4.2.3.2.3 RMN em 2D

Na figura 51, apresentada no subitem anterior, além do sinal em 80 ppm destaca-se a duplicação de dois sinais próximos ao sinal de C6. A interpretação do espectro de RMN de ^{1}H do produto **9cA** indica pelas integrais e desdobramentos, que o simpleto menor vizinho ao simpleto de H2, trata-se do sinal de H2‟, assim como o duplo dupleto menor vizinho ao sinal de H6 trata-se de H6‟.

A relação entre esses sinais menores com os sinais de seus respectivos carbonos foi determinada no espectro de HMQC da substância **9cA** (Figura 52). Definindo que o carbono em 80 ppm é o C2‟, pertencente ao atropoisômero minoritário, já o sinal de C6‟ (53,4 ppm) aparece vizinho ao de C6 (54,6 ppm).

O outro sinal duplicado próximo a C6, segundo o espectro de HMQC, pertence a C5‟, o qual ressona à 52,0 ppm. O sinal de C5‟ é bastante desblindado em relação a C5 que ressona em 32,3 ppm um deslocamento químico típico para esse carbono.

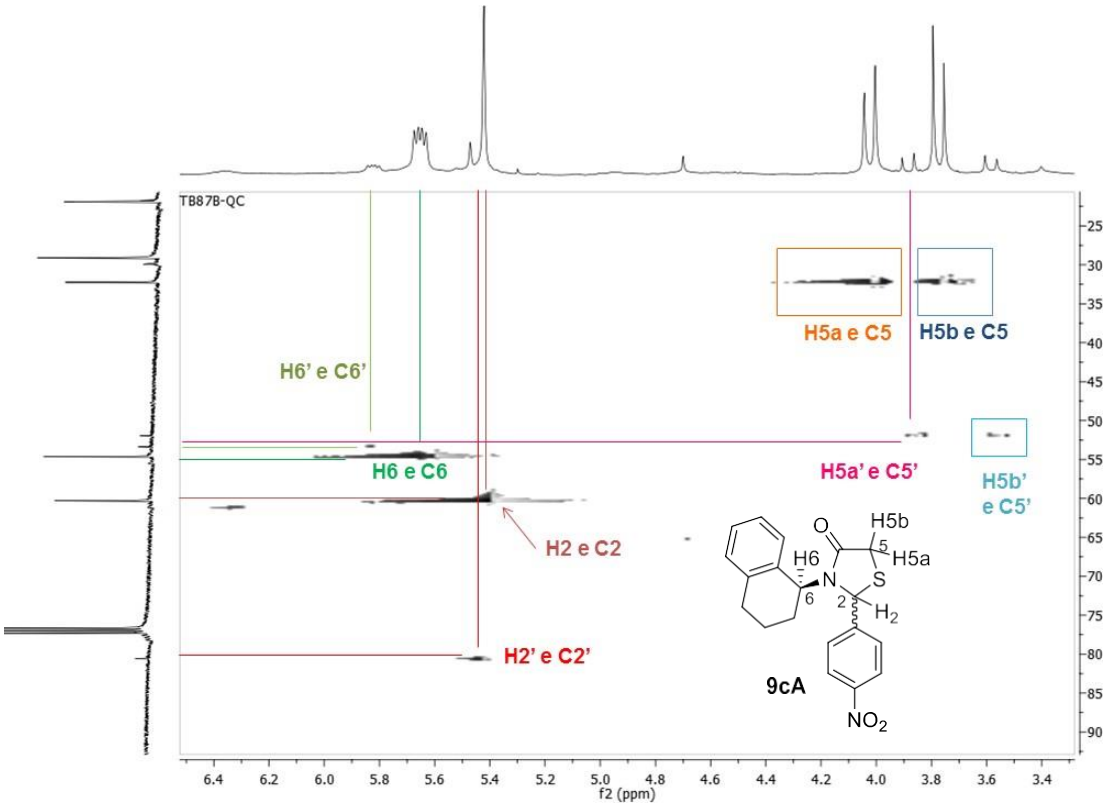


Figura 52: Espectro de HMQC da substância **9cA** expandido na região dos sinais de H2, H2‟, H5, H5‟, H6, H6‟, C2, C2‟, C5, C5‟, C6 e C6‟ (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

A substância **9cB** também foi submetida a caracterização por HMQC e este outro diastereoisômero e seu atropoisômero mantiveram os mesmos padrões de sinais (Figura 53).

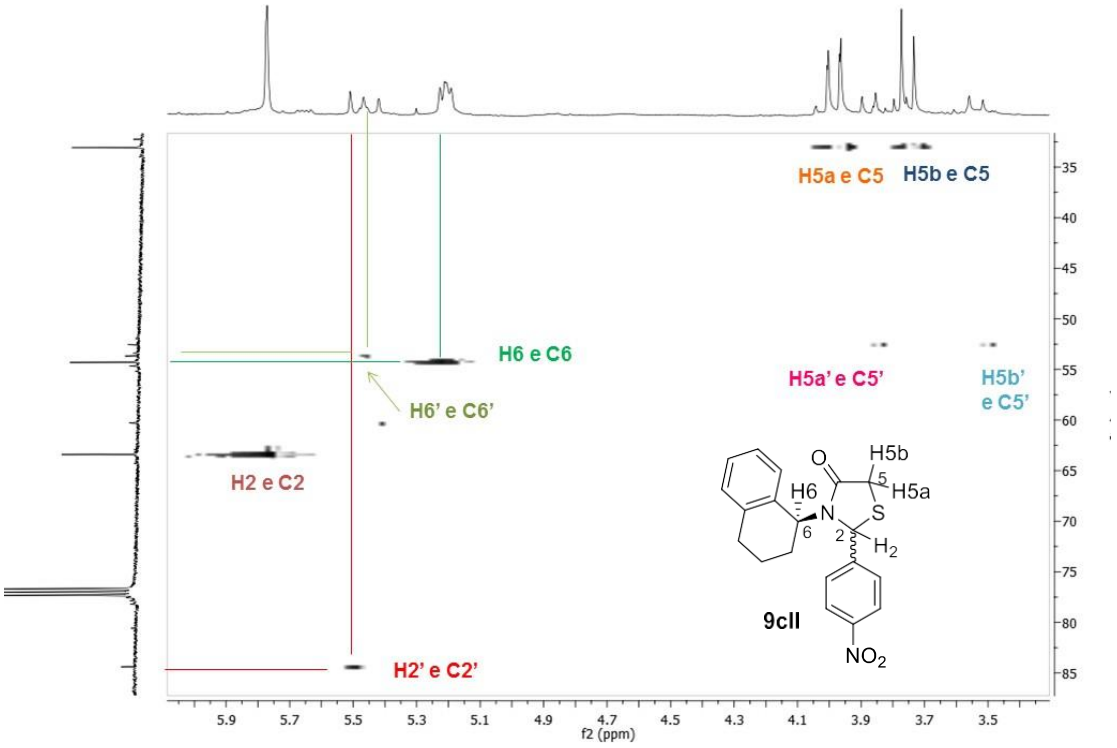


Figura 53: Espectro de HMQC da substância **9cB** expandido na região dos sinais de H2, H2ʺ, H5, H5ʺ, H6, H6ʺ, C2, C2ʺ, C5, C5ʺ, C6 e C6ʺ (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

Outra avaliação da estrutura química por RMN em 2D foi realizada por HMBC. Nesse estudo, algumas definições de sinais foram possíveis para o exemplo discutido, todavia é muito complicado estende-las para todas as substâncias em função da complexidade de seus espectros. A discussão do HMBC é feita, somente, para o diasteroisômero **A**, afinal este foi isolado em todos os exemplos.

A figura 54 é uma expansão do espectro de HMBC da substância **9cA**, que mostra todos acoplamentos H6. Verifica-se no espectro que H6 faz acoplamento, somente, com um carbono alifático da porção THNA, ou seja tal carbono é C15 (29,1 ppm). H6 também acopla com C2 e com um único carbono aromático quaternário, definido como C12 (132,9 ppm). Nesse experimento foi detectado apenas um acoplamento três ligações distantes. Com a detecção desse acoplamento, esperava-se acoplamentos de H6 com outros Car e Calif, entretanto não ocorreram.

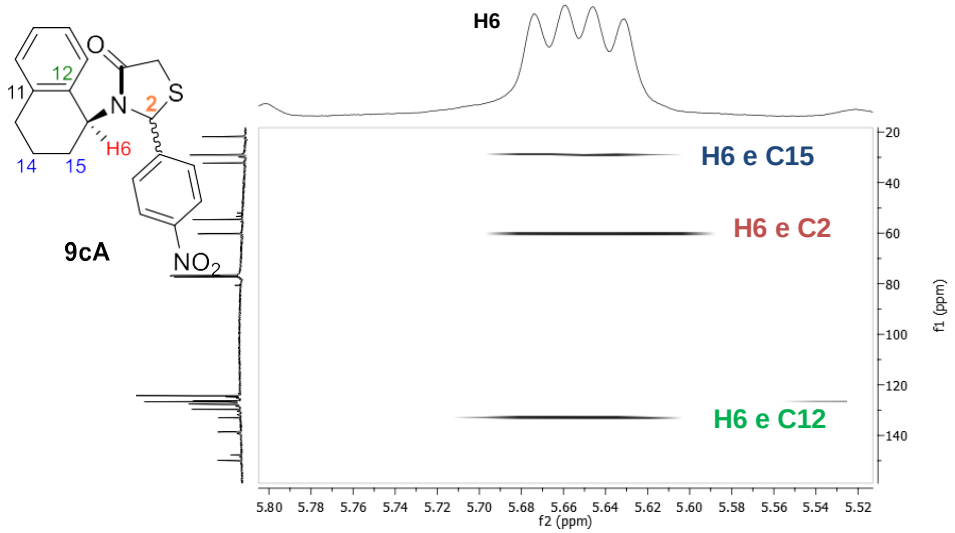


Figura 54: Espectro de HMBC da substância **9cA** expandido nos acoplamentos de H6 (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

Analisando a região dos acoplamentos de H2 (Figura 55) nota-se o seu acoplamento com o C5, com o carbono carbonílico C4 e com dois carbonos aromáticos equivalentes que ressonam em 126,6 ppm, caracterizando estes carbonos com sendo C17 e C17A. Dessa forma, o sinal também referente a dois Car em 124,3 ppm é de C18 e C18A.

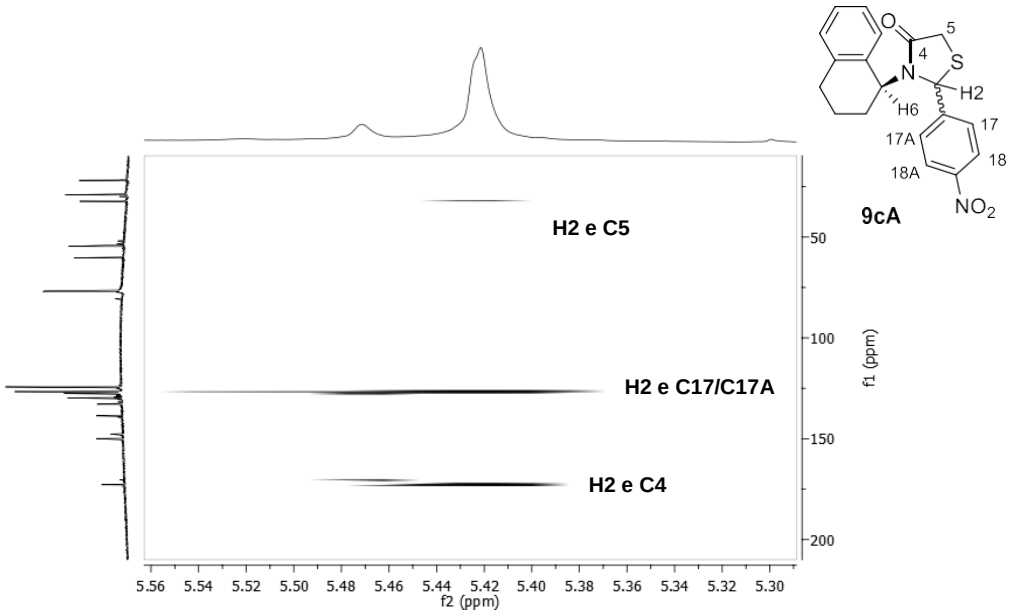


Figura 55: Espectro de HMBC da substância **9cA** expandido nos acoplamentos de H2 (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

Ao relacionar os sinais dos carbonos 17, 17A, 18 e 18A com seus hidrogênios no HMQC (Anexo VI), verifica-se que há uma inversão na relação dos sinais, pois H18 e H18A são sinais mais desblindados que H17 e H17A.

Com o estudo dos espectros de RMN em 1D e 2D pode-se definir os principais sinais característicos que comprovam a formação dos produtos **8** e **9**. Ainda, foi possível observar o comportamento dos sinais que definem um e outro diastereoisômero **A** e **B**, estando tal definição relacionada aos sinais de H6 e H2. Novamente, foi verificada a ocorrência do fenômeno de atropoisomerismo em alguns exemplos.

As tabelas 12 e 13 apresentam os sinais de ^{1}H e ^{13}C, respectivamente, característicos da formação das 2-aril-1,3-tiazolidin-4-onas das series **8** e **9**. No anexo V encontram-se os demais dados espectrais e no VI todos os espectros completos dessas moléculas.

Tabela 12: Dados espectrais ($CDCl_3$, 25 ºC, δ ppm, multiplicidade e J_{H-H} Hz) obtidos por RMN de ^1H dos principais H que caracterizam a formação das 2-aril-1,3-tiazolidin-4-onas **8** e **9**.

	H6'	H6	H2'	H2	H5a	H5a'	H5b	H5b'
8cA[a]	5,82 (dd, J^3= 10,4, J^3= 5,7)	5,65 (dd, J^3= 11,1, J^3= 5,9)	5,46 (s)	5,42 (s)	4,02 (d, J^2= 15,8)	3,89-3,86 (m)	3,77 (d, J^2= 15,8)	3,58 (d, J^2= 17,0)
8cB[a]	-----	5,21 (dd, J^3= 8,5, J^3= 6,0)	-----	5,77 (d, J^4= 1,5)	3,98 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1,5);	----	3,75 (d, J^2= 15,7)	-----
8d[a]	5,78 (dd, J^3= 10,5, J^3= 5,8)	5,57 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,2)	5,37 (s)	5,41 (br)	4,01 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1,3)	3,89 (d, J^2= 17,0)	3,75 (d, J^2= 15,8)	3,50 (d, J^2= 17,0)
8iA[b]	-----	5,59 (dd, J^3= 11,2, J^3= 5,9)	-----	5,36 (br)	4,02 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,4)	----	3,74 (d, J^2= 15,7)	----
8l[a]	-----	8lA: 5,56 (dd, J^3= 11,3, J^3= 6,2) 8lB: 4,76 (dd, J^3= 10,2, J^3= 6,2)	-----	8lA: 5,36 (s) 8lB: 5,78 (br)	8lA 4,03 (d, J^2= 15,7) 8lB: 3,88 (dd, J^2= 15,5, J^4= 1,7)	----	8lA: 3,72 (d, J^2= 15,7) 8lB: 3,67 (d, J^2= 15,6)	----
8n[a]	-----	5,59 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,1)	-----	5,34 (s)	4,00 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,3)	----	3,74 (d, J^2= 15,7)	----
9cA[c]	5,82 (dd, J^3= 10,3, J^3= 5,9)	5,65 (dd, J^3= 11,2, J^3= 5,9)	5,47 (s)	5,42 (br)	4,02 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1,2)	3,89 (d, J^2= 17,0)	3,77 (d, J^2= 15,8);	3,58 (d, J^2= 17,0)
9cB[c]	-----	5,21 (dd, J^3= 8,3, J^3= 5,8)	-----	5,77 (d, J^4= 1,3)	3,99 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,7);	3,88 (d, J^2= 17,2)	3,75 (d, J^2= 15,7)	3,54 (d, J^2= 17,2)

[a]- 600 MHz; [b]- 200 MHz; [c]- 400 MHz.

Tabela 12: Continuação....

	H6'	H6	H2'	H2	H5a	H5a'	H5b	H5b'
9d[b]	5,79 (dd, J^3= 10,5, J^3= 5,4)	5,57 (dd, J^3= 11,0, J^3= 5,9)	5,37 (s)	5,41 (d, J^4= 1,2)	4,02 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,5)	3,89 (d, J^2= 16,9)	3,75 (d, J^2= 15,7)	3,50 (d, J^2= 17,0)
9iA[a]	-----	5,59 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,1)	------	5,36 (s)	4,01 (d, J^2= 15,7)	-----	3,74 (d, J^2= 15,7)	-----
9l[c]	-----	9lA: 5,56 (dd, J^3= 11,2, J^3= 6,3) 9lB: 4,77-4,73 (m)	-----	9lA: 5,36 (s) 9lB: 5,78 (br)	9lA: 3,93-3,82 (m) 9lB: 4,03 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,4)	-----	9lA: 3,72 (d, J^2= 15,7) 9lB: 3,67 (d, J^2= 15,6)	-----
9nA[a]	-----	5,59 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,1)	-----	5,34 (br)	4,01 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,3)	-----	3,74 (d, J^2= 15,8)	-----

[a]- 600 MHz; [b]- 200 MHz; [c]- 400 MHz.

Tabela 13: Dados espectrais de δ (ppm) obtidos por RMN de ^{13}C dos principais C que caracterizam a formação das 2-aril-1,3-tiazolidin-4-onas **8** e **9** ($CDCl_3$, 25 ºC).

	C4	**C4'**	**C2'**	**C2**	**C6**	**C6'**	**C5**	**C5'**
8cA[a]	172,8	170,4	80,7	60,4	54,7	53,4	32,3	52,0
8cB[a]	171,5	-----	-----	63,4	54,3	----	33,1	----
8d[a]	172,5	170,4	80,5	61,0	54,5	53,2	32,5	51,8
8iA[b]	172,6	----	-----	60,9	54,6	-----	32,5	-----
8l[a]	172,8 (8lA) 171,1 (8lB)	----	81,1 (8lA) 85,5 (8lB)	61,6 (8lA) 65,9 (8lB)	55,2 54,5	-----	32,6 (8lA) 33,4 (8lB)	-----
8n[a]	172,7	-----	-----	61,0	54,6	----	32,5	----
9cA[c]	172,8	170,5	80,6	60,3	54,6	53,4	32,3	52,0
9cB[c]	171,5	169,0	84,4	63,4	54,3	53,6	33,1	52,5
9d[b]	172,0	170,4	80,5	61,0	54,5	53,2	32,5	51,8
9iA[a]	172,6	----	----	60,9	54,6	----	32,5	----
9l[c]	172,7 (9lA) 170,5 (9lB)	----	81,0 (9lA) 85,4 (9lB)	61,5 (9lA) 65,8 (9lB)	55,2 54,5	----	32,6 (9lA) 33,3 (9lB)	----
9nA[a]	172,7	----	----	61,0	54,6	----	32,5	----

[a]- 150 MHz; [b]- 50 MHz; [c]- 100 MHz.

4.2.3.3 Raios X

O estudo cristalográfico foi realizado com a intensão de definir a estereoquímica do centro de simetria C2 e então caracterizar os quatro diastereoisômeros possíveis. Entretanto, após os estudos realizados em parceria com o grupo NUQUIMHE-UFSM, a definição da estereoquímica não pode ser concretizada, uma vez que o equipamento utilizado identifica apenas os átomos não hidrogenóides, sendo os átomos de hidrogênio da estrutura calculados, a partir de uma probabilidade estatística feita pelo software para o refinamento dos dados adquiridos. Todavia, se o centro de simetria não possuísse átomos de hidrogênio a quiralidade seria resolvida por esse método, como inicialmente pretendido.

A figura 56 apresenta os ORTEPs dos produtos **8i**, **8n**, **9i** e **9n**, os quais formaram monocristais avaliáveis por esta técnica. Essas estruturas são todas dos diastereoisômeros A.

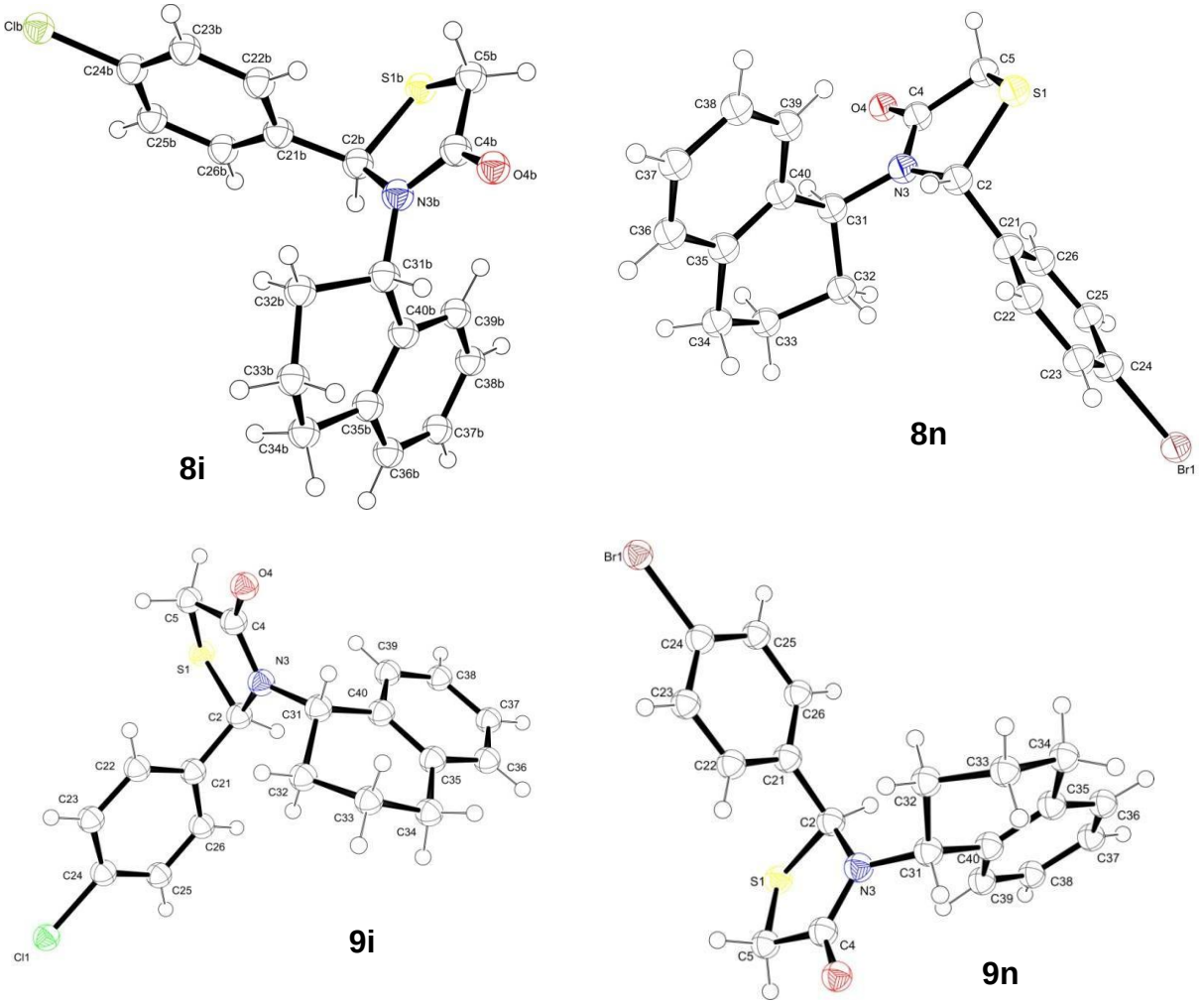
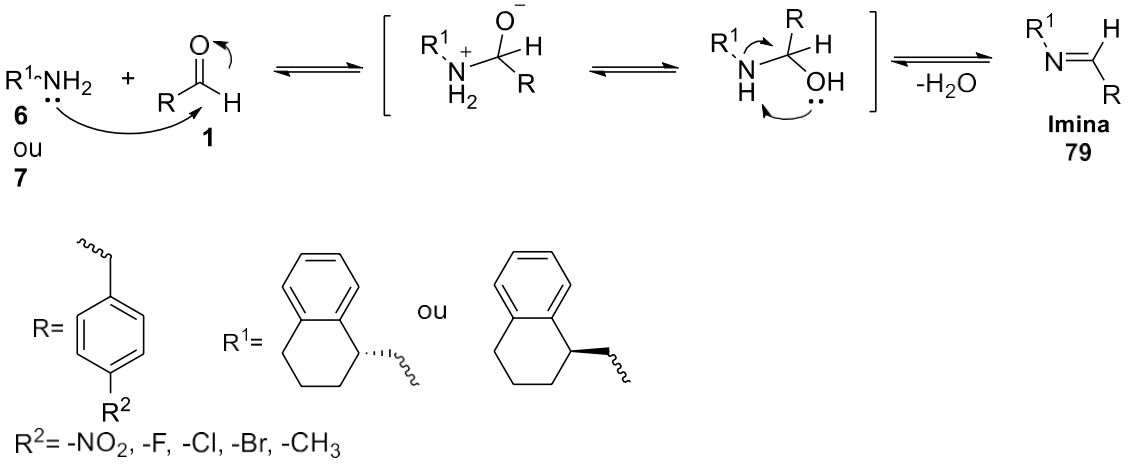


Figura 56: ORTEP das tiazolidinonas **8i**, **8n**, **9i** e **9n**.

4.2.4 Mecanismo de reação

O mecanismo de reação para a formação dos produtos **8** e **9** difere do proposto no item 4.1.4.1, somente, na etapa de formação da imina **79**. Na síntese dos exemplos **8** e **9** a imina é formada sem haver a protonação da carbonila (Esquema 31).



Esquema 31: Proposta de mecanismo de reação para a formação da imina 79 nas séries 8 e 9.

4.2.5 Conclusões sobre a segunda parte de discussões dessa tese: ITEM 4.2 derivados das *R* e *S*-1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas

A síntese das substâncias a partir das aminas de estereoquímica definida **6** e **7** foi realizada através de uma reação multicomponente one-pot, em um tempo razoavelmente curto (6 h). A primeira análise de confirmação de formação dos produtos desejados (CG-EM) indicou uma maior formação de um dos diastereoisômeros. Tal resultado influenciou na possibilidade de obter quantidades significativas de ambos os diastereoisômeros **A** e **B**.

O método de purificação e separação dos diastereoisômeros foi escolhido com base na literatura. Através da cromatografia em coluna foram isolados os isômeros **B**, somente, dos produtos derivados do 4-nitrobenzaldeido (**8c** e **9c**). Com exceção de **8l** e **9l** dos demais produtos foi isolado unicamente o diastereoisômero **A**. Alguns exemplos de tiazolidinonas **8** e **9** não foram discutidos no trabalho em virtude de não ter acontecido uma separação eficiente entre **A** e **B**.

Na avaliação das substâncias das séries **8** e **9**, por CG-EM foram encontrados todos os íons moleculares e fragmentos que confirmam suas formações. Por RMN de ^{1}H e ^{13}C, todos os sinais característicos da formação do heterociclo tiazolidinona foram observados. Além disso, esta caracterização possibilitou definir o padrão de

sinais que diferenciam os diastereoisômeros **A** e **B**. Ainda em alguns exemplos foi verificada a ocorrência do fenômeno de atropoisomerismo, assim como nas 2-aril-tiazolidin-4-onas **4** derivadas da amina aromática 5,6,7,8-THNA **3**, relacionando este fenômeno a estrutura das aminas de partida.

Pela técnica incialmente pretendida (difração de raios X) não se pode atingir um dos objetivos do trabalho: a definição da estereoquímica. Outros estudos estruturais precisam ser realizados a fim de determinar a estereoquímica do centro de simetria C2, bem como estudos semelhantes aos realizados para os produtos **4** devem ser desenvolvidos visando elucidar a estrutura do atropoisômero que tem seus sinais de RMN bem diferentes (C2" e C5") do esperado para as tiazolidinonas.

6 Considerações Finais

Neste trabalho foram apresentados e discutidos os resultados encontrados nos estudos da síntese e caracterização de 2-aril-1,3-tiazolidin-4-onas **4**, **8** e **9** e 5-aril-1,4-benzotiazepin-2-onas **5**. Foram sintetizados e caracterizados 21 exemplos do heterociclo de cinco membros e 5 exemplos do heterociclo de sete membros. Todos os produtos são inéditos até a data deste relatório.

No estudo, primeiramente, foi observada a influência do grupo substituinte do benzaldeido para o mecanismo de reação com a amina **3**, pois, de modo geral, os benzaldeidos substituídos com GRE promoveram a reação de formação das tiazolidinonas **4** e os substituídos por GDE conduziram a formação das benzotiazepinonas **5**, as explicações para tal não são discutidas na literatura, sendo necessário dedicar-se a esse estudo.

Ainda foi ratificada a influência da nucleofiliciade das aminas de partida nos tempos das reações de formação das tiazolidinonas, pois os produtos oriundos da THNA amina aromática **3** foram obtidos em um tempo de reação 14 horas superior ao tempo dos produtos oriundos da aminas alifáticas **6** e **7**.

Os rendimentos dos produtos foram afetados por diversos fatores, por exemplo, a aromaticidade da amina **3** levou a formação de intermediários imina **71** pouco reativos prejudicando seu consumo total, reduzindo a conversão nos produtos **4.** Por sua vez, os rendimentos dos produtos **8** e **9** foram afetados pela dificuldade de separação dos diastereoisômeros por cromatografia em coluna.

Foi identificada a ocorrência do fenômeno de atropoisomerismo em 2-aril-tiazolidin-4-onas. Para os produtos da serie **4** este fenômeno extensivamente elucidado através de estudos de RMN-VT, cálculos químicos e NOESY.

Todas as moléculas tiveram suas formações confirmadas por CG-EM e RMN de ^{1}H e ^{13}C. Alguns exemplos foram caracterizados por técnicas de RMN de 2D, nesses experimentos foi possível elucidar os sinais de todos H característicos e dos H aromáticos para os produtos **4**, especialmente o HMBC foi essencial para definir os sinais de H7, H9, H7‟ e H9‟. Por outro lado, pelo HMQC foi caracterizado que os sinais atípicos em 80 ppm e 52 ppm nos atropoisômeros das series **8** e **9** pertencem a C2‟ e C5‟, respectivamente.

Os estudos cristalográficos determinaram as estruturas espaciais de alguns exemplos de tiazolidinonas e de uma benzotiazepinona. Todavia, esperava-se com esta técnica definir a estereoquímica dos diastereoisômeros A e B.

Por fim, após esses estudos as moléculas estão aptas a serem submetidas aos ensaios farmacológicos de atividade de inibição da atividade da enzima AChe. É importante relatar que o LaQuiABio está obtendo bons resultados de inibição dessa enzima com alguns derivados tiazolidinônicos sintetizados pelo grupo. Todavia, as benzotiazepinonas sintetizadas nesse trabalho serão as pioneiras desse tipo de estrutura a serem avaliadas pelo grupo.

7. Perspectivas Futuras

Os resultados encontrados neste trabalho permitem que haja uma sequencia de estudos relacionados, dentre eles:

- A síntese de novas moléculas bioativas, especialmente amidas e benzotiazepinonas, pois o grupo LaQuiABio possui uma vasta gama de reagentes para serem precursores na síntese dessas duas classes de compostos
- É de interesse que se consiga separar os dois confôrmeros dos produtos da série **4** e obter dados de cristalografia de ambos.
- Isolar e caracterizar o intermediário amino álcool **75** para que se tenha dados experimentais de comprovação de sua formação durante a síntese das benzotiazepinonas
- Formar cristais avaliáveis de ambos os diastereoisômeros separados **8cA** e **8cB** ou **9cA** e **9cB** para então obter os dados cristalográficos de ambos os diastereoisômeros de um mesmo exemplo.
- Buscar a técnica adequada para determinar a configuração de C2 nos diastereoisômeros obtidos.

8 Referências

ABONIA R.; CASTILLO, J.; INSUASTY, B.; QUIROGA, J.; SORTINO, M.; NOGUERAS, COBO, J. Catalyst-, solvent- and desiccant-free three-component synthesis of novel C-2,N-3 disubstituted thiazolidin-4-ones. doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.11.016

ABONIA, R. Solvent-Free and Self-Catalyzed Three-Component Synthesis of Diversely Substituted Pyrazolo[1,4]thiazepinones of Potential Antitumor Activity. **Current Organic Synthesis**, v. 11, n. 5, p. 773-786, 2014.

AGUIAR, A.C.C.; FIGUEIREDO, F.B. Jr.; NEUENFELDT, P.D.; KATSURAGAWA, T.H.; DRAWANZ, B.B.; CUNICO, W.; SINNIS, P.; ZAVALA, F.; KRETTLI, A.U. Primaquine-thiazolidinones block malaria transmission and development of the liver exoerythrocytic forms. **Malaria Journal**, v.16, p.110-120, 2017.

AQUINO, R.A.N.; MODOLO, L.V.; ALVES, R.B.; FATIMA, A. Design of new drugs for the treatment of Alzheimer‟s Desease Based on Tacrine Structure. **Current Drug Targets**, v. 14, p. 378-397, 2013.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal**: As bases Moleculares de Ação dos Fármacos. 3° ed. Porto Alegre-RS: Artmed, 2015, 608 p.

BONARCORSO, H.G.; CARO, M.S.B.; ZANATTA, N,; MARTINS, M.A.P. Determinação da Energia de Ativação na Temperatura de Coalescência: Avaliação do Método para a N-Etil-N-Metilacetamida. **Química Nova**, v.15, p. 208-2010, 1992.

BRUICE, Paula Yurkanis **Química Orgânica**. 4ª ed, v. 1, São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. 590p.

CAMPOS Jr, J.; GOUVEA, D.P.; RIBEIRO, C.S.; DUTRA, F.S.P.; STEFANELLO, F.M.; PEREIRA, C.M.P.; CUNICO, W.; SIQUEIRA G.M. Efficient Synthesis and Antioxidant Evaluation of 2-Aryl-3-(Pyrimidin-2-yl)-Thiazolidinones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 27, n.9, p. 445-450, 2013.

CANNON, K.C.; GANDLA, D.; LAURO, S.; SILVERBERG, L.J.; TIERNEY, J.; LAGALANTE, A. Selective Synthesis of Ortho-substituted 3-Cyclohexyl-2-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one Sulfoxides and Sulfones by *S*-Oxidation with Oxone. **International Journal of Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 73-84, 2015.

CAREY, F.A. **Química Orgânica**. 7ª ed, Porto Alegre: AMGH Bookman, 2011, 764p.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2ª ed, New York: Oxford, 2012, 1234p.

COELHO, F.A.S. Fármacos e quiralidade. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 23-32, 2001.

CONSTANTIN, S.; LUPASCU, F.G.; APOTROSOAEI, M.; VASINCU, I.M.; LUPASCU, D.; BURON, F.; ROUTIER, S.; PROFIRE, L. Synthesis and biological evaluation of the new 1,3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold. **Chemistry Central Journal**, v. 11, p. 12-24, 2017.

DRAWANZ, B. B.; RIBEIRO, C. S.; MASTELOTTO, H. G.; NEUENFELDT, P. D.; PEREIRA, C. M. P.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 21, n. 5, p. 1615-1617, 2014.

GOUVÊA, D. P.; BAREÑO, V. D. O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; NEUENFELDT, P. D.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, p. 1127-1131, 2012.

GOUVEA, D.P.; VASCONCELLOS, F.A.; BERWALDT, G.A.; SEIXAS, A.C.P. Neto; FISCHER, G.; SAKATA, R.P.; ALMEIDA, W.P.; CUNICO, W. 2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl)thiazolidin-4-ones: Synthesis, anti-inflammatory in vivo, cytotoxicity in vitro and molecular docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 118, p. 259-265, 2016.

GUPTA, R.; Recent Advances in Chemistry of Condensed 4-Thiazolidinones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 53, p. 1687-1696, 2016.

INCERTI, M.; Acquotti, D.; Sandor, P.; VICINI, P. Synthesis and NMR spectral assignments of novel 1,4-benzothiazepine-5-one derivatives. **Tetrahedron**, v. 65, p.7487-7490, 2009.

JAIN, V. S.; VORA, D. K.; RAMAA, C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 1599-1620, 2013.

JAWALE, D. V.; PRATAP, U. R.; RAHUJA, N., SRIVASTAVA, A. K.; MANE, R. A.; Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2,4-thiazolidinediones having biodynamic aryl sulfonylurea moieties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 436-439, 2012.

JOHNSTONE, T.C.; LIPPARD, S.J. **Journal of American Chemical Society**, v. 136, p. 2126-2134, 2014.

KUILA, B.; KUMAR, Y.; MAHAJAN D.; KUMAR, K.; SINGH, P.; BHARGAVA, G. A facile and chemoselective synthesis of 1,4-benzodiazepin-2-ones and dienyl thiazolidin-4-ones. **RSC Advances**, v. 6, p. 57485-57489, 2016.

KUMAR, K.S.S.; MOHAN, C.D.; JAGADISH, S.; RAKESH, K.S.; HANUMAPPA, A.; BASAPPA; RANGAPPA, K.S. Synthesis and Acetylcholinesterase/ Butyrylcholinesterase Inhibition Activity of Arecoline-, 4-Thiazolidinone- and Piperidine- Based Conjugates. **Asian Journal Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 8, p.142-148, 2015.

KUNZLER, A.; NEUENFELDT, P. D.; NEVES, A. M.; PEREIRA, C. M. P.; MARQUES, G. H; NASCENTE, P. S.; FERNANDES, M. H. V.; HÜBNER, S. O.; CUNICO, W. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 74-80, 2013.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. "Green Chemistry" – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa, **Química Nova**, v. 26, n.1, p. 123-129, 2003.

MARQUES, G. H.; KUNZLER, A.; BAREÑO, V. D. O.; DRAWANZ, B. B.; MASTELOTO, H. G.; LEITE, F. R. M.; NASCIMENTO, G. G.; NASCENTE, P. S.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, WILSON. Antifungal activity of 3-(heteroaryl-2-ylmethyl)thiazolidinone derivatives. **Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 4, p. 355-360, 2014.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; BURIOL, L.; MACHADO, P. Solvent-Free Heterocyclic Synthesis. **Chemical Review**, v. 109, p. 4140-4182, 2009.

MASTELOTO, H. G.; DRAWANZ, B. B.; BERWALDT, G. A.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones. **Monastshefte fuer Chemie**, v. 146, n.2, p.327-334, 2015.

MECA, L.; REHA, D.; HAVLAS, Z. Racemization Barriers of 1,1‟-Binaphthyl and 1,1‟-Binaphthalene-2,2‟-diol: A DFT Study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 5677-5680, 2003.

NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; GOMES, C. R. B.; WARDELL, S. M. S. V.; FLORES, A. F. C.; CUNICO, W. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 3106-3108, 2010.

a) NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; AGUIAR, A. C. C.; FIGUEIREDO, F. Jr; KRETLLI, A. U.; CUNICO, W. Multicomponent Synthesis of New Primaquine Thiazolidinone Derivatives. **Synthesis (Stuttgart)**, v. 23, p. 3866-3870, 2011.

b) NEUENFELDT, P. D.; DUVAL, A. R.; DRAWANZ, B. B.; ROSALES, P. F.; GOMES, C. R. B.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, p. 65-67, 2011.

PANSARE, D. N.; MULLA, N.A.; PAWAR, C.D.; SHENDE, V.R.; SHINDE D.B. One pot three components microwave assisted and conventional synthesis of new 3-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-2-(substituted) thiazolidin-4-one as antimicrobial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24 p. 3569-3573, 2014.

PATRICK, G. L.; **An Intoduction to Medicinal Chemistry**. 4° edição, Nova Iorque, Oxford, 579p. **2009**

PEI, Y.; LILLY, M.J.; OWEN, D.; D"SOUZA, L.J.; TANG, X.Q.; YU, J.; NAZARBAGHI, R.; HUNTER, A.; ANDERSON, C.M.; GLASCO, S.; EDE, N.J.; JAMES, I.W.; MAITRA, U.; CHANDRASEKARAN, S.; MOOS, W.H.; GHOSH, S.S. Efficient syntheses of benzothiazepines as antagonists for the mitochondrial sodium-calcium exchanger: potential therapeutics for type II diabetes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 92-103, 2003.

PELLETIER, S.; PINSON, B.; SMEJKAL, T.; LAMBERTH, C. A general synthesis of tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. **Tetrahedron**, v. 69, p. 4641-4651, 2013.

PITTA,E.; TSOLAKI, E.; GERONIKAKI, A.; PETROVIC, J.; GLAMOCLIJA, J.; SOKOVI, M.; CRESPAN, E.; MAGA, G.; BHUNIADE, S.S.; SAXENA, A.K. 4-Thiazolidinone derivatives as potent antimicrobial agents: microwave-assisted synthesis, biological evaluation and docking studies. **Medicinal Chemistry Communication**, v. 6, p. 319–326, 2015.

RAUTER, A. P.; PADILHA, M.; FIGUEIREDO, J. A.; ISMAEL, M. I.; JUSTINO, J.; FERREIRA, H.; FERREIRA, M. J, RAJENDRAN, C.; WILKINS, R.; VAZ, P. D.; CALHORDA, M, J. Bioactive Pseudo-*C*-nucleosides Containing Thiazole, Thiazolidinone, and Tetrazole Rings. **Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 24, p. 275-296, 2005.

SANTOS, A.R.; PINHEIRO, A.C.; SODERO, A.C.R.; CUNHA, A.S.; PADILHA, M.C.; SOUSA, P.M.; FONTES, S.P.; VELOSO, M.P.; FRAGA, C.A.M. **Atropoisomerismo: O Efeito da Quiralidade Axial em Substâncias Bioativas**. Quimica Nova, v. 30, p. 125-135, 2007.

SANZ, F.J.M.; CUESTA, R.L.; ORTEGA, A.J.M.; LAFUENTE, L.G.; MORALES, J.C.F.; ARRIBAS, R.L.; ABAD, M.F.C.; LOS RÍOS, C. Benzothiazepine CGP37157 analogues exert cytoprotection in various *in vitro* models of neurodegeneration. **ACS Chemistry and Neuroscince**, v. 6, p. 1626-1636, 2015.

SHI, F.; ZENG, X.N.; CAO, X.D.; SHU, Z.; JIANG, Bo.; ZHENG, W.; TU, S.J. Design and diversity-oriented synthesis of novel 1,4-thiazepan-3-ones fused with bioactive heterocyclic skeletons and evaluation of their antioxidant and cytotoxic activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 743-746, 2012.

SILVA, D.S.; SILVA, C.E.H.; SOARES, M.S.P.; AZAMBUJA, J.H.; CARVALHO, T.R.; ZIMMER, G.C.; FRIZZO, C.P.; BRAGANHOL E.; SPANEVELLO, R.M.; CUNICO, W. Thiazolidin-4-ones from 4-(methylthio)benzaldehyde and 4-(methylsulfonyl)benzaldehyde: Synthesis, antiglioma activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 574-582, 2016.

SKLADCHIKOV D. A; GATAULLIN, R. R. Synthesis and Reactions of N-Acetyland N-(2-Chloroacetyl)-N-[(2E)-1-methylbut-2-en-1-yl]-2-iodoanilines. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 368-372, 2013.

SOUZA, Marcos Vinícius Nora de. **Estudo da Síntese Orgânica**: baseado em substâncias bioativas. Campinas-SP: Átomo, 2010. 316 p.

SURYAWANSHI, R.; JADHAV, S.; MAKWANA, N.; DESAI, D.; CHATURBHUJ, D.; SONAWANI, A; Thomas, S.I.; MURUGESAN, V.; KATTI, S.B.; TRIPATHY, S.; PARANJAPE, R.; KULKARNI, S. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 211-218, 2017.

SUZUKI, Y., TAKAHASHI, I.; DOBASHI, Y.; HASEGAWA, H.; ROUSSEL, C.; KITAGAWA, O. Relationship between rotational barriers and structures in N-C axially chiral 3,4-dihydroquinolin-2-one and 3,4-dihydrobenzoquinolin-2-one. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 132-135, 2015.

TARASIUK, T.M.; SHYSHKINA, O.O. Synthesis of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2*H*)-one. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 52*,* n.12, p. 999-1001, 2016.

THAKARE, M. P.; KUMAR, P.; KUMAR, N.; PANDEY, S. K. Silica gel promoted environment-friendly synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 2463-2466, 2014.

TRIPATHI, A. C.; GUPTA, S. J.; FATIMA, G. N.; SONAR, P; K.; VERMA, A.; SARAF, S. K. 4-Thiazolidinones: The advances continue. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52-77, 2014.

TU, S.J.; CAO, X.D.; HAO, W.J.; ZHANG, X.H.; YAN, S.; WU, S.S.; HAN, Z.G.; SHI, F. An efficient and chemoselective synthesis of benzo[*e*][1,4]thiazepin-2-(1*H*,3*H*,5*H*)-ones *via* a microwave-assisted multi-component reaction in water. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 7, p. 557-563, 2009.

VENKATESAN, S.; SINGH, R. Anti-Inflammatory Activity studies of newly synthesized thiazolidinone derivatives. **International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 17-23, 2010.

VIEGAS, J.C.; BOLZANI, V. S.; FURLAN, M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J.; **Química Nova**, v. 27, 655-670, 2004.

VINAY, V.; LAKSHIKA, K. A review on anti microbial activity of 4-thiazolidinone derivatives. **International Journal of Research in Pharmacy and Science**, v. 1, p.17-27, 2011.

WAR, J.A.; SRIVASTAVA, S.K.; SRIVASTAVA, S.D. Design, synthesis and DNA-binding study of some novel morpholine linked thiazolidinone derivatives. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 173, p. 270-278, 2017.

WU, L.; YANG, X.; PENG, Q.; SUN, G. Synthesis and anti-proliferative activity evaluation of novel benzo[*d*][1,3]dioxoles-fused 1,4-thiazepines **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p.599-605, 2017.

ZAPOL"SKII, V.A.; NAMYSLO, J.C.; GJIKAJ, M.; KAUFMANN, D.E. Chemistry of polyhalogenated nitrobutadienes, 14:Efficient synthesis of functionalized (*Z*)-2-

allylidenethiazolidin-4-ones. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 1638-1644, 2014.

