



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

RENAN BARROSO FERREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE 2-AMINOTIAZOLINAS COMO
POTENCIAIS LIGANTES PARA RECEPTORES IMIDAZOLÍNICOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA
NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA.**

ORIENTADOR: PROFA. DRA. WANDA PEREIRA ALMEIDA

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR RENAN
BARROSO FERREIRA, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. WANDA PEREIRA ALMEIDA.**

Assinatura da Orientadora

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

F413s Ferreira, Renan Barroso (1988-).
 Síntese e avaliação de 2-aminotiazolinas como
 potenciais ligantes para receptores imidazolínicos /
 Renan Barroso Ferreira. – Campinas, SP: [s.n.], 2012.

 Orientador: Wanda Pereira Almeida.

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Instituto de Química.

 1. 2-aminotiazolina. 2. Receptor imidazolínico.
 3. Anti-hipertensivo. I. Almeida, Wanda Pereira.
 II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
 Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Synthesis and evaluation of 2-aminothiazolines as potencial ligands for imidazolinic receptors

Palavras-chave em inglês:

2-aminothiazoline
Imidazolinic receptor
Antihypertensive

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Wanda Pereira Almeida [Orientador]
Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda
Sergio Pinheiro

Data de defesa: 20/07/2012

Programa de pós-graduação: Química

Dedico este trabalho:

**AOS MEUS PAIS, DINEUSA
E JOSÉ CARLOS;
E AOS MEUS IRMÃOS,
RICARDO E THIAGO.**

Agradecimentos

Inicialmente, não vejo como agradecer a essa "força maior" que rege as nossas vidas. Eu a chamo comumente pelo nome de Deus, mas já a ouvi sendo chamada por outros nomes, como Sorte ou Acaso. De qualquer forma, essa "força maior" me possibilitou estar aqui até hoje e me motivou a alcançar meus objetivos com a promessa de que, tendo bons valores e boas atitudes, bons resultados virão em troca.

Agradeço também aos meus pais, José Carlos e Dineusa, que me acolheram e me criaram de uma forma que eu não posso deixar de considerar como exemplar. O que eu sou hoje e tudo o que eu conquistei foi devido a todos os valores morais e éticos que recebi deles, que nunca deixaram de me incentivar a buscar o conhecimento que eu precisava mesmo tendo poucos recursos.

Ao meu irmão mais velho, Thiago, pelo apoio fraternal que, apesar dos conflitos naturais, sempre foi constante.

Ao meu irmão gêmeo, Ricardo, pela companhia de uma vida (sem exageros). É muito bom ter uma opinião externa de alguém que te conhece quase tão bem quanto você mesmo.

À minha primeira "mãe científica" e amiga, Dra. Roberta Drekenner, por todos os ensinamentos e convivência. Se não fosse sua ajuda, paciência, didática e dedicação, eu não seria o Químico Orgânico Sintético que sou hoje.

À minha orientadora, segunda "mãe científica" e amiga, Profa. Dra. Wanda Pereira Almeida, pelo apoio incondicional desde que entrei em seu grupo, por todo o conhecimento passado e por sempre ter me presenteado com a sua atitude altruísta. Sob sua tutela, eu pude crescer e alcançar várias conquistas que, para mim, são muito importantes para a minha vida. Palavras

não bastam para expressar o valor que tem para mim todo o seu apoio. Serei eternamente grato por tudo!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro no decorrer desse projeto. É muito bom poder contar com esse investimento e com certeza isso foi essencial para eu conseguir finalizar essa dissertação de mestrado.

Aos Profs. Drs. Marcos Eberlin, Cláudio Tormena, Roger Castilho e Edson Antunes e seus respectivos grupos pelas colaborações realizadas que foi de suma importância para desbravarmos áreas que não eram de nosso domínio e que tanto enriqueceram o nosso trabalho.

À técnica Renata Sigrist, pelo suporte necessário para as minhas atividades no laboratório e pela amizade.

Ao pessoal do Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos (LAFAME), em especial Paula, Gisele, Cibele e Gabriella, pela amizade, convívio diário, troca de conhecimentos, discussões, risadas e apoio, e aos alunos de Iniciação Científica Aline, Alaíde e Caio, que me auxiliaram e me permitiram exercitar uma função que julgo ser especial na minha vida: a transmissão de conhecimento.

Aos membros do LaBiComb, em especial Pedro, Raquel, Suelen, Suellen, Lucas, Deborah e a Profa. Dra. Luciana Gonzaga de Oliveira, pela amizade, bom convívio diário, apoio e colaboração.

A todos os meus amigos, por me lembrar que aconteça o que acontecer, a gente nunca está sozinho. Estes sempre estavam de braços abertos em todos os momentos e, quando eu mais precisava, encontrava conforto. Não cabe enumerá-los aqui, mas os que estão lendo isso sabem que falo diretamente para eles.

Ao Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (IQ/Unicamp) pelos ótimos papos sempre produtivos e por ter seu laboratório e seu grupo sempre muito solícitos para nos auxiliarem quando os recursos faltavam. Um grupo em início de carreira necessita de um suporte desta maneira e realmente isto foi essencial para o meu trabalho. Além disso, tem uma dedicação, integridade e sabedoria ímpares e com certeza é um exemplo de profissional no qual me espelho.

Também agradeço aos funcionários do Instituto de Química, que sempre estiveram dispostos a ajudar. Sem o trabalho deles as atividades seriam bem mais difíceis, com certeza.

CURRICULUM VITAE

1. Dados Pessoais

Nome: Renan Barroso Ferreira **Citação:** Ferreira, R. B.

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4205882J1>

e-mail: renan.barroso@iqm.unicamp.br ; renanbferreira@gmail.com

2. Formação Acadêmica/Titulação

2010: Graduação: Bacharelado em Química. Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas - SP.

3. Atividades Acadêmicas

3.1. Artigos publicados

3.1.1. da Silva, W. A.; Rodrigues, Jr., M. T.; Shankaraiah, N.; Ferreira, R. B.; Andrade, C. K. Z.; Pilli, R. A.; Santos, L. S. "Novel Supramolecular Palladium Catalyst for the Asymmetric Reduction of Imines in Aqueous Media" *Org. Lett.* **2009**, *11* (15), 3238 (DOI: 10.1021/ol9011772).

3.2. Trabalhos Apresentados em Eventos

3.2.1. Almeida, W. P.; Ferreira, R. B.; Tormena, C. F.; "¹⁵N-NMR Spectroscopic Studies on the Tautomerism of Substituted 2-Aminothiazolines". In: **EUROMAR 2012 – Magnetic Resonance Conference**, 1º a 5 de julho de 2012, University College Dublin, Dublin, Irlanda.

3.2.2. Ferreira, R. B.; Regiani, T.; Eberlin, M. N.; Almeida, W. P. "Mechanistic Studies on the Isothiocyanates Formation from Amines and Carbon Disulfide by ESI-Mass Spectrometry". In: **4º Congresso Brasileiro de**

Espectrometria de Massas - BrMASS, 10 a 13 de dezembro de 2011, Royal Palm Plaza Hotel, Campinas-SP, Brasil.

3.2.3. Ferreira, R. B.; Almeida, W. P. "Synthesis of 2-aminothiazolines as Potential Ligands for Imidazolinic Receptors". In: **Sao Paulo Advanced School on Chemistry**, 14 a 18 de Agosto de 2011, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas-SP, Brasil.

3.2.4. Ferreira, R. B.; Almeida, W. P. "Evaluation of Methodologies of S-cyclization of Thioureas for the Synthesis of 2-aminotiazolines" In: **12th Tetrahedron Symposium**, 21 a 24 de junho de 2011, Hotel Melià Sitges, Sitges, Espanha.

3.2.5. Ferreira, R. B.; Almeida, W. P. "Avaliação de metodologias sintéticas para a obtenção de 2-aminotiazolinas alquiladas" In: **34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 23 a 26 de maio de 2011, Costão do Santinho Resort Hotel, Florianópolis-SC, Brasil.

3.2.6. Ferreira, R. B.; Dionisio, A. C.; Almeida, W. P. "Síntese de 2-aminotiazolinas como Potenciais Ligantes para Receptores Imidazolínicos" In: **33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 23 a 26 de maio de 2011, Monte Real Resort Hotel, Águas de Lindóia-SP, Brasil.

3.3. Outras Atividades

3.3.1. Estágio de Pesquisa no Exterior: de janeiro a março de 2010, sob supervisão do Professor Sukwon Hong, financiado pela FAPESP e NSF/EUA. University of Florida, Gainesville-FL, EUA.

3.3.2. Programa de Estágio Docente (PED): primeiro semestre de 2011 e primeiro semestre de 2012, na disciplina QG564 – Química Orgânica e Inorgânica Experimental. Instituto de Química, Unicamp, Campinas-SP, Brasil.

“I know you can't live on hope alone; but without hope, life is not worth living. So you, and you and you: you got to give them hope; you got to give them hope.”

Harvey Milk

"Did you ever observe to whom the accidents happen? Chance favors only the prepared mind."

Louis Pasteur

"Só o conhecimento vivido, o conhecimento de dentro para fora, aquele que não é aprendido nos livros nem na fria observação do fino repórter de faro infalível, só aquele conhecimento que se viveu dia a dia, minuto a minuto, no erro e no acerto, na alegria e na tristeza, no desespero e na esperança, na luta e na dor, na gargalhada e no choro, na hora de nascer e na hora de morrer - só esse conhecimento possibilita a criação."

Jorge Amado

RESUMO

A clonidina, um agonista α_2 central, é um anti-hipertensivo que está em desuso devido a efeitos indesejados, como xerostomia, hipertensão de rebote e síndrome da retirada. Ultimamente acredita-se que a sua atividade é decorrente também do estímulo ao receptor imidazólico (do subtipo I_1), além do receptor α_2 , que está também associado aos seus efeitos indesejados. Uma vez que a atividade do SNS aumenta com a idade, fármacos I_1 seletivos se apresentam como alternativa para contornar estados hipertensivos, decorrentes do aumento de catecolaminas, cuja produção pode ser mediada pelo receptor I_1 , cuja estrutura ainda não foi definida. No mercado, há dois anti-hipertensivos representativos desta classe, a rilmenidina e a moxonidina, anti-hipertensivos de 2ª geração que apresentam uma seletividade I_1 muito significativa, mas ainda apresentando efeitos indesejados. Embora estudos teóricos publicados na literatura indiquem similaridade entre as propriedades (geometria, coeficientes de partição e pKa) destes anti-hipertensivos de 2ª geração e de uma aminotiazolina, que apresenta uma relação isostérica com a rilmenidina, nenhuma aminotiazolina foi avaliada quanto à sua afinidade por receptores I_1 . Desta forma, propusemos, neste projeto, a síntese e o estudo da afinidade pelo receptor I_1 de uma série de aminotiazolinas, potenciais ligantes destes receptores. Uma série de nove *N*-(alquil)-2-aminotiazolinas foi sintetizada e caracterizada, com rendimentos de 6 a 50% para três etapas, utilizando-se a *S*-ciclização de *N*-(2-hidroxietil)tiouréias como abordagem sintética. Estudos *in vitro* evidenciaram interação de uma aminotiazolina com o receptor I_1 e ensaios *in vivo* com ratos normotensos mostraram ausência de efeito hipotensor, mas outros estudos devem ser feitos visto que alguns anti-hipertensivos dessa classe só são ativos em organismos hipertensos.

ABSTRACT

Clonidine, a central α_2 agonist, is an antihypertensive drug that is in disuse due to undesired effects such as dry mouth, rebound hypertension and withdrawal syndrome. Lately, it is believed that its activity is also due to the stimulation of the imidazolinic receptor (subtype I_1) and its undesirable effects are caused by stimulation of the α_2 -receptor. Since the SNS activity increases with aging, I_1 selective drugs is present as an alternative to circumvent hypertensive states due to the increased catecholamine levels, whose production can be mediated by a receptor I_1 , which structure has no defined yet. In the market, there are two representative 2nd generation antihypertensives of this class, rilmenidine and moxonidine, that have very significant selectivity for I_1 -receptor, but unwanted effects remain. Although theoretical studies reported in the literature indicate similarity between the properties (geometry, partition coefficients and pKa) of these 2nd generation antihypertensives and a rilmenidine-isoster 2-aminothiazoline, no 2-aminothiazoline was evaluated for its affinity for I_1 -receptors. Thus, we proposed in this project the synthesis and study of the I_1 -receptor affinity of 2-aminothiazolines, as potential ligands for these receptors. A series of nine *N*-alkyl-2-aminothiazolines was synthesized and characterized, in 6 - 50% of yield for three steps, using the *S*-cyclisation of *N*-(2-hydroxyethyl)thiourea as synthetic strategy. Studies *in vitro* showed an interaction between a 2-aminothiazoline and the I_1 -receptor and *in vivo* assays with normotensive rats showed no hypotensive effect. Further studies must be done in our laboratory, since some antihypertensive drugs in this class are only active in hypertensive organisms.

SUMÁRIO

RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS E CONVENÇÕES	xxv
LISTA DE TABELAS	xxvii
LISTA DE FIGURAS	xxix
1. Introdução	1
1.1. Contextualização	3
1.2. Receptores Imidazolínicos	5
1.3. Ligantes Conhecidos para Receptores Imidazolínicos	7
2. Objetivos	13
3. Resultados e Discussão	17
3.1. Estudos das Propriedades Geométricas de 2-Aminotiazolinas	19
3.2. Síntese de 2-aminotiazolinas	21
3.2.1. Síntese via Alquilação da 2-aminotiazolina não-substituída . 22	
3.2.2. Nova Proposta Retrossintética via S-ciclização de tiouréias . 23	
3.2.3. Formação dos Isotiocianatos 7	24
3.2.4. Estudos Mecanísticos da Formação de Isotiocianatos Empregando Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS)	32
3.2.5. Síntese das N-(2-hidroxietil)tiouréias 6	49
3.2.6. S-ciclização das N-(2-hidroxietil)tiouréias 6 visando a síntese das 2-aminotiazolinas 5	51
3.3. Avaliação da tautomeria existente em 2-aminotiazolinas por RMN-¹⁵N	58

3.4.	Ensaio biológico com células PC12.....	61
3.4.1.	Manutenção das células.....	62
3.4.2.	Viabilidade Celular.....	62
3.5.	Ensaio in vivo de avaliação da atividade hipotensiva.....	65
4.	Conclusões.....	68
5.	Parte Experimental.....	71
5.1.	Geral.....	73
5.1.1.	Química.....	73
5.1.2.	Biologia.....	75
5.2.	Síntese dos Isotiocianatos 7	77
5.2.1.	3-isotiocianato-pentano (7a).....	77
5.2.2.	[Ciclopropil(isotiocianato)metil]ciclopropano (7b).....	78
5.2.3.	Isotiocianatocicloexano (7c).....	78
5.2.4.	Isotiocianatociclopentano (7d).....	79
5.2.5.	3-(Isotiocianatometil)heptano (7e).....	79
5.2.6.	(1-Isotiocianatoetil)benzeno (7f).....	80
5.2.7.	1-Cloro-4-(1-isotiocianatoetil)benzeno (7g).....	80
5.2.8.	1-Bromo-4-(1-isotiocianatoetil)benzeno (7h).....	81
5.2.9.	1-Metoxi-4-(1-isotiocianatoetil)benzeno (7i).....	81
5.3.	Síntese das N-(2-hidroxietil)tiouréias 6	83
5.3.1.	3-(2-Hidroxietil)-1-(pentan-3-il)tiouréia (6a).....	83
5.3.2.	1-(Diciclopropilmetil)-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6b).....	84
5.3.3.	1-Ciclohexil-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6c).....	84
5.3.4.	1-Ciclopentil-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6d).....	85
5.3.5.	1-(2-Etilhexil)-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6e).....	86
5.3.6.	3-(2-Hidroxietil)-1-(1-feniletil)tiouréia (6f).....	86
5.3.7.	1-[1-(4-Clorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6g).....	87

5.3.8. 1-[1-(4-Bromofenil)etil]-3-(2-hidroxi)etil)tiouréia (6h).....	88
5.3.9. 1-[1-(4-Metoxifenil)etil]-3-(2-hidroxi)etil)tiouréia (6i).....	88
5.4. Avaliação das metodologias de S-ciclização de tiouréias por UPLC-MS.....	90
5.5. Preparação das 2-aminotiazolinas 5	91
5.5.1. N-(Pentan-3-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5a).....	91
5.5.2. N-(Diciclopropilmetil)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5b)...	92
5.5.3. N-Ciclohexil-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5c).....	92
5.5.4. N-Ciclopentil-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5d).....	93
5.5.5. N-(2-Etilexil)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5e).....	94
5.5.6. N-(1-Feniletil)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5f).....	94
5.5.7. N-[1-(4-Clorofenil)etil]-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina(5g)...	95
5.5.8. N-[1-(4-Bromofenil)etil]-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina(5h).	95
5.5.9. N-[1-(4-Metoxifenil)etil]-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina(5i).	96
ANEXO I: Espectros de RMN e IV das Substâncias Sintetizadas	98
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do isotiocianato 7a	99
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 150 MHz) do isotiocianato 7a	99
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7a	100
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do isotiocianato 7b	101
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) do isotiocianato 7b	101
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7b	102
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 600 MHz) do isotiocianato 7c	103
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 150 MHz) do isotiocianato 7c	103
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7c	104
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do isotiocianato 7d	105
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) do isotiocianato 7d	105

Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7d	106
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do isotiocianato 7e	107
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do isotiocianato 7e	107
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7e	108
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do isotiocianato 7f	109
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 150 MHz) do isotiocianato 7f	109
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7f	110
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 600 MHz) do isotiocianato 7g	111
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 150 MHz) do isotiocianato 7g	111
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7g	112
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do isotiocianato 7h	113
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do isotiocianato 7h	113
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7h	114
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do isotiocianato 7i	115
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do isotiocianato 7i	115
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato 7i	116
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 250 MHz) da tiouréia 6a	117
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 125 MHz) da tiouréia 6a	117
Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia 6a	118
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 250 MHz) da tiouréia 6b	119
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 125 MHz) da tiouréia 6b	119
Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia 6b	120
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) da tiouréia 6c	121
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 100 MHz) da tiouréia 6c	121
Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia 6c	122
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) da tiouréia 6d	123
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 125 MHz) da tiouréia 6d	123

Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia 6d	124
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) da tiouréia 6e	125
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 400 MHz) da tiouréia 6e	125
Espectro de IV (filme em NaCl) da tiouréia 6e	126
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) da tiouréia 6f	127
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 100 MHz) da tiouréia 6f	127
Espectro de IV (filme em NaCl) da tiouréia 6f	128
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 500 MHz) da tiouréia 6g	129
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 125 MHz) da tiouréia 6g	129
Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia 6g	130
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) da tiouréia 6h	131
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 100 MHz) da tiouréia 6h	131
Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia 6h	132
Espectro de RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 250 MHz) da tiouréia 6i	133
Espectro de RMN- ¹³ C (CD ₃ OD, 125 MHz) da tiouréia 6i	133
Espectro de IV (filme em NaCl) da tiouréia 6i	134
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5a	135
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) da aminotiazolina 5a	135
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina 5a	136
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5b	137
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) da aminotiazolina 5b	137
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina 5b	138
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da aminotiazolina 5c	139
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) da aminotiazolina 5c	139
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina 5c	140
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5d	141
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) da aminotiazolina 5d	141

Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina 5d	142
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5e	143
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) da aminotiazolina 5e	143
Espectro de IV (filme em NaCl) da aminotiazolina 5e	144
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5f	145
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 150 MHz) da aminotiazolina 5f	145
Espectro de IV (pastilha em KBr) da aminotiazolina 5f	146
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5g	147
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) da aminotiazolina 5g	147
Espectro de IV (pastilha em KBr) da aminotiazolina 5g	148
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5h	149
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) da aminotiazolina 5h	149
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina 5h	150
Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) da aminotiazolina 5i	151
Espectro de RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) da aminotiazolina 5i	151
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina 5i	152

ANEXO II: Cromatogramas obtidos na avaliação das metodologias de S-ciclização da tiouréia 6c	153
---	-----

Lista de Abreviaturas e Convenções

CDI	Diimidazolato de carbonila (do inglês: carbonyl-diimidazolate)
CID	Dissociação induzida por colisão (Collision Induced Dissociation)
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DCP	Diciclopropilmetilaminotiazolina
DCU	Dicicloexiluréia
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
ESI-MS	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray (do inglês: Electrospray Ionization Mass Spectrometry)
IRAS	Receptor imidazólico selecionado por anti-soro (do inglês: Imidazoline Receptor Antisera-Selected)
LC/MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (do inglês: Liquid Chromatography - Mass Spectrometry)
MAP	Pressão arterial média (do inglês: Medium Arterial Pressure)
MeI	Iodeto de metila
MOX	Moxonidina
MsCl	Cloreto de mesila
NO	Óxido nítrico (do inglês: nitric oxide)
QSAR	Relação Quantitativa entre a estrutura e atividade (do inglês: Quantitative Structure-Activity Relationship)
THF	tetraidrofurano
TsCl	Cloreto de tosila

UPLC/MS Cromatografia líquida de ultra-eficiência acoplada à espectrometria de massas (do inglês: **Ultra Performance Liquid Chromatography - Mass Spectrometry**)

As abreviaturas empregadas nas atribuições dos dados de Ressonância Magnética Nuclear se encontram na Parte Experimental geral.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Afinidade de ligantes para receptores I_1 e α_2 e efeito anti-hipertensivo.....	8
Tabela 2. Dados de estruturais de distância d, ângulo interno do anel Λ e ângulo diedro Φ obtidos por cálculos teóricos de minimização de energia empregando o método RM062X/cc-pVDZ.....	20
Tabela 3. Principais resultados obtidos na síntese de 2-aminotiazolinas via alquilação.....	23
Tabela 4. Dados de caracterização estrutural e rendimentos reacionais obtidos na síntese de alguns isotiocianatos.....	28
Tabela 5. Estruturas de alguns íons identificados nos espectros de ESI-MS.....	34
Tabela 6. Rendimentos reacionais obtidos na síntese de N-(2-hidroxietil)tiouréias.....	50
Tabela 7. Avaliação dos agentes ativantes para a etapa de S-ciclização de tiouréias.....	56
Tabela 8. Rendimentos reacionais obtidos na síntese de 2-aminotiazolinas.....	57
Tabela 9. Deslocamentos químicos dos nitrogênios presentes na estrutura de 2-aminotiazolinas.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas da clonidina (1), da moxonidina (2) e da rilmenidina (3).....	5
Figura 2. Principais ligantes dos receptores imidazolínicos.....	8
Figura 3. Pirrolidinas 4 estruturalmente relacionadas à rilmenidina (3)....	9
Figura 4. Estrutura geral de uma aminotiazolina (5).....	11
Figura 5. Alguns exemplos de 2-aminotiazolinas que apresentam atividade biológica.....	12
Figura 6. Seleção de aminotiazolinas para este estudo, inspiradas principalmente pela rilmenidina.....	15
Figura 7. Aminotiazolinas contendo um resíduo tirosinila selecionadas para este estudo.....	15
Figura 8. Estratégias utilizadas para a síntese de 2-aminotiazolinas.....	22
Figura 9. Proposta retrossintética para a produção de 2-aminotiazolinas..	24
Figura 10. Reação de substituição nucleofílica entre haletos orgânicos e tiocianatos inorgânicos.....	25
Figura 11. Esquema geral das metodologias de formação de isotiocianatos (7) a partir de amins primárias (8).....	26
Figura 12. Formação de isotiocianatos a partir de CS ₂ e DCC.....	27
Figura 13. Reações competitivas da amina na reação de formação de isotiocianatos.....	27
Figura 14. Formação de produto inesperado 10 na reação da amina 8n com CS ₂ e DCC e seu espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz).....	31

- Figura 15.** Espectros de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8n** com CS₂ e DCC: A. logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 5 horas de reação; C. Após 16 horas de reação..... 33
- Figura 16.** Experimento de CID do íon de m/z 405 (**VII**)..... 35
- Figura 17.** Experimento de CID do íon de m/z 224 (**XVI**)..... 36
- Figura 18.** Estrutura dos íons de m/z 405 (**VII**) e de m/z 224 (**XVI**)..... 36
- Figura 19.** Espectro de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8n** com CS₂.....37
- Figura 20.** Espectros de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8n** com DCC; A: logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B: após 40 minutos; C: após 16 horas..... 38
- Figura 21.** Experimento de CID do íon de m/z 388 (**XIX**)..... 39
- Figura 22.** Estrutura do íon de m/z 388 (**XIX**), forma protonada do aduto entre a amina **8n** e o DCC..... 40
- Figura 23.** Espectro de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8m** com CS₂ e DCC. A: Logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 16 horas de reação..... 41
- Figura 24.** Espectro de ESI-MS (método offline no modo negativo, utilizando-se como solvente MeOH com NH₄OH 0,1%) da reação da amina **8f** e CS₂ logo após a mistura dos reagentes (tempo zero)..... 42
- Figura 25.** Experimento de CID com o ânion de m/z 196 (**XXVII**)..... 43

- Figura 26.** Espectros de ESI-MS (método offline no modo negativo, utilizando-se como solvente MeOH com NH₄OH 0,1%) da reação da amina **8m** e CS₂ A: logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 30 minutos.....44
- Figura 27.** Espectro de ESI-MS (método offline no modo negativo, utilizando-se como solvente MeOH com NH₄OH 0,1%) da reação da amina **8n** e CS₂ A: logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 30 minutos.....45
- Figura 28.** Espectros obtidos por ESI-MS (método online no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH) a partir da injeção dos reagentes com A. amina **8f** e B. amina **8n**.....46
- Figura 29.** Experimentos de CID pela seleção do íon A. de m/z 404 e B. de m/z 464..... 47
- Figura 30.** Processos de ocorrência evidenciada no meio reacional da aplicação da metodologia em questão com a amina **8n**..... 48
- Figura 31.** Formação de um dissulfeto tiurâmico **15** a partir do ditiocarbamato correspondente ao ácido **9** desprotonado, fornecendo 2 elétrons livres..... 49
- Figura 32.** Mecanismo da formação de tiouréias a partir de isotiocianatos e 2-aminoetanol..... 50
- Figura 33.** Possíveis ciclizações que uma *N*-(2-hidroxietil)-tiouréia **6** pode sofrer, com destaque para o nosso objetivo: a *S*-ciclização..... 51
- Figura 34.** Mecanismo de formação do reagente de Vilsmeier-Haack a partir de DMF e POCl₃.....53
- Figura 35.** Uso do reagente de Vilsmeier-Haack na labilização da ligação C-O da tiouréia **6**, evidenciando a *S*-ciclização em detrimento da *N*- ou da *O*-ciclização.....54

Figura 36. Formação do reagente de Mitsunobu a partir do azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e da trifenilfosfina (PPh ₃).....	55
Figura 37. Ativação da tiouréia 6 pelo emprego do reagente de Mitsunobu visando a síntese de 2-aminotiazolinas.....	55
Figura 38. Resumo esquemático dos resultados obtidos por Sheinker, Peresleni e colaboradores para a determinação estrutural de 2-aminotiazolinas.....	59
Figura 39. Espectros de HMBC mostrando a correlação entre os núcleos de ¹⁵ N e ¹ H para as 2-aminotiazolinas A. 5f , B. 5g e C. 5h	60
Figura 40. Imagens microscópicas das células PC12.....	62
Figura 41. Ilustração do ensaio in vivo de avaliação da atividade hipotensiva em ratos.....	65
Figura 42. Traçado representativo obtido da avaliação da pressão arterial média de ratos submetidos a injeções de diversas substâncias.....	66

1. Introdução

1.1. Contextualização

Por sua significativa contribuição na morbimortalidade de doenças cardiovasculares, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um grande problema de saúde pública no mundo inteiro. Sua frequência aumenta com o aumento da faixa etária da população, atingindo de 45 a 50% das pessoas na faixa de 65 anos¹. Desta forma, o uso de fármacos anti-hipertensivos e reeducação do paciente geralmente compõem a estratégia de diminuição da pressão arterial e, conseqüentemente, a morbimortalidade em si.

A superatividade do Sistema Nervoso Simpático (SNS) afeta a função e/ou estrutura de alguns órgãos, como por exemplo, do coração, vasos sanguíneos, rins e plaquetas². Com o aumento da idade, a atividade do SNS também aumenta, indicando que fármacos e drogas que a diminuem são úteis principalmente para pacientes idosos e para aqueles cujo quadro hipertensivo é decorrente do aumento de neurotransmissores adrenérgicos³. Além destas alterações morfofisiológicas, o aumento da atividade do SNS tem um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome plurimetabólica, caracterizada por uma combinação de pressão arterial elevada e alteração no metabolismo da glicose e de lipídeos.

A atividade do SNS é controlada por diferentes regiões do Sistema Nervoso Central (SNC). Os estímulos são transmitidos do córtex sensorial para a amígdala e outras regiões do sistema límbico⁴, e, em uma etapa seguinte, ocorre ativação de centros cerebrais inferiores, como regiões do hipotálamo e porção rostralventrolateral da medula (RVLM). A ativação de receptores α_2 (adrenérgicos) e *I* (imidazolínicos), presentes nestas regiões,

¹ Johnston, C. I. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1996**, 27, S55-60.

² Borchard, U. *J. Clin. Basic Cardiol.*, **2001**, 4, 174.

³ Ng, A. V.; Callister, R.; Johnson, D. G.; Seals, D. R. *Hypertension*, **1993**, 21, 498.

⁴ Ernsberg, P.; Koletsky, R. J.; Friedman, J. E. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, **1998**, 9, 411.

gera uma resposta hipotensora, fazendo destes receptores um importante alvo para o desenvolvimento de fármacos anti-hipertensivos.

A clonidina (**1**, Figura 1) pertence à classe dos anti-hipertensivos de ação central, que promove inibição da atividade do SNS. Atualmente, esta atividade é atribuída tanto ao estímulo de receptores adrenérgicos α_2 localizados no núcleo *tractus solitarius* (NTS), quanto à interação com receptores conhecidos como imidazolínicos, localizados na RVLM. Entretanto, o estímulo aos receptores α_2 nas glândulas salivares e no núcleo *coeruleus* é responsável por alguns efeitos colaterais bastante significativos, tais como xerostomia e sedação⁵, o que desperta o interesse pela busca de fármacos com capacidade de estímulo seletivo para receptores imidazolínicos, em detrimento ao estímulo α_2 . Estes sítios de ligação na RVLM são regiões que reconhecem especificamente estruturas imidazolínicas ou similares, tanto no cérebro, quanto em tecidos periféricos, sendo que alguns destes participam da regulação da pressão arterial. Estes sítios ligantes para imidazolininas são hoje conhecidos como receptores imidazolínicos (receptores *I*). Estes fatores aliados resultaram no desenvolvimento de uma segunda geração de anti-hipertensivos de ação central, representados pela moxonidina (**2**, Figura 1) e rilmenidina (**3**), disponíveis no mercado⁶.

⁵ De Sarro, G. B.; Ascoti, C.; Froio, F.; Libri, V.; Nistico, G. *Br. J. Pharmacol.*, **1987**, *90*, 675.

⁶ (a) Van Zwieten, P. A. *J. Hyperten.*, **1999**, *17*, S15; (b) Bousquet, P.; Feldman, J.; Schwartz, J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1984**, *230*, 232; (c) Yu, A.; Frishman, W. H. *J. Clin. Pharmacol.*, **1996**, *36*, 98; (d) Chan, C. K.; Sannajust, F.; Head, G. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996**, *276*, 411; (e) Bousquet, P. *Am. J. Hypertens.*, **2001**, *14*, S317; (f) Remková, A.; Katrochvíl'ová, H. *J. Hum. Hypertens.*, **2002**, *16*, 549.

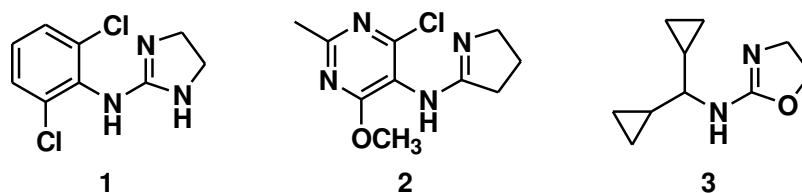


Figura 1. Estruturas da clonidina (1), da moxonidina (2) e da rilmenidina (3).

1.2. Receptores Imidazólicos

Extensivos estudos bioquímicos e fisiológicos levaram à subclassificação dos receptores imidazólicos em três principais subclasses: I_1 , I_2 e I_3 .⁷ Estudos indicaram sítios ligantes para imidazolininas em alguns receptores (denominados I_2) que, quando ativados, modulavam a atividade de enzimas monoaminooxidases⁸. Sítios ligantes para imidazolininas situados no pâncreas secretor foram classificados como I_3 e seu estímulo está associado ao aumento da secreção de insulina^{9,10}. Já, o receptor I_1 , de nosso interesse, é um receptor de membrana plasmática acoplado à proteína G e vem sendo estudado por ensaios com clonidina e outros ligantes marcados¹¹. A presença subcelular do receptor I_1 em membranas plasmáticas foi localizada em células do tronco

⁷ (a) Regunathan, S.; Reis, D. J. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1996**, *36*, 511; (b) Bousquet, P.; Bruban, V.; Schann, S.; Feldman, J. *Pharm. Acta Helv.*, **2000**, *74*, 205; (c) Ernsberg, P. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1999**, *881*, 35; (d) Head, G. A.; Burke, S. L. *J. Hypertens.* **2000**, *18*(9), 1263; (e) Head, G. A.; Mayorov, D. N. *Cardiovasc. Hematol. Agents* **2006**, *4*(1), 17.

⁸ Tesson, F.; Limon-Boulez, I.; Urban, P.; Puype, M.; Vandekerckhove, J.; Couprie, Y.; Pompon, D.; Parini, A. *J. Biol. Chem.*, **1995**, *270*, 9856.

⁹ (a) Chan, S. L. F.; Dunne, M. J.; Stillings, M. R.; Morgan, N. G. *Eur. J. Pharmacol.*, **1991**, *204*, 41; (b) Zaitsev, S. V.; Efanov, A. M.; Efanova, I. B.; Larsson, O.; Ostenson, C. G.; Gold, G.; Efendic, S.; Berggren, P. O. *Diabetes*, **1996**, *45*, 1610.

¹⁰ (a) Chan, S. L. F.; Mourrada, M.; Morgan, N. G. *Diabetes*, **2001**, *50*, 340; (b) Efanov, A. M.; Hoy, M.; Branstom, R.; Magnuson, M. A.; Efendic, S.; Gromada, J.; Berggren, P. O. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **2001**, *285*, 918.

¹¹ (a) Piletz, J. E.; Zhu, H.; Chiukkala, D. N. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1996**, *279*, 694; (b) Grenay, H.; Urosevic, D.; Schann, S.; Dupuy, L.; Bruban, V.; Ehrhardt, J.-D.; Bousquet, P.; Dontenwill, M. *Mol. Pharmacol.*, **2002**, *62*, 181.

cerebral,¹² em plaquetas humanas¹³ e em linhagem celular PC-12 (feocromocitoma da medula adrenal de ratos).¹⁴ Embora o sistema de transdução do sinal ativado pelo receptor I_1 não seja claro, foram observados, em células da linhagem PC-12, a ativação de uma fosfolipase C específica para fosfatilcolina¹⁵ e a inibição de uma adenilatociclase¹⁶. Ensaio de interferência de RNA também foram feitos recentemente e evidenciaram que o receptor I_1 corresponde a uma mistura de receptores dos tipos $S1P_1$ e $S1P_3$ ¹⁷ ou até heterodímeros dessas classes.¹⁸

Desta forma, como resultado do estímulo de receptores I_1 na RVLM, há a diminuição da liberação de norepinefrina (NE) das vesículas de armazenamento (neurônios pré-sinápticos) e de epinefrina na medula adrenal, o que resulta na diminuição da concentração de catecolaminas circulantes e, conseqüentemente, na redução da pressão arterial, justificando a busca por fármacos que apresentem estímulo I_1 pronunciado, em detrimento do estímulo α_2 .

A estrutura do receptor I_1 ainda não foi elucidada. Somente um gene de um receptor imidazolínico selecionado por anti-soro (IRAS) foi proposto como candidato estrutural.¹⁹ Desde que o sítio de ligação imidazolínico pode

¹² (a) Heemskerk, F. M. J.; Dontenwill, M.; Greney, H.; Vonthron, C.; Bousquet, P. *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 2193; (b) Piletz, J. E.; Sletten, K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *267*, 1493.

¹³ Ernsberger, P.; Graves, M. E.; Graff, I. M.; Zakieh, N.; Nguyen, P.; Collins, L. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, *763*, 22.

¹⁴ (a) Separovic, D.; Kester, M.; Ernsberger, P. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *49*, 668; (b) Greney, H.; Ronde, P.; Magnier, C.; Maranca, F.; Rascente, C.; Quaglia, W.; Giannella, M.; Pignini, M.; Brasili, L.; Lugnier, C.; Bousquet, P.; Dontenwill, M. *Mol. Pharm.* **2000**, *57*, 1142.

¹⁵ Separovic, D.; Kester, M.; Ernsberg, P. *Mol. Pharmacol.*, **1996**, *49*, 668.

¹⁶ Greney, H.; Ronde, P.; Magnier, C.; Maranca, F.; Rascente, C.; Quaglia, W.; Giannella, M.; Pignini, M.; Brasili, L.; Lugnier, C. *Mol. Pharmacol.*, **2000**, *57*, 1142.

¹⁷ Receptores do 1-fosfato de esfingosina dos subtipos 1 e 3

¹⁸ Molderings, G. J.; Bonisch, H.; Bruss, M.; Wolf, C.; von Kugelgen, I.; Gothert, M. *Neurochemistry International*, **2007**, *51*, 476-485.

¹⁹ (a) Piletz, J. E.; Sletten, K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *267*, 1493; (b) Piletz, J. E.; Deleersnijder, W.; Roth, B. L.; Ernsberger, P.; Zhu, H.; Ziegler, D. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *1009*, 419; (c) Lim, K. P.; Hong, W. *J. Biol. Chem.* **2004**, *377*, 449.

somente ser formado quando IRAS-1 é complexado ao receptor de fibronectina ou outras proteínas, caracterização dos complexos de ligantes I_1 com o IRAS-1 exige procedimento experimental especial.²⁰

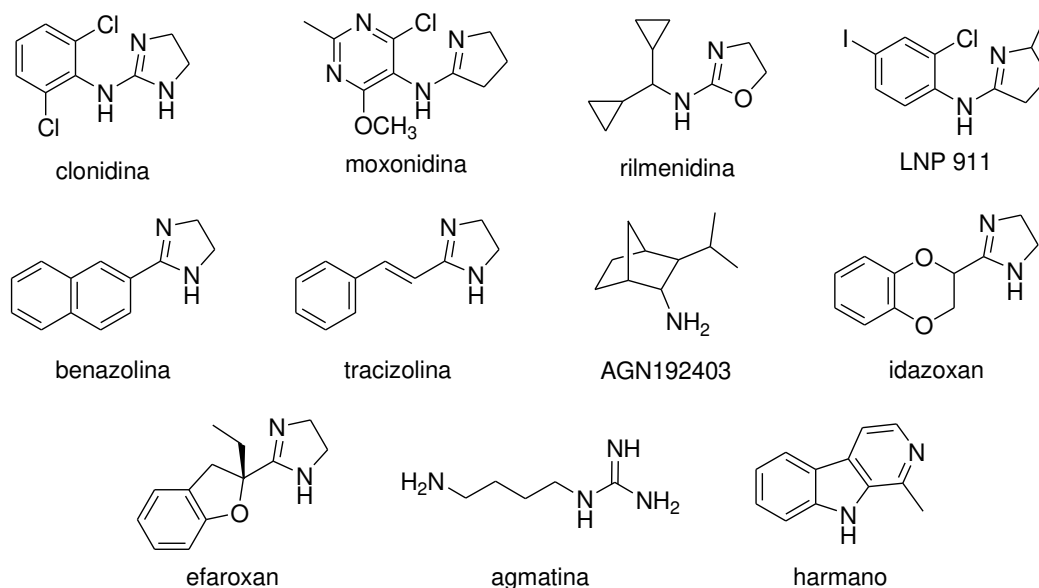
1.3. Ligantes conhecidos para receptores imidazolínicos

Hoje em dia, propõe-se que a poliamina agmatina e o composto β -carbolínico harmano são ligantes endógenos para o receptor I_1 . Estudos comprovaram que agmartina não possui efeito na pressão sanguínea quando microinjetada na RVLM e, em contraste, a sua administração periferal resulta em resposta hipotensiva mediada, ao menos em partes, por vasodilatação. Por sua vez, o harmano resulta em hipotensão quando injetado na RVLM porém o seu efeitos nos vasos sanguíneos não é conhecido.²¹ Desta forma, aparentemente o estabelecimento de um papel fisiológico para estas propostas de ligantes endógenos tem sido difícil.

Desde a confirmação da existência dos receptores imidazolínicos, vários ligantes foram descobertos através de experimentos de afinidade com radioligantes. Embora a afinidade intrínseca tenha sido comprovada através de estudos de competição e radioligantes, nem todos apresentam atividade anti-hipertensiva. A variabilidade na resposta destes ligantes, apesar da afinidade intrínseca, dificulta bastante os estudos de relação estrutura-atividade, não sendo possível apontar todas as características estruturais associadas com a atividade anti-hipertensiva, via estímulo de receptores imidazolínicos. A Figura 2 apresenta os principais ligantes conhecidos para os receptores imidazolínicos e a tabela 1 contém informações sobre a afinidade destes ligantes frente aos receptores α_2 e I_1 .

²⁰ Nikolic, K.; Filipic, S.; Agbaba, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7134.

²¹ Musgrave, I. F.; Van Der Zypp, A.; Grigg, M.; Barrow, C. J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *1009*, 222.

**Figura 2.** Principais ligantes dos receptores imidazolínicos.**Tabela 1.** Afinidade de ligantes para receptores I_1 e α_2 e efeito anti-hipertensivo.

Ligante	I_1	I_2	α_2	Efeito Anti-hipertensivo
Clonidina	(+)	n	(+)	CE
Moxonidina	(++)	n	(+)	CE
Rilmenidina	(++)	n	(+)	CE
LNP 911	(++)	n	n	CE*
Benazolina	(+)	(+)	n	SE
Tracizolina	(+)	(+)	n	SE
AGN 192403	(+)	n	n	SE
Idazoxan	(-)	(++)	(-)	SE
Efaroxan	(-)	n	(-)	SE

(+): agonista; (-): antagonista; n: sem afinidade ou desprezível; (*): atividade apenas por via intraventricular; CE: com efeito; SE: sem efeito

Analisando as estruturas destes ligantes e observando-se dados contidos na tabela 1, podemos fazer algumas observações quanto ao favorecimento da interação ligante-receptor e também de sua atividade:

- o anel imidazolínico pode ser substituído por uma oxazolina ou por uma pirrolidina, sem prejuízo da atividade anti-hipertensiva e com diminuição dos efeitos indesejados em relação à clonidina;
- a presença de heterociclos garantiu afinidade pelos receptores I_1 , mas não o seu estímulo;
- o nitrogênio ligado ao carbono sp^2 do anel imidazolínico parece ser fundamental para a atividade anti-hipertensiva;
- o anel aromático ligado ao nitrogênio exocíclico não é essencial à atividade.

Baseando-se nisso, aminopirrolidinas de estrutura geral **4** (Figura 3) foram investigadas por Schann *et al.*²² e apresentaram atividade anti-hipertensiva e afinidade seletiva I_1/α_2 comparável à moxonidina.

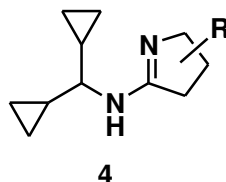


Figura 3. Pirrolidinas **4** estruturalmente relacionadas à rilmenidina (**3**).

Ainda buscando uma relação entre estrutura e atividade, estudos *in silico* de QSAR e de ancoramento molecular com propostas do sítio ativo do receptor I_1 foram realizados com uma série de ligantes, incluindo vários compostos heterocíclicos como imidazolininas e oxazolininas. Em 2008, Nikolic e colaboradores²⁰ propuseram um modelo QSAR indicando que o aumento de lipofilicidade e de refratividade molar em conjunto com o abaixamento da

²² Schann, S.; Bruban, V.; Pompermayer, K.; Feldman, J.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Scalbert, E.; Bousquet, P.; Ehrhardt, J.-D. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1588.

carga parcial média sobre os nitrogênios da molécula levam a uma melhor afinidade com os receptores I_1 .

Anéis pirrolidínicos, oxazolidínicos e tiazolínicos guardam uma relação isostérica com o imidazolínico. Bioisosterismo é uma estratégia da Química Medicinal para o planejamento racional de novos fármacos, que é aplicada a um composto protótipo²³. O uso desta estratégia teve um crescimento significativo, sendo amplamente empregada na indústria farmacêutica para descobrir novos análogos de inovações terapêuticas de especial interesse comercial (“me-too”). A substituição isostérica de átomos e grupos pode afetar a atividade biológica, seja mantendo, destruindo ou aumentando-a significativamente; além disso, pode transformar um substrato ou um agonista em inibidor ou antagonista, respectivamente. Embora ligantes I_1 contendo em sua estrutura anéis pirrolidínicos e oxazolidínicos sejam conhecidos, até o presente momento²⁴, a potencialidade de aminotiazolinas (Figura 4) como ligantes para estes receptores ainda não foi estudada, despertando nosso interesse por esta classe de compostos, visto principalmente que a substituição de um átomo oxigênio por um átomo de enxofre resulta em uma maior lipoficilidade da molécula, como observado, por exemplo, para os análogos sulfurados de barbitúricos, que encontraram aplicação como anestésicos gerais.

²³ (a) Barreiro, E. J.; Lima, L. M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1345; (b) Clark, R. D.; Ferguson, A. M.; Cramer, R. D. *Persp. Drug Disc. Design* **1998**, *9-11*, 213.

²⁴ *Scifinder Scholar* (entrada com a fórmula estrutural) e *Web of Science* (entrada com o termo “aminotiazoline”). Acesso em 28 de junho de 2012. Todos os estudos encontrados são teóricos, salvo os comentários feitos no corpo deste texto.

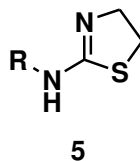


Figura 4. Estrutura geral de uma aminotiazolina (5).

O fragmento estrutural 2-aminotiazolínico está presente em uma vasta série de compostos biologicamente ativos com aplicações variando desde medicinais até agrícolas. Alguns exemplos são: i) a 2-(tetraidronaftalen-1-il)iminotiazolidina, que exibe uma pronunciada atividade antidepressiva; ii) algumas β -(hidroxietil)tiazolidinas, que são anti-hipertensivos efetivos; iii) a 3-metiltiazolidina, que é um inibidor potente da indol-etilamina N-metiltransferase, 2-(arilimino)tiazolindinas, estimuladores da adenilato ciclase, e tiazolidinas 4,5-dialquil-substituídas, relatadas como inibidoras da NO sintase; iv) algumas tiazolidinas 3-substituídas, que apresentam atividade radioprotetora contra radiação γ e v) algumas 2-(cianoimino)tiazolidinas, que podem ser usadas na agricultura devido à sua atividade inseticida neonicotinóide (Figura 5).

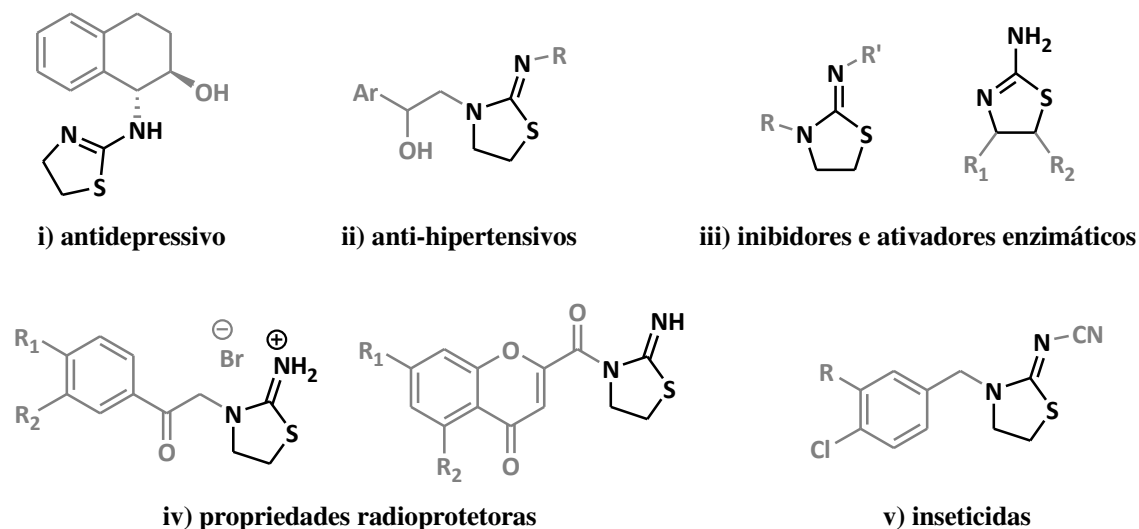


Figura 5. Alguns exemplos de 2-aminotiazolinas que apresentam atividade biológica.

Em estudos recentes²⁵, Gademann e colaboradores comprovaram que a presença do grupo L-tirosinol na estrutura da Farinosona C induziu o crescimento neurítico e amplificou a ação do fator de crescimento neuronal (NGF) em culturas de células PC-12 (linhagem celular modelo para o SNC, que possui grande quantidade de receptores imidazolínicos). Desta forma, a inserção deste grupo na estrutura de uma 2-aminotiazolina pode resultar em amplificação da afinidade pelo receptor I_1 e, conseqüentemente, aumentar a resposta anti-hipertensiva.

²⁵ Jessen, H. J.; Bárbaras, D.; Hamburger, M.; Gademann, K. *Organic Letters* **2009**, *15*, 3446.

2. Objetivos

Estimulados pelas evidências discutidas anteriormente, propõe-se como objetivos deste projeto:

- estudo das propriedades geométricas das aminotiazolinas propostas
- a síntese e caracterização de 2-aminotiazolinas N-substituídas

Partindo-se principalmente da aminotiazolina isóster a rilmenidina, a estratégia de simplificação molecular foi aplicada para selecionarmos nossos alvos sintéticos. (Figura 6).

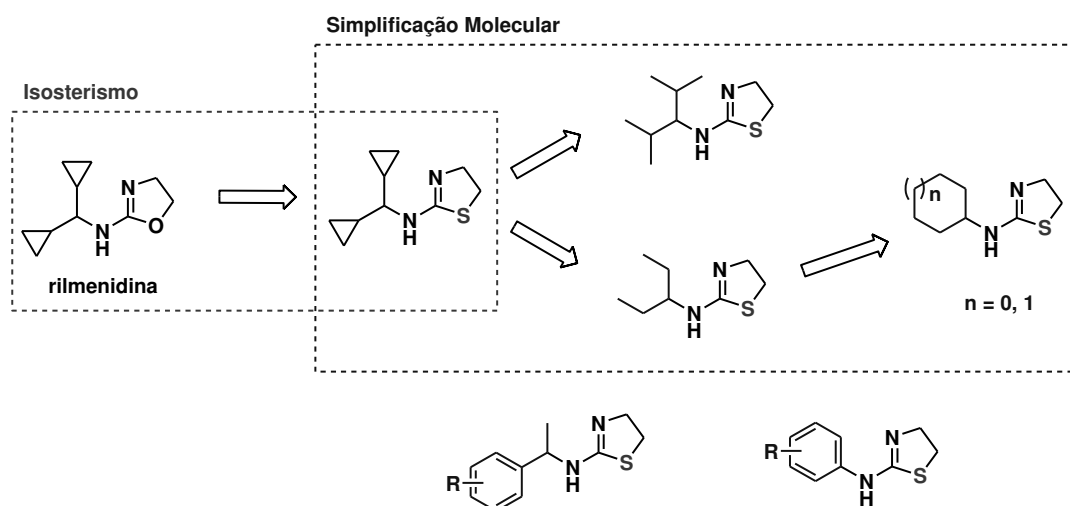


Figura 6. Seleção de aminotiazolinas para este estudo, inspiradas principalmente pela rilmenidina.

Além dessa, a inclusão de uma aminotiazolina contendo um resíduo tirosinila neste estudo (Figura 7) está fundamentada na observação de Gademan e colaboradores, descrita anteriormente.²⁵

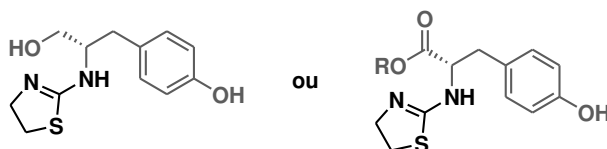


Figura 7. Aminotiazolinas contendo um resíduo tirosinila selecionadas para este estudo.

Desta forma, a síntese destas aminotiazolinas possibilitará os estudos de afinidade pelo receptor imidazolínico em culturas de células PC-12 em colaboração com o Professor Abdel A. Abdel-Rahman²⁶, além da avaliação da atividade anti-hipertensiva.

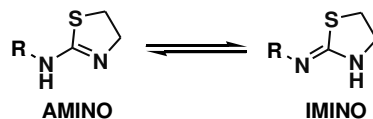
²⁶ Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville-NC, EUA.

3. Resultados e Discussão

3.1. Estudo das propriedades geométricas de 2-aminotiazolinas

Cálculos mecânico-quânticos de otimização de geometrias e energias para as aminotiazolinas foram feitos com o intuito de verificar a influência do substituinte do nitrogênio exocíclico das 2-aminotiazolinas na conformação do anel tiazolínico. Estes cálculos foram realizados através do programa Gaussian 09, empregando o método híbrido funcional RM06-2x com conjuntos de base cc-pVDZ. Como será discutido posteriormente, pode haver um equilíbrio tautomérico em 2-aminotiazolinas e, portanto, foram considerados os possíveis tautômeros (comumente chamados de amino e imino, referindo-se à hibridização do nitrogênio exocíclico: sp^3 e sp^2 , respectivamente) para a minimização de energia das moléculas racionalizadas a partir da rilmenidina (Figura 6), como mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Dados de estruturais de distância d , ângulo interno do anel Λ e ângulo diedro Φ obtidos por cálculos teóricos de minimização de energia empregando o método RM062X/cc-pVDZ.



Cadeia Lateral	AMINO			IMINO		
	$d[\text{C-C}]$	$\Lambda[\text{N-C-S}]$	$\Phi[\text{N-C-C-S}]$	$d[\text{C-C}]$	$\Lambda[\text{N-C-S}]$	$\Phi[\text{N-C-C-S}]$
5a: R = 3-pentil	1,54 Å	117,7°	30,7°	1,52 Å	108,8°	41,1°
5b: R = dicitropilmetil	1,54 Å	117,6°	32,7°	1,52 Å	108,6°	41,2°
5c: R = cicloexil	1,54 Å	117,7°	30,7°	1,52 Å	108,9°	41,0°
5d: R = ciclopentil	1,54 Å	117,8°	30,8°	1,52 Å	108,9°	40,7°
5e: R = 2-etil-hexil	1,54 Å	117,7°	31,6°	1,52 Å	109,2°	40,9°
5f: R = 1-feniletil	1,54 Å	117,8°	32,4°	1,52 Å	109,0°	40,7°
5g: R = 1-(4-clorofenil)-etil	1,54 Å	117,9°	30,4°	1,52 Å	109,0°	40,6°
5h: R = 1-(4-bromofenil)-etil	1,54 Å	117,9°	30,0°	1,52 Å	109,1°	40,4°
5i: R = 1-(4-metoxifenil)-etil	1,54 Å	117,8°	32,3°	1,52 Å	109,0°	40,7°
5j: R = 2-metoxifenil	1,54 Å	117,7°	31,5°	1,52 Å	109,6°	40,5°
5k: R = 3-(4-hidroxifenil)-propionato de metila	1,54 Å	118,1°	33,6°	1,52 Å	109,2°	39,3°
Média	1,54 Å	(117,8±0,1)°	(32±1)°	1,52 Å	(109.0±0,2)°	(40,6±0,5)°

Como podemos ver, a modificação da cadeia lateral gera alterações mínimas nos valores apresentados, levando a variações de no máximo 3%. Se a cadeia lateral alterasse a geometria do heterociclo, que provavelmente é a porção farmacofórica da molécula, a interação das 2-aminotiazolinas com o receptor poderia ser prejudicada por essa mudança. Com base nestes cálculos, pode-se confirmar a baixa influência do substituinte do nitrogênio para as distâncias e ângulos de ligação na série analisada, fazendo com que a cadeia lateral seja responsável por interações adicionais com a região do sítio ativo do receptor e por propriedades físico-químicas, tais como solubilidade e hidrofobicidade. O substituinte do nitrogênio exocíclico contribui também para o perfil farmacocinético, sendo uma região potencial para biotransformação.

