



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



**SÍNTESE TRICOMPONENTE ONE-POT DE TIOSSEMICARBAZONAS COM
CATÁLISE ÁCIDA.**

Dissertação de Mestrado

DANILO SANTANA GALVÃO

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador,
Outubro de 2015**



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



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E
BIOATIVIDADE MOLECULAR**

**SÍNTESE TRICOMPONENTE ONE-POT DE TIOSSEMICARBAZONAS COM
CATÁLISE ÁCIDA.**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA como requisito parcial a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador,
Outubro de 2015**

Sistema de Bibliotecas – IQ/UFBA

Galvão, Danilo Santana

Síntese tricomponente one-pot de tiossemicarbazonas com catálise ácida. /
Danilo Santana Galvão . – 2015.
146 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio do Desterro Cunha
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Química, Salvador, 2016

1. Síntese orgânica. 2. Tiossemicarbazonas. 3. Química ambiental. 4.
Microondas. I. Cunha, Sílvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Química. III. Título.

CDD –547
CDU – 547:54.057

TERMO DE APROVAÇÃO

DANILO SANTANA GALVÃO

“Síntese tricompente de tiossemicarbazonas com catálise ácida”

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

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

Prof.^a Dr.^a Aurea Echevarria Aznar Neves Lima Aurea Echevarria Aznar Neves Lima
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. André Alexandre Vieira (UFBA) André Alexandre Vieira
Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Universidade Federal da Bahia

Salvador, 27 de Novembro de 2015.

*“Existe uma coisa que uma longa existência me ensinou:
toda a nossa ciência, comparada à realidade,
é primitiva e inocente; e, portanto, é o que temos de mais valioso.”*

Albert Einstein.

A minha esposa

Agradeço a minha esposa, companheira e amiga, pois ela me conhece mais do que eu mesmo e utiliza deste conhecimento ao meu favor. Ela me anima, me incentiva, torce e vibra comigo.

Aos pais e família

Agradeço aos meus pais, pela educação e valores que me ensinaram. Apesar da distância física sempre foram presentes. Também incluo meu irmão, sogros e cunhados, que hoje são minha família.

Ao Orientador

Agradeço ao meu orientador, que foi fundamental nesta conquista. Admiro sua inteligência e sua habilidade de ser um educador. Ele é uma grande referência, tento imita-lo e seguir seus passos.

Aos professores

Agradeço aos professores, pela dedicação ao seu ofício. Estes contribuíram de maneira direta na minha formação magistral e intelectual.

A instituição

Agradeço a UFBA e ao IQ, pois forneceram a infraestrutura e o seu ambiente para minha formação. Mais do que um espaço físico. Me sinto privilegiado por aproveitar este local rico em conhecimento que foi construído ao longo da história.

Os amigos de bancada

Agradeço aos amigos do GPSQ e do IQ, pois estes são patrimônio da instituição. Cada um com sua característica contribuíram para meu aprendizado. Discutindo, cooperando e opinando.

As agencias de fomento a pesquisa

CNPq, CAPES e FAPESB pelo apoio dado ao GPSQ e em especial também a CAPES pela bolsa de mestrado concedida.

As tiossemicarbazonas são de grande interesse químico e medicinal por conta das suas atividades quelantes e por servirem de intermediários para outros compostos relevantes. Sua obtenção, descrita na literatura, consiste em reações passo a passo utilizando mais de uma etapa para obtenção do produto. Diante deste contexto, foi desenvolvida uma metodologia eficiente e econômica para a síntese das tiossemicarbazonas, empregando os princípios da química verde. Uma série de reações one-pot utilizando etanol ou água como solvente e catálise ácida obtiveram de bons a excelentes resultados, variando de 46 a 99% de rendimento. Esta pesquisa ampliou o escopo reacional da metodologia anterior desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, melhorando os rendimentos, diminuindo os tempos reacionais, produzindo 10 tiossemicarbazonas inéditas, a partir de isotiocianatos alifáticos, e um total de 30 moléculas. Para a completa análise reacional e química desta classe de moléculas, foram testadas reações em microondas. Através desta técnica mais eficiente de aquecimento, também obteve-se excelentes resultados. Os rendimentos e os tempos de reação foram melhores quando comparados ao aquecimento convencional. Na metodologia utilizando refluxo, o tempo era contabilizado em horas. No presente estudo com aquecimento em microondas, o tempo passou a ser contabilizado em minutos, variando entre 10 a 40 minutos.

Palavras chaves: tiossemicarbazona; one-pot; microondas; catálise ácida; química verde.

The thiosemicarbazones are of great chemist and medical interest because of its chelating activity and serve as intermediaries for other relevant compounds. The production process described in the literature, is a step by step chain or series of reaction that utilizes more than one stage to obtain the product. Given this context, it was developed an efficient and economical method for the synthesis of thiosemicarbazone using the principles of green chemistry. A series of one-pot reaction using ethanol or water as solvent and acid catalysis achieved good to excellent results, ranging from 46 to 99% yield. This research has extended the reaction scope of previous methodology developed by our research group, improving yields, reducing the time of reactions, producing 10 unpublished thiosemicarbazones, from aliphatic isothiocyanates, and a total of 30 molecules. To complete the reaction and chemical analysis of this class of molecules, they were tested for microwave reactions. Excellent results were also obtained through this more efficient technique. When compared to conventional heating the income and reaction time were improved. The methodology using reflux time was counted in hours. In the present study with microwave heating, the time has come to be counted in minutes, ranging from 10 to 40 minutes.

Keywords: thiosemicarbazone; one-pot; microwave; acid catalysis; green chemistry.

RESUMO

ABSTRACT

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1. Tiossemicarbazonas	02
1.1. Aspectos estruturais	02
2. Atividade biológica	04
3. Formas de obtenção	06
3.1. Formas clássicas de obtenção	06
3.2. Formas recentes de obtenção	08
4. Aplicações sintéticas das tiossemicarbazonas	09
5. Objetivo	13

CAPÍTULO II: RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Síntese passo a passo das tiossemicarbazonas	15
2. Síntese tricomponente das tiossemicarbazonas	16
3. Síntese tricomponente com catálise ácida das tiossemicarbazonas variando os compostos carbonilados	19
3.1. Síntese do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona	19
3.2. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição <i>para</i>	25
3.3. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição <i>orto</i>	28
3.4. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição <i>meta</i> e <i>para</i>	30
3.5. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de cinamaldeído	33
3.6. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de cetonas	33
4. Síntese tricomponente com catálise ácida das tiossemicarbazonas variando os isotiocianatos	35
4.1. Síntese do isotiocianato de <i>p</i> -clorofenila	35
4.2. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do isotiocianato de <i>p</i> -clorofenila	36
4.3. Síntese do isotiocianato de butila	38
4.4. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do isotiocianato de butila	39

5. Síntese tricomponente com catálise ácida das tiossemicarbazonas em microondas	45
6. Síntese tricomponente com catálise ácida das tiossemicarbazonas em água como solvente	47
CAPÍTULO III: CONCLUSÃO	49
CAPÍTULO IV: PARTE EXPERIMENTAL	52
1. Generalidades	53
2. Experimental	54
2.1. Síntese de isotiocianatos	54
2.1.1. Isotiocianato de <i>p</i> -clorofenila	54
2.1.2. Isotiocianato de butila	55
2.2. Síntese tricomponente com catálise ácida de tiossemicarbazonas em etanol como solvente	56
2.3. Síntese tricomponente com catálise ácida de tiossemicarbazonas em microondas	74
2.4. Síntese tricomponente com catálise ácida de tiossemicarbazonas em água como solvente	82
CAPÍTULO V: ESPECTROS	85
CAPÍTULO VI: REFERÊNCIAS	124

Esquema 1.	Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.	04
Esquema 2.	Análise retrossintética das tiossemicarbazonas.	06
Esquema 3.	Mecanismo de formação das tiossemicarbazonas.	07
Esquema 4.	Síntese de tiossemicarbazonas: a) Promovida por ultrassom; b) Síntese multicomponente de tiazolodionona envolvendo tiossemicarbazona gerada <i>in situ</i> ; c) Multicomponente desenvolvida no grupo.	08
Esquema 5.	Síntese do heterociclo tiazol.	09
Esquema 6.	a) Síntese do heterociclo 1,3,4-tiadiazol; b) Síntese do 2-acetamino-1,3,4-tiadiazol e mecanismo de formação.	10
Esquema 7.	Síntese da 1,2,4-triazina (Ivanchtchenko e colaboradores).	10
Esquema 8.	Síntese da 1,2,4-triazina (Bobek e colaboradores).	11
Esquema 9.	Síntese da 1,2,4-ditiazolidina.	11
Esquema 10.	a) Síntese da 4-tiazolidinona; b) Síntese da 4-tiazolidinona com anidrido maléico.	12
Esquema 11.	Síntese de 5-aminopirazol.	12
Esquema 12.	Métodos clássicos de obtenção das tiossemicarbazonas passo a passo. Rota A, Rota B e Rota C.	15
Esquema 13.	a) Síntese da tiossemicarbazida; b) Síntese da tiossemicarbazona, a partir da tiossemicarbazida; c) Reação de síntese do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona passo a passo, com o rendimento global da reação.	16
Esquema 14.	Reação tricomponente da tiossemicarbazona utilizando MeOH como solvente.	16
Esquema 15.	Calculo de ΔG° para a reação ácido-base entre benzaldeído (68) e metanol.	18
Esquema 16.	Mecanismo proposto para a síntese tricomponente da benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona utilizando metanol como solvente.	19
Esquema 17.	Reação tricomponente utilizando EtOH como solvente em catálise ácida.	19
Esquema 18.	Mecanismo proposto para a reação tricomponente com catálise de ácido acético.	24

Esquema 19.	Estruturas de ressonância da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona indicando o efeito doador de elétrons.	26
Esquema 20.	a) Estruturas de ressonância da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona indicando o efeito doador de elétrons. b) Efeito indutivo do <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.	26
Esquema 21.	Influência dos efeitos eletrônicos sobre o carbono imínico: a) <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.	28
Esquema 22.	Mecanismo proposto da síntese de isotiocianato para substituído: a) Síntese do ditiocarbamato; b) Síntese do isotiocianato de <i>p</i> -clorofenila.	36
Esquema 23.	Mecanismo proposto para a síntese do isotiocianato alifático. a) Síntese do sal de ditiocarbamato. b) Síntese do dissulfeto de N,N-di- <i>n</i> -butiltiurama. c) Síntese do isotiocianato de butila.	38
Esquema 24.	Síntese tricomponente com catálise ácida das tiossemicarbazonas, em etanol, em água e em microondas.	50
Esquema 25.	Tiossemicarbazonas sintetizadas utilizando o método tricomponente com catálise ácida.	51
Esquema 26.	a) Síntese do ditiocarbamato; ⁵¹ b) Síntese do isotiocianato. ⁵²	54
Esquema 27.	Síntese do isotiocianato de butila.	55

Figura 1.	Benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona	02
Figura 2.	Estrutura geral das Semicarbazonas e Tiossemicarbazonas	02
Figura 3.	Arranjo estrutural das Tiossemicarbazonas	03
Figura 4.	Comprimento das ligações em Å	03
Figura 5.	Inibidor da ribonucleosídeo difosfato redutase (RDR): (a) 2-formilpiridina tiossemicarbazona; (b) Complexação com metal - tridentado.	04
Figura 6.	Tiossemicarbazonas com atividades medicinais: (10) tiossemicarbazona derivada de piridoxal ;(11) benzilbistiossemicarbazona; (12) 4-acetamido-benzaldeído tiossemicarbazona (tiacetazona); (13) 5-nitro-tiofeno-2-carbaldeído-N(4)-hexametilimina tiossemicarbazona (5-NT-HMINTSC) e 5-nitro-tiofeno-2-carbaldeído-N(4)-butil tiossemicarbazona (5-NT-NTbuTSC); (14) isatina-4-fenil-tiossemicarbazona.	05
Figura 7.	Espectro de infravermelho do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona, IV(KBr): 3303 cm^{-1} (N-H); 3161 cm^{-1} (N-H); 2991 cm^{-1} (CH); 1539 cm^{-1} (C=N); 1508 cm^{-1} (C=N); 1444 cm^{-1} (N-CS-N); 1270 cm^{-1} (C=S); 1201 cm^{-1} (C=S).	20
Figura 8.	Expansão de RMN ^1H (300MHz; DMSO-d_6) do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1).	21
Figura 9.	Expansão de RMN ^1H (300MHz; DMSO-d_6) do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.	22
Figura 10.	Expansão de RMN ^{13}C (78MHz; DMSO-d_6) do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1).	23
Figura 11.	Dados físicos característicos das tiossemicarbazonas: a) <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; c) <i>p</i> -metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; d) <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.	27
Figura 12.	Dados físicos característicos das tiossemicarbazonas: a) <i>o</i> -metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) <i>o</i> -hidróxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; c) <i>o</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.	29

Figura 13. Tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos dissustituídos: a) deslocamento de elétrons; b) Sinais de RMN ¹³ C e IV.	31
Figura 14. a) Impedimento estérico do ataque nucleofílico frente a aldeídos e cetonas. b) Efeito hiperconjugativo presente em cetonas.	35
Figura 15. Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	40
Figura 16. a) Isômero <i>E</i> e <i>Z</i> das tiossemicarbazonas alifáticas derivadas de aldeídos. b) Isômero <i>E</i> e <i>Z</i> das tiossemicarbazonas alifáticas derivadas de cetonas.	41
Figura 17. Expansões no espectro de ressonância de RMN-H ¹ da benzaldeído-4- butil-tiossemicarbazona (113a).	41
Figura 18. Expansões no espectro de ressonância de RMN-C ¹³ da benzaldeído-4- butil-tiossemicarbazona (113a).	42
Figura 19. a) Sinais no espectro de RMN-C ¹³ dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a). b) Integrais no espectro de RMN-H ¹ dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	42
Figura 20. a) Sinais no espectro de RMN-C ¹³ dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da isatina-4-butil- tiossemicarbazona (113d). b) Integrais no espectro de RMN-H ¹ dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).	43
Figura 21. Acoplamento dos hidrogênios Ha e Ha' da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	45
Figura 22. Tiossemicarbazonas inéditas derivadas do isotiocianato de butila.	50

Tabela 1.	Teste do solventes para a reação tricomponente one-pot.	17
Tabela 2.	Valores de pKa e ponto de ebulição dos solventes testados na reação.	18
Tabela 3.	Resultados obtidos, comparando os solventes e catálise ácida.	24
Tabela 4.	Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição <i>para</i> .	25
Tabela 5.	Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição <i>orto</i> .	29
Tabela 6.	Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos dissubstituídos na posição <i>meta</i> e <i>para</i> .	30
Tabela 7.	Comparação dos métodos de síntese tricomponente em MeOH e em EtOH (AcOH cat) na síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos e dissubstituídos na posição <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i> .	32
Tabela 8.	Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas do α -metil-cinamaldeído (1k) e cinamaldeído (1l).	33
Tabela 9.	Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de cetonas: acetofenona (88), isatina (89) e ciclohexanona (90).	34
Tabela 10.	Síntese das 4- <i>p</i> -cloro-fenil-tiossemicarbazonas e comparação com a síntese das 4-fenil-tiossemicarbazonas.	37
Tabela 11.	Condições avaliadas para a síntese da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona.	39
Tabela 12.	Síntese das 4-butil-tiossemicarbazonas.	44
Tabela 13.	Rendimentos obtidos na síntese das 4-butil-tiossemicarbazonas em microondas em comparação com refluxo.	46
Tabela 14.	Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas em água (AcOH cat.) comparado com o método de etanol (AcOH cat.).	47

Espectro 1.	Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1).	86
Espectro 2.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -metoxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1a).	86
Espectro 3.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1b).	87
Espectro 4.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1c).	87
Espectro 5.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1d).	88
Espectro 6.	Espectro de IV (KBr) da <i>o</i> -hidroxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1e).	88
Espectro 7.	Espectro de IV (KBr) da <i>o</i> -metoxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1f).	89
Espectro 8.	Espectro de IV (KBr) da <i>o</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1g).	89
Espectro 9.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, (CD ₃) ₂ CO) da <i>o</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1g).	90
Espectro 10.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, (CD ₃) ₂ CO) da <i>o</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1g).	90
Espectro 11.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, (CD ₃) ₂ CO) da <i>o</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1g).	91
Espectro 12.	Expansão no espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, (CD ₃) ₂ CO) da <i>o</i> -cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1g).	91
Espectro 13.	Espectro de IV (KBr) da <i>m</i> -hidroxi- <i>p</i> -metoxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1h).	92
Espectro 14.	Espectro de IV (KBr) da <i>m</i> -metoxi- <i>p</i> -hidroxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1i).	92
Espectro 15.	Espectro de IV (KBr) da piperonal-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1j).	93
Espectro 16.	Espectro de IV (KBr) da α -metil-cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1k).	93
Espectro 17.	Espectro de IV (KBr) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1l).	94

Espectro 18.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1l).	94
Espectro 19.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1l).	95
Espectro 20.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1l).	95
Espectro 21.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1l).	95
Espectro 22.	Espectro de IV (KBr) da acetofenona-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1m).	96
Espectro 23.	Espectro de IV (KBr) da isatina-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1n).	96
Espectro 24.	Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4- <i>p</i> -cloro-fenil-tiossemicarbazona (104a).	97
Espectro 25.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4- <i>p</i> -cloro-fenil-tiossemicarbazona (104b).	97
Espectro 26.	Espectro de IV (KBr) da piperonal-benzaldeído-4- <i>p</i> -cloro-fenil-tiossemicarbazona (104c).	98
Espectro 27.	Espectro de IV (KBr) da piperonal-benzaldeído-4- <i>p</i> -cloro-fenil-tiossemicarbazona (104d).	98
Espectro 28.	Espectro de IV (KBr) da isatina-benzaldeído-4- <i>p</i> -cloro-fenil-tiossemicarbazona (104e).	99
Espectro 29.	Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	99
Espectro 30.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	100
Espectro 31.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	100
Espectro 32.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	101
Espectro 33.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).	101
Espectro 34.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).	102

Espectro 35.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).	102
Espectro 36.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).	103
Espectro 37.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).	103
Espectro 38.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113c).	104
Espectro 39.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113c).	104
Espectro 40.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113c).	105
Espectro 41.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113c).	105
Espectro 42.	Espectro de IV (KBr) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).	106
Espectro 43.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).	106
Espectro 44.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).	107
Espectro 45.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).	107
Espectro 46.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).	108
Espectro 47.	Espectro de IV (KBr) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (113e).	108
Espectro 48.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (113e).	109
Espectro 49.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (113e).	109
Espectro 50.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (113e).	110
Espectro 51.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (113e).	110

Espectro 52.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113f).	111
Espectro 53.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113f).	111
Espectro 54.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113f).	112
Espectro 55.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113f).	112
Espectro 56.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113f).	113
Espectro 57.	Espectro de IV (KBr) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113g).	113
Espectro 58.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113g).	114
Espectro 59.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113g).	114
Espectro 60.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113g).	115
Espectro 61.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113g).	115
Espectro 62.	Espectro de IV (KBr) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).	116
Espectro 63.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).	116
Espectro 64.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).	117
Espectro 65.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).	117
Espectro 66.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).	118
Espectro 67.	Espectro de IV (KBr) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113i).	118

Espectro 68.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113i).	119
Espectro 69.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113i).	119
Espectro 70.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113i).	120
Espectro 71.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113i).	120
Espectro 72.	Espectro de IV (KBr) da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113j).	121
Espectro 73.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113j).	121
Espectro 74.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113j).	122
Espectro 75.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113j).	122
Espectro 76.	Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da <i>p</i> -N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113j).	123

- Å** - Ångström
- ADN** - ácido desoxirribonucleico.
- AcOH cat** - Ácido acético catalítico.
- CCD** - Cromatografia de camada delgada.
- DMF** - Dimetilformamida.
- DMSO-*d*⁶** - Dimetilsulfóxido Deuterado.
- Entr.** - Entrada.
- Eq** - Equivalentes.
- Et₃N** - Trietilamina.
- EtOH** - Etanol.
- J** - Constante de acoplamento.
- IV** - Infravermelho.
- Lit** - Literatura.
- MeOH** - Metanol.
- MW** - *Microwave*.
- p*-TsOH** - Ácido *p*-toluenossulfônico.
- PF** - Ponto de fusão.
- ppm** - Parte por milhão.
- RDR** - Ribonucleosídeo difosfato redutase.
- Rend.** - Rendimento.
- RMN de ¹³C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13.
- RMN de ¹H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.
- T** - Tempo.
- TA** - Temperatura ambiente.
- THF** - Tetrahidrofurano.
- Tios.** - Tiossemicarbazona.
- δ** - Deslocamento químico.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. TIOSSEMICARBAZONAS

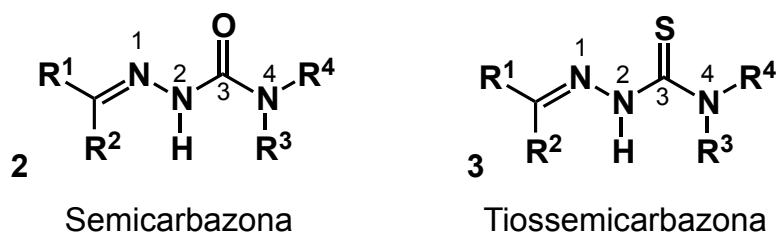
Tiossemicarbazona (**Figura 1**) é uma classe de compostos que tem sido extensivamente estudada nos últimos anos. Tem apresentado um interesse sintético notório pela versatilidade de obtenção e pela aplicação como intermediário de vários núcleos importantes.¹ Também tem sido de grande interesse químico-medicinal pela sua capacidade de ampla atividade biológica, como antitumoral,² antibacteriana,³ antiviral,⁴ antiprotozoária,⁵ citotóxica,⁶ entre outras. Sua habilidade quelante, pela coordenação com metais de transição, explica sua atividade bioquímica.



Figura 1. Benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona

1.1. Aspectos Estruturais

A estrutura geral das tiossemicarbazonas (**3**) apresenta a estrutura básica, C=N-NH-CS-NHR, que é análoga as semicarbazonas (**2**), com diferença apenas na substituição do oxigênio pelo enxofre (**Figura 2**).⁷ A numeração é definida pela IUPAC,⁸ bem como a nomenclatura, que leva o nome do composto carbonilado de origem (aldeído ou cetona) seguido pela classe da tiossemicarbazona derivada do isotiocianato.



R^1, R^2, R^3 e $R^4 = \text{H, Alquil ou Aril}$

Figura 2. Estrutura geral das Semicarbazonas e Tiossemicarbazonas

O arranjo estrutural é, aproximadamente, planar e depende, principalmente, de fatores estéricos. A conformação mais estável é quando o N(4) não é substituído (**3a**), permitindo que o enxofre esteja na posição *anti* em relação ao nitrogênio imínio

N(1) (**Figura 3**). Isto permite a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular que estabiliza a estrutura. No entanto, quando o N(4) é substituído a conformação predominante é a *sin* (**3b**). O grupo NR^3R^4 , que é mais volumoso do que o enxofre, encontra-se oposto ao nitrogênio imínio N(1), proporcionando um alívio da tensão.⁹

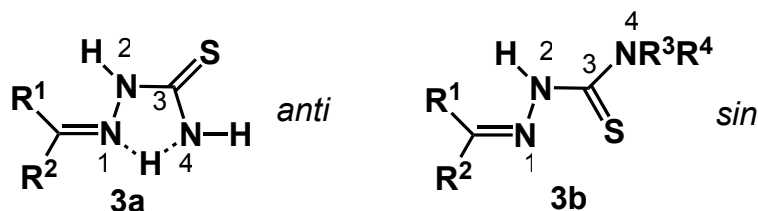


Figura 3. Arranjo estrutural das Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas (**4**) apresentam uma deslocalização de elétrons ao longo da cadeia principal que influencia os comprimentos das ligações.¹⁰ A ligação C=S tem comprimento de 1,685 Å (**Figura 4**), que não se assemelha à média observada em ligações duplas (C=C, 1,201-1,246 Å).¹¹ Portanto, a ligação C=S tem um caráter maior de ligação simples, do que de ligação dupla. Diferente das semicarbazonas (**5**) que tem o valor da ligação C=O de 1,234 Å, dentro da faixa observada para comprimentos de ligações duplas. Isso se deve ao fato do enxofre ser menos eletronegativo do que o oxigênio e por ter orbitais mais longos do terceiro período - orbital p. Esta deslocalização também confere à cadeia principal, das tiossemicarbazonas (**4**) (N-C-N) um caráter de ligação dupla, apresentando valores menores em relação ao comprimento das ligações da cadeia N-C-N das semicarbazonas (**5**).

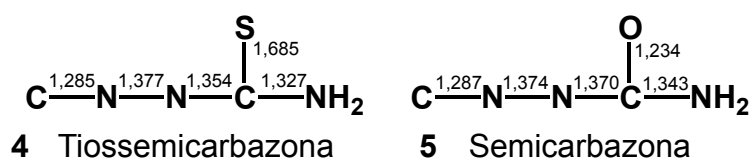
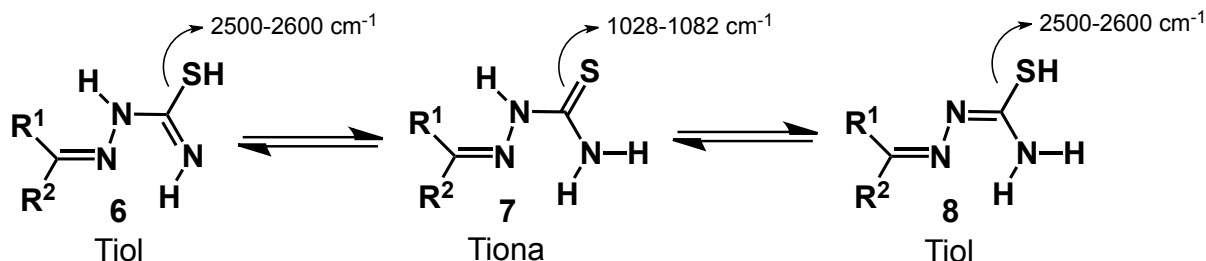


Figura 4. Comprimento das ligações em Å

Este efeito eletrônico de deslocalização também influencia o equilíbrio tautomérico nas formas tiona (**7**) e tiol (**6,8**), na qual as tiossemicarbazonas podem coexistir (**Esquema 1**). Análises de infravermelho^{12,13} indicam que a forma tiol (**6,8**) é predominante em soluções ou quando há presente íons metálicos. Estes valores variam na faixa de 2500-2600 cm^{-1} e são menores quando há complexação com

metais, diminuindo 13-35 cm^{-1} . Entretanto, no estado sólido a forma predominante é a tiona (7), com valores de infravermelho na região de 1028-1082 cm^{-1} .



Esquema 1. Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas

2. ATIVIDADE BIOLÓGICA

De modo geral a complexação com metais de transição contribuem para que as tiossemicarbazonas exerçam suas atividades biológicas. Esta propriedade confere, a esta classe de moléculas, um amplo espectro de atividade medicinal incluindo efeitos antitumorais ou citotóxicos (**Figura 5**). Em 1956 foi demonstrado a atividade antileucêmica da 2-formilpiridina tiossemicarbazona (**9a**).¹⁴ Neste contexto, French e colaboradores¹⁵ demonstraram que as tiossemicarbazonas α (N)-heterocíclicas (**9b**) agiam como agentes tridentados e que o aumento do caráter lipofílico aumenta a atividade biológica e diminui a toxicidade. Para garantir a ação antitumoral é necessário que a cadeia lateral esteja α em relação ao nitrogênio heteroaromático. Sartorelli e colaboradores^{16,17} demonstraram que a atividade antineoplásica está relacionada à biossíntese da enzima ribonucleosídeo difosfato redutase (RDR) que converte ribonucleotídeos nas formas desoxi correspondente. Alterações na biossíntese desta enzima podem modificar a mutação espontâneas

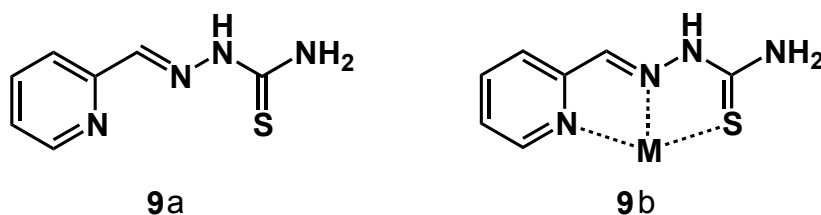


Figura 5. Inibidor da ribonucleosídeo difosfato redutase (RDR): (a) 2-formilpiridina tiossemicarbazona; (b) Complexação com metal - tridentado.

das células, que está associado à diminuição da síntese do ADN e crescimento de tumores.

A atividade antiviral também segue o mecanismo de inibição da síntese da RDR. Há evidências de que as sub-unidades virais das RDRs (H1 e H2) são diferentes das enzimas dos mamíferos (R1 e R2).¹⁸ Por serem bioquimicamente distintas, as tornam alvos específicos de inibição. Tiossemicarbazonas derivadas de piridoxal (**10**) tem demonstrado esta afinidade (**Figura 6**). Há também evidências de efeitos tóxicos,¹⁹ mas trabalhos recentes tem demonstrado seletividade pela inibição da infecção viral e manutenção do crescimento celular biológico inalterado.⁴ Genova e colaboradores,²⁰ demonstraram a eficaz atividade inibitória da benzibistiossemicarbazona (**11**) ressaltando a importância da complexação com metais de paládio(II), nas linhagens de vírus tipo HSV 1 e 2 (herpes simples 1 e 2).

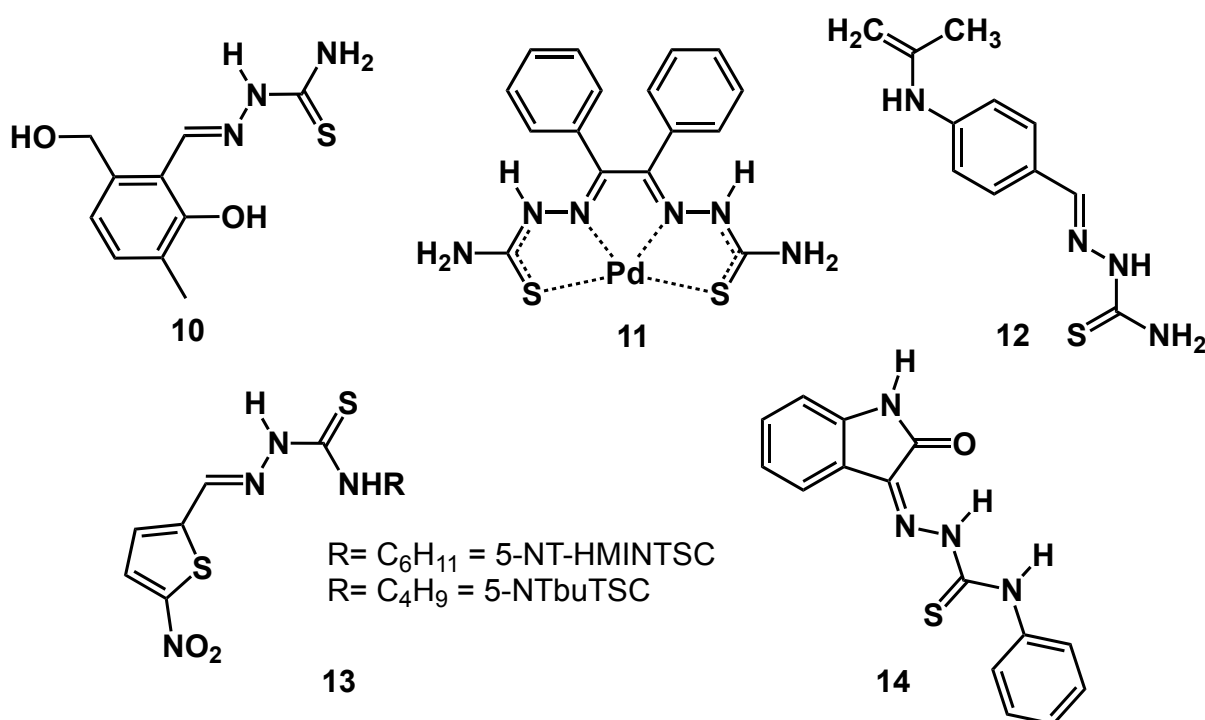


Figura 6. Tiossemicarbazonas com atividades medicinais: (**10**) tiossemicarbazona derivada de piridoxal ;(**11**) benzilbistiossemicarbazona; (**12**) 4-acetamido-benzaldeído tiossemicarbazona (tiacetazona); (**13**) 5-nitro-tiofeno-2-carbaldeído-N(4)-hexametilimina tiossemicarbazona (5-NT-HMINTSC) e 5-nitro-tiofeno-2-carbaldeído-N(4)-butil tiossemicarbazona (5-NT-NTbuTSC); (**14**) isatina-4-fenil-tiossemicarbazona.

Pela capacidade de complexação com metais, as tiossemicarbazonas têm demonstrado atividade sobre doenças negligenciadas.²¹ Esta característica que

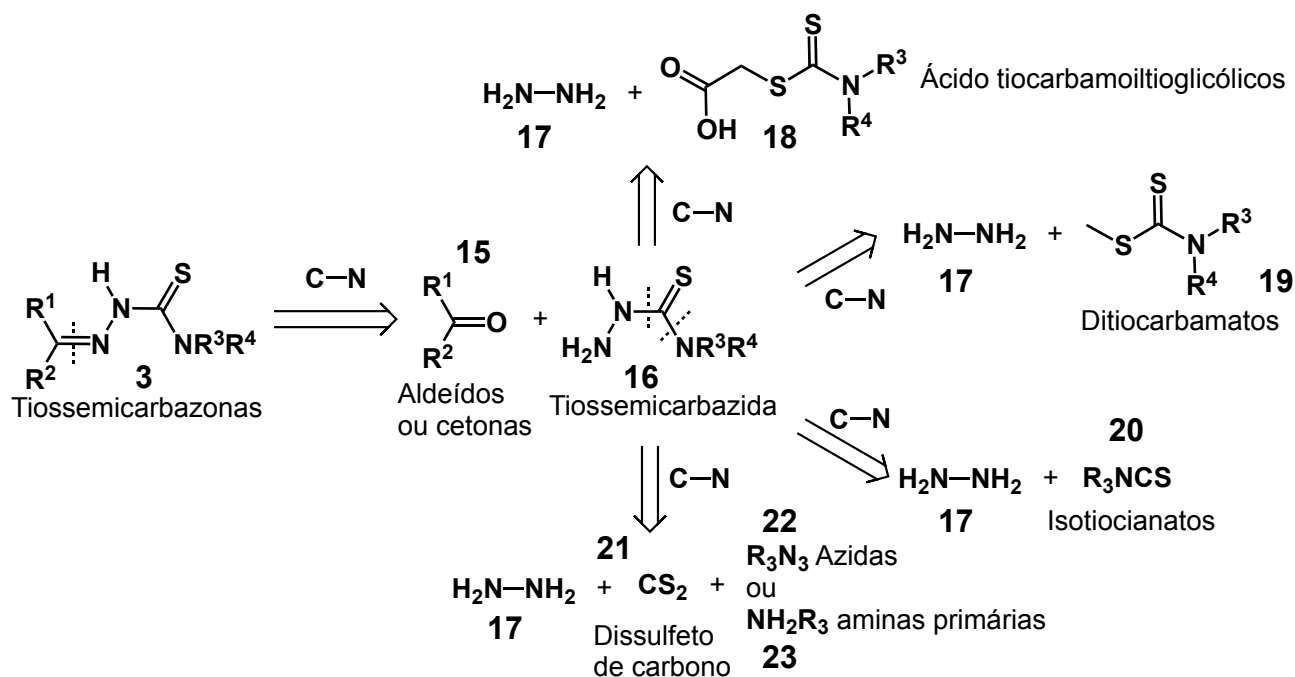
proporciona, a esta classe de moléculas, atividade antibacteriana, antifúngica e antiparasitária. Entre elas, pode se destacar atividades antituberculose²² (*Mycobacterium tuberculosis*), frente a *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas vaginalis*⁵ (12,13), antimalárica,²³ antitripanossoma,²⁴ leishmanicida.²⁵

A isatina-4-fenil-tiossemicarbazona²⁶ (14) têm demonstrado uma capacidade redox e seqüestradora de radicais livres (Figura 6). Esta propriedade é capaz de reduzir a formação de LDL oxidado e consequentemente placas ateroscleróticas e oclusões de vasos sanguíneos, que são fatores causadores de acidentes vasculares cerebrais e de isquemia cardíaca.

3. FORMAS DE OBTENÇÃO

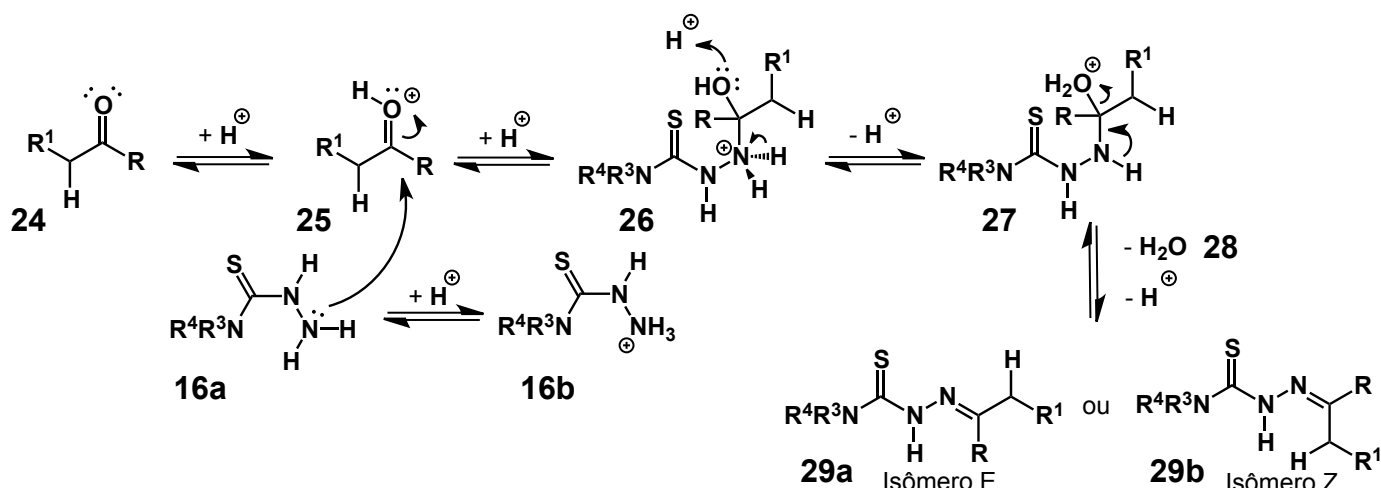
3.1. Formas clássicas de obtenção

As tiossemicarbazonas (3) podem ser preparadas de duas maneiras clássicas: através de uma reação direta quimiosseletiva da tiossemicarbazida (16) com aldeídos e/ou cetonas (15); ou através da preparação prévia das tiossemicarbazidas (16) com hidrato de hidrazina (17) e diferentes reagentes (18,19,20,21,22 e 23), seguida de uma condensação com o derivado carbonilado específico (15) (Esquema 2).¹



Esquema 2. Análise retrossintética das tiossemicarbazonas

A reação direta é a mais utilizada para a síntese das tiossemicarbazonas. A tiossemicarbazida (**16**) pode ser obtida comercialmente e reage de forma equimolar com aldeídos ou cetonas (**15**), utilizando um meio alcoólico sob refluxo e quantidades catalíticas de ácido.²⁷⁻³⁰ É um método conhecido por altos rendimentos e quimiosseletividade. O mecanismo (**Esquema 3**) inicia-se com a protonação do oxigênio do carbonilado (**24**), gerando o intermediário íon oxônio (**25**), seguida por um ataque nucleofílico do nitrogênio (N-1) da tiossemicarbazida (**16a**) para formar o intermediário hemiaminal protonado (**26**). Através de prototropismo a hidroxila do hemiaminal (**26**) é protonada gerando o intermediário **27** que após uma perda de água (**28**) e neutralização há a formação da tiossemicarbazona (**29**). Podendo gerar tanto o isômero E (**29a**), quanto o isômero Z (**29b**).



Esquema 3. Mecanismo de formação das tiossemicarbazonas

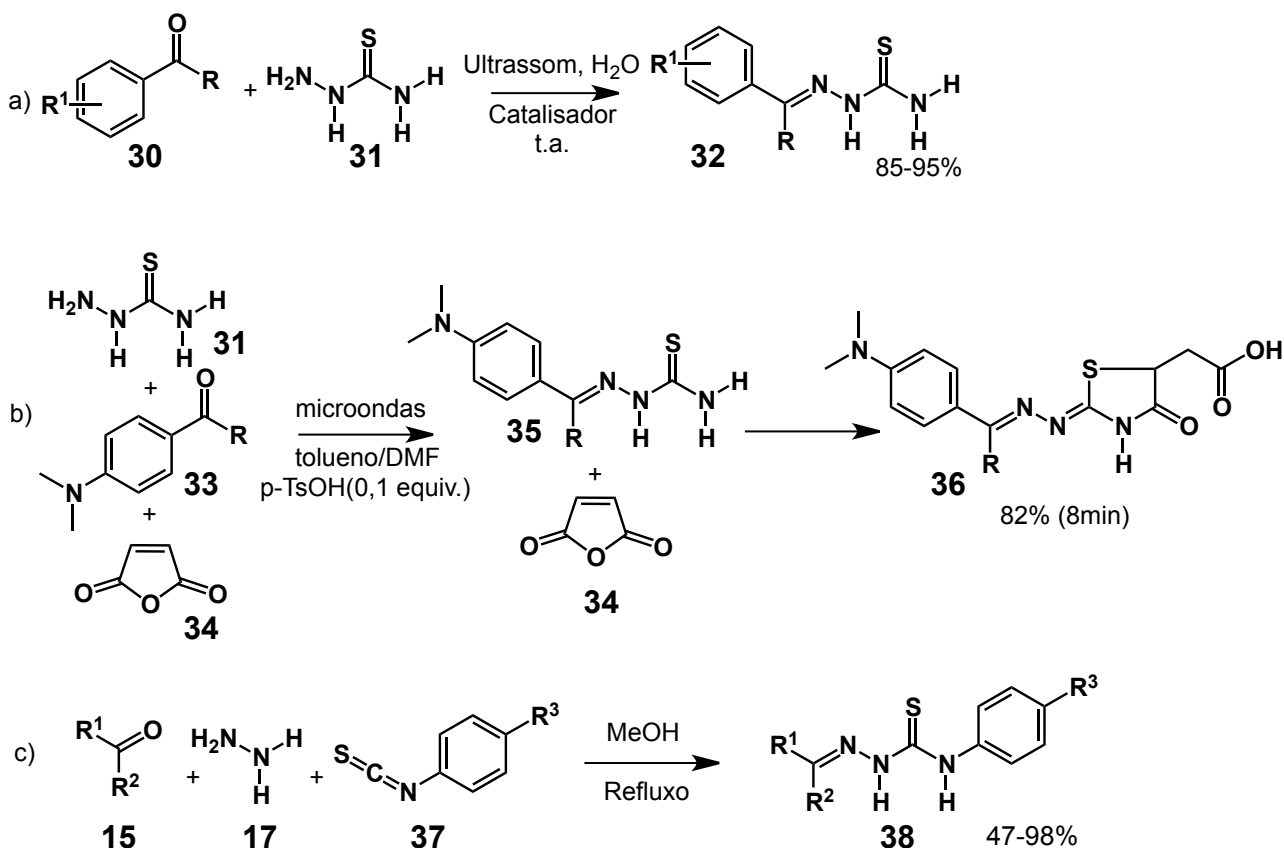
Apesar da reação direta ser favorecida, existe um caráter reversível em todas as etapas da reação. Desta maneira, o controle do pH é muito importante para garantir a formação do produto e a velocidade da reação¹. Na faixa de pH entre 4 e 5 é quando se tem a maior velocidade reacional. Em valores de pH menores há a possibilidade de protonação do N-1 da tiossemicarbazida e, conseqüentemente, diminuição da velocidade da reação. Valores maiores de pH comprometem a velocidade da reação, pois diminuirá a formação do íon oxônio do composto carbonilado.

3.2. Formas recentes de obtenção

Inspirado nos métodos clássicos, algumas metodologias foram desenvolvidas, afim de potencializar o emprego das tiossemicarbazonas em larga escala. Neste contexto, há uma busca pela eficiência energética, pela minimização de resíduos, diminuição do tempo reacional, com o propósito de baratear o custo de produção e minimizar os efeitos danosos ao meio ambiente.

Foi desenvolvida a síntese de tiossemicarbazonas (**32**) em meio aquoso (levemente ácido), utilizando ultrassom³¹ (**Esquema 4a**). As tiossemicarbazidas (**31**) e os aldeídos ou cetonas (**30**) foram colocadas em soluções ácidas e mantido a uma baixa intensidade de ultrassom, tendo uma purificação simples (filtração simples seguida de uma lavagem com água), obtendo rendimentos entre 85% a 95%.

Outro método interessante é o desenvolvido por Mahler e colaboradores,³² que teve como objetivo a síntese da 2-hidrazoil-4-tiazolidinona (**36**) (**Esquema 4b**). Foi desenvolvido um método de microondas, no qual gerou a tiossemicarbazona (**35**) *in situ*, para a síntese da tiazolidinona (**36**). Utilizou-se uma mistura de solventes



Esquema 4. Síntese de tiossemicarbazonas: a) Promovida por ultrassom; b) Síntese multicomponente de tiazolidinona envolvendo tiossemicarbazona gerada *in situ*; c) Multicomponente desenvolvida no grupo.

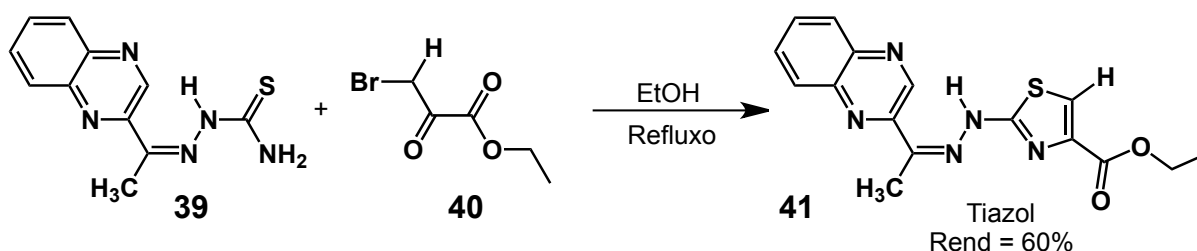
(tolueno/DMF) e o uso catalítico (0,1 equiv) de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH), gerando um rendimento global de 82% em 8 minutos.

A fim de obter uma maior eficiência sintética, diminuindo o número de etapas, nosso grupo de pesquisa desenvolveu a primeira metodologia multicomponente para a síntese das tiossemicarbazonas (**38**) (**Esquema 4c**).³³ O método emprega a mistura de isotiocianatos (**37**), hidrato de hidrazina (**17**) e aldeídos ou cetonas (**15**) utilizando metanol como solvente sobre refluxo. Há uma precipitação do produto (**38**) que é decantado e apresenta excelentes rendimentos, que são mais vantajosos quando comparados aos rendimentos globais de outros métodos.

4. APLICAÇÕES SINTÉTICAS DAS TIOSSEMICARBAZONAS

Além das tiossemicarbazonas apresentarem um potencial diversificado de atividades biológicas, esta classe de moléculas é versátil na síntese orgânica como intermediários para outros importantes heterociclos. Sua facilidade de armazenamento, sem necessidades especiais para estocagem, sem sensibilidade a luz e facilidade de obtenção garantem o interesse pela sua aplicação sintética.¹

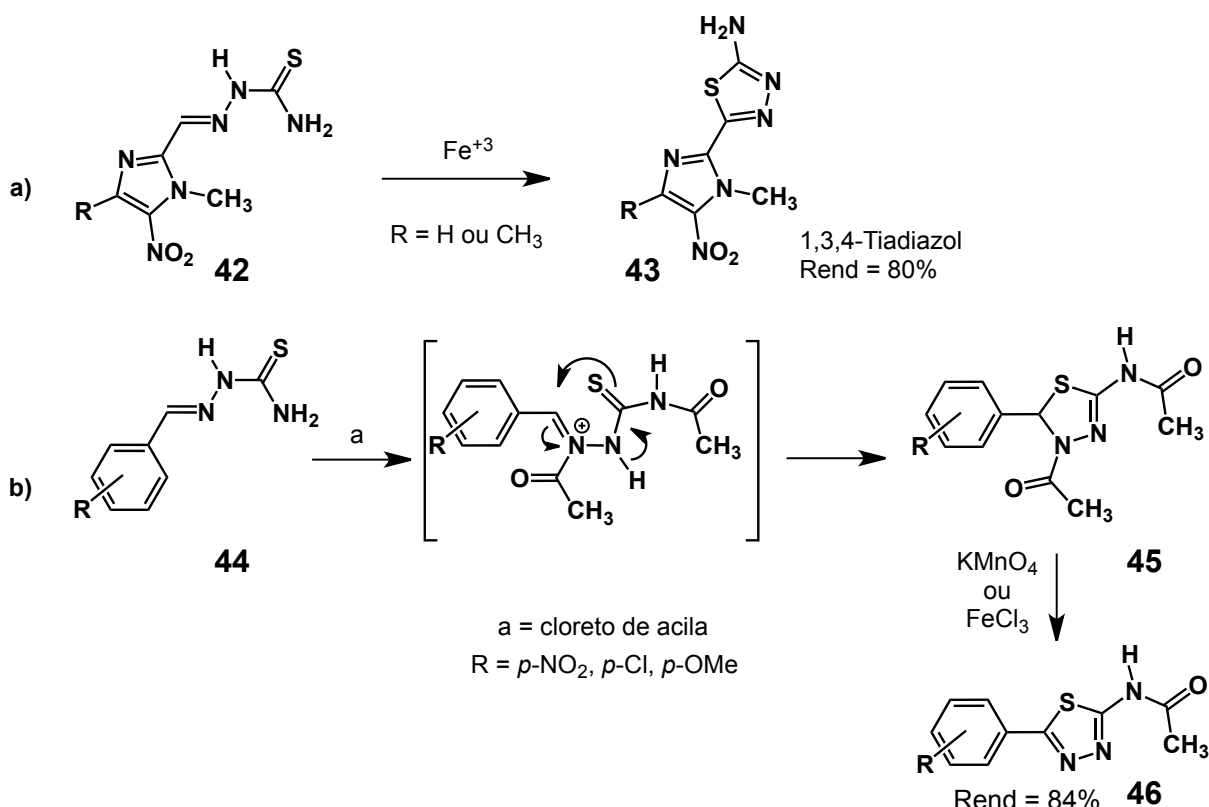
Os tiazóis (**41**) são importantes heterociclos que tem demonstrado atividades antimicrobiana, antifúngica e antiinflamatória.²⁷ As tiossemicarbazonas (**39**) frente aos compostos do tipo α -halogeno-cetona (**40**) tem demonstrado resultados satisfatórios na síntese dos tiazóis (**41**) (**Esquema 5**). Os grupos tioamidas, nucleofílicos, presente na estrutura das tiossemicarbazonas (**39**) são reativos frente ao grupo α -halogeno-cetona (**40**), promovendo uma ciclização e formação do tiazol (**41**).²⁸



Esquema 5. Síntese do heterociclo tiazol.

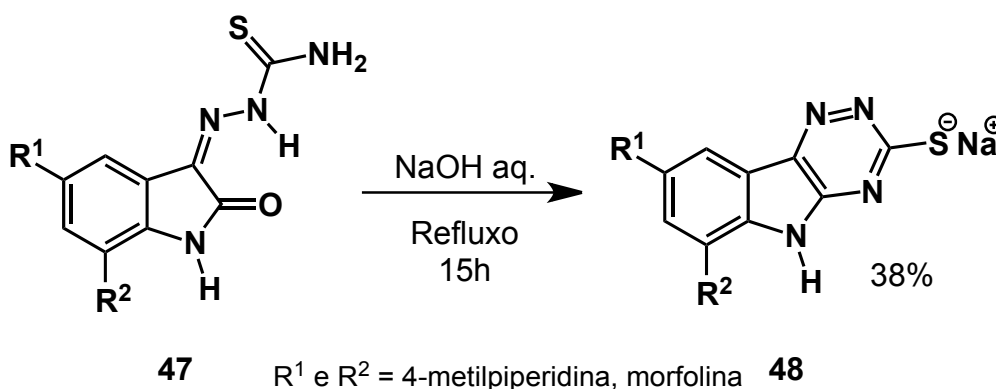
Outra classe de heterociclos importantes que as tiossemicarbazonas tem sido utilizada como intermediário é a 1,3,4-tiadiazol (**43,46**). Chauvière e colaboradores³⁴

sintetizaram o 5-nitroimidazol-1,3,4-tiadiazol (**43**), utilizando reação de ciclização oxidativa com íons férricos e tiossemicarbazonas (**42**), mostrando a importância desta classe na doença de Chagas (**Esquema 6a**). Kubota e colaboradores³⁵ também sintetizaram 1,3,4-tiadiazóis (**46**) a partir de tiossemicarbazonas (**44**), descrevendo o mecanismo de ação, através de anidrido acético ou haletos de acila, ocorrendo, posteriormente uma oxidação com permanganato de potássio ou cloreto de ferro (III) (**Esquema 6b**).



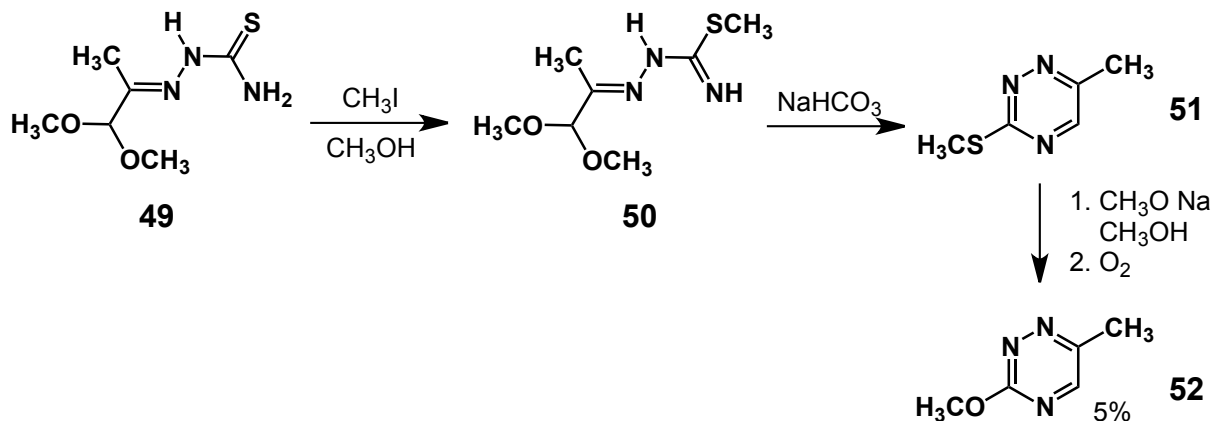
Esquema 6. a) Síntese do heterociclo 1,3,4-tiadiazol; b) Síntese do 2-acetamino-1,3,4-tiadiazol e mecanismo de formação.

Através de tiossemicarbazonas derivadas de isatinas (**47**), Ivanchtchenko e colaboradores³⁶ prepararam a 1,2,4-triazina (**48**) através de uma ciclização da tiossemicarbazona utilizando hidróxido de sódio aquoso sobre refluxo (**Esquema 7**).