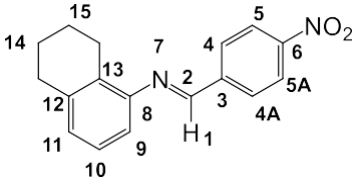
ZARGHI A.; AREFI, E.H.; DADRASS, E.O.G.; TORABI, E.S. Design and synthesis of new 2-aryl, 3-benzyl-(1,3-oxazolidine or 1,3-thiazolidine)-4-ones as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 19, p. 782-793, 2010.

ZHANG, P.; YE, D.; CHU, Y. An efficient one-pot procedure for the synthesis of 1,5-benzothiazepinones catalyzed by tetrabutylammonium fluoride (TBAF). **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 3743-3745, 2016.

Anexo I: Nomenclatura, propriedades físicas e dados espectrais da Parte I: Derivados da 5,6,7,8-THNA

No anexo I são apresentados os nomes, rendimentos e pontos de fusão dos produtos **4** e **5** obtidos após a purificação, bem como os dados espectrais de CG-EM e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C das substâncias inéditas sintetizadas na parte I do trabalho. Os nomes fornecidos pelo programa ChemBioDraw Ultra 13.0 foram traduzidos para o português. Os pontos de fusão foram mensurados em duplicata e os valores apresentados são a media dos mesmos. Na apresentação dos dados espectrais de RMN, para os exemplos em que há atropoisomeria uma aspa é atribuída aos sinais de menor intensidade (isômero minoritário) e por esta técnica foi estimada a proporção entre os atropoisômeros.

A1.1 Informações sobre os produtos obtidos na parte I: Derivados da 5,6,7,8-THNA

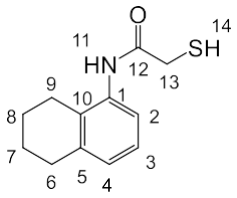


71c

1-(4-nitrofenil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)metanimina (**71c**), 98%.

280 (M^{+},100), 251 (60), 205 (28), 158 (23), 130 (23).

RMN ^{1}H δ_H (250 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,44 (br, 1H, NH); 8,32 (d, J^3= 8,7, 2H, H5 e H5A); 8,07 (d, J^3= 8,7, 2H, H4 e H4A); 7,12 (t, J^3= 7,6, 1H, H10); 7,01 (d, J^3= 7,4, 1H); 6,76 (d, J^3= 7,2, 1H); 2.82 (br, 4H, ciclohexil); 1,82 (br, 4H, ciclohexil).



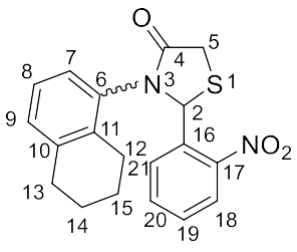
74

2-mercapto-*N*-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida (**74**), 60%.

Insolúvel em solventes compatíveis com coluna do CG-EM.

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 9,18 (br, 1H, NH); 7,23 (d, J^3= 7,1, 1H, H4); 7,05 (d, J^3= 7,7, 1H, H3); 6,90 (d, J^3= 6,5, 1H, H7); 3,76 (br, 1H, SH); 3,33-3,25 (m, 2H, CH2); 2,85-2,49 (m, 4H, ciclohexil); 1.72 – 1.69 (m, 4H, ciclohexil).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$): 167,9 (C12); 166,1 (C1); 136,8; 135,0; 130,1; 125,5; 124,4; 121,5; 28,5 (C13); 23,6; 23,5; 21,7; 21,6.



4a

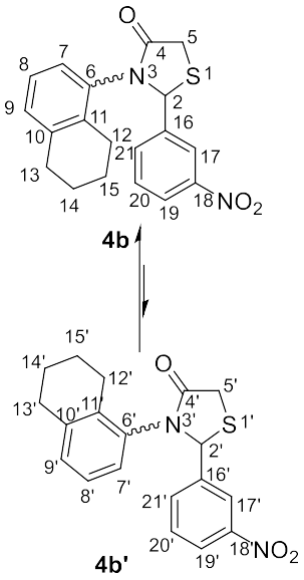
2-(2-nitrofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4a**), 52 %, p.f.: 179-181 ºC.

354 (M^{+}, 8); 337 (63); 264 (35); 217 (50); 186 (85); 159 (100); 130 (89).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,01 (d, J^3= 7,8, 1H, H18); 7,94 (d, J^3= 7,8, 1H, H21); 7,79 (t, J^3= 7,0, 1H, H20); 7,51 (t, J^3 = 7,3, 1H, H19); 7,04 (d, J^3 = 7,1, 1H, H9); 6,93 (t, J^3 = 7,3, 1H, H8); 6,64 (d, J^3 = 7,3, 1H, H7); 6,29 (s, 1H, H2); 3,97 (d, J^2 = 15,9, 1H, H5a); 3,76

(d, J^2 = 15,9, 1H, H5b); 2,79-2,75 (m, 2H, 2H ciclohexil), 2,70-2,62 (m, 2H, 2H ciclohexil); 1,88-1,76 (m, 4H, 4H ciclohexil).

RMN ^{13}C δ (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,6 (C4); 146,9; 139,8; 136,9; 135,6; 135,1; 134,0; 130,2; 129,3; 127,4; 125,9; 125,5; 125,5; 59,9 (C2); 31,6 (C5); 29,5(C13); 24,9; 22,5; 22,4.



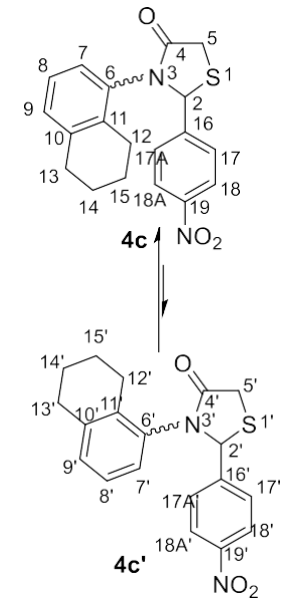
2-(3-nitrofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4b**), 56 %, p.f.: 147-149 ºC.

354 (M^+, 43); 321 (3); 279 (53); 252 (12); 187 (27); 159 (100); 131 (35).

RMN ^1H, proporção: **4b**:**4b'** ≈ 1:0,6; δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,18-8,17 (m, 2H, H17 e H19); 7,70 (d, J^3 = 7,7, 1H, H21); 7,54 (t, J^3 = 8,3, 1H, H20); 7,03-6,99 (m, 2H, H9 e H7'); 6,86 (t, J^3= 7,7, 1H, H8); 6,31 (d, J^3= 7,7, 1H, H7); 5,76 (d, J^4= 1,5, 1H, H2); 4,09 (dd, J^2= 15,9, J^4= 1,7, 1H, H5a); 3,91 (d, J^2= 15,9, 1H, H5b); 2,79-2,53 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil'); 2,09-1,56 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil').

δ_H' 8,23 (br, 1H, H17'); 8,10 (dd, J^3= 8,1, J^4= 1,1, 1H, H19'); 7,65 (d, J^3= 7,7, 1H, H21'); 7,42 (t, J^3= 7,9, 1H, 20H'); 7,09 (t, J^3= 7,7, 1H, 8H'); 7,03-6,99 (m, 2H, H7' e H9); 6,95 (d, J^3= 7,5, 1H, H9'); 6,20 (s, 1H, H2'); 4,02 (dd, J^2= 15,9, J^4= 1,5, 1H,H5a'); 3,95 (d, J^2= 15,9, 1H, H5b'); 2,79-2,53 (m, 8H, 4H ciclohexil' e 4H ciclohexil); 2,09-1,56 (m, 8H, 4H ciclohexil' e 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 170,9 (C4); 169,4 (C4'); 148,3; 148,0; 142,6; 139,9; 139,5; 139,3; 135,9; 135,0; 134,8; 134,7; 134,3; 133,6; 130,2; 129,9; 129,5; 129,4; 126,8; 126,0; 124,1; 124,0; 123,4; 122,6; 122,5; 65,7(C2'); 63,9(C2); 33,5(C5'); 32,4(C5); 29,4(C13); 29,2(C13'); 25,2; 24,8; 22,5; 22,5; 22,3; 22,2.



2-(4-nitrofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4c**), 60 %, p.f.: 191-193 ºC.

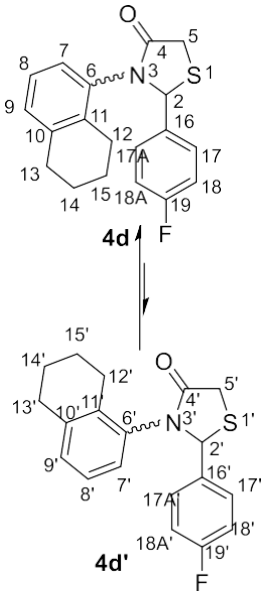
354 (M^+, 62); 279 (58); 251 (11); 205 (11); 187 (21); 159 (100); 131 (34).

RMN ^1H, proporção **4c**:**4c'** ≈ 1:0,5; δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,19 (d, J^3= 8,6, 2H, H18 e H18A); 7,53-7,50 (m, 4H, H17, H17A, H17', H17A'); 7,02 (d, J^3= 7,8, 2H H9 e H7'); 6,88 (t, J^3= 7,7, 1H, H8); 6,33 (d, J^3= 7,8, 1H, H7); 5,73 (br, 1H, H2); 4,07 (d, J^2= 15,8, 1H, H5a); 3,90 (d, J^2= 15,9, 1H, H5b); 2,78-2,52 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil'); 2,04-1,96 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil').

δ_H' 8,09 (d, J^3= 8,6, 2H, H18' e H18A'); 7,53-7,50 (m, 4H, H17, H17A, H17', H17A'); 7,09 (t, J^3= 7,7, 1H, H8'); 7,02 (d, J^3, 2H, H7' e H9); 6,96 (d, J^3= 7,5, 1H, H9'); 6,18 (s, 1H, H2'); 4,01 (d, J^2= 15,9, 1H, H5a'); 3,94 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b'); 2,78-2,52 (m, 8H, 4H ciclohexil' e 4H

ciclohexil); 2,04-1,96 (m, 8H, 4H ciclohexil' e 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 170,9(C4); 169,4(C4'); 148,2; 148,1; 147,4; 144,6; 139,5; 139,3; 135,8; 135,0; 134,9; 134,7; 130,2; 129,6; 129,4; 128,4 (2C); 126,5; 126,1; 126,0; 124,1 (2C), 123,5; 122,5; 65,7(C2'); 63,8(C2); 33,5(C5'); 32,3(C5); 29,4(C13); 29,2(C13'); 25,1; 24,8; 22,5; 22,5; 22,3; 22,2.



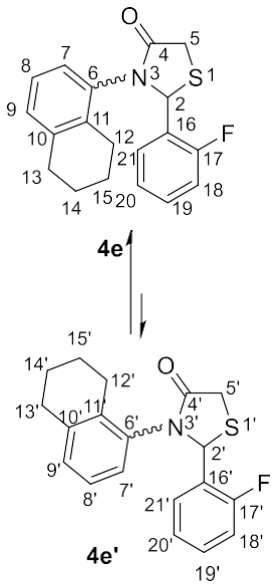
2-(4-fluorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4d**), 53 %, p.f.: 145-148 ºC.

327 (M^+, 67), 294 (54), 252 (83), 224 (47), 187 (18), 159 (100), 130 (45).

RMN ^{1}H, proporção **4d**:**4d**' ≈ 1:0,7; δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,33-7,28 (m, 4H, H18, H18A, H18' e H18A'); 7,01-6,99 (m, 5H, H17, H17A, H17', H17A' e H7'); 6,90 (d, J^3= 8,5, 1H, H9); 6,86 (t, J^3= 7,7, 1H, H8); 6,29 (d, J^3= 7,7, 1H, H8); 5,65 (s, 1H, H2); 4,03 (d, J^2= 15,8, 1H, H5a); 3,91-3,86 (m, 2H, H5b e H5b'); 2,78-2,46 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H' ciclohexil'); 2,02-1,25 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H' ciclohexil').

δ_H' 7,33-7,28 (m, 4H, H18, H18A, H18' e H18A'); 7,08 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H8'); 7,01-6,99 (m, 5H, H17', H17A', H7', H17 e H17A); 6,95 (d, J^3= 7,6, 1H, H9'); 6,06 (s, 1H, H2'); 3,97 (d, J^2= 15,8, 1H, H5a'); 3,91-3,86 (m, 2H, H5b' e H5b); 2,78-2,46 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H' ciclohexil'); 2,02-1,25 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H' ciclohexil').

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{C-F}= Hz): 171,1 (C4); 169,6 (C4'); 162,9 (d, J^1= 248,8, C19'); 162,.8 (d, J^1= 248,6, C19); 139,1; 139,0; 136,1; 135,8 (d, J^4= 3,1, C16); 135,3; 135,1; 134,6; 133,0 (d, J^4= 2,7, C16'); 130,3 (d, J^3= 8,5 Hz, C17' e C17A'); 129,9; 129,5 (d, J^3= 8,2 Hz, C17 e C17A); 129,3; 126,9; 125,8; 125,8; 122,9; 115,7 (d, J^2= 21,9 Hz, C18 e C18A); 115,2 (d, J^2= 21,8 Hz C18' e C18A'); 66,2 (C2'); 64,3 (C2); 33,6 (C5'); 32,6 (C5); 29,4 (C13); 29,3 (C13'); 24,9; 24,8; 22,6; 22,5; 22,3; 22,2.



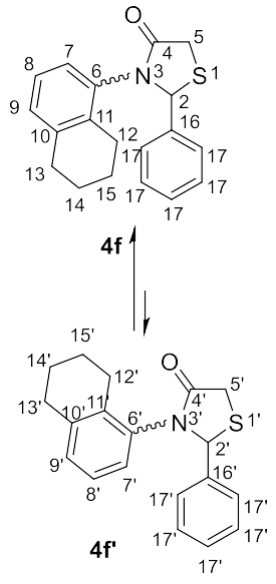
2-(2-fluorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4e**), 47 %, p.f.: 142-145 ºC.

327 (M^+, 70), 294 (30), 252 (86), 224 (48), 186 (21), 159 (100), 130 (44).

RMN ^{1}H Proporção **4e**:**4e'** ≈ 1:0,4; δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,41 (t, J^3= 7,1, 1H, H19); 7,30-7,27 (m, 1H, H18); 7,13 (t, J^3= 7,5, 1H, H20); 7,08-7,07 (m, 1H, H21); 7,01-6,98 (m, 4H, H9, H7' e 2H'); 6,88 (t, J^3= 7,7, 2H, H8 e H8'); 6,44 (d, J^3= 7,7, 2H, H7 e H2'); 5,94 (s, 1H, H2); 4,07-4,01 (m, 2H, H5a e H5a'); 3,82 (d, J^2= 15,6, 1H, H5b); 2,78-2,53 (m, 8H, 4H ciclohexil 4H ciclohexil'); 1,85-1,73 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil').

δ_H' 7,54 (t, J^3= 7,2, 1H, H19'); 7,21-7,19 (m, 1H, H18'); 7,01-6,98 (m, 4H, H7', 2H' e H9); 6,94-6,93 (m, 1H, H9'); 6,88 (t, J^3, 2H, H8' e H8); 6,44 (d, 2H, H2' e H7); 4,07-4,01 (m, 2H, H5a' e H5a); 3,88 (d, J^2= 15,6, 1H, H5b'); 2,78-2,53 (m, 8H, 4H ciclohexil 4H ciclohexil'); 1,85-1,73 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil').

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{C-F}= Hz): 171,2 (C4); 169,5 (C4'); 160,6 (d, J^1= 248,5, C17'); 160,4 (d, J^1= 249,1, C17); 139,1, 138,7; 135,9; 135,2; 134,9; 130,8 (d, J^3= 8,4, 1C'); 130,6 (d, J^3= 8,4 Hz, 1C); 129,9; 129,2; 128,8 (d, J^4= 2,4, C20); 127,5; 127,4; 126,1; 125,8; 124,4 (d, J^4= 3,4, C20'); 124,1; 123,0; 116,0 (d, J^2= 21,4, 1C); 115,5 (d, J^2= 22,0, 1C'); 59,5 (C2'); 58,8 (C2); 33,6 (C5'); 32,5 (C5); 29,4 (C13); 29,3 (C13'); 24,8; 24,7; 22,6; 22,5; 22,3; 22,2.



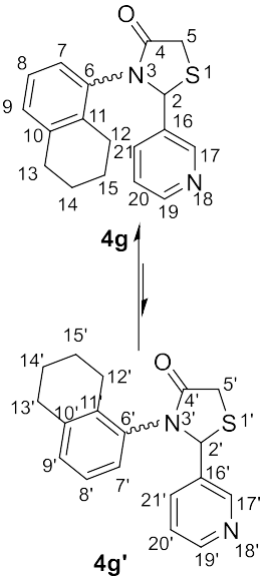
2-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4f**), 51 %, p.f.: 184-186 ºC.

309 (M^+, 70), 276 (56), 234 (100), 206 (47), 177 (21), 159 (83), 135 (73).

RMN ^{1}H proporção **4f**:**4f'** ≈ 1:0,5; δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,32 (br, 7H, 5H17 e 2H17'); 6,99 (d, J^3= 7,4, 1H, H9); 6,84 (t, J^3= 7,6, 1H, H8); 6,33 (d, J^3= 7,7, 1H, H7); 5,64 (s, 1H, H2); 4,06 (d, J^2= 15,8, 1H, H5a); 3,86 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 2,77-2,45 (m, 8H, 4H ciclohexil 4H ciclohexil'); 2,03-1,22 (m, 8H, 4H ciclohexil 4H ciclohexil').

δ_H' 7,32 (br, 7H, 2H17' e 5H17); 7,22-7,21 (m, 3H, 3H17'); 7,08 (t, J^3= 7,4, 1H, H8'); 7,01 (d, J^3= 7,6, 1H, H7'); 6.93 (d, J^3= 7,1 H, 1H, H9'); 6,07 (s, 1H, H2'); 4,00 (d, J^2= 15,7, 1H, H5a); 3,90 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b'); 2,77-2,45 (m, 8H, 4H ciclohexil' 4H ciclohexil); 2,03-1,22 (m, 8H, 4H ciclohexil' 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 171,1(C4); 169,7(C4'); 140,2; 139,0; 138,9; 137,3; 136,3; 135,6; 135,4; 134,7; 129,8; 129,2; 129,2; 129,1; 128,7 (2C); 128,5; 128,2; 127,5 (2C); 126,8; 125,8; 125,8; 123,0; 67,1 (C2'); 65,1 (C2); 33,7 (C5'); 32,6 (C5); 29,5 (C13); 29,3 (C13'); 24,9; 24,8; 22,7; 22,6; 22,4; 22,2.



4g

4g'

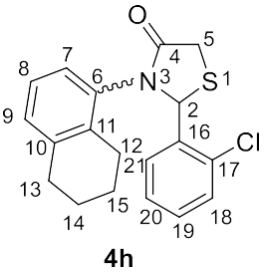
2-(piridina-3-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4g**), 68 %, oleo.

310 (M^+, 75), 277 (29), 235 (80), 207 (37), 187 (49), 159 (100), 136 (67).

RMN ^{1}H proporção **4g**:**4g'** ≈ 1:1; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8.56 (dd, J^3= 4,8, J^4= 1,5, 1H, H19); 8,44 (d, J^4= 1,9, 1H, H17); 7,81-7,78 (m, 2H, H21 e H21'); 7,34 (dd, J^3 = 7,9, J^4= 4,9, 1H, H20); 7,03-6,99 (m, 2H, H9 e 7H'); 6,87 (t, J^3= 7,7 Hz, 1H, H8); 6,29 (d, J^3= 7,7, 1H, H7); 5,71 (d, J^4 = 1,4, 1H, H2); 4,08-3,99 (m, 2H, H5a e H5a'); 3,95-3,89 (m, 2H, H5b e H5b'); 2,77-1,26 (m, 16H, 8H ciclohexil e 8H' ciclohexil').

$\delta_{H'}$ 8,49 (dd, J^3= 4,8, J^4= 1,4 Hz, 1H, H19'); 8,46 (d, J^4= 1,8 Hz, 1H, H17'); 7,81-7,78 (m, 2H, H21' e H21); 7,22 (dd, J^3 = 7.9, J^4 = 4,9, 1H, H20'); 7,10 (t, J^3= 7,6, 1H, H8'); 7,03-6,99 (m, 2H, 7H'e H9); 6,96 (d, J^3= 7,4, 1H, H9'); 6,10 (s, 1H, H2'); 4,08-3,99 (m, 2H, H5a e H5a'); 3,95-3,89 (m, 2H, H5b e H5b'); 2,77-1,26 (m, 16H, 8H ciclohexil e 8H' ciclohexil').

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): 170,9 (C4); 169,4(C4'); 150,3; 150,2; 149,6; 149,6; 148,7; 139,4; 139,2; 136,2; 135,8; 135,7; 135,5; 134,7; 134,6; 133,1; 130,1; 129,6; 126,9; 126,0; 125,0; 123,7; 123,2; 122,8; 104,9; 64,3 (C2'); 62,3 (C2); 33,5 (C5'); 32,5 (C5); 29,4 (C13); 29,2 (C13'); 24,9; 24,8; 22,5; 22,5; 22,2; 22,1.



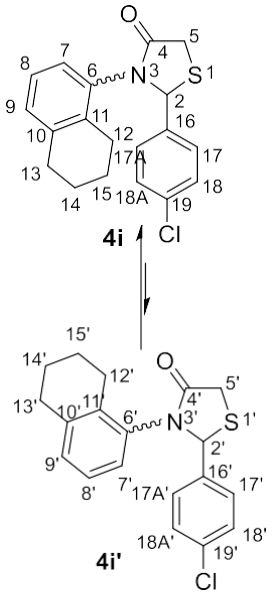
4h

2-(2-clorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4h**), 47%, p.f.: 154-156 ºC.

343 (M^+, 70), 308 (36); 268 (59); 234 (31); 186 (22); 159 (100); 135 (63).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,75 (br, 1H); 7,39-7,17 (m, 4H, 3Har e $CHCl_3$); 7,02-7,01 (m, 1H, H9); 6,91-6,91 (m, 1H, H8); 6,55 (d, J^3= 7,4, 1H, H7); 6,25 (br, 1H, H2); 3,98 (d, J^2= 15,4, 1H, H5a); 3,80 (d, J^2= 13,7, 1H, H5b); 2,78-2,72 (m, 4H, ciclohexil); 1,84-1,77 (m, 4H, ciclohexil).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$): 171,7(C4); 139,2; 135,5; 135,1; 135,0; 129,9; 129,7; 127,7; 127,3; 127,2; 126,1; 125,8; 60,6 (C2); 33,7 (C5'); 32,0 (C5); 29,5 (C13); 24,9; 22,6; 22,6.



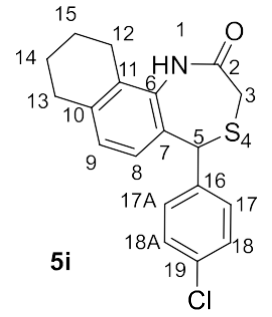
2-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)tiazolidin-4-ona (**4i**), 54%, oleo.

343 (M^+, 46), 310 (8), 268 (60), 240 (23), 187 (21), 159 (100), 135 (62).

RMN ^{1}H proporção **4i**:**4i'** ≈ 1:0,7; δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,29 (d, J^3= 8,5, 2H, H18 e H18A); 7.27-7.25 (m, 4H, H17, H17A, 2H' e $CHCl_3$); 7,00-6,97 (m, 2H, H9 e H7'); 6,88 (t, J^3= 7,7, 1H, H8); 6,32 (d, J^3= 7,7, 1H, H7); 5,62 (br, 1H, H2); 4,03 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1,5, 1H, H5a); 3,86 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b); 2,78-2,50 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil'); 2,05-1,61 (m, 8H, 4H ciclohexil e 4H ciclohexil').

δ_H' 7.27-7.25 (m, 4H, H17, H17A, 2H' e $CHCl_3$); 7,19 (d, J^3= 8,4, 2H'); 7,07 (t, J^3= 7,7, 1H, H8'); 7,00-6,97 (m, 2H, H7' e H9); 6,95 (d, J^3 = 7,5, 1H, H9'); 6,05 (s, 1H, H2'); 3,96 (d, J^2= 15,9, 1H, H5a'); 3,89 (d, J^2= 16,0, 1H, H5b'), 2,78-2,50 (m, 8H, 4H ciclohexil' e 4H ciclohexil); 2,05-1,61 (m, 8H, 4H ciclohexil' e 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$): 170,9 (C4); 169,5 (C4'); 139,2; 139,1; 138,7; 136,1; 135,8; 135,3; 135,1; 135,0; 134,8; 134,6; 130,0; 129,9; 129,3; 128,9; 128,4; 126,8; 125,9; 125,8; 122,7; 119,6; 66,2 (C2'); 64,3 (C2); 33,6 (C5'); 32,5 (C5); 29,4 (C13); 29,3 (C13'); 24,9; 24,8; 22,6; 22,5; 22,3; 22,2.

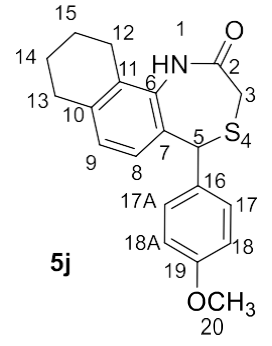


5-(4-clorofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-e][1,4]tiazepin-2(3H)-ona (**5i**), 30 %, p.f.: 201-203 ºC.

343 (M^+, 100), 301 (78), 268 (65), 232 (35), 218 (21), 165 (8), 118 (27).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, DMSO-d_6, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,96 (s, 1H, NH); 7,47-7.43 (m, 4H, H16, H16A, H15 e H15A); 6,95 (d, J^3= 7,9, 1H, H7); 6,71 (d, J^3= 7,7, 1H, H6); 5,54 (s, 1H, H5); 2,98 (d, J^2= 12,0, 1H, H3a); 2,90 (d, J^2= 11,9, 1H, H3b); 2.70-2.49 (m, 4H, 4H ciclohexil), 1.72 – 1.64 (m, 4H, 4H cyclohexil).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, DMSO-d_6): 167,6 (C2); 136,9; 134,8; 131,5; 131,4; 130,8; 130,0 (2C); 127,7 (2C); 126,9; 124,1; 46,0 (C5); 30,3 (C3), 28,3; 23,9; 21,6; 21,4.



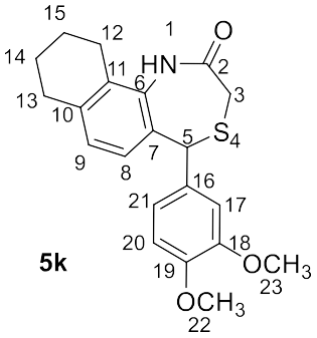
5-(4-metoxifenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2e][1,4]tiazepin-2(3H)-ona (**5j**), 72 %, p.f.: 206-209 ºC.

339 (M^+, 86), 306 (50), 297 (73), 264 (100), 250 (14), 184 (31), 121 (38).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,15 (s, 1H, NH); 7,40 (d, J^3= 8,5, 2H, H18 e H18A); 6,91-6.89 (m, 3H, H17, H17A, H9); 6,70 (d, J^3= 8,0, 1H, H8); 5,65 (s, 1H, H5); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,27 (d, J^2= 11,8, 1H, H3a); 2,94 (d, J^2= 11,8, 1H, H3b); 2,78-2,63 (m, 4H, 4H ciclohexil); 1,90-1,66 (m, 4H, 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_c (150 MHz, $CDCl_3$): 170,6 (C2); 159,2; 137,9; 134,4; 132,0; 131,3; 130,5 (2C); 129,2;

128,2; 125,1; 113,9 (2C); 55,2 (OCH_3); 47,1 (C5); 31,7 (C3); 29,4(C13); 25,2; 22,7; 22,3.



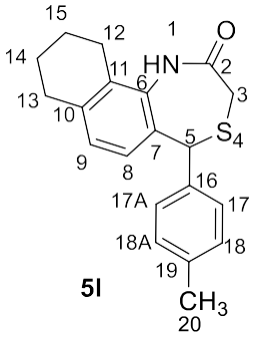
5k

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2e][1,4] tiazepin-2(3H)-ona (**5k**), 70 %, p.f.: 182-185 ºC.

369 (M^+,100), 336 (38), 312 (40), 294 (61), 278 (10), 231 (17), 184 (20).

RMN ^1H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,72 (s, 1H, NH); 7,04-7,01 (m, 2H, H17 e H21); 6,92 (d, J^3= 8,0, 1H, H20); 6,86 (d, J^3= 8,2, 1H, H9); 6,74 (d, J^3= 8,0, 1H, H8); 5,64 (s, 1H, H5); 3,88 (s, 3H, OCH_3); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 3,26 (d, J^2= 11,8, 1H, H3a); 2,95 (d, J^2= 10,8, 1H, H3b); 2,75-2,60 (m, 4H, 4H ciclohexil); 1,88-1,71 (m, 4H, 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_c (150 MHz, $CDCl_3$): 170,3 (C2); 148,9; 148,8; 138,0; 134,4; 132,2; 131,3; 129,8; 128,3; 125,2; 121,6; 112,8; 111,2; 55,9; (2x OCH_3); 47,6 (C5); 31,7 (C3); 29.5 (C13); 25,3; 22,7; 22,4.



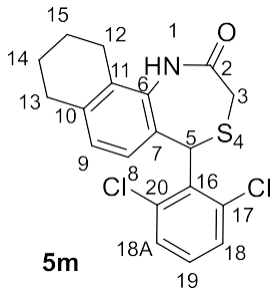
5l

5-(p-toluil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-*e*][1,4]tiazepin-2(3*H*)-ona (**5l**), 56 %, p.f.: 229-231 ºC.

323 (M^+,100), 336 (38), 312 (40), 294 (61), 278 (10), 231 (17), 184 (20).

RMN ^1H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,87 (s, 1H, NH); 7,28 (d, J^3= 7,9, 2H); 7,10 (d, J^3= 7,7, 2H); 6,82 (d, J^3= 8,0, 1H, H9); 6,63 (d, J^3= 8,0, 1H, H8); 5,58 (s, 1H, H5); 3,18 (d, J^2= 11,8, 1H, H3a); 2,87 (d, J^2= 11,5, 1H, H3b); 2,66-2,59 (m, 4H, 4H ciclohexil); 2,28 (s, 3H, CH_3); 1,79-1,63 (m, 4H, 4H ciclohexil).

^{13}C NMR δ_c (150 MHz, $CDCl_3$): 170,4 (C2); 137,9; 137,7; 134,5; 134,4; 132,1; 131,3; 129,3 (2C); 129,2 (2C); 128,2; 125,2; 47,5 (C5); 31,7 (C3); 29,5 (C13); 25,2; 22,7; 22,4; 21,1 (CH_3).



5m

5-(2,6-diclorofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2*e*][1,4] tiazepin-2(3*H*)-ona (**5m**), 57 %, p.f.: 232-235 ºC.

Insolúvel em solventes compatíveis com coluna do CG-EM

RMN ^1H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,40 (d, J^3= 8,0, 2H, H18 e H18A); 7,29 (br, 1H, NH); 7,24 (t, J^3= 8,1, 1H, H19); 6,93 (d, J^3= 8,1, 1H, H9); 6,85 (d, J^3= 8,1, 1H, H8); 6,73 (s, 1H, H5); 3,57 (d, J^2= 12,4, 1H, H3a); 2,96 (dd, J^2= 12,4, J^4= 1,4, 1H, H3b); 2,77- 2,56 (m, 4H, 4H ciclohexil); 1,94-1,67 (m, 4H, 4H ciclohexíl).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$): 170,2 (C2); 138,7; 134,9; 132,9; 131,4; 129,7; 127,9; 126,5; 126,1; 42,9 (C5); 31,6 (C3); 29,5 (C13); 25,6; 22,7; 22.3.

Anexo II: Espectros de massas, RMN de ^{1}H, ^{13}C e 2D da Parte I: Derivados da 5,6,7,8-THNA

No anexo II são apresentados os espectros de CG-EM, RMN de ^{1}H, ^{13}C e 2D. Inicialmente, são apresentados todos os de espectros das substâncias obtidos na parte I de discussões, após os espectros da parte II.

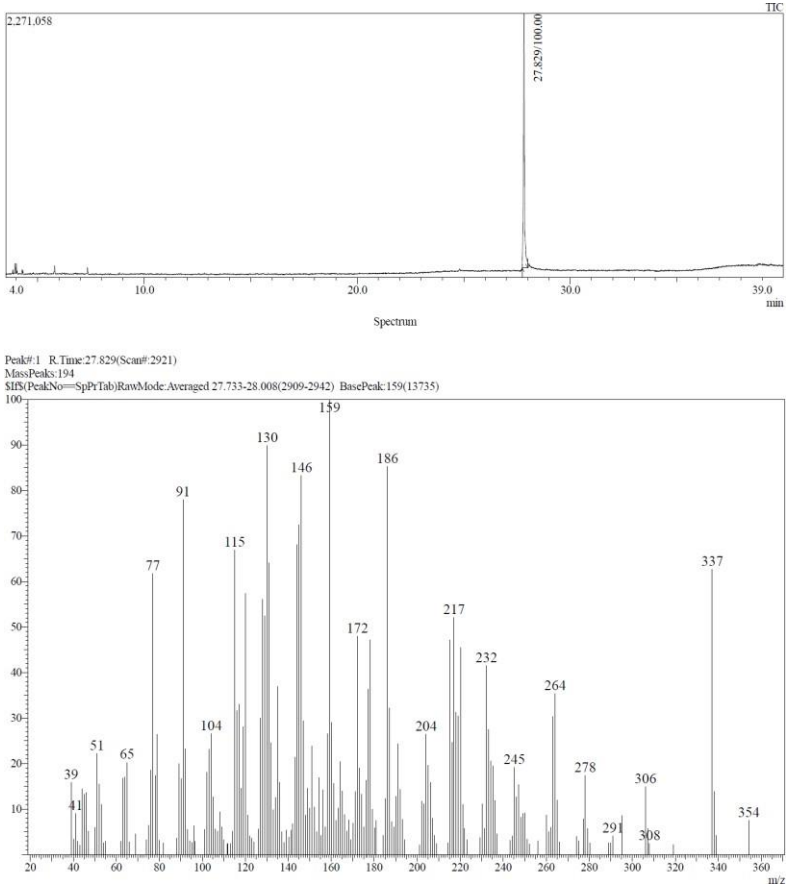


Figura A1: CG-EM de 2-(2-nitrofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiiazolidin-4-ona **4a**.

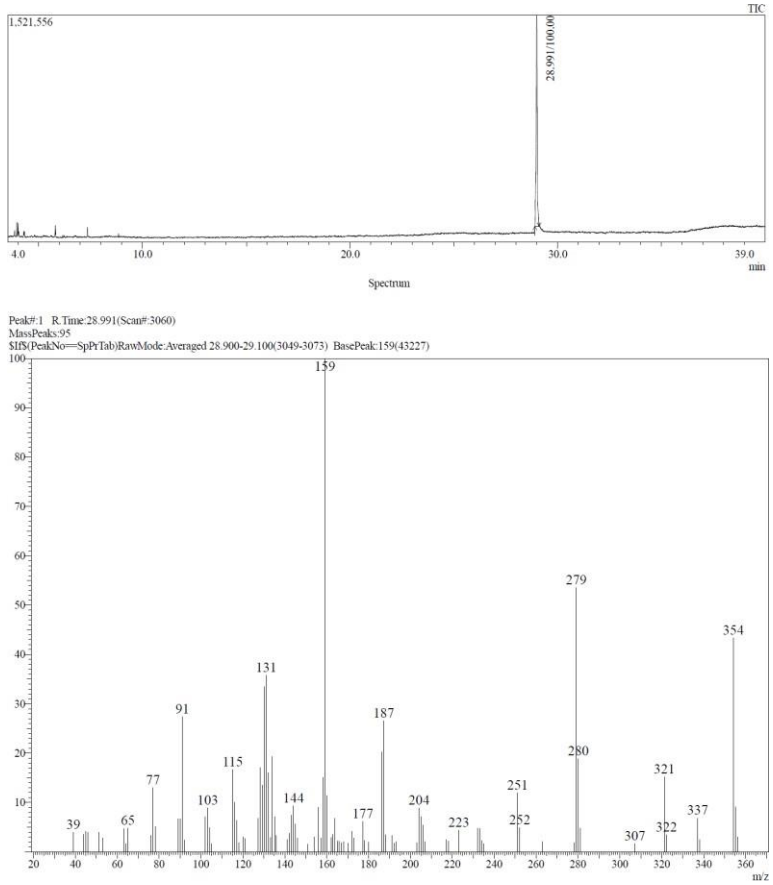


Figura A2: CG-EM de 2-(3-nitrofenil)-3-(5,6,7,8- tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **4b**.

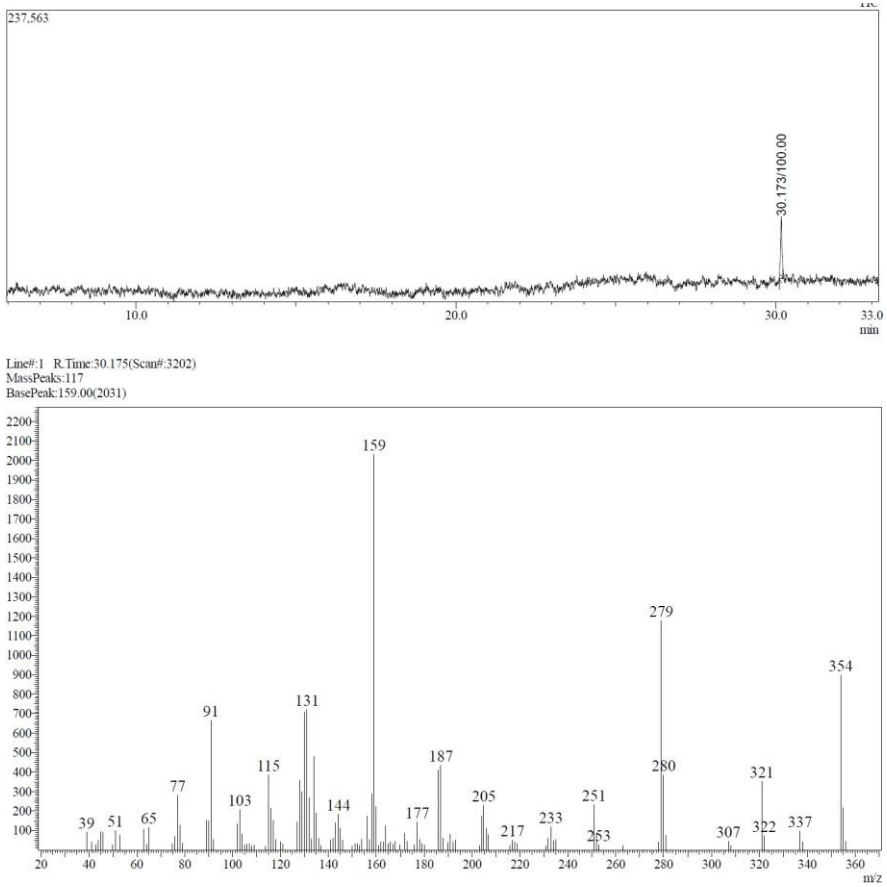


Figura A3: CG-EM de 2-(4-nitrofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **4c**.

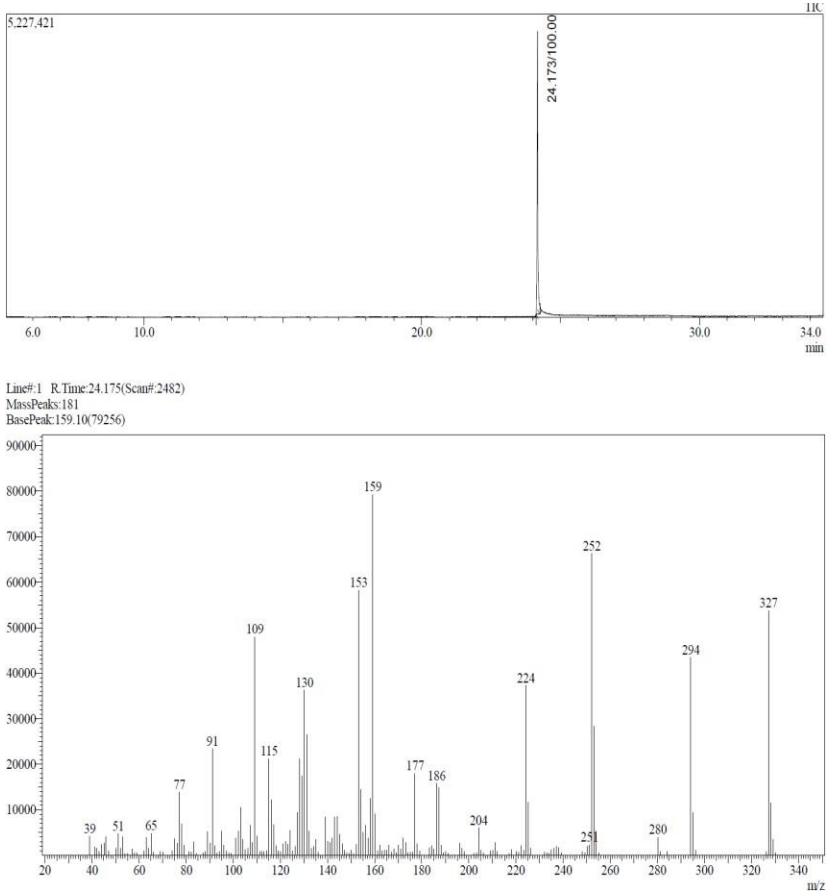


Figura A4: CG-EM de 2-(4-fluorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **4d**.

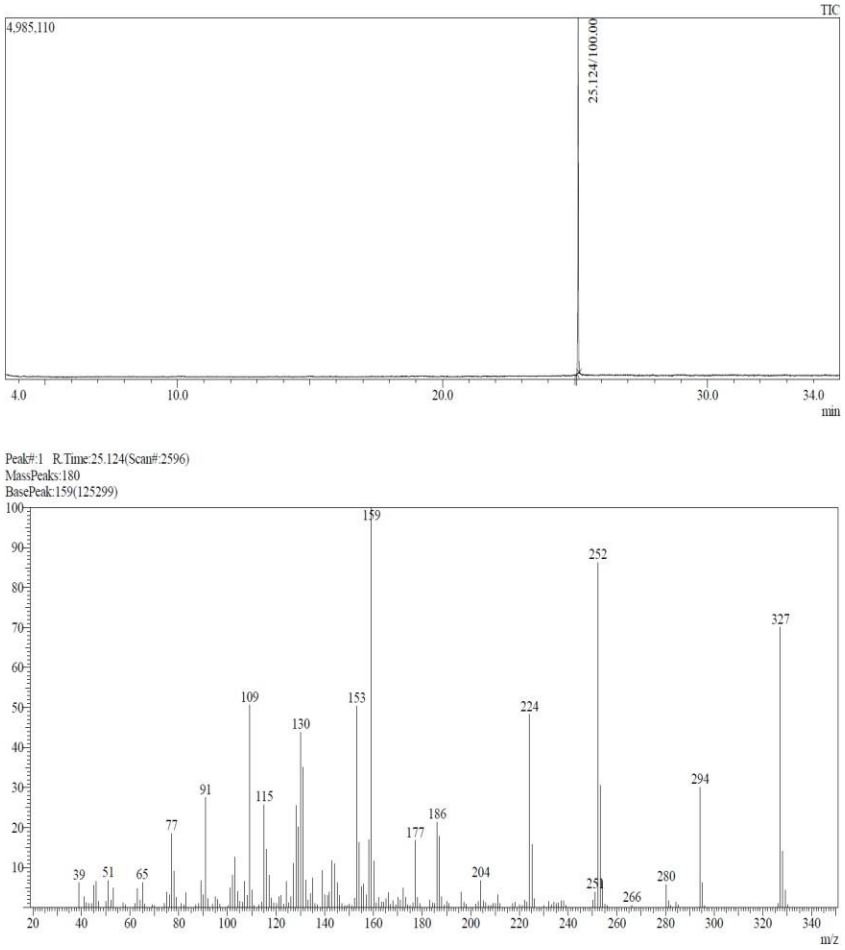


Figura A5: CG-EM de 2-(2-fluorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-one **4e**.

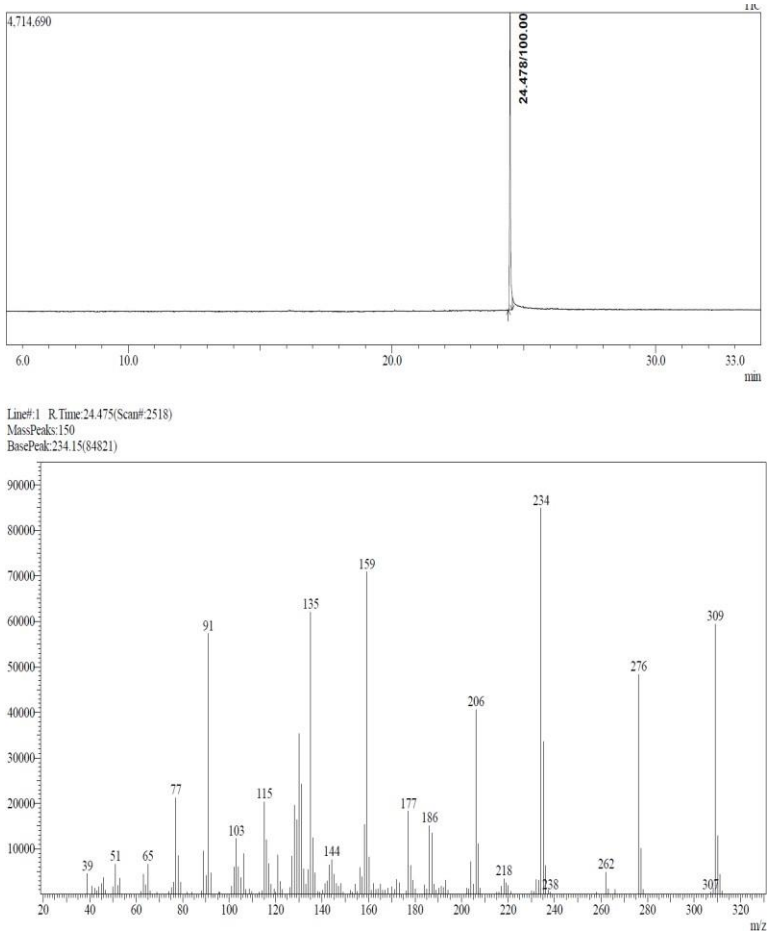


Figura A6: CG/MS de 2-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin 4-ona **5f**.