3.2. Síntese de 2-aminotiazolinas

Em 2006, D'hooghe e De Kimpe compilaram as estratégias sintéticas utilizadas para a produção de diversas 2-aminotiazolinas.²⁷ Eles agruparam as metodologias empregadas em cinco grupos: condensação de tiouréias e dihaloalcanos, reação com eletrófilos, reação de β -haloaminas com isotiocianatos, expansão de anel de aziridinas e ciclização intramolecular de tiouréias, como mostrado na Figura 8.

²⁷ D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2006**, 62(4), 513.

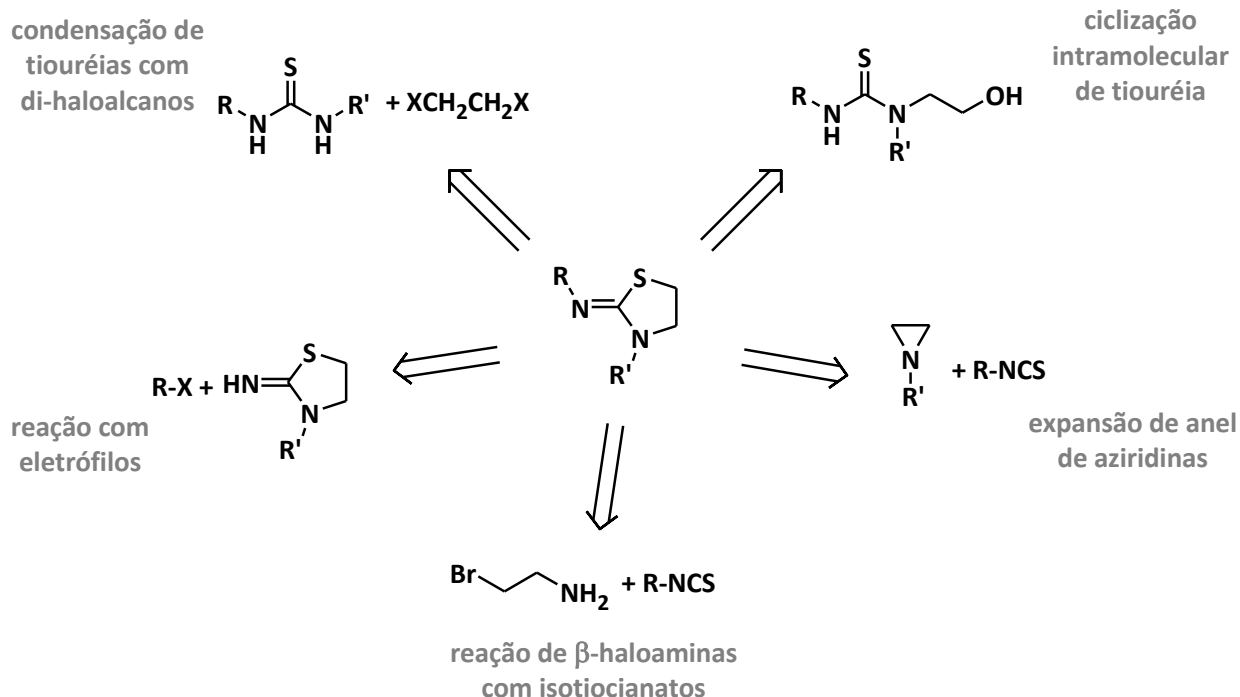


Figura 8. Estratégias utilizadas para a síntese de 2-aminotiazolinas.

Inicialmente, as metodologias de reação com eletrófilos pareceram atrativas devido à disponibilidade comercial da 2-aminotiazolina não alquilada, ao preço relativamente baixo deste material de partida e do número reduzido de etapas para a formação dos compostos-alvo.

3.2.1. Síntese via Alquilação da 2-aminotiazolina não-substituída

Inicialmente, propusemos a síntese de 2-aminotiazolinas alquiladas a partir da 2-aminotiazolina não substituída por duas metodologias (esquema da tabela 3): uma, seria a substituição nucleofílica, empregando vários agentes alquilantes, tendo como grupos de saída como brometos, mesilatos e tosilatos, e a outra, aminação redutiva de cetonas. De acordo com nossa busca em banco de dados, esta metodologia ainda não havia sido utilizada para a síntese dessa classe de moléculas. Os principais resultados obtidos estão apresentados na tabela 3.

Estas propostas sintéticas foram extensivamente avaliadas nos trabalhos de Iniciação Científica de Renan Barroso Ferreira, autor dessa dissertação, e Andreza Camilotti Dionisio, sob orientação da Profa. Dra. Wanda Pereira Almeida e um resumo dos principais resultados obtidos estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Principais resultados obtidos na síntese de 2-aminotiazolinas via alquilação.

The diagram illustrates the synthesis of 2-aminotiazolines (5) through two pathways. Pathway A involves nucleophilic substitution (Substituição Nucleofílica, Condição A) between a brominated alkyl compound (R₁CH(Br)R₂) and 2-aminotiazole hydrochloride. Pathway B involves reductive amination (Aminação Redutiva, Condição B) between an aldehyde (R₁CH(R₂)CHO) and 2-aminotiazole hydrochloride. The resulting 2-aminotiazolines (5) are shown with R₁ and R₂ substituents.

2-aminotiazolinas	Rendimentos (%)	
	Condição A	Condição B
5b : R = diciclopropilmetil	0	55*
5c : R = cicloexil	20	60*
5d : R = ciclopentil	10	-
5l : R = 1-(2,4-difluorfenil)-etil	43	30
5m : R = 1-(2,5-diclorofenil)-etil	50*	20*

Reagentes e condições. **A**: Na₂CO₃, CH₃CN, D, 48h. **B**: R₁R₂(C=O), Et₃N, CH₂Cl₂, Δ, 5h; então NaBH₃CN, CH₂Cl₂, 0°C →t.a., 48h.

*não-reprodutível

Como podemos observar, essas metodologias sintéticas não foram satisfatórias no sentido de que elas não aparentaram ser gerais, reprodutíveis e muito eficientes, incitando a busca por novas metodologias que consigam cumprir melhor esses objetivos.

3.2.2. Nova Proposta Retrossintética via S-ciclização de tiouréias

Analisando-se as outras metodologias apresentadas por D'hooghe e De Kimpe,²⁷ a ciclização intramolecular de tiouréias (Figura 9) nos chamou

atenção devido à facilidade de obtenção do precursor e à possibilidade de otimização do processo de ciclização para se adequar ao nosso tipo de substrato, já que há diversos reagentes de ativação para essa etapa que poderiam ser testados, como será discutido posteriormente.

Nesta metodologia, as aminotiazolinas substituídas (**5**) seriam obtidas a partir da (*S*)-ciclização de *N*-(2-hidroxi-etil)-tiouréias (**6**), que, por sua vez, podem ser obtidas a partir da reação da etanolamina com isotiocianatos (**7**). Os isotiocianatos possuem várias vias de produção como, em especial, aquelas que se baseiam em aminas (**8**) como materiais de partida. Muitas dessas aminas são disponíveis comercialmente, mas também podem ser produzidas pela aminação redutiva das correspondentes cetonas.

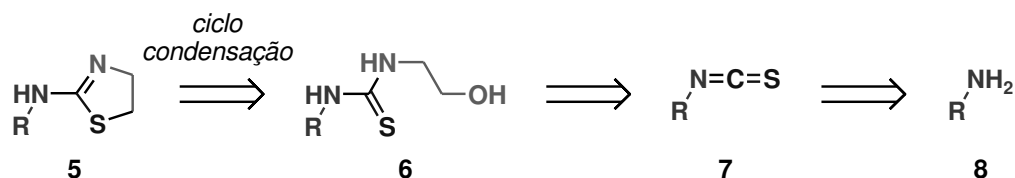


Figura 9. Proposta retrossintética para a produção de 2-aminotiazolinas.

Desta forma, a seguir começaremos a descrever nossos resultados sintéticos para cada etapa proposta.

3.2.3. Formação dos isotiocianatos 7

Existem muitos métodos disponíveis para a preparação de isotiocianatos, mas nenhum deles é aplicável de maneira geral, ou seja, para vários tipos de substratos. Os métodos comumente utilizados são essencialmente:

- reação de substituição entre haletos orgânicos e tiocianatos inorgânicos, resultando em um tiocianato orgânico (R-SCN), que sofre um rearranjo,

gerando então o correspondente isotiocianato (R-NCS, **7**). A produção de isotiocianatos a partir destes haletos apresenta grande competição com a produção de tiocianatos, que são mais estáveis que os isotiocianatos. Assim, é necessário usar reagentes especiais que forcem o rearranjo dos primeiros para obter o isotiocianato. Além disso, um tempo considerável é exigido até otimização do processo (Figura 10).

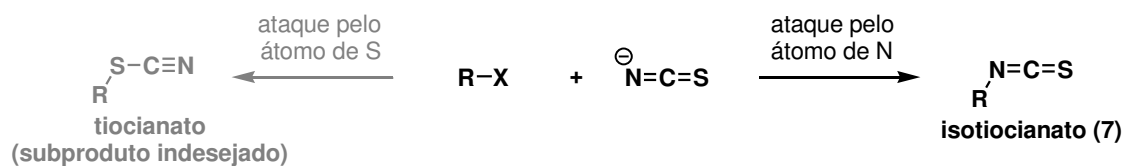


Figura 10. Reação de substituição nucleofílica entre haletos orgânicos e tiocianatos inorgânicos.

b) diretamente pela reação de aminas primárias (**8**) com alguns compostos tiocarbonilados ou análogos, tais como, dissulfeto de carbono, tiofosgênio, cloreto de ditiocarbamoíla, sulfeto de triclorometila etc., ou, indiretamente, pela conversão da amina em intermediários reativos, tais como ditiocarbamatos, ditiocarbazatos e tiouréias, que, após ativação com reagentes apropriados,²⁸ sofrerem decomposição, formando o isotiocianato.

²⁸ Drobnica, L.; Kristián, P.; Augustin, J. *The Chemistry of the -NCS Group*. In: S. Patai, *The Chemistry Of Cyanates And Their Thio Derivatives*, Jhon Wiley & Sons, 1977, cap. 22.

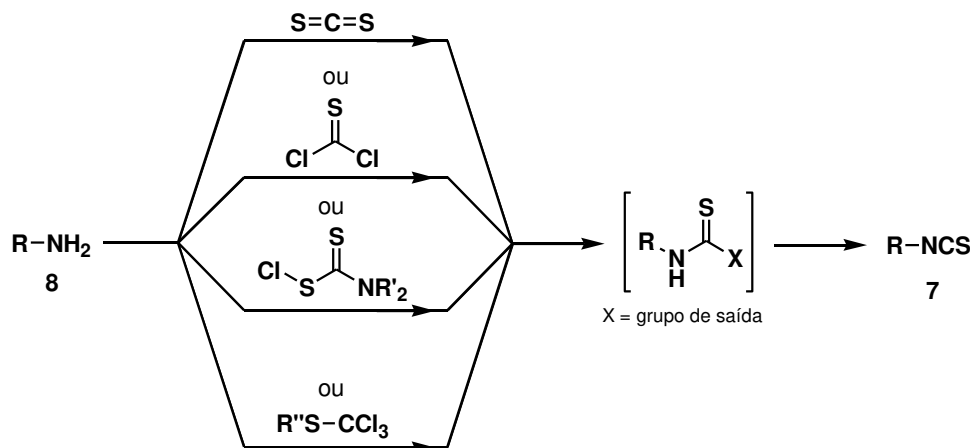


Figura 11. Esquema geral das metodologias de formação de isotiocianatos (7) a partir de aminas primárias (8).

A estratégia *b*) direciona unicamente para a formação de isotiocianatos em vez de tiocianatos, sendo mais favorável a sua utilização como material de partida. Além do mais, há vários métodos descritos na literatura para esta etapa, possibilitando a seleção do mais viável para o nosso propósito.

Selecionamos o uso de dissulfeto de carbono (CS_2) como principal reagente para esta etapa, por ser relativamente inerte e de fácil estoque. A reação do CS_2 com uma amina (8) produz um ácido ditiocarbâmico (9, Figura 12), que deve reagir com um reagente de dessulfurização, para gerar o isotiocianato desejado (7). Desta forma, propusemos a utilização da *N,N*-dicicloexilcarbodiimida (DCC) para tal feito, como relatado por Zhao e colaboradores em 2009.²⁹

Jochims e Seeliger, que primeiro propuseram a utilização de DCC para a síntese de isotiocianatos alifáticos,³⁰ comentaram que o mecanismo dessa processo se baseia na reação de DCC com o ácido ditiocarbâmico formado, causando a produção do isotiocianato e da *N,N*-dicicloexiltiouréia (DCU).

²⁹ Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Wang, H.-F., Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2811-2816.

³⁰ Jochims, J. C.; Seeliger, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 2, 174-175.

Esta tiouréia possui bastante estabilidade e é insolúvel no meio reacional, o que acaba por favorecer a reação no sentido da formação produtos (Figura 12).

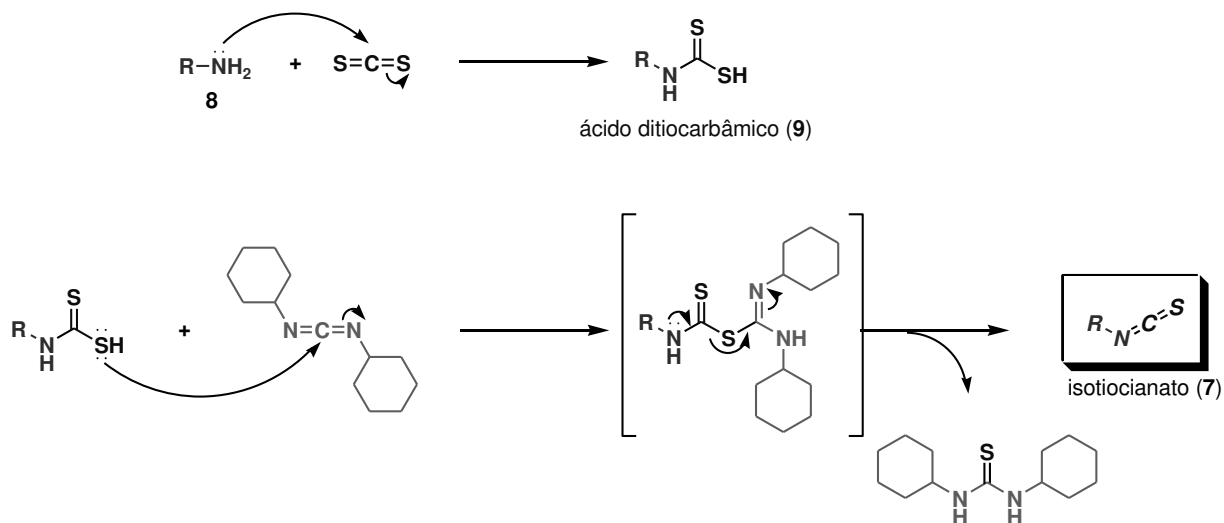


Figura 12. Formação de isotiocianatos a partir de CS_2 e DCC.

Os autores também discutiram que a amina possui duas reações competitivas no meio reacional: a) a reação com CS_2 para fornecer o ácido ditiocarbâmico e b) a reação com o isotiocianato formado, resultando na tiouréia (Figura 13).

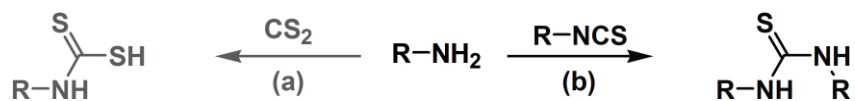


Figura 13. Reações competitivas da amina na reação de formação de isotiocianatos.

Assim, a formação de isotiocianatos depende das velocidades relativas destes dois processos. Atesta-se que a reação b) ocorre em maior extensão para aminas aromáticas,³⁰ já que estas possuem menor basicidade devido ao fato de que o par não compartilhado do nitrogênio está comprometido com a ressonância do anel. Portanto, a velocidade da reação a) é comprometida e

possibilitando a reação da amina que resta no meio reacional com o isotiocianato formado. No caso das aminas alifáticas, a reação b) ocorre em menor extensão mas ainda assim pode não ser totalmente suprimida e a tiouréia formada é precipitada juntamente com a DCU, sendo um dos principais fatores do abaixamento da eficiência reacional.

Mesmo tendo consciência dessas desvantagens da metodologia empregada, pudemos utilizá-la na síntese de vários isotiocianatos e os resultados sintéticos obtidos estão descritos na tabela 4.

Tabela 4. Dados de caracterização estrutural e rendimentos reacionais obtidos na síntese de alguns isotiocianatos.

Isotiocianato	Rendimento (%)
7a: R = 3-pentil	27
7b: R = diciticlopropilmetil	61
7c: R = cicloexil	78
7d: R = ciclopentil	55
7e: R = 2-etil-hexil	81
7f: R = 1-fenil-etil	77
7g: R = 1-(4-clorofenil)-etil	58
7h: R = 1-(4-bromofenil)-etil	72
7i: R = 1-(4-metoxifenil)-etil	50
7j: R = 2-metoxifenil	---
7k: R = (S)-3-(4-hidroxifenil)-propionato de metila	---
7m: R = 1-(2,4-diclorofenil)-etil	---
7n: R = 1-(2,4-dimetoxifenil)-etil	---

Como podemos ver, conseguimos rendimentos satisfatórios para a maioria dos substratos e todos os isotiocianatos foram obtidos em bom grau de pureza e caracterizados.

Porém, obtivemos alguns resultados negativos, como a tentativa de síntese do isotiocianato **7j** que, após extensivas etapas de purificação, não possibilitou o isolamento do produto em pureza considerável.

Outro fracasso foi a aplicação da metodologia utilizando-se como substrato o éster metílico do ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propiônico (**8k**) que, após o tempo reacional, forneceu grande parte do material de partida que não reagiu e uma mistura complexa de subprodutos em menor quantidade. Isso provavelmente se deve ao fato da competição entre o grupo amino e a hidroxila fenólica presentes na estrutura do substrato, já que ambos podem exercer ataque nucleofílico no carbono do CS₂.

De modo a contornar esse problema, uma estratégia interessante que vem sendo bastante empregada é a chamada solvatação específica, onde um solvente ou sistema de solventes é empregado e solvata preferencialmente um dos grupos, tornando-o menos reativo. A grande vantagem desta metodologia frente à utilização de grupos protetores convencionais é que não há modificação na estrutura do substrato, evitando o aumento do número de etapas e, por conseguinte, a diminuição do rendimento global da rota sintética.

Em 2003, Penso e colaboradores³¹ estudaram a solvatação específica nas reações da amina **8k** com uma série de cloretos de sulfonila e determinaram que a mistura THF/DMF 8:1 evitou em uma maior extensão o ataque pela hidroxila fenólica. Essa mistura de solventes foi testada para o nosso substrato, mas não levou à produção eficiente do isotiocianato almejado,

³¹ Penso, M.; Albanese, D.; Landini, D.; Lupi, V.; Tricarico, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 4513.

necessitando de maior otimização dessa etapa envolvendo principalmente o excesso de CS₂ utilizado.

Um resultado interessante foi obtido ao se empregar a metodologia de formação dos isotiocianatos com as aminas 1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina e 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-etilamina (**8m** e **8n**, respectivamente). Não se observou produção expressiva do isotiocianato desejado e, para o caso da amina **8n**, observou-se formação de um derivado do etilbenzeno **9**, caracterizado por RMN (Figura 14).

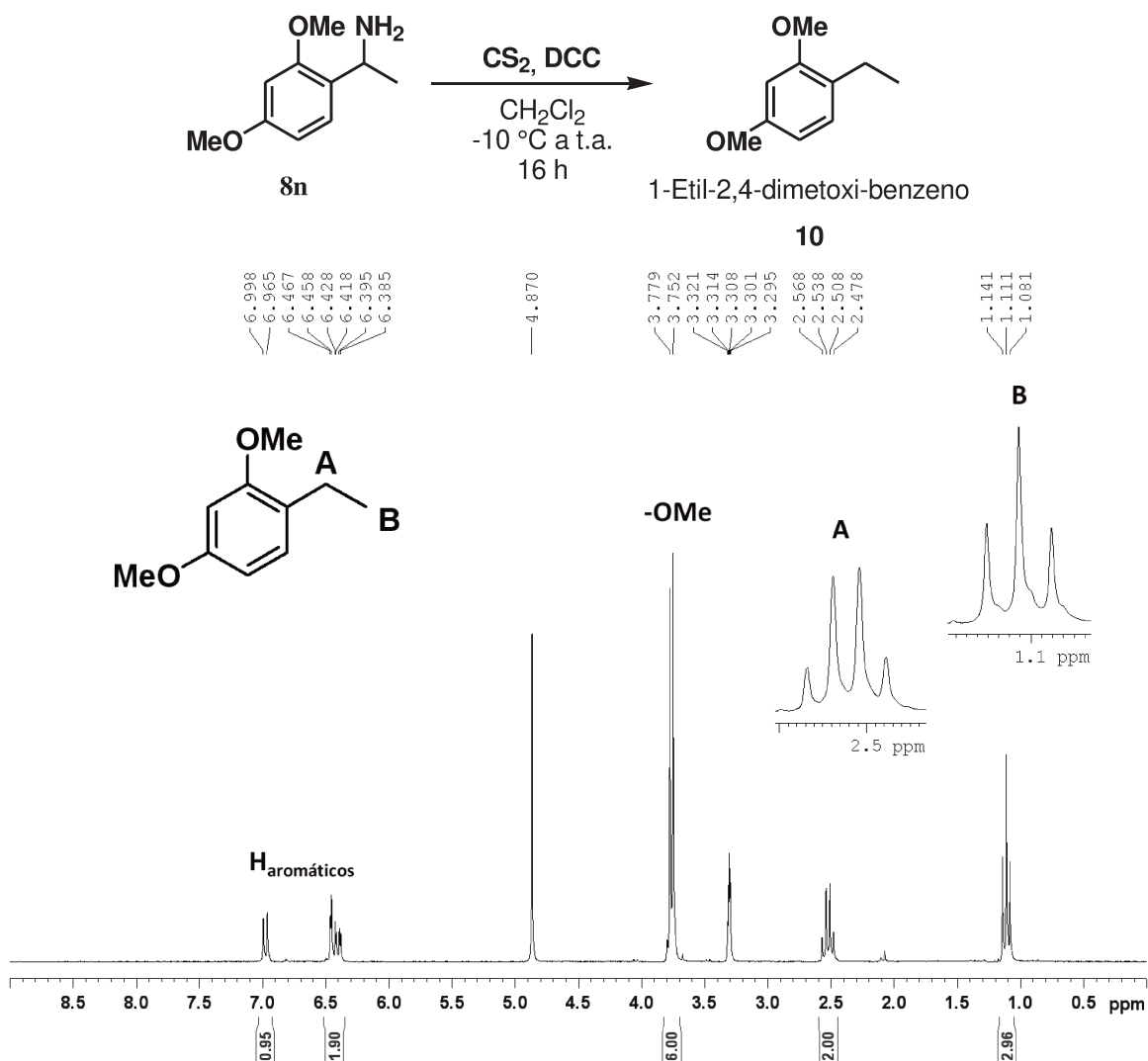


Figura 14. Formação de produto inesperado **10** na reação da amina **8n** com CS_2 e DCC e seu espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 250 MHz).

Desta forma, resolvemos realizar estudos empregando Espectrometria de Massas para analisar o mecanismo desta reação com estes substratos a fim de encontrar explicações sobre a formação desse produto. Os resultados obtidos nesses experimentos serão mostrados e discutidos a seguir.

3.2.4. Estudos Mecanísticos da Formação de Isotiocianatos Empregando Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS)

A técnica de Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (ESI-MS) tem sido bastante usada para investigar o mecanismo de algumas reações.³² ESI-MS³³ é uma técnica rápida e de alta sensibilidade que permite em geral que mesmo intermediários transientes ou com ligações fracas sejam transferidos eficientemente da mistura reacional para a fase gasosa.

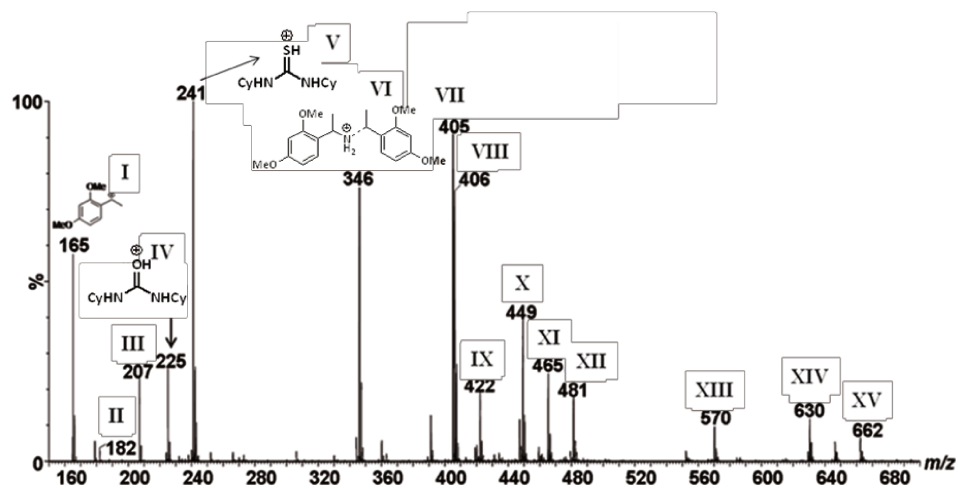
Nossa investigação começou com a reação da amina **8n** com CS₂ e DCC em THF investigada no modo positivo. Alíquotas do meio reacional (2 µL) foram coletadas, diluídas em metanol com traços de ácido fórmico (0,1%) e injetadas na fonte de ESI.

Logo após a mistura dos reagentes, uma alíquota foi coletada e o espectro de ESI-MS obtido no “tempo zero” interceptou uma espécie catiônica relacionada à reação: a N,N'-dicicloexil-tiouréia, subproduto da reação, protonada de razão m/z 241. Os íons de m/z 165 (**I**) e 225 (**IV**) foram inicialmente associados à desaminação da amina **8n** e adição de água ao DCC, respectivamente. Espécies de m/z maior que 300 são em sua maioria dímeros ou até trímeros. Os espectros obtidos em diferentes tempos de reação estão mostrados na Figura 15. Para fim de simplificação, alguns dos íons identificados tiveram sua estrutura descrita na tabela 5.

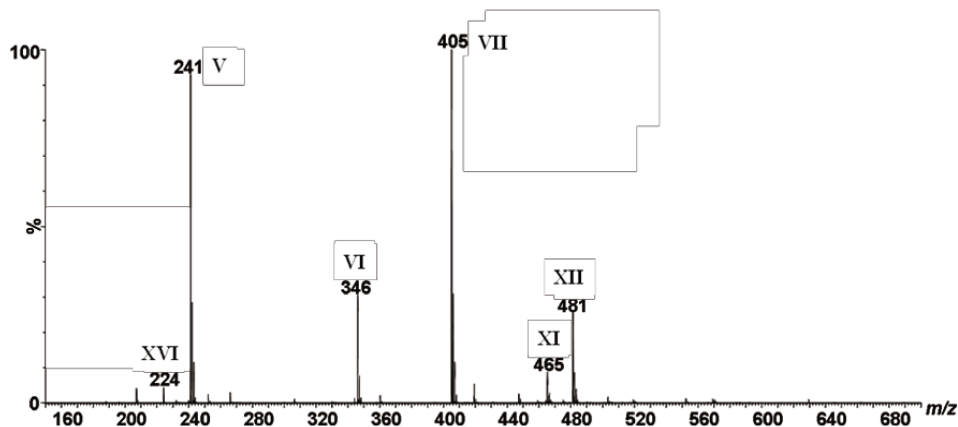
³² (a) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F. Eberlin, M. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330-4333; (b) Santos, L. S.; Silveira Neto, B. A.; Consorti, C.S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 731-736.

³³ (a) Whitehouse, C. M.; Dreyer, R. N.; Yamashita, M.; Fenn, J. B. *Anal. Chem.*, **1985**, *57*, 675-679; (b) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M.; *Science* **1989**, *246*, 64-71; (c) Cole, R. B. In *Electrospray Ionization Mass Spectroscopy*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1997**

A.



B.



C.

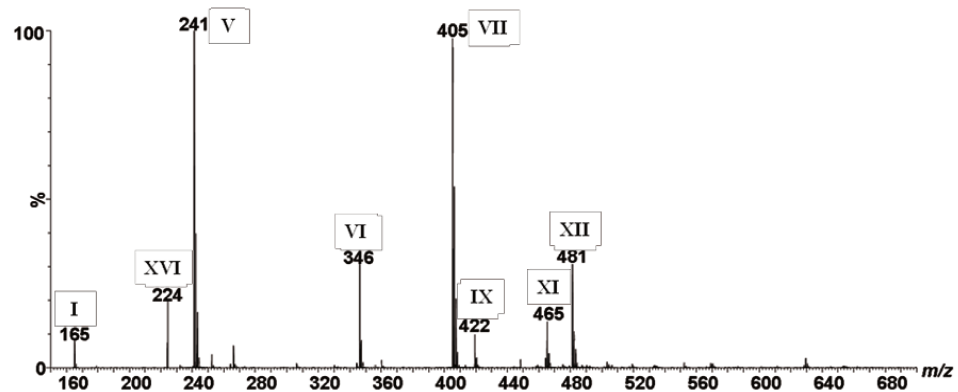
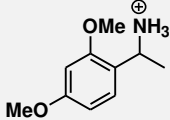
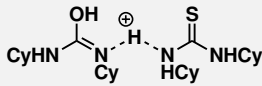
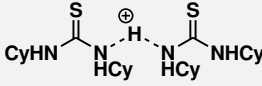
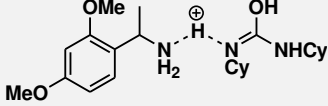
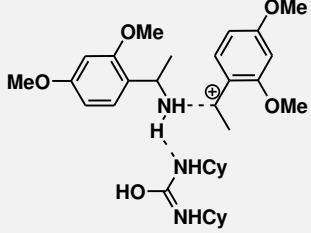
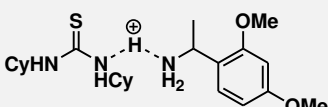
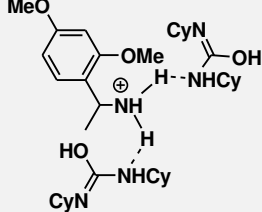
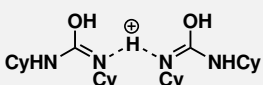
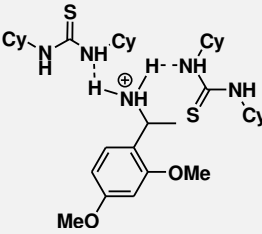


Figura 15. Espectros de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8n** com CS₂ e DCC: A. logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 5 horas de reação; C. Após 16 horas de reação.

Tabela 5. Estruturas de alguns íons identificados nos espectros de ESI-MS.

II		XI	
III	$\text{CyN}=\text{C}=\text{NHCy}^{\oplus}$	XII	
VIII		XIII	
IX		XIV	
X		XV	

O íon de m/z 405 (VII) que foi individualmente selecionado para um experimento de dissociação induzida por colisão (CID, sigla em inglês) com argônio via Espectrometria de Massa Sequencial (ESI-MS/MS). Esta espécie formou um fragmento iônico de m/z 241 pela perda de uma molécula de 2,4-

dimetoxiestireno e o carbocátion de m/z 165 pela perda de uma molécula de tiouréia (Figura 16).

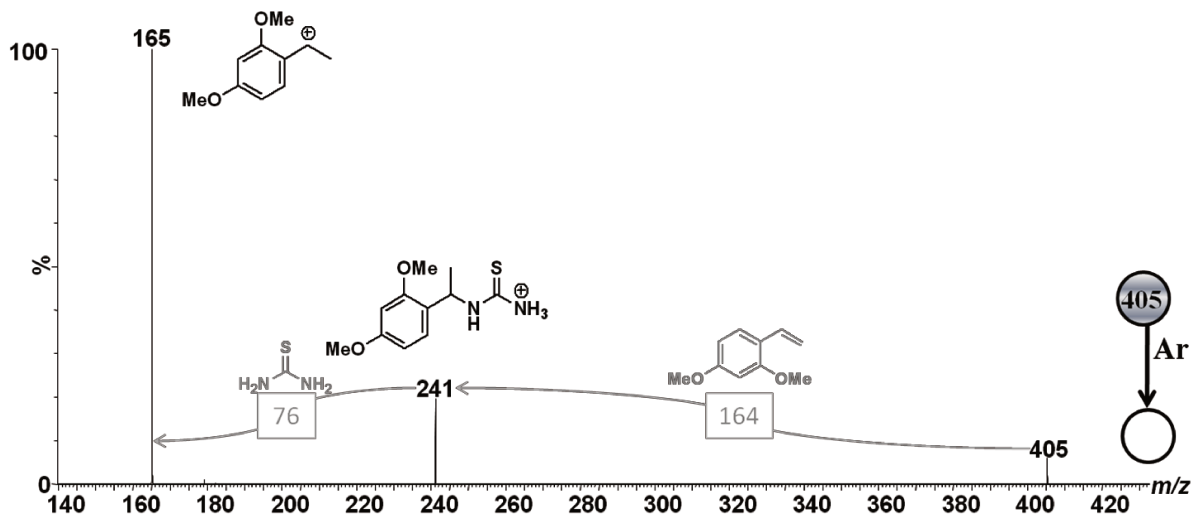


Figura 16. Experimento de CID do íon de m/z 405 (VII).

Após 5 e 16 horas de reação (Figuras 15B e 15C, respectivamente) nós observamos espectros mais limpos mostrando principalmente os íons de m/z 241, de m/z 405 e de alguns dímeros. Além desses, podemos observar que com o passar do tempo o íon de m/z 224 (XVI) ganha intensidade, fazendo-nos crer que ele está relacionado a um subproduto de formação lenta. Este íon foi selecionado para um experimento de CID, levando ao fragmento iônico de m/z 142, um íon guanidínio formado pela perda de uma molécula de cicloexeno (Figura 17).

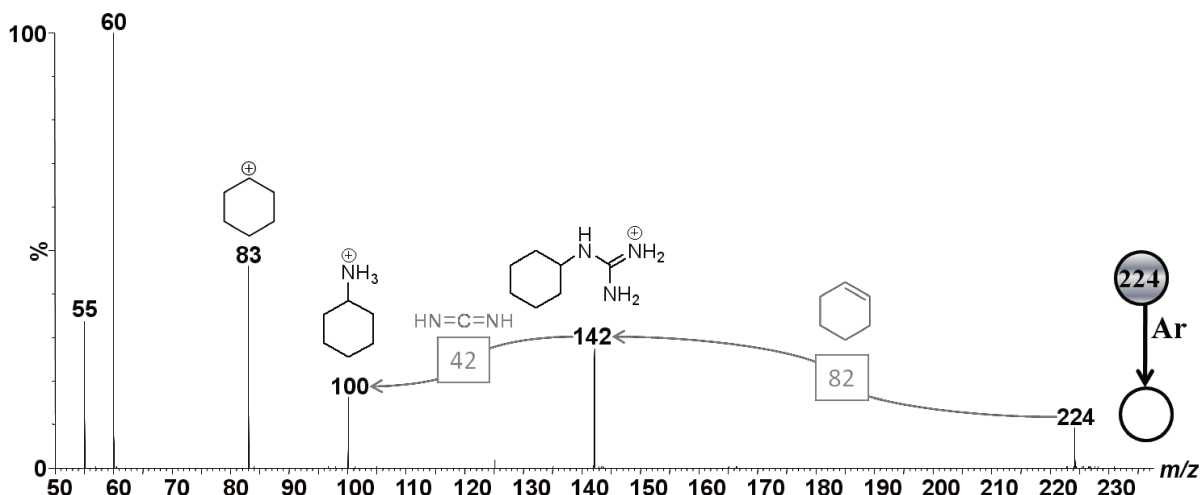


Figura 17. Experimento de CID do íon de m/z 224 (XVI).

Baseados nos experimentos de CID dos íons VII e XVI, nós propusemos as estruturas apresentadas na Figura 18.

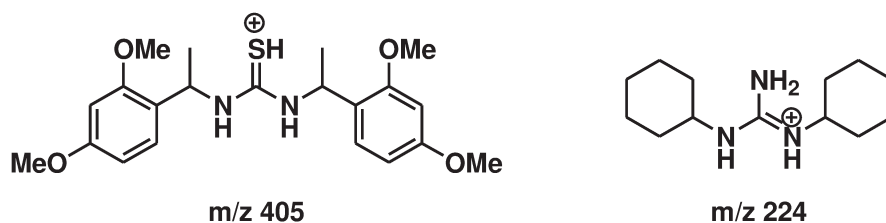


Figura 18. Estrutura dos íons de m/z 405 (VII) e de m/z 224 (XVI).

Para se obter mais informações sobre os processos envolvidos no meio reacional, realizou-se um experimento em que a amina **8n** é misturada somente com cada um dos reagentes.

Desta forma, permitiu-se a reação da amina **8n** com CS_2 e uma alíquota foi coletada após 40 minutos e o espectro é mostrado na Figura 19. Como podemos ver, nenhum derivado do ácido ditiocarbâmico foi interceptado. Os íons de m/z 165 (I) e 182 (II) foram atribuídos ao carbocátion derivado da desaminação da amina e à amina protonada **8n**, respectivamente. As espécies

de m/z 346 (VI) e 363(XVII) foram caracterizadas como dímeros por experimentos de CID.

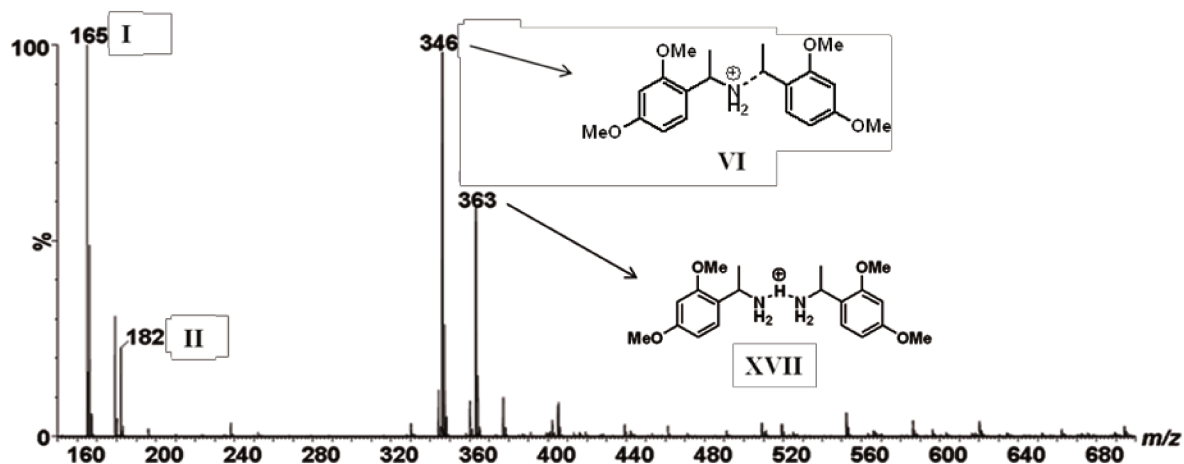
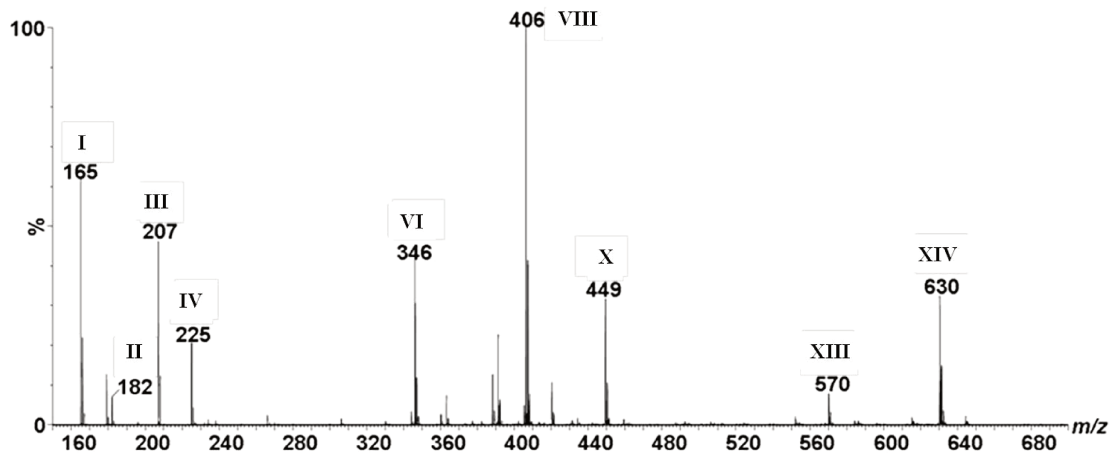


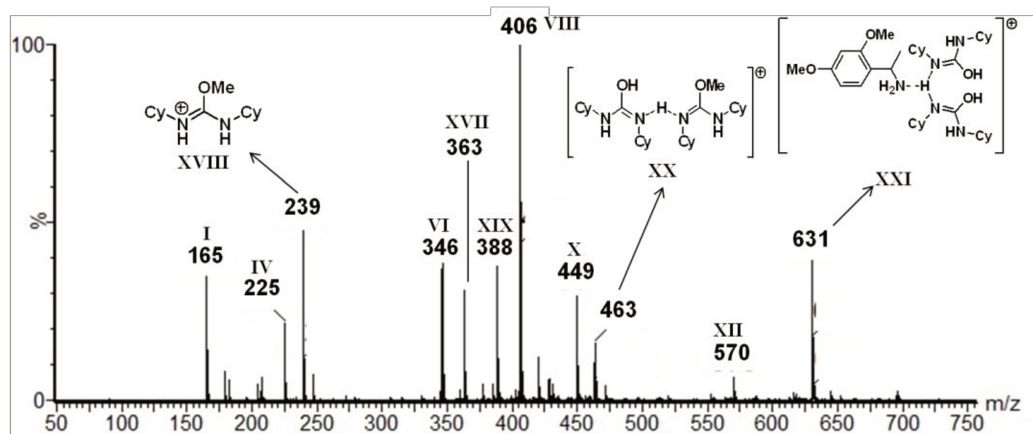
Figura 19. Espectro de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8n** com CS₂.

Também, a amina foi misturada com DCC e um monitoramento ao longo do tempo foi realizado, como mostra a Figura 20. Somente íons correspondentes a dímeros do DCC e da amina **8n** foram detectados.

A.



B.



C.

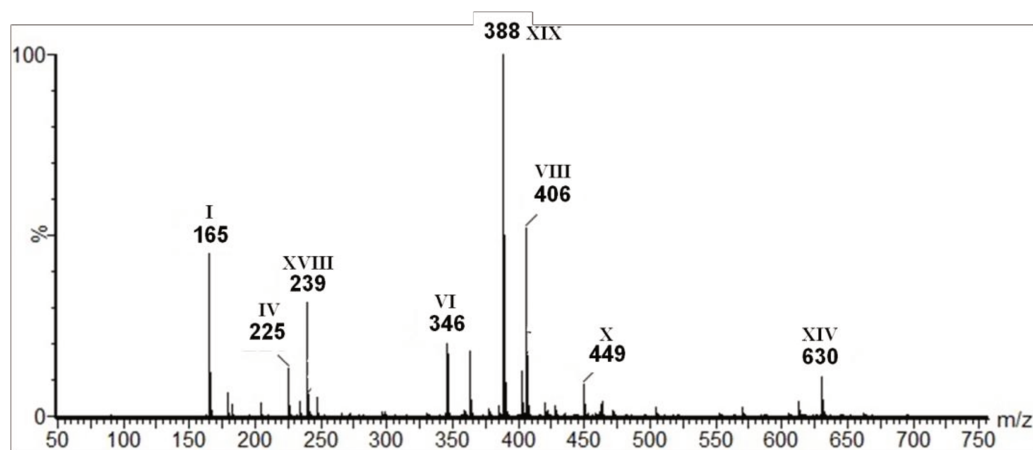


Figura 20. Espectros de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8n** com DCC; A: logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B: após 40 minutos; C: após 16 horas.

No entanto, após alguns minutos, foi possível detectar o íon de m/z 388 (**XIX**), que provavelmente é referente a algum produto da reação da amina com o DCC. Experimento de CID desse íon foi realizado, evidenciando a formação de dois fragmentos iônicos: o guanidínio **XVI** de m/z 224, referente à perda de uma molécula de um estireno, e o cátion benzílico **I** de m/z 165, referente à perda de uma guanidina (Figura 21).

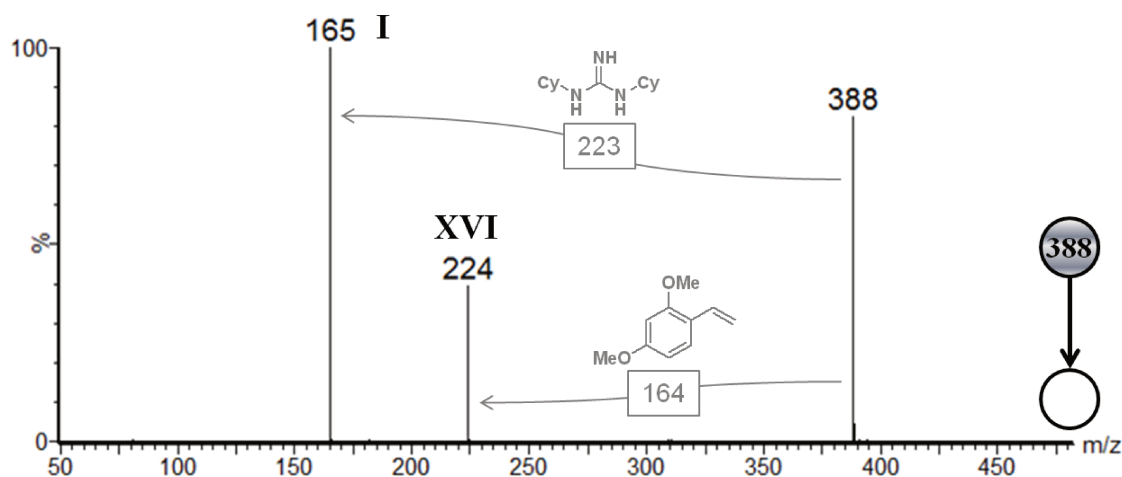
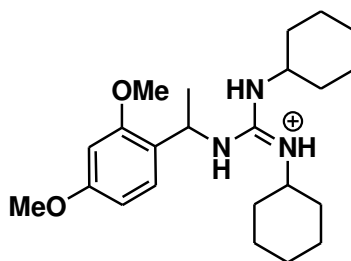


Figura 21. Experimento de CID do íon de m/z 388 (**XIX**).

Baseando-se neste experimento de CID, propusemos que a estrutura do íon **XIX** é a de um guanidínio, forma protonada do aduto formado pelo ataque da amina **8n** no carbono eletrofílico do DCC (Figura 22). Este aduto é provavelmente a fonte para a guanidina identificada anteriormente, correspondente ao íon **XVI** de m/z 224, indicando uma fonte de formação de produtos inesperados na reação. A produção deste aduto no meio reacional pode ser explicada por uma possível velocidade baixa da formação do ácido ditiocarbâmico, permitindo uma significativa quantidade da amina **8n** no meio reacional quando o DCC é adicionado.

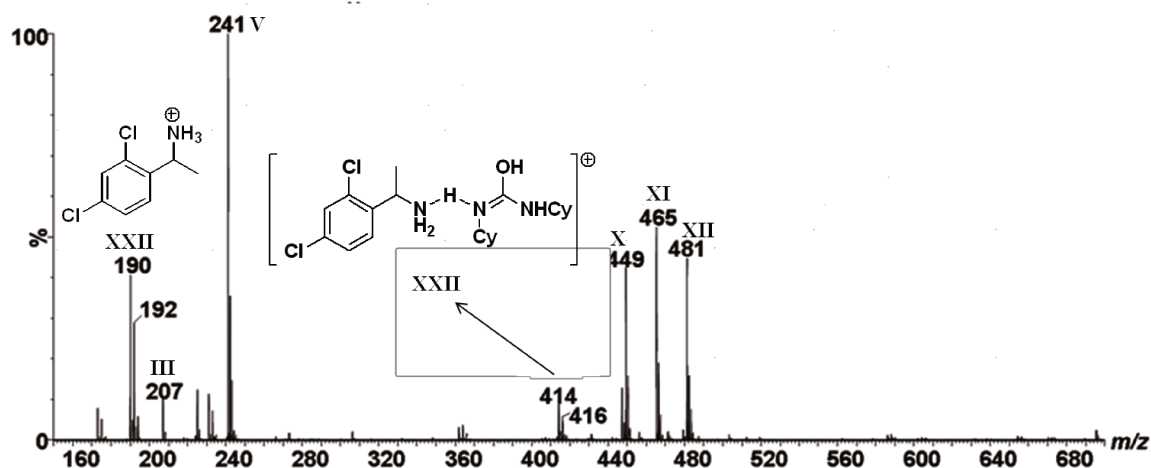


m/z 388

Figura 22. Estrutura do íon de m/z 388 (**XIX**), forma protonada do aduto entre a amina **8n** e o DCC.

Também, para avaliar se outras aminas benzílicas com substituintes diferentes no anel apresentam intermediários similares, decidimos monitorar a reação da amina **8m** com CS₂ e DCC por ESI-MS. Alíquotas foram coletadas imediatamente após a mistura dos reagentes e após 16 horas de reação. Os espectros obtidos estão mostrados na Figura 23. O íon **V** (m/z 241), correspondente à dicitioexiltiouréia protonada é também observado nesta reação, porém não há outro derivado que possa ter provindo do ácido ditiocarbâmico ou algum intermediário análogo aos obtidos para amina **8n**.

A.



B.

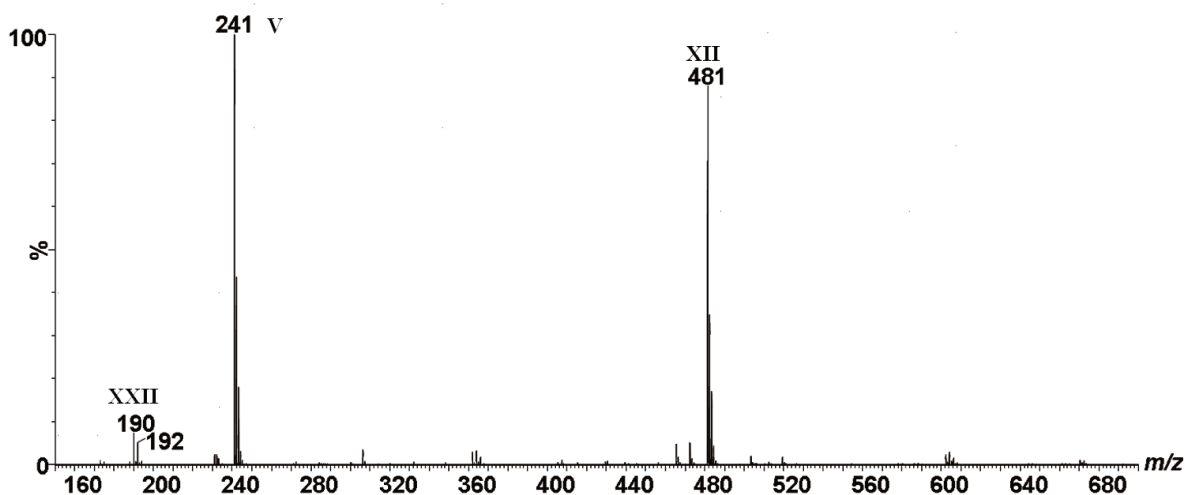


Figura 23. Espectro de ESI-MS (método offline no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH com HCOOH 0,1%) da reação da amina **8m** com CS₂ e DCC. A: Logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 16 horas de reação.

Até este ponto, exceto pela detecção do íon V ($m/z = 241$), não houve nenhuma evidência da formação do ácido ditiocarbâmico no meio reacional e a velocidade da sua formação não pode ser investigada. Assim, como um próximo passo para detectar o ácido ditiocarbâmico derivado das aminas estudadas, optamos por prosseguir com experimentos de ESI-MS utilizando-se o modo negativo.

Inicialmente, pretendíamos observar a formação do ácido ditiocarbâmico utilizando-se uma amina que resultava em formação do isotiocianato, como a 1-fenil-etilamina (**8f**). Logo após a mistura desta amina com CS₂, podemos detectar a formação rápida do ácido ditiocarbâmico relativo ao íon de m/z 196 (**XXVII**) como mostrado na Figura 24.

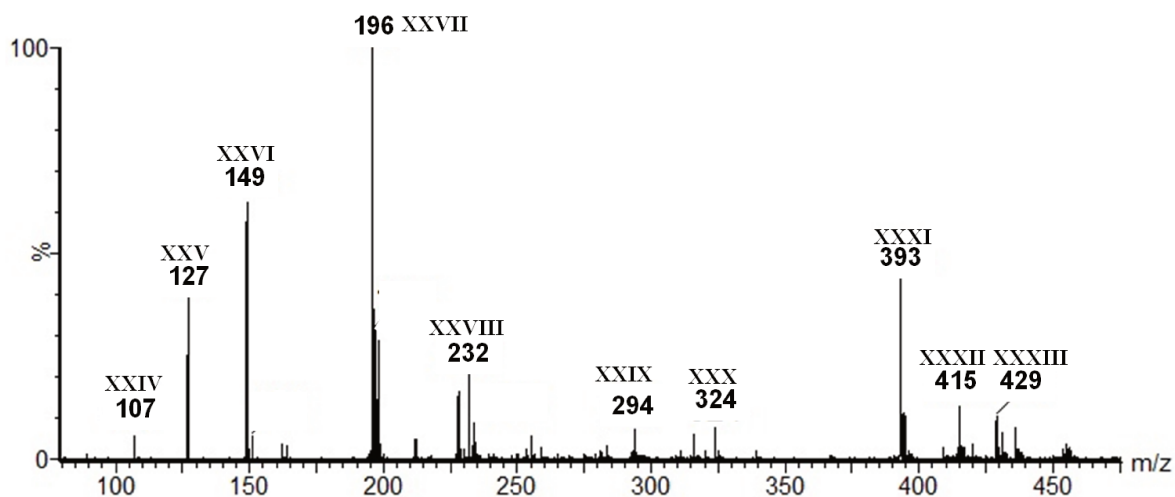


Figura 24. Espectro de ESI-MS (método offline no modo negativo, utilizando-se como solvente MeOH com NH₄OH 0,1%) da reação da amina **8f** e CS₂ logo após a mistura dos reagentes (tempo zero).

Ao observar o experimento de CID realizado com o íon **XXVII** (Figura 25), vê-se um fragmento iônico correspondente a perdas de H₂S e estireno, gerando o ânion isotiocianato (NCS⁻, m/z = 58).