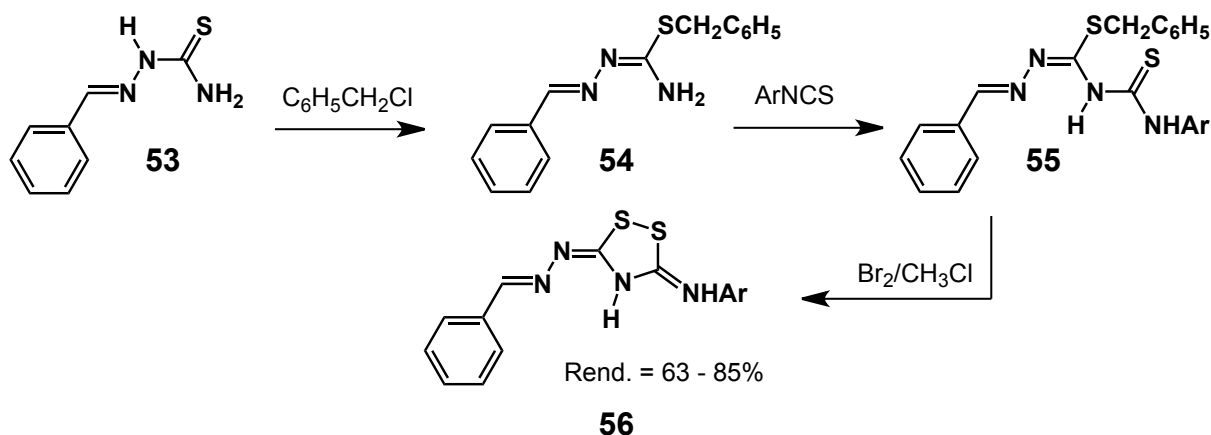
Esquema 7. Síntese da 1,2,4-triazina (Ivanchtchenko e colaboradores).

Bobek, Glowka e Parthasarathy³⁷ produziram a 1,2,4-triazina (**52**) utilizando a tiossemicarbazona (**49**) tratada com iodeto de metila e, em seguida, uma ciclização com bicarbonato de sódio em meio aquoso (**Esquema 8**).



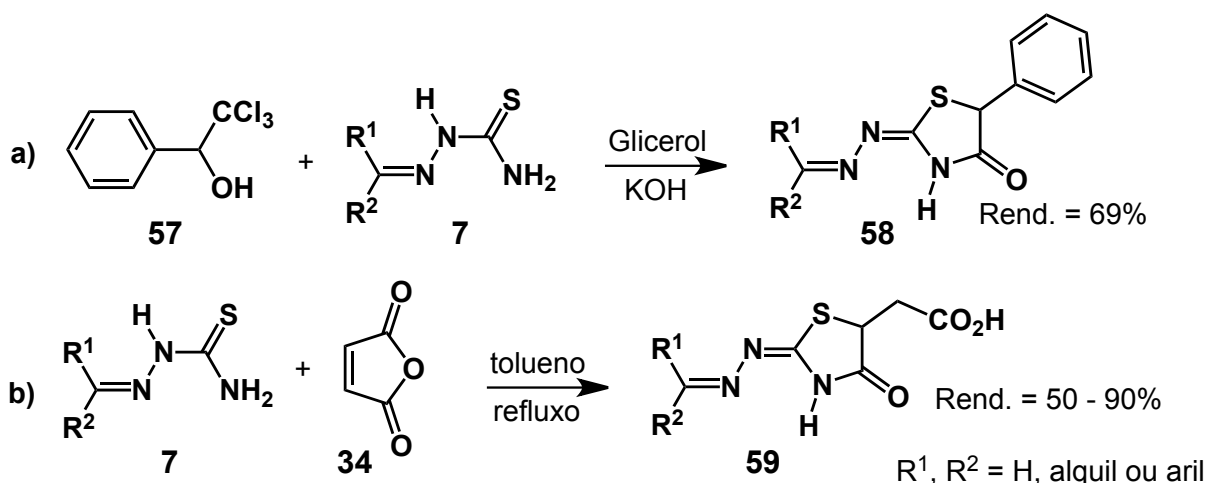
Esquema 8. Síntese da 1,2,4-triazina (Bobek e colaboradores).

As 1,2,4-ditiazolidinas (**56**) também podem ser preparadas utilizando as tiossemicarbazonas (**53**) como precursoras.³⁸ Esta síntese é realizada através da benzilação da tiossemicarbazona (**53**), seguida de um acoplamento com derivados de aril isotiocianatos e uma final oxidação com bromo em clorofórmio (**Esquema 9**).



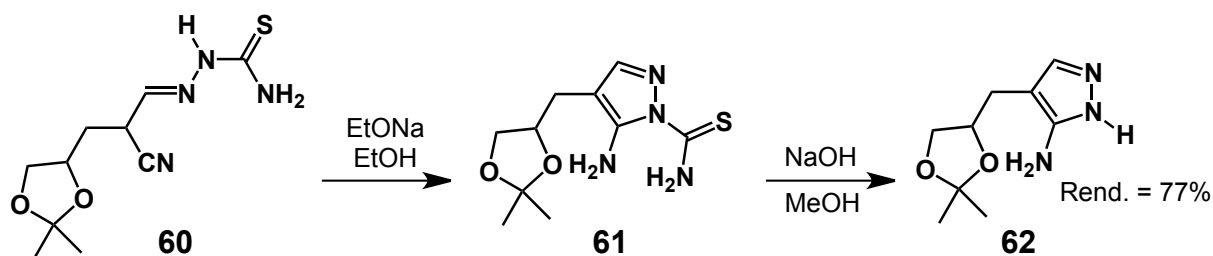
Esquema 9. Síntese da 1,2,4-ditiazolidina.

Outra classe de moléculas importantes são as 4-tiazolidinonas (**58,59**), que tem apresentado na literatura atividades antimicrobiana, antiprotozoária, fungicida, antituberculose, entre outras.¹ Estas podem ser sintetizadas através de dois métodos principais: reação da tiossemicarbazona (**7**) com fenil (triclorometil) carbinol (**57**) (**Esquema 10a**);³⁹ ou a reação com anidrido maléico (**34**) (**Esquema 10b**).⁴⁰



Esquema 10. a) Síntese da 4-tiazolidinona; b) Síntese da 4-tiazolidinona com anidrido maléico.

Também é possível sintetizar o intermediário 5-aminopirazol (**62**), que é utilizado como material de partida na síntese de vários análogos do aciclovir (fármaco utilizado no tratamento de Herpes tipo-2).⁴¹ A tiossemicarbazona (**60**) com etóxido de sódio em solução etanólica forma o composto 2-(tiocarbamoil)-3-aminopirazol (**61**), que com uma seguinte hidrólise com hidróxido de sódio em meio metanólico gera o 5-aminopirazol (**62**) (**Esquema 11**).



Esquema 11. Síntese de 5-aminopirazol.

A atividade medicinal e sintética das tiossemicarbazonas têm chamado a atenção de diversos grupos de pesquisa, para o estudo cada vez mais profundo desta classe de moléculas. As propriedades biológicas que se caracterizam principalmente pela capacidade quelante das tiossemicarbazonas, bem como, o emprego em rotas sintéticas diversas de outros grupos heteroaromáticos de grande importância farmacológica, garantem um interesse químico-medicinal as tiossemicarbazonas. Desta maneira, a otimização da síntese e diminuição de custo na sua obtenção torna, este grupo de compostos, mais próximos de potenciais fármacos para um leque de doenças.

5. Objetivo

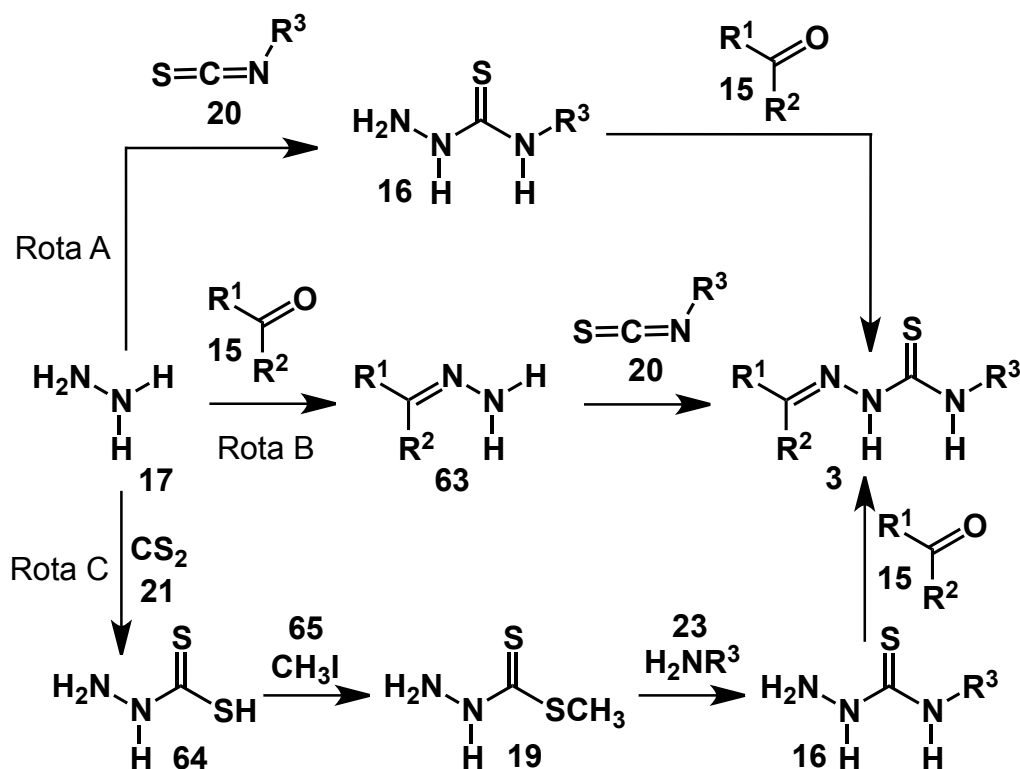
Em função do potencial químico e biológico das tiossemicarbazonas, o presente estudo tem como objetivo expandir a metodologia tricomponente, desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, utilizando o hidrato de hidrazina, o composto carbonilado e o isotiocianato, com catálise de ácido acético. Bem como ampliar o escopo sintético, produzindo também tiossemicarbazonas inéditas, tendo como enfoque principal os princípios da química verde. Desta maneira, pretende-se testar solventes mais econômicos e eficientes, como etanol e água, em comparação ao metanol. Também avaliar o aquecimento em microondas a fim de aprimorar os rendimentos e os tempos de reação, comparando com o aquecimento convencional.

CAPÍTULO II

RESULTADOS E DISCUSSÃO

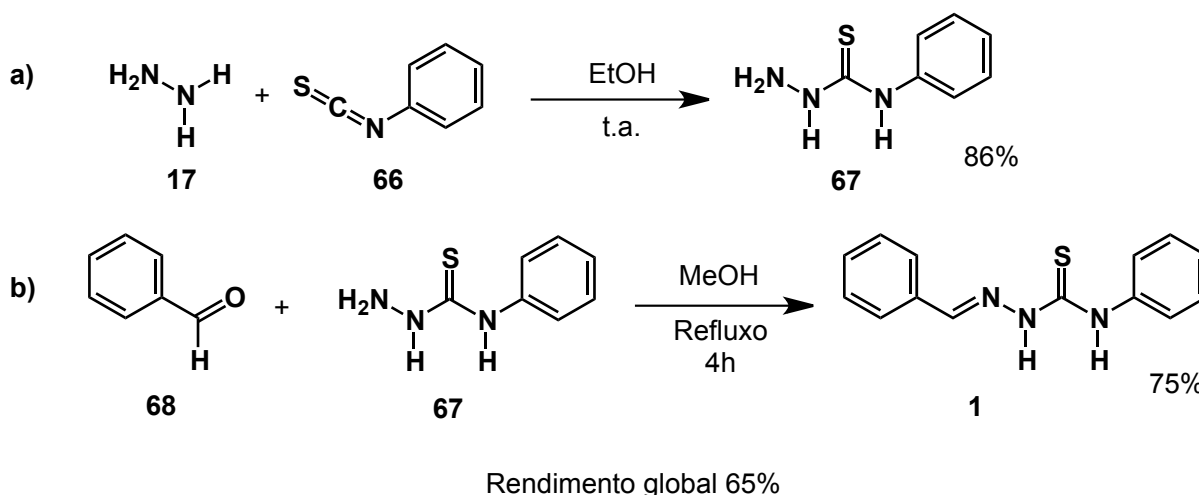
1. SÍNTESE PASSO A PASSO DAS TIOSSEMICARBAZONAS

Diante da grande amplitude de aplicações sintéticas e biológicas das tiossemicarbazonas, nosso grupo de pesquisa tem estudado esta classe de moléculas, com o propósito de facilitar sua obtenção. A síntese clássica e outras sínteses descritas na literatura utilizam a estratégia passo a passo, apresentando bons rendimentos (**Esquema 12**).³³ A rota mais comum é a condensação da hidrazina (**17**) com o isotiocianato (**20**) gerando a tiossemicarbazida (**16**), que posteriormente reage com um aldeído ou cetona (**15**), formando a tiossemicarbazona correspondente (**3**) (Rota A). Outra rota é seguida pela condensação da hidrazina (**17**) com um aldeído ou cetona (**15**), formando a hidrazona (**63**), que reage com o isotiocianato (**20**) finalizando a síntese (Rota B). Um terceira possibilidade de síntese passo a passo em quatro etapas, é utilizando dissulfeto de carbono (**21**), passando pelo intermediário ditiocarbamato (**19**) e gerando a tiossemicarbazona (**3**) (Rota C).



Esquema 12. Métodos clássicos de obtenção passo a passo das tiossemicarbazonas.

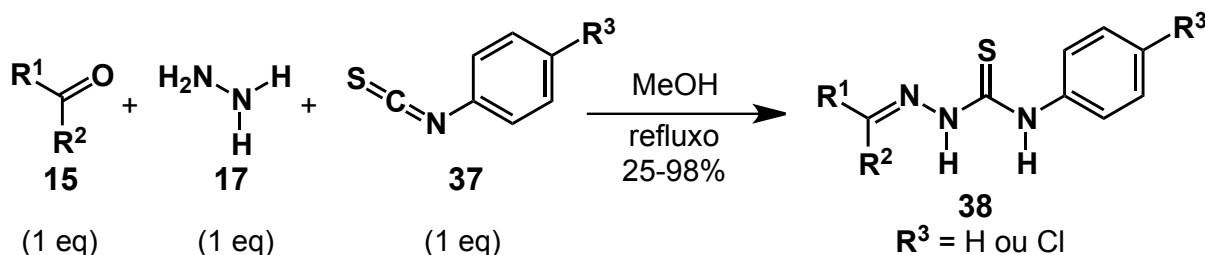
Apesar das rotas clássicas de síntese das tiossemicarbazonas apresentarem bons resultados em cada etapa, quando calculamos os rendimentos globais das reações, podemos observar que a eficiência é baixa (**Esquema 13**). A reação da síntese da tiossemicarbazida (**67**), apresenta um rendimento de 86% (**Esquema 13a**).⁴² A síntese do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1**), a partir da tiossemicarbazida (**67**) tem um rendimento de 75% (**Esquema 13b**).⁴³ O rendimento global para a síntese passo a passo da tiossemicarbazona correspondente (**1**) é de 65%.⁴⁴ Além deste fator, são maiores o tempo e recurso gasto para isolar um intermediário para que depois prossiga a reação.



Esquema 13. a) Síntese da tiossemicarbazida; b) Síntese da tiossemicarbazona, a partir da tiossemicarbazida.

2. SÍNTESE TRICOMPONENTE DAS TIOSSEMICARBAZONAS

Afim de investigar uma rota mais eficiente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma reação tricomponente, utilizando MeOH como solvente³³ (**Esquema 14**). Foi utilizado como reagentes 2 mmol do hidrato de hidrazina (**17**),



Esquema 14. Reação tricomponente da tiossemicarbazona utilizando MeOH como solvente.

com 2 mmol de um aldeído ou cetona (**15**) e 2 mmol do isotiocianato de fenila (**37**) (podendo ser substituído na posição *para*) em uma solução de MeOH sobre refluxo. O resultado foi uma série de tiossemicarbazonas (**38**) com ótimos rendimentos.³³

Estes resultados foram mais vantajosos do que os obtidos na síntese passo a passo. Comparando os rendimentos obtidos para a mesma tiossemicarbazona (**1**) (benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona), o método tricomponente gerou um produto com 87% de rendimento em apenas uma etapa. No entanto, o método clássico gerou a tiossemicarbazona correspondente (**1**) com 65% de rendimento global em duas etapas, que ainda requer purificação e isolamento do intermediário (tiossemicarbazida). A rota tricomponente foi mais eficiente e com menos gasto de tempo e de solventes.

Para o desenvolvimento desta metodologia foram testados alguns solventes polares próticos (**Tabela 1**). Foram utilizados isopropanol, etanol e metanol, em condições de aquecimento (refluxo) e sobre temperatura ambiente. Os resultados demonstraram que as reações utilizando o MeOH sobre refluxo levaram ao consumo dos reagentes, gerando os produtos desejados.³³

Tabela 1. Teste do solventes para a reação tricomponente.

Solvente	Condições reacionais	Detecção benzaldeído	Detecção isotiocianato	Rendimento (%) ^a
Isopropanol	t.a.	✓	✗	—
Etanol	t.a.	✓	✓	—
Metanol	t.a.	✓	✓	—
Isopropanol	refluxo	✓	✗	—
Etanol	refluxo	✓	✓	—
Metanol	refluxo	✗	✗	87

✓ = detectado ✗ = não detectado

^aNas reações em que a tiossemicarbazona não foi formada os reagentes foram recuperados.

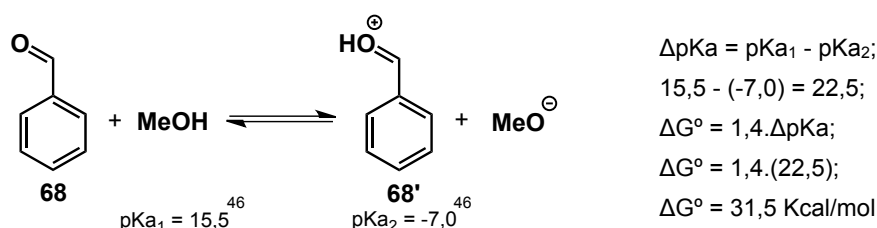
Em vista deste resultado, foi racionalizado que o fator determinante para o consumo dos reagentes em MeOH é devido ao seu pKa em comparação aos outros solventes testados (**Tabela 2**). Analisando os valores de pKa, o metanol é 10 vezes

mais ácido do que o etanol e 100 vezes mais ácido do que o isopropanol. Desta maneira o metanol tem uma capacidade melhor de fornecer prótons para o meio reacional em relação aos outros solventes. A acidez do solvente garante uma catalise ácido-base fundamental para a formação do produto.⁴⁵

Tabela 2. Valores de pKa e ponto de ebulição dos solventes testados na reação.

Solvente	pKa ⁴⁶	Ponto de ebulição ⁴⁷
Metanol	15,5	64,2 °C
Etanol	16,0	78,4 °C
Isopropanol	17,1	82,3 °C

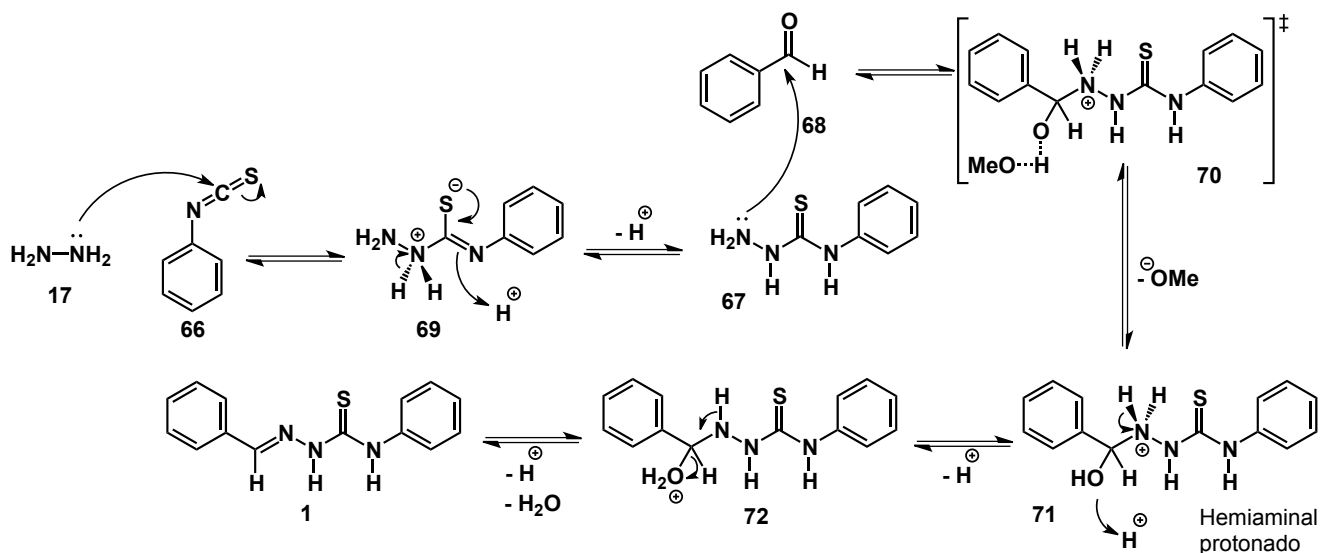
Outra característica do metanol em relação aos demais solventes (**tabela 2**) é a sua capacidade de solvatação e estabilização de cargas. Por ser uma espécie menor, a interação de solvatação ao redor do substrato se torna mais eficiente pelo melhor arranjo molecular.⁴⁶ Além disso, sua maior acidez, também garante uma ligação íon-dipolo mais forte com o substrato em relação aos outros solventes próticos testados. A relevância destas características para o metanol é justificada quando calculamos a variação da energia livre de Gibbs (ΔG°) para a reação ácido-base entre o benzaldeído (**68**) e o metanol (**esquema 15**).⁴⁵ O valor de ΔG° se refere a diferença relativa de energia entre os reagentes e os produtos quando se atinge o equilíbrio termodinâmico. Com o resultado positivo de ΔG° calculado no estudo anterior, é observado que o equilíbrio favorece ao reagente. Desta maneira verifica-se que o benzaldeído (**68**) é incapaz de desprotonar o metanol.



Esquema 15. Cálculo de ΔG° para a reação ácido-base entre benzaldeído (**68**) e metanol.

Portanto, o mecanismo da reação tem como etapa chave a estabilização de cargas no estado de transição (**70**) pelo metanol (**Esquema 16**). O início do mecanismo consiste na formação da tiossemicarbazida (**67**) gerada *in situ* por uma condensação da hidrazina (**17**) com o isotiocianato (**66**). A tiossemicarbazida (**67**) promove um ataque nucleofílico sobre a carbonila do benzaldeído (**68**) gerando a

espécie no estado de transição (**70**) estabilizada pela solvatação do metanol. Com a doação de prótons pelo metanol há a formação do hemiaminal protonado (**71**), que através de um prototropismo e uma subsequente desidratação forma a benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1**).

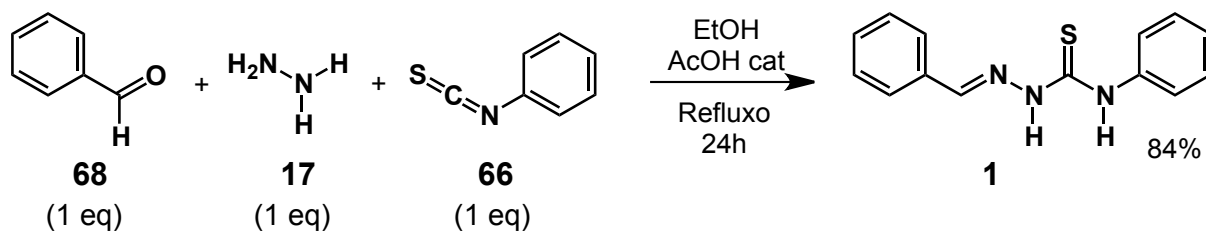


Esquema 16. Mecanismo proposto para a síntese tricomponente da benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona utilizando metanol como solvente.

3. SÍNTESE TRICOMPONENTE COM CATÁLISE ÁCIDA DAS TIOSSEMICARBAZONAS VARIANDO OS COMPOSTOS CARBONILADOS.

3.1. Síntese do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona

Observando que a acidez do solvente influencia na formação da tiossemicarbazona, utilizamos 2 mmol do benzaldeído (**68**), 2 mmol do hidrato de hidrazina (**17**) e 2 mmol do isotiocianato de fenila (**66**), em etanol como solvente, sobre refluxo, com catálise de ácido acético (**Esquema 17**). Acompanhando a reação através de CCD (cromatografia de camada delgada) observou-se que os reagentes foram sendo consumidos e o resultado foi promissor. O meio reacional,



Esquema 17. Reação tricomponente utilizando EtOH como solvente em catálise ácida.

que era uma solução, ao decorrer da reação se tornou heterogêneo, um sólido branco começou a precipitar. Ao verificar o consumo total dos reagentes, o meio reacional foi resfriado a temperatura ambiente e posteriormente submetido a baixas temperaturas para que mais sólido precipitasse. Por fim, o sólido foi filtrado e lavado com EtOH gelado, obtendo o rendimento de 84% da tiossemicarbazona (1).

A formação da benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1) foi confirmada através de dados físicos e espectrais, sendo a análise do ponto de fusão e do espectro de infravermelho suficientes para a comprovação do resultado obtido.

A faixa do ponto de fusão obtido de 183,1-184,2 °C foi correspondente ao da literatura, e semelhante ao obtido quando sintetizado em MeOH, 189,1-192,3 °C.³³ A análise de infravermelho, também confirmou a síntese da tiossemicarbazona correspondente (**Figura 7**). O espectro apresenta bandas na faixa de 1270 e 1201 cm^{-1} correspondentes a deformação axial do grupo tionila. Na faixa de 1444 cm^{-1}

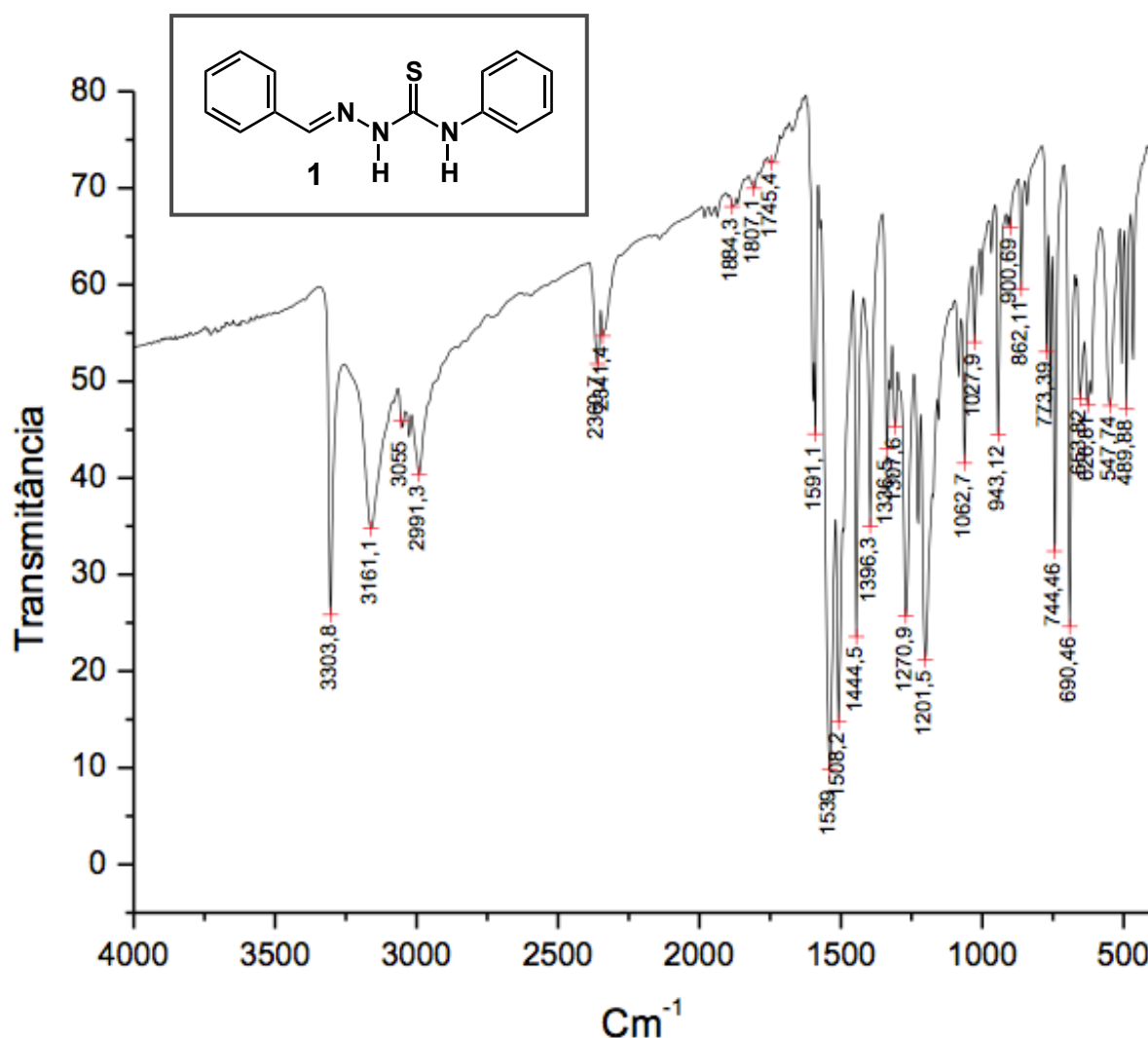


Figura 7. Espectro de infravermelho do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona, IV(KBr): 3303 cm^{-1} (N-H); 3161 cm^{-1} (N-H); 2991 cm^{-1} (CH); 1539 cm^{-1} (C=N); 1508 cm^{-1} (C=N); 1444 cm^{-1} (N-CS-N); 1270 cm^{-1} (C=S); 1201 cm^{-1} (C=S).

apresenta uma banda de deformação angular de N-CS-N. As bandas na faixa de 1539 e 1508 cm^{-1} , correspondem ao estiramento axial C=N, que apresentam sinais fortes devido a alta polaridade da ligação. Estes sinais são característicos de tiossemicarbazonas. A banda na faixa de 2991 cm^{-1} corresponde a deformação axial C-H. Também estão presentes bandas na faixa de 3303 e 3161 cm^{-1} que são referentes ao estiramento axial N-H. A ausência de banda entre 2500 e 2600 cm^{-1} indica a predominância do tautômero tionila (C=S) em detrimento da forma tiol (C-SH).¹

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio estabelece a comprovação do produto desejado (**1**) (**Figura 8**). O maior valor de deslocamento químico de 11,81 ppm para o hidrogênio Hb ligado a N-2 é por conta deste núcleo ter uma menor blindagem eletrônica, cenário causado pelo efeito anisotrópico da ligação C=N e pelo efeito indutivo retirador de elétrons de N-1, com hibridização sp^2 . O singlete com valor de 10,11 ppm referente ao hidrogênio Hc, que também aparece muito desprotegido por conta do efeito anisotrópico do núcleo do anel aromático e por estar ligado diretamente ao N-4. O efeito anisotrópico do núcleo aromático, também está presente em Ha, promovendo um valor de deslocamento químico de 8,16 ppm.

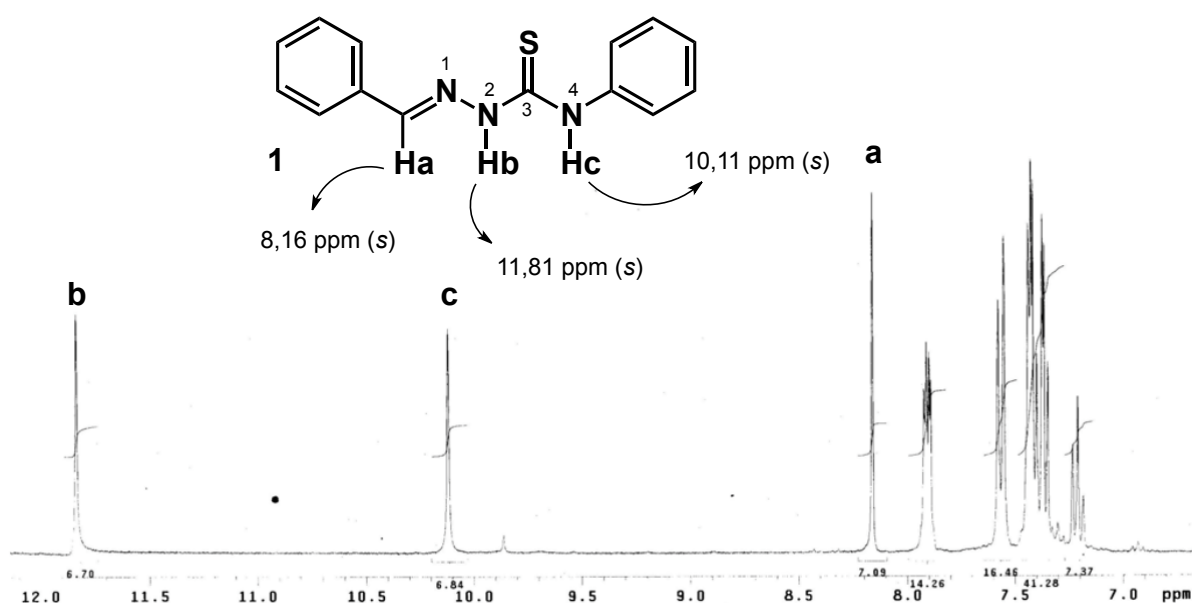


Figura 8. Expansão de RMN ^1H (300MHz; DMSO-d_6) do benzaldeído-4-feniltiossemicarbazona (**1**).

Os hidrogênios dos anéis aromáticos do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1) são encontrados na faixa de deslocamento químico entre 7,92-7,20 ppm (Figura 9). Os sinais dos hidrogênios aromáticos em *orto*, Hc e Hc', sofrem efeitos anisotrópicos diamagnético pelo grupo C=N. Já os hidrogênios aromáticos em *orto*, Hd e Hd' sofrem os efeitos anisotrópicos diamagnético pelo grupo C=S. Ambos apresentam valores altos de deslocamentos químicos. Contrapondo os valores esperados dos hidrogênios em *meta*, Hb, Hb', He e He', que deveriam estar menos blindados.¹³ O forte efeito anisotrópico que o grupo C=N promove nos hidrogênios Hc e Hc' sugere que a conformação E para a tiossemicarbazona correspondente é a predominante. O hidrogênio mais protegido Hf com valor de deslocamento de 7,20

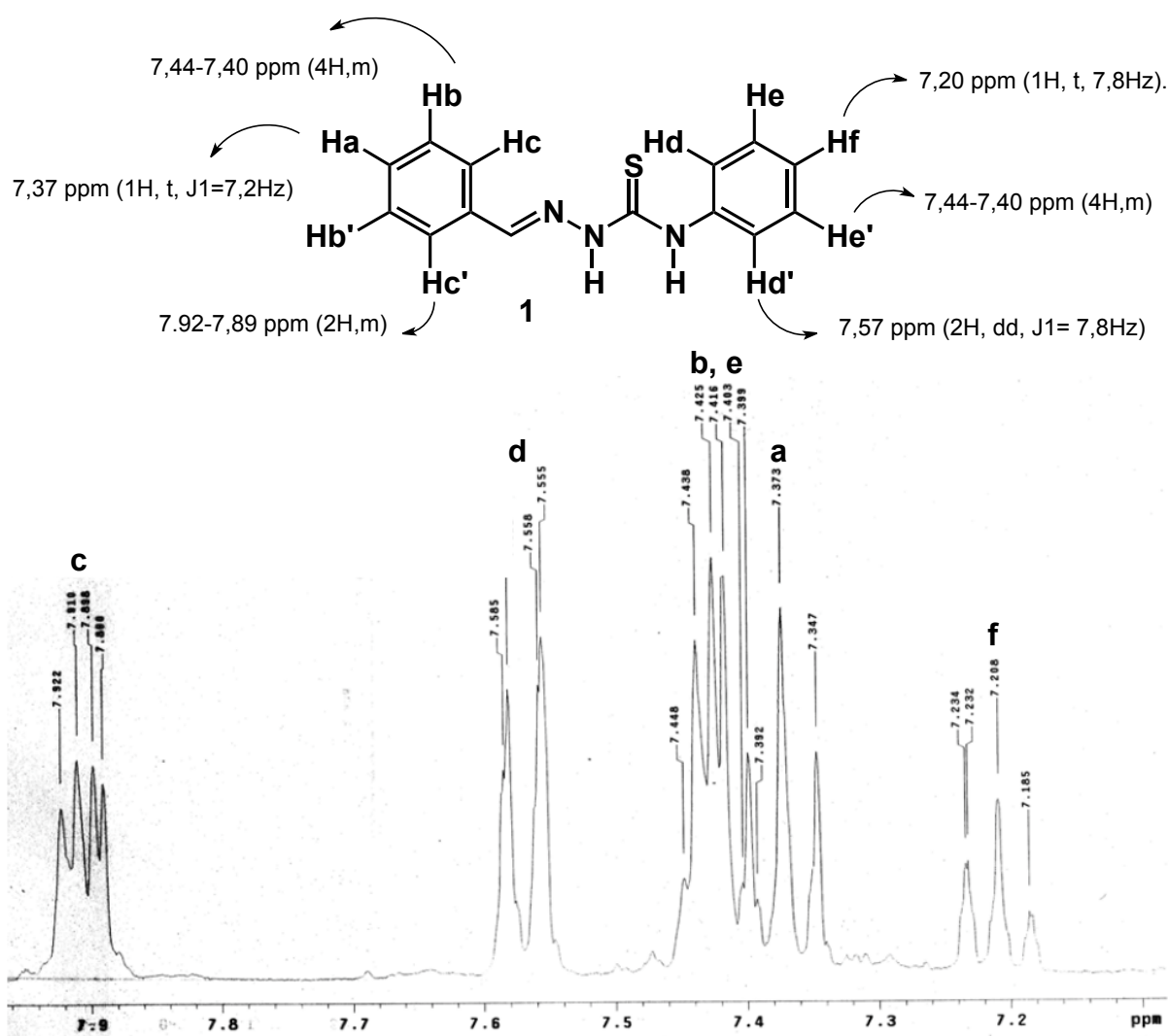


Figura 9. Expansão de RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) do benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.

ppm, se deve pelo fato de haver somente o efeito anisotrópico do núcleo do anel aromático. Além da doação de densidade eletrônica pelos pares de elétrons livres do nitrogênio, capaz de conjugar por ressonância.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono apresenta dois sinais mais desprotegidos, em 176,0 ppm (C=S) e 142,8 ppm (C=N), que são característicos das tiossemicarbazonas (**Figura 10**). Estes dois sinais estão presentes nas outras moléculas análogas desta classe de moléculas. Os outros 8 sinais encontrados no espectro são referentes aos carbonos aromáticos, que aparecem em uma faixa entre 139,0-125,3 ppm.

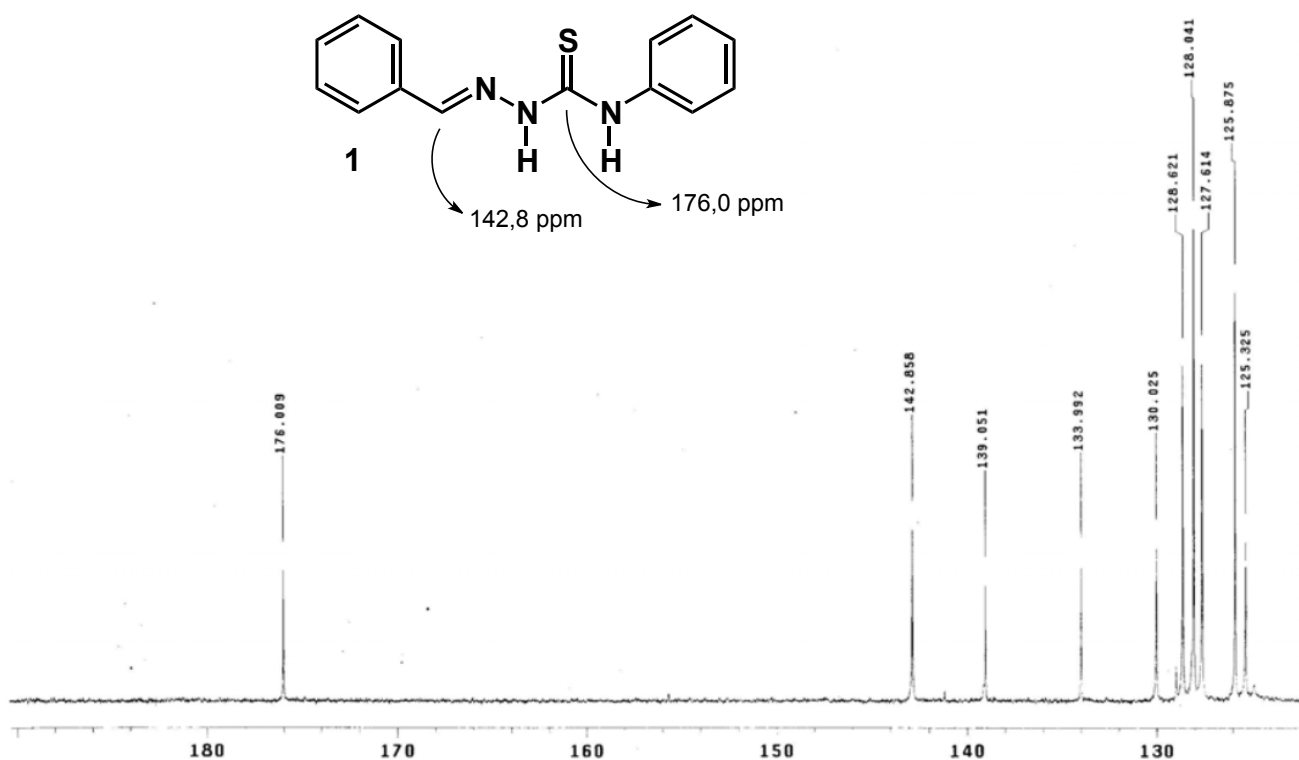
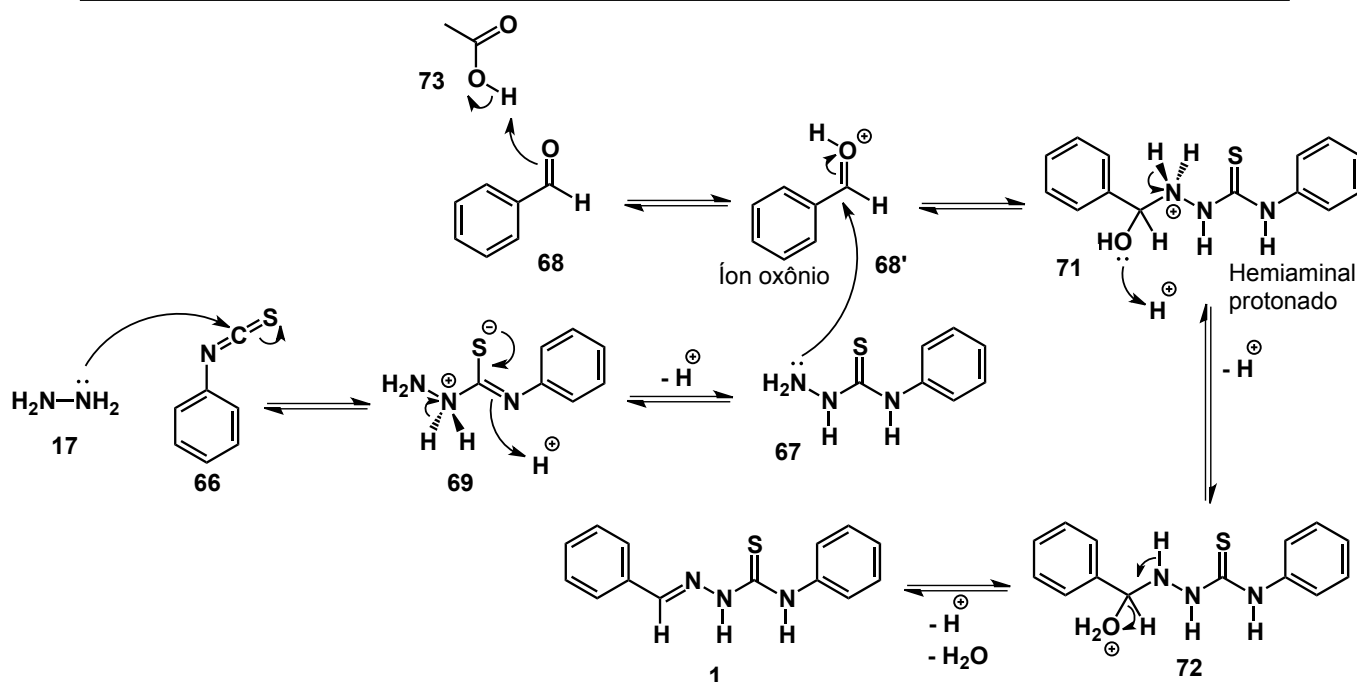


Figura 10. Expansão de RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) do benzaldeído-4-feniltiossemicarbazona (**1**).

A catálise ácida foi fundamental para a progressão da reação, como é observado na proposta mecanística (**Esquema 18**). Pelo fato do ácido acético (**73**) ser uma espécie dura, a protonação ocorre no oxigênio do aldeído (**68**), a espécie mais dura dentre os reagentes. O ácido (**73**) ativa a carbonila do aldeído (**68**), protonando o oxigênio gerando o íon oxônio (**68'**). Ocorre uma adição nucleofílica da tiossemicarbazida (**67**), gerada *in situ*, promovendo a formação do hemiaminal



Esquema 18. Mecanismo proposto para a reação tricomponente com catálise de ácido acético.

protonado (71), que através do prototropismo e posteriormente uma perda de próton e uma desidratação forma a tiossemicarbazona (1). A progressão da reação se dá através de passos reversíveis, desta maneira o pH do meio reacional e substituintes que aumentem a força da ligação C=N evitam a reação reversa de hidrólise das tiossemicarbazonas.

Em metanol o rendimento havia sido de 87%, o aqui obtido em etanol com ácido acético foi 84% de rendimento da tiossemicarbazona correspondente (1) com o mesmo tempo reacional de 24h. Este resultado, não havia sido possível na reação controle quando foi testado o etanol como solvente sem a adição de ácido acético. Portanto, os valores de pKa mais baixos no meio reacional são fundamentais para a progressão da reação (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados obtidos, comparando os solventes e catálise ácida.

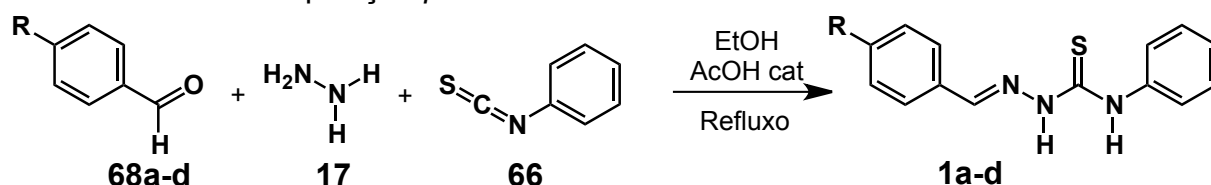
Solvente	Condições reacionais	Tempo (h)	Rendimento (%)
Etanol	Refluxo	72	χ ^a
Metanol	Refluxo	24	87
Etanol	Refluxo, AcOH cat	24	84

^aOs reagentes não foram consumidos e ao final do tempo determinado foram recuperados.

3.2. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição *para*.

A metodologia foi expandida para outros aldeídos, resultando em uma série de compostos. Variando o substituinte do benzaldeído na posição *para* (**68a-d**), obtivemos quatro tiossemicarbazonas distintas (**1a-d**) (Tabela 4, Entrada 1-4). Foram testados dois aldeídos com substituintes doadores de elétrons na posição *para*, e assim a *p*-metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**68a**) (Tabela 4, Entrada 1) foi obtida em rendimento de 63% em 24h, enquanto que a *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**68b**) (Tabela 4, Entrada 2) foi isolada em

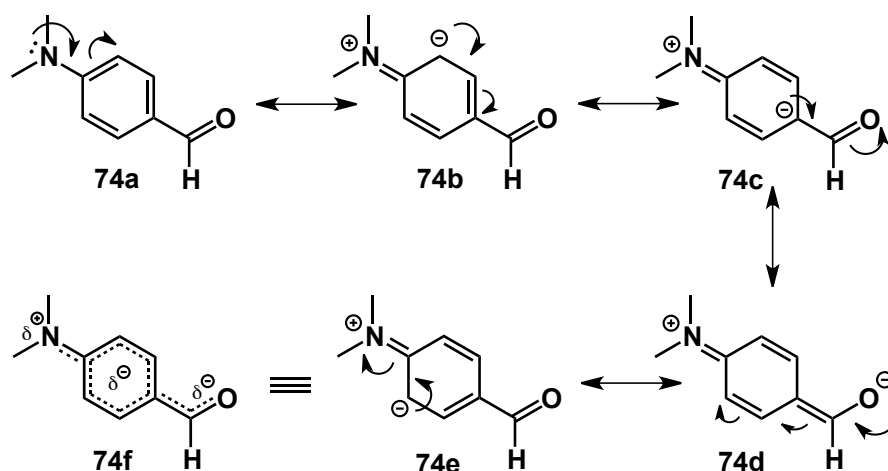
Tabela 4. Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição *para*.



Entrada	Aldeído	R	Tiossemicarbazona	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	68a	OMe	1a	24	63
2	68b	N(CH ₃) ₂	1b	24	96
3	68c	Cl	1c	6	81
4	68d	NO ₂	1d	12	88

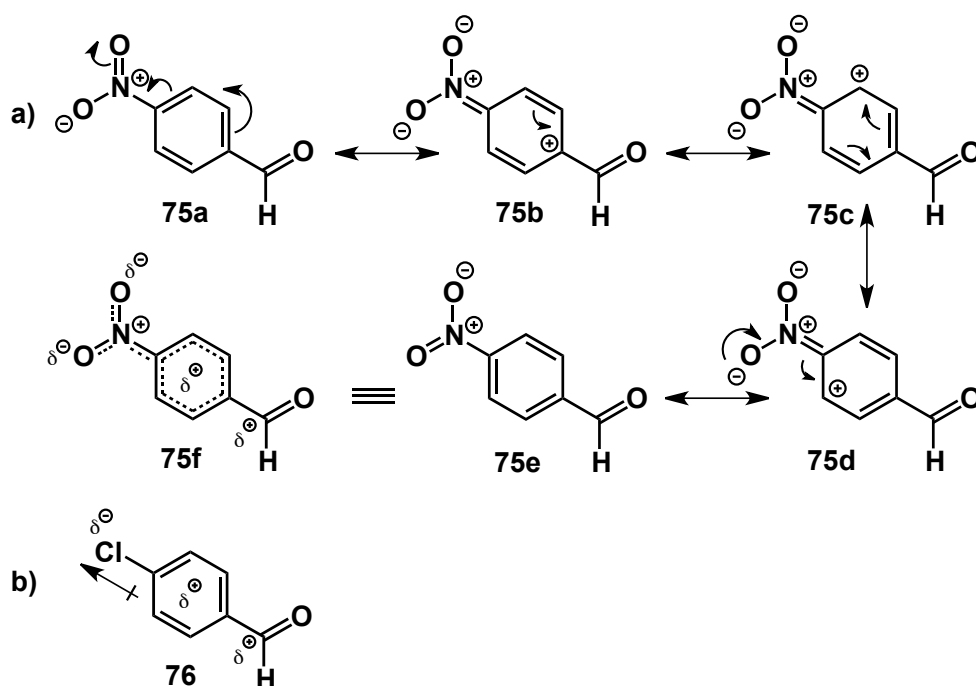
Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

excelente rendimento de 96% no mesmo tempo de 24h. Através das contribuições de ressonância (**74a-f**), estes substituintes doam densidade eletrônica para o anel aromático e conseqüentemente para a carbonila (**Esquema 19**). Desta maneira a carbonila fica menos eletrofílica, dificultando um ataque nucleofílico pelo par eletrônico não ligante do nitrogênio da tiossemicarbazida (**74f**). Assim, esperava-se um tempo reacional maior para a síntese destas duas tiossemicarbazonas. No entanto, o que observa-se é o mesmo tempo reacional de 24h quando comparado com o aldeído aromático não substituído (**Tabela 3**).



Esquema 19. Estruturas de ressonância da *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona indicando o efeito de ressonância doador de elétrons.

Os outros dois aldeídos aromáticos com substituição na posição *para*, apresentaram substituintes retiradores de densidade eletrônica. A *p*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**68c**) (Tabela 4, Entrada 3) foi obtida em rendimento de 81% em um tempo de 6h, enquanto que a *p*-nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**68d**) (Tabela 4, Entrada 4) apresentou um rendimento de 88% em 12h. Estes tempos racionais menores podem ser justificados pela deficiência de densidade eletrônica na carbonila e no anel aromático destes dois aldeídos. O *p*-cloro (**76**) com um efeito indutivo forte e o *p*-nitro (**75a-f**) com uma contribuição de ressonância deixam a carbonila mais eletrofílica (Esquema 20).



Esquema 20. a) Estruturas de ressonância da *p*-nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona indicando o efeito doador de elétrons. b) Efeito indutivo do *p*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.

Observando as bandas de infravermelho do estiramento axial da porção imínica (C=N) das tiossemicarbazonas substituídas na posição *para* (**77-80**) (**Figura 11**), constatamos que há um deslocamento sensível de acordo com o substituinte. Em grupos doadores de densidade eletrônica (N(CH₃)₂ e OMe) (**77** e **78**) os valores das bandas se deslocam para frequências mais altas (1589 cm⁻¹ e 1546 cm⁻¹) em relação a tiossemicarbazona sem substituinte (**1**) (1539 cm⁻¹). Uma explicação para este fato reside na doação de densidade eletrônica para o anel aromático, que deixa

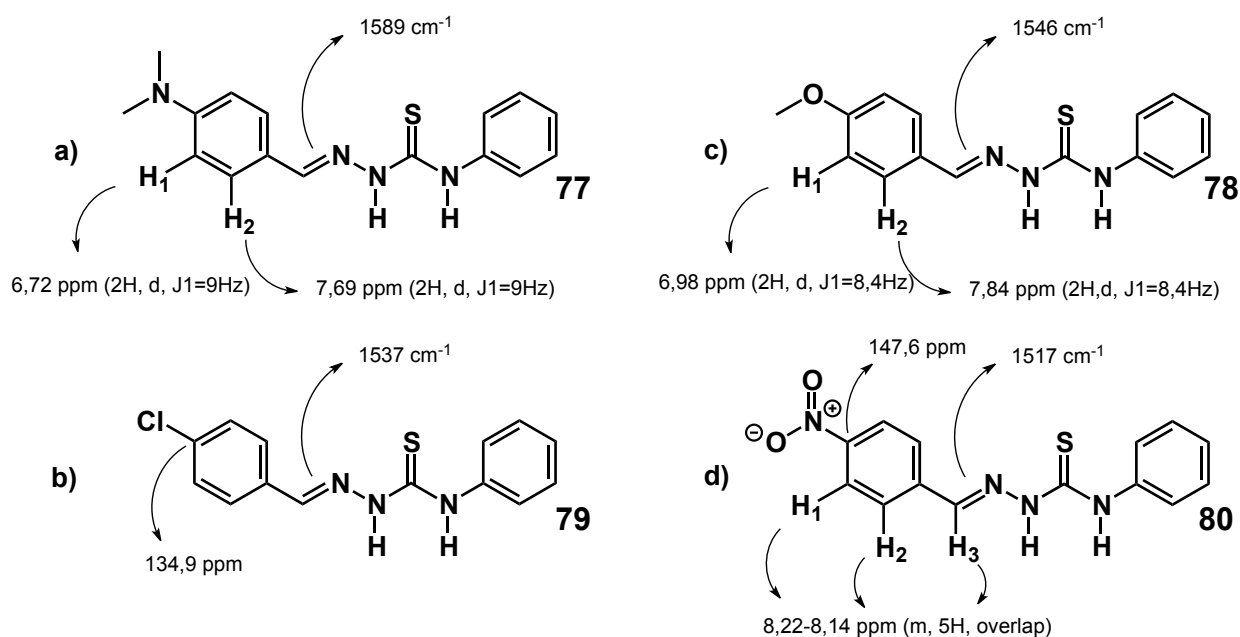
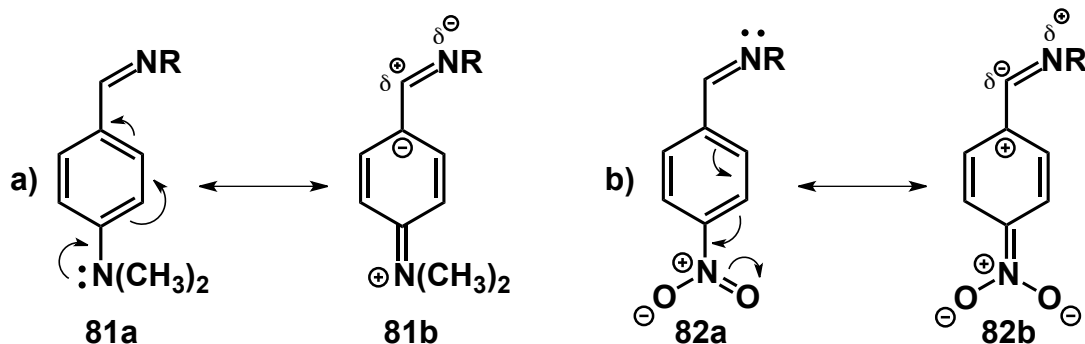


Figura 11. Dados físicos característicos das tiossemicarbazonas: a) *p*-N,N-dimetilbenzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) *p*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; c) *p*-metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; d) *p*-nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.

a carbonila com uma carga parcial positiva (**81b**). Desta maneira, uma maior carga parcial negativa é acomodada no nitrogênio imínico, aumentando a força da ligação C=N e o caráter de ligação dupla (**Esquema 21a**).⁴⁹ Entretanto, os grupos retiradores de densidade eletrônica (Cl e NO₂) (**79** e **80**) apresentam bandas da ligação C=N deslocados para frequências mais baixas (1537 cm⁻¹ e 1517 cm⁻¹) em relação a tiossemicarbazona sem substituinte (**1**) (1539 cm⁻¹). Estes grupos, retiram densidade eletrônica do anel aromático. Isto diminui a força da ligação C=N (menor caráter de ligação dupla), por promover uma carga parcial negativa no carbono e uma carga parcial positiva acomodada no nitrogênio (**82b**) (**Esquema 21b**).