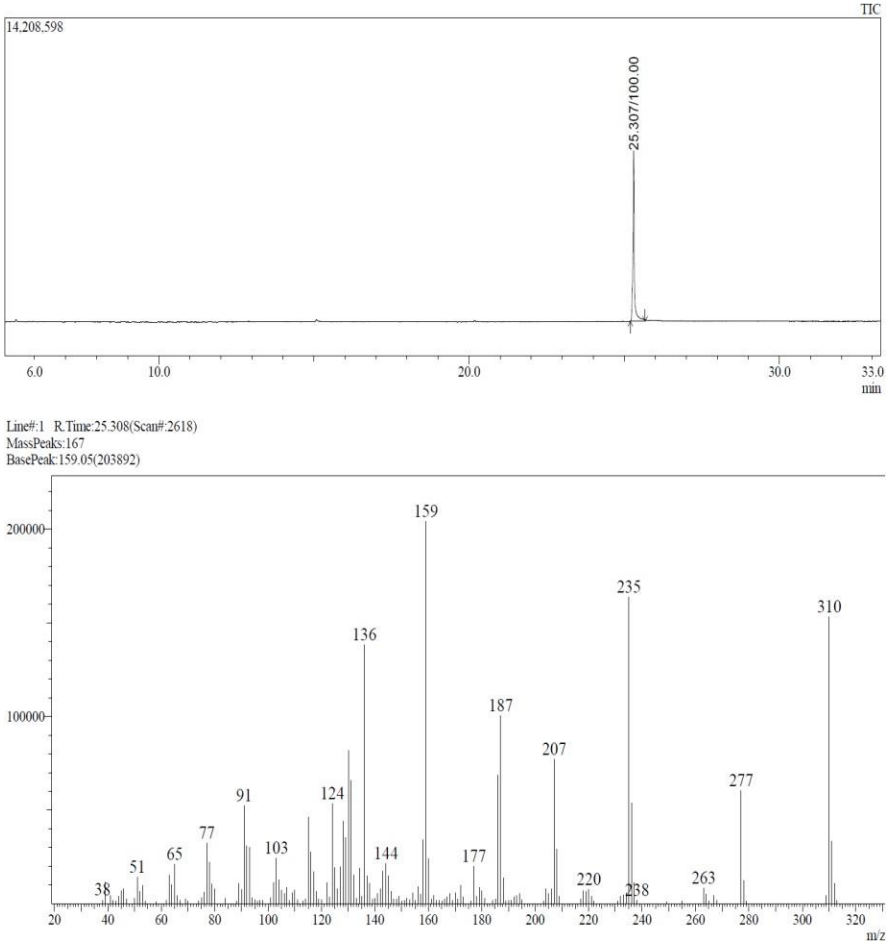


Figura A7: CG-EM de 2-(piridin-3-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **4g**.

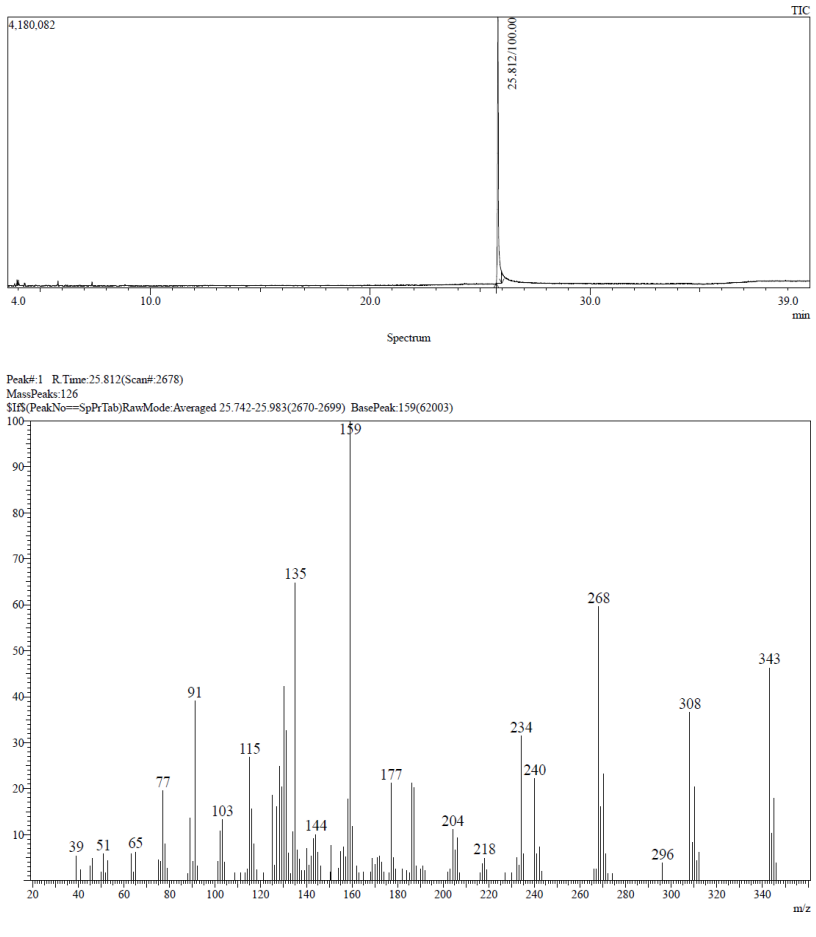


Figura A8. CG-EM de 2-(2-clorfenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **4h**.

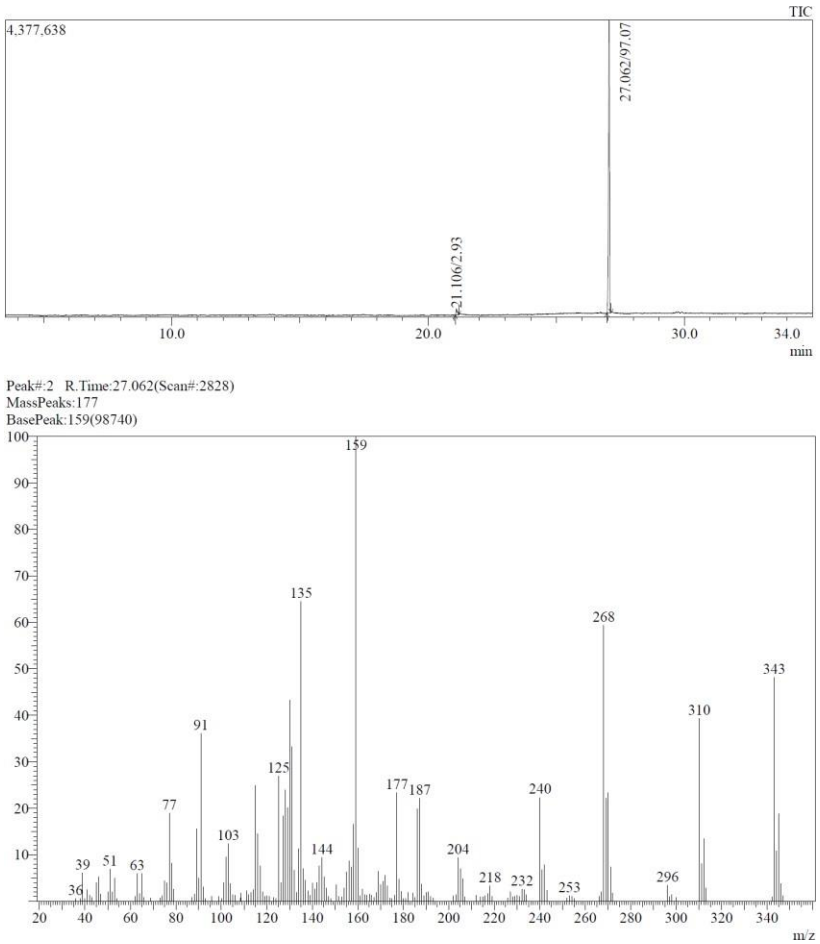


Figura A9. CG-EM de 2-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **4i**.

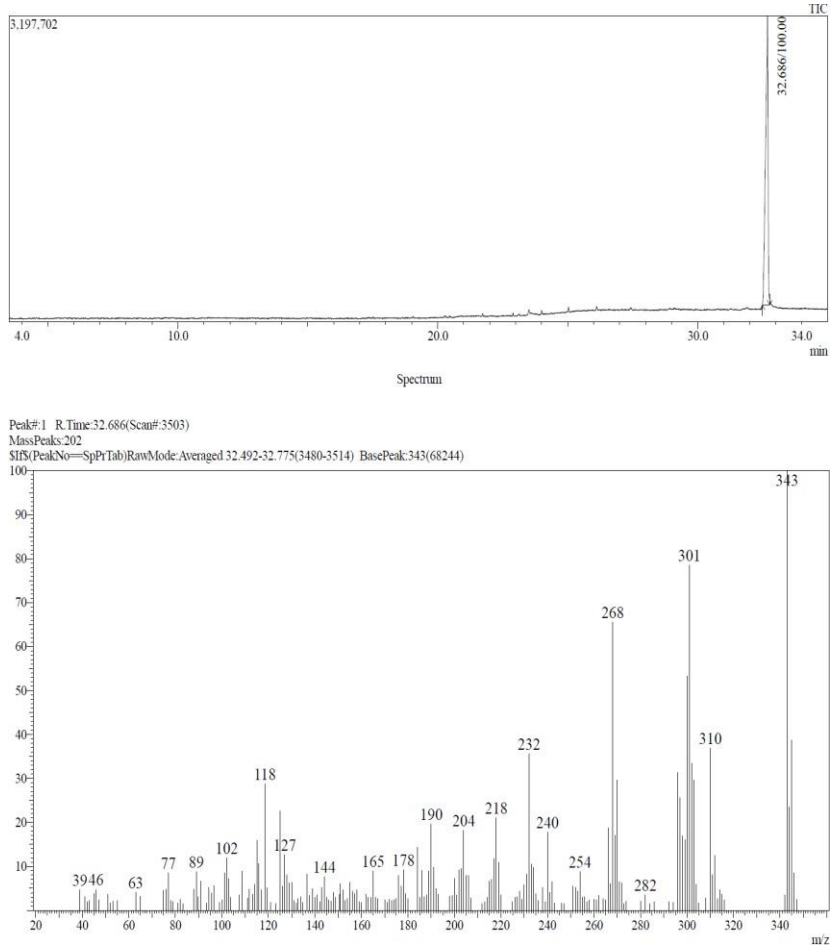


Figura A10: CG-EM de 5-(4-clorofenyl)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-*e*][1,4]tiazepin-2(3*H*)-ona **5i**.

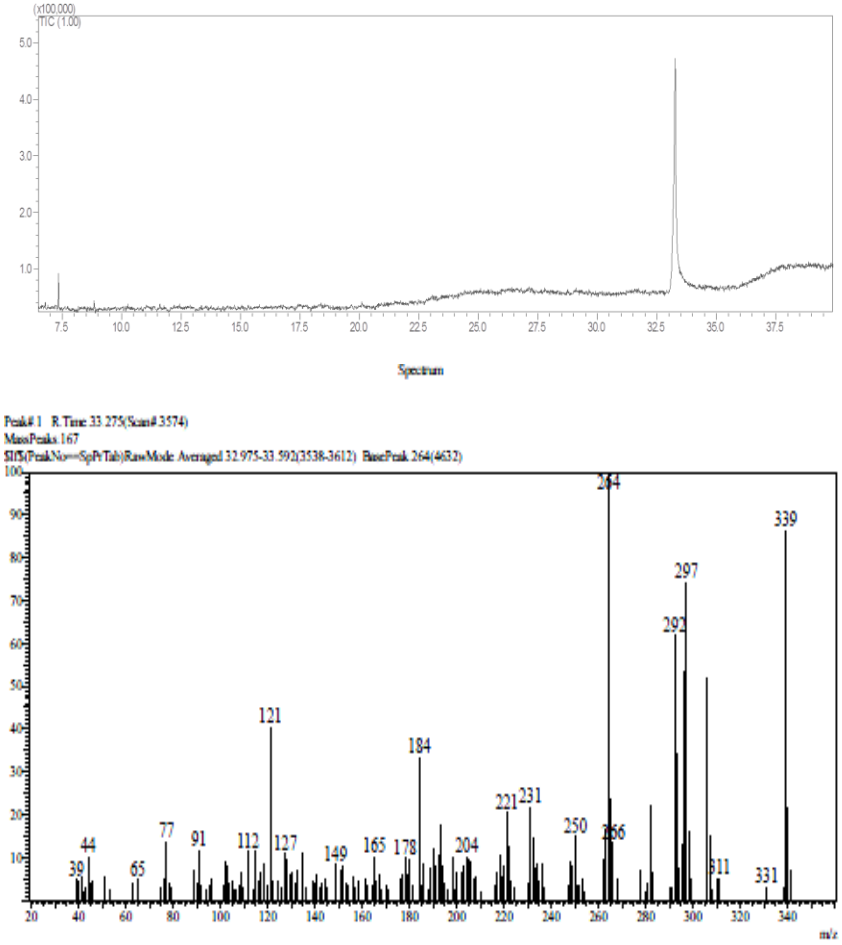


Figura A11: CG-EM de 5-(4-metoxifenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-*e*][1,4]tiazepin-2(3*H*)-ona **5j**

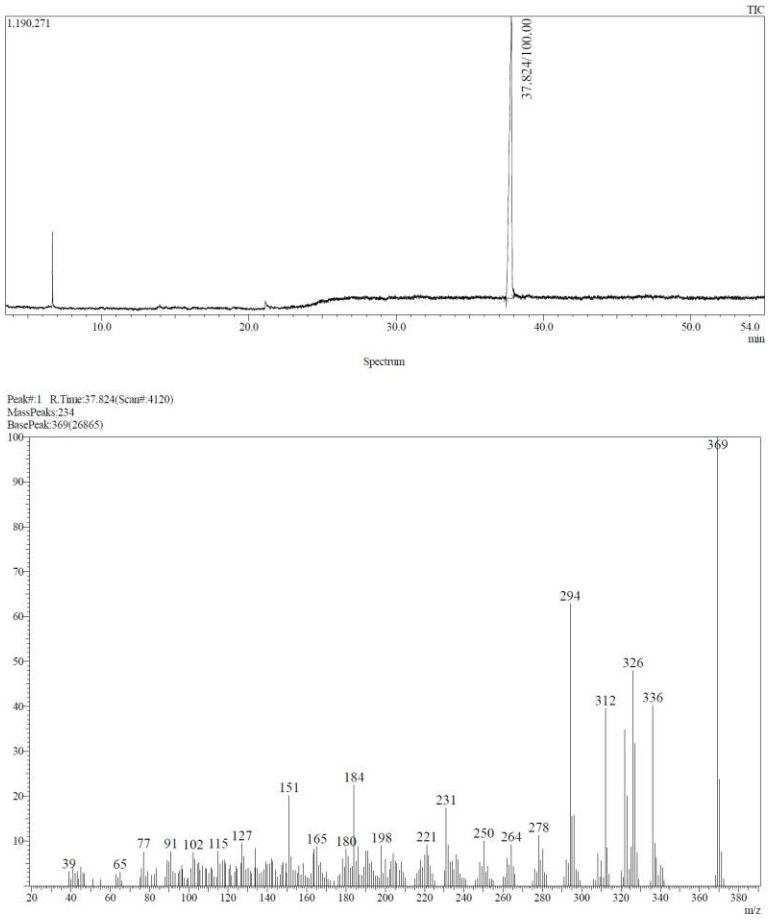


Figura A12: CG-EM de 5-(3,4-dimetoxifenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-*e*][1,4]tiazepin-2(3*H*)-ona **5k**.

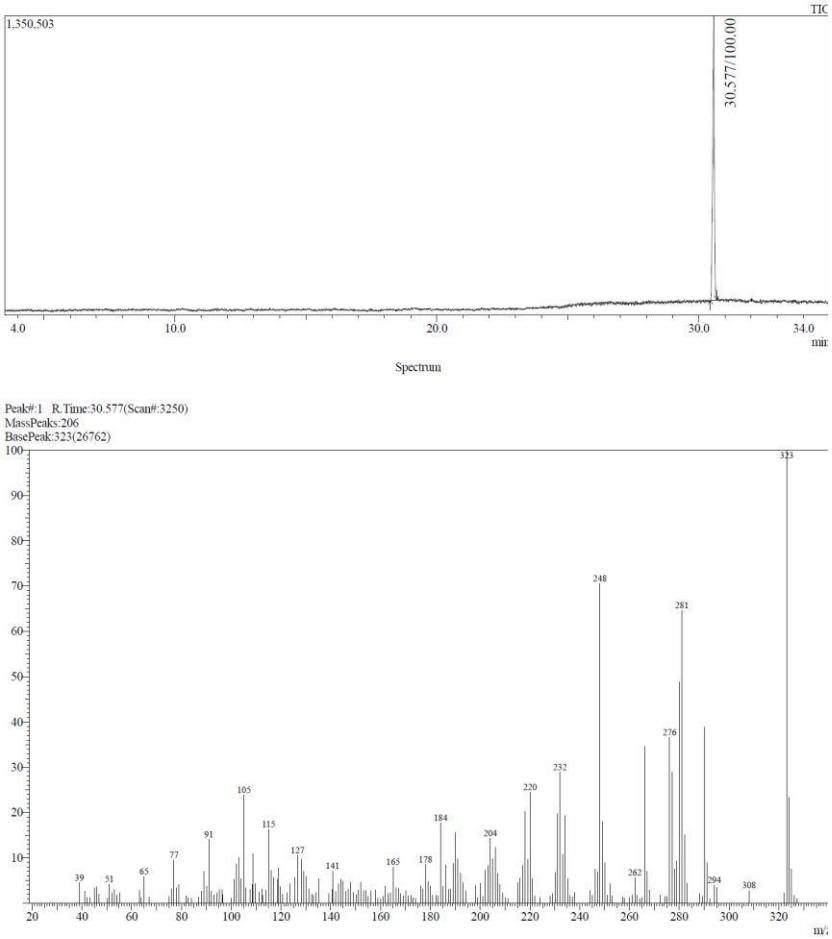


Figura A13: CG-EM de 5-(*p*-toluil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-*e*][1,4]tiazepin-2(3*H*)-ona **5l**.

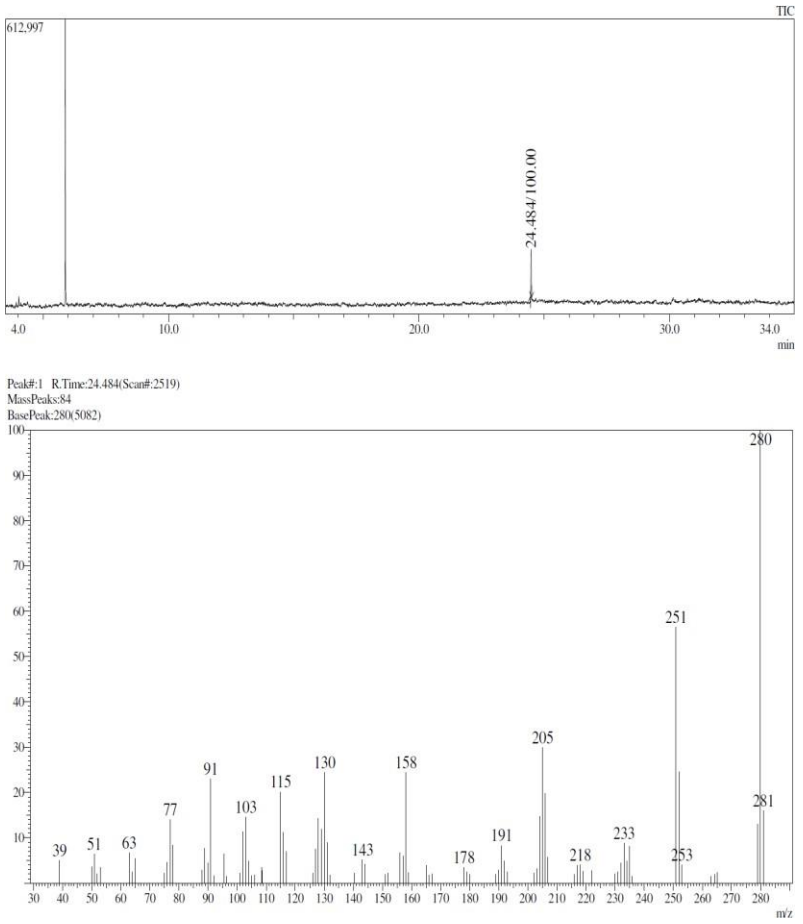


Figura A14: CG-EM de 1-(4-nitrofenil)-*N*-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)metanimina**71c**.

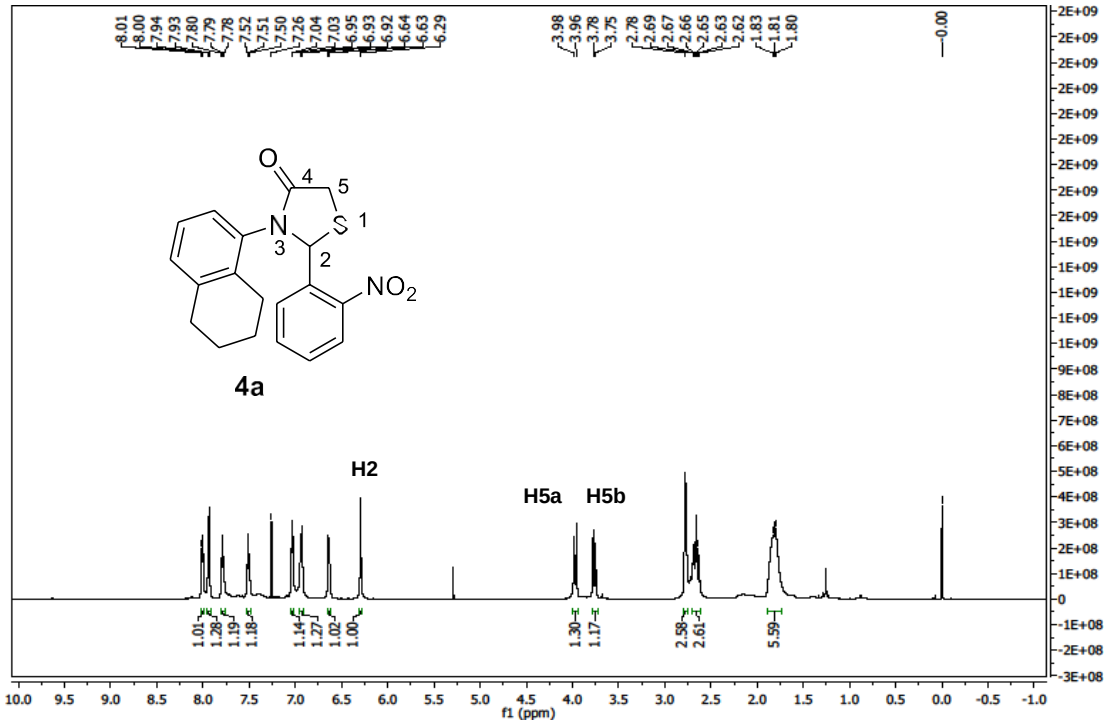


Figura A15: Espectro de RMN de ^{1}H de **4a** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

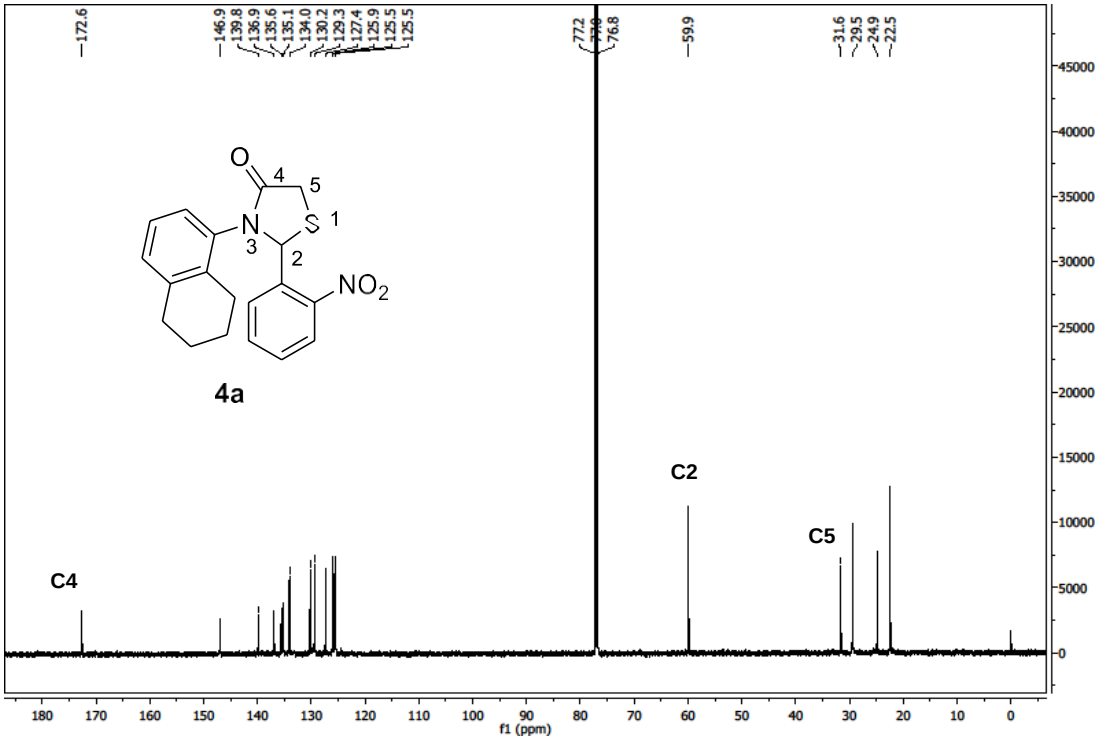


Figura A16: Espectro de RMN de ^{13}C de **4a** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

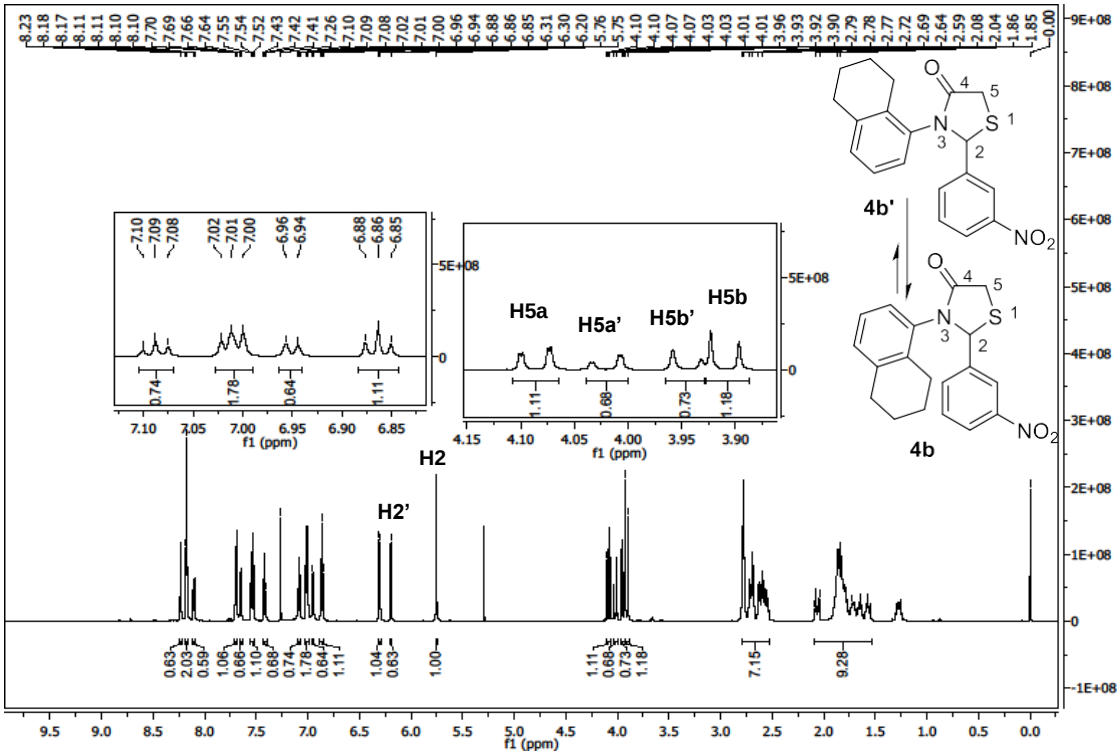


Figura A17: Espectro de RMN de ^{1}H de **4b** e **4b**' (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

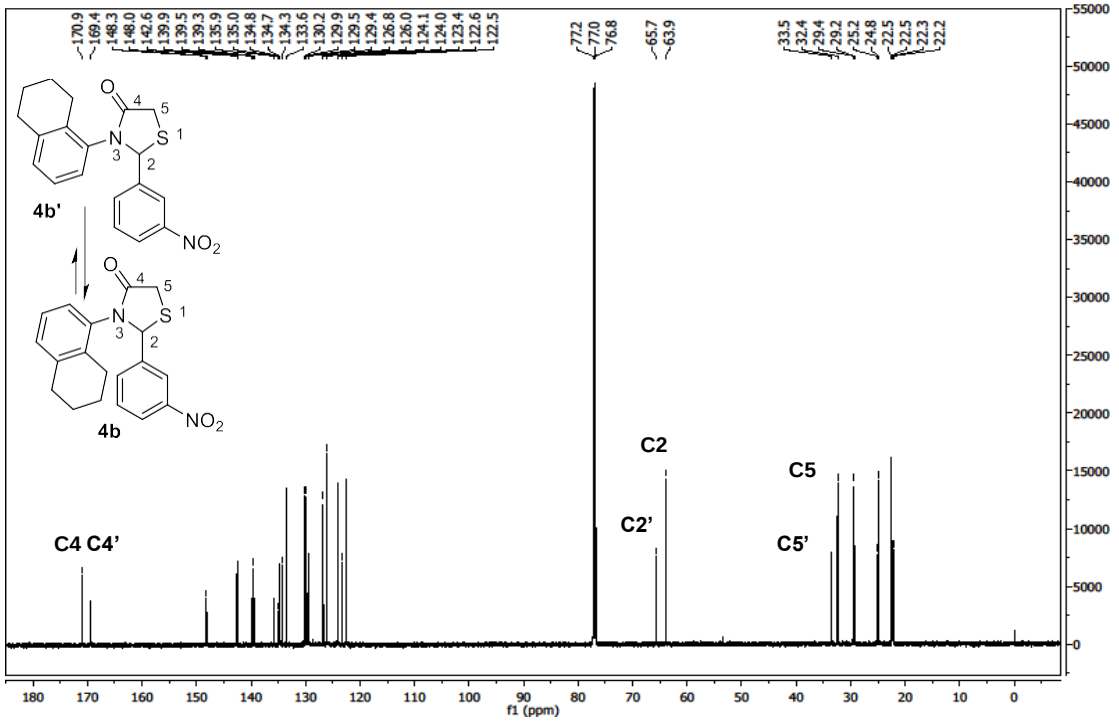


Figura A18: Espectro de RMN de ^{13}C de **4b** e **4b'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

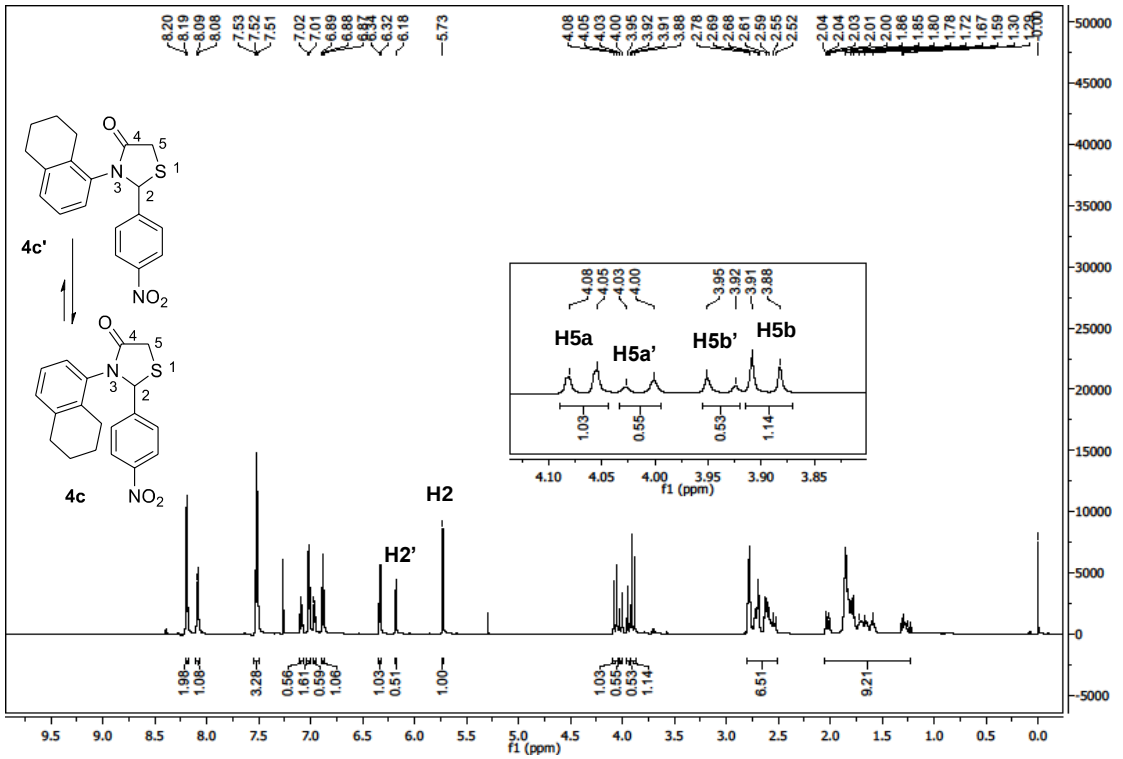


Figura A19: Espectro de RMN de ^{1}H de **4c** e **4c'** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

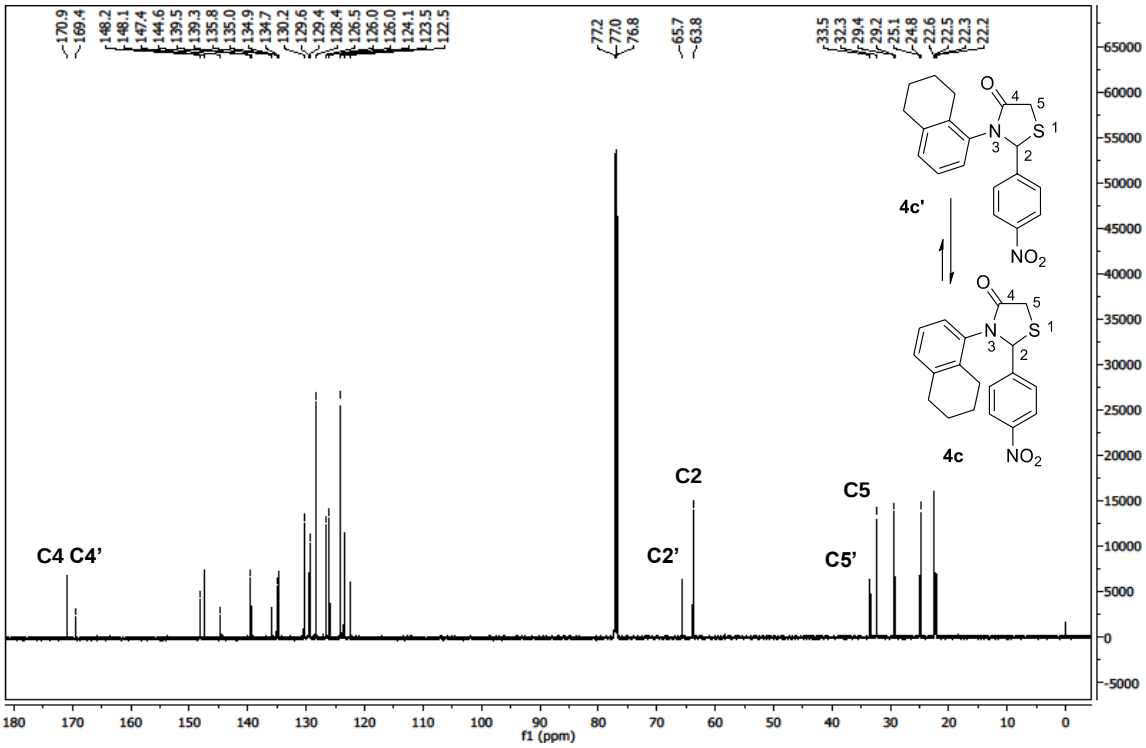


Figure A20: Espectro de RMN de ^{13}C **4c** e **4c'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

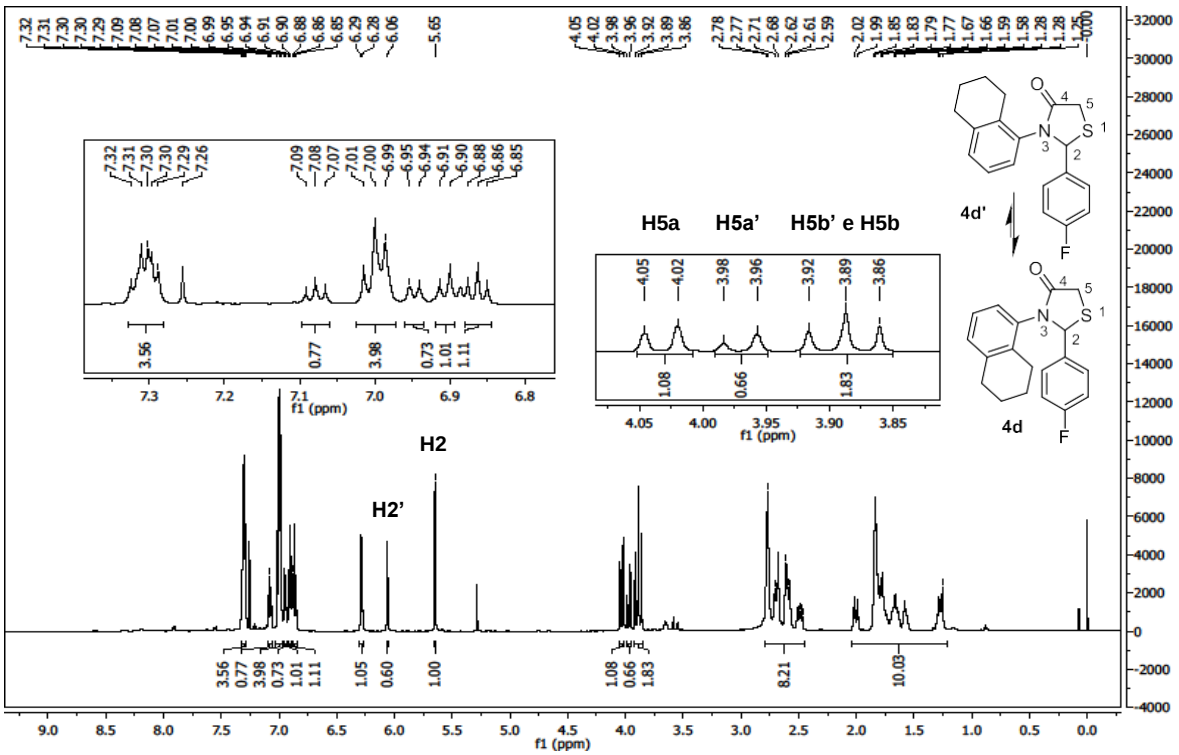


Figura A21: Espectro de RMN de 1H de **4d** e **4d'** (600 MHz, CDCl3, 25 ºC).