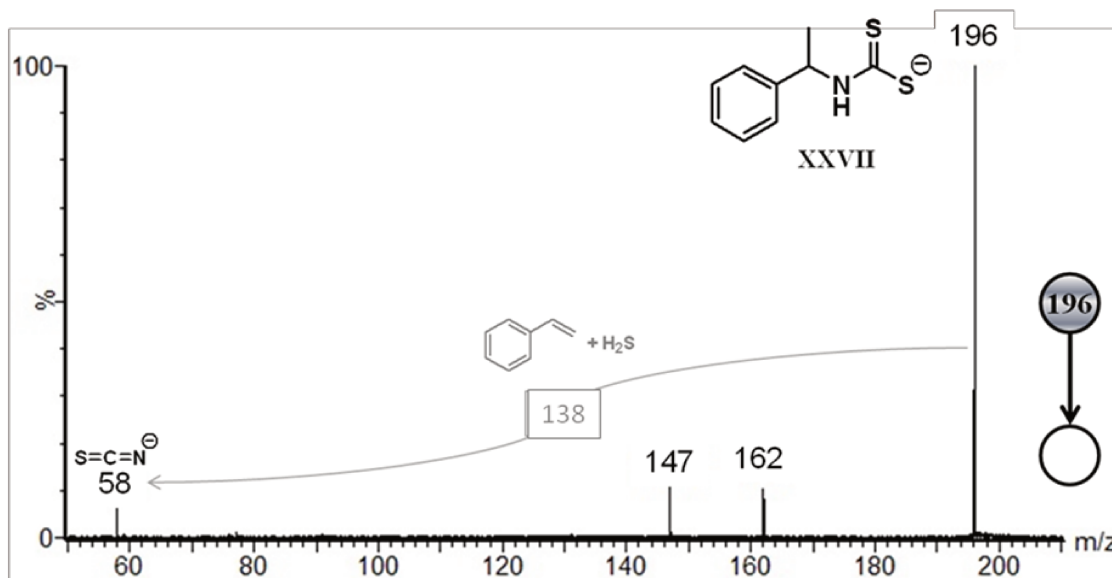


Figura 25. Experimento de CID com o ânion de m/z 196 (XXVII).

Para as aminas **8m** e **8n**, a formação do ácido ditiocarbâmico também foi detectada, mas em uma velocidade menor em comparação com a amina **8f**. Os respectivos ditiocarbamatos de m/z 256 e 264 só aparecem no espectro após alguns minutos de reação (Figuras 26 e 27).

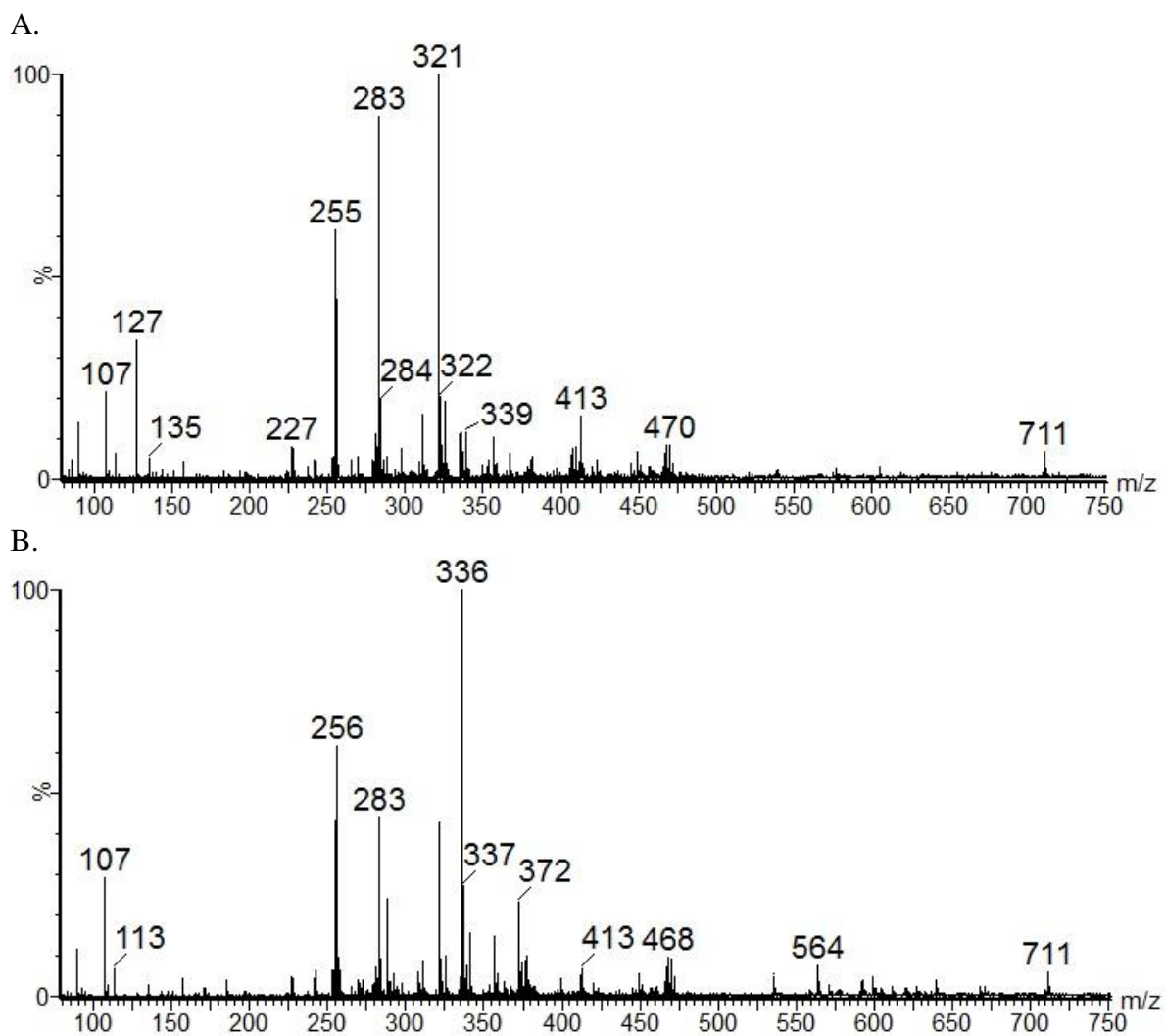


Figura 26. Espectros de ESI-MS (método offline no modo negativo, utilizando-se como solvente MeOH com NH_4OH 0,1%) da reação da amina **8m** e CS_2 A: logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 30 minutos.

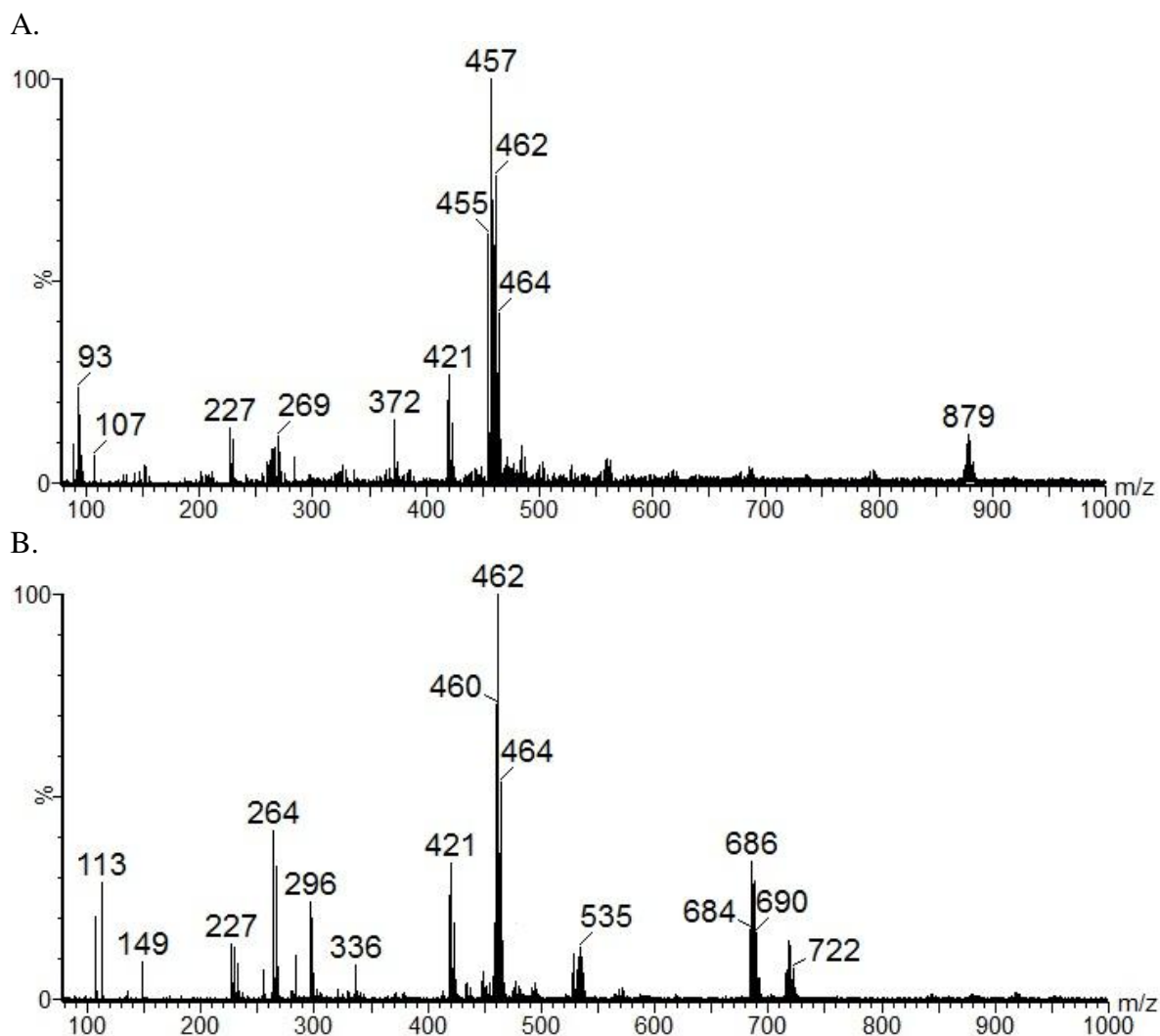


Figura 27. Espectro de ESI-MS (método offline no modo negativo, utilizando-se como solvente MeOH com NH_4OH 0,1%) da reação da amina **8n** e CS_2 A: logo após a mistura dos reagentes (tempo zero); B. Após 30 minutos.

Uma forma de detectar intermediários que são bastante transientes em um mecanismo de reação é utilizar o modo "online", que se baseia na inserção de um reator logo na entrada do sistema de injeção do aparelho, onde os reagentes são misturados e logo essa mistura é injetada e analisada. Estes experimentos foram realizados com as aminas **8f** e **8n**, e os espectros de ESI-MS obtidos estão mostrados na Figura 28.

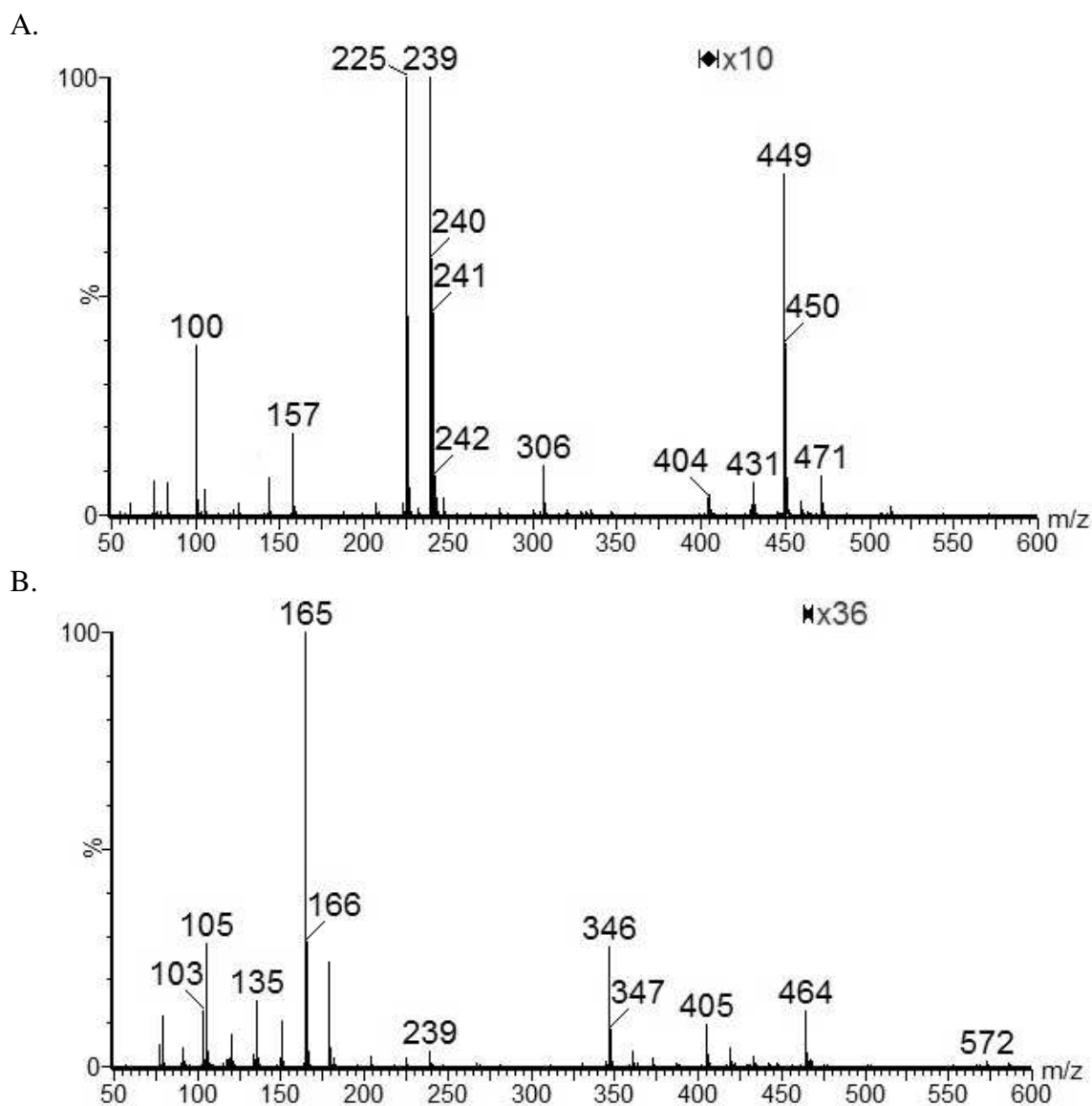


Figura 28. Espectros obtidos por ESI-MS (método online no modo positivo, utilizando-se como solvente MeOH) a partir da injeção dos reagentes com A. amina **8f** e B. amina **8n**.

Nestes experimentos, foram detectados íons de baixa intensidade relacionados ao aduto do ácido ditiocarbâmico com o DCC de razão m/z 404 e 464, respectivamente. Esses íons foram caracterizados por experimentos de CID, comprovando a sua estrutura (Figura 29).

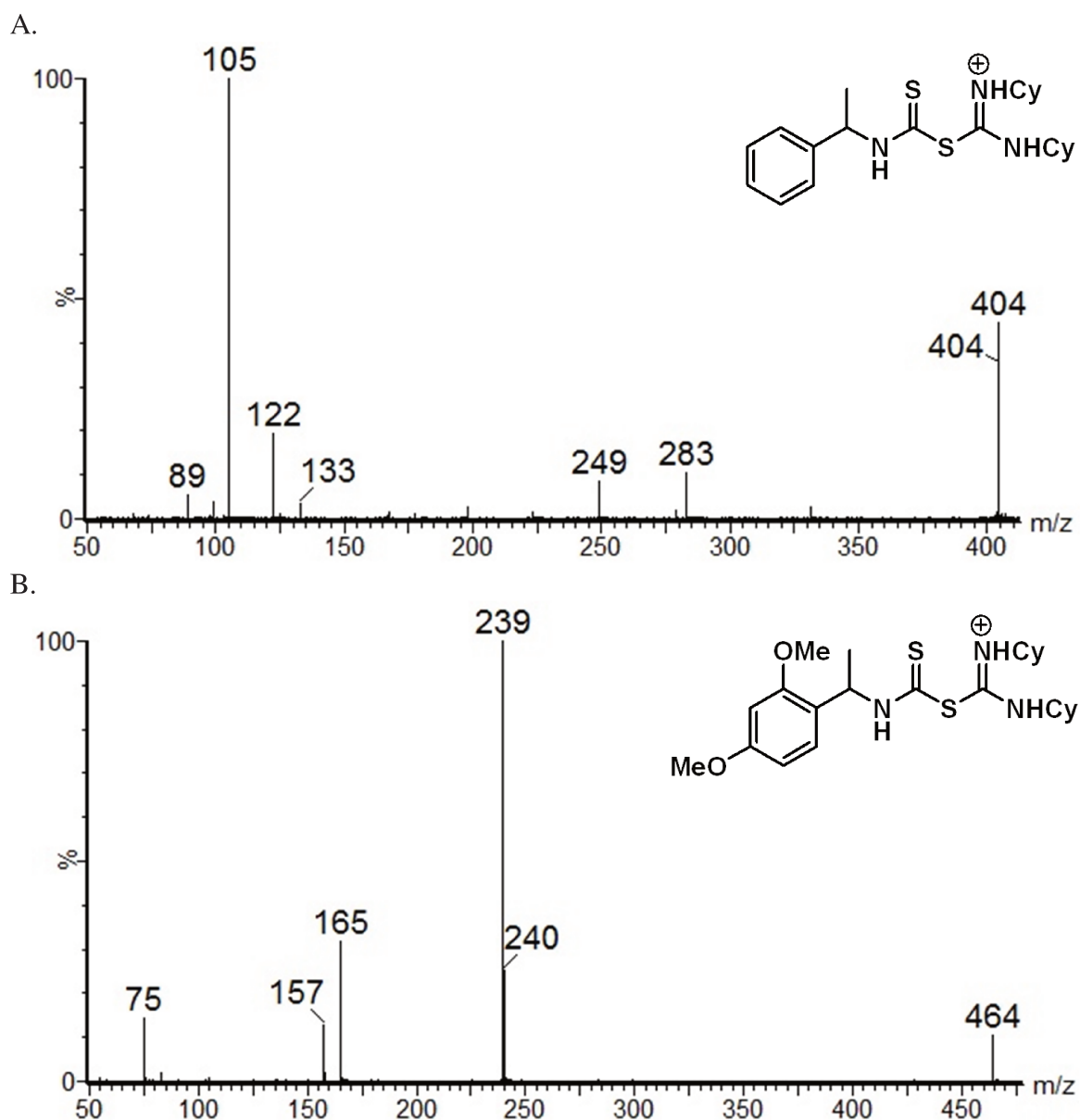


Figura 29. Experimentos de CID pela seleção do íon A. de m/z 404 e B. de m/z 464.

Assim, acreditamos que a formação lenta do ácido ditiocarbâmico (**9**) para o caso da amina **8n** não evita a formação do isotiocianato **7n**, já que detectamos o transiente aduto entre o ácido ditiocarbâmico e o DCC (**11**, Figura 30). Além desse, a N,N'-dícicloexiltiouréia (**12**) proveniente da degradação deste aduto, gerando o isotiocianato em questão, também foi

detectada, sugerindo que este pode ser consumido por parte da amina que não reagiu.

Como pudemos evidenciar, a amina **8n** restante também pode reagir com o DCC, formando um aduto que levaria à guanidina **14** relacionada ao íon **XVI** (m/z 224) e o produto inesperado **10** pela clivagem redutiva da ligação C-N. A Figura 30 mostra resumidamente a sequência de eventos que sustentariam a proposta de formação do produto **10**, a partir da amina **8n**.

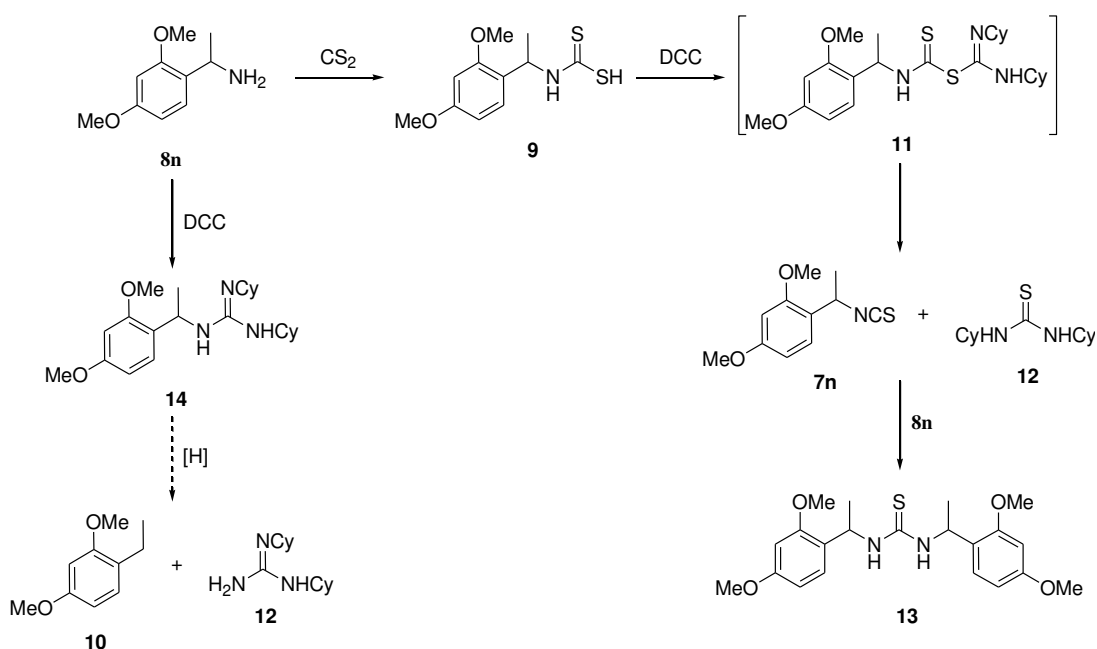


Figura 30. Processos de ocorrência evidenciada no meio reacional da aplicação da metodologia em questão com a amina **8n**.

Uma possível fonte de espécies redutoras para a clivagem da ligação é o ácido ditiocarbâmico **9**, já que é conhecido que ditiocarbamatos podem oxidar para formar dissulfetos tiurâmicos (como **15** na Figura 31), processo redox

que libera dois elétrons livres (Figura 31).³⁴ No entanto, nenhuma evidência desses dissulfetos foi observada nos nossos experimentos.

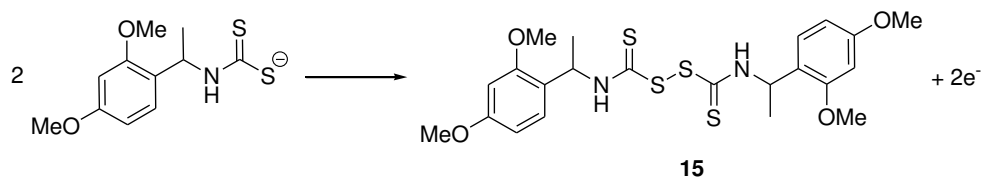


Figura 31. Formação de um dissulfeto tiurâmico **15** a partir do ditiocarbamato correspondente ao ácido **9** desprotonado, fornecendo 2 elétrons livres.

3.2.5. Síntese das N-(2-hidroxi-etil)tiouréias **6**

De posse dos isotiocianatos sintetizados **7**, pudemos prosseguir para a etapa de formação das N-(2-hidroxi-etil)tiouréias **6**. O protocolo utilizado foi o relatado por Kim e colaboradores em 2000, na síntese de algumas feniltiouréias.³⁵

Esta etapa se dá pela simples reação dos isotiocianatos com o 2-aminoetanol em THF, possibilitando o ataque preferencial do nitrogênio do aminoálcool no carbono do grupo –NCS, gerando a tiouréia desejada após transferência de próton (Figura 32).

³⁴ a) Neelakantan, L. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 938; b) Valentine, W. M.; Amamath, V.; Graham, D. G.; Anthony, D. C. *Chem. Research in Toxicology* **1992**, 5(2), 254; b) Victoriano, L. I.; Wolf, X. A. *J. Coord. Chem.* **1995**, 35, 27; d) Li, G.; Tajima, H.; Ohtani, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4539.

³⁵ Kim, T. H.; Min, J. K.; Lee, G.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 9, 919-922.

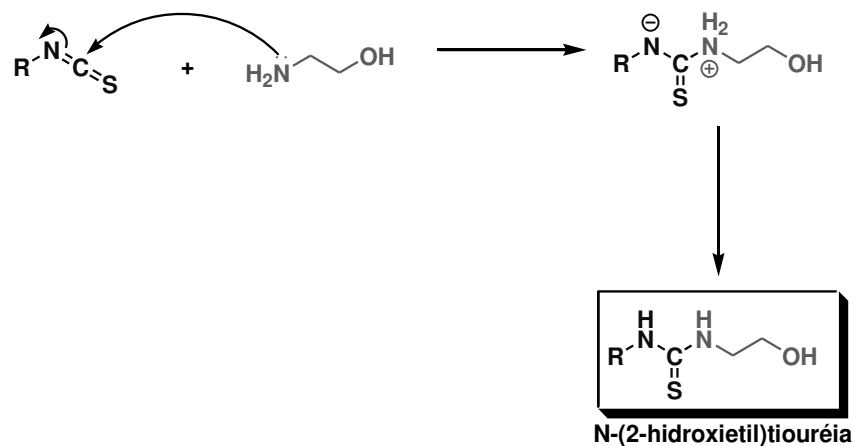


Figura 32. Mecanismo da formação de tiouréias a partir de isotiocianatos e 2-aminoetanol.

Utilizamos, então, este procedimento utilizando os isotiocianatos **7** que obtivemos anteriormente. Desta forma, os rendimentos reacionais para a produção de diversas tiouréias estão listados na tabela 6.

Tabela 6. Rendimentos reacionais obtidos na síntese de *N*-(2-hidroxietyl)tiouréias.

Tiouréia	Rendimento (%)
6a: R = 3-pentil	71
6b: R = diciclopropilmetil	80
6c: R = cicloexil	91
6d: R = ciclopentil	88
6e: R = 2-etil-hexil	91
6f: R = 1-fenil-etil	92
6g: R = 1-(4-clorofenil)-etil	80
6h: R = 1-(4-bromofenil)-etil	86
6i: R = 1-(4-metoxifenil)-etil	30

Como podemos observar na Tabela 6, obtivemos, em geral, ótimos rendimentos para a etapa de formação das *N*-(2-hidroxiethyl)tiouréias **6**, possibilitando o avanço para os estudos de *S*-ciclização destas.

3.2.6. *S*-ciclização das *N*-(2-hidroxiethyl)tiouréias **6** visando a síntese das 2-aminotiazolinas **5**

A *S*-ciclização de *N*-(2-hidroxiethyl)tiouréias (**6**) é uma forma elegante de se obter o anel tiazolínico e se baseia no uso de reagentes que tornem a hidroxila um ótimo grupo abandonador. Porém, uma boa seleção das condições reacionais se faz necessária, visto que há reações competitivas que levam a outros heterociclos, provenientes de ataques dos outros heteroátomos aos carbonos eletrofílicos contidos na molécula. Um dos principais fatores é a seletividade do agente ativante em labilizar a ligação C-O preferencialmente em relação à ligação C-S, ou seja, reagir principalmente com a hidroxila do que com o átomo de enxofre. A Figura 33 mostra um esquema geral sobre as possíveis reações de ciclização que podem ocorrer com essas tiouréias.

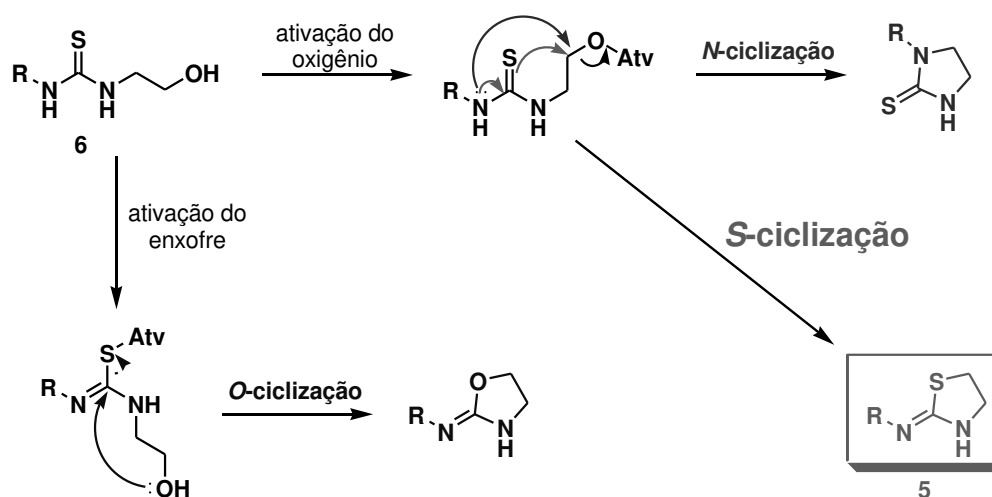


Figura 33. Possíveis ciclizações que uma *N*-(2-hidroxiethyl)-tiouréia **6** pode sofrer, com destaque para o nosso objetivo: a *S*-ciclização.

Em 2000, Kim e colaboradores relataram a S-ciclização de *N*-(2-hidroxiethyl)-*N'*-feniltiouréias mediada pela ação de cloreto de *p*-toluenossulfonila (TsCl) em meio básico proporcionado por NaOH.³⁵ Desta forma, resolvemos testar essa metodologia em alguns dos nossos substratos com o intuito de verificar a aplicabilidade desta para o nosso propósito. Utilizamos como substratos as tiouréias **6c-f** e os resultados não foram promissores. Obtivemos os produtos com rendimentos na ordem de 5% que apresentaram bastante impureza do tosilato formado mesmo após coluna cromatográfica.

Visto isso, fez-se necessária uma melhor seleção do método para a ciclização de *N*-(2-hidroxiethyl)tiouréias visando uma síntese mais eficiente e seletiva de 2-aminotiazolinas. Assim, escolhemos a tiouréia **6c** para realizarmos testes empregando várias metodologias, devido à sua disponibilidade e por se apresentar como um sólido branco de fácil manuseio.

Assim como Hennings e colaboradores realizaram para feniltiouréias,³⁶ selecionamos diversos reagentes que poderiam ativar a hidroxila como bom grupo de saída, visando o ataque do enxofre sobre o carbono na qual esse grupo está ligado. Estes agentes são: MsCl e TsCl, sulfonilas que reagem com alcoóis produzindo tosilatos, ótimos grupos de saída devido a sua estabilidade; MeI, que possibilitaria a liberação do grupo metóxido que, dependendo das condições, pode ser melhor grupo abandonador que a hidroxila; CDI (sigla em inglês para o diimidazolato de carbonila, possibilitando a formação de um carbamato que pode ser facilmente deslocado pela ação de um nucleófilo); e duas metodologias sintéticas que visam a formação de agentes ativantes *in*

³⁶ Bernacki, A. L.; Zhu, L.; Hennings, D. D. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5526–5529.

situ, Vilsmeier-Haack e Mitsunobu, cujos mecanismos serão discutidos a seguir.

Em 1927, Vilsmeier e Haack relataram a síntese de um reagente para a formilação de substratos chamado de sal de clorometilenoimínio, formado a partir de uma formamida, como a *N,N*-dimetilformamida (DMF) e cloreto de fosforila (POCl_3).³⁷ De fato, este reagente atraiu a atenção dos químicos orgânicos sintéticos após sua descoberta e é um dos reagentes mais comuns para a introdução de um grupamento aldeído ($-\text{CHO}$) em compostos aromáticos e heteroaromáticos.³⁸ O mecanismo de formação desse reagente consiste no ataque sobre o fósforo bastante deficiente de densidade de carga, labilizando o oxigênio da formamida frente ao ataque de um íon cloreto à carbonila, fornecendo o sal do íon clorometilenoimínio, mais conhecido como Reagente de Vilsmeier-Haack (Figura 34).³⁹

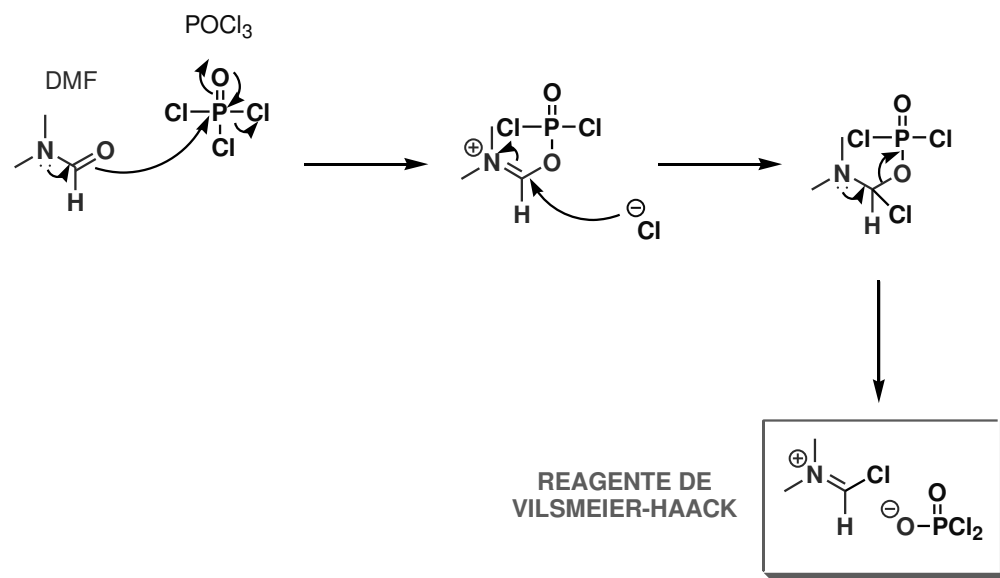


Figura 34. Mecanismo de formação do reagente de Vilsmeier-Haack a partir de DMF e POCl_3 .³⁹

³⁷ Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* **1927**, *60*, 119.

³⁸ Tasneem, S. *Synlett* **2003**, 138-139.

³⁹ Li, J. J. *Name Reactions* **2009**, 4th Ed., Springer Berlin Heidelberg, 558-559.

Propomos que o grupo hidroxila das tiouréias pode reagir com o reagente de Vilsmeier-Haack visando a sua labilização e, portanto, a ciclização mediada pelo ataque do átomo de enxofre no carbono carbinólico, resultando na 2-aminotiazolina e recuperando DMF (Figura 35).

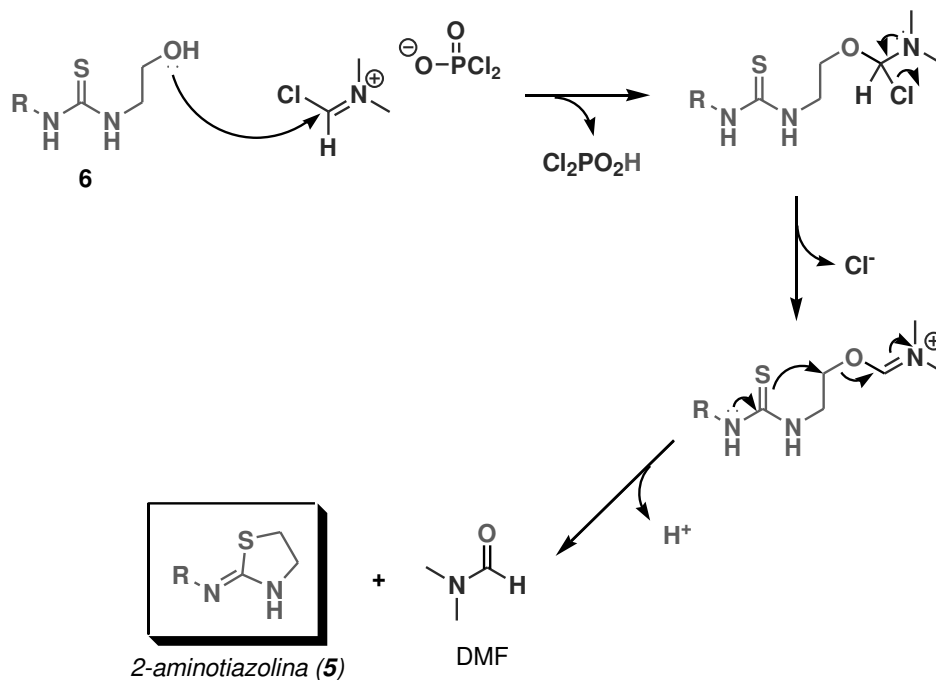


Figura 35. Uso do reagente de Vilsmeier-Haack na labilização da ligação C-O da tiouréia **6**, evidenciando a S-ciclização em detrimento da N- ou da O-ciclização.

Por sua vez, a reação de Mitsunobu se caracteriza pela utilização de azodicarboxilatos e fosfinas trissubstituídas para possibilitar a substituição nucleofílica do tipo S_N2 de alcoóis,⁴⁰ sendo interessante para o nosso propósito. Da mesma forma, esta metodologia envolve a formação de um reagente *in situ* que se procede inicialmente pela adição da fosfina ao

⁴⁰ Li, J. J. *Name Reactions* **2009**, 4th Ed., Springer Berlin Heidelberg, 365-367.

diazocarboxilato e posterior protonação,⁴¹ como mostrado na Figura 36 para o azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e a trifetilfosfina (PPh₃).

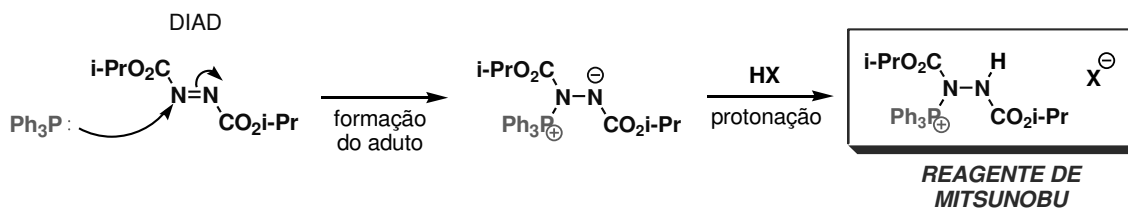


Figura 36. Formação do reagente de Mitsunobu a partir do azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) e da trifetilfosfina (PPh₃).

Assim, o átomo de fósforo contido nesse reagente está suscetível ao ataque nucleofílico pelo álcool em questão, que, após transferência de próton, gera um hidrazinocarboxilato e um sal de alcoxifosfônio que possui uma ligação C-O proveniente do álcool mais lábil, favorecendo a substituição nucleofílica que gerará como subproduto o óxido de fosfônio. Isto é mostrado na Figura 37, utilizando como exemplo o caso da *S*-ciclização das tiouréias **6**.

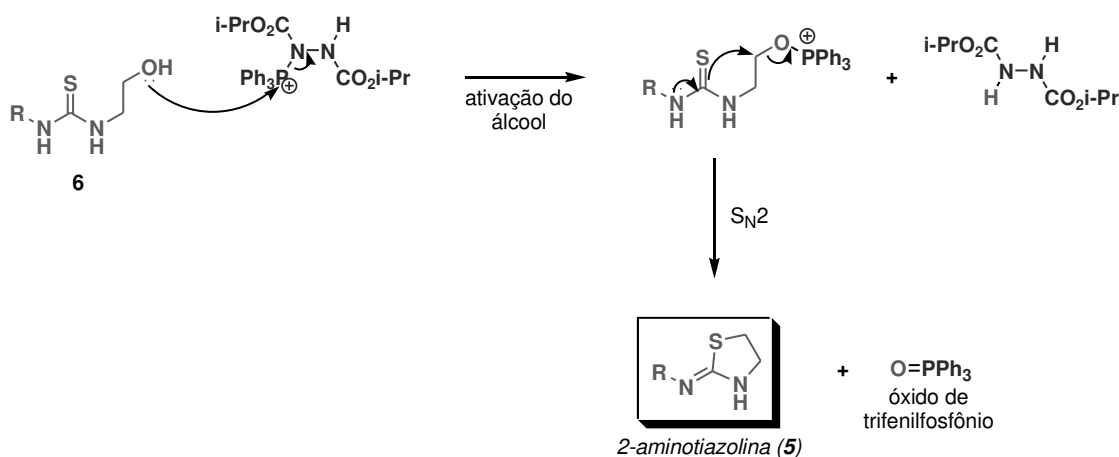
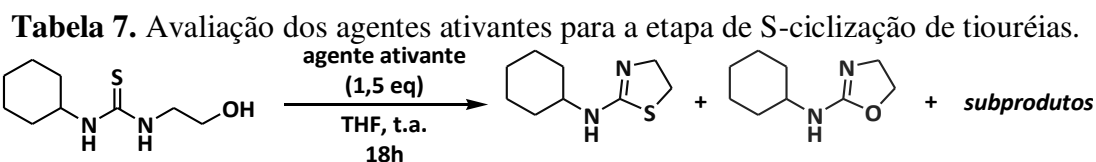


Figura 37. Ativação da tiouréia **6** pelo emprego do reagente de Mitsunobu visando a síntese de 2-aminotiazolinas.

⁴¹ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

Para selecionarmos o reagente mais indicado de uma maneira mais direta e usando a menor quantidade possível de reagentes, analisamos por cromatografia líquida de alta eficiência (Cromatógrafo UPLC Acquity Waters[®], com coluna Acquity UPLC BEH C18 de diâmetro de partícula 1,7 μm e dimensão 2,1x50 mm, acoplado a Espectrômetro de Massas triplo quadrupolo Quattro Micro API Waters[®], utilizando-se como solvente MeOH com 0,1% de ácido fórmico) alíquotas das misturas reacionais empregando cada uma das metodologias discutidas. Relacionando a proporção entre os produtos formados em cada uma das diferentes reações, e as áreas dos picos obtidos em cada cromatograma, foi possível estimar a proporção dos produtos formados. Estes dados estão reunidos na tabela 7.



Agente Ativante	S-ciclização (Área relativa) ^a	O-ciclização (Área relativa) ^a	Subprodutos
MsCl	-	4,0	-
MeI	-	2,4	
TsCl	-	2,4	Impurezas Desconhecidas
TsCl + NaOH ^b	1,1	1,0	Impurezas Desconhecidas
CDI ^c	2,0	-	Impurezas Desconhecidas
Vilsmeier-Haack (DMF+POCl ₃)	3,2	-	-
Mitsunobu (DIAD+PPh ₃)	3,4	-	

^a Correspondente à área do cromatograma obtido por LC/MS; ^b 22% de tiouréia restante foram observados; ^c 16% de tiouréia restante foram observados.

Podemos observar que conseguimos detectar os agentes ativantes mais promissores tanto para a O-ciclização quanto para a S-ciclização. A utilização de cloreto de mesila como agente ativante leva a formação de oxazolininas como produto único e, portanto, poderá ser utilizada posteriormente em nosso grupo para a síntese de análogos da rilmenidina (**3**). Porém, para o nosso propósito, a metodologia de Vilsmeier-Haack se mostrou ser uma das mais promissoras para a síntese seletiva de 2-aminotiazolininas sem apresentar subprodutos detectados e, desta forma, foi aplicada para a S-ciclização de outras *N*-(2-hidroxietil)tiouréias. A tabela 8 fornece os rendimentos sintéticos obtidos para esta etapa e alguns dados já obtidos da caracterização estrutural das 2-aminotiazolininas produzidas.

Tabela 8. Rendimentos reacionais obtidos na síntese de 2-aminotiazolininas.

2-Aminotiazolina	Rendimento (%)
5a: R = 3-pentil	46
5b: R = dicitlopropilmetil	52
5c: R = cicloexil	71
5d: R = ciclopentil	43
5e: R = 2-etil-hexil	57
5f: R = 1-fenil-etil	42
5g: R = 1-(4-clorofenil)-etil	20
5h: R = 1-(4-bromofenil)-etil	53
5i: R = 1-(4-metoxifenil)-etil	43

Com a obtenção dessas 2-aminotiazolininas, nós pudemos prosseguir com alguns estudos referentes à avaliação estrutural da tautomeria existente nesses

heterociclos e também à avaliação biológica desses compostos, como serão discutidos nos próximos tópicos.

3.3. Avaliação da tautomeria existente em 2-aminotiazolinas por RMN-¹⁵N

Os primeiros estudos acerca da tautomeria existente em 2-aminotiazolinas datam da década de 60. Em 1962, Sheinker e Peresleni mostraram a partir de análises de Espectroscopia nas Regiões do Infravermelho e do Ultravioleta que a 2-aminotiazolina não alquilada (R = H) apresenta a estrutura amino e não a imino na forma cristalina e em solução.⁴² Essa estabilidade do tautômero amino não pode ser atribuída a uma tendência a aromatização para o caso do anel tiazolínico, como é vista em alguns heterociclos, e por isso em 1963 estes pesquisadores evidenciaram que 2-acilamino-tiazolinas, dependendo da acidez do substituinte e da polaridade do solvente, apresentam-se como uma mistura entre as duas formas tautoméricas ou, em alguns casos, possuem somente a estrutura imido, diferentemente de outras aminas N-heteroaromáticas aciladas.⁴³ Posteriormente, eles demonstraram que 2-alkilamino-tiazolinas possuem preferência pelo tautômero amino⁴⁴ e que a protonação de 2-aminotiazolinas alquiladas ou aciladas ocorre no nitrogênio endocíclico e a carga positiva fica predominantemente localizada no nitrogênio exocíclico.⁴⁵ Estes mesmos pesquisadores, em 1966, utilizaram a técnica de RMN-¹H para analisar essa classe de compostos e obtiveram resultados satisfatoriamente consistentes com

⁴² a) Sheinker, Yu. N.; Peresleni, E. M. *Russ. J. Phys. Chem* **1962**, *36*, 919; b) Sheinker, Yu. N.; Peresleni, E. M.; Kol'tsov, A. I.; Bazhenov, N. M.; Vol'kenshtein, M. V. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1963**, *148*, 878.

⁴³ Sheinker, Yu. N.; Peresleni, E. M.; Zosimova, N. P.; Pomerantsev, Yu. I. *Russ. J. Phys. Chem* **1963**, *37*, 1466.

⁴⁴ Sheinker, Yu. N.; Peresleni, E. M. *Russ. J. Phys. Chem* **1964**, *38*, 1167.

⁴⁵ Sheinker, Yu. N.; Peresleni, E. M.; Zosimova, N. P.; Pomerantsev, Yu. I. *Russ. J. Phys. Chem* **1965**, *39*, 45.

o anteriormente observado, constatando que há uma tendência para a dupla ligação estar localizada no nitrogênio com densidade eletrônica reduzida.⁴⁶ Um resumo esquemático dessa determinação estrutural está contido na Figura 38.

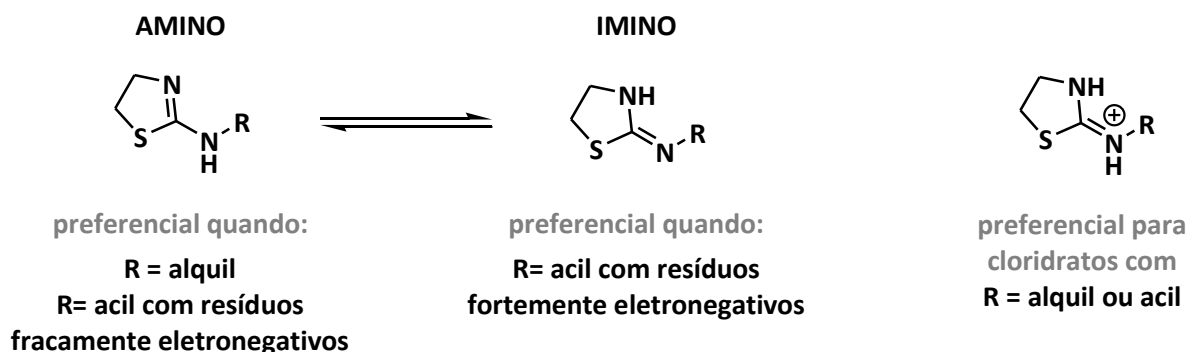
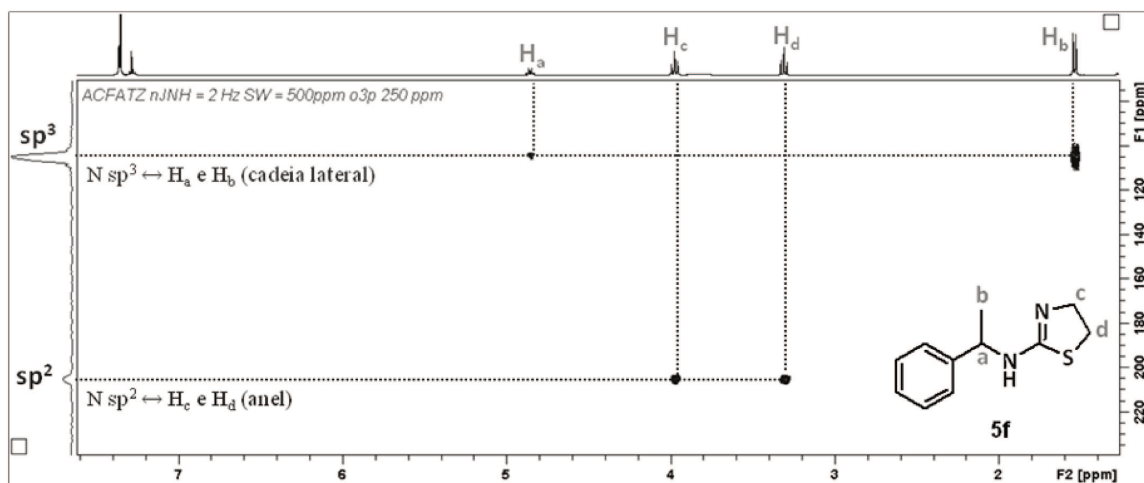


Figura 38. Resumo esquemático dos resultados obtidos por Sheinker, Peresleni e colaboradores para a determinação estrutural de 2-aminotiazolinas.

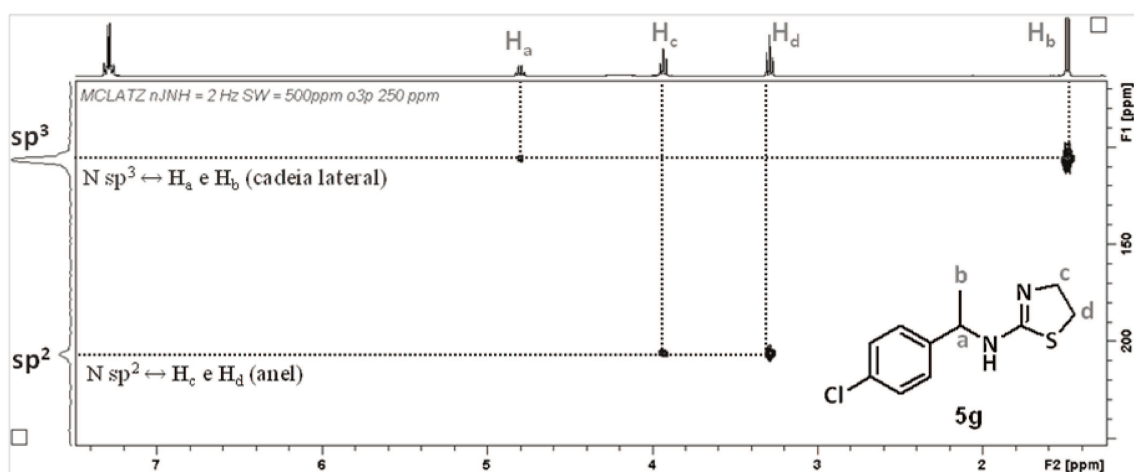
Em vista de comprovar que o tautômero amino é o preferencial para a nossa série de 2-aminotiazolinas, resolvemos realizar experimentos de RMN bidimensional de correlação entre ^{15}N e ^1H , que possibilitariam verificar a natureza de cada átomo nitrogênio (sp^2 ou sp^3), pela medida do deslocamento químico, e sua localização na molécula, devido à correlação mostrada nos experimentos bidimensionais entre os diferentes nitrogênios e os átomos de hidrogênio da estrutura. A Figura 39 mostra os espectros de RMN bidimensional (HMBC) obtidos para algumas 2-aminotiazolinas e a tabela 9 apresenta os deslocamentos químicos obtidos para os átomos de nitrogênio das 2-aminotiazolinas avaliadas.

⁴⁶ Peresleni, E. M.; Sheichenko, V. I.; Sheinker, Yu. N. *Russ. J. Phys. Chem* **1966**, 40, 21.

A.



B.



C.

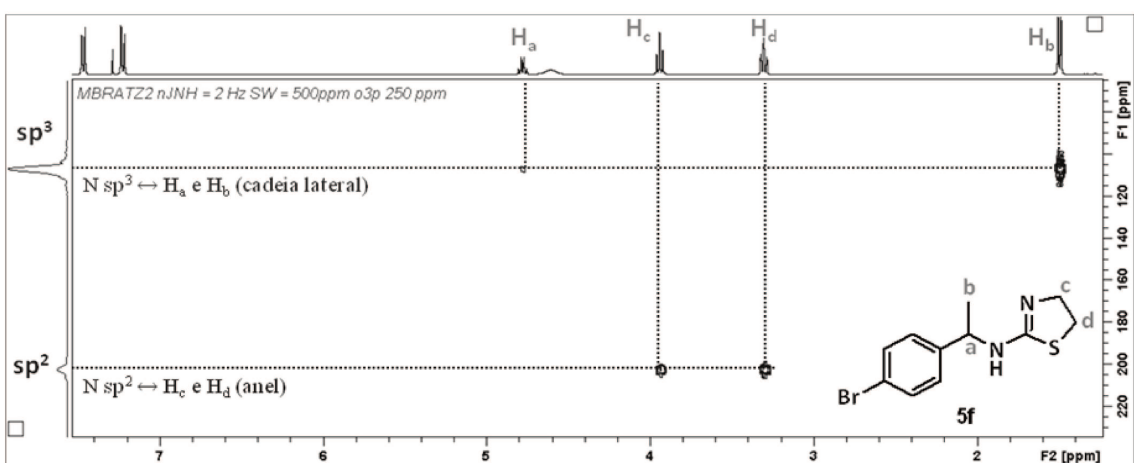


Figura 39. Espectros de HMBC mostrando a correlação entre os núcleos de ^{15}N e ^1H para as 2-aminotiazolinas A. **5f**, B. **5g** e C. **5h**.

Tabela 9. Deslocamentos químicos dos nitrogênios presentes na estrutura de 2-aminotiazolinas.

2-Aminotiazolina	δ (ppm)	
	<i>N</i> exocíclico	<i>N</i> endocíclico
5a: R = 3-pentil	98,3	205,9
5f: R = 1-fenil-etil	104,7	205,3
5g: R = 1-(4-clorofenil)-etil	105,9	206,4
5h: R = 1-(4-bromofenil)-etil	106,6	202,4

Como podemos ver, os nitrogênios exocíclicos das aminotiazolinas testadas possuem deslocamentos químicos por volta de 100 ppm, característico de nitrogênio sp^3 , enquanto que os nitrogênios endocíclicos estão mais desblindados, apresentando deslocamentos de aproximadamente 200 ppm, o que indica serem nitrogênios em estado de hibridização sp^2 .

Desta forma, estes resultados confirmam que a dupla ligação é feita pelo nitrogênio endocíclico, ou seja, as aminotiazolinas avaliadas se apresentam preferencialmente como o tautômero amino, como já era esperado. Devido à coerência entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios presentes no anel tiazolínico de todas as aminotiazolinas sintetizadas, podemos extrapolar esse resultado para as outras moléculas que não passaram por essa avaliação.

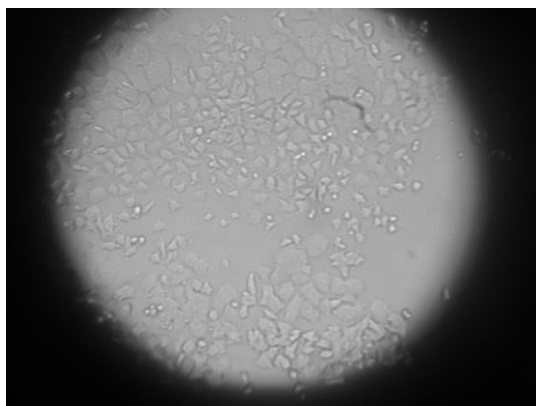
3.4. Ensaios biológicos com células PC12

Os ensaios de viabilidade celular com linhagem PC12 (feocromocitoma) foram realizados no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental. Este ensaio se fez importante, pois é necessário que as aminotiazolinas não sejam tóxicas para essas células, uma vez que objetivamos fazer os ensaios de ligação ao receptor.