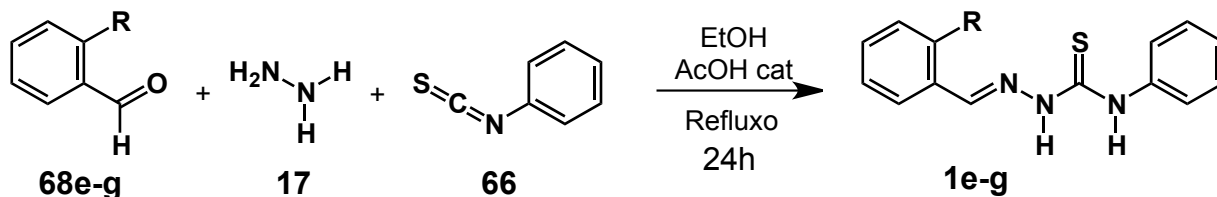
Esquema 21. Influência dos efeitos eletrônicos sobre o carbono imínico: a) *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) *p*-nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.

Nota-se também, nos espectros de RMN ^1H , que os hidrogênios H_1 e H_2 do anel aromático das substâncias **77-80** (Figura 11) com substituintes na posição *para* sofreram uma dependência da natureza do substituinte. Os hidrogênios H_1 e H_2 das substâncias **77** e **78** (Figura 11a e 11c), com grupos doadores de densidade eletrônica ficaram mais protegidos em comparação com os sinais destes hidrogênios para a tiossemicarbazona sem substituinte (H_b 7,44-7,40 e H_c 7,92-7,89) (Figura 9). Logo os hidrogênios H_1 e H_2 (Figura 11d) do anel com grupo retirador de densidade eletrônica (**80**) ficam menos protegidos. Nos espectros de carbono (RMN ^{13}C) também observamos a influência dos substituintes sobre os sinais (Figura 11b e 11d). Nos adultos *p*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**79**) e *p*-nitro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**80**) foram evidenciados, no carbono diretamente ligado ao grupo, uma desproteção, com sinais em 134,9 ppm e 147,6 ppm, sendo que este sinal na tiossemicarbazona sem substituinte (**1**) é observado em 125,8 ppm.

3.3. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição *orto*.

Com o desenvolvimento de uma condição reacional eficiente, partimos para síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos na posição *orto* (**68e-g**) (Tabela 5). A *o*-hidróxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1e**) (Tabela 5, Entrada 1) foi isolada com um rendimento de 71% em um tempo reacional de 24h. A *o*-metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1f**) (Tabela 5, Entrada 2) obteve um rendimento de 46% em 24h. A *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona

Tabela 5. Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos na posição *orto*.



Entrada	Aldeído	R	Tiossemicarbazona	Rendimento (%)
1	68e	OH	1e	71
2	68f	OMe	1f	46
3	68g	Cl	1g	69

Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C, durante 24h.

(**1g**), que antes não havia sido sintetizado por nosso grupo, apresentou um bom rendimento de 69% em um tempo de 24h. A influência sobre o tempo reacional do cloro na posição *orto* não foi o mesmo do cloro na posição *para* (**8h**). Foram avaliados os sinais e bandas dos espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C e infravermelho, bem como os sinais característicos para a identificação destes adultos (**Figura 12**).

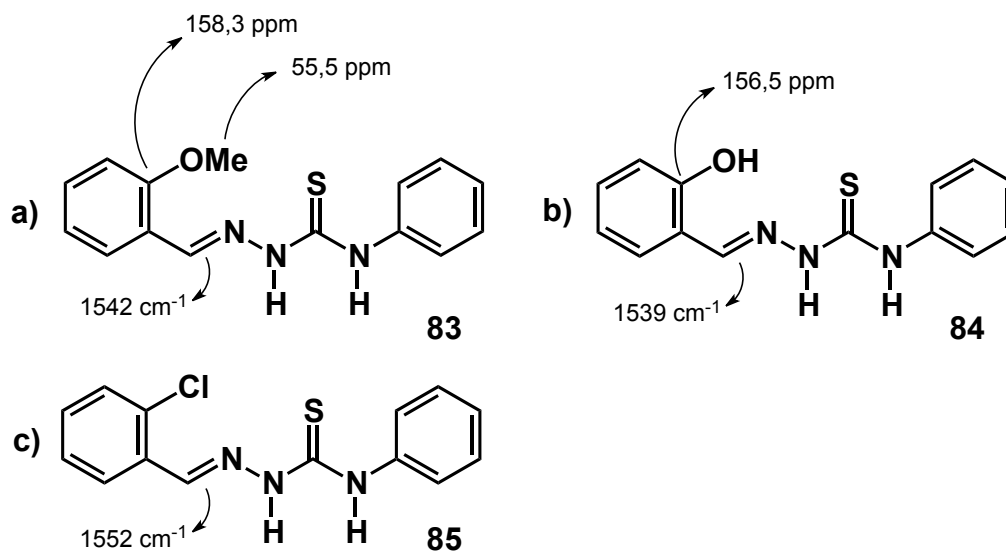
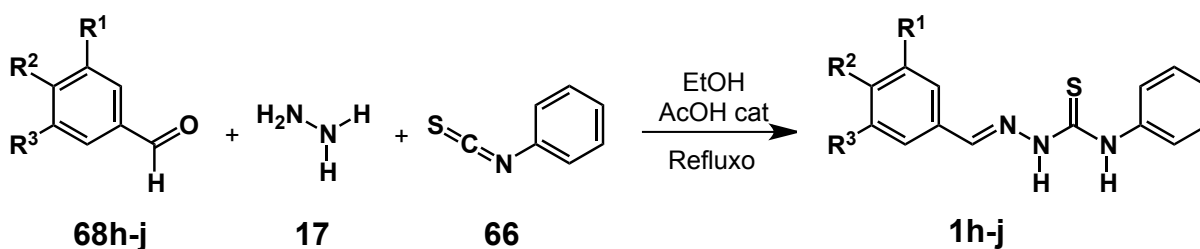


Figura 12. Dados físicos característicos das tiossemicarbazonas: a) *o*-metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) *o*-hidróxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; c) *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.

3.4. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos dissustituídos na posição *meta* e *para*.

Foram também sintetizados tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos dissustituídos na posição *meta* e *para* (**1h-j**) (Tabela 6). A *m*-metóxi-*p*-hidróxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1h**) (Tabela 6, Entrada 1) apresentou um excelente rendimento de 99% em um tempo reacional de 24h. No entanto, a *m*-hidróxi-*p*-metóxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1i**) (Tabela 6, Entrada 2) obteve um rendimento menor de 47% no mesmo tempo reacional de 24h. O piperonal-4-fenil-tiossemicarbazona (**68j**) (Tabela 6, Entrada 3) foi sintetizado em um excelente tempo reacional de 8h e um rendimento de 85%. O principal motivo

Tabela 6. Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos dissustituídos na posição *meta* e *para*.



Entrada	Aldeído	R	Tiossemicarbazona	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	68h	R ¹ = OH, R ² = OMe, R ³ =H	1h	24	99
2	68i	R ¹ = OMe, R ² = OH, R ³ =H	1i	24	47
3	68j	R ¹ =H, R ² =R ³ = -OCH ₂ O-	1j	8	85

Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

para esta diferença de rendimento é a polarização da ligação C=N. Quando a metoxila esta na posição *para* (**86b**) (Figura 13a), a carga positiva gerada pela espécie de ressonância (íon oxônio) é bem estabilizada pela metila (um grupo doador de elétrons). Isto aumenta a densidade eletrônica na ligação C=N, diminuindo a reação reversa (hidrólise), justificando o maior rendimento de **1h** (Tabela 6). No entanto, quando a hidroxila esta na posição *para* há um

protopropismo, gerando a espécie quinona metídio (**87b**) (Figura 13a), que diminui a densidade eletrônica na ligação C=N, favorecendo a hidrólise. Este fator pode ser corroborado pelos sinais de carbono (RMN ^{13}C) e infravermelho, que demonstram uma maior desproteção quando o metoxila esta na posição *para* (**88**), em comparação com a metoxila na posição *meta* (**89**) (Figura 13b).

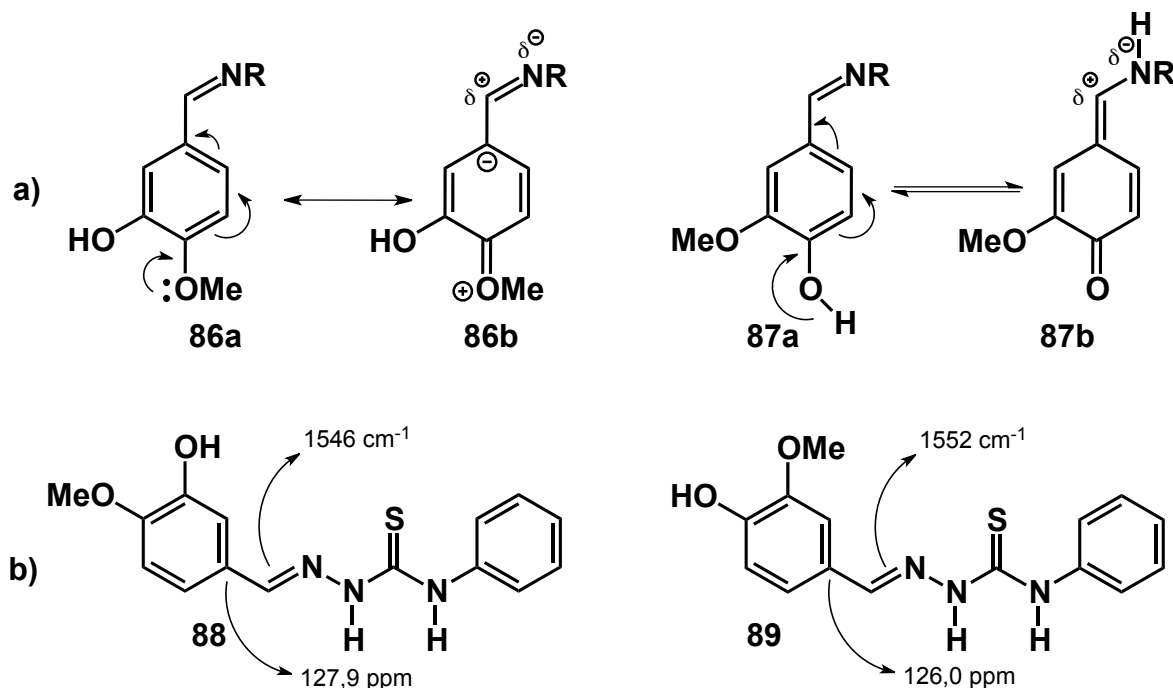
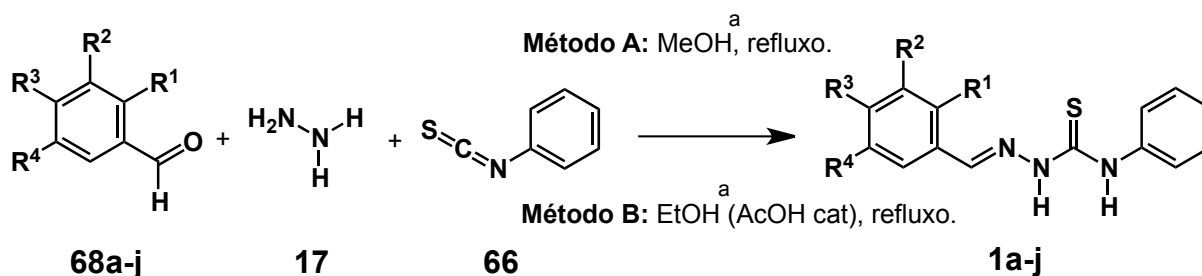


Figura 13. Tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos dissustituídos: a) Deslocamento de elétrons; b) Deslocamentos de RMN ^{13}C e estiramento de IV.

Quando comparamos este resultado com o método one-pot em MeOH (Tabela 7),³³ podemos observar que a metodologia one-pot em EtOH (AcOH cat) se apresenta mais eficiente na síntese destas tiossemicarbazonas dissustituídas. Os tempos de reação foram equivalentes, no entanto, no geral obteve-se maiores rendimentos. O efeito térmico indica ser o maior responsável por esta diferença de rendimento. O ponto do ebulição do etanol ($78,4\text{ }^\circ\text{C}$) é maior do que o do metanol ($64,2\text{ }^\circ\text{C}$), atingindo assim uma maior temperatura na condição de refluxo.

Tabela 7. Comparação dos métodos de síntese tricomponente em MeOH e em EtOH (AcOH cat) na síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos substituídos e dissustituídos na posição *orto*, *meta* e *para*.



Tiossemicarbazona	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Tempo (h)	Rendimento (%)	
						Metodo A ³³	Metodo B
1a	H	H	OMe	H	24	51	63
1b	H	H	N(CH ₃) ₂	H	24	75	96
1c	H	H	Cl	H	6	71	81
1d	H	H	NO ₂	H	12	80	88
1e	OH	H	H	H	24	50	71
1f	OMe	H	H	H	24	54	46
1g	Cl	H	H	H	24	— ^b	69
1h	H	OH	OMe	H	24	61	99
1i	H	OMe	OH	H	24	86	47
1j	H	H	-OCH ₂ O-		8	98	85

Condições da reação: Método A, composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); sobre aquecimento de 65° C. Método B, composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

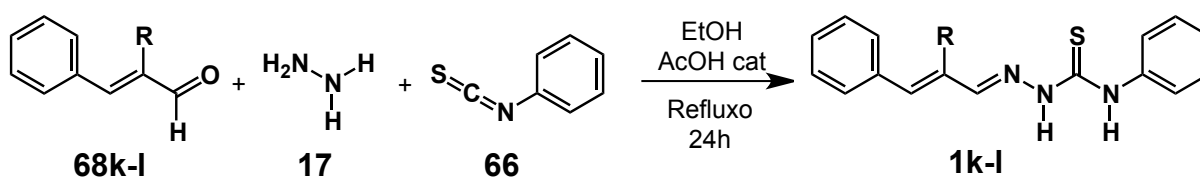
^aMeOH = 64,2 °C; EtOH = 78,4 °C.

^bEsta tiossemicarbazona não foi sintetizada no Metodo A.

3.5. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de cinamaldeído.

Com o objetivo de criar uma biblioteca de tiossemicarbazonas e avaliar a reatividade dos diferentes reagentes, utilizamos aldeídos α,β -insaturados (**68k-l**) (Tabela 8), que possuem um sistema de conjugação que se estende por toda a molécula, facilitando a estabilização dos produtos (**1k-l**), formando a ligação C=N e a eliminação de água. A α -metil-cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1k**) foi obtida em 50% de rendimento em um tempo reacional de 24h, enquanto a cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1l**) apresentou um rendimento de 79% no mesmo tempo de 24h. O grupo metila no α -metil-cinamaldeído (**68k**), produz um impedimento estérico, que parece ser o responsável para que a α -metil-cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**68k**) seja obtida em um rendimento menor em comparação ao cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**68l**).

Tabela 8. Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas do α -metil-cinamaldeído (**1k**) e cinamaldeído (**1l**).



Entrada	Aldeído	R	Tiossemicarbazona	Rendimento (%)
1	68k	R= Me	1k	50
2	68l	R= H	1l	79

Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C, durante 24h.

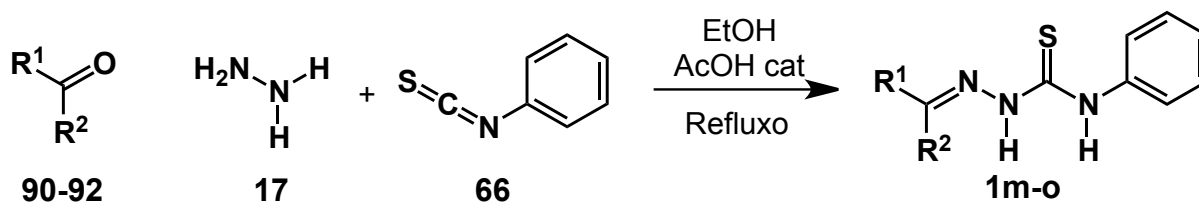
3.6. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de cetonas.

Igualmente, a fim de funcionalizar os adultos, analisamos tiossemicarbazonas sintetizadas a partir de cetonas (**90-92**) (Tabela 9), fundamentado na importância de versatilizar o escopo reacional, bem como na aplicação farmacológica que estes grupos apresentam. Assim a acetofenona-4-fenil-tiossemicarbazona (**1m**) foi obtida em ótimo rendimento de 82% e tempo reacional de 24h. Já a isatina-4-fenil-

tiossemicarbazona (**1n**) apresentou excelente tempo e rendimento, 8h e 87%, respectivamente. Além destas, tentamos a síntese da ciclo-hexanona-4-fenil-tiossemicarbazona (**1o**), mas, assim como na metodologia one-pot em MeOH,³³ a ciclohexanona não reagiu. Isto demonstra a importância de substituintes com conjugação nos compostos carbonilados.

Desta maneira ao analisarmos a reatividade das cetonas, observamos que estas são menos reativas a ataques nucleofílicos do que aldeídos. Seguindo a trajetória de Bürgi-Dunitz com o ângulo de 107° (**Figura 14a**), os aldeídos (**93**) têm menos impedimento estérico, do que as cetonas (**94**), com dois substituintes na carbonila. Um grupo metila ou alquila, no caso da cetona, promove um efeito hiperconjugativo da ligação δ_{C-H} , da metila, com a ligação $\pi^*_{C=O}$, aumentando a

Tabela 9. Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas derivadas de cetonas: acetofenona (**90**), isatina (**91**) e ciclohexanona (**92**).



Entrada	Cetona	R ¹ e R ²	Tiossemicarbazona	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	90		1m	24	82
2	91		1n	8	87
3	92		1o	72	<i>x</i> ^a

Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

^aOs reagentes não foram consumidos e ao final do tempo determinado foram recuperados.

densidade eletrônica no LUMO da carbonila (**90b**) (Figura 14b).⁵⁰ Na ciclohexanona (**92**) (Tabela 9) estes dois efeitos somados diminuem sua reatividade. Depois de 72h os reagentes não foram consumidos. No entanto, a acetofenona (**90**) e a isatina (**91**) (Tabela 9), obtiveram bons rendimentos com tempos excelentes. Neste caso podemos inferir que o efeito conjugativo destas cetonas superaram impedimentos estéricos e eletrônicos no ataque nucleofílico.

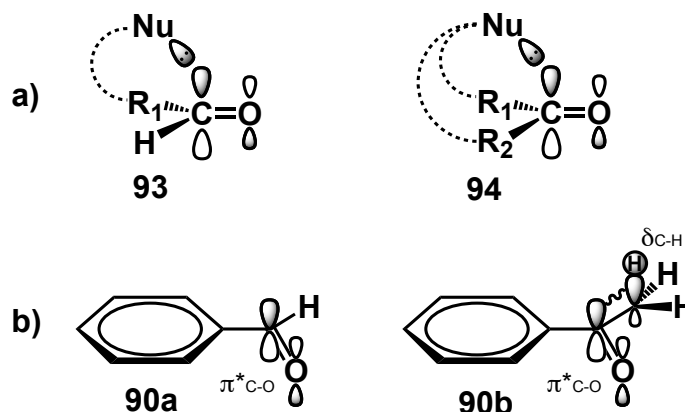


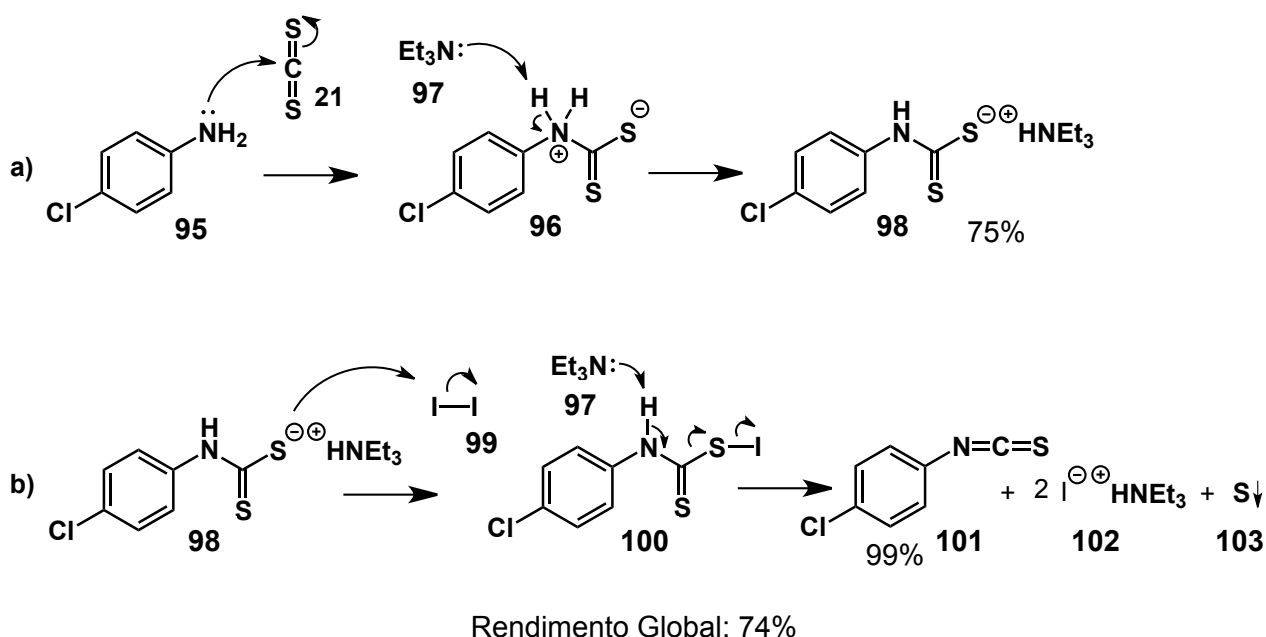
Figura 14. a) Impedimento estérico do ataque nucleofílico frente a aldeídos e cetonas. b) Efeito hiperconjugativo presente em cetonas.

4. SÍNTESE TRICOMPONENTE COM CATÁLISE ÁCIDA DAS TIOSSEMICARBAZONAS VARIANDO OS ISOTIOCIANATOS.

4.1. Síntese do isotiocianato de *p*-clorofenila.

Obtivemos uma variedade de compostos fazendo modificações na porção derivada dos compostos carbonilados das tiossemicarbazonas. Depois partimos para a porção derivada dos isotiocianatos. Portanto, sintetizamos o isotiocianato de *p*-clorofenila (**101**) em duas etapas, com 74% de rendimento global. Utilizamos a primeira metodologia para a formação do ditiocarbamato (**98**), através da reação a temperatura ambiente, durante a noite, da *p*-cloroanilina (**95**), dissulfeto de carbono (**21**) e trietilamina (**97**) (Esquema 22a).⁵¹ O mecanismo consiste em um ataque nucleofílico dos pares de elétrons não ligantes do nitrogênio da *p*-cloroanilina (**95**) ao carbono eletrofílico do dissulfeto de carbono (**21**). O intermediário tetraédrico (**96**) formado é desprotonado pela trietilamina (**97**) formando o sal de ditiocarbamato (**98**) com 75% de rendimento.

Na segunda metodologia utilizada, o ditiocarbamato (**98**) isolado e quantificado foi solubilizado em acetonitrila para formar o isotiocianato (**101**) utilizando trietilamina (**97**) e iodo molecular (**99**) (**Esquema 22b**).⁵² O ataque eletrofílico do iodo (**99**) ao sal de ditiocarbamato (**98**) gera um intermediário sem carga (**100**), que é desprotonado pela trietilamina (**97**) formando o isotiocianato de *p*-clorofenila (**101**) com 99% de rendimento, dois equivalentes de iodeto de trietilamônio (**102**) e enxofre molecular (**103**) precipitado.

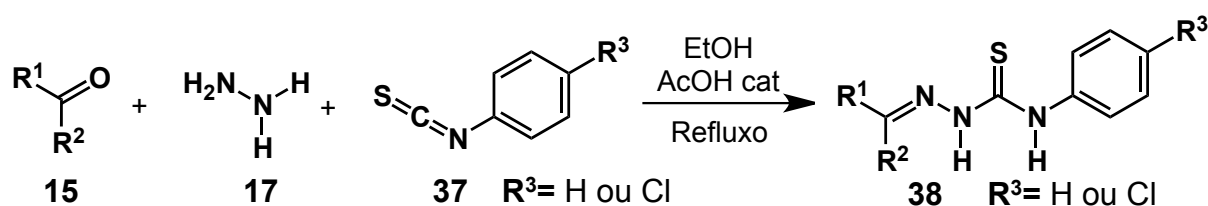


Esquema 22. Mecanismo proposto da síntese de isotiocianato *para* substituído: a) Síntese do ditiocarbamato; b) Síntese do isotiocianato de *p*-clorofenila.

4.2. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do isotiocianato de *p*-clorofenila.

Diante da investigação desta metodologia, variando a porção derivada do aldeído ou cetona (**15**) das tiossemicarbazonas, partimos para análise da porção derivada do isotiocianato (**37**). Sintetizamos cinco 4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazonas (**104a-e**) com variações na porção do composto carbonilado (**15**) (**Tabela 10**). Os resultados foram excelentes, com os rendimentos em uma faixa de 74-90%. Quando comparamos os rendimentos das 4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazonas (**104a-e**) com seus análogos 4-fenil-tiossemicarbazonas (**1**, **1d**, **1j**, **1a** e **1n**) sintetizadas anteriormente não encontramos um padrão, apresentando rendimentos

Tabela 10. Síntese das 4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazonas e comparação com a síntese das 4-fenil-tiossemicarbazonas.



Entr.	Composto Carbonilado	R ¹ e R ²	R ³ = H			R ³ = Cl		
			Tios.*	Tempo (h)	Rend. (%)	Tios.*	Tempo (h)	Rend. (%)
1	68		1	24	84	104a	1	90
2	68d		1d	12	88	104b	1	79
3	68j		1j	8	85	104c	24	83
4	68a		1a	24	63	104d	3	88
5	91		1n	8	87	104e	3	74

Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

*Tiossemicarbazonas

semelhantes. No entanto, os tempos reacionais apresentaram diferenças significativas. A tiossemicarbazona (**1**) (**Tabela 10, Entrada 1**), derivada do isotiocianato de fenila (**37**), foi formada em 24 horas, enquanto que a tiossemicarbazona (**104a**) (**Tabela 10, Entrada 1**), derivada do *p*-cloro-isotiocianato (**37**), foi formada em apenas 1 hora de reação. Esta diminuição do tempo reacional, esta relacionada com a redução energética do LUMO do isotiocianato (**37**), devido ao efeito retirador de elétrons do cloro, aumentando a reatividade do ataque nucleofílico da hidrazina (**17**).

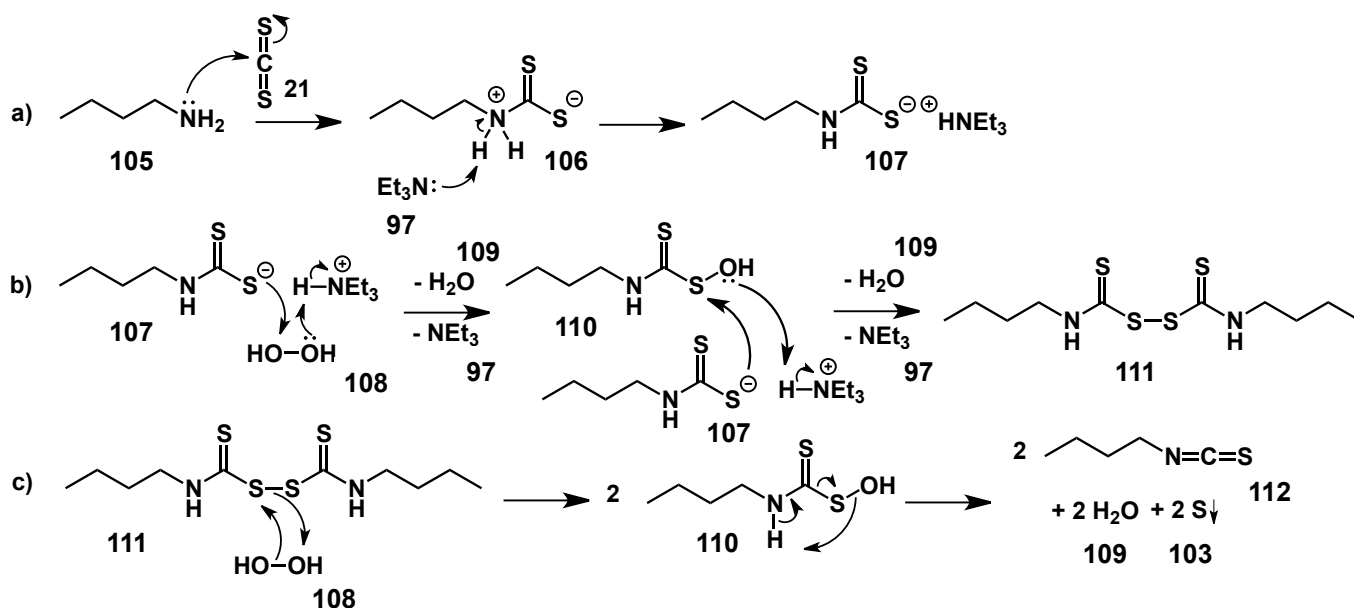
Os tempos reacionais também apresentaram ótimos valores, sendo semelhantes aos relatados no método one-pot em MeOH.³³ No entanto, como pode-se observar na **tabela 10** os rendimentos em EtOH com catálise ácida apresentaram

rendimentos maiores do que quando a reação é realizada em MeOH. Desta maneira, a maior temperatura da reação, bem como a acidez do meio reacional podem justificar estes rendimentos maiores.

4.3. Síntese do isotiocianato de butila.

Sintetizamos o isotiocianato de butila (**112**) com 62% de rendimento, a fim de proporcionar uma diversificação das tiossemicarbazonas produzidas na porção derivada do isotiocianato (**Esquema 23**). Assim como na síntese do isotiocianato de p-clorofenila, a síntese deste isotiocianato alifático inicia com a formação do sal de ditiocarbamato (**107**). A partir daí, a reação segue com dois momentos de oxidação por peróxido de hidrogênio (**108**).⁵³

Na proposta mecanística da reação, o início ocorre através de um ataque nucleofílico dos pares de elétrons não ligantes do nitrogênio da n-butilamina (**105**) ao dissulfeto de carbono (**21**). Em seguida há uma desprotonação da espécie tetraédrica (**106**) pela trietilamina (**97**) formando o sal de ditiocarbamato (**107**) (**Esquema 23a**). Com a adição do peróxido de hidrogênio, ocorre uma oxidação do sal, através de um ataque eletrofílico do peróxido de hidrogênio (**108**) ao ditiocarbamato (**107**), gerando o intermediário (**110**), água (**109**) e trietilamina (**97**). O



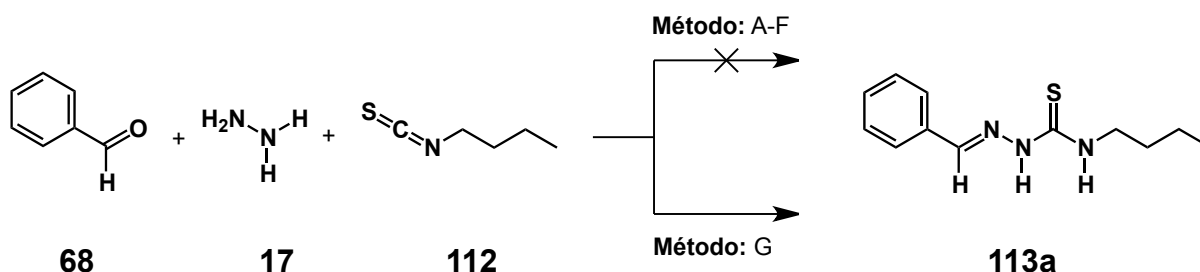
Esquema 23. Mecanismo proposto para a síntese do isotiocianato alifático. a) Síntese do sal de ditiocarbamato. b) Síntese do dissulfeto de N,N-di-n-butiltiurama. c) Síntese do isotiocianato de butila.

intermediário (**110**) sofre um novo ataque nucleofílico do sal de ditiocarbamato (**107**) formando uma ligação dissulfeto e a espécie dissulfeto de N,N-di-n-butiltiurama (**111**) (**Esquema 23b**). Por fim, o dissulfeto (**111**) é oxidado por peróxido de hidrogênio (**108**) gerando o intermediário (**110**), que sofre uma decomposição em água (**109**), enxofre molecular (**103**) e o isotiocianato de butila (**112**) (**Esquema 23c**).

4.4. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas de isotiocianato de butila.

A síntese tricomponente realizada em MeOH³³ proporcionou um avanço na síntese das tiossemicarbazonas. No entanto, se demonstrou limitada para a síntese de tiossemicarbazonas derivadas de isotiocianatos alifáticos (**Tabela 11, Entrada 4**). Outras condições também foram testadas pelo nosso grupo, mas todas sem sucesso (**Tabela 11, Entrada 1-6**). Apenas na metodologia do etanol com AcOH catalítico, desenvolvida no presente estudo, que foi possível a síntese da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**) (**Tabela 11, Entrada 7**). Com isso

Tabela 11. Condições avaliadas para a síntese da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona.



Entrada	Método	Condições Reacionais (24h)	113a (%)
1	A	Metanol, temperatura ambiente ⁴⁵	—*
2	B	Etanol, temperatura ambiente ⁴⁵	—*
3	C	Isopropanol, temperatura ambiente ⁴⁵	—*
4	D	Metanol, refluxo ⁴⁵	—*
5	E	Etanol, refluxo ⁴⁵	—*
6	F	Isopropanol, refluxo ⁴⁵	—*
7	G	Etanol, AcOH cat., refluxo	65

*Material de partidade recuperado quantitativamente.

observamos a importância de dois fatores que são fundamentais para vencer a barreira energética e fazer com que a reação progrida: o pH, por conta do ácido catalítico; a temperatura de 78,4 °C que o etanol pode atingir, em detrimento da temperatura de 64,2 °C do metanol.

A faixa de ponto de fusão obtido para benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**) foi de 123,6-124,2 °C, comprovando o consumo dos reagentes. Analisando os espectros de infravermelho com as bandas características, pode-se verificar a formação da tiossemicarbazona correspondente (**Figura 15**). O espectro apresenta bandas correspondente a deformação axial do grupo tionila na faixa de 1238 e 1211 cm^{-1} . A banda de deformação angular de N-CS-N aparece na faixa esperada de 1446 cm^{-1} .¹ Já a banda com alta intensidade que aparece na faixa de 1539 cm^{-1} , corresponde ao estiramento axial C=N. Além destas bandas características das tiossemicarbazonas, também observa-se bandas na faixa de 2954 e 2927 cm^{-1} correspondentes a deformação axial C-H e na faixa de 3290 e 3151 cm^{-1} que são referentes ao estiramento axial N-H.

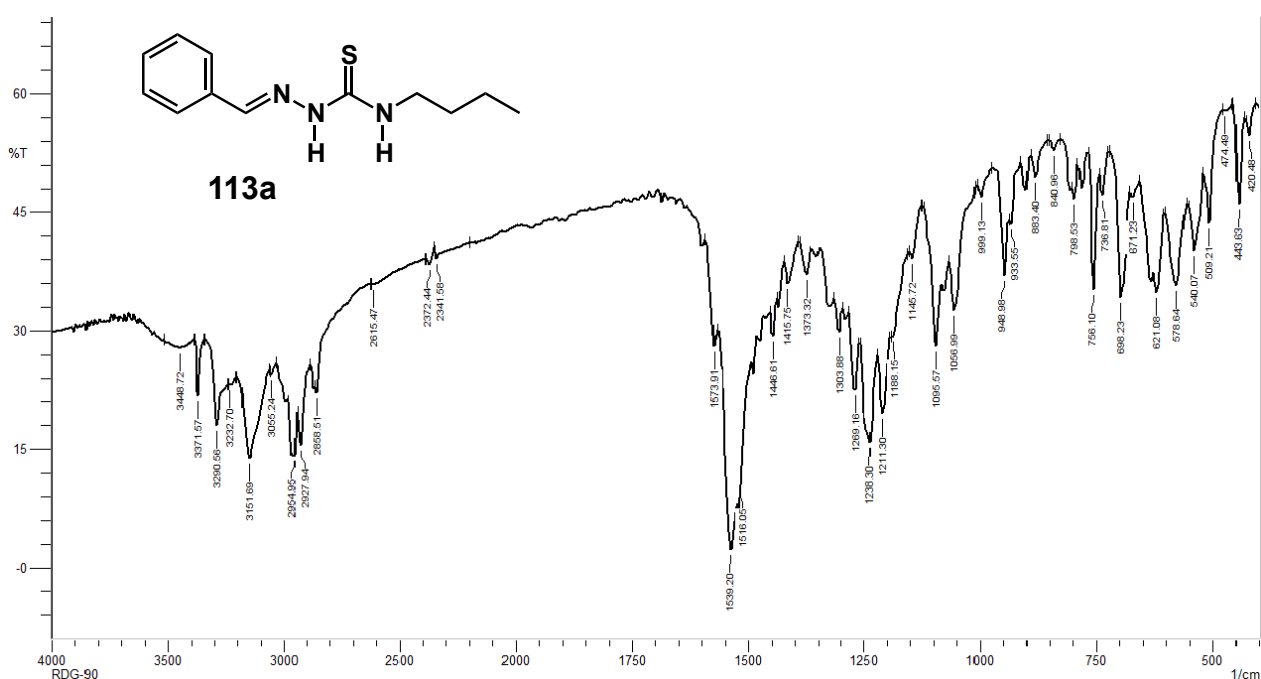


Figura 15. Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).

Os espectros de ressonância nos revelam que a síntese com catálise ácida para tiosemicarbazonas alifáticas, geram produtos com uma mistura de isômeros. Na ligação dupla C=N podemos ter o isômero *E* e *Z* (114-117) (Figura 16), sendo o *E* (114) o mais comum dentre as tiosemicarbazonas derivadas de aldeídos (Figura 16a) e uma mistura de isômeros (116 e 117), dependendo dos substituintes, nas cetonas (Figura 16b).⁵⁰

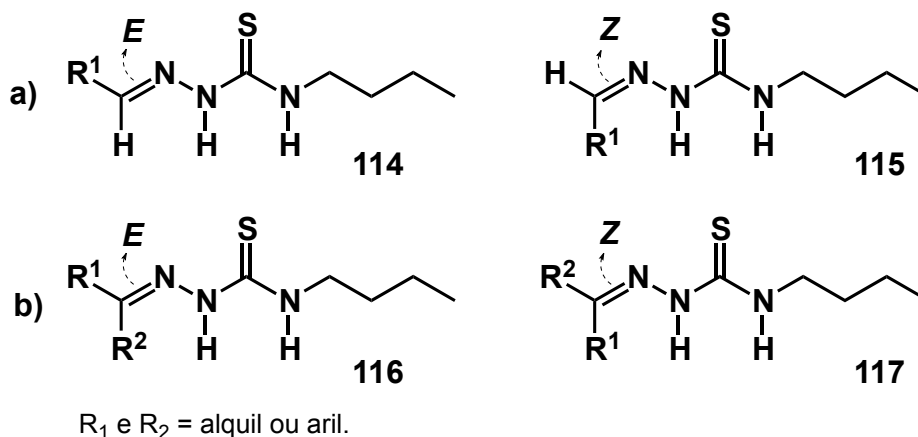


Figura 16. a) Isômero *E* e *Z* das tiosemicarbazonas alifáticas derivadas de aldeídos. b) Isômero *E* e *Z* das tiosemicarbazonas alifáticas derivadas de cetonas.

Karabatsos e colaboradores demonstraram que os isômeros *E* das tiosemicarbazonas ressonam em campo magnético mais baixos.⁵⁶ O espectro de RMN-H¹ da benzaldeído-4-butil-tiosemicarbazona (118) revela esta tendência na porção aromática e nos hidrogênios ligados aos nitrogênios (Figura 17). No entanto, na porção alifática o isômero majoritário *E* ressona em campo magnético mais alto contrapondo aos estudos revelados por Karabatsos (Figura 17). O espectro de

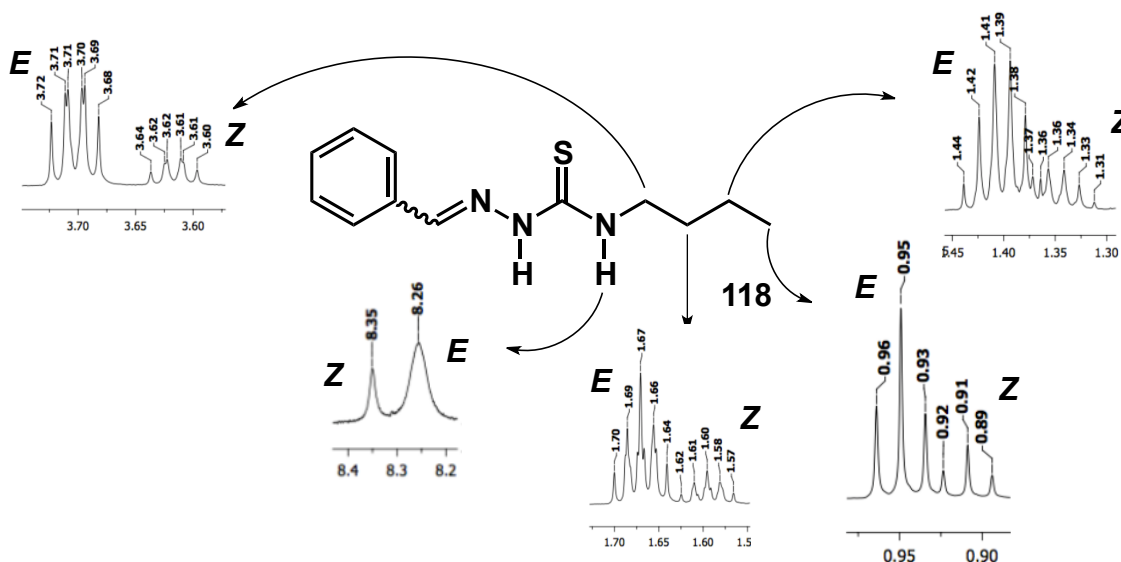


Figura 17. Expansões no espectro de ressonância de RMN-H¹ da benzaldeído-4-butil-tiosemicarbazona (113a).

RMN-C¹³ corrobora com este fenômeno, ficando evidente com o carbono ligado ao enxofre (C-8) da tiossemicarbazona (**118**) (Figura 18). A excessão do carbono alifático ligado ao nitrogênio (C-10), que segue o modelo de Karabatsos.

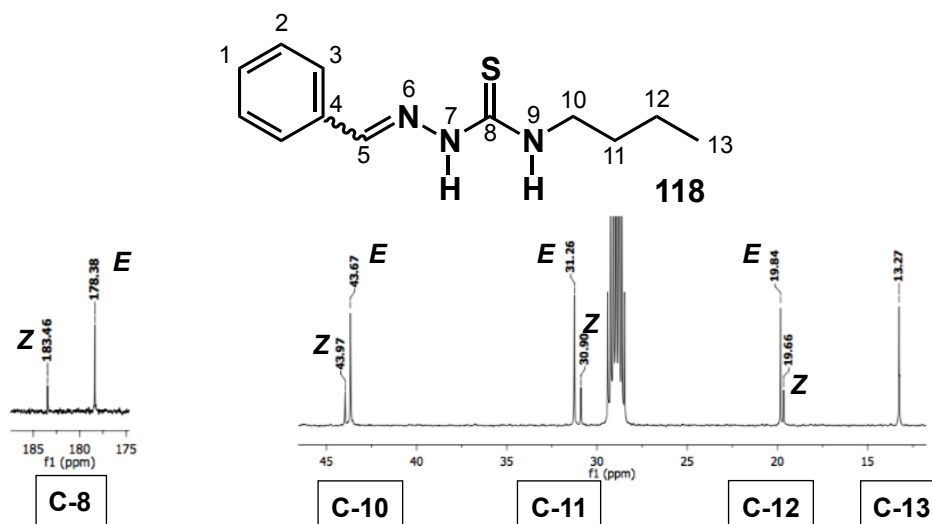


Figura 18. Expansões no espectro de ressonância de RMN-C¹³ da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).

A identificação do isômero majoritário é facilmente observada no sinal do C=S no espectro de carbono. As tiossemicarbazonas derivadas do isotiocianato de butila *E* (**113a**) ressonam em uma faixa de 178 a 176 ppm, enquanto que as *Z* (**113a'**) ressonam em uma faixa de 183 a 182 ppm (Figura 19a). Portanto, seguem a tendência do isômero *E* de ressonar em um campo mais baixo. A proporção entre os isômeros pode ser verificada pelas integrais da porção alifática das tiossemicarbazonas nos espectros de RMN-H¹ (Figura 19b). Para a benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**) há uma proporção de 3/1 do isômero *E* em relação ao *Z*.

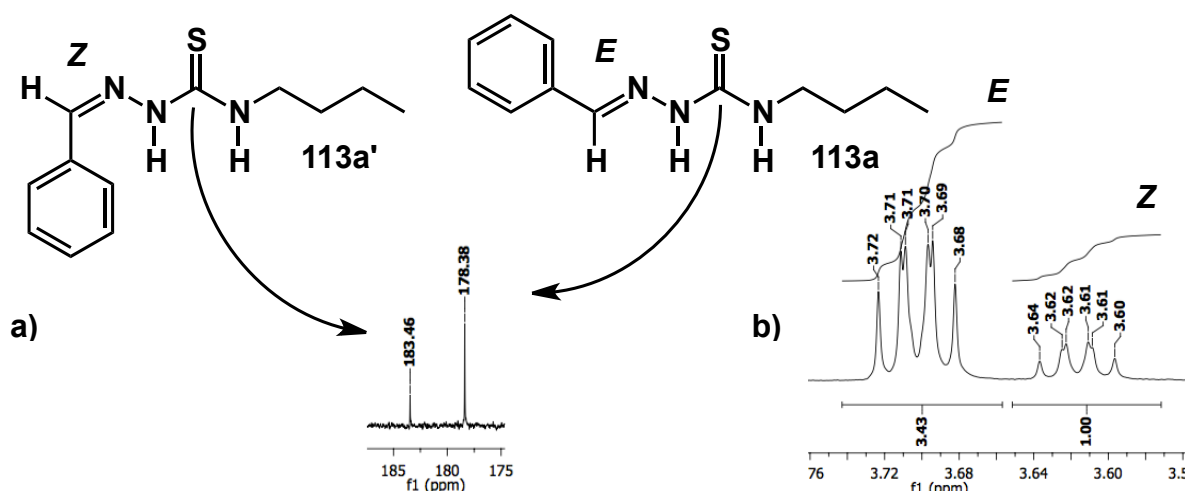


Figura 19. a) Sinais no espectro de RMN-C¹³ dos isômeros *E* e *Z* da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**). b) Integrais no espectro de RMN-H¹ dos isômeros *E* e *Z* da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).

As tiossemicarbazonas alifáticas derivadas de isatinas tendem a ter uma proporção maior do isômero *Z* (**113d'**). Isto é observado, principalmente, por uma ligação de hidrogênio intramolecular formada nas tiossemicarbazonas (**Figura 20a**). No espectro de RMN- C^{13} para a isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113d**) constata-se o sinal de 183,45 ppm referente ao isômero *Z* (**113d'**) maior do que o sinal de 178,20 ppm referente ao isômero *E* (**113d**). Medido-se uma proporção de 4/1 do isômero *Z* para esta isatina no espectros de RMN- H^1 (**Figura 20b**).

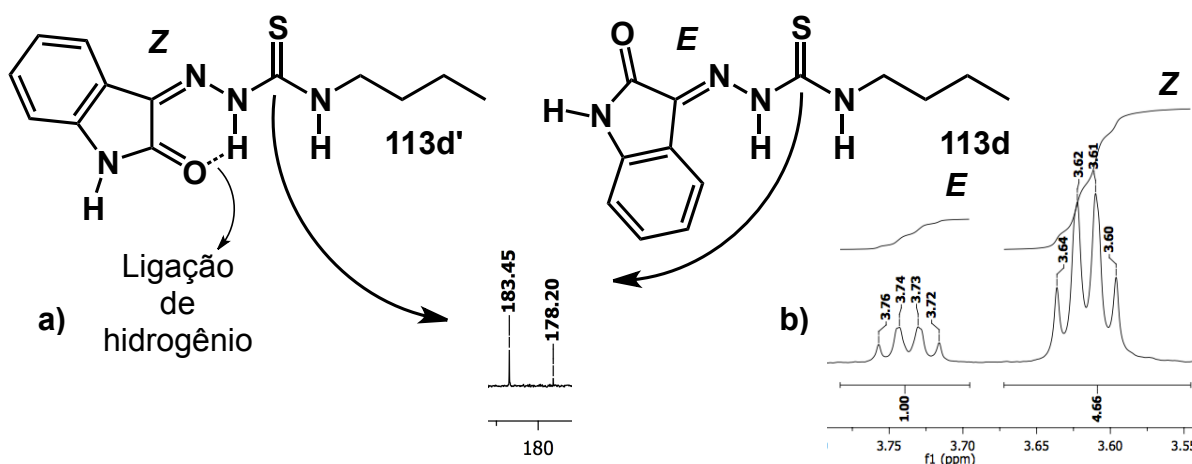
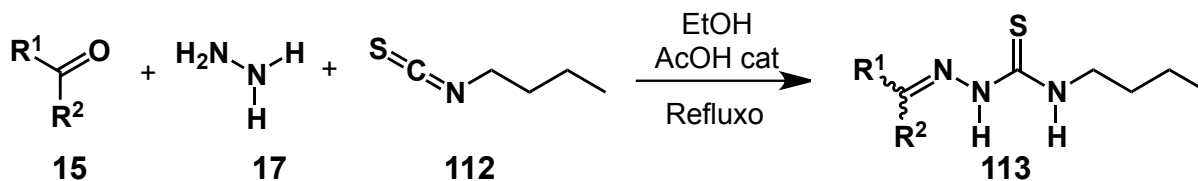


Figura 20. a) Sinais no espectro de RMN- C^{13} dos isômeros *E* e *Z* da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113d**). b) Integrais no espectro de RMN- H^1 dos isômeros *E* e *Z* da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113d**).

Observando que se tratava de uma substância inédita na literatura, produzimos uma série de análogos para analisarmos a reatividade e planejarmos os testes biológicos. Dez tiossemicarbazonas (**113a-j**) (**Tabela 12**) derivadas do isotiocianato alifático (**112**) foram produzidas, desta maneira funcionalizando as tiossemicarbazonas na porção derivada dos isotiocianatos. Os resultados foram excelentes, variando de 58 a 87% com misturas de isômeros *E* e *Z*. Porém, um pouco menor quando comparamos com outras tiossemicarbazonas análogas. A benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1**) foi obtida com um rendimento de 84%, a benzaldeído-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazona (**104a**) 90% de rendimento e a benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**) derivada do isotiocianato alifático (**112**) foi obtida com 65%. Este menor rendimento está relacionado ao isotiocianato alifático que tem o grupo butil doador de densidade eletrônica.⁴⁶ Desta maneira aumenta a energia do LUMO do isotiocianato, diminuindo a reatividade pelo ataque nucleofílico da hidrazina.

Tabela 12. Síntese das 4-butil-tiossemicarbazonas.



Entr.	Composto Carbonilado	R ¹ e R ²	Tempo (h)	Rendimento (%)	E:Z	Tios.*
1	68		24	65	3:1	113a
2	68c		12	71	2:1	113b
3	68d		12	87	3:1	113c
4	91		24	58	1:5	113d
5	68j		24	87	3:1	113e
6	68a		24	75	7:1	113f
7	119		12	87	1:1,5	113g
8	120		24	78	2:1	113h
9	121		12	77	1:5	113i
10	68b		24	73	16:1	113j

Condições da reação: Composto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

*Tiossemicarbazonas

Investigando o isômero *E* da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**) observou-se que os hidrogênios Ha e Ha' ligados ao carbono 10 da cadeia alifática, não seguem a regra do "triângulo de Pascal" para a formação de um quarteto (**Figura 21**). Através do cálculo de acoplamento do *J* no espectro de RMN ¹H pode-se verificar os sinais de Ha e Ha' como um duplo tripleto. Sendo estes quimicamente equivalentes, experimentando o mesmo ambiente químico, tendo a mesma conectividade dos átomos. No entanto estes dois hidrogênios são magneticamente diferentes apresentando deslocamentos diferentes no espectro de RMN ¹H. São classificados portanto, como diastereotópicos pela molécula (**113a**) apresentar um eixo de assimetria em C=N.

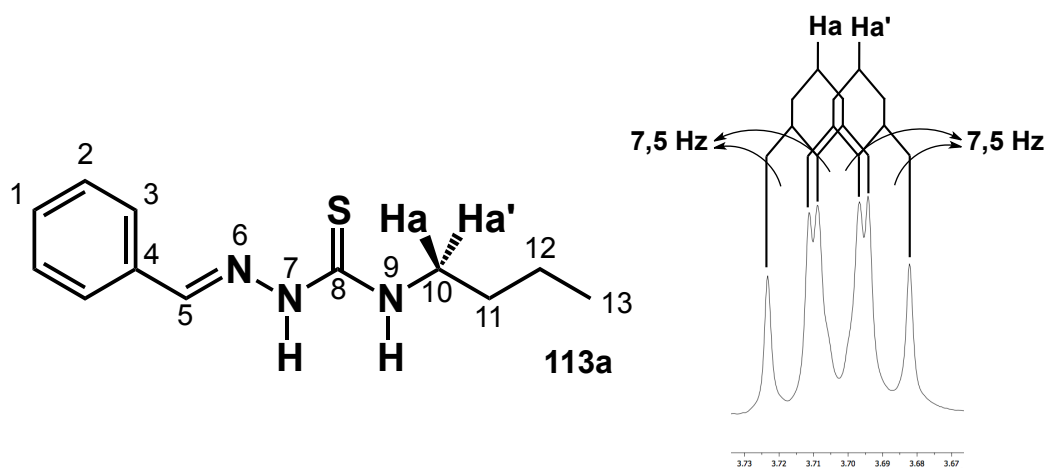


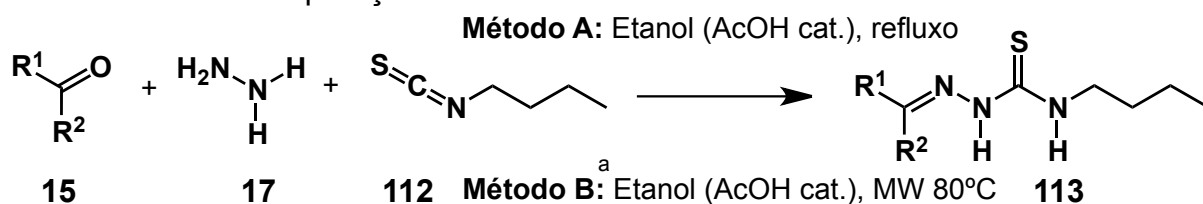
Figura 21. Acoplamento dos hidrogênios Ha e Ha' da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).

