

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Luan Vanelli Meirelles

**Síntese de maleimidas 3,4-substituídas a partir de derivados de tiazolidina-2,4-  
dionas**

Juiz de Fora  
2021

**Luan Vanelli Meirelles**

**Síntese de maleimidas 3,4-substituídas a partir de derivados de tiazolidina-2,4-dionas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica. Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Meirelles, Luan Vanelli.

Síntese de maleimidas 3,4-substituídas a partir de derivados de tiazolidina-2,4-dionas / Luan Vanelli Meirelles. -- 2021.  
145 f. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2021.

1. Maleimida. 2. Tiazolidina-2,4-diona. 3. Reagente de metilsulfenilação. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

**Luan Vanelli Meirelles**

**Síntese de maleimidas 3,4-substituídas a partir de derivados de tiazolidina-2,4-dionas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica. Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Química.

Aprovada em 31 de agosto de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Cristiano Raminelli

Universidade Federal de São Paulo



Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior

Universidade Estadual de Campinas

Em memória das mais de quinhentas mil  
vítimas da pandemia causada pelo novo  
coronavírus no Brasil...

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar agradeço a Deus por sempre guiar meus caminhos e me iluminar para que minhas escolhas sejam as mais frutíferas.

Agradeço também aos meus pais, Jandira e Manoel, que mais uma vez depositaram a confiança em mim e me deram a segurança para que mais uma etapa da minha formação fosse alcançada.

À minha irmã Andiara, que desde sempre me apoiou em buscar conhecimentos e está sempre de braços abertos me acolhendo em todas as dificuldades.

Agradeço a minha namorada Giovana que foi peça fundamental para o meu ingresso e permanência no mestrado. Todo o companheirismo e afeto foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador Dr. Giovanni, que desde sempre depositou confiança em mim, mesmo se tratando de um aluno vindo de outra área de formação. Os conhecimentos adquiridos nesses anos, tanto pessoais quanto profissionais, serão levados para toda vida.

Ao Bernardo, amigo de sempre e influenciador direto na minha escolha pelo GPMS, obrigado pela sua contribuição nesse projeto.

Ao Pedro que desde o meu primeiro dia no laboratório ofereceu ajuda e prova a cada dia que não foi mera cordialidade. Agradeço imensamente por sua contribuição nesse projeto e por cada ensinamento ao longo desses últimos dois anos.

Agradeço ao amigo Mathias, que mesmo de muito longe me ajudou em algumas etapas fundamentais.

Aos demais amigos do GPMS, integrantes e ex-integrantes, especialmente Arthur, Isabela, Larissa, Fernanda, Juliana, Gabriel, Marcelo, Taniris e Vinícius, agradeço pela convivência diária e diálogos proveitosos que me auxiliaram ao longo do mestrado.

Por fim, agradeço aos órgãos de fomento à pesquisa, Capes, CNPQ, FAPEMIG, Rede Mineira de Química e a UFJF.

“Mas ninguém se conscientiza separadamente dos demais. A consciência se constitui como consciência do mundo.” (FREIRE, 1987, p. 20).

## RESUMO

Nesse trabalho foi elaborado um protocolo de preparação de maleimidas 3,4-substituídas, que possuem um grupo  $-SCH_3$  na posição 3 do anel e grupos aril, heteroaril ou vinil na posição 4, incluindo os inéditos derivados contendo grupos piridil. Além de consistir em um processo em única etapa, essa metodologia destaca-se por aplicar condições reacionais livres de metais de transição, através do uso de DMSO como solvente e reagente, e intermédio do forno micro-ondas como fonte de aquecimento. Como substratos, foram utilizados derivados de tiazolidina-2,4-diona, sendo possível explorar suas diferentes possibilidades de reação, que foram desde um procedimento simples de alquilação até o surpreendente e valioso rearranjo alcançando o produto maleimida. Dessa forma, empregando as condições reacionais otimizadas, um amplo escopo de produtos foi preparado com rendimentos de até 97%. Almejando propor um mecanismo plausível para essa reação, uma série de experimentos controle foi realizada e sugeriu, fortemente, que o rearranjo envolve um intermediário isocianato chave, bem como uma reação adicional com o acetato de metiltiometila, gerado *in situ*.

Palavras-chave: Maleimida. Tiazolidina-2,4-diona. DMSO. Reagente de metilsulfenilação.



## ABSTRACT

In this work, a protocol for the preparation of 3,4-substituted maleimides, containing a -SCH<sub>3</sub> group in the 3-position of the ring and aryl, heteroaryl or vinyl groups in the 4-position, was elaborated, including the novel compounds containing pyridyl groups. In addition to being a one-step process, this methodology stands out for applying the transition metal-free reaction conditions, through the use of DMSO as solvent and reagent, and microwave oven as a heating source. The substrates used were thiazolidine-2,4-dione, making it possible to explore their reaction possibilities, which went from a simple alkylation procedure to the surprising and valuable rearrangement reaching the maleimide product. Thus, using as optimized reaction conditions, a wide range of products was prepared with yields of up to 97%. Aiming to propose a plausible mechanism for this reaction, a series of control experiments were performed and strongly suggested that the rearrangement involves a key isocyanate intermediate as well as an additional reaction with in situ generated methylthiomethyl acetate.

Keywords: Maleimide. Thiazolidine-2,4-dione. DMSO. Methylsulfenation reagent.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reação de N-alkilação da tiazolidina-2,4-diona.....	23
Esquema 2 - Síntese de derivados de 5-Arilideno-tiazolidina-2,4-diona.....	24
Esquema 3 - Oxidação de Swern e metilsulfenilação simultânea de indóis alquilados.....	25
Esquema 4 - Exemplos de reações utilizando DMSO como fonte de -SCH <sub>3</sub> e =CH <sub>2</sub> . .....	26
Esquema 5 - Metodologia de metilsulfenilação empregando intermediário nucleofílico.....	27
Esquema 6 - Obtenção de 3-metiltiomaleimidas.....	30
Esquema 7 - Obtenção de maleimidas sulfuradas dissustituídas.....	31
Esquema 8 - Reação de metilsulfenilação de chalconas.....	32
Esquema 9 - Tentativa de metilsulfenilação.....	32
Esquema 10 - Proposta Inicial de Trabalho.....	33
Esquema 11 - Preparo da tiazolidina-2,4-diona.....	35
Esquema 12 - Mecanismo de formação da tiazolidina-2,4-diona.....	36
Esquema 13 - Mecanismo de formação dos derivados de tiazolidinas 5-substituídas.. .....	39
Esquema 14 - Preparo de derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída.....	40
Esquema 15 - Otimização das condições reacionais.....	43
Esquema 16 - Obtenção de maleimidas 3,4-substituídas empregando a metodologia desenvolvida.....	47
Esquema 17 - Aplicações sintéticas realizadas com os produtos obtidos.....	49
Esquema 18 - Investigação da origem do grupo -SCH <sub>3</sub> .....	50
Esquema 19 - Experimentos com 1,3-selenazolidina-2,4diona.....	51
Esquema 20 - Experimentos realizados com substrato protegido.....	53
Esquema 21 - Mecanismo proposto para formação das maleimidas 3,4- dissustituídas.....	55
Esquema 22 - Mecanismo proposto para formação do reagente de metilsulfenilação .....	56
Esquema 23 - Incorporação de deutério no produto final.....	69
Esquema 24 - Obtenção do derivado da 1,3-selenazolidina-2,4-diona.....	70

Esquema 25 - Aplicação da metodologia com o composto 10 .....	71
Esquema 26 - Alquilação do composto 2b e obtenção do composto 11 .....	72
Esquema 27 - Aplicação da metodologia com o composto 11 .....	73

## LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 - RMN de $^1\text{H}$ da tiazolidina-2,4-diona ( <b>1</b> ) (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	37
Espectro 2 - RMN de $^{13}\text{C}$ da tiazolidina-2,4-diona ( <b>1</b> ) (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	38
Espectro 3 - RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>2b</b> ) (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	42
Espectro 4 - RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona ( <b>2b</b> ) (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	42
Espectro 5 - RMN de $^1\text{H}$ da 3-(4-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona ( <b>3b</b> ) (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	45
Espectro 6 - RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(4-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona ( <b>3b</b> ) (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	46
Espectro 7 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>1</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	80
Espectro 8 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>1</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ). .....	80
Espectro 9 - IV (NaCl) do composto <b>1</b> . .....	81
Espectro 10 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2a</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	81
Espectro 11 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2a</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	82
Espectro 12 - IV (NaCl) do composto <b>2a</b> . .....	82
Espectro 13 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	83
Espectro 14 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2b</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	83
Espectro 15 - IV (NaCl) do composto <b>2b</b> . .....	84
Espectro 16 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	84
Espectro 17 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2c</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	85
Espectro 18 - IV (NaCl) do composto <b>2c</b> . .....	85
Espectro 19 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	86
Espectro 20 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	86
Espectro 21 - IV (NaCl) do composto <b>2d</b> . .....	87
Espectro 22 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	87
Espectro 23 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2e</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	88
Espectro 24 - IV (NaCl) do composto <b>2e</b> . .....	88
Espectro 25 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	89
Espectro 26 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2f</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ). .....	89
Espectro 27 - IV (NaCl) do composto <b>2f</b> . .....	90

Espectro 28 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2g</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	90
Espectro 29 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2g</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	91
Espectro 30 - IV (NaCl) do composto <b>2g</b> .....	91
Espectro 31 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	92
Espectro 32 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	92
Espectro 33 - IV (NaCl) do composto <b>2h</b> .....	93
Espectro 34 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	93
Espectro 35 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	94
Espectro 36 - IV (NaCl) do composto <b>2i</b> .....	94
Espectro 37 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2j</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	95
Espectro 38 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2j</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	95
Espectro 39 - IV (NaCl) do composto <b>2j</b> .....	96
Espectro 40 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2k</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	96
Espectro 41 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2k</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	97
Espectro 42 - IV (NaCl) do composto <b>2k</b> .....	97
Espectro 43 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2l</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	98
Espectro 44 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2l</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	98
Espectro 45 - IV (NaCl) do composto <b>2l</b> .....	99
Espectro 46 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	99
Espectro 47 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	100
Espectro 48 - IV (NaCl) do composto <b>2m</b> .....	100
Espectro 49 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	101
Espectro 50 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	101
Espectro 51 - IV (NaCl) do composto <b>2n</b> .....	102
Espectro 52 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2o</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	102
Espectro 53 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2o</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	103
Espectro 54 - IV (NaCl) do composto <b>2o</b> .....	103
Espectro 55 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2p</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	104
Espectro 56 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2p</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	104
Espectro 57 - IV (NaCl) do composto <b>2p</b> .....	105
Espectro 58 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2q</b> (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	105
Espectro 59 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2q</b> (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	106
Espectro 60 - IV (NaCl) do composto <b>2q</b> .....	106

Espectro 61 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	107
Espectro 62 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	107
Espectro 63 - IV (NaCl) do composto <b>3a</b> .....	108
Espectro 64 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	108
Espectro 65 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	109
Espectro 66 - IV (NaCl) do composto <b>3b</b> .....	109
Espectro 67 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	110
Espectro 68 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	110
Espectro 69 - IV (NaCl) do composto <b>3c</b> .....	111
Espectro 70 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	111
Espectro 71 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3d</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	112
Espectro 72 - IV (NaCl) do composto <b>3d</b> .....	112
Espectro 73 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	113
Espectro 74 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3e</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	113
Espectro 75 - IV (NaCl) do composto <b>3e</b> .....	114
Espectro 76 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	114
Espectro 77 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	115
Espectro 78 - IV (NaCl) do composto <b>3f</b> .....	115
Espectro 79 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	116
Espectro 80 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	116
Espectro 81 - IV (NaCl) do composto <b>3g</b> .....	117
Espectro 82 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3h</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	117
Espectro 83 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3h</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	118
Espectro 84 - IV (NaCl) do composto <b>3h</b> .....	118
Espectro 85 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3i</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	119
Espectro 86 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3i</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	119
Espectro 87 - IV (NaCl) do composto <b>3i</b> .....	120
Espectro 88 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3j</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	120
Espectro 89 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3j</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	121
Espectro 90 - IV (NaCl) do composto <b>3j</b> .....	121
Espectro 91 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3k</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	122
Espectro 92 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3k</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	122
Espectro 93 - IV (NaCl) do composto <b>3k</b> .....	123

Espectro 94 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3i</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	123
Espectro 95 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3i</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	124
Espectro 96 - IV (NaCl) do composto <b>3i</b> .....	124
Espectro 97 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3m</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	125
Espectro 98 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3m</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	125
Espectro 99 - IV (NaCl) do composto <b>3m</b> .....	126
Espectro 100 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3n</b> (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ).....	126
Espectro 101 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3n</b> (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ).....	127
Espectro 102 - IV (NaCl) do composto <b>3n</b> .....	127
Espectro 103 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3o</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	128
Espectro 104 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3o</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	128
Espectro 105 - IV (NaCl) do composto <b>3o</b> .....	129
Espectro 106 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3p</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	129
Espectro 107 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3p</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	130
Espectro 108 - IV (NaCl) do composto <b>3p</b> .....	130
Espectro 109 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3q</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	131
Espectro 110 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3q</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	131
Espectro 111 - IV (NaCl) do composto <b>3q</b> .....	132
Espectro 112 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4h</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	132
Espectro 113 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4h</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	133
Espectro 114 - IV (NaCl) do composto <b>4h</b> .....	133
Espectro 115 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	134
Espectro 116 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	134
Espectro 117 - IV (NaCl) do composto <b>5</b> .....	135
Espectro 118 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	135
Espectro 119 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	136
Espectro 120 - IV (NaCl) do composto <b>6</b> .....	136
Espectro 121 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	137
Espectro 122 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	137
Espectro 123 - IV (NaCl) do composto <b>7</b> .....	138
Espectro 124 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	138
Espectro 125 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>8</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	139
Espectro 126 - IV (NaCl) do composto <b>8</b> .....	139

Espectro 127 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9</b> (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ).....	140
Espectro 128 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>9</b> (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ).....	140
Espectro 129 - IV (NaCl) do composto <b>9</b> .....	141
Espectro 130 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	141
Espectro 131 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10</b> (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ).....	142
Espectro 132 - IV (NaCl) do composto <b>10</b> .....	142
Espectro 133 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4k</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	143
Espectro 134 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4k</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	143
Espectro 135 - IV (NaCl) do composto <b>4k</b> .....	144
Espectro 136 - RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>11</b> (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	144
Espectro 137 - RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>11</b> (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	145
Espectro 138 - IV (NaCl) do composto <b>11</b> .....	145



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação e numeração dos anéis 1,3-tiazolidina e tiazolidina-2,4-diona.....	21
Figura 2 - Agentes anti-hiperglicemiantes contendo a estrutura tiazolidina-2,4-diona.....	22
Figura 3 - Inibidores da glicoproteína P .....	29
Figura 4 - Estrutura cristalográfica do composto. ....	33
Figura 5 - Detecção da formação do produto sulfurado.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACS</b>	Ácido canforsulfônico
<b>al</b>	Alargado
<b>Anvisa</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>d</b>	Dupleto
<b>dd</b>	Duplo dupleto
<b>ddd</b>	Duplo dupleto duplo
<b>DDQ</b>	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
<b>DFT</b>	<i>“Density Functional Theory”</i>
<b>DMS</b>	Dimetilsulfeto
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMSO-<i>d</i>6</b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>dt</b>	Dupleto de tripletos
<b>EMAR</b>	Espectrometria de massas de alta resolução
<b>ESI</b>	<i>“Electrospray ionization”</i>
<b>GPMS</b>	Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas
<b>IDF</b>	<i>“International Diabetes Federation”</i>
<b>IV</b>	Espectroscopia na Região do Infravermelho
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>KTCA</b>	Tricloroacetato de potássio
<b>m</b>	Multiplete
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>RMN</b>	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear
<b>s</b>	Simpleto
<b>t</b>	Triplete
<b>td</b>	Triplete de dupletos
<b>TLC</b>	<i>“Thin Layer Chromatography”</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>21</b>
2.1	TIAZOLIDINA-2,4-DIONA.....	21
2.2	APLICAÇÕES DO DMSO .....	24
2.3	MALEIMIDAS 3,4-SUBSTITUÍDAS .....	27
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO</b> .....	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>34</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>35</b>
5.1	PREPARO DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA .....	35
5.2	PREPARO DOS DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4- DIONA 5-SUBSTITUÍDA.....	38
5.3	PREPARO DE MALEIMIDAS 3,4-SUBSTITUÍDAS.....	43
5.4	DESENVOLVIMENTO DO ESCOPO DE REAÇÃO .....	46
5.5	APLICAÇÕES SINTÉTICAS REALIZADAS COM OS PRODUTOS OBTIDOS .....	48
<b>6</b>	<b>INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA POR MEIO DE EXPERIMENTOS   CONTROLE</b> .....	<b>50</b>
6.1	EXPERIMENTO REALIZADO COM A UTILIZAÇÃO DE DMSO- <i>d</i> 6.....	50
6.2	EXPERIMENTOS REALIZADOS COM A 1,3-SELENAZOLIDINA-2,4-DIONA .....	50
6.3	EXPERIMENTO REALIZADO UTILIZANDO SUBSTRATO <i>N</i> -ALQUILADO	53
<b>7</b>	<b>PROPOSTA MECANÍSTICA COM BASE NOS EXPERIMENTOS   CONTROLE</b> .....	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>57</b>
8.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	57
8.2	PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	58
8.2.1	Preparo e caracterização da 1,3-tiazolidina-2,4-diona.....	58
8.2.2	Preparo e caracterização dos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5- substituída .....	58

8.3	PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DAS MALEIMIDAS 3,4-SUBSTITUÍDAS.....	63
8.4	PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS DE APLICAÇÃO .....	67
8.4.1	<b>Preparo e caracterização da sulfona .....</b>	<b>67</b>
8.4.2	<b>Preparo e caracterização dos compostos alquilados .....</b>	<b>68</b>
8.5	PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS CONTROLE ....	68
8.5.1	<b>Experimento realizado com a utilização de DMSO-<i>d</i>6.....</b>	<b>69</b>
8.5.2	<b>Preparo e caracterização da 1,3-selenazolidina-2,4-diona.....</b>	<b>69</b>
8.5.3	<b>Preparo e caracterização da (Z)-5-benzilideno-1,3-selenazolidina-2,4-diona .....</b>	<b>70</b>
8.5.4	<b>Experimento utilizando (Z)-5-benzilideno-1,3-selenazolidina-2,4-diona (10) como substrato .....</b>	<b>71</b>
8.5.5	<b>Preparo e caracterização do composto (11) .....</b>	<b>71</b>
8.5.6	<b>Experimento utilizando (Z)-3-butil-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (11) como substrato .....</b>	<b>72</b>
9	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>74</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>75</b>
	<b>APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN E IV.....</b>	<b>80</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As ligações carbono-enxofre estão presentes em um grande número de compostos de ocorrência natural, moléculas bioativas e agentes farmacêuticos. Como a incorporação de enxofre em moléculas orgânicas pode modificar a estrutura física e as propriedades químicas e biológicas das moléculas, nas últimas décadas houve um grande esforço para desenvolver métodos novos e eficientes para a construção de ligações C-S (PHAKDEEYOTHIN; YOTPHAN, 2019).

A construção de ligações C-S de maneira mais direta e eficaz se dá pela introdução de átomos de enxofre em uma molécula alvo, geralmente com a ajuda de um reagente de sulfuração (CHEN; JIANG; ZENG, 2020). Dentre os métodos de construção dessas importantes ligações, destaca-se a adição de sulfa-Michael onde um nucleófilo de enxofre é adicionado a uma ligação C=C, de caráter eletrofílico devido à presença de grupos retiradores de elétrons como, por exemplo, compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (ENDERS *et al.*, 2007).

As maleimidas encontram-se difundidas em uma gama de usos em razão do seu perfil de reatividade diversificado. Por se tratar de aceptores conjugados altamente reativos podem ser empregadas, por meio de reações do tipo sulfa-Michael, no acoplamento com cisteínas ou grupos tiol presentes em proteínas e peptídeos (HUANG *et al.*, 2019; TEDALDI; ALIEV; BAKER, 2012).

Nos últimos anos tem sido crescente o interesse na obtenção de maleimidas sulfuradas, pois esses compostos apresentam padrões estruturais de fundamental importância em química biológica e em química de materiais (TAN *et al.*, 2018). Além disso, são importantes blocos de construção para obtenção de produtos naturais e podem ser usados como intermediários para a síntese de novos heterociclos (GAO *et al.*, 2014a; TOMINAGA; SHIGEMITSU; SASAKI, 2002).

No entanto, a obtenção de tiomaleimidas geralmente requer a aplicação de materiais pré-funcionalizados e processos que envolvem reações em múltiplas etapas (YANG *et al.*, 2018). Adicionalmente, requerem o uso de tióis e catalisadores metálicos, enfrentando problemas como, por exemplo, o envenenamento catalítico pelo enxofre. Além do uso de grandes quantidades de catalisadores para contornar esse problema, geralmente essas reações requerem o uso de oxidantes para restauração da ligação dupla da maleimida (YANG *et al.*, 2016).

A síntese orgânica moderna requer o uso de reagentes simples, versáteis, de baixa toxicidade e, preferencialmente, de baixo custo. O dimetilsulfóxido (DMSO) apresenta essas características, além de ser usado como solvente pode ser fonte de átomos de oxigênio, enxofre ou carbono. Isso é possível devido ao caráter nucleofílico do oxigênio e ao caráter eletrofílico da ligação S=O. Quando aquecido a cerca de 100 °C, o DMSO pode se decompor em várias unidades menores, como formaldeído, dimetilsulfeto, metanotiol e radicais tiil (WU, 2018).

Recentemente, muitas estratégias sintéticas novas e versáteis foram propostas e utilizadas para gerar uma gama diversificada de moléculas-alvo valiosas (GAO *et al.*, 2014b), dentre essas estratégias destaca-se o uso do DMSO como reagente exercendo papel de fonte de -SCH<sub>3</sub> em reações de metilsulfenilação e também na síntese de maleimidas sulfuradas, como será visto mais adiante.

Sob essas condições, o presente trabalho explora uma metodologia de obtenção de maleimidas 3,4-substituídas, em um meio reacional livre de metais de transição, empregando tiazolidina-2,4-diona 5-substituída como substrato e DMSO como fonte de -SCH<sub>3</sub>.

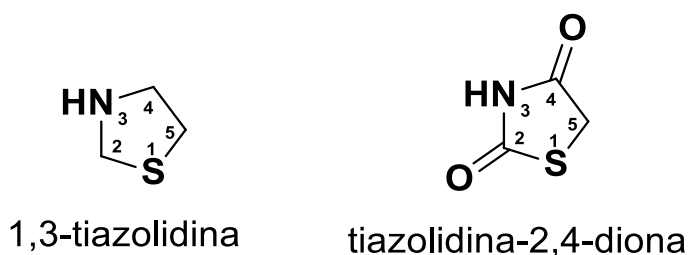
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nessa seção será apresentada uma breve revisão da literatura sobre conteúdos relevantes para o desenvolvimento do trabalho.

### 2.1 TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

As 1,3-tiazolidinas são anéis de 5 membros funcionalizados, com o átomo de enxofre presente no grupo tioéter na posição 1 e amina na posição 3, esses compostos heterocíclicos são análogos sulfurados das oxazolidinas. A tiazolidina-2,4-diona (Figura 1), contém grupos carbonila nas posições 2 e 4 e representa uma importante classe de compostos derivados das tiazolidinas (NAIM *et al.*, 2017).

Figura 1 - Representação e numeração dos anéis 1,3-tiazolidina e tiazolidina-2,4-diona.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

As glitazonas são compostos que apresentam uma estrutura comum com as tiazolidina-2,4-dionas e, no fim dos anos 1990, foram aprovados como anti-hiperglicemiantes passando a fazer parte do tratamento contra a diabetes mellitus tipo 2. Essa classe de medicamentos antidiabéticos auxilia no controle metabólico através da melhora da sensibilidade à insulina (HAUNER, 2002).

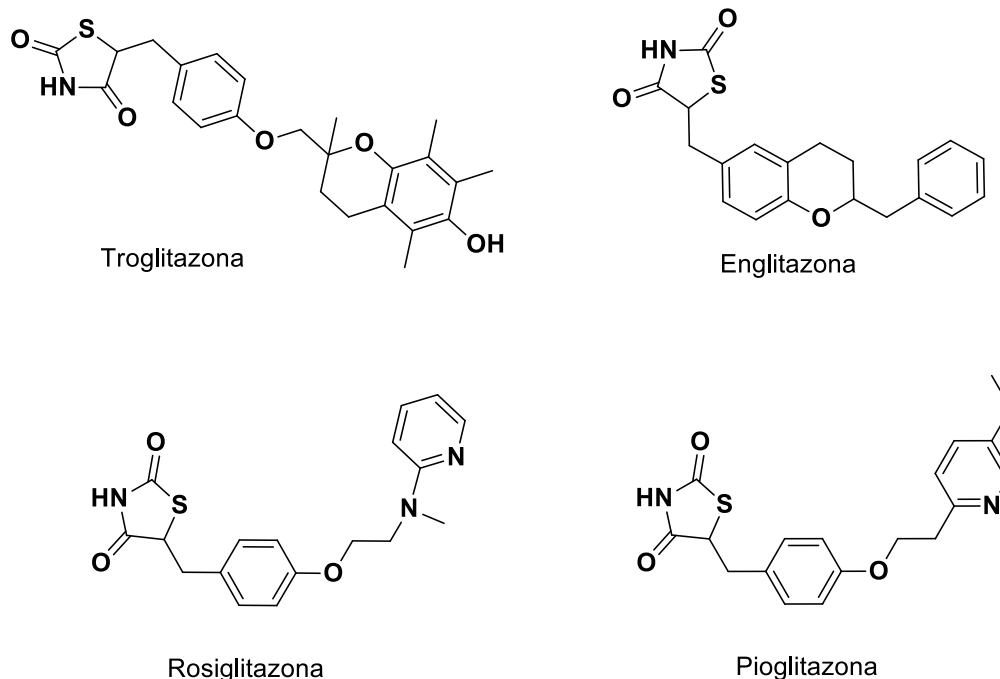
A diabetes mellitus é um problema de saúde ascendente em todos os países do mundo, não importando o seu grau de desenvolvimento. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2017, 8,8% da população mundial com idade entre 20 e 79 anos (aproximadamente 424,9 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Caso as tendências atuais persistam, as projeções são alarmantes,

apontando para 628,6 milhões de ocorrências da doença no ano de 2045 (OLIVEIRA; VENCIO, 2019; WILLIAMS *et al.*, 2019).

Com a obesidade relacionada aos maus hábitos alimentares e o estilo de vida sedentário apontados como principais causadores da doença, a Organização Mundial da Saúde (OMS), afirma que 50% dos adultos com diabetes mellitus tipo 2 permanecem sem diagnóstico e, conseqüentemente, não recebem o tratamento adequado, levando à quadros graves de saúde que podem chegar à perda de visão, amputações e morte (OMS, 2021).

Dentre os medicamentos contendo o núcleo tiazolidina-2,4-diona, que são aplicados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, podem ser encontradas a troglitazona, englitazona, rosiglitazona e a pioglitazona (MAHAPATRA; SAINI; KUMAR, 2016). No Brasil, a única glitazona com autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para ser comercializada, é a pioglitazona (OLIVEIRA; VENCIO, 2019). As estruturas químicas desses compostos são mostradas na Figura 2.

Figura 2 - Agentes anti-hiperglicemiantes contendo a estrutura tiazolidina-2,4-diona.



Fonte: Adaptado de Mahapatra; Saini; Kumar (2016).

Em síntese orgânica, as tiazolidinas-2,4-dionas destacam-se pela reatividade observada nas posições 3 e 5 do núcleo, possibilitando, a introdução de inúmeros



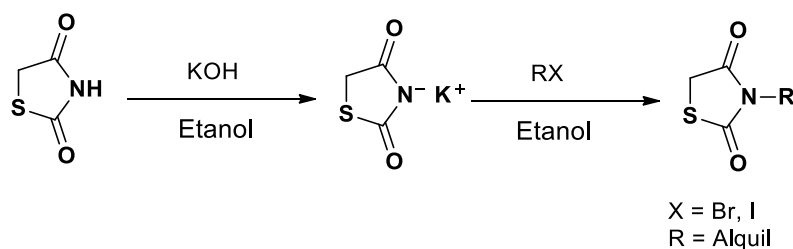
substituintes, tornando-se um protótipo alternativo para a produção de novos compostos (DE PAIVA *et al.*, 2018).

Dentre as possibilidades de reações que ocorrem neste anel heterocíclico, destacam-se a Substituição Nucleofílica Bimolecular ( $S_N2$ ) nas reações de *N*-alquilação na posição 3 e as reações de condensação com aldeídos aromáticos (reação de Knoevenagel) na posição 5 (TRIPATHI *et al.*, 2014).

O próton presente no grupo imida das tiazolidina-2,4-dionas possui caráter ácido ( $pK_a$  6,82) devido à presença dos dois oxigênios carbonílicos em ambos os lados, tornando a posição 3 do anel muito reativa (CHADHA *et al.*, 2015; NIRWAN; CHAHAL; KAKKAR, 2019). A química destes compostos foi revisada em profundidade por Brown e colaboradores em 1961, onde constatou-se que a reação de *N*-alquilação se processa quando o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio é abstraído pela ação de uma base, conduzindo a formação de um sal, que atua como um agente nucleofílico atacando o haleto de alquila (Esquema 1) (TRIPATHI *et al.*, 2014).

As reações de *N*-alquilação, que ocorrem na posição 3 do anel, são descritas por diversos autores, diferenciando-se apenas em relação ao meio alcalino utilizado. Como exemplos, destacam-se a utilização de sódio metálico em metanol, hidróxido de potássio em etanol, hidróxido de sódio em solução aquosa e carbonato de potássio anidro em acetona (BROWN, 1961; LO; SHROPSHIRE, 1957).

Esquema 1 - Reação de *N*-alquilação da tiazolidina-2,4-diona.



Fonte: Adaptado de Lo; Shropshire, 1957.

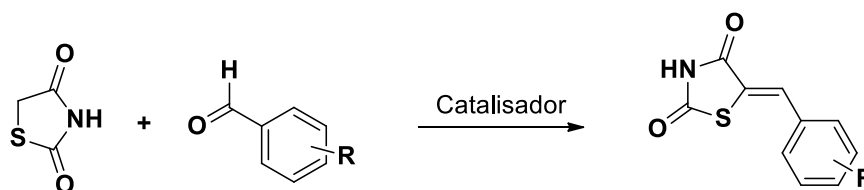
A condensação de aldeídos ou cetonas que, geralmente, não possuem hidrogênio alfa, com compostos da forma  $Z\text{-CH}_2\text{-Z}'$  ou  $Z\text{-CHR-Z}'$  é conhecida como reação de Knoevenagel. Podendo ser Z ou Z' grupos do tipo: CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>OR, ou semelhantes a estes. A formação do enol nesses compostos é muito favorecida, visto que o próton alfa presente é

relativamente ácido. Em outras palavras, essa reação é uma modificação da condensação aldólica e resulta na formação de um composto insaturado através da perda de uma molécula de H<sub>2</sub>O (SMITH; MARCH, 2007).

A reação de Knoevenagel, entre grupos metileno enolizáveis e aldeídos aromáticos, é uma das mais importantes reações de formação de olefinas conjugadas a grupos aril. Por meio dessa condição reacional, ao se utilizar a tiazolidina-2,4-diona como pró-nucleófilo, são obtidos os derivados de 5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 2) (DE PAIVA *et al.*, 2018).

A condensação entre tiazolidina-2,4-diona e aldeídos aromáticos pode ser realizada sob diferentes condições, que incluem a utilização de quantidades sub-estequiométricas de piperidina, como catalisador, e etanol, metanol ou isopropanol como solventes, ou através do uso de acetato de sódio anidro em ácido acético glacial (CHADHA *et al.*, 2015).

Esquema 2 - Síntese de derivados de 5-Arilideno-tiazolidina-2,4-diona.



Fonte: Adaptado de DE PAIVA *et al.*, 2018.

A reação de obtenção de derivados de 5-arilideno-tiazolidina-2,4-diona é altamente estereosseletiva, na qual a dupla ligação exocíclica é formada exclusivamente na configuração *Z*, por conta do alto grau de estabilidade termodinâmica desse isômero. Já o isômero *E* apresenta instabilidade devido à proximidade da carboxila na posição 5 do heterociclo com o anel aromático (XIA *et al.*, 2009). Bruno e colaboradores (2002) comprovaram a predominância da configuração *Z* através da análise difratométrica de raios-X.

## 2.2 APLICAÇÕES DO DMSO

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um composto de fórmula molecular C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>SO, que foi obtido pela primeira vez por Alexander Zaytsev, em 1867, através da oxidação do dimetilsulfeto (um subproduto da fabricação de celulose) com óxido nítrico. Nos dias

atuais, é obtido por meio de um processo de modo mais brando, utilizando outros oxidantes, como peróxido de hidrogênio (AVELLA-MORENO *et al.*, 2015).

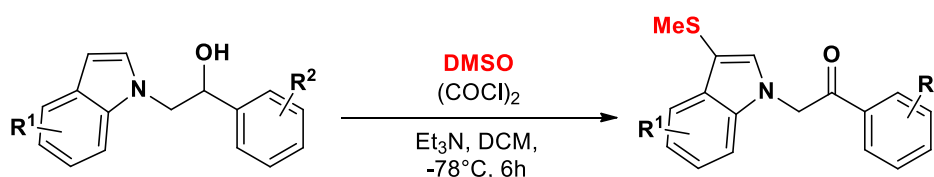
Em temperatura ambiente, apresenta-se em estado líquido, possuindo um alto ponto de ebulição (189 °C), sendo comumente empregado como solvente em síntese orgânica. Dentre as características deste líquido polar aprótico destacam-se seu baixo custo, baixa toxicidade, alta estabilidade e sua capacidade de solvatar intermediários carregados (WU; NATTE, 2016).

Nos últimos anos tem sido muito explorada a versatilidade do dimetilsulfóxido como reagente. Para além do seu emprego usual como solvente, pode ser utilizado como fonte de oxigênio, carbono ou enxofre, característica que ajudou a expandir a sua gama de aplicações em síntese orgânica (TASHRIFI *et al.*, 2020).

Um exemplo de aplicação do DMSO inclui a sua utilização como um oxidante eficaz, como observado nas reações de oxidação de Swern, usada para converter álcoois primários e secundários em aldeídos ou cetonas empregando, além de DMSO, cloreto de oxalila e uma base, geralmente trietilamina (WU, 2018).

A flexibilidade do DMSO pôde ser observada por Zou e colaboradores (2015) que, acidentalmente, enquanto investigavam a oxidação de Swern em indóis alquilados contendo uma subunidade álcool, constataram a ocorrência de metilsulfenilação simultânea ao processo de oxidação (Esquema 3).

Esquema 3 - Oxidação de Swern e metilsulfenilação simultânea de indóis alquilados.



Fonte: Adaptado de Zou e Colaboradores, 2015.

Durante essa reação, segundo os autores, ocorre à formação de um intermediário sulfônio eletrofílico, entre o DMSO e o cloreto de oxalila, que pode sofrer ataque nucleofílico tanto da posição 3 do indol, quanto da hidroxila livre da subunidade álcool. Em presença de trietilamina, ocorrem a desmetilação do intermediário sulfônio e a desprotonação do CH do álcool, formando a subunidade metilsulfenilada e a subunidade cetona no produto final (ZOU *et al.*, 2015).

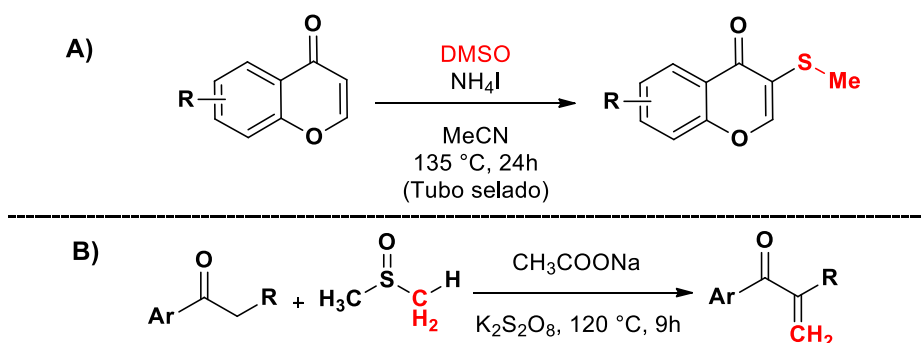
Outro exemplo de metilsulfenilação empregando DMSO como fonte de  $-SCH_3$  (Esquema 4A) pode ser observado na síntese regioseletiva de flavonas metilsulfeniladas (ZHAO *et al.*, 2015).

Para essa reação os autores apontam a formação de um intermediário eletrofílico entre o DMSO e o iodeto de amônio. A  $135\text{ }^\circ\text{C}$  o  $\text{NH}_4\text{I}$  é transformado em HI e  $\text{NH}_3$ , o HI resultante reduz o DMSO fornecendo a espécie eletrofílica que, conseqüentemente, é susceptível ao ataque nucleofílico realizado pela flavona. Após ataques subsequentes realizados por  $\text{I}^-$  e  $\text{NH}_3$  ocorrem a desmetilação e desprotonação necessárias para formação do produto (ZHAO *et al.*, 2015).

Em um estudo, promovido por Liu e colaboradores (2017) com cetonas enolizáveis, verificou-se que o DMSO atuou como fonte de metileno com formação de vinil cetonas substituídas (Esquema 4B).

Neste caso, ocorre a ativação do DMSO pelo  $\text{K}_2\text{SO}_8$ , levando a formação de uma espécie eletrofílica que é atacada pelo enolato formado pela cetona. Após eliminação de metanotiol, promovida pelo  $\text{K}_2\text{SO}_8$ , é originado o produto de  $\alpha$ -metilenação (LIU *et al.*, 2017).

Esquema 4 - Exemplos de reações utilizando DMSO como fonte de  $-SCH_3$  e  $=CH_2$ .



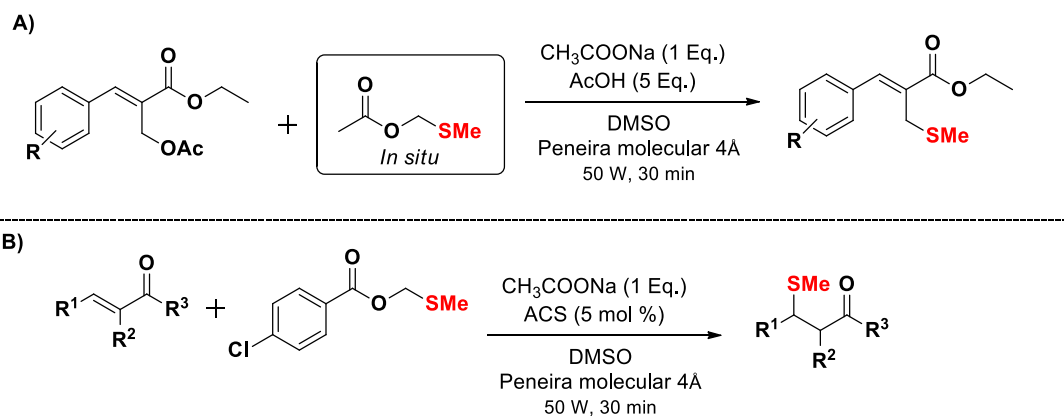
Fonte: Adaptado de Zhao *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2017.

Em nosso grupo de pesquisas, a utilização do DMSO como fonte de  $-SCH_3$ , é bem consolidada, tendo sido desenvolvidas metodologias relevantes e promissoras, como no trabalho publicado por Carvalho e colaboradores (2020). Ao contrário dos exemplos mostrados anteriormente, neste caso, o DMSO leva a formação de um reagente de metilsulfenilação nucleofílico.

Nesse trabalho os autores estudaram a aplicação do reagente de metilsulfenilação gerado *in situ*, o éster acetato de metiltiometila, derivado do ácido

acético (Esquema 5A) e também a aplicação do reagente gerado *ex situ*, o éster (metiltio)metil-4-clorobenzoato, derivado do ácido 4-clorobenzoico (Esquema 5B). Em ambos os experimentos, produtos metilsulfenilados foram acessados com bons rendimentos e seletividade *Z/E* (CARVALHO *et al.*, 2020).

Esquema 5 - Metodologia de metilsulfenilação empregando intermediário nucleofílico



Fonte: Adaptado de Carvalho *et al.* (2020).

Muitos outros estudos relacionados ao uso do DMSO como reagente, além dos citados anteriormente, foram realizados nos últimos anos. Os avanços no uso do DMSO resultaram no desenvolvimento de rotas sintéticas e no desenvolvimento de transformações valiosas e sem precedentes (WU, 2018).

Uma vez que pode ser usado como fonte de -Me, -CHO, -SO<sub>2</sub>Me, -SOMe, -SMe e -MeSMe, o DMSO também pode levar a alguns resultados inesperados, fator que incentiva a exploração de novos desenvolvimentos metodológicos nessa área (JIANG *et al.*, 2019).

### 2.3 MALEIMIDAS 3,4-SUBSTITUÍDAS

Muitas classes de compostos orgânicos têm demonstrado promissores efeitos biológicos e, nesse contexto, a síntese orgânica destaca-se pelo aumento significativo no número de novas moléculas. Dentre as moléculas com esse potencial podem ser inseridas as imidas cíclicas, compostos que contém o grupo -CO-N(R)-CO-, com R podendo ser um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou um grupo arila (CECHINEL FILHO *et al.*, 2003).

As maleimidias são imidas cíclicas, cuja estrutura pode ser encontrada em produtos naturais e sintéticos que demonstram importantes propriedades biológicas e farmacêuticas, apresentando ação anti-inflamatória, antibacteriana e anticâncer (ZHANG *et al.*, 2019).

Um dos grandes problemas enfrentados no tratamento quimioterápico do câncer é a resistência a múltiplos medicamentos, causado possivelmente pela atividade da glicoproteína P. Essa proteína atua como uma bomba de efluxo capaz de expulsar substâncias nocivas para fora das células, podendo, de certa forma, estar relacionada à defesa celular. A superexpressão da glicoproteína P, que ocorre em vários tumores, faz com que a concentração intracelular de drogas anticâncer seja baixa, ou seja, em níveis subterapêuticos (WANG *et al.*, 2015).

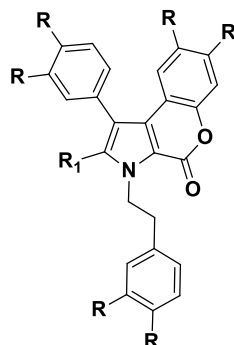
Alguns produtos naturais de origem marinha, como a Ningalina B, têm sido avaliados como inibidores da glicoproteína P, porém, dificuldades sintéticas e de isolamento apresentam barreiras para esse fim. Estudos recentes demonstraram que compostos com estrutura central de uma maleimida, em substituição do núcleo pirrol da Ningalina B, foram capazes de atuar como inibidores da glicoproteína P (YANG *et al.*, 2014). Na Figura 3 são apresentadas as estruturas dos potenciais inibidores da glicoproteína P citados.

Figura 3 - Inibidores da glicoproteína P

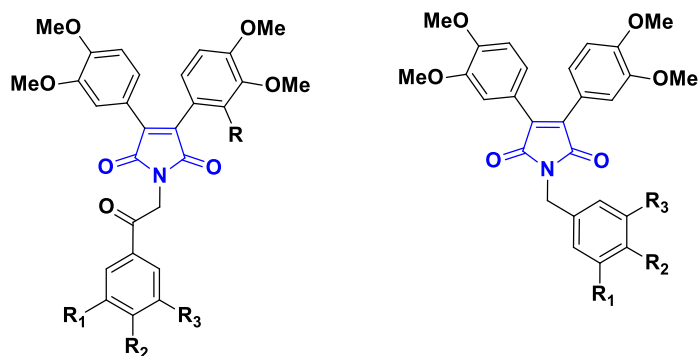
## A) Ningalina B

Natural:  
R = OH; R<sub>1</sub> = H

Sintéticos:  
1) R = OMe; R<sub>1</sub> = H  
2) R = OMe; R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Me



## B) Análogos da Ningalina B



- 3) R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> = H; R<sub>2</sub> = OMe  
 4) R, R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = OMe  
 5) R = H; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = OMe  
 6) R, R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = OBn; R<sub>3</sub> = OMe  
 7) R, R<sub>3</sub> = OMe, R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = OBn

- 8) R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> = H; R<sub>2</sub> = OMe  
 9) R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = OMe  
 10) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = OMe

Fonte: Adaptado de Yang *et al.*, 2014.

A síntese de compostos derivados de maleimidas tem recebido grande atenção. Destacam-se as maleimidas mono e dissustituídas, como as 3-arilmaleimidas, que se mostraram promissoras no tratamento de hipertensão e câncer de fígado, e também as bisindolmaleimidas e diarilmaleimidas utilizadas com sucesso como materiais eletroluminescentes em diodos orgânicos emissores de luz (ABBASNIA *et al.*, 2020; YAO *et al.*, 2017).

Ademais, abordagens modernas de bioconjugação empregam maleimidas como ligantes para modificação de proteínas, peptídeos e polímeros (DANA *et al.*, 2017). Esses compostos também são versáteis blocos de construção para a síntese de moléculas orgânicas funcionalizadas e importantes heterociclos nitrogenados,

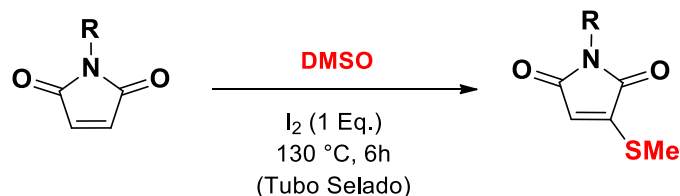
como succinimidas, pirrolidinas e  $\gamma$ -lactamas (LIANG *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2018).

Nos últimos anos muitos esforços foram destinados para a produção de tiomaleimidas, tendo em vista a importância da ligação C-S presente em produtos naturais e sintéticos, tais como aminoácidos, proteínas, agroquímicos, pesticidas e medicamentos (CHOUDHURI; PRAMANIK; MAL, 2020).

As metiltiomaleimidas são tradicionalmente acessadas em várias etapas de reação, que envolvem a aplicação de metanotiol como agente de metilsulfenilação. No entanto, a utilização desse reagente traz algumas adversidades como, por exemplo, o fato de ser um gás tóxico e de cheiro desagradável, instável e facilmente oxidado em presença de ar (TAN *et al.*, 2018).

Logo, dada à necessidade de obtenção de 3-metiltiomaleimidas por um meio mais eficiente e prático, Tan e colaboradores (2018), desenvolveram uma metodologia que promove a metilsulfenilação por meio da utilização de DMSO em presença de  $I_2$ , com geração de metanotiol *in situ* (Esquema 6).

Esquema 6 - Obtenção de 3-metiltiomaleimidas.



R = H, Alquil, Aril

Fonte: Adaptado de Tan *et al.*, 2018.

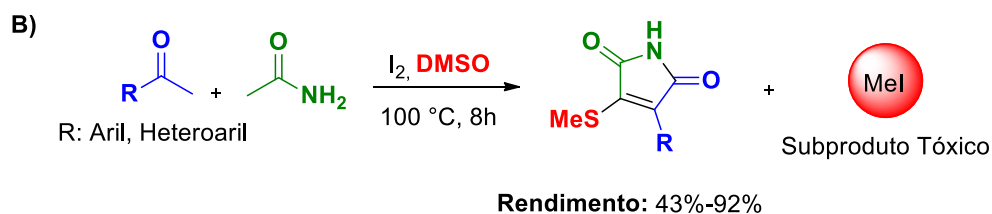
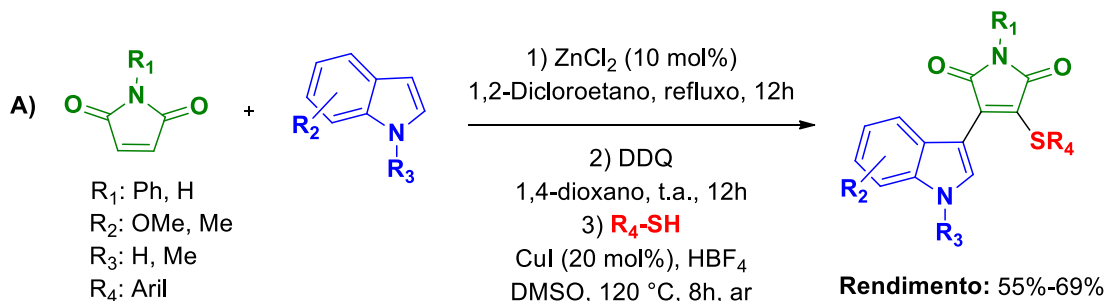
Apesar de demonstrar uma metodologia livre de metais de transição para obtenção de maleimidas sulfuradas, os autores não alcançaram sucesso na tentativa de sintetizar 3-metiltio-4-arilmaleimidas.

Em um estudo promovido por Yang e colaboradores (2016), 3-indolil-4-tioarilmaleimidas foram sintetizadas em múltiplas etapas. Primeiro, as indolilmaleimidas foram preparadas a partir de maleimidas e indóis via adição de Michael catalisada por cloreto de zinco, seguida de oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) restaurando a ligação dupla. Após esse processo,



ocorre a reação de tioação catalisada por iodeto de cobre na presença de ácido fluobórico (Esquema 7A).

Esquema 7 - Obtenção de maleimidas sulfuradas dissustituídas.



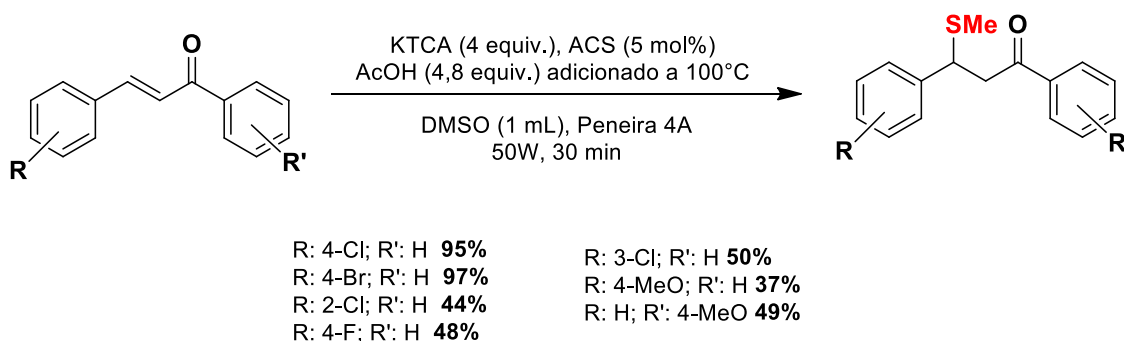
Fonte: Adaptado de Yang *et al.*, 2016; Gao *et al.*, 2014.

Em outra abordagem, Gao e colaboradores (2014) foram capazes de obter 3-metiltio-4-arilmaleimidas através de metil cetonas e acetamida por meio de uma estratégia de anelação promovida por iodo (Esquema 7B). Os autores apontam que o dimetilsulfeto (DMS), formado *in situ* a partir do DMSO, serviu como reagente de metilsulfenilação. Embora tenham sido obtidas diversas maleimidas sulfuradas 3,4-dissustituídas, nesse protocolo é gerado como subproduto iodometano, um composto tóxico.

### 3 HIPÓTESE INICIAL DE TRABALHO

O trabalho foi iniciado com a avaliação dos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída como possíveis aceptores de Michael, sob as condições de reação anteriormente utilizadas por nosso grupo de pesquisa, como no caso da incorporação de -SCH<sub>3</sub> em chalconas (Esquema 8), em trabalho publicado recentemente por Pereira e colaboradores (2017).

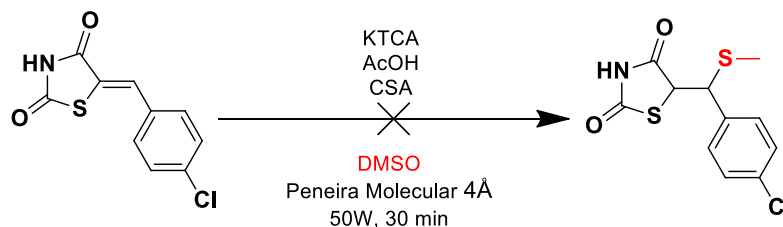
Esquema 8 - Reação de metilsulfenilação de chalconas.



Fonte: Adaptado de Pereira *et al.*, 2017.

Após aplicação da metodologia para os derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída, ilustrado no Esquema 9, verificou-se a formação de um produto que pôde ser isolado e purificado. No entanto, apesar de as primeiras análises levarem ao entendimento que de havia ocorrido reação de metilsulfenilação, análises mais criteriosas nos espectros de RMN e dados de análise elementar, apontaram a possibilidade de que não ocorrera a formação do produto metilsulfenilado.

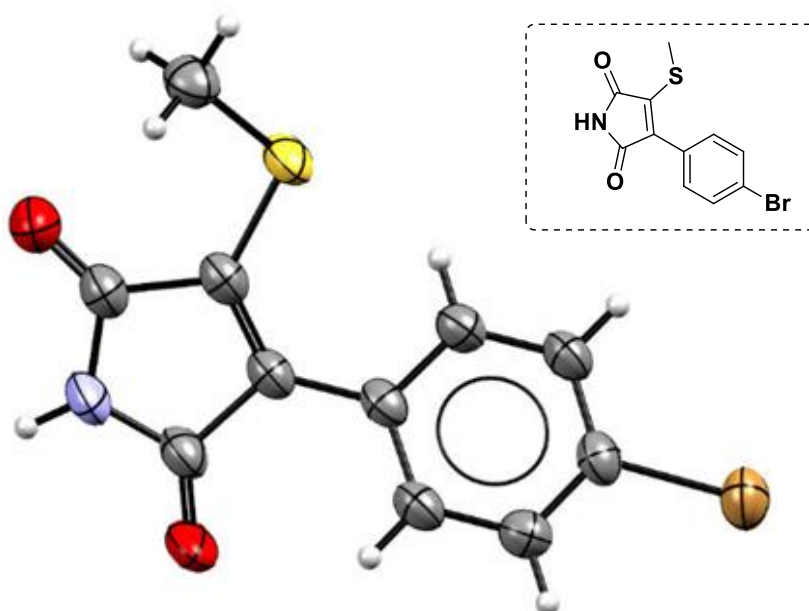
Esquema 9 - Tentativa de metilsulfenilação.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Finalmente, dentre outras técnicas de caracterização, a estrutura do produto formado foi inequivocamente confirmada pela análise cristalográfica de raios-X (Figura 4).

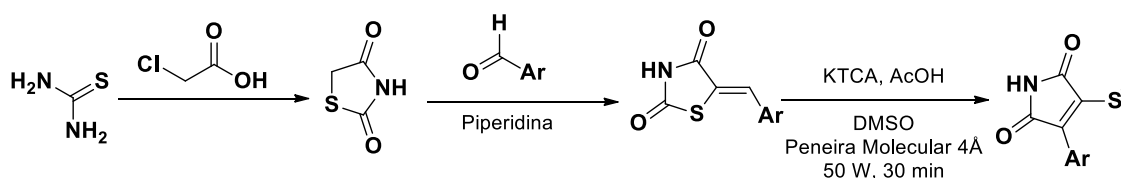
Figura 4 - Estrutura cristalográfica do composto.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Baseado na estrutura do novo composto sintetizado decidiu-se investigar o escopo para acessar as maleimidas 3,4-substituídas. Assim, a proposta inicial de trabalho envolve a rota sintética descrita no Esquema 10.

Esquema 10 - Proposta Inicial de Trabalho.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

## 4 OBJETIVO

Nessa seção serão apresentados os objetivos traçados para esse trabalho a partir das perspectivas citadas na introdução.

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma metodologia simples para a obtenção de maleimidias 3,4-substituídas, livre de metais de transição. Avaliar a versatilidade do DMSO como solvente e reagente, bem como o escopo reacional alcançado por meio da metodologia desenvolvida.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desse trabalho são listados a seguir:

- a) sintetizar a tiazolidina-2,4-diona e submetê-la às reações de condensação com aldeídos aromáticos;
- b) otimizar as condições reacionais necessárias para obtenção de um escopo de reação representativo;
- c) sintetizar, purificar e caracterizar os compostos obtidos por:
  - espectrometria de massas de alta resolução (EMAR);
  - espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV);
  - espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN);
  - análise cristalográfica de raios-x;
- d) elaborar uma proposta mecanística, plausível, baseada em experimentos controle;
- e) avaliar aplicações sintéticas envolvendo os compostos heterocíclicos sintetizados.

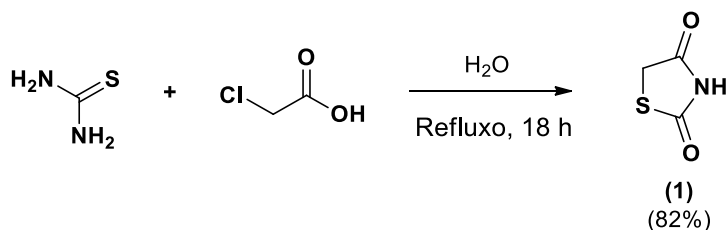
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão discutidos os resultados obtidos ao longo do trabalho até o presente momento.

### 5.1 PREPARO DA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

A fim de explorar a utilização dos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída, o primeiro procedimento experimental executado neste trabalho foi o preparo e obtenção da 1,3-tiazolidina-2,4-diona, como mostrado no Esquema 11.

Esquema 11 - Preparo da tiazolidina-2,4-diona



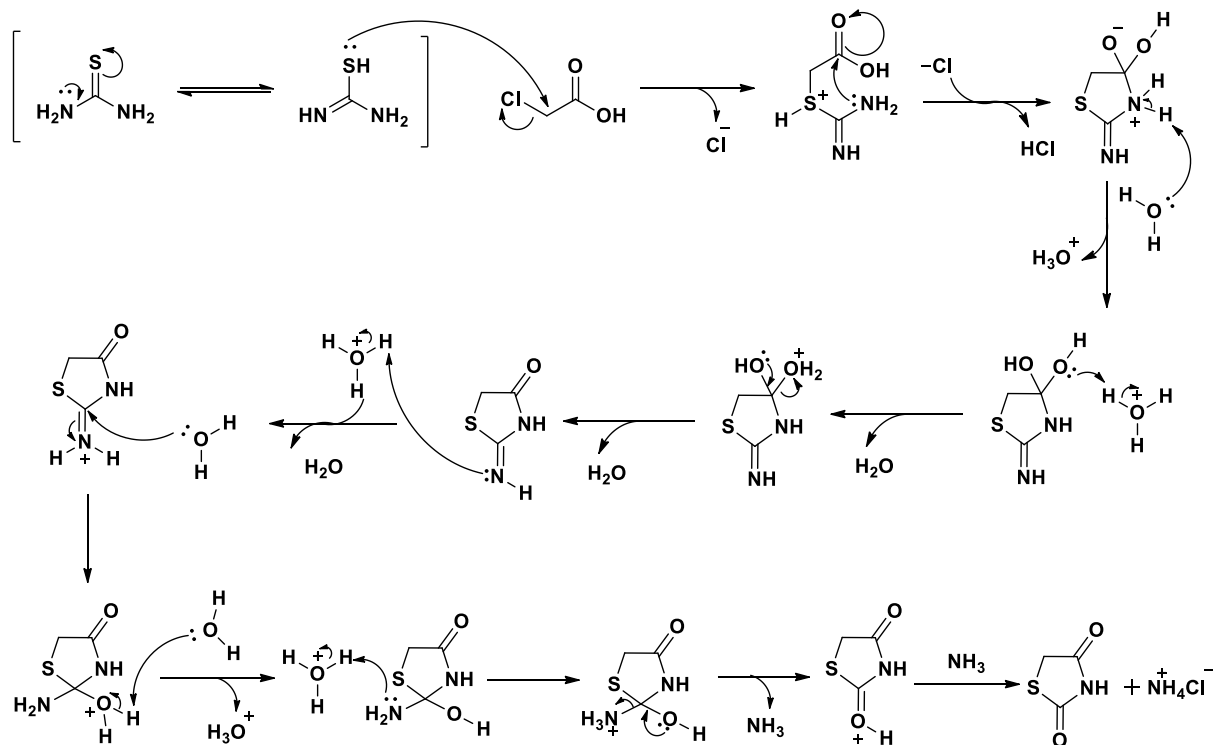
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

O mecanismo de reação para a formação da tiazolidina-2,4-diona (Esquema 12) passa pelo ataque no carbono alfa do ácido cloroacético realizado pelo par de elétrons livres do enxofre presente no tautômero da tioureia. Após uma reação S<sub>N</sub>2 que culminou na saída de um anion Cl<sup>-</sup>, ocorre a remoção do próton presente no átomo de enxofre, tornando o meio reacional ácido devido a presença de HCl (ALVES PALMA, 2017).

A partir desse momento, uma ciclização intramolecular promovida pelo ataque do par de elétrons livres do nitrogênio ao carbono carbonílico leva a formação de um anel de 5 membros. A seguir, ocorrem sucessivas transferências de prótons e a restauração da carbonila acarreta na eliminação de água.

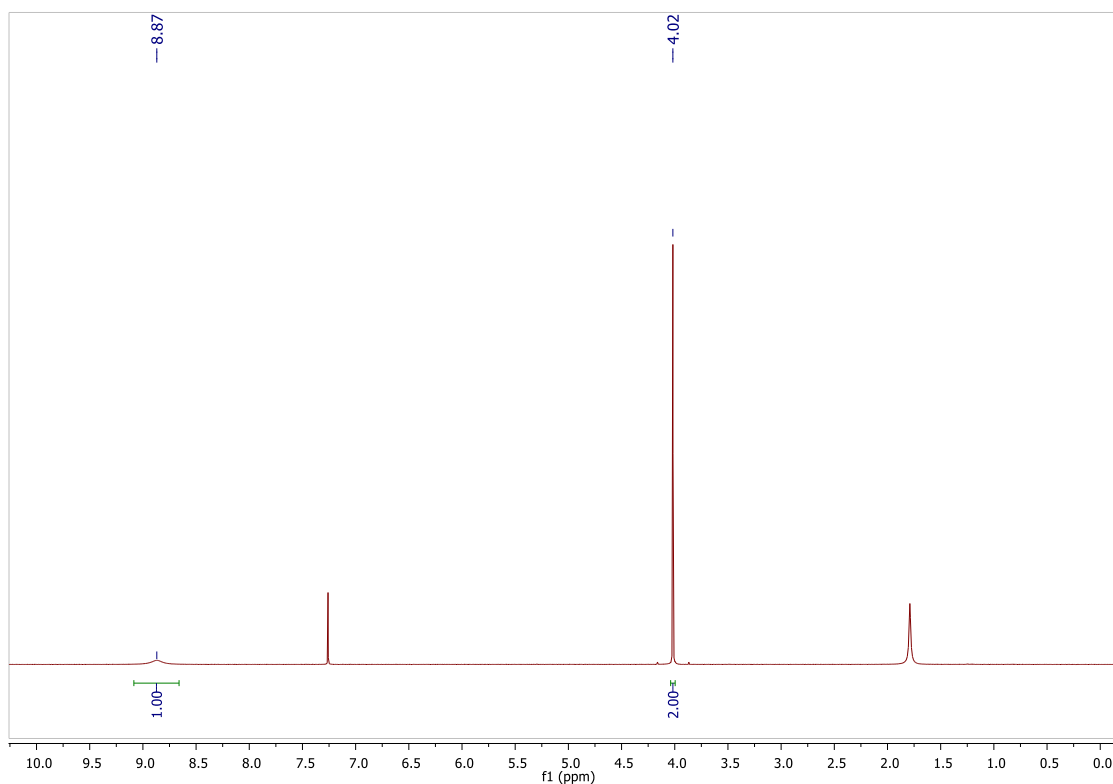
Por último, a hidrólise do grupo imina presente na posição 2 do heterociclo, catalisada pelo ácido produzido no meio reacional, leva a formação da tiazolidina-2,4-diona, com cloreto de amônio como subproduto.

Esquema 12 - Mecanismo de formação da tiazolidina-2,4-diona



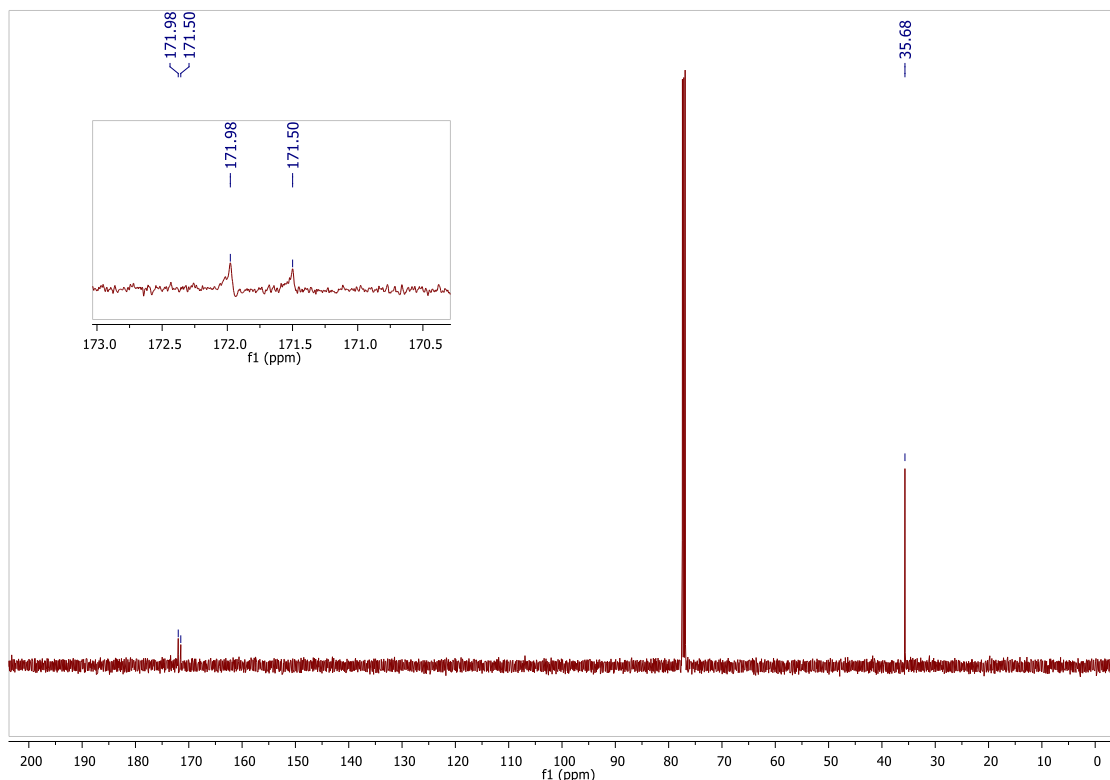
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Como pode ser observado abaixo (Espectro 1), o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** apresenta apenas dois sinais, um simpleto na região de 4,02 ppm, referente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  da posição 5 do anel, e um sinal alargado em 8,87 ppm, referente ao hidrogênio do grupo  $\text{NH}$ . O deslocamento do sinal alargado, observado também nos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída, pode ser relacionado à desblindagem ocasionada pela presença dos dois grupos carbonila em ambos os lados do grupo  $\text{NH}$  (CHADHA *et al.*, 2015).