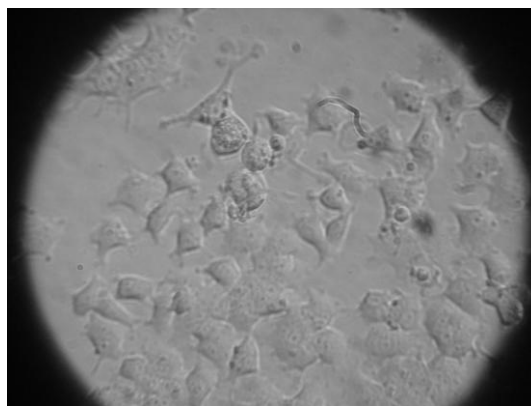
3.4.1. Manutenção das células

A cultura das células PC12 se mostrou bastante eficiente, obtendo confluência total das garrafas preparadas com, em média, seis dias, realizando-se manutenção do meio de cultura a cada dois dias. Após a confluência total, condição em que a cultura não tem mais suporte para que as células se multipliquem mais, estas células foram retiradas das garrafas e divididas em outras garrafas, para favorecer o crescimento celular. É recomendado que sejam feitas somente trinta destas passagens para cada cultura celular, pois conforme o tempo de cultura, as células acabam se modificando muito e não se tornando modelos eficientes.

A Figura 40 apresenta algumas imagens microscópicas de algumas culturas de células PC12, fornecendo informação sobre sua integralidade e morfologia.



Aumento de 10x



Aumento de 40x

Figura 40. Imagens microscópicas das células PC12.

3.4.2. Viabilidade Celular

Experimentos de viabilidade celular têm o intuito de verificar os níveis de toxicidade de um composto ou condição. Com a aminotiazolina obtida da

reação de aminação redutiva (**5c**), foi feito um ensaio preliminar de viabilidade celular, utilizando-se soluções em DMSO (dimetilsulfóxido). Prepararam-se duas plaquinhas de controle (sem a adição de compostos ao meio), três plaquinhas com concentrações de **5c** de 10 μM , 100 μM e 1 mM e uma plaquinha com um volume de DMSO puro igual ao das soluções adicionadas (52 μL para 2 mL de meio de cultura), para se verificar o efeito do excipiente.

Após 48 horas de incubação, as plaquinhas foram analisadas por microscópio óptico e observou-se que as plaquinhas que tinham as 2 concentrações mais baixas de **5c** e DMSO puro apresentavam quantidade desprezível de células vivas, impossibilitando a contagem pelo método do Azul de Tryphan⁴⁷, corante utilizado para a visualização das células. De fato, a literatura relata⁴⁸ que o DMSO tem um nível de toxicidade para as células e ele deve estar presente no meio de cultura no máximo a 0,15% (o que corresponde a 3 μL para um meio de cultura de 2 mL). Desta forma, mais testes deverão ser feitos utilizando volumes de solução das aminotiazolinas sintetizadas em DMSO inferiores a 3 μL .

Contudo, este ensaio indicou um fato interessante. Utilizando-se um microscópio óptico, observou-se que com o aumento da concentração de **5c** nas diferentes placas, havia uma maior proporção de células vivas, tanto que a cultura com maior concentração de **5c** apresentou quantidade suficiente de células vivas para a quantificação.

Edwards e colaboradores, em 2001, observaram que o tratamento com ligantes que estimulam o receptor I_1 aumenta o número de células de culturas de linhagem PC12, devido à ativação de cascatas metabólicas envolvendo as

⁴⁷ J. M. Hoskins, G. G. Meynell, F. K. Sanders, *Exptl. Cell Res.* **1956**, 11, 297-305.

⁴⁸ Miller, D. R.; Allison, D. P.; Rorvik, M. C.; Slag, T. J. *Cell Proliferation* **1991**, 24(2), 191-210.

isoformas da proteína cinase C (PKC) e as proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAPK) ERK e JNK.⁴⁹

De fato, Dontenwill e colaboradores em 2003 obtiveram resultados que sugerem que a proteína de ligação imidazolinica IRAS (sigla do termo em inglês, *imidazoline receptor antisera selected*), tida como modelo para os receptores imidazolinicos, é capaz de proteger células PC12 contra apoptose, pois a superexpressão de IRAS diminui muitos parâmetros envolvidos na morte celular programada, como a atividade da caspase-3, a translocação de fofatidilserinas, a fragmentação nuclear e a inibição da atividade mitocondrial.⁵⁰

Além do mais, Dupuy e colaboradores em 2004 observaram que a benazolina, um composto que tem alta afinidade e é seletivo para o receptor I_1 , possui efeito protetivo contra a morte celular induzida pelo $TNF\alpha$, um fator de necrose tumoral que participa da classe das citocinas. Essa classe de moléculas ativa um dos dois maiores mecanismos de sinalização da apoptose. Esse efeito protetivo foi similar aos evidenciados para alguns compostos similares às imidazolininas contra a citotoxicidade de outras citocinas.⁵¹ Desta forma, observou-se em nossos testes que a aminotiazolina **5c** levou a um efeito protetivo contra a morte das células PC12, evidenciando que houve interação com os receptores I_1 , necessitando a comprovação de que a morte celular que ocorreu no sistema estudado se deu por apoptose.

⁴⁹ Edwards, L.; Fishman, D.; Horowitz, P.; Bourbon, N.; Kester, M.; Ernsberger, P. *J. Neurochem.* **2001**, *79*, 931-940.

⁵⁰ Dotenwill, M.; Piletz, J. E.; Chen, M.; Baldwin, J.; Pascal, G.; Rondé, P.; Dupuy, L.; Greney, H.; Takeda, K.; Bousquet, P. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, *1009*, 400-412.

⁵¹ Dupuy, L.; Urosevic, D.; Greney, H.; Quaglia, W.; Pignini, M.; Brasili, L.; Dontenwill, M.; Bousquet, P. *Cell Death Differ.* **2004**, *11*, 1049-1052.

3.5. Ensaios *in vivo* de avaliação da atividade hipotensiva⁵²

De posse da aminotiazolina **5b**, bioisóstera da rilmenidina, ensaios *in vivo* com ratos normotensos foram realizados a fim de se investigar um abaixamento da pressão causado pela administração do candidato a fármaco. Este experimento consiste em injetar as amostras a serem analisadas pela veia femoral do rato sedado com uretano (1,5 g/kg do animal) enquanto o monitoramento da pressão arterial média (MAP) é feito por uma cânula ligada à artéria femoral do animal, como ilustrado na Figura 41.

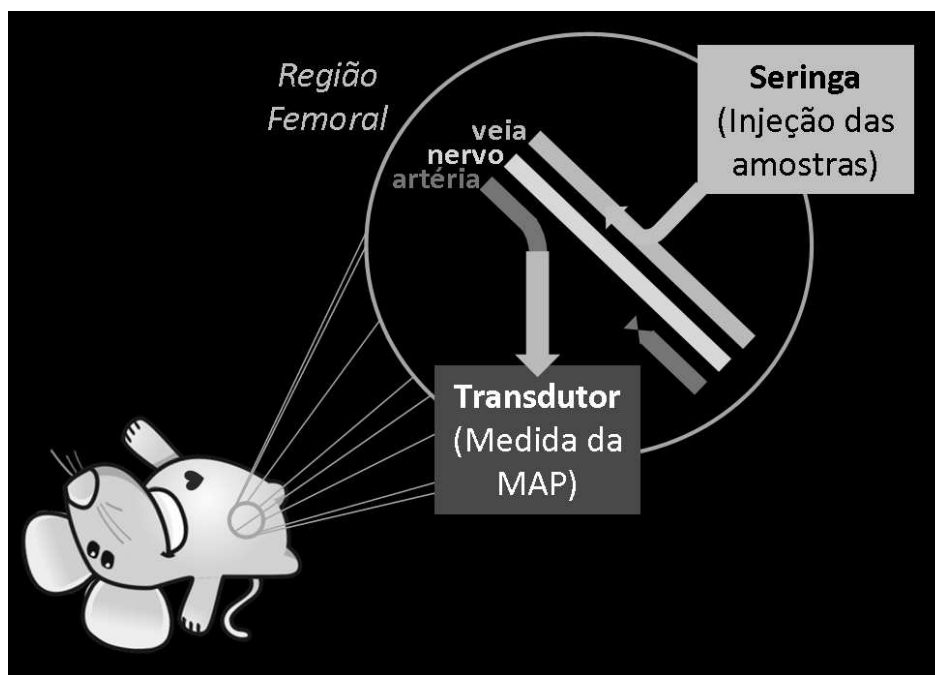


Figura 41. Ilustração do ensaio *in vivo* de avaliação da atividade hipotensiva em ratos.

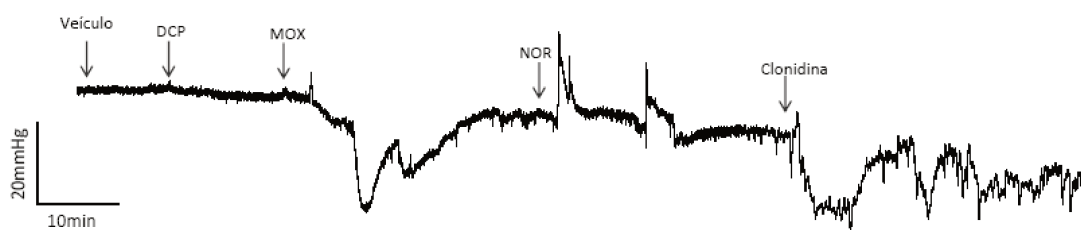
Com o intuito de solubilizar a 2-aminotiazolina **5b** para ser administrada, foram testados os seguintes solventes e combinações: Soro fisiológico, misturas desse com pequenas quantidades (de 0,1 a 10%) de

⁵² Os ensaios *in vivo* foram realizados no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), sob supervisão do Prof. Dr. Edson Antunes no escopo de um projeto de colaboração coordenado por ele, utilizando-se protocolo estabelecido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade.

etanol e DMSO e soro com 0,3% de albumina, sendo que a melhor combinação foi esta última e, portanto, selecionada para este estudo. É importante salientar que DMSO não pode ser usado por ter atividade hipotensora intrínseca.

Este comprometimento da solubilidade do composto **5b** prejudica a administração parenteral, que é a recomendada para a avaliação biológica preliminar de um candidato a fármaco diferentemente da administração *per oros*. Isto é recomendado em um estudo preliminar porque, com a biotransformação da substância não é conhecida, ela poderia sofrer efeitos de primeira passagem e ser inativada.

O traçado representativo e os resultados obtidos estão evidenciados na Figura 42. Os compostos injetados foram os padrões de anti-hipertensivos de ação central cloridrato de moxonidina (**2**, MOX) e clonidina (**1**) e a noradrenalina, com o intuito de verificar a integridade do modelo animal utilizado, além da aminotiazolina **5b** (DCP).



Substância	Dose administrada (µg/Kg)	MAP anterior (mmHg)	MAP posterior (mmHg)
DCP	100	123,52 ± 5,07	122,54 ± 4,83
MOX	100	120,25 ± 4,02	85,00 ± 7,08 *
Clonidina	10	109,00 ± 3,00	68,26 ± 5,18 *
Noradrenalina	2,5	105,24 ± 4,42	146,8 ± 6,49 °

n=4 animais ; *, ° p<0,05

Figura 42. Traçado representativo obtido da avaliação da pressão arterial média de ratos submetidos a injeções de diversas substâncias.

Podemos observar que o modelo animal respondeu ao estímulo da noradrenalina, que causa aumento da pressão arterial, garantindo sua integridade para a avaliação da MAP. Observamos também que tanto a clonidina como a moxonidina realmente levaram a uma diminuição da pressão arterial, porém a aminotiazolina **5b** não exerceu o mesmo efeito. Isso pode ser um efeito da dose administrada, que não pode ser aumentada porque começa a precipitar.

Outra possibilidade para o resultado negativo é que o candidato a fármaco só seja ativo para organismos hipertensos, pois como se sabe, o estímulo ao receptor I_1 é uma estratégia eficiente para os casos de hipertensão resultantes do aumento de catecolaminas. Assim, como animais normotensos não possuem estes níveis elevados, o candidato a fármaco pode não possuir um efeito hipotensor aparente. Os animais hipertensos estão sendo preparados para testes futuros, para que possamos descartar ou não estas substâncias como agentes anti-hipertensivos. É importante salientar que a ausência deste efeito, não implica na ausência de afinidade pelo receptor I_1 e os testes continuam em andamento.

4. Conclusões

Primeiramente, os cálculos de otimização geométrica e energética das 2-aminotiazolinas envolvidas no estudo foram realizados e forneceram indícios de que a mudança da cadeia substituinte no nitrogênio exocíclico não afeta a estrutura do anel tiazolínico.

Nossa proposta retrossintética mais promissora para essa série de 2-aminotiazolinas se baseou na construção do anel tiazolínico por meio da S-ciclização de *N*-(2-hidroxietil)tiouréias (**6**). Essas tiouréias podem ser preparadas a partir de isotiocianatos (**7**), que por sua vez podem ser produzidos utilizando-se aminas como materiais de partida.

A formação de isotiocianatos ocorreu com rendimentos entre 50 e 80% para a maioria dos casos, porém alguns substratos não forneceram o produto esperado. Em especial, a utilização da amina **8n** como material de partida resultou na formação inesperada de um etilbenzeno **10**.

Por meio da Espectrometria de Massas, realizou-se uma investigação mecanística do processo de formação de isotiocianatos e concluiu-se que, para o caso da amina **8n**, há a formação do isotiocianato almejado, porém a reação da amina com o CS₂ é lenta, fazendo com que a quantidade de amina que não reagiu acabe por consumir este isotiocianato, levando à formação da tiouréia **13**, ou mesmo reagir com o DCC, formando o aduto **14**. Uma evidência interessante foi a presença no meio reacional de outra guanidina, **15**, que provavelmente é resultante da clivagem redutiva de uma ligação C-N do aduto **14**, fornecendo também o etilbenzeno **10** como produto. Uma possível fonte de elétrons para essa clivagem redutiva seria a reação de ditiocarbamatos provenientes da desprotonação do ácido **9**, resultando na formação de um dissulfeto tiurâmico **16** e na liberação de dois elétrons.

A formação das tiouréias **6** a partir dos isotiocianatos produzidos ocorreu de forma eficiente em geral, apresentando rendimentos na faixa de 80 a 92% com exceção da tiouréia **6i** (30% de rendimento).

Vários agentes ativantes para a S-ciclização de N-(2-hidroxi)tiouréias foram avaliados empregando análise de UPLC-MS (Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência acoplada a Espectrômetro de Massas). Esses estudos foram realizados utilizando a tiouréia **6c** como substrato modelo e evidenciaram que: a) a utilização de MsCl promove a formação preferencial de oxazolininas a partir da O-ciclização, podendo ser empregada para a produção de análogos da rilmenidina (**3**) e b) a metodologia de Vilsmeier-Haack é a mais promissora para a S-ciclização, fornecendo a correspondente 2-aminotiazolina **5c** preferencialmente. Desta forma, a metodologia de Vilsmeier-Haack foi aplicada na reação de S-ciclização de outros substratos e permitiu a síntese de nove 2-aminotiazolininas a partir de tiouréias com rendimentos em torno de 50%.

Finalmente, alguns estudos preliminares de viabilidade celular com a 2-aminotiazolina **5c** foram realizados e observou-se um efeito protetor contra a morte das células PC12, diretamente proporcional com a concentração da aminotiazolina, evidenciando a interação desta com os receptores I_1 . Também, foram feitos ensaios preliminares *in vivo* com ratos normotensos que foram submetidos à administração intravenosa de uma dose da aminotiazolina **5b**, mas que não resultou em efeito hipotensor, provavelmente devido ao fato de que normalmente essa classe de agentes anti-hipertensivos tem ação somente em organismos com quantidades de catecolaminas elevadas, ou seja, em estado de hipertensão. O trabalho aqui realizado abre novas perspectivas para o conhecimento de receptores imidazolínicos e seus ligantes.

5. Parte Experimental

5.1. Geral

5.1.1. Química

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio ou argônio, em balão previamente flambado. Trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrila, tolueno, benzeno, tetracloreto de titânio (IV) e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetrahidrofurano foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Metanol foi seco com Mg/I_2 e destilado de $(MeO)_2Mg$. Acroleína, iodeto de metila, cloreto de propionila e cloreto de oxalila foram destilados imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada a $500\text{ }^{\circ}C$ por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem prévio tratamento⁵³.

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (70 - 230 mesh e 230 - 400 mesh) ou óxido de alumínio 90 neutro Merck. Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck) ou com óxido de alumínio 60 F₂₅₄ neutro (Merck).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos da Bruker modelos 250, Avance 400, Avance 500 e Avance 600 e no aparelho da Varian modelo Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal de clorofórmio deuterado em 7,26

⁵³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1988**, Pergamon Press, 3rd Ed.

ppm para RMN de ^1H e 77,0 para o RMN de ^{13}C . A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foi indicada segundo a convenção: oct (octeto), s (singleto), sl (sinal largo), d (duplete), t (tripleto), tl (tripleto largo), td (triplo duplete), q (quarteto), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), dt (duplo tripleto), ddt (duplo duplo tripleto), qt (quinteto), st (sexteto), dst (duplo sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete).

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) foram obtidos em um aparelho Nicolet Impact 410 entre janelas de NaCl (filme líquido) ou em solução sólida de KBr com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} .

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em aparelhos Xevo Q-Tof Waters[®] (ESI) e GCT-Premier Waters[®] (EI).

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Gehaka[®] PF 1500.

O equipamento utilizado para a avaliação de metodologia de S-ciclicização de tiouréias foi um Cromatógrafo UPLC Acquity Waters[®], com coluna Acquity UPLC BEH C18 de diâmetro de partícula 1,7 mm e dimensão 2,1x50 mm, acoplado a Espectrômetro de Massas triplo quadrupolo Quattro Micro API Waters[®], utilizando-se como eluente acetonitrila com 0,1% de ácido fórmico.

5.1.2. Biologia

- *Meio de cultura*

O meio de cultura utilizado para as células PC-12 tinha como composição:

Meio DMEN (alta glicose/com fenol)	84 mL
Soro Fetal Equino (SFE) 10%	10 mL
Soro Fetal Bovino (SFB) 5%	05 mL
Antibiótico (penicilina/estreptomicina) 1%	01 mL
VOLUME TOTAL	100 mL

Este meio de cultura suplementado foi estocado em geladeira e utilizado em até 15 dias.

- *Descongelamento das células PC12*

Em um tubo Falcon de 15 mL, adicionaram-se de 6 a 8 mL de meio de cultura suplementado. Enquanto isso, o vial de células foi descongelado na estufa a 37°C. Quando o vial estava quase descongelado, transferiu-se para a capela de fluxo laminar e, adicionou-se o conteúdo do vial ao tubo Falcon contendo meio suplementado. O conteúdo resultante foi homogeneizado e centrifugado a 4000 RPM por 3 minutos. Aspirou-se o sobrenadante, para desprezar o DMSO contido no vial. O pellet restante foi ressuscitado em meio de cultura suplementado (cerca de 5 mL) e a suspensão celular resultante pode ser colocada na garrafa de 25 ou 75 cm², previamente preenchida com meio de cultura suplementado (cerca de 10 mL para garrafa de 25 e 20 mL para a de 75 cm²).

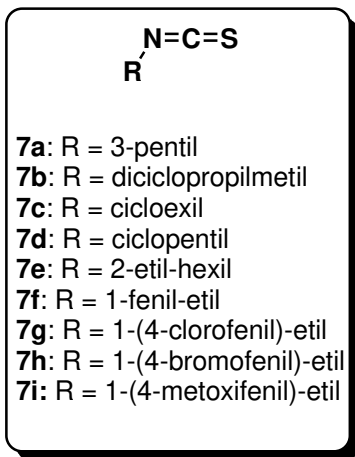
- *Congelamento das células PC12*

A partir de uma garrafa T150 cm², aspirou-se o meio de cultura e substituiu-se por 15 mL de meio suplementado. As células foram raspadas com o "cell scraper", colocadas em um tubo Falcon de 15 mL e centrifugadas a 4000 RPM por 3 minutos. Desprezou-se sobrenadante e ressuspendeu-se o pellet de células num volume total de 4 mL (3.6 mL de SFB + 0.4 mL de DMSO – para evitar a formação de cristais de gelo que possam causar ruptura das células). Coletou-se alíquotas de 4 tubos de 1 mL em tubos próprios para congelamento que foram levados primeiramente ao -80°C e, após 2 semanas, foram passados para o N₂ líquido, onde devem permanecer até o descongelamento.

- *Obtenção das membranas a partir de células PC12*

Quatro garrafas T150 cm², cada uma contendo células PC-12 em confluência de aproximadamente 80%, foram raspadas em cerca de 10 mL de tampão Tris-HEPES (Tris-HEPES 5 mM, pH 7.7, EDTA 0,5 mM, EGTA 0,5 mM e MgCl₂ 0,5 mM) e homogeneizadas num homogeneizador do tipo Potter. O homogenato resultante (~40 mL) foi centrifugado a 500 g por 10 minutos para excluir núcleos, células não rompidas e outros debris. O pellet foi desprezado e o sobrenadante foi centrifugado novamente a 75000 g por 20 minutos na ultracentrífuga. O pellet resultante da centrifugação foi lavado duas vezes com o mesmo tampão e ressuspendido num volume de 1 mL. O procedimento de centrifugação do pellet a 75000 g por 20 minutos, seguido de lavagem, foi repetido duas vezes. Os pellets finais foram retirados com a ajuda de um pincel fino e pipeta, seguindo-se a dosagem de proteína por biureto.

5.2. Síntese dos Isotiocianatos 7



A uma solução da amina (5,0 mmol) em CH_2Cl_2 seco (20 mL) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ sob agitação magnética e atmosfera inerte foram adicionados CS_2 (1,5 mL, 25 mmol) e após DCC (1,03 g, 5,0 mmol). A mistura resultante foi vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente em um período de 3 horas e, então, agitada por mais 15 horas. Depois desse período, a mistura foi adsorvida em sílica flash e purificada por cromatografia em coluna filtrante utilizando-se hexano como eluente.

5.2.1. 3-isotiocianato-pentano (7a)

Óleo incolor, rendimento: 27%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 735, 822, 912, 1047, 1242, 1348, 1460, 1740, 2114, 2935, 2970 cm^{-1} .

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, CH_3); 1,64 (qt, $J = 7,2$ Hz, 4H, CH_2); 3,51 (qt, $J = 6,5$ Hz, 1H, CH).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 10,74(CH_3); 28,76(CH_2); 62,07(CH); 129,99(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para $C_9H_{11}NS$: 129,0612; encontrado M^+ : 129,0621 (erro: 7 ppm).

5.2.2. [Ciclopropil(isotiocianato)metil]ciclopropano (7b)

Óleo incolor, rendimento: 61%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 835, 928, 1022, 1049, 1311, 1377, 1429, 2062, 2120, 3009, 3084 cm^{-1} .

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 0,27-0,48 (m, 4H); 0,52-0,67 (m, 4H); 1,06-1,28 (m, 2H); 2,78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 2,82(CH_2); 3,62(CH_2); 16,43(CH); 66,87(CH); 132,00(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para $C_8H_{11}NS$: 153,0612; encontrado M^+ : 153,0621 (erro: 6 ppm).

5.2.3. Isotiocianatocicloexano (7c)

Óleo incolor, rendimento: 78%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 720, 801, 854, 892, 927, 986, 1150, 1244, 1263, 1311, 1320, 1348, 1362, 1450, 2063, 2103, 2178, 2858, 2937, 3392 cm^{-1} .

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,39 (m, 3H); 1,51 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 3,70 (tt, $J = 3.5$ e 8.5 Hz, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 23,26(CH₂); 25,08(CH₂); 33,23(CH₂); 55,41(CH); 129,78(C).

5.2.4. Isotiocianatociclopentano (7d)

Óleo incolor, rendimento: 55%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 891, 937, 1026, 1074, 1178, 1338, 1450, 2114, 2874, 2968 cm⁻¹.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 1,56-2,01 (m, 8H); 3,96-4,10 (m, 1H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 23,18(CH₂); 34,32(CH₂); 57,66(CH); 129,35(C).

5.2.5. 3-(Isotiocianatometil)heptano (7e)

Óleo incolor, rendimento: 81%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 1335, 1460, 2094, 2183, 2874, 2930, 2958 cm⁻¹.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,2-1,7 (m, 9H); 3,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 10,87(CH₃); 13,95(CH₃); 22,77(CH₂); 24,29(CH₂); 28,75(CH₂); 30,89(CH₂); 40,32(CH); 47,84(CH₂); 129,46(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para $C_9H_{17}NS$: 171,1082; encontrado M^+ : 171,0893 (erro: 110 ppm).

5.2.6. (1-Isotiocianatoetil)benzeno (7f)

Óleo levemente amarelado, rendimento: 77%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 698, 758, 949, 1022, 1308, 1346, 1454, 1495, 2091, 2931, 2984, 3032 cm^{-1} .

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 4,92 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,2-7,4 ppm (m, 5H).

RMN- ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 24,96(CH_3); 57,04(CH); 125,41(CH); 128,20(CH); 132,90(C); 140,16(C).

5.2.7. 1-Cloro-4-(1-isotiocianatoetil)benzeno (7g)

Óleo levemente amarelado, rendimento: 58%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 783, 827, 1014, 1094, 1331, 1408, 1493, 2046, 2089, 2133, 2856, 2930, 2985 cm^{-1} .

RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 1,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 4,90 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ = 24,89(CH₃); 56,45(CH); 126,85(CH); 129,08(CH); 133,26(C); 134,07(C); 138,72(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para C₉H₈ClNS: 197,0066; encontrado M⁺: 197,0093 (erro: 14 ppm).

5.2.8. 1-Bromo-4-(1-isotiocianatoetil)benzeno (7h)

Óleo levemente amarelado, rendimento: 72%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 781, 824, 1011, 1074, 1099, 1306, 1329, 1404, 1489, 2046, 2089, 2133, 2850, 2931, 2984 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 4,89 (q, J = 6,8 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 24,92(CH₃); 56,55(CH); 122,26(CH); 127,22(CH); 132,09(C); 133,37(C); 139,26(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para C₉H₈BrNS: 240,9561; encontrado M⁺: 240,9553 (erro: 3 ppm).

5.2.9. 1-Metoxi-4-(1-isotiocianatoetil)benzeno (7i)

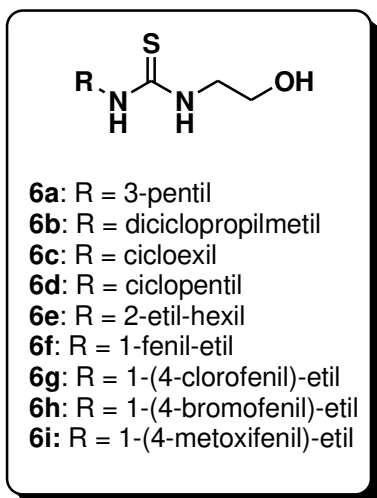
Óleo levemente amarelado, rendimento: 50%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 831, 951, 1036, 1100, 1178, 1250, 1306, 1462, 1614, 1686, 2091, 2835, 2934 e 2984 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,89 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 24,89(CH₃); 55,38(CH₃); 56,62(CH); 114,25(CH); 126,75(CH); 132,03(C); 132,34 (C); 159,48(C).

5.3. Síntese das *N*-(2-hidroxi)tiouréias 6



A uma solução de etanolamina (85 μ L, 1,4 mmol) em 3 mL de THF seco sob agitação e atmosfera inerte de N_2 a temperatura ambiente foi adicionada uma solução do respectivo isotiocianato (1,24 mmol) em 1,5 mL de THF por gotejamento lento por 5 minutos via seringa. A mistura reacional foi agitada por 15 horas. Após esse período, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto bruto foi filtrado em coluna de sílica flash, inicialmente utilizando-se hexano como eluente para remover algum possível vestígio do material de partida e, posteriormente, acetate de etila para obter o produto puro após evaporação do solvente.

5.3.1. 3-(2-Hidroxi)etil-1-(pentan-3-il)tiouréia (6a)

Sólido branco, rendimento: 71%.

Ponto de fusão: 68-69 °C

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 681, 901, 995, 1057, 1151, 1217, 1348, 1462, 1553, 2876, 2970, 3051, 3223, 3292, 3381 cm^{-1} .

RMN- ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H); 1,35-1,69 (m, 4H); 3,47-3,74 (m, 4H); 4,12 (sl, 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 9,15(CH₃); 26,78(CH₂); 46,04(CH₂); 56,69(CH); 60,58(CH₂); 182,51(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₈H₁₉N₂OS⁺: 191,1218; encontrado (M+H)⁺: 191,1239 (erro: 11 ppm).

5.3.2. 1-(Diciclopropilmetil)-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6b)

Sólido branco, rendimento: 80%.

Ponto de fusão: 63-65 °C

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 692, 827, 932, 1059, 1144, 1259, 1352, 1553, 2881, 2947, 3005, 3080, 3232, 3296, 3383 cm⁻¹.

RMN-¹H (250 MHz, CD₃OD): δ 0,25-0,56 (m, 8H); 0,86-1,06 (m, 2H); 3,48-3,73 (m, 5H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 2,18(CH₂); 3,51(CH₂); 16,18(CH); 47,47(CH₂); 61,40(CH); 60,72(CH₂); 183.30(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₀H₁₉N₂OS⁺: 215,1213; encontrado (M+H)⁺: 215,1267 (erro: 25 ppm).

5.3.3. 1-Ciclohexil-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6c)

Sólido branco pouco cristalino, rendimento: 91%.

Ponto de fusão: 115-119 °C

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 812, 864, 1047, 1101, 1387, 1472, 1558, 1589, 2966, 3347 cm^{-1} .

RMN-¹H (250 MHz, CD₃OD): δ 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 4,45 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 2,1$ e $8,4$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ 26,17(CH₂); 26,80(CH₂); 33,91(CH₂); 47,95(CH₂); 54,14(CH); 62,07(CH₂); 182,62(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₉H₁₉N₂OS⁺: 203,1213; encontrado (M+H)⁺: 203,1199 (erro: 7 ppm).

5.3.4. 1-Ciclopentil-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6d)

Sólido branco, rendimento: 88%.

Ponto de fusão: 111-113 °C

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 660, 914, 1055, 1122, 1205, 1257, 1302, 1352, 1412, 1439, 1572, 2866, 2939, 3030, 3234, 3313 cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,43-1,55 (m, 2H); 1,56-1,80 (m, 4H), 1,94-2,07 (m, 2H), 3,62 (sl, 2H); 3,68 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H); 4,43 (sl, 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 23,31(CH₂); 32,23(CH₂); 46,18(CH); 55,42(CH); 60,56(CH₂); 181,52(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₈H₁₇N₂OS⁺: 189,1056; encontrado (M+H)⁺: 189,1095 (erro: 21 ppm).

5.3.5. 1-(2-Etilhexil)-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6e)

Óleo viscoso levemente amarelado, rendimento: 91%.

IV (filme, v_{máx}): 1057, 1286, 1348, 1462, 1556, 2872, 2928, 2958, 3074, 3284 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 0,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,25-1,45 (m, 8H); 1,60 (m, 1H); 3,44 (sl, 2H); 3,61 (sl, 2H); 3,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 11,39(CH₃); 14,59(CH₃); 24,25(CH₂); 25,44(CH₂); 30,17(CH₂); 32,25(CH₂); 40,52(CH); 47,66(CH₂); 49,93 (CH₂); 62,09(CH₂); 184,45 (C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₁H₂₅N₂OS⁺: 233,1682; encontrado (M+H)⁺: 233,1696 (erro: 6 ppm).

5.3.6. 3-(2-Hidroxietil)-1-(1-feniletil)tiouréia (6f)

Óleo viscoso levemente amarelado, rendimento: 91%.

IV (filme, v_{máx}): 698, 760, 1055, 1257, 1348, 1450, 1549, 2876, 2930, 2970, 3063, 3279 cm⁻¹.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,61 (sl, 2H); 3,66 (dd, $J = 4,0$ e $7,0$ Hz, 2H); 4,88 (sl, 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 21,54(CH₃); 46,39 (CH₂); 53,33(CH); 60,66(CH₂); 126,04(CH); 126,92(CH); 128,36(CH); 143,90(C); 182,01(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₁H₁₇N₂OS⁺: 225,1056; encontrado (M+H)⁺: 225,1087 (erro: 14 ppm).

5.3.7. 1-[1-(4-Clorofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6g)

Sólido levemente amarelado pouco cristalino, rendimento: 80%.

Ponto de fusão: 73-75 °C

IV (pastilha de KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 525, 594, 766, 827, 955, 1014, 1057, 1103, 1244, 1341, 1385, 1516, 1572, 2945, 3015, 3223 e 3300 cm⁻¹.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,45-3,75 (m, 4H); 5,45 (sl, 1H); 7,31 (s, 4H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 22,53(CH₃); 47,54 (CH₂); 53,91(CH); 61,81(CH₂); 128,92(CH); 129,51(CH); 133,66(C); 144,08(C); 183,43(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₁H₁₅ClN₂OSH⁺: 259,0672; encontrado (M+H)⁺: 259,0663 (erro: 3 ppm).

5.3.8. 1-[1-(4-Bromofenil)etil]-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6h)

Sólido levemente amarelado pouco cristalino, rendimento: 86%.

Ponto de fusão: 71-74 °C

IV (pastilha de KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 521, 592, 716, 762, 820, 955, 1011, 1055, 1242, 1348, 1406, 1516, 1572, 2885, 2935, 3090, 3236 e 3290 cm^{-1} .

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,53-3,68 (m, 4H); 5,43 (sl, 1H); 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ 22,47(CH₃); 47,53 (CH₂); 53,97(CH); 61,79(CH₂); 121,59(C); 129,25(CH); 132,50(CH); 144,56(C); 183,43(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₁H₁₅BrN₂OSNa⁺: 324,9986; encontrado (M+Na)⁺: 325,0055 (erro: 21 ppm).

5.3.9. 1-[1-(4-Metoxifenil)etil]-3-(2-hidroxietil)tiouréia (6i)

Óleo viscoso levemente amarelado, rendimento: 86%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 833, 933, 1034, 1178, 1248, 1304, 1348, 1456, 1514, 1555, 1612, 1886, 2060, 2480, 2934, 3067 e 3285 cm^{-1} .

RMN-¹H (250 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 3,53-3,67 (m, 4H); 3,76 (s, 3H); 5,35 (sl, 1H); 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD): δ 21,16(CH₃); 46,15 (CH₂); 52,52(CH); 54,31 (CH₃); 60,44(CH₂); 113,48(C); 126,98(CH); 135,58(CH); 158,86(C); 181,62(C).

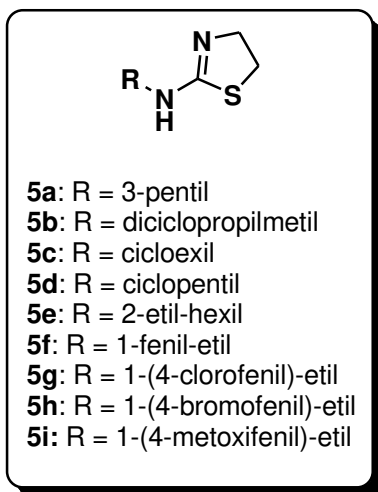
EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₂H₁₈N₂O₂SH⁺: 255,1167; encontrado (M+H)⁺: 255,1191 (erro: 9 ppm).

5.4. Avaliação das metodologias de S-ciclização de tiouréias por UPLC-MS

Os agentes ativantes utilizados foram: MsCl, TsCl, TsCl em meio básico de NaOH, MeI, CDI, Vilsmeier-Haack (DMF+POCl₃) e Mitsunobu (DIAD+PPh₃). Em um balão seco sob atmosfera inerte de N₂, o agente ativante (0,741 mmol) foi adicionado, seguido por THF (10 mL/mmol de tiouréia) e a tiouréia **6c** (0,100 g, 0,494 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas.

Após esse período, o solvente foi evaporado, e a mistura resultante foi dissolvida em 0,5 mL de acetonitrila e uma alíquota de 100 µL foi coletada. Após evaporação do solvente, a alíquota foi redissolvida em 1 mL de MeOH com 0,1% de ácido fórmico e injetada no equipamento de UPLC-MS.

5.5. Preparação das 2-aminotiazolinas 5



DMF (0,741 mmol, 86 μ L) e POCl_3 (0,741 mmol, 100 μ L) foram adicionados a um balão sob atmosfera inerte de N_2 a temperatura ambiente. Então, a mistura foi dissolvida em 5,0 mL de THF seco e a tiouréia (0,494 mmol) foi adicionada. Após 18 horas, 30 mL de solução saturada de NaHCO_3 foram adicionados e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3X30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de alumina neutra utilizando a mistura acetato de etila/hexano 10% como sistema eluente.

5.5.1. N-(Pentan-3-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5a)

Sólido branco, rendimento: 46%.

Ponto de fusão: 113-114 $^{\circ}\text{C}$

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 488, 613, 1032, 1136, 1250, 1321, 1385, 1464, 1553, 1606, 2858, 2961 e 3180 cm^{-1} .

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H); 1,32-1,67 (m, 4H); 3,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,46 (qt, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 10,05(CH₃); 27,45(CH₂); 34,88(CH₂); 58,15(CH); 60,07(CH₂); 161,54(C).

5.5.2. N-(Diciclopropilmetil)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5b)

Sólido branco, rendimento: 52%.

Ponto de fusão: 123-124 °C

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 608, 642, 829, 1020, 1041, 1248, 1319, 1547, 1607, 2860, 2941, 3003, 3078, 3194, 3443 cm⁻¹.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 0,24-0,55 (m, 8H); 0,92 (st, $J = 6,8$, 2H); 2,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 3,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 1,87(CH₂); 2,75(CH₂); 15,51(CH); 34,99(CH₂); 59,99(CH₂); 61,13(CH); 161,25(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para C₁₀H₁₆N₂S: 196,1034; encontrado M⁺: 196,1024 (erro: 5 ppm).

5.5.3. N-Ciclohexil-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5c)

Sólido branco, rendimento: 71%.

Ponto de fusão: indeterminado devido degradação do material.

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 453, 648, 891, 1030, 1097, 1153, 1246, 1321, 1450, 1547, 1609, 2854, 2930, 2997, 3184 cm⁻¹.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (m, 3H) 1,36 (m, 3H); 1,59 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 2,03 (m, 2H); 3,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,52 (tt, $J = 3,9$ e 10,5 Hz, 1H); 3,66 (sl, 1H); 4,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 25,06(CH₂); 25,84(CH₂); 33,85 (CH₂); 35,26 (CH₂); 53,96 (CH); 60,54 (CH₂); 160,90 (C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₉H₁₇N₂S⁺: 185,1107; encontrado M⁺: 185,1149 (erro: 22 ppm).

5.5.4. N-Ciclopentil-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5d)

Sólido branco, rendimento: 43%.

Ponto de fusão: indeterminado devido degradação do material.

IV (KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 467, 606, 1032, 1101, 1250, 1321, 1551, 1610, 2858, 2958, 3188, 3443 cm⁻¹.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,39-1,51 (m, 2H) 1,52-1,64 (m, 4H); 1,93-2,06 (m, 2H); 3,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 4,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 4,01 (m, 1H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 23,85(CH₂); 33,77 (CH₂); 35,32 (CH₂); 56,92 (CH); 60,39 (CH₂); 161,51 (C).

EMAR (EI TOF): Calculado para C₁₀H₁₆N₂S: 170,0878; encontrado M⁺: 170,0885 (erro: 4 ppm).

5.5.5. N-(2-Etilexil)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5e)

Óleo viscoso levemente amarelado, rendimento: 57%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 1026, 1149, 1244, 1315, 1377, 1460, 1543, 1622, 1711, 2858, 2928, 2958, 3207 cm^{-1} .

RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H); 1,25-1,47 (m, 9H); 0,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl_3): δ 10,80(CH_3); 14,03(CH_3); 23,00(CH_2); 24,13(CH_2); 28,80(CH_2); 30,90(CH_2); 35,19 (CH_2); 39,54(CH); 48,21(CH_2); 60,26(CH_2); 162,07(C).

EMAR (EI TOF): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$: 214,1504; encontrado M^+ : 214,1506 (erro: 1 ppm).

5.5.6. N-(1-Feniletíl)-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5f)

Óleo viscoso levemente amarelado, rendimento: 42%.

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 700, 762, 1028, 1338, 1450, 1547, 1605, 1647, 2889, 2930, 2966, 3169, 3450 cm^{-1} .

RMN-¹H (250 MHz, CDCl_3): δ 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 4,84 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,20-7,39 (m, 5H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl_3): δ 23,04(CH_3); 35,05(CH_2); 54,71(CH); 59,85(CH_2); 125,99(CH); 127,14(CH); 128,55(CH); 144,11(C); 160,76 (C).

EMAR (EI TOF): Calculado para $C_{11}H_{14}N_2S$: 206,0878; encontrado M^+ : 206,0901 (erro: 11 ppm).

5.5.7. N-[1-(4-Clorofenil)etil]-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5g)

Sólido levemente amarelado, rendimento: 20%.

Ponto de fusão: 97-98 °C

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 440, 530, 555, 609, 660, 785, 825, 930, 1030, 1086, 1155, 1257, 1346, 1445, 1491, 1643, 1909, 2851, 2897, 2974, 3038, 3130, 3252, 3447 cm^{-1} .

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 3,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,48 (sl, 1H); 4,78 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,18-7,34 (m, 4H).

RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3): δ 23,34(CH_3); 34,92(CH_2); 54,34(CH); 59,36(CH_2); 127,38(CH); 128,64(CH); 132,73(C); 142,79(C); 160,82(C).

5.5.8. N-[1-(4-Bromofenil)etil]-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5h)

Sólido levemente amarelado, rendimento: 53%.

Ponto de fusão: 133-134 °C

IV (pastilha de KBr, $\nu_{\text{máx}}$): 480, 557, 608, 690, 779, 822, 930, 1030, 1070, 1155, 1211, 1344, 1408, 1485, 1643, 1906, 2849, 2897, 2974, 3047, 3130, 3250, 3439 cm^{-1} .

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 3,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 4,78 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3): δ 23,30(CH_3); 34,99(CH_2); 54,32(CH); 59,48(CH_2); 120,82(C); 127,73(CH); 131,59(CH); 143,28(C); 160,54 (C).

EMAR (ESI $^+$ TOF): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{SH}^+$: 285,0061; encontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 285,0102 (erro: 14 ppm).

5.5.9. N-[1-(4-Metoxifenil)etil]-4,5-diidro-1,3-tiazol-2-amina (5i)

Óleo viscoso levemente amarelado, rendimento: 43%.

Ponto de fusão: 92-93 $^{\circ}\text{C}$

IV (filme, $\nu_{\text{máx}}$): 488, 538, 604, 642, 700, 816, 903, 1026, 1107, 1180, 1256, 1313, 1367, 1470, 1516, 1610, 1877, 2054, 2860, 2966, 3175, 3435 cm^{-1} .

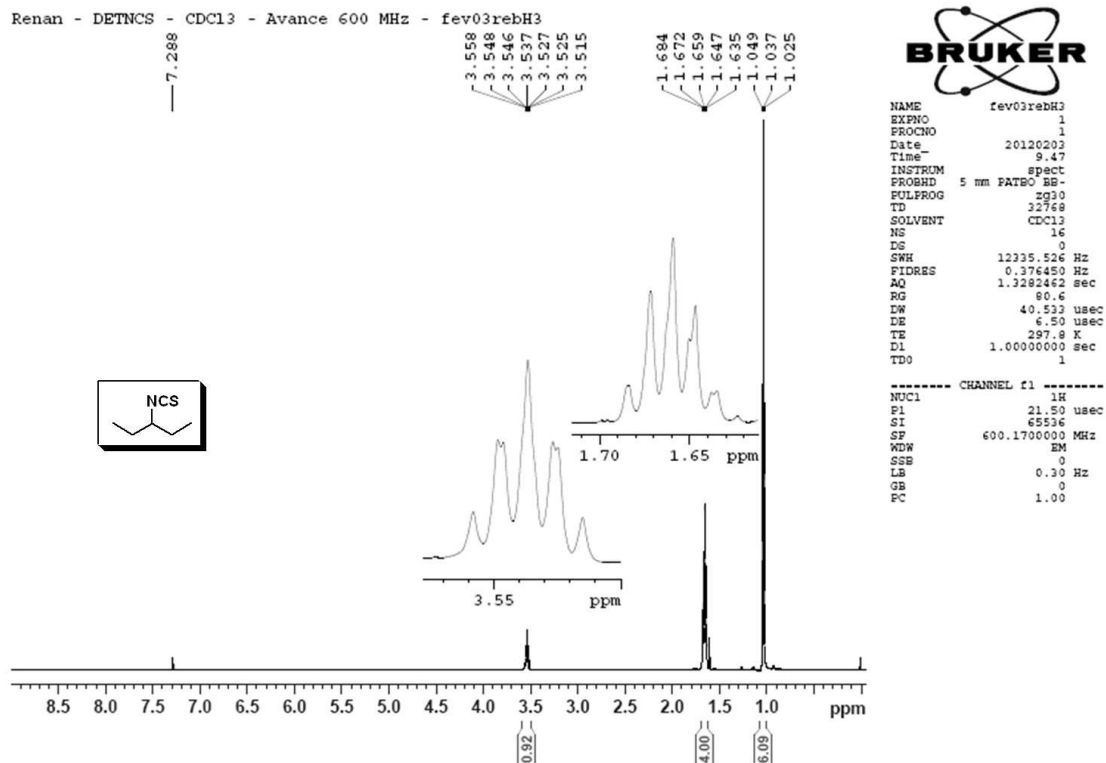
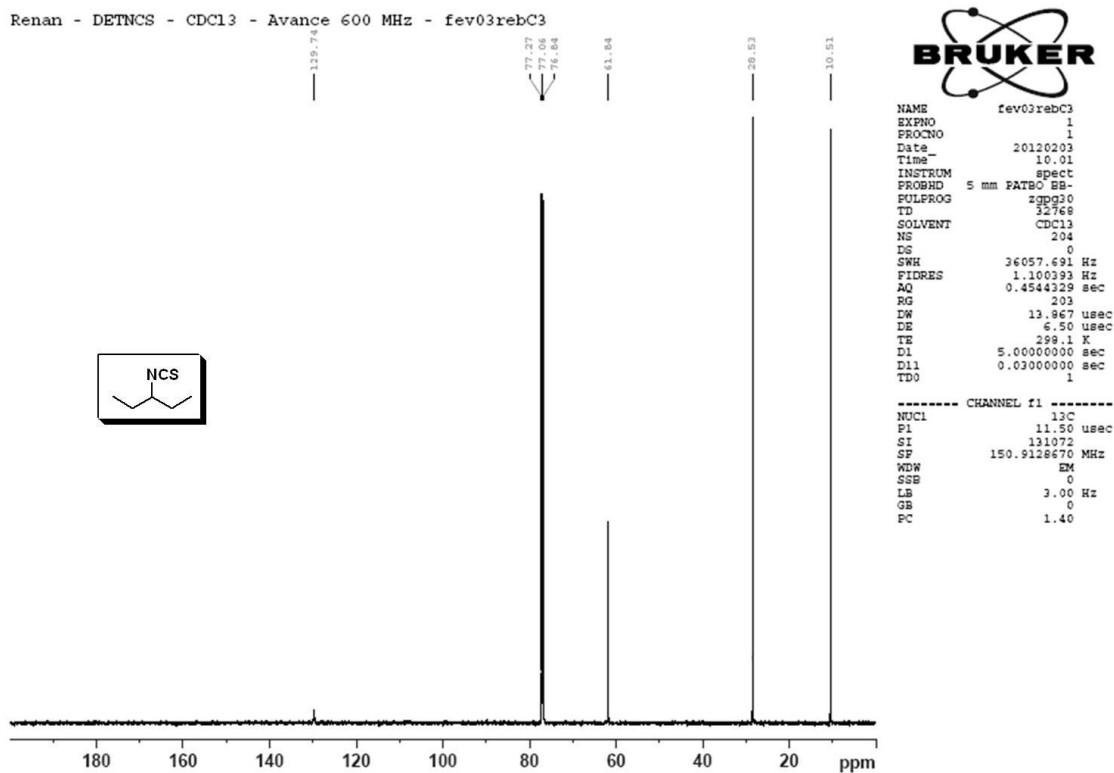
RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 3,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,80 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

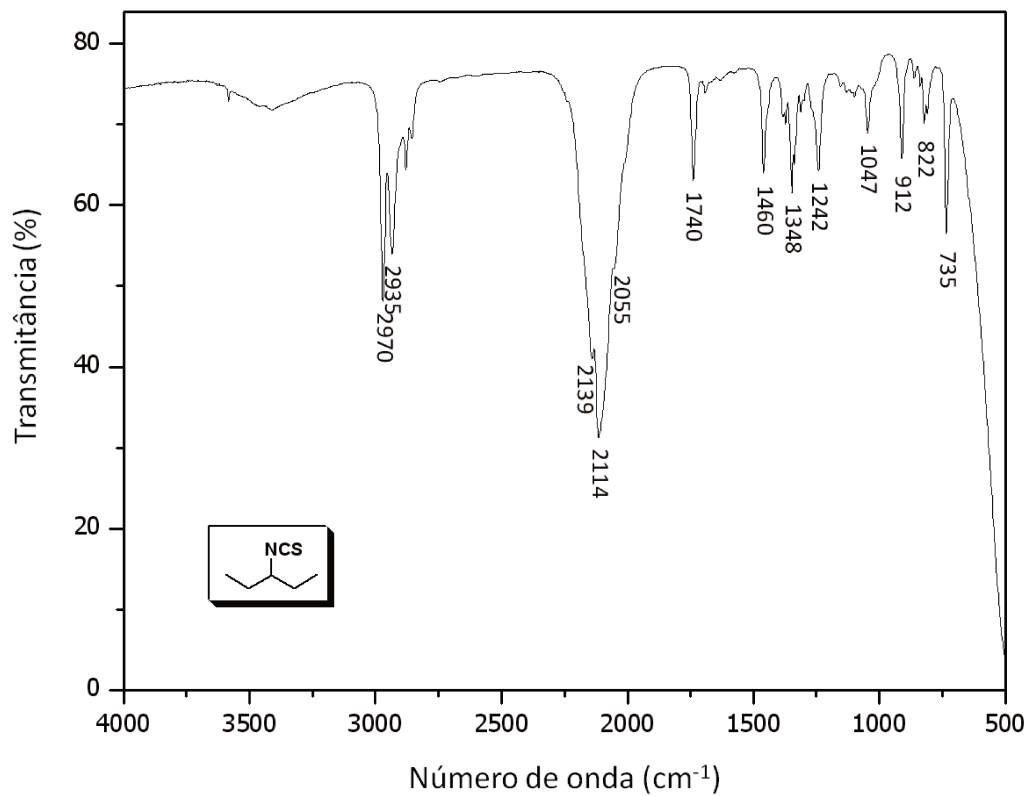
RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 23,07(CH₃); 35,05(CH₂); 54,05(CH); 55,25(CH₃); 59,95(CH₂); 113,90(CH); 127,15(CH); 136,19(C); 158,70(C); 160,65(C).

EMAR (ESI⁺ TOF): Calculado para C₁₂H₁₆N₂OSH⁺: 237,1062; encontrado M⁺: 237,1058 (erro: 2 ppm).