5. SÍNTESE TRICOMPONENTE COM CATÁLISE ÁCIDA DAS TIOSSEMICARBAZONAS EM MICROONDAS.

Inspirados no trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa que não foi publicado, partimos para a síntese das tiossemicarbazonas em microondas. Esta técnica de aquecimento tem se demonstrado eficiente, diminuindo os tempos racionais e muitas vezes aumentando os rendimentos.⁵⁴

Portanto, repetimos as dez reações da síntese das 4-butil-tiossemicarbazonas em microondas (**Tabela 13, Entrada 1-10**). O objetivo principal foi analisar a eficiência energética promovida pelo aquecimento em microondas e com a expectativa de aumentar os rendimentos. Os resultados foram excelentes, as dez tiossemicarbazonas foram produzidas de 10-40min (**Tabela 13, Método B**), em comparação com o tempo variando de 12-24h para o aquecimento convencional (**Tabela 13, Método A**), além de obtermos o aumento no rendimento de todos os

Tabela 13. Rendimentos obtidos na síntese das 4-butil-tiossemicarbazonas em microondas em comparação com refluxo.



Entr.	Composto Carbonilado	R ¹ e R ²	Tios.*	Método A		Método B		<i>E</i> e <i>Z</i> ^b
				T (h)	Rend. (%)	T (min)	Rend. (%)	
1	68		113a	24	65	30	73	3:1
2	68c		113b	12	71	10	70	2:1
3	68d		113c	12	87	10	90	3:1
4	91		113d	24	58	30	62	1:5
5	68j		113e	24	87	30	88	3:1
6	68a		113f	24	75	40	83	7:1
7	119		113g	12	87	20	91	1:1,5
8	120		113h	24	78	30	81	2:1
9	121		113i	12	77	20	99	1:5
10	68b		113j	24	73	40	82	16:1

Condições da reação: ^aComposto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (5 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 80° C.

^bResultados reproduzidos da Tabela 12.

*Tiossemicarbazonas

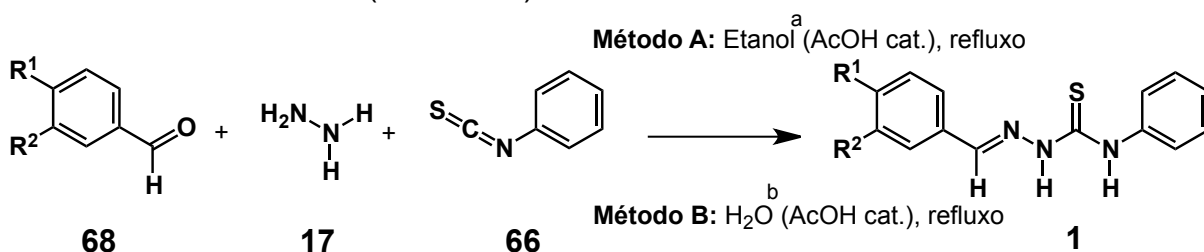
produtos. Podemos explicar este resultado pela eficiência do aquecimento em microondas, sendo localizado e homogêneo, que garante vencer mais rápido a barreira energética para se processar a reação. Diferente do aquecimento convencional que eleva a temperatura por condução térmica, promovendo maiores temperaturas na parede do recipiente provocando degradações químicas.⁵⁵

Inferimos, portanto, que a técnica de aquecimento em microondas para a síntese de tiossemicarbazonas é uma excelente alternativa. A reprodutibilidade deste método é vantajoso para a produção em escala industrial, já que houve aumento dos rendimentos e diminuição considerável do tempos reacionais.

6. SÍNTESE TRICOMPONENTE COM CATÁLISE ÁCIDA DAS TIOSSEMICARBAZONAS EM ÁGUA COMO SOLVENTE.

A fim de explorar mais possibilidades para a síntese das tiossemicarbazonas testamos a água como solvente (100 °C). Um solvente barato e ecologicamente mais correto que tem um ponto de ebulição maior do que o do etanol (78,4 °C), proporcionando ao meio reacional ser capaz de atingir um temperatura maior. Os tempos reacionais em água foram semelhantes e os resultados foram de bons a excelentes (**Tabela 14**). Mas quando comparamos com os resultados em etanol, no

Tabela 14. Síntese de 4-fenil-tiossemicarbazonas em água (AcOH cat.) comparado com o método de etanol (AcOH cat.).



Entrada	Aldeído	R ¹	R ²	Tiossemicarbazona	Método A		Método B	
					T (h)	Rend. (%)	T (h)	Rend. (%)
1	68c	Cl	H	1c	6	81	15	69
2	68	H	H	1	24	84	24	66
3	68a	OMe	H	1a	24	63	24	82
4	68j	-OCH ₂ O-		1j	8	85	8	85
5	68d	NO ₂	H	1d	12	88	12	84

Condições da reação: ^bComposto carbonilado (2 mmol); hidrato de hidrazina (2 mmol); isotiocianato (2 mmol); solvente (10 mL); Ácido acético (1 gota); sobre aquecimento de 100° C.

^aEtOH= 78,4 °C; ^bH₂O= 100 °C

geral, foram obtidos rendimentos menores. Apesar da água chegar a 100 °C, a incompleta solubilidade dos reagentes no solvente parece ser o limitante para se atingir rendimentos maiores.

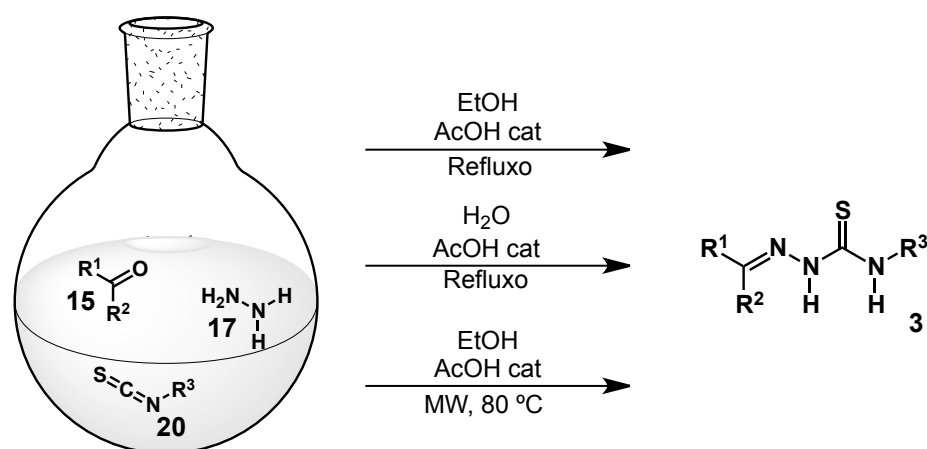
Quando analisamos o mecanismo de ação para a formação das tiossemicarbazonas (**Esquema 18**), verificamos um caráter reversível em todas as etapas da síntese e a possibilidade de ocorrer a reação reversa de hidrólise. Portanto, verificamos a robustez desta metodologia em uma reação passível de hidrólise, utilizando água como solvente.

Apesar, de no geral, a metodologia em água como solvente apresentar sensivelmente rendimentos menores do que em EtOH, a tiossemicarbazona (**1a**) (**Tabela 14, Entrada 3**) teve um rendimento maior em água do que em EtOH. Portanto, apresentando rendimentos satisfatórios e com a utilização de um solvente de menor custo e mais ecológico, a metodologia para a síntese de tiossemicarbazonas em água com catálise ácida se apresenta como uma alternativa interessante.

CAPÍTULO III

CONCLUSÃO

Foram desenvolvidas 3 novas metodologias da síntese tricomponente para as tiossemicarbazonas. A primeira utilizando etanol como solvente e catálise de ácido acético (**Esquema 24**). Além de se utilizar um solvente mais econômico e mais ecológico, foram obtidos rendimentos maiores através desta metodologia. Também obtivemos bons resultados utilizando água como solvente e catálise ácida, fornecendo mais uma alternativa de solvente. Os tempos reacionais foram minimizados com a utilização da síntese em microondas, reações que duravam horas em aquecimento convencional, em microondas gastaram minutos.



Esquema 24. Síntese tricomponente com catálise ácida das tiossemicarbazonas, em etanol, em água e em microondas.

Com a utilização de etanol e catálise ácida, foi viável para sintetizar moléculas inéditas (**Figura 22**). A síntese das 4-butil-tiossemicarbazonas que não havia sido possível na metodologia em metanol, foi possível no presente estudo produzindo 10 novas tiossemicarbazonas.

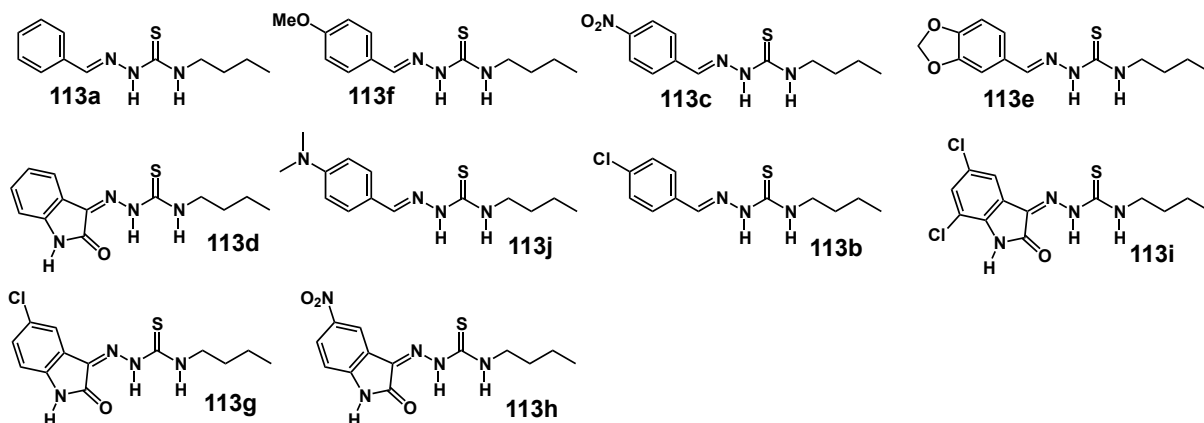
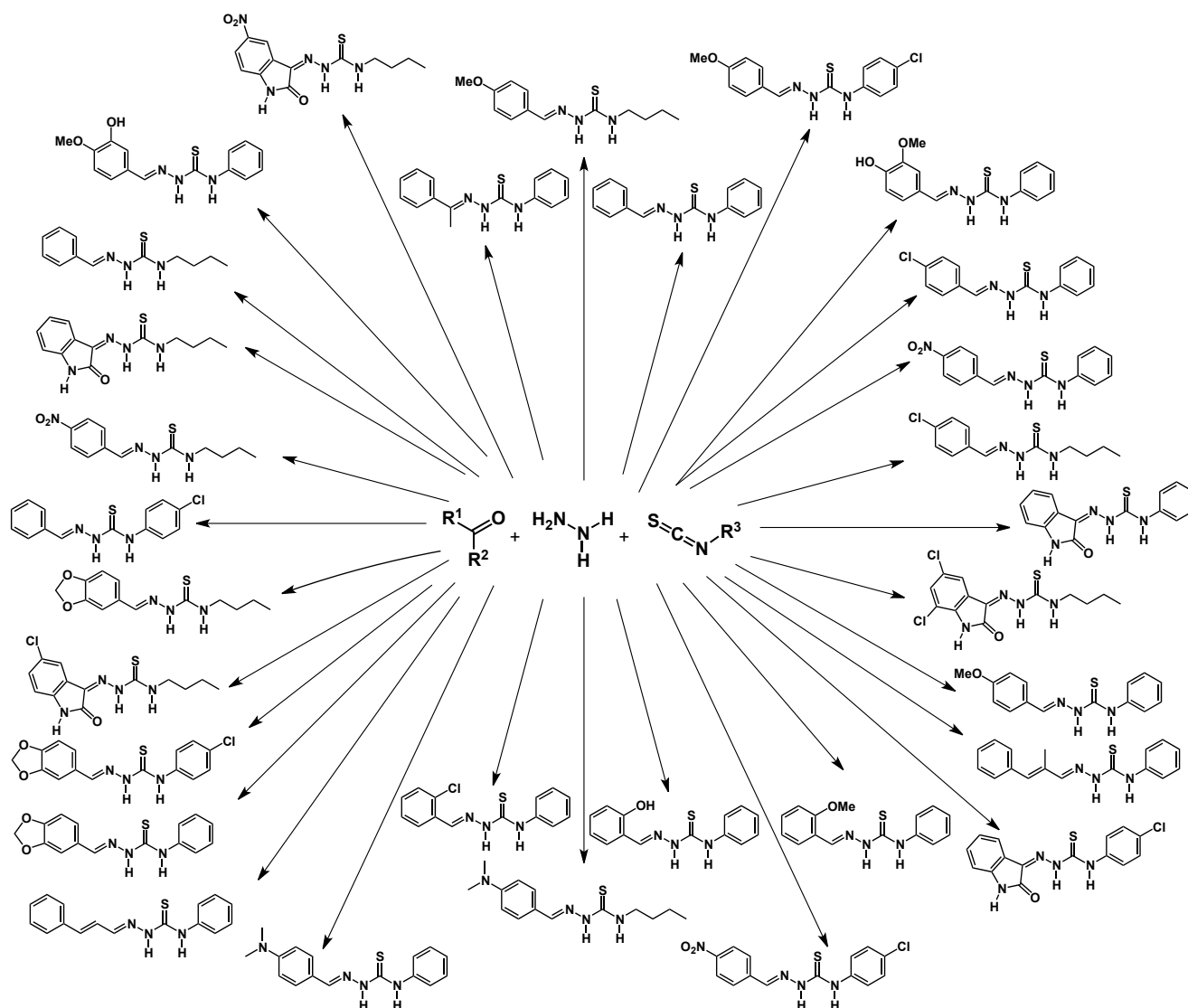


Figura 22. Tiossemicarbazonas inéditas derivadas do isotiocianato de butila.

Desta maneira ampliamos o escopo reacional da síntese tricomponente de tiossemicarbazonas, criando uma biblioteca de compostos no total de 30 moléculas, incluindo substâncias inéditas, para fins de testes biológicos e para a síntese de outros núcleos heteroaromáticos importantes (**Esquema 25**). Promovemos uma síntese mais eficiente, econômica e versátil, ampliando a possibilidade da produção em escala industrial.



Esquema 25. Tiossemicarbazonas sintetizadas utilizando o método tricomponente com catálise ácida.

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

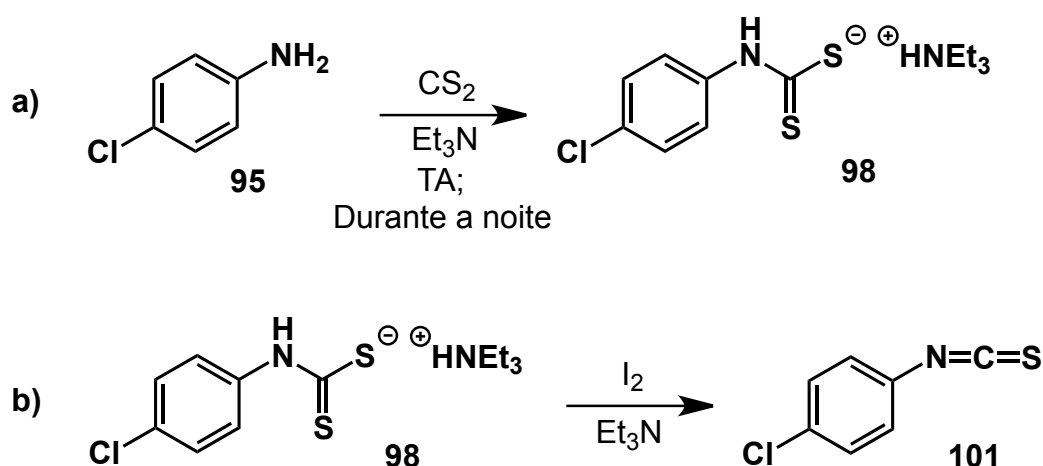
1. GENERALIDADES

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no aparelho IRAffinity - 1, SHIMADZU, com número de ondas em cm^{-1} , utilizando pastilhas de KBr. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos no aparelho Varian Gemini 300, cujos deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano (RMN ^1H), clorofórmio deuterado (RMN ^{13}C), acetona- d_6 (RMN ^{13}C) e DMSO- d_6 (RMN ^{13}C). Os espectros são tabulados, quando for o caso, na ordem de núcleos, multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto; sl, sinal largo) e constante de acoplamento (J) em Hz. Em alguns casos os espectros foram adquiridos em um equipamento Varian INOVA 500. As reações sobre aquecimento de microondas foram realizadas no aparelho CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System, Discover SP - 2455 MHz. A hidrazina utilizada para as reações foi a hidrazina hidratada 80%, sendo necessário calcular a quantidade de mmols de hidrazina presente na solução.

2. EXPERIMENTAL

2.1. Síntese de isotiocianatos.

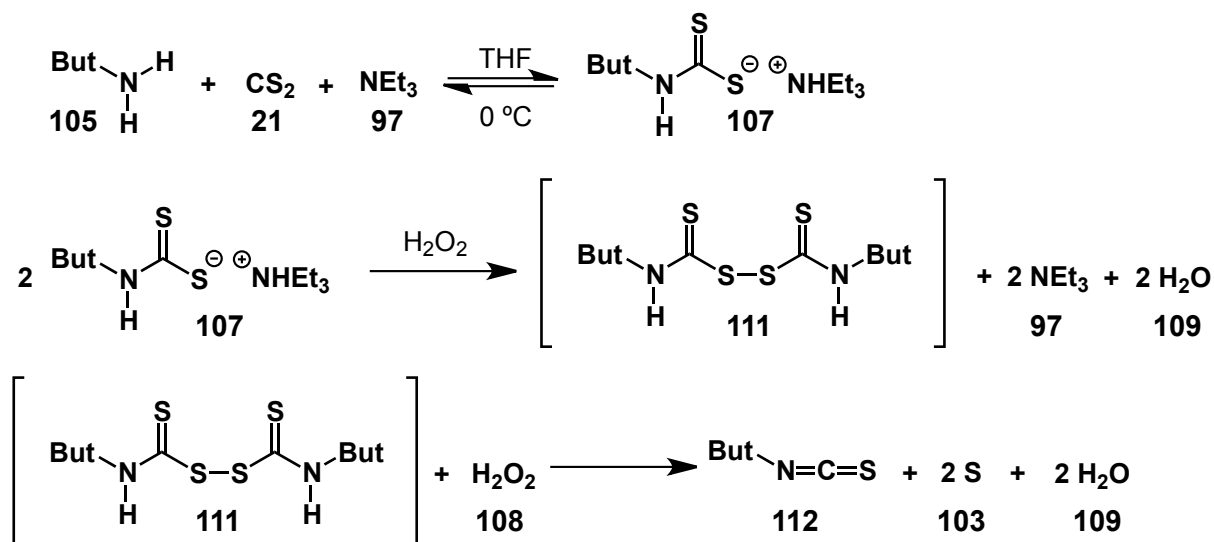
2.1.1. Isotiocianato de *p*-clorofenila.



Esquema 26. a) Síntese do ditiocarbamato;⁵¹ b) Síntese do isotiocianato.⁵²

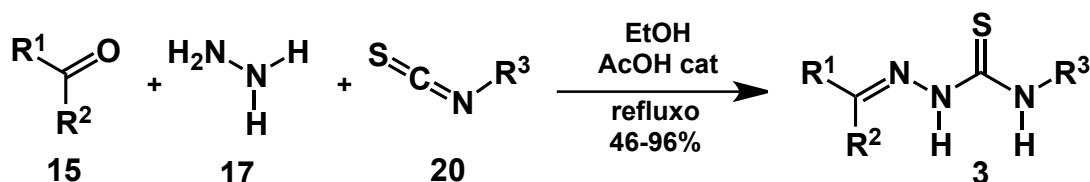
Em um balão de 50mL foi pesado 5,74g (45 mmols) de *p*-cloroanilina (**95**). Foram adicionados 3,25mL (54 mmols) de dissulfeto de carbono e 18,82mL (135 mmols) de trietilamina. A mistura reacional foi deixada sobre agitação a temperatura ambiente durante a noite. No decorrer da reação um sólido amarelo foi precipitando (ditiocarbamato) (**98**). No final do tempo estimado, a reação foi concentrada a pressão reduzida e triturada com éter etílico a quente.

Foi obtido 10,32g (33,84 mmols) do ditiocarbamato (**98**) (75% de rendimento) que foi colocado em um balão de 250mL e adicionado 84,6mL de acetonitrila. À solução foi adicionado 5,14mL (50,76 mmols) de Et₃N e foi mantida em agitação e banho de gelo. Durante 30min o lodo foi adicionado lentamente. O precipitado resultante foi filtrado e concentrado a pressão reduzida. Ao concentrado foi adicionado 254mL de hexano e foram feitas 2 extrações (2x 84,6mL) com HCl 1N e uma lavagem (1x 84,6mL) de H₂O. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro. concentrou-se o produto a pressão reduzida obtendo 99% de rendimento. O rendimento global da reação foi de 74%.

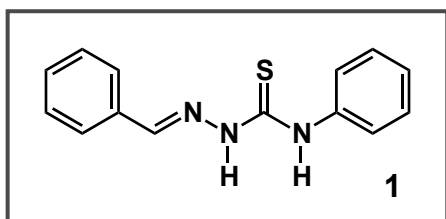
2.1.2. Isotiocianato de butila.⁵³Esquema 27. Síntese do isotiocianato de butila.⁵¹

Em um balão de 250mL contendo 120mL de THF foi adicionado 4g de NaOH e 10mL de n-butilamina (**105**). A reação foi mantida sobre agitação e banho de gelo. Para completa solubilização do NaOH foram adicionados 10mL de água (**109**). Foi adicionado 30mL de dissulfeto de carbono (**21**) e posteriormente 30,6mL de H₂O₂ (**108**) foi sendo adicionado gota a gota através de um funil de adição. Ao final, a reação ficou com uma cor verde-limão. A reação foi elevada a pH 7 adicionando HCl concentrado e concentrada a pressão reduzida, que foi extraída com acetado de etila (3x 50mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, novamente concentrado sobre pressão reduzida. Um óleo incolor de odor característico foi obtido com 62% de rendimento.

2.2. Síntese tricomponente com catálise ácida de tiossemicarbazonas em etanol como solvente:



Em uma solução de 2 mmol do hidrato de hidrazina (17), 2 mmol de isotiocianato (20) e 2 mmol de aldeído ou cetona (15) em 10 mL de EtOH foi adicionado uma gota de ácido acético. A mistura reacional foi mantida sobre refluxo de 80°C. Posteriormente, o sólido (3) foi decantado e triturado com etanol gelado.



Tempo: 24h.

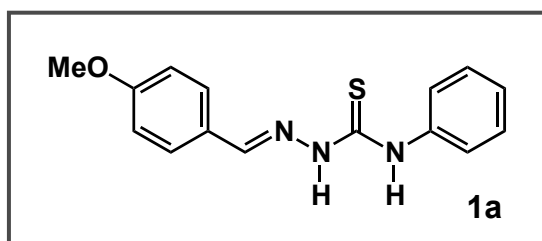
Rendimento: Sólido branco pardo, 84%.

PF: 183,1 - 184,2 °C (Lit⁴⁵: 189,1 - 192,3 °C).

IV (KBr): 3303 cm⁻¹ (N-H); 3161 cm⁻¹ (N-H); 2991 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1508 cm⁻¹ (C=N); 1444 cm⁻¹ (N-CS-N); 1270 cm⁻¹ (C=S); 1201 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶): δ: Lit⁴⁵: 11,81 (1H, s); 10,11 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,92-7,89 (2H, m); 7,57 (2H, d, J = 7,8Hz); 7,44-7,40 (4H, m); 7,37 (1H, t, J = 7,2Hz); 7,20 (1H, t, 7,8Hz).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶): δ: Lit⁴⁵: 176,0; 142,8; 139,0; 133,9; 130,0; 128,6; 128,0; 127,6; 125,8; 125,3.



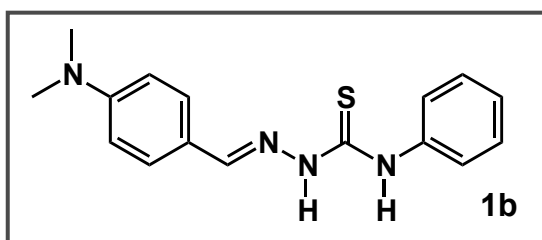
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco pardo, 63%.

PF: 167,8 - 168,1 °C (Lit⁴⁵: 200 - 200,2 °C); 199,8 - 200,1 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3326 cm⁻¹ (N-H); 3211 cm⁻¹ (N-H); 2939 cm⁻¹ (CH); 1546 cm⁻¹ (C=N); 1448 cm⁻¹ (N-CS-N); 1201 cm⁻¹ (C=S); 1024 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,42 (1H, s); 10,02 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,84 (2H, d, J = 8,4Hz); 7,58 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,36 (2H, t, J = 7,5Hz); 7,19 (1H, td, J = 7,5Hz, J = 1,2Hz); 6,98 (2H, d, J = 8,4Hz); 3,32 (3H, s).



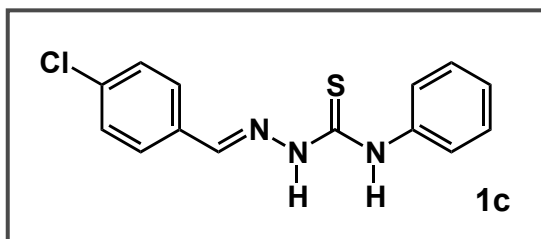
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido amarelo pálido, 96%.

PF: 207,6 - 208,7 °C (Lit⁴⁵: 208 - 210 °C).

IV (KBr): 3325 cm⁻¹ (N-H); 3280 cm⁻¹ (N-H); 2908 cm⁻¹ (CH); 1589 cm⁻¹ (C=N); 1517 cm⁻¹ (C=N); 1442 cm⁻¹ (N-CS-N); 1184 cm⁻¹ (C=S); 1072 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,56 (1H, s); 9,90 (1H, s); 8,05 (1H, s); 7,69 (2H, d, J = 9Hz); 7,61 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,35 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,18 (1H, t, J = 7,2Hz); 6,72 (2H, d, J = 9Hz); 2,97 (6H, s).



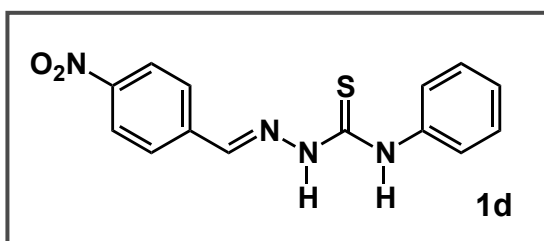
Tempo: 6h.

Rendimento: Sólido amarelo pálido, 81%.

PF: 186,2 - 188,5 °C (Lit⁴⁵: 201 - 202 °C); 201,7 - 202,2 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3309 cm⁻¹ (N-H); 3136 cm⁻¹ (N-H); 2977 cm⁻¹ (CH); 1537 cm⁻¹ (C=N); 1508 cm⁻¹ (C=N); 1444 cm⁻¹ (N-CS-N); 1197 cm⁻¹ (C=S); 1085 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,5; 141,6; 139,4; 134,9; 133,4; 129,6; 129,0; 128,4; 126,4; 125,8.



Tempo: 12h.

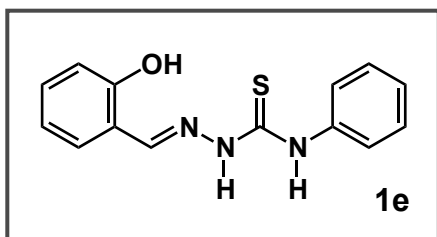
Rendimento: Sólido amarelo, 88%.

PF: 229,7 - 230,8 °C (DEC) (Lit⁴⁵: 196 - 199 °C); 197,3 - 198 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3342 cm⁻¹ (N-H); 3112 cm⁻¹ (N-H); 2987 cm⁻¹ (CH); 1517 cm⁻¹ (C=N); 1450 cm⁻¹ (N-CS-N); 1107 cm⁻¹ (C=S); 1089 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 12,04 (1H, s); 10,27 (1H, s); 8,22-8,14 (5H, m, overlap); 7,51 (2H, d, J = 8.1Hz); 7,36 (2H, t, J = 7,2Hz); 7,2 (1H, t, J = 7,2Hz).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,5; 147,6; 140,5; 140,1; 138,9; 128,4; 128,1; 126,2; 125,6; 123,7.



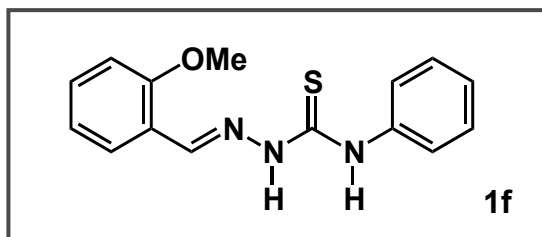
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco pardo, 71%.

PF: 180,1 - 181,5 °C (Lit⁴⁵: 197 - 198,3 °C).

IV (KBr): 3400 cm⁻¹ (N-H); 3149 cm⁻¹ (N-H); 2991 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1080 cm⁻¹ (C=S); 1031 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 175,7; 156,5; 140,0; 139,1; 131,3; 128,0; 127,0; 125,6; 125,1; 120,2; 119,2; 116,0.



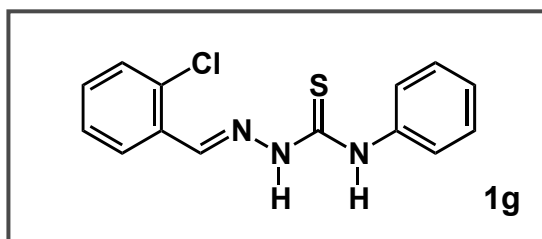
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco pardo, 46%.

PF: 160,6 - 163,3 °C (Lit⁴⁵: 153 - 155 °C).

IV (KBr): 3315 cm⁻¹ (N-H); 3155 cm⁻¹ (N-H); 2993 cm⁻¹ (CH); 1542 cm⁻¹ (C=N); 1508 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1068 cm⁻¹ (C=S); 1027 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 175,4; 158,3; 139,4; 137,8; 131,9; 128,6; 126,1; 125,8; 124,2; 121,5; 120,6; 111,1; 55,5.



Tempo: 24h.

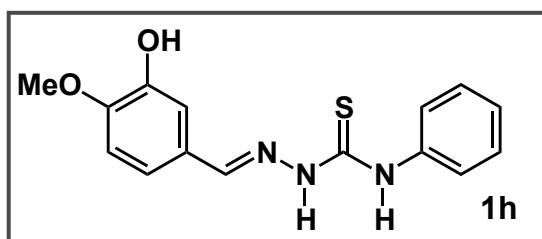
Rendimento: Sólido branco, 69%.

PF: 190,5 - 191,3 °C.

IV (KBr): 3290 cm^{-1} (N-H); 3147 cm^{-1} (N-H); 2999 cm^{-1} (CH); 1552 cm^{-1} (C=N); 1515 cm^{-1} (C=N); 1446 cm^{-1} (N-CS-N); 1191 cm^{-1} (C=S); 1049 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 10,95 (1H, sl); 9,96 (1H, sl); 8,69 (1H, s); 8,31 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1,5Hz); 7,78-7,74 (2H, m); 7,50 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz); 7,45 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1,5Hz); 7,41-7,36 (3H, m); 7,22 (1H, t, J = 7,5Hz).

RMN ^{13}C (125MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 176,81; 176,69; 139,09; 138,62; 133,99; 131,60; 131,28; 129,88; 128,15; 127,43; 127,30; 125,29; 124,75; 124,62.



Tempo: 24h.

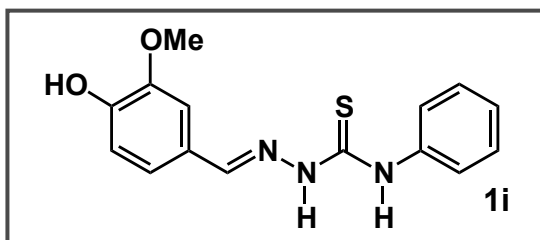
Rendimento: Sólido amarelo pálido, 99%.

PF: 159,6 - 161,7 °C (Lit⁴⁵: 165,5 - 166,7 °C).

IV (KBr): 3334 cm^{-1} (N-H); 3147 cm^{-1} (N-H); 2997 cm^{-1} (CH); 1546 cm^{-1} (C=N); 1512 cm^{-1} (C=N); 1440 cm^{-1} (N-CS-N); 1083 cm^{-1} (C=S); 1033 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (300MHz; DMSO-d_6) δ : Lit⁴⁵: 11,72 (1H, s); 9,97 (1H, s); 9,01 (1H, s); 8,03 (1H, s); 7,58 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,41 (1H, d, J = 2,1Hz); 7,35 (2H, t, J = 7,5Hz); 7,21-7,16 (2H, m); 6,95 (1H, d, J = 8,4Hz); 3,83 (1H, s).

RMN ^{13}C (78MHz; DMSO-d_6) δ : Lit⁴⁵: 175,4; 149,7; 146,6; 143,3; 139,0; 127,9; 126,8; 125,4; 125,0; 120,0; 113,3; 111,6; 55,5.



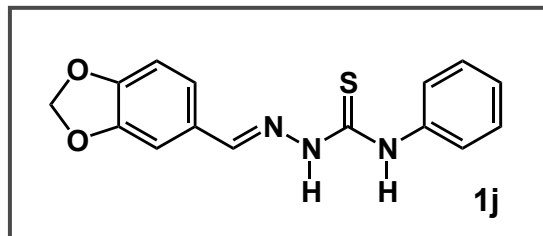
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido amarelo, 47%.

PF: 183,4 - 185,8 °C (Lit⁴⁵: 173,1 - 175,8 °C); 174,2 - 174,8 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3321 cm⁻¹ (N-H); 3141 cm⁻¹ (N-H); 2989 cm⁻¹ (CH); 1552 cm⁻¹ (C=N); 1512 cm⁻¹ (C=N); 1467 cm⁻¹ (N-CS-N); 1068 cm⁻¹ (C=S); 1033 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 175,2; 149,0; 148,0; 143,3; 139,2; 128,1; 126,0; 125,3; 125,3; 122,6; 115,3; 110,0.



Tempo: 8h.

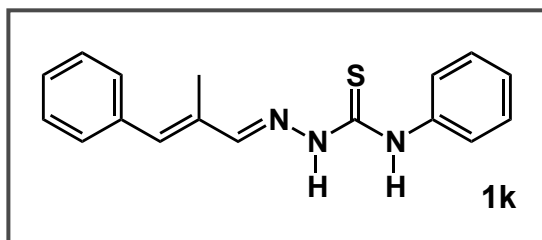
Rendimento: Sólido branco, 85%.

PF: 180,9 - 184,1 °C (Lit⁴⁵: 179,4 - 180,2 °C).

IV (KBr): 3305 cm⁻¹ (N-H); 3137 cm⁻¹ (N-H); 2987 cm⁻¹ (CH); 1554 cm⁻¹ (C=N); 1500 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1251 cm⁻¹ (C=S); 1193 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,72 (1H, s); 10,12 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,82 (1H, d, J = 1,2Hz); 7,58 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,56-7,53 (2H, m); 7,40-7,33 (2H, m); 7,22-7,13 (3H, m); 7,04 (1H, s); 6,21-6,17 (2H, m).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 175,7; 149,0; 148,0; 142,6; 139,0; 128,5; 128,1; 127,9; 126,0; 125,2; 124,2; 108,1; 105,5; 101,4.



Tempo: 24h.

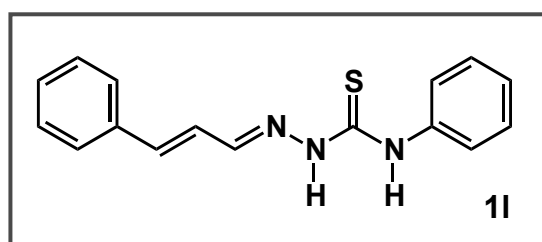
Rendimento: Sólido amarelo, 50%.

PF: 183,1 - 183,6 °C (Lit⁴⁵: 184,7 - 186,5 °C).

IV (KBr): 3299 cm⁻¹ (N-H); 3137 cm⁻¹ (N-H); 2991 cm⁻¹ (CH); 1546 cm⁻¹ (C=N); 1514 cm⁻¹ (C=N); 1444 cm⁻¹ (N-CS-N); 1085 cm⁻¹ (C=S); 1020 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,75 (1H, s); 9,83 (1H, s); 7,97 (1H, s); 7,57 (2H, d, J = 8,1Hz); 7,51-7,29 (6H, m); 7,49 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,2 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,84 (1H, s); 2,21 (3H, s).

RMN ¹³C (78 MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,0; 148,9; 139,4; 137,6; 136,7; 134,7; 129,7; 128,8; 128,4; 128,1; 125,8; 125,5; 13,2.



Tempo: 24h.

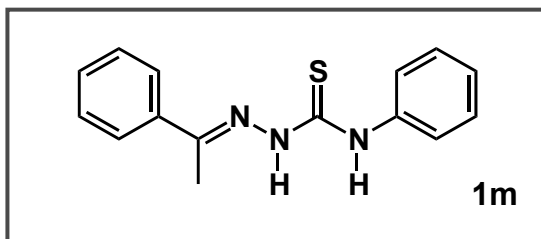
Rendimento: Sólido amarelo, 79%.

PF: 148,4 - 149,1 °C.

IV (KBr): 3269 cm⁻¹ (N-H); 3109 cm⁻¹ (N-H); 2967 cm⁻¹ (CH); 1552 cm⁻¹ (C=N); 1517 cm⁻¹ (C=N); 1448 cm⁻¹ (N-CS-N); 1068 cm⁻¹ (C=S); 991 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ: 10,66 (1H, sl); 9,73 (1H, sl); 8,08 (1H, d, J = 9,5Hz); 7,83-7,80 (2H, m); 7,60 (2H, d, J = 7Hz); 7,46-7,34 (5H, m); 7,19 (1H, t, J = 7Hz); 7,11 (1H, d, J = 16Hz); 7,00 (1H, dd, J = 16Hz, J = 9Hz).

RMN ¹³C (125MHz; (CD₃)₂CO) δ: 176,03; 175,89; 163,10; 144,43; 142,94; 139,63; 139,11; 136,23; 128,93; 128,87; 128,20; 127,00; 125,06; 124,99; 123,85; 123,71.



Tempo: 24h.

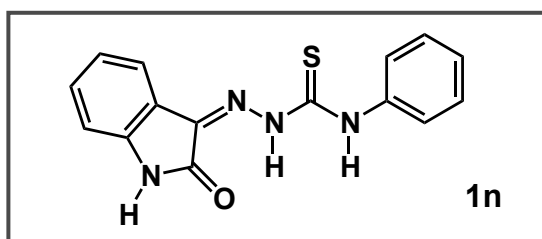
Rendimento: Sólido branco, 82%.

PF: 190,3 - 191,1 °C (Lit⁴⁵: 208 - 210 °C); 208,3 - 208,9 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3301 cm⁻¹ (N-H); 3247 cm⁻¹ (N-H); 3049 cm⁻¹ (CH); 1521 cm⁻¹ (C=N); 1488 cm⁻¹ (C=N); 1442 cm⁻¹ (N-CS-N); 1189 cm⁻¹ (C=S); 1099 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 10,58 (1H, s); 10,03 (1H, s); 8,02-7,99 (2H, m); 7,59 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,43-7,34 (5H, m); 7,20 (1H, t, J = 7,5Hz); 2,39 (3H, s).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 177,9; 149,3; 139,5; 137,5; 129,8; 128,6; 128,4; 127,2; 126,1; 125,8; 14,8.



Tempo: 8h.

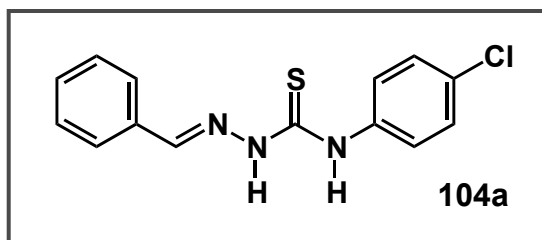
Rendimento: Sólido vermelho, 87%.

PF: 229,8 - 231,9 °C (DEC) (Lit⁴⁵: 196 - 199 °C); 197,1 - 198 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3298 cm⁻¹ (N-H); 3176 cm⁻¹ (N-H); 3058 cm⁻¹ (CH); 1541 cm⁻¹ (C=N); 1494 cm⁻¹ (C=N); 1463 cm⁻¹ (N-CS-N); 1147 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 12,02 (1H, s); 11,26 (1H, s); 10,81 (1H, s); 7,77 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,61 (2H, d, J = 8,4Hz); 7,45-7,34 (3H, m).

RMN ¹³C (78 MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,6; 163,0; 142,7; 138,7; 132,6; 131,7; 128,7; 126,4; 125,9; 122,7; 121,7; 120,1; 111,4.



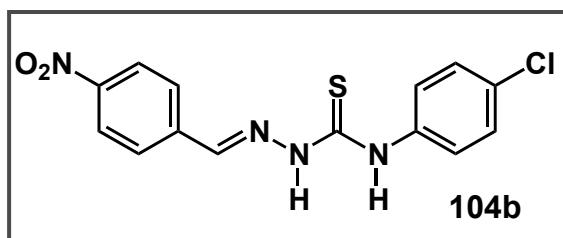
Tempo: 1h.

Rendimento: Sólido marron pálido, 90%.

PF: 171,7 - 172,9 °C (Lit⁴⁵: 201 - 202 °C); 201,5 - 202,3 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3307 cm⁻¹ (N-H); 3145 cm⁻¹ (N-H); 2977 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1504 cm⁻¹ (C=N); 1394 cm⁻¹ (N-CS-N); 1087 cm⁻¹ (C=S); 1014 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,68 (1H, s); 10,13 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,91-7,88 (2H, m); 7,62 (2H, d, J = 6,6Hz); 7,44-7,39 (2H, d, J = 6,6Hz).



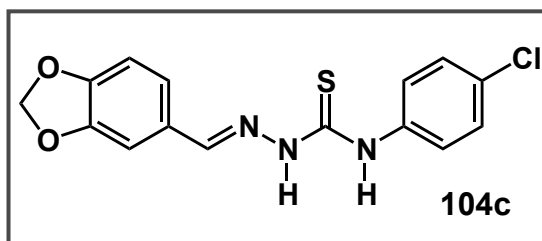
Tempo: 1h.

Rendimento: Sólido amarelo, 79%.

PF: 174,1 - 174,9 °C (Lit⁴⁵: 179,9 - 181,7 °C).

IV (KBr): 3292 cm⁻¹ (N-H); 3178 cm⁻¹ (N-H); 2979 cm⁻¹ (CH); 1519 cm⁻¹ (C=N); 1400 cm⁻¹ (N-CS-N); 1186 cm⁻¹ (C=S); 1080 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 12,15 (1H, s); 10,34 (1H, s); 8,27-8,17 (5H, m); 7,59 (2H, d, J = 9Hz); 7,44 (2H, d, J = 9Hz).



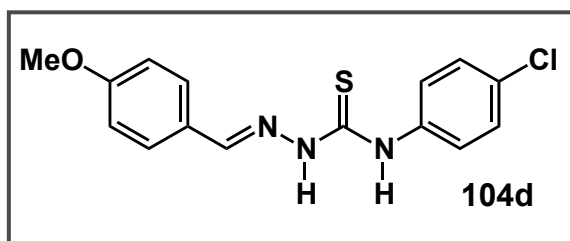
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco pardo, 83%.

PF: 193,8 - 194,7 °C (Lit⁴⁵: 179,5 - 180,8 °C).

IV (KBr): 3301 cm⁻¹ (N-H); 3182 cm⁻¹ (N-H); 2983 cm⁻¹ (CH); 1542 cm⁻¹ (C=N); 1498 cm⁻¹ (C=N); 1440 cm⁻¹ (N-CS-N); 1089 cm⁻¹ (C=S); 1033 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,63 (1H, s); 9,95 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,70-7,63 (5H, m); 7,42-7,38 (2H, m); 6,72 (2H, d, J = 9Hz).



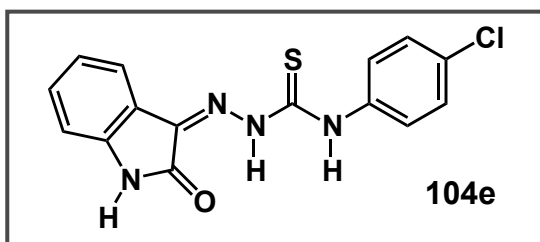
Tempo: 3h.

Rendimento: Sólido branco, 88%.

PF: 179,0 - 180,3 °C (Lit⁴⁵: 200 - 202 °C); 200,7 - 201,9 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3328 cm⁻¹ (N-H); 3151 cm⁻¹ (N-H); 2977 cm⁻¹ (CH); 1542 cm⁻¹ (C=N); 1510 cm⁻¹ (C=N); 1421 cm⁻¹ (N-CS-N); 1070 cm⁻¹ (C=S); 1022 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,77 (1H, s); 10,06 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,84 (2H, d, J = 8,7Hz); 7,62 (2H, d, J = 8,4Hz); 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz); 6,98 (2H, d, J = 8,7Hz).



Tempo: 3h.

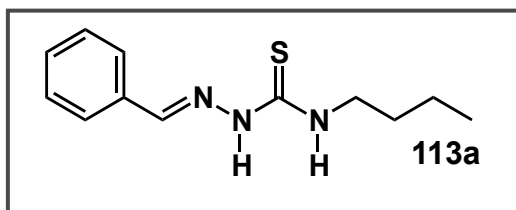
Rendimento: Sólido amarelo, 74%.

PF: 242,3 - 243,1 °C (Lit⁴⁵: 238 - 240 °C).

IV (KBr): 3311 cm⁻¹ (N-H); 3184 cm⁻¹ (N-H); 1525 cm⁻¹ (C=N); 1492 cm⁻¹ (C=N); 1463 cm⁻¹ (N-CS-N); 1168 cm⁻¹ (C=S); 1089 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 12,04 (1H, s); 11,33 (1H, s); 10,83 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 7,8Hz); 7,66 (2H, d, J = 9Hz); 7,48 (2H, d, J = 9Hz); 7,37 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,11 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,94 (1H, d, J = 8,1Hz).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,3; 162,6; 142,5; 137,4; 132,5; 131,5; 130,0; 128,2; 127,2; 122,3; 121,4; 119,8; 111,1.



Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco, 65% (*E:Z* - 3-1).

PF: 123,6 - 124,2 °C.

IV (KBr): 3290 cm⁻¹ (N-H); 3151 cm⁻¹ (N-H); 2954 cm⁻¹ (CH); 2927 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1238 cm⁻¹ (C=S); 1211 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

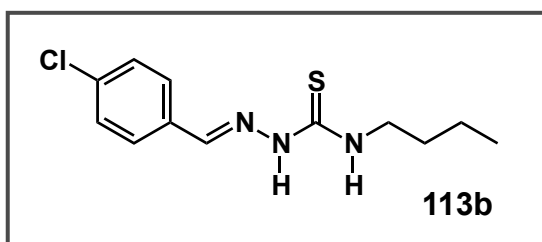
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 10,30 (1H, sl); 8,26 (1H, sl); 8,15 (1H, s); 7,76-7,74 (2H, m); 7,42-7,40 (3H, m); 3,72-3,68 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,67 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,40 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,95 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 10,30 (1H, sl); 8,35 (1H, sl); 8,15 (1H, s); 7,76-7,74 (2H, m); 7,42-7,40 (3H, m); 3,64-3,60 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,60 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,35 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C (125MHz; (CD₃)₂CO) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 178,38; 141,75; 134,54; 129,79; 128,67; 127,13; 43,67; 31,26; 19,84; 13,27.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,46; 141,75; 134,54; 129,79; 128,67; 127,13; 43,97; 30,90; 19,66; 13,27.



Tempo: 12h.

Rendimento: Levemente amarelo, 71% (*E:Z* - 2-1).

PF: 120,1 - 120,9 °C.

IV (KBr): 3259 cm^{-1} (N-H); 3132 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2927 cm^{-1} (CH); 1550 cm^{-1} (C=N); 1489 cm^{-1} (N-CS-N); 1087 cm^{-1} (C=S); 1014 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

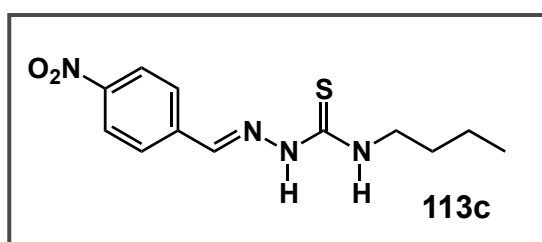
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,77 (1H, sl); 8,61 (1H, s); 7,78 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,43 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,94 (1H, sl); 3,75-3,70 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,69 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,44 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,99 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,77 (1H, sl); 7,83 (1H, s); 7,57 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,38 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,94 (1H, sl); 3,65-3,61 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,34 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,94 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,35; 161,04; 141,00; 129,75; 129,17; 128,41; 44,40; 31,30; 20,13; 13,83.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 182,57; 161,04; 141,00; 137,35; 136,37; 132,51; 131,84; 129,17; 44,87; 30,84; 19,99; 13,72.



Tempo: 12h.

Rendimento: Amarelo, 87% (*E:Z* - 3-1).

PF: 205,8 - 206,3 °C.

IV (KBr): 3363 cm^{-1} (N-H); 3143 cm^{-1} (N-H); 2962 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1523 cm^{-1} (C=N); 1458 cm^{-1} (N-CS-N); 1103 cm^{-1} (C=S); 1083 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

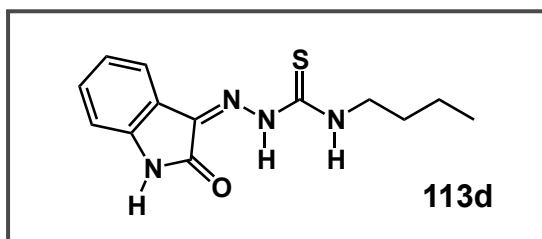
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,78 (1H, sl); 8,27 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 7,89 (1H, s); 7,79 (2H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,45 (1H, sl); 3,77-3,73 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,71 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,46 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,00 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,78 (1H, sl); 8,20 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 7,74 (1H, s); 7,67 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,90 (1H, sl); 3,66-3,62 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,61 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,36 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,94 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,59; 148,57; 139,34; 139,04; 127,73; 124,19; 44,57; 31,21; 20,14; 13,80.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 177,59; 141,55; 139,34; 139,04; 126,38; 124,01; 44,91; 30,82; 19,98; 13,70.



Tempo: 24h.

Rendimento: Cobre, 58% (*Z:E* - 5-1).

PF: 192,2 - 192,8 $^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr): 3348 cm^{-1} (N-H); 3190 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1535 cm^{-1} (C=N); 1408 cm^{-1} (N-CS-N); 1080 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 10,69 (1H, sl); 10,05 (1H, sl) 9,61 (1H, sl); 7,59 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,36 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,08 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,02 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$); 3,76-3,72 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,70 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,42 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,96 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

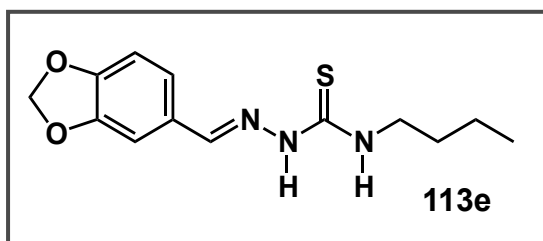
Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 8,78 (1H, sl); 8,35 (1H, sl) 7,79 (1H, sl); 7,42 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,18 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,00 (1H, t, $J = 7,5\text{Hz}$);

6,94 (1H, d, $J = 7,5\text{Hz}$); 3,64-3,60 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,59 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,35 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,91 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 178,20; 142,24; 139,08; 134,14; 122,51; 120,56; 110,16; 44,08; 30,82; 19,82; 13,23.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,45; 131,03; 127,32; 121,60; 117,88; 111,03; 109,97; 43,98; 30,89; 19,66; 13,23.



Tempo: 24h.

Rendimento: Levemente amarelo, 87% (*E:Z* - 3-1).

PF: 144,9 - 145,3 °C.

IV (KBr): 3356 cm^{-1} (N-H); 3132 cm^{-1} (N-H); 2954 cm^{-1} (CH); 2916 cm^{-1} (CH); 1500 cm^{-1} (C=N); 1450 cm^{-1} (N-CS-N); 1195 cm^{-1} (C=S); 1037 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

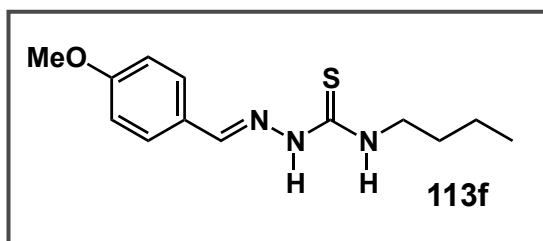
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,43 (1H, sl); 8,53 (1H, s); 7,45 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$); 7,38 (1H, sl); 7,21-7,19 (1H, m) 6,86 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$); 6,02 (2H, s); 3,74-3,70 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,68 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,44 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,98 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,43 (1H, sl); 7,73 (1H, s); 7,69 (1H, sl); 7,21 (1H, m) 7,01 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$; $J = 1,5\text{Hz}$); 6,82 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$); 6,01 (2H, s); 3,65-3,61 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,36 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,94 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,25; 161,12; 142,11; 125,17; 123,90; 108,37; 106,69; 105,41; 101,56; 44,36; 31,35; 20,13; 13,82.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 182,62; 150,32; 149,83; 148,45; 148,35; 128,84; 127,77; 108,45; 101,61; 44,87; 30,84; 19,98; 13,70.



Tempo: 24h.

Rendimento: Levemente amarelo, 75% (*E:Z* - 7-1).

PF: 125,9 - 126,4 °C.

IV (KBr): 3313 cm^{-1} (N-H); 3155 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1512 cm^{-1} (C=N); 1458 cm^{-1} (N-CS-N); 1168 cm^{-1} (C=S); 1029 cm^{-1} (C=S).

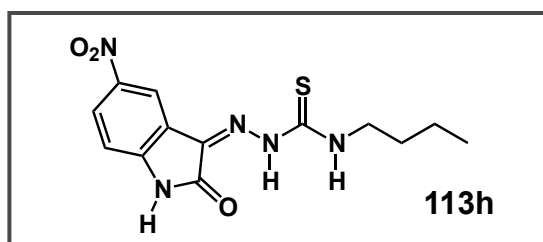
RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,88 (1H, sl); 7,85 (1H, s); 7,57 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,42 (1H, sl); 6,91 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,84 (3H, s); 3,74-3,70 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,68 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,44 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,98 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

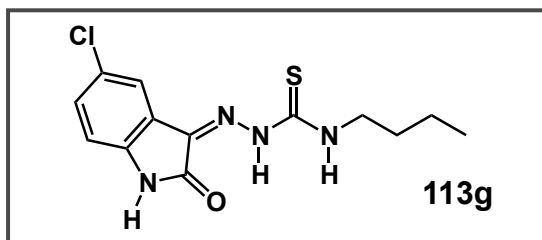
Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,88 (1H, sl); 8,60 (1H, s); 8,09 (1H, sl); 7,78 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,96 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,86 (3H, s); 3,64-3,60 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,59 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,35 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,93 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,06; 161,52; 161,01; 130,12; 128,89; 114,34; 55,40; 44,25; 31,39; 20,13; 13,83.



Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 182,49; 162,02; 161,01; 127,07; 126,09; 114,27; 55,40; 44,79; 30,87; 19,98; 13,72.



Tempo: 12h.

Rendimento: Amarelo, 87% (Z:E - 1,5-1).

PF: 167,4 - 168,1 °C.