Espectro 1 - RMN de  $^1\text{H}$  da tiazolidina-2,4-diona (**1**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Em relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observa-se um sinal em 35,7 ppm referente ao carbono  $\text{CH}_2$  e dois sinais, destacados na expansão presente no Espectro 2, que são referentes as duas carbonilas contidas nas posições 2 e 4 do anel tiazolidínico.

Espectro 2 - RMN de  $^{13}\text{C}$  da tiazolidina-2,4-diona (**1**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

## 5.2 PREPARO DOS DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4- DIONA 5-SUBSTITUÍDA

Conforme esperado os derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída foram obtidos por meio de condensação de Knoevenagel, visto que a tiazolidina-2,4-diona pode sofrer condensação aldólica devido ao caráter pró-nucleofílico do carbono metilênico presente na posição 5 do anel.

O mecanismo da reação de formação dos derivados de tiazolidina-2,4-diona (Esquema 13) inicia-se com a abstração de um próton metilênico levando a formação do íon enolato, que é estabilizado por ressonância pelo grupo carbonílico. Em seguida, o enolato ataca o carbono carbonílico do aldeído.

Acredita-se que a eliminação da hidroxila ocorra via mecanismo E1cb. Visto que essas reações geralmente requerem a estabilização do carbânion por meio de grupos retiradores, que neste caso é a carbonila, e grupos de saída relativamente ruins, como a hidroxila (CAREY; SUNDBERG, 2007).

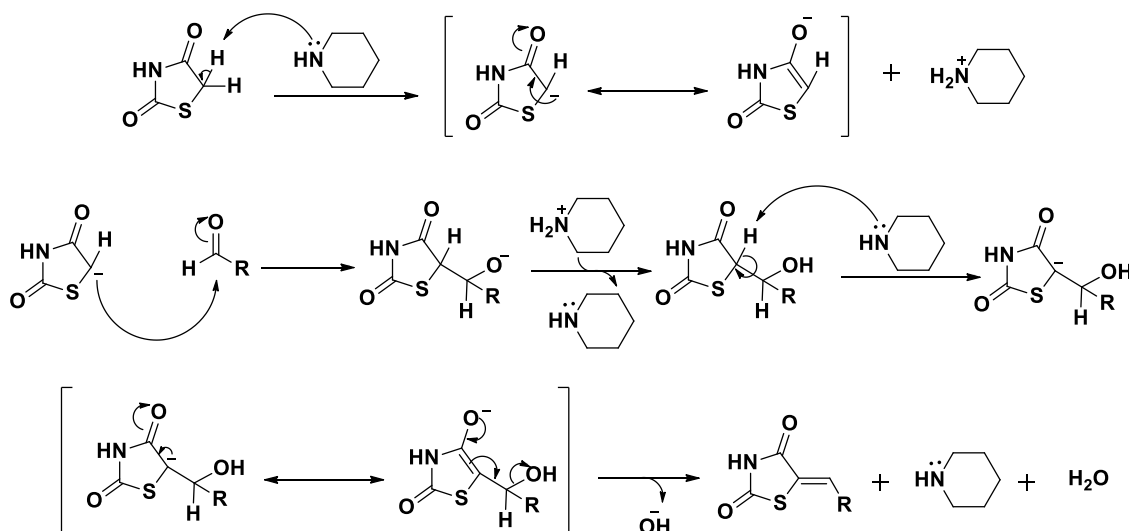
Portanto, primeiramente ocorre a remoção do próton pela base e o carbânion formado é estabilizado por ressonância com o grupo carbonila adjacente. A



eliminação é a etapa mais lenta do processo em razão do grupo de saída ruim e, também, pode ser o motivo por este mecanismo ocorrer em duas etapas (SMITH; MARCH, 2007).

Por fim, após a eliminação uma nova ligação  $\pi$  é estabelecida formando a olefina, o catalisador é regenerado e uma molécula de água é gerada como subproduto.

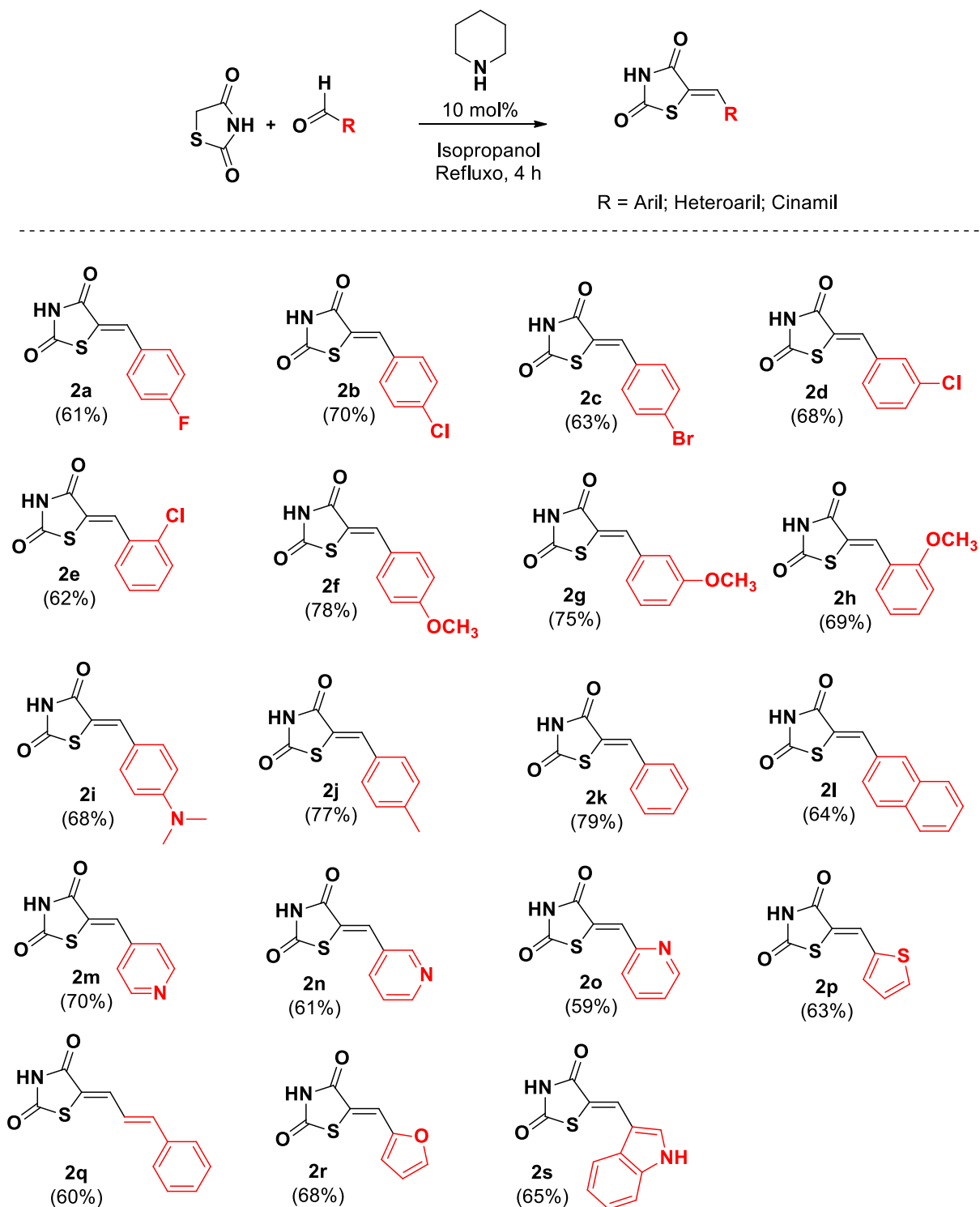
Esquema 13 - Mecanismo de formação dos derivados de tiazolidinas 5-substituídas



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

A escolha da metodologia de obtenção dos derivados de tiazolidina-2,4-diona se deu, após pesquisas na literatura, devido ao curto tempo de reação necessário para sua obtenção, facilidade no processo de purificação e disponibilidade de reagentes. Desenvolveu-se então, um amplo escopo de substratos, como mostrado a seguir no Esquema 14. Maiores detalhes podem ser encontrados na parte experimental desse trabalho.

Esquema 14 - Preparo de derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Avaliando o escopo da metodologia empregada para a obtenção dos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída, observa-se que os haletos *para*-substituídos (compostos **2a-2c**) foram acessados com rendimentos de 61-70%.

Averiguou-se, também, que os substituintes *meta* e *orto* clorados (compostos **2d** e **2e**) foram sintetizados com 68% e 62%, respectivamente.

Examinando a utilização de doadores fortes, tais como os substituintes *para*-metoxi e *para*-dimetilamino (compostos **2f** e **2i**), os rendimentos foram 78% e 68%, respectivamente. Já o derivado estericamente impedido *orto*-metoxi (**2h**) também foi preparado, com rendimento de 69%. A utilização dos grupos tolil (**2j**), fenil (**2k**) e naftil (**2l**) forneceu bons rendimentos, variando de 64% até 79%.

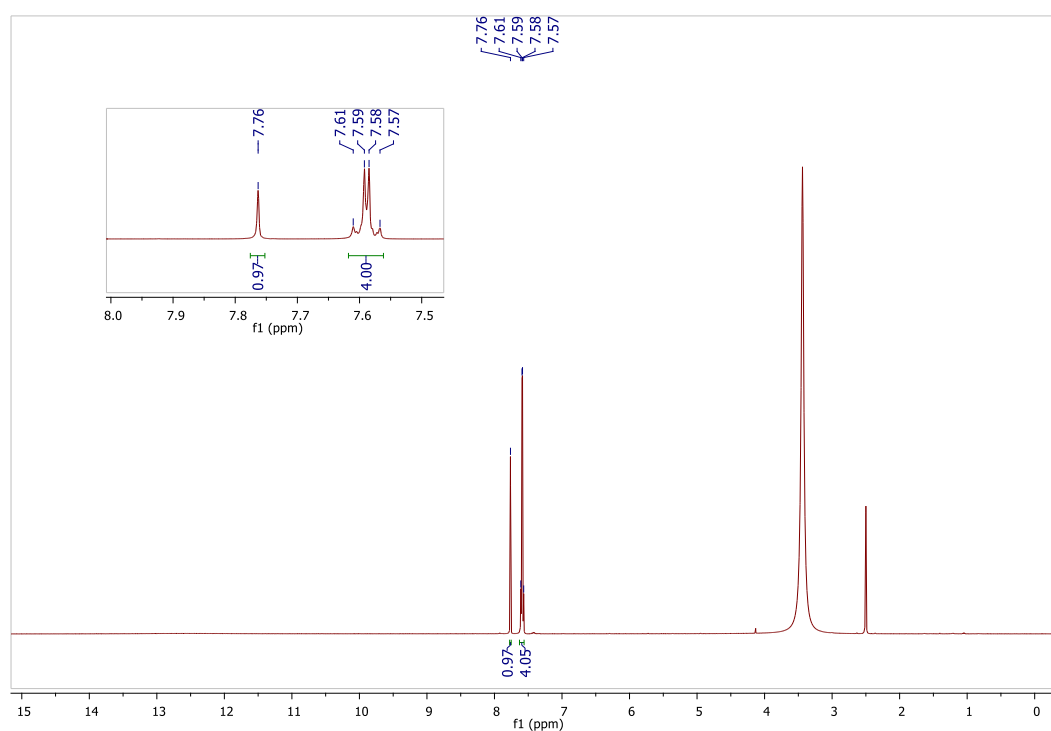
Os derivados contendo grupos piridil substituídos em 4, 3 e 2 (**2m-2o**) apresentaram rendimentos de 59% até 70%. Ademais, substituintes heteroaril como tiofenil (**2p**), furil (**2r**) e indolil (**2s**) também foram tolerados, alcançando rendimentos de 63-68%. O substituinte contendo o grupo cinamila (**2s**) foi preparado com um rendimento razoável de 60%.

Como o composto **2b** foi utilizado na otimização das condições reacionais para obtenção do produto final, conforme será visto mais adiante, serão discutidos nas próximas figuras apenas os espectros relacionados a esse composto.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 3) do composto **2b** apresenta um simpleto em 7,76 ppm referente ao hidrogênio do grupo CH da olefina, e um multiplete entre 7,61-7,57 ppm, onde encontram-se os 4 hidrogênios do anel aromático. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 4), em 167,8 e 167,4 ppm encontram-se os sinais relativos as duas carbonilas e, entre 125 e 140 ppm observa-se a presença de 6 sinais, sendo 4 relativos aos carbonos do anel aromático (*p*-substituído), 1 sinal referente ao carbono hidrogenado da ligação C=C exocíclica e outro respectivo ao carbono não hidrogenado da posição 5 do anel tiazolidínico.

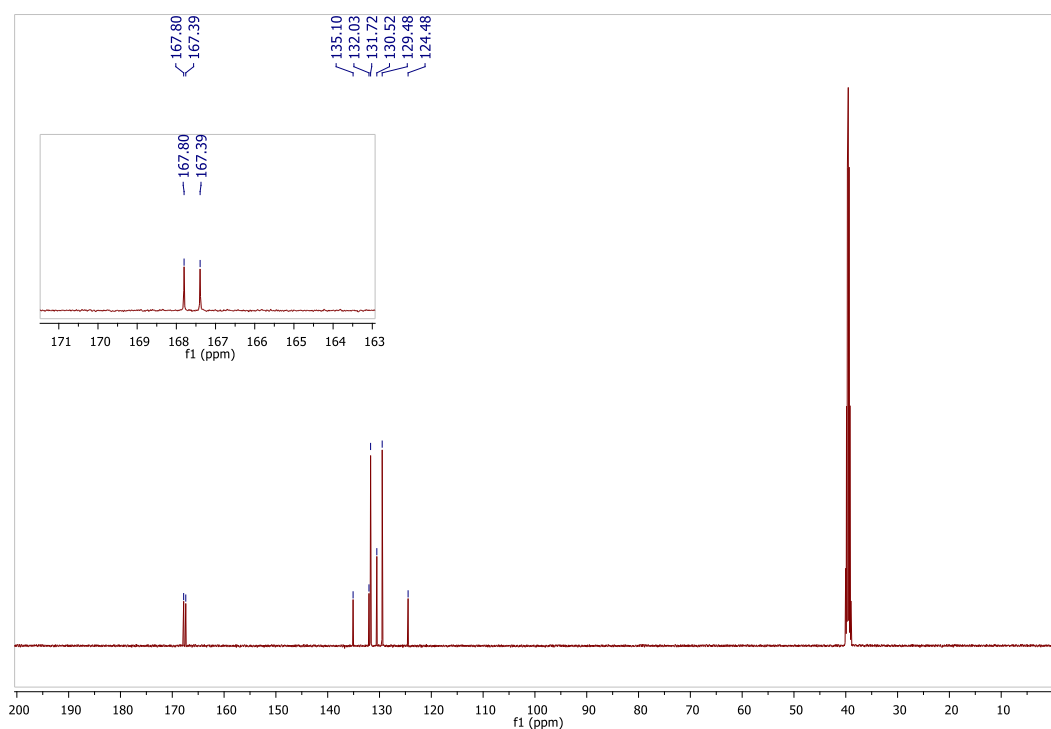
Os valores dos deslocamentos químicos encontrados para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  são coerentes com os dados presentes na literatura para esse composto ( $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  168,07; 167,63; 135,41; 132,54; 130,30; 129,36; 124,77), dessa forma, foi possível confirmar tanto a formação do derivado de tiazolidina 5 substituída, quanto a sua configuração *Z* (DE PAIVA *et al.*, 2018).

Espectro 3 - RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona (**2b**) (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 4 - RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona (**2b**) (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).



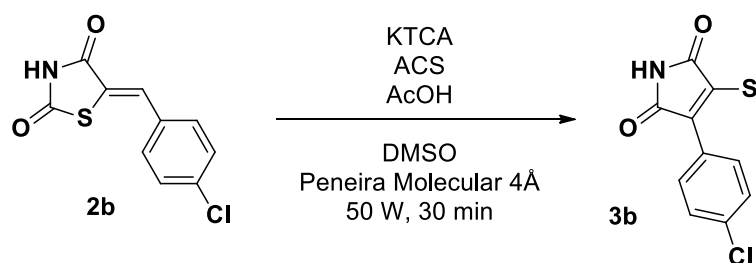
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

### 5.3 PREPARO DE MALEIMIDAS 3,4-SUBSTITUÍDAS

A partir da constatação de que era possível acessar maleimidias-3,4-dissubstituídas por meio da metodologia de metilsulfenilação desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisas, fez-se necessário o estudo das condições reacionais otimizadas para que um alto rendimento fosse alcançado.

O Esquema 15 apresenta as tratativas realizadas para obtenção das melhores condições reacionais para a síntese do produto.

Esquema 15 - Otimização das condições reacionais.



Entrada	KTCA (Eq.)	(+/-)-ACS (Mol%)	AcOH (Eq.)	Rendimento (%)
1	0	5	5	0
2	1	5	5	46
3	2	5	5	55
4	4	5	5	83
5	8	5	5	36
6	4	0	0	16
7	4	0	5	46
8	4	10	5	32
9	4	5	0	34
10	4	5	2,5	22
11	4	5	10	22
12 <sup>a</sup>	4	5	5	0
13 <sup>b</sup>	4	5	5	18

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Observações: a) A reação foi realizada com **2b** (0,2 mmol) em DMF (1 mL) usando irradiação de micro-ondas (50W) por 30 minutos. b) A reação foi realizada

com **2b** (0,2 mmol) em DMSO (1 mL) usando aquecimento convencional durante 3,5 h a 130 °C.

Com a avaliação das condições reacionais, é possível observar que na ausência de tricloroacetato de potássio nenhum produto foi detectado (entrada 1). No entanto, a utilização de 1 equivalente deste sal proporcionou o derivado de maleimidado desejado **3b** com 46% de rendimento após purificação (entrada 2). A otimização adicional da proporção do sal KTCA levou a um aumento no rendimento para 83% (entrada 4).

Um fator interessante foi detectado durante os procedimentos de otimização, pois, na ausência de qualquer fonte de ácido, o produto foi isolado com 16% de rendimento (entrada 6).

Embora tentativas de otimizar o catalisador ACS e a proporção de ácido acético tenham sido realizadas (entradas 7-11), nenhum aumento no rendimento foi detectado.

Por último avaliou-se a influência do solvente DMSO e do uso do reator de micro-ondas (entradas 12 e 13). Quando DMF foi empregado em substituição do DMSO, nas mesmas condições reacionais da entrada 4, nenhum produto foi detectado.

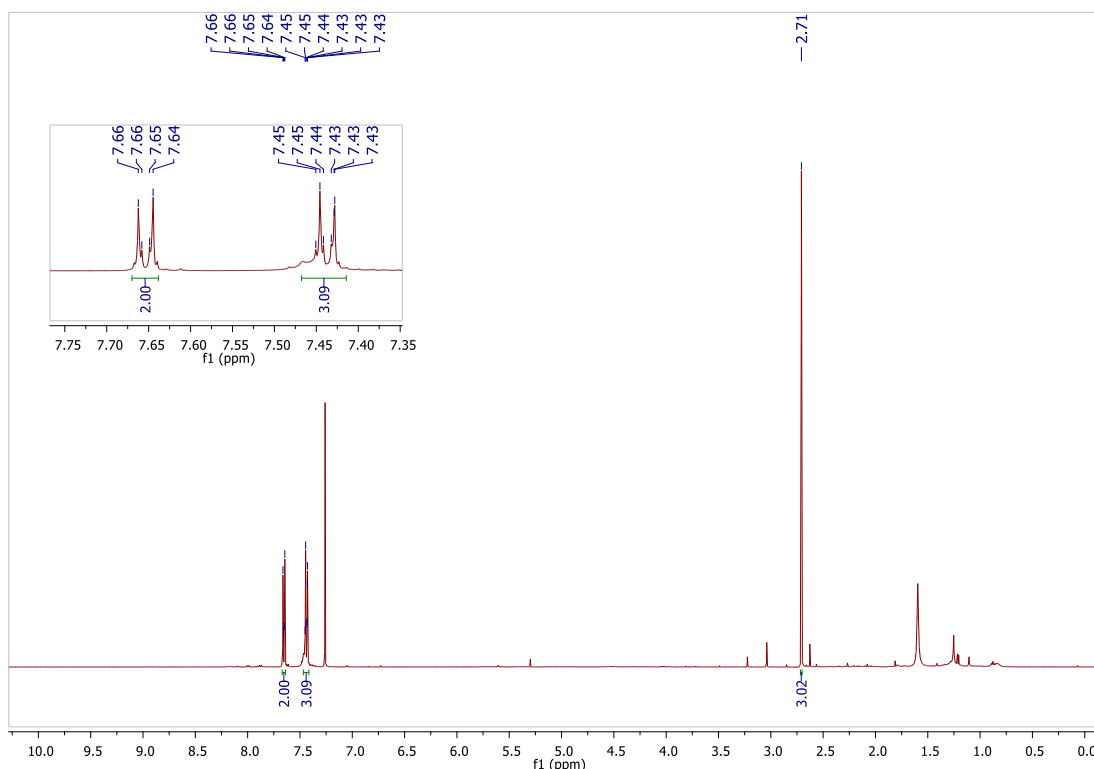
O aquecimento convencional a 130 °C após 3,5 h, com tempo de reação determinado via acompanhamento por CCD, levou à formação do produto desejado, mas com um pequeno rendimento (18%) após a purificação. A influência do reator micro-ondas no maior rendimento da reação pode ser explicada pelo fato de substâncias polares, como o DMSO, absorverem melhor este tipo de onda, tornando o aquecimento mais uniforme (SANSEVERINO, 2002). Assim, a reação otimizada foi descrita na entrada 4.

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** mostrou, de maneira geral, um padrão de sinais similar ao encontrado nos espectros do composto **2b**, porém, agora observa-se a presença de sinais característicos da presença do grupo metila, acrescido a molécula do substrato, e a ausência dos sinais que caracterizavam a dupla ligação do derivado de tiazolidina-2,4-diona.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 5), entre 7,70 e 7,60 ppm encontra-se um multiplete onde estão presentes 2 dos 4 hidrogênios do anel aromático, já entre 7,50 e 7,40 é possível ver um outro multiplete, nele contidos os 2 hidrogênios

aromáticos restantes e o hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel maleimídico formado. Nota-se na região alifática a presença de um simpleto em 2,71 ppm, característico do grupo metila da ligação -SCH<sub>3</sub>.

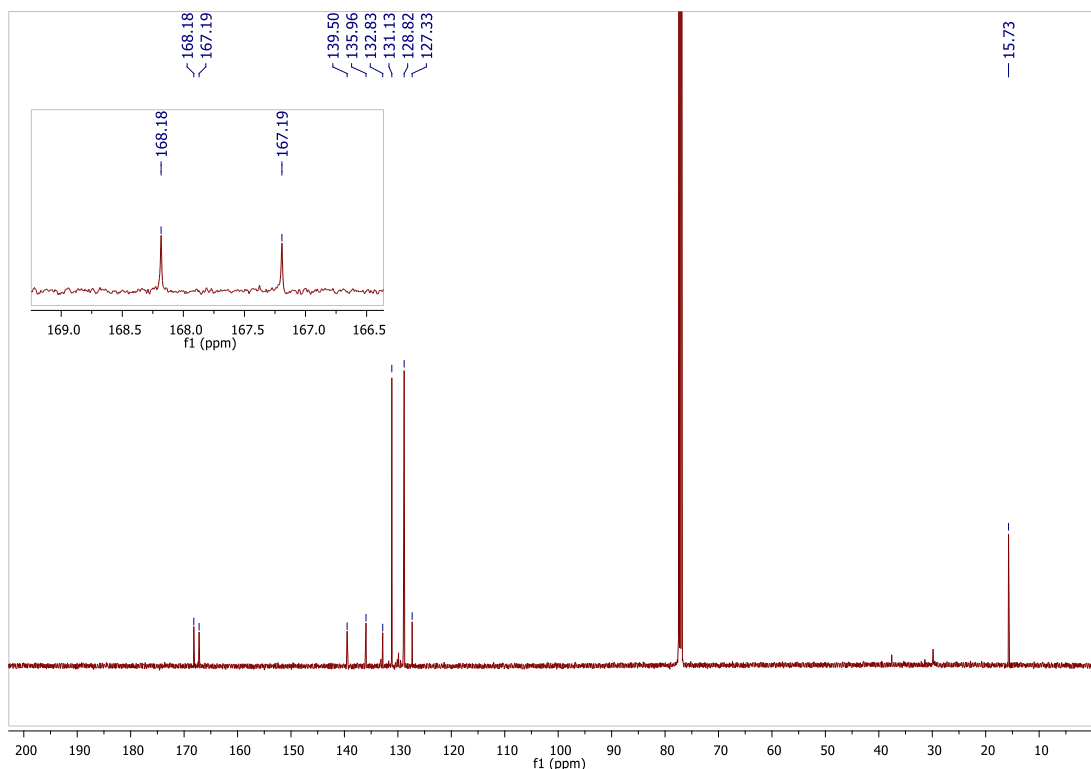
Espectro 5 - RMN de <sup>1</sup>H da 3-(4-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (**3b**) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

A análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3b**, Espectro 6, mostra que na região alifática há a presença de um sinal, sendo este referente ao grupo metila ligado ao enxofre. Entre 125,0 ppm e 140,0 ppm são encontrados 6 sinais, onde 4 pertencem aos carbonos do anel aromático *p*-substituído e 2 aos carbonos não hidrogenados do anel maleimida. Os dois entre 165,0 ppm e 170,0 ppm são referentes as duas carbonilas do heterociclo.

Espectro 6 - RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(4-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (**3b**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



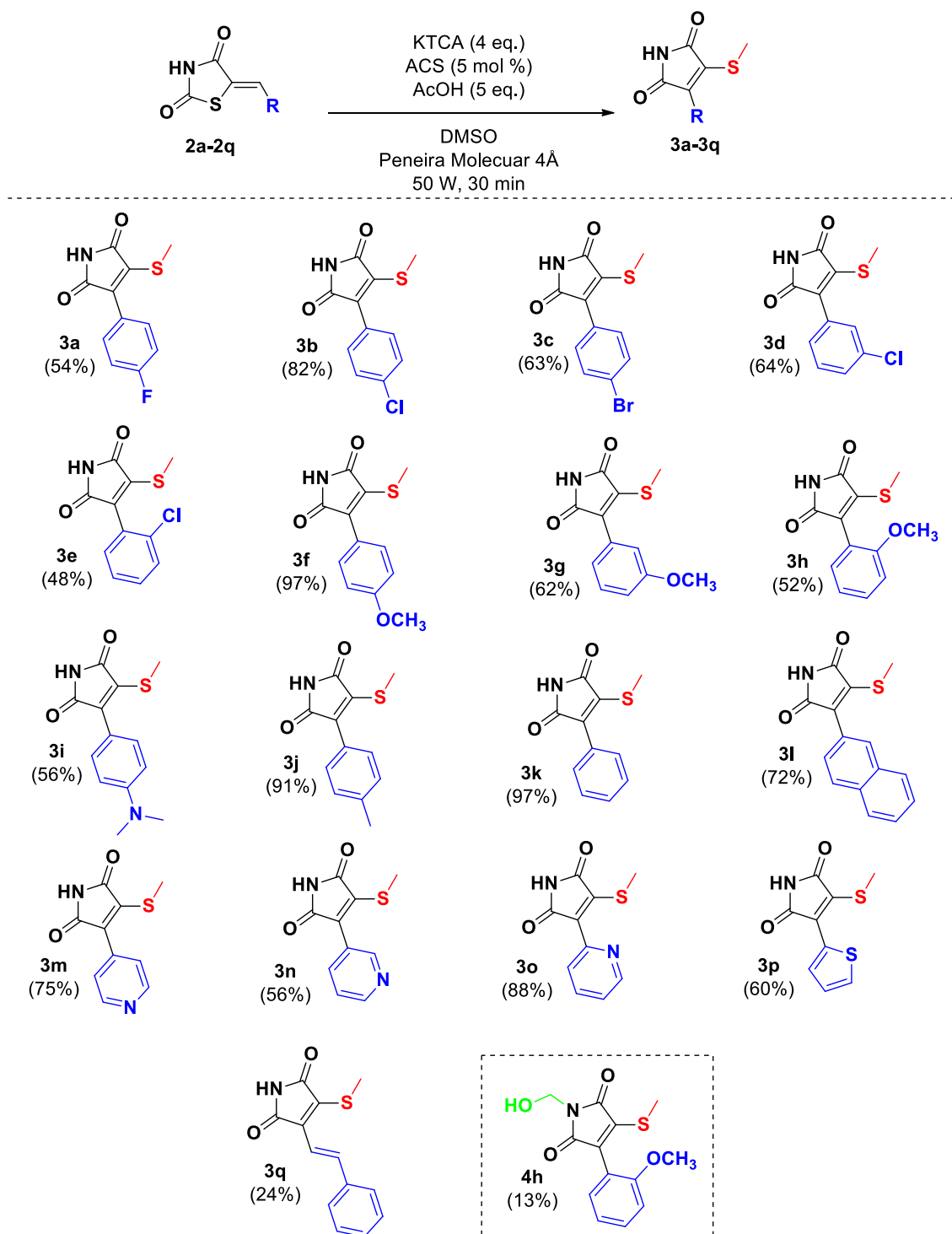
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

#### 5.4 DESENVOLVIMENTO DO ESCOPO DE REAÇÃO

Com as condições reacionais otimizadas em mãos, avaliou-se o escopo da reação para acessar as maleimidas 3,4-substituídas. Conforme ilustrado no Esquema 16, a metodologia tolerou o uso de haletos *para*-substituídos, proporcionando os derivados **3a-3c** com rendimento de até 82%. Além disso, foi possível observar que, substituintes meta e estericamente impedidos como *orto*-cloro foram tolerados levando aos compostos desejados **3d** e **3e** com rendimentos de 64% e 48% respectivamente.



Esquema 16 - Obtenção de maleimidas 3,4-substituídas empregando a metodologia desenvolvida



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Quanto à utilização de doadores fortes, obtiveram-se resultados de bons a excelentes, tais como substituintes *para*-metoxi e *para*-dimetilamino (compostos **3f** e **3i**). Além disso, o derivado substituído com *orto*-metoxi estericamente impedido **3h**

também foi preparado com rendimento de 52%. Notavelmente, durante a purificação do produto **3h** da mistura de reação em bruto, um subproduto foi isolado, proporcionando o derivado **4h** com 13% de rendimento.

A utilização dos grupos toilil (**3j**), fenil (**3k**) e naftil (**3l**) gerou excelentes resultados, com rendimento de até 97%.

Por meio dessa metodologia, foi possível acessar derivados contendo grupos piridil substituídos em 4, 3 e 2 (**3m-3o**), inéditos e não acessíveis através de outras metodologias encontradas na literatura, levando aos produtos desejados em até 88% de rendimento.

Adicionalmente, o substituinte heteroaril tiofenil (**3p**) também foi tolerado, proporcionando a maleimida com rendimento de 60%. No entanto, embora o produto **3q**, contendo um grupo cinamila, tenha sido preparado com sucesso, seu rendimento foi mais baixo (24%).

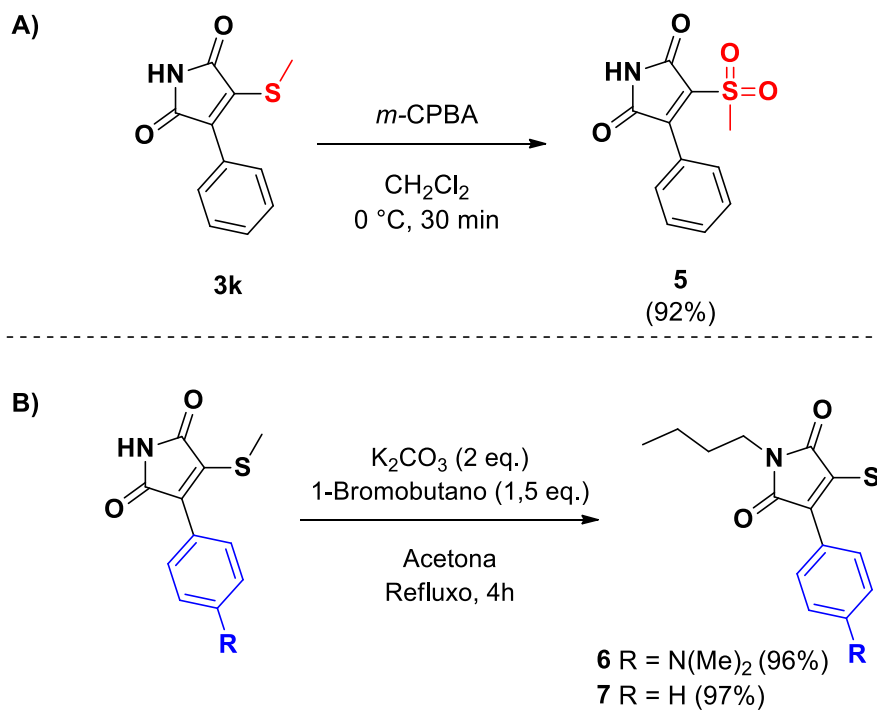
Embora muitos esforços tenham sido destinados a esse fim, as reações envolvendo os substratos **2r** e **2s** não levaram a formação dos produtos desejados, sendo, portanto, pontos de limitação da metodologia em estudo.

## 5.5 APLICAÇÕES SINTÉTICAS REALIZADAS COM OS PRODUTOS OBTIDOS

Para ilustrar a utilidade sintética dos produtos sintetizados, realizamos uma reação de oxidação, com o objetivo de transformar o sulfeto em grupos sulfona. Para este propósito, o produto **3k** foi prontamente oxidado na presença de *m*-CPBA, proporcionando a 3-metilsulfona-4-benzilmaleimida **5** com um excelente rendimento de 92% (Esquema 17A).

Adicionalmente, tentativas de preparação de maleimidas substituídas com *N*-alquil também foram realizadas, empregando-se os produtos **2i** ou **2k**, 1-bromobutano e carbonato de potássio, o que resultou nas *N*-butilmaleimidas **6** e **7** com 96% e 97% de rendimento, respectivamente (Esquema 17B).

## Esquema 17 - Aplicações sintéticas realizadas com os produtos obtidos



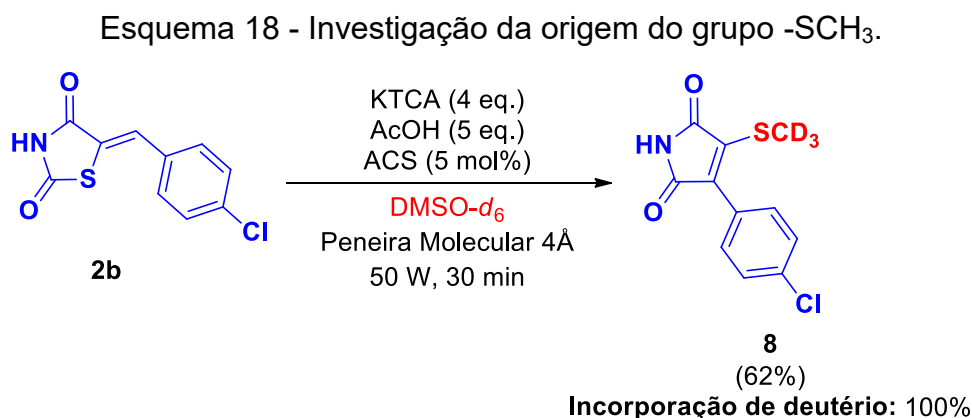
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

## 6 INVESTIGAÇÃO MECANÍSTICA POR MEIO DE EXPERIMENTOS CONTROLE

Com o objetivo de compreender melhor o mecanismo de reação, diversos experimentos de controle foram realizados (para maiores detalhes veja parte experimental).

### 6.1 EXPERIMENTO REALIZADO COM A UTILIZAÇÃO DE DMSO-*d*6

Em primeiro lugar, o uso de DMSO-*d*6 como solvente nas condições de reação otimizadas levou ao produto maleimida-3,4-dissubstituída **8** com incorporação completa de deutério, sugerindo que a subunidade metila provém do solvente (Esquema 18).

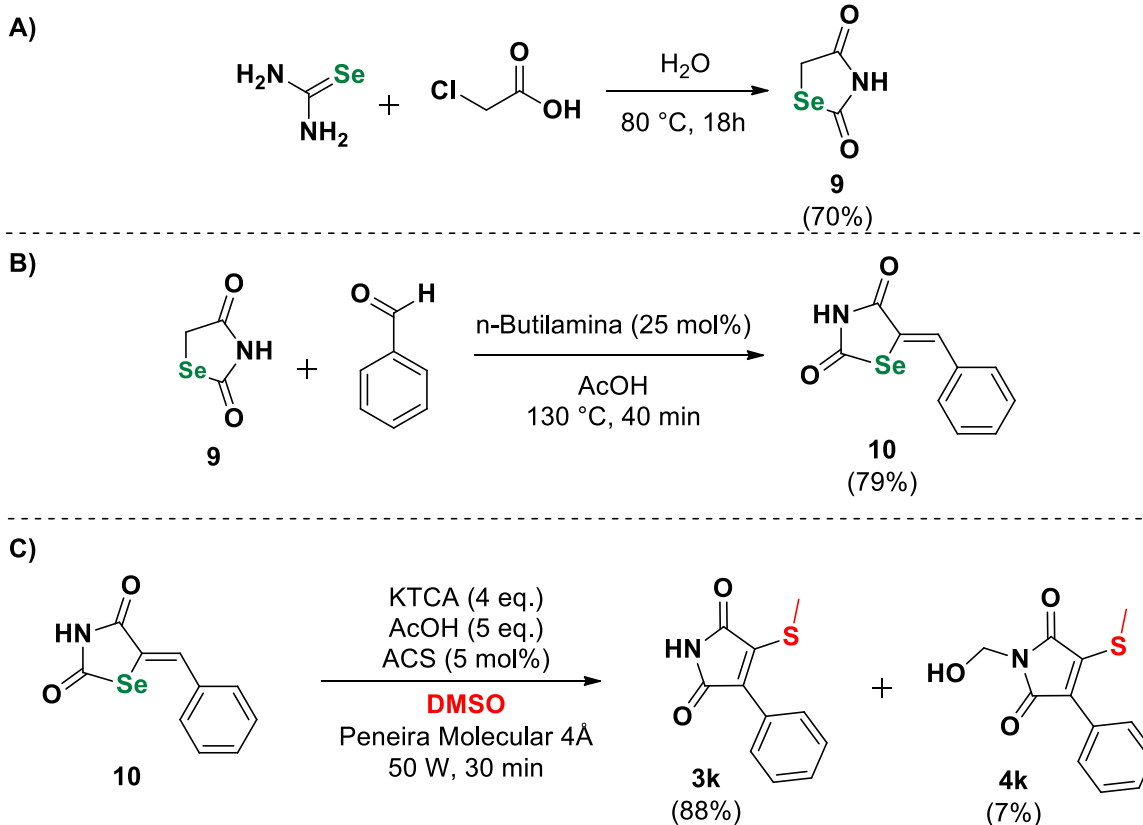


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

### 6.2 EXPERIMENTOS REALIZADOS COM A 1,3-SELENAZOLIDINA-2,4-DIONA

Apesar de o experimento com a utilização de DMSO-*d*6 ter apontado fortes indícios de que o enxofre presente no produto final é oriundo do DMSO, ainda não poderíamos chegar a essa conclusão de maneira contundente. Portanto, decidiu-se elaborar um experimento na qual um substrato análogo a tiazolidina-2,4-diona seria obtido através da selenoureia (Esquema 19).

## Esquema 19 - Experimentos com 1,3-selenazolidina-2,4-diona.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

A 1,3-selenazolidina-2,4-diona pôde ser obtida por meio das mesmas condições reacionais na qual a tiazolidina-2,4-diona foi sintetizada (Esquema 19A), porém após submeter esse composto as condições de condensação utilizadas para a síntese dos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída, não alcançamos sucesso.

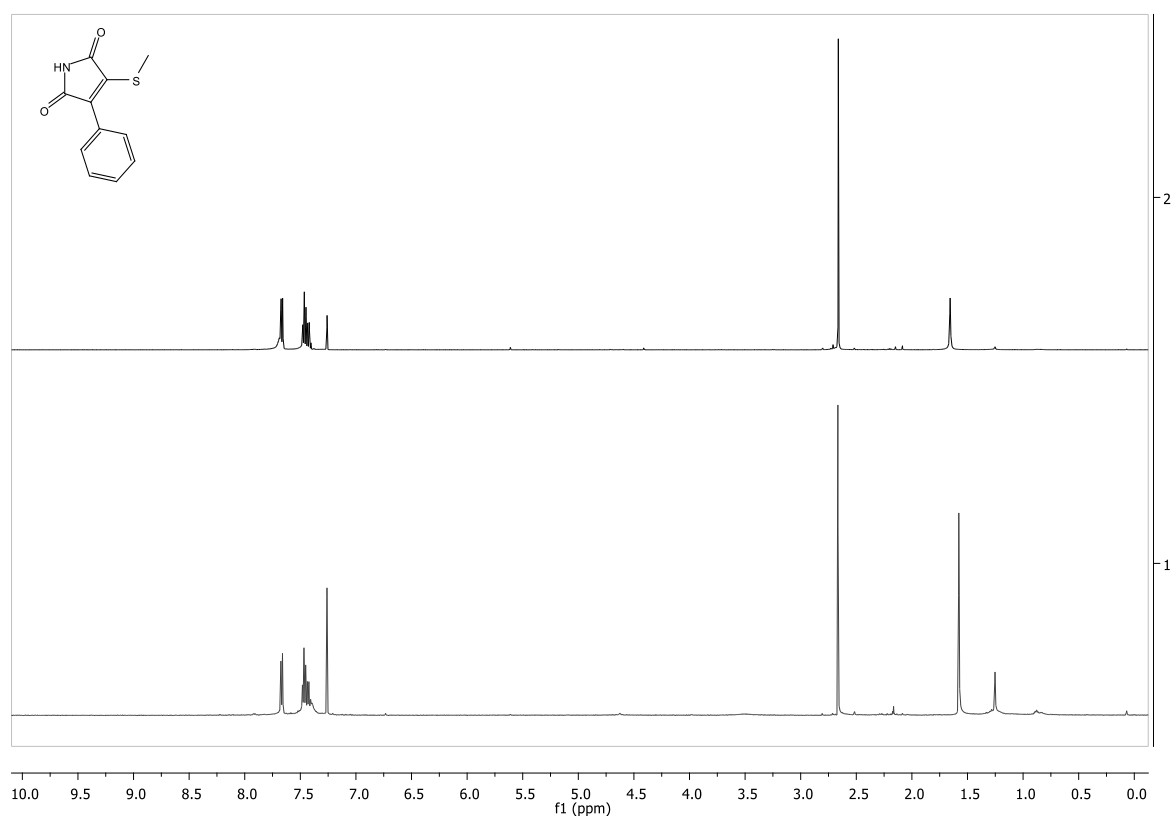
Logo, fez-se necessária uma nova visita a literatura e então encontramos um trabalho publicado por (LEVSHIN *et al.*, 1983) em que 5-arylido-1,3-selenazolidina-2,4-dionas eram obtidas através de 1,3-selenazolidina-2,4-diona e aldeídos aromáticos em ácido acético, por meio de reação catalisada por metilamina. Devido indisponibilidade deste catalisador, adaptou-se a reação para utilização de n-butilamina, obtendo o produto desejado com 79% (Esquema 19B).

Por fim, aplicou-se a metodologia de obtenção das maleimidas 3,4-dissubstituídas ao novo substrato sintetizado (Esquema 19C) e identificou-se, por meio de análise comparativa dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , que o produto formado majoritariamente é o composto **3k**, também obtido por meio do substrato

sulfurado. Nota-se que o subproduto sulfurado **4k** pôde ser isolado com 7% de rendimento.

A Figura 5 mostra a comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos obtidos, por meio da reação sob condições otimizadas, para o substrato **2k** e o substrato **10** sintetizado a partir da 1,3-selenazolidina-2,4-diona. Sendo o espectro da parte superior da figura referente ao produto formado com o substrato sulfurado e o da parte inferior referente ao produto formado pela reação com o substrato **10**.

Figura 5 - Detecção da formação do produto sulfurado.



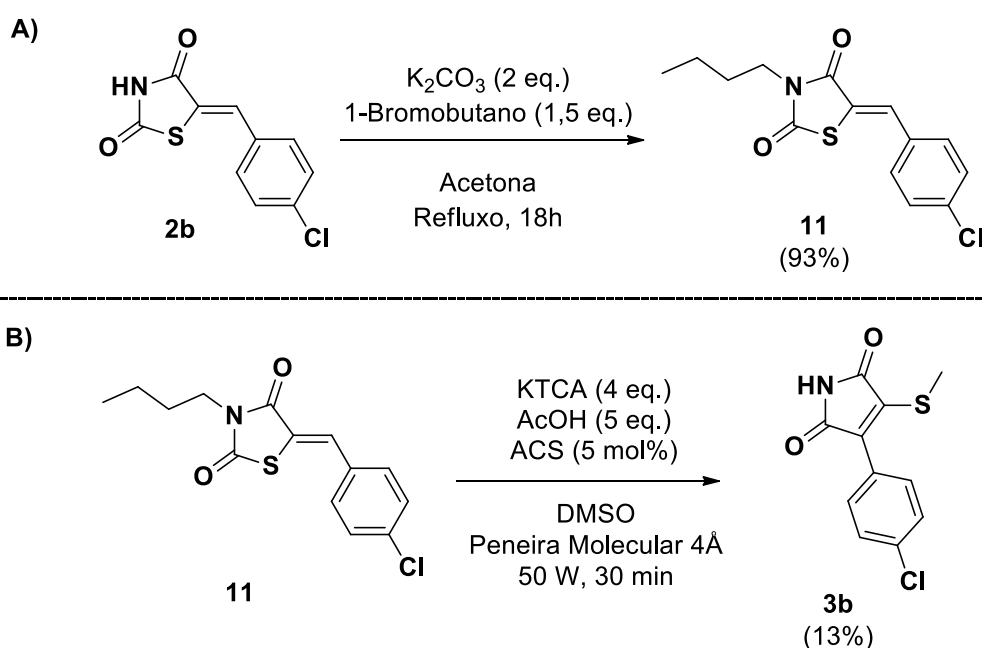
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Portanto, através deste último experimento, confirmou-se que o enxofre presente nas maleimidas 3,4-dissubstituídas sintetizadas no escopo deste trabalho, é proveniente do DMSO. Logo, aliando esse dado ao encontrado anteriormente no experimento com DMSO-*d*<sub>6</sub>, conclui-se que toda a fração -SCH<sub>3</sub> dos produtos, também é oriunda do solvente.

6.3 EXPERIMENTO REALIZADO UTILIZANDO SUBSTRATO *N*-ALQUILADO

Para investigar a influência do grupo imido não protegido, um derivado de *N*-alquil tiazolidina-2,4-diona (composto **11**) foi preparado e avaliado sob as condições de reação padrão. Curiosamente, apenas o produto de imida desprotegido **3b** foi detectado com um baixo rendimento de 13% (Esquema 20). Isso sugere que o grupo NH do substrato desempenha um papel importante no mecanismo de reação.

Esquema 20 - Experimentos realizados com substrato protegido.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

## 7 PROPOSTA MECANÍSTICA COM BASE NOS EXPERIMENTOS CONTROLE

Com base nos dados experimentais encontrados nos experimentos controle, uma proposta mecanística plausível foi então elaborada para a reação em questão (Esquema 21).

Em um primeiro momento, ocorre a descarboxilação do sal tricloroacetato de potássio, que se processa prontamente em DMSO sob aquecimento, levando à formação do ânion  $\text{CCl}_3^-$  (ÁVILA *et al.*, 2016; BATISTA *et al.*, 2019; DA SILVA *et al.*, 2018).

Posteriormente, esse ânion desprotona o grupo imida ácido dos derivados de tiazolidina 2,4-diona ( $\text{pK}_a$  6,82), produzindo clorofórmio como subproduto e um sal imida de potássio. Acredita-se que nesta etapa, uma estrutura de ressonância desse intermediário resulte na abertura do anel, formando o grupo isocianato (LI; LI; LYU, 2018).

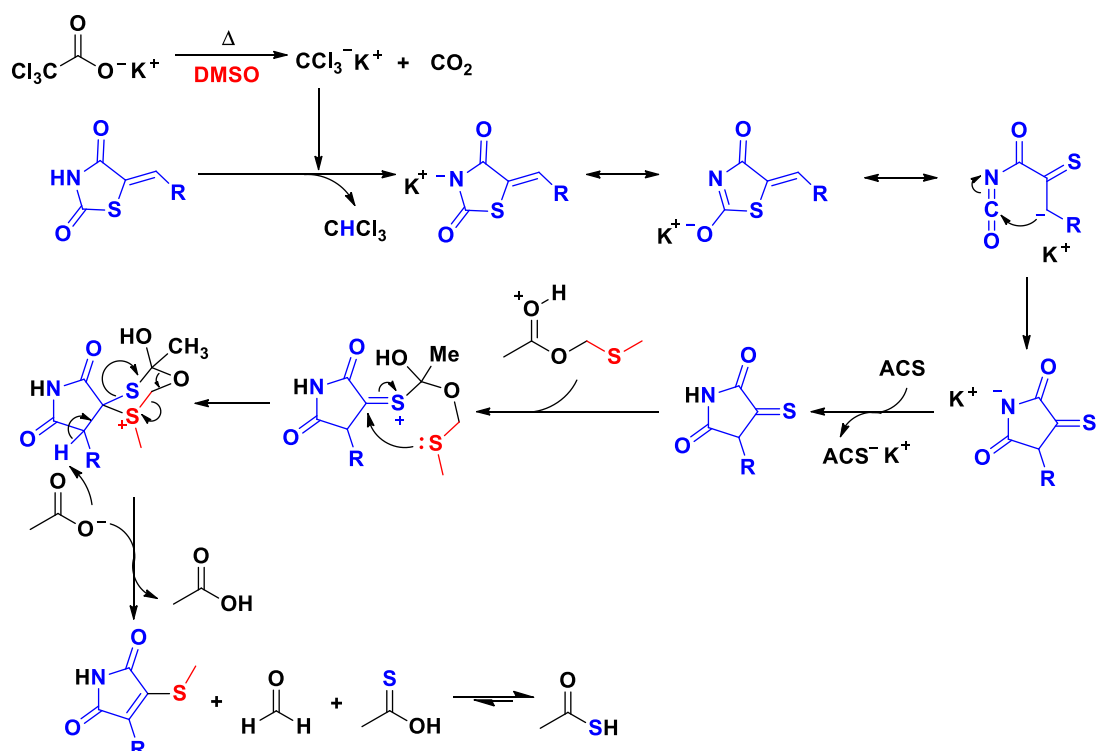
Por meio do ataque do carbânion, originado na abertura do anel, ao isocianato, ocorre o fechamento do anel, proporcionando um sal maleimida que em seguida é protonado pelo catalisador ACS. Essa etapa é seguida pela reação com o éster acetato de metiltiometila que, como dito anteriormente, é um intermediário chave formado em condições reacionais semelhantes.

Por fim, o ataque do átomo de enxofre da maleimida ao intermediário acetato de metiltiometila, seguido pelo ataque do tiol ao grupo tiocarbonila, fornece um intermediário espiro. Esse intermediário é, então, desprotonado por um ânion acetato, presente no meio, formando o produto desejado e produzindo formaldeído e ácido tioacético como subprodutos.

A reação entre o produto e o formaldeído, explica a formação dos compostos **4h** e **4k** que foram detectados em menor quantidade nas suas respectivas reações.



Esquema 21 - Mecanismo proposto para formação das maleimidaz 3,4-dissubstituídas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

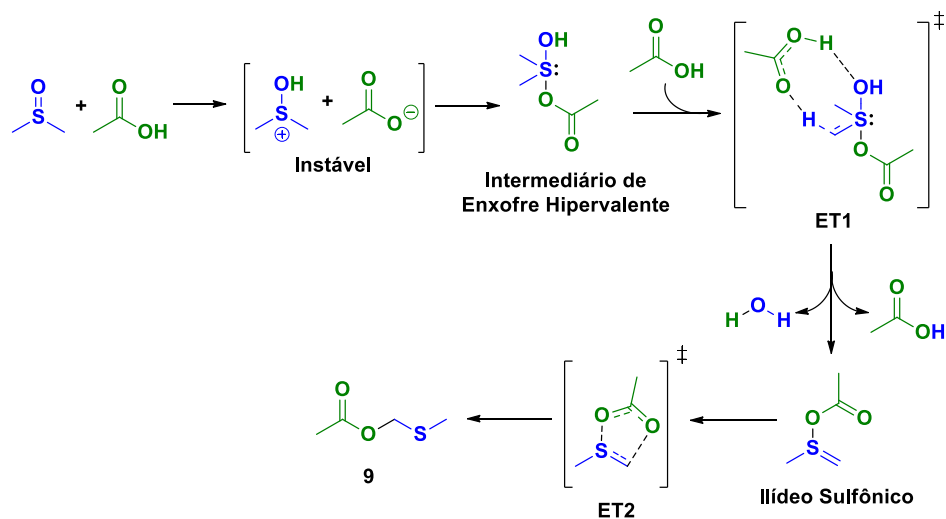
Em relação ao intermediário reacional, ou reagente de metilsulfenilação, éster metiltiometilacetato, vale ressaltar que a formação desta espécie requer DMSO, ácido acético e uma base (tricloroacetato de potássio ou acetato de sódio).

Através de uma parceria do nosso grupo de pesquisas com o Prof. Dr. Bruno A. C. Horta foi investigada a formação do reagente de metilsulfenilação empregando a teoria do funcional da densidade (DFT). A proposta mecanística apresentada está descrita no Esquema 22.

O mecanismo proposto se inicia com a transferência de um próton entre o ácido acético e o DMSO, originando uma espécie sulfurada carregada positivamente. Essa é uma espécie altamente suscetível a um ataque nucleofílico de uma molécula de acetato, levando a formação de um intermediário de enxofre hipervalente. O ataque sofrido pela espécie sulfurada carregada positivamente, impede que ocorra o retorno (termodinamicamente favorável) a ácido acético e DMSO.

A próxima etapa acontece a partir da eliminação de água pelo intermediário de enxofre hipervalente em um processo assistido por ácido acético, gerando um ílideo de sulfônio. Por fim, um rearranjo do tipo Pummerer acontece, acarretando na formação do reagente de metilsulfenilação.

Esquema 22 - Mecanismo proposto para formação do reagente de metilsulfenilação



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

## 8 PARTE EXPERIMENTAL

Nessa seção serão apresentados os dados experimentais referentes ao trabalho realizado.

### 8.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem mais procedimentos de purificação. Realizou-se o acompanhamento reacional através de placas de TLC (Thin layer chromatography) (sílica gel 60 F254). As placas foram reveladas por lâmpada UV (254 nm). Os rendimentos referem-se a compostos purificados e espectroscopicamente puros. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados no espectrômetro BRUCKER AVANCE III 500 MHz no departamento de química da UFJF. Como referência interna utilizou-se o tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram referenciados a  $\text{CDCl}_3$  (7,26 ppm, simpleto),  $\text{DMSO-}d_6$  (2,50 ppm, quinteto) ou  $\text{D}_2\text{O}$  (4,79, simpleto) e os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados a  $\text{CDCl}_3$  (77,0 ppm, tripleto) ou  $\text{DMSO-}d_6$  (39,5 septeto). Todos os espectros de  $^{13}\text{C}$  foram medidos com desacoplamento completo de prótons. As multiplicidades dos sinais são designadas pelas seguintes abreviaturas: al, alargado; s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; ddd, duplo duplete duplo; dt, duplo tripleto; t, tripleto; td, tripleto de dupletos; e J, constante de acoplamento em Hz. Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BRUCKER ALPHA FT-IR MB102, no departamento de química da UFJF, com frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ . Para aquisição dos espectros utilizou-se o modo ATR (Attenuated Total Reflectance) com interface de NaCl.

## 8.2 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Nessa seção serão apresentados os procedimentos e dados experimentais referentes aos materiais de partida.

### 8.2.1 Preparo e caracterização da 1,3-tiazolidina-2,4-diona

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1 equivalente (10,00 g, 131,37 mmol) de tioureia e 1 equivalente (12,41 g, 131,37 mmol) de ácido cloroacético em solução aquosa de 100 mL. A reação procedeu-se em refluxo, sob agitação, por 18h. Em seguida, a solução foi refrigerada por 24h. Observou-se a formação de cristais brancos, correspondentes a 1,3-tiazolidina-2,4-diona, em meio à solução. Os cristais foram filtrados sob pressão reduzida e lavados com água fria, proporcionando o produto desejado.

**Tiazolidina-2,4-diona (1):** O produto foi isolado como um sólido branco (12,62 g, 82% de rendimento). P.F.: 116,2-117,3 °C.  $^1\text{H RMN (500 MHz, CDCl}_3)$   $\delta$ : 8,87 (al, 1H), 4,02 (s, 2H).  $^{13}\text{C } \{^1\text{H}\} \text{ RMN (125 MHz, CDCl}_3)$   $\delta$ : 172,0; 171,5; 35,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3146, 3048, 2830, 1740, 1653, 1162.

### 8.2.2 Preparo e caracterização dos derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1 equivalente (5,00 mmol) de 1,3-tiazolidina-2,4-diona, 1,2 equivalentes (6,00 mmol) de aldeído aromático e 10 mol% de piperidina, como catalisador, em 15 mL de álcool isopropílico. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 4 horas. Após a remoção do solvente em pressão reduzida, verificou-se a formação de um sólido, que foi lavado com clorofórmio e, posteriormente, filtrado a vácuo proporcionando o produto desejado em alta pureza.

**(Z)-5-(4-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2a):** O produto foi isolado como um sólido laranja (544,66 mg, 61% de rendimento). **P.F.:** 212,7-213,2 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,63 (al, 1H), 7,80 (d, *J* 3,7 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,38 (td, *J* 8,9 Hz, *J* 2,5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,0; 167,7; 162,8 (d, *J* 248,8 Hz), 132,4 (d, *J* 8,8 Hz), 130,4; 129,8; 123,6; 116,5 (d, *J* 22,5 Hz). **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3154, 3039, 2951, 2772, 1699, 1596, 1329, 1245, 1157.

**(Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2b):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (795,56 mg, 70% de rendimento). **P.F.:** 217,8-218,4 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 7,76 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 4H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 167,8; 167,4; 135,1; 132,0; 131,7; 130,5; 129,5; 124,5. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3149, 3049, 2766, 1757, 1723, 1610, 1334, 1167.

**(Z)-5-(4-bromobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2c):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (603,99 mg, 63% de rendimento). **P.F.:** 232,0-233,1 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,65 (al, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,53 (d, *J* 8,5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 167,7; 167,4; 132,3; 131,8; 130,4; 124,6; 123,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3148, 3049, 2765, 1761, 1720, 1613, 1397, 1171.

**(Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2d):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (651,92 mg, 68% de rendimento). **P.F.:** 207,0-207,7 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,69 (al, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 167,6; 167,2; 135,3; 134,0; 131,2; 130,1; 130,0; 129,9; 127,8; 125,5. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3181, 3057, 3018, 2938, 1751, 1688, 1616, 1317, 1161.

**(Z)-5-(2-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2e):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (594,42 mg, 62% de rendimento). **P.F.:** 173,1-173,5 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,88 (al, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 167,0; 166,1; 136,3; 131,7; 131,6; 130,9; 130,7; 129,0; 127,5; 125,4. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3126, 3037, 2764, 1735, 1710, 1682, 1604, 1432, 1318, 1161.

**(Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2f):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (734,10 mg, 78% de rendimento). **P.F.:** 209,7-210,4 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,51 (al, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,0; 167,5; 161,0; 132,1; 131,8; 125,5; 120,3; 114,9; 55,5. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3113, 2958, 2749, 1737, 1686, 1593, 1513, 1260, 1180, 1021.

**(Z)-5-(3-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2g):** O produto foi isolado como um sólido marrom (705,77 mg, 75% de rendimento). **P.F.:** 190,7-191,4 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 7,75 (s, 1H), 7,44 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,15-7,14 (m, 2H), 7,05 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,0; 167,4; 159,7; 134,5; 131,8; 130,5; 124,0; 122,0; 116,4; 115,4; 55,3. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3148, 3028, 2842, 2742, 1737, 1687, 1606, 1337, 1272, 1046.

**(Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2h):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (649,33 mg, 69% de rendimento). **P.F.:** 235,3-236,2 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,56 (al, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* 7,7 Hz, *J* 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,2; 167,5; 158,0; 132,4; 128,6; 126,4; 123,6; 121,5; 121,0; 111,9; 55,8. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3134, 3014, 2842, 2774, 1743, 1681, 1587, 1336, 1254, 1160, 1021.

**(Z)-5-(4-(dimetilamino)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2i):** O produto foi isolado como um sólido laranja (675,39 mg, 68% de rendimento). **P.F.:** 297,4-298,3 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,31 (al, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, *J* 8,9 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 3,01 (s, 6H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,2; 167,6; 151,5; 133,0; 132,2; 119,8; 115,7; 112,1; 39,6. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 2956, 2915, 2853, 2773, 1668, 1579, 1280, 804, 756.

**(Z)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2j):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (675,31 mg, 77% de rendimento). **P.F.:** 99,0-100,0 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* 8,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,2; 168,0; 140,6; 131,5; 130,4;

130,1; 129,9; 122,8; 21,1. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3028, 2955, 2929, 2806, 2739, 2637, 2526, 1693, 1575, 1306, 1218, 1157, 803.

**(Z)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona (2k):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (648,55 mg, 79% de rendimento). **P.F.:** 237,0-238,0 °C.  **$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 12,62 (al, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H).  **$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 167,9; 167,3; 133,0; 131,8; 130,4; 130,0; 129,3; 123,5. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3142, 3034, 2784, 1742, 1689, 1611, 1334, 1166, 760, 683.

**(Z)-5-(naftalen-2-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (2l):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (653,56 mg, 64% de rendimento). **P.F.:** 199,1-200,0 °C.  **$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 12,68 (al, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 4H).  **$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 168,2; 166,9; 133,3; 131,0; 130,8; 130,3; 129,9; 128,7; 127,5; 127,1; 126,9; 126,4; 125,6; 123,4. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3120, 3006, 2760, 1746, 1689, 1592, 1338, 1239, 802, 777, 679.

**(Z)-5-(piridin-4-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (2m):** O produto foi isolado como um sólido branco (577,42 mg, 70% de rendimento). **P.F.:** > 280 °C (decompõe-se).  **$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 8,72 (dd, *J* 4,5 Hz, *J* 1,6 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* 4,7 Hz, *J* 1,5 Hz, 2H).  **$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 167,6; 150,6; 140,3; 128,4; 123,4; 120,9. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1703, 1600, 1417, 1302, 1178, 1017, 814, 688.

**(Z)-5-(piridin-3-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (2n):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (503,20 mg, 61% de rendimento). **P.F.:** 280,0-280,4 °C.  **$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 8,82 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* 4,8 Hz, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dt, *J* 8,0 Hz, *J* 1,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* 8,0 Hz, *J* 4,8 Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ :** 167,0; 167,3; 151,3; 150,5; 135,9; 129,3; 128,3; 126,1; 124,2. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2956, 2920, 2852, 1707, 1588, 804, 680.

**(Z)-5-(piridin-2-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (2o):** O produto foi isolado como um sólido marrom (468,70 mg, 59% de rendimento). **P.F.:** 222,6-223,4 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,43 (al, 1H), 8,76-8,73 (m, 1H), 7,92 (td, *J* 7,7 Hz, *J* 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41 (ddd, *J* 7,6 Hz, *J* 4,8 Hz, *J* 1,2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 172,1; 167,5; 151,3; 149,4; 137,5; 128,0; 127,8; 123,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3140, 3045, 2783, 1742, 1692, 1343, 1169, 779, 706.

**(Z)-5-(tiofen-2-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (2p):** O produto foi isolado como um sólido laranja (532,38 mg, 63% de rendimento). **P.F.:** 238,4-239,0 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,56 (al, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* 5,0 Hz, *J* 3,7 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 167,2; 167,1; 137,3; 134,6; 133,1; 129,0; 125,2; 121,0. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3133, 3032, 2801, 1743, 1682, 1598, 1323.

