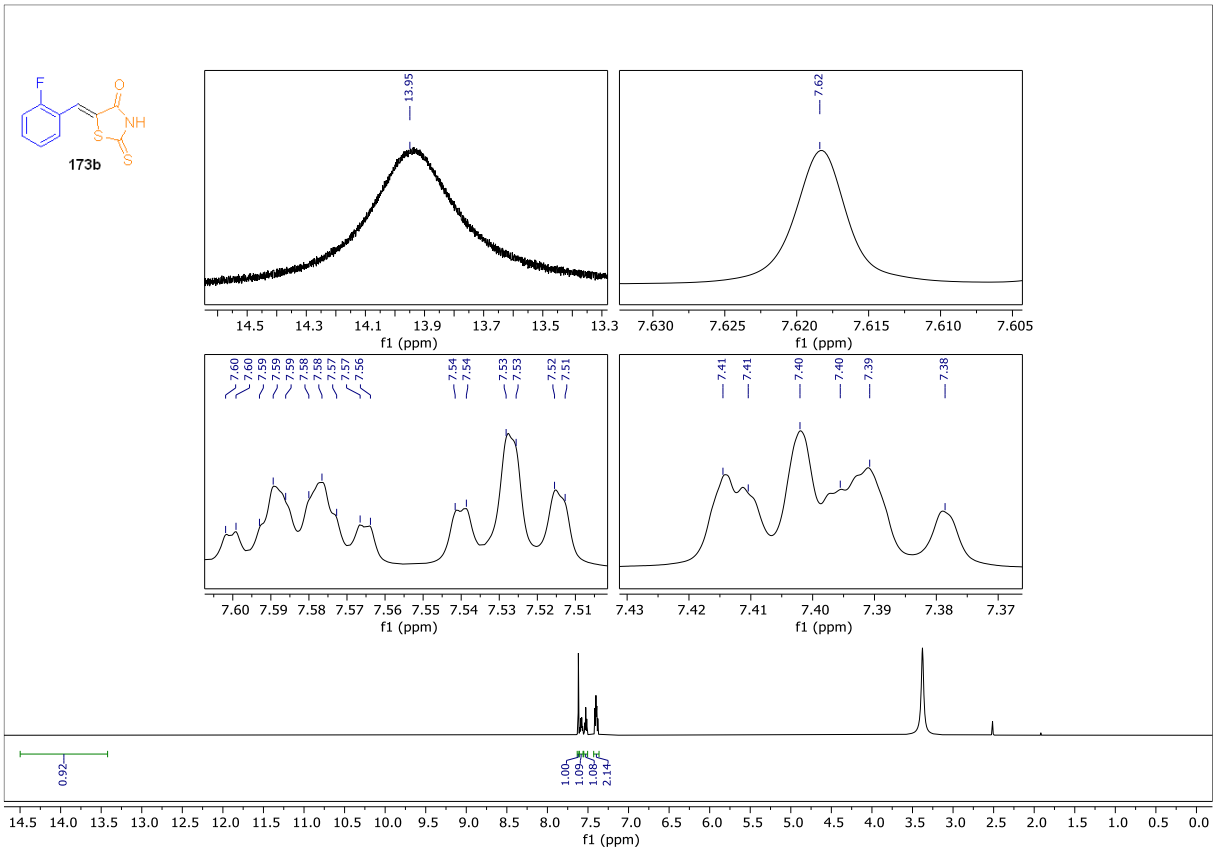
A4 3. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173a**.



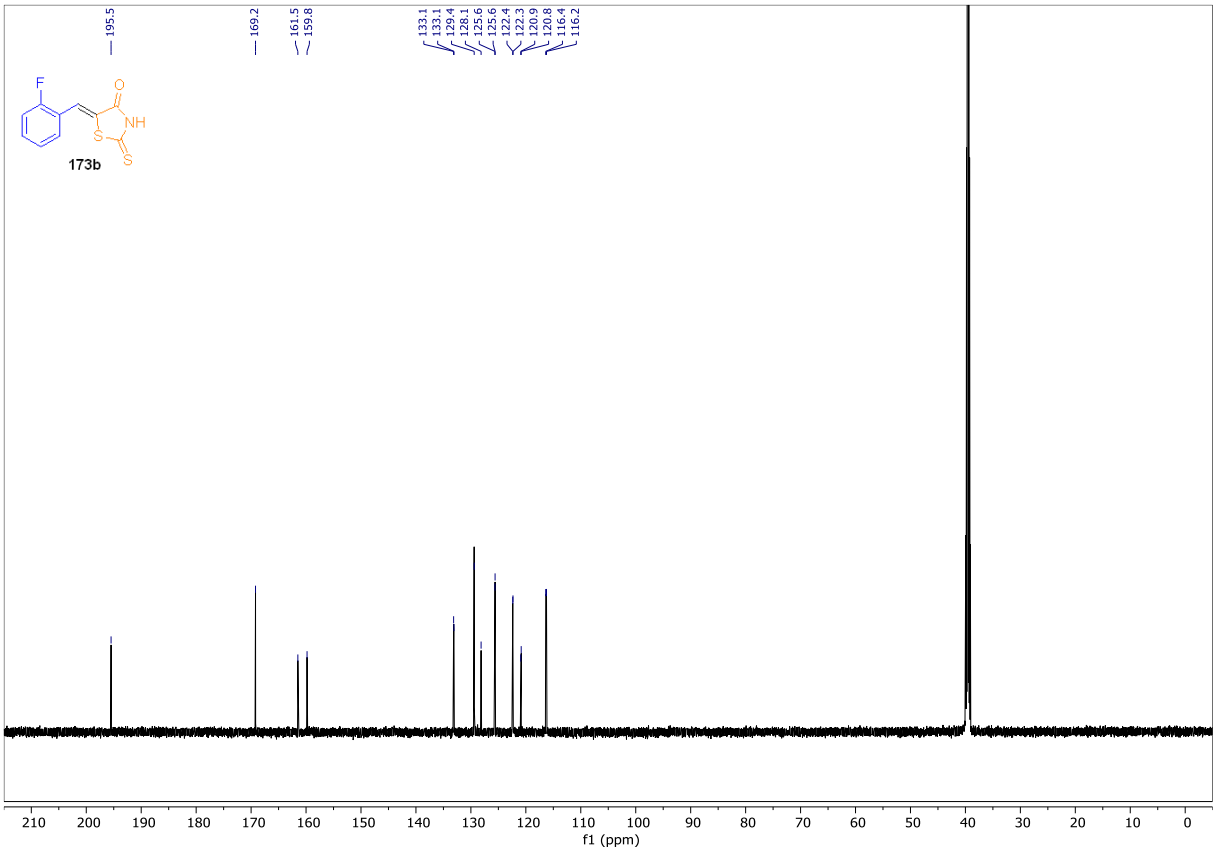
A4 4. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173a** e MS^2 $[M-H]^-$.



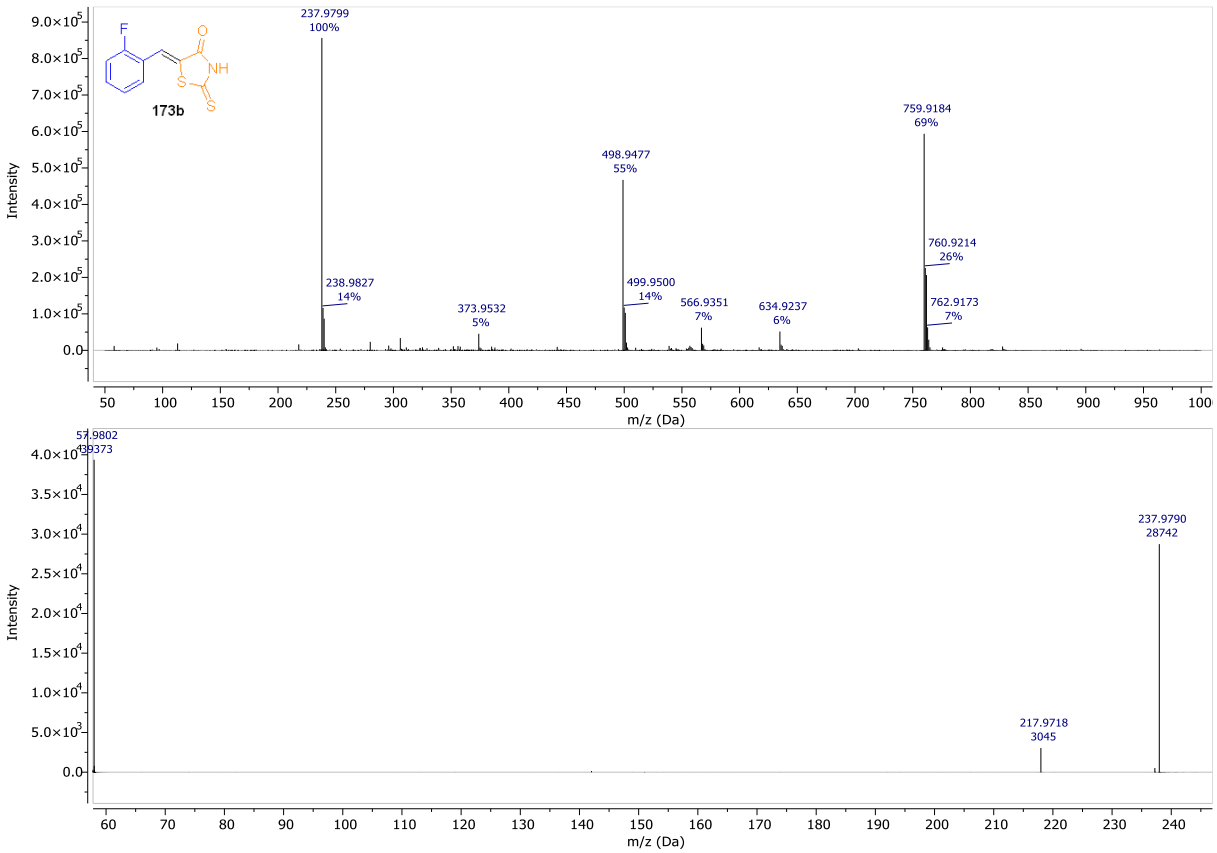
A4 5. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173b**.



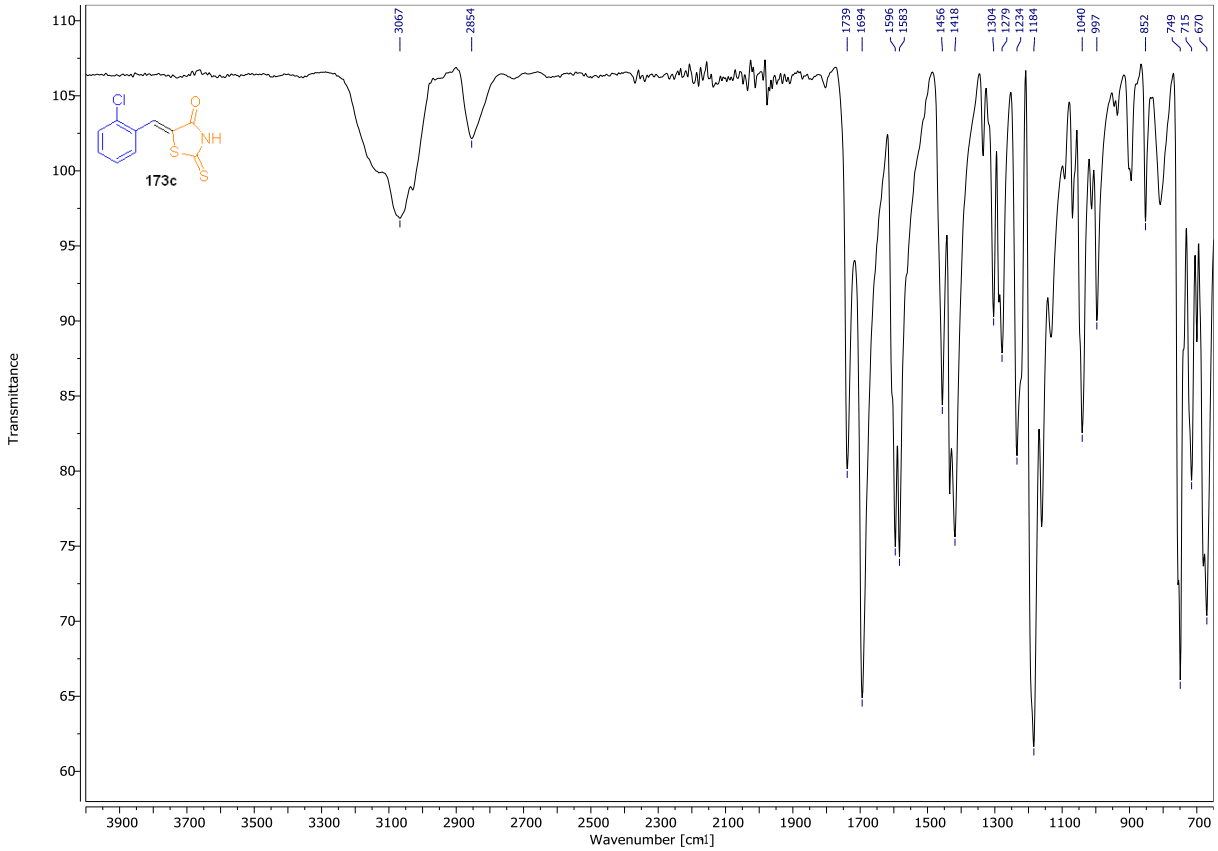
A4 6. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173b**.



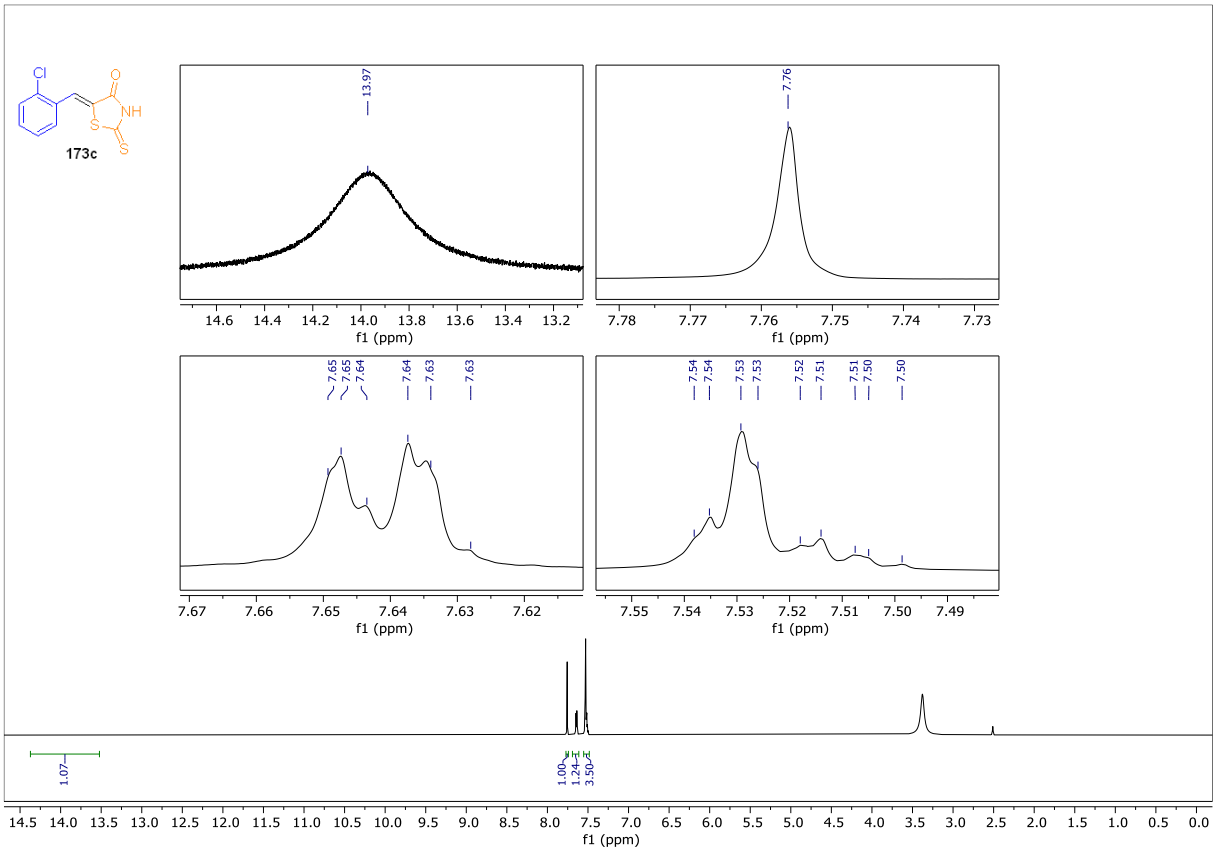
A4 7. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173b**.



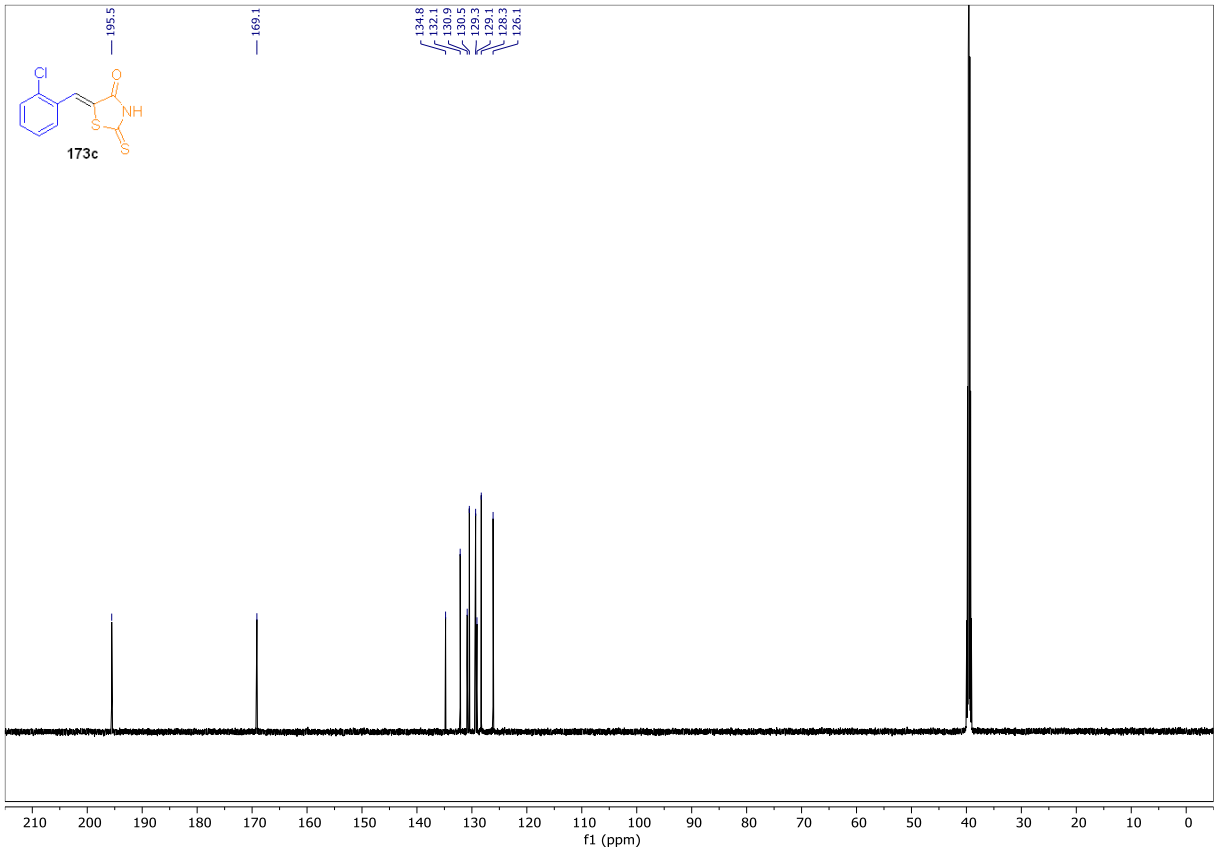
A4 8. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173b** e MS^2 $[M-H]^-$.



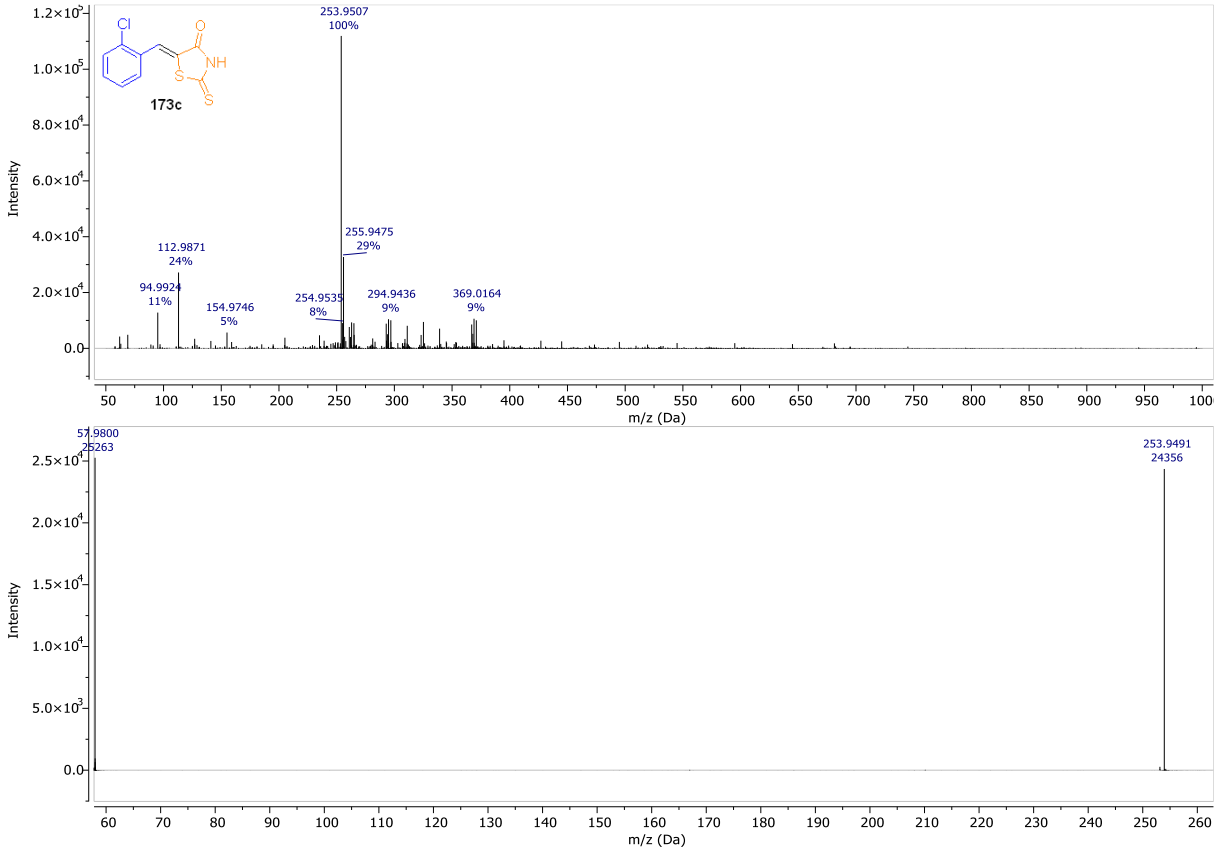
A4 9. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173c**.



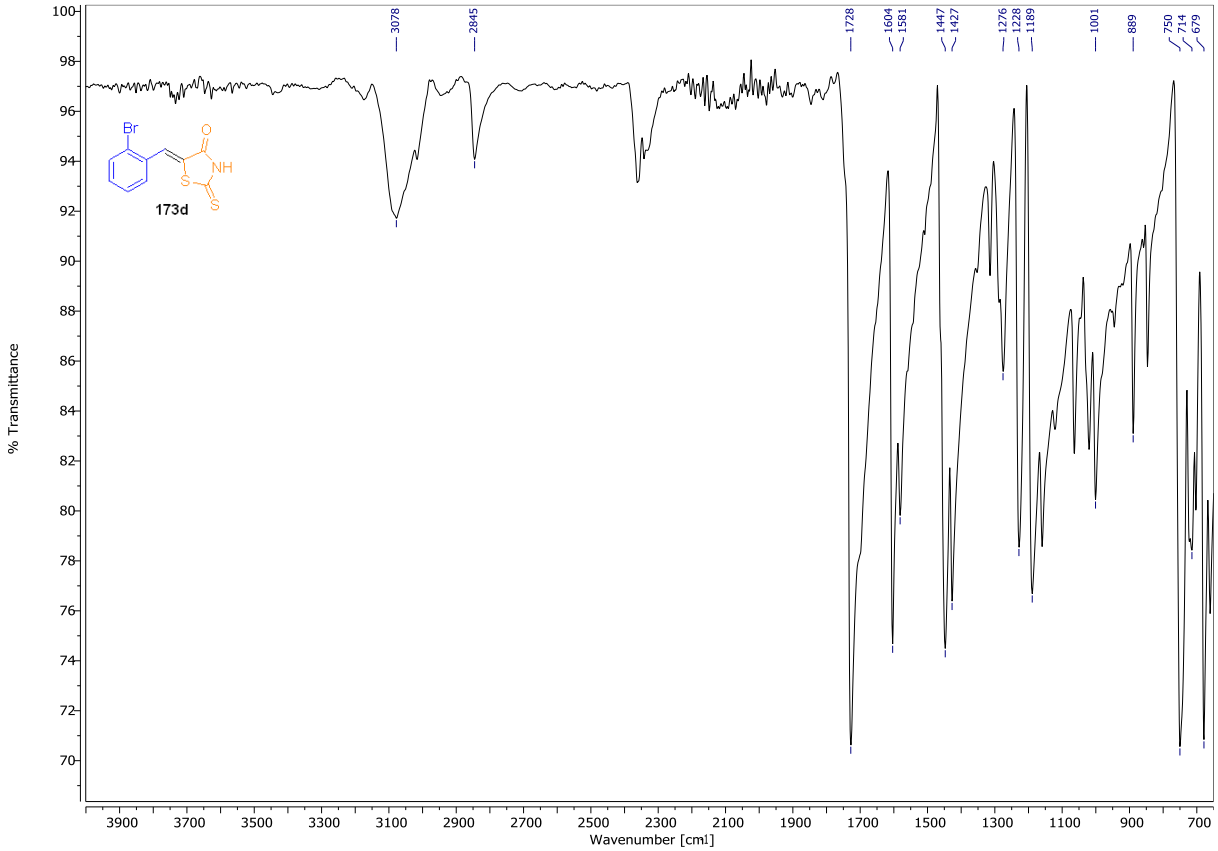
A4 10. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173c**.



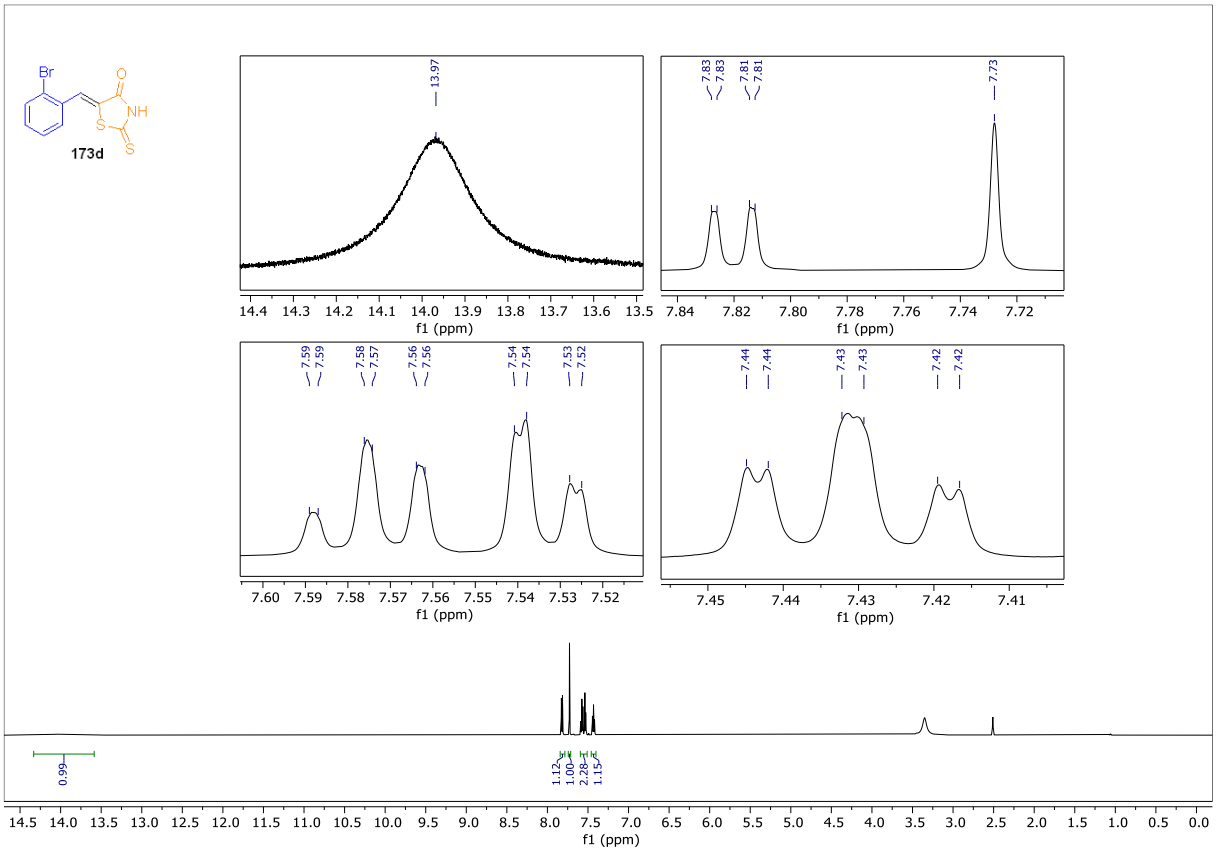
A4 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173c**.



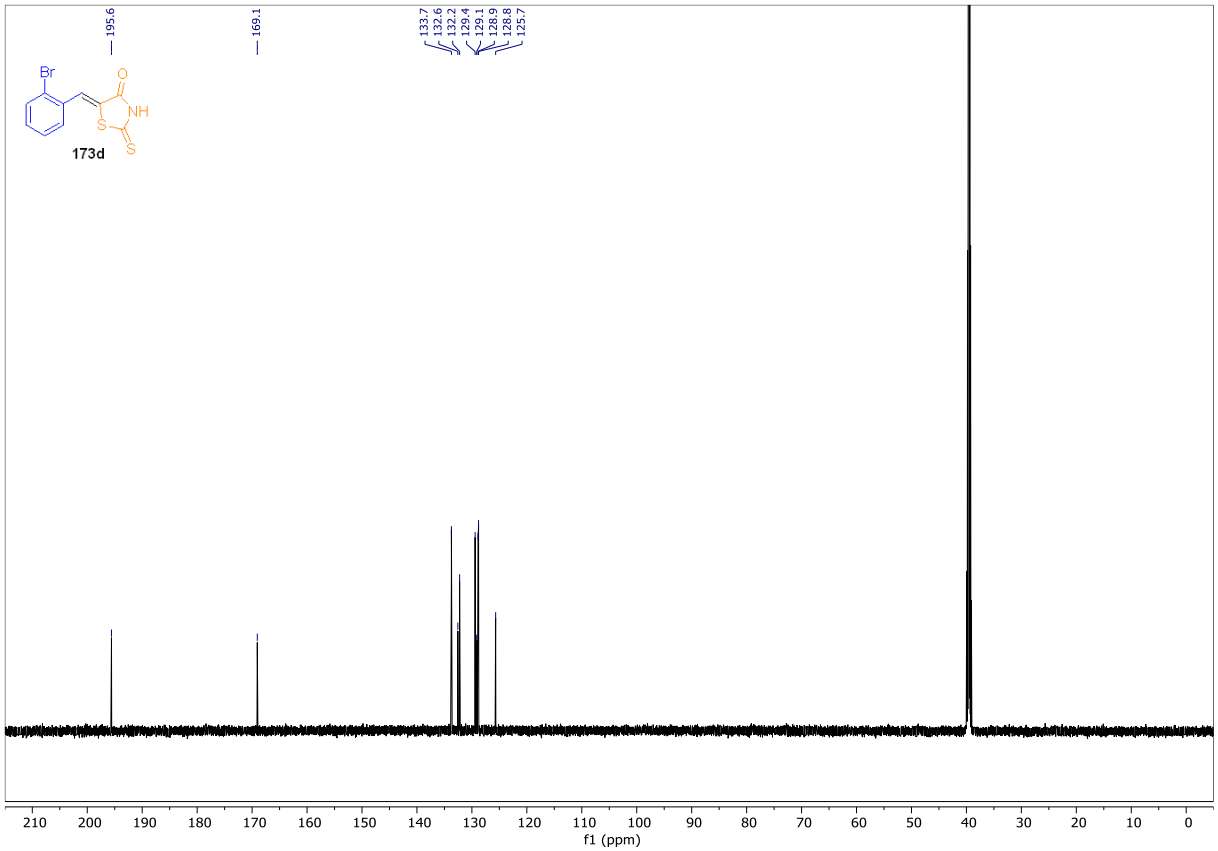
A4 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173c** e MS^2 $[M-H]^-$.



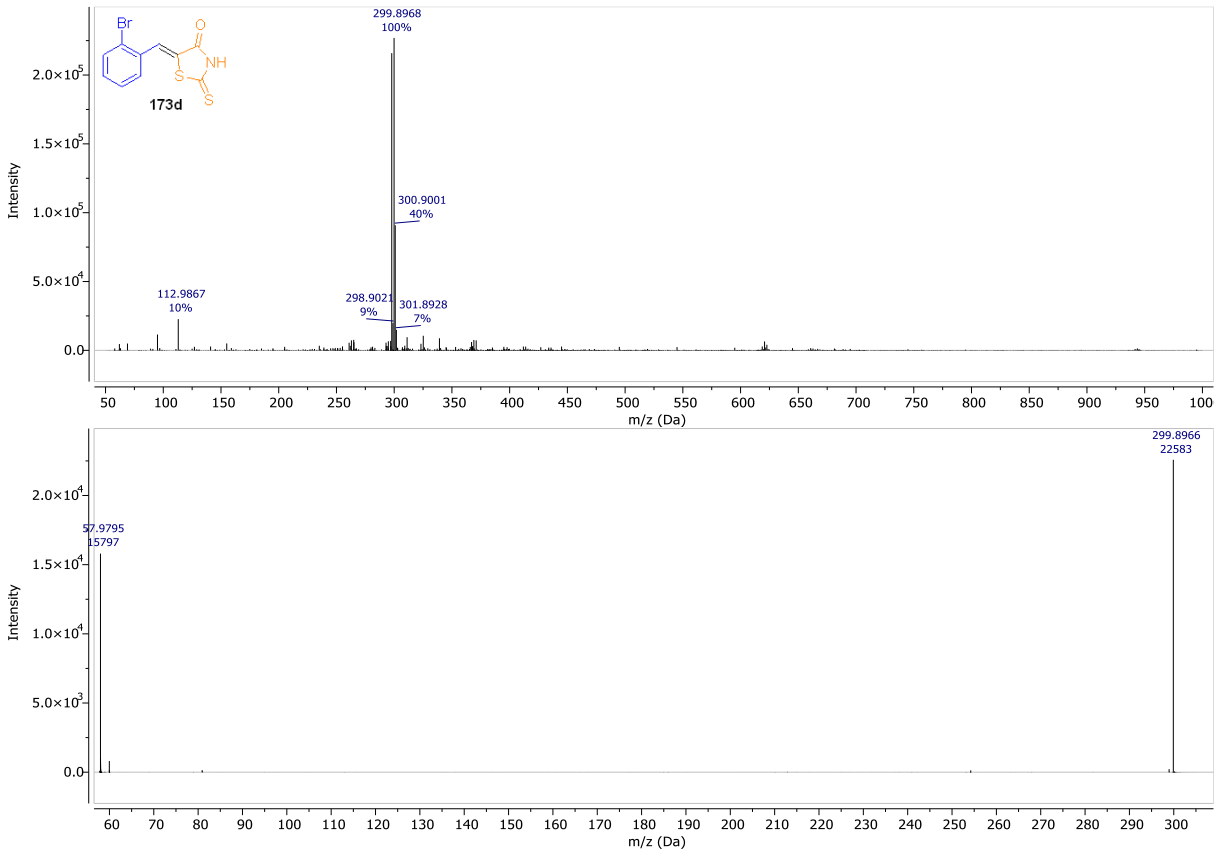
A4 13. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173d**.



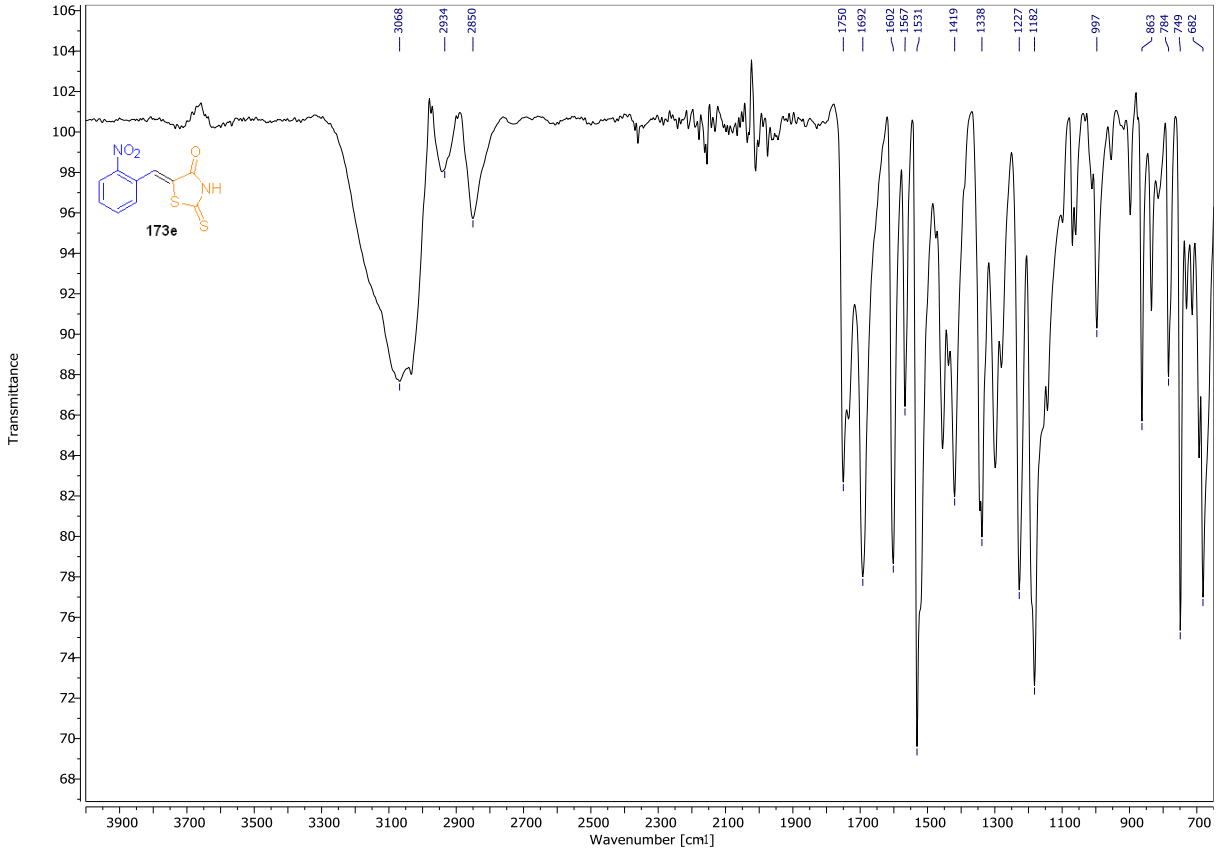
A4 14. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173d**.



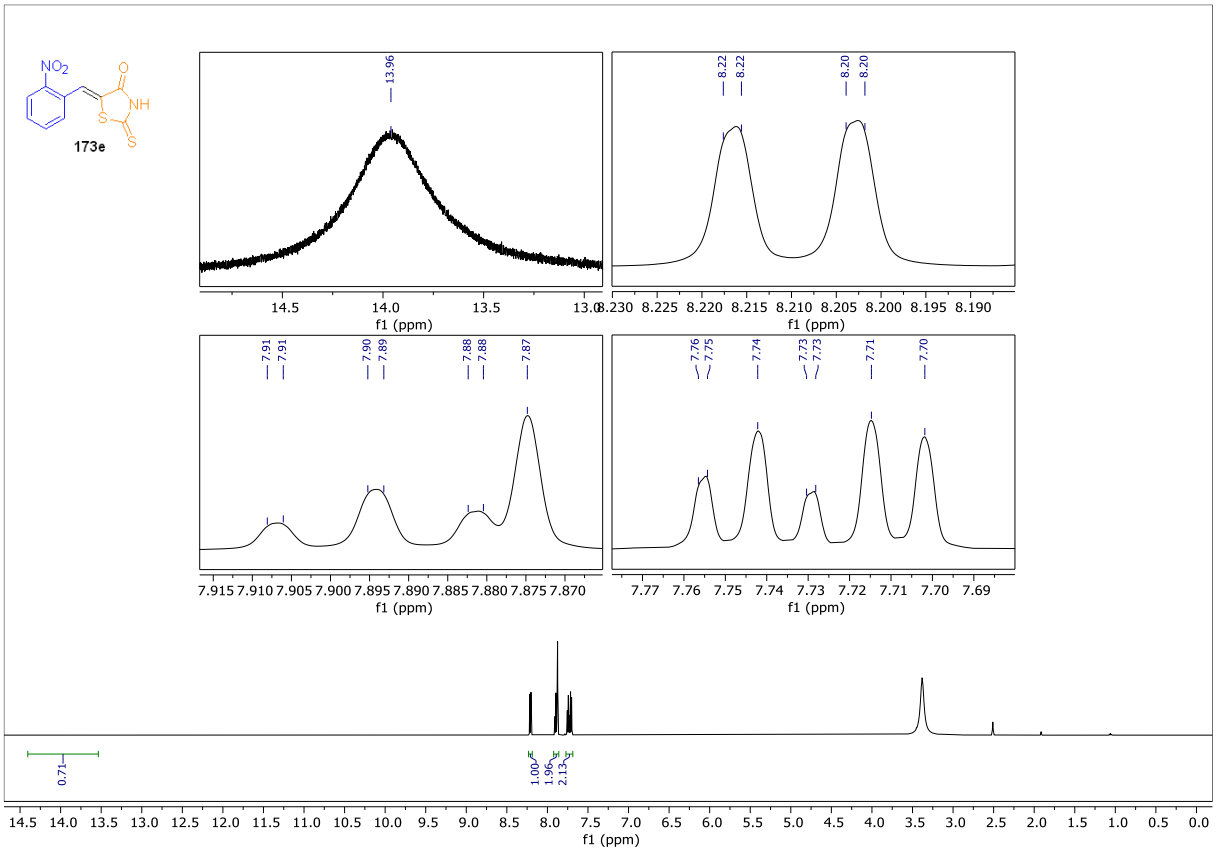
A4 15. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173d**.



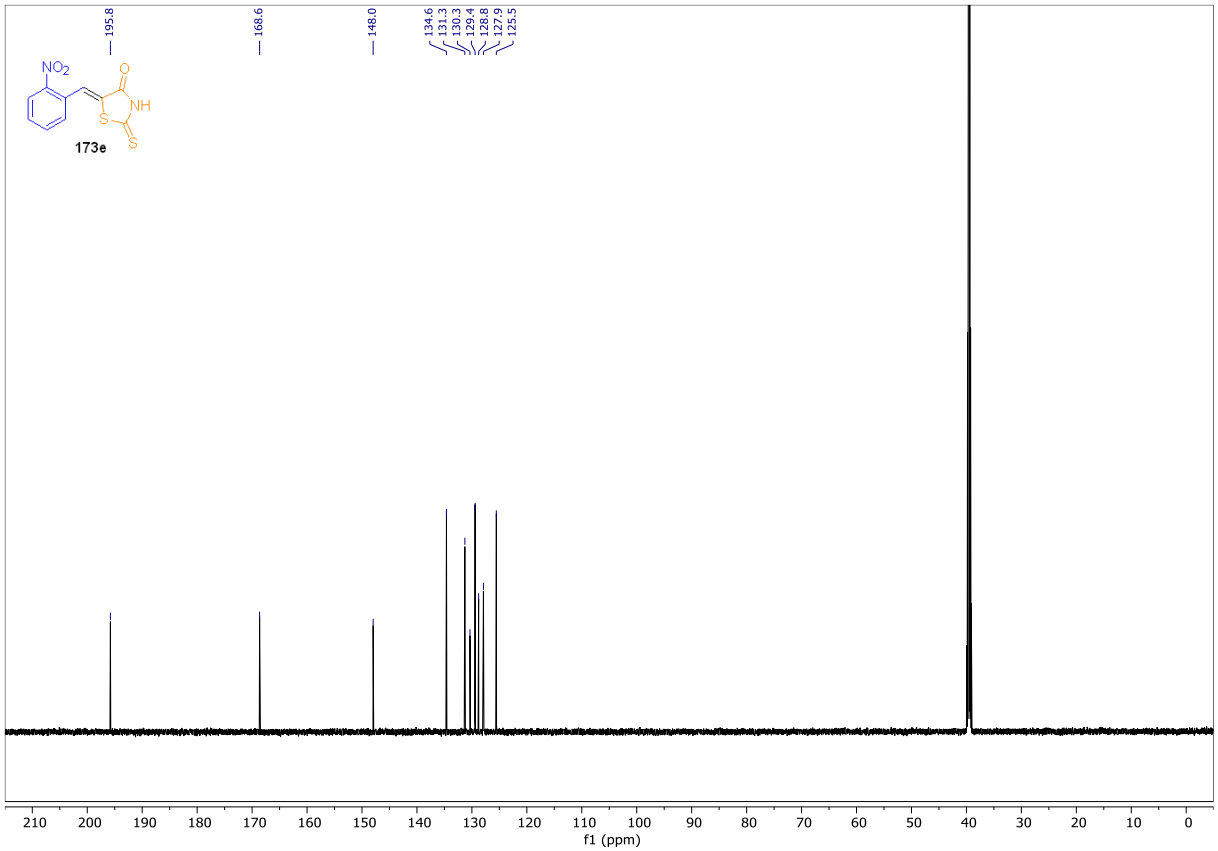
A4 16. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173d** e MS^2 $[M-H]^-$.



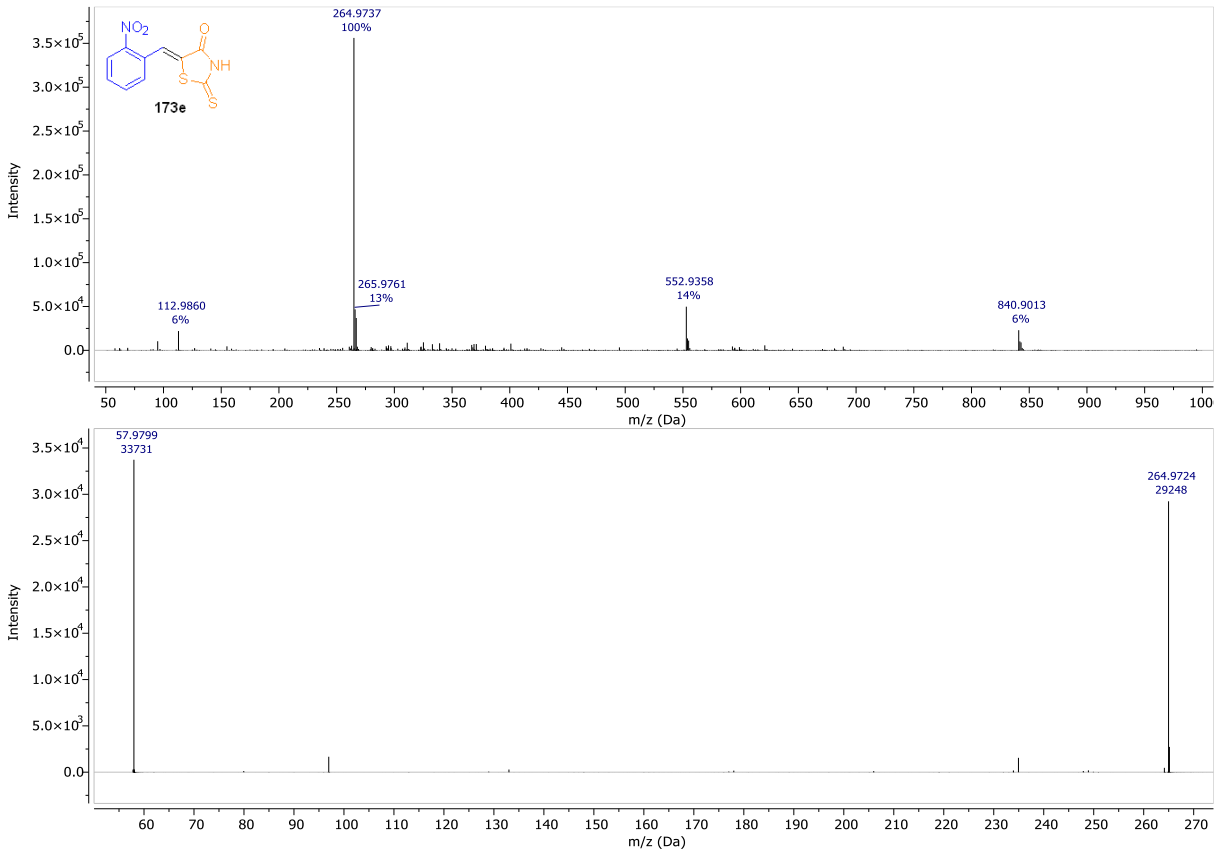
A4 17. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173e**.



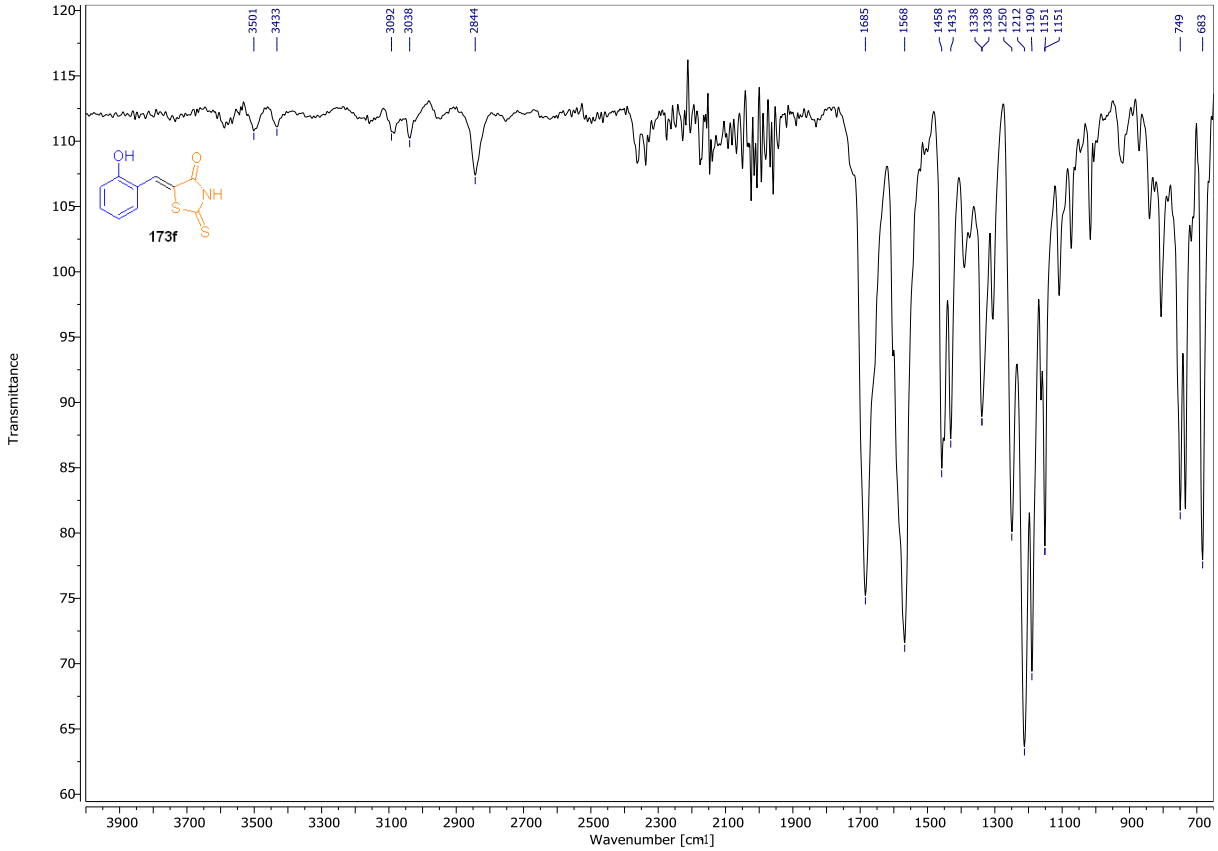
A4 18. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173e**.



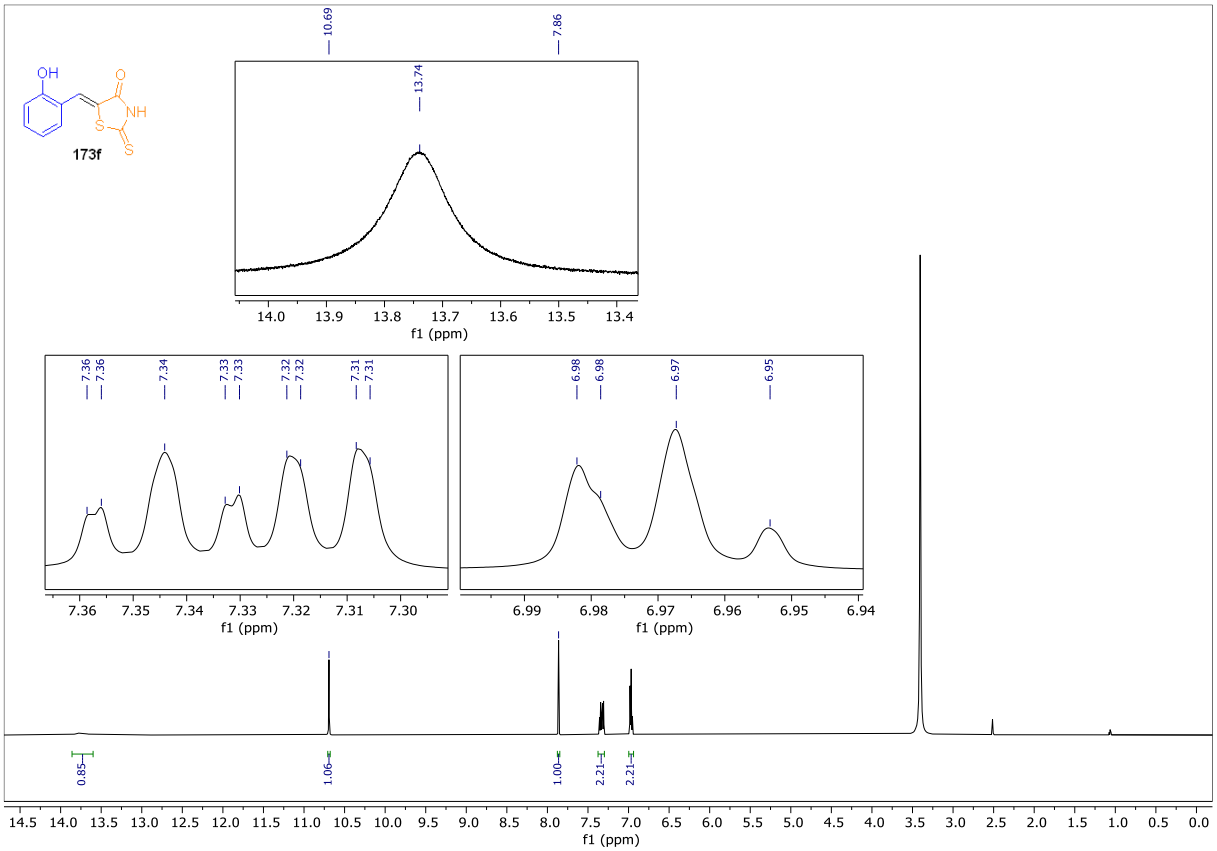
A4 19. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173e**.



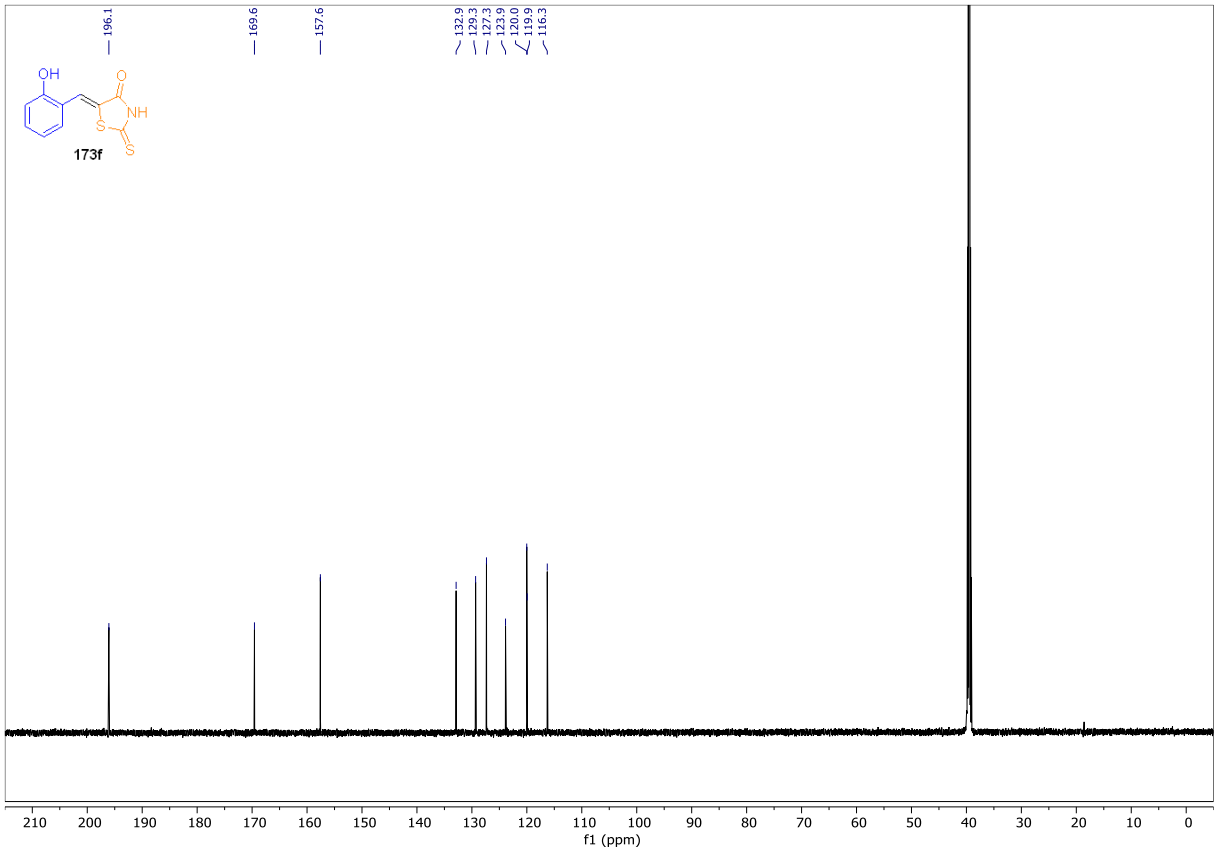
A4 20. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173e** e MS^2 $[M-H]^-$.



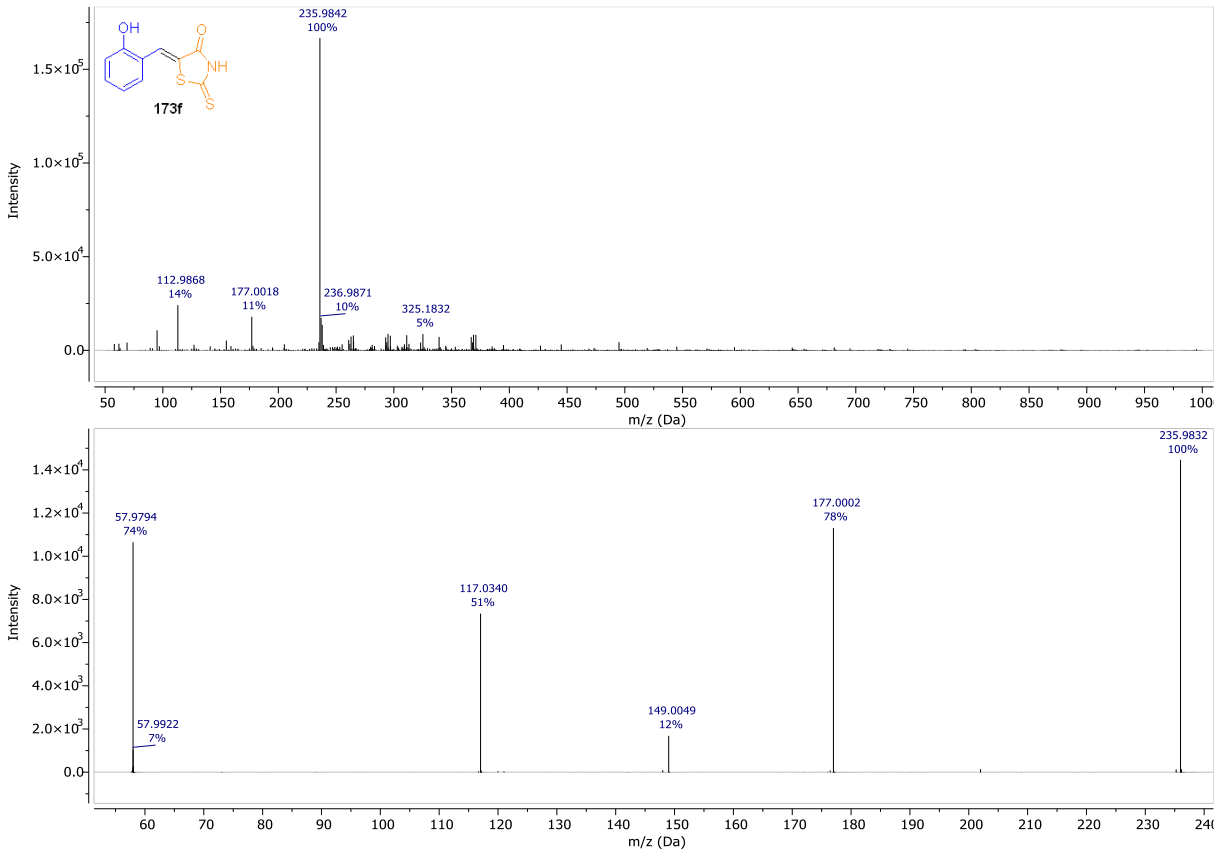
A4 21. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173f**.



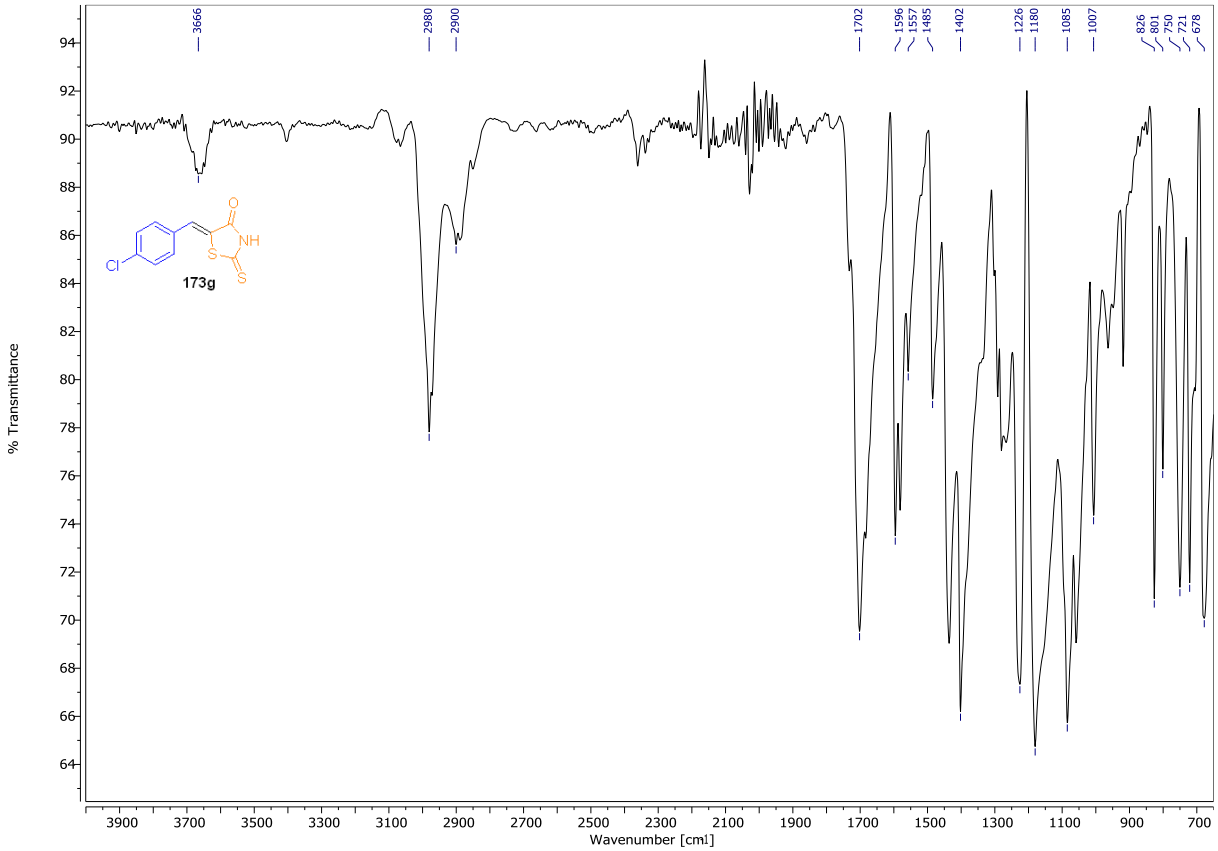
A4 22. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173f**.



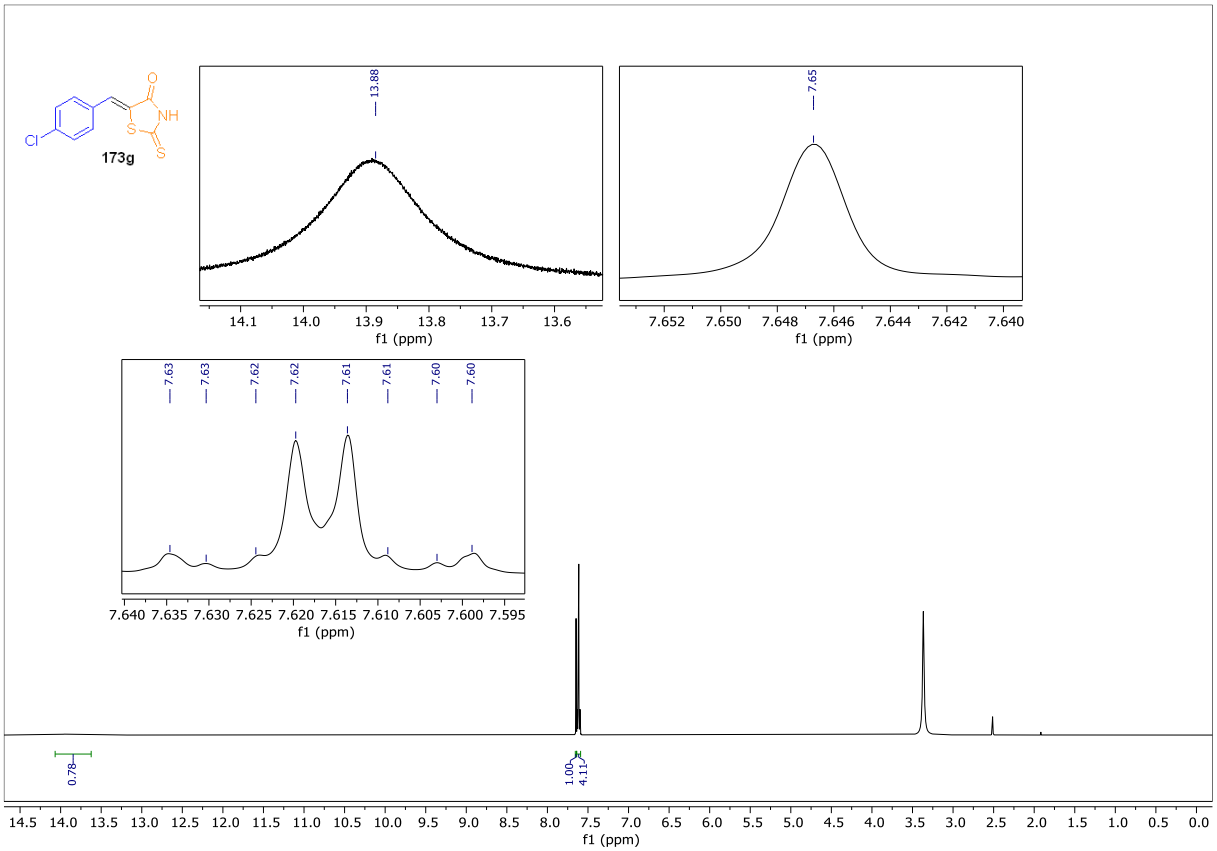
A4 23. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173f**.



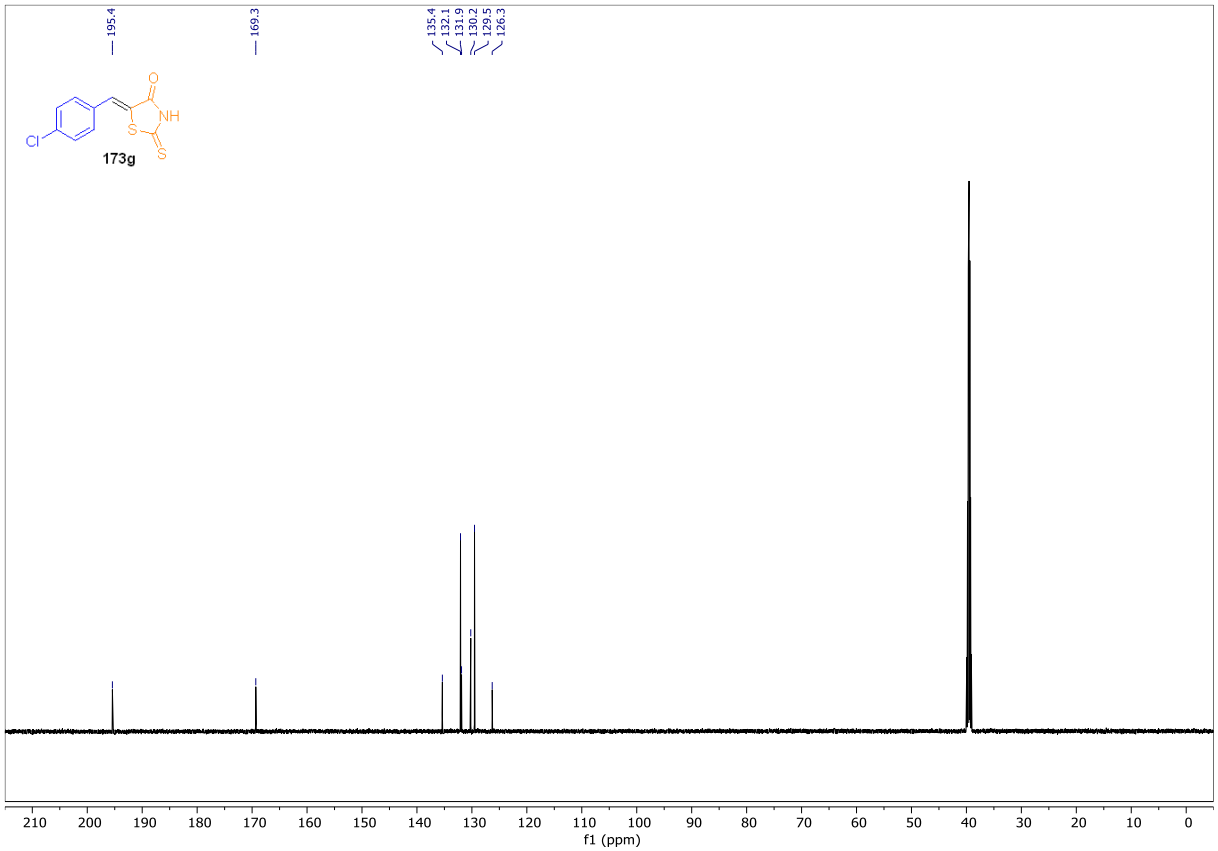
A4 24. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173f** e MS^2 $[M-H]^-$.



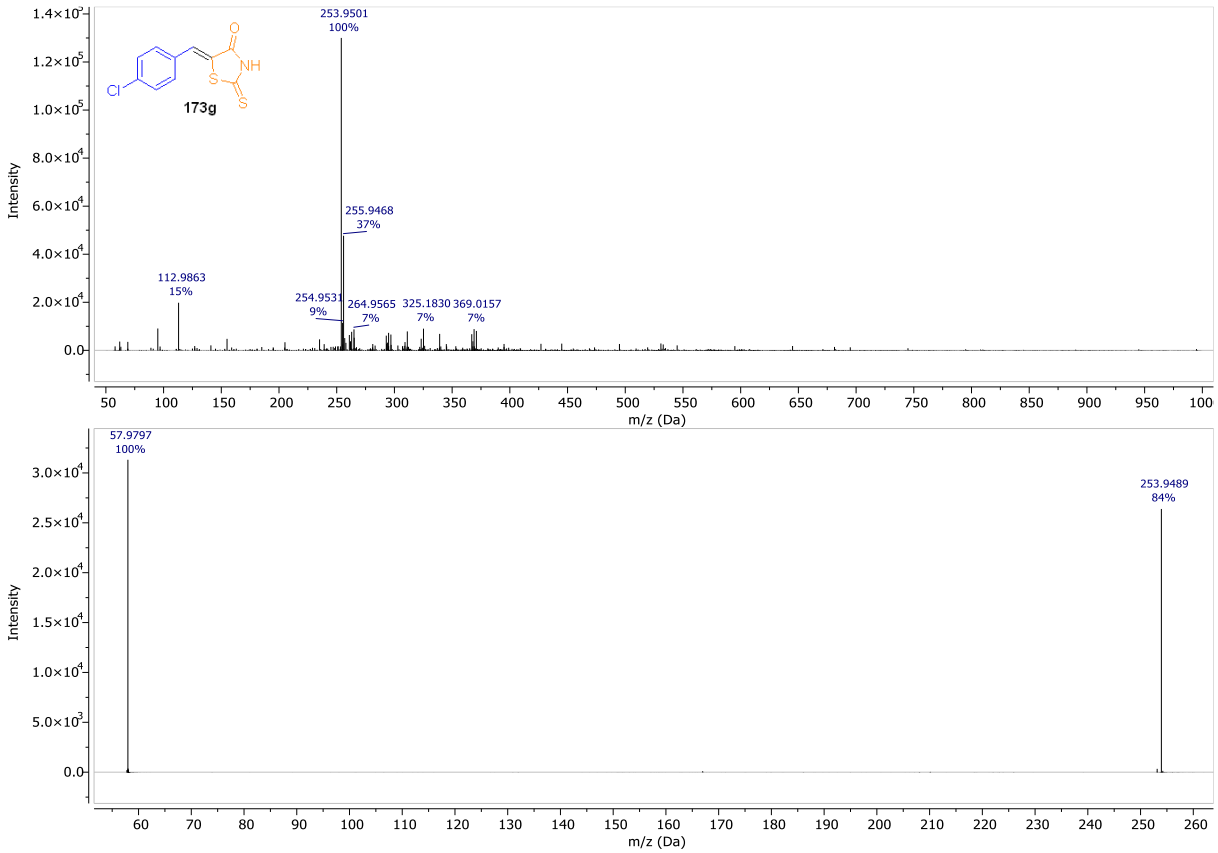
A4 25. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173g**.



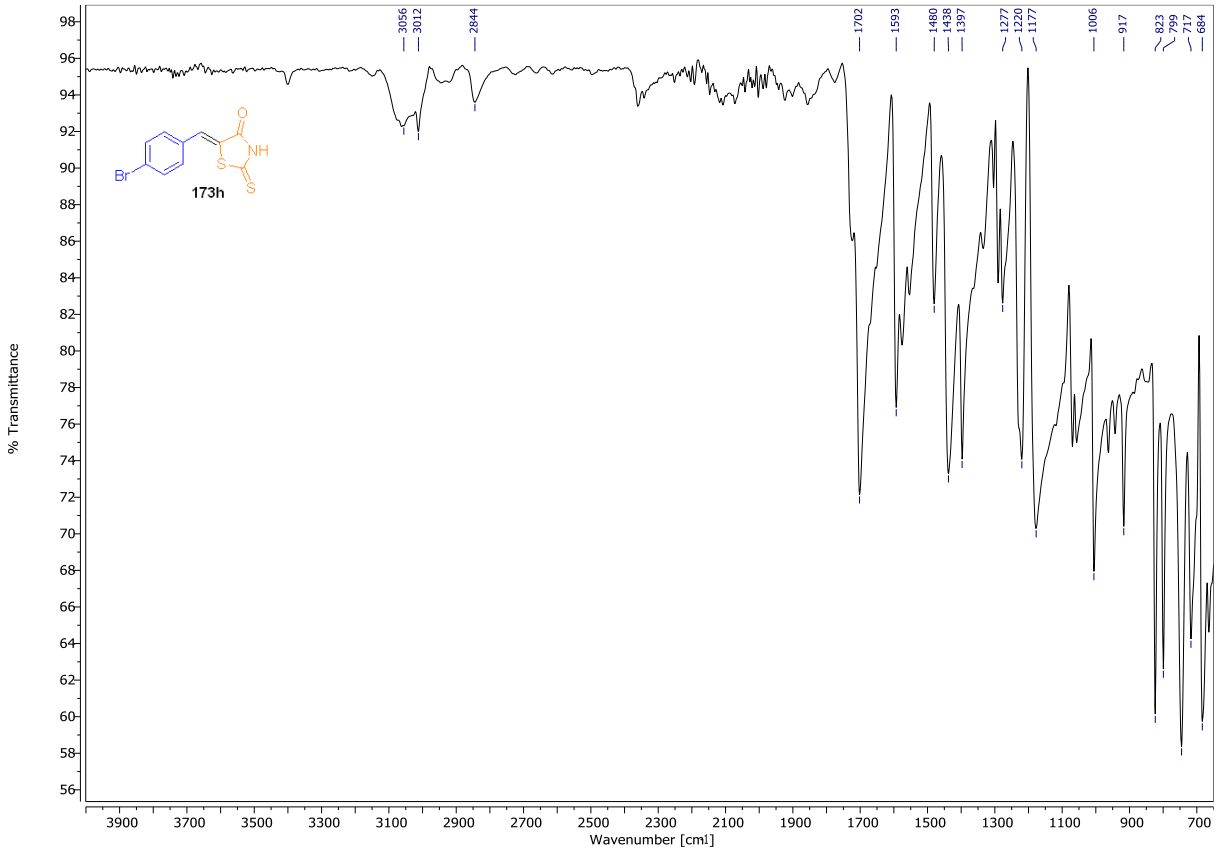
A4 26. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173g**.



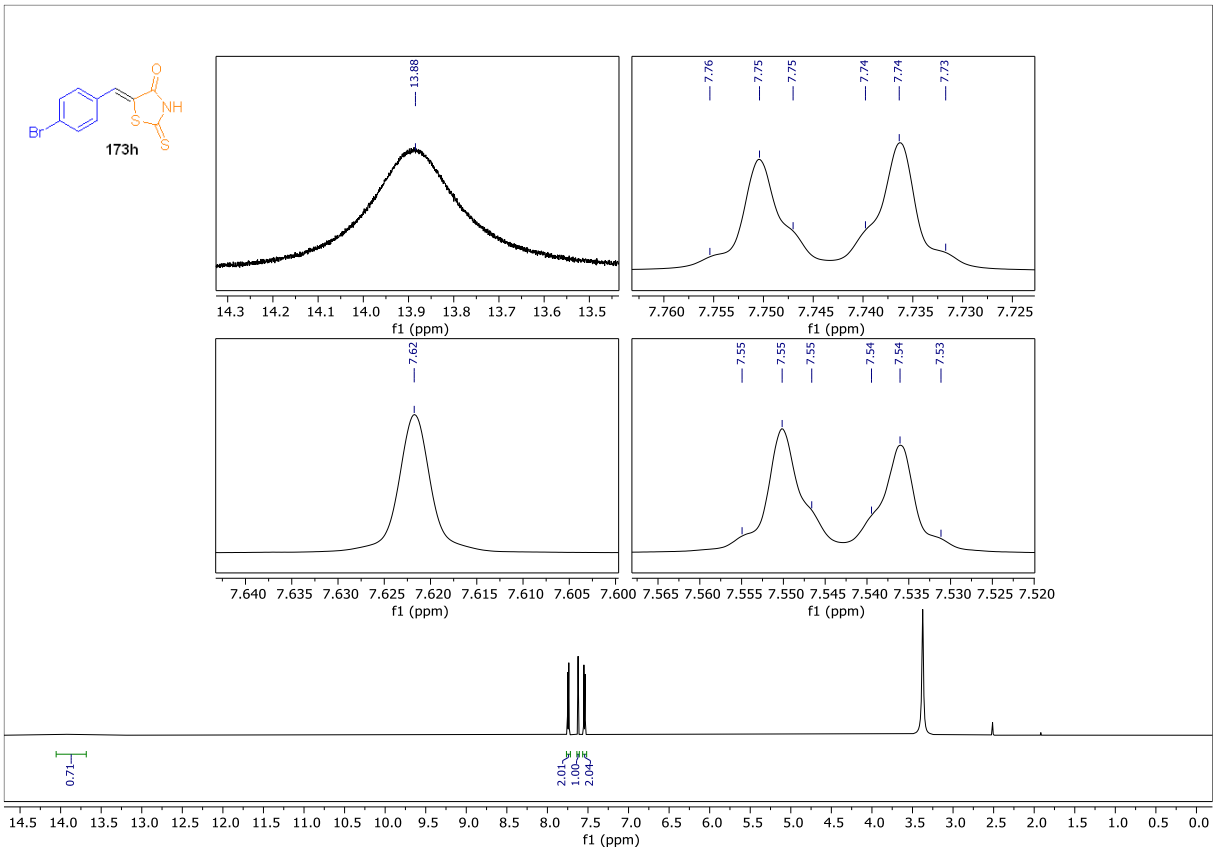
A4 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173g**.



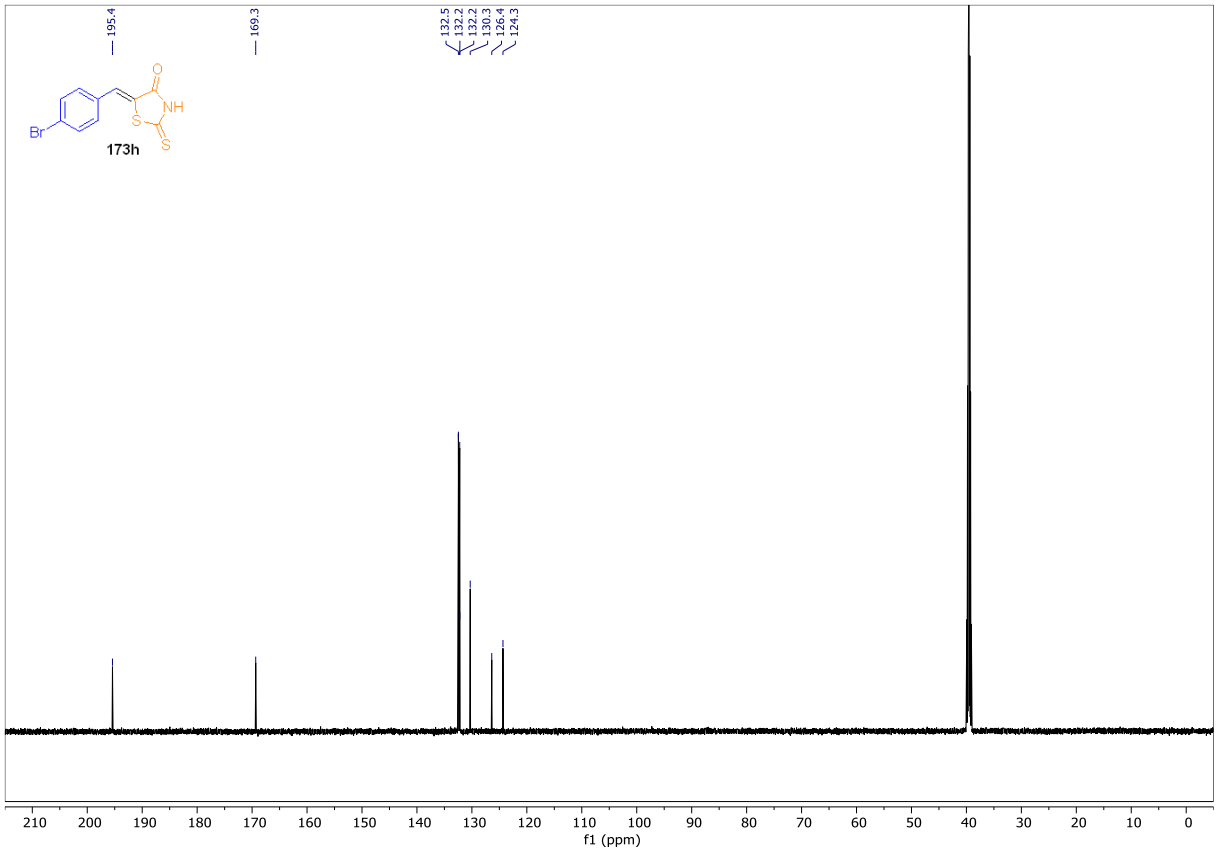
A4 28. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173g** e MS^2 $[M-H]^-$.



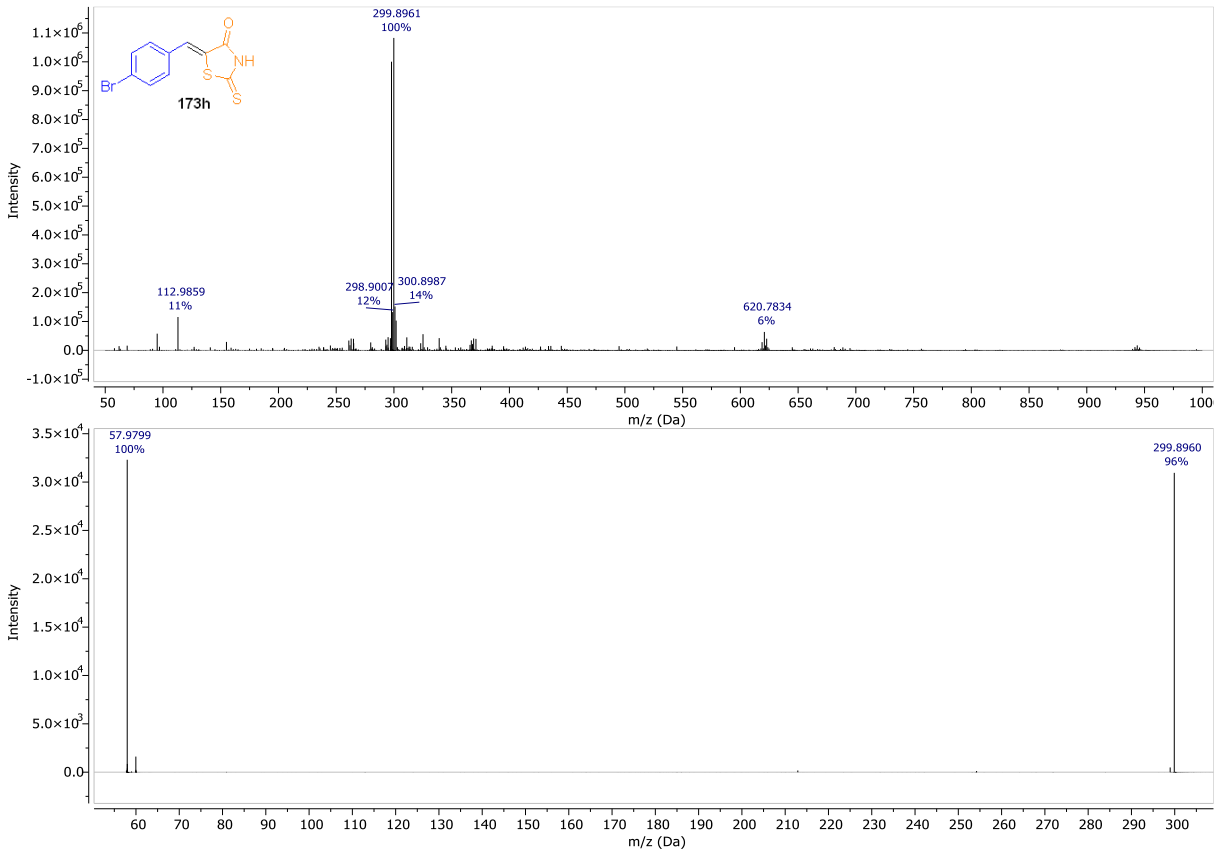
A4 29. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173h**.



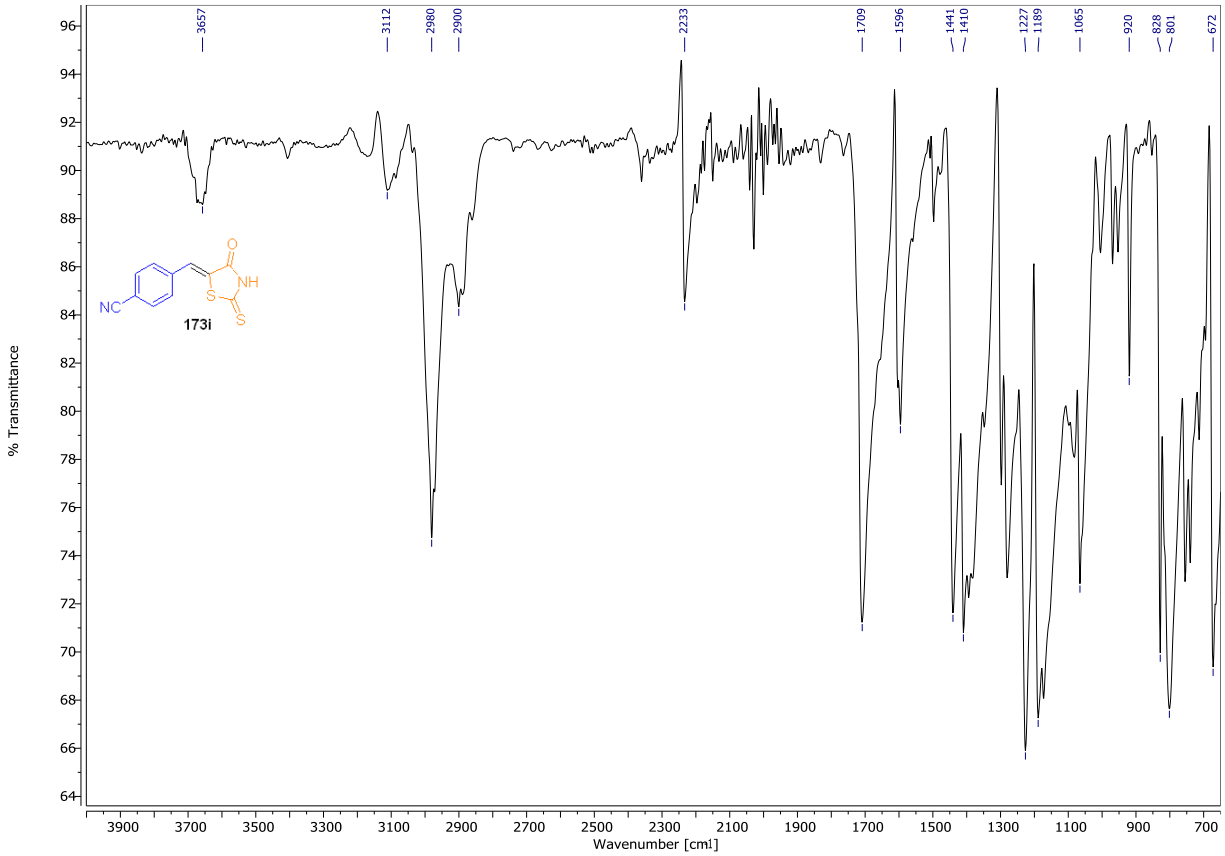
A4 30. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173h**.



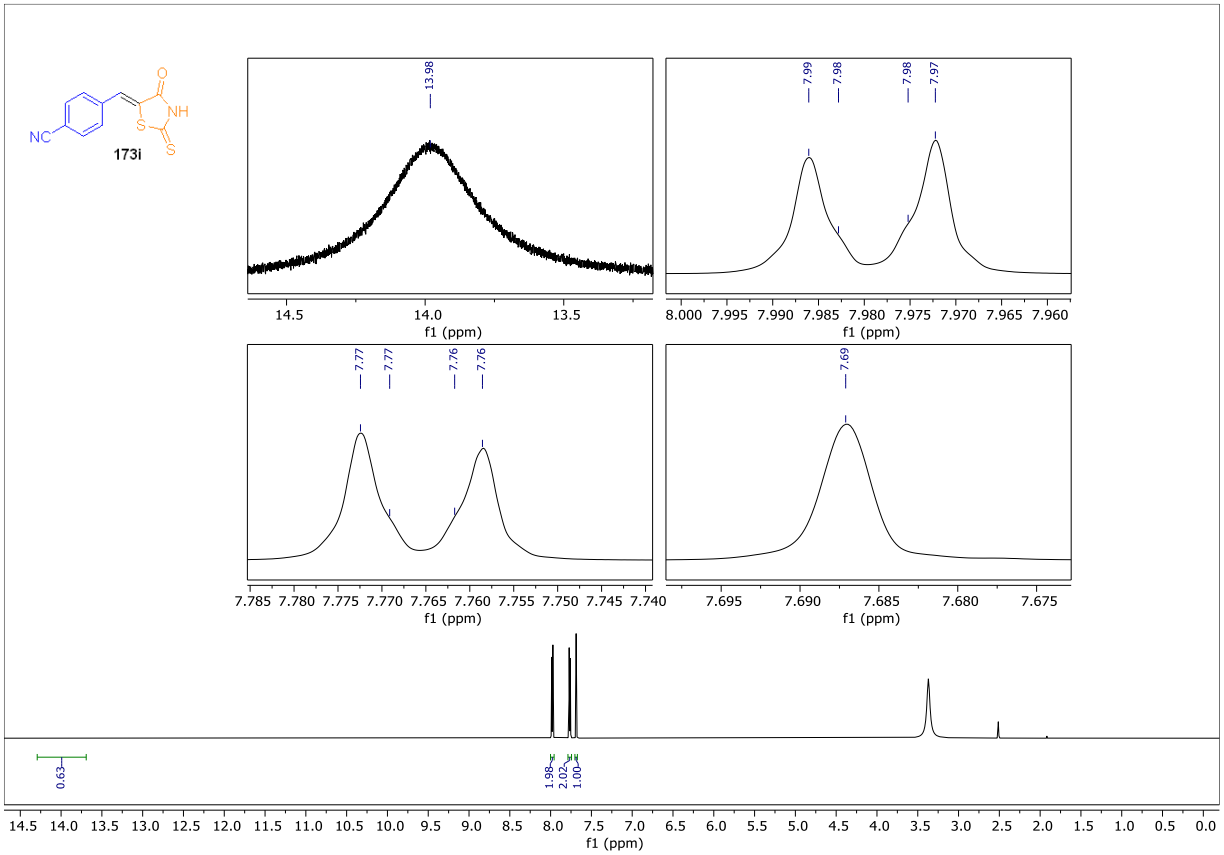
A4 31. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173h**.



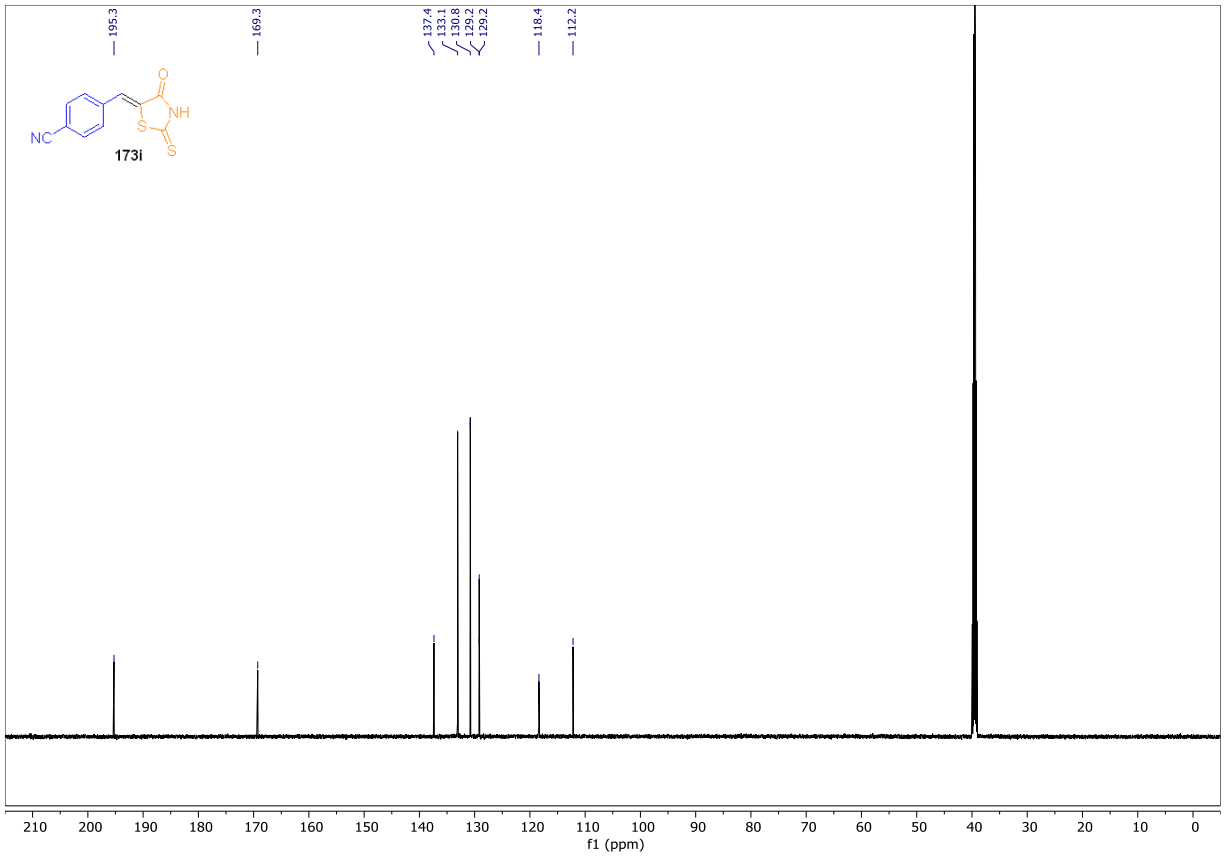
A4 32. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173h** e MS^2 $[M-H]^-$.



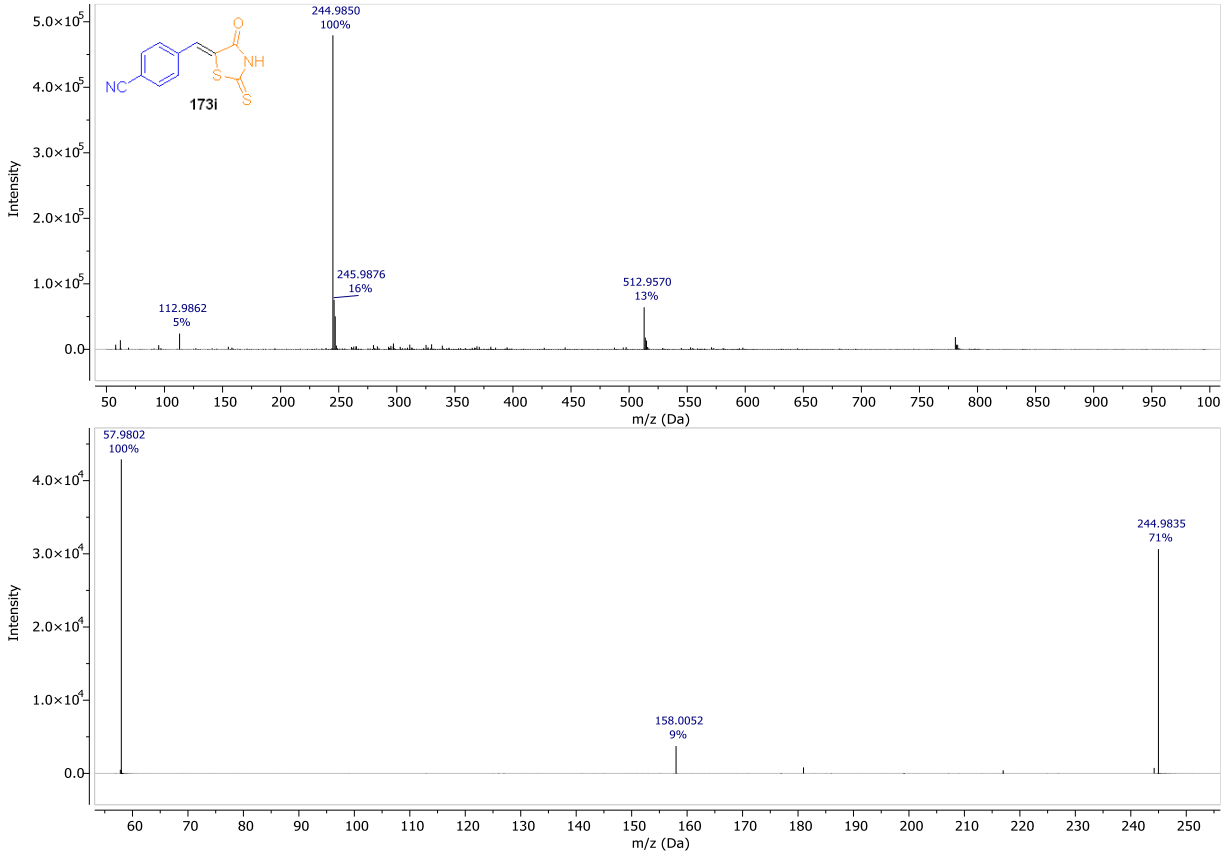
A4 33. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173i**.



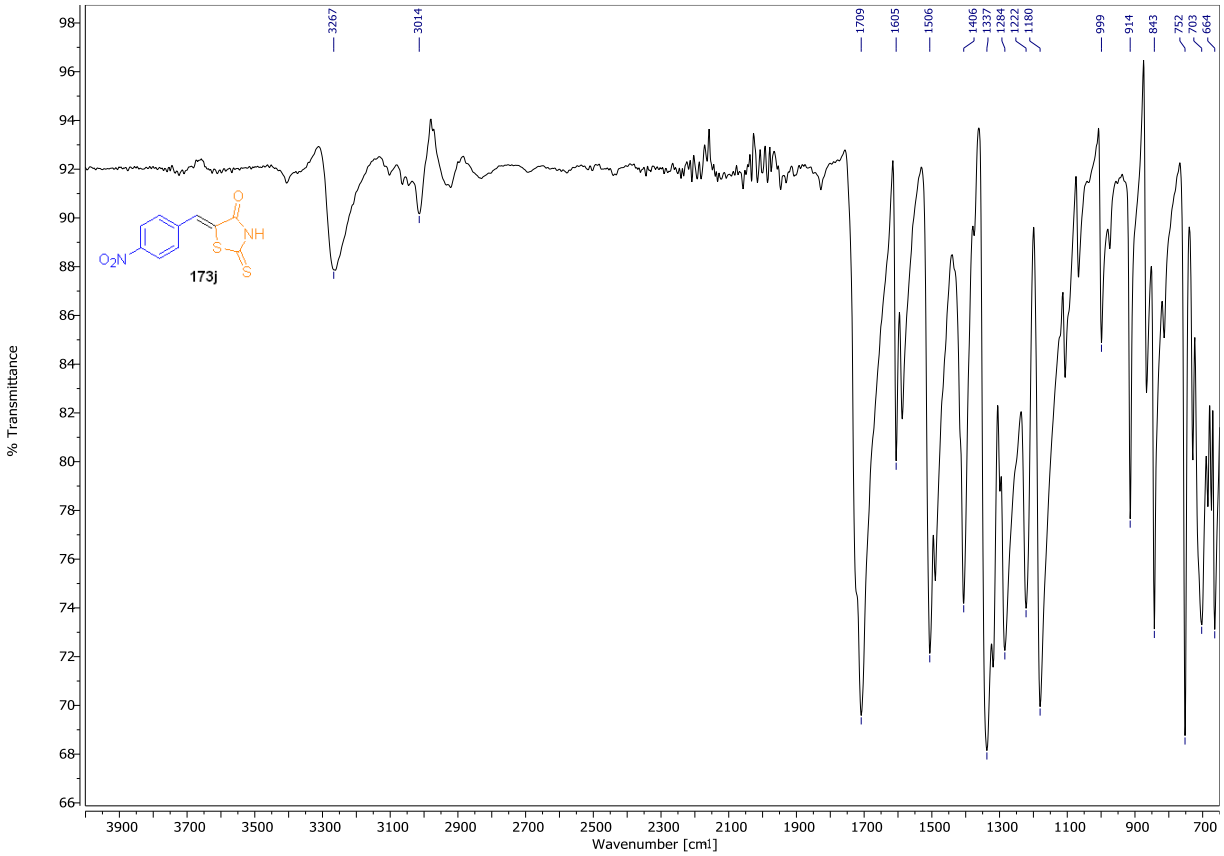
A4 34. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173i**.



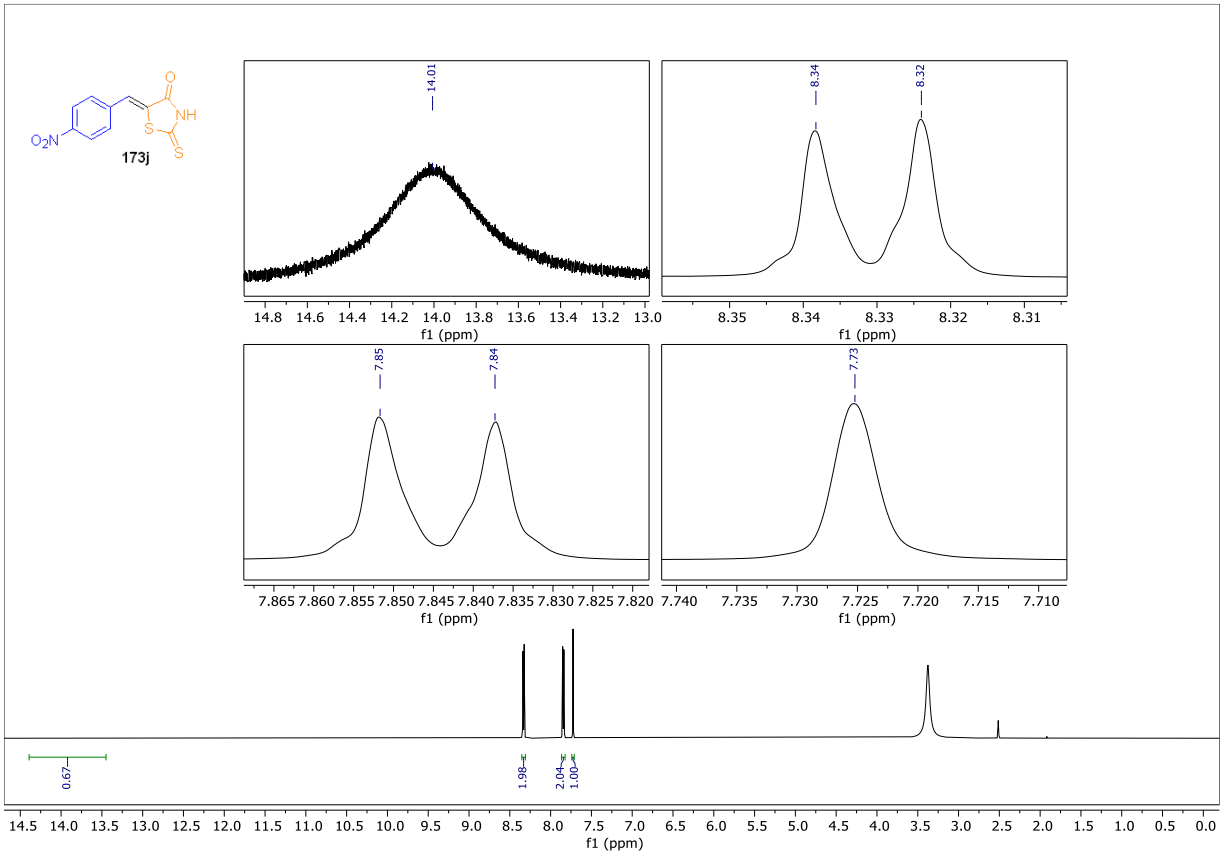
A4 35. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173i**.



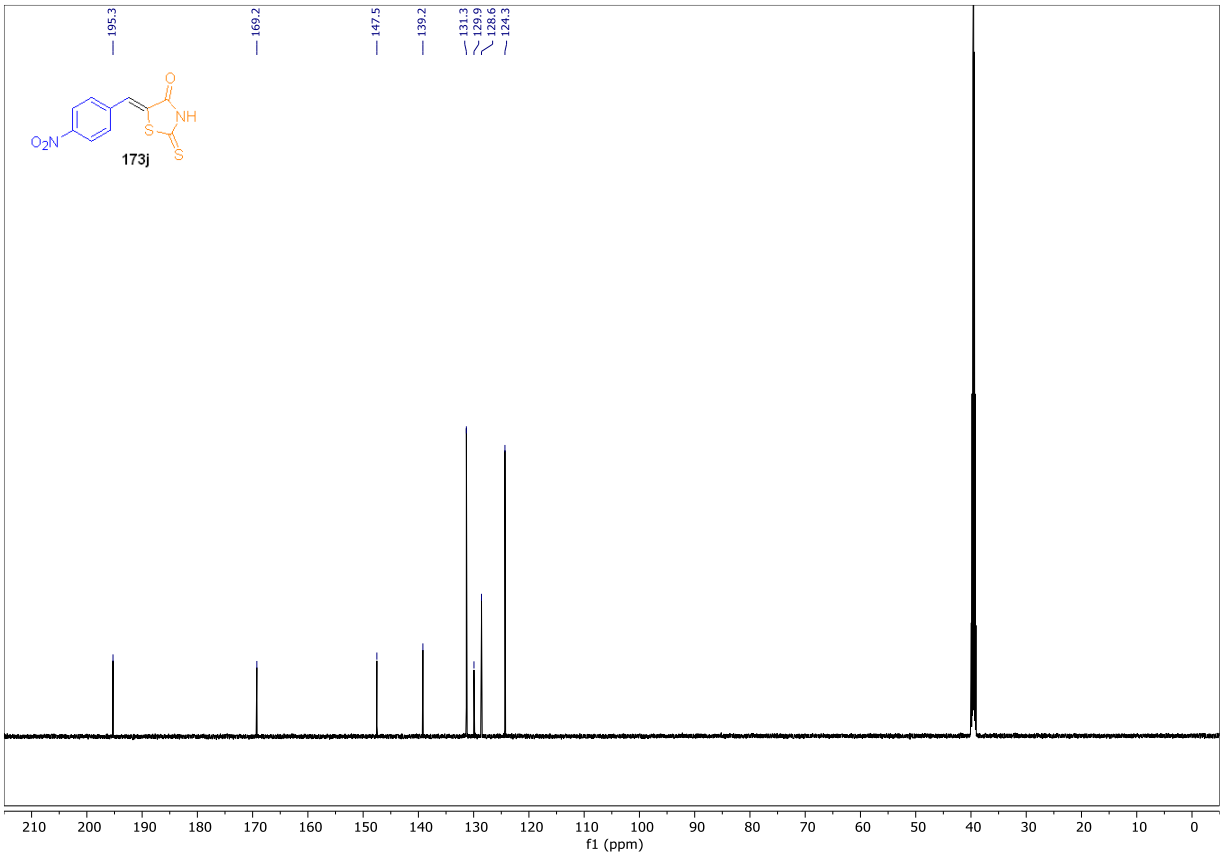
A4 36. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173i** e MS^2 $[M-H]^-$.



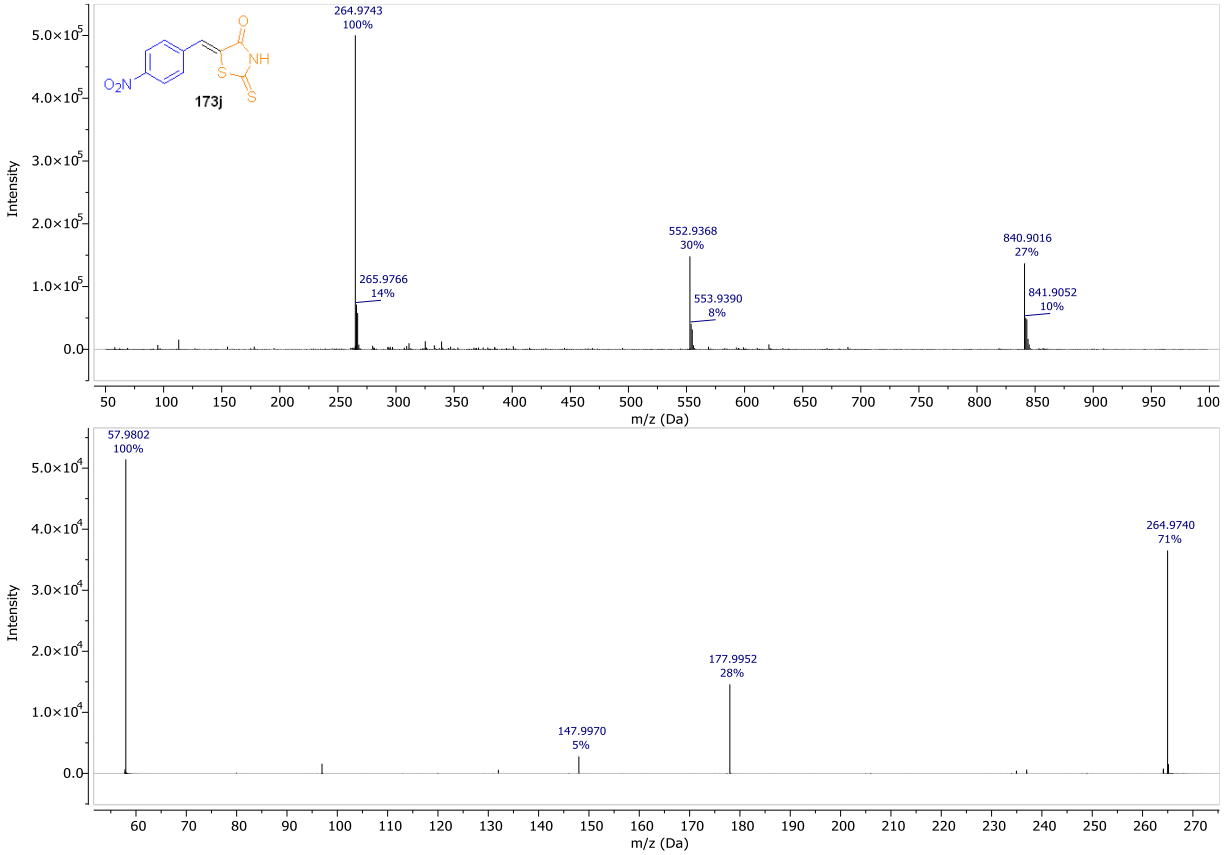
A4 37. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173j**.



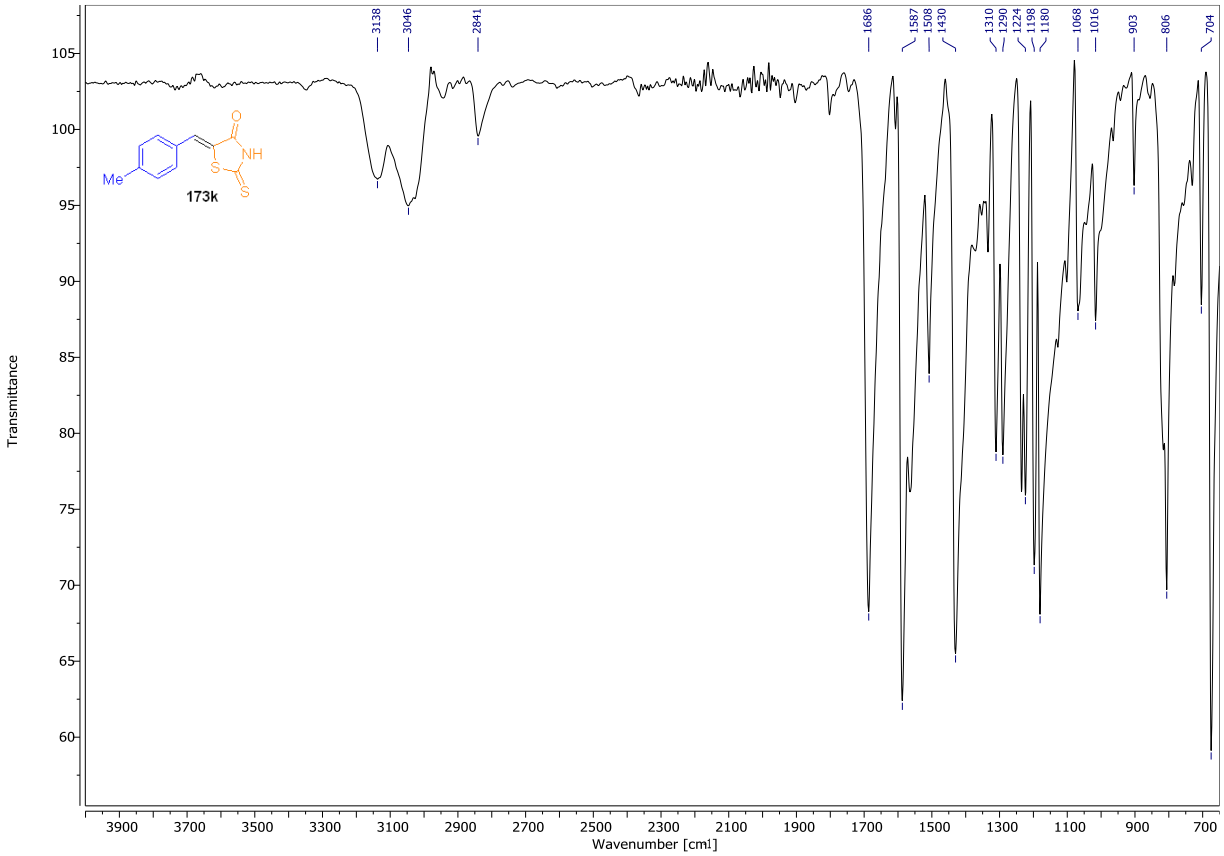
A4 38. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173j**.



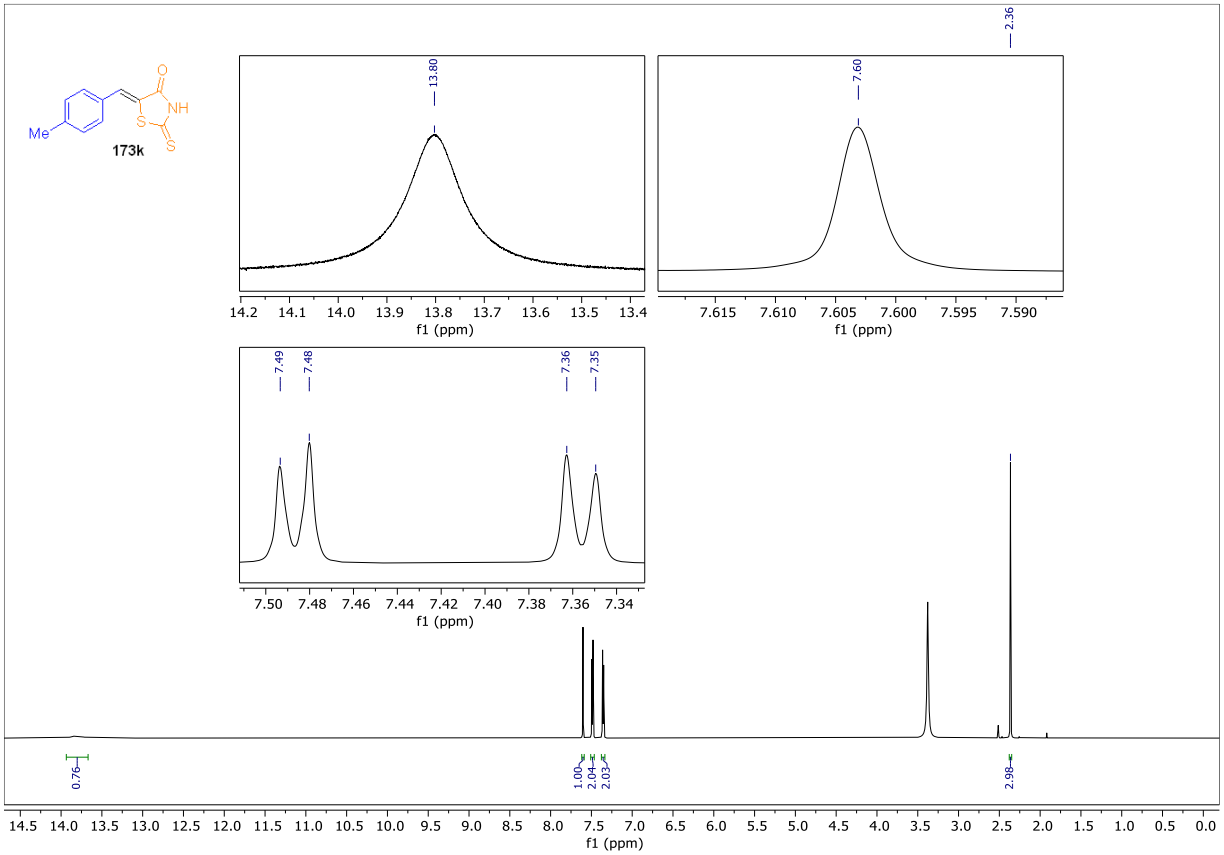
A4 39. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173j**.



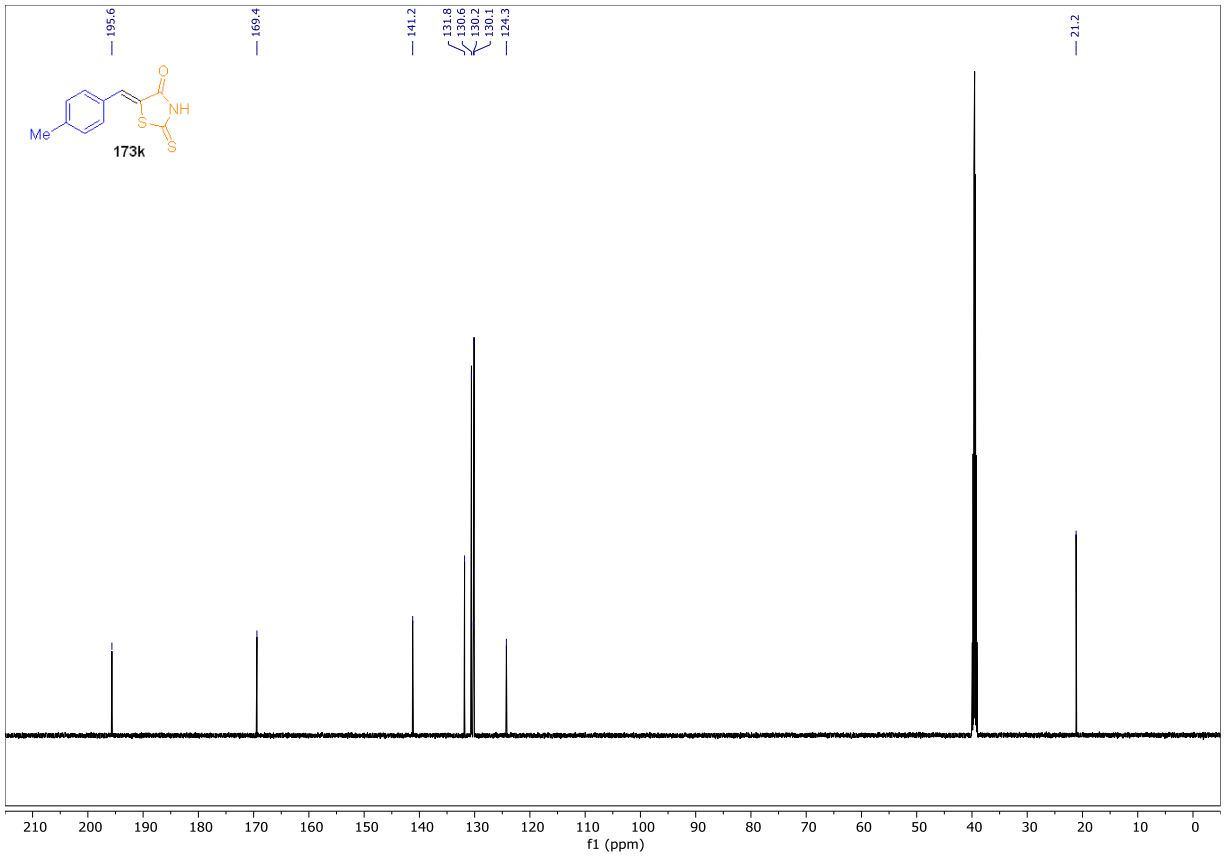
A4 40. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173j** e MS^2 $[M-H]^-$.



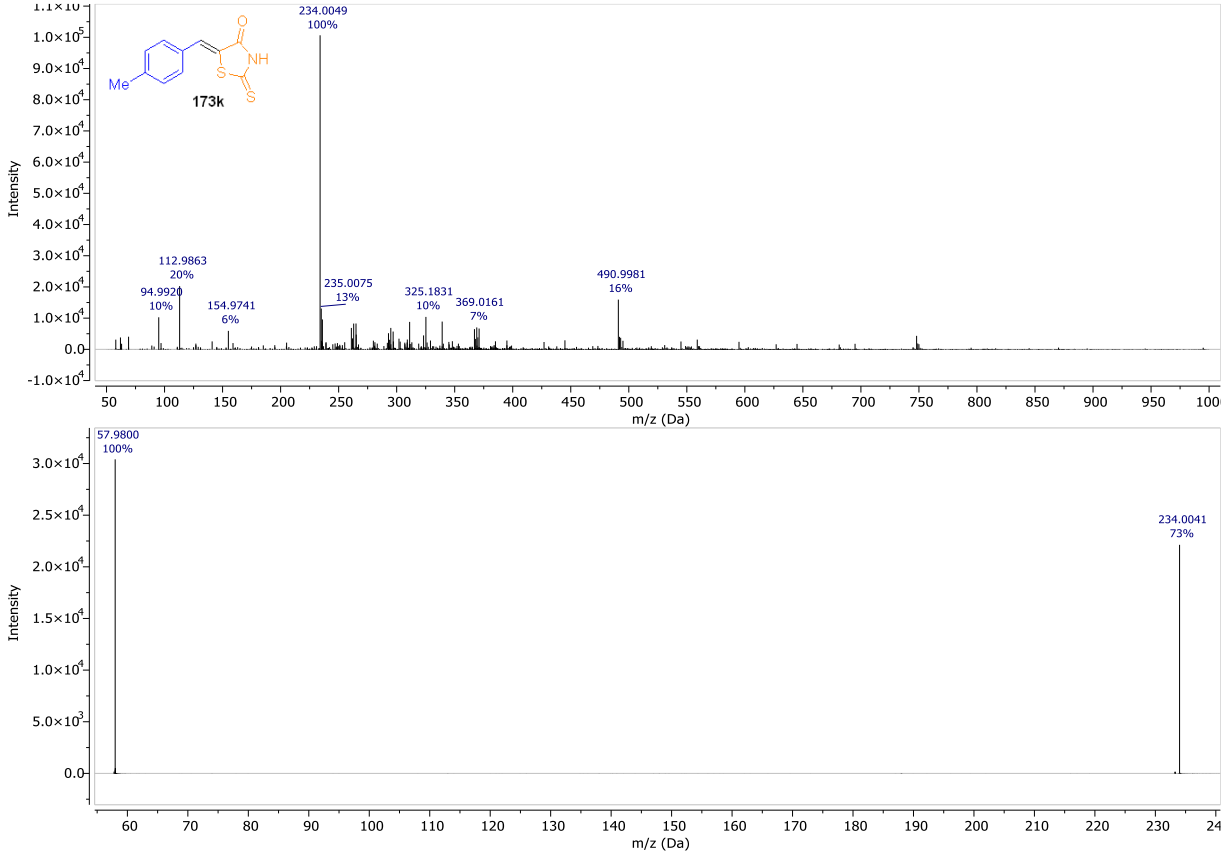
A4 41. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173k**.



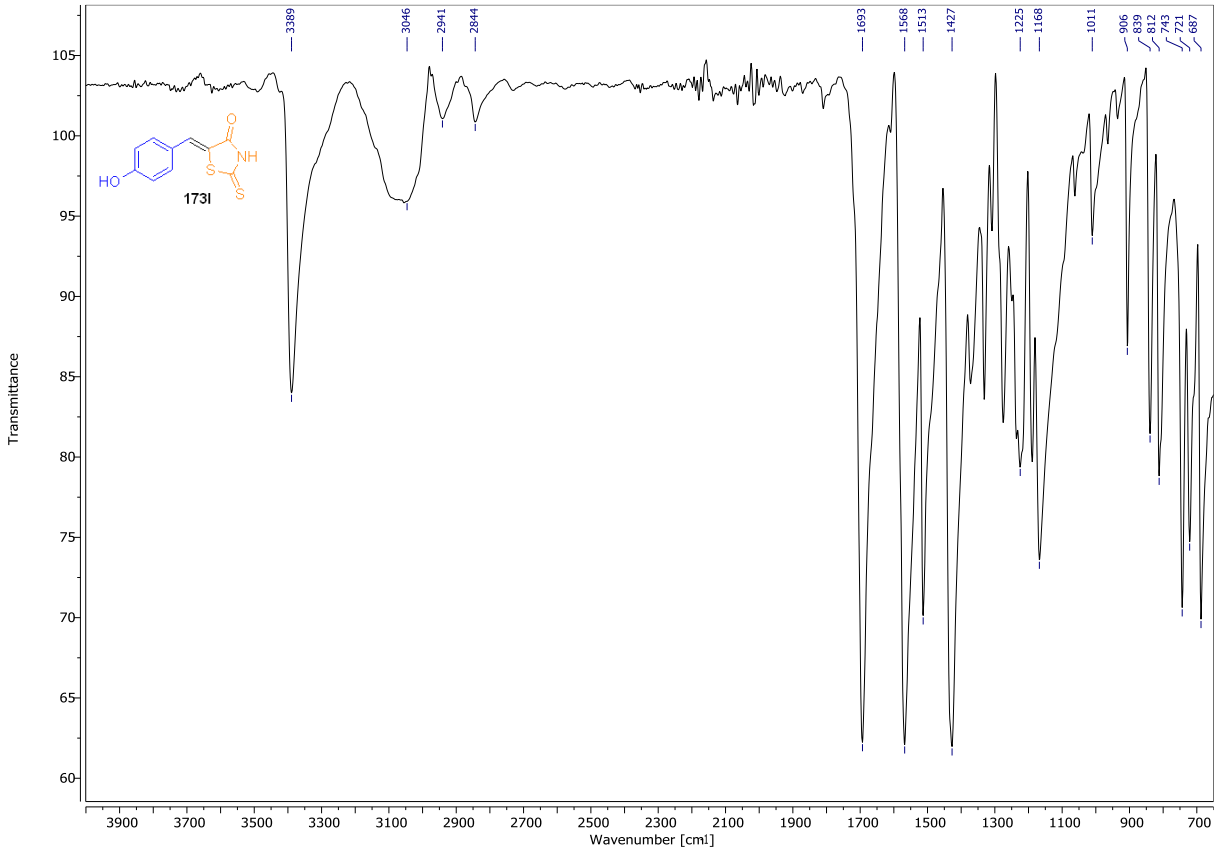
A4 42. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173k**.



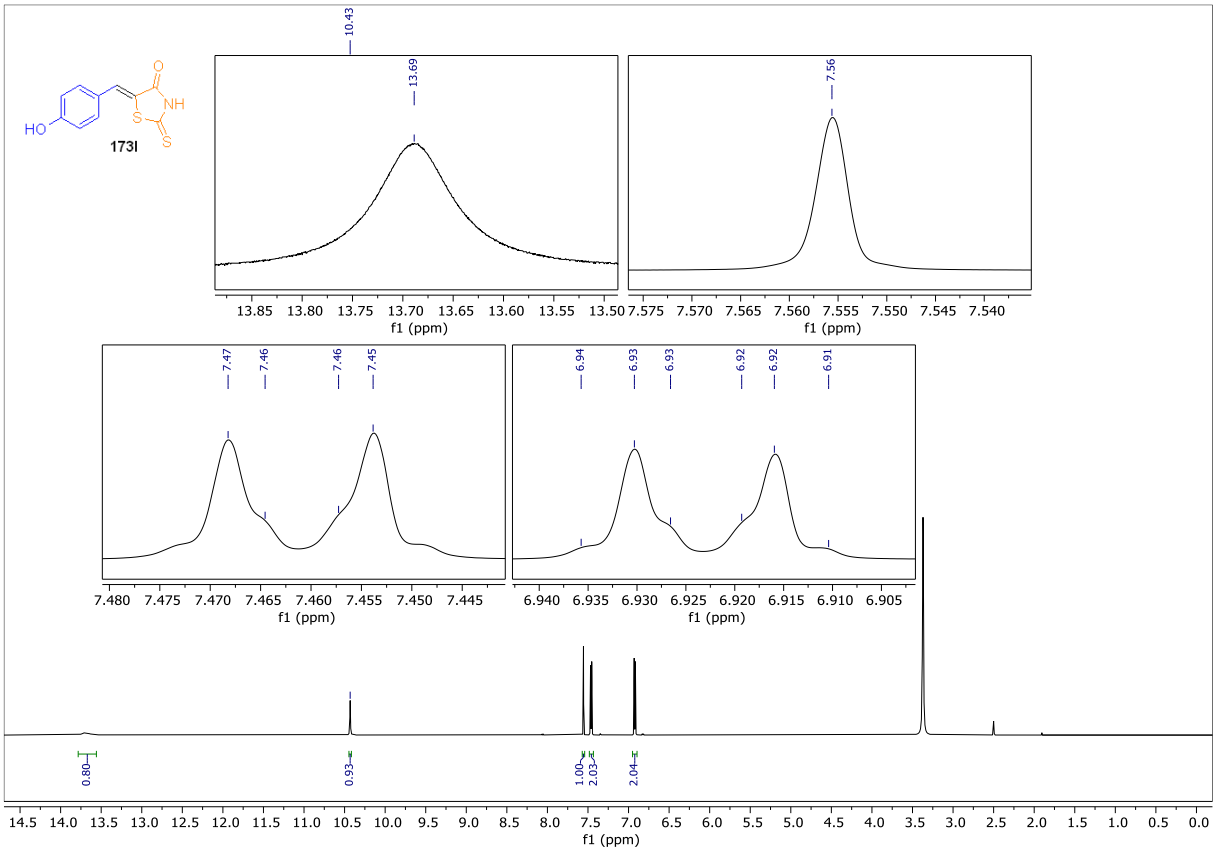
A4 43. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173k**.



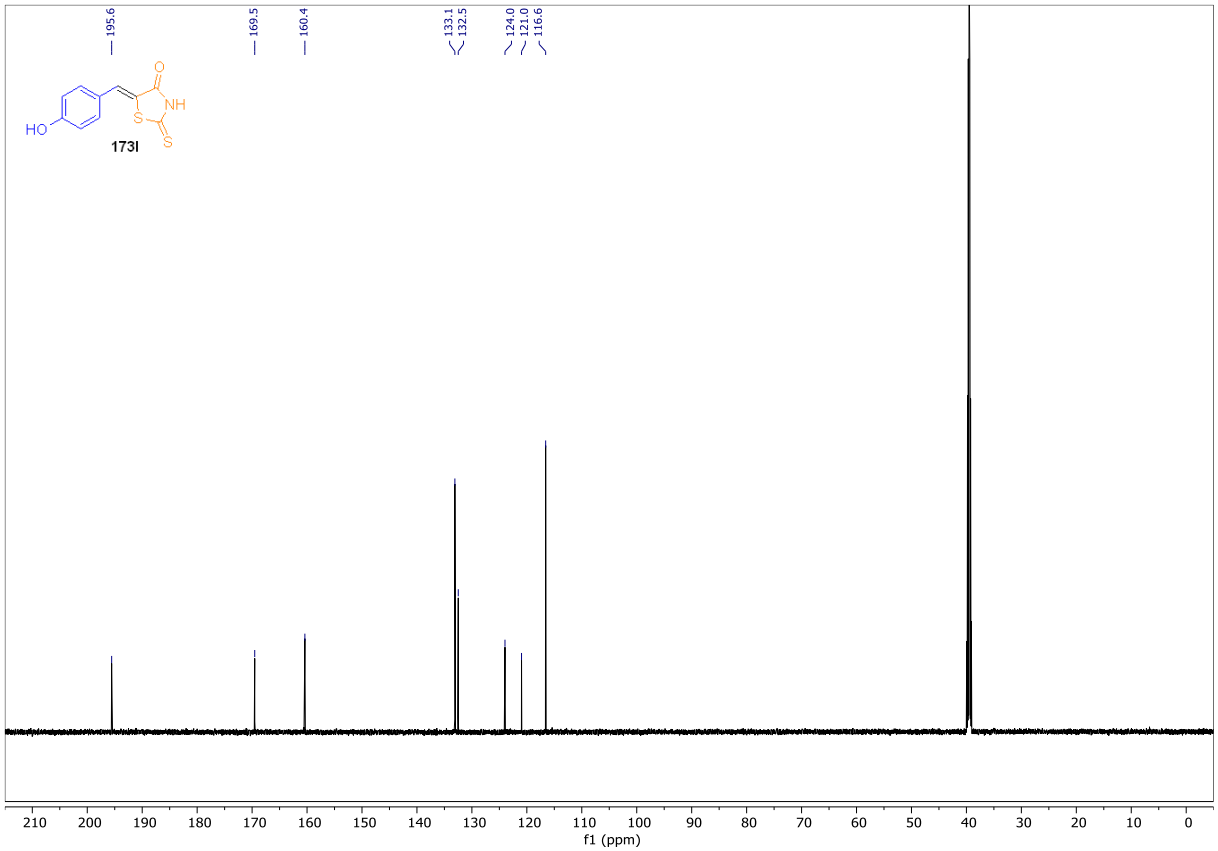
A4 44. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173k** e MS^2 $[M-H]^-$.



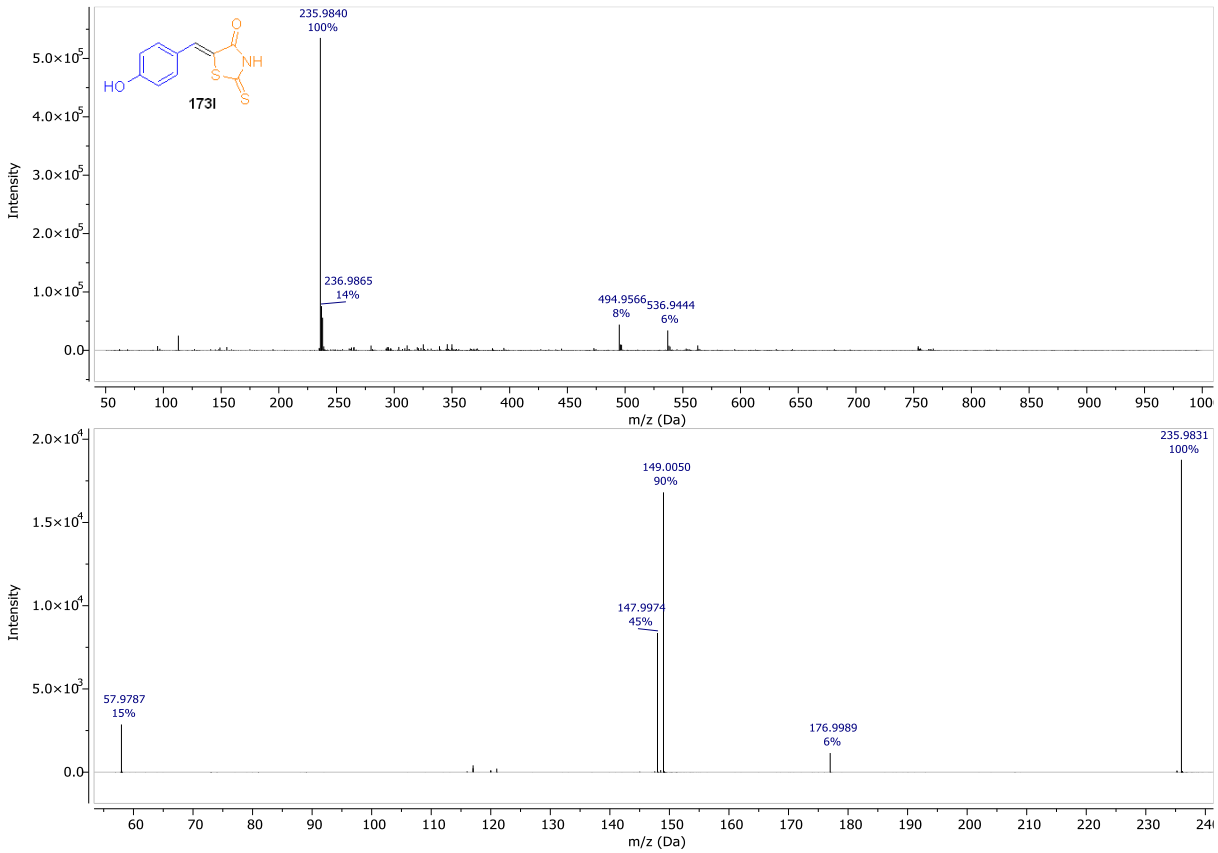
A4 45. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173l**.



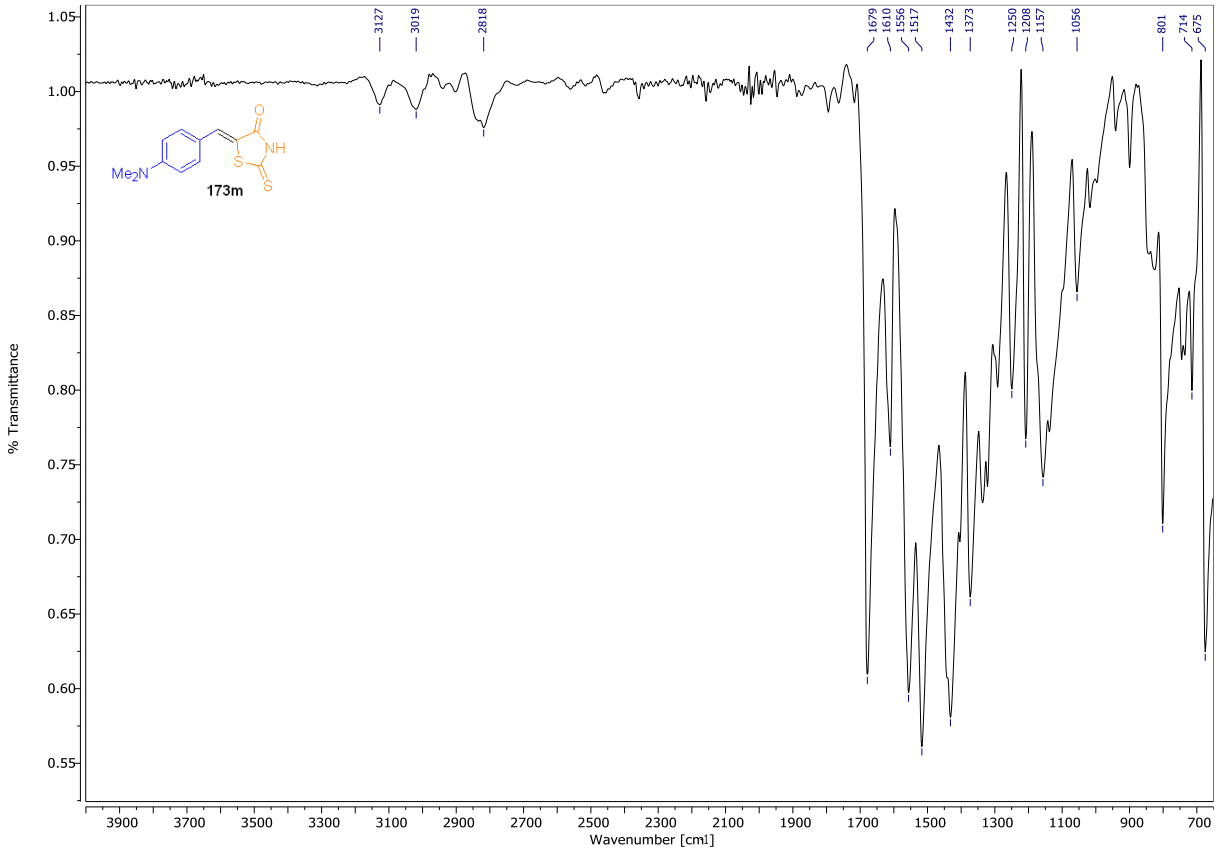
A4 46. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173l**.



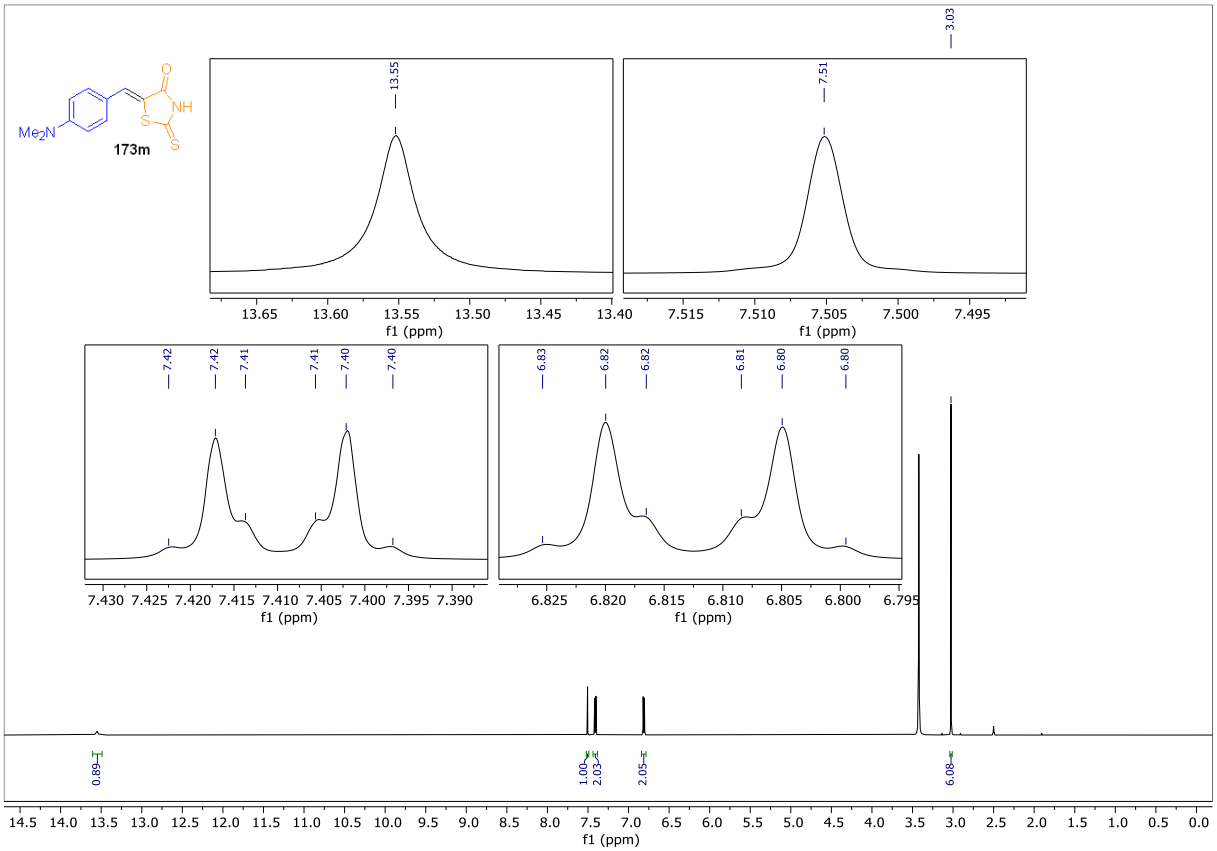
A4 47. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173l**.



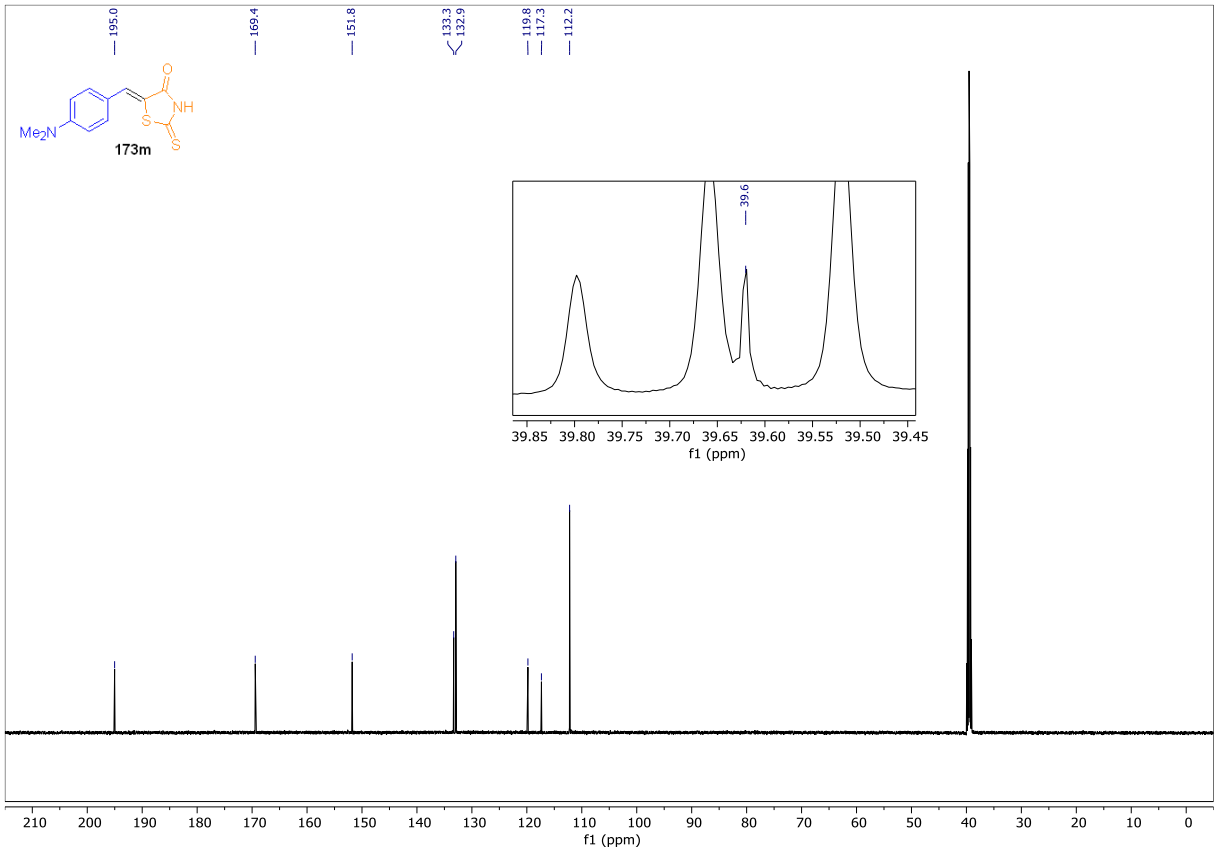
A4 48. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173l** e MS^2 $[M-H]^-$.



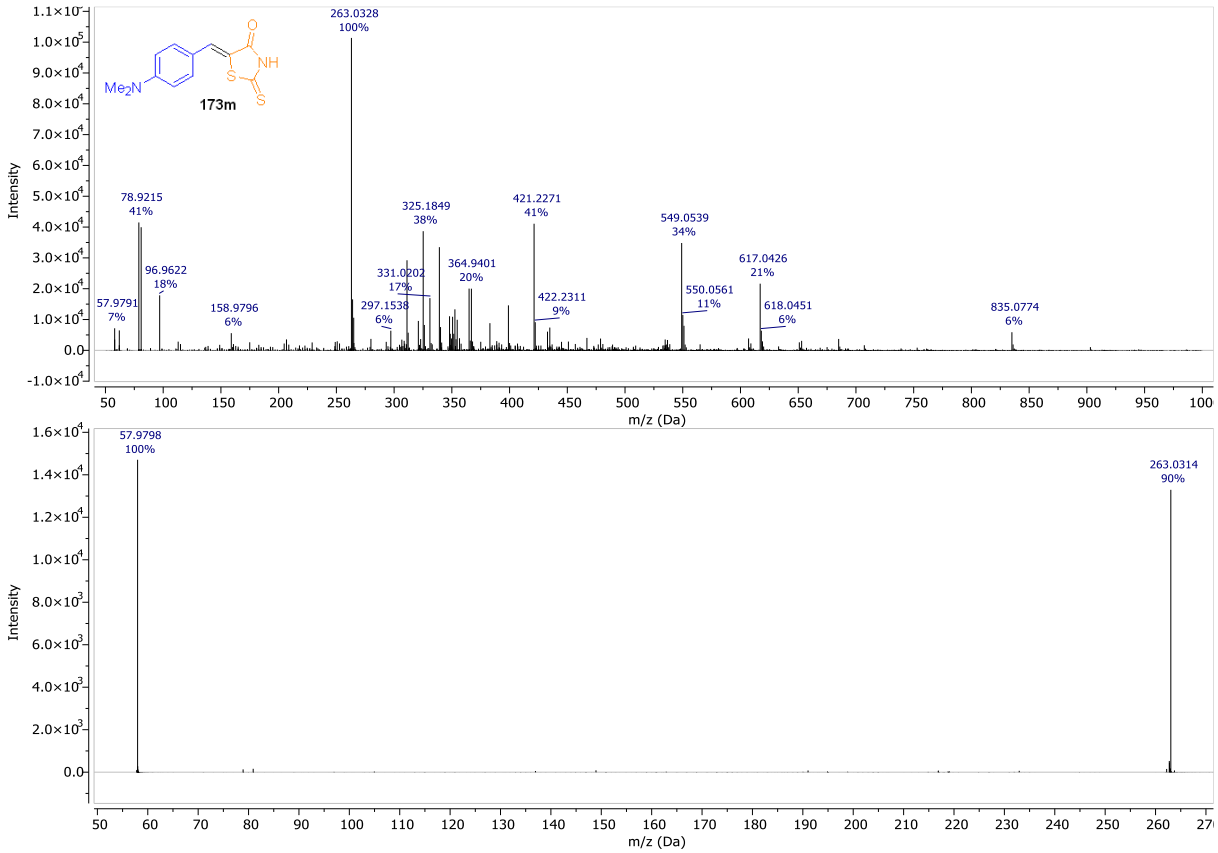
A4 49. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173m**.



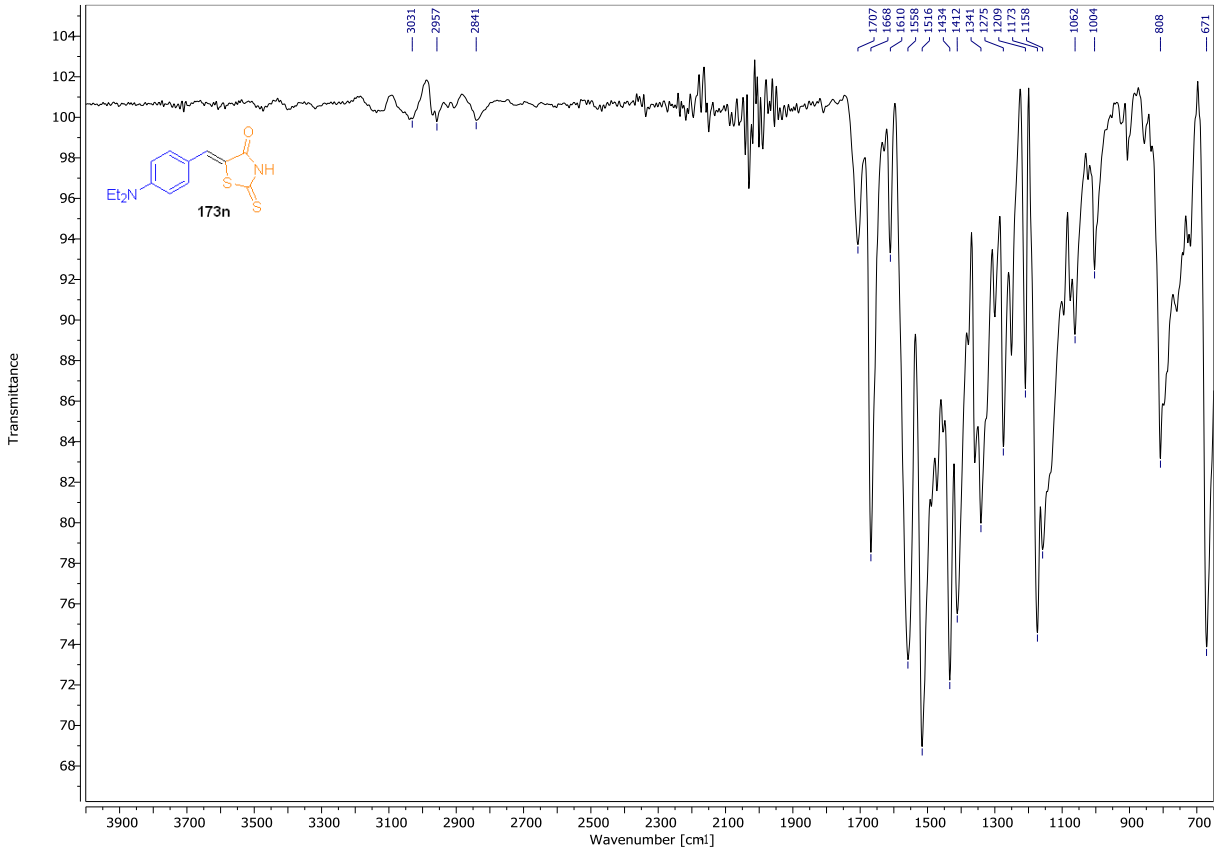
A4 50. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173m**.



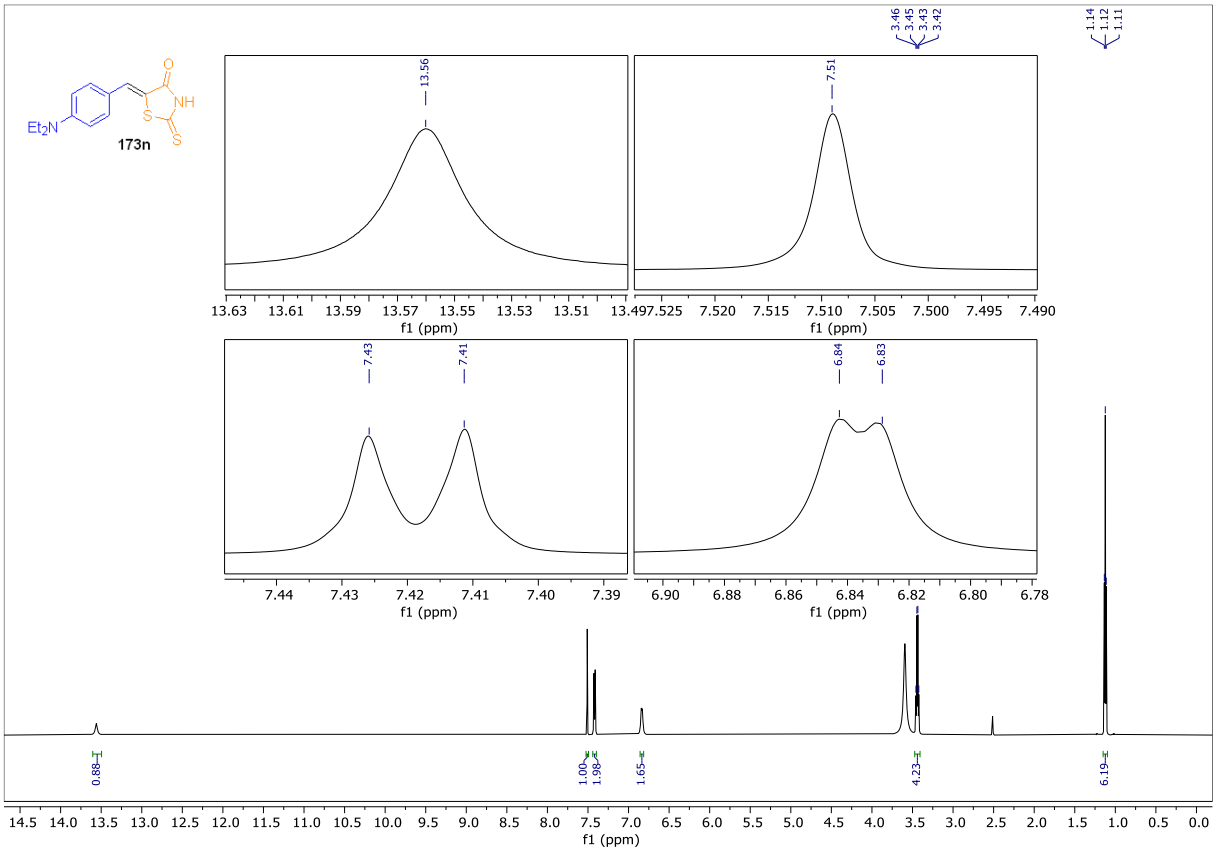
A4 51. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173m**.



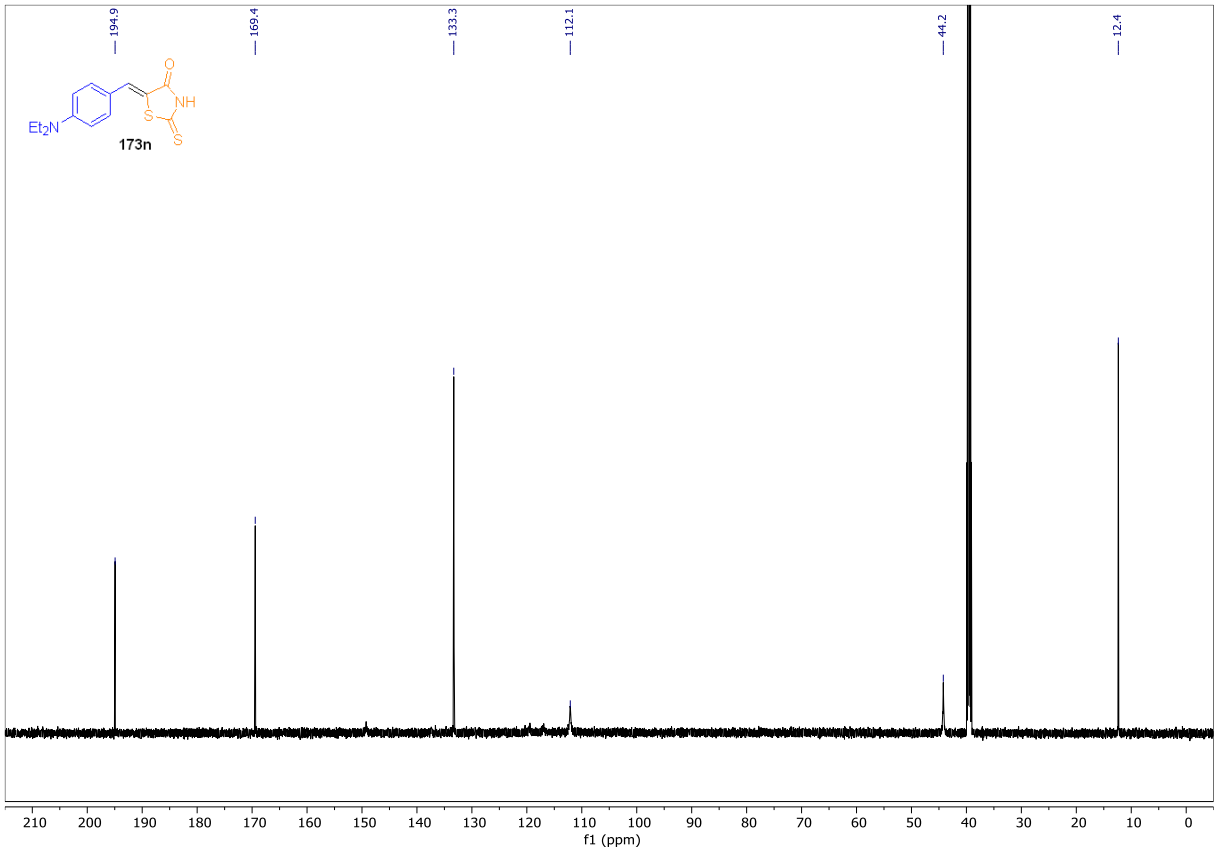
A4 52. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173m** e MS^2 $[M-H]^-$.



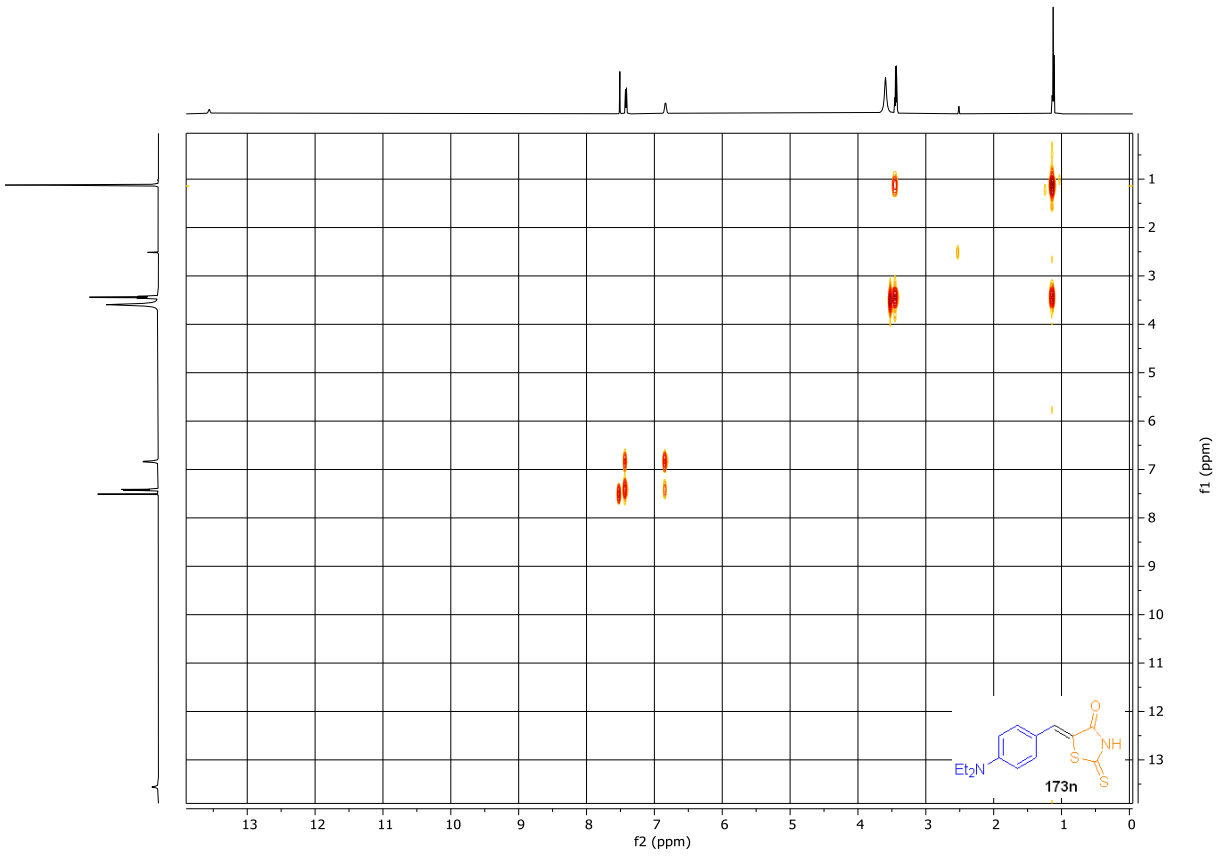
A4 53. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173n**.



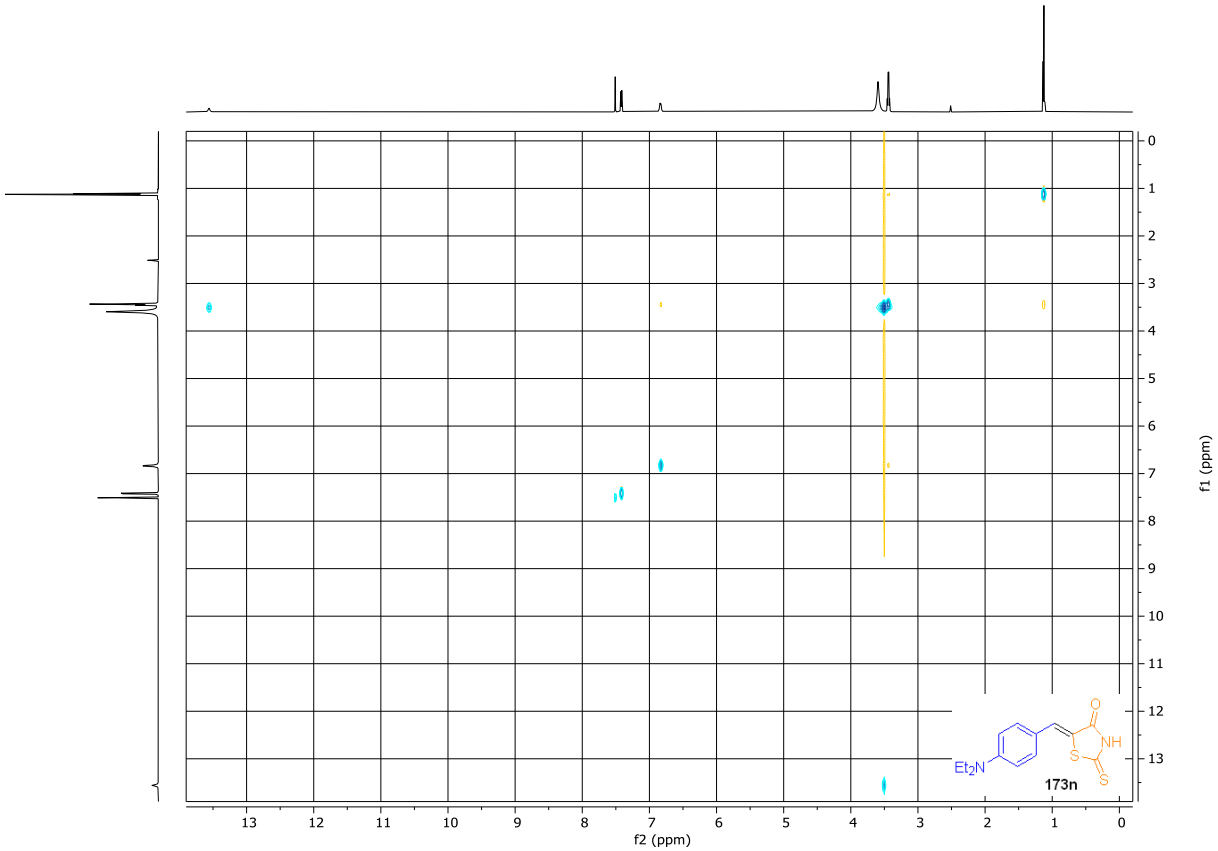
A4 54. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.



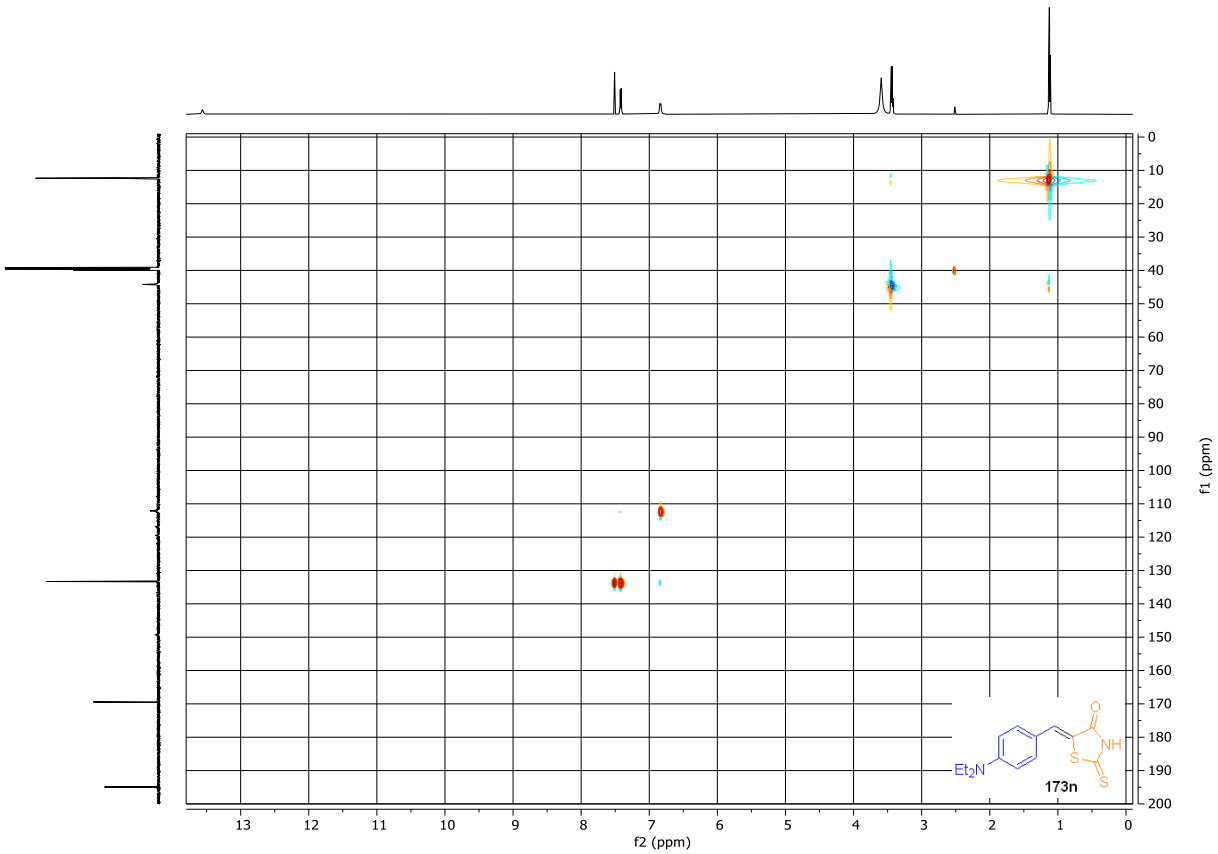
A4 55. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.



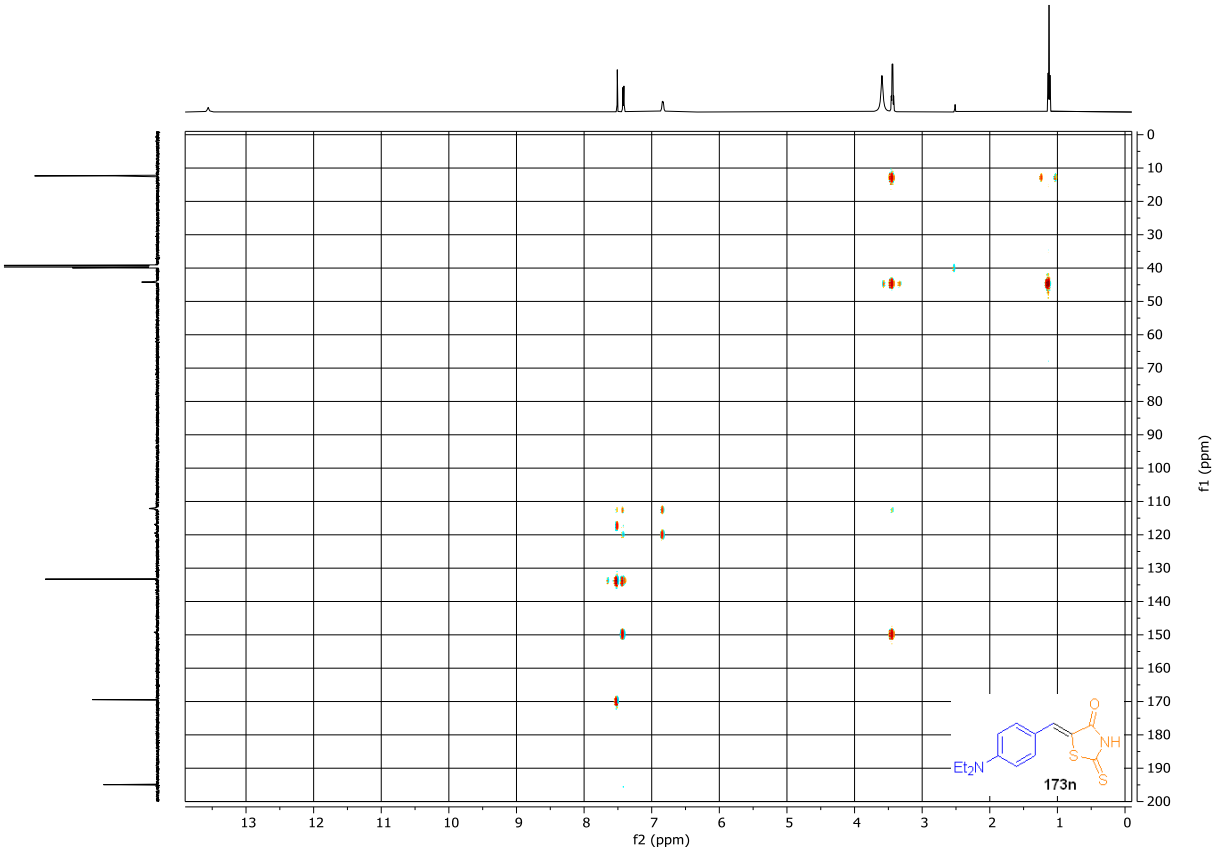
A4 56. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.



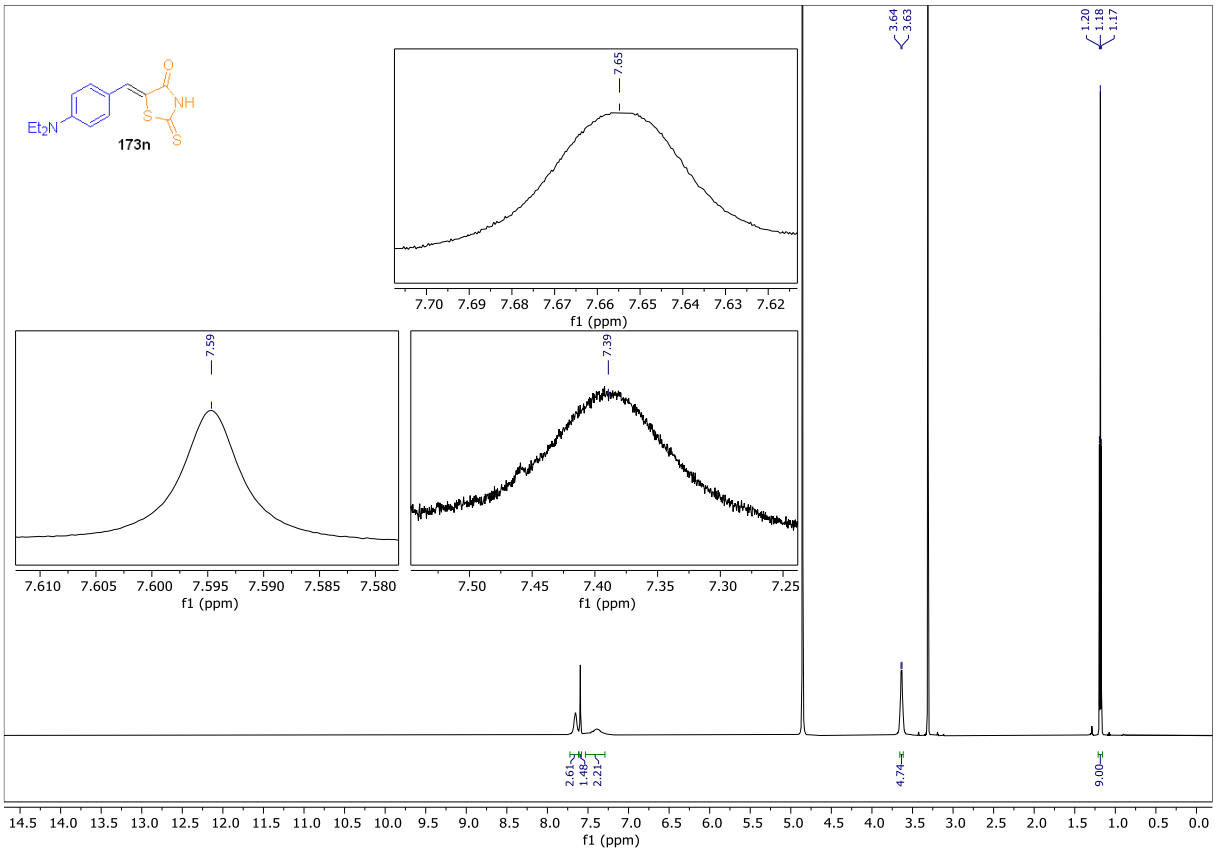
A4 57. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.



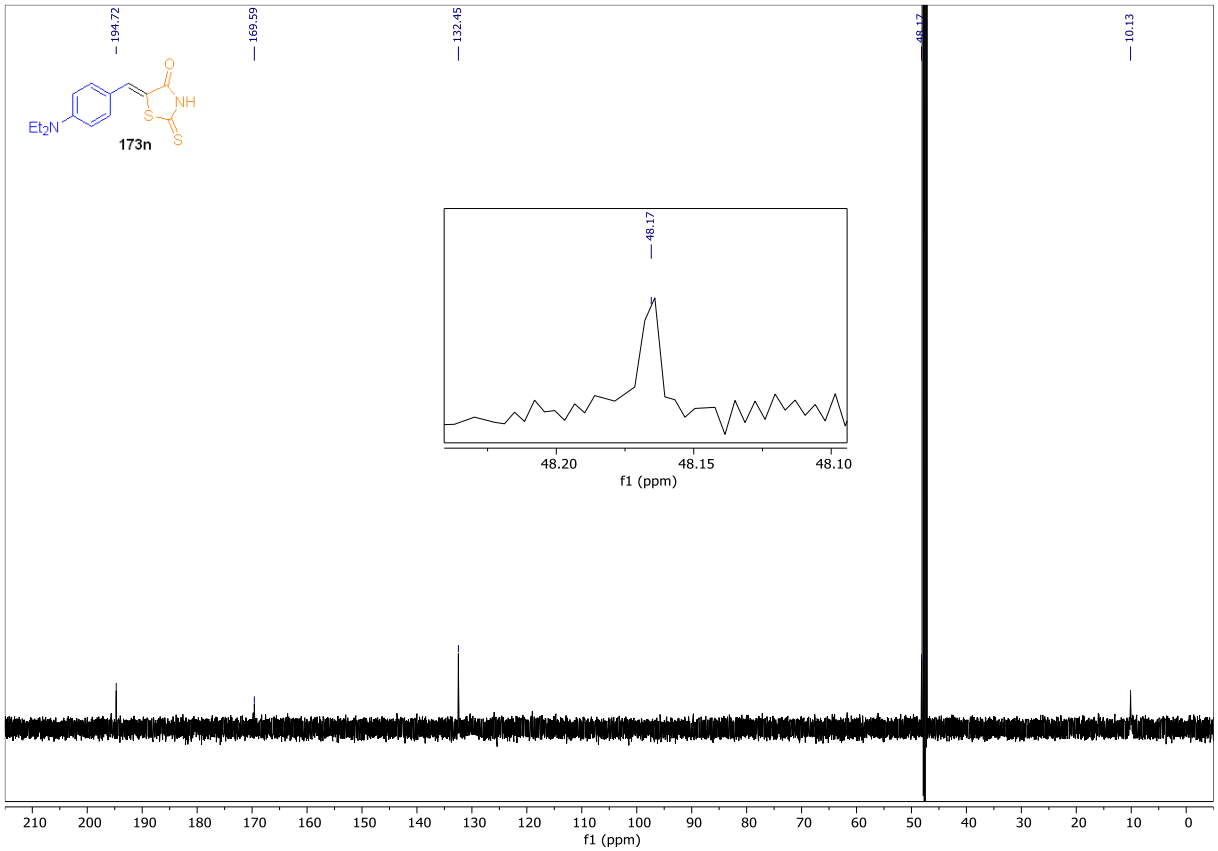
A4 58. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.



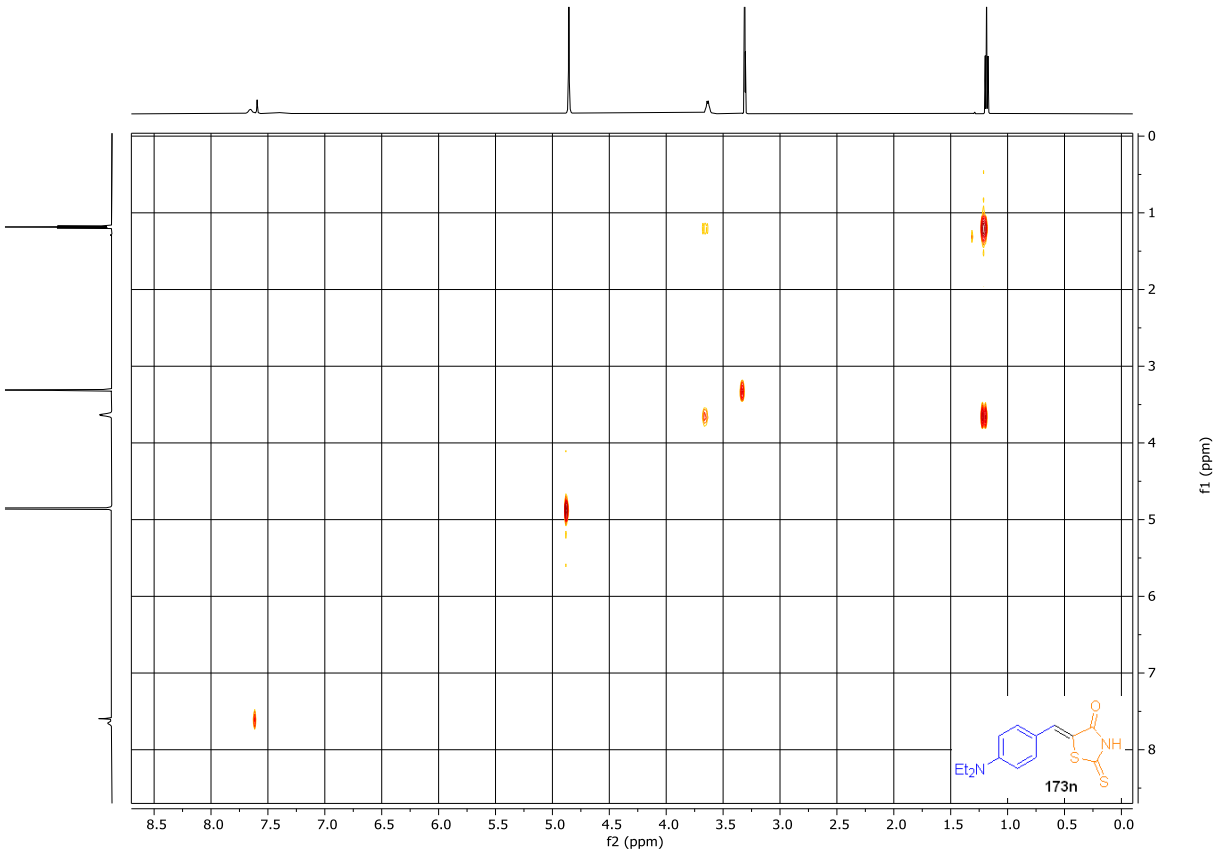
A4 59. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173n**.



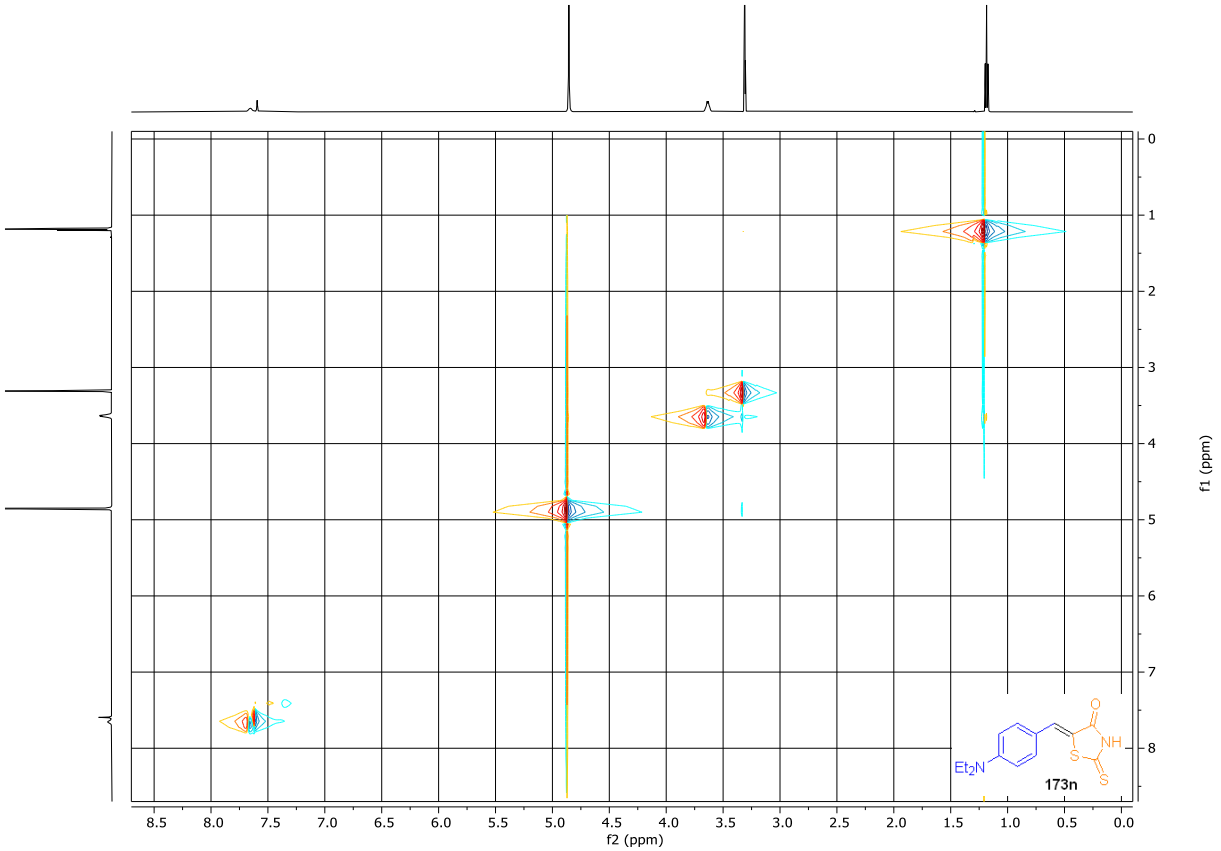
A4 60. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) para o composto **173n**.



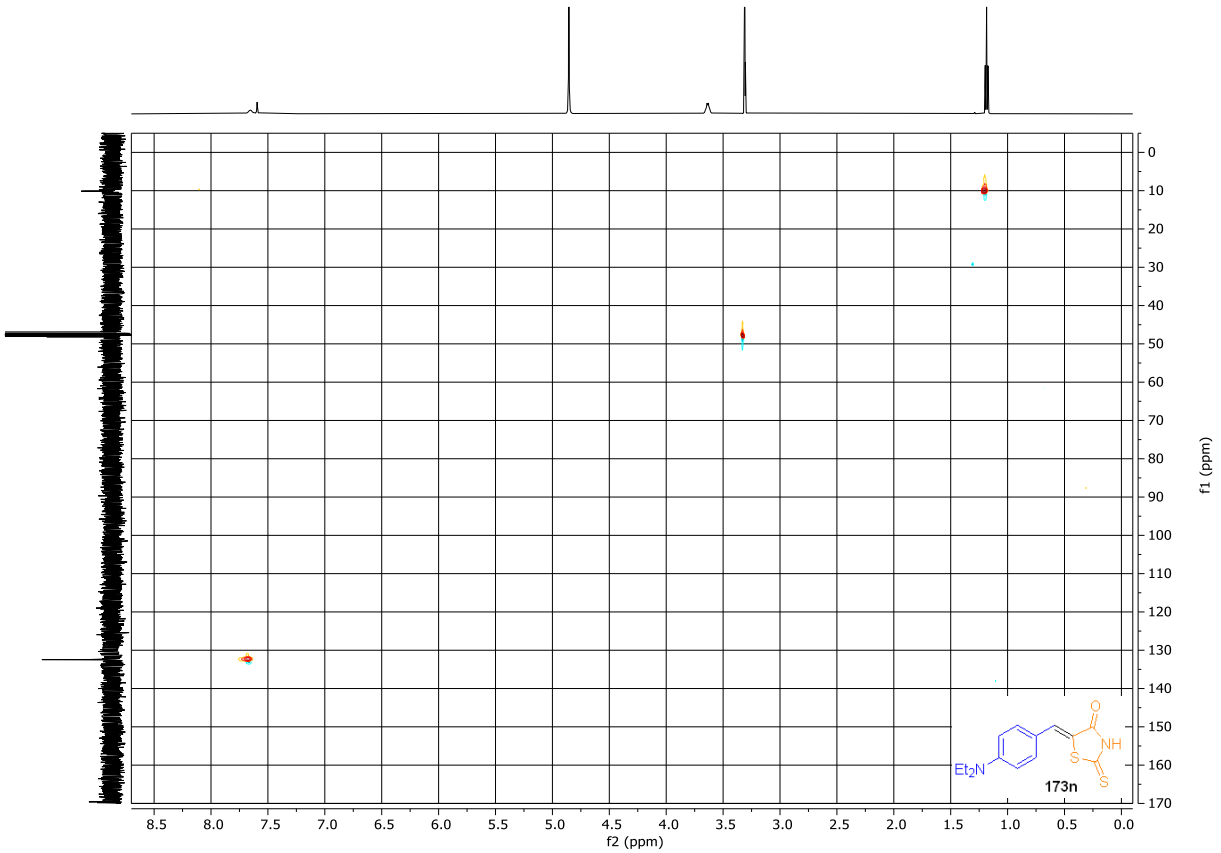
A4 61. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CD_3OD) para o composto **173n**.



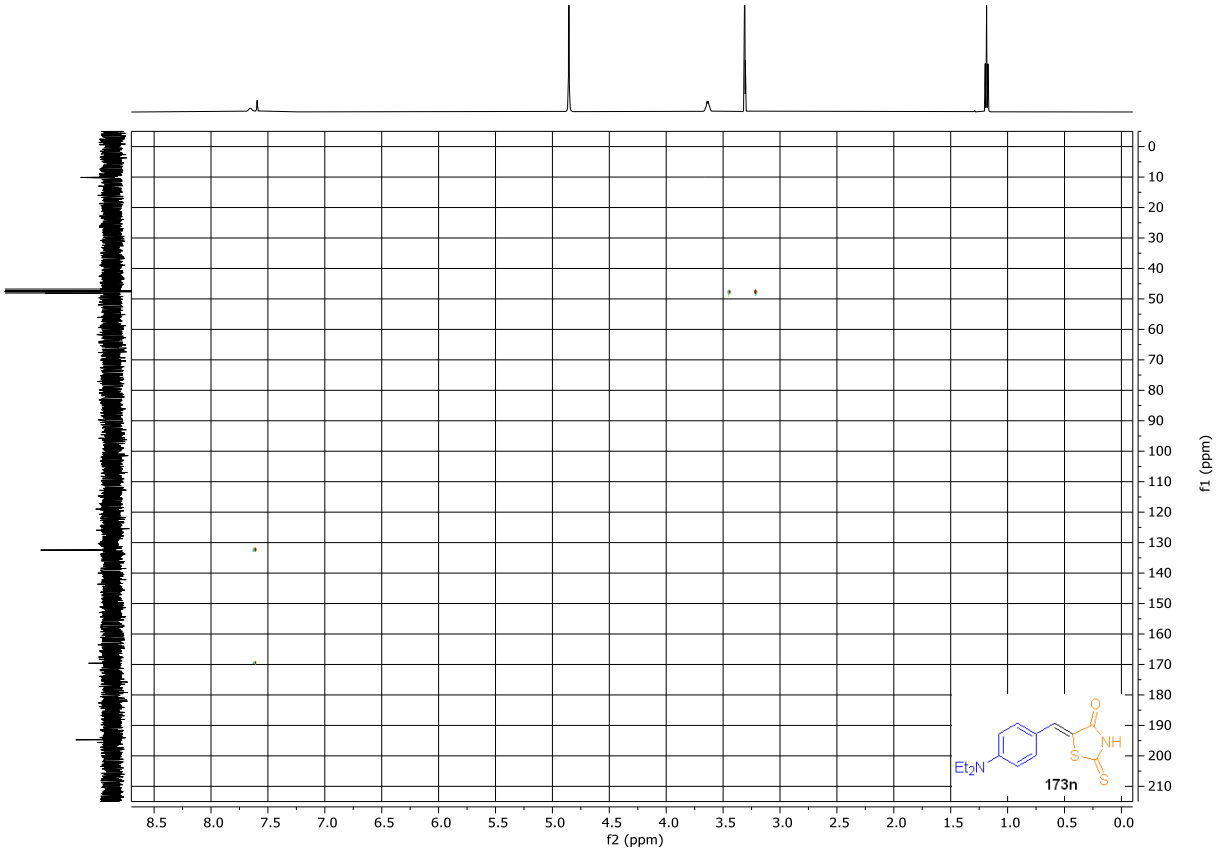
A4 62. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, CD_3OD) para o composto **173n**.



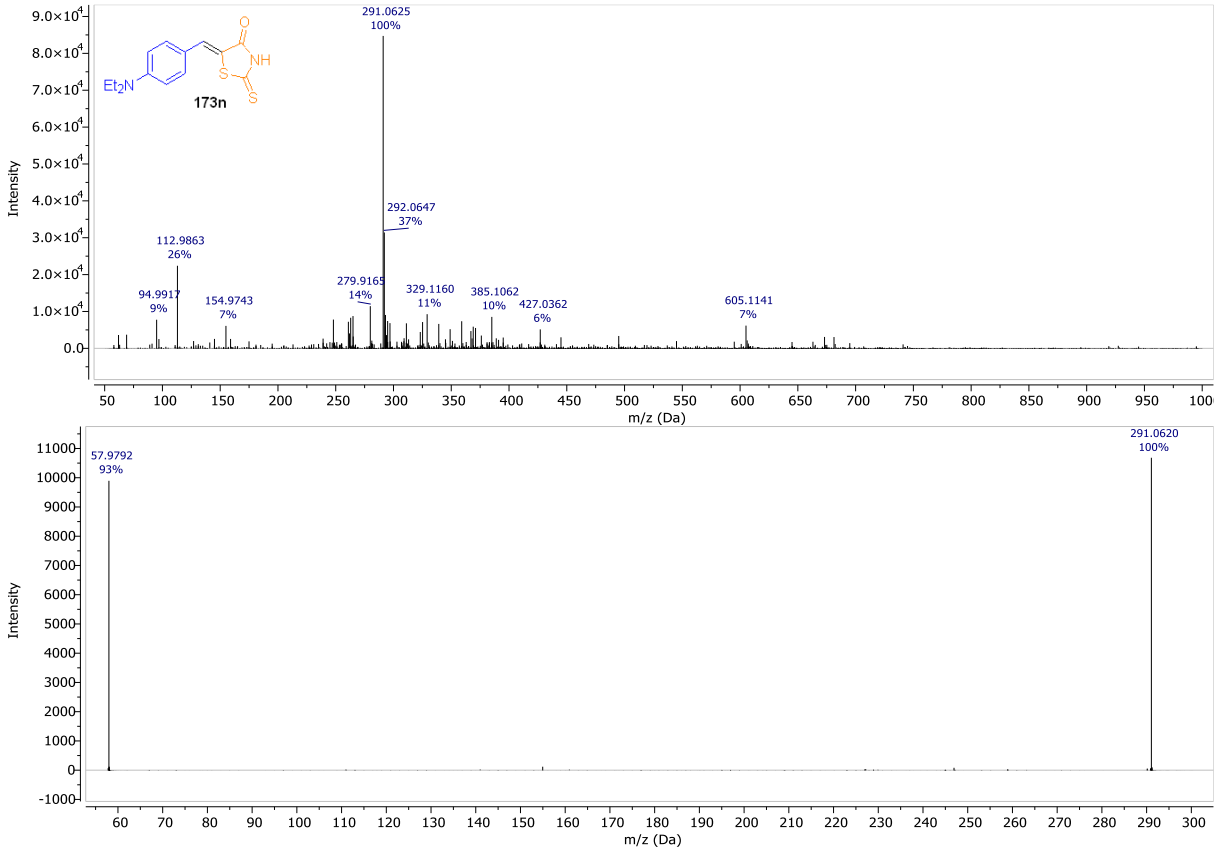
A4 63. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, CD_3OD) para o composto **173n**.