IV (KBr): 3410 cm^{-1} (N-H); 3236 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1531 cm^{-1} (C=N); 1446 cm^{-1} (N-CS-N); 1184 cm^{-1} (C=S); 1080 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (E): 12,62 (1H, sl); 10,14 (1H, sl); 9,73 (1H, sl); 7,37-7,35 (1H, m); 7,18 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$); 6,95 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,76-3,72 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,70 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,42 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,96 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (Z): 8,93 (1H, sl); 8,34 (1H, sl); 7,78 (1H, sl); 7,58 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$); 7,37-7,35 (1H, m); 7,03 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,64-3,60 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,35 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,91 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (E): 178,10; 162,87; 137,51; 129,78; 128,66; 127,12; 126,71; 117,53; 111,31; 44,17; 30,77; 19,82; 13,23.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (Z): 183,46; 162,45; 140,74; 130,32; 129,85; 127,45; 126,71; 120,28; 112,43; 43,98; 30,90; 19,66; 13,22.

Tempo: 24h.

Rendimento: Amarelo, 78% (E:Z - 2-1).

PF: 196,3 - 197,5 °C.

IV (KBr): 3340 cm^{-1} (N-H); 3197 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1593 cm^{-1} (C=N); 1462 cm^{-1} (N-CS-N); 1138 cm^{-1} (C=S); 1080 cm^{-1} (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

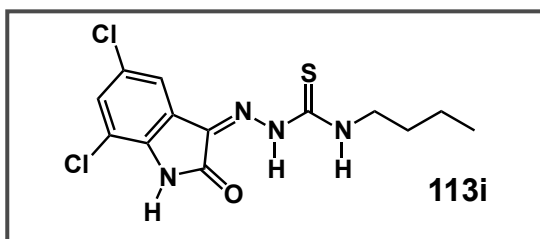
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 12,57 (1H, sl); 10,61 (1H, sl); 9,15 (1H, sl); 8,38 (1H, d, J = 2Hz); 8,29 (1H, dd, J = 8Hz, J = 2Hz); 7,24 (1H, d, J = 8Hz); 3,77-3,73 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,71 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,42 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,96 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 12,57 (1H, sl); 8,33 (1H, sl); 7,78 (1H, sl); 8,21 (1H, d, J = 2Hz); 8,14 (1H, dd, J = 8Hz, J = 2Hz); 7,15 (1H, d, J = 8Hz); 3,64-3,60 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,60 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,35 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C (125MHz; (CD₃)₂CO) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 178,01; 162,83; 146,86; 143,63; 126,51; 115,80; 111,17; 44,27; 30,70; 19,82; 13,20.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,47; 162,83; 128,98; 123,17; 121,36; 112,82; 109,99; 43,97; 30,89; 19,66; 13,20.



Tempo: 12h.

Rendimento: Amarelo, 77% (*Z*:*E* - 5-1).

PF: 187,2 - 188,1 °C.

IV (KBr): 3228 cm⁻¹ (N-H); 3147 cm⁻¹ (N-H); 2958 cm⁻¹ (CH); 2931 cm⁻¹ (CH); 1546 cm⁻¹ (C=N); 1458 cm⁻¹ (N-CS-N); 1188 cm⁻¹ (C=S); 1080 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

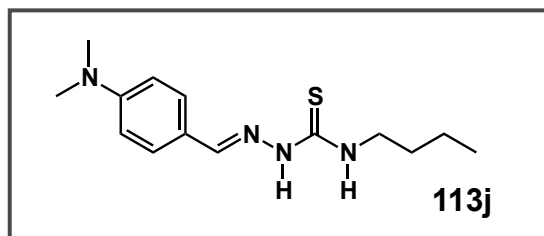
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 10,09 (1H, sl); 9,76 (1H, sl); 9,36 (1H, sl); 7,57 (1H, d, J = 2Hz); 7,45 (1H, d, J = 2Hz); 3,77-3,73 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,71 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,42 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,96 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 10,84 (1H, sl); 9,04 (1H, sl); 8,37 (1H, sl); 7,81 (1H, sl); 7,38 (1H, d, J = 2,5Hz); 7,34 (1H, d, J = 2Hz); 7,26 (1H, d, J = 2Hz); 7,18 (1H, dd, J = 8Hz, J = 2Hz); 6,95 (1H, d, J = 8Hz); 3,64-3,60 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,60 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,35 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ^{13}C (125MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,98; 162,88; 149,09; 137,52; 134,80; 126,95; 126,61; 124,42; 115,36; 44,24; 30, 70; 19,81; 13,23.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,42; 162,49; 129,39; 126,71; 125,83; 118,88; 117,53; 116,12; 111,32; 43,98; 30,89; 19,66; 13,23.



Tempo: 24h.

Rendimento: levemente amarelo, 73% (*E:Z* - 16-1).

PF: 132,7 - 133,4 °C.

IV (KBr): 3325 cm^{-1} (N-H); 3182 cm^{-1} (N-H); 2954 cm^{-1} (CH); 2924 cm^{-1} (CH); 1523 cm^{-1} (C=N); 1431 cm^{-1} (N-CS-N); 1176 cm^{-1} (C=S); 1095 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,42 (1H, sl); 8,57 (1H, s); 7,50 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 7,41 (1H, sl); 6,67 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 3,02 (6H, s); 3,74-3,70 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,68 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,44 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,98 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

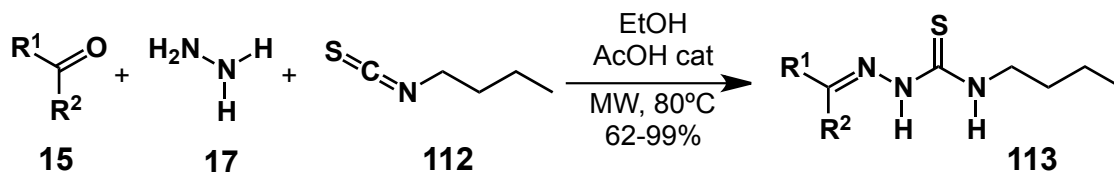
Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,42 (1H, sl); 7,72 (1H, s); 7,50 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 7,41 (1H, sl); 6,71 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 3,03 (6H, s); 3,63-3,59 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,58 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,34 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,93 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

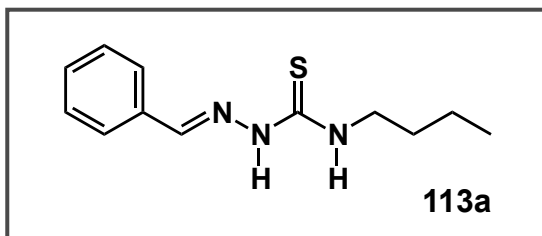
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 160,73; 143,44; 129,85; 128,77; 111,80; 111,75; 44,22; 40,16; 31,44; 20,14; 13,85.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 176,72; 152,11; 151,86; 143,44; 122,30; 120,85; 44,79; 40,16; 30,84; 20,14; 13,85.

2.3. Síntese tricomponente com catálise ácida de tiossemicarbazonas em Microondas:



Em uma solução de 2 mmol do hidrato de hidrazina (**17**), 2 mmol de isotiocianato de butila (**112**) e 2 mmol de aldeído ou cetona (**15**) em 5 mL de EtOH foi adicionado uma gota de ácido acético. A mistura reacional foi submetida a aquecimento de 80°C em microondas. Posteriormente, o sólido (**113**) foi decantado e triturado com etanol gelado.



Tempo: 30min.

Rendimento: Sólido branco, 73% (*E:Z* - 3-1).

PF: 123,9 - 124,8 °C.

IV (KBr): 3290 cm⁻¹ (N-H); 3151 cm⁻¹ (N-H); 2954 cm⁻¹ (CH); 2927 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1095 cm⁻¹ (C=S); 1056 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

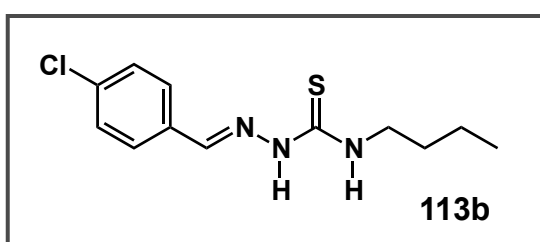
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 10,30 (1H, sl); 8,26 (1H, sl); 8,15 (1H, s); 7,76-7,74 (2H, m); 7,42-7,40 (3H, m); 3,72-3,68 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,67 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,40 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,95 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 10,30 (1H, sl); 8,35 (1H, sl); 8,15 (1H, s); 7,76-7,74 (2H, m); 7,42-7,40 (3H, m); 3,64-3,60 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,35 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,91 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 178,38; 141,75; 134,54; 129,79; 128,67; 127,13; 43,67; 31,26; 19,84; 13,27.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,46; 141,75; 134,54; 129,79; 128,67; 127,13; 43,97; 30,90; 19,66; 13,27.



Tempo: 10min.

Rendimento: Levemente amarelo, 70% (*E:Z* - 2-1).

PF: 120,4 - 121,3 °C.

IV (KBr): 3259 cm^{-1} (N-H); 3132 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2927 cm^{-1} (CH); 1550 cm^{-1} (C=N); 1489 cm^{-1} (N-CS-N); 1087 cm^{-1} (C=S); 1014 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

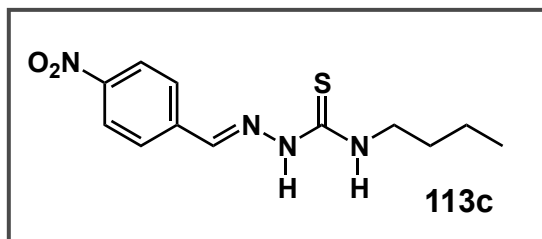
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,77 (1H, sl); 8,61 (1H, s); 7,78 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,43 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,94 (1H, sl); 3,75-3,70 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,69 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,44 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,99 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,77 (1H, sl); 7,83 (1H, s); 7,57 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,38 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,94 (1H, sl); 3,65-3,61 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,34 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,94 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,35; 161,04; 141,00; 129,75; 129,17; 128,41; 44,40; 31,30; 20,13; 13,83.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 182,57; 161,04; 141,00; 137,35; 136,37; 132,51; 131,84; 129,17; 44,87; 30,84; 19,99; 13,72.



Tempo: 10min.

Rendimento: Amarelo, 90% (*E:Z* - 3-1).

PF: 206,1 - 206,7 °C.

IV (KBr): 3363 cm^{-1} (N-H); 3143 cm^{-1} (N-H); 2962 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1523 cm^{-1} (C=N); 1458 cm^{-1} (N-CS-N); 1103 cm^{-1} (C=S); 1083 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

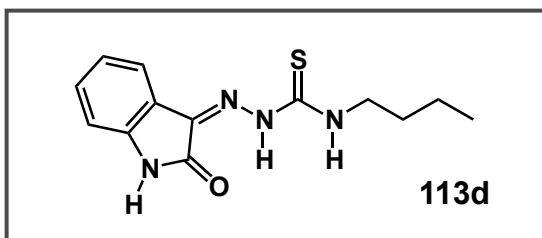
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,78 (1H, sl); 8,27 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 7,89 (1H, s); 7,79 (2H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,45 (1H, sl); 3,77-3,73 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,71 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,46 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,00 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,78 (1H, sl); 8,20 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$); 7,74 (1H, s); 7,67 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,90 (1H, sl); 3,66-3,62 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,61 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,36 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,94 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,59; 148,57; 139,34; 139,04; 127,73; 124,19; 44,57; 31,21; 20,14; 13,80.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 177,59; 141,55; 139,34; 139,04; 126,38; 124,01; 44,91; 30,82; 19,98; 13,70.



Tempo: 30min.

Rendimento: Cobre, 62% (*Z:E* - 5-1).

PF: 192,4 - 192,9 °C.

IV (KBr): 3348 cm^{-1} (N-H); 3190 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1535 cm^{-1} (C=N); 1408 cm^{-1} (N-CS-N); 1080 cm^{-1} (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

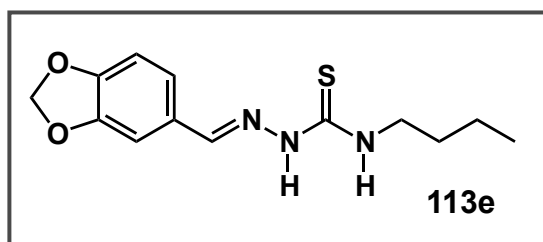
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 10,69 (1H, sl); 10,05 (1H, sl) 9,61 (1H, sl); 7,59 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,36 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,08 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,02 (1H, d, J = 7,5Hz); 3,76-3,72 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,70 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,42 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,96 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 8,78 (1H, sl); 8,35 (1H, sl) 7,79 (1H, sl); 7,42 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,18 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,00 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,94 (1H, d, J = 7,5Hz); 3,64-3,60 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,59 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,35 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C (125MHz; (CD₃)₂CO) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 178,20; 142,24; 139,08; 134,14; 122,51; 120,56; 110,16; 44,08; 30,82; 19,82; 13,23.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,45; 131,03; 127,32; 121,60; 117,88; 111,03; 109,97; 43,98; 30,89; 19,66; 13,23.



Tempo: 30min.

Rendimento: Levemente amarelo, 88% (*E*:*Z* - 3-1).

PF: 144,7 - 145,0 °C.

IV (KBr): 3356 cm⁻¹ (N-H); 3132 cm⁻¹ (N-H); 2954 cm⁻¹ (CH); 2916 cm⁻¹ (CH); 1500 cm⁻¹ (C=N); 1450 cm⁻¹ (N-CS-N); 1195 cm⁻¹ (C=S); 1037 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; CDCl₃) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,43 (1H, sl); 8,53 (1H, s); 7,45 (1H, d, J = 1,5Hz); 7,38 (1H, sl); 7,21-7,19 (1H, m) 6,86 (1H, d, J = 8Hz); 6,02 (2H, s); 3,74-3,70 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,68 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,44 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,98 (3H, t, J = 7,5Hz).

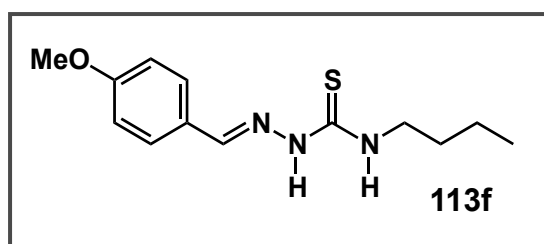
Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,43 (1H, sl); 7,73 (1H, s); 7,69 (1H, sl); 7,21 (1H, m) 7,01 (1H, dd, J = 8Hz; J = 1,5Hz); 6,82 (1H, d, J = 8Hz);

6,01 (2H, s); 3,65-3,61 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,36 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,94 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,25; 161,12; 142,11; 125,17; 123,90; 108,37; 106,69; 105,41; 101,56; 44,36; 31,35; 20,13; 13,82.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 182,62; 150,32; 149,83; 148,45; 148,35; 128,84; 127,77; 108,45; 101,61; 44,87; 30,84; 19,98; 13,70.



Tempo: 40min.

Rendimento: Levemente amarelo, 83% (*E:Z* - 7-1).

PF: 126,2 - 126,6 °C.

IV (KBr): 3313 cm^{-1} (N-H); 3155 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1512 cm^{-1} (C=N); 1458 cm^{-1} (N-CS-N); 1168 cm^{-1} (C=S); 1029 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; CDCl_3) δ :

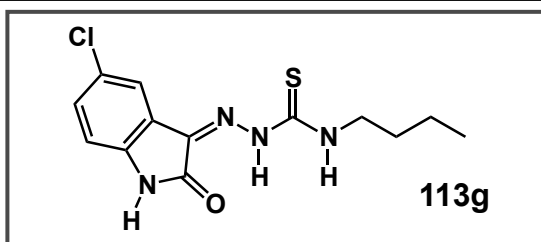
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,88 (1H, sl); 7,85 (1H, s); 7,57 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 7,42 (1H, sl); 6,91 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,84 (3H, s); 3,74-3,70 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,68 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,44 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,98 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,88 (1H, sl); 8,60 (1H, s); 8,09 (1H, sl); 7,78 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 6,96 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,86 (3H, s); 3,64-3,60 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,59 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,35 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,93 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; CDCl_3) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,06; 161,52; 161,01; 130,12; 128,89; 114,34; 55,40; 44,25; 31,39; 20,13; 13,83.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 182,49; 162,02; 161,01; 127,07; 126,09; 114,27; 55,40; 44,79; 30,87; 19,98; 13,72.



Tempo: 20min.

Rendimento: Amarelo, 91% (Z:E - 1,5-1).

PF: 167,1 - 167,4 °C.

IV (KBr): 3410 cm^{-1} (N-H); 3236 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1531 cm^{-1} (C=N); 1446 cm^{-1} (N-CS-N); 1184 cm^{-1} (C=S); 1080 cm^{-1} (C=S).

RMN ^1H (500MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

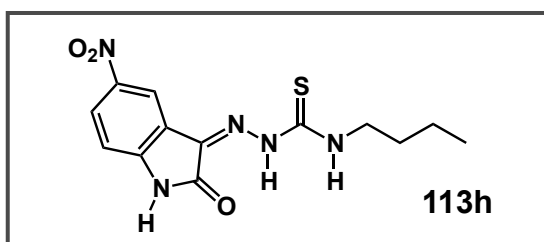
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (E): 12,62 (1H, sl); 10,14 (1H, sl); 9,73 (1H, sl); 7,37-7,35 (1H, m); 7,18 (1H, dd, $J = 2,5\text{Hz}$); 6,95 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,76-3,72 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,70 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,42 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,96 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (Z): 8,93 (1H, sl); 8,34 (1H, sl); 7,78 (1H, sl); 7,58 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$); 7,37-7,35 (1H, m); 7,03 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$); 3,64-3,60 (2H, dt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,60 (2H, qt, $J = 7,5\text{Hz}$); 1,35 (2H, st, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,91 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (125MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ :

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (E): 178,10; 162,87; 137,51; 129,78; 128,66; 127,12; 126,71; 117,53; 111,31; 44,17; 30,77; 19,82; 13,23.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (Z): 183,46; 162,45; 140,74; 130,32; 129,85; 127,45; 126,71; 120,28; 112,43; 43,98; 30,90; 19,66; 13,22.



Tempo: 24h.

Rendimento: Amarelo, 78% (E:Z - 2-1).

PF: 196,3 - 197,5 °C.

IV (KBr): 3340 cm^{-1} (N-H); 3197 cm^{-1} (N-H); 2958 cm^{-1} (CH); 2931 cm^{-1} (CH); 1593 cm^{-1} (C=N); 1462 cm^{-1} (N-CS-N); 1138 cm^{-1} (C=S); 1080 cm^{-1} (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

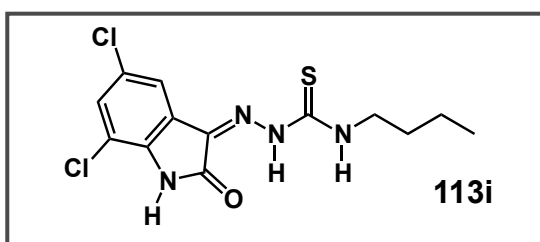
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 12,57 (1H, sl); 10,61 (1H, sl); 9,15 (1H, sl); 8,38 (1H, d, J = 2Hz); 8,29 (1H, dd, J = 8Hz, J = 2Hz); 7,24 (1H, d, J = 8Hz); 3,77-3,73 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,71 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,42 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,96 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 12,57 (1H, sl); 8,33 (1H, sl); 7,78 (1H, sl); 8,21 (1H, d, J = 2Hz); 8,14 (1H, dd, J = 8Hz, J = 2Hz); 7,15 (1H, d, J = 8Hz); 3,64-3,60 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,60 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,35 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C (125MHz; (CD₃)₂CO) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 178,01; 162,83; 146,86; 143,63; 126,51; 115,80; 111,17; 44,27; 30,70; 19,82; 13,20.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,47; 162,83; 128,98; 123,17; 121,36; 112,82; 109,99; 43,97; 30,89; 19,66; 13,20.



Tempo: 20min.

Rendimento: Amarelo, 82% (*Z:E* - 5-1).

PF: 187,2 - 188,1 °C.

IV (KBr): 3228 cm⁻¹ (N-H); 3147 cm⁻¹ (N-H); 2958 cm⁻¹ (CH); 2931 cm⁻¹ (CH); 1546 cm⁻¹ (C=N); 1458 cm⁻¹ (N-CS-N); 1188 cm⁻¹ (C=S); 1080 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; (CD₃)₂CO) δ:

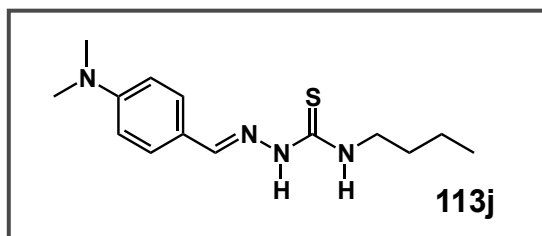
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 10,09 (1H, sl); 9,76 (1H, sl); 9,36 (1H, sl); 7,57 (1H, d, J = 2Hz); 7,45 (1H, d, J = 2Hz); 3,77-3,73 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,71 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,42 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,96 (3H, t, J = 7,5Hz).

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 10,84 (1H, sl); 9,04 (1H, sl); 8,37 (1H, sl); 7,81 (1H, sl); 7,38 (1H, d, J = 2,5Hz); 7,34 (1H, d, J = 2Hz); 7,26 (1H, d, J = 2Hz); 7,18 (1H, dd, J = 8Hz, J = 2Hz); 6,95 (1H, d, J = 8Hz); 3,64-3,60 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,60 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,35 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,91 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C (125MHz; (CD₃)₂CO) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 177,98; 162,88; 149,09; 137,52; 134,80; 126,95; 126,61; 124,42; 115,36; 44,24; 30, 70; 19,81; 13,23.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 183,42; 162,49; 129,39; 126,71; 125,83; 118,88; 117,53; 116,12; 111,32; 43,98; 30,89; 19,66; 13,23.



Tempo: 40min.

Rendimento: Levemente amarelo, 82% (*E:Z* - 16-1).

PF: 132,7 - 133,4 °C.

IV (KBr): 3325 cm⁻¹ (N-H); 3182 cm⁻¹ (N-H); 2954 cm⁻¹ (CH); 2924 cm⁻¹ (CH); 1523 cm⁻¹ (C=N); 1431 cm⁻¹ (N-CS-N); 1176 cm⁻¹ (C=S); 1095 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (500MHz; CDCl₃) δ:

Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 9,42 (1H, sl); 8,57 (1H, s); 7,50 (2H, d, J = 9Hz); 7,41 (1H, sl); 6,67 (2H, d, J = 9Hz); 3,02 (6H, s); 3,74-3,70 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,68 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,44 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,98 (3H, t, J = 7,5Hz).

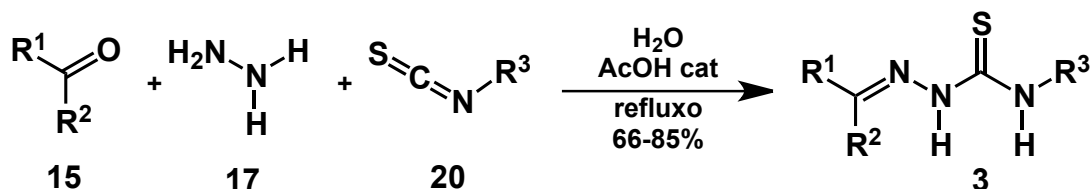
Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 9,42 (1H, sl); 7,72 (1H, s); 7,50 (2H, d, J = 9Hz); 7,41 (1H, sl); 6,71 (2H, d, J = 9Hz); 3,03 (6H, s); 3,63-3,59 (2H, dt, J = 7,5Hz); 1,58 (2H, qt, J = 7,5Hz); 1,34 (2H, st, J = 7,5Hz); 0,93 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN ¹³C (125MHz; CDCl₃) δ:

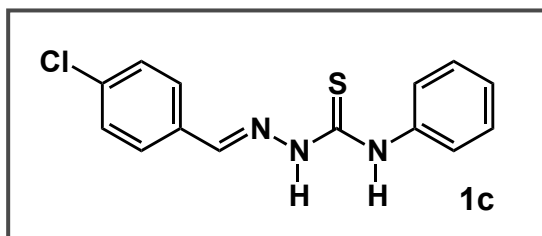
Sinais correspondentes ao isômero majoritário (*E*): 160,73; 143,44; 129,85; 128,77; 111,80; 111,75; 44,22; 40,16; 31,44; 20,14; 13,85.

Sinais correspondentes ao isômero minoritário (*Z*): 176,72; 152,11; 151,86; 143,44; 122,30; 120,85; 44,79; 40,16; 30,84; 20,14; 13,85.

2.4. Síntese tricomponente com catálise ácida de tiossemicarbazonas em água como solvente:



Em uma solução de 2 mmol do hidrato de hidrazina (**17**), 2 mmol de isotiocianato (**20**) e 2 mmol de aldeído ou cetona (**15**) em 10 mL de H₂O foi adicionado uma gota de ácido acético. A mistura reacional foi mantida sobre refluxo de 100°C. Posteriormente, o sólido (**3**) foi decantado e triturado com etanol gelado.



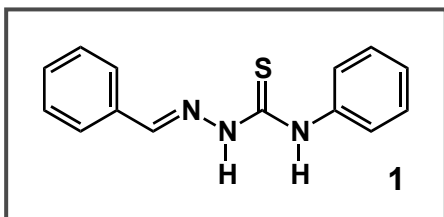
Tempo: 15h.

Rendimento: Sólido amarelo pálido, 69%.

PF: 186,5 - 187,2 °C (Lit⁴⁵: 201 - 202 °C); 201,1 - 202,3 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3309 cm⁻¹ (N-H); 3137 cm⁻¹ (N-H); 2983 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1197 cm⁻¹ (C=S); 1085 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,5; 141,6; 139,4; 134,9; 133,4; 129,6; 129,0; 128,4; 126,4; 125,8.



Tempo: 24h.

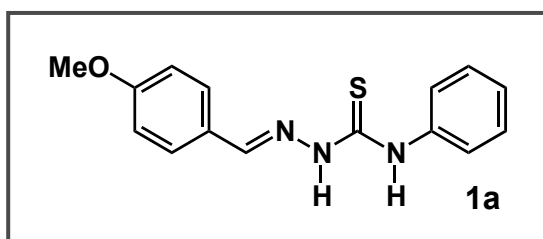
Rendimento: Sólido branco, 66%.

PF: 183,7 - 185,3 °C (Lit⁴⁵: 189,1 - 192,3 °C).

IV (KBr): 3303 cm⁻¹ (N-H); 3161 cm⁻¹ (N-H); 2991 cm⁻¹ (CH); 1539 cm⁻¹ (C=N); 1508 cm⁻¹ (C=N); 1444 cm⁻¹ (N-CS-N); 1270 cm⁻¹ (C=S); 1201 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶): δ : Lit⁴⁵: 11,81 (1H, s); 10,11 (1H, s); 8,16 (1H, s); 7,92-7,89 (2H, m); 7,57 (2H, d, J = 7,8Hz); 7,44-7,40 (4H, m); 7,37 (1H, t, J = 7,2Hz); 7,20 (1H, t, 7,8Hz).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶): δ : Lit⁴⁵: 176,0; 142,8; 139,0; 133,9; 130,0; 128,6; 128,0; 127,6; 125,8; 125,3.



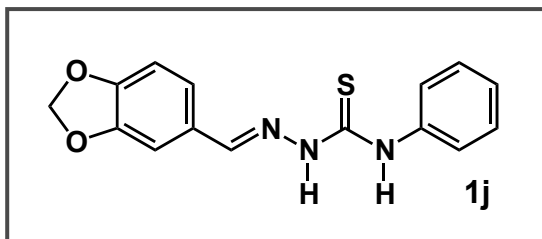
Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco pardo, 82%.

PF: 152,5 - 153,3 °C (Lit⁴⁵: 200 - 200,2 °C); 200,4 - 201,1 °C (recristalizado em MeOH).

IV (KBr): 3326 cm⁻¹ (N-H); 3194 cm⁻¹ (N-H); 2985 cm⁻¹ (CH); 1544 cm⁻¹ (C=N); 1504 cm⁻¹ (C=N); 1446 cm⁻¹ (N-CS-N); 1203 cm⁻¹ (C=S); 1024 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶): δ : Lit⁴⁵: 11,42 (1H, s); 10,02 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,84 (2H, d, J = 8,4Hz); 7,58 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,36 (2H, t, J = 7,5Hz); 7,19 (1H, td, J = 7,5Hz, J = 1,2Hz); 6,98 (2H, d, J = 8,4Hz); 3,32 (3H, s).



Tempo: 8h.

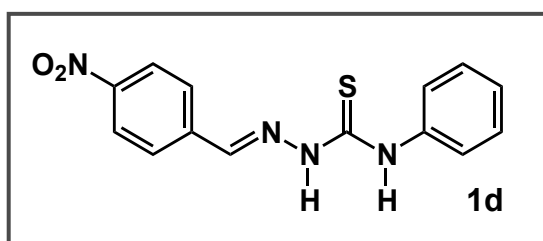
Rendimento: Sólido branco, 85%.

PF: 175,4 - 176,1 °C (Lit⁴⁵: 179,4 - 180,2 °C).

IV (KBr): 3305 cm⁻¹ (N-H); 3132 cm⁻¹ (N-H); 2987 cm⁻¹ (CH); 1552 cm⁻¹ (C=N); 1500 cm⁻¹ (C=N); 1448 cm⁻¹ (N-CS-N); 1249 cm⁻¹ (C=S); 1193 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 11,72 (1H, s); 10,12 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,82 (1H, d, J = 1,2Hz); 7,58 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,56-7,53 (2H, m); 7,40-7,33 (2H, m); 7,22-7,13 (3H, m); 7,04 (1H, s); 6,21-6,17 (2H, m).

RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 175,7; 149,0; 148,0; 142,6; 139,0; 128,5; 128,1; 127,9; 126,0; 125,2; 124,2; 108,1; 105,5; 101,4.



Tempo: 12h.

Rendimento: Sólido amarelo, 84%.

PF: 237,8 - 239,9 °C (Lit⁴⁵: 196 - 199 °C); 197,3 - 198 °C (recristalizado em MeOH).

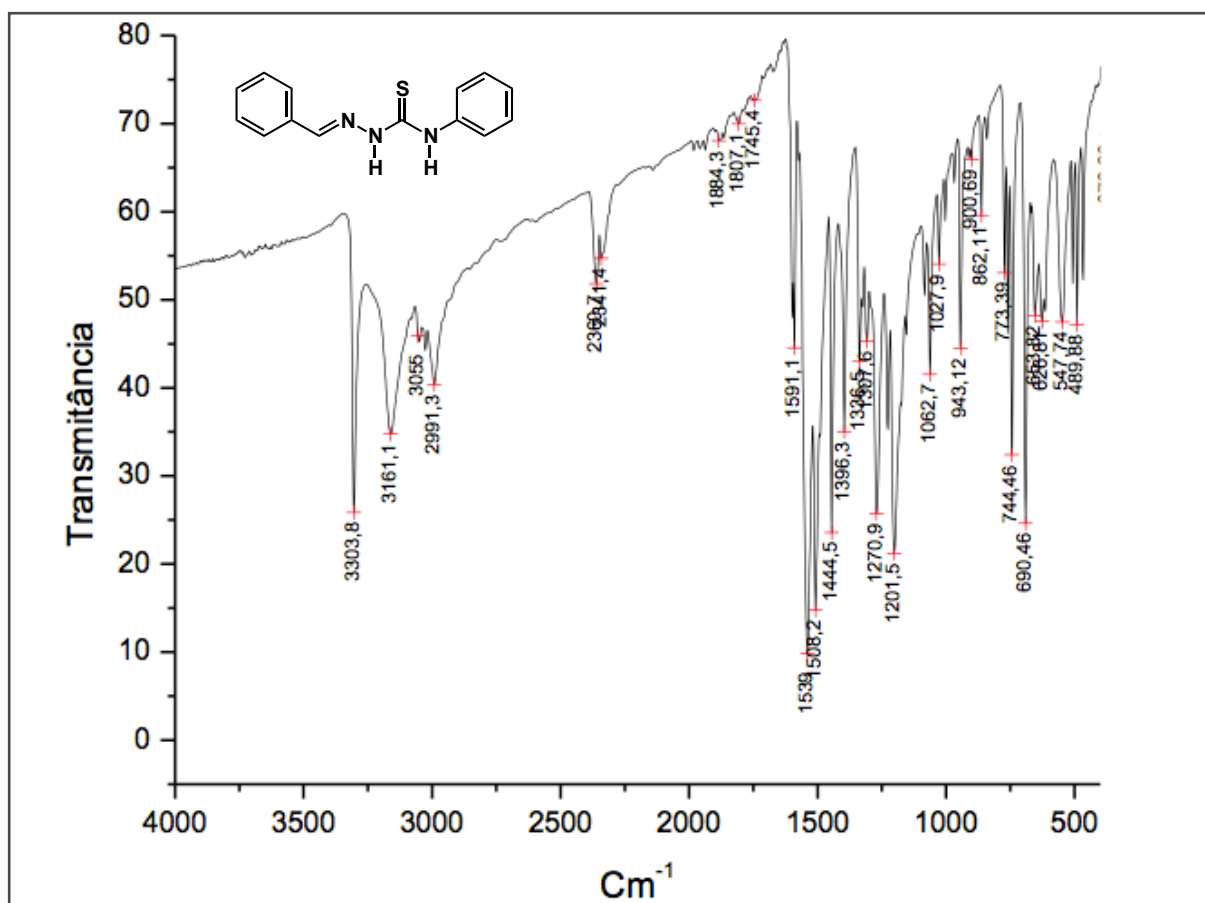
IV (KBr): 3342 cm⁻¹ (N-H); 3112 cm⁻¹ (N-H); 2933 cm⁻¹ (CH); 1517 cm⁻¹ (C=N); 1450 cm⁻¹ (N-CS-N); 1107 cm⁻¹ (C=S); 1010 cm⁻¹ (C=S).

RMN ¹H (300MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 12,04 (1H, s); 10,27 (1H, s); 8,22-8,14 (5H, m, overlap); 7,51 (2H, d, J = 8.1Hz); 7,36 (2H, t, J = 7,2); 7,2 (1H, t, J = 7,2Hz).

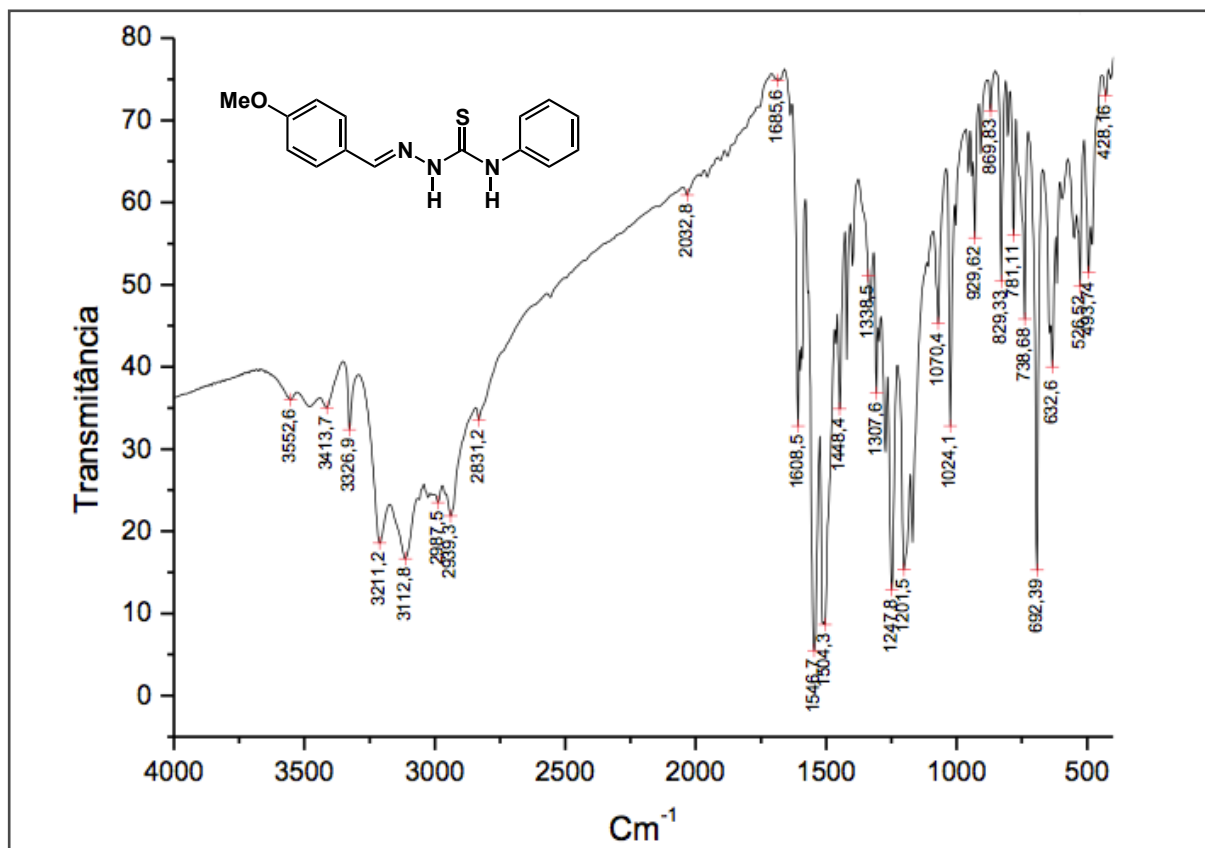
RMN ¹³C (78MHz; DMSOd⁶) δ: Lit⁴⁵: 176,5; 147,6; 140,5; 140,1; 138,9; 128,4; 128,1; 126,2; 125,6; 123,7.

CAPÍTULO V

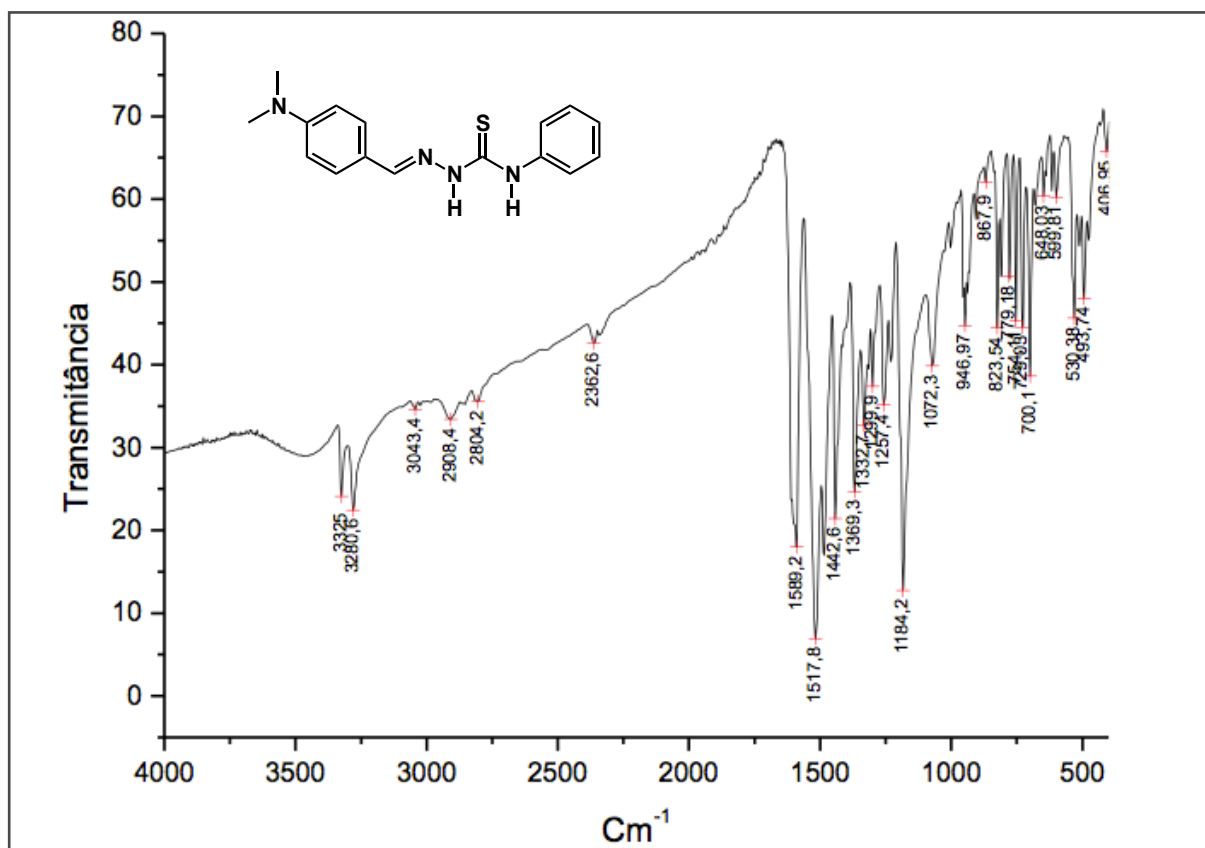
ESPECTROS



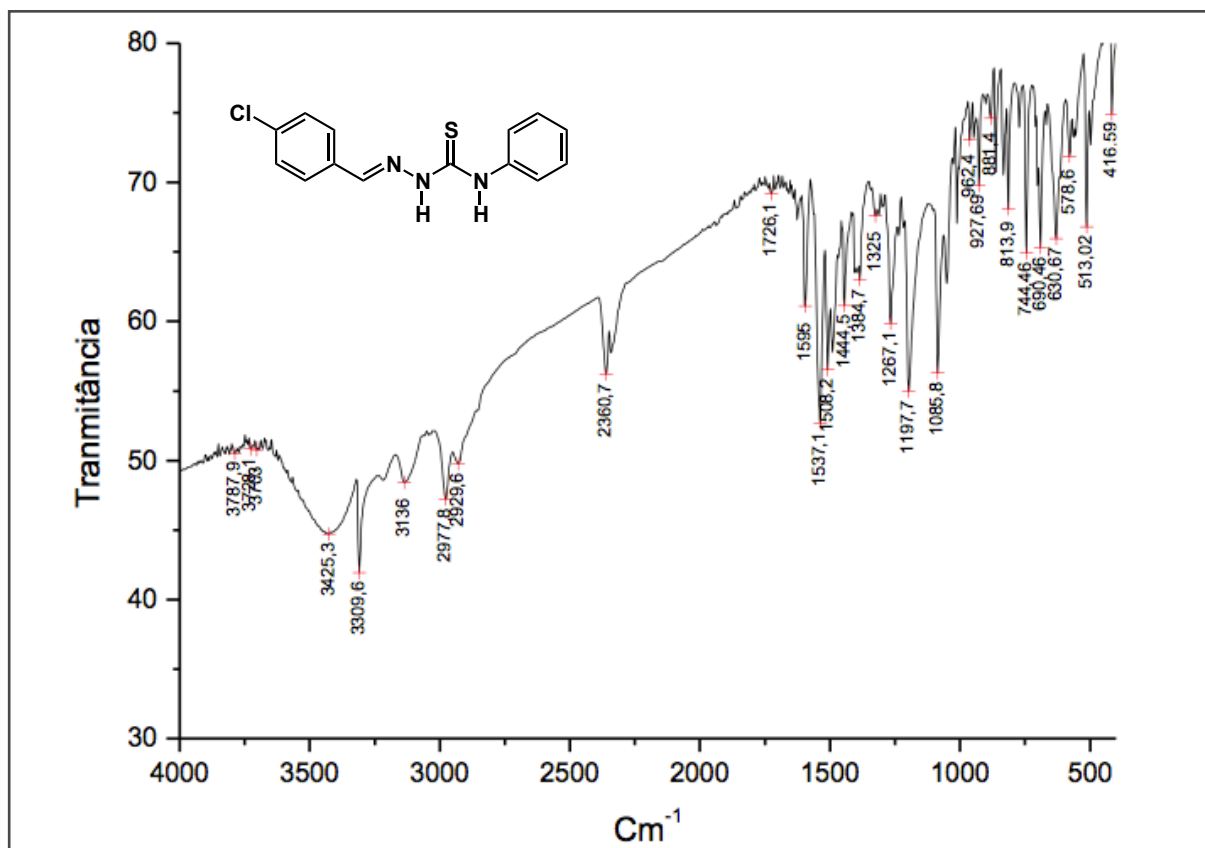
Espectro 1. Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1).



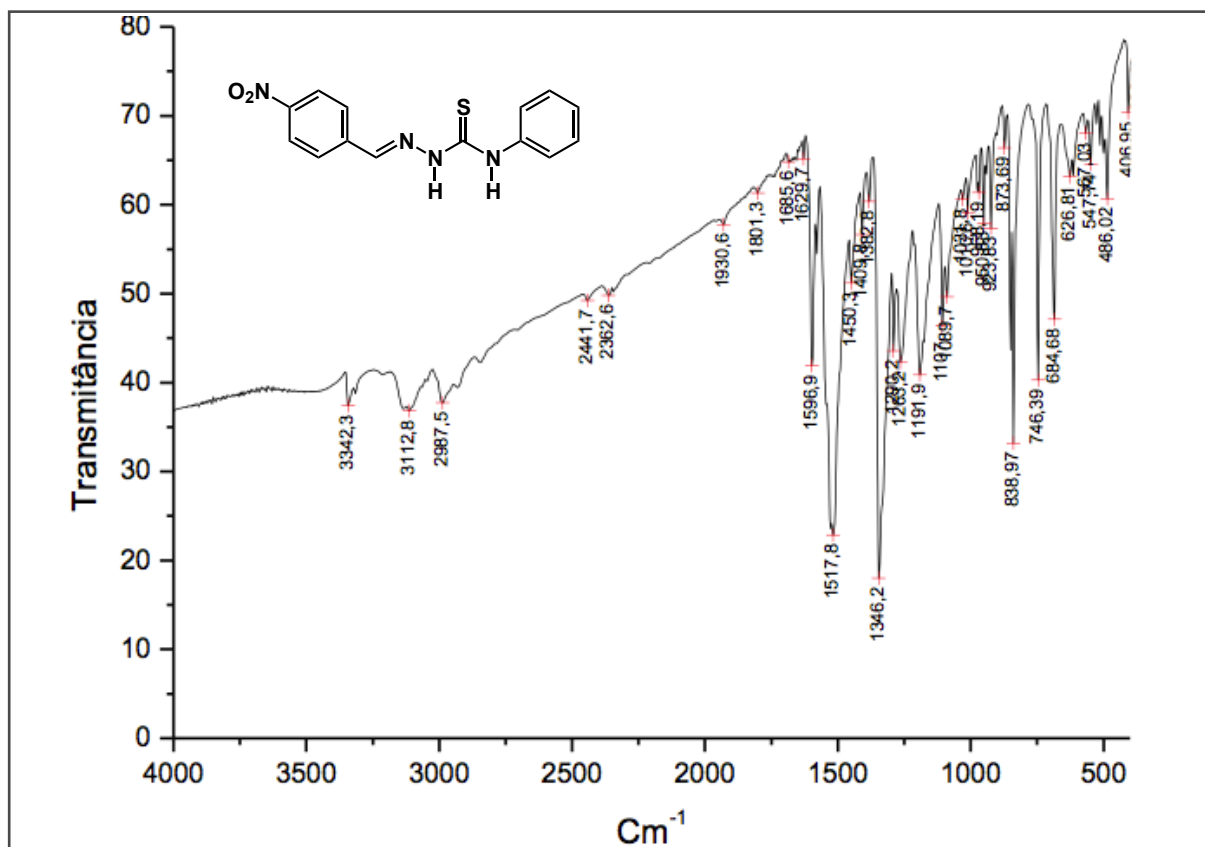
Espectro 2. Espectro de IV (KBr) da *p*-metoxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1a).



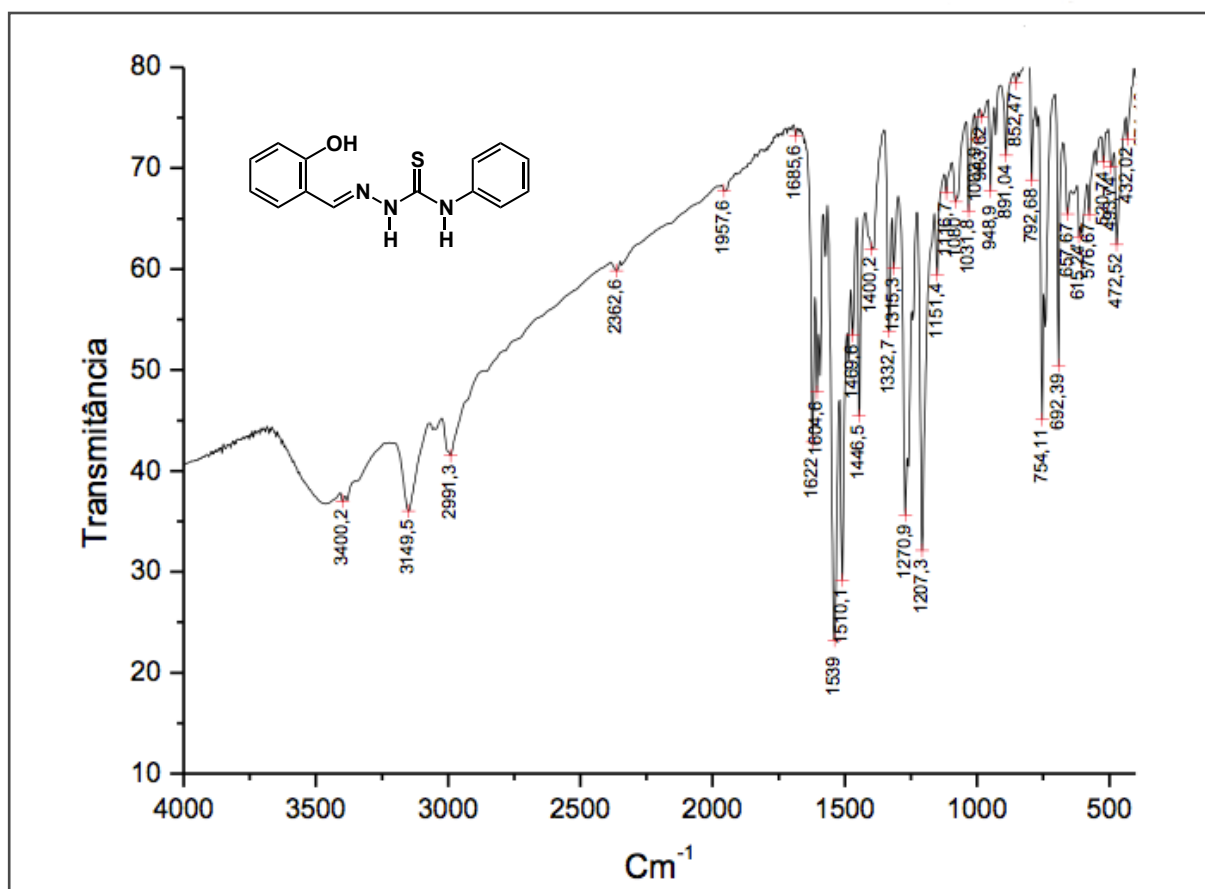
Espectro 3. Espectro de IV (KBr) da *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1b).



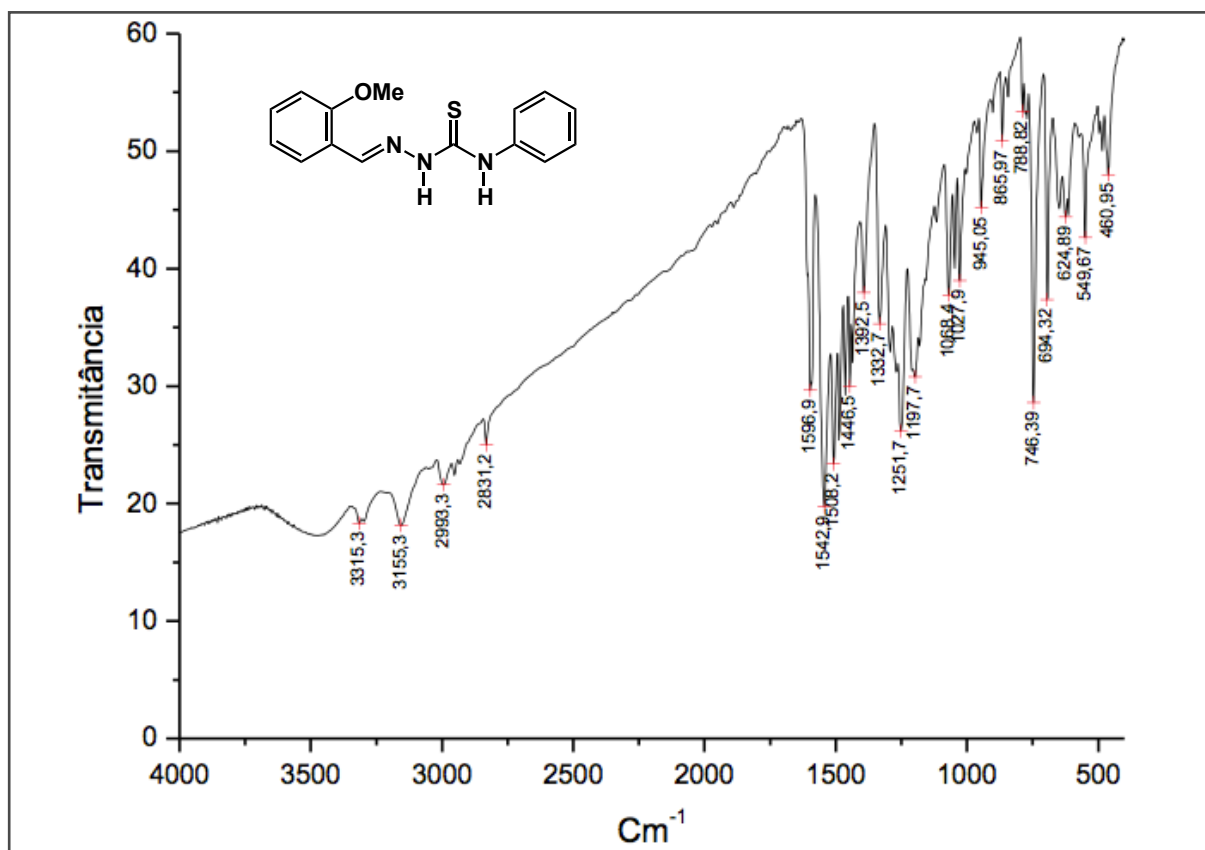
Espectro 4. Espectro de IV (KBr) da *p*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (1c).



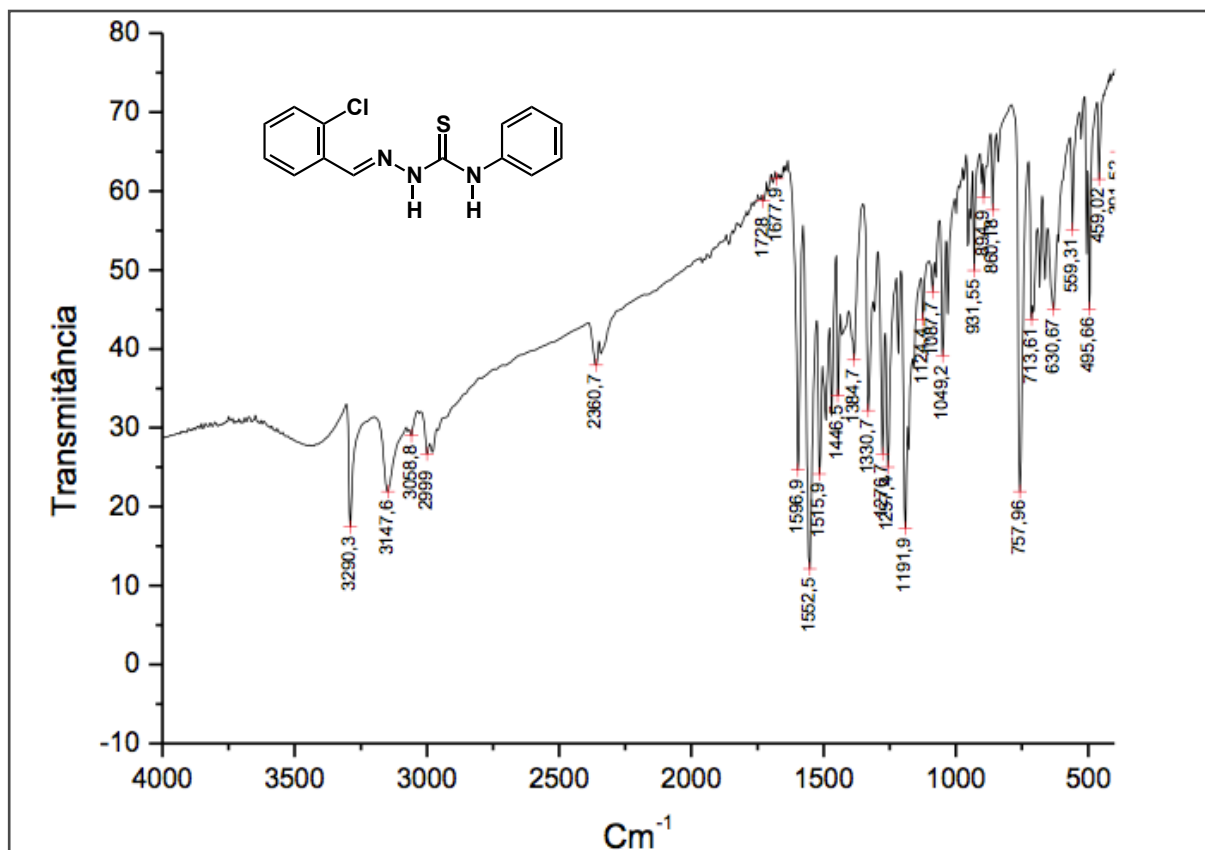
Espectro 5. Espectro de IV (KBr) da *p*-nitro-benzaldeído-4-fenil-tiosemicarbazona (1d).