**(Z)-5-((E)-3-fenilalilideno)tiazolidina-2,4-diona (2q):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (555,05 mg, 60% de rendimento). **P.F.:** 212,7-213,1 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,35 (al, 1H), 7,65 (d, *J* 7,3 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* 11,4 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,26 (d, *J* 15,2, 1H), 6,91 (dd, *J* 14,9 Hz, *J* 11,7 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 167,9; 167,4; 143,2; 135,6; 131,8; 129,7; 128,9; 127,8; 125,5; 123,5. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3189, 3029, 2936, 2754, 1689, 1611, 1320, 1169, 968, 736, 683.

**(Z)-5-(furan-2-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (2r):** O produto foi isolado como um sólido marrom (530,92 mg, 68% de rendimento). **P.F.:** 228,3-229,0 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,46 (al, 1H), 8,04 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* 3,5 Hz, *J* 1,8 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 168,7; 167,1; 149,3; 147,5; 120,4; 118,6; 118,4; 113,5. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3142, 3023, 2799, 1686, 1611, 1343, 1022, 756.

**(Z)-5-((1H-indol-3-il)metileno)tiazolidina-2,4-diona (2s):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (635,10 mg, 65%). **P.F.:** > 300 °C (decompõe-se). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,30 (al, 1H), 12,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, *J* 7,9 Hz,



1H), 7,74 (d, *J* 2,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* 7,4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ: 167,7; 167,3; 136,2; 128,4; 126,8; 124,5; 123,1; 121,1; 118,3; 116,2; 112,4; 110,4. IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>): 3225, 1696, 1576, 1357, 1318, 1296, 1226, 1144, 736, 686.

### 8.3 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS DAS MALEIMIDAS 3,4-SUBSTITUÍDAS

Em balão de fundo redondo, 1 equivalente (0,20 mmol) de derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída (**2a-2q**), 4 equivalentes (0,80 mmol) de tricloroacetato de potássio, 5 mol% de (+/-) - ácido canforsulfônico (ACS) (0,01 mmol), 5 equivalentes (1,00 mmol) de ácido acético e aditivo de peneira molecular de 4Å foram adicionados. Em seguida foi adicionado 1 mL de dimetilsulfóxido. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas (50 W, modo de refluxo) por 30 minutos. Posteriormente, a mistura reacional em bruto, foi diluída em 10 mL de clorofórmio e lavada com água destilada (3 alíquotas de 10 mL cada). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica usando uma solução isocrática 8:2 v/v de hexano/acetato de etila.

**3-(4-fluorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3a):** O produto foi isolado como um sólido laranja (25,44 mg, 54% de rendimento). P.F.: 124,5-124,9 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73-7,69 (m, 2H), 7,45 (al, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 2,70 (s, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168,3; 167,3; 163,4 (d, *J* 251,3 Hz), 138,8; 133,2; 132,0 (d, *J* 7,5 Hz), 125,0 (d, *J* 3,8 Hz), 115,8 (d, *J* 21,3 Hz), 15,7. IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>): 3308, 3269, 3062, 2927, 2852, 1770, 1727, 1605, 1504, 1230.

**3-(4-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3b):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (41,61 mg, 82% de rendimento). P.F.: 89,1-90,0 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67-7,64 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 3H) 2,71 (s, 3H). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168,2; 167,2; 139,5; 136,0; 132,8; 131,1; 128,8; 127,3; 15,7. IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>): 3283, 3069, 2928, 2852, 1768, 1718, 1485, 1014, 773.

**3-(4-bromofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3c):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (37,63 mg, 63% de rendimento). **P.F.:** 232,0-233,1 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,61-7,57 (m, 4H), 7,50 (al, 1H), 2,71 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,1; 167,2; 139,6; 132,8; 131,8; 131,3; 127,8; 124,4; 15,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3282, 3062, 2956, 2923, 2855, 1769, 1715, 1483.

**3-(3-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrole-2,5-diona (3d):** O produto foi isolado como um sólido marrom (32,52 mg, 64% de rendimento). **P.F.:** 119,4-120,0 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,70-7,69 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,4-7,39 (m, 2H), 2,71 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,1; 167,2; 140,5; 134,5; 132,3; 130,5; 129,8; 129,7; 129,6; 128,0; 15,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3194, 3062, 2956, 2924, 2848, 1773, 1723, 1570, 1055.

**3-(2-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3e):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (24,41 mg, 48% de rendimento). **P.F.:** 93,2-94,3 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,63 (al, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 2,29 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,2; 167,4; 144,6; 134,5; 132,0; 131,7; 131,1; 129,8; 127,9; 126,7; 14,3. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3285, 3063, 2957, 2926, 2852, 1772, 1710, 1036, 752.

**3-(4-metoxifenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3f):** O produto foi isolado como um sólido verde (48,36 mg, 97% de rendimento). **P.F.:** 165,0-165,7 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,72-7,69 (m, 2H), 7,45 (al, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,9; 167,8; 160,9; 136,4; 134,6; 131,6; 121,5; 114,0; 55,5; 15,9. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3185, 3048, 2960, 2920, 2849, 1715, 1606, 1511, 1025.

**3-(3-metoxifenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3g):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (30,91 mg, 62% de rendimento). **P.F.:** 112,0-112,8 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,46 (al, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26 (ddd, *J* 7,7 Hz, *J* 1,6 Hz, *J* 1,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* 2,4 Hz, *J* 1,6 Hz, 1H), 6,97 (ddd, *J* 8,3 Hz, *J* 2,6 Hz, *J* 1,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,4; 167,5;

159,5; 139,5; 134,0; 130,0; 129,5; 122,4; 115,8; 115,1; 55,5; 15,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3277, 2956, 2917, 2852, 1768, 1721, 1469, 1320, 1042, 777.

**3-(2-metoxifenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3h):** O produto foi isolado como um óleo laranja (25,18 mg, 52% de rendimento). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,52 (al, 1H), 7,41 (t, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,8; 168,0; 157,7; 142,5; 132,7; 131,5; 131,3; 120,4; 117,6; 111,1; 55,6; 14,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3282, 3067, 2932, 2837, 1769, 1719, 1490, 1339, 1250, 1020.

**3-(4-(dimetilamino)fenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (3i):** O produto foi isolado como um sólido vermelho (29,37 mg, 56% de rendimento). **P.F.:** 193,0-193,6 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,76 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 7,37 (al, 1H), 6,74 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,65 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 169,4; 168,4; 151,3; 136,1; 131,9; 131,5; 111,5; 40,2; 16,2. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3186, 3051, 2960, 2923, 2854, 1723, 1609, 1519, 1366, 1200, 819.

**3-(metiltio)-4-(*p*-tolil)-1H-pirrol-2,5-diona (3j):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (42,45 mg, 91% de rendimento). **P.F.:** 99-100 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,58 (d, *J* 8,2 Hz, 2H), 7,54 (al, 1H), 7,27 (d, *J* 8,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,7; 167,8; 140,3; 138,1; 134,7; 129,8; 129,2; 126,0; 21,7; 15,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3276, 3047, 2961, 2924, 2856, 1770, 1719, 1328, 1052, 821, 747.

**3-(metiltio)-4-fenil-1H-pirrole-2,5-diona (3k):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (42,53 mg, 97% de rendimento). **P.F.:** 92,0-92,4 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,70-7,63 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,5; 167,6; 139,2; 134,3; 129,9; 129,9; 128,8; 128,5; 15,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3268, 3060, 2960, 2925, 2855, 2743, 1770, 1715, 1334, 1041, 760.

**3-(metiltio)-4-(naftalen-2-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3l):** O produto foi isolado como um óleo laranja (38,77 mg, 72% de rendimento). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,96-

7,90 (m, 2H), 7,78 (al, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,49 (dd,  $J$  7,1 Hz,  $J$  1,2 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169,3; 167,8; 144,0; 133,4; 133,1; 131,6; 130,3; 129,0; 128,9; 127,1; 126,6; 125,9; 125,4; 125,0; 14,3. **IV** ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 3057, 2958, 2925, 2850, 1774, 1713, 1336, 1029, 777.

**3-(metiltio)-4-(piridin-4-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3m)**: O produto foi isolado como um sólido amarelo (33,03 mg, 75% de rendimento). **P.F.:** 189,0-190,2 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,73 (dd,  $J$  4,5 Hz,  $J$  1,7 Hz, 2H), 7,71 (al, 1H), 7,63 (dd,  $J$  4,5 Hz,  $J$  1,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167,5; 166,5; 150,0; 143,2; 136,5; 130,0; 123,5; 15,7. **IV** ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 2923, 2852, 1716, 1602, 1074, 825.

**3-(metiltio)-4-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3n)**: O produto foi isolado como um sólido amarelo (24,65 mg, 56% de rendimento). **P.F.:** 218,6-219,4 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,30 (s, 1H), 8,72 (d,  $J$  1,6 Hz, 1H), 8,61 (dd,  $J$  4,8 Hz,  $J$  1,5 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), (ddd,  $J$  7,9 Hz,  $J$  4,8 Hz,  $J$  0,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 169,7; 168,6; 149,8; 149,7; 140,5; 136,9; 130,9; 125,3; 123,3; 15,1. **IV** ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 2961, 2920, 2853, 1717, 1689, 1025, 996.

**3-(metiltio)-4-(piridin-2-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3o)**: O produto foi isolado como um sólido amarelo (38,71 mg, 88% de rendimento). **P.F.:** 153,3-154,1 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,74 (d,  $J$  4,8 Hz, 1H), 8,26 (d,  $J$  8,1 Hz, 1H), 7,76 (t,  $J$  7,8 Hz, 1H), 7,39 (al, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 2,81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168,0; 166,8; 149,5; 149,0; 144,3; 136,4; 128,6; 124,7; 123,1; 16,3. **IV** ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3164, 3054, 2955, 2921, 2852, 1764, 1709, 1346, 1272, 757.

**3-(metiltio)-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrol-2,5-diona (3p)**: O produto foi isolado como um laranja sólido (27,03 mg, 60% de rendimento). **P.F.:** 147,0-148,2 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,03 (dd,  $J$  3,9 Hz,  $J$  1,0 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  5,1 Hz,  $J$  1,0 Hz, 1H), 7,36 (al, 1H), 7,20 (dd,  $J$  5,0,  $J$  3,9 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167,9; 167,5; 132,5; 131,7; 131,4; 131,0; 128,8; 127,9; 16,0. **IV** ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3246, 2958, 2923, 2854, 1766, 1715, 1414, 1335, 1054, 777.

**(E)-3-(metiltio)-4-estiril-1H-pirrol-2,5-diona (3q):** O produto foi isolado como um sólido laranja (11,74 mg, 24% de rendimento). **P.F.:** 78,5-79,5 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,75 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,00 (d, *J* 16,4 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,5; 167,7; 139,6; 136,7; 135,8; 132,9; 129,5; 129,0; 127,5; 116,3; 15,5. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3265, 3055, 2956, 2928, 2855, 1771, 1713, 1338, 1052, 737.

**1-(hidroximetil)-3-(2-metoxifenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (4h):** O produto foi isolado como um óleo laranja (7,26 mg, 13% de rendimento). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,42 (td, *J* 8,4 Hz, *J* 1,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* 7,6 Hz, *J* 1,7 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,7; 167,8; 157,7; 142,3; 132,0; 131,5; 131,3; 120,4; 117,6; 111,1; 61,9; 55,6; 14,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3451, 2958, 2927, 2853, 1769, 1704, 1357, 1041, 750.

#### 8.4 PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS DE APLICAÇÃO

Nessa seção serão apresentados os procedimentos e dados experimentais referentes aos experimentos de aplicação.

##### 8.4.1 Preparo e caracterização da sulfona

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5 mL de diclorometano. Posteriormente, 1 equivalente (0,12 mmol) de 3-(metiltio)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (**3k**) foi adicionado, seguido pela adição de 5 equivalentes (0,60 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA). A reação foi mantida a 0 °C e sob agitação magnética durante 30 minutos. O solvente foi então removido sob pressão reduzida, e o produto purificado por cromatografia em coluna usando uma solução isocrática 2:1 v/v de hexano/acetato de etilo como eluente.

**3-(metilsulfonil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (5):** O produto foi isolado como um óleo laranja (27,74 mg, 92% de rendimento). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,77 (al, 1H), 7,72 (d, *J* 7,6 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* 7,3 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* 7,7 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,8; 165,3; 147,1; 134,2; 132,9; 132,1; 128,3; 125,2; 44,1. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3283, 2926, 2854, 1731, 1321, 1139.

#### 8.4.2 Preparo e caracterização dos compostos alquilados

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 5 mL de acetona. Em seguida, foram adicionados 1 equivalente (0,12 mmol) de maleimida 3,4-dissubstituída (**3i** ou **3k**), 2 equivalentes (0,24 mmol) de carbonato de potássio anidro e 1,5 equivalentes (0,18 mmol) de 1-bromobutano. A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante 4 horas. O solvente foi então removido sob pressão reduzida. A seguir, a mistura de reacional em bruto foi diluída em clorofórmio (10 mL) e lavada com água destilada (3 alíquotas de 10 mL cada). O solvente foi removido sob pressão reduzida, proporcionando o produto desejado.

**1-butil-3-(4-(dimetilamino)fenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona (6):** O produto foi isolado como um óleo vermelho (36,70 mg, 96% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H), 6,74 (d,  $J$  9,0 Hz, 2H), 3,55 (t,  $J$  7,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H), 0,94 (t,  $J$  7,4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170,0; 169,1; 151,1; 135,1; 131,5; 130,9; 117,0; 111,5; 40,2; 38,2; 30,8; 20,2; 16,2; 13,8. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2959, 2923, 2848, 2411, 2378, 1700, 1608, 1520, 1364.

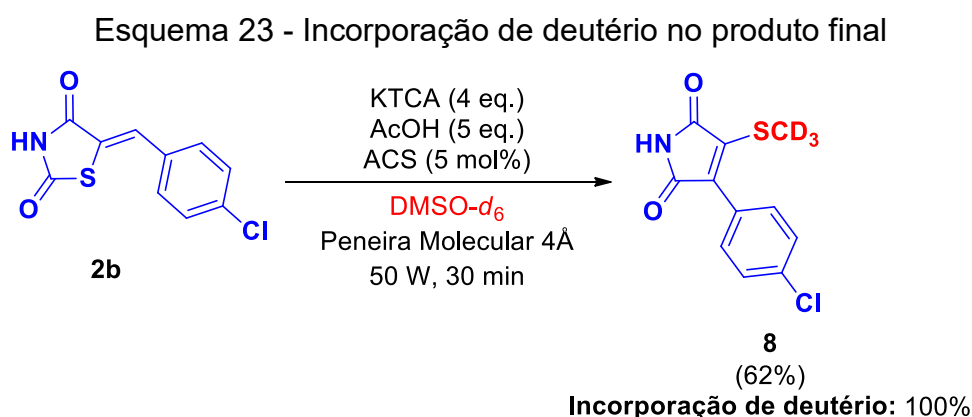
**1-butil-3-(metiltio)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (7):** O produto foi isolado como um óleo laranja (32,07 mg, 97% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,68 (d,  $J$  7,3 Hz, 2H), 7,45 (t,  $J$  7,4 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 3,58 (t,  $J$  7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 0,94 (t,  $J$  7,4, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169,2; 168,2; 138,1; 133,3; 129,9; 129,6; 129,2; 128,4; 38,4; 30,8; 20,2; 15,7; 13,8. **IV (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2958, 2929, 2870, 1703, 1443, 1400, 1364.

#### 8.5 PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS CONTROLE

Nessa seção serão apresentados os procedimentos e dados experimentais referentes aos experimentos controle.

### 8.5.1 Experimento realizado com a utilização de DMSO-*d*6

Em balão de fundo redondo, 1 equivalente (0,20 mmol) de (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (**2b**), 4 equivalentes (0,80 mmol) de tricloroacetato de potássio, 5 mol% de (+/-) - ácido canforsulfônico (ACS) (0,01 mmol), 5 equivalentes (1,00 mmol) de ácido acético e aditivo de peneira molecular de 4Å foram adicionados. Em seguida foi adicionado 1 mL de DMSO-*d*6. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas (50 W, modo de refluxo) por 30 minutos. Posteriormente, a mistura reacional em bruto, foi diluída em 10 mL de clorofórmio e lavada com água destilada (3 alíquotas de 10 mL cada). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica usando uma solução isocrática 8:2 v/v de hexano/acetato de etila. Conforme apresentado no Esquema 23.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

**3-(4-clorofenil)-4-(metiltio)-1H-pirrol-2,5-diona-*d*3 (8):** O produto foi isolado como um sólido amarelo (31,8 mg, 62% de rendimento). **P.F.:** 112,4-112,9 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,66 (d, *J* 8,5 Hz, 2H), 7,49 (al, 1H), 7,44 (d, *J* 8,5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168,2; 167,2; 139,5; 136,0; 132,8; 131,1; 128,8; 127,3. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3289, 2956, 2924, 2852, 1769, 1716, 1485, 1334, 1093.

### 8.5.2 Preparo e caracterização da 1,3-selenazolidina-2,4-diona

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1 equivalente (8,00 mmol) de selenourea, 1 equivalente (8,00 mmol) de ácido cloroacético e 100 mL de água

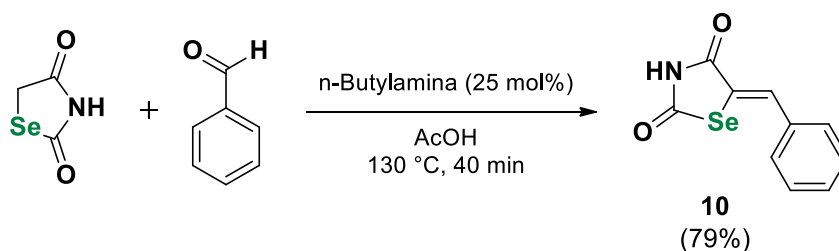
destilada. A reação procedeu-se em refluxo, sob agitação, por 18h. Em seguida, a solução foi refrigerada por 24h. Observou-se a formação de cristais brancos, correspondentes a 1,3-selenazolidina-2,4-diona, em meio à solução. Os cristais foram filtrados sob pressão reduzida e lavados com água fria, proporcionando o produto desejado.

**1,3-selenazolidina-2,4-diona (9):** O produto foi isolado como um sólido branco (931,00 mg, 70% de rendimento). **P.F.:** 144,1-144,3 °C. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 3,74 (s, 2H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, D<sub>2</sub>O) δ:** 177,9; 174,0; 66,6. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3150, 3056, 2836, 1731, 1673, 1339, 1155.

### 8.5.3 Preparo e caracterização da (Z)-5-benzilideno-1,3-selenazolidina-2,4-diona

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 4 mL de ácido acético. Em seguida, foram adicionados 1,0 equivalente (1,60 mmol) de 1,3-selenazolidina-2,4-diona, 1,2 equivalentes (1,92 mmol) de benzaldeído e 25 mol% (0,40 mmol) de n-butilamina. A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética durante 40 minutos. Formou-se um sólido branco, que foi filtrado sob pressão reduzida, proporcionando o produto desejado. Conforme apresentado no Esquema 24.

Esquema 24 - Obtenção do derivado da 1,3-selenazolidina-2,4-diona



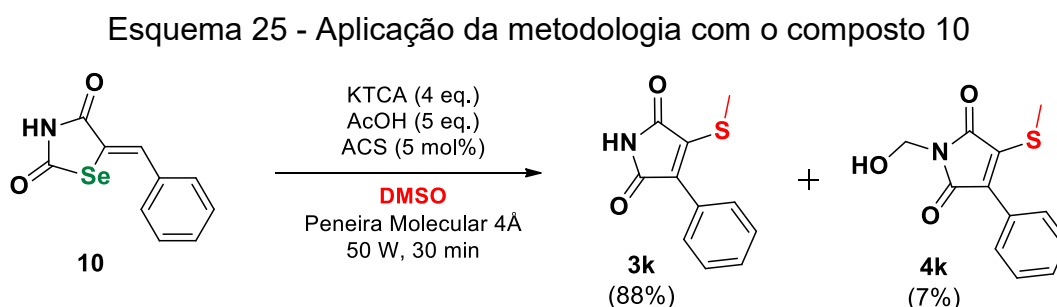
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

**(Z)-5-benzilideno-1,3-selenazolidina-2,4-diona (10):** O produto foi isolado como um sólido branco (324,65 mg, 79% de rendimento). **P.F.:** > 220,0 °C (decompõe-se). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 12,56 (al, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 5H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, DMSO-*d*6) δ:** 169,0; 165,8; 136,0; 133,7; 130,5; 129,6; 129,4; 123,1. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 2956, 2919, 2796, 1732, 1685, 1592, 1327, 1161.



#### 8.5.4 Experimento utilizando (Z)-5-benzilideno-1,3-selenazolidina-2,4-diona (**10**) como substrato

Em balão de fundo redondo, 1 equivalente (0,20 mmol) de (Z)-5-benzilideno-1,3-selenazolidina-2,4-diona (**10**), 4 equivalentes (0,80 mmol) de tricloroacetato de potássio, 5 mol% de (+/-) - ácido canforsulfônico (ACS) (0,01 mmol), 5 equivalentes (1,00 mmol) de ácido acético e aditivo de peneira molecular de 4Å foram adicionados. Em seguida foi adicionou-se 1 mL de dimetilsulfóxido. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas (50 W, modo de refluxo) por 30 minutos. Posteriormente, a mistura reacional, em bruto, foi diluída em 10 mL de clorofórmio e lavada com água destilada (3 alíquotas de 10 mL cada). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica usando uma solução isocrática 8:2 v/v de hexano/acetato de etila. Conforme apresentado no Esquema 25.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

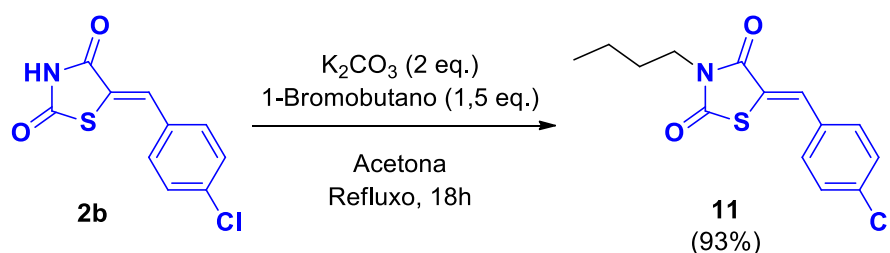
**1-(hidroximetil)-3-(metiltio)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (**4k**):** O produto foi isolado como um óleo laranja (3,53 mg, 7% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,70-7,65 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 5,15 (d,  $J$  7,7 Hz, 2H), 3,02 (t,  $J$  7,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168,5; 167,5; 139,1; 133,7; 129,9; 129,8; 128,9; 128,5; 62,0; 15,7. IV ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2923, 2851, 1707, 1356, 1052.

#### 8.5.5 Preparo e caracterização do composto (**11**)

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 15,0 mL de acetona. Em seguida, 1,0 equivalente (2,50 mmol) de (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-

diona (**2b**), 2,0 equivalentes (5,00 mmol) de carbonato de potássio anidro e 1,5 equivalentes (3,75 mmol) de 1-bromobutano foram adicionados. A reação foi mantida em refluxo e sob agitação magnética durante 18 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, proporcionando um sólido branco. O sólido foi filtrado e lavado com água fria para remover vestígios de sais inorgânicos. Conforme apresentado no Esquema 26.

Esquema 26 - Alquilação do composto **2b** e obtenção do composto **11**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

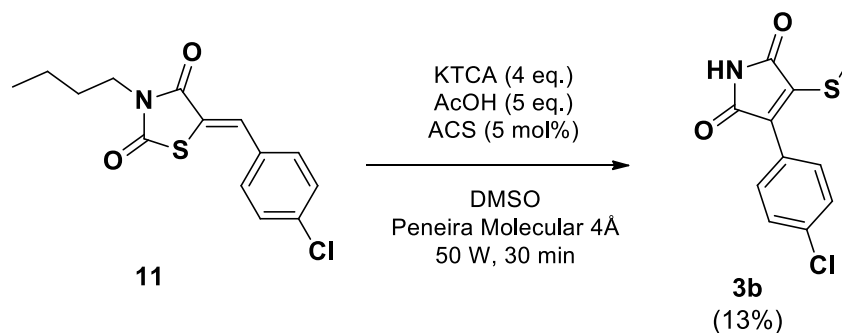
**(Z)-3-butil-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona (11):** O produto foi isolado como um sólido branco (687,70 mg, 93% de rendimento). **P.F.:** > 300 °C (decompõe-se). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7,87 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 4H), 3,76 (t, *J* 7,4 Hz, 2H), 1,64 (dd, *J* 15,1 Hz, *J* 7,8 Hz, 2H), 1,36 (dd, *J* 15,1 Hz, *J* 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* 7,4 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 167,7; 166,4; 136,7; 132,3; 131,9; 131,4; 129,7; 122,4; 42,1; 29,9; 20,1; 13,7. **IV (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3021, 2958, 2929, 2869, 1676, 1545, 1307, 1228.

#### 8.5.6 Experimento utilizando (Z)-3-butil-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona (11) como substrato

Em balão de fundo redondo, 1 equivalente (0,20 mmol) de (Z)-3-butil-5-(4-clorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona (**11**), 4 equivalentes (0,80 mmol) de tricloroacetato de potássio, 5 mol% de (+/-) - ácido canforsulfônico (ACS) (0,01 mmol), 5 equivalentes (1,00 mmol) de ácido acético e aditivo de peneira molecular de 4Å foram adicionados. Em seguida foi adicionado 1 mL de dimetilsulfóxido. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas (50 W, modo de refluxo) por 30 minutos. Posteriormente, a mistura reacional em bruto, foi diluída em 10 mL

de clorofórmio e lavada com água destilada (3 alíquotas de 10 mL cada). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica usando uma solução isocrática 8:2 v/v de hexano/acetato de etila. Conforme apresentado no Esquema 27.

Esquema 27 - Aplicação da metodologia com o composto 11



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

## 9 CONCLUSÃO

Ao longo do trabalho realizado foram sintetizados e caracterizados 43 compostos, incluindo os derivados de tiazolidina-2,4-diona 5-substituída, maleimidias 3,4-substituídas e produtos de aplicação sintética. Dentre eles sobressaem-se os produtos **3i**, **3m**, **3n**, **3o**, **5**, **6** e **7**, que não foram possíveis de serem obtidos através de outras metodologias encontradas na literatura.

Para tal, foi desenvolvida uma metodologia eficiente, barata e livre de metais de transição para acessar maleimidias 3,4-substituídas. Empregando tiazolidina-2,4-diona 5-substituídas como substratos, um amplo escopo foi sintetizado em rendimentos de moderados a excelentes (até 97%) em uma única etapa de reação. Ressalta-se também que a reação tolerou o uso de vários grupos aril substituídos, como haletos e anéis heteroaril.

Como ponto chave, destaca-se que a metodologia em estudo vai ao encontro das tendências sintéticas atuais, que preveem o acesso a produtos valiosos por meio de reagentes simples, baratos e de baixo impacto ambiental. Isso foi possível desde a escolha do substrato a ser estudado, visto que as tiazolidina-2,4-dionas por si só já possuem um alto valor sintético.

Por meio dos experimentos controle uma proposta mecanística plausível foi proposta e inclui a participação do éster acetato de metiltiometila, um reagente de metilsulfenilação conhecido de trabalhos anteriores realizados pelo Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas (GPMS). O valor desse reagente, com esse trabalho, pôde ser aumentado, visto que pela proposta mecanística apresentada, observou-se um caráter duplo em sua aplicação, podendo atuar como eletrófilo e nucleófilo em uma mesma reação.

Por fim, foram geradas expectativas futuras tais como: emprego do reagente de metilsulfenilação gerado *ex situ*, ampliação do escopo por meio da utilização de outros sulfóxidos e estudos biológicos com os produtos sintetizados.

## REFERÊNCIAS

- ABBASNIA, Masoumeh *et al.* Approach to the Synthesis of Unsymmetrical/Symmetrical Maleimides via Desulfitative Arylation at Different Temperatures. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 18, p. 11688–11698, set. 2020.
- AVELLA-MORENO, E. *et al.* Reactions and products revealed by NMR spectra of deuterated dimethylsulfoxide with iodomethane in neutral and basic media. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 36, n. 5, p. 535–543, set. 2015.
- ÁVILA, Eloah P. *et al.* Catalyst free decarboxylative trichloromethylation of aldimines. **RSC Advances**, v. 6, n. 110, p. 108530–108537, 2016.
- BATISTA, Gabriel M. F. *et al.* *gem*-Dichlorocyclopropanation of Dicarbonyl Derivatives. **Chemistry – A European Journal**, v. 25, n. 72, p. 16555–16563, dez. 2019.
- BROWN, Frances C. 4-Thiazolidinones. **Chemical Reviews**, v. 61, n. 5, p. 463–521, out. 1961.
- BRUNO, G *et al.* Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 4, p. 1077–1084, abr. 2002.
- CAREY, Francis A.; SUNDBERG, Richard J. **Advanced organic chemistry**. 5 ed. Nova York: Springer, 2007.
- CARVALHO, Bernardo Basbaum Portinho de Puga *et al.* On the development of a nucleophilic methylthiolation methodology. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 28, p. 5420–5426, jul. 2020.
- CECHINEL FILHO, Valdir *et al.* Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **Química Nova**, v. 26, n. 2, p. 230–241, mar. 2003.
- CHADHA, Navriti *et al.* Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 13, p. 2953–2974, jul. 2015.
- CHEN, Hongyi; JIANG, Wenlong; ZENG, Qingle. Recent Advances in Synthesis of Chiral Thioethers. **The Chemical Record**, v. 20, n. 11, p. 1269–1296, nov. 2020.
- CHOUDHURI, Khokan; PRAMANIK, Milan; MAL, Prasenjit. Noncovalent Interactions in C–S Bond Formation Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 19, p. 11997–12011, out. 2020.

DA SILVA, Guilherme C. Q. *et al.* Solvent effects on the decarboxylation of trichloroacetic acid: insights from *ab initio* molecular dynamics simulations. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 20, n. 34, p. 21988–21998, 2018.

DANA, Suman *et al.* Ru(II)-Catalyzed C–H Functionalization on Maleimides with Electrophiles: A Demonstration of Umpolung Strategy. **Organic Letters**, v. 19, n. 7, p. 1902–1905, abr. 2017.

DE PAIVA, Raíssa *et al.* Synthesis, Antimicrobial Activity and Structure-Activity Relationship of Some 5-Arylidene-thiazolidine-2,4-dione Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 1, p. 164–172, 2018.

ENDERS, Dieter; LÜTTGEN, Karsten; NARINE, Arun. Asymmetric Sulfa - Michael Additions. **Synthesis**, v. 2007, n. 7, p. 959–980, abr. 2007.

FREIRE, Paulo. **Pedagogia Do Oprimido**. 17 ed. Rio De Janeiro: Paz e Terra. 1987.

GAO, Qinghe *et al.* Convergent integration of three self-sorting domino sequences: three-component direct synthesis of 3-methylthio-4-aryl-maleimides from methyl ketones with acetonitrile and DMSO. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 47, p. 6403–6406, nov. 2014b.

GAO, Qinghe *et al.* Iodine-Promoted Sequential C(sp<sup>3</sup>)-H Functionalization Reactions: An Annulation Strategy for the Construction of 3-Methylthio-4-arylmaleimides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 14–15, p. 2924–2930, out. 2014a.

HAUNER, Hans. The mode of action of thiazolidinediones. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 18, n. S2, p. S10–S15, mar. 2002.

HUANG, Wenmao *et al.* Maleimide–thiol adducts stabilized through stretching. **Nature Chemistry**, v. 11, n. 4, p. 310–319, abr. 2019.

JIANG, Shaohua *et al.* Transition metal-free  $\alpha$ -methylation of 1,8-naphthyridine derivatives using DMSO as methylation reagent. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 31, p. 7416–7424, 2019.

LEVSHIN, I. B. *et al.* ChemInform Abstract: Preparative method of obtaining 5-arylideneselena- and thiazolidine-2,4-diones. **Chemischer Informationsdienst**, v. 14, n. 50, dez. 1983.

LI, Weiyi; LI, Caiqin; LYU, Yajing. Lactamization of sp<sup>2</sup> C–H bonds with CO<sub>2</sub> under transition-metal-free and redox-neutral conditions: a computational mechanistic study. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 14, p. 2189–2201, jul. 2018.

LIANG, Yong-Xin *et al.* Zn(OAc)<sub>2</sub>-catalyzed tandem cyclization of isocyanides,  $\alpha$ -diazoketones, and anhydrides: a general route to polysubstituted maleimides. **Chemical Communications**, v. 55, n. 83, p. 12519–12522, 2019.

LIU, Yu-Feng *et al.* Transition Metal-Free  $\alpha$ -Csp<sup>3</sup>-H Methylenation of Ketones to Form C=C Bond Using Dimethyl Sulfoxide as Carbon Source. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 14, p. 7159–7164, jul. 2017.

LO, Chien-Pen; SHROPSHIRE, Elwood. Notes - Alkylation of 2,4-Thiazolidinedione. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 22, n. 8, p. 999–1001, ago. 1957.

MAHAPATRA, Manoj Kumar; SAINI, Rajnish; KUMAR, Manoj. Synthesis, anti-hyperglycaemic activity, and in-silico studies of N-substituted 5-(furan-2-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione derivatives. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 12, p. 8239–8251, dez. 2016.

MAURI, Sergio Alves Palma. Optimized Synthesis and Characterization of Thiazolidine-2, 4-Dione for Pharmaceutical Application. **MOJ Bioorganic & Organic Chemistry**, v. 1, n. 4, set. 2017.

NAIM, Mohd. Javed *et al.* Therapeutic journey of 2,4-thiazolidinediones as a versatile scaffold: An insight into structure activity relationship. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 129, p. 218–250, mar. 2017.

NIRWAN, Sonam; CHAHAL, Varun; KAKKAR, Rita. Thiazolidinones: Synthesis, Reactivity, and Their Biological Applications: Thiazolidinones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 4, p. 1239–1253, abr. 2019.

OLIVEIRA, José Egídio Paulo, VENCIO, Sérgio, (Orgs.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020**. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS alerta para aumento de risco de mortes precoces por diabetes no mundo. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2021/04/1747602>. Acesso em: 18 jul. 2021.

PEREIRA, Adriane A. *et al.* Methylsulfenylation of Electrophilic Carbon Atoms: Reaction Development, Scope, and Mechanism: Methylsulfenylation of Electrophilic Carbon Atoms: Reaction Development, Scope, and Mechanism. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 12, p. 1578–1582, mar. 2017.

PHAKDEEYOTHIN, Kunita; YOTPHAN, Sirilata. Metal-free regioselective direct thiolation of 2-pyridones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 26, p. 6432–6440, 2019.

SANSEVERINO, Antonio Manzolillo. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 660–667, jul. 2002.

SMITH, Michael; MARCH, Jerry. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. 6 ed. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience, 2007.

TAN, Hong-Ru *et al.* Iodine-Promoted C(sp<sup>2</sup>)-H Thiolation of Maleimides with Dimethyl Sulfoxide and Thiols. **Synthesis**, v. 50, n. 20, p. 4113–4123, out. 2018.

TASHRIFI, Zahra *et al.* Dimethyl Sulfoxide: Yesterday's Solvent, Today's Reagent. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, n. 1, p. 65–86, jan. 2020.

TEDALDI, Lauren M.; ALIEV, Abil E.; BAKER, James R. [2 + 2] Photocycloadditions of thiomaleimides. **Chemical Communications**, v. 48, n. 39, p. 4725, 2012.

TOMINAGA, Yoshionori; SHIGEMITSU, Yasuhiro; SASAKI, Kejni. Synthesis of methylthiomaleimides for the preparation of pyridazines and related compounds. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 571–591, maio 2002.

TRIPATHI, Avinash C. *et al.* 4-Thiazolidinones: The advances continue.... **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52–77, jan. 2014.

WANG, Zhen *et al.* Optimization of permethyl ningalin B analogs as P-glycoprotein inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 17, p. 5566–5573, set. 2015.

WILLIAMS, Rhys *et al.* **IDF Diabetes Atlas**. 9 ed. 2019.

WU, Xiao-Feng. **Solvents as reagents in organic synthesis**: reactions and applications. Weinheim: Wiley-VCH, 2018.

WU, Xiao-Feng; NATTE, Kishore. The Applications of Dimethyl Sulfoxide as Reagent in Organic Synthesis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 3, p. 336–352, fev. 2016.

XIA, Zuping *et al.* Synthesis and Evaluation of Novel Inhibitors of Pim-1 and Pim-2 Protein Kinases. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 74–86, jan. 2009.

YANG, Chao *et al.* Modification of Marine Natural Product Ningalin B and SAR Study Lead to Potent P-Glycoprotein Inhibitors. **Marine Drugs**, v. 12, n. 10, p. 5209–5221, out. 2014.

YANG, Zhen-Hua *et al.* Copper(I) Iodide-Catalyzed Sulfenylation of Maleimides and Related 3-Indolylmaleimides with Thiols. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 23, p. 3869–3875, dez. 2016.

YANG, Zhen-Hua *et al.* Three-Component Coupling Reactions of Maleimides, Thiols, and Amines: One-Step Construction of 3,4-Heteroatom-functionalized Maleimides by Copper-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Thioamination. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 1, p. 173–179, jan. 2018.

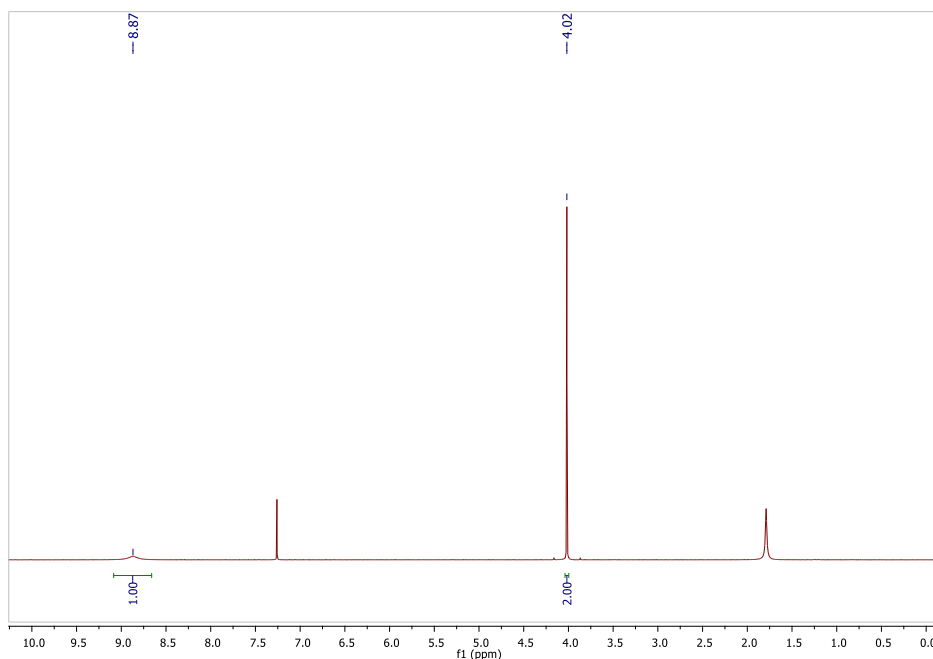
YAO, Huimei *et al.* Solvent-dependent and highly selective anion sensing and molecular logic application of bisindolylmaleimide derivatives. **RSC Advances**, v. 7, n. 20, p. 12161–12169, 2017.

ZHANG, Xu *et al.* Synthesis of Polysubstituted Maleimides *via* Metal-Free Cascade Reaction of Isocyanides and  $\alpha$ -Diazoketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 24, p. 16237–16244, dez. 2019.

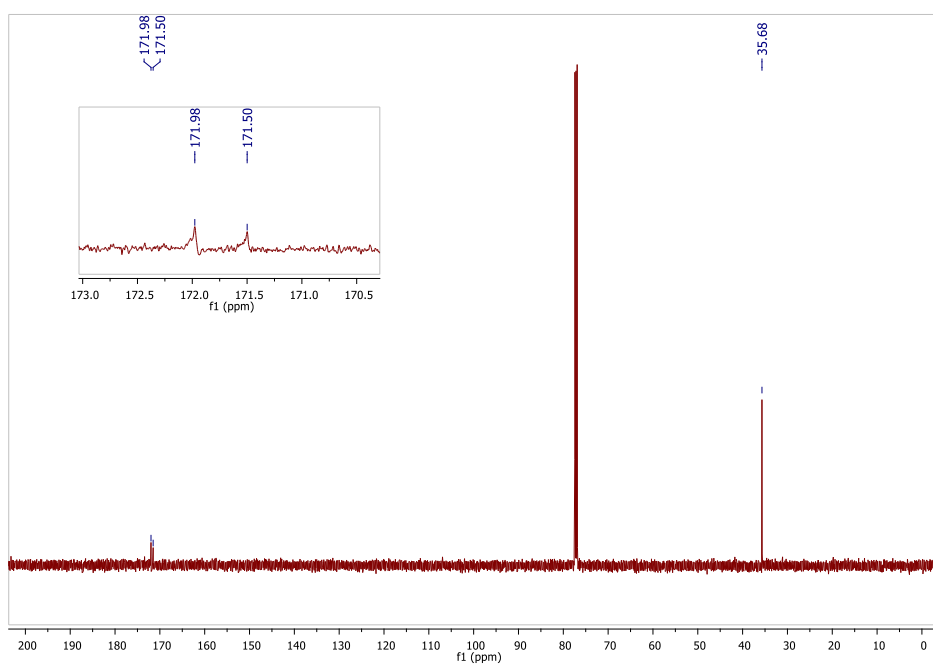


ZHAO, Wannian *et al.* Ammonium Iodide Induced Nonradical Regioselective Sulfenylation of Flavones via a C–H Functionalization Process. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 18, p. 9167–9175, set. 2015.

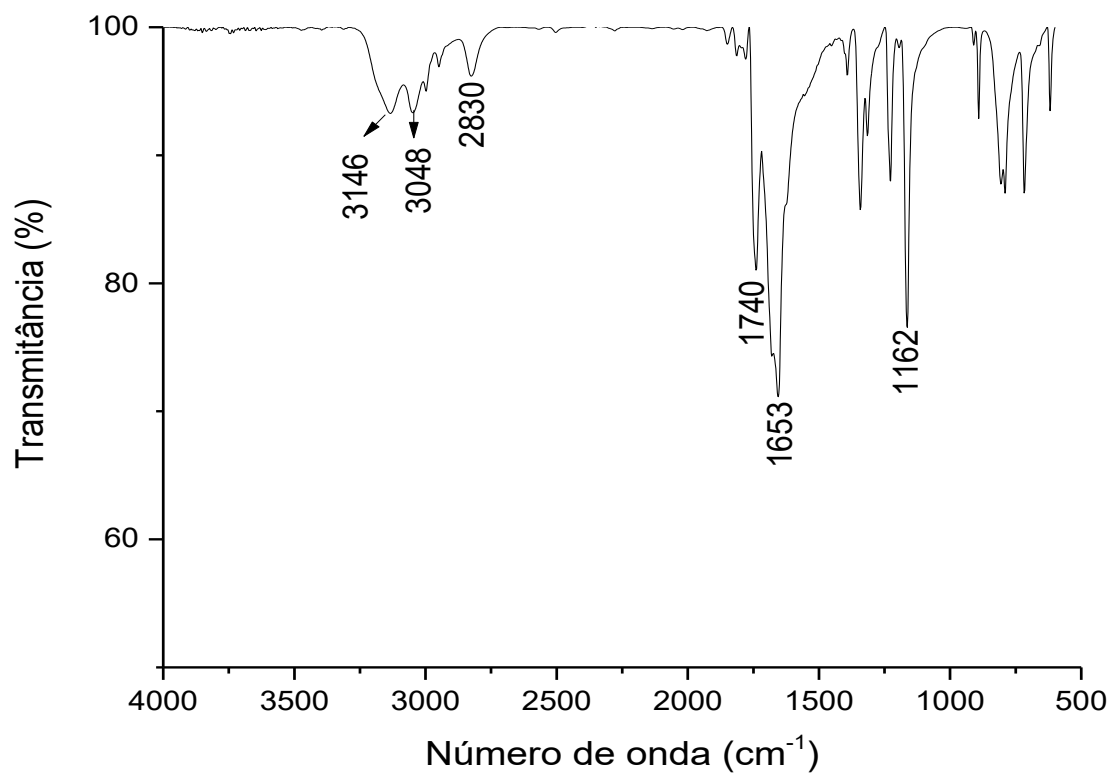
ZOU, Jin-Feng *et al.* DMSO as oxidant and sulfenylating agent for metal-free oxidation and methylthiolation of alcohol-containing indoles. **RSC Advances**, v. 5, n. 38, p. 30389–30393, 2015.

**APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN E IV****SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN E IV DOS MATERIAIS DE PARTIDA****Espectro 7- RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

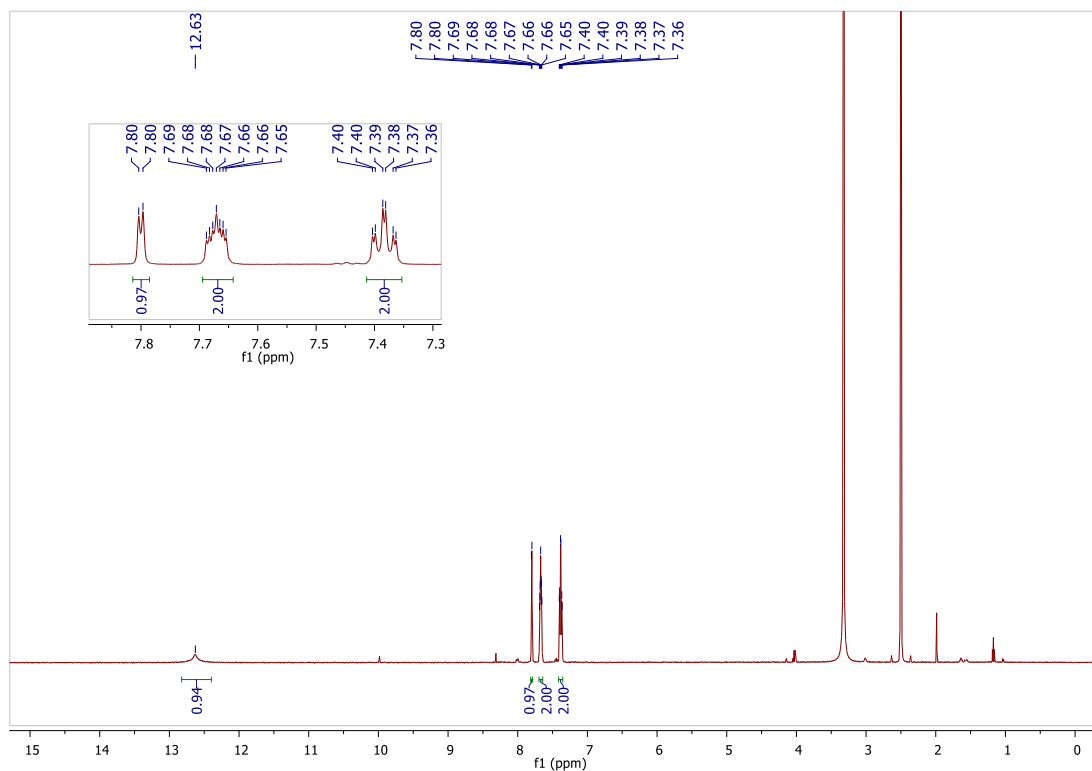
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

**Espectro 8 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).**

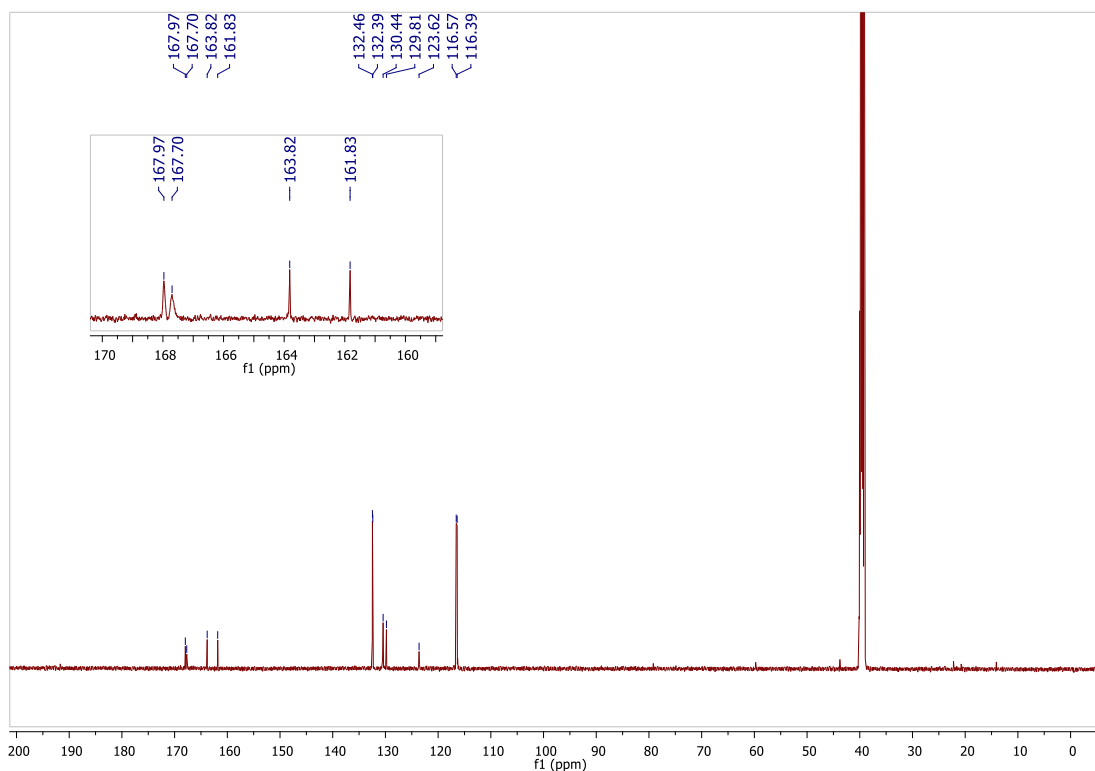
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 9 - IV (NaCl) do composto **1**.

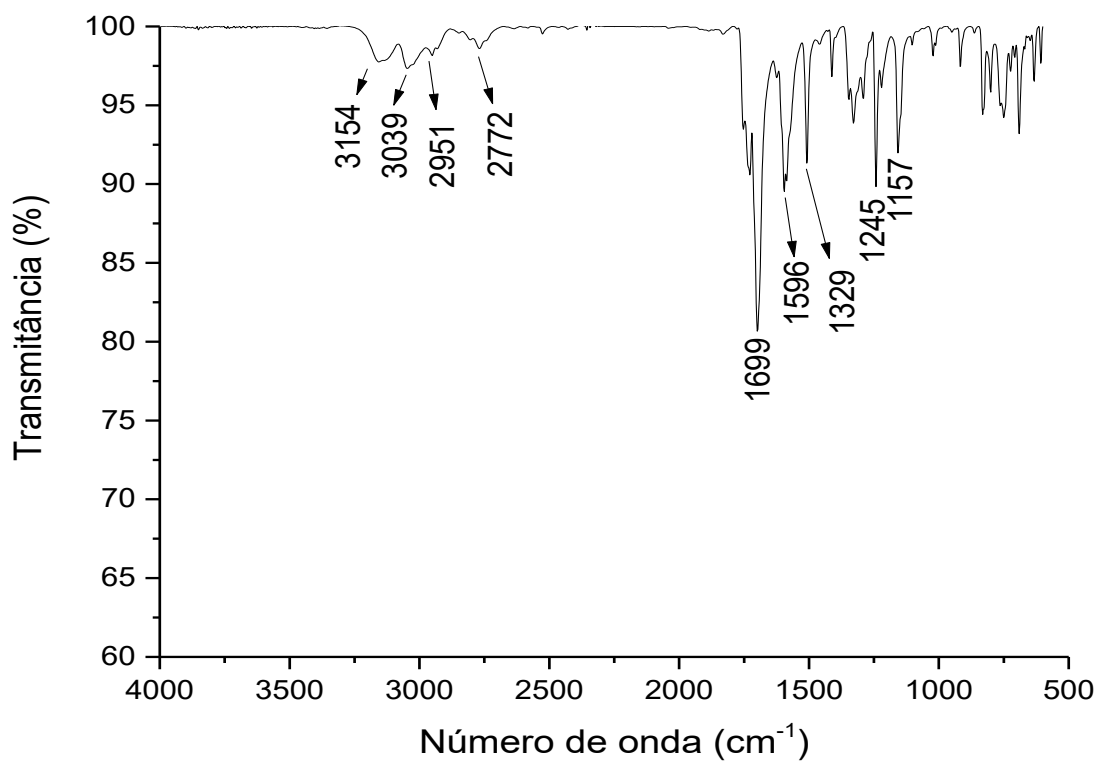
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 10 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **2a** (500 MHz, DMSO-*d*6).

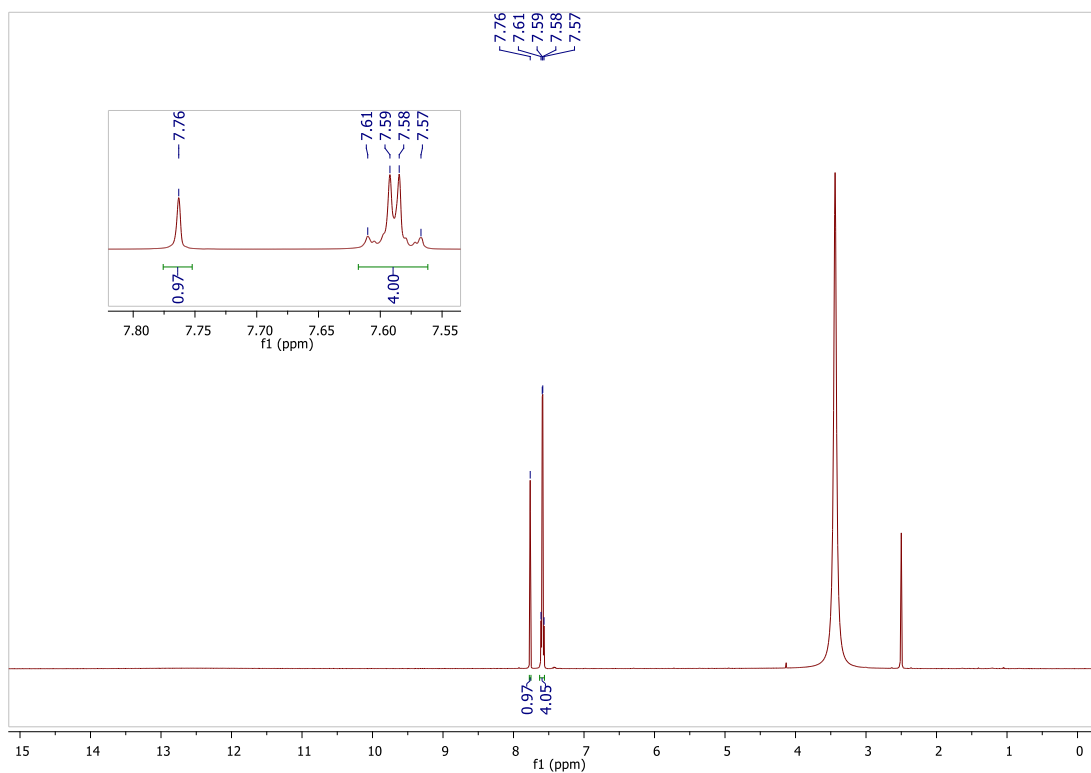
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 11 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

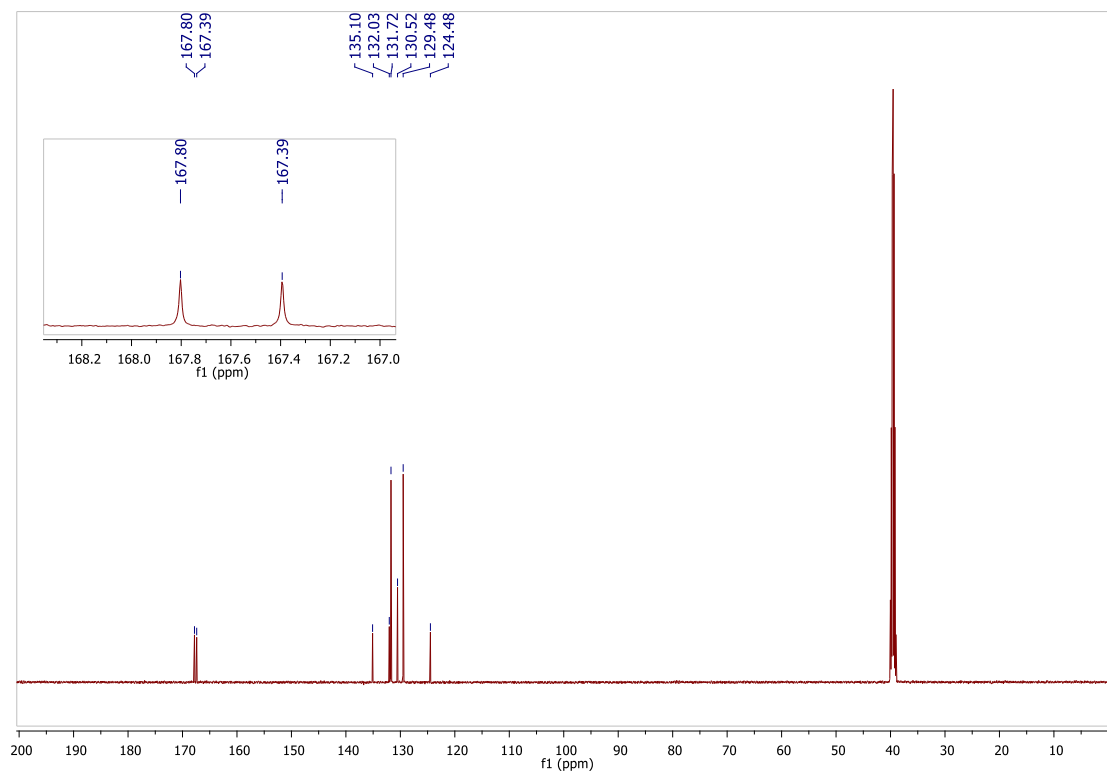
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 12 - IV (NaCl) do composto **2a**.

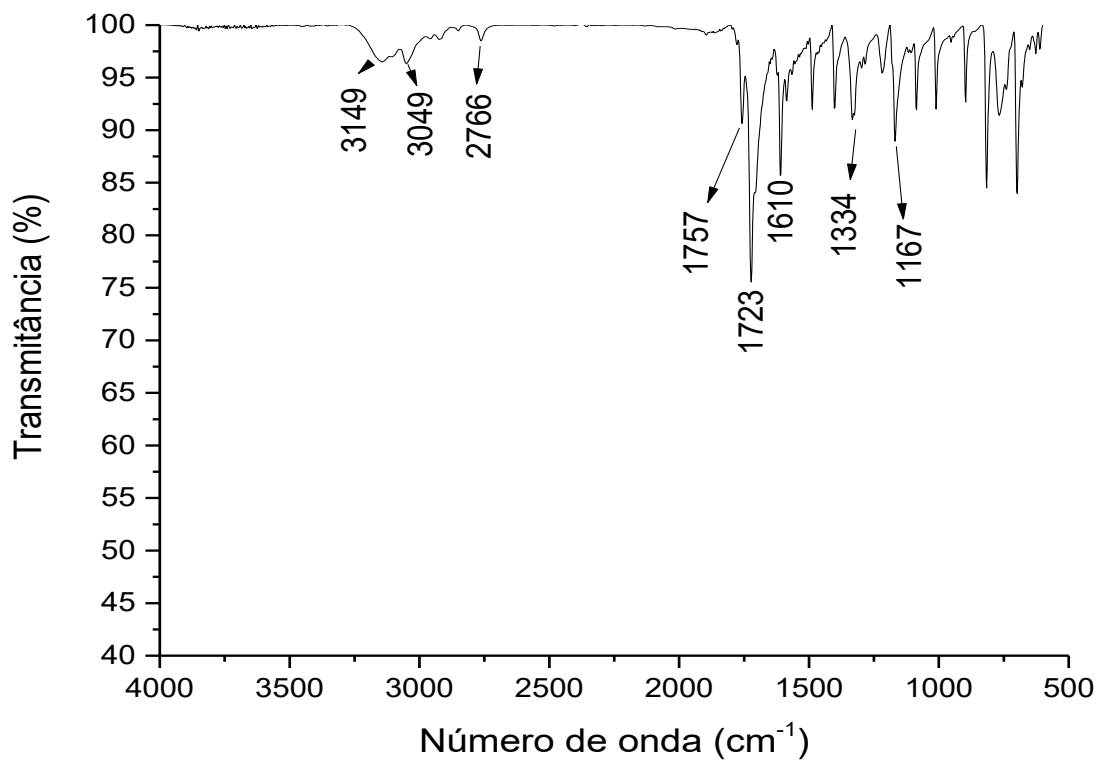
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 13 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2b** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).

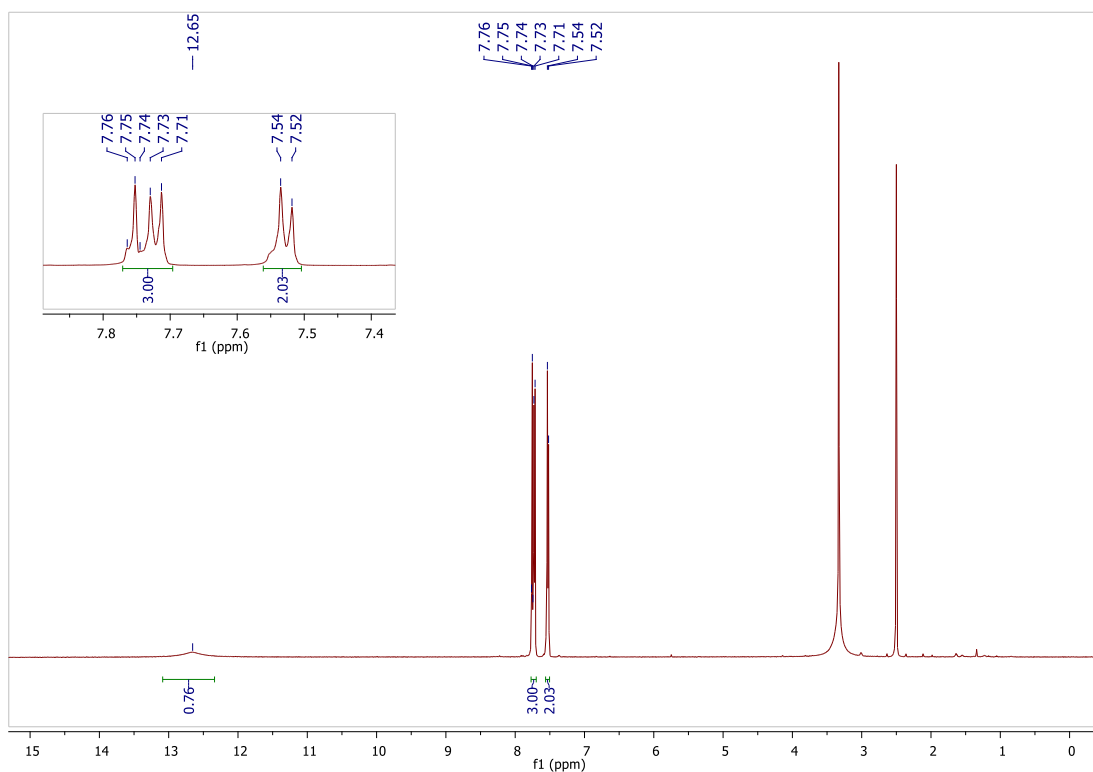
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 14 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

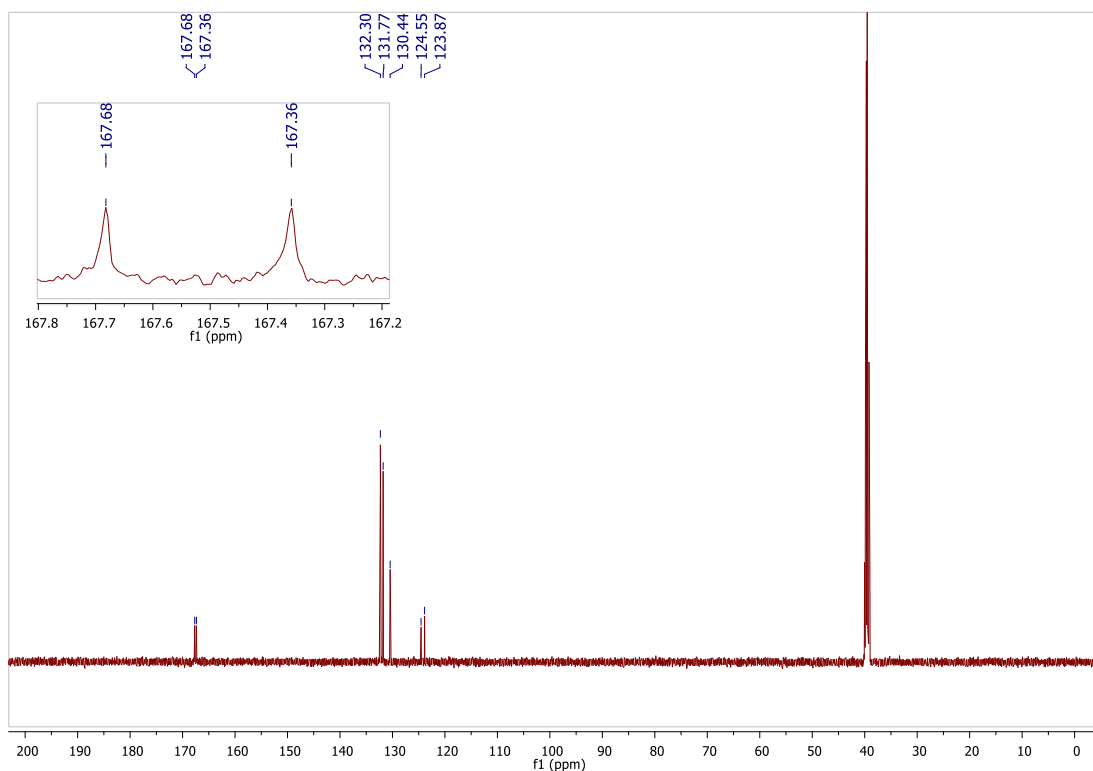
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 15 - IV (NaCl) do composto **2b**.