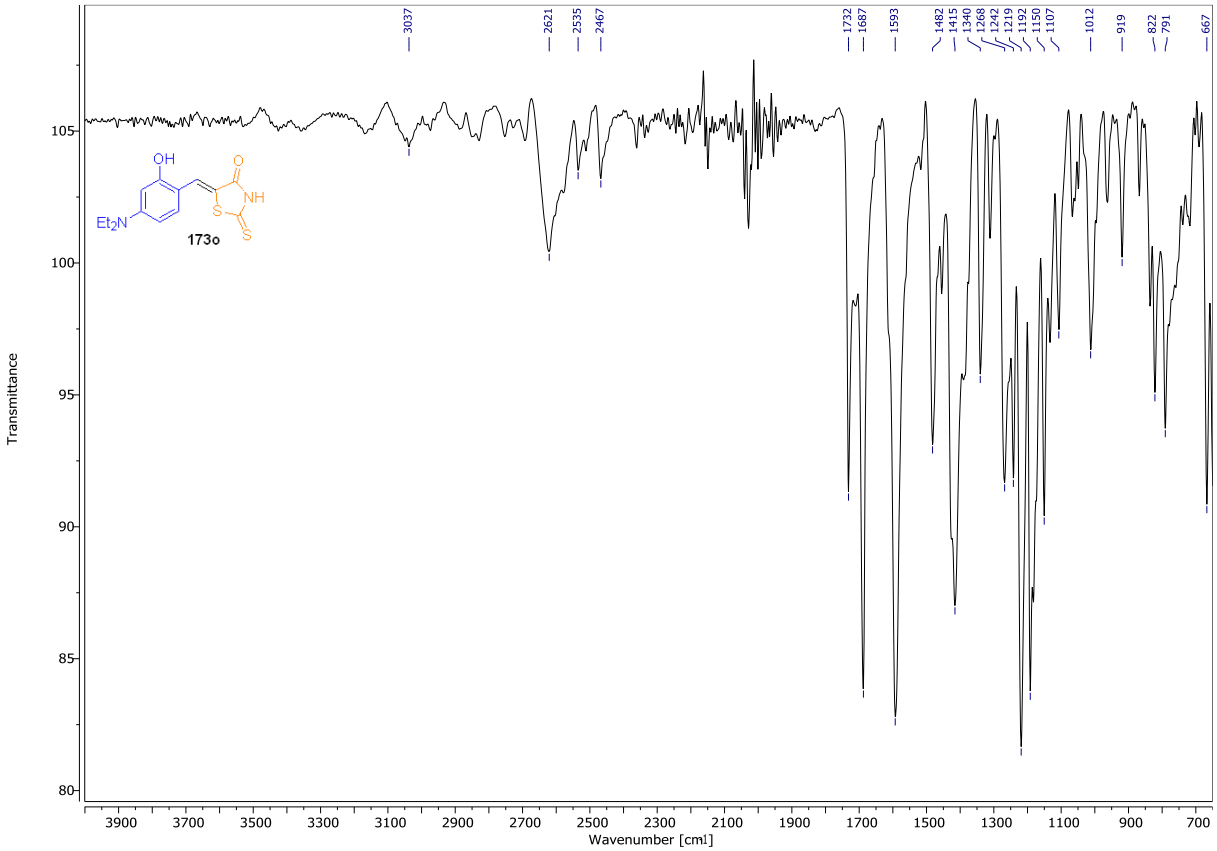
A4 64. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, CD_3OD) para o composto **173n**.



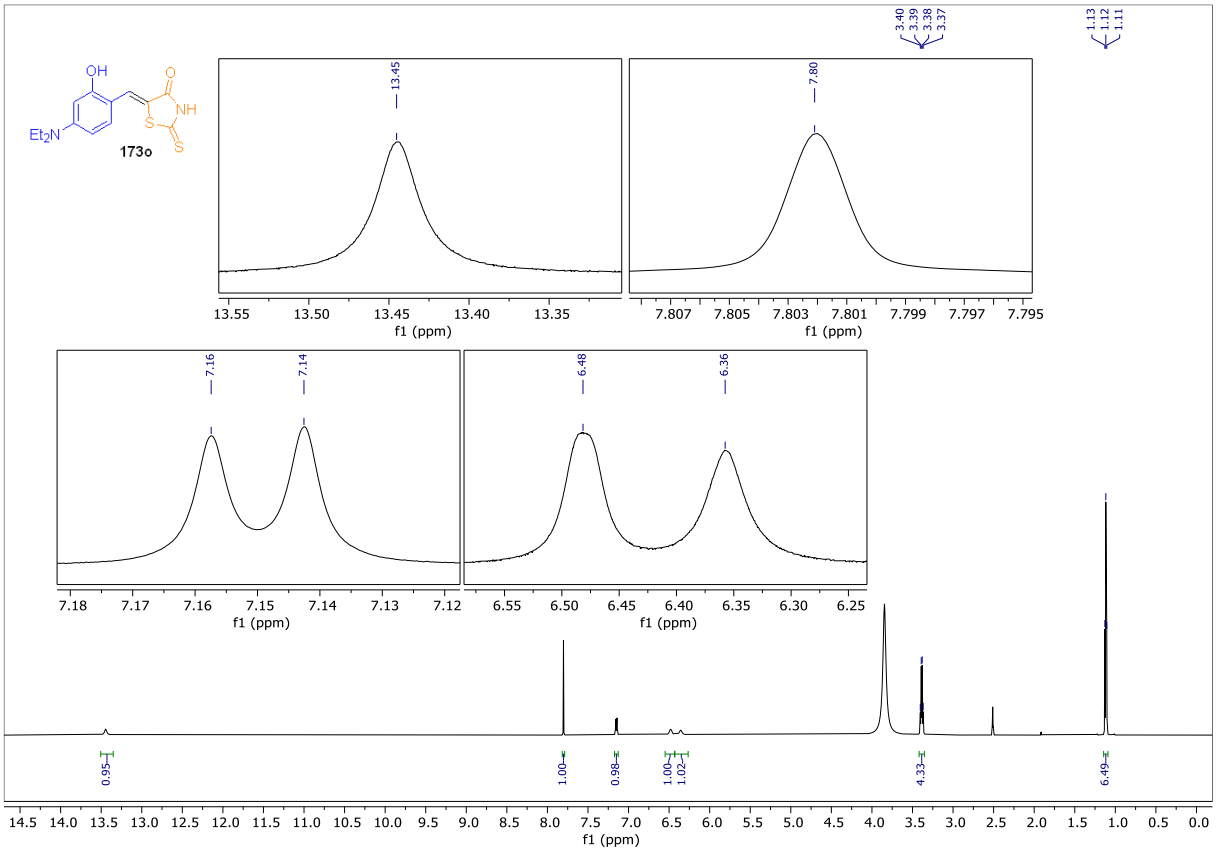
A4 65. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, CD_3OD) para o composto **173n**.



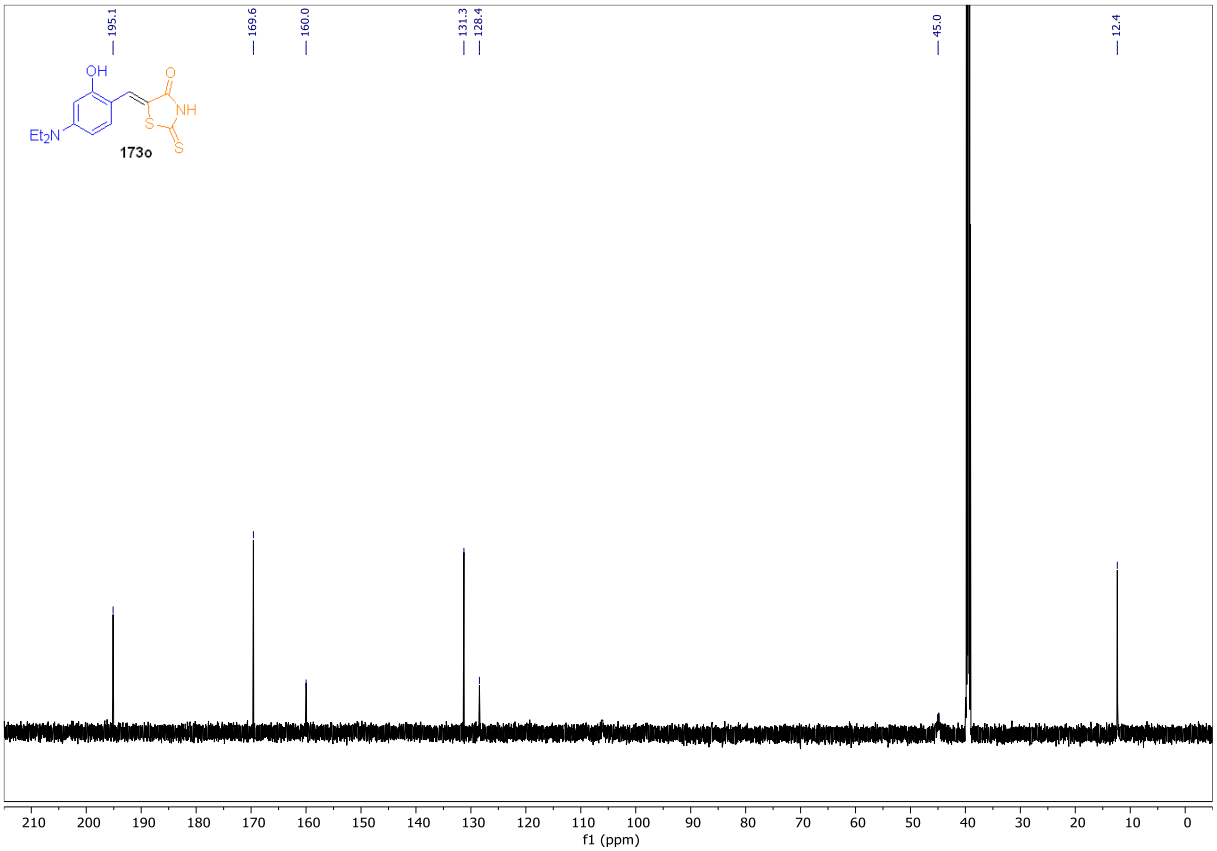
A4 66. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173n** e MS^2 $[M-H]^-$.



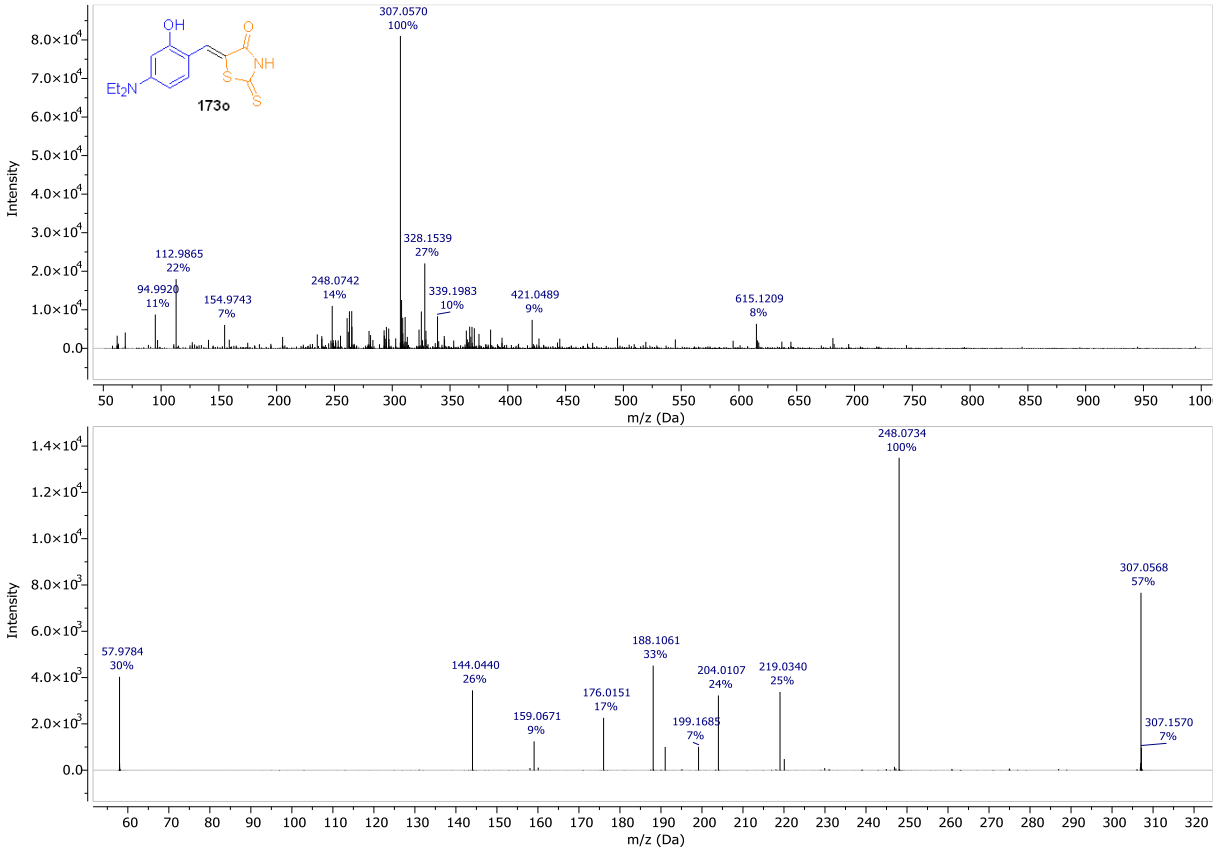
A4 67. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173o**.



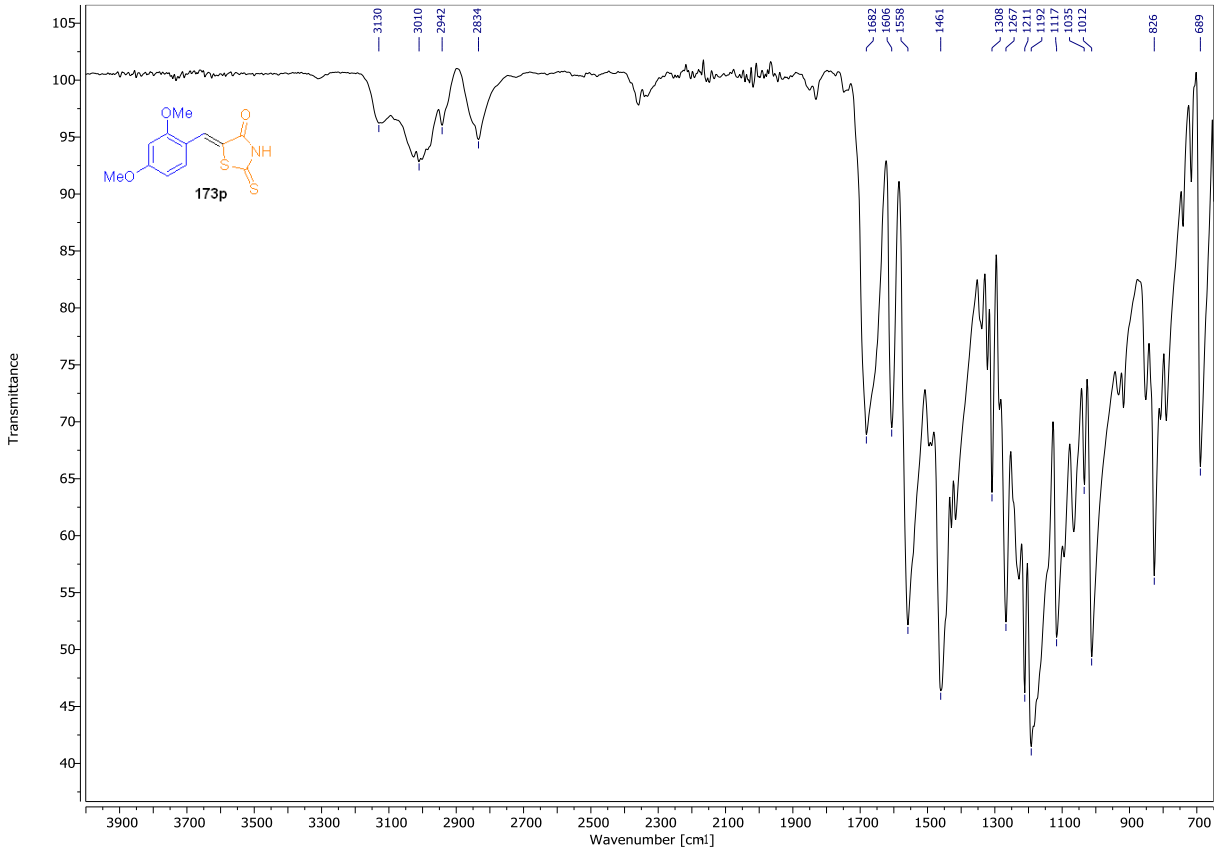
A4 68. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173o**.



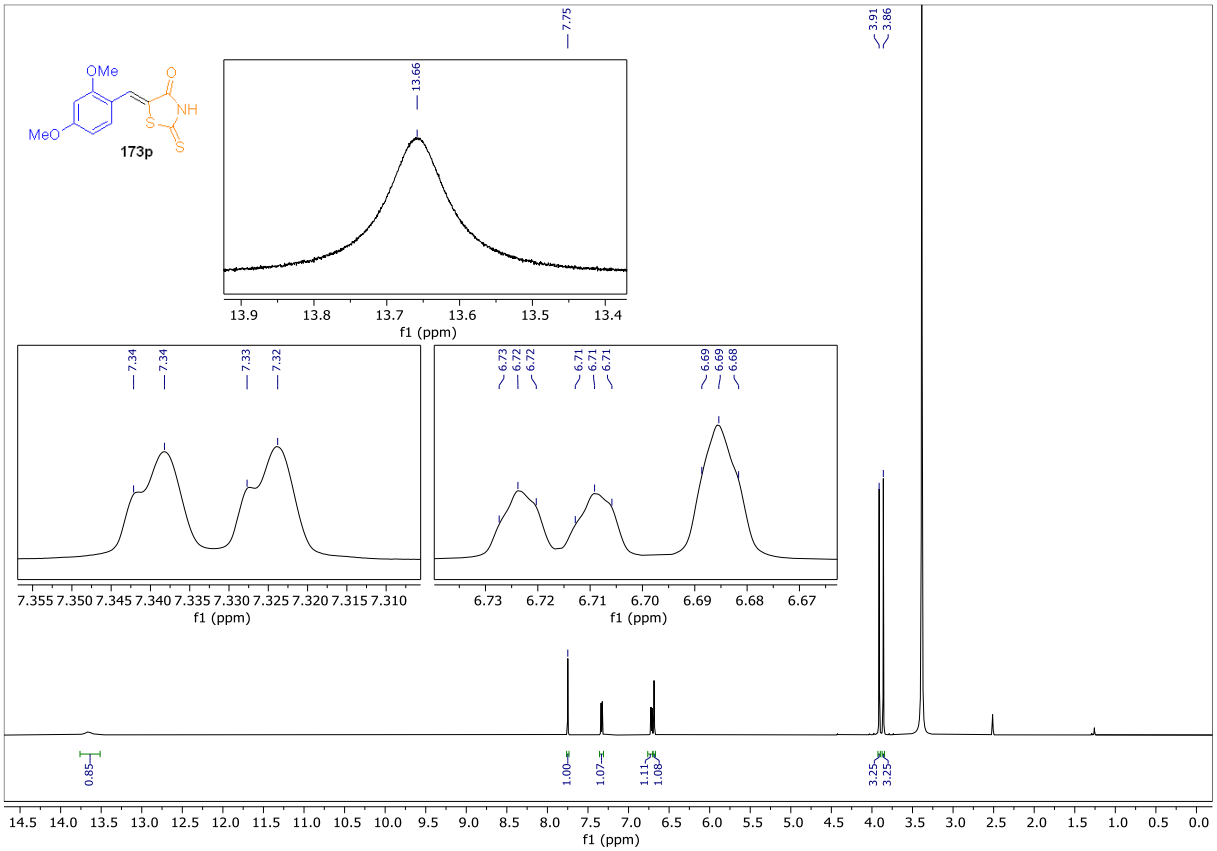
A4 69. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173o**.



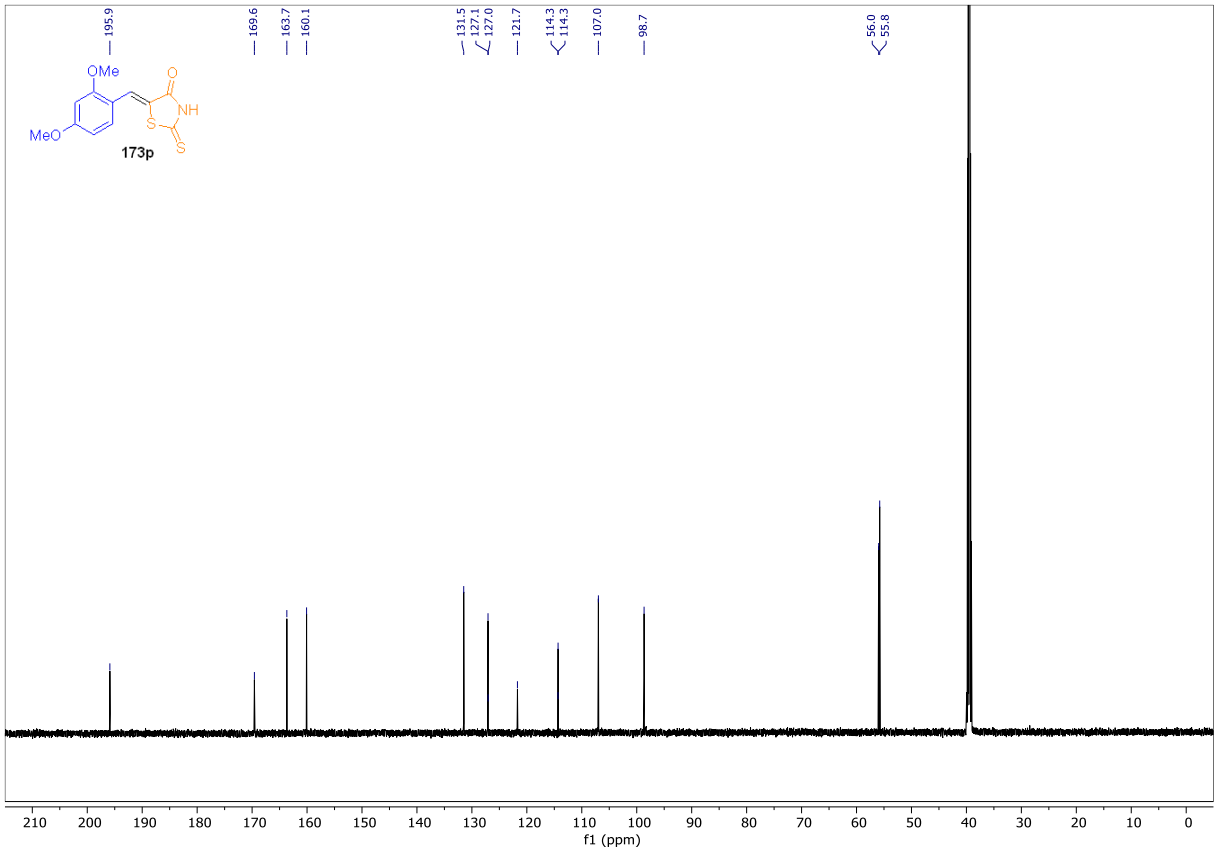
A4 70. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173o** e MS^2 $[M-H]^-$.



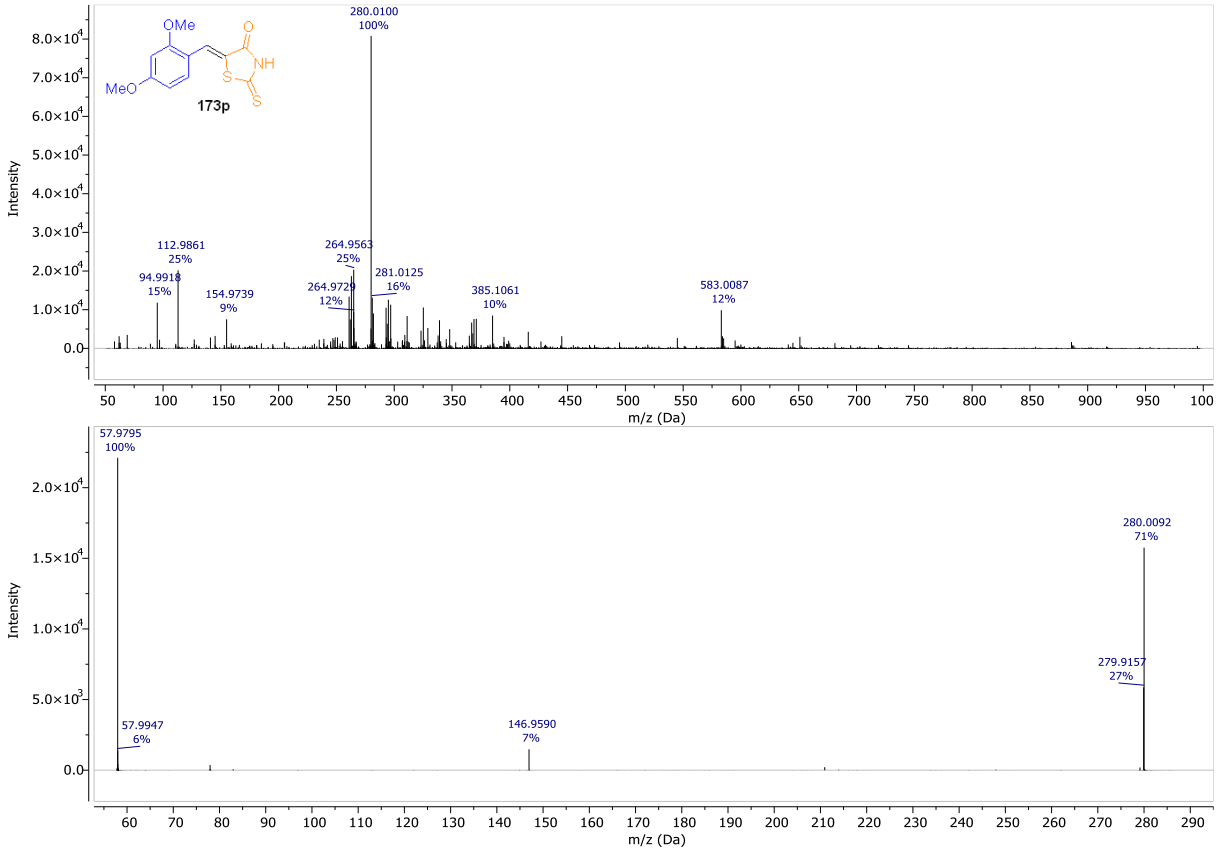
A4 71. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173p**.



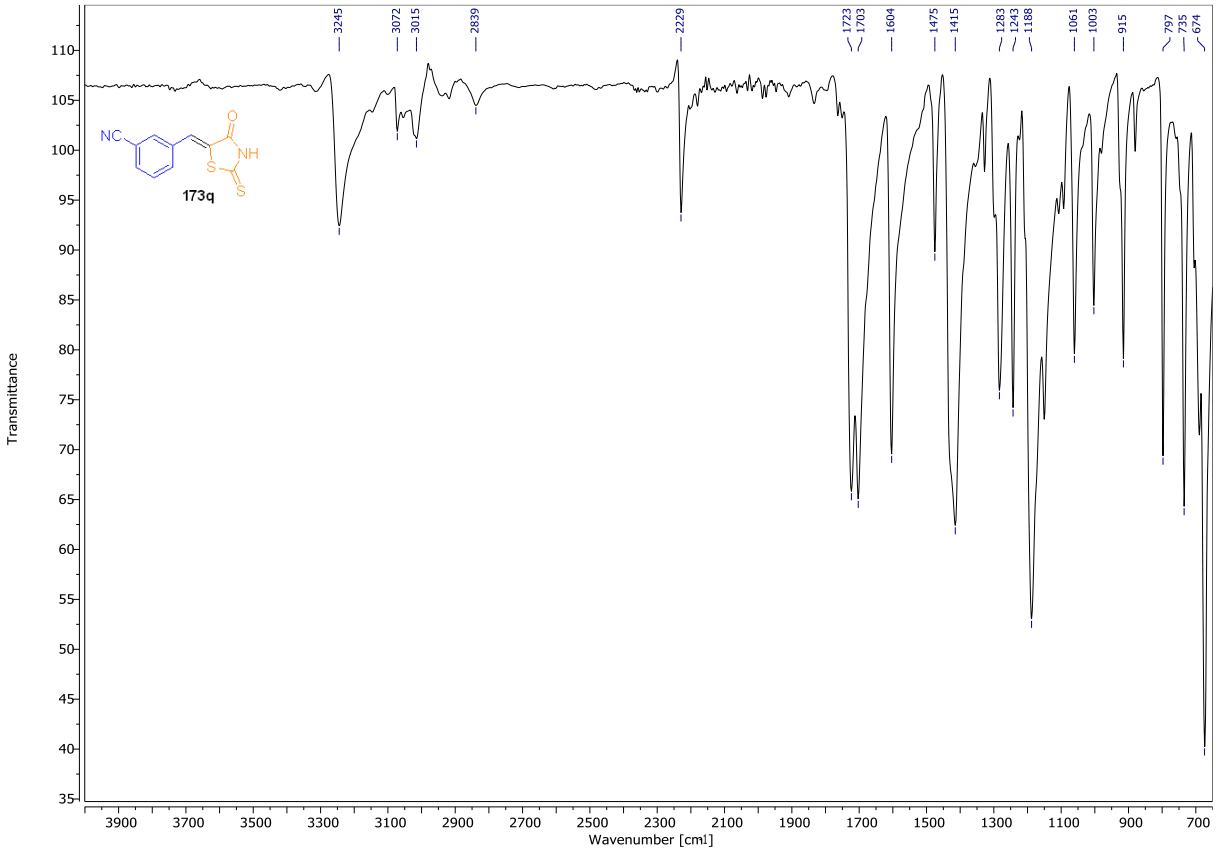
A4 72. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173p**.



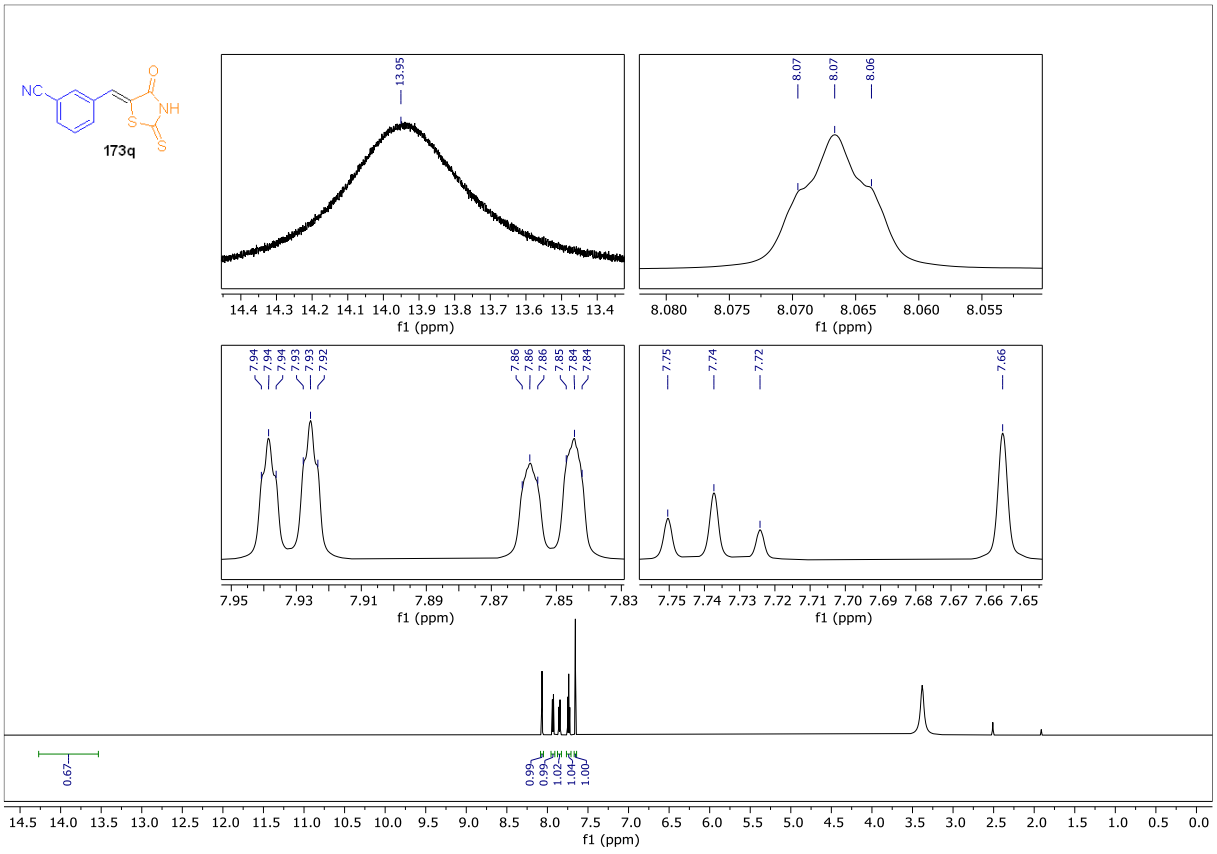
A4 73. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173p**.



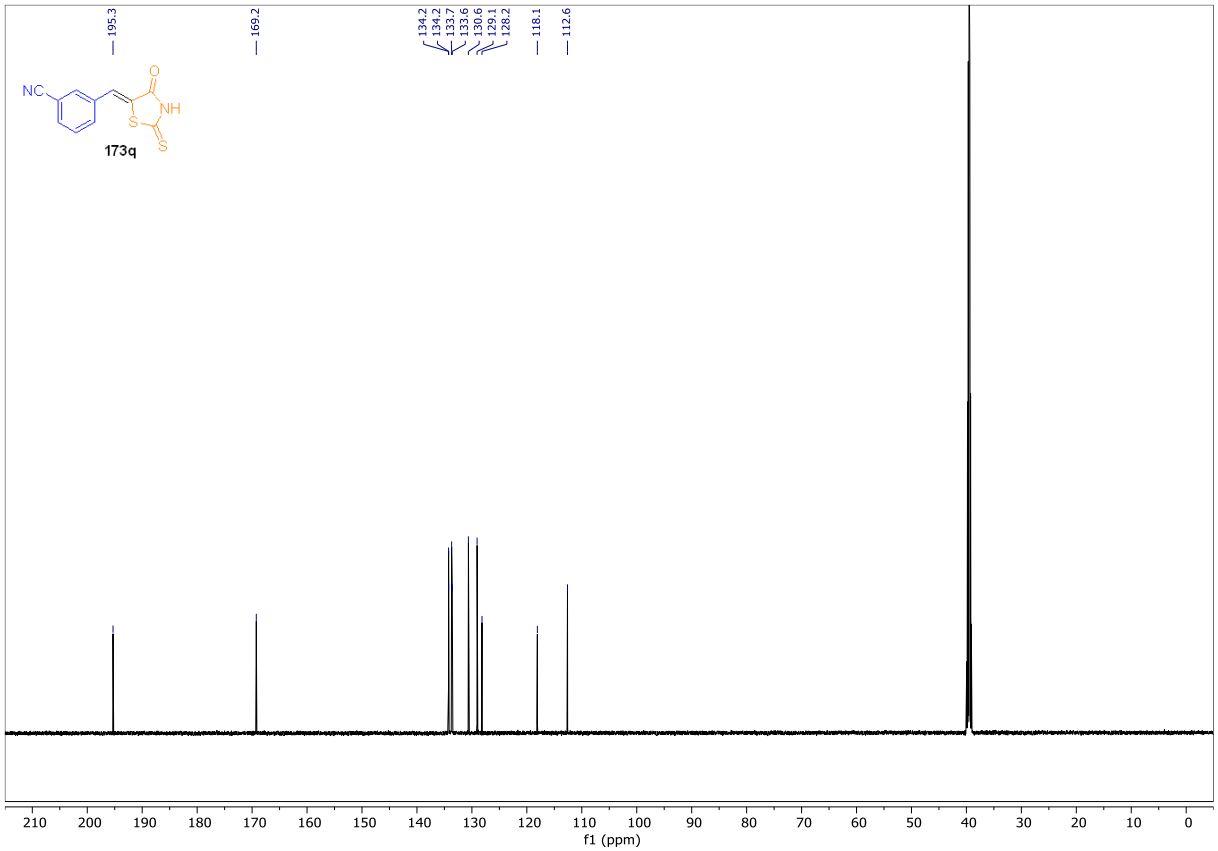
A4 74. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173p** e MS^2 $[M-H]^-$.



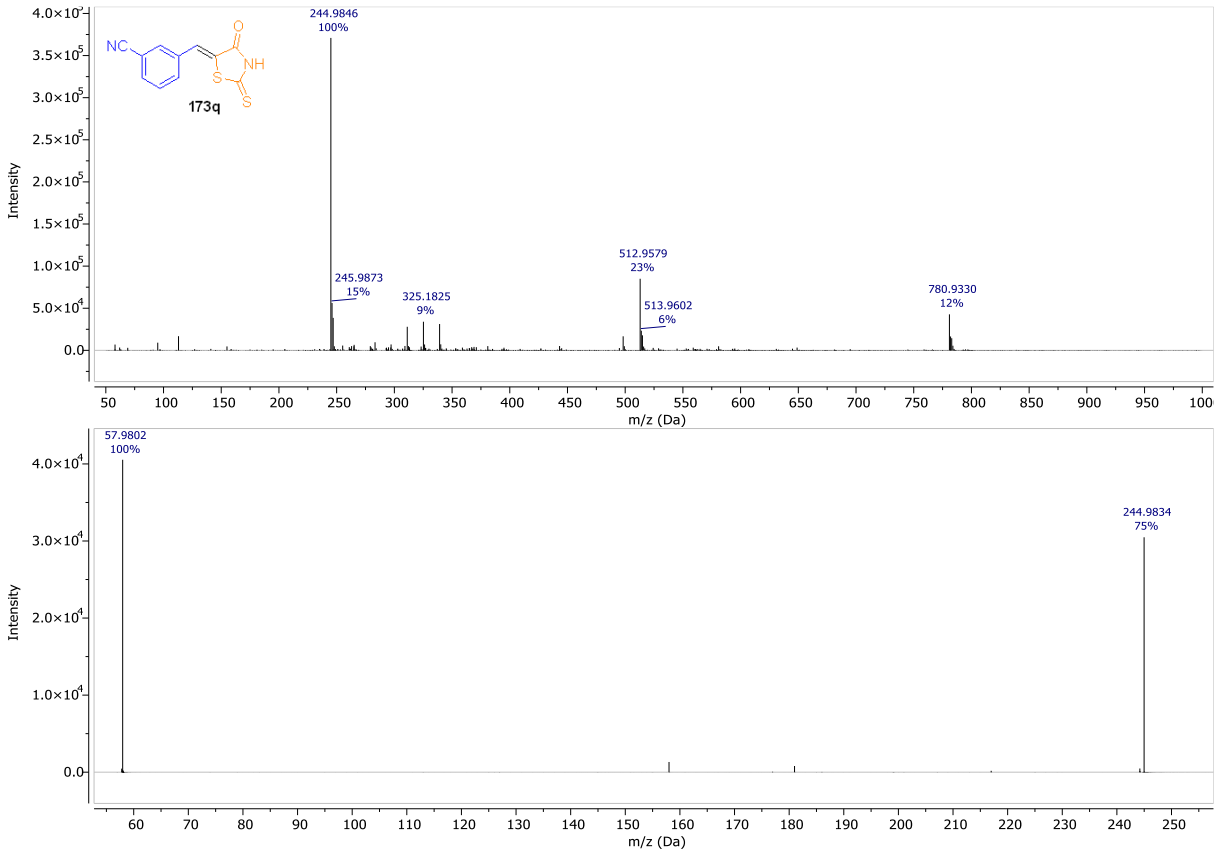
A4 75. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173q**.



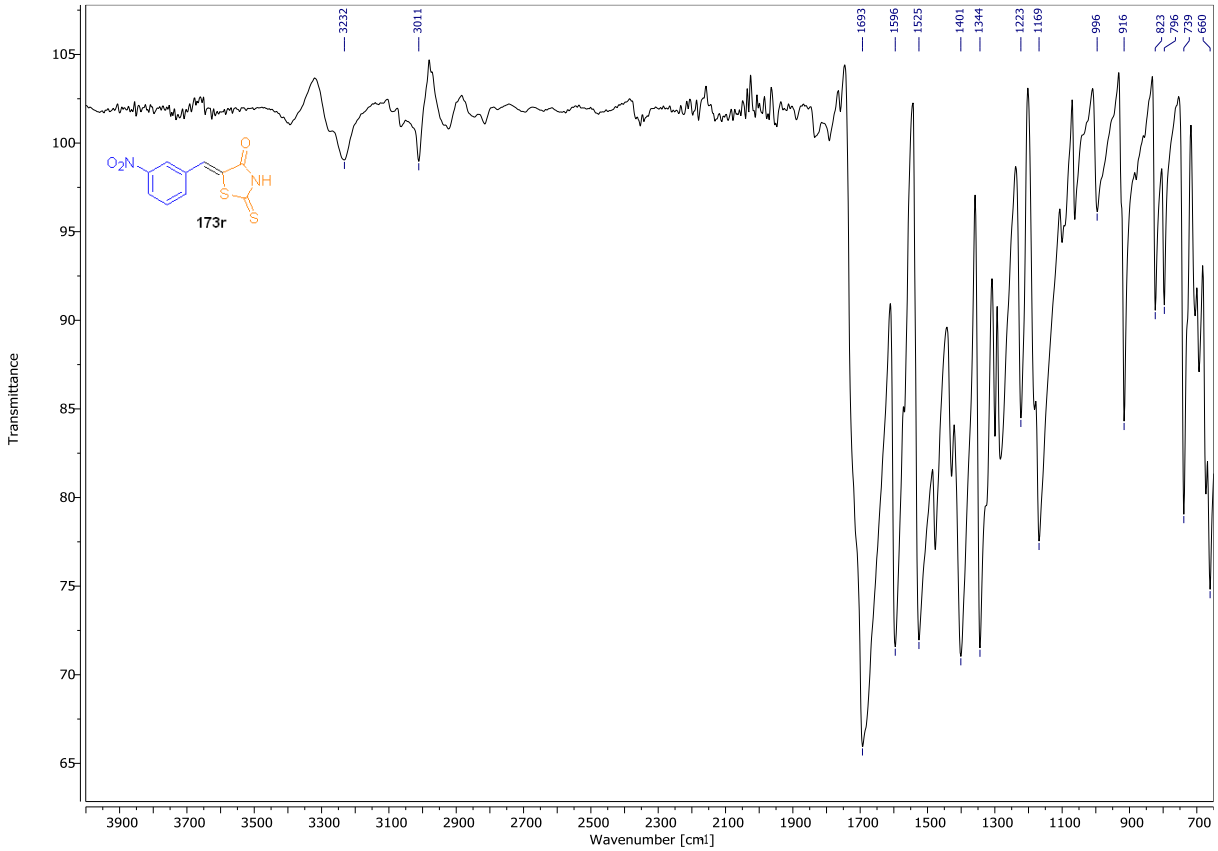
A4 76. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173q**.



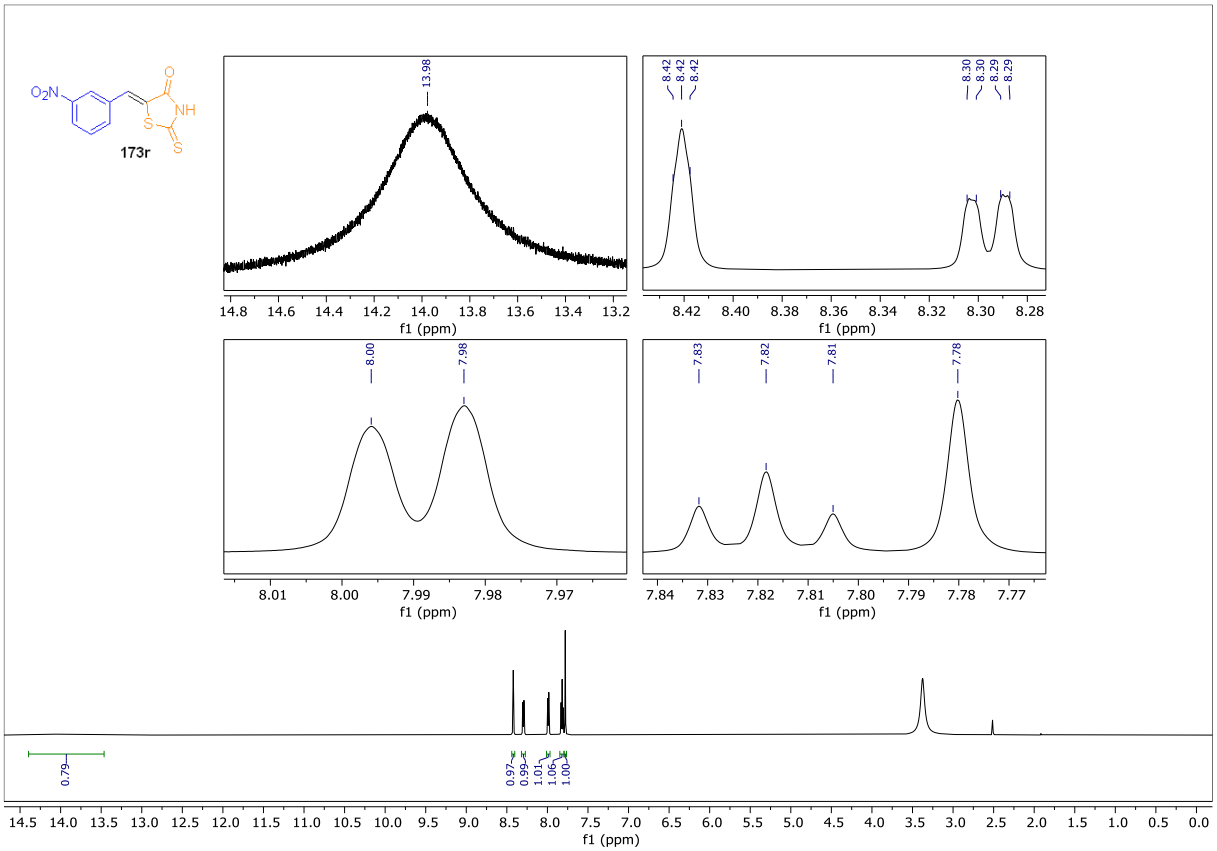
A4 77. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173q**.



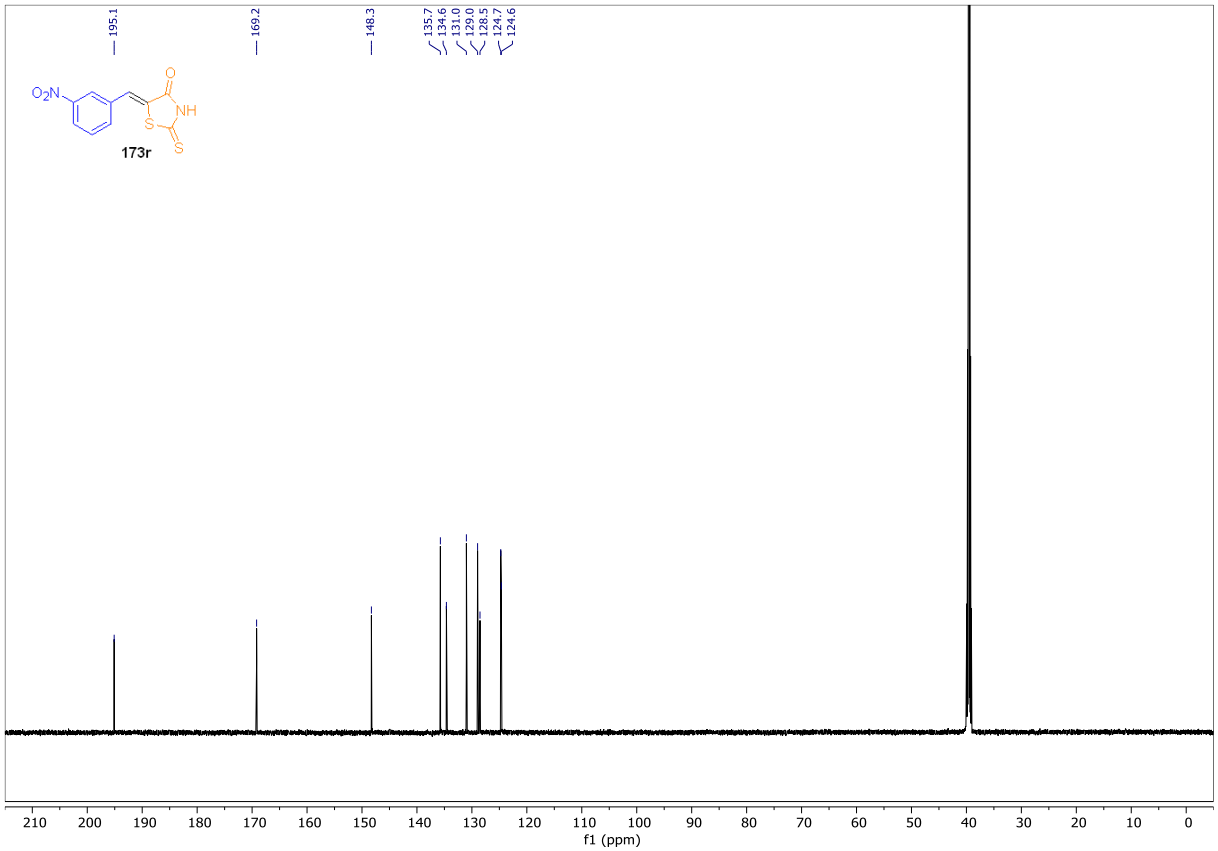
A4 78. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173q** e MS^2 $[M-H]^-$.



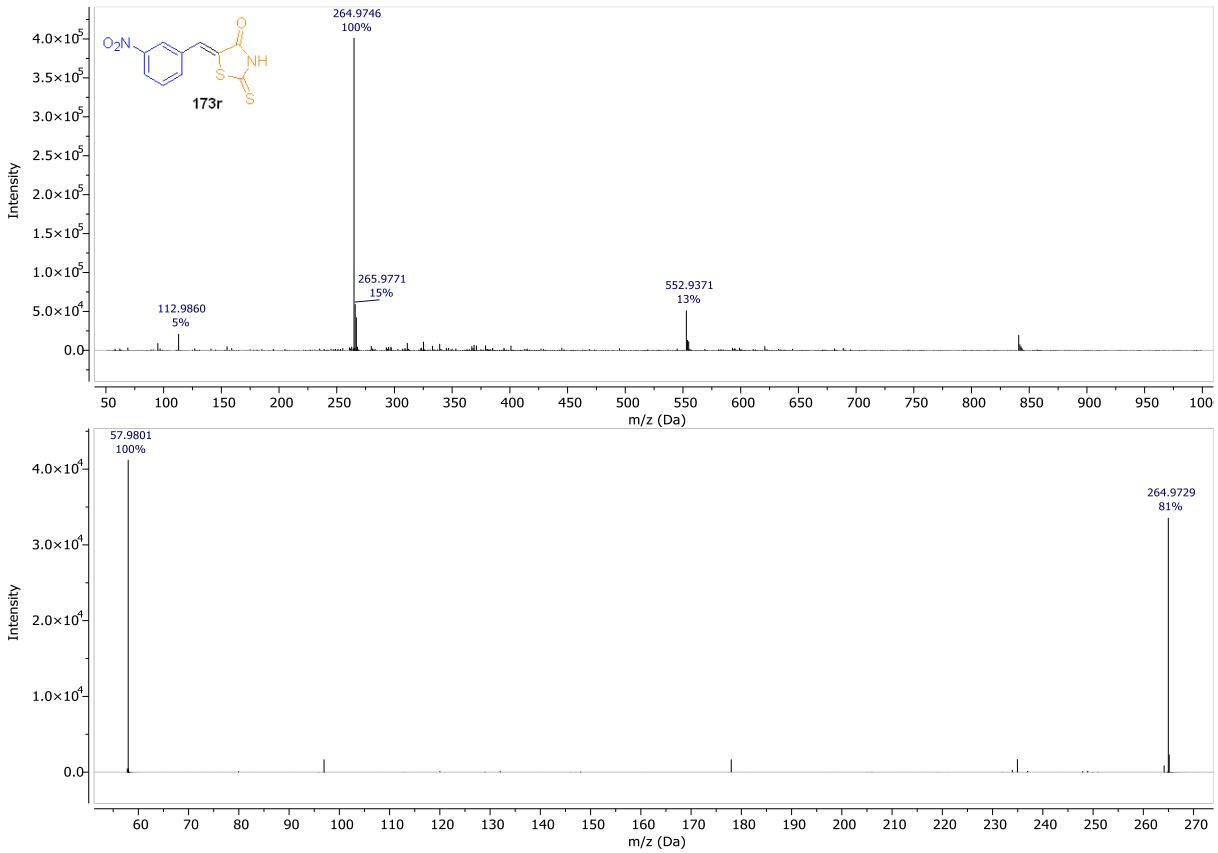
A4 79. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173r**.



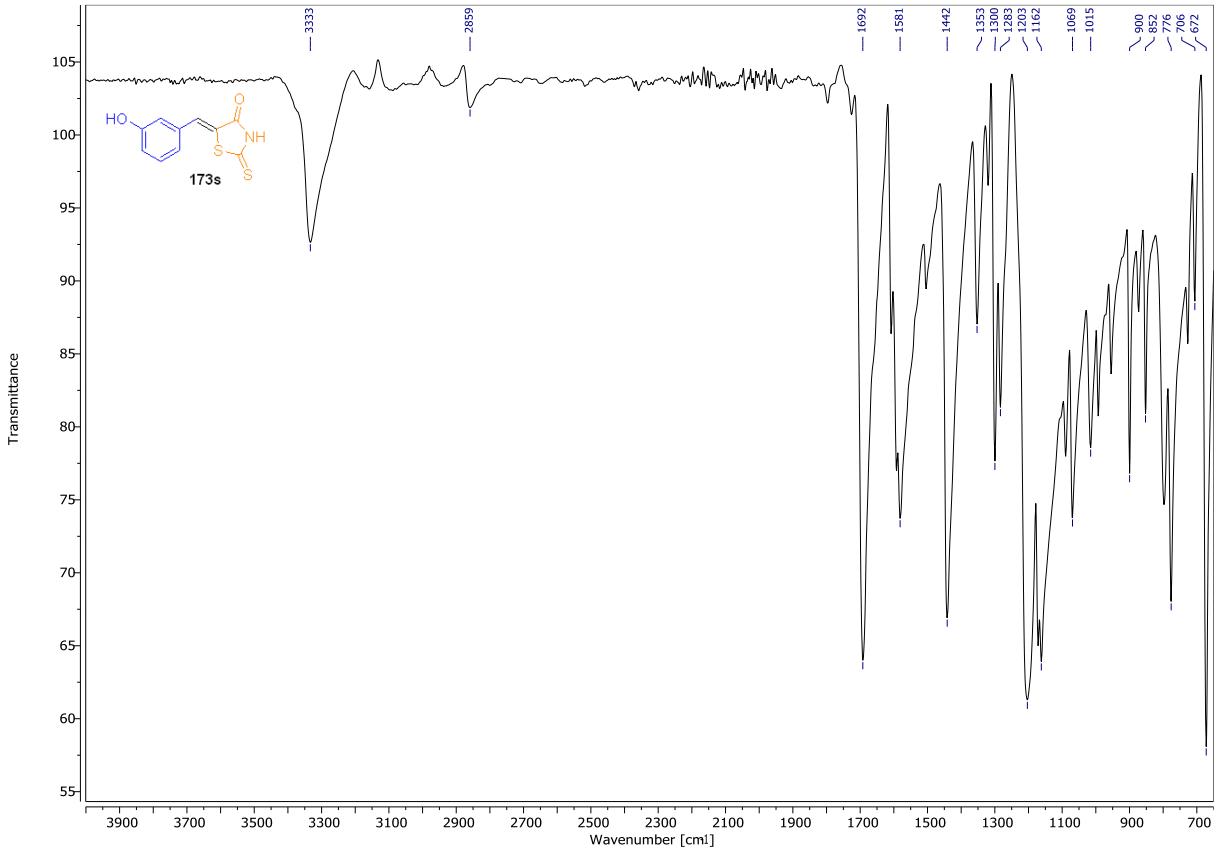
A4 80. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173r**.



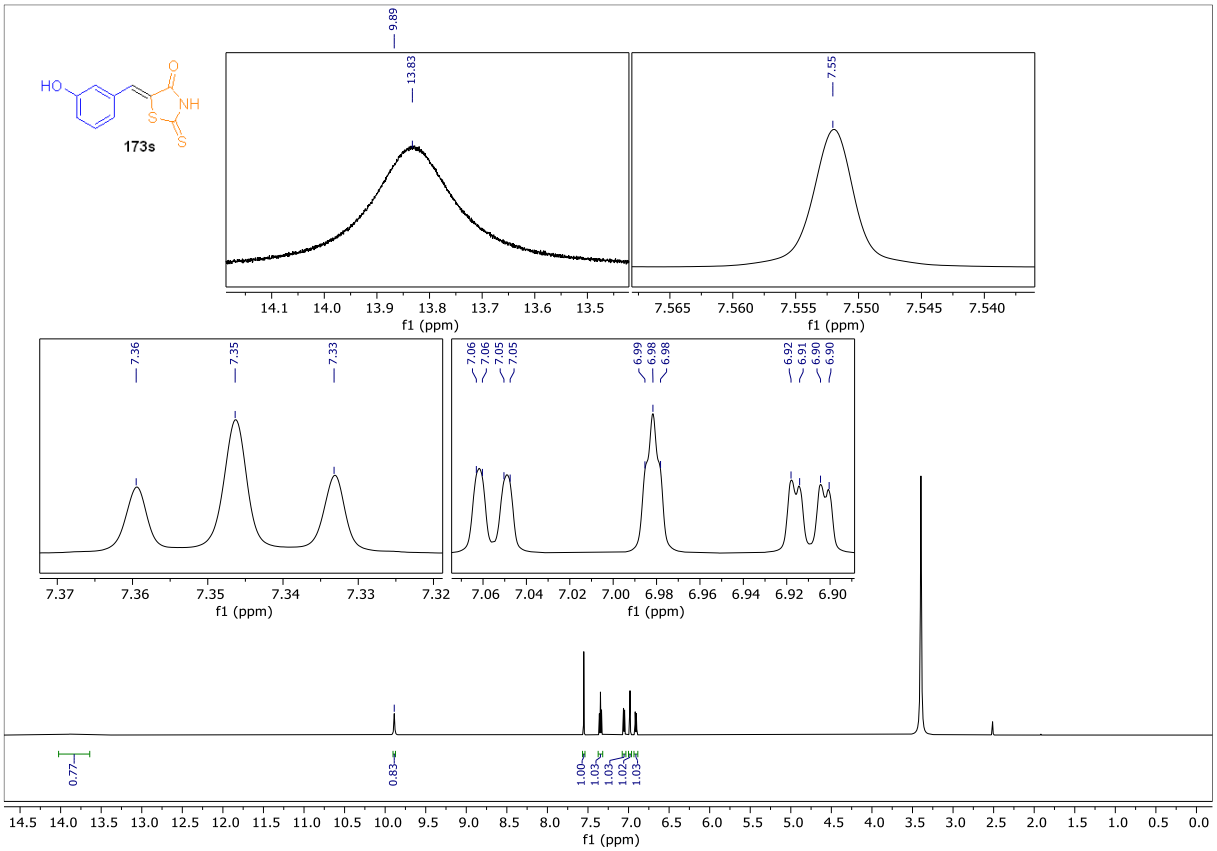
A4 81. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173r**.



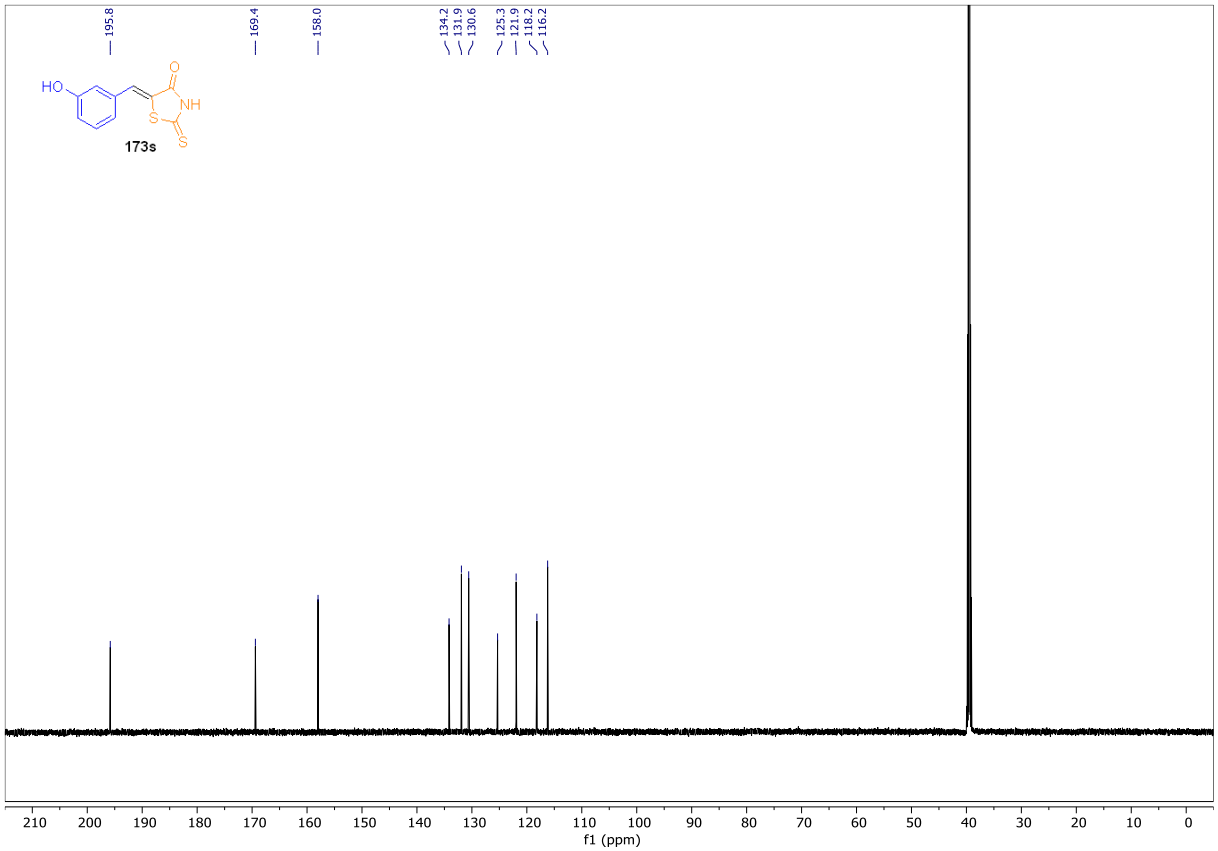
A4 82. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173r** e MS^2 $[M-H]^-$.



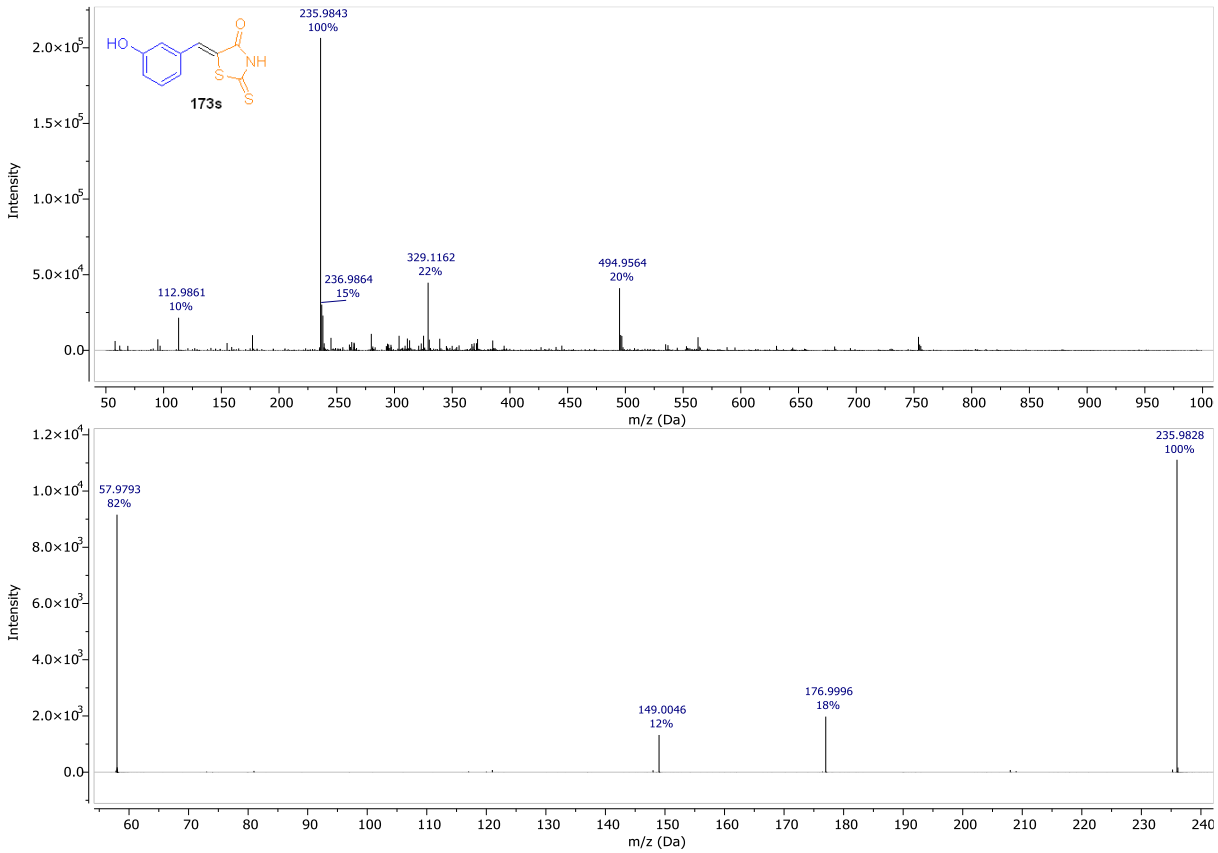
A4 83. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173s**.



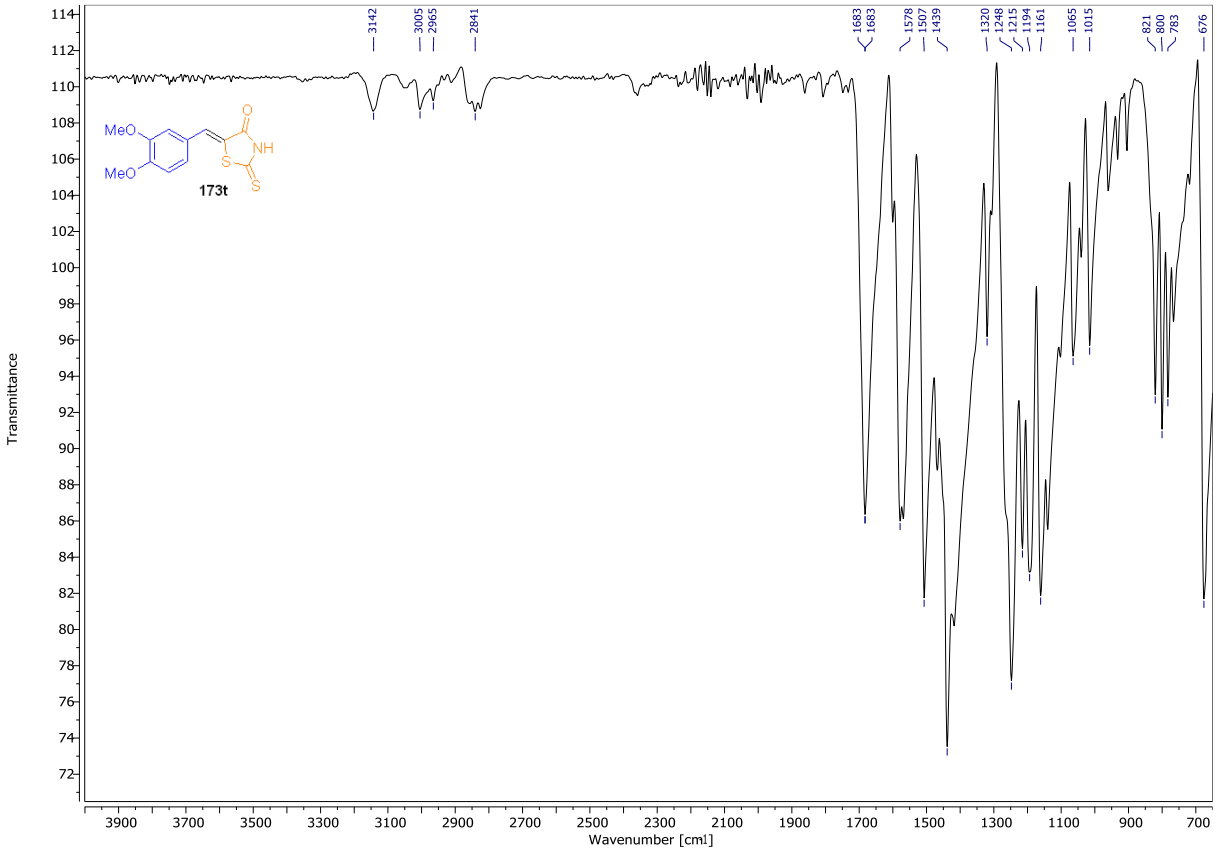
A4 84. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173s**.



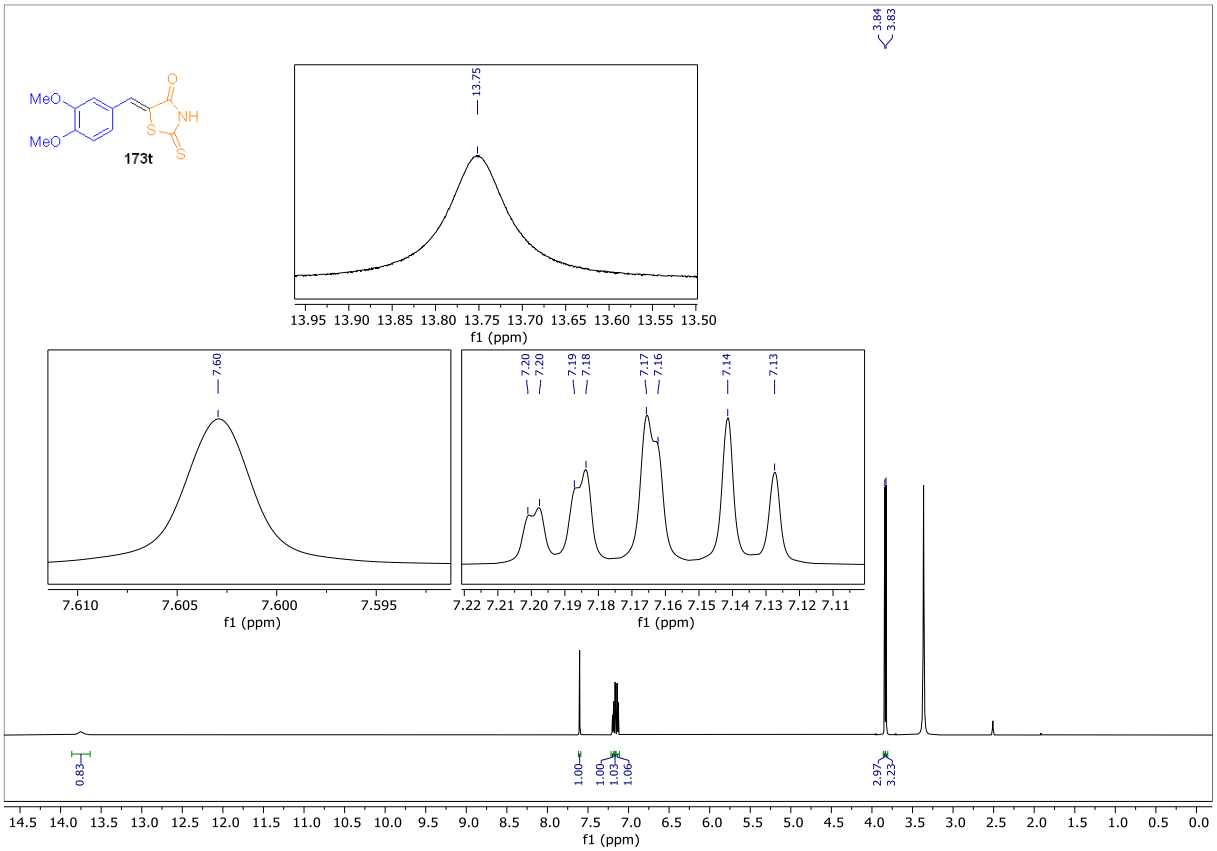
A4 85. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173s**.



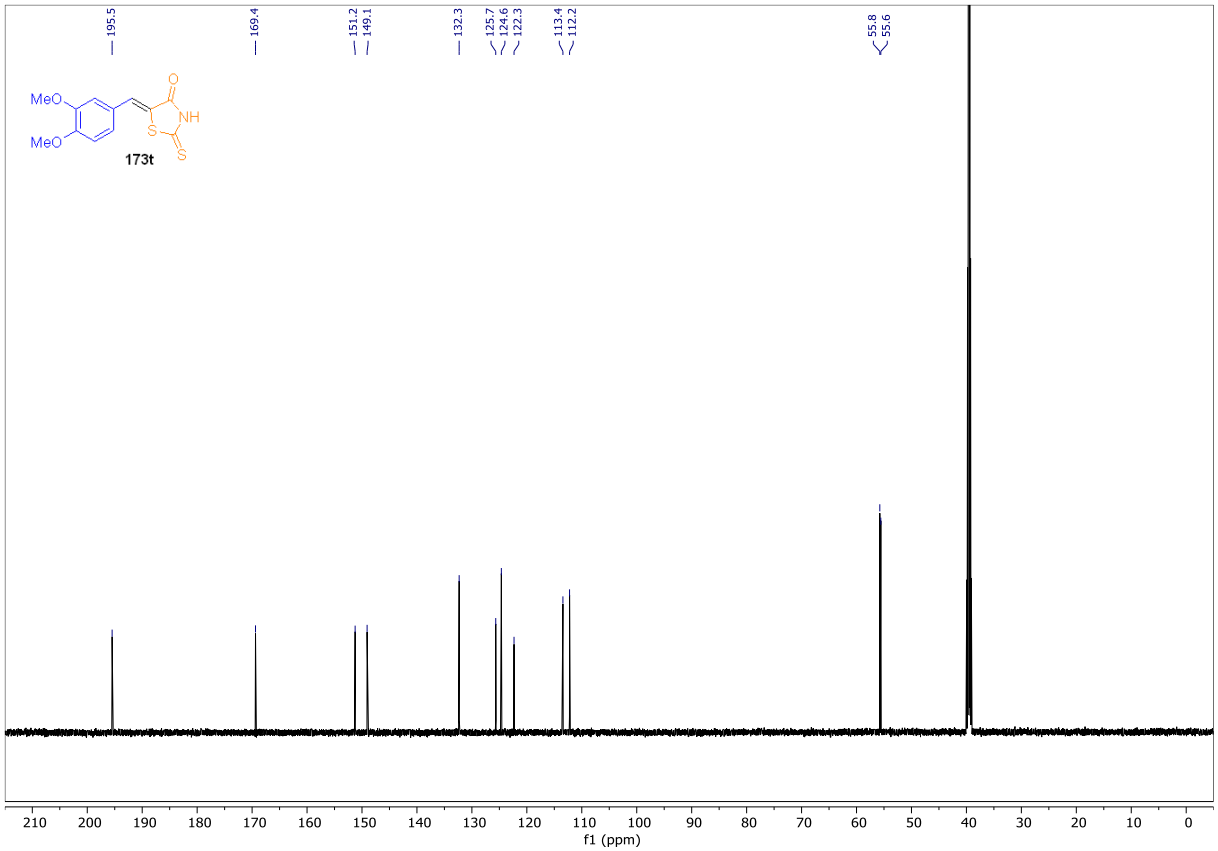
A4 86. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173s** e MS^2 $[M-H]^-$.



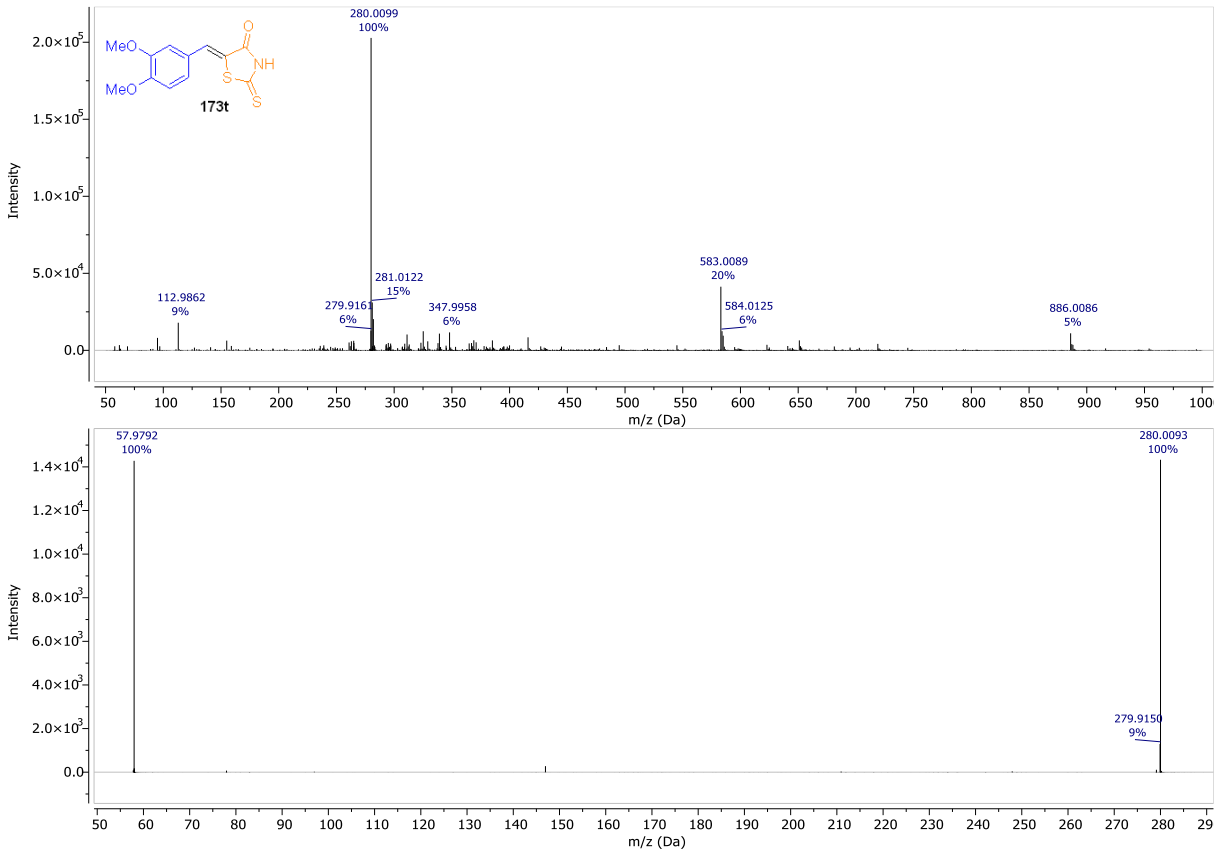
A4 87. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173t**.



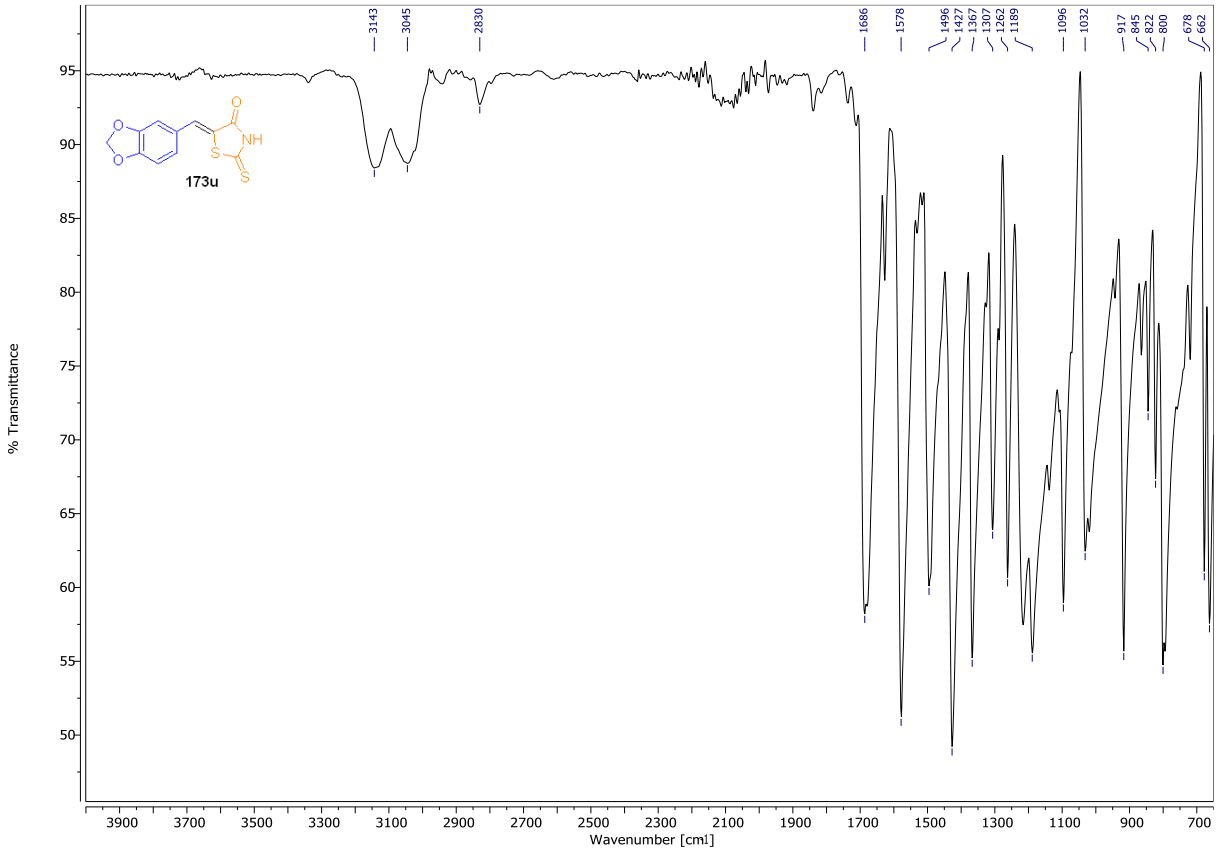
A4 88. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173t**.



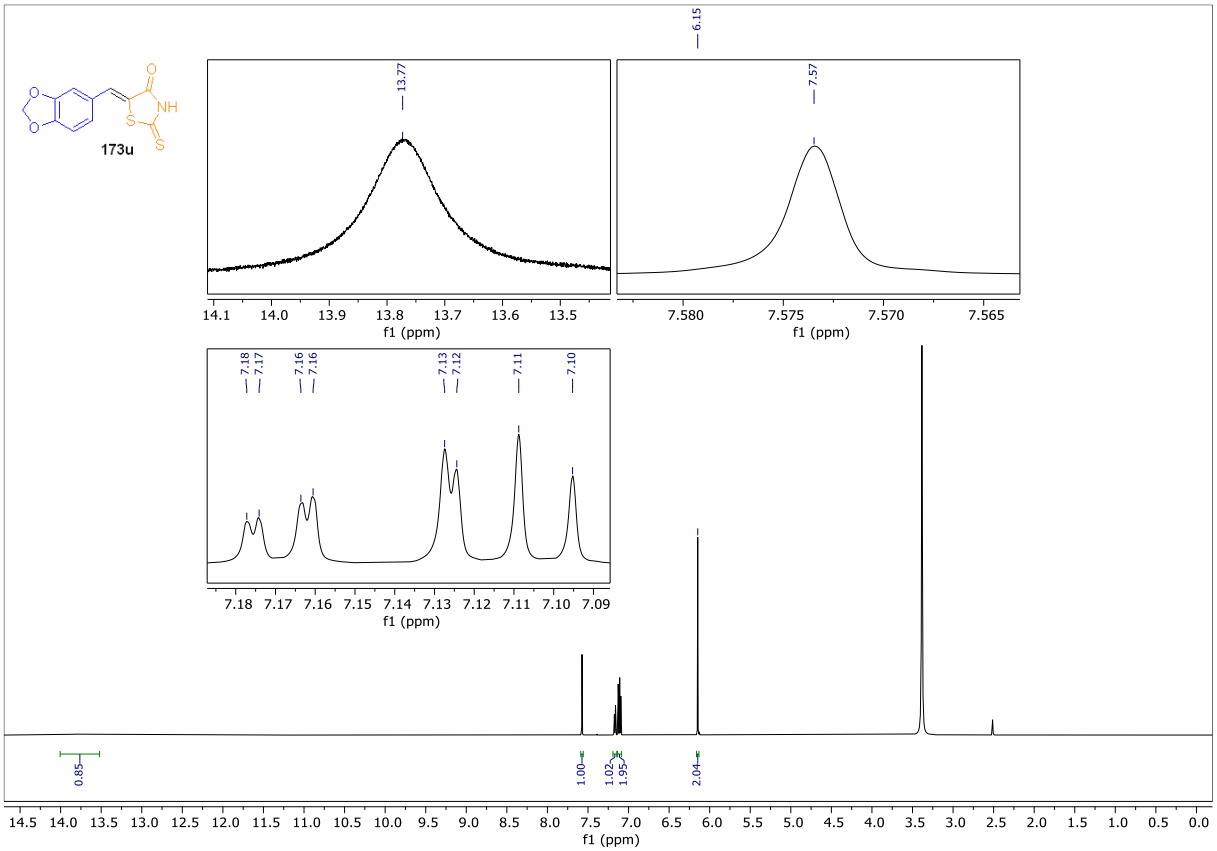
A4 89. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173t**.



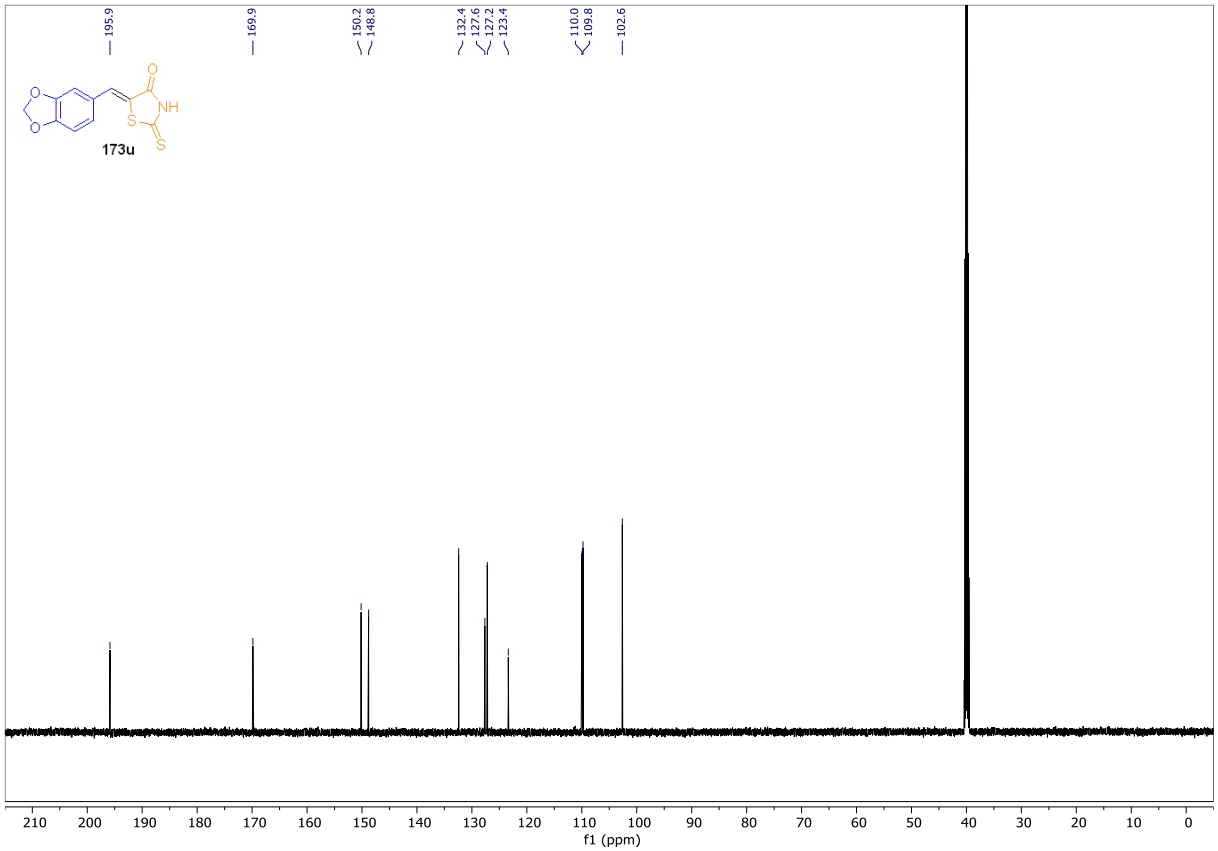
A4 90. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173t** e MS^2 $[M-H]^-$.



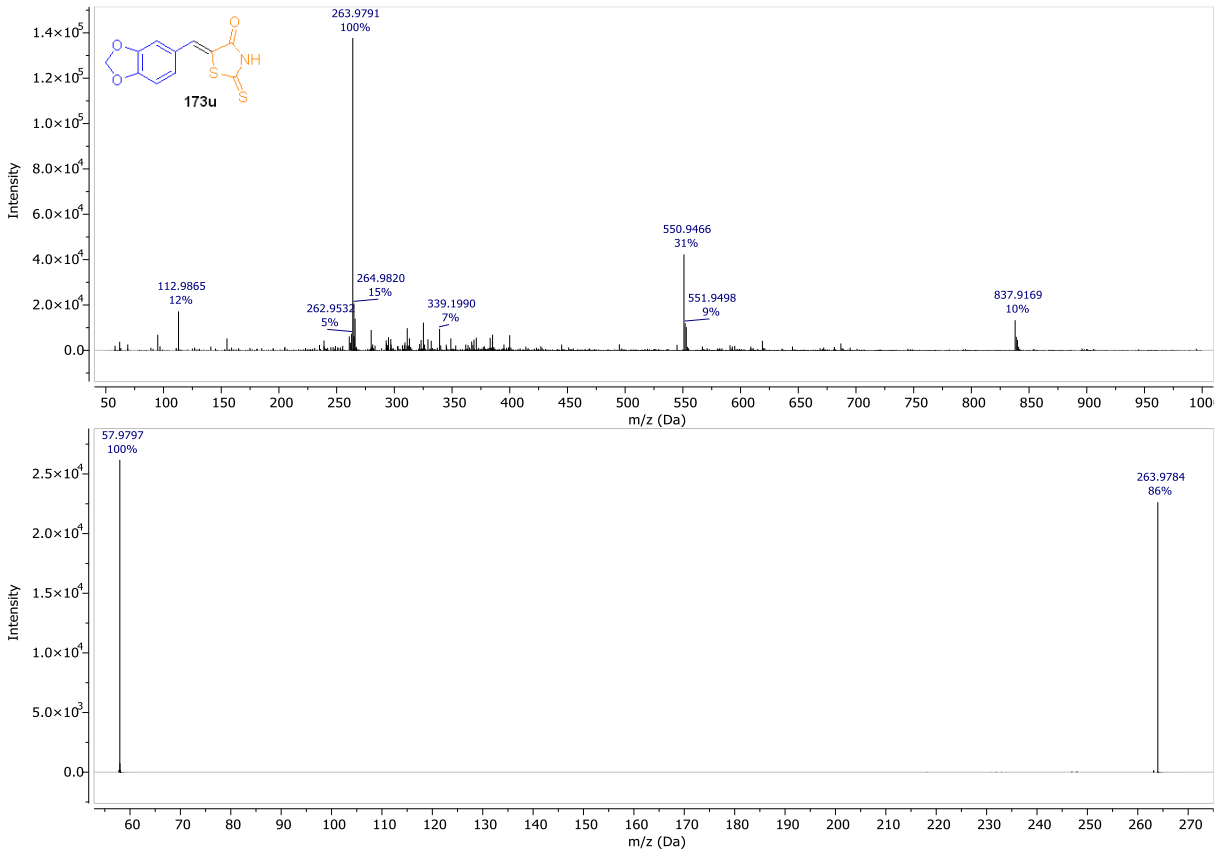
A4 91. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173u**.



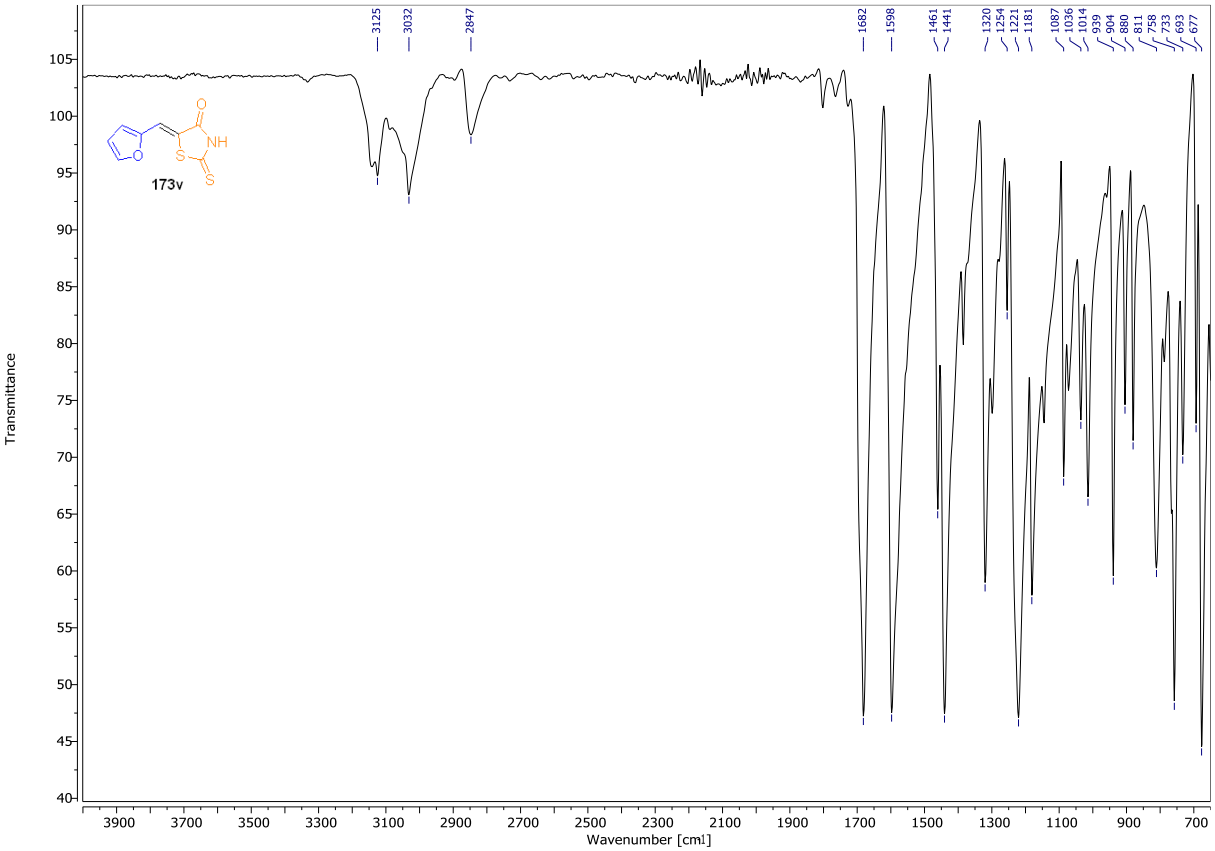
A4 92. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173u**.



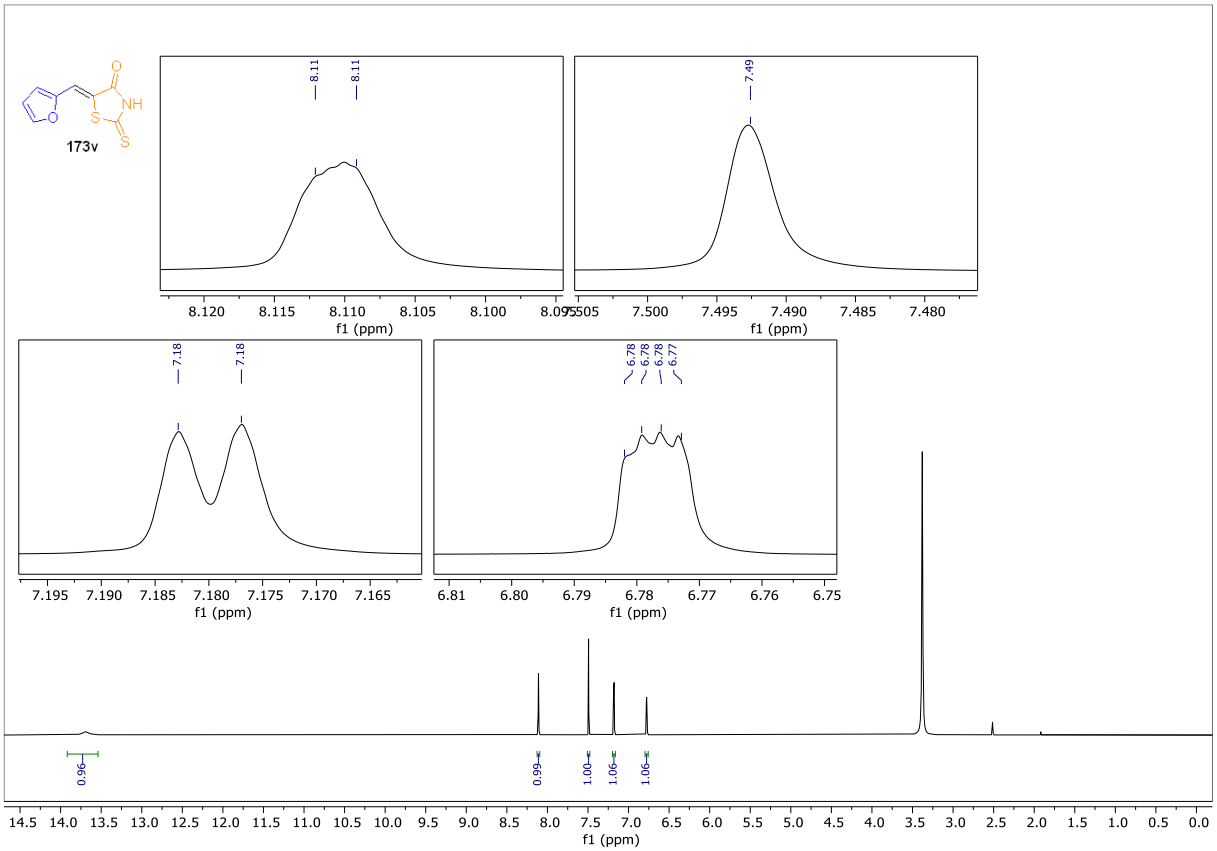
A4 93. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173u**.



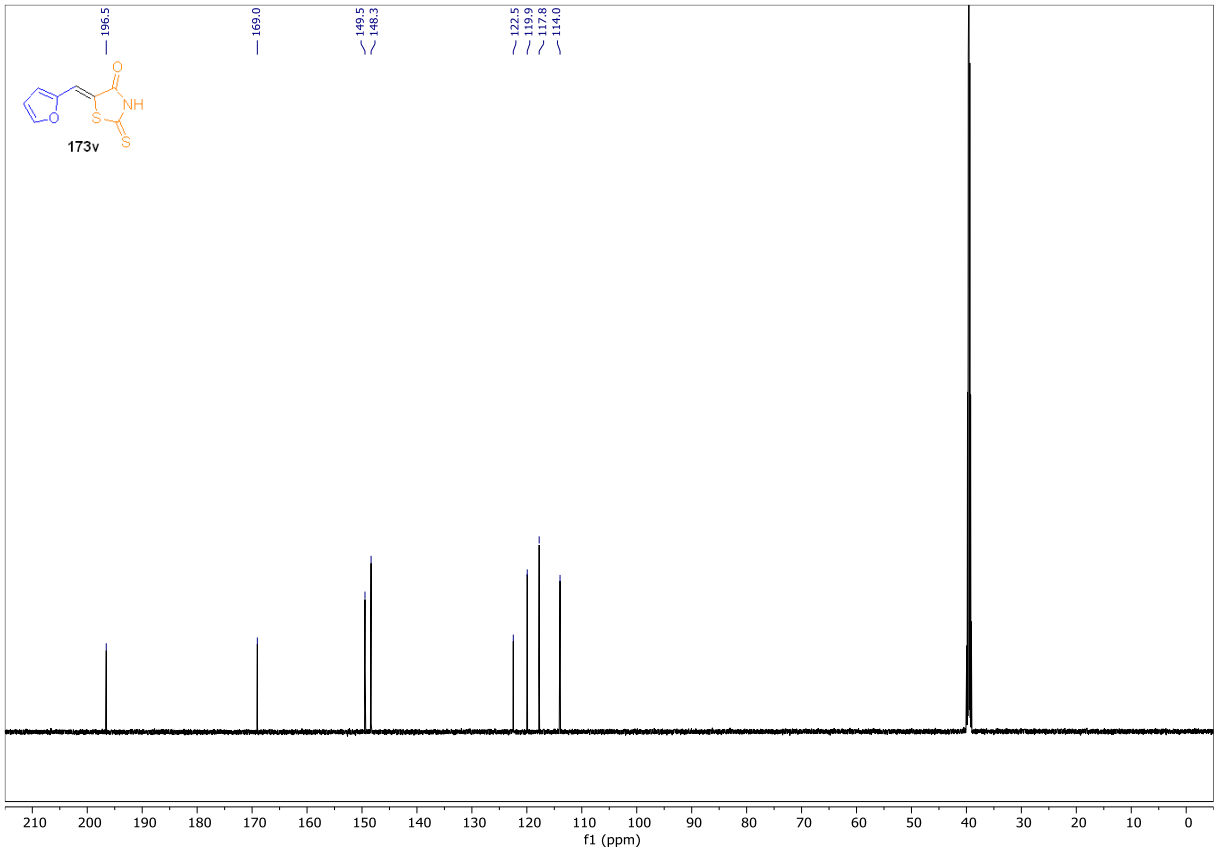
A4 94. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173u** e MS^2 $[M-H]^-$.



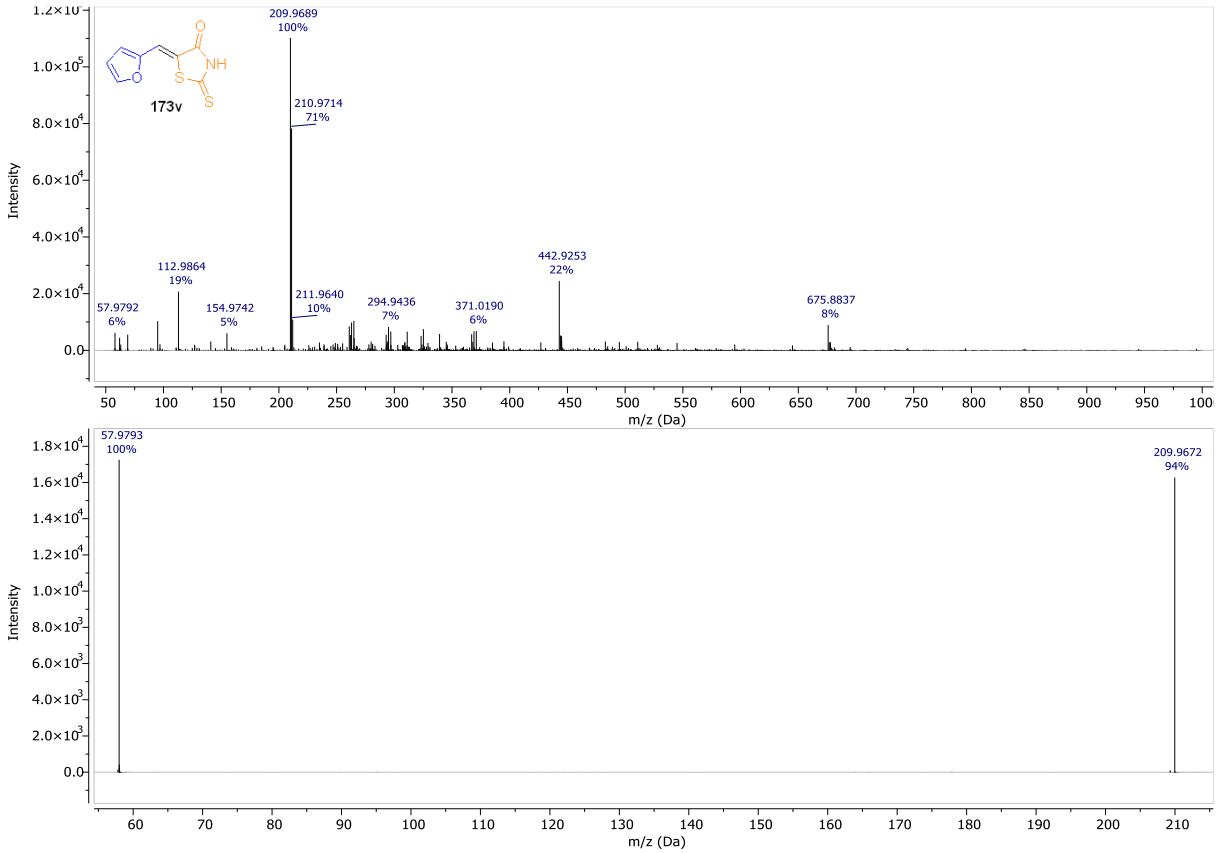
A4 95. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173v**.



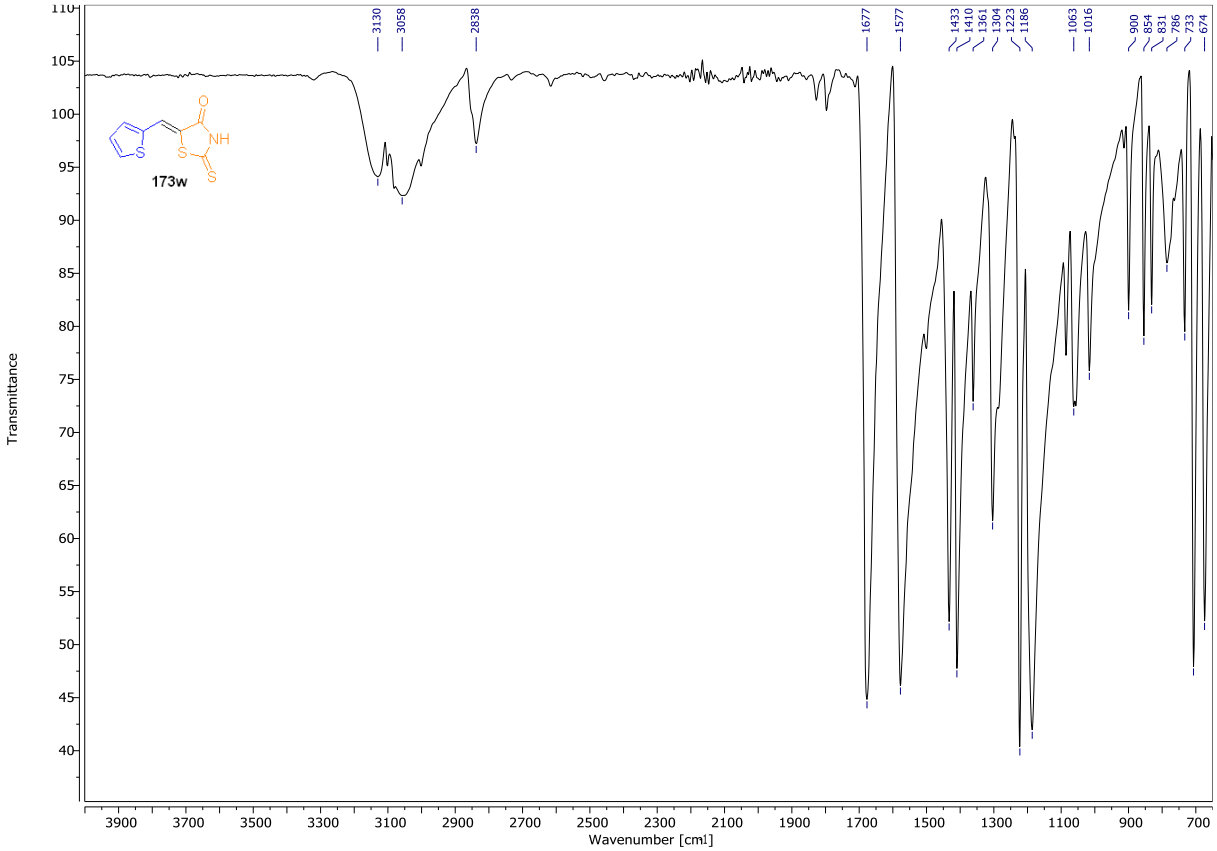
A4 96. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173v**.



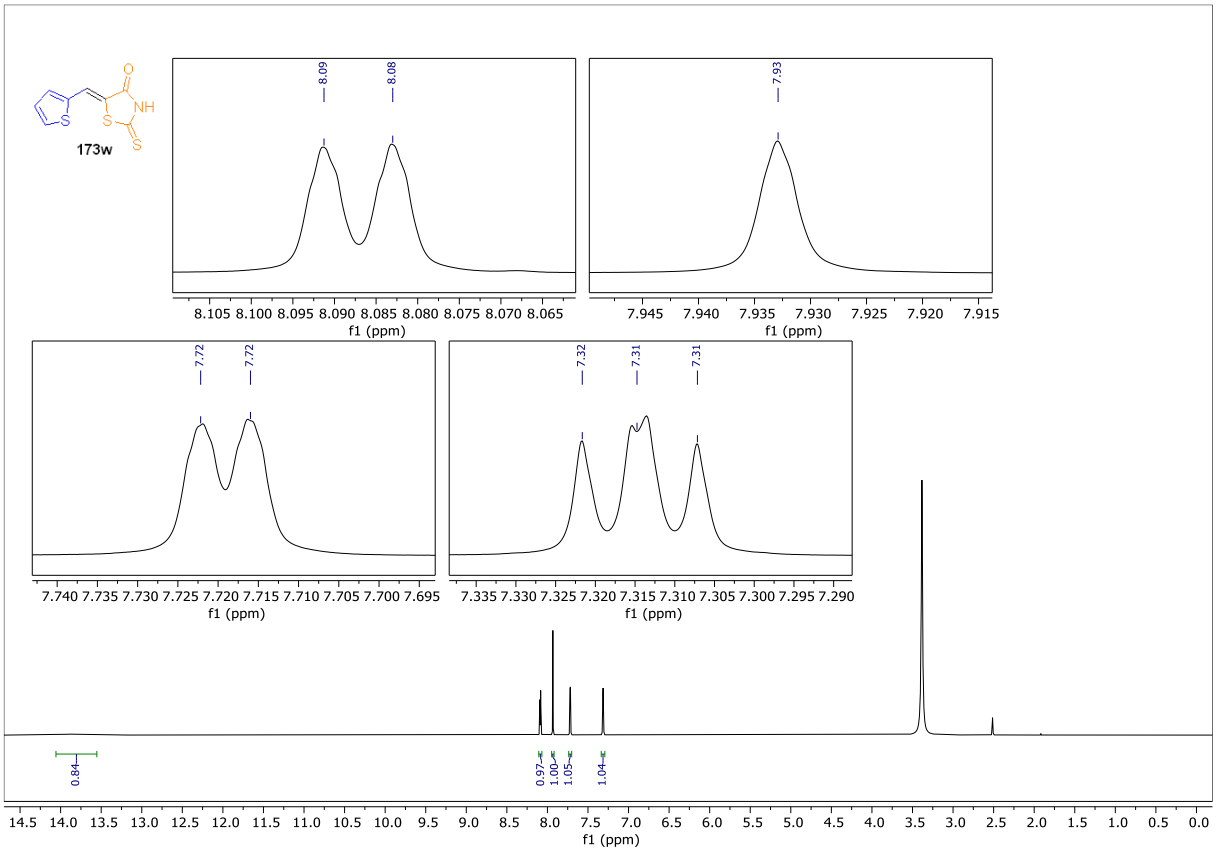
A4 97. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173v**.



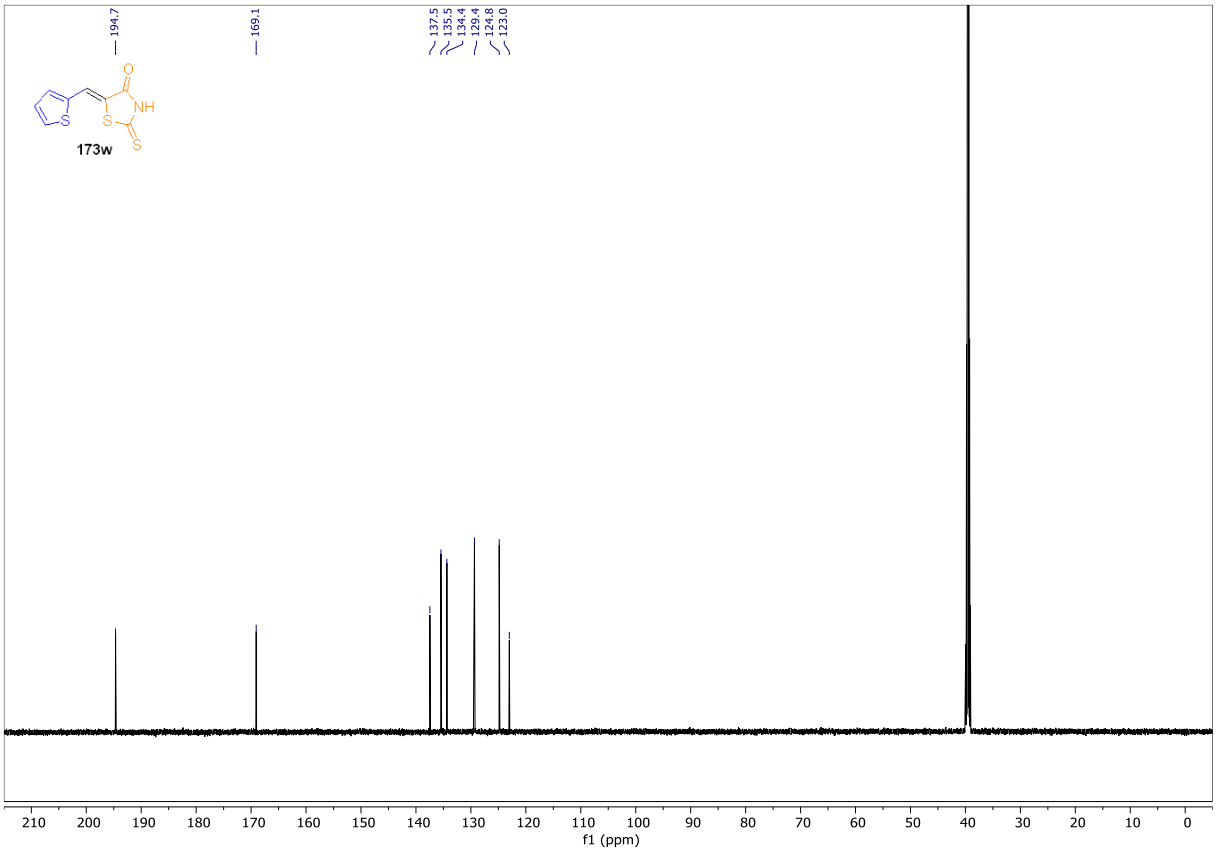
A4 98. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173v** e MS^2 $[M-H]^-$.



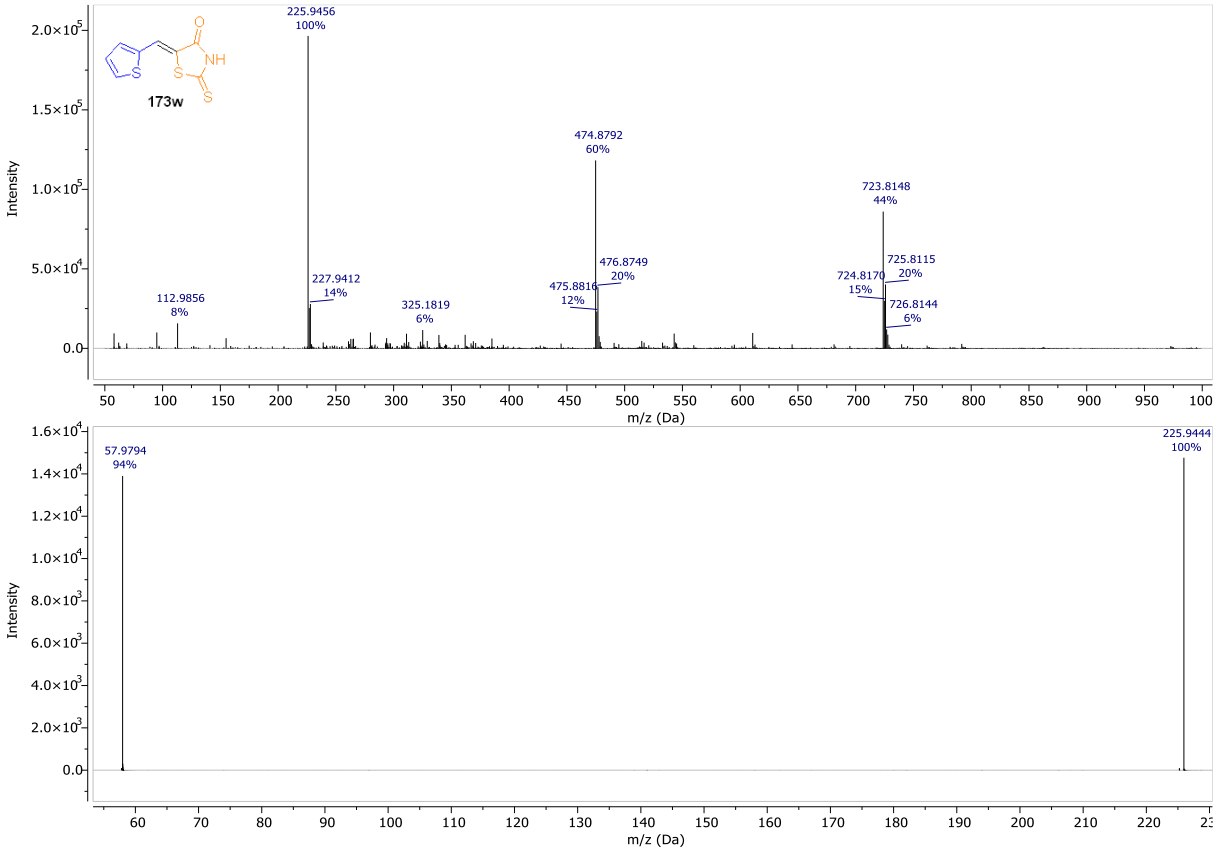
A4 99. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173w**.



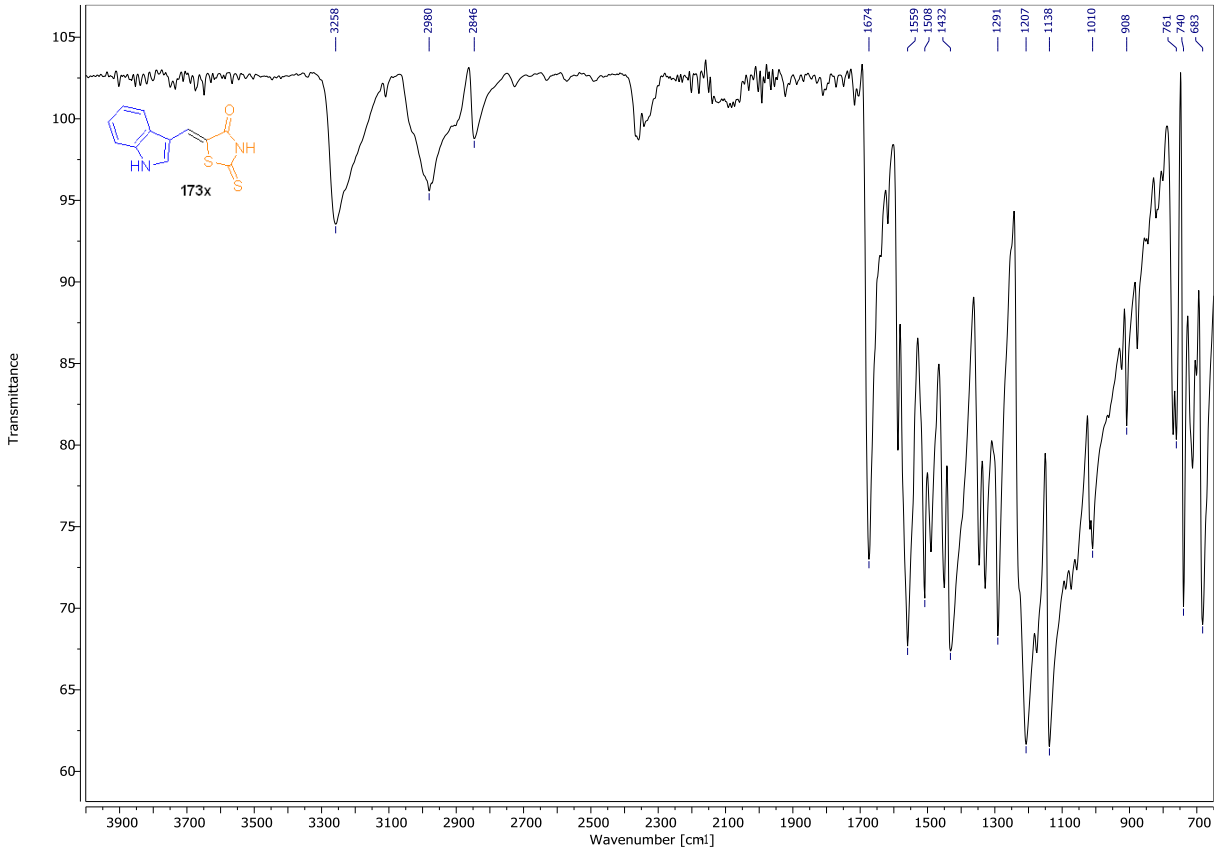
A4 100. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173w**.



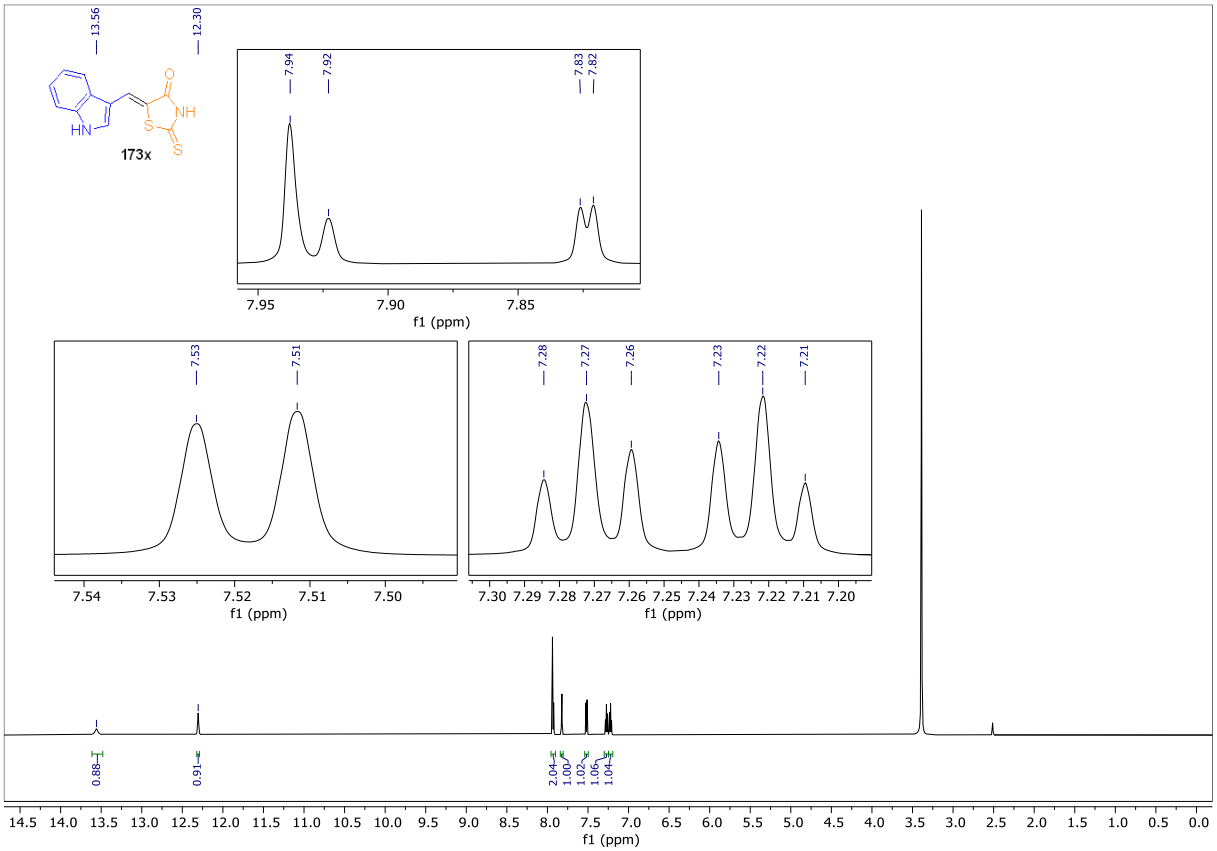
A4 101. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173w**.



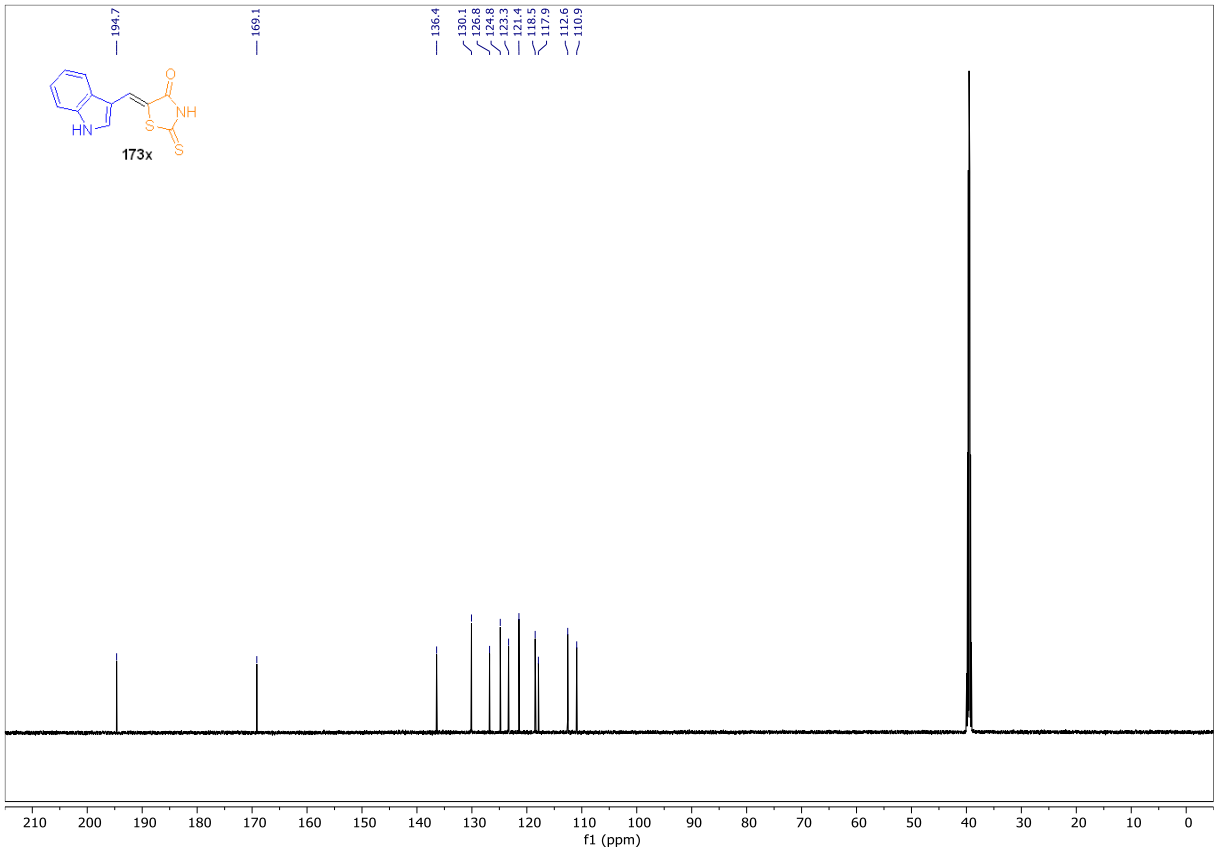
A4 102. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173w** e MS^2 $[M-H]^-$.



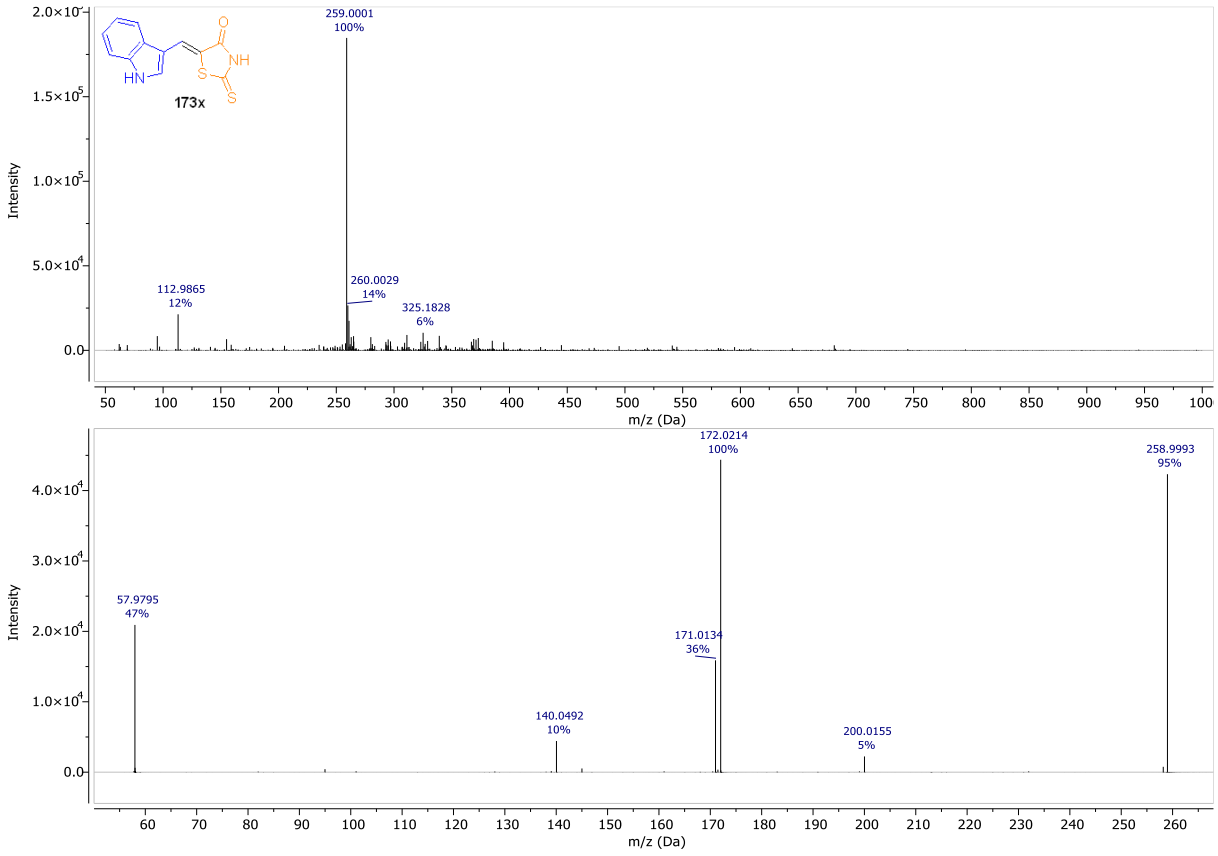
A4 103. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173x**.



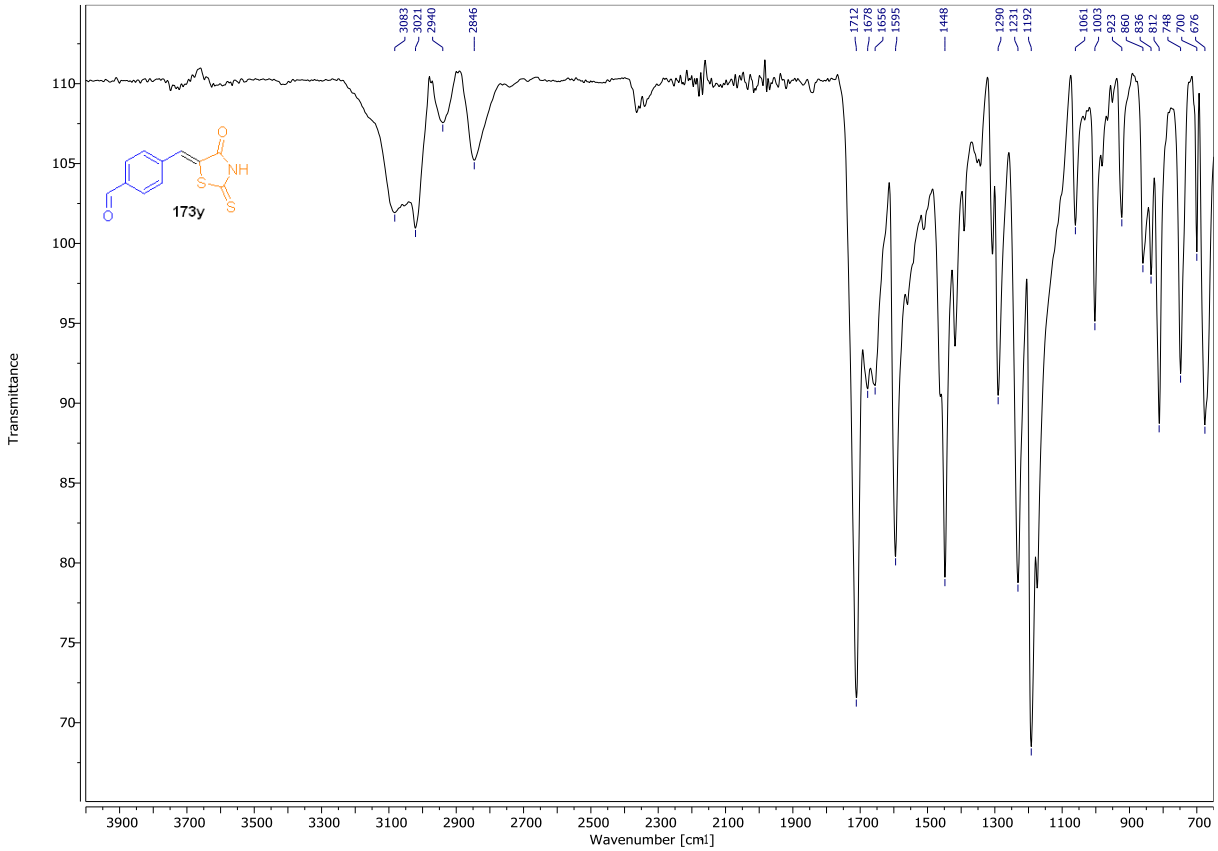
A4 104. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173x**.



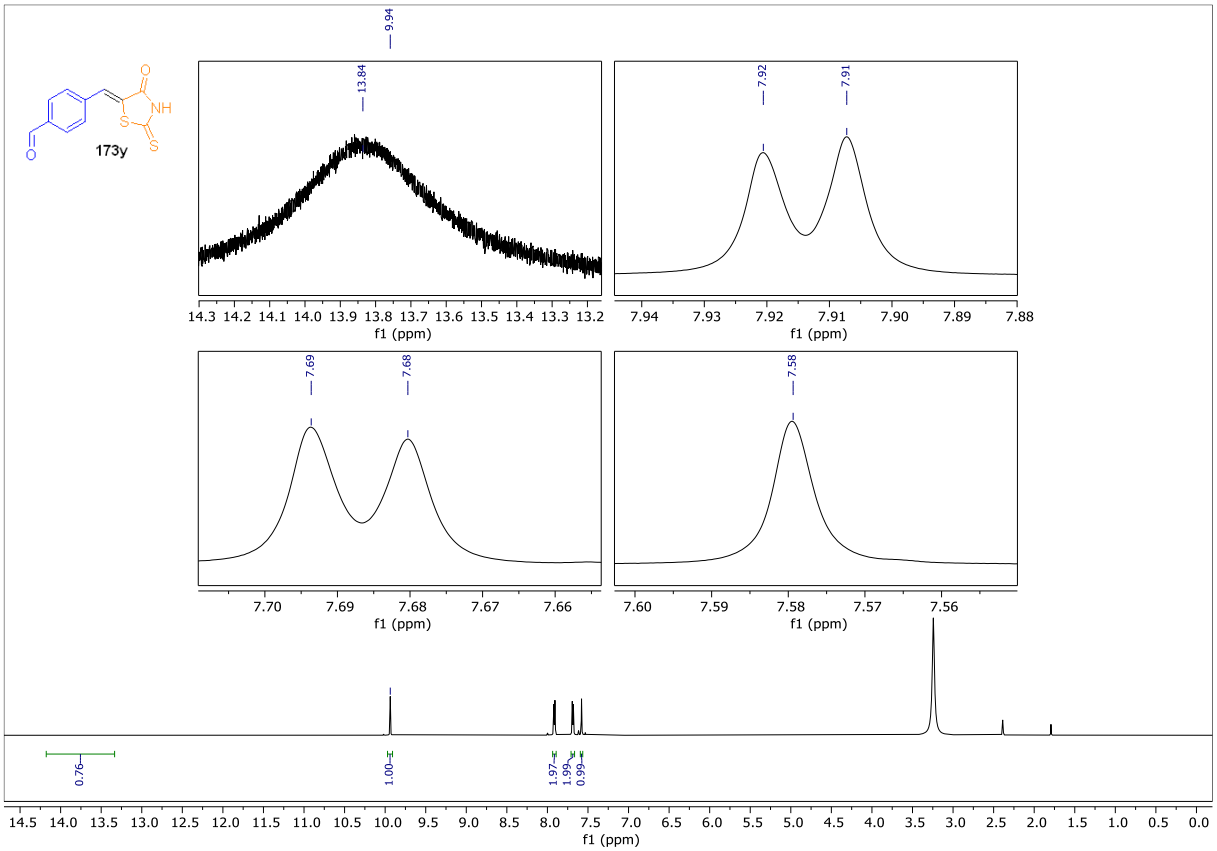
A4 105. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173x**.



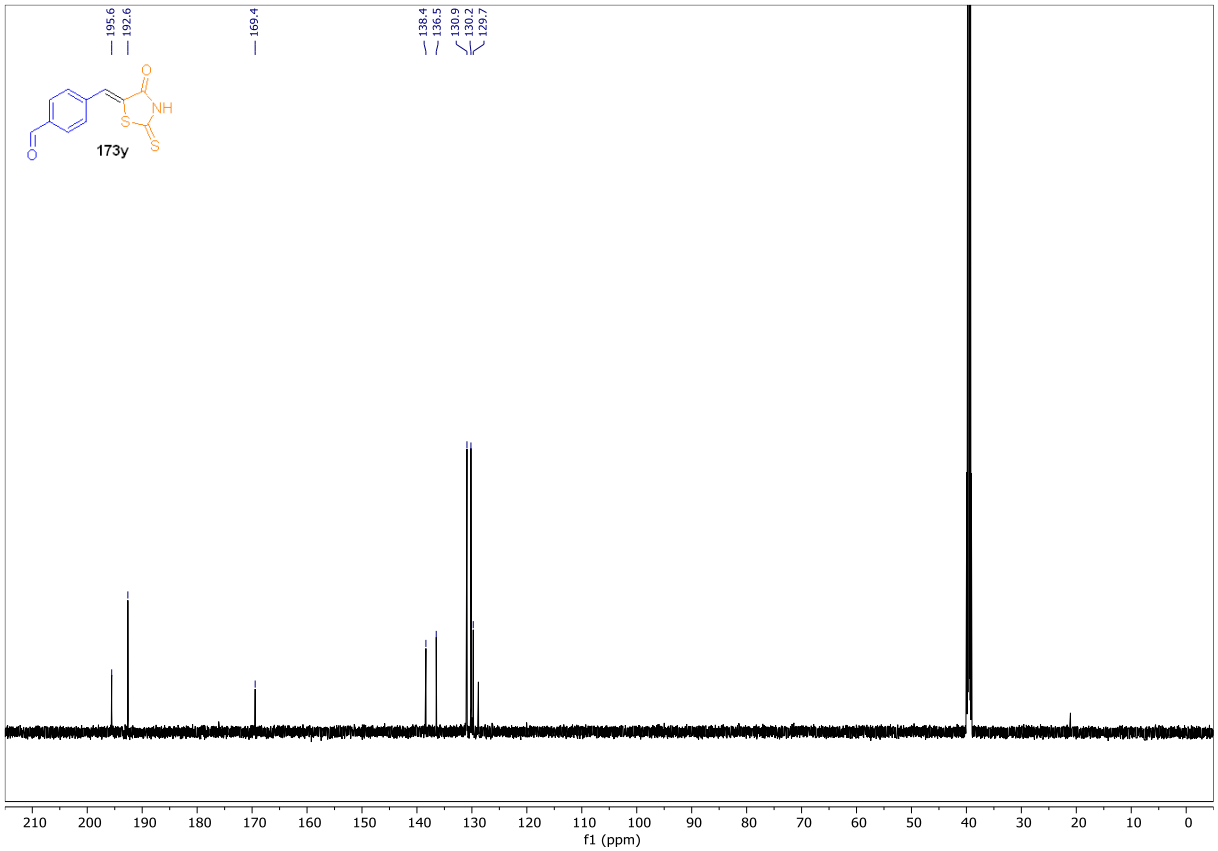
A4 106. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173x** e MS^2 $[M-H]^-$.



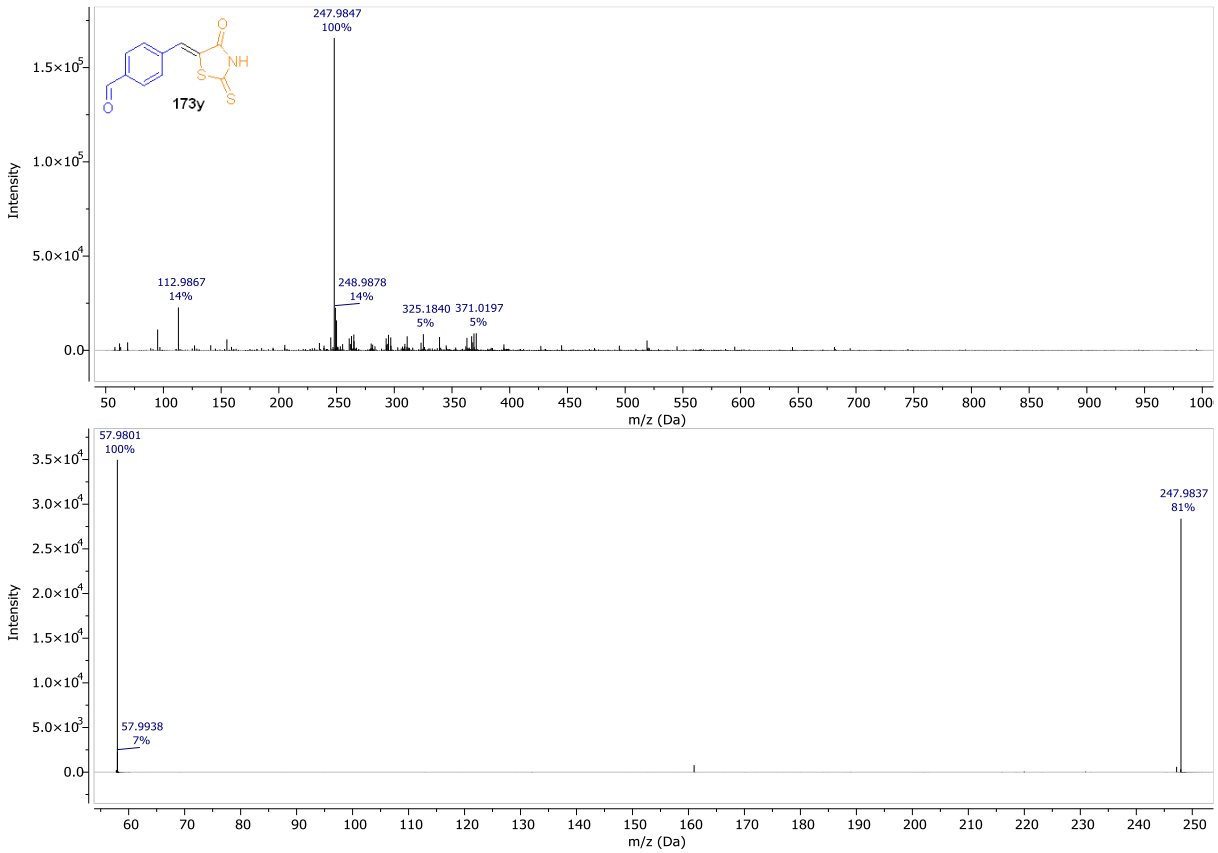
A4 107. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173y**.



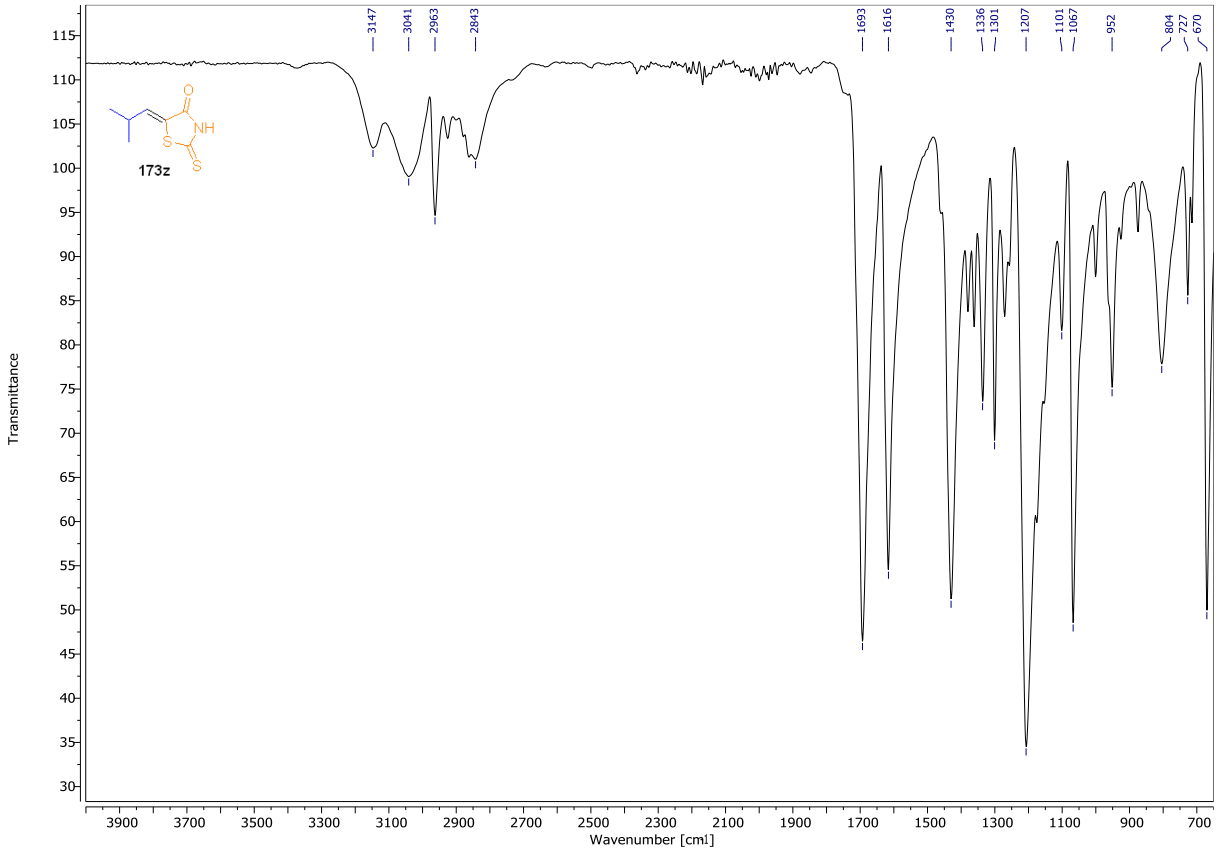
A4 108. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173y**.



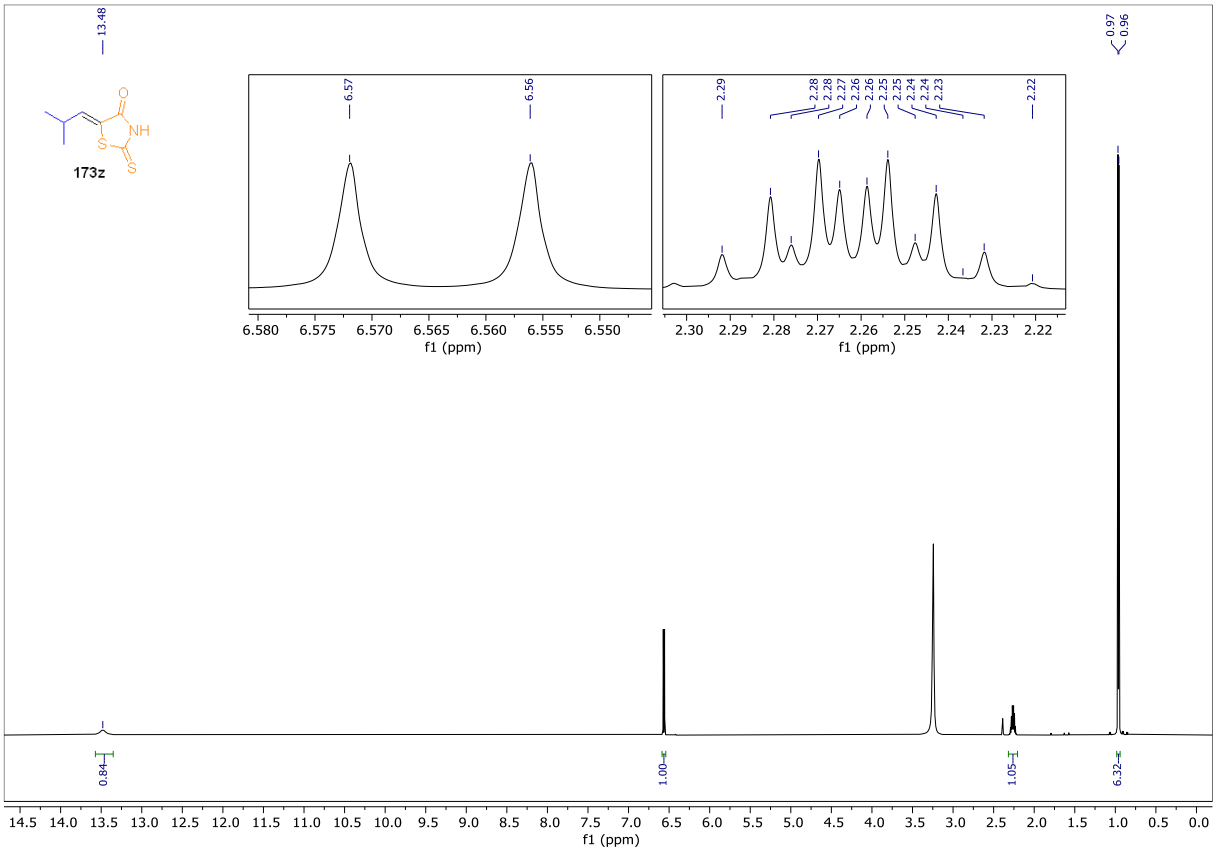
A4 109. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173y**.



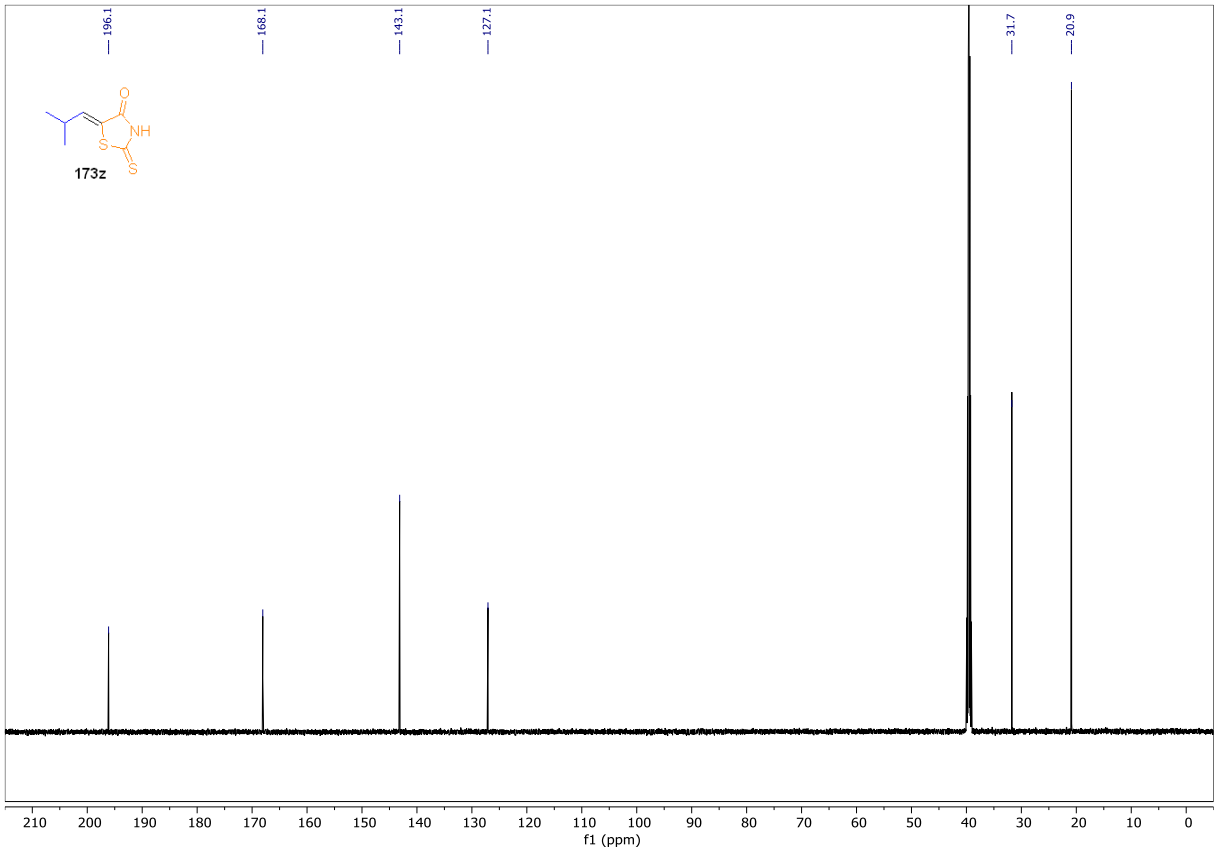
A4 110. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173y** e MS^2 $[M-H]^-$.



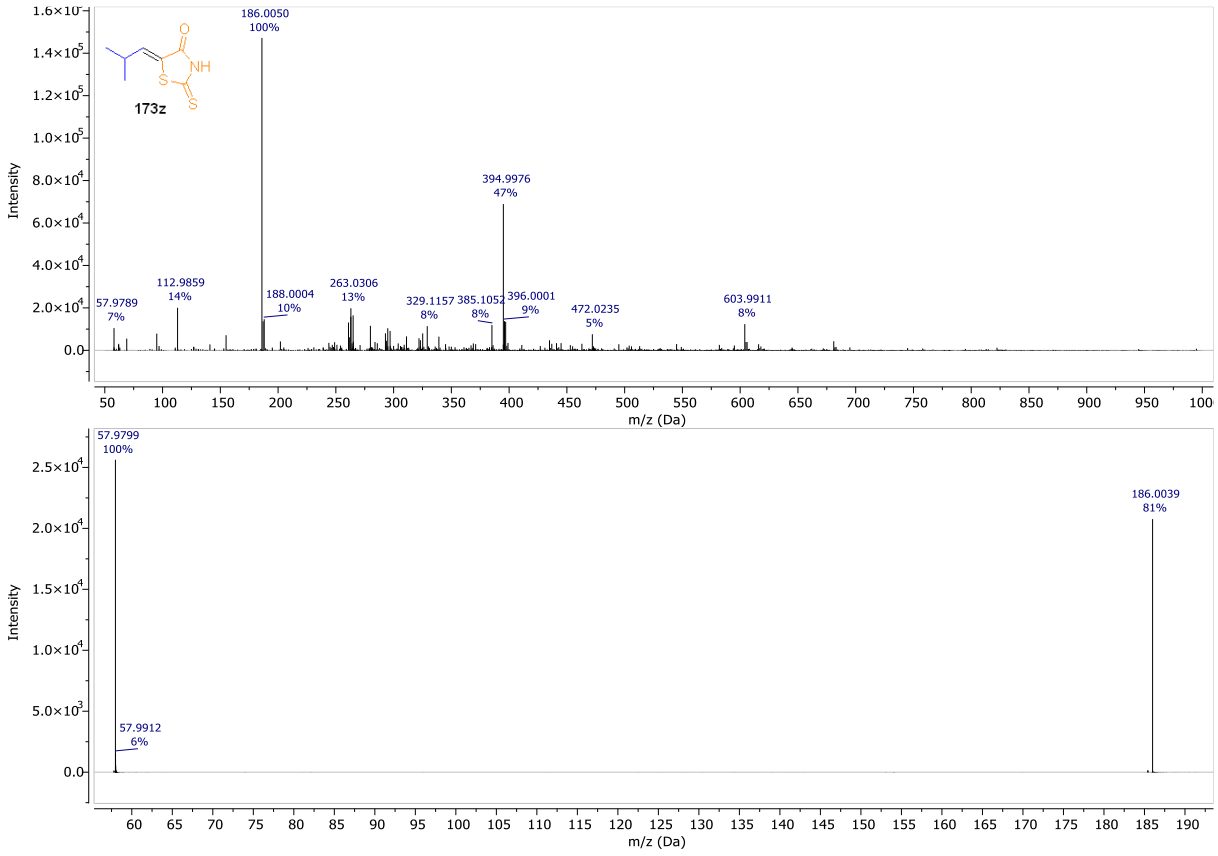
A4 111. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **173z**.



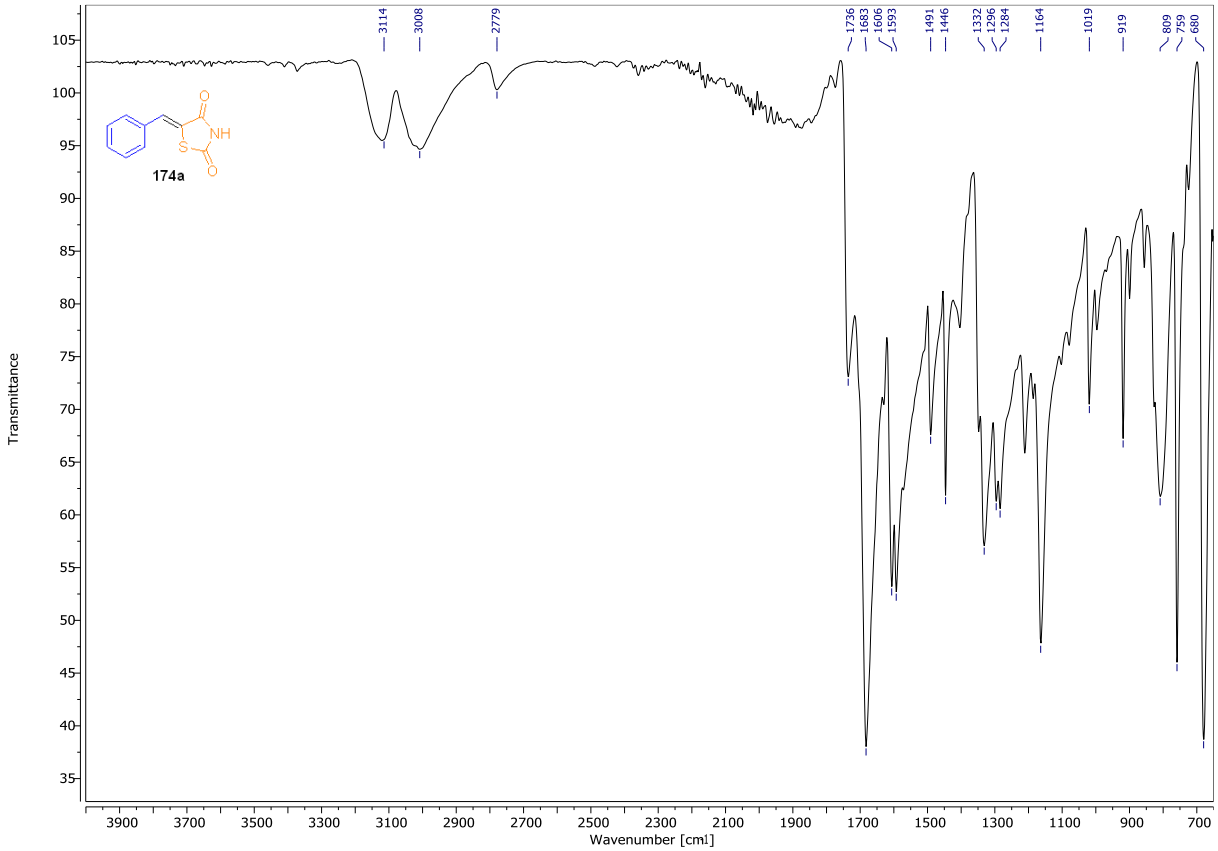
A4 112. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173y**.



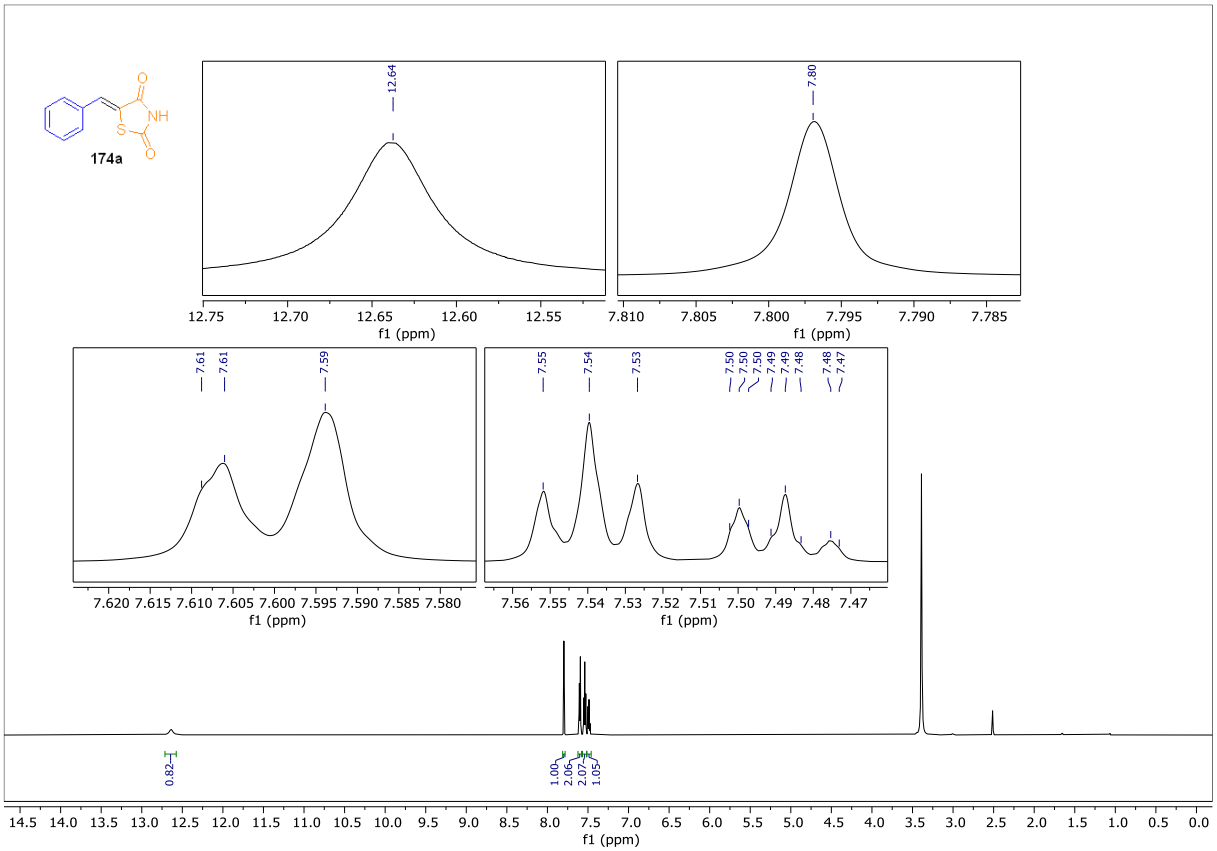
A4 113. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **173z**.



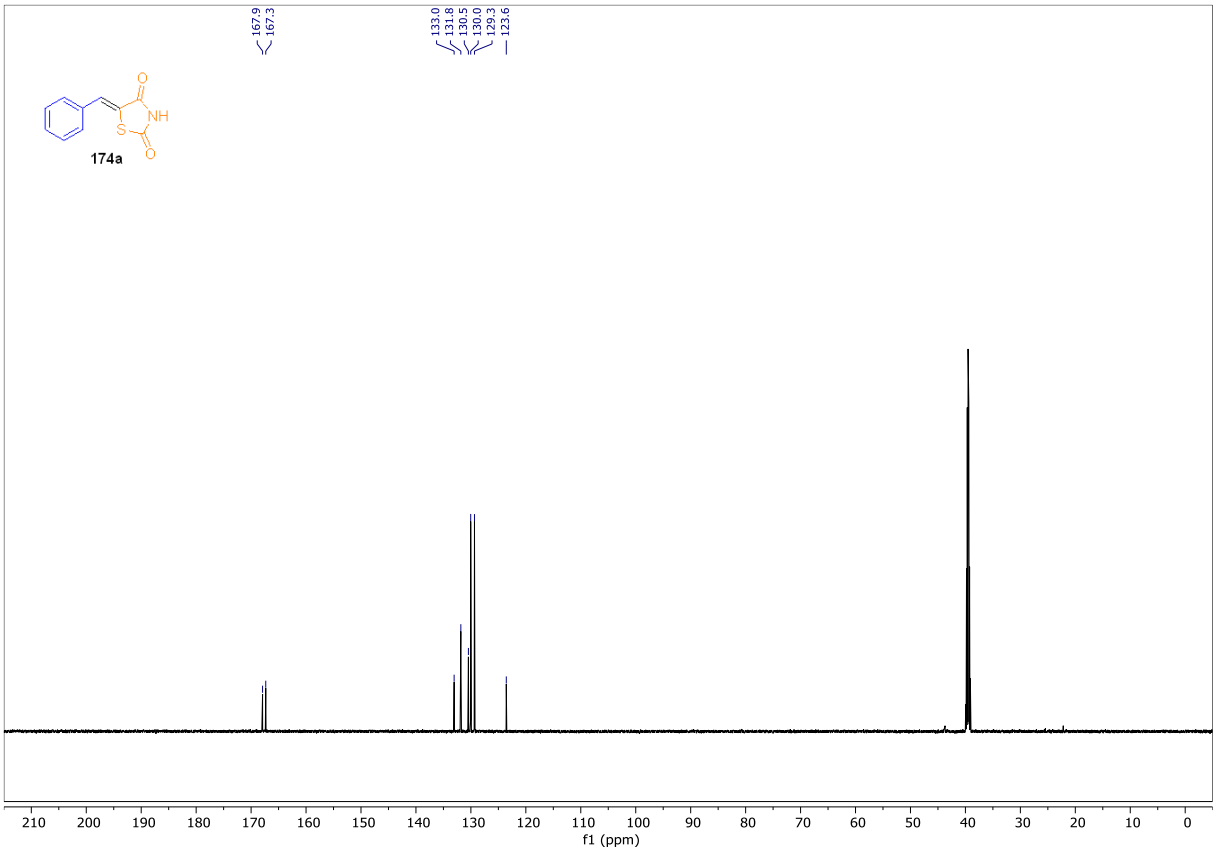
A4 114. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **173z** e MS^2 $[M-H]^-$.



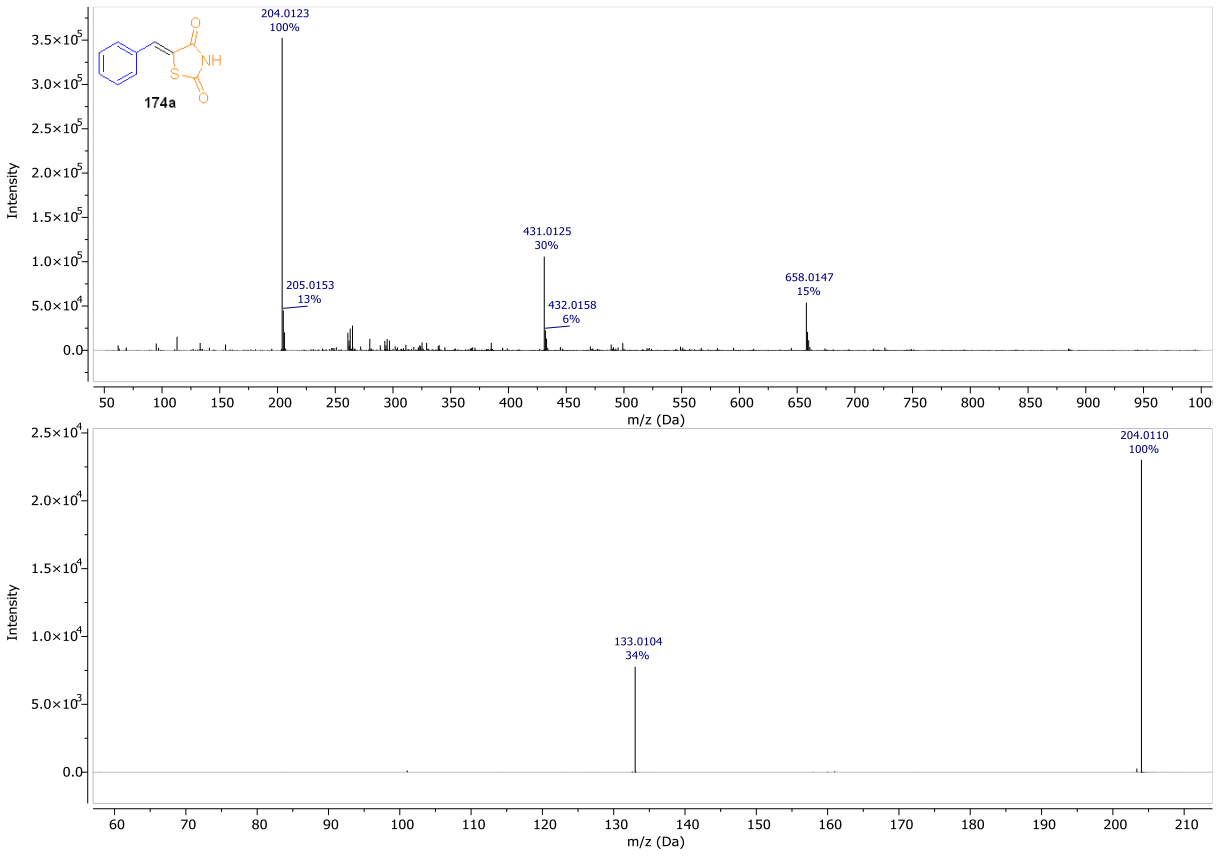
A4 115. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174a**.



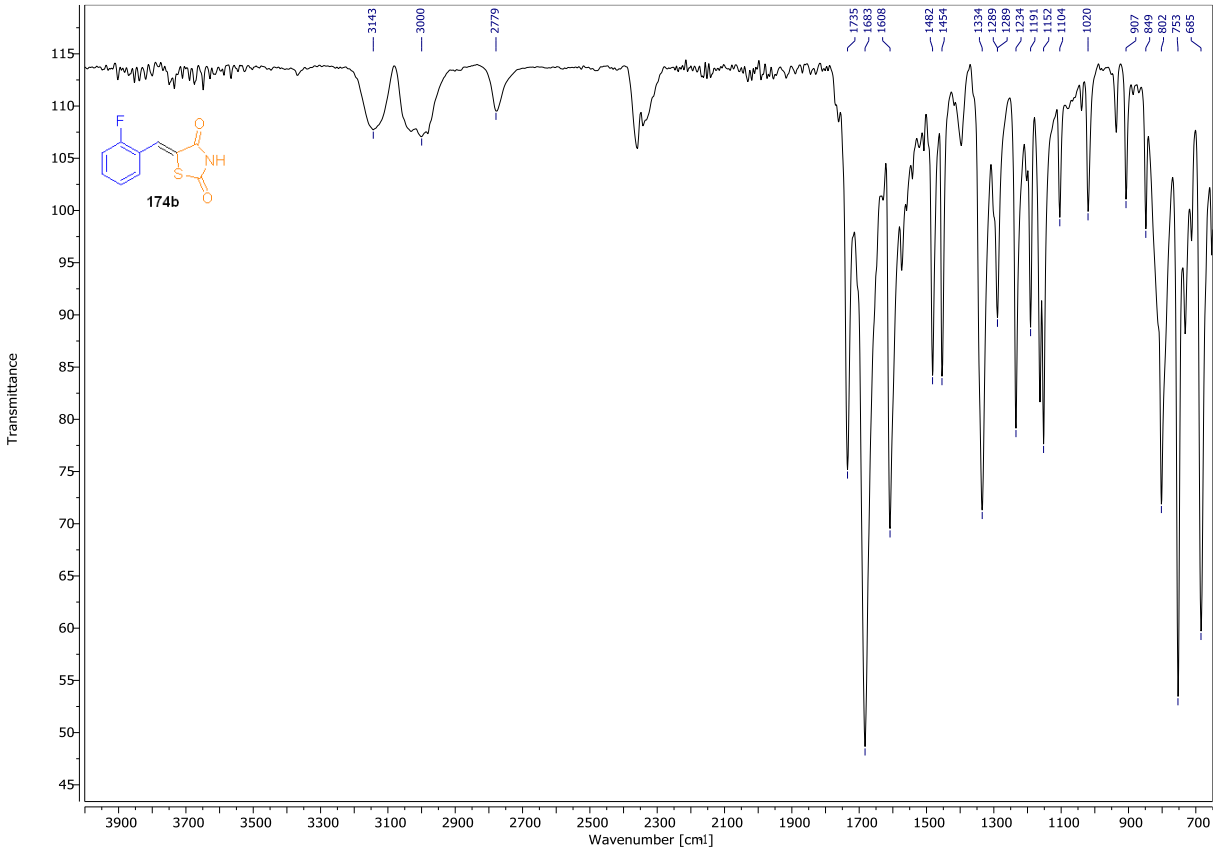
A4 116. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174a**.



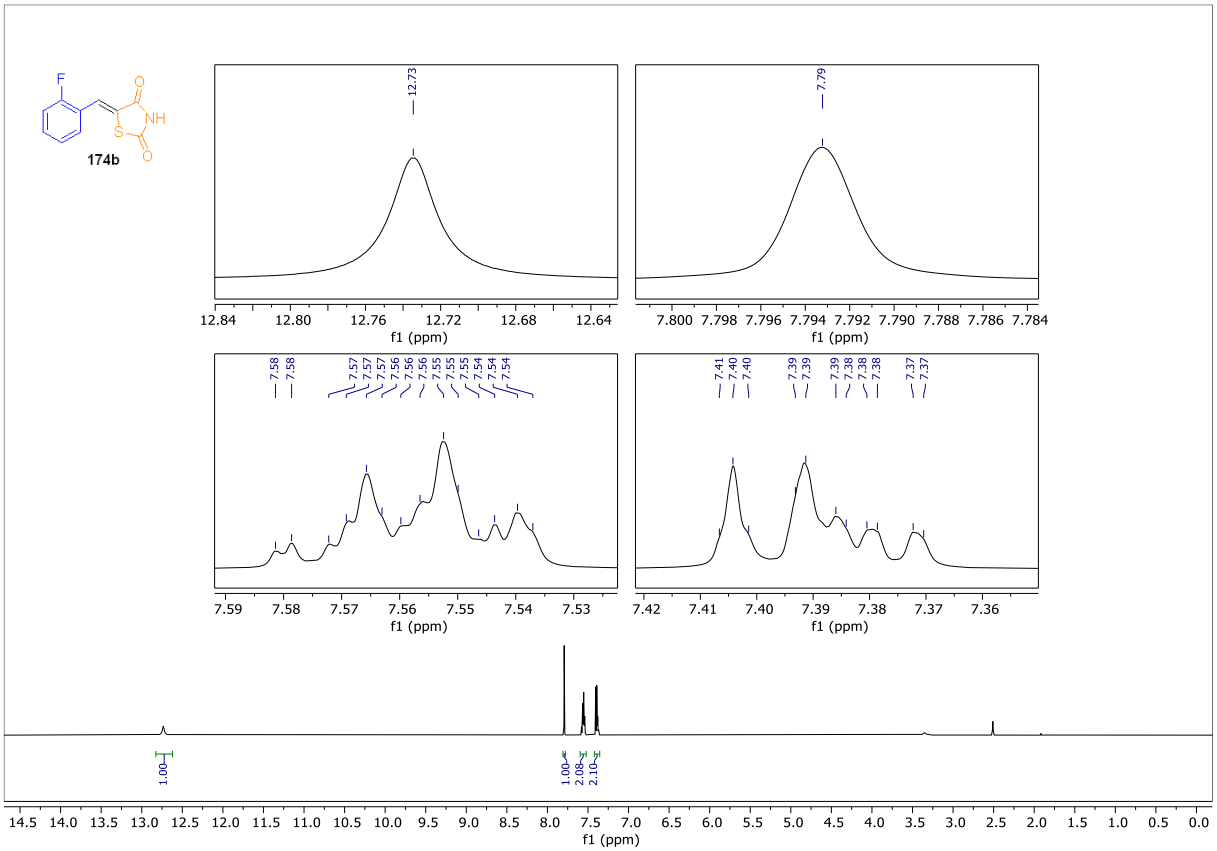
A4 117. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174a**.



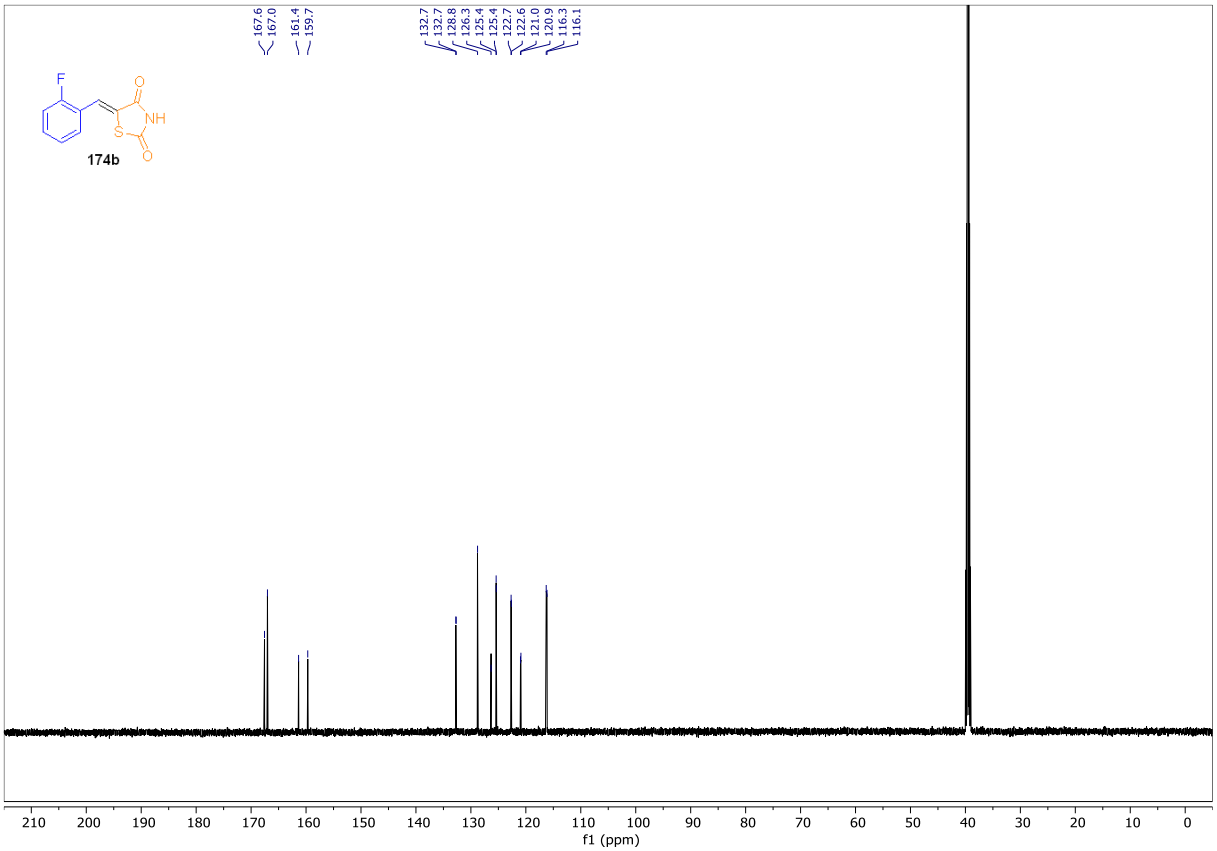
A4 118. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174a** e MS^2 $[M-H]^-$.



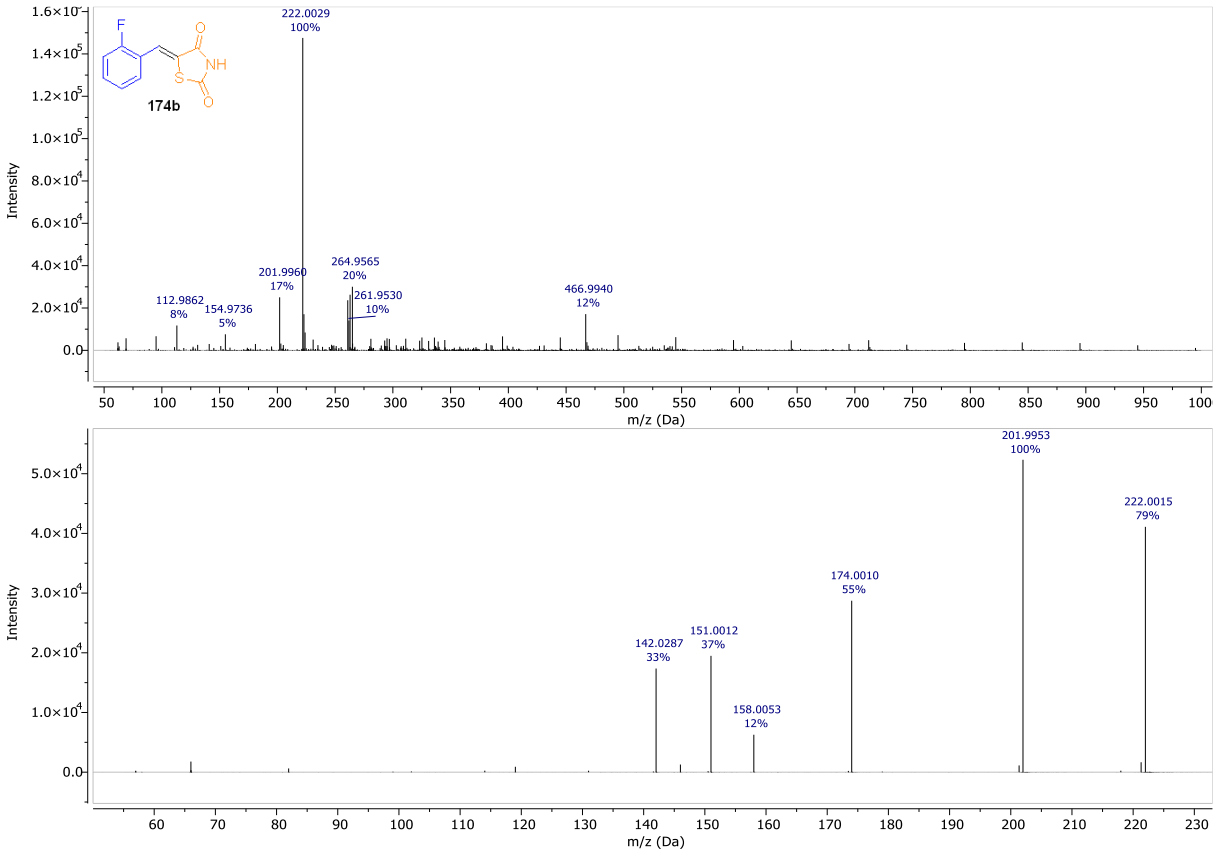
A4 119. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174b**.



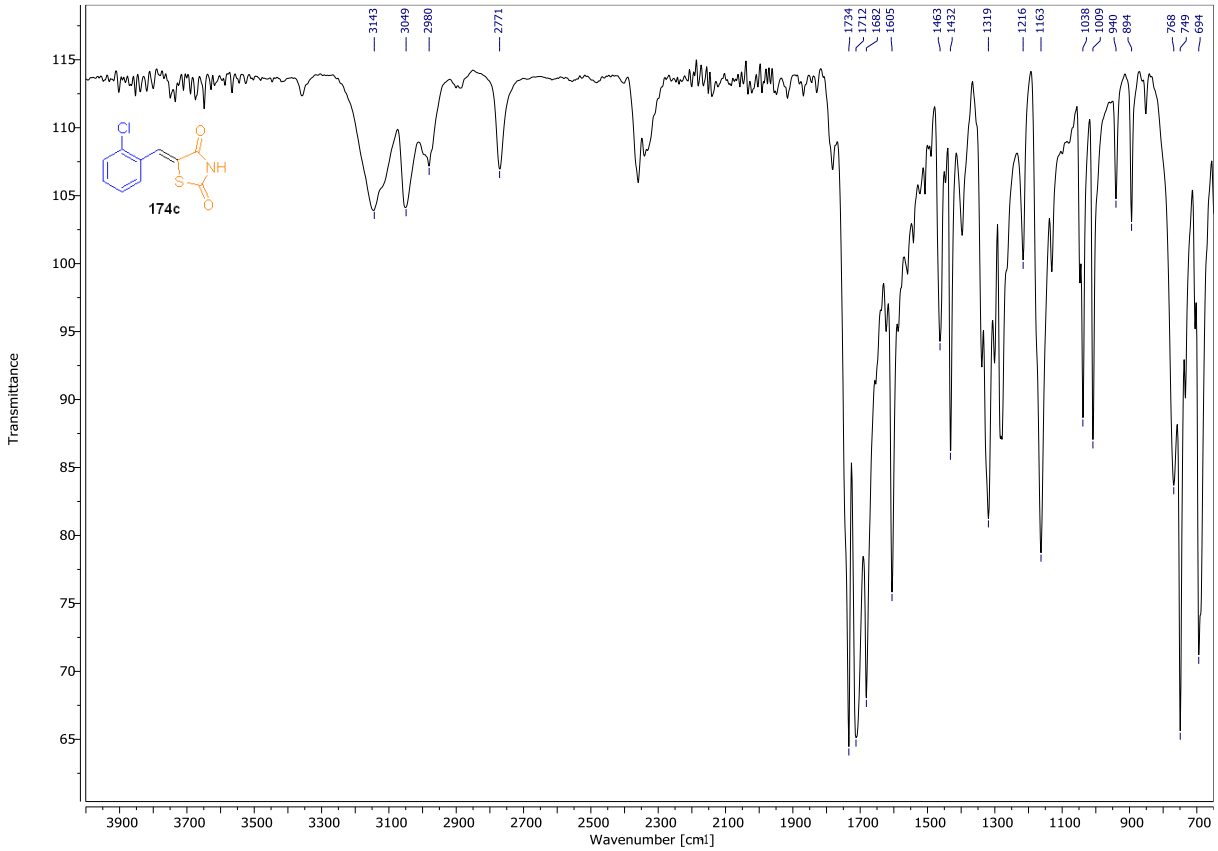
A4 120. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174b**.



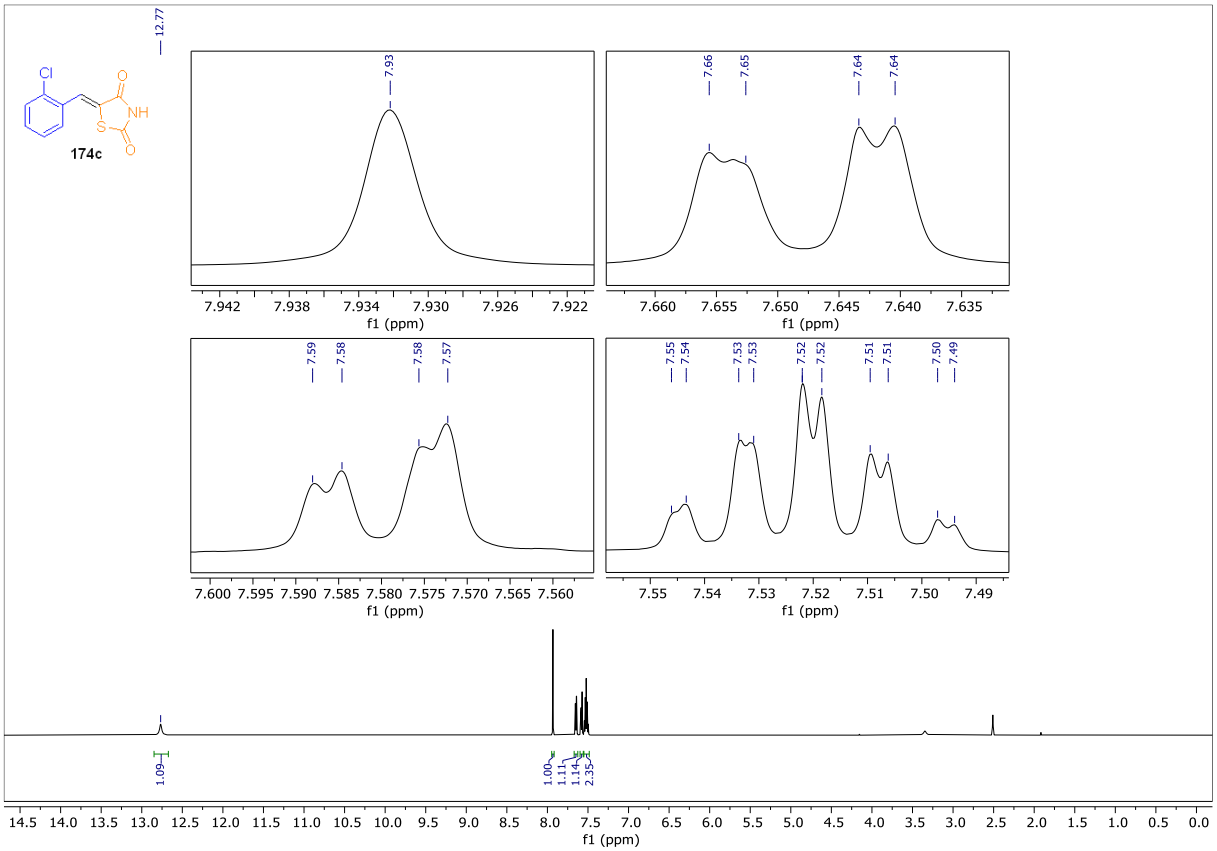
A4 121. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174b**.



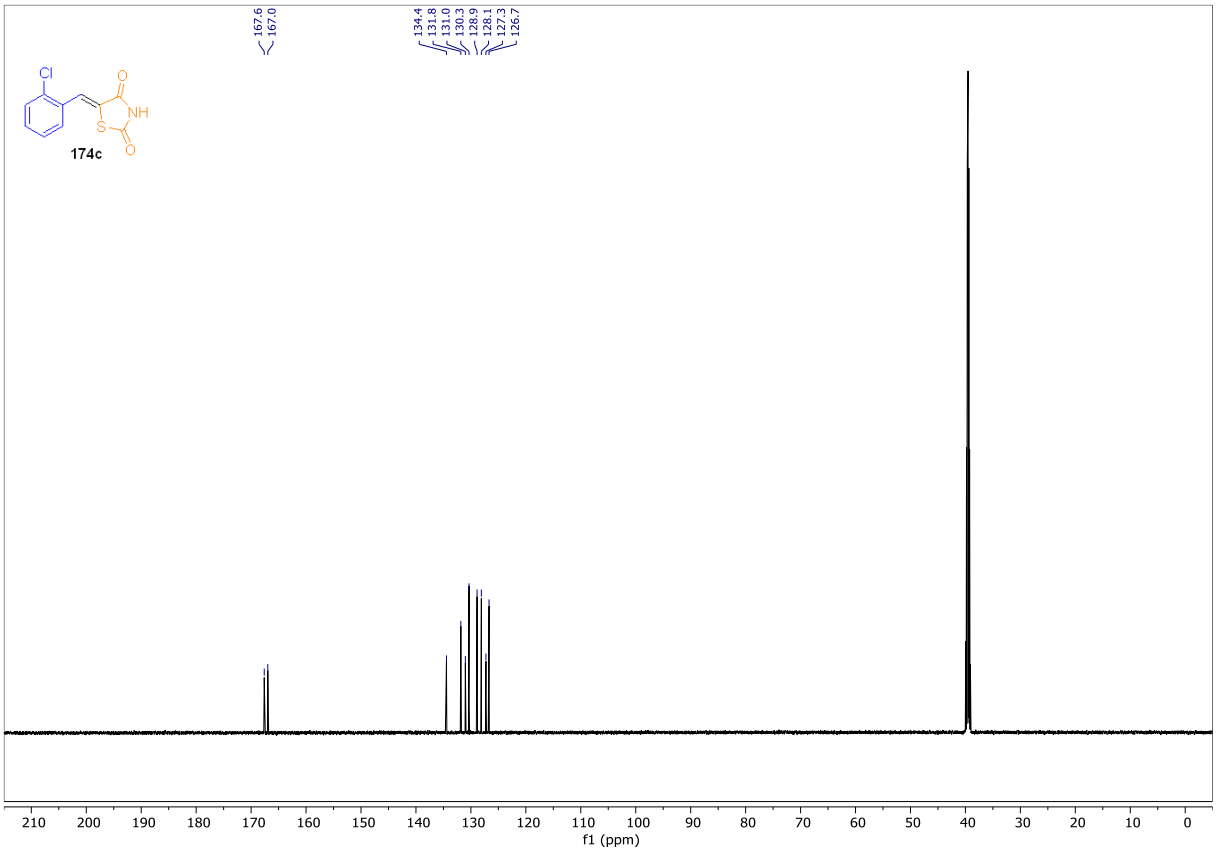
A4 122. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174b** e MS^2 $[M-H]^-$.



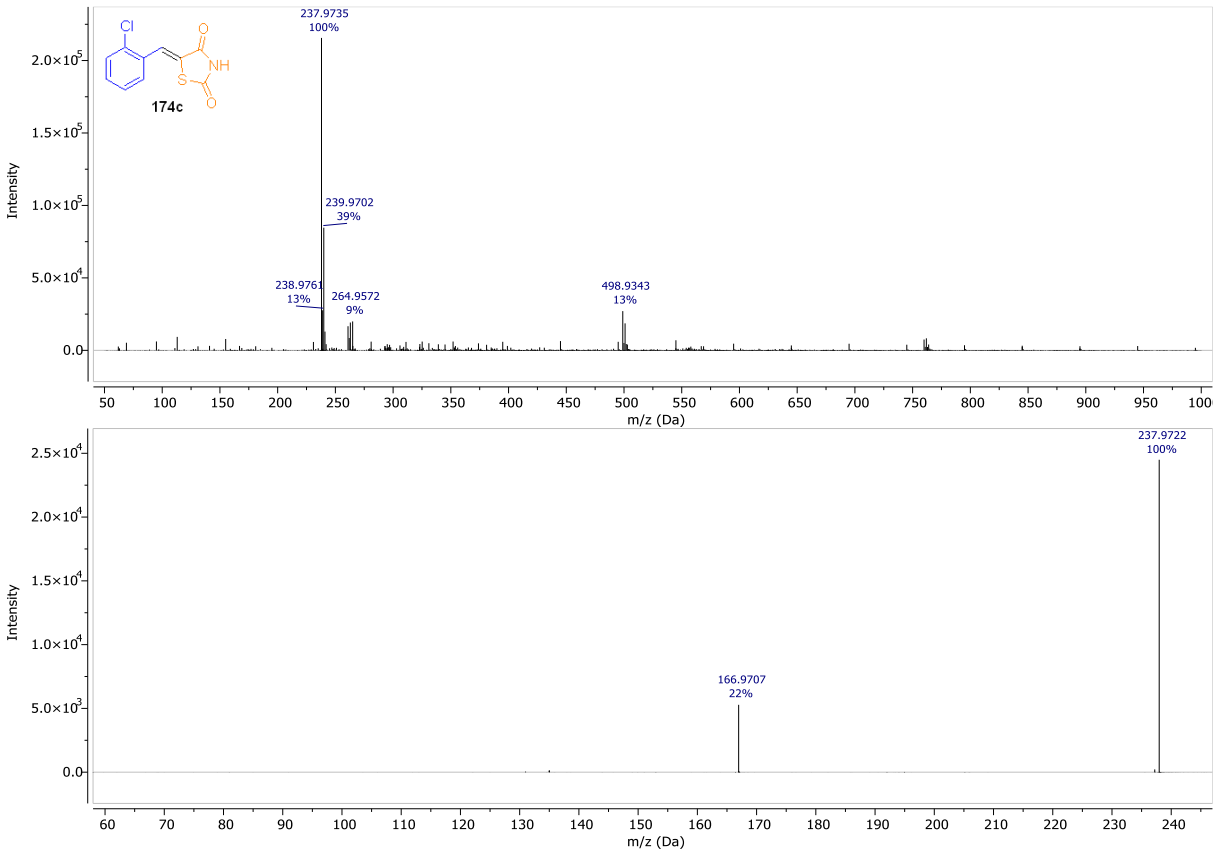
A4 123. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174c**.