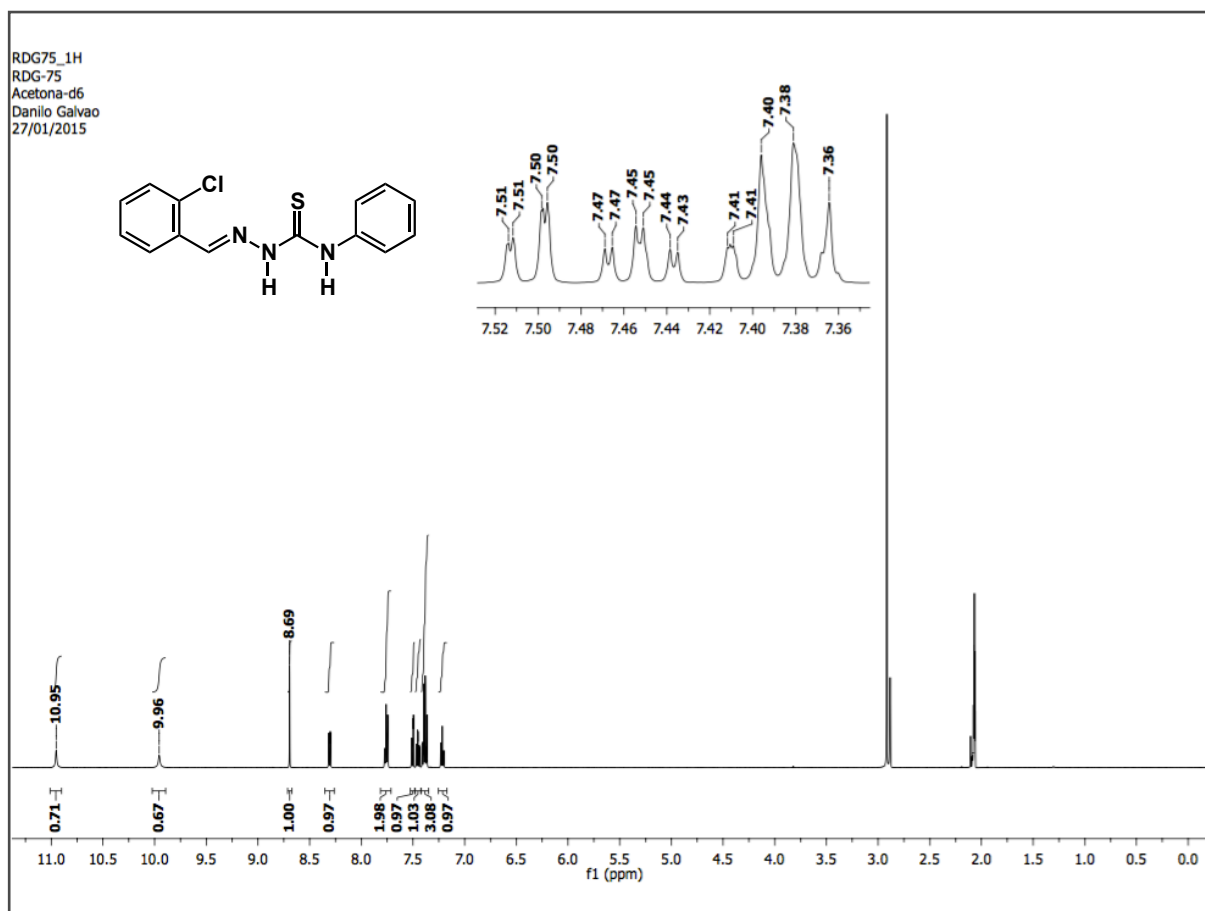
Espectro 6. Espectro de IV (KBr) da *o*-hidroxi-benzaldeído-4-fenil-tiosemicarbazona (1e).



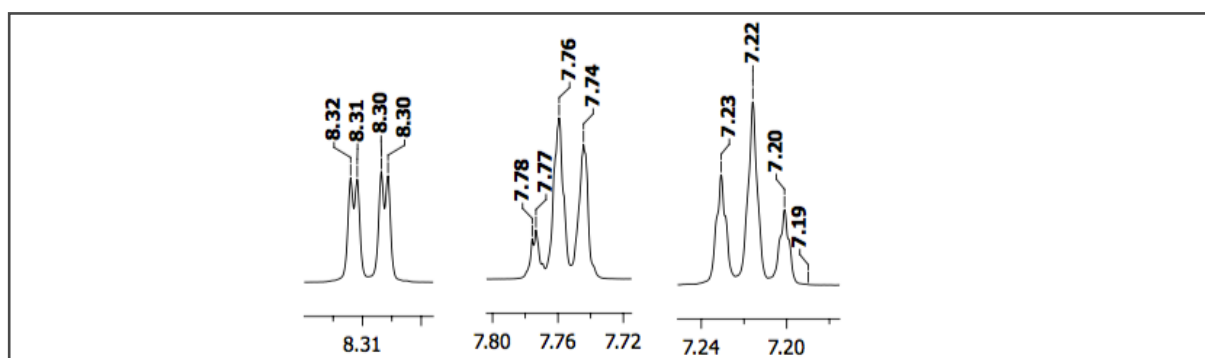
Espectro 7. Espectro de IV (KBr) da *o*-metoxi-benzaldeído-4-fenil-tiosemicarbazona (**1f**).



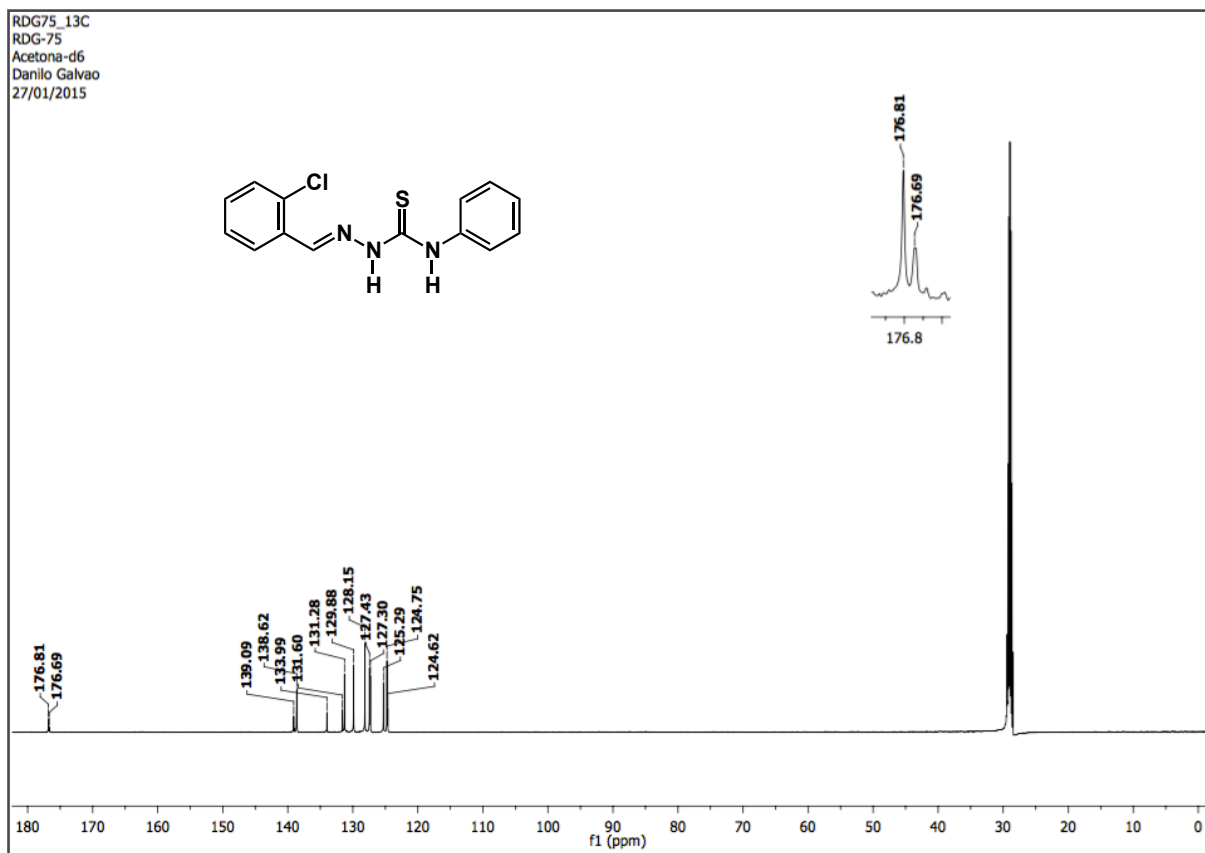
Espectro 8. Espectro de IV (KBr) da *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiosemicarbazona (**1g**).



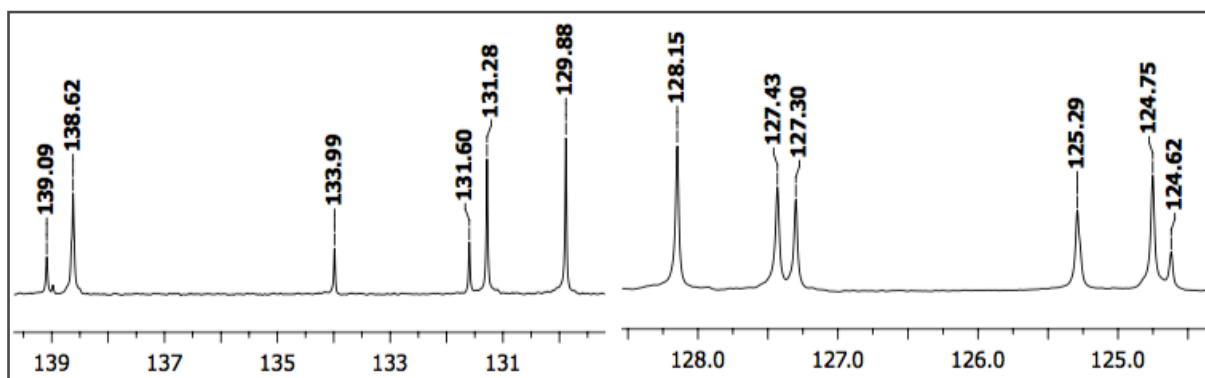
Espectro 9. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1g**).



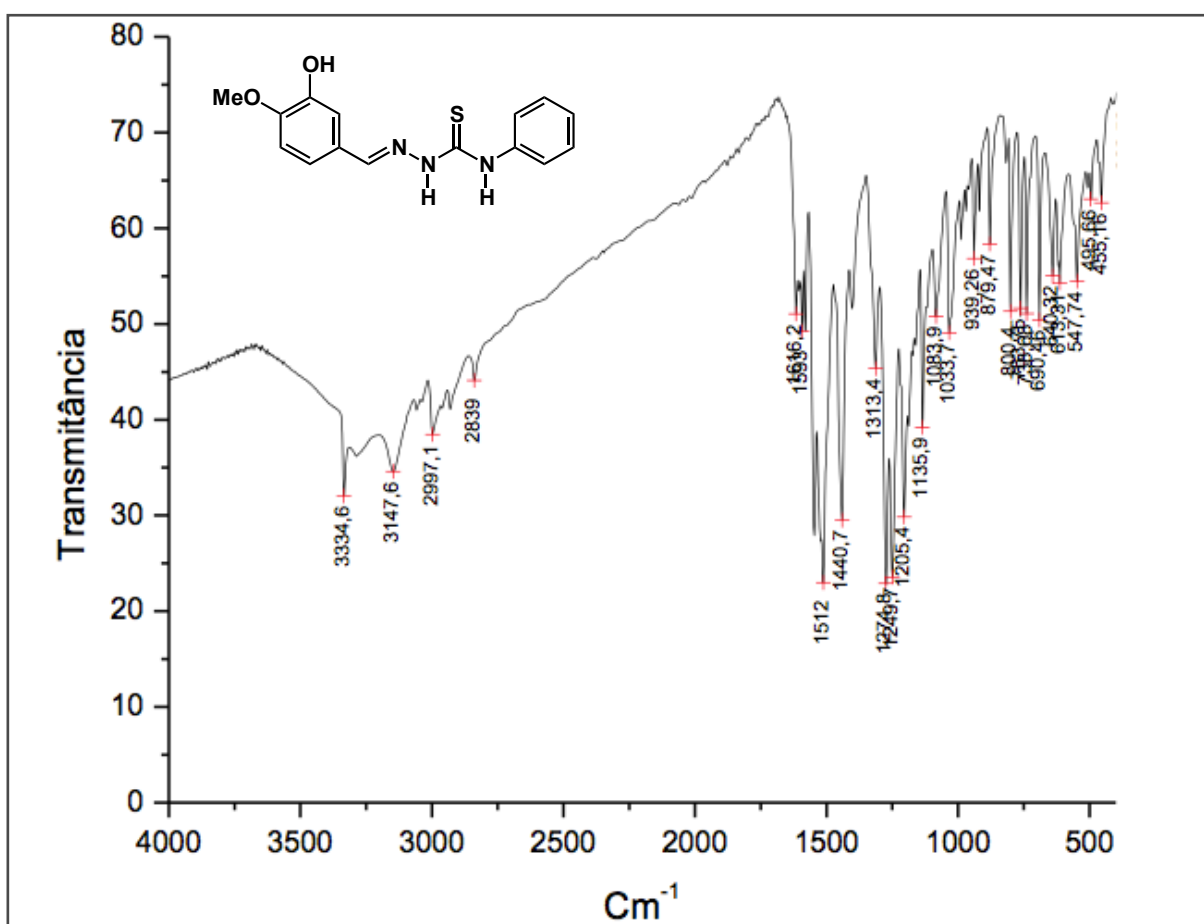
Espectro 10. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1g**).



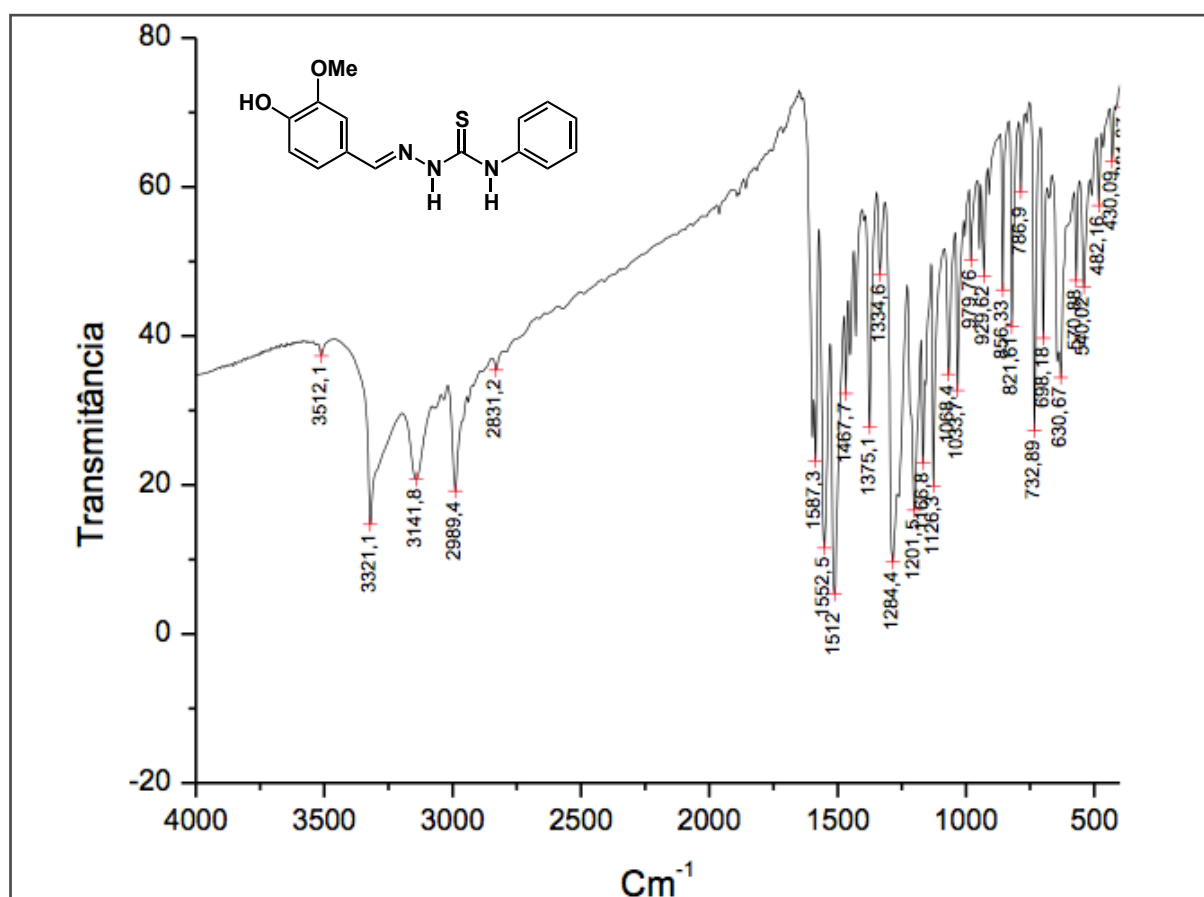
Espectro 11. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1g**).



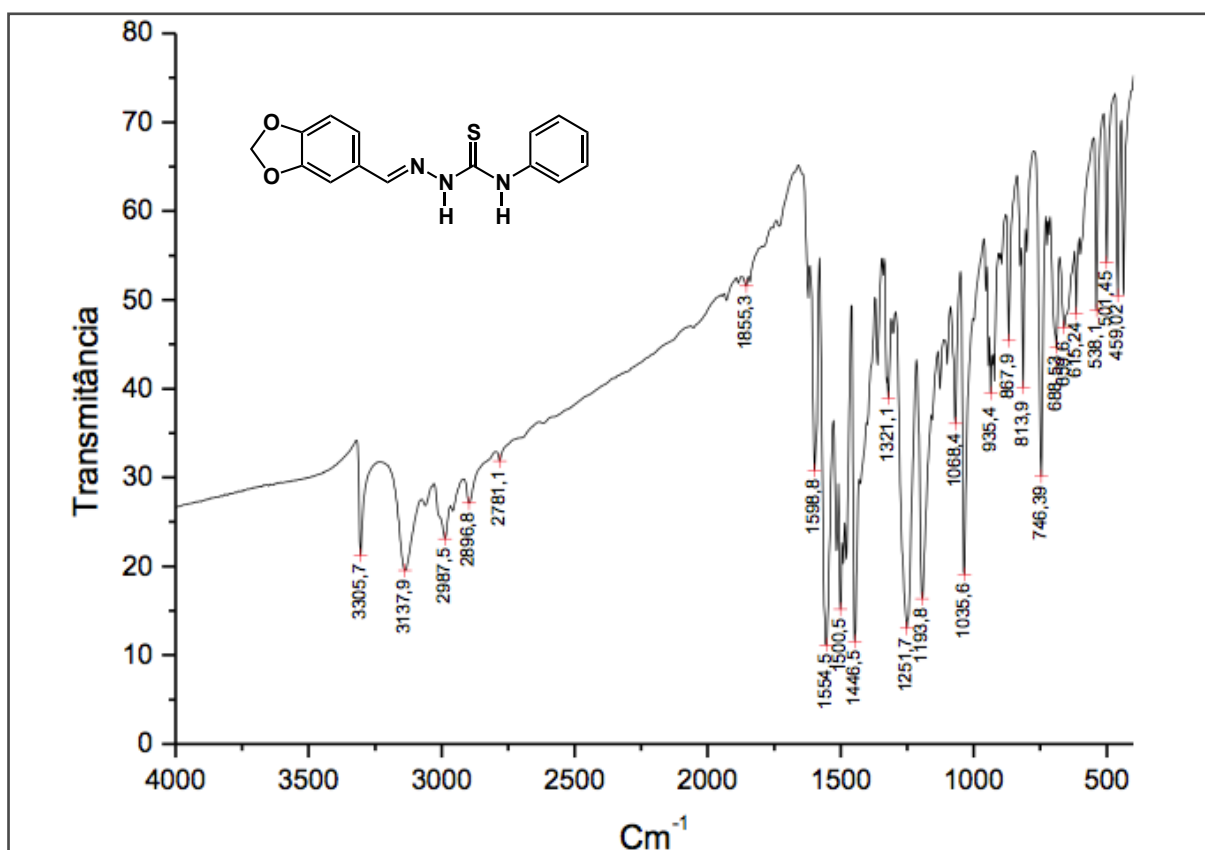
Espectro 12. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da *o*-cloro-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1g**).



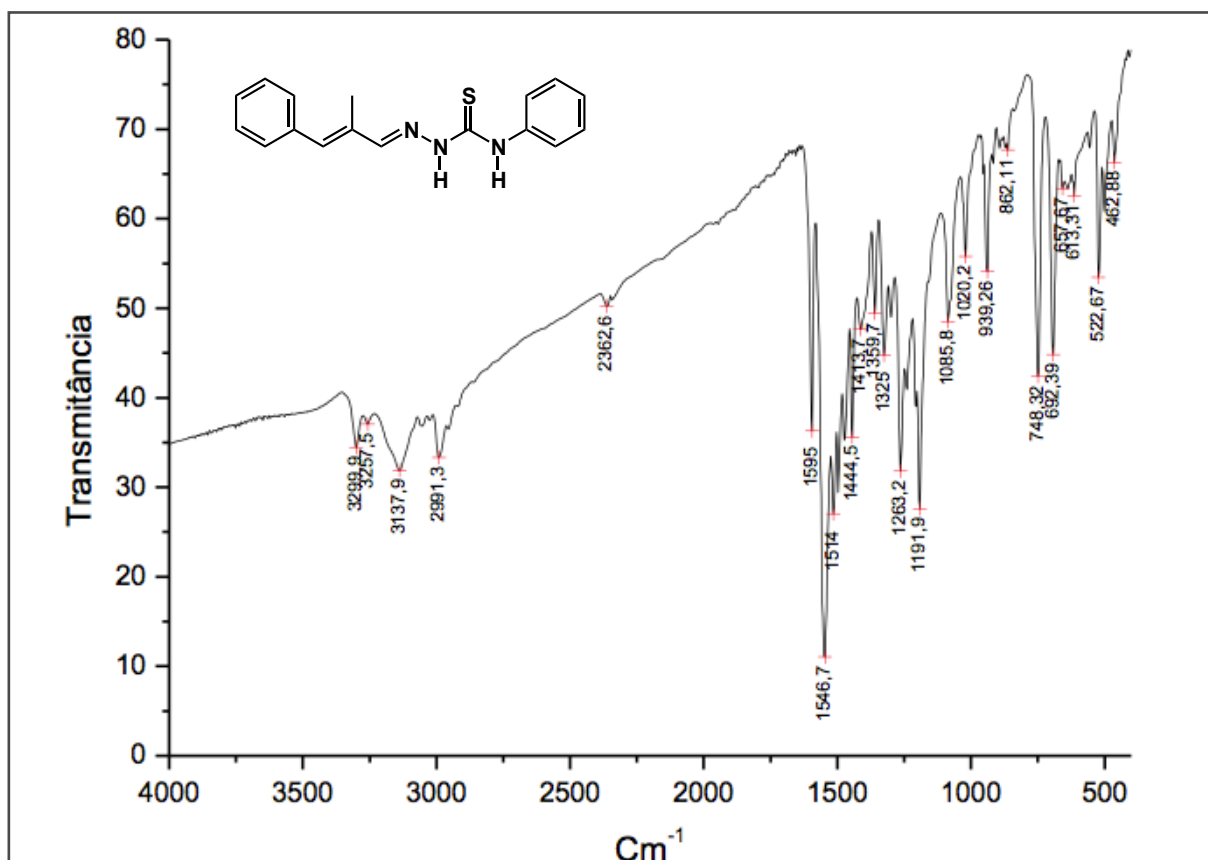
Espectro 13. Espectro de IV (KBr) da *m*-hidroxi-*p*-metoxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1h**).



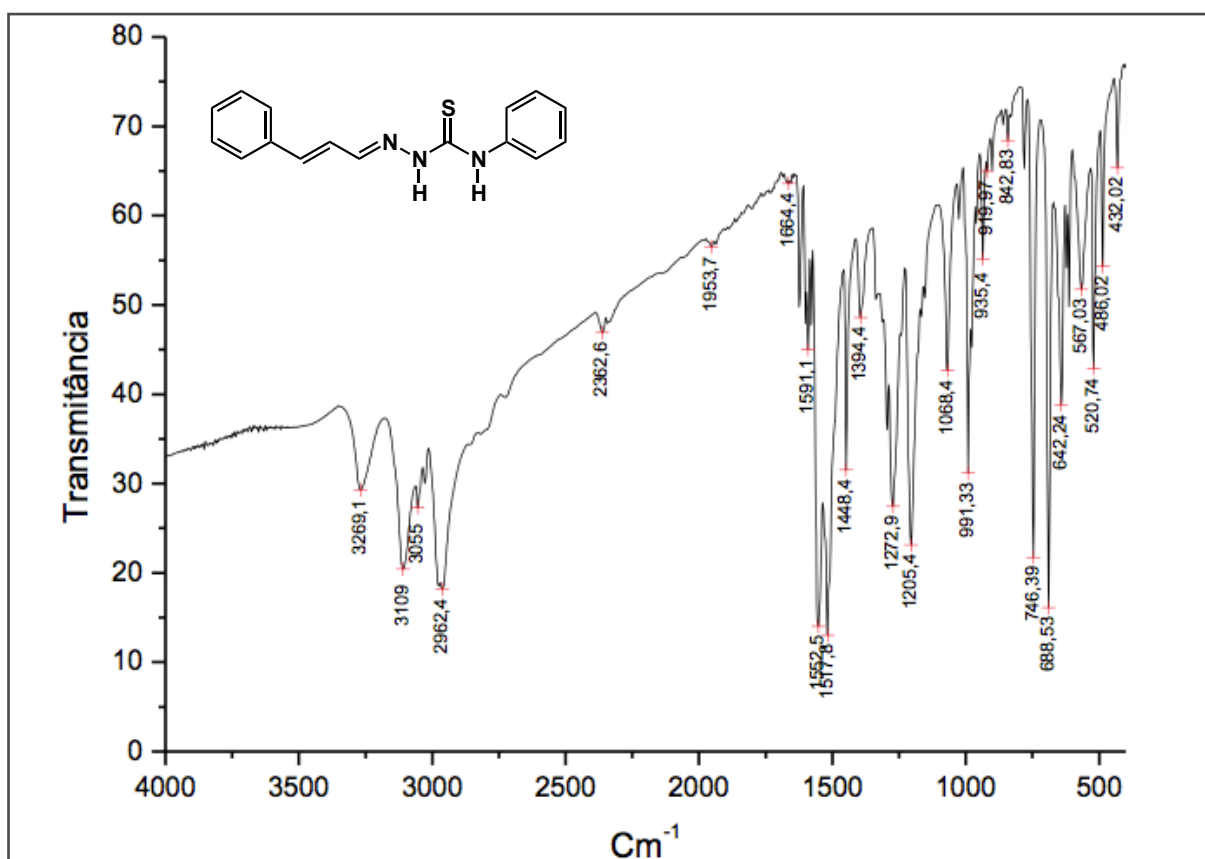
Espectro 14. Espectro de IV (KBr) da *m*-metoxi-*p*-hidroxi-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1i**).



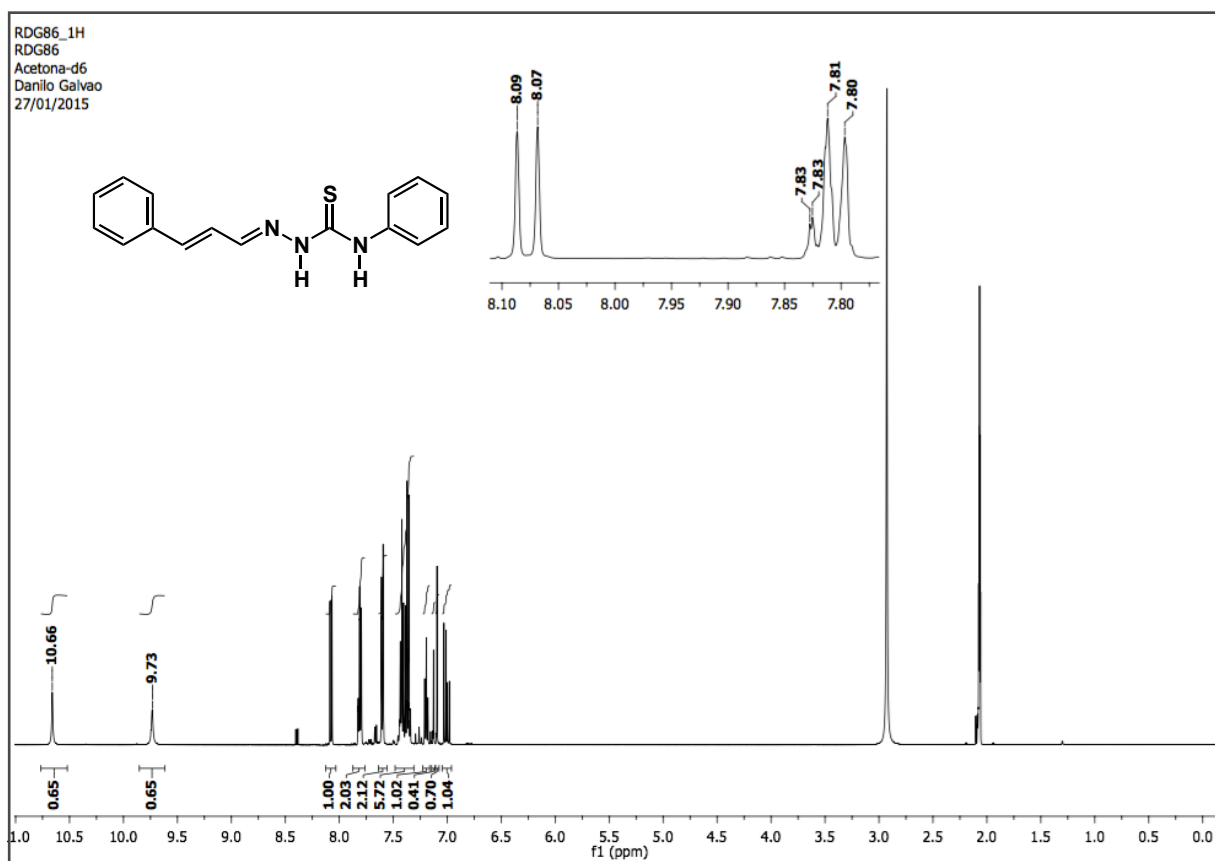
Espectro 15. Espectro de IV (KBr) da piperonal-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1j**).



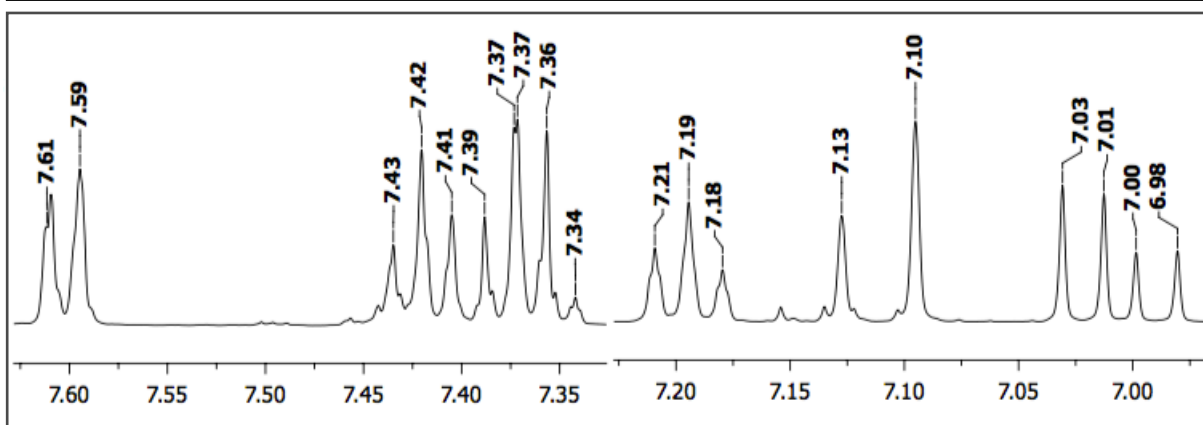
Espectro 16. Espectro de IV (KBr) da α -metil-cinamalaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1k**).



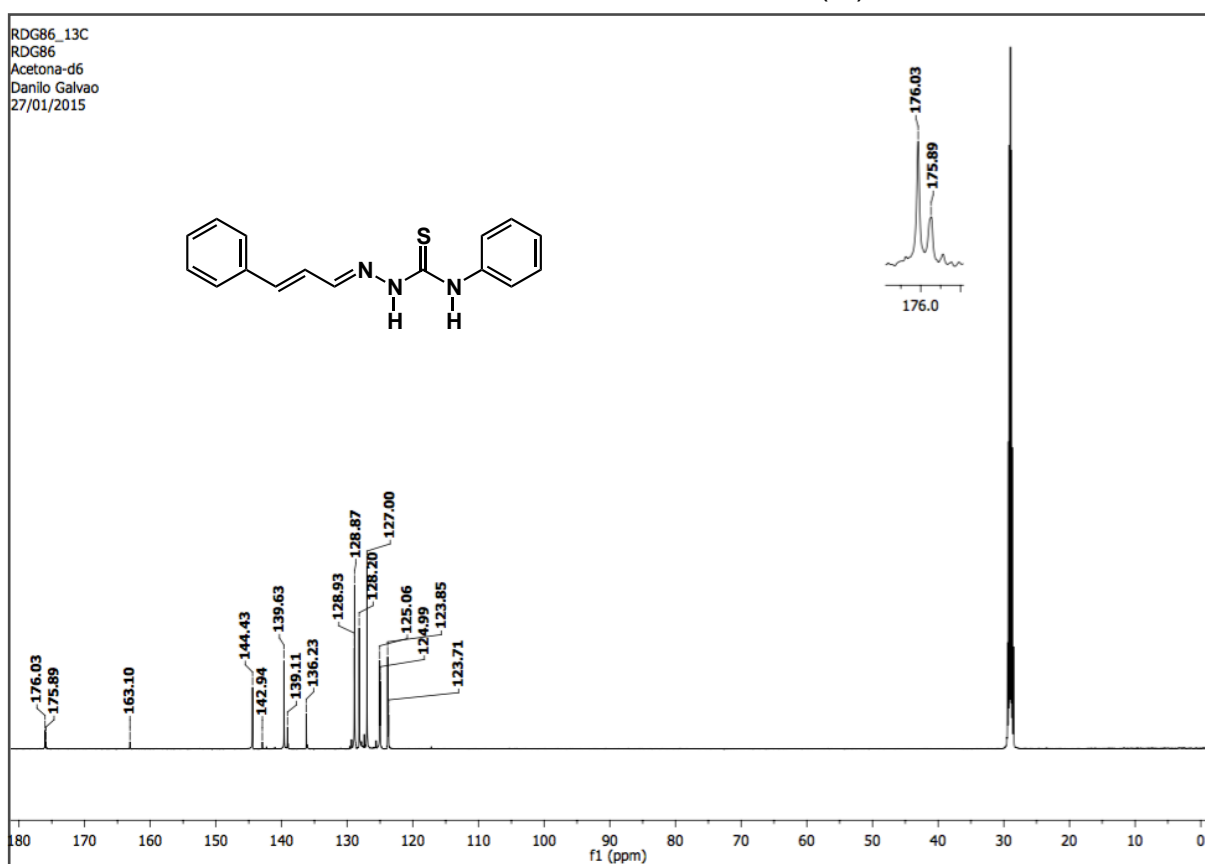
Espectro 17. Espectro de IV (KBr) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1I**).



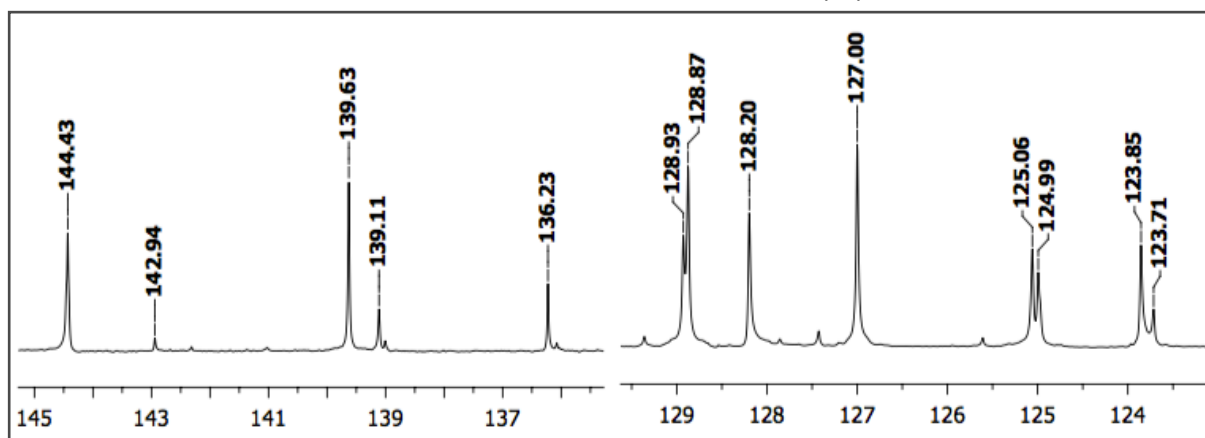
Espectro 18. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1I**).



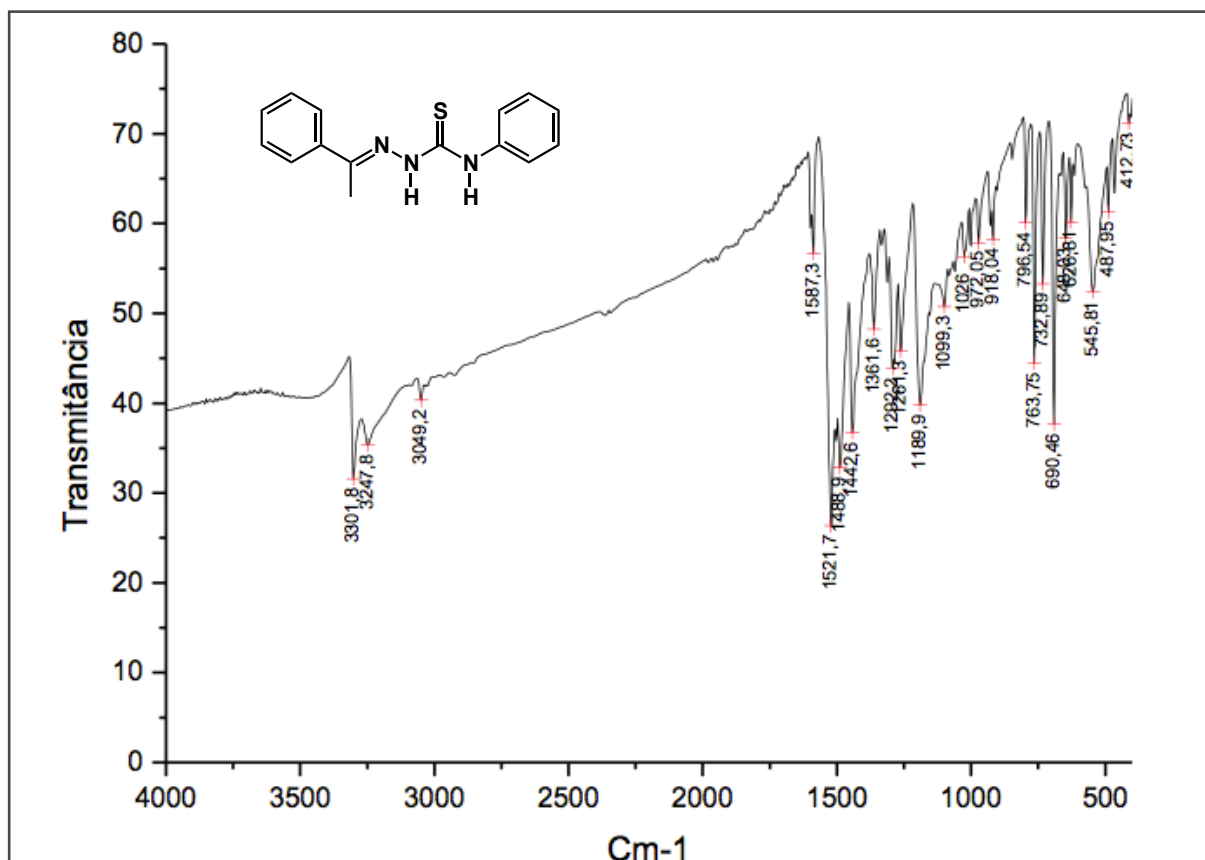
Espectro 19. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1I**).



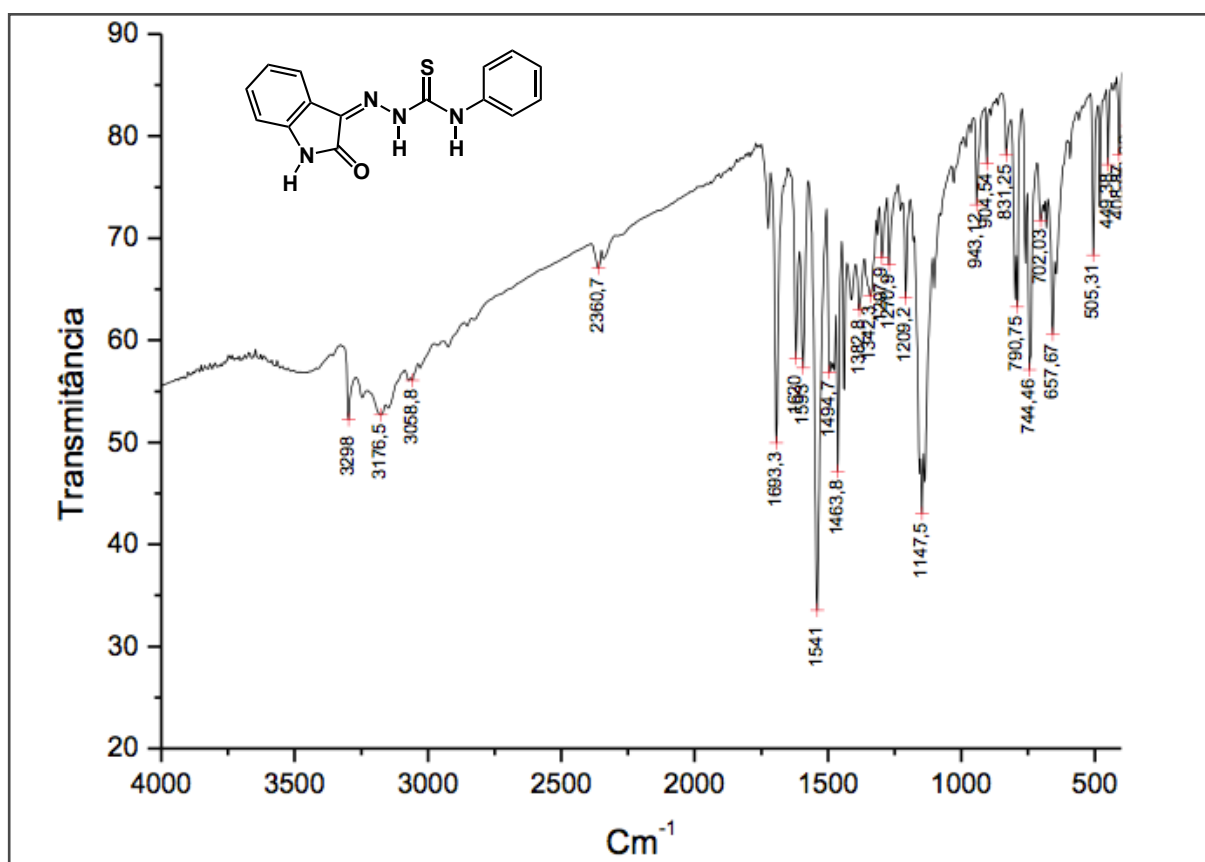
Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1I**).



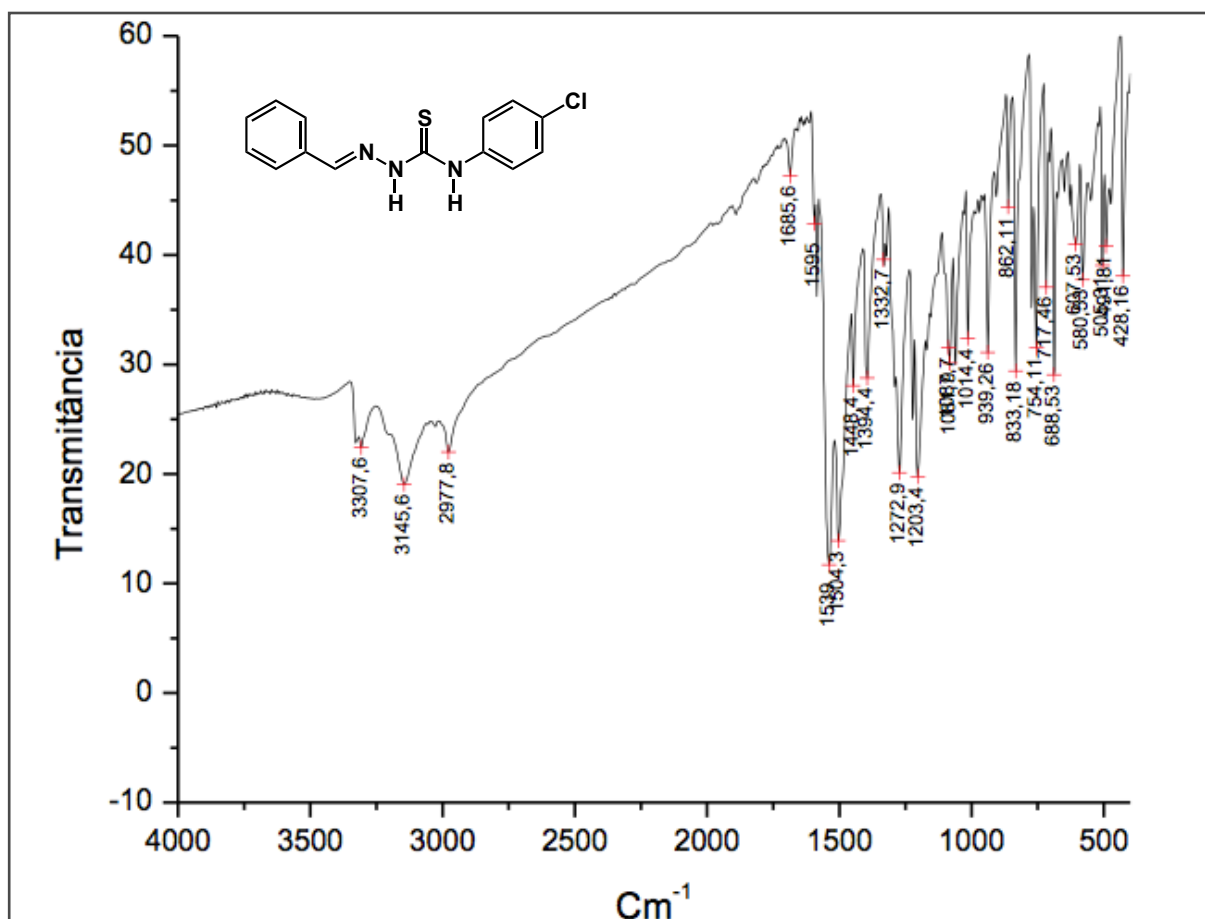
Espectro 21. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da cinamaldeído-benzaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**1I**).



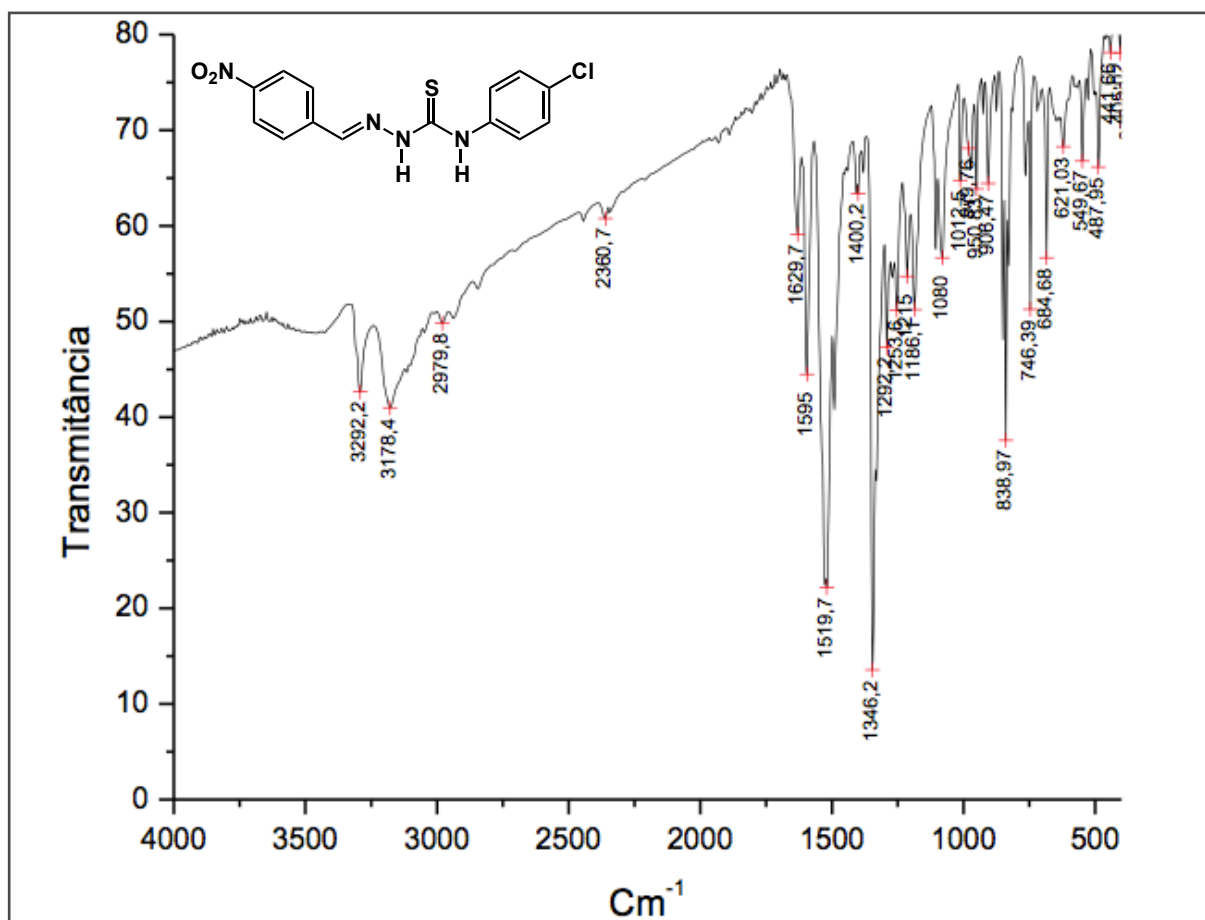
Espectro 22. Espectro de IV (KBr) da acetofenona-benzaldeído-4-feniltiossemicarbazona (1m).



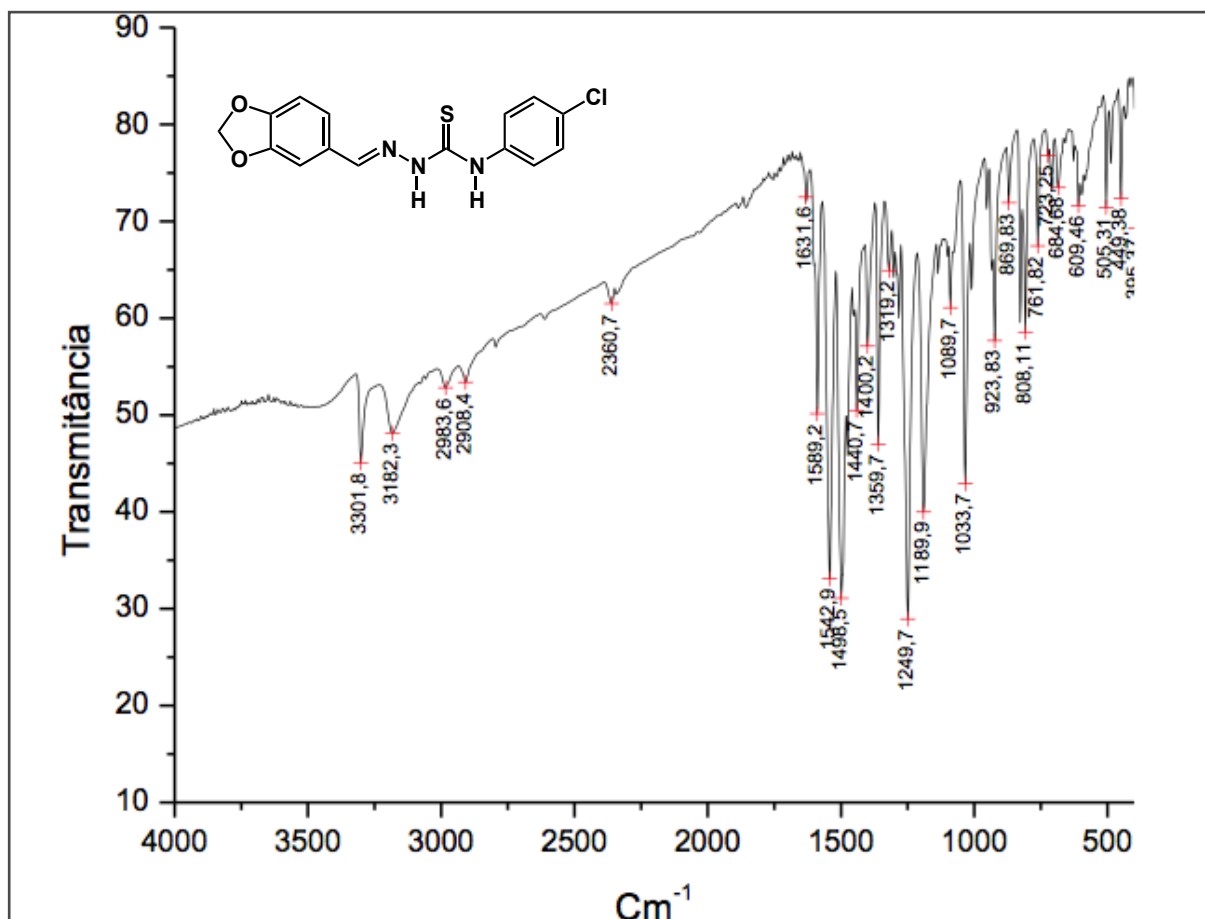
Espectro 23. Espectro de IV (KBr) da isatina-benzaldeído-4-feniltiossemicarbazona (1n).