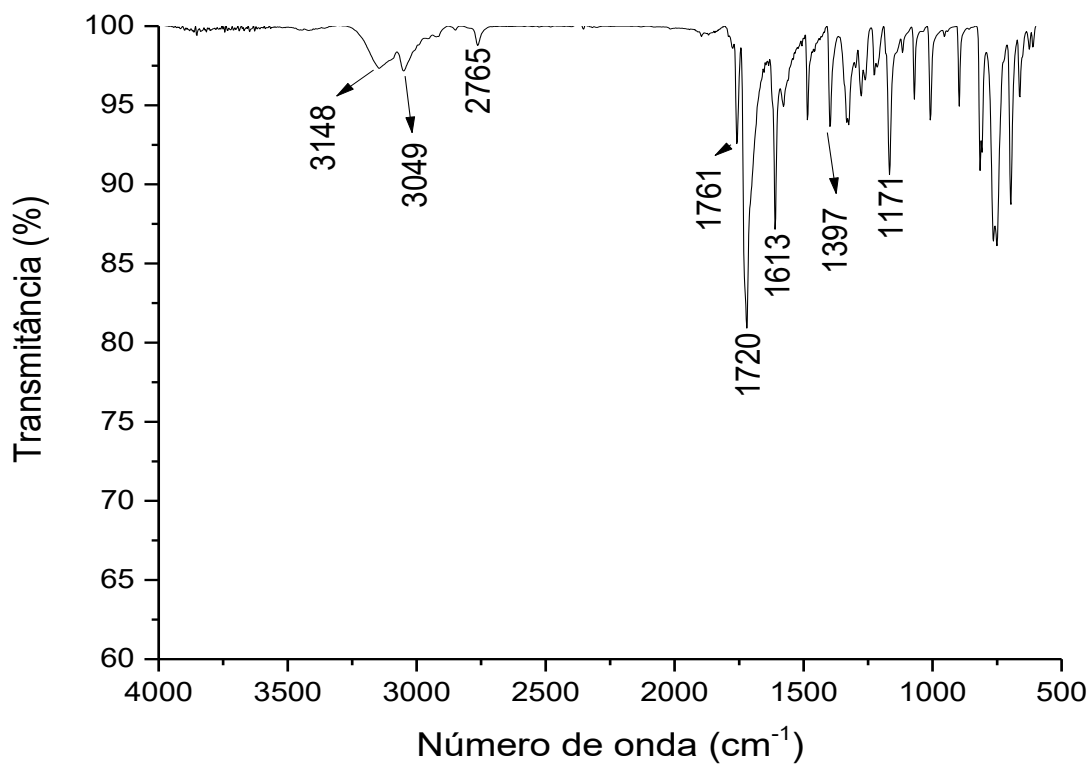
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 16 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2c** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

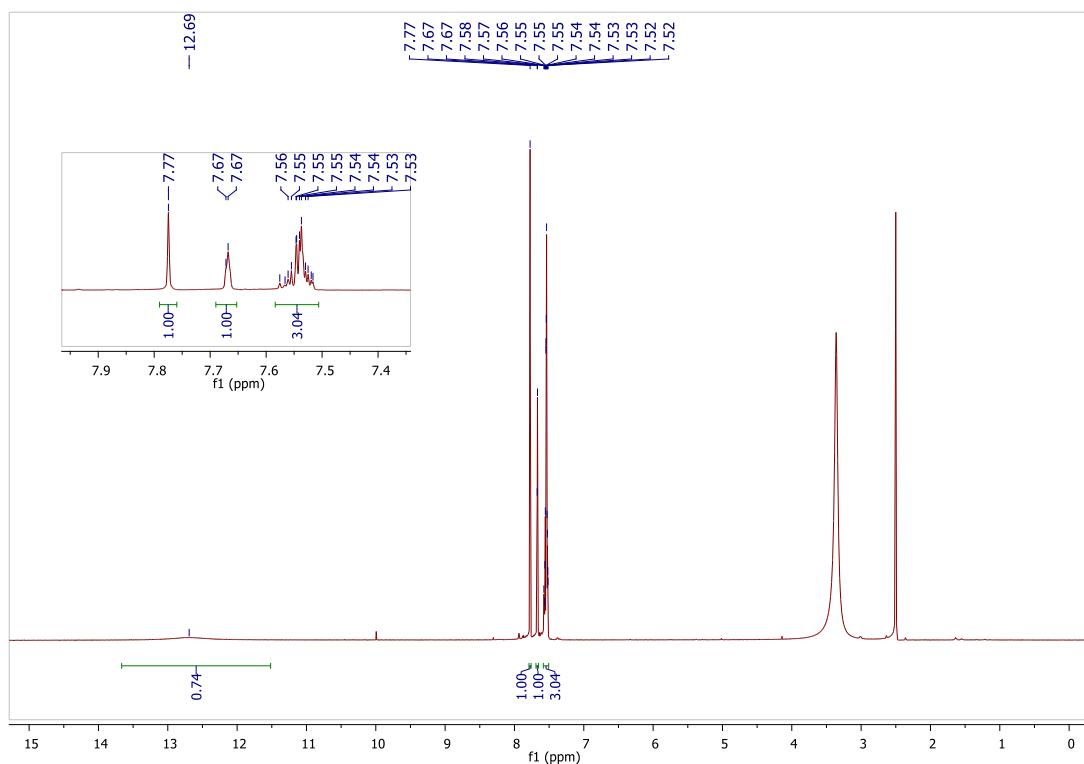
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 17 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

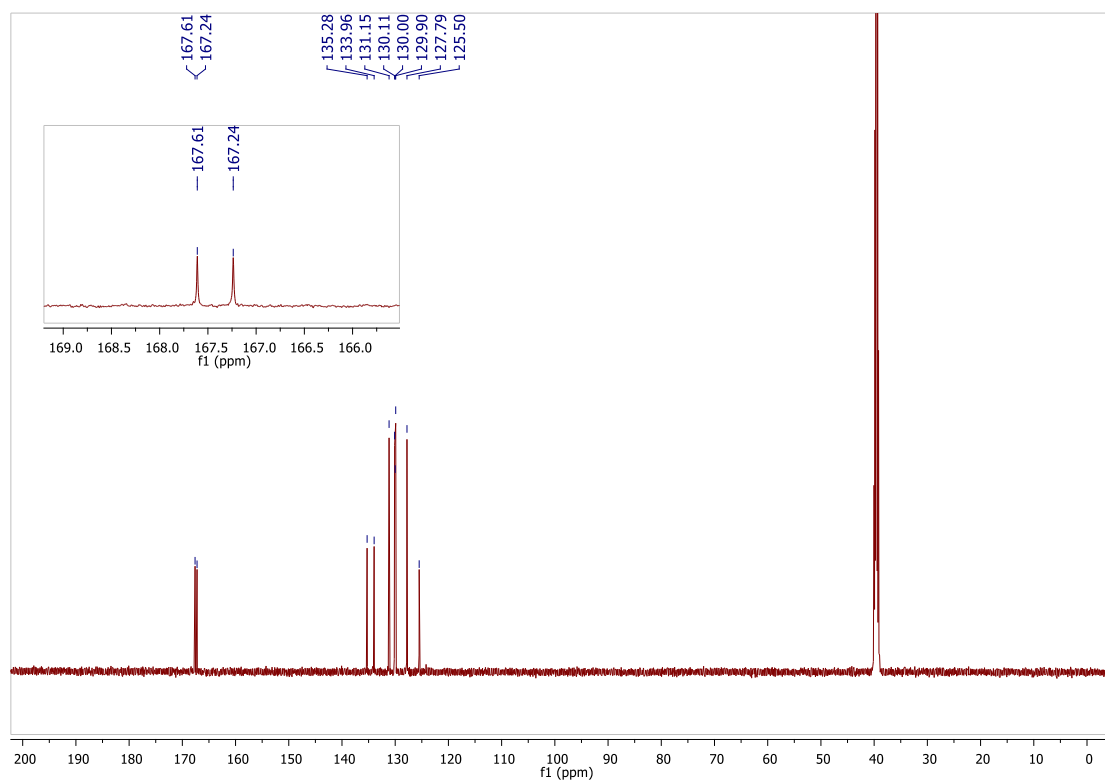
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 18 - IV (NaCl) do composto **2c**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

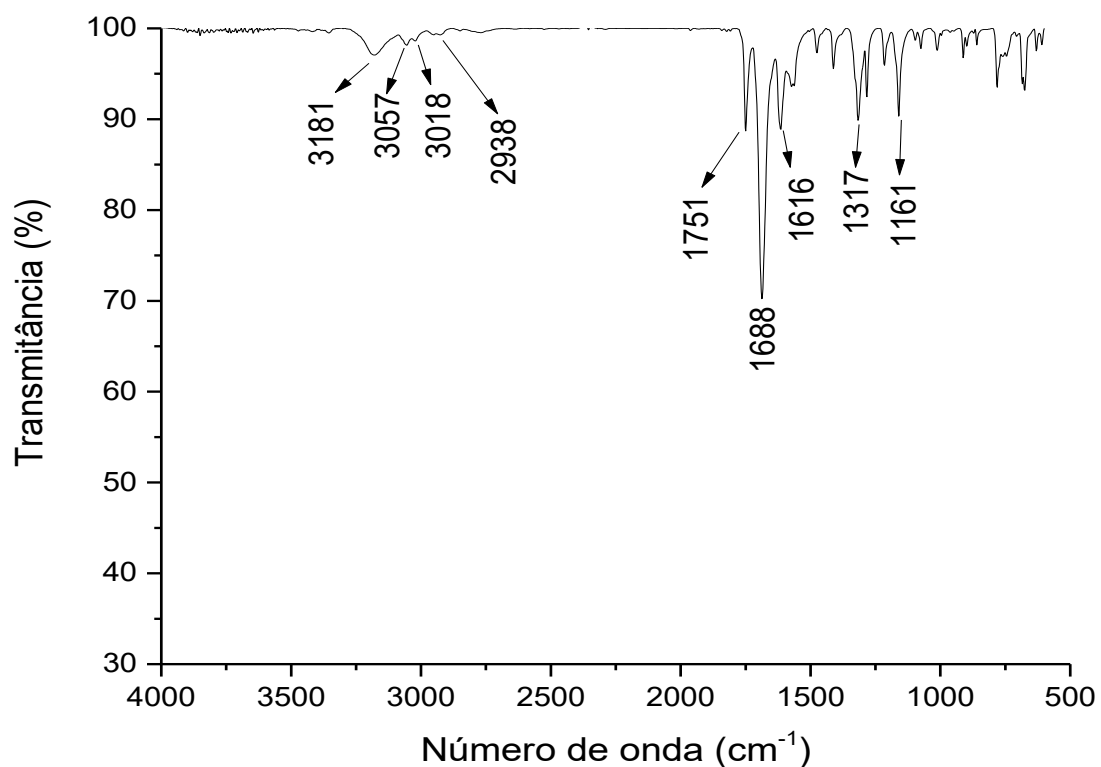
Espectro 19 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

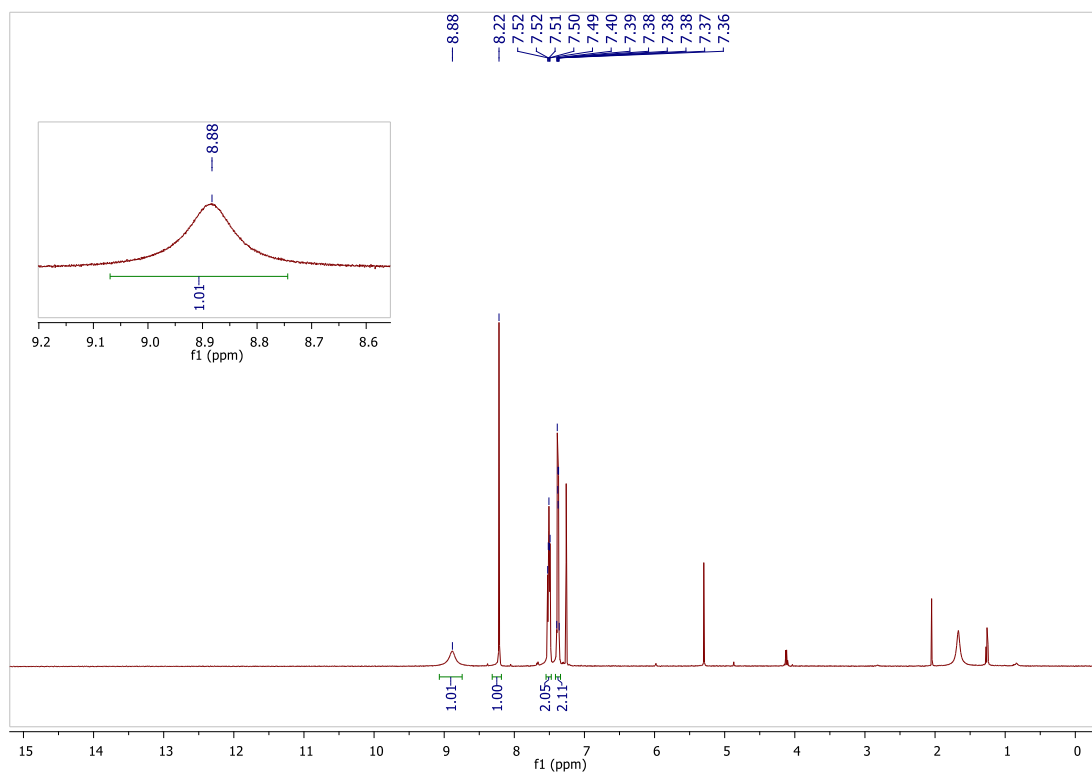
Espectro 20 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

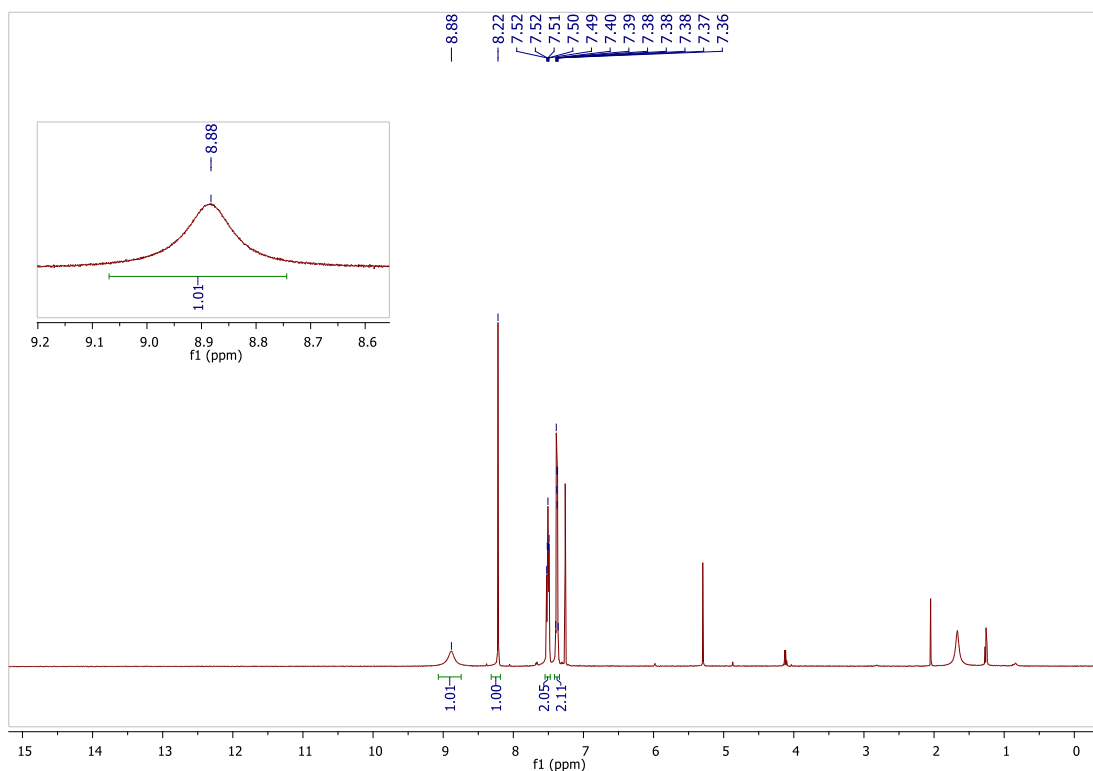


Espectro 21 - IV (NaCl) do composto **2d**.

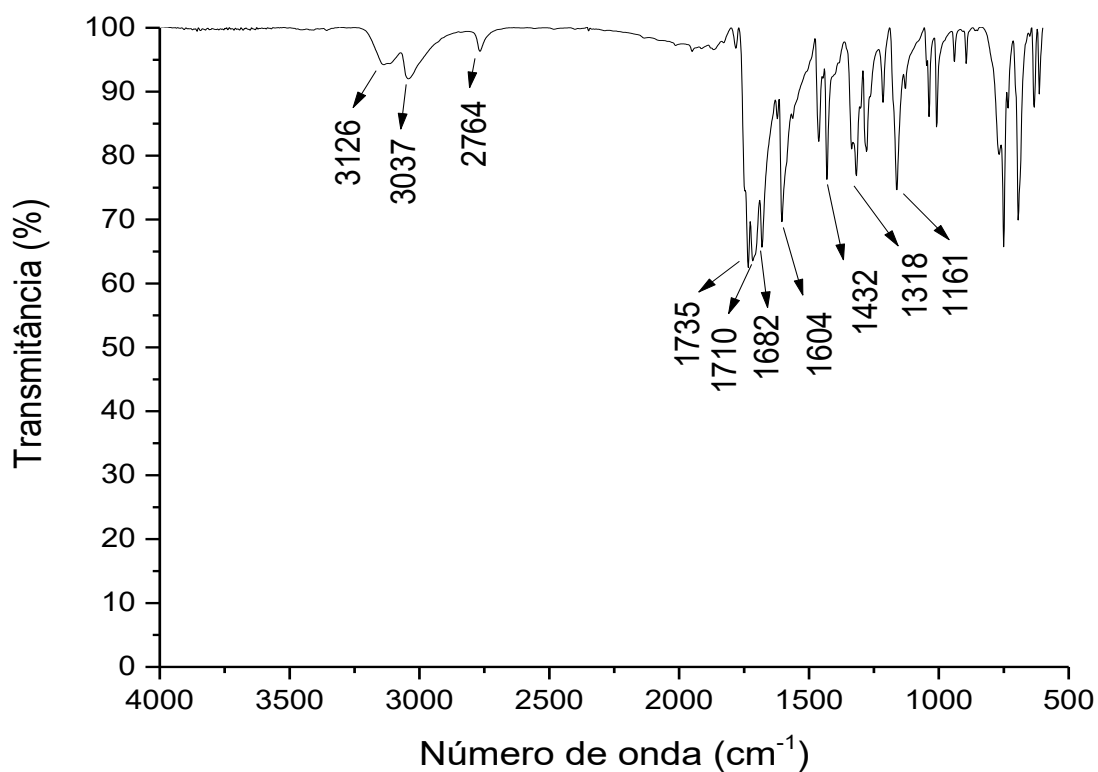
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 22 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **2e** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

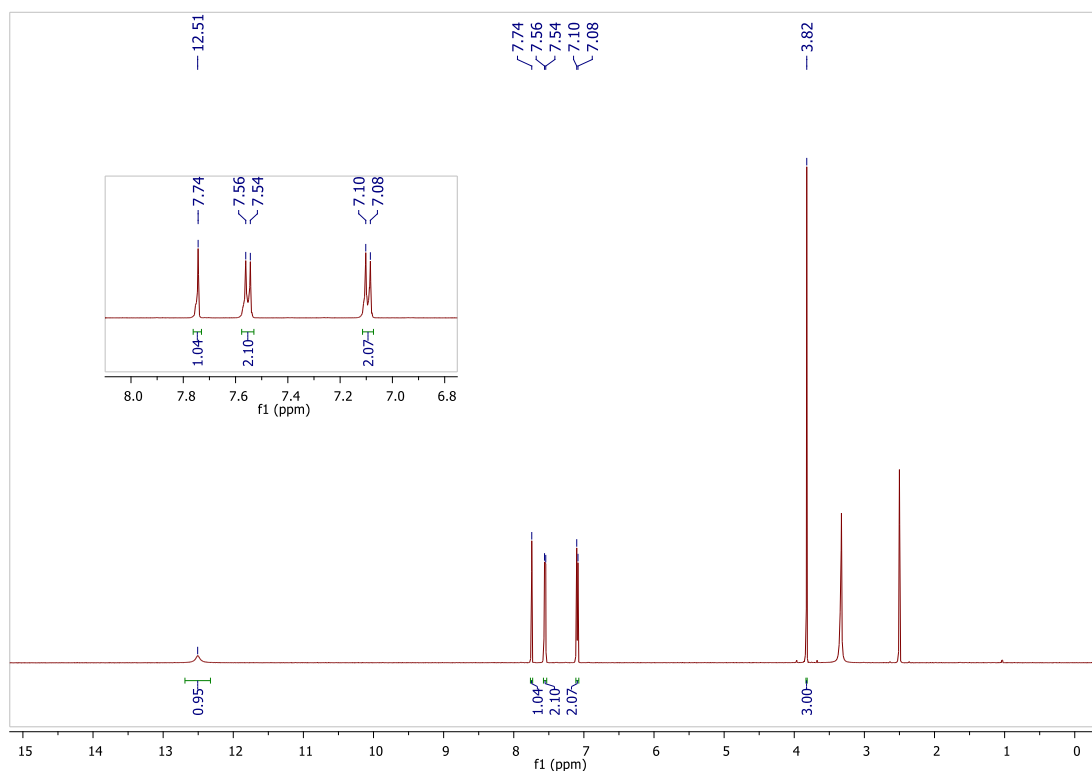
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 23 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

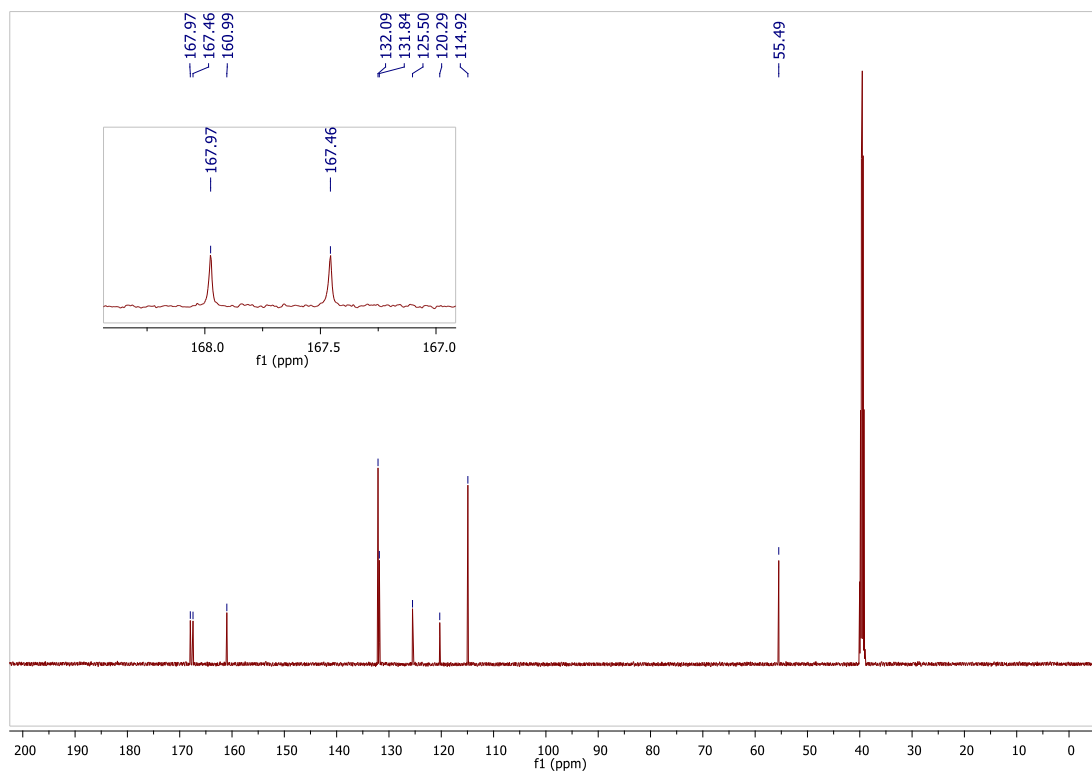
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 24 - IV (NaCl) do composto **2e**.

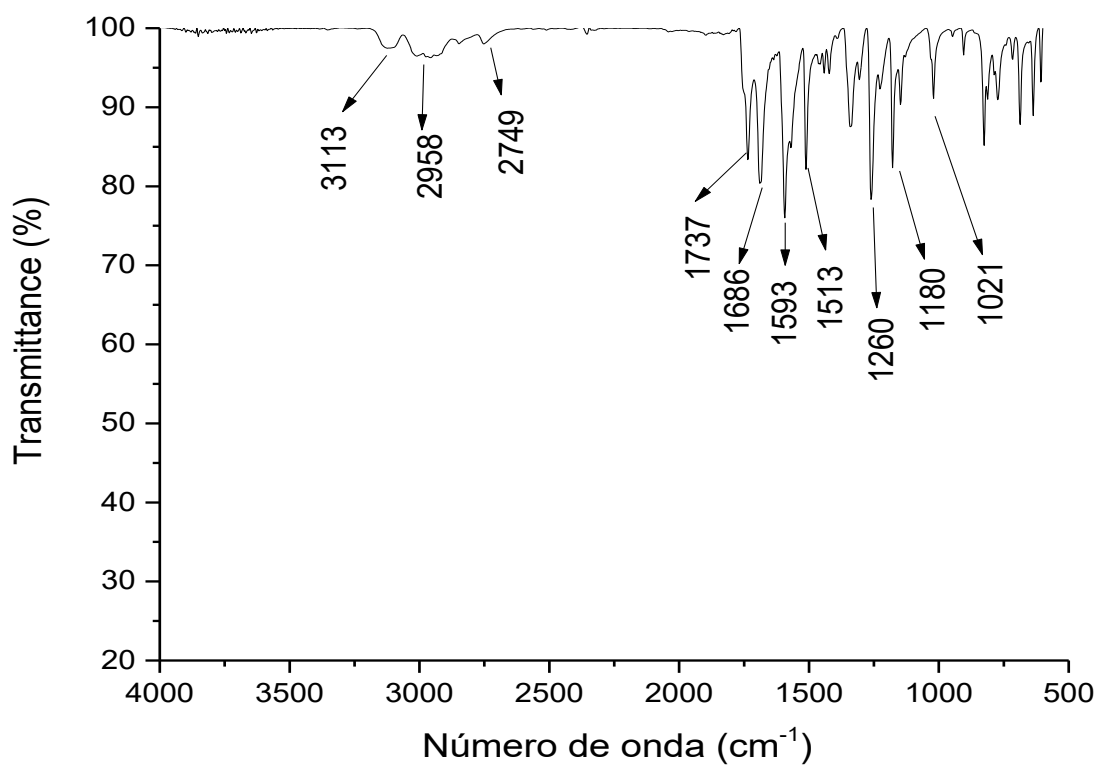
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 25 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2f** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

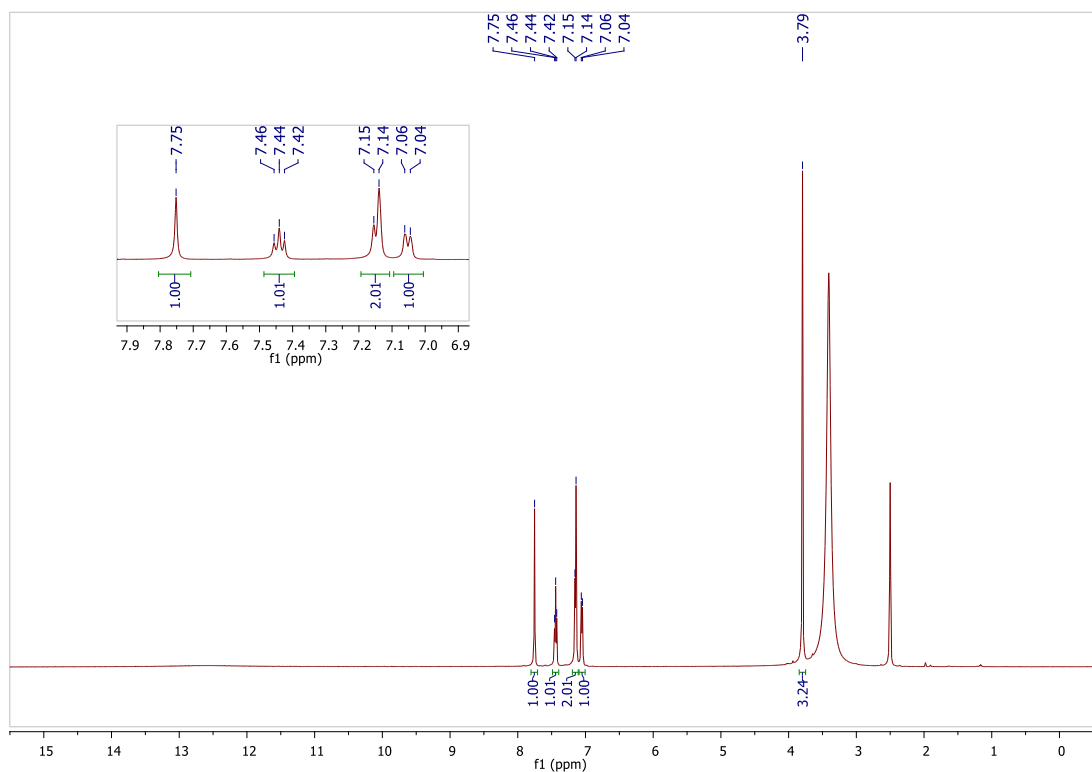
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 26 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

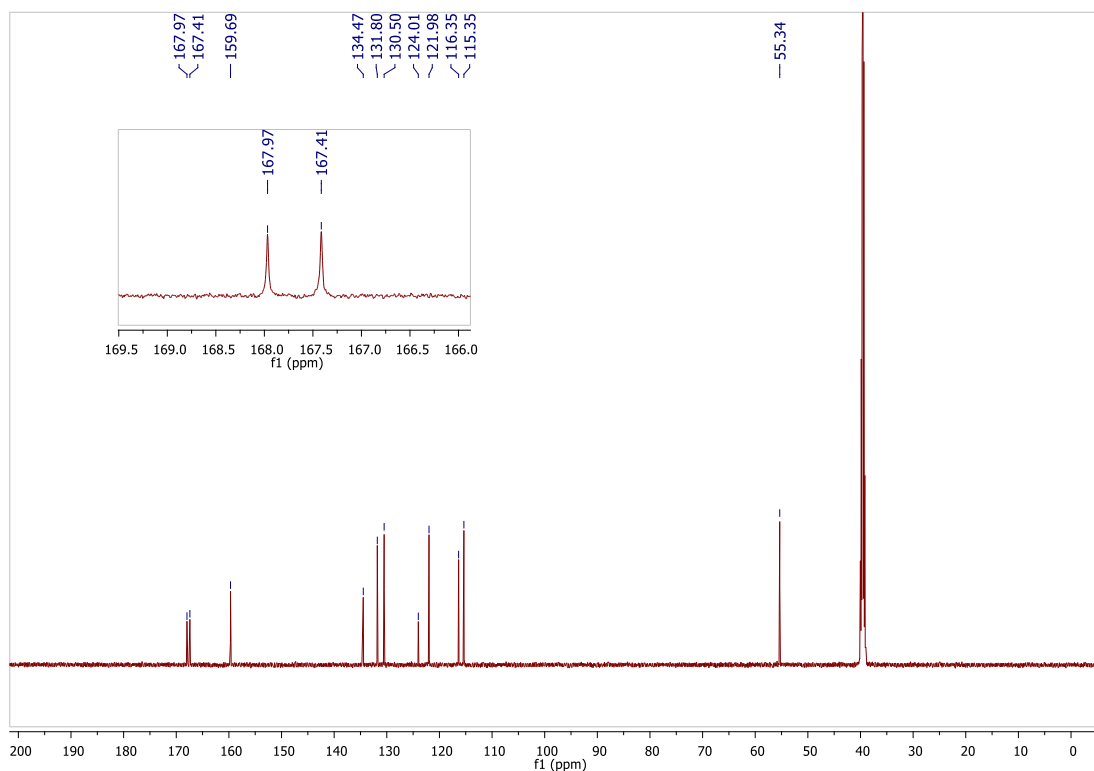
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 27 - IV (NaCl) do composto **2f**.

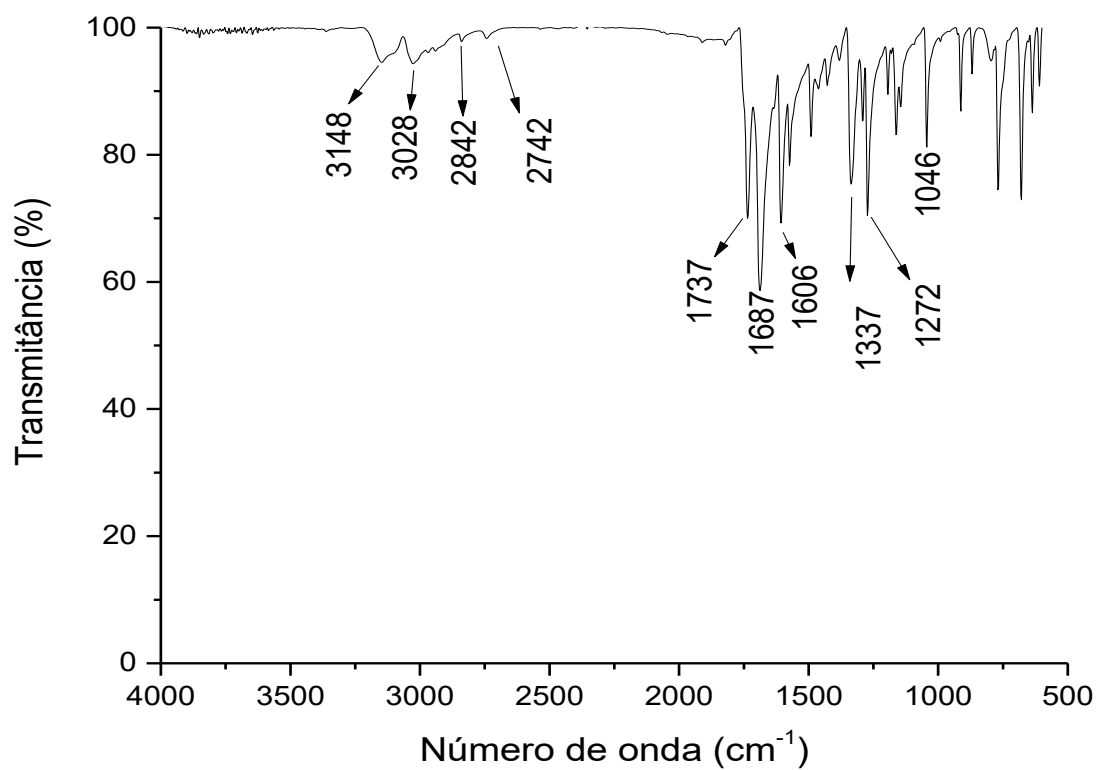
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 28 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2g** (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

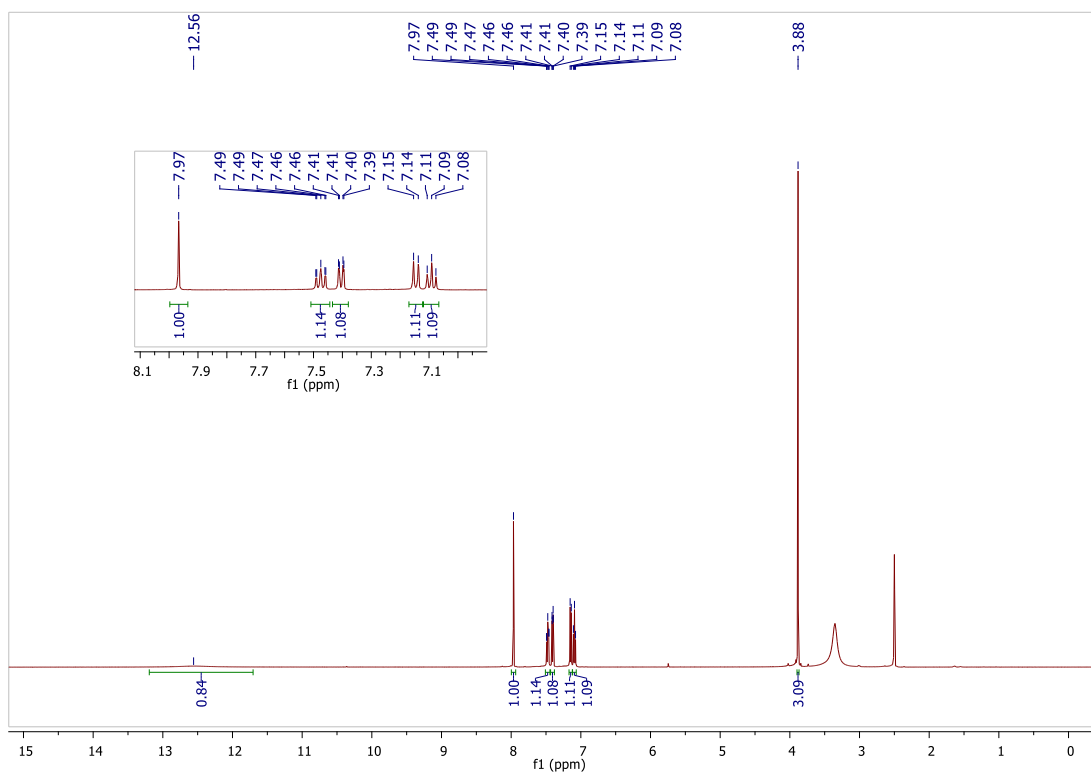
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 29 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

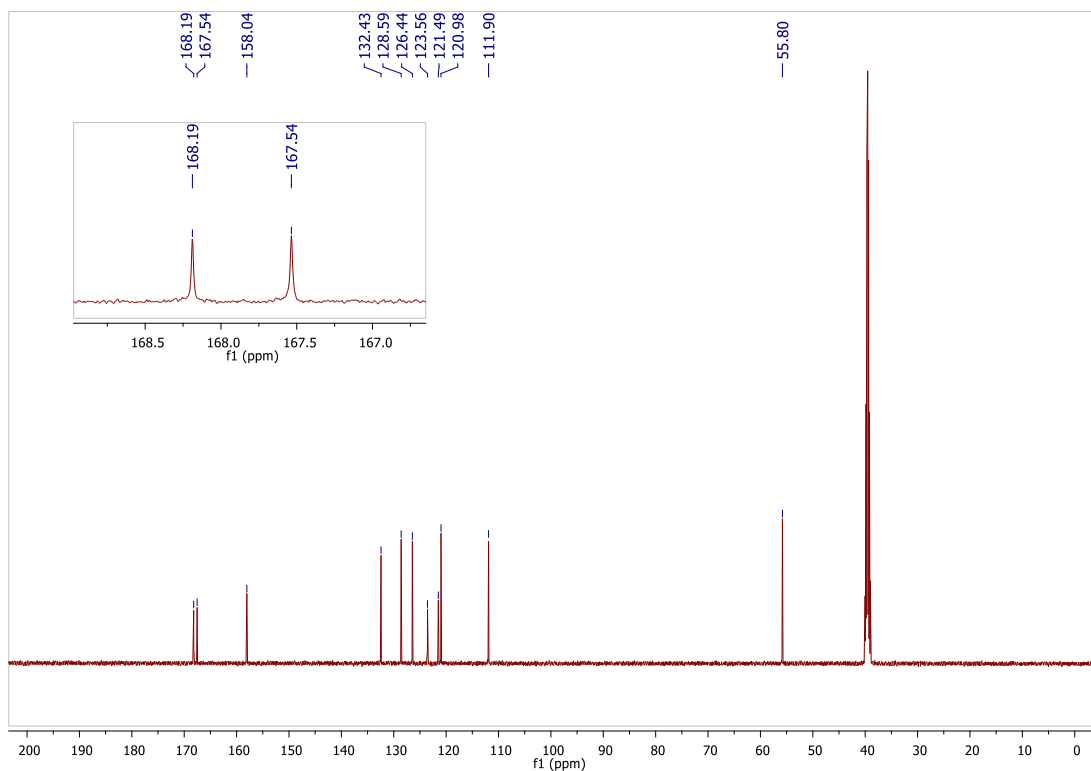
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 30 - IV (NaCl) do composto **2g**.

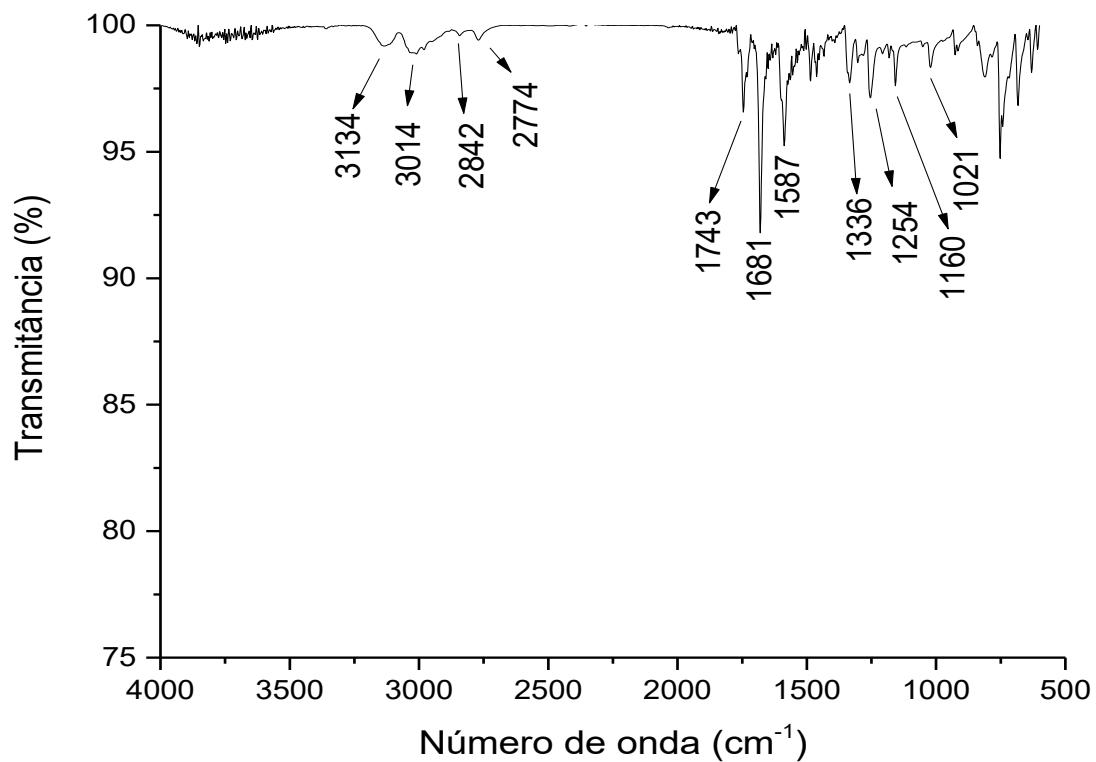
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 31 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2h** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

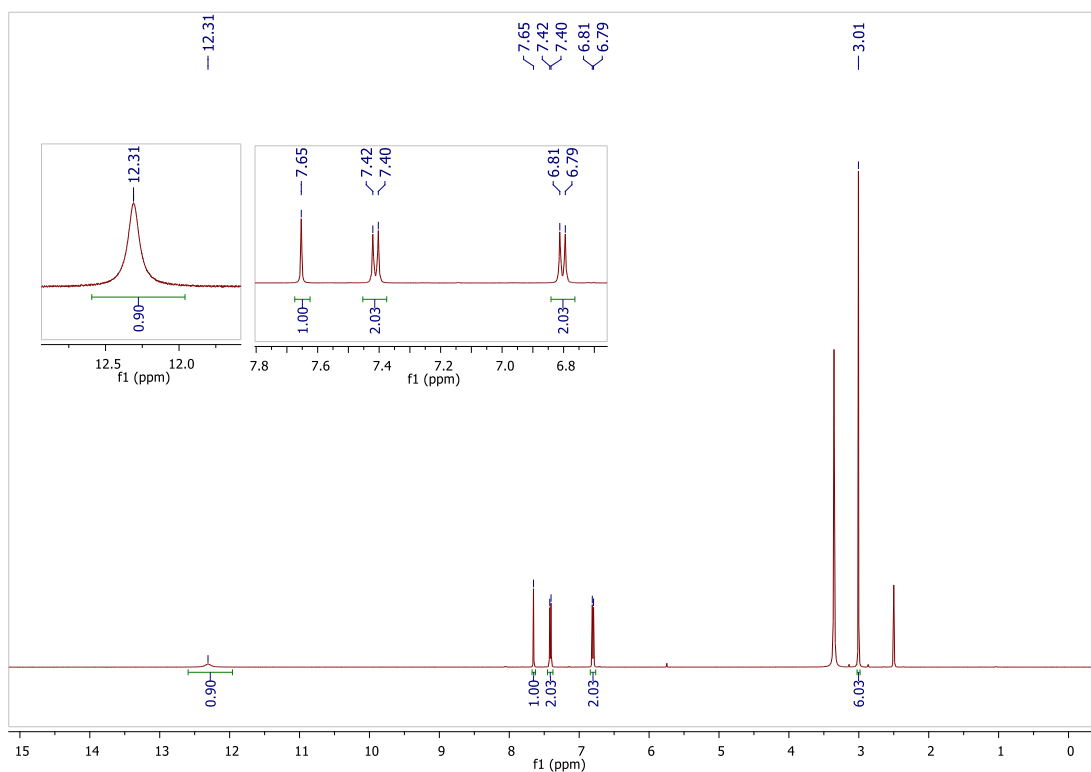
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 32 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

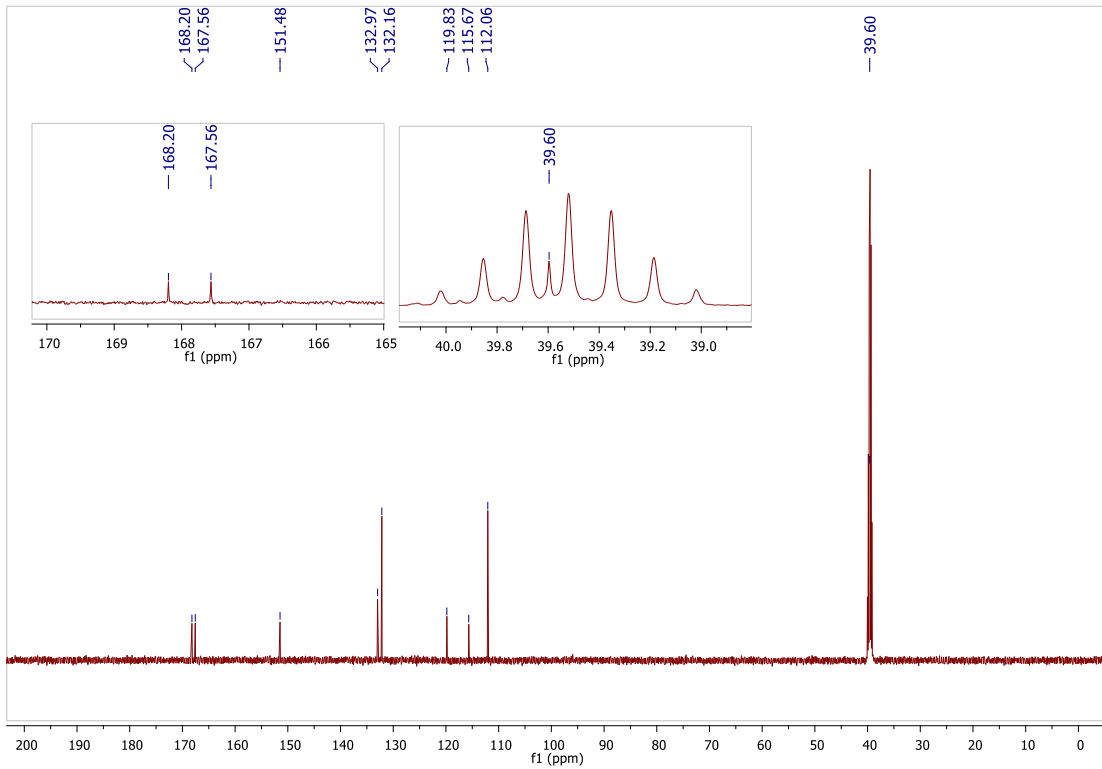
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 33 - IV (NaCl) do composto **2h**.

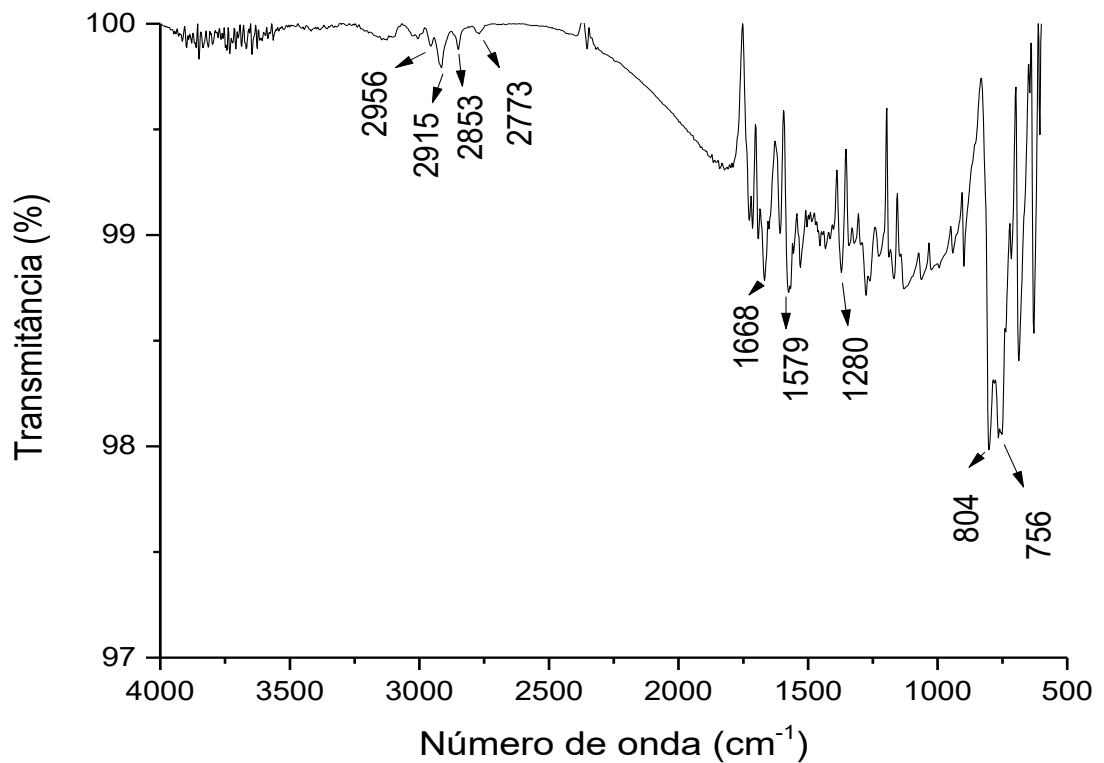
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 34 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2i** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

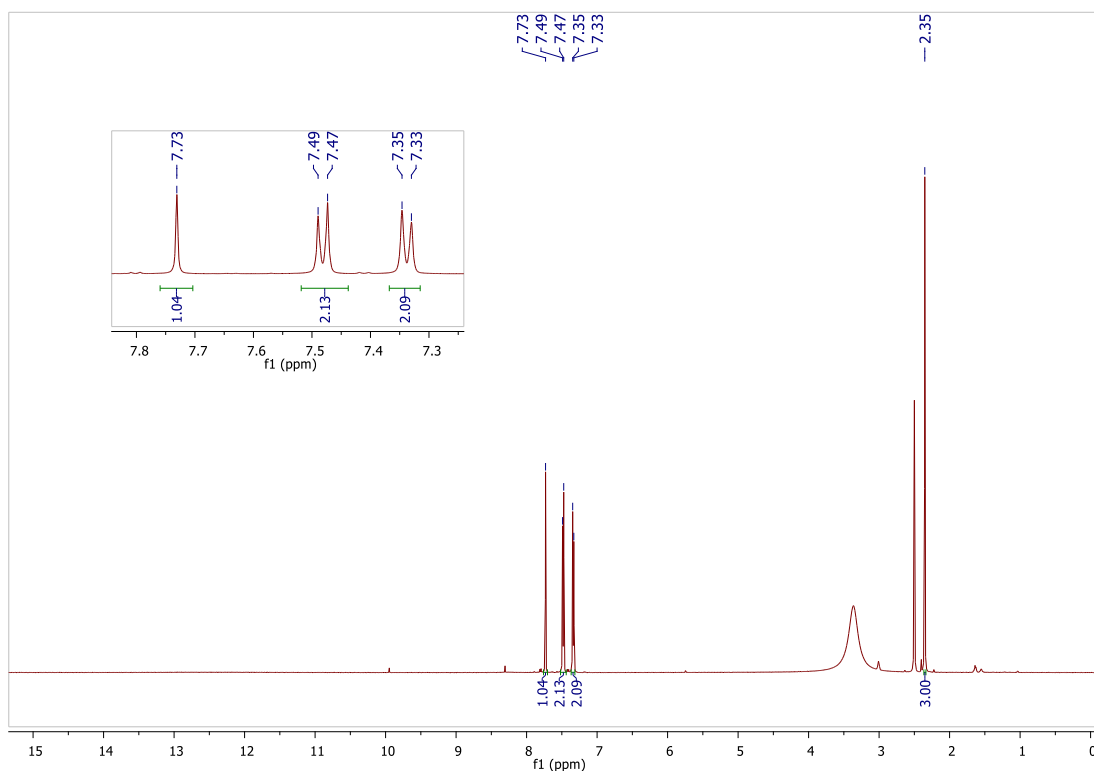
Espectro 35 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

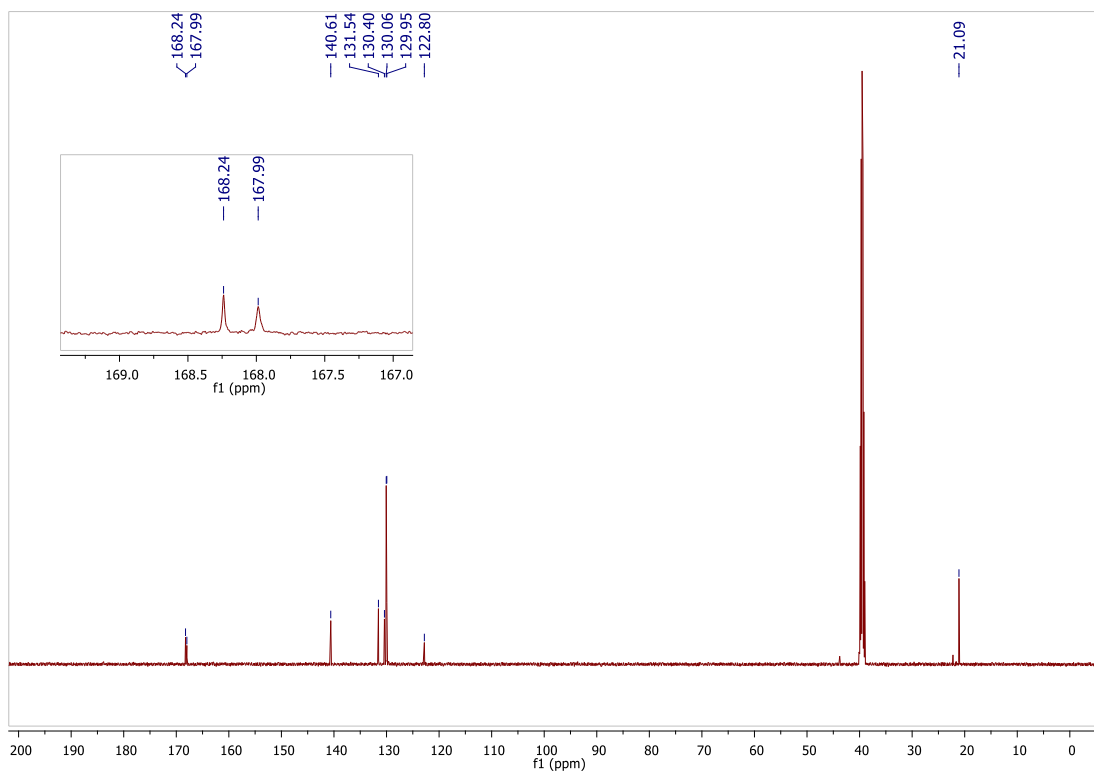
Espectro 36 - IV (NaCl) do composto **2i**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

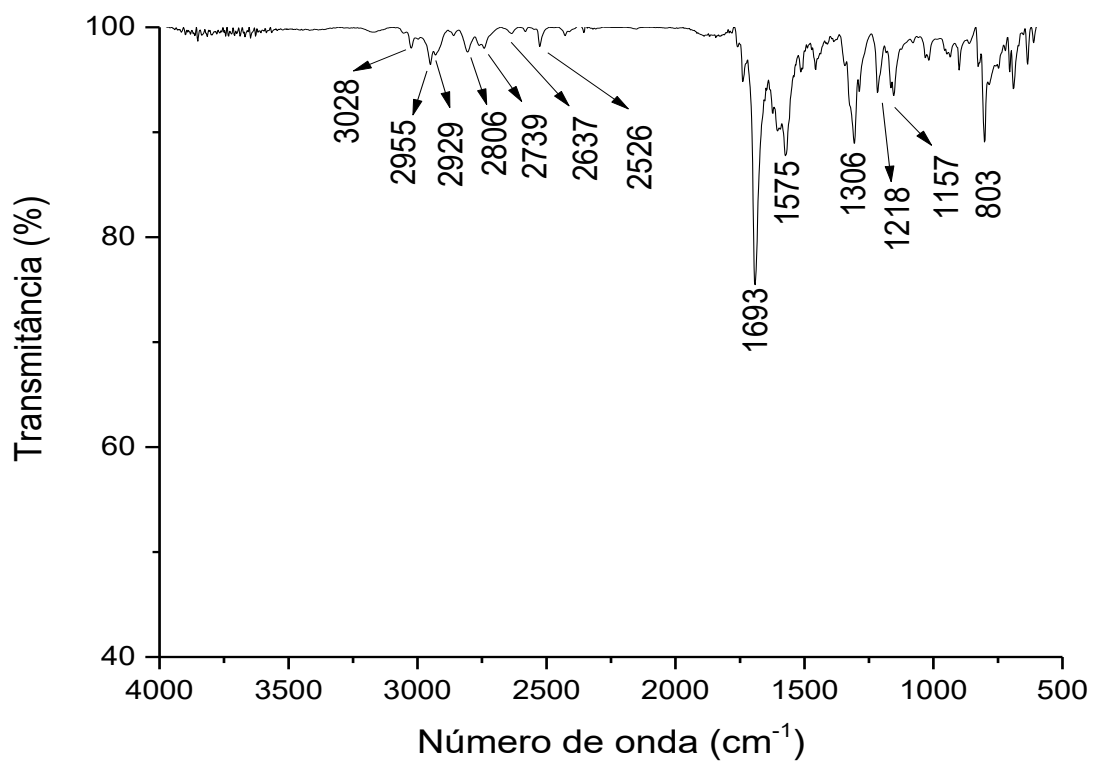


Espectro 37 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2j** (500 MHz, DMSO-*d*6).

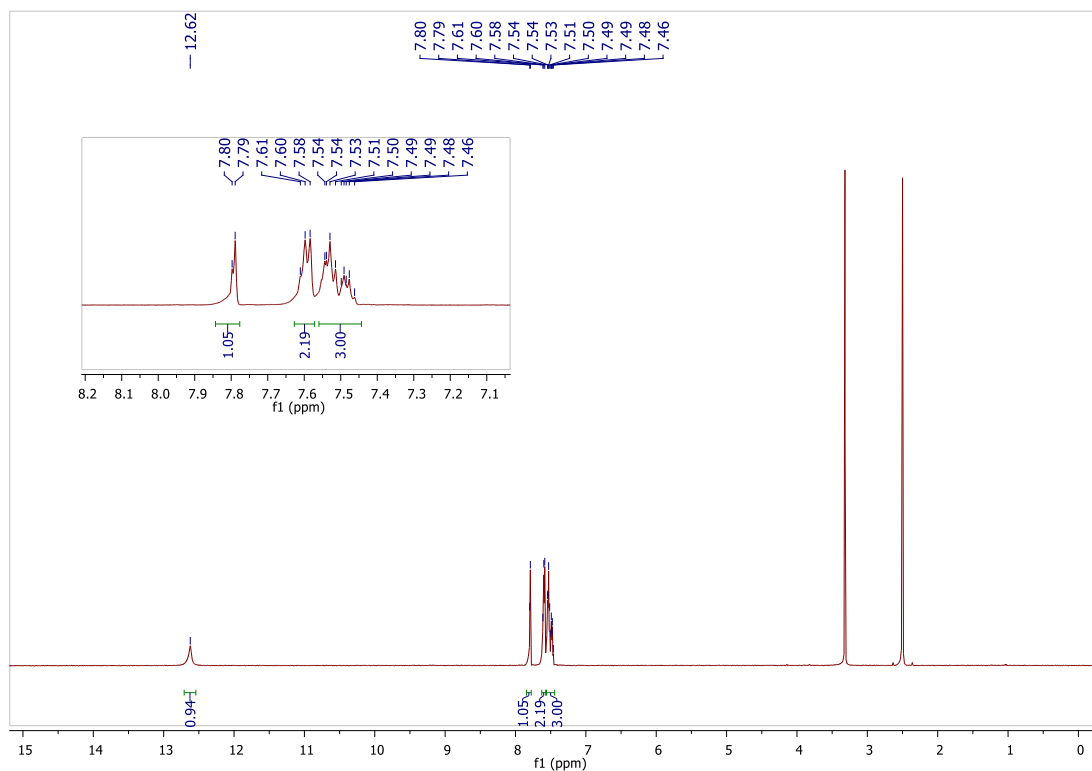
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 38 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2j** (125 MHz, DMSO-*d*6).

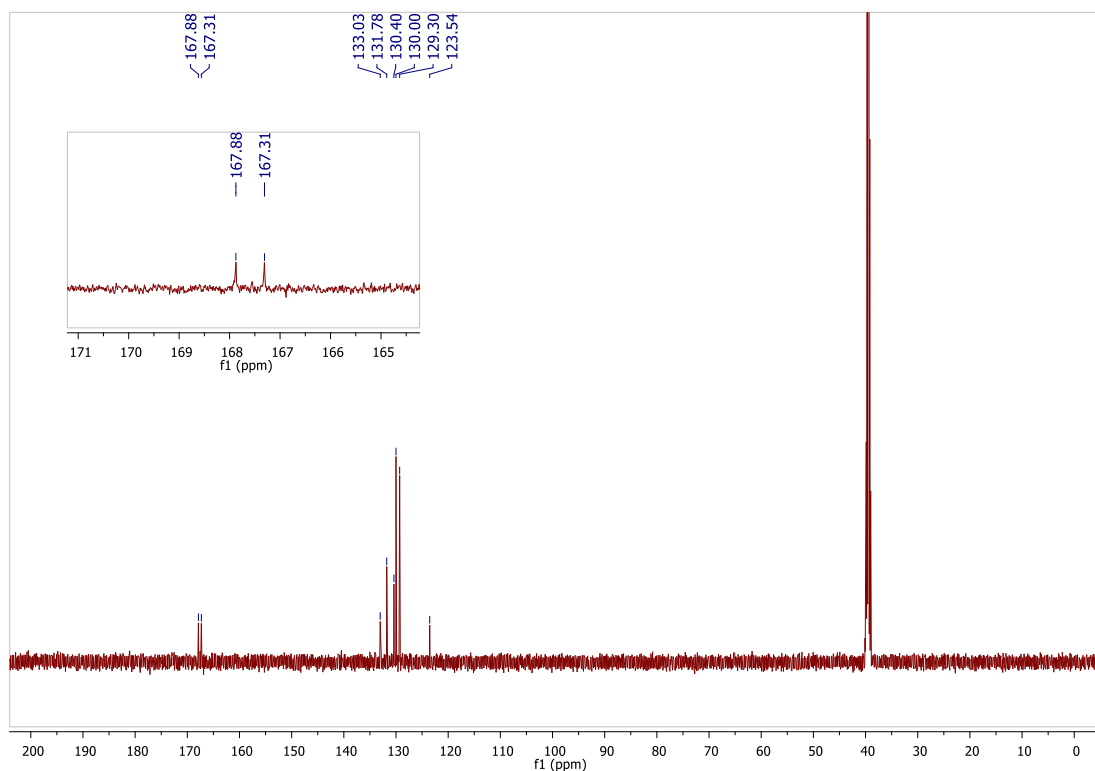
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 39 - IV (NaCl) do composto **2j**.