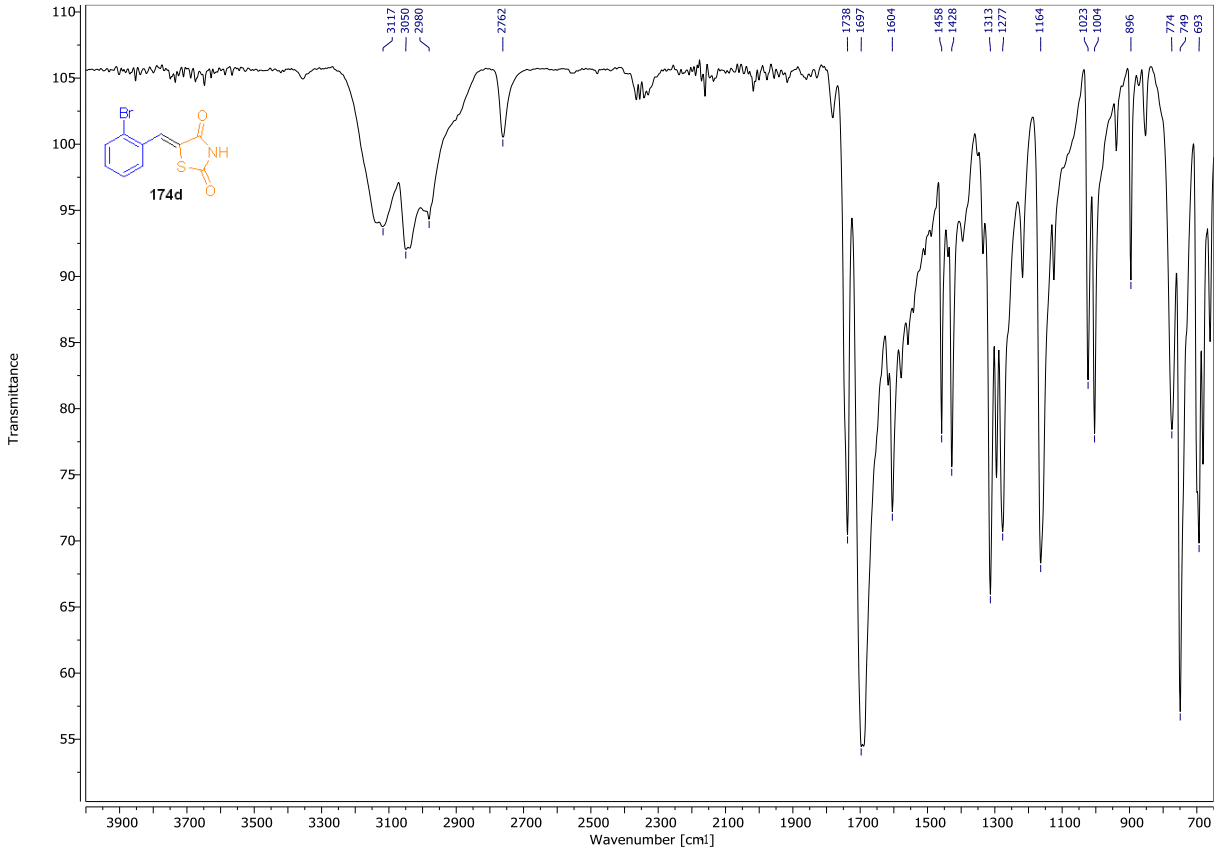
A4 124. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174c**.



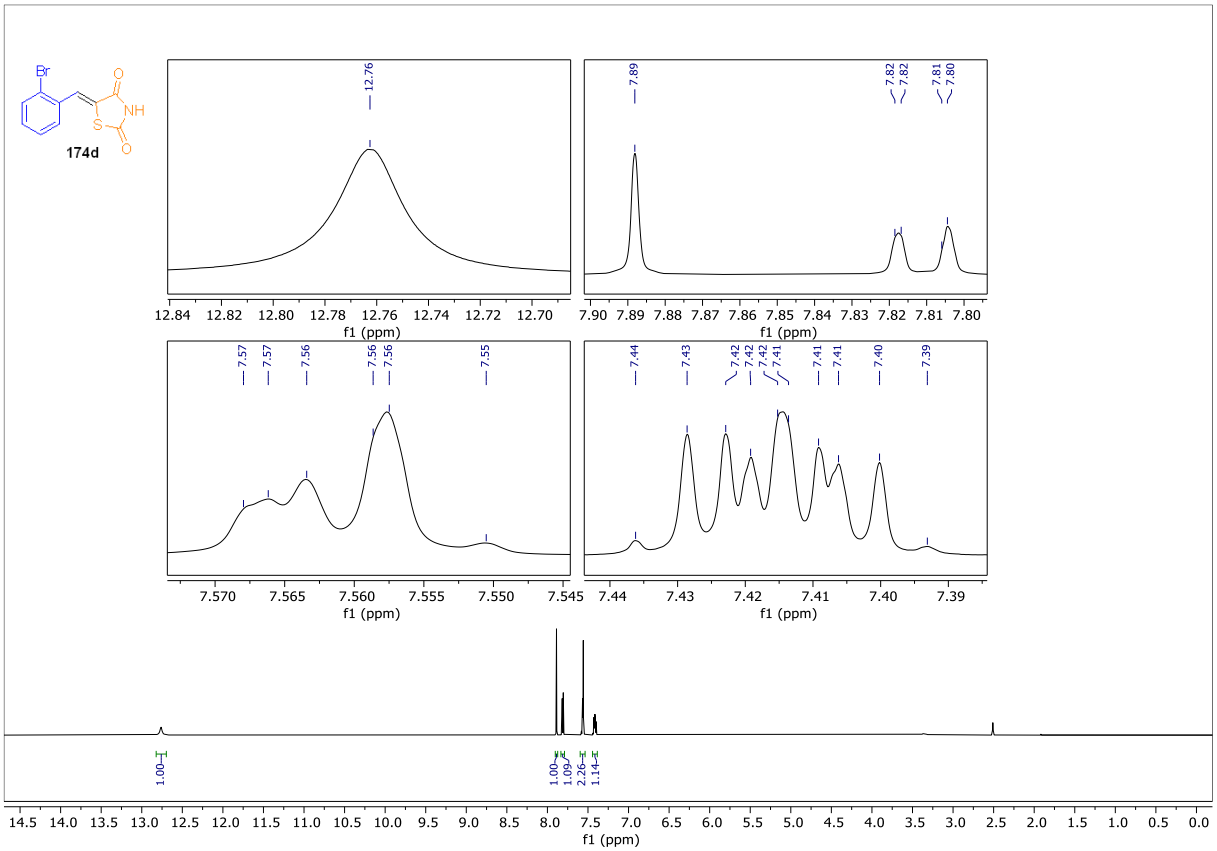
A4 125. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174c**.



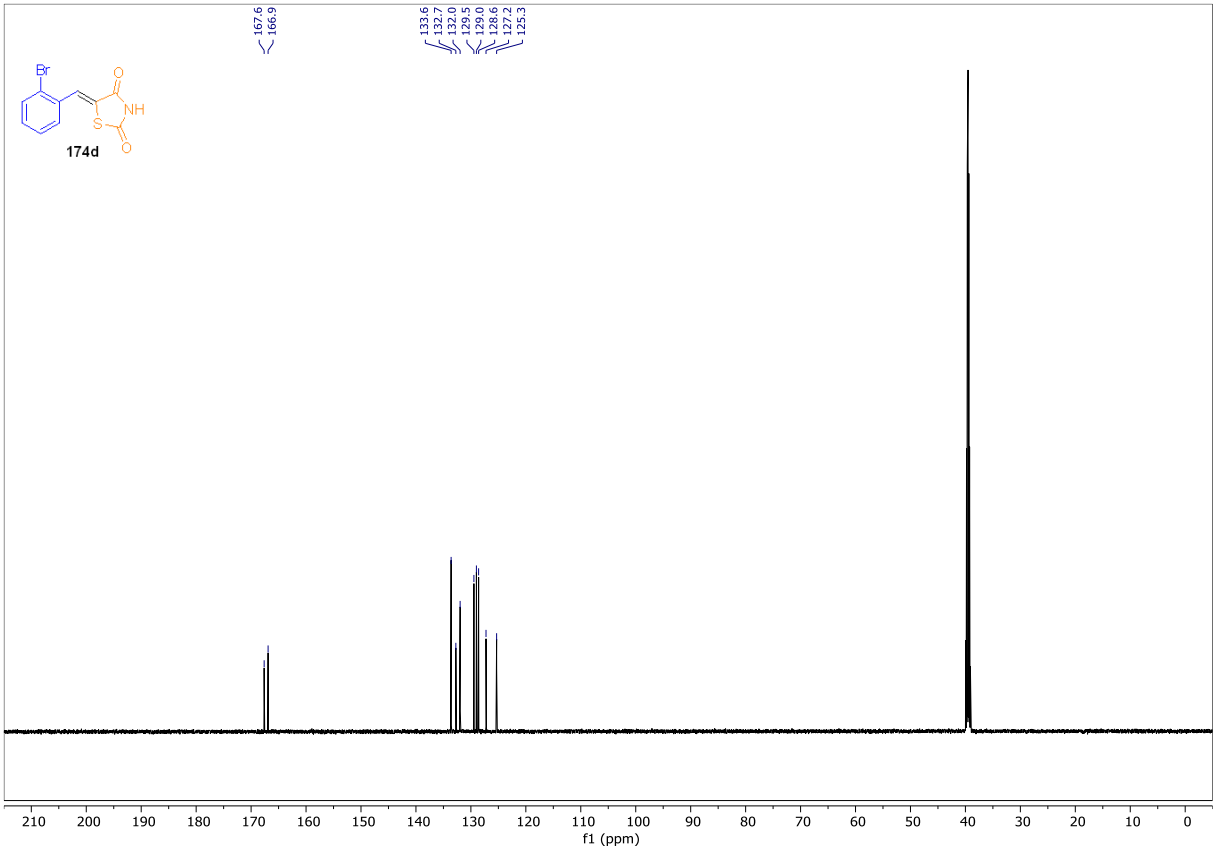
A4 126. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174c** e MS^2 $[M-H]^-$.



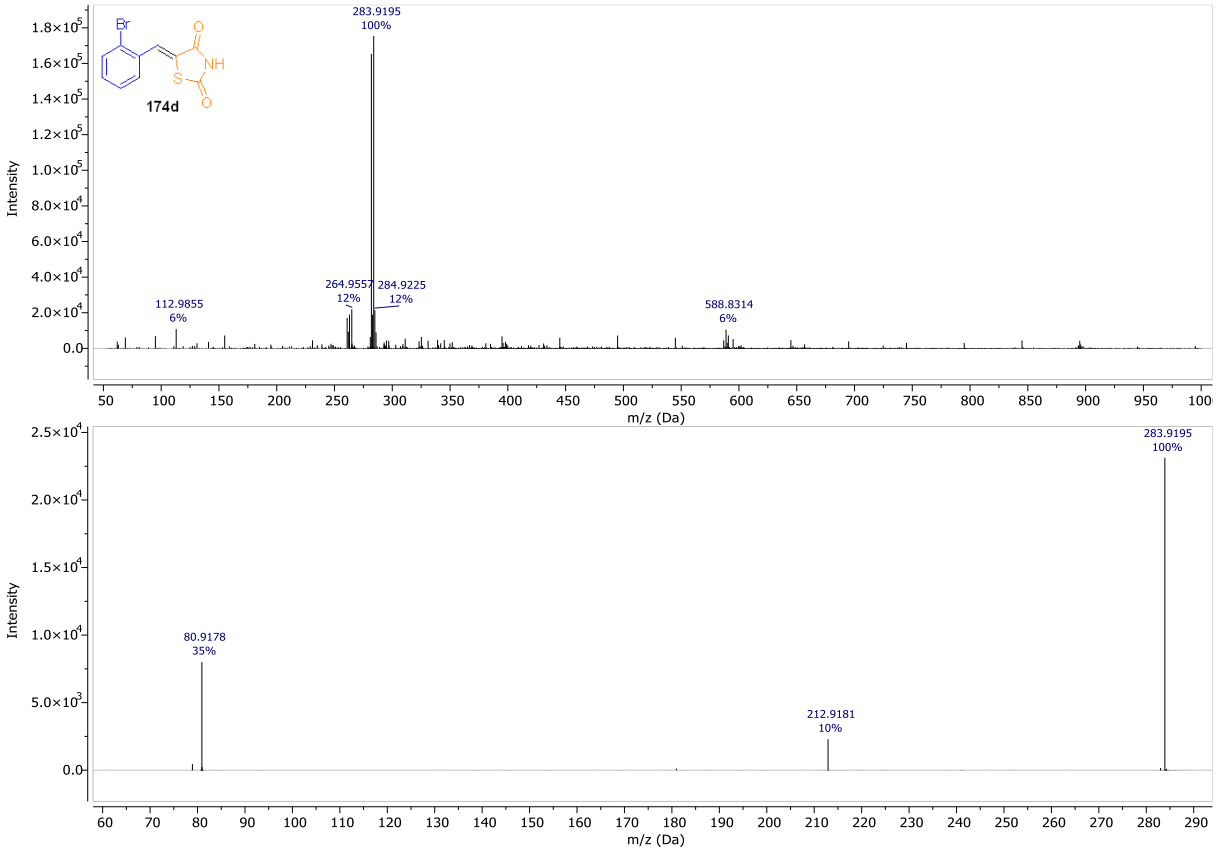
A4 127. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174d**.



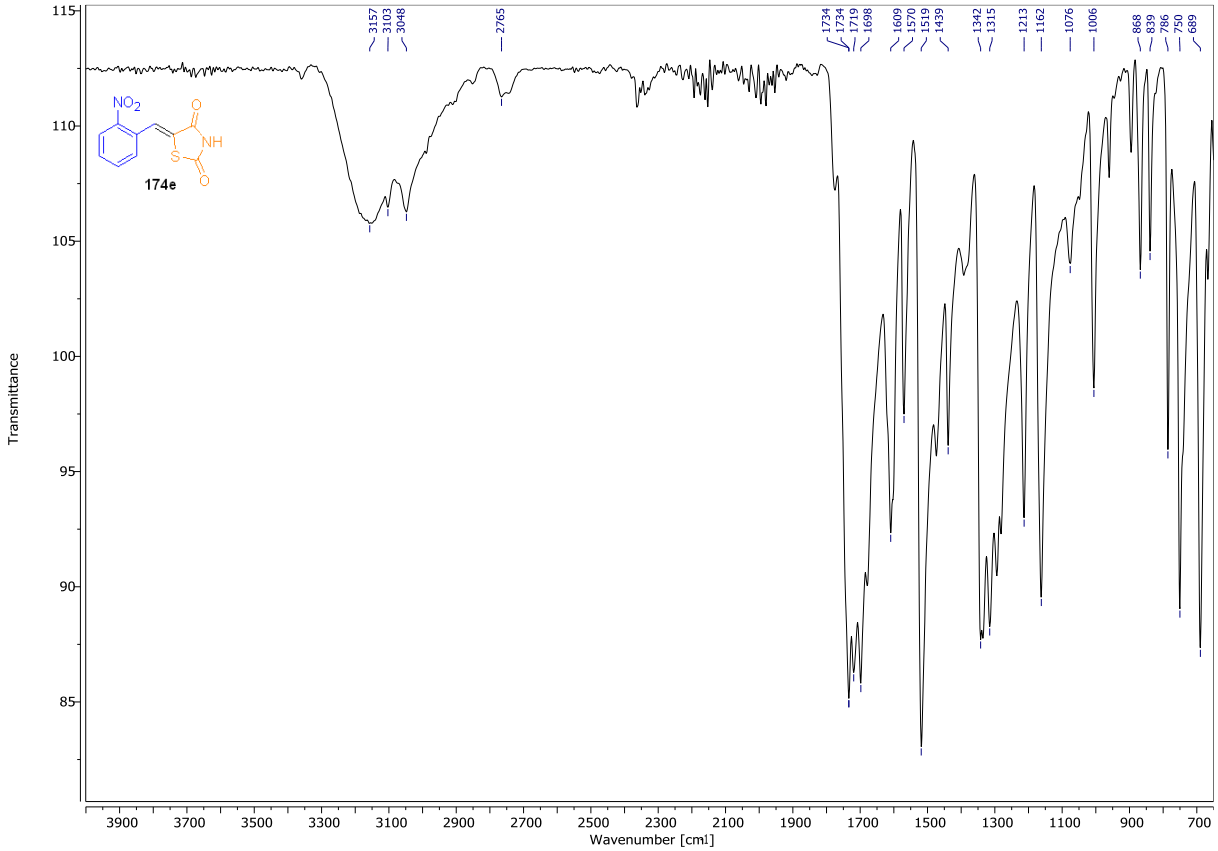
A4 128. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174d**.



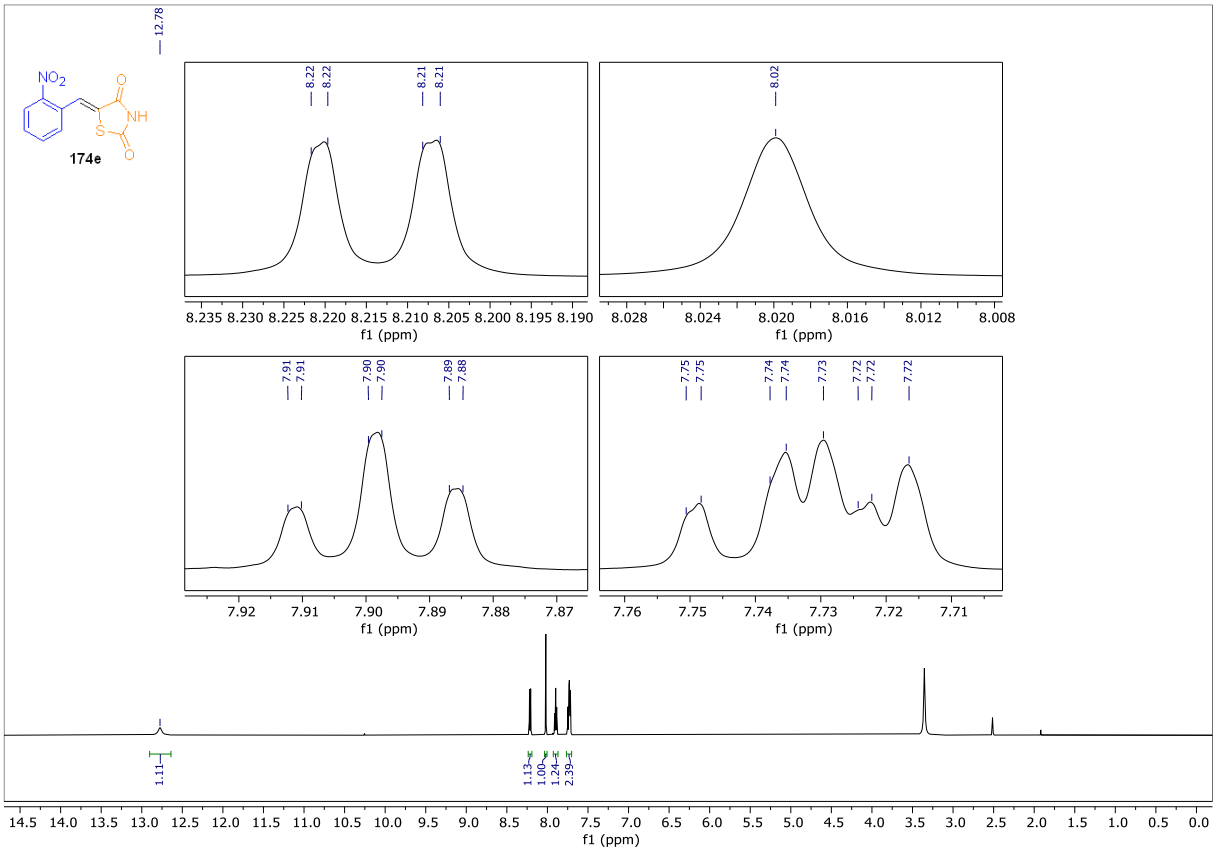
A4 129. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174d**.



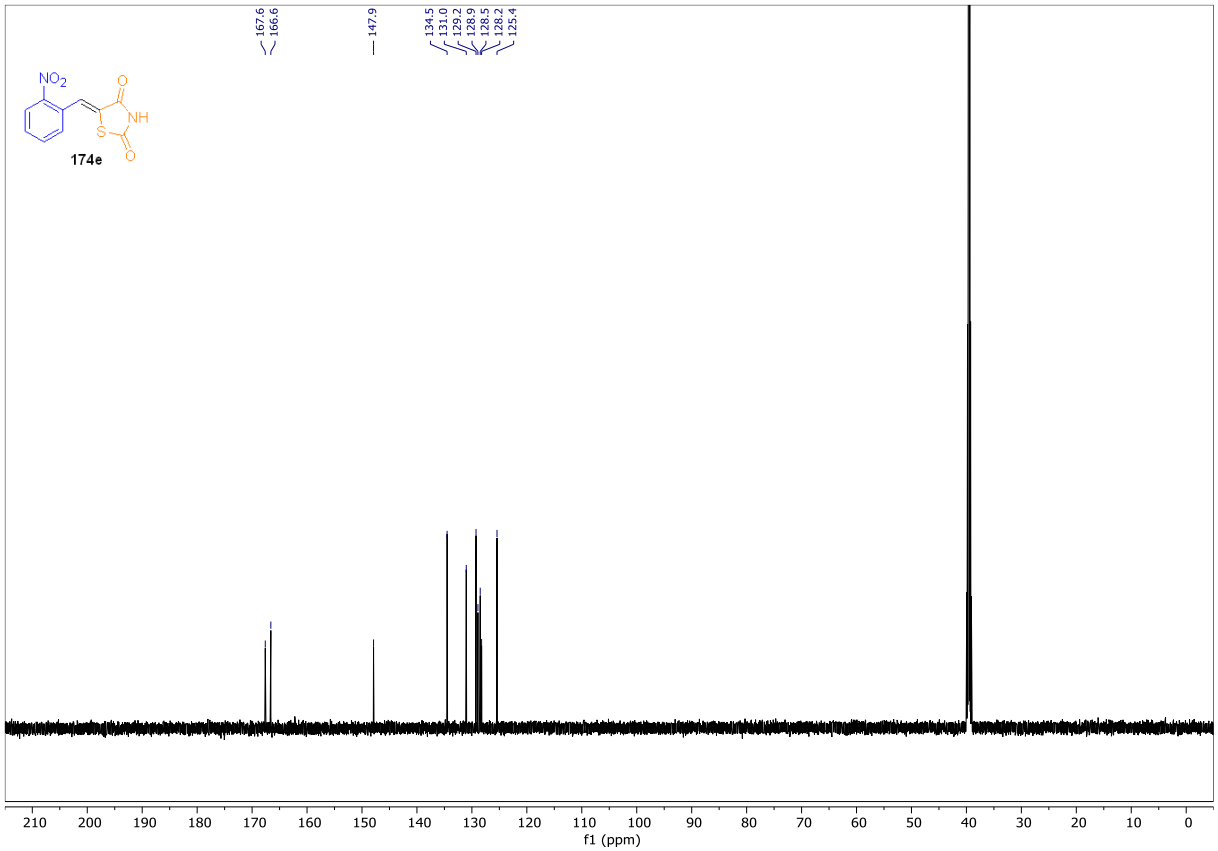
A4 130. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174d** e MS^2 $[M-H]^-$.



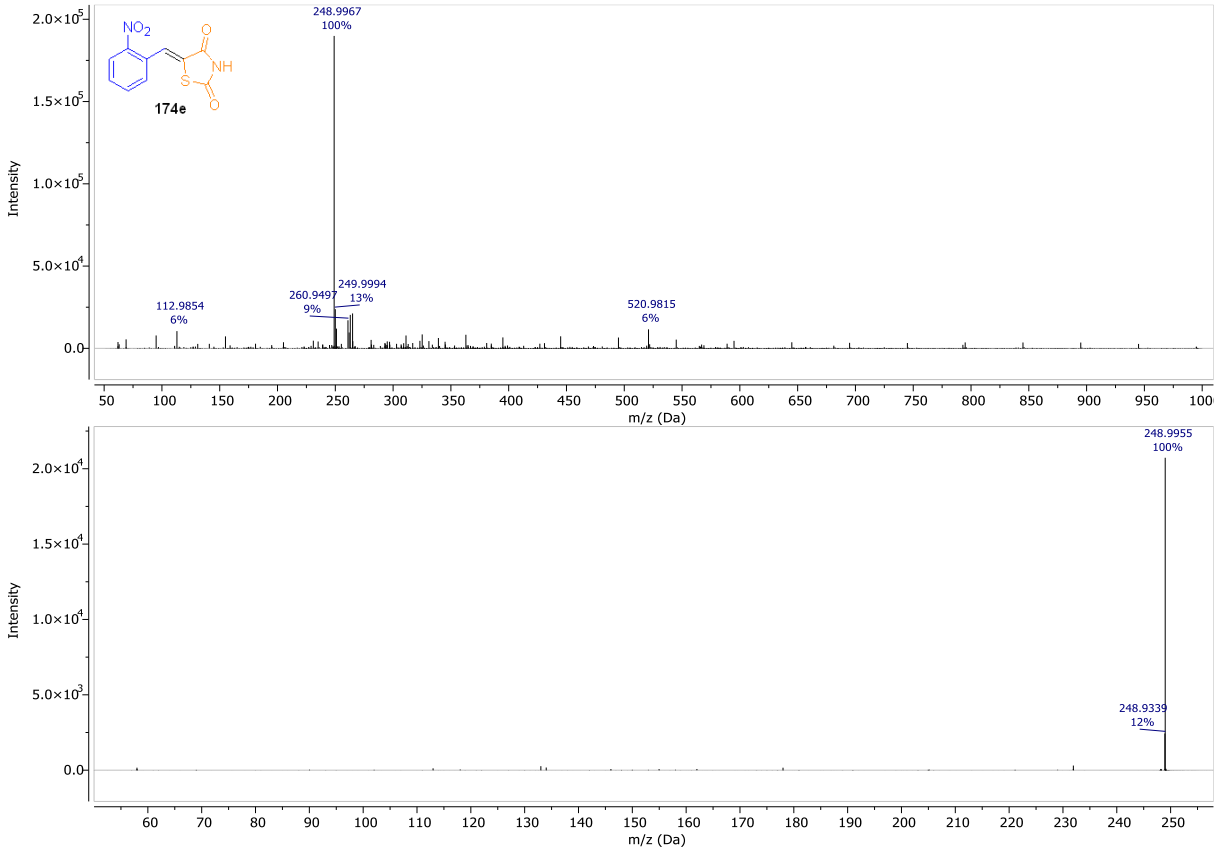
A4 131. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174e**.



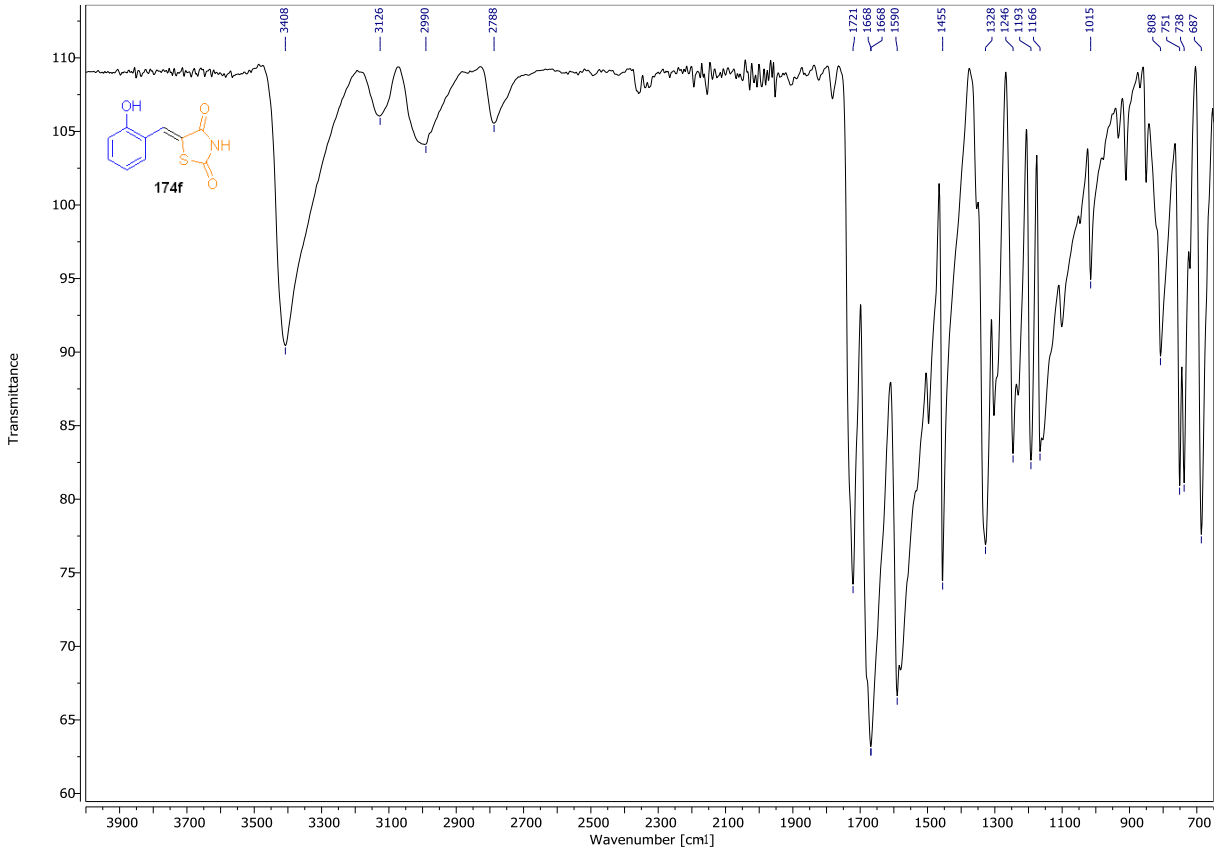
A4 132. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174e**.



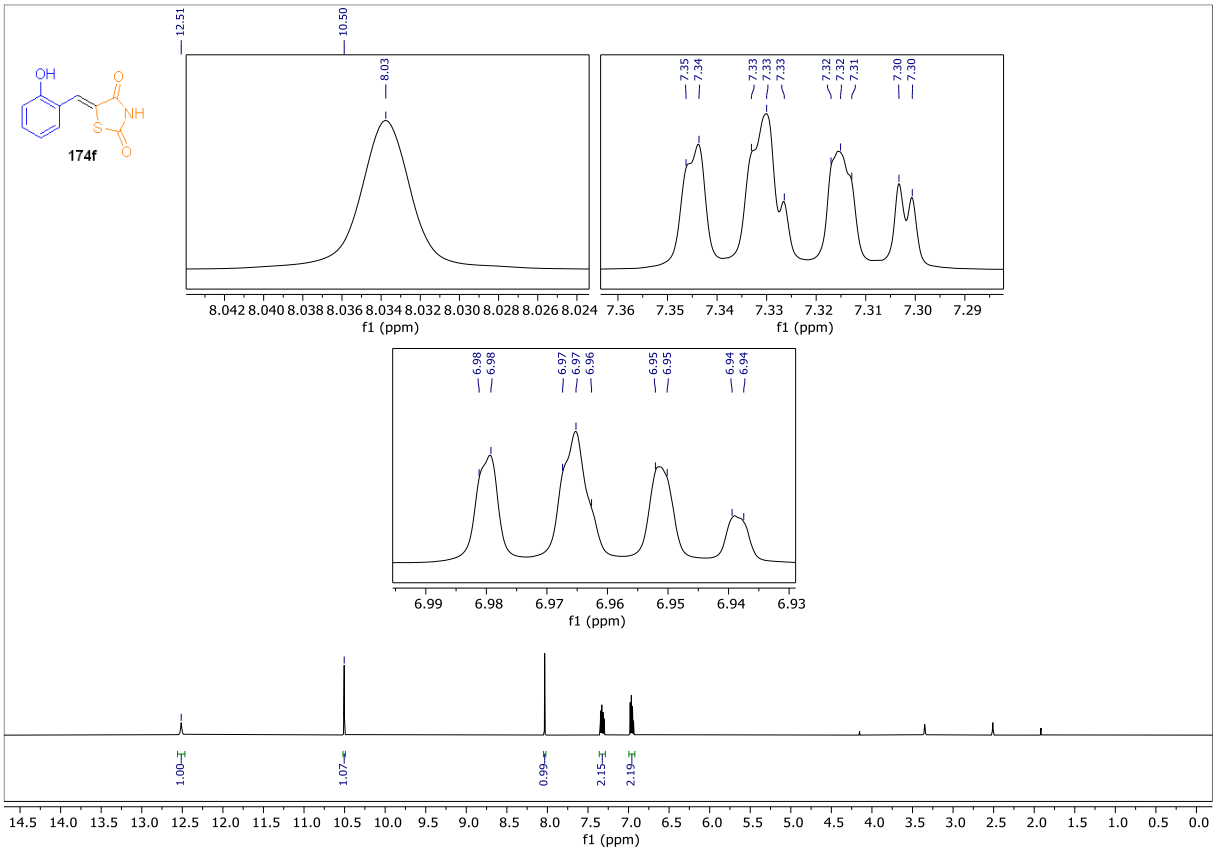
A4 133. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174e**.



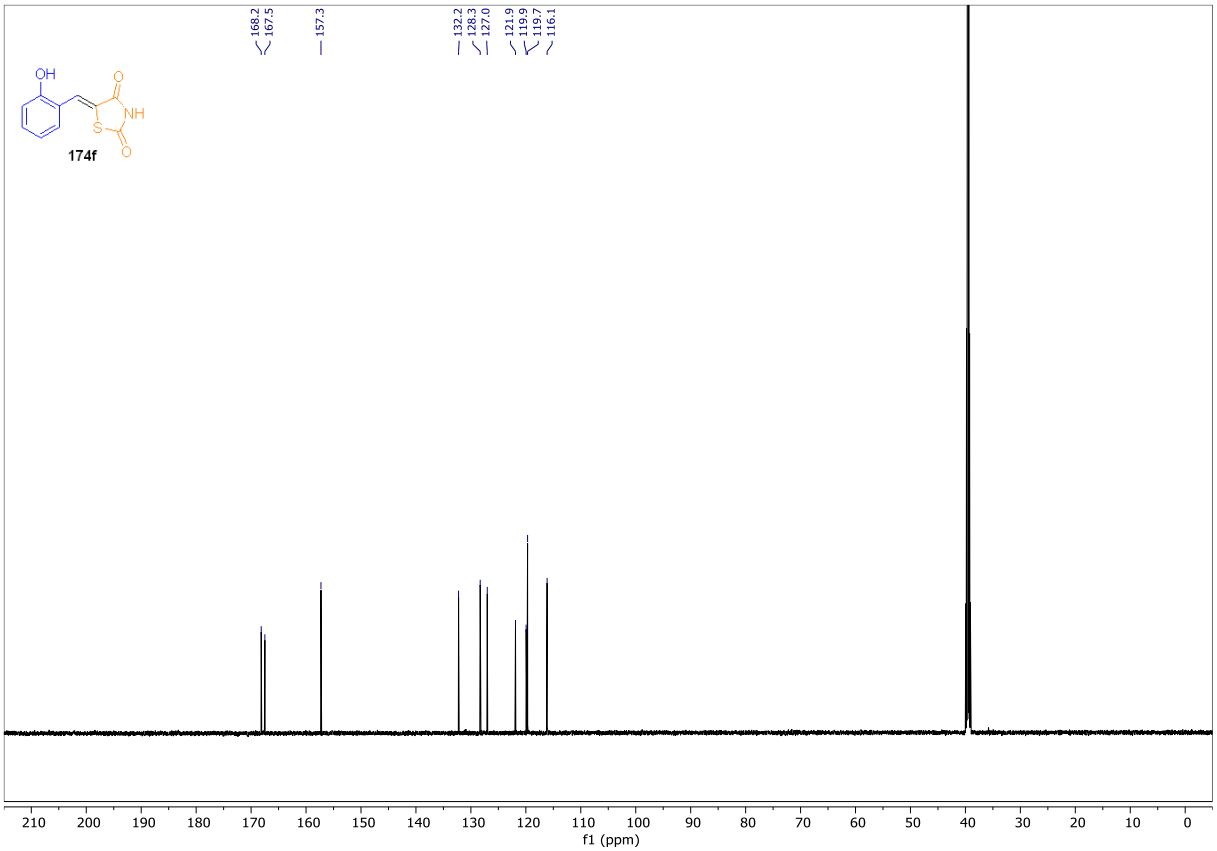
A4 134. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174e** e MS^2 $[M-H]^-$.



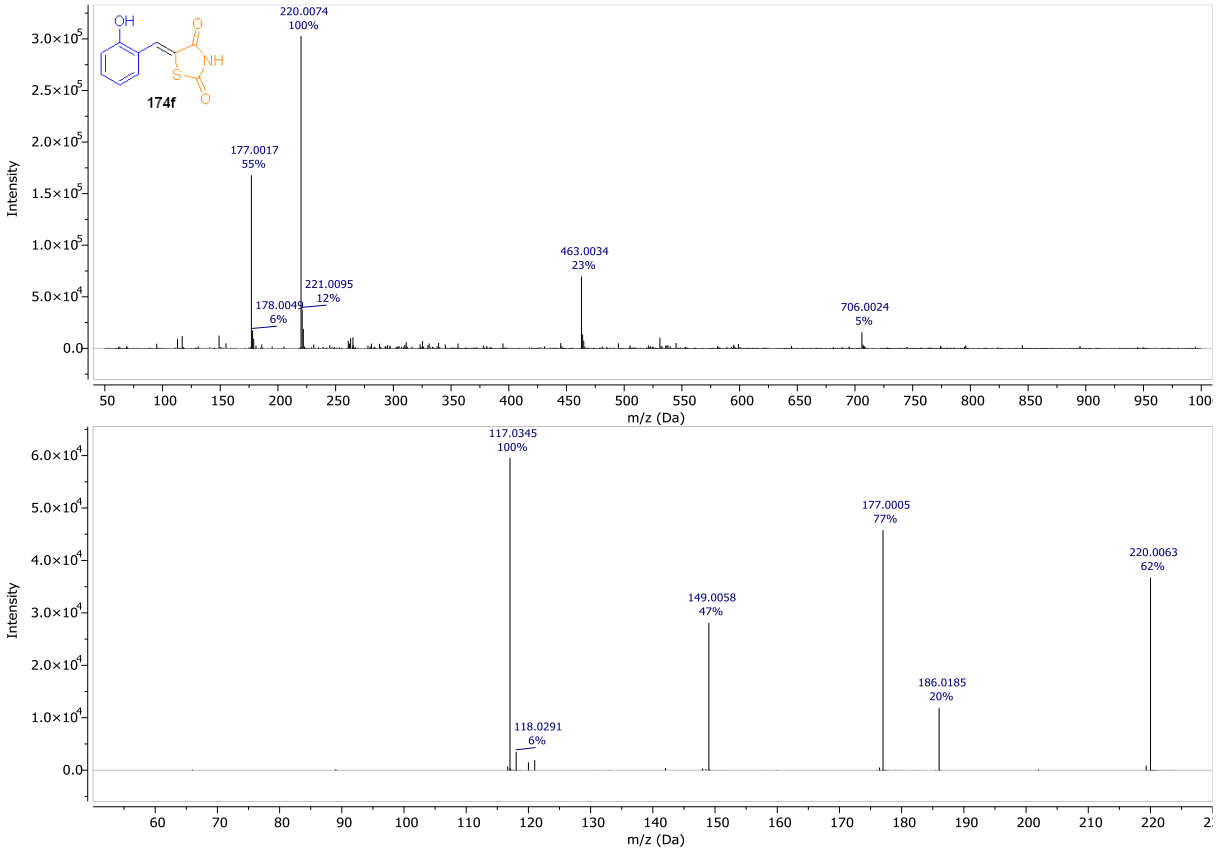
A4 135. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174f**.



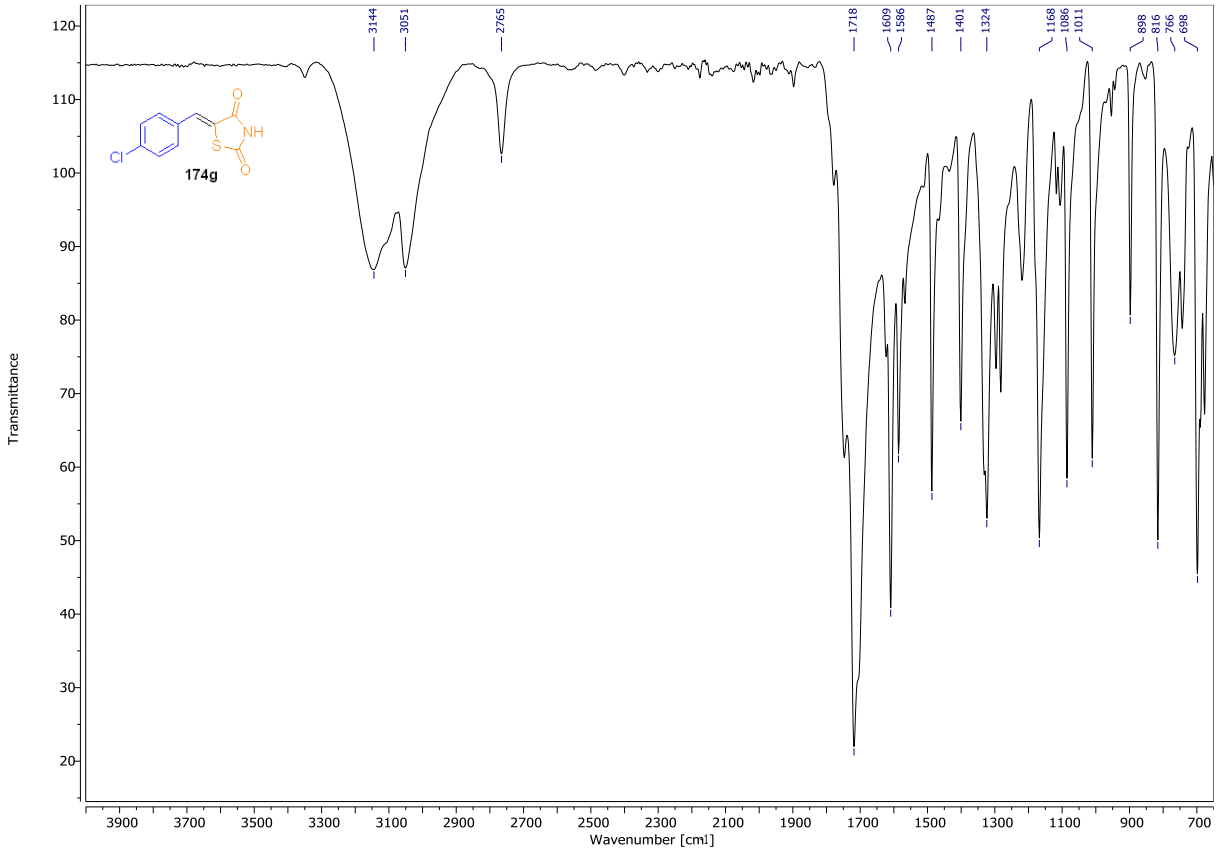
A4 136. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174f**.



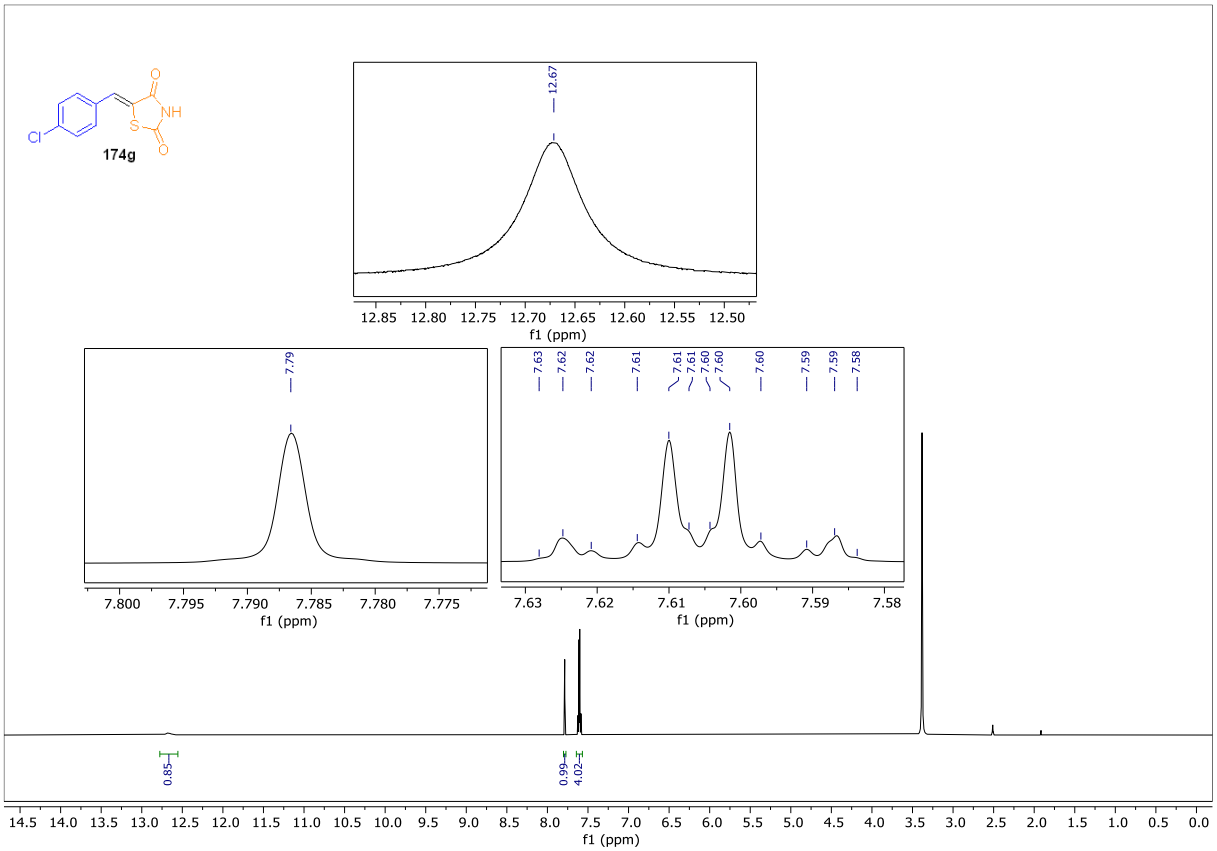
A4 137. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174f**.



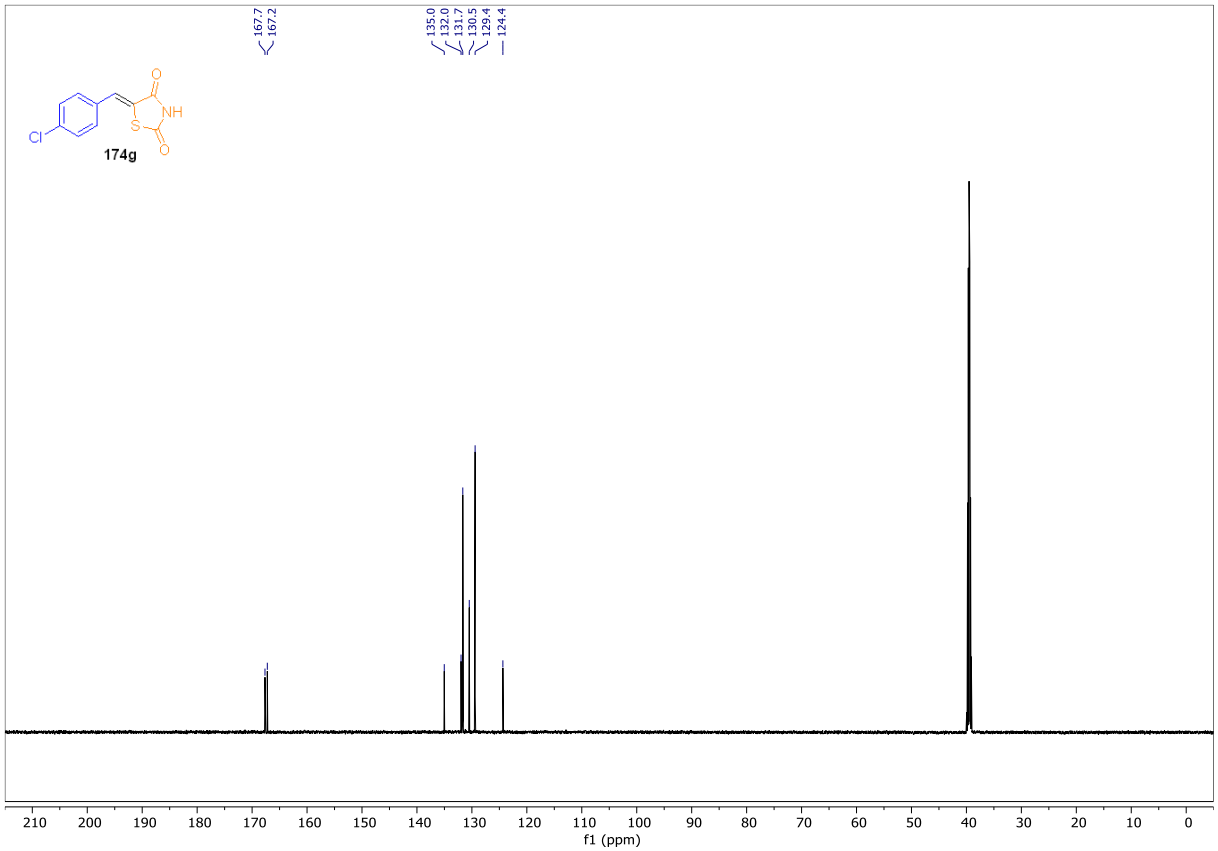
A4 138. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174f** e MS^2 $[M-H]^-$.



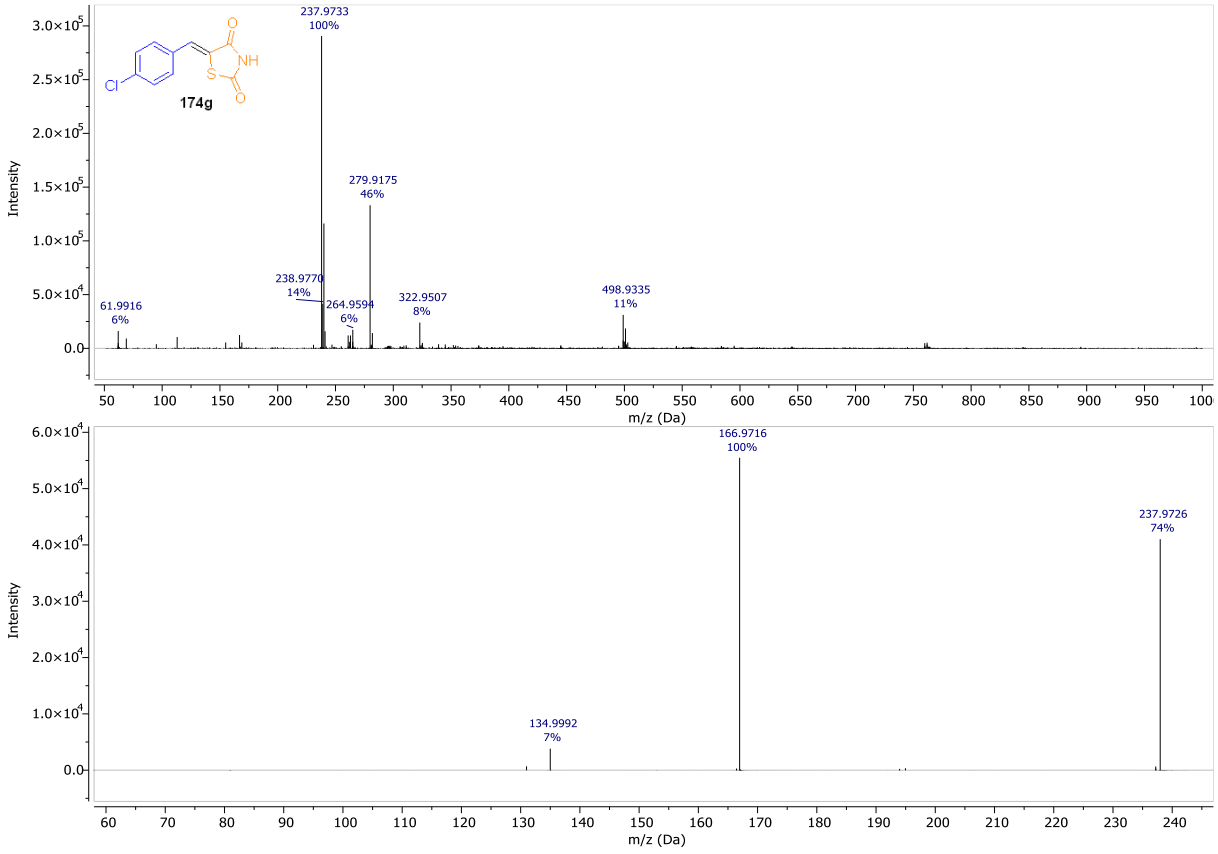
A4 139. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174g**.



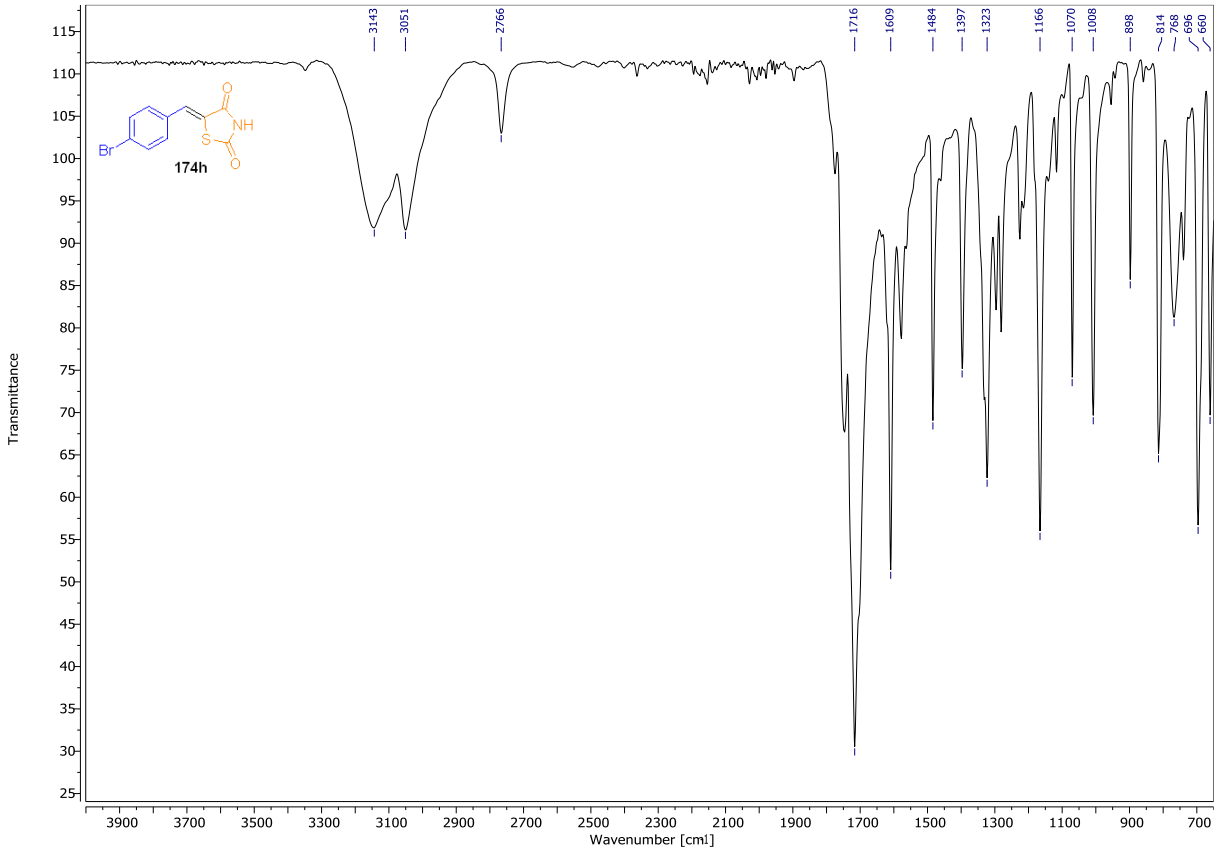
A4 140. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174g**.



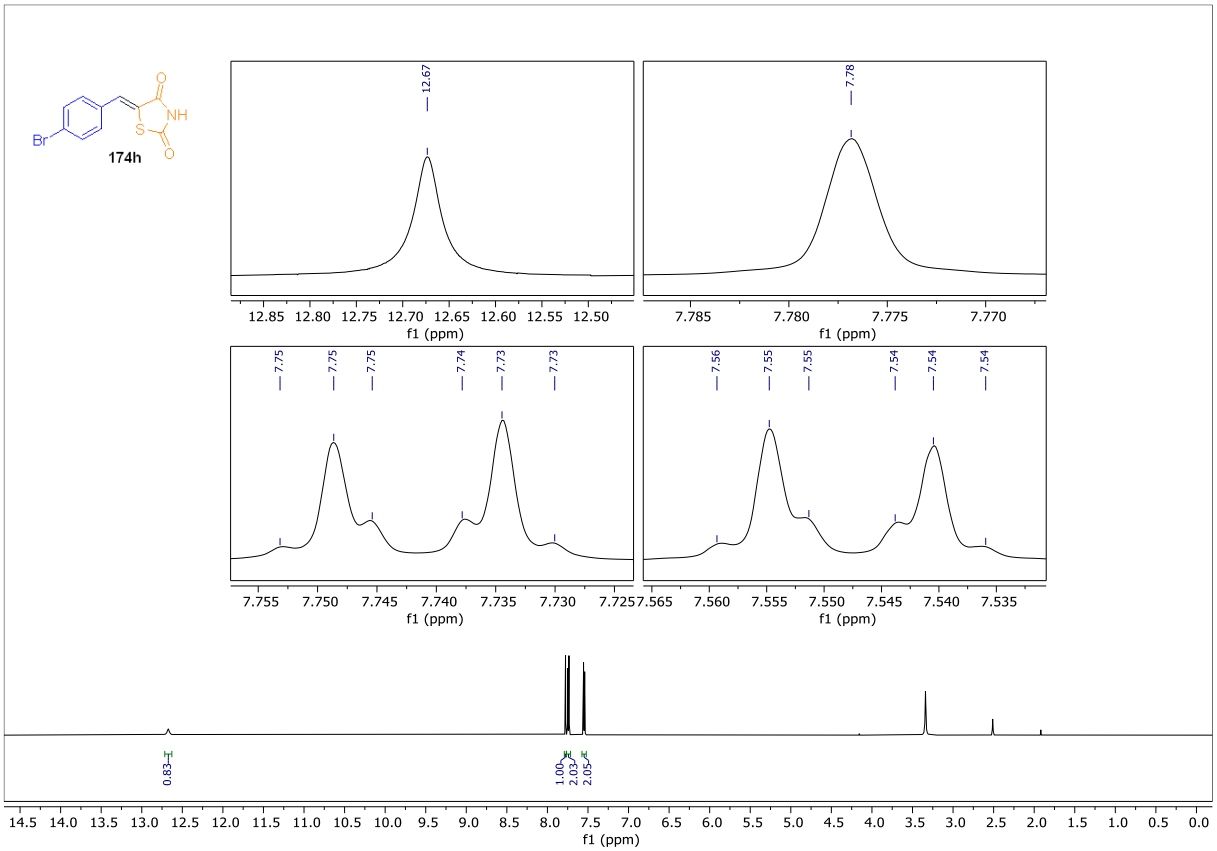
A4 141. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174g**.



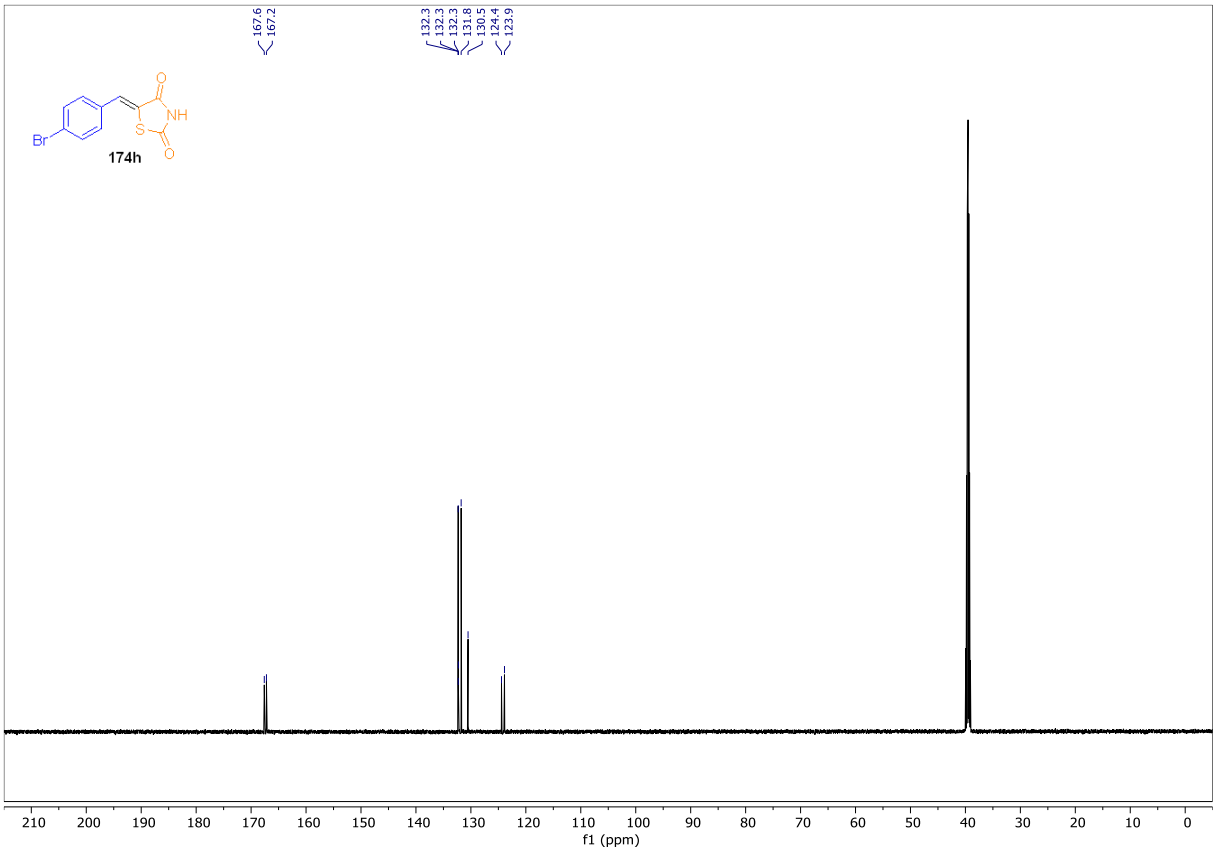
A4 142. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174g** e MS^2 $[M-H]^-$.



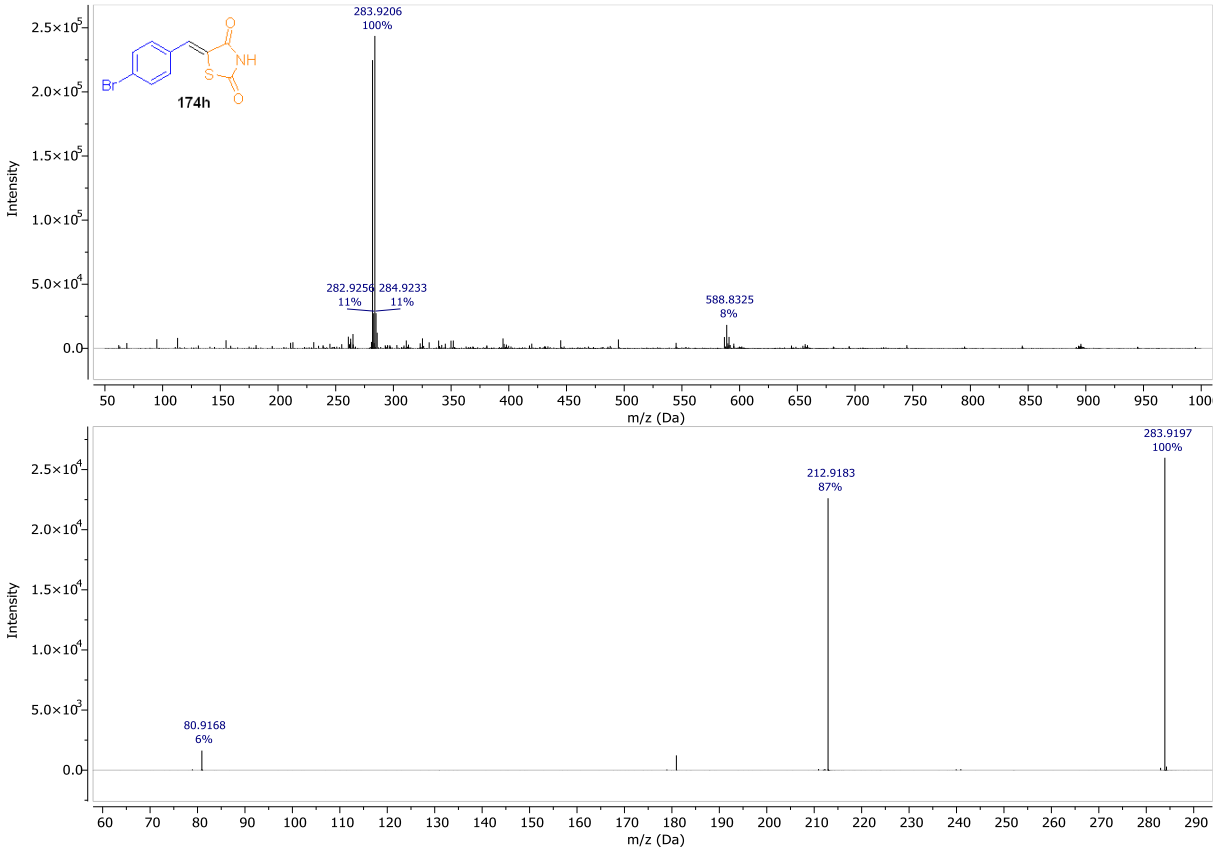
A4 143. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174h**.



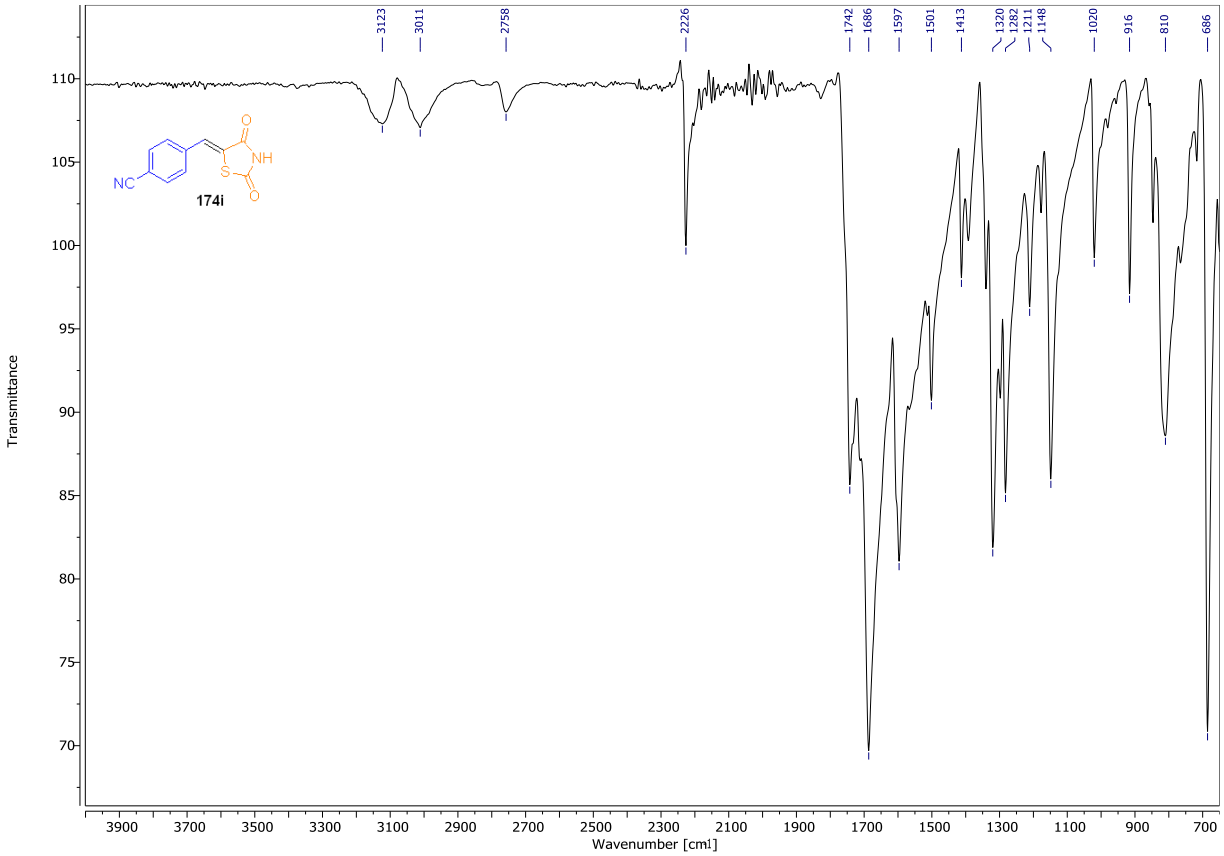
A4 144. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174h**.



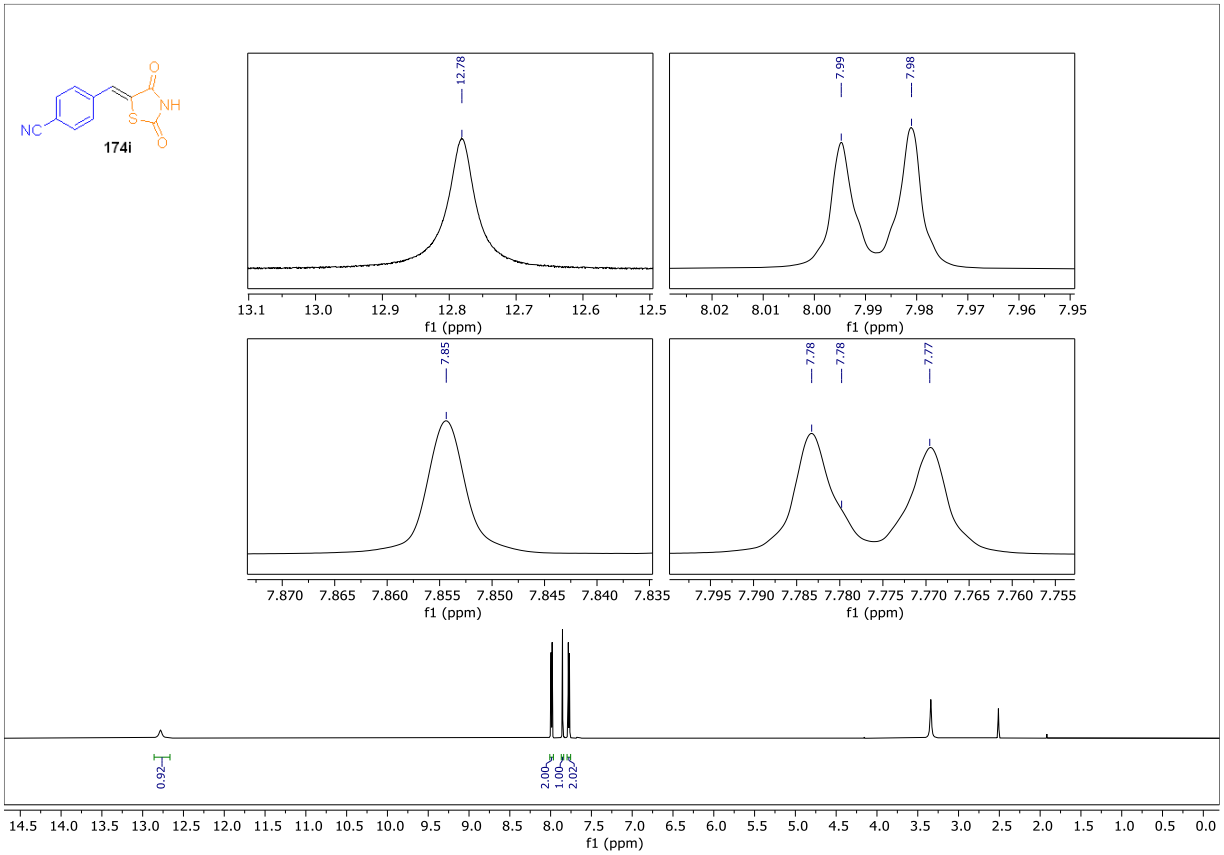
A4 145. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174h**.



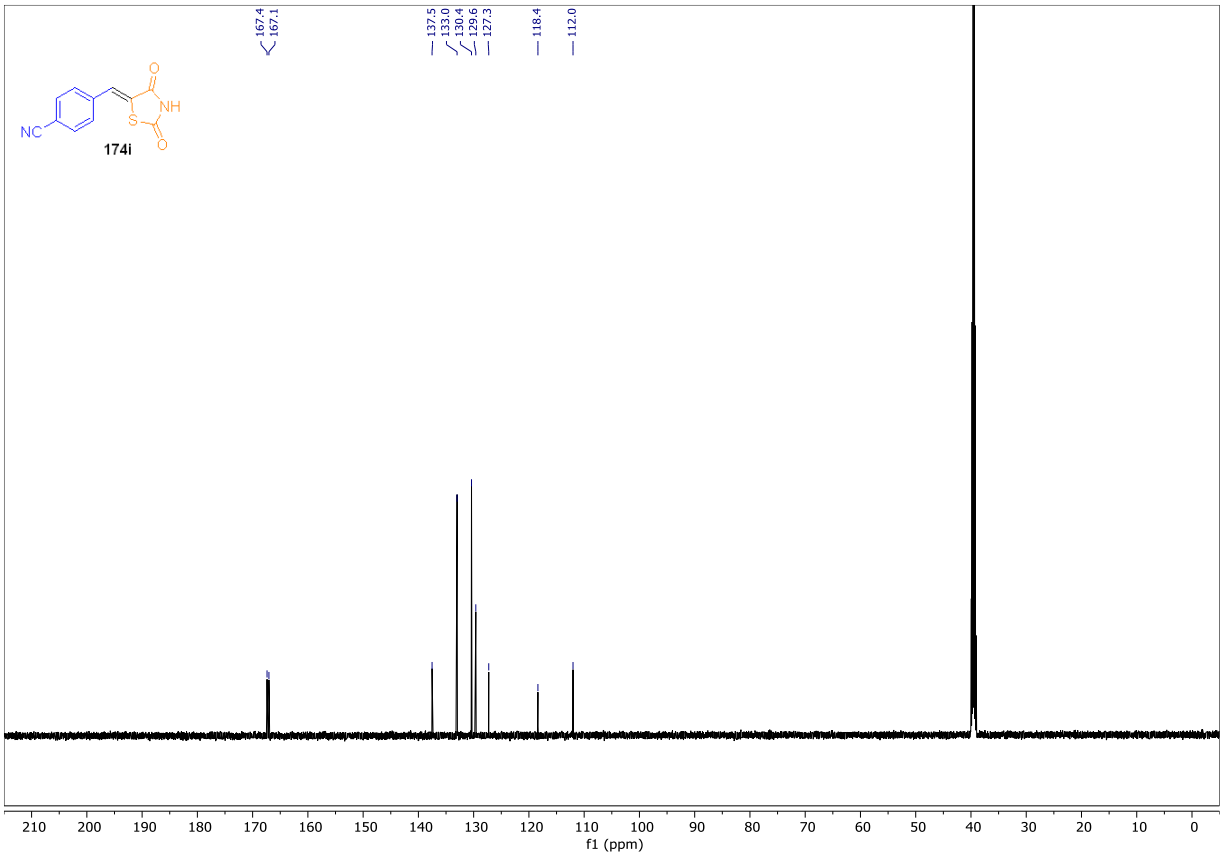
A4 146. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174h** e MS^2 $[M-H]^-$.



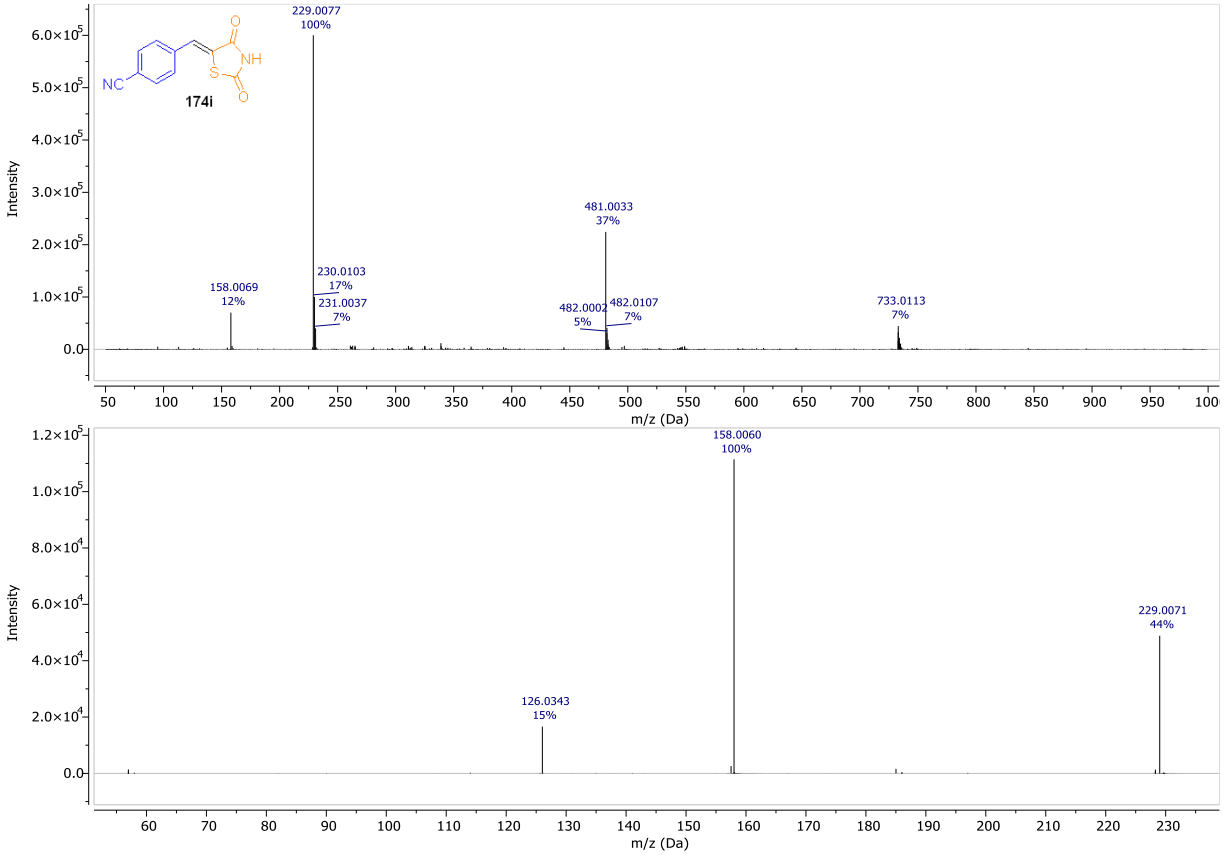
A4 147. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174i**.



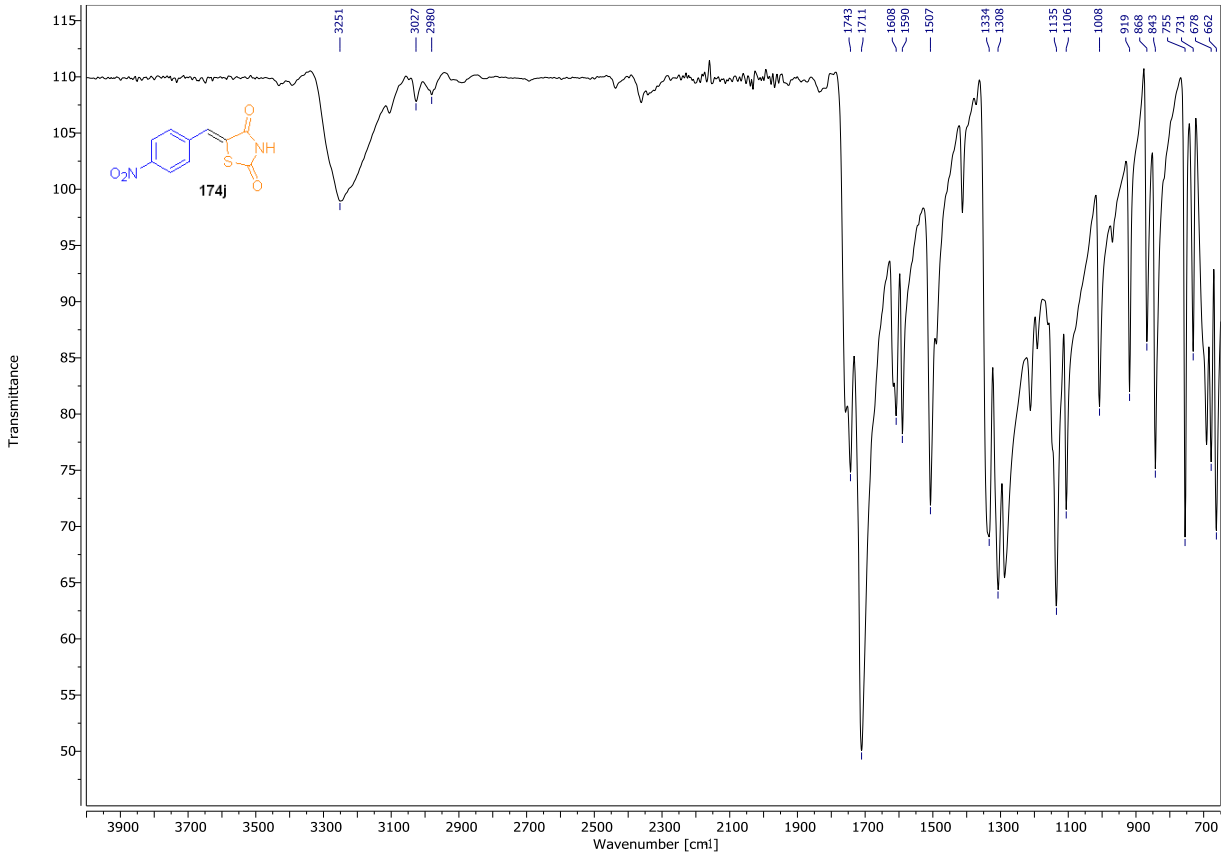
A4 148. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174i**.



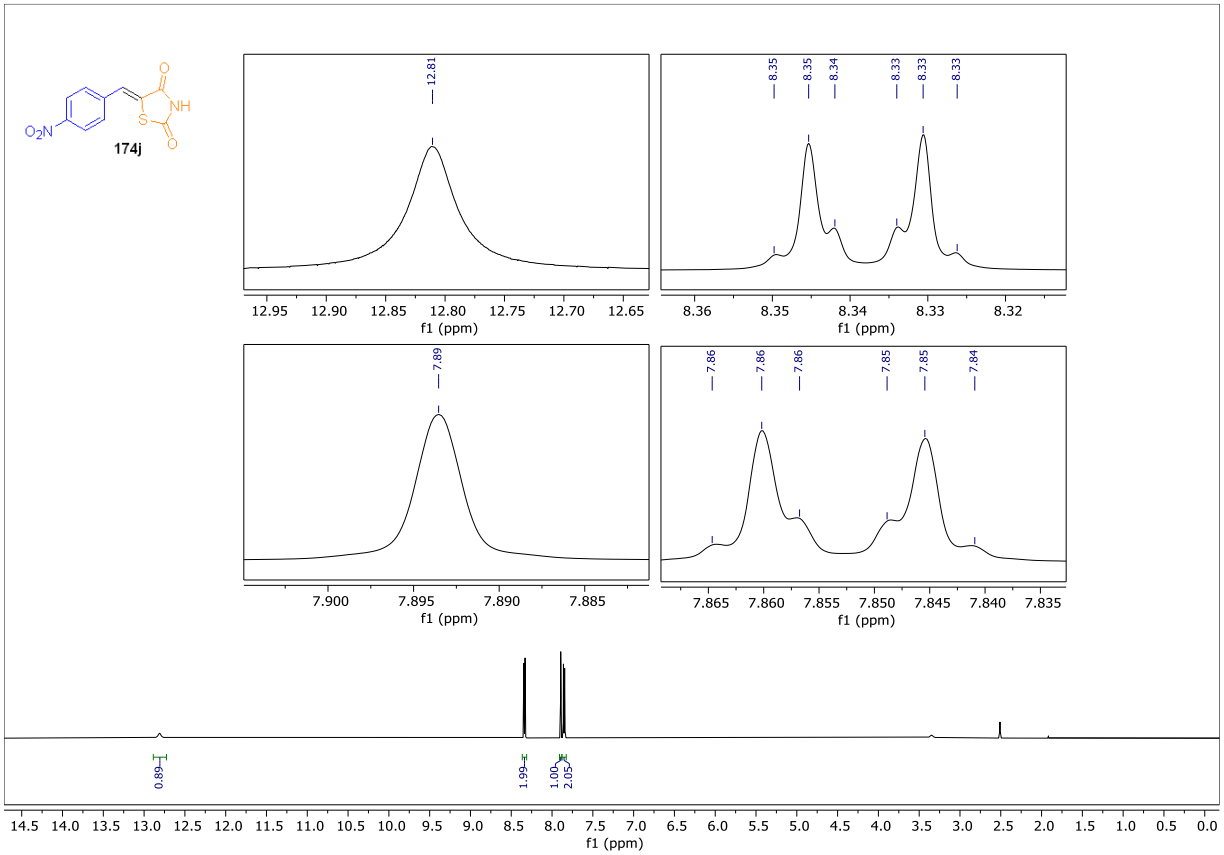
A4 149. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174i**.



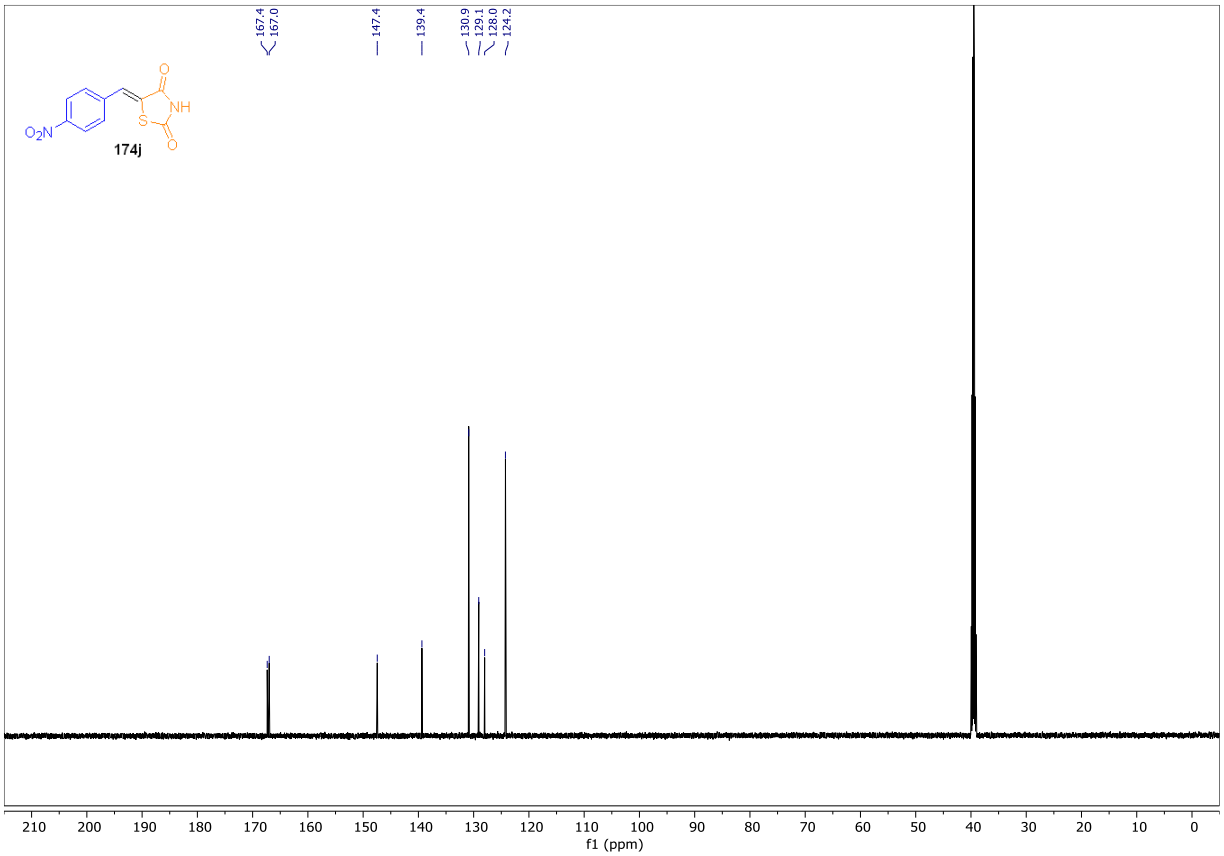
A4 150. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174i** e MS^2 $[M-H]^-$.



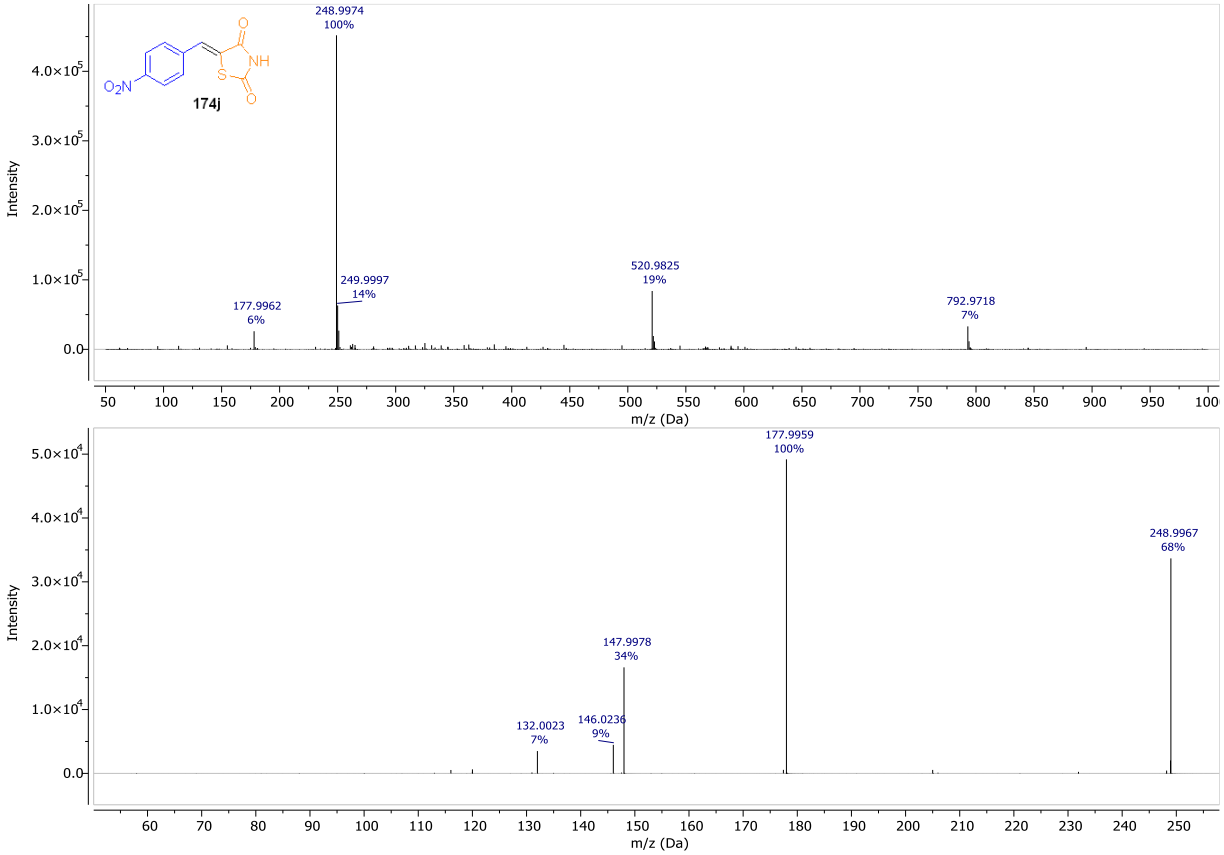
A4 151. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174j**.



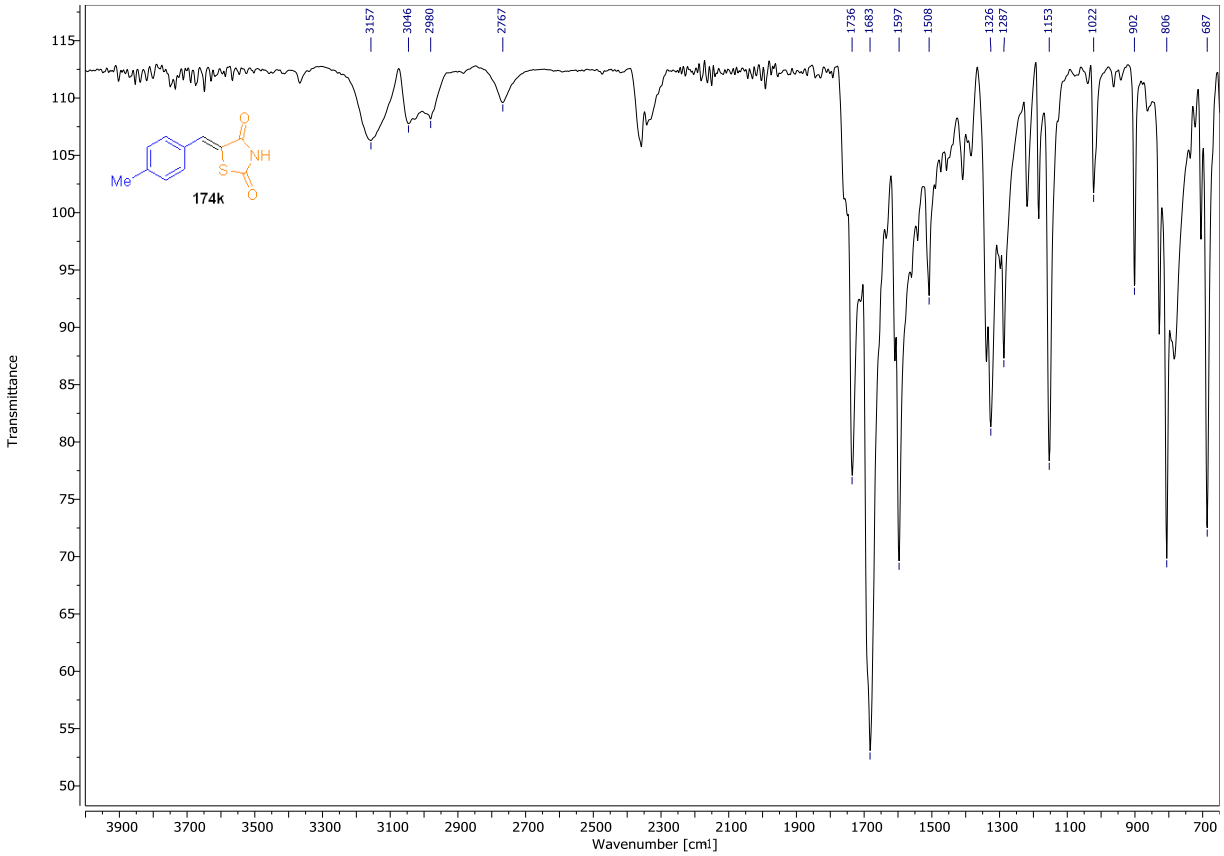
A4 152. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174j**.



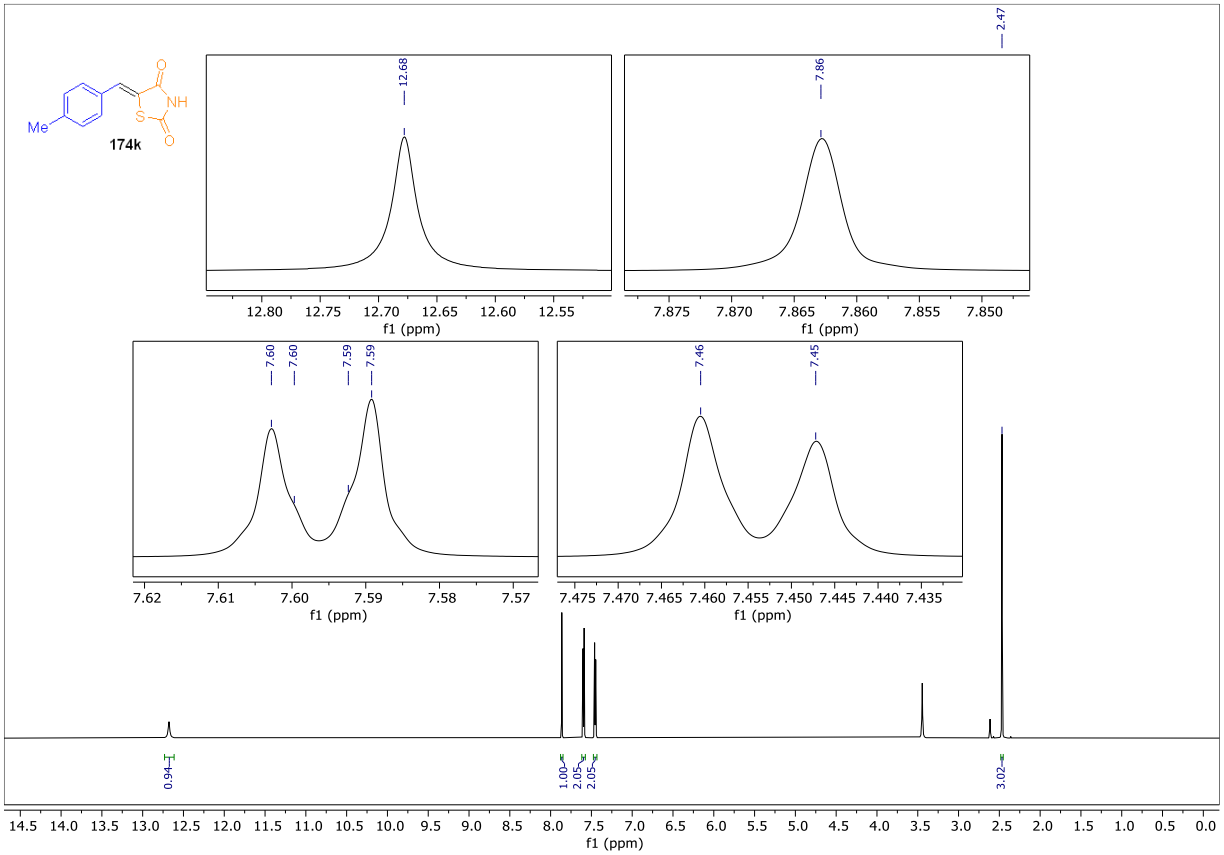
A4 153. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174j**.



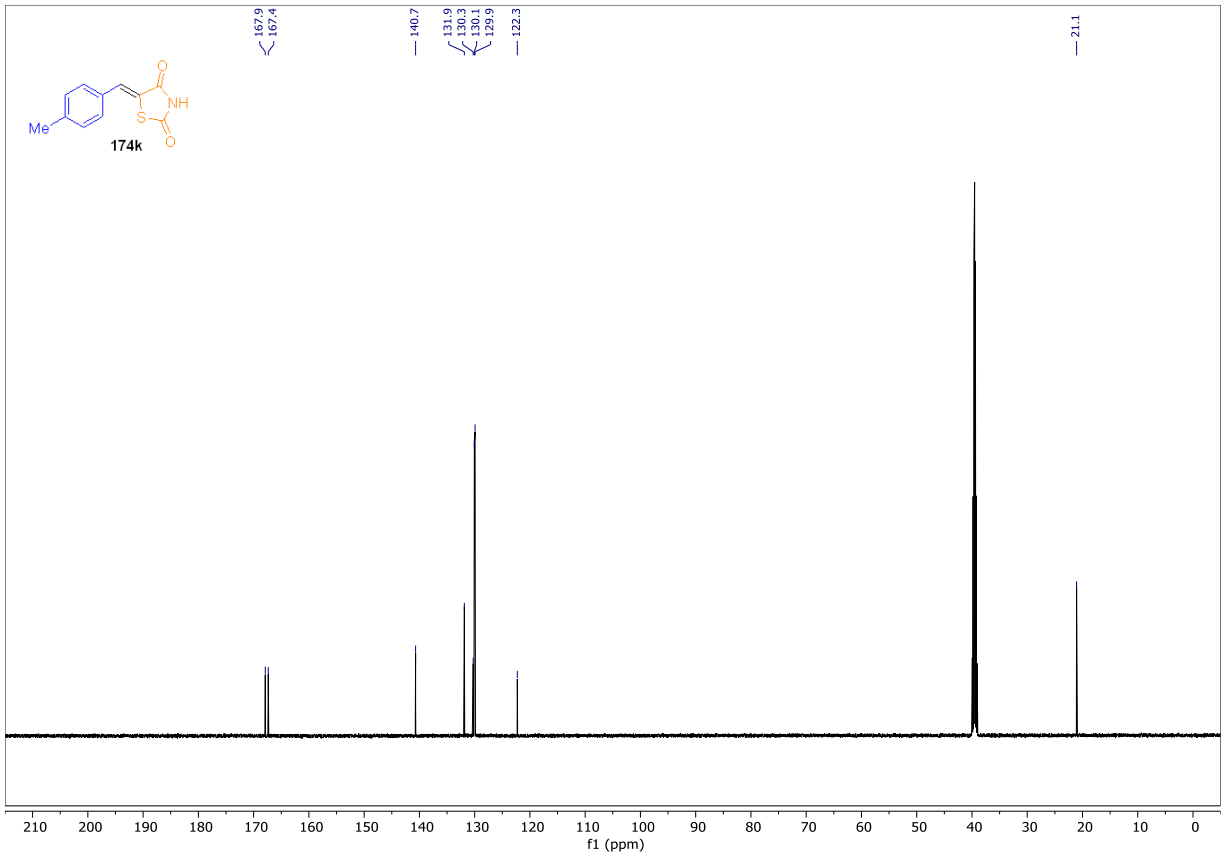
A4 154. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174j** e MS^2 $[M-H]^-$.



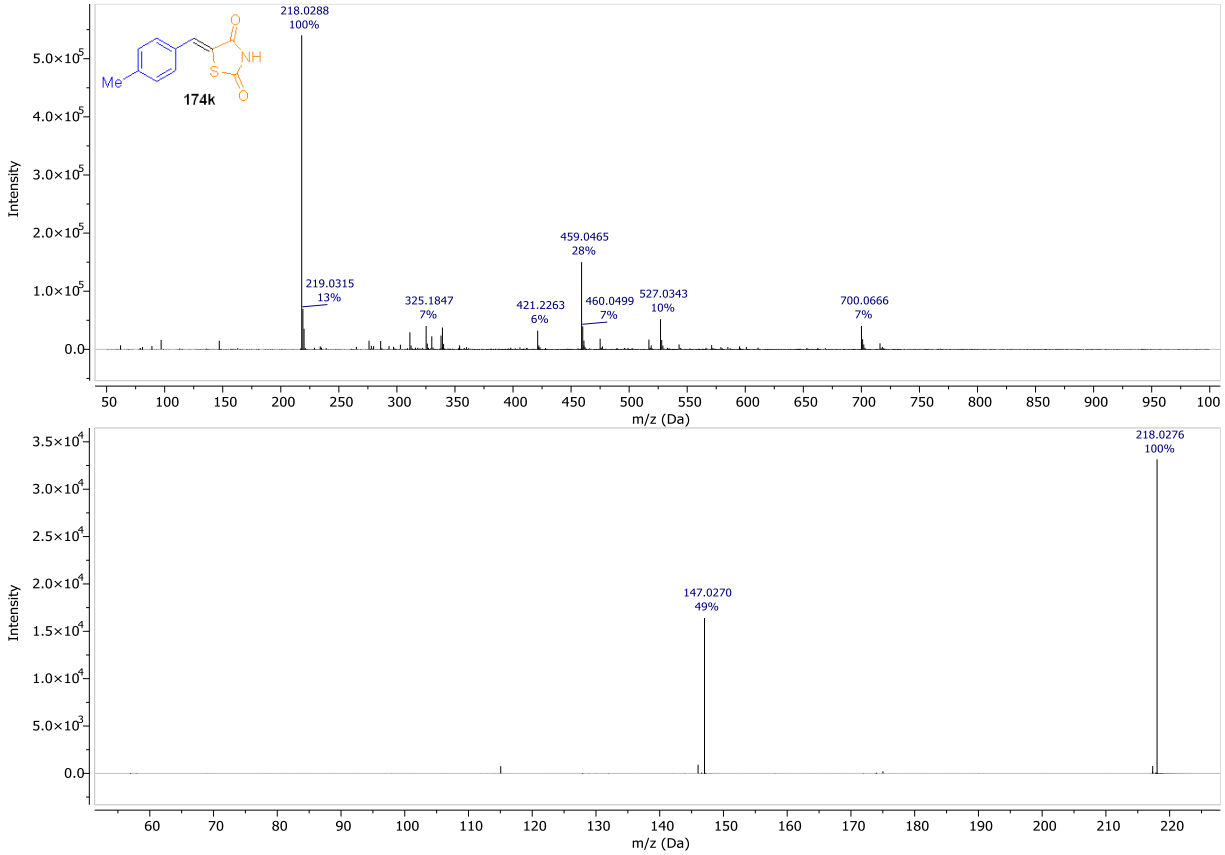
A4 155. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174k**.



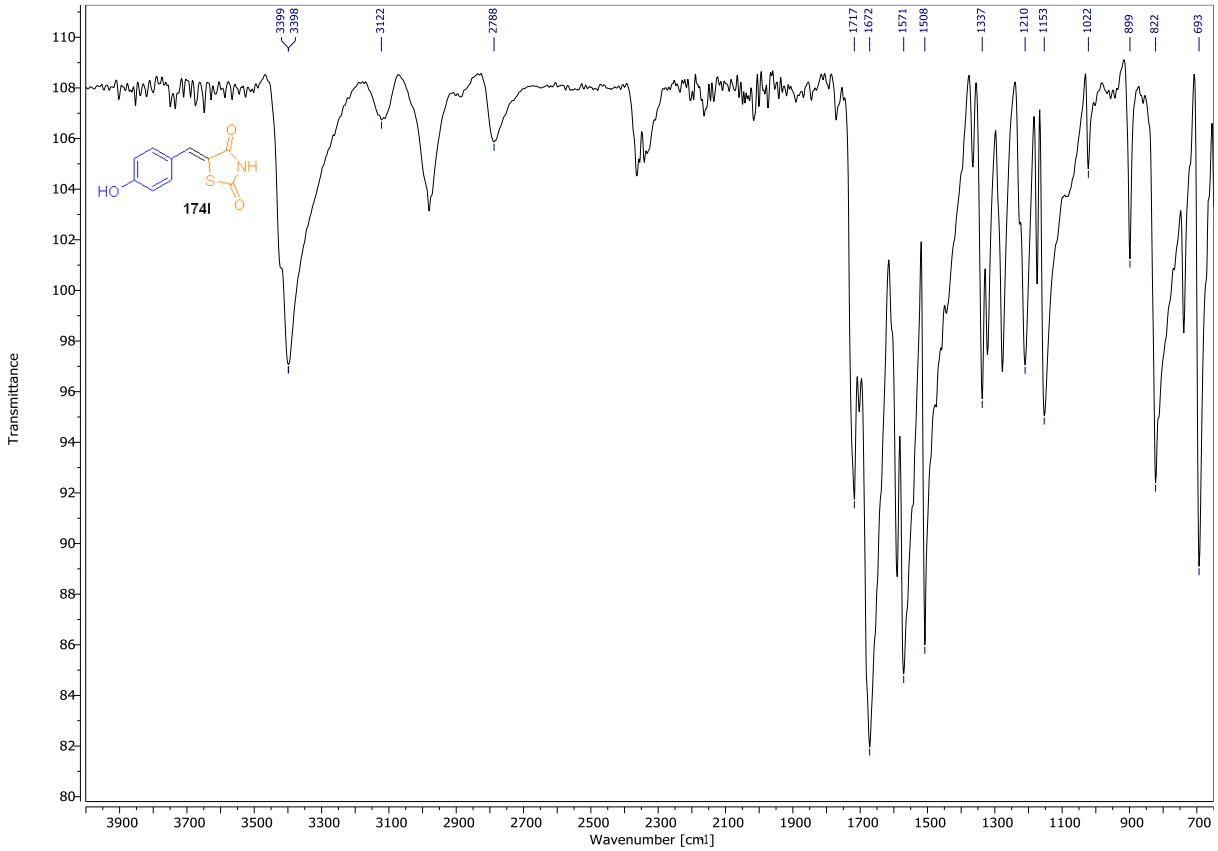
A4 156. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174k**.



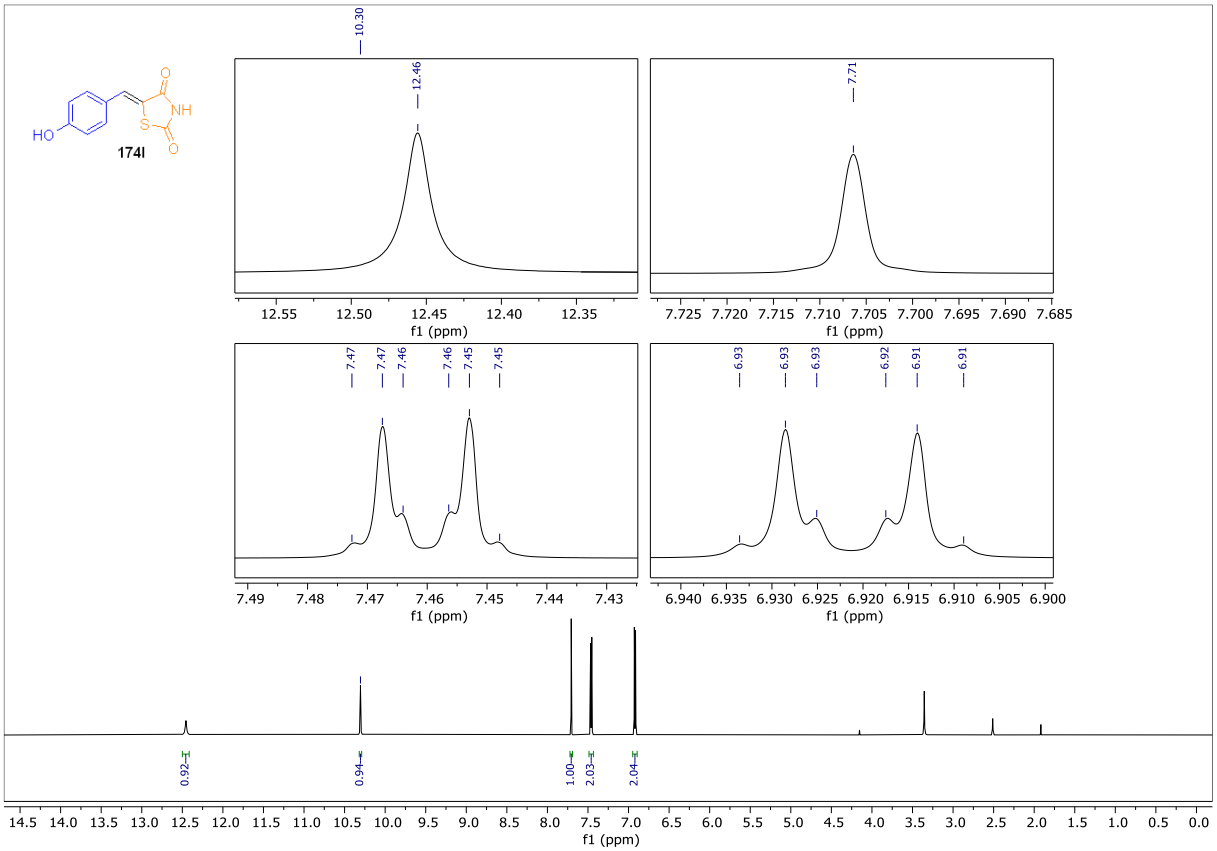
A4 157. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174k**.



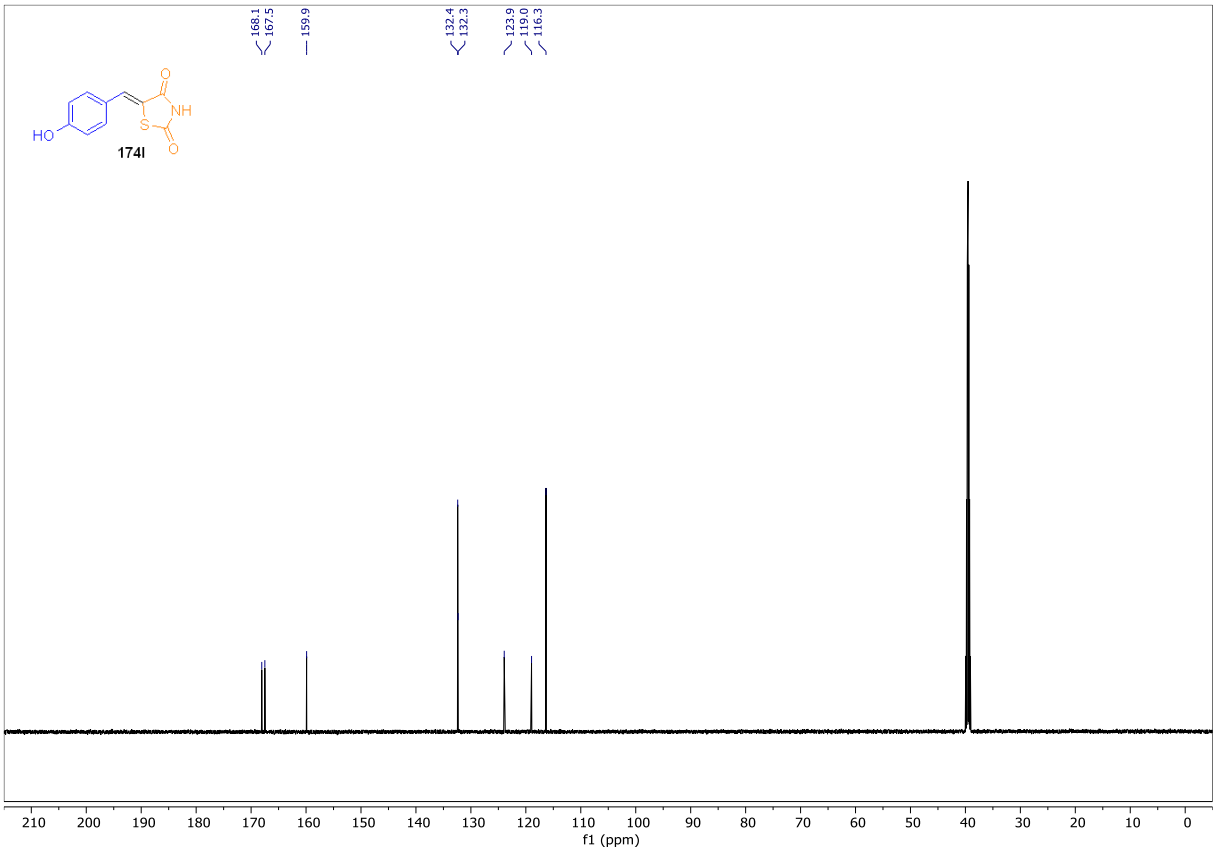
A4 158. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174k** e MS^2 $[M-H]^-$.



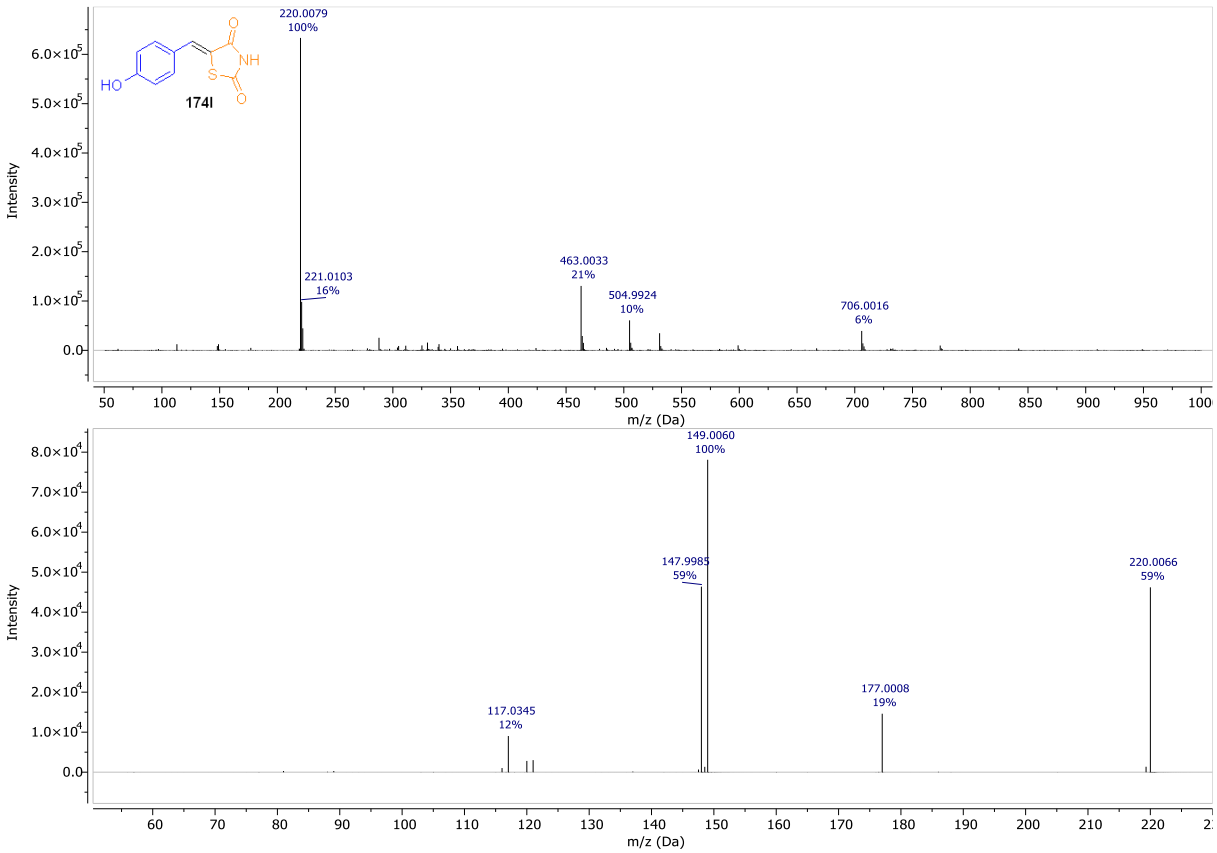
A4 159. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174l**.



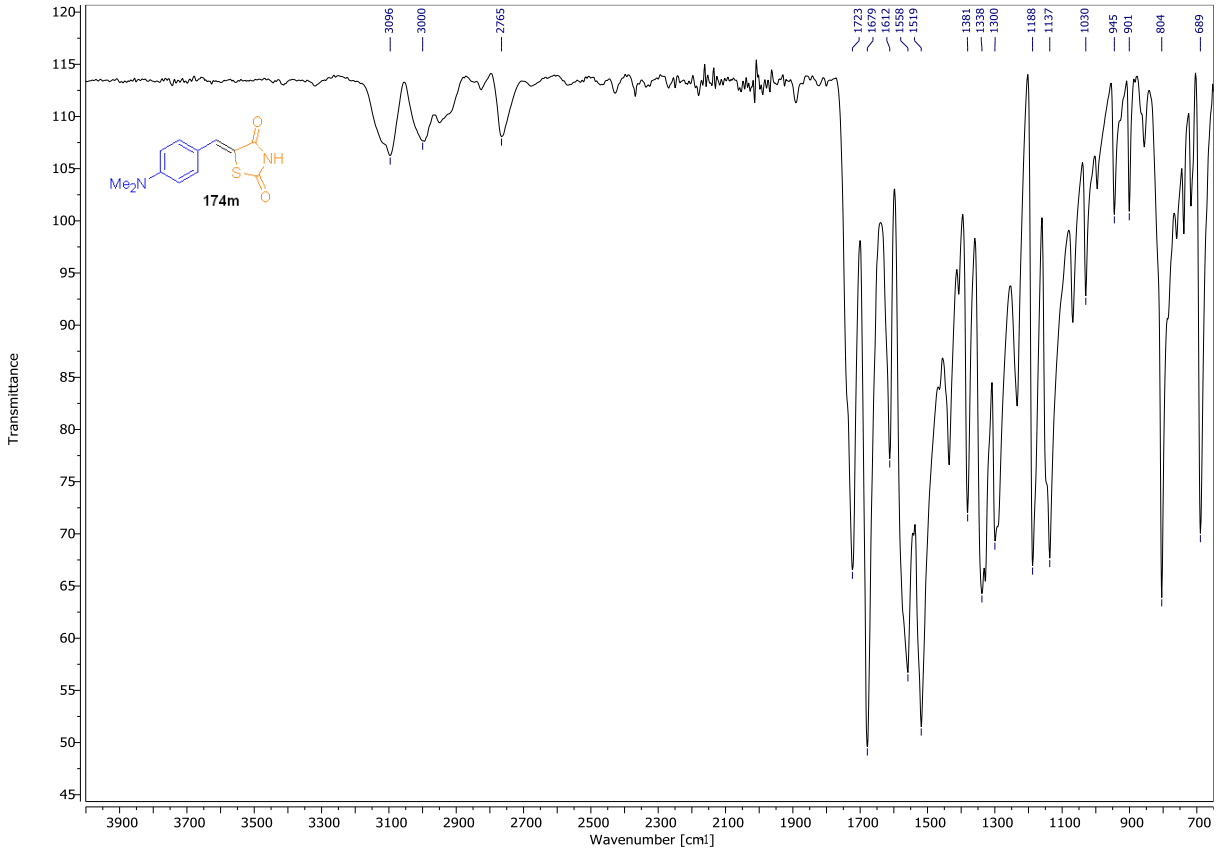
A4 160. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174l**.



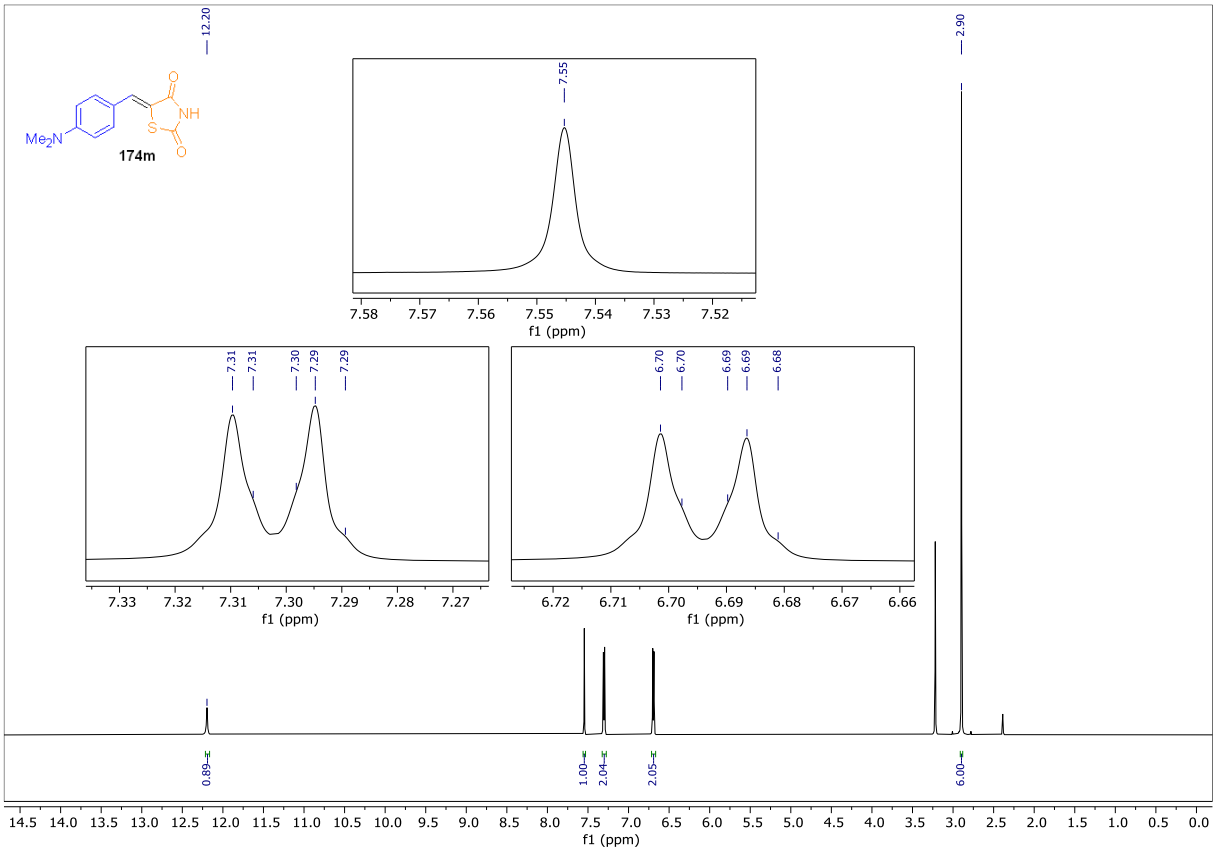
A4 161. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174l**.



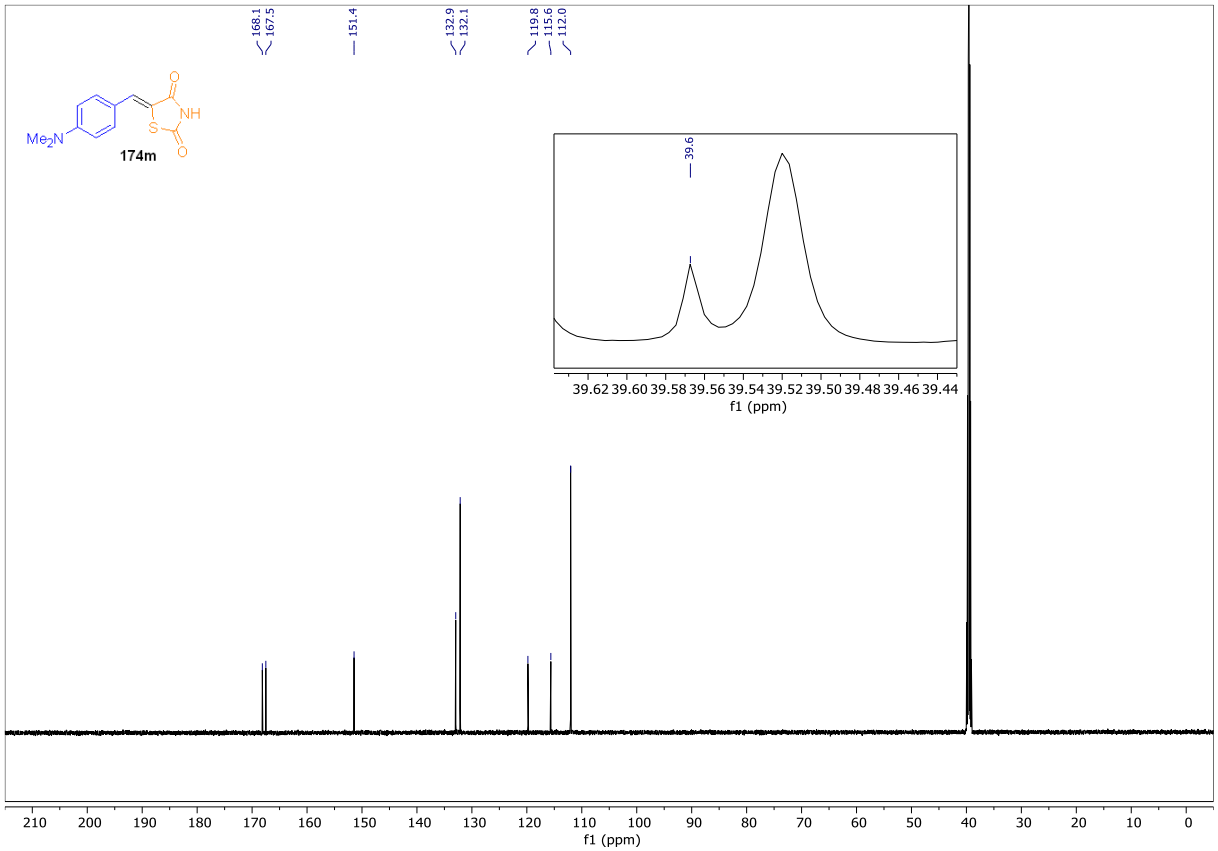
A4 162. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174l** e MS^2 $[M-H]^-$.



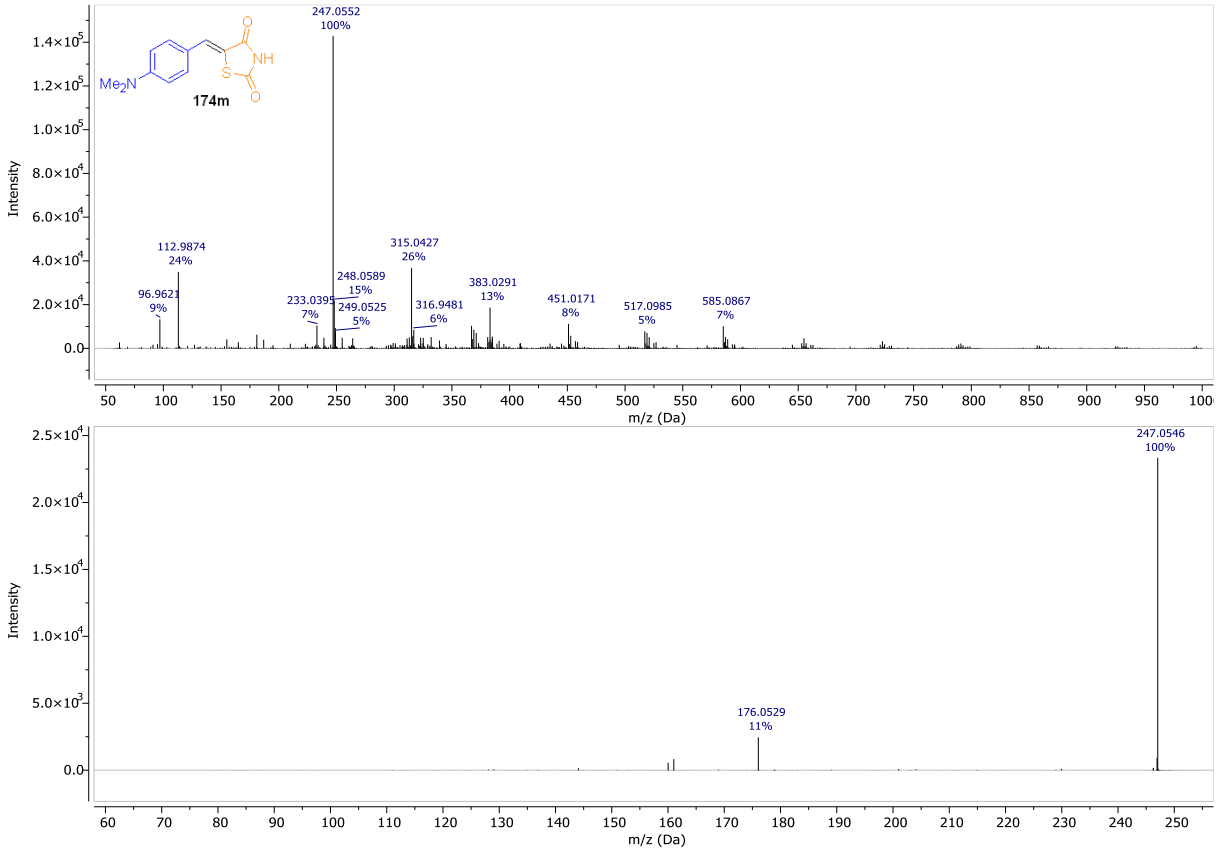
A4 163. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174m**.



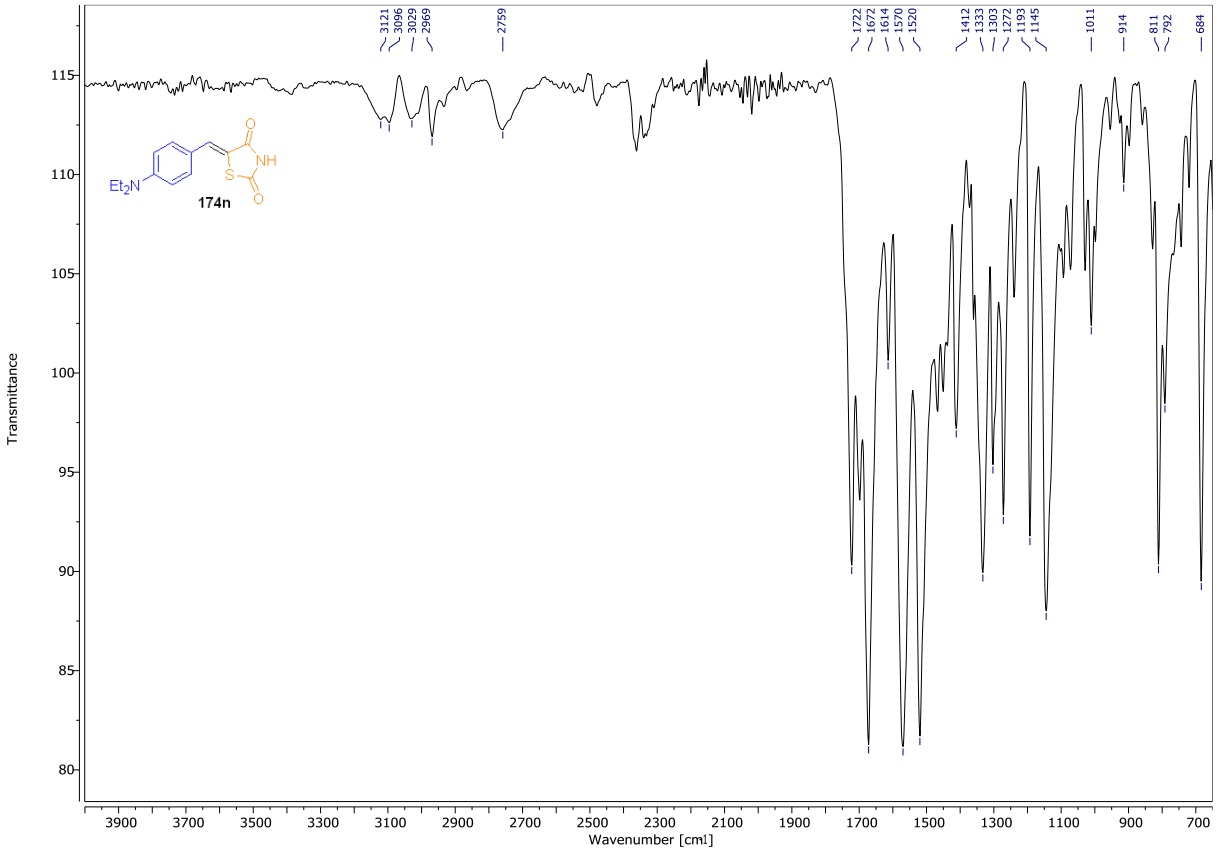
A4 164. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174m**.



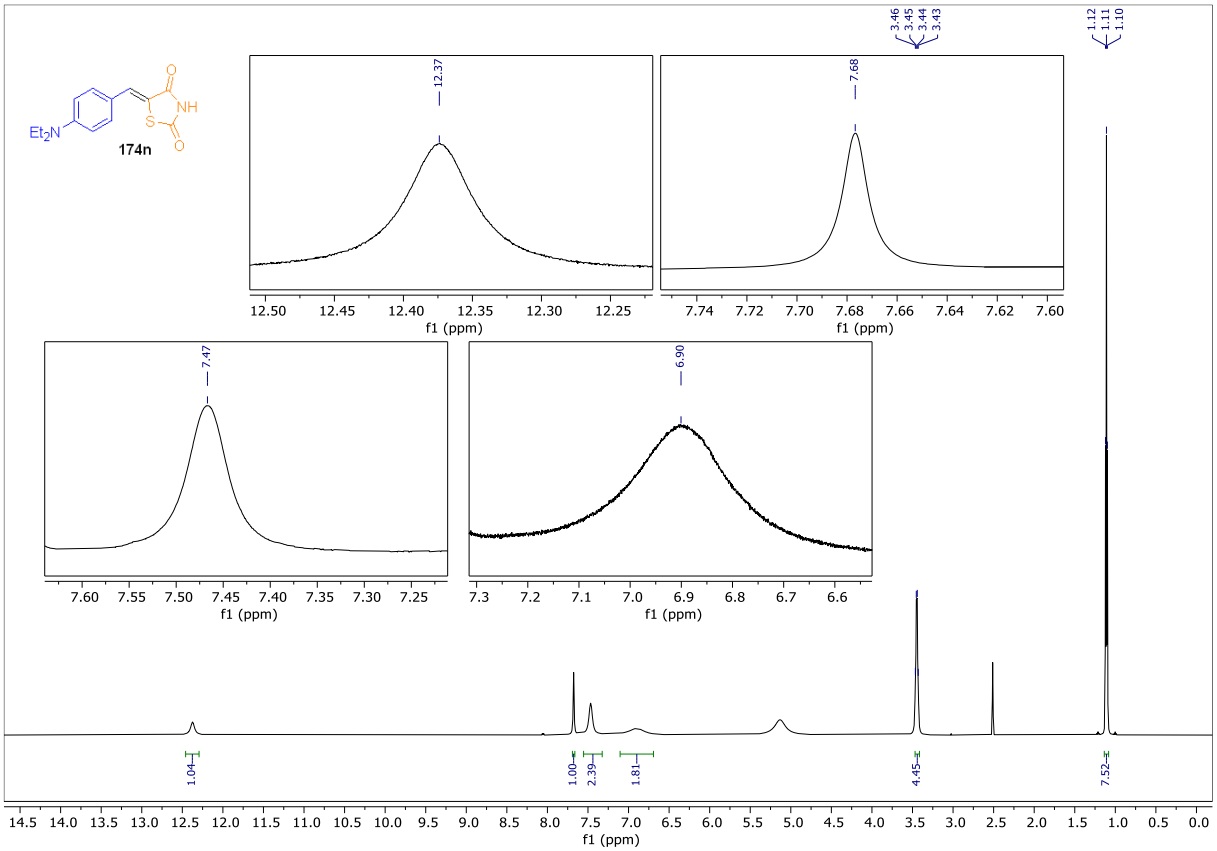
A4 165. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174m**.



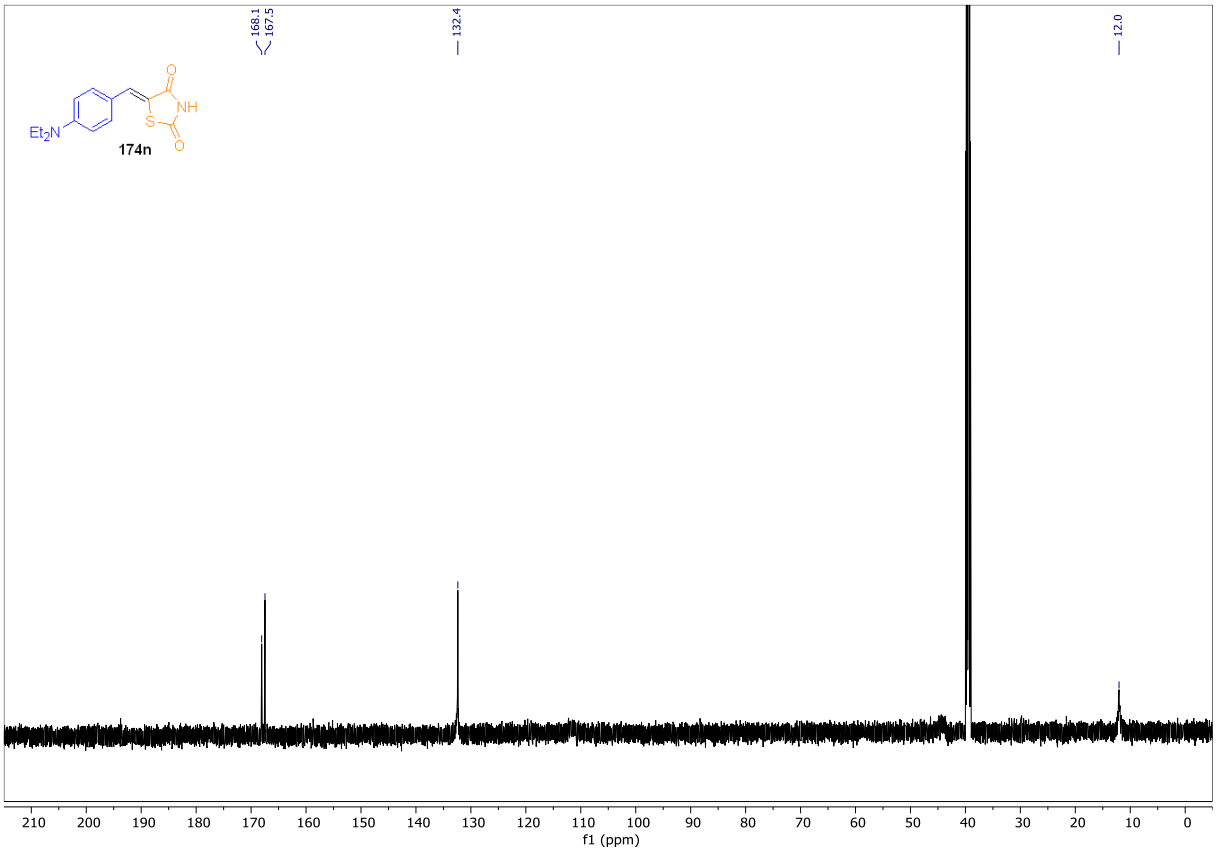
A4 166. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174m** e MS^2 $[M-H]^-$.



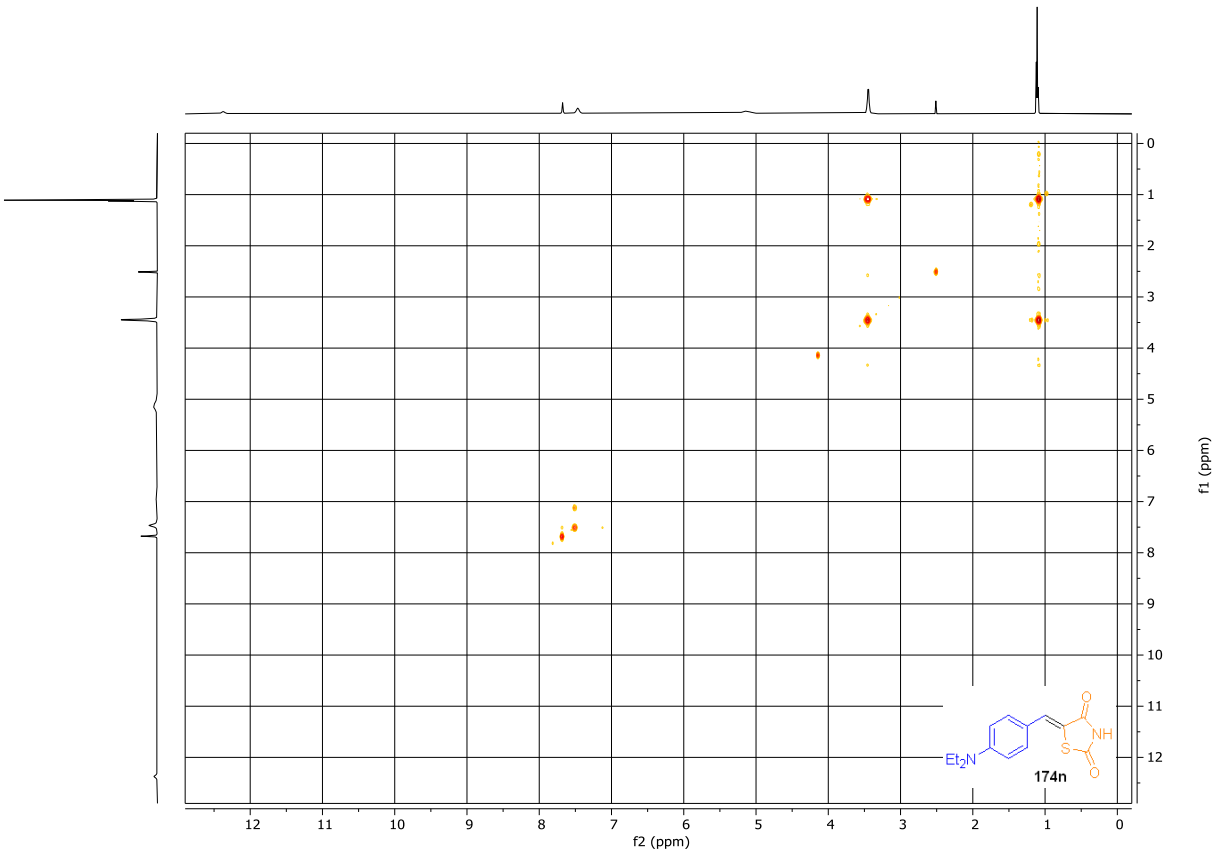
A4 167. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174n**.



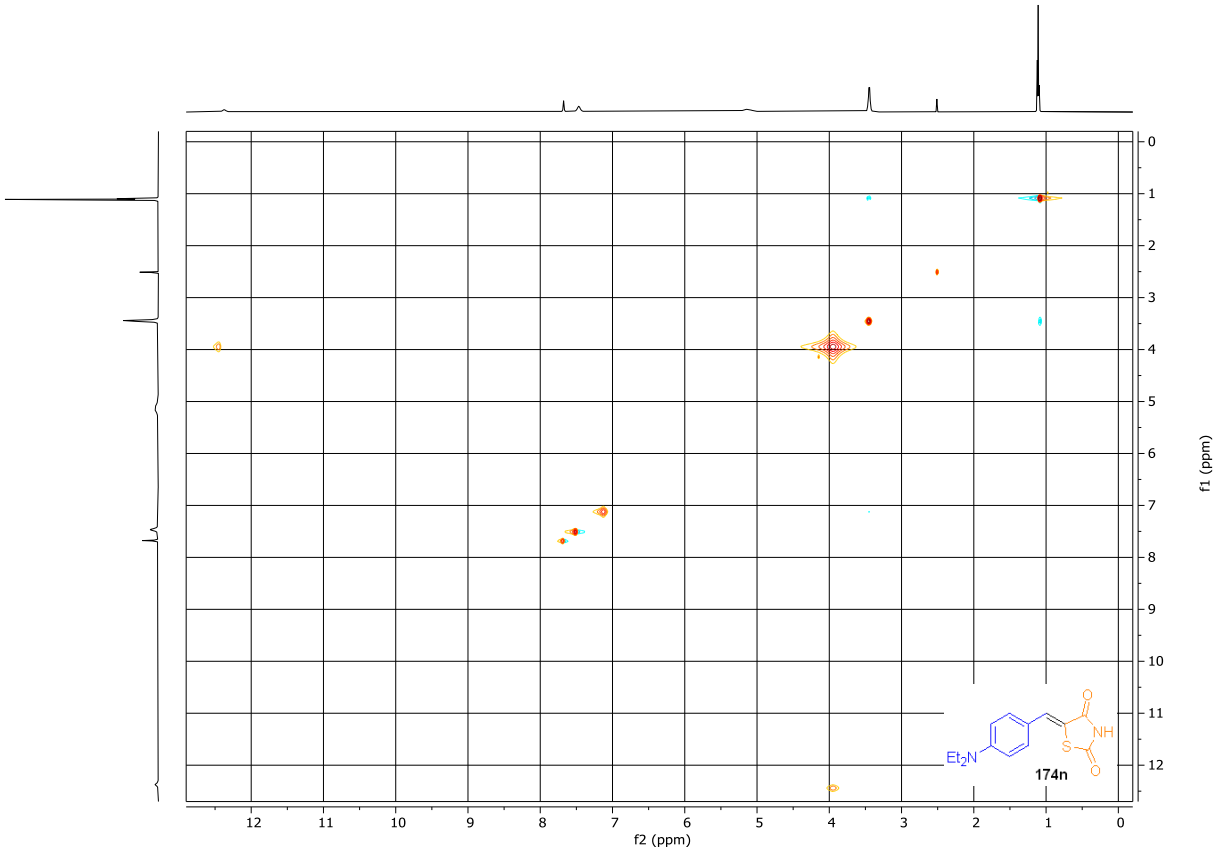
A4 168. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.



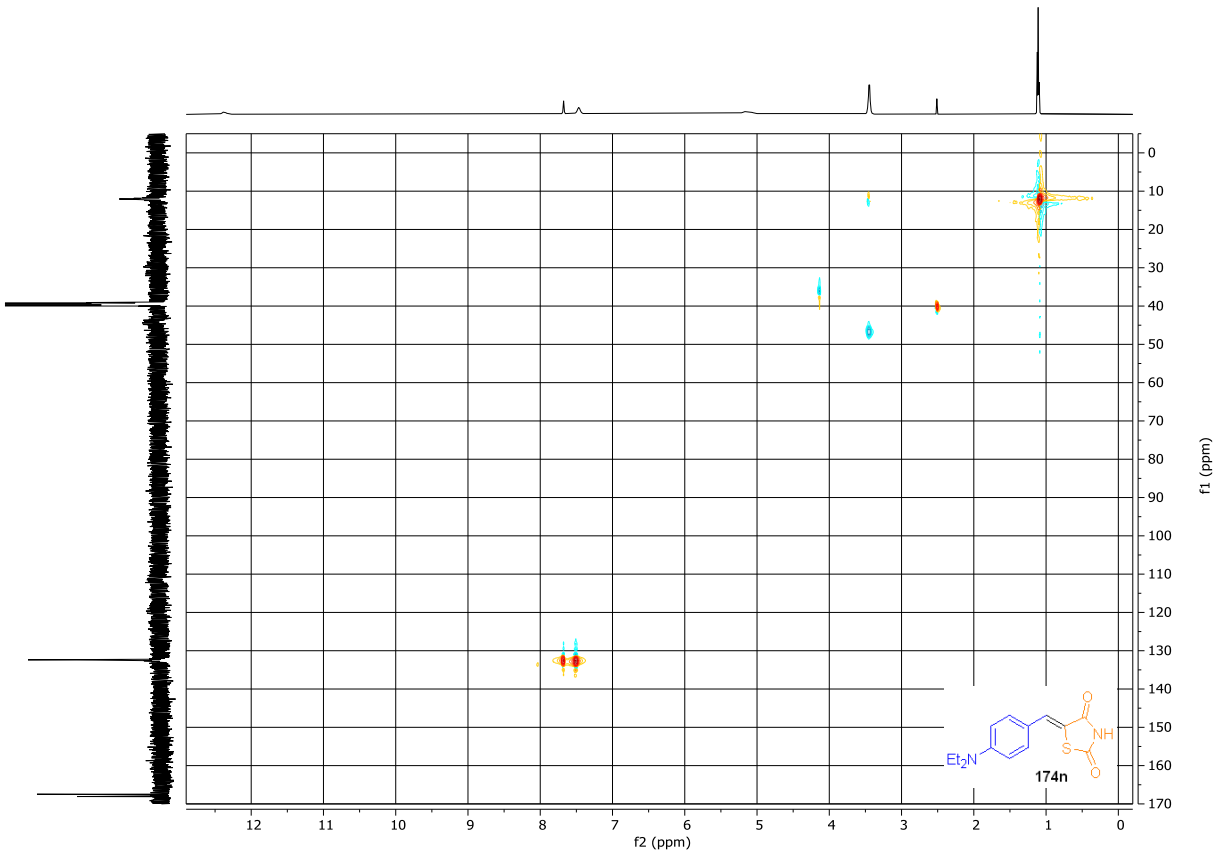
A4 169. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.



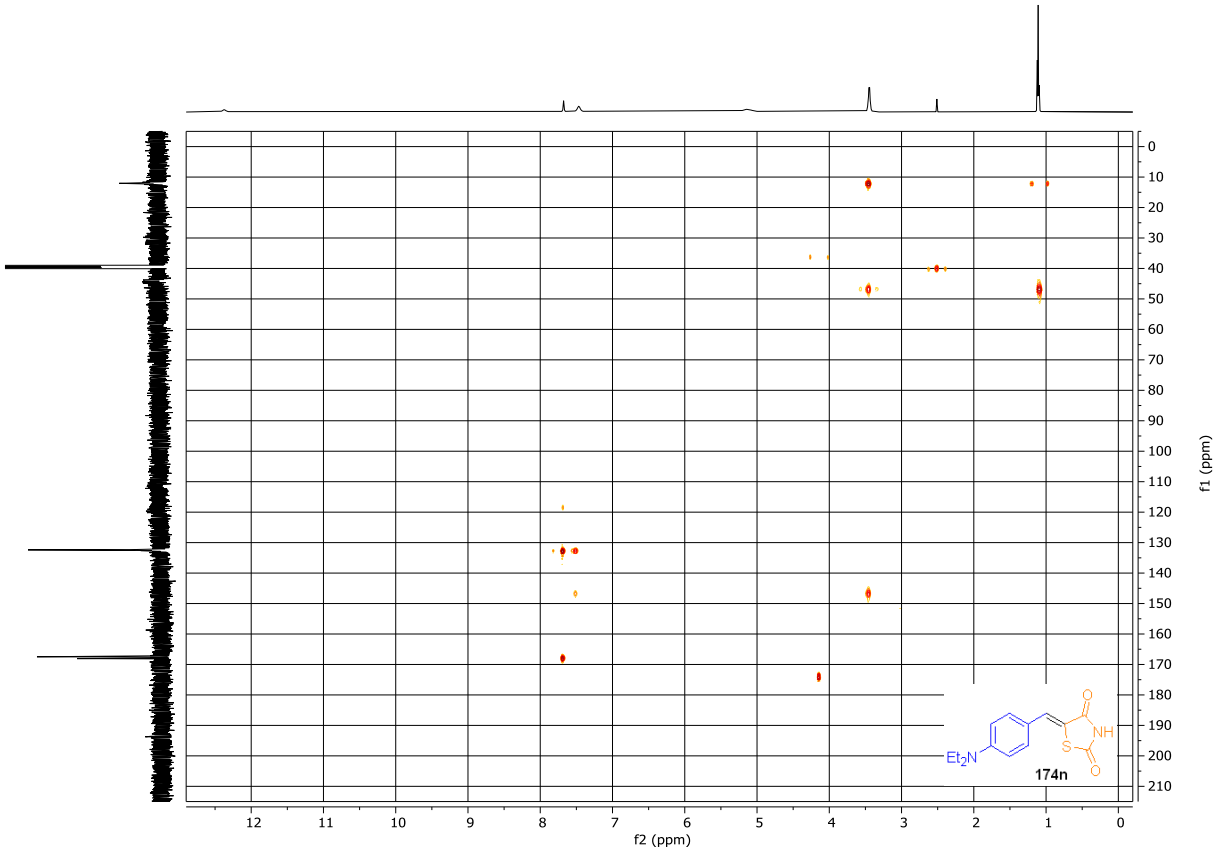
A4 170. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.



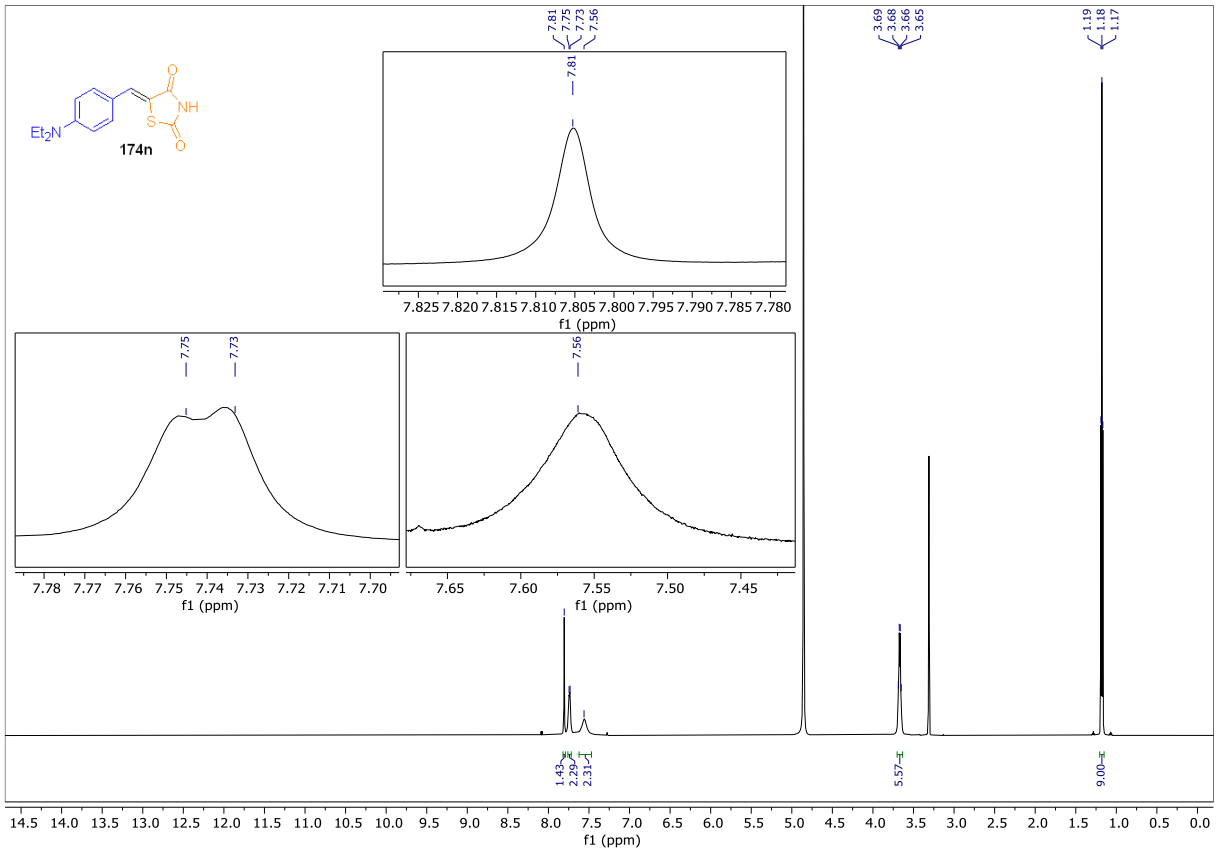
A4 171. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.



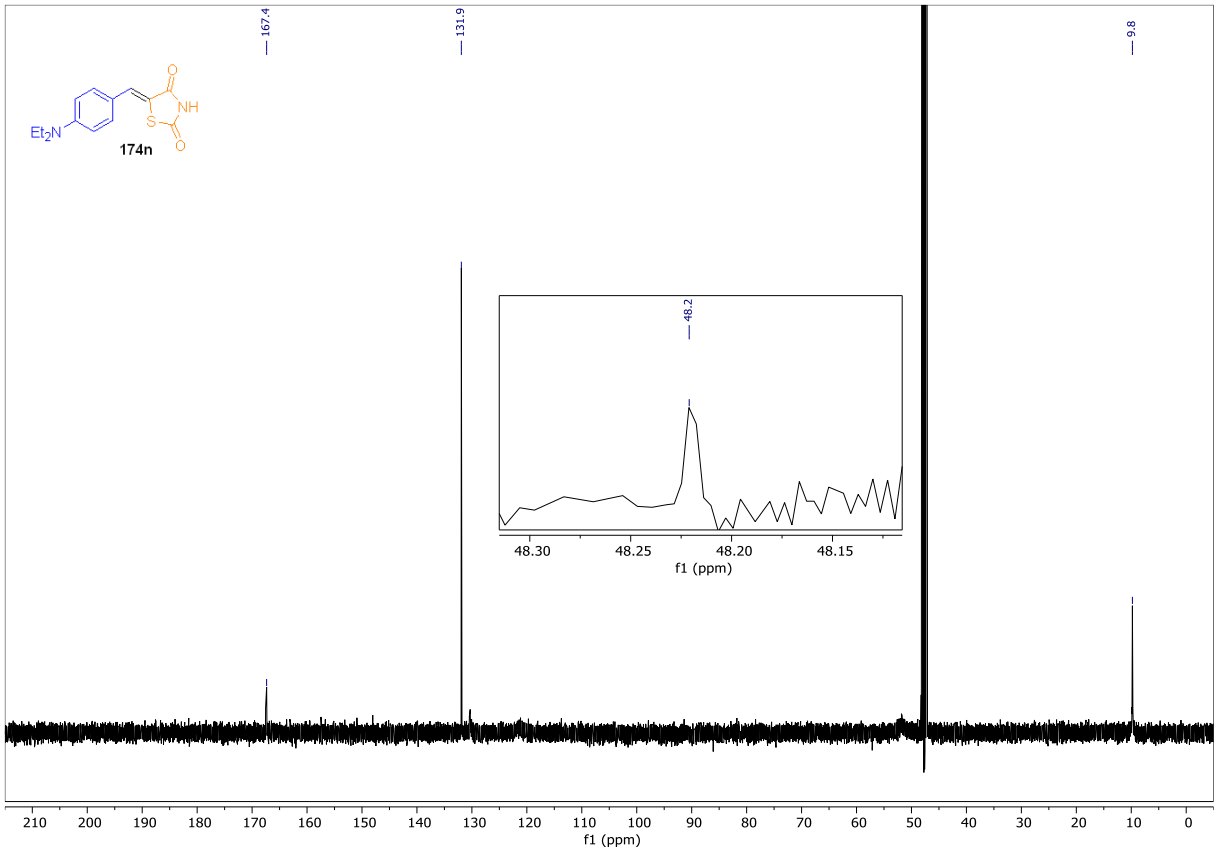
A4 172. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.



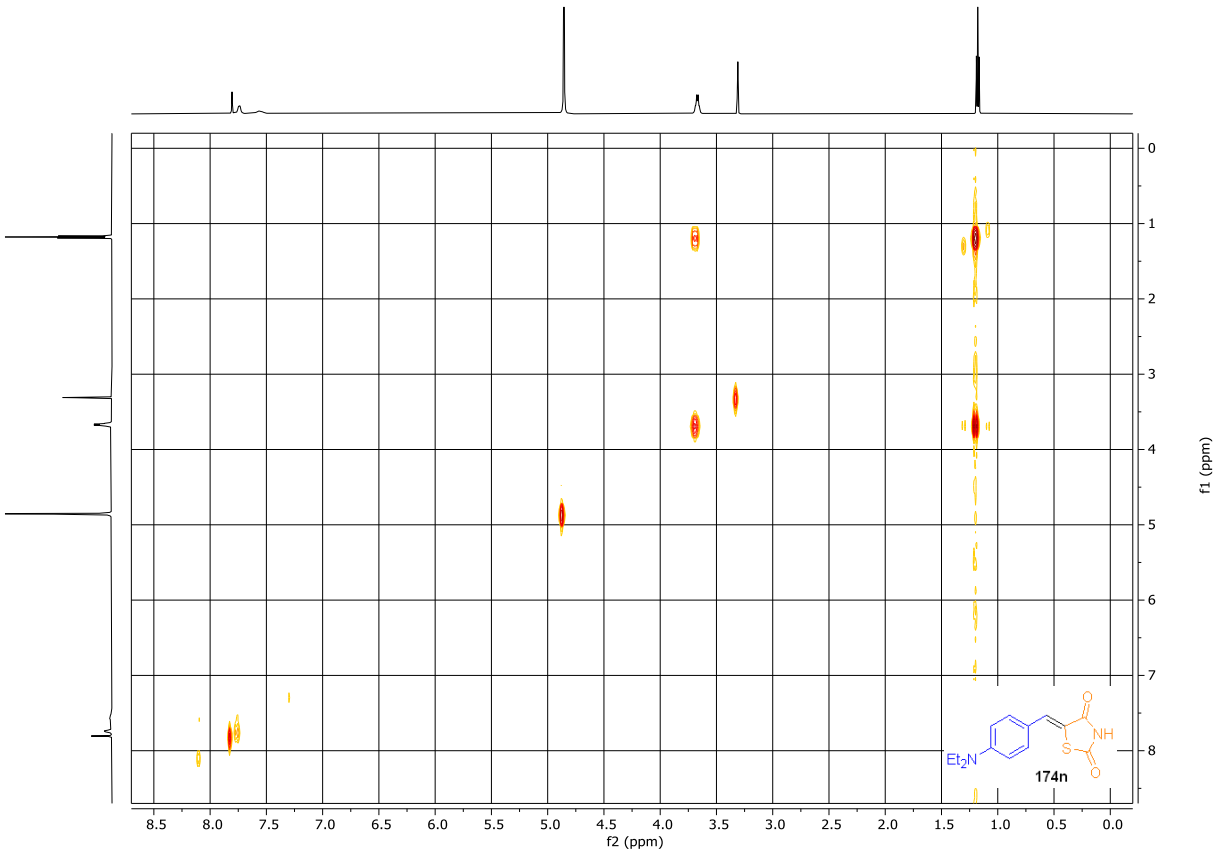
A4 173. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174n**.



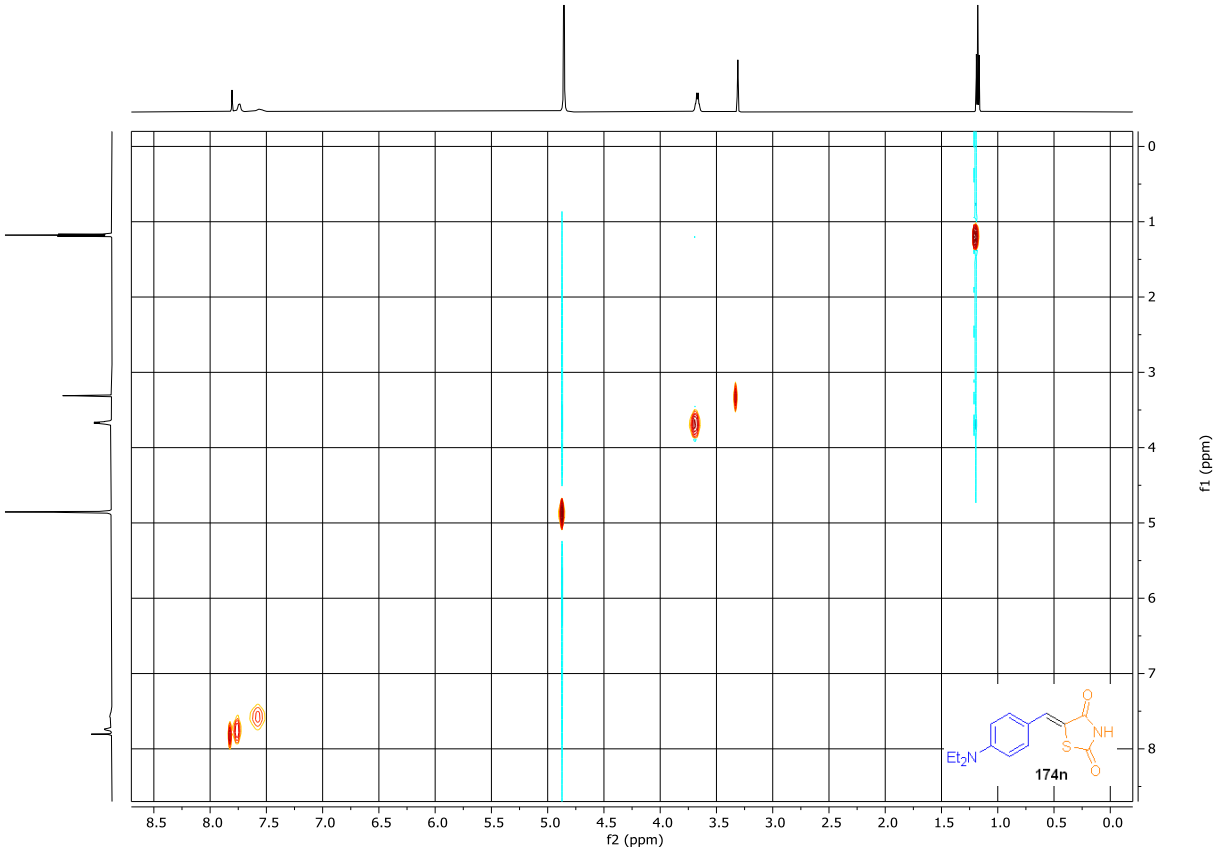
A4 174. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) para o composto **174n**.



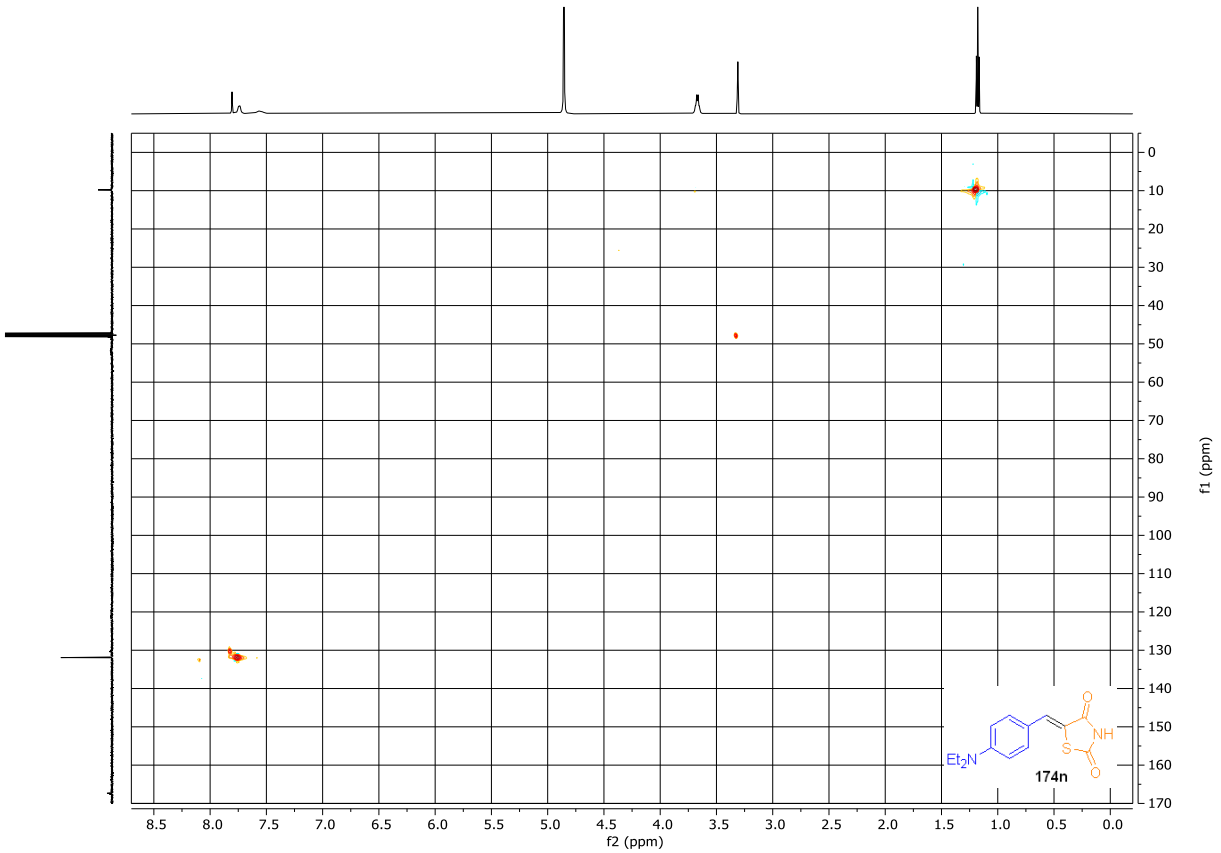
A4 175. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CD_3OD) para o composto **174n**.



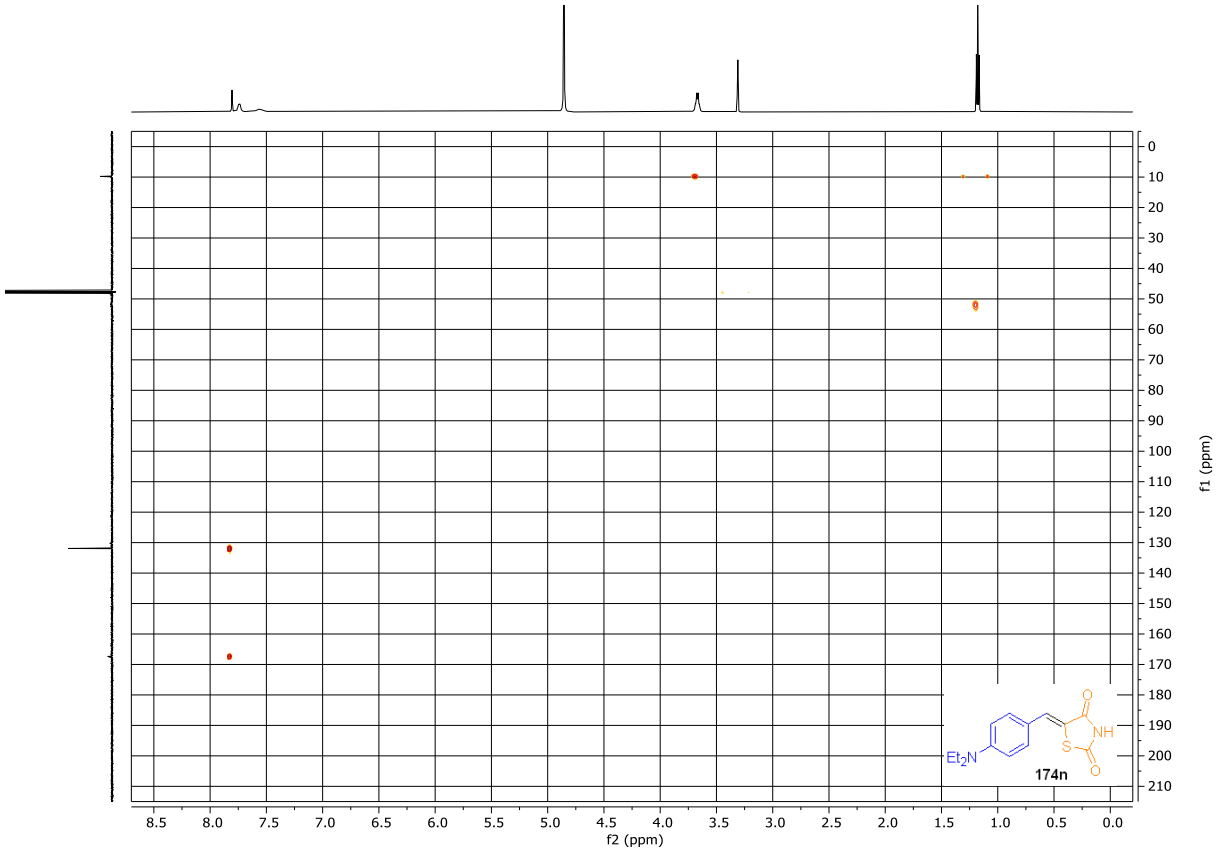
A4 176. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, CD_3OD) para o composto **174n**.



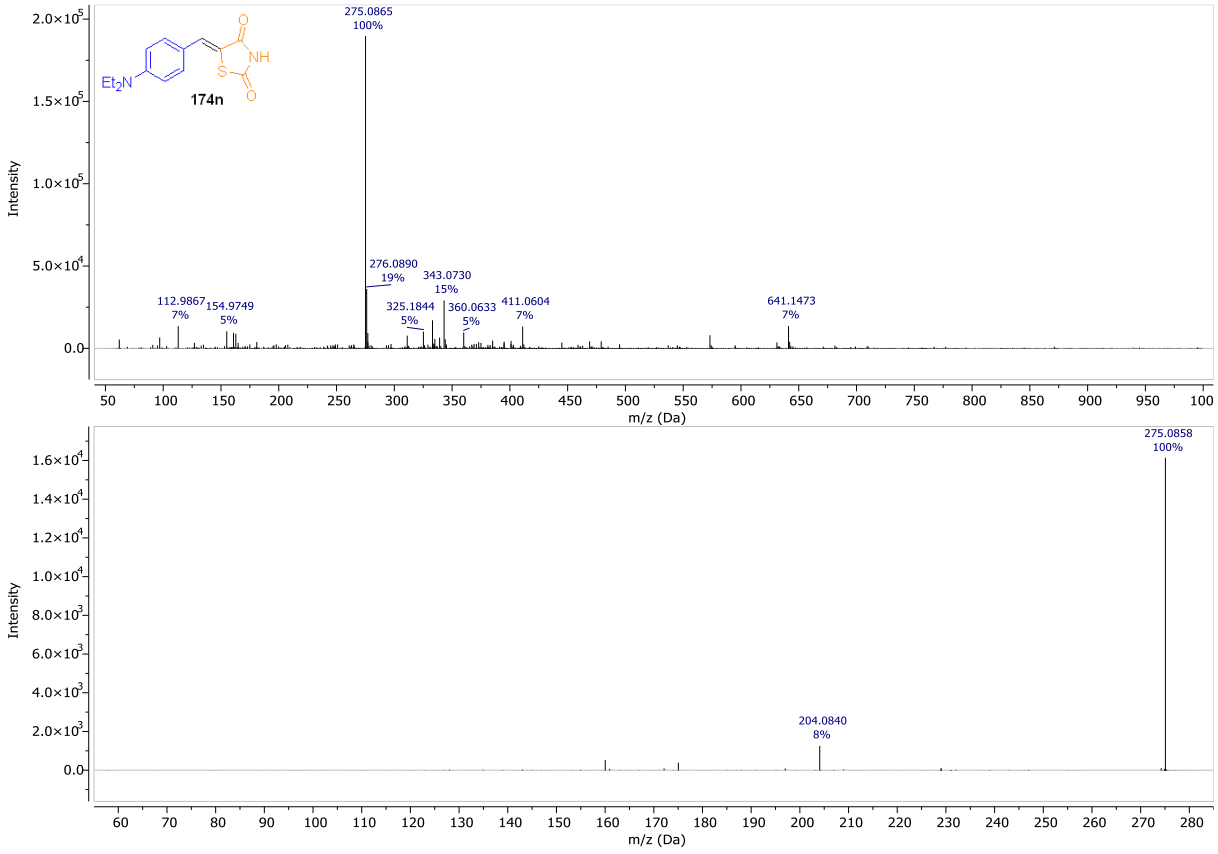
A4 177. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, CD_3OD) para o composto **174n**.



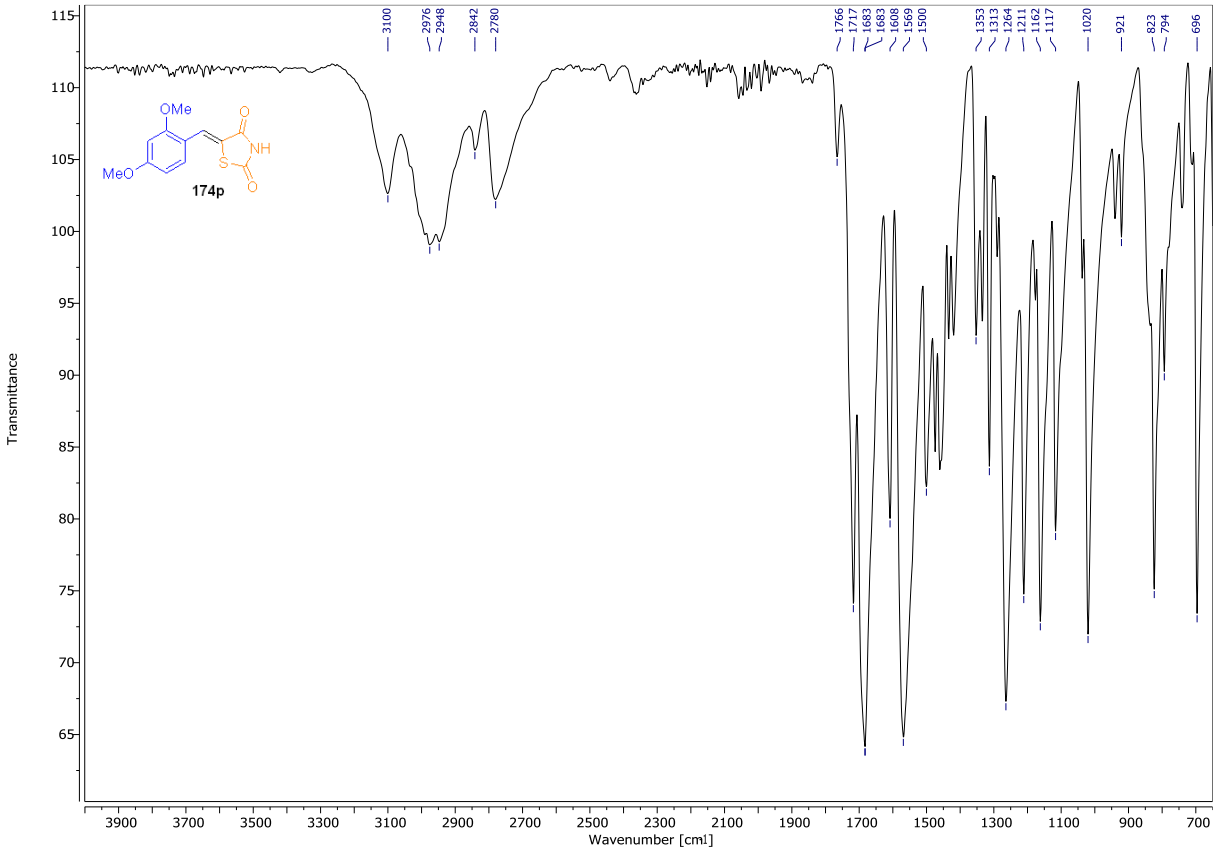
A4 178. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, CD_3OD) para o composto **174n**.



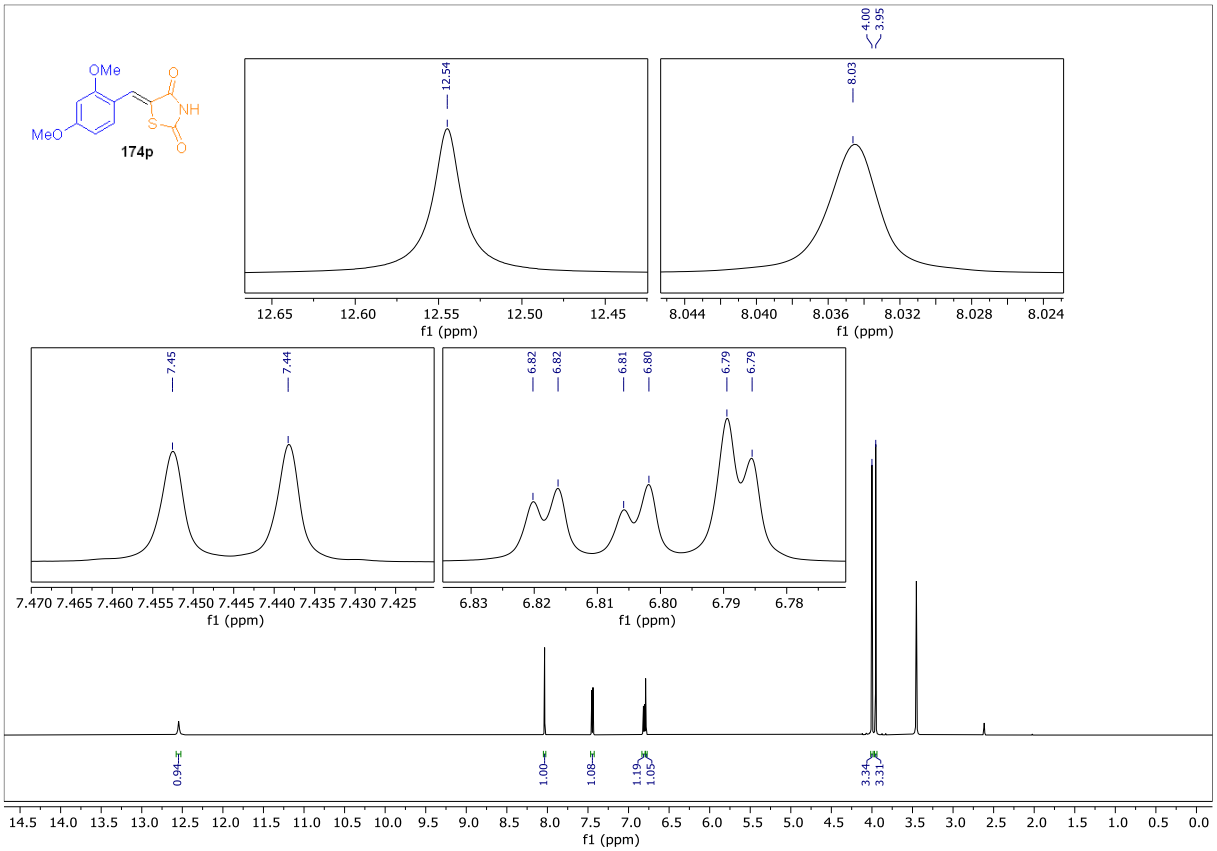
A4 179. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, CD_3OD) para o composto **174n**.



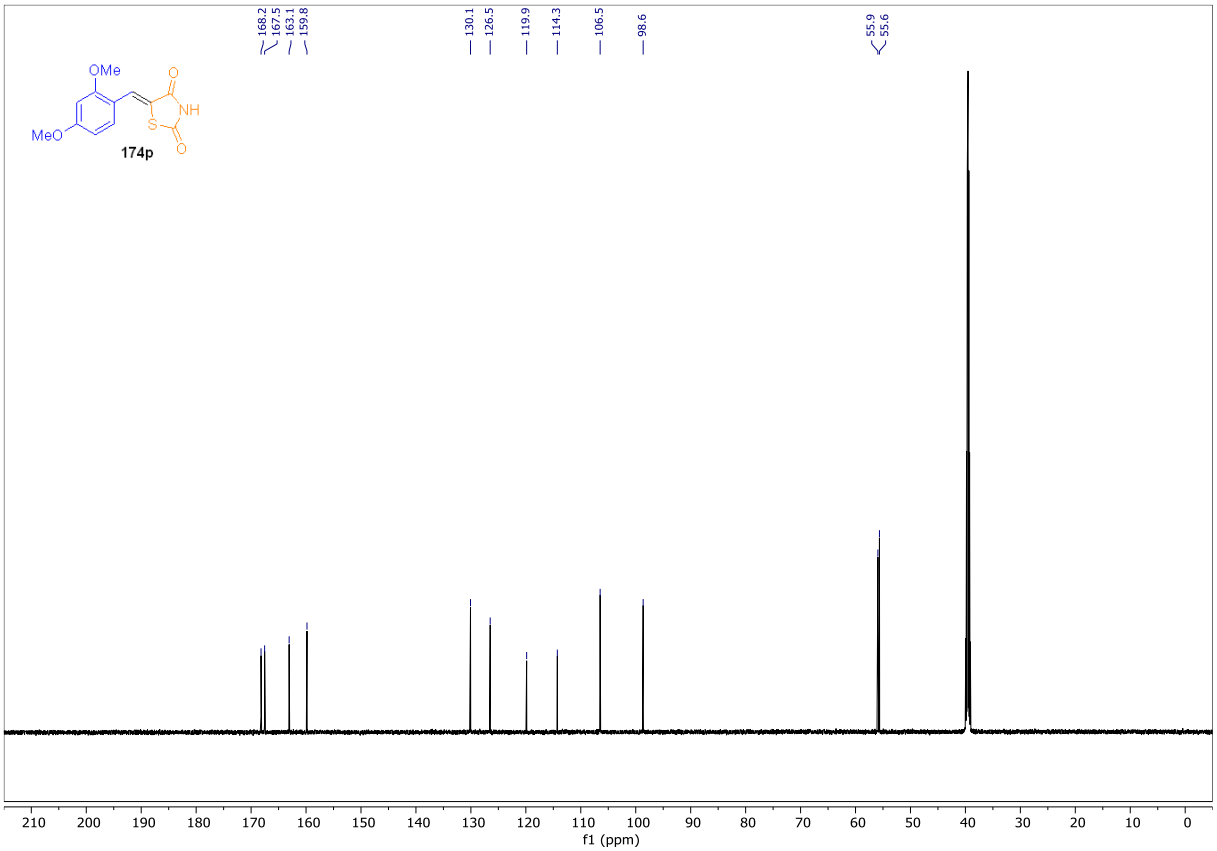
A4 180. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174n** e MS^2 $[M-H]^-$.



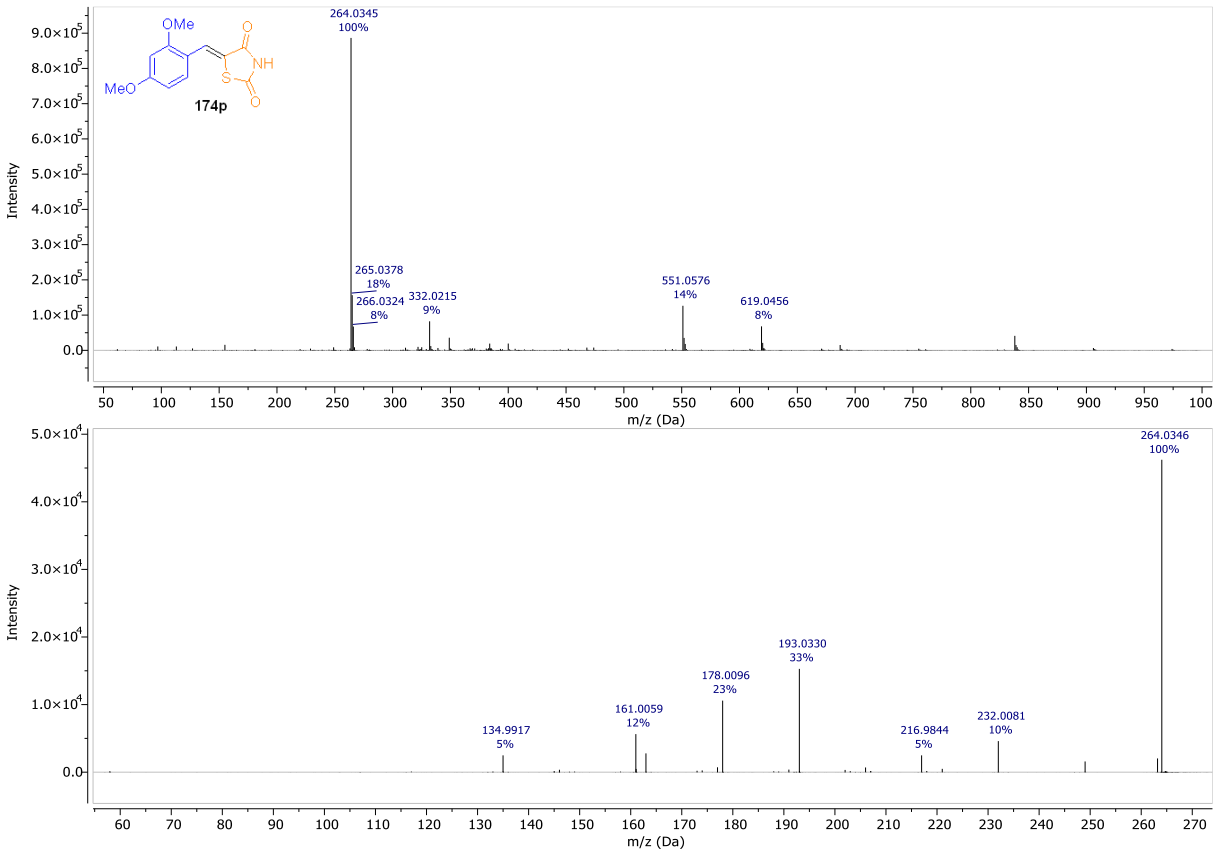
A4 181. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174p**.



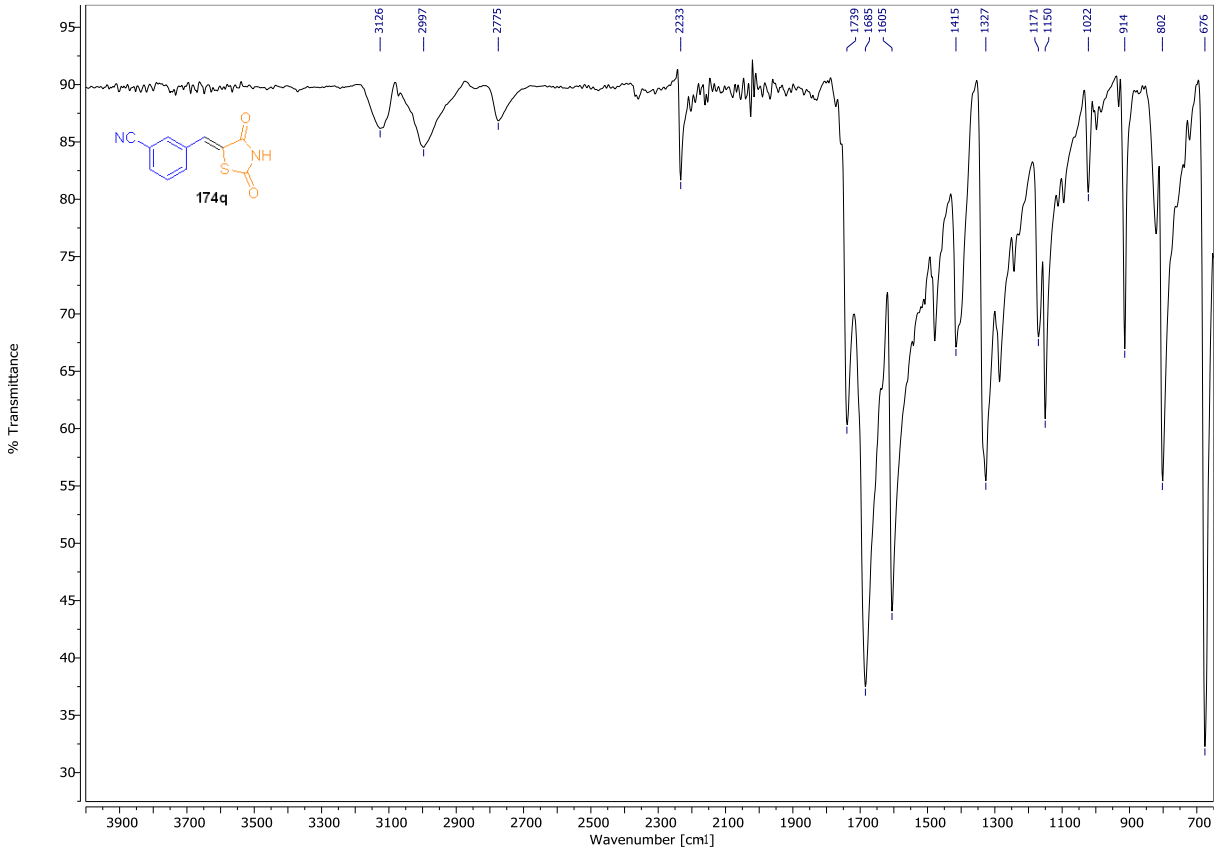
A4 182. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174p**.



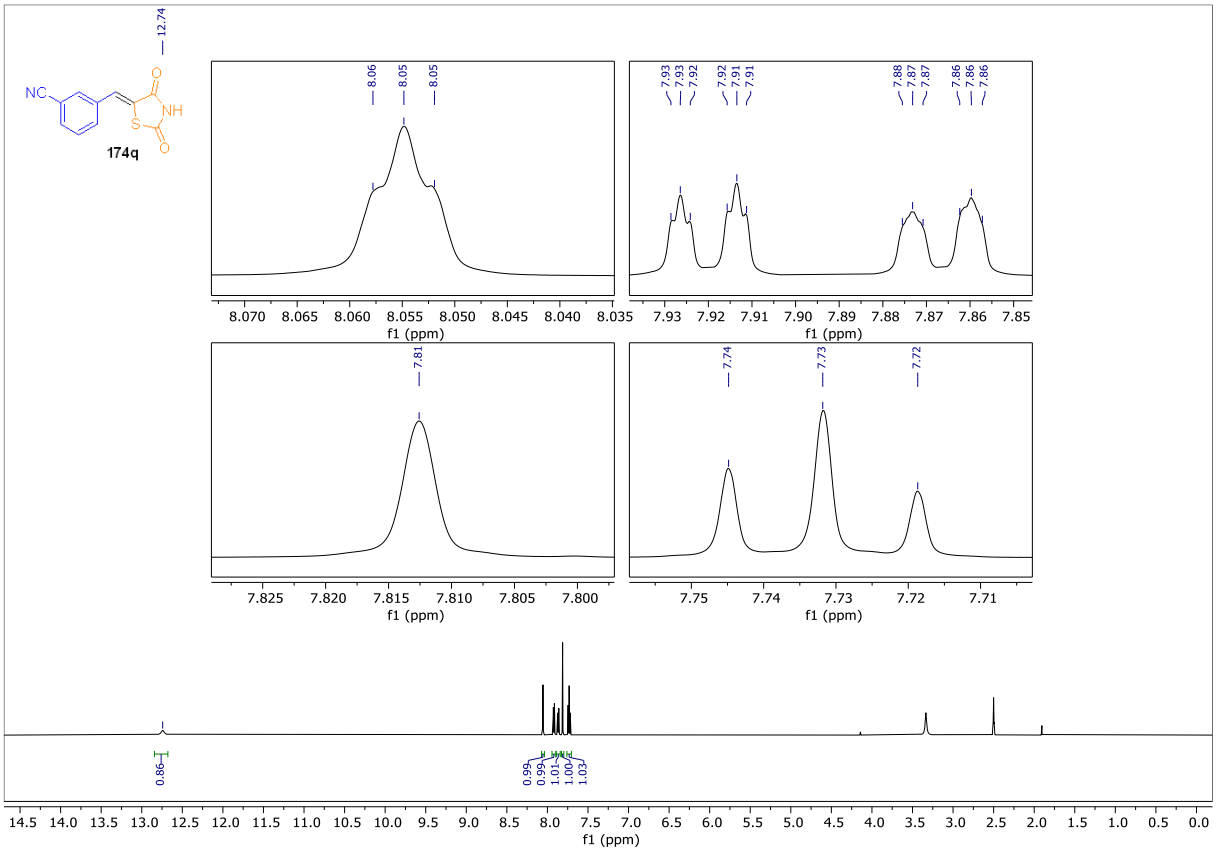
A4 183. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174p**.