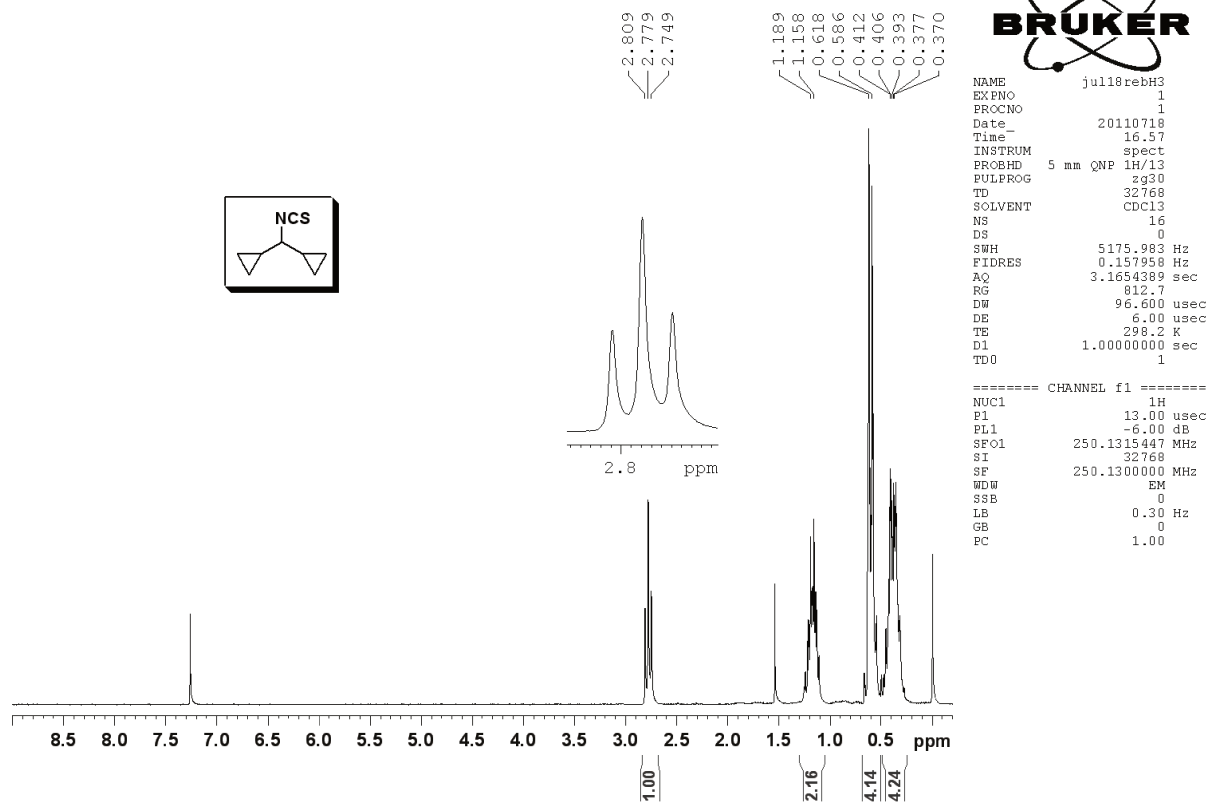
ANEXO I

Espectros de RMN e IV das Substâncias Sintetizadas

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) do isotiocianato **7a**Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) do isotiocianato **7a**

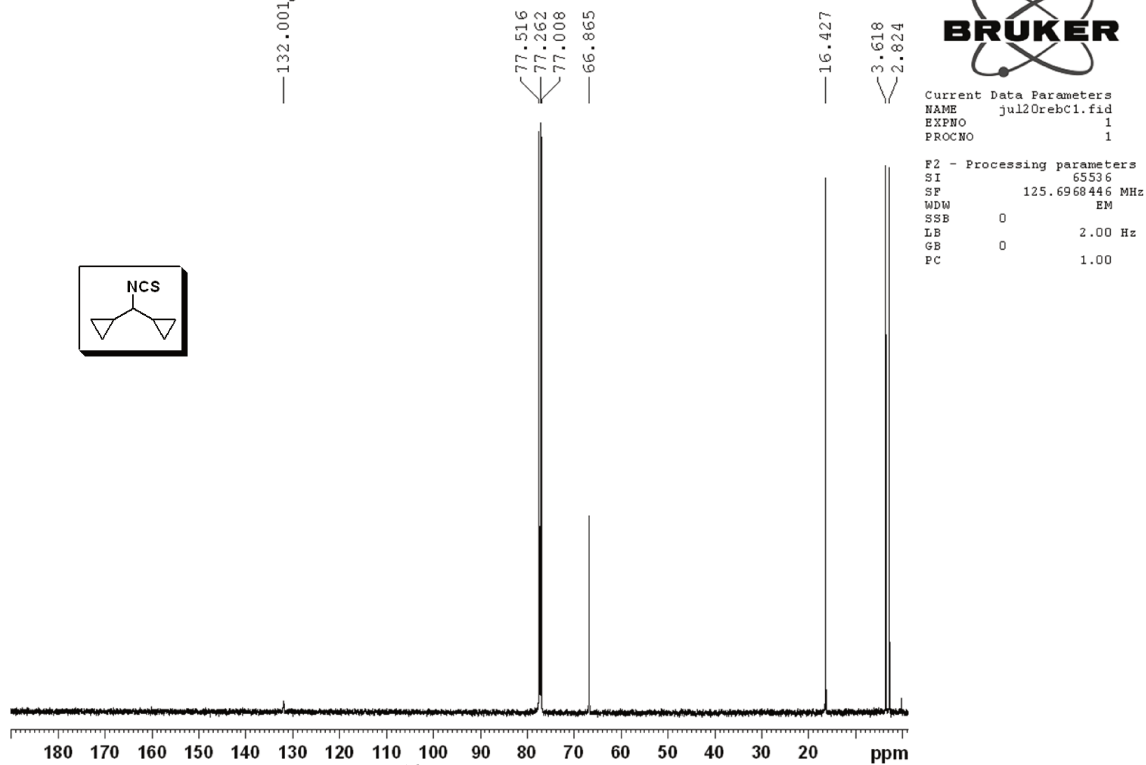
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato **7a**

Rena "DCPNCS" cdc13/250mhz jul18rebH3

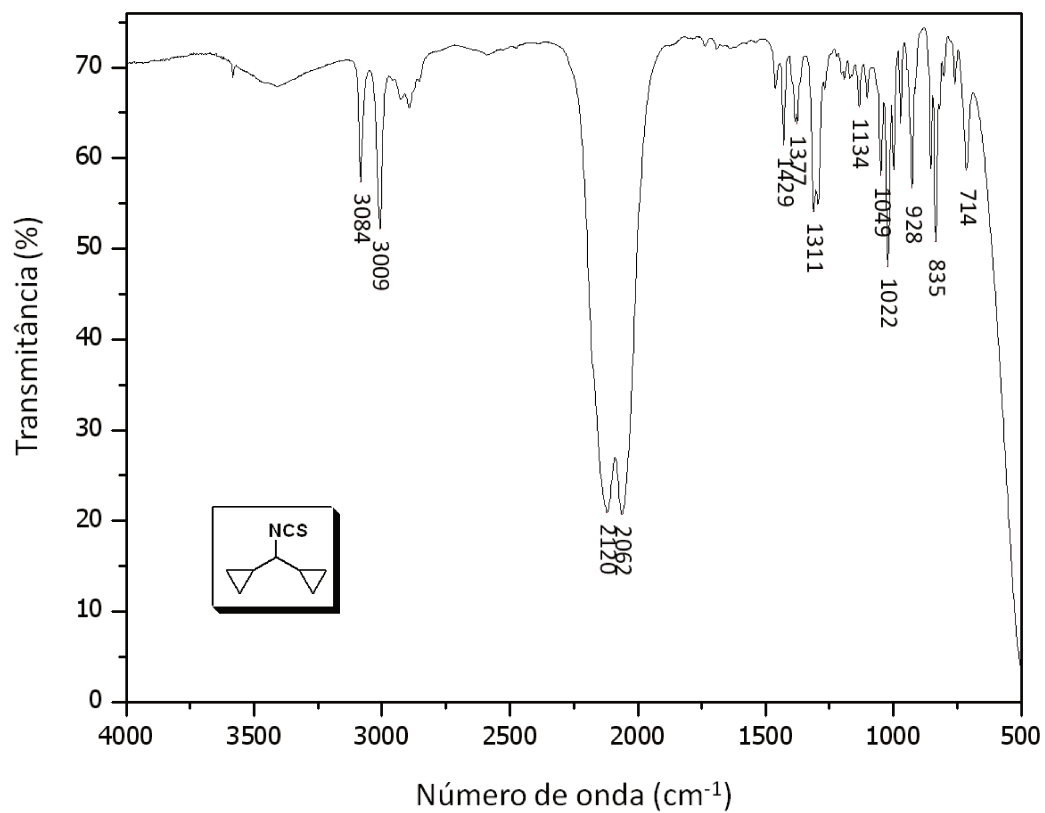


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) do isotiocianato **7b**

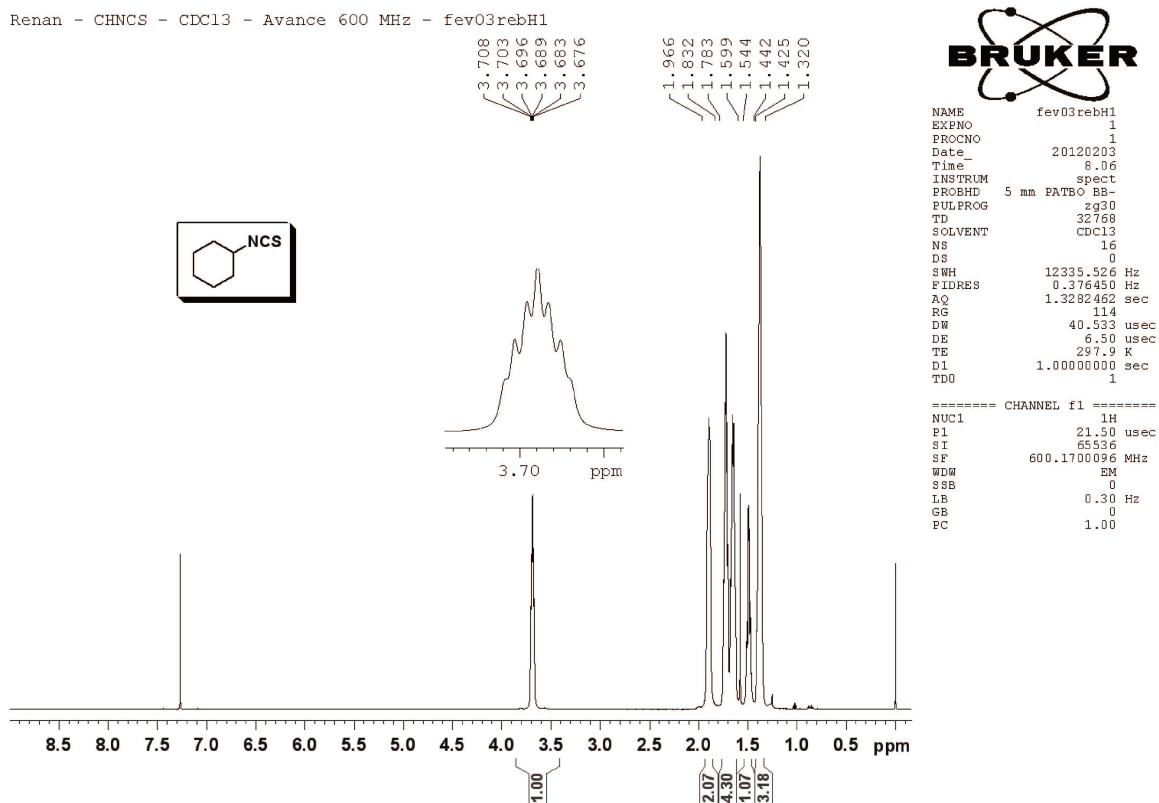
Renan "DCPNCS" CDC13/BBSW jul20rebC1



Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do isotiocianato **7b**

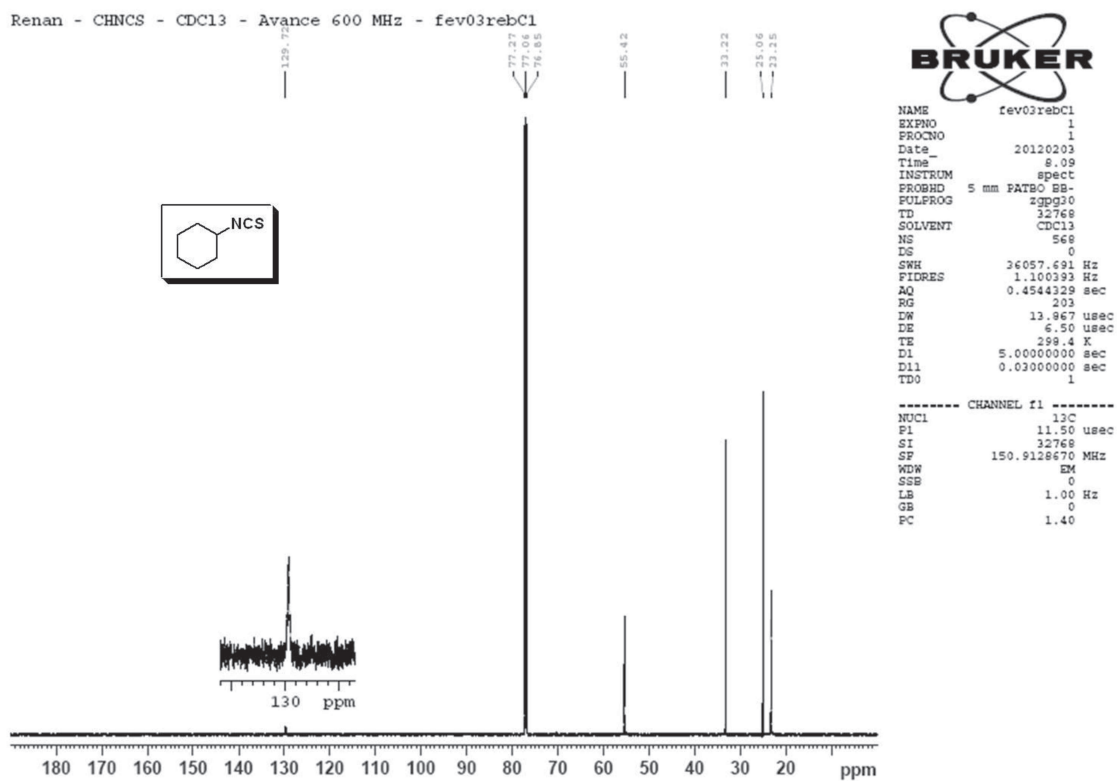
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato **7b**

Renan - CHNCS - CDCl₃ - Avance 600 MHz - fev03rebH1

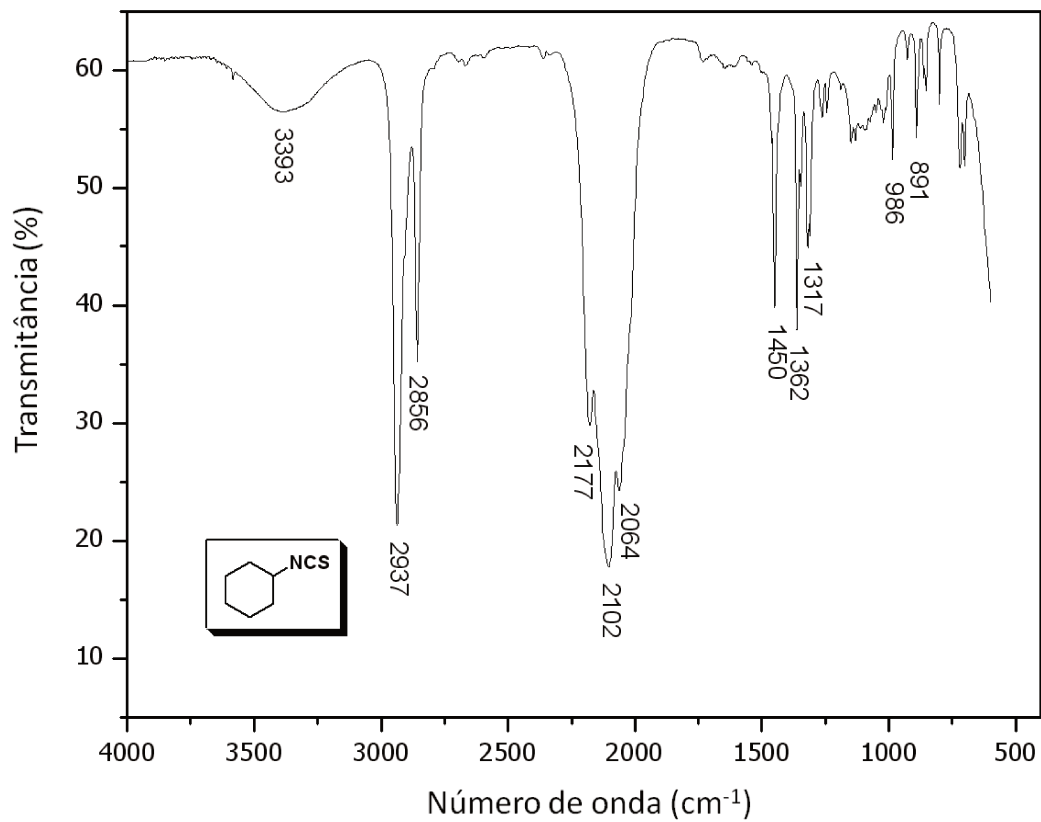


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 600 MHz) do isotiocianato 7c

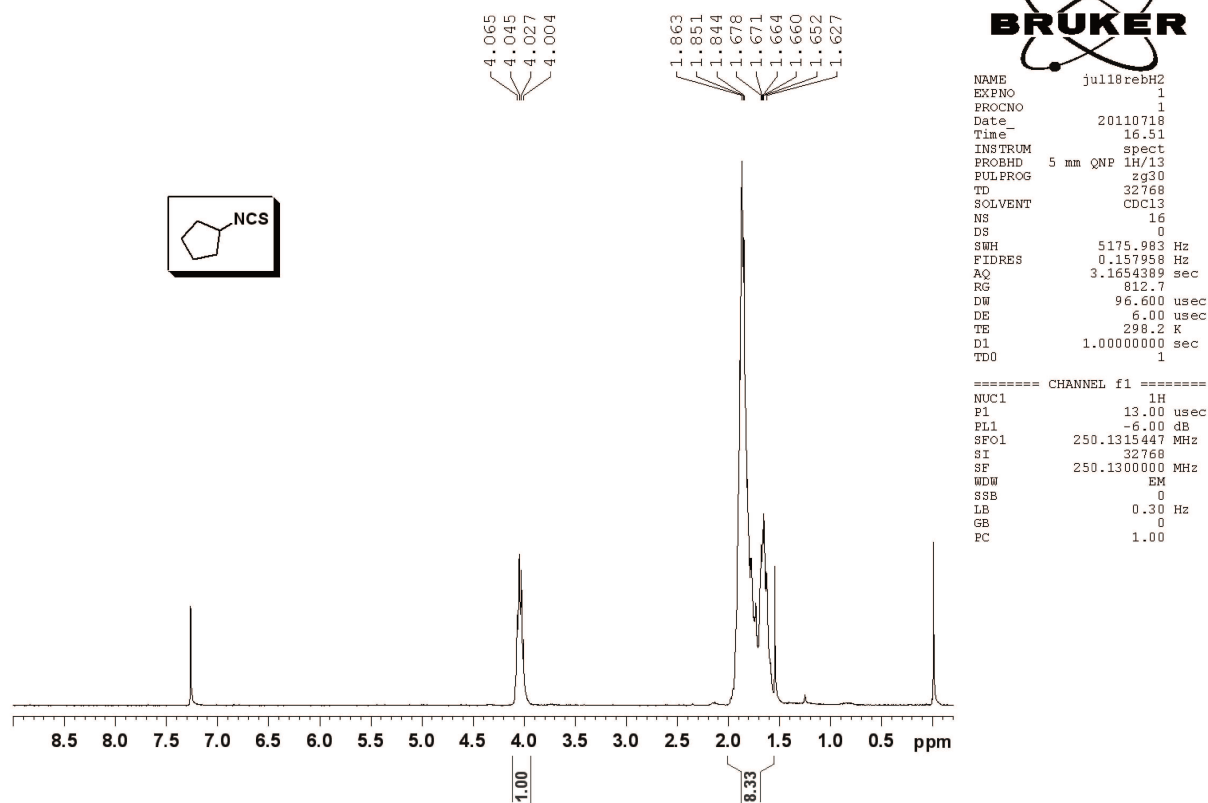
Renan - CHNCS - CDCl₃ - Avance 600 MHz - fev03rebC1



Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) do isotiocianato 7c

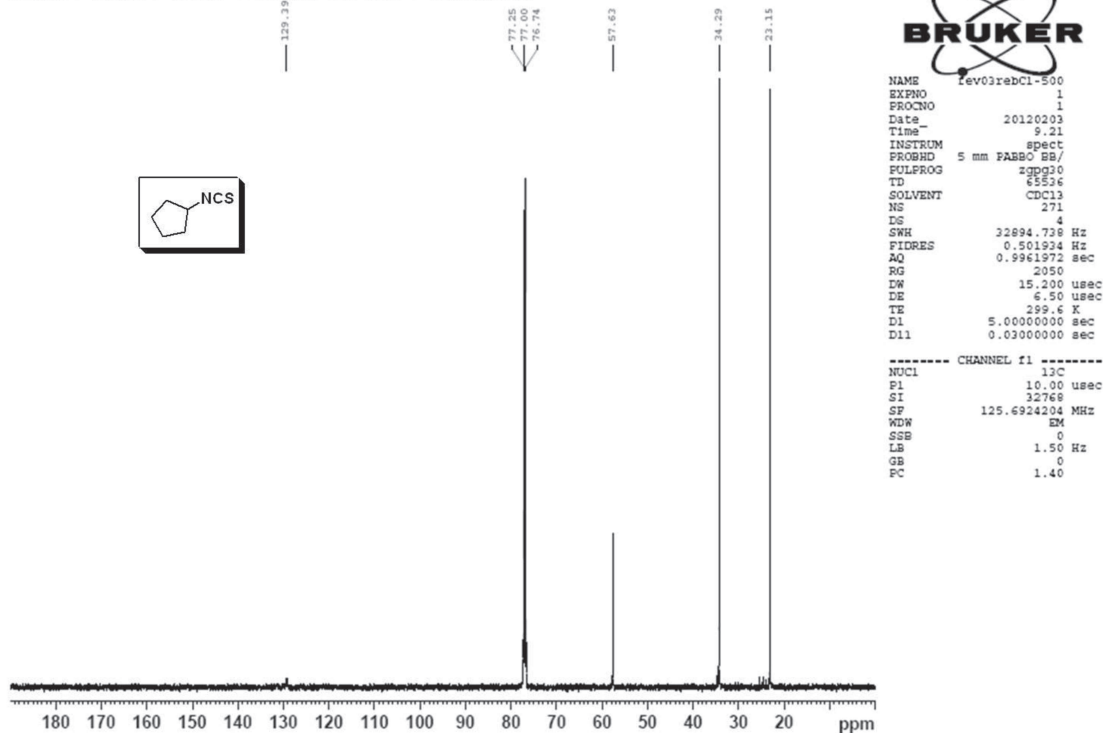
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato **7c**

Rena "CPNCS" cdc13/250mhz jul18rebH2

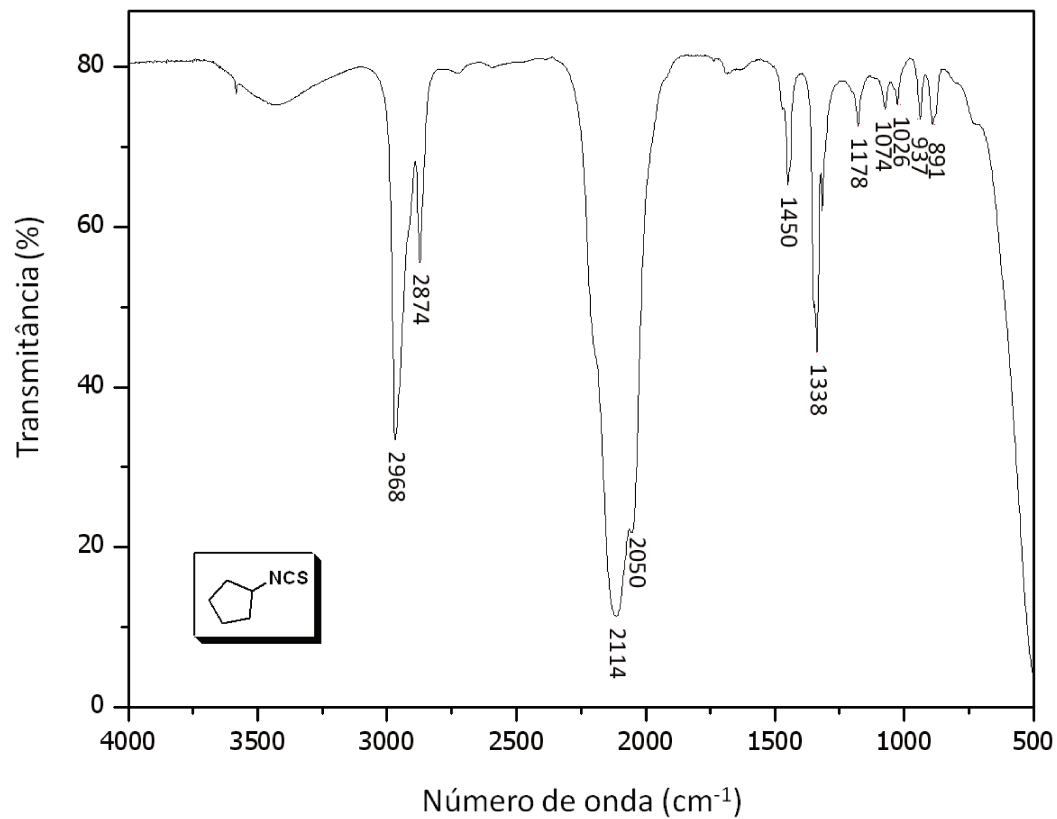


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) do isotiocianato 7d

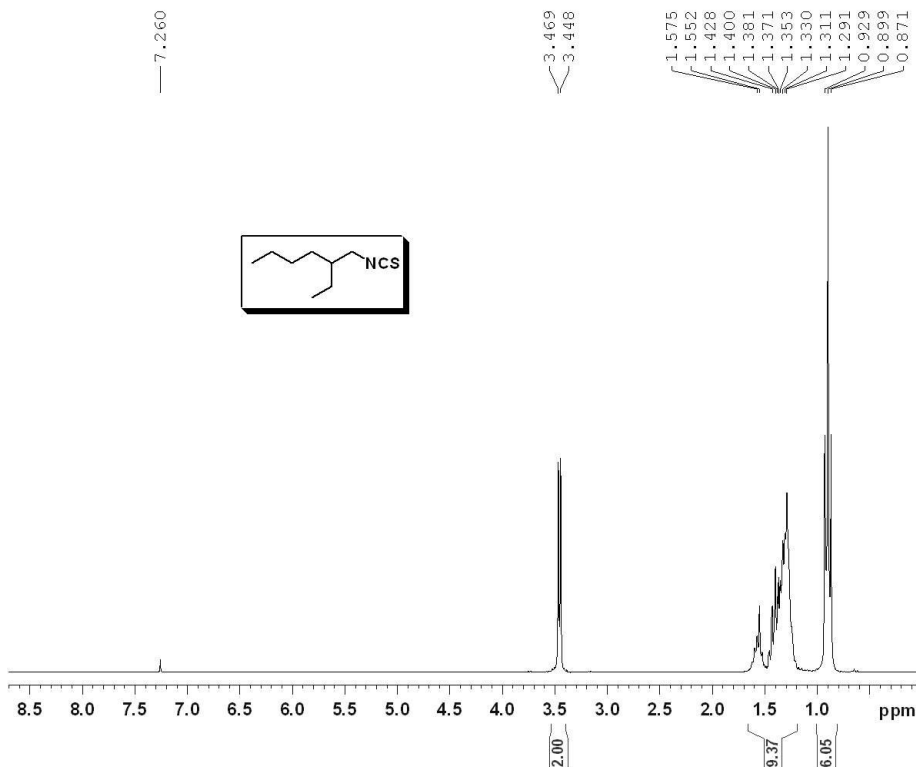
Renan - CPNCS - CDC13 - Avance 500 MHz - fev02rebC1



Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do isotiocianato 7d

Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato **7d**

EHANCS abr28rebH2 Renan Wanda CDCl3



```

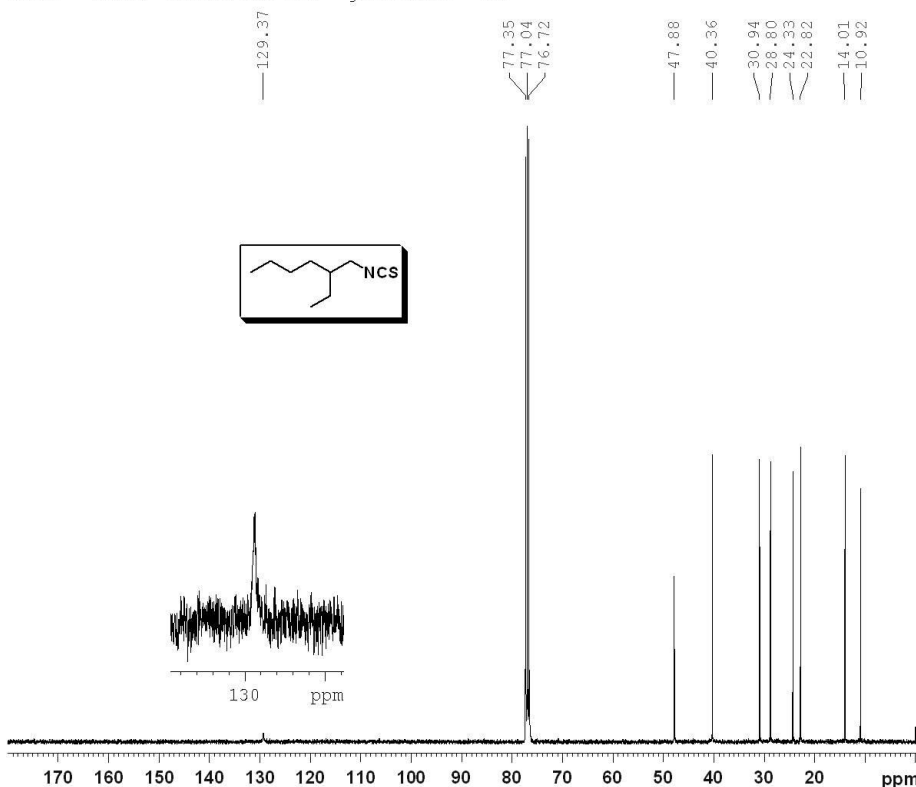
NAME      abr28rebH2
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20110428
Time     14.27
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       203.2
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) do isotiocianato 7e

Renan - cdcl3- Avance 400 MHz - jan26rebC1 -13C



```

NAME      jan26rebC1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120127
Time     3.14
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm TBI 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       6500
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.733596 Hz
AQ       0.6816244 sec
RG       128
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       299.4 K
D1       5.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TD0      1
    
```

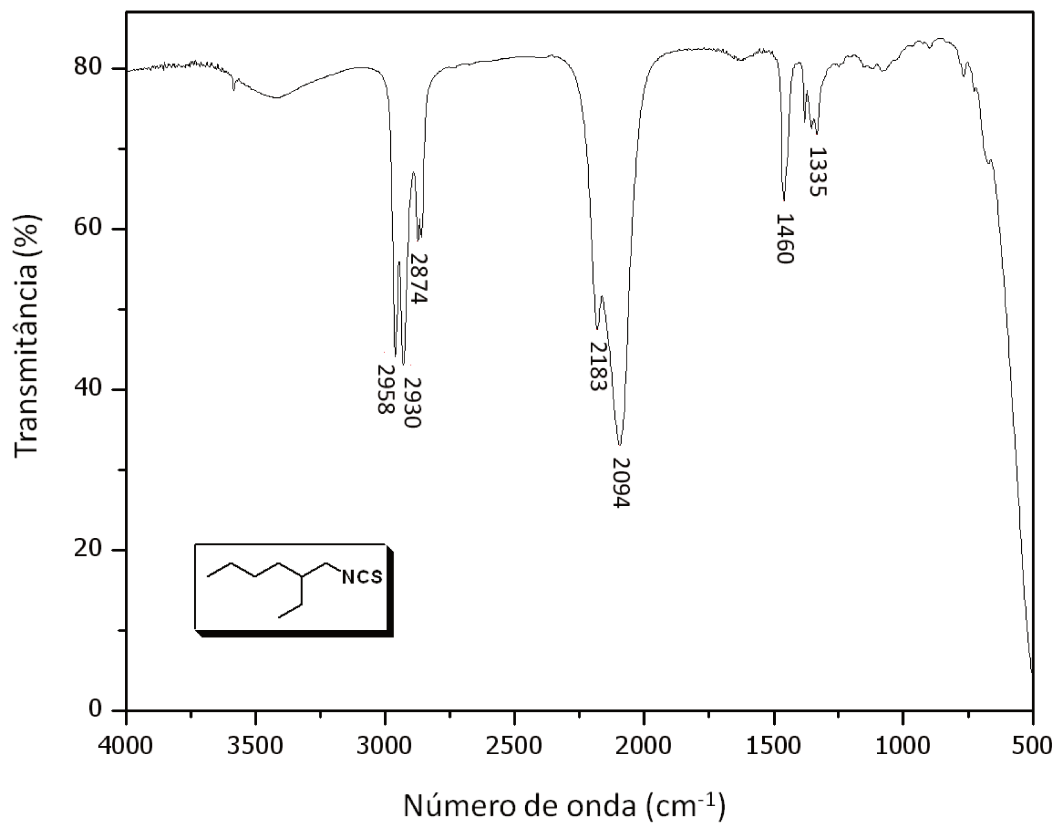
```

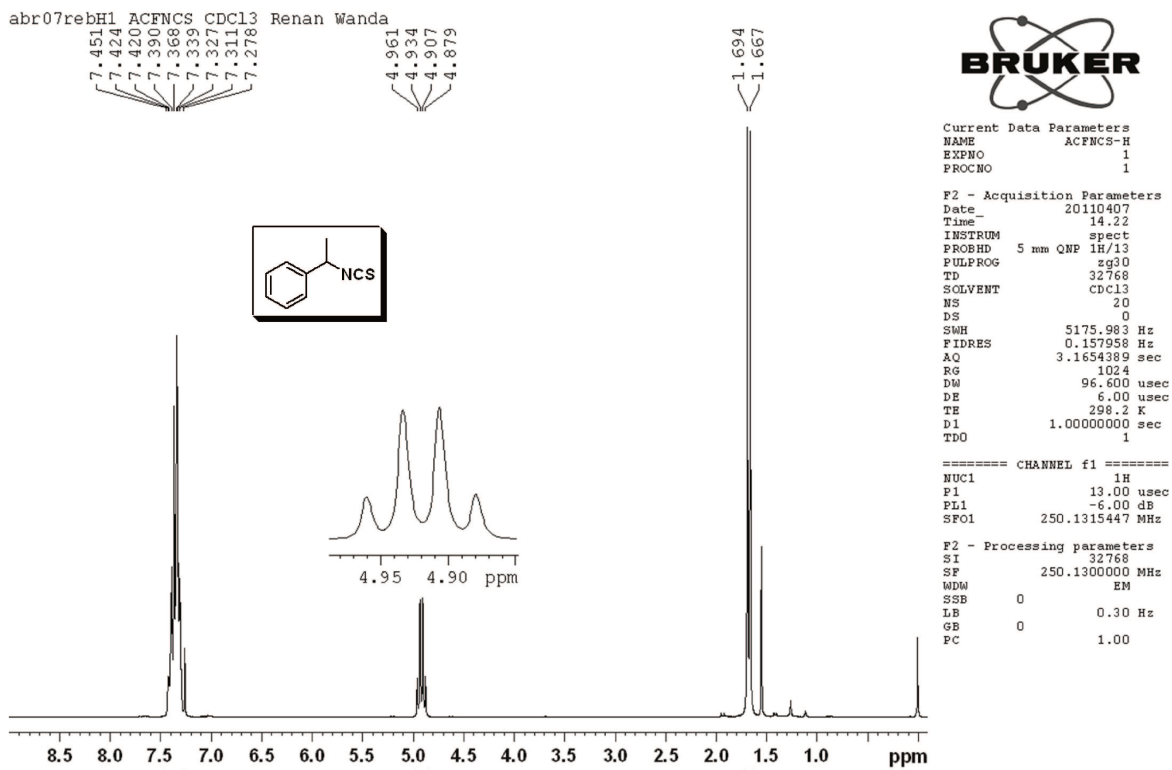
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       18.00 usec
PL1      1.08 dB
PL1W     84.62208557 W
SFO1     100.6228293 MHz
    
```

```

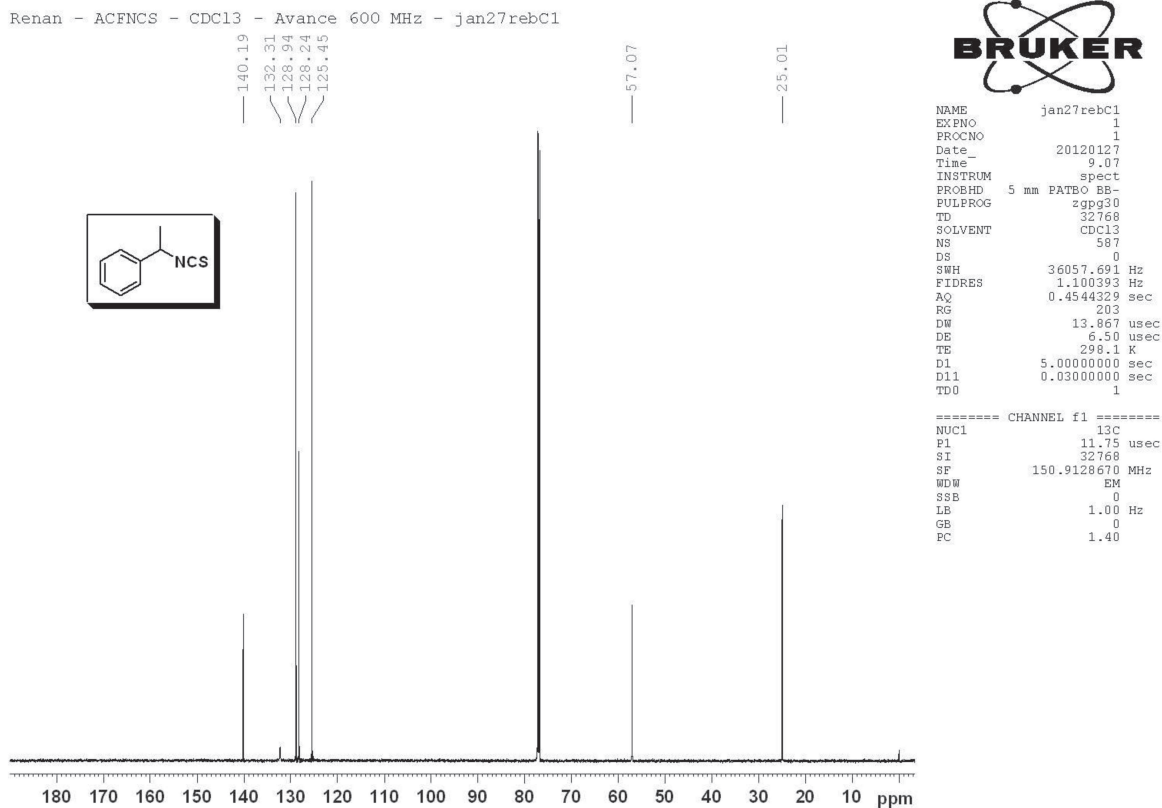
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    70.00 usec
PL2      0.50 dB
PL12     16.70 dB
PL13     16.70 dB
PL2W     8.95489453 W
PL12W    0.21481268 W
PL13W    0.21481268 W
SFO2     400.1316005 MHz
SI       32768
SF       100.6127671 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do isotiocianato 7e

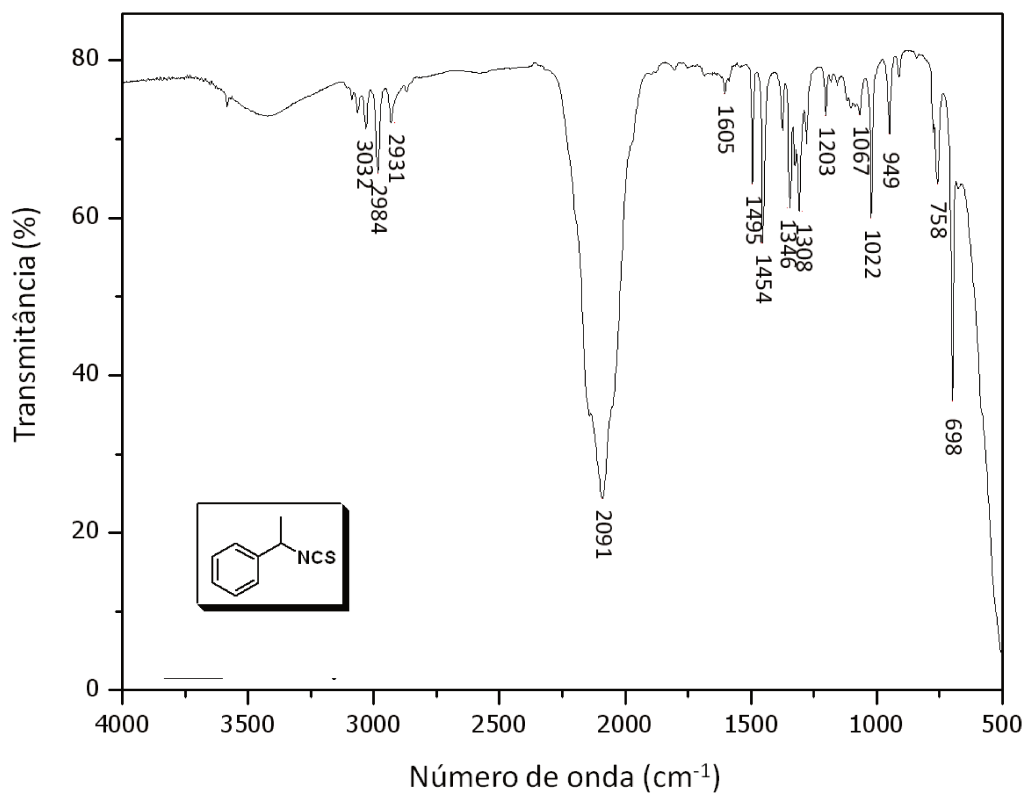


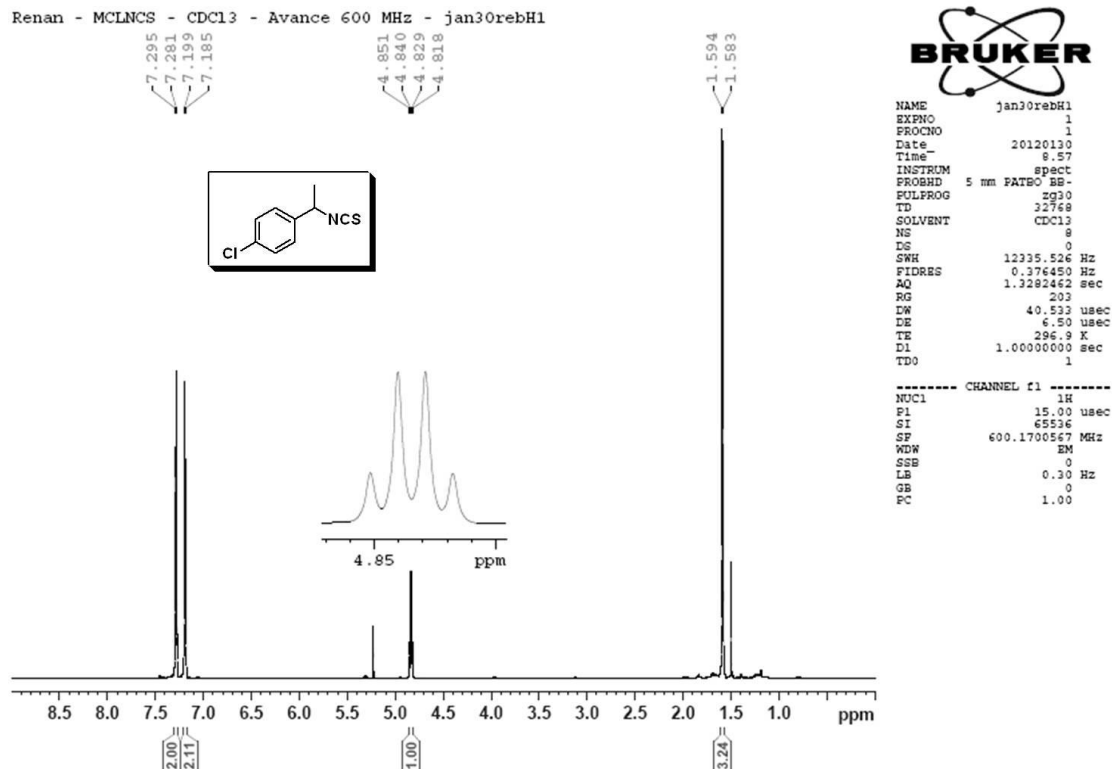
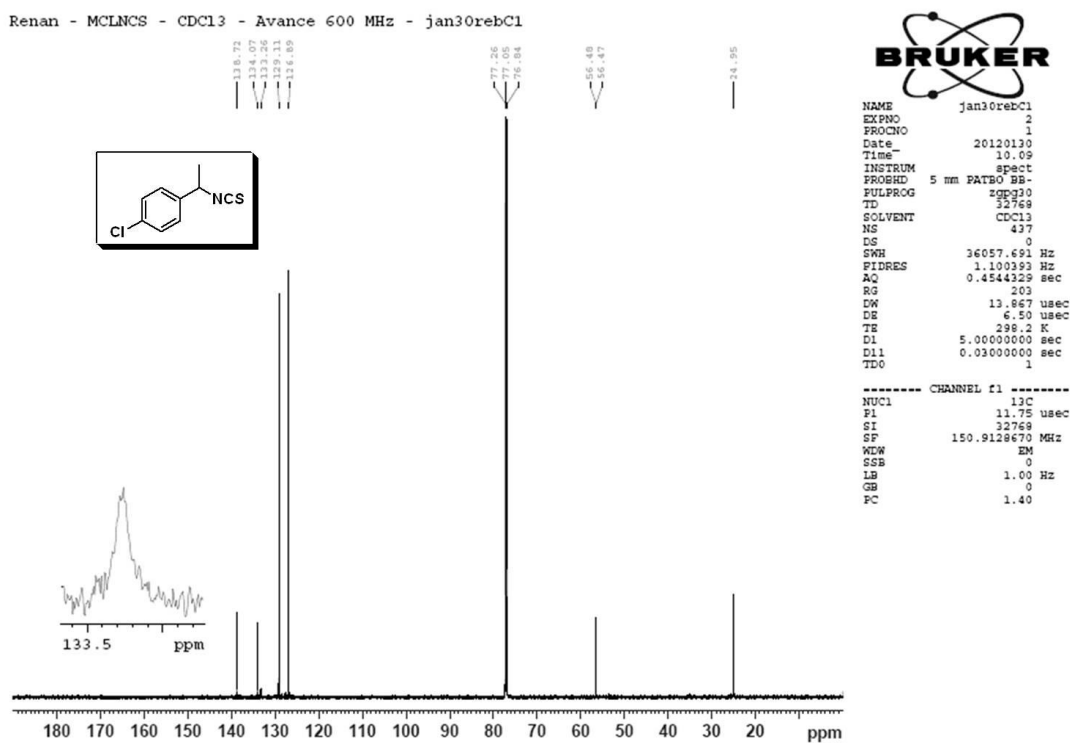


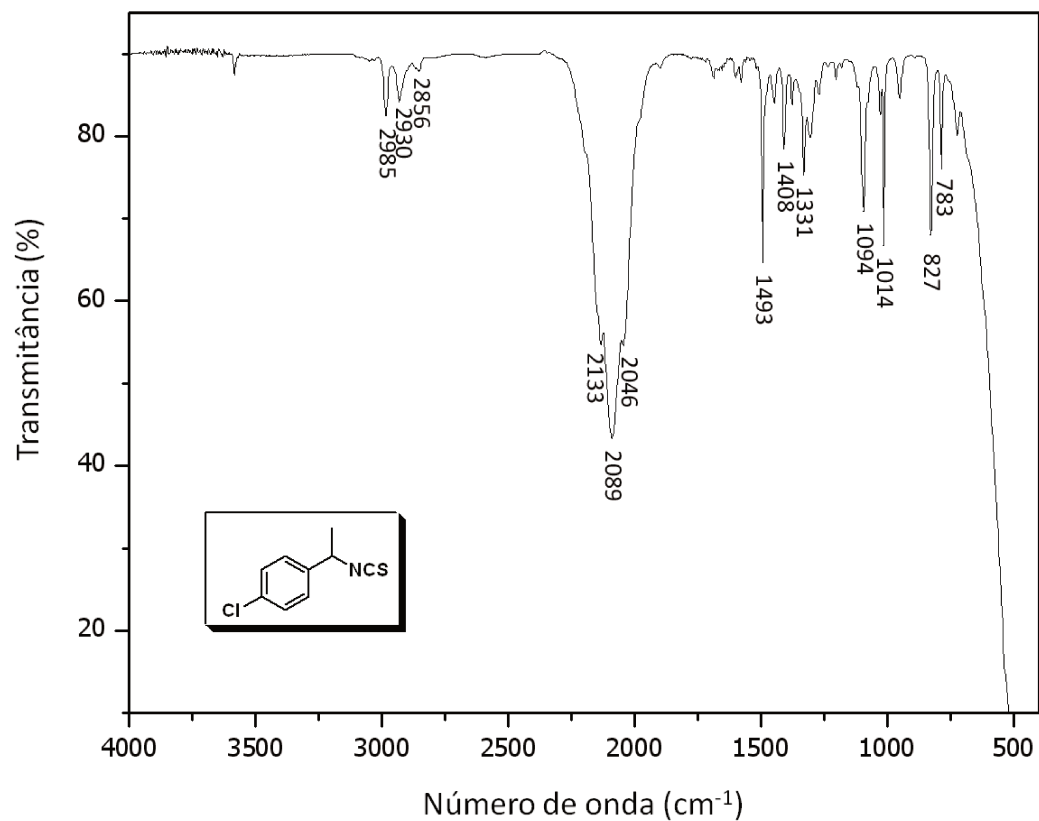
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) do isotiocianato 7f



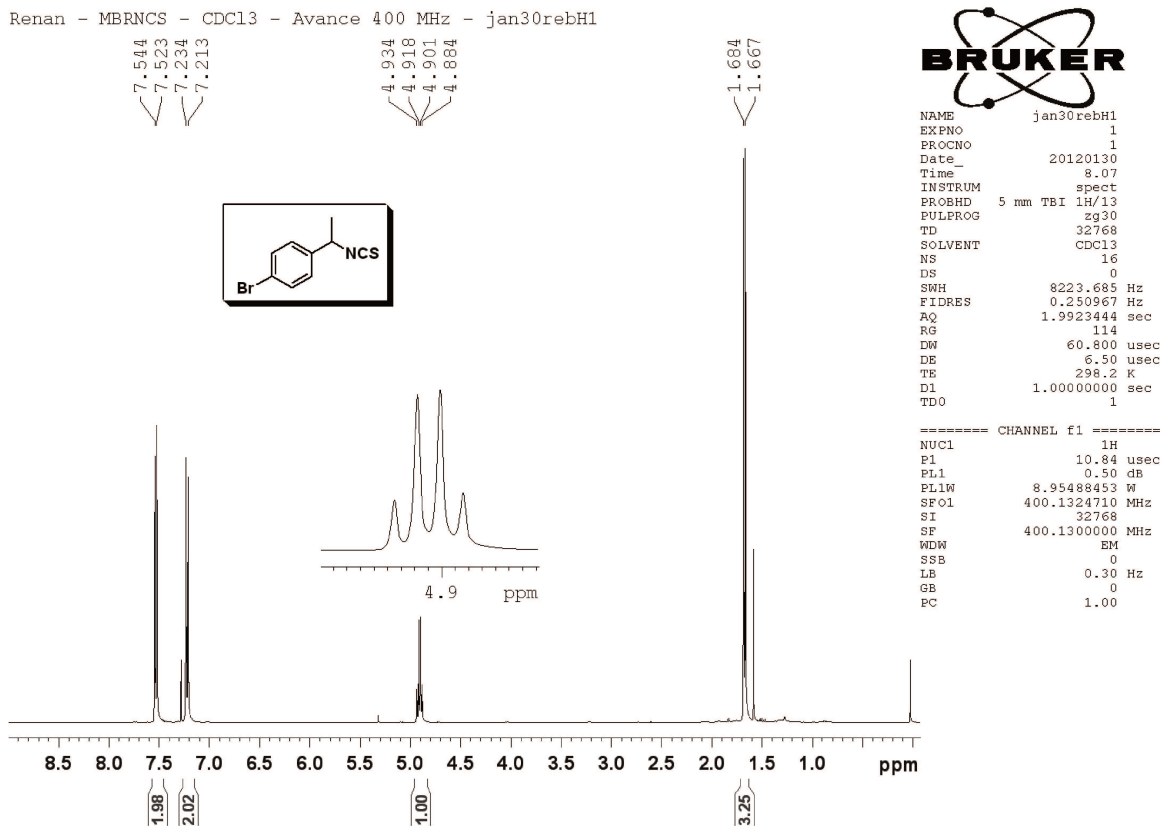
Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) do isotiocianato 7f



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 600 MHz) do isotiocianato 7gEspectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) do isotiocianato 7g

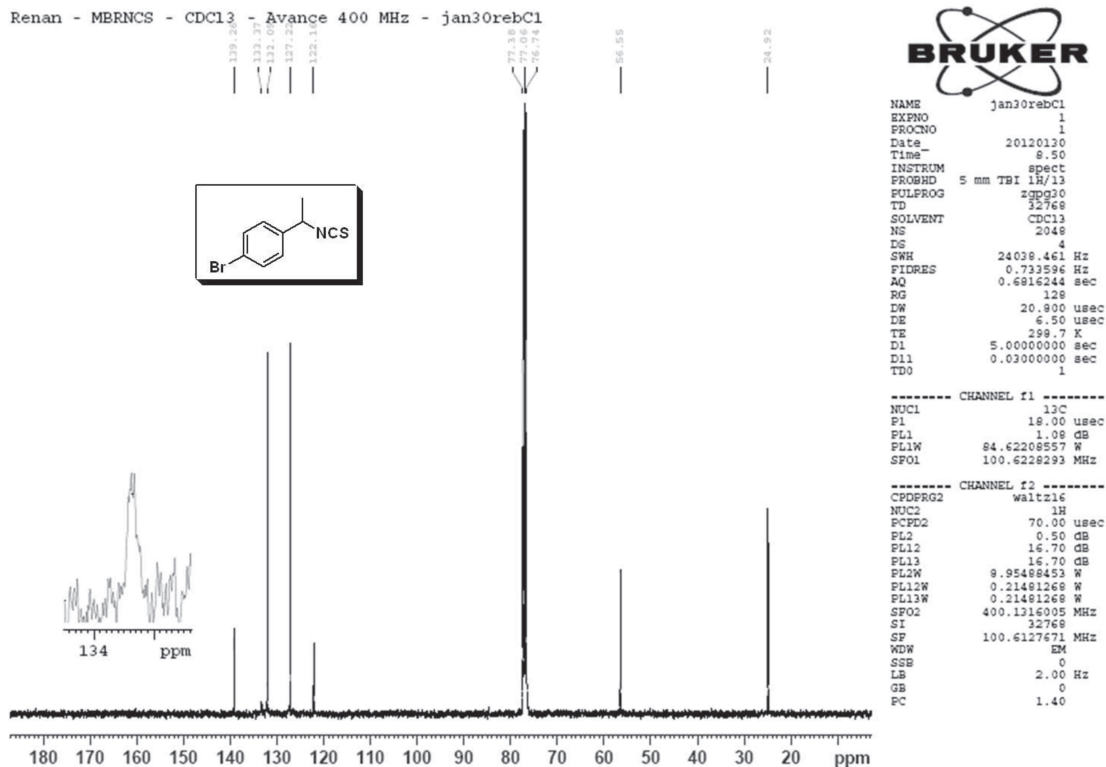
Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato **7g**

Renan - MBRNCS - CDCl₃ - Avance 400 MHz - jan30rebH1

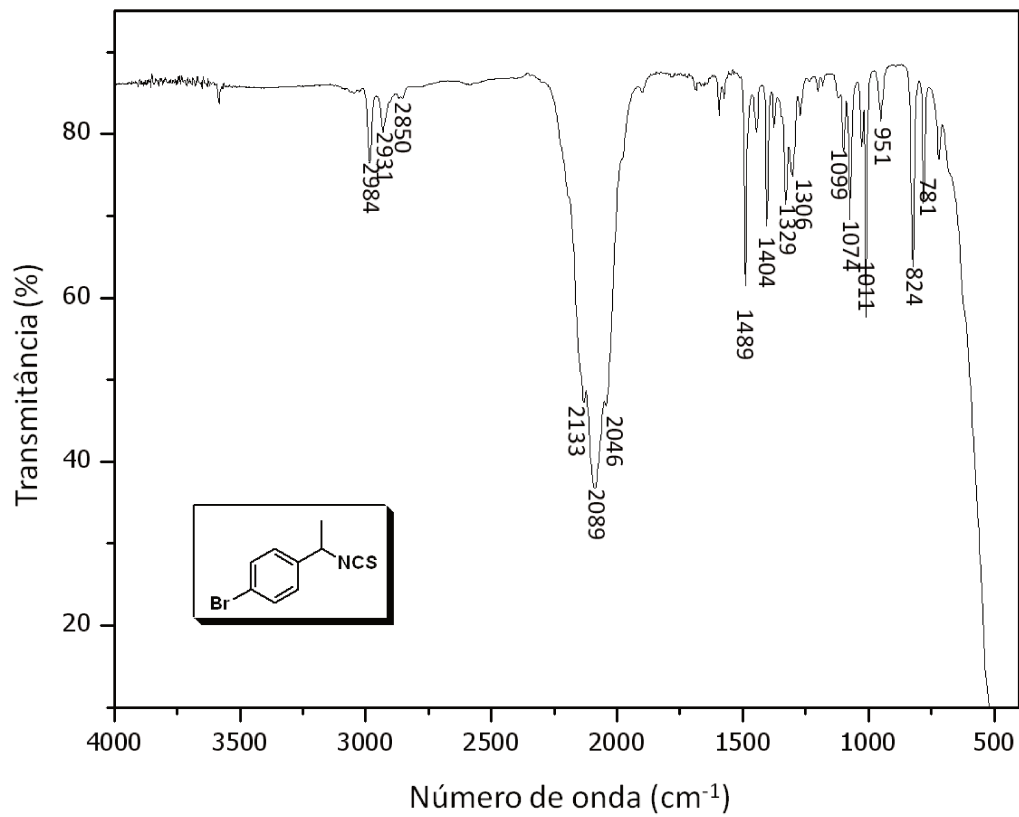


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) do isotiocianato **7h**

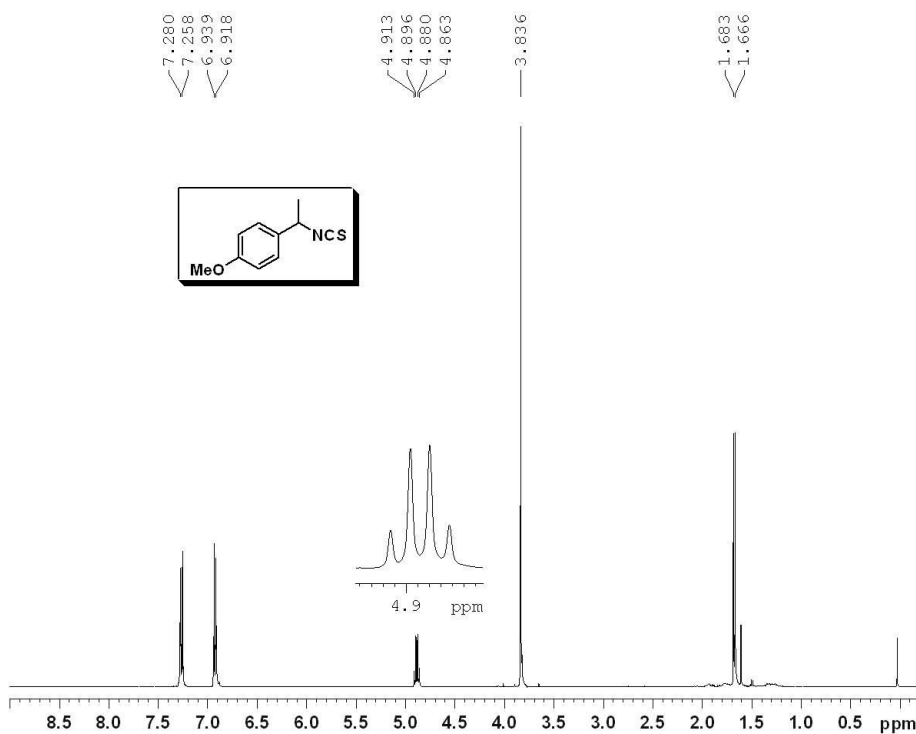
Renan - MBRNCS - CDCl₃ - Avance 400 MHz - jan30rebC1



Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do isotiocianato **7h**



Renan MOMNCS cdc13- Avance 400 MHz - abr26wanH1



```

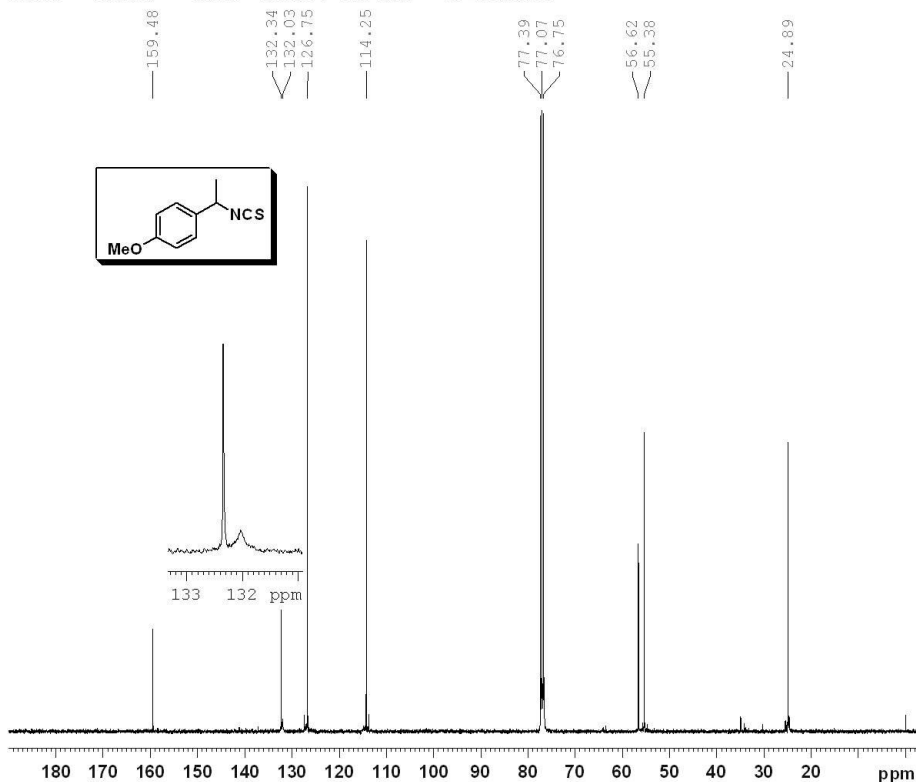
NAME      abr26wanH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120426
Time_     18.21
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDC13
NS        1
DS        0
SMBH      8223.685 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ        1.9923444 sec
RG        80.6
DW        60.800 usec
DE        6.50 usec
TE        298.2 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        10.80 usec
PL1       0.50 dB
PL1W      8.95488453 W
SFO1      400.1324710 MHz
SI        32768
SF        400.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) do isotiocianato 7i

Renan MOMNCS cdc13- Avance 400 MHz - abr26wanC1



```

NAME      abr26wanC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120426
Time_     18.49
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD        32768
SOLVENT   CDC13
NS        4
DS        4
SMBH      24038.461 Hz
FIDRES    0.733596 Hz
AQ        0.6816244 sec
RG        128
DW        20.800 usec
DE        6.50 usec
TE        298.4 K
D1        5.00000000 sec
D11       0.03000000 sec
TD0       1
    
```

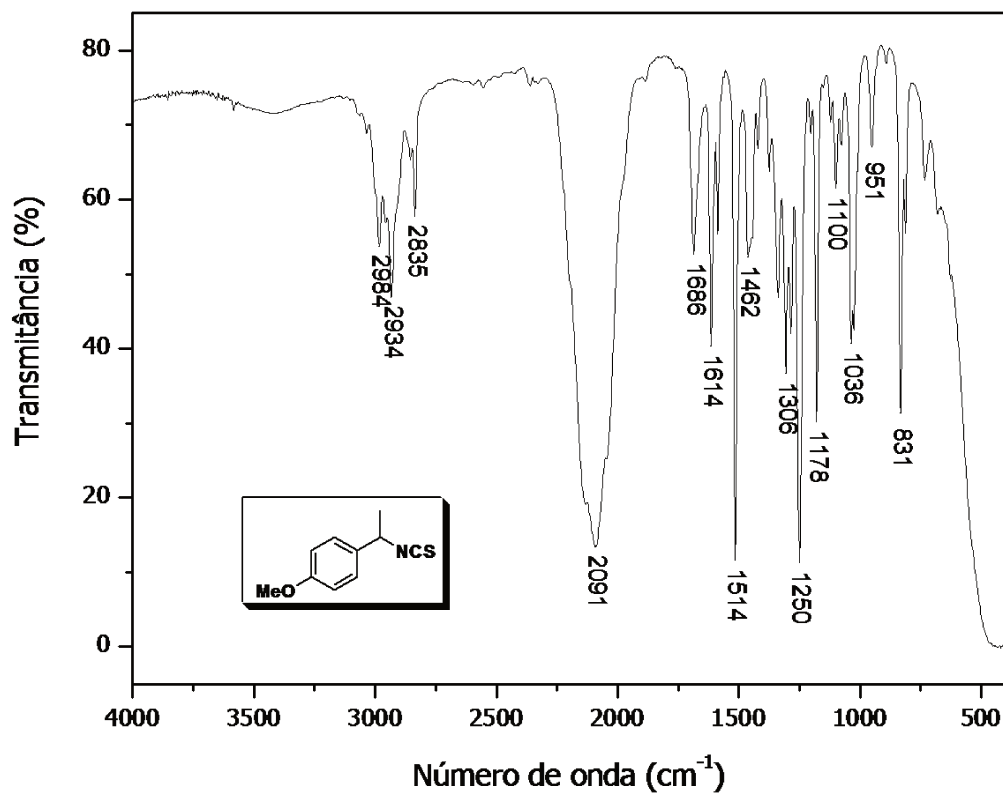
```

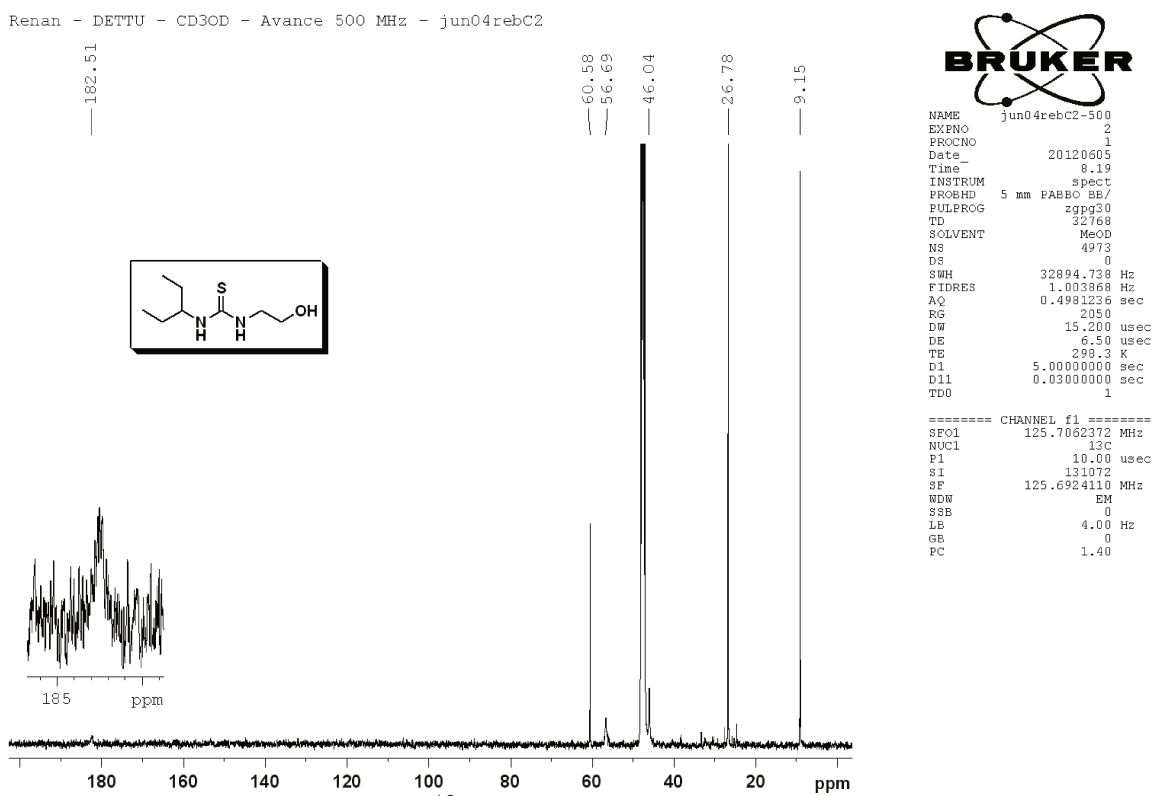
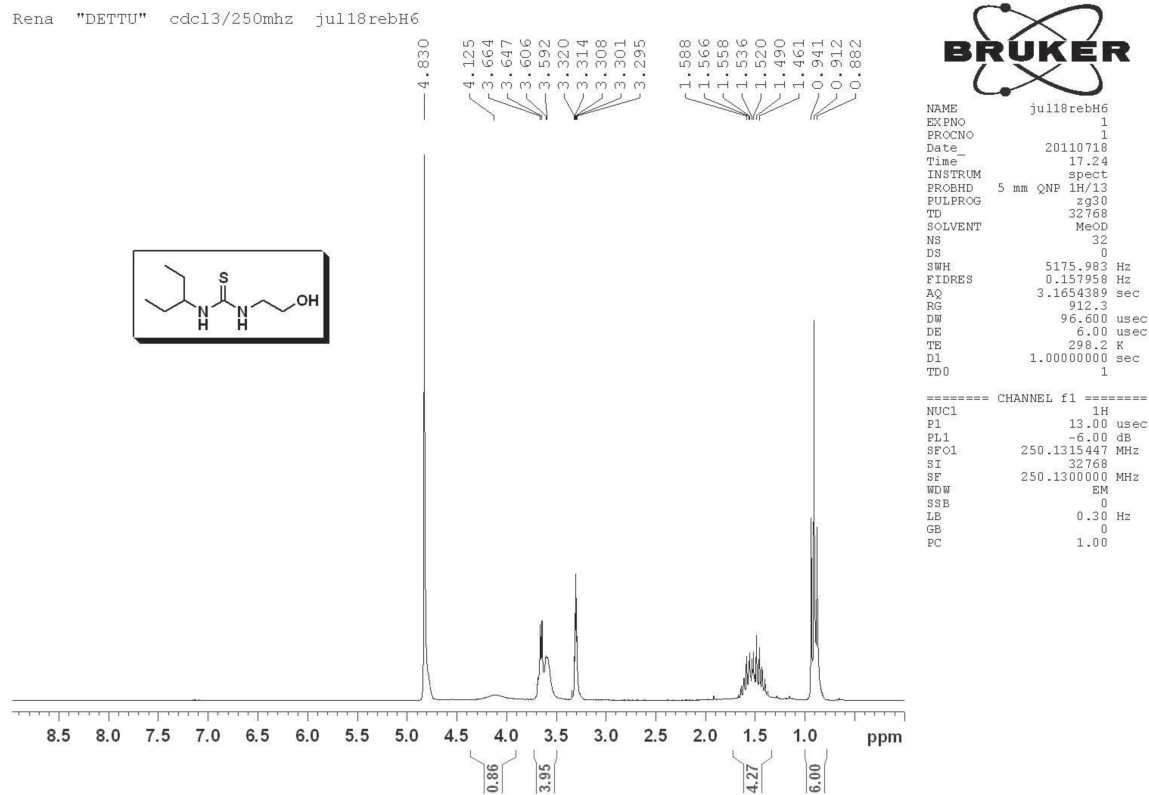
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        19.00 usec
PL1       1.08 dB
PL1W      84.62208557 W
SFO1      100.6228293 MHz
    
```

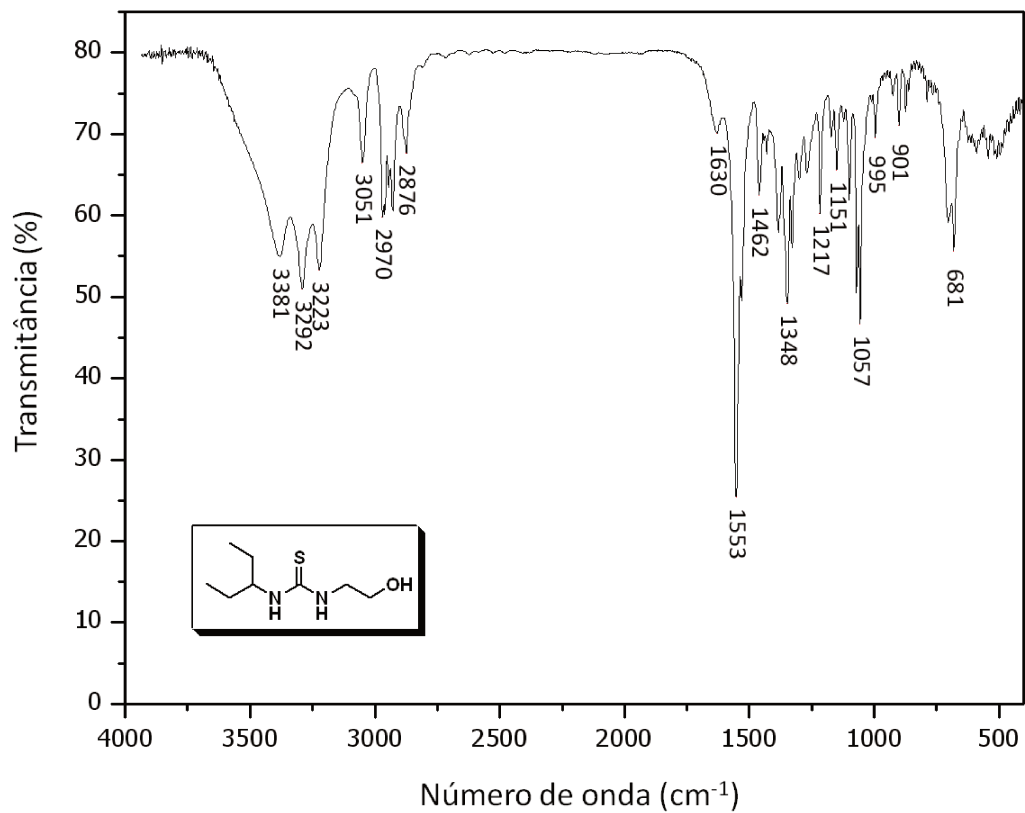
```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     70.00 usec
PL2       0.50 dB
PL12      16.70 dB
PL13      16.70 dB
PL2W      8.95488453 W
PL12W     0.21481268 W
PL13W     0.21481268 W
SFO2      400.1316005 MHz
SI        32768
SF        100.6127671 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```

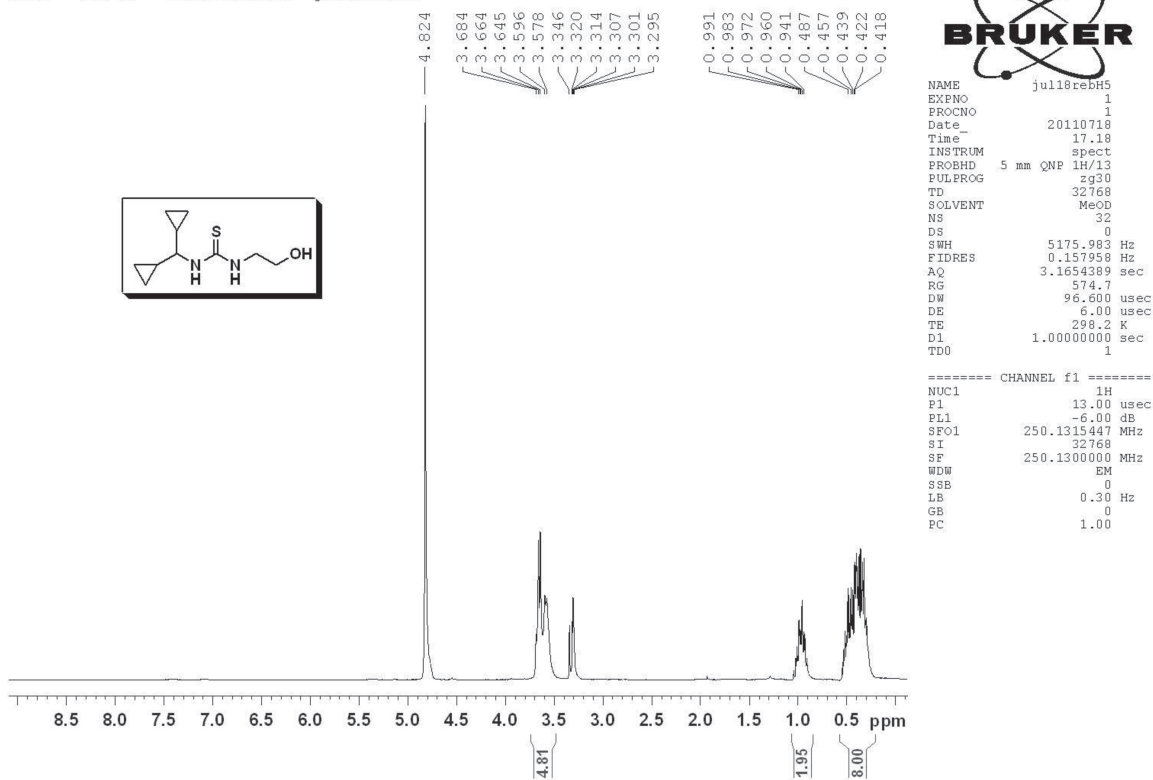
Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do isotiocianato 7i

Espectro de IV (filme em NaCl) do isotiocianato **7i**

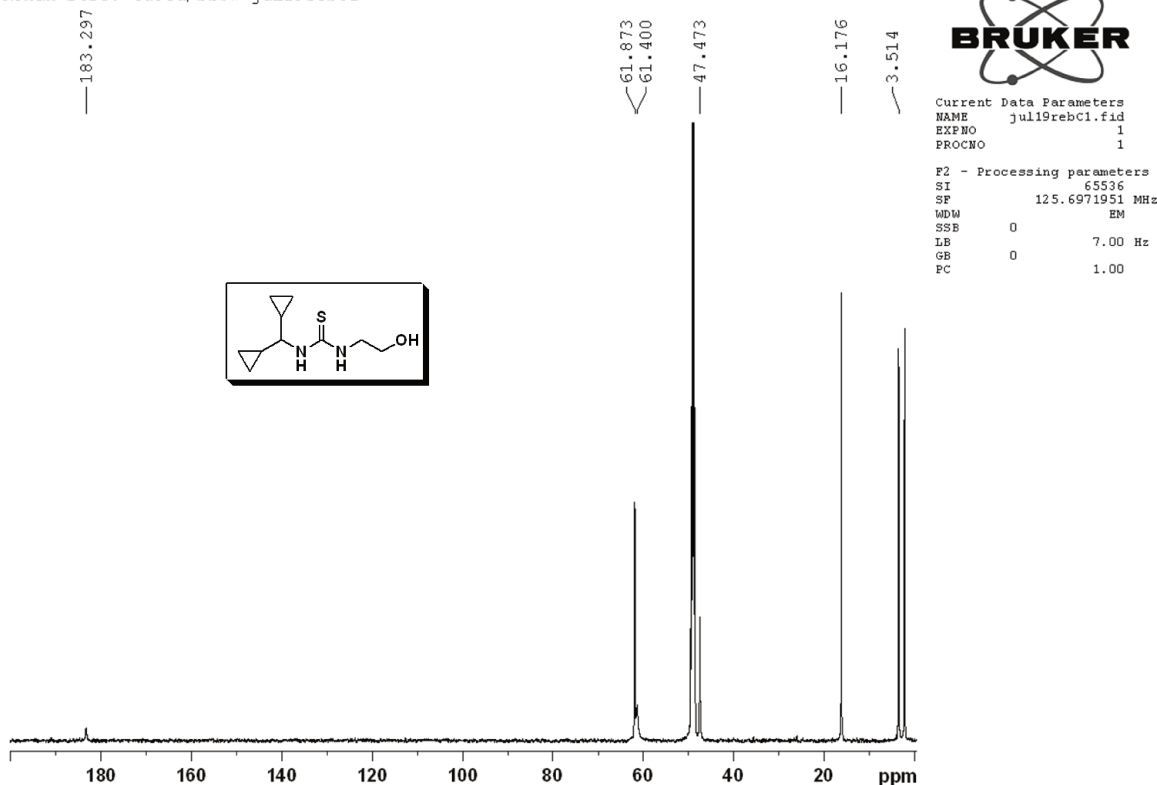


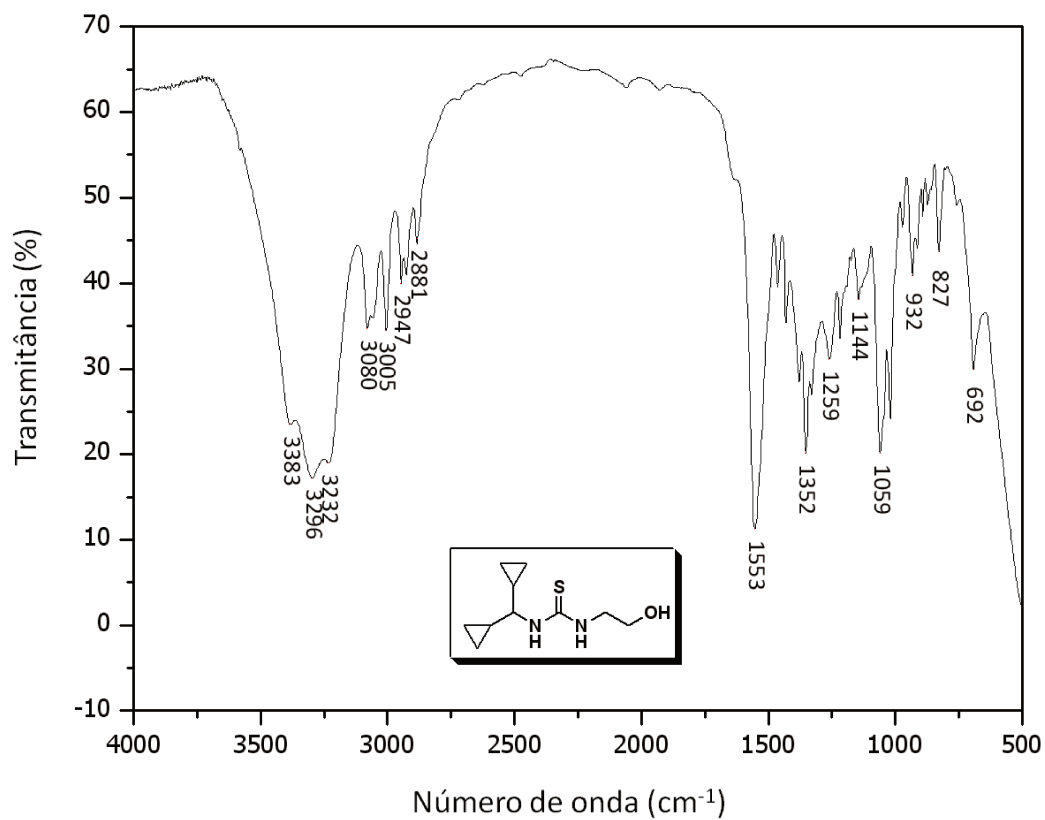
Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia **6a**

Rena "DCPTU" cdc13/250mhz jul18rebH5

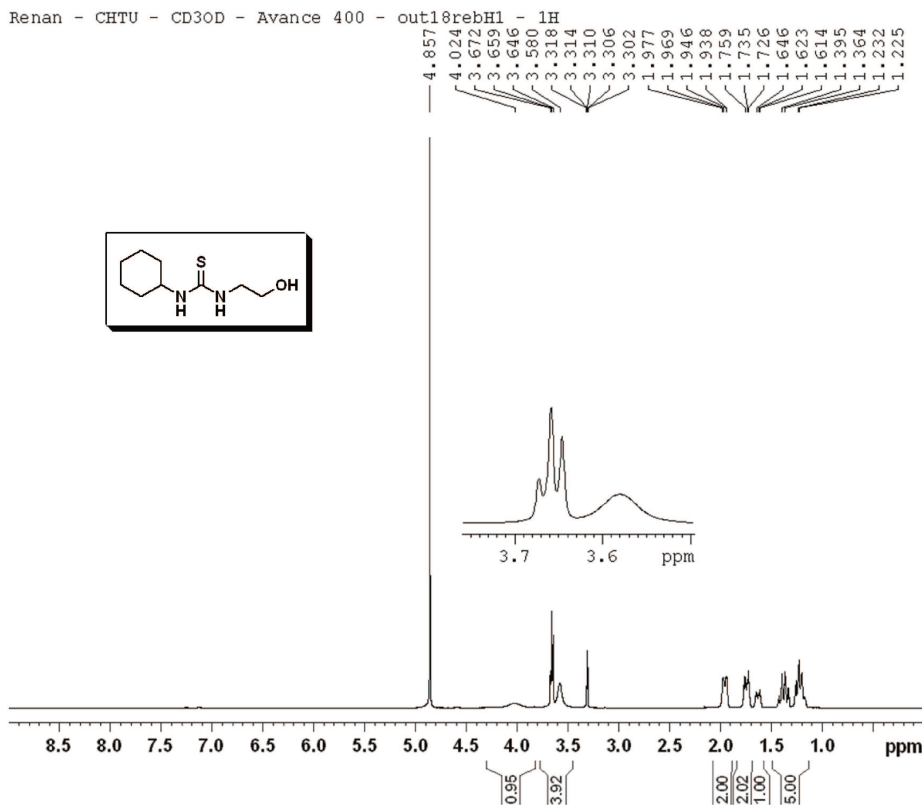
Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 250 MHz) da tiouréia **6b**

Renan DCPTU cd3od/bbsw jul19rebC1

Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 125 MHz) da tiouréia **6b**



Renan - CHTU - CD3OD - Avance 400 - out18rebH1 - 1H



```

Current Data Parameters
NAME          CHTU
EXPNO         1
PROCNO        1

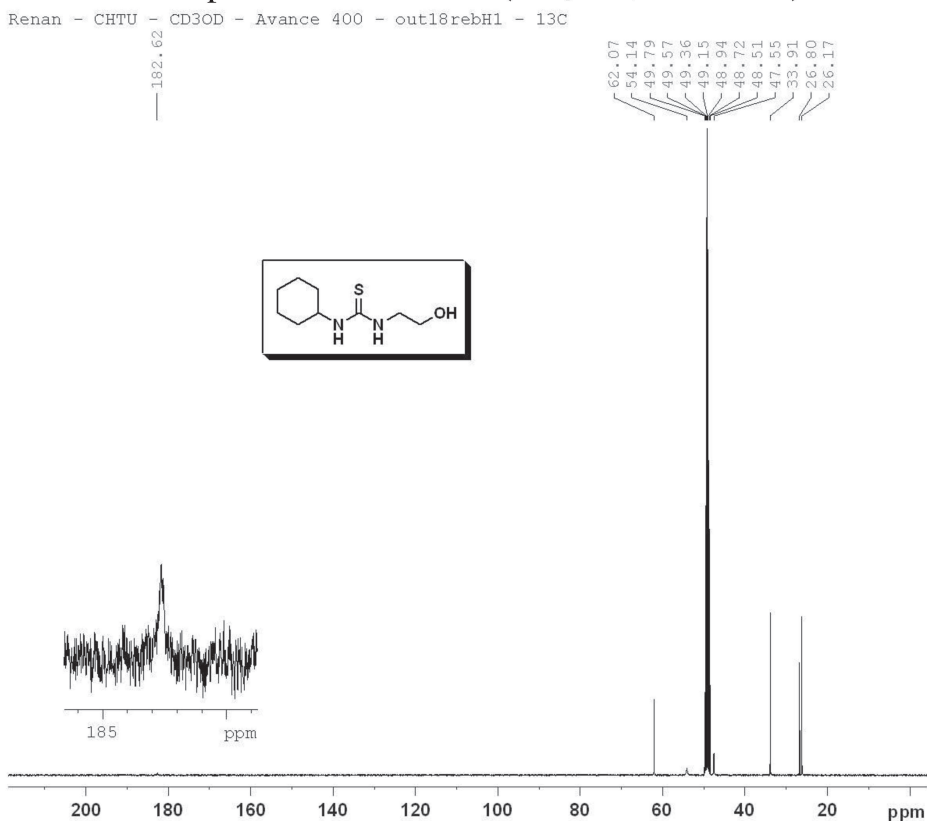
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20101018
Time          15.46
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       MeOD
NS            16
DS            0
SMH           8223.685 Hz
FIDRES        0.250967 Hz
AQ            1.9923444 sec
RG            90.5
DM            60.800 usec
DE            6.50 usec
TE            297.6 K
D1            1.0000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1             8.90 usec
PL1           -5.00 dB
PL1W          31.77312851 W
SFO1          400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF           400.1300075 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) da tiouréia 6c

Renan - CHTU - CD3OD - Avance 400 - out18rebH1 - 13C



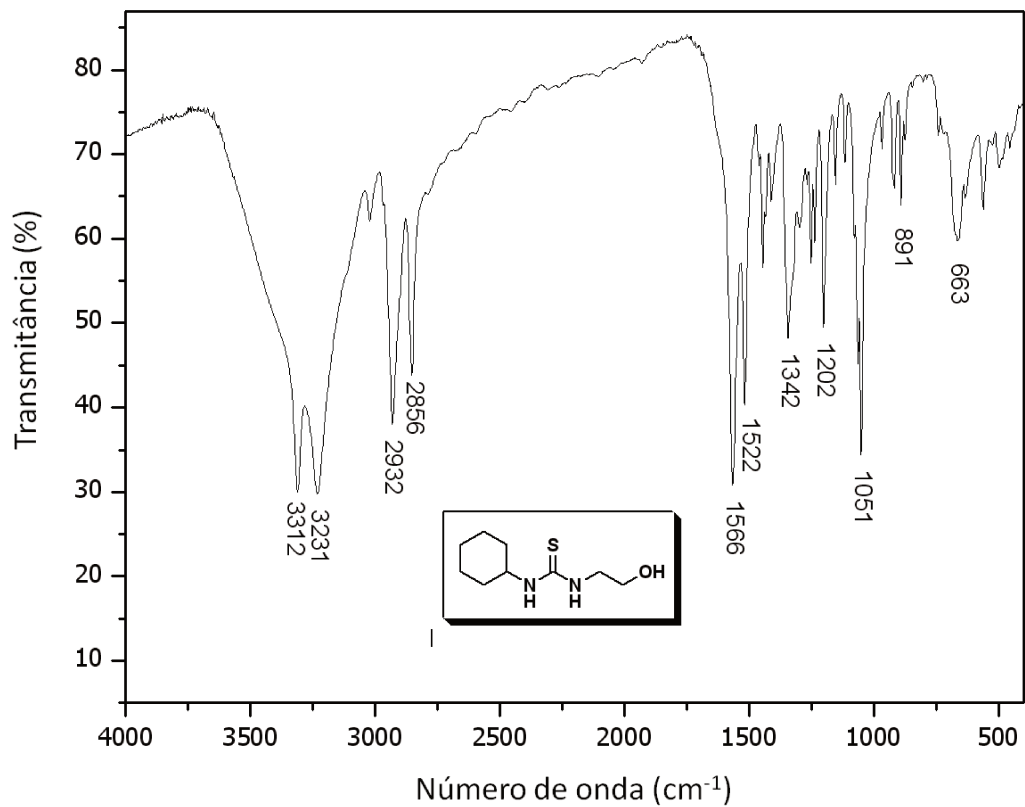
```

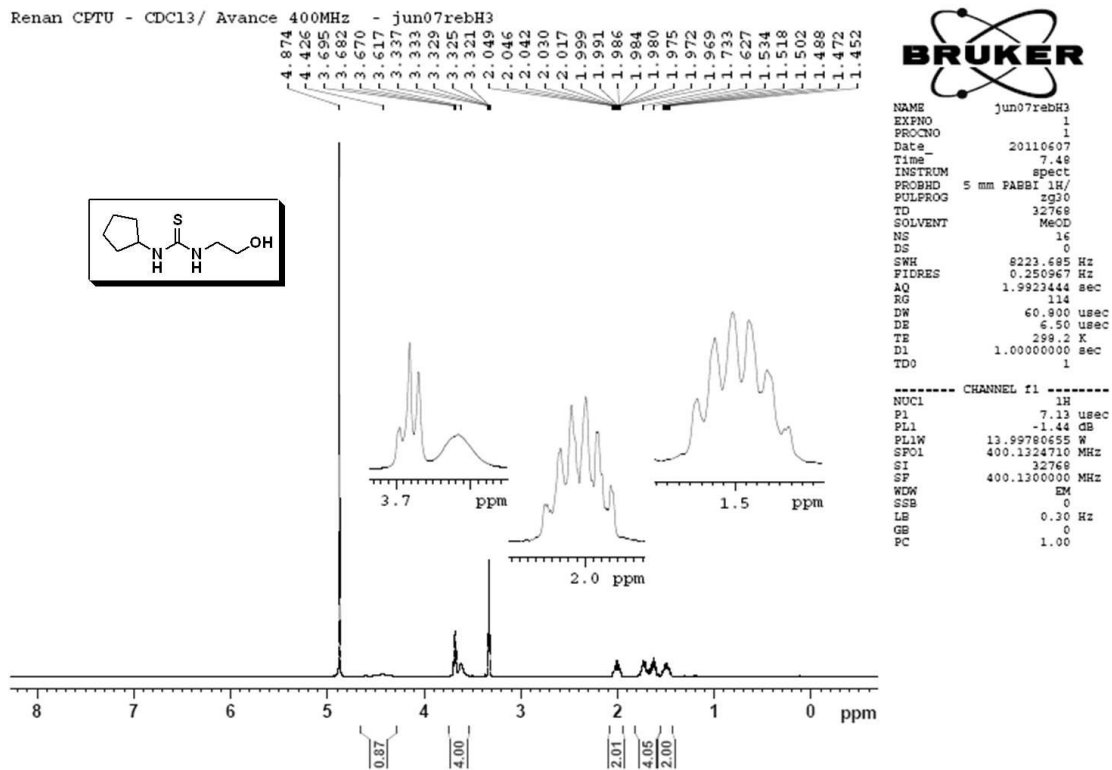
NAME          out18rebH1
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20101018
Time          20.02
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       MeOD
NS            5120
DS            4
SWH           24038.461 Hz
FIDRES        0.733596 Hz
AQ            0.6816244 sec
RG            203
DM            20.800 usec
DE            6.50 usec
TE            299.6 K
D1            2.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             8.50 usec
PL1           -4.00 dB
PL1W          74.45296478 W
SFO1          100.6228293 MHz

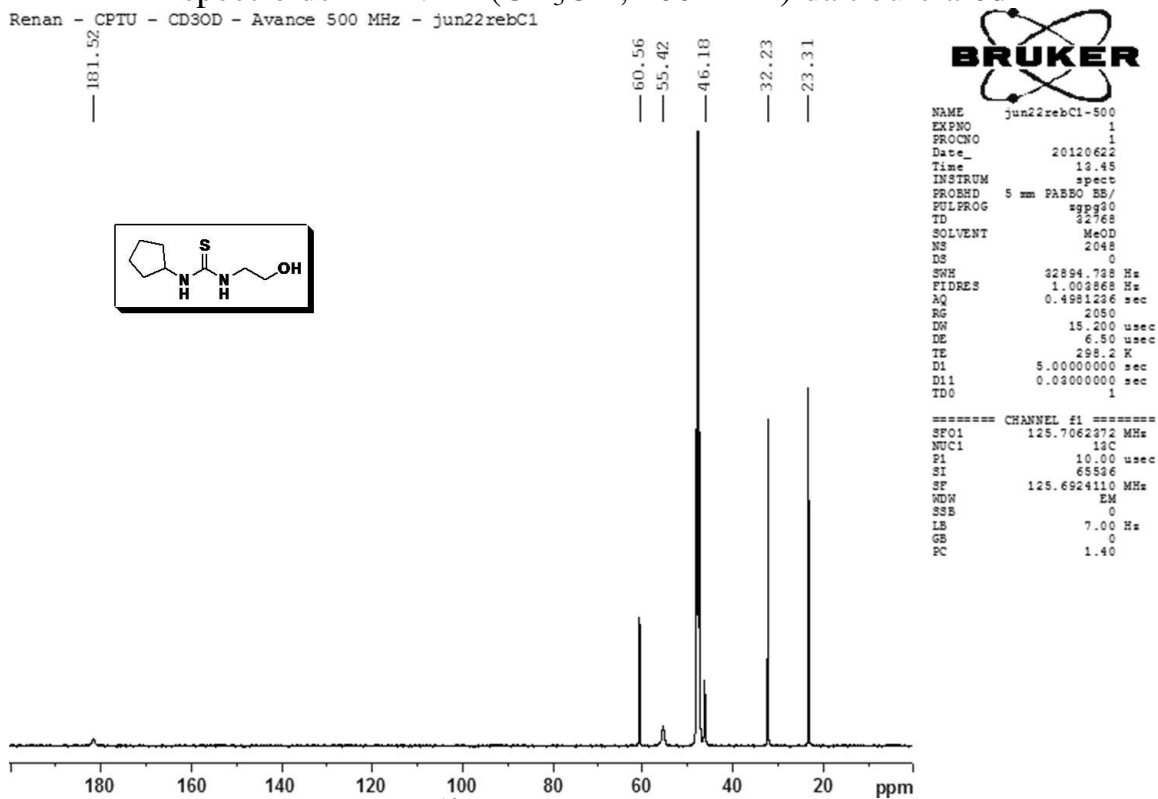
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2           1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -5.00 dB
PL12          16.01 dB
PL13          12.91 dB
PL2W          31.77312851 W
PL12W         0.25180247 W
PL13W         0.51411468 W
SFO2          400.1316005 MHz
SI            32768
SF           100.6126136 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 100 MHz) da tiouréia 6c

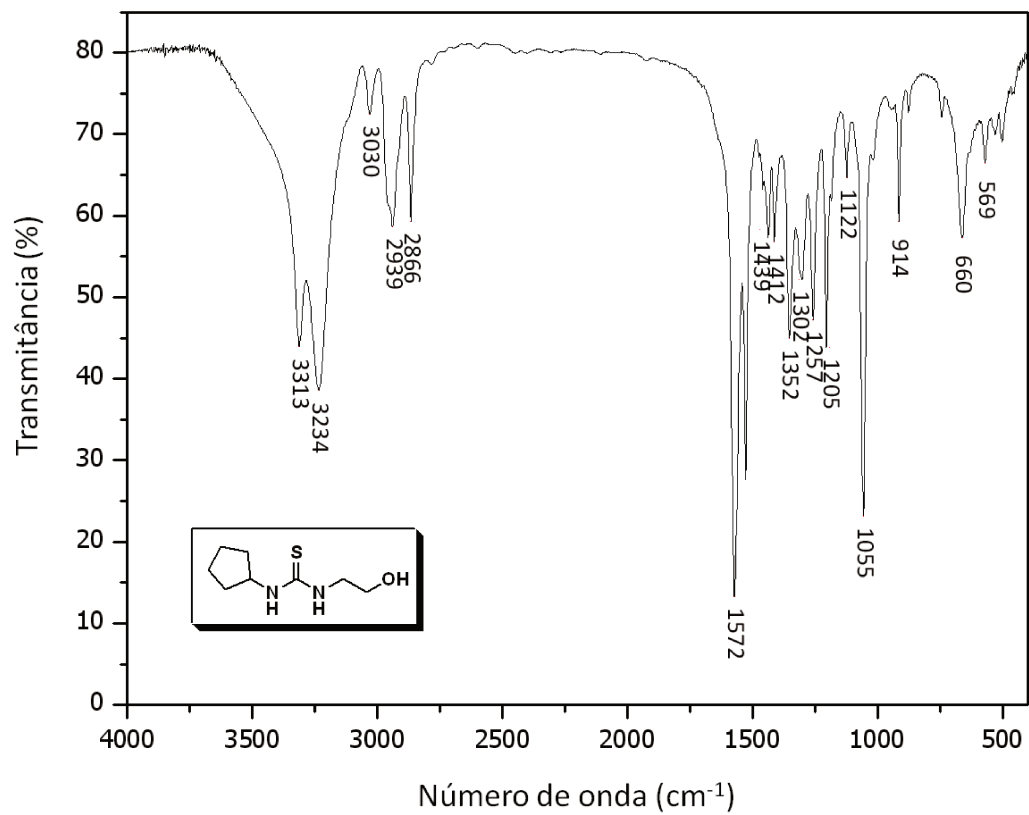




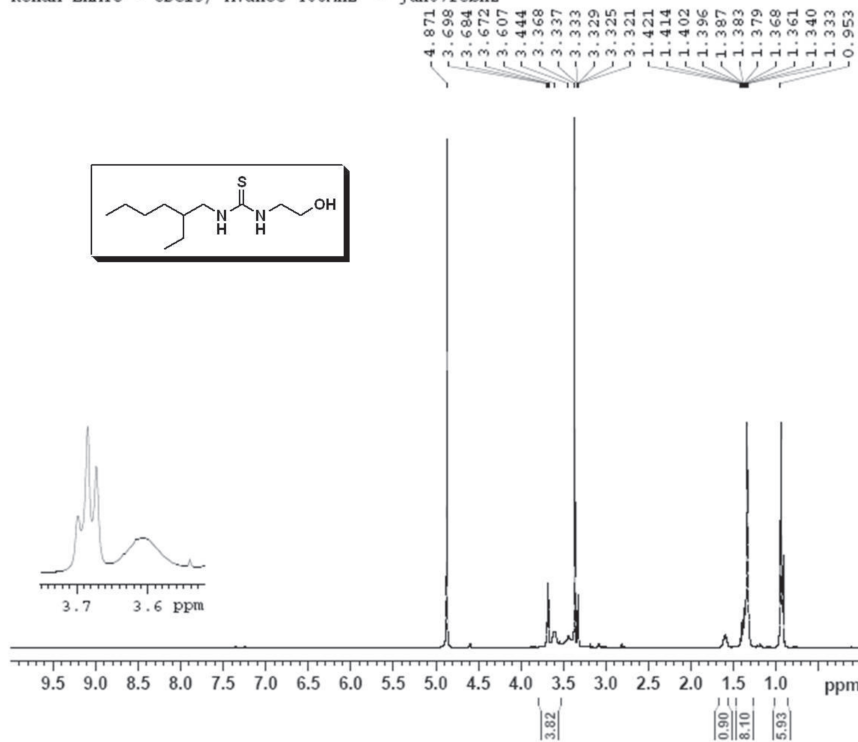
Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) da tiouréia 6d



Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 125 MHz) da tiouréia 6d



Renan EHATU - CDCl3/ Avance 400MHz - jun07rebH2



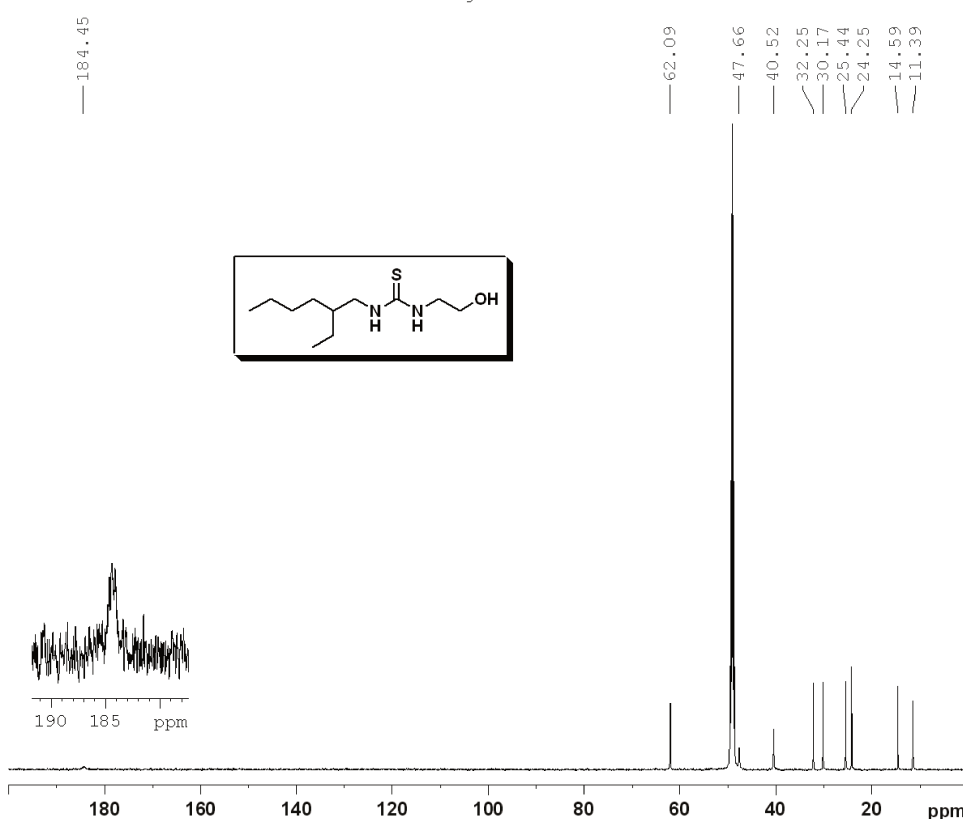
```

NAME      jun07rebH2
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110607
Time      7.43
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBI 1H/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         16
DS         0
SWH       8223.695 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ         1.9921444 sec
RG         29.5
DW         60.900 usec
DE         6.50 usec
TE         299.2 K
D1         1.0000000 sec
TDO        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        7.13 usec
PL1       -1.44 dB
PL1W      13.99780655 W
SFO1      400.1324710 MHz
SI        32768
SF        400.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) da tiouréia 6e

Renan - EHATU - CD3OD - Avance 500 MHz - jun04rebC1

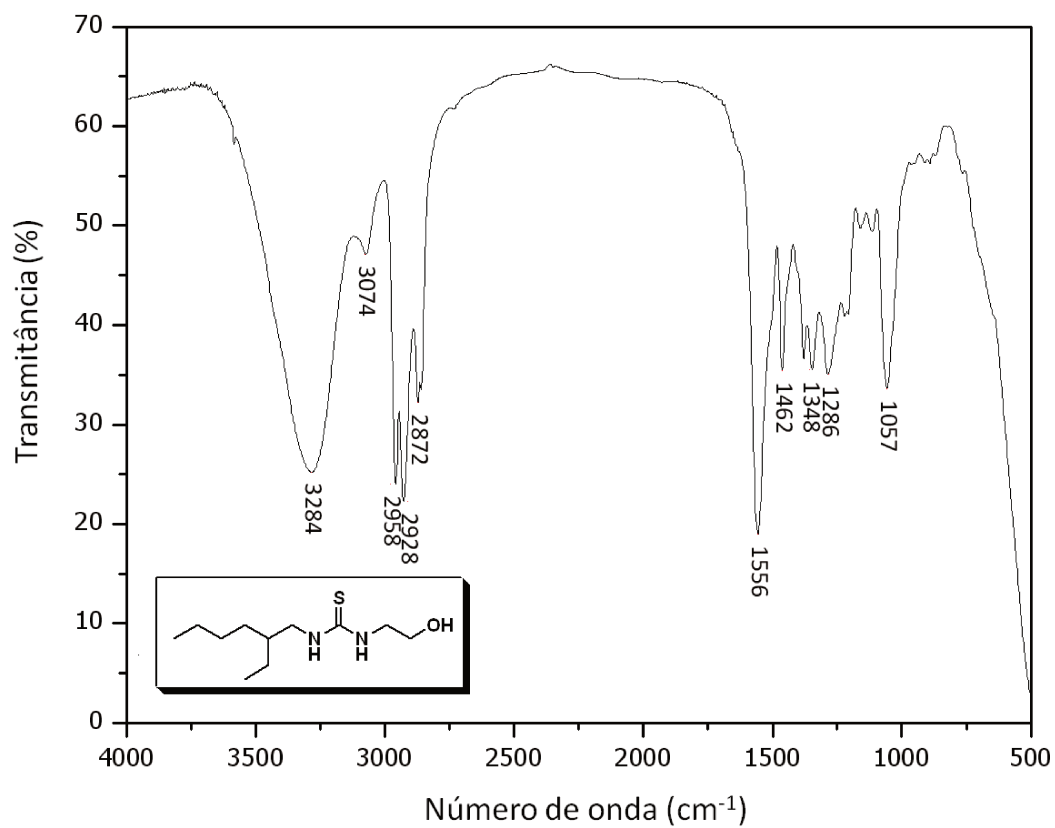


```

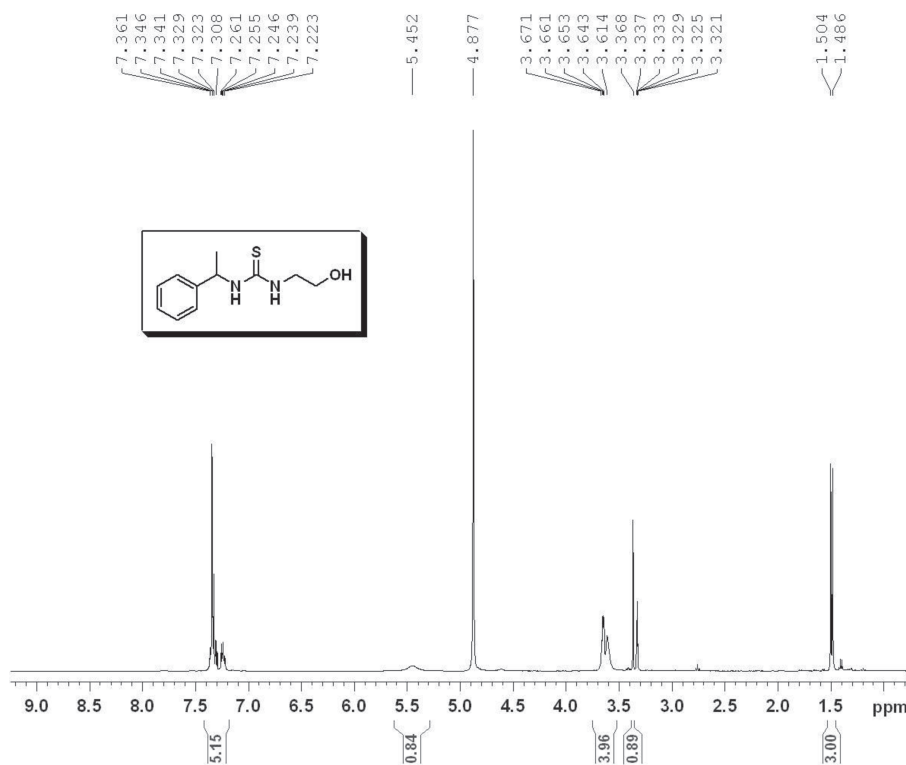
NAME      jun04rebC1-500
EXPNO     2
PROCNO    1
Date_     20120604
Time      8.32
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         1921
DS         0
SWH       32894.738 Hz
FIDRES    1.003868 Hz
AQ         0.4981236 sec
RG         2050
DW         15.200 usec
DE         6.50 usec
TE         298.2 K
D1         5.0000000 sec
D11        0.0300000 sec
TDO        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      125.7062372 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
SI        131072
SF        125.6922202 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        5.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```

Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 400 MHz) da tiouréia 6e

Espectro de IV (filme em NaCl) da tiouréia **6e**

Renan ACFTU - CDCl3/ Avance 400MHz - jun07rebH1



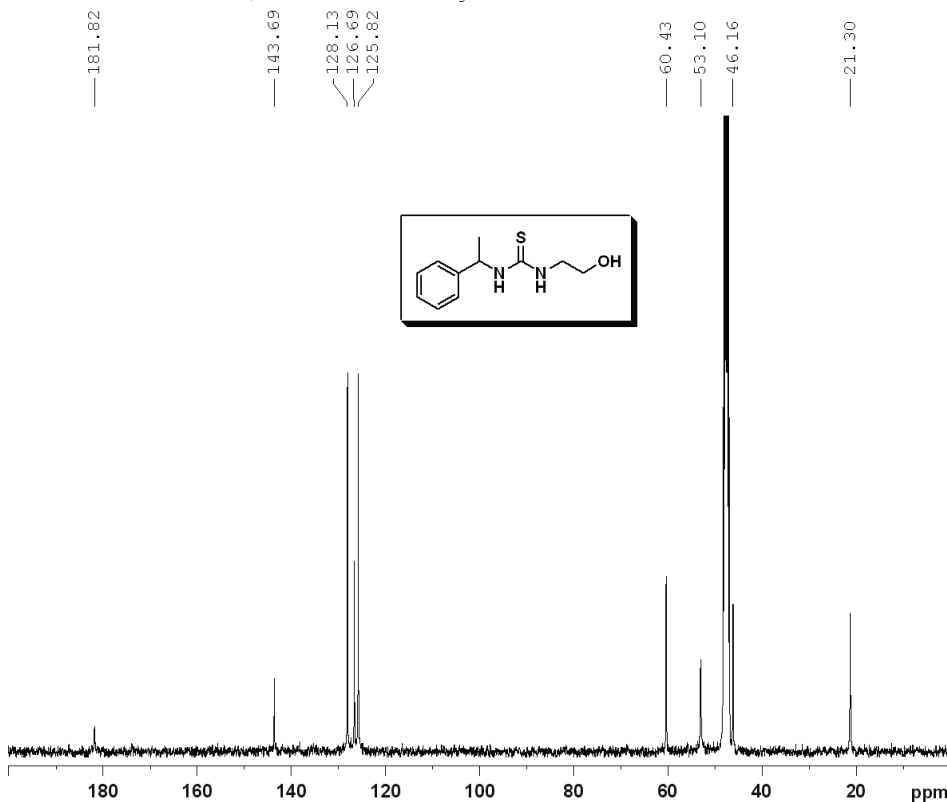
```

NAME      jun07rebH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110607
Time      7.39
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBI 1H/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         16
DS         0
SWH       8223.685 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ         1.9923444 sec
RG         64
DW         60.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
D11        1
TDO        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         7.13 usec
PL1        -1.44 dB
PL1W      13.99780655 W
SFO1      400.1324710 MHz
SI         32768
SF         400.1300000 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB          0
PC          1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) da tiouréia 6f

Renan "ACFTU" CD3OD/ Avance 400 MHz - jun04rebC1



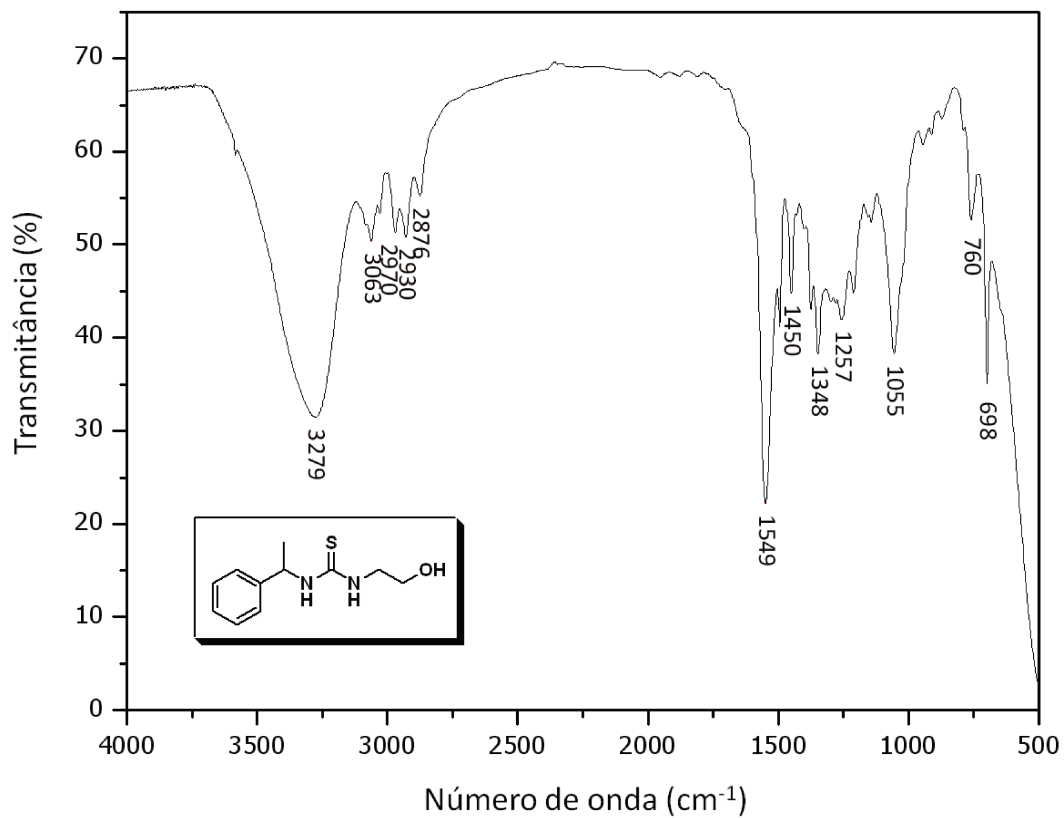
```