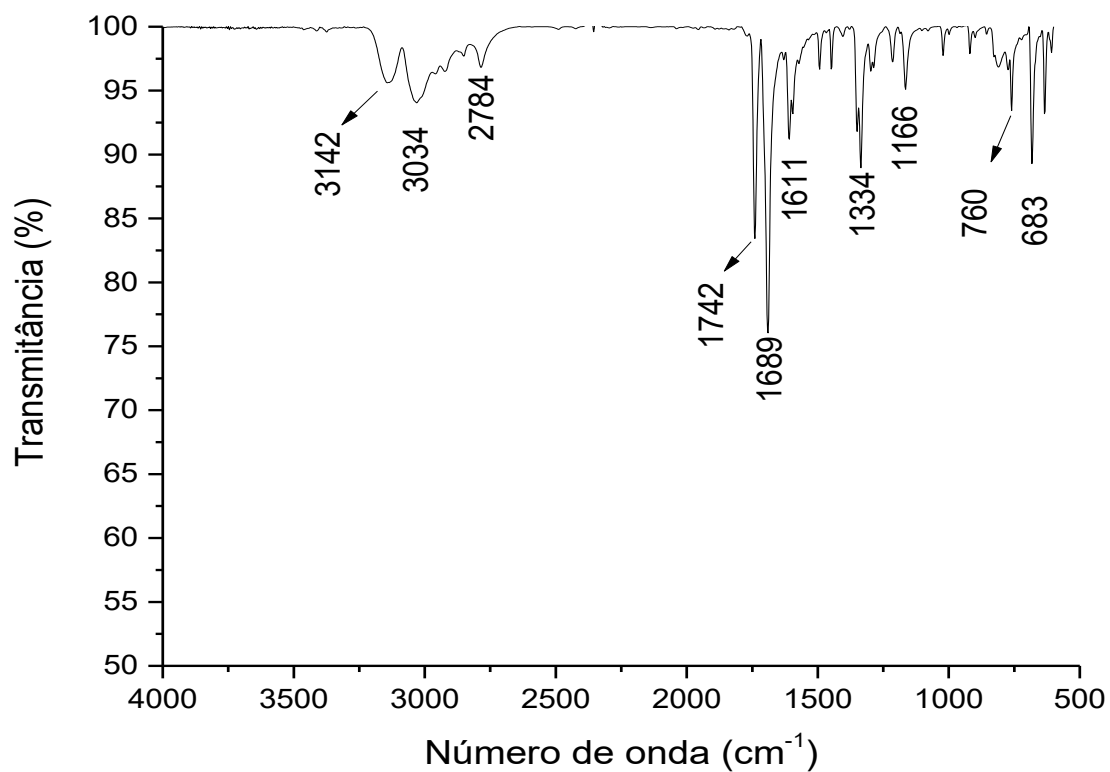
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 40 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2k** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

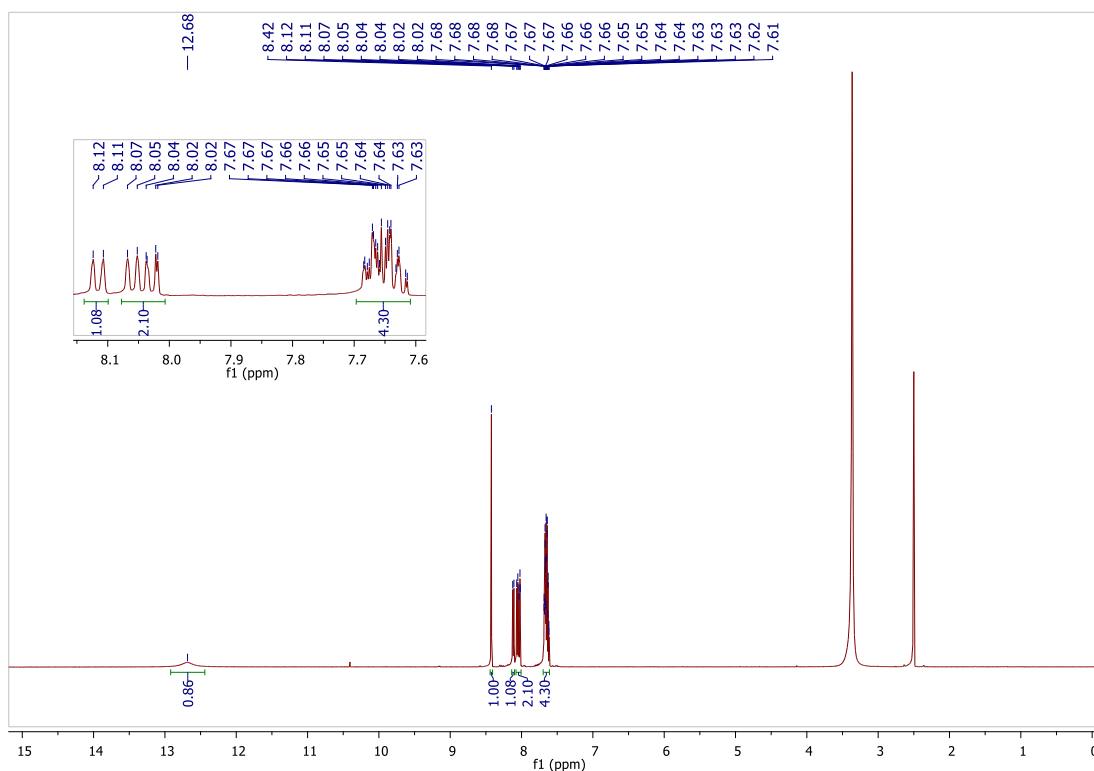
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 41 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

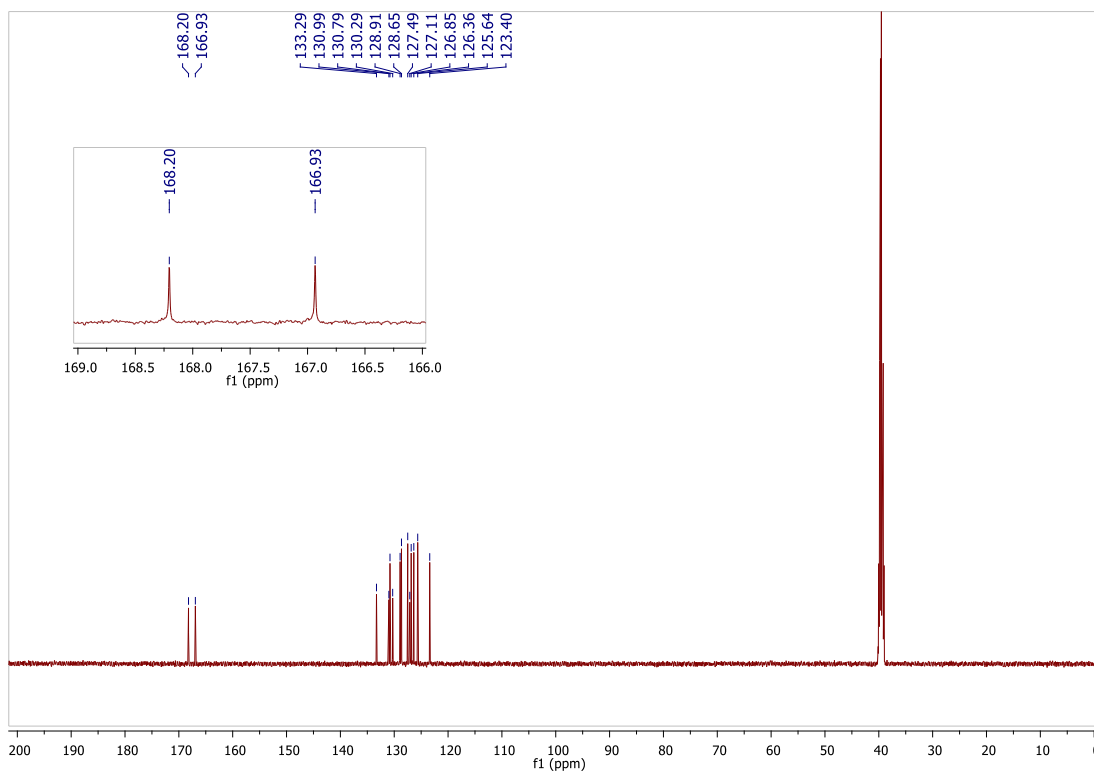
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 42 - IV (NaCl) do composto **2k**.

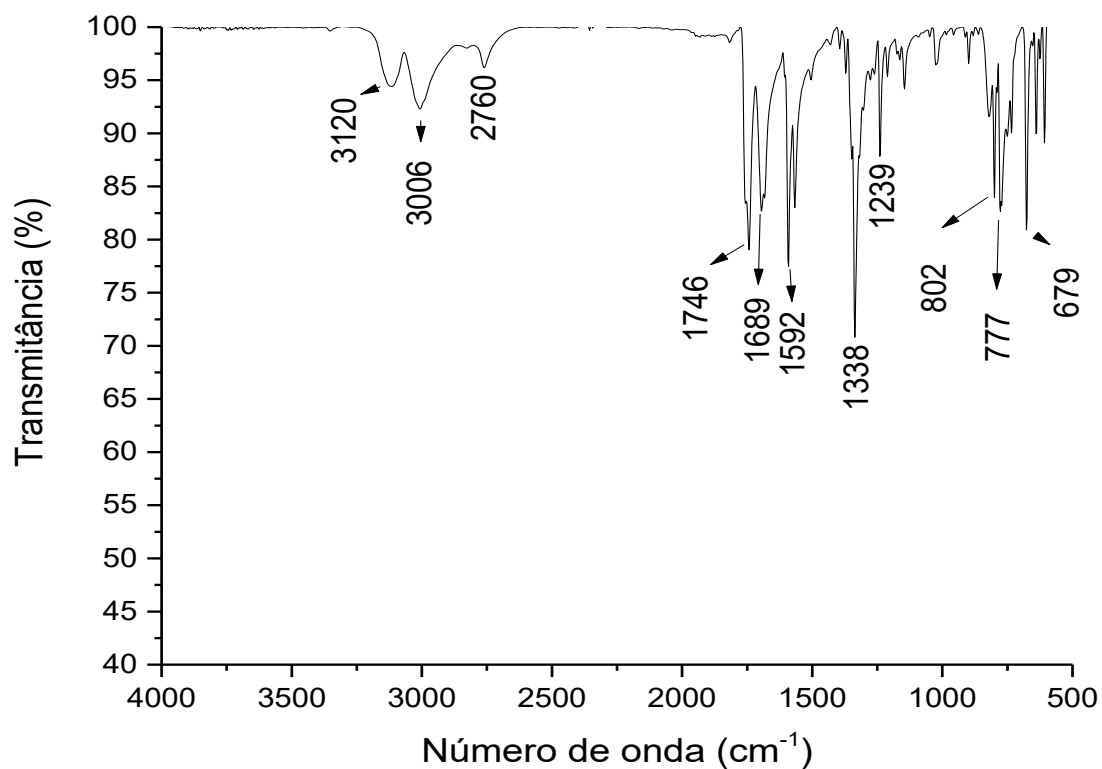
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 43 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2I** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).

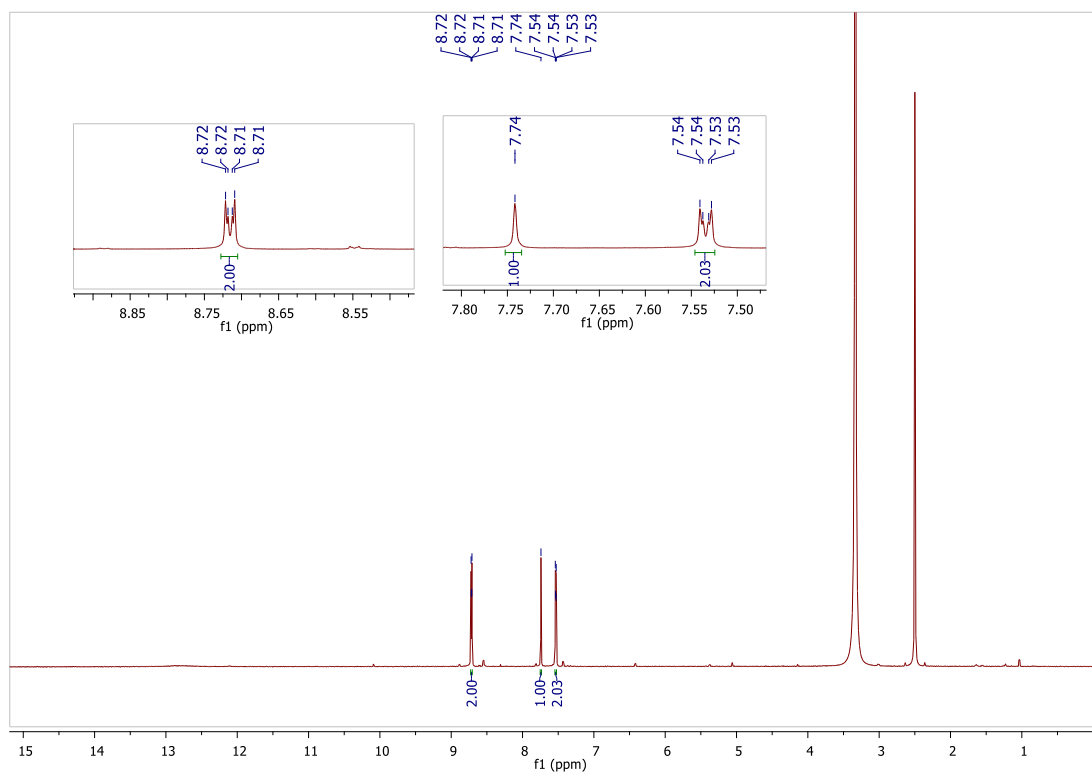
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 44 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2I** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

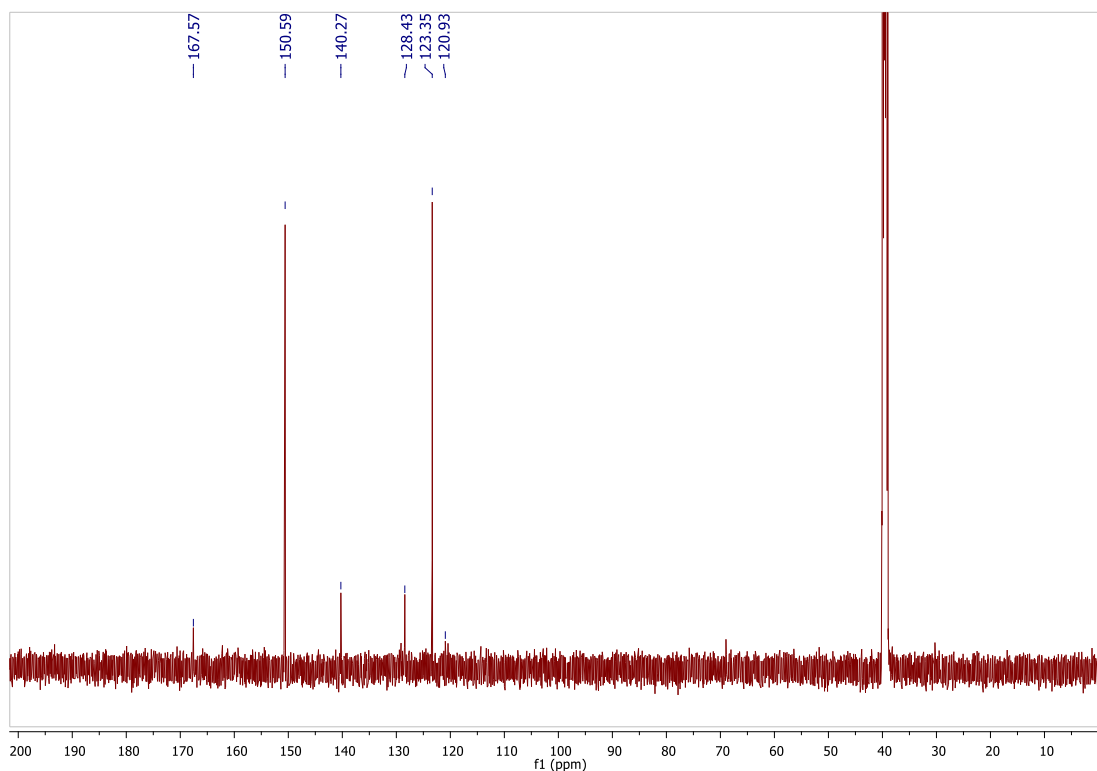
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 45 - IV (NaCl) do composto **2l**.

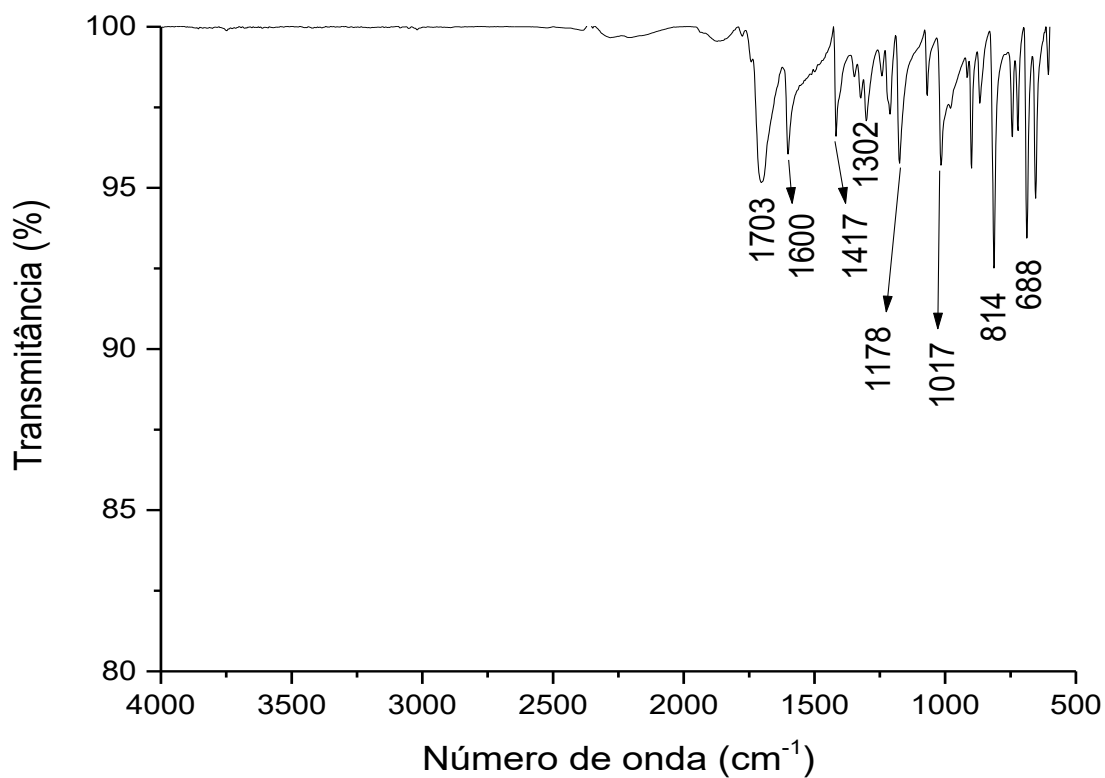
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 46 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2m** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

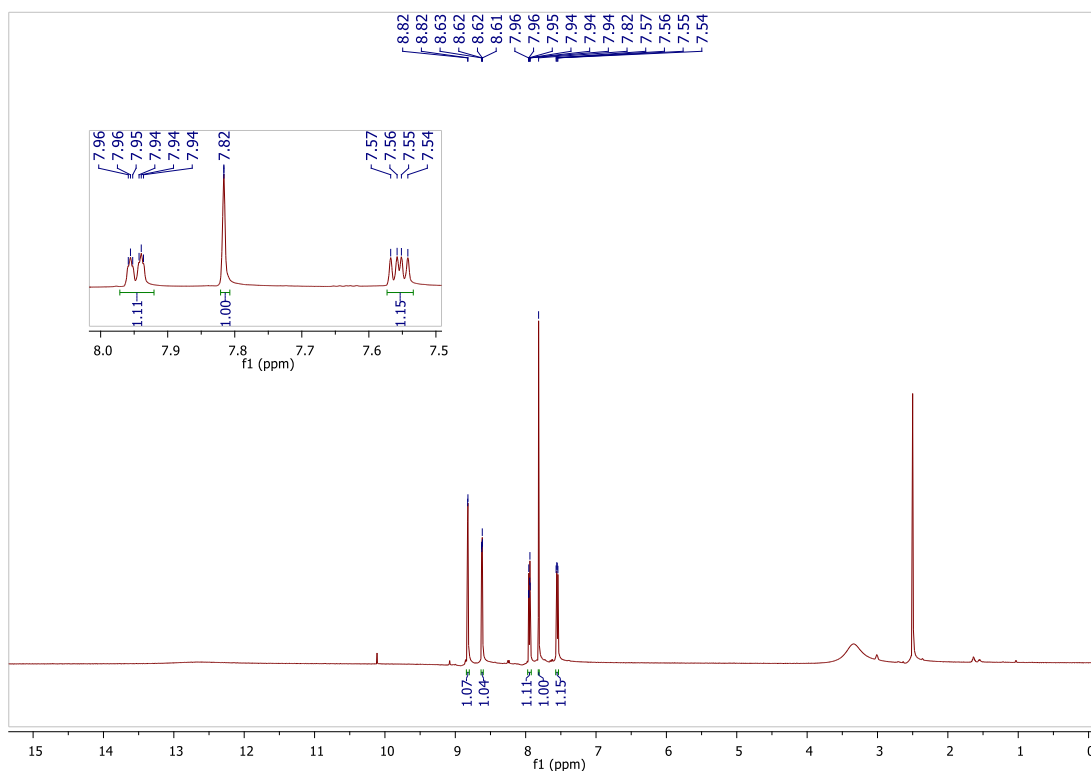
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 47 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2m** (125 MHz, DMSO-*d*6).

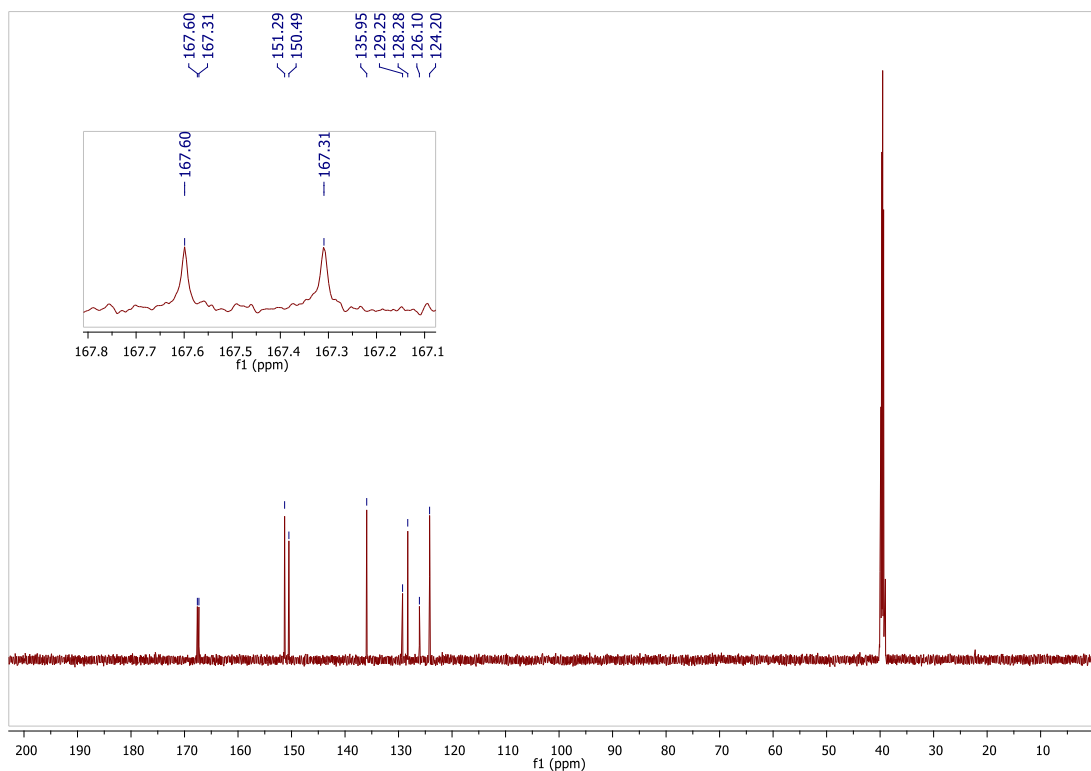
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 48 - IV (NaCl) do composto **2m**.

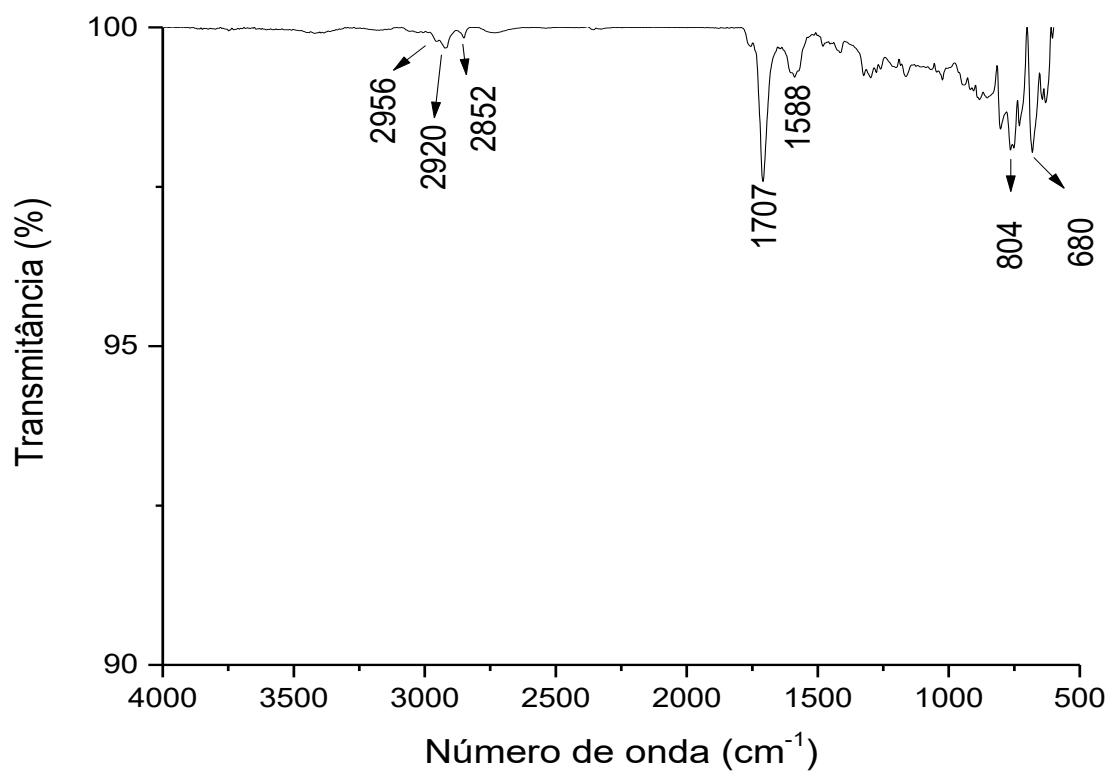
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 49 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2n** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).

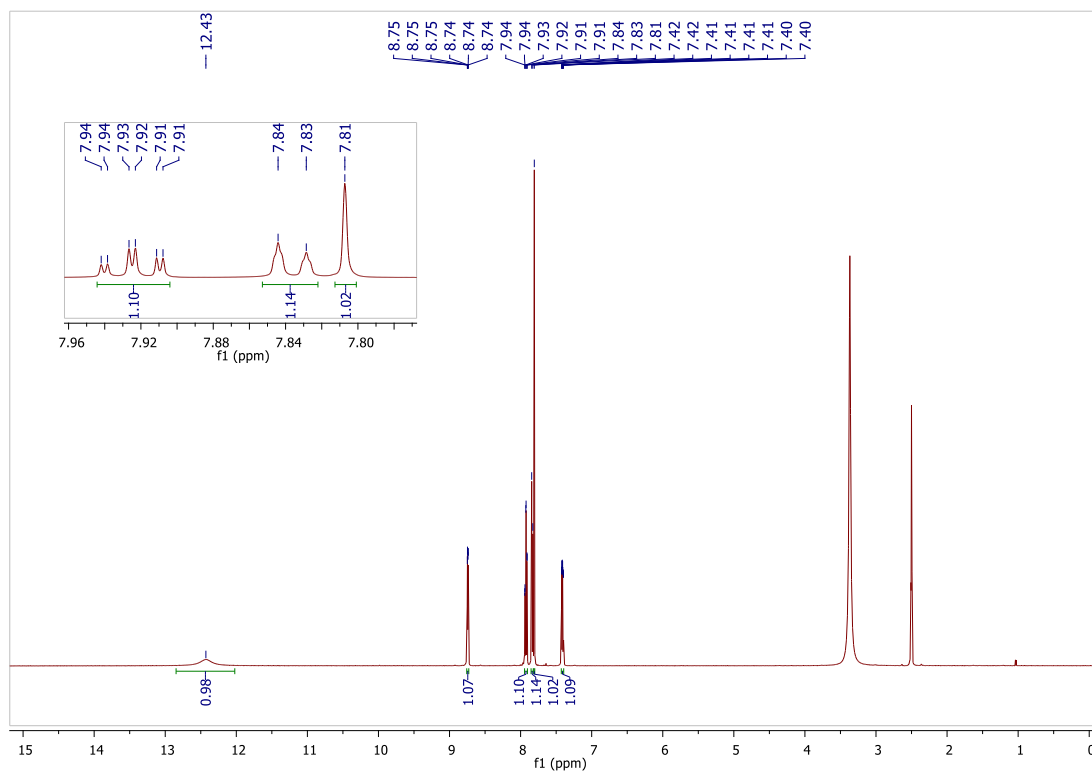
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 50 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2n** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

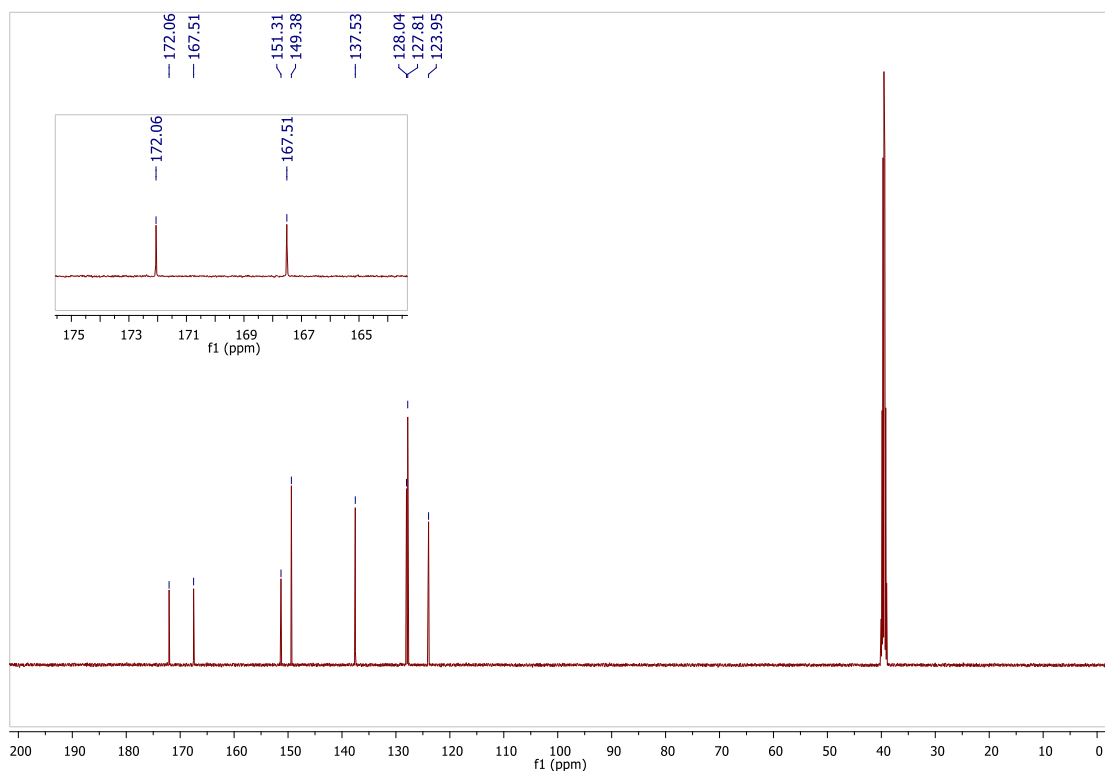
Espectro 51 - IV (NaCl) do composto **2n**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

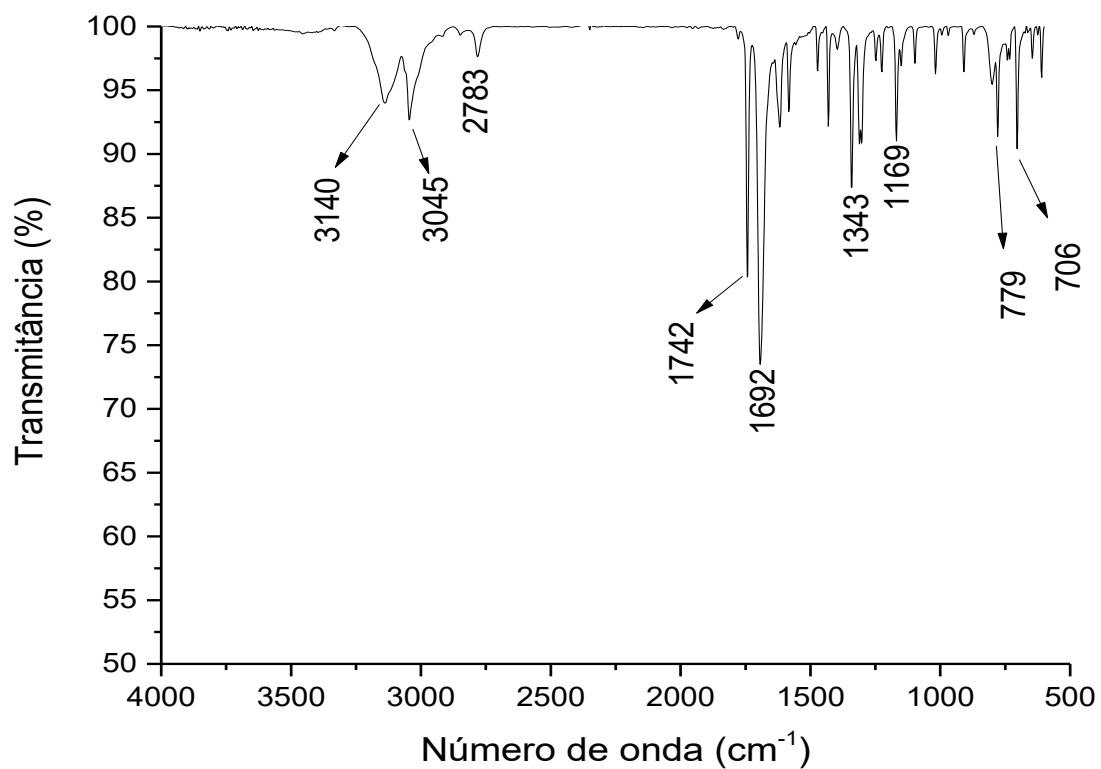
Espectro 52 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2o** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

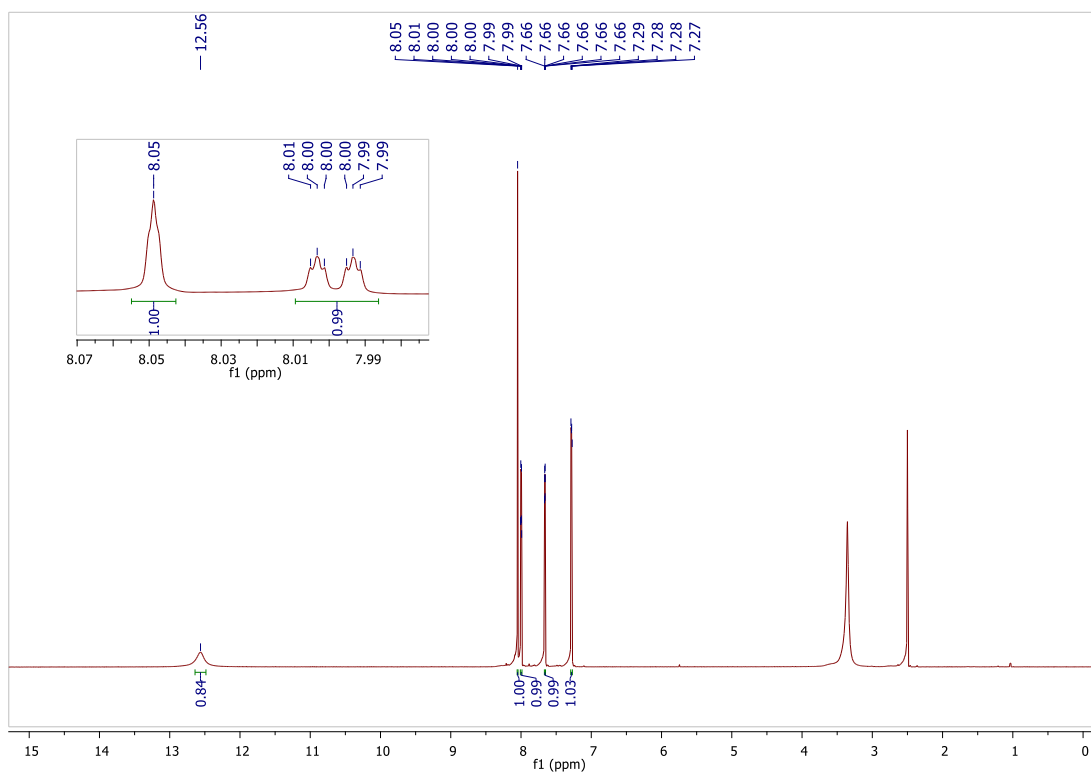


Espectro 53 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2o** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

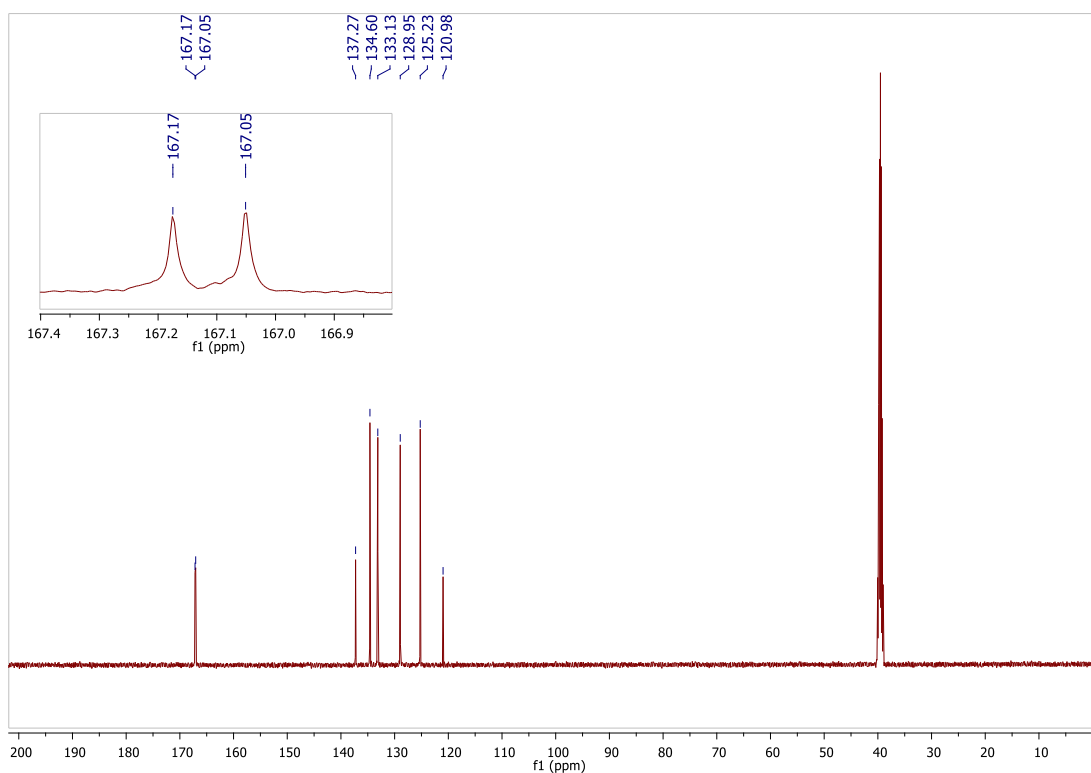
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 54 - IV (NaCl) do composto **2o**.

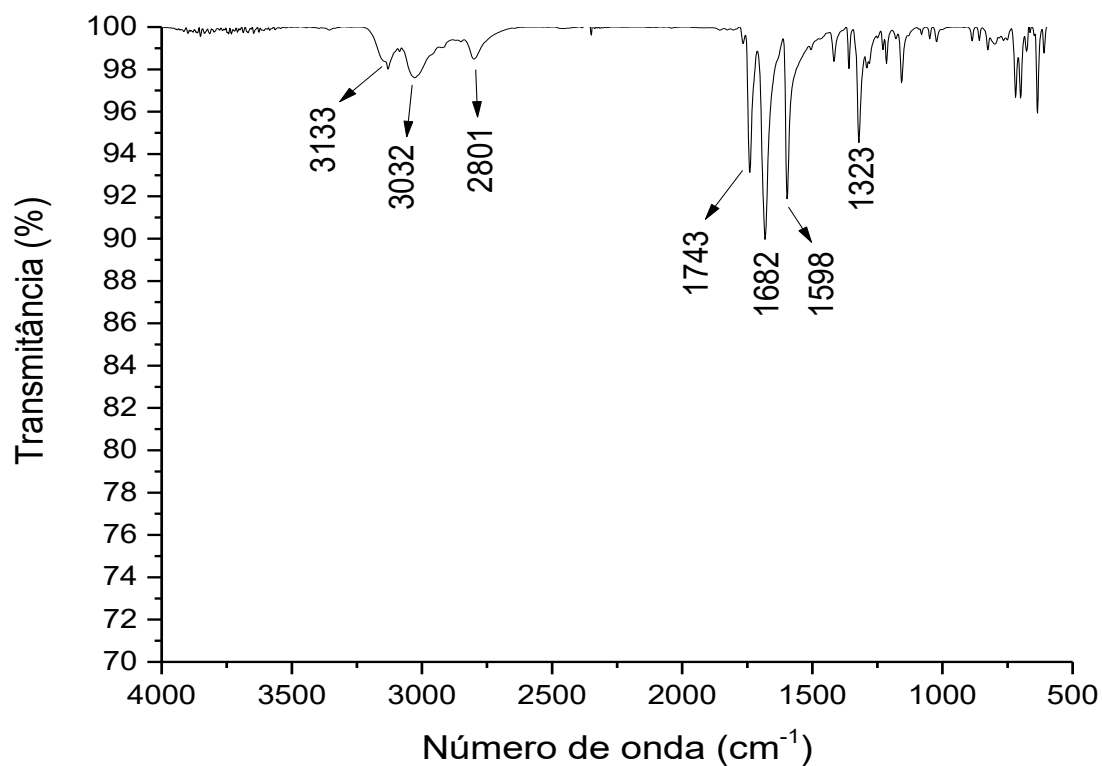
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 55 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2p** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

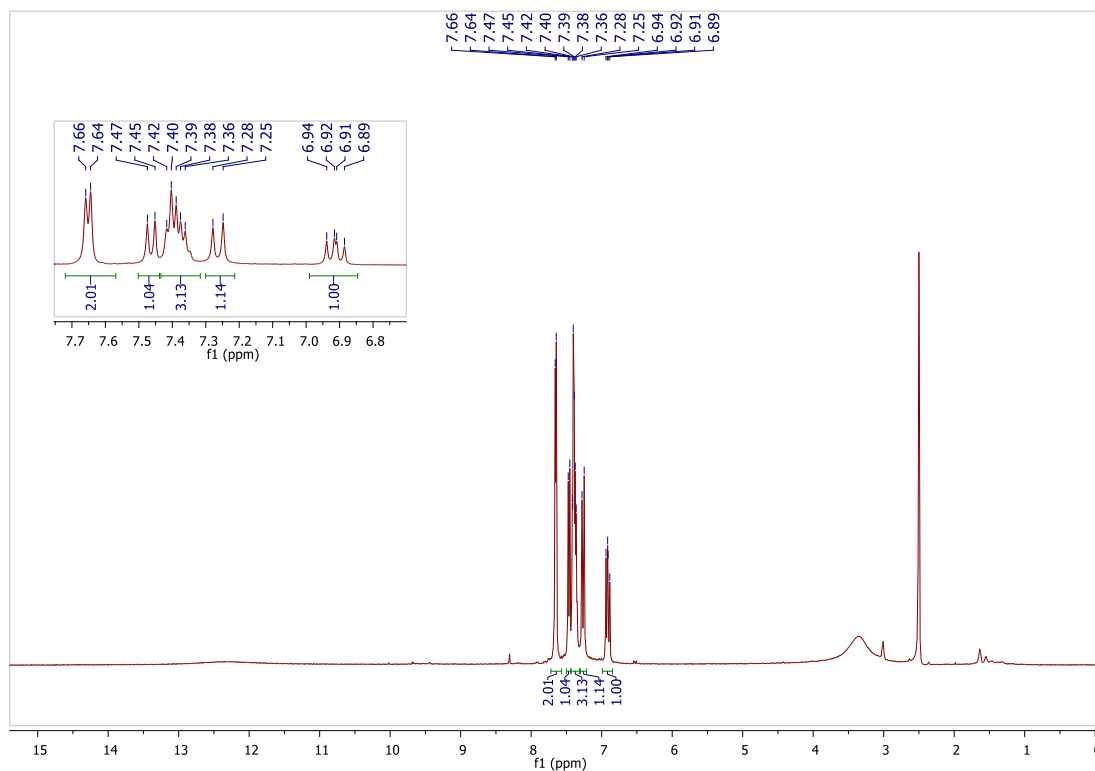
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 56 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2p** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

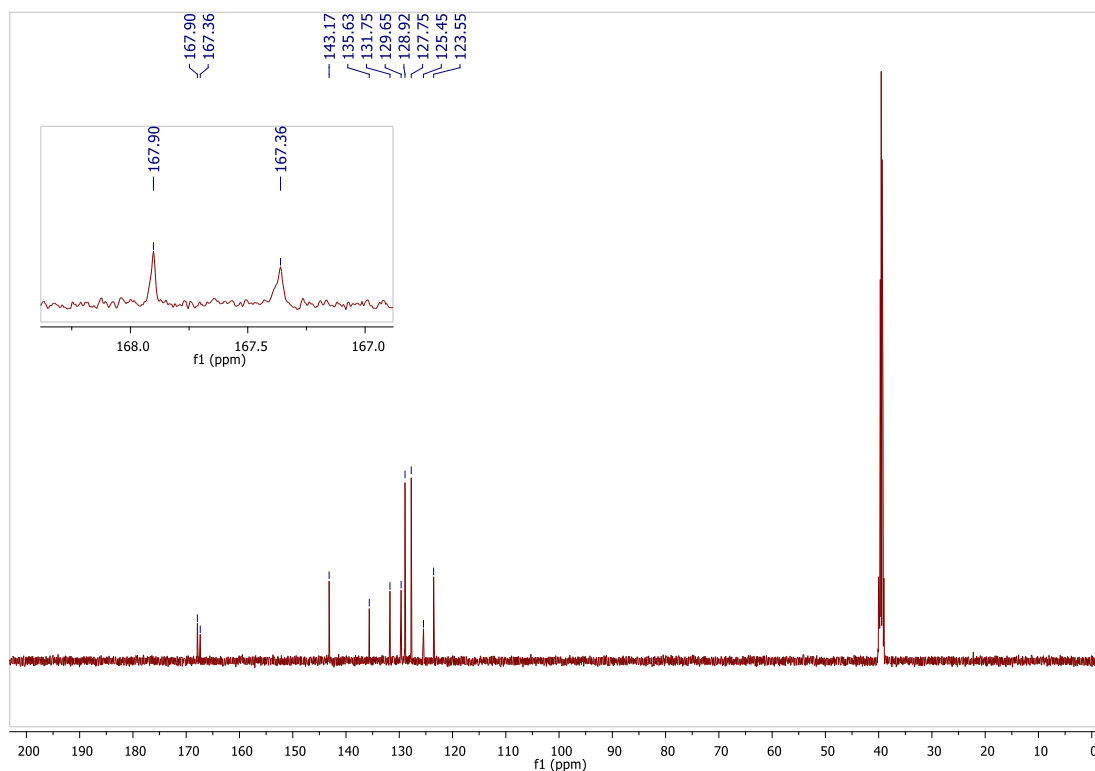
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 57 - IV (NaCl) do composto **2p**.

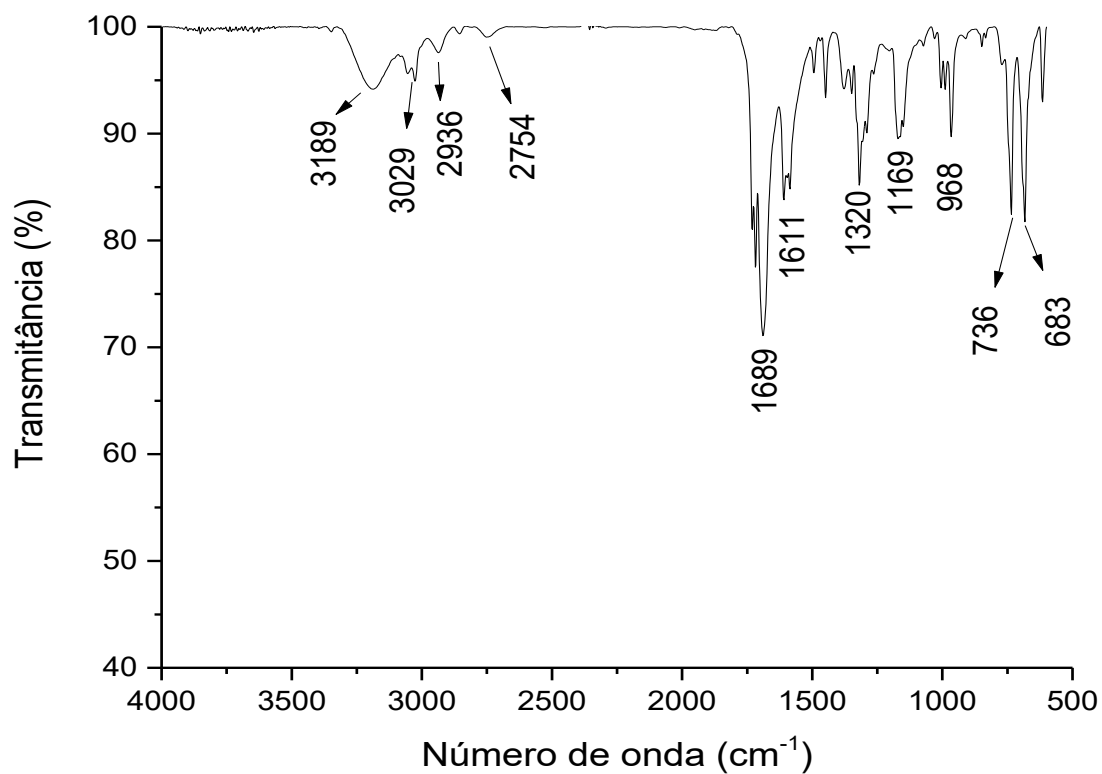
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 58 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **2q** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

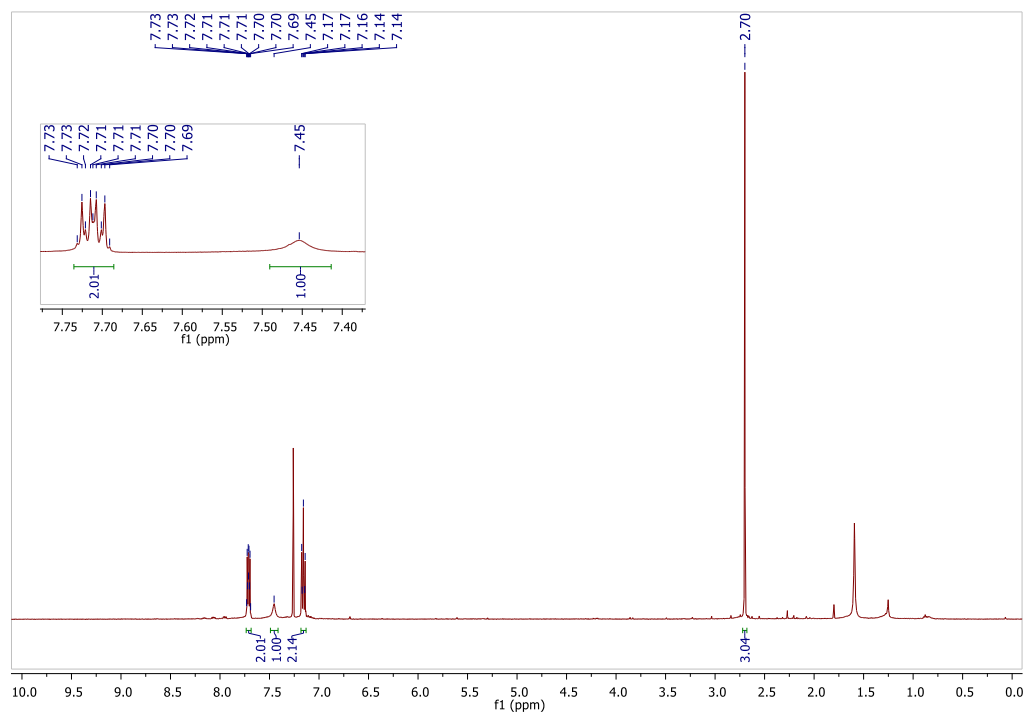
Espectro 59 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2q** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

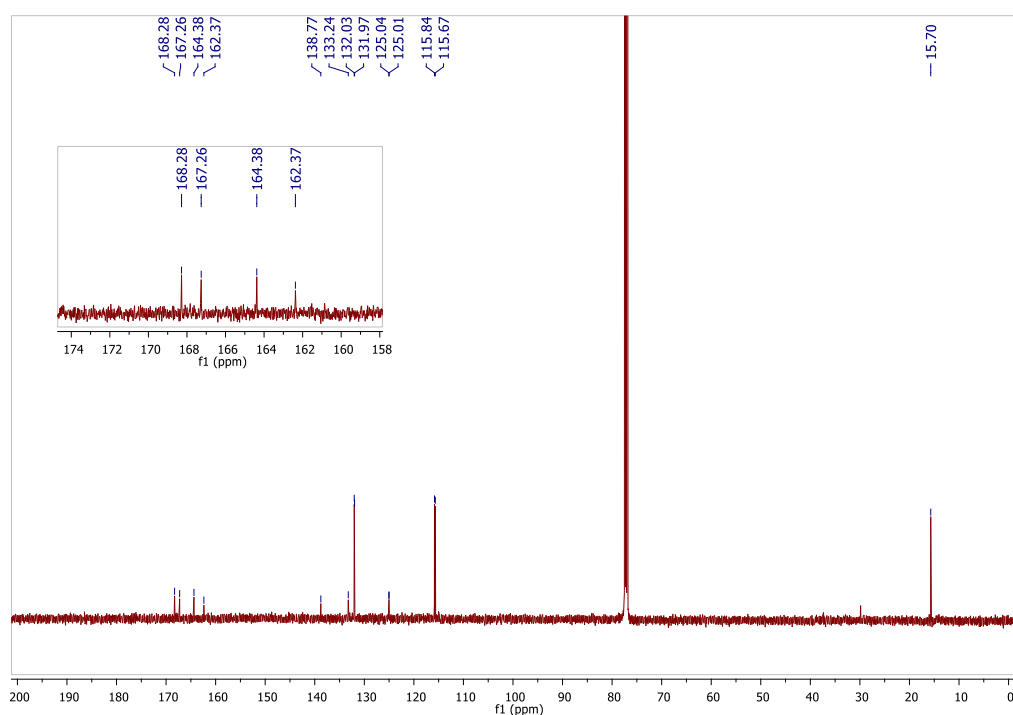
Espectro 60 - IV (NaCl) do composto **2q**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

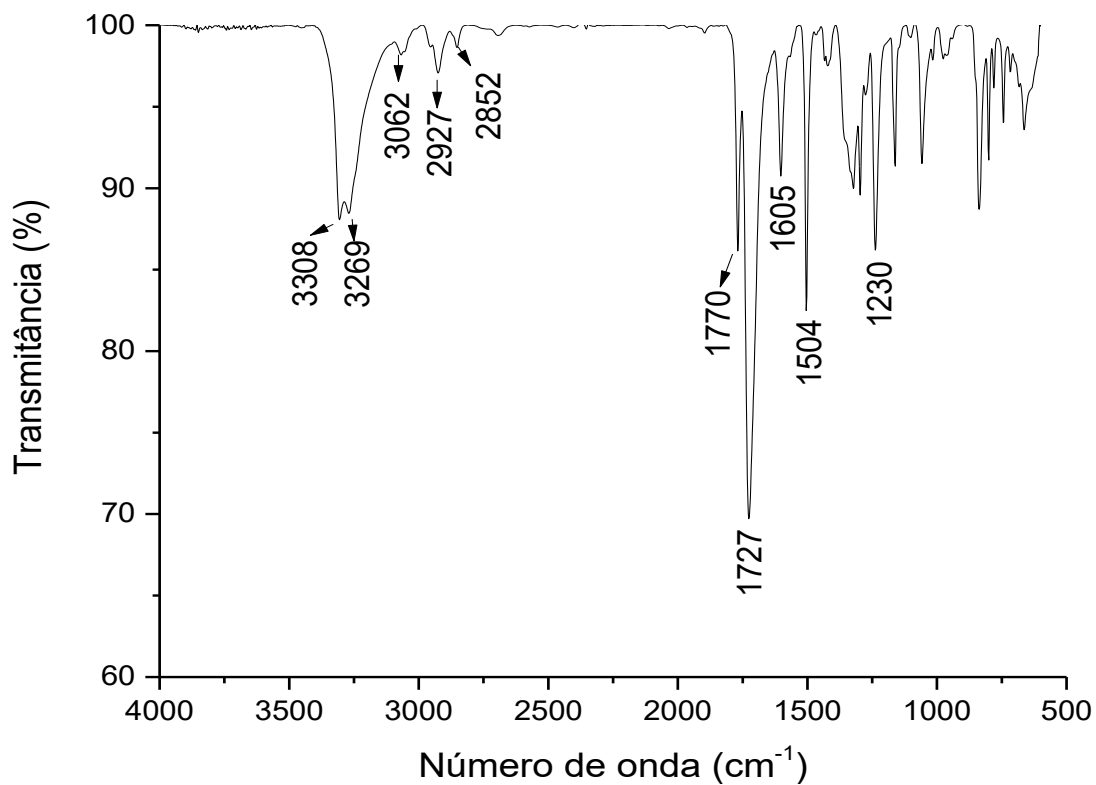
## SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN E IV DAS MALEIMIDAS 3,4-DISSUBSTIUÍDAS

Espectro 61 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3a** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

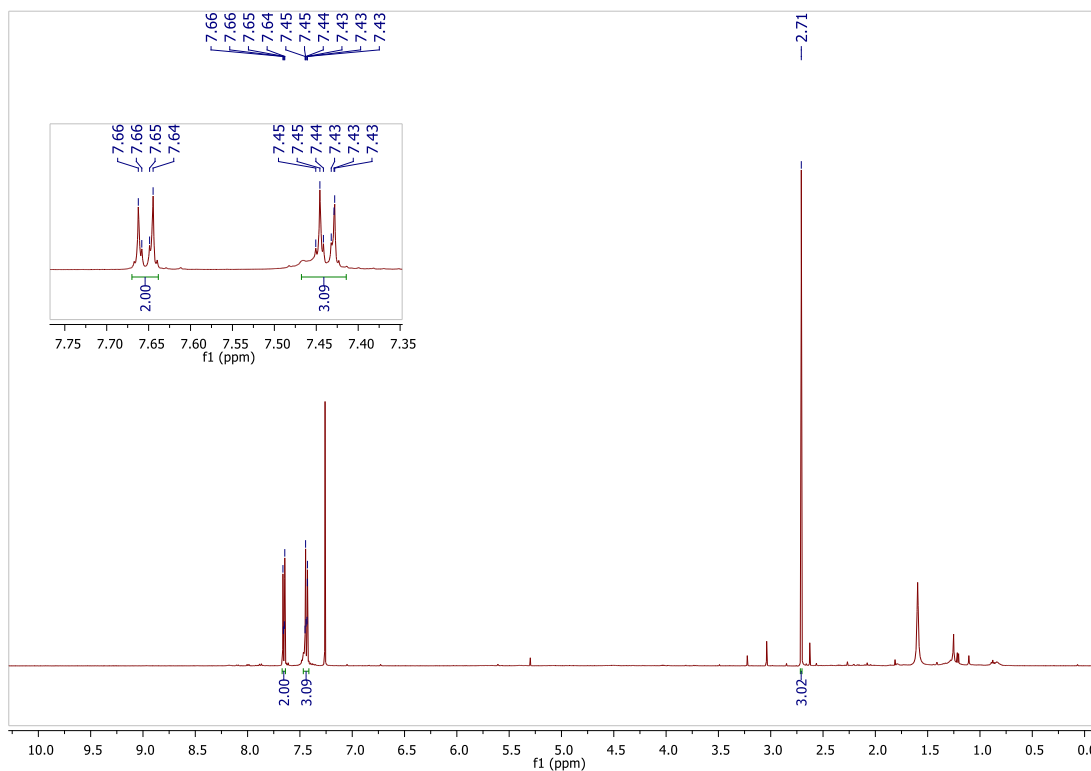
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 62 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

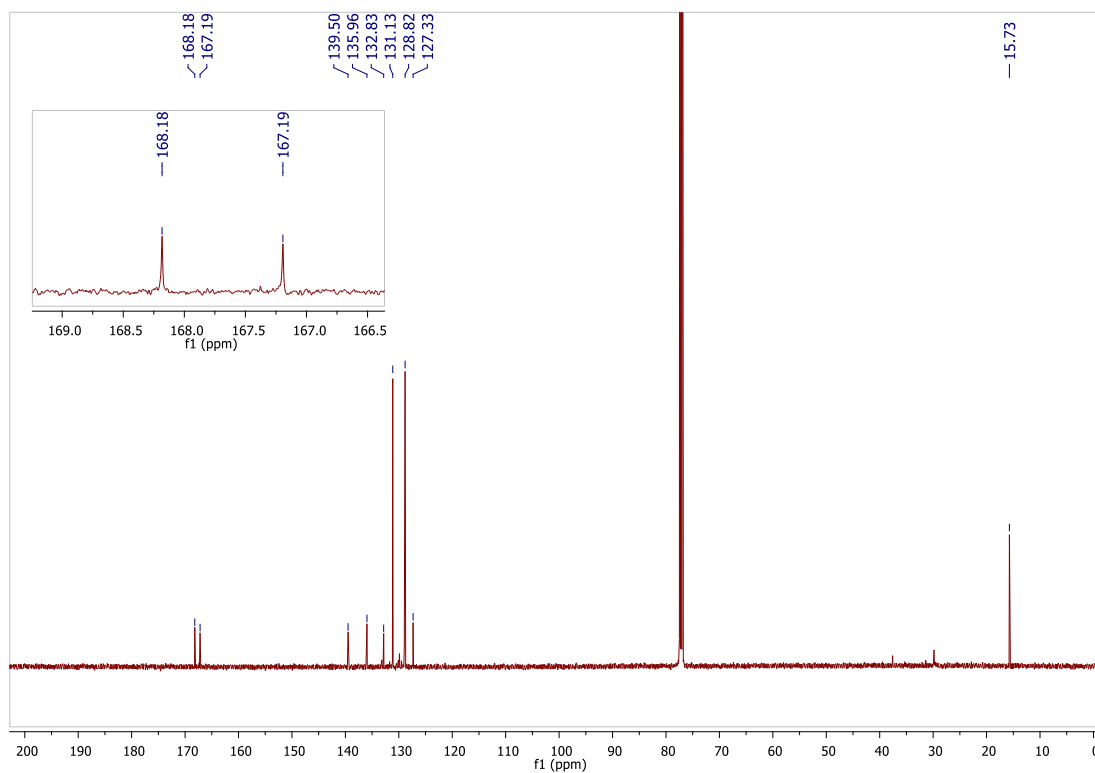
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 63 - IV (NaCl) do composto **3a**.