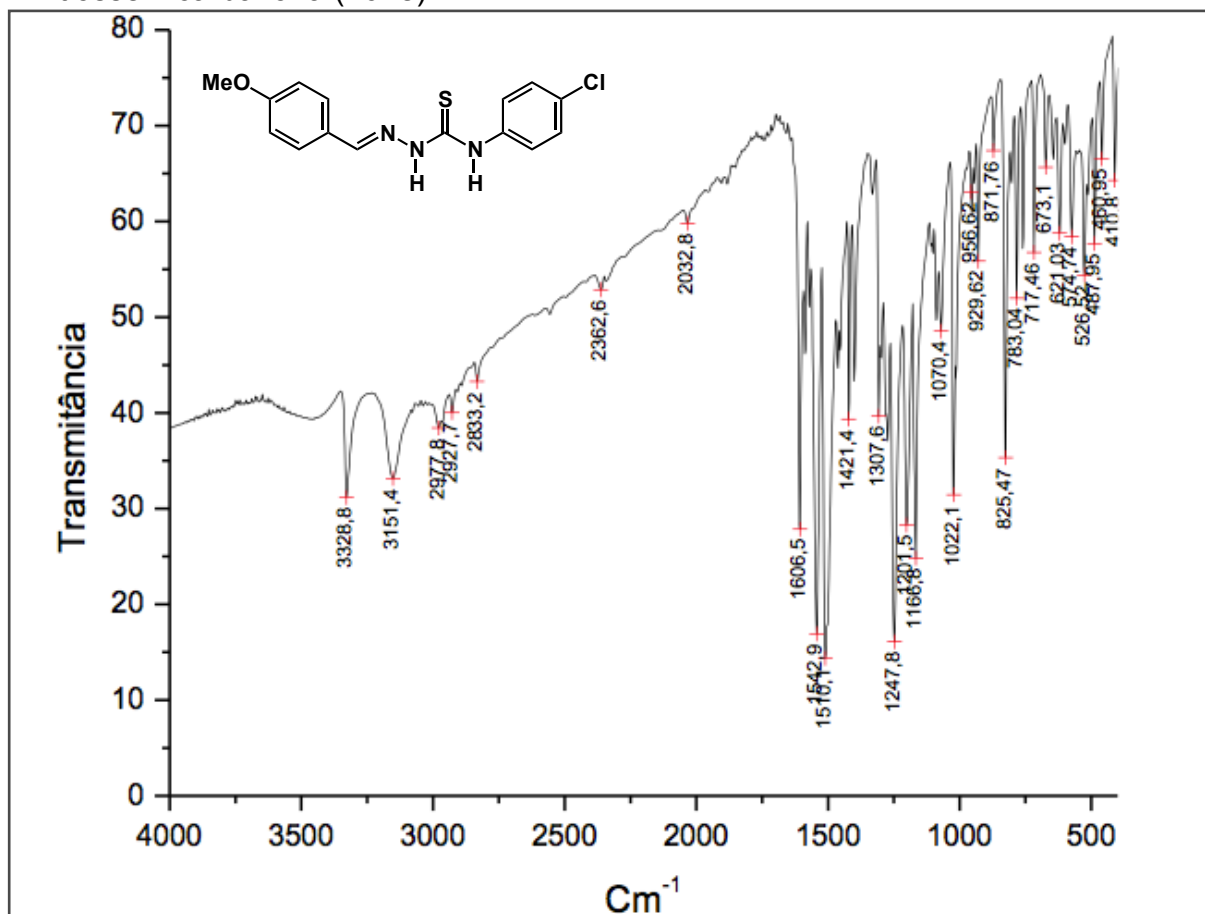
Espectro 24. Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazona (**104a**).



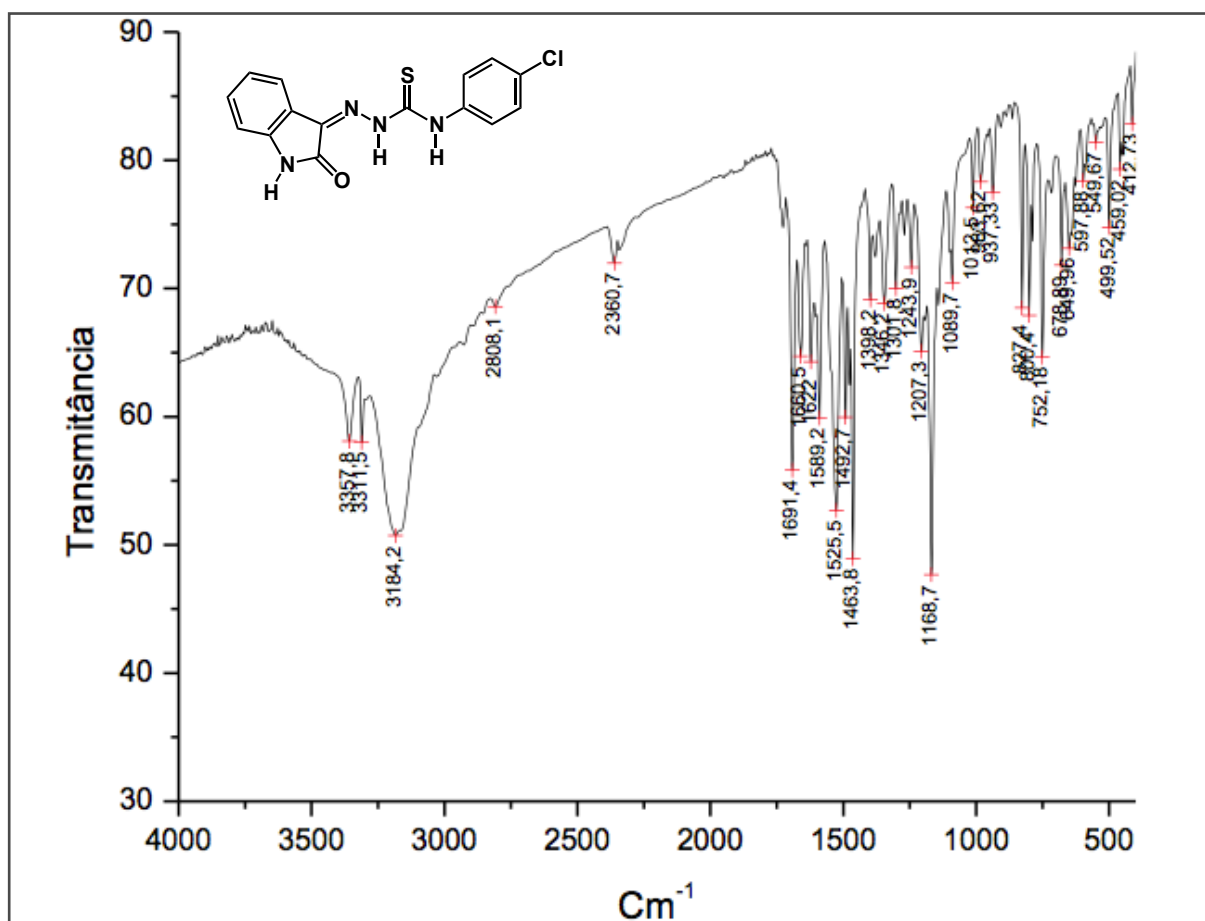
Espectro 25. Espectro de IV (KBr) da *p*-nitro-benzaldeído-4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazona (**104b**).



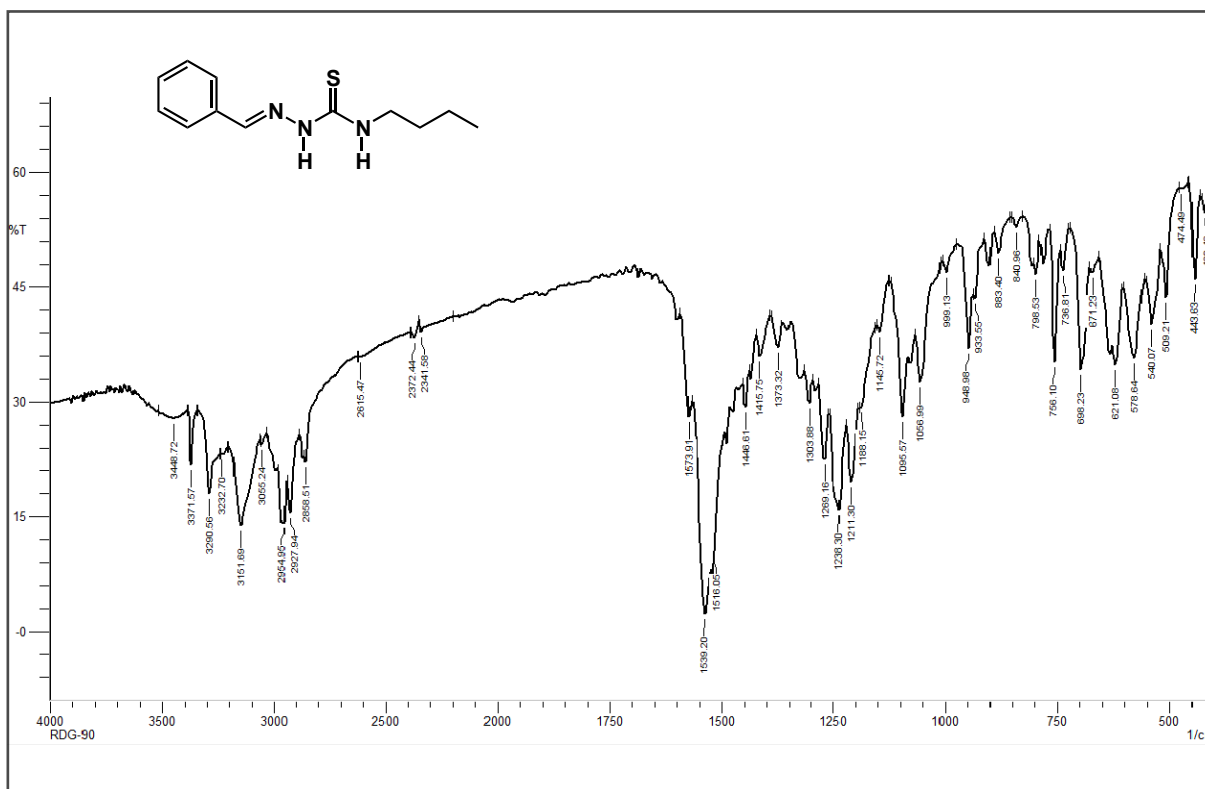
Espectro 26. Espectro de IV (KBr) da piperonal-benzaldeído-4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazona (**104c**).



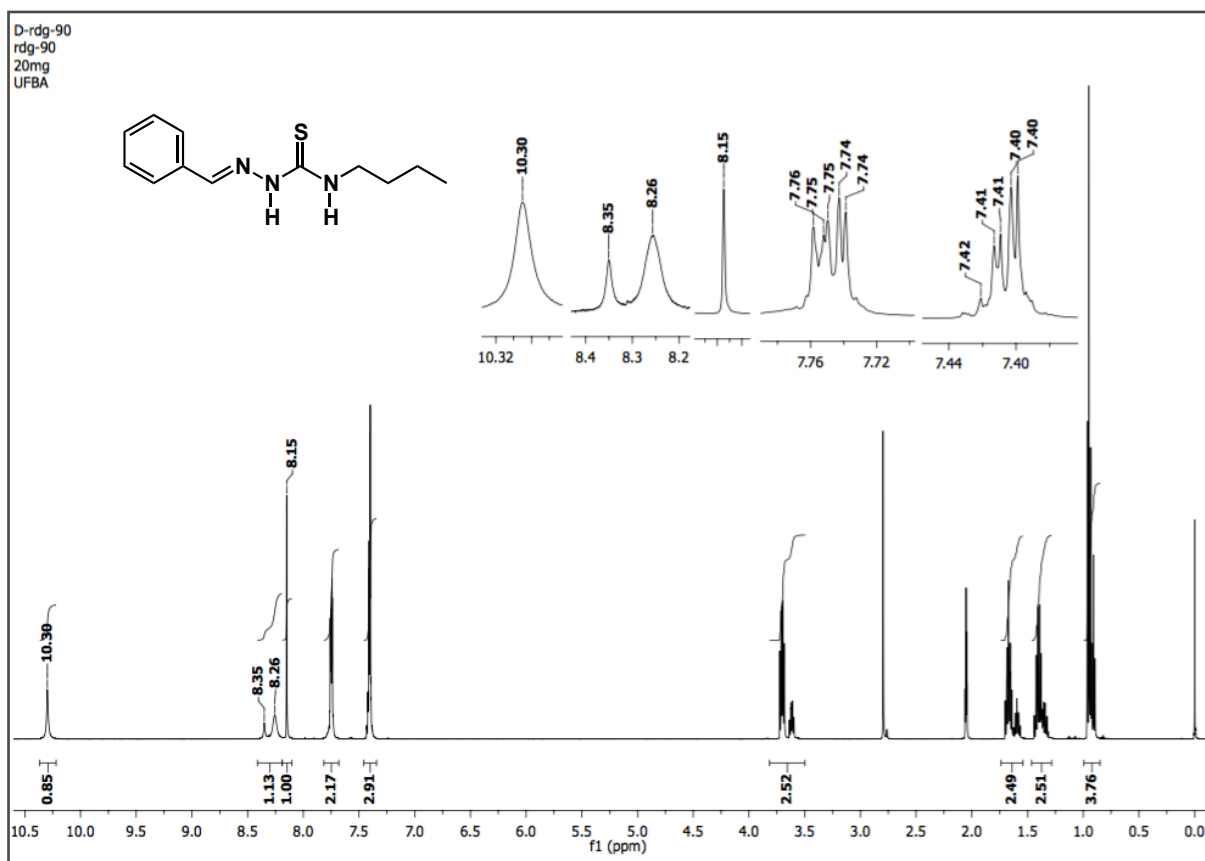
Espectro 27. Espectro de IV (KBr) da piperonal-benzaldeído-4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazona (**104d**).



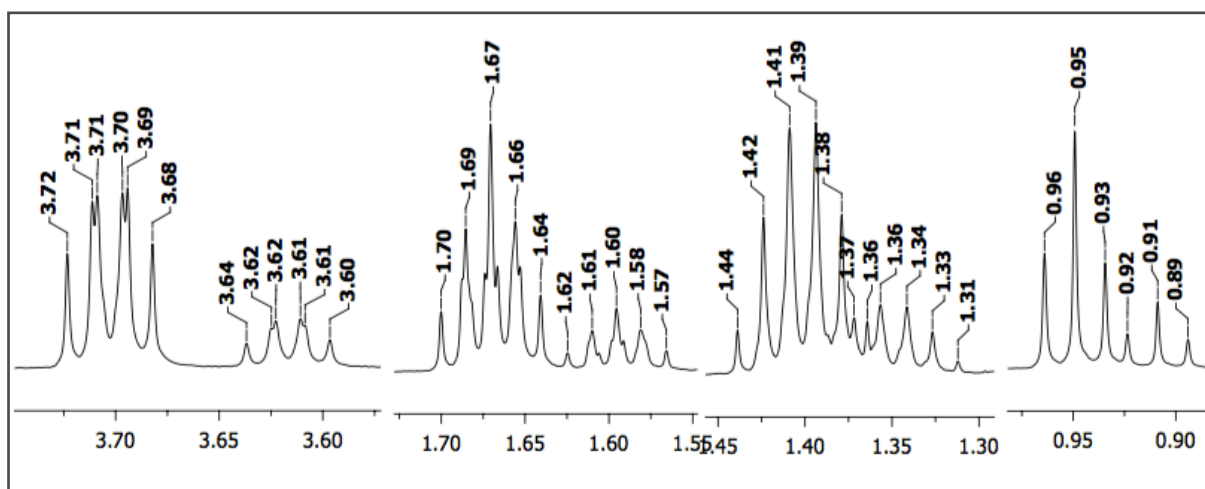
Espectro 28. Espectro de IV (KBr) da isatina-benzaldeído-4-*p*-cloro-fenil-tiossemicarbazona (104e).



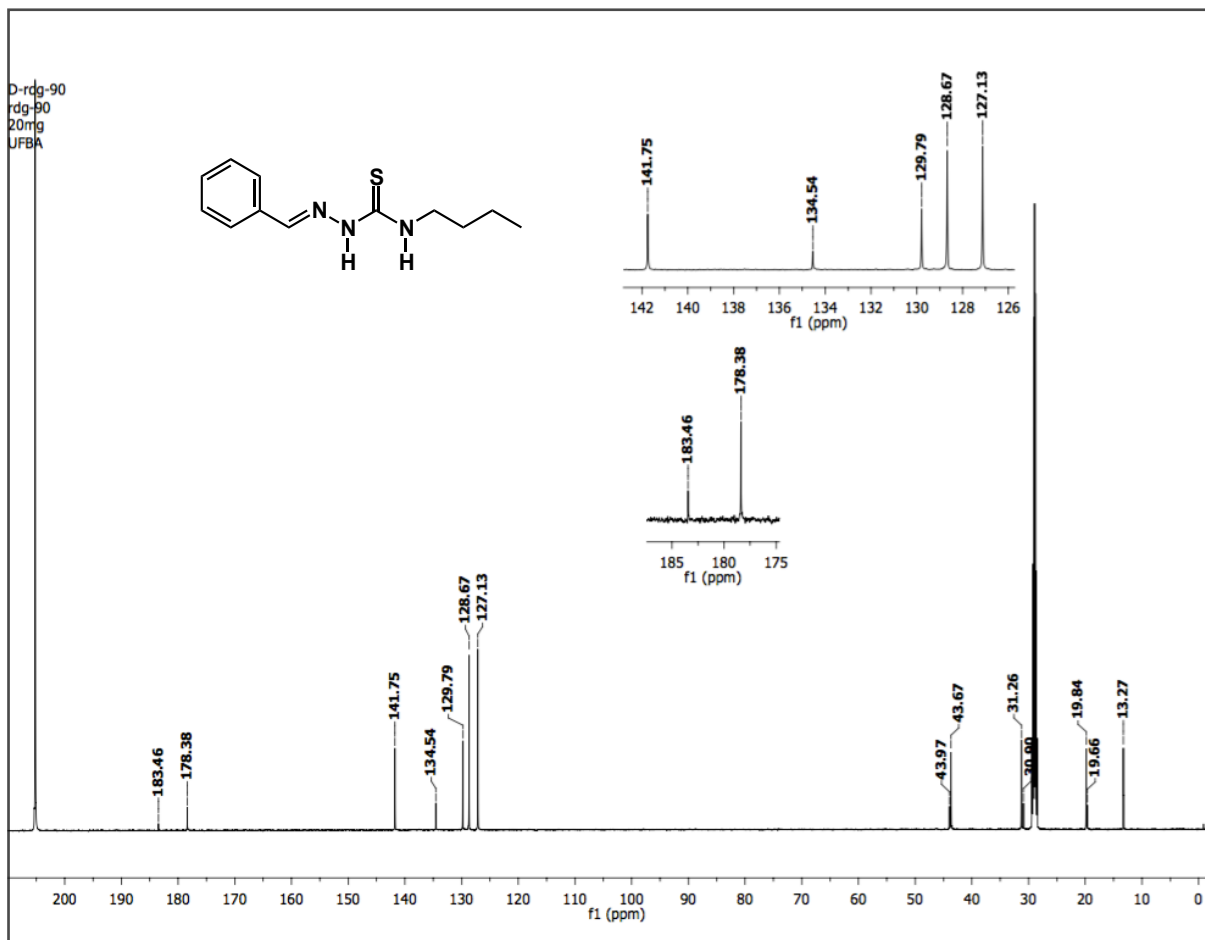
Espectro 29. Espectro de IV (KBr) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113a).



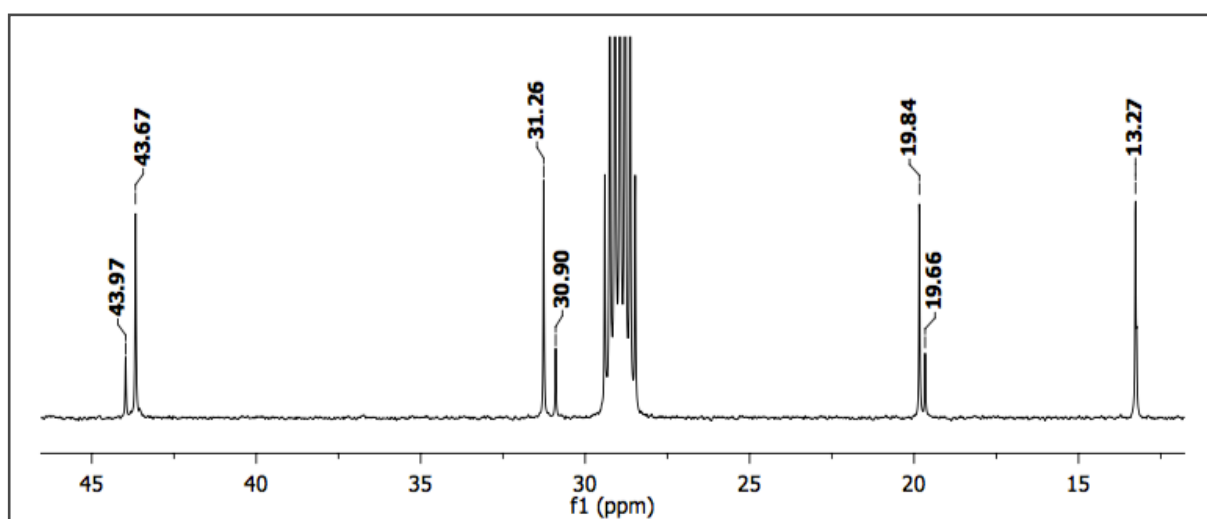
Espectro 30. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).



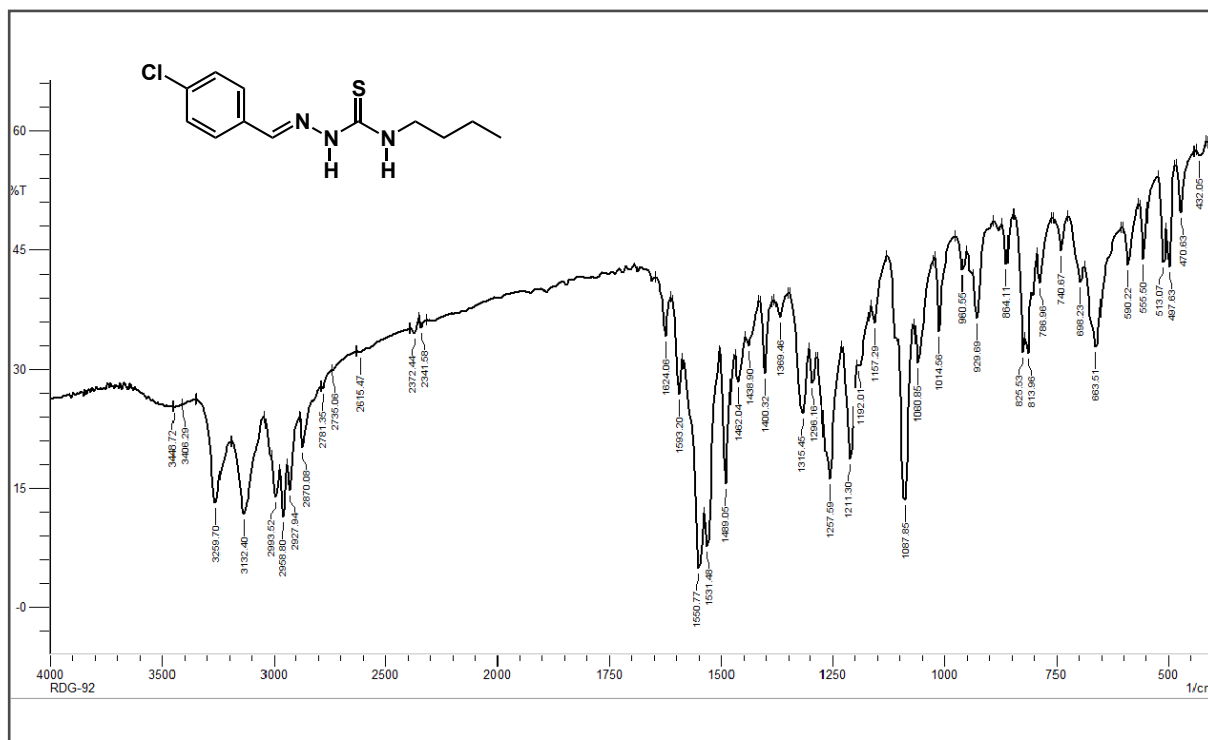
Espectro 31. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).



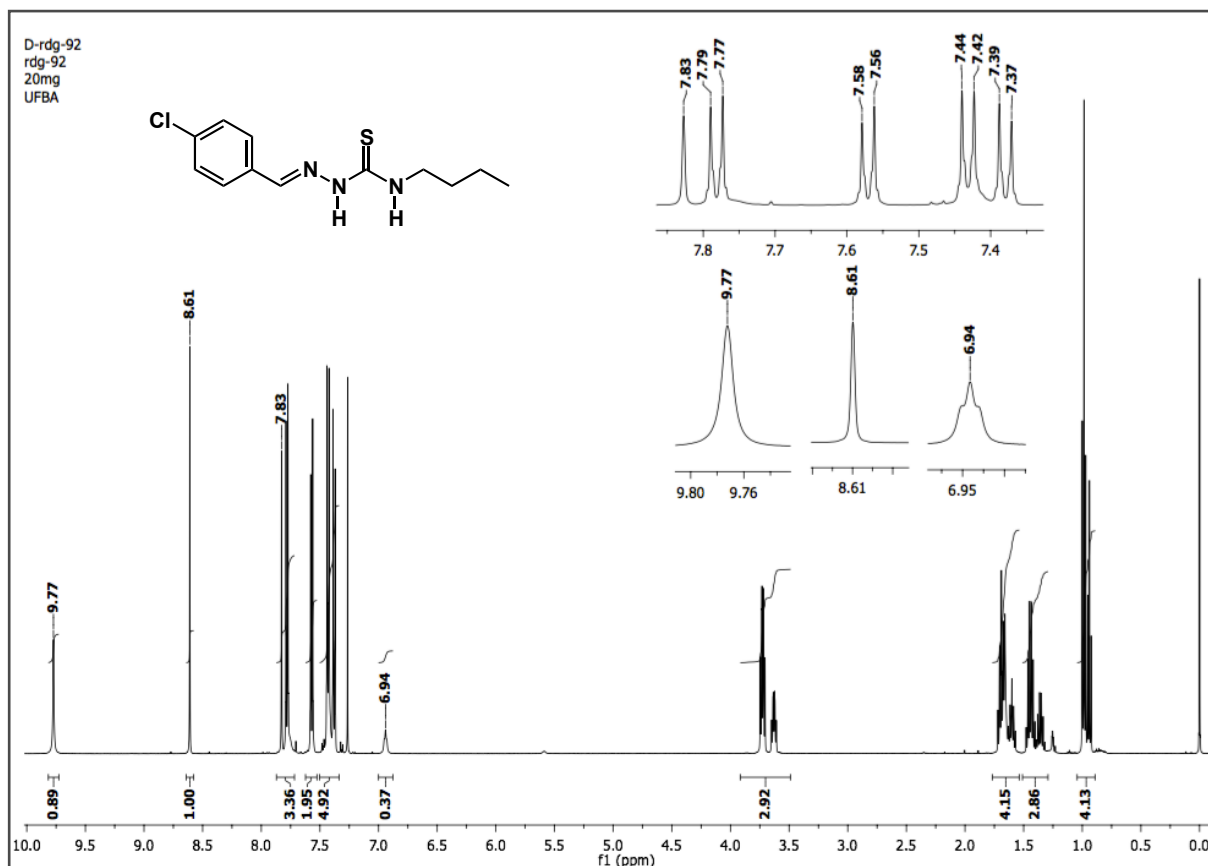
Espectro 32. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).



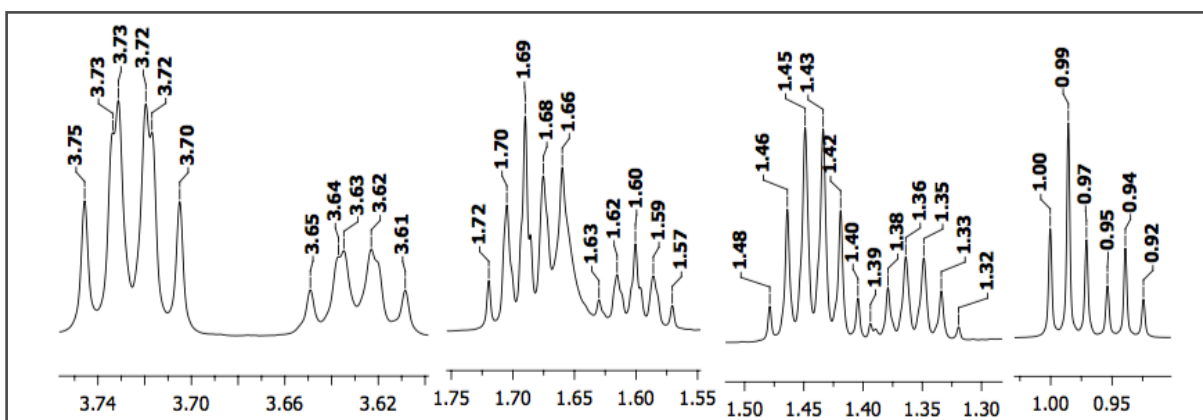
Espectro 33. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113a**).



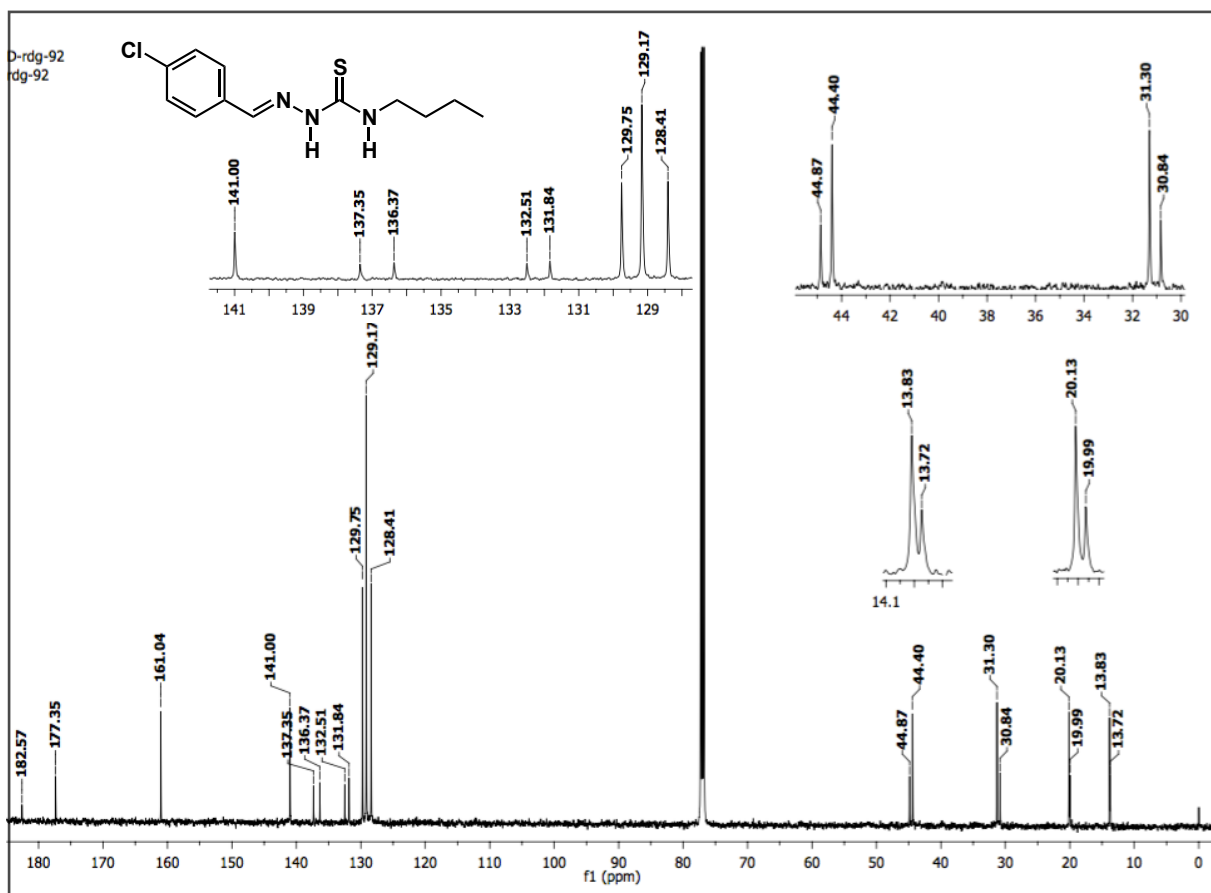
Espectro 34. Espectro de IV (KBr) da *p*-cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).



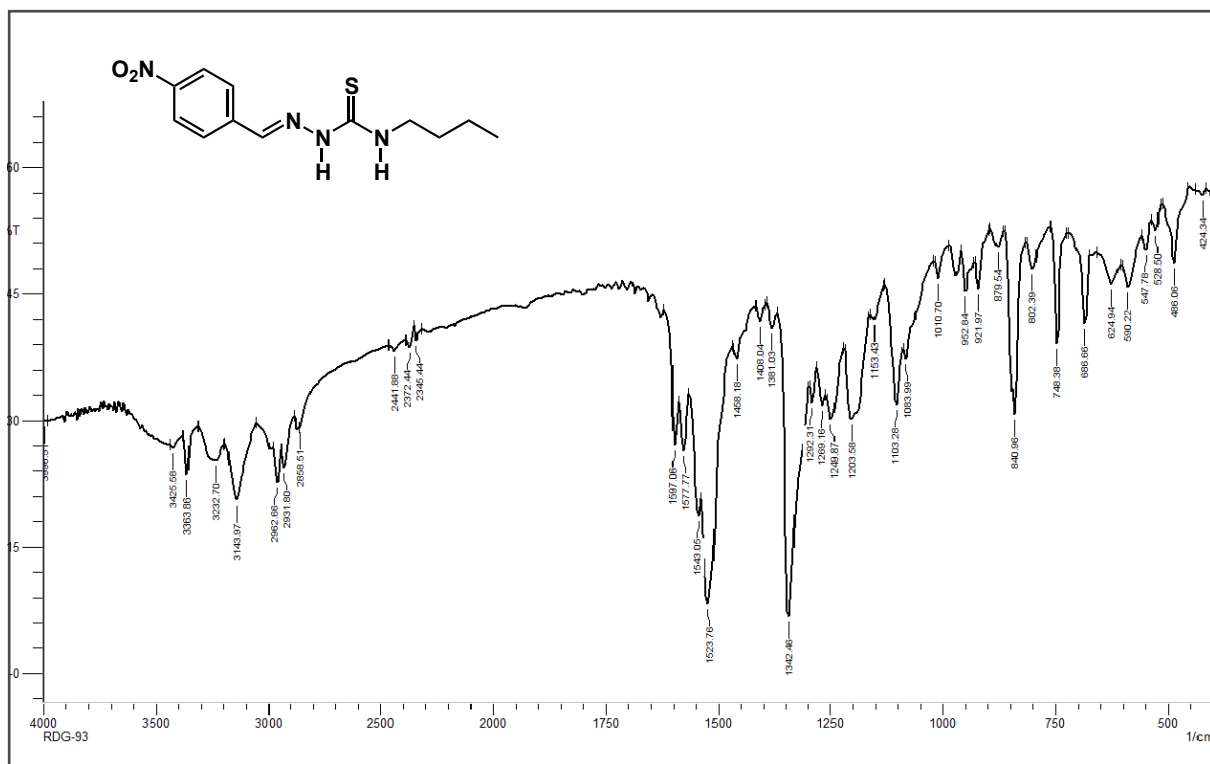
Espectro 35. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) da *p*-cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).



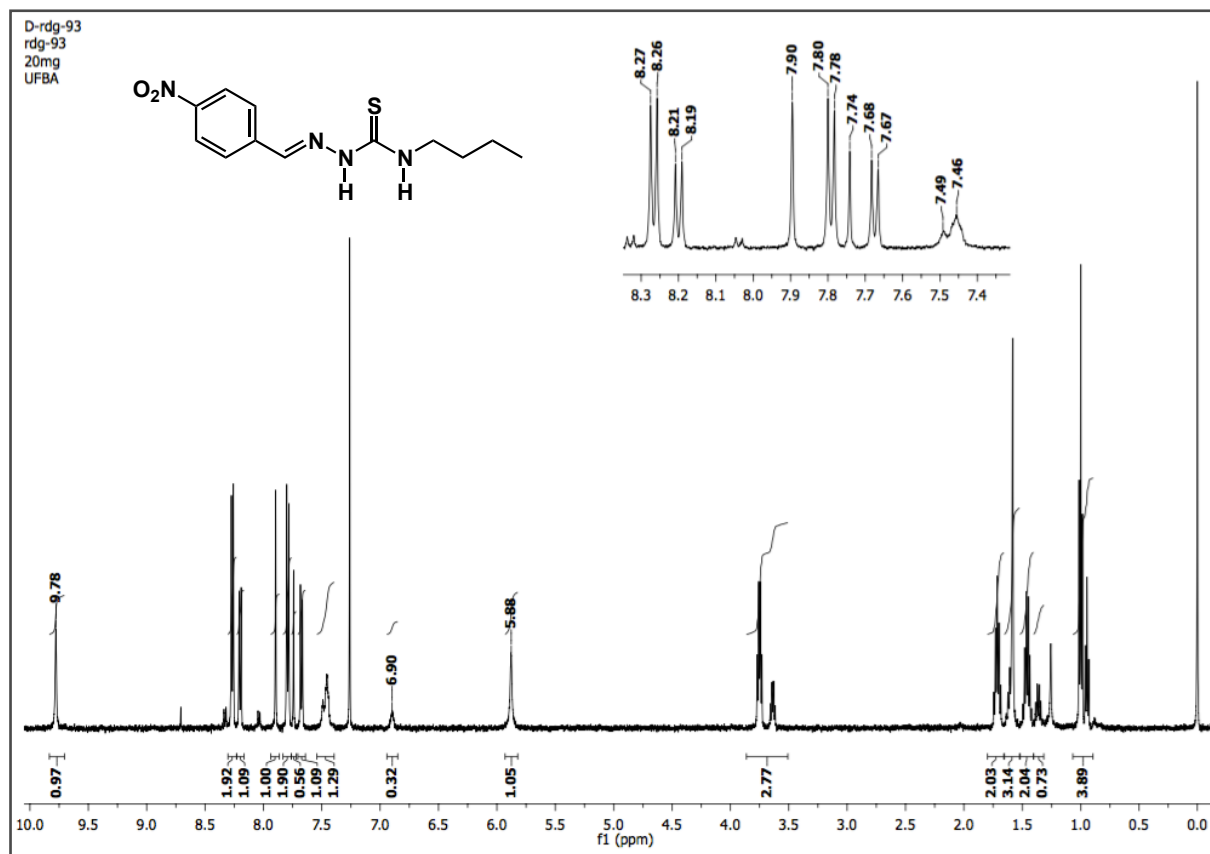
Espectro 36. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *p*-cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).



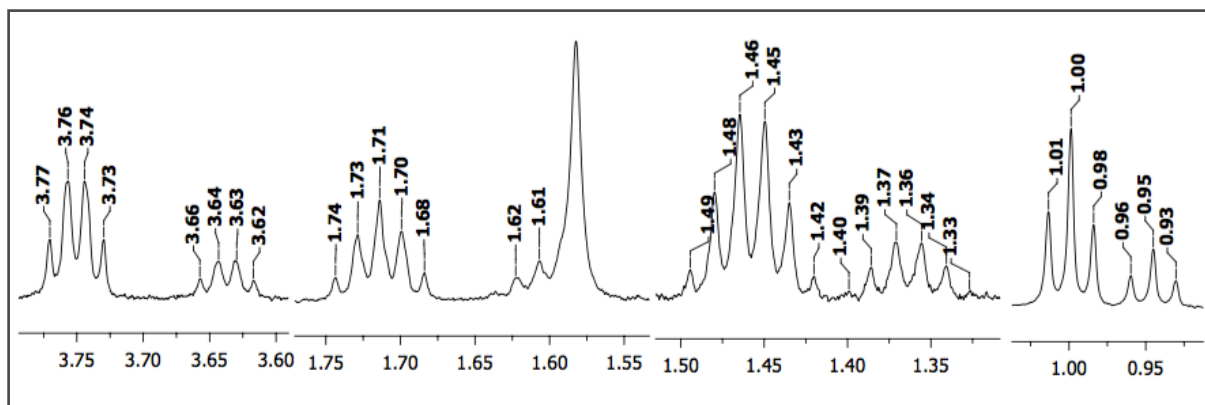
Espectro 37. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da *p*-cloro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (113b).



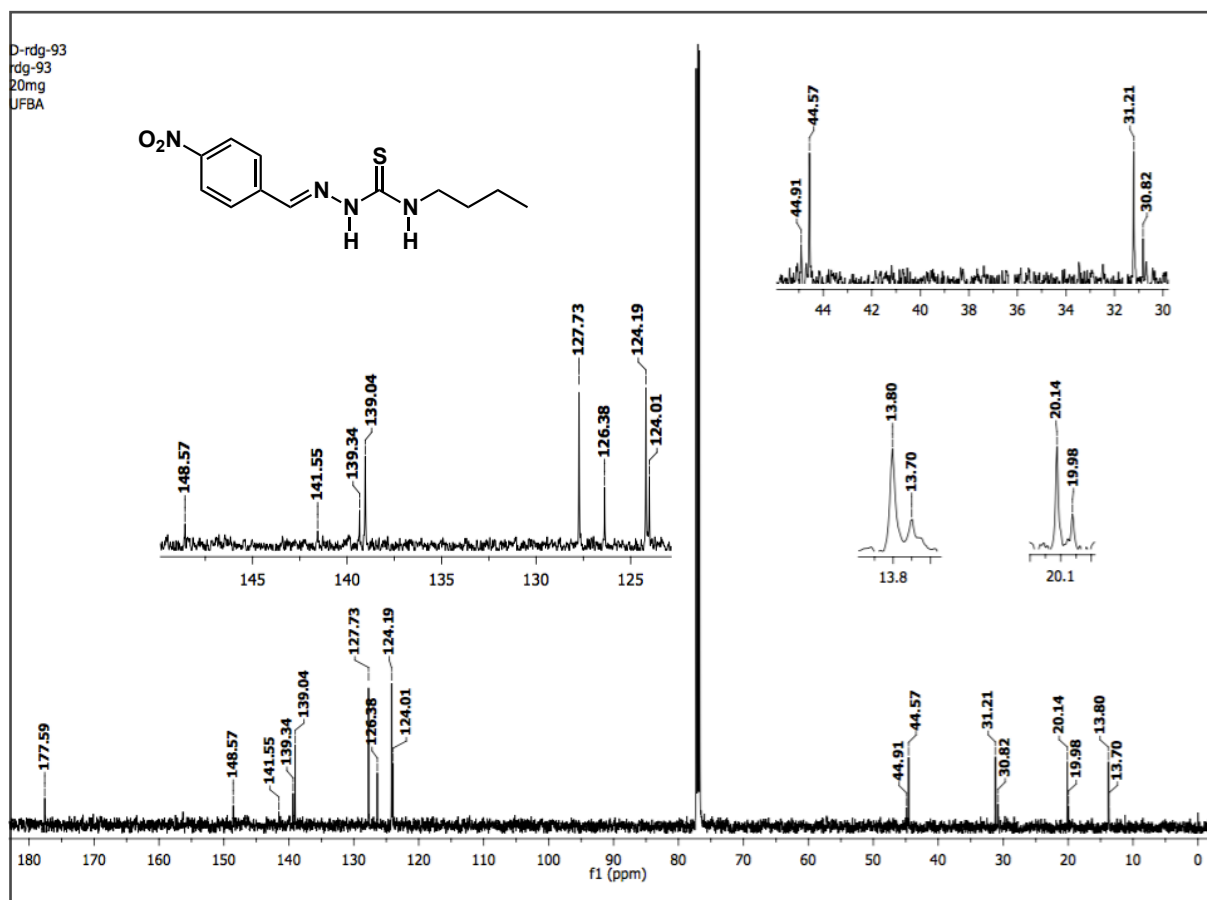
Espectro 38. Espectro de IV (KBr) da *p*-nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113c**).



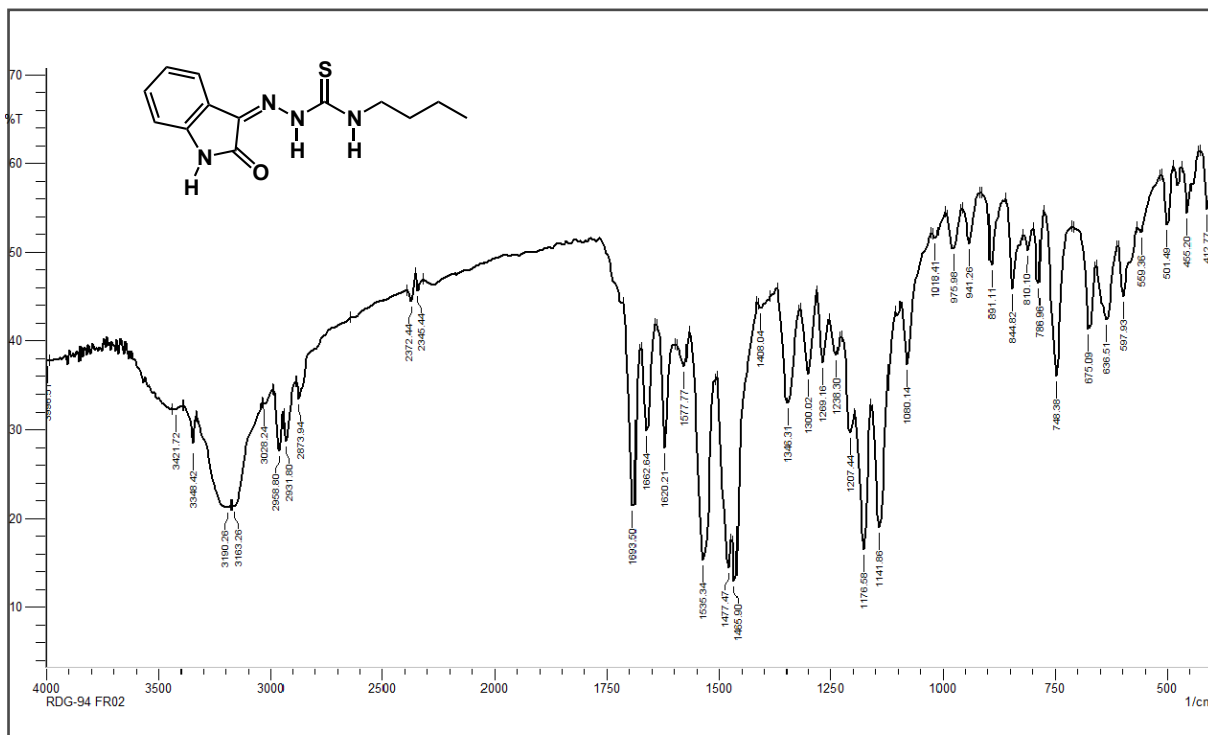
Espectro 39. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *p*-nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113c**).



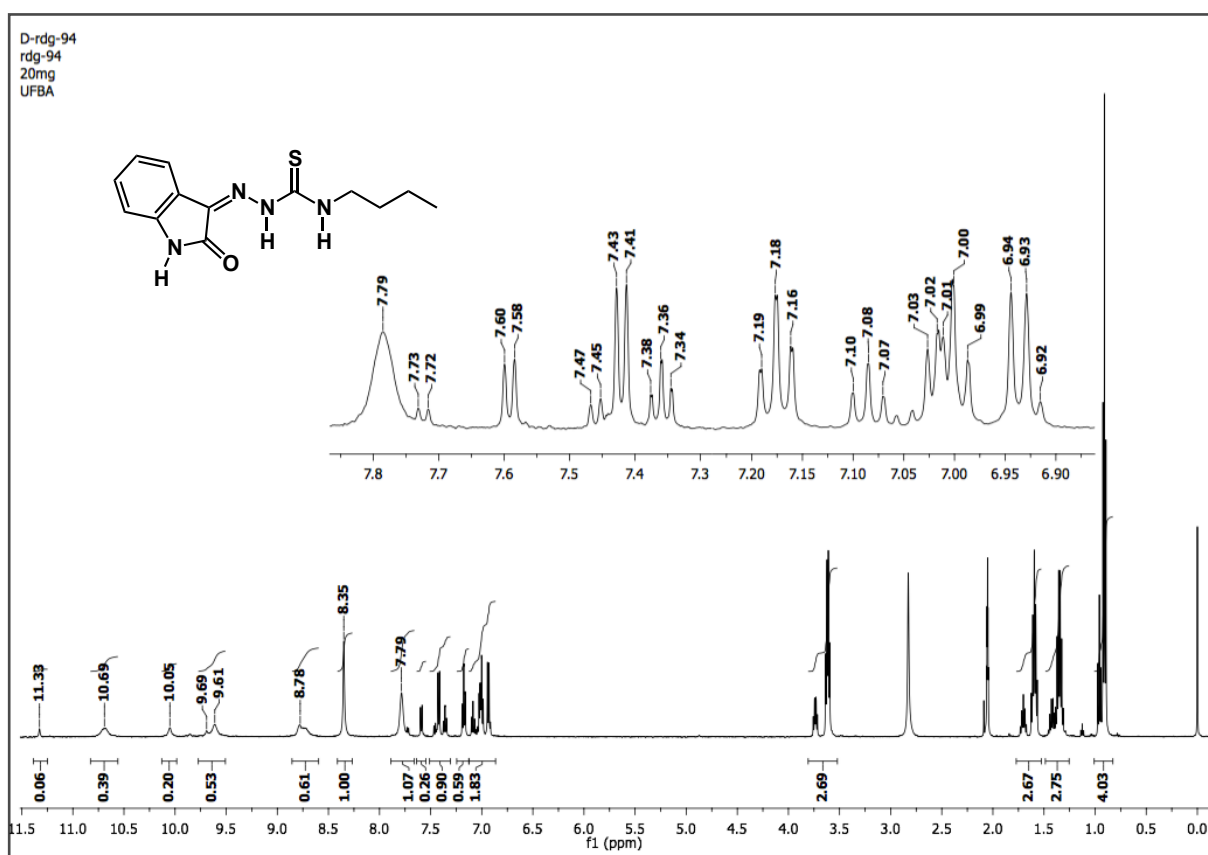
Espectro 40. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *p*-nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113c**).



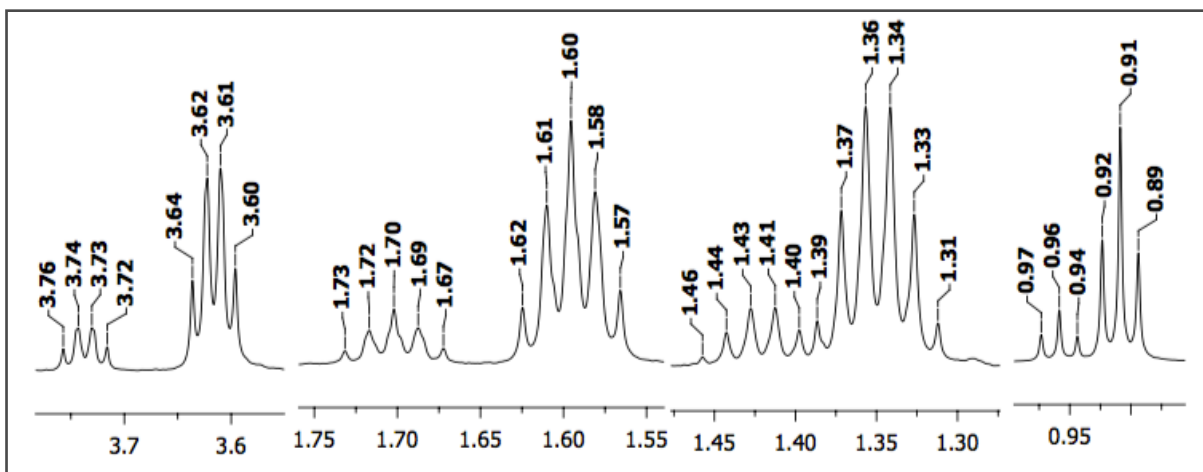
Espectro 41. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da *p*-nitro-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113c**).



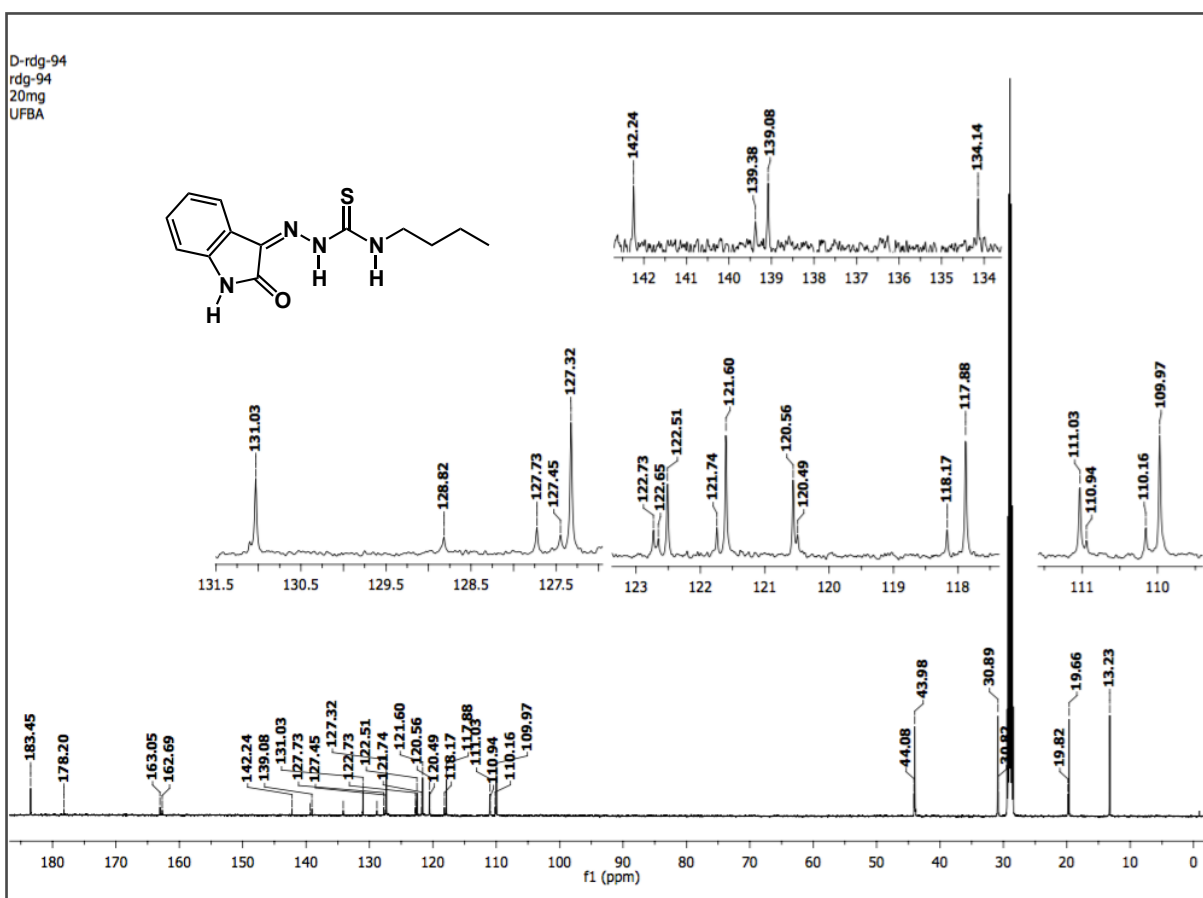
Espectro 42. Espectro de IV (KBr) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).



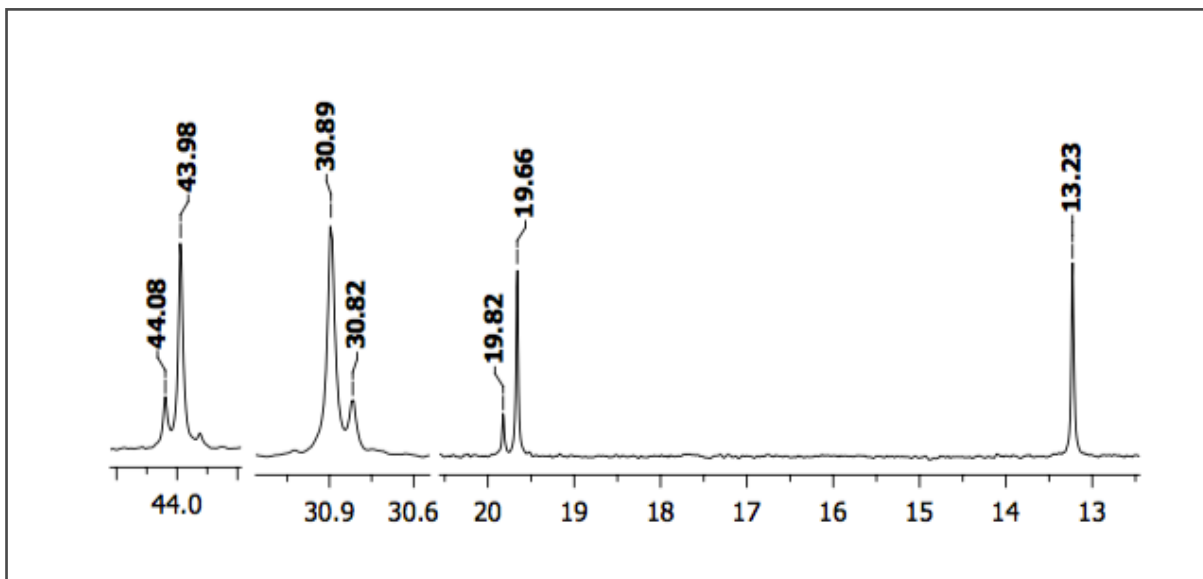
Espectro 43. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).