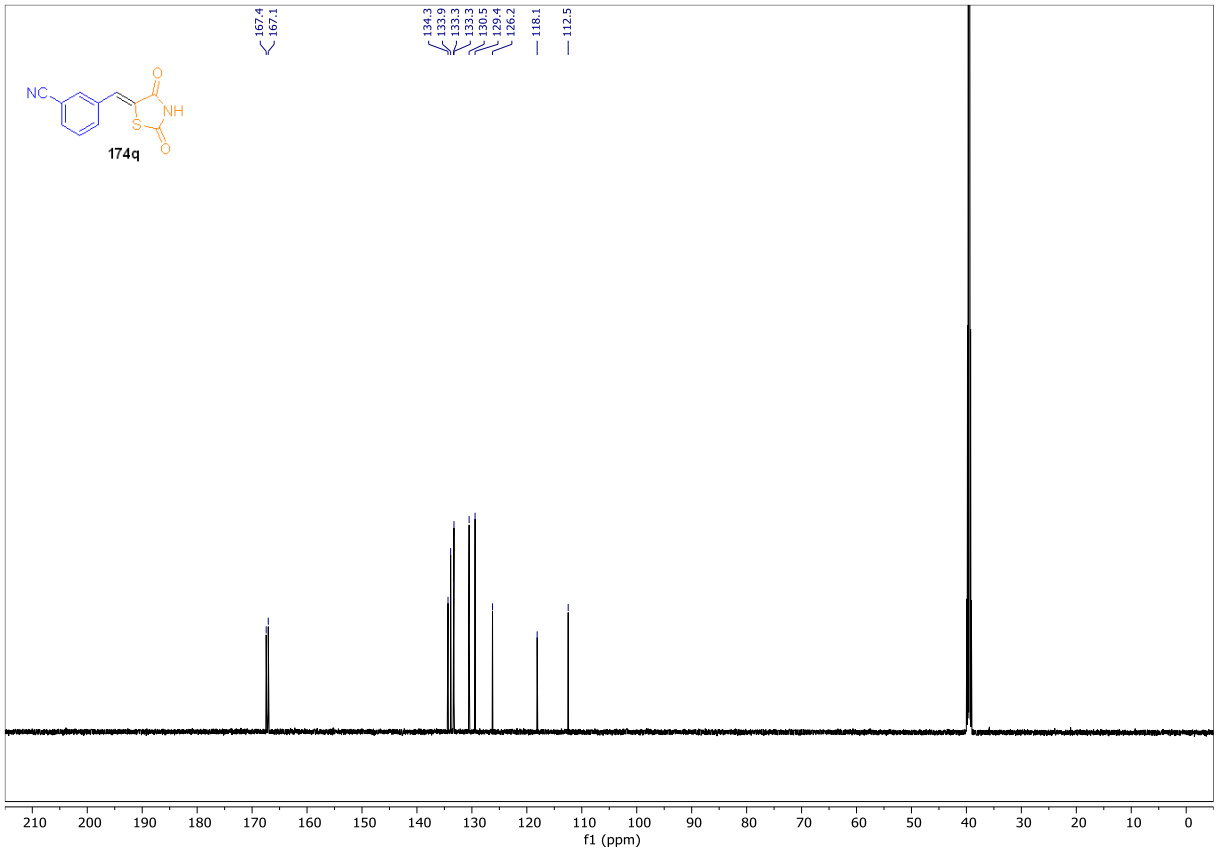
A4 184. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174p** e MS^2 $[M-H]^-$.



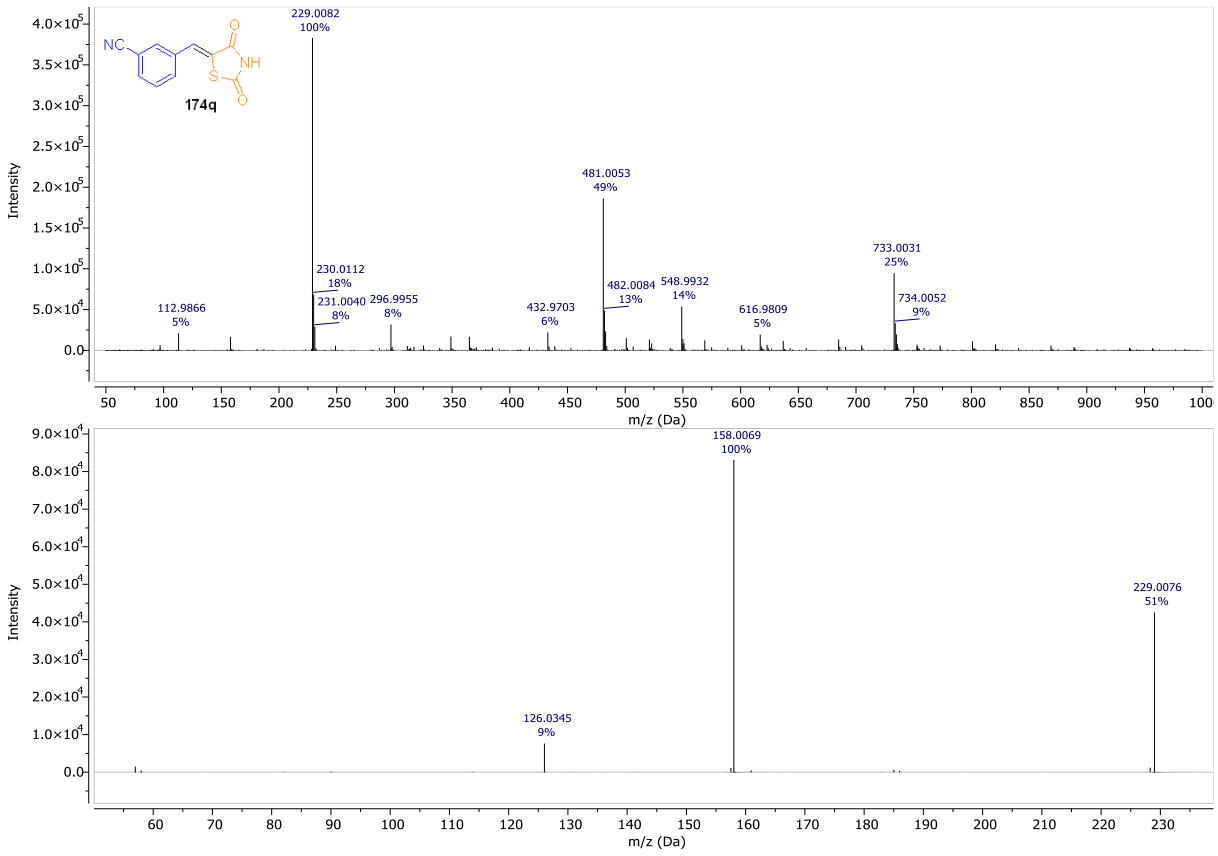
A4 185. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174q**.



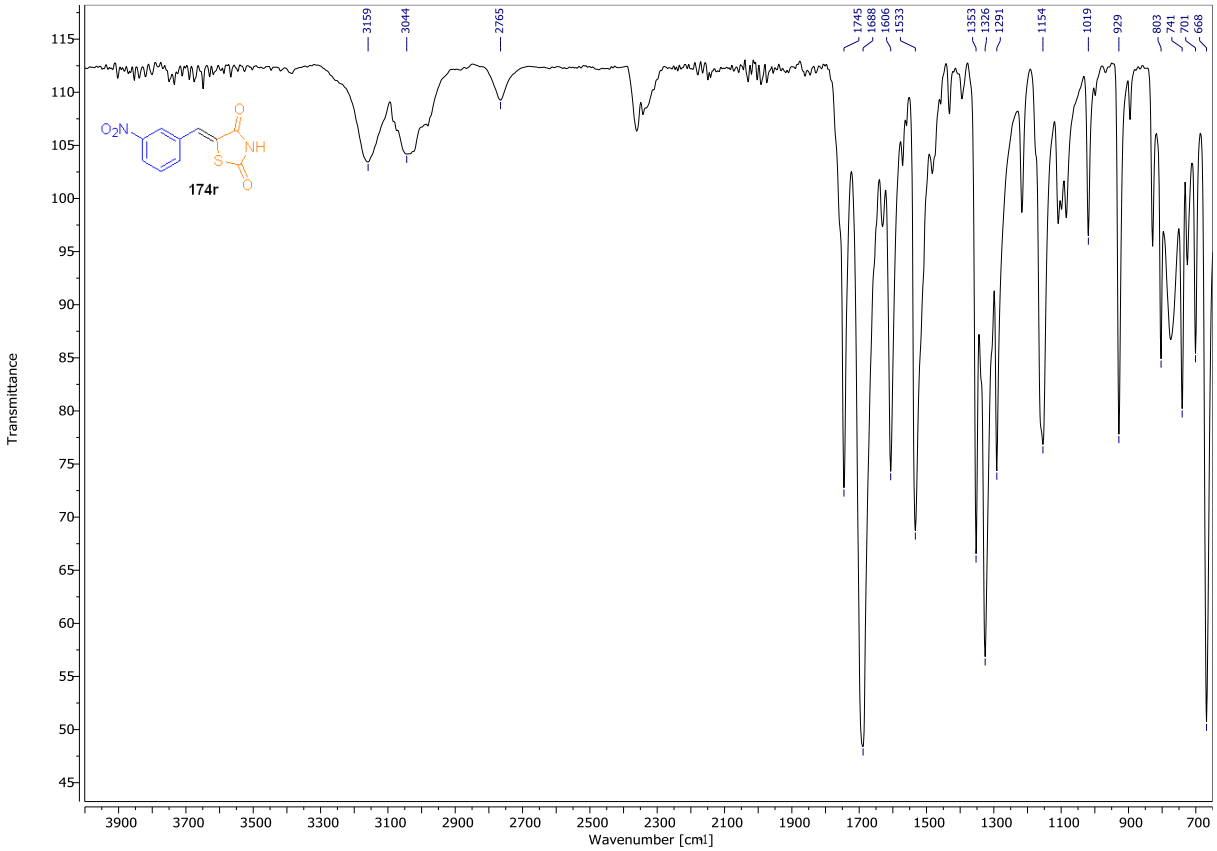
A4 186. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174q**.



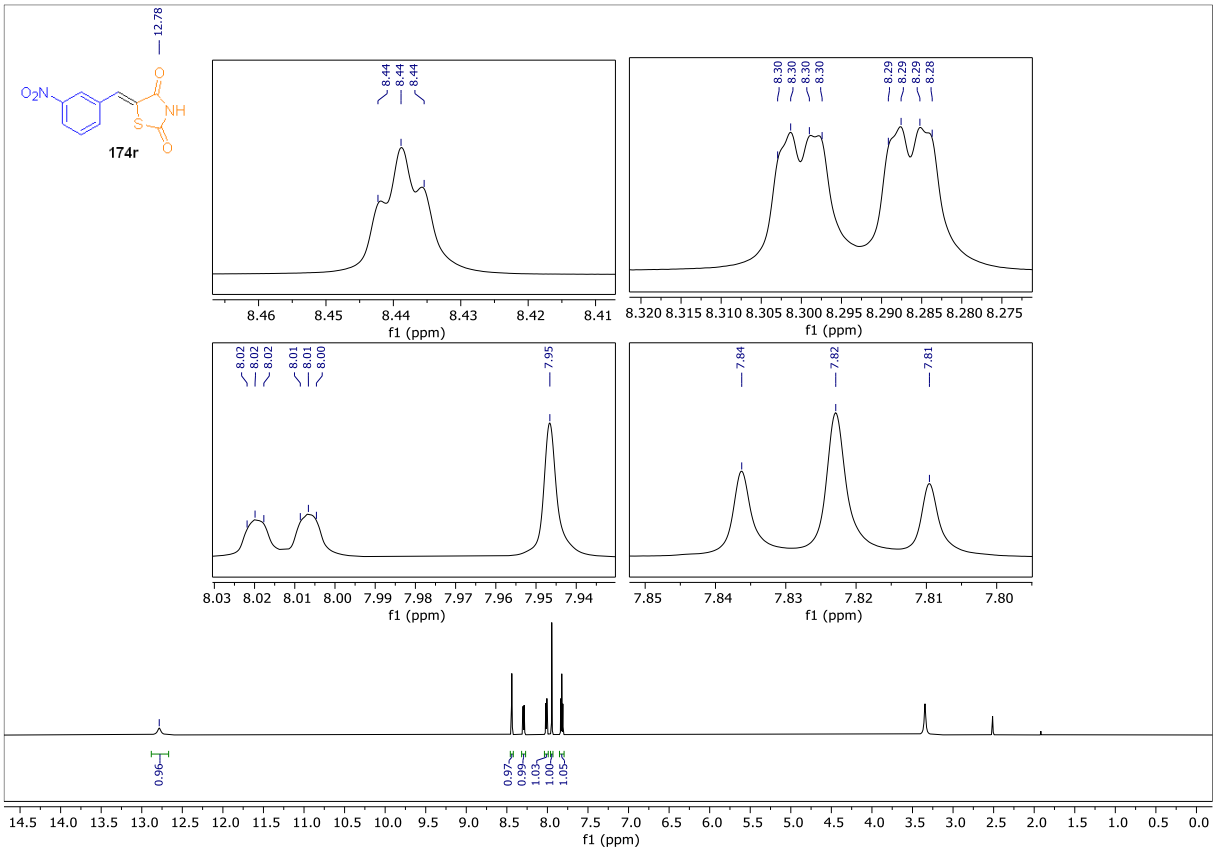
A4 187. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174q**.



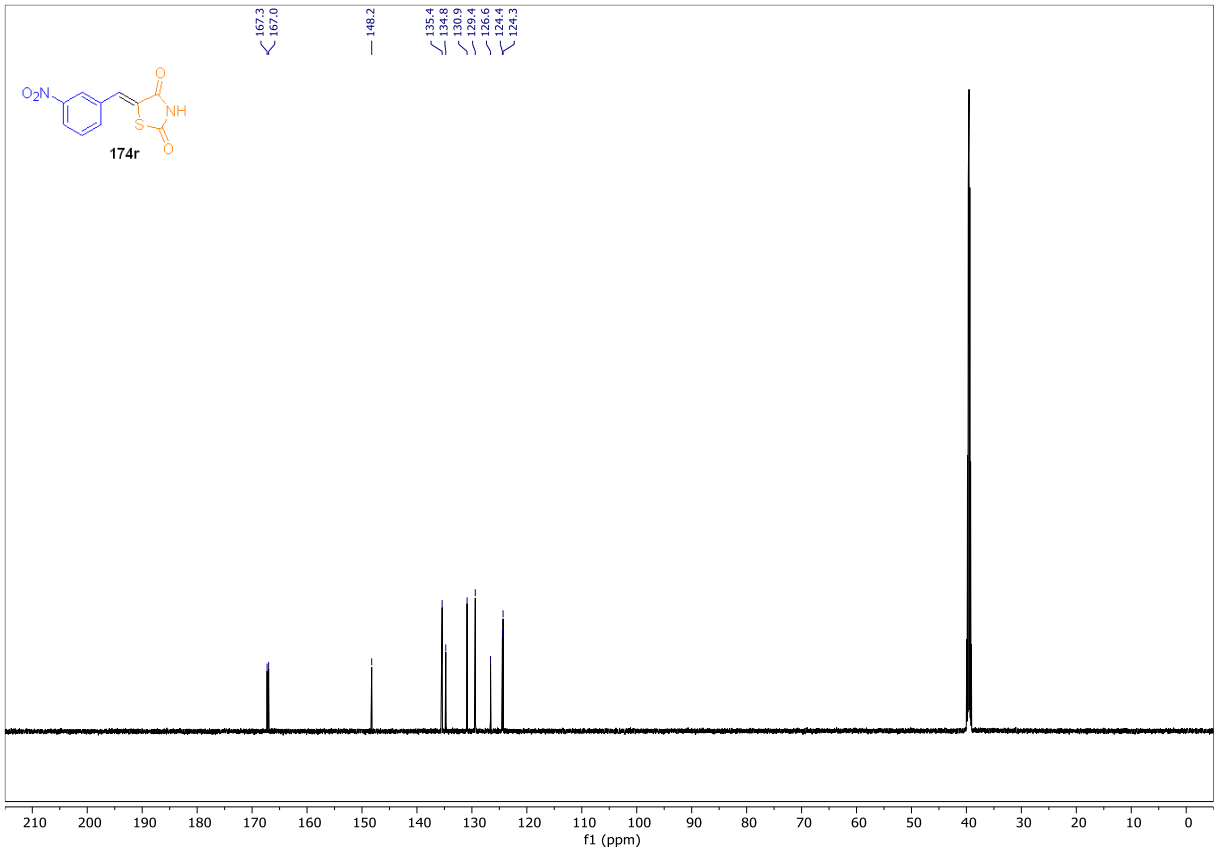
A4 188. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174q** e MS^2 $[M-H]^-$.



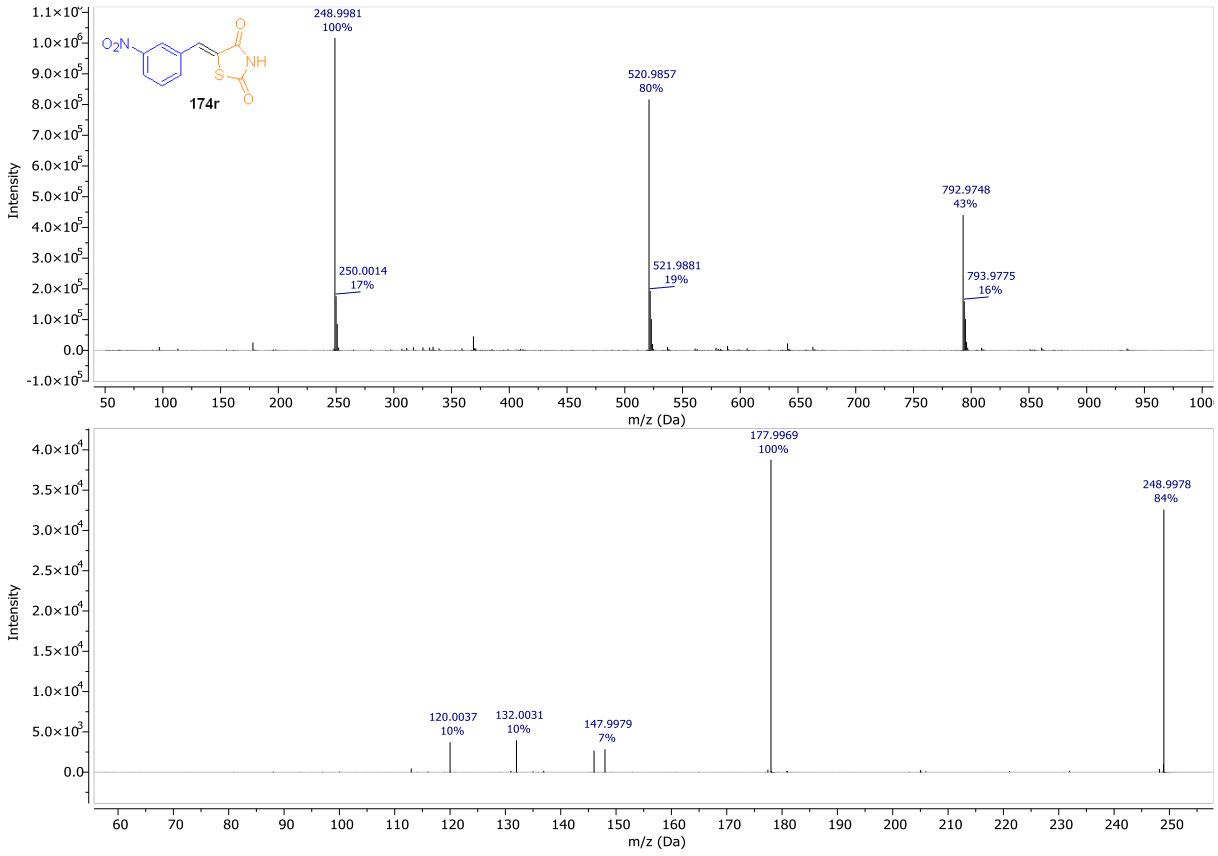
A4 189. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174r**.



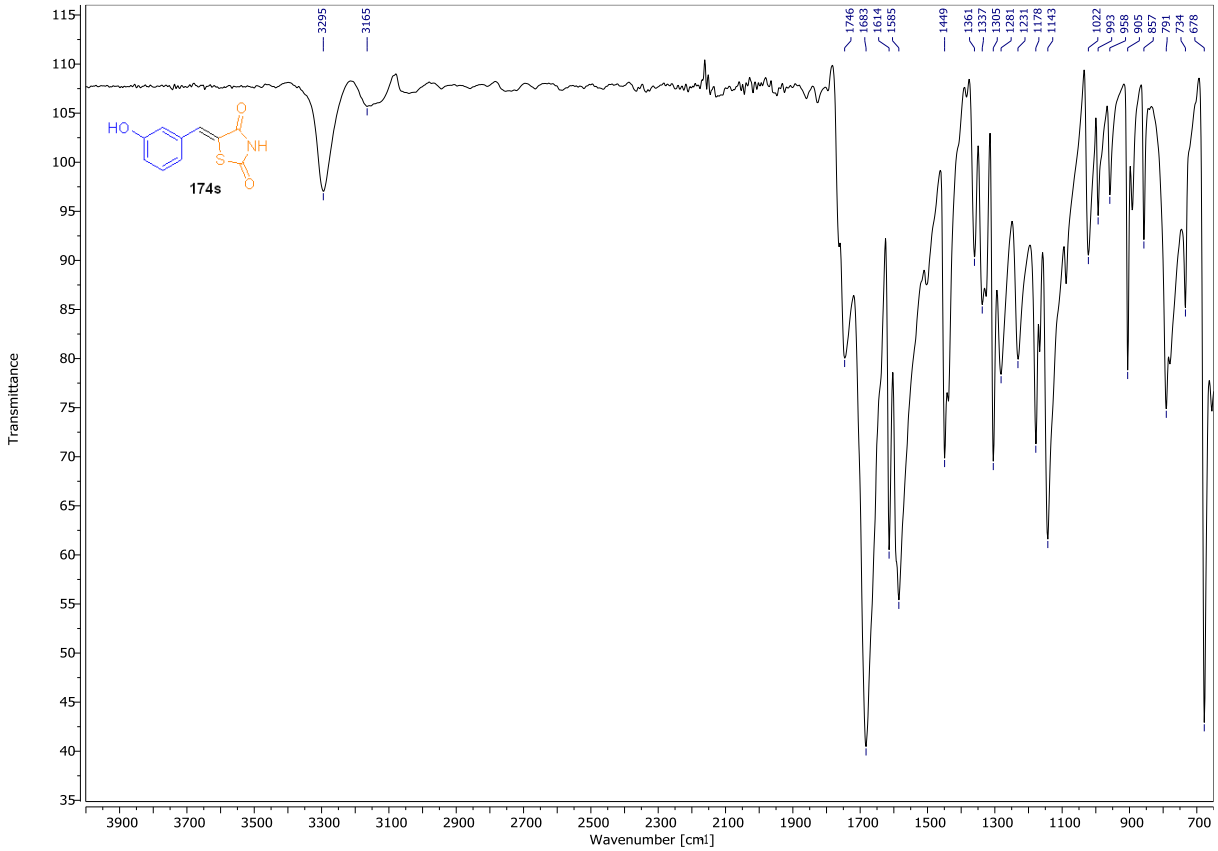
A4 190. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174r**.



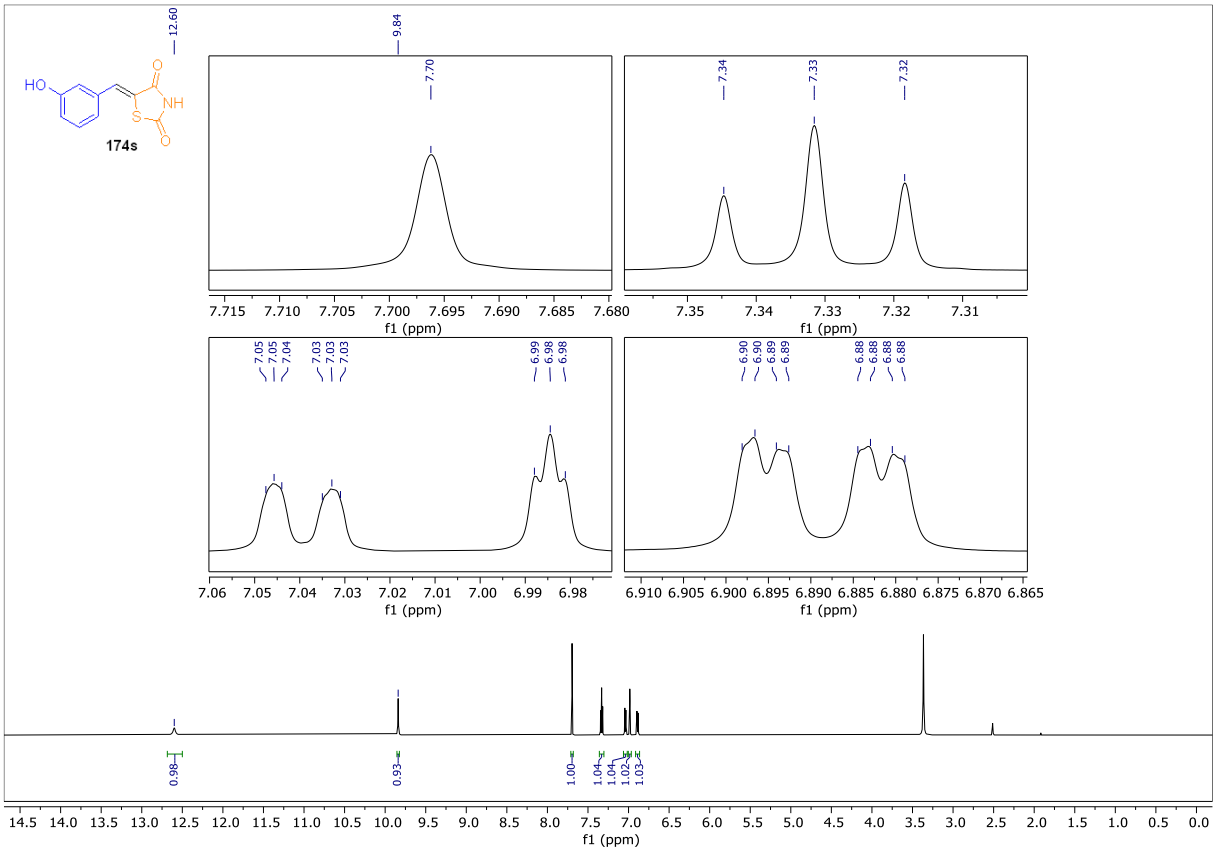
A4 191. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174r**.



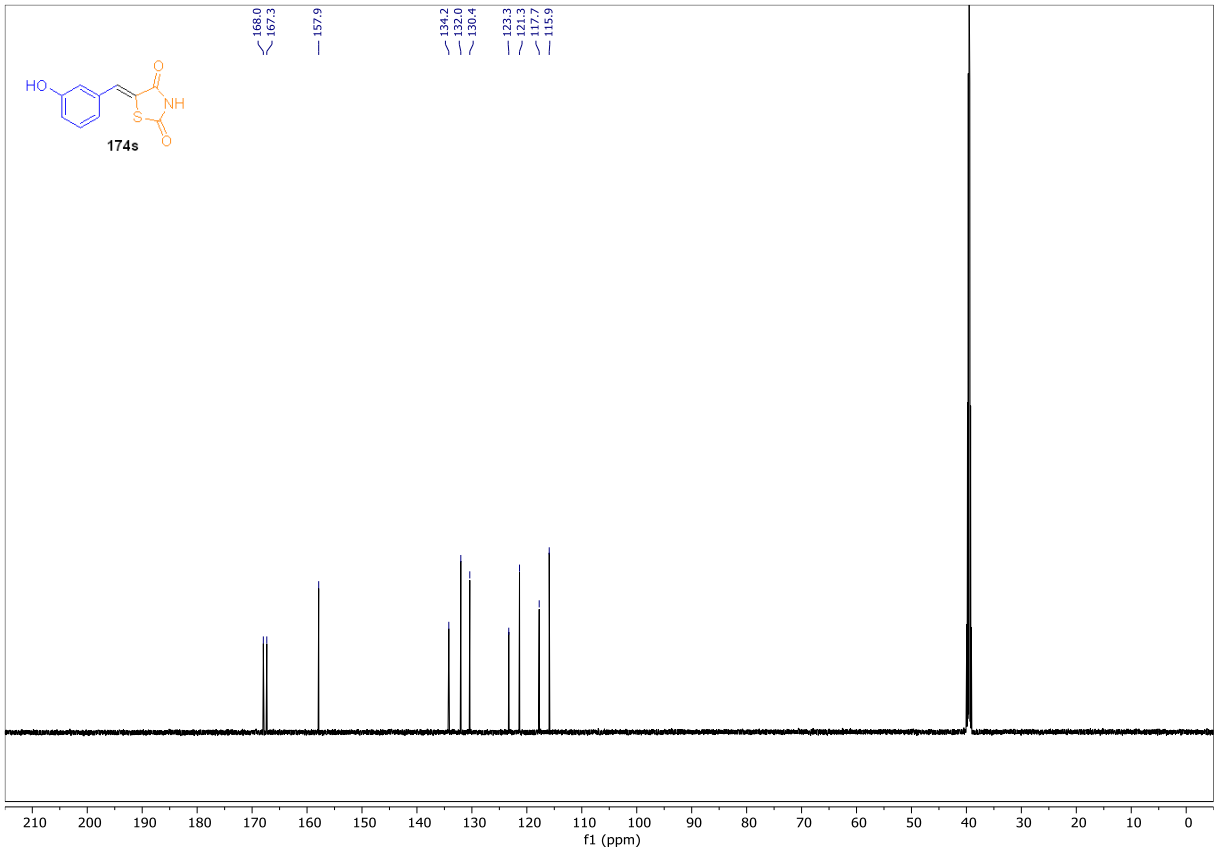
A4 192. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174r** e MS^2 $[M-H]^-$.



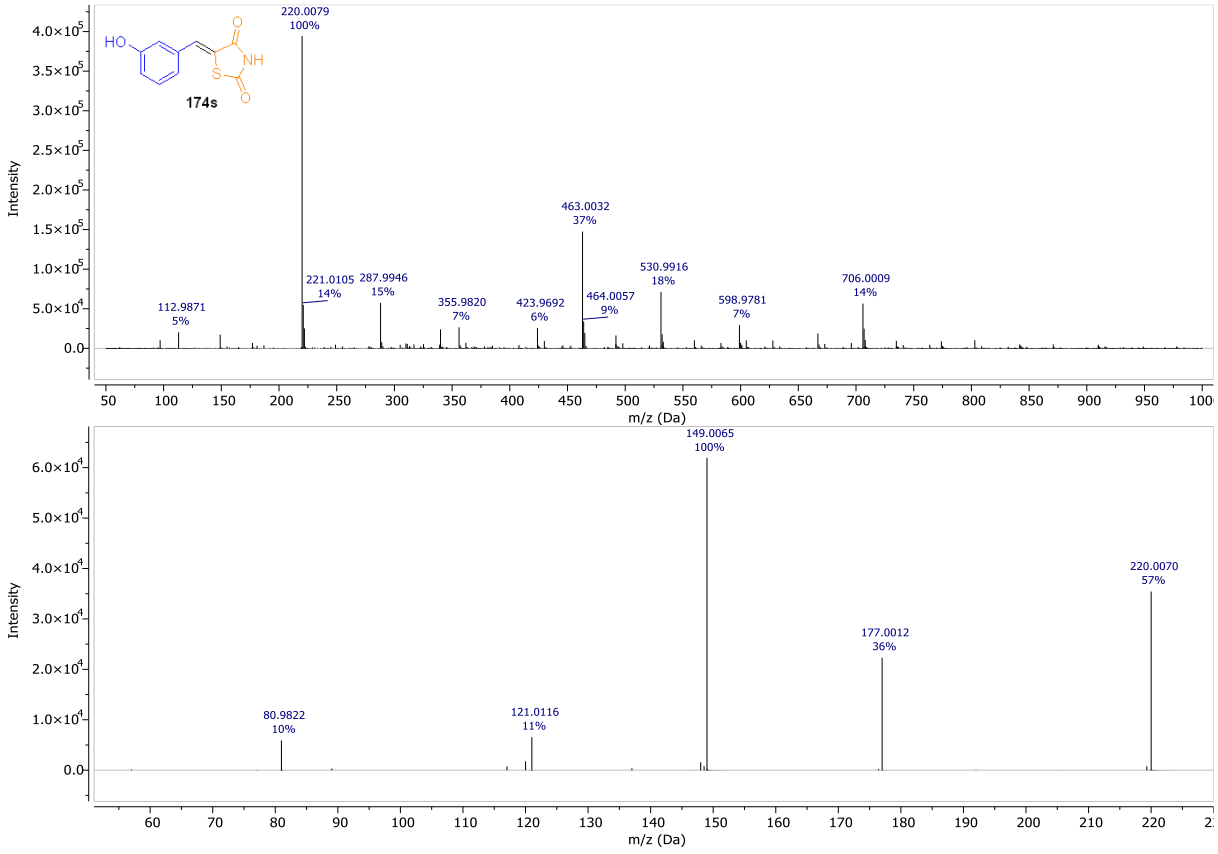
A4 193. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174s**.



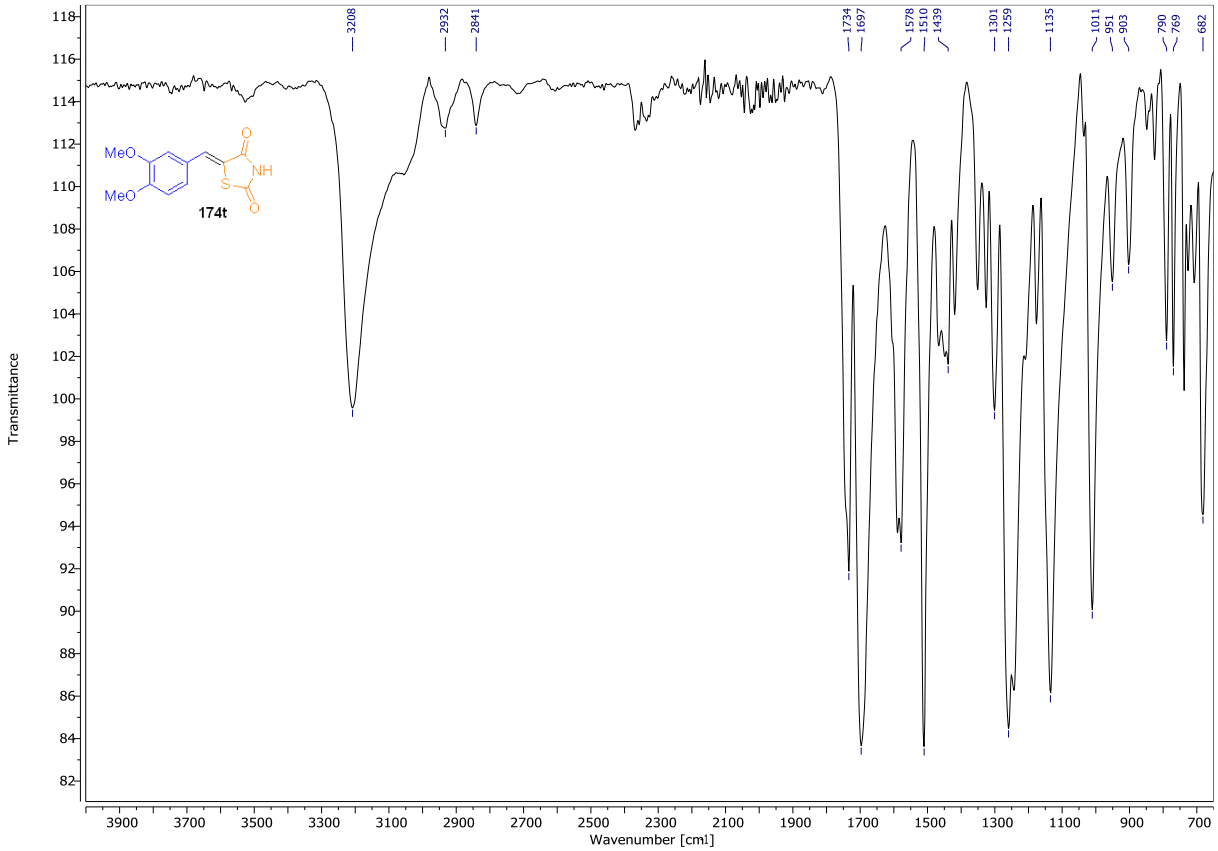
A4 194. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174s**.



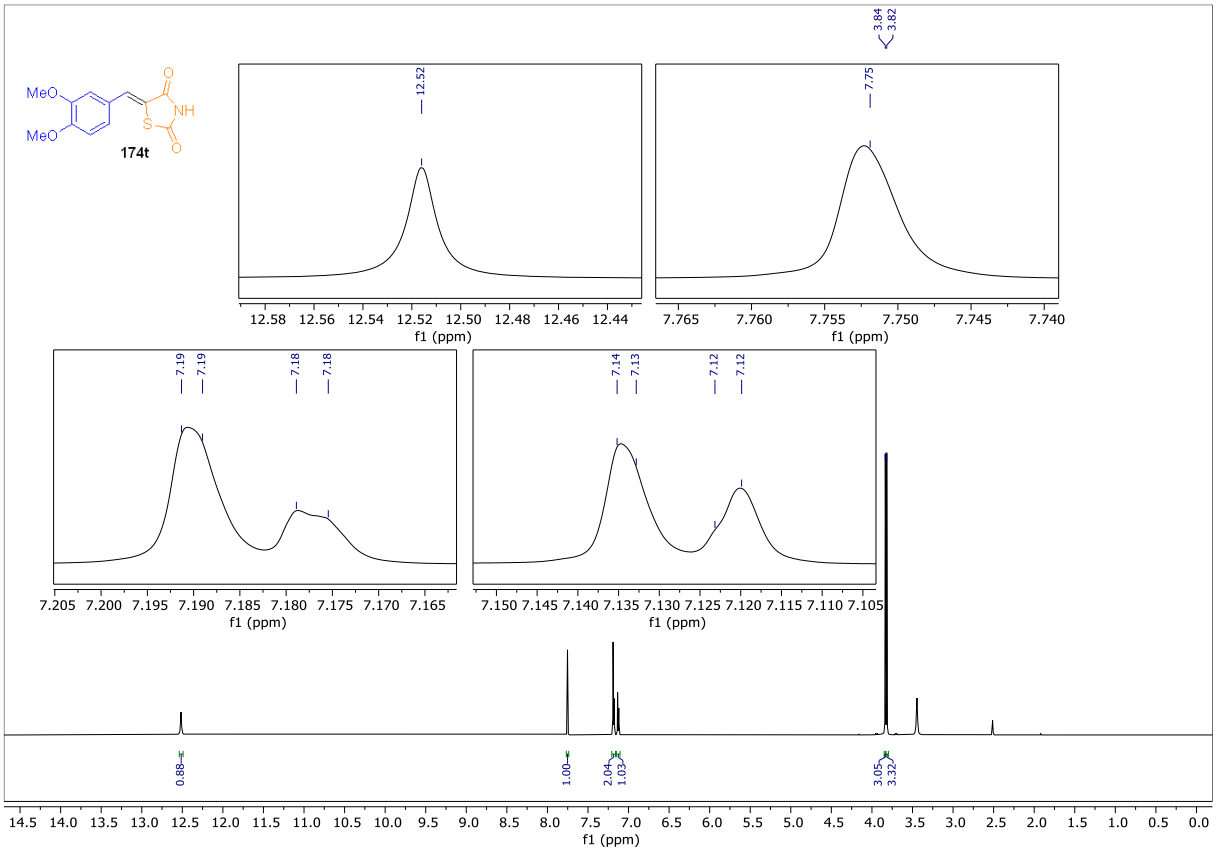
A4 195. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174s**.



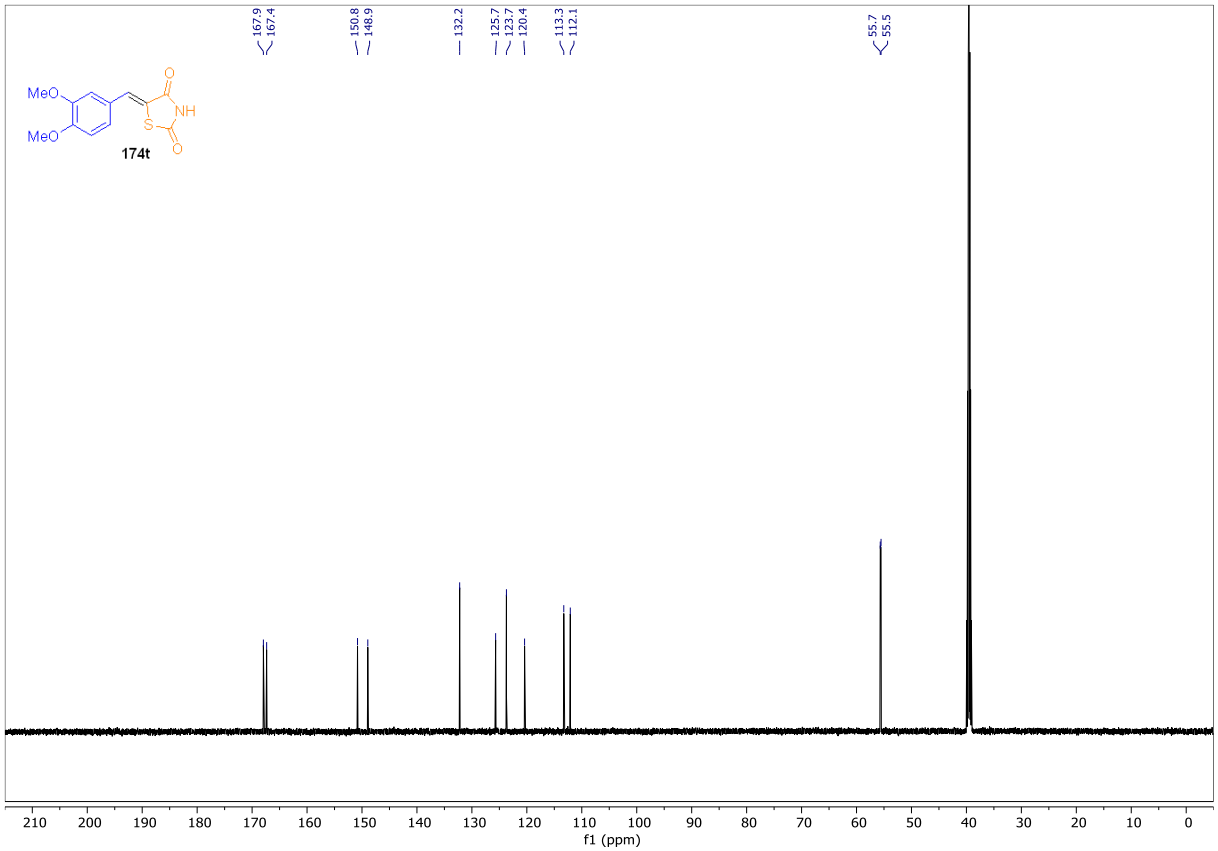
A4 196. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174s** e MS^2 $[M-H]^-$.



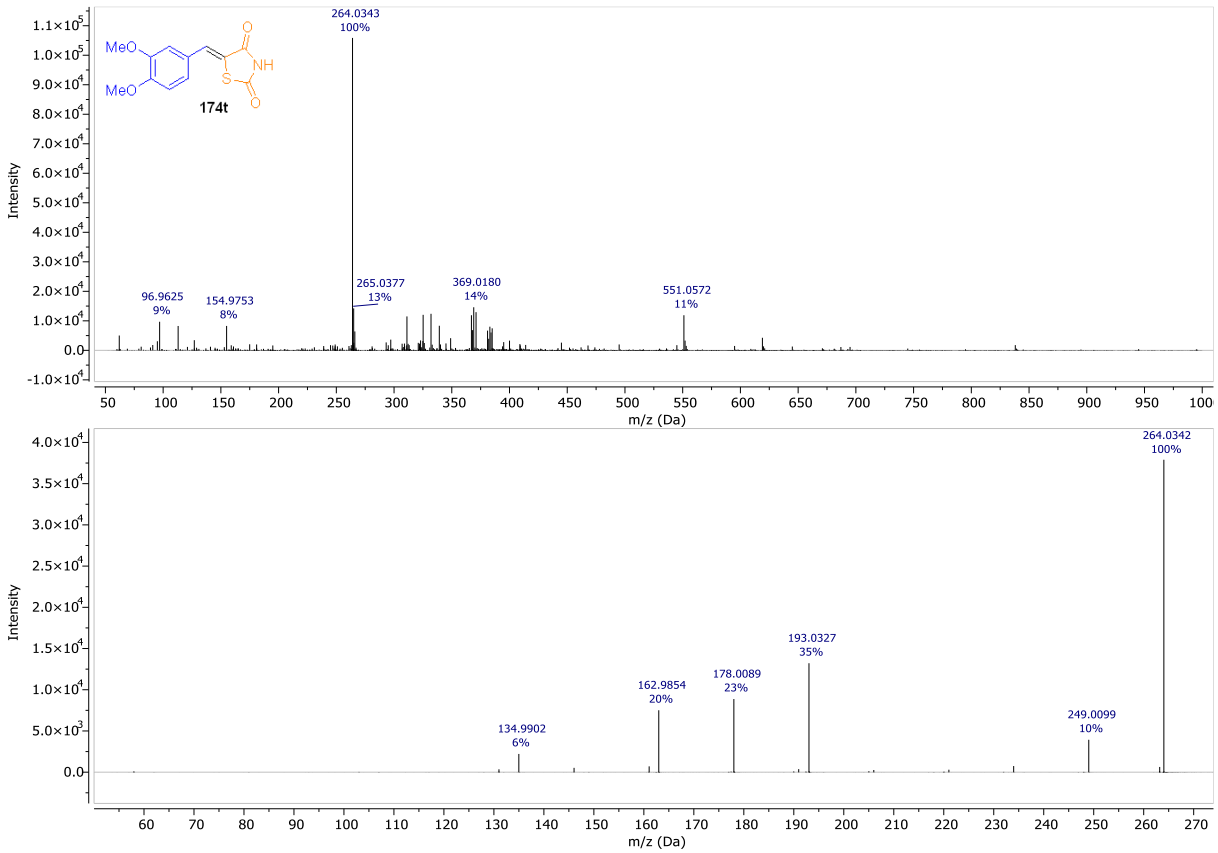
A4 197. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174t**.



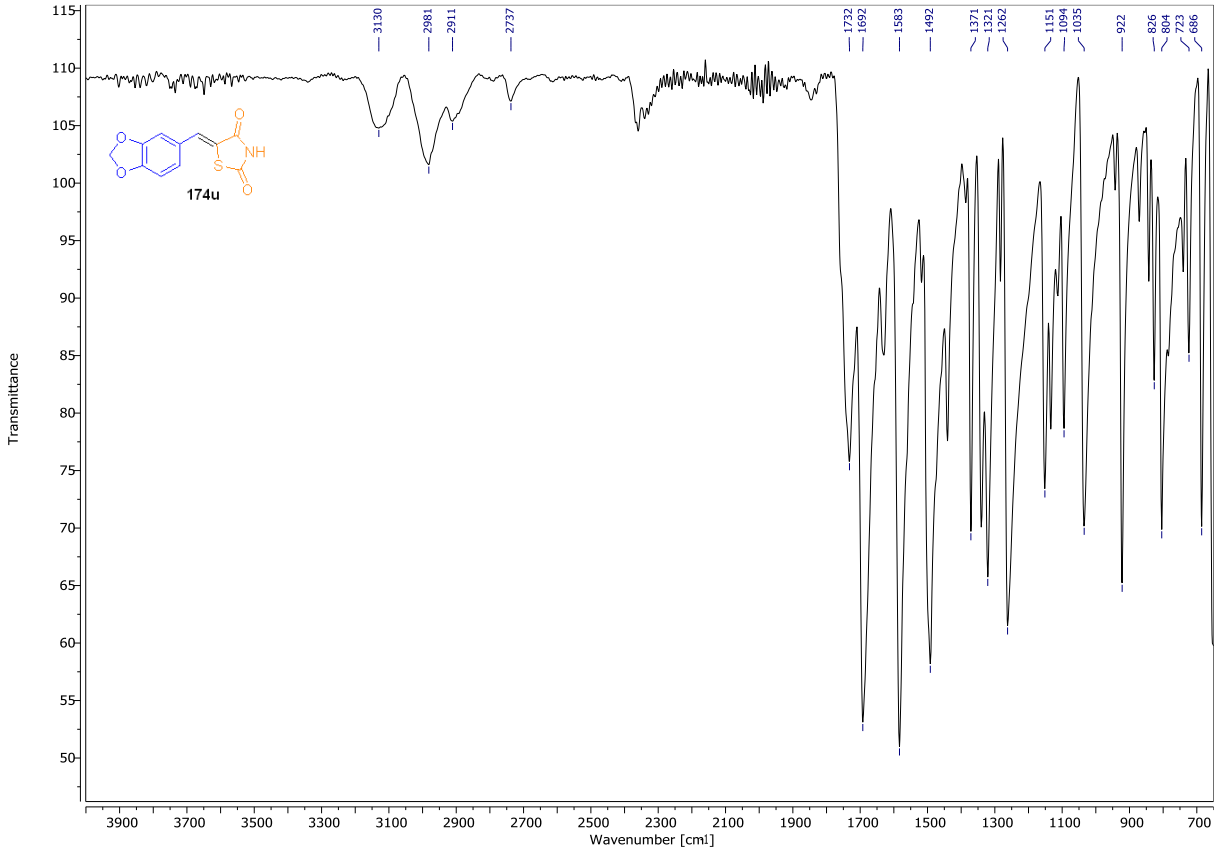
A4 198. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174t**.



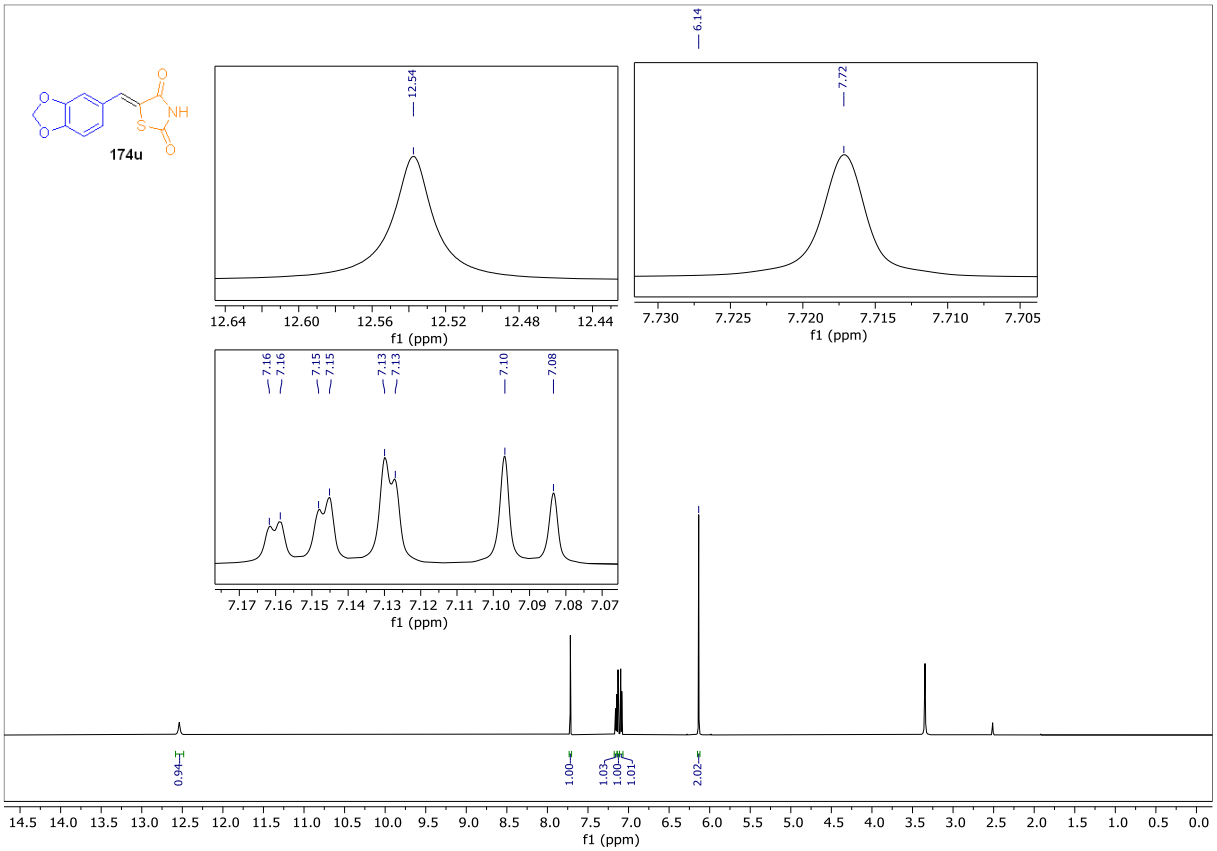
A4 199. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174t**.



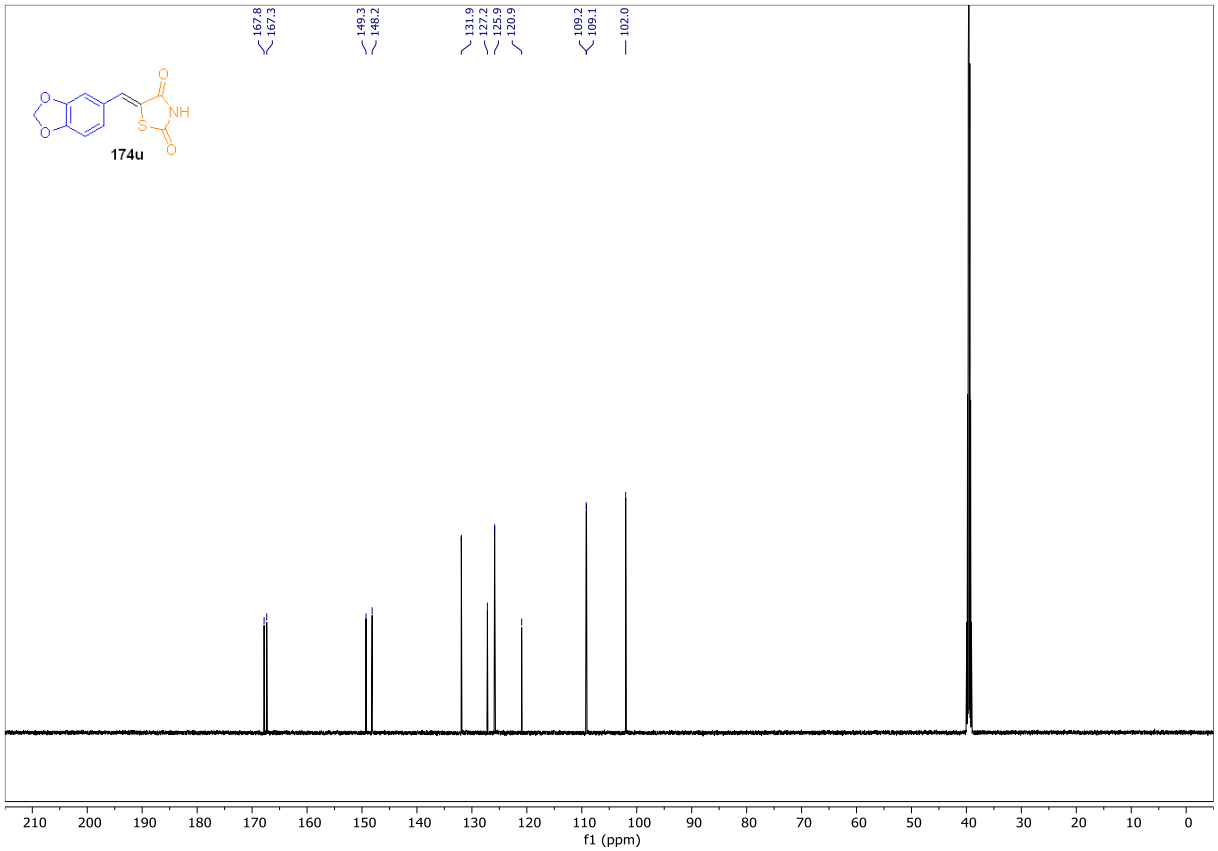
A4 200. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174t** e MS^2 $[M-H]^-$.



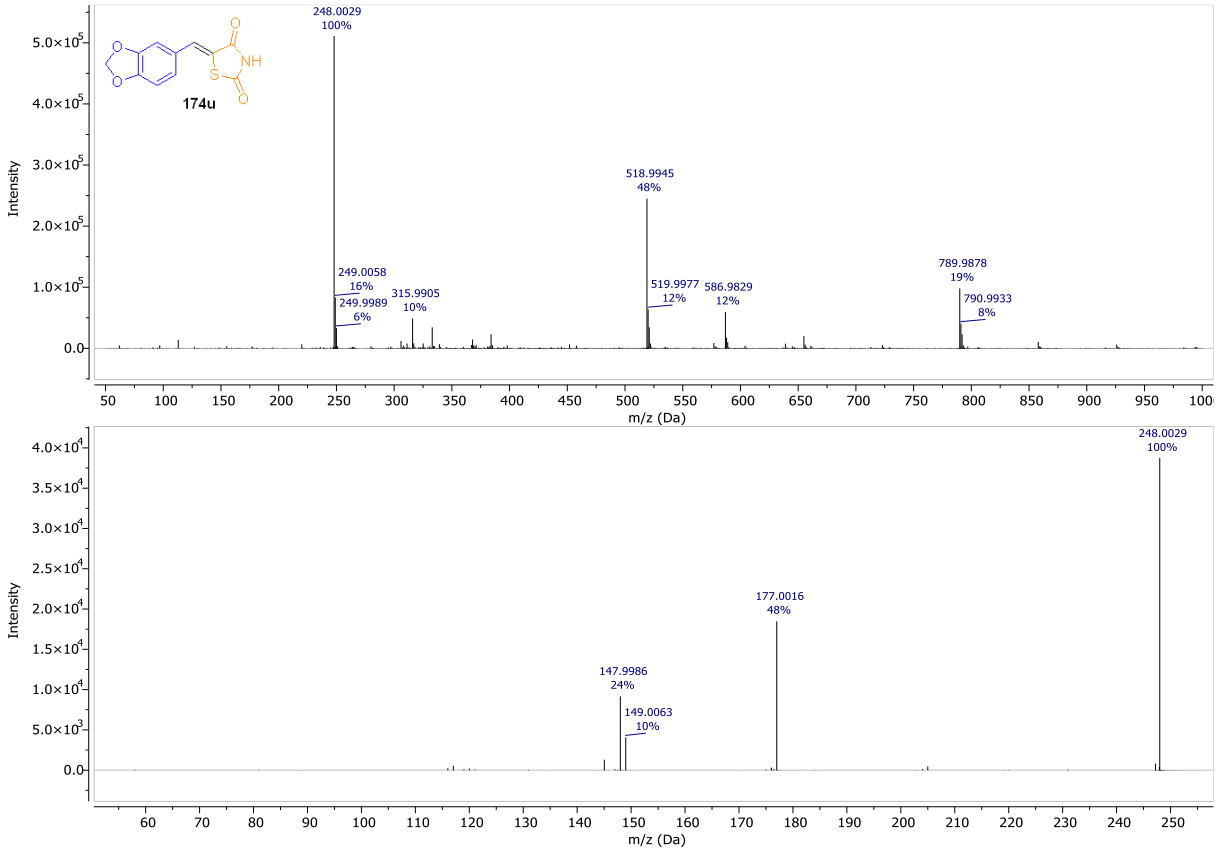
A4 201. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174u**.



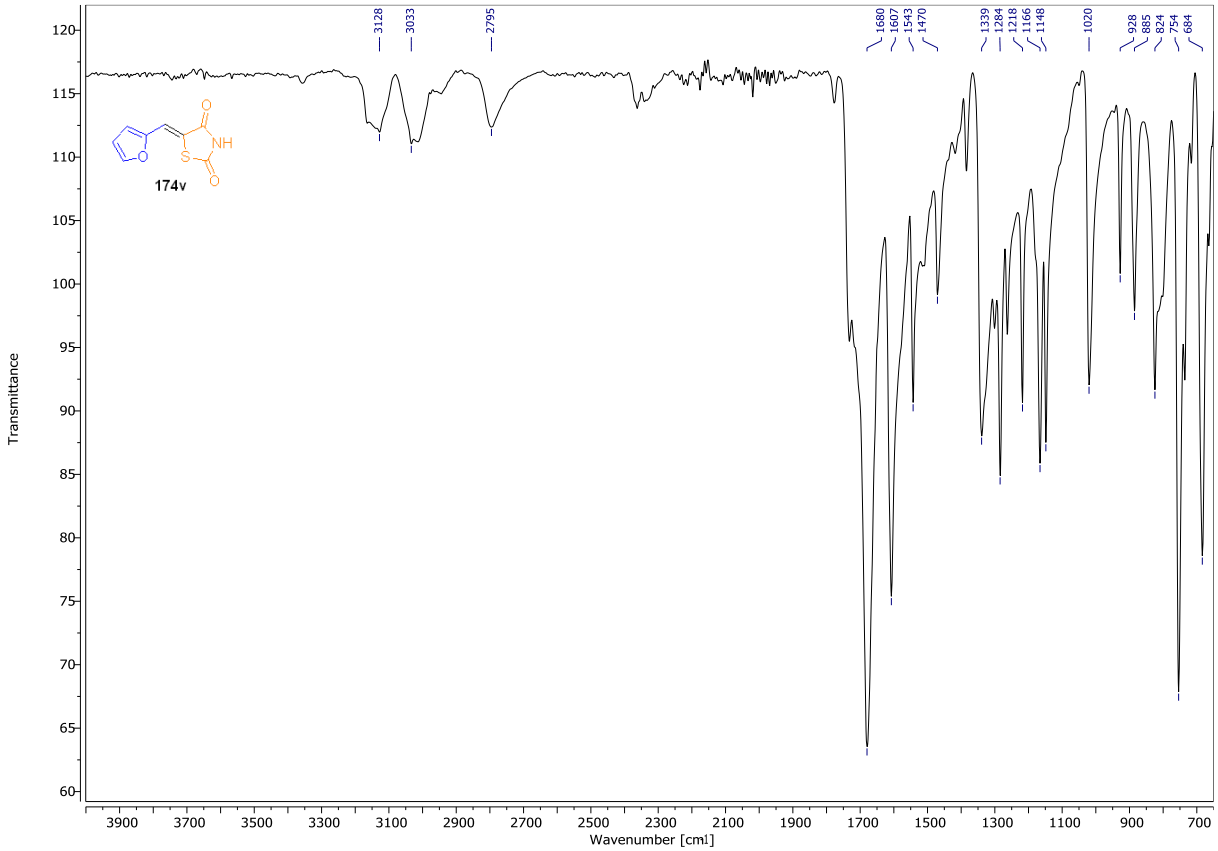
A4 202. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174u**.



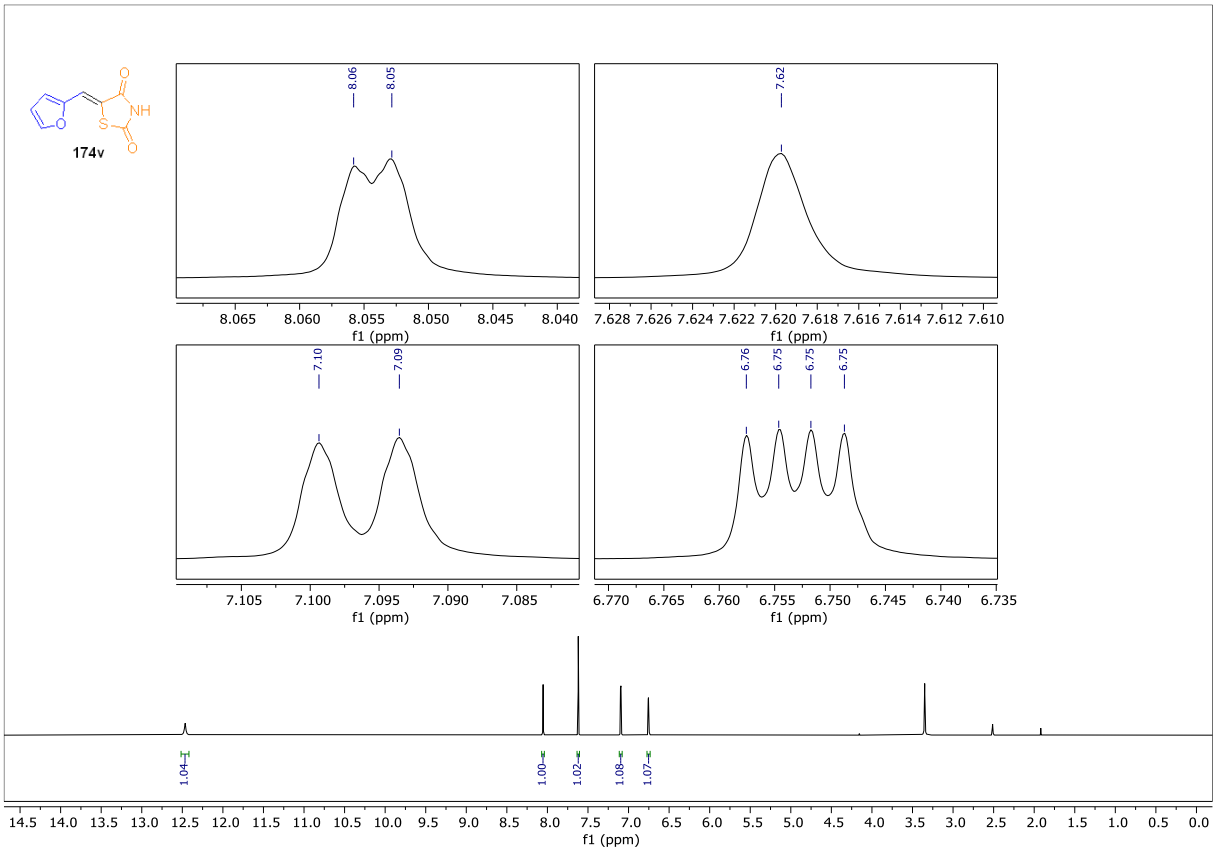
A4 203. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174u**.



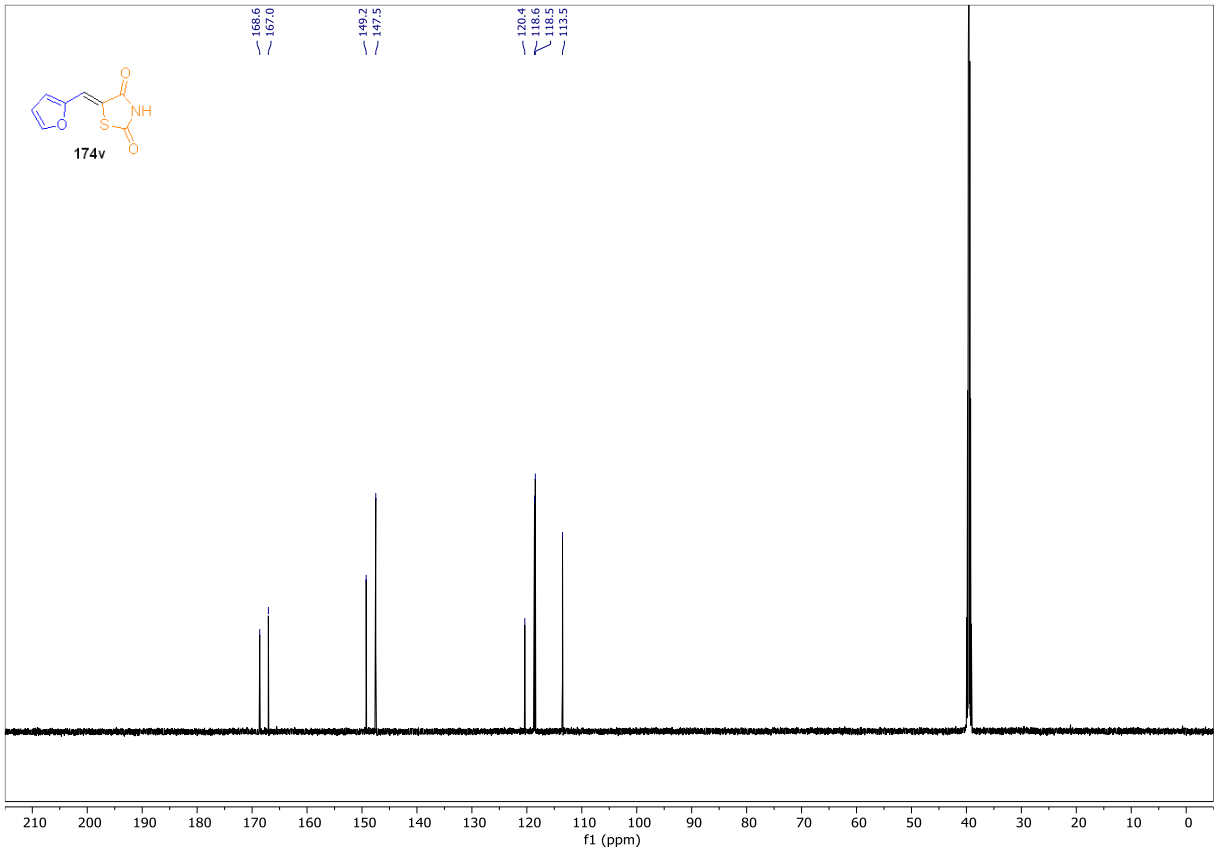
A4 204. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174u** e MS^2 $[M-H]^-$.



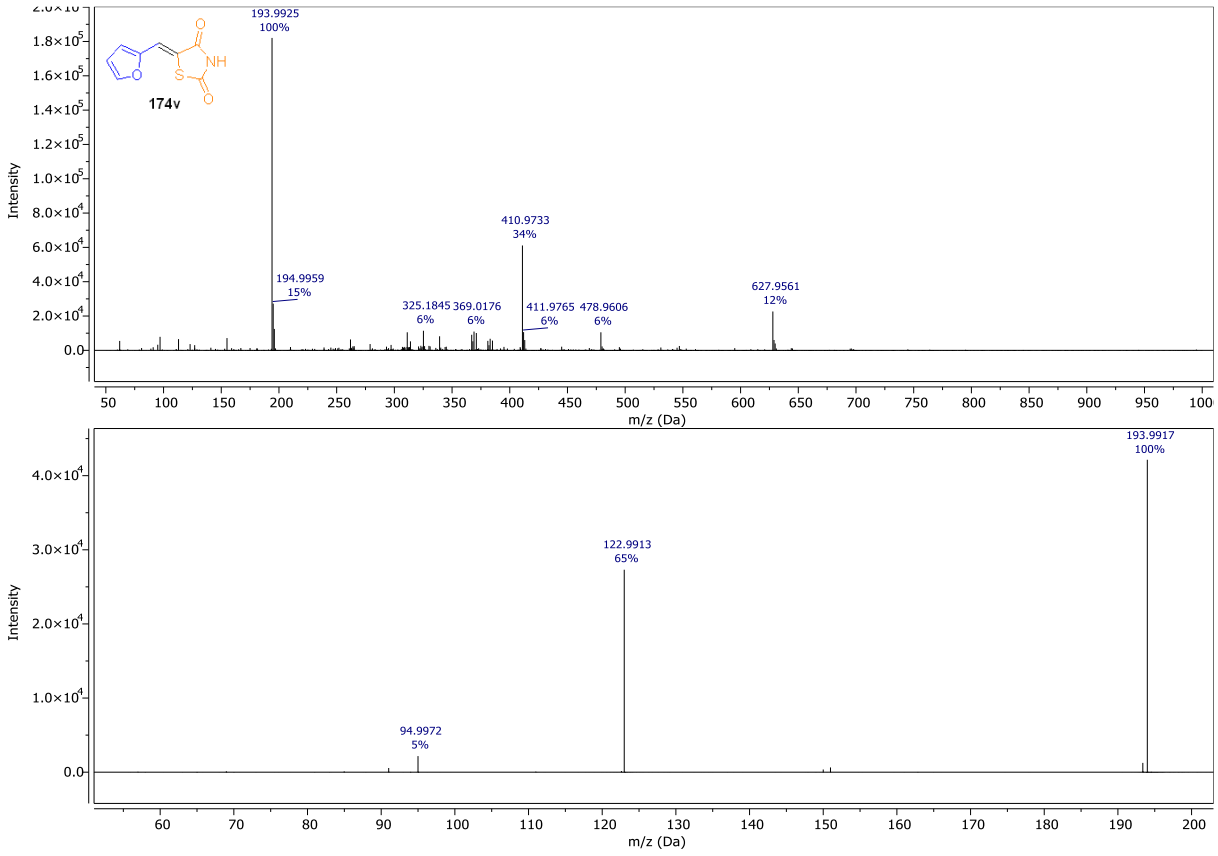
A4 205. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174v**.



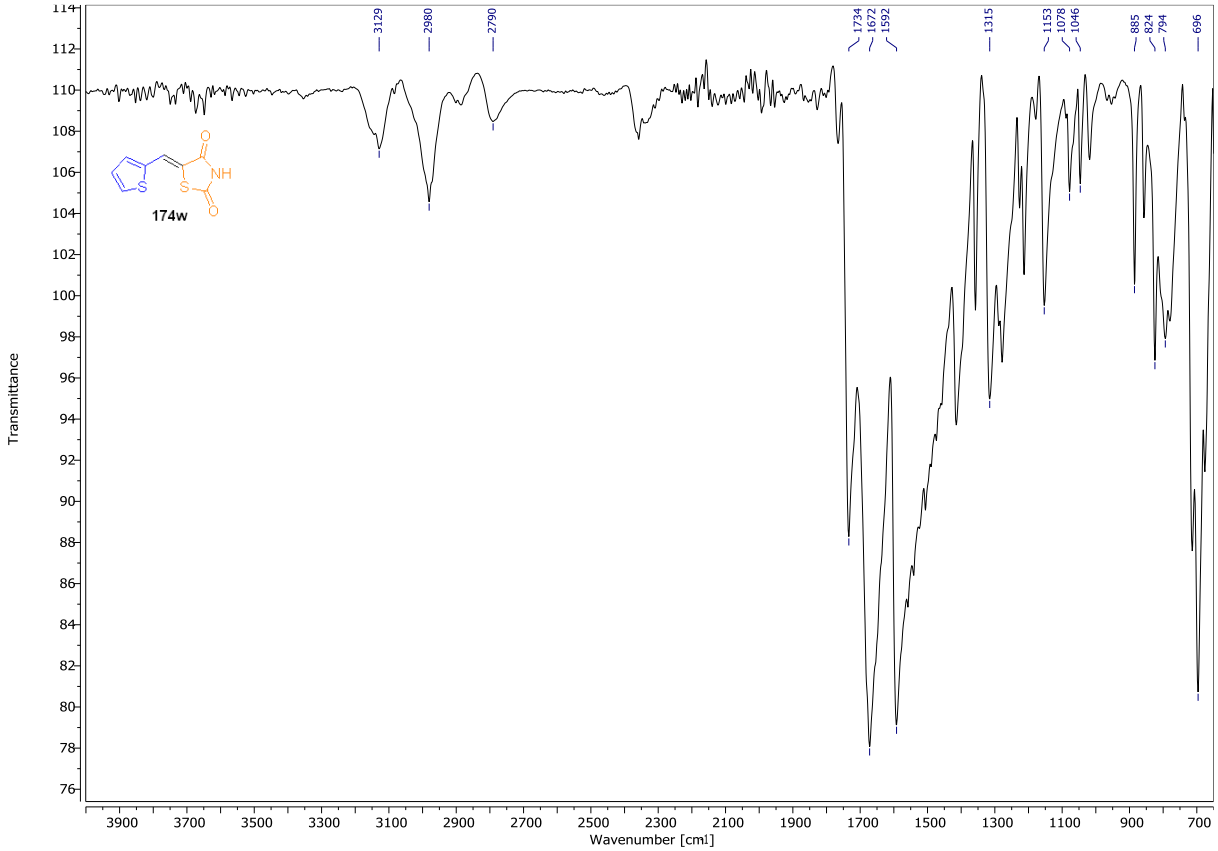
A4 206. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174v**.



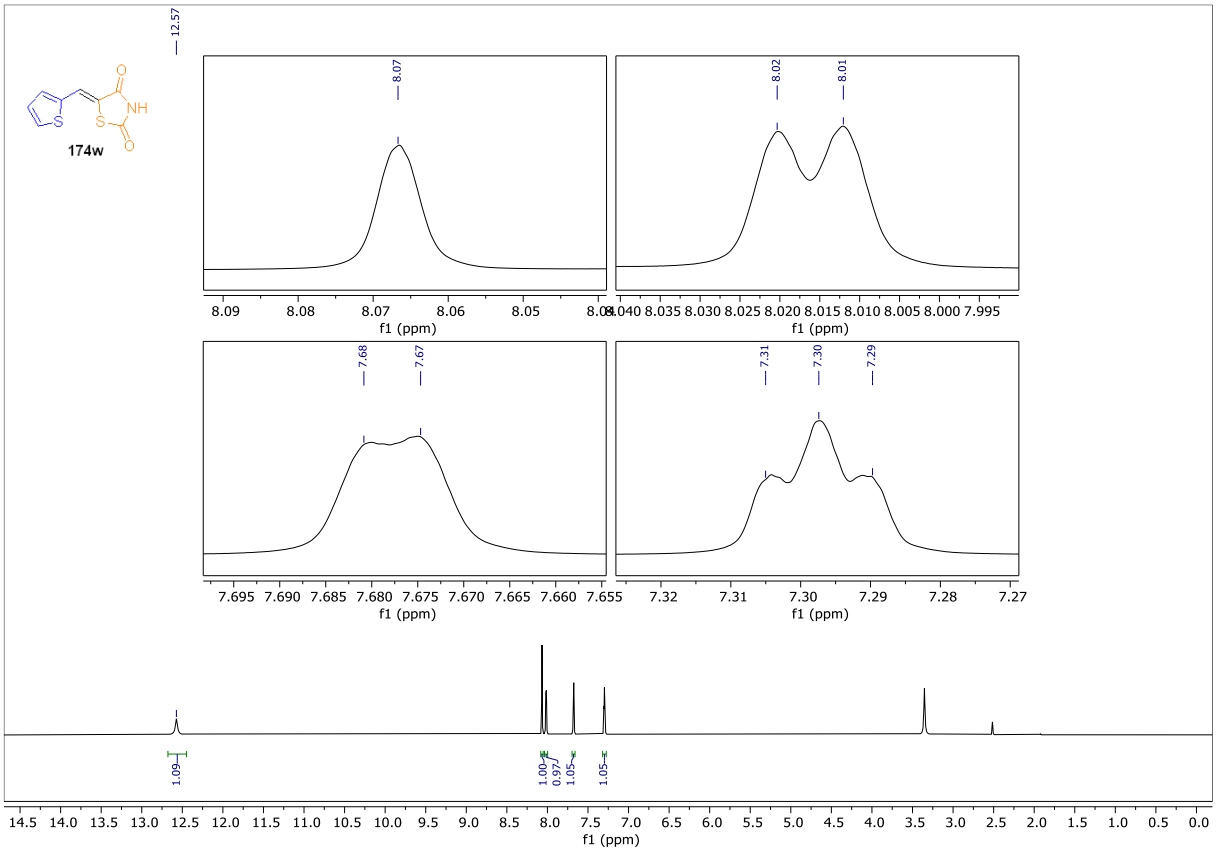
A4 207. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174v**.



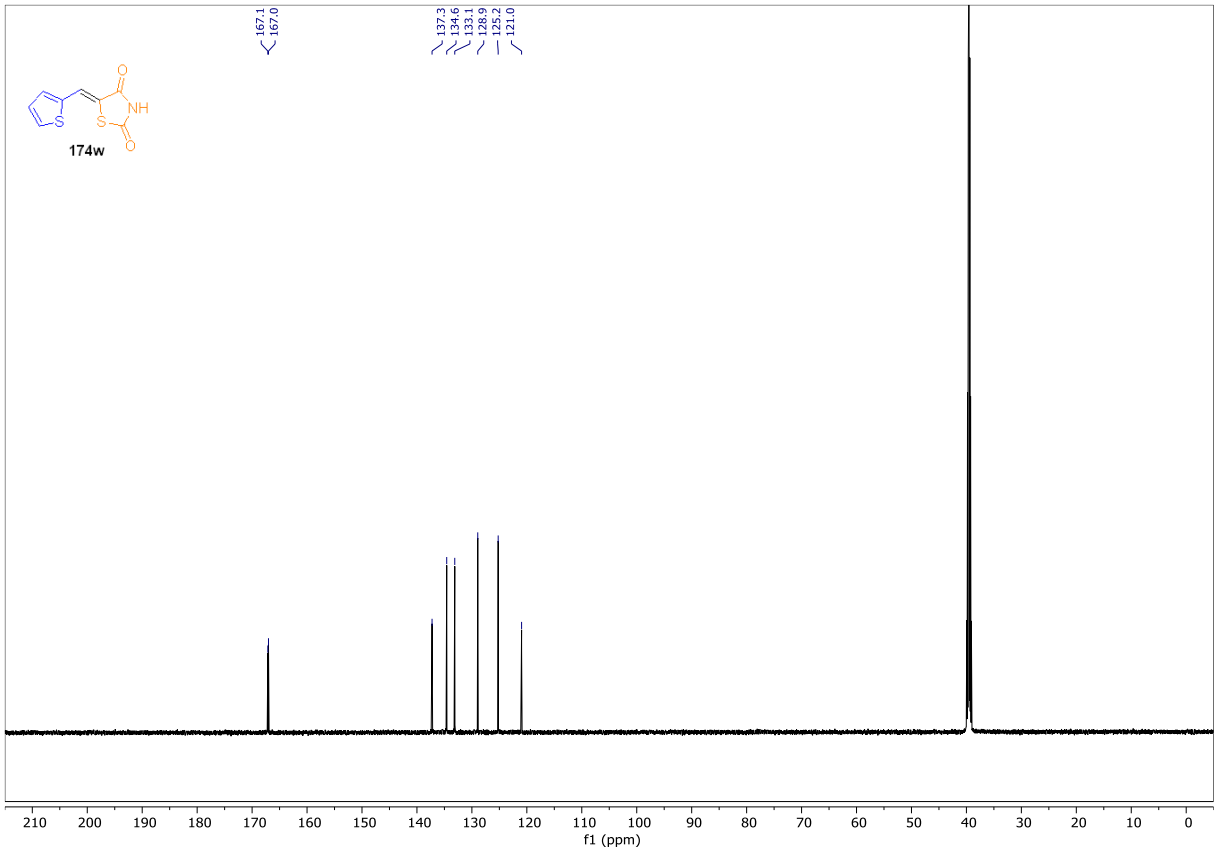
A4 208. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174v** e MS^2 $[M-H]^-$.



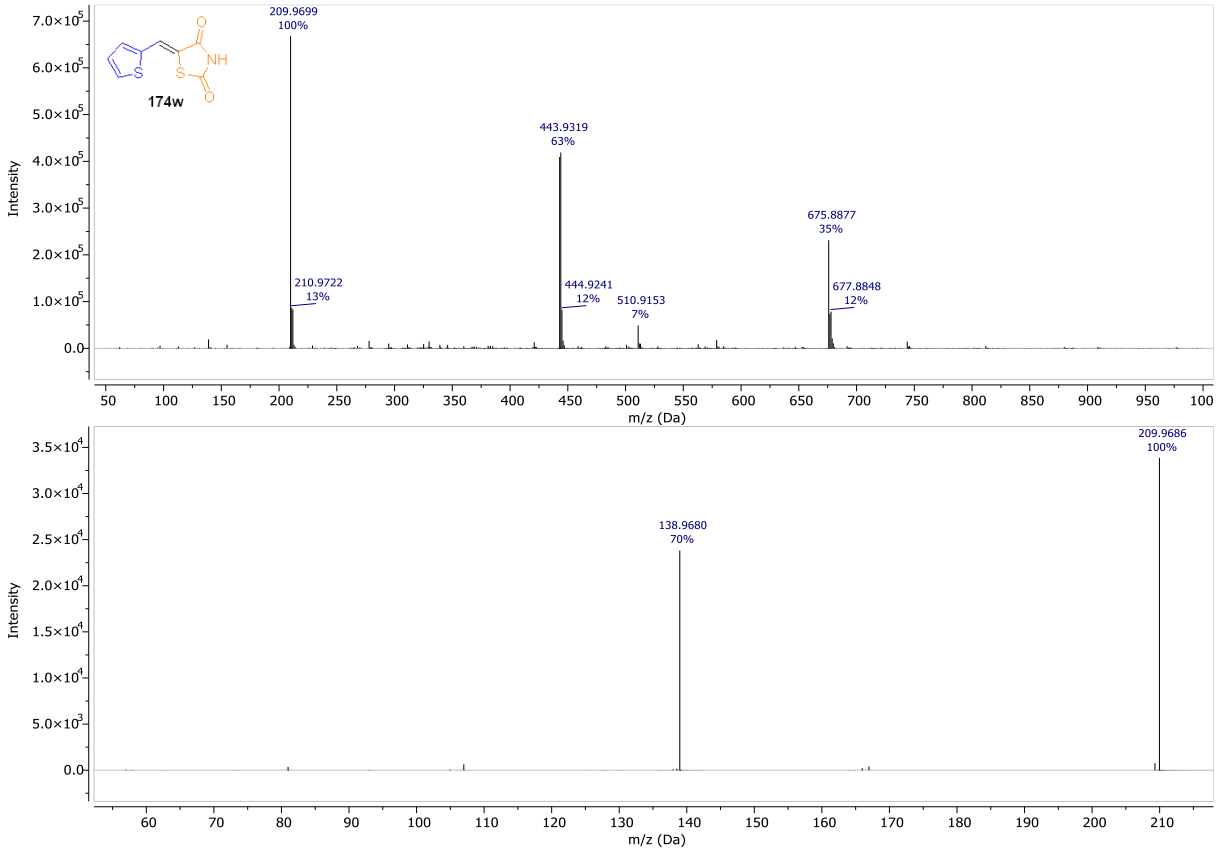
A4 209. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174w**.



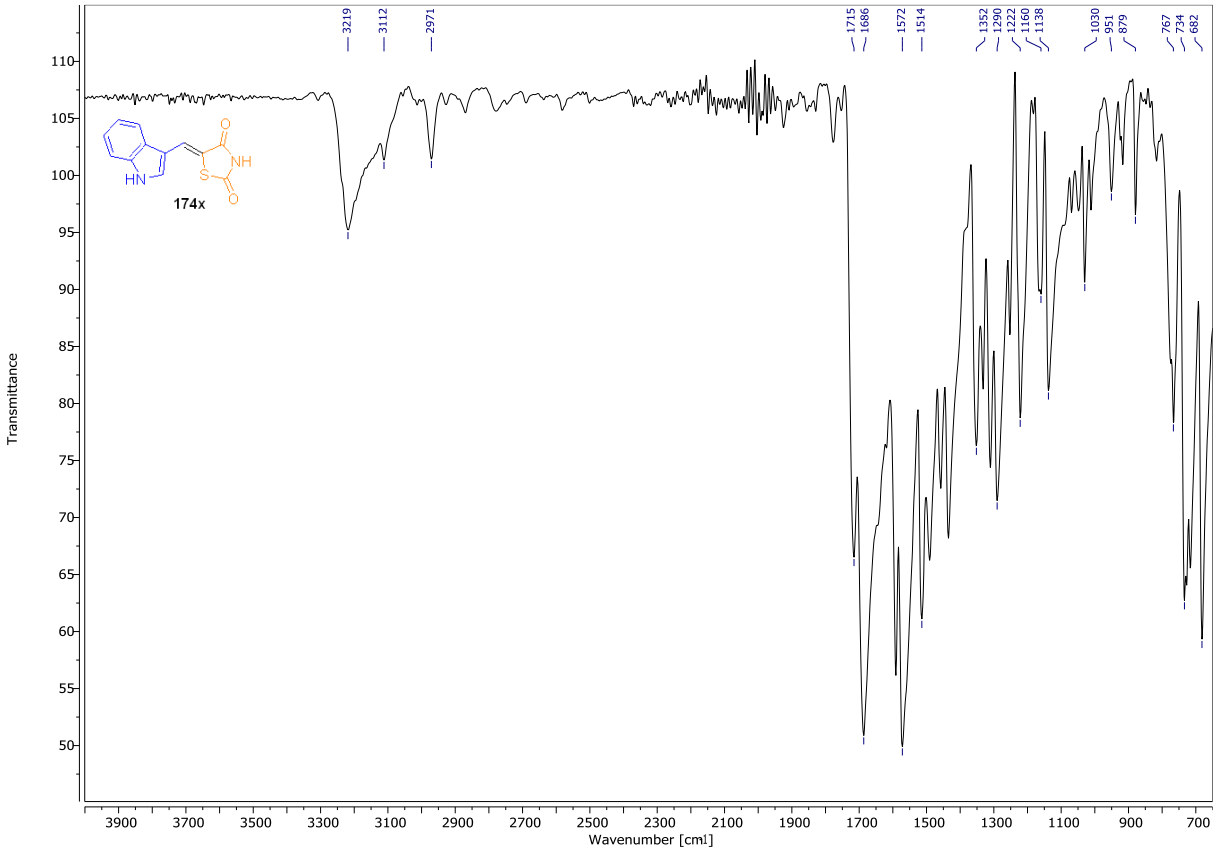
A4 210. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174w**.



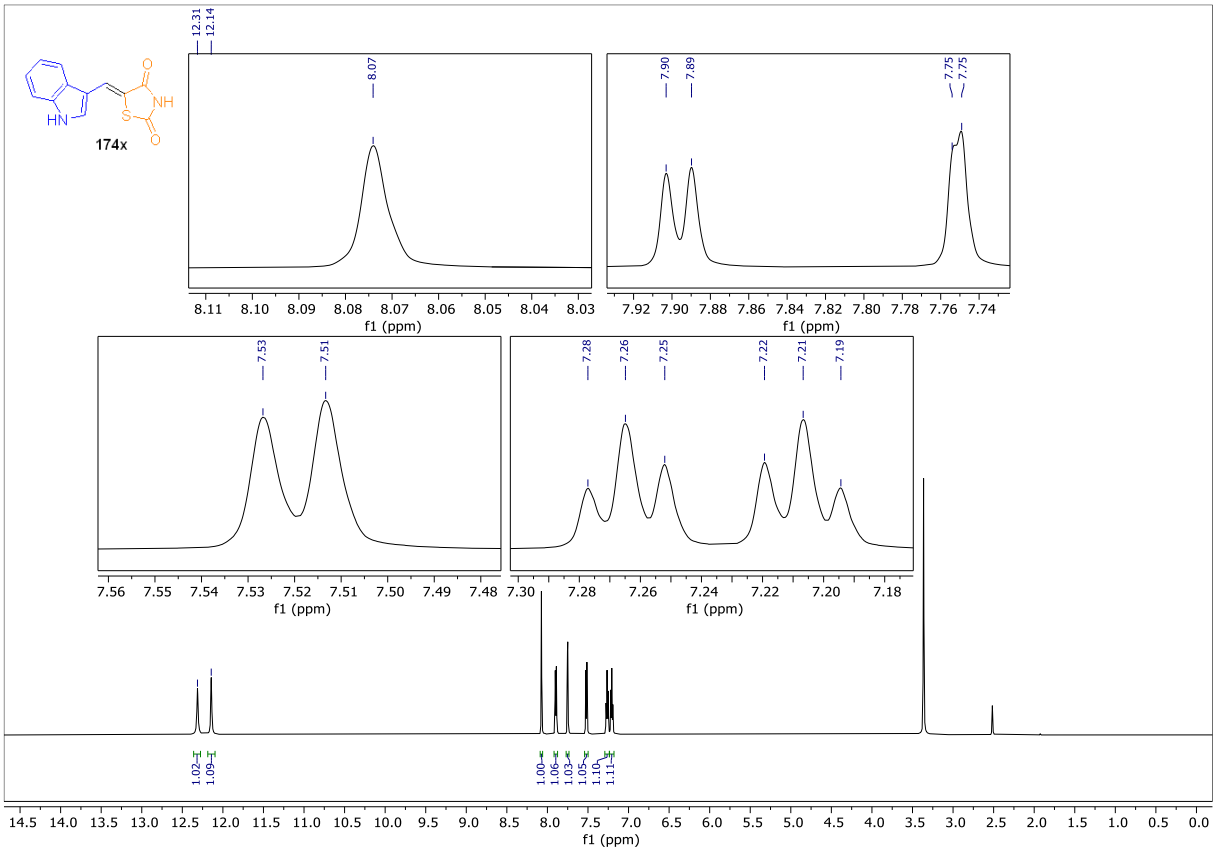
A4 211. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174w**.



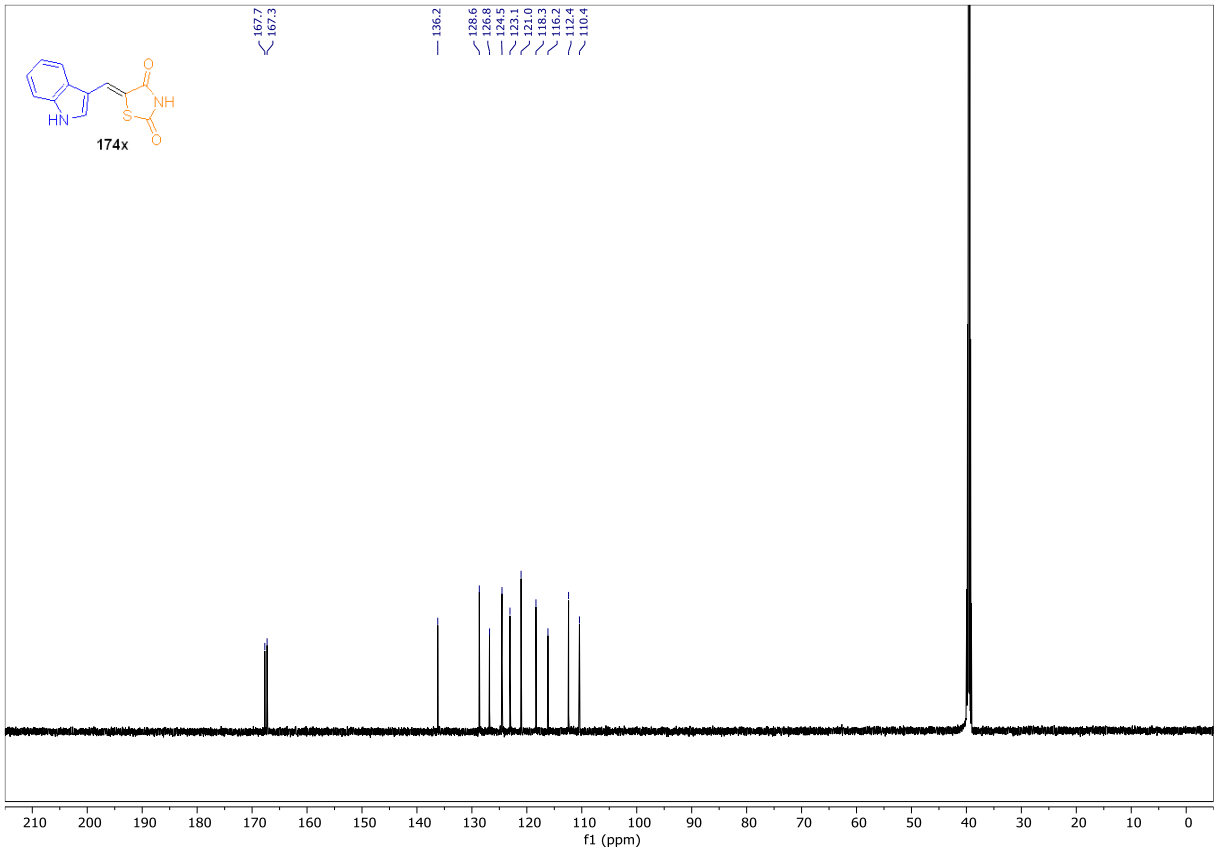
A4 212. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174w** e MS^2 [M-H]$^-$.



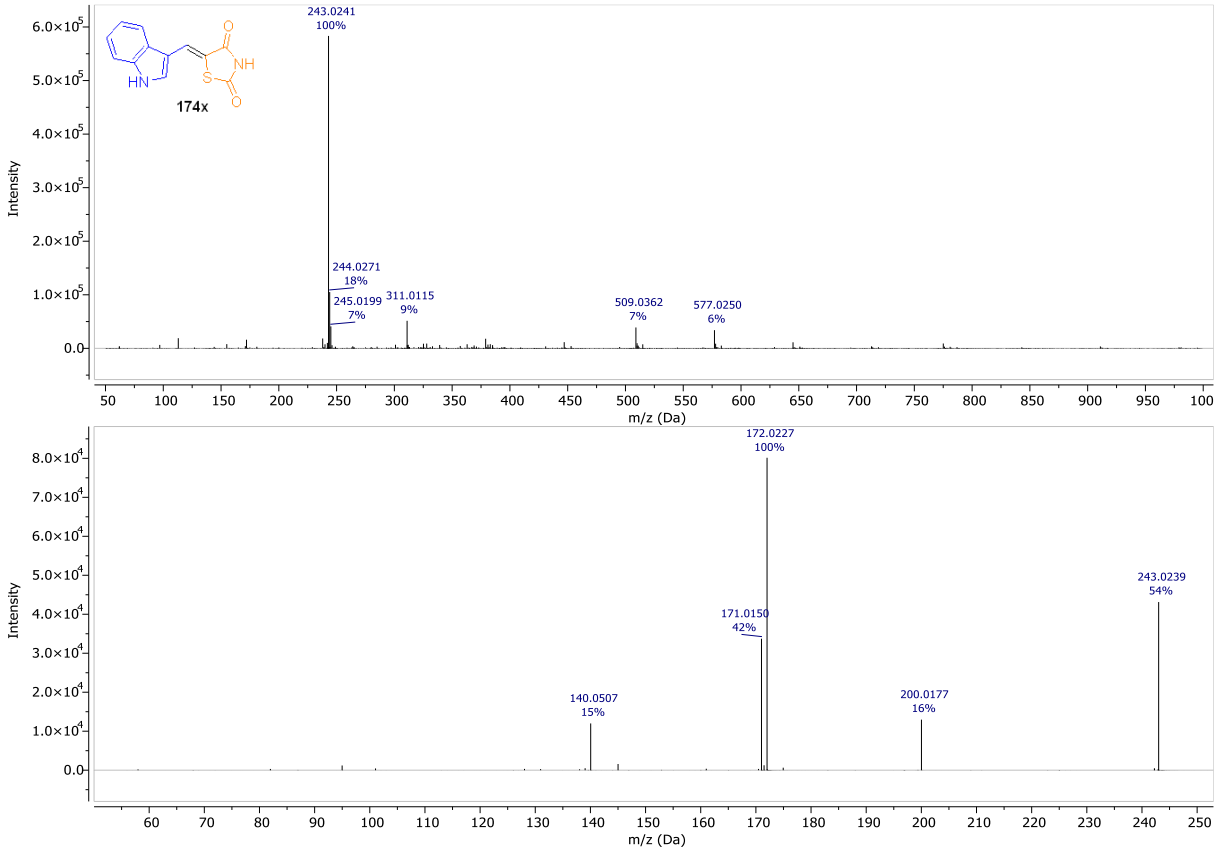
A4 213. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174x**.



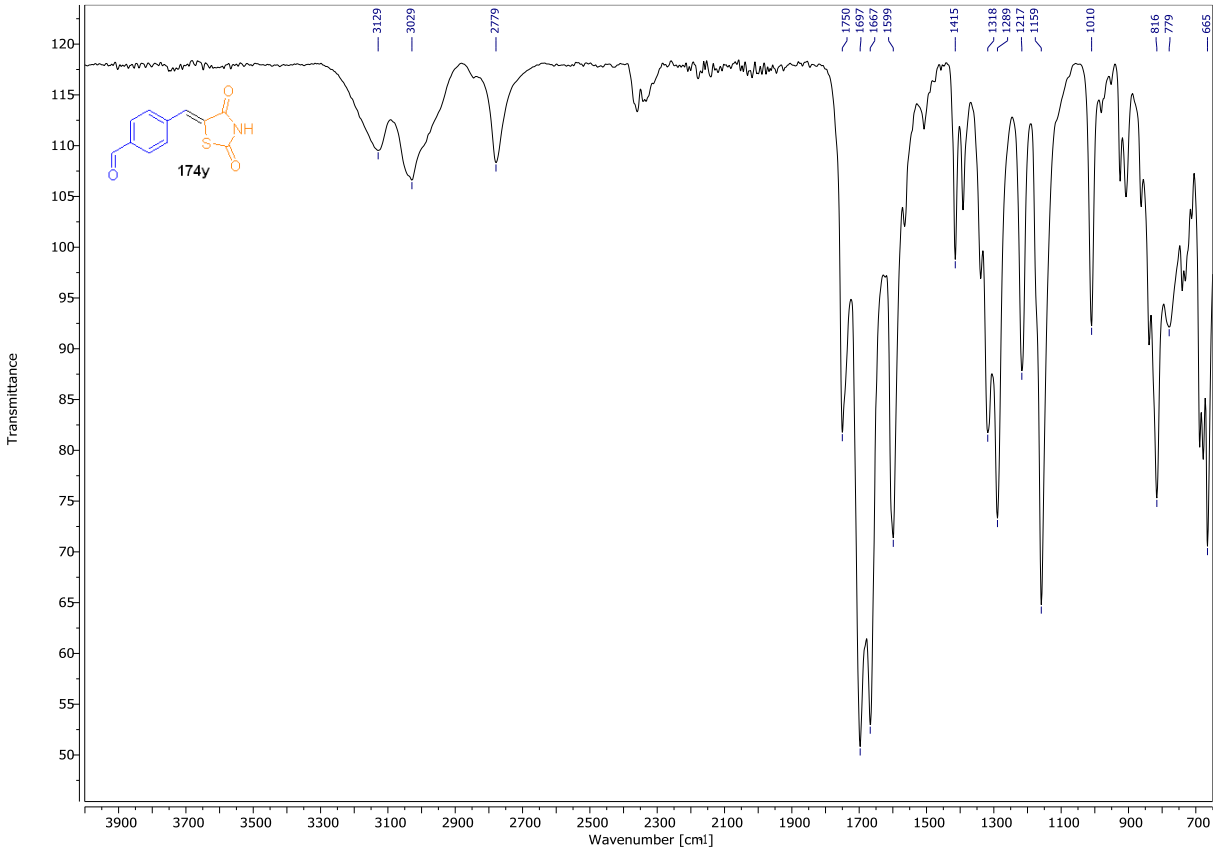
A4 214. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174x**.



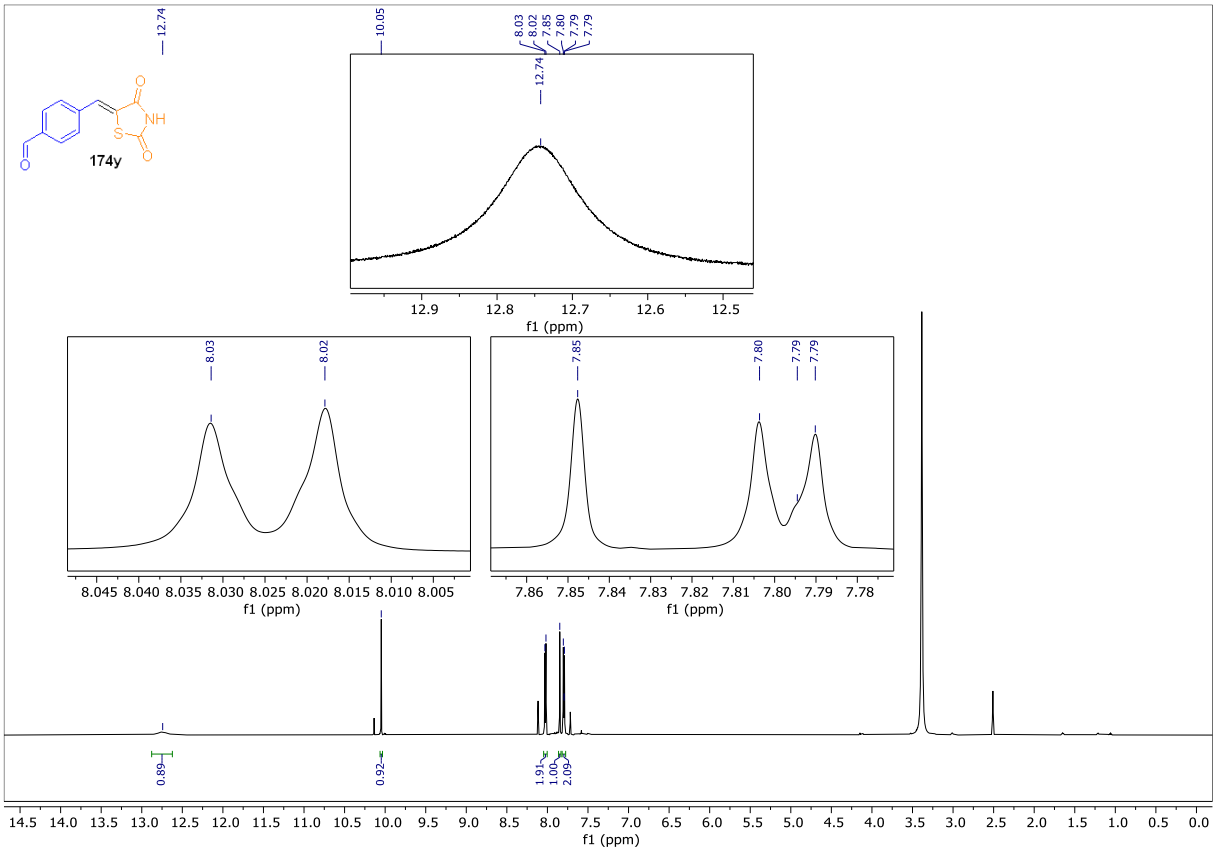
A4 215. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174x**.



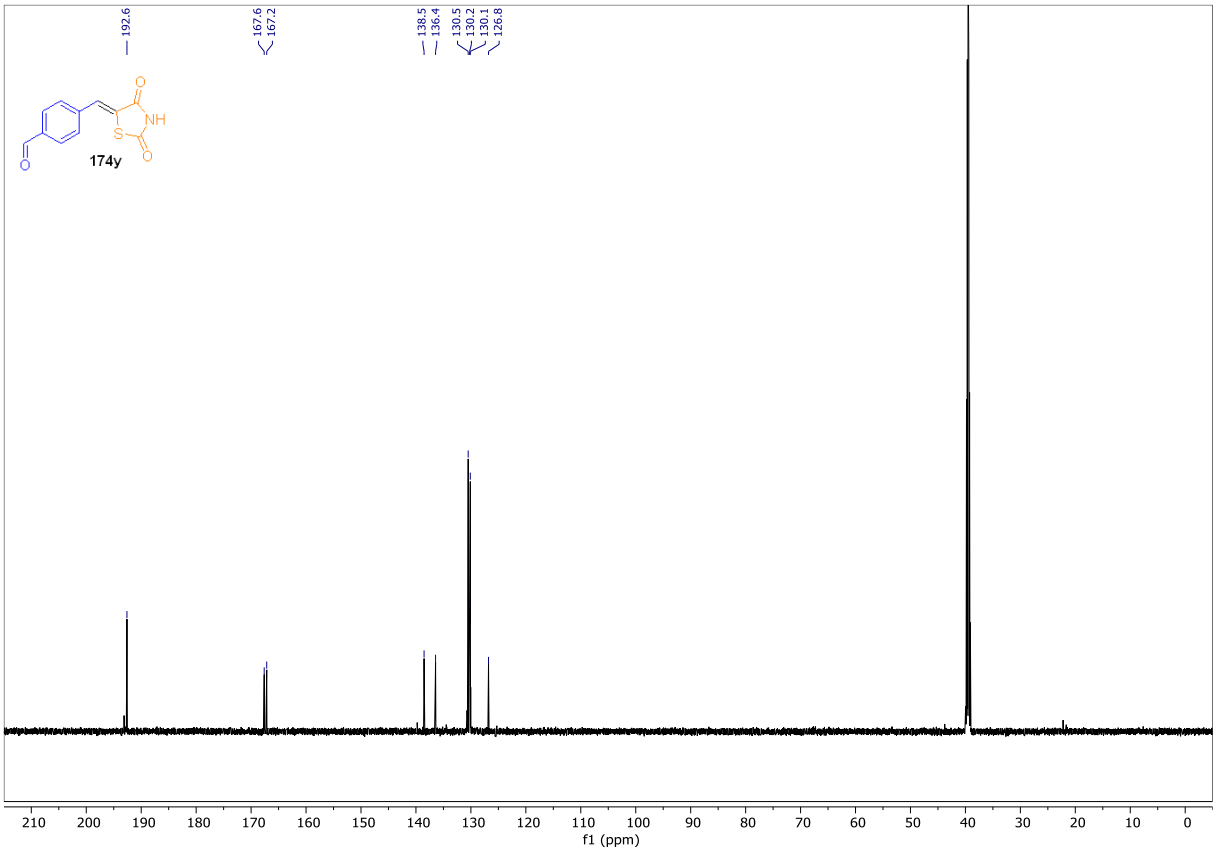
A4 216. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174x** e MS^2 $[M-H]^-$.



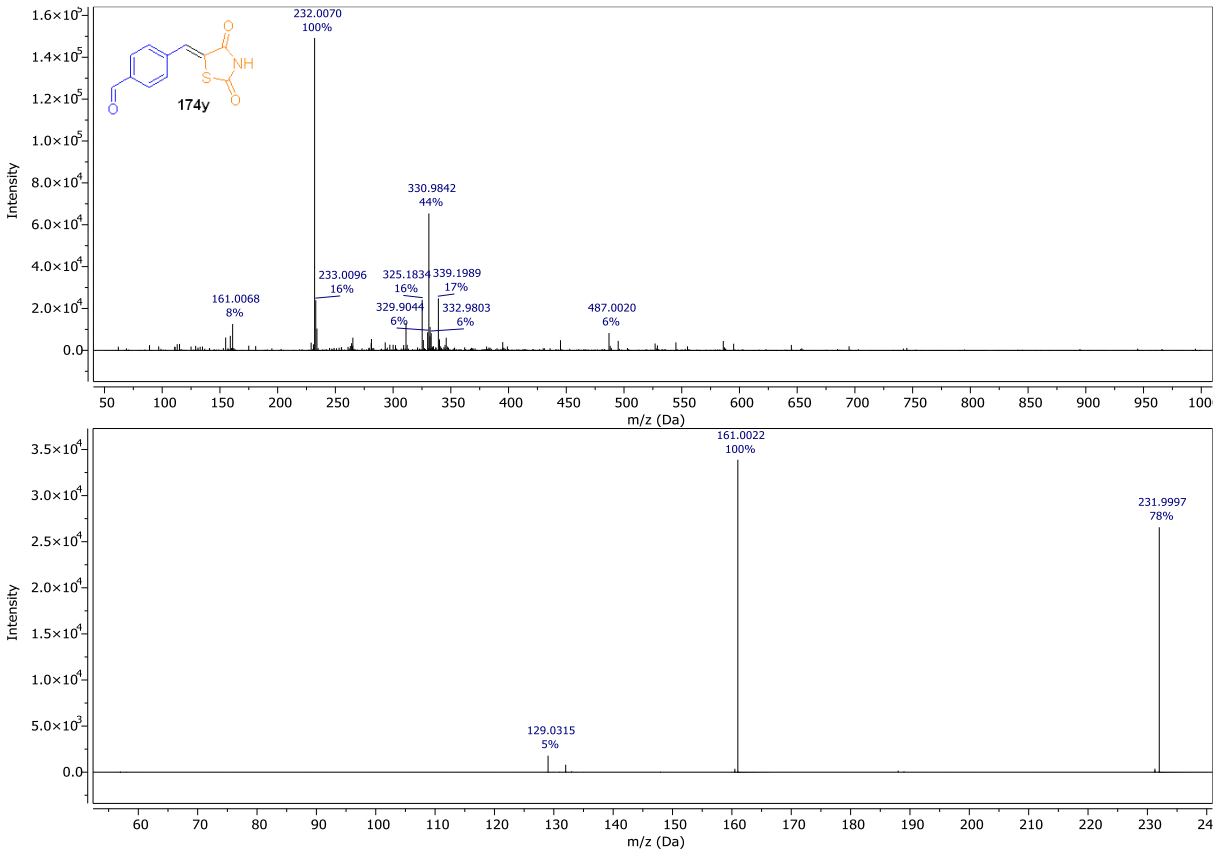
A4 217. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **174y**.



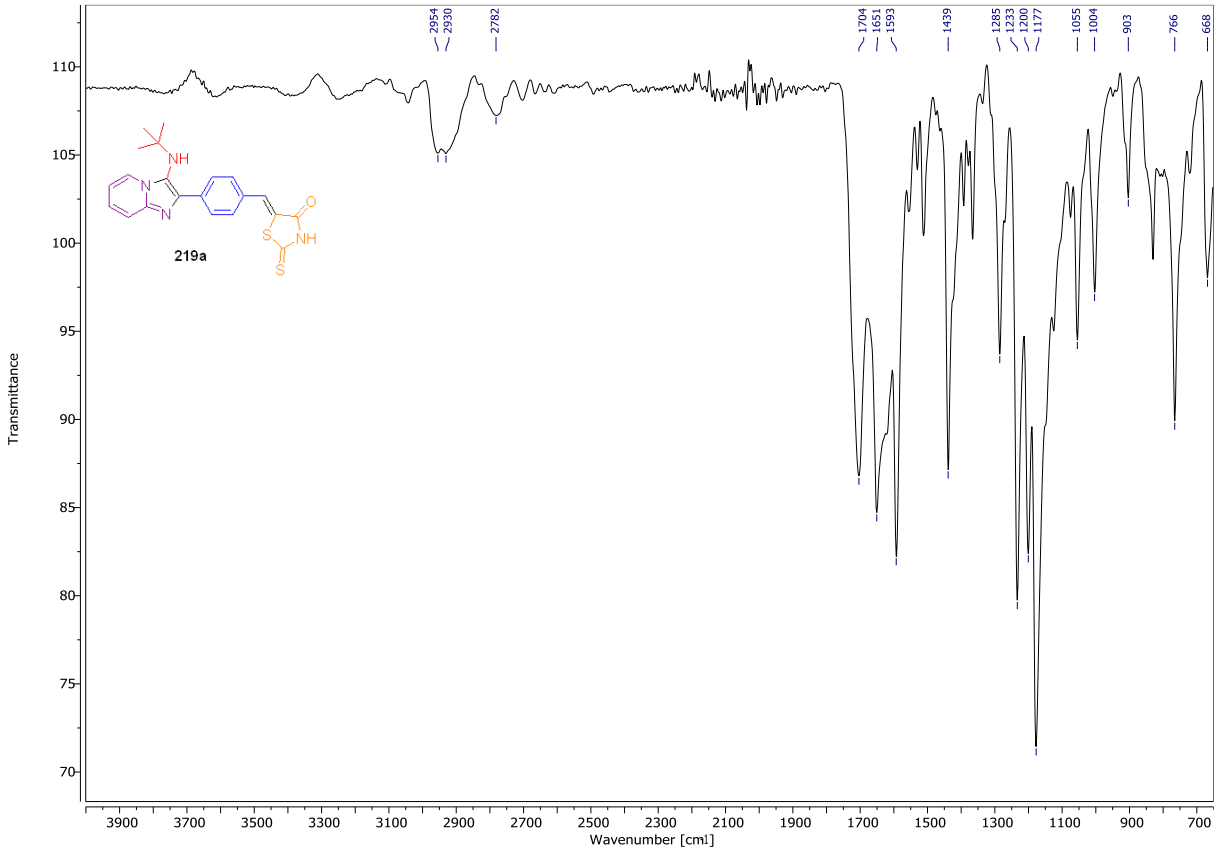
A4 218. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174y**.



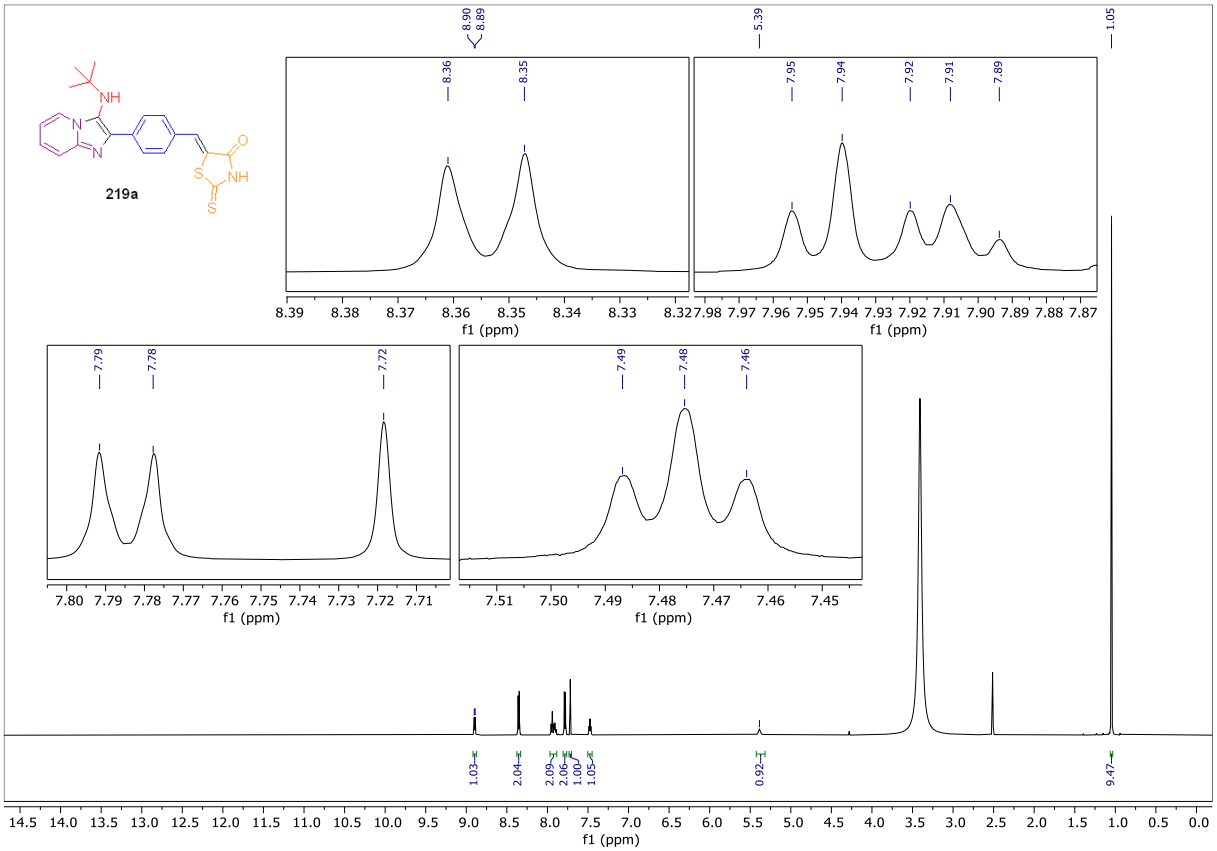
A4 219. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **174y**.



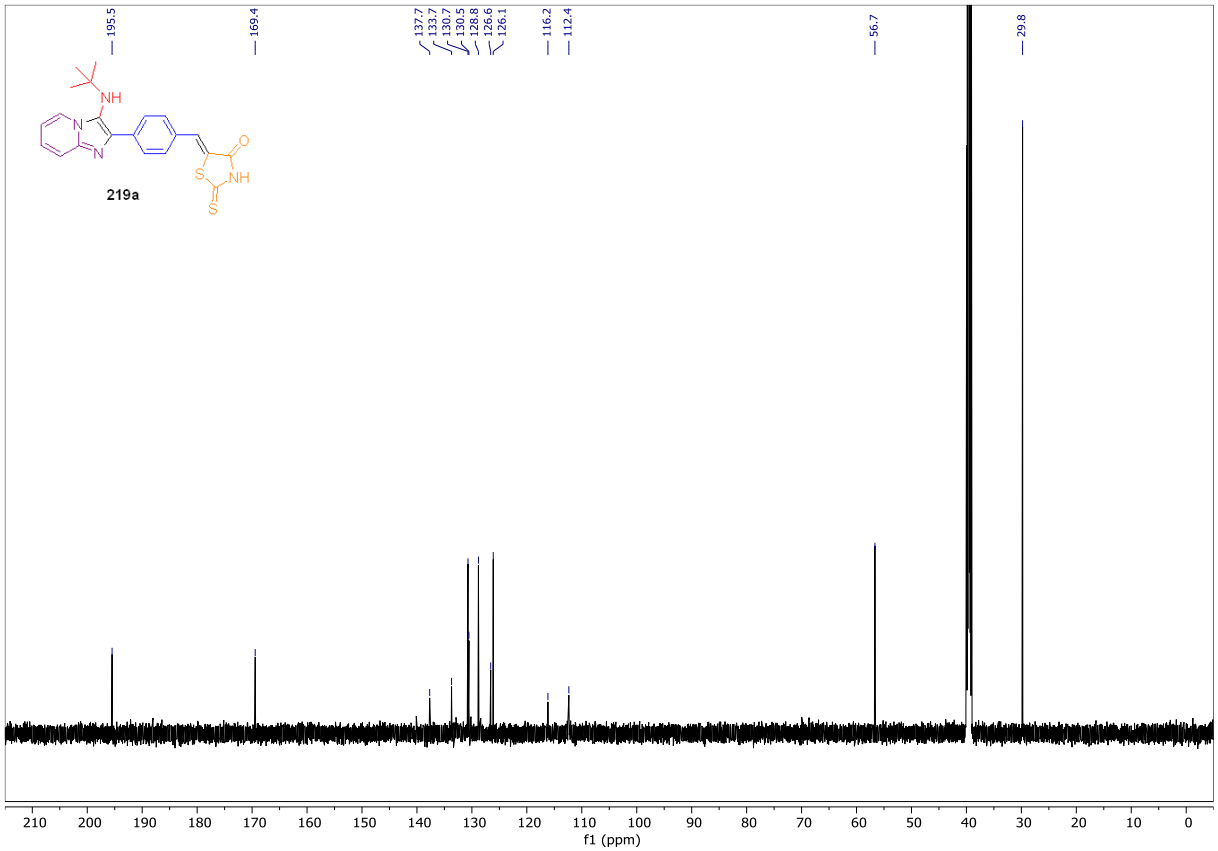
A4 220. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **174y** e MS^2 $[M-H]^-$.



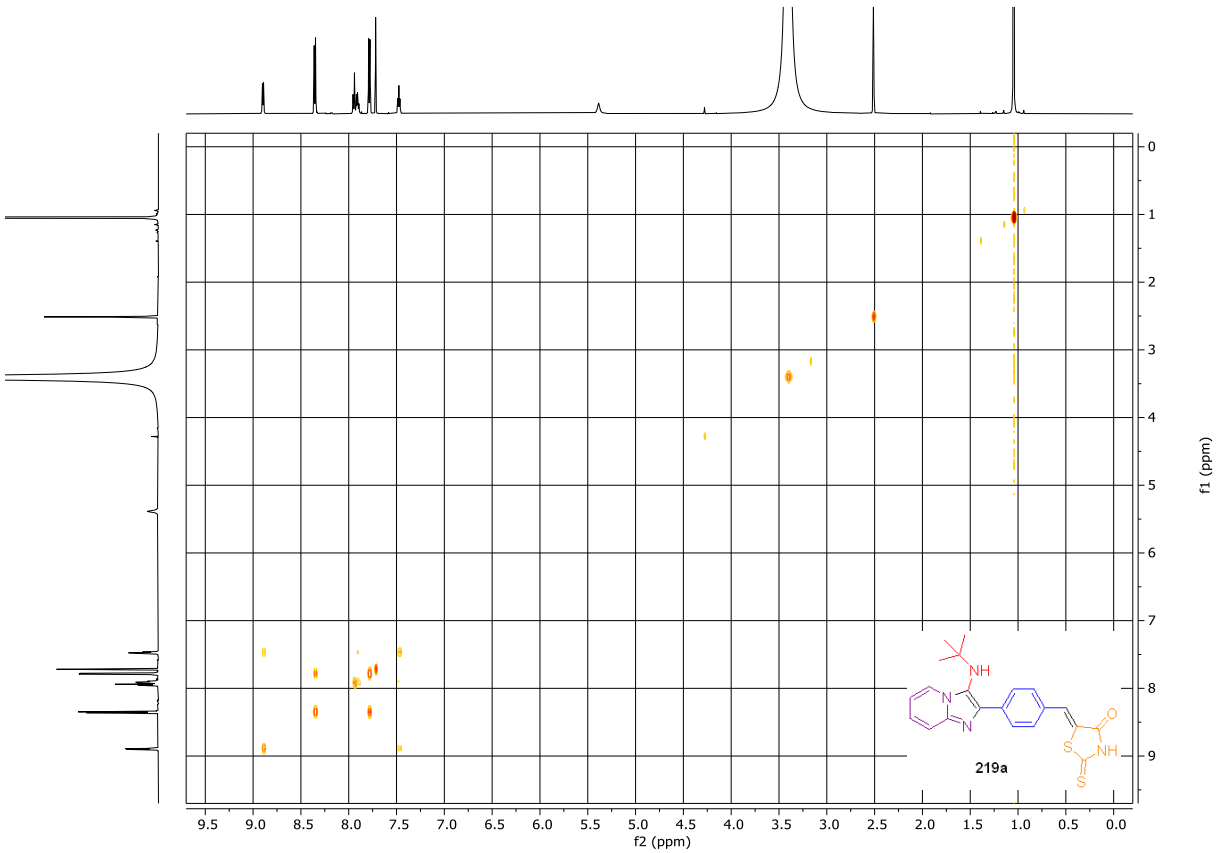
A4 221. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **219a**.



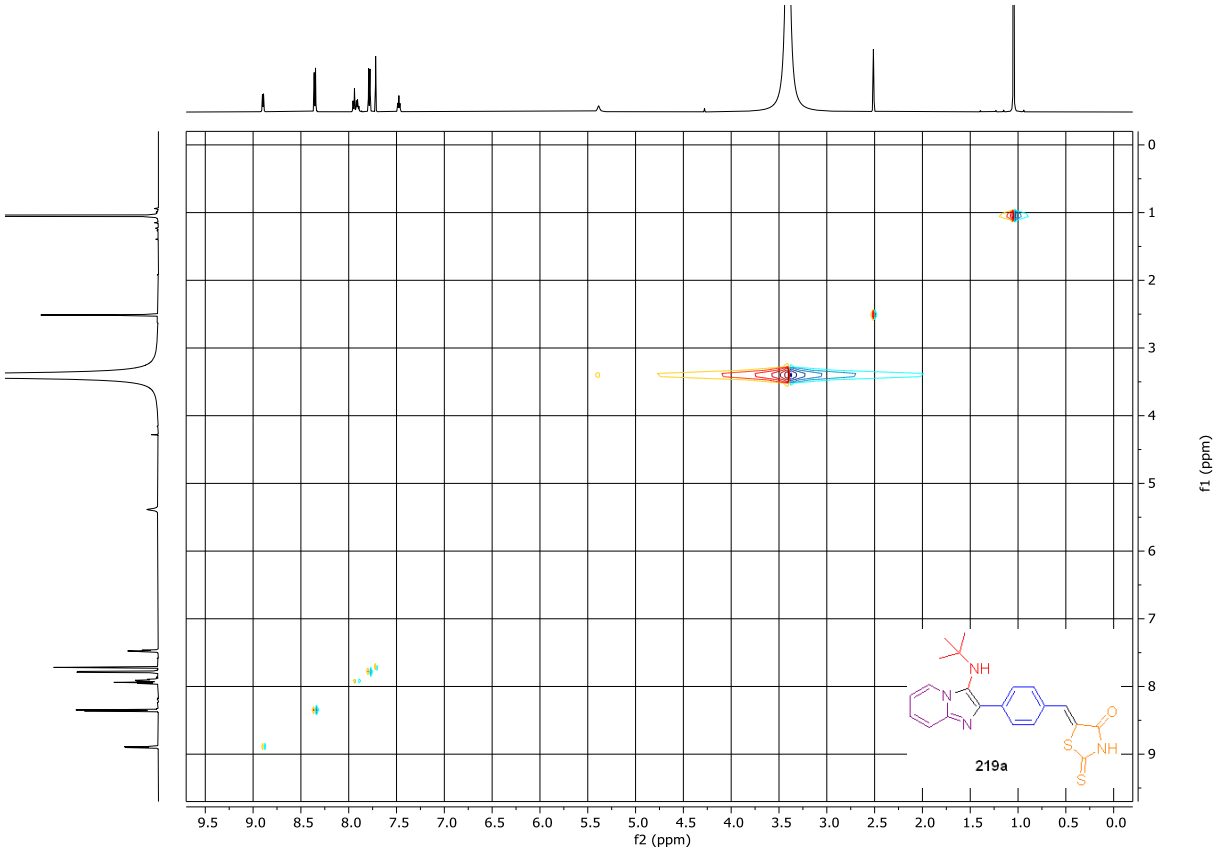
A4 222. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.



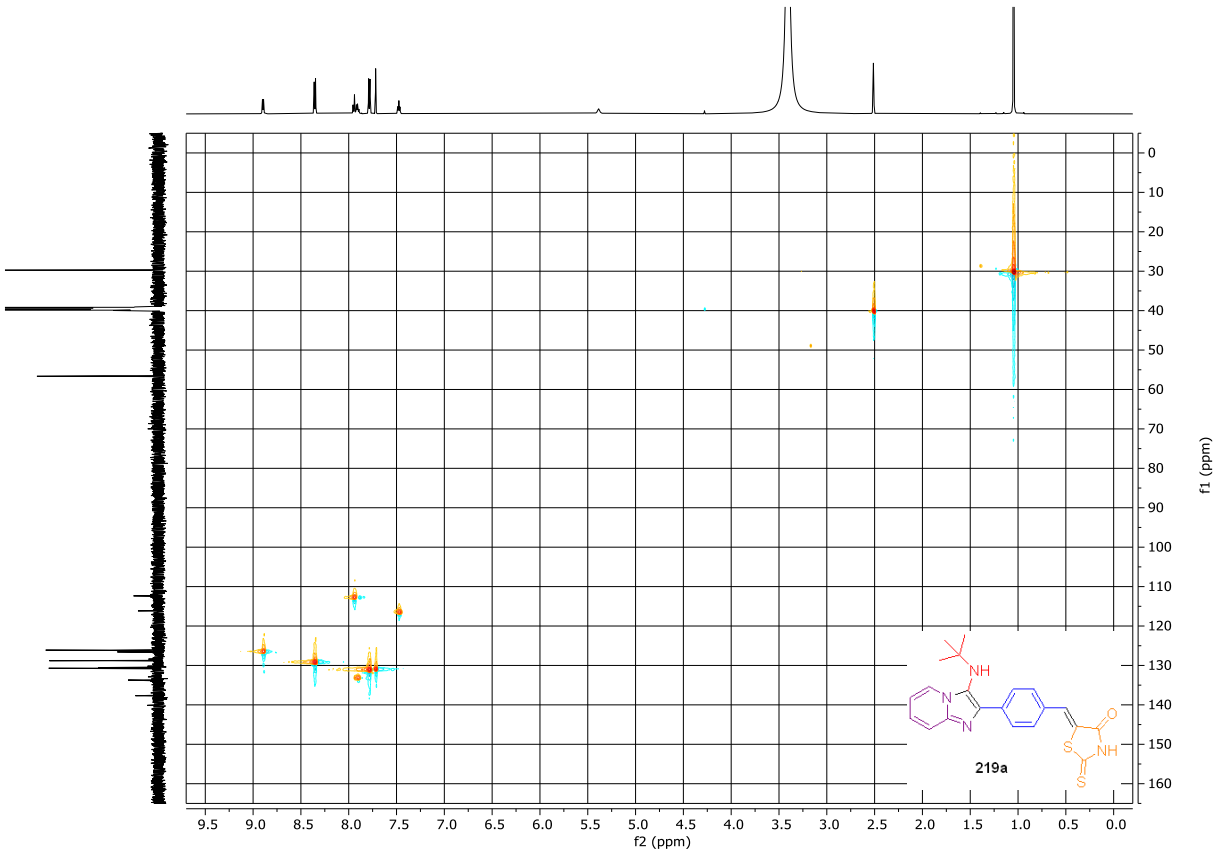
A4 223. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.



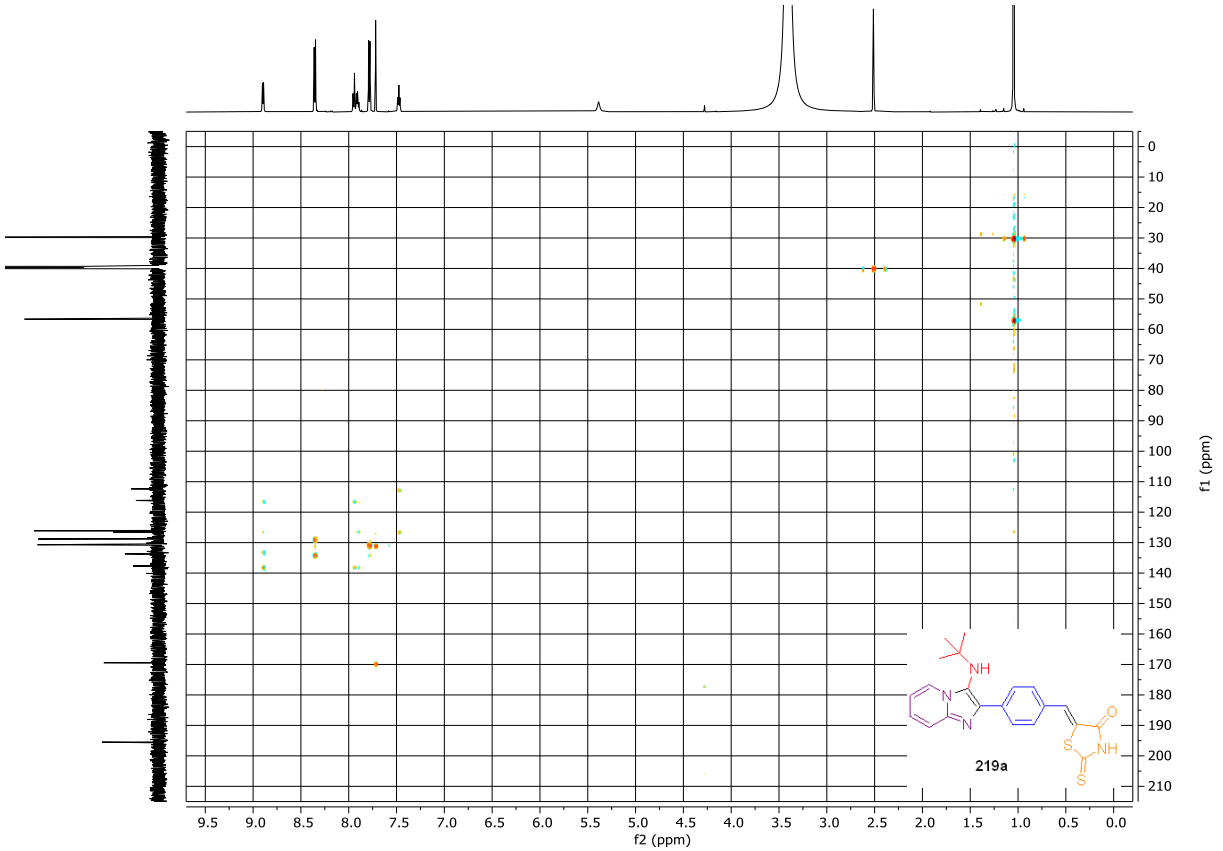
A4 224. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.



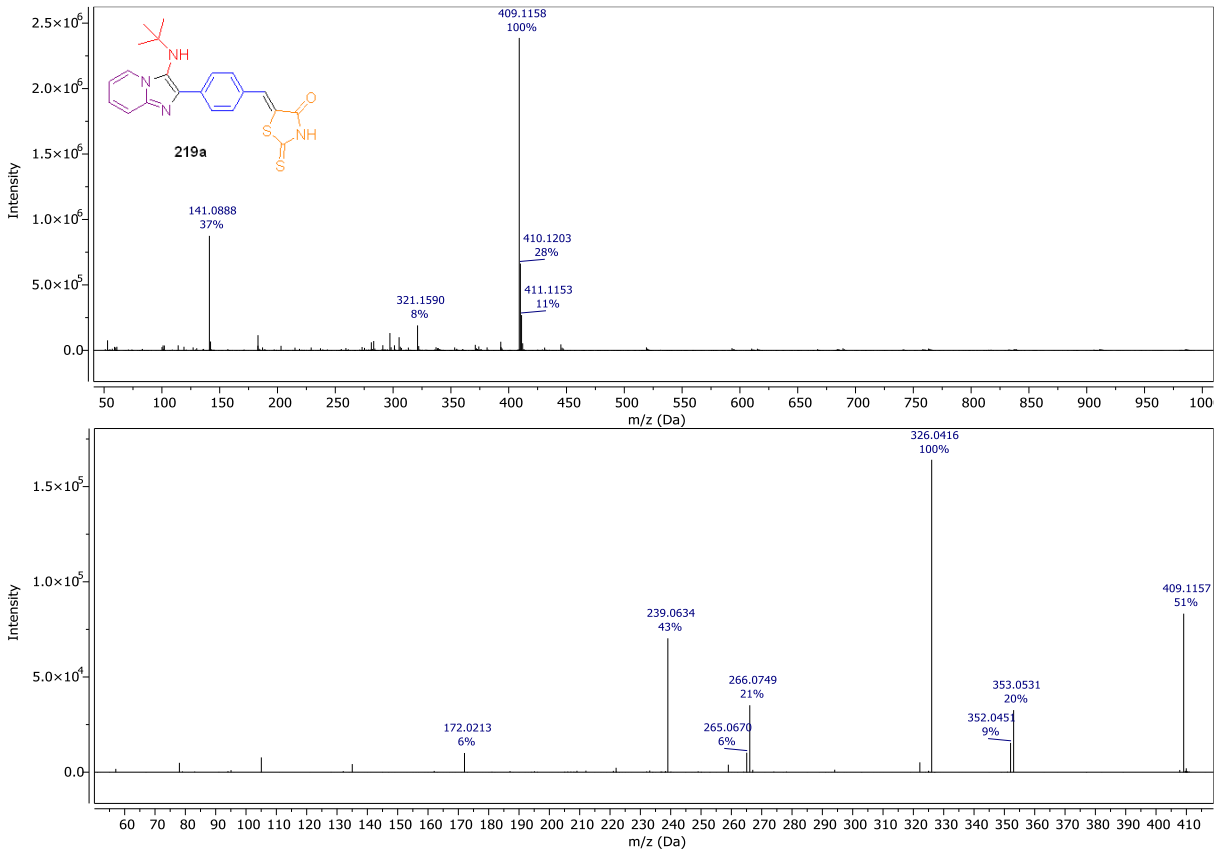
A4 225. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.



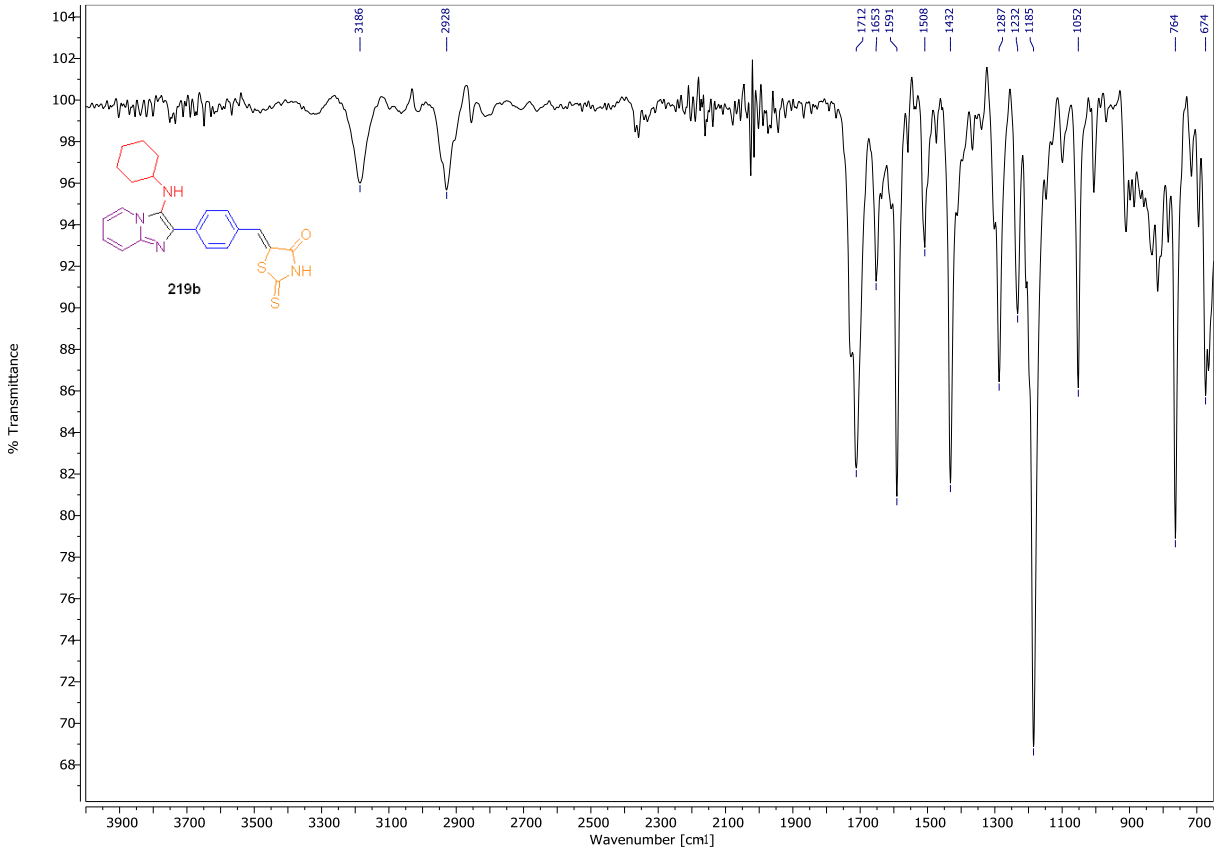
A4 226. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.



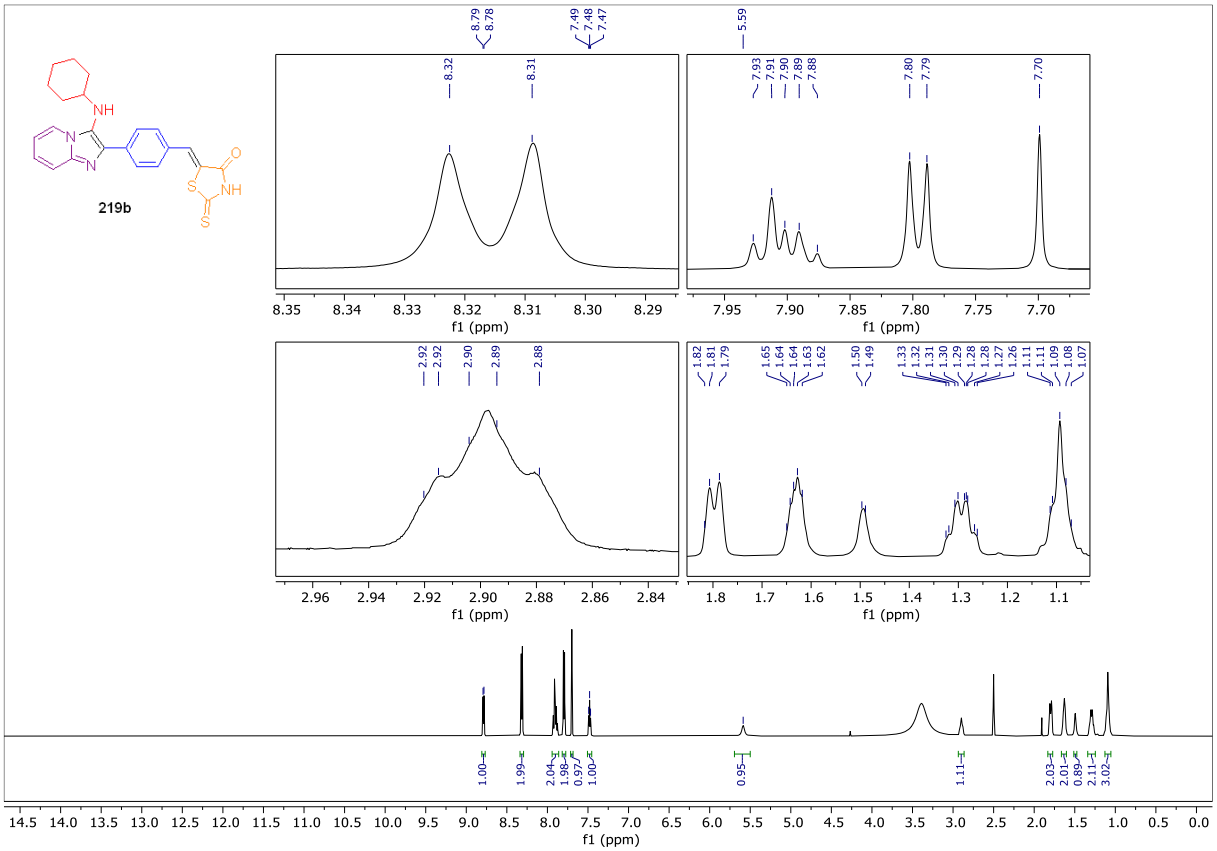
A4 227. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219a**.



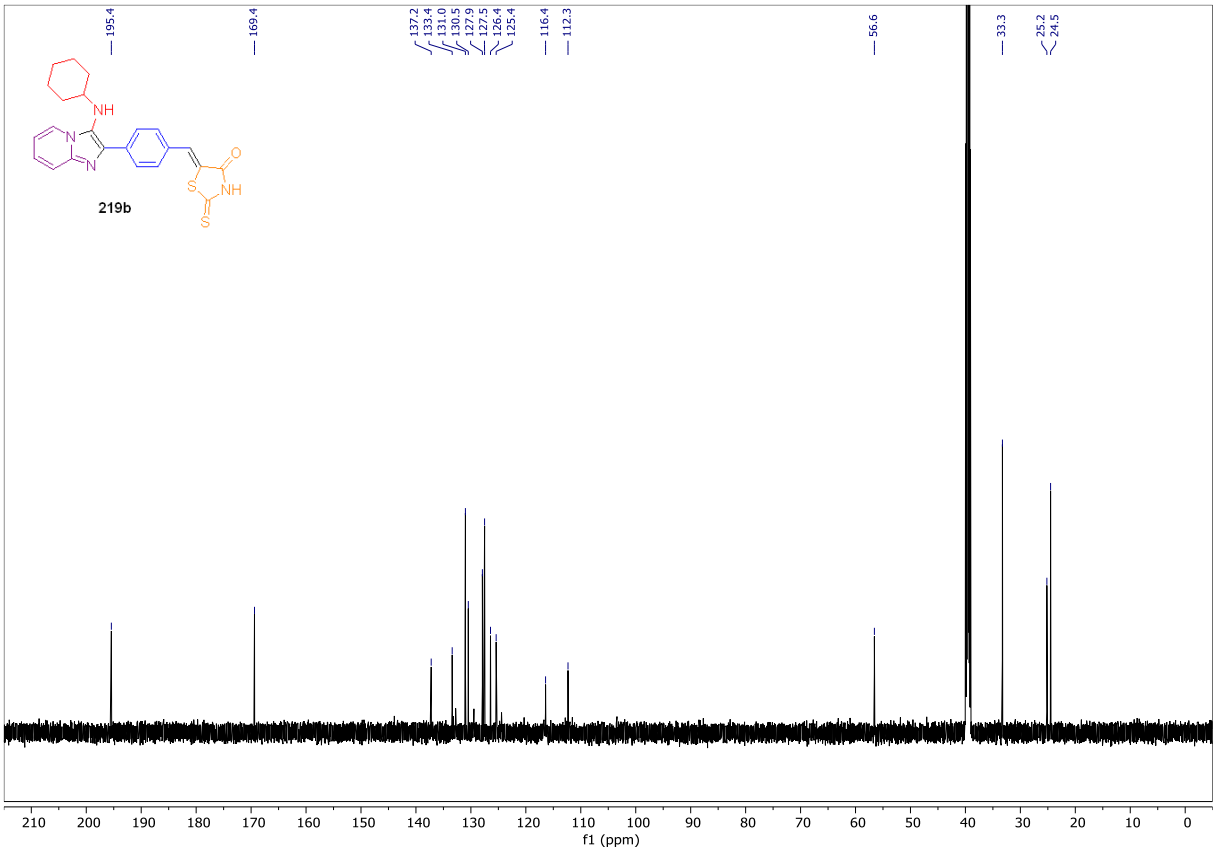
A4 228. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **219a** e MS^2 $[M+H]^+$.



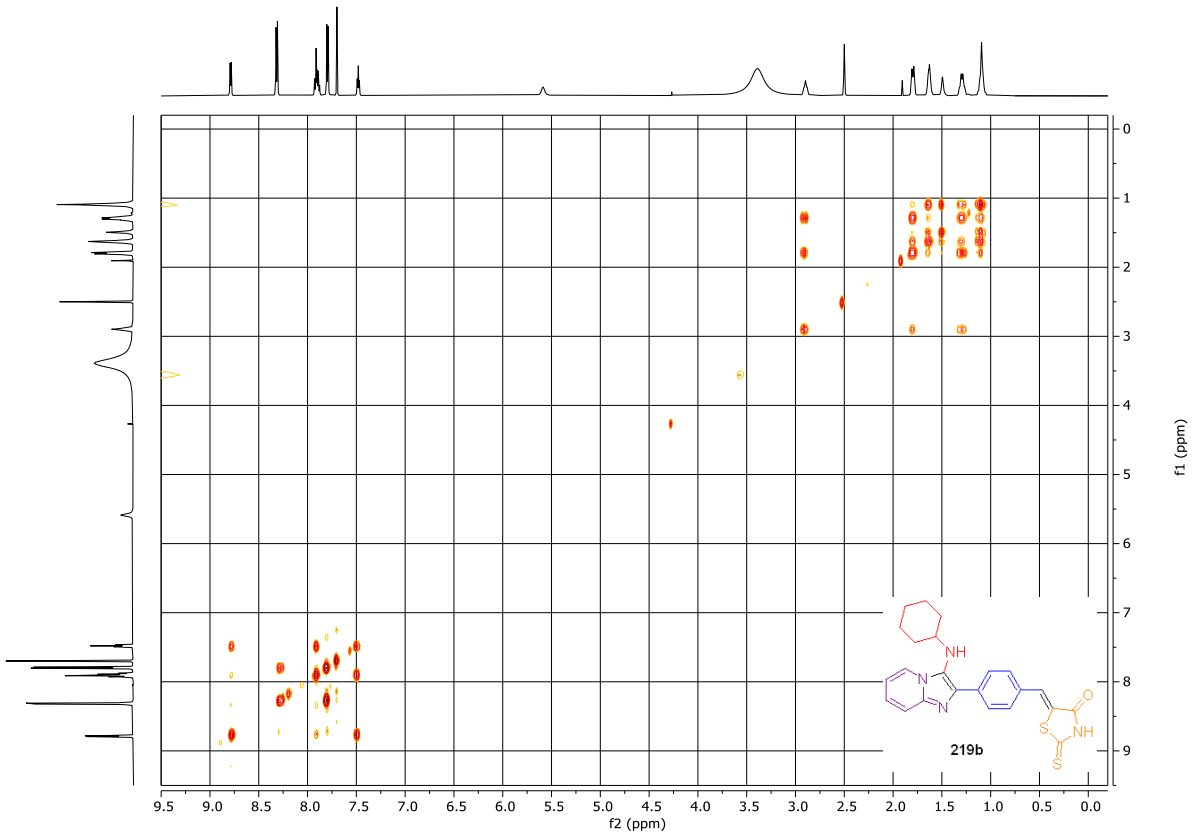
A4 229. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **219b**.



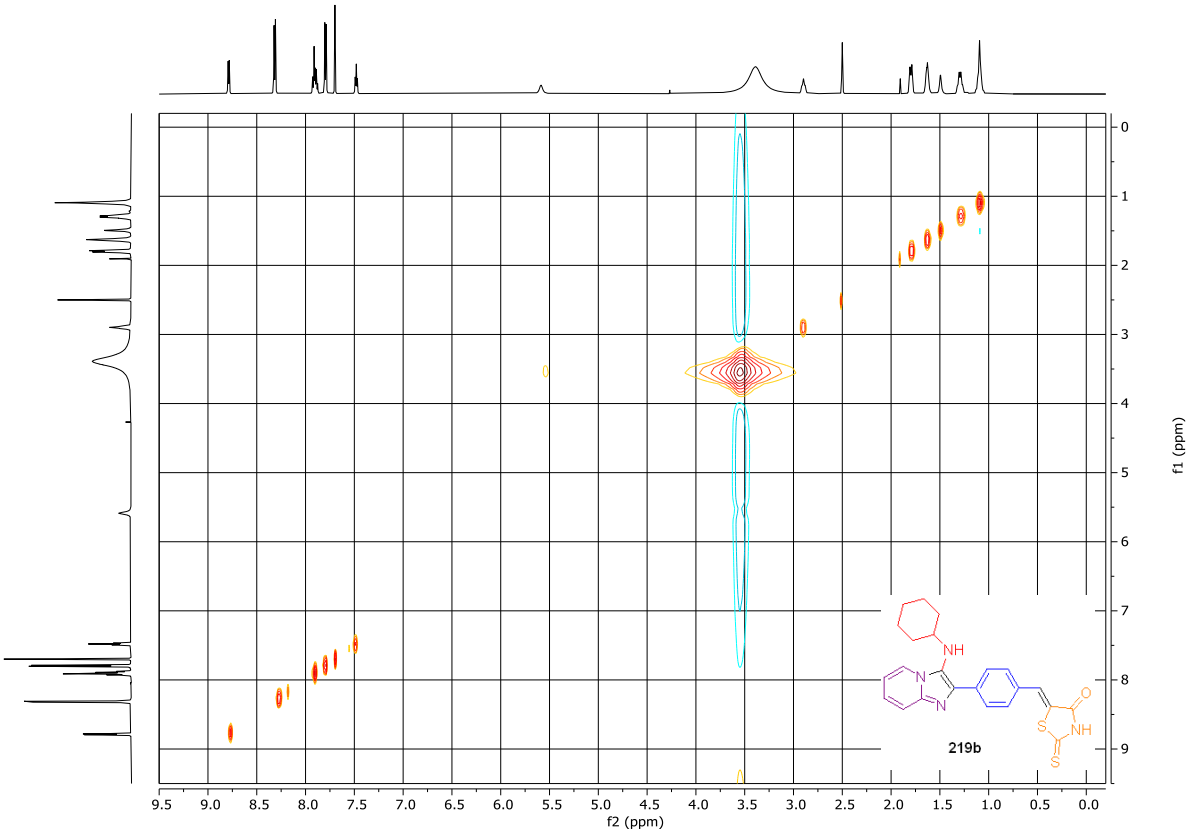
A4 230. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219b**.



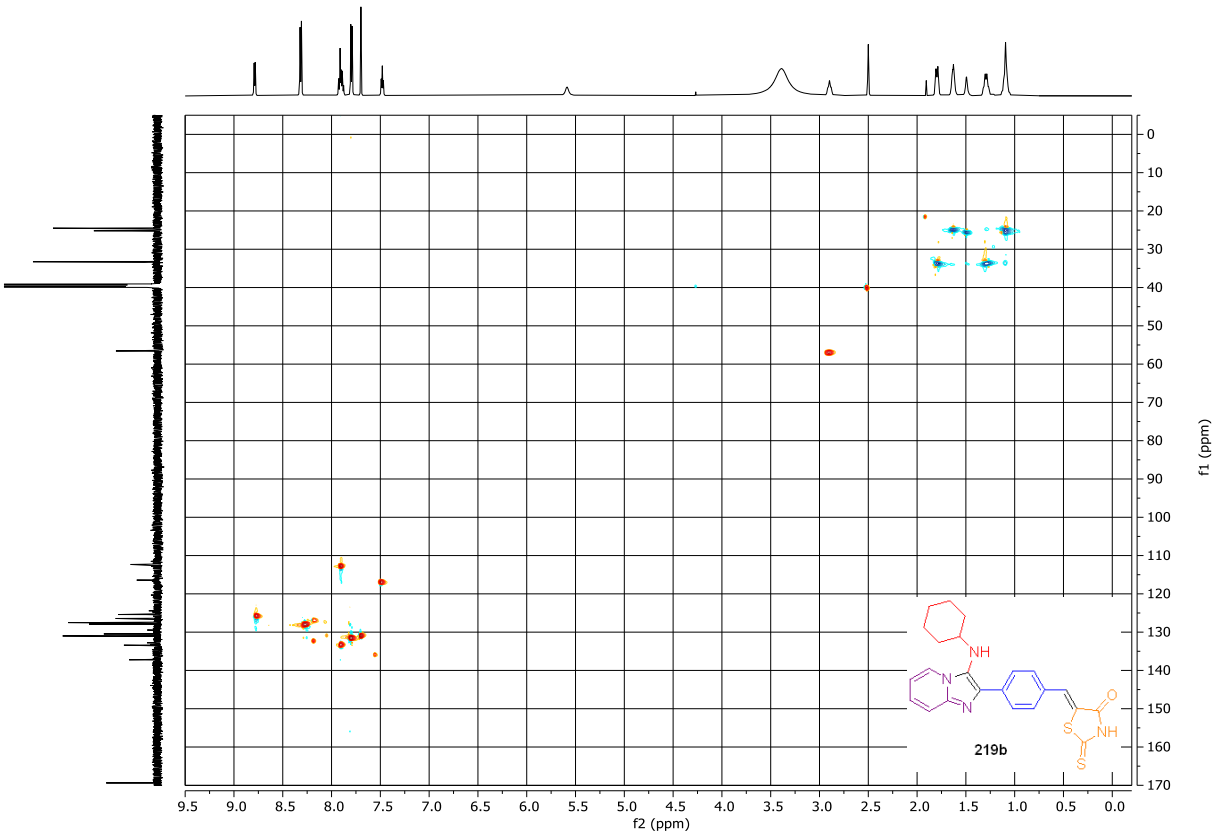
A4 231. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219b**.



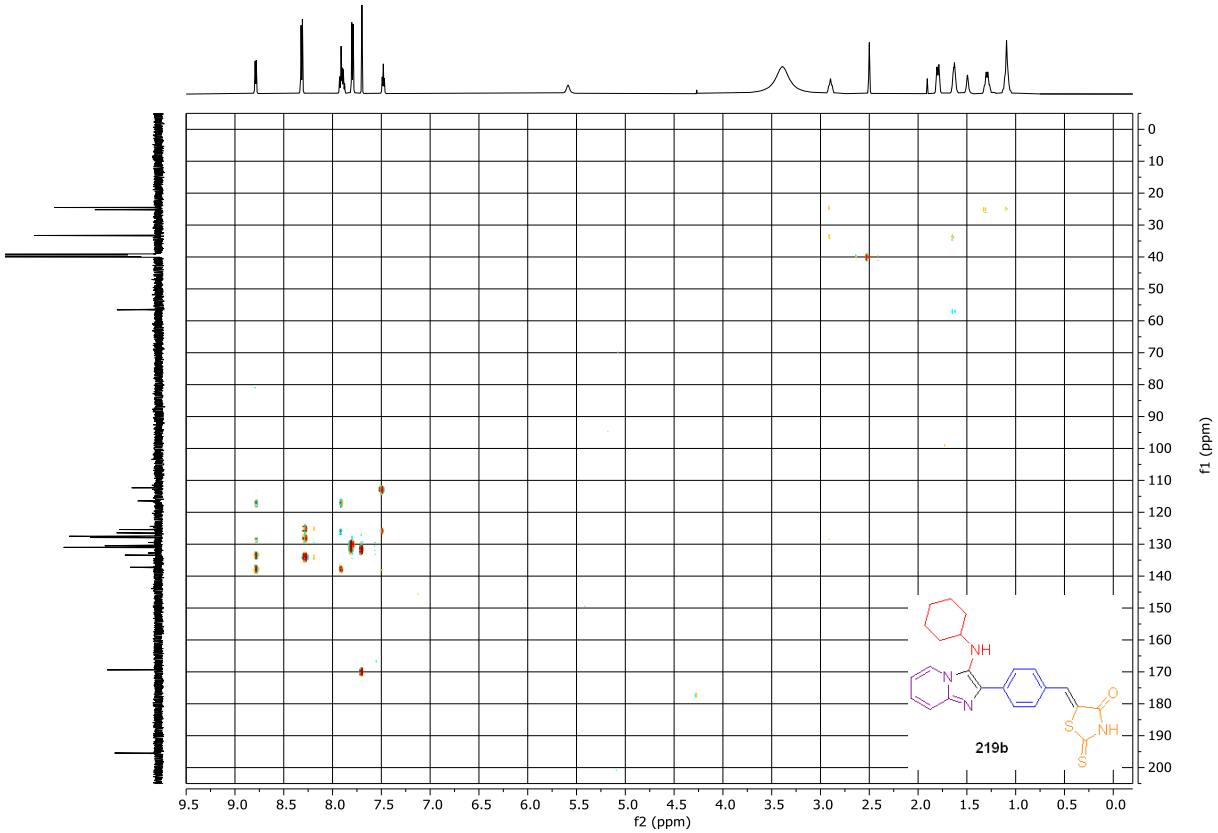
A4 232. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219b**.



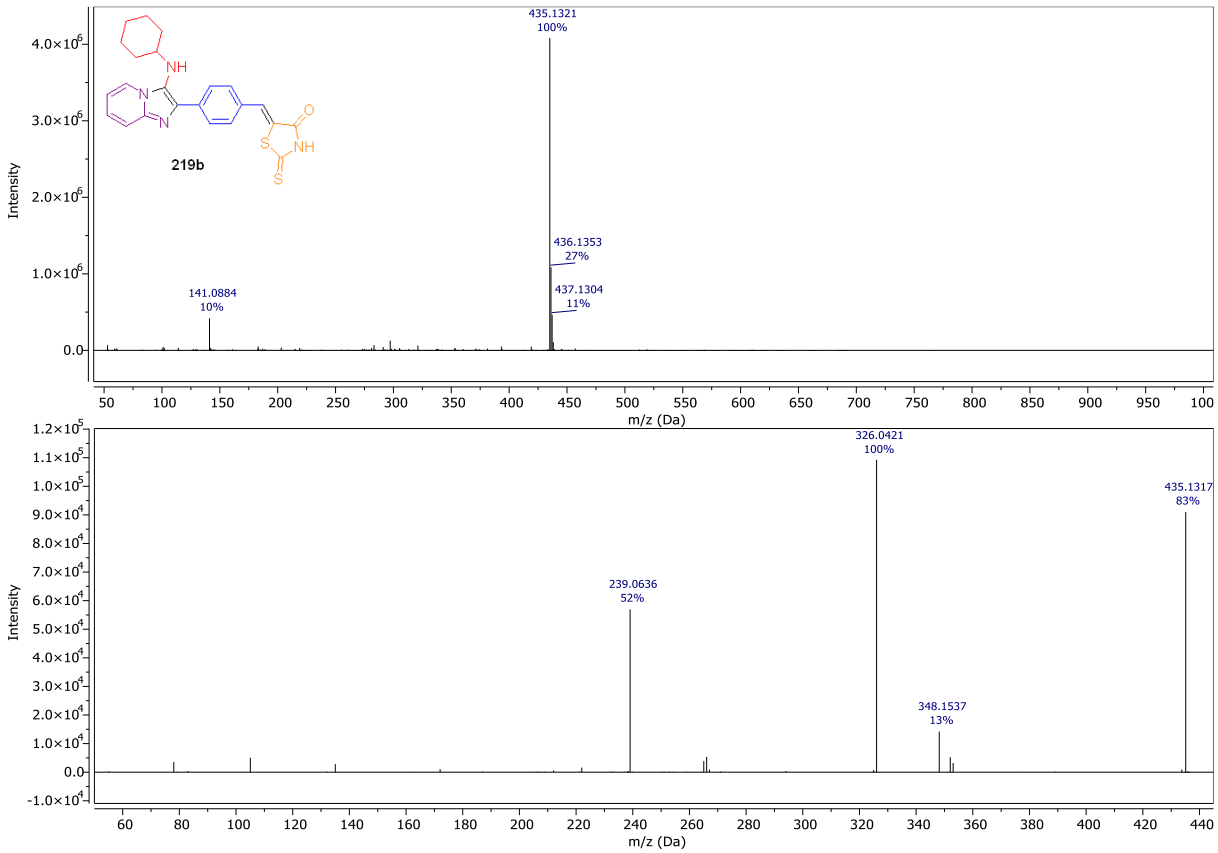
A4 233. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219b**.



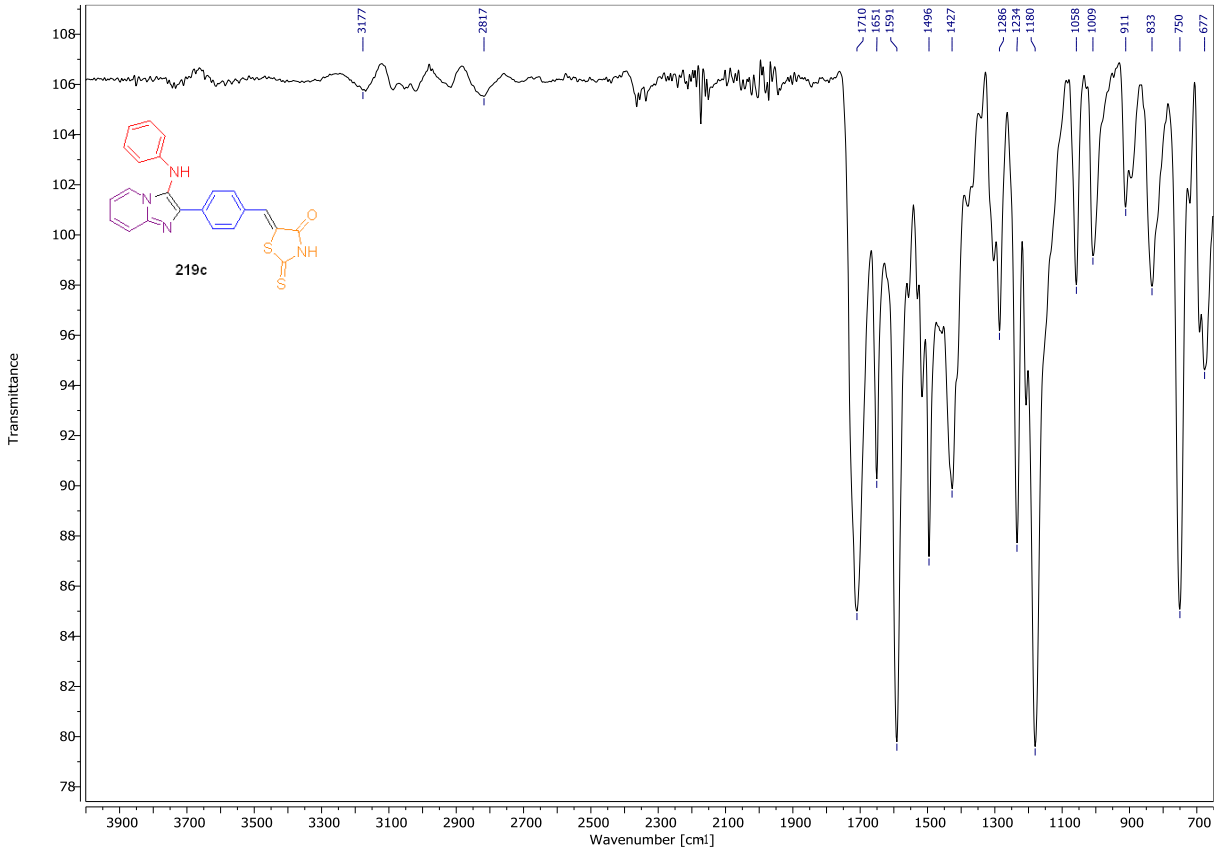
A4 234. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219b**.



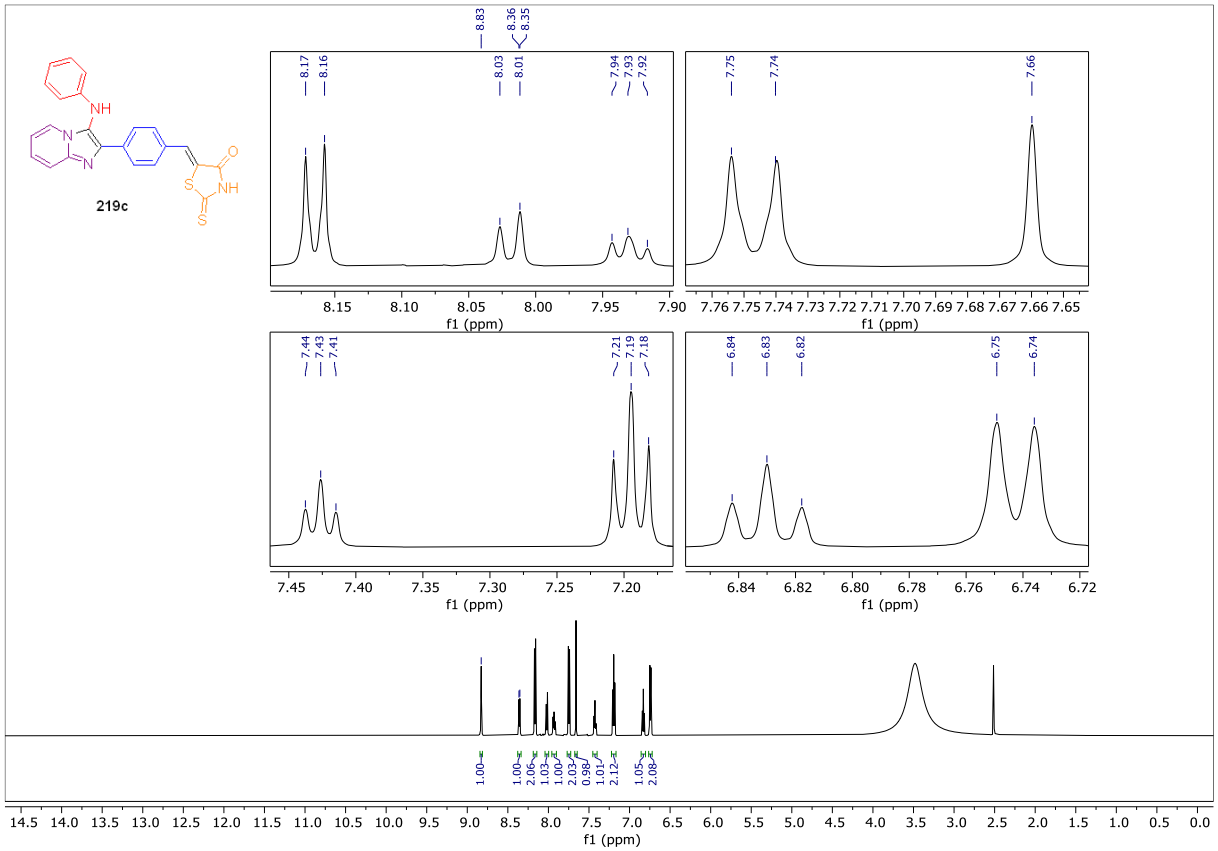
A4 235. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219b**.



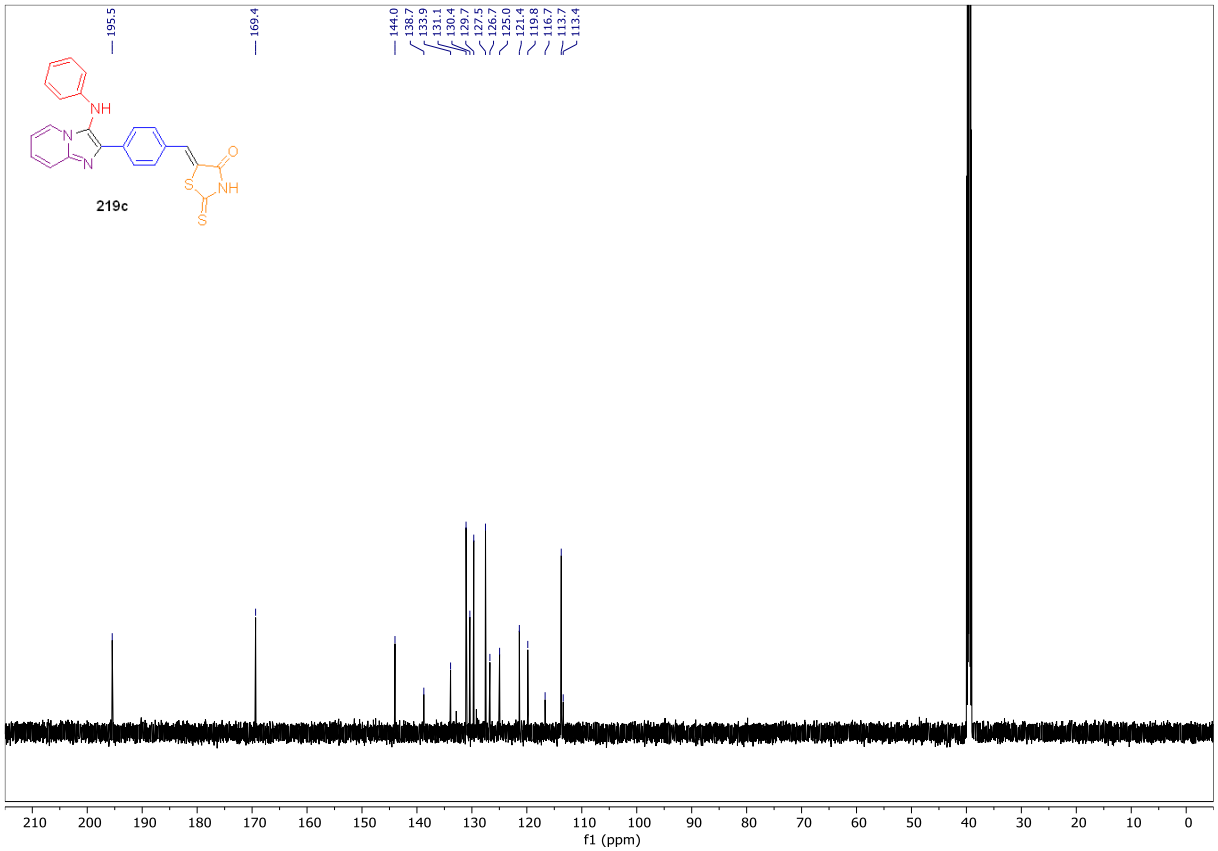
A4 236. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **219b** e MS^2 $[M+H]^+$.



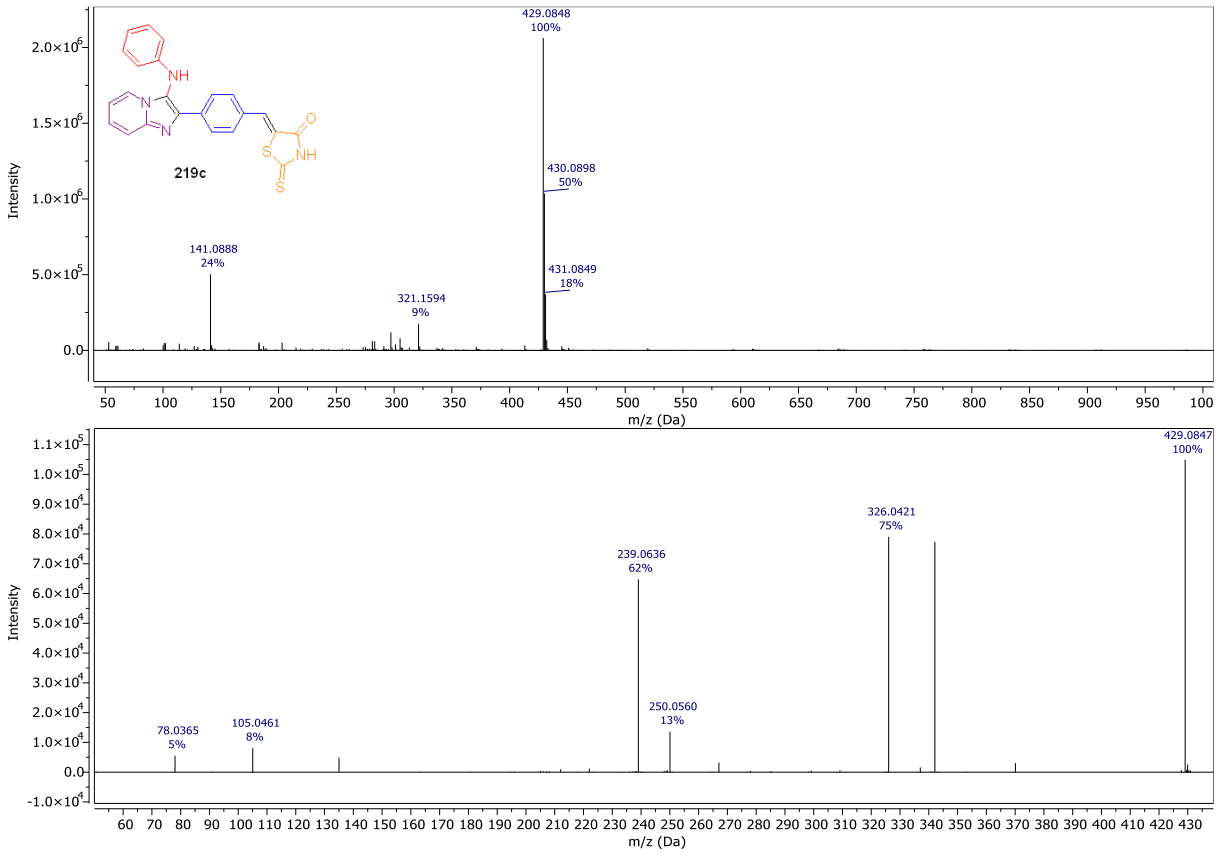
A4 237. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **219c**.



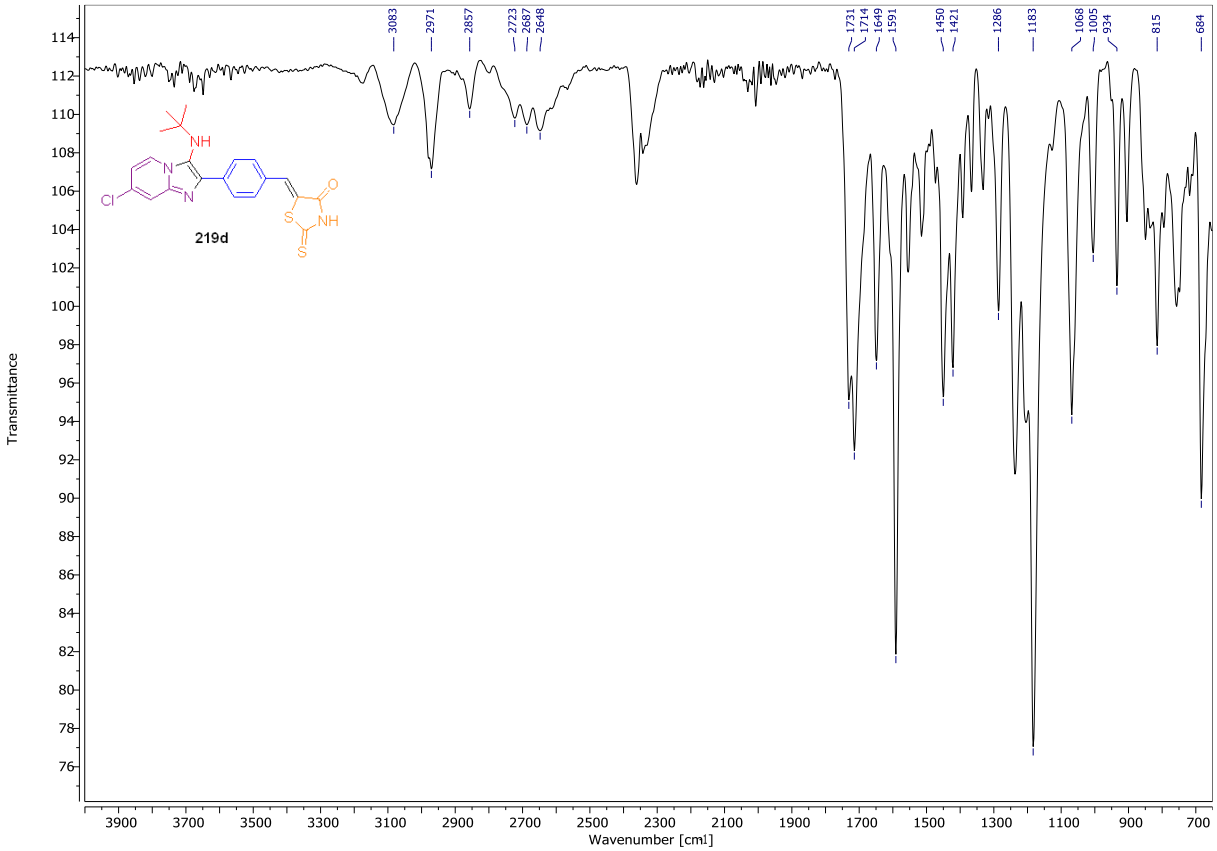
A4 238. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219c**.



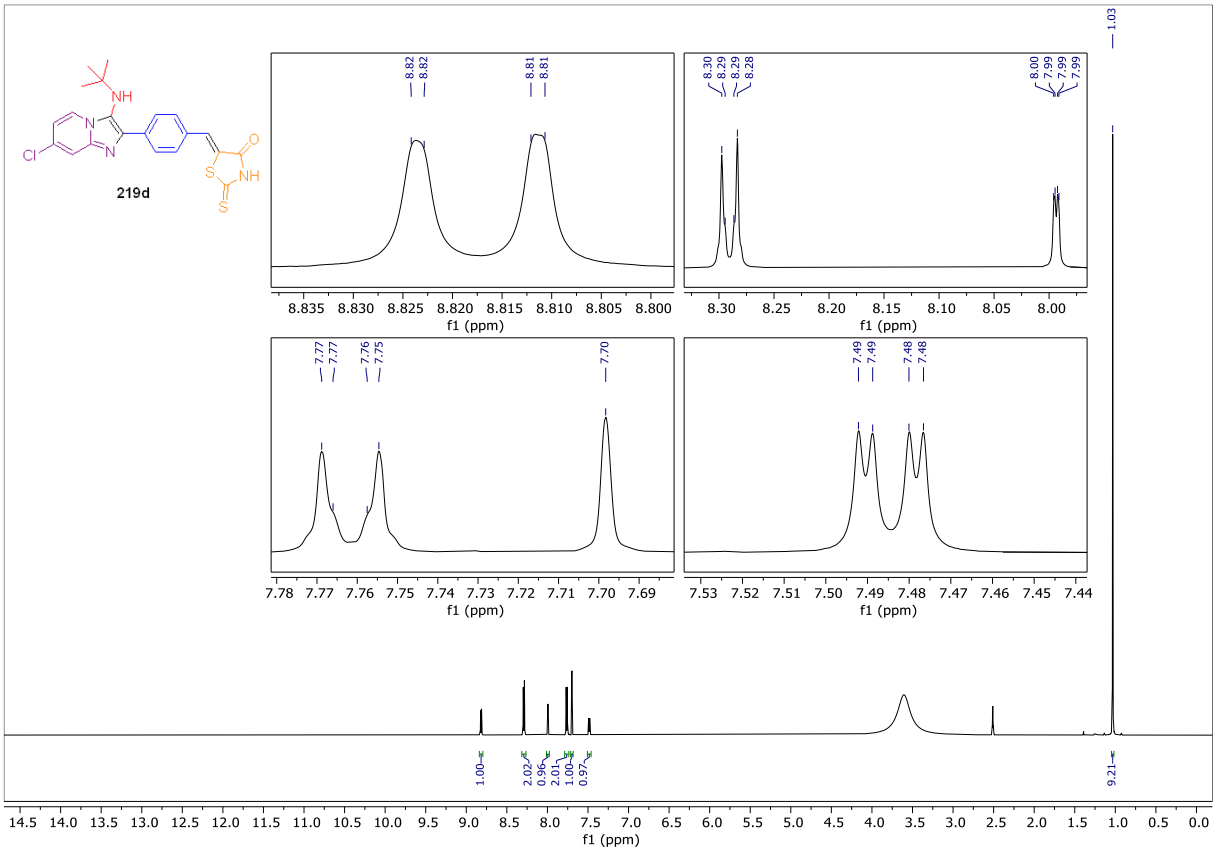
A4 239. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219c**.



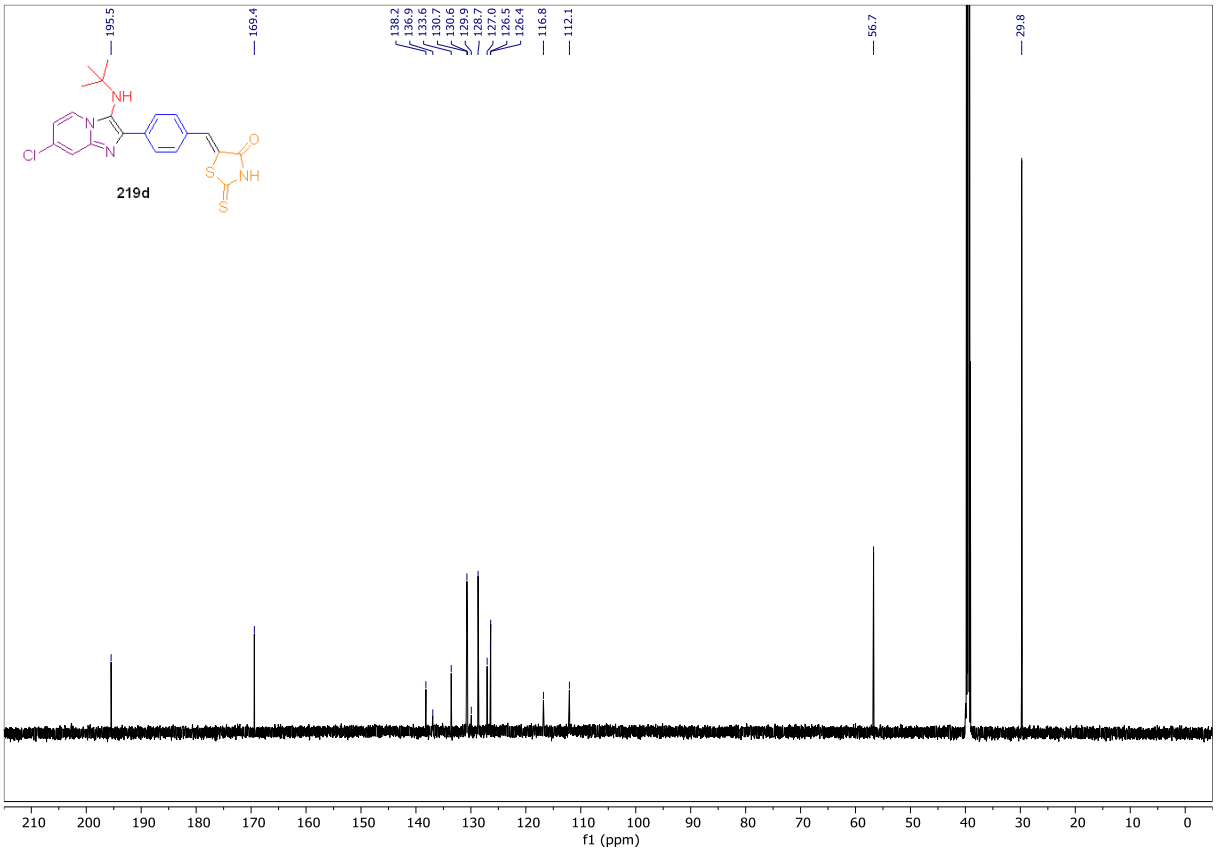
A4 240. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **219c** e MS^2 $[M+H]^+$.



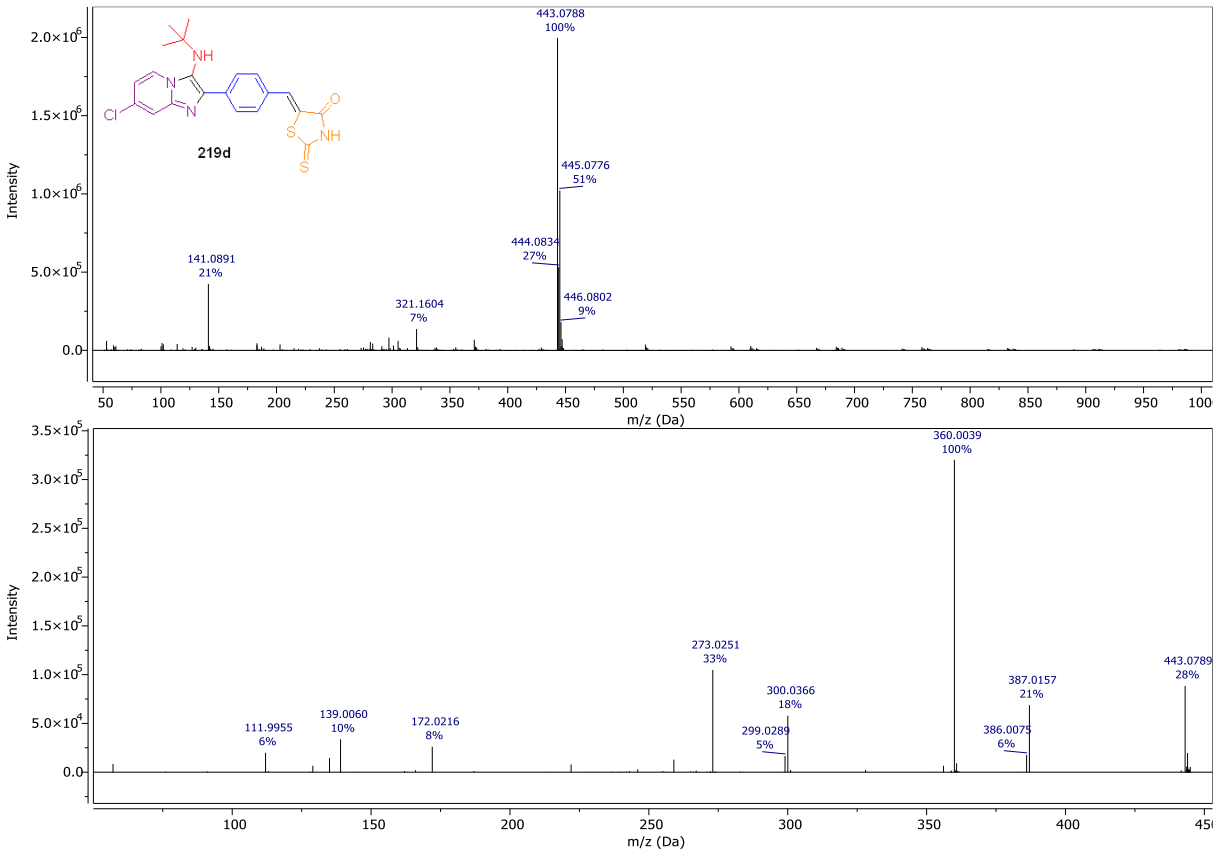
A4 241. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **219d**.



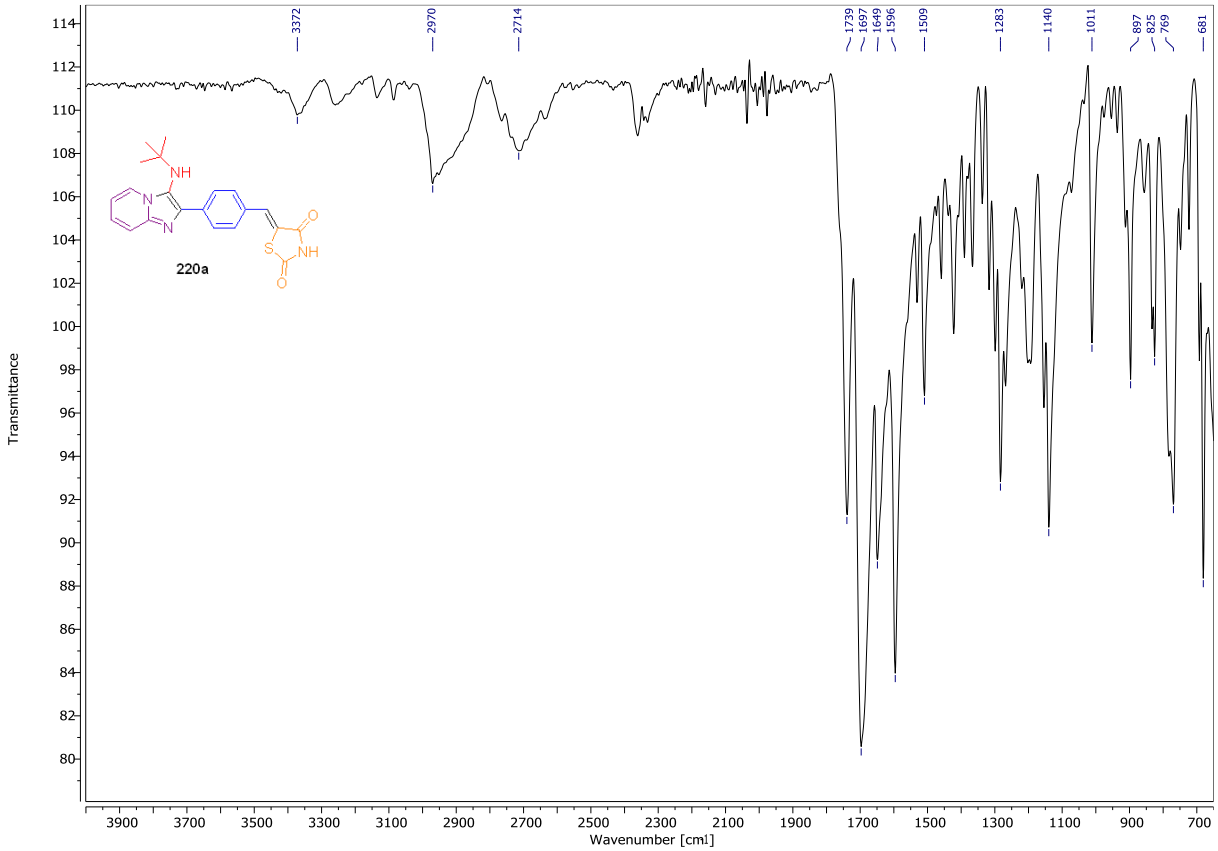
A4 242. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219d**.



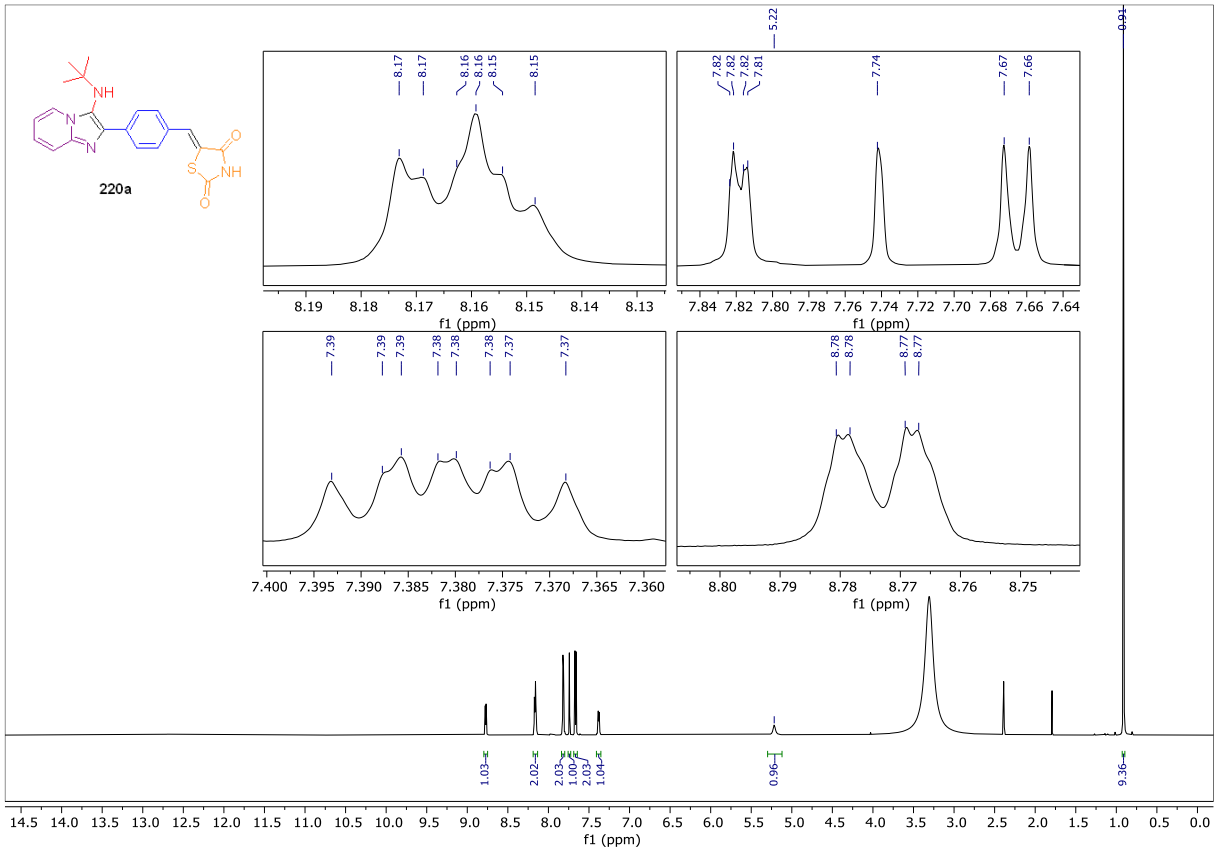
A4 243. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **219d**.



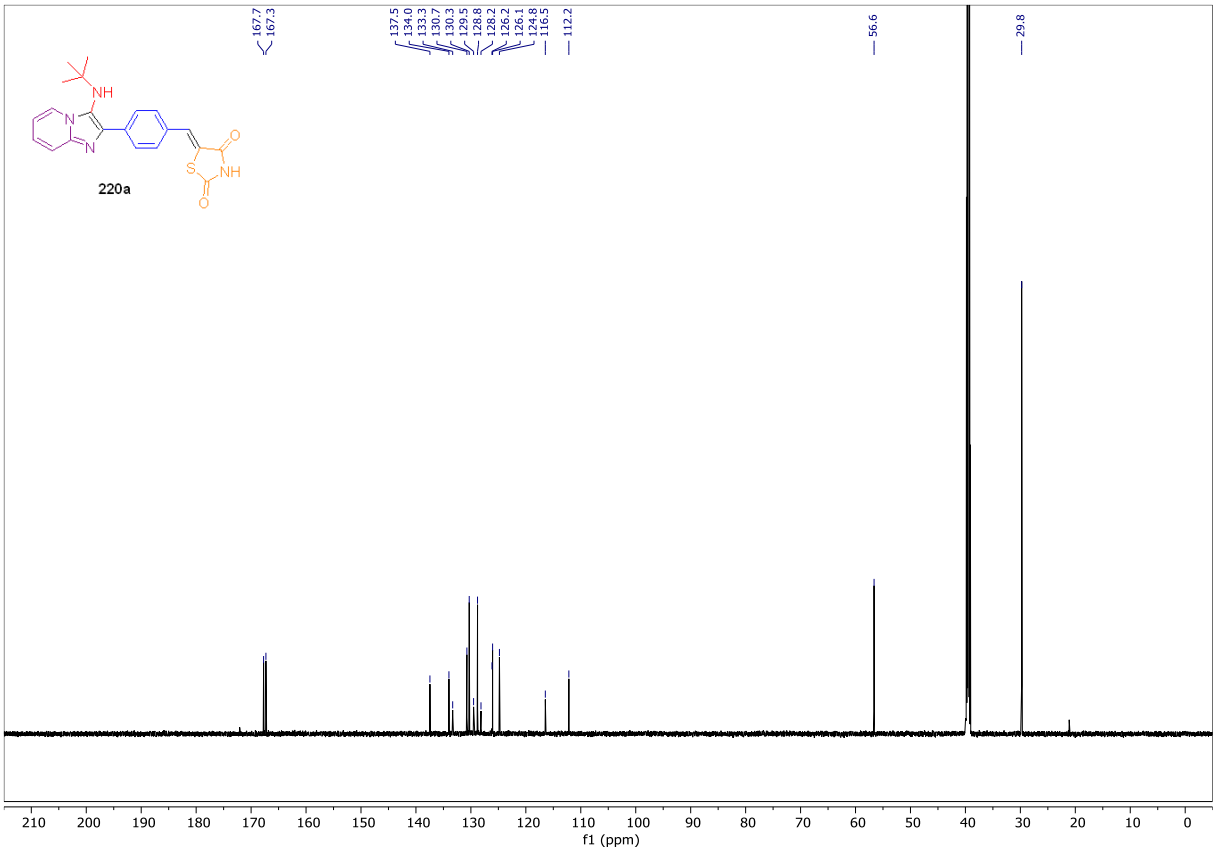
A4 244. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **219d** e MS^2 $[M+H]^+$.