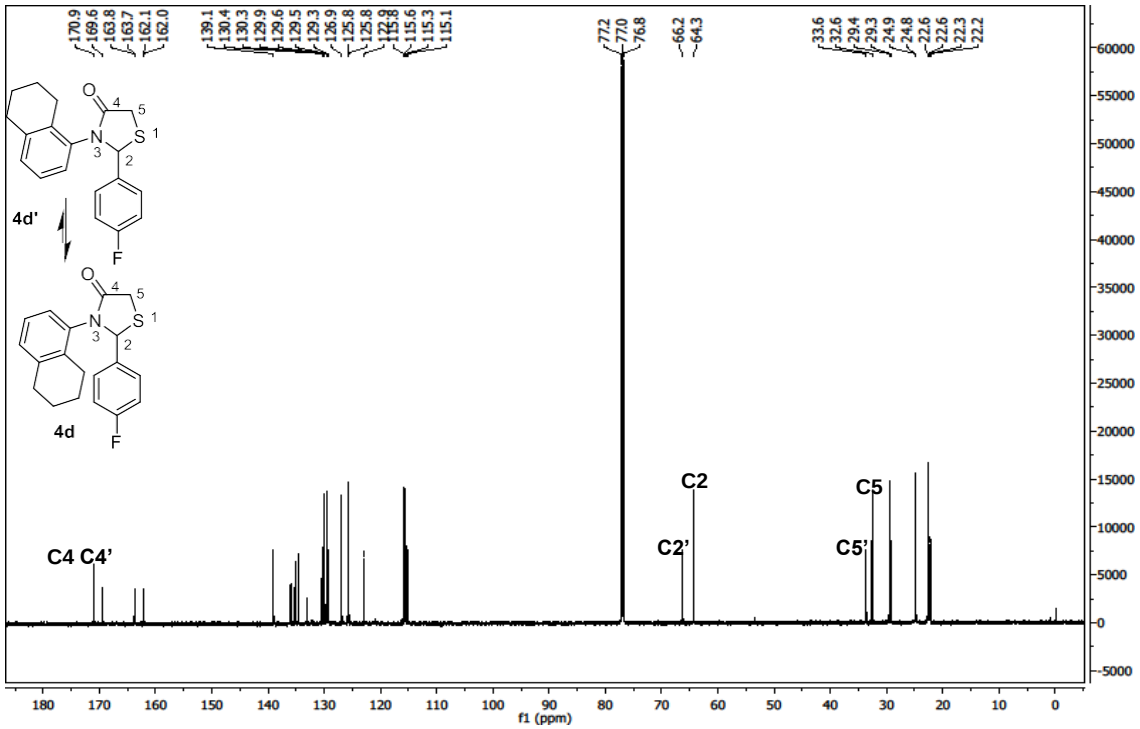


Figura A22: Espectro de RMN de ^{13}C NMR de **4d** e **4d'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

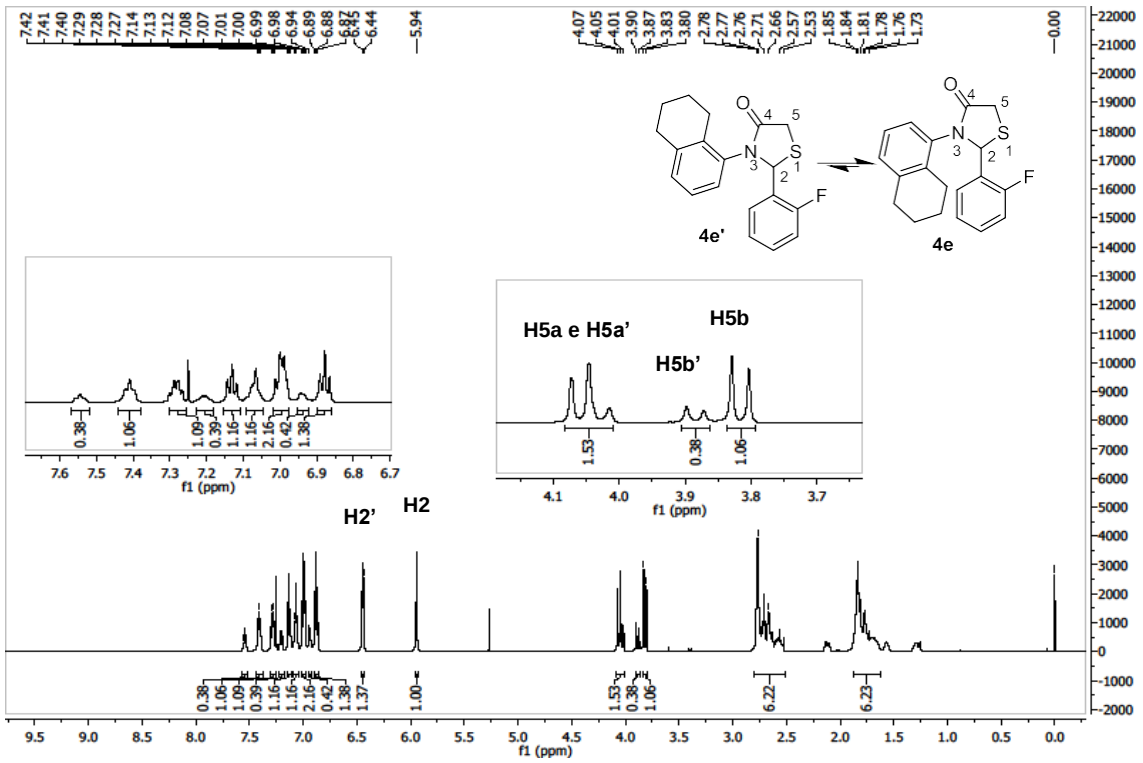


Figure A23: Espectro de RMN de ^{1}H de **4e** e **4e'** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

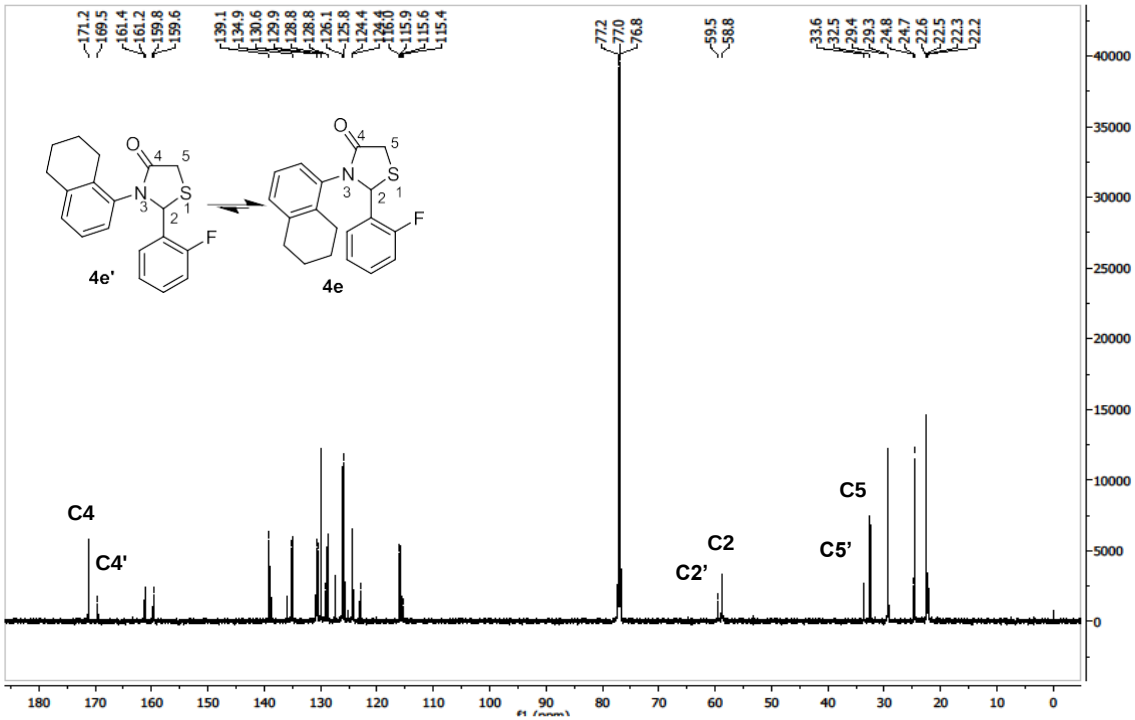


Figure A24: Espectro de RMN de ^{13}C NMR de **4e** e **4e'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

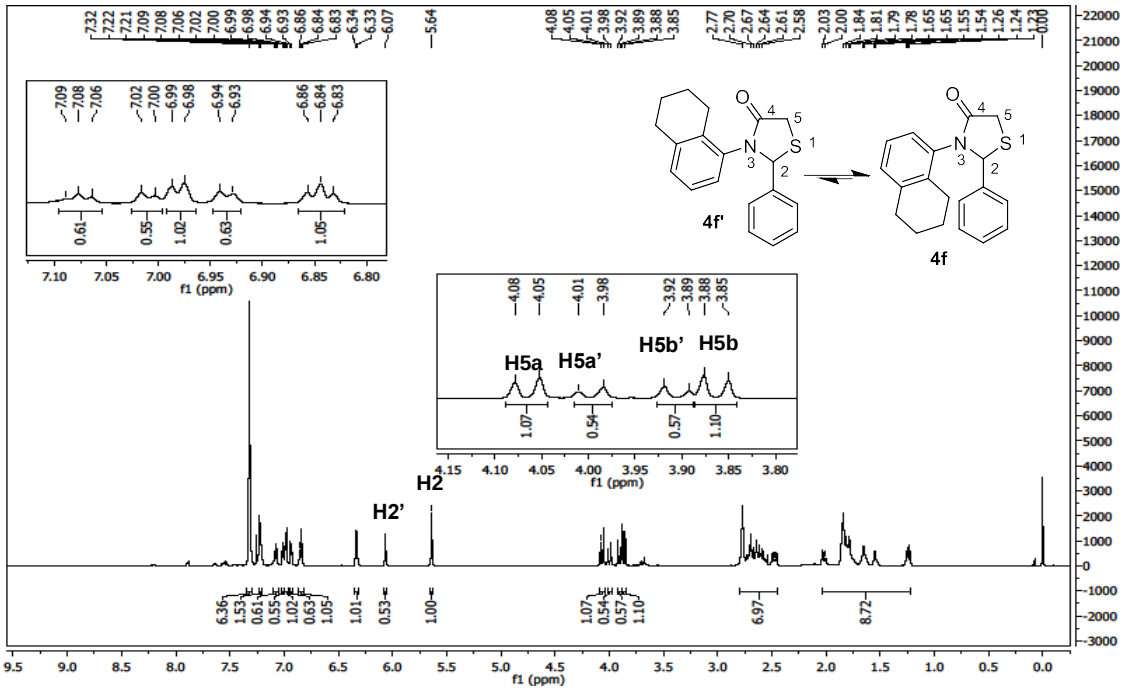


Figura A25: Espectro de RMN de ^{1}H de **4f** e **4f'** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

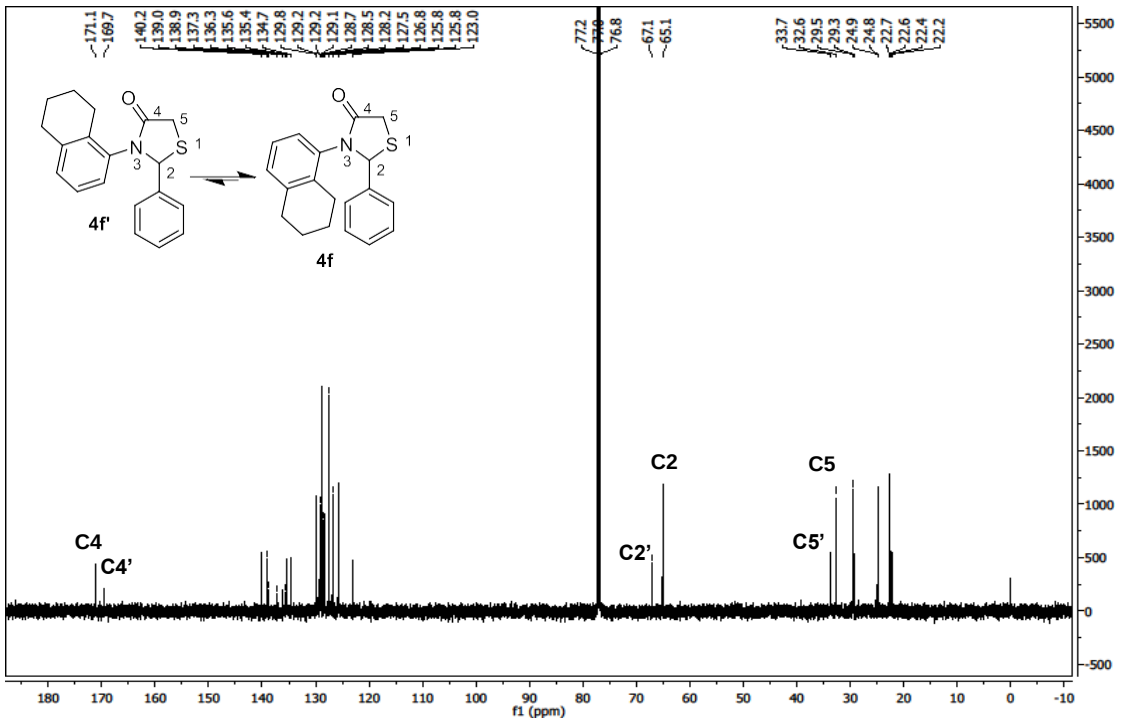


Figura A26: Espectro de RMN de ^{13}C de **4f** e **4f'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

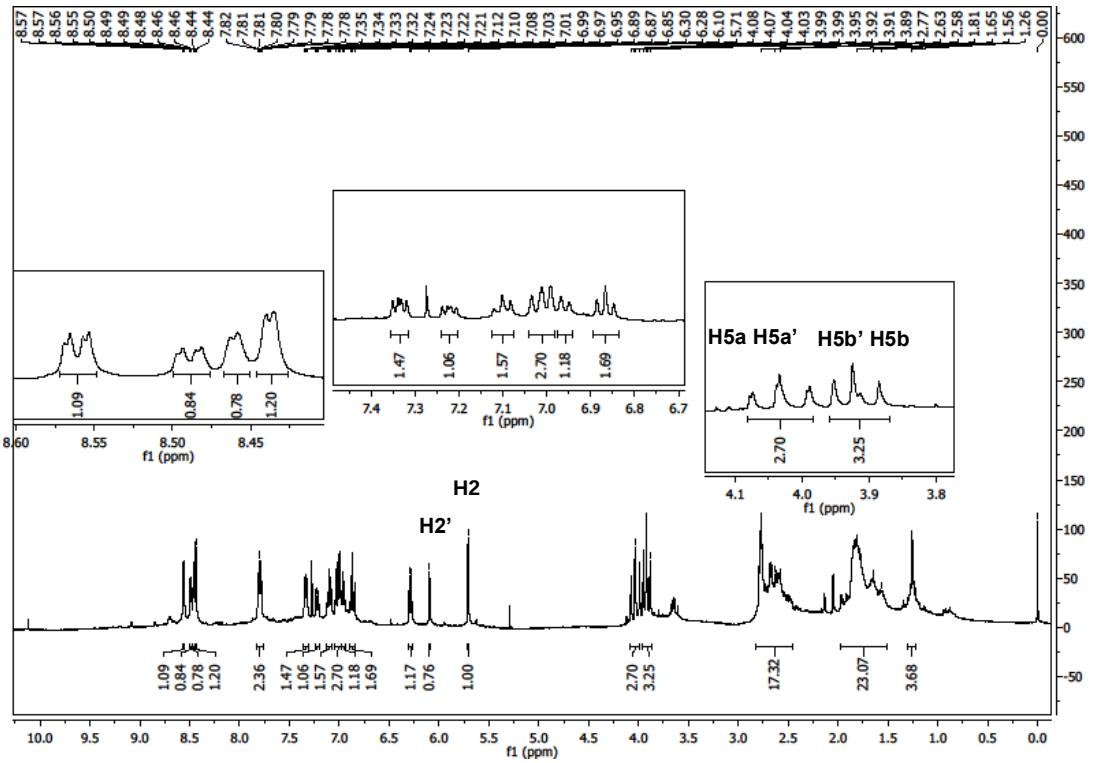


Figura A27: Espectro de RMN de ^{1}H de **4g** e **4g'** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

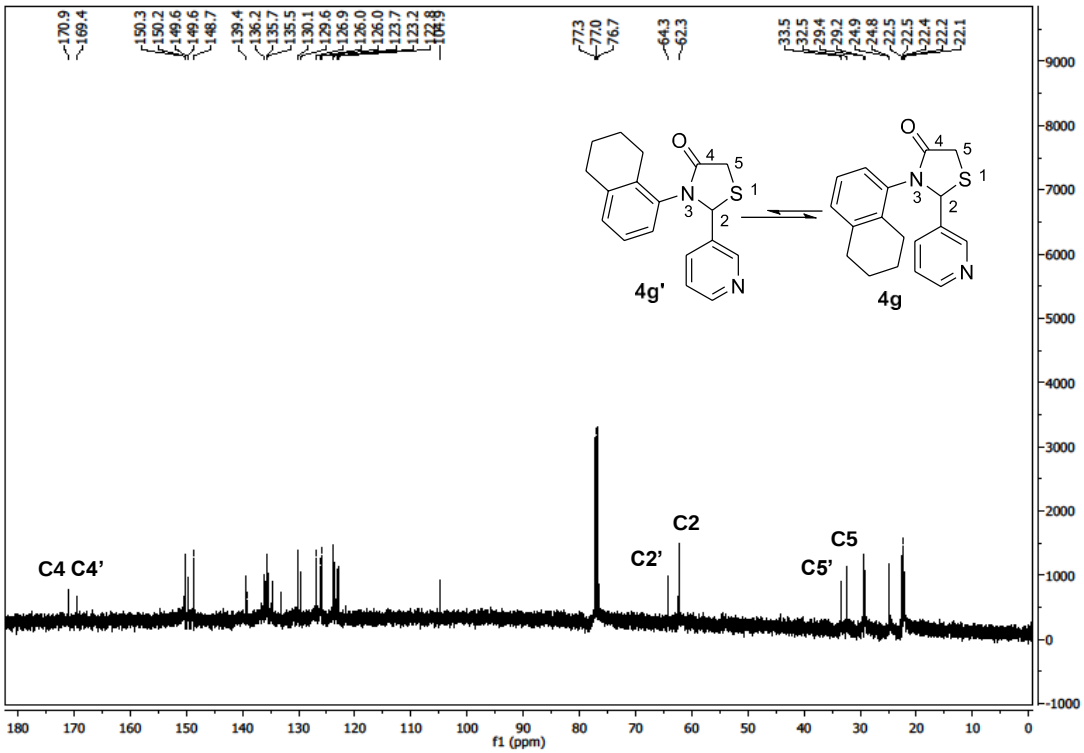


Figure A28: Espectro de RMN de ^{13}C NMR de **4g** e **4g'** (100 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

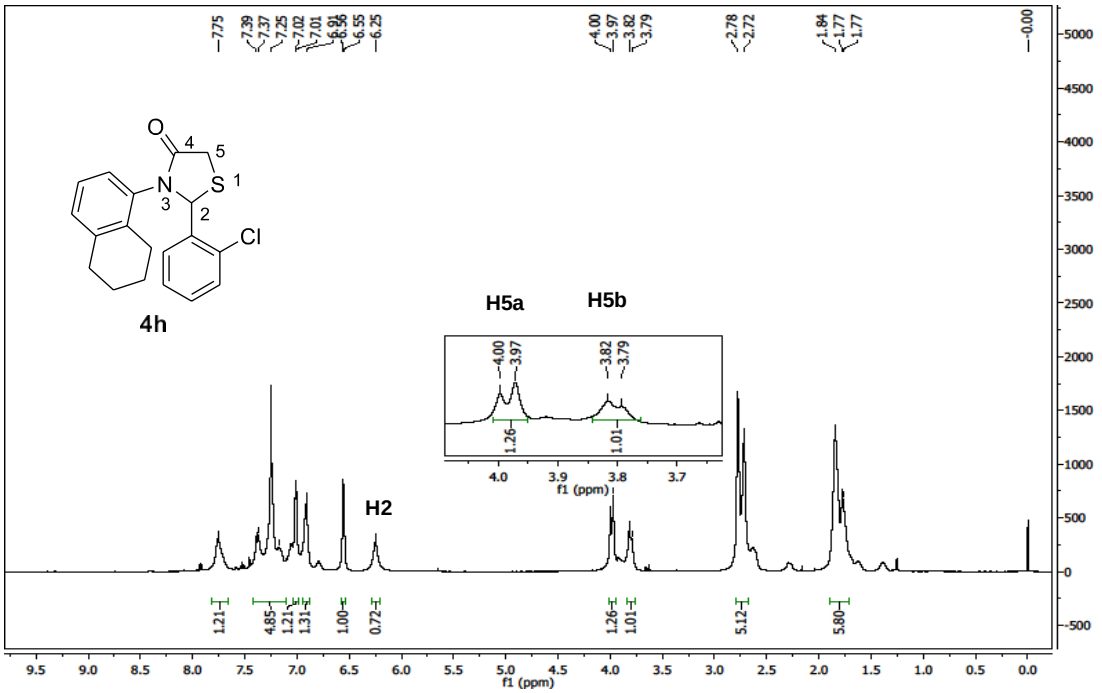


Figura A29: Espectro de RMN de ^{1}H **4h** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

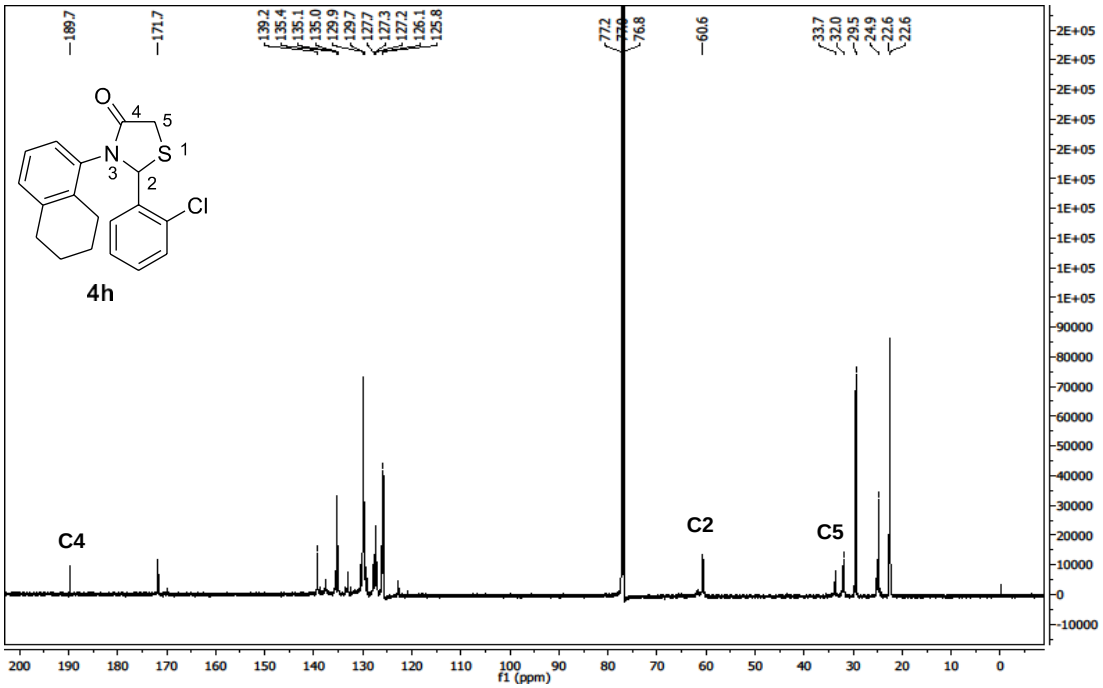


Figura A30: Espectro de RMN de ^{13}C **4h** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

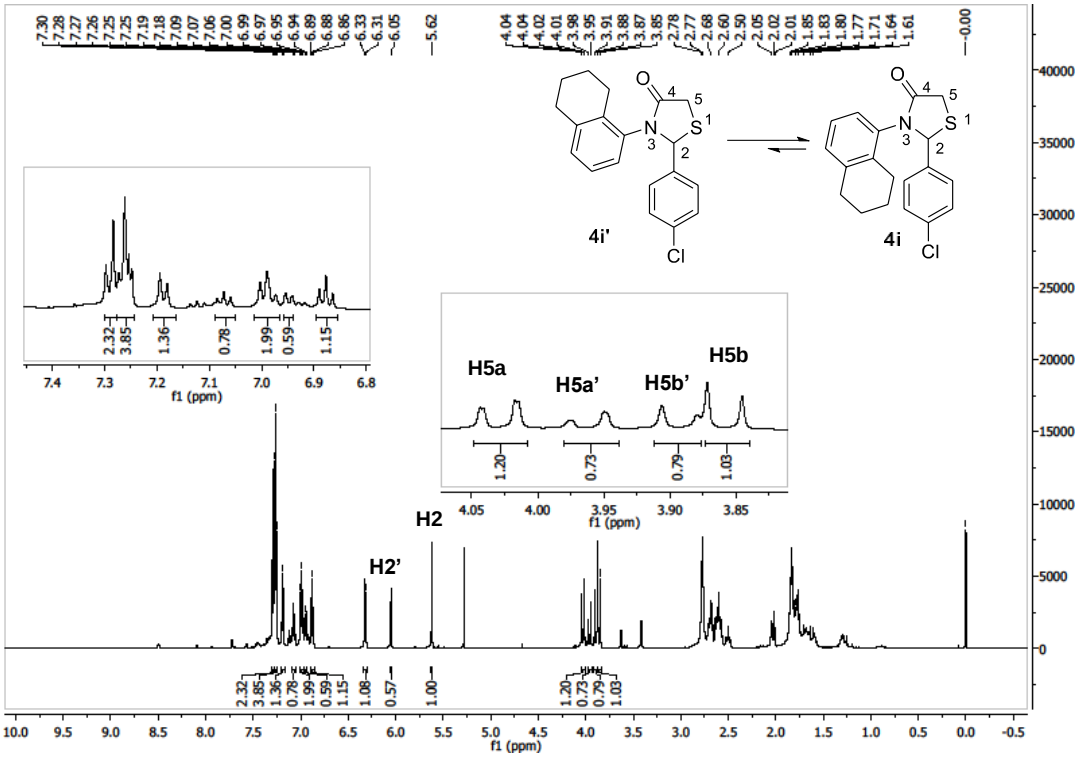


Figura A31: Espectro de RMN de ^{1}H **4i** e **4i'** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

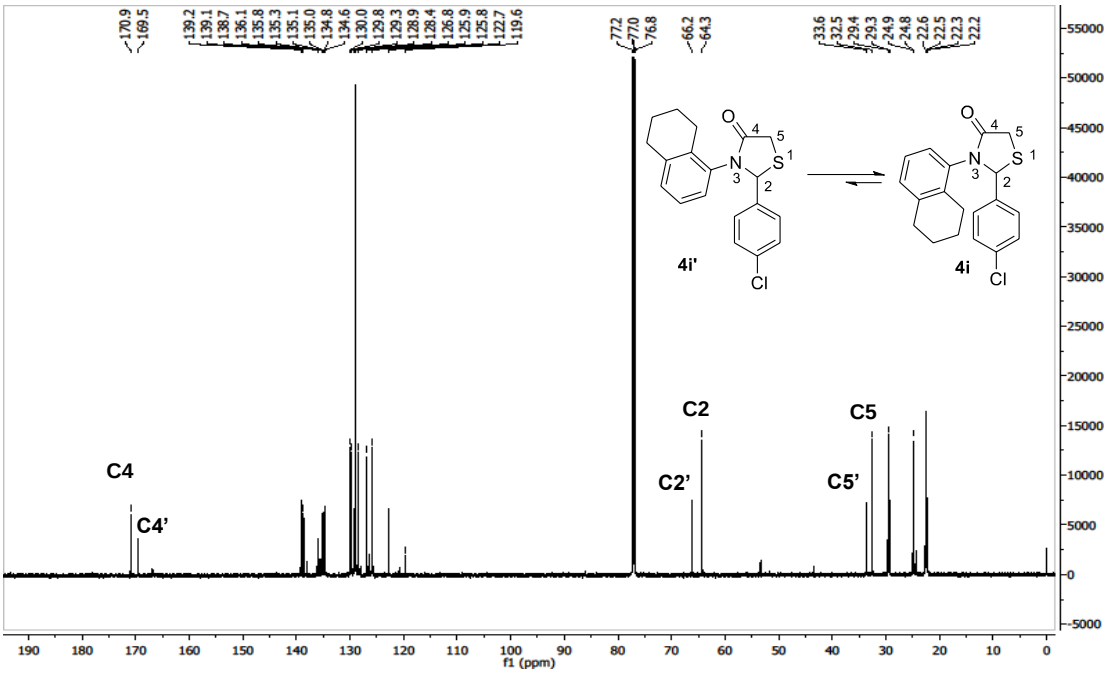


Figura A32: Espectro de RMN de ^{13}C NMR **4i** e **4i'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

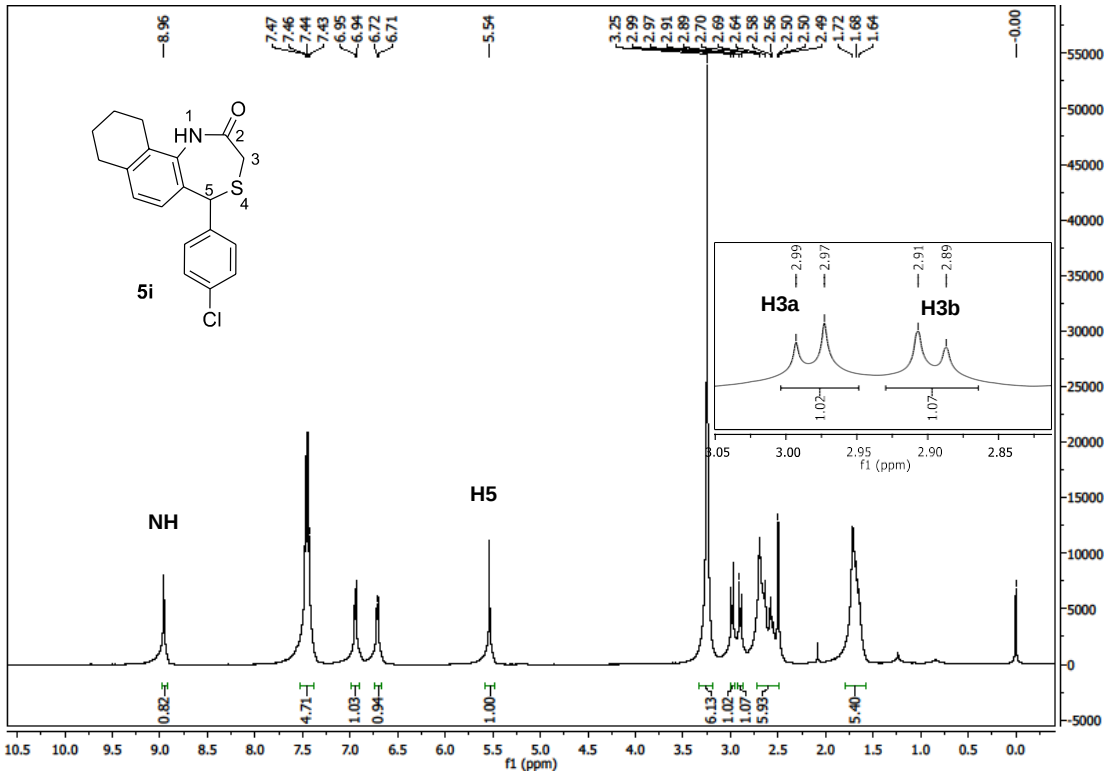


Figura A33: Espectro de RMN de ^{1}H NMR de **5i** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

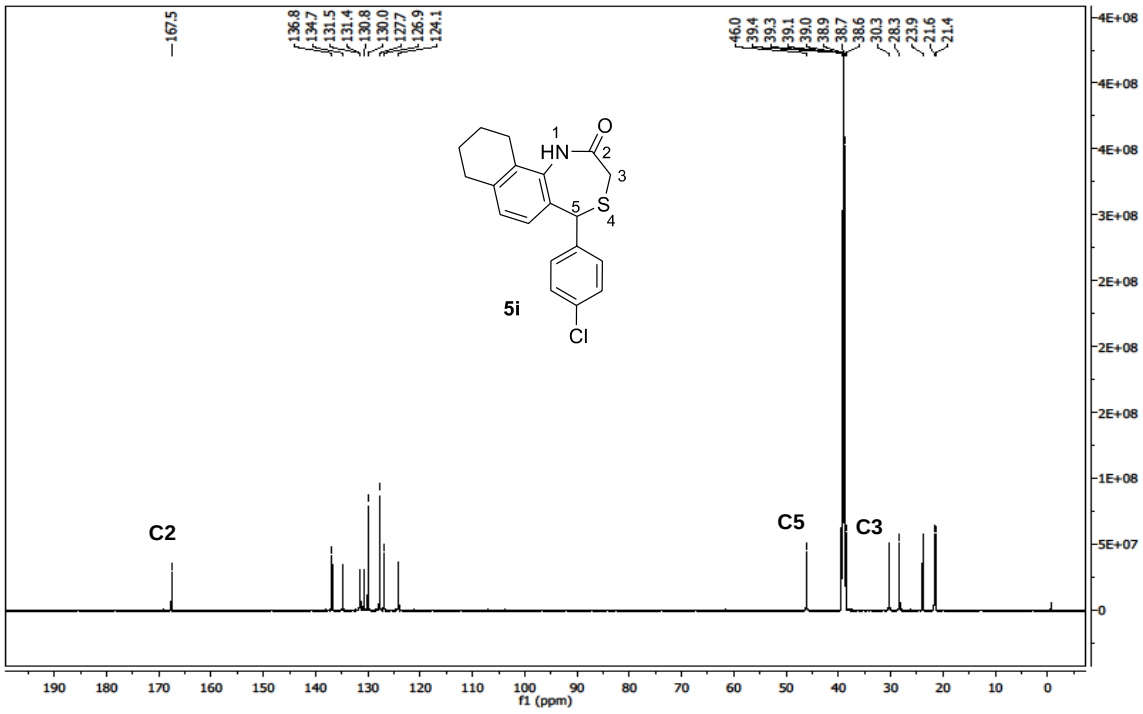


Figura A34: Espectro de RMN de ^{13}C NMR de **5i** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

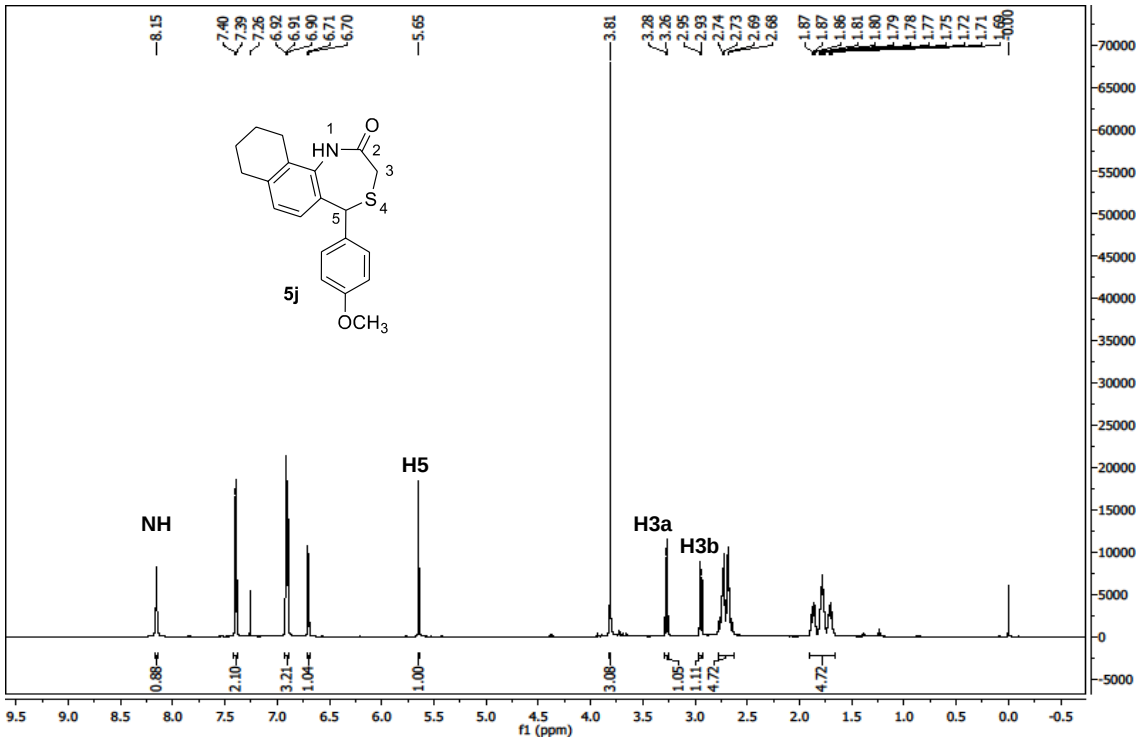


Figura A35: Espectro de RMN de ^{1}H NMR de **5i** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

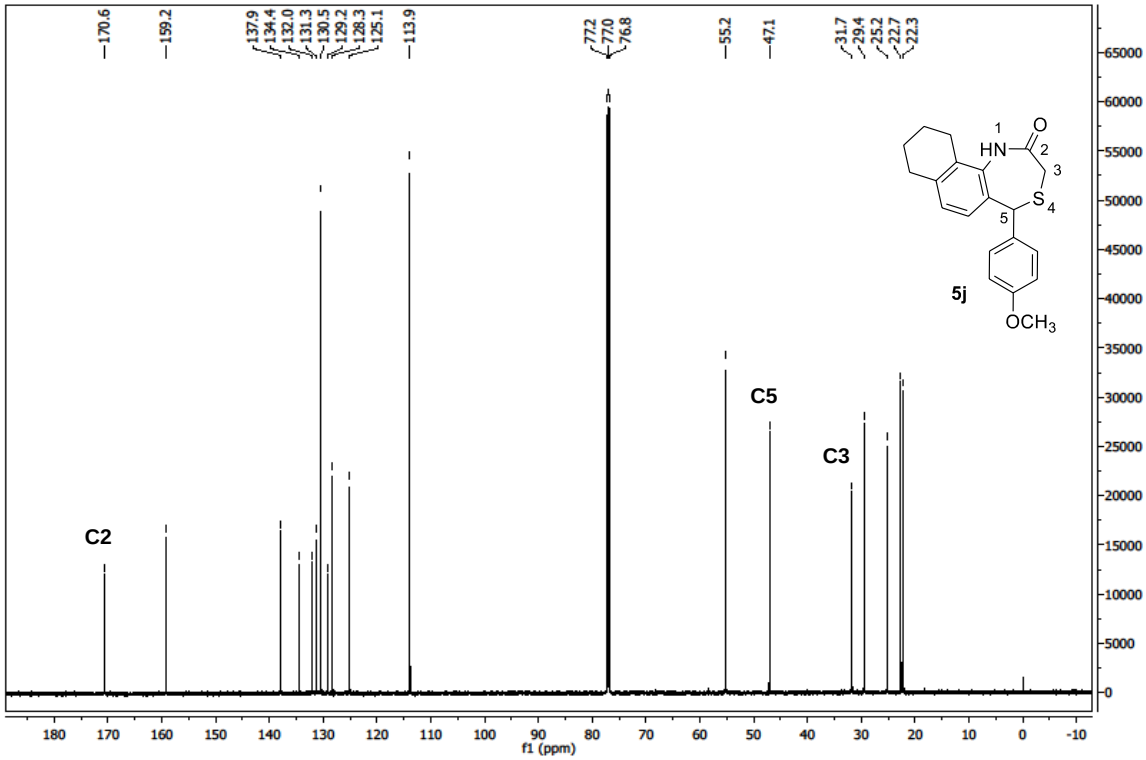


Figura A36: Espectro de RMN de ^{13}C de **5i** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

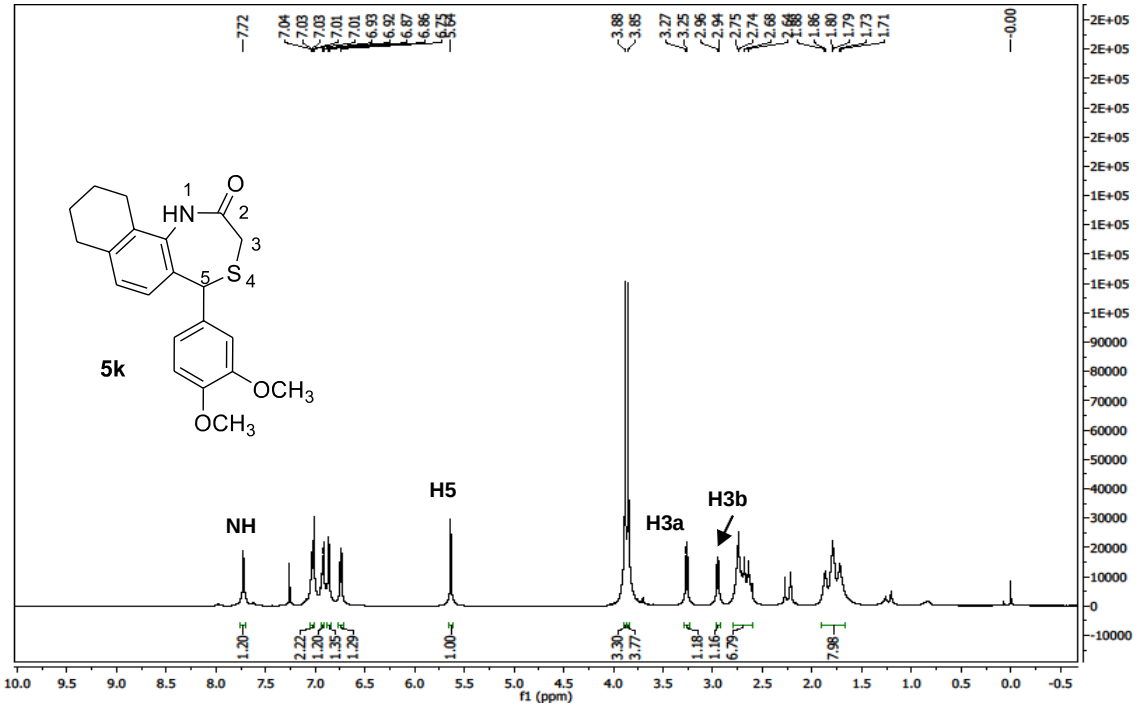


Figura A37: Espectro de RMN de ^{1}H de **5k** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

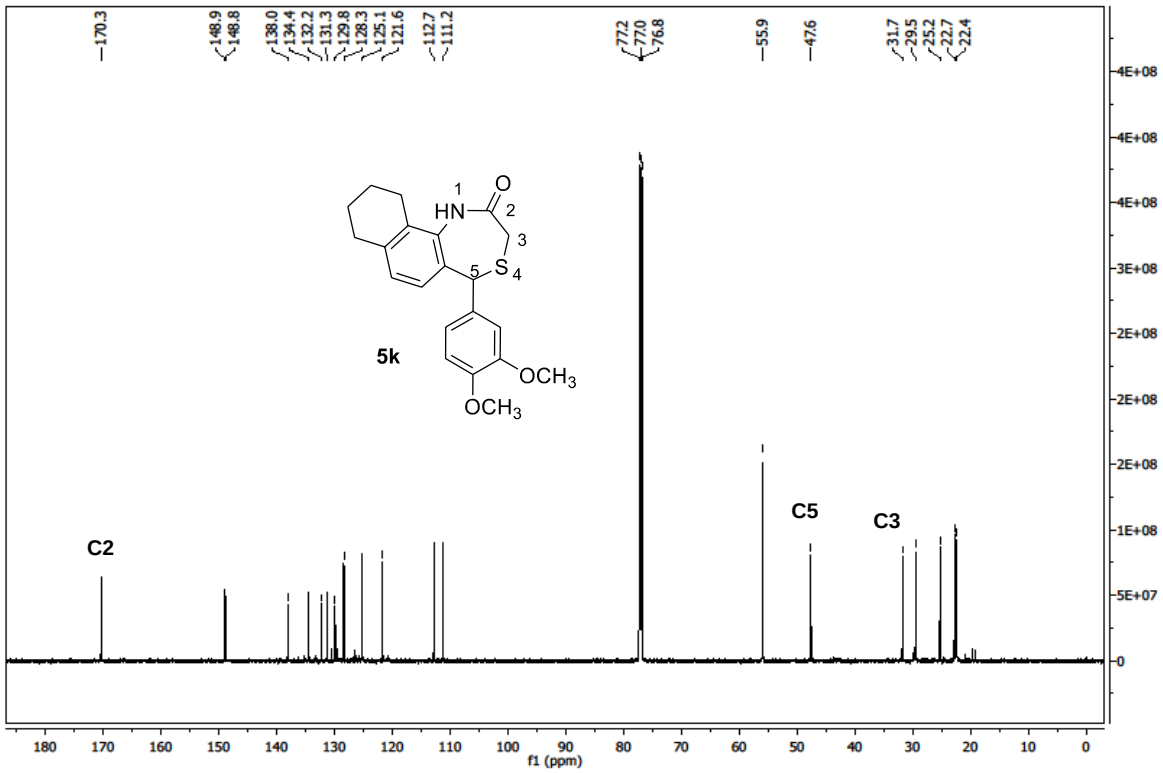


Figure A38: Espectro de RMN de ^{13}C NMR de **5k** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

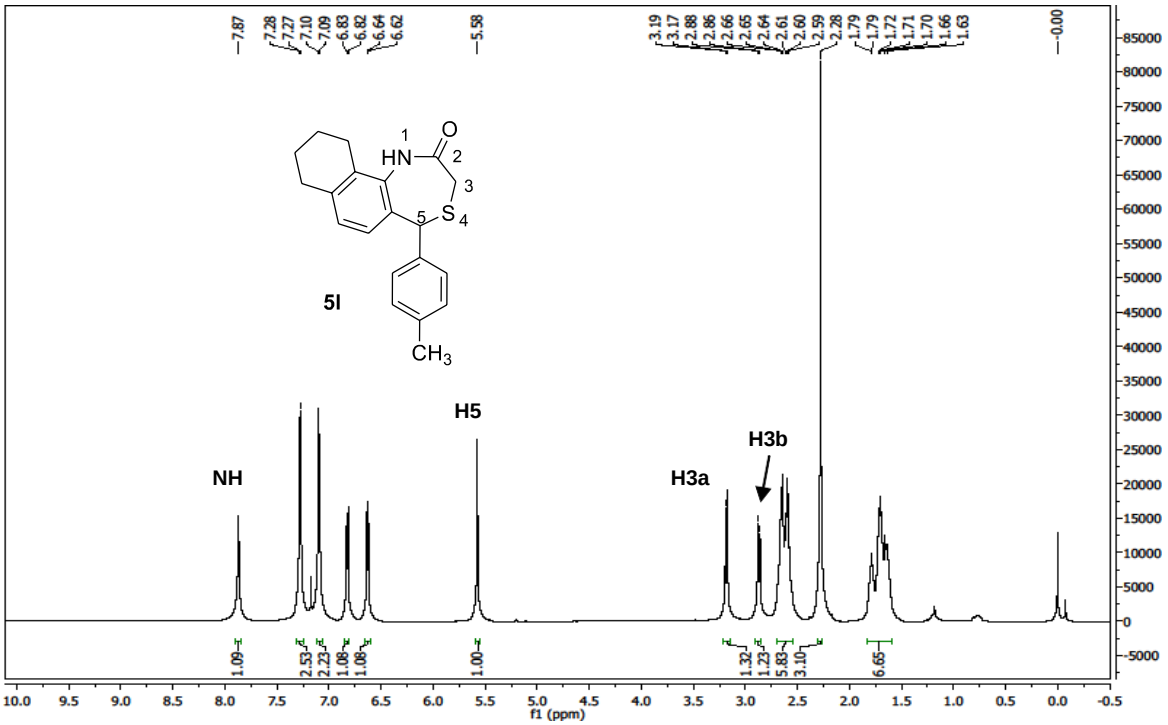


Figura A39: Espectro de RMN de ^{1}H de **5l** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

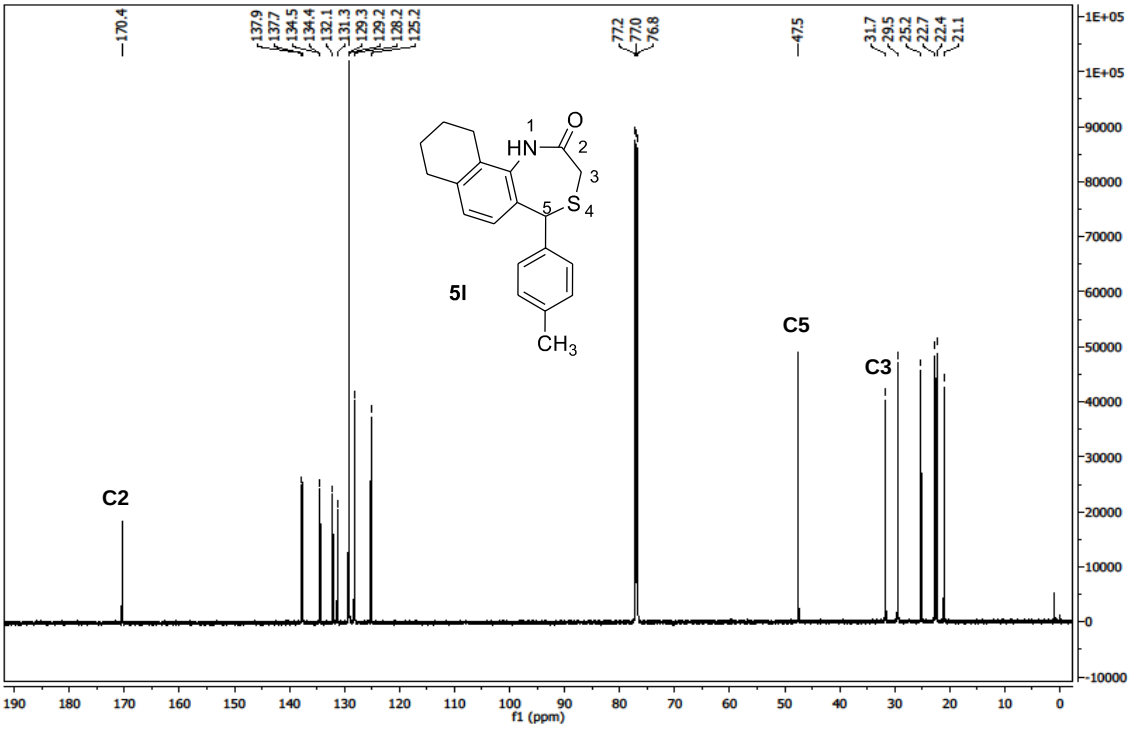


Figura A40: Espectro de RMN de ^{13}C de **5l** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