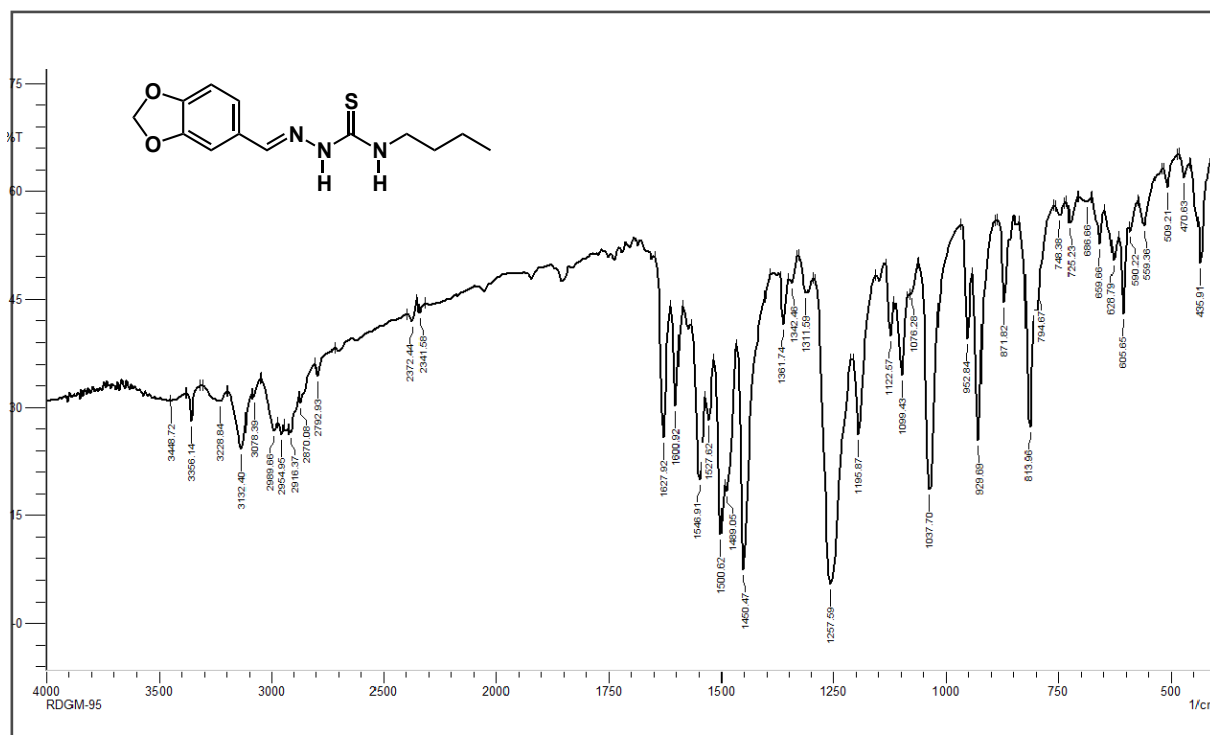
Espectro 44. Expansão no espectro de RMN de ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) da isatina-4-butil-tiosemicarbazona (**113d**).



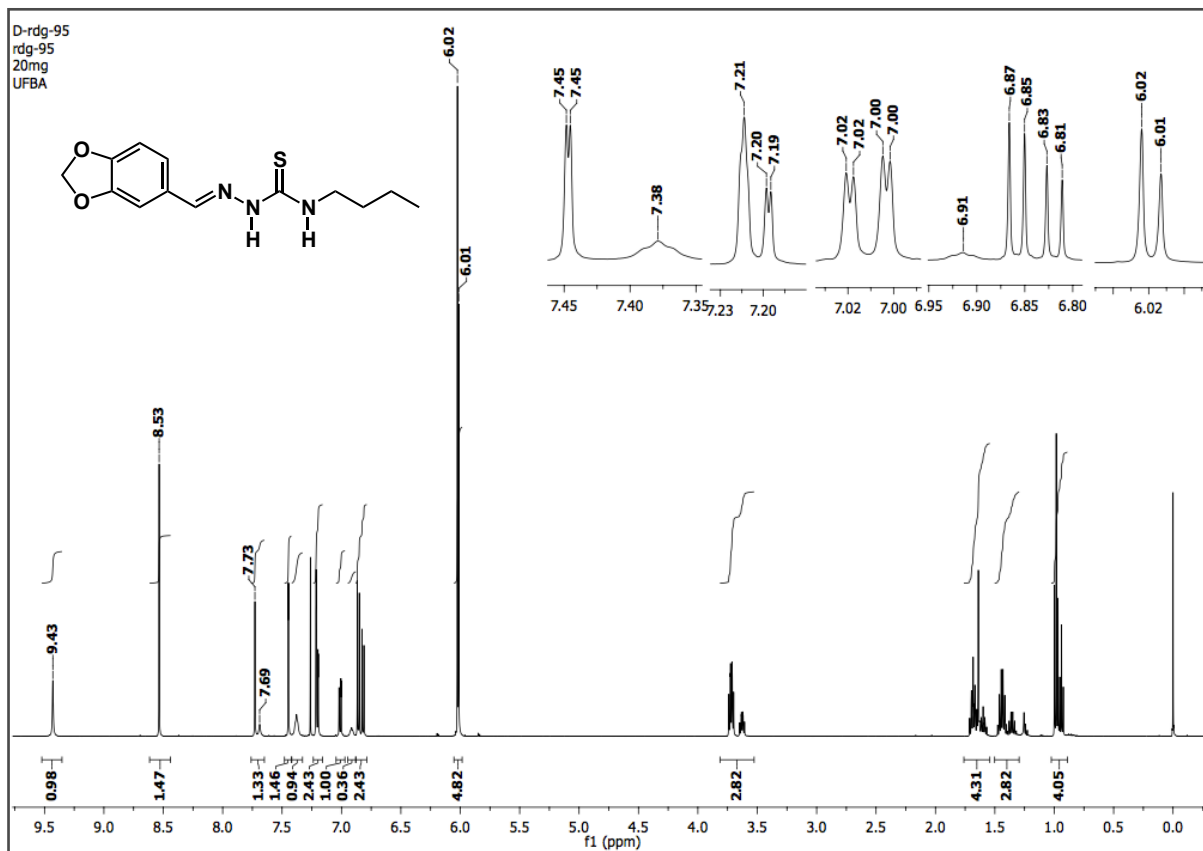
Espectro 45. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, (CD₃)₂CO) da isatina-4-butil-tiosemicarbazona (**113d**).



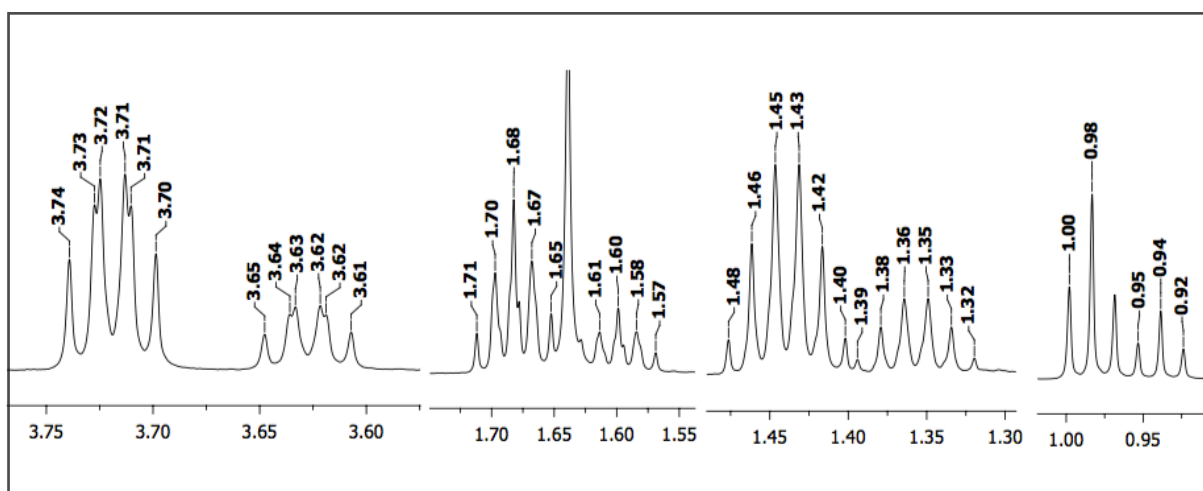
Espectro 46. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113d).



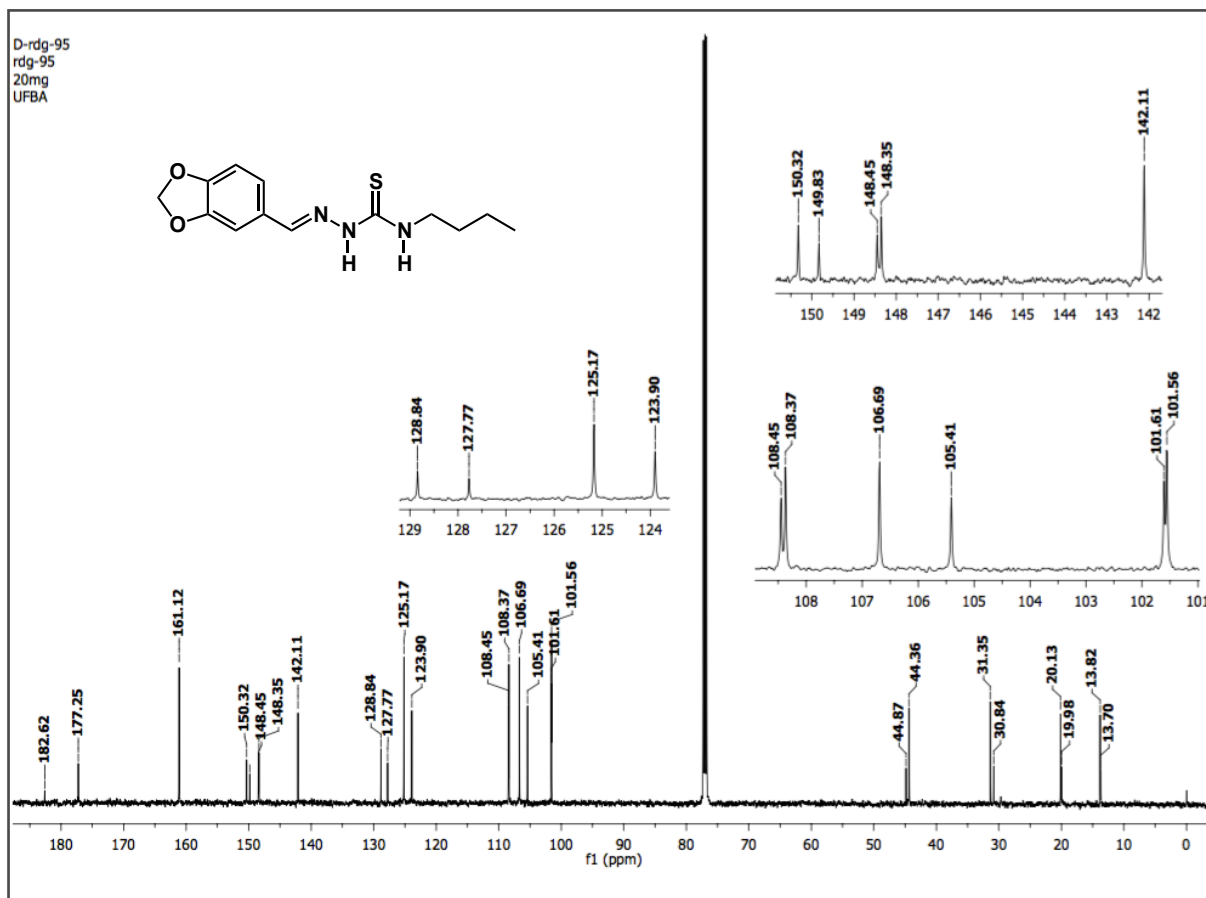
Espectro 47. Espectro de IV (KBr) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (113e).



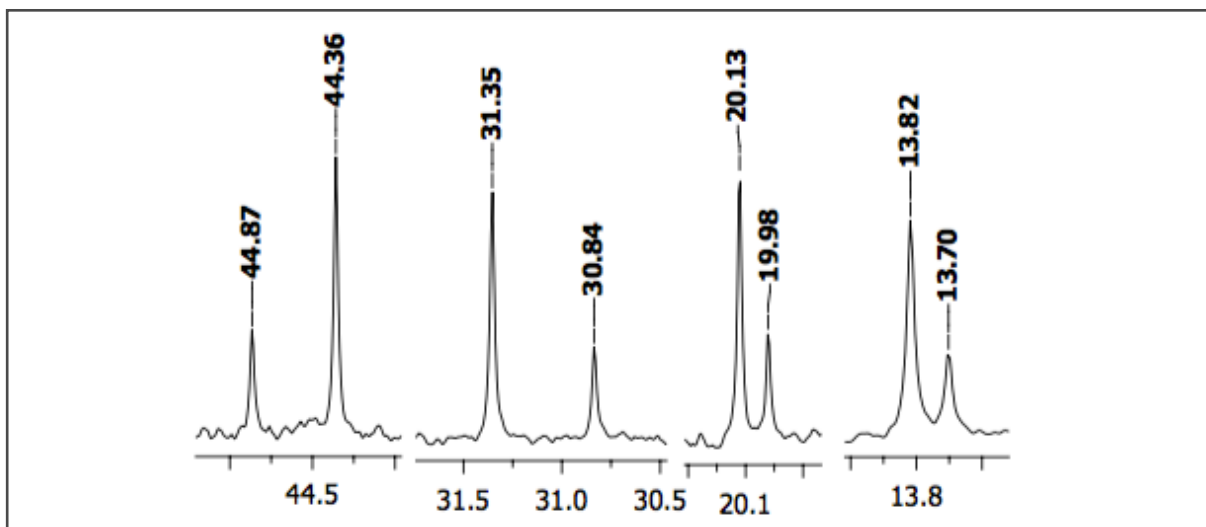
Espectro 48. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (**113e**).



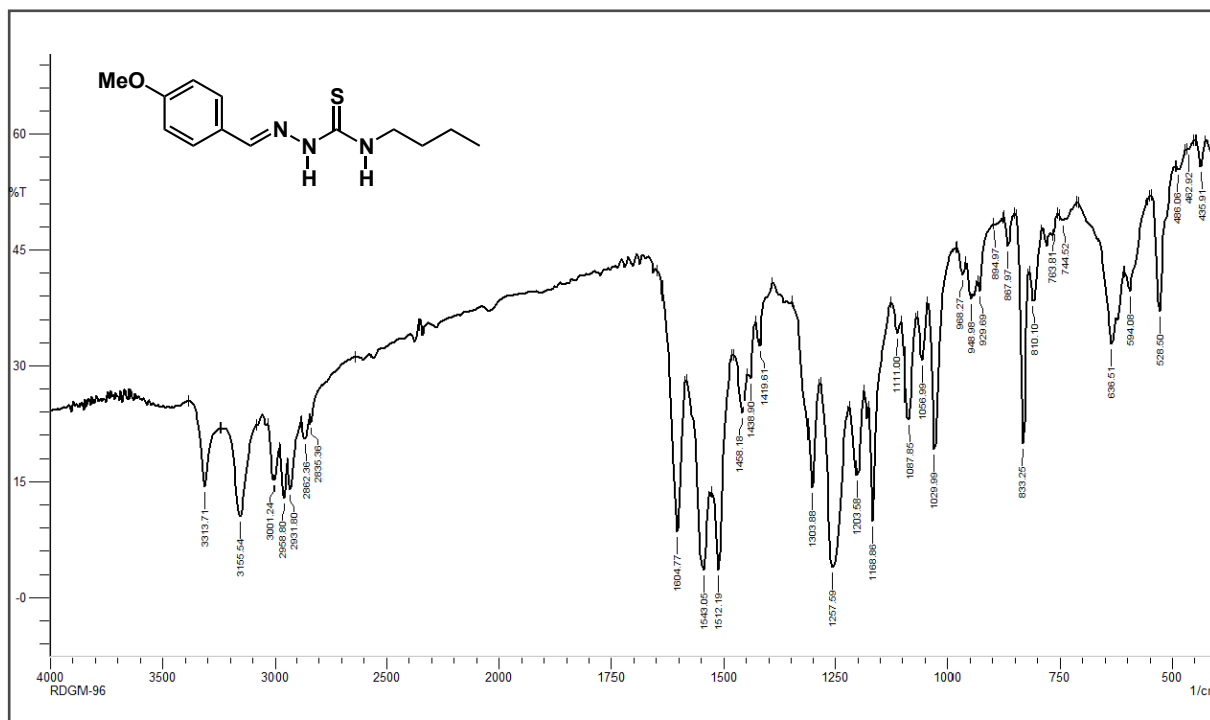
Espectro 49. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (**113e**).



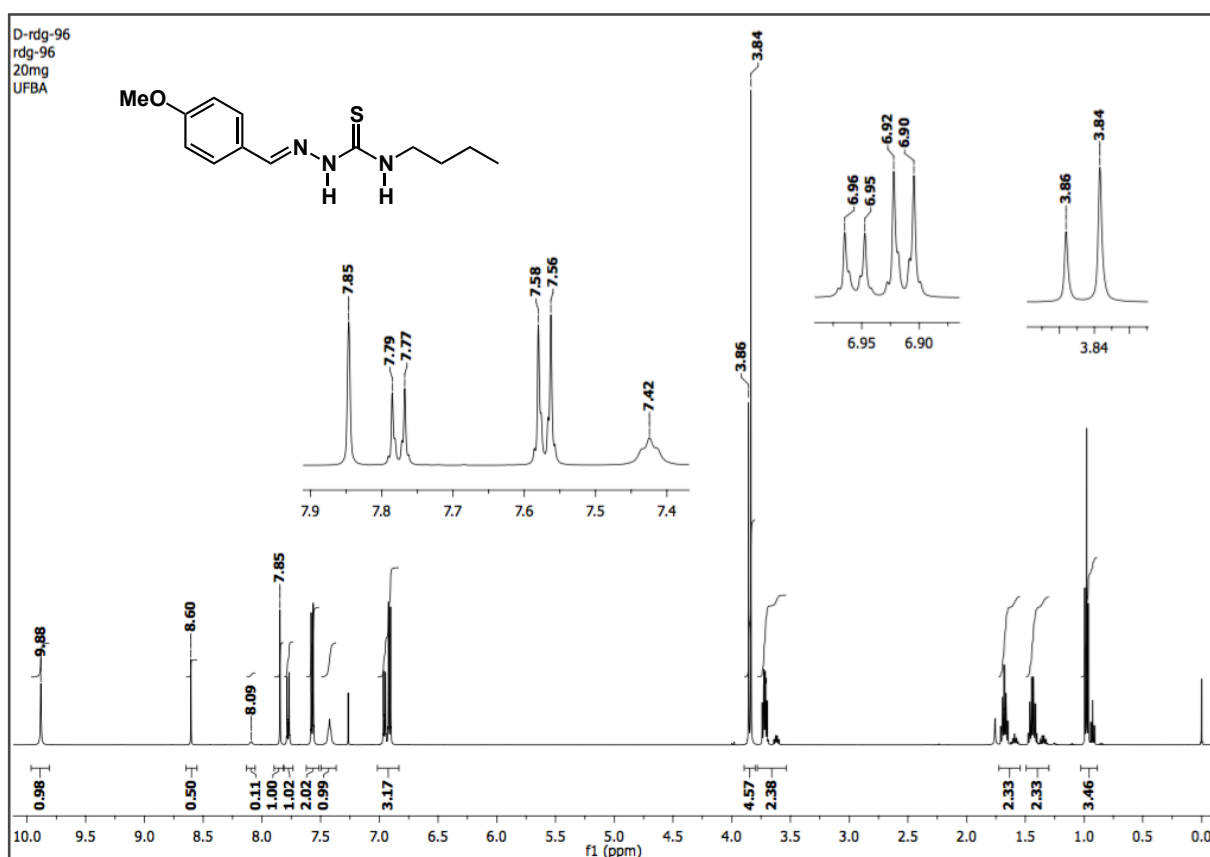
Espectro 50. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (**113e**).



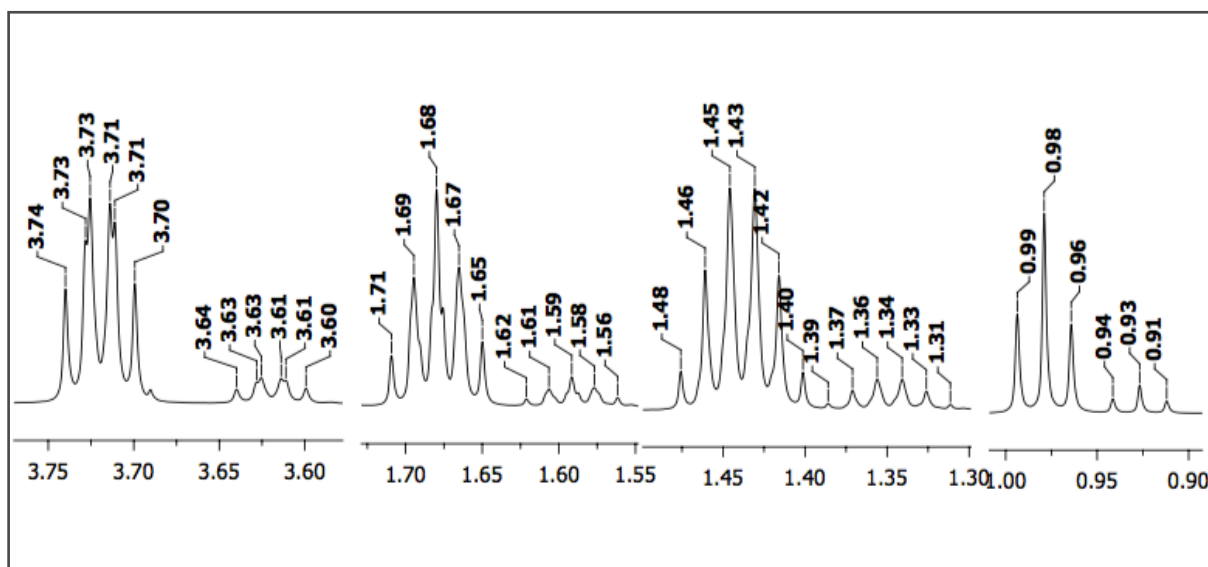
Espectro 51. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da piperonal-4-butil-tiossemicarbazona (**113e**).



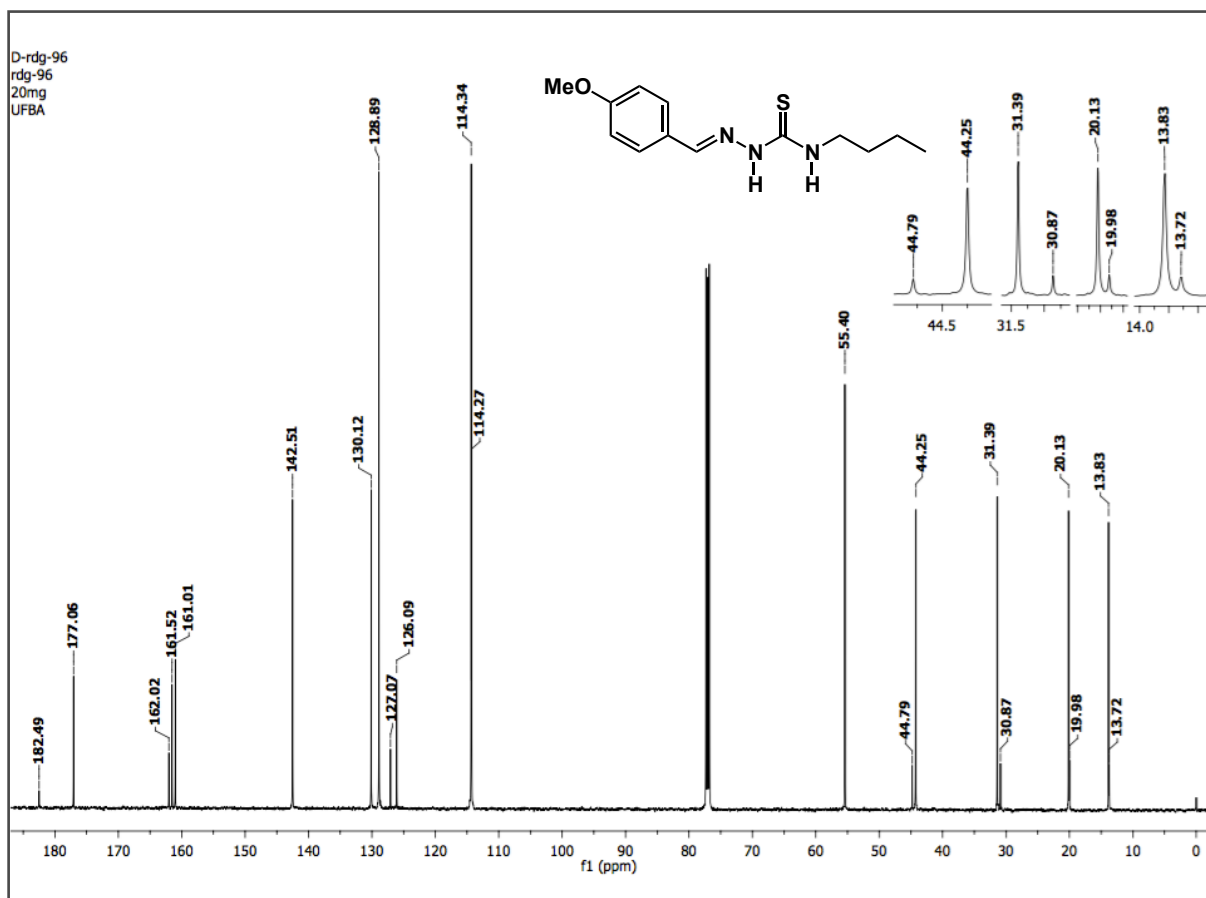
Espectro 52. Espectro de IV (KBr) da *p*-metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113f**).



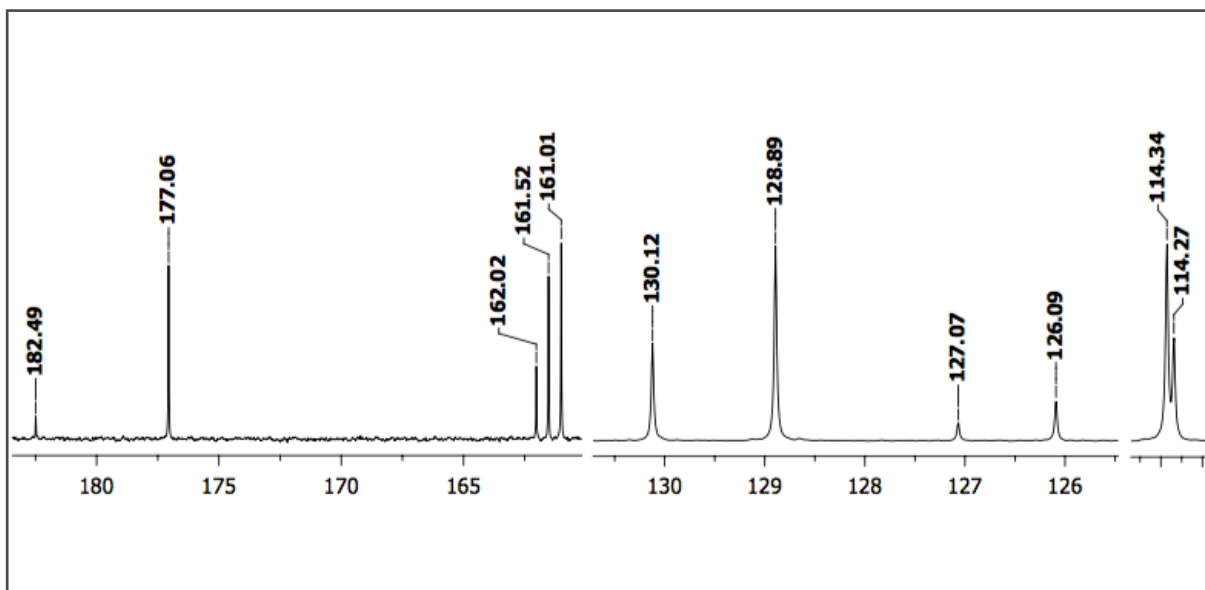
Espectro 53. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *p*-metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113f**).



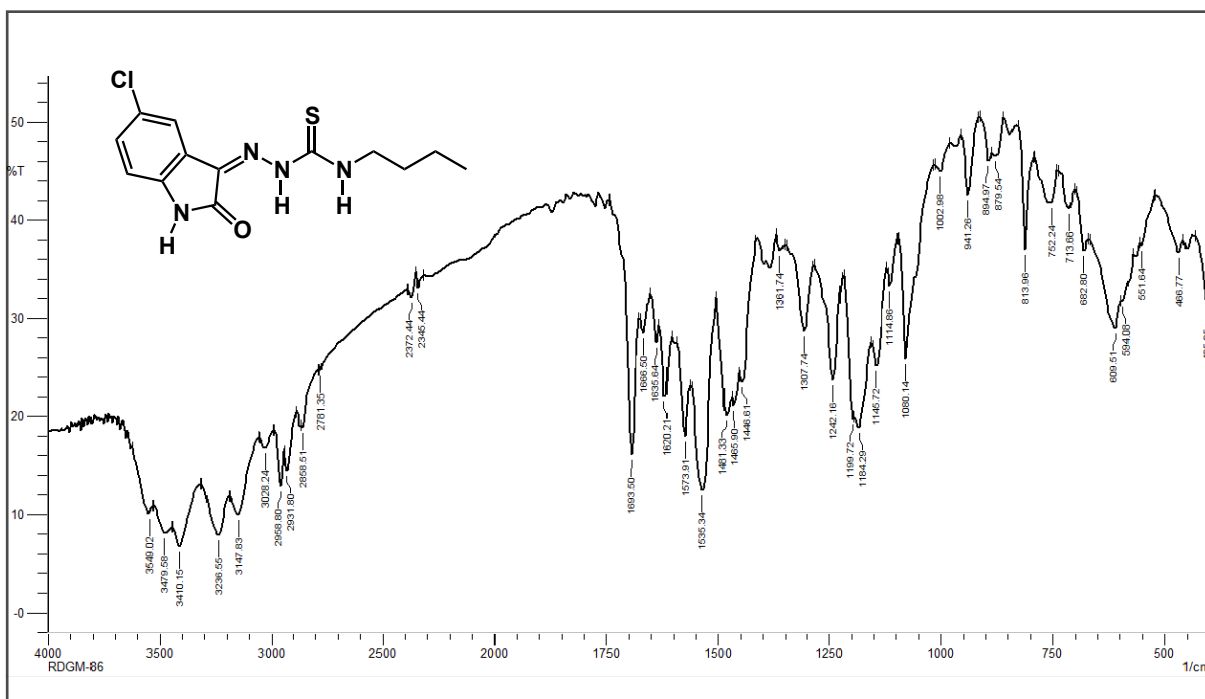
Espectro 54. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *p*-metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113f**).



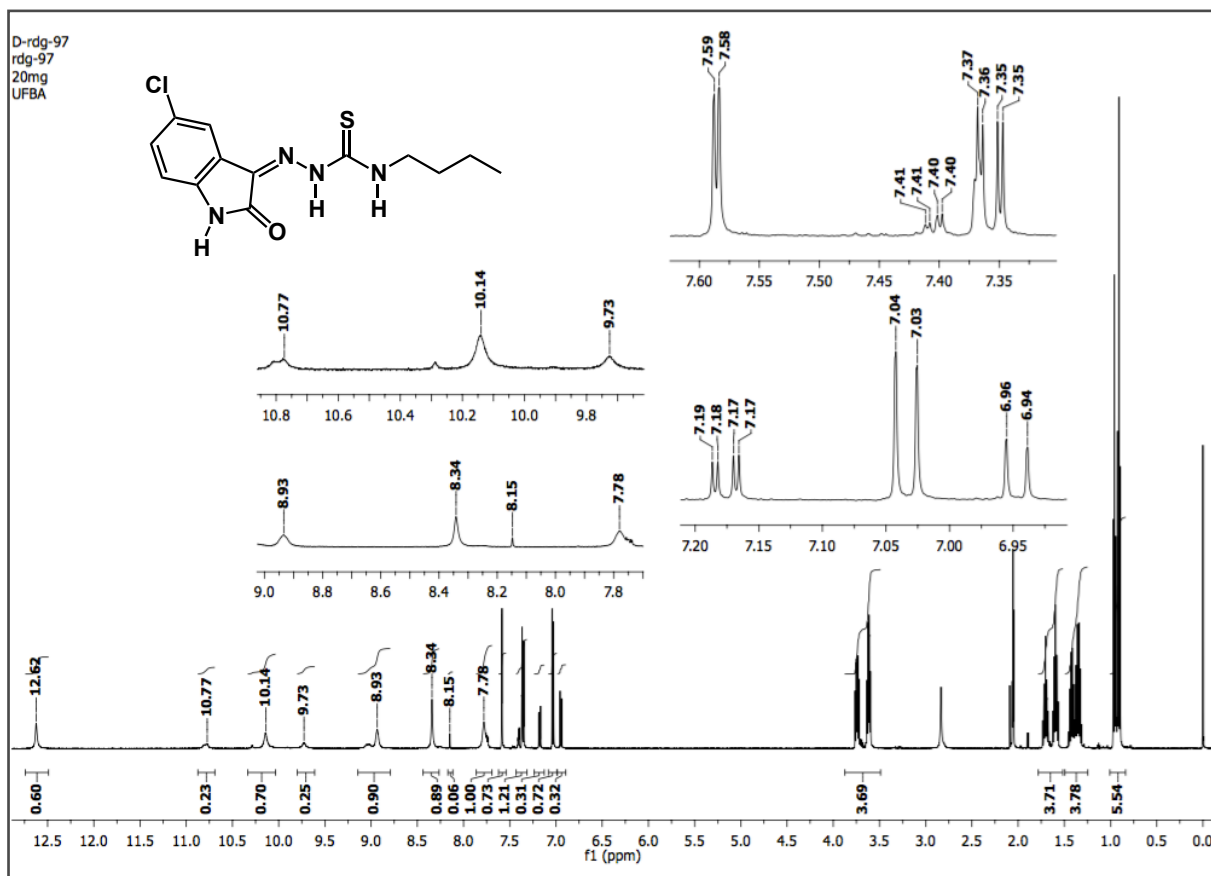
Espectro 55. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da *p*-metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113f**).



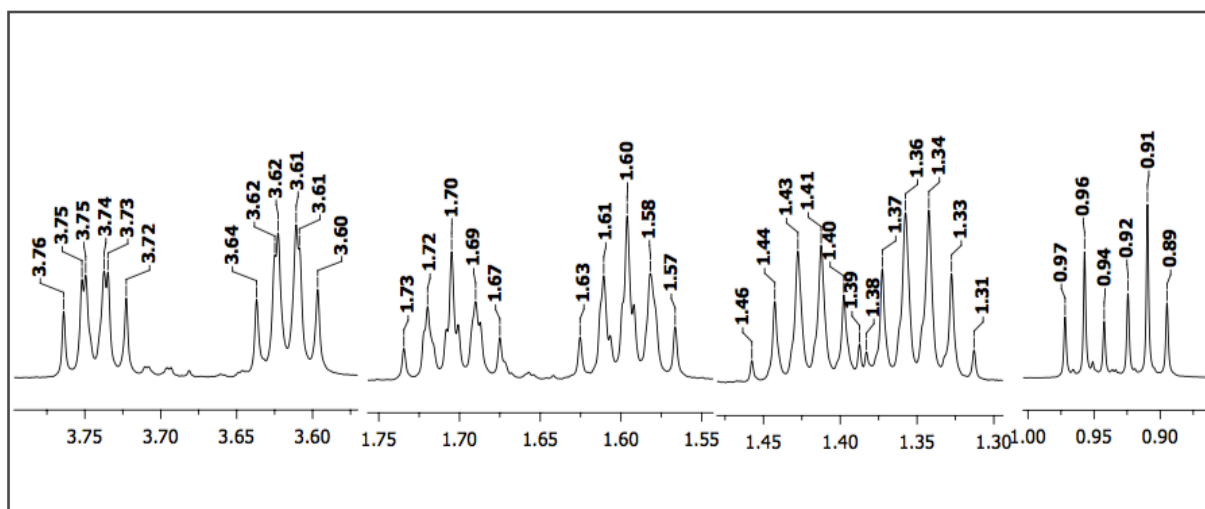
Espectro 56. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da *p*-metóxi-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113f**).



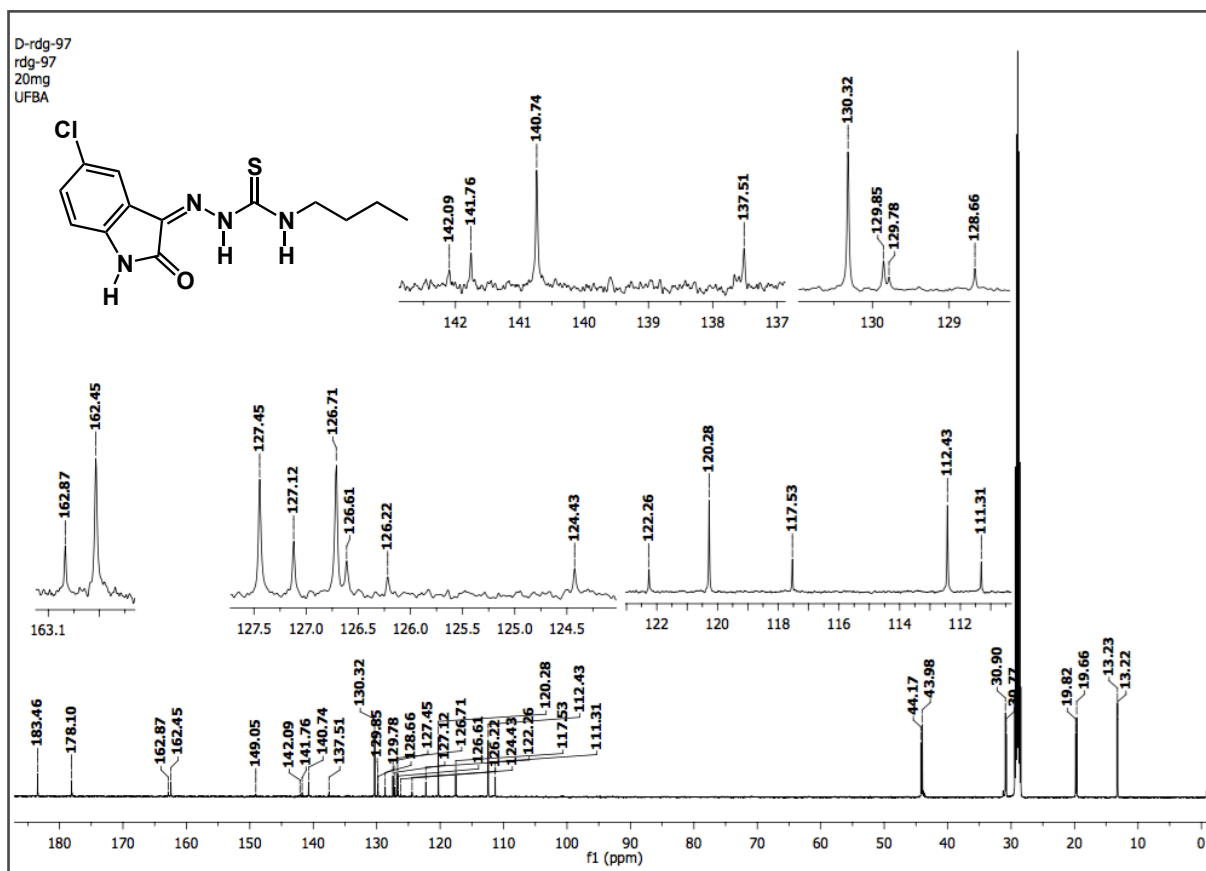
Espectro 57. Espectro de IV (KBr) da 5-cloro-isatrina-4-butil-tiossemicarbazona (**113g**).



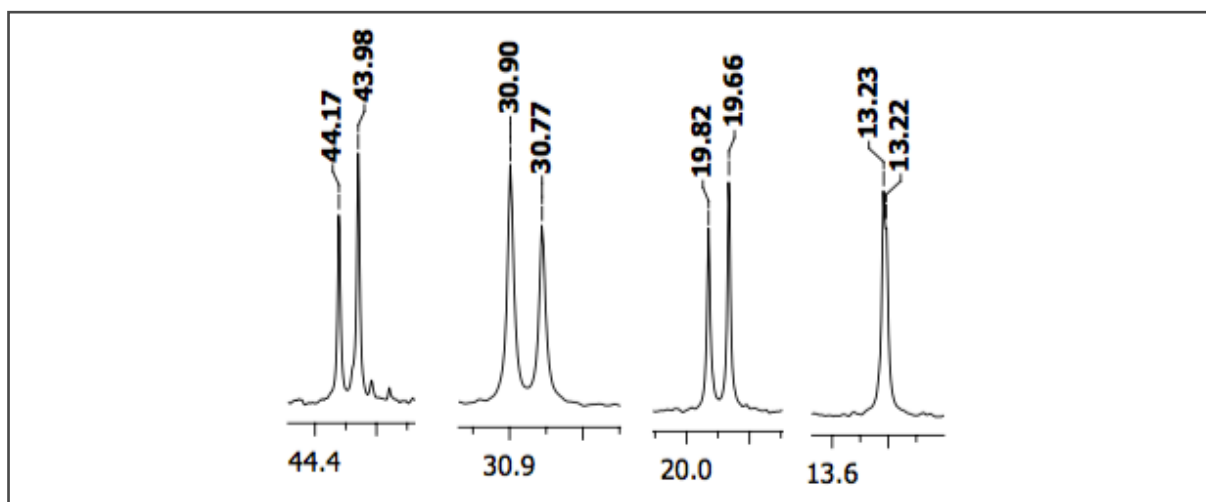
Espectro 58. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113g**).



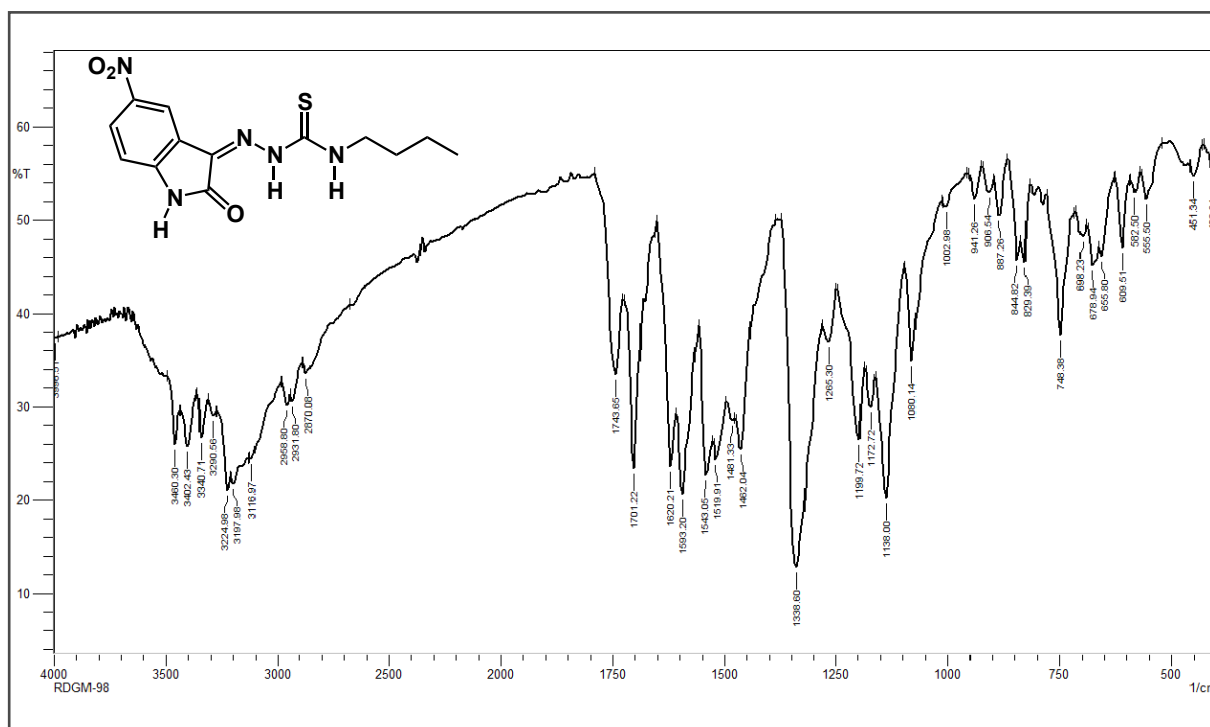
Espectro 59. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113g**).



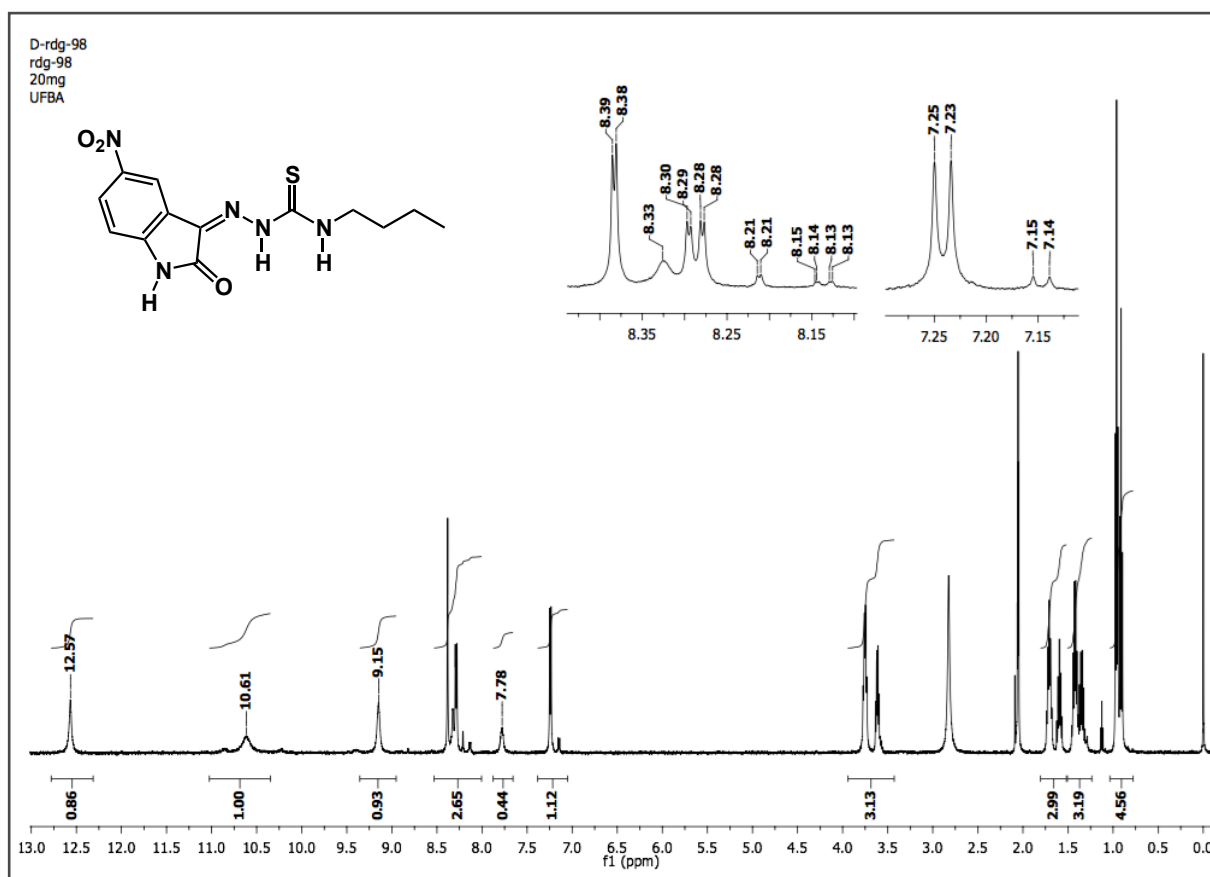
Espectro 60. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113g**).



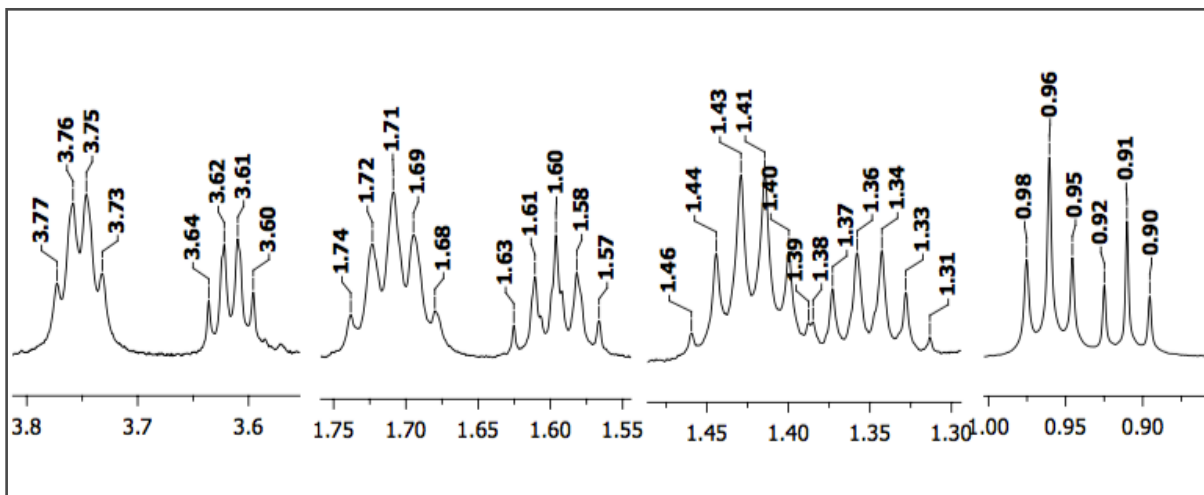
Espectro 61. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 5-cloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113g**).



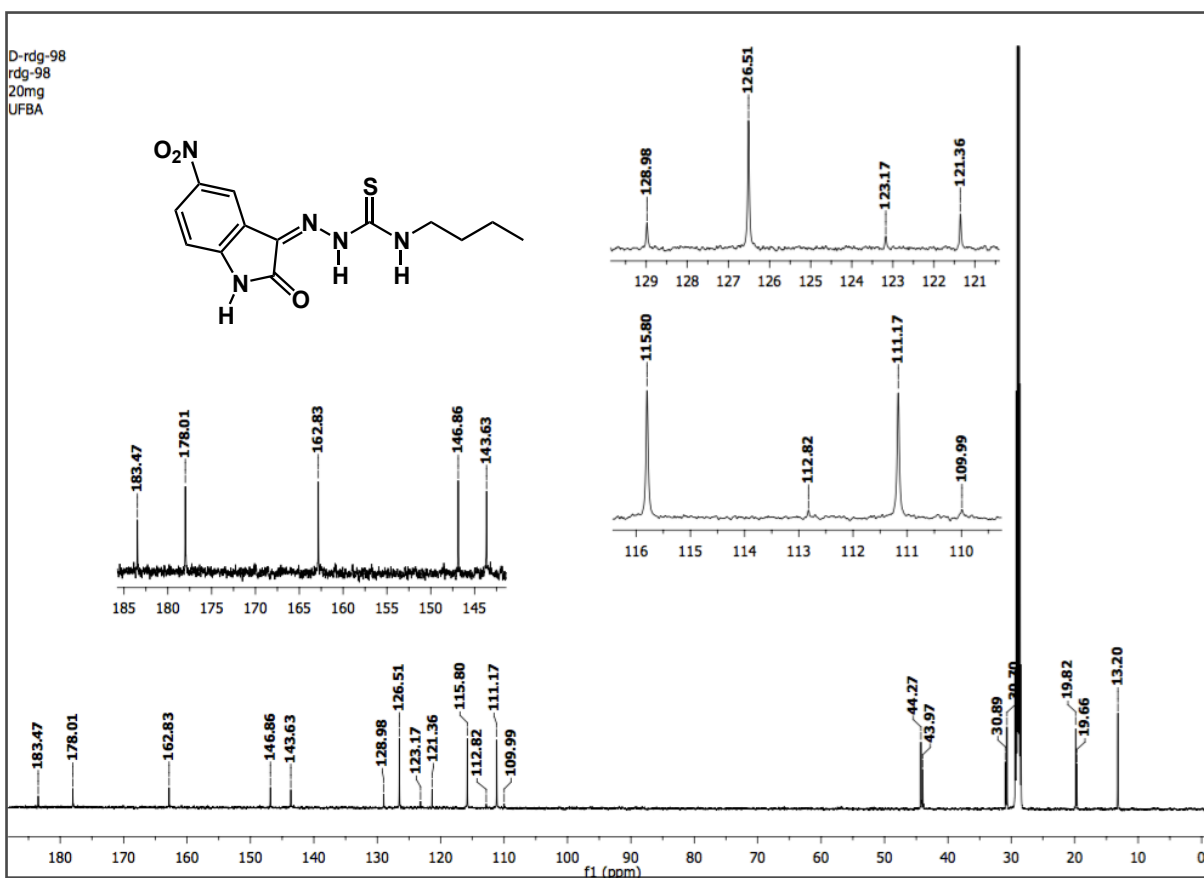
Espectro 62. Espectro de IV (KBr) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).



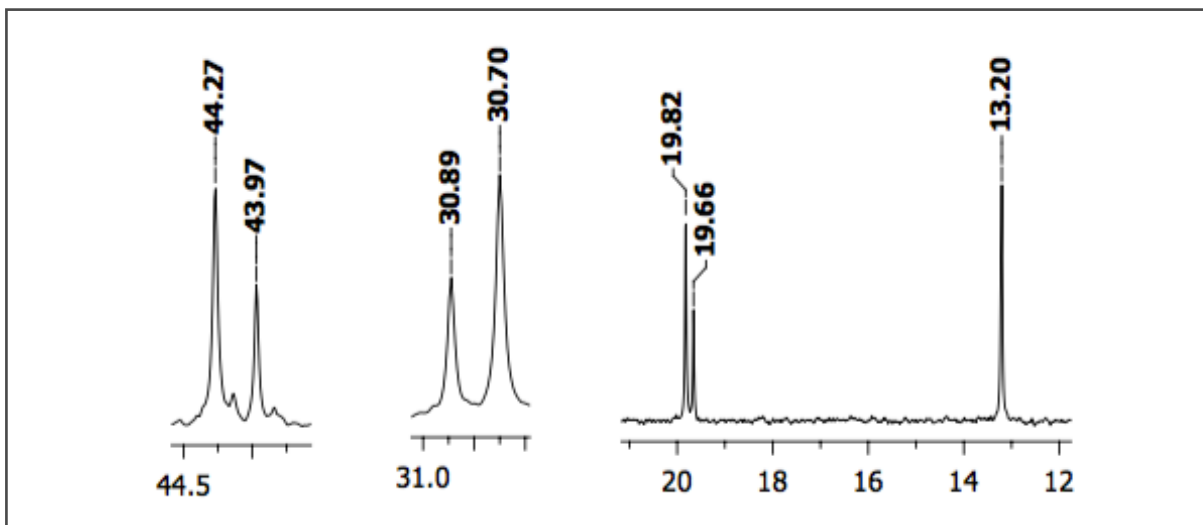
Espectro 63. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (113h).