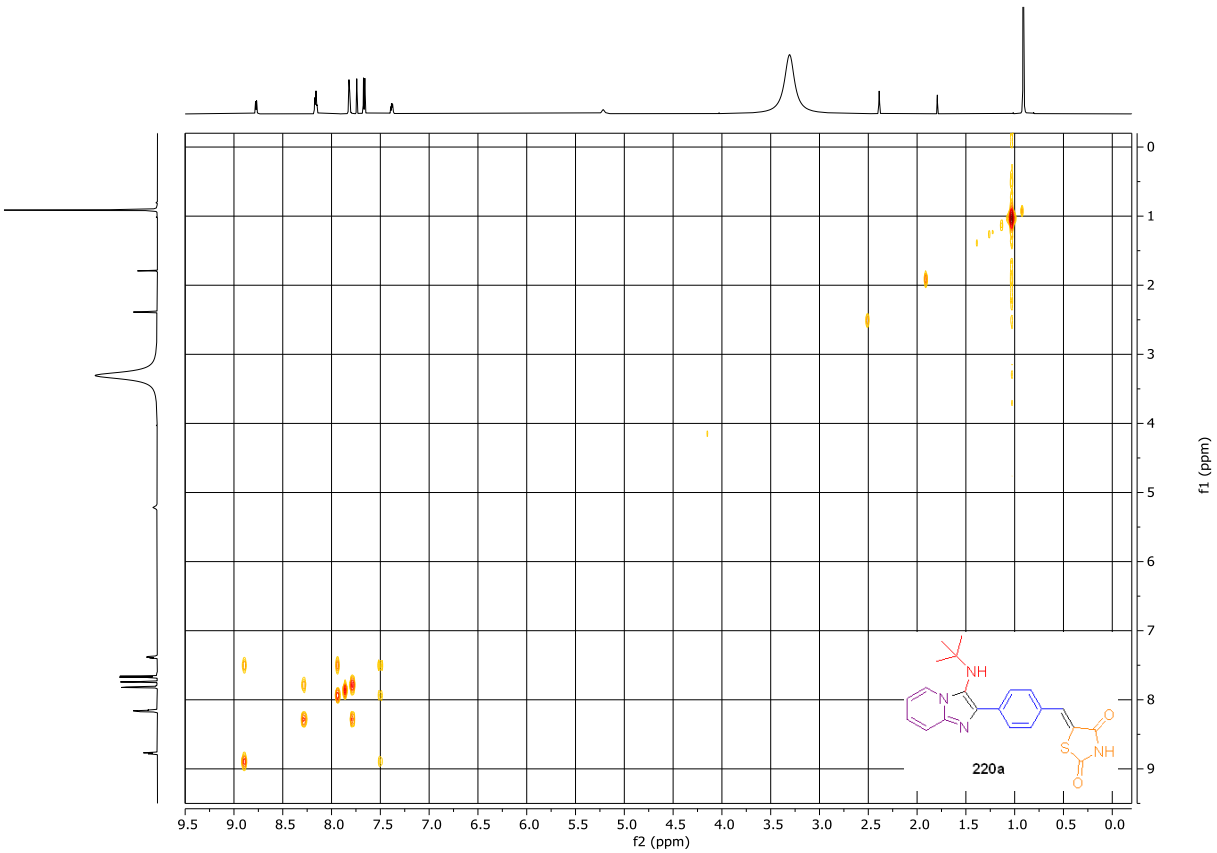
A4 245. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **220a**.



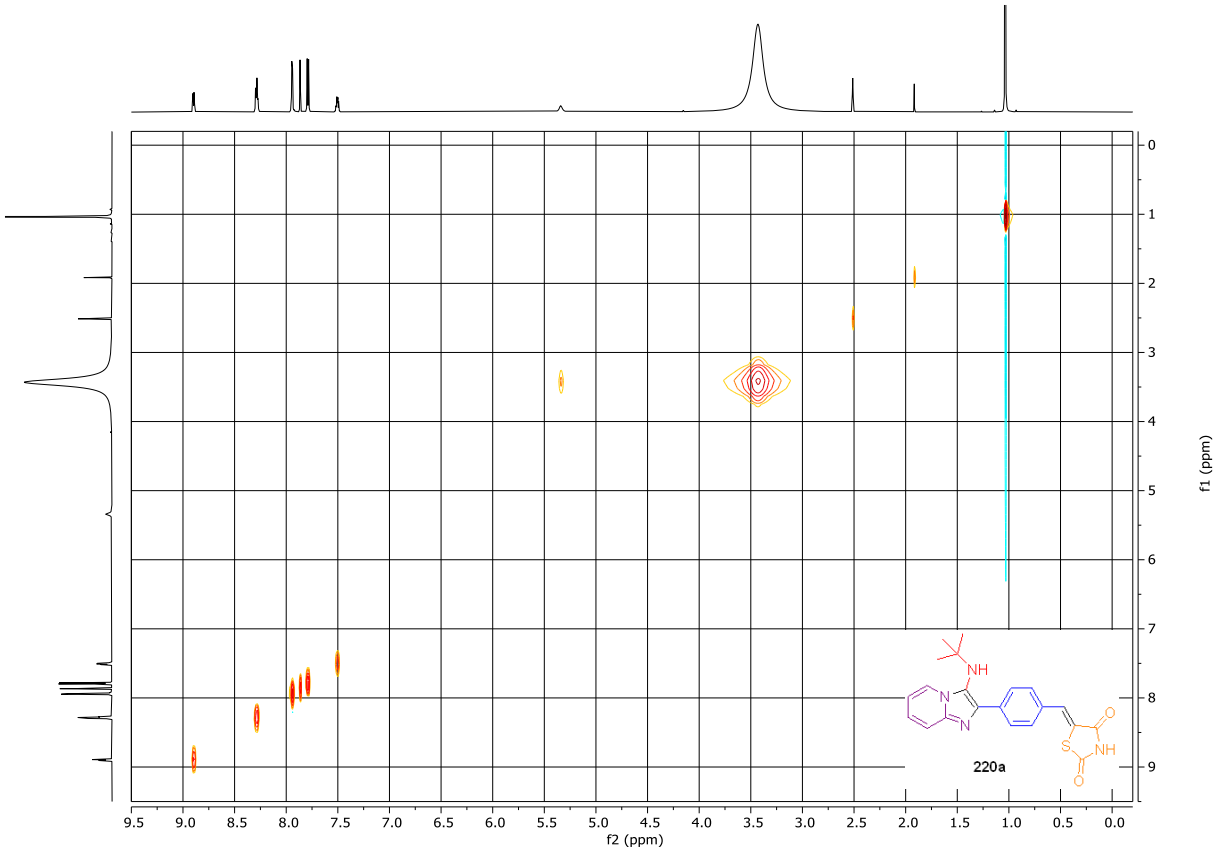
A4 246. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220a**.



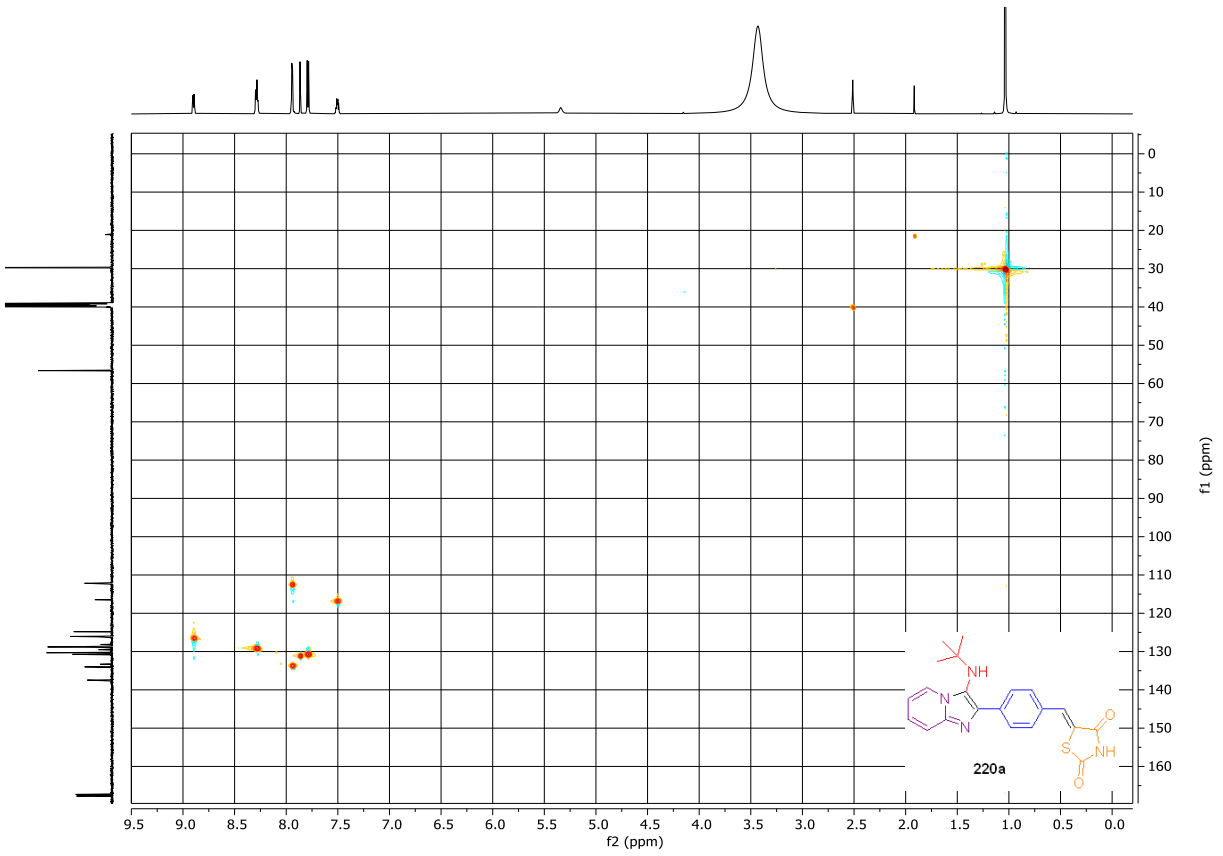
A4 247. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220a**.



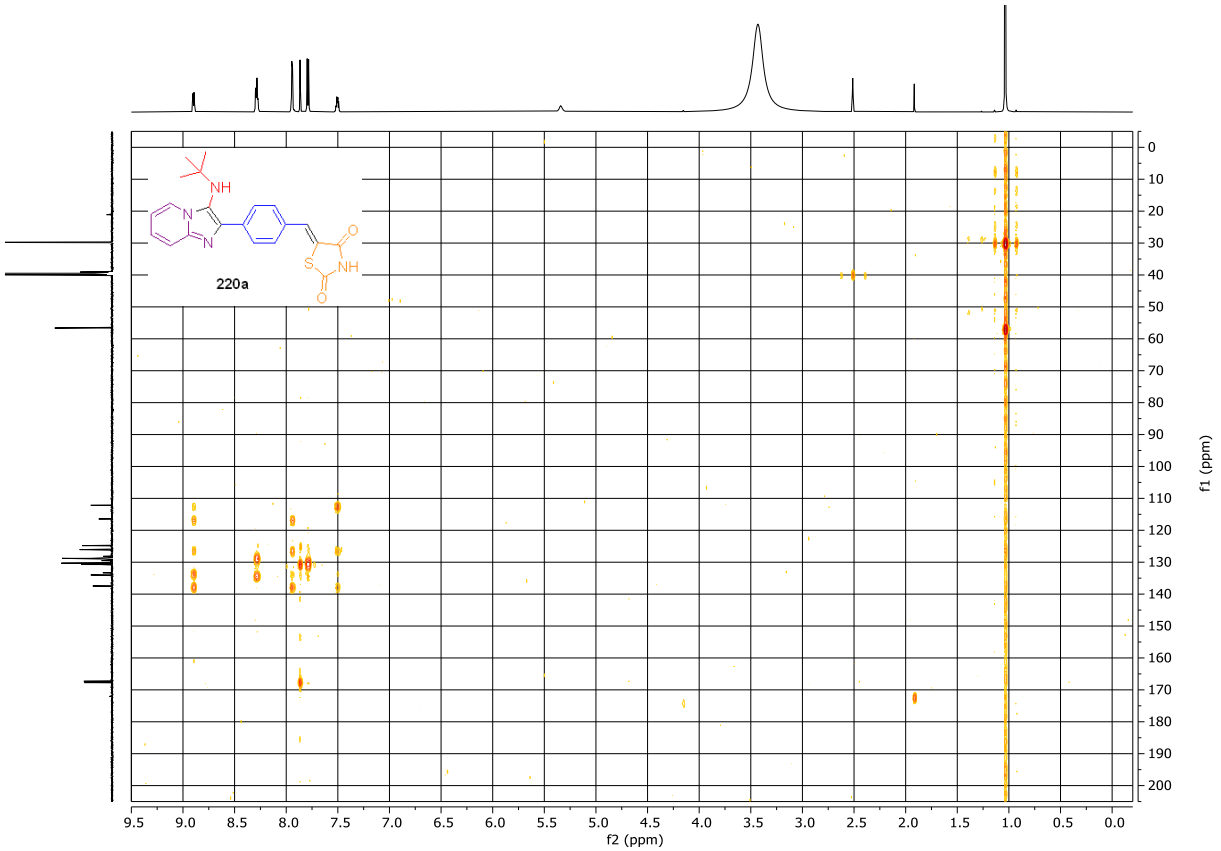
A4 248. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220a**.



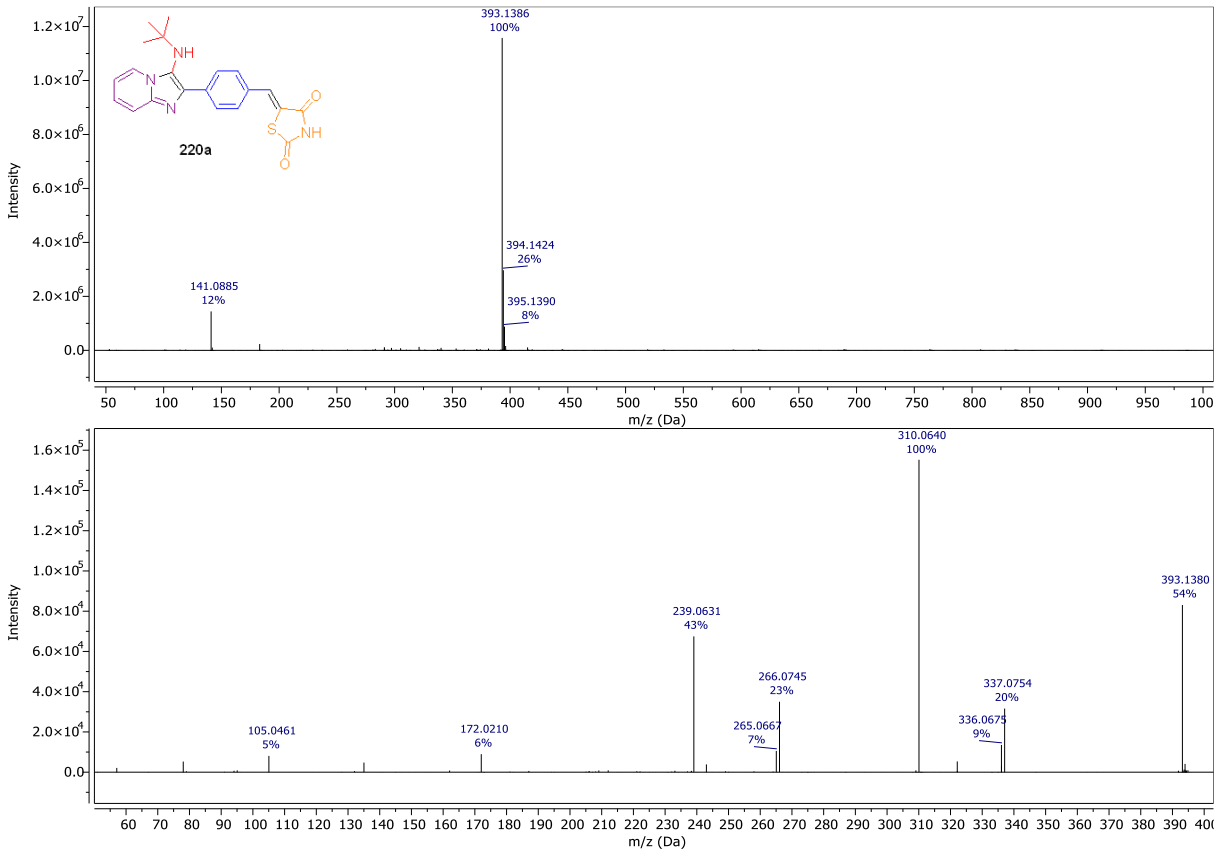
A4 249. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220a**.



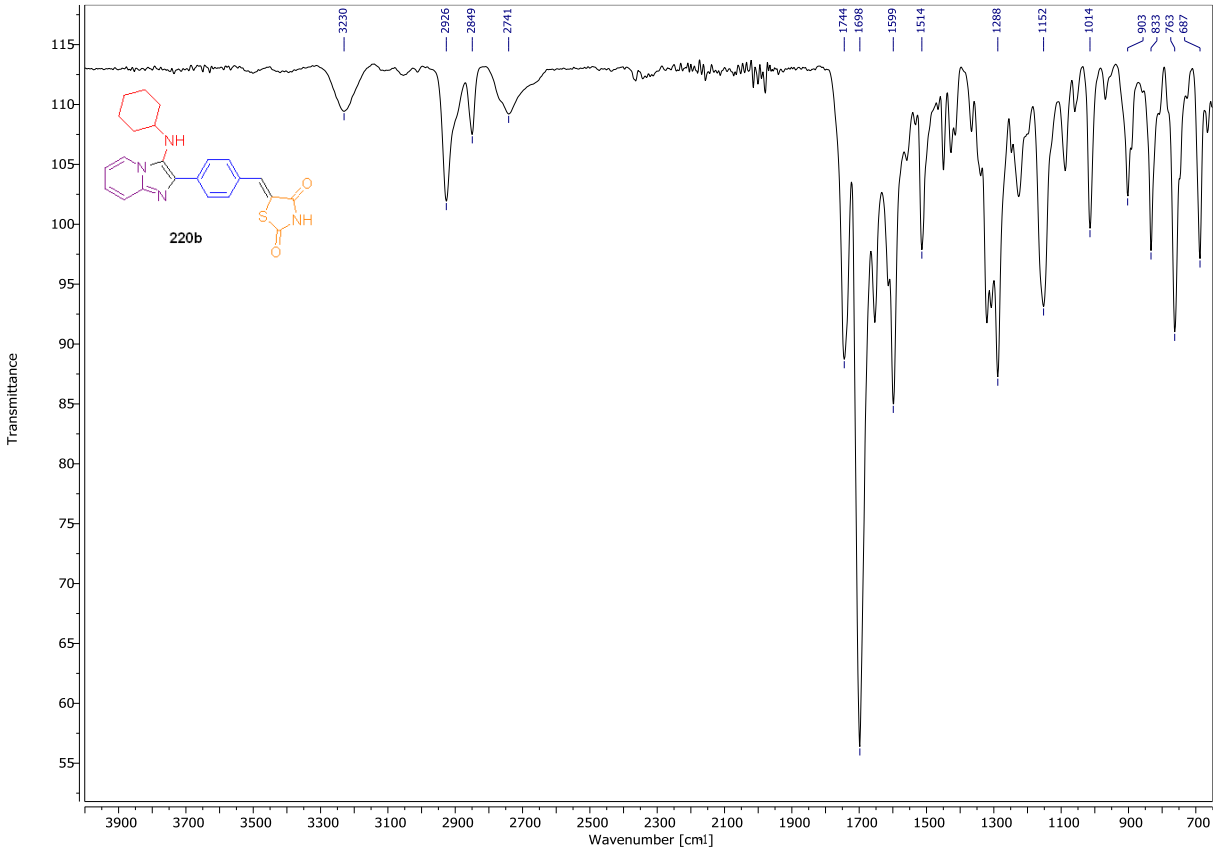
A4 250. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220a**.



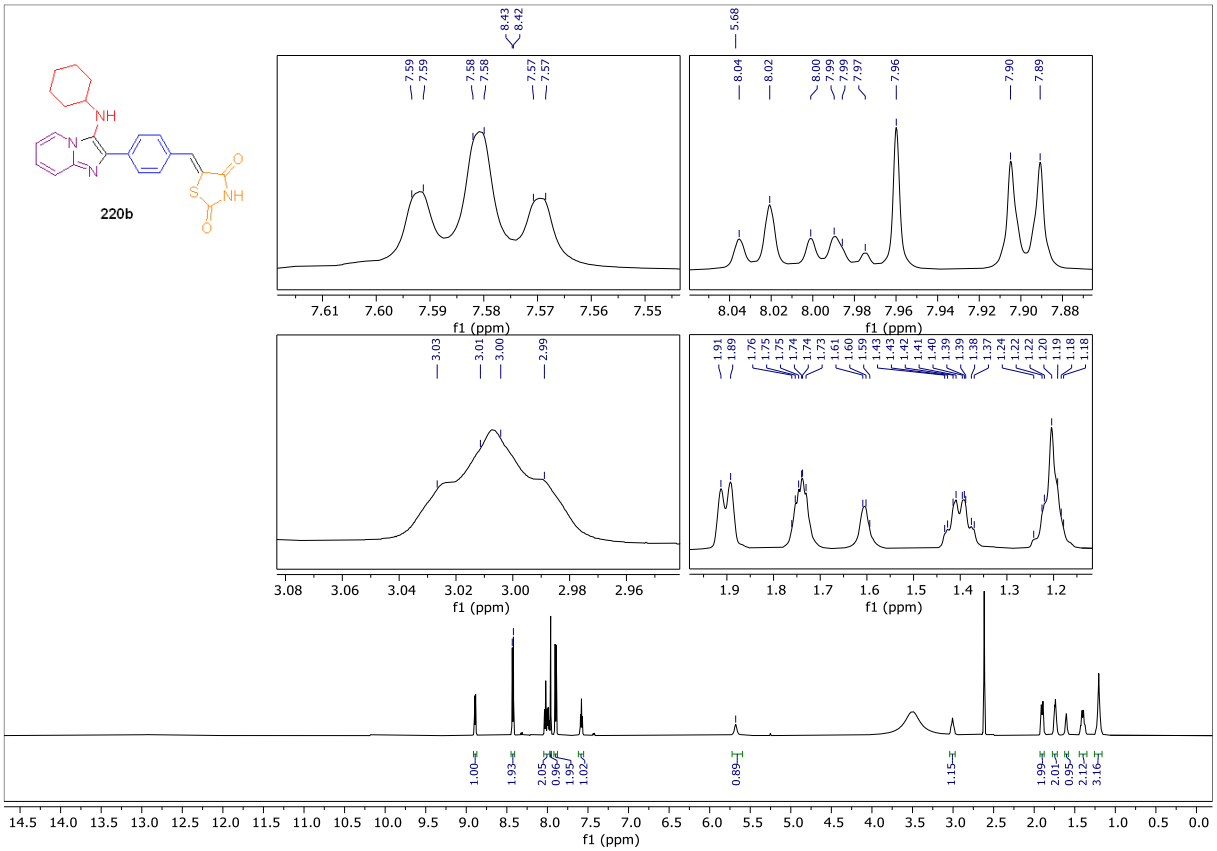
A4 251. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220a**.



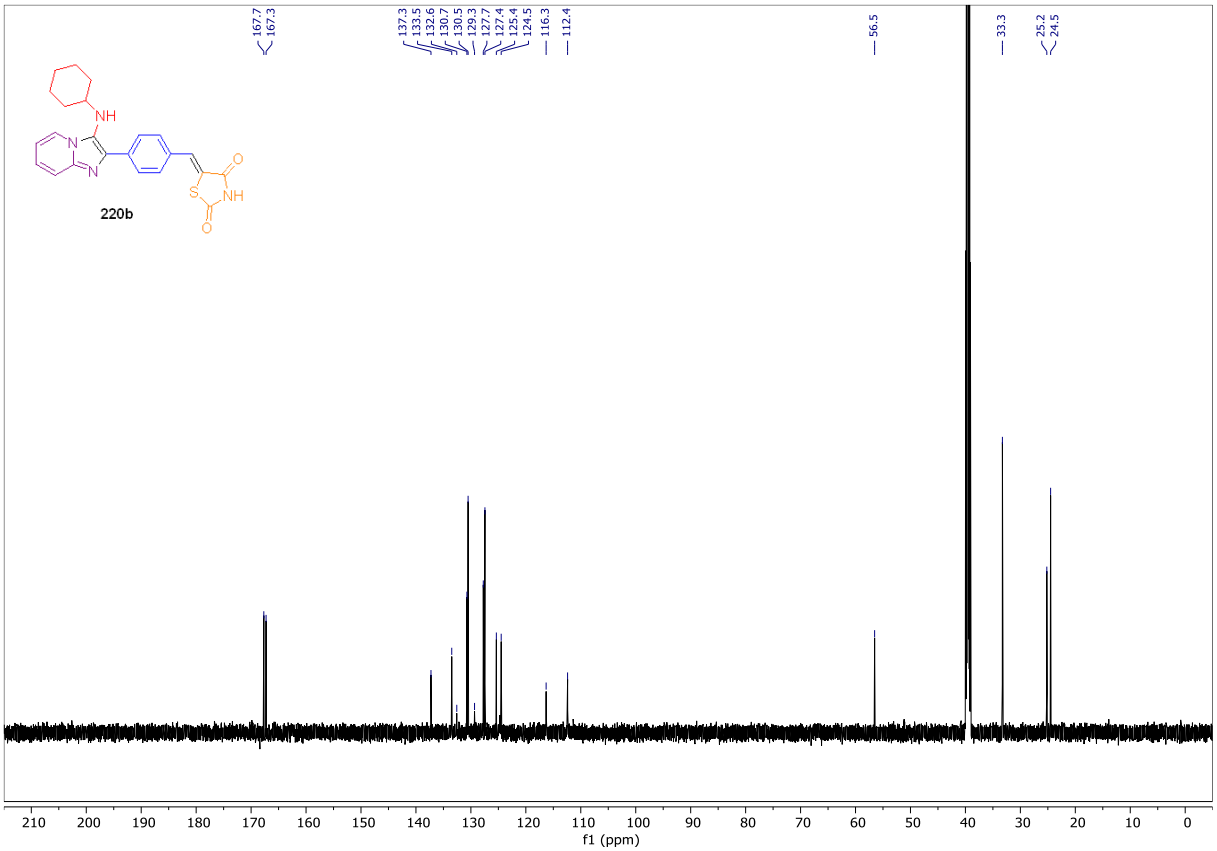
A4 252. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **220a** e MS^2 $[M+H]^+$.



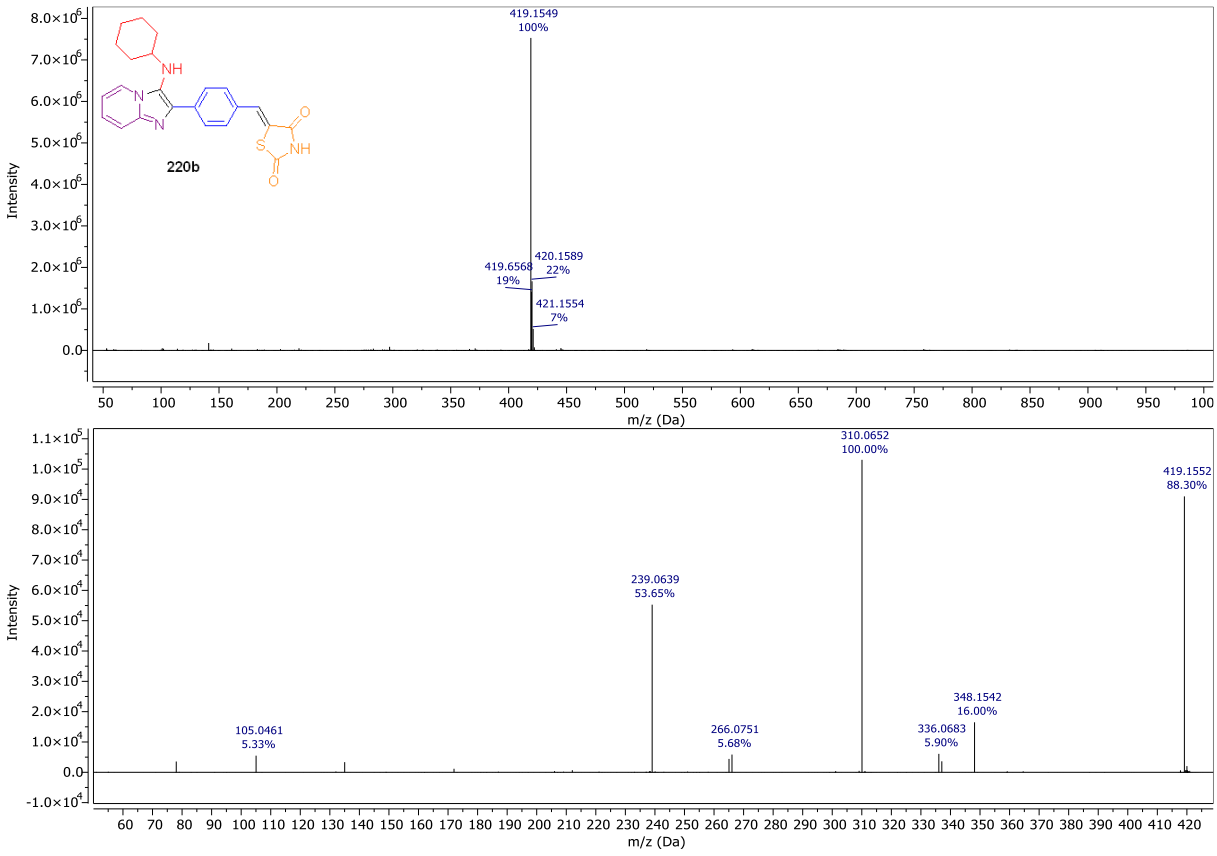
A4 253. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **220b**.



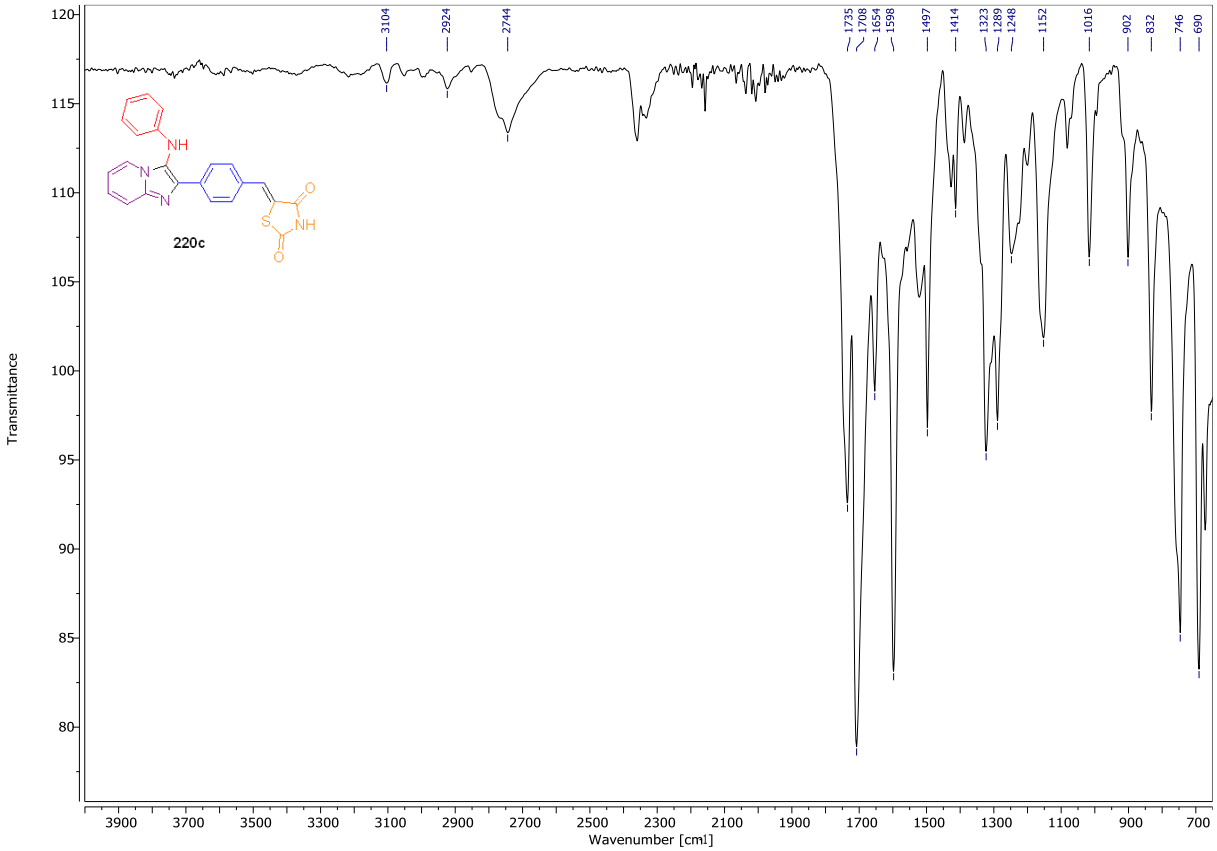
A4 254. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220b**.



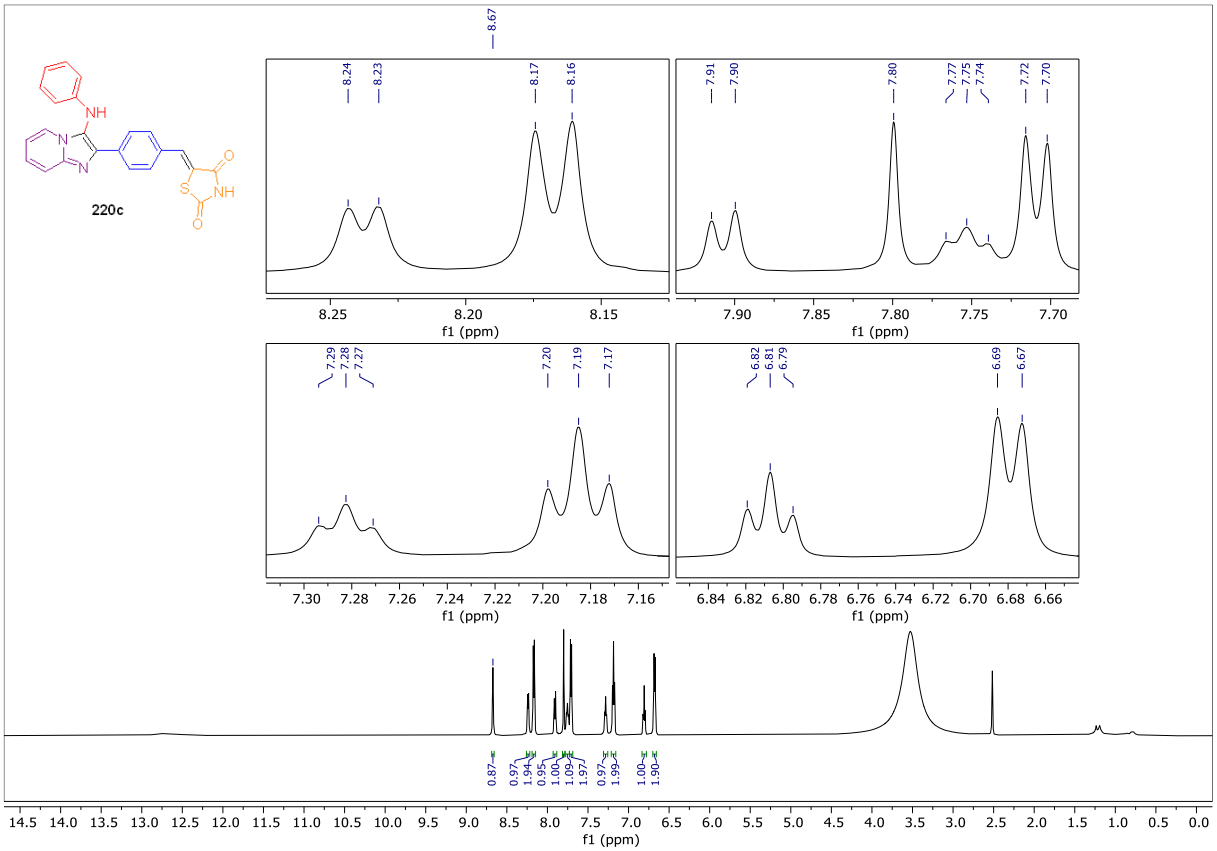
A4 255. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220b**.



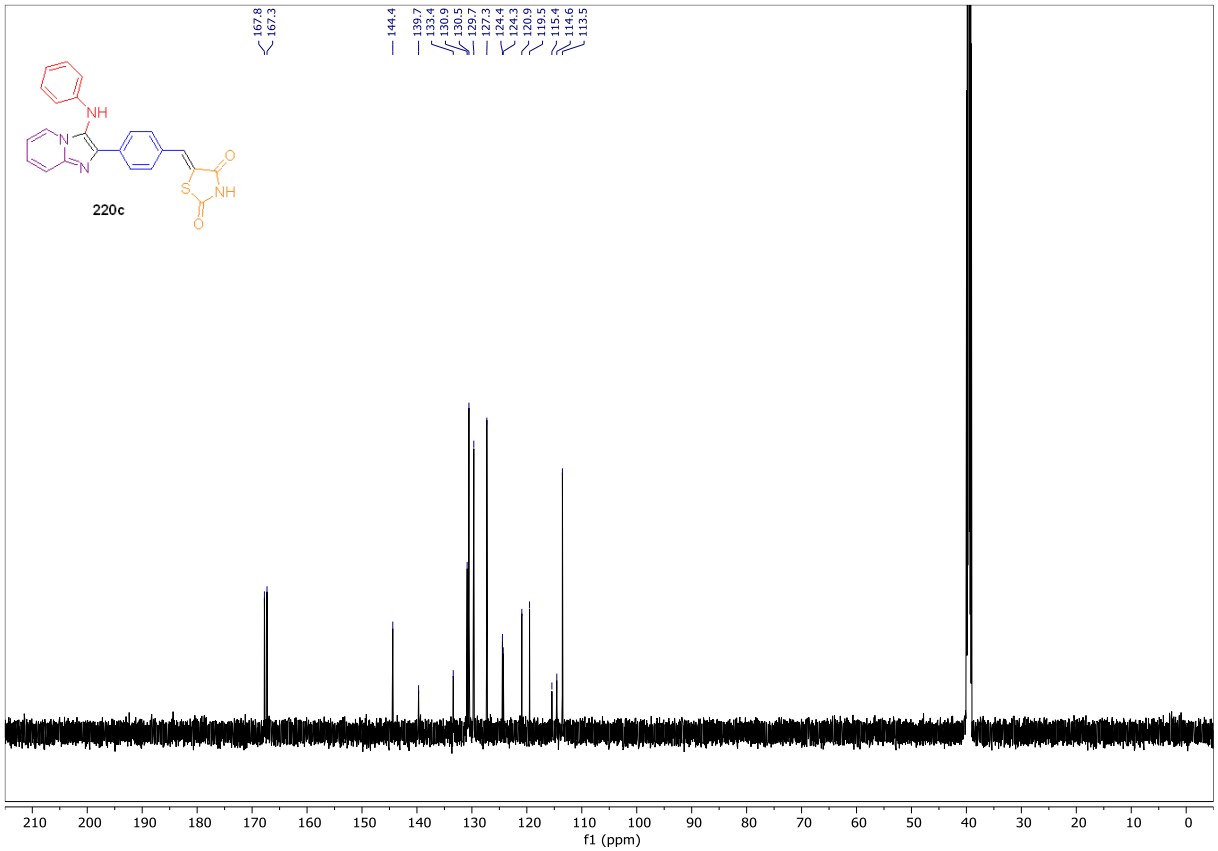
A4 256. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **220b** e MS^2 $[M+H]^+$.



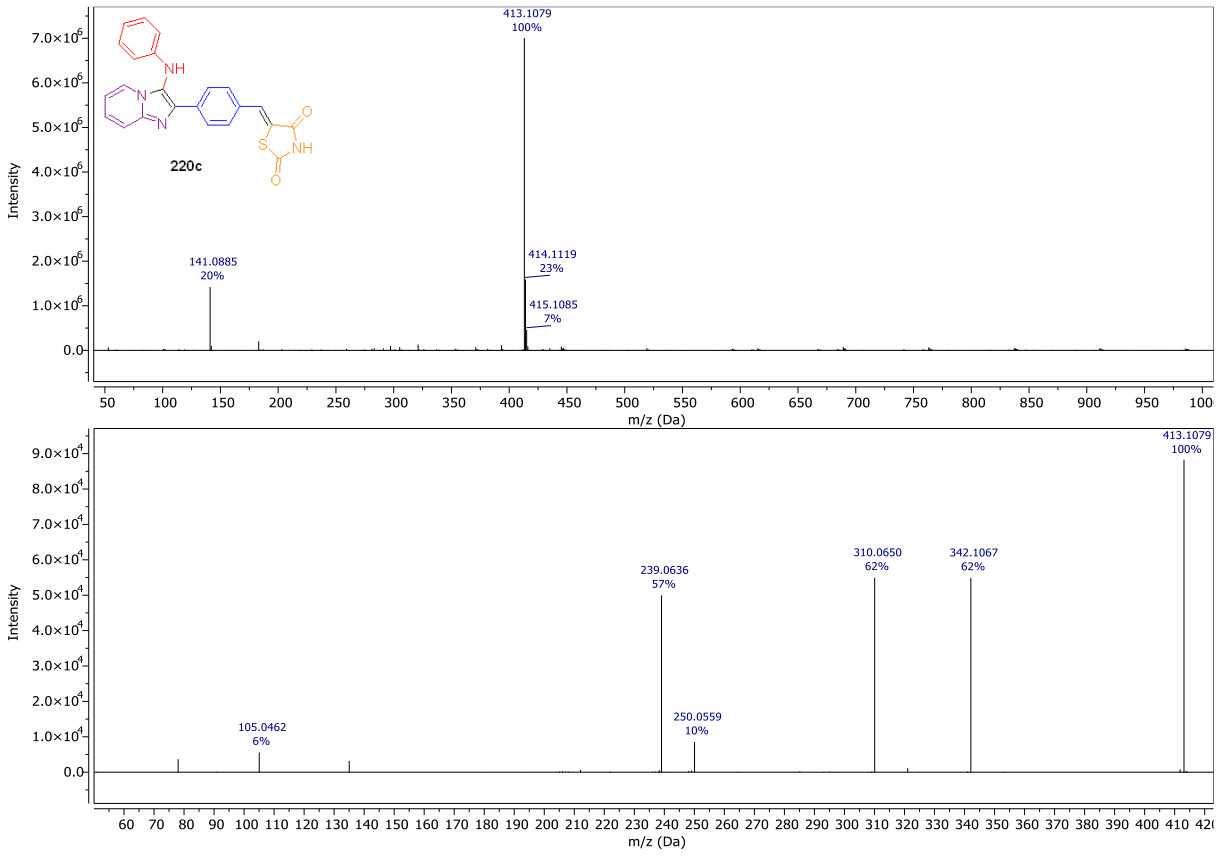
A4 257. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **220c**.



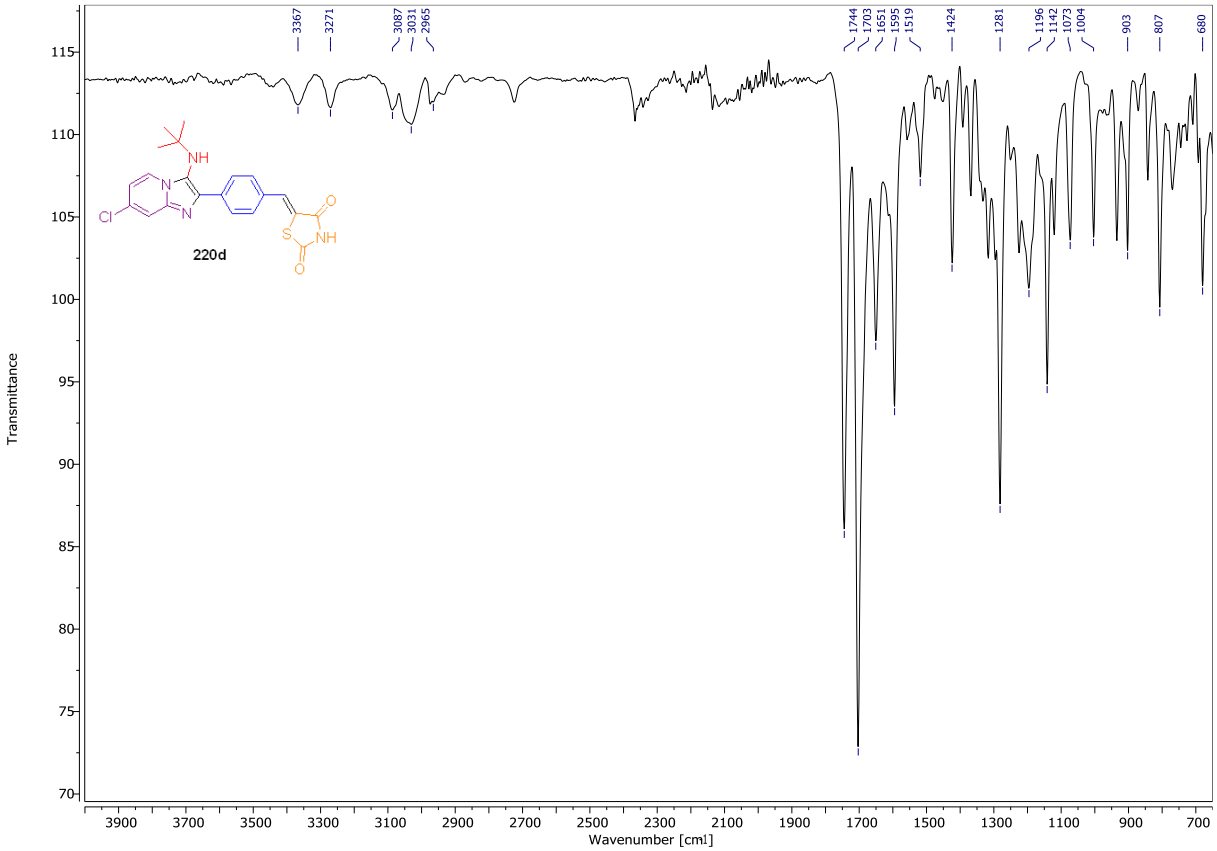
A4 258. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220c**.



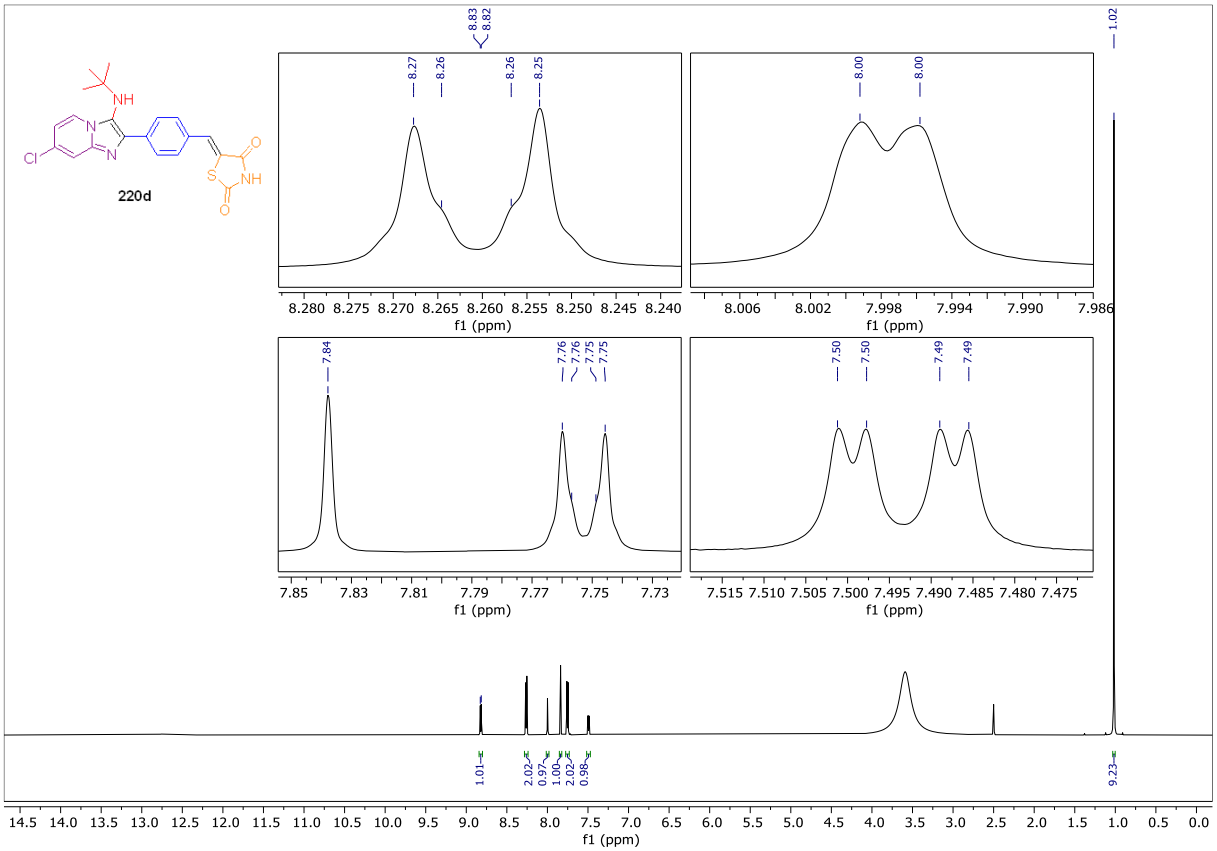
A4 259. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220c**.



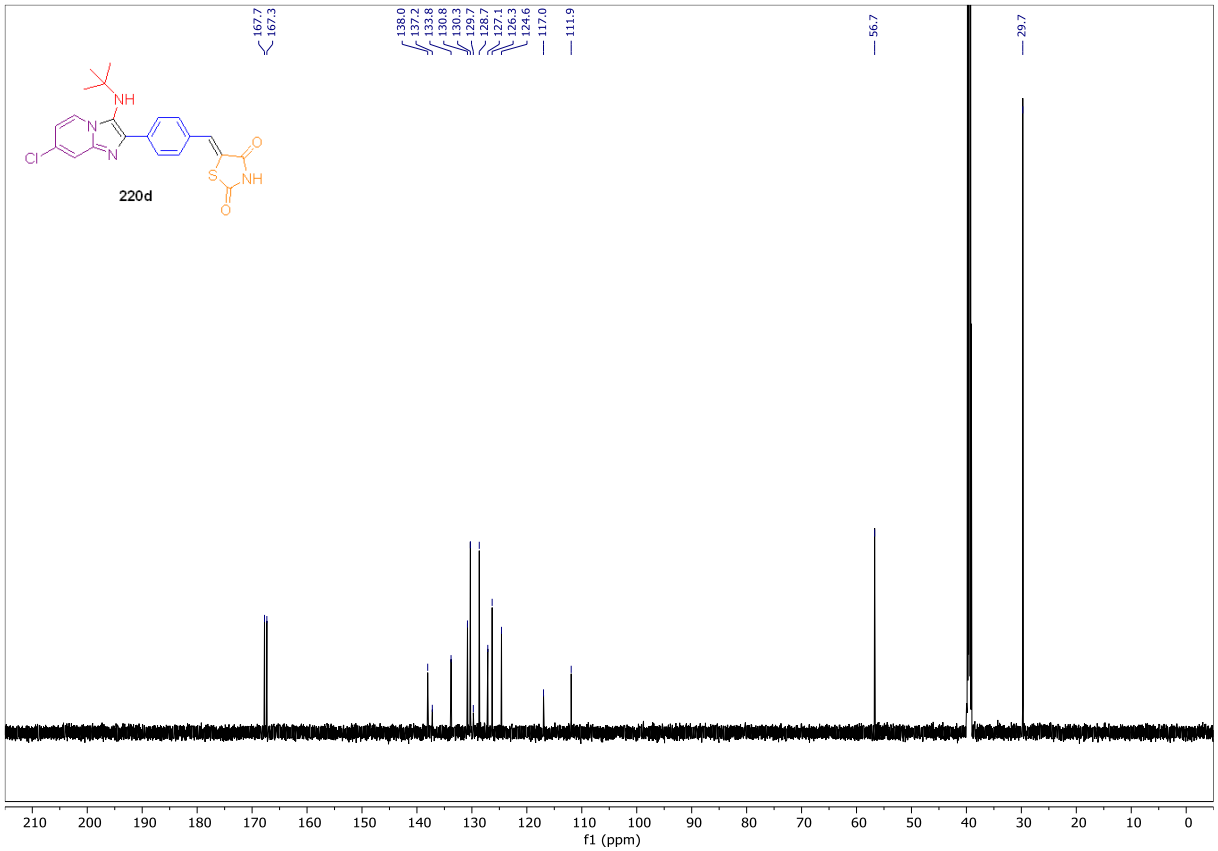
A4 260. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **220c** e MS^2 $[M+H]^+$.



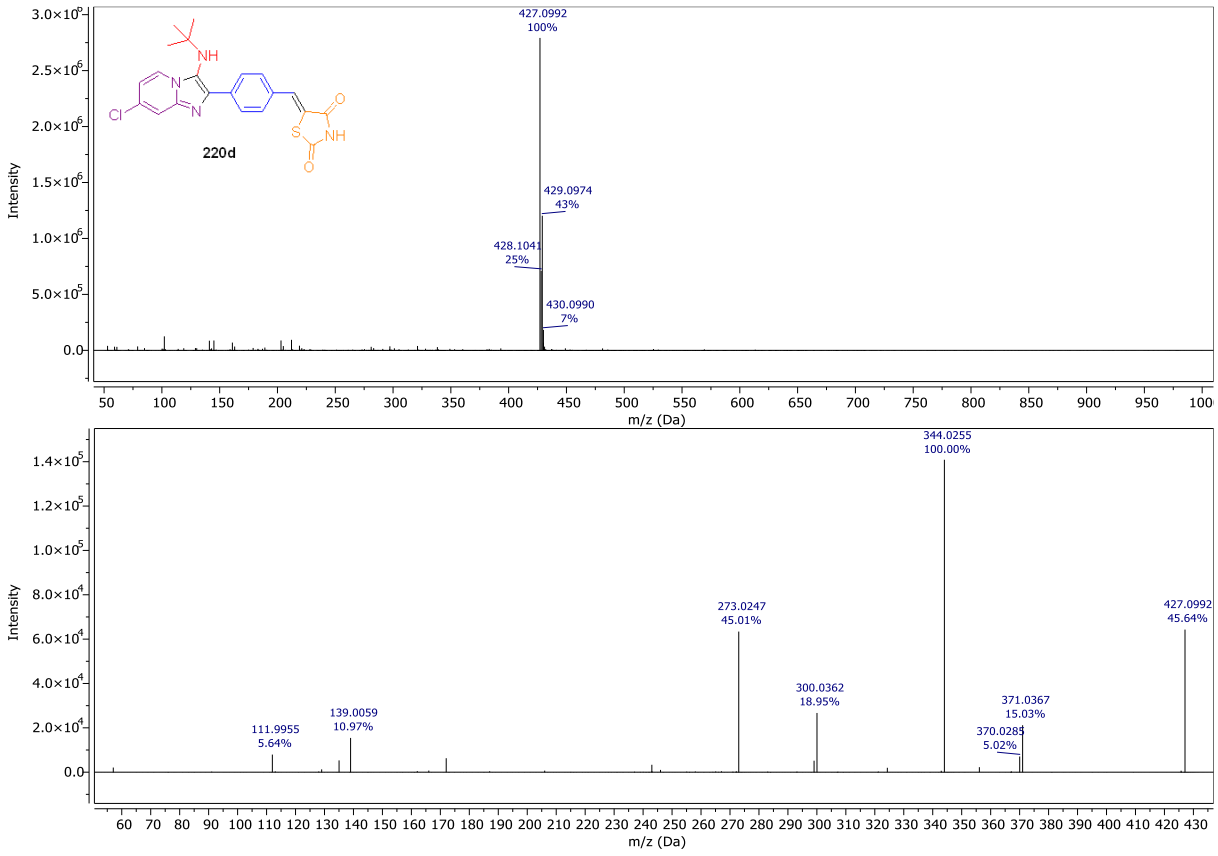
A4 261. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **220d**.



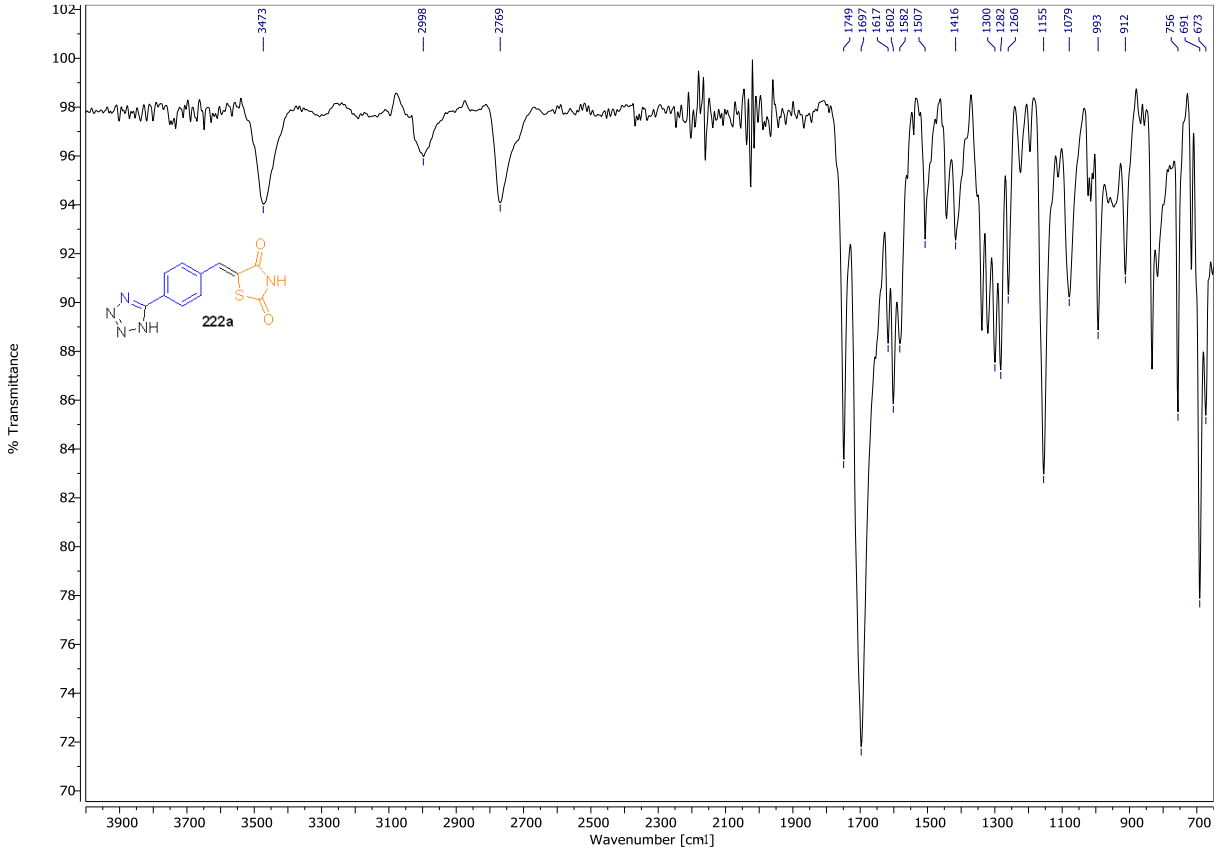
A4 262. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220d**.



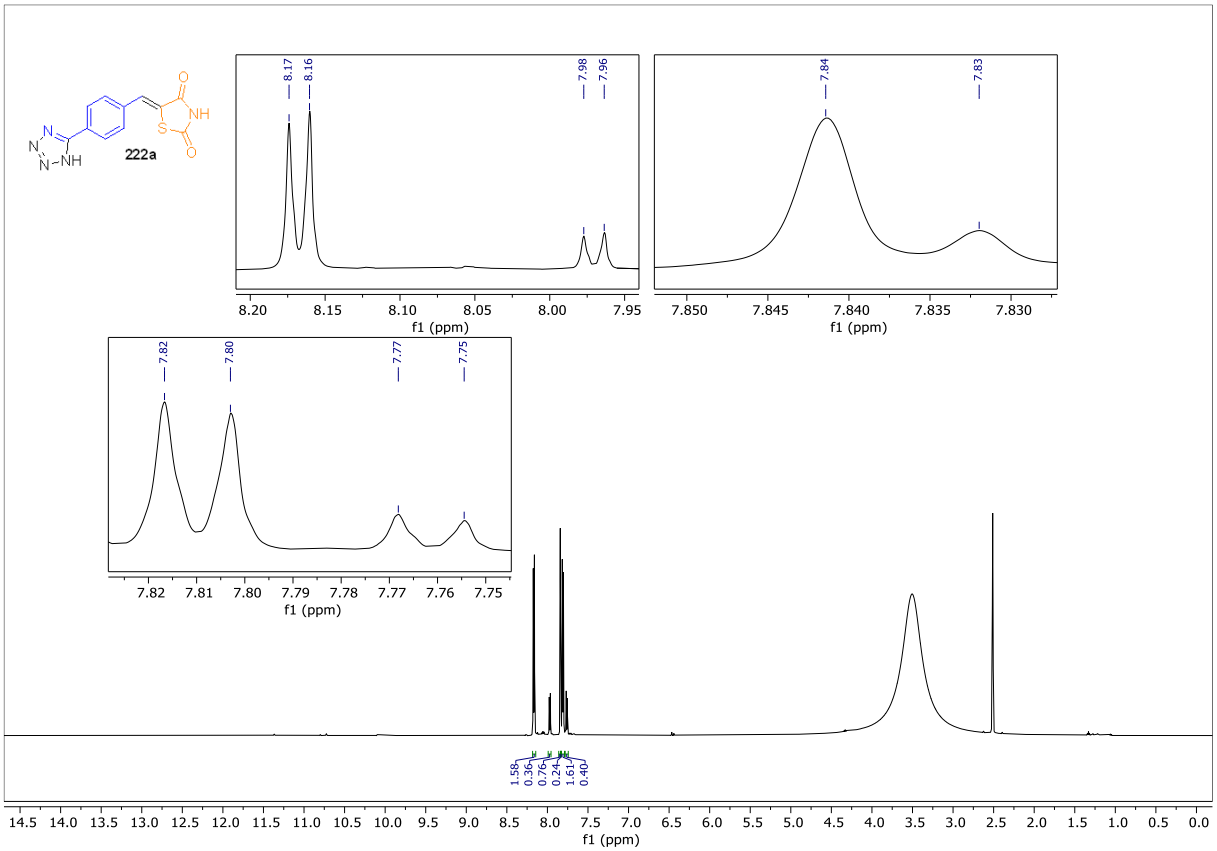
A4 263. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220d**.



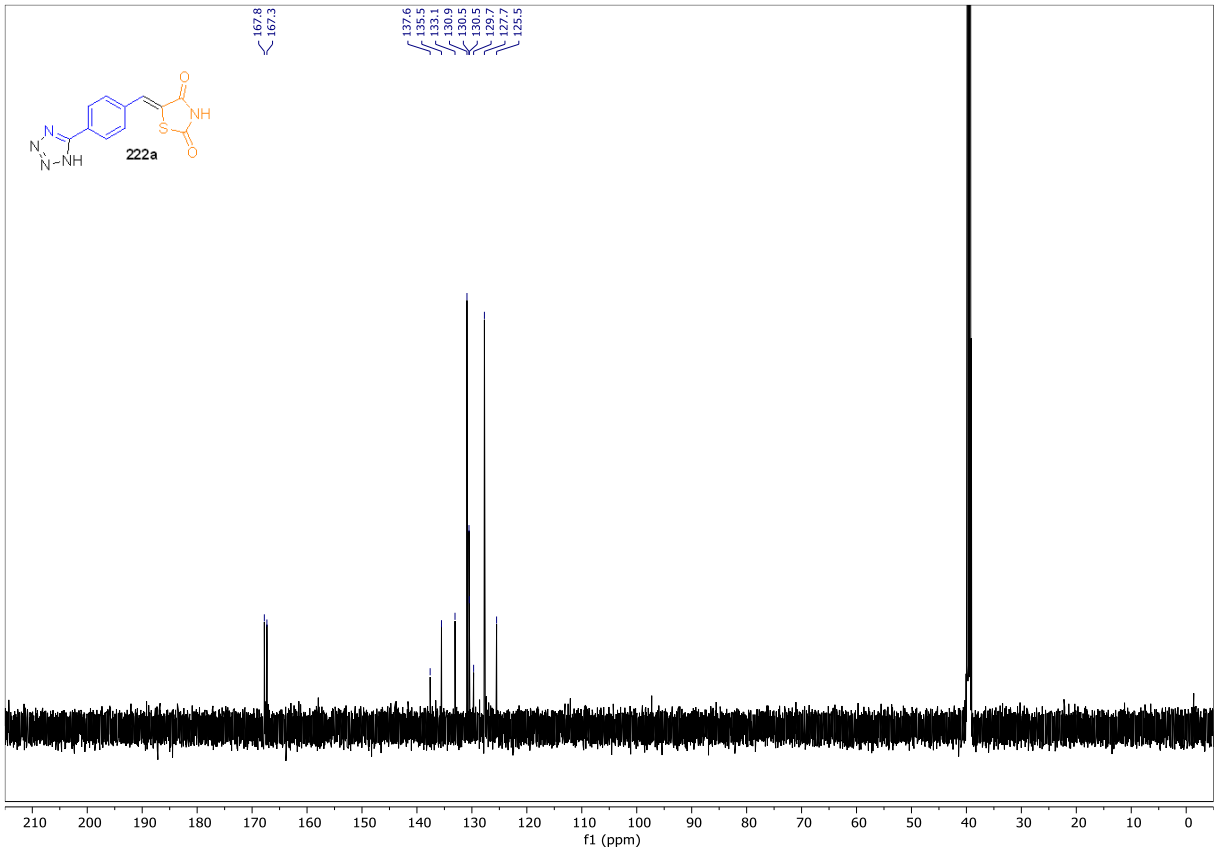
A4 264. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **220d** e MS^2 $[M+H]^+$.



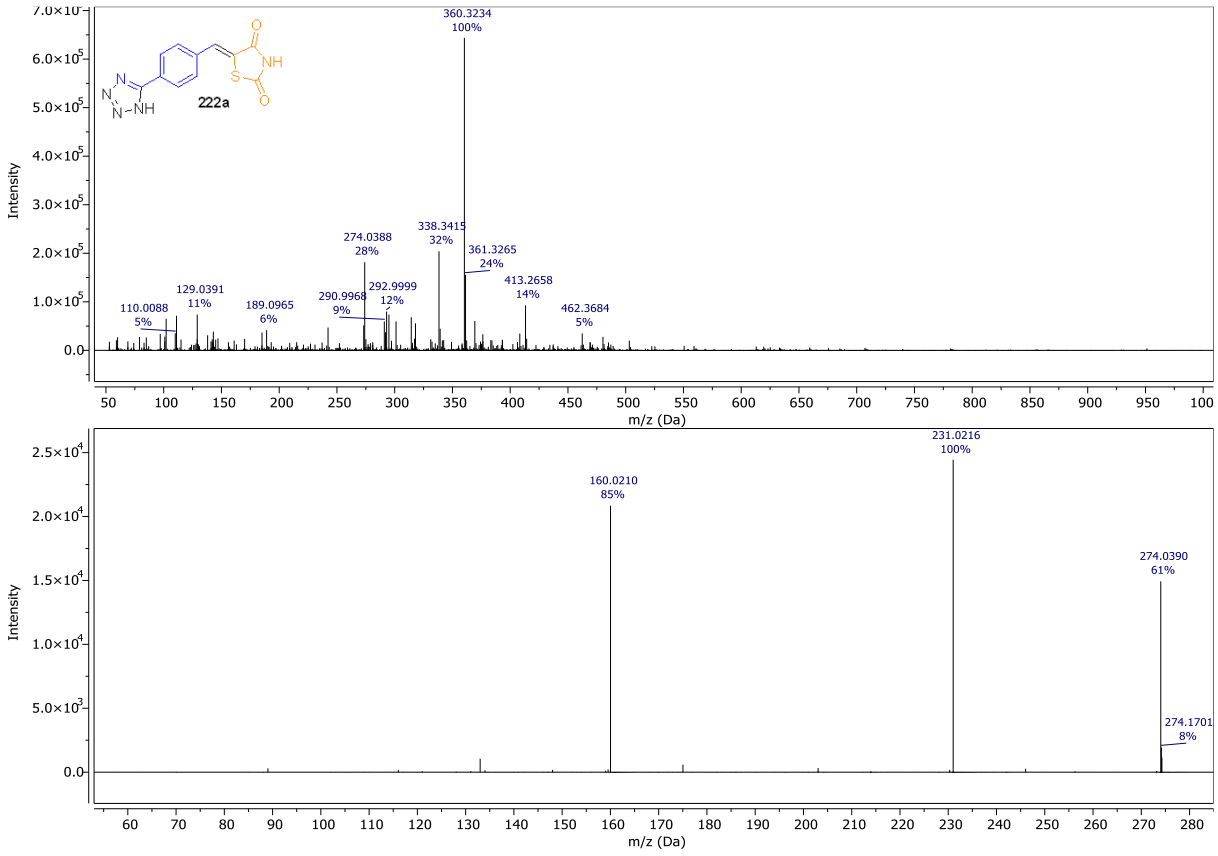
A4 265. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **222a**.



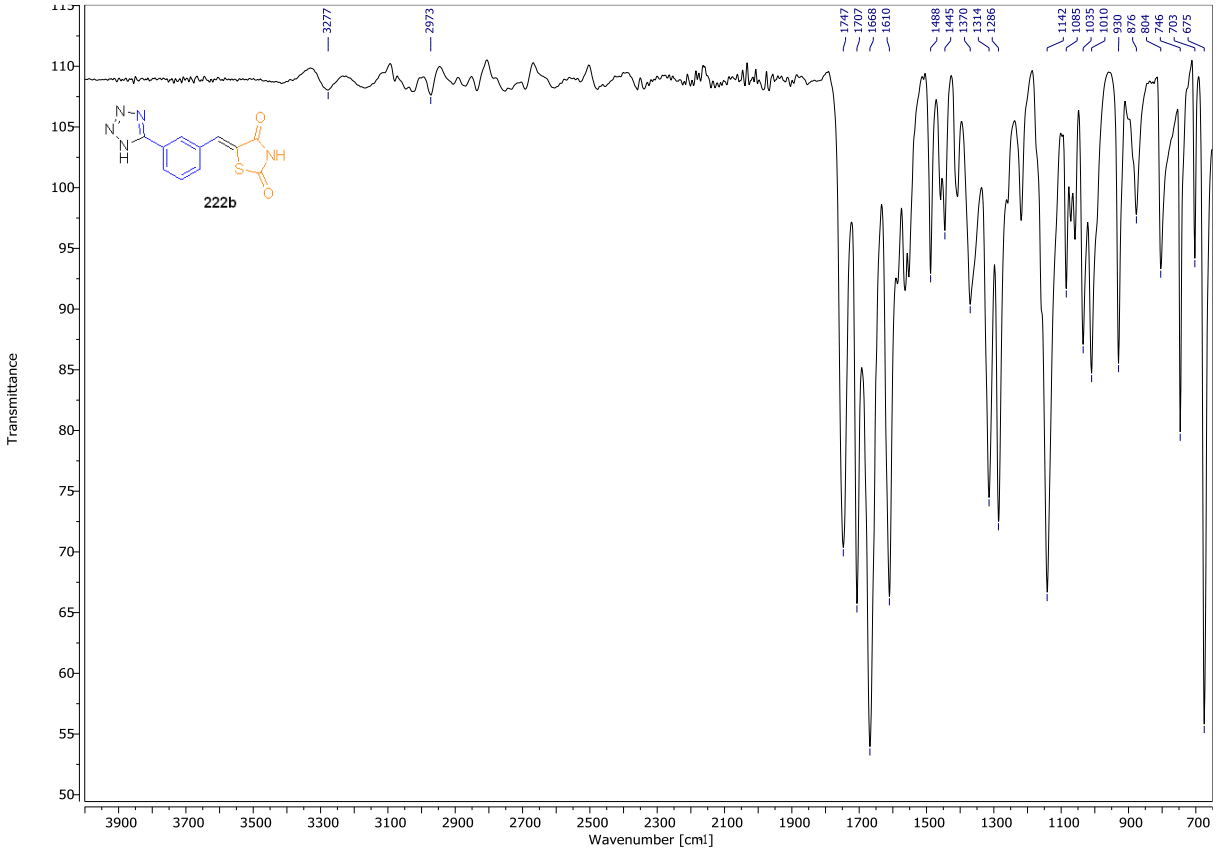
A4 266. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **222a**.



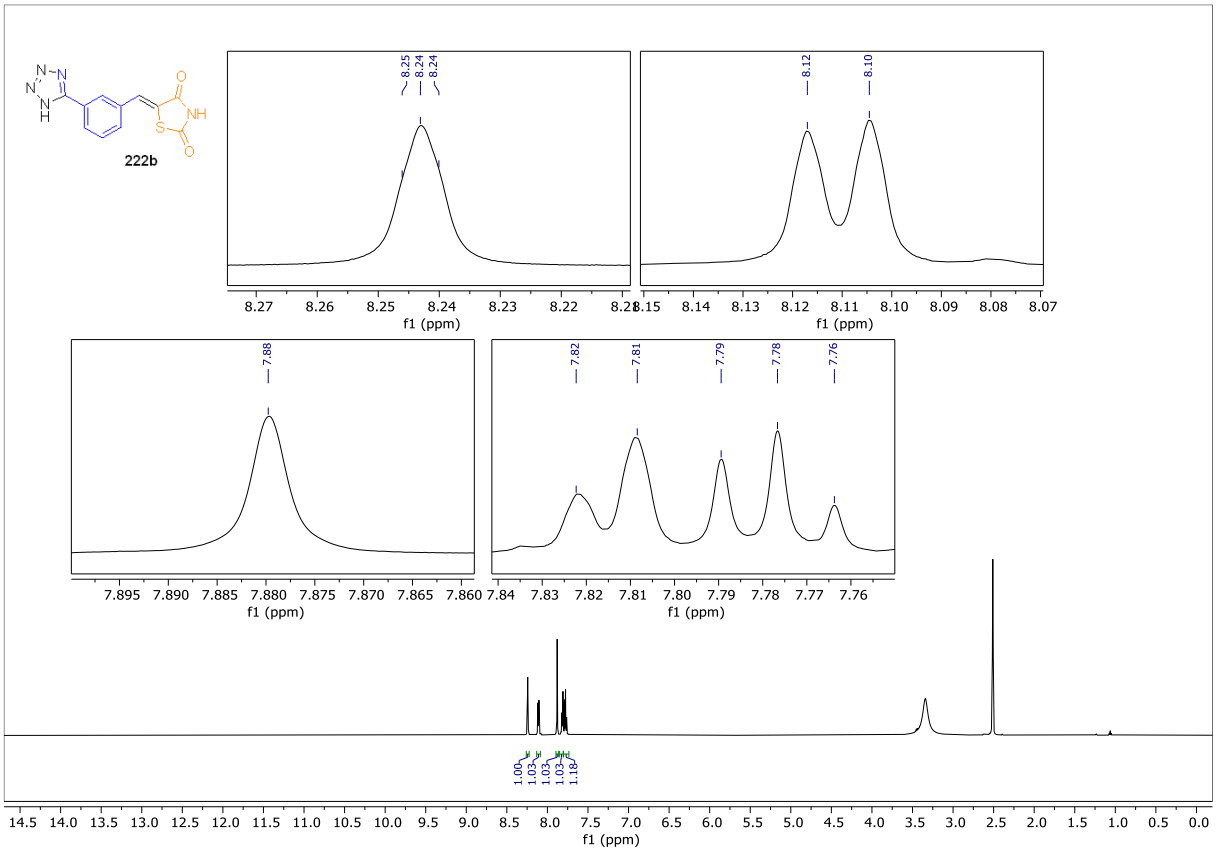
A4 267. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220e**.



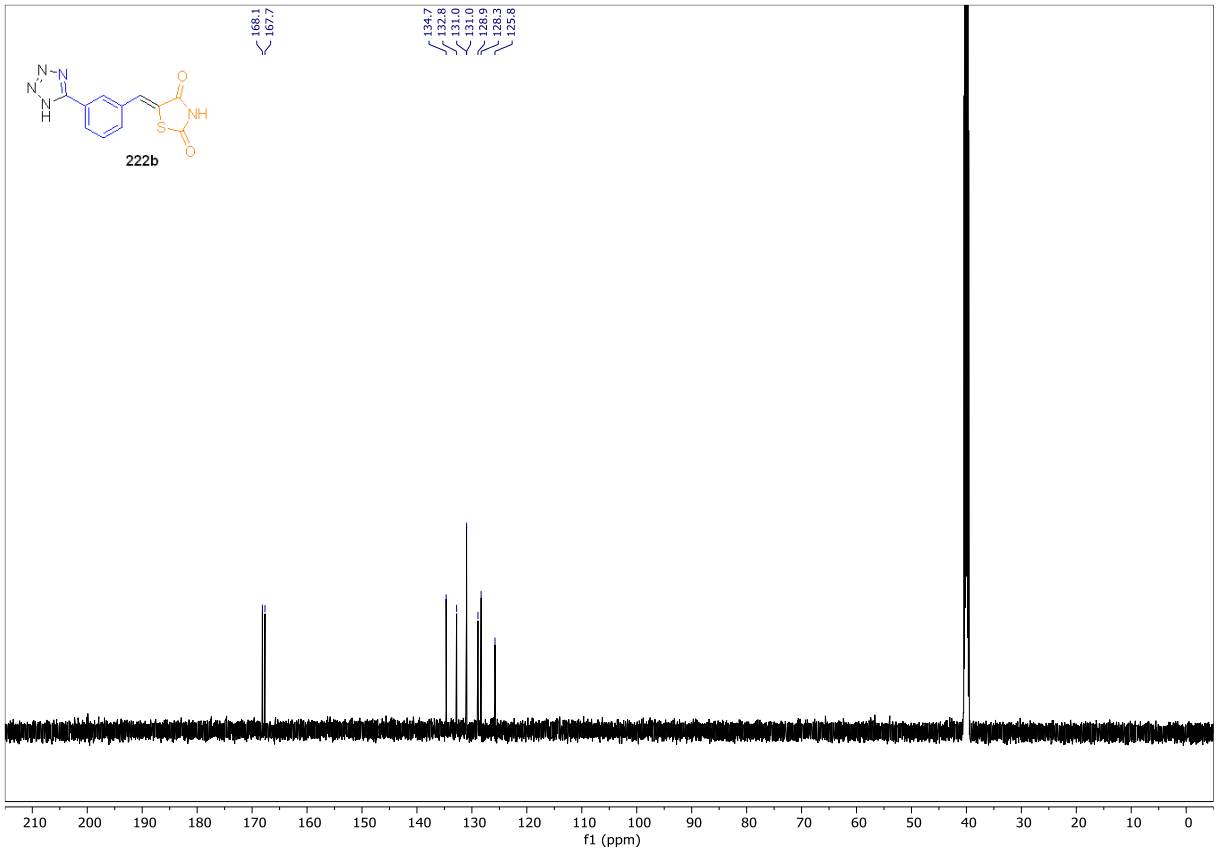
A4 268. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **222a** e MS^2 $[M+H]^+$.



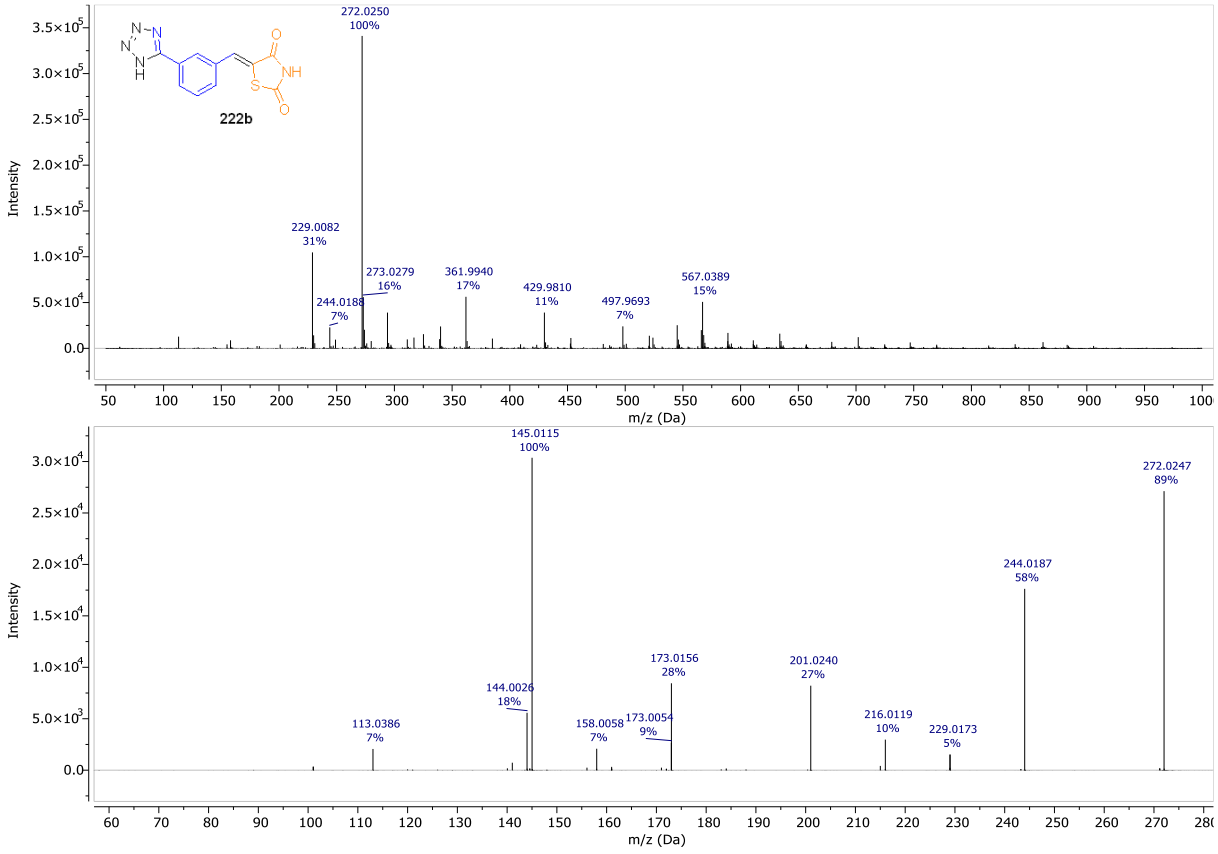
A4 269. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **222b**.



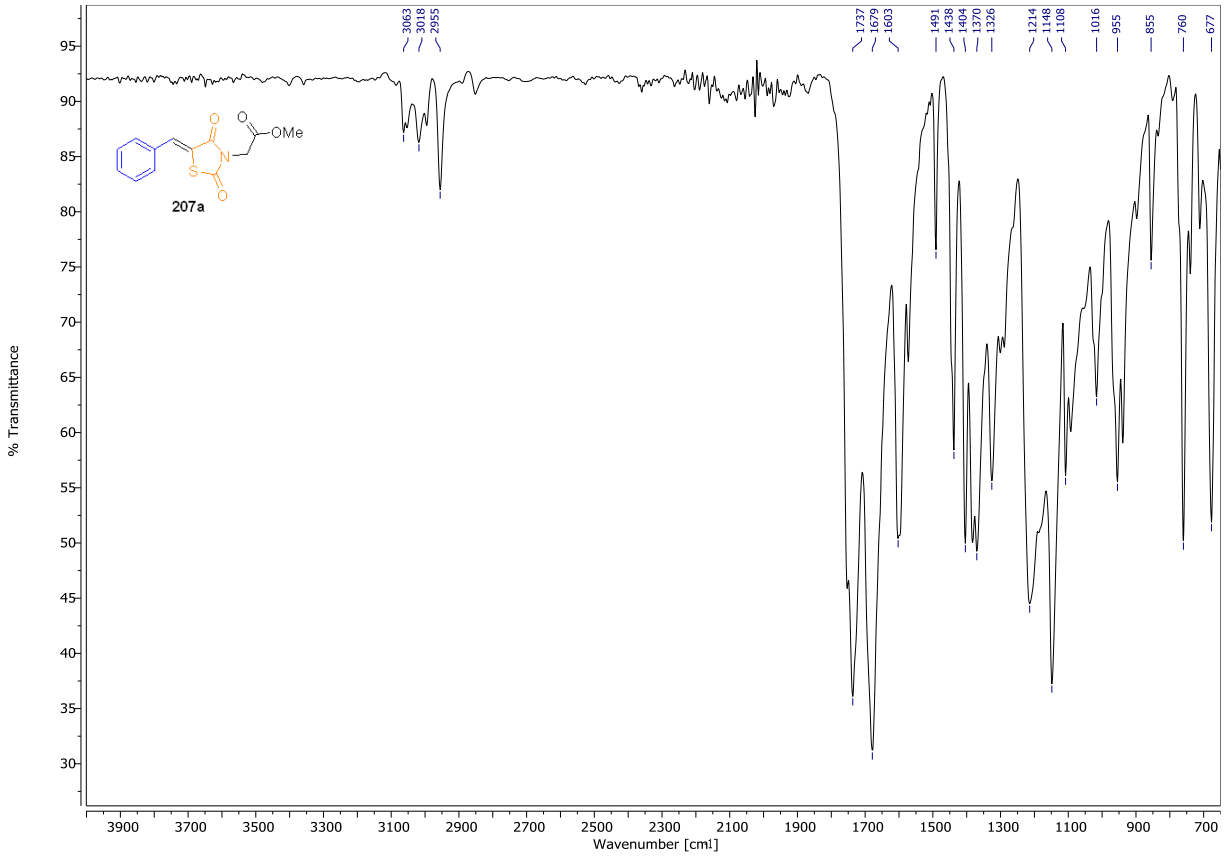
A4 270. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **222a**.



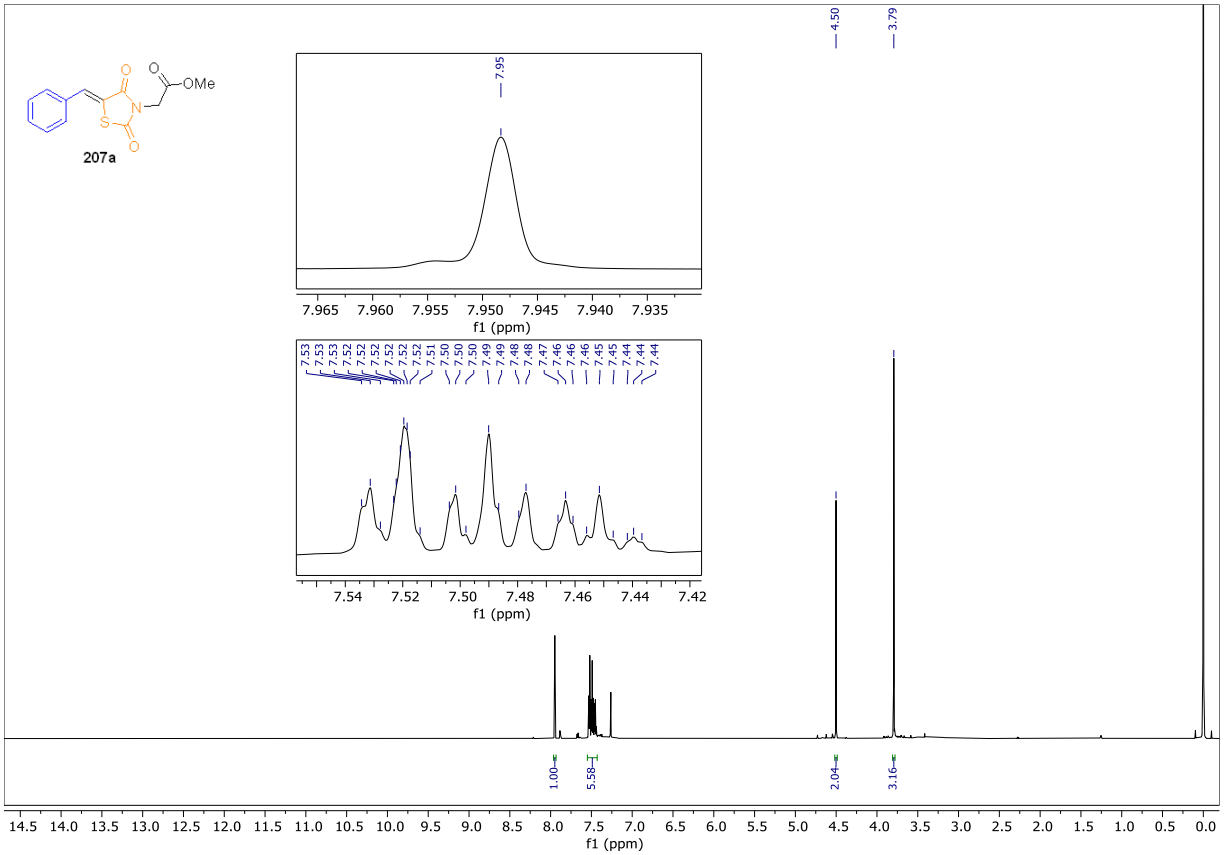
A4 271. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **220b**.



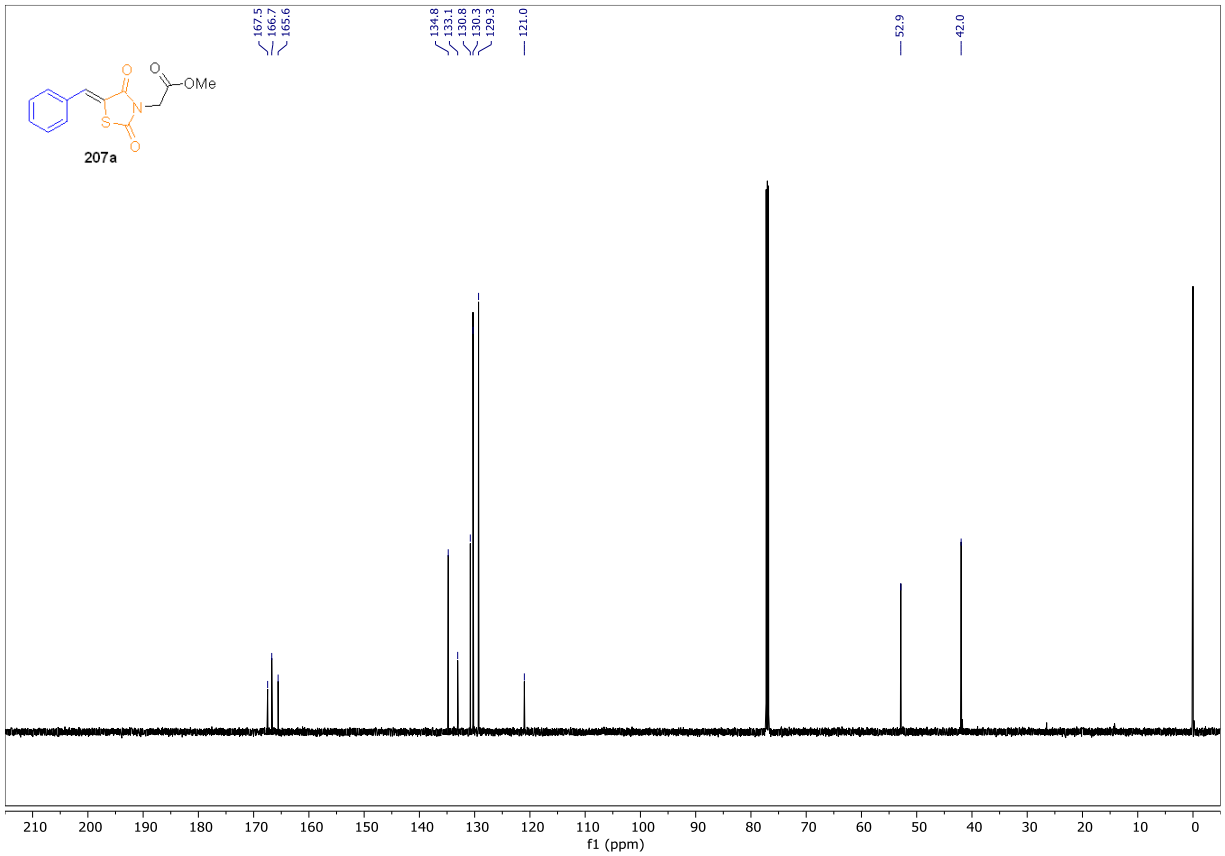
A4 272. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **222b** e MS^2 $[M-H]^-$.



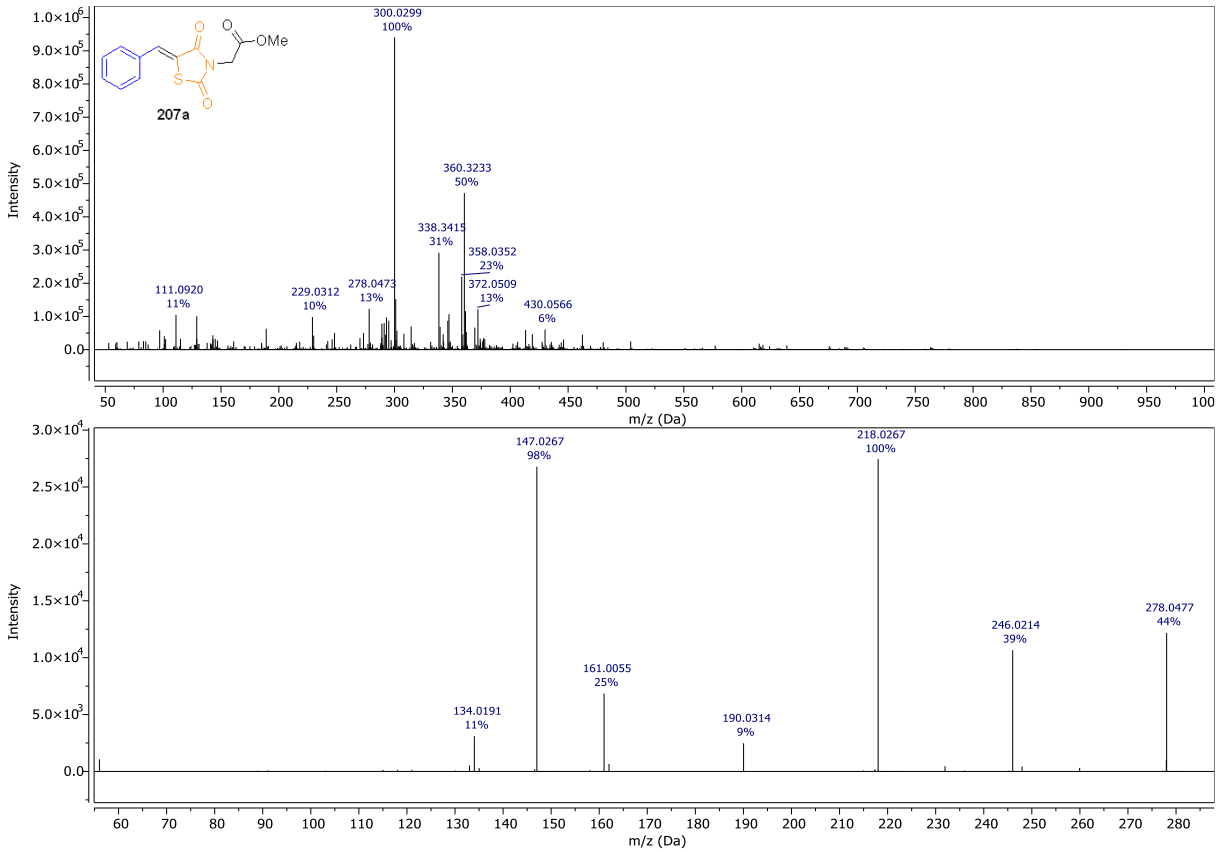
A4 273. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **207a**.



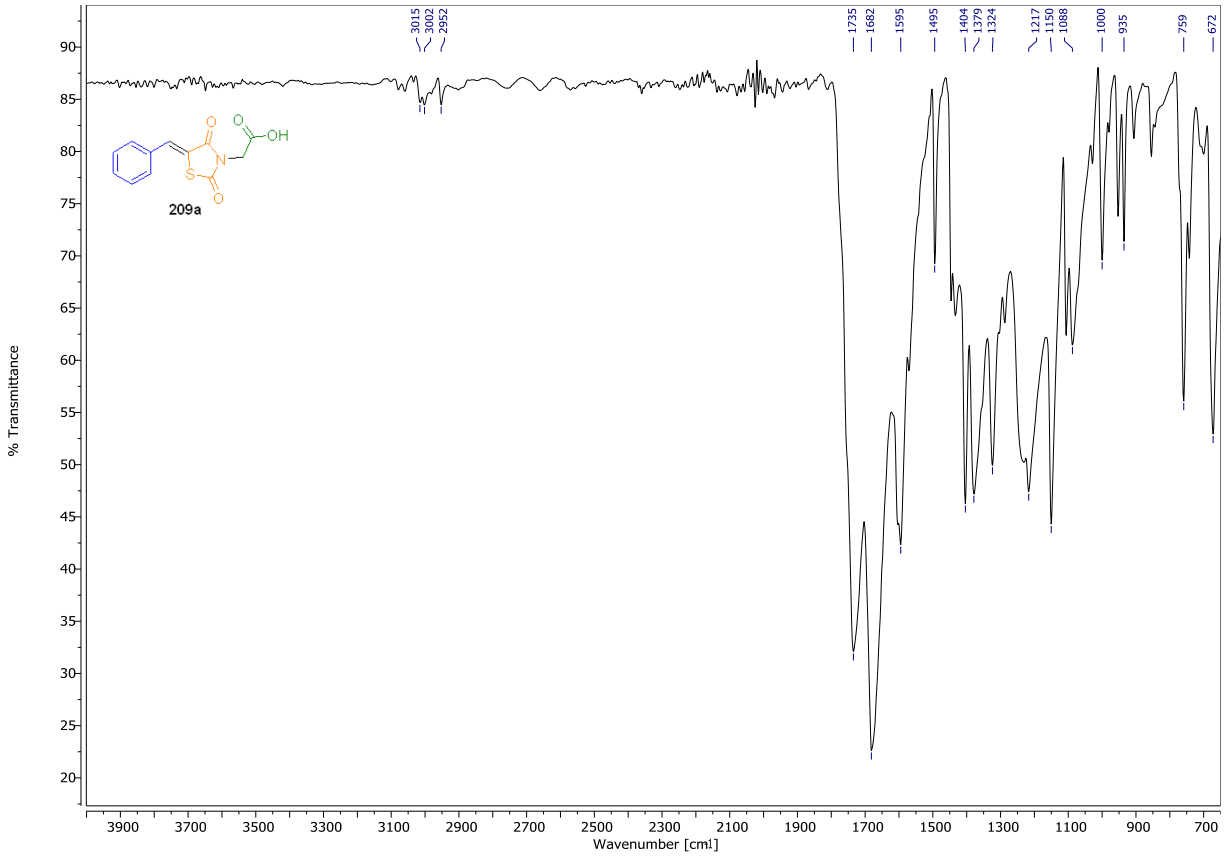
A4 274. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **207a**.



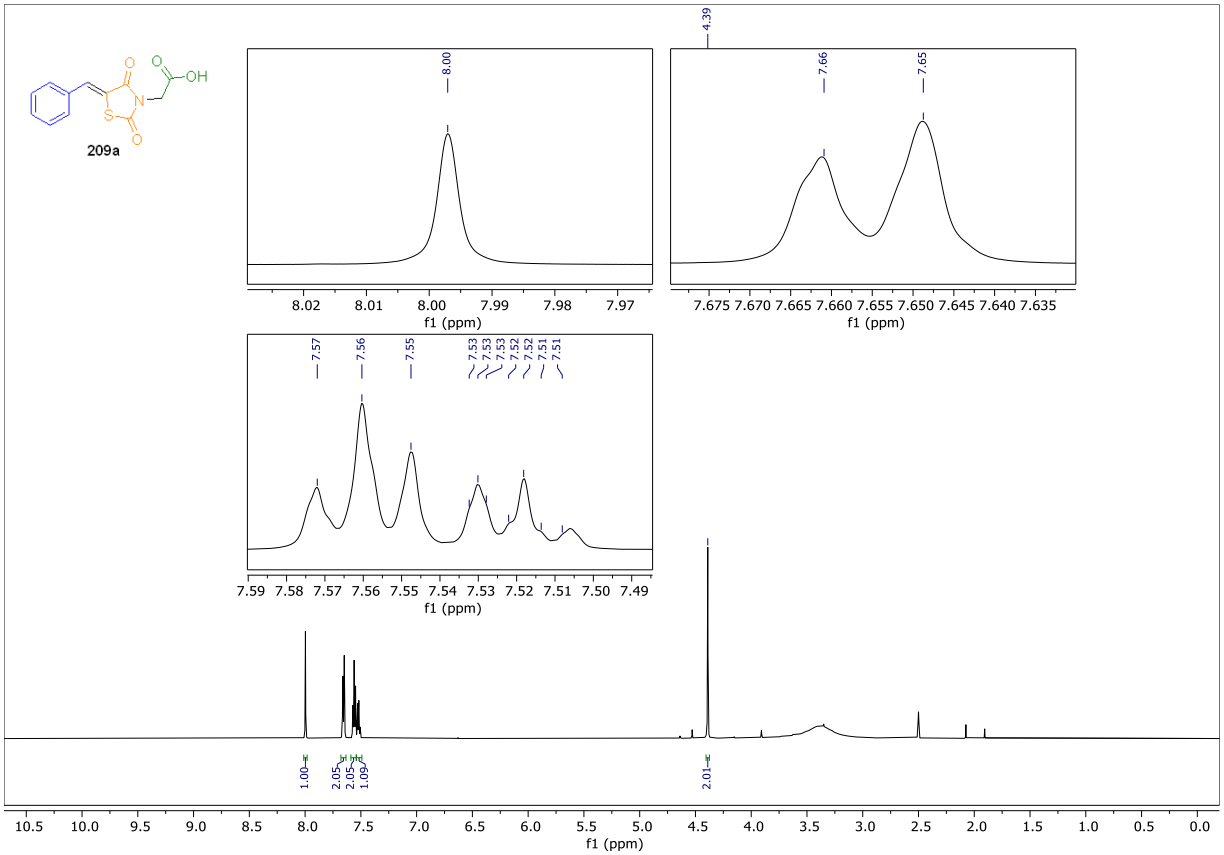
A4 275. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **207a**.



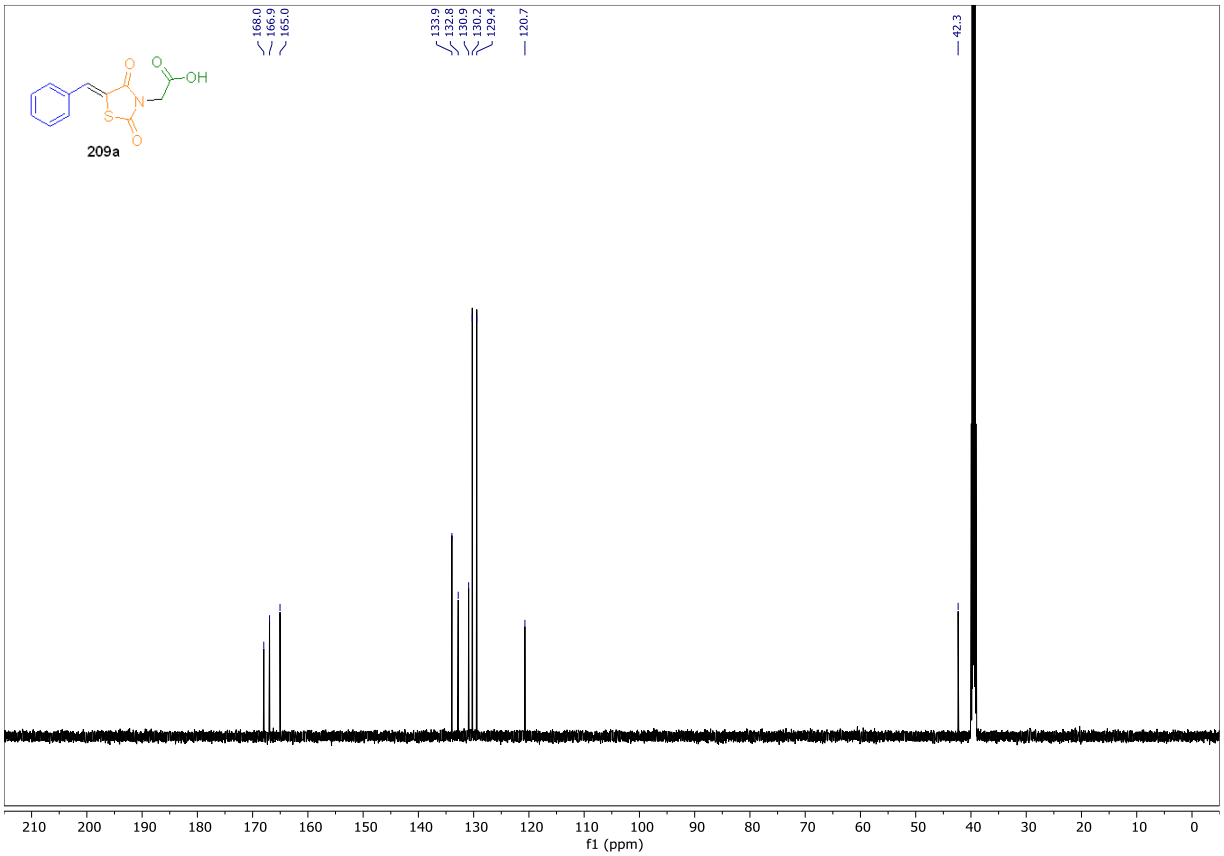
A4 276. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **207a** e MS^2 $[M+H]^+$.



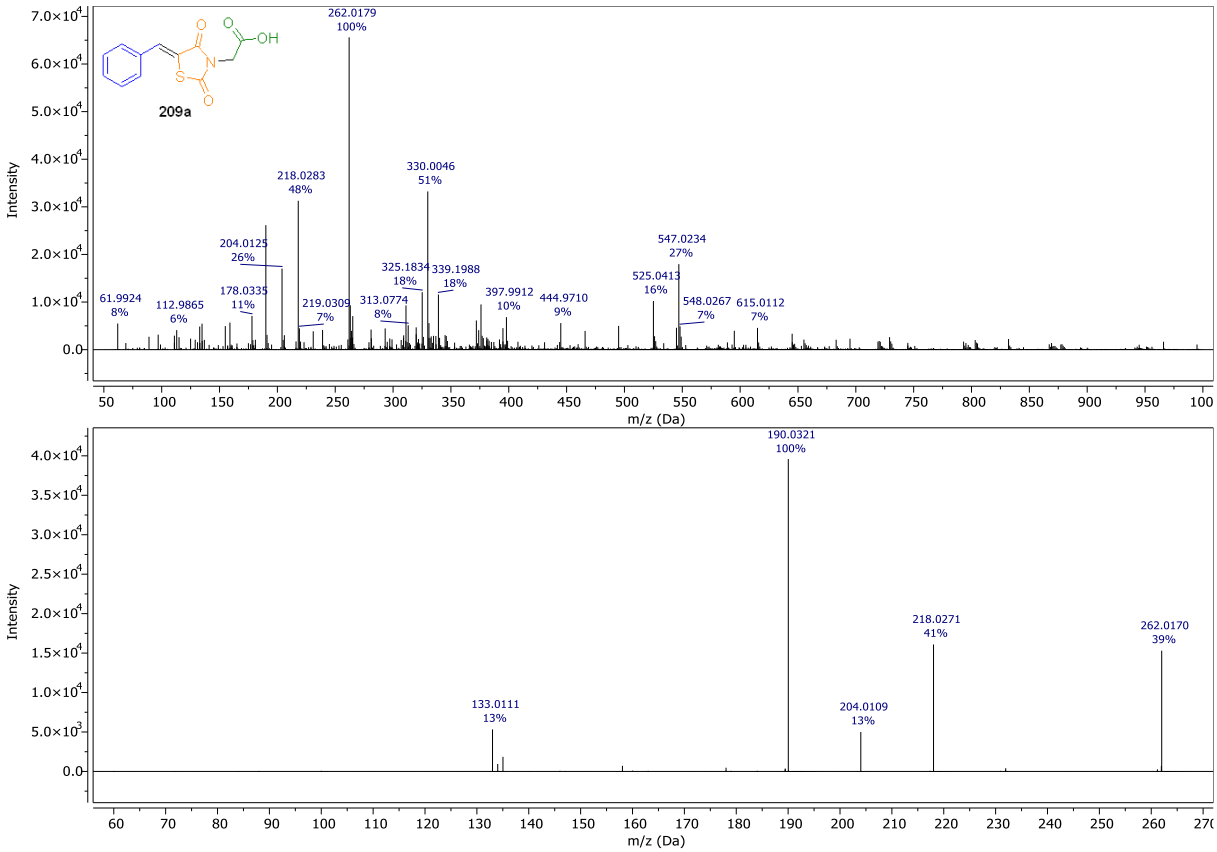
A4 277. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **209a**.



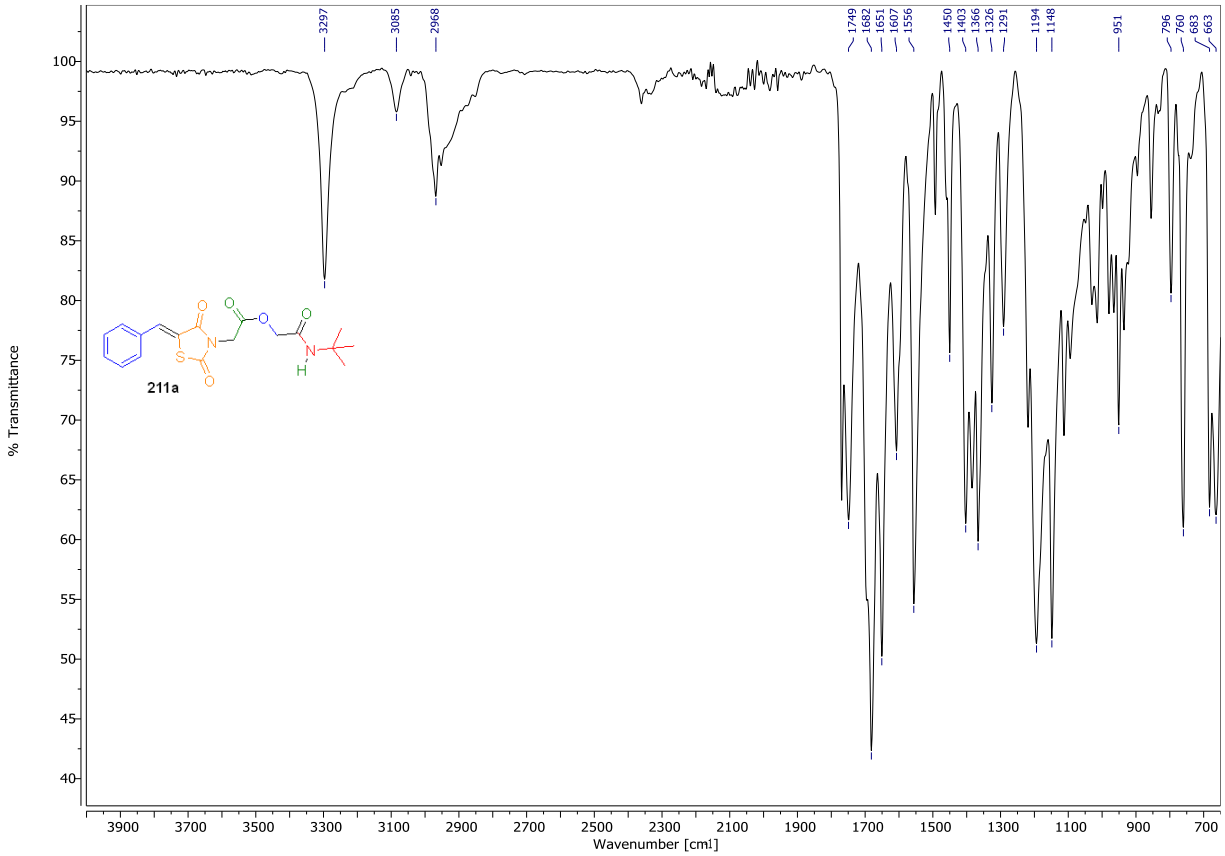
A4 278. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **209a**.



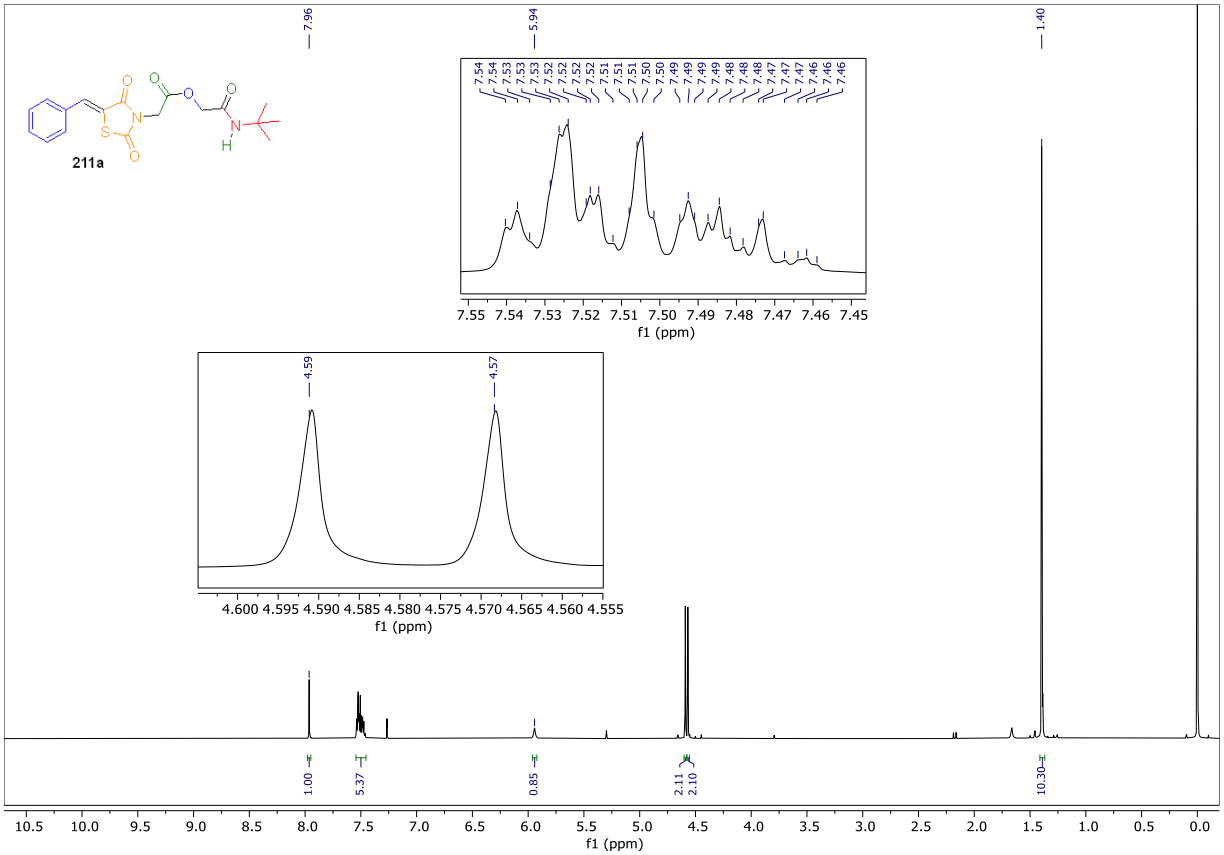
A4 279. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **209a**.



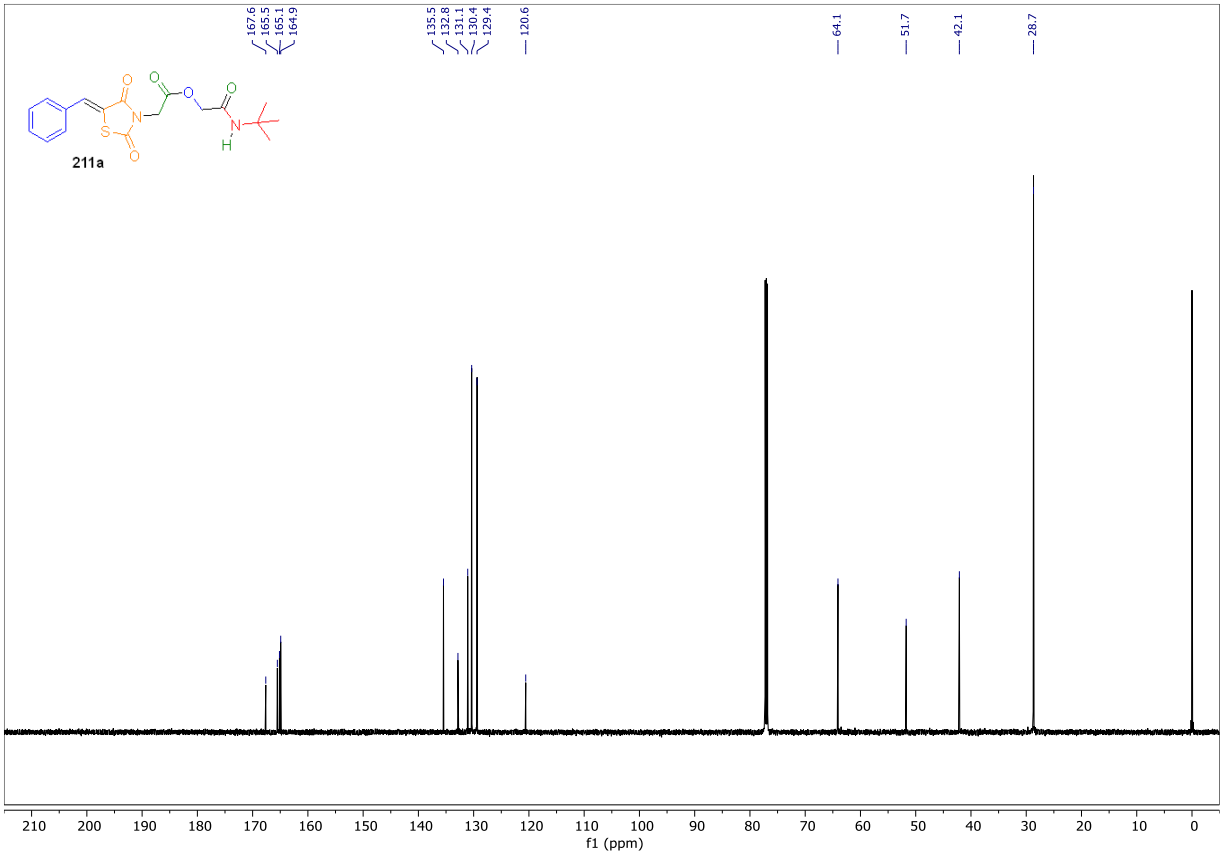
A4 280. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **209a** e MS^2 $[M-H]^-$.



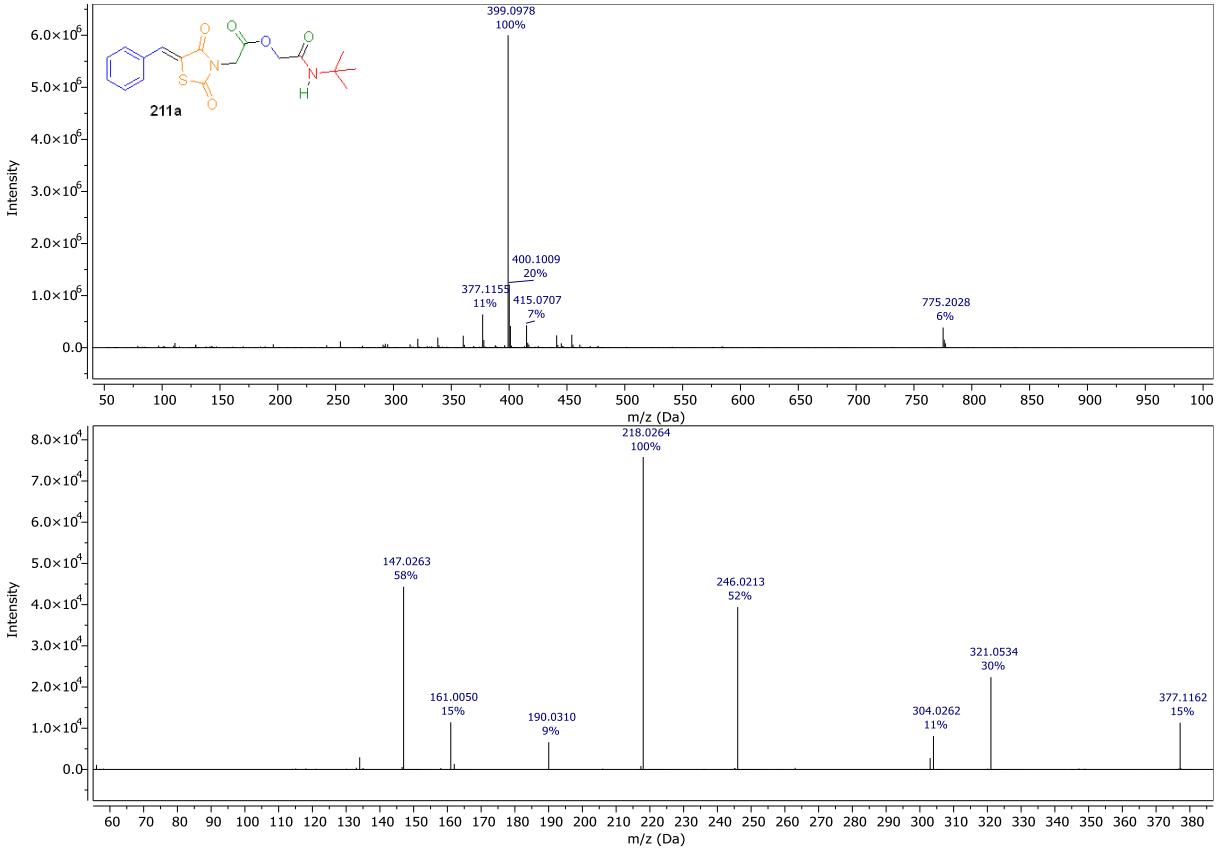
A4 281. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **211a**.



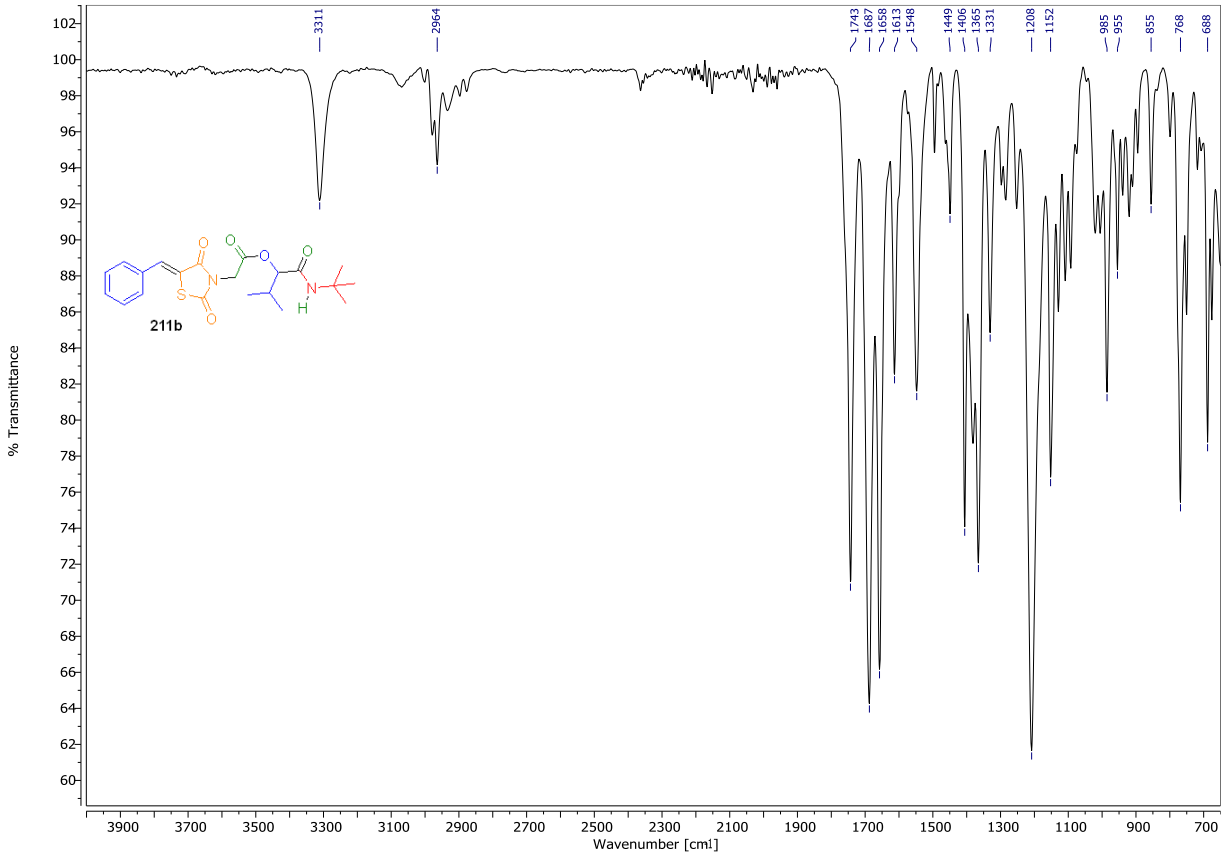
A4 282. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211a**.



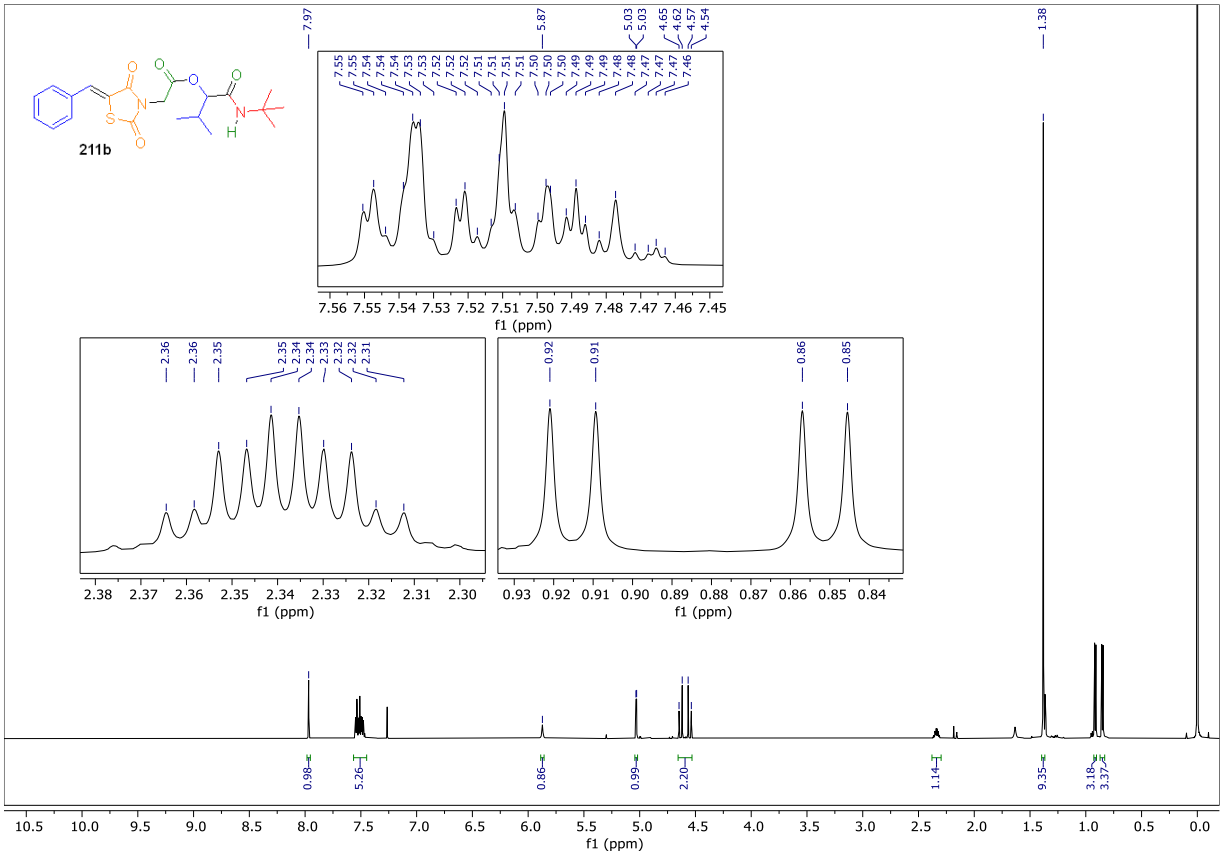
A4 283. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211a**.



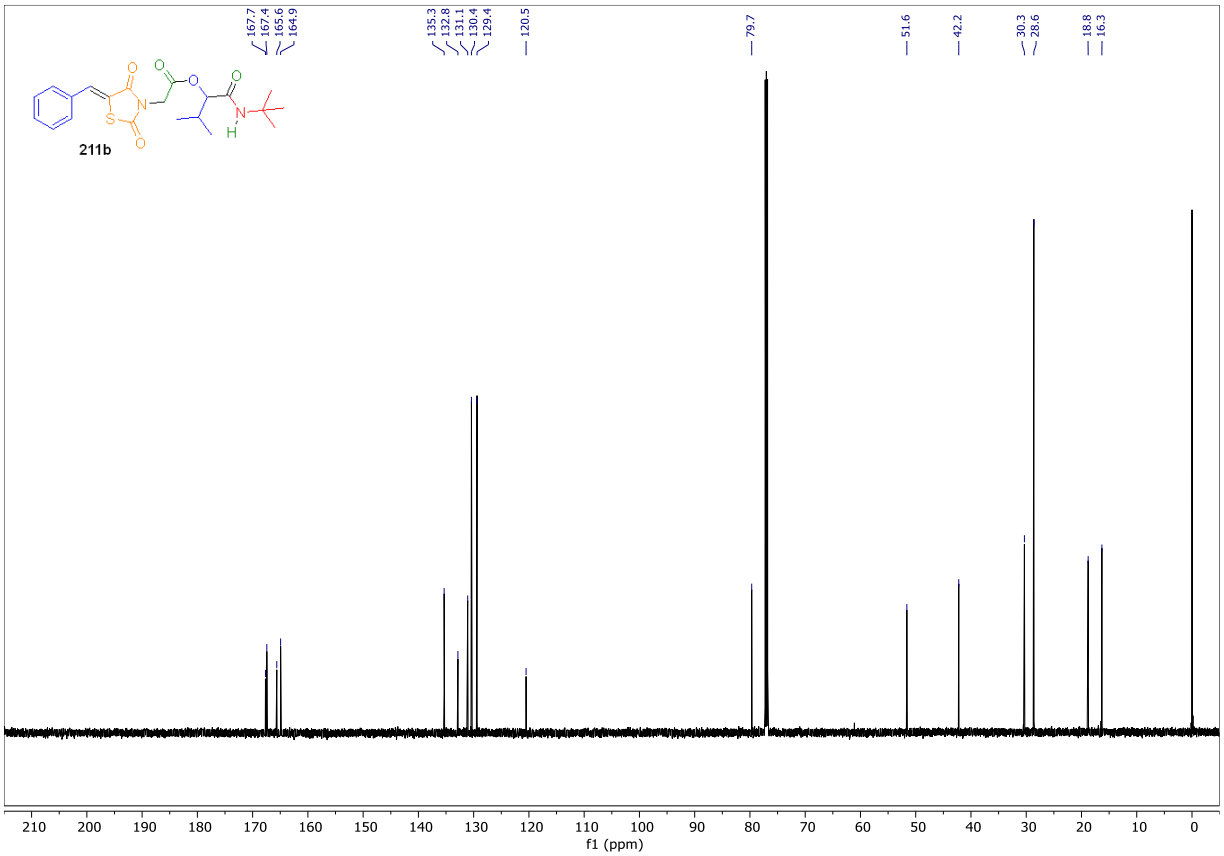
A4 284. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211a** e MS^2 $[M+H]^+$.



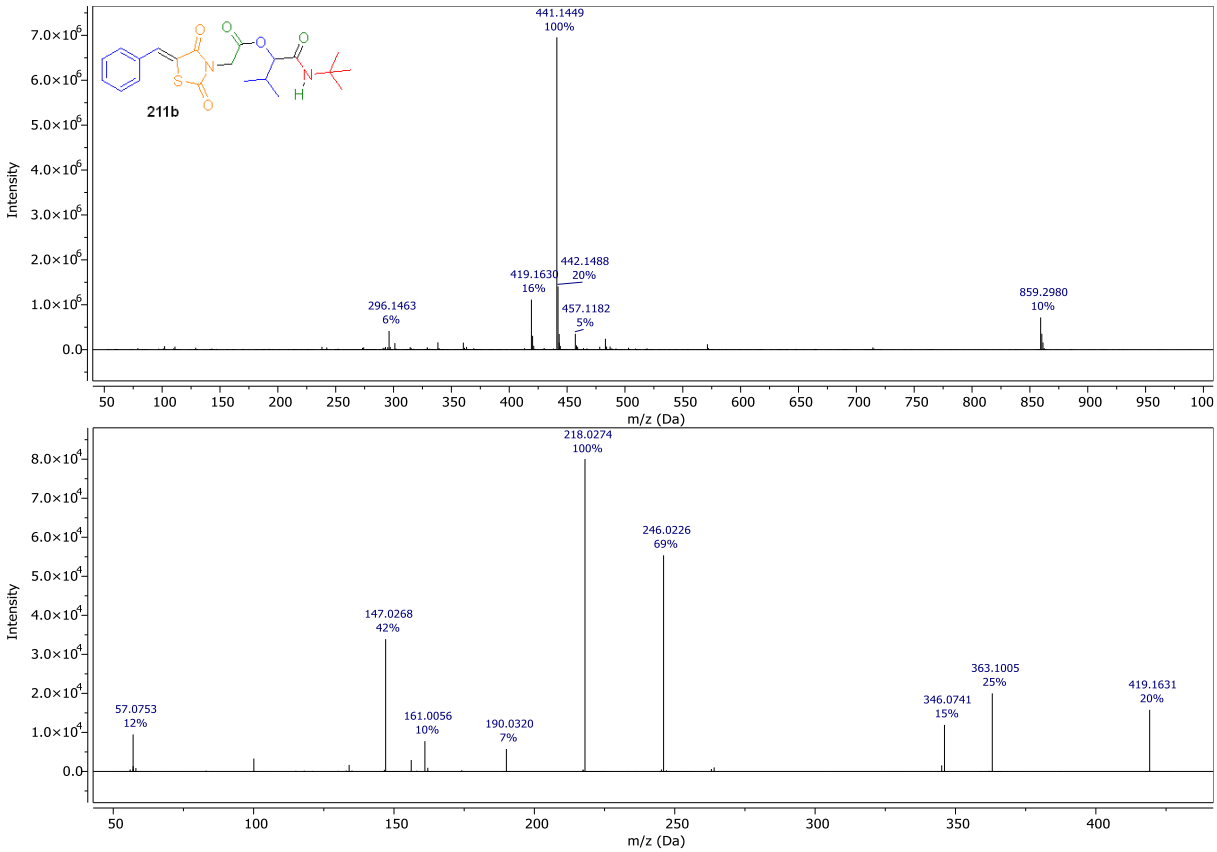
A4 285. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **211b**.



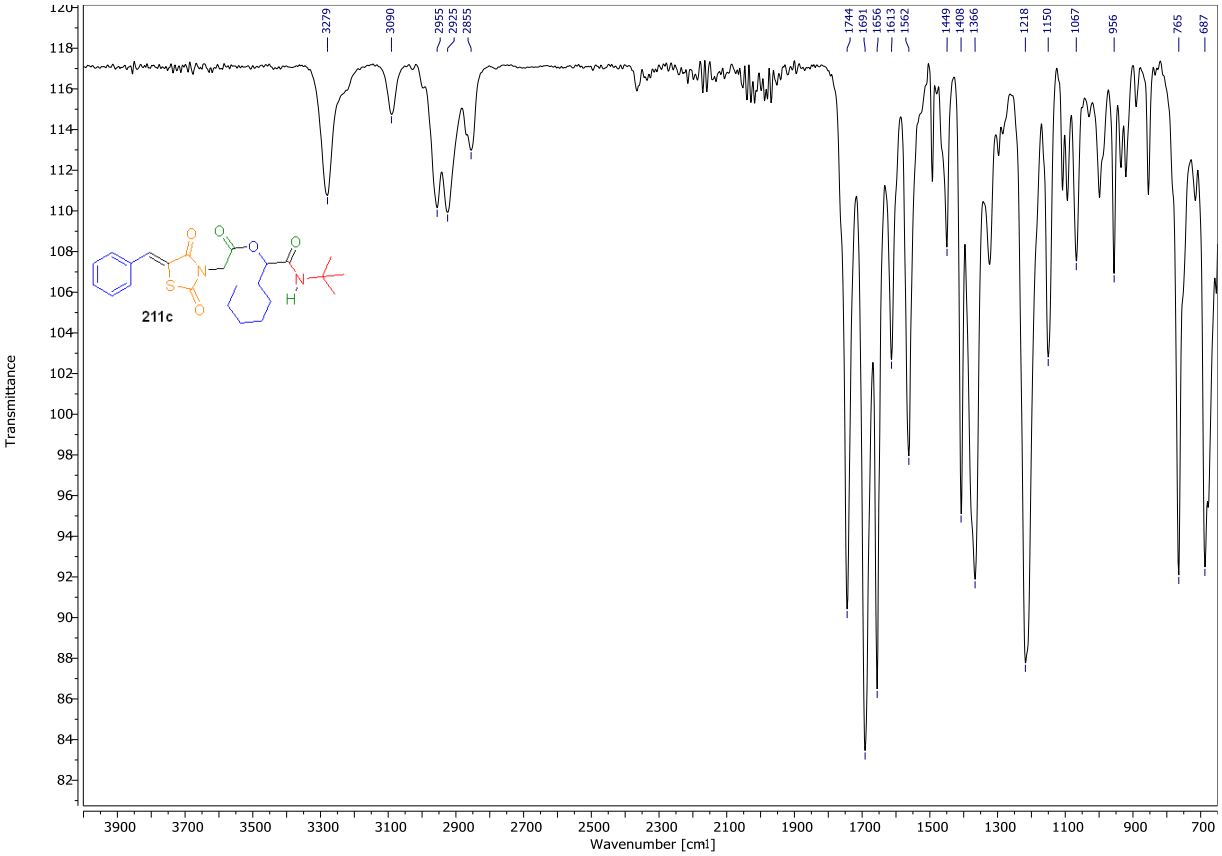
A4 286. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211b**.



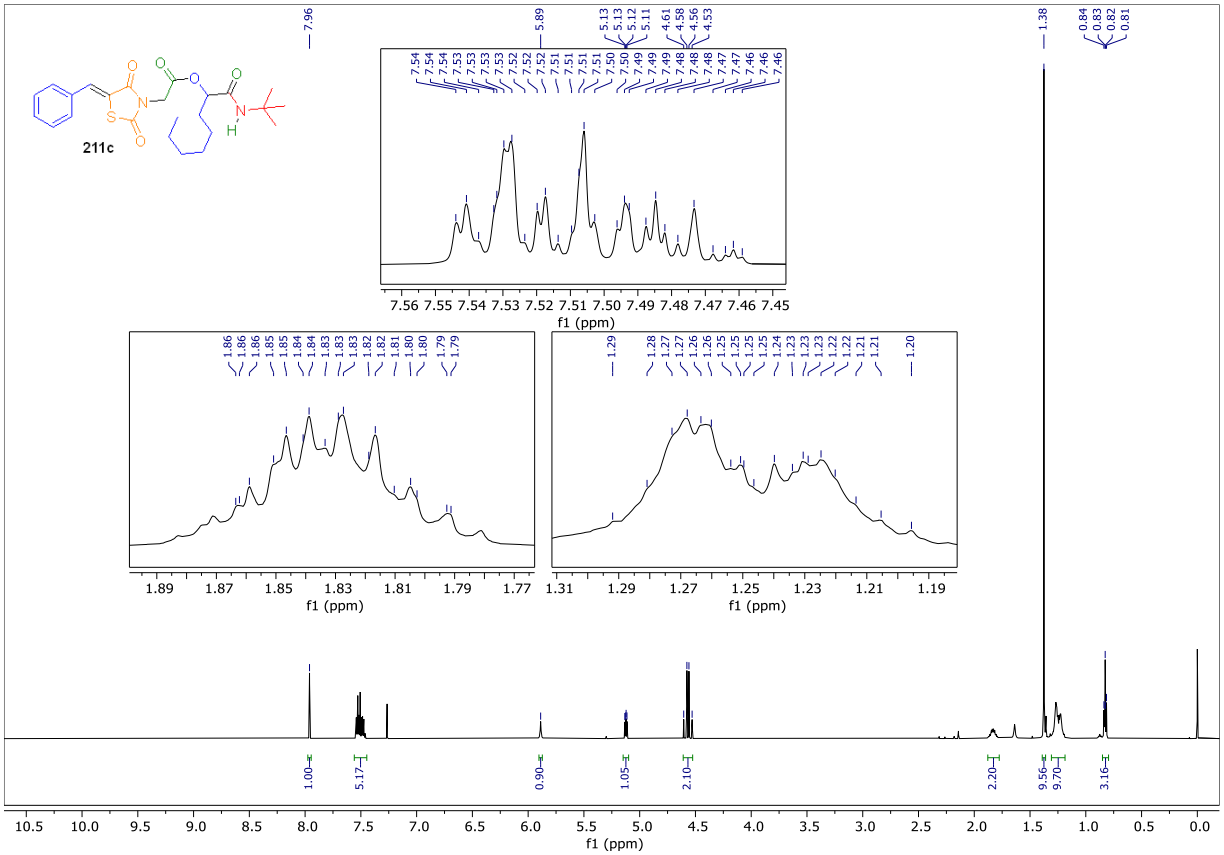
A4 287. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211b**.



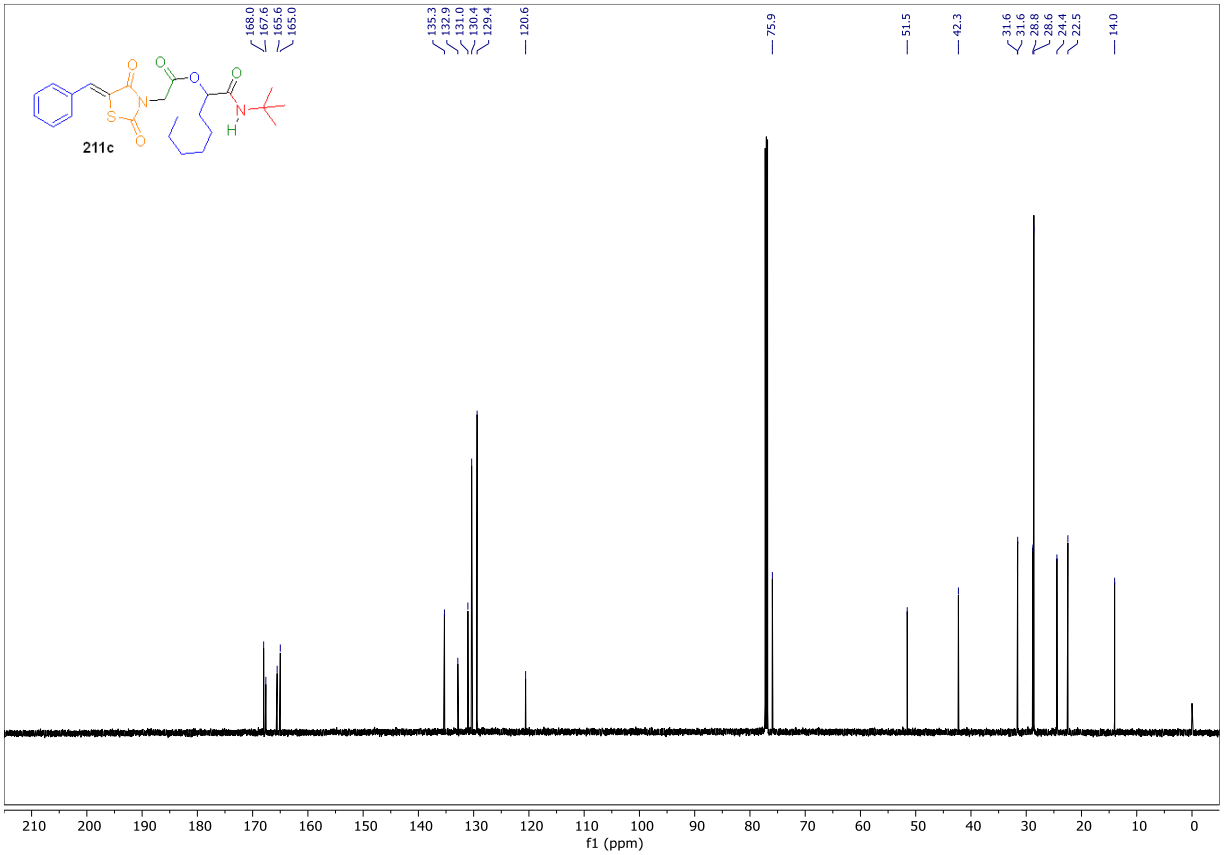
A4 288. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211b** e MS^2 $[M+H]^+$.



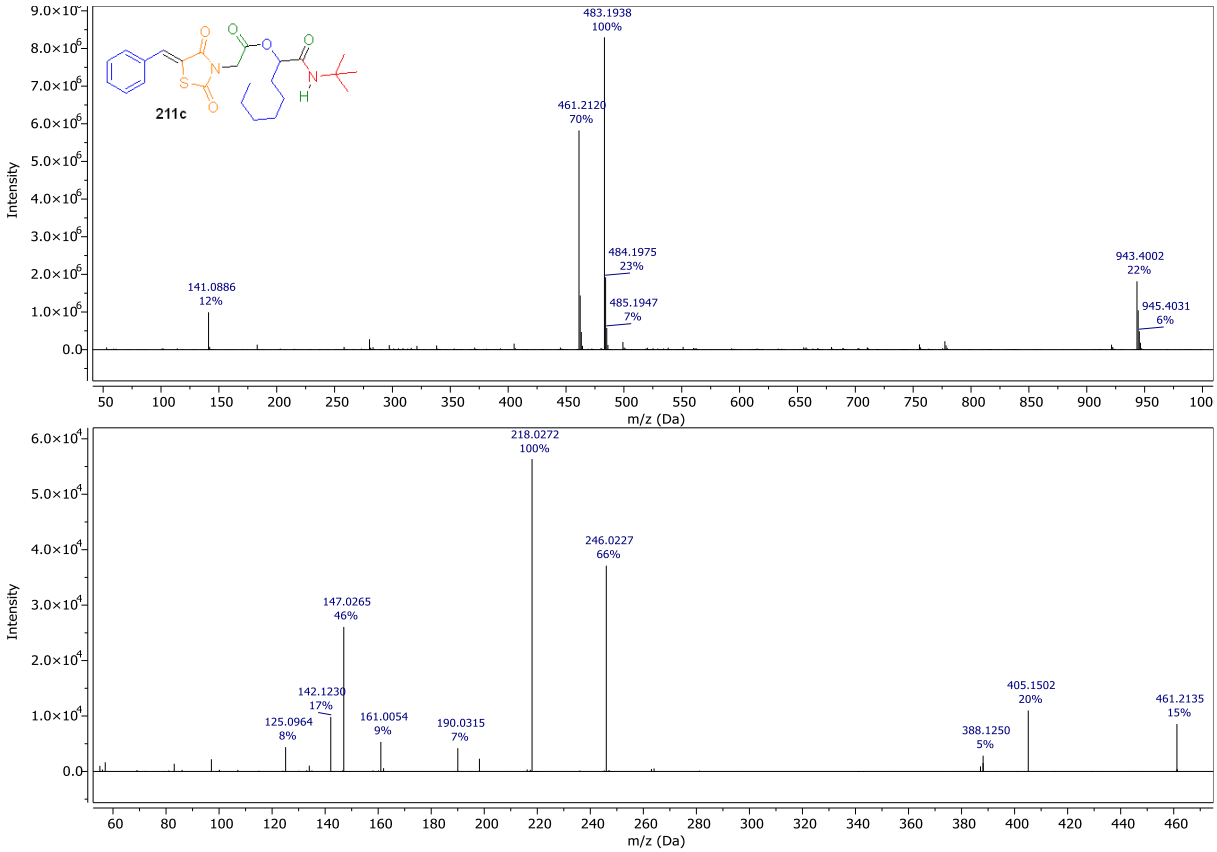
A4 289. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **211c**.



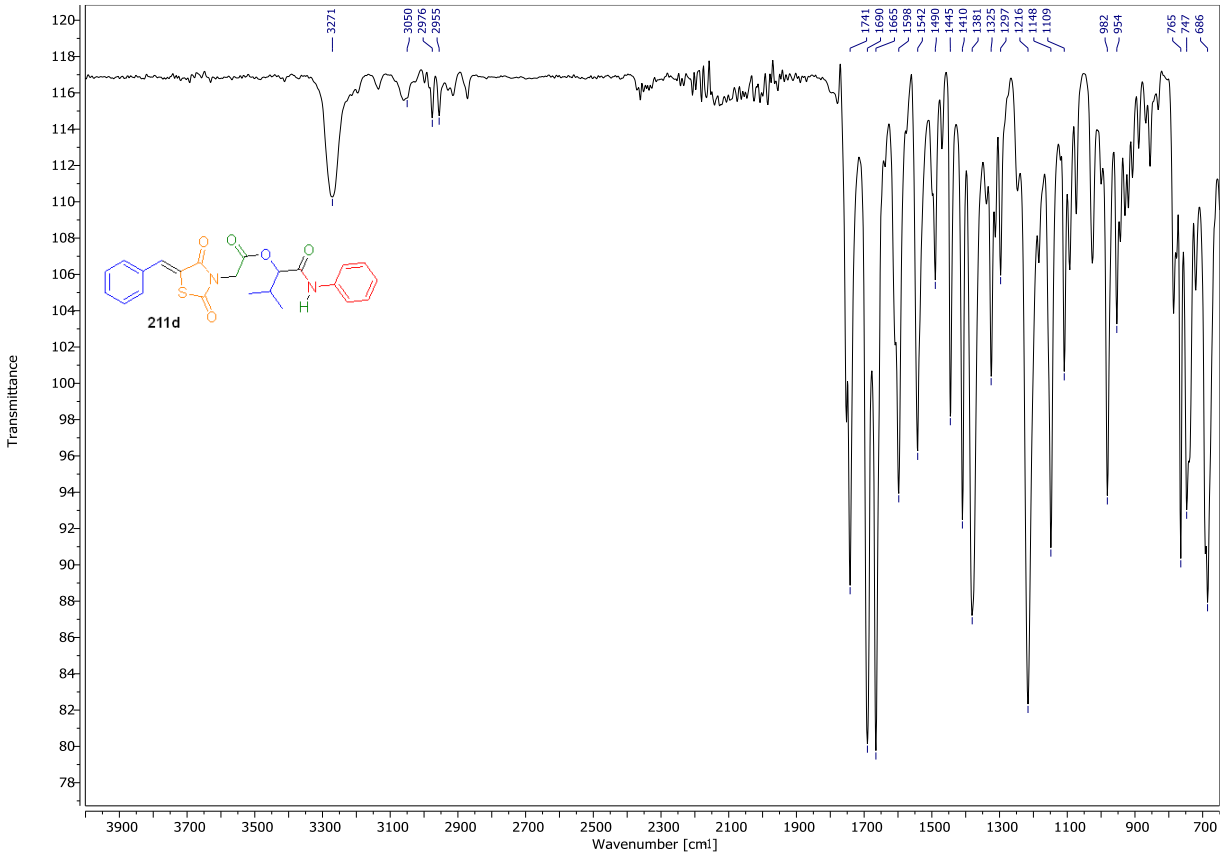
A4 290. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211c**.



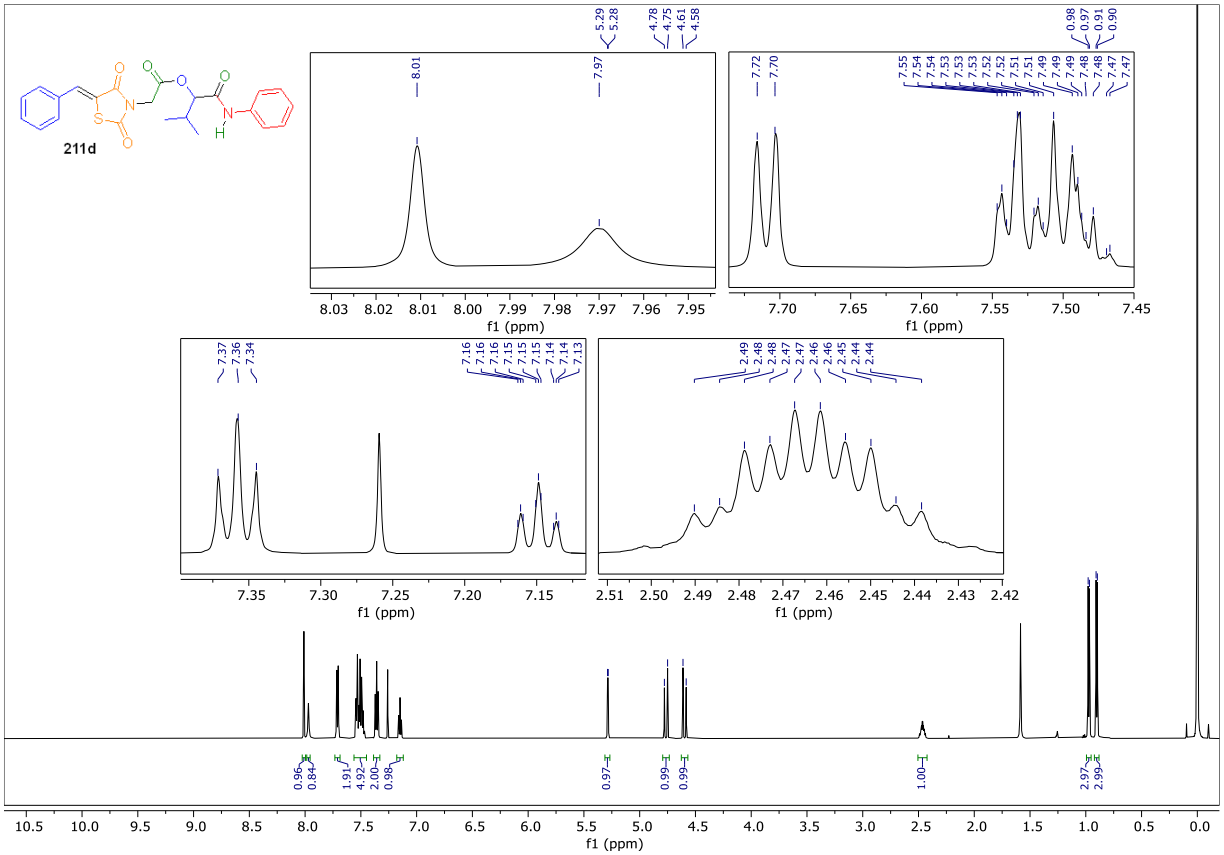
A4 291. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211c**.



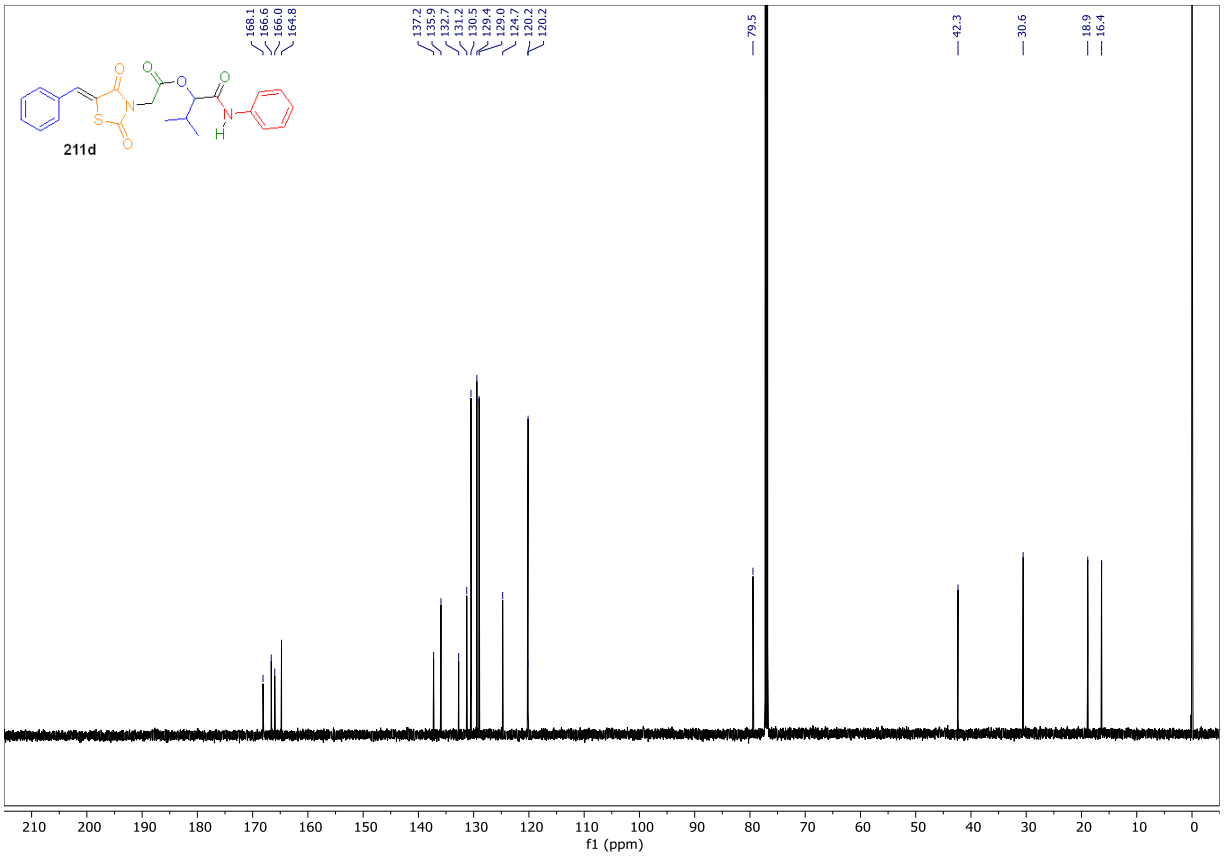
A4 292. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211c** e MS^2 $[M+H]^+$.



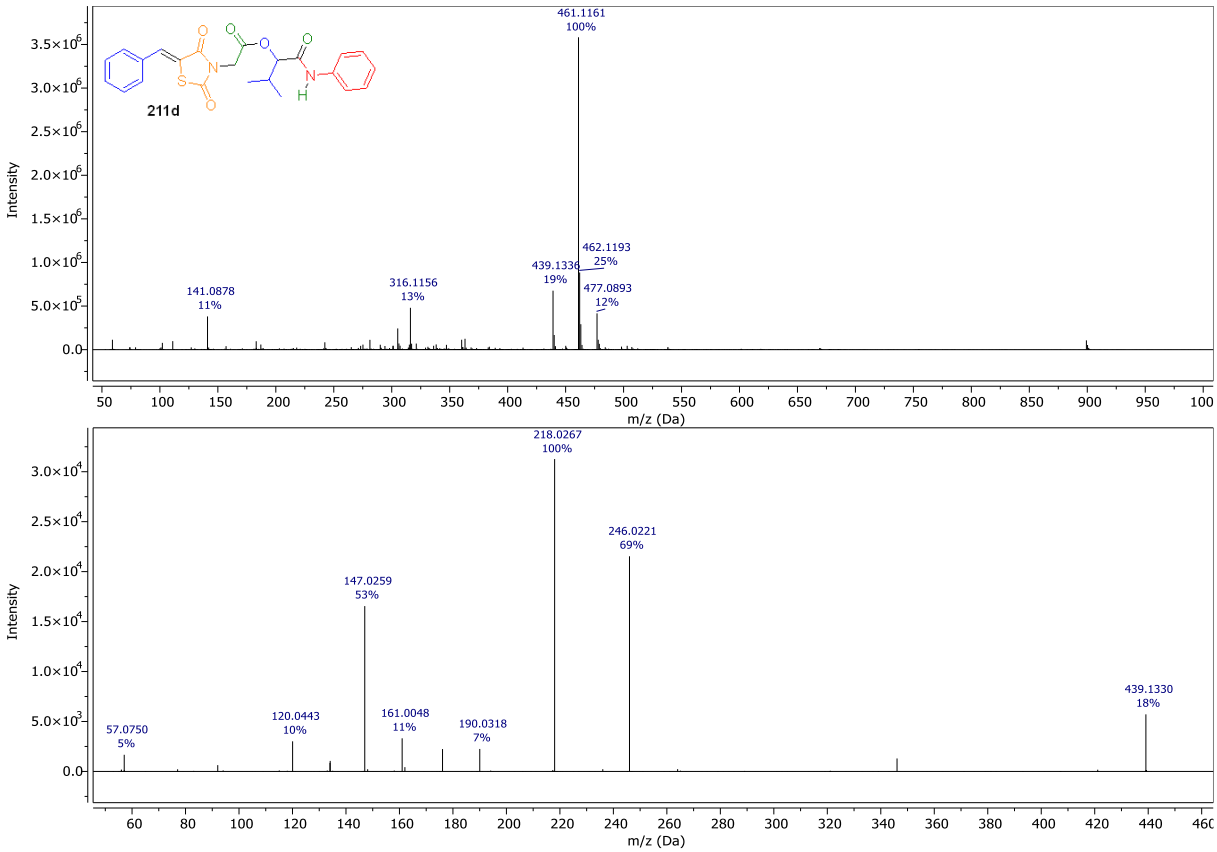
A4 293. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **211d**.



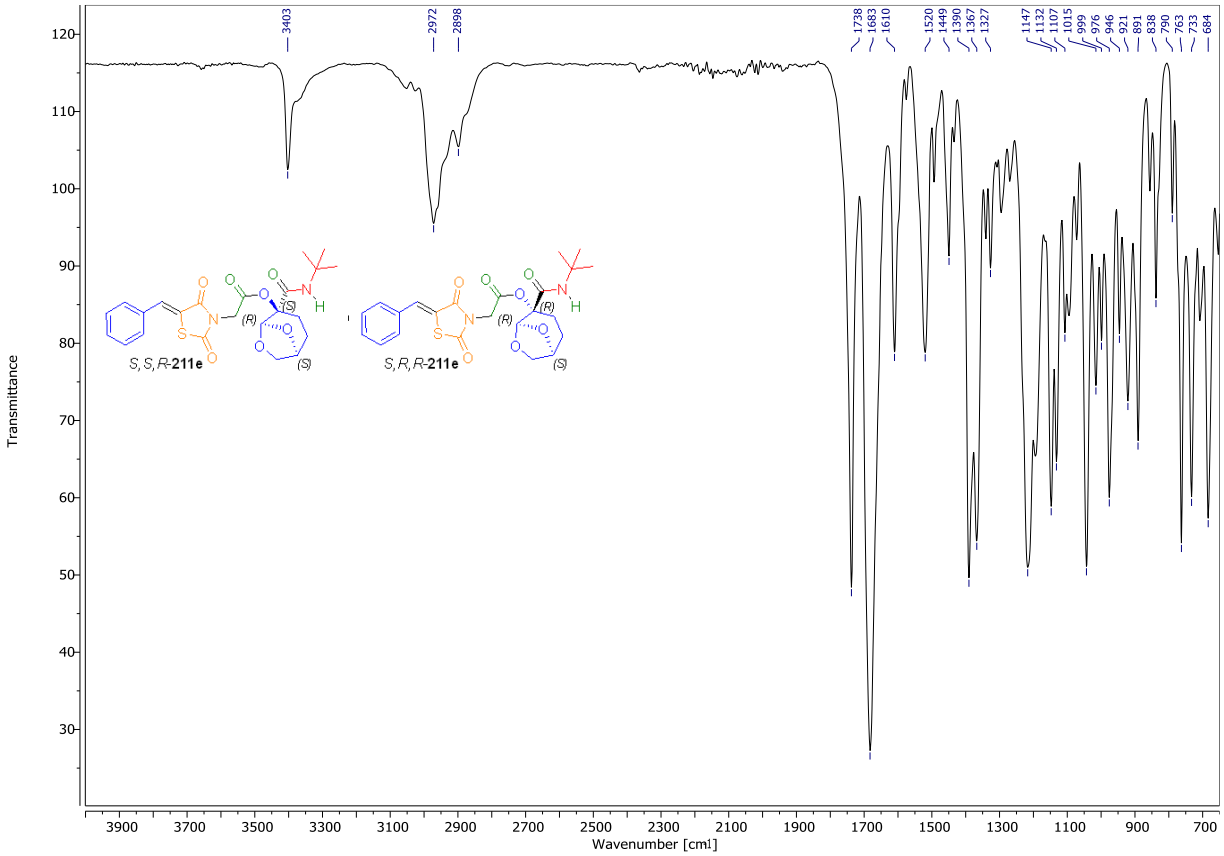
A4 294. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211d**.



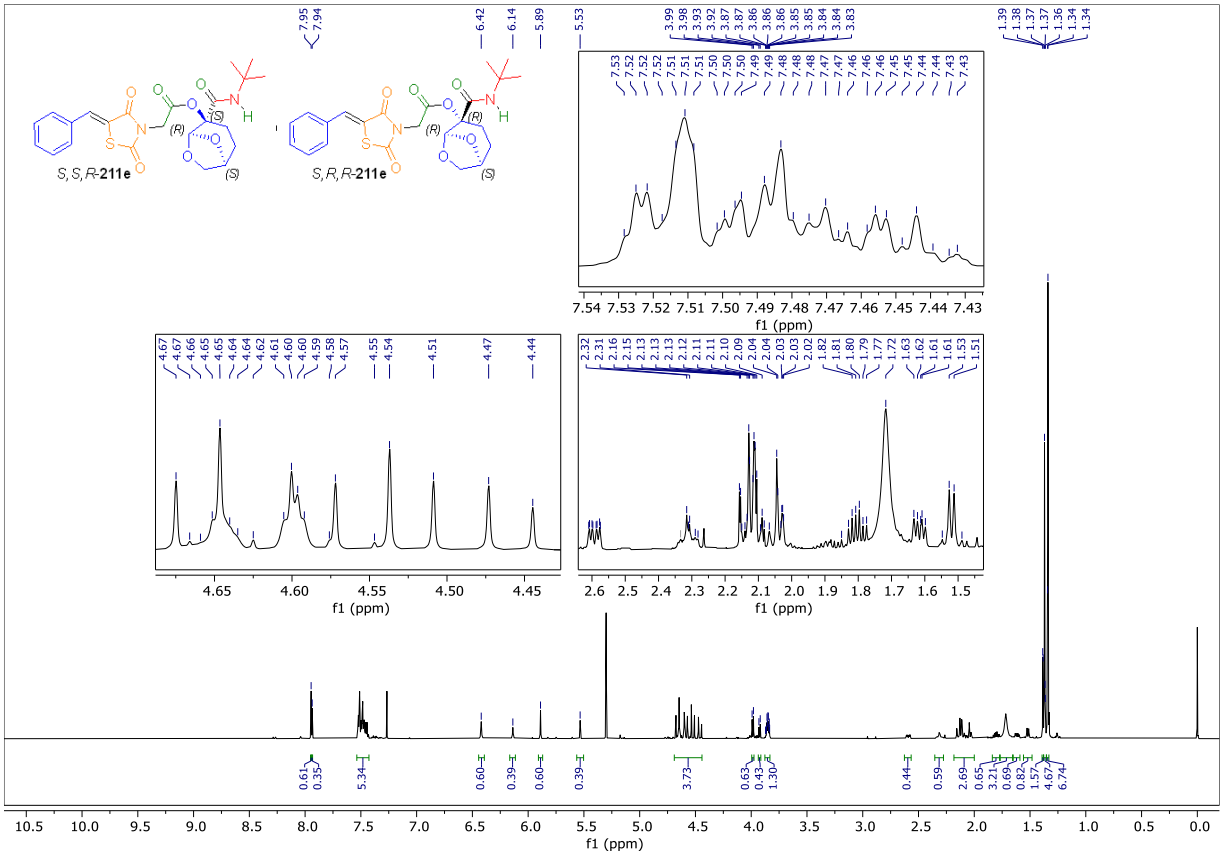
A4 295. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211d**.



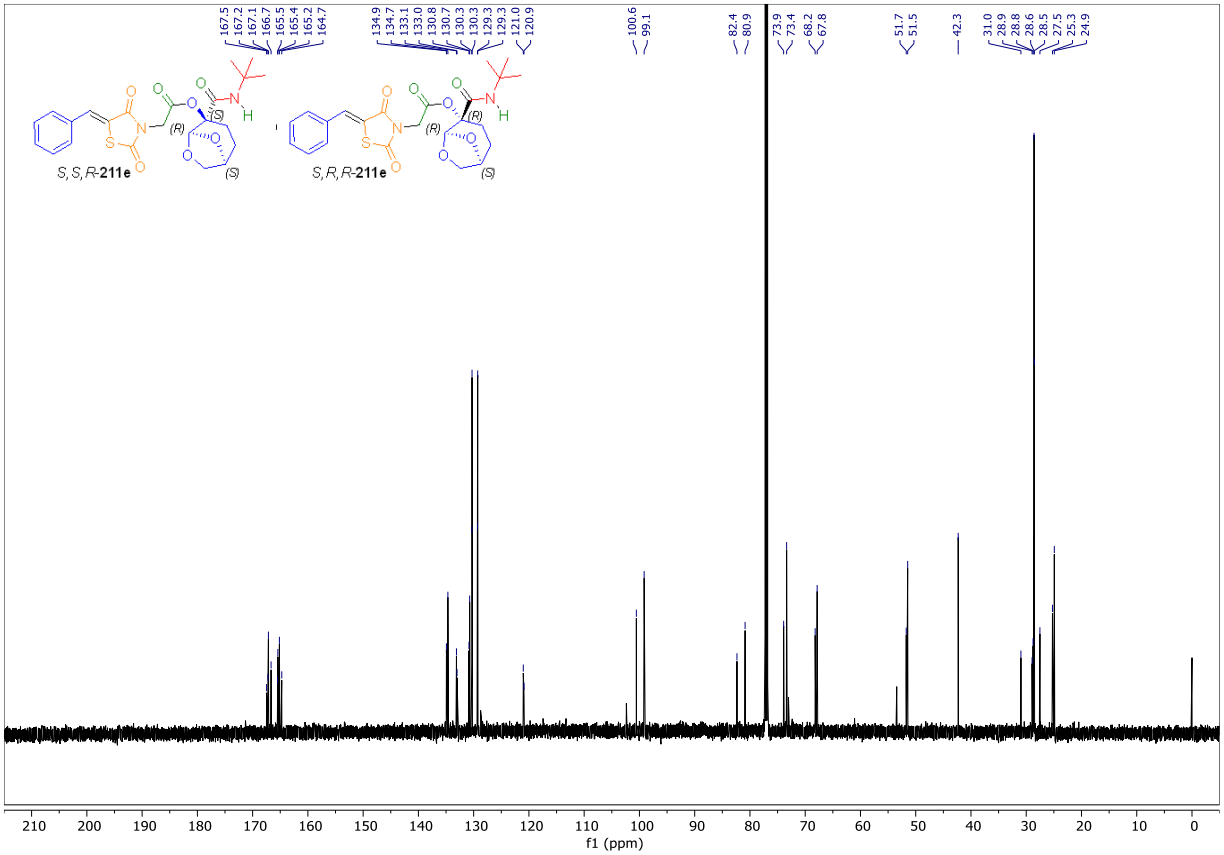
A4 296. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211d** e MS^2 $[M+H]^+$.



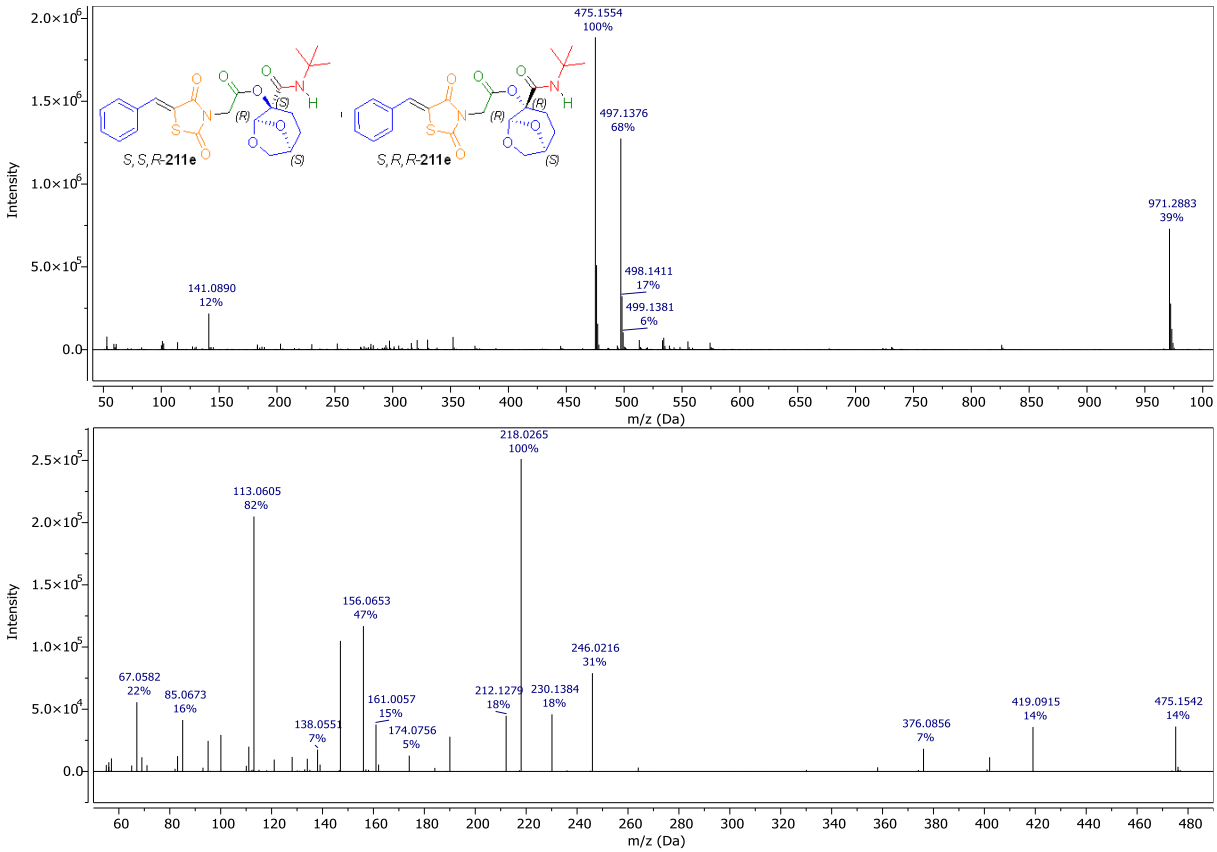
A4 297. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **211e**.



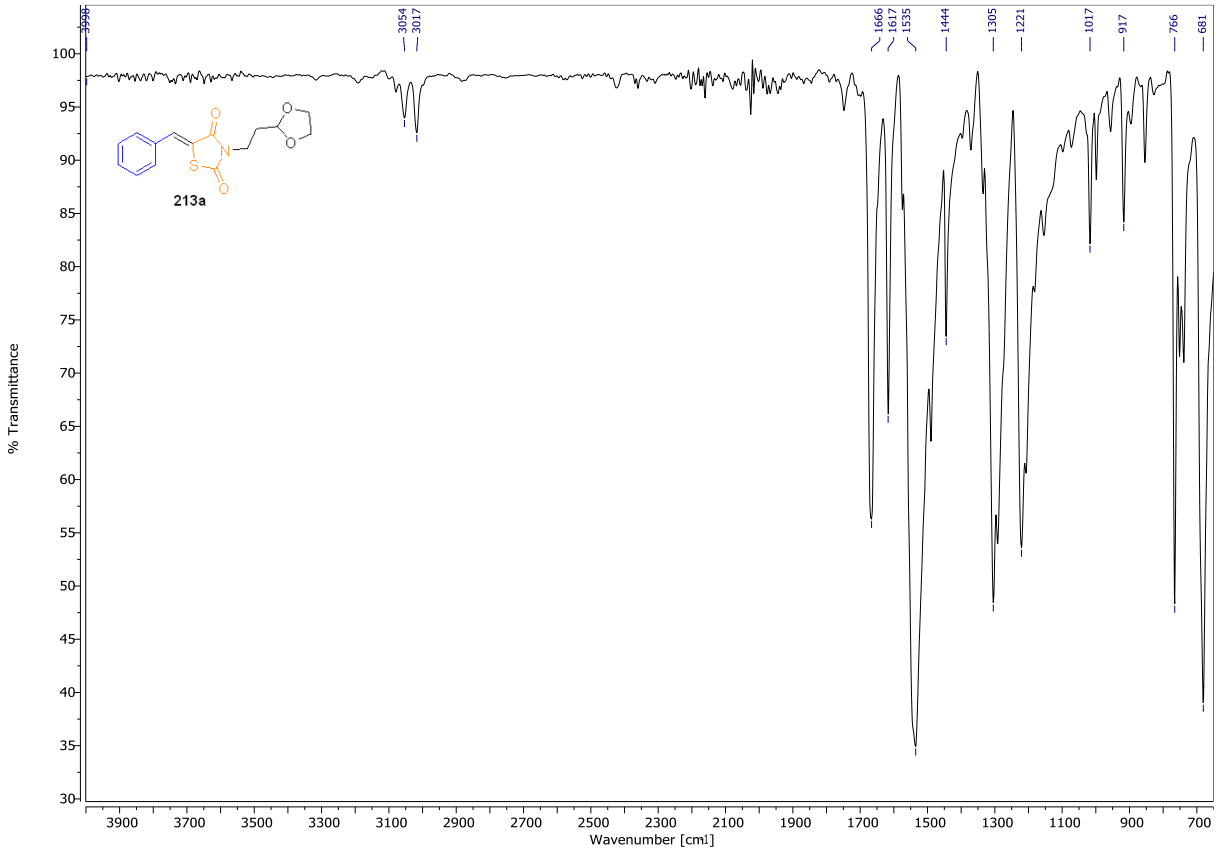
A4 298. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211e**.



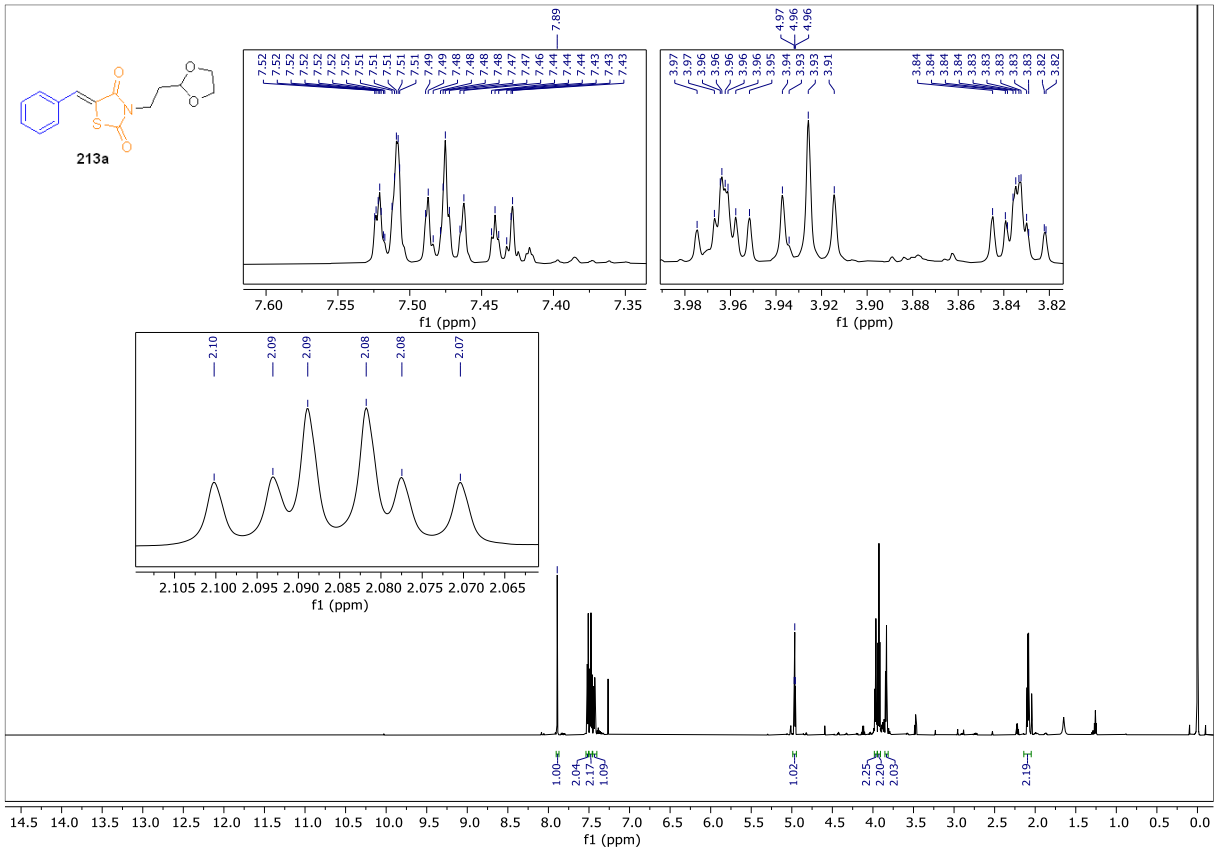
A4 299. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **211e**.



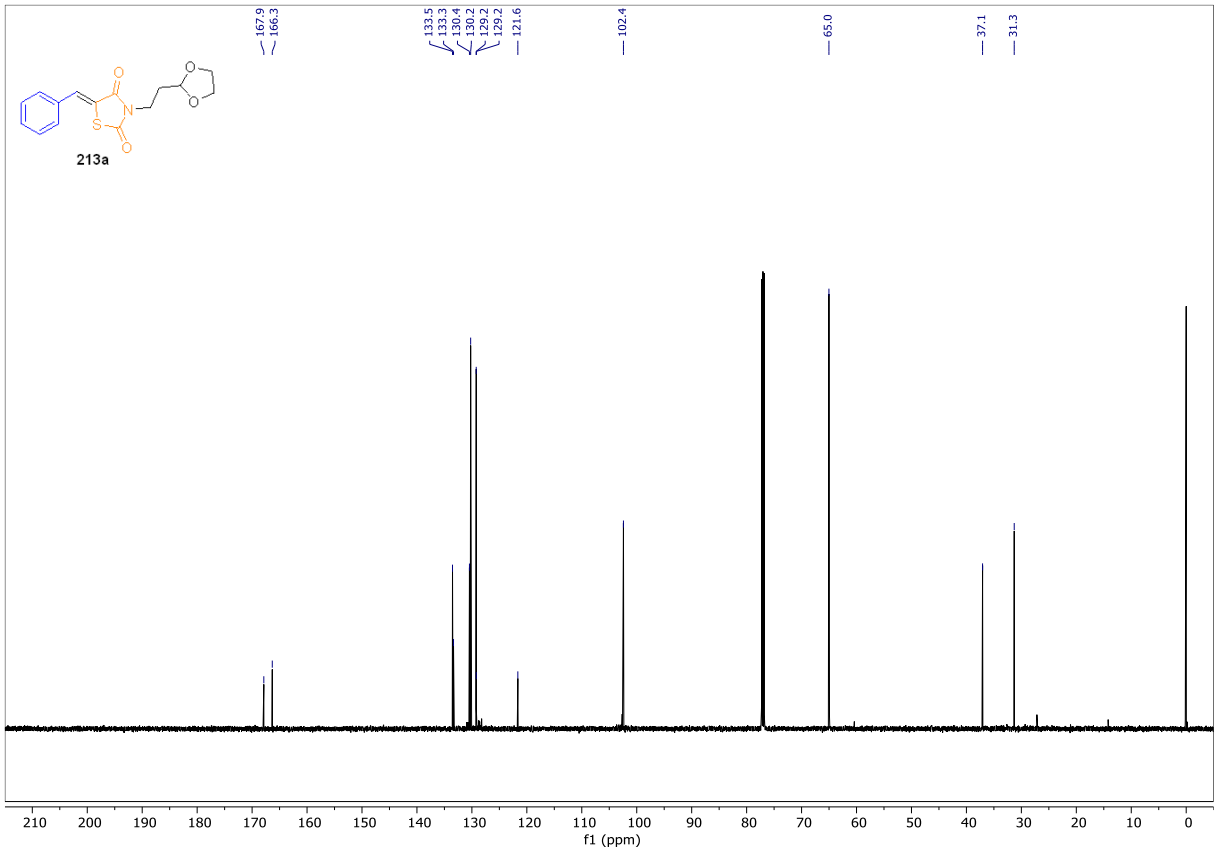
A4 300. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **211e** e MS^2 $[M+H]^+$.



A4 301. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **213a**.



A4 302. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **213a**.



A4 303. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **213a**.

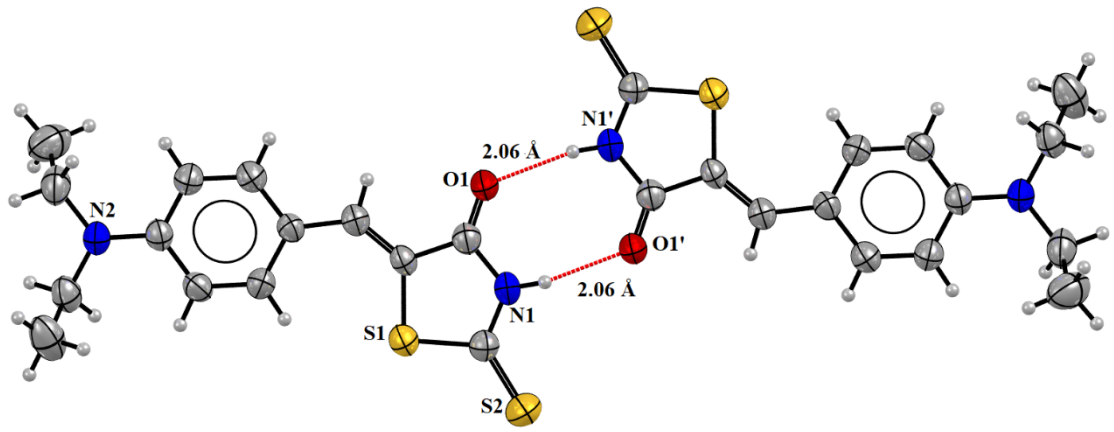
1. Determinação da estrutura cristalina

A4 304. Coleta de dados de difração de raios-X e parâmetros de refinamento para **173n** e **174n**.

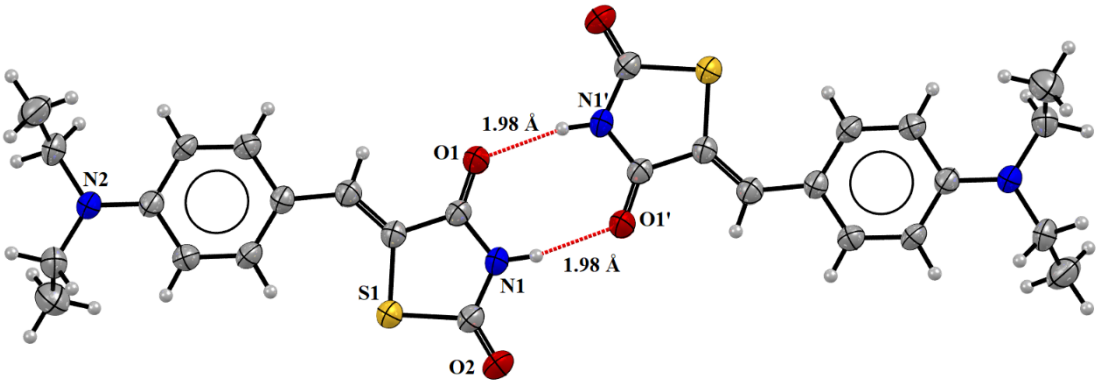
	(173n)	**(174n)**
Fórmula molecular	$C_{14}H_{16}N_2OS_2$	$C_{14}H_{16}N_2O_2S$
M ($g \cdot mol^{-1}$)	292,41	276,35
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	*P2₁/c*	*P-1*
Célula unitária		
a (Å)	10,949(12)	7,787(3)
b (Å)	9,603(11)	9,398(4)
c (Å)	14,589(15)	10,284(4)
V ($Å^3$)	1505(3)	680,5(5)
Z	4	2
Dc /$g \cdot cm^{-3}$	1,291	1,349
Intervalos de índice	$-13 \le h \le 12$ $-11 \le k \le 11$ $-16 \le l \le 17$	$-9 \le h \le 9$ $-11 \le k \le 11$ $-12 \le l \le 12$
Coeficiente de absorção /mm^{-1}	0,347	0,237
Correção de absorção	multi-scan	multi-scan
Transmissão Max/min	1,00 / 0,75	0,96 / 0,76
Reflexões medidas	13977	15980
Reflexões independentes / Rint	2652 / 0,109	2519 / 0,058
Parâmetros de refinamento	179	175
R_1 (F) / wR_2 (F^2) (I > 2s(I))	0,049 / 0,108	0,035 / 0,082
GooF	0,980	1,057
Maior diferença entre pico e cavidade ($eÅ^{-3}$)	0,264 e -0,290	0,194 e -0,183
Número do depósito no CCDC	2419877	2419878

A4 305. Distâncias de ligação selecionadas (Å) e ângulos de ligação (º) para **173n** e **174n**.

Distâncias de ligação (Å)			
(173n)		**(174n)**	
S(1)-C(2)	1,746(4)	S(1)-C(3)	1,753(2)
S(1)-C(3)	1,750(4)	S(1)-C(2)	1,782(2)
S(2)-C(2)	1,629(4)	O(2)-C(2)	1,202(2)
O(1)-C(1)	1,229(4)	O(1)-C(1)	1,221(2)
N(2)-C(8)	1,365(4)	N(2)-C(8)	1,364(2)
N(2)-C(11)	1,458(4)	N(2)-C(11)	1,459(2)
N(2)-C(13)	1,468(5)	N(2)-C(13)	1,468(2)
N(1)-C(2)	1,357(4)	N(1)-C(1)	1,369(2)
N(1)-C(1)	1,390(4)	N(1)-C(2)	1,371(2)
C(12)-C(11)	1,518(5)	C(12)-C(11)	1,500(3)
Ângulos de ligação (°)			
(173n)		**(174n)**	
C(2)-S(1)-C(3)	93,04(17)	C(3)-S(1)-C(2)	91,90(8)
C(8)-N(2)-C(11)	122,3(3)	C(8)-N(2)-C(11)	121,99(15)
C(8)-N(2)-C(13)	121,9(3)	C(8)-N(2)-C(13)	121,42(15)
N(1)-C(2)-S(2)	126,4(3)	C(11)-N(2)-C(13)	116,55(15)
N(1)-C(2)-S(1)	109,0(3)	C(1)-N(1)-C(2)	117,79(15)
S(2)-C(2)-S(1)	124,6(2)	C(1)-C(3)-S(1)	109,85(12)
O(1)-C(1)-N(1)	122,4(3)	O(2)-C(2)-N(1)	125,75(17)
O(1)-C(1)-C(3)	127,8(3)	O(2)-C(2)-S(1)	124,89(15)
N(1)-C(1)-C(3)	109,7(3)	N(1)-C(2)-S(1)	109,36(12)
N(2)-C(13)-C(14)	112,7(3)	O(1)-C(1)-N(1)	123,54(16)



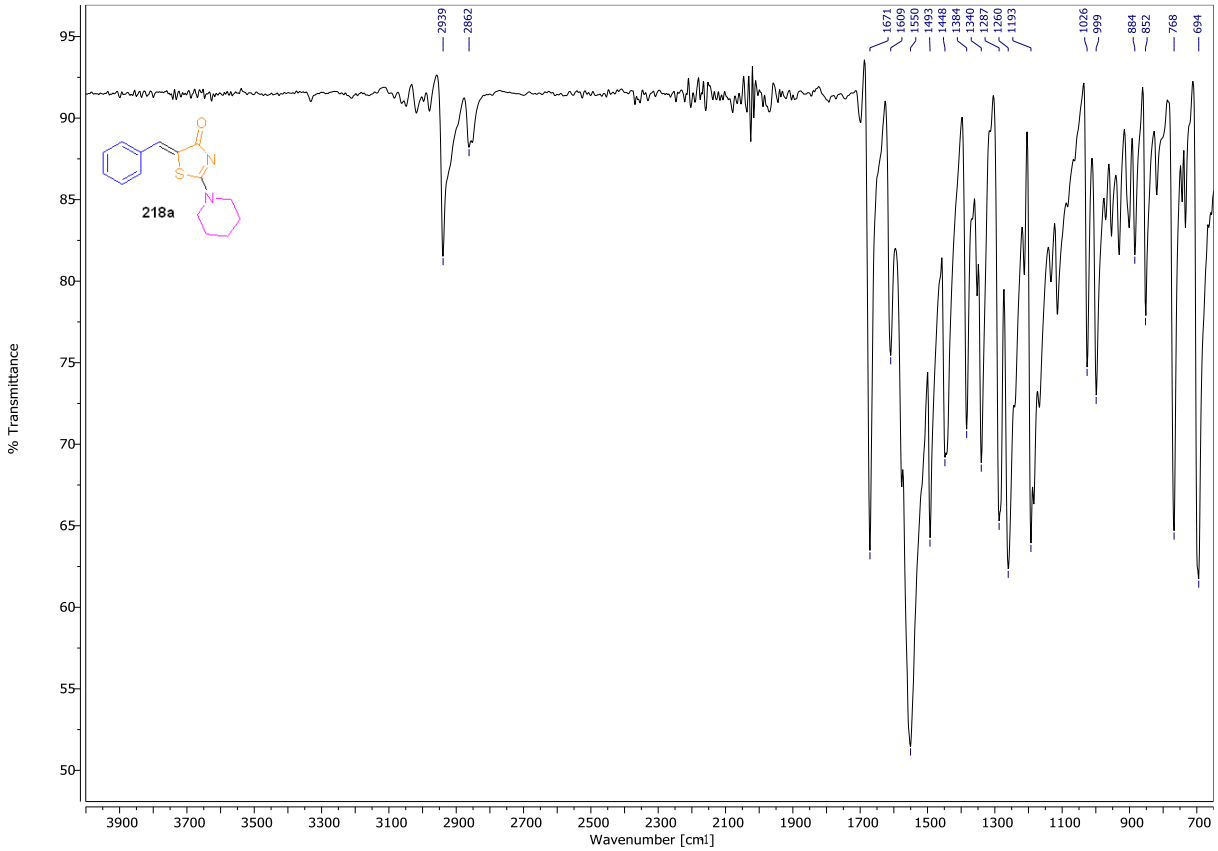
A4 306. Mostrando a ligação de hidrogênio intermolecular (linhas pontilhadas) entre as duas moléculas da unidade assimétrica para o composto **173n**.



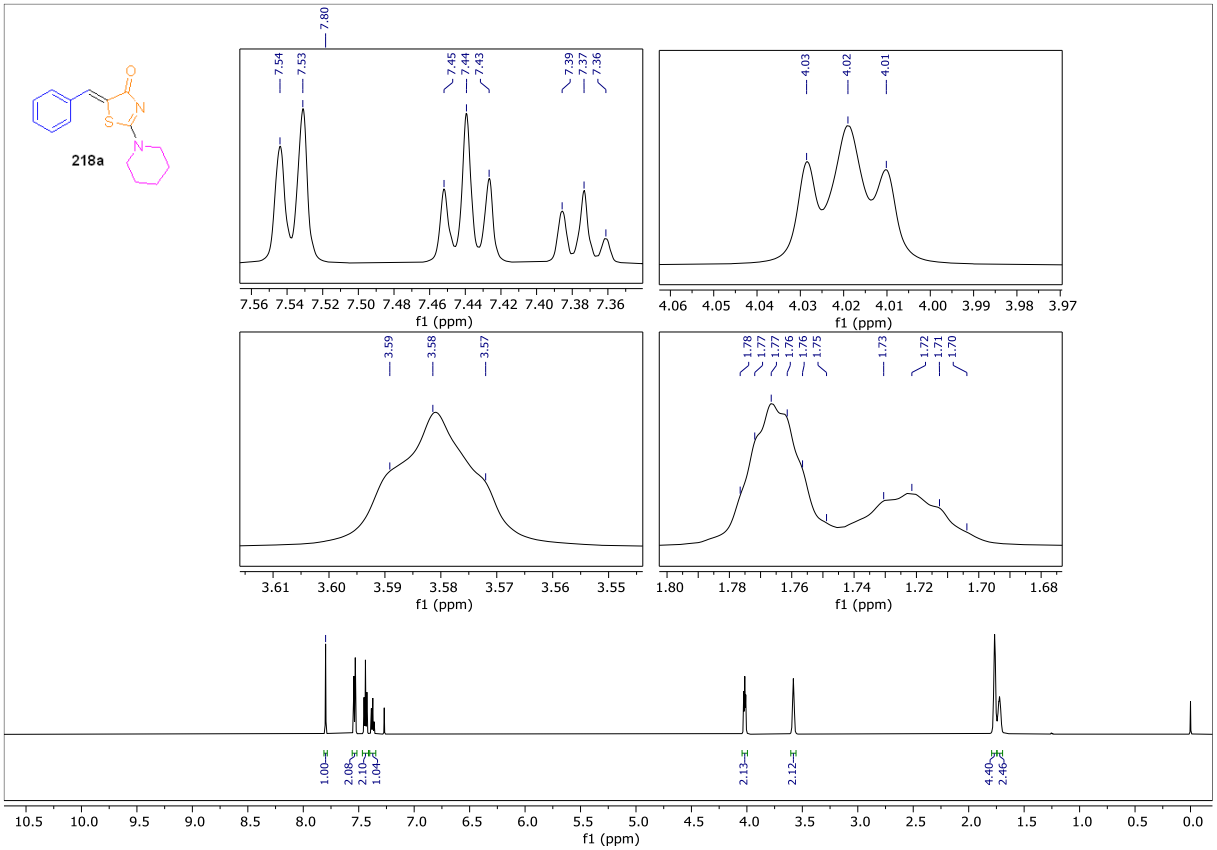
A4 307. Mostrando a ligação de hidrogênio intermolecular (linhas pontilhadas) entre as duas moléculas da unidade assimétrica para o composto **174n**.