NAME      jun04rebC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120604
Time      19.45
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         8192
DS         4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.733596 Hz
AQ         0.6816244 sec
RG         128
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.3 K
D1         5.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TDO        1

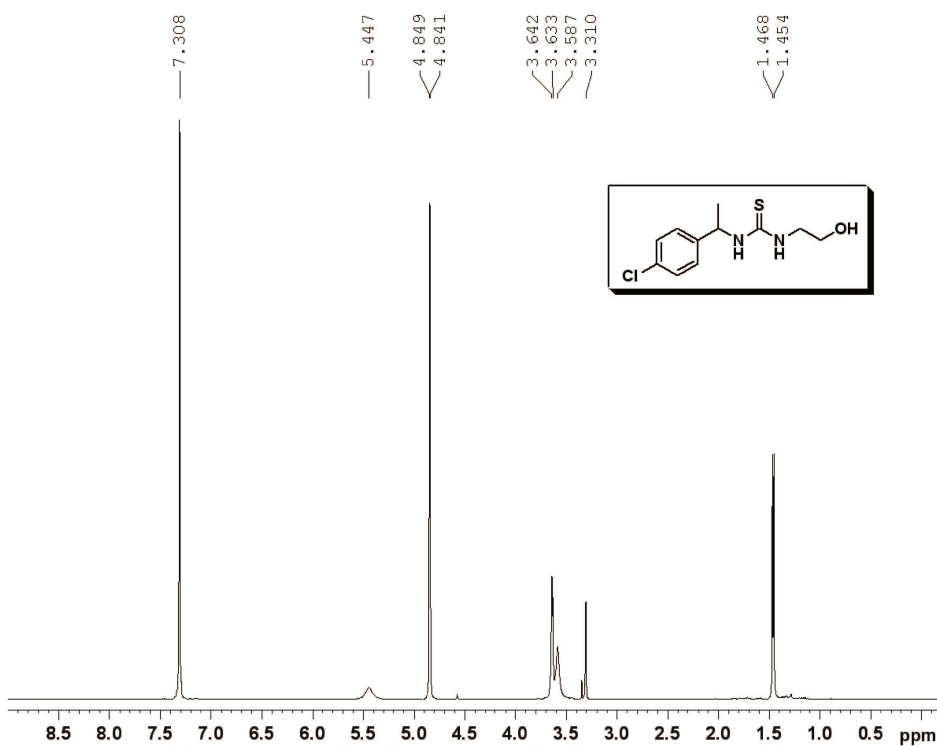
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         19.00 usec
PL1         1.08 dB
PL1W      84.62208557 W
SFO1      100.6228293 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     70.00 usec
PL2         0.50 dB
PL12       16.70 dB
PL13       16.70 dB
PL2W      8.95488453 W
PL12W     0.21481268 W
PL13W     0.21481268 W
SFO2      400.1316005 MHz
SI         65536
SF         100.6127671 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB          4.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```

Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 100 MHz) da tiouréia 6f



Renan MCLTU - cd3od - Avance 500 MHz - fev02rebH1



```

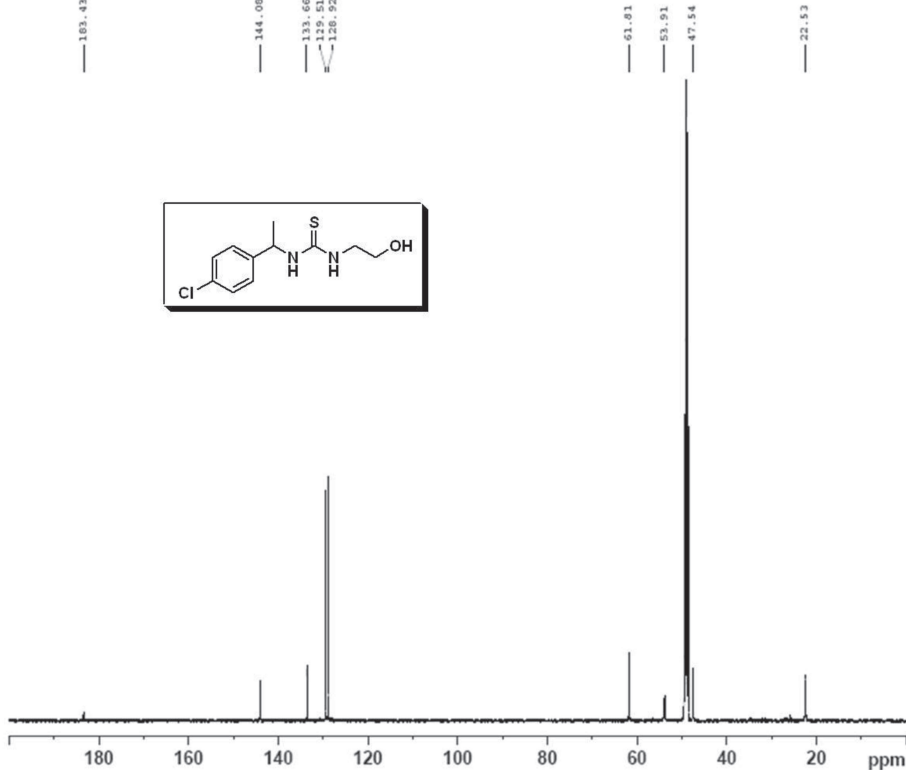
NAME fev02rebH1-500
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120202
Time_ 15.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 16
DS 0
SWH 10302.198 Hz
FIDRES 0.157199 Hz
AQ 3.1807306 sec
RG 64
DW 48.533 usec
DE 6.50 usec
TE 298.6 K
D1 1.0000000 sec
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.80 usec
SI 32768
SF 499.8700147 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 500 MHz) da tiouréia **6g**

Renan MCLTU - cd3od - Avance 500 MHz - fev02rebC1



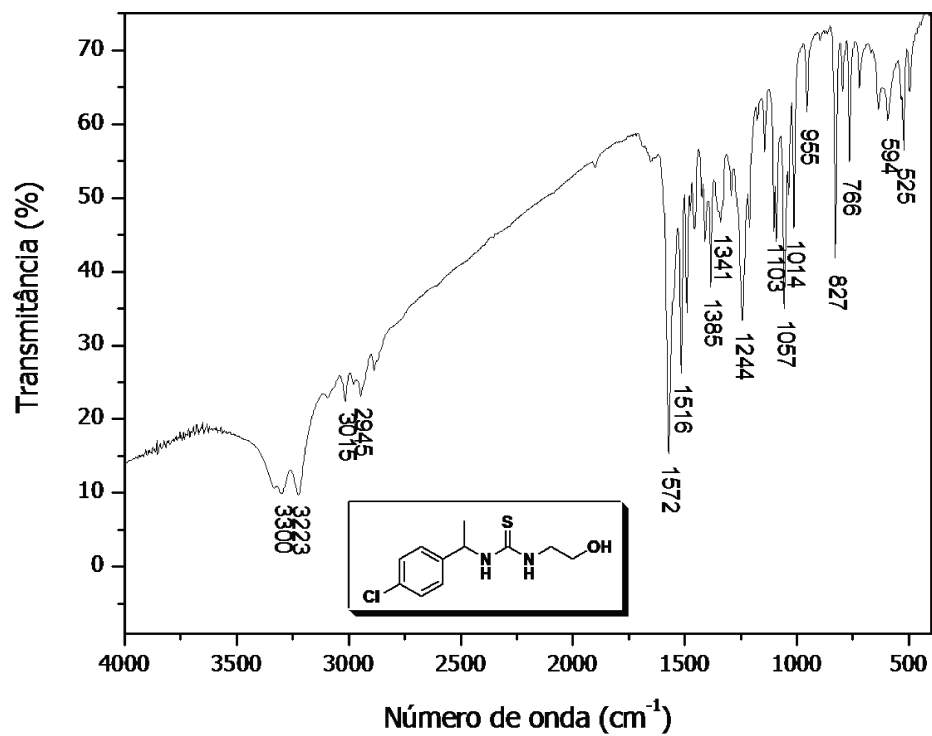
```

NAME fev02rebC1-500
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120203
Time_ 0.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 5120
DS 4
SWH 32894.738 Hz
FIDRES 0.501934 Hz
AQ 0.9961972 sec
RG 2050
DW 15.200 usec
DE 6.50 usec
TE 300.8 K
D1 5.0000000 sec
D11 0.03000000 sec
    
```

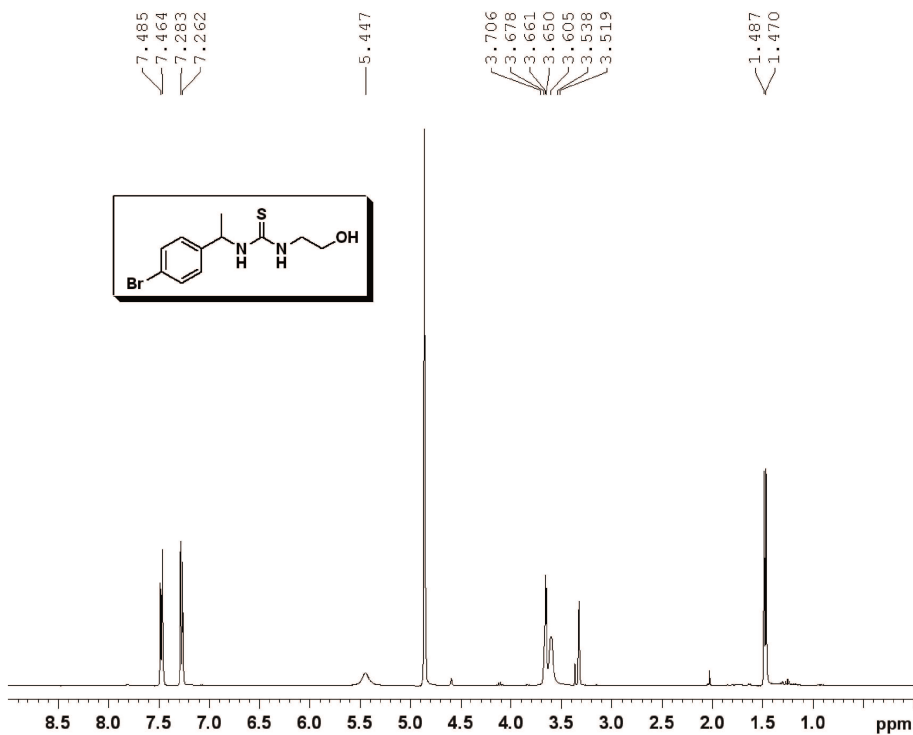
```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
SI 12768
SF 125.6922376 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

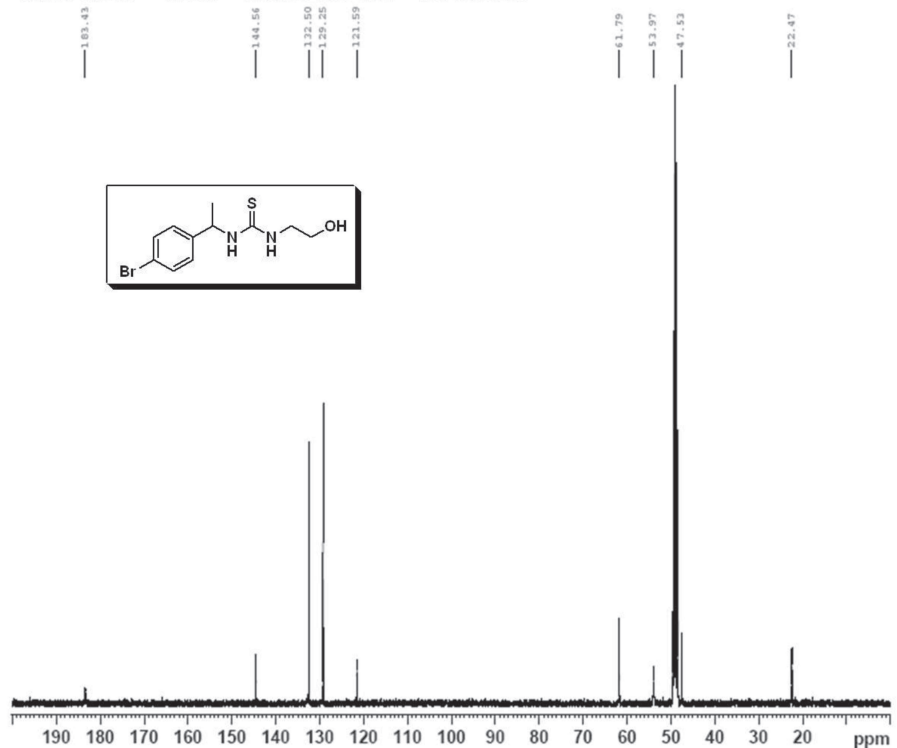
Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 125 MHz) da tiouréia **6g**

Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia **6g**

Renan MBRTU - cd3od - Avance 400 MHz - fev02rebH1

Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) da tiouréia 6h

Renan MBRTU - cd3od - Avance 400 MHz - fev02rebC1

Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 100 MHz) da tiouréia 6h

```

NAME      fev02rebH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120202
Time      16.14
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         16
DS         0
SWH       8223.685 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ        1.9923444 sec
RG         71.8
DW        60.800 usec
DE        6.50 usec
TE        298.9 K
D1        1.0000000 sec
TD0       1
  
```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        10.80 usec
PL1       0.50 dB
PL1W      8.95488453 W
SFO1      400.1324710 MHz
SI        32768
SF        400.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```



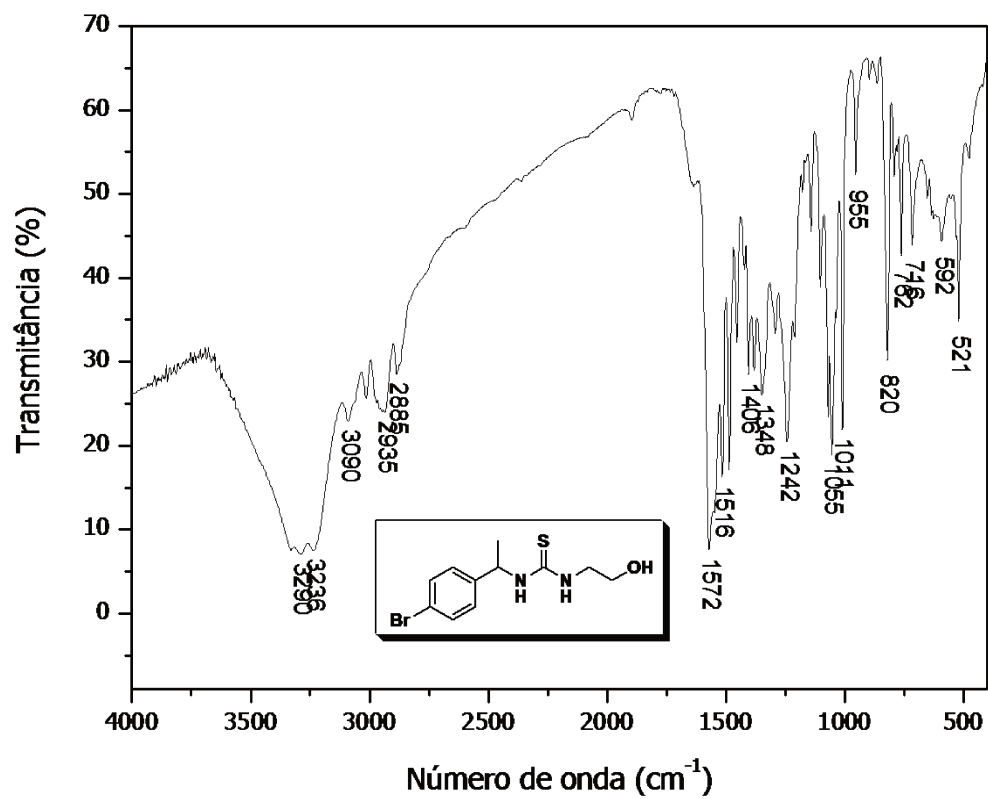
```

NAME      fev02rebC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120202
Time      0.26
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         4
DS         4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.732596 Hz
AQ        0.6916244 sec
RG         202
DW        20.800 usec
DE        6.50 usec
TE        300.6 K
D1        5.0000000 sec
D11       0.0300000 sec
TD0       1
  
```

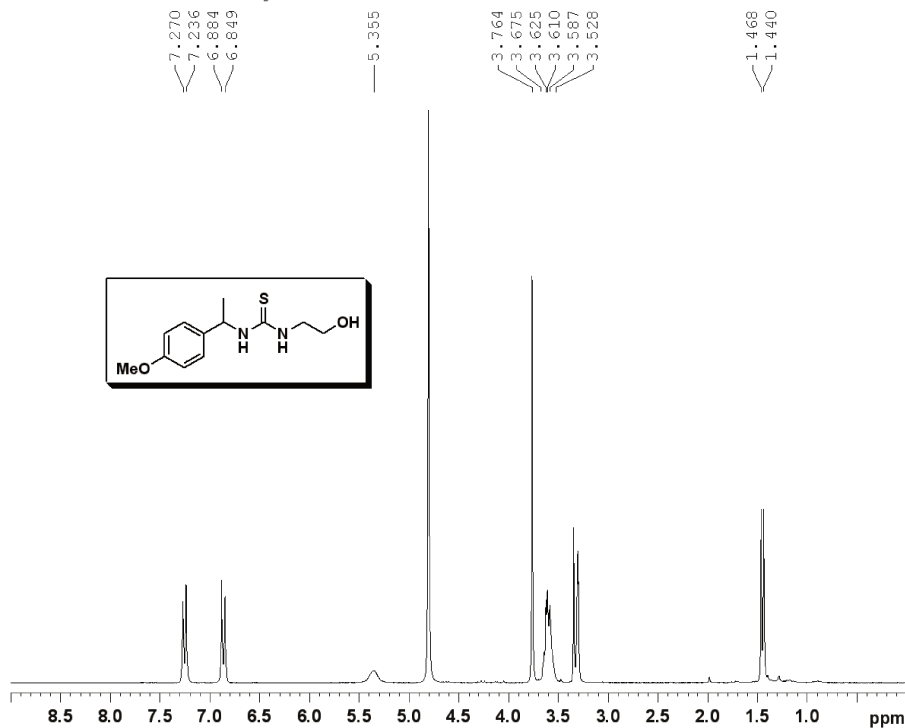
```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        20.00 usec
PL1       -4.60 dB
PL1W      95.48344421 W
SFO1      100.6228293 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     70.00 usec
PL2       0.50 dB
PL12     16.70 dB
PL13     16.70 dB
PL2W     8.95488453 W
PL12W    0.21481268 W
PL13W    0.21481268 W
SFO2     400.1316005 MHz
SI        32768
SF        100.6126302 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
  
```

Espectro de IV (pastilha de KBr) da tiouréia **6h**

MOMTU CD3OD Renan Wanda jun03rebH1 bruker250



```

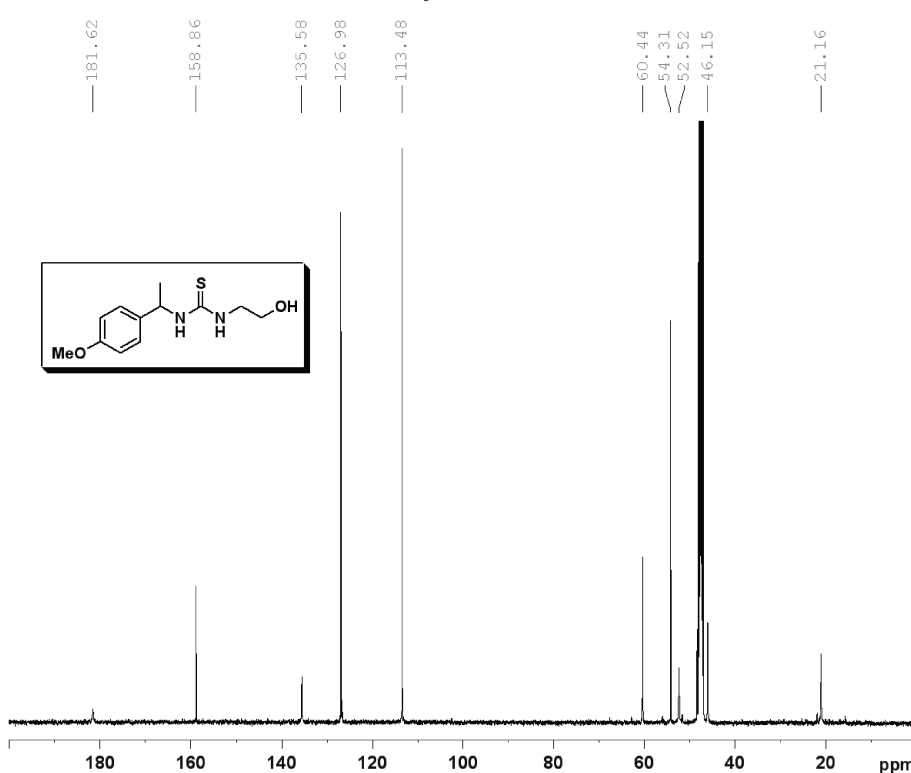
NAME      jun03rebH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120603
Time      15.56
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         20
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1024
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.0000000 sec
TD0        1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.25 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1317509 MHz
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
EC         1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CD₃OD, 250 MHz) da tiouréia **6i**

Renan "MOMTU" CD3OD/Avance 500 MHz - jun04rebC3



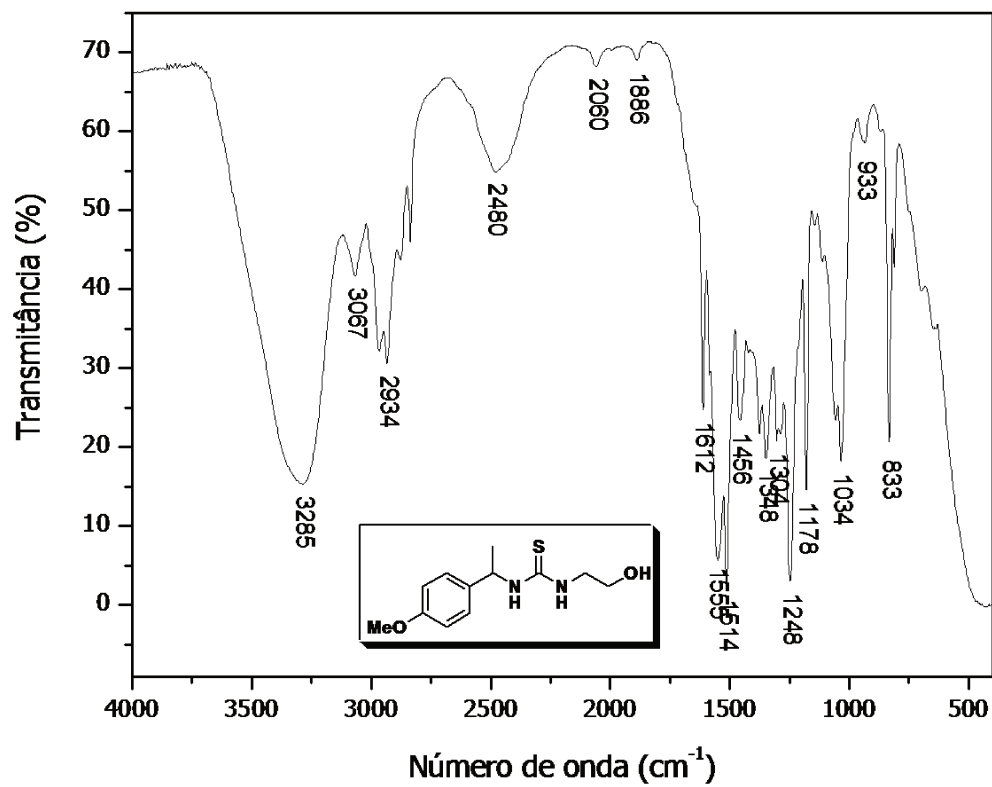
```

NAME      jun04rebC3-500
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120605
Time      7.15
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         8494
DS         0
SWH        32894.738 Hz
FIDRES     1.003868 Hz
AQ         0.4981236 sec
RG         2050
DW         15.200 usec
DE         6.50 usec
TE         298.1 K
D1         5.0000000 sec
D11        0.0300000 sec
TD0        1
    
```

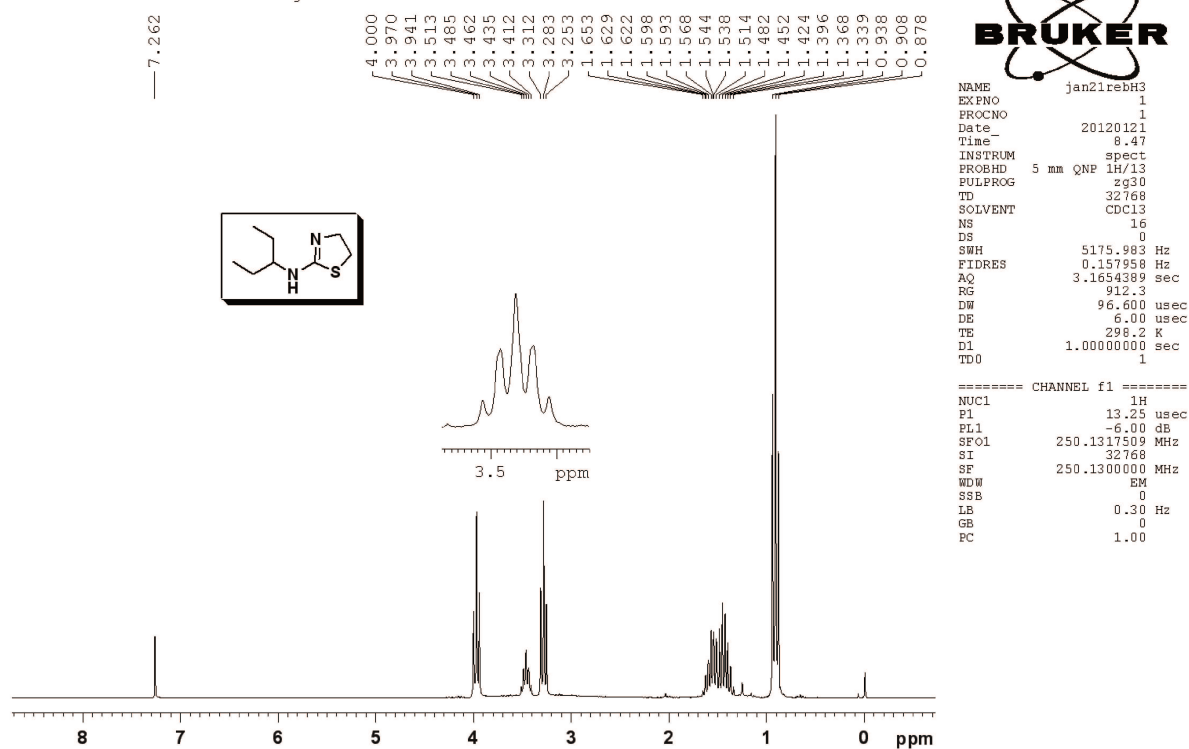
```

----- CHANNEL f1 -----
SFO1       125.7062372 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         131.072
SI         125.6924110 MHz
SF         125.6924110 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

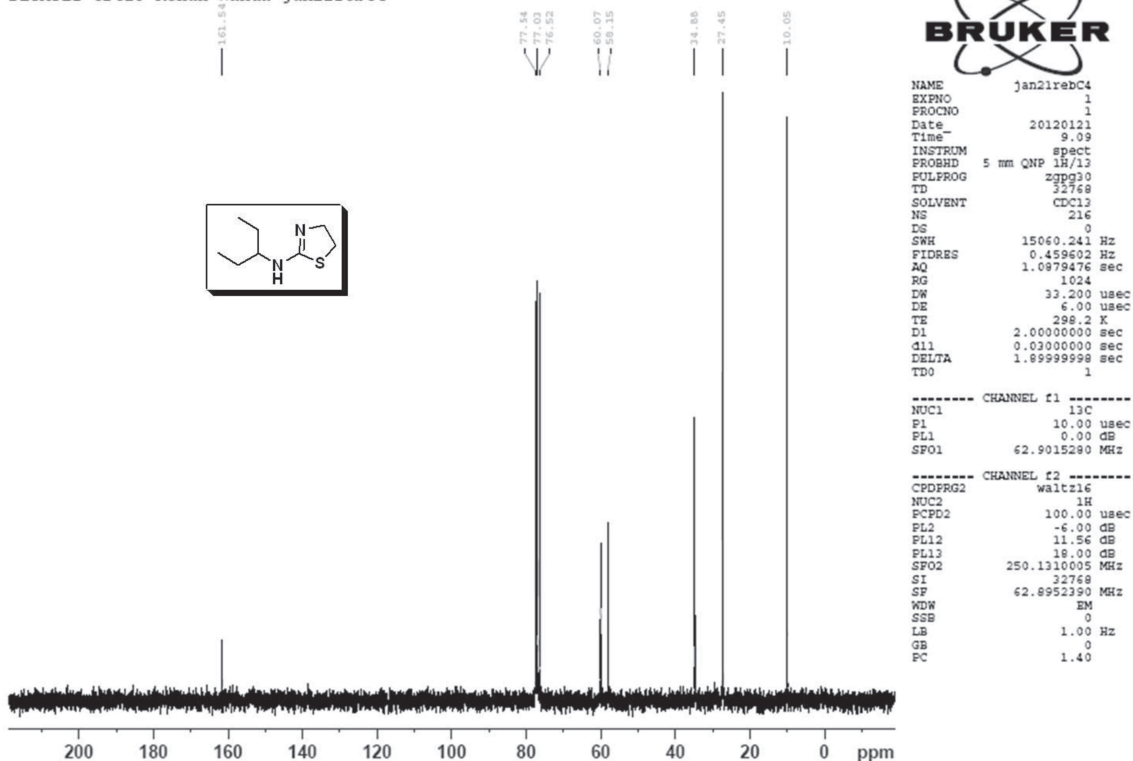
Espectro de RMN-¹³C (CD₃OD, 125 MHz) da tiouréia **6i**

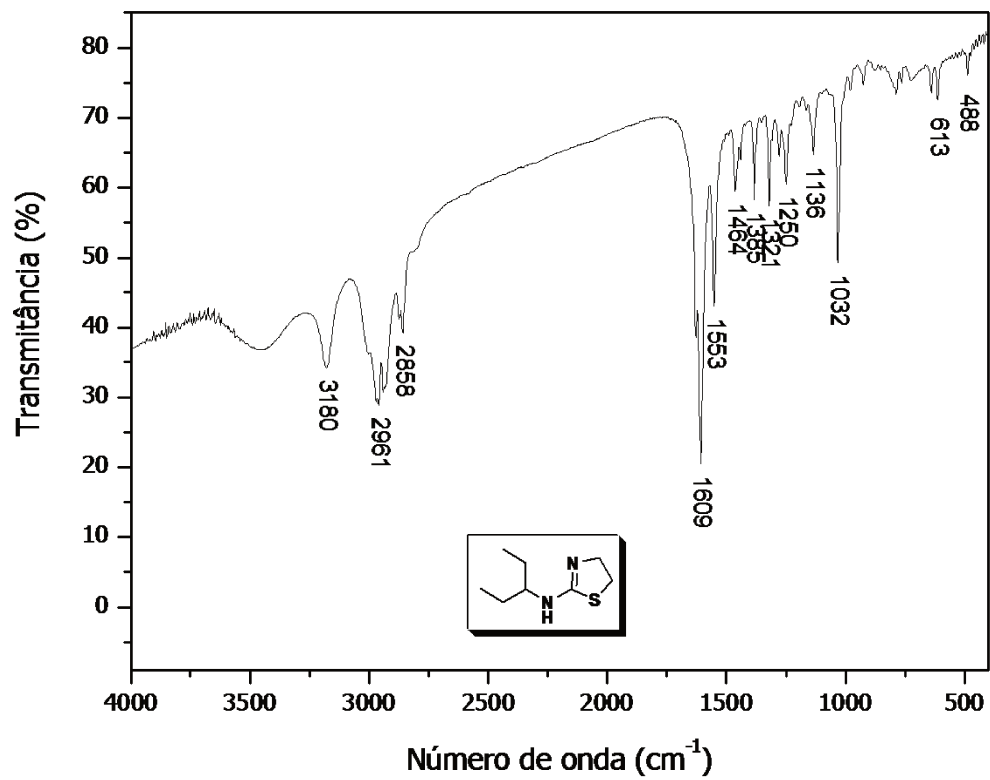
Espectro de IV (filme em NaCl) da tiouréia **6i**

DETATZ3 CDCl3 Renan Wanda jan21rebH3

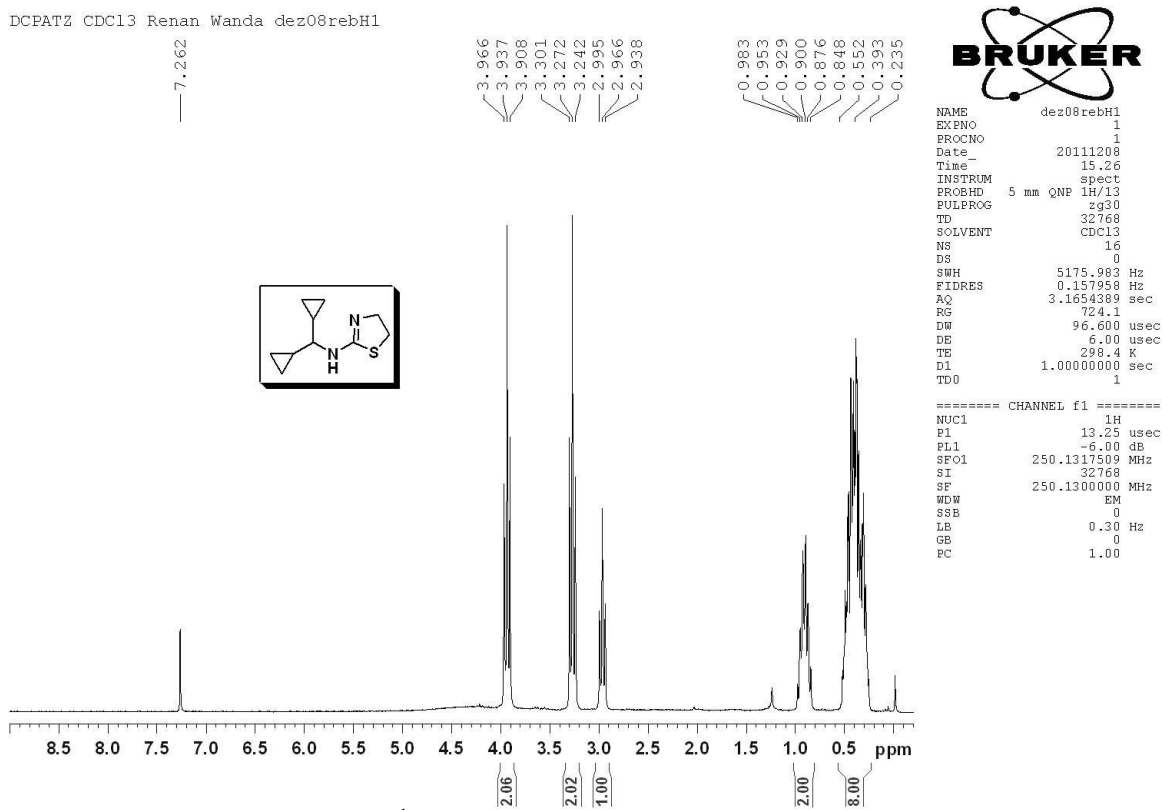


DETATZ2 CDCl3 Renan Wanda jan21rebC4

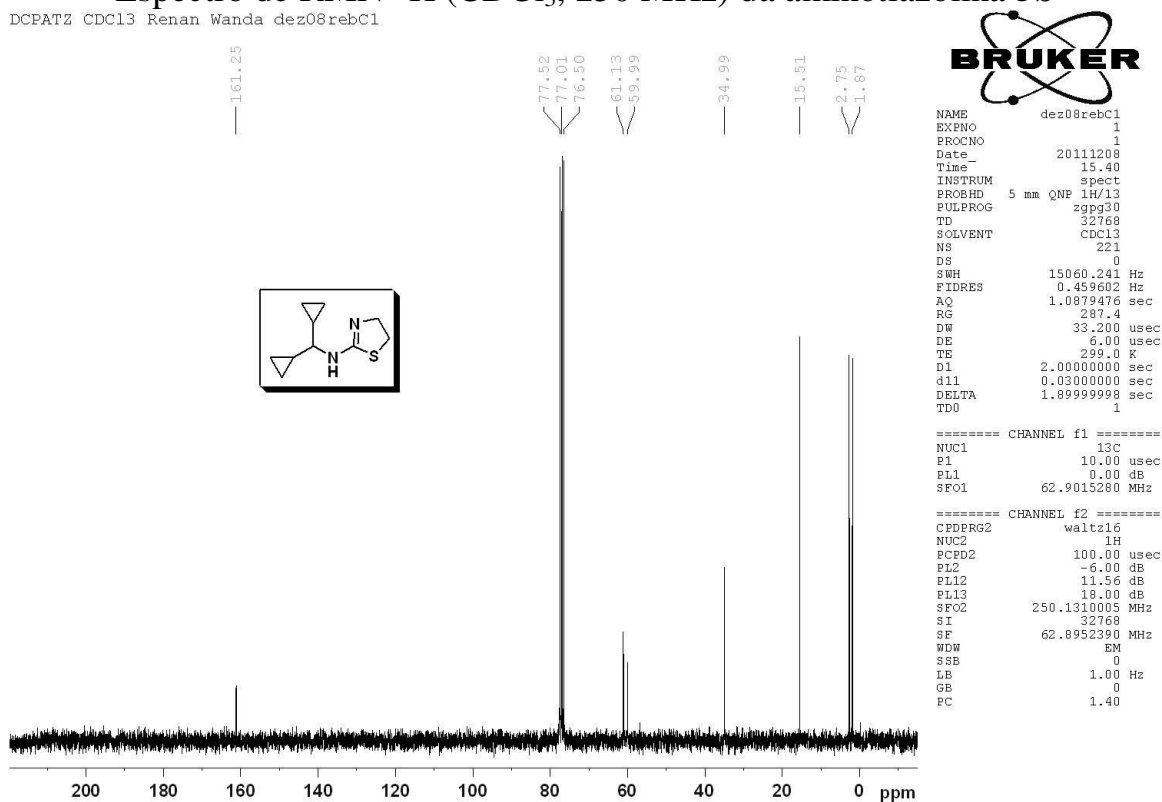


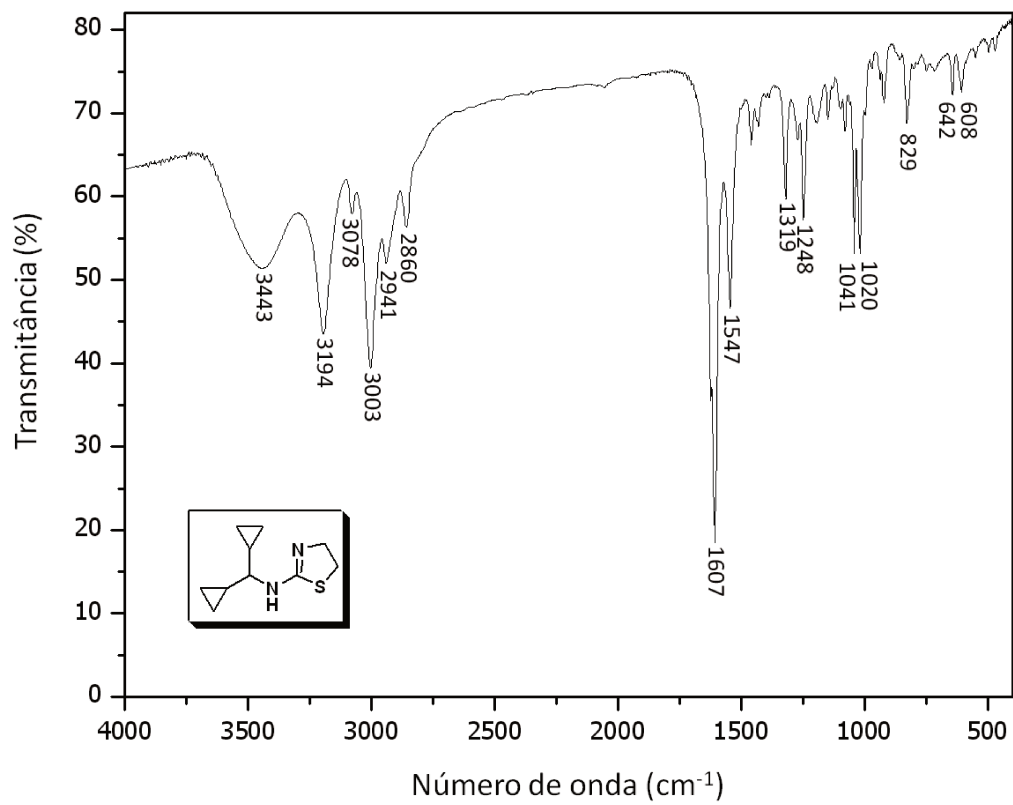
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina **5a**

DCPATZ CDC13 Renan Wanda dez08rebH1

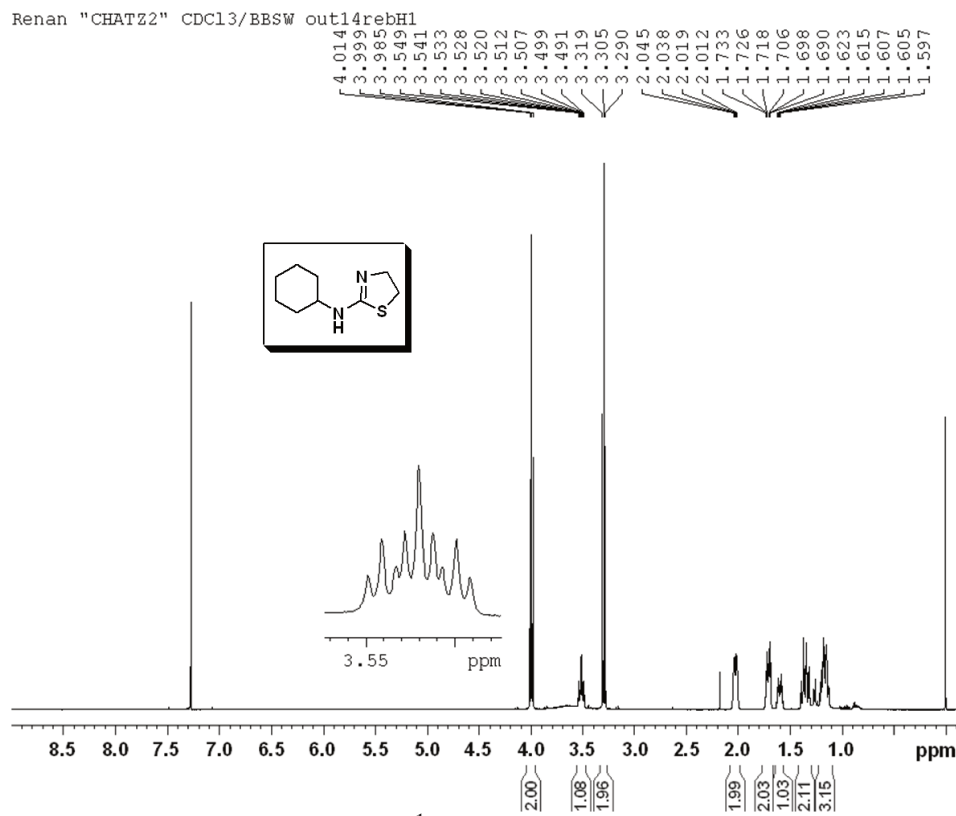
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) da aminotiazolina 5b

DCPATZ CDC13 Renan Wanda dez08rebC1

Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz) da aminotiazolina 5b

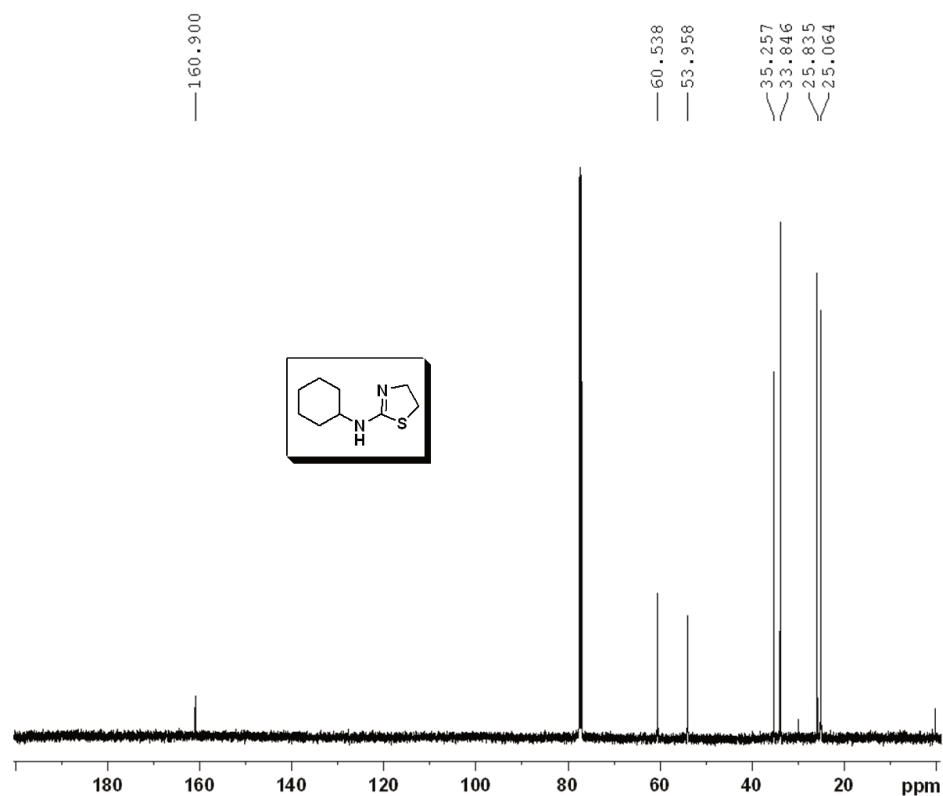
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina **5b**

Renan "CHATZ2" CDCl₃/BBSW out14rebH1

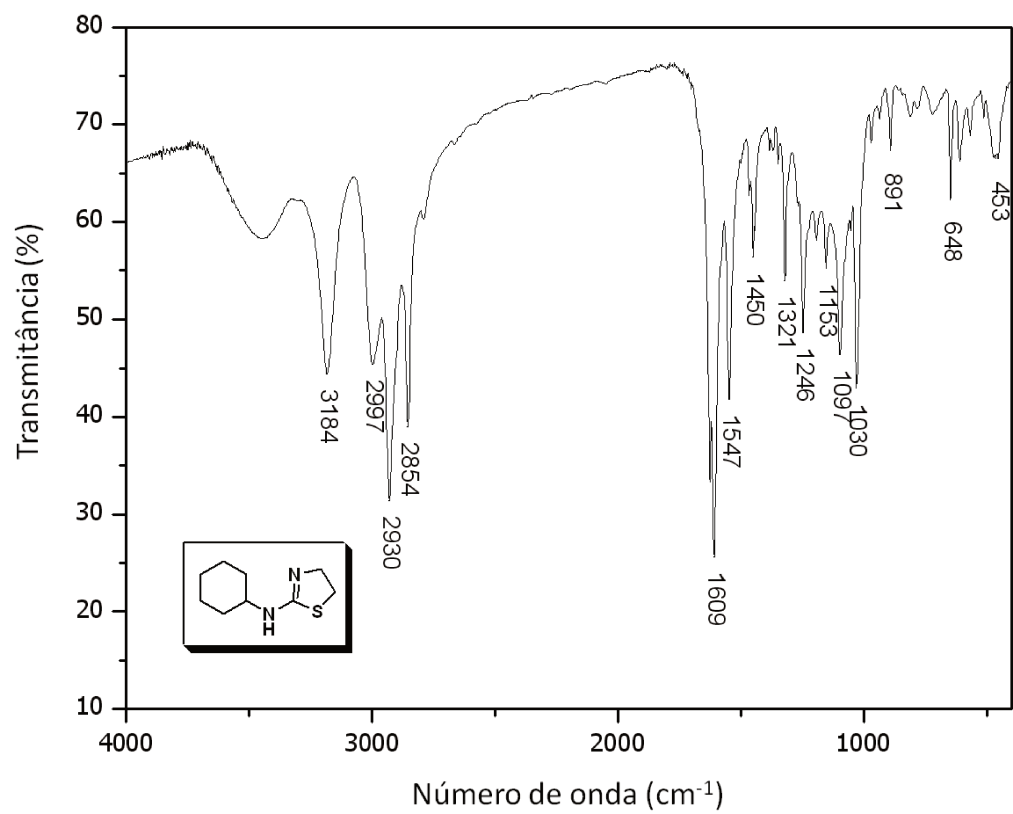


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) da aminotiazolina 5c

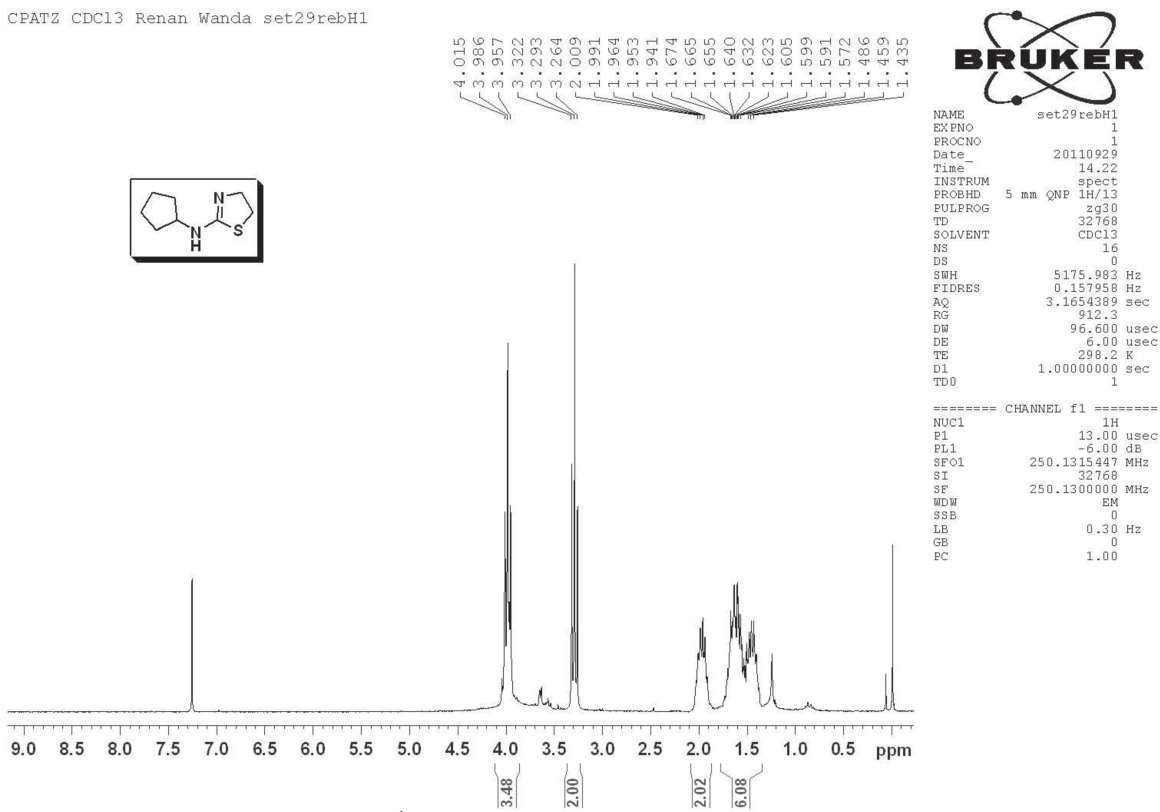
Renan "CHATZ2" CDCl₃/BBSW out14rebC1



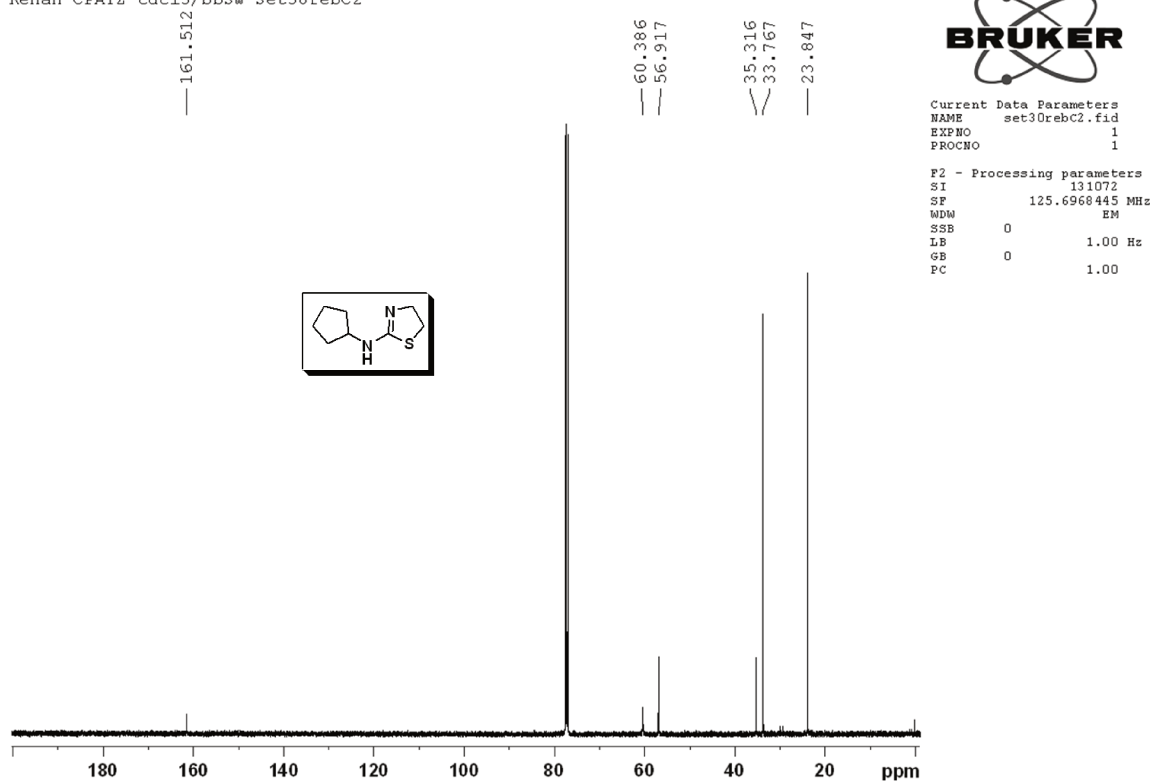
Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) da aminotiazolina 5c