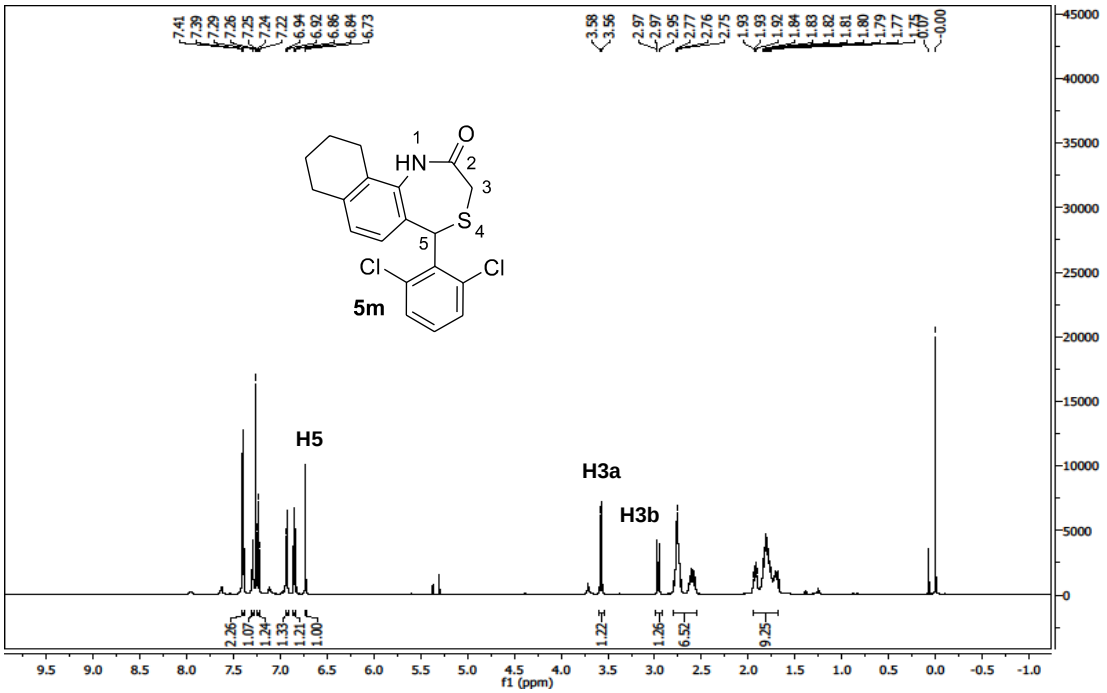


Figura A41: Espectro de RMN de ^{1}H de 5m (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

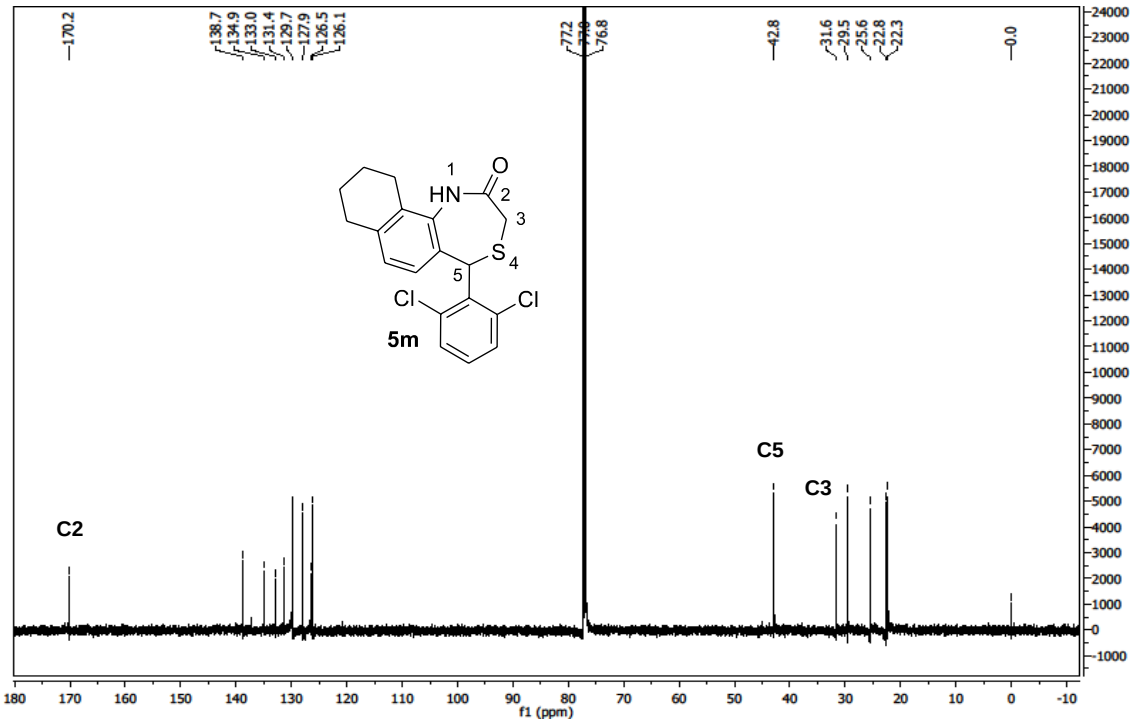


Figura A42: Espectro de RMN de ^{13}C de **5m** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

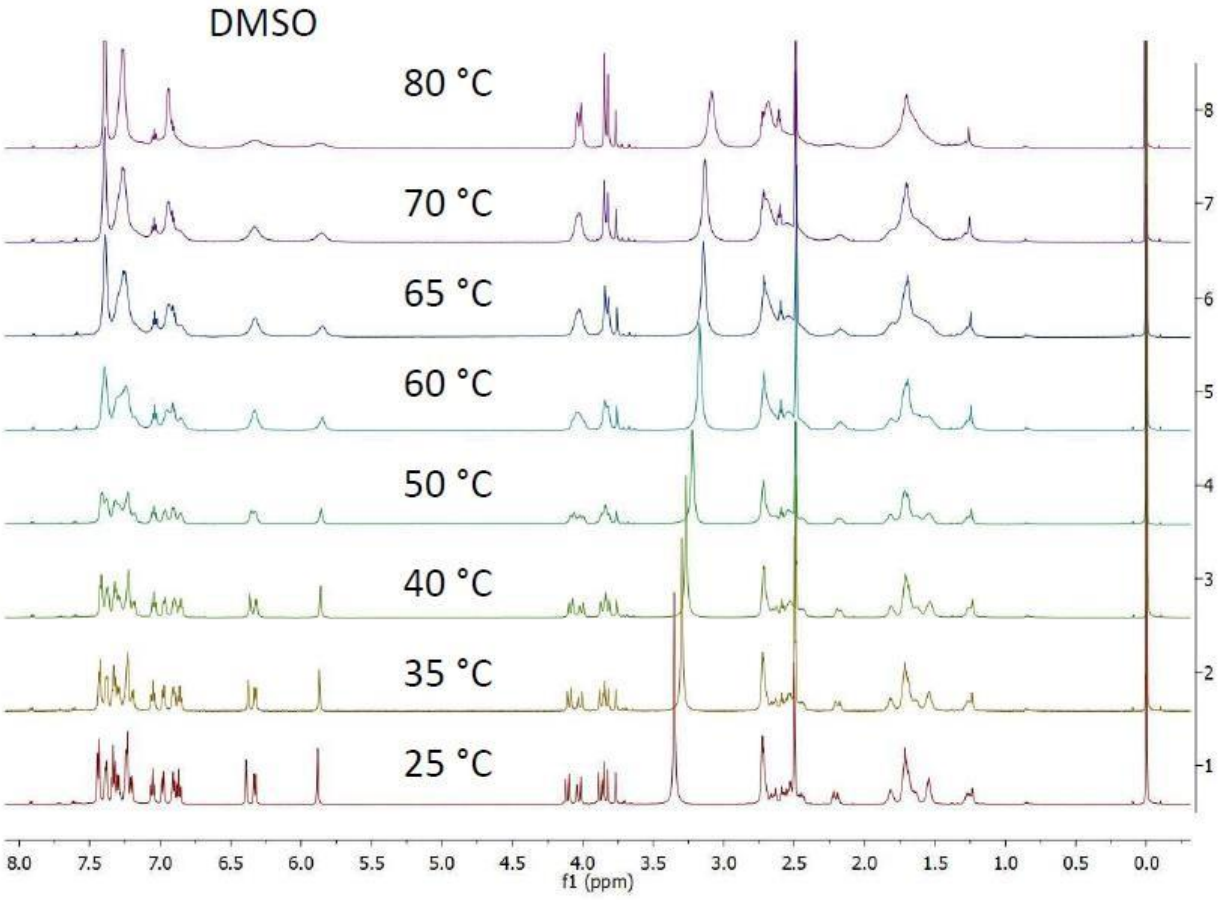


Figura A43: Compilação de espectros em temperaturas variadas de RMN de ^{1}H da substância **4f** (600 MHz, DMSO-*d*6).

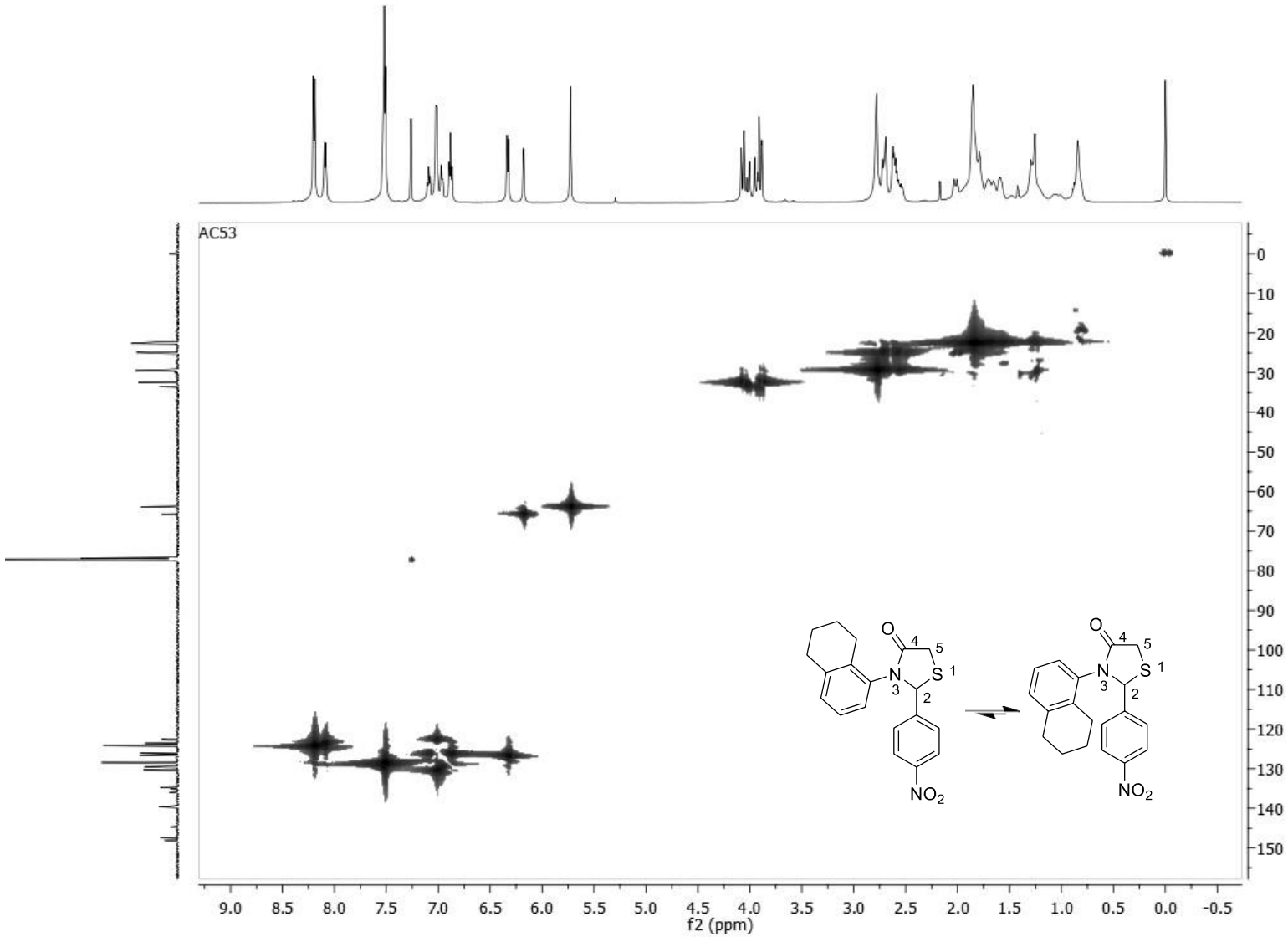


Figura A44: Espectro de HMQC de **4c** e **4c'** (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

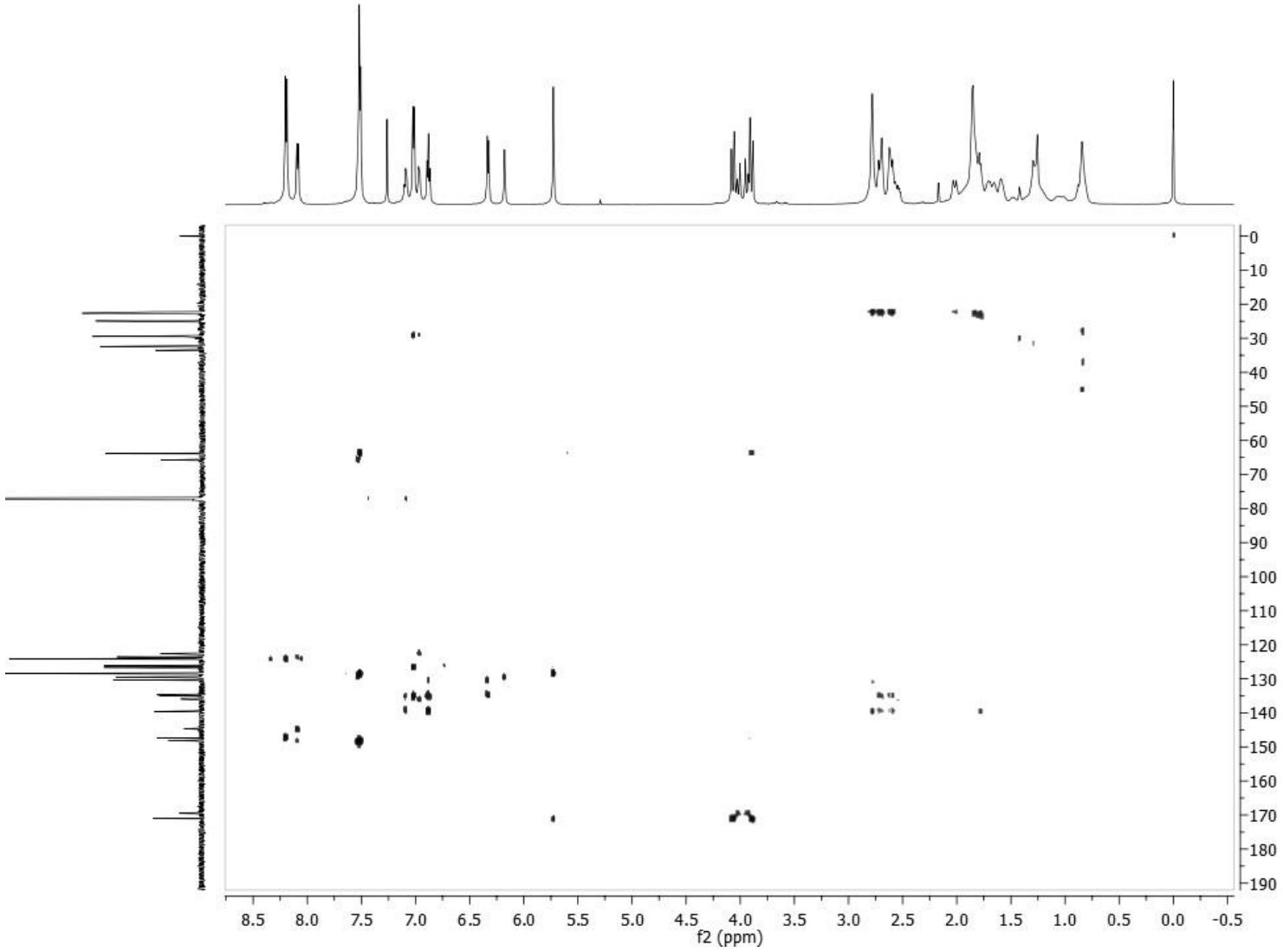


Figura A45: Espectro de HMBC de **4c** e **4c'** (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

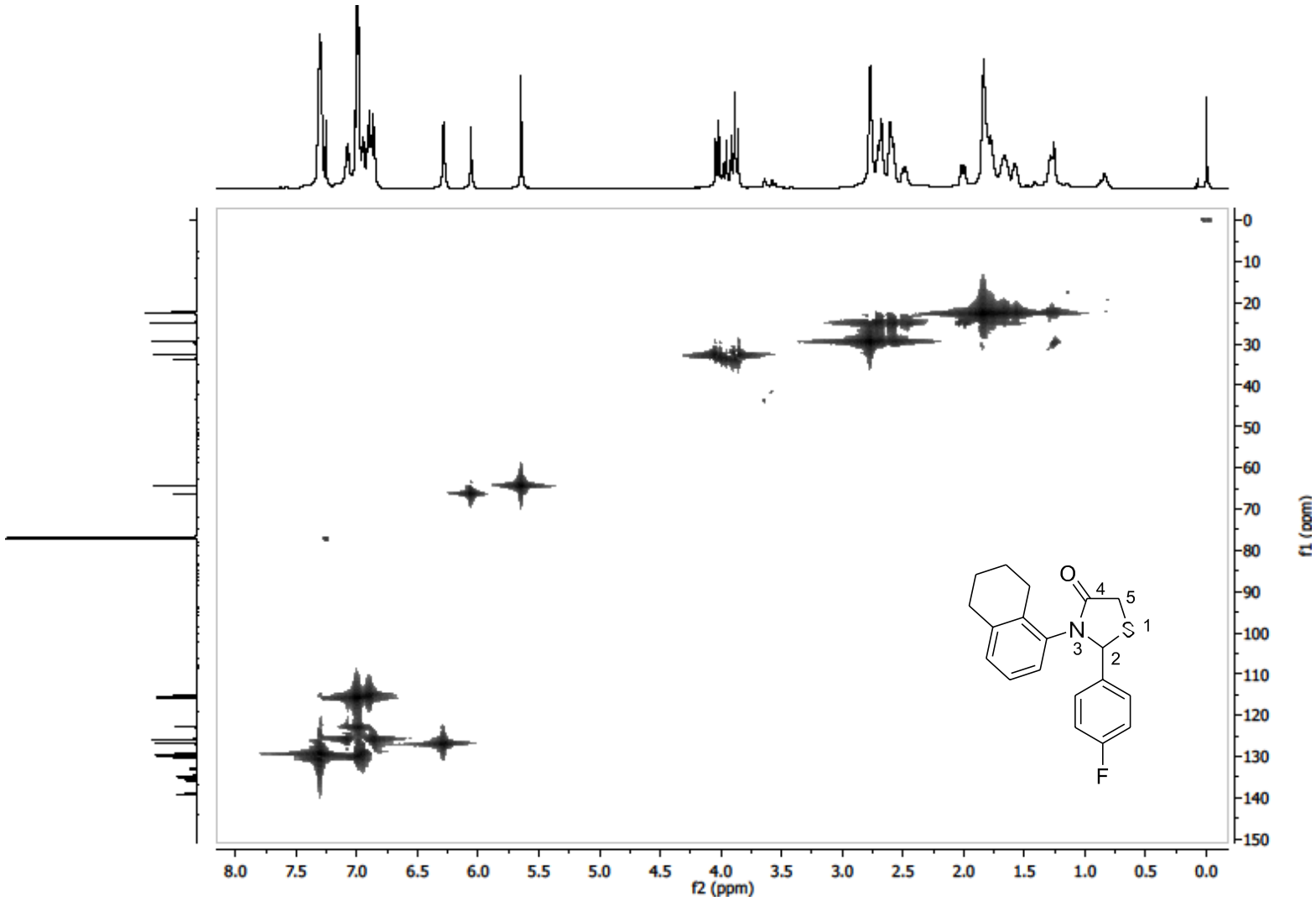


Figura A46: Espectro de HMQC de **4d** e **4d'** (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

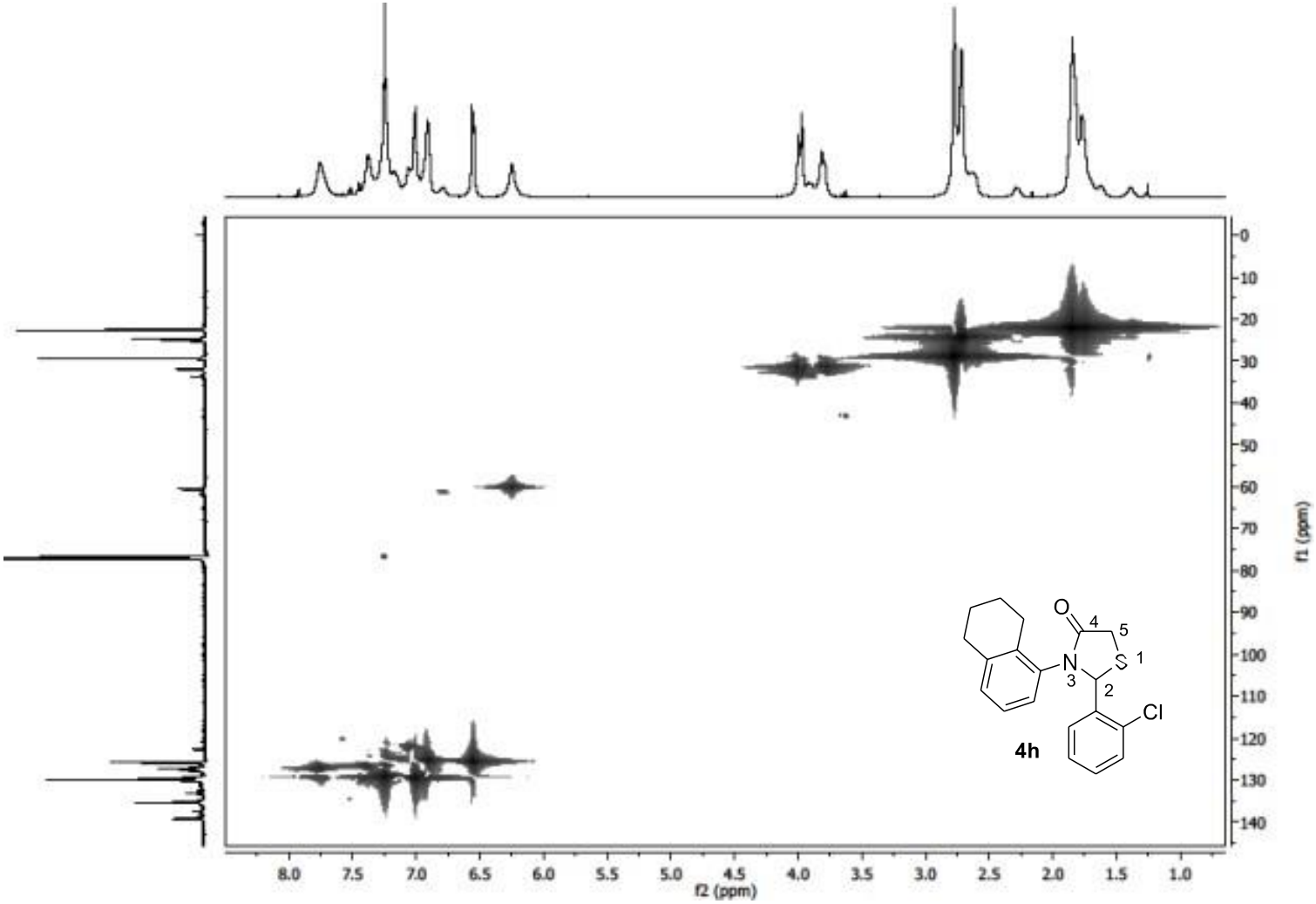


Figura A47: Espectro de HMQC de **4h** (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

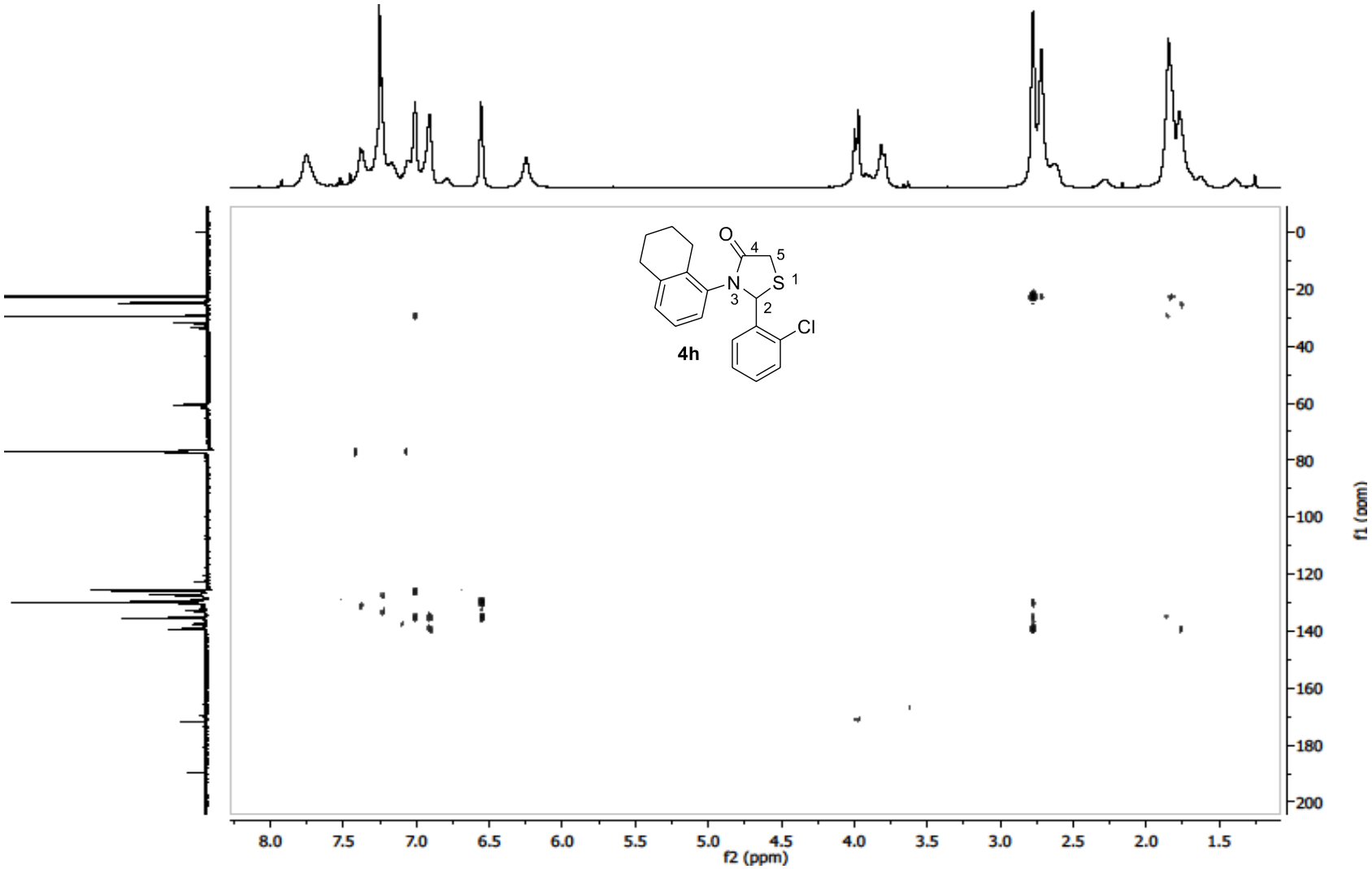


Figura A48: Espectro de HMBC de **4h** (600 MHz para ^{1}H e 150 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

Anexo III: Dados Cristalográficos

Os dados cristalográficos e as condições experimentais para coleta dos dados estão compilados na tabela AIII.1

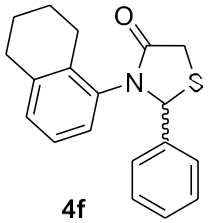
Tabela AIII.1 Dados cristalográficos e as condições experimentais para coleta dos dados dos compostos **4a**, **4f, 4h** and **5j**.

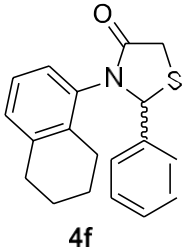
Composto	**4a**	**4f**	**4h**	**5j**
Número CCDC	1536051	1545165	1536053	1538282
Fórmula Empírica	$C_{19}H_{18}N_2O_3S$	$C_{19}H_{19}NOS$	$C_{19}H_{18}ClNOS$	$C_{40}H_{39}N_2O_4S_2$
Peso da Fórmula	354,41	309,41	343,85	675,85
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073	1,54178
Sistema do cristal, grupo espacial	Monoclinic, $P2_1/n$	Triclinic, $P\text{-}_1$	Orthorhombic, *P*bca	Triclinic, *P*-1
a, b, c (Å^2)	9,590(5), 11,733(5), 14,908(5)	7,723 (5), 10,422(3), 10,573(3)	15,360(5), 11,762(5), 18,095(5)	10,44(2), 12,28(4), 15,54(5).
α, β, γ (°)	90,000(5), 90,596(5), 90,000(5)	72,158(5), 81,501(5), 89,747(10)	90,000(5), 90,000(5), 90,000(5)	106,2(2), 100,4(2), 107,89(18)
V (Å^3)	1677,3(13)	800,01(7)	3269(2)	1741(9)
Z, densitade calculada (mg·m^{-3})	4, 1,403	2, 1,284	8, 1,397	2, 1,289
Coeficiente de absorção (mm^{-1})	0,214	0,204	0,365	1,737
Tamanho do cristal (mm)	0,21 × 0,16 × 0,12	0,28 × 0,17 × 0,10	0,30 × 0,23 × 0,17	0,278 × 0,172 × 0,108
θ variação (°)	2,21 – 28,34	2,05 – 26,11	2,45 – 28,30	3,10 até 58,42
Índices limitantes	-12≤ *h* ≤ 12, -15≤ *k* ≤ 15, -19 ≤ *l* ≤ 19	-9≤ *h* ≤ 9, -12≤ *k* ≤ 11, -13 ≤ *l* ≤ 12	-20≤ *h* ≤ 11, -14≤ *k* ≤ 11, -23 ≤ *l* ≤ 18	-11<=*h*<=11, -13<=*k*<=13, -17<=*l*<=17
Reflexões coletadas, únicas, R_{int}	34547 / 4157 [R(int) = 0,0269]	23156 / 3093 [R(int) = 0,0209]	9706 / 3910 [R(int) = 0,0713]	22351 / 4452 [R(int) = 0,0305]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Completude para theta	99,2 %	97,4 %	96,2 %	90,3 %
T_{min}, T_{max}	0,9745 and 0,9562	0,7514 and 0,645	0,9419 and 0,8984	0,7514 and 0,6451
Refinamento	Full-matrix least-squares on F^2	Full-matrix least-squares on F^2	Full-matrix least-squares on F2	Full-matrix least-squares on F^2
Dados/ restrições/ parametros	4157 / 0 / 226	3093 / 0 / 199	3910 / 0 / 208	4452 / 0 / 437
Goodness-of-fit	1,040	1,064	1,041	1,002

on F^2				
Índices Finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0419, wR2 = 0,1130	R1 = 0,0524, wR2 = 0,1325	R1 = 0,0730, wR2 = 0,1864	$R1$ = 0,0705, wR2 = 0,1849
R indices (todos os dados)	R1 = 0,0477, wR2 = 0,1171	R1 = 0,0535, wR2 = 0,1333	R1 = 0,1401, wR2 = 0,2270	$R1$ = 0,1152, wR2 = 0,2162
Tratamento de átomos de H	Os átomos de H foram tratados por uma mistura de refinamento independente e limitado	Os átomos de H foram tratados por uma mistura de refinamento independente e limitado	Os átomos de H foram tratados por uma mistura de refinamento independente e limitado	Os átomos de H foram tratados por uma mistura de refinamento independente e limitado
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ ($e \cdot Å^{-3}$)	0,648 and -0,484	0,738 and -0,420	1,312 and -0,510	0,309 and -0,372

Anexo IV: Coordenadas atômicas utilizadas nos cálculos teóricos

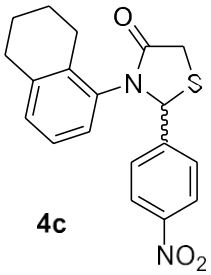
Tabela AIV.1 Coordenadas atômicas utilizadas nos cálculos teóricos

Estrutura	Átomos	Coordenadas		
 **4f**	C	1.41582000	3.24231700	-0.08736200
	C	1.80740900	0.71005400	0.62871800
	H	1.52297700	3.95544700	0.74561900
	H	1.33551900	3.81143200	-1.02343000
	H	2.04829000	0.69942900	1.70362000
	S	2.81314600	2.06684300	-0.16811300
	N	0.40859100	1.11220800	0.42919500
	C	0.14368800	2.43118100	0.13035400
	O	-0.97484900	2.91577300	0.05872200
	C	2.15950700	-0.63870800	0.03749900
	C	2.77040200	-1.60714500	0.84408700
	C	1.90476500	-0.93481600	-1.31105200
	C	3.12322800	-2.85427200	0.31596900
	H	2.97074000	-1.38544000	1.89550400
	C	2.24826800	-2.18058800	-1.83692300
	H	1.44135800	-0.18028400	-1.94900700
	C	2.86049200	-3.14419600	-1.02482300
	H	3.60033700	-3.59943900	0.95633100
	H	2.04312300	-2.40114300	-2.88697800
	H	3.13196500	-4.11765100	-1.43937500
	C	-0.64930900	0.24496100	0.88292600
	C	-1.63931300	-0.20617000	-0.00471600
	C	-0.67776900	-0.13286000	2.23324600
	C	-2.67535000	-1.02821000	0.49106000
	C	-1.69322400	-0.96276800	2.70801200
	H	0.09122000	0.23584300	2.91424200
	C	-2.69539500	-1.40233700	1.83809000
	H	-1.71080300	-1.25284500	3.76067800
	H	-3.50296500	-2.03878300	2.20934800
	C	-1.71252200	0.13555000	-1.47232200
	H	-0.94572200	0.86422400	-1.75973100
	H	-1.51355500	-0.78211800	-2.05648800
	C	-3.11558500	0.66988400	-1.83333100
	H	-3.18527700	0.77690600	-2.92757000
	H	-3.20631700	1.68090000	-1.40748400
	C	-4.26009200	-0.23594500	-1.30002100
	H	-4.88465600	-0.60208200	-2.13047600
	H	-4.92345900	0.35362500	-0.64686900
	C	-3.73516700	-1.44853300	-0.49811100
	H	-3.30043900	-2.18098500	-1.20360300
	H	-4.56313800	-1.96254300	0.01353100
Energia:		-1263,435865 u.a.		

	Átomos	Coordenadas		
 **4f**	C	1.33736900	2.98134600	-0.71013900
	C	1.13377100	0.70492100	0.68516900
	H	0.88547300	3.98000800	-0.64251300
	H	2.17726300	3.02736000	-1.42117800
	H	0.52445800	0.49398100	1.57658900
	S	1.86862700	2.41127700	0.94492100
	N	0.25414000	0.84556300	-0.47574200
	C	0.29037100	1.99830200	-1.22461300
	O	-0.41954000	2.21754600	-2.19270300
	C	2.18917500	-0.37673800	0.54987700
	C	2.31126100	-1.34907700	1.55013900
	C	3.06137300	-0.41973000	-0.55025300
	C	3.28865200	-2.34757800	1.45982500
	H	1.63460100	-1.32754300	2.40863900

C	4.03283100	-1.41610700	-0.64478100
H	2.98188900	0.33312200	-1.33769400
C	4.15065000	-2.38394500	0.36201700
H	3.37077400	-3.09903300	2.24831800
H	4.70442300	-1.43864100	-1.50603700
H	4.91295100	-3.16261800	0.28718100
C	-0.73588600	-0.16989000	-0.73306000
C	-2.02538300	-0.04598600	-0.18794500
C	-0.39832500	-1.27216500	-1.52866200
C	-2.97644700	-1.05572900	-0.44793400
C	-1.34404900	-2.26806700	-1.77577300
H	0.60596000	-1.34019900	-1.94746400
C	-2.62763300	-2.16033500	-1.23192900
H	-1.07938500	-3.12828400	-2.39420100
H	-3.36925300	-2.94056200	-1.42313900
C	-2.48805300	1.10967500	0.66526600
H	-1.65494700	1.77289900	0.93616100
H	-3.18698500	1.72344700	0.06790200
C	-3.21308900	0.61638200	1.93805600
H	-3.70134000	1.47824700	2.41963200
H	-2.45631700	0.25069100	2.65100300
C	-4.24691300	-0.50965700	1.65705400
H	-5.24427000	-0.21848400	2.02282700
H	-3.96344800	-1.41764400	2.21368100
C	-4.34576200	-0.86959600	0.15896800
H	-4.86580400	-0.05073900	-0.37263400
H	-4.96021200	-1.77189000	0.01830700

Energia: -1263.4362 a.u.

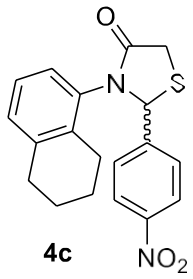


4c

Átomos	Coordenadas		
C	-1.44163800	3.59547300	-0.69636500
C	0.20848200	1.97606000	0.62632600
H	-1.95355200	4.34597300	-0.07381800
H	-1.63381500	3.82971500	-1.75228300
H	0.21651600	2.24618400	1.69365100
S	0.35615200	3.55065600	-0.36755800
N	-1.08738400	1.40421300	0.25399400
C	-2.01157600	2.22156300	-0.36480200
O	-3.16145900	1.90031900	-0.61396500
C	1.38558800	1.06394100	0.34404800
C	2.32305800	0.81267000	1.35511500
C	1.56425200	0.48150300	-0.92186600
C	3.42657100	-0.00822500	1.11723800
H	2.19080900	1.25972000	2.34250100
C	2.65324500	-0.34658900	-1.17394700
H	0.84562500	0.68561500	-1.71587100
C	3.57139200	-0.57874500	-0.14577800
H	4.16405900	-0.21335200	1.89114100
H	2.80642300	-0.80921100	-2.14737100
C	-1.50079500	0.15384800	0.84439300
C	-1.84438700	-0.94322100	0.03831100
C	-1.55977100	0.05824200	2.24255700
C	-2.26620500	-2.13923000	0.66108600
C	-1.95796300	-1.13377500	2.84714700
H	-1.30651800	0.92443700	2.85627800
C	-2.31712100	-2.22843500	2.05538200
H	-2.00302300	-1.20233700	3.93600700
H	-2.64482800	-3.15956800	2.52487900
C	-1.83326100	-0.95432700	-1.47062200
H	-1.61242300	0.03602000	-1.88555600
H	-1.02812900	-1.63079000	-1.81256600

C	-3.18576900	-1.46395400	-2.01421500
H	-3.10747900	-1.58649100	-3.10611600
H	-3.93361600	-0.67656000	-1.83422600
C	-3.64018100	-2.79194200	-1.34716700
H	-3.74962600	-3.58759700	-2.10117100
H	-4.63384300	-2.65453500	-0.89123500
C	-2.66070500	-3.27343200	-0.25295800
H	-1.75304600	-3.67611600	-0.73977100
H	-3.09941800	-4.10263000	0.32249300
N	4.72933400	-1.45401900	-0.40592300
O	5.52947400	-1.63181400	0.50697400
O	4.82754600	-1.95586400	-1.52123700

Energia: -1467.959401 a.u.

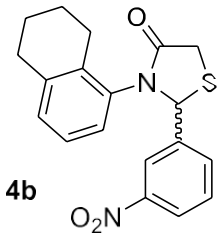


4c

Átomos	Coordenadas		
C	1.33736900	2.98134600	-0.71013900
C	1.13377100	0.70492100	0.68516900
H	0.88547300	3.98000800	-0.64251300
H	2.17726300	3.02736000	-1.42117800
H	0.52445800	0.49398100	1.57658900
S	1.86862700	2.41127700	0.94492100
N	0.25414000	0.84556300	-0.47574200
C	0.29037100	1.99830200	-1.22461300
O	-0.41954000	2.21754600	-2.19270300
C	2.18917500	-0.37673800	0.54987700
C	2.31126100	-1.34907700	1.55013900
C	3.06137300	-0.41973000	-0.55025300
C	3.28865200	-2.34757800	1.45982500
H	1.63460100	-1.32754300	2.40863900
C	4.03283100	-1.41610700	-0.64478100
H	2.98188900	0.33312200	-1.33769400
C	4.15065000	-2.38394500	0.36201700
H	3.37077400	-3.09903300	2.24831800
H	4.70442300	-1.43864100	-1.50603700
H	4.91295100	-3.16261800	0.28718100
C	-0.73588600	-0.16989000	-0.73306000
C	-2.02538300	-0.04598600	-0.18794500
C	-0.39832500	-1.27216500	-1.52866200
C	-2.97644700	-1.05572900	-0.44793400
C	-1.34404900	-2.26806700	-1.77577300
H	0.60596000	-1.34019900	-1.94746400
C	-2.62763300	-2.16033500	-1.23192900
H	-1.07938500	-3.12828400	-2.39420100
H	-3.36925300	-2.94056200	-1.42313900
C	-2.48805300	1.10967500	0.66526600
H	-1.65494700	1.77289900	0.93616100
H	-3.18698500	1.72344700	0.06790200
C	-3.21308900	0.61638200	1.93805600
H	-3.70134000	1.47824700	2.41963200
H	-2.45631700	0.25069100	2.65100300
C	-4.24691300	-0.50965700	1.65705400
H	-5.24427000	-0.21848400	2.02282700
H	-3.96344800	-1.41764400	2.21368100
C	-4.34576200	-0.86959600	0.15896800
H	-4.86580400	-0.05073900	-0.37263400
H	-4.96021200	-1.77189000	0.01830700

Energia -1467.960111 a.u.

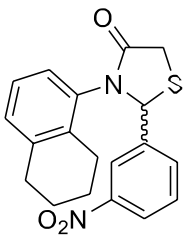
:



4b

Átomos	Coordenadas		
C	-1.06883100	3.71239500	0.20920100
C	0.61105300	1.68005300	0.56688800
H	-1.25353600	4.31233900	1.11422000
H	-1.51501400	4.23208000	-0.64953800
H	0.95292600	1.67585000	1.61359800
S	0.71632200	3.43076300	-0.06893000
N	-0.81038500	1.32944300	0.49326000
C	-1.73143800	2.35135500	0.38632800
O	-2.94098400	2.20151700	0.43864300
C	1.50935800	0.76541500	-0.24212100
C	2.58901000	0.13617800	0.38091800
C	1.28868900	0.54986900	-1.61295900
C	3.42196900	-0.69134300	-0.37529300
H	2.79560900	0.27452900	1.44145100
C	2.12790400	-0.28766300	-2.34936300
H	0.45426700	1.05173100	-2.10468100
C	3.21151500	-0.91952200	-1.73370900
H	1.94283000	-0.44718100	-3.41282500
H	3.88596100	-1.57419400	-2.28270300
C	-1.22934800	0.00647100	0.88643100
C	-1.95203800	-0.81077100	0.00250200
C	-0.90493900	-0.44649700	2.17360100
C	-2.36328000	-2.08953600	0.44000400
C	-1.29680700	-1.71939200	2.58732300
H	-0.35678200	0.20579500	2.85565700
C	-2.03191400	-2.53584100	1.72286500
H	-1.04192300	-2.06723900	3.59048300
H	-2.35464800	-3.52790700	2.04929200
C	-2.36558500	-0.42730500	-1.39691800
H	-2.11660400	0.61562400	-1.62462200
H	-1.80544400	-1.05411600	-2.11552600
C	-3.87895600	-0.66548500	-1.59202000
H	-4.13360700	-0.49783100	-2.65055400
H	-4.41200700	0.10174600	-1.00975000
C	-4.32721300	-2.08315100	-1.14118700
H	-4.75740300	-2.64196000	-1.98753400
H	-5.12591800	-1.99510300	-0.38722400
C	-3.16943600	-2.91016100	-0.53660600
H	-2.50741000	-3.24665400	-1.35613300
H	-3.55473300	-3.82130300	-0.05441100
N	4.56214000	-1.34879000	0.29197300
O	5.28219700	-2.07313300	-0.38720800
O	4.72650300	-1.13381000	1.48878200

Energia: -1467.9585 a.u.

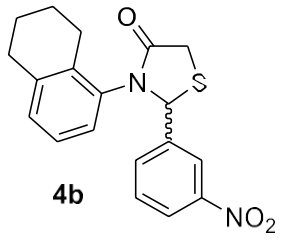


4b

Átomos	Coordenadas		
C	0.59304900	3.63714600	-0.30396800
C	-0.32777900	1.15349900	-0.70595700
H	1.34728300	4.25745700	-0.80659900
H	0.02012700	4.27699200	0.38508100
H	-0.03526200	0.43823700	-1.48878800
S	-0.48403600	2.82396800	-1.53940600
N	0.76390600	1.29918400	0.25239700
C	1.30272900	2.54446500	0.48902600
O	2.23273000	2.76089800	1.24680200
C	-1.64000900	0.69301600	-0.09380400
C	-2.30539300	-0.40280800	-0.64701600
C	-2.21254600	1.35296900	1.00748200

C	-3.52257600	-0.81101800	-0.09596400
H	-1.89736900	-0.94802700	-1.49746400
C	-3.42604300	0.92609500	1.54797600
H	-1.70363800	2.21253500	1.44773300
C	-4.09944300	-0.16760200	0.99634200
H	-5.04831700	-0.52171300	1.39507000
C	1.36880200	0.11517000	0.81197900
C	2.45646600	-0.49150800	0.16099900
C	0.86162100	-0.41445600	2.00520600
C	3.02696000	-1.65271200	0.72537800
C	1.42873500	-1.56615600	2.55207700
H	0.02607900	0.08250500	2.49889000
C	2.50541200	-2.18438500	1.90934600
H	1.03148600	-1.98036600	3.48099800
H	2.94968300	-3.08795700	2.33511400
C	3.08276300	0.01184300	-1.11666200
H	2.49672800	0.82706600	-1.56352200
H	4.07012300	0.44439000	-0.87129700
C	3.27295800	-1.13150900	-2.13947400
H	3.90361800	-0.76261800	-2.96355500
H	2.29228500	-1.36957100	-2.58255300
C	3.88569200	-2.41631800	-1.51611200
H	4.80979600	-2.69876500	-2.04462700
H	3.18496700	-3.25744900	-1.64210800
C	4.19485700	-2.26140700	-0.01157300
H	5.07580100	-1.60319200	0.10686900
H	4.46961300	-3.23202900	0.42839600
H	-3.85547300	1.44889300	2.40410000
N	-4.21640300	-1.96997600	-0.69091100
O	-5.28213200	-2.31647400	-0.19229300
O	-3.68847500	-2.52195800	-1.65117600

Energia: -1467.958984 a.u.