Capítulo V

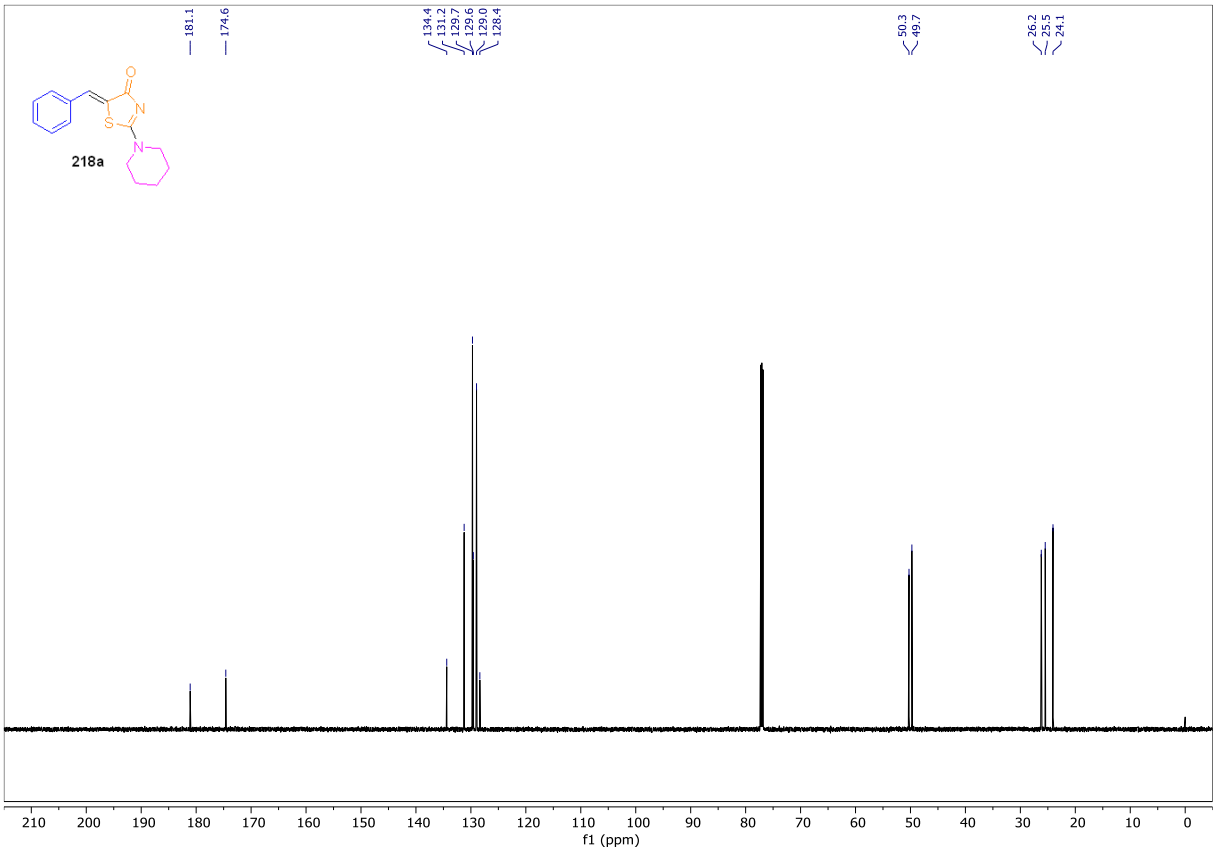
2-Amino-5-arilideno-tiazol-4-onas: Novos *insights* da síntese de micro-ondas, atividades de fitotoxicidade e híbridos derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina



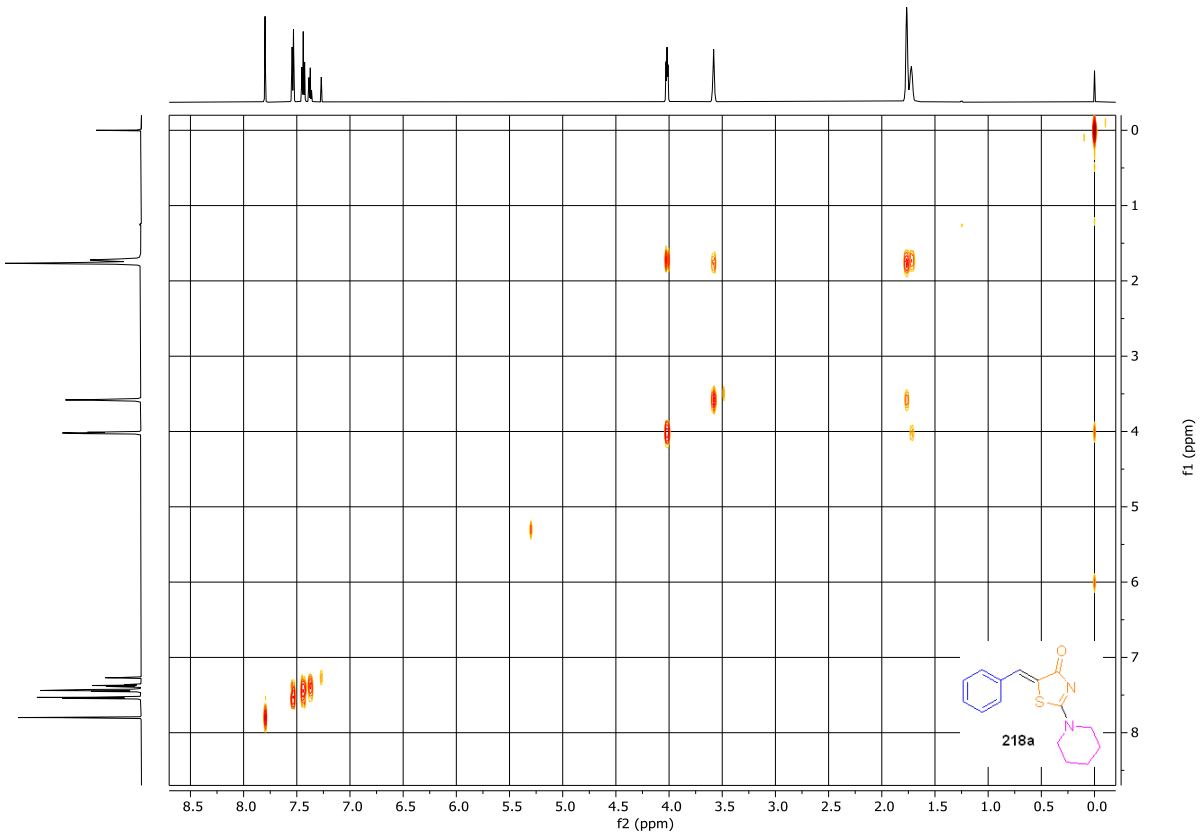
A5 1. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218a**.



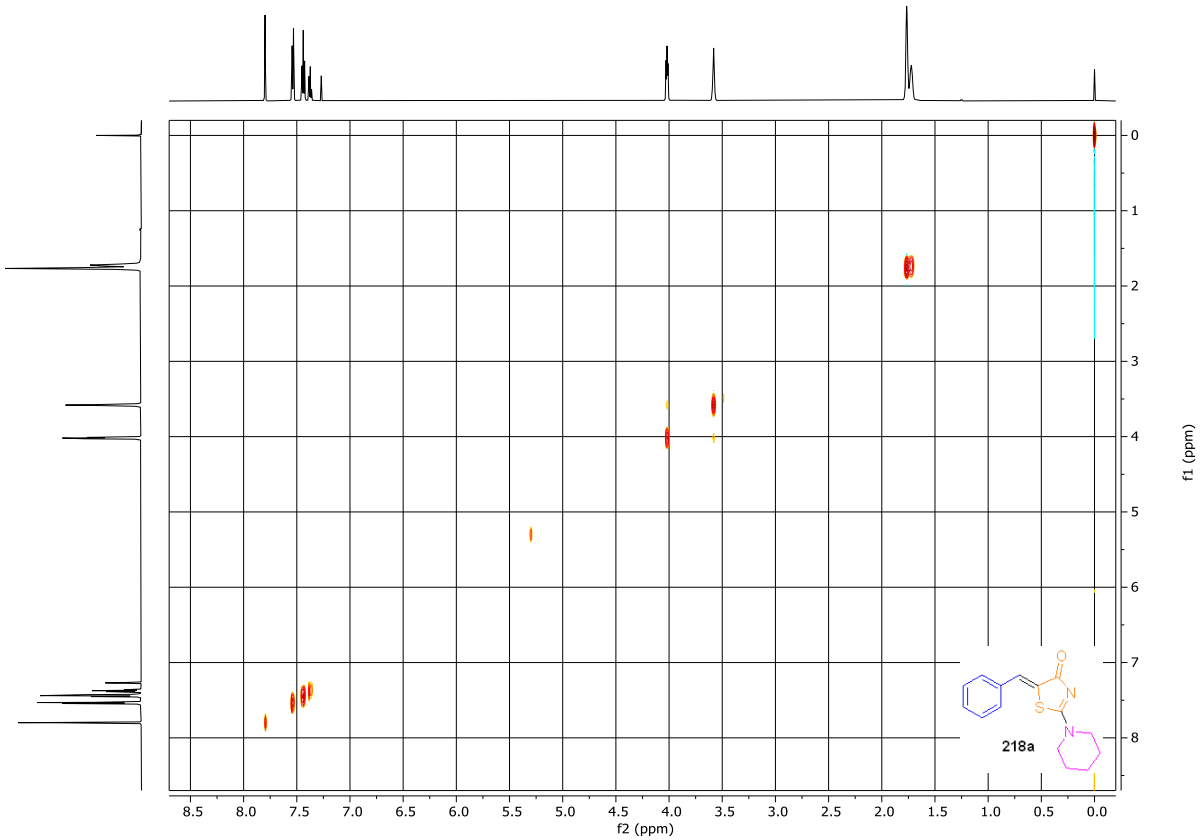
A5 2. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.



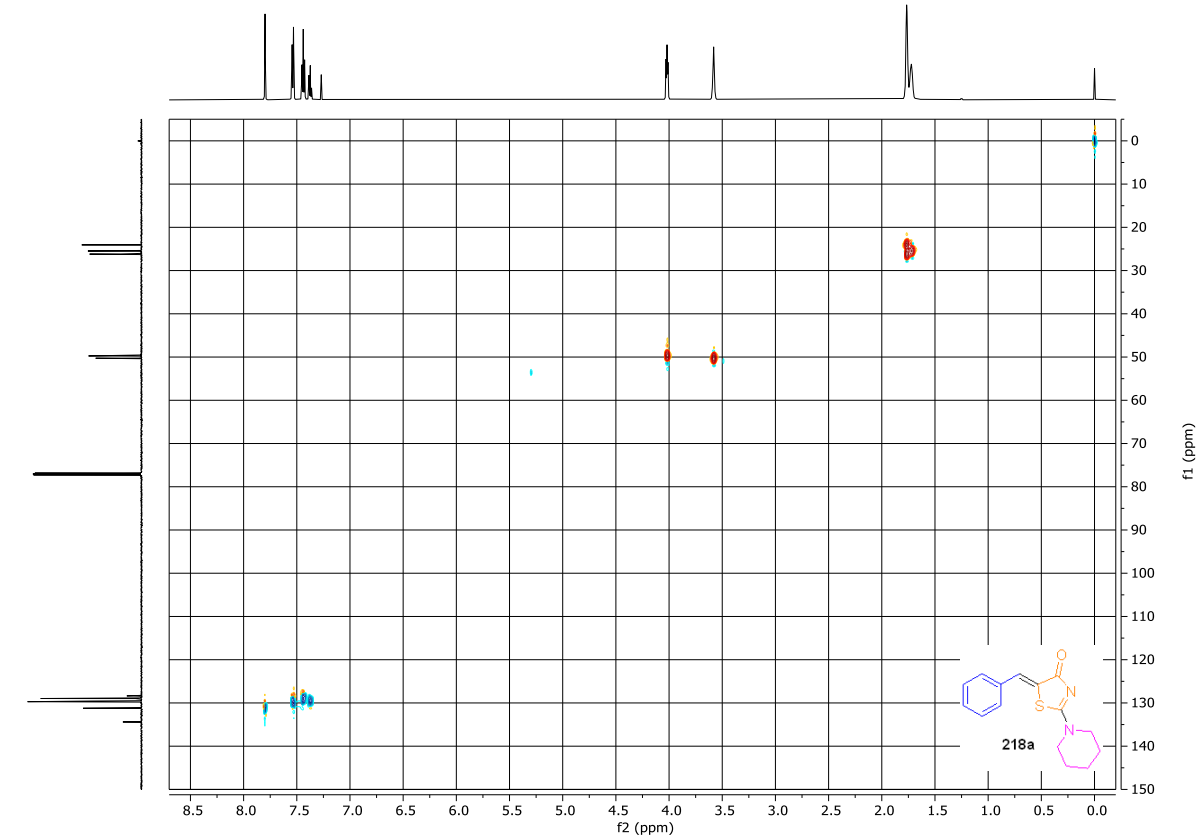
A5 3. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.



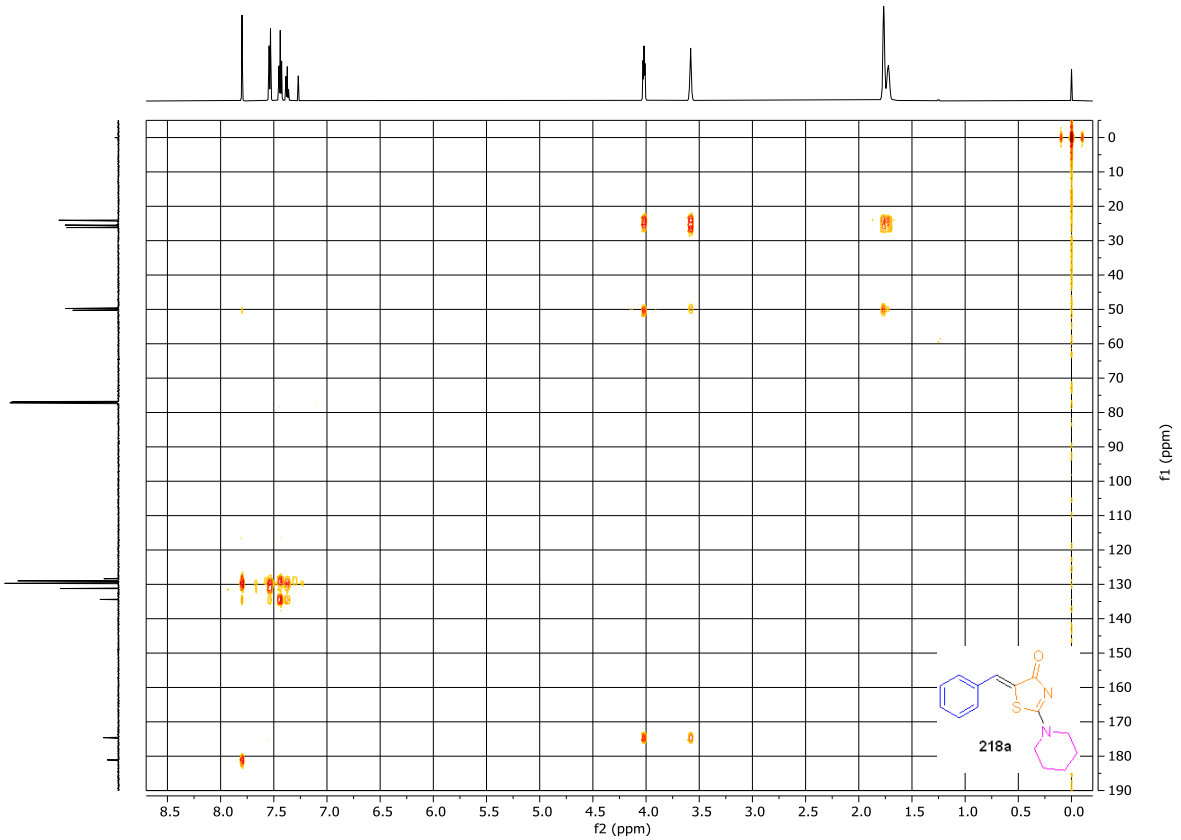
A5 4. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.



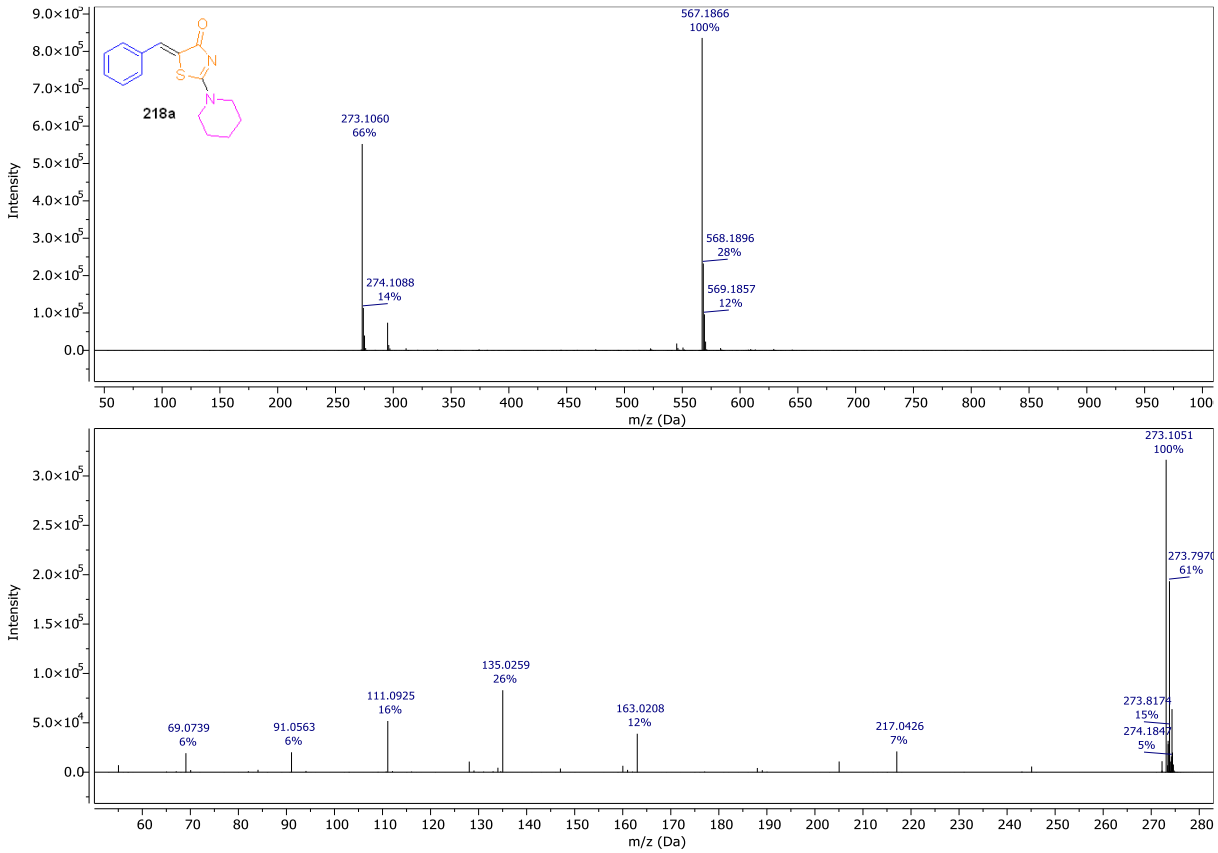
A5 5. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.



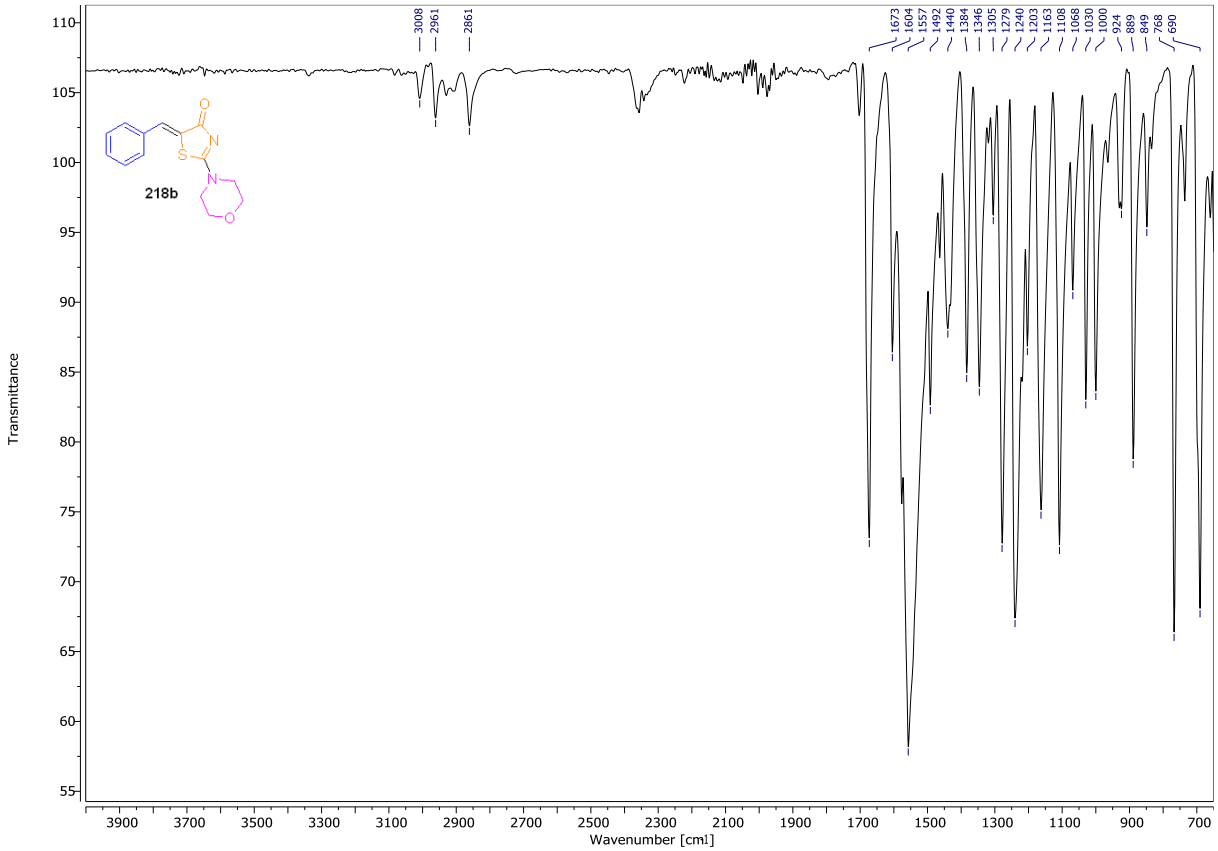
A5 6. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.



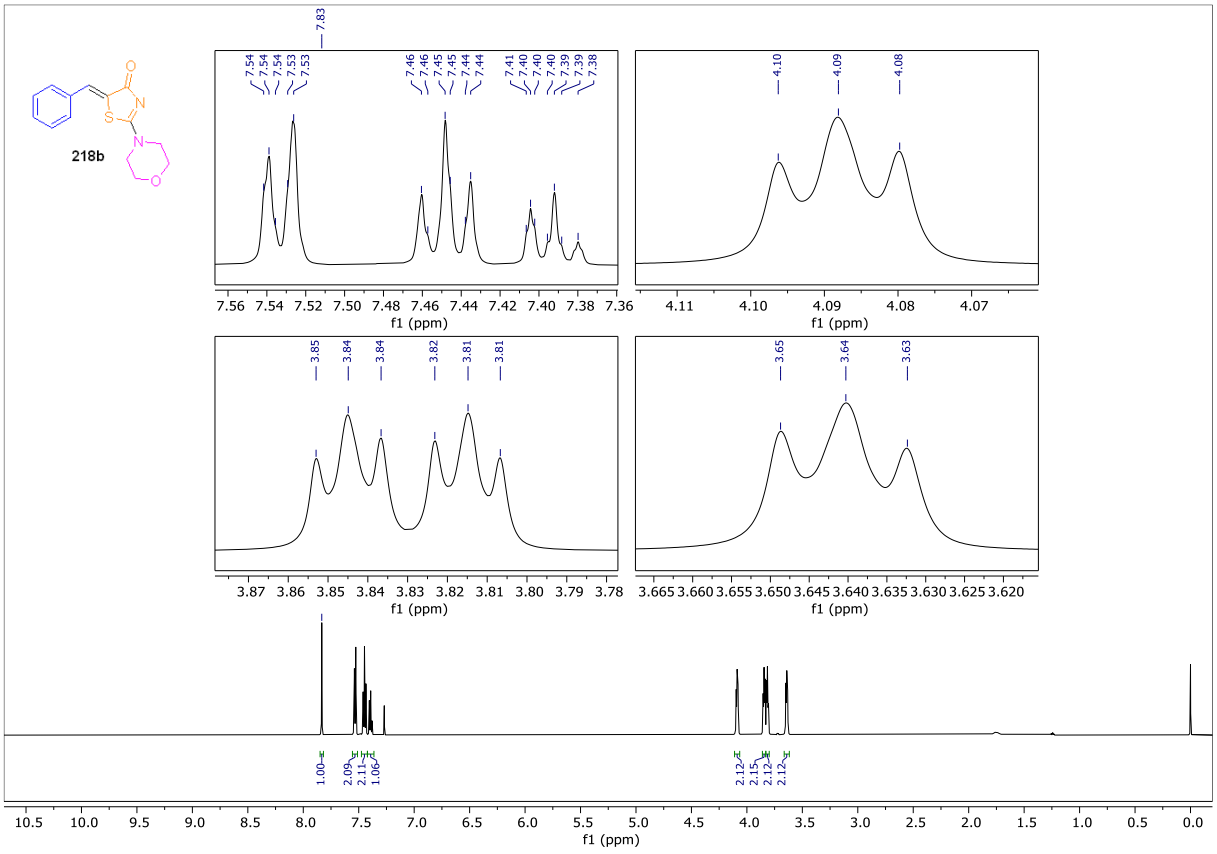
A5 7. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218a**.



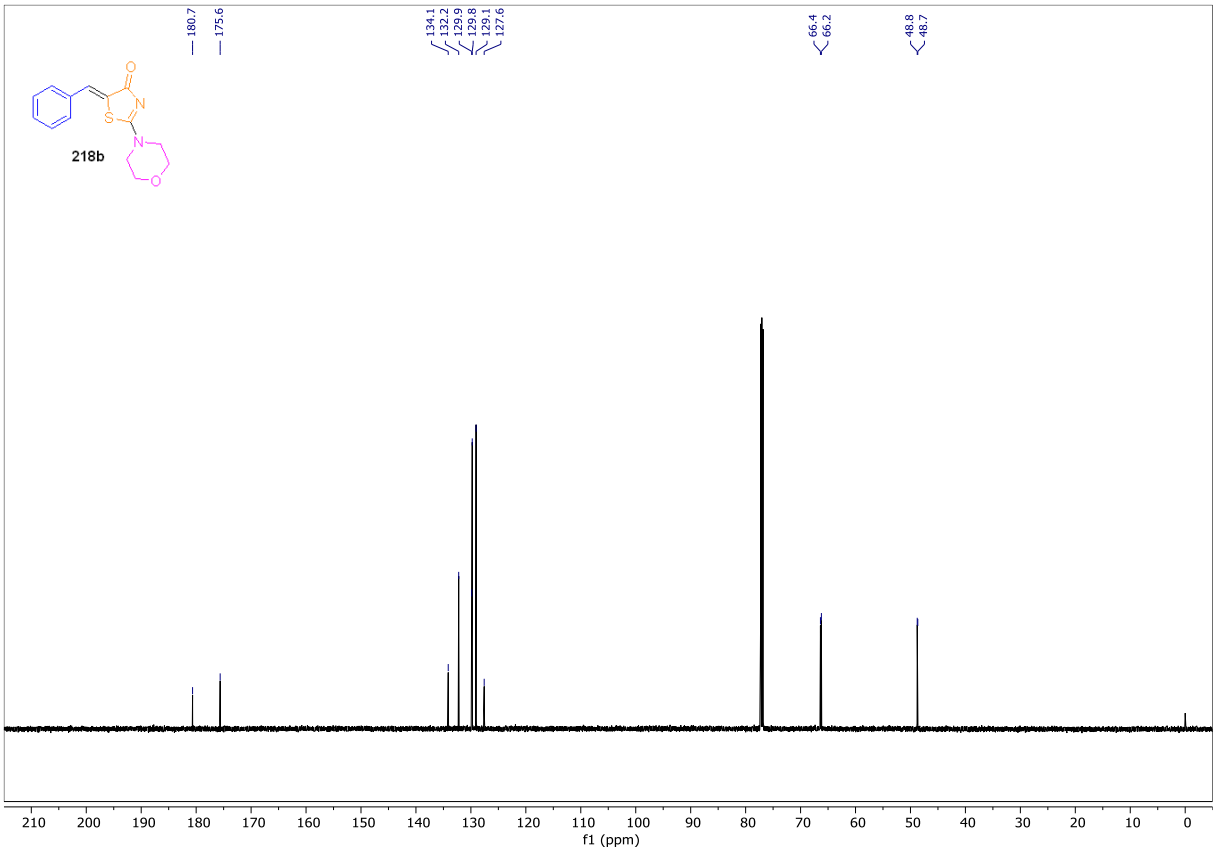
A5 8. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218a** e MS^2 $[M+H]^+$.



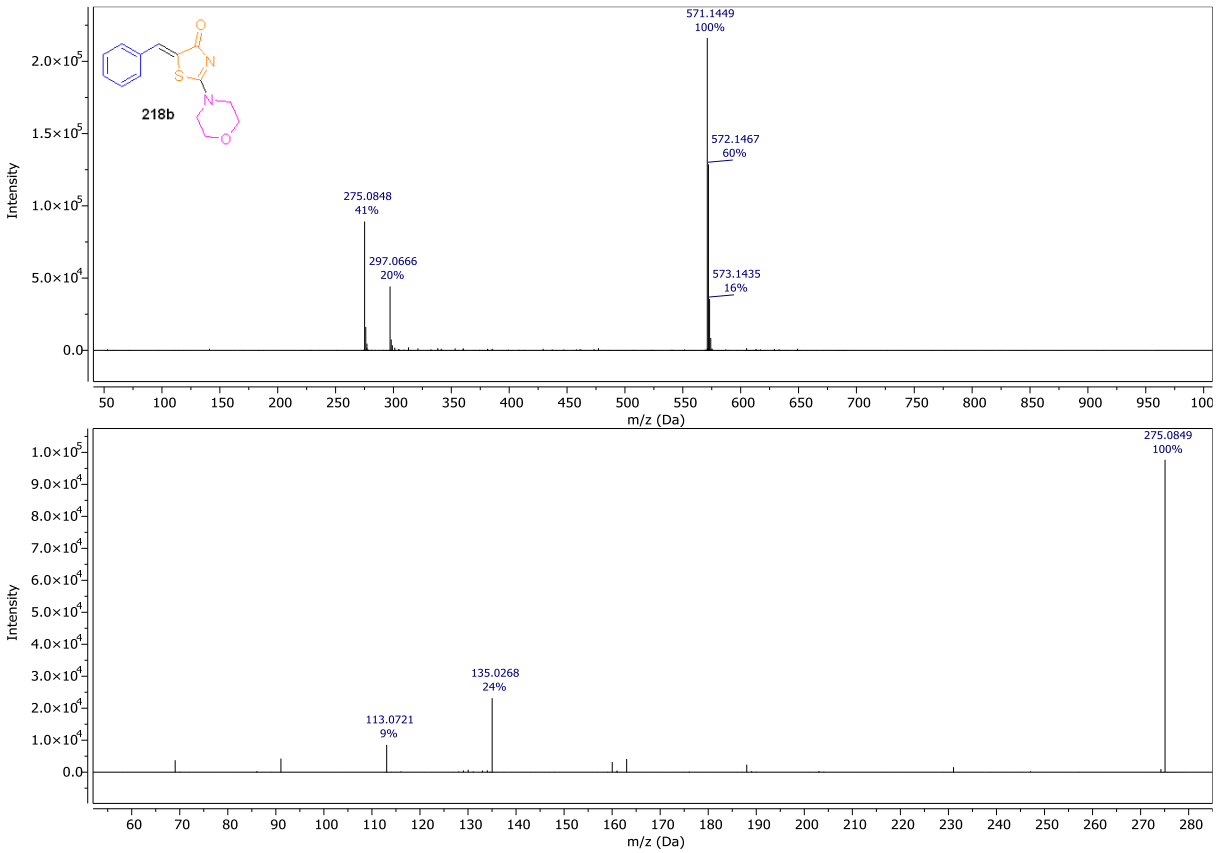
A5 9. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218b**.



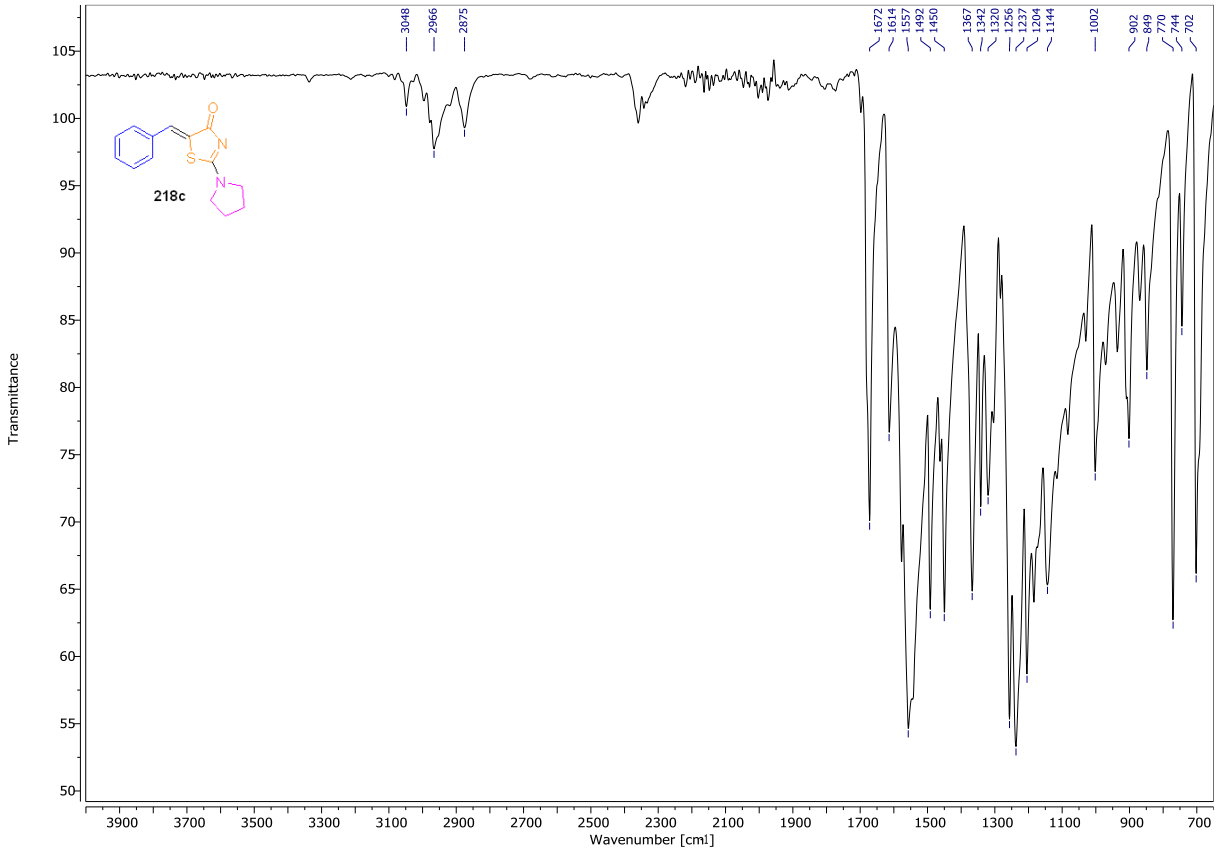
A5 10. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218b**.



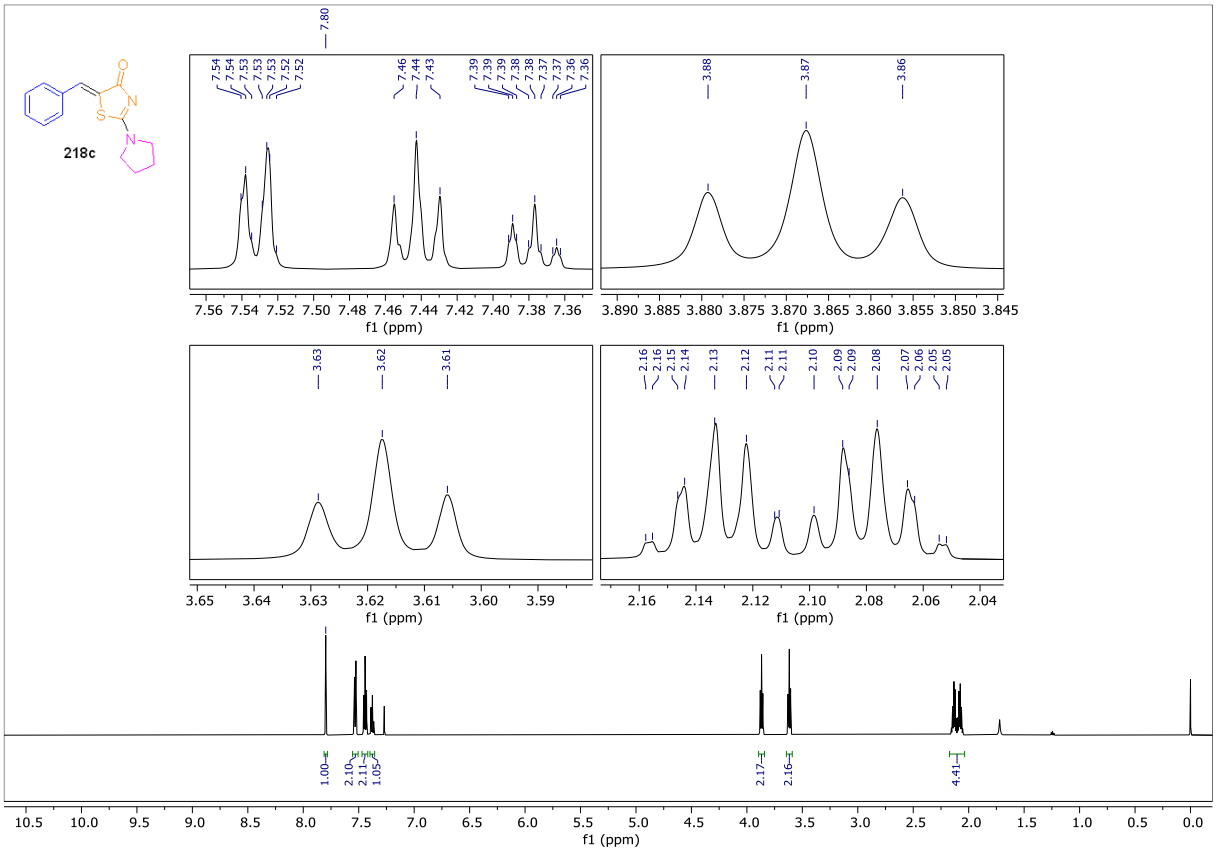
A5 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218b**.



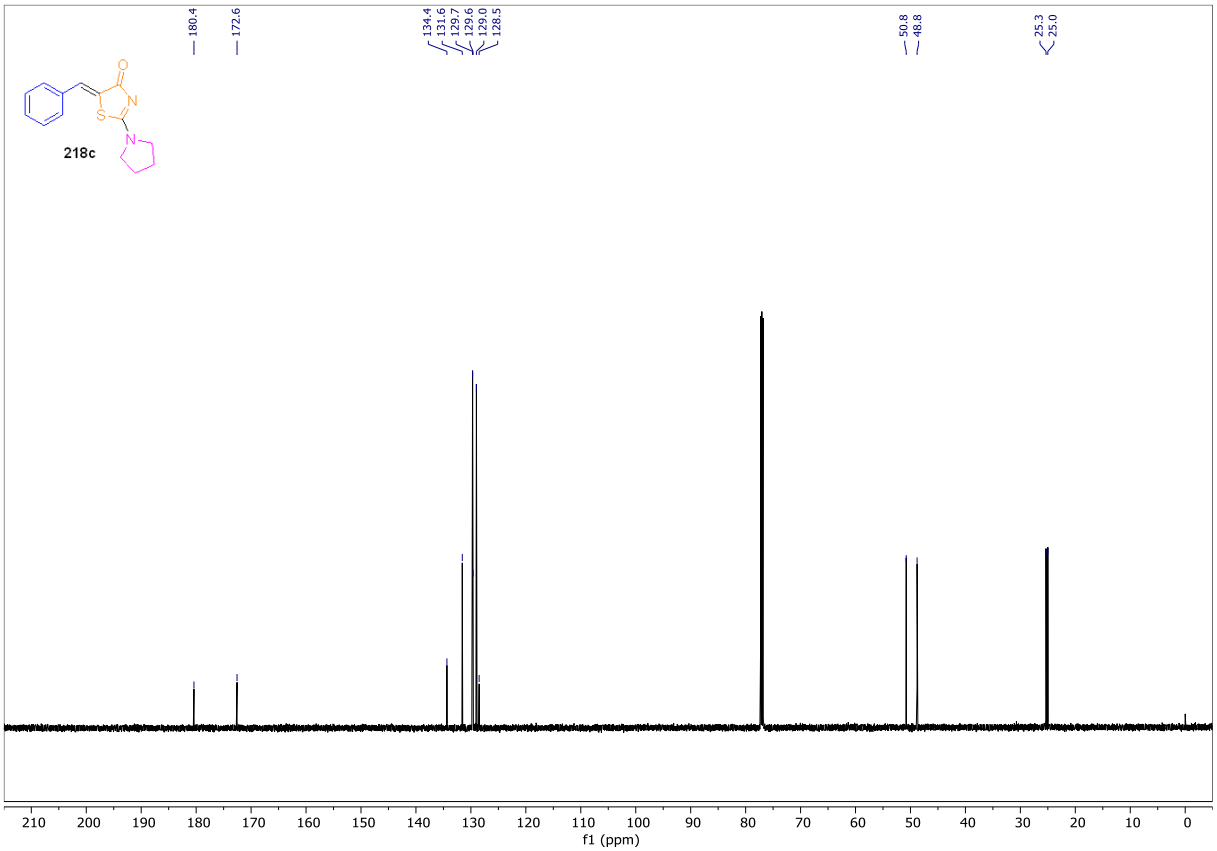
A5 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218b** e MS^2 $[M+H]^+$.



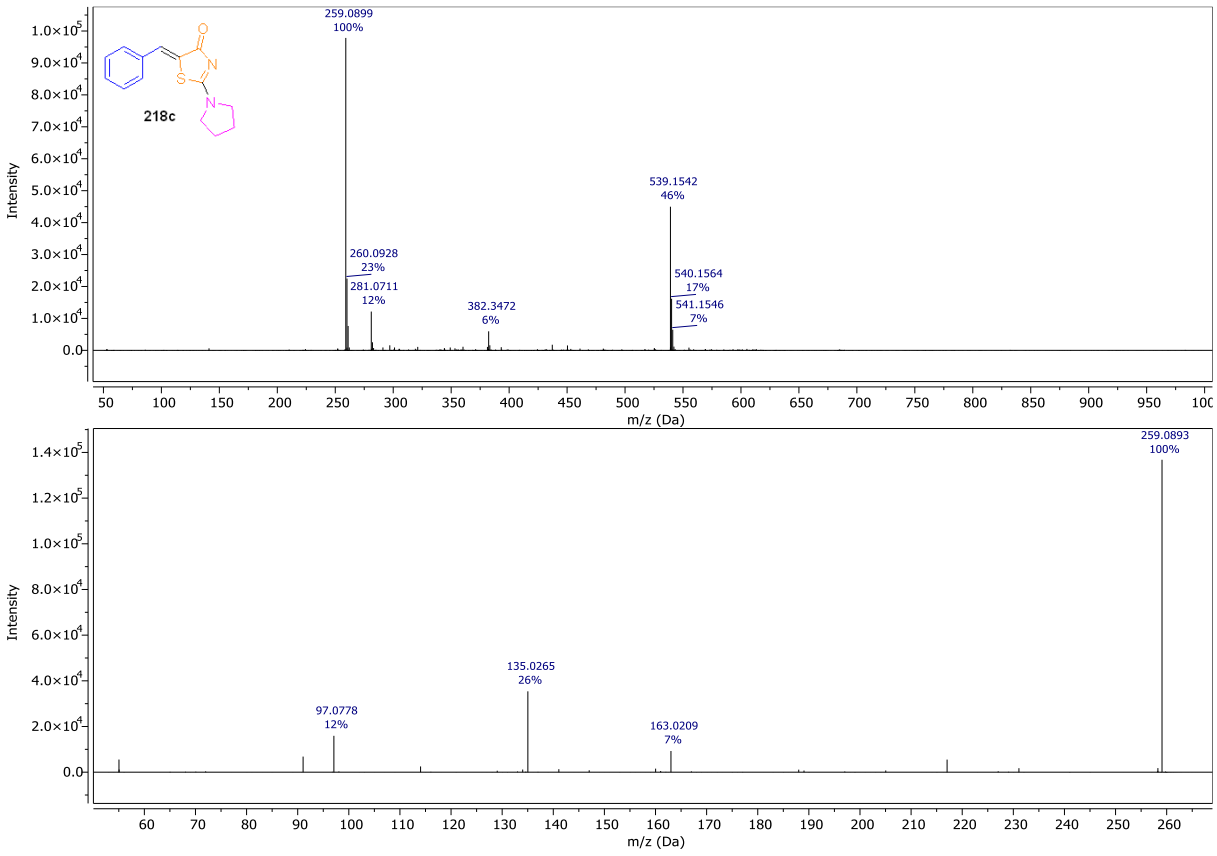
A5 13. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218c**.



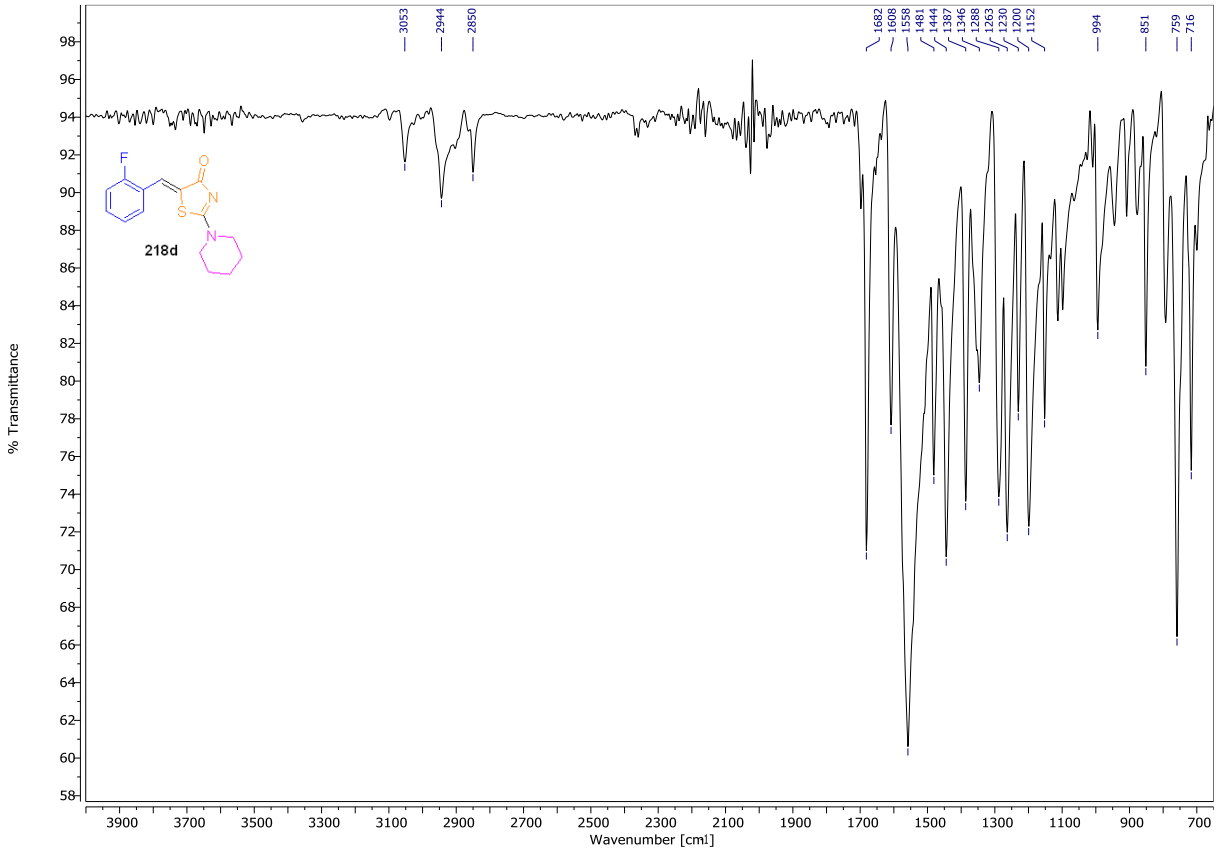
A5 14. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218c**.



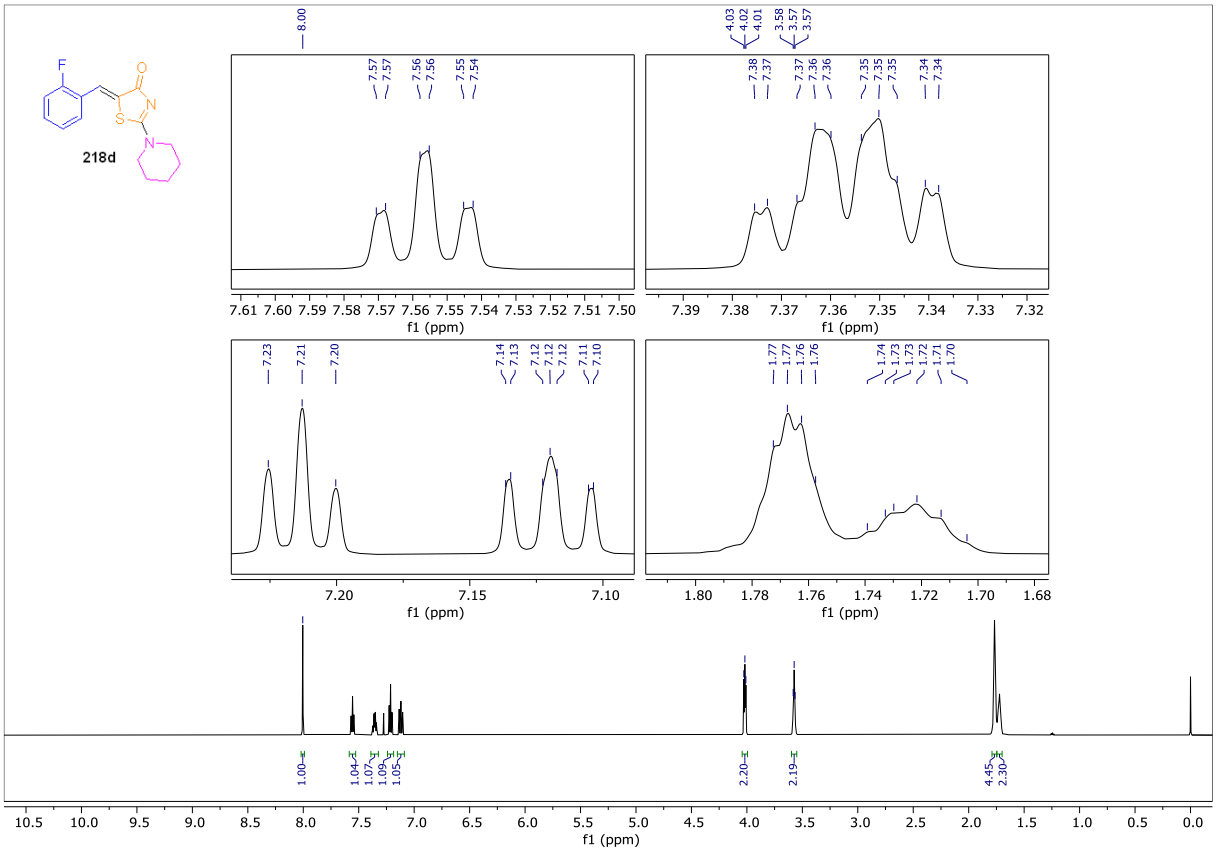
A5 15. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218c**.



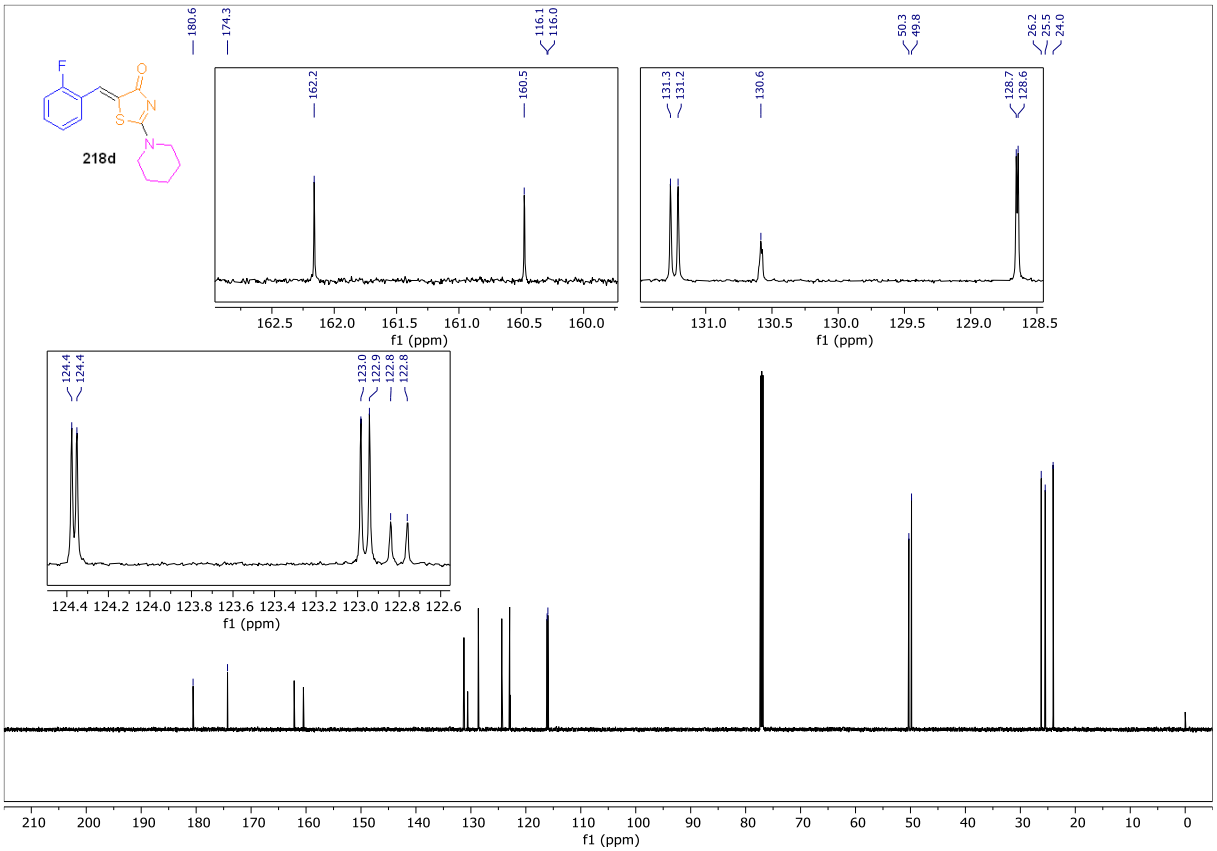
A5 16. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218c** e MS^2 $[M+H]^+$.



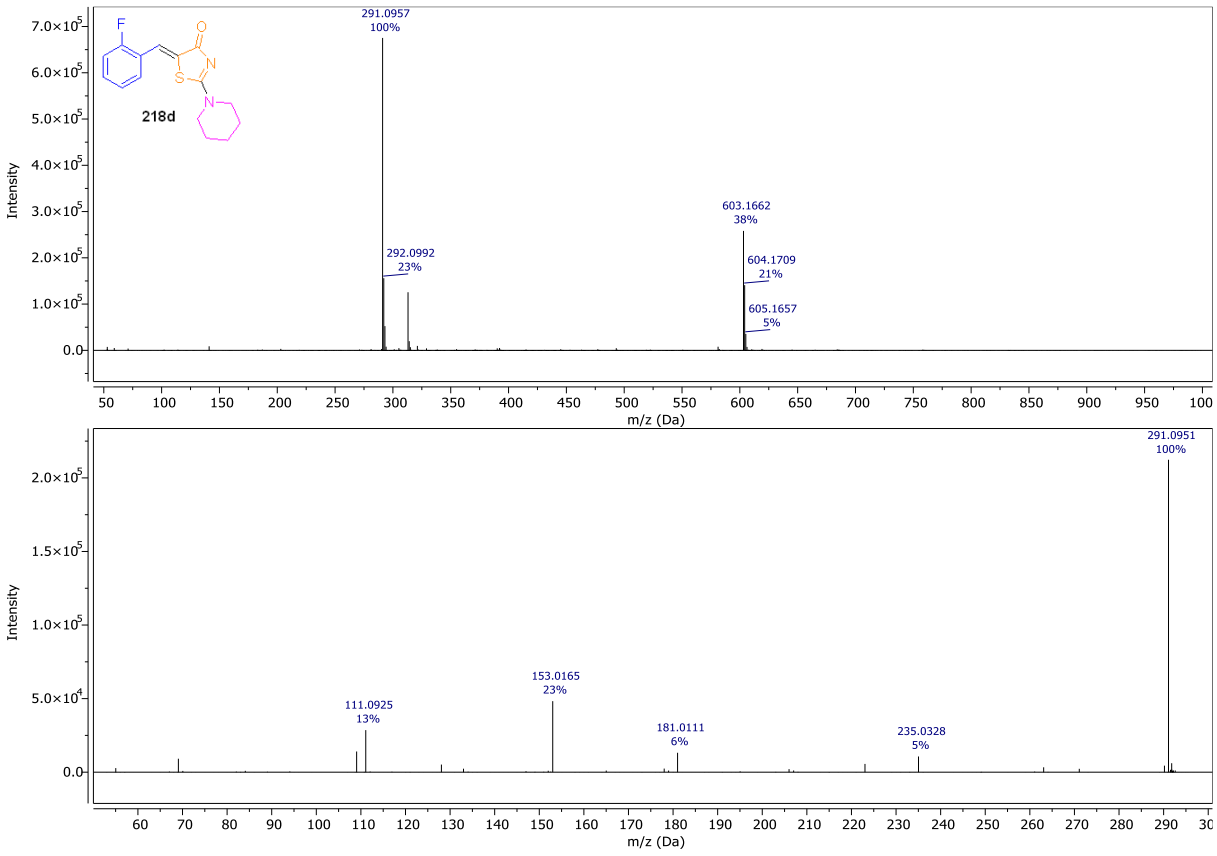
A5 17. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218d**.



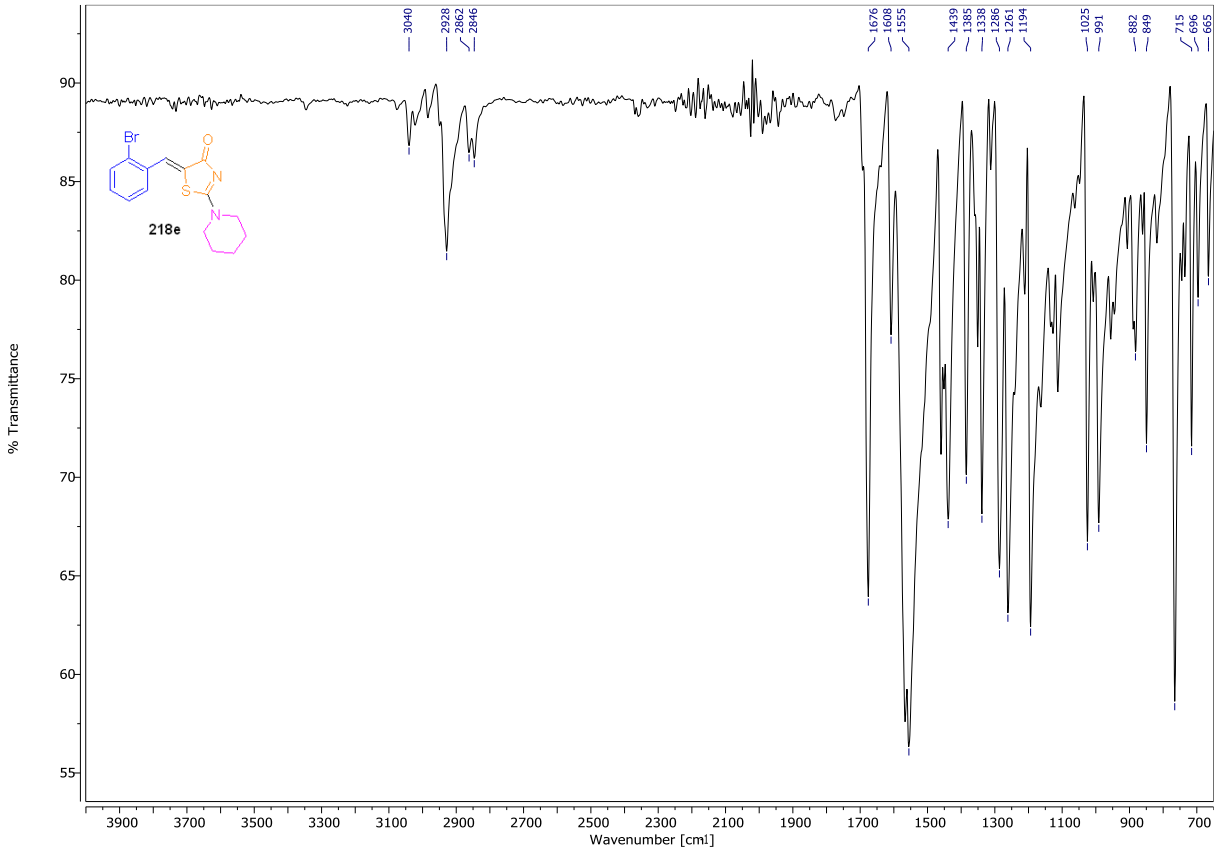
A5 18. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218d**.



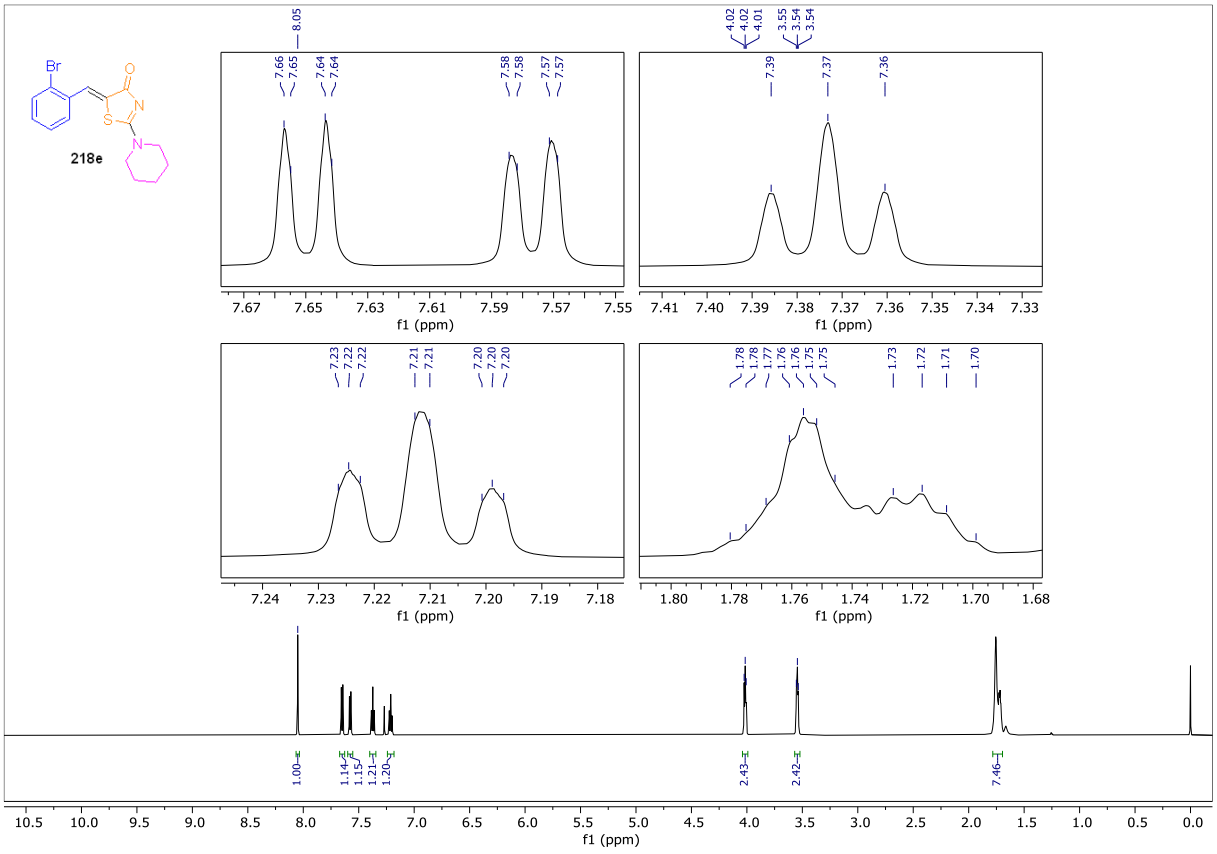
A5 19. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218d**.



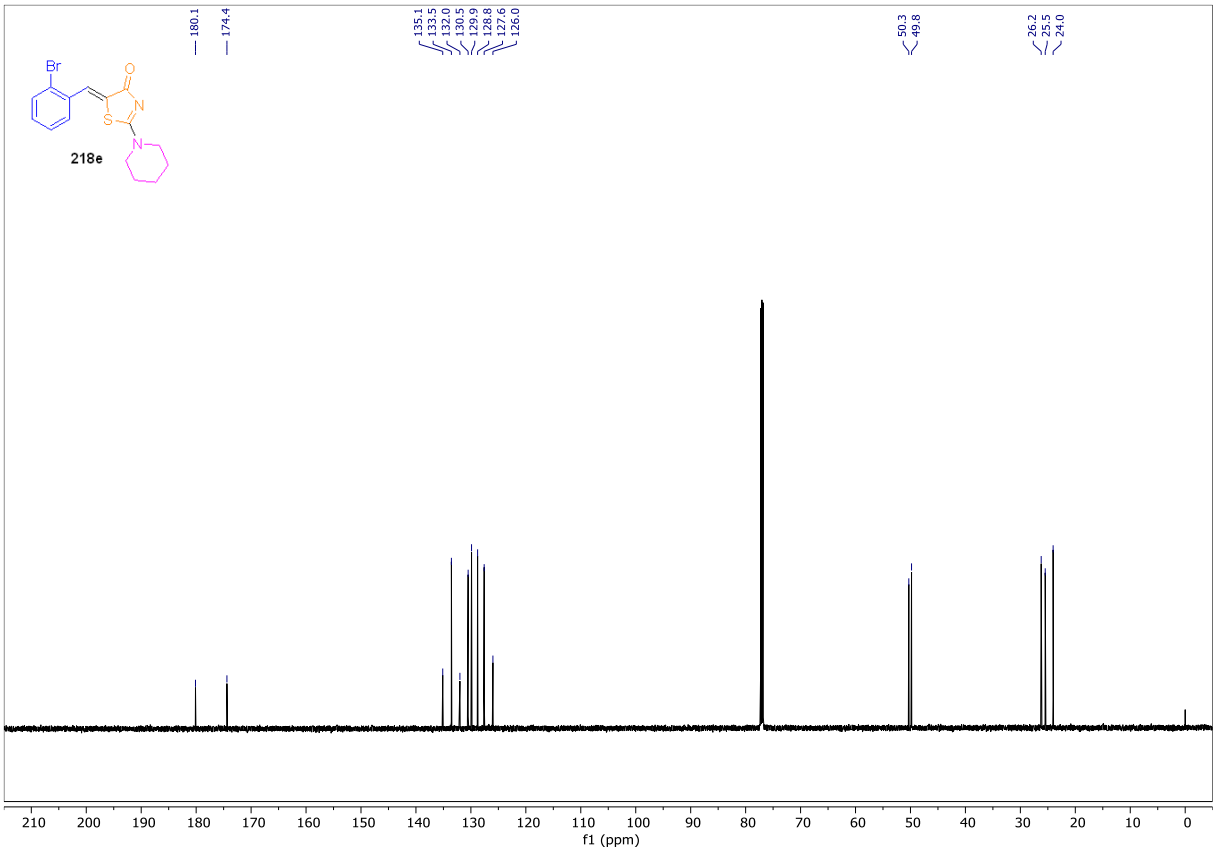
A5 20. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218d** e MS^2 $[M+H]^+$.



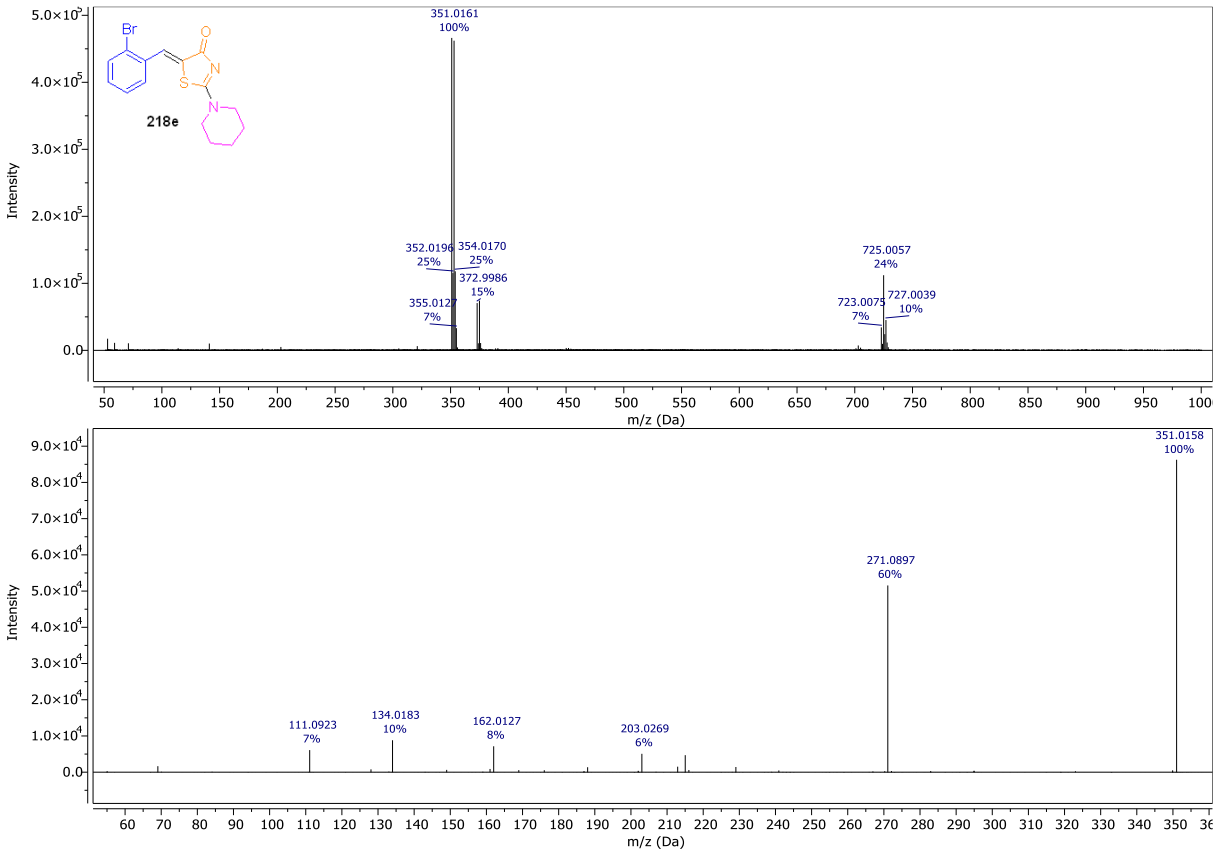
A5 21. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218e**.



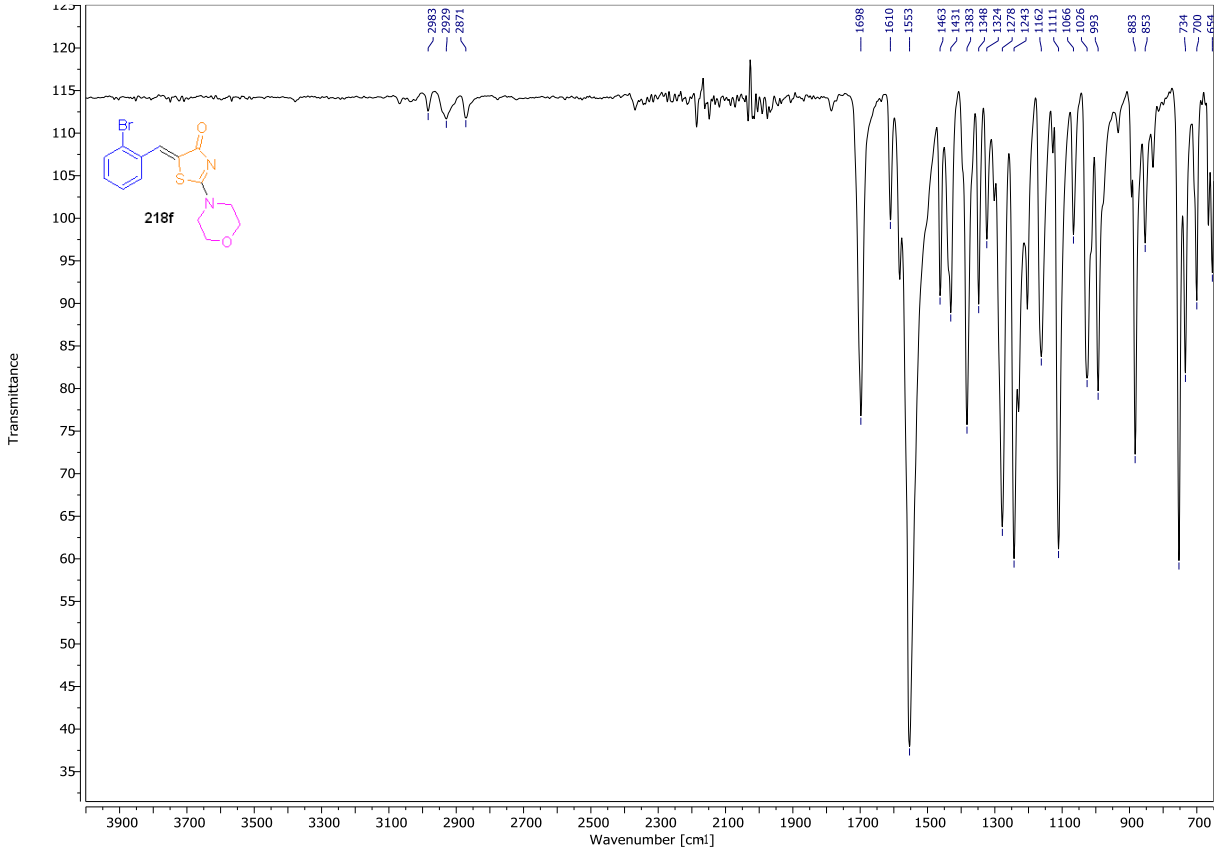
A5 22. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218e**.



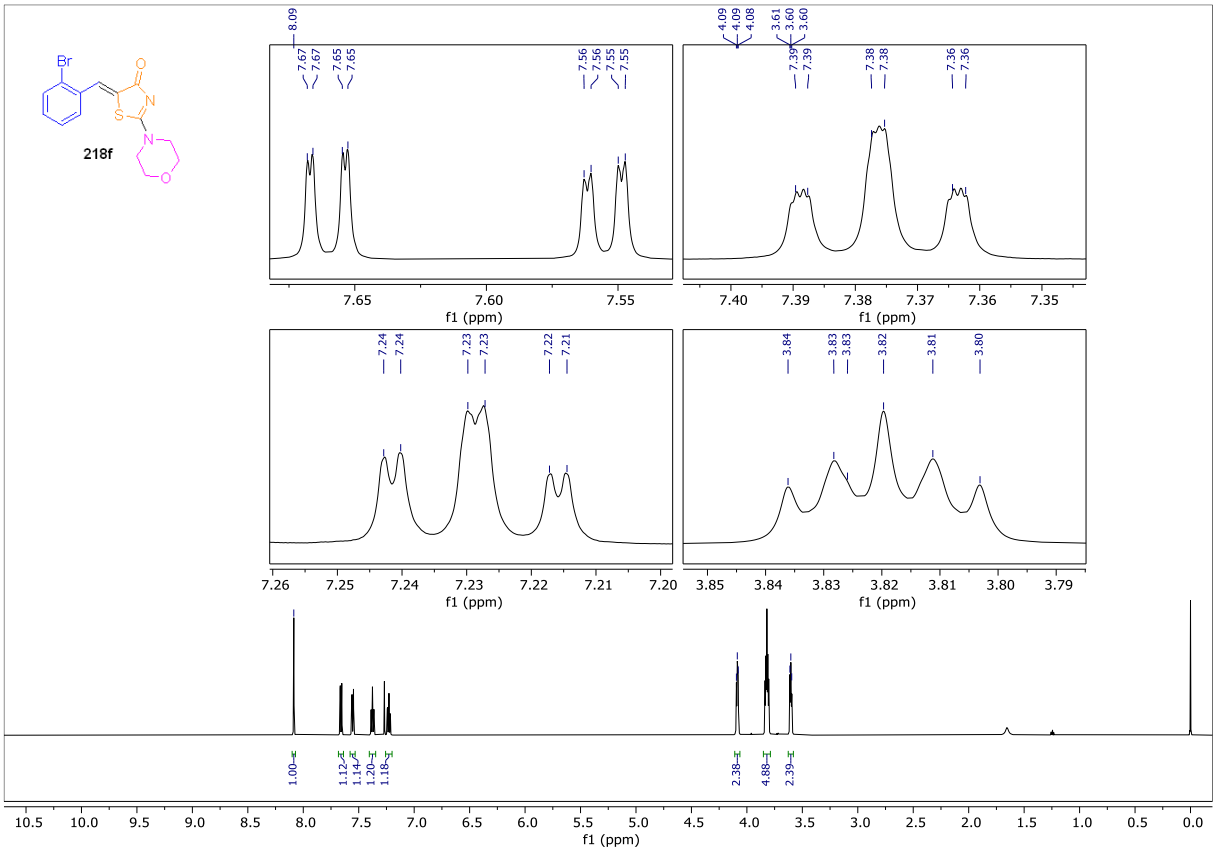
A5 23. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218e**.



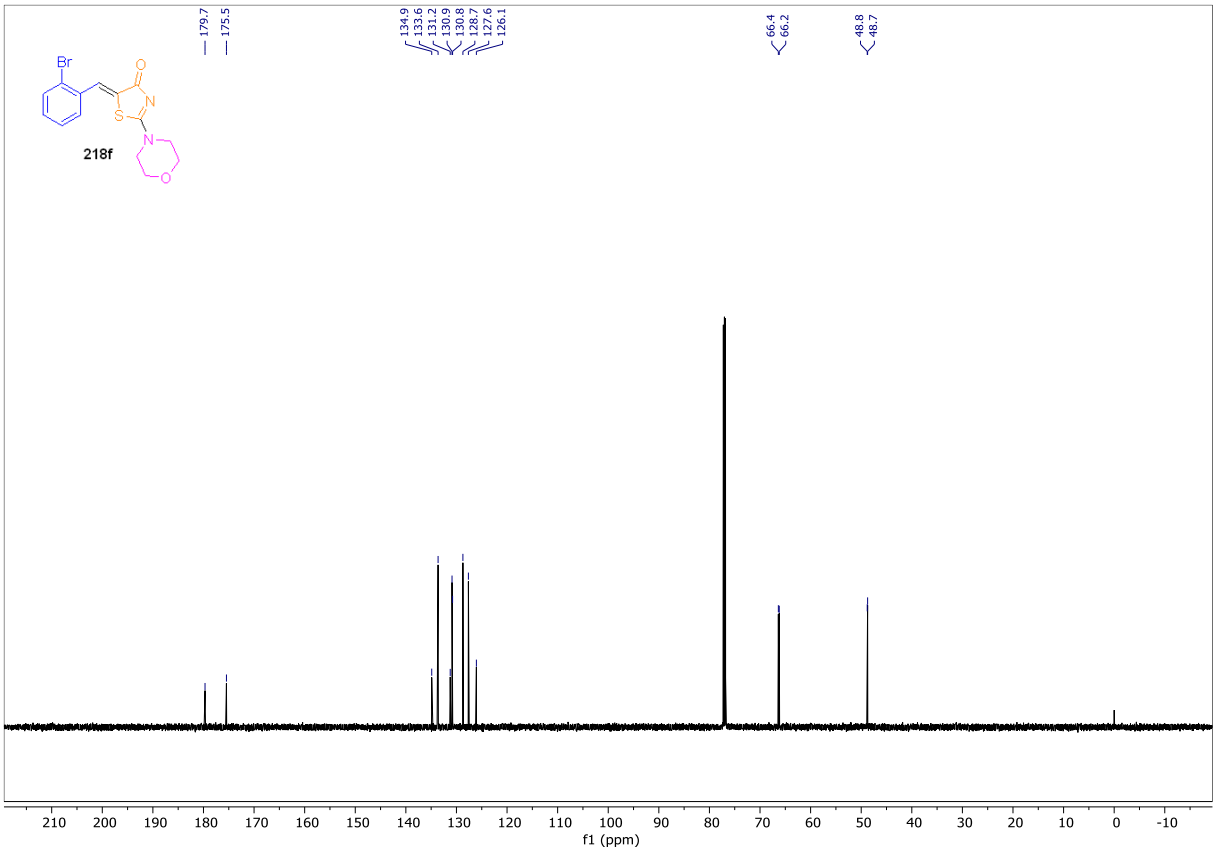
A5 24. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218e** e MS^2 $[M+H]^+$.



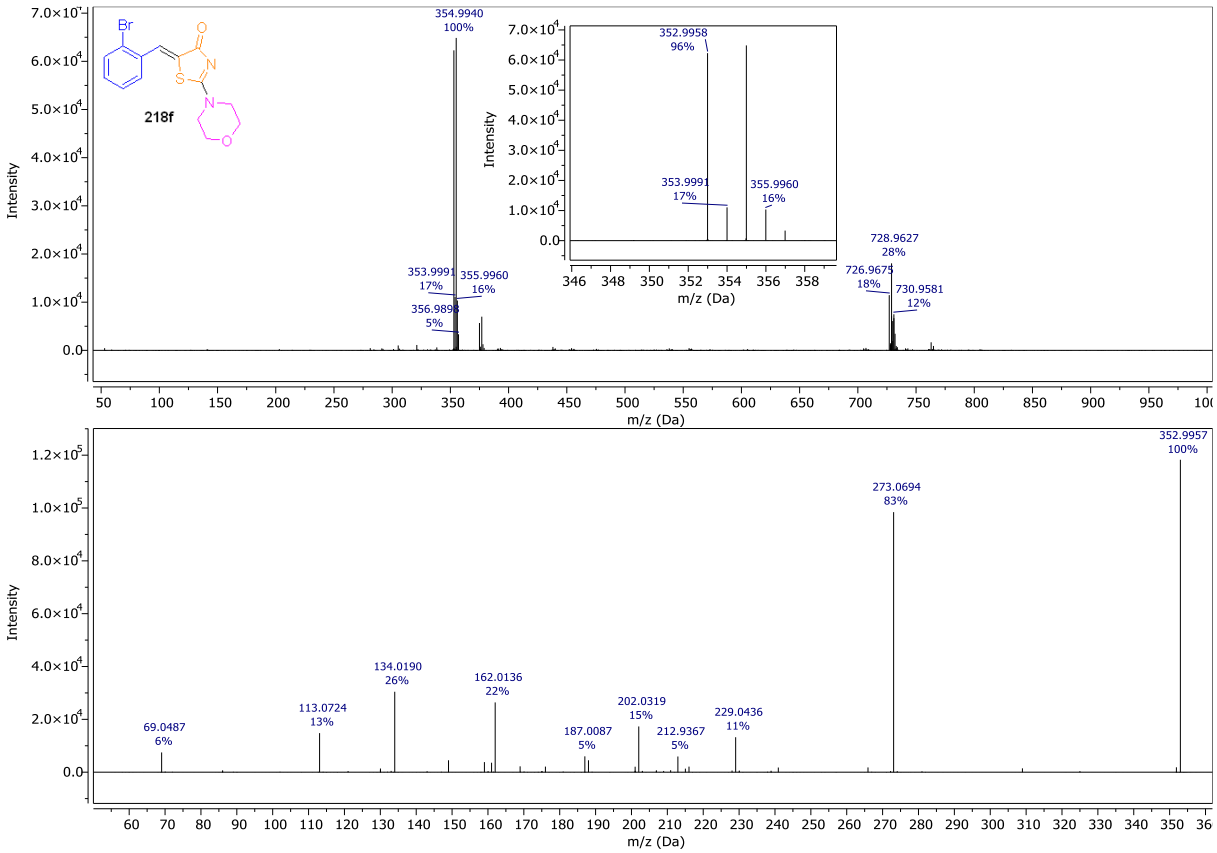
A5 25. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218f**.



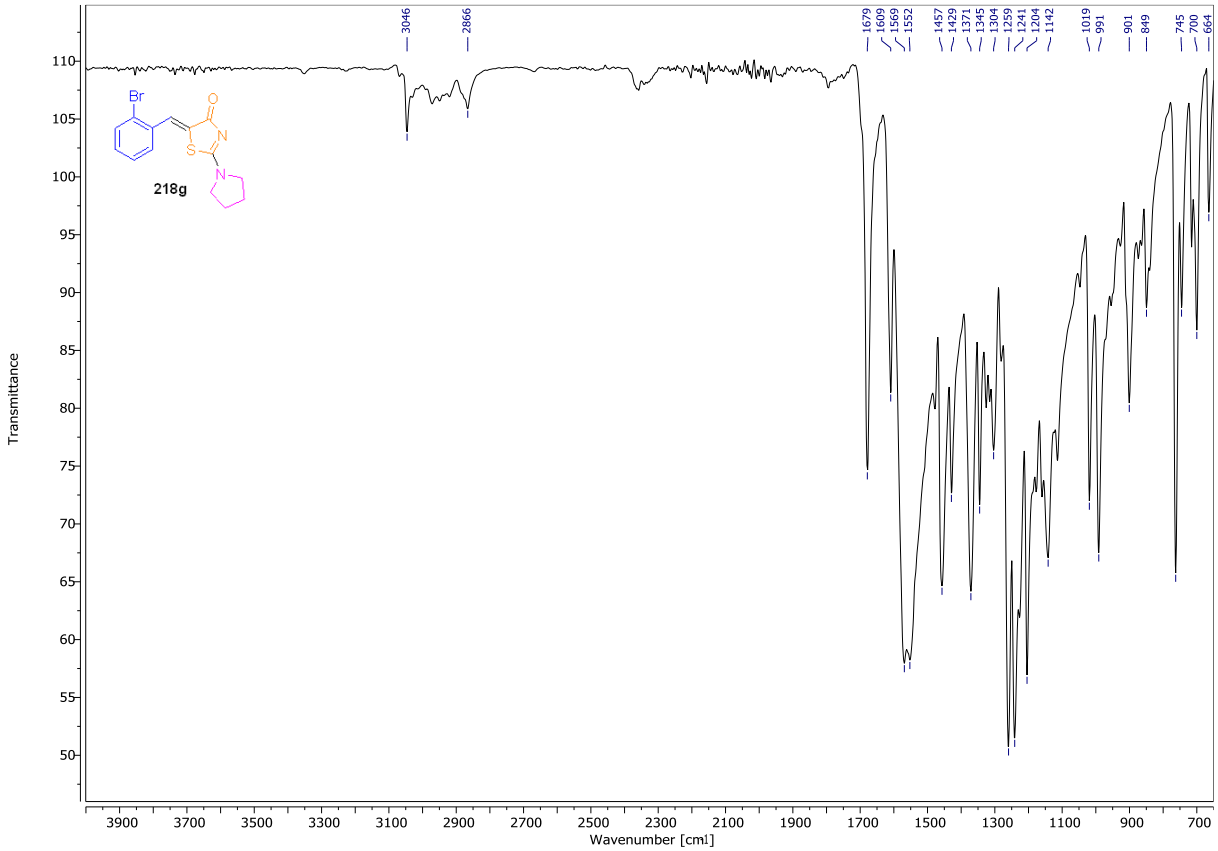
A5 26. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218f**.



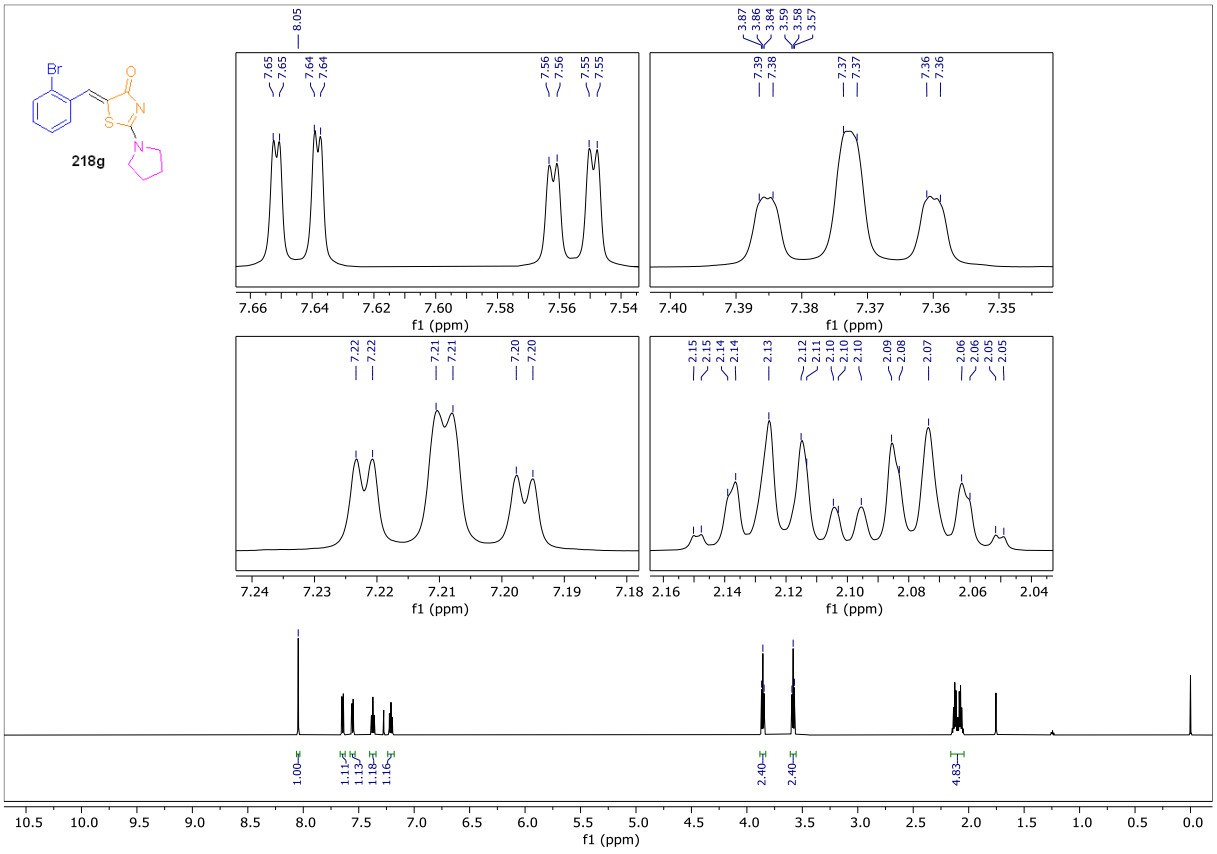
A5 27. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218f**.



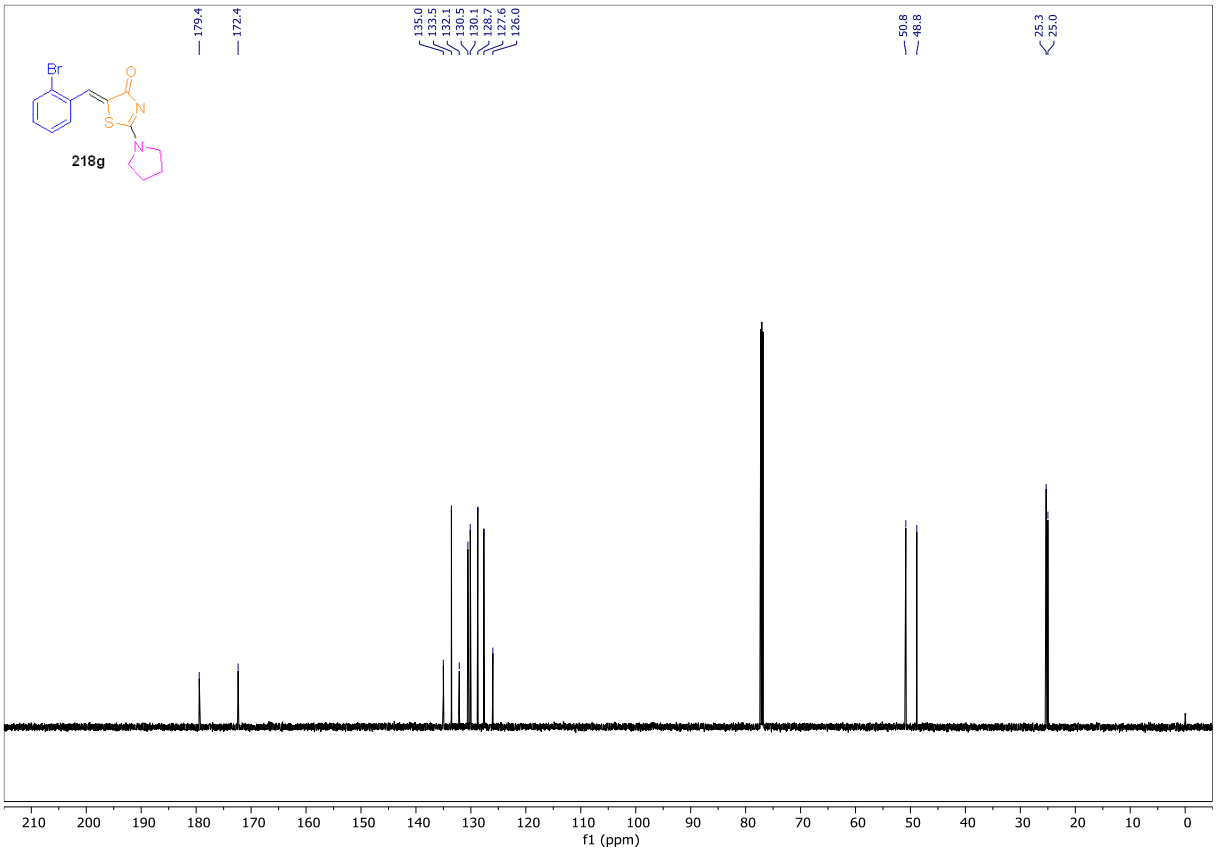
A5 28. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218f** e MS^2 $[M+H]^+$.



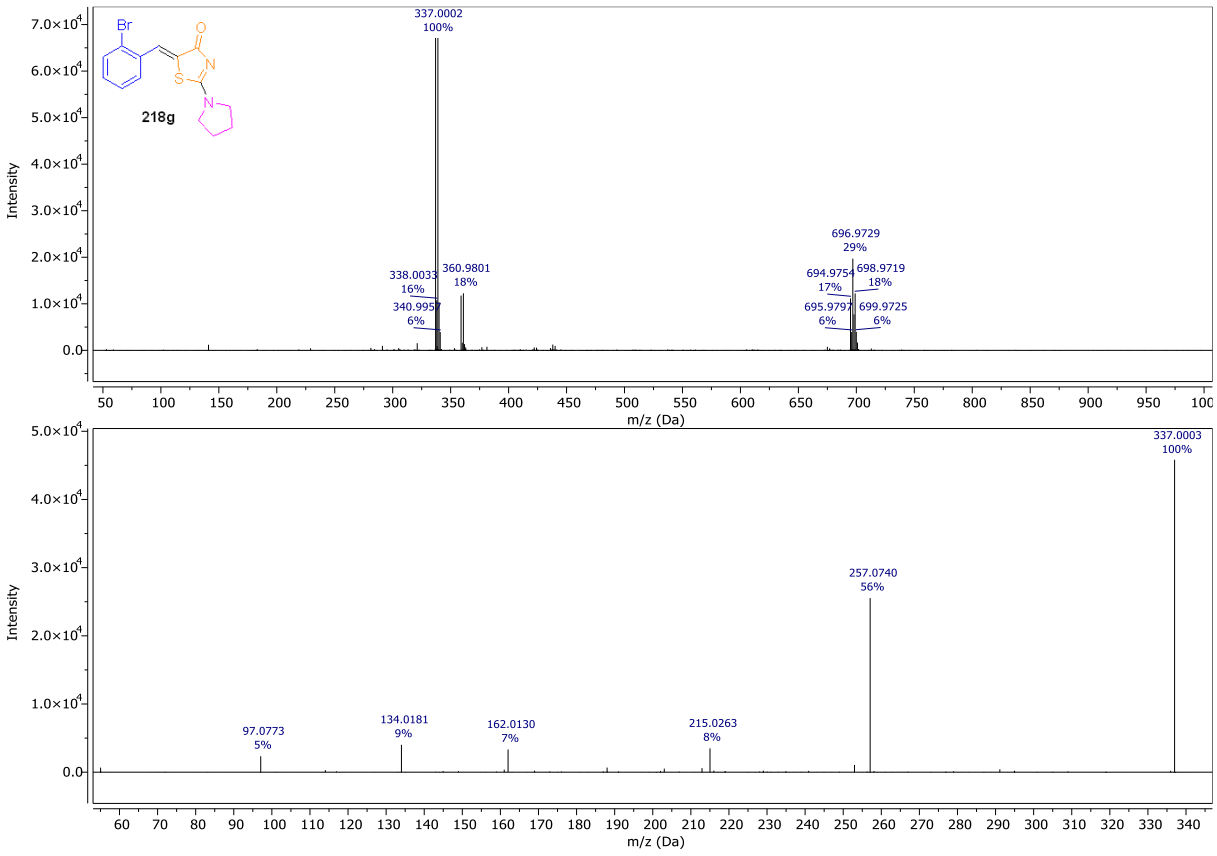
A5 29. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218g**.



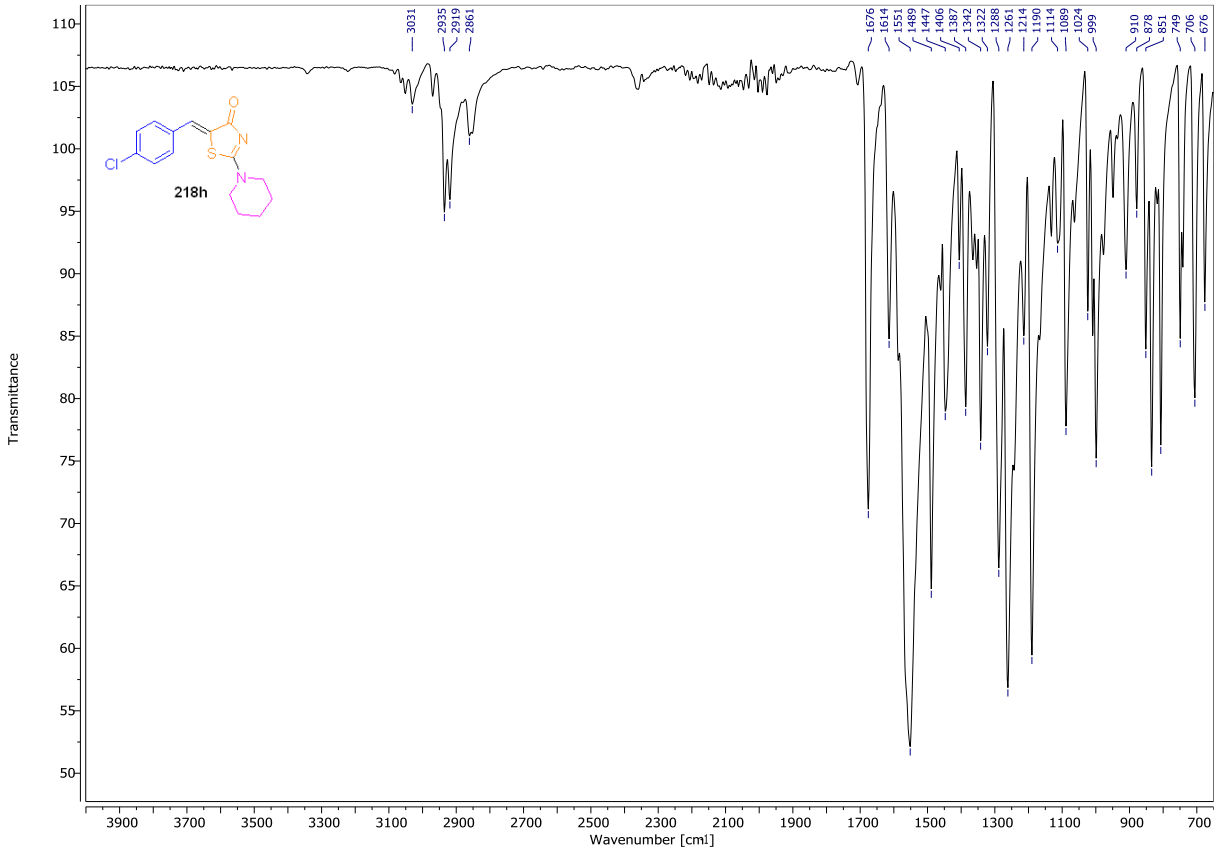
A5 30. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218g**.



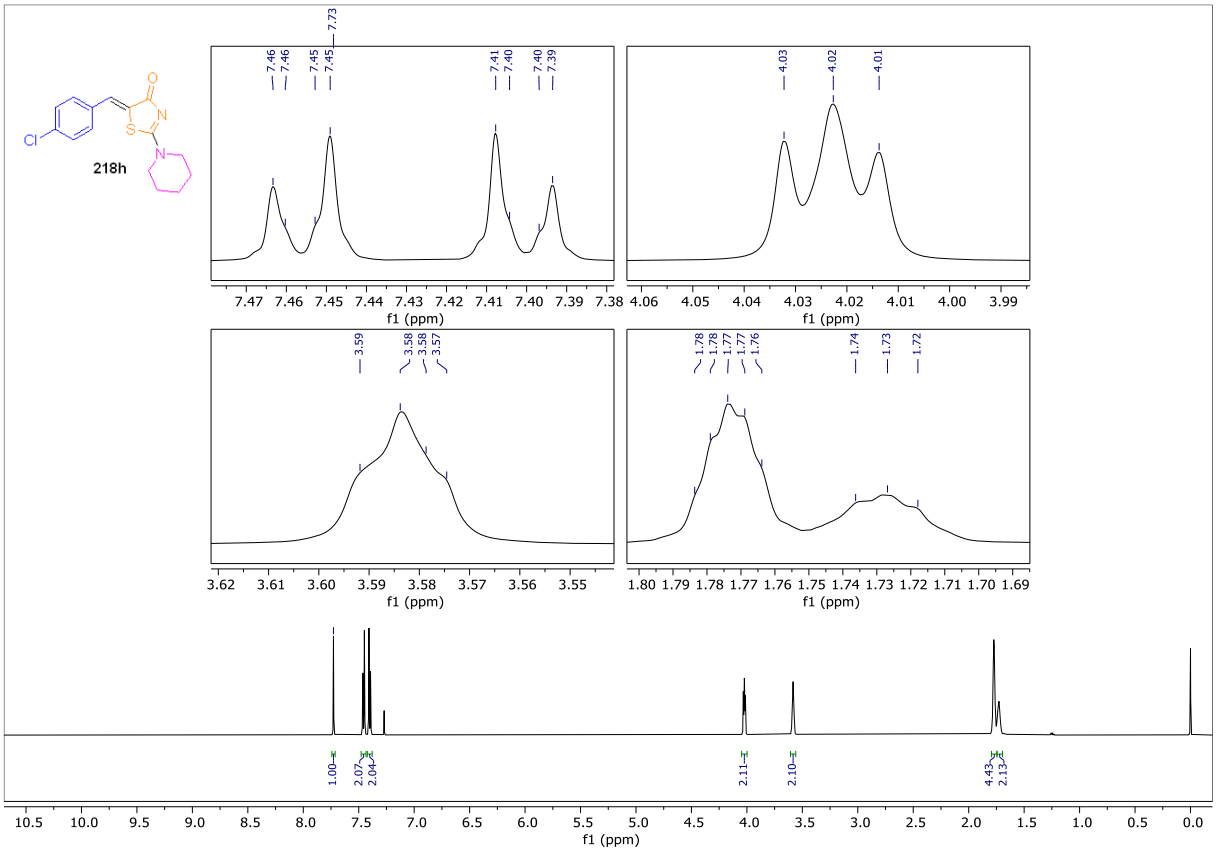
A5 31. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218g**.



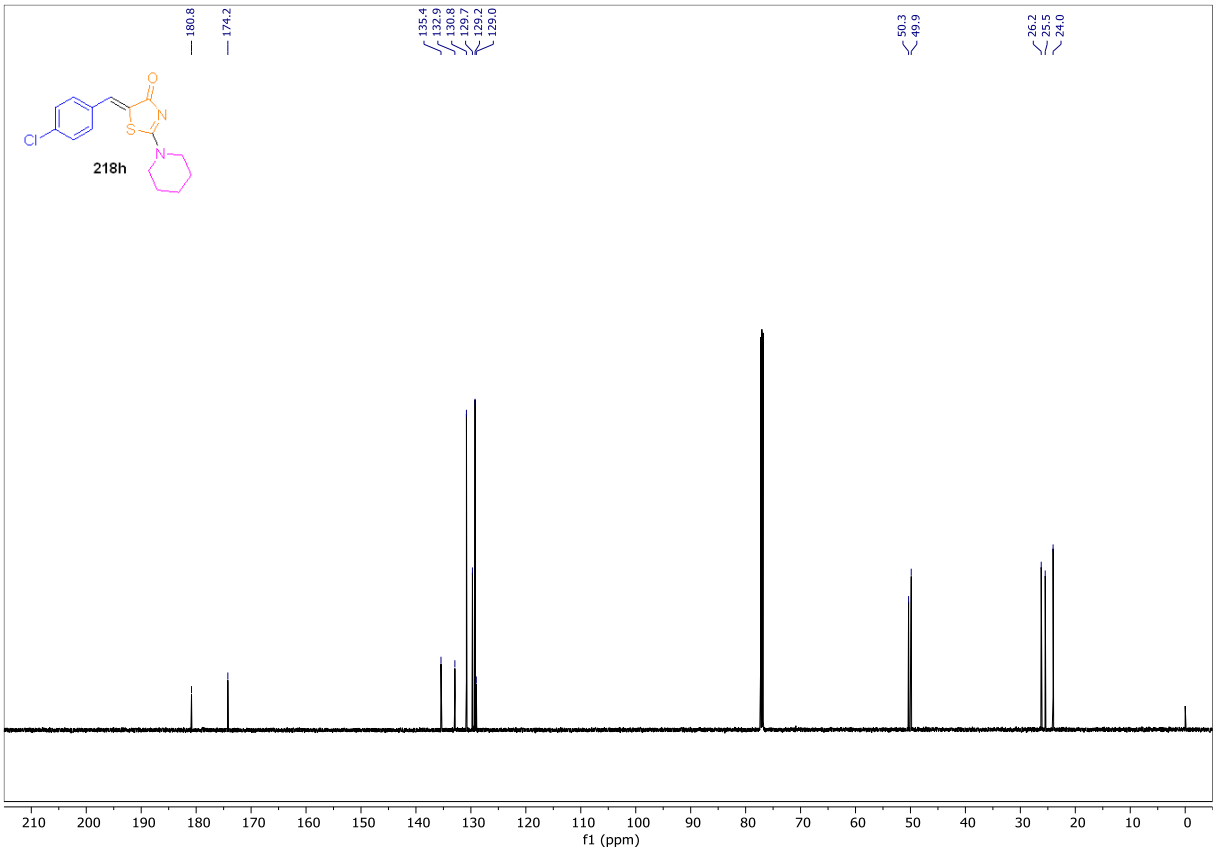
A5 32. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218g** e MS^2 $[M+H]^+$.



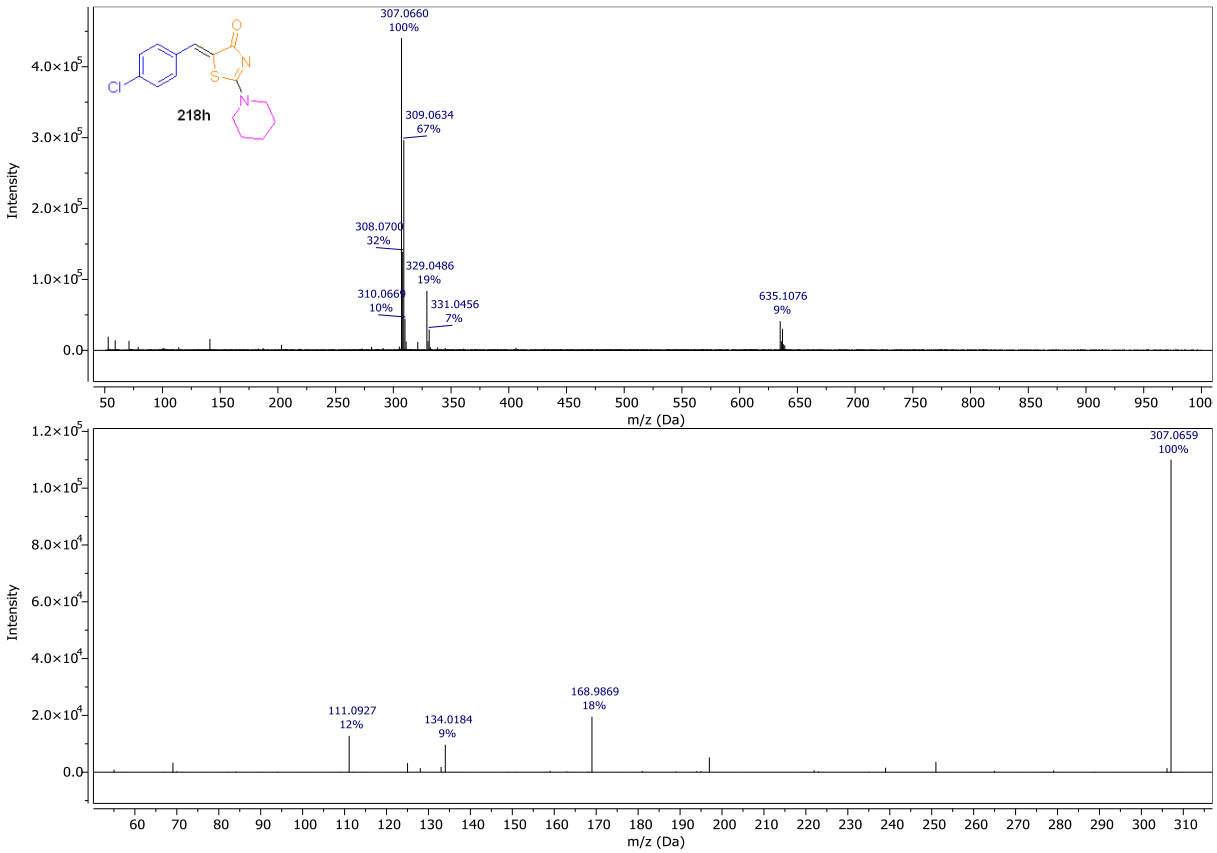
A5 33. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218h**.



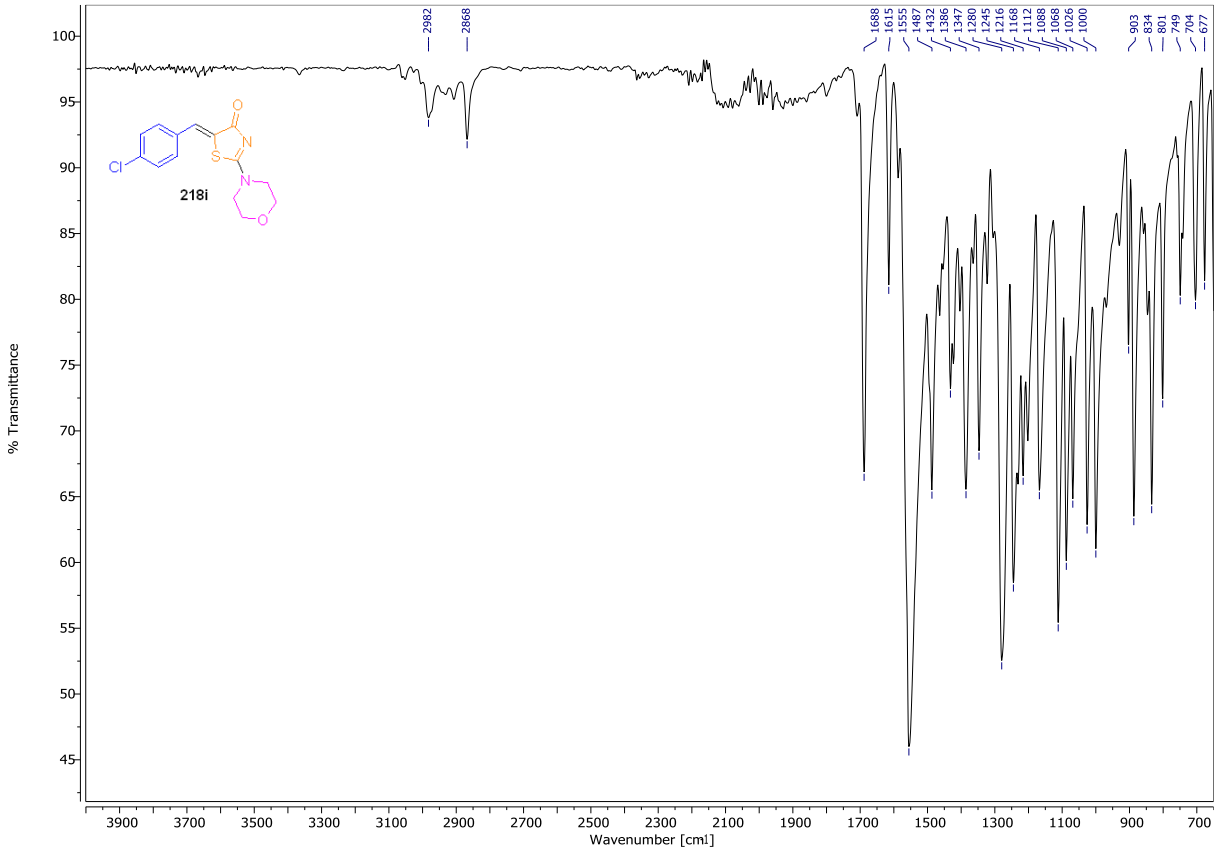
A5 34. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218h**.



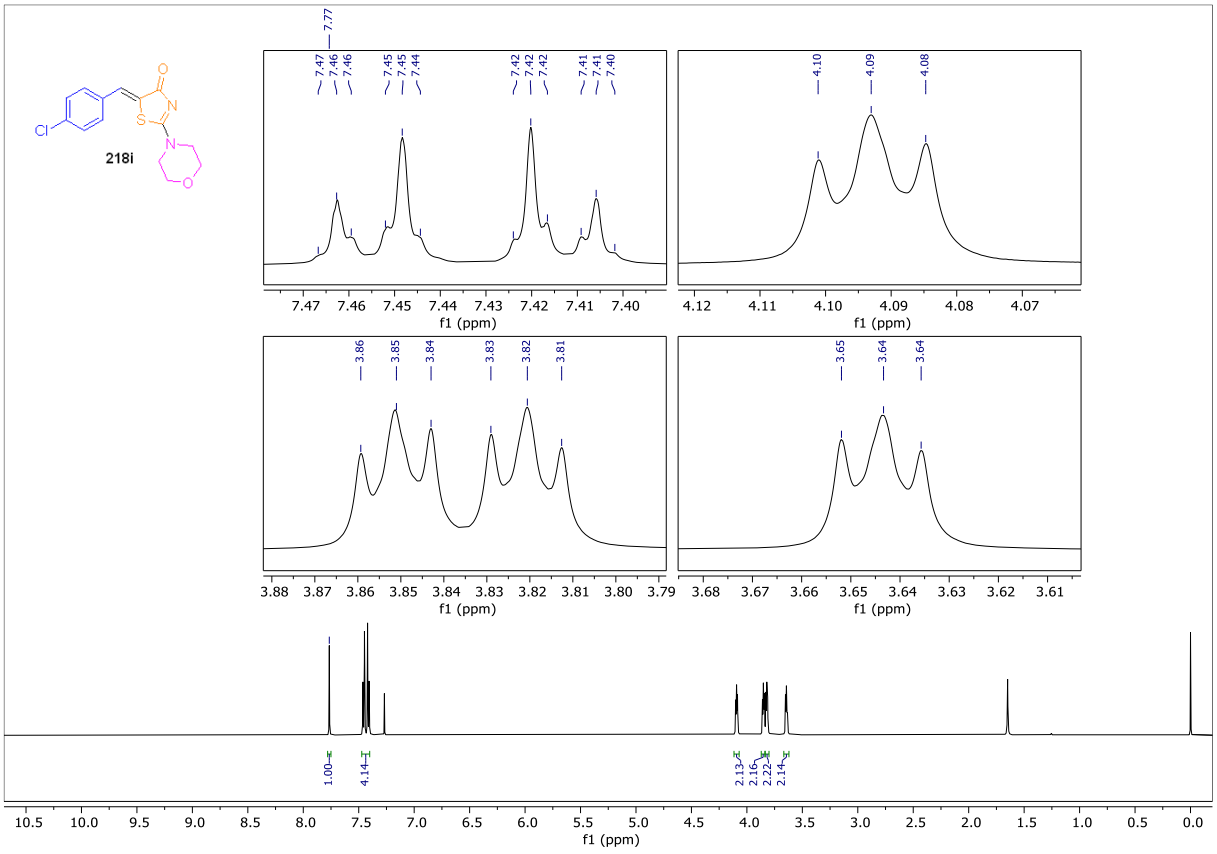
A5 35. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218h**.



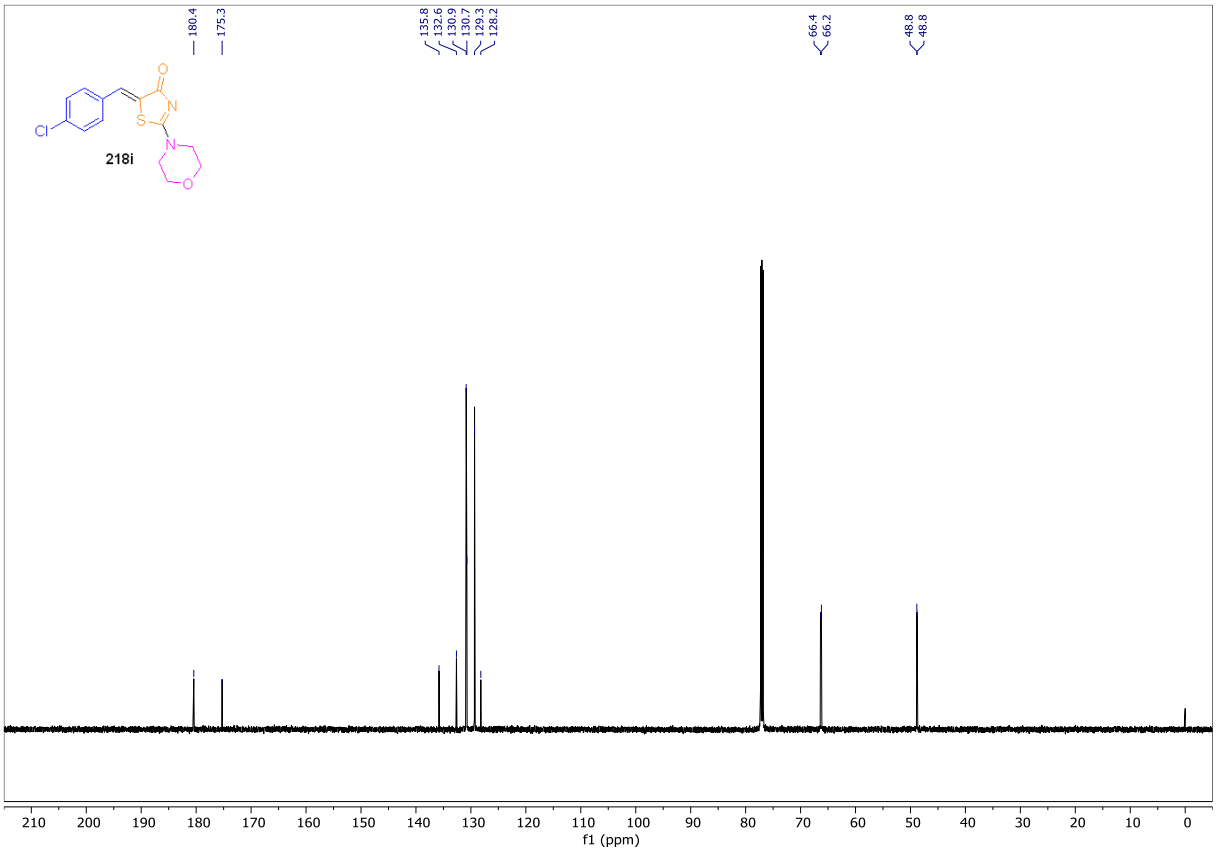
A5 36. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218h** e MS^2 $[M+H]^+$.



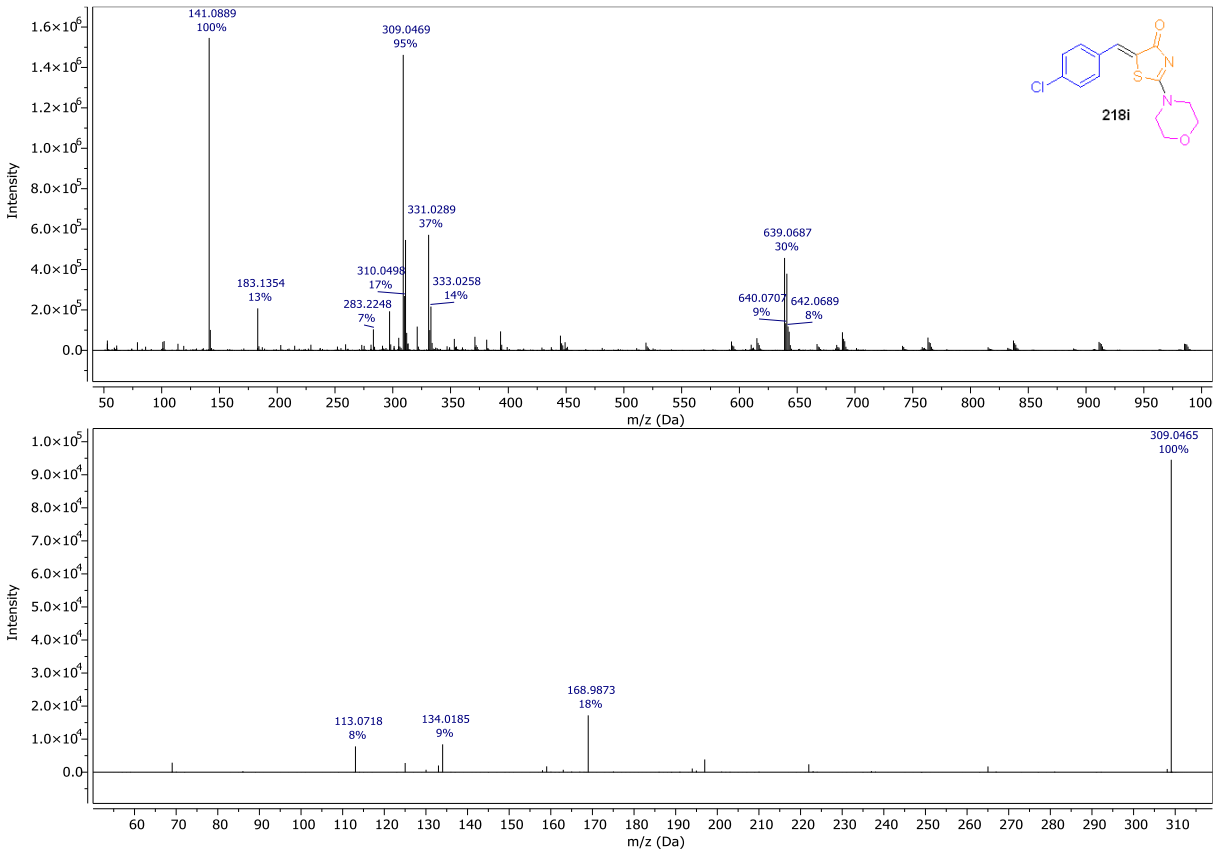
A5 37. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218i**.



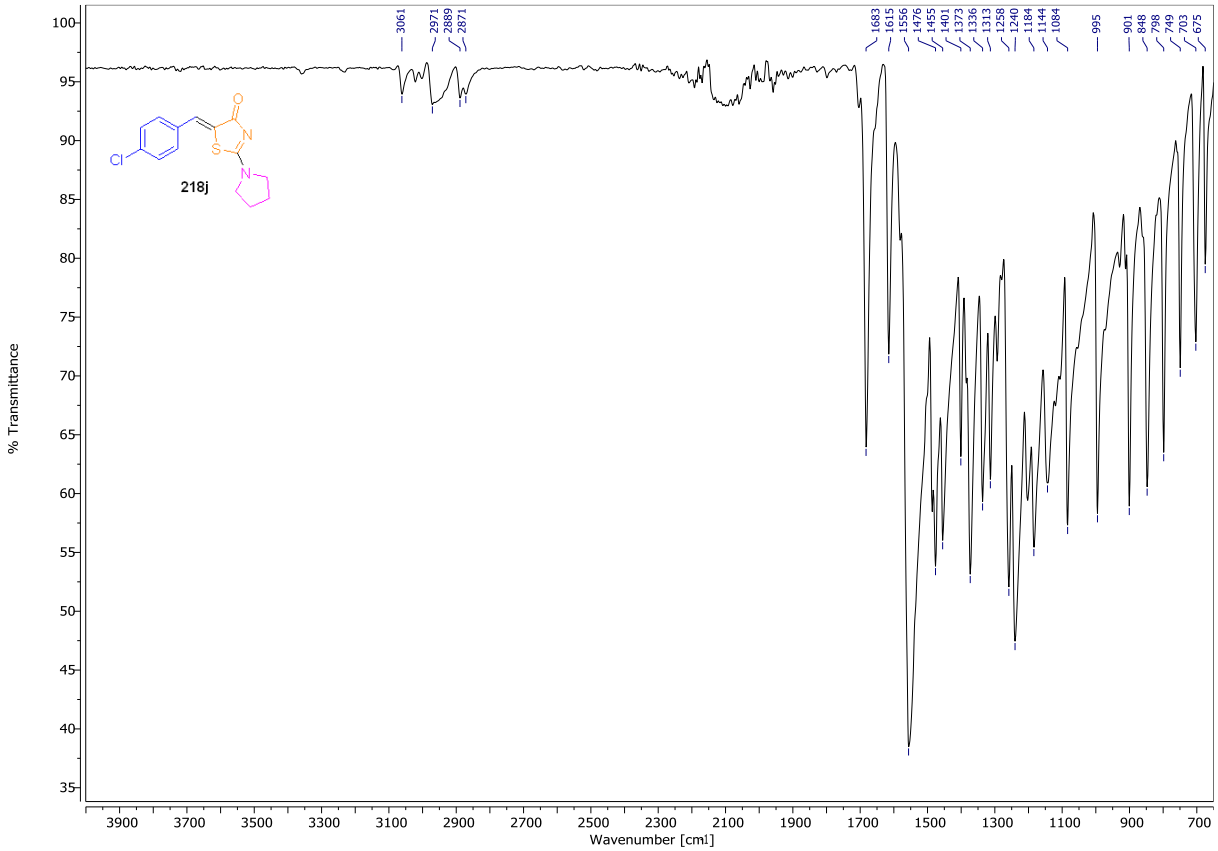
A5 38. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218i**.



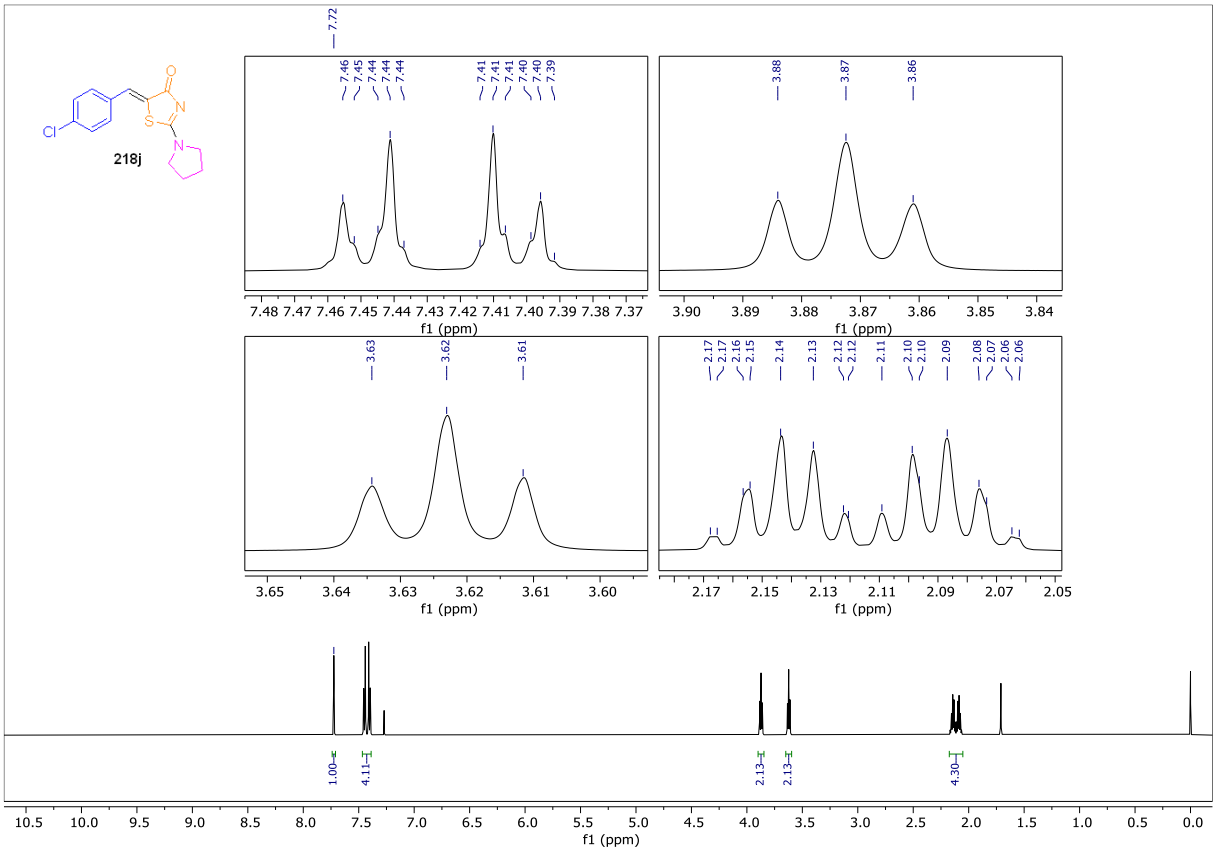
A5 39. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218i**.



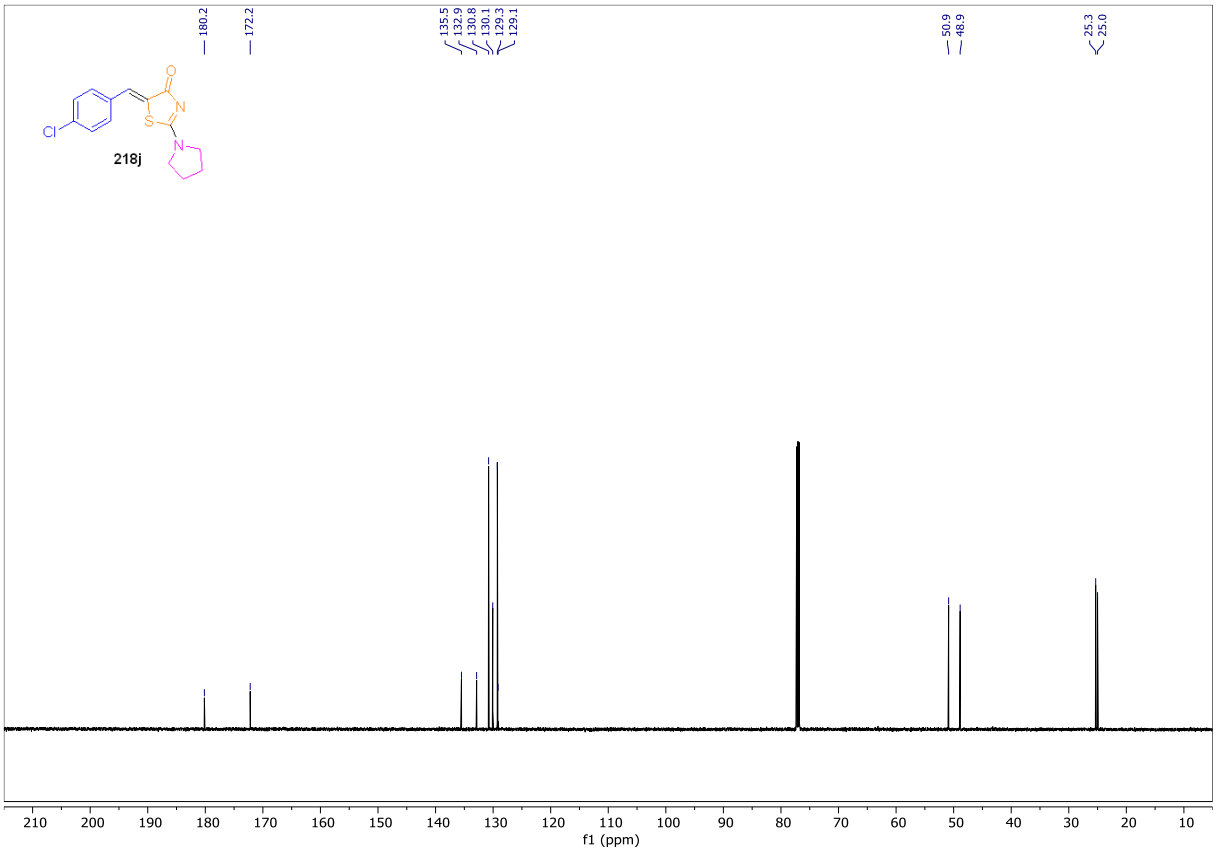
A5 40. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218i** e MS^2 $[M+H]^+$.



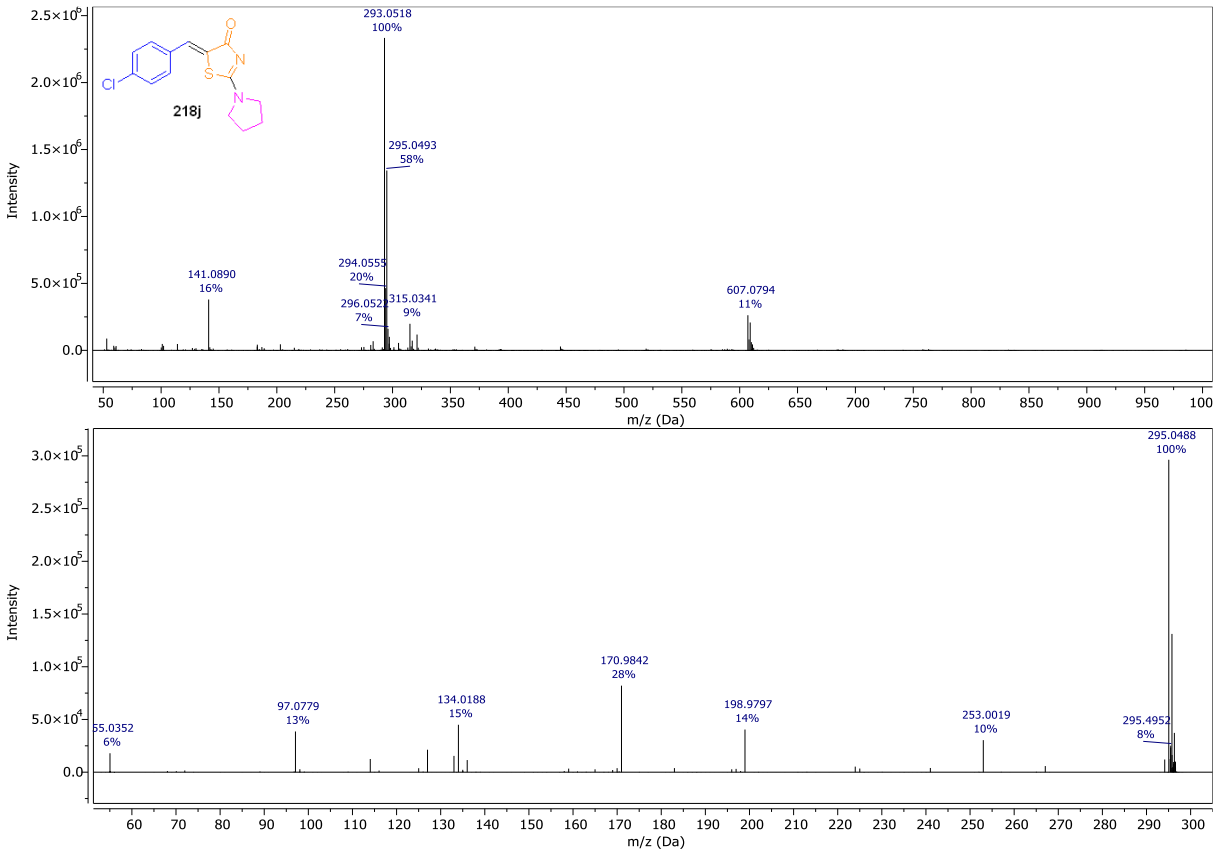
A5 41. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218j**.



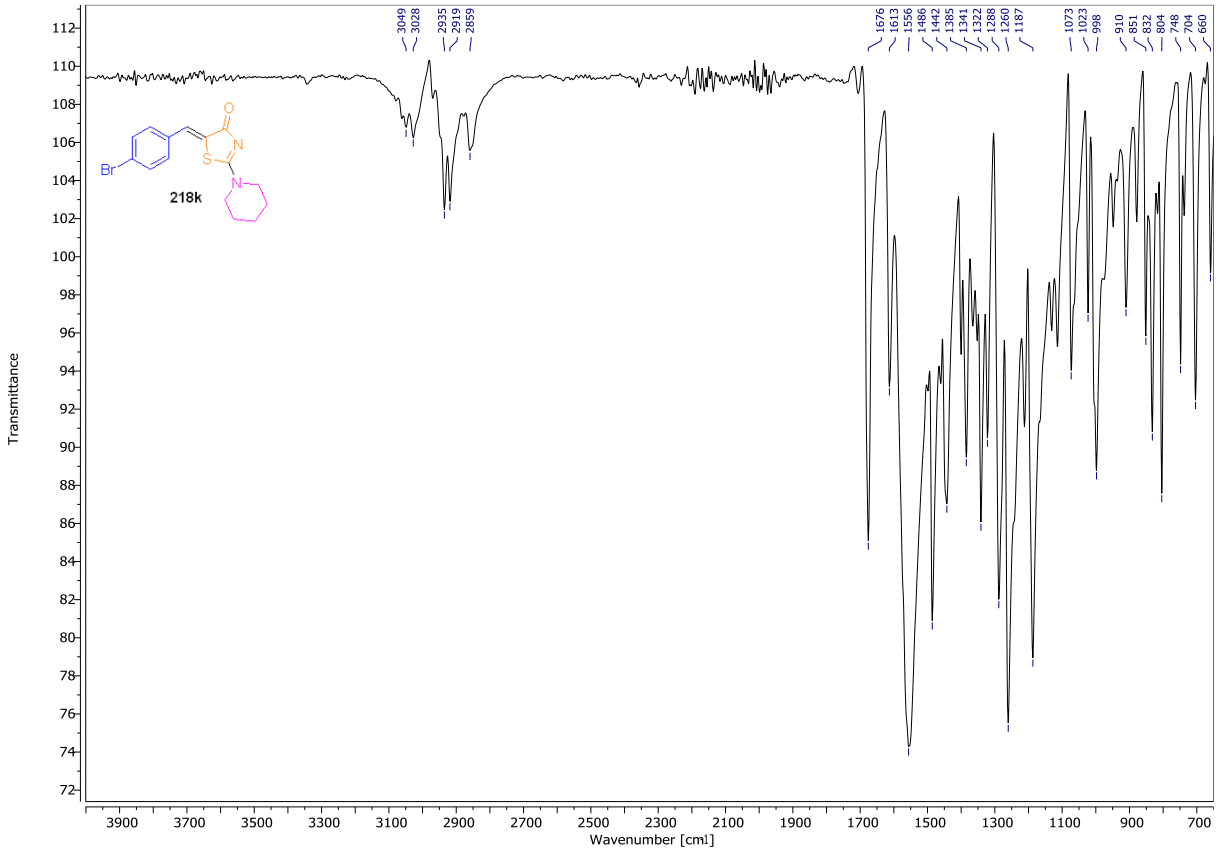
A5 42. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218j**.



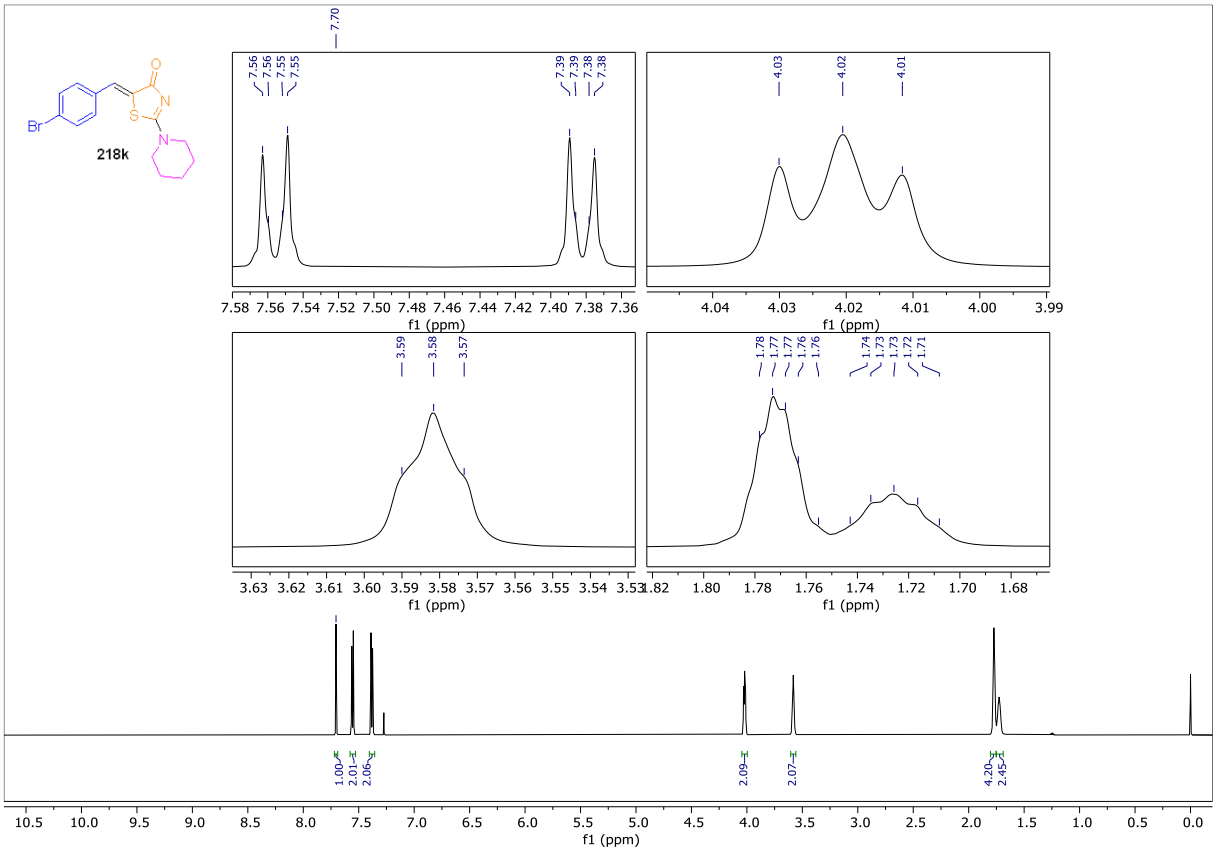
A5 43. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218j**.



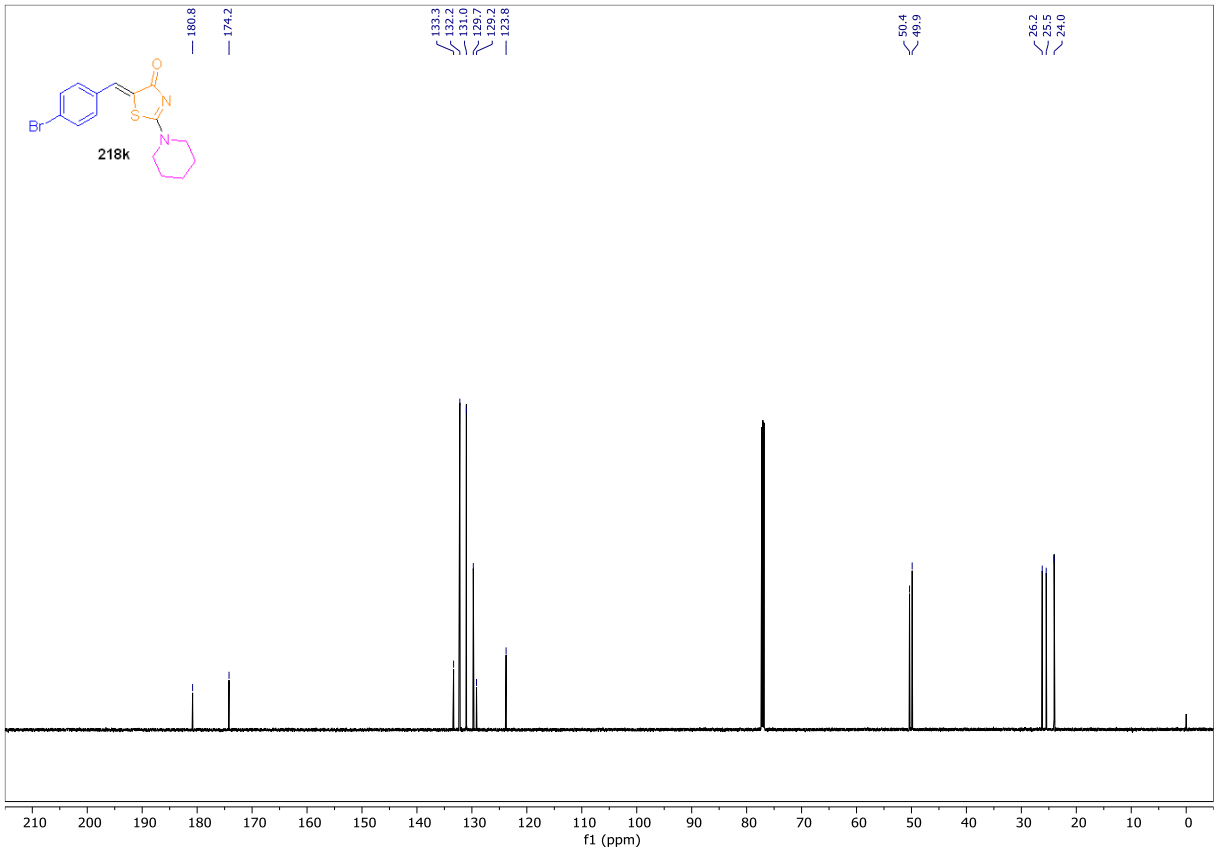
A5 44. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218j** e MS^2 $[M+H]^+$.



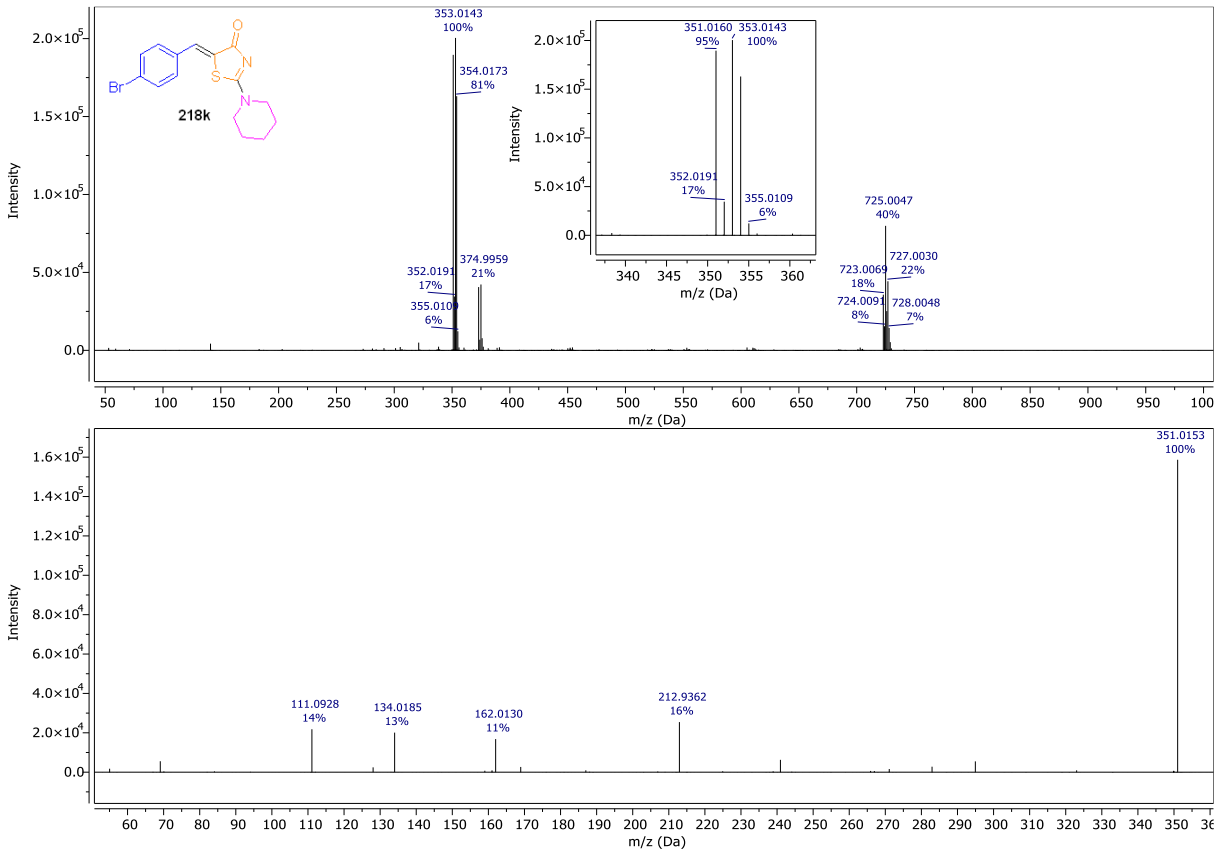
A5 45. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218k**.



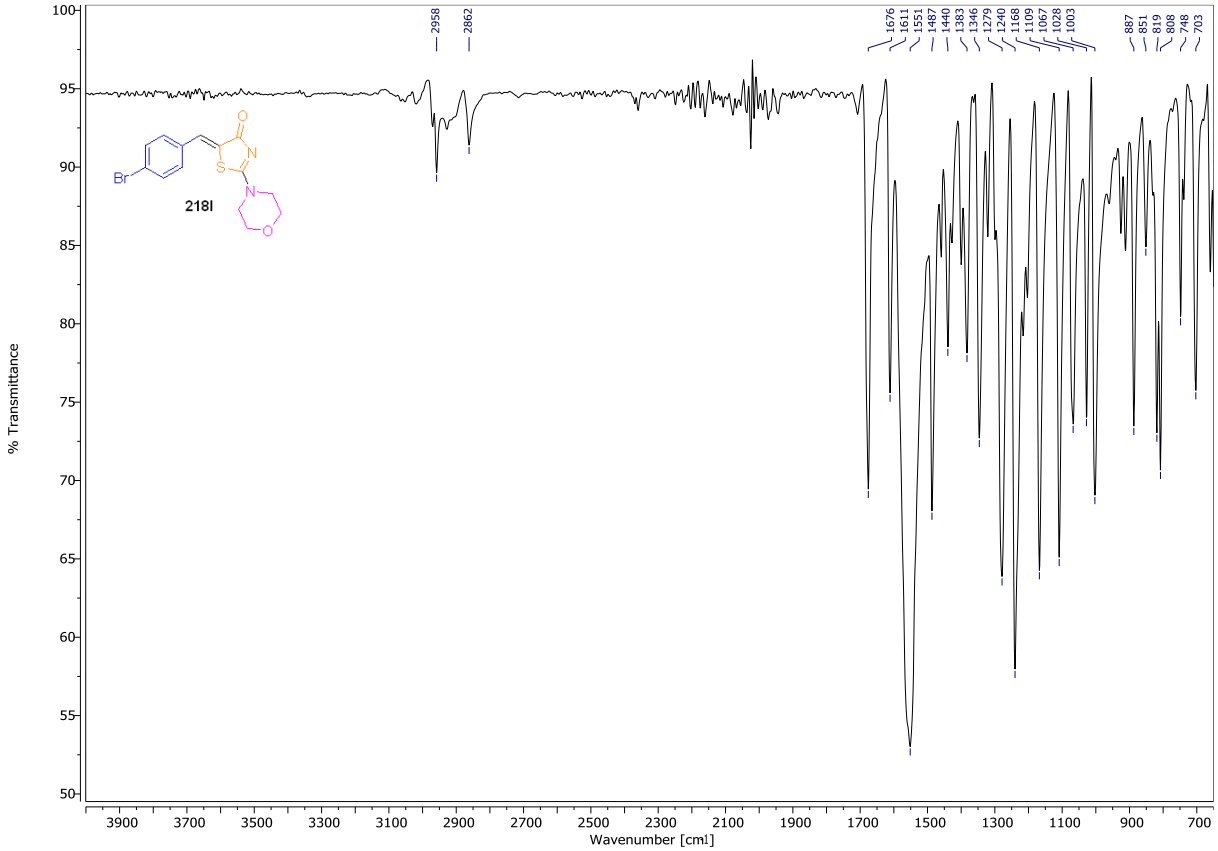
A5 46. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218k**.



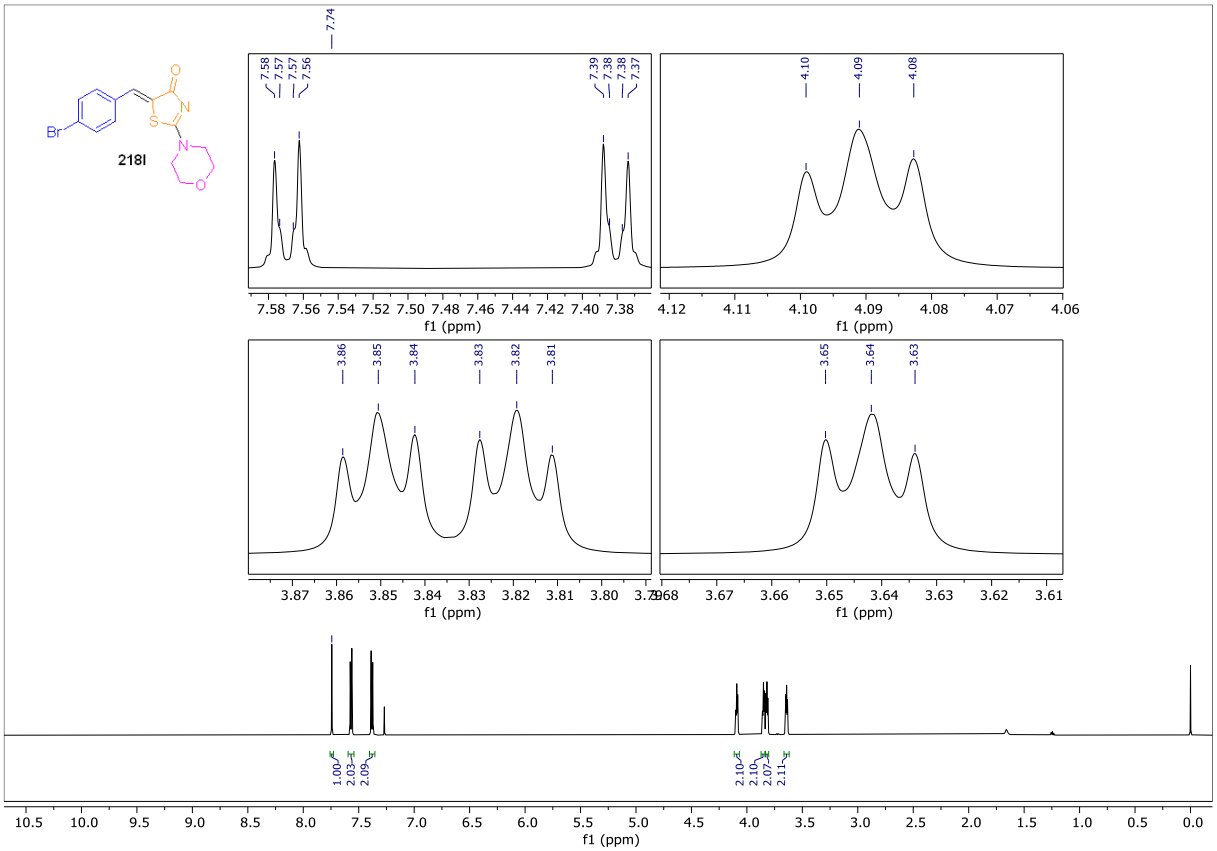
A5 47. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218k**.



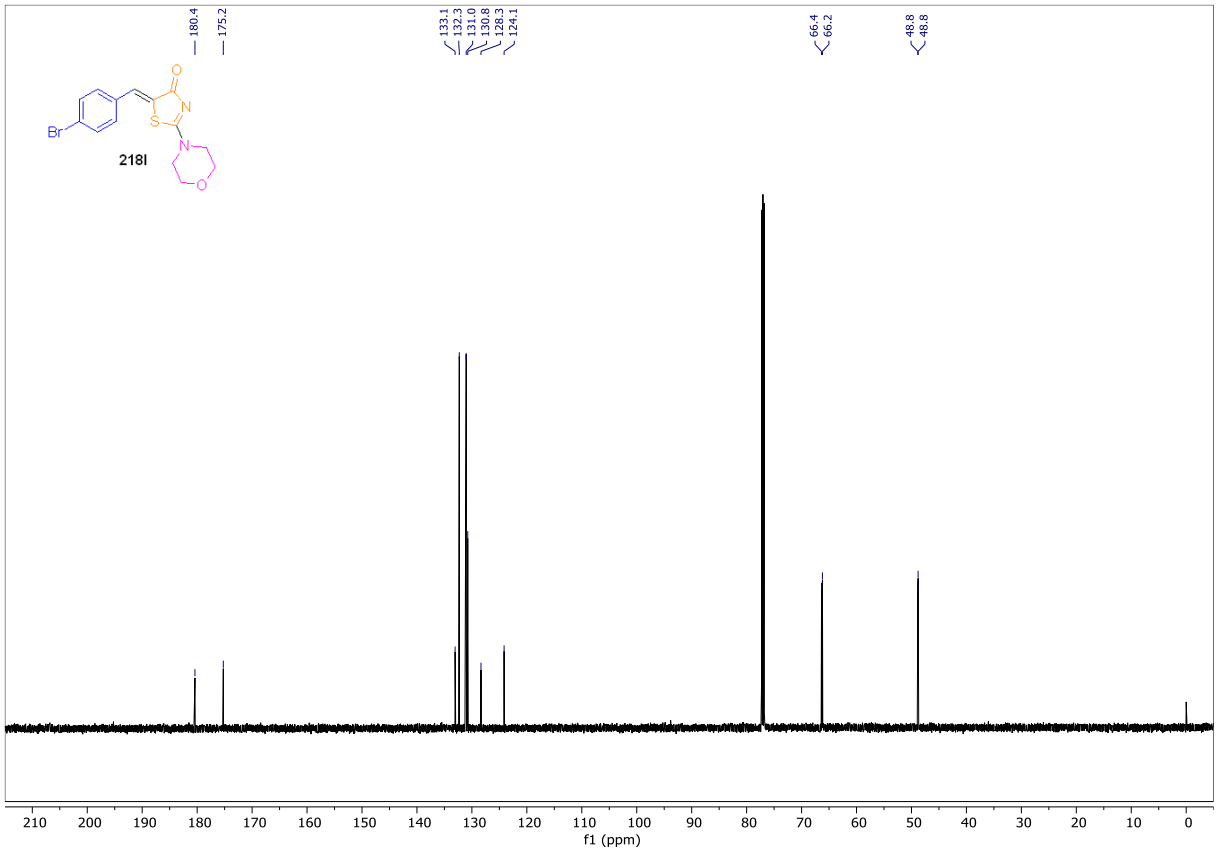
A5 48. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218k** e MS^2 $[M+H]^+$.



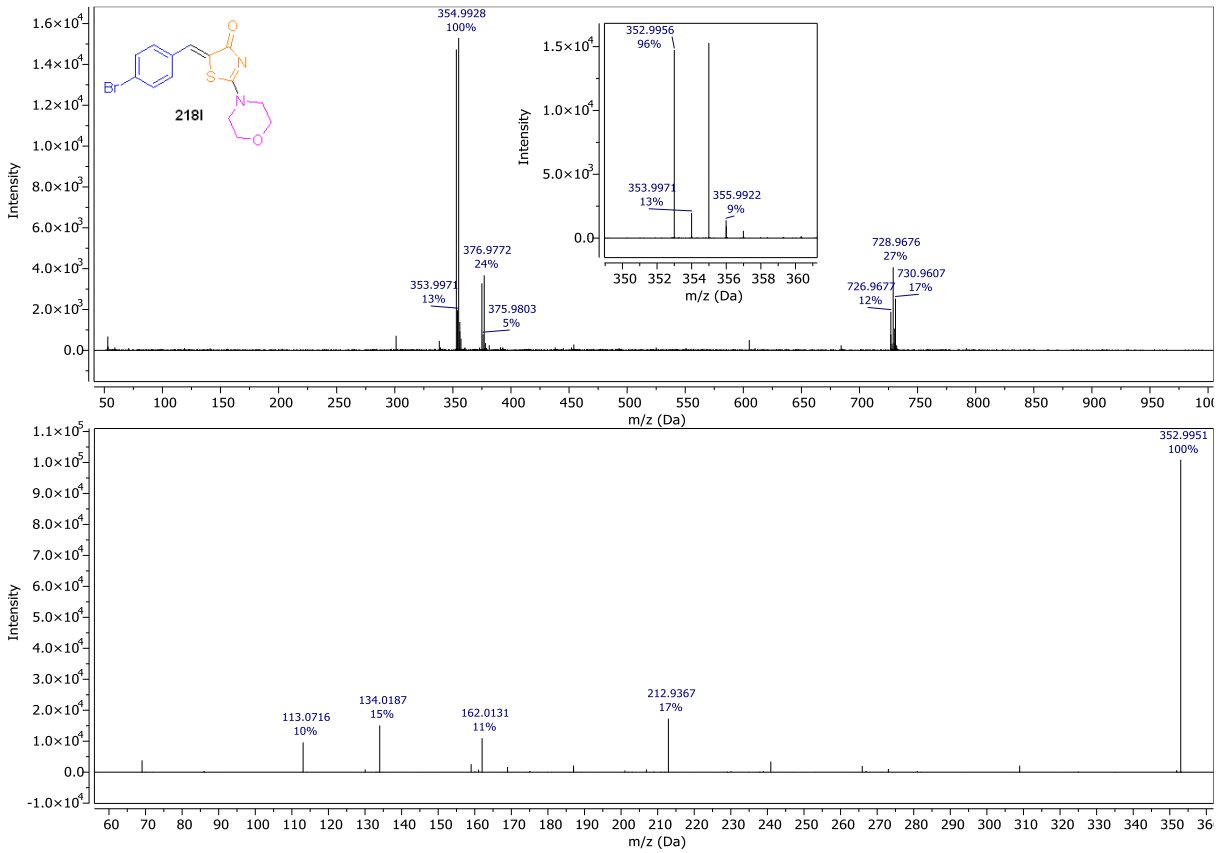
A5 49. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218l**.



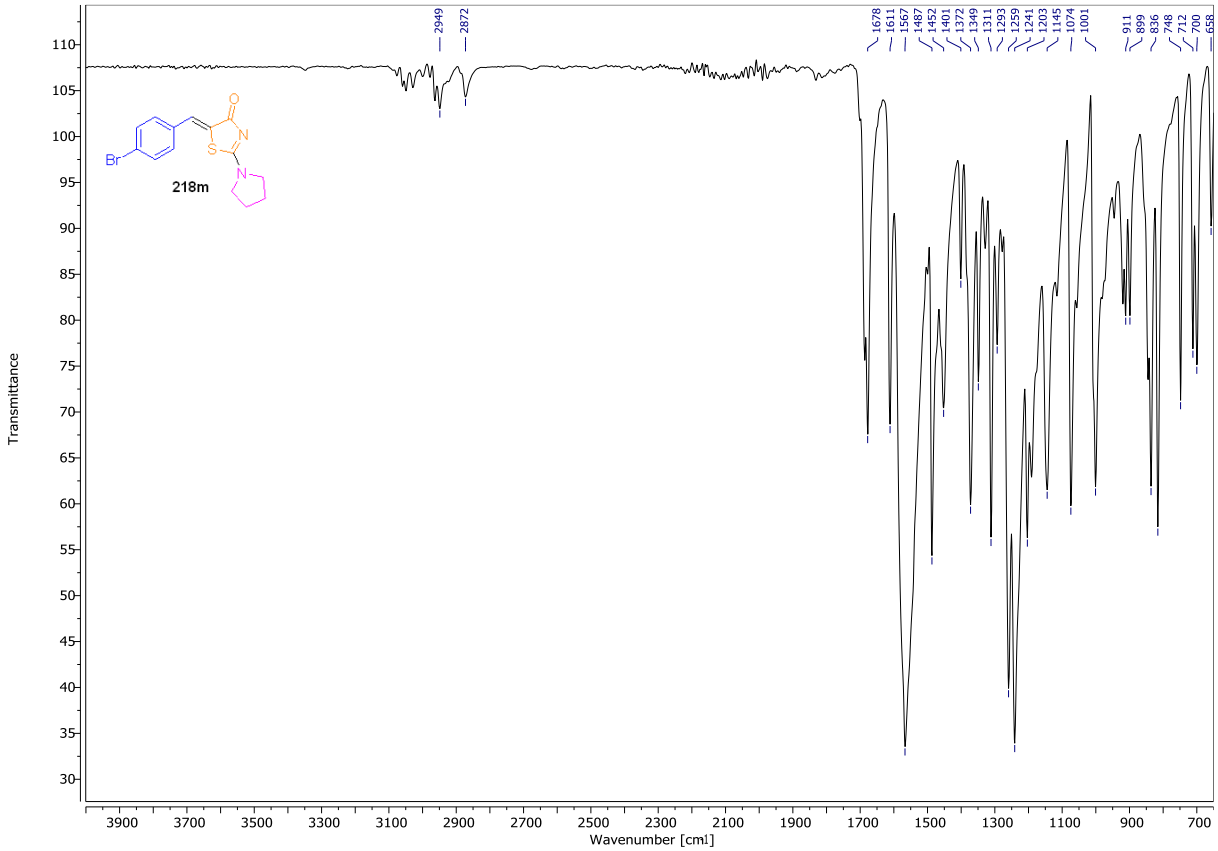
A5 50. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218l**.



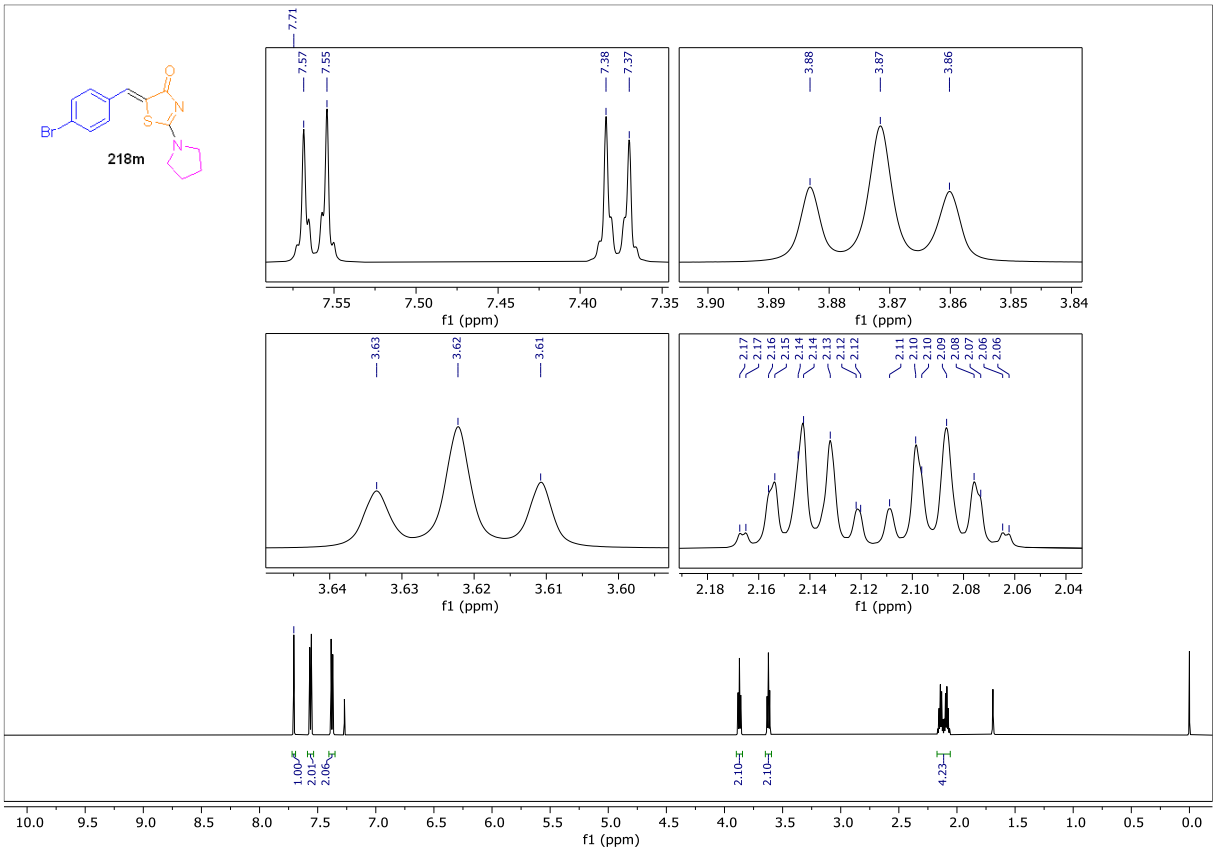
A5 51. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218l**.



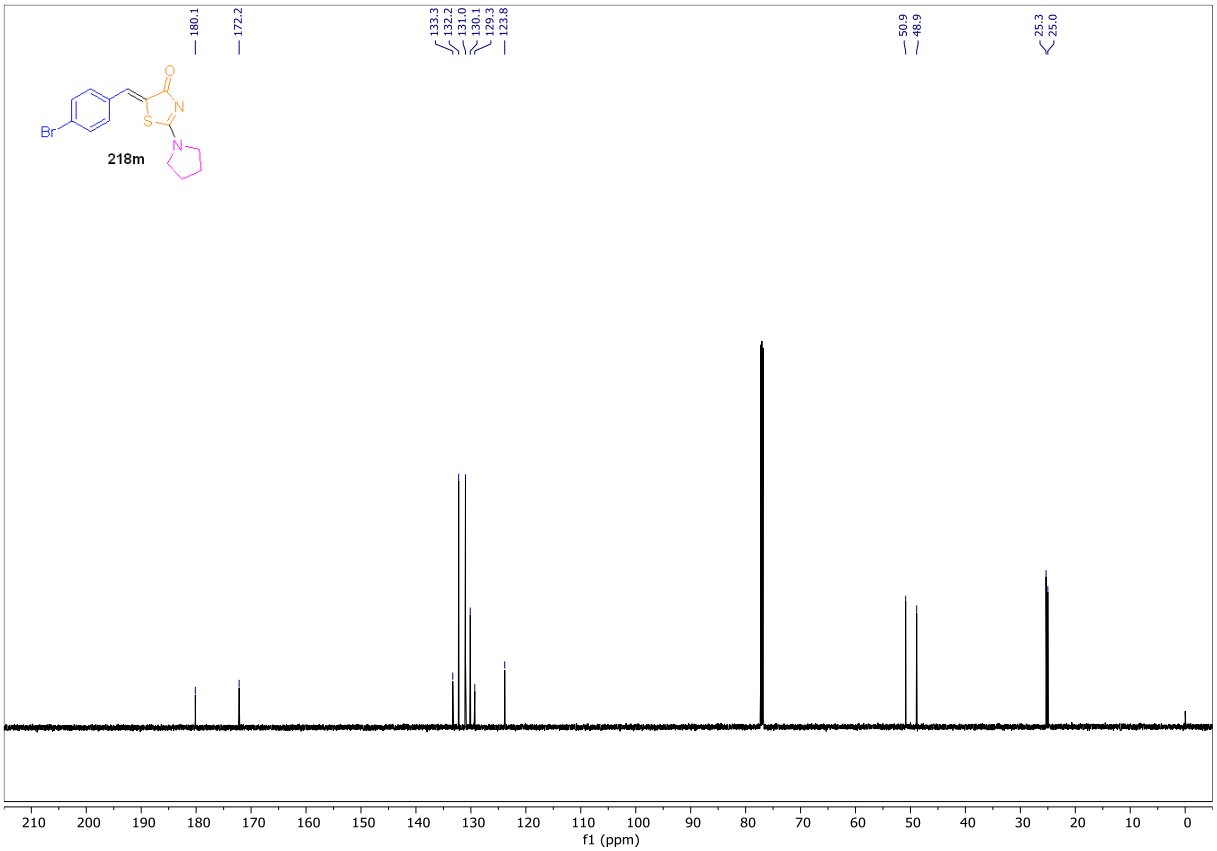
A5 52. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218l** e MS^2 $[M+H]^+$.



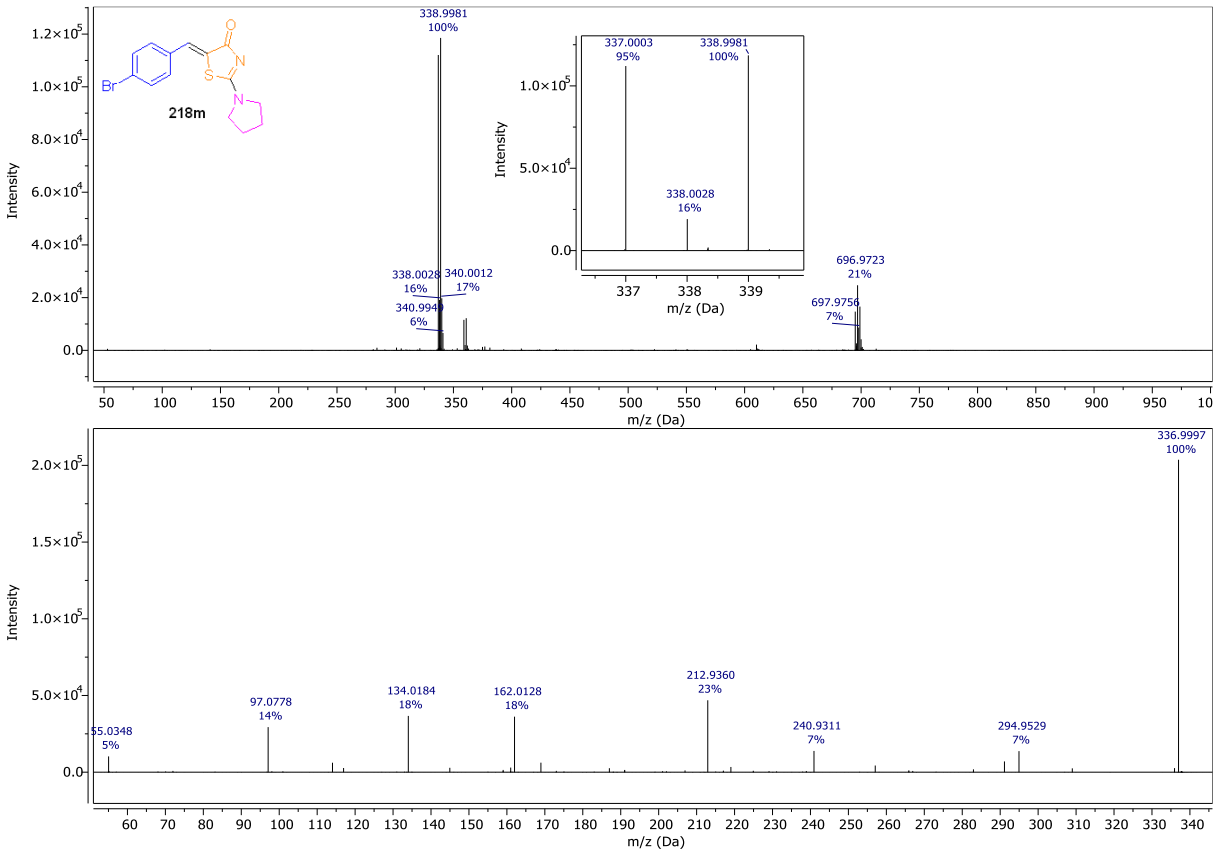
A5 53. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218m**.



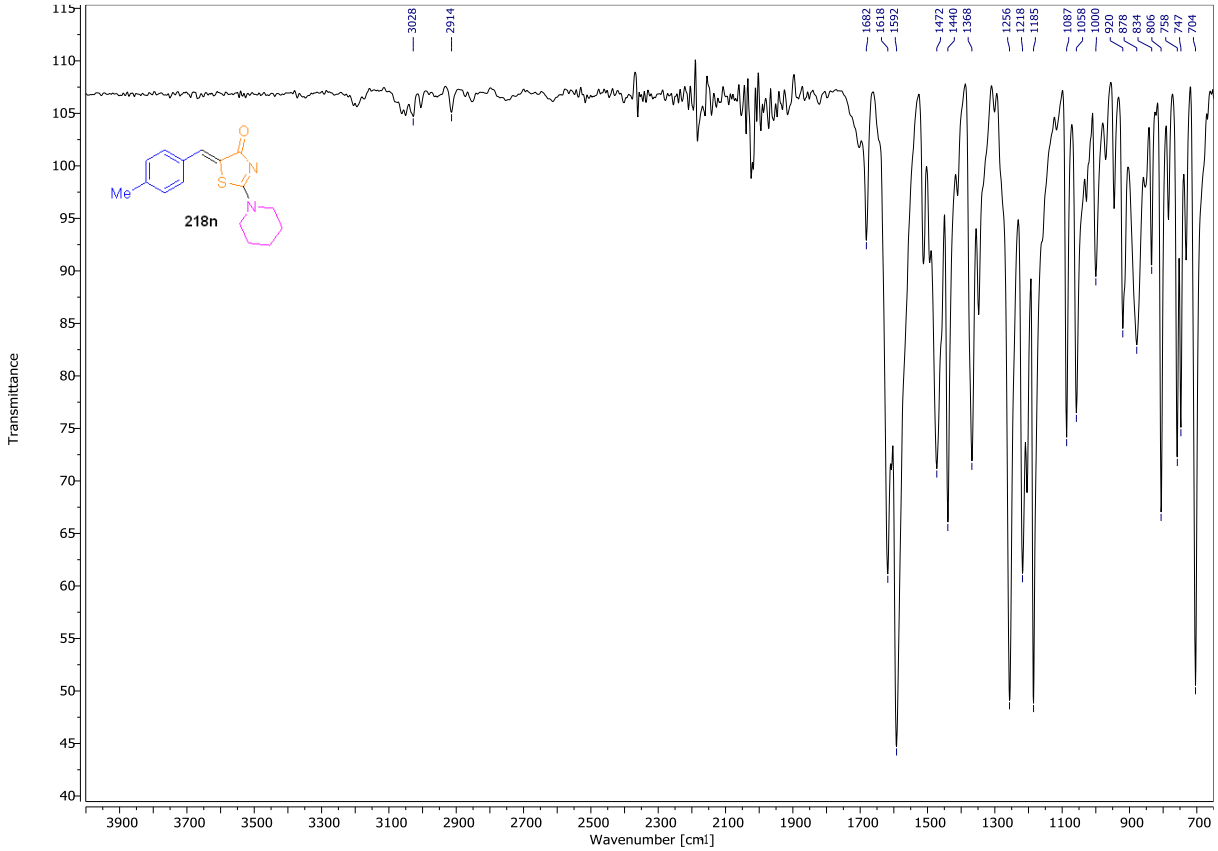
A5 54. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218m**.



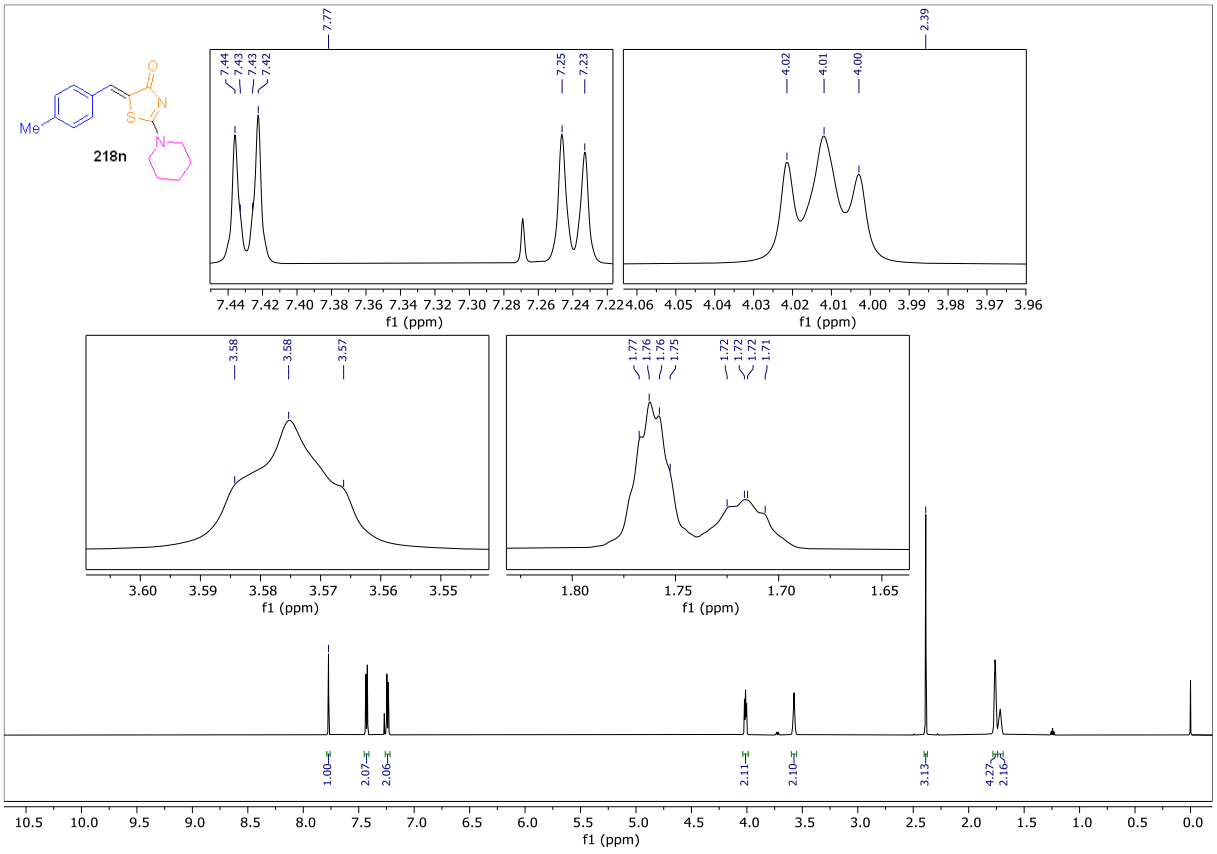
A5 55. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218m**.



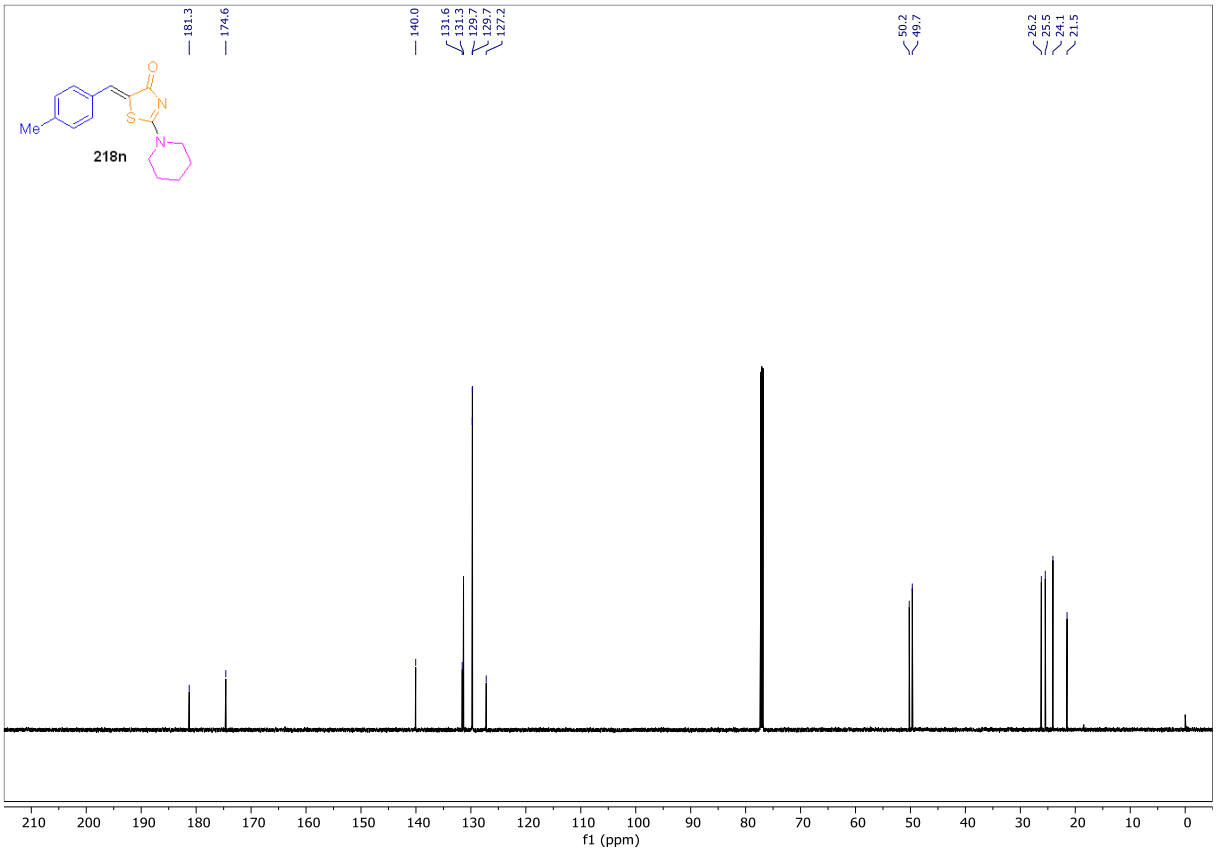
A5 56. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218m** e MS^2 $[M+H]^+$.



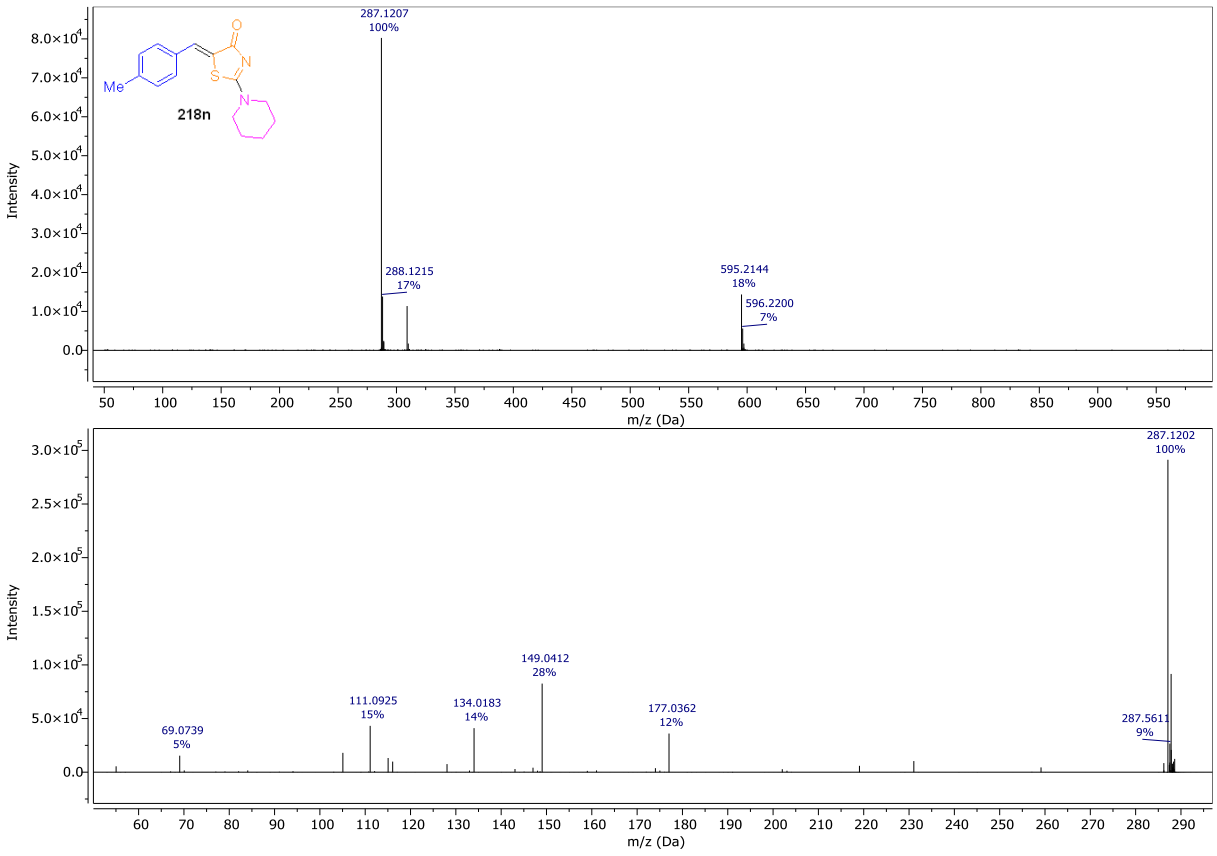
A5 57. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218n**.



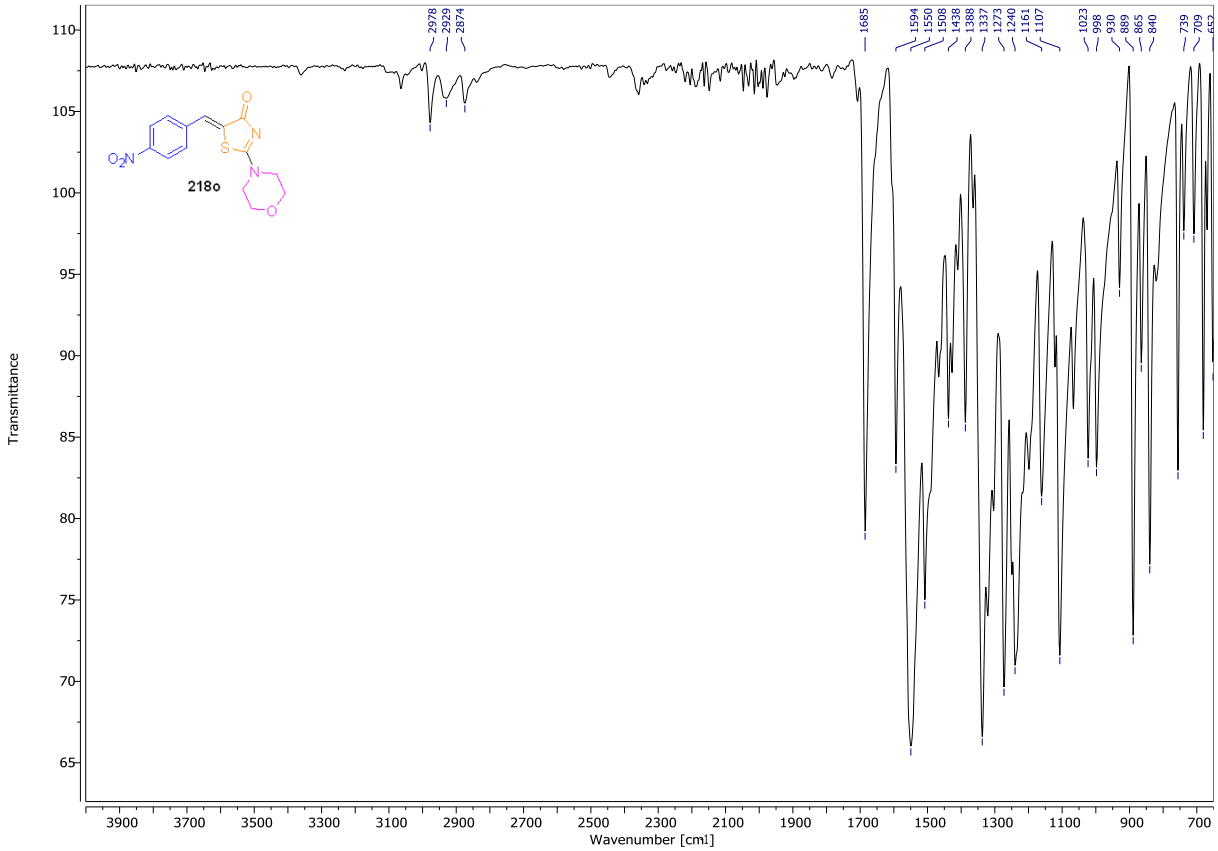
A5 58. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218n**.



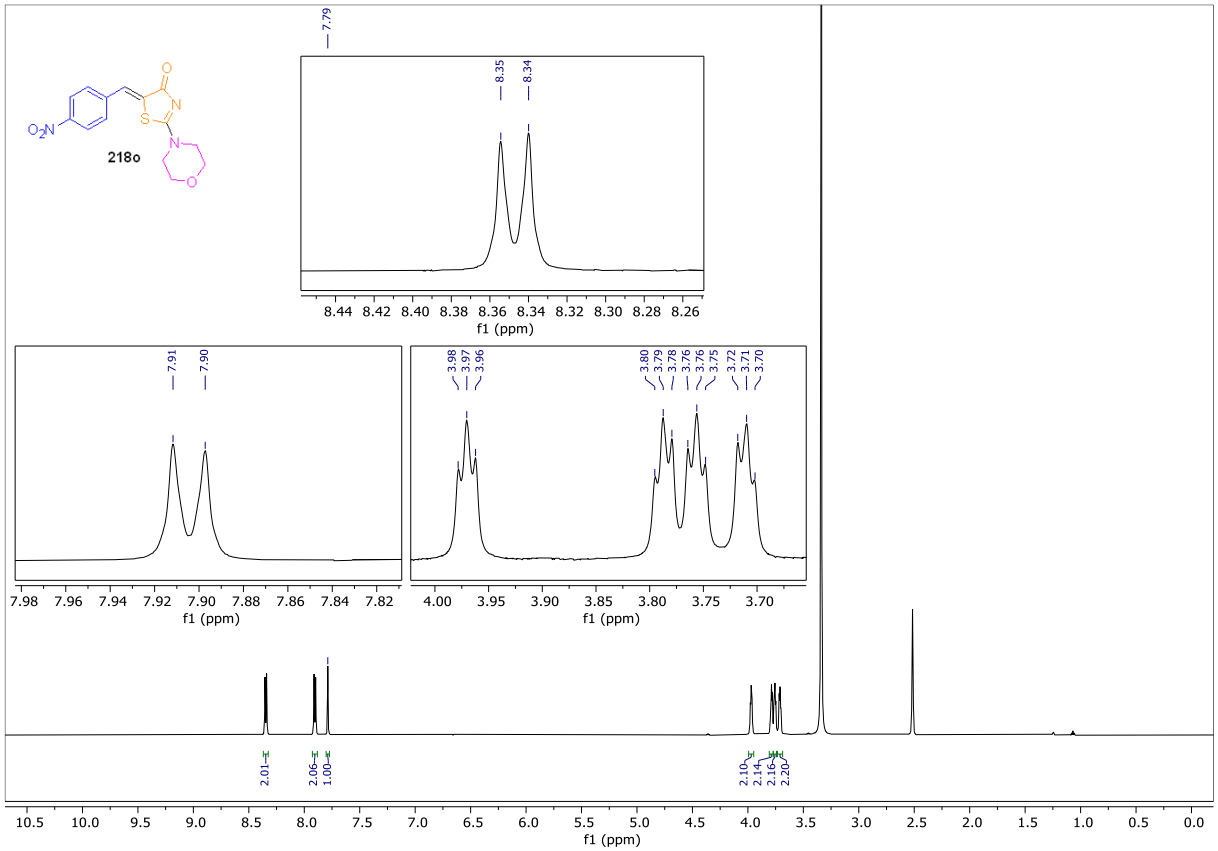
A5 59. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218n**.



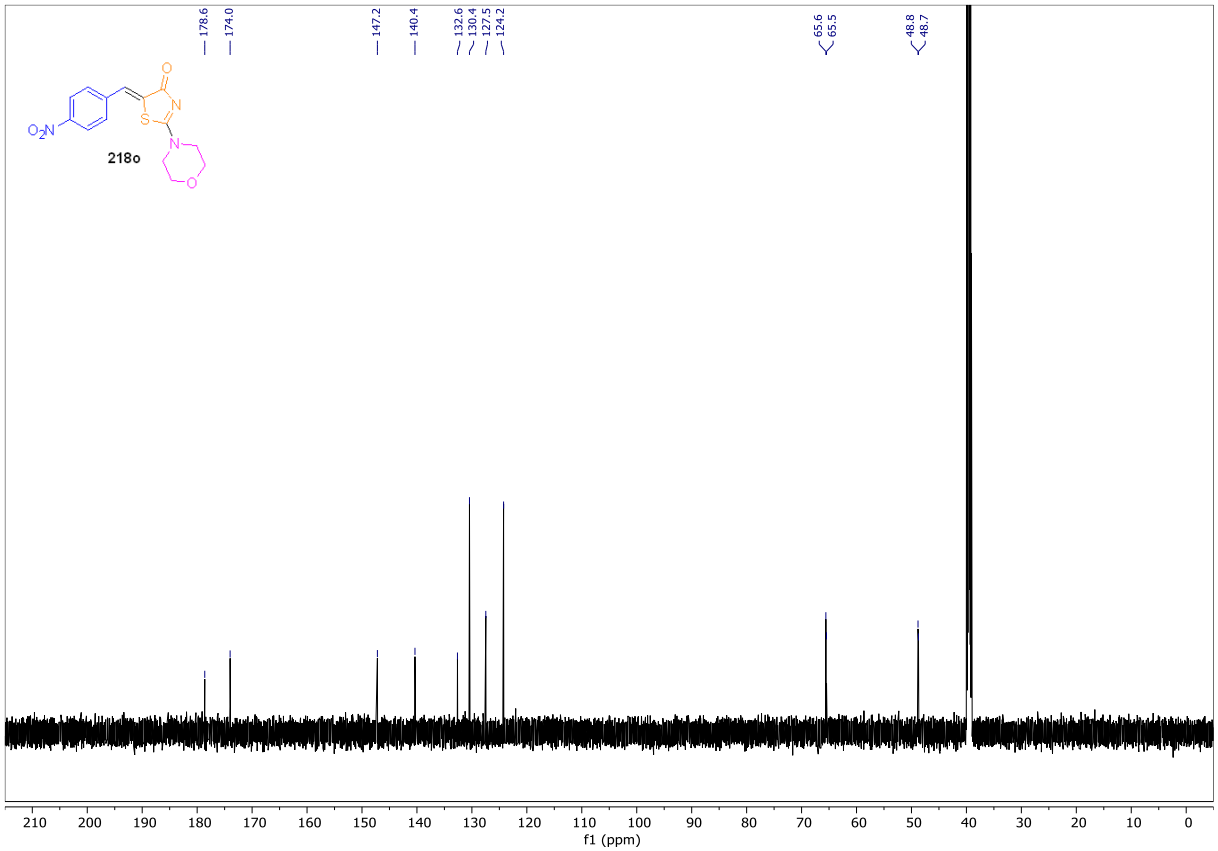
A5 60. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218n** e MS^2 $[M+H]^+$.