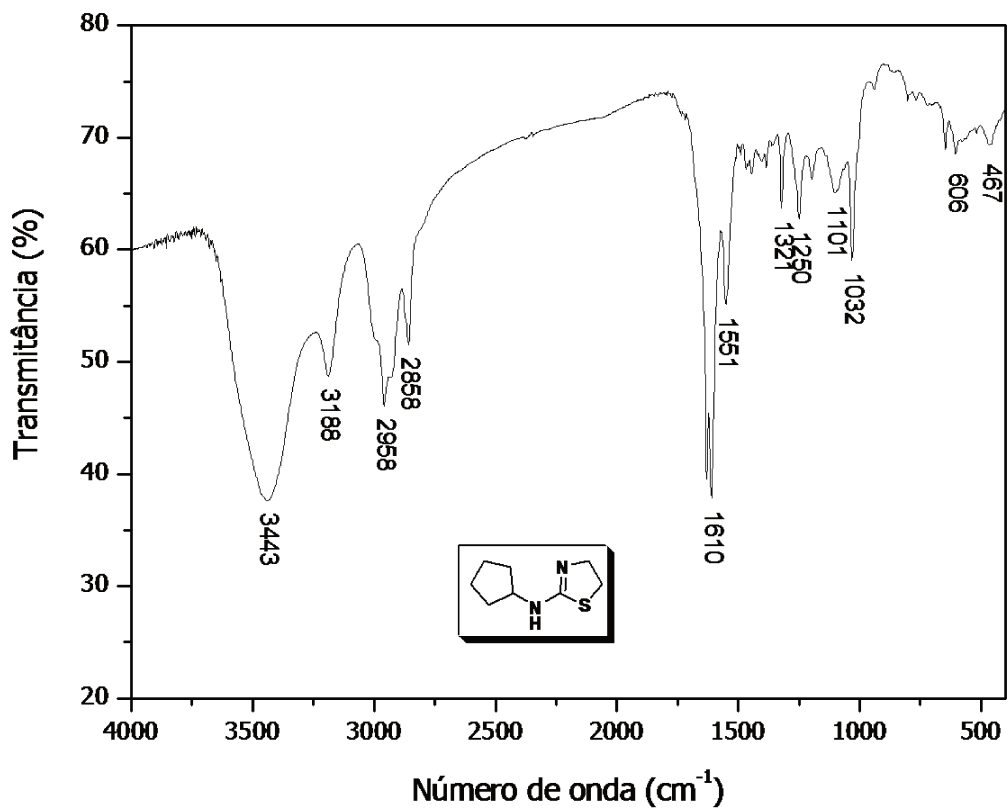
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina **5c**

CPATZ CDC13 Renan Wanda set29rebH1

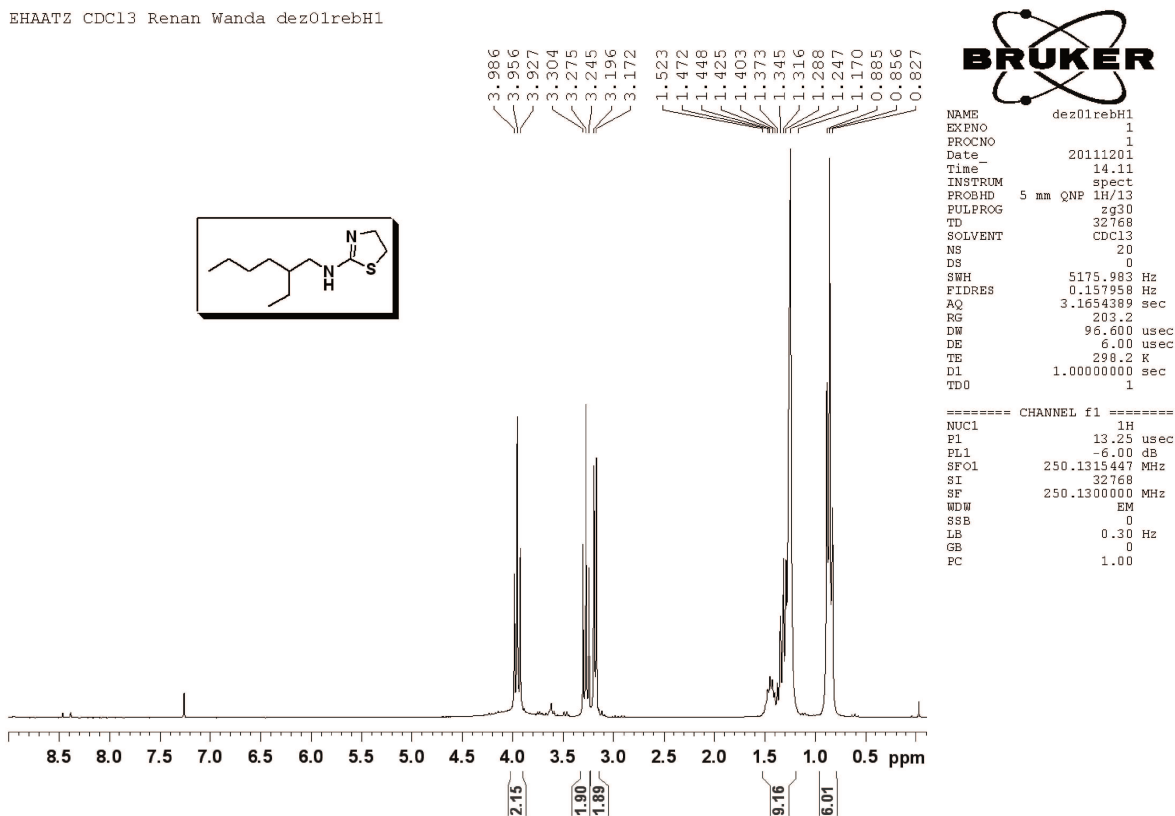
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) da aminotiazolina 5d

Renan CPATZ cdc13/bbsw set30rebC2

Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) da aminotiazolina 5d

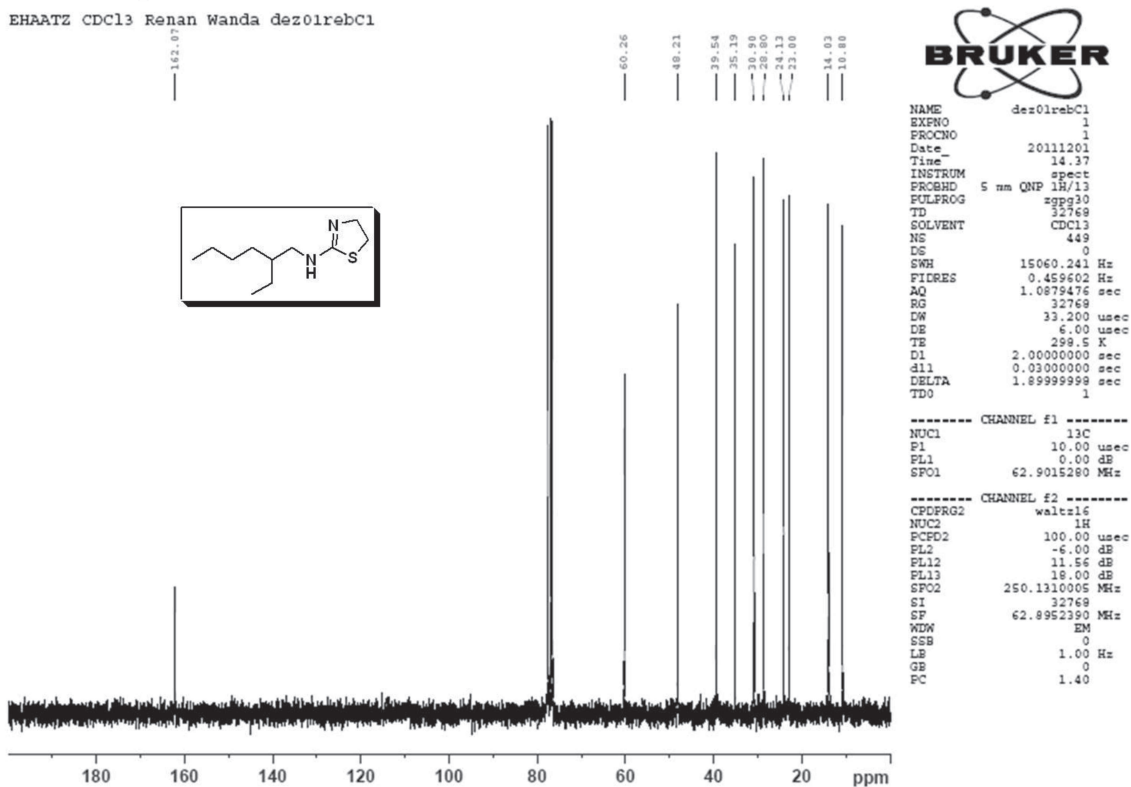
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina **5d**

EHAATZ CDC13 Renan Wanda dez01rebH1

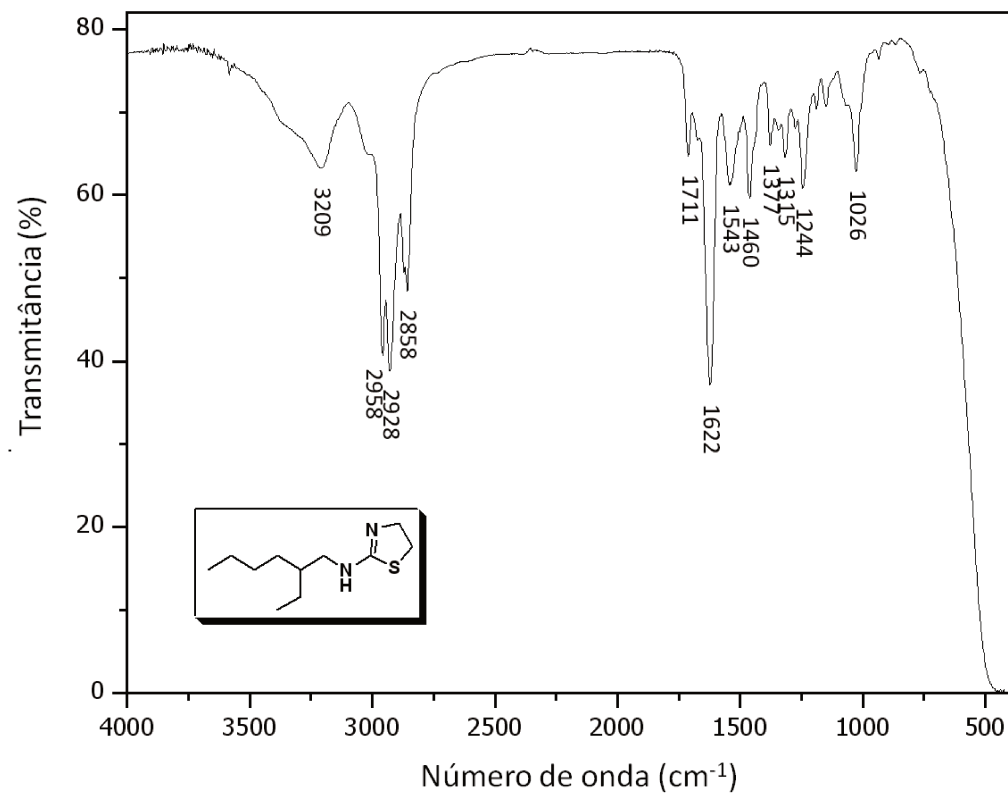


Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) da aminotiazolina 5e

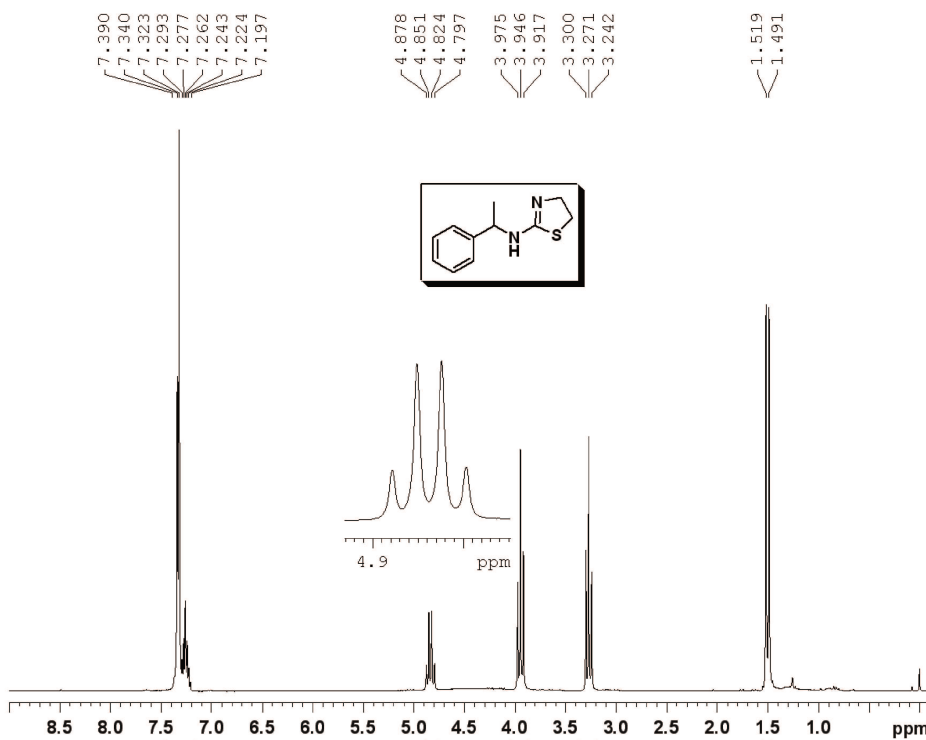
EHAATZ CDC13 Renan Wanda dez01rebC1



Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz) da aminotiazolina 5e

Espectro de IV (filme em NaCl) da aminotiazolina **5e**

ACFATZ CDC13 Renan Wanda nov24rebH1



```

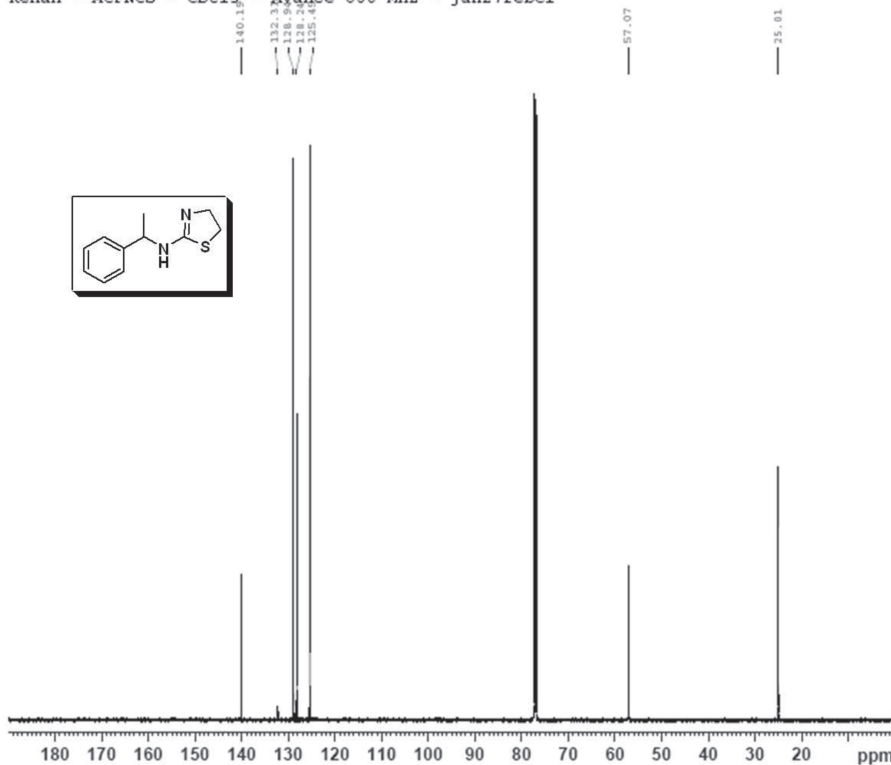
NAME nov24rebH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111124
Time 14.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 20
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 645.1
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) da aminotiazolina **5f**

Renan - ACFNCS - CDC13 - Avance 600 MHz - jan27rebC1



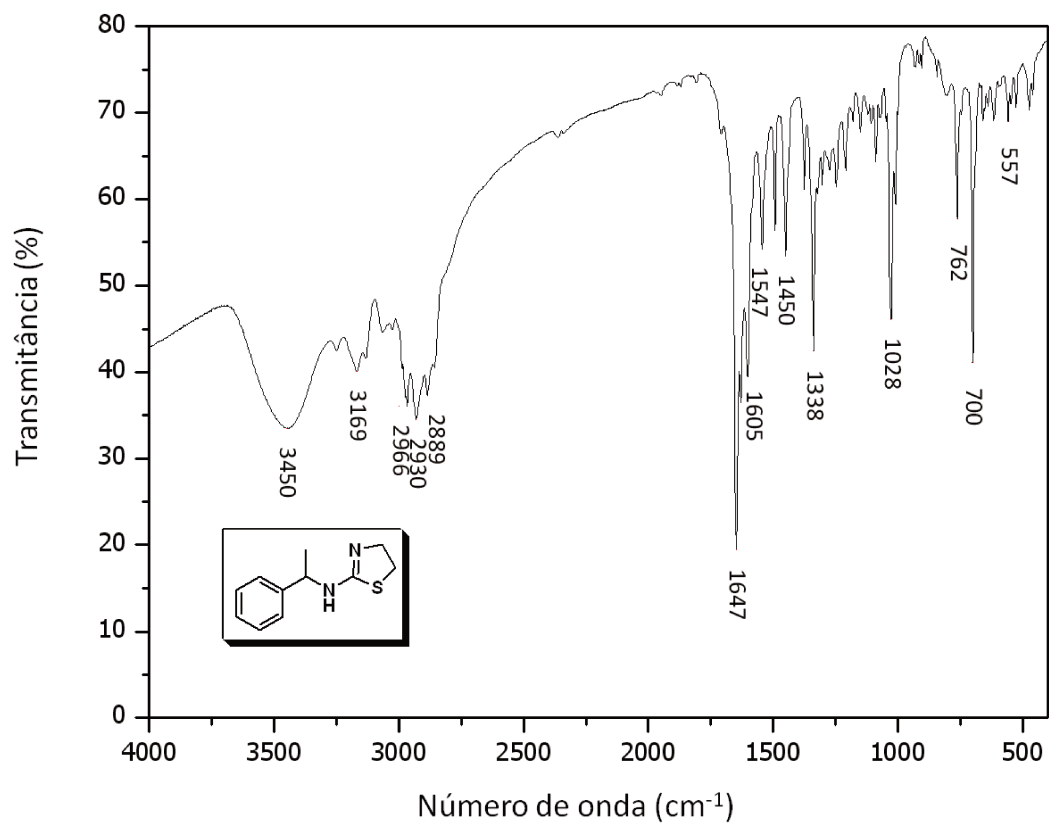
```

NAME jan27rebC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120127
Time 9.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PAT90 BB-
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 587
DS 0
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 1.100393 Hz
AQ 0.4544329 sec
RG 203
DW 13.967 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 5.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
    
```

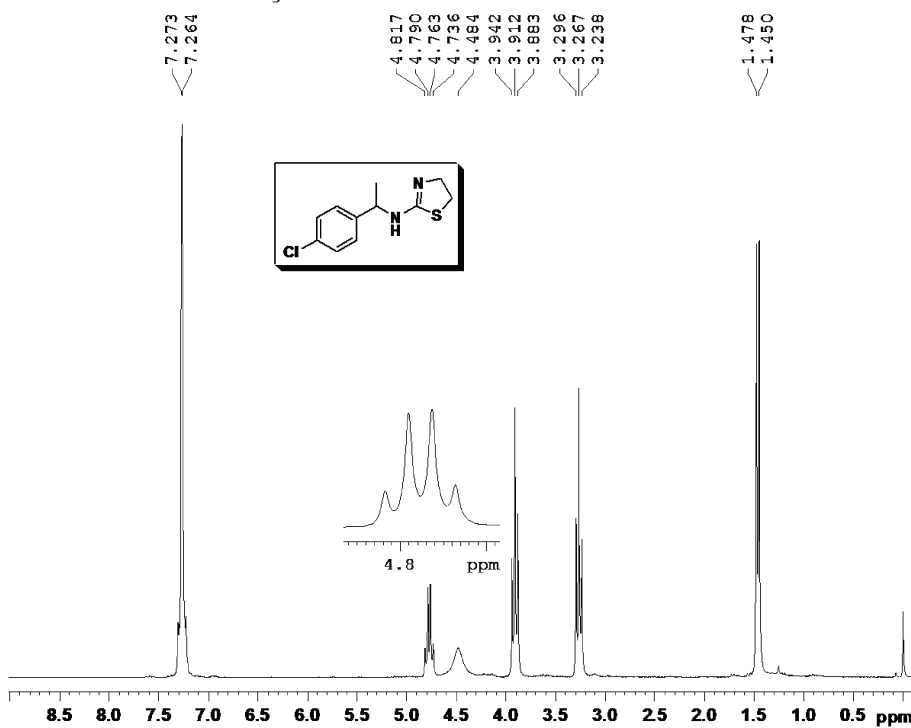
```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 11.75 usec
SI 32768
SF 150.9128670 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) da aminotiazolina **5f**

Espectro de IV (pastilha em KBr) da aminotiazolina **5f**

MCLATZ CDCl3 Renan Wanda jun28rebH1



Espectro de RMN-¹H da aminotiazolina 5g



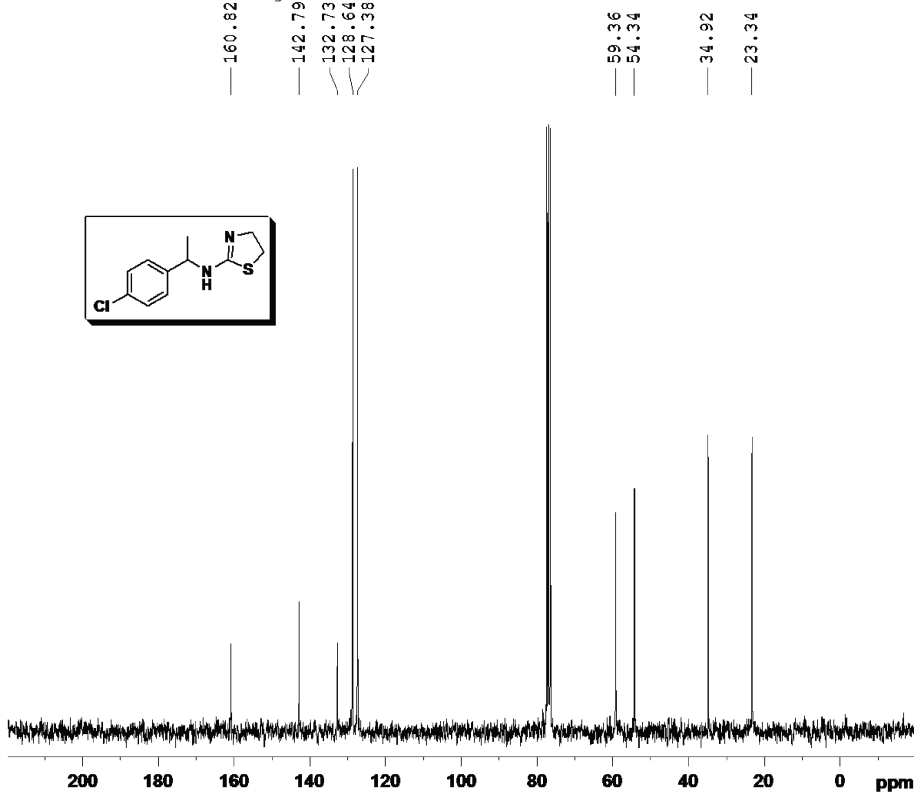
```

NAME      jun28rebH1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120628
Time     14.11
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       574.7
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       1.00000000 sec
D11      1
D10      1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.25 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1317509 MHz
SI       65536
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

MCLATZ CDCl3 Renan Wanda jun28rebC1



Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz) da aminotiazolina 5g



```

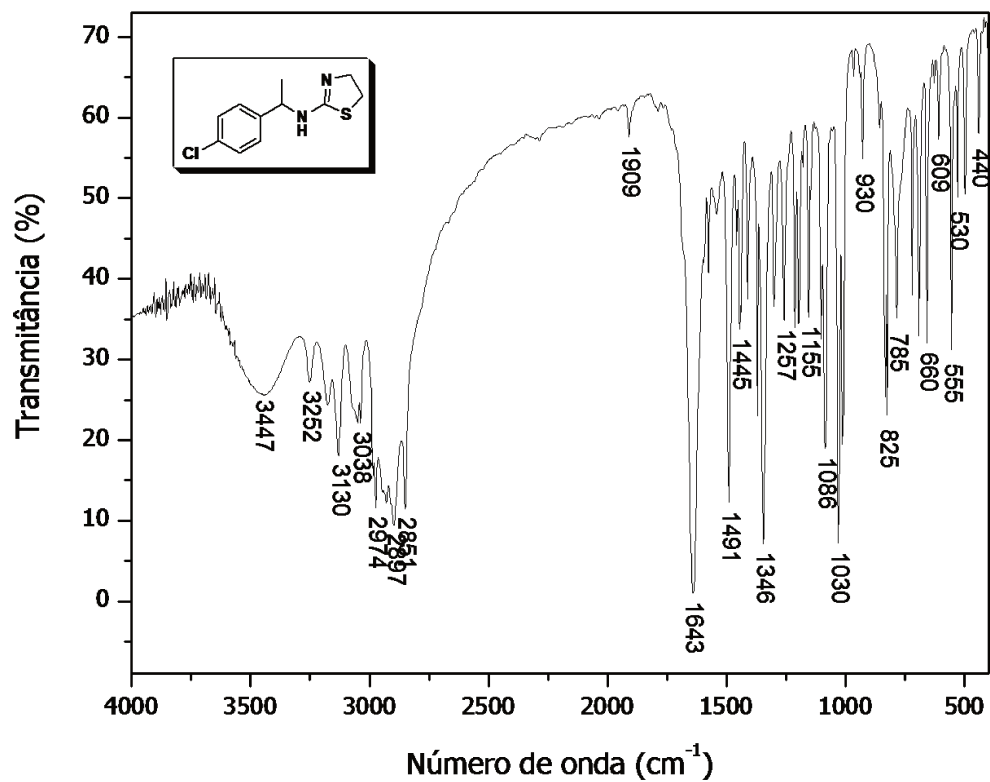
NAME      jun28rebC1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120628
Time     14.20
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       495
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       456.1
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO      1
    
```

```

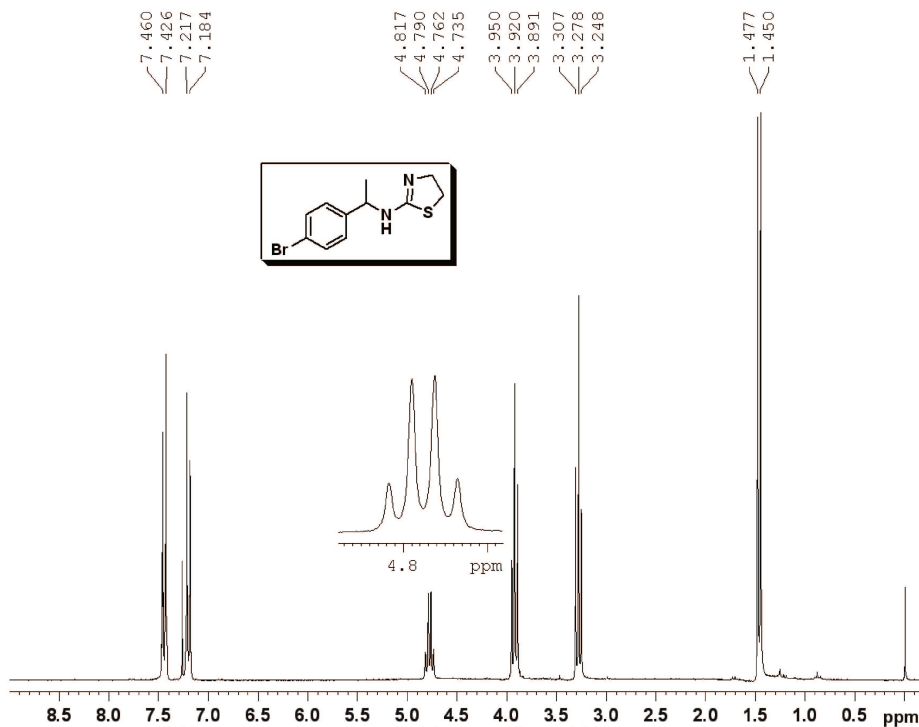
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz
    
```

```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     11.56 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       3.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina **5g**

MBRATZ2 CDCl3 Renan Wanda fev11rebH2



```

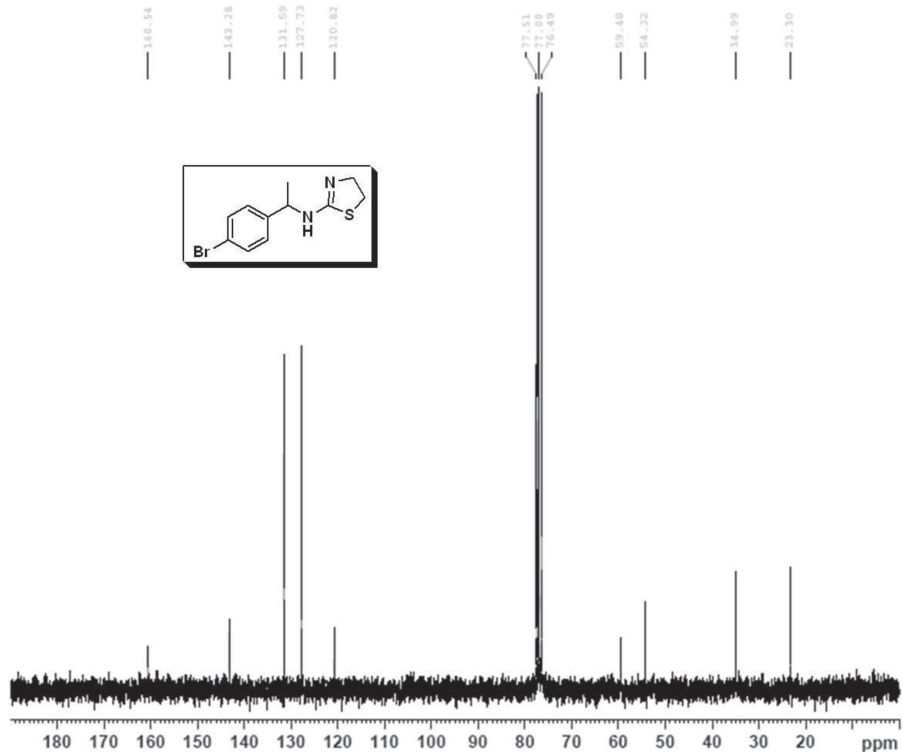
NAME      fev11rebH2
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120211
Time      14.29
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1290.2
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.3 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.25 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1     250.1317509 MHz
SI        32768
SF        250.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) da aminotiazolina 5h

MBRATZ2 CDCl3 Renan Wanda fev11rebC2



```

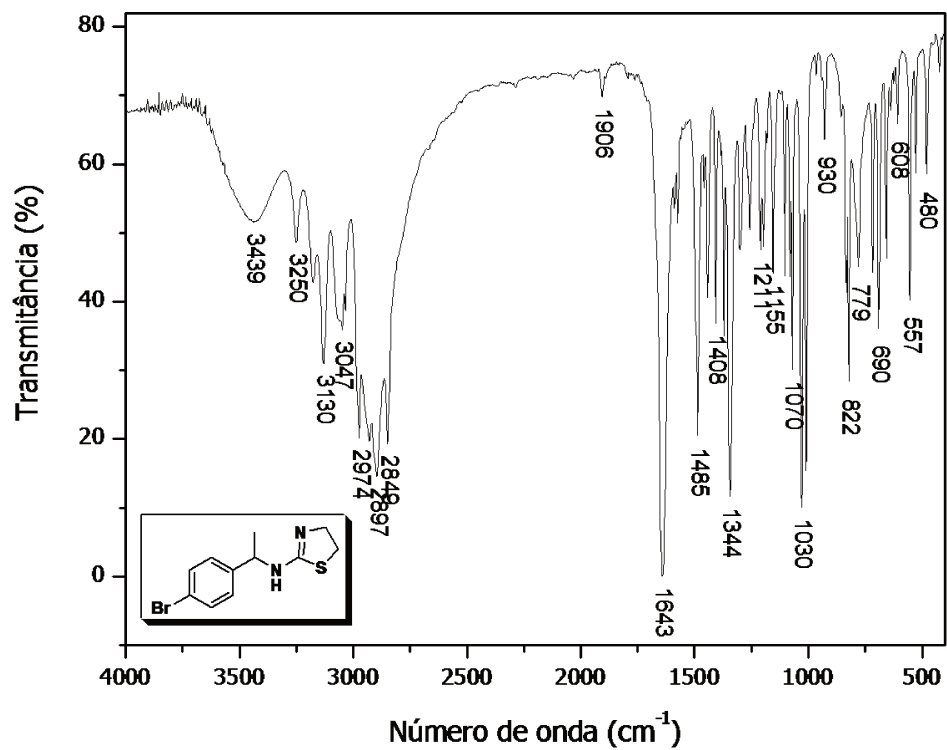
NAME      fev11rebC2
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120211
Time      14.45
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         248
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         1290.2
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         299.0 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CFDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      11.56 dB
PL13      18.00 dB
SPO2     250.1310005 MHz
SI        32768
SF        62.8952394 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

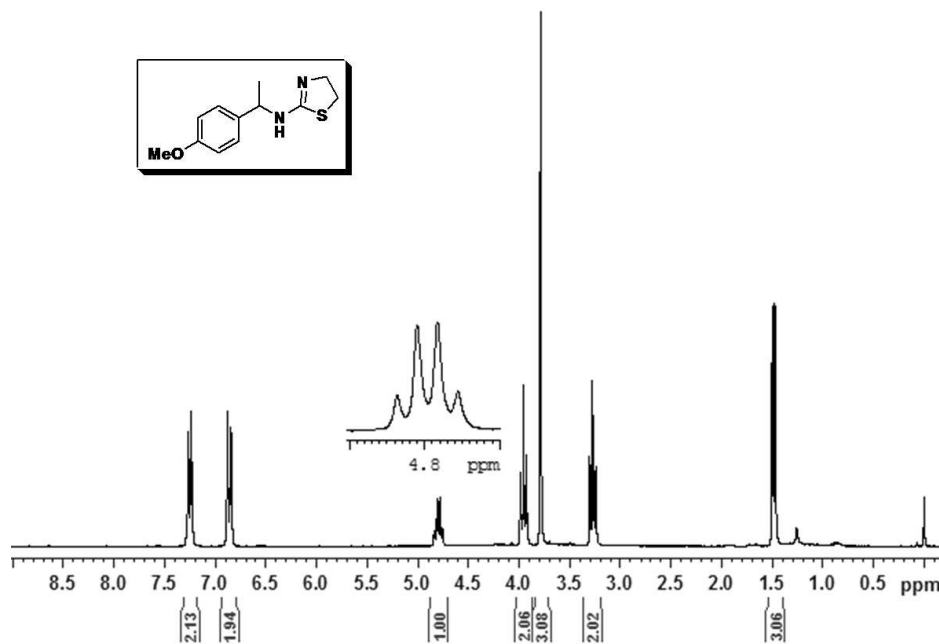
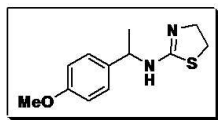
```

Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz) da aminotiazolina 5h



MOMATZ CDC13 Renan Wanda jun21rebH1

7.269
7.263
7.235
6.880
6.845
4.836
4.809
4.782
4.756
3.986
3.957
3.927
3.789
3.302
3.273
3.244
1.501
1.474



```

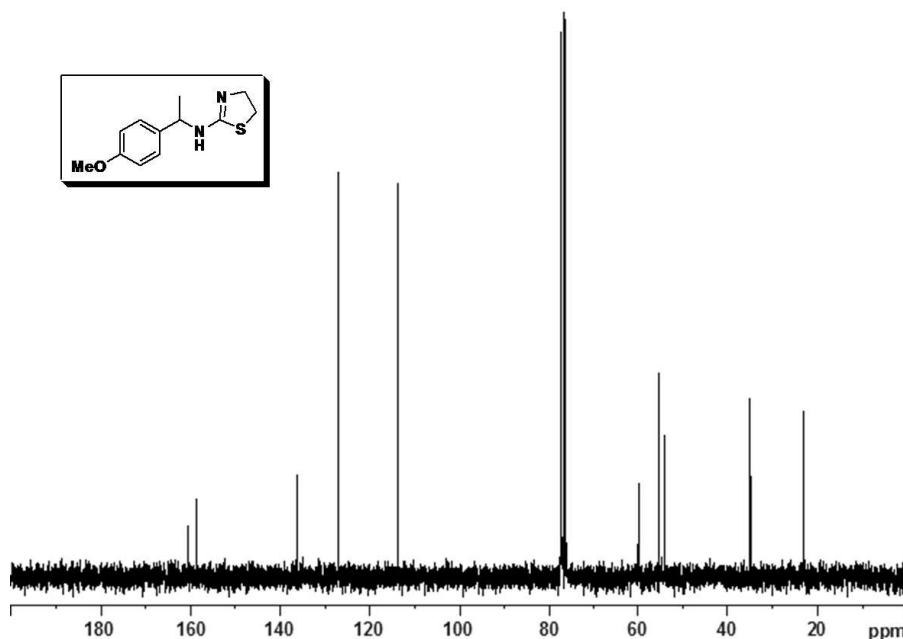
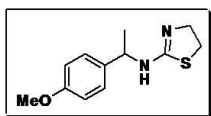
NAME jun21rebH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120621
Time 14.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 20
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 812.7
DN 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13
P1 12.23 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 131072
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 250 MHz) da aminotiazolina **5i**

MOMATZ CDC13 Renan Wanda jun21rebC1

160.65
158.70
136.19
127.15
113.90
59.95
55.25
54.05
35.05
23.07



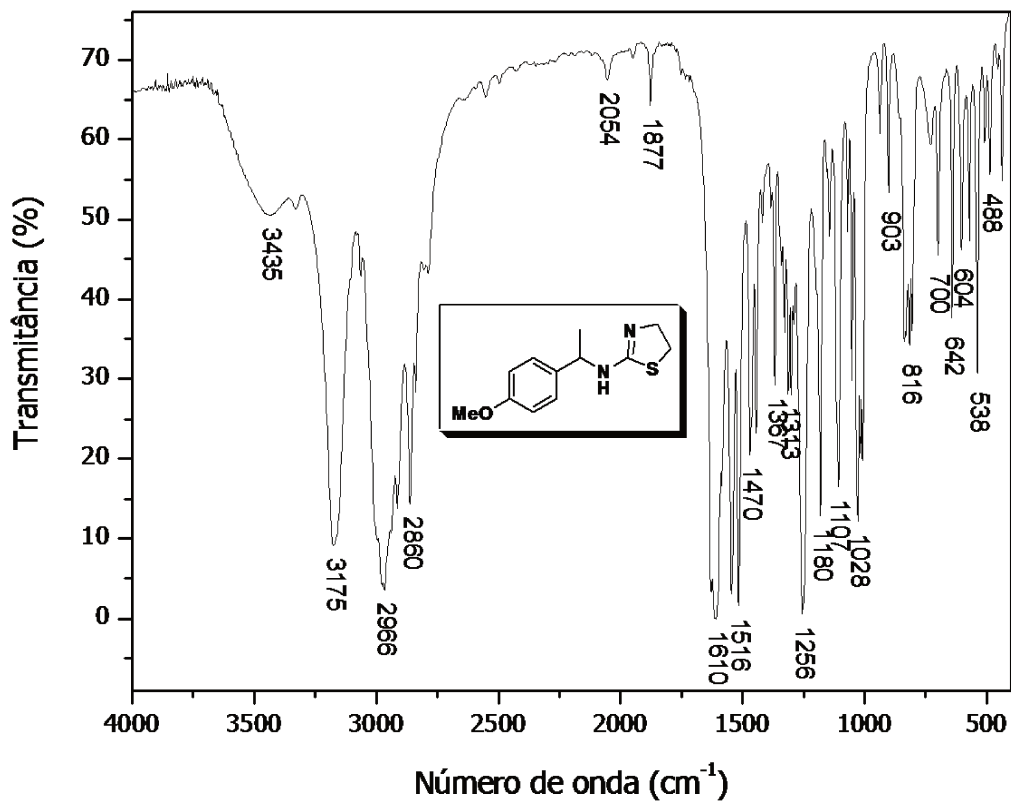
```

NAME jun21rebC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120621
Time 14.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 313
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0879476 sec
RG 874.7
DN 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999999 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

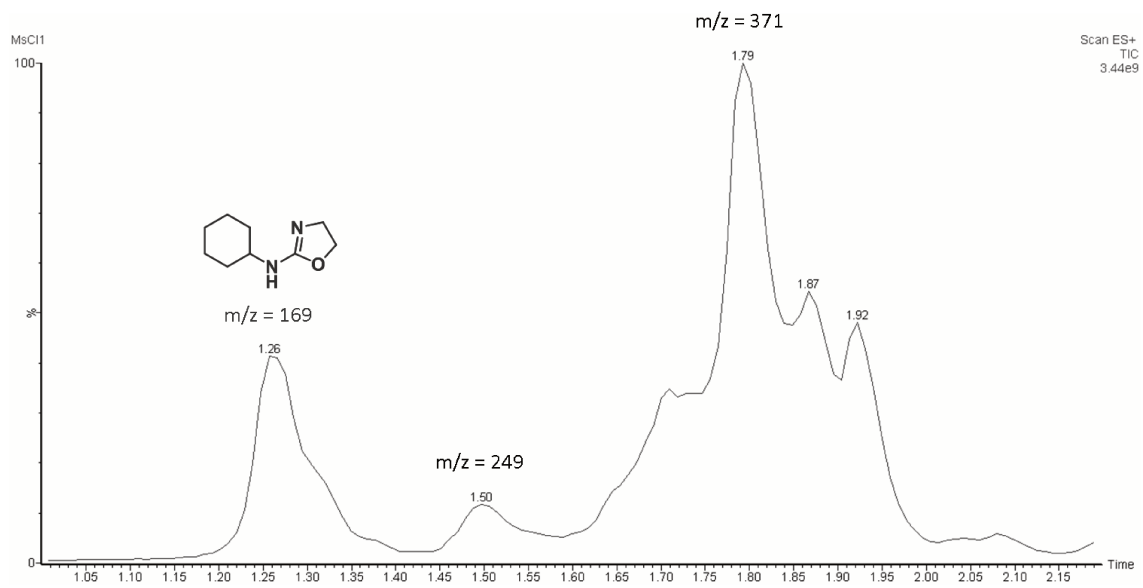
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
FL12 11.56 dB
FL13 18.00 dB
SFO2 250.1310000 MHz
SI 32768
SF 62.8952490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

Espectro de RMN-¹³C (CDCl₃, 63 MHz) da aminotiazolina **5i**

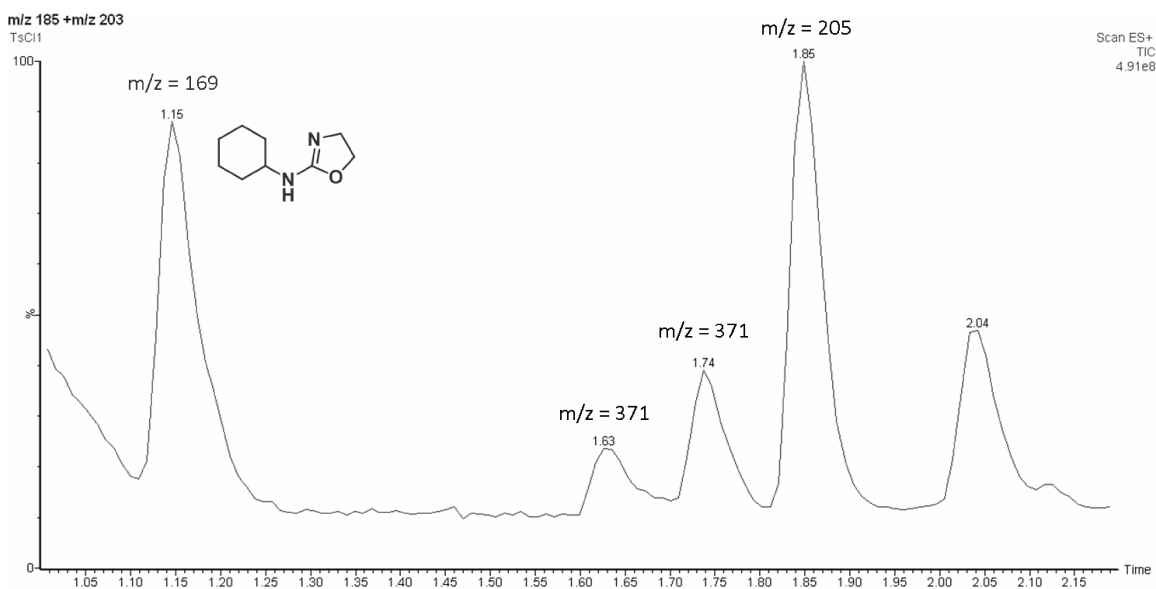
Espectro de IV (pastilha de KBr) da aminotiazolina **5i**

ANEXO II

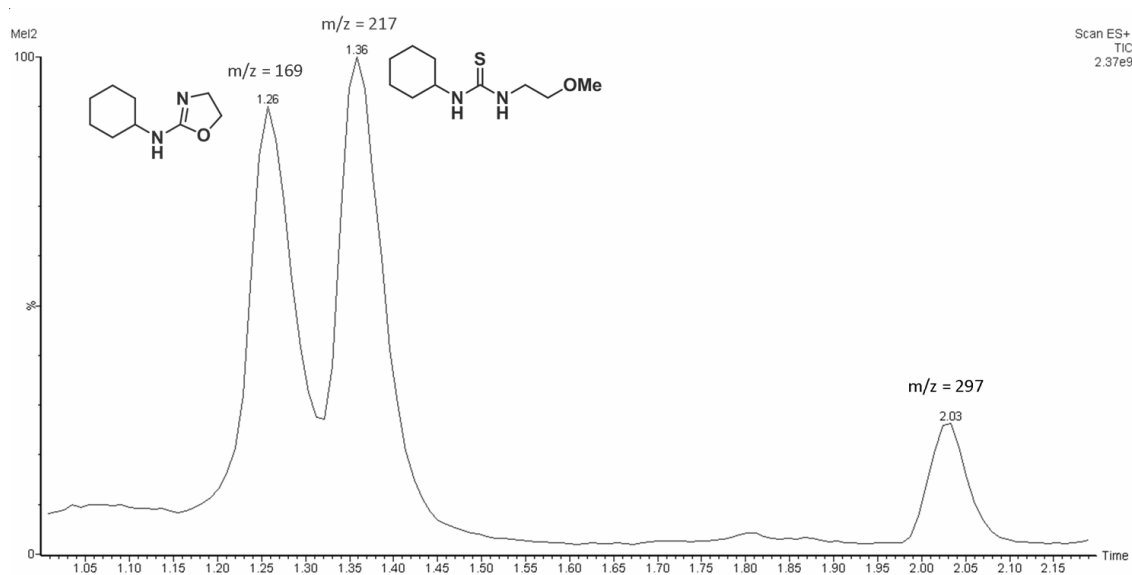
Cromatogramas obtidos na avaliação das metodologias de S-
ciclização da tiouréia **6c**



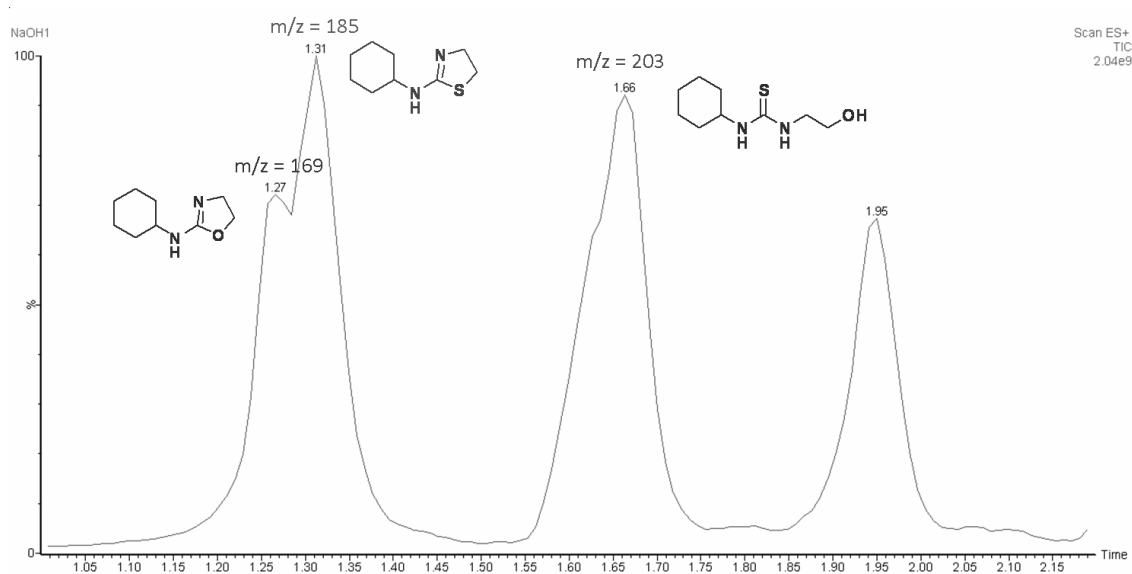
Agente Ativante: MsCl



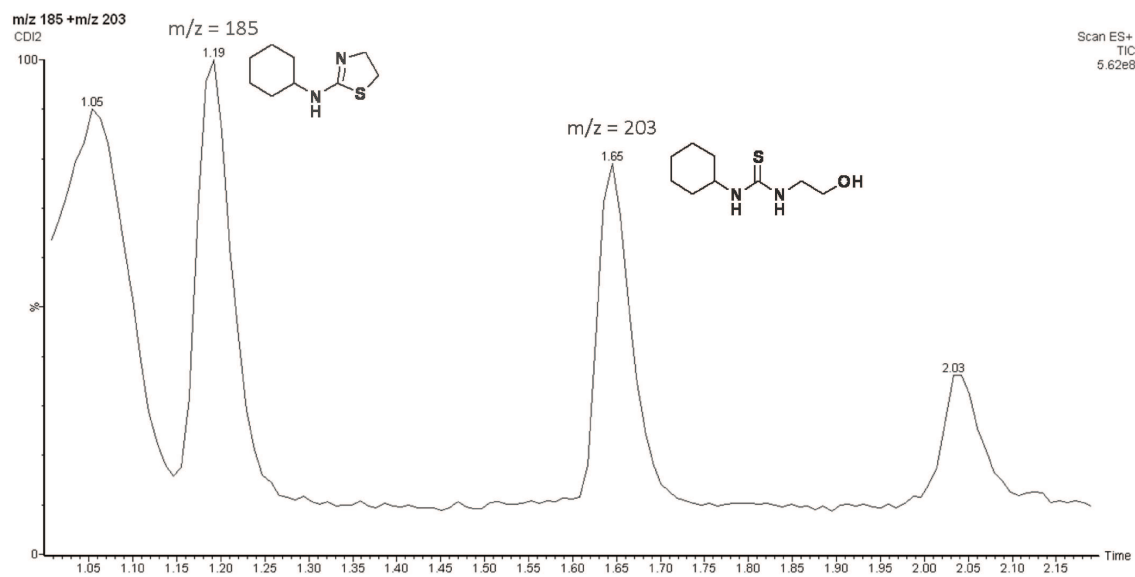
Agente Ativante: TsCl



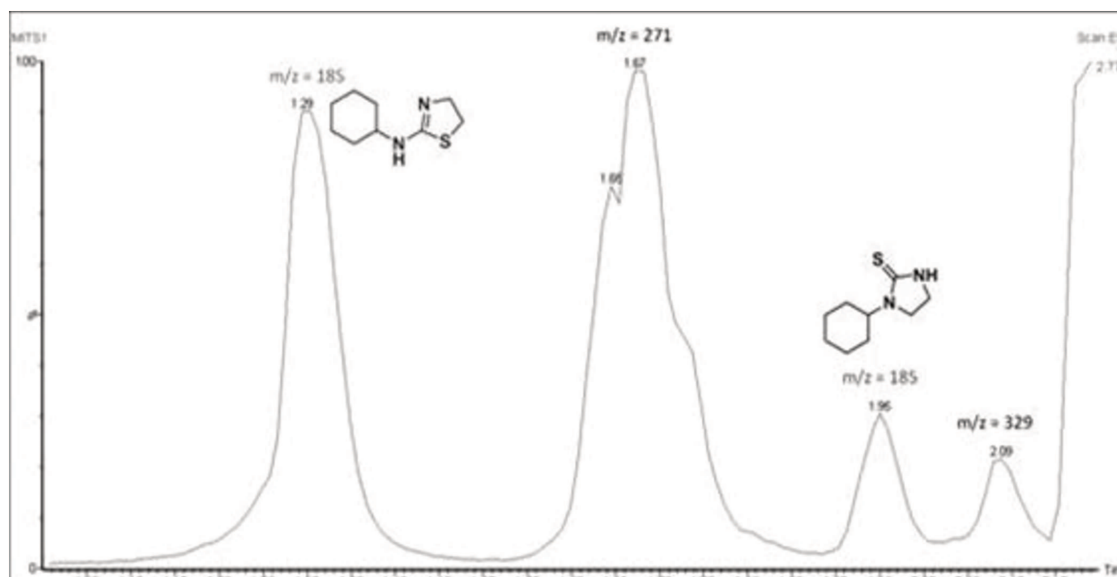
Agente Ativante: MeI

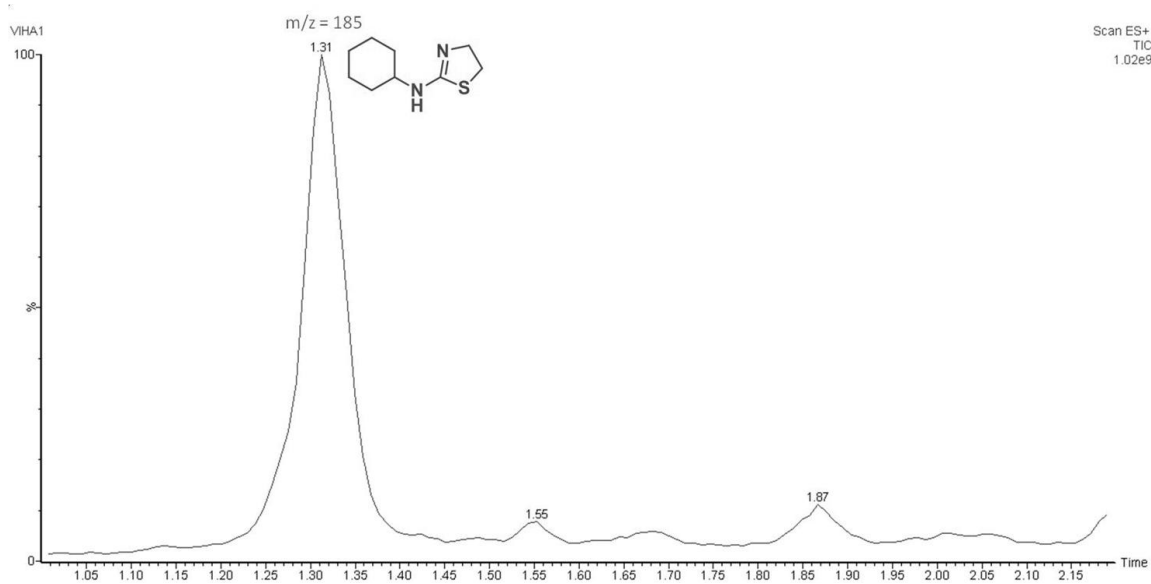


Agente Ativante: TsCl em meio básico de NaOH



Agente Ativante: CDI

Agente Ativante: DIAD+PPh₃ (Mitsunobu)



Agente Ativante: DMF+POCl₃ (Vilsmeier-Haack)