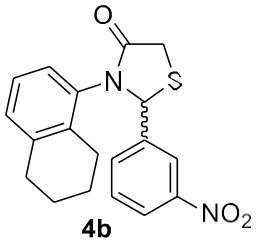


4b

Átomos	Coordenadas		
C	-0.15022500	3.51361300	-1.41888600
C	0.85974400	1.96611100	0.48358400
H	-0.48369300	4.49288800	-1.04021300
H	-0.18499800	3.53346900	-2.51638300
H	0.81599300	2.53379100	1.42659800
S	1.53306900	3.09519800	-0.84101500
N	-0.49024000	1.61641900	0.03304500
C	-1.09682100	2.43986600	-0.89409900
O	-2.25840800	2.34180600	-1.25296400
C	1.77706900	0.77635000	0.67380200
C	2.57383500	0.68322000	1.82280300
C	1.85853400	-0.22965800	-0.29593000
C	3.44550700	-0.39681100	2.00884500
H	2.51256100	1.46358400	2.58484600
C	2.71621400	-1.30433400	-0.08268200
H	1.26382700	-0.18804300	-1.20569300
C	3.52265100	-1.40849900	1.05403700
H	4.06017100	-0.45216000	2.90859700
H	4.18130200	-2.26685300	1.17293900
C	-1.26961400	0.66843500	0.79054300
C	-1.78633200	-0.48528400	0.17804300
C	-1.50156600	0.92023600	2.15059600
C	-2.55832000	-1.37859200	0.95363900
C	-2.24889200	0.02123700	2.91121400
H	-1.10634900	1.82876100	2.60852900
C	-2.78189300	-1.12283200	2.31001900
H	-2.42819000	0.22215300	3.96948500

H	-3.38113400	-1.82212200	2.89893100
C	-1.60960000	-0.85378400	-1.27486500
H	-1.11218800	-0.05681300	-1.83977300
H	-0.95535500	-1.74264200	-1.34046200
C	-2.97524400	-1.17736800	-1.91903200
H	-2.80462100	-1.57332000	-2.93252600
H	-3.52044800	-0.22808200	-2.03503700
C	-3.81854400	-2.17485400	-1.07819000
H	-4.03857600	-3.08403700	-1.65993100
H	-4.79090400	-1.71926000	-0.83067600
C	-3.11895900	-2.58322700	0.23801000
H	-2.29180800	-3.27769400	0.00032000
H	-3.81192200	-3.13571000	0.89065600
N	2.76987400	-2.37703700	-1.09593900
O	3.58382400	-3.27903800	-0.93030400
O	1.99515000	-2.30898100	-2.04578300

Energia: -1467.958359 a.u



4b

Átomos	Coordenadas		
C	0.36764100	3.20922300	-0.80708000
C	0.21348200	1.10308800	0.84095900
H	-0.22273600	4.12687500	-0.93145400
H	1.29621400	3.31019700	-1.39015100
H	-0.50984000	0.91989400	1.64933400
S	0.70193100	2.90737400	0.96672500
N	-0.45205900	0.97216300	-0.45053900
C	-0.43723700	2.02717600	-1.33707700
O	-0.99083000	2.02290100	-2.42274400
C	1.39837500	0.17228700	1.03602000
C	1.49775000	-0.59085000	2.20712000
C	2.41213700	0.07461800	0.07469400
C	2.59140800	-1.43716000	2.42823900
H	0.70830500	-0.52421000	2.95945300
C	3.48691900	-0.77744400	0.30959200
H	2.38335300	0.64756300	-0.85070300
C	3.60211400	-1.54011200	1.47529200
H	2.65017700	-2.02291100	3.34694900
H	4.46344000	-2.19107600	1.61260200
C	-1.23479700	-0.20877100	-0.72226300
C	-2.57682000	-0.27253400	-0.31062300
C	-0.64252900	-1.27918800	-1.40406700
C	-3.31721900	-1.44360400	-0.58051900
C	-1.38258900	-2.43279000	-1.66572100
H	0.39520400	-1.19779400	-1.72880100
C	-2.71416000	-2.51499800	-1.24742000
H	-0.92010100	-3.26746700	-2.19642200
H	-3.29475800	-3.41942100	-1.44760900
C	-3.31331300	0.83821000	0.39819200
H	-2.63894900	1.65642600	0.68690200
H	-4.03758300	1.27779000	-0.31194400
C	-4.07940600	0.31189600	1.63374000
H	-4.75901200	1.10338500	1.98671400
H	-3.35600000	0.13942000	2.44725400
C	-4.86615100	-0.99844700	1.35346100
H	-5.92987900	-0.87207100	1.60954500
H	-4.48336100	-1.80443800	2.00034900
C	-4.75300100	-1.46037400	-0.11505700
H	-5.34554500	-0.77739500	-0.75210400
H	-5.19104700	-2.46226400	-0.24021100

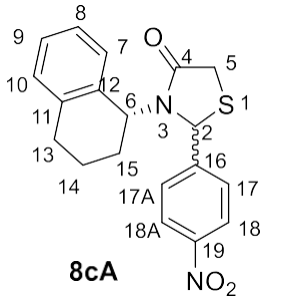
	N	4.54664600	-0.87805200	-0.71487700
	O	5.49621000	-1.61862900	-0.48274300
	O	4.41755600	-0.21684800	-1.74004700
Energia:		-1467.959704 a.u.		

Anexo V: Nomenclatura, propriedades físicas e dados espectrais da Parte II: Derivados da *R* e *S*-1,2,3,48-THNA

A5.2 Informações sobre os produtos obtidos na parte II: Derivados da R ou S-1,2,3,4-THNA

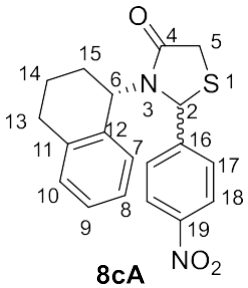
No anexo V são apresentados os nomes, rendimentos e pontos de fusão dos produtos **8** e **9** obtidos após a purificação, bem como os dados espectrais de CG-EM e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C das substâncias inéditas sintetizadas na parte II do trabalho. Os nomes fornecidos pelo programa ChemBioDraw Ultra 13.0 foram traduzidos para o português. Os pontos de fusão foram mensurados em duplicata e os valores apresentados são a media dos mesmos. Na apresentação dos dados espectrais de RMN, para os exemplos em que há atropoisomeria uma aspa é atribuída aos sinais de menor intensidade (isômero minoritário) e por esta técnica foi estimada a proporção entre os atropoisômeros.

Para alguns exemplos das séries **8** e **9** são também apresentadas as proporções por CG-EM entre os diastereoisômeros e quando possível entre os atropoisômeros, além de apresentar a mesma proporção segundo análise de RMN de ^{1}H.



8cA

+



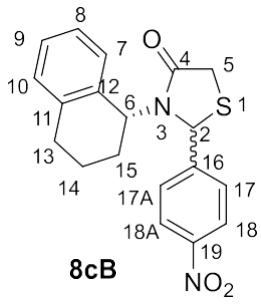
8cA

2-(4-nitrofenil)-3-*R*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**8cA**), 50 %, p.f.: 114-115 ºC.

354 (M^{+}, 2), 279 (1), 218 (8), 187 (73), 159 (86), 130 (100), 91 (44).

RMN ^{1}H Proporção **8cA**:**8cA' ≈** 1:0,3; δ_H e δ_H' (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,29 (d, J^3= 8,7, 1H', 2H', H18' e H18A'); 8,18 (d, J^3= 8,7, 2H, H18 e H18A); 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7,42 (d, J^3= 7,7, 1H', Har'); 7,32-7,22 (m, 6H, Har e Har'); 7,16-7,09 (m, 2H, Har e Har'); 5,82 (dd, J^3= 10,4, J^3= 5,7, 1H, H6'); 5,65 (dd, J^3= 11,1, J^3= 5,9, 1H, H6); 5,46 (s, 1H, H2'); 5,42 (s, 1H, H2); 4,02 (d, J^2= 15,8, 1H, H5a), 3,89-3,86 (m, 1H, H5a'), 3,77 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b), 3,58 (d, J^2= 17,0, 1H, H5b'), 3,73-2,44 (m, 4H, H13a, H13b e 2Halif.'); 2,03-2,01 (m, 1H, Halif.'); 1,82-1,57 (m, 5H, H14a, H14b e 3Halif. ou 3Halif.'); 1,31-1,25 (m, 1H, Halif.'); 1,03 (ddd, J^2= 24,1, J^3= 12,4, J^3= 3,2, 1H, H15b).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,8 (C4); 170,4(C4'); 149,9; 148,5; 147,8; 139,4; 138,7; 138,4; 133,0 (C12); 131,8; 129,8; 129,5; 128,0; 127,8, 127,6; 127,5; 126,9; 126,7 (2C); 126,6; 126,4; 124,8; 124,3 (2C); 80,7 (C2'); 60,4 (C2); 54,7 (C6); 53,4 (C6'); 52,0 (C5'); 32,3 (C5); 30,0; 29,2(C15); 29.2; 29,1(C15'); 22,0; 21,8.



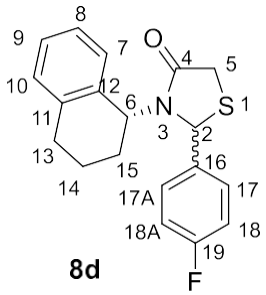
8cB

2-(4-nitrofenil)-3-*R*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**8cB**), 25 %, p.f.: 118-120 ºC.

354 (M^+, 1), 281 (0,9), 218 (3), 187 (23), 159 (28), 130 (100), 91 (17).

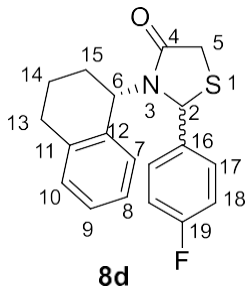
RMN ^1H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,96 (d, J^3= 8,7, 2H, H18 e H18A); 7,25 (d, J^3= 8,7, 2H, H17 e H17A); 6,97 (t, J^3= 7,4, 1H, Har); 6,89-6,87 (m, 2H, 2Har); 6,81 (t, J^3= 7,5, 1H, Har); 5,77 (d, J^4= 1,5, 1H, H2); 5,21 (dd, J^3= 8,5, J^3= 6,0, 1H, H6); 3,98 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1.5, 1H, H5a); 3,75 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 2,65-2,63 (m, 2H, H13a e H13b); 2,28-2,23 (m, 1H, H15a); 1,96-1,87 (m, 2H, H14a e H14b); 1,72-1,65 (m, 1H, H15b).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 171,5 (C4); 147,7; 147,5; 137,7; 133,4; 128,8; 128,4; 127,7; 127,2; 125,5; 123,4; 63,4 (C2), 54,3 (C6); 33,1 (C5); 29,0 (C15); 27,2; 21,4.



8d

+



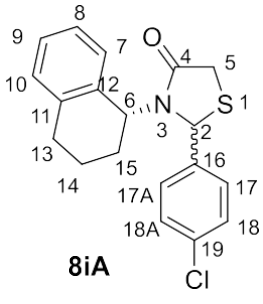
8d

2-(4-fluorofenil)-3-*R*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**8d**), 50%, oleo.

CG: 98 % de **A**; 2% de **B**. EM **A**: 327 (M^+, 3), 252 (5), 218 (12), 187 (38), 159 (46), 130 (100), 91 (33).

RMN ^1H proporção **8dA:8dA' ≈** 1:0,4; δ_H e δ_H' (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,44 (d, J^3= 7,8, 1H', Har'); 7,24-7,19 (m, 4H, Har e Har'); 7,12-7,08 (m, 4H, Har e Har'); 7,07-7,05 (m, 2H, Har e/ou Har'), 6,99-6,96 (m, 2H, Har e/ou Har'); 5,78 (dd, J^3= 10,5, J^3= 5,8 Hz, 1H, H6'); 5,57 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,2, 1H, H6); 5,41 (br, 1H, H2); 5,37 (s, 1H, H2'); 4,01 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1,3, 1H, H5a); 3,89 (d, J^2= 17,0, 1H, H5a'); 3,75 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b); 3,50 (d, J^2= 17,0, 1H, H5b'); 2,71-2,59 (m, 2H, Halif. e/ou Halif'); 2,44-2,39 (m, 1H, H15a); 1,82-1,53 (m, 5H, Halif. e Halif.'); 1.06 (ddd, J^2= 24,0, J^3= 12.7, J^3= 3,1, 1H, H15b).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{C-F}= Hz): 172,5 (C4); 170,4 (C4'); 163,5 (d, J^1= 250,3, C19'); 162,6 (d, J^1= 248,5, C19); 138,8; 138,4; 138,0 (d, J^4= 3,2, C16 e C16'); 133,2; 132,2; 129,5; 129,3; 128,4; 128,3 (d, J^3= 8,3, C17 e C17A); 127,8 (d, J^3= 14,1, C17' e C17A'); 127,3; 126,7; 126,3; 116,7 (d, J^2= 22,1, C18' e C18A'); 115,7 (d, J^2= 21,8, C18 e C18A); 80,5 (C2'); 61,0 (C2); 54,5 (C6); 53,2 (C6'); 51,8 (C5'); 32,5 (C5); 29,6 (C15); 29,3; 29,1; 28,6; 21,9; 21,7.



8iA

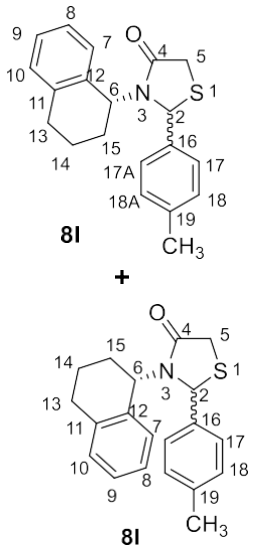
2-(4-clorofenil)-3-*R*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**8iA**), 70%, p.f.: 111-112 ºC.

343 (M^+, 1), 268 (2), 218 (9), 187 (26), 159 (37), 130 (100), 91 (24).

RMN ^1H δ_H (200 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,30-7,25 (m, 3H, H18, H18A e $CHCl_3$); 7,23-7,05 (m, 4H, 4Har THNA); 7,03 (d, J^3= 8,5, 2H, H17 e H17A); 5,59 (dd, J^3= 11,2, J^3= 5,9, 1H, H6); 5,36 (br, 1H, H2); 4,02 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,4, 1H, H5a); 3,74 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 2,67-

2,35 (m, 2H, 2Halif. e H15a); 1,83-1,54 (m, 2H, Halif.); 1,17-0,98 (m, 1H, H15b).

^{13}C NMR δ_C (50 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,6 (C4); 141,0; 138,8; 133,2; 129,6; 129,0 (2C); 127,6 (2C); 127,4; 126,6; 126,4; 60,9 (C2); 54,6 (C6); 32,5 (C5); 29,3 (C15); 28,7; 22,0.

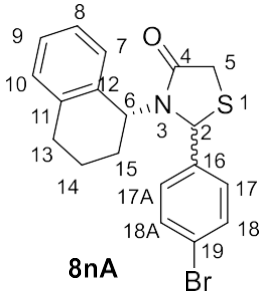


(*R*)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(*p*-toluil)tiazolidin-4-ona (**8I**), 50%, oleo.

CG: 95 % de **A**; 5% de **B**. EM **A**: 323(M^+, 3), 248 (9), 218 (22), 186 (24), 159 (37), 130 (100), 91 (38). **B**: 323(M^+, 13), 248 (58), 218 (14), 186 (14), 159 (37), 130 (100), 91 (34).

RMN ^{1}H proporção **8IA:8IA' ≈** 1:0,2 e proporção **8IA:8IB ≈** 1:0,8 δ_H e $\delta_{H'}$ (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,23-6,92 (m, 23H, 8Har 8IA, 8Har 8IB e Har'); 5,78 (br, 1H, H2 8IB); 5,56 (dd, J^3= 11,3, J^3= 6,2 Hz, 1H, H6 8IA); 5,36 (s, 1H, H2 8IA); 4,76 (dd, J^3= 10,2, J^3= 6,2, 1H, H6 8IB); 4,03 (d, J^2= 15,7, 1H, H5a 8IA); 3,88 (dd, J^2= 15,5, J^4= 1,7, 1H, H5a 8IB); 3,72 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b 8IA); 3,67 (d, J^2= 15,6, 1H, H5b 8IB); 2,70-1,08 (m, 18H, 2xCH_3, 6 Halif. 8IAe 6 Halif. 8IB).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,8 (C4 8IA); 171,1 (C4 8IB); 139,4; 138,8; 138,8; 138,5; 137,7; 136,9; 134,9; 133,6; 129,5; 129,5; 129,2; 128,8; 127,4; 127,2; 126,7; 126,6; 126,4; 126,1; 125,7; 85,5 (C2' 8IB); 81,1 (C2' 8IA); 65,9 (C2 8IB); 61,6 (C2 8IA); 55,2 (C6); 54,5 (C6); 33,4 (C5 8IB); 32,6 (C5 8IA); 29,3; 29,2; 28,5; 26,9; 22,3; 22,1; 21,2; 21,2.

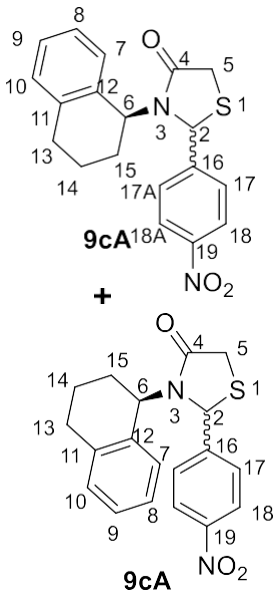


2-(4-bromofenil)-3-*R*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**8nA**), 63 %, 124-124 ºC.

389 (M^+, 2), 312 (2), 218 (13), 187 (33), 159 (45), 130 (100), 91 (28).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,43 (d, J^3= 8,5, 2H, H18 e H18A); 7,25-7,20 (m, 2H, 2Har THNA); 7,10 (t, J^3= 7,5, 2H, 2Har THNA); 6,97 (d, J^3= 8,3, 2H, H17 e H17A); 5,59 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,1, 1H, H6); 5,34 (s, 1H, H2); 4,00 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,3, 1H, H5a); 3,74 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 2,62 (d, J^2= 16,6, 1H, Halif.); 2-48-2,42 (m, 1H, H15a); 1,80-1,77 (m, 1H, Halif.); 1,69-1,65 (m, 1H, Halif.); 1,61-1,56 (m, 1H, Halif.); 1,08 (ddd, J^2= 24,0, J^3= 12,6, J^3= 3,1, 1H, H15a)

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,7 (C4); 141,5; 138,8; 133,2; 132,0 (2C); 129,6; 127,8 (2C); 127,4; 126,6; 126,4; 122,4; 61,0 (C2); 54,6 (C6); 32,5 (C5); 29,3 (C15); 28,7; 22,00.

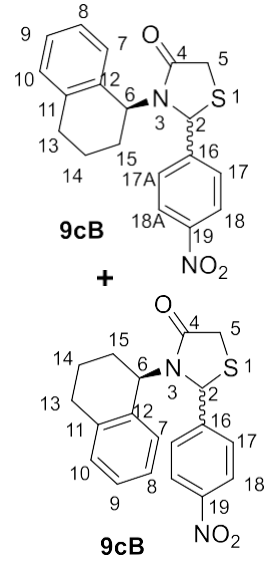


2-(4-nitrofenil)-3-*S*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**9cA**), 52 %, p.f.: 121-121 ºC.

354 (M^+, 2), 279 (1), 218 (7), 187 (60), 159 (73), 130 (100), 91 (38).

RMN ^{1}H Proporção **9cA**:**9cA'** ≈ 1:0,4; δ_H e δ_H' (400 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,29 (d, J^3=8,7, 2H', H18' e H18A'); 8,18 (d, J^3= 8,8, 2H, H18 e H18A); 7,48 (d, J^3= 8,7, 2H', H17' e H17A'); 7,30-7,22 (m, 7H, H17, H17A; Har e Har'); 7,13-7,11 (m, 2H, Har e/ou Har'); 5,82 (dd, J^3= 10,3, J^3= 5,9, 1H', H6'); 5,65 (dd, J^3= 11,2, J^3= 5,9, 1H, H6); 5,47 (s, 1H', H2'); 5,42 (br, 1H, H2); 4,02 (dd, J^2= 15,8, J^4= 1,2, 1H, H5a); 3,89 (d, J^2= 17,0, 1H', H5a'); 3,77 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b); 3,58 (d, J^2= 17,0, 1H', H5b'); 2,67-2,42 (m, 5H, H13a, H13b, H15a e 2Halif.'); 1,82-1,59 (m, 4H, H14a, H14b e 2Halif.'); 1,02 (ddd, J^2= 14,9, J^3= 12,1, J^3= 3,5, H15b).

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,8 (C4); 170,5 (C4'); 149,9; 147,7; 139,3; 138,6; 138,4; 132,9; 131,7; 130,4; 129,7; 129,4; 127,9; 127,7; 127,6; 127,5; 126,9; 126,6 (2C); 126,5; 126,4; 124,7; 124,3 (2C); 80,6 (C2'); 60,3 (C2); 54,6 (C6); 53,4 (C6'); 52,0 (C5'); 32,3 (C5); 29,9; 29,1 (C15); 29,1; 21,9; 21,7.



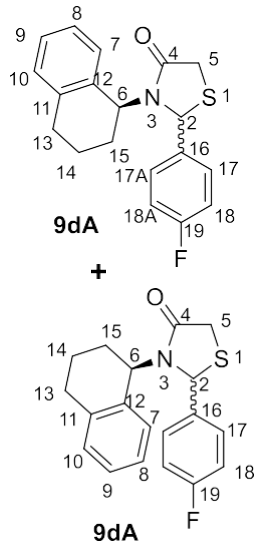
2-(4-nitrofenil)-3-*S*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**9cB**), 14 %.

354 (M+, 1), 279 (0,5), 218 (3), 187 (31), 159 (39), 130 (100), 91 (22).

Obs.: Neste exemplo os sinais ' podem ser do atropoisômero ou de 9cA.

RMN ^{1}H proporção ≈ 1:0,5'; δ_H e δ_H' (400 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 8,11 (d, J^3= 8,7, 2H', H18' e H18A'); 7,97 (d, J^3= 8,8, 2H, H18 e H18A); 7,25 (d, J^3= 8,7, 2H, H17 e H17A); 7,18 (d, J^3= 8,6, H17' e H17A'); 7,00 (d, J^3 = 8,2, 1H', Har'); 6,97 (d, J^3= 7,7, 1H, Har); 6,89-6,87 (m, 4H, 2Har e 2Har'); 6,81 (t, J^3= 7,8, 2H, Har e Har'), 5,77 (d, J^4= 1,3, 1H, H2); 5,21 (dd, J^3= 8,3, J^3= 5,8, 1H, H6); 3,99 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,7, 1H, H5a); 3,88 (d, J^2= 17,2, 1H, H5a'); 3,75 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 3,54 (d, J^2= 17,2, 1H, H5b'); 2,69-2,60 (m, 3H, Halif. e Halif.'); 2,29-2,21 (m, 1H, H15A); 1,92-1,66 (m, 5H, Halif. e Halif.').

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 171,5 (C4); 169,0 (C4'); 147,7; 137,7; 133,4 (C12); 128,8; 128,4; 127,7 (2C); 127,2; 125,5; 123,4 (2C); 84,4 (C2'); 63,4 (C2); 54,3 (C6); 53,6 (C6'); 52,5 (C5'); 33,1 (C5); 29,0 (C15); 27,2; 21,4.

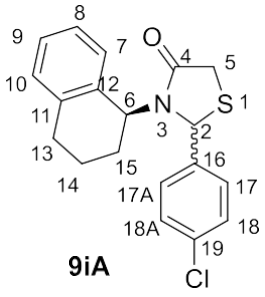


2-(4-fluorofenil)-3-*S*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**9dA**), 47%, oleo.

CG: 95 % de **A**; 5% de **A'**. 327 (M^+, 2), 252 (5), 218 (12), 187 (36), 159 (44), 130 (100), 91 (29).

RMN ^{1}H proporção **9dA**:**9dA' ≈** 1:0,8; δ_H e δ_H' (200 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,26-6,93 (m, 16H, 8Har e 8Har'); 5,79 (dd, J^3= 10,5, J^3= 5,4; 1H', H6'); 5,57 (dd, J^3= 11,0, J^3= 5,9, 1H, H6); 5,41 (d, J^4= 1,2, 1H, H2); 5,37 (s, 1H', H2'); 4,02 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,5, 1H, H5a); 3,89 (d, J^2= 16,9, 1H', H5a'); 3,75 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 3,50 (d, J^2= 17,0, 1H', H5b'); 2,67-1,10 (m, 12H, 6Halif. e 6Halif.').

^{13}C NMR δ_C e δ_C' (50 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{C-F}= Hz): 172,0 (C4); 170,4 (C4'); 163,1 (d, J^1= 250,6, C19'); 162,5 (d, J^1= 248,2, C19); 138,8; 138,4; 138,0 (d, J^4= 3,2, C16); 133,2; 132,2; 129,5; 129,3; 128,3 (d, J^3= 8,5, C17' e C17A'); 128,2 (d, J^3= 8,3, C17 e C17A); 127,8; 127,7; 127,3; 126,7; 126,3; 116,7 (d, J^2= 22,1, C18' e C18A'); 115,7 (d, J^2= 21,8, C18 e C18A); 80,5 (C2'); 61,0 (C2); 54,5 (C6); 53,2 (C6'); 51,8 (C5'); 32,5 (C5); 29,6 (C15); 29,3; 29,1; 28,6; 21,9.

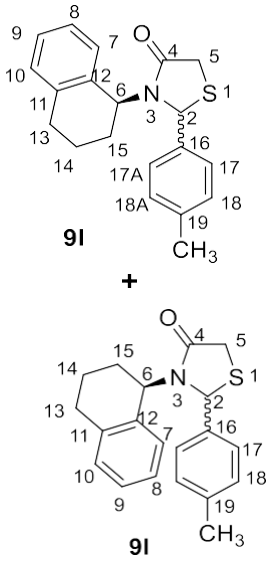


2-(4-clorofenil)-3-*S*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**9iA**), 67 %, 98-99 ºC.

343 (M^+, 1), 268 (2), 218 (6), 187 (19), 159 (28), 130 (100), 91 (18).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,27 (d, J^3= 8,3, 2H, H18 e H18A); 7,24-7,17 (m, 2H, 2Har, Har THNA); 7,10 (t, J^3= 8,5, 2H, Har THNA); 7,03 (d, J^3= 8,2, 2H, H17 e H17A); 5,59 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,1, 1H, H6); 5,36 (s, 1H, H2); 4,01 (d, J^2= 15,7, 1H, H5a); 3,74 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b); 2,62 (d, J^2= 16,6, 1H, Halif.); 2,47-2,42 (m, 1H, H15a); 1,80-1,78 (m, 1H, Halif.); 1,68-1,55 (m, 2H, 2Halif.); 1,08 (qd, J^3= 12.7, J^3= 2,9, 1H, H15b).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,6 (C4); 141,0; 138,8; 134,3; 133,2; 129,6; 129,0 (2C); 127,6 (2C); 127,4; 126,6; 126,4; 60,9 (C2); 54,6 (C6); 32,5 (C5); 29,3 (C15); 28,7, 22,0.



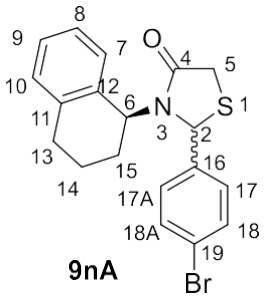
9I

S-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(*p*-toluil)tiazolidin-4-ona (**9I**), 56%, oleo.

CG: 97 % de **A**; 3% de **B**. EM **A**: 323(M^+, 3), 248 (7), 218 (17), 186 (20), 159 (29), 130 (100), 91 (31). **B**: 323(M^+, 5), 248 (21), 218 (6), 186 (6), 159 (9), 130 (100), 91 (21).

RMN ^{1}H proporção **9IA:9IA' ≈** 1:0,5 e proporção **9IA:9IB ≈** 1:0,6; δ_H e $\delta_{H'}$ (400 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,21-6,92 (m, 21H, 8Har 9IA, 8Har 9IB e Har'); 5,78 (br, 1H, H2 9IB); 5,56 (dd, J^3= 11,2, J^3= 6,3 Hz, 1H, H6 9IA); 5,36 (s, 1H, H2 9IA); 4,77-4,73 (m, 1H, H6 9IB); 4,03 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,4, 1H, H5a 9IA); 3,93-3,82 (m, 2H, H5a 9IA e H5a'); 3,72 (d, J^2= 15,7, 1H, H5b 9IA); 3,67 (d, J^2= 15,6, 1H, H5b 9IB); 2,62-1,10 (m, 18H, 2xCH_3, 6 Halif. 9IA e 6 Halif. 9IB).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,7 (C4 9IA); 170,5 (C4 9IB); 139,3; 138,7, 138,5; 136,8; 133,5; 130,1; 129,7; 129,5; 129,4; 129,1; 127,6; 127,3; 127,2; 126,6; 126,3; 126,2; 126,0; 85,4 (C2' 9IB); 81,0 (C2' 9IA); 65,8 (C2 9IB); 61,5 (C2 9IA); 55,2 (C6); 54,5 (C6); 54,5; 54,2; 53,1; 52,4; 51,9; 33,3 (C5 9IB); 32,6 (C5 9IA); 29,5; 29,2; 29,1; 29,1; 28,8; 28,4; 27,9; 26,8; 22,0; 21,1; 21,1; 21,1.



9nA

2-(4-bromofenil)-3-*S*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona (**9nA**), 62 %, 120-121 ºC.

389 (M^+, 2), 312 (3), 218 (13), 187 (39), 159 (50), 130 (100), 91 (30).

RMN ^{1}H δ_H (600 MHz, $CDCl_3$, ppm, J_{H-H}= Hz): 7,43 (d, J^3= 8,5, 2H, H18 e H18A); 7,25-7,19 (m, 2H, Har THNA); 7,10 (t, J^3= 7,3, 2H, Har THNA); 6,97 (d, J^3= 8,3, 2H, H17 e H17A); 5,59 (dd, J^3= 11,1, J^3= 6,1, 1H, H6); 5,34 (br, 1H, H2); 4,01 (dd, J^2= 15,7, J^4= 1,3, 1H, H5a); 3,74 (d, J^2= 15,8, 1H, H5b); 2,62 (d, J^2= 16,6, 1H, Halif.); 2,48-2,42 (m, 1H, H15a); 1,81-1,78 (m, 1H, Halif.); 1,69-1,57 (m, 2H, 2Halif.); 1,08 (ddd, J^2= 24,0, J^3= 12,6, J^3= 3,1, 1H, H15b).

^{13}C NMR δ_C (150 MHz, $CDCl_3$, ppm): 172,7 (C4); 141,5; 138,8; 133,2 (2C); 132,0; 131,5; 129,6; 127,8 (2C); 127,4; 126,6; 126,4; 122,5; 61,0 (C2); 54,6 (C6); 32,5 (C5); 29,3 (C15); 28,7; 22,0.

Anexo VI: Espectros de massas, RMN de ^{1}H, ^{13}C e 2D da Parte II: Derivados da R e S-1,2,3,4-THNA

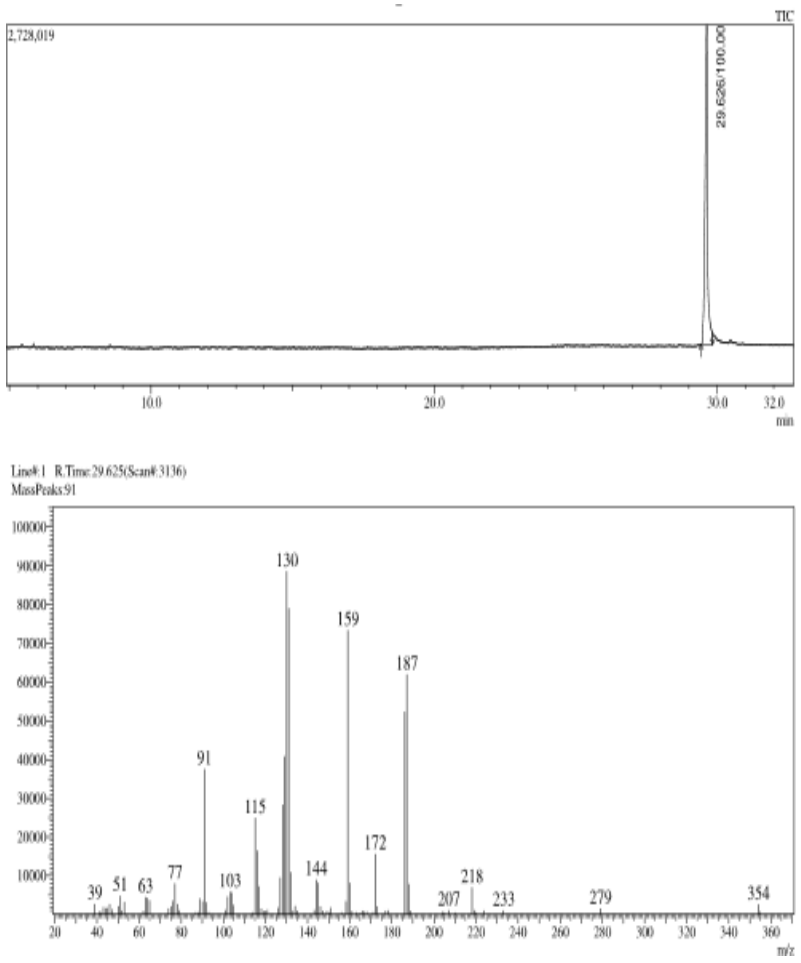


Figura A49: CG-EM de 2-(4-nitrofenil)-3-((*R*)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **8cA.**

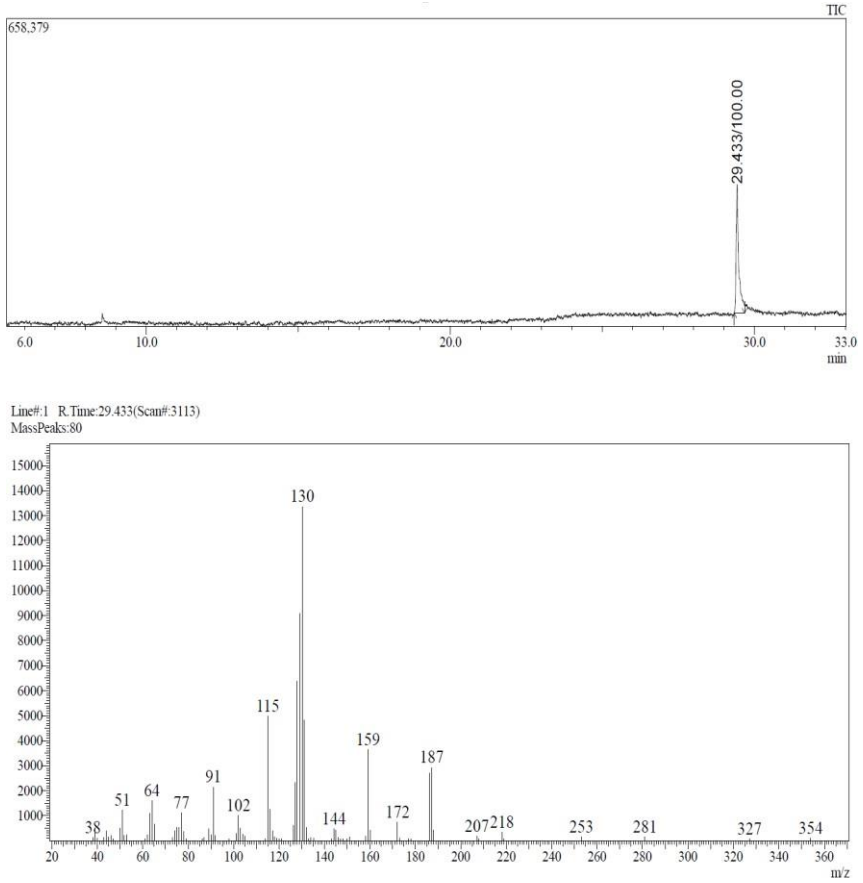


Figura A50: CG-EM de 2-(4-nitrofenil)-3-((*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **8cB**.

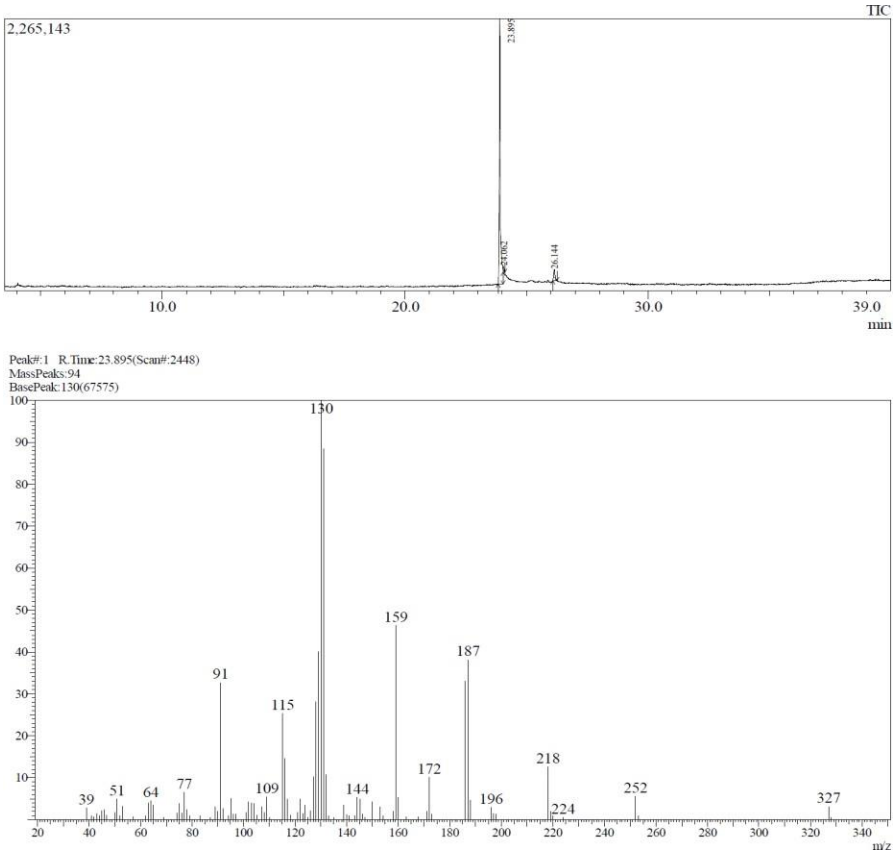


Figura A51: CG-EM de 2-(4-fluorofenil)-3-((*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **8d**.

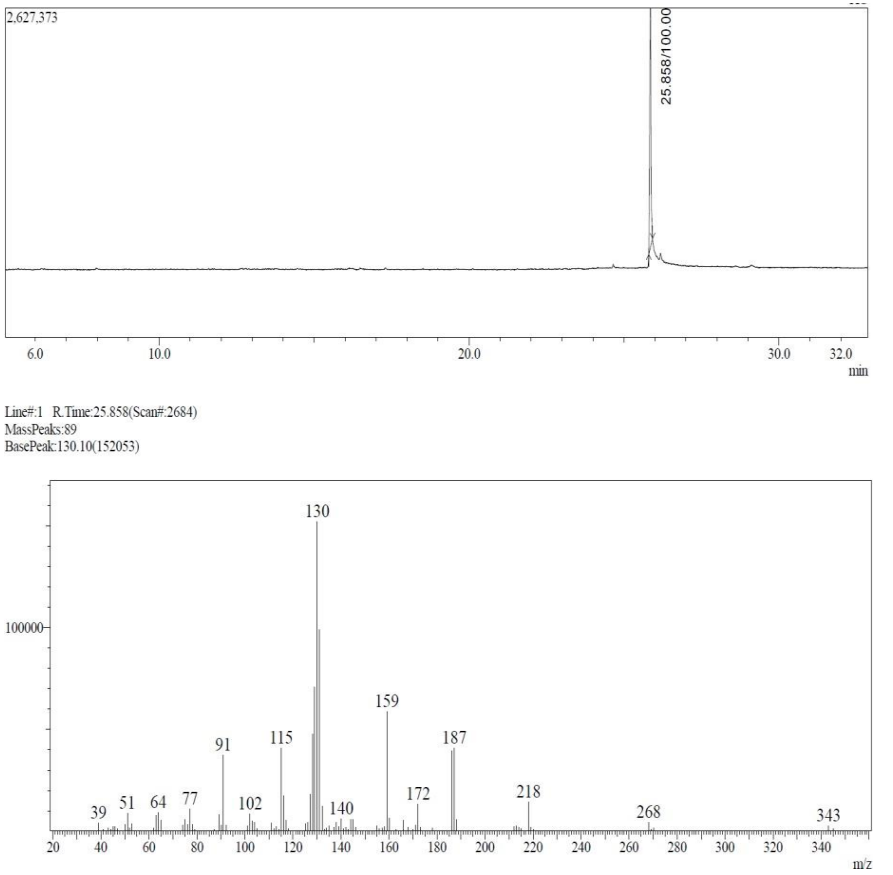


Figura A52: CG-EM de 2-(4-clorofenil)-3-((*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **8iA**.

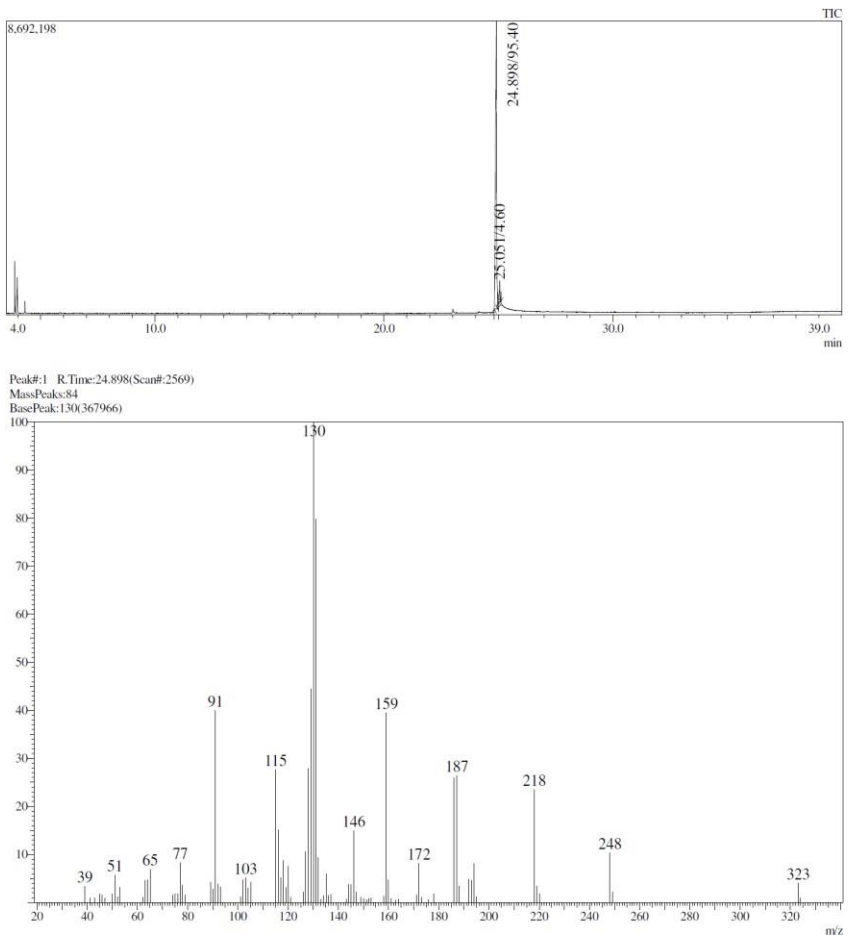


Figura A53: CG-EM de (*R*)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(*p*-toluil)tiazolidin-4-ona **8l**.

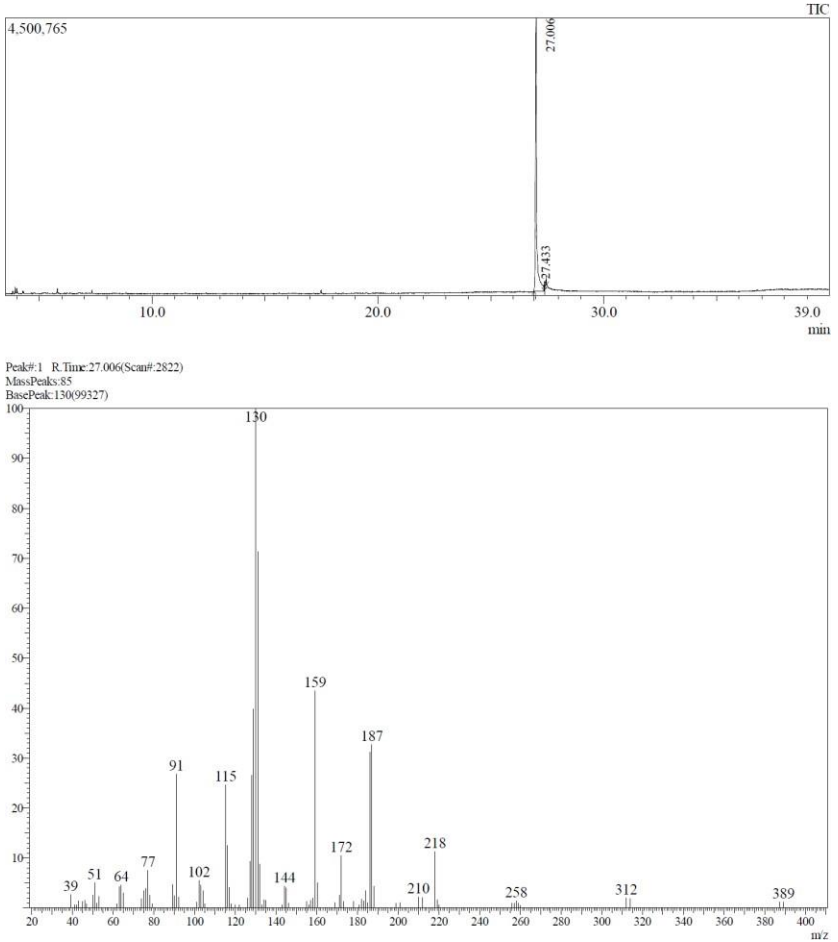


Figura A54: CG-EM de 2-(4-bromofenil)-3-((*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **8n**.