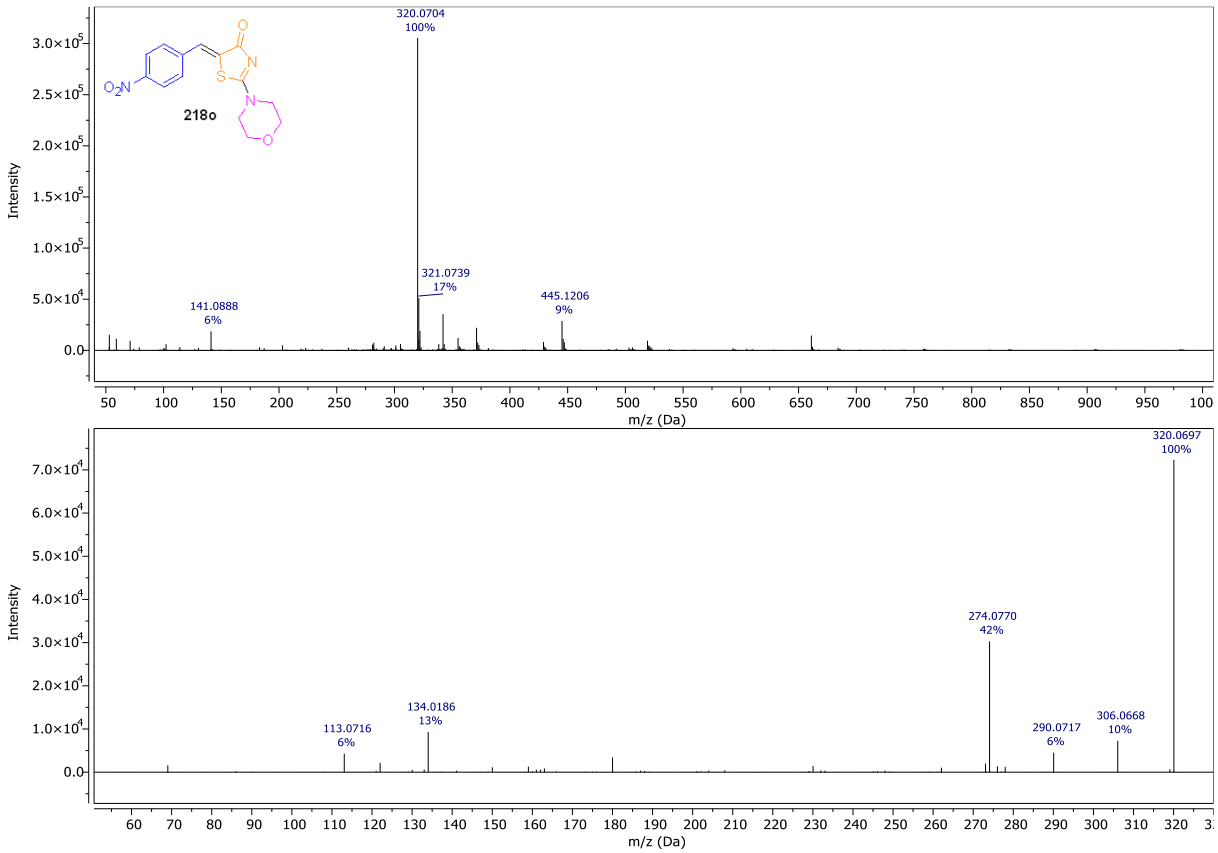
A5 61. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218o**.



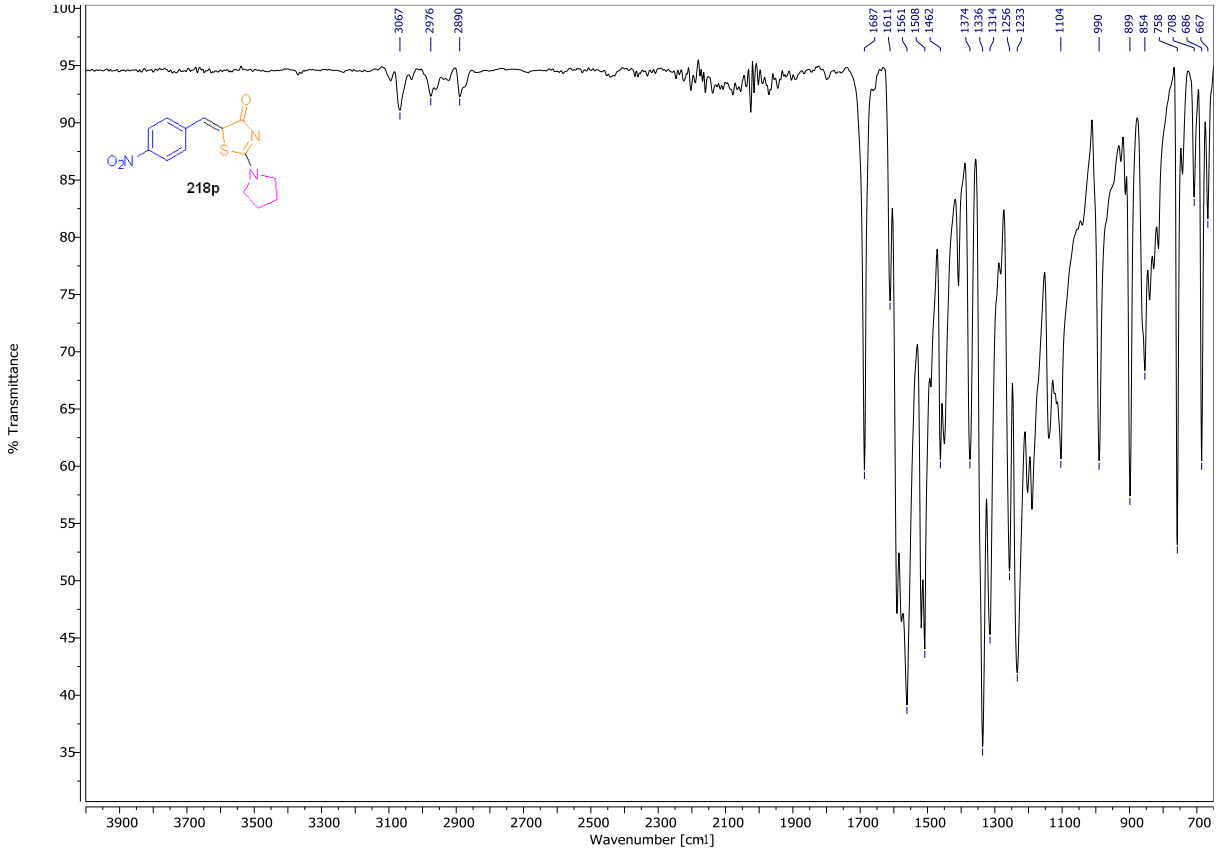
A5 62. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218o**.



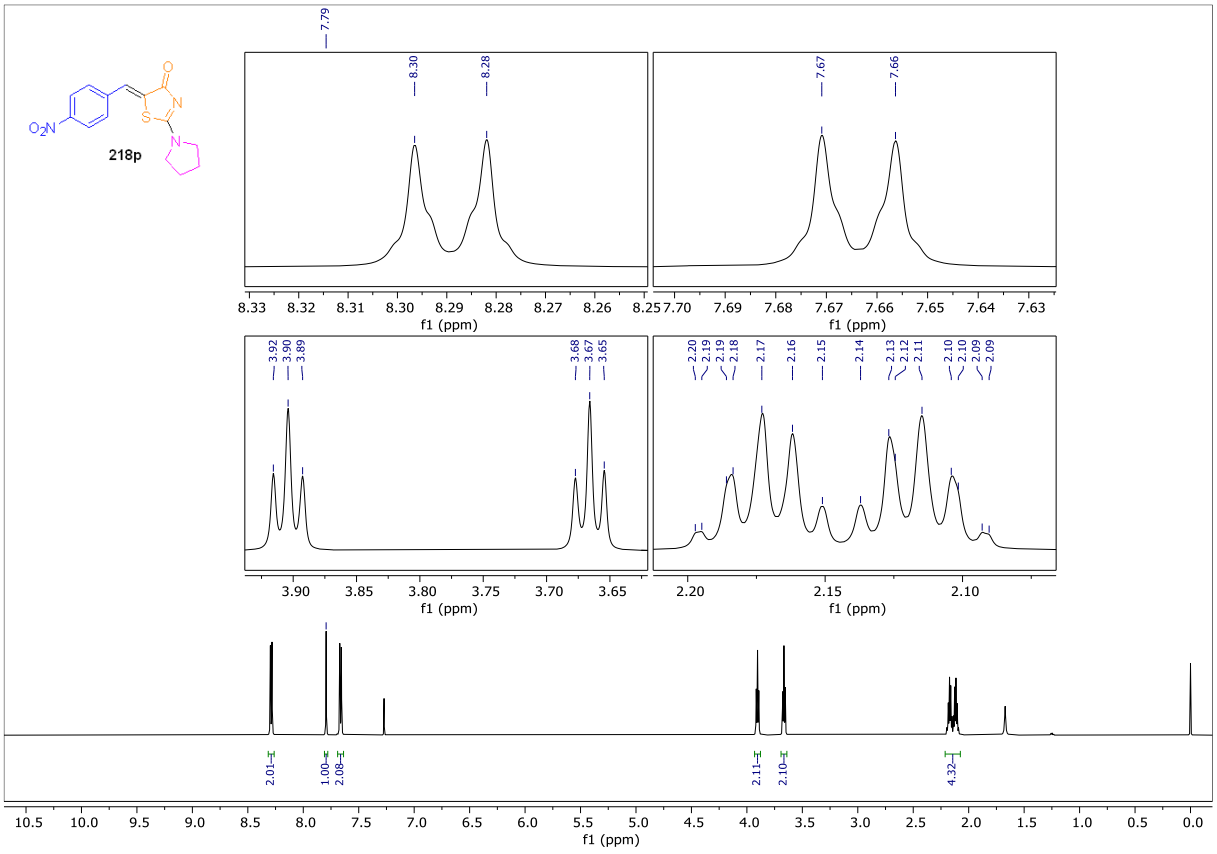
A5 63. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218o**.



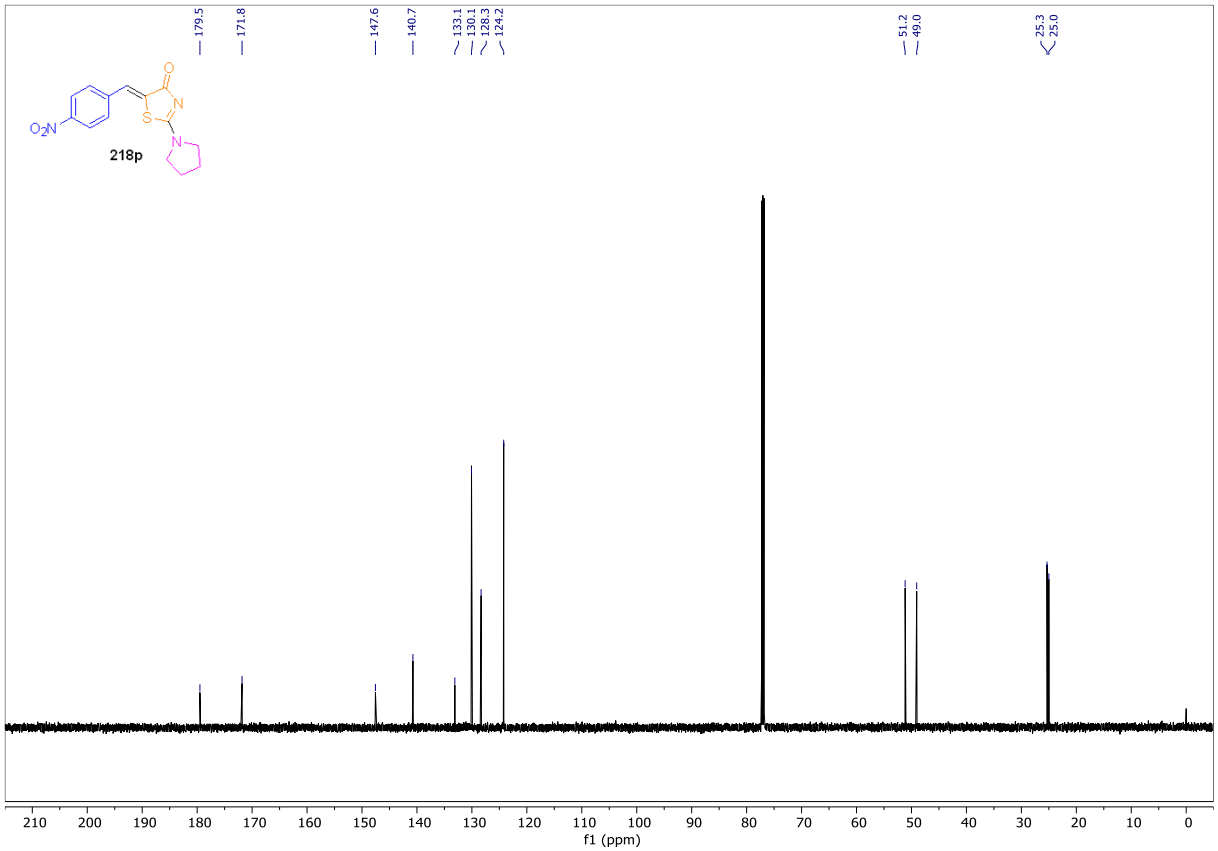
A5 64. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218o** e MS^2 $[M+H]^+$.



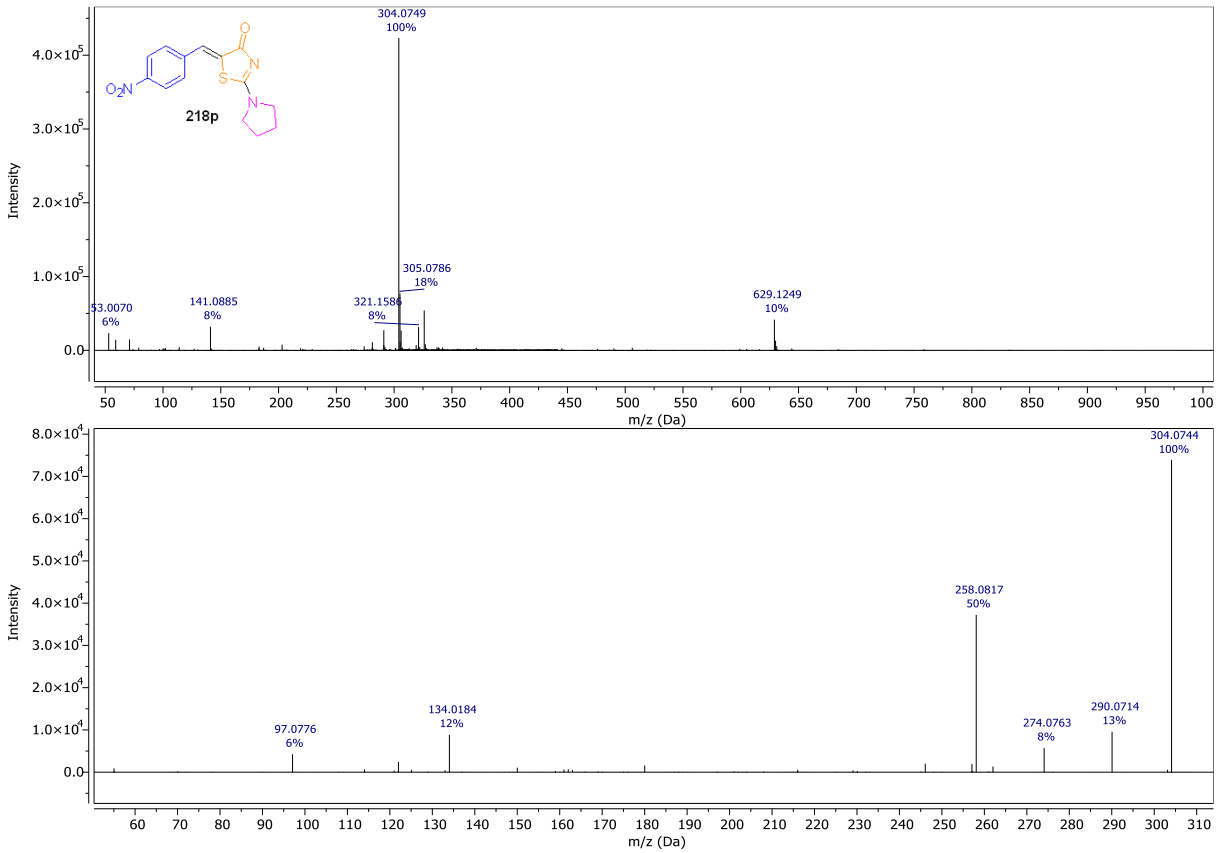
A5 65. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218p**.



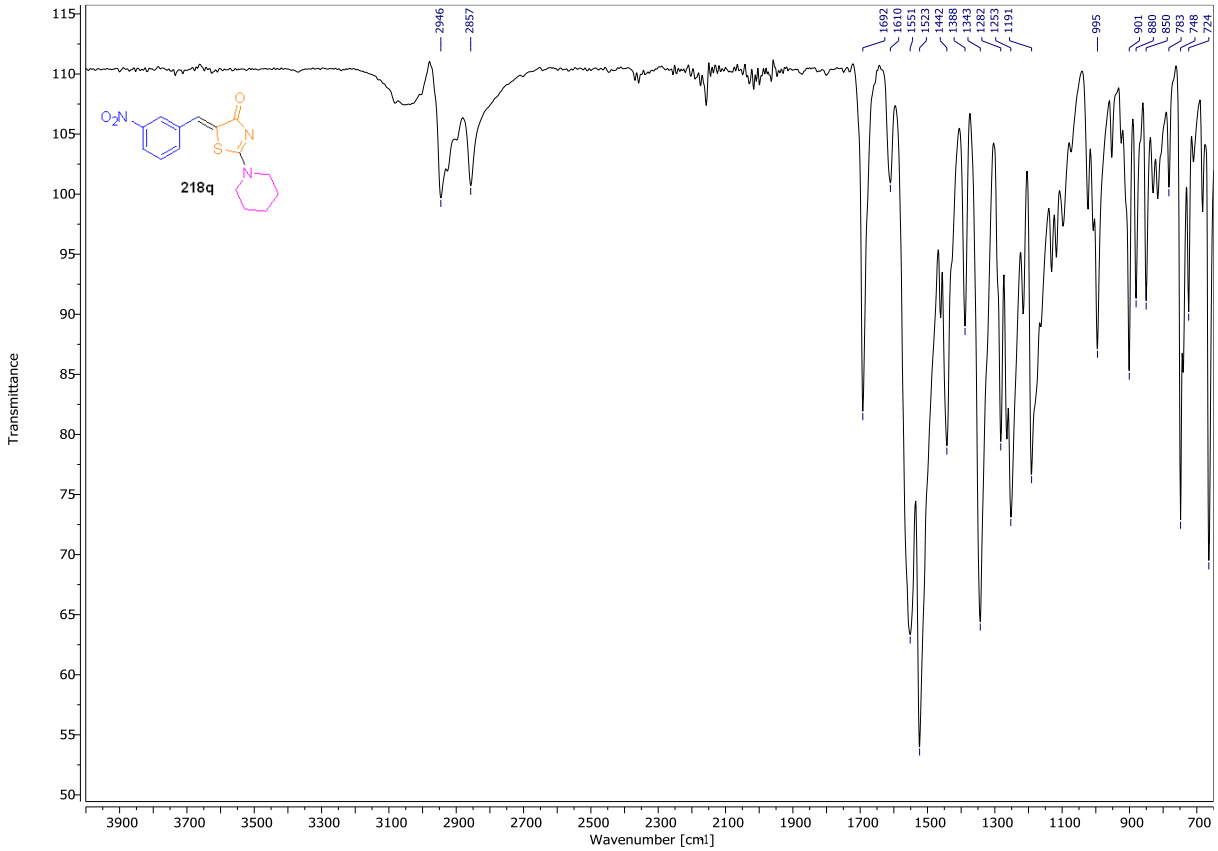
A5 66. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218p**.



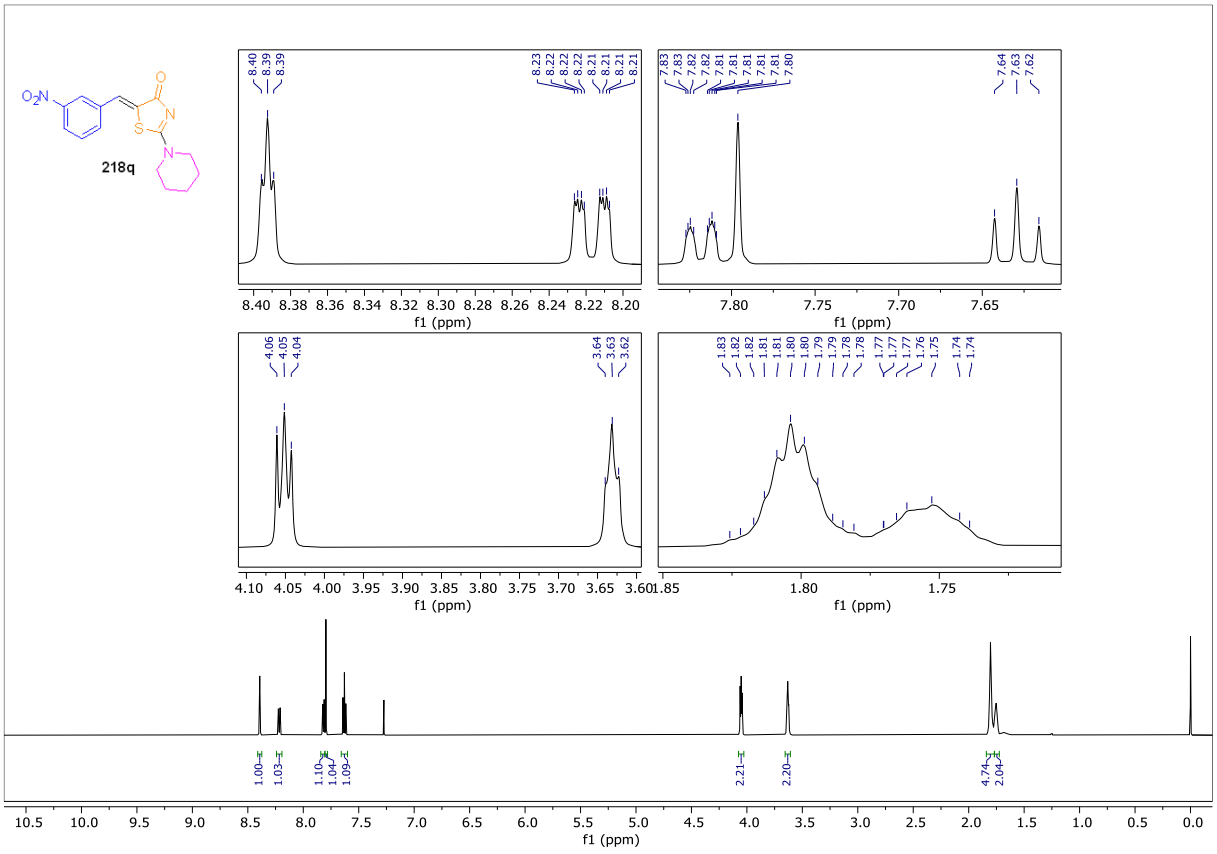
A5 67. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218p**.



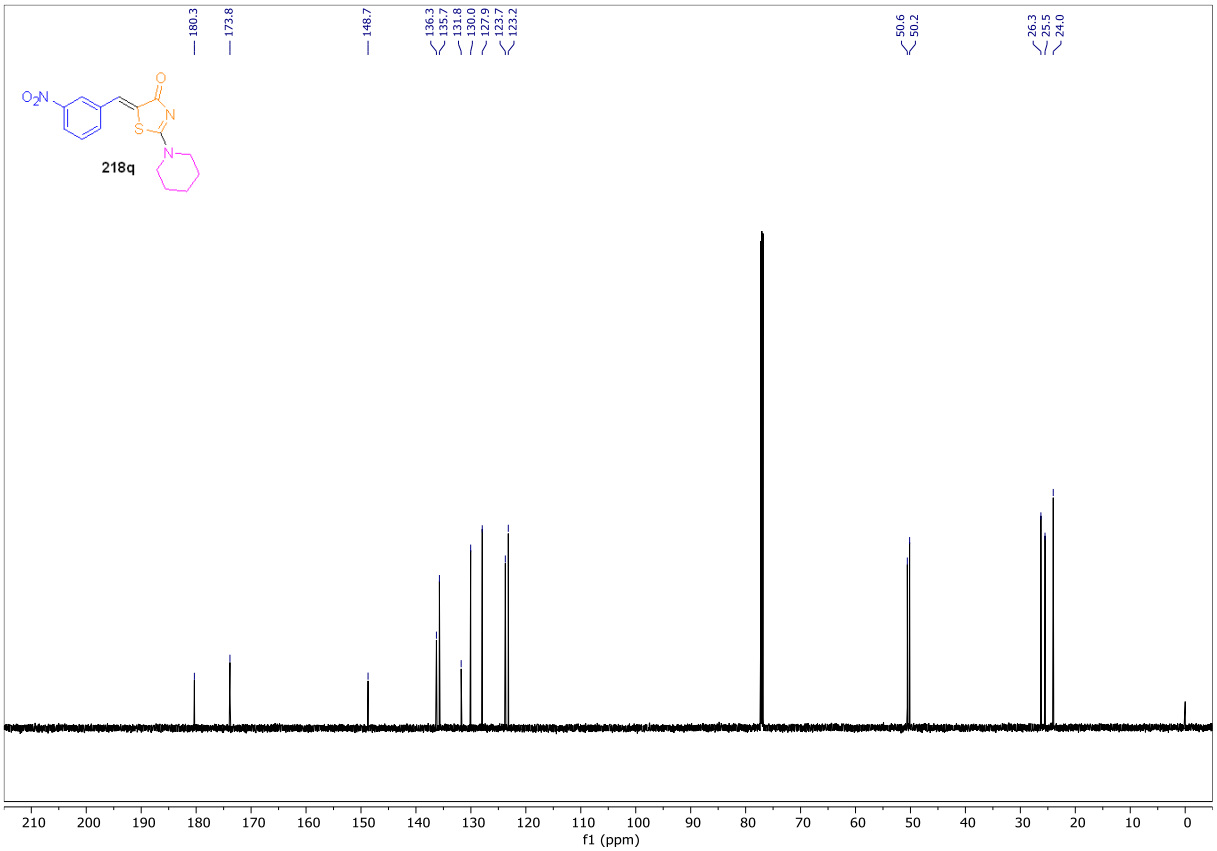
A5 68. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218p** e MS^2 $[M+H]^+$.



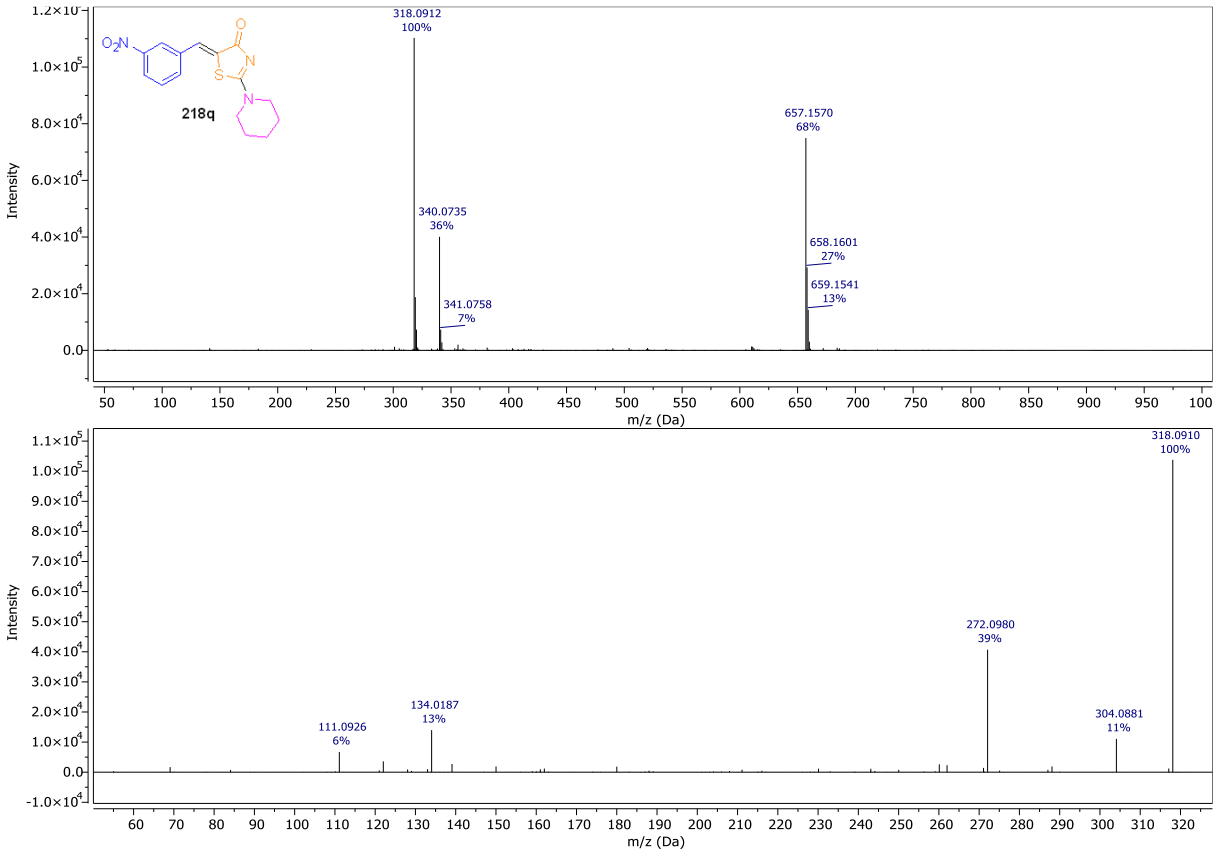
A5 69. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218q**.



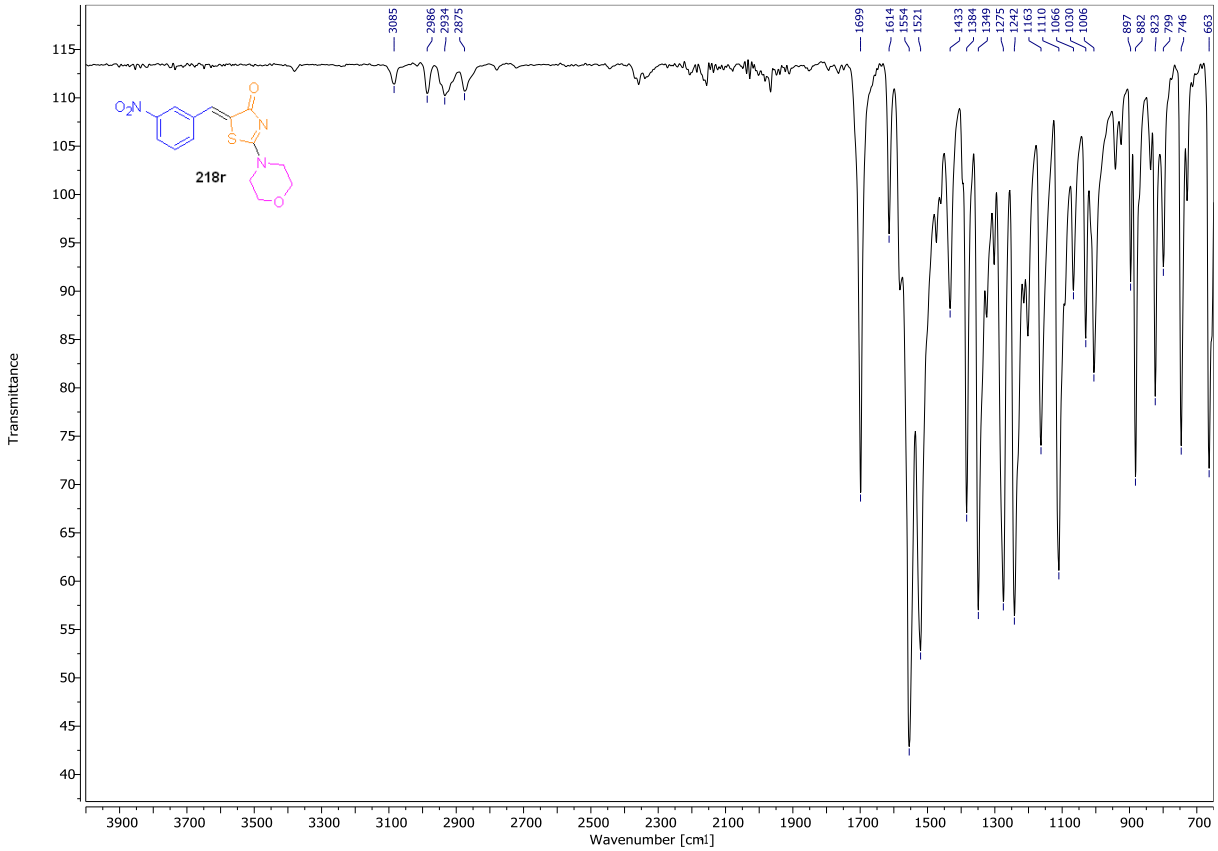
A5 70. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218q**.



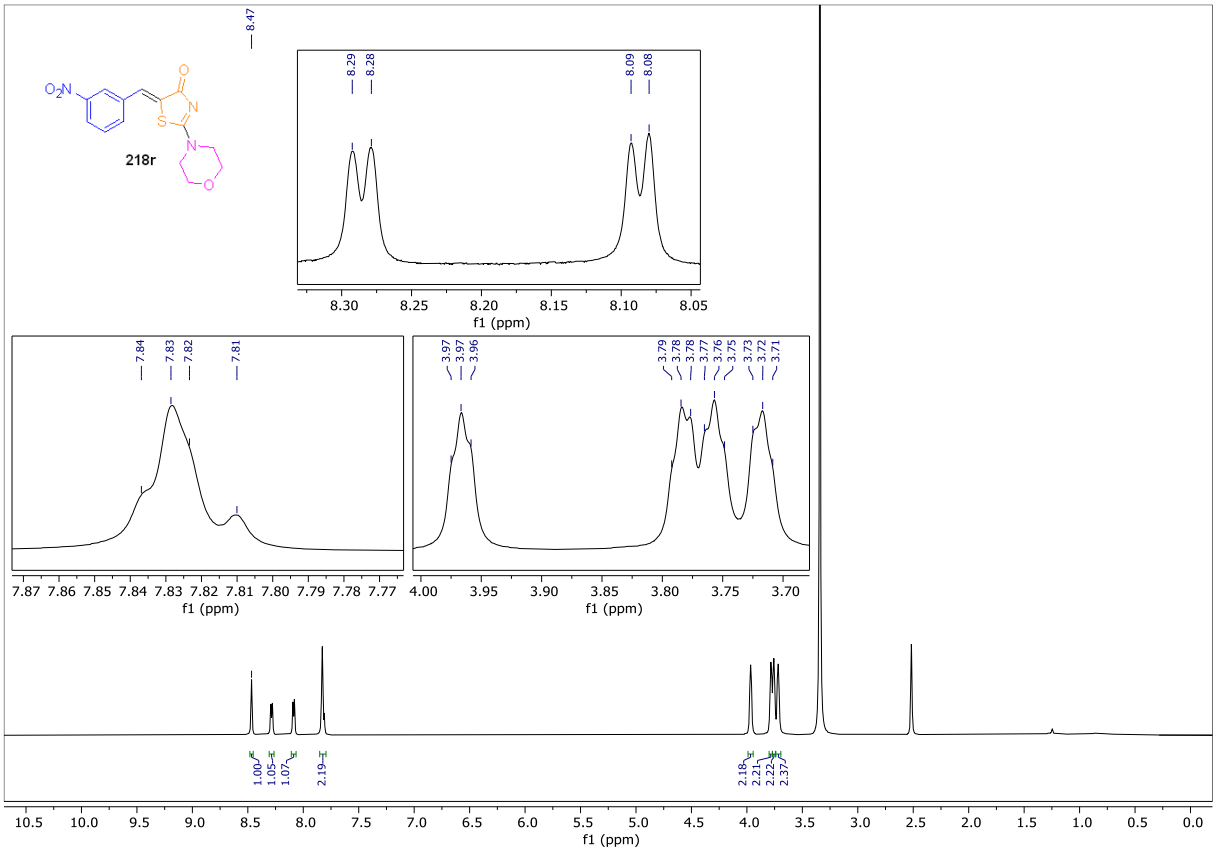
A5 71. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218q**.



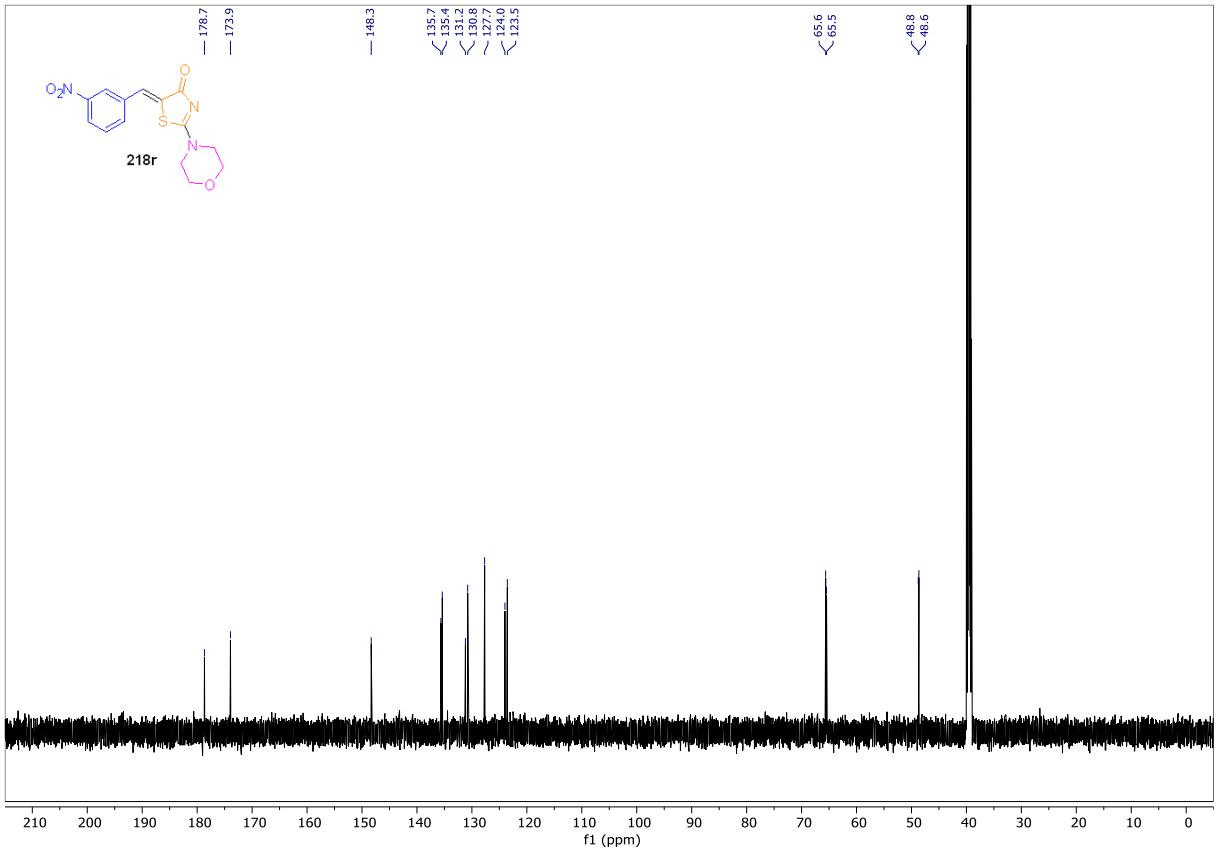
A5 72. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218q** e MS^2 $[M+H]^+$.



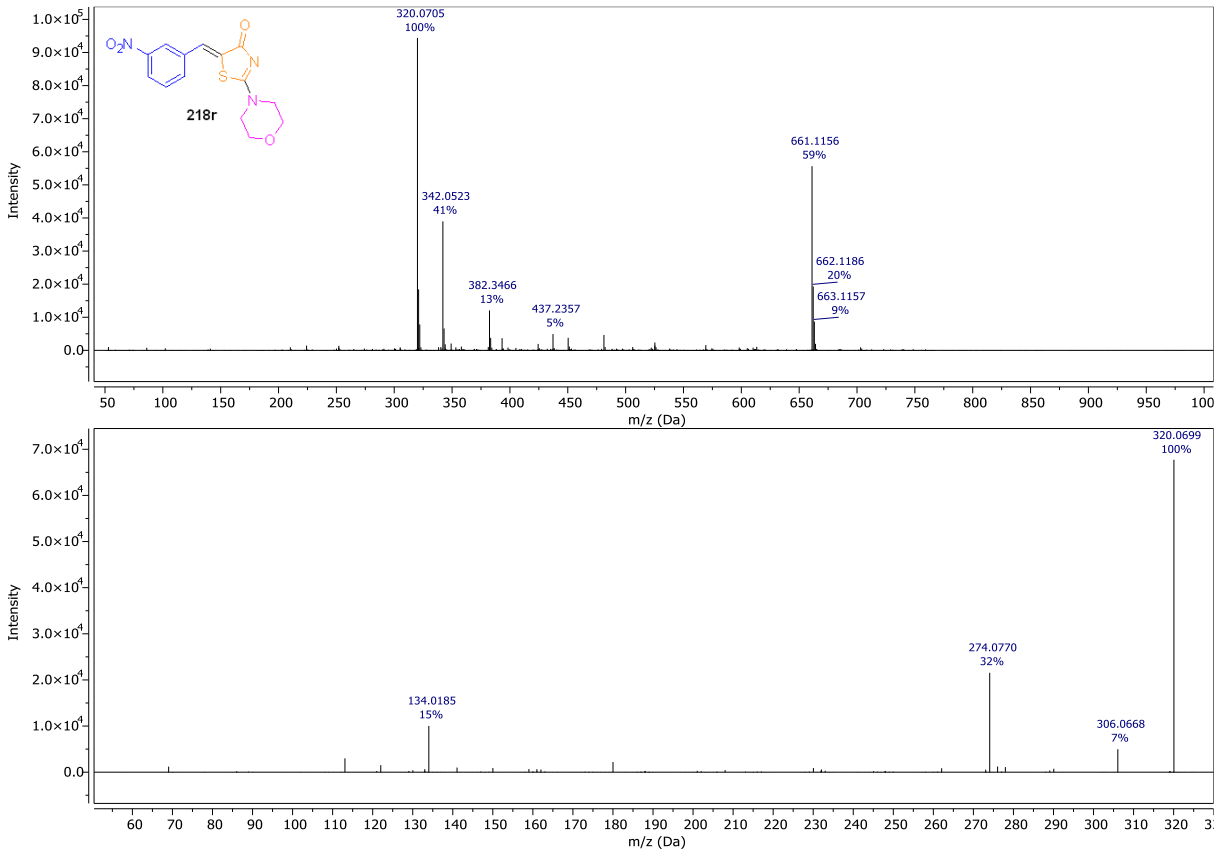
A5 73. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218r**.



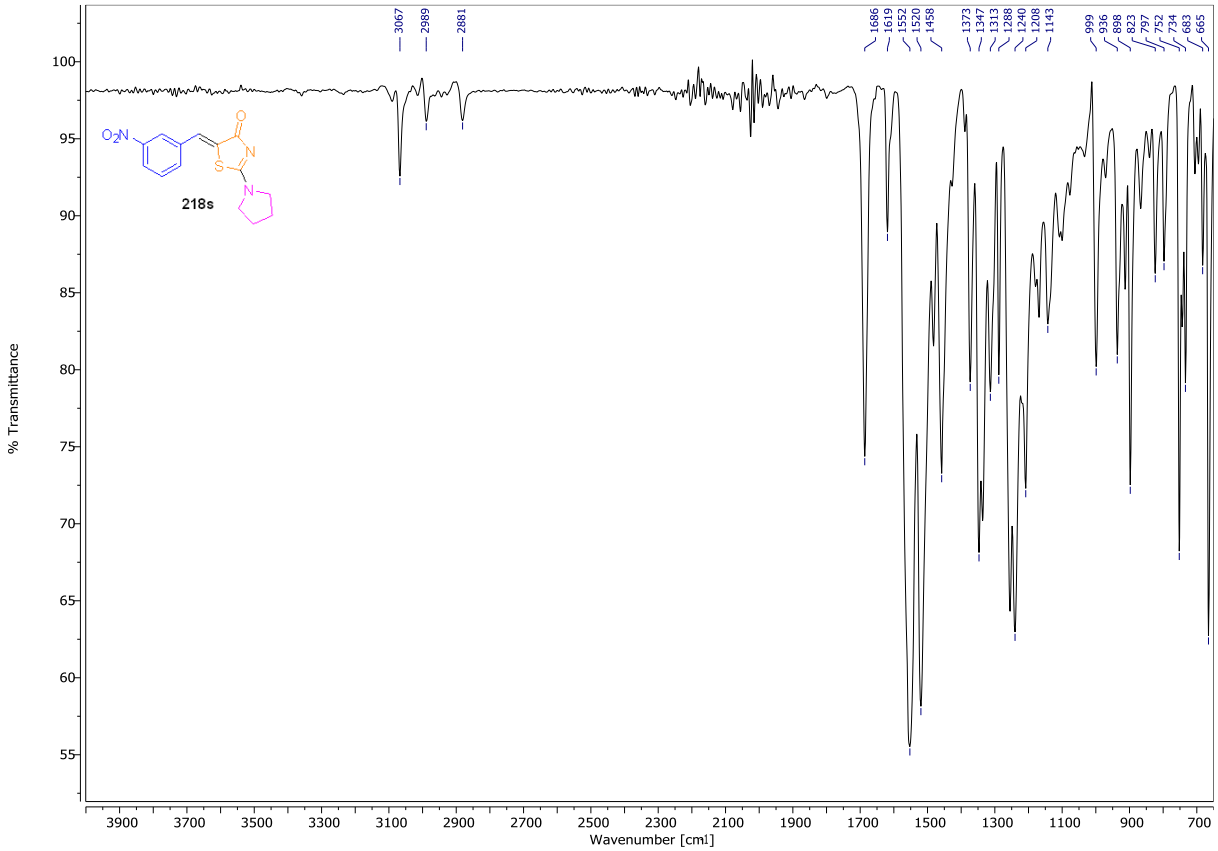
A5 74. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218r**.



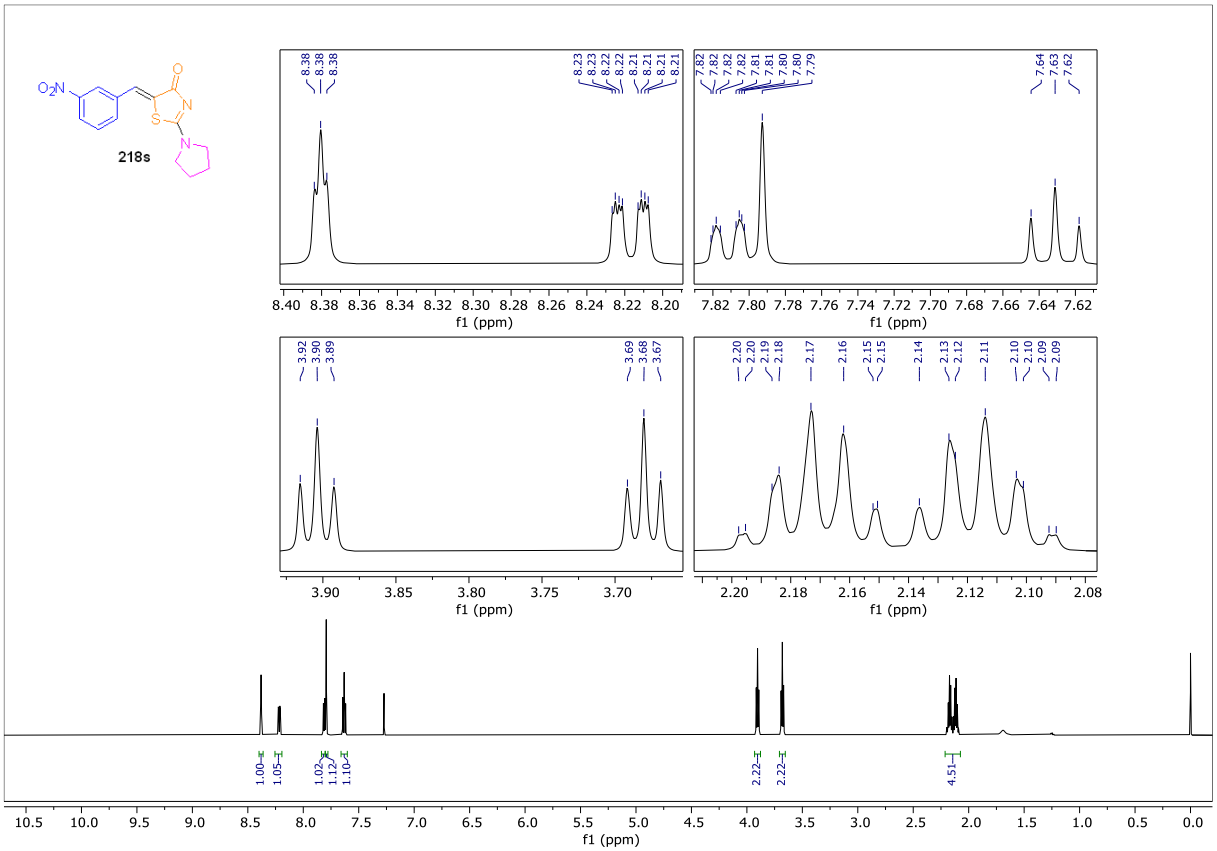
A5 75. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218r**.



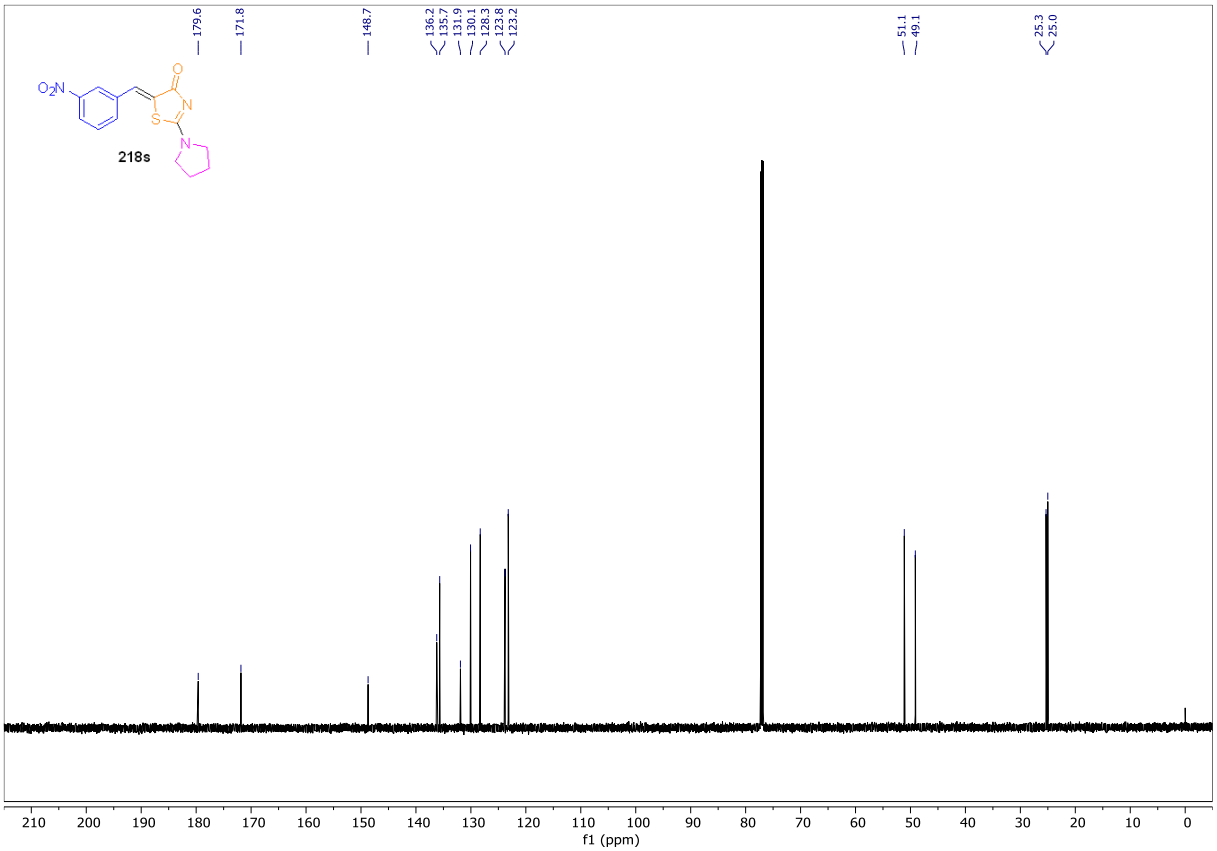
A5 76. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218r** e MS^2 $[M+H]^+$.



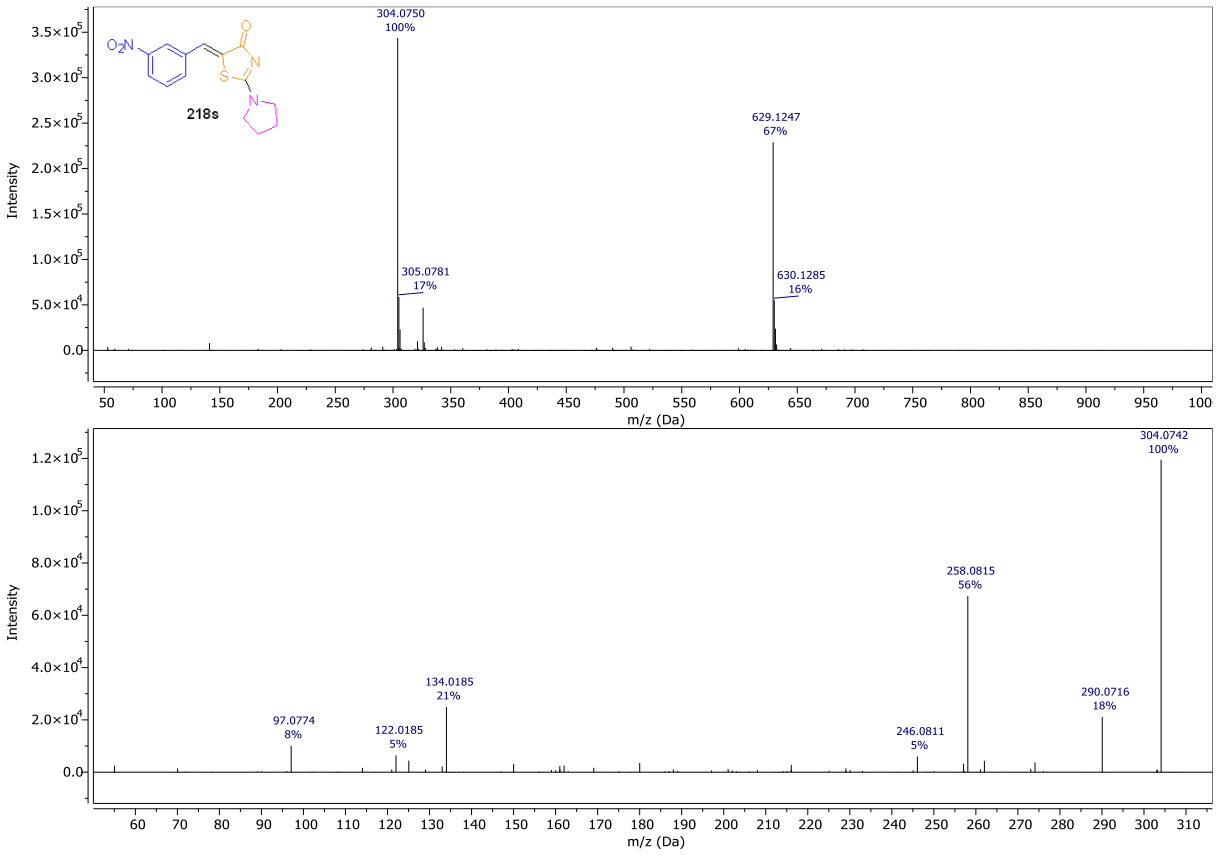
A5 77. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218s**.



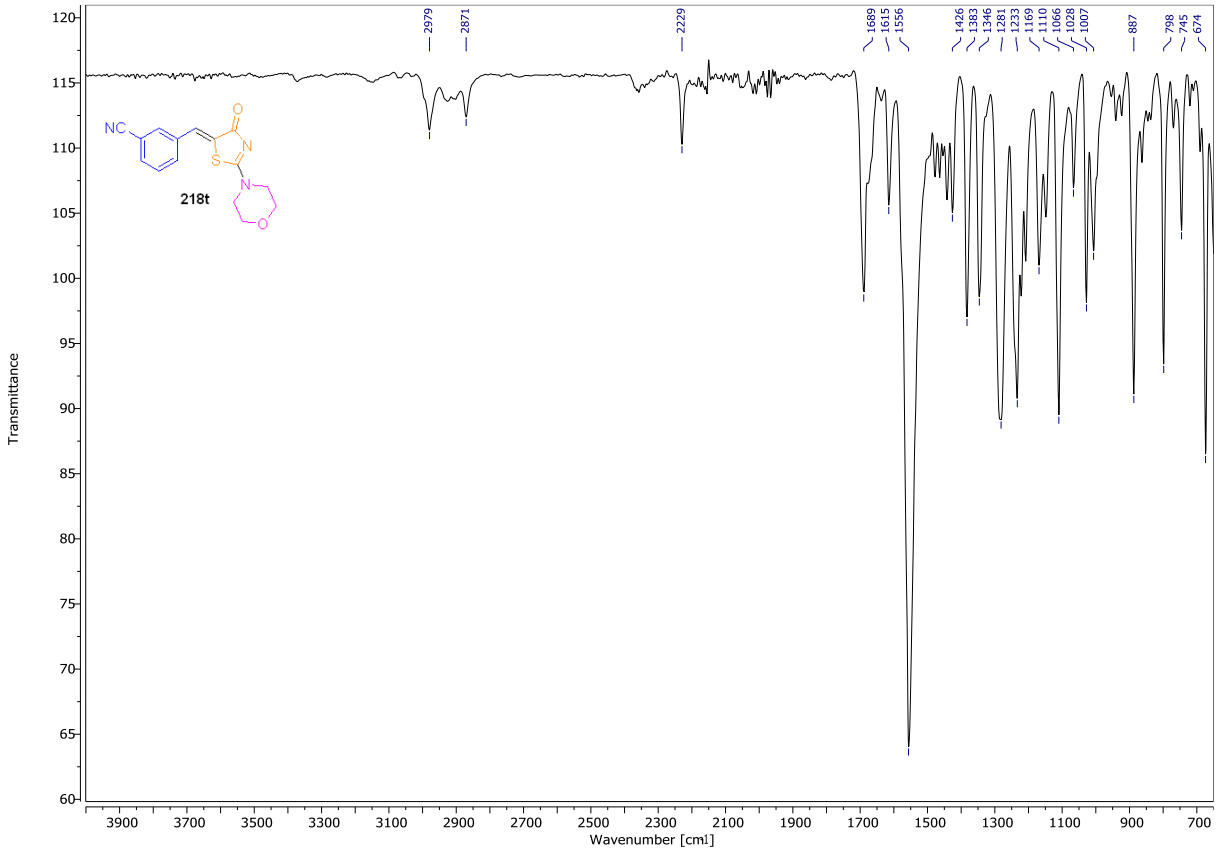
A5 78. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218s**.



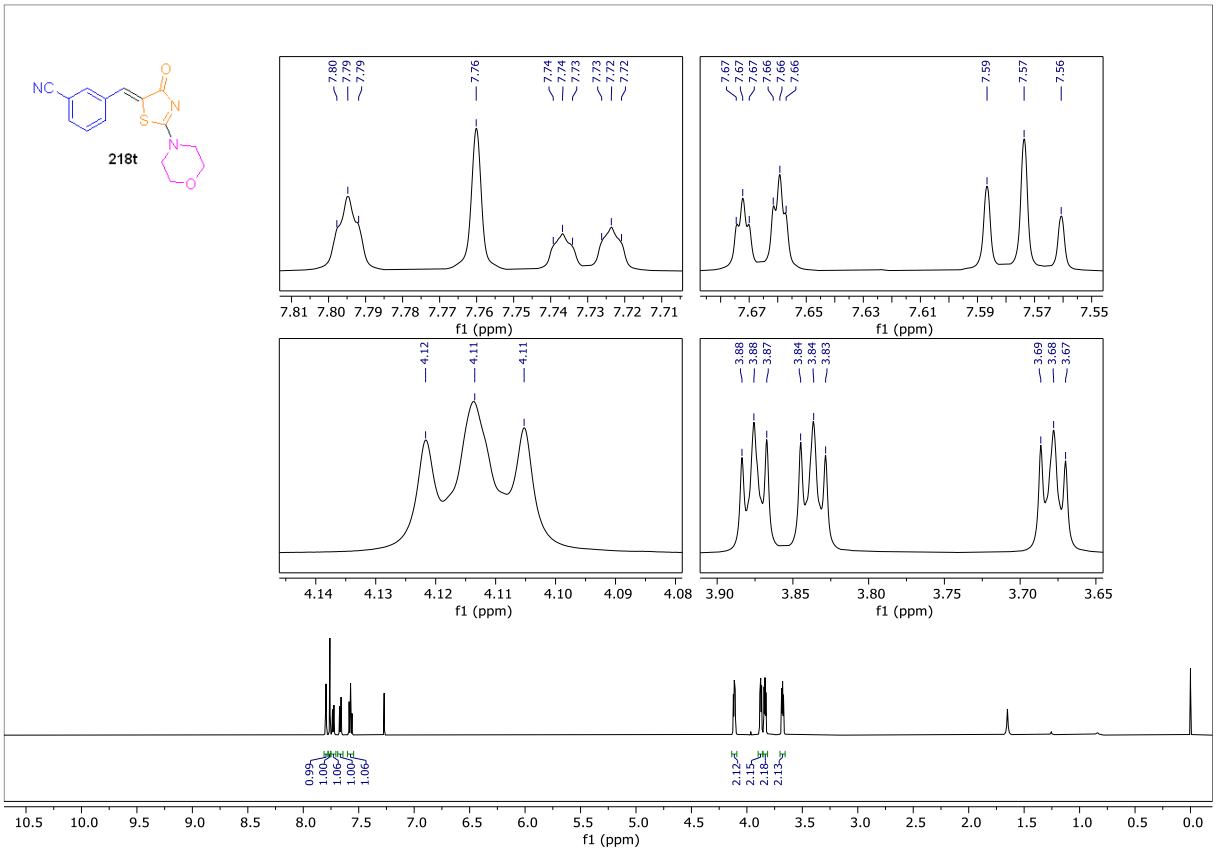
A5 79. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218s**.



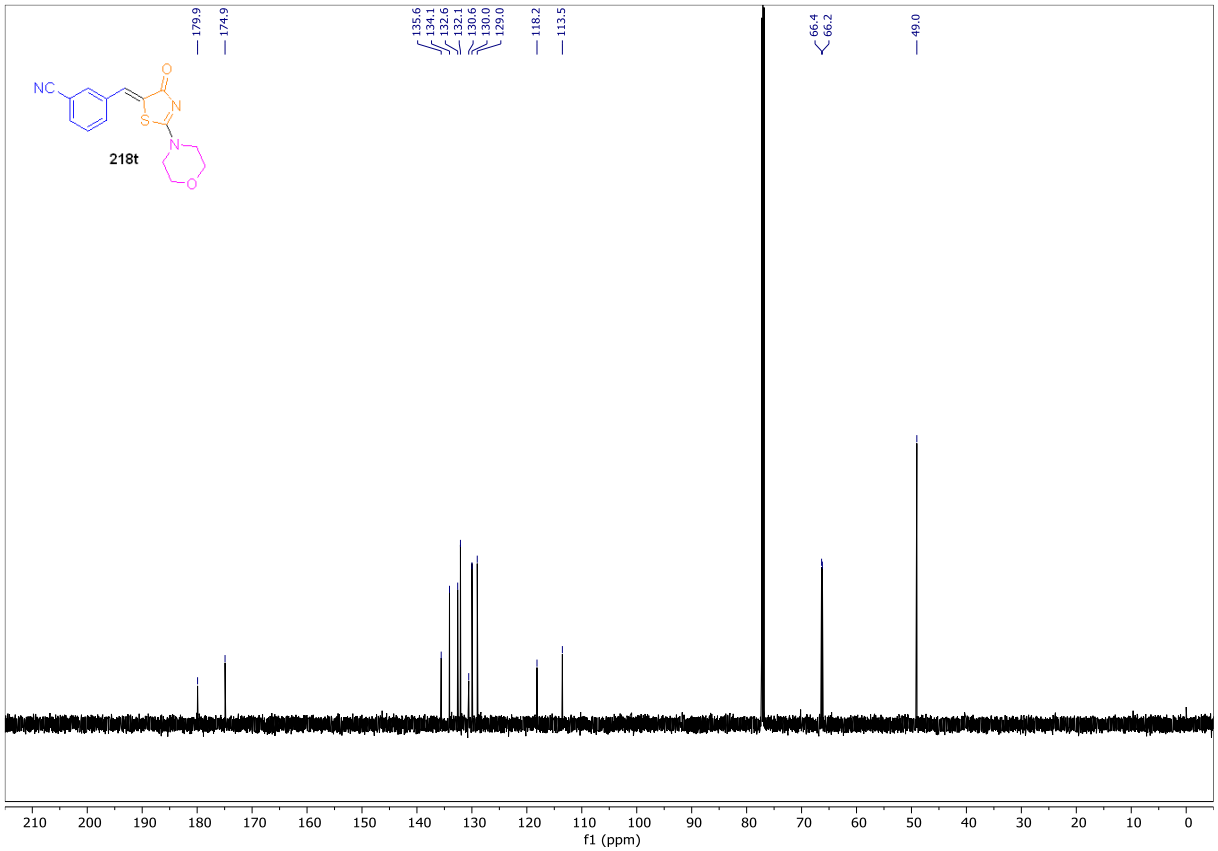
A5 80. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218s** e MS^2 $[M+H]^+$.



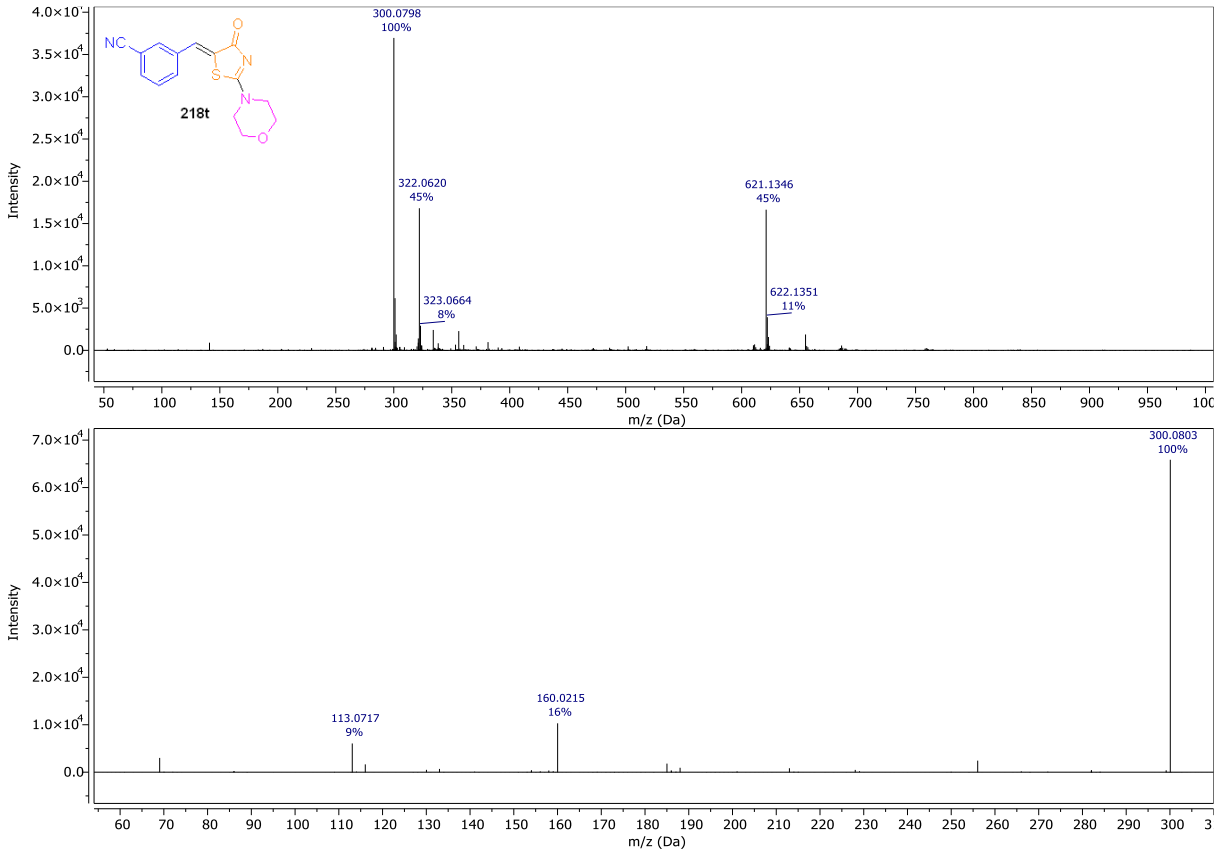
A5 81. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218t**.



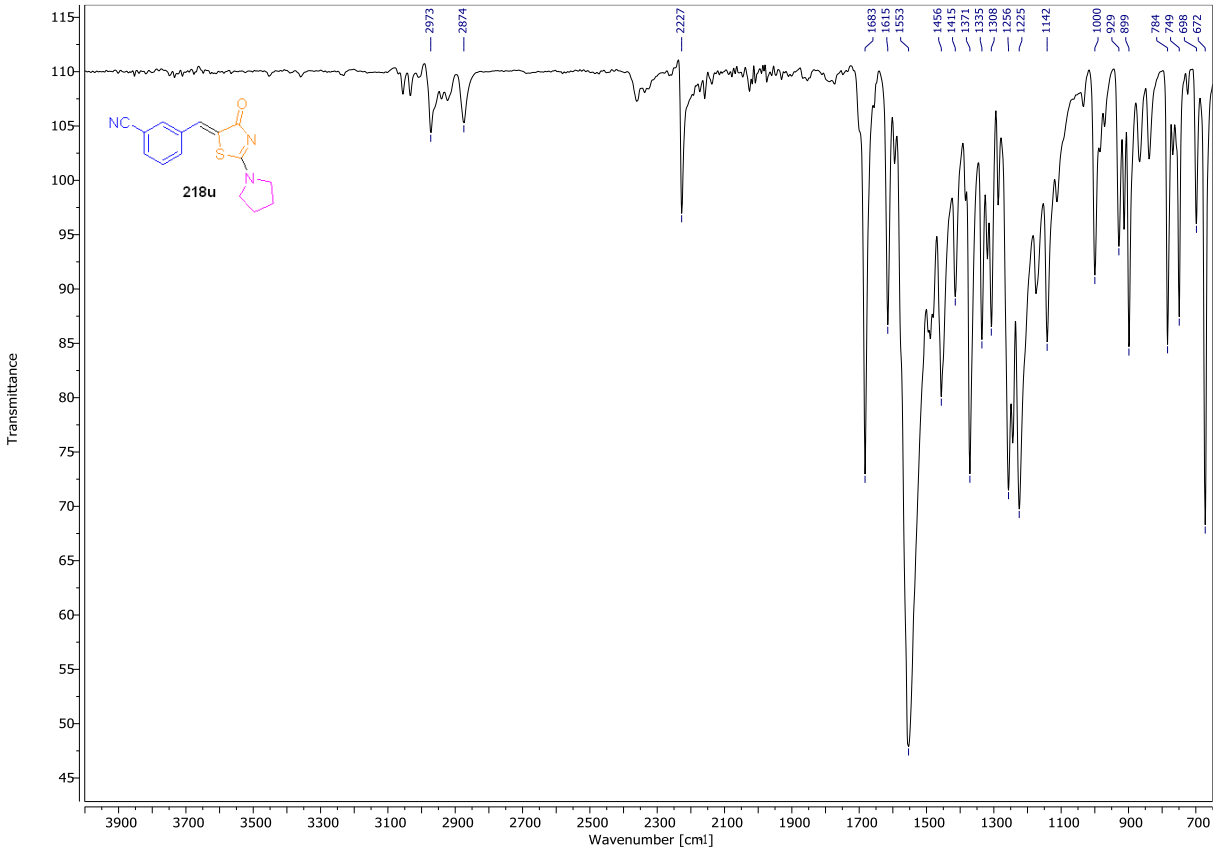
A5 82. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218t**.



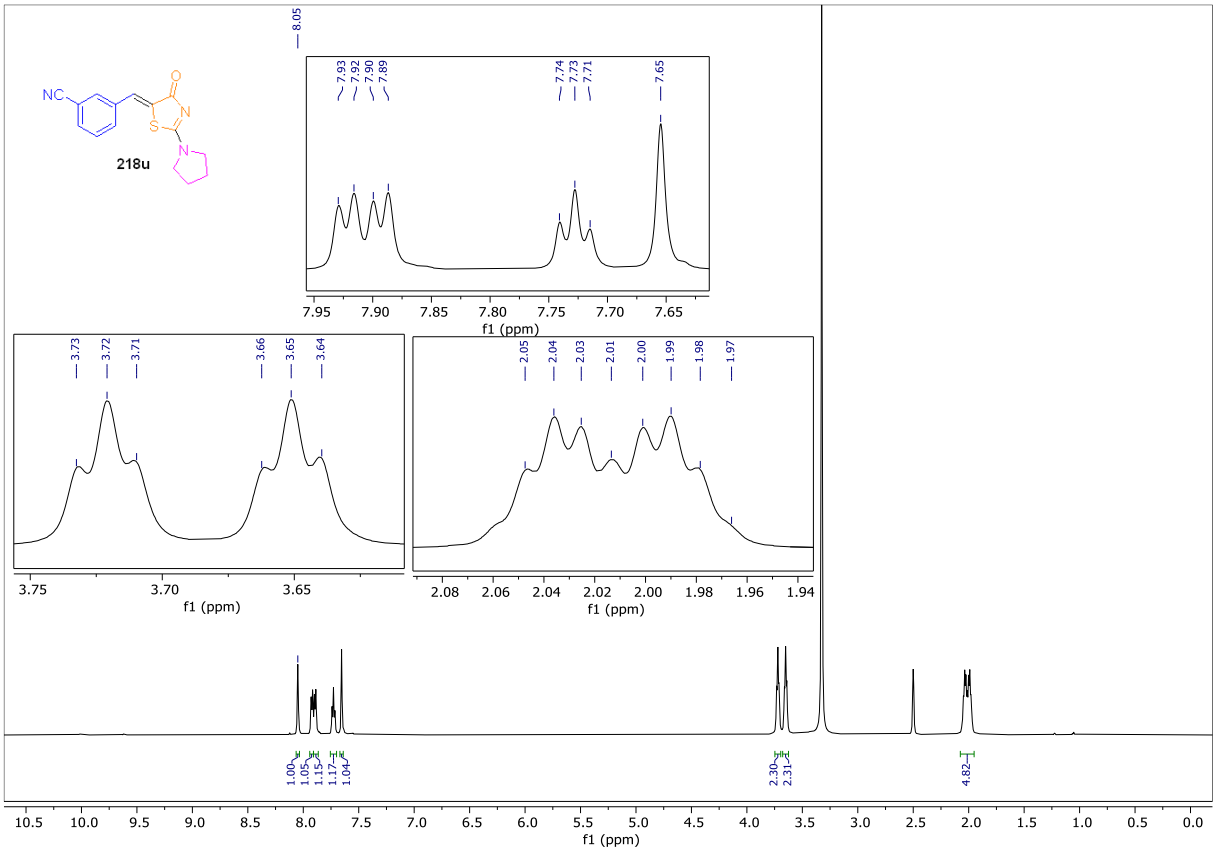
A5 83. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218t**.



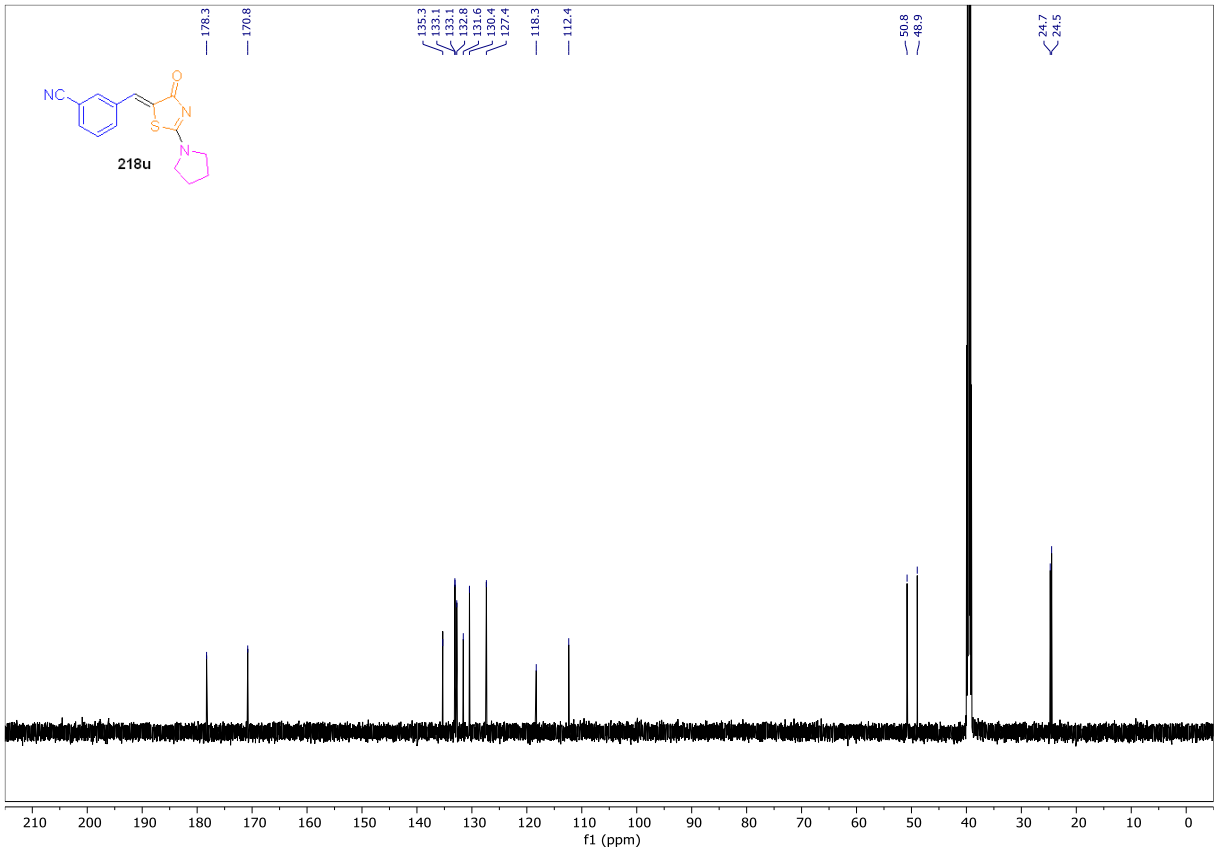
A5 84. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218t** e MS^2 $[M+H]^+$.



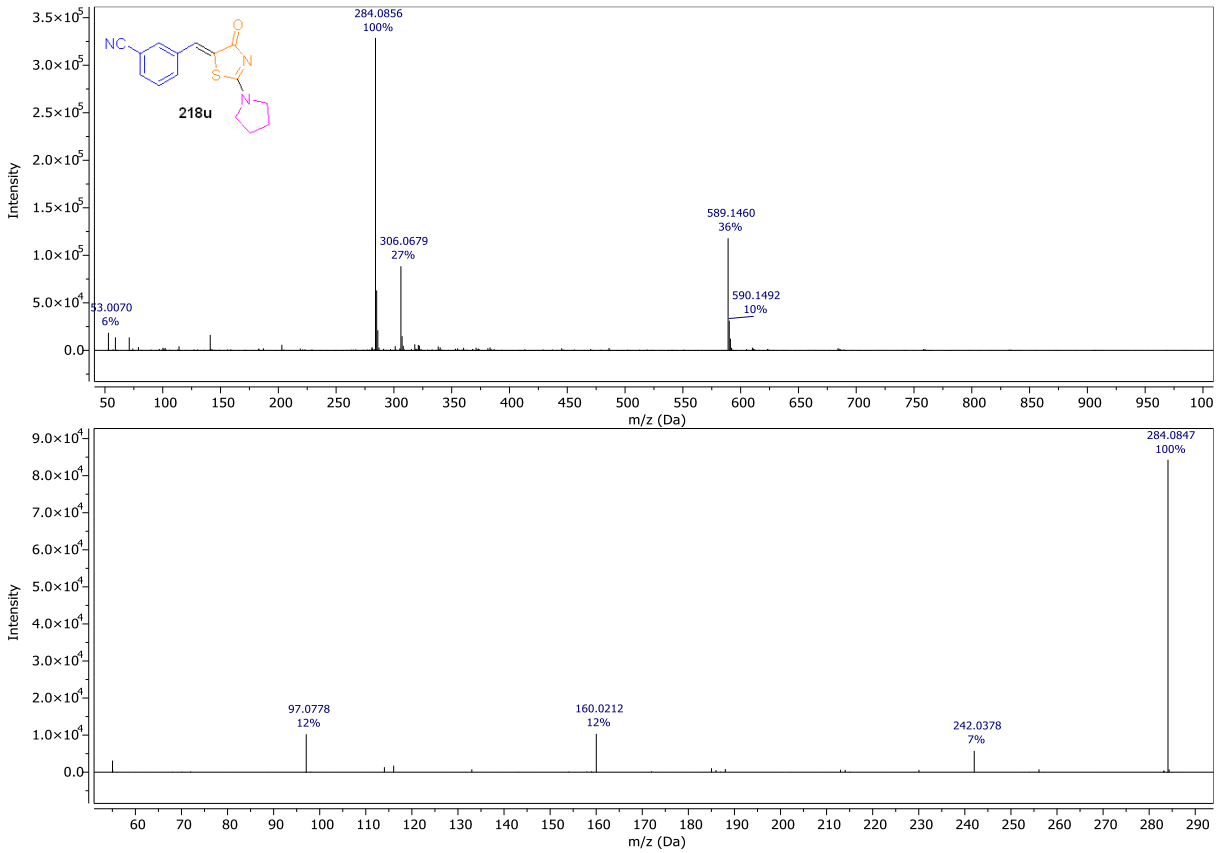
A5 85. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218u**.



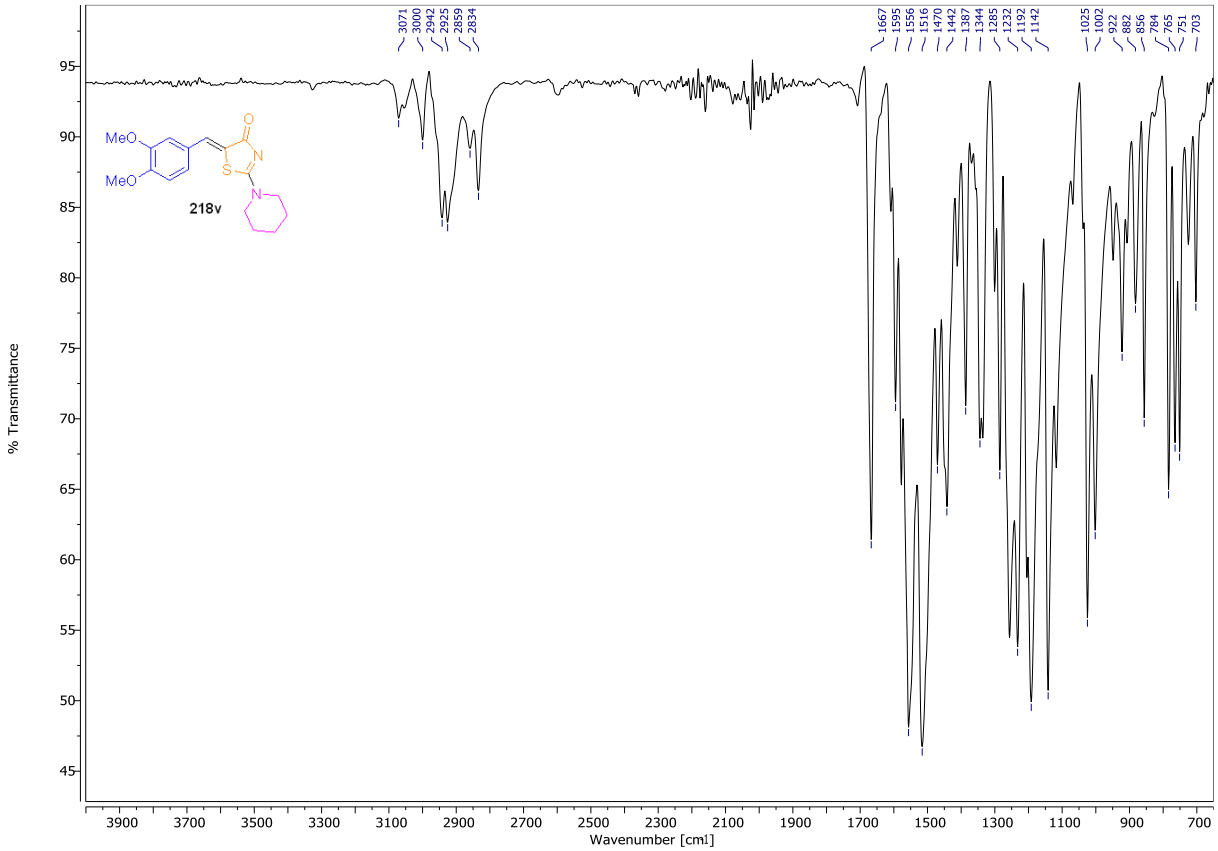
A5 86. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218u**.



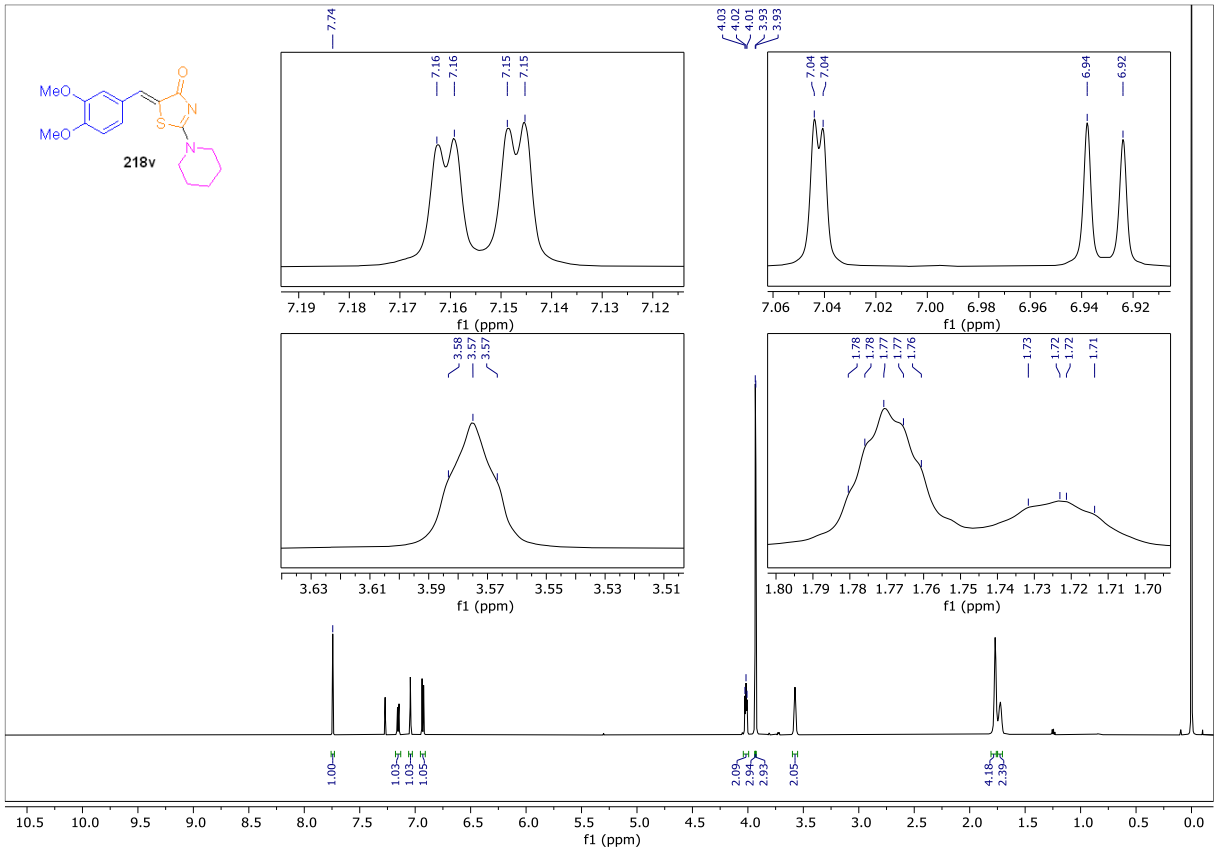
A5 87. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218u**.



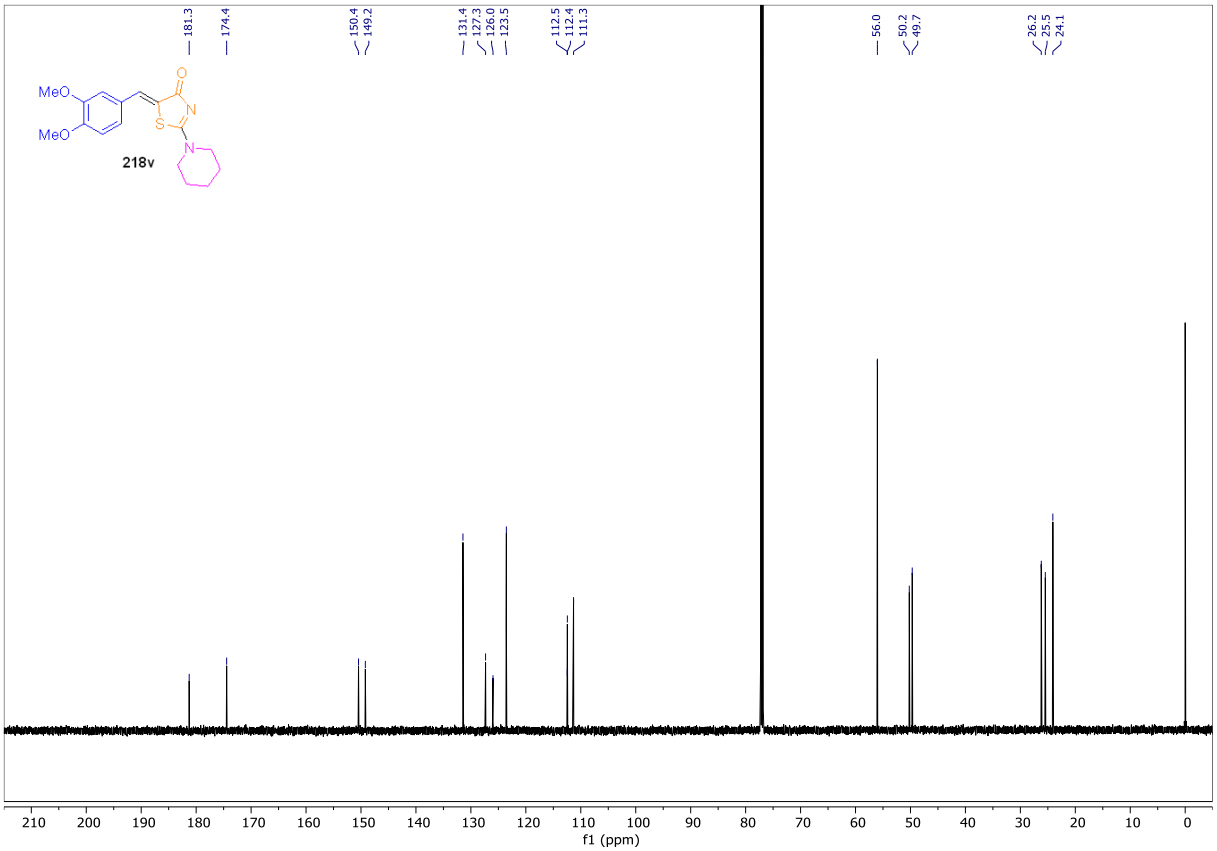
A5 88. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218u** e MS^2 $[M+H]^+$.



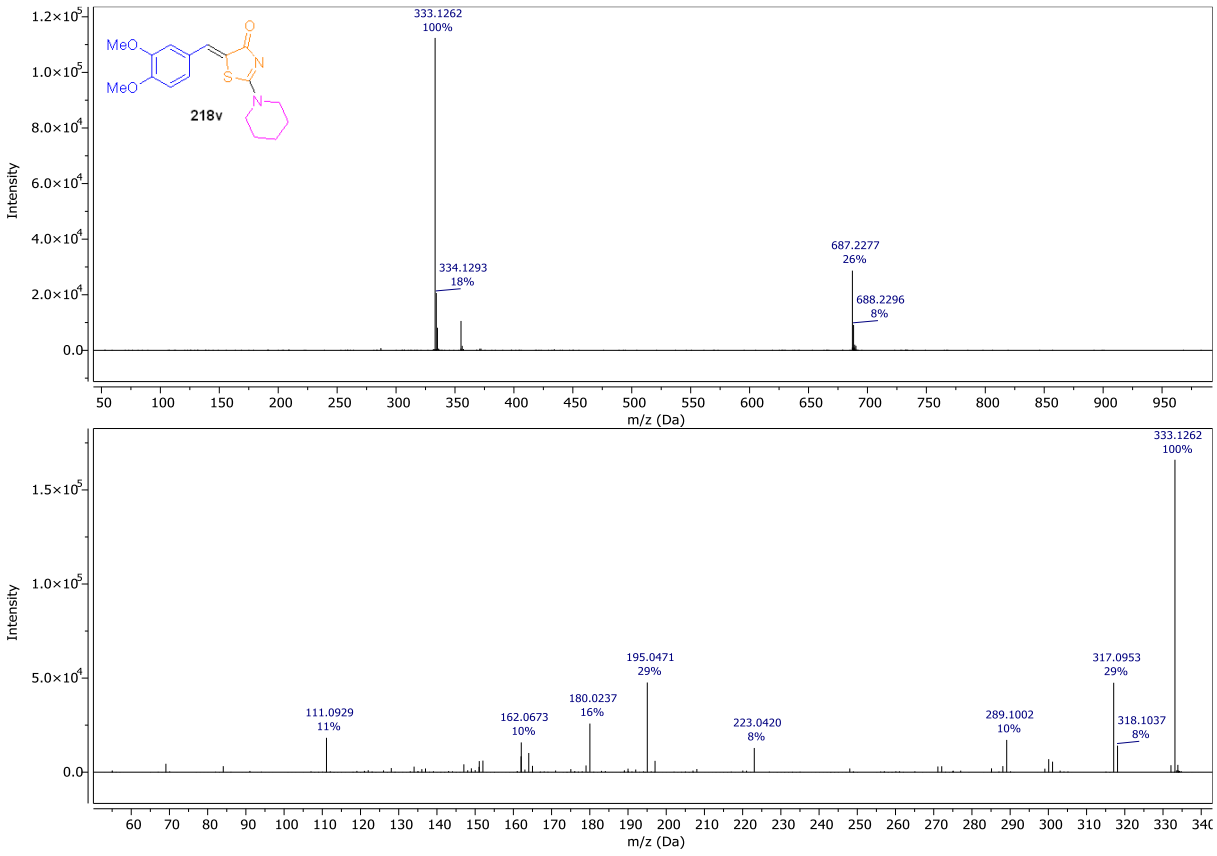
A5 89. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218v**.



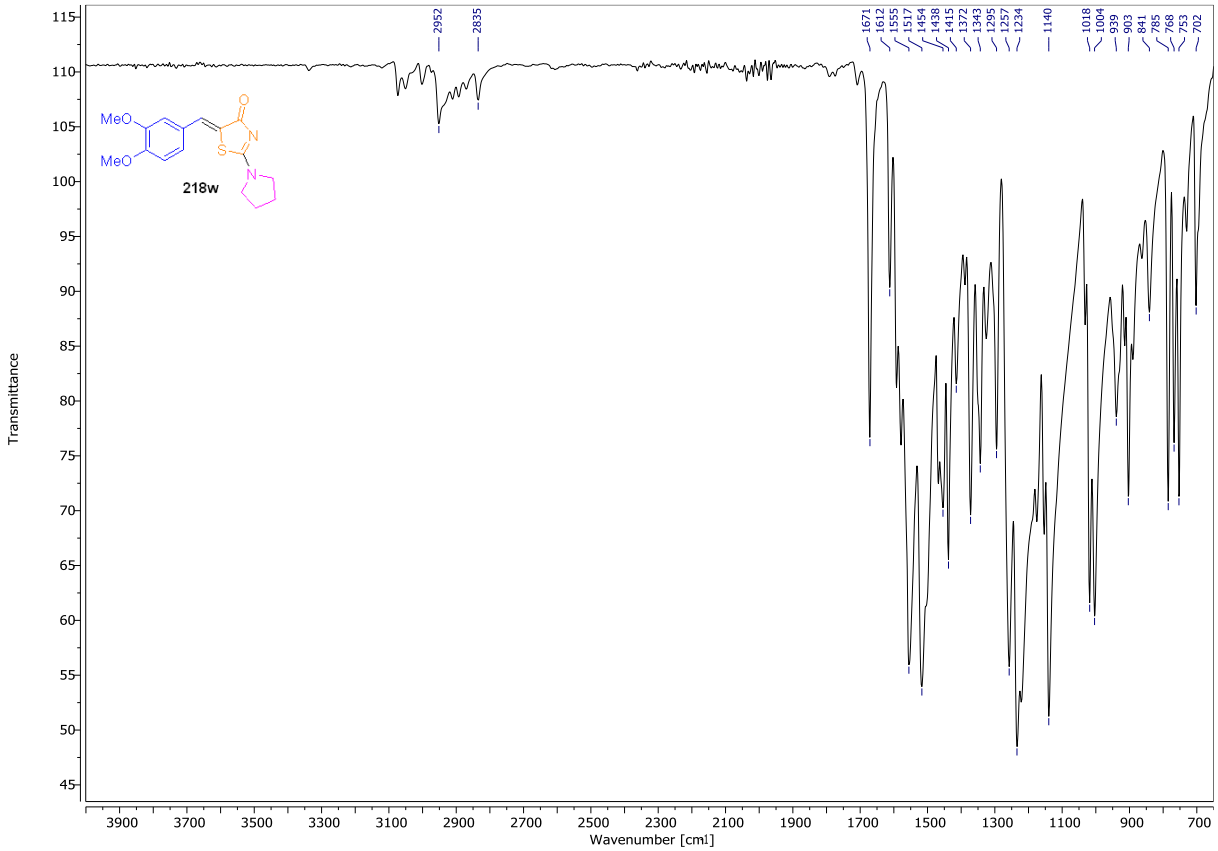
A5 90. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218v**.



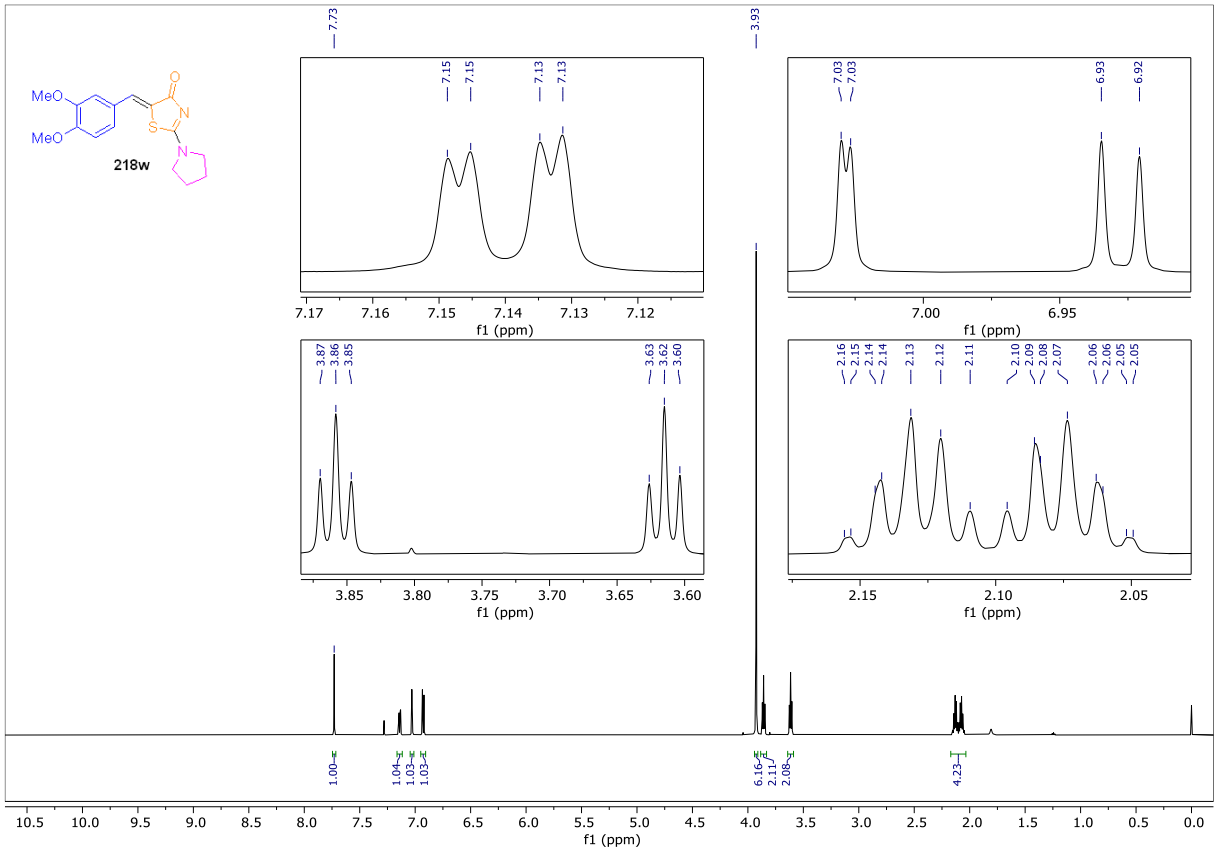
A5 91. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218v**.



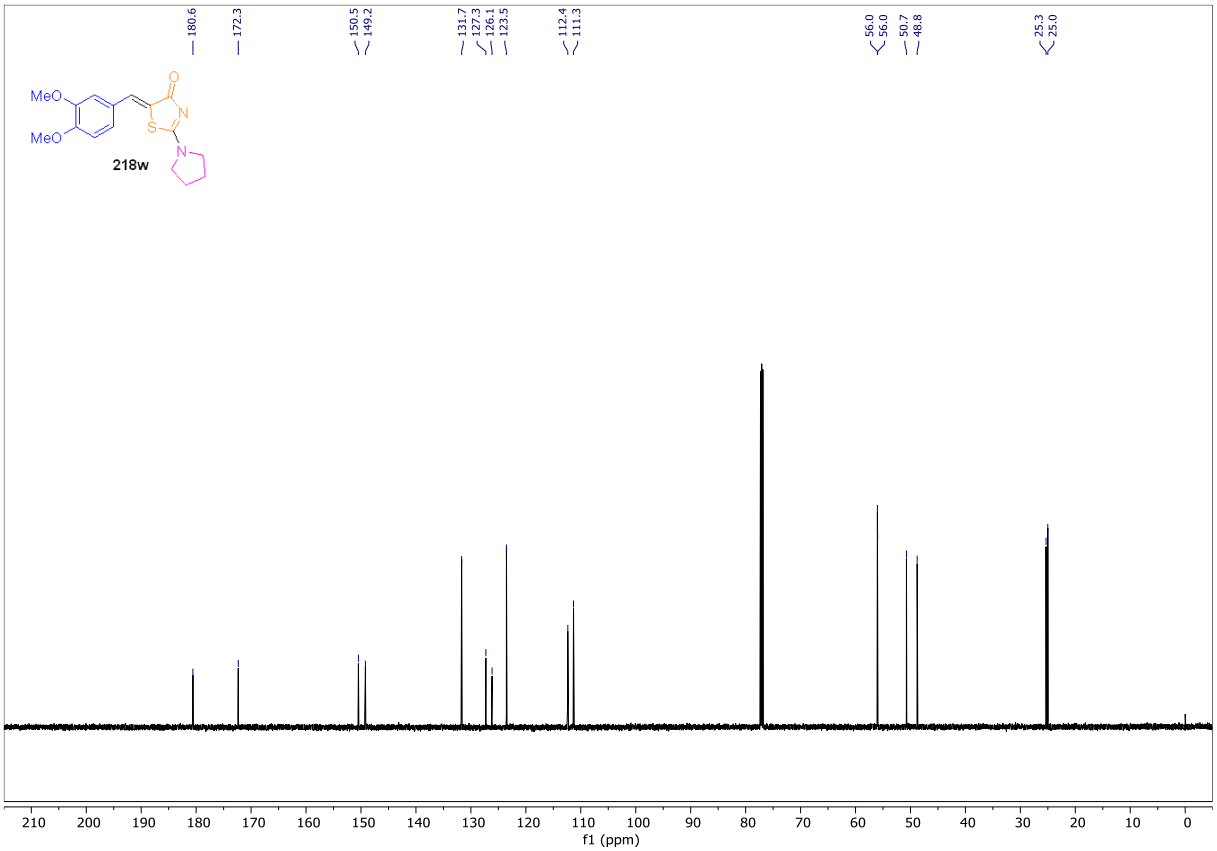
A5 92. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218v** e MS^2 $[M+H]^+$.



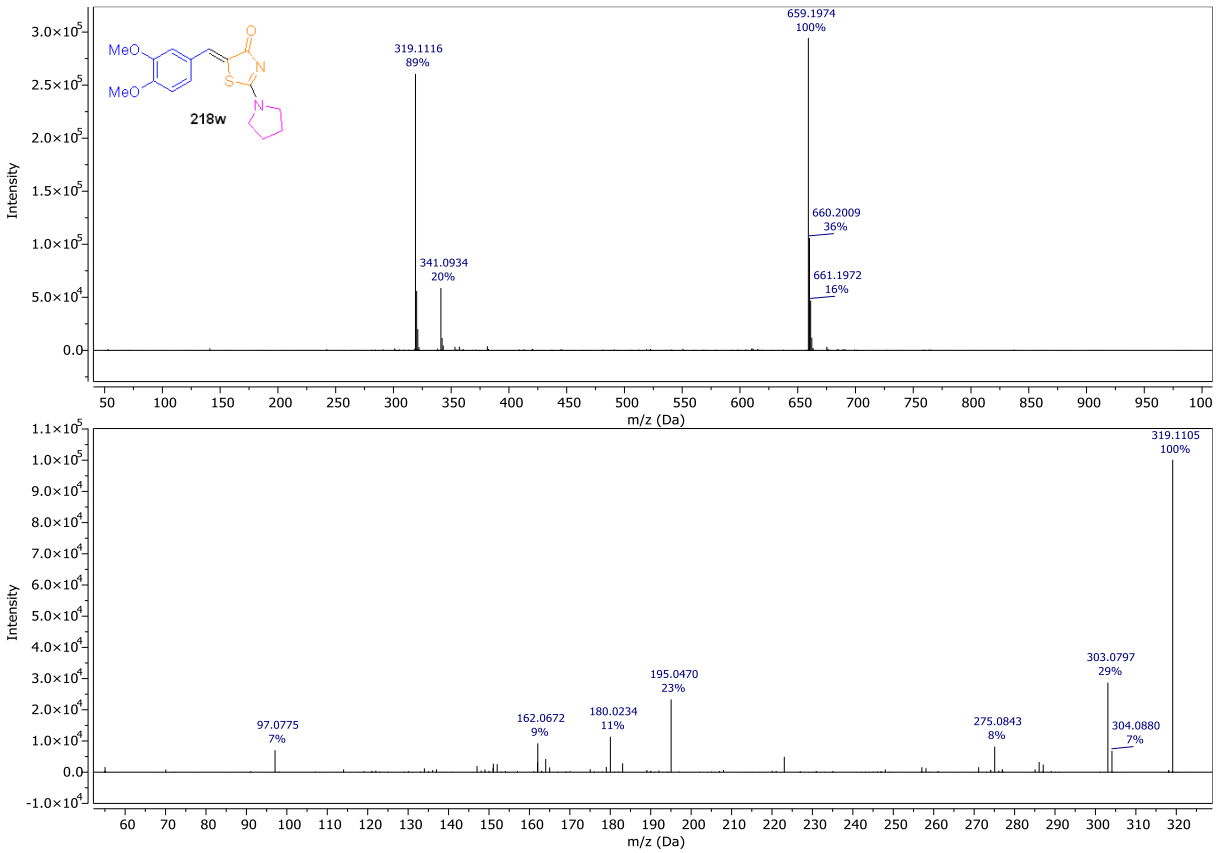
A5 93. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218w**.



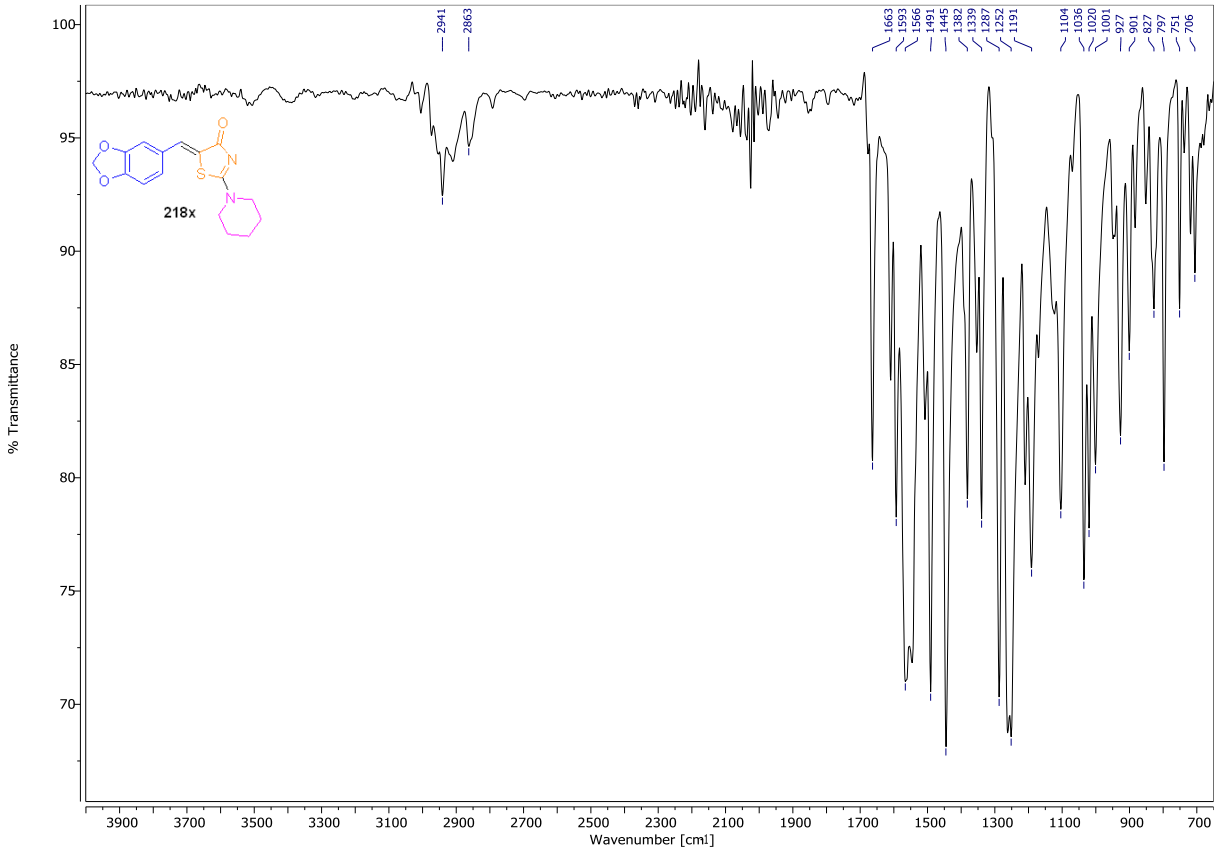
A5 94. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218w**.



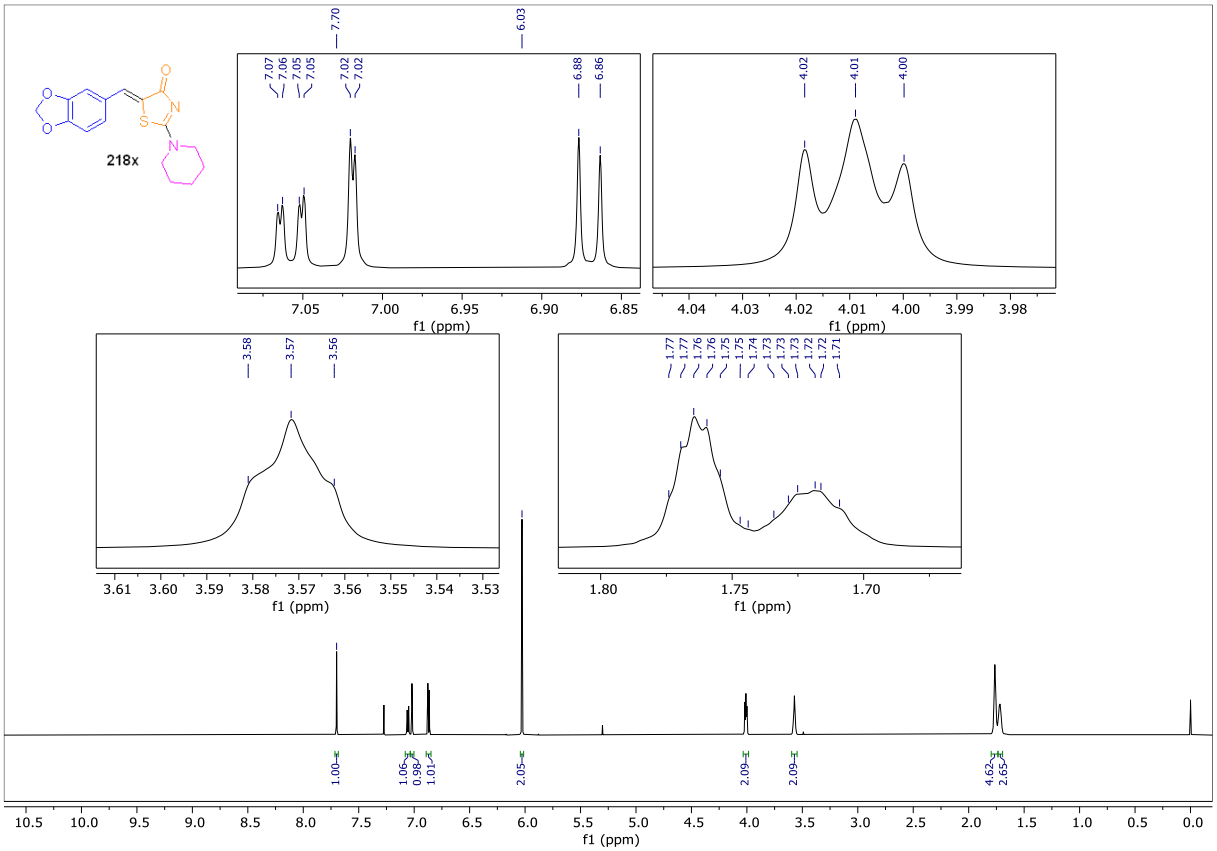
A5 95. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218w**.



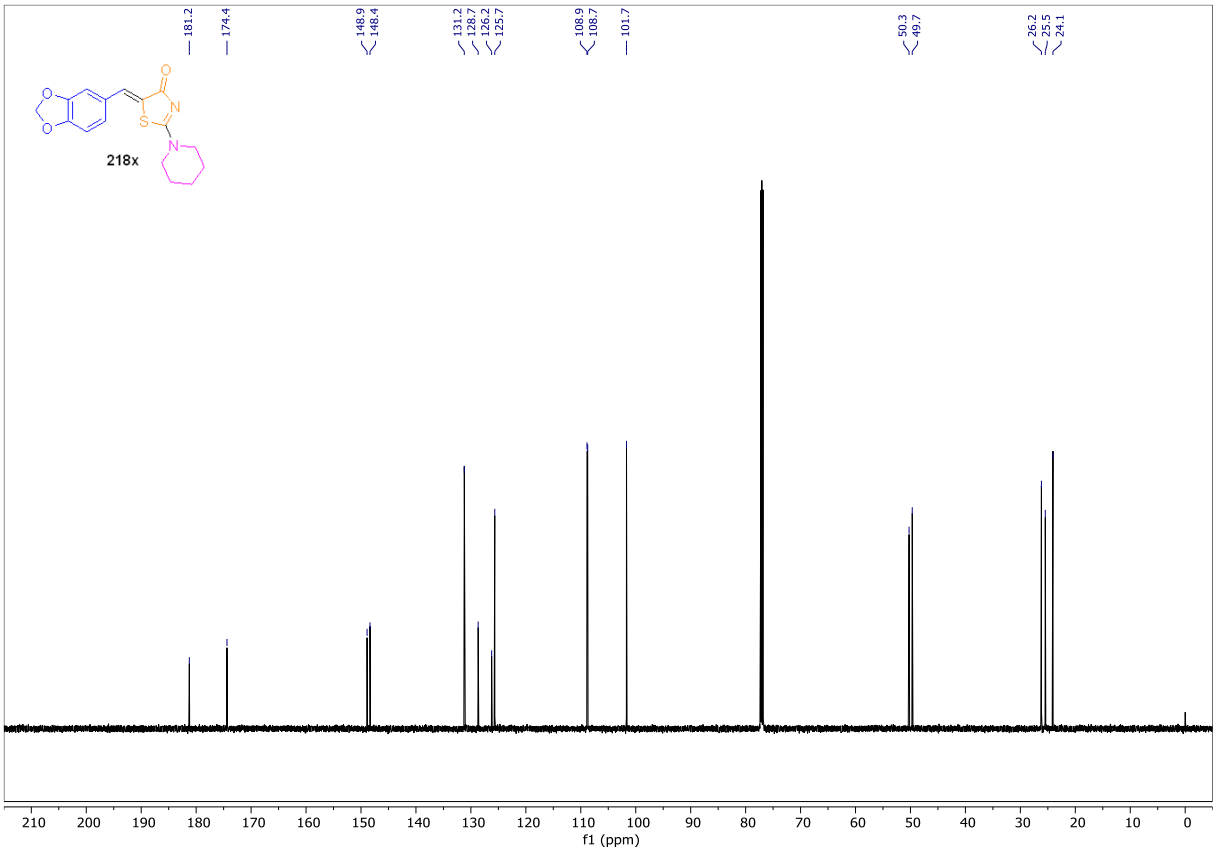
A5 96. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218w** e MS^2 $[M+H]^+$.



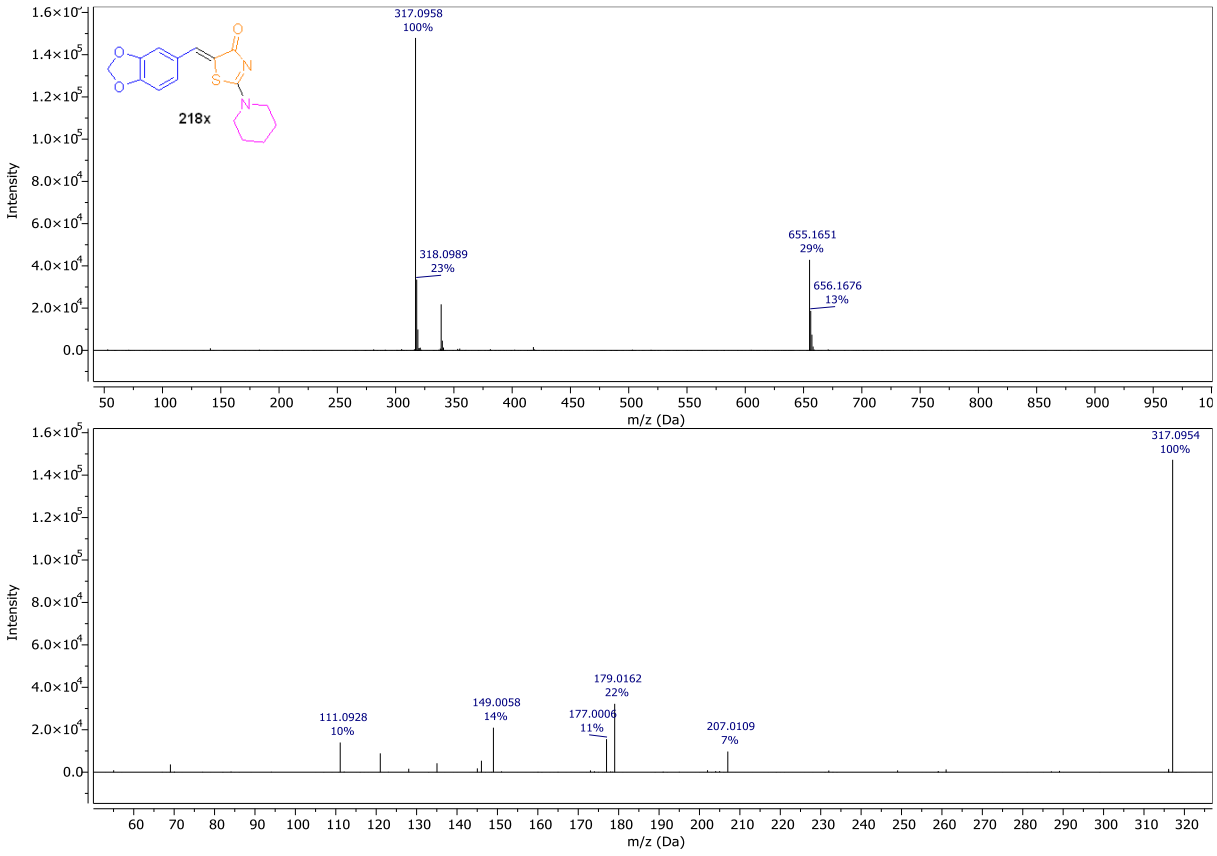
A5 97. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218x**.



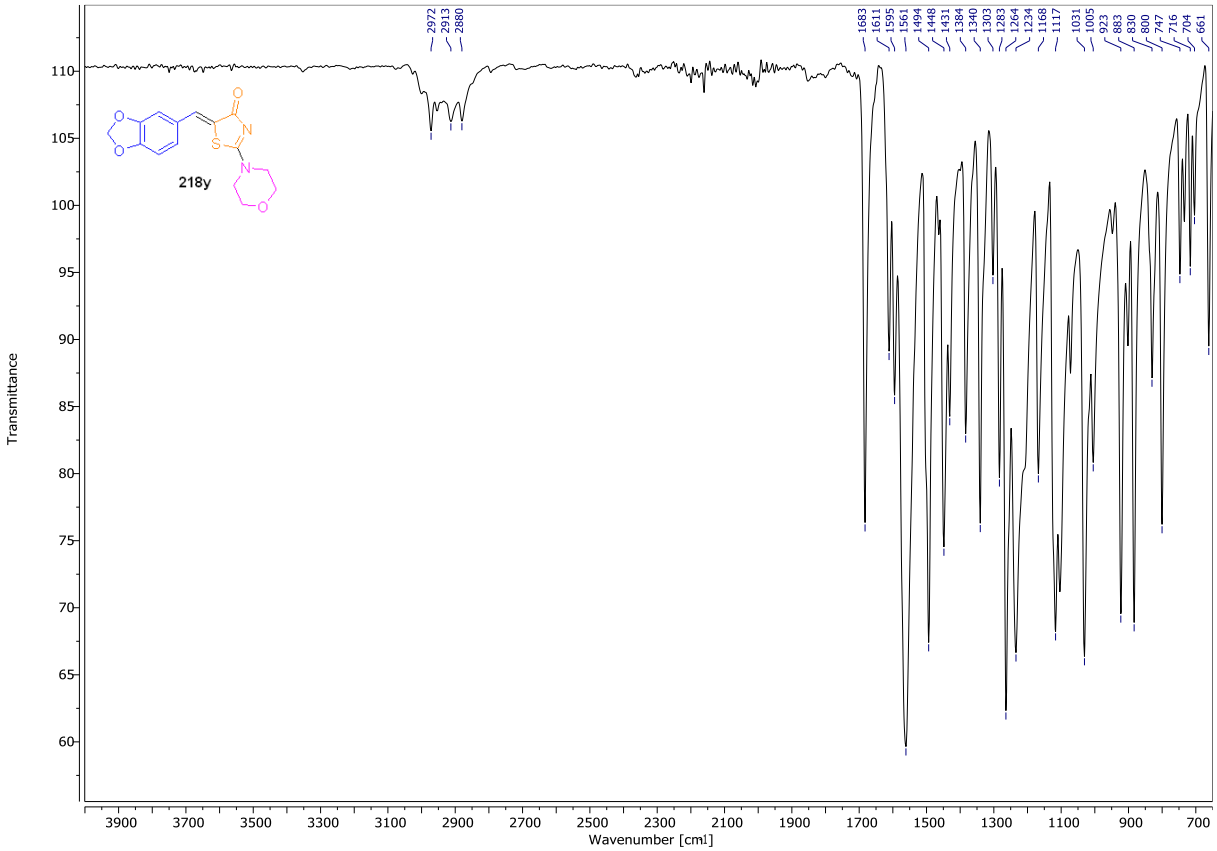
A5 98. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218x**.



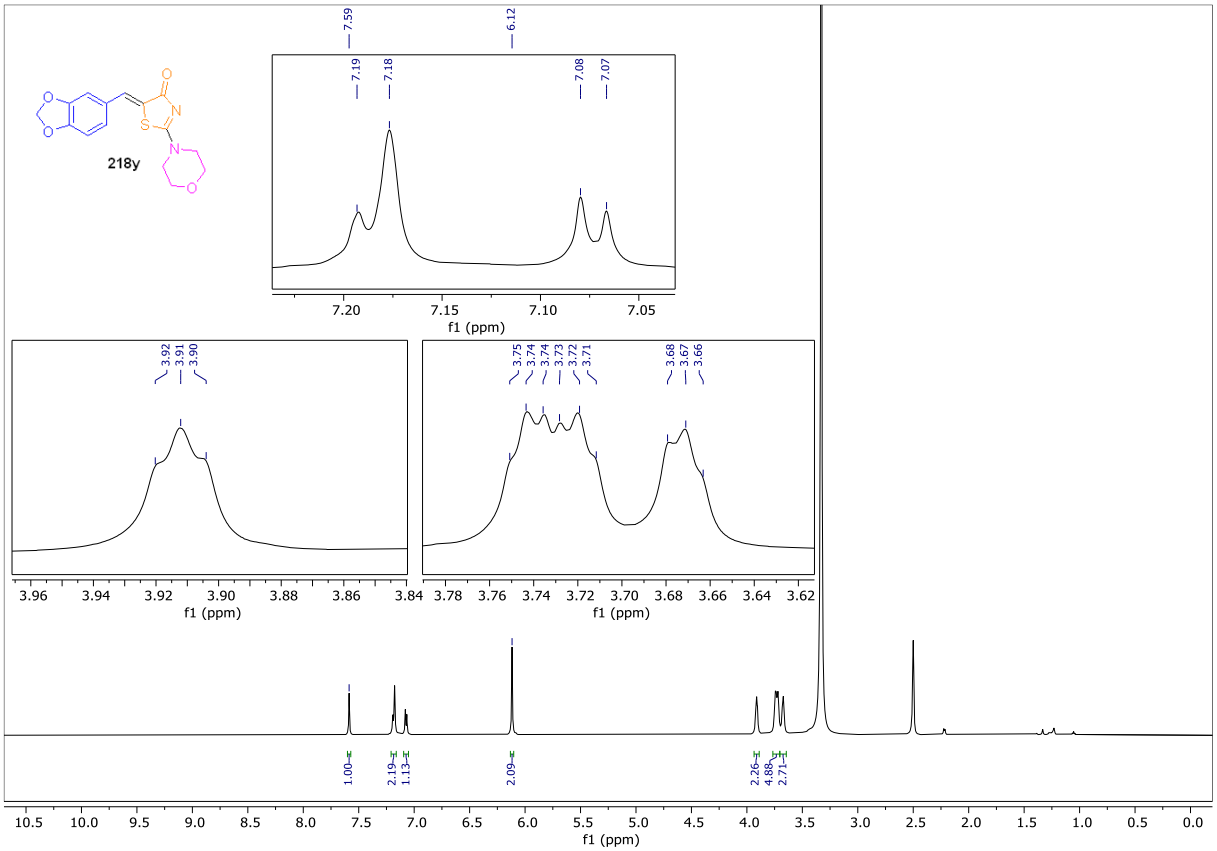
A5 99. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218x**.



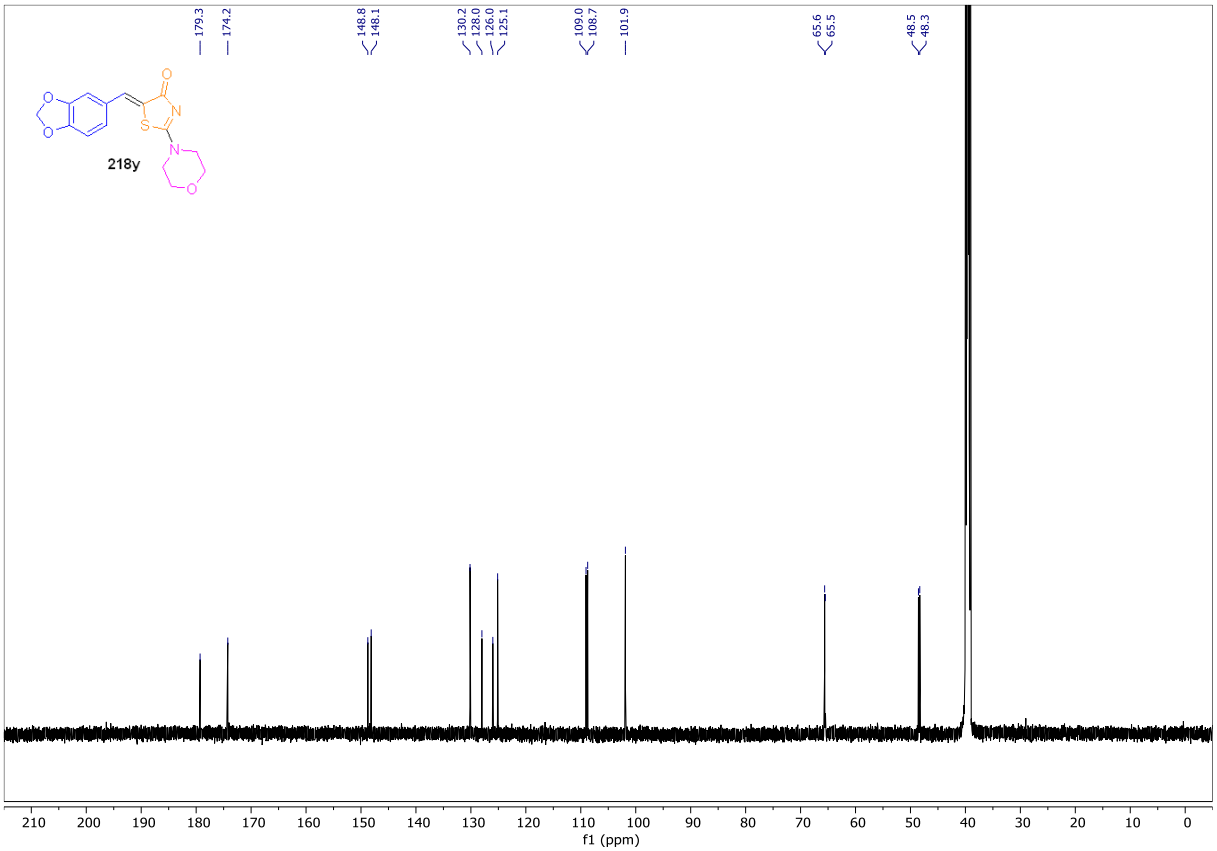
A5 100. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218z** e MS^2 $[M+H]^+$.



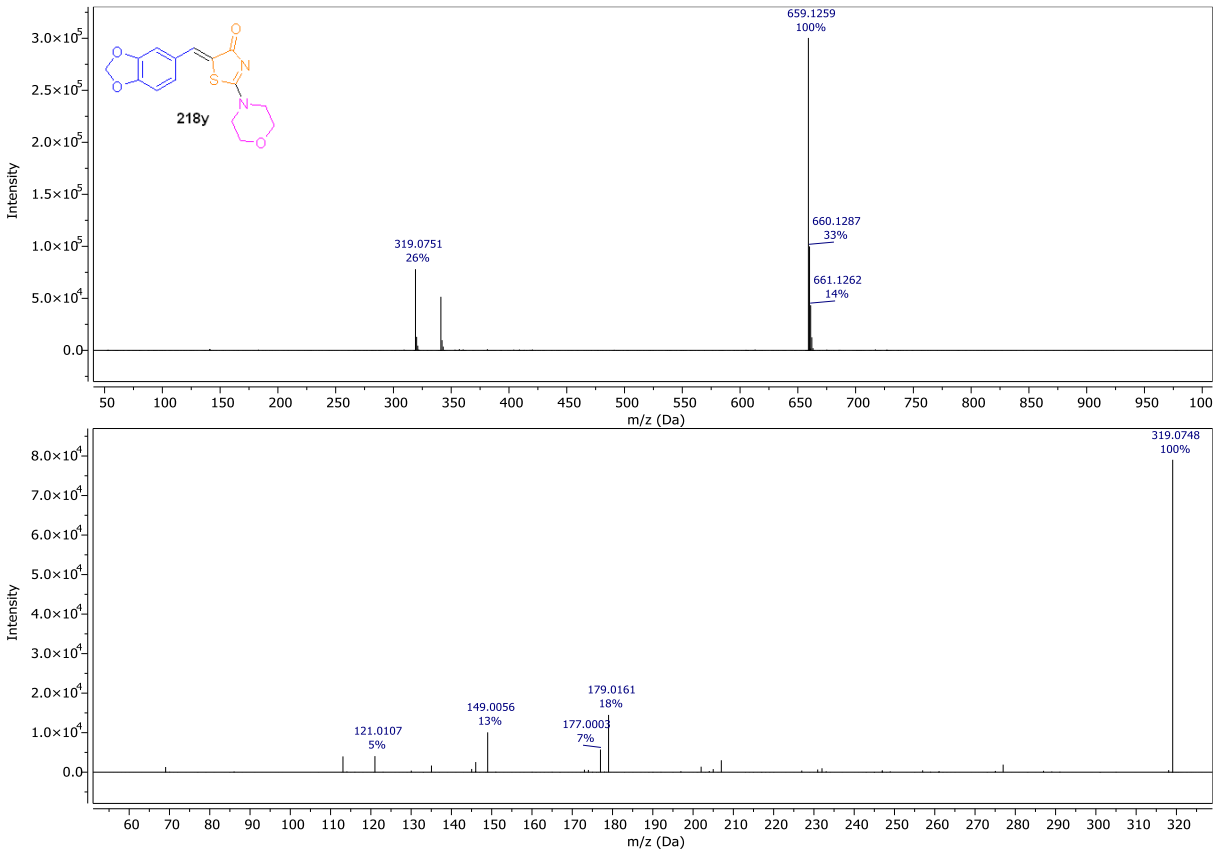
A5 101. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218y**.



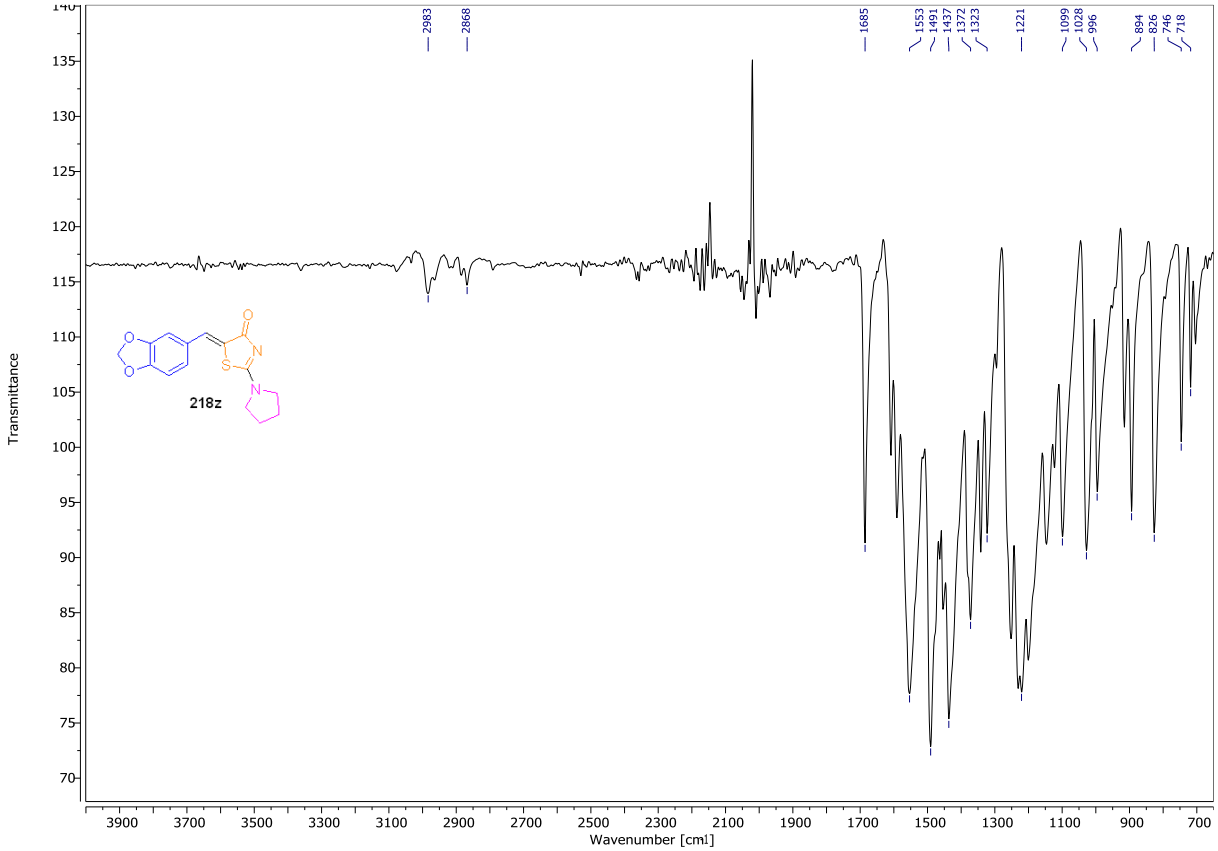
A5 102. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218y**.



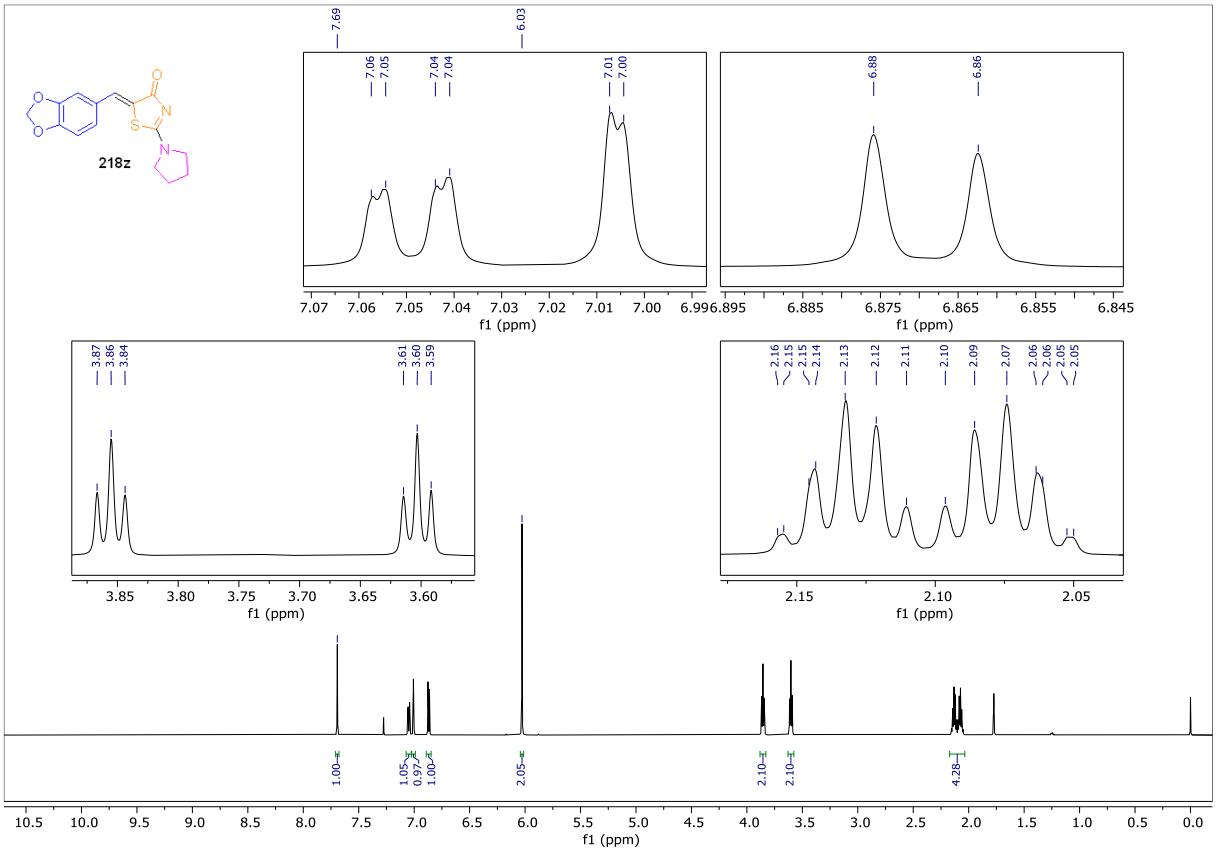
A5 103. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218y**.



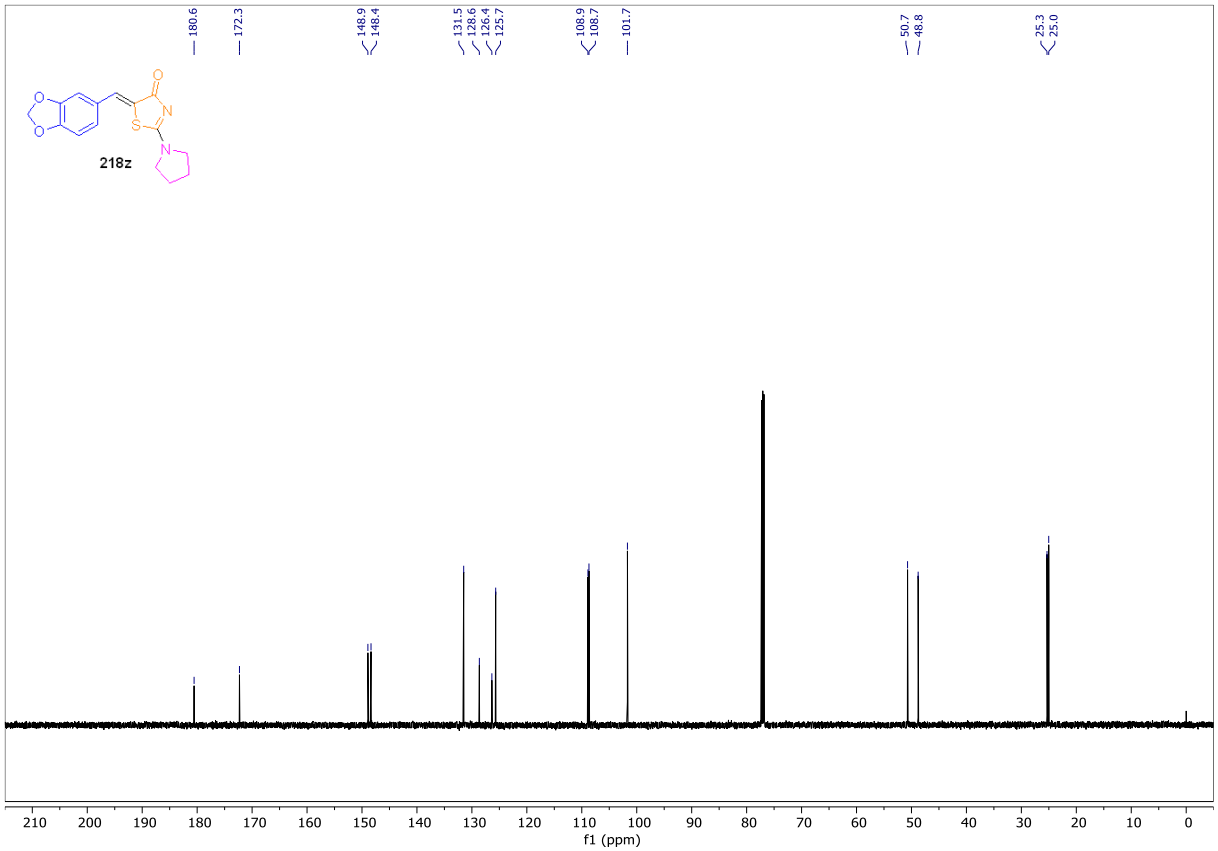
A5 104. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218y** e MS^2 $[M+H]^+$.



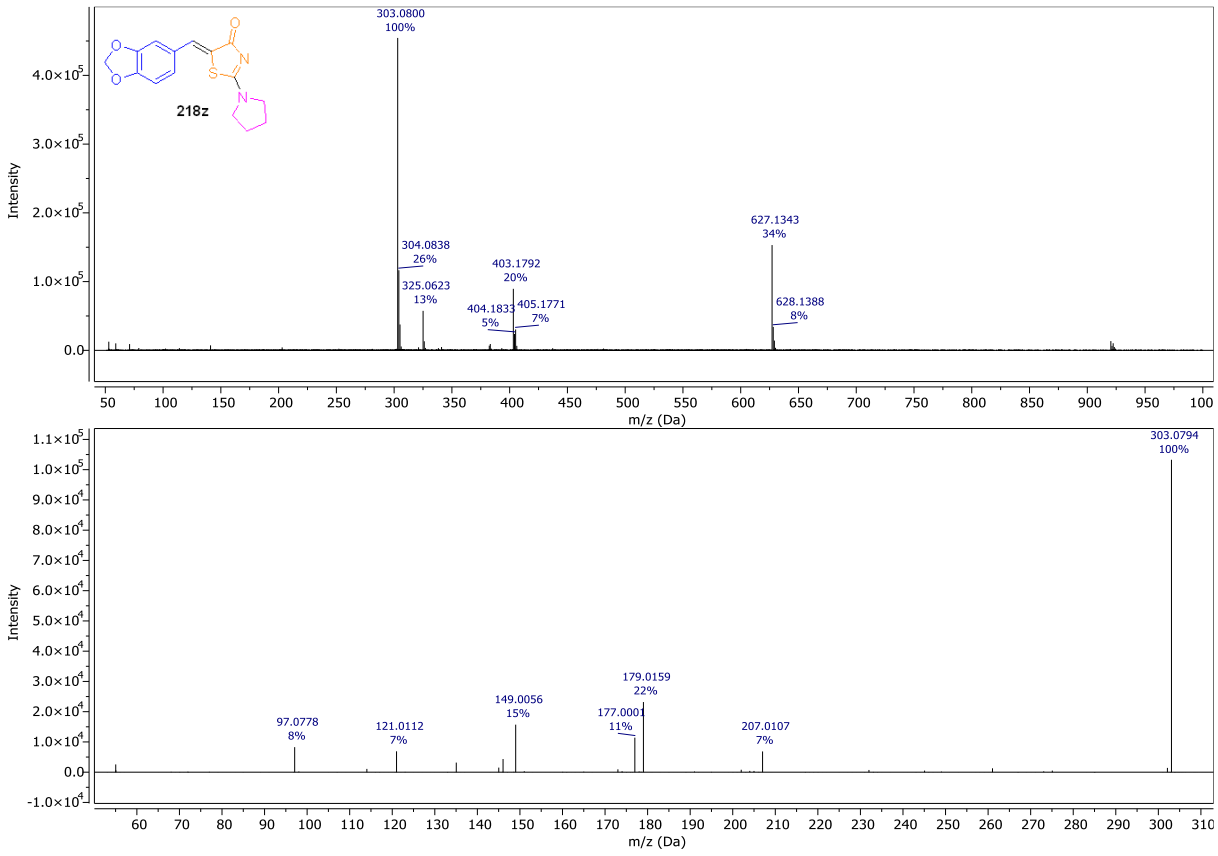
A5 105. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218z**.



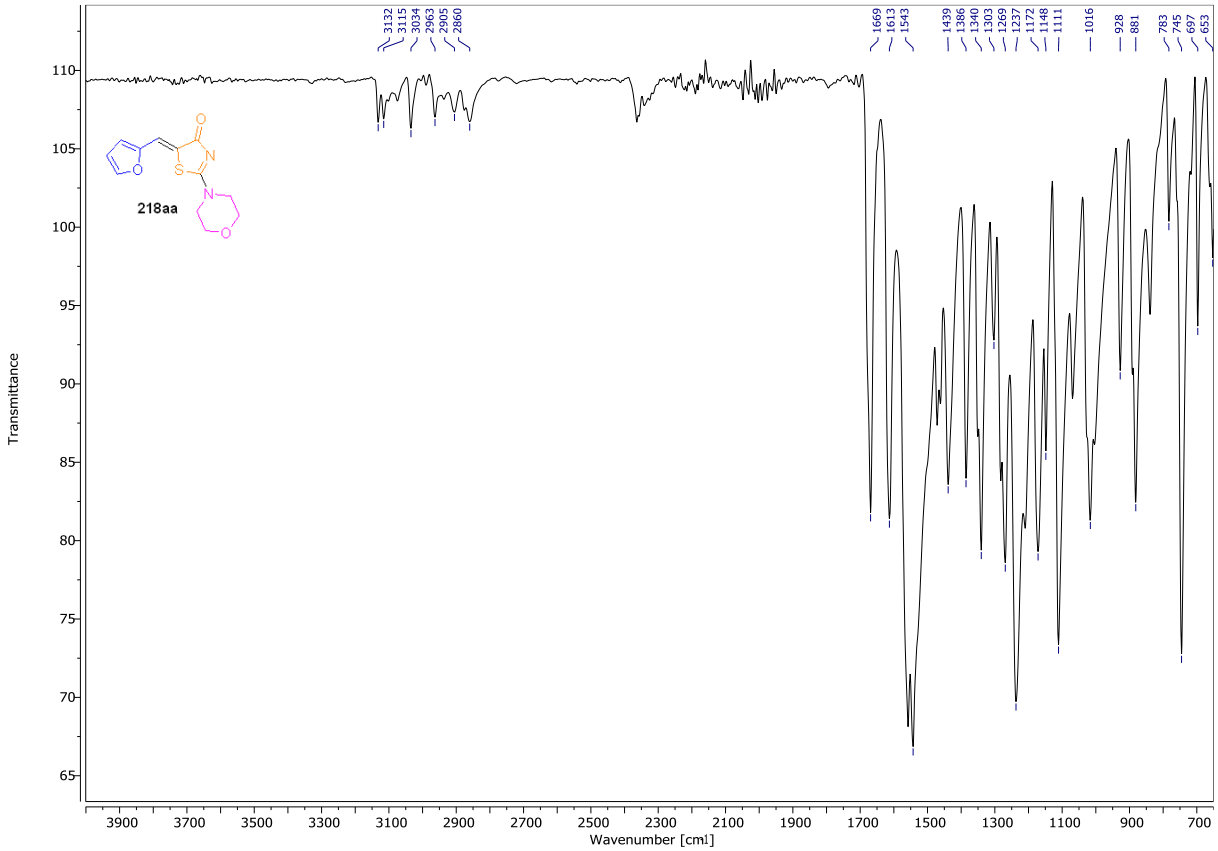
A5 106. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218z**.



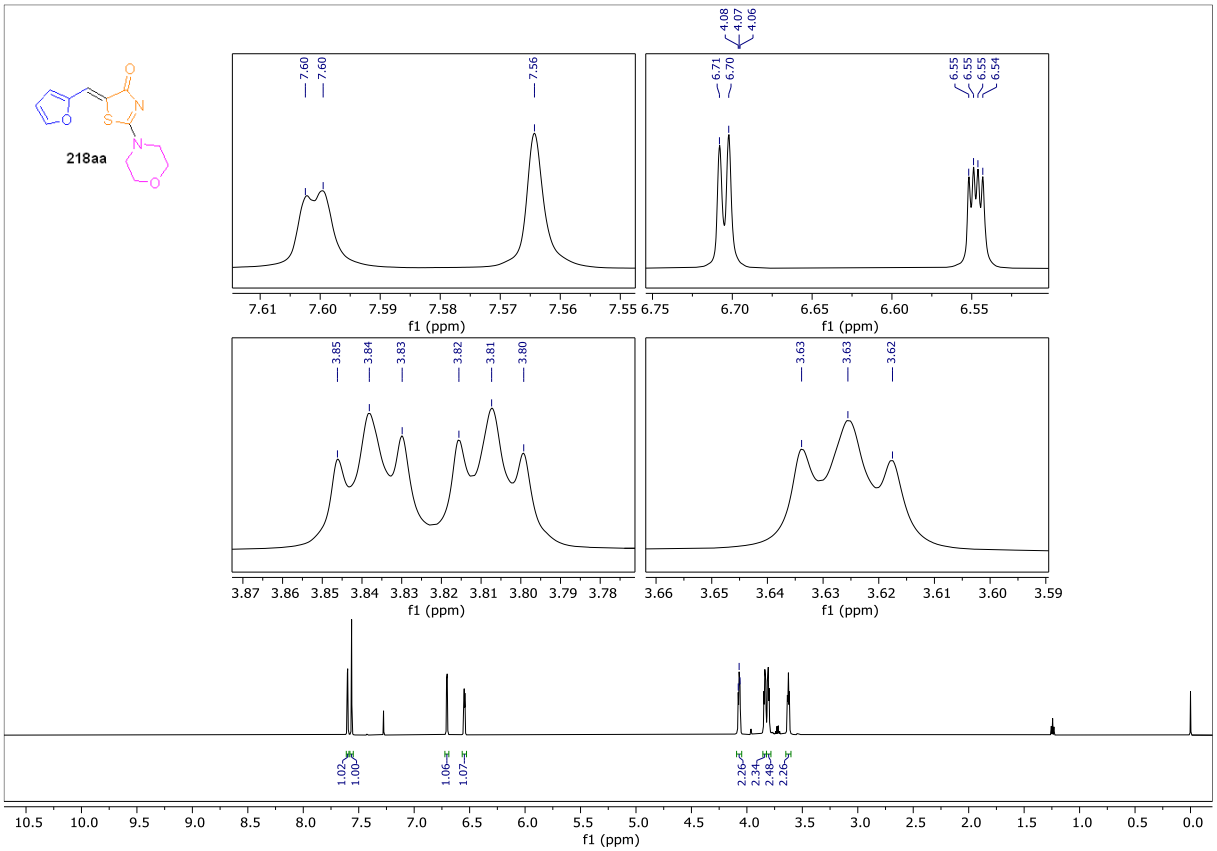
A5 107. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218z**.



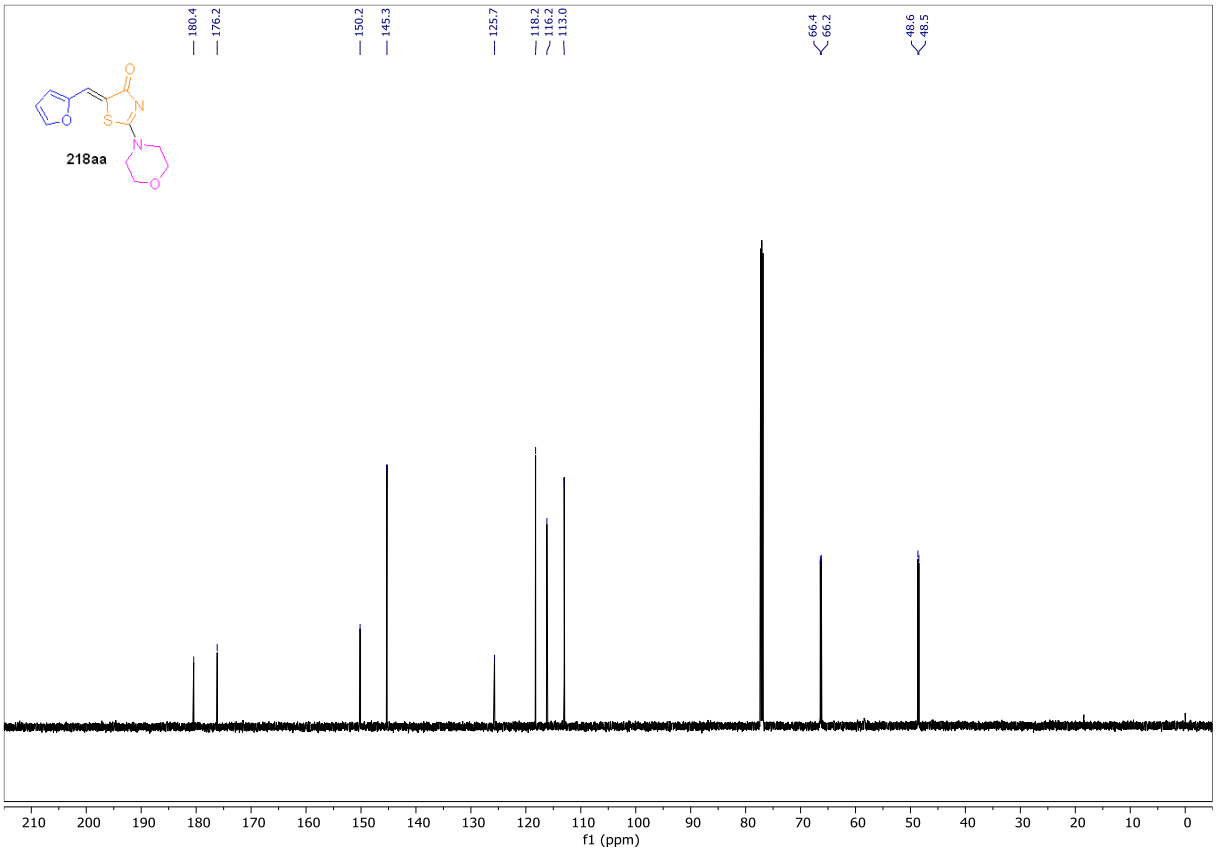
A5 108. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218z** e MS^2 $[M+H]^+$.



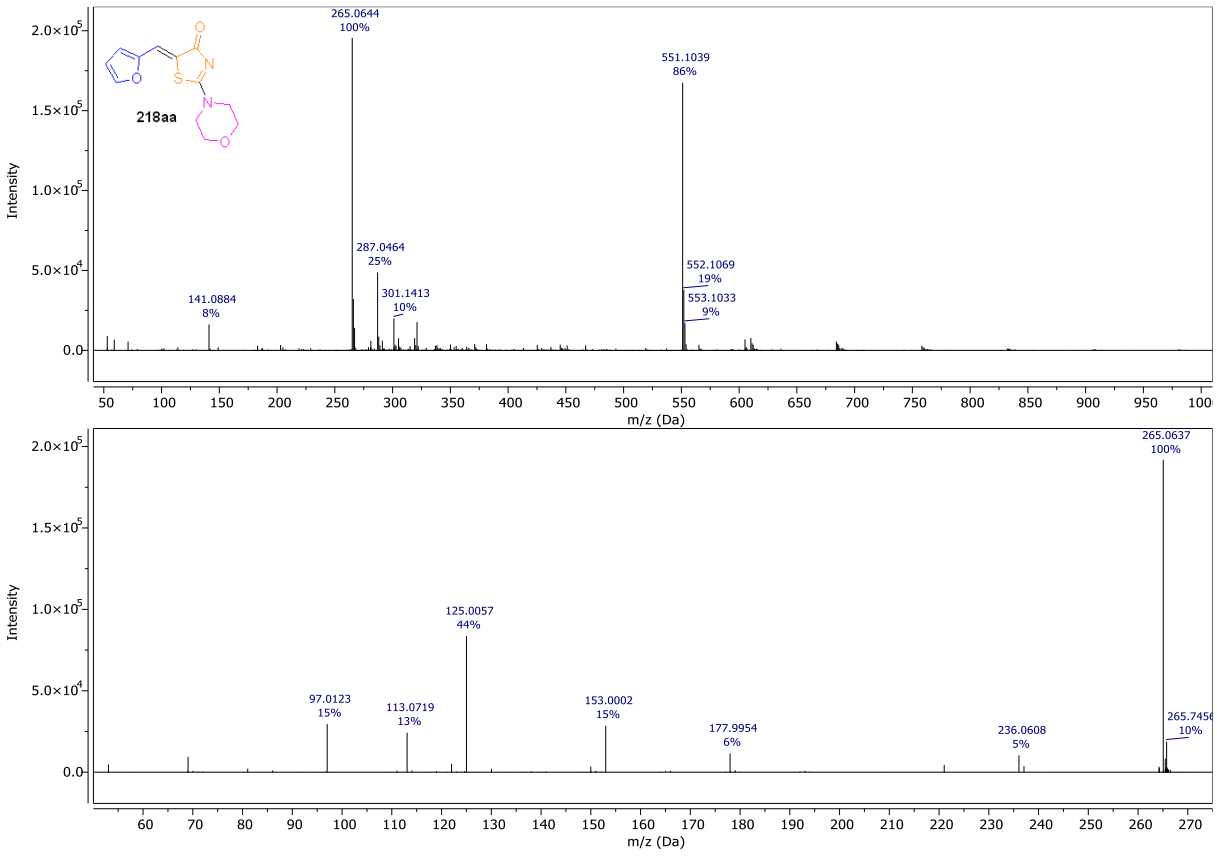
A5 109. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218aa**.



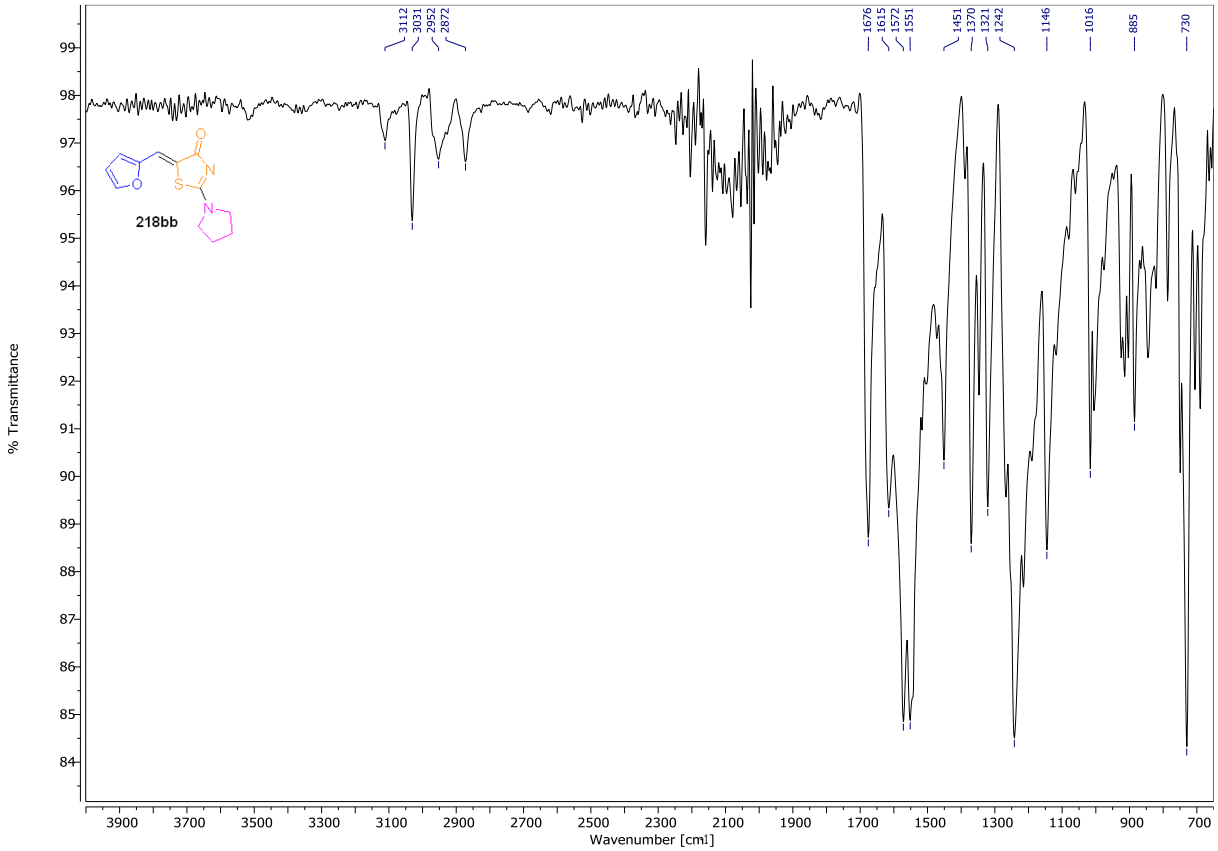
A5 110. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218aa**.



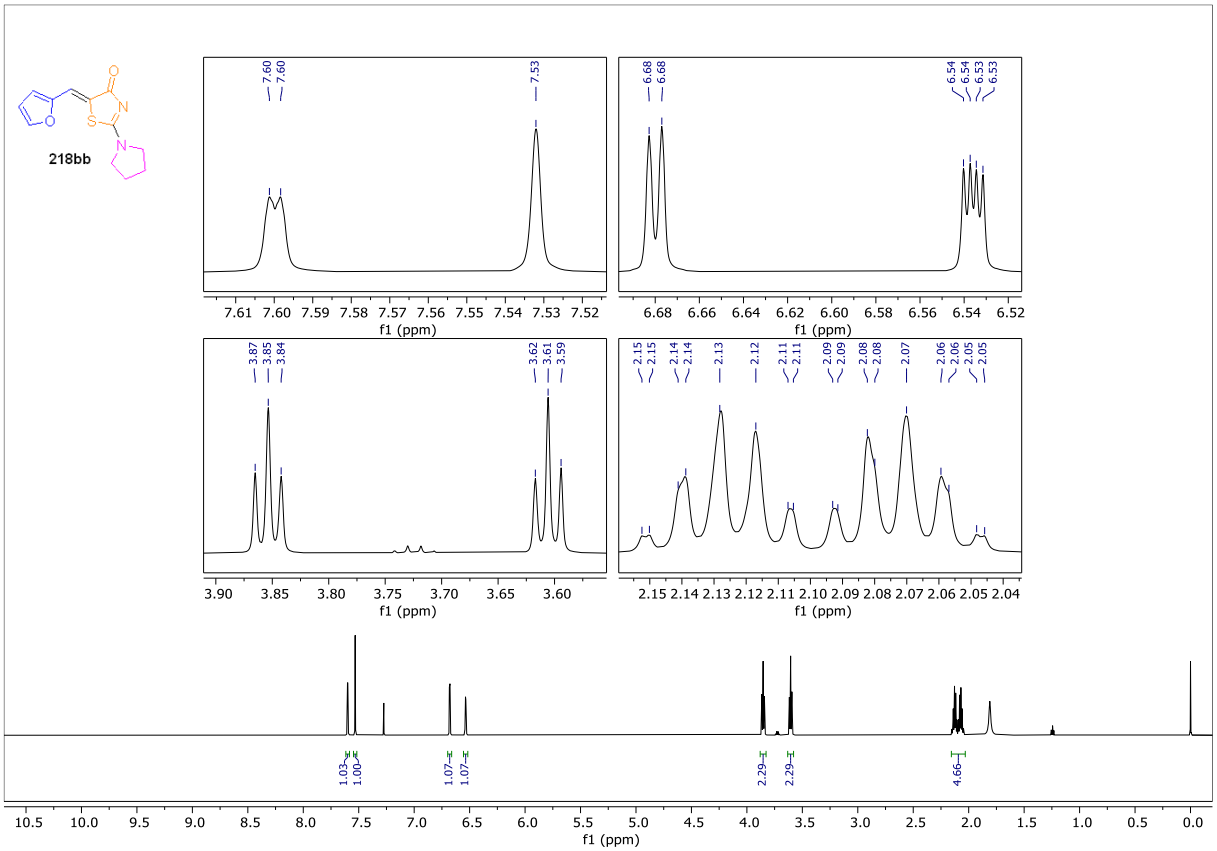
A5 111. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218aa**.



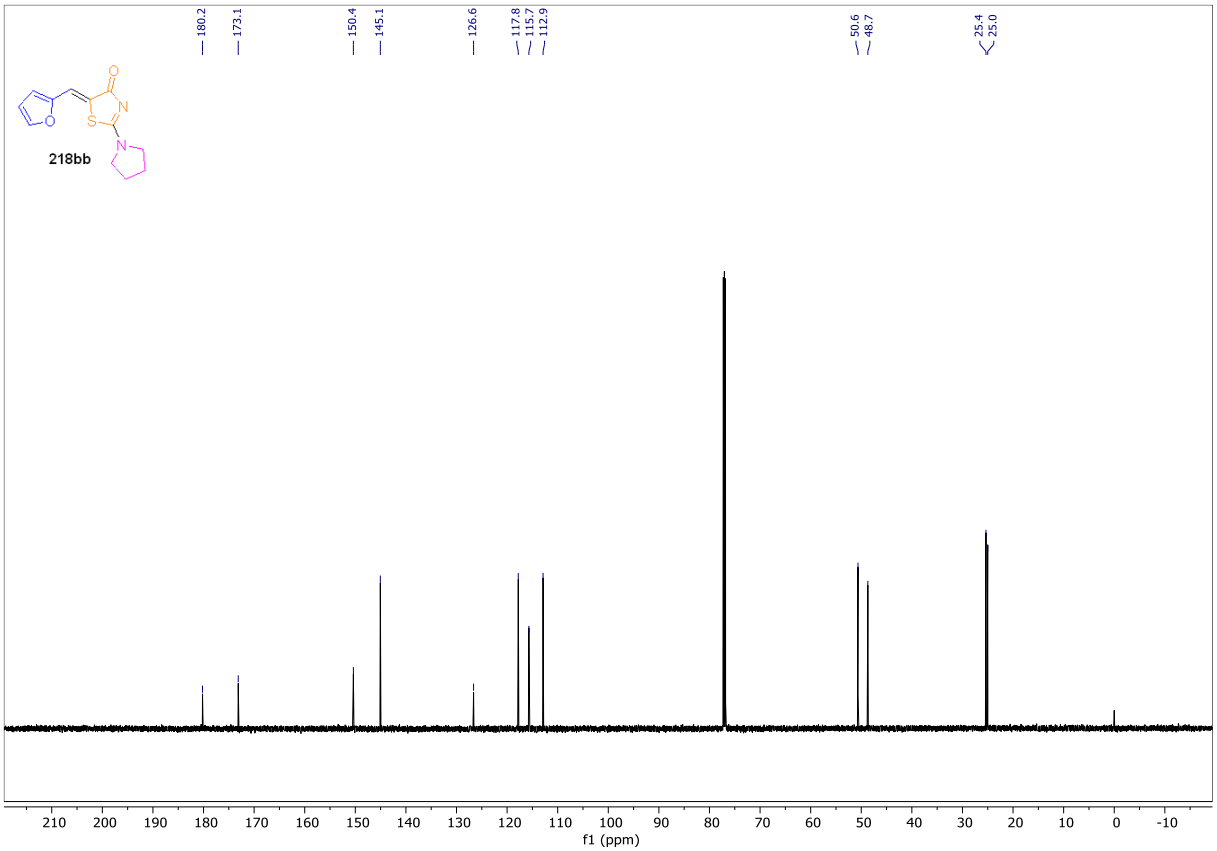
A5 112. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218aa** e MS^2 $[M+H]^+$.



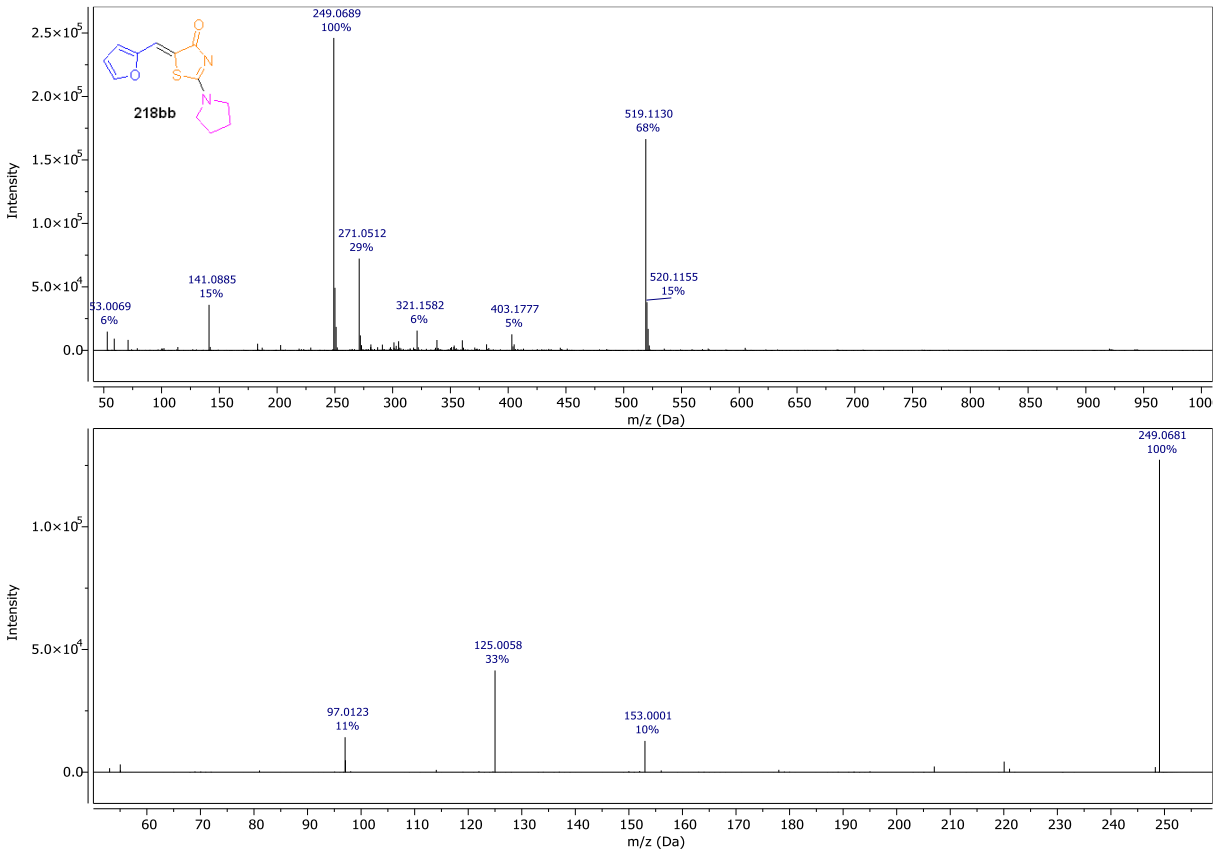
A5 113. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218bb**.



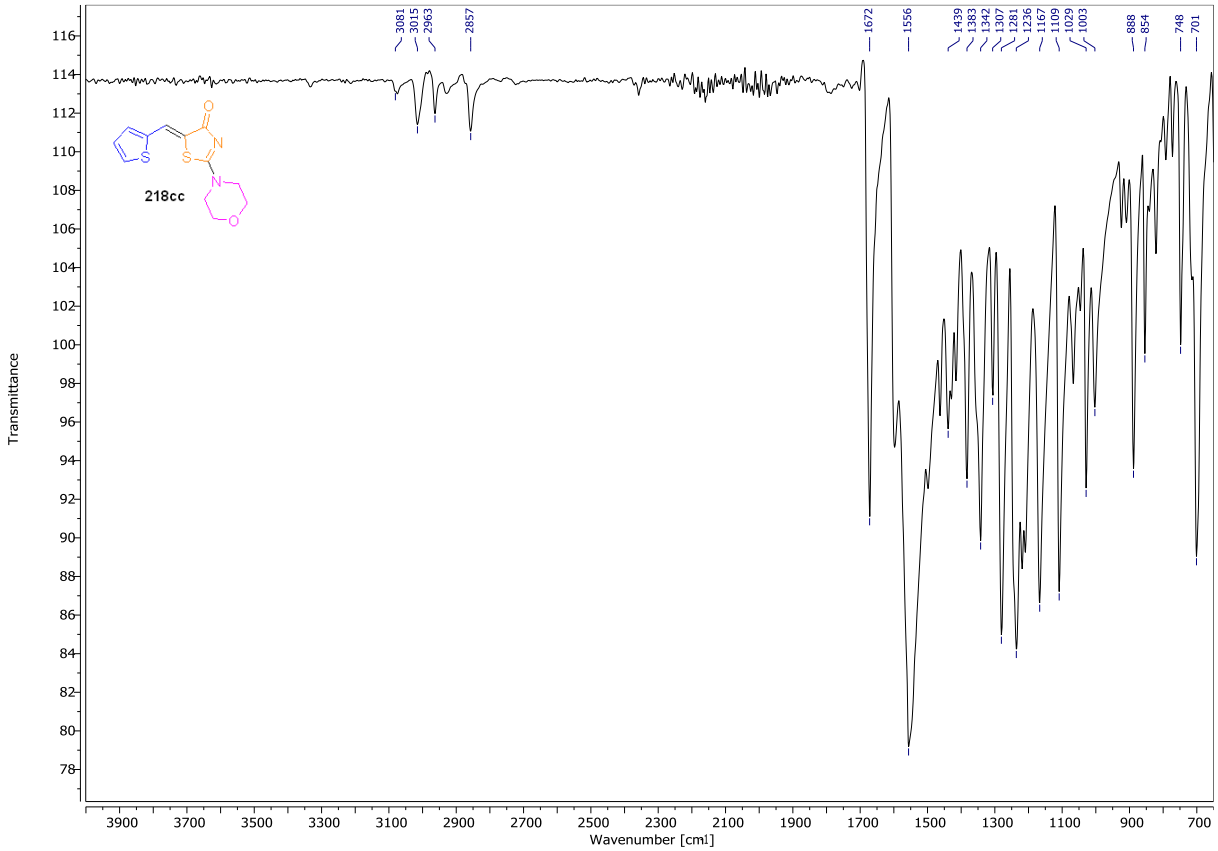
A5 114. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218bb**.



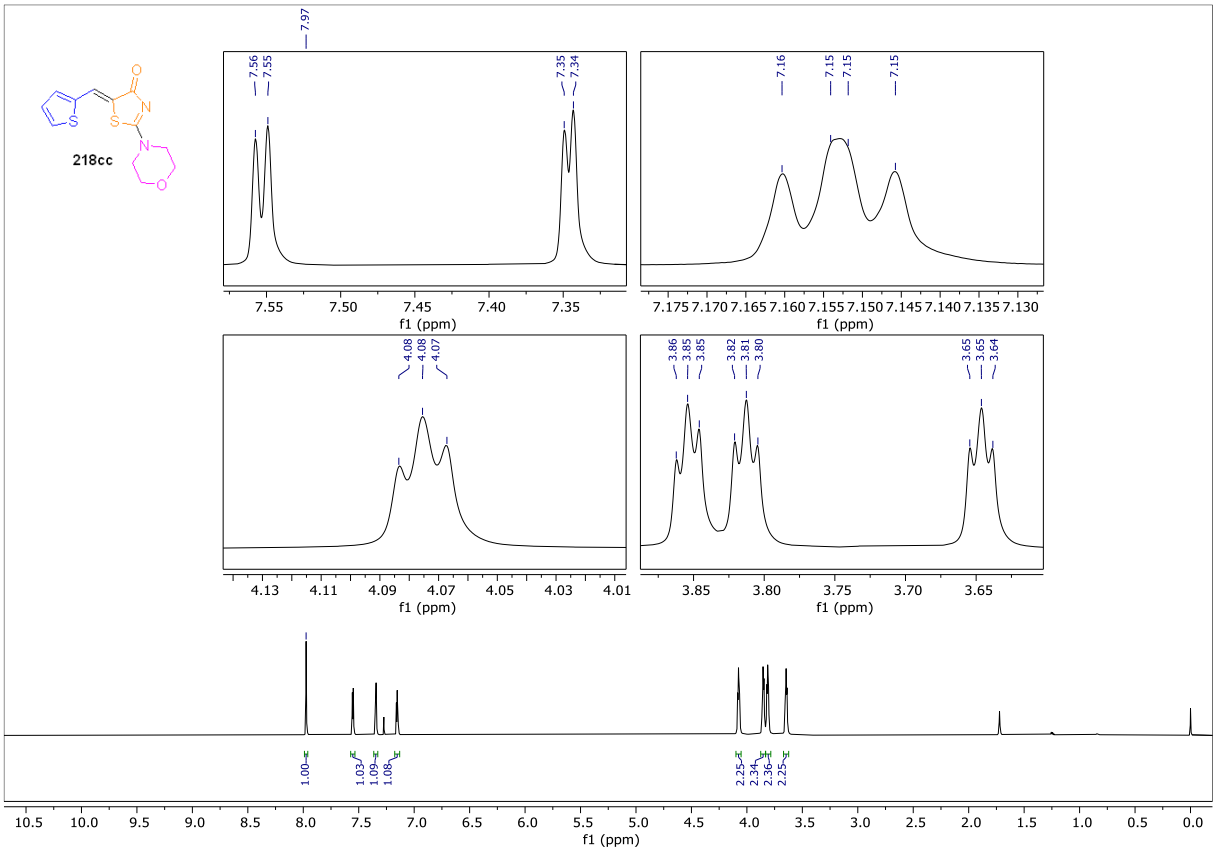
A5 115. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218bb**.



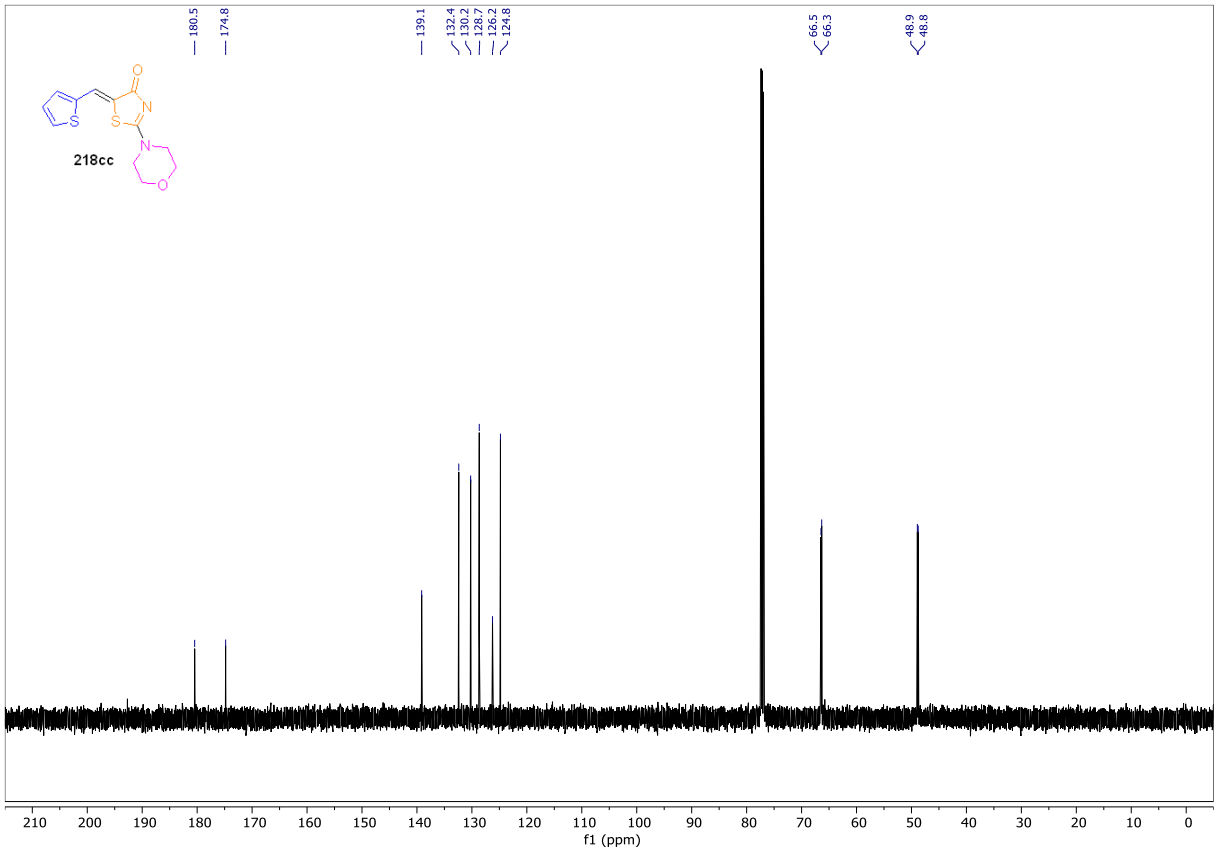
A5 116. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218bb** e MS^2 $[M+H]^+$.



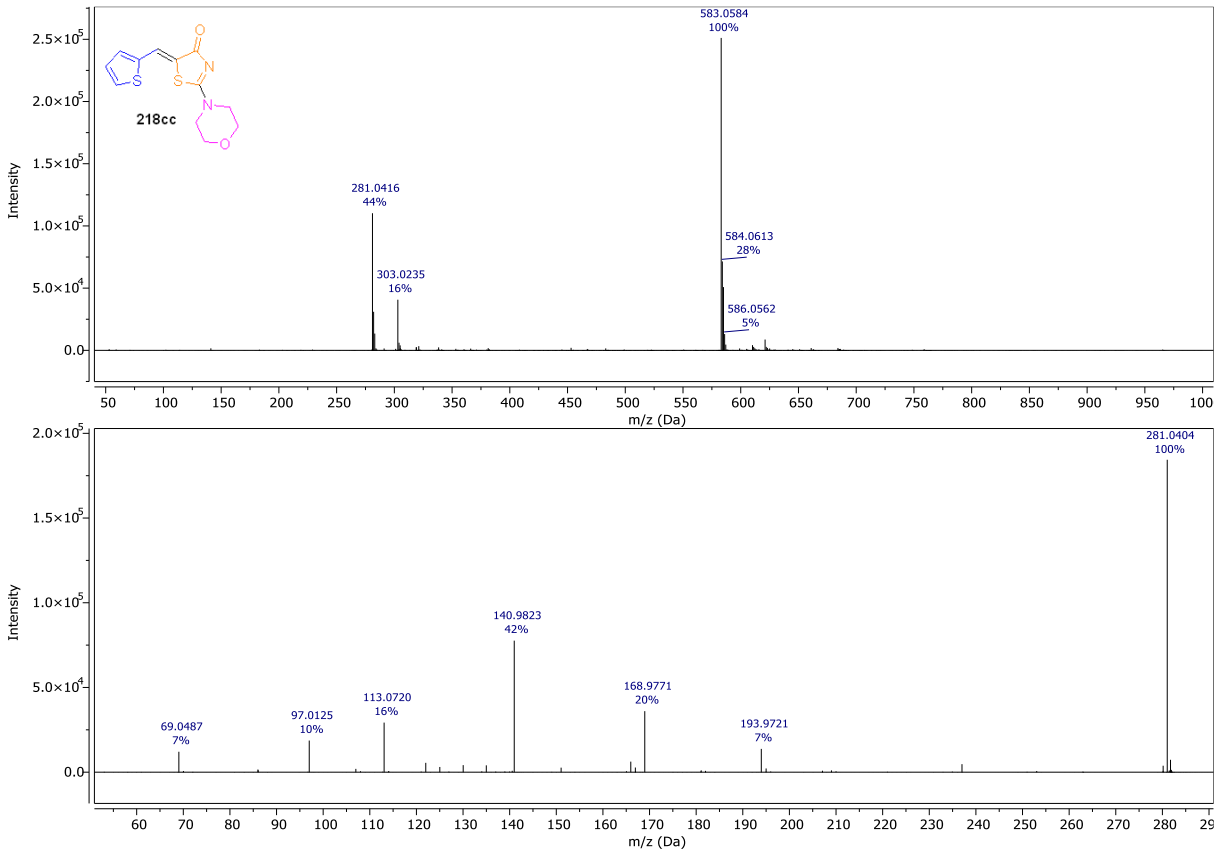
A5 117. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218cc**.



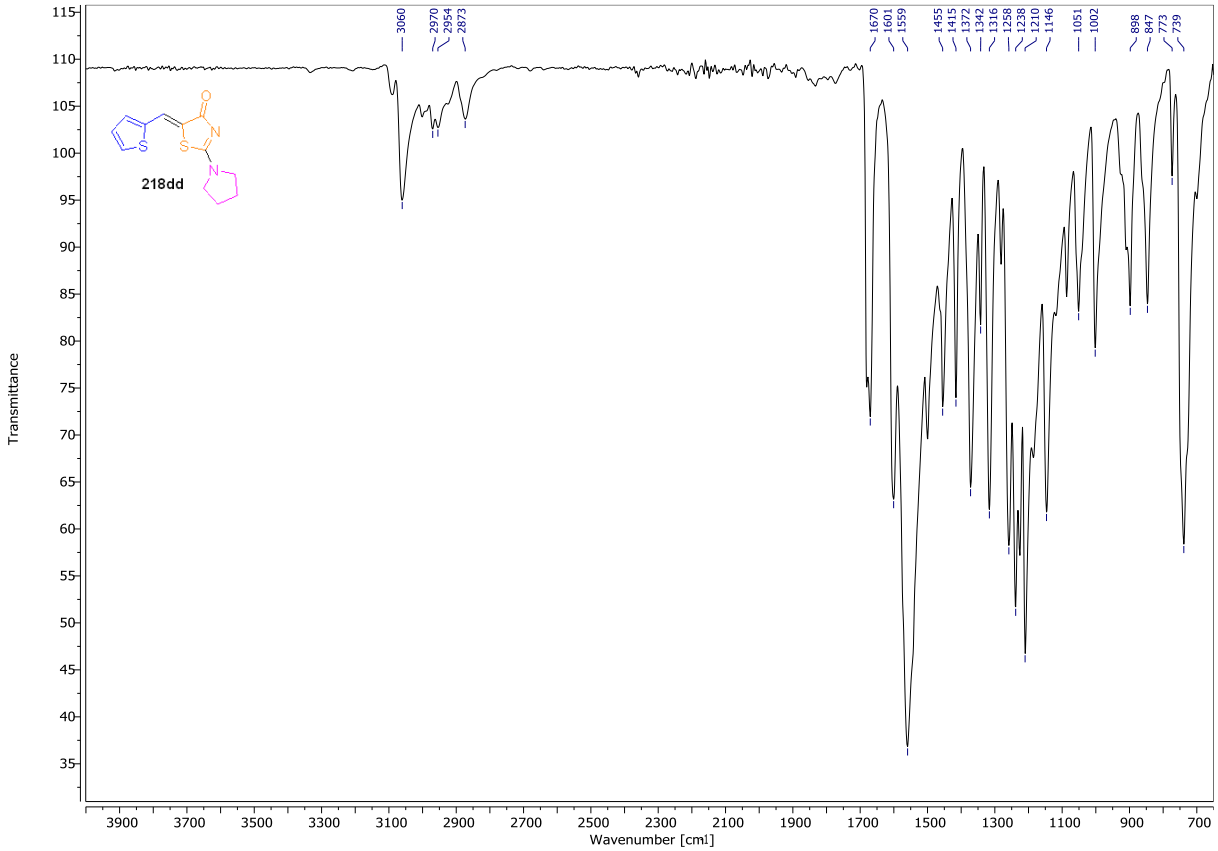
A5 118. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218cc**.



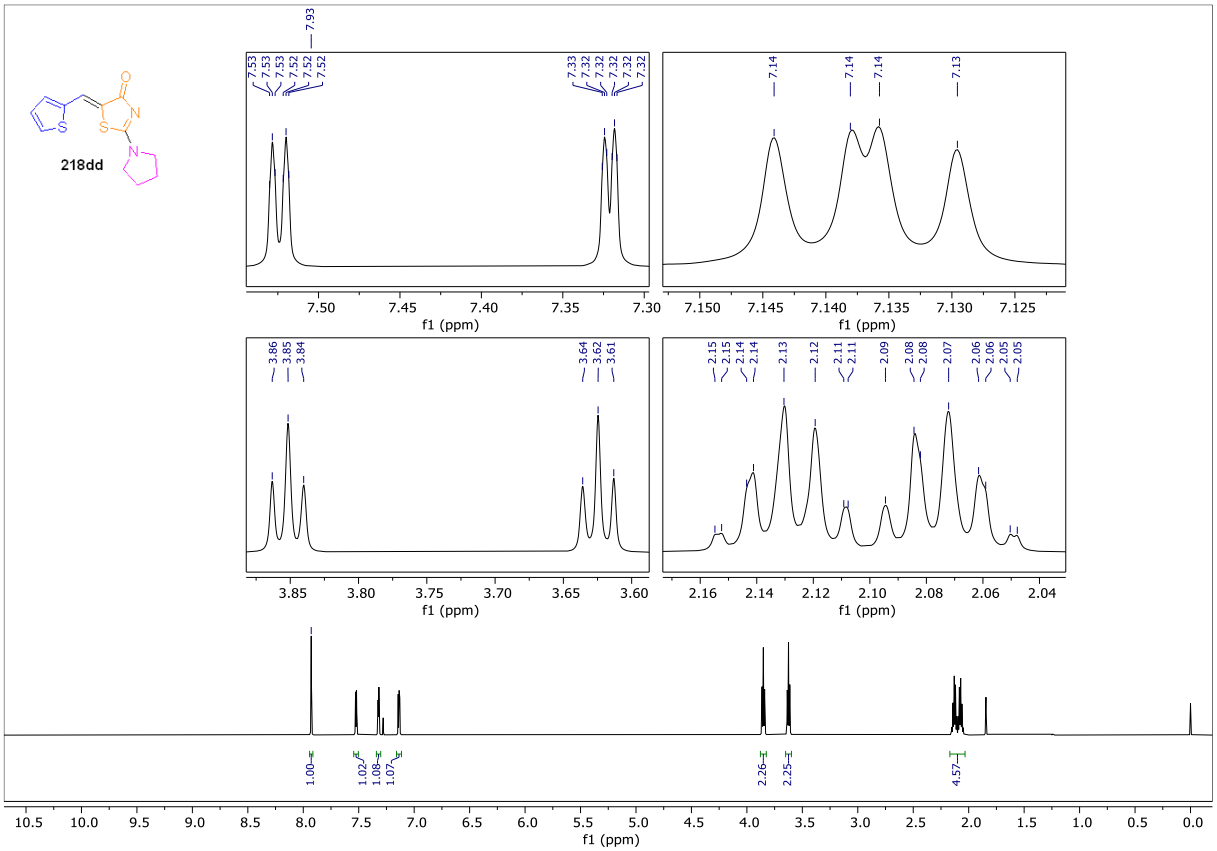
A5 119. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218cc**.



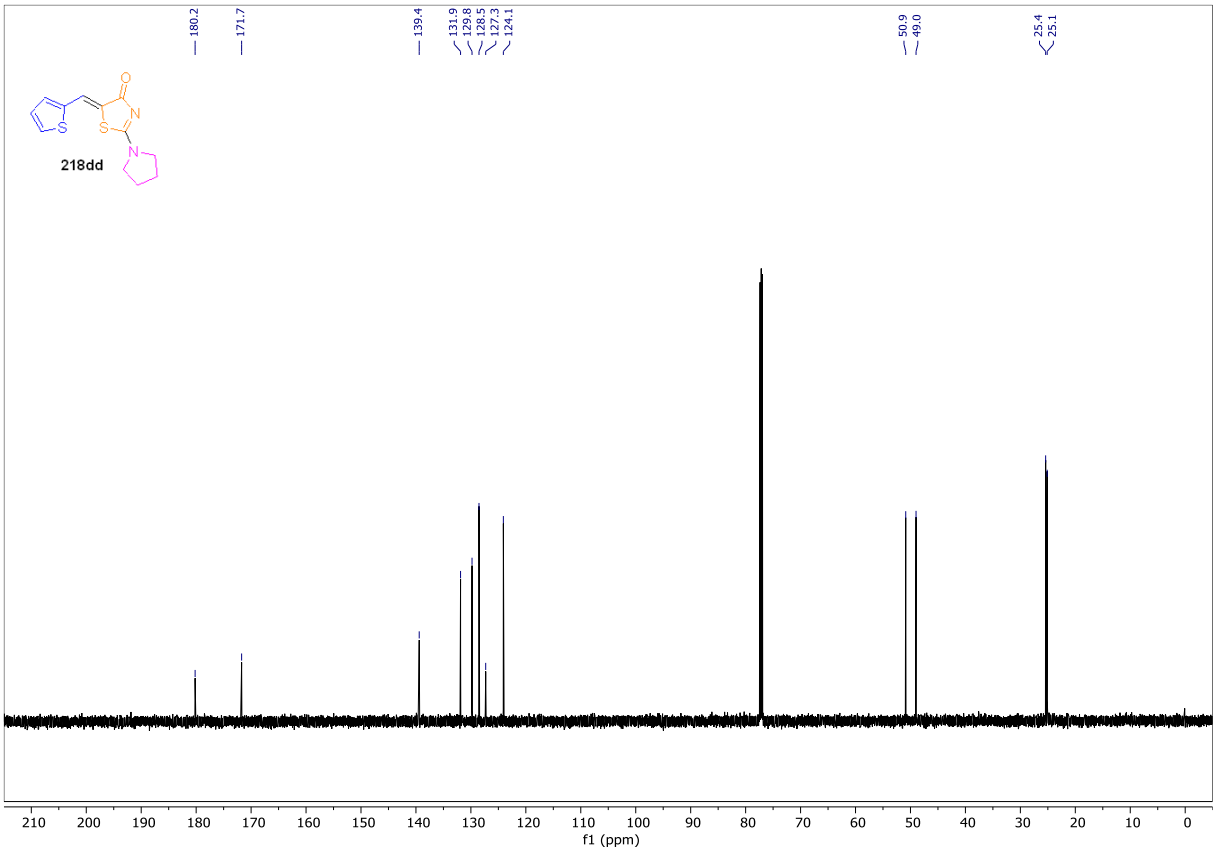
A5 120. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218cc** e MS^2 $[M+H]^+$.



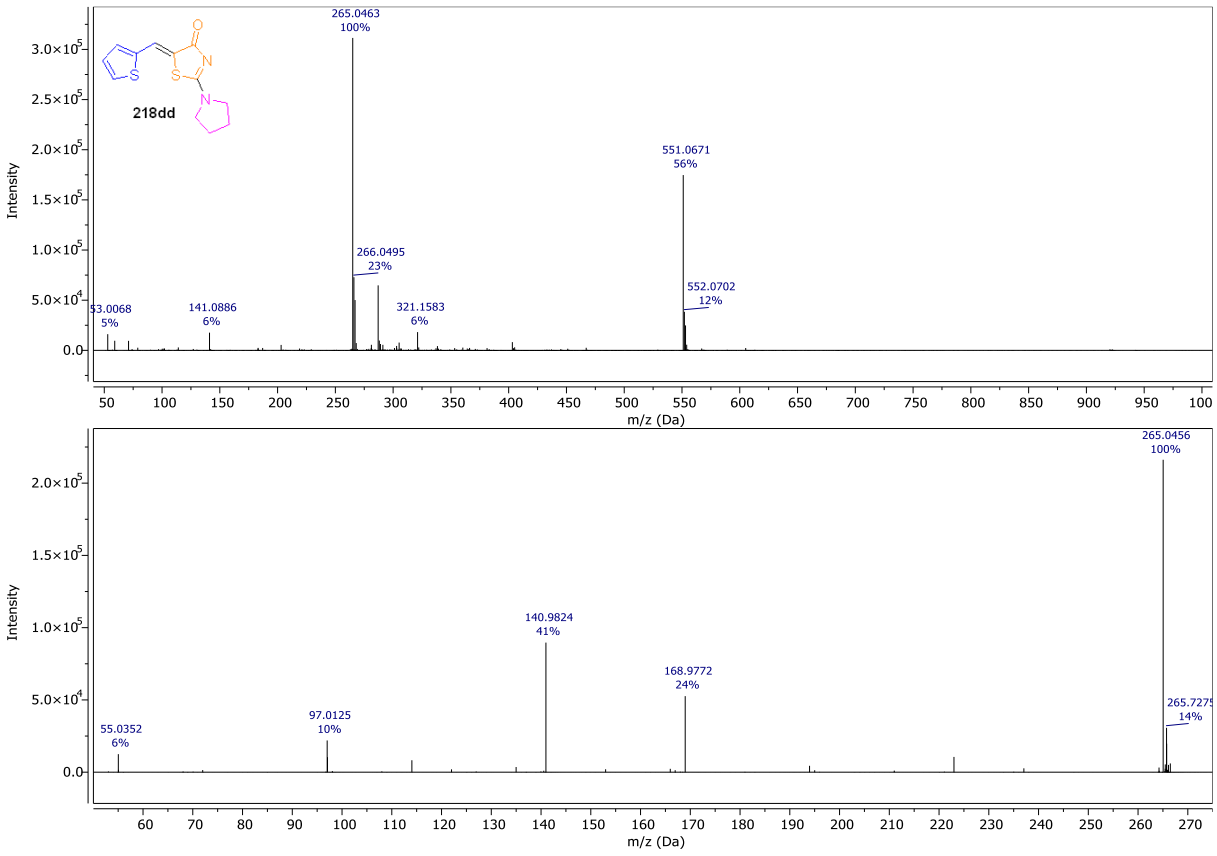
A5 121. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218dd**.