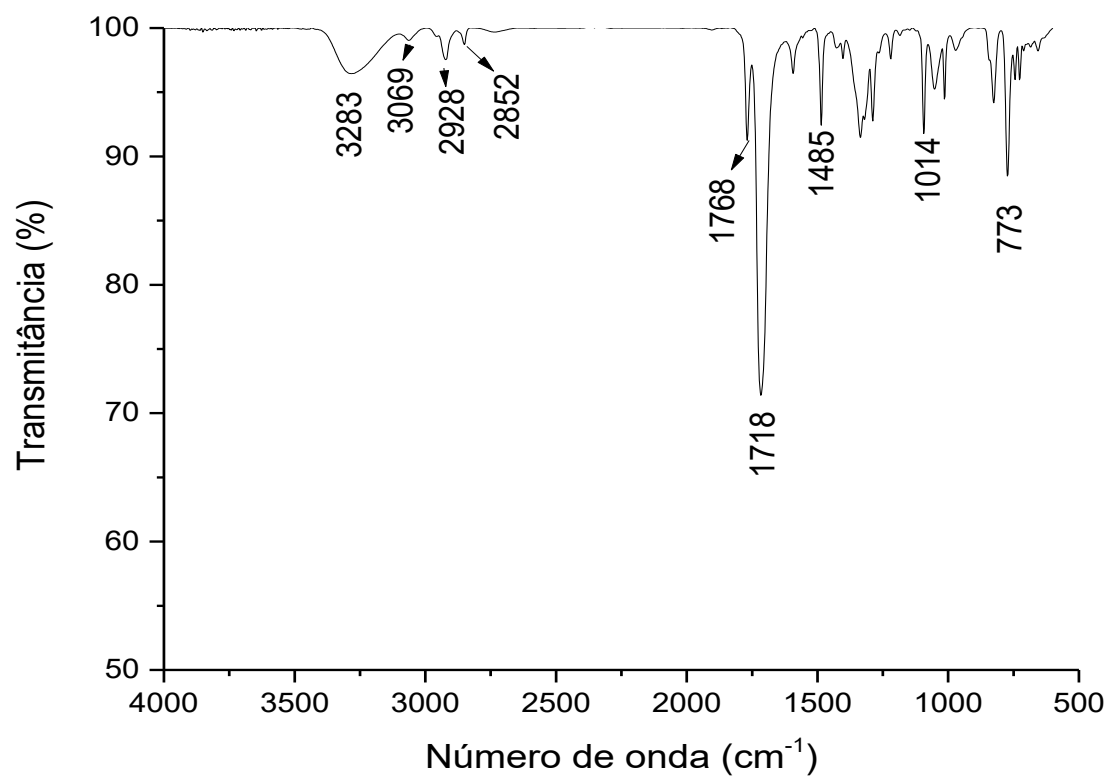
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 64 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **3b** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

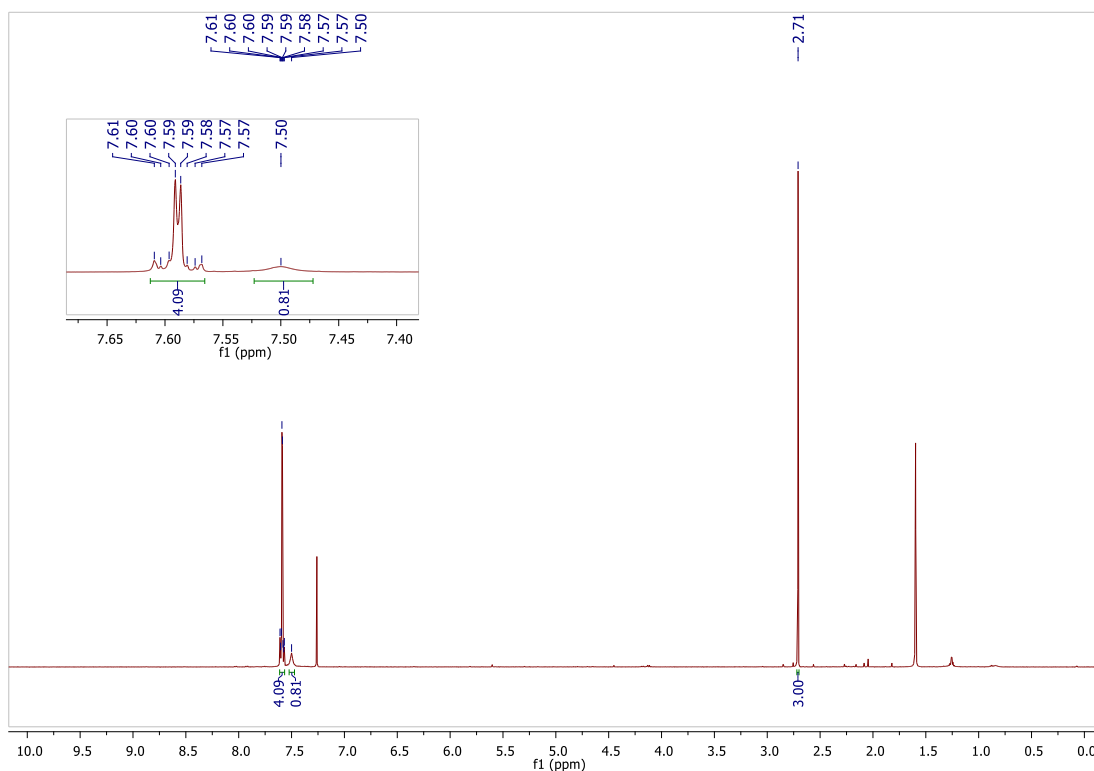
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 65 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

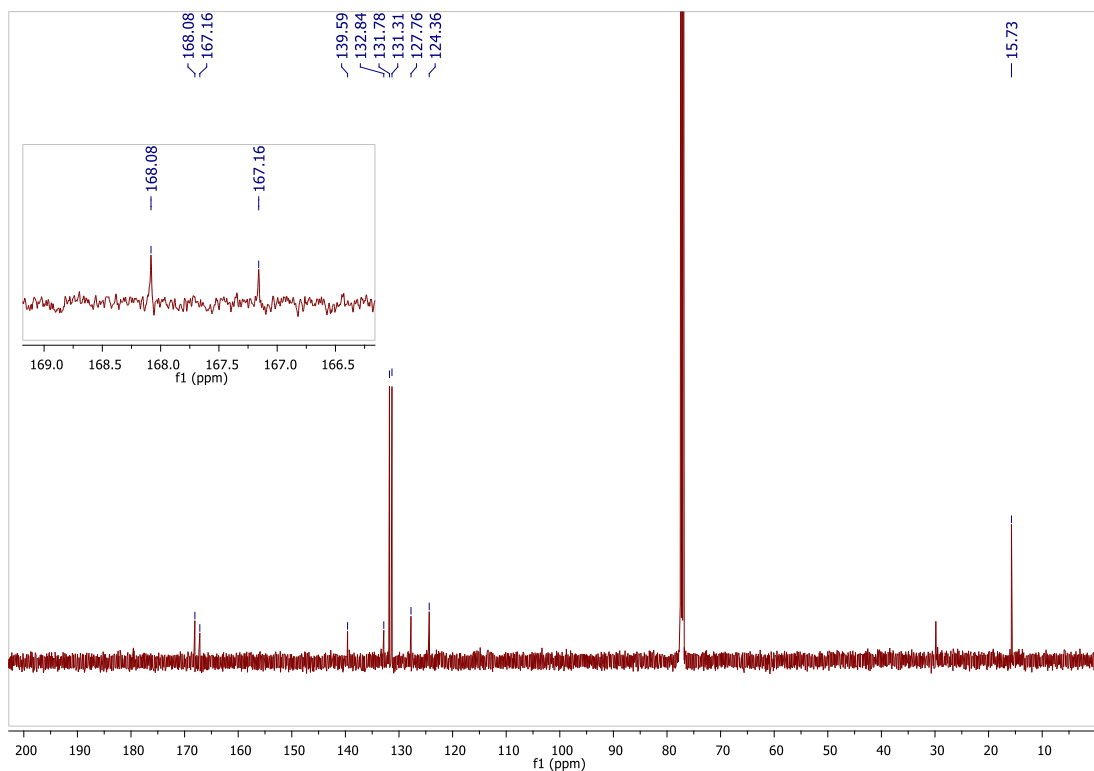
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 66 - IV (NaCl) do composto **3b**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

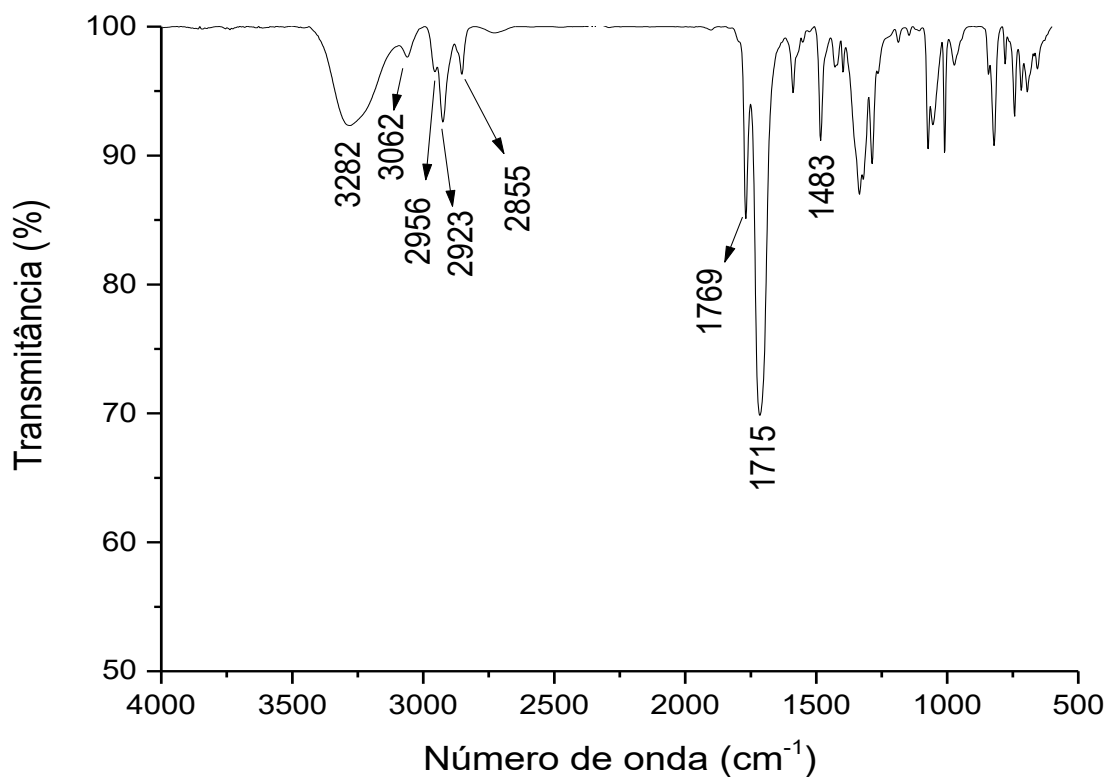
Espectro 67 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3c** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

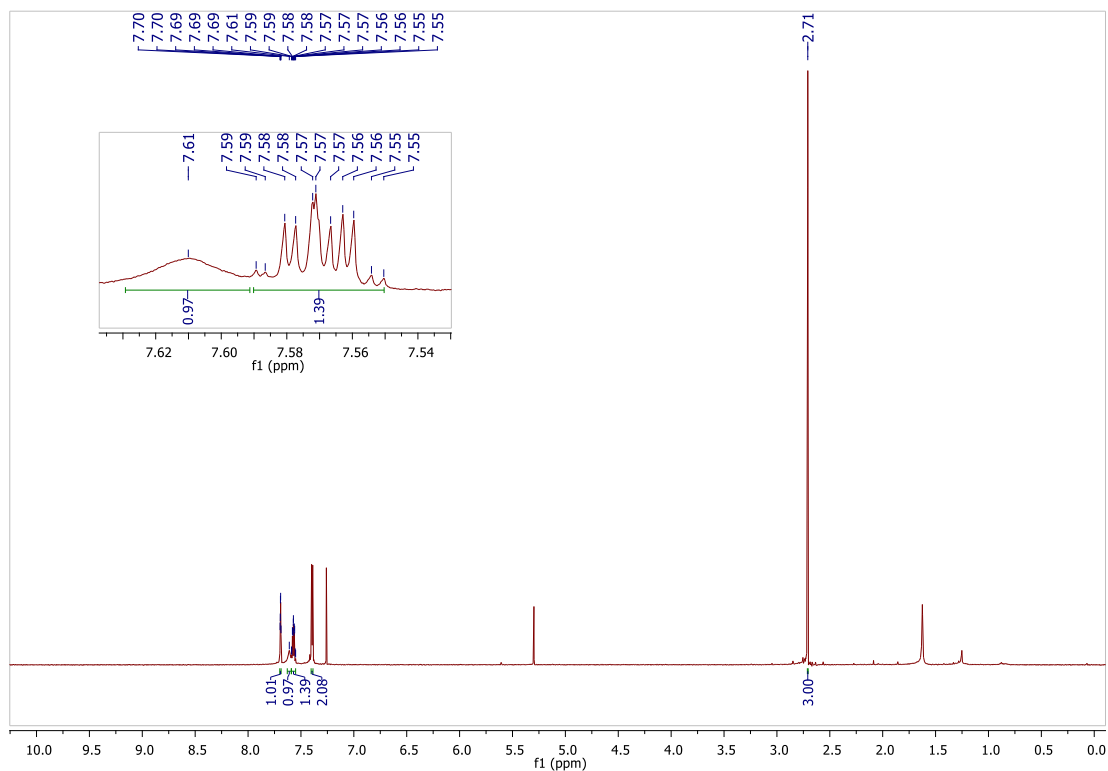
Espectro 68 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

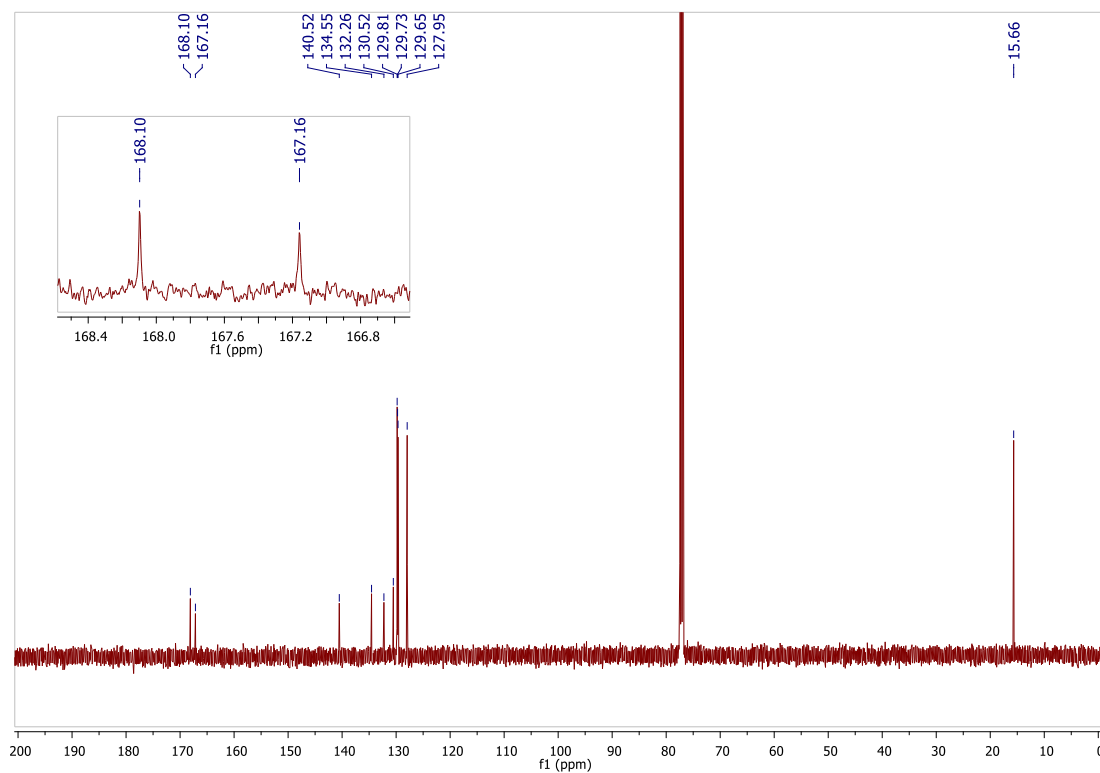


Espectro 69 - IV (NaCl) do composto **3c**.

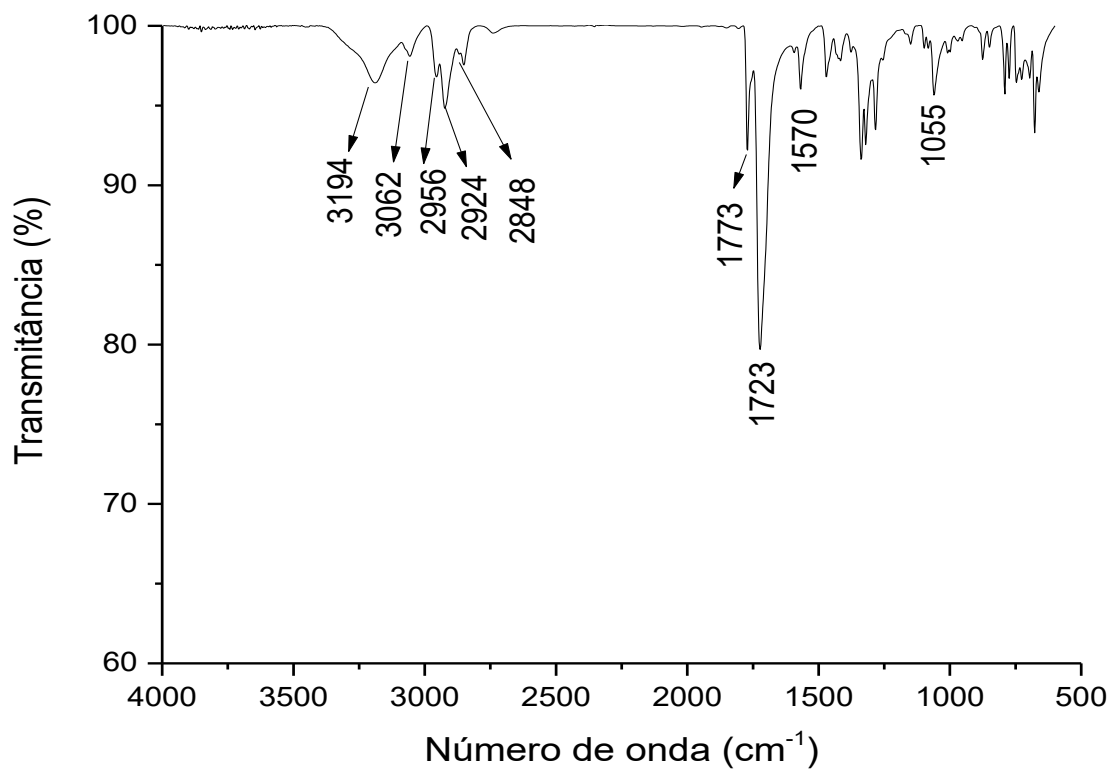
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 70 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3d** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

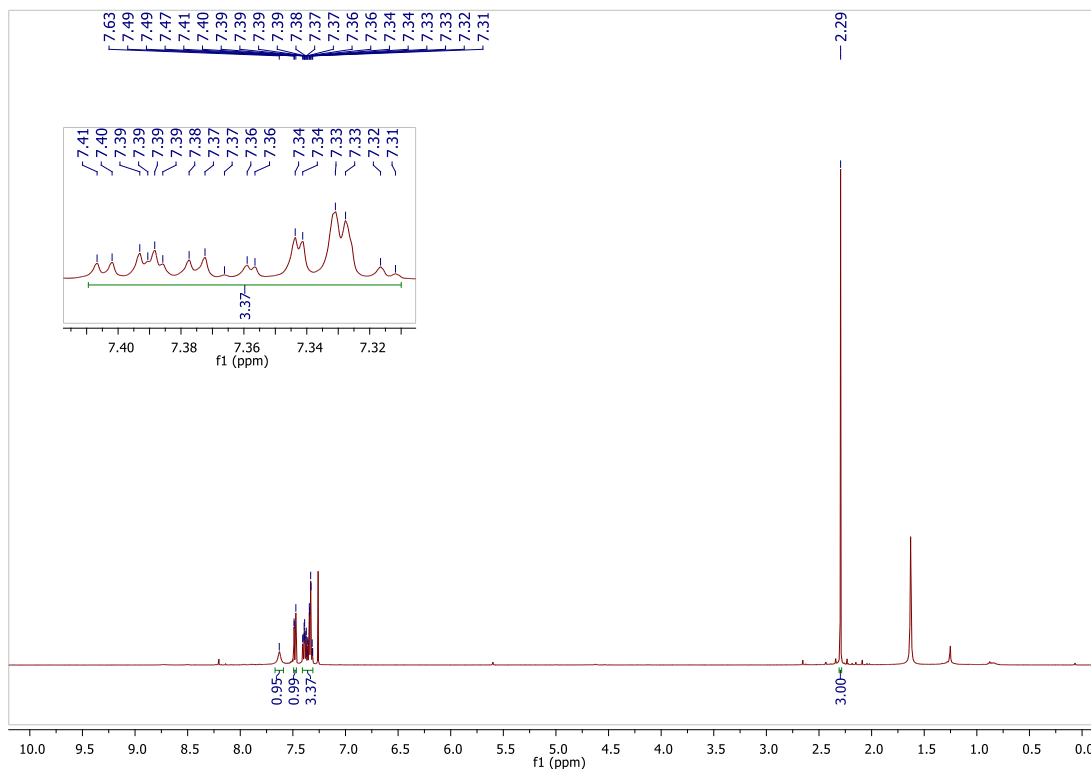
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 71 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

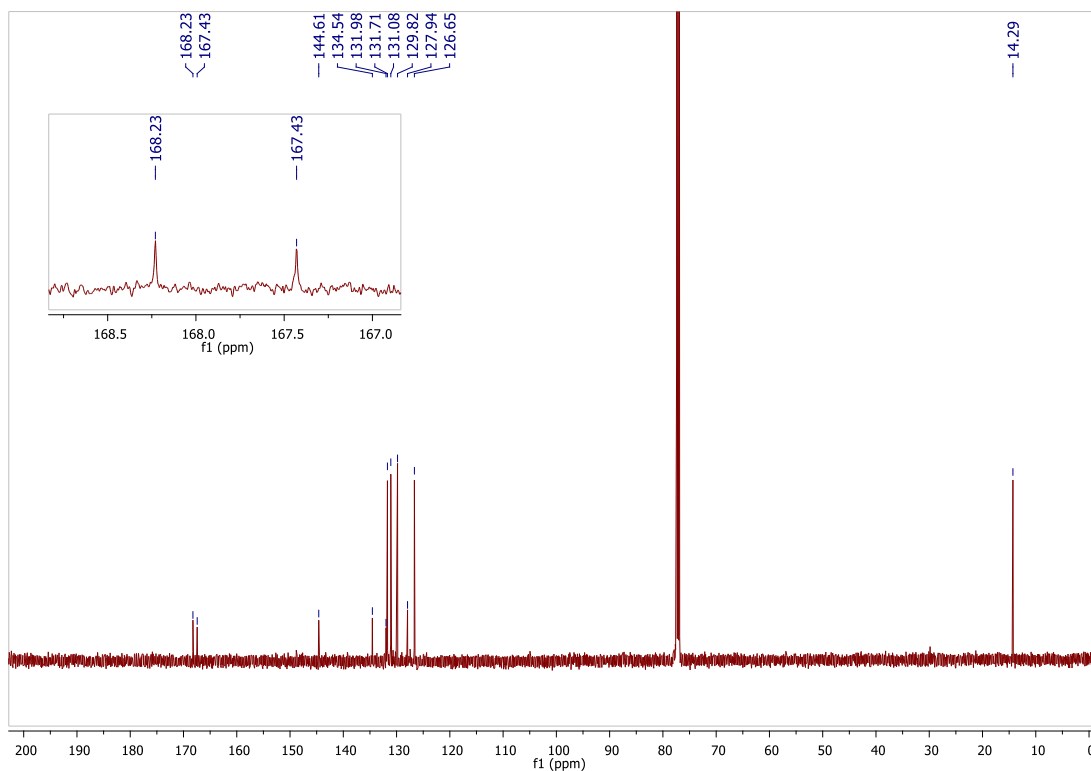
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 72 - IV (NaCl) do composto **3d**.

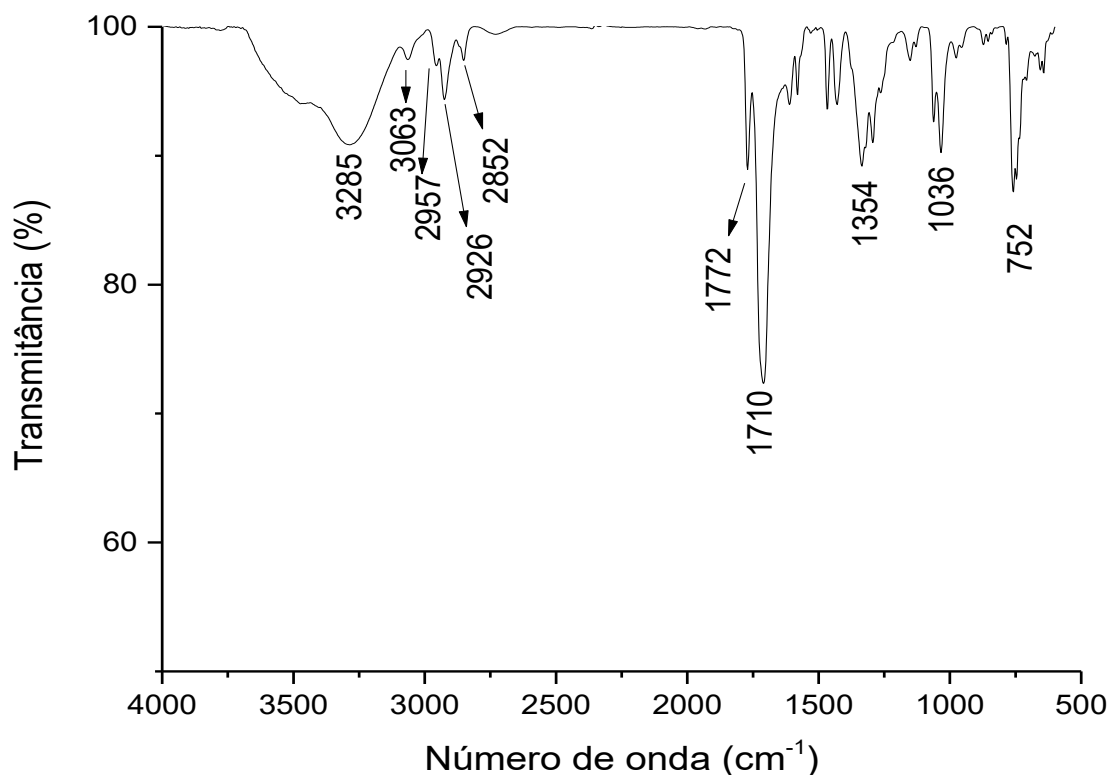
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 73 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3e** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

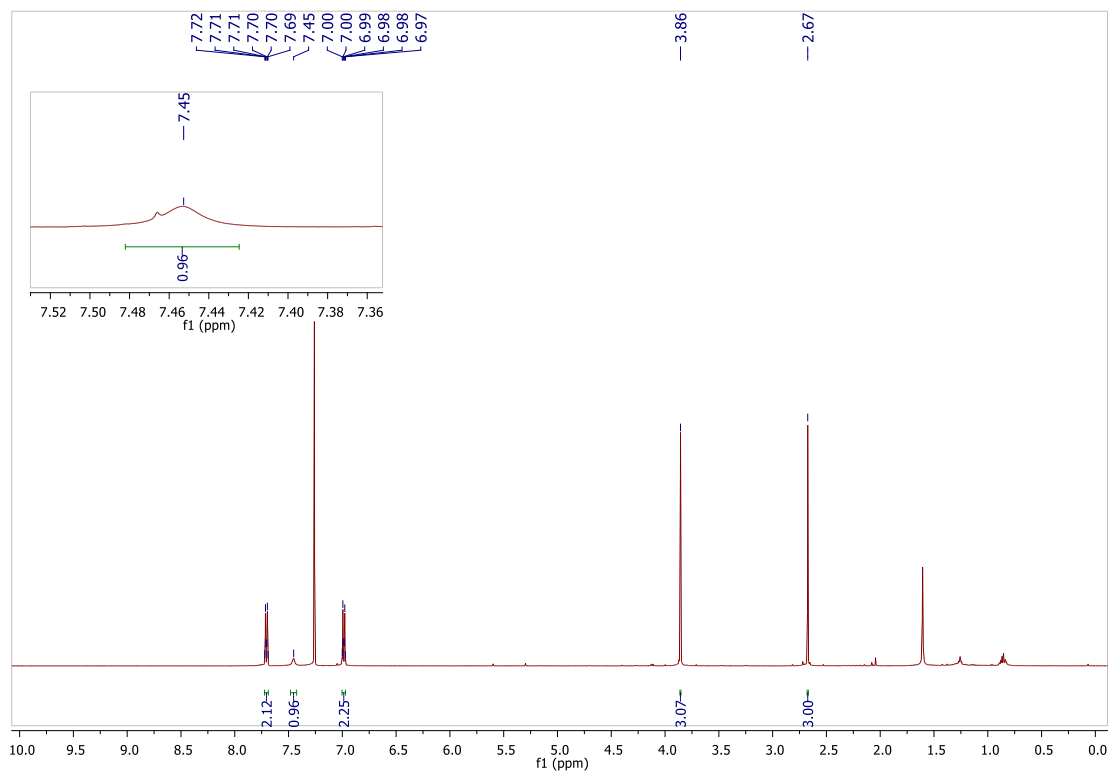
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 74 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

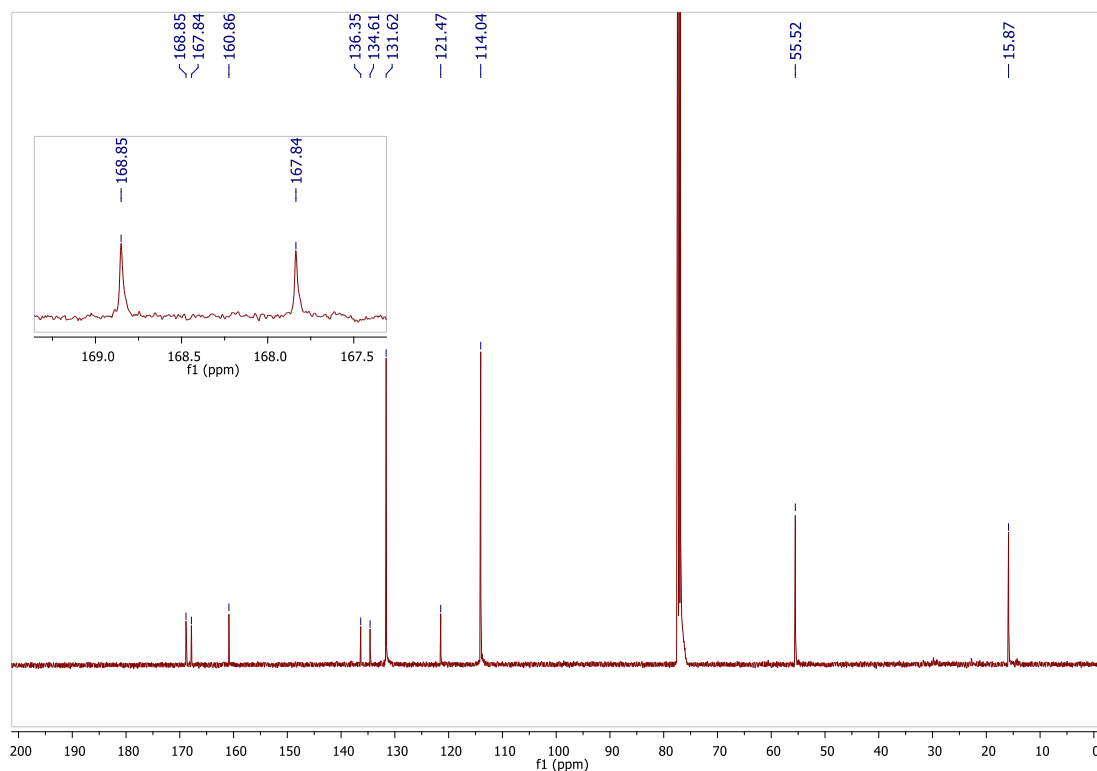
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 75 - IV (NaCl) do composto **3e**.

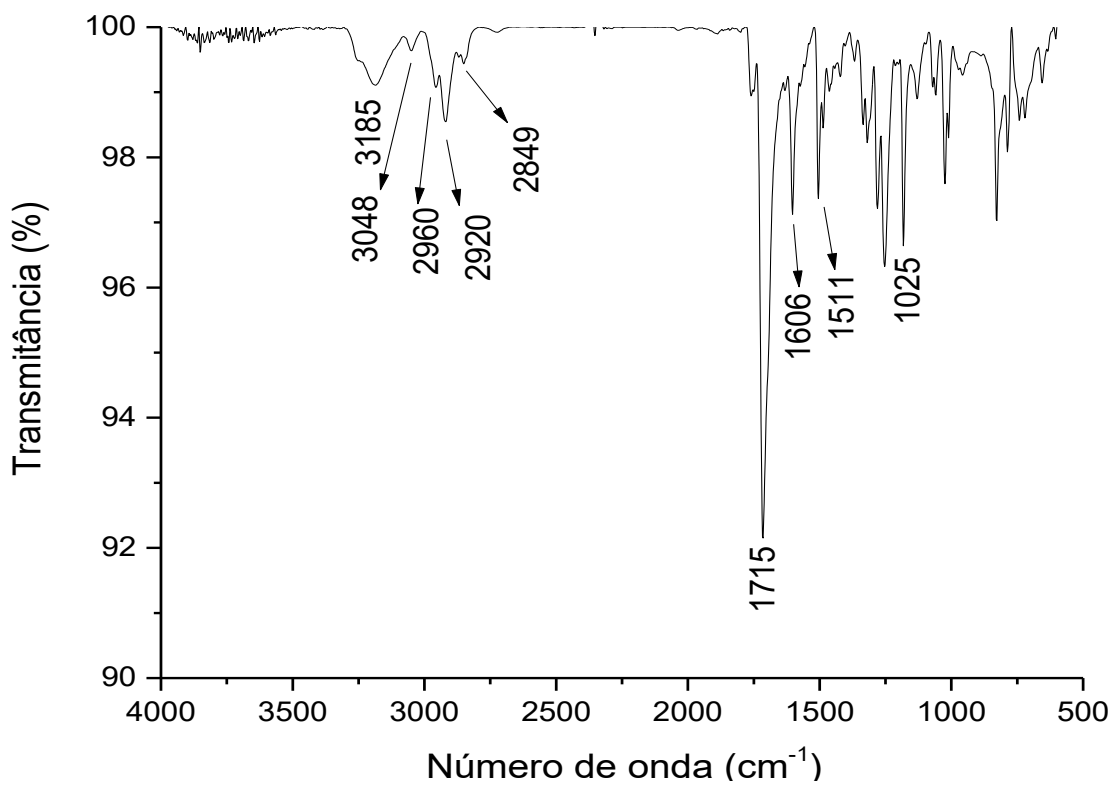
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 76 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3f** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

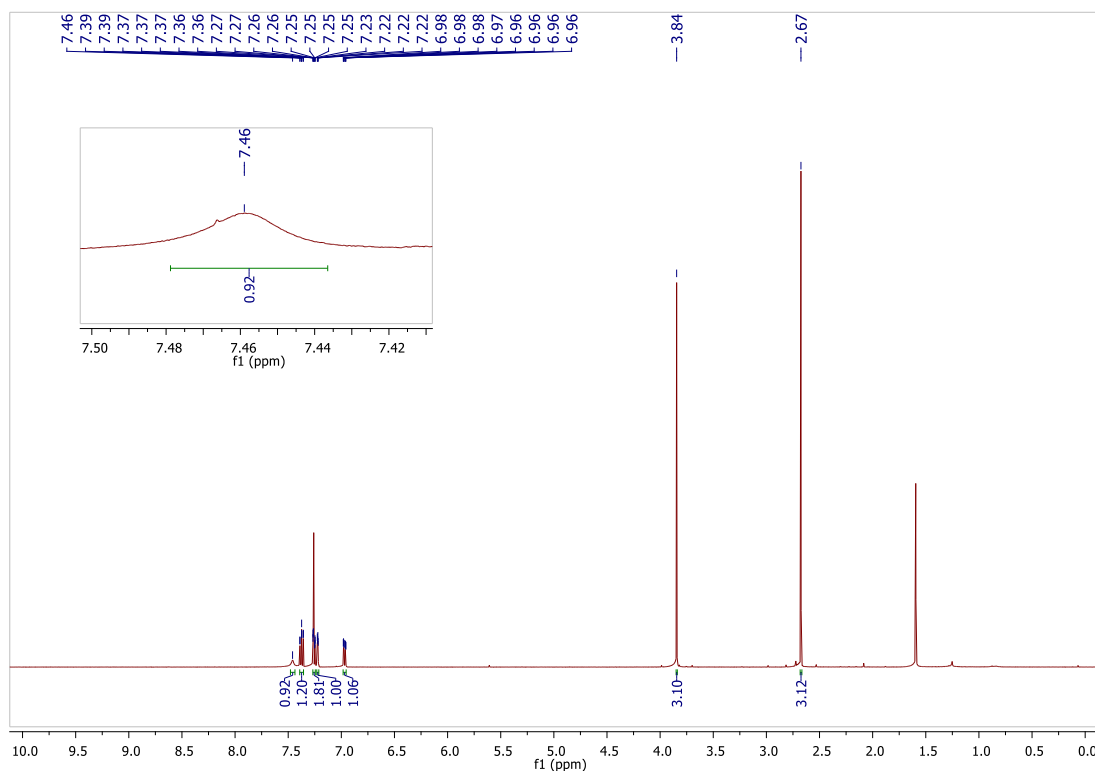
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 77 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

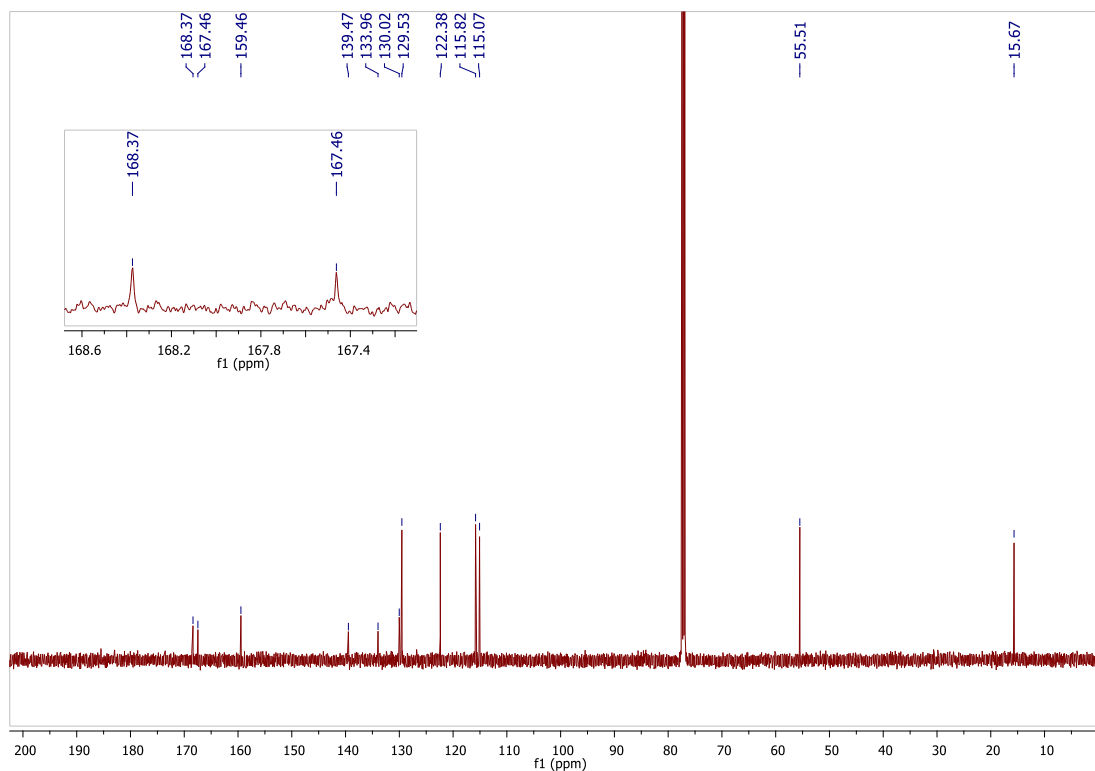
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 78 - IV (NaCl) do composto **3f**.

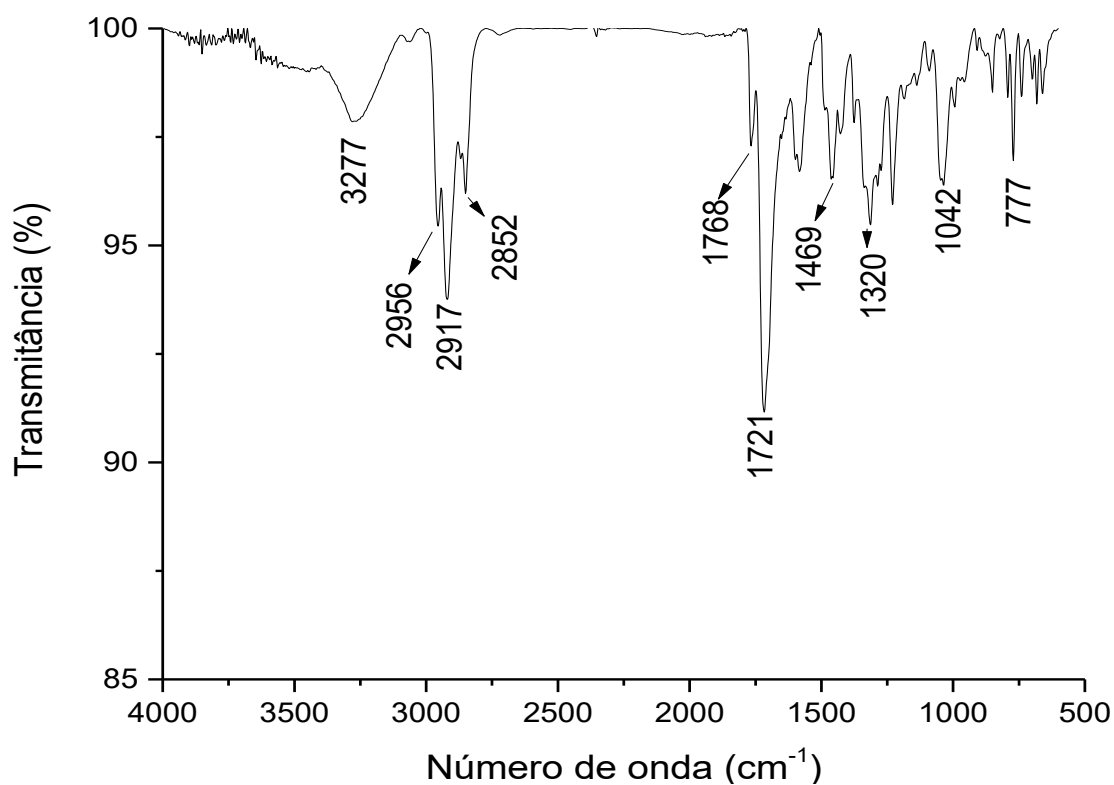
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 79 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3g** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

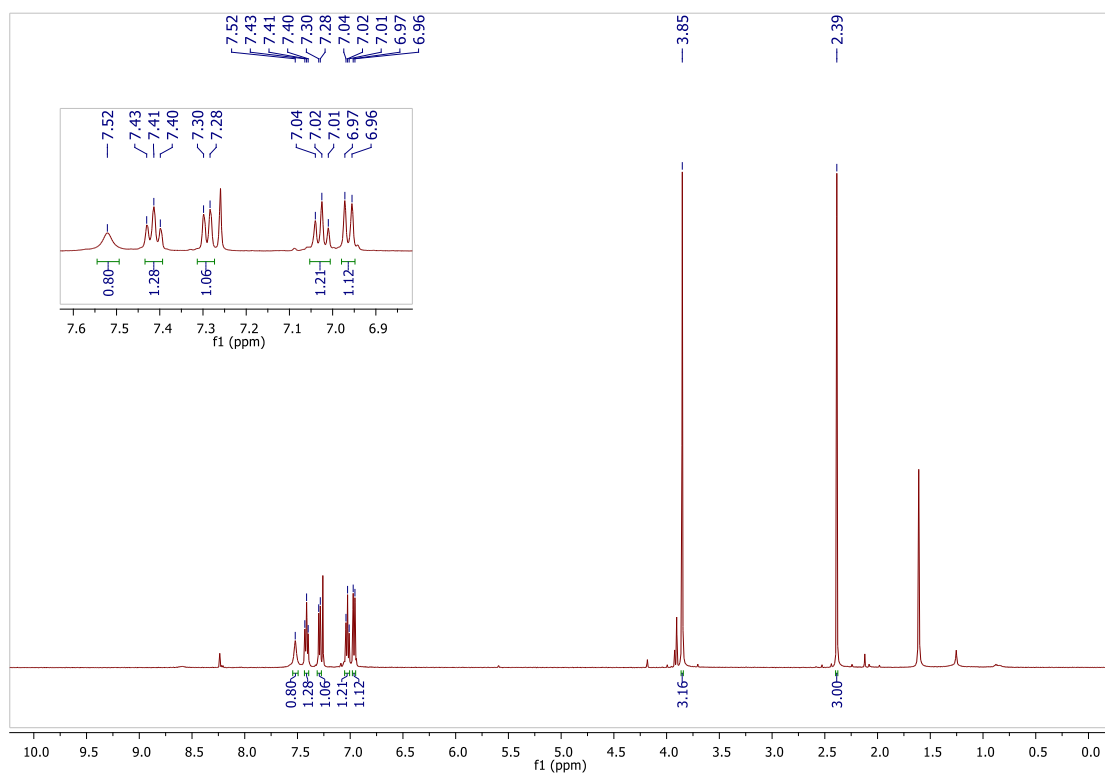
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 80 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

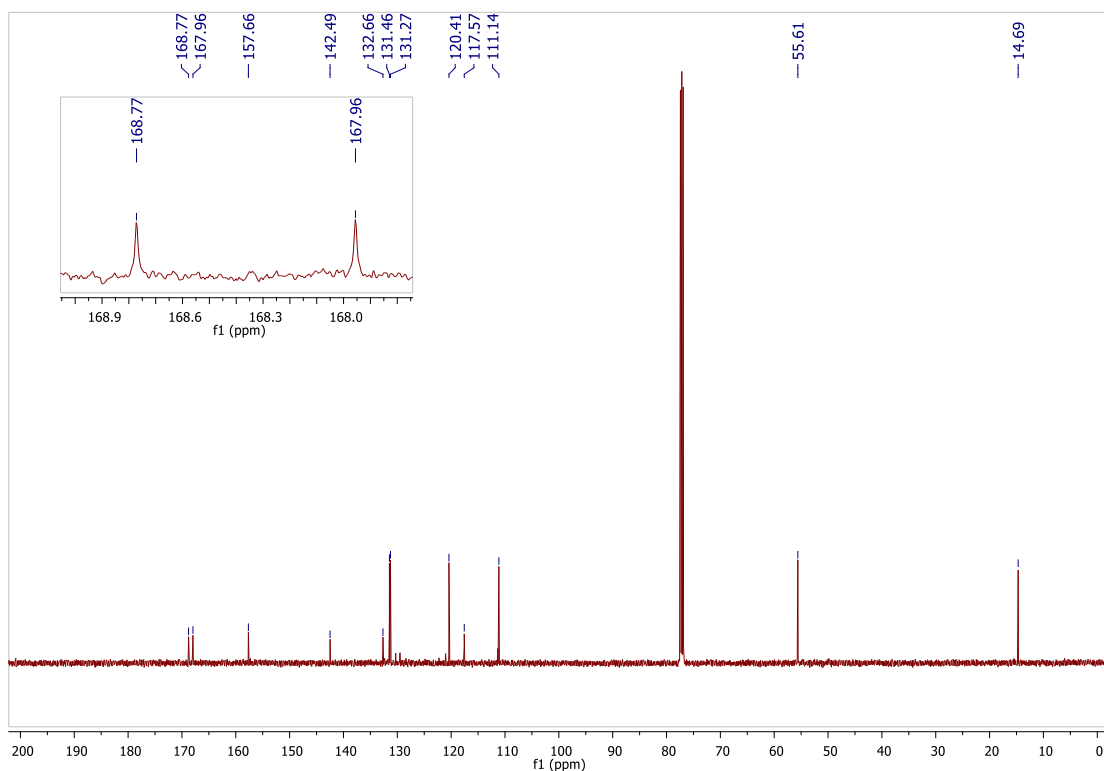
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 81 - IV (NaCl) do composto **3g**.

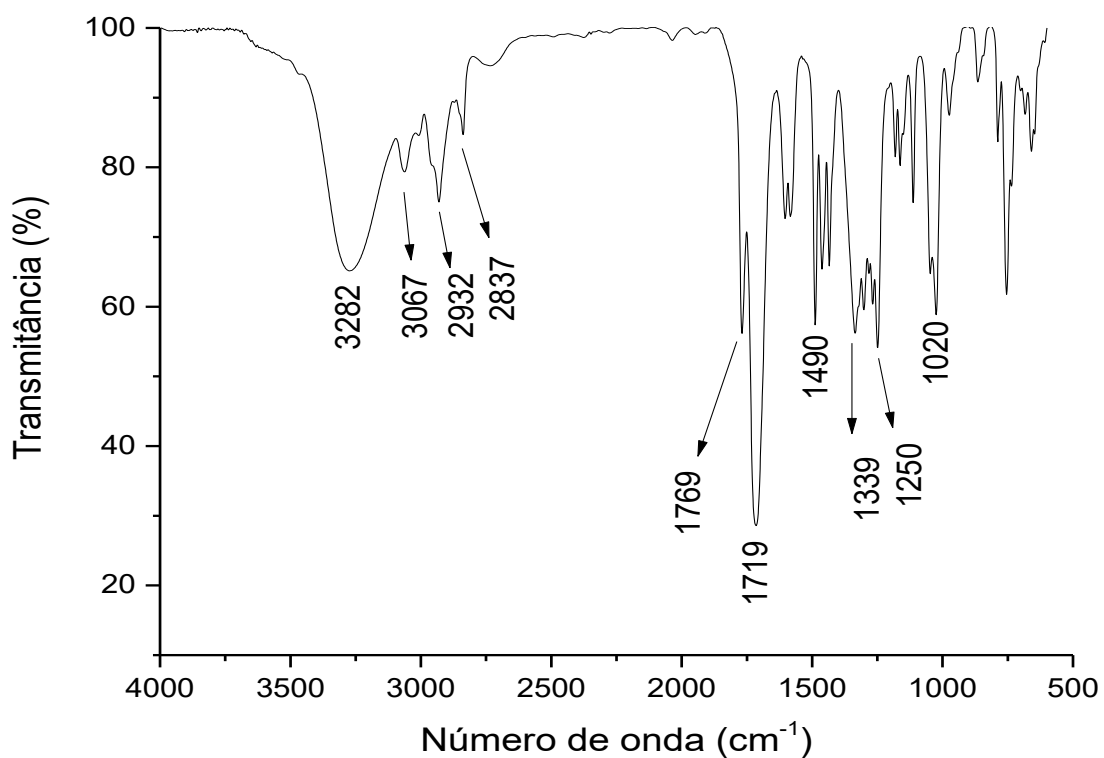
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 82 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3h** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

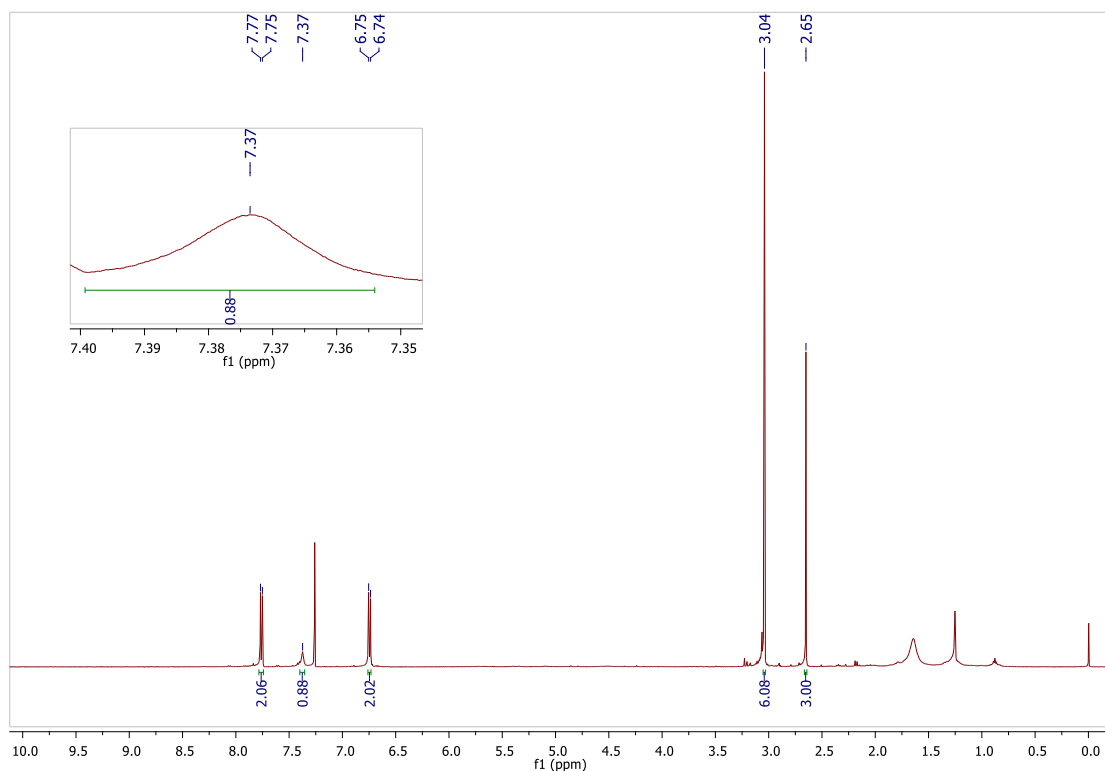
Espectro 83 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

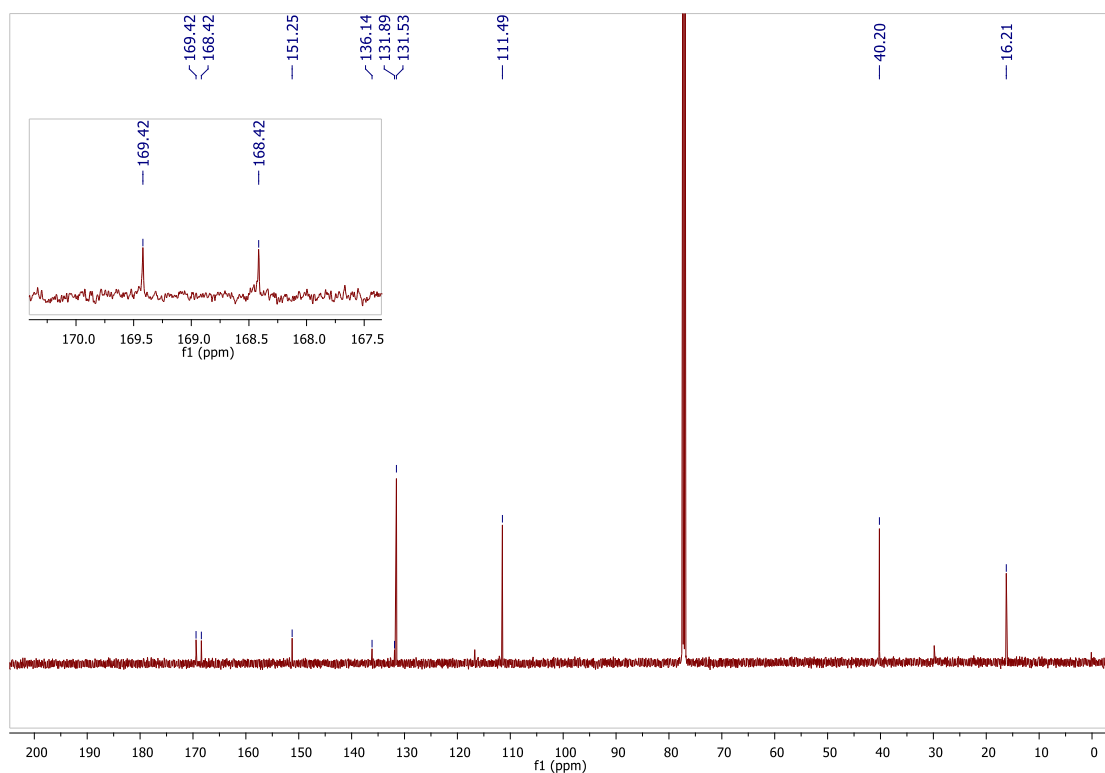
Espectro 84 - IV (NaCl) do composto **3h**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

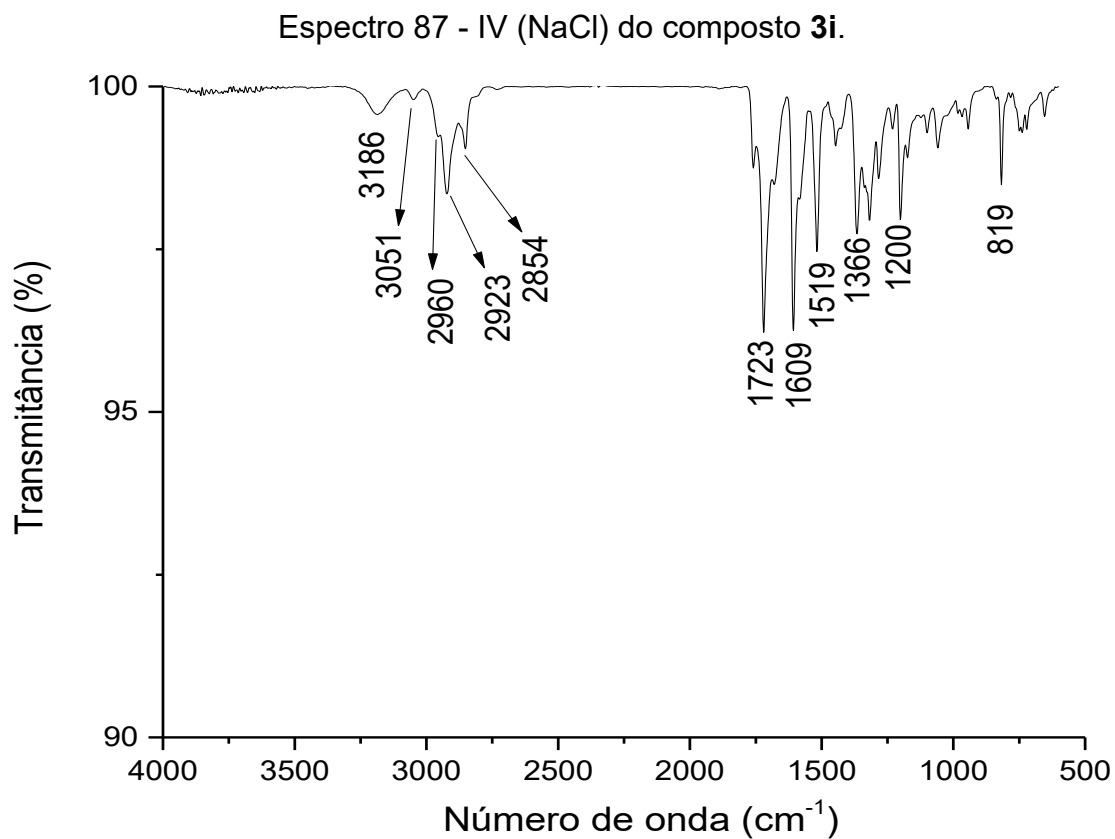


Espectro 85 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3i** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

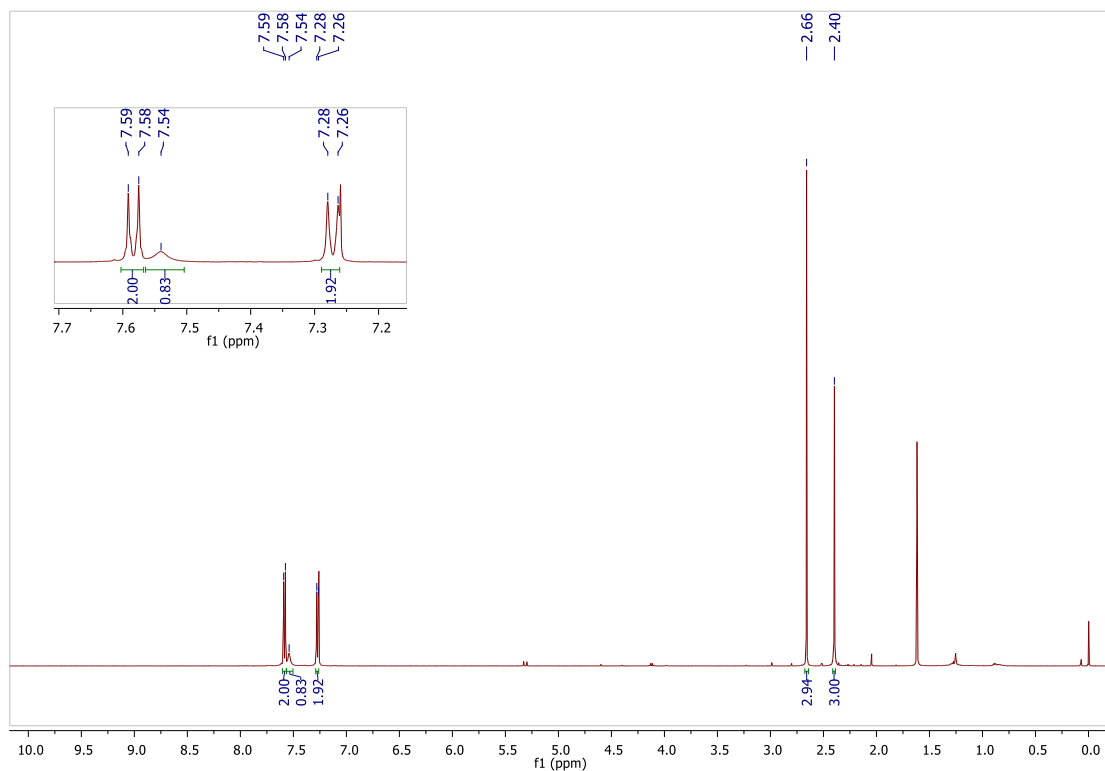
Espectro 86 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3i** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

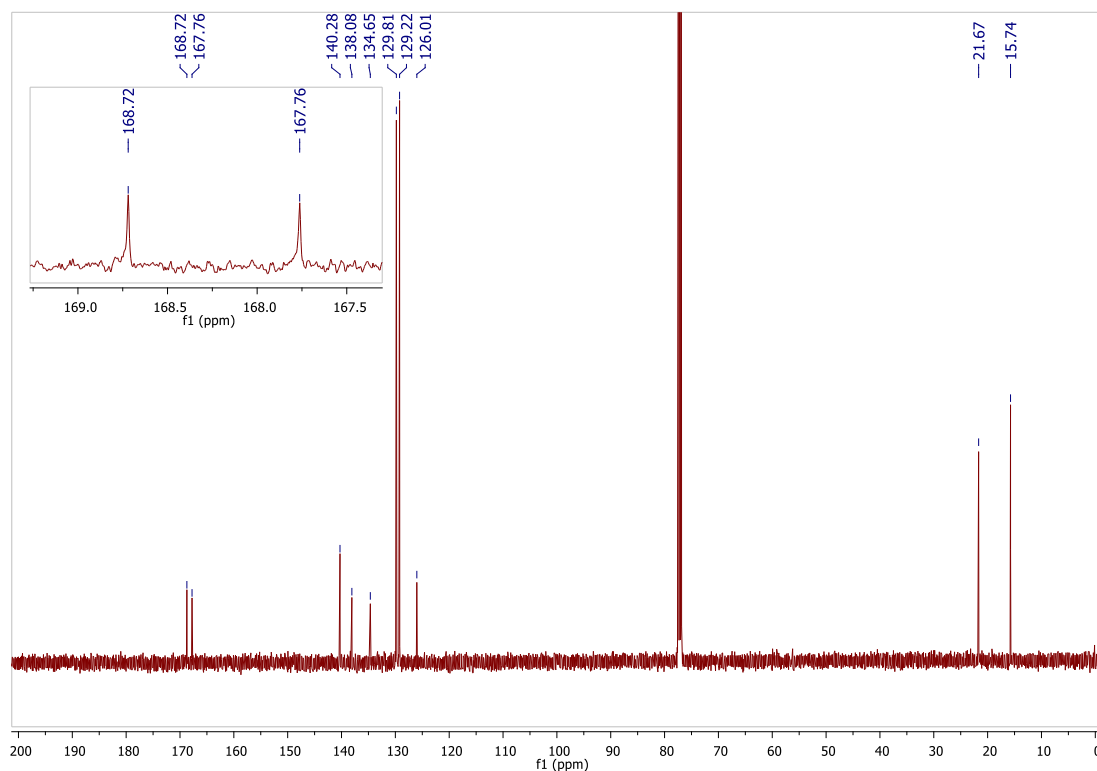


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

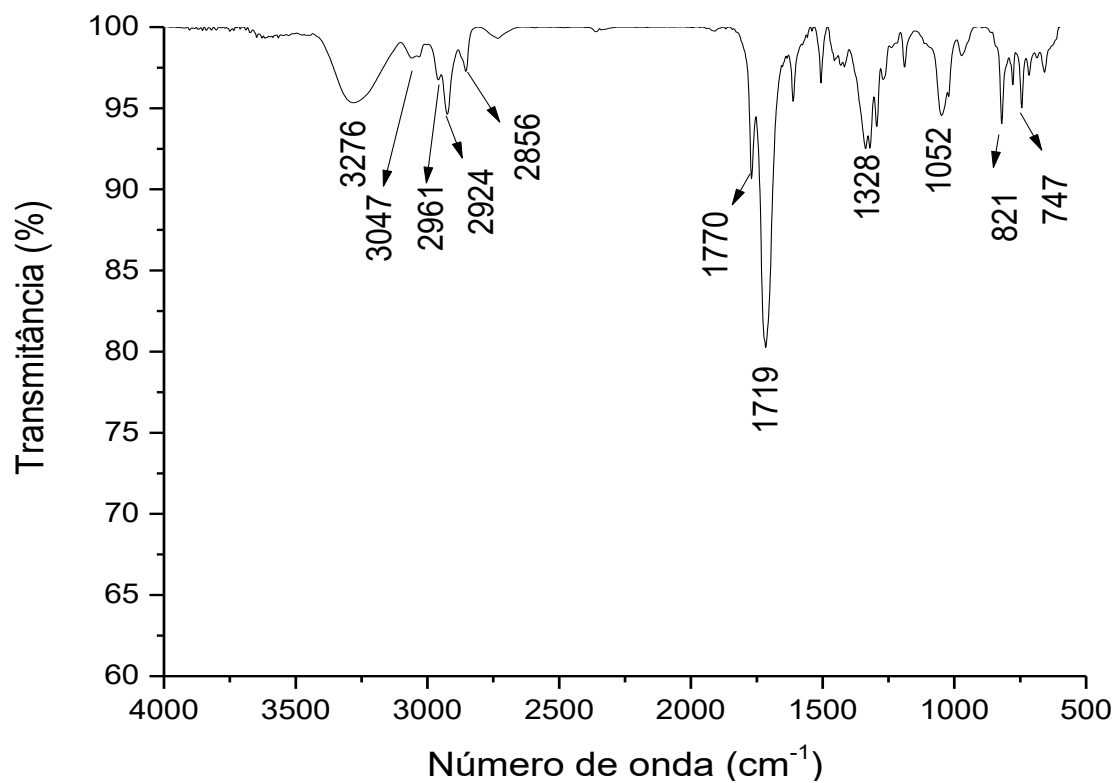
Espectro 88 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3j** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



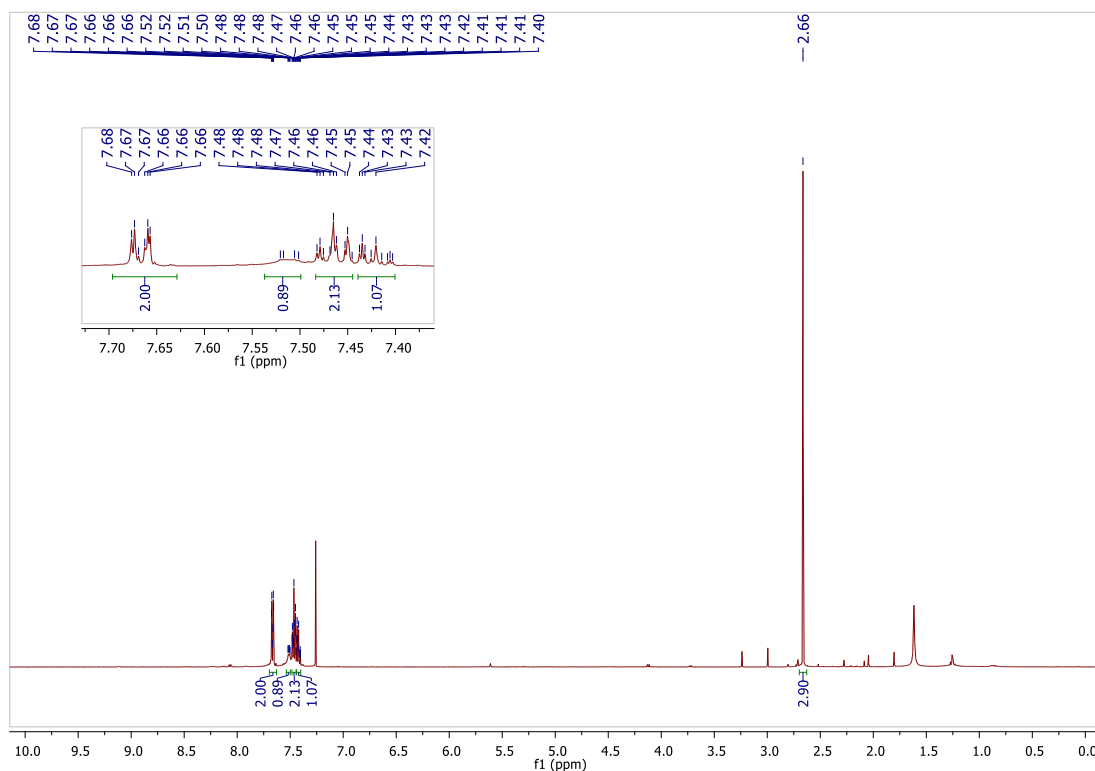
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 89 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3j** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

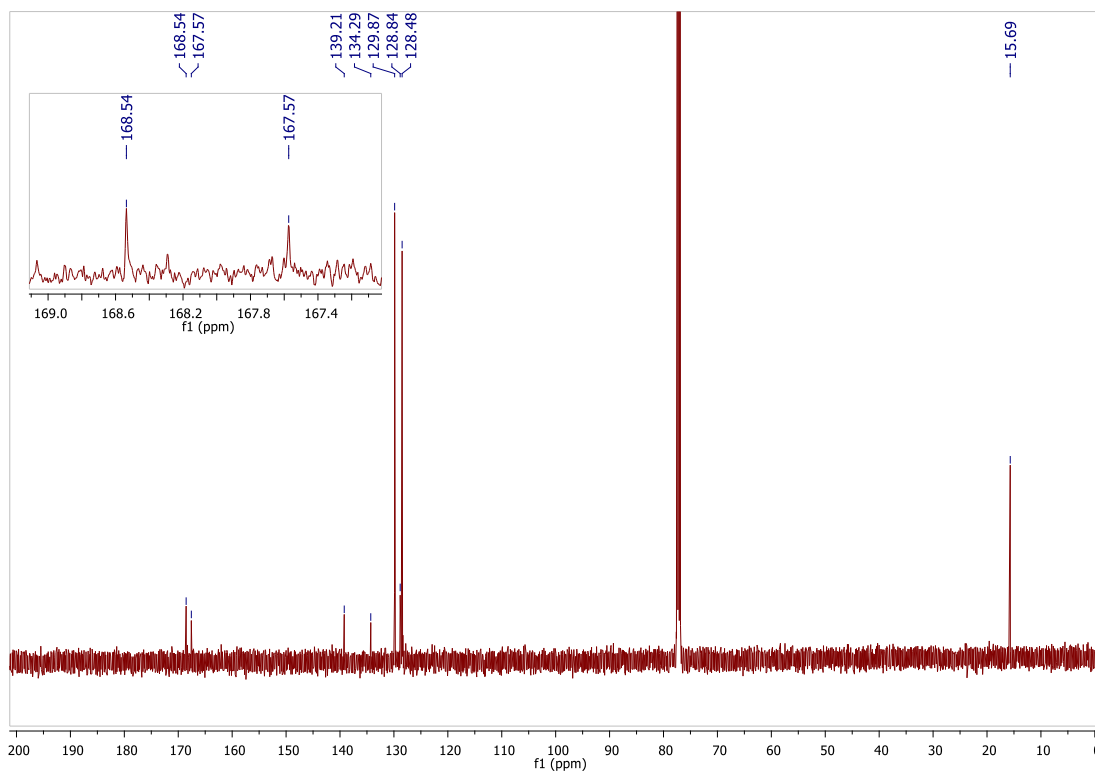
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 90 - IV (NaCl) do composto **3j**.