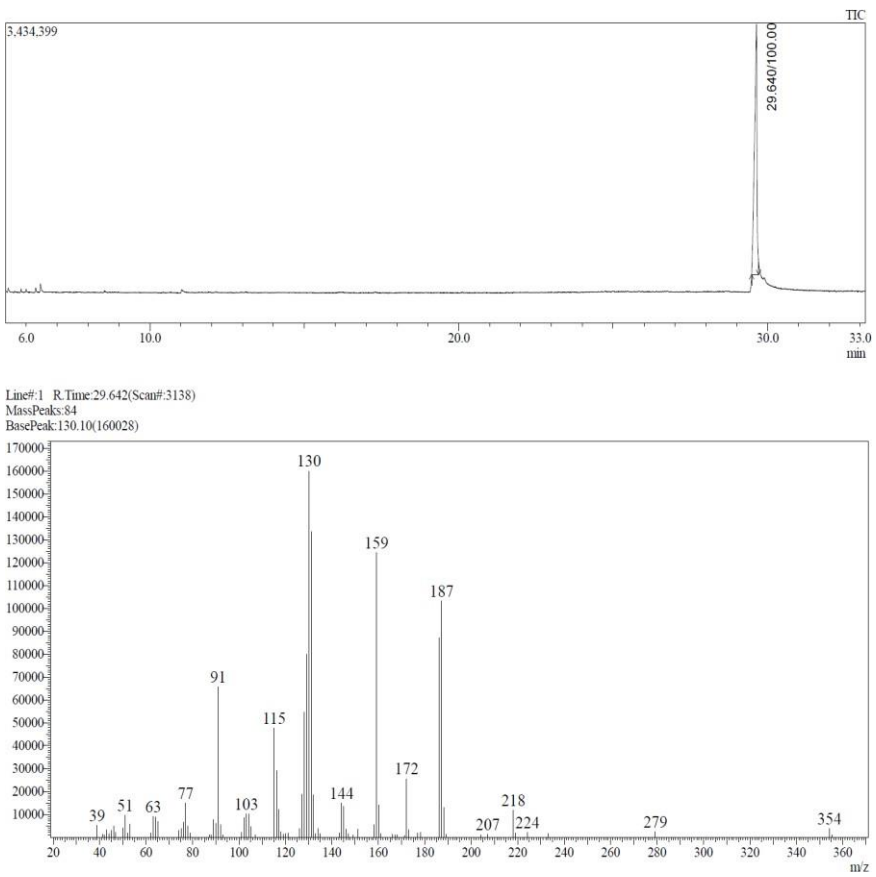


Figura A55: CG-EM de 2-(4-nitrofenil)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **9cA**.

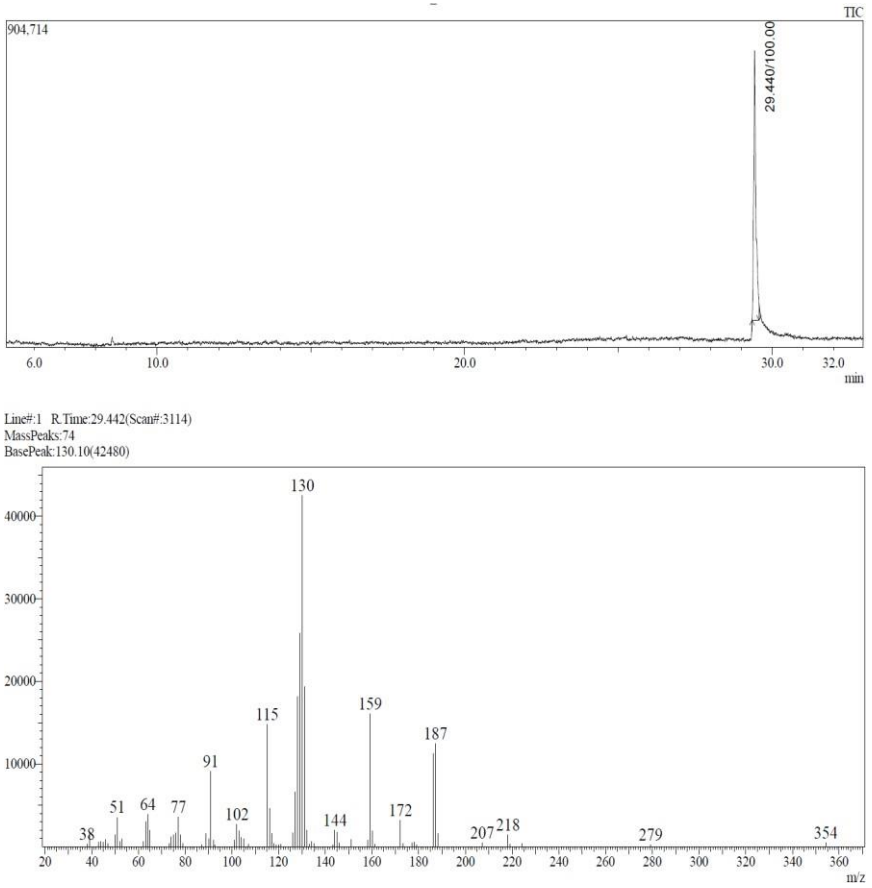


Figura A56: CG-EM de 2-(4-nitrofenil)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **9cB**.

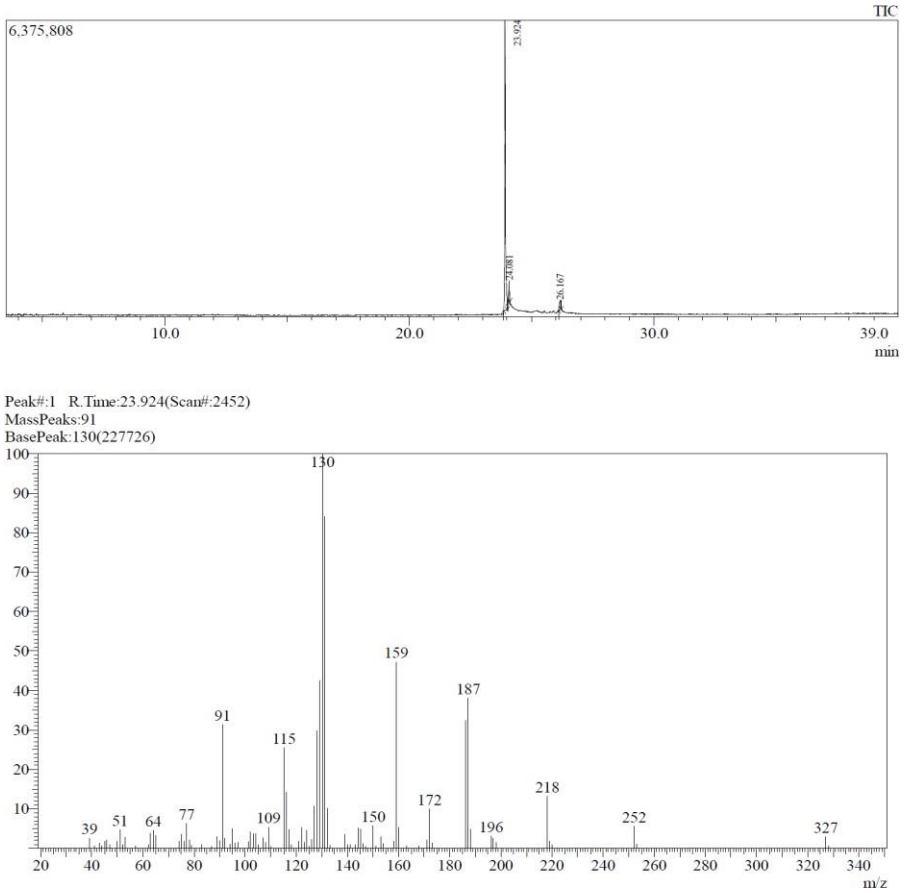


Figura A57: CG-EM de 2-(4-fluorofenil)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **9d**.

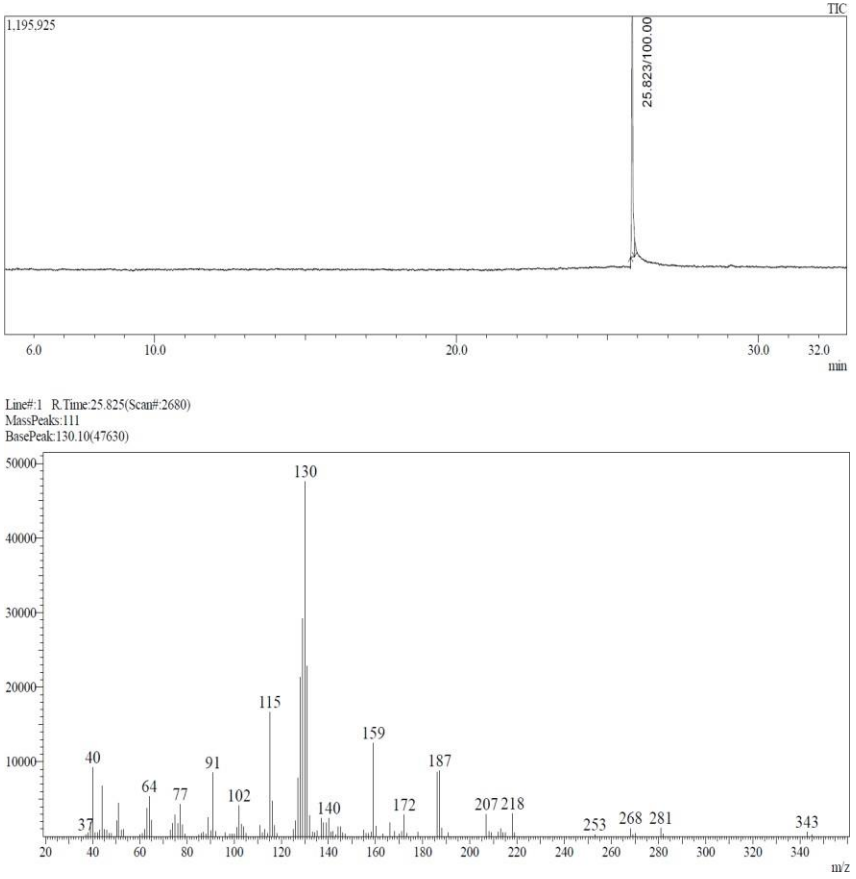


Figura A58: CG-EM de 2-(4-clorofenil)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **9iA**.

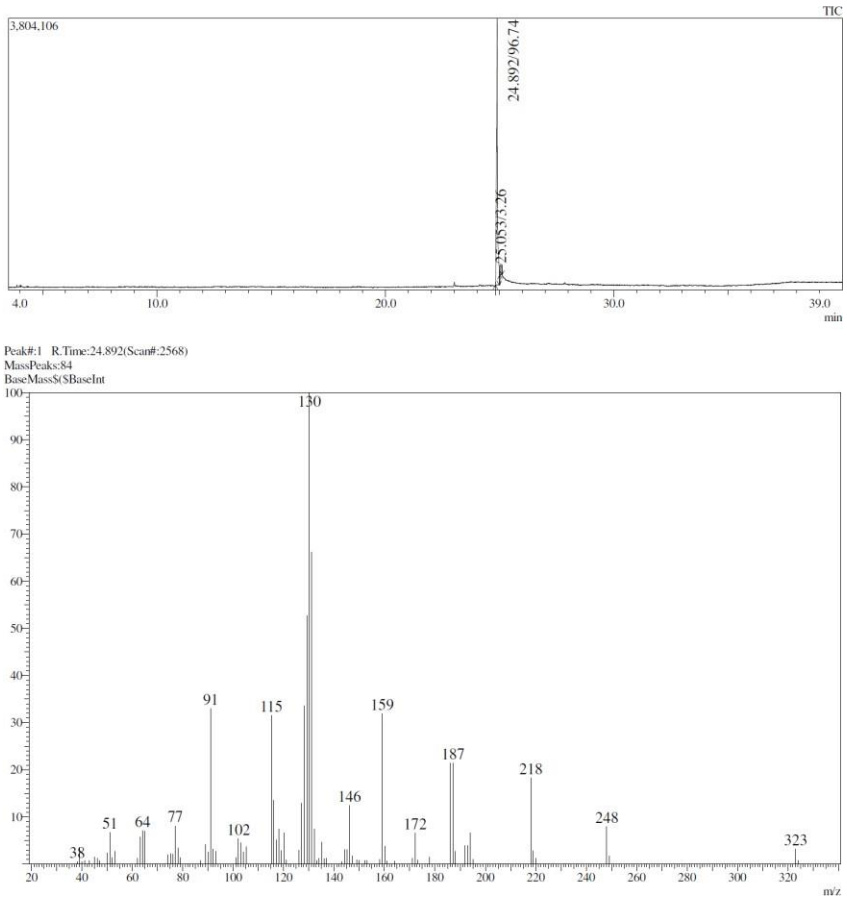


Figura A59: CG-EM de 3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(*p*-tolil)tiazolidin-4-ona **9l**.

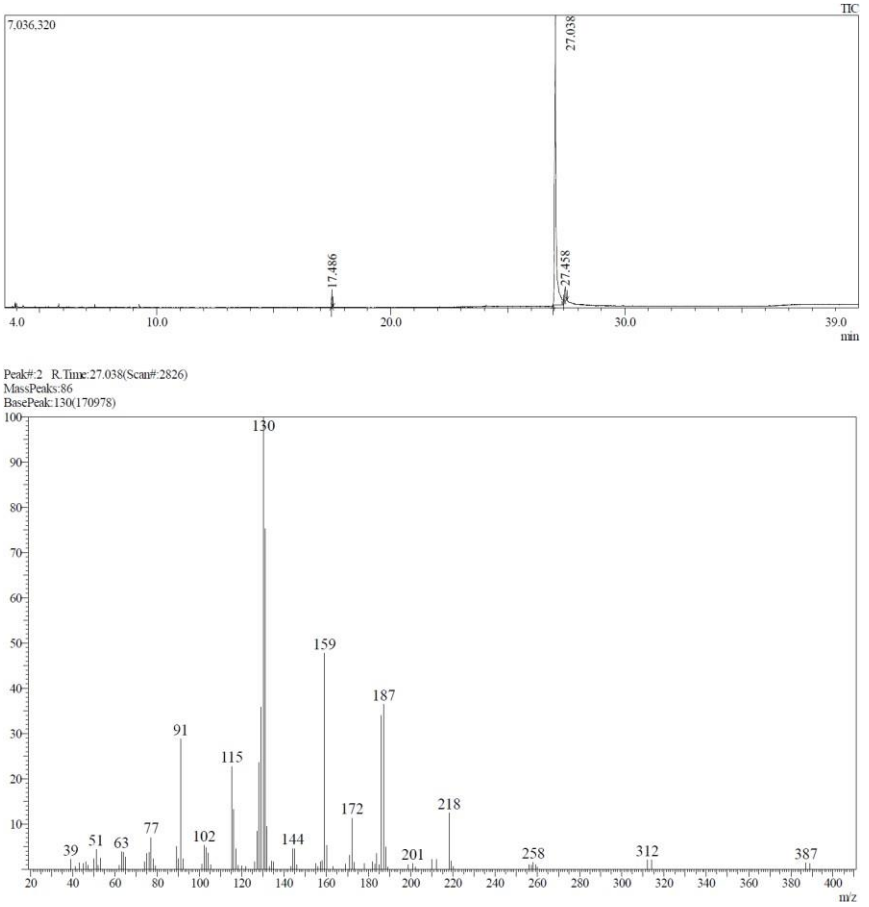


Figura A60: CG-EM de 2-(4-brmofenil)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiazolidin-4-ona **9n**.

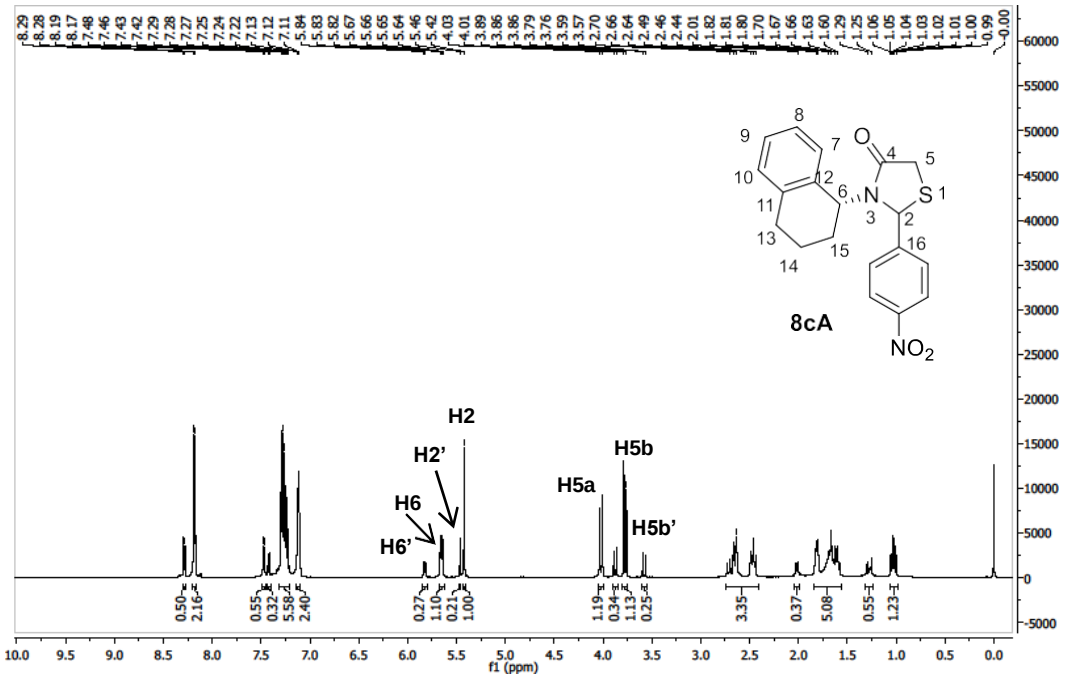


Figura A61: Espectro de RMN de ^{1}H de **8cA** e **8cA'** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

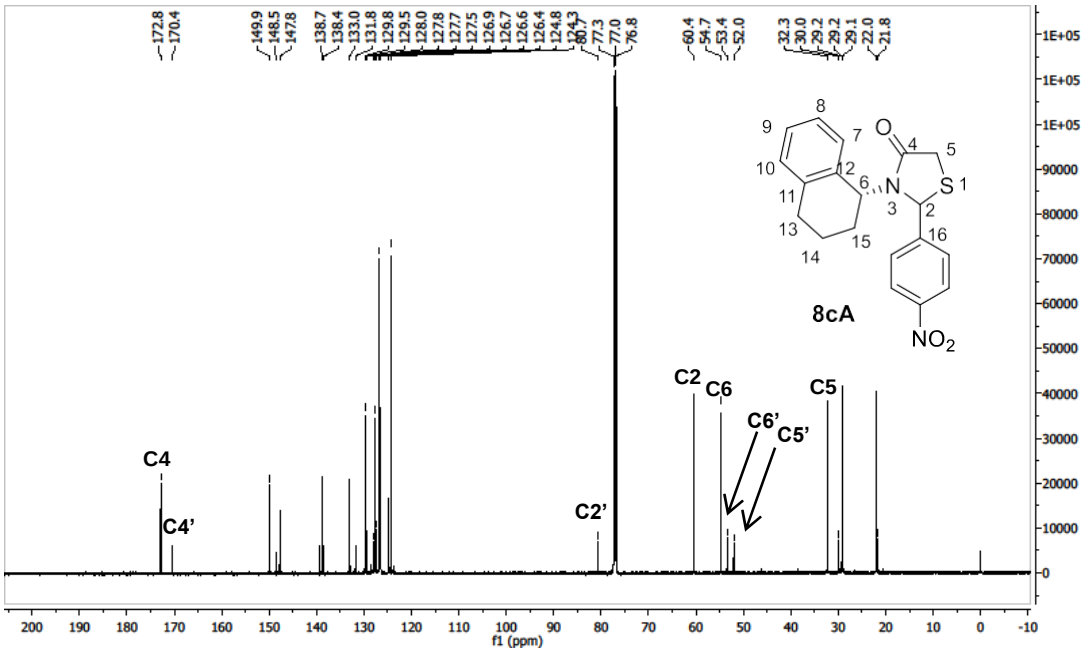


Figura A62: Espectro de RMN de ^{13}C de **8cA** e **8cA'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

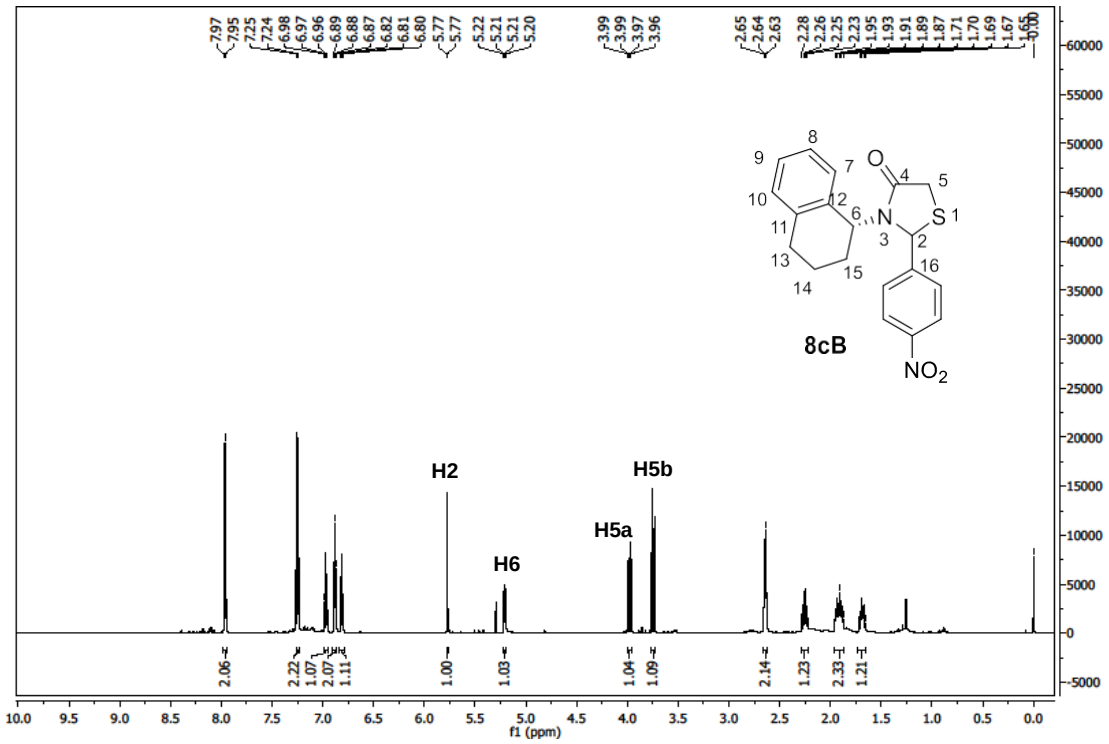


Figura A63. Espectro de RMN de ^{1}H de **8cB** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

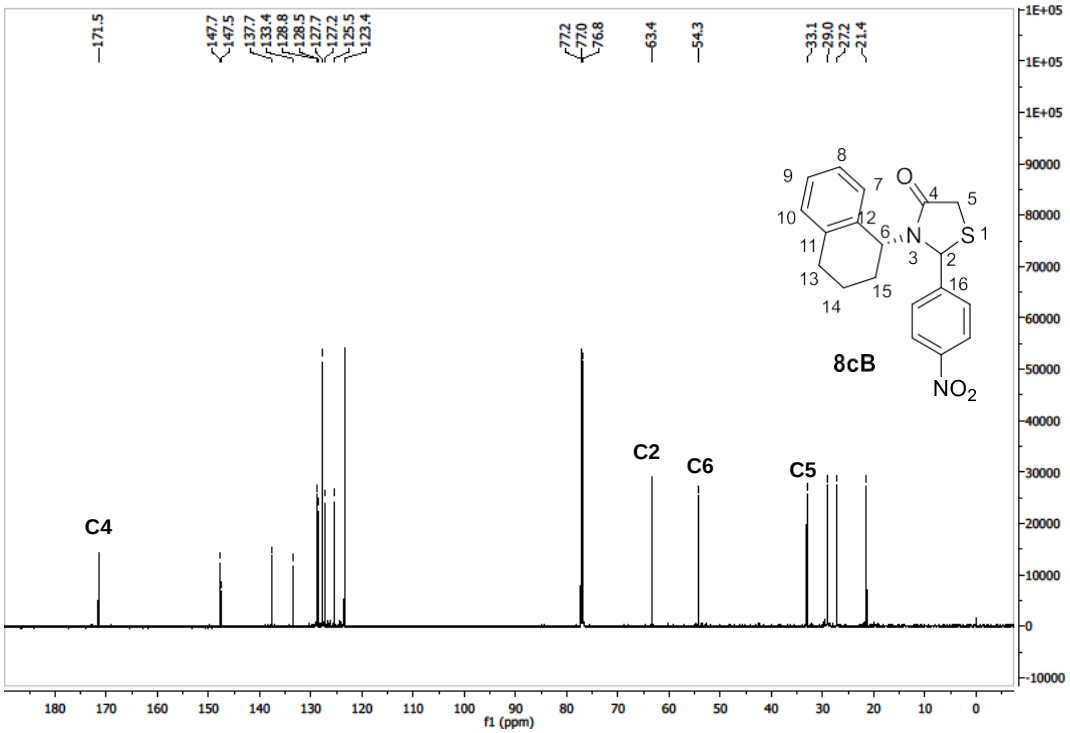


Figura A64: Espectro de RMN de ^{13}C de **8cB** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

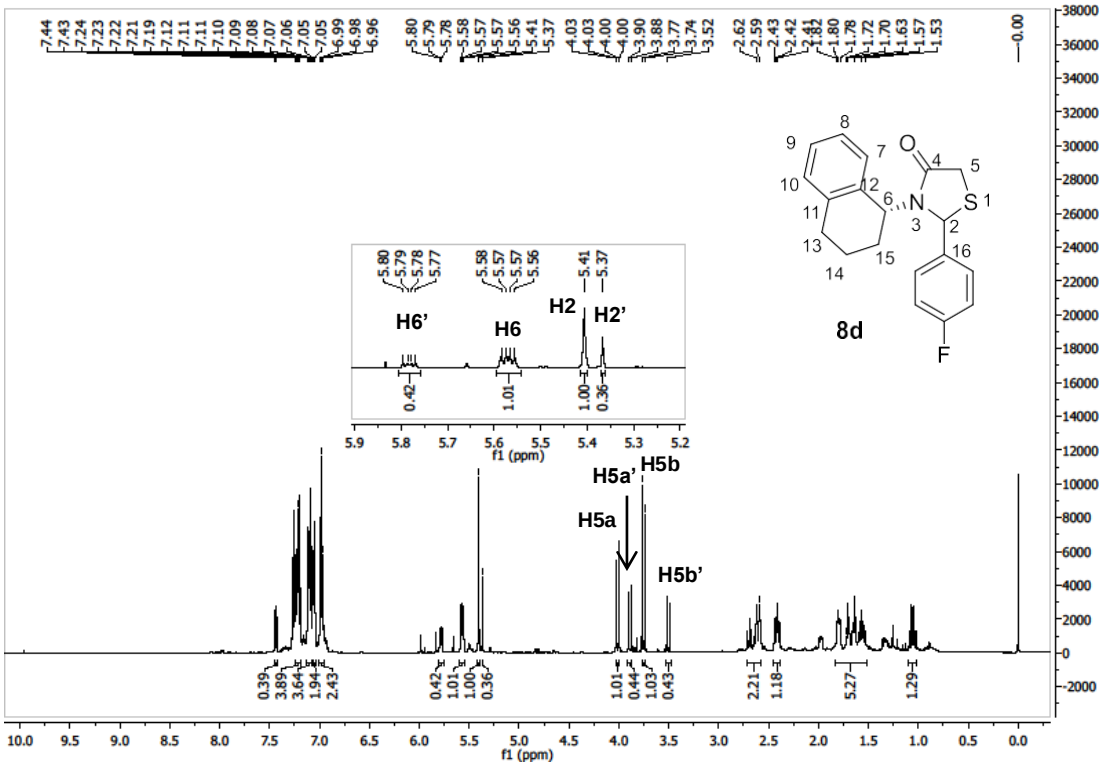


Figura A65: Espectro de RMN de ^{1}H de **8d** e **8d'** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

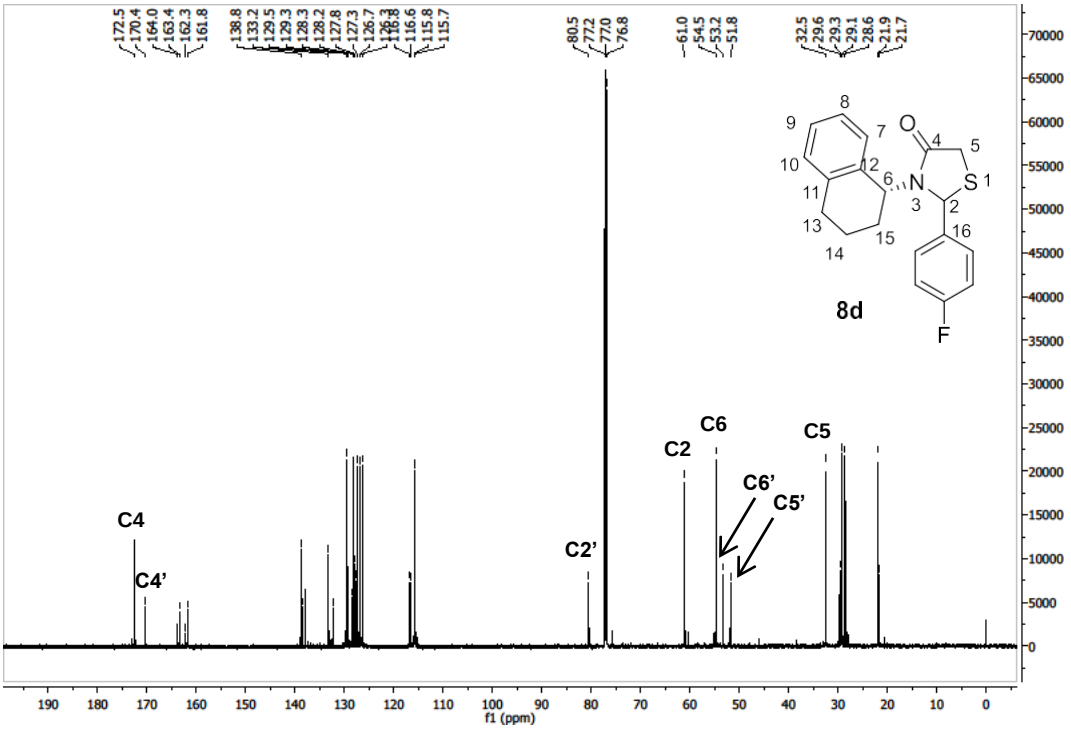


Figura A66: Espectro de RMN de ^{13}C de **8d** e **8d'** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

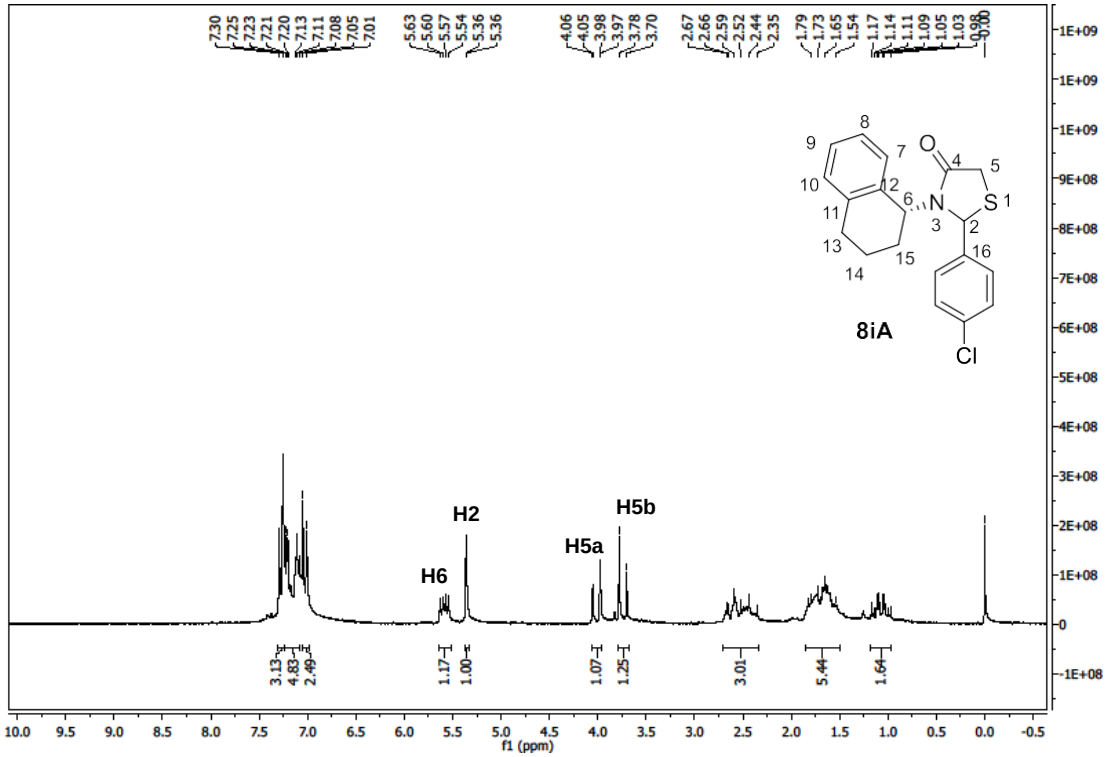


Figura A67: Espectro de RMN de ^{1}H de **8iA** (200 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

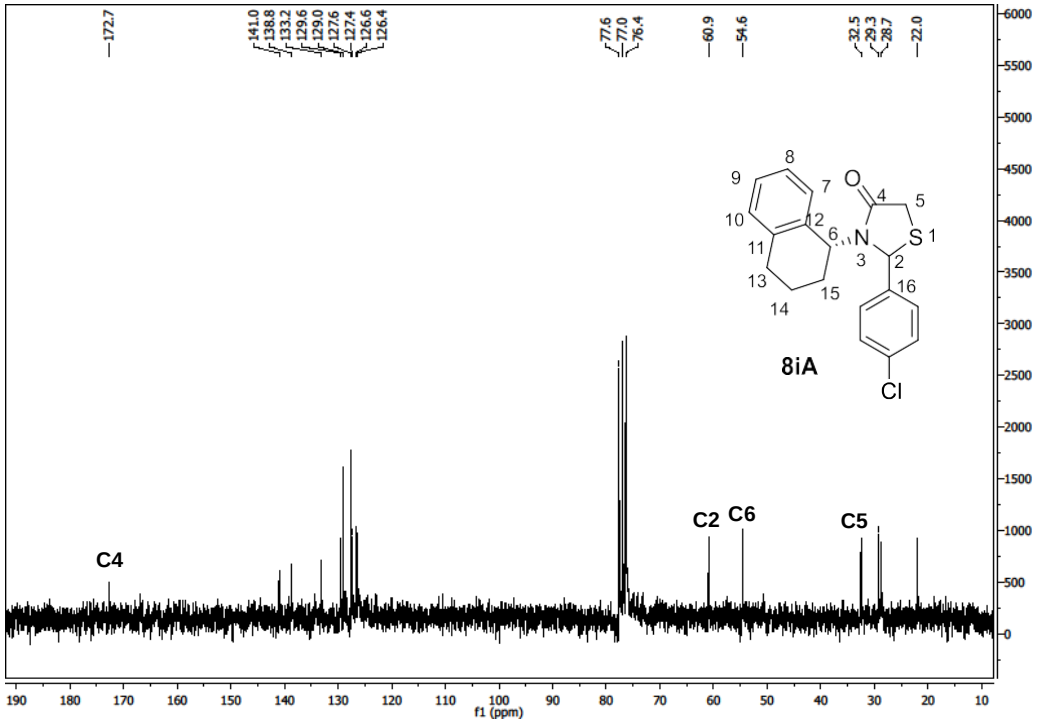


Figura A68: Espectro de RMN de ^{13}C de **8iA** (50 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

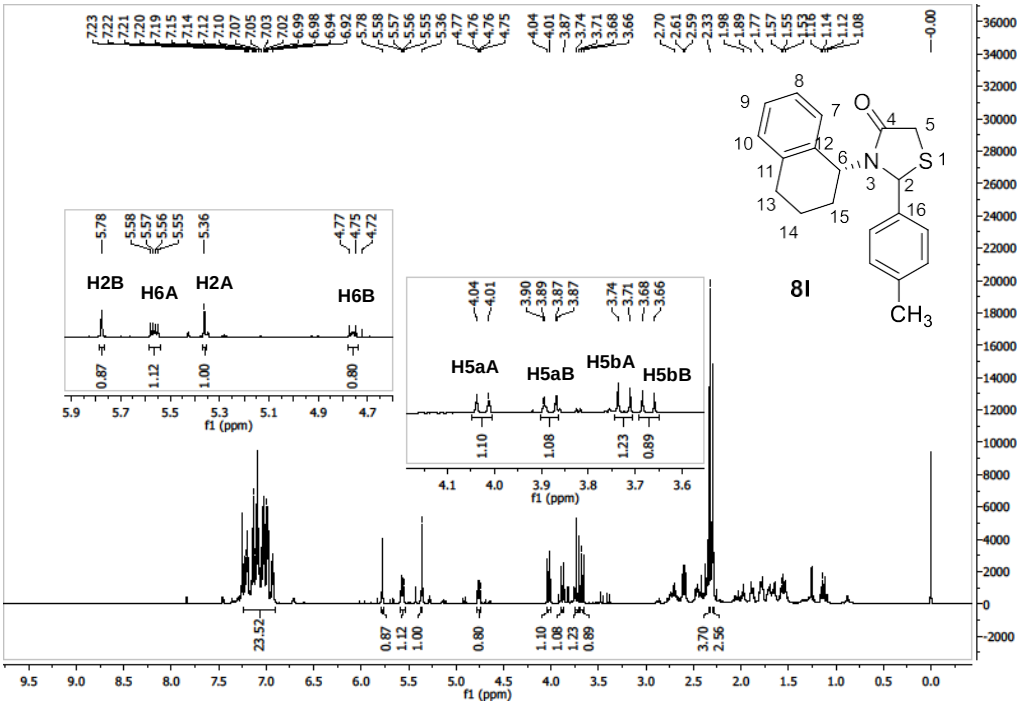


Figura A69: Espectro de RMN de ^{1}H de **8IA e 8IB** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

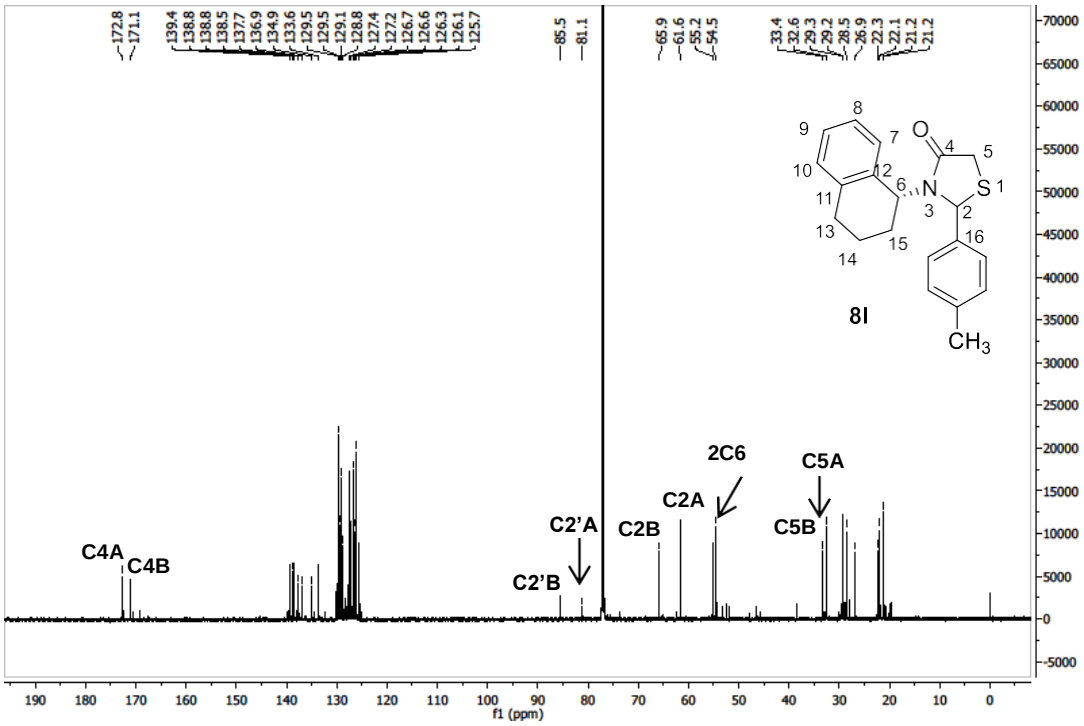


Figura A70: Espectro de RMN de ^{13}C de **8IA e 8IB** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

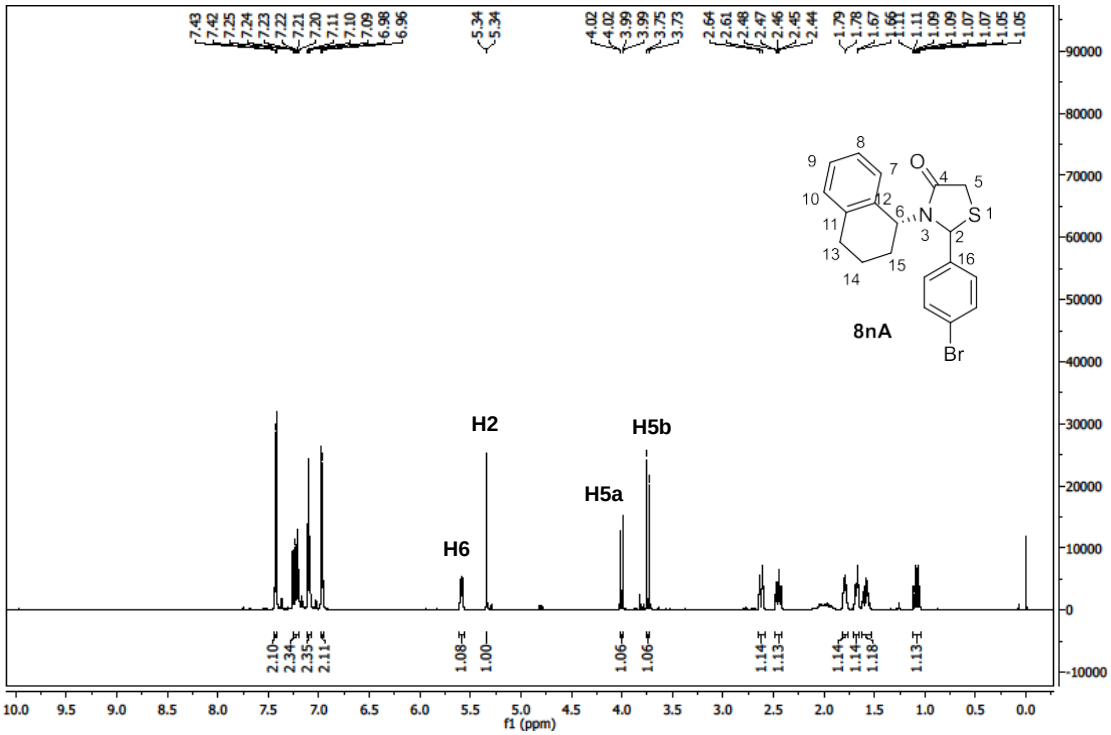


Figura A71: Espectro de RMN de ^{1}H de **8nA** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

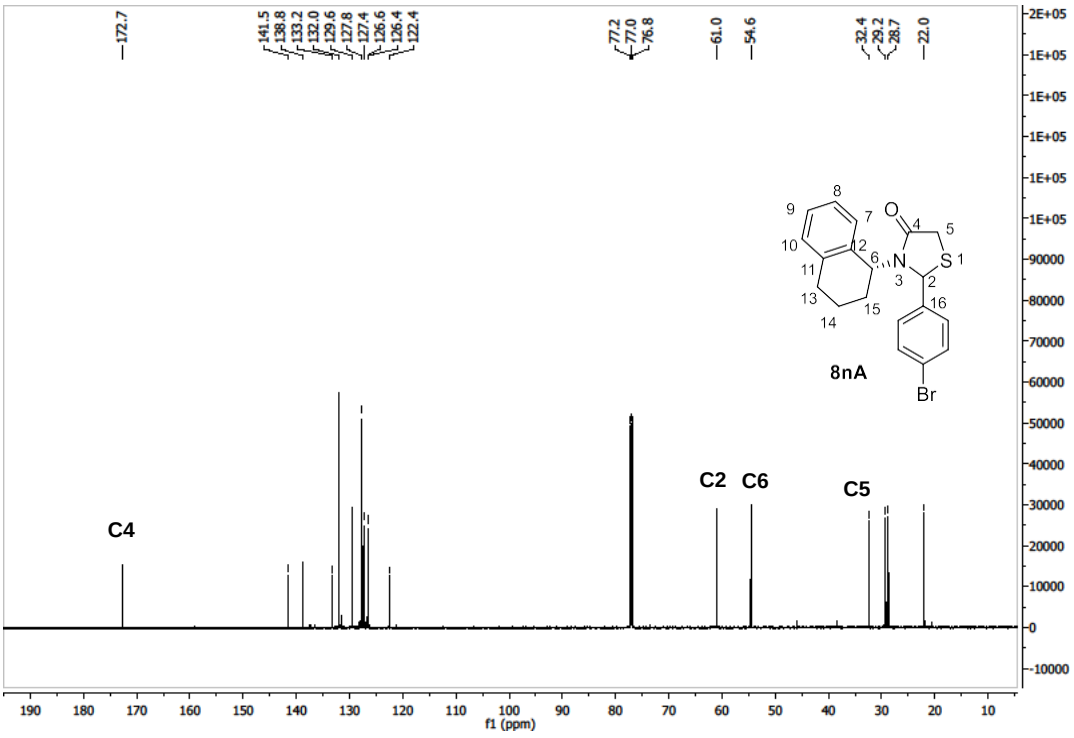


Figura A72: Espectro de RMN de ^{13}C de **8nA** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