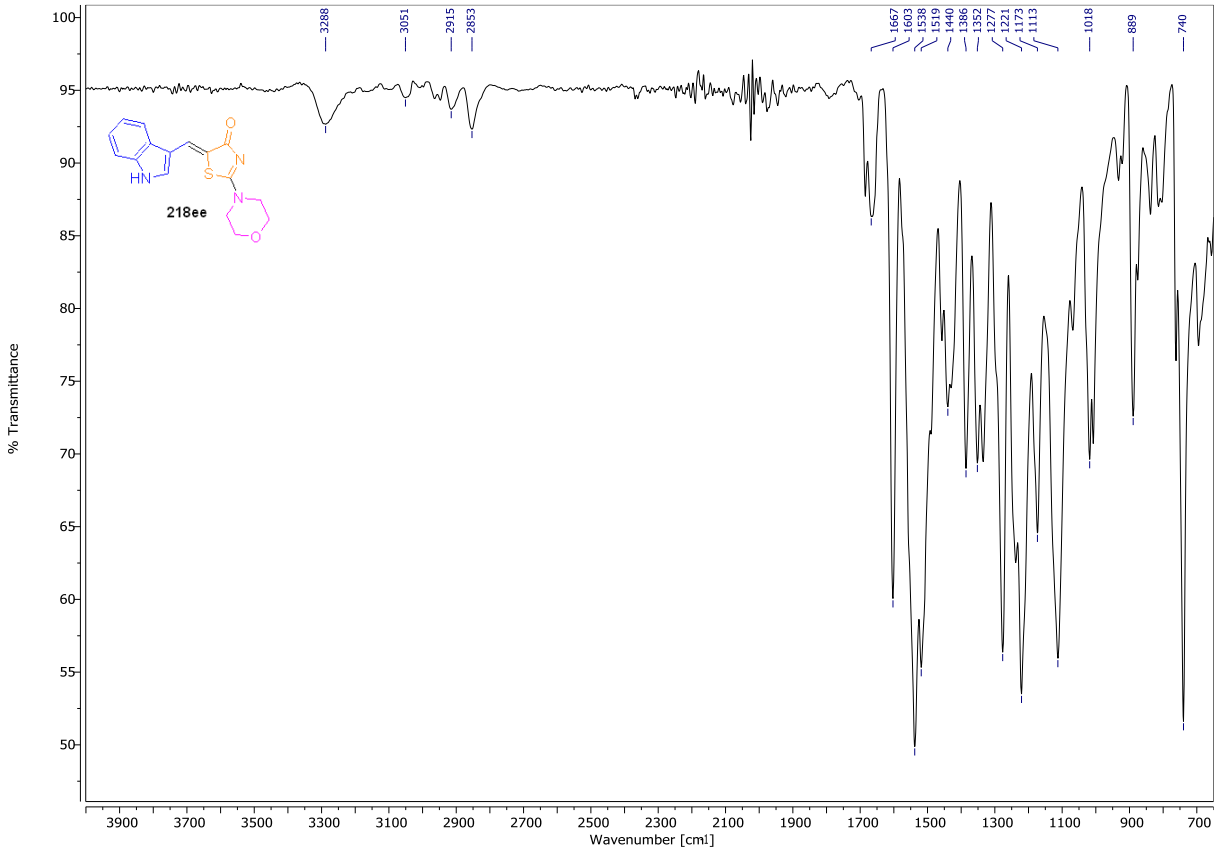
A5 122. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218dd**.



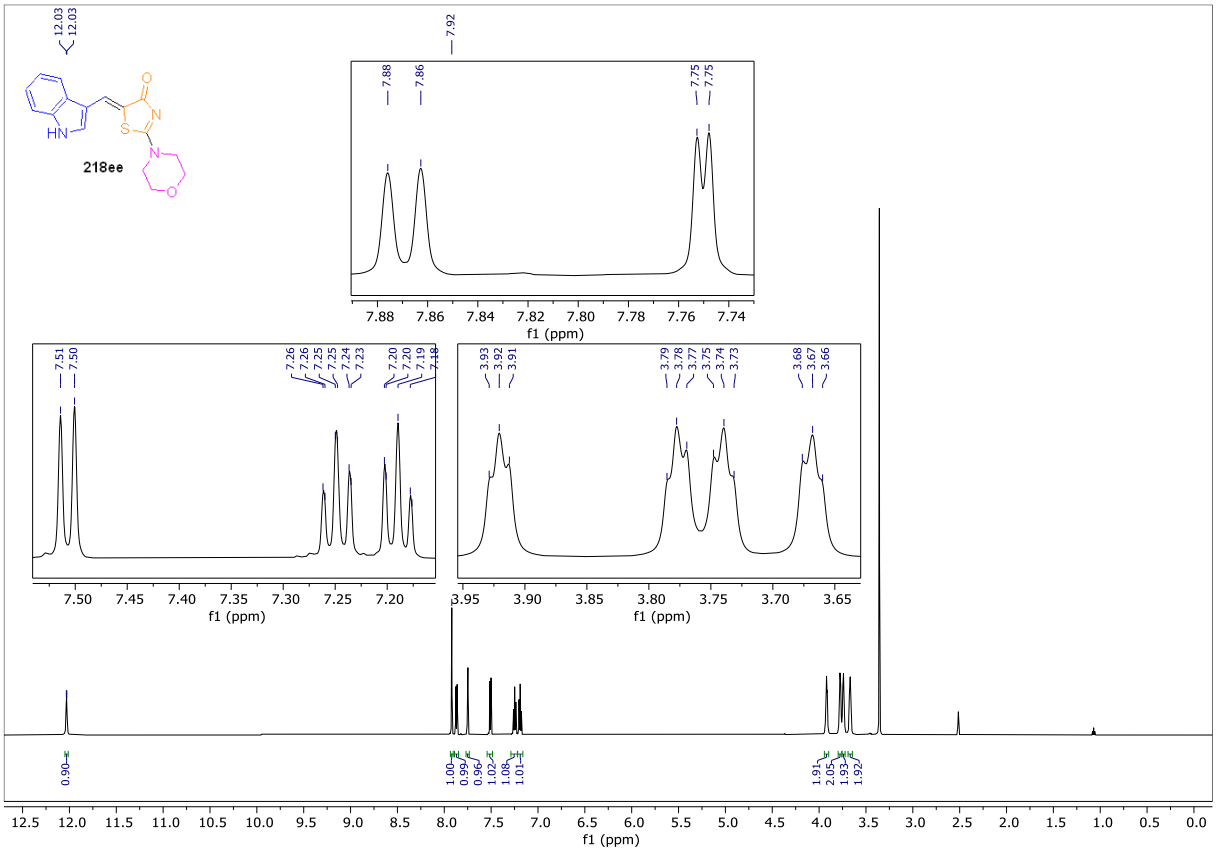
A5 123. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **218dd**.



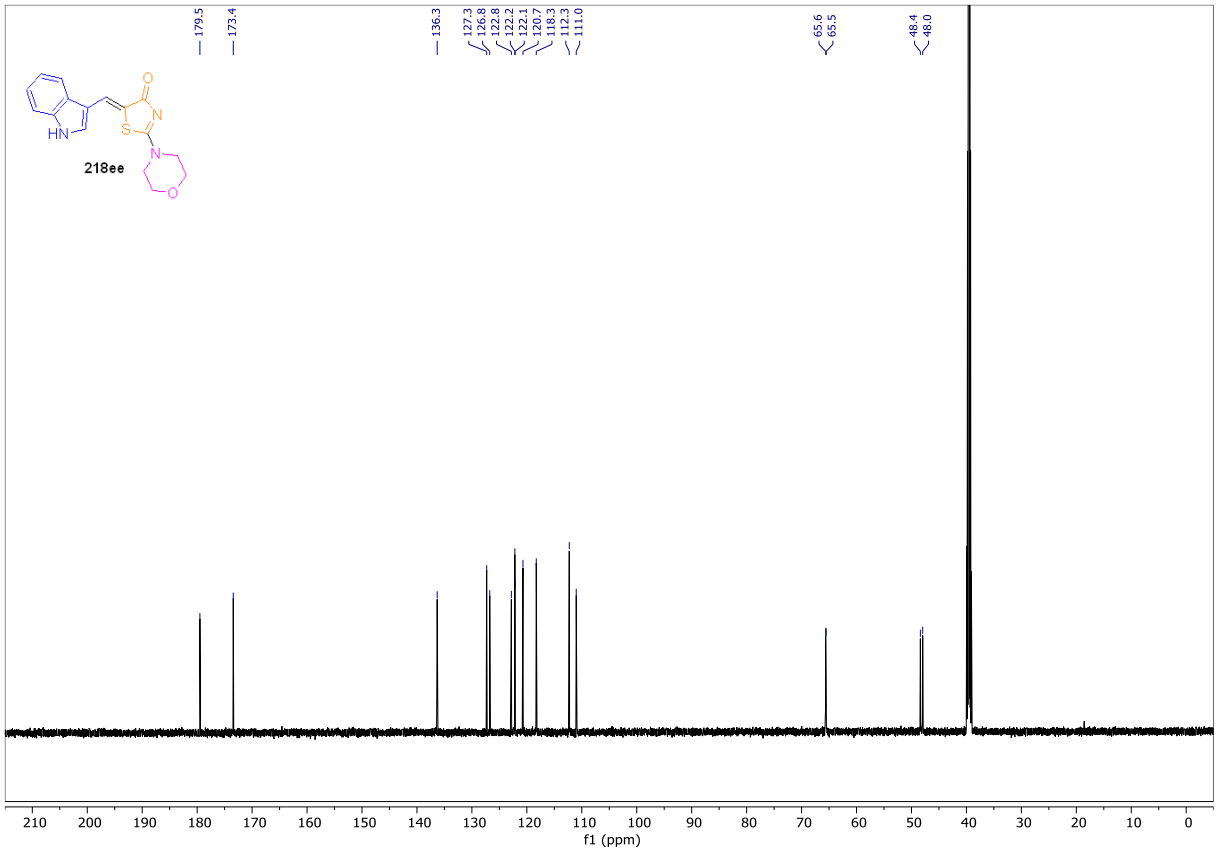
A5 124. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218dd** e MS^2 $[M+H]^+$.



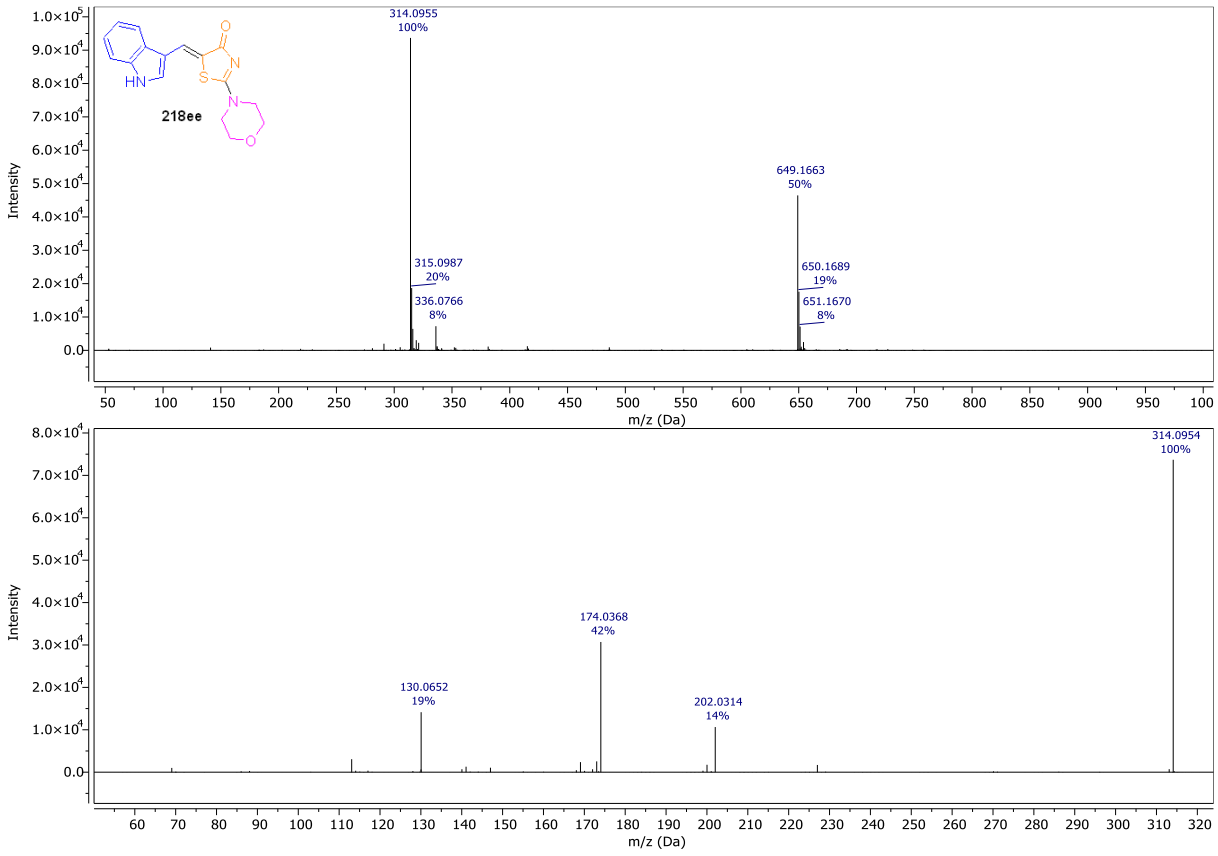
A5 125. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **218ee**.



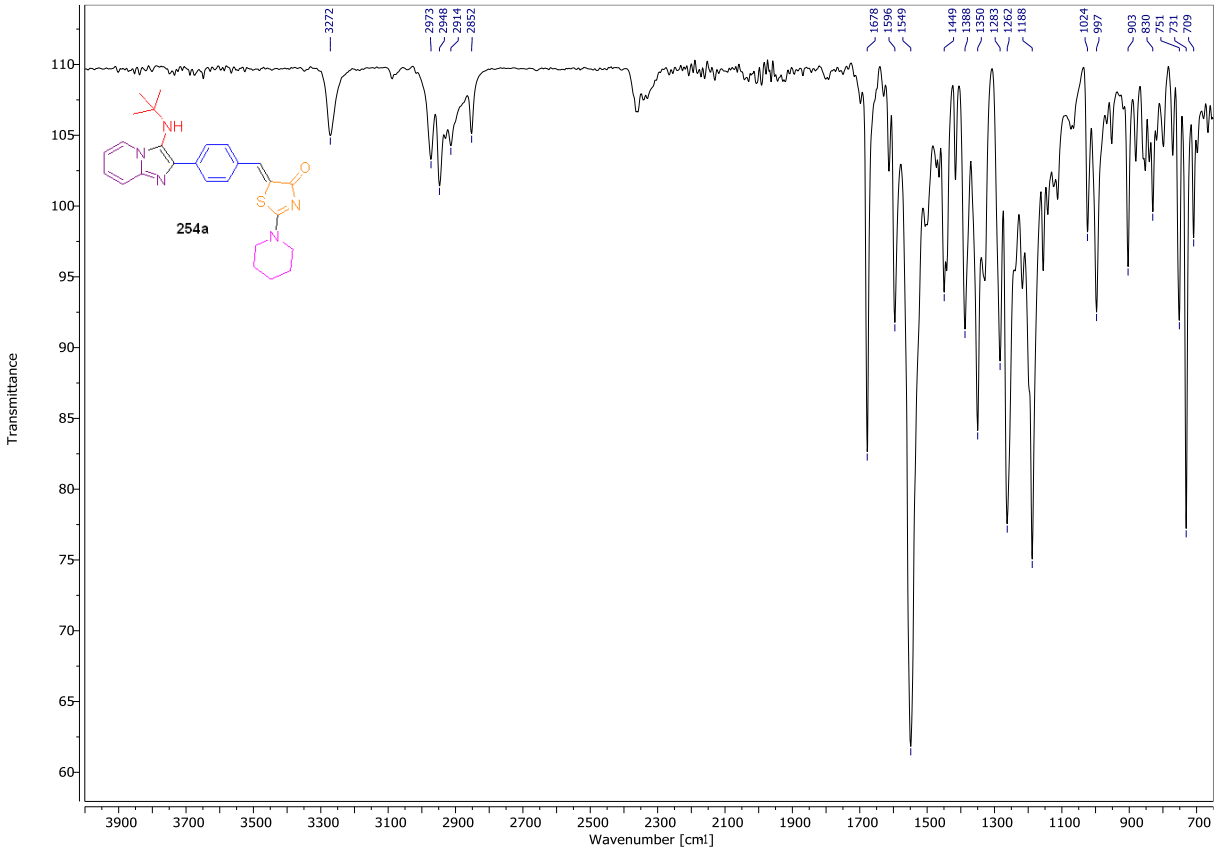
A5 126. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218ee**.



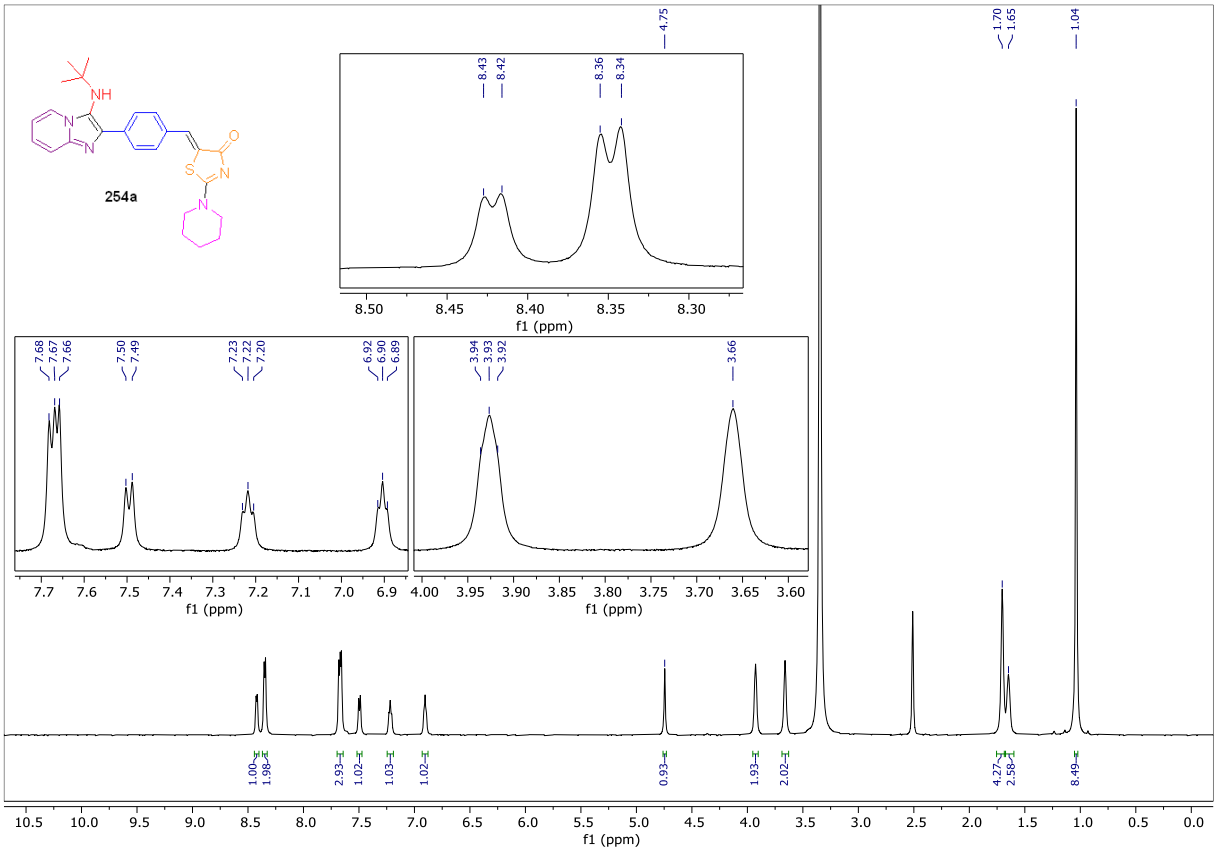
A5 127. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218ee**.



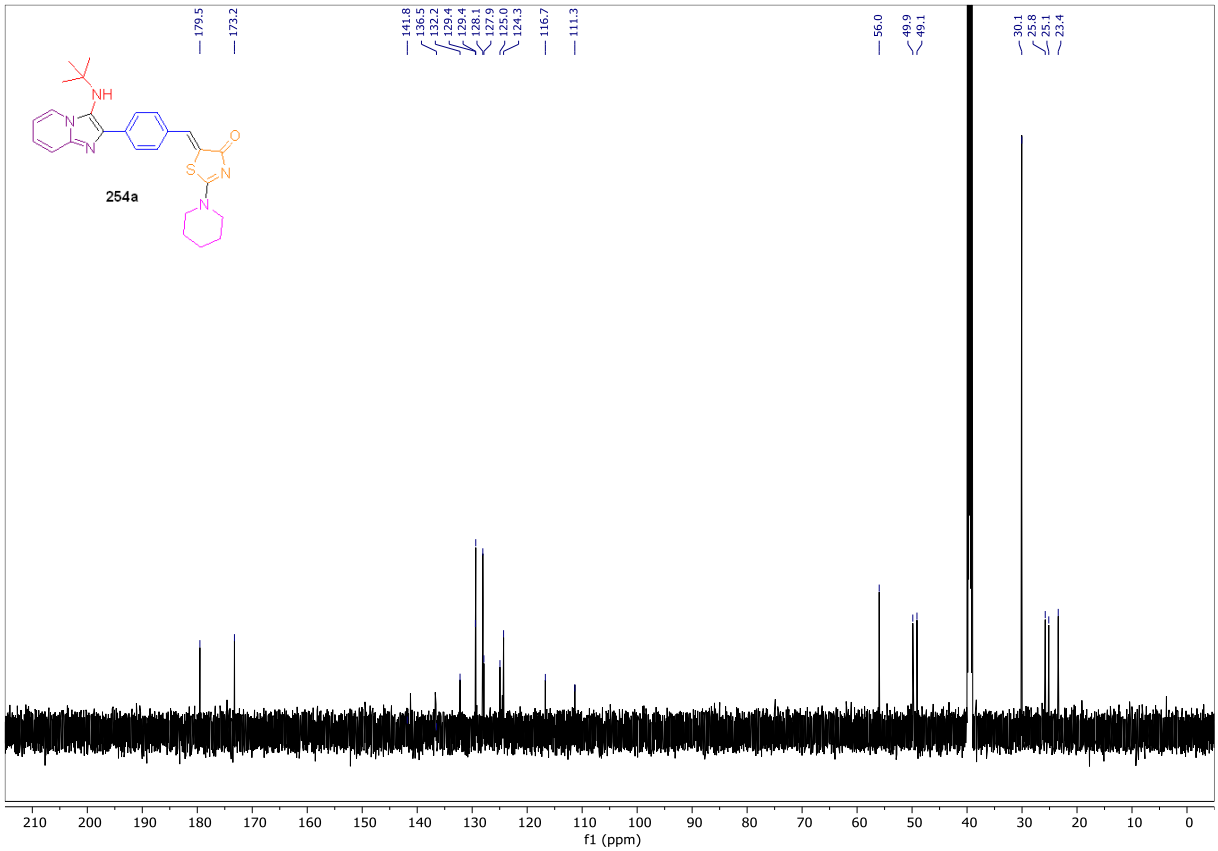
A5 128. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **218ee** e MS^2 $[M+H]^+$.



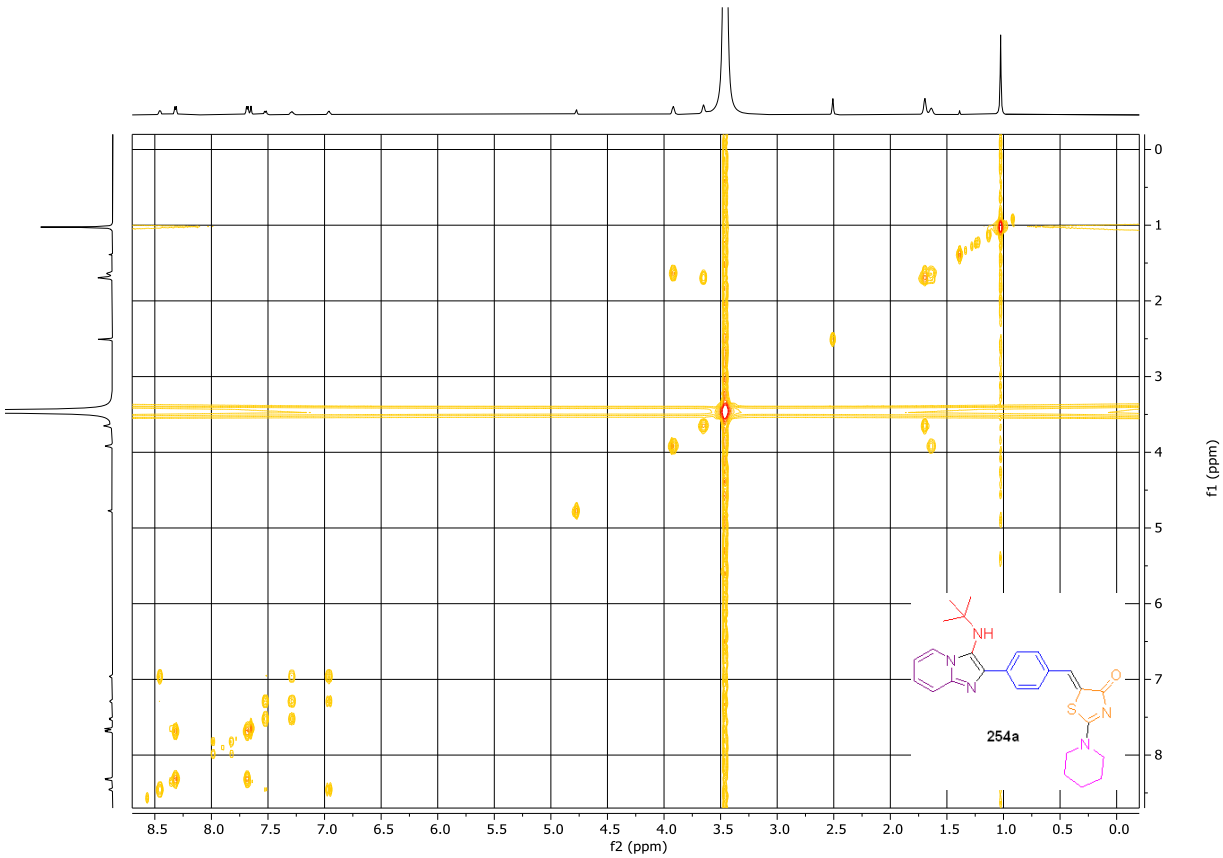
A5 129. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254a**.



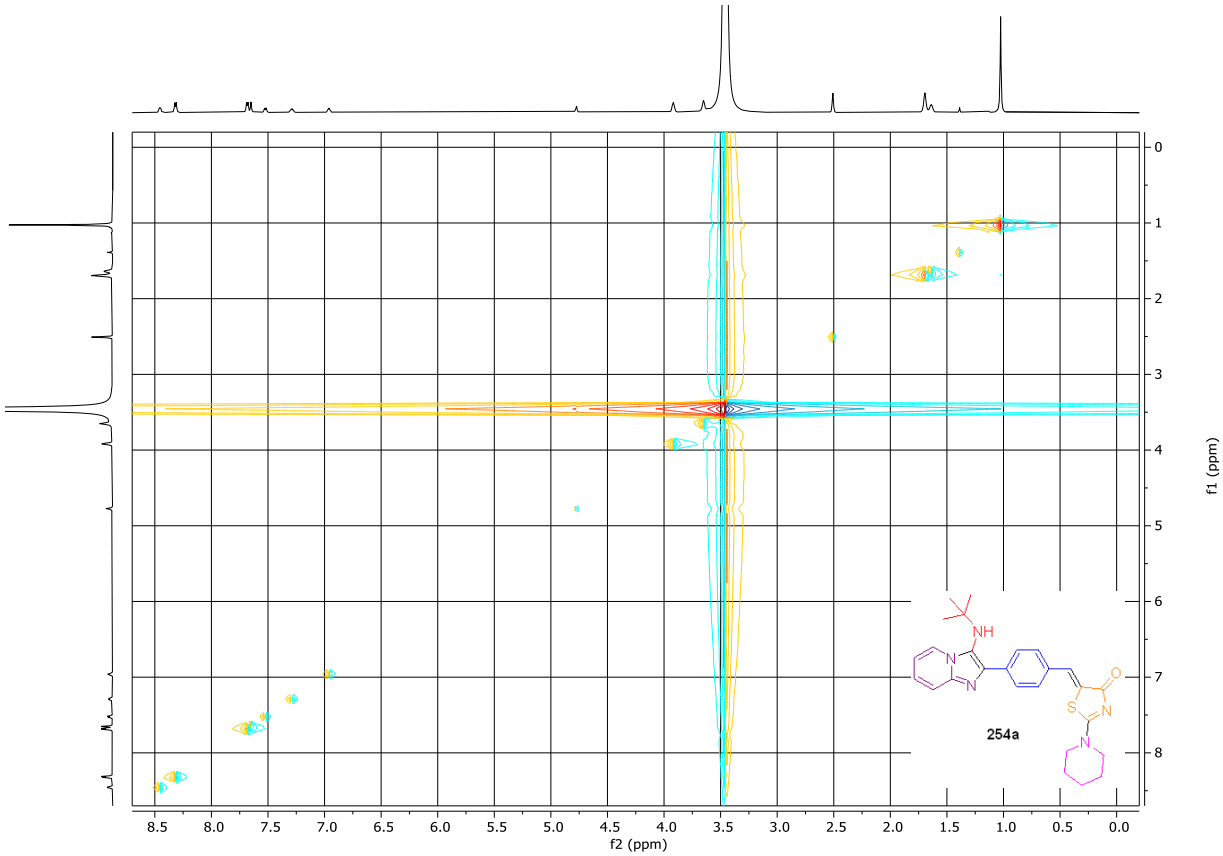
A5 130. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.



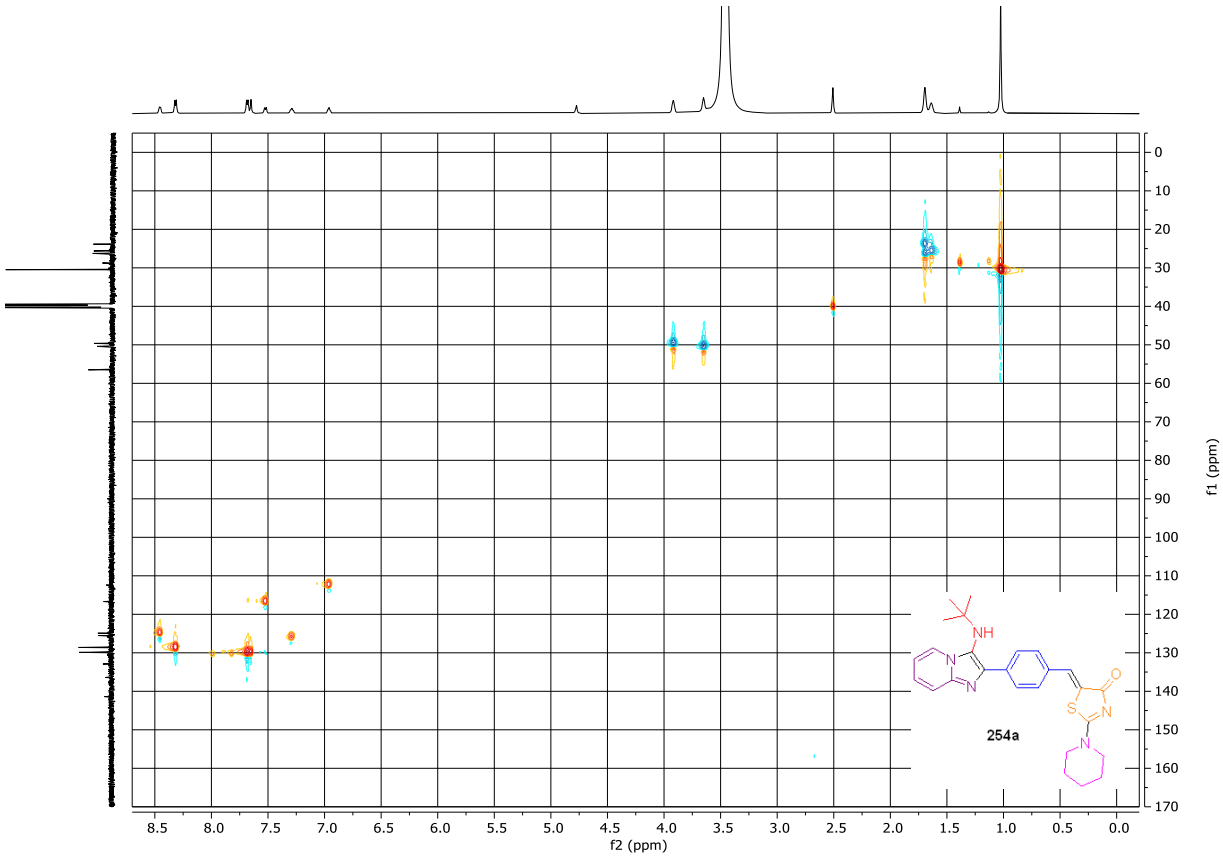
A5 131. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.



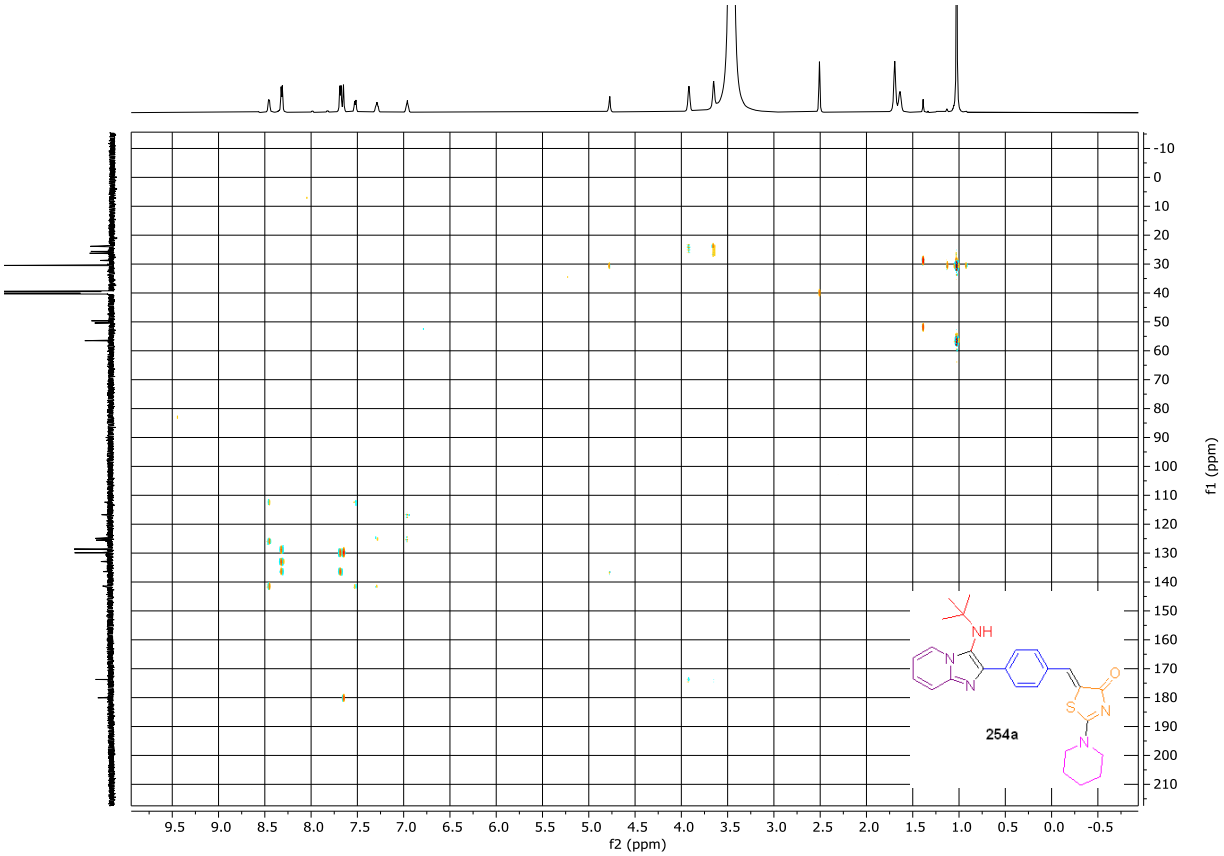
A5 132. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.



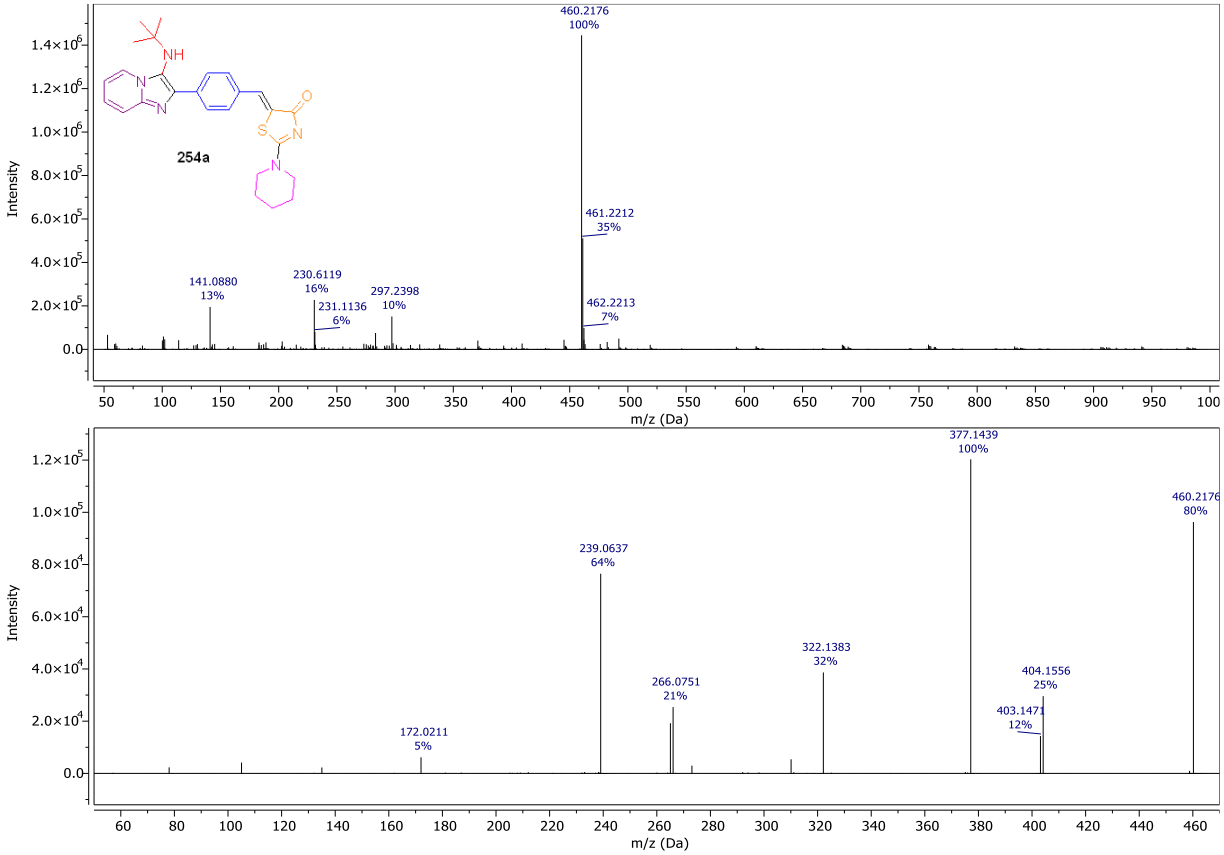
A5 133. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.



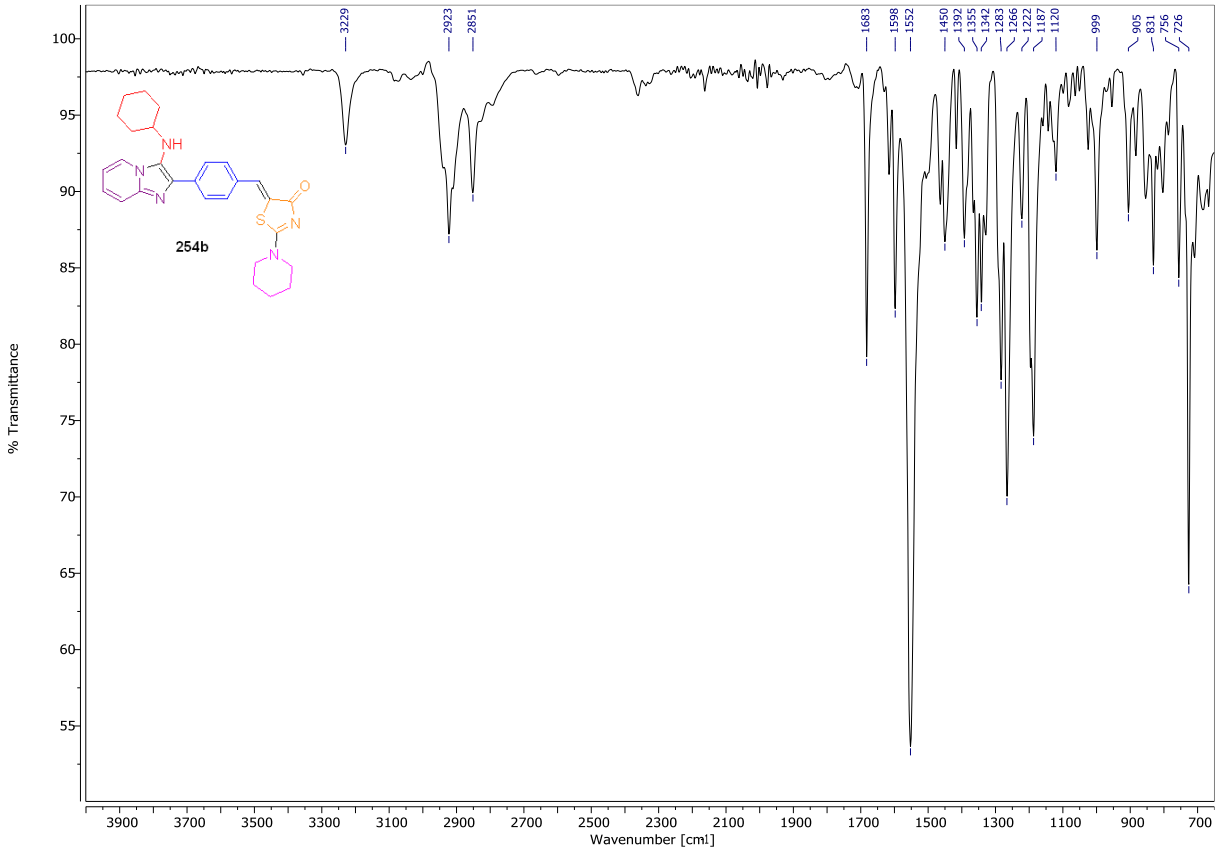
A5 134. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.



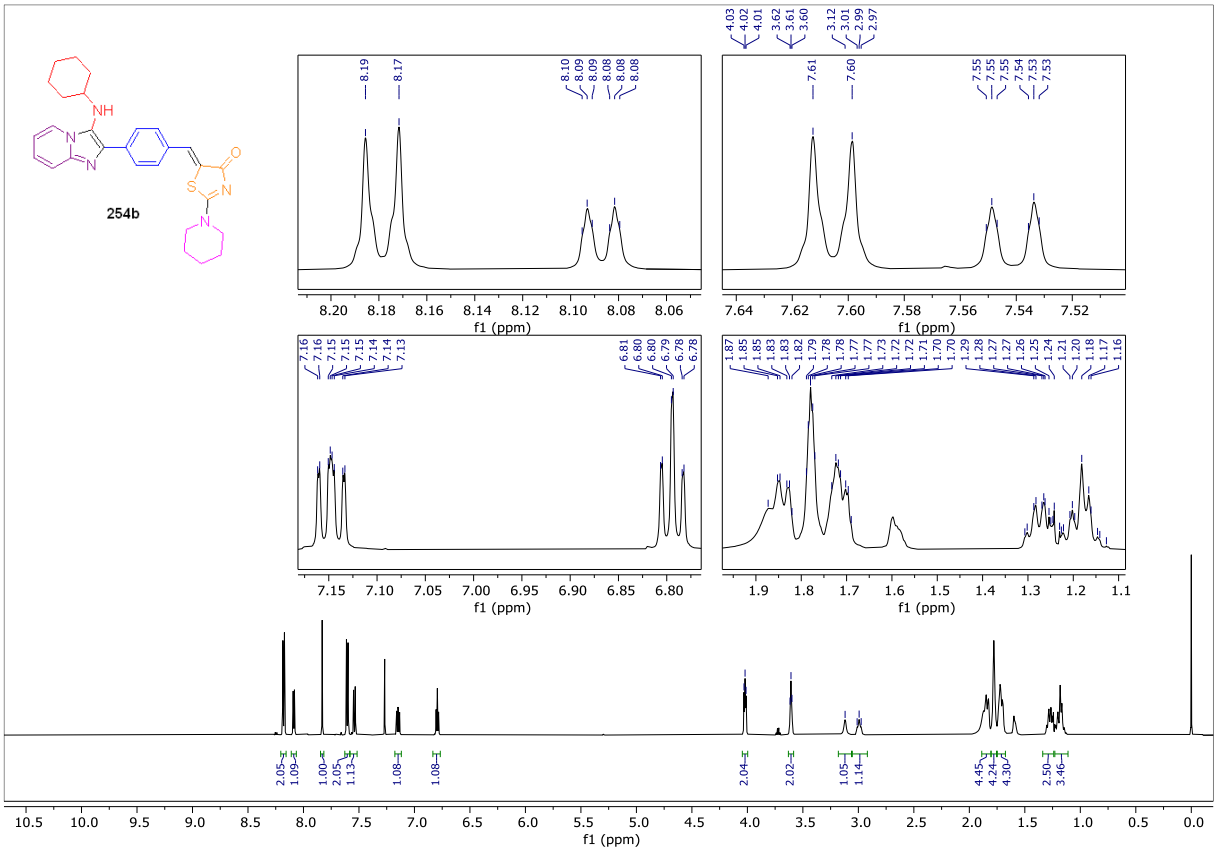
A5 135. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254a**.



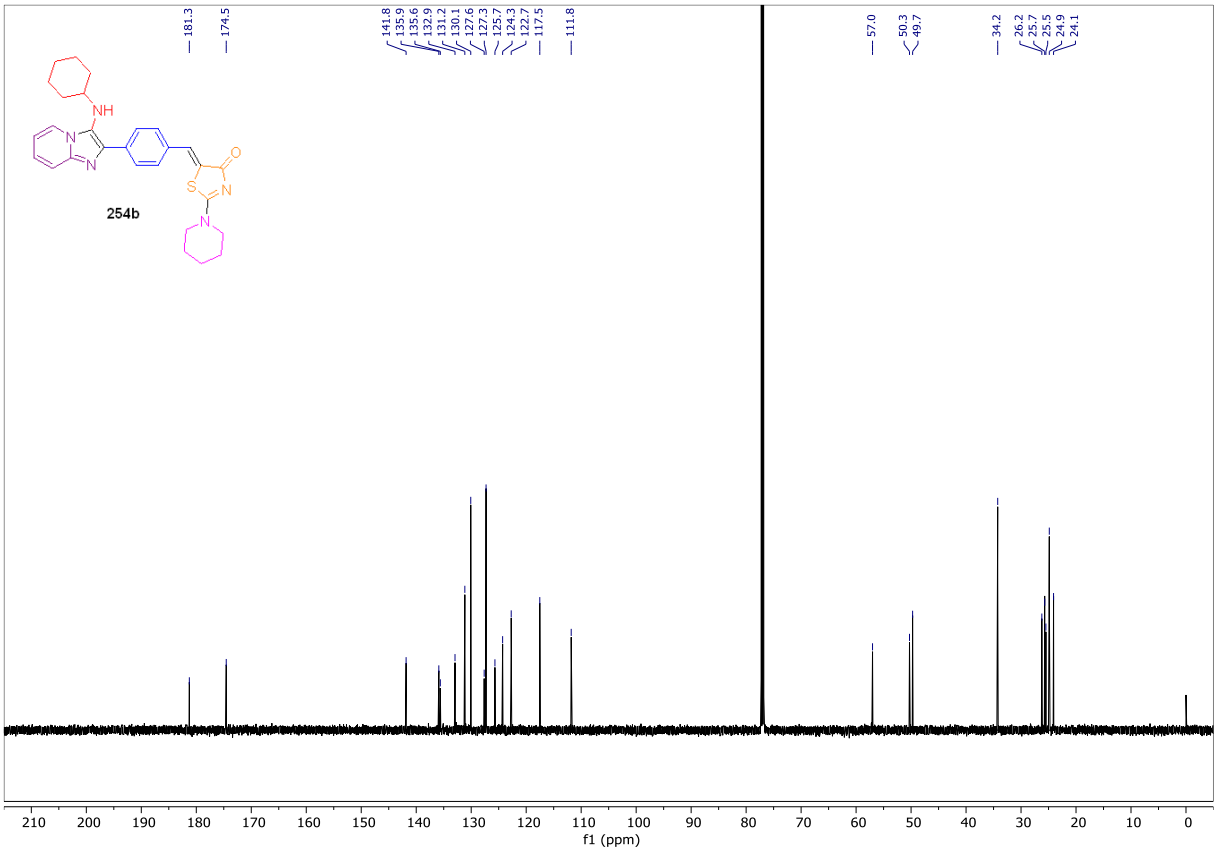
A5 136. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254a** e MS^2 $[M+H]^+$.



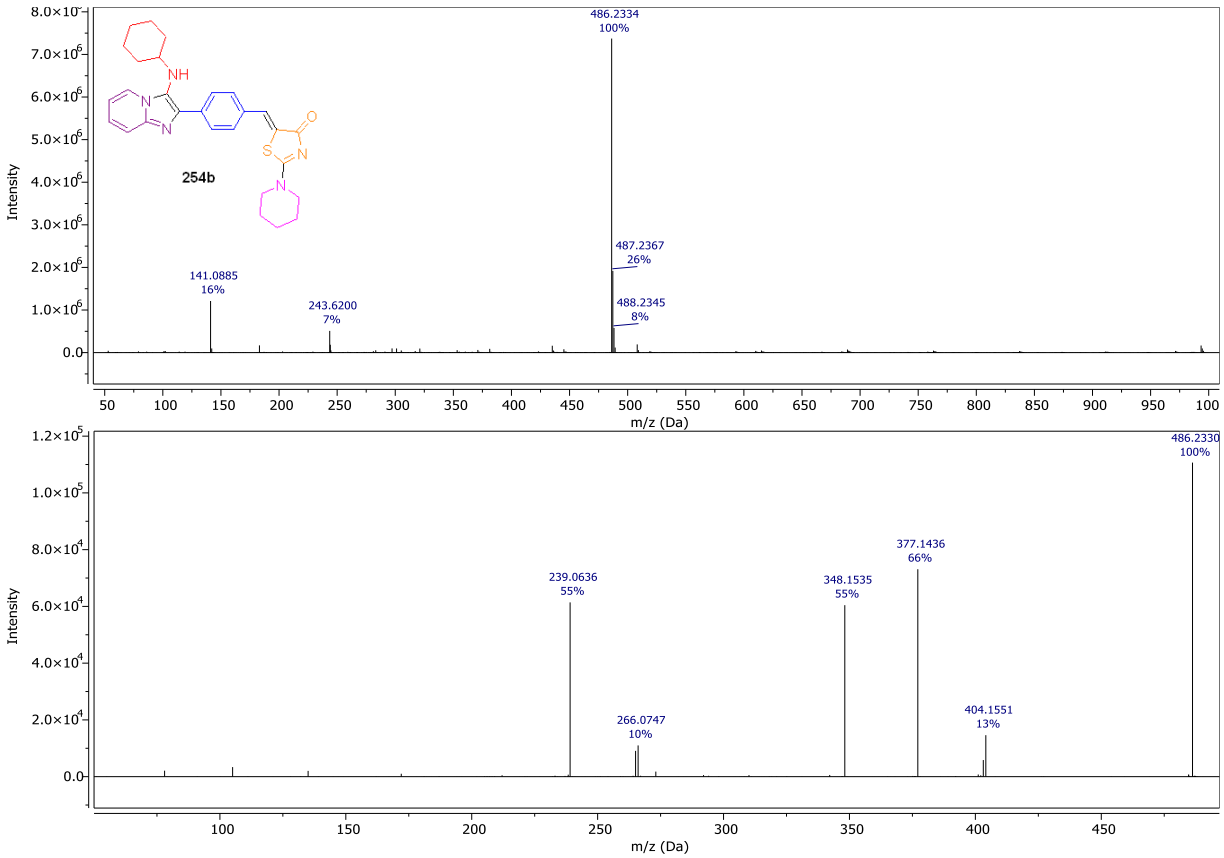
A5 137. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254b**.



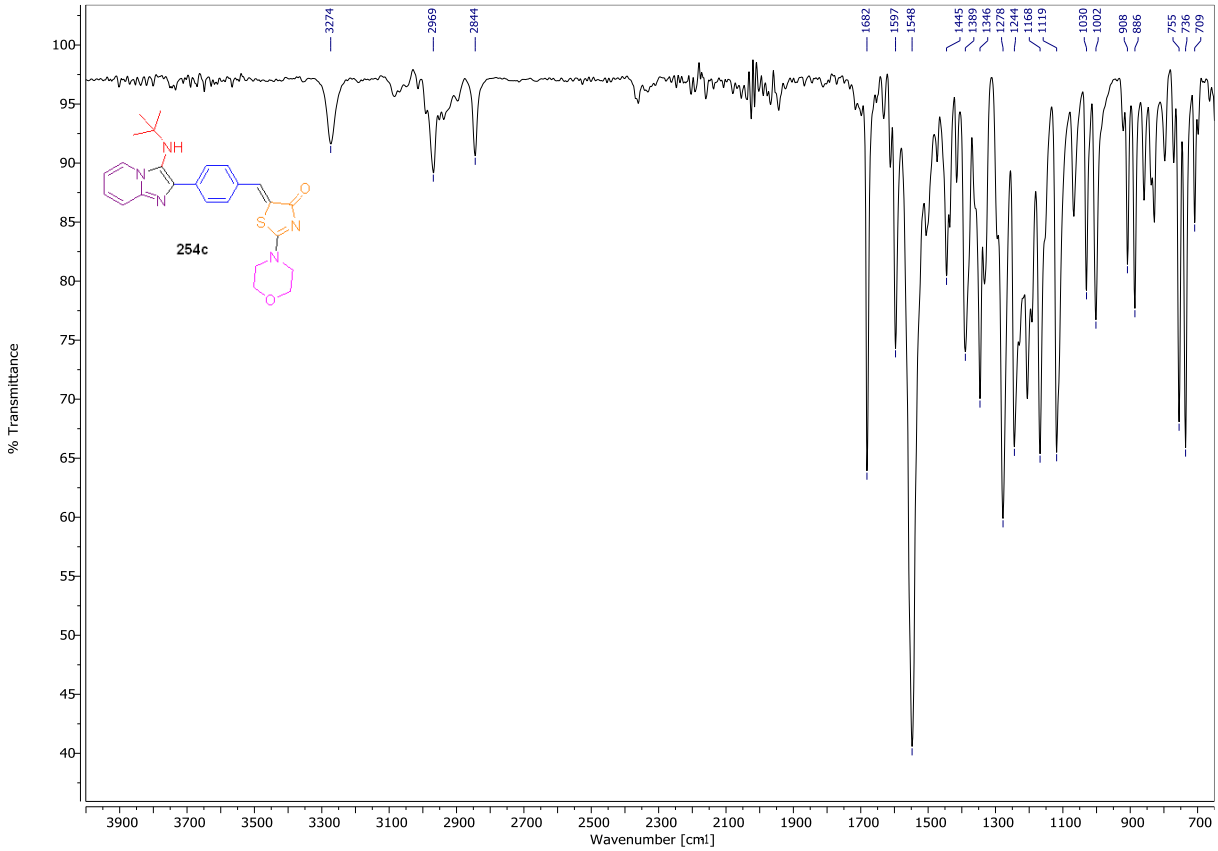
A5 138. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **254b**.



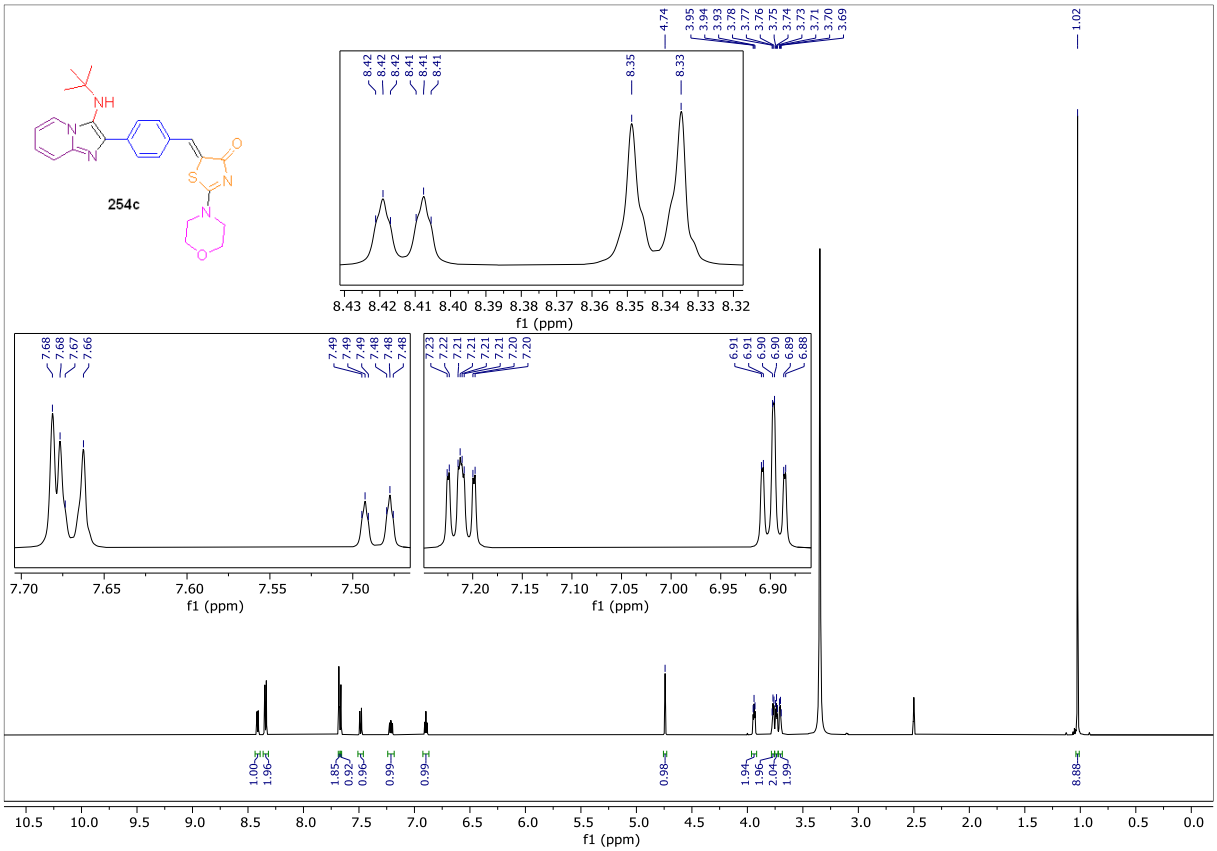
A5 139. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **254b**.



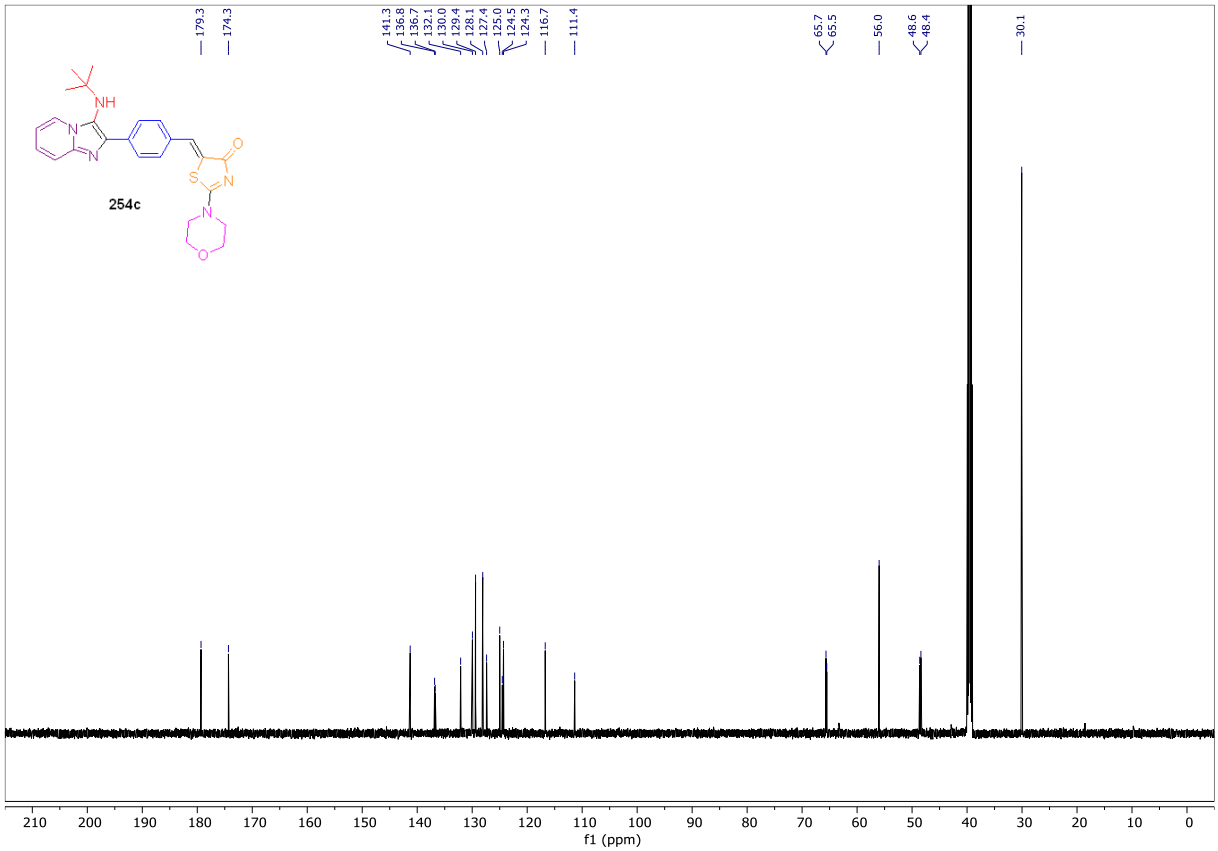
A5 140. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254b** e MS^2 $[M+H]^+$.



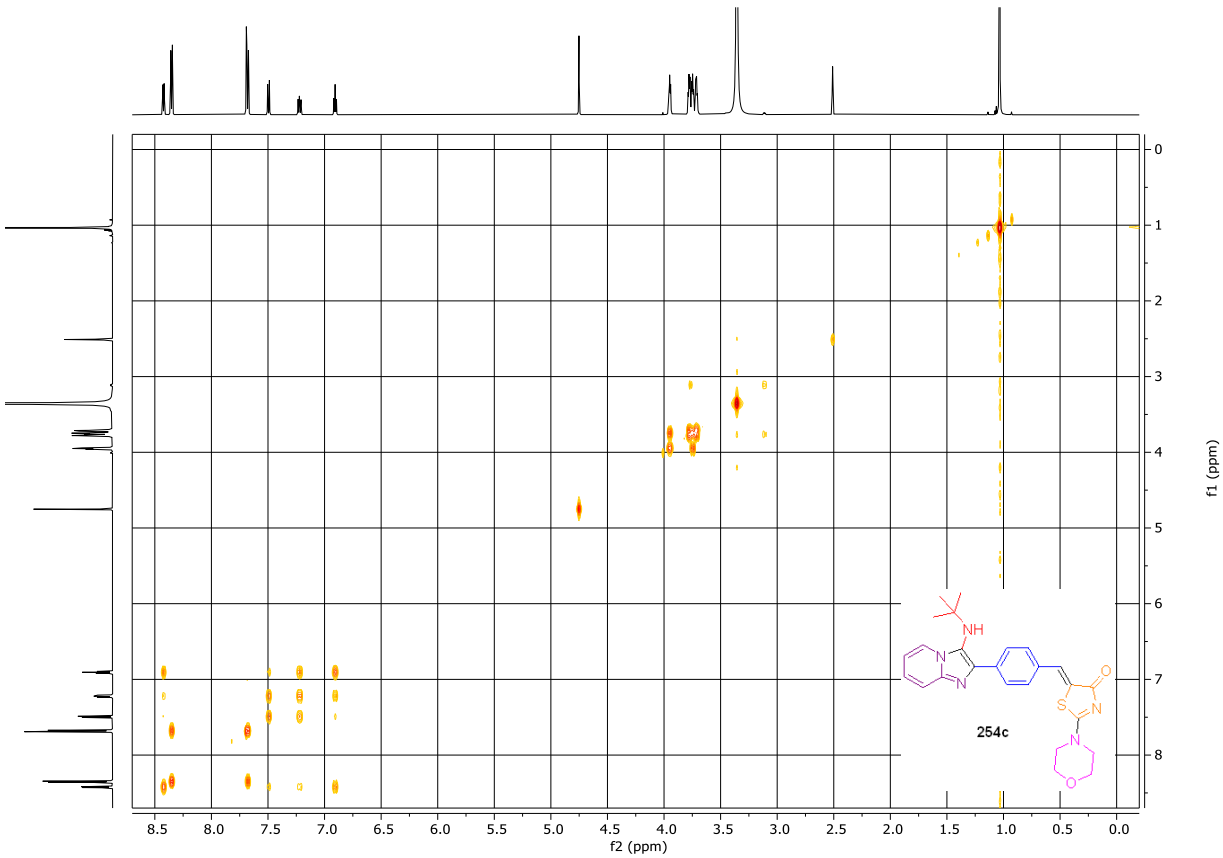
A5 141. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254c**.



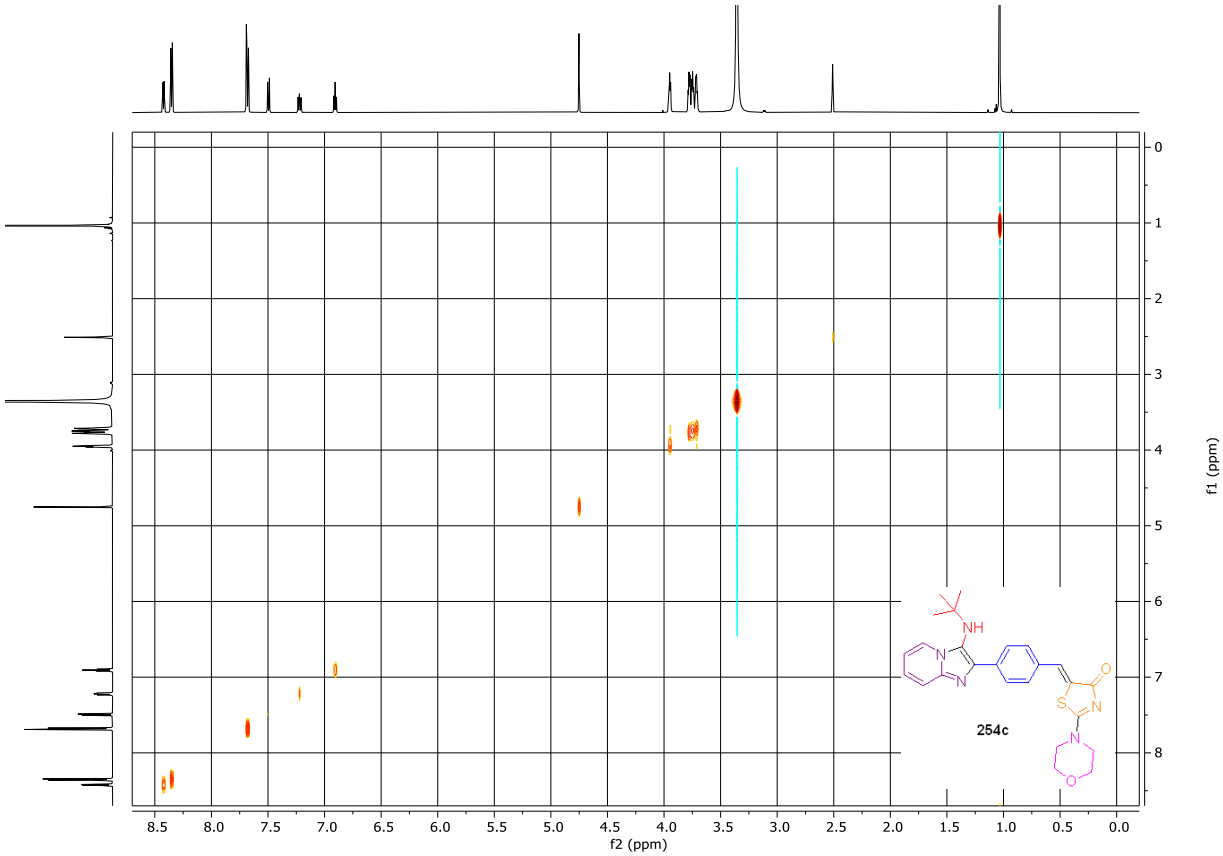
A5 142. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254c**.



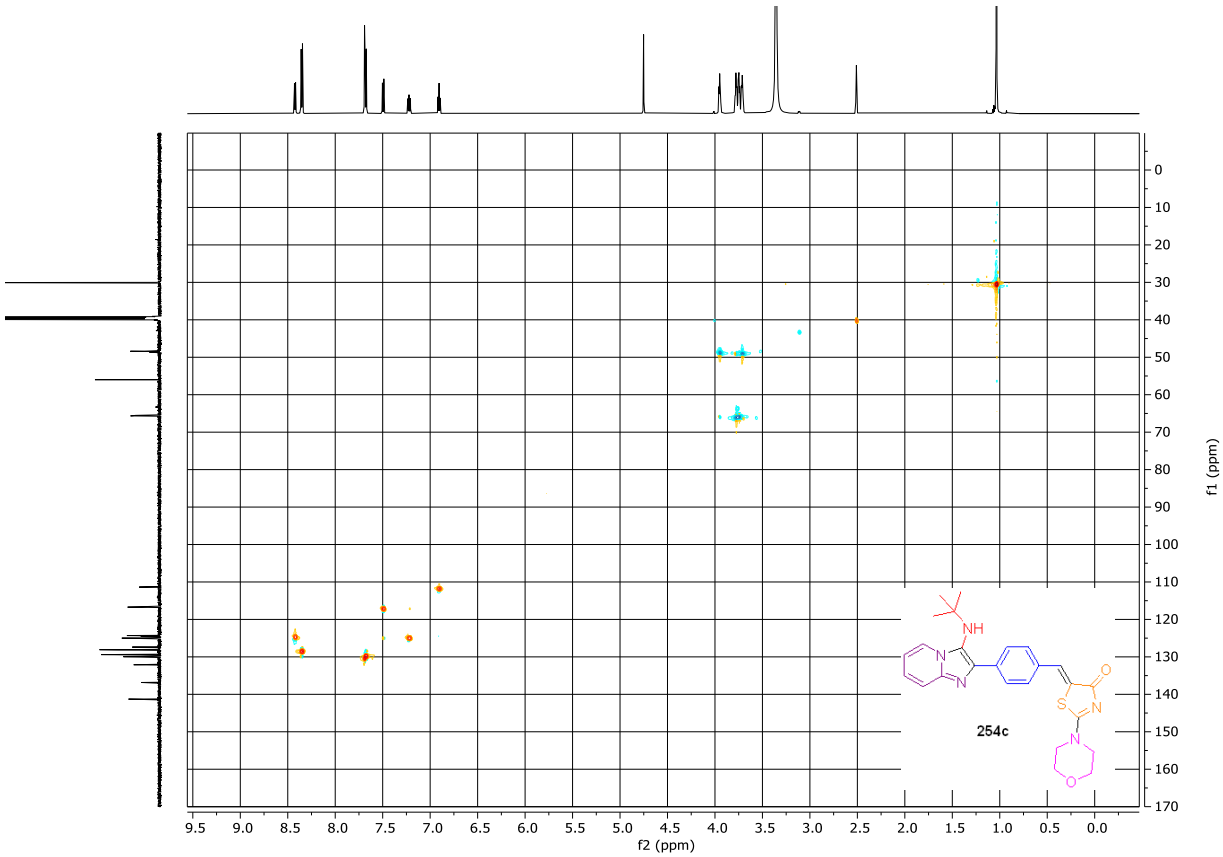
A5 143. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254c**.



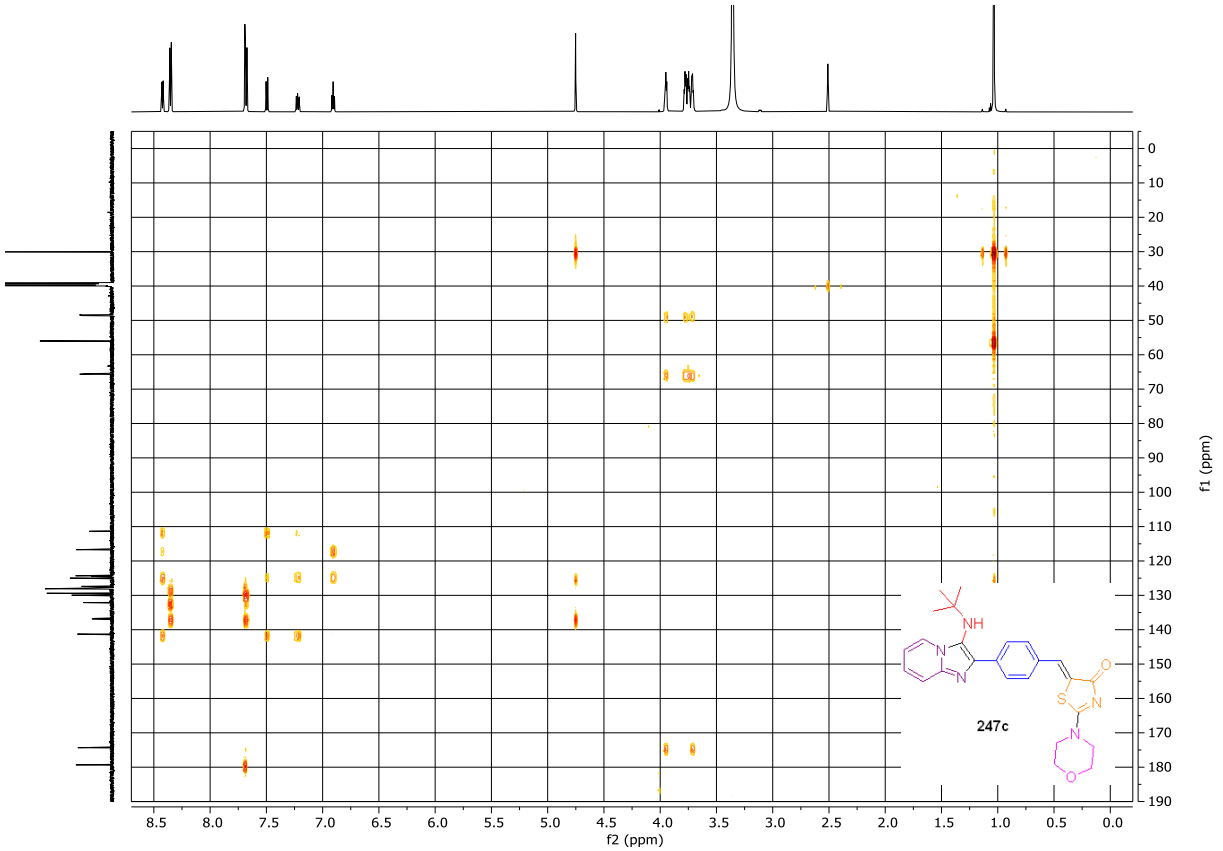
A5 144. Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254c**.



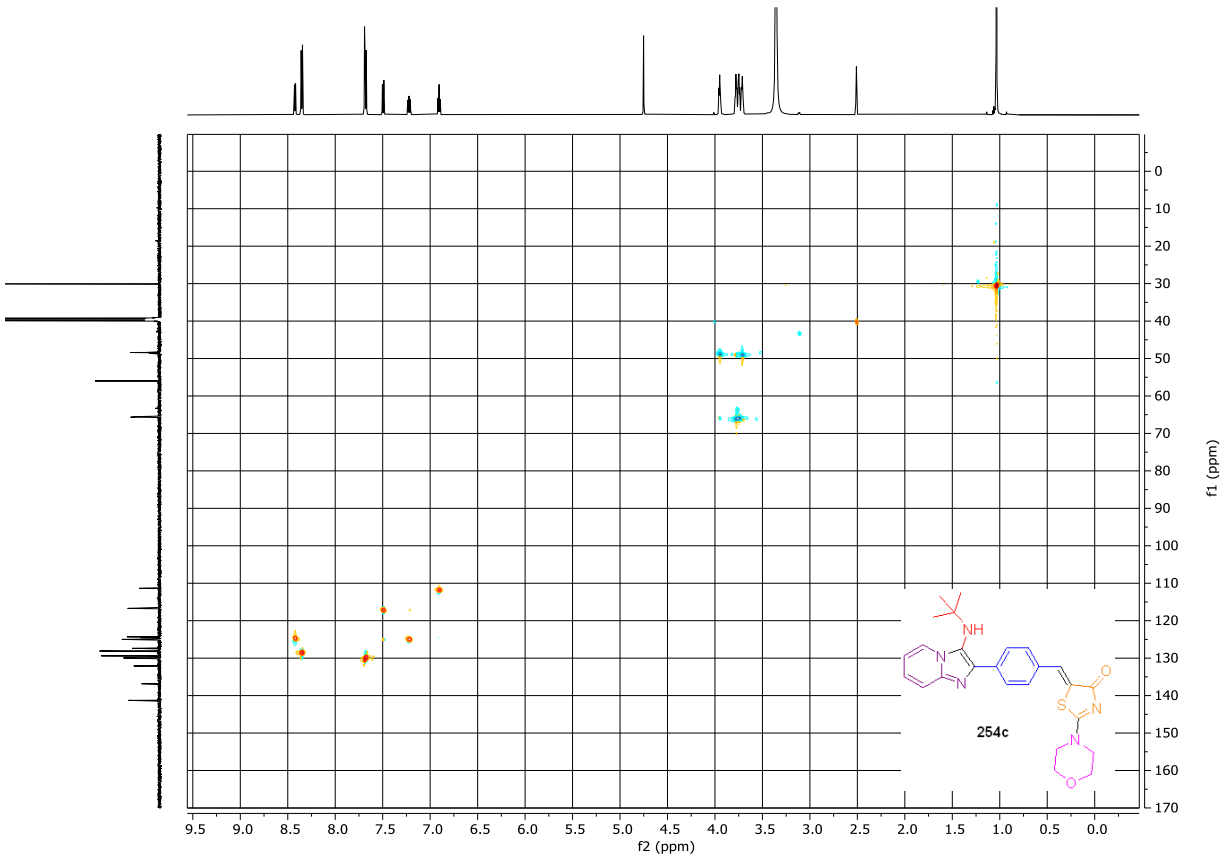
A5 145. Espectro de RMN 2D NOESY (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254c**.



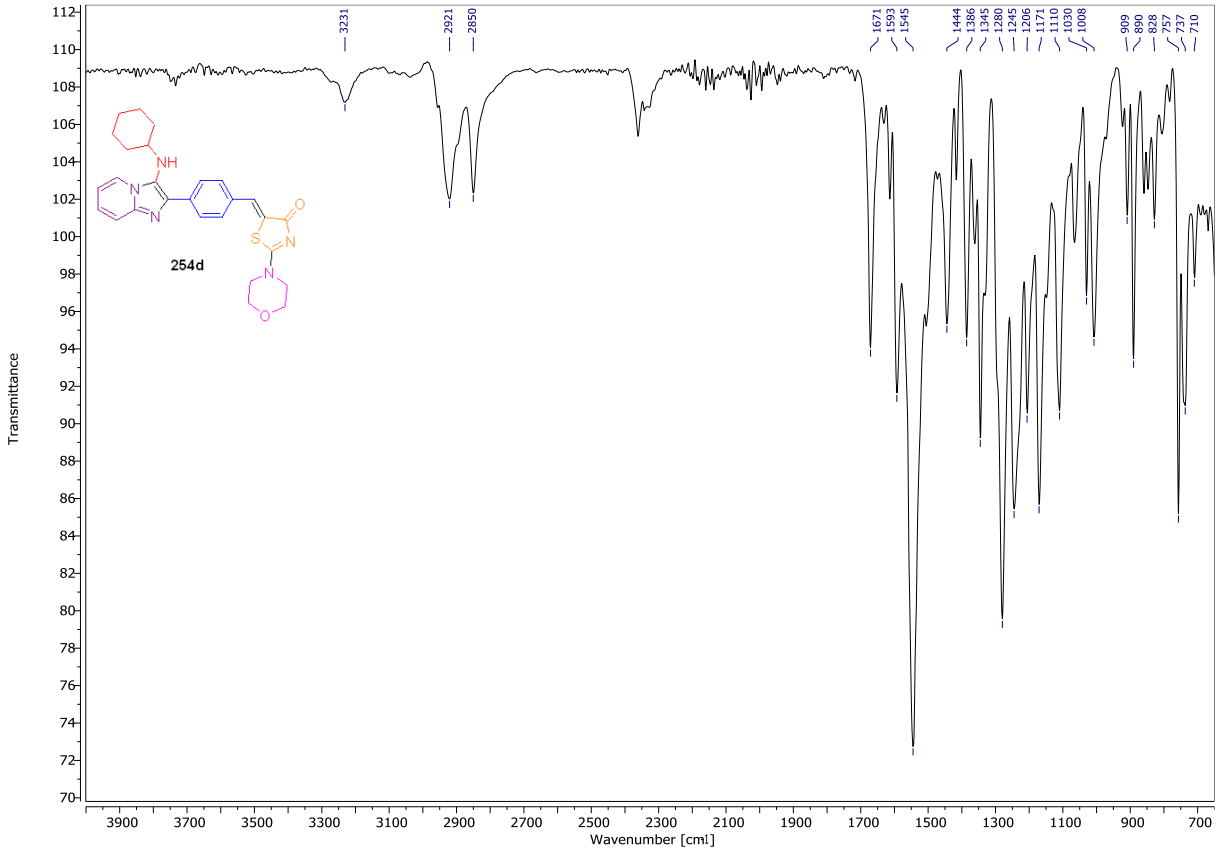
A5 146. Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254c**.



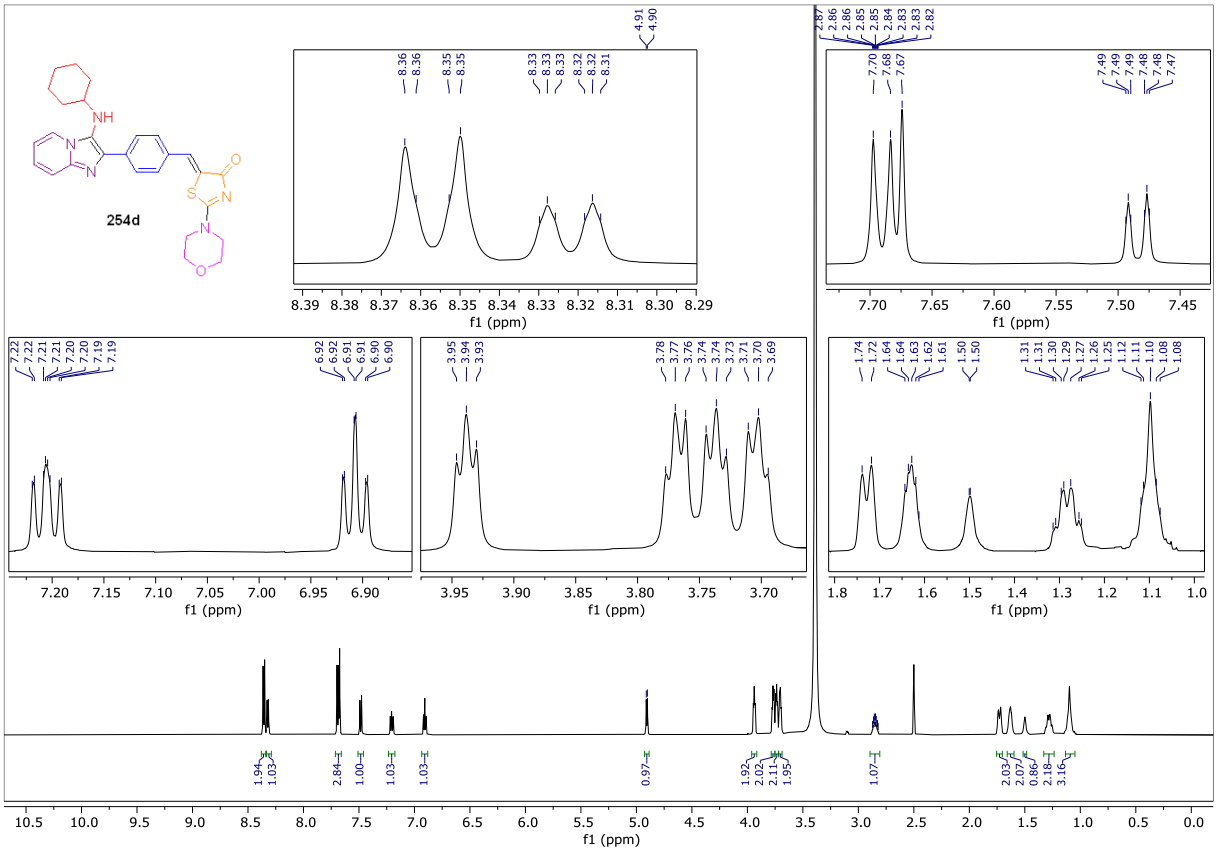
A5 147. Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254c**.



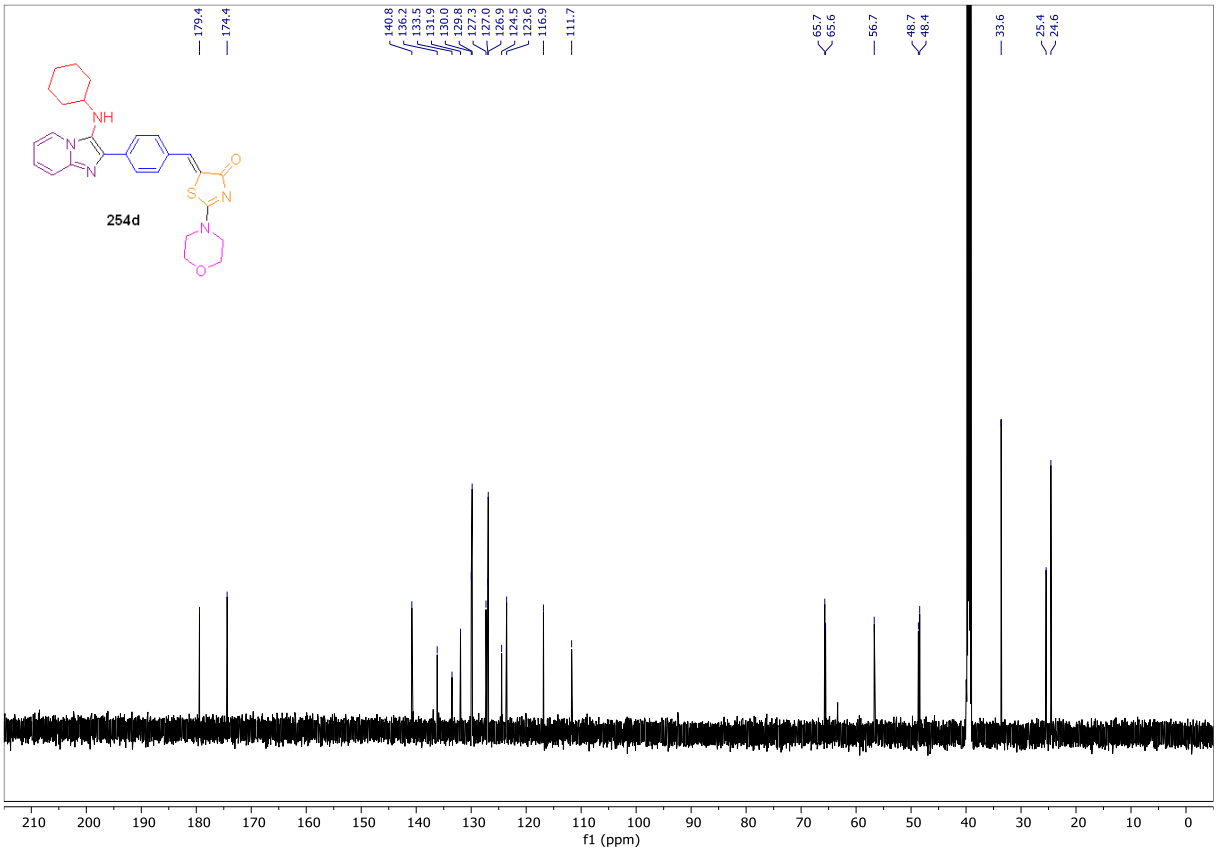
A5 148. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254c** e MS^2 $[M+H]^+$.



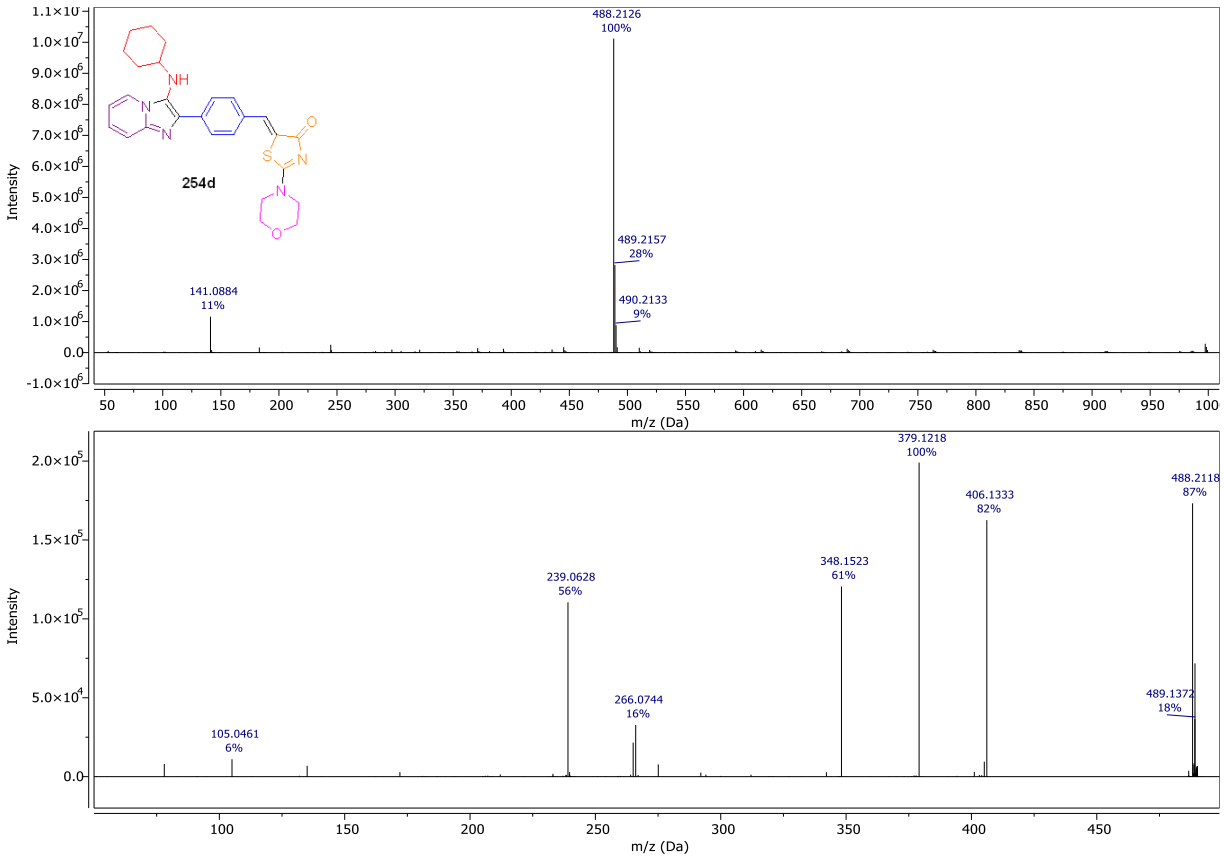
A5 149. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254d**.



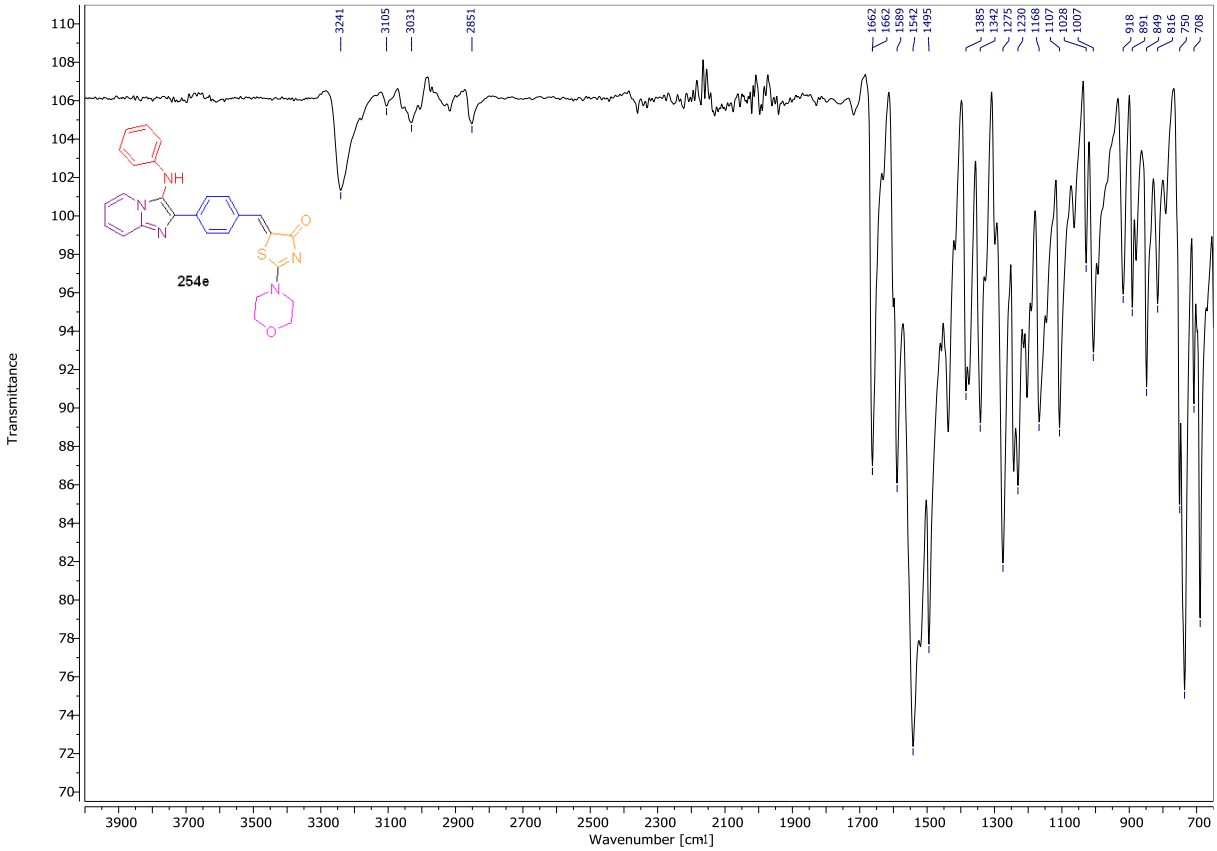
A5 150. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254d**.



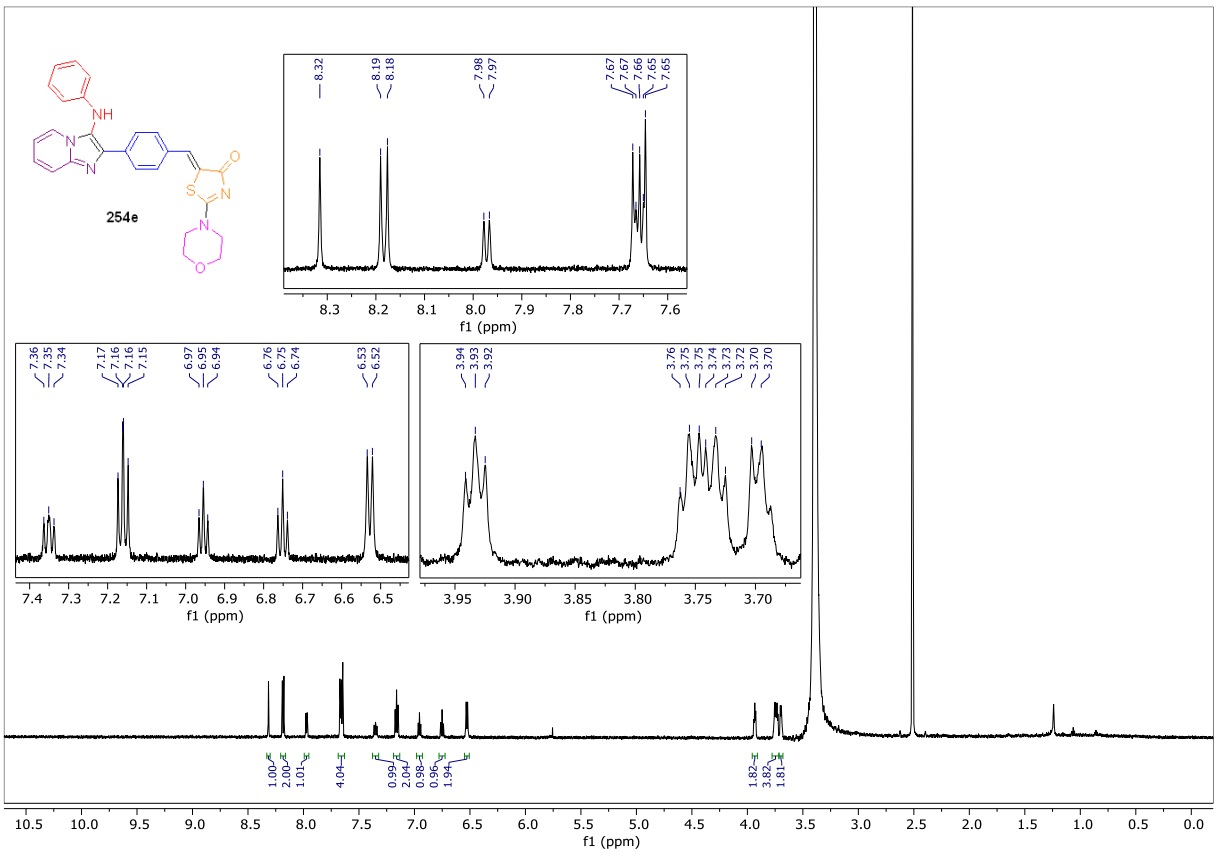
A5 151. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254d**.



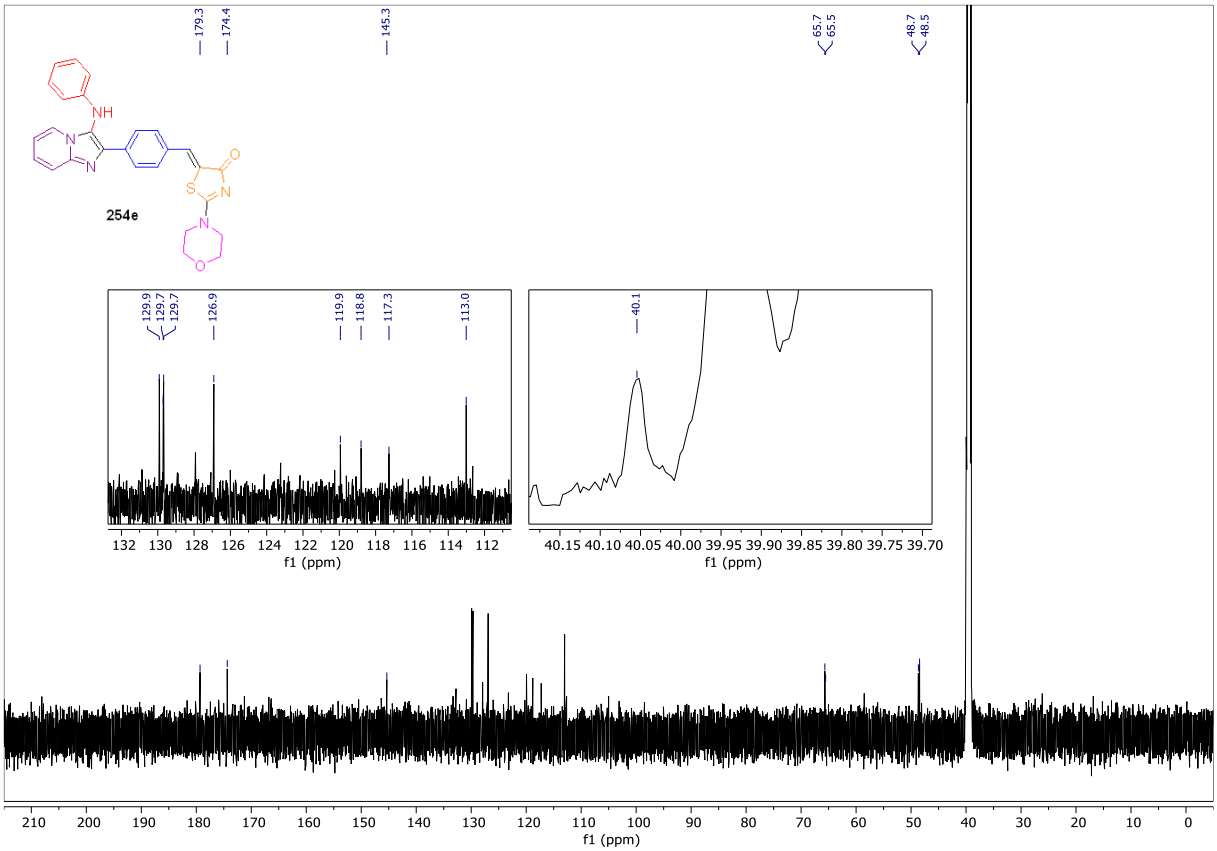
A5 152. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254d** e MS^2 $[M+H]^+$.



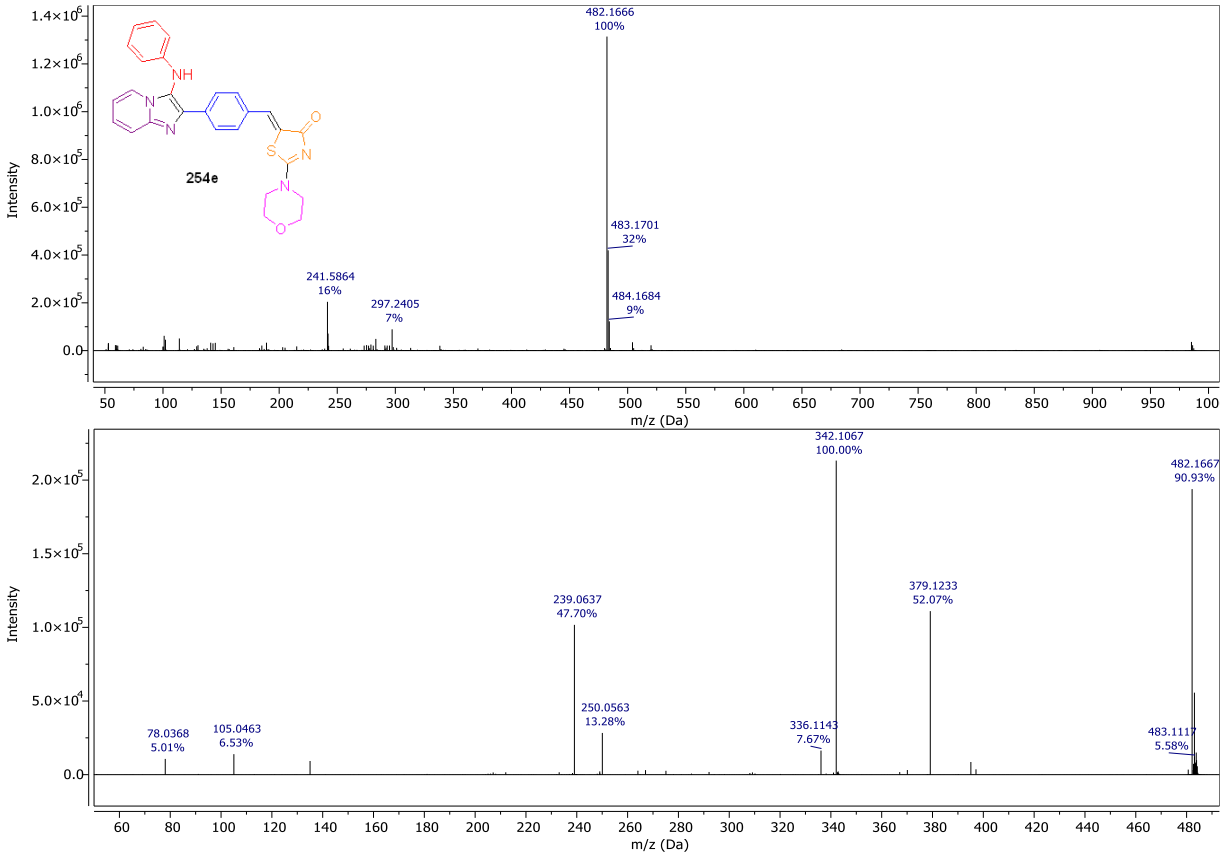
A5 153. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254e**.



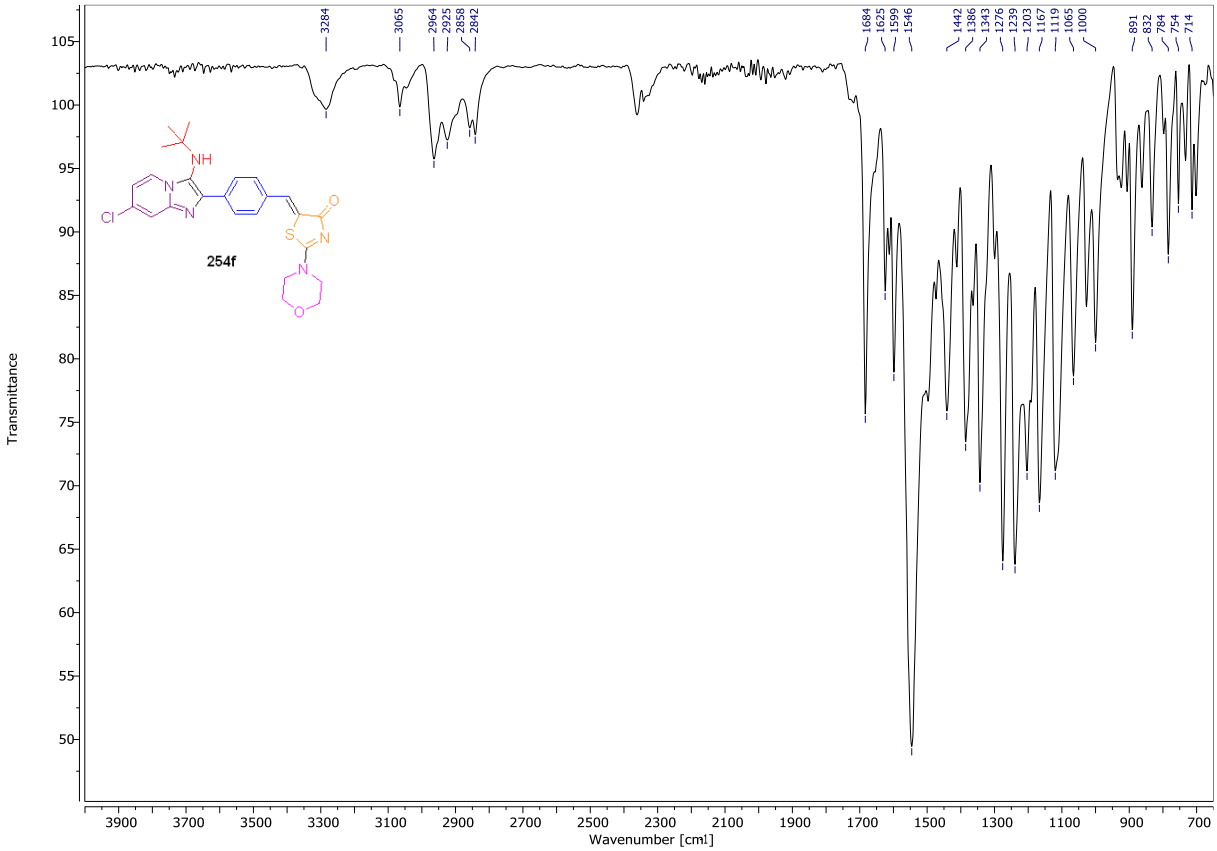
A5 154. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254e**.



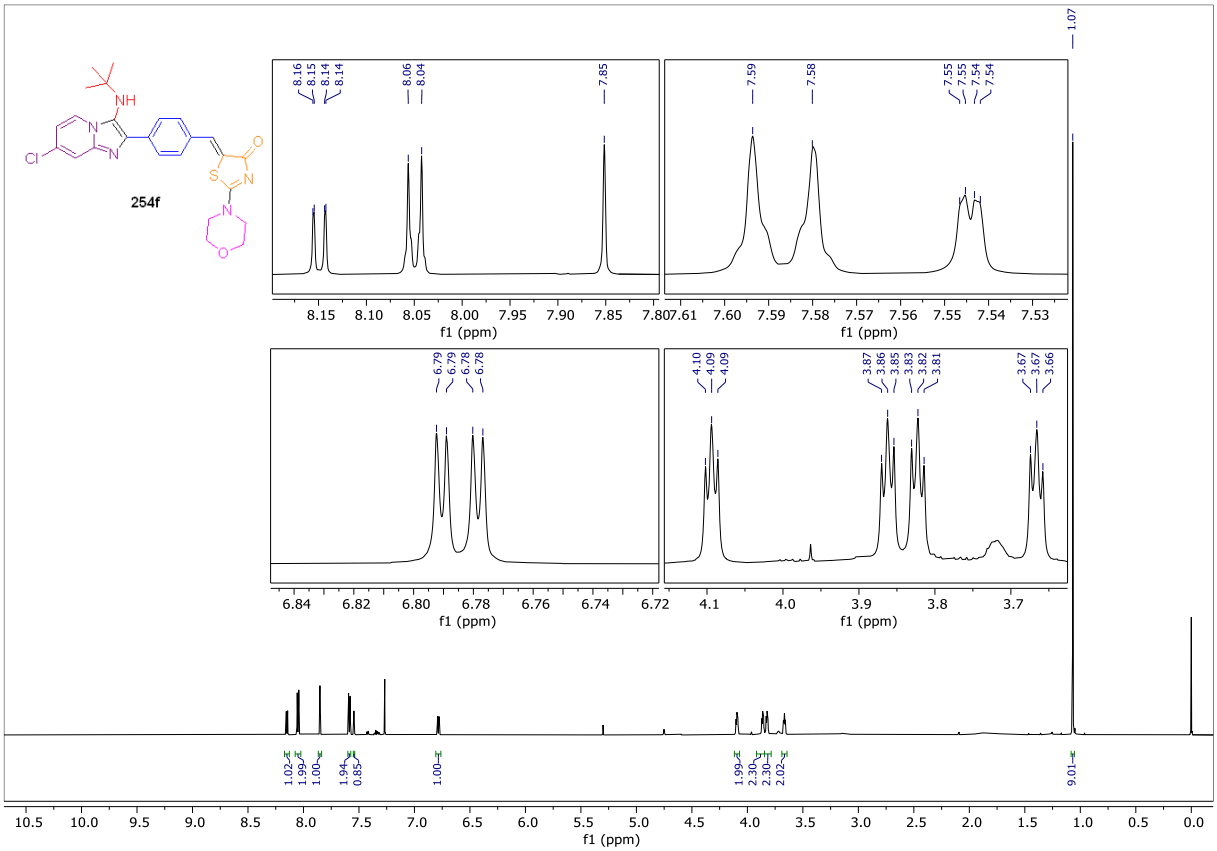
A5 155. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254e**.



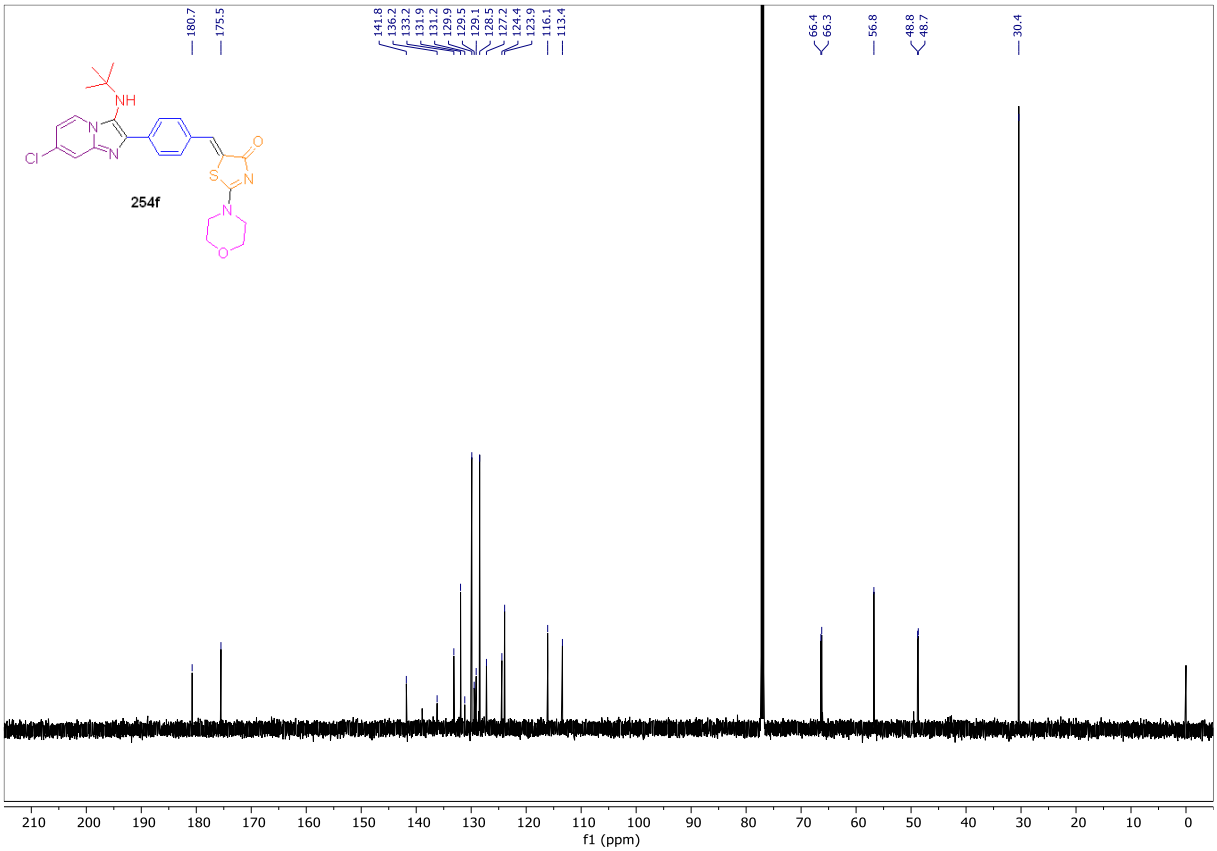
A5 156. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254e** e MS^2 $[M+H]^+$.



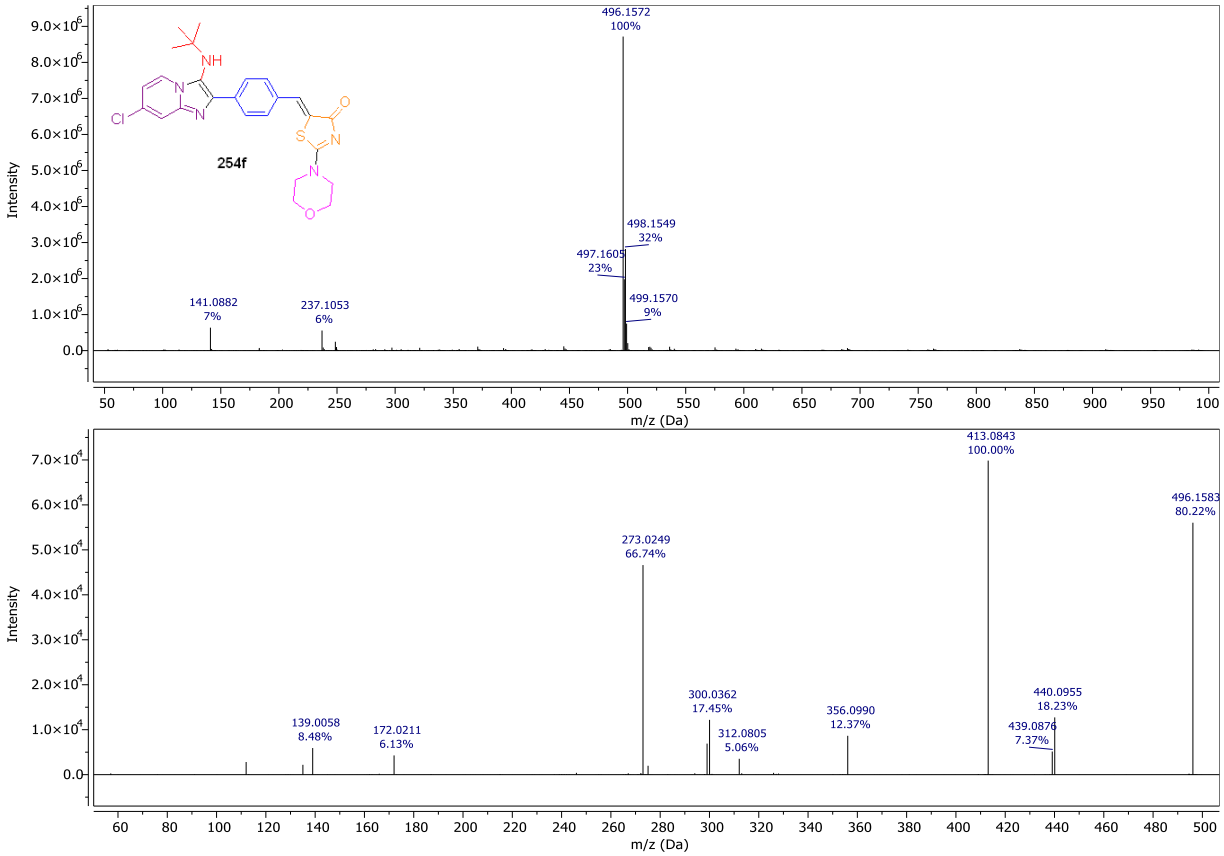
A5 157. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254f**.



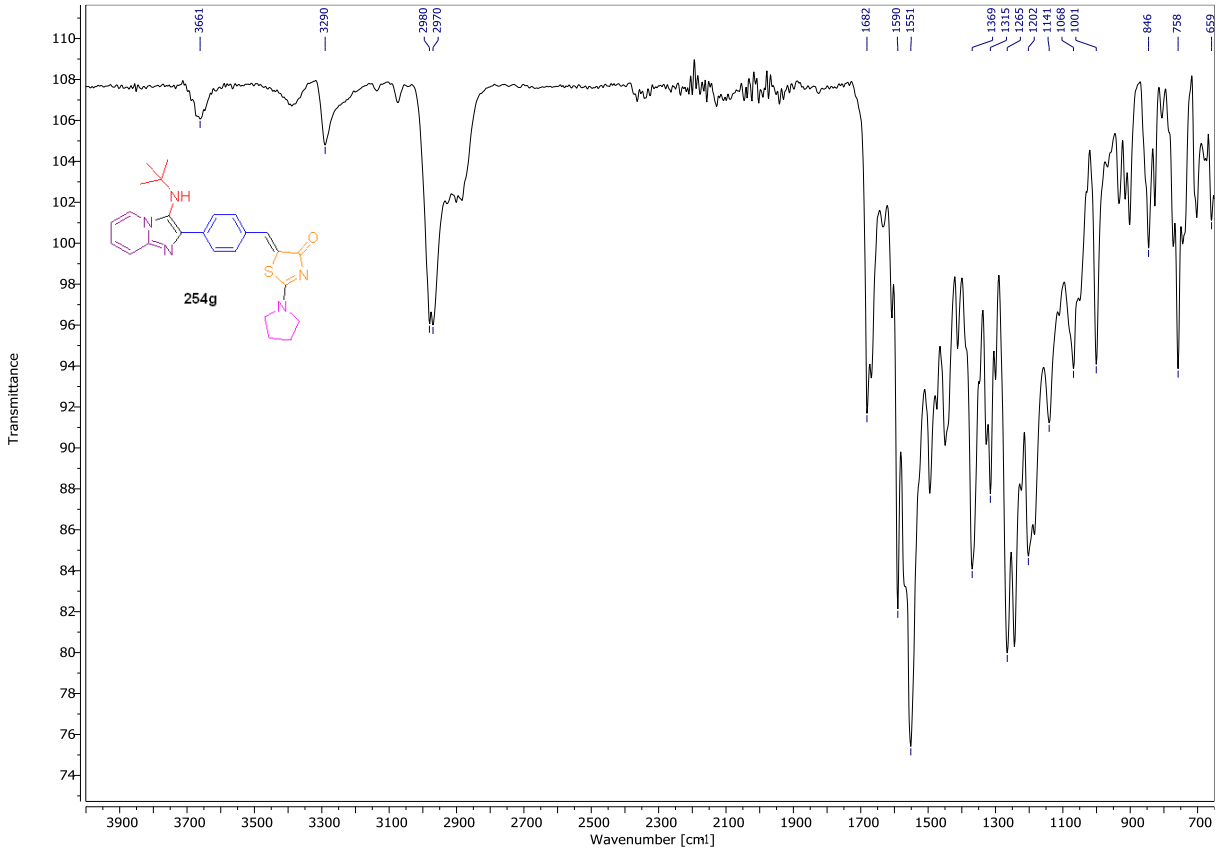
A5 158. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **254f**.



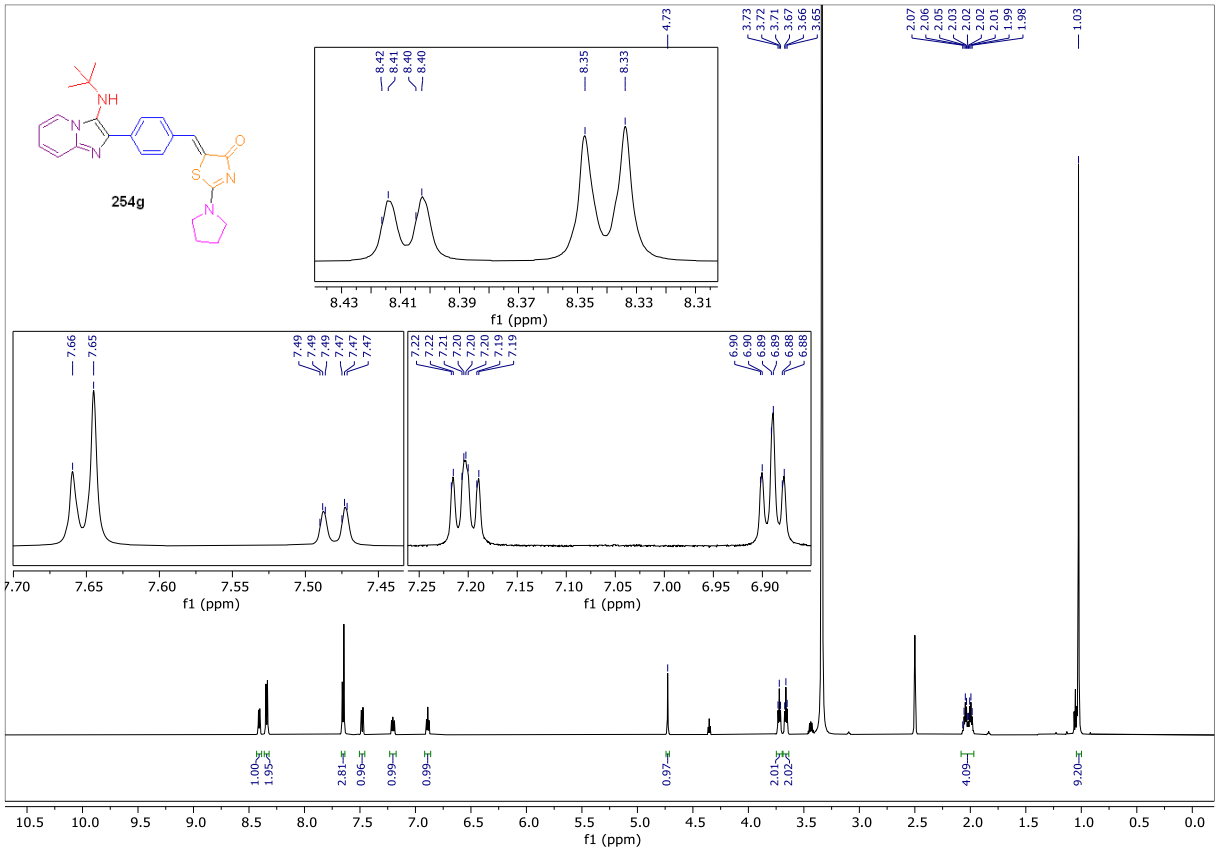
A5 159. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **254f**.



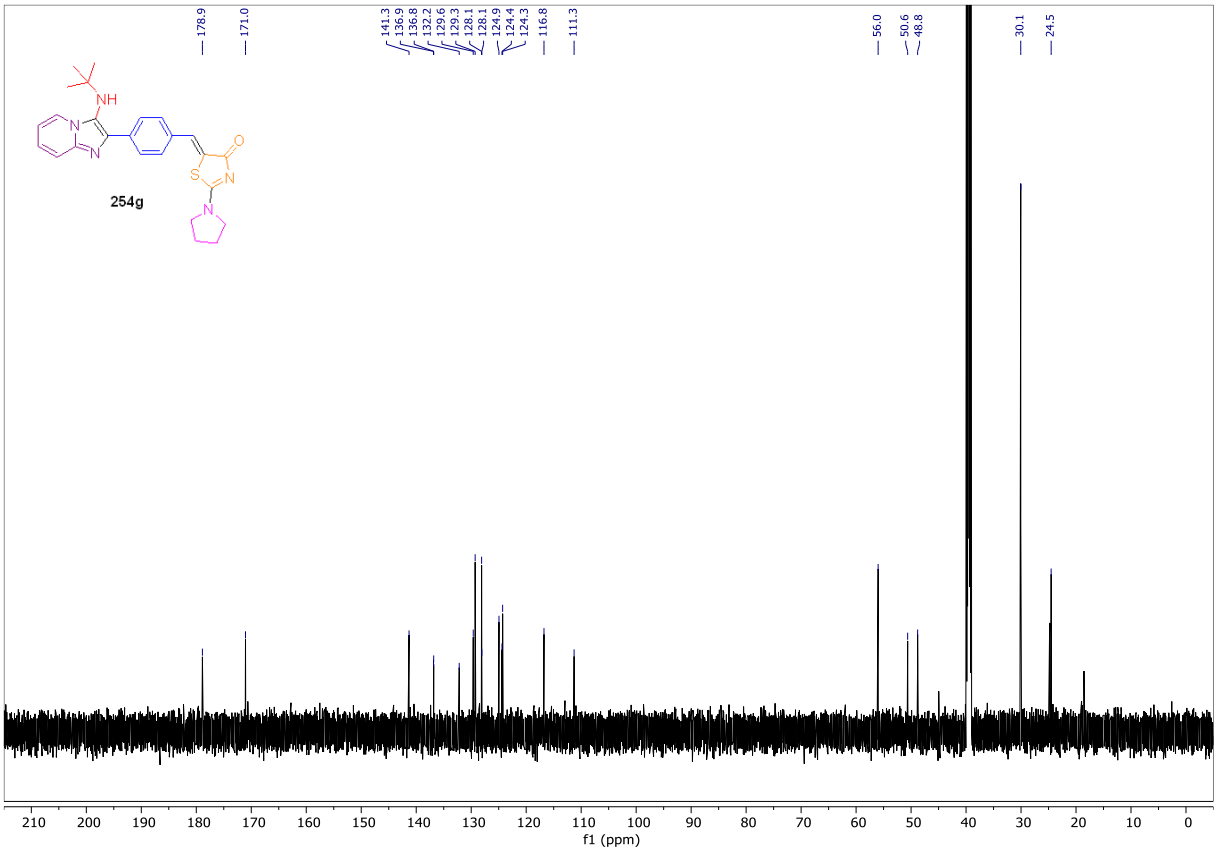
A5 160. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254f** e MS^2 $[M+H]^+$.



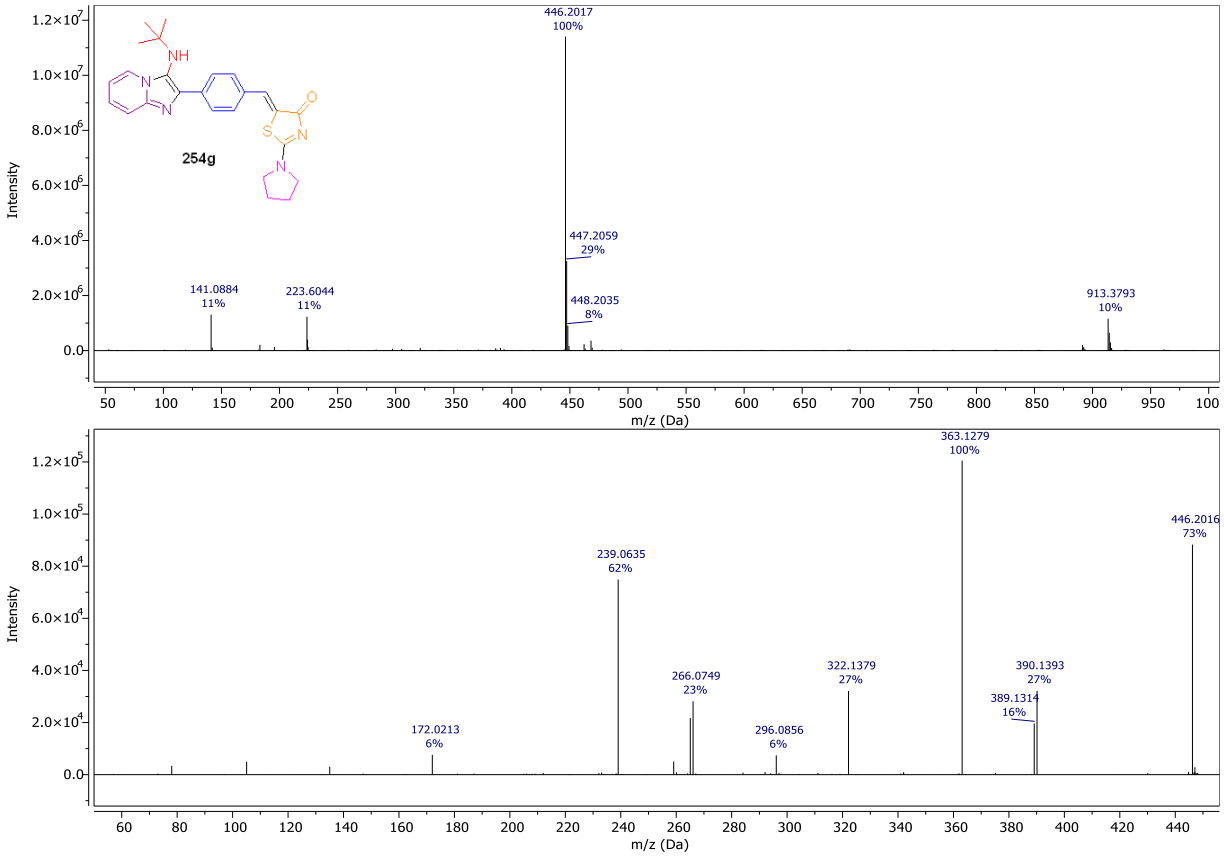
A5 161. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254g**.



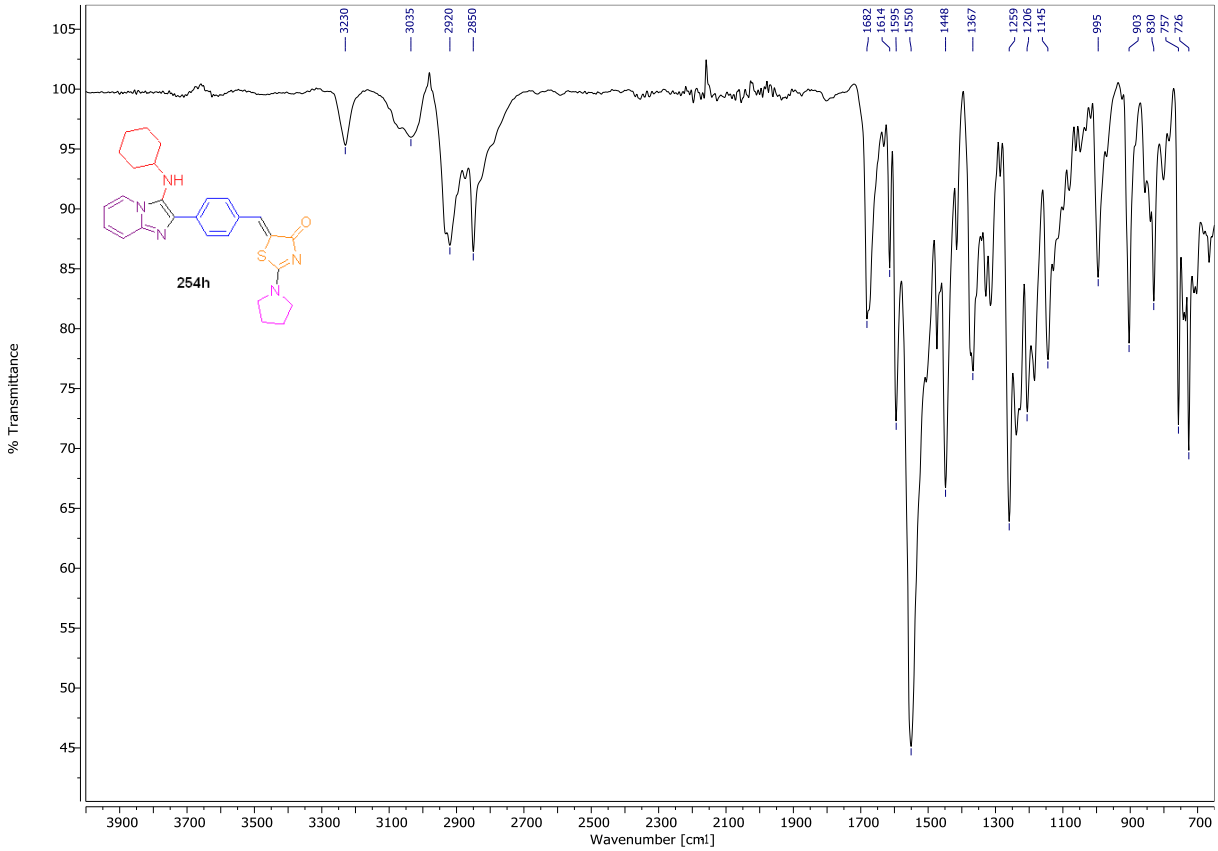
A5 162. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254g**.



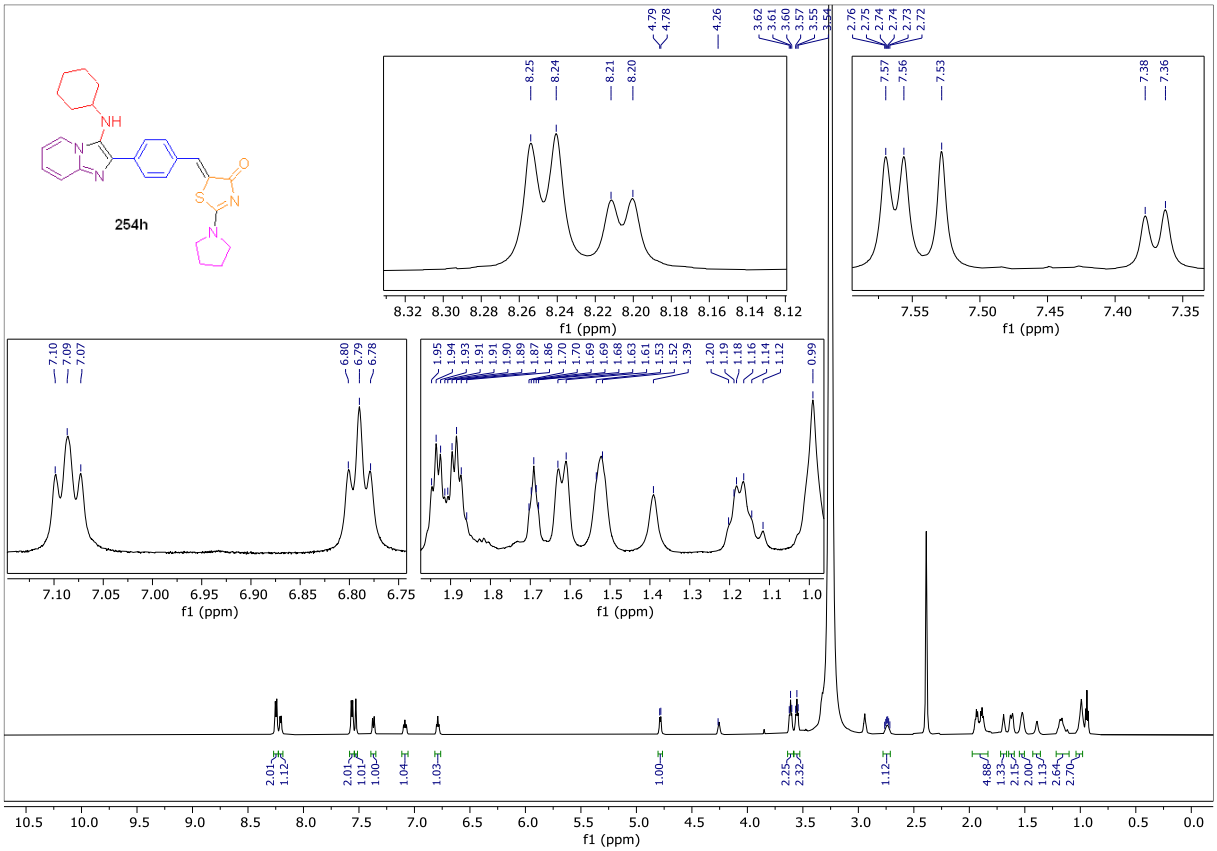
A5 163. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254g**.



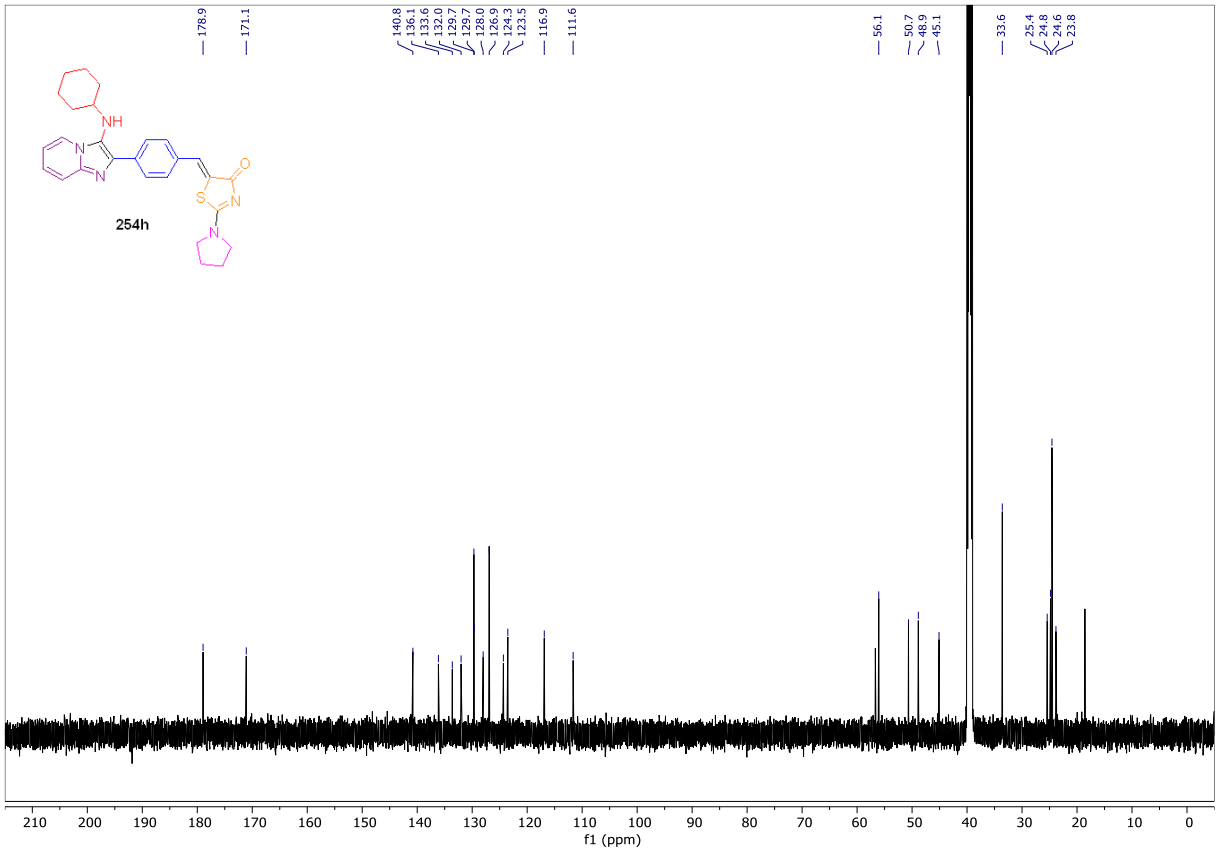
A5 164. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254g** e MS^2 $[M+H]^+$.



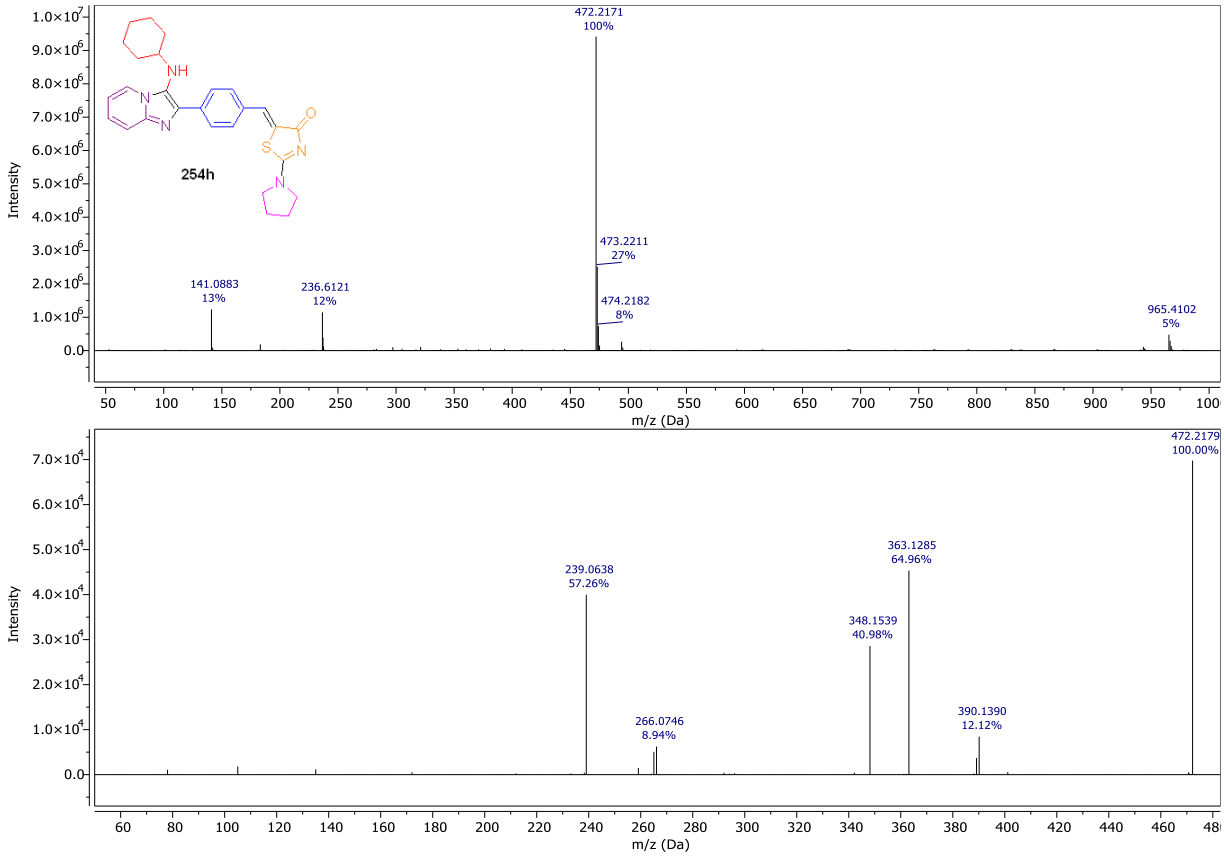
A5 165. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254h**.



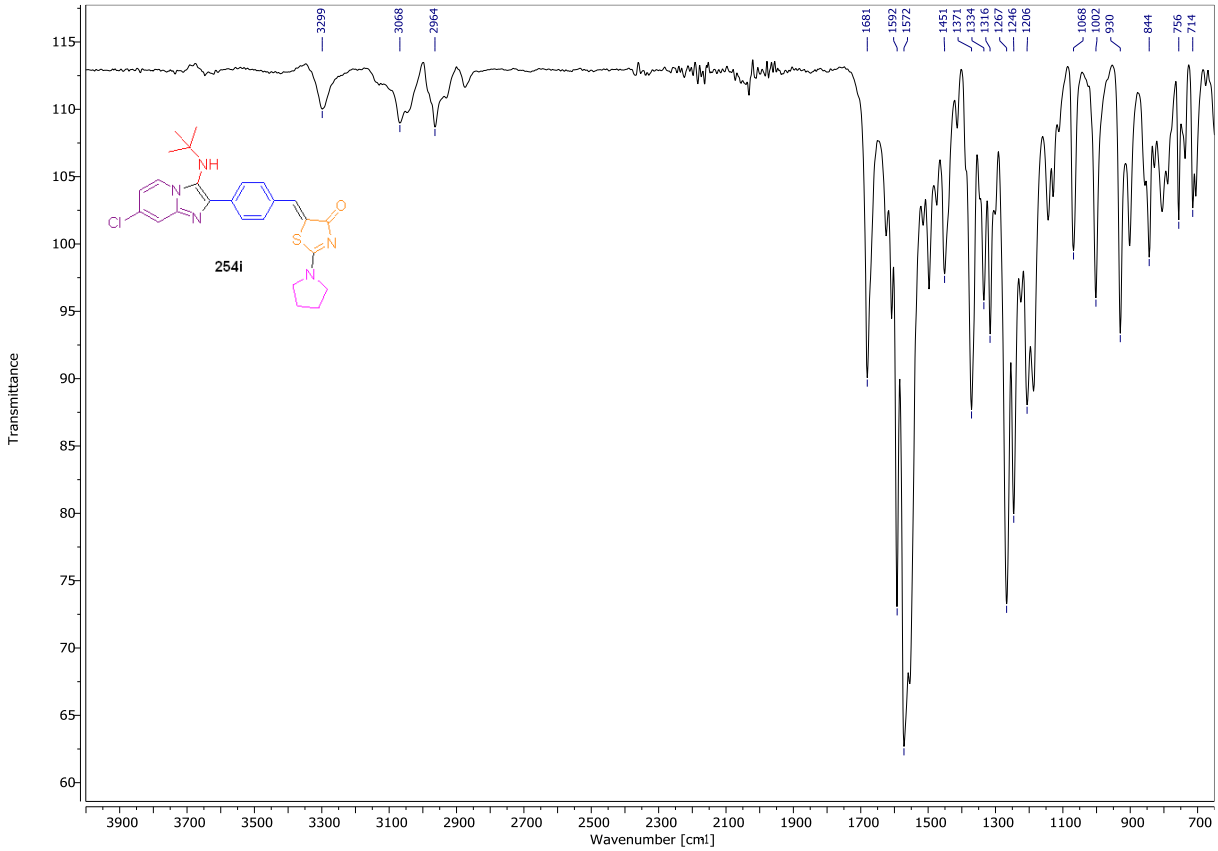
A5 166. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254h**.



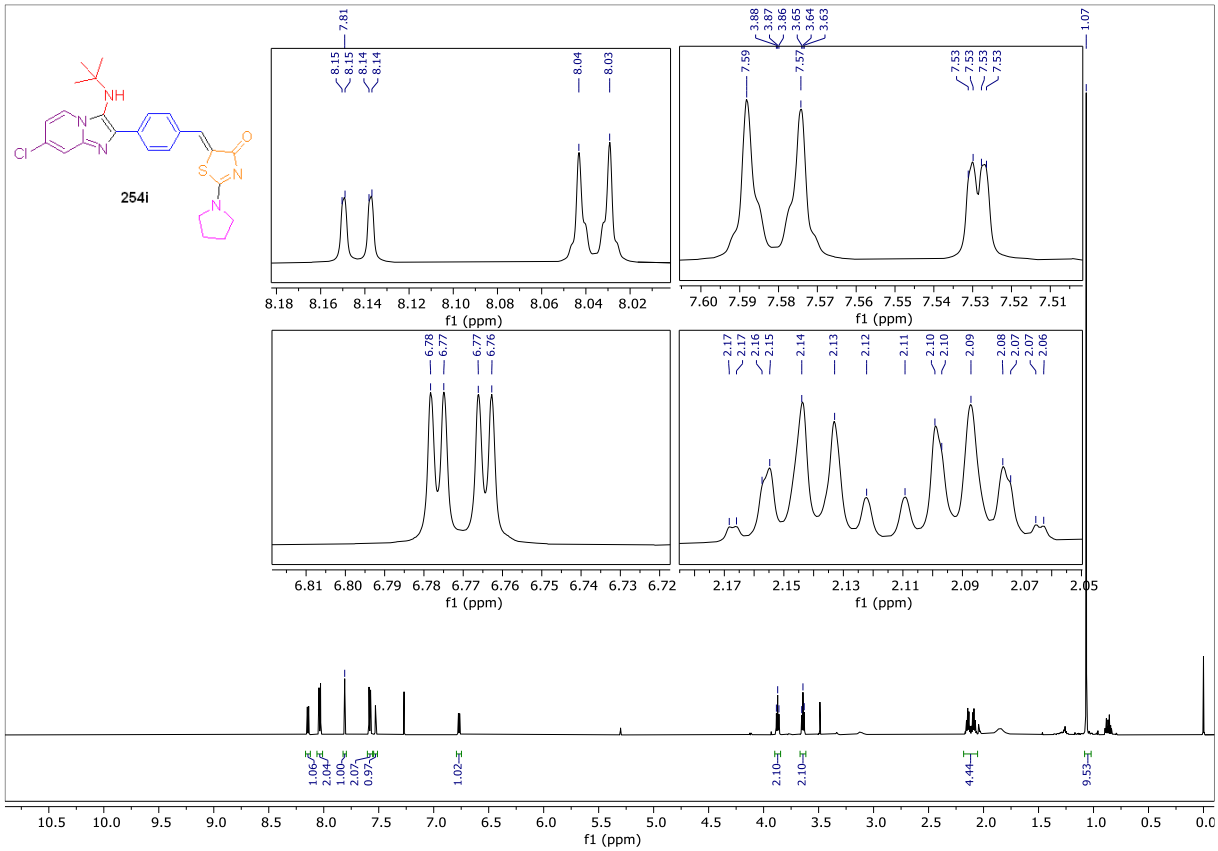
A5 167. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **254h**.



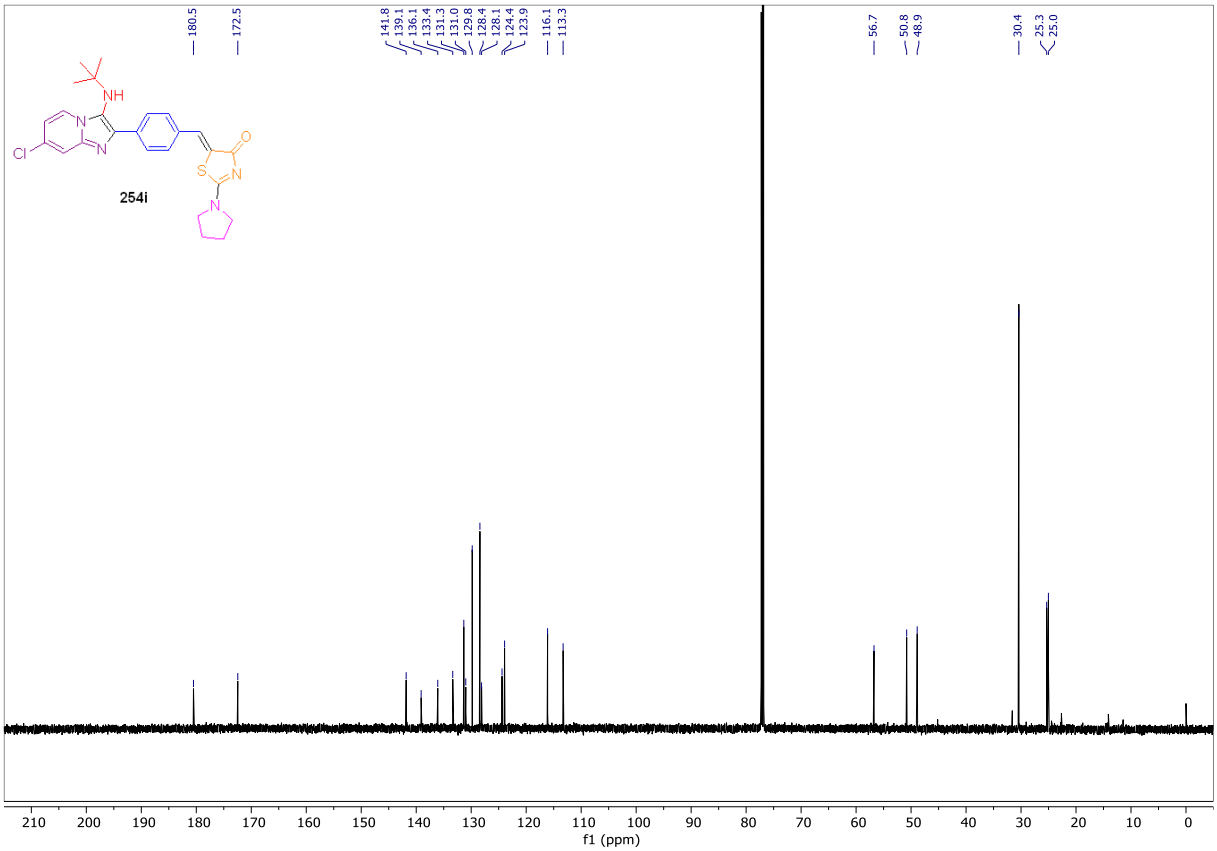
A5 168. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254h** e MS^2 $[M+H]^+$.



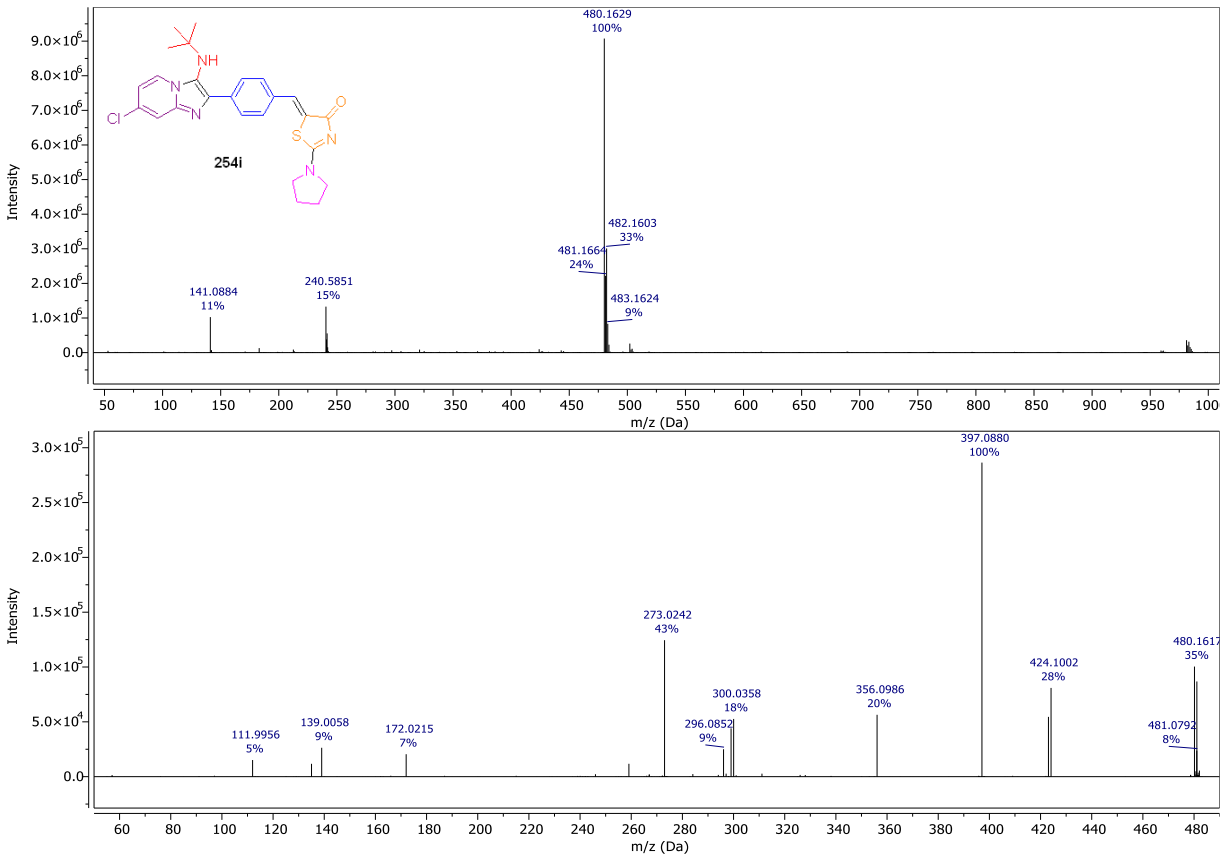
A5 169. Espectro de FT-IV (ATR) para o composto **254i**.



A5 170. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$) para o composto **254i**.

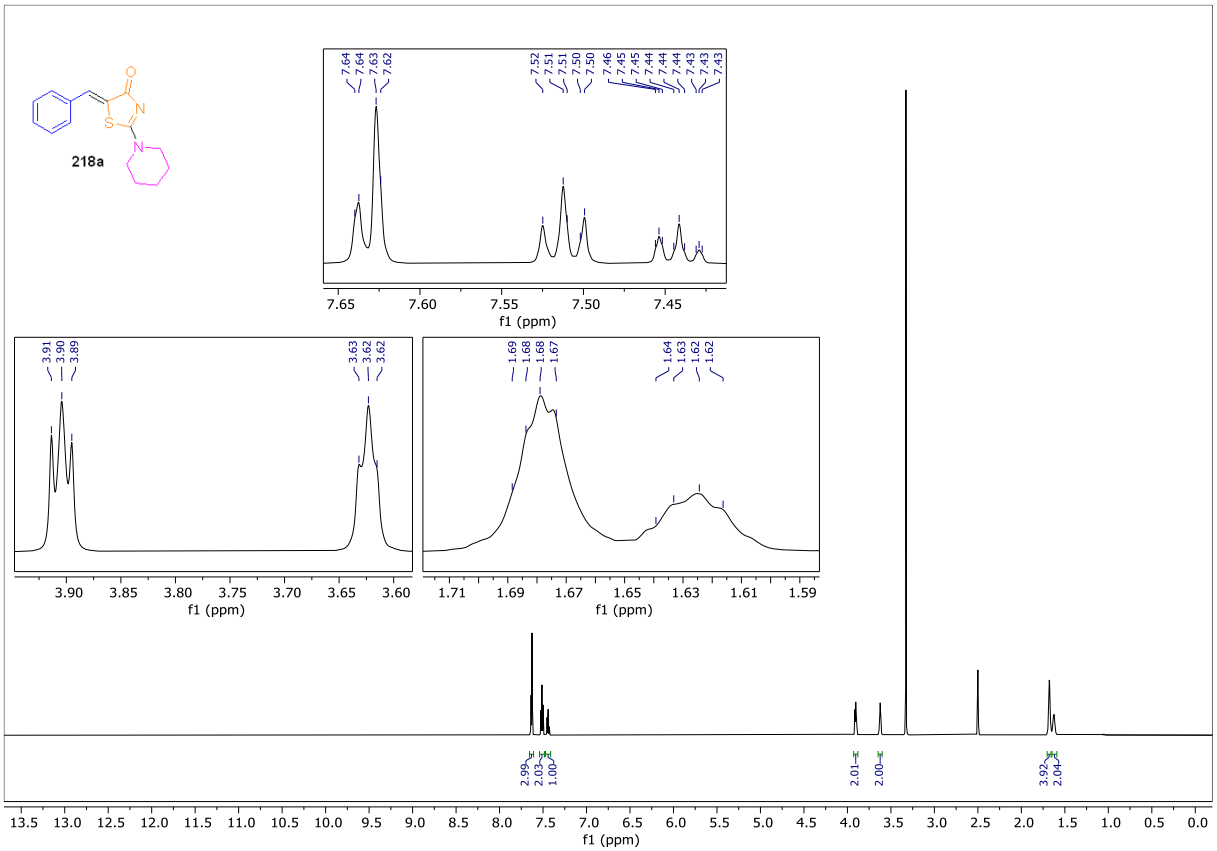


A5 171. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) para o composto **254i**.

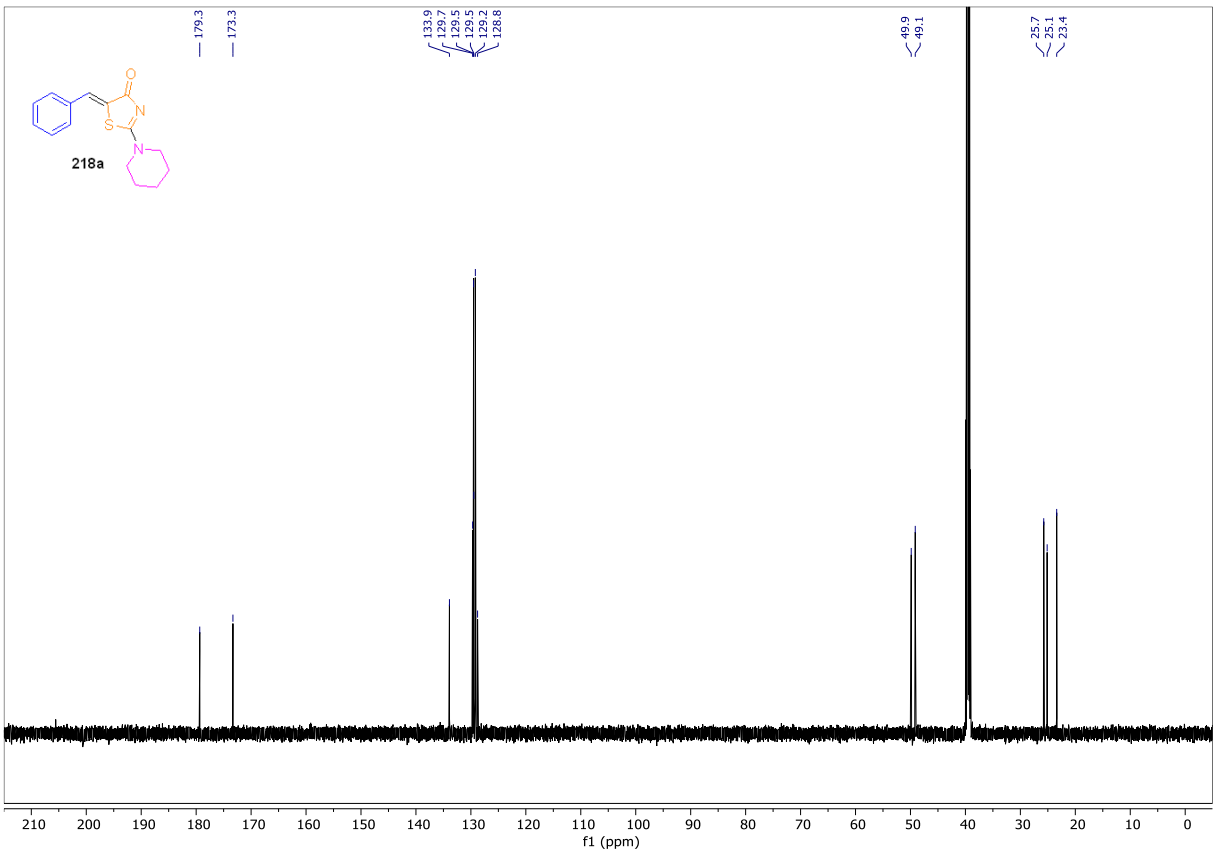


A5 172. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **254i** e MS^2 $[M+H]^+$.

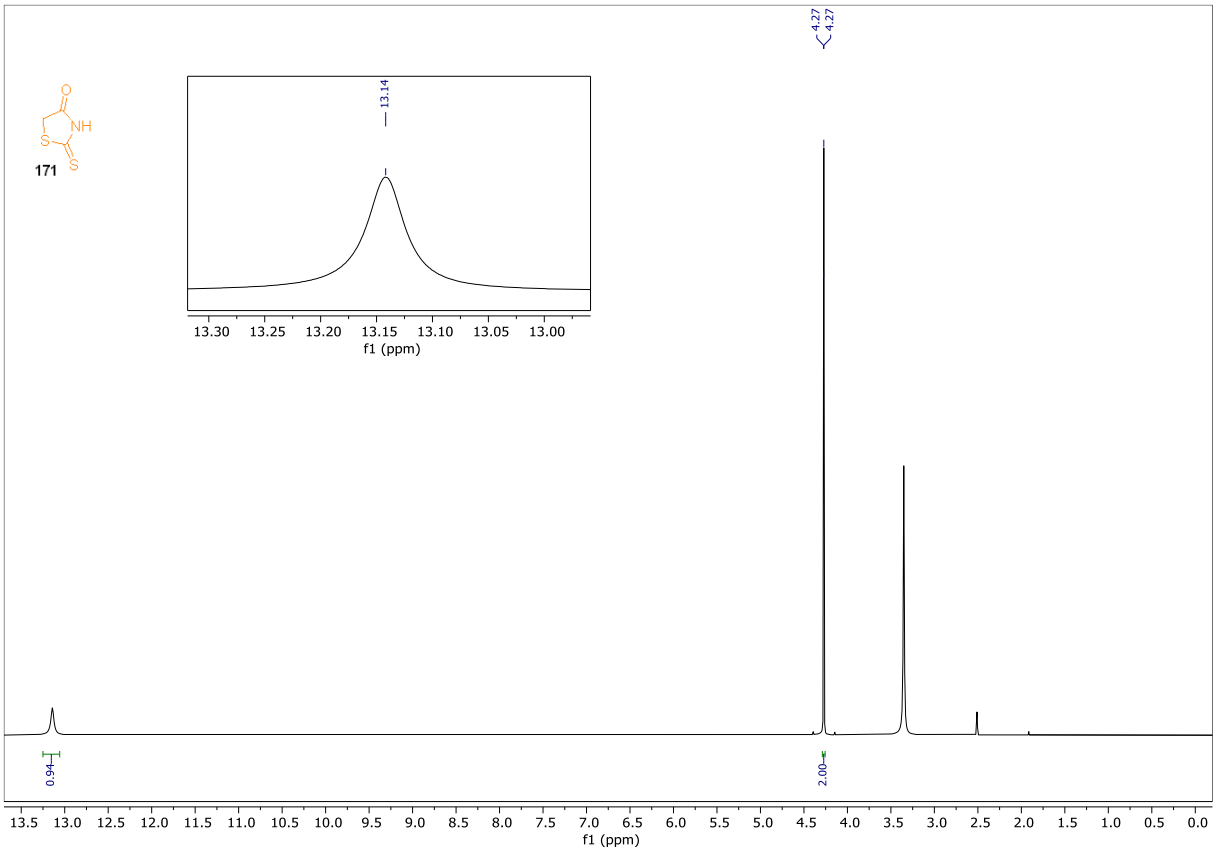
Espectros de RMN e EMAR para estudo mecanístico experimental



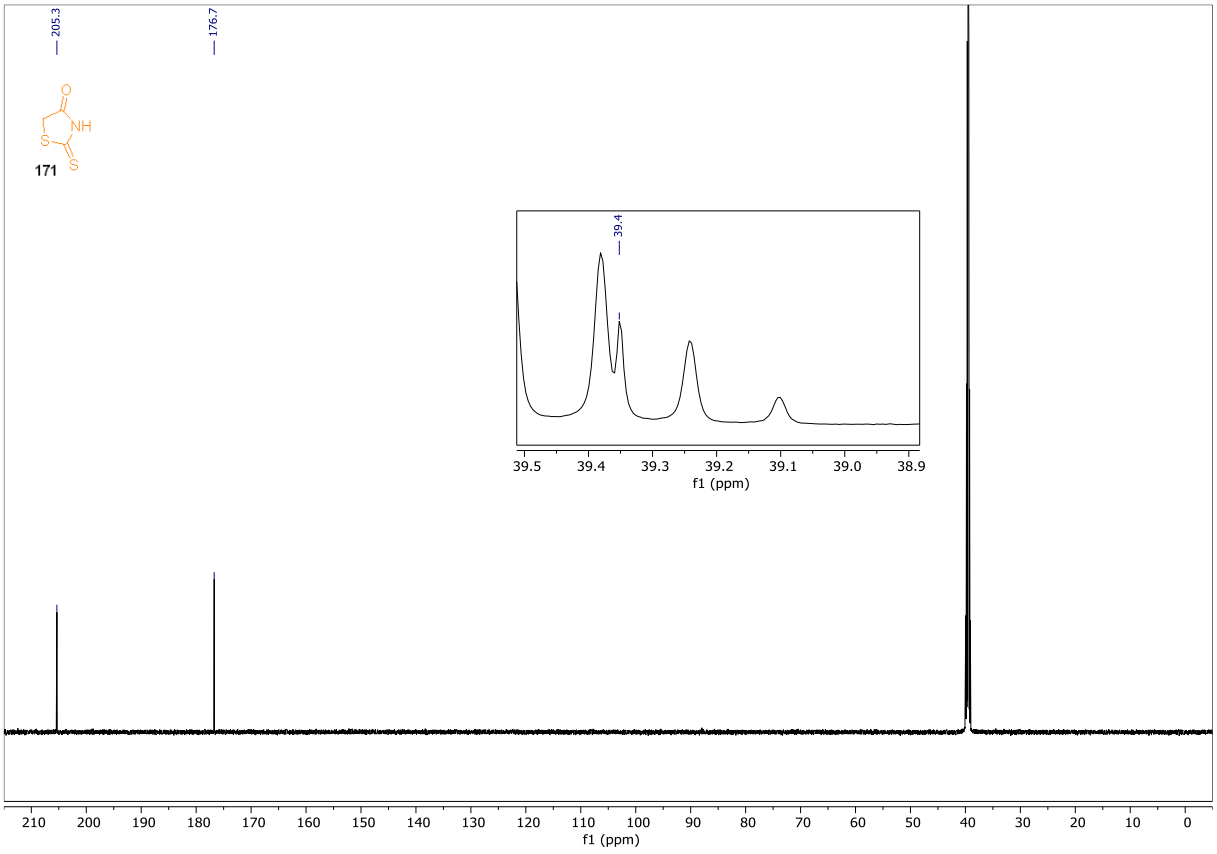
A5 173. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218a**.



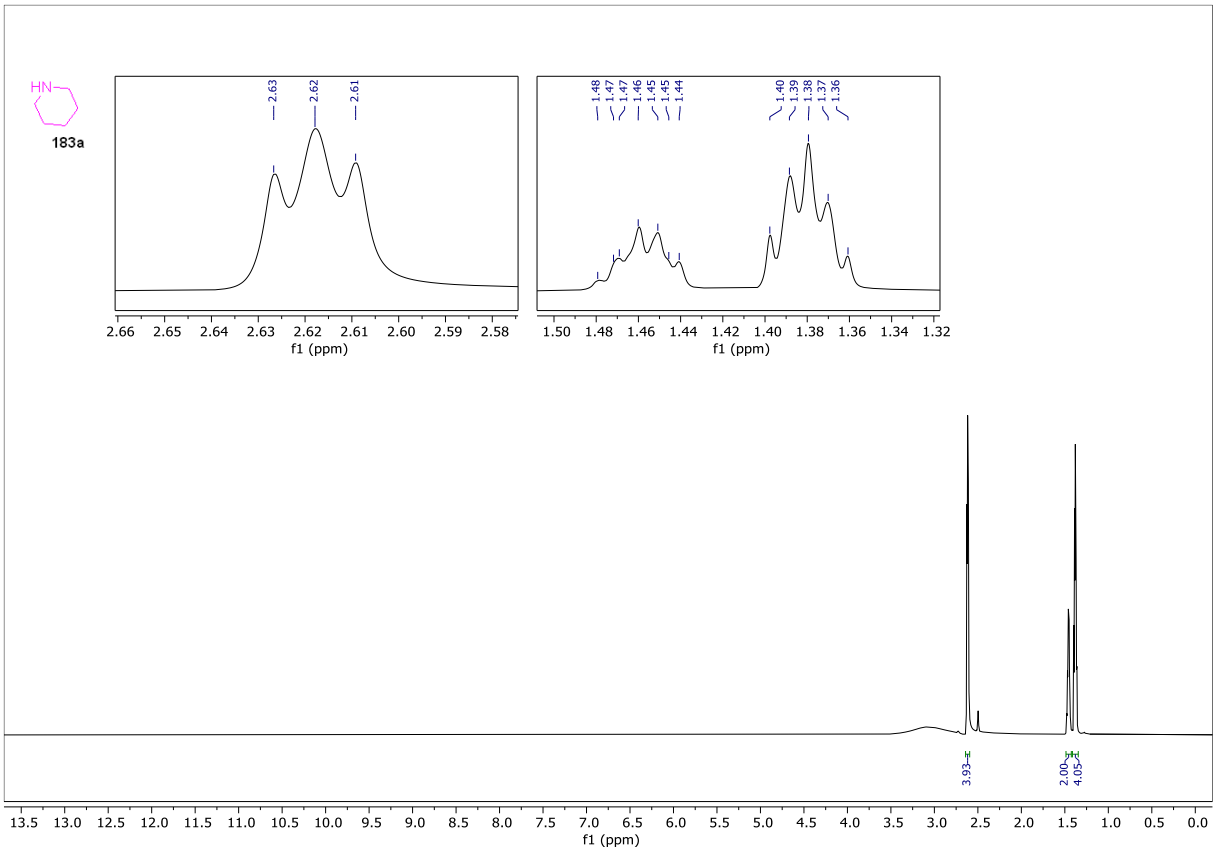
A5 174. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **218a**.



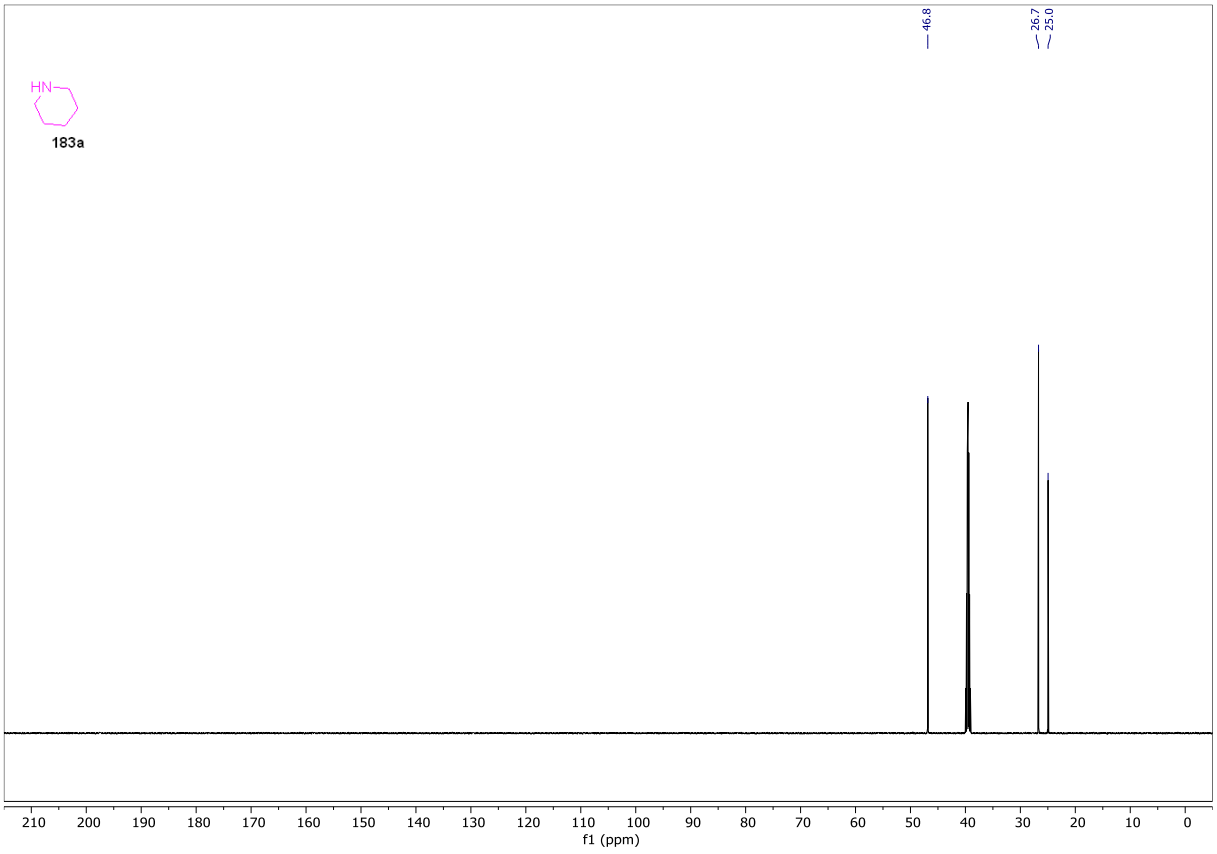
A5 175. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **171**.



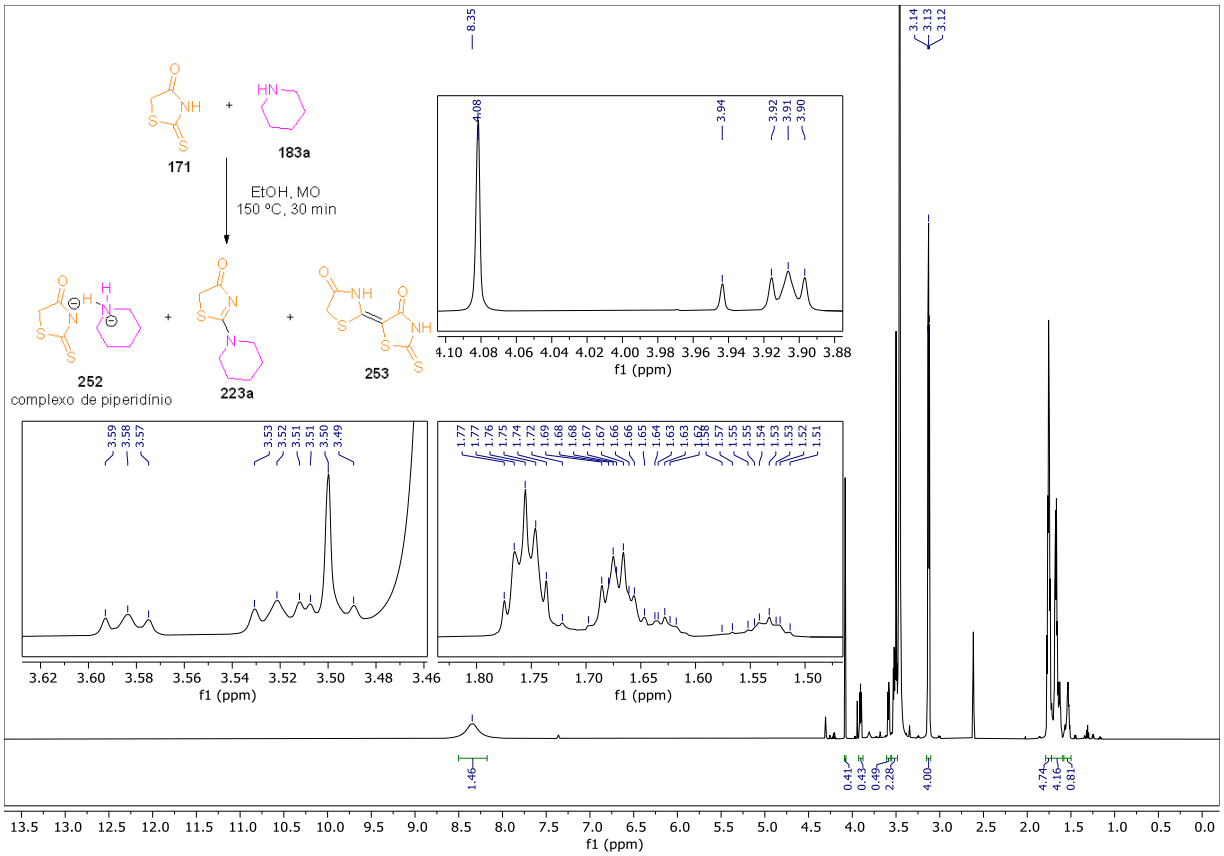
A5 176. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **171**.



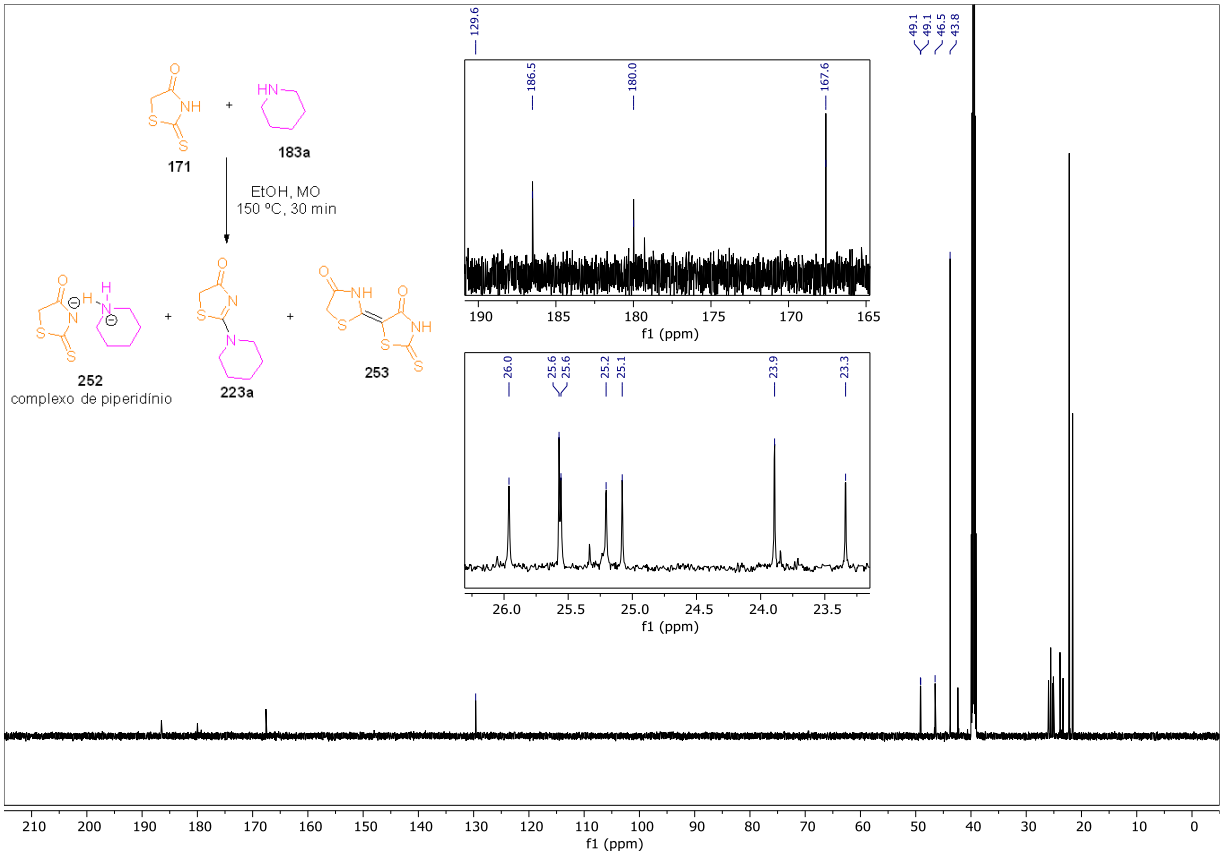
A5 177. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o composto **183a**.



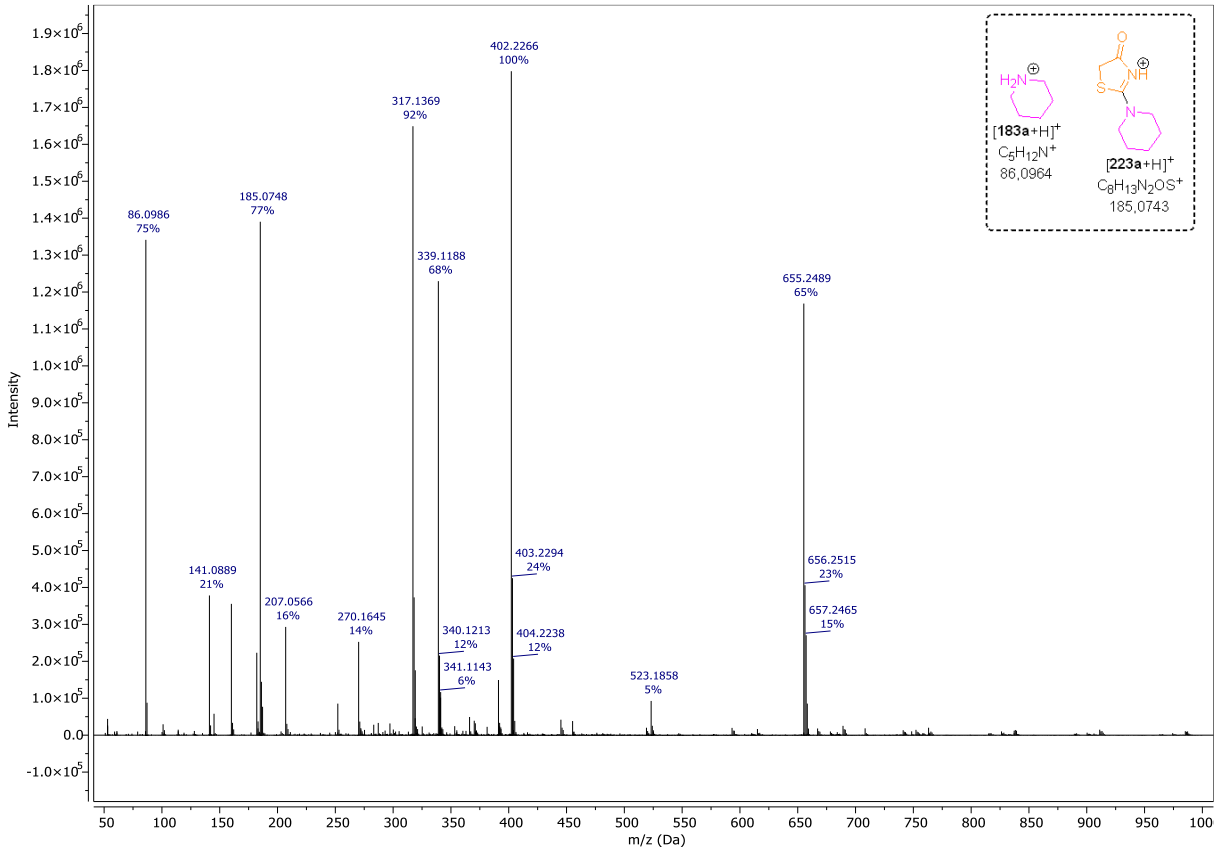
A5 178. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o composto **183a**.



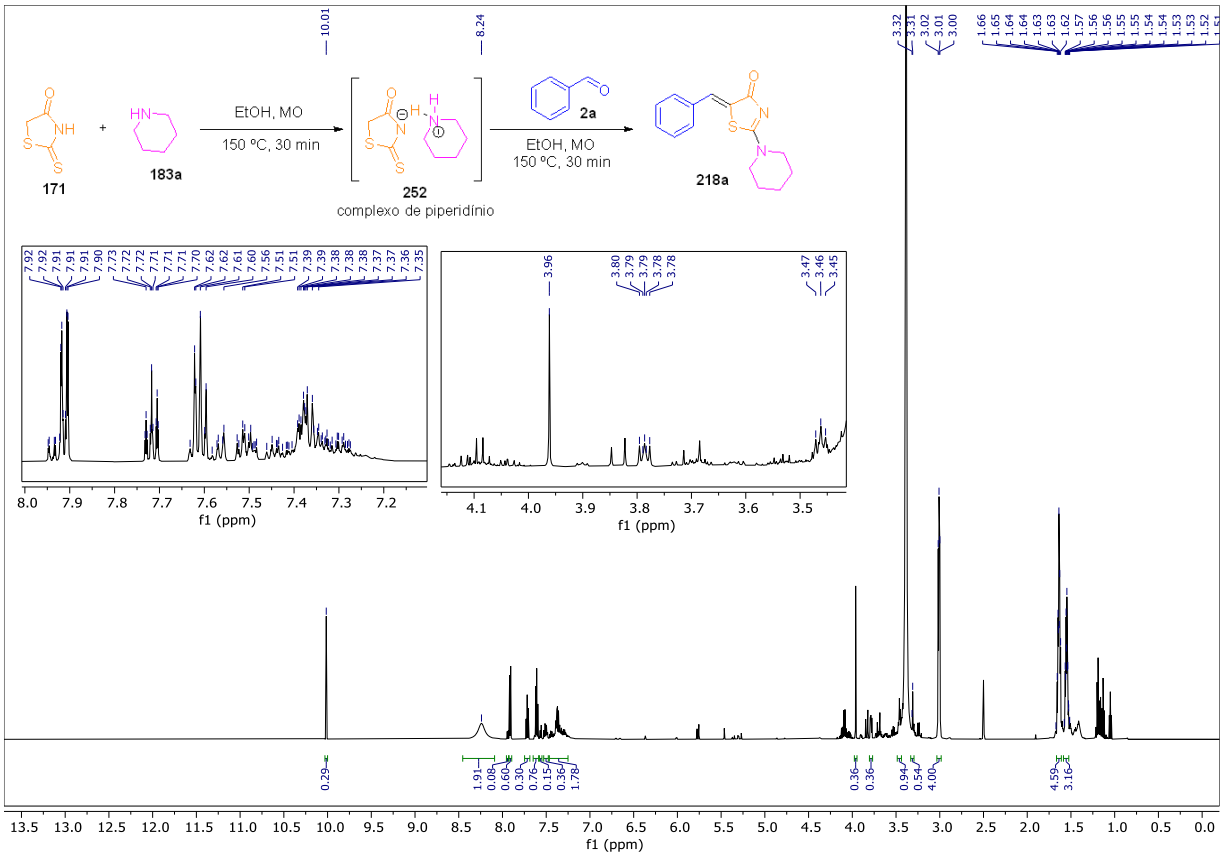
A5 179. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.c.



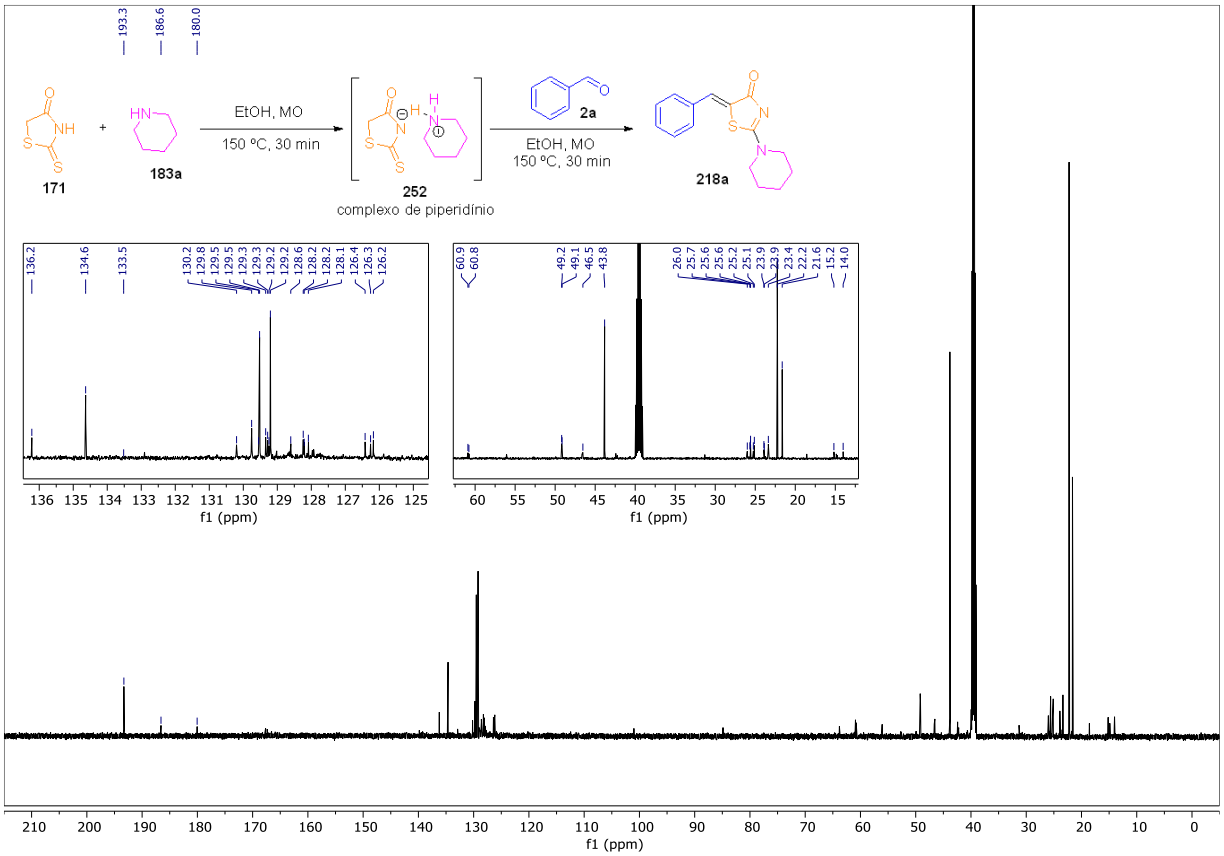
A5 180. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.c.



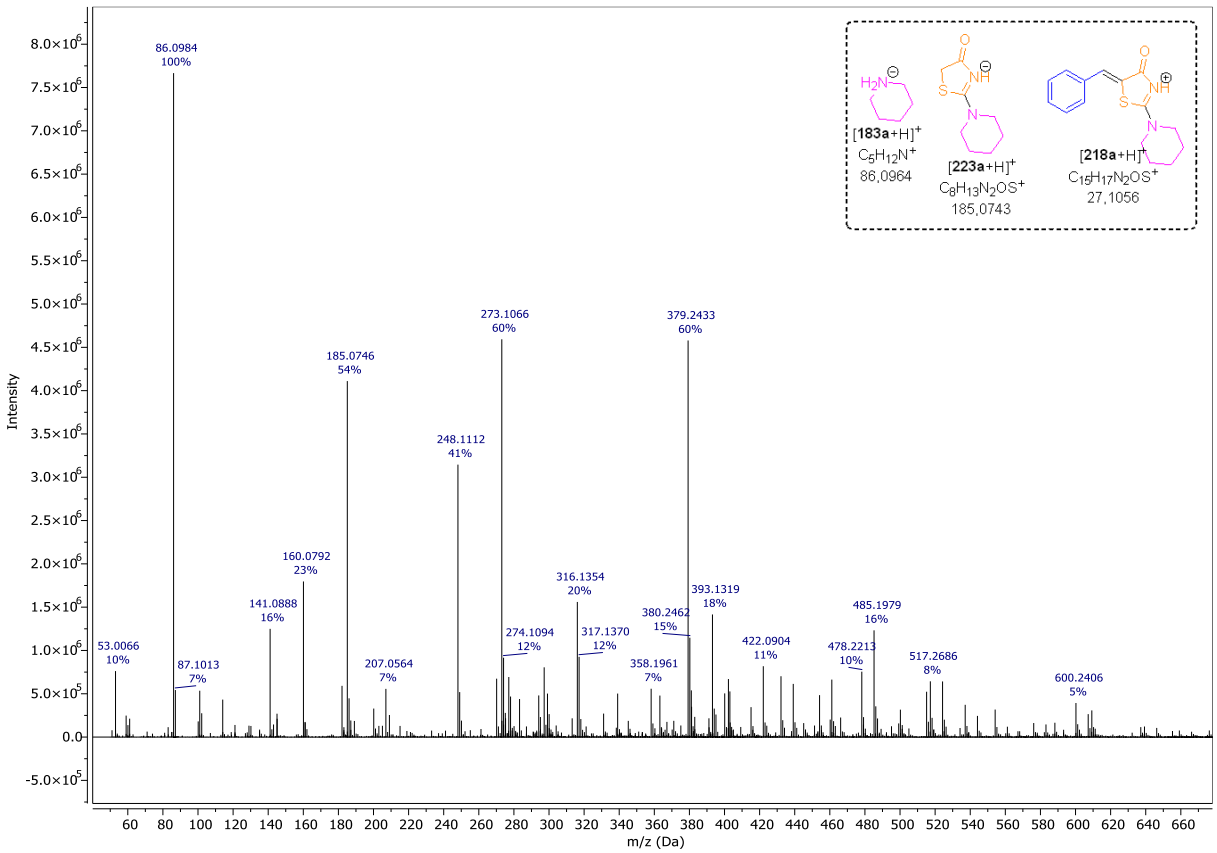
A5 181. EMAR (ESI-QTOF) para o Esquema 134.c.



A5 182. Espectro de RMN de ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.d.



A5 183. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o Esquema 134.d.



A5 184. EMAR (ESI-QTOF) para o Esquema 134.d.

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 28 de junho de 2025.

gov.br Documento assinado digitalmente
LUAN ALVES MARTINHO
Data: 28/06/2025 14:36:10-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Assinatura do discente: _____

Programa: Programa de Pós-graduação em Química - PPGQ

Nome completo: Luan Alves Martinho

Título do Trabalho: Síntese de α-aciloxiamidas e heterociclos via reações multicomponentes mediadas por micro-ondas e avaliação de suas atividades fitotóxicas

Nível: ( ) Mestrado (X) Doutorado

Orientador: Carlos Kleber Zago de Andrade