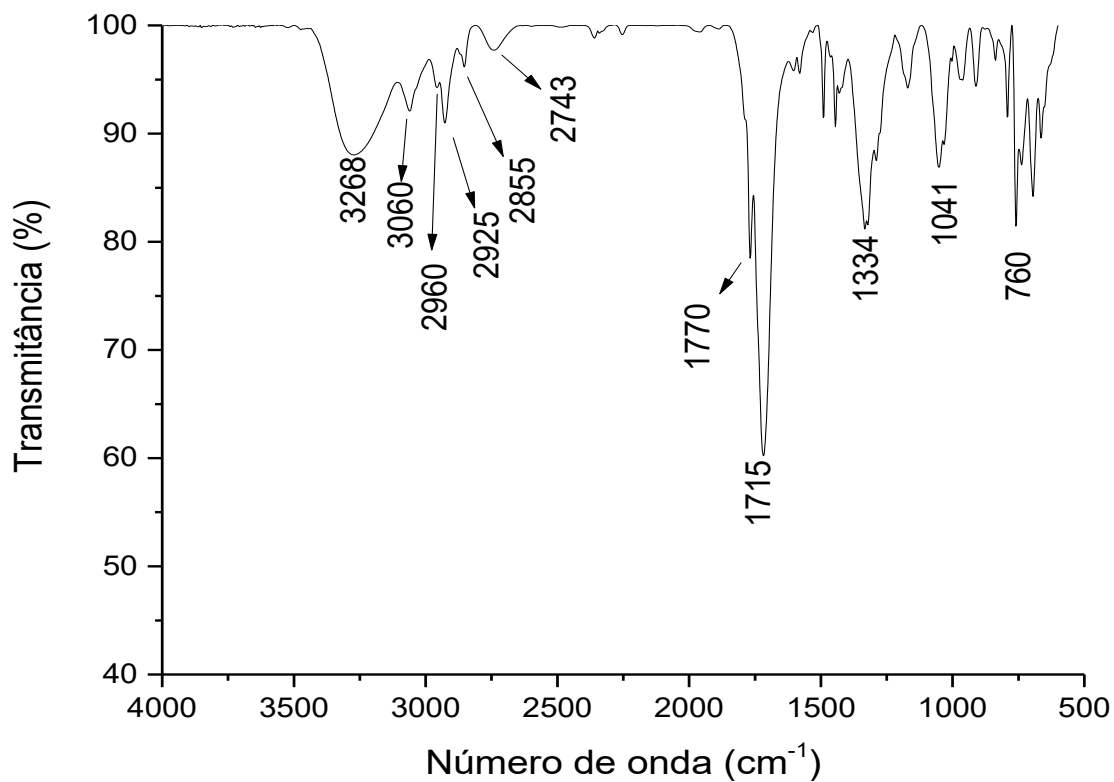
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 91 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3k** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

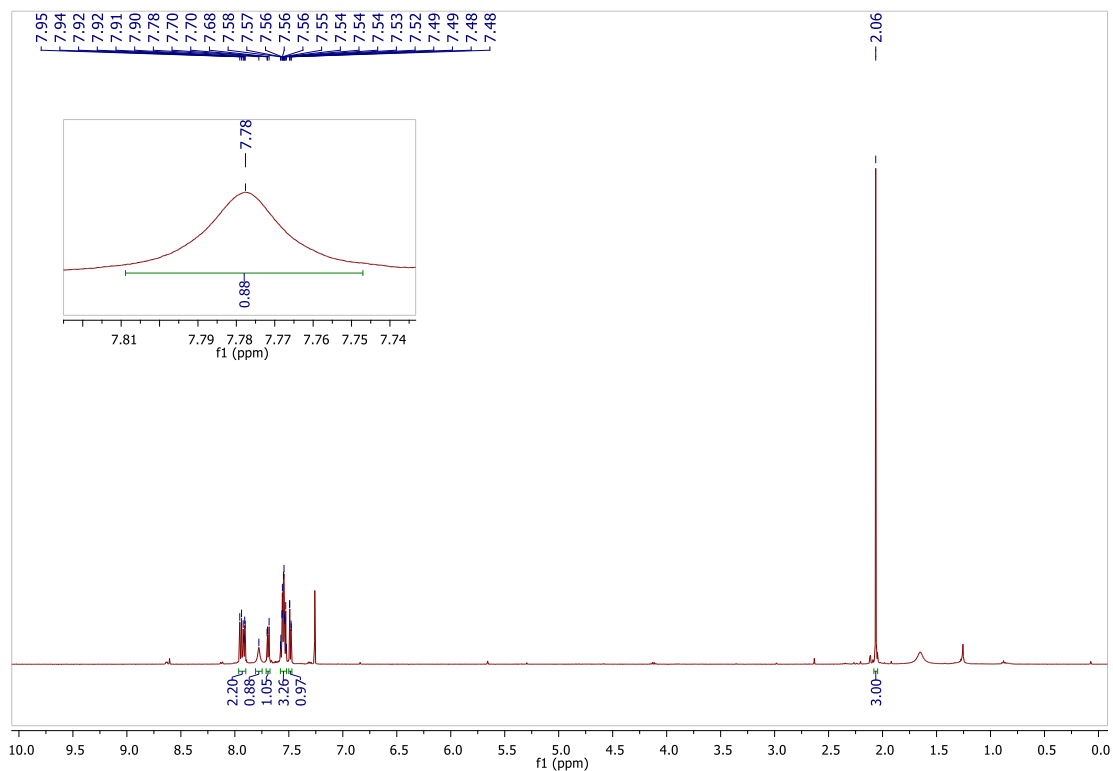
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 92 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3k** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

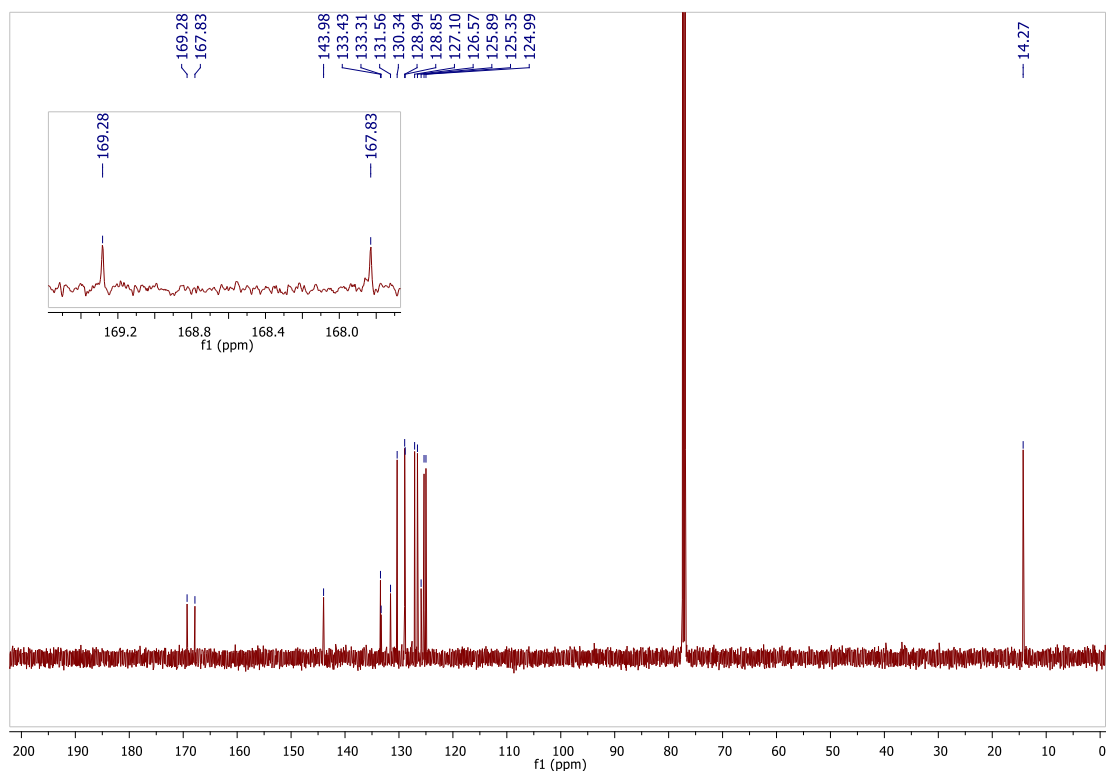
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 93 - IV (NaCl) do composto **3k**.

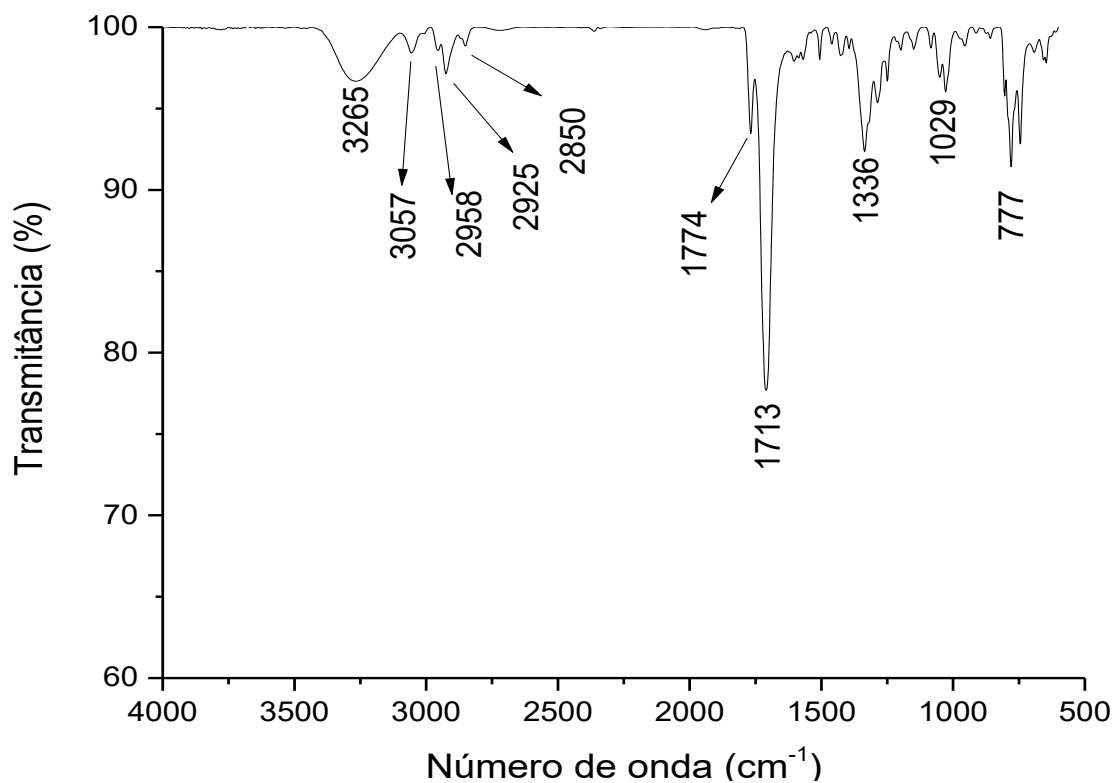
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 94 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **3l** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

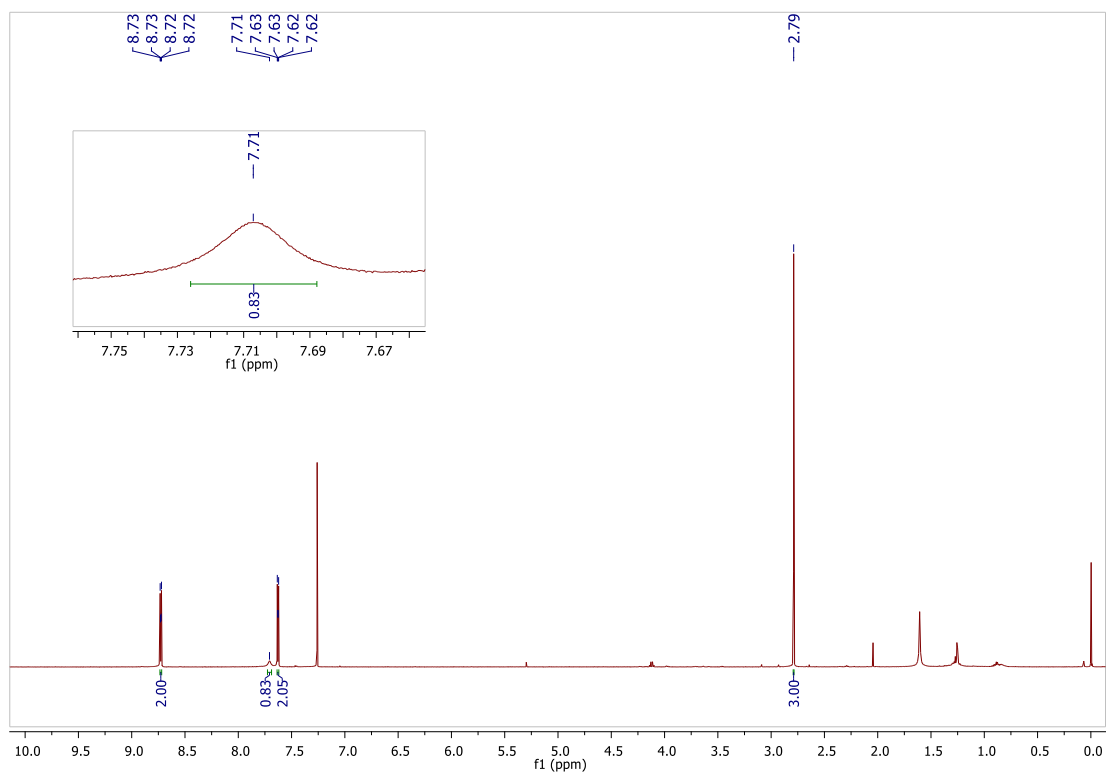
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 95 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3I** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

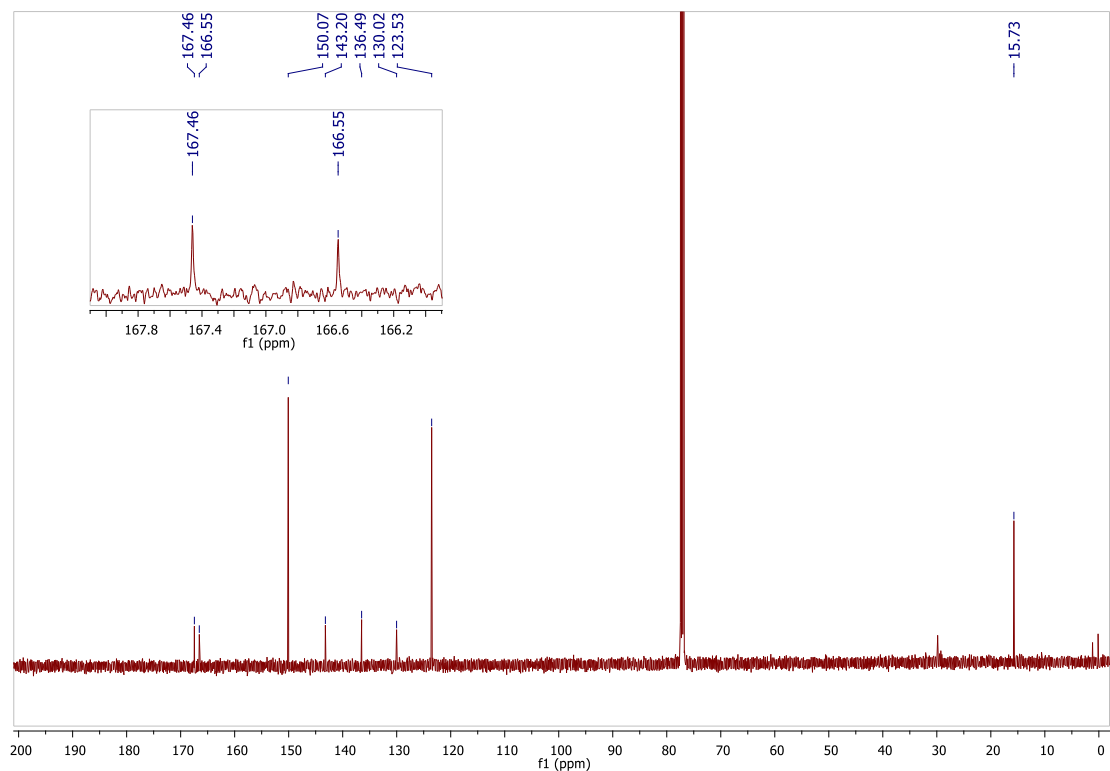
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 96 - IV (NaCl) do composto **3I**.

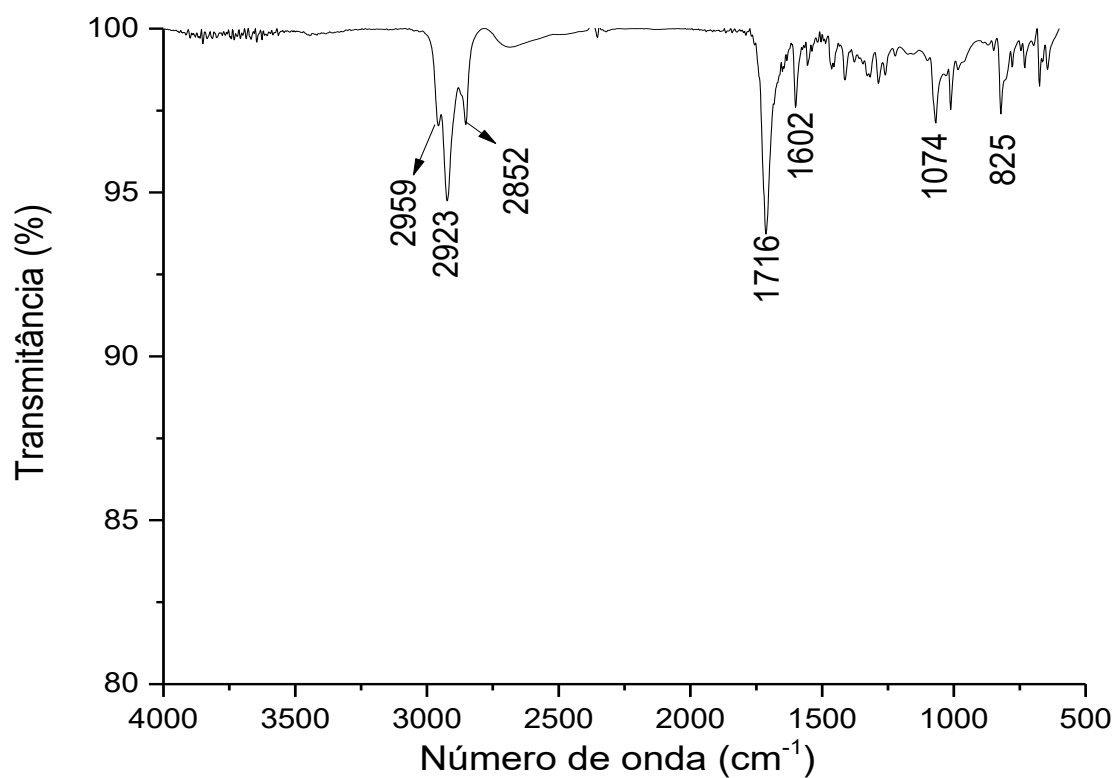
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 97 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3m** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

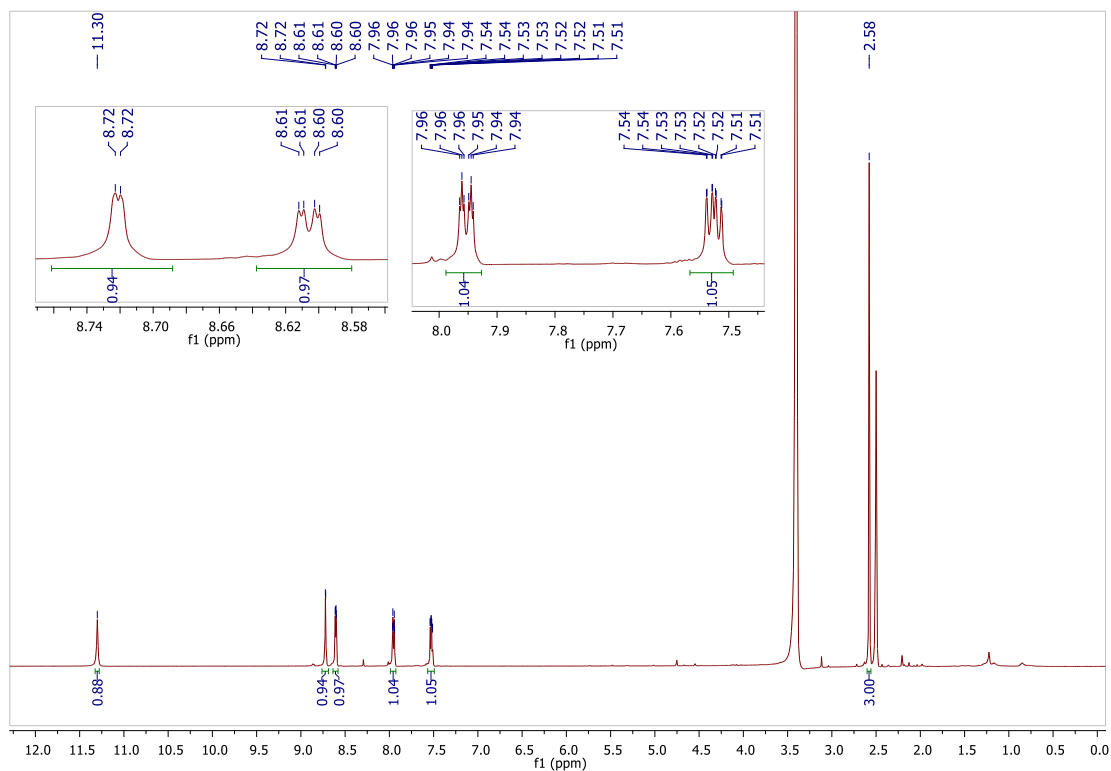
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 98 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3m** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

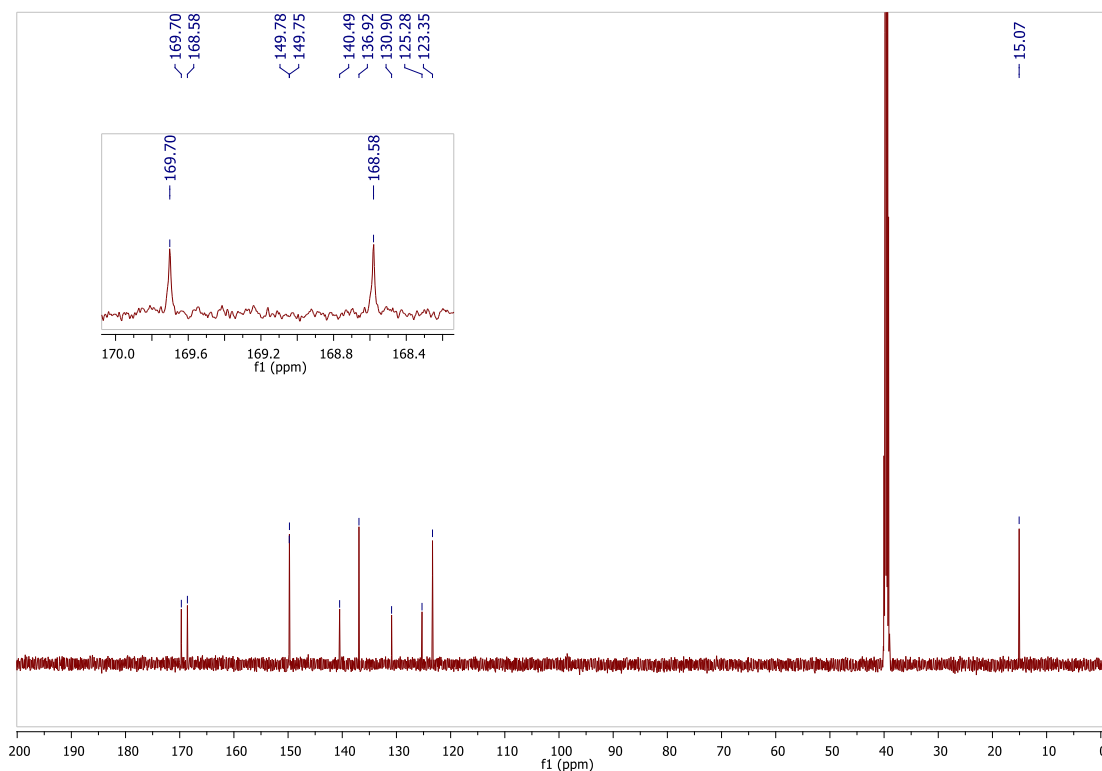
Espectro 99 - IV (NaCl) do composto **3m**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

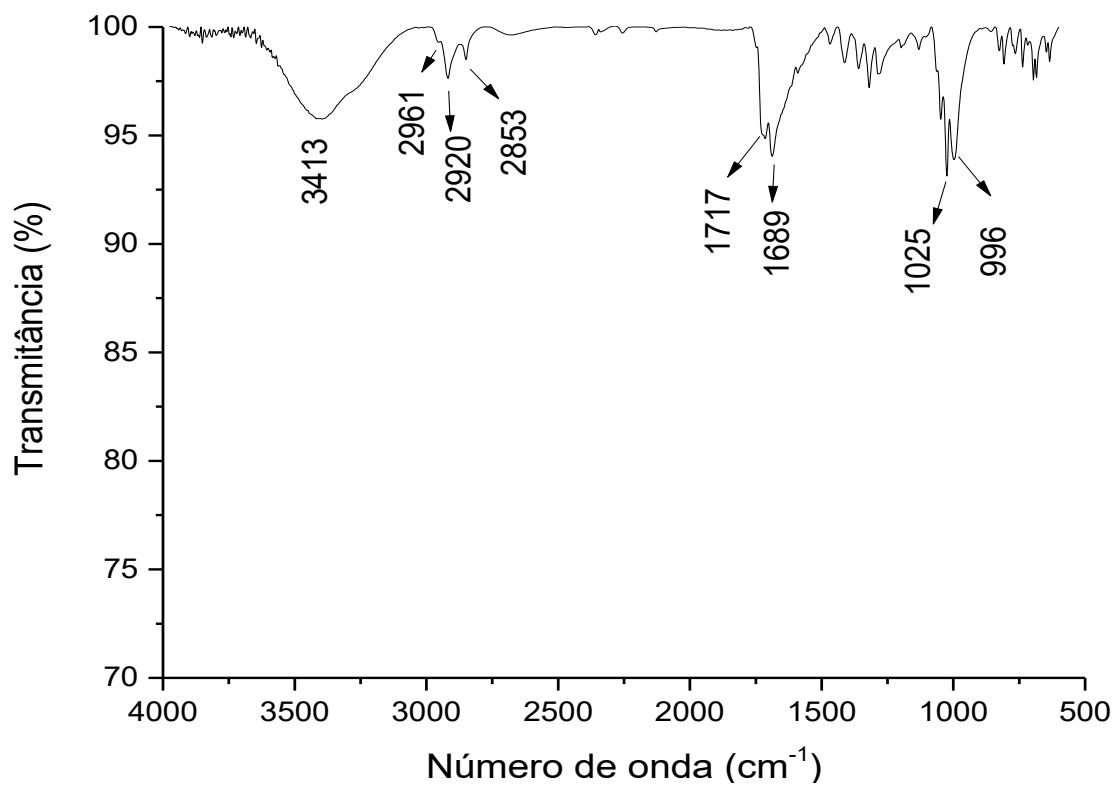
Espectro 100 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **3n** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

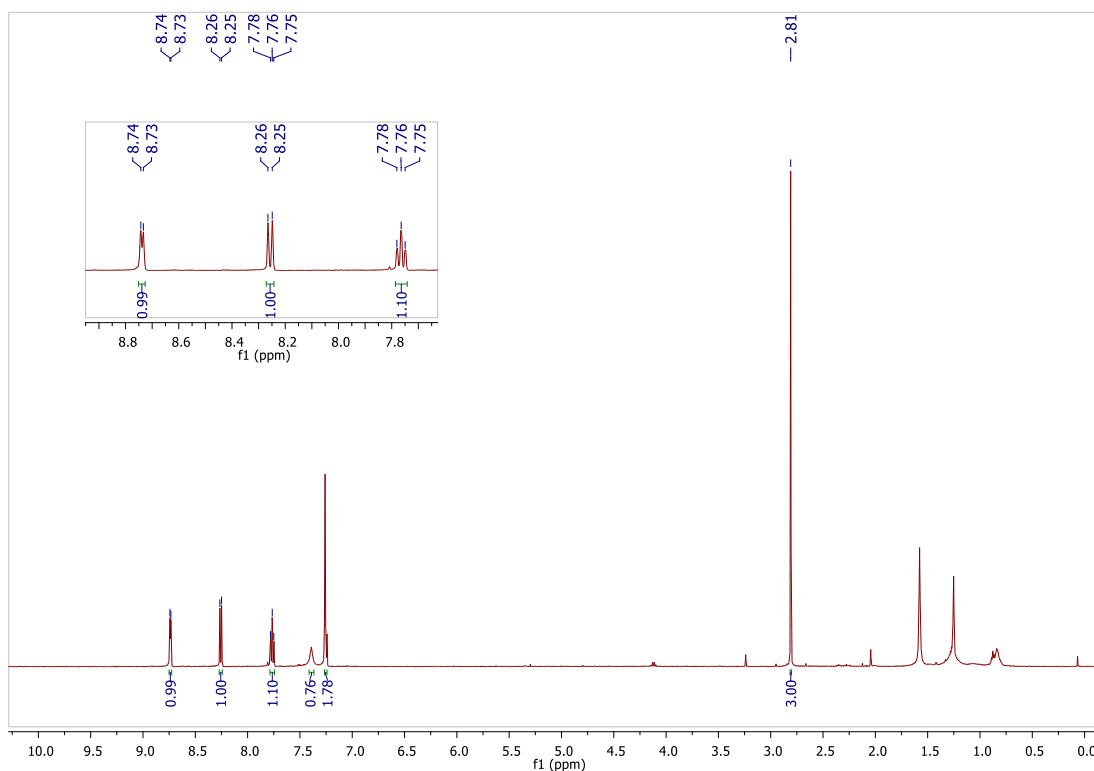


Espectro 101 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3n** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

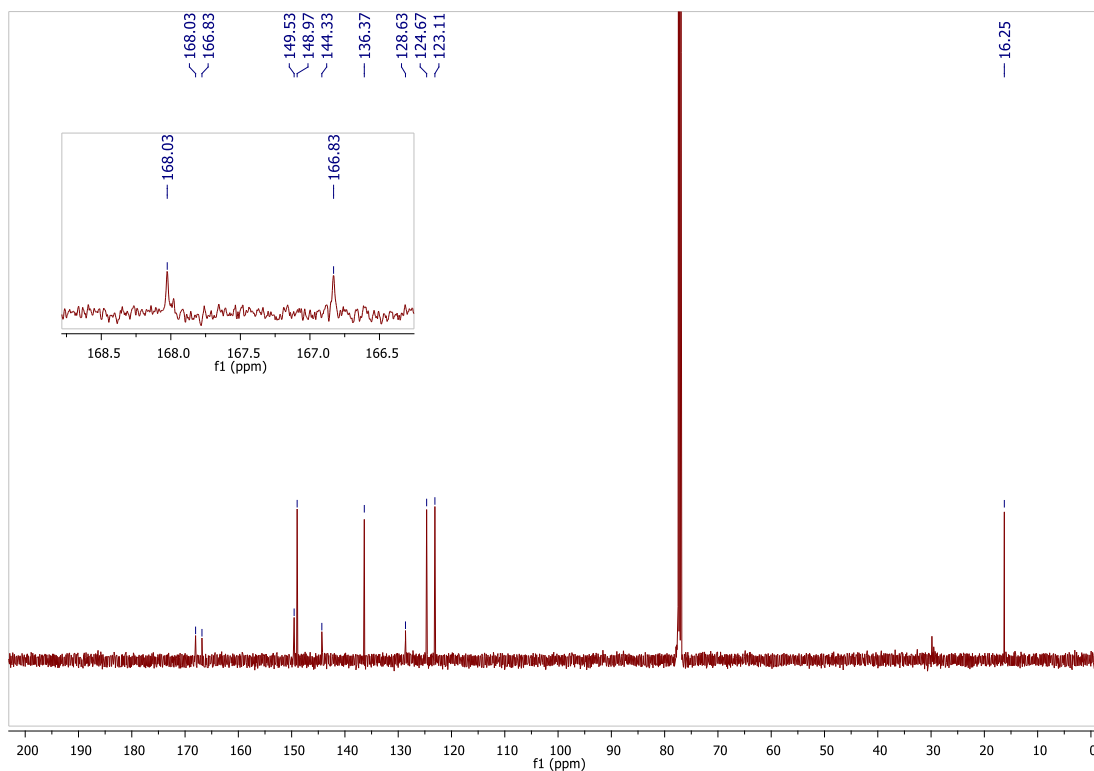
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 102 - IV (NaCl) do composto **3n**.

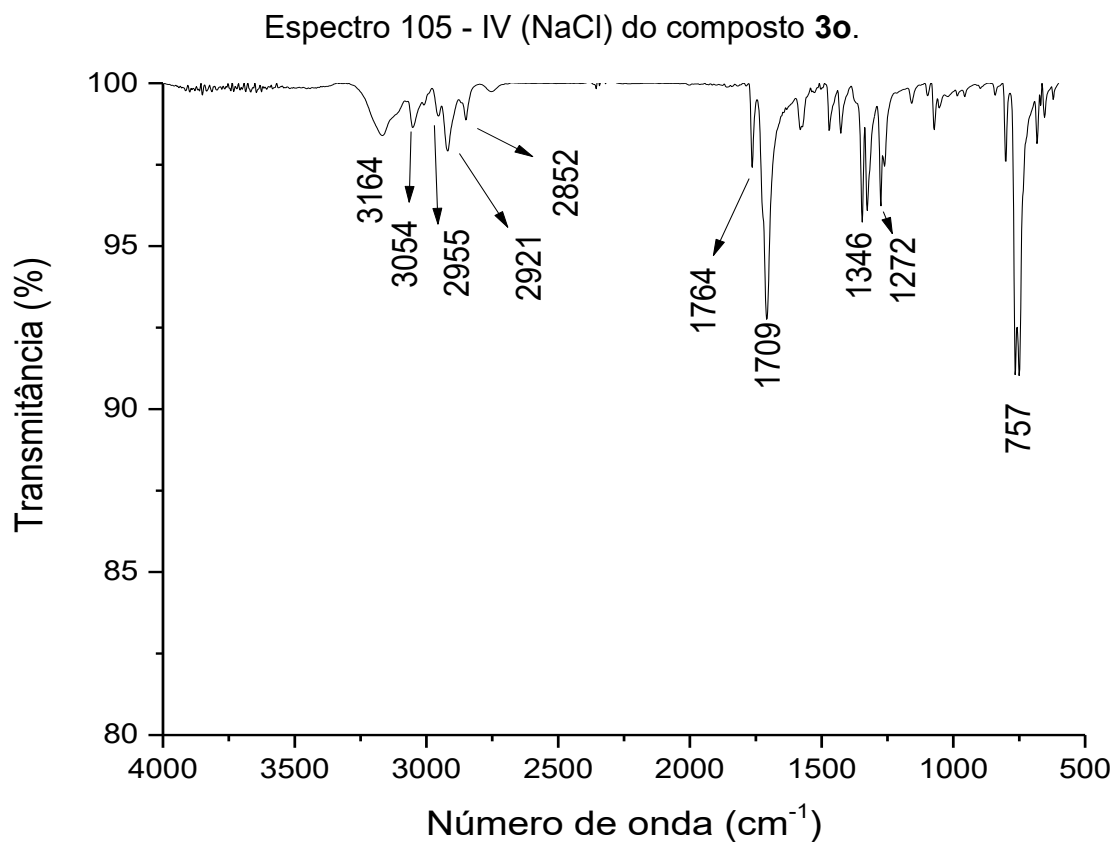
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 103 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3o** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

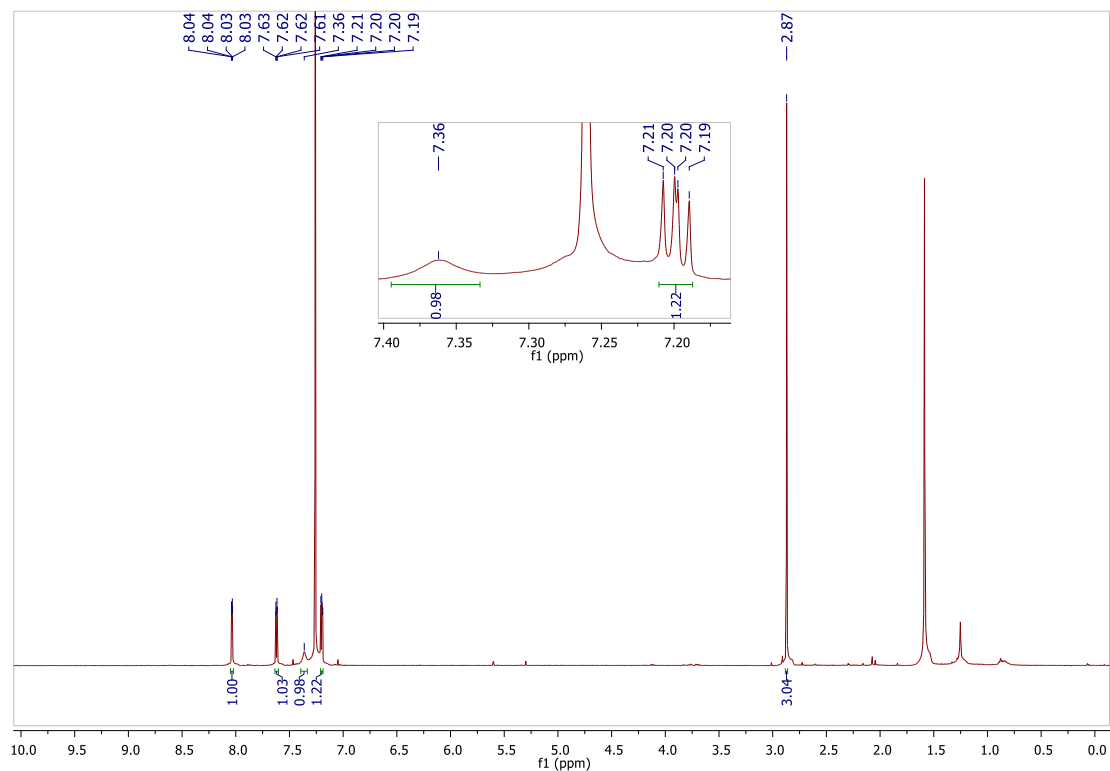
Espectro 104 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3o** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

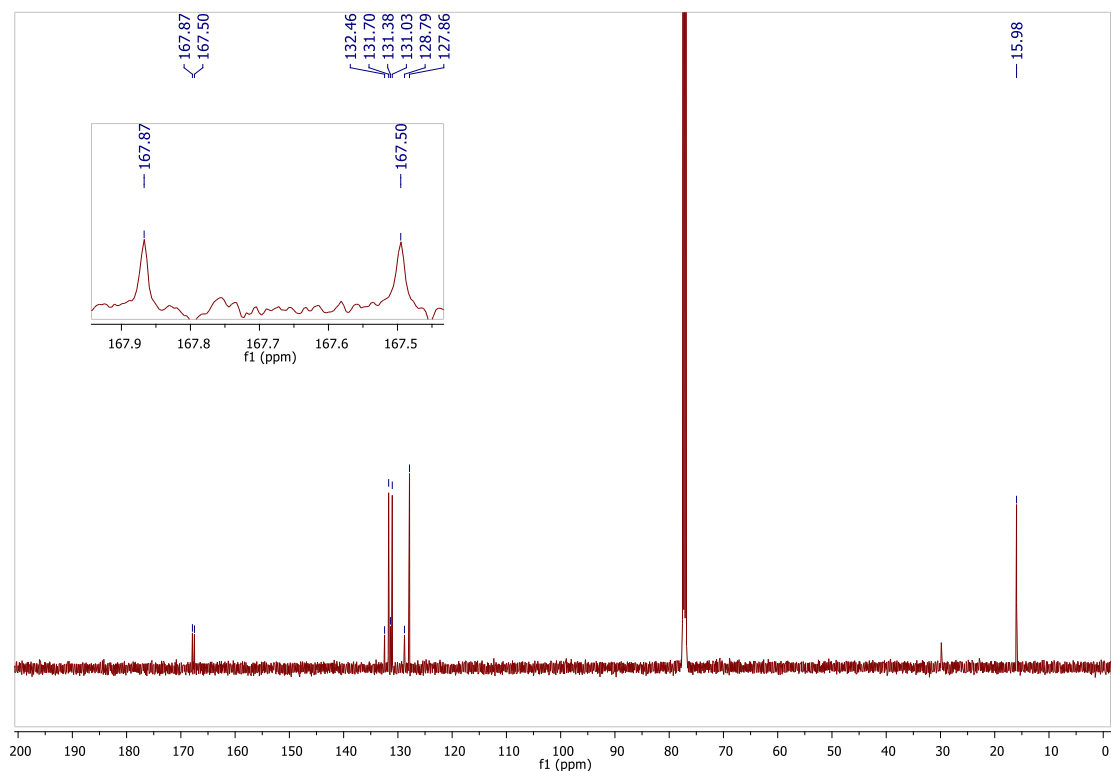


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

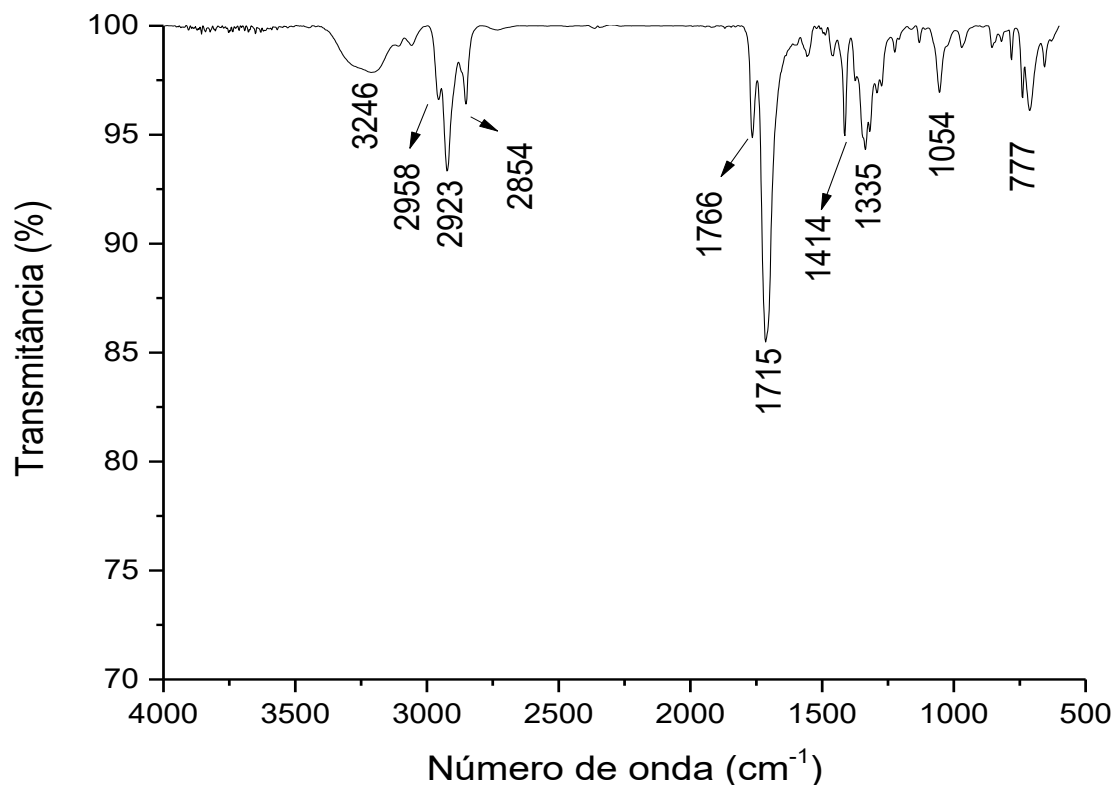
Espectro 106 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3p** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



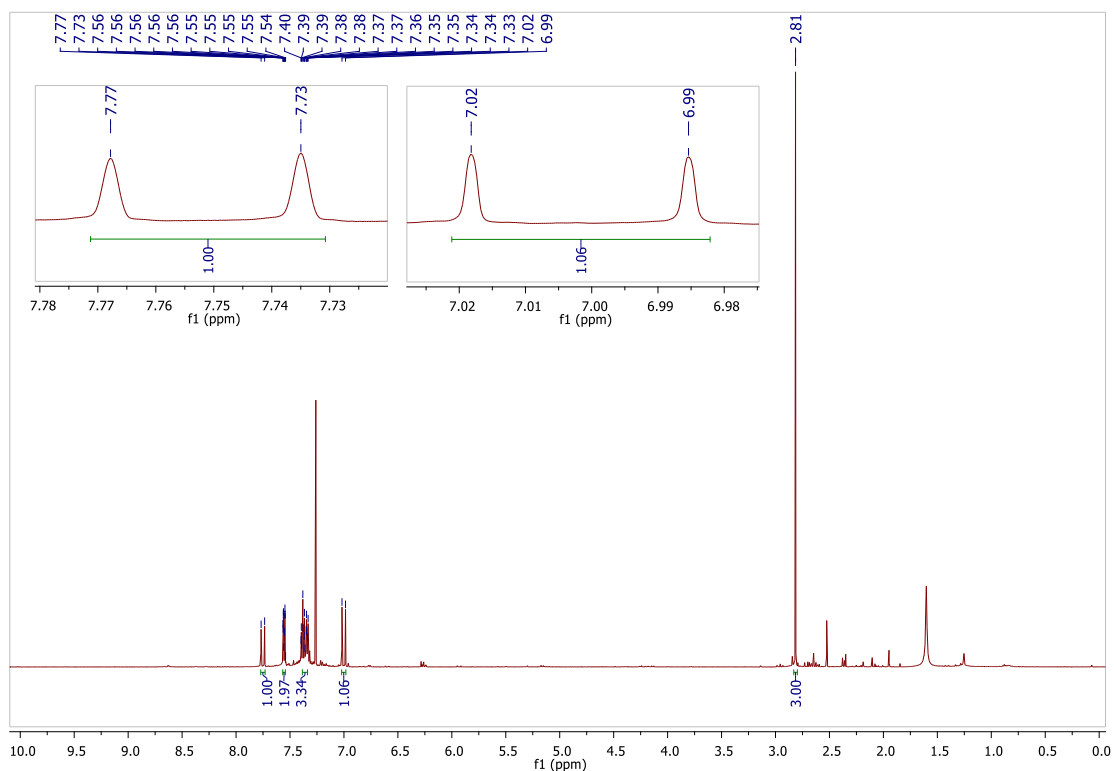
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 107 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3p** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

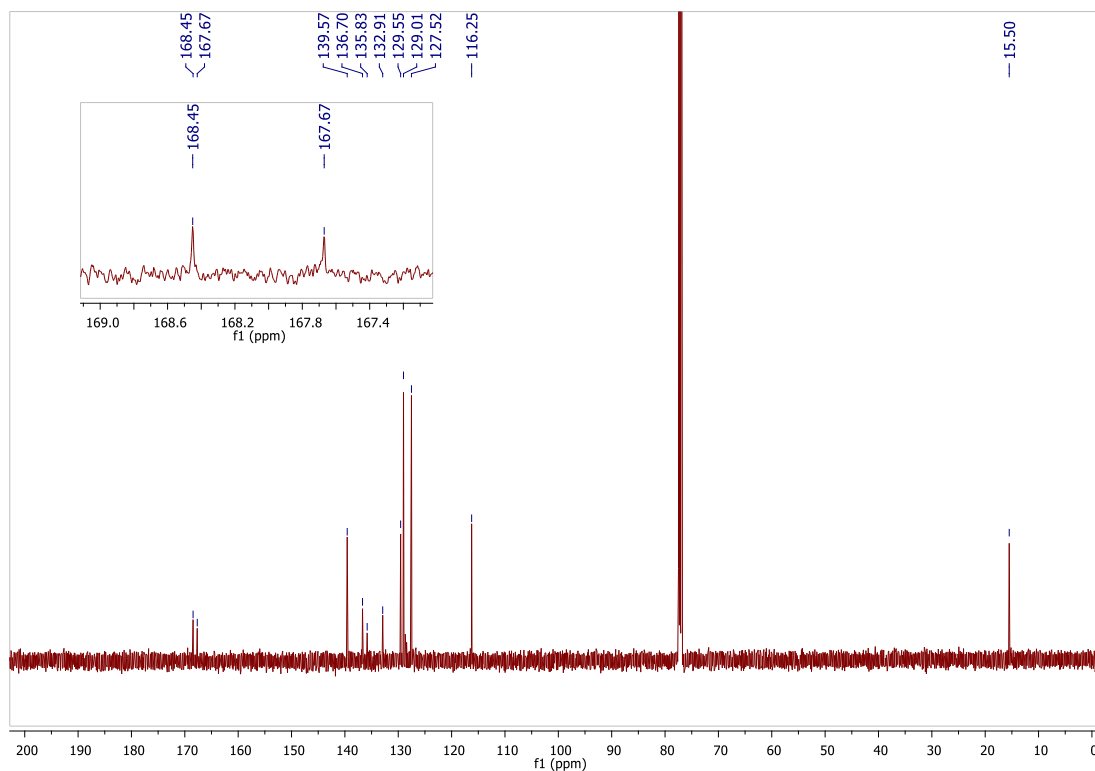
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 108 - IV (NaCl) do composto **3p**.