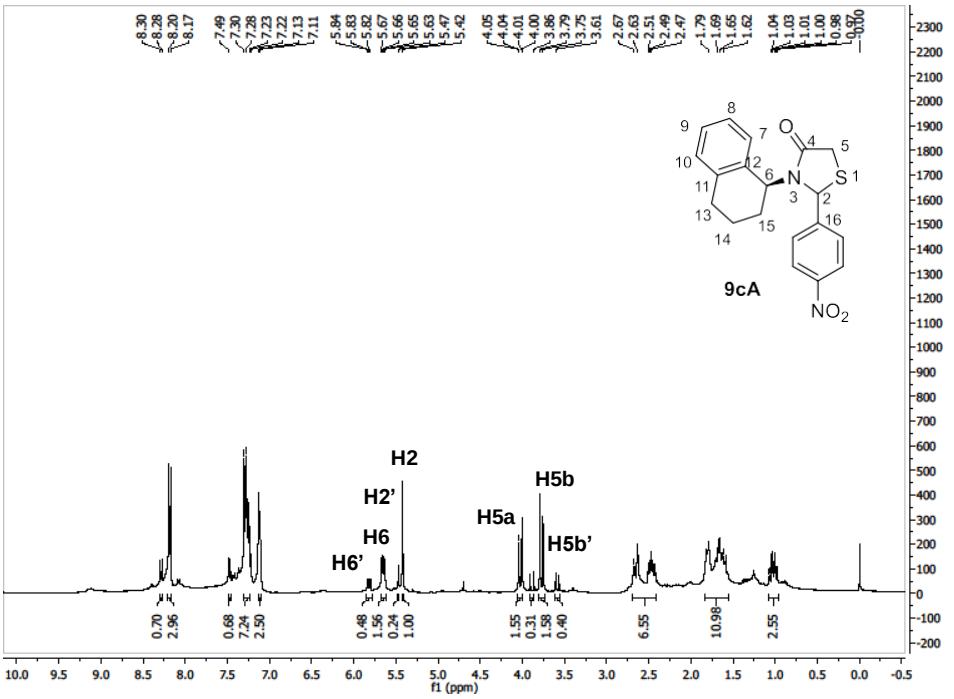


Figura A73: Espectro de RMN de ^{1}H de **9cA** e **9cA'**(400 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

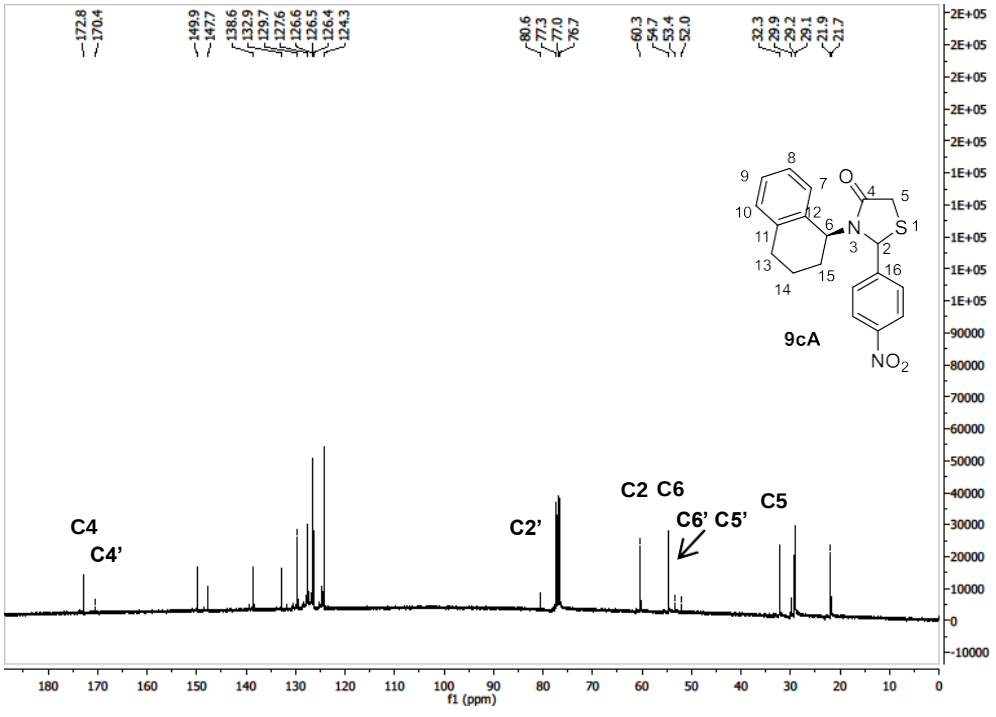


Figura A74: Espectro de RMN de ^{13}C de **9cA** e **9cA'** (100 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

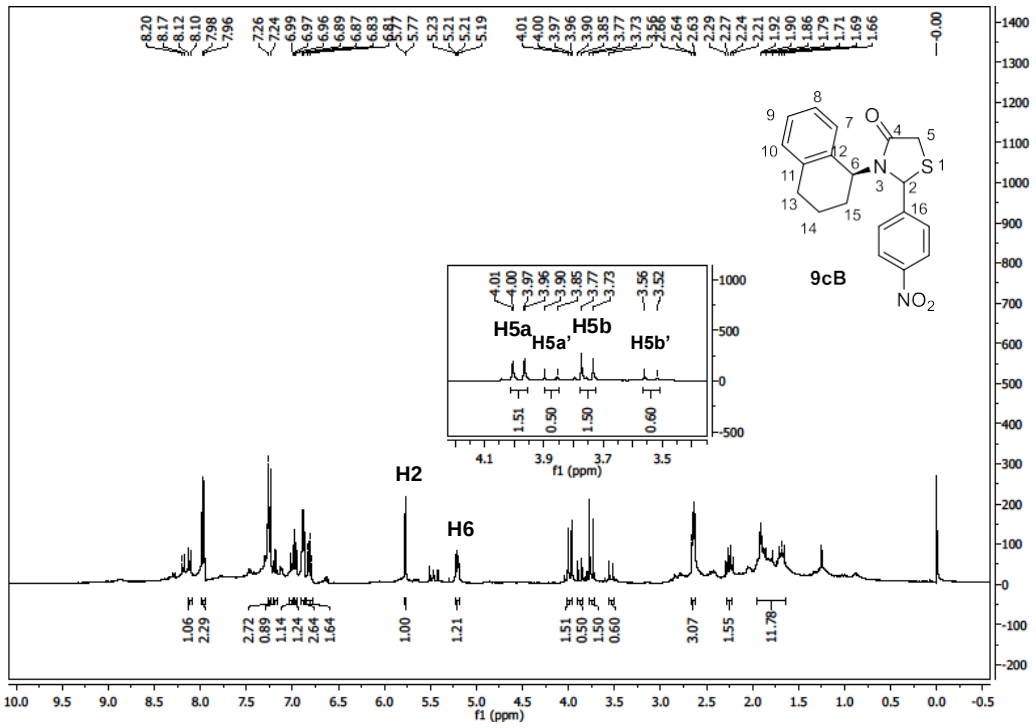


Figura A75: Espectro de RMN de ^{1}H de **9cB e 9cB' e 9cA** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

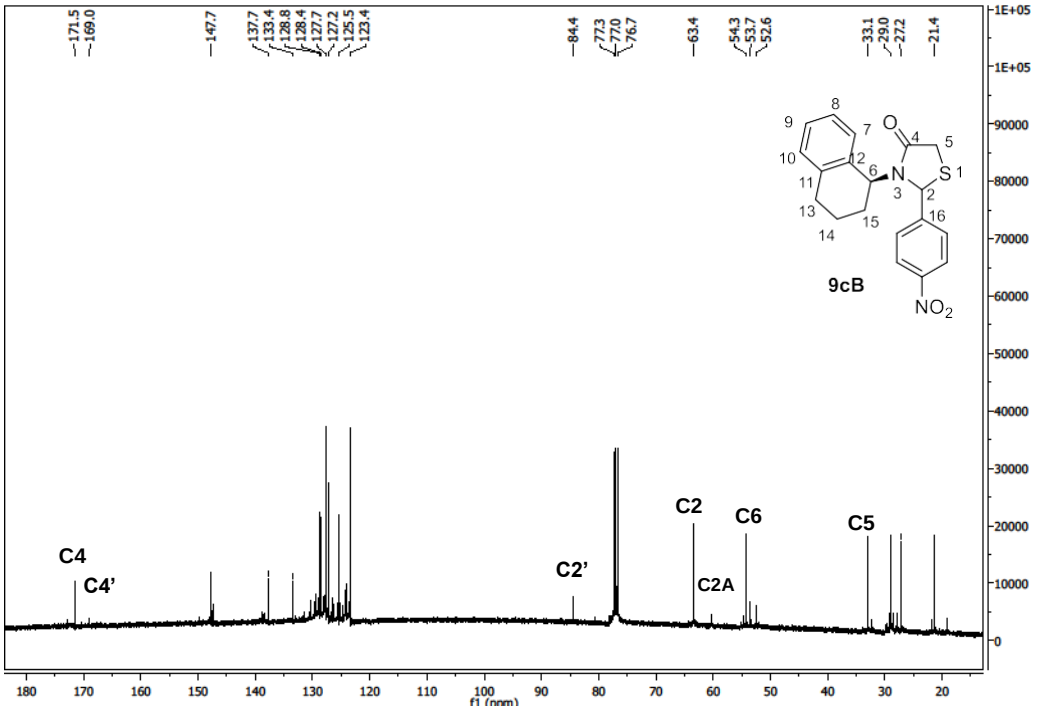


Figura A76: Espectro de RMN de ^{13}C de **9cB e 9cB' e 9cA** (100 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

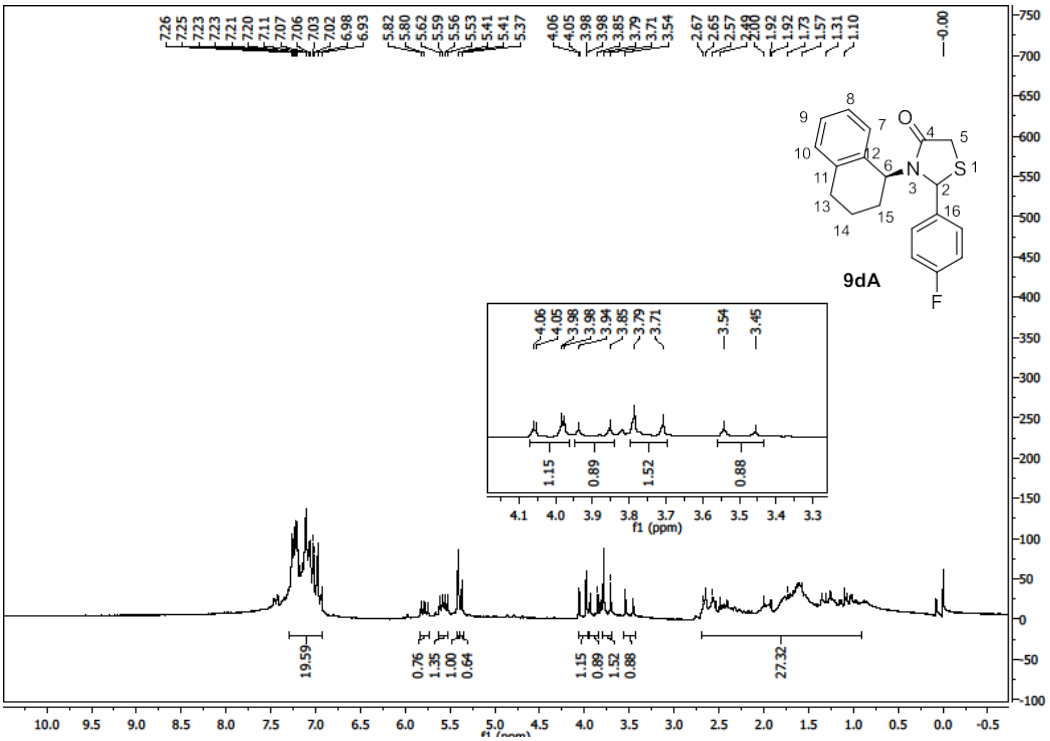


Figura A77: Espectro de RMN de ^{1}H de **9dA** e **9dA'** (200 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

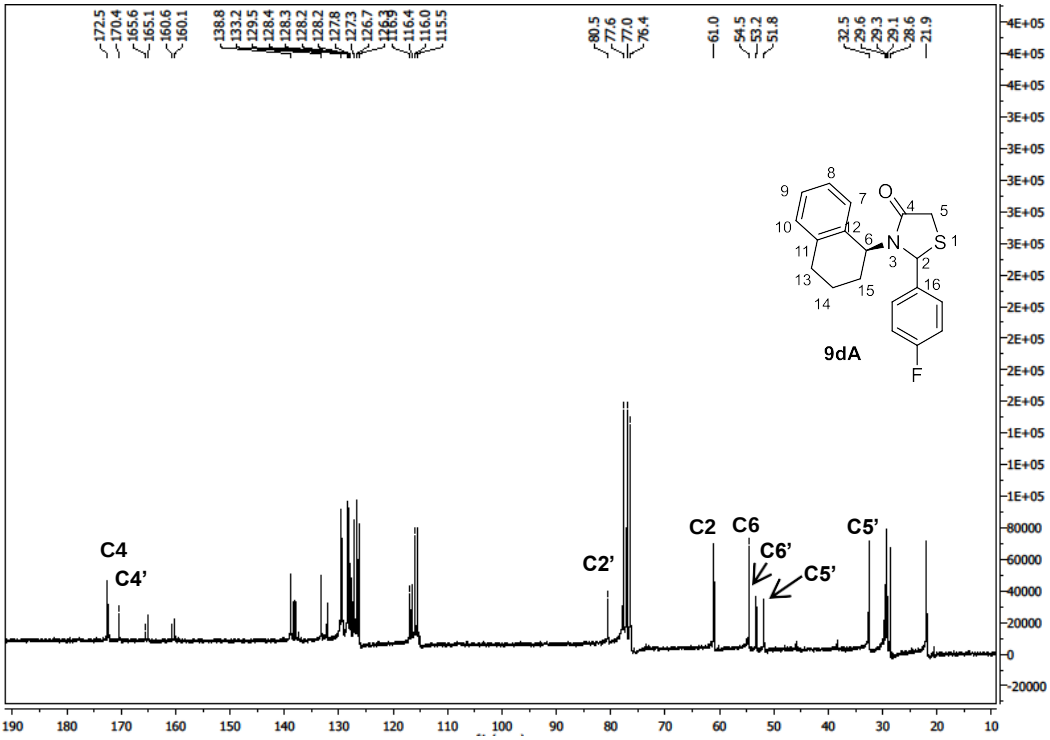


Figura A78: Espectro de RMN de ^{13}C de **9cA** e **9dA'** (50 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

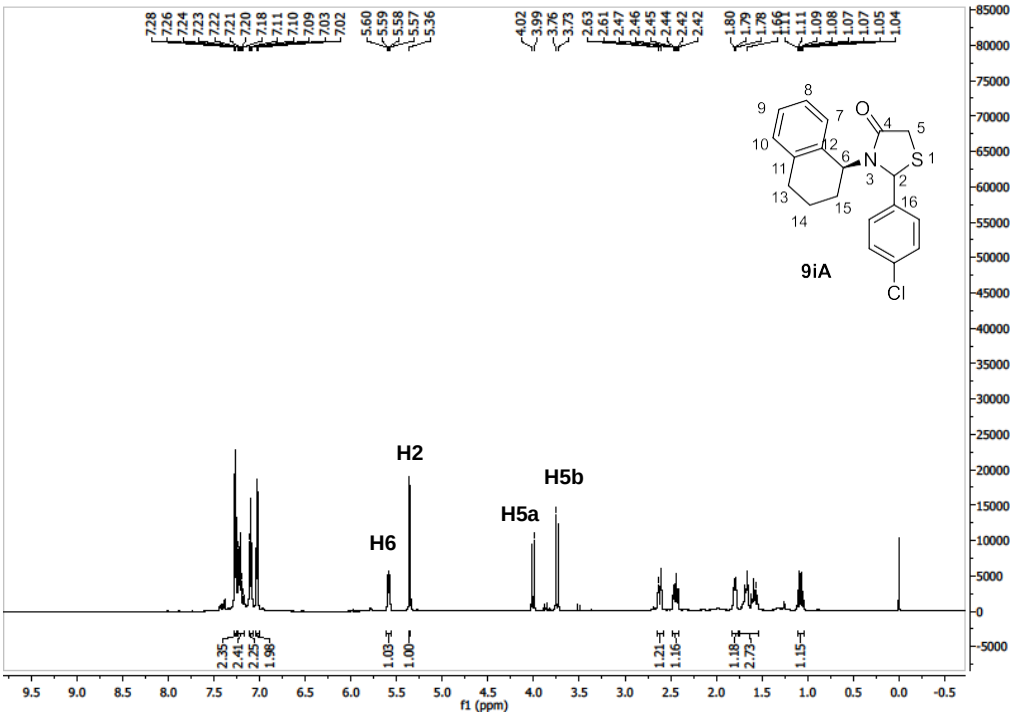


Figura A79: Espectro de RMN de ^{1}H de **9iA** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

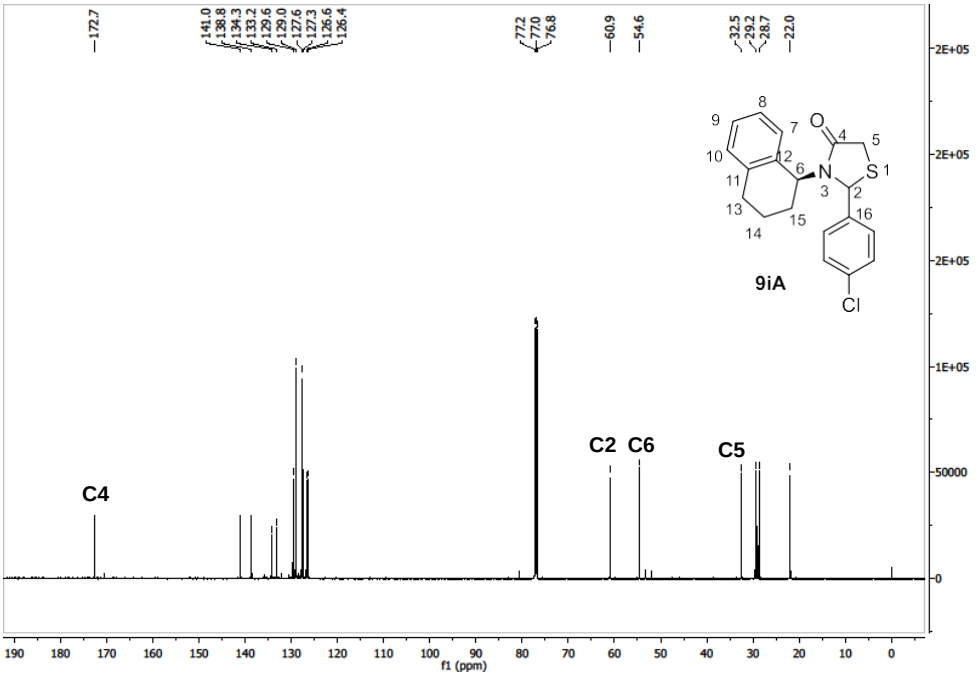


Figura A80: Espectro de RMN de ^{13}C de **9iA** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

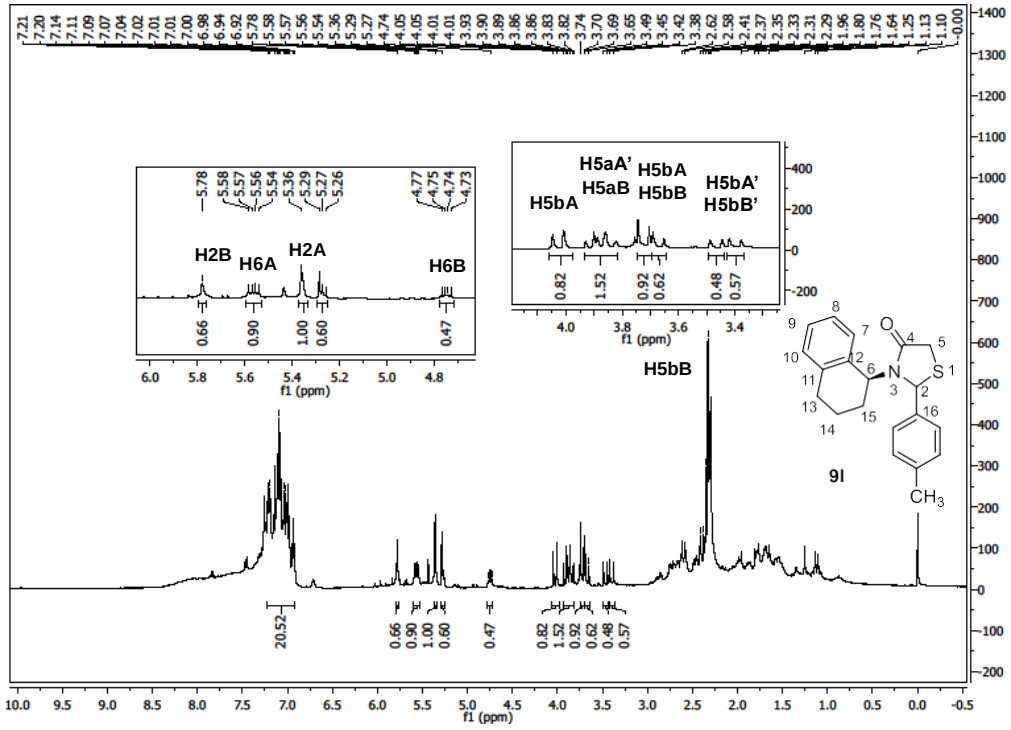


Figura A81: Espectro de RMN de ^{1}H de **9IA**, **9IA'**, **9IB** e **9IB'** (400 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

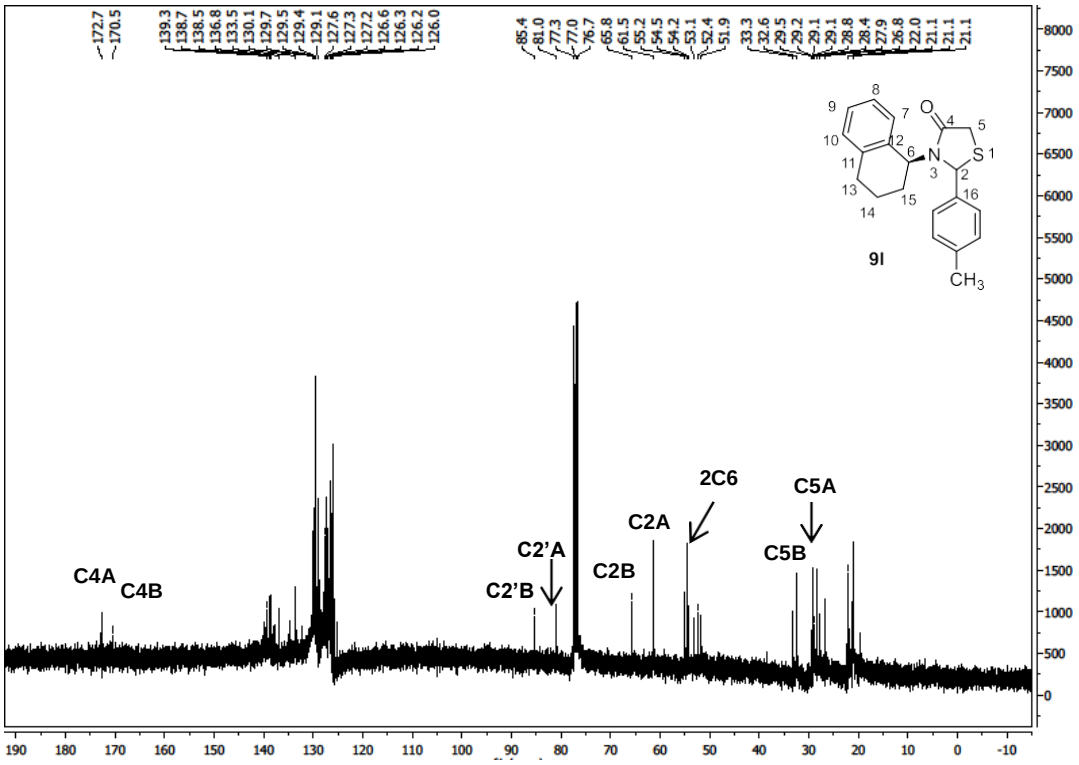


Figura A82: Espectro de RMN de ^{13}C de **9IA**, **9IA'**, **9IB** e **9IB'** (100 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

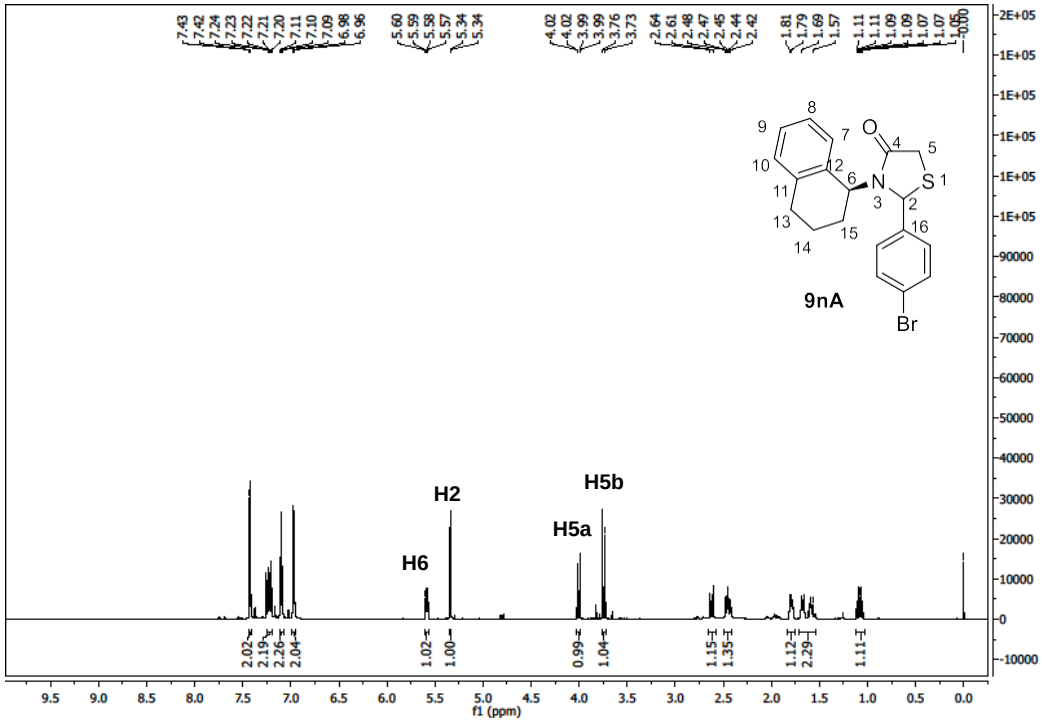


Figura A83: Espectro de RMN de ^{1}H de **9nA** (600 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

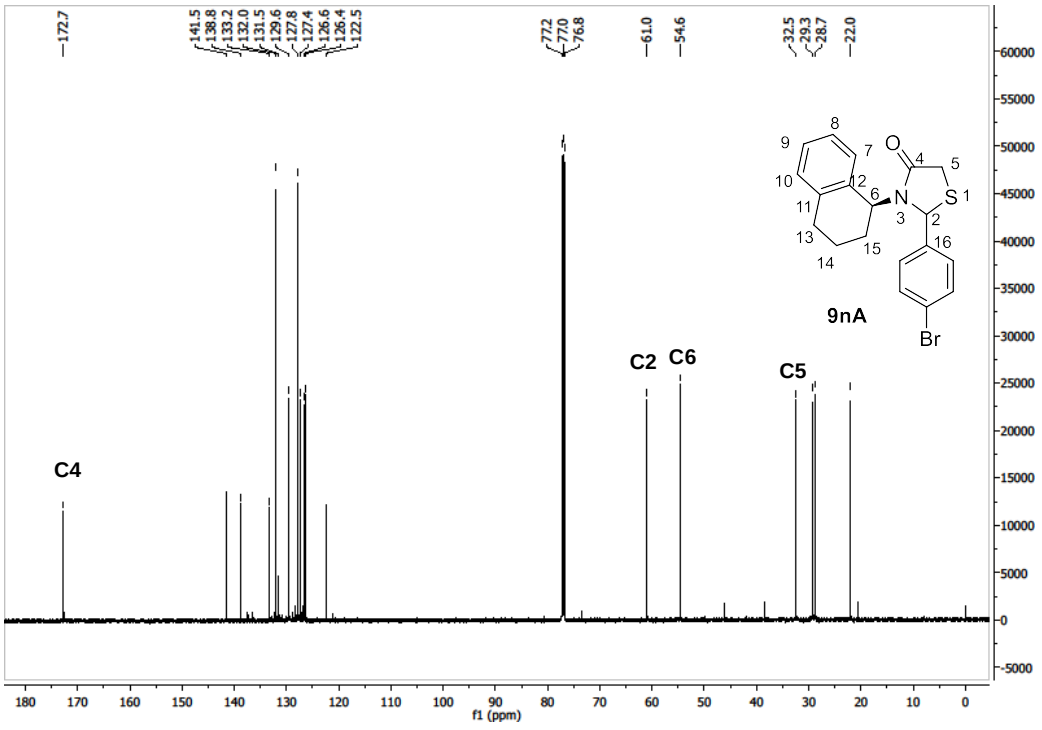


Figura A84: Espectro de RMN de ^{13}C de **9nA** (150 MHz, $CDCl_3$, 25 ºC).

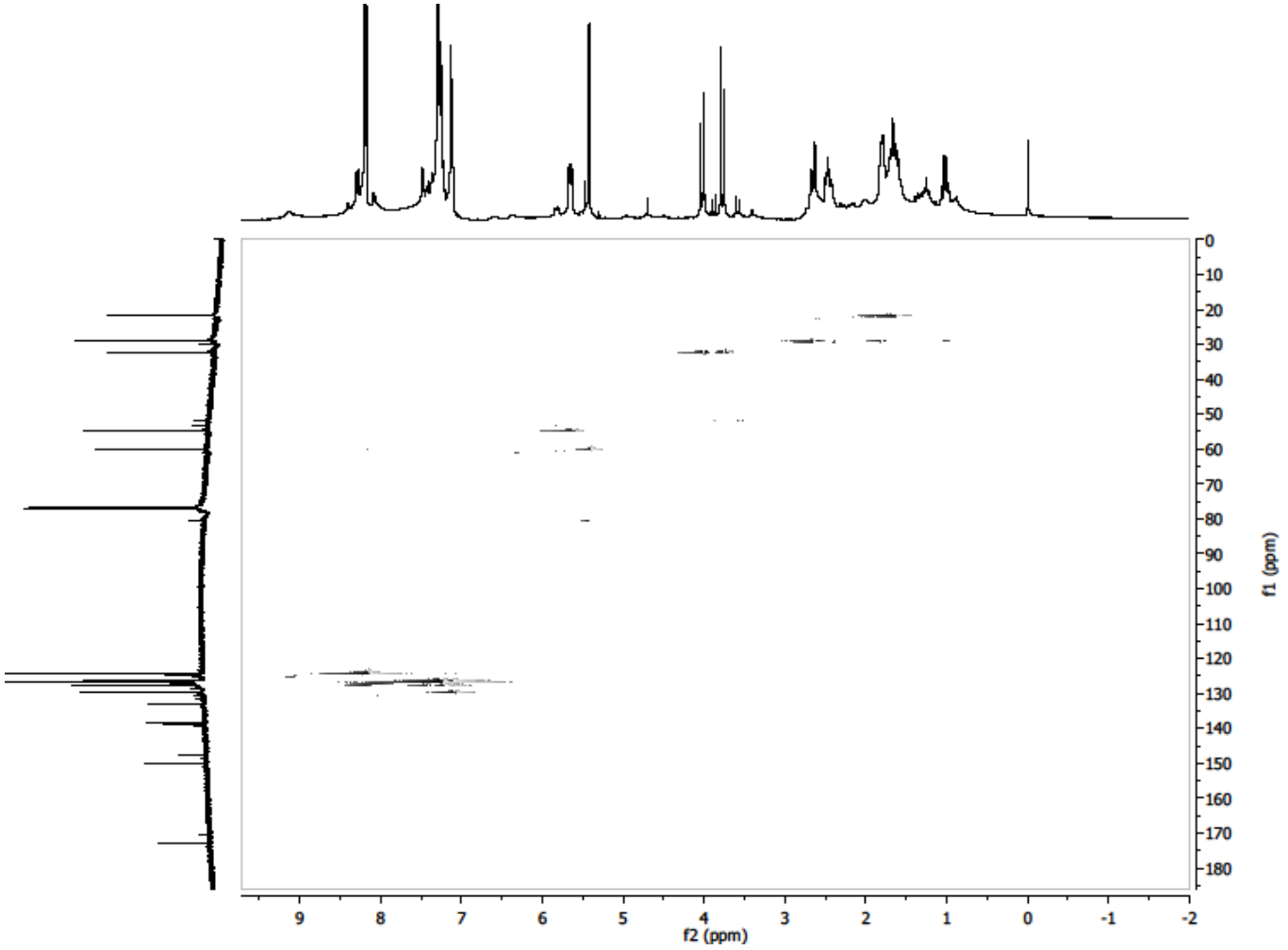


Figura A85: Espectro de HMQC de **9cA** (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

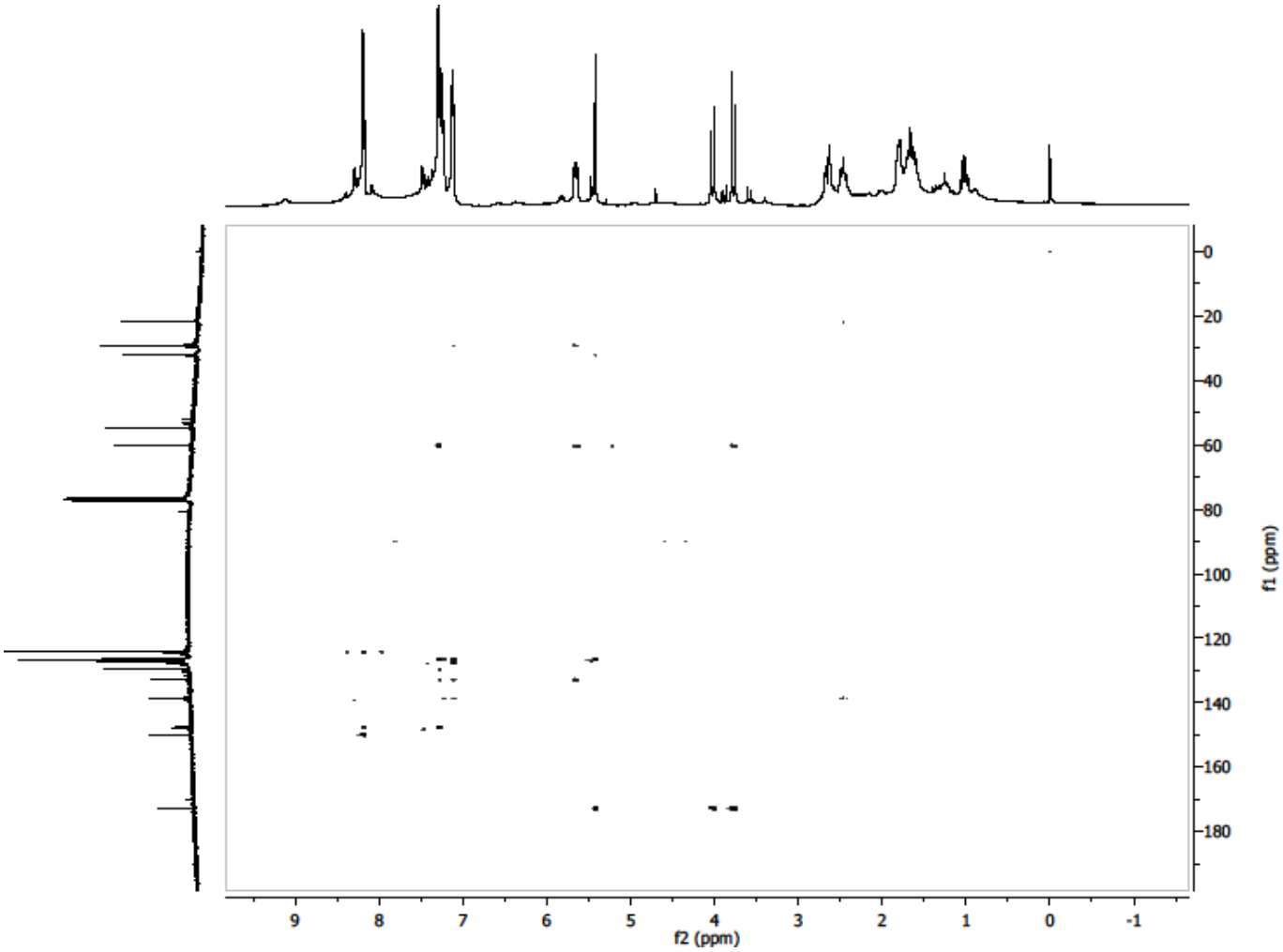


Figura A86: Espectro de HMBC de **9cA** (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

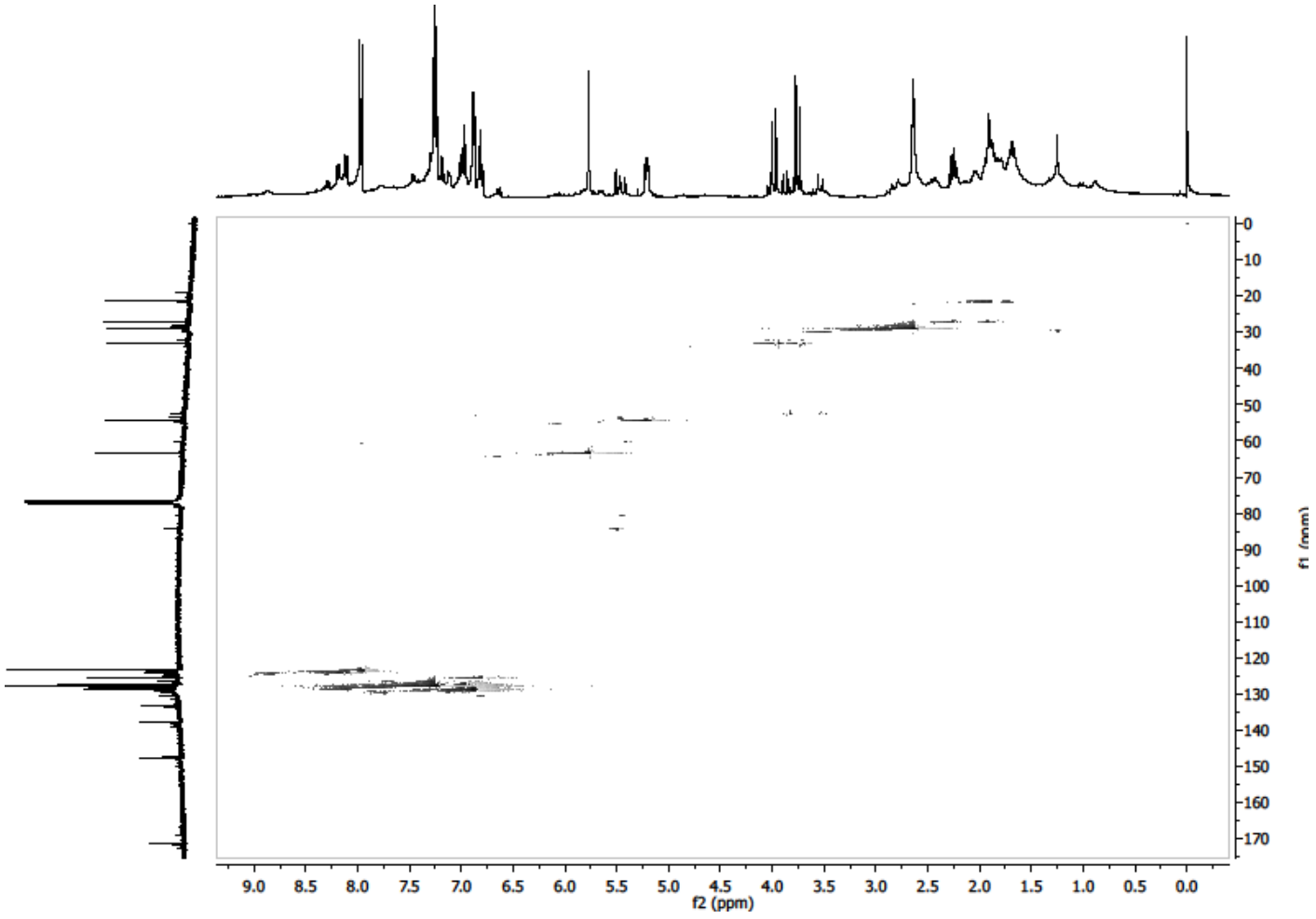


Figura A87: Espectro de HMQC de **9cB** (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).

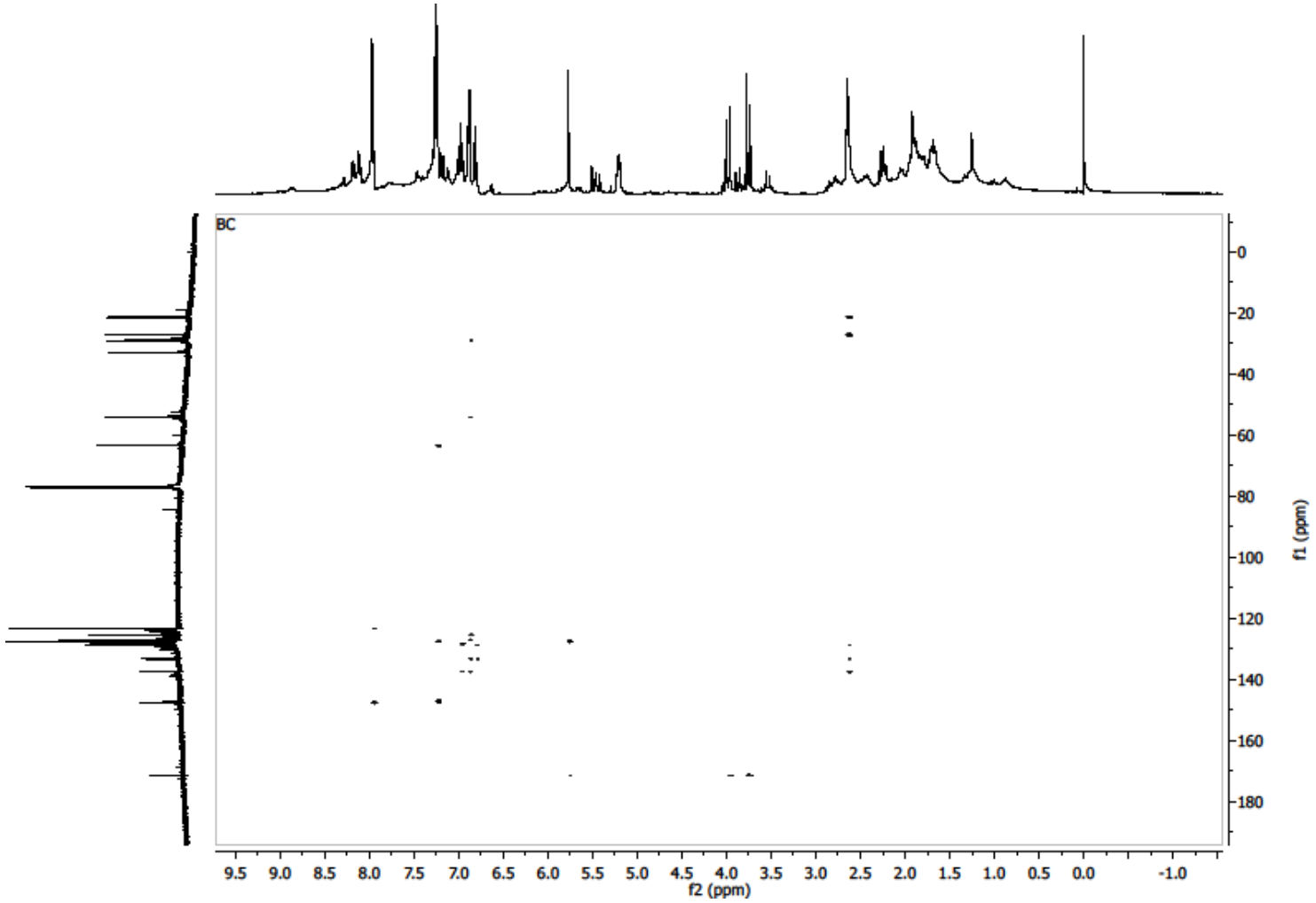


Figura A88: Espectro de HMBC de **9cA** (400 MHz para ^{1}H e 100 MHz para ^{13}C, $CDCl_3$, 25 ºC).