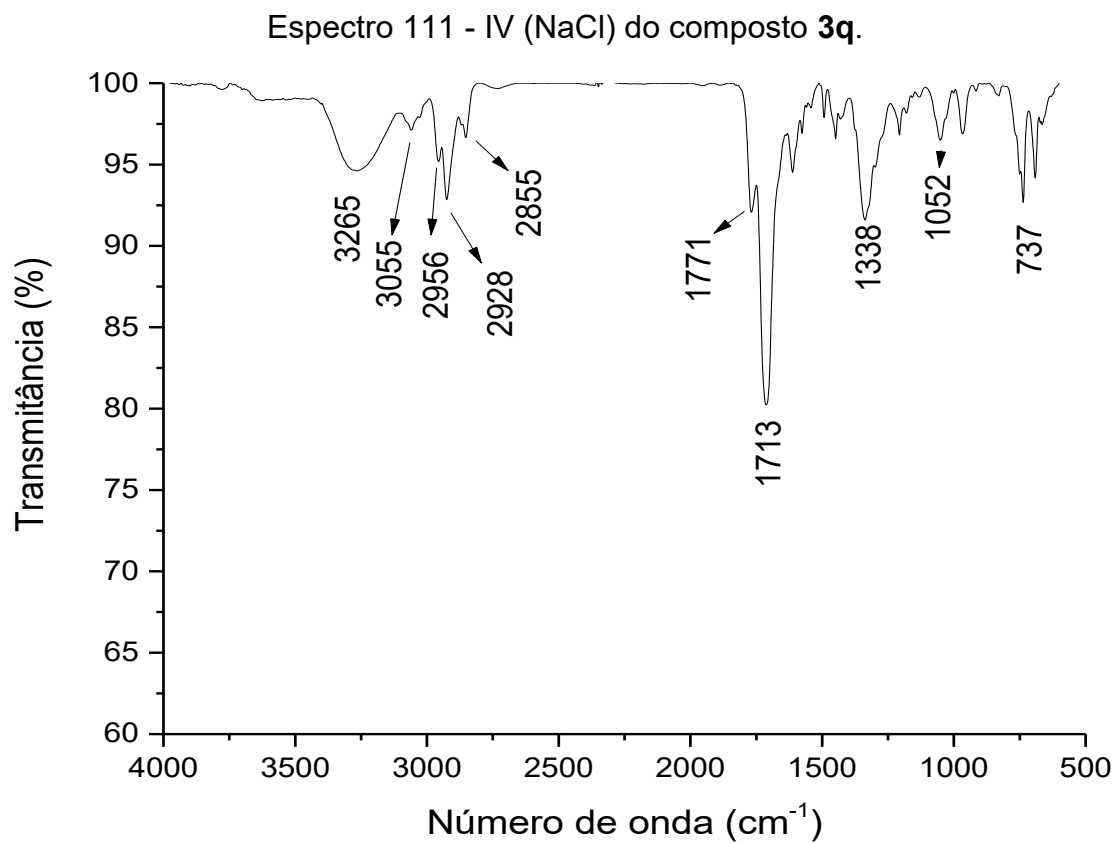
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 109 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3q** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

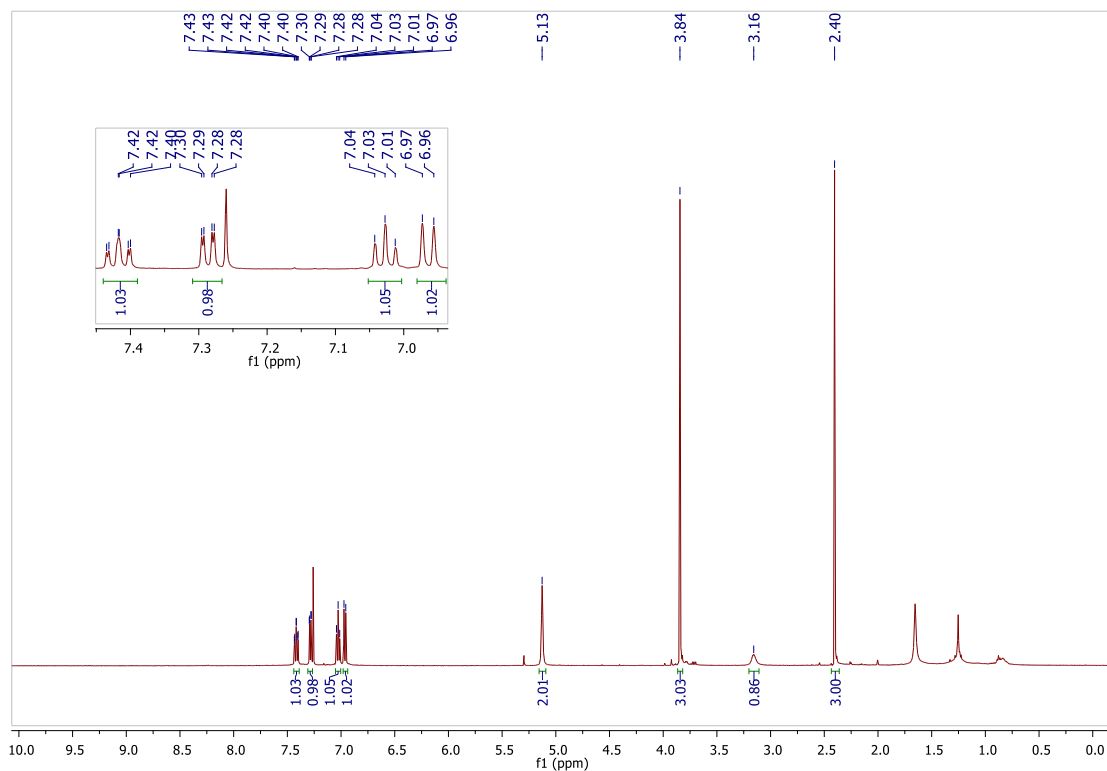
Espectro 110 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3q** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

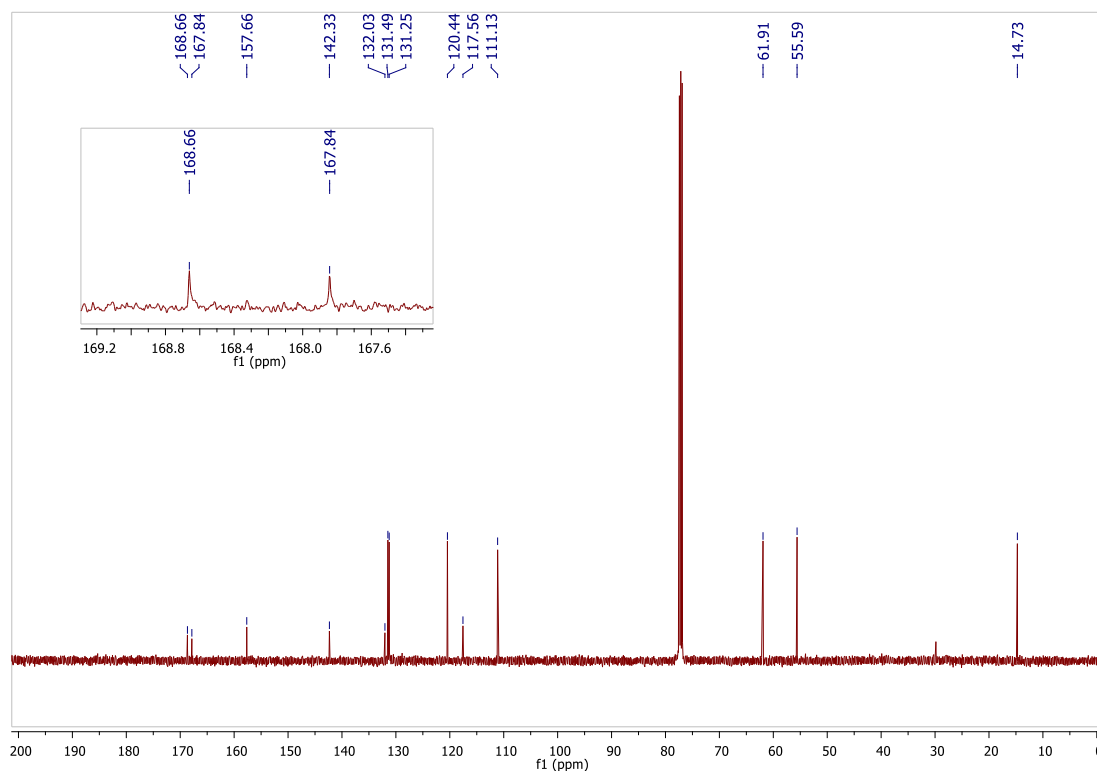


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

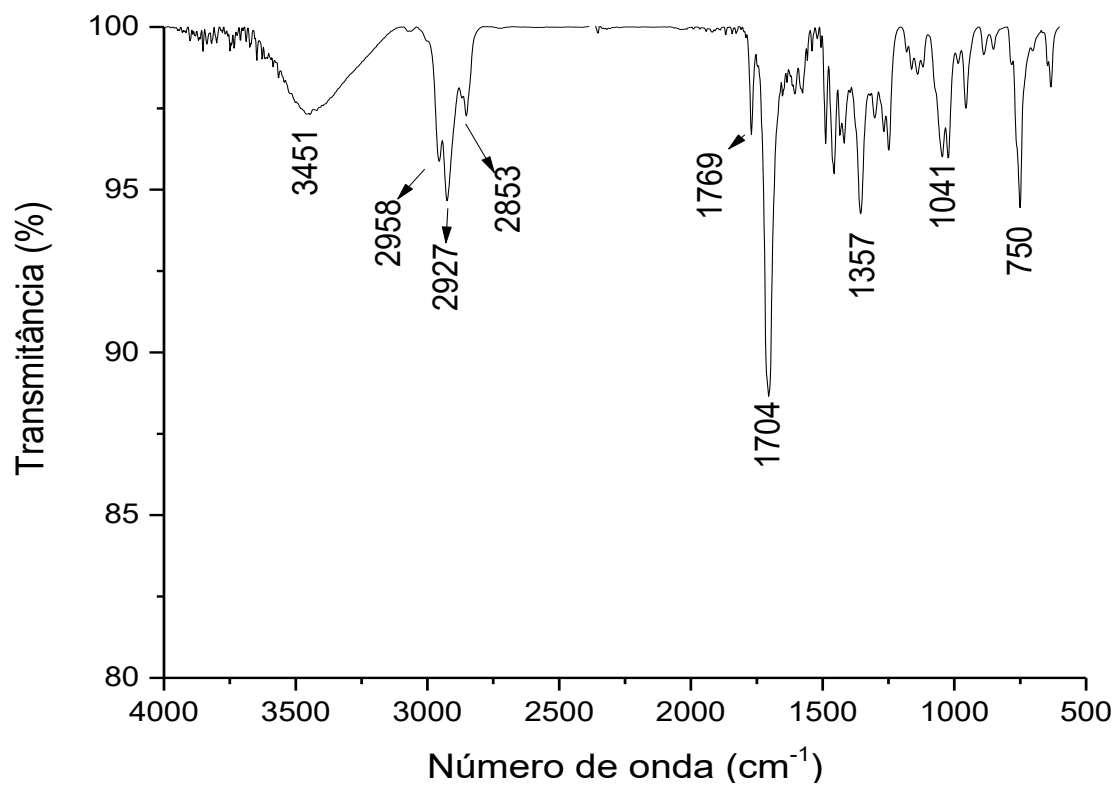
Espectro 112 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4h** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 113 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4h** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

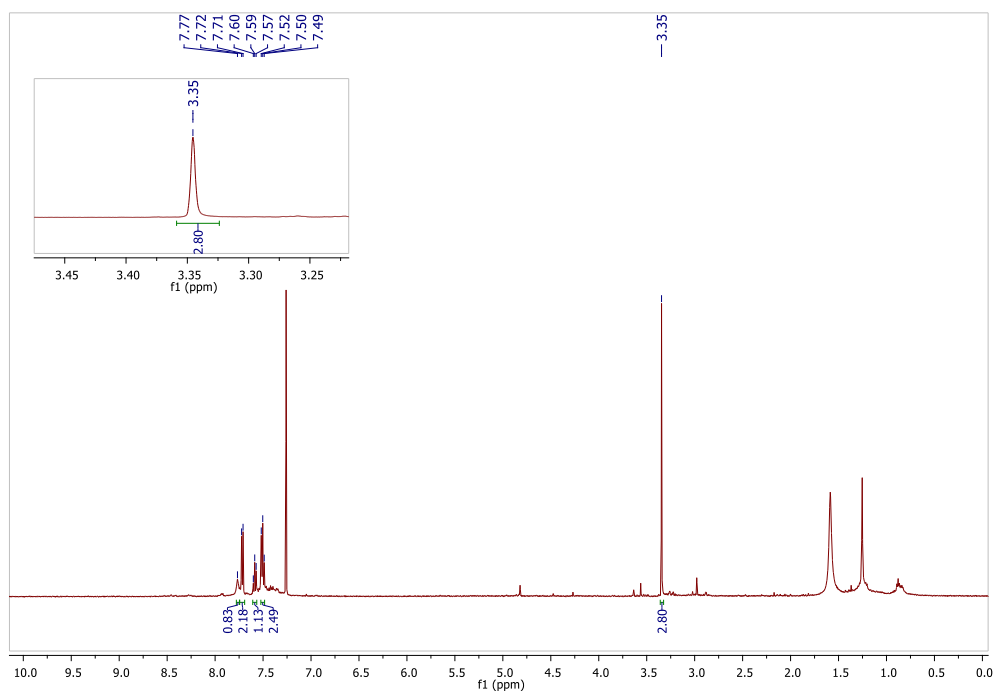
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 114 - IV (NaCl) do composto **4h**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

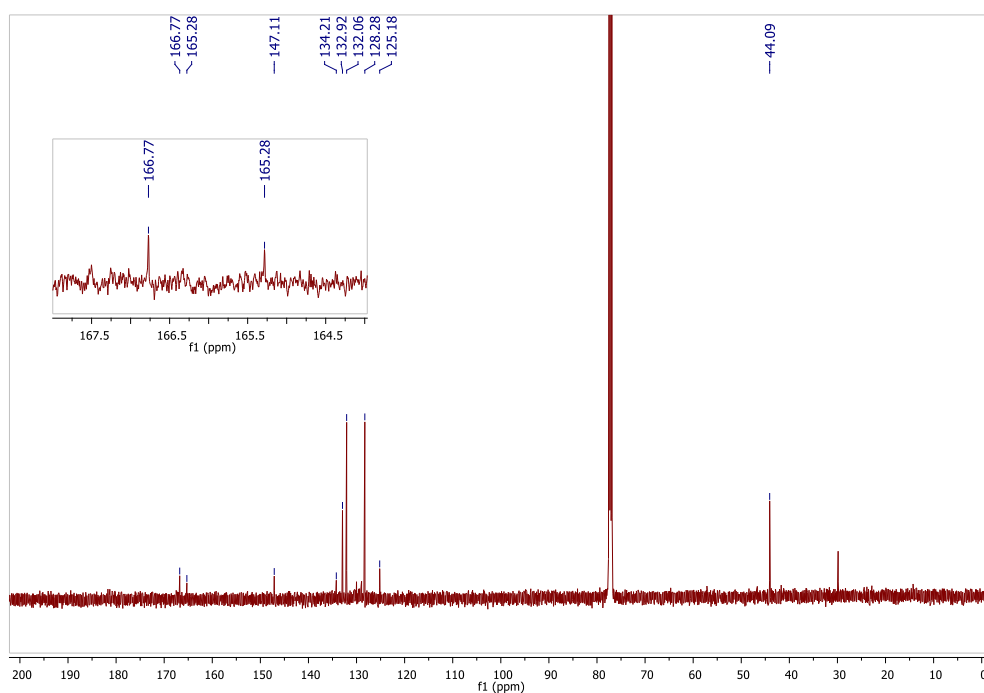
## SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN E IV DOS COMPOSTOS DE APLICAÇÕES SINTÉTICAS

Espectro 115 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



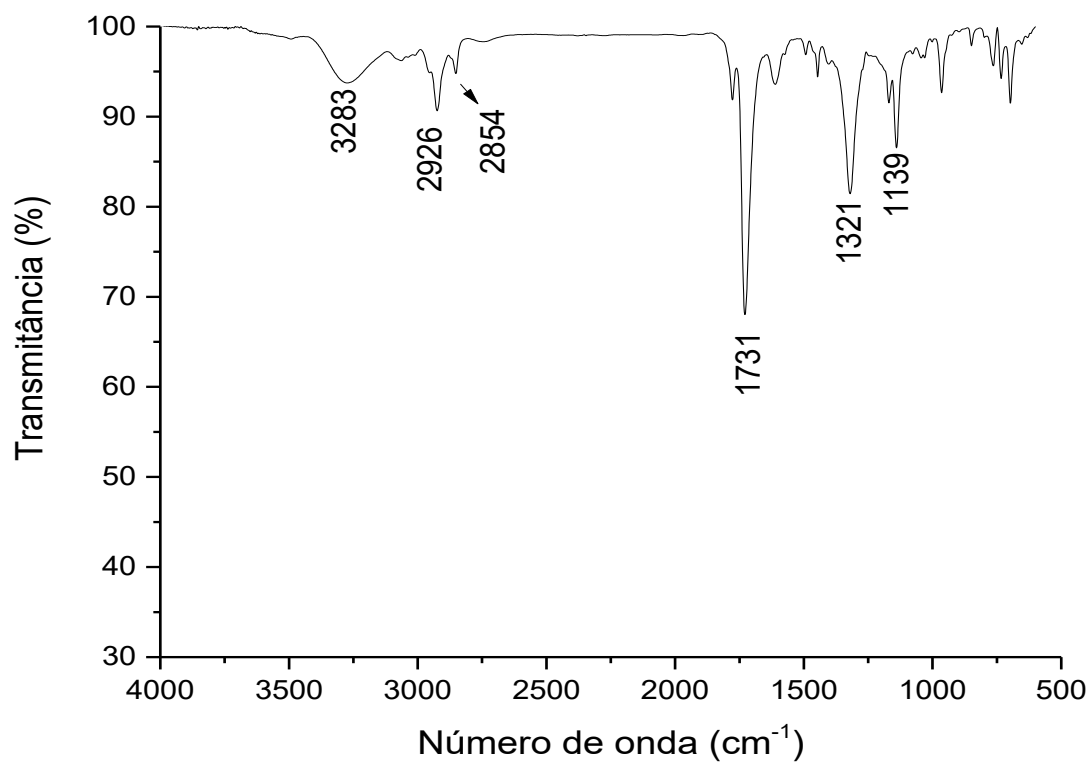
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 116 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

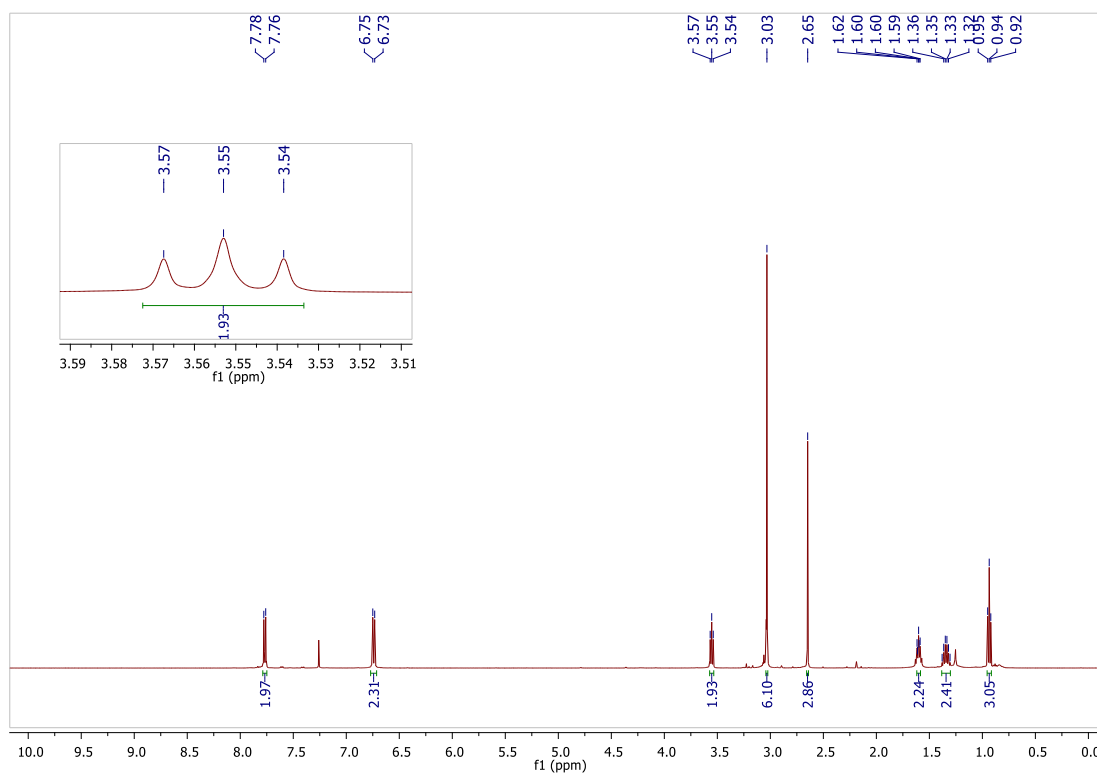


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

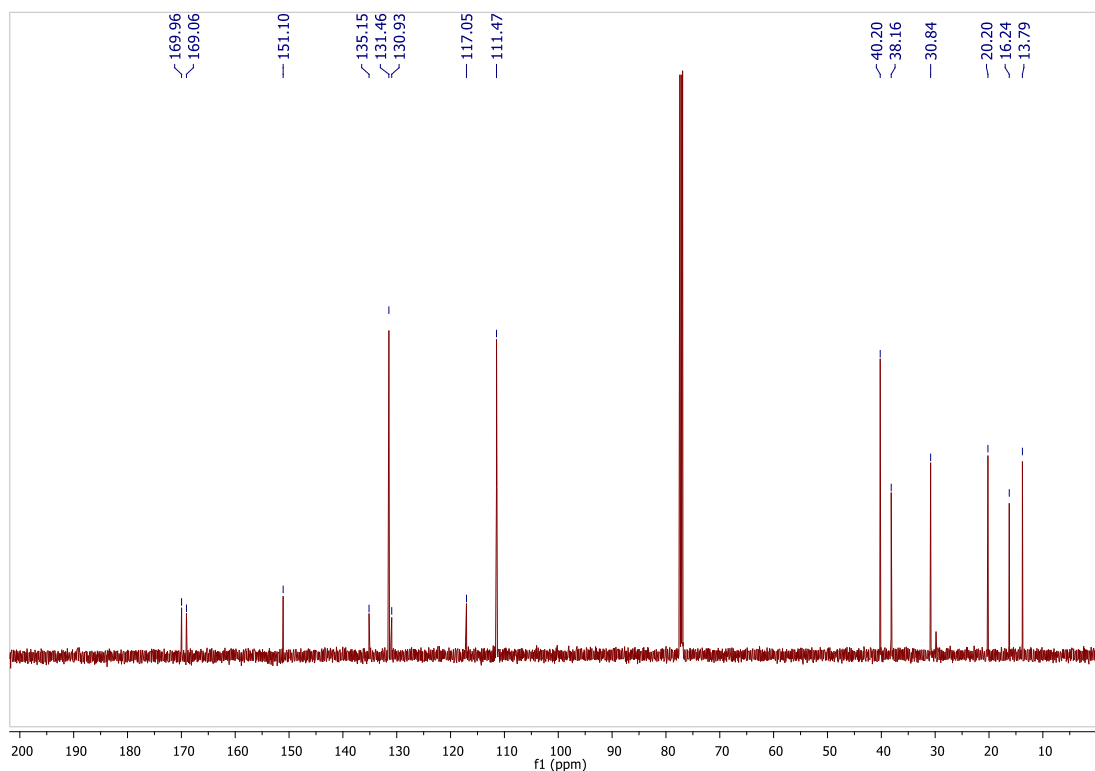


Espectro 117 - IV (NaCl) do composto **5**.

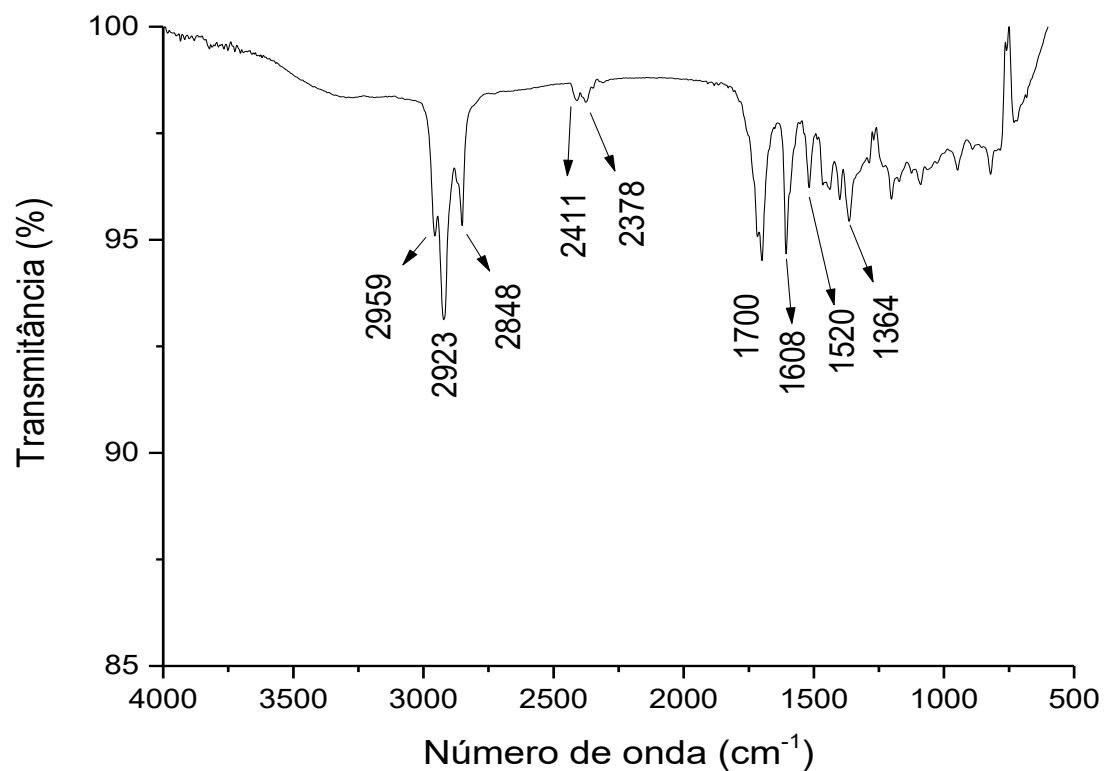
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 118 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

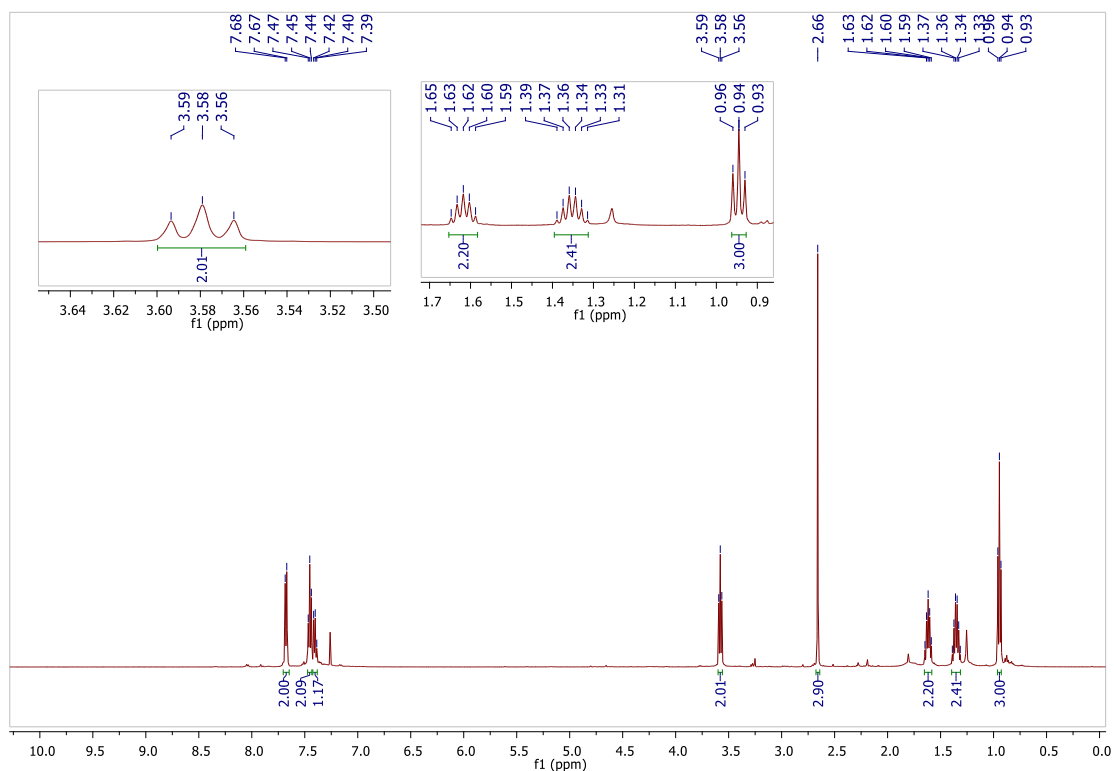
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 119 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

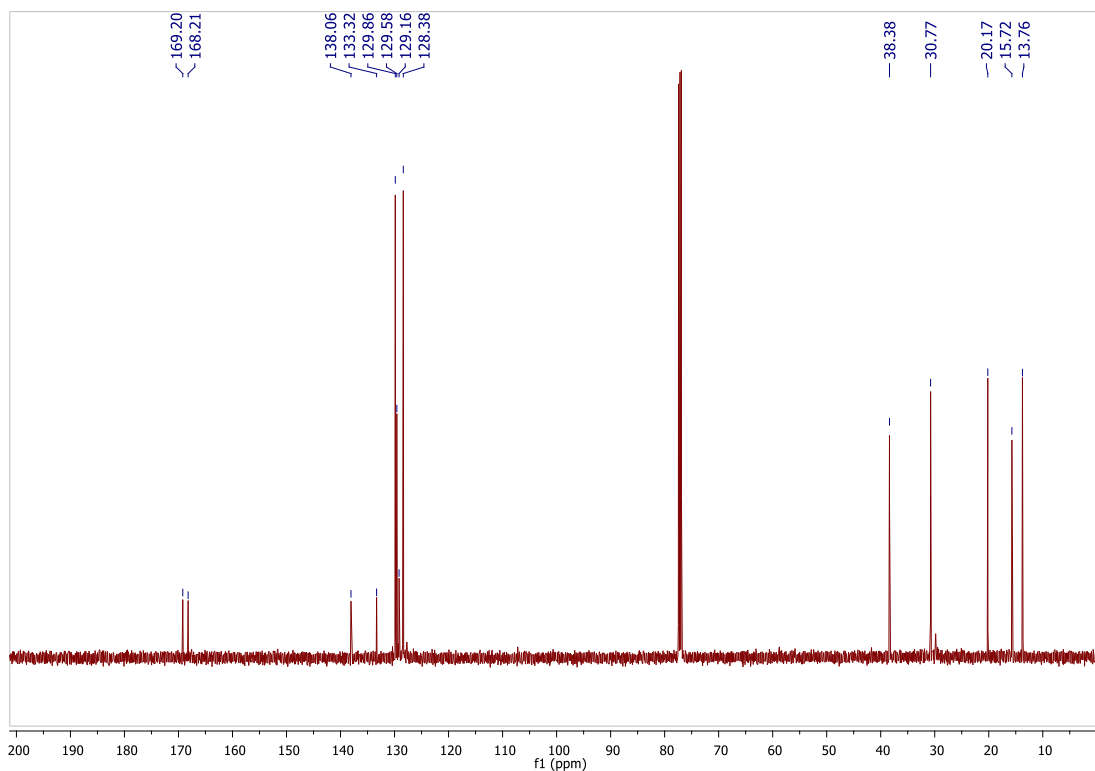
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 120 - IV (NaCl) do composto **6**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

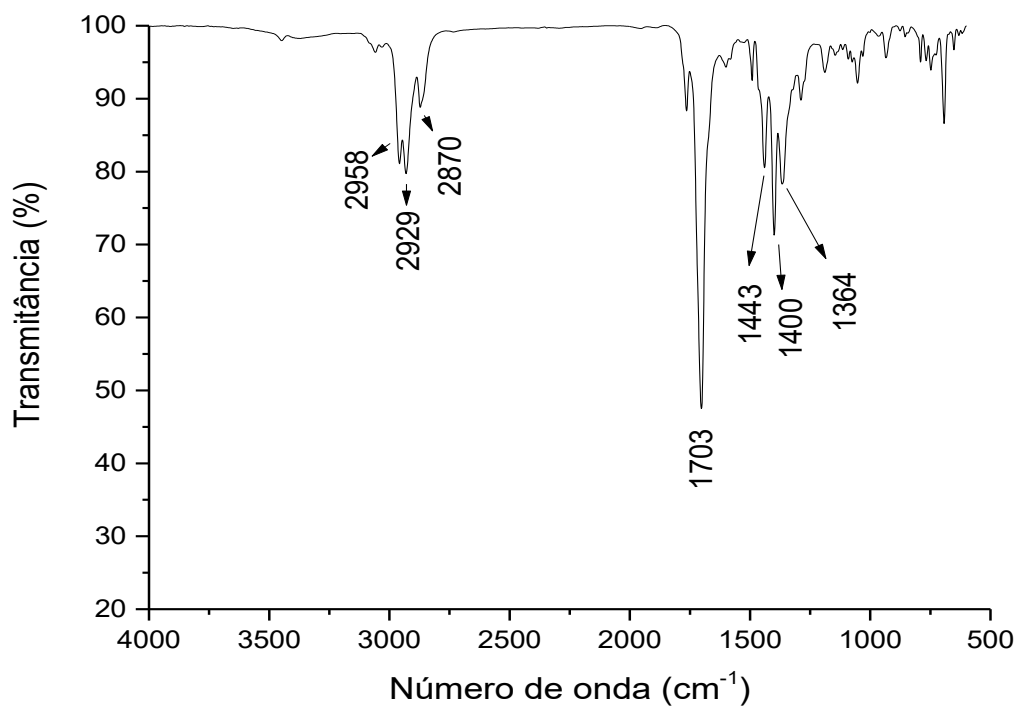
Espectro 121 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 122 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

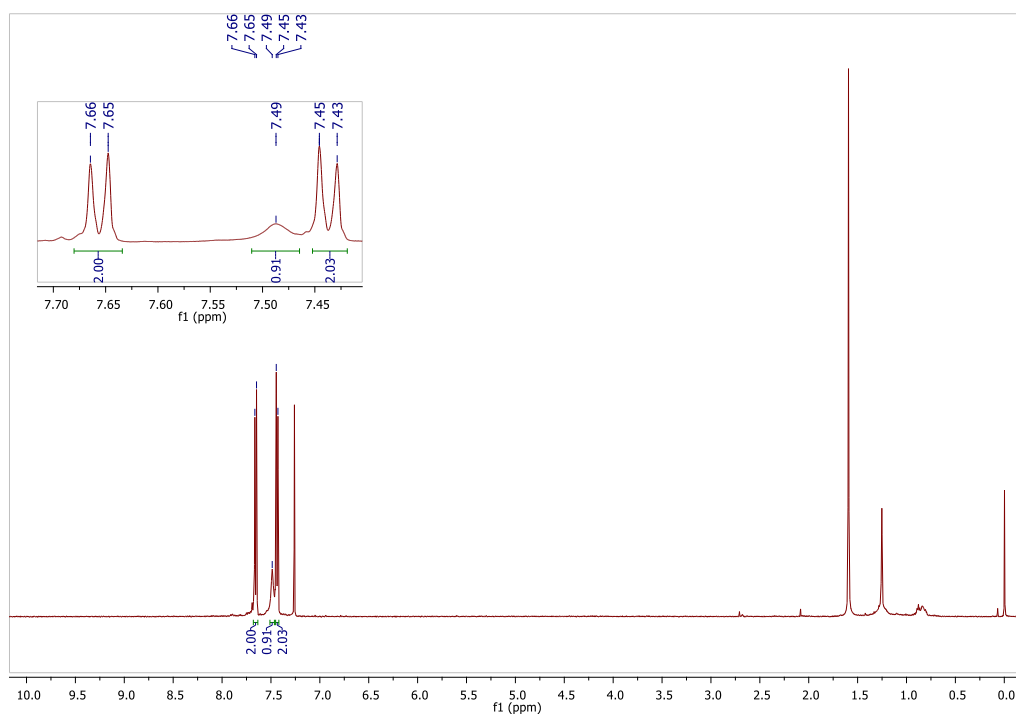
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 123 - IV (NaCl) do composto 7.

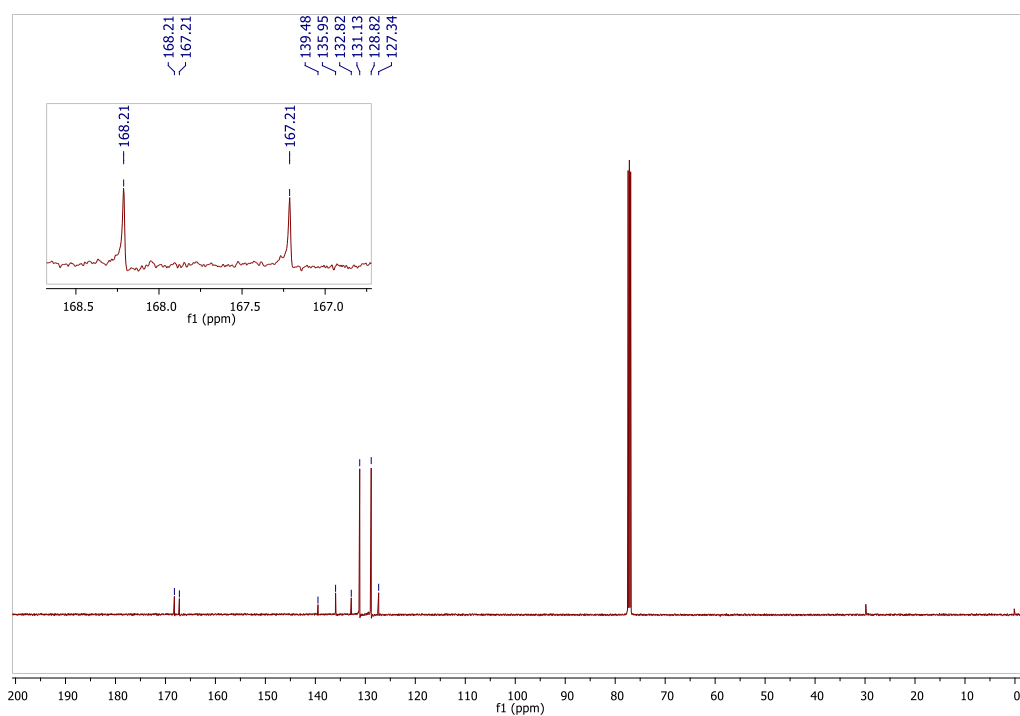


Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

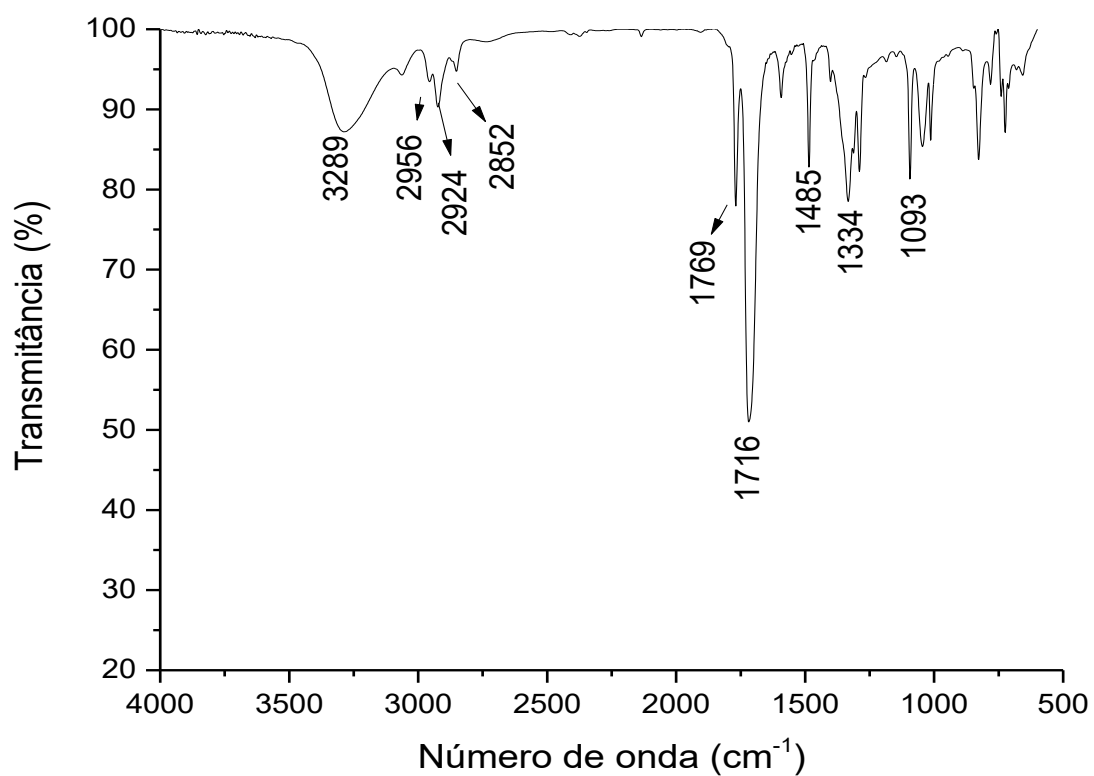
## SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN E IV DOS EXPERIMENTOS CONTROLE

Espectro 124 - RMN de <sup>1</sup>H do composto 8 (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

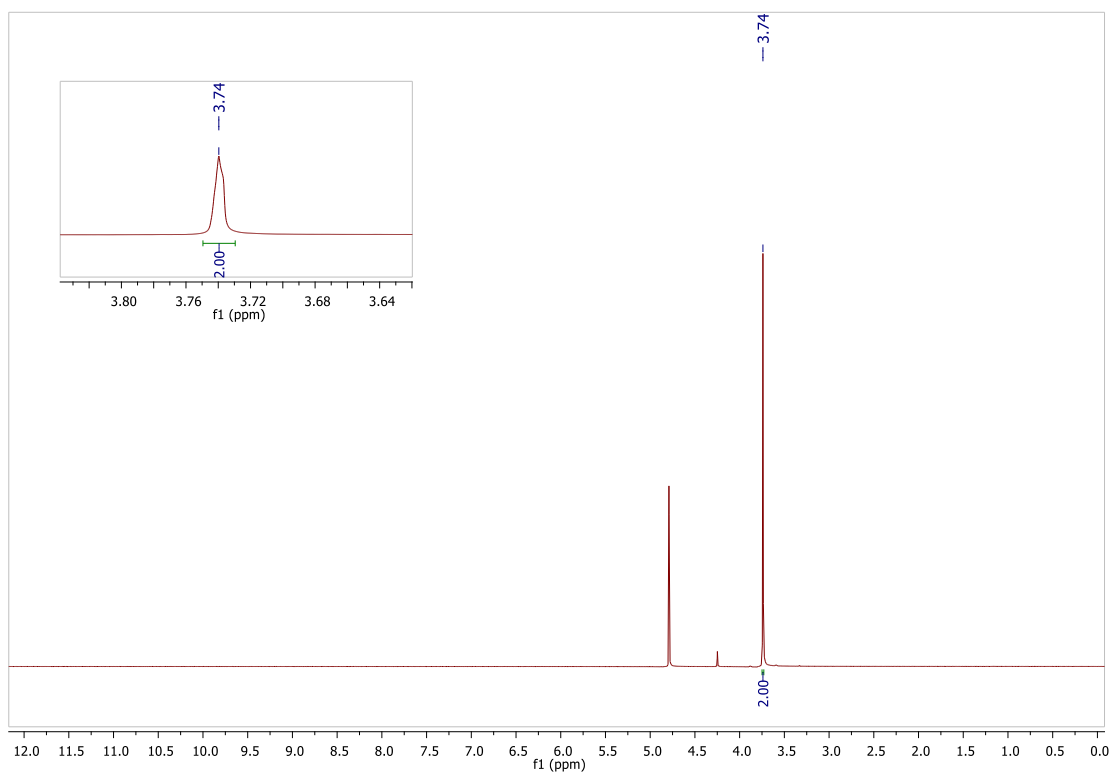
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 125 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

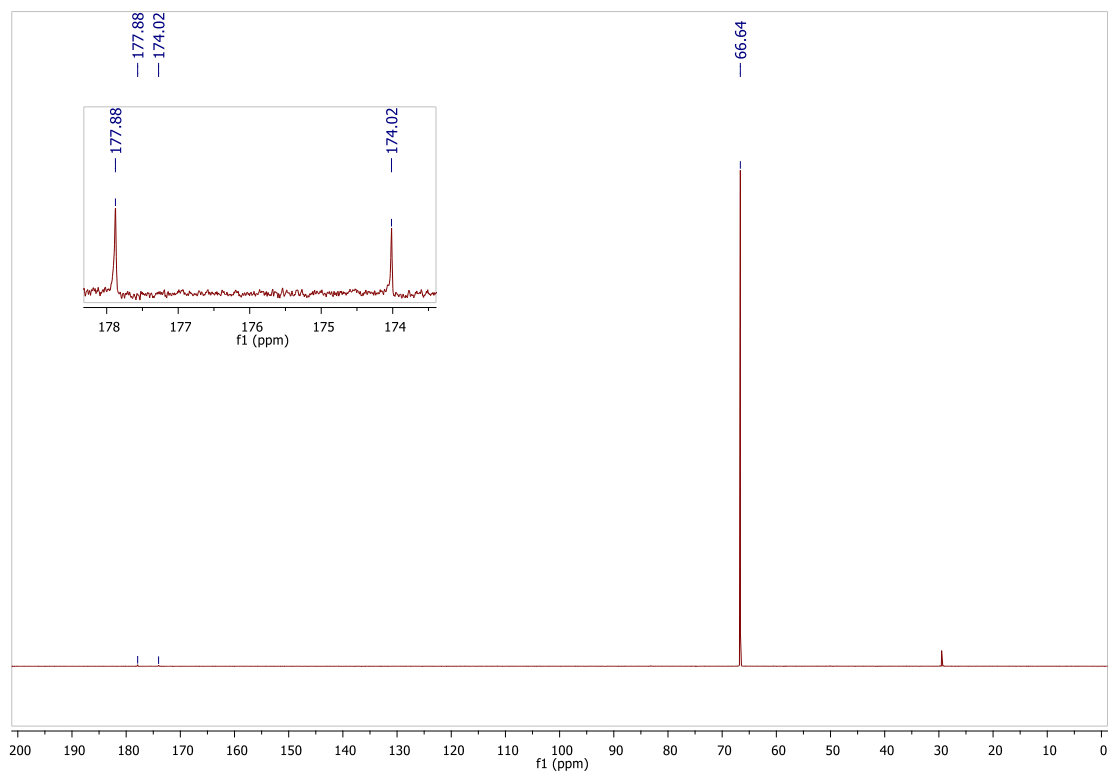
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 126 - IV (NaCl) do composto **8**.

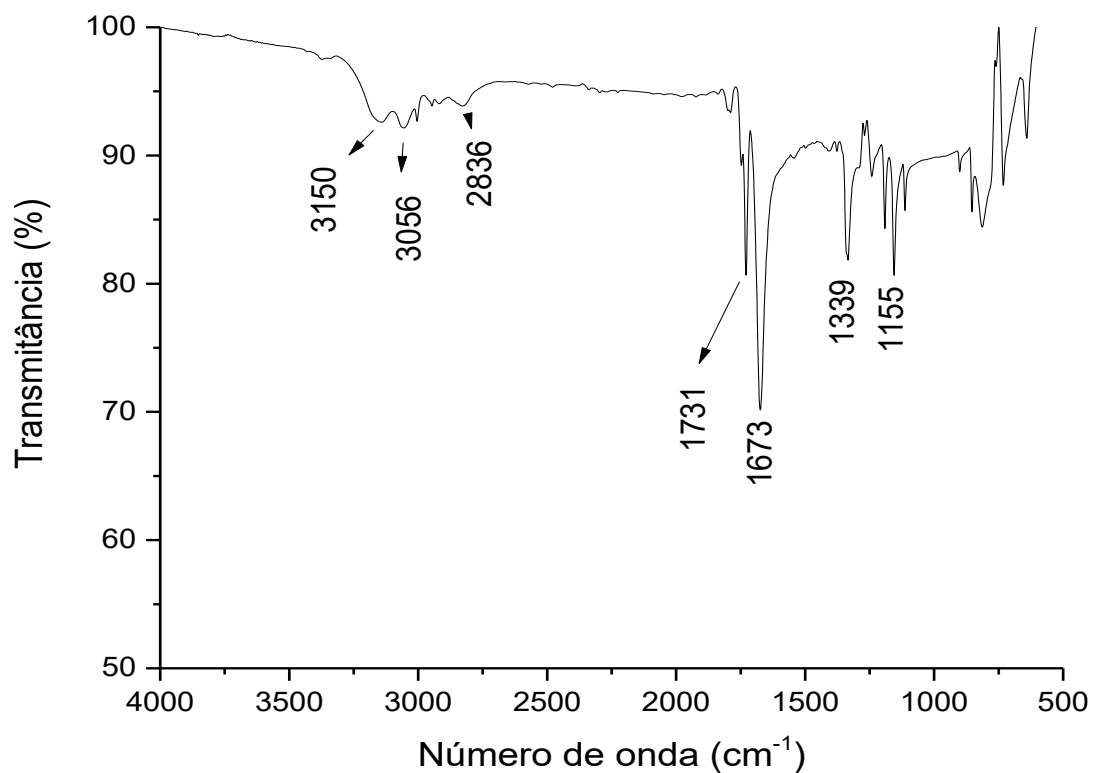
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 127 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9** (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

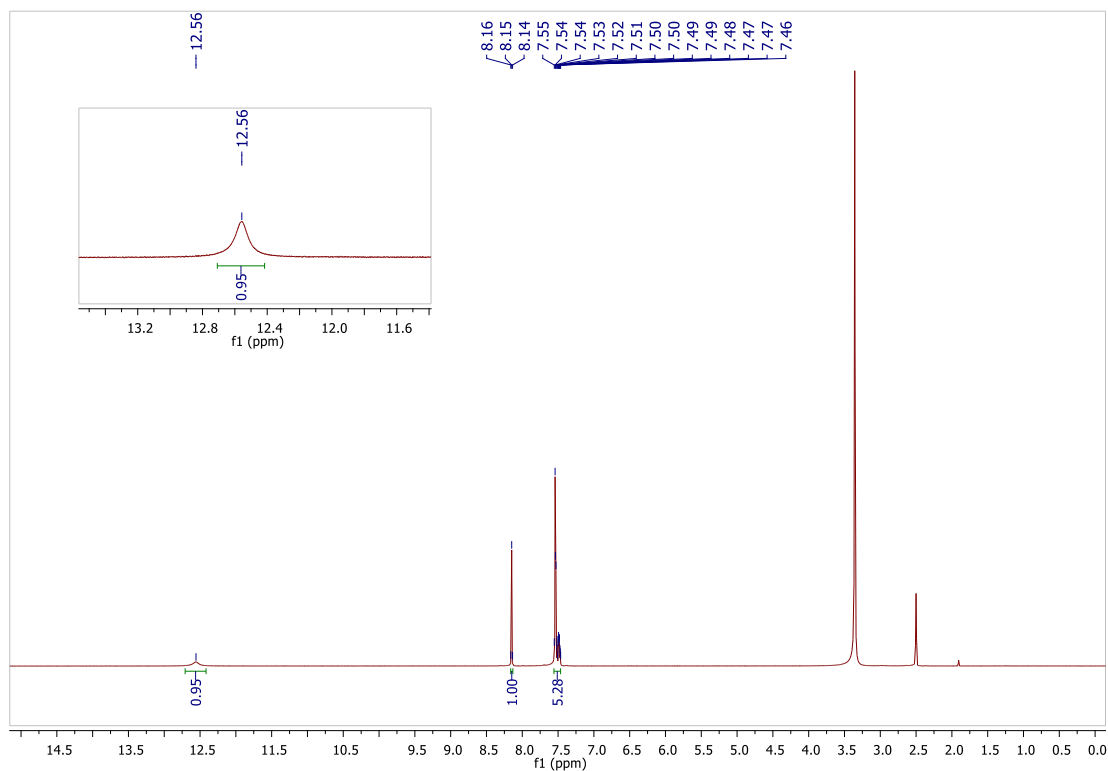
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 128 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9** (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

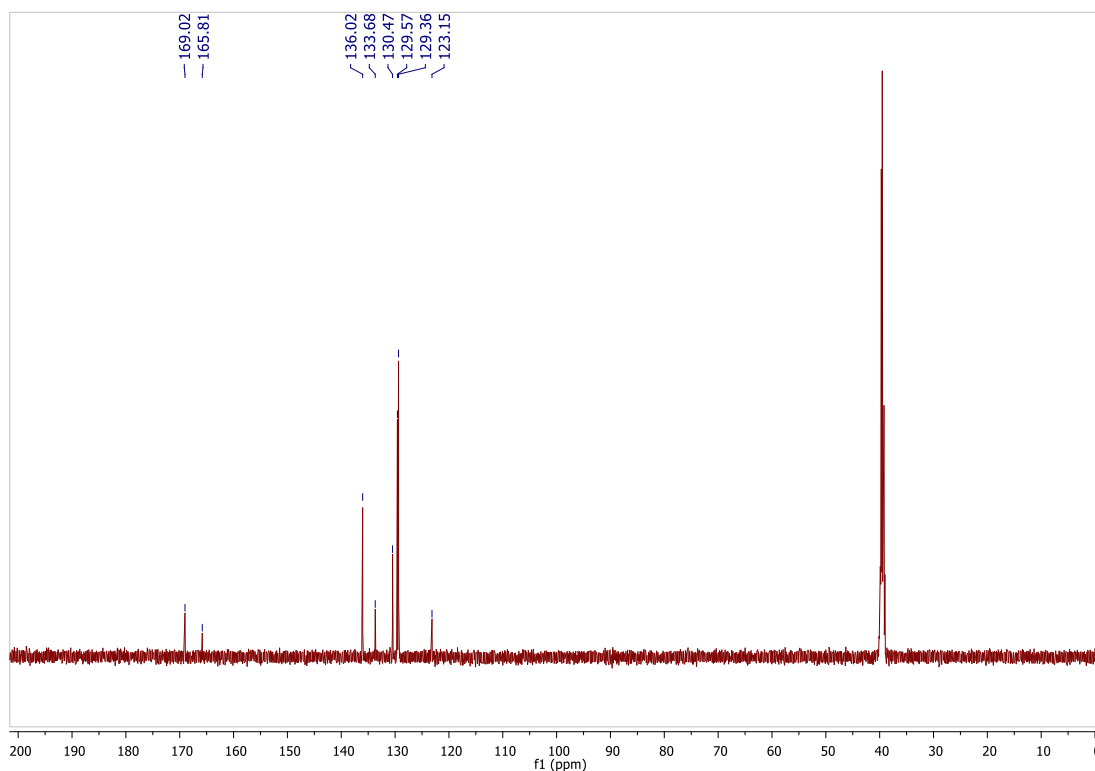
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 129 - IV (NaCl) do composto **9**.

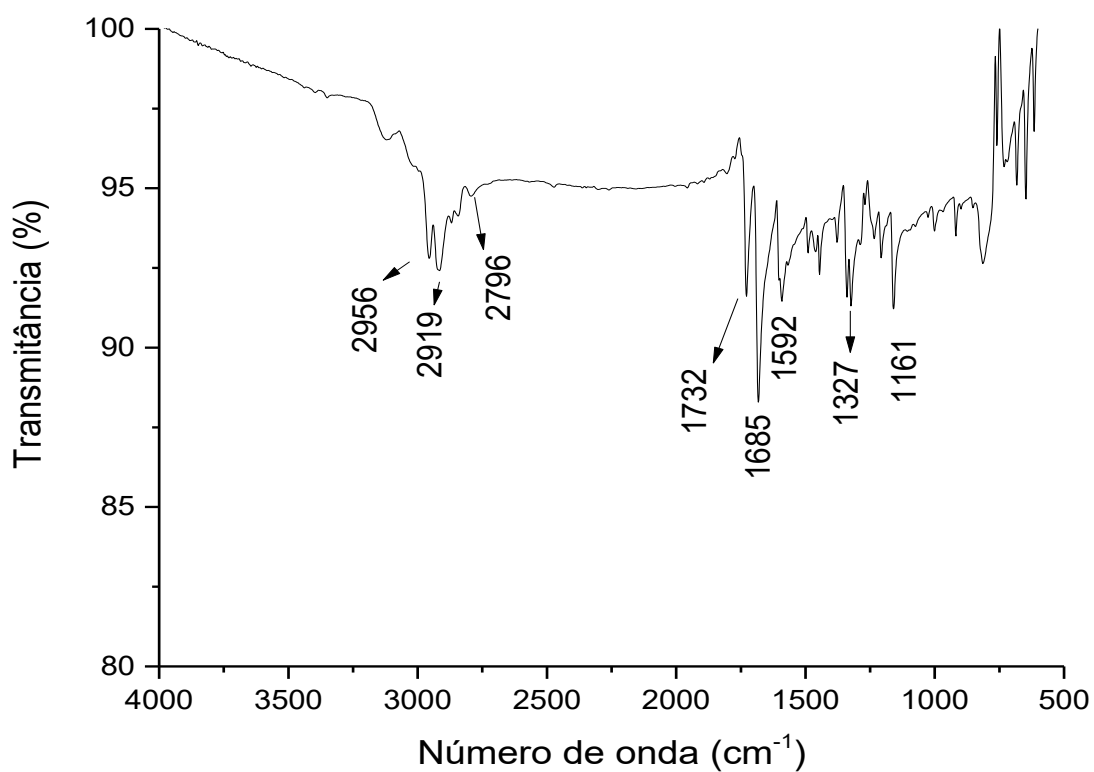
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 130 - RMN de <sup>1</sup>H do composto **10** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

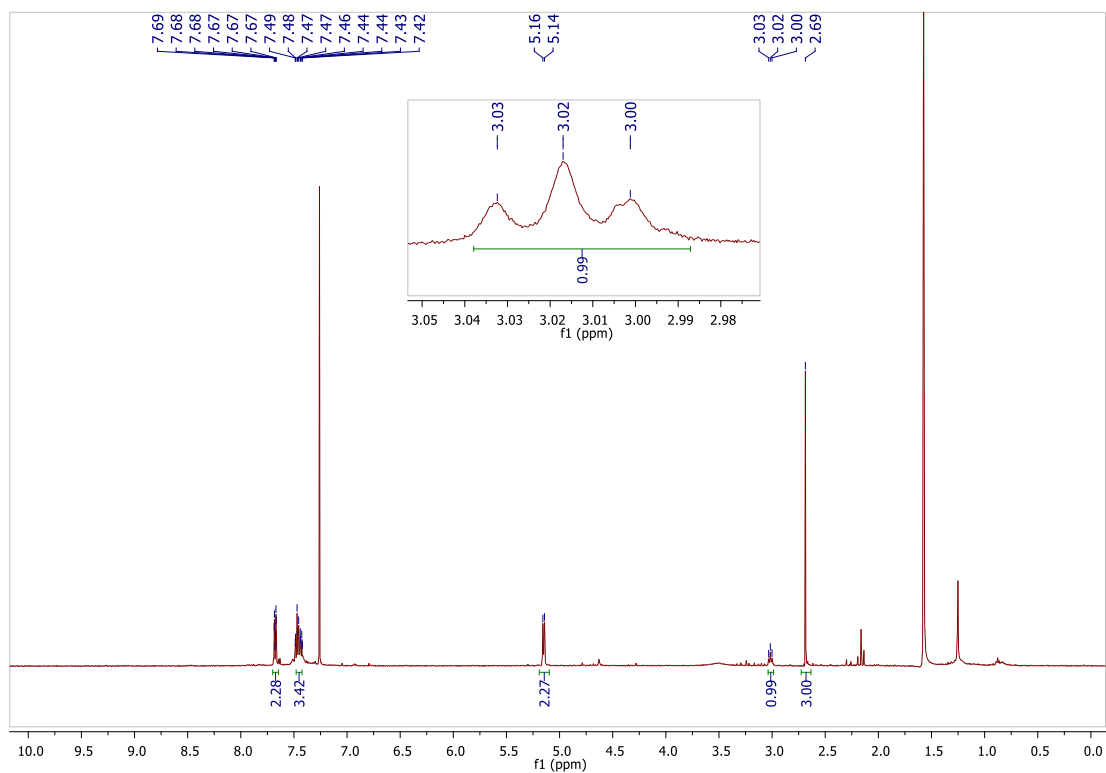
Espectro 131 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

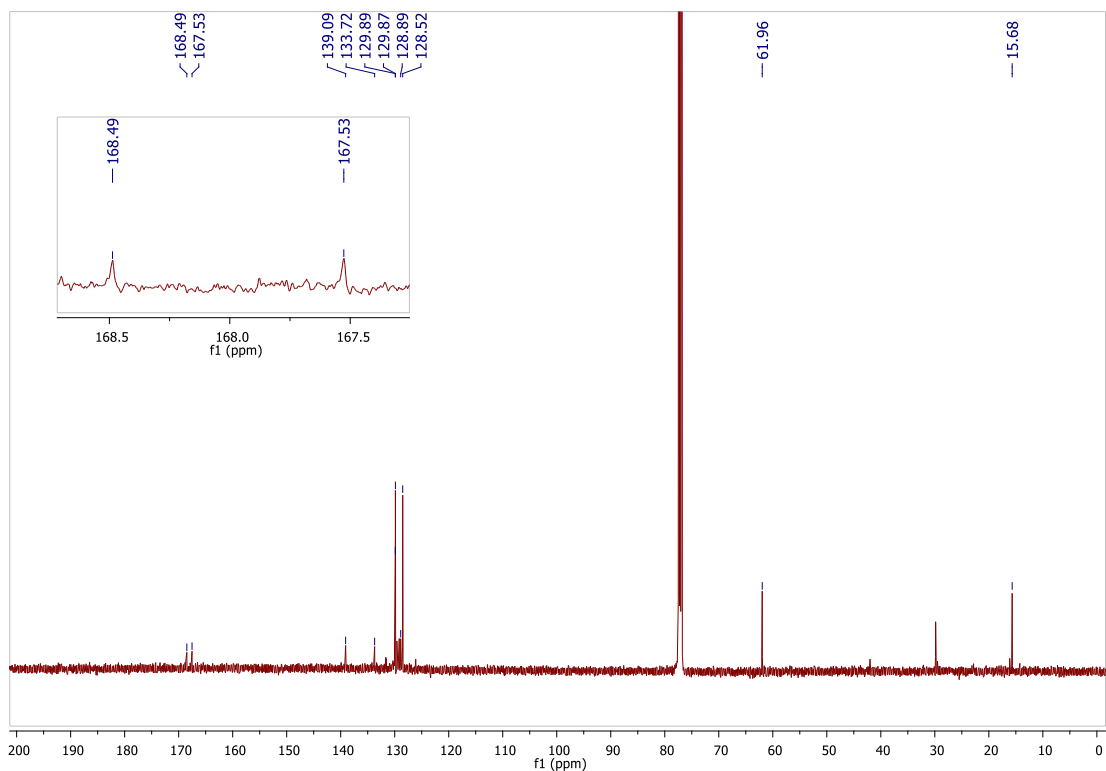
Espectro 132 - IV (NaCl) do composto **10**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

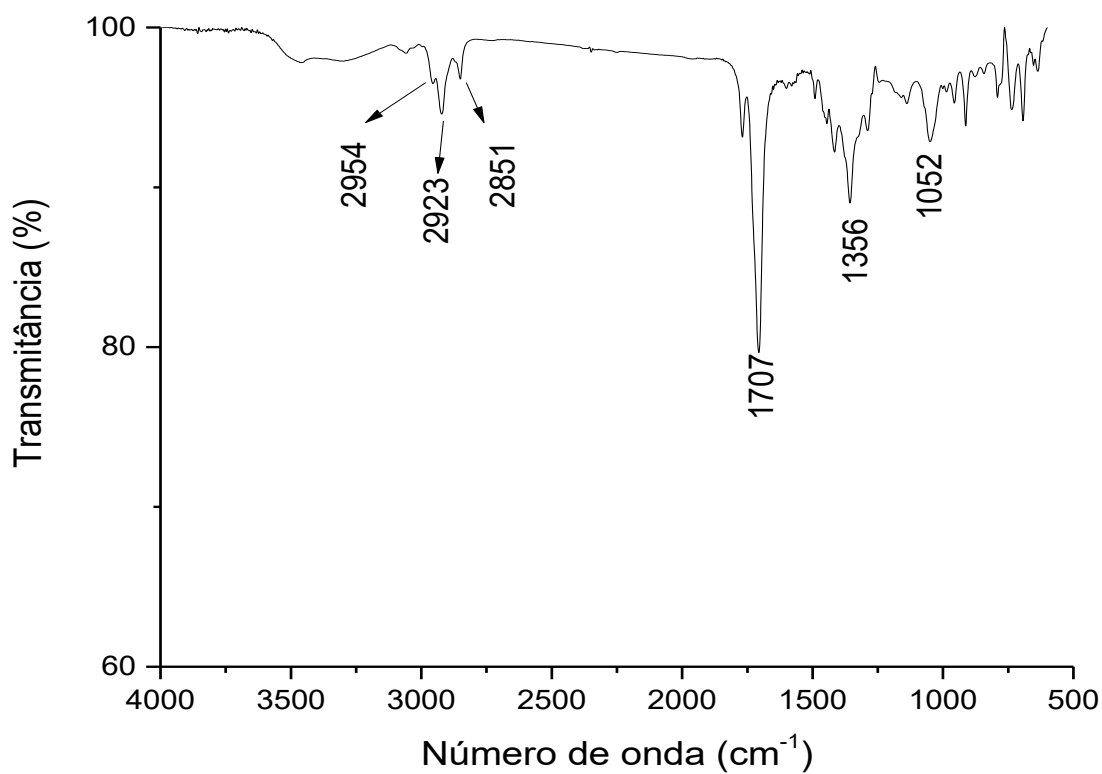


Espectro 133 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4k** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

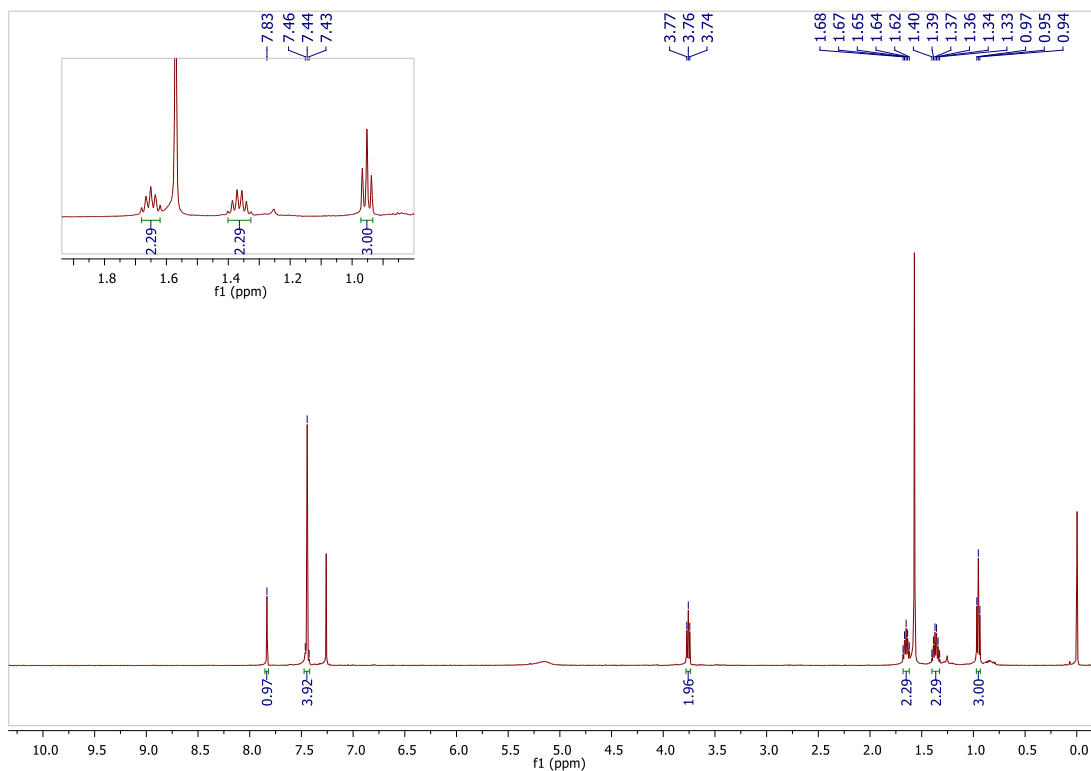
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 134 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4k** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

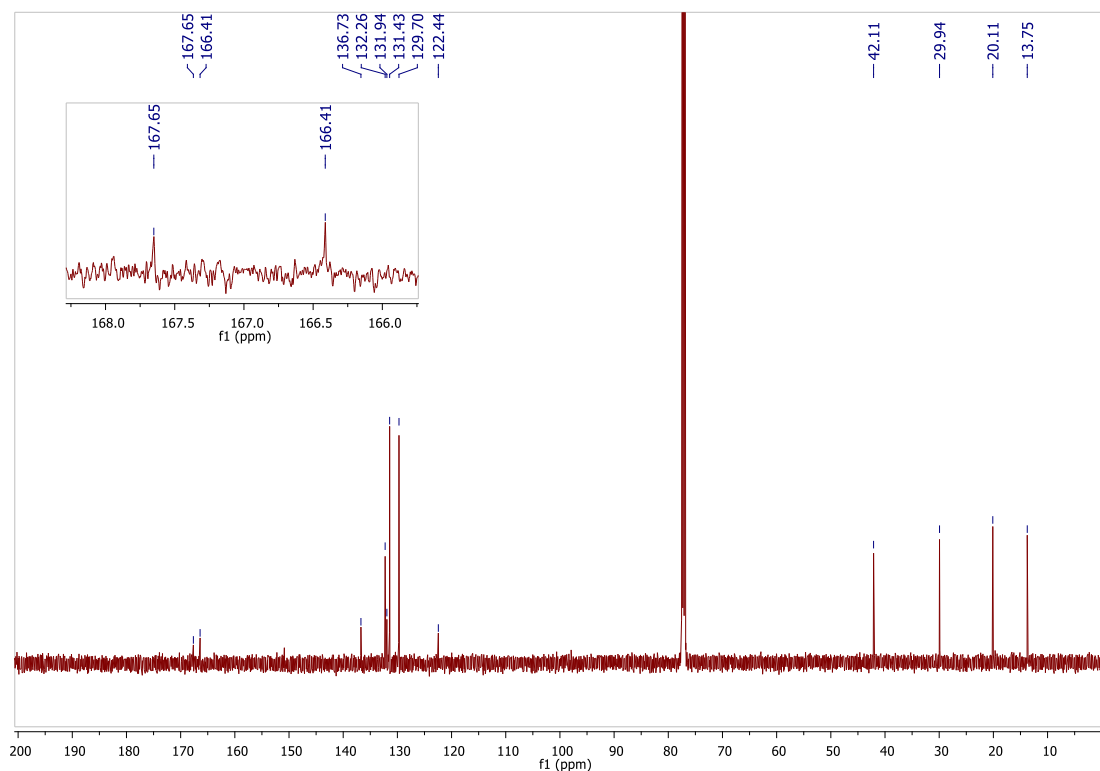
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 135 - IV (NaCl) do composto **4k**.

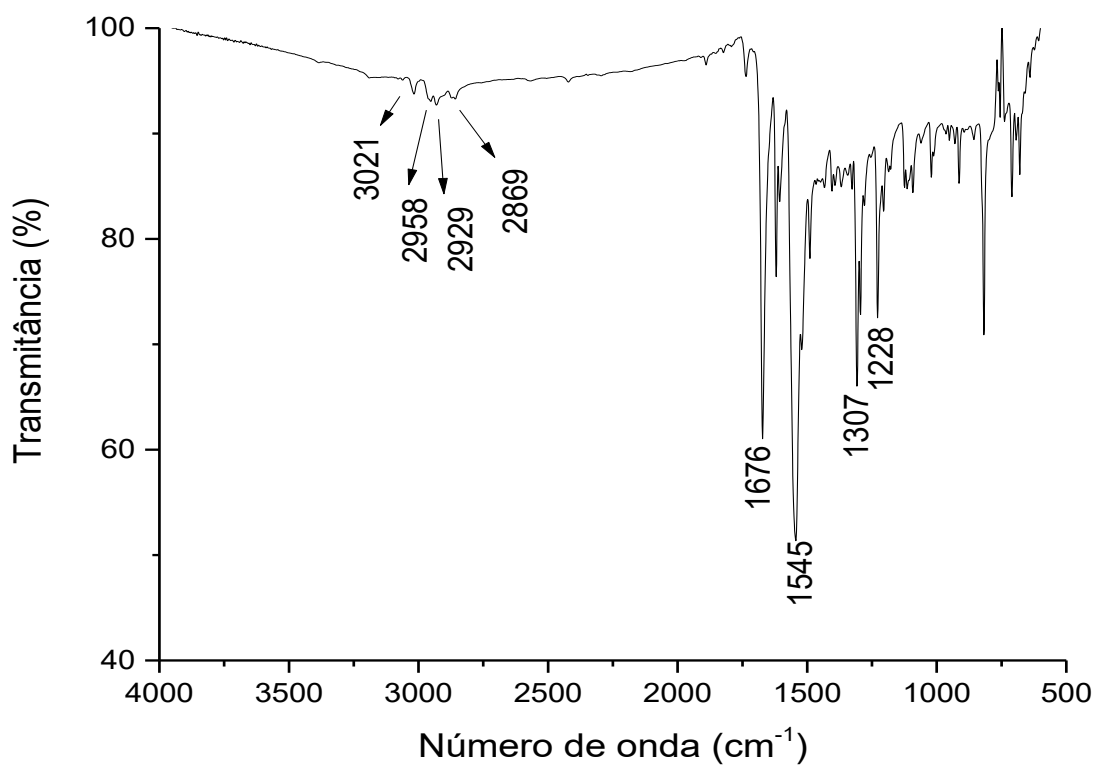
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 136 - RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 137 - RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).

Espectro 138 - IV (NaCl) do composto **11**.

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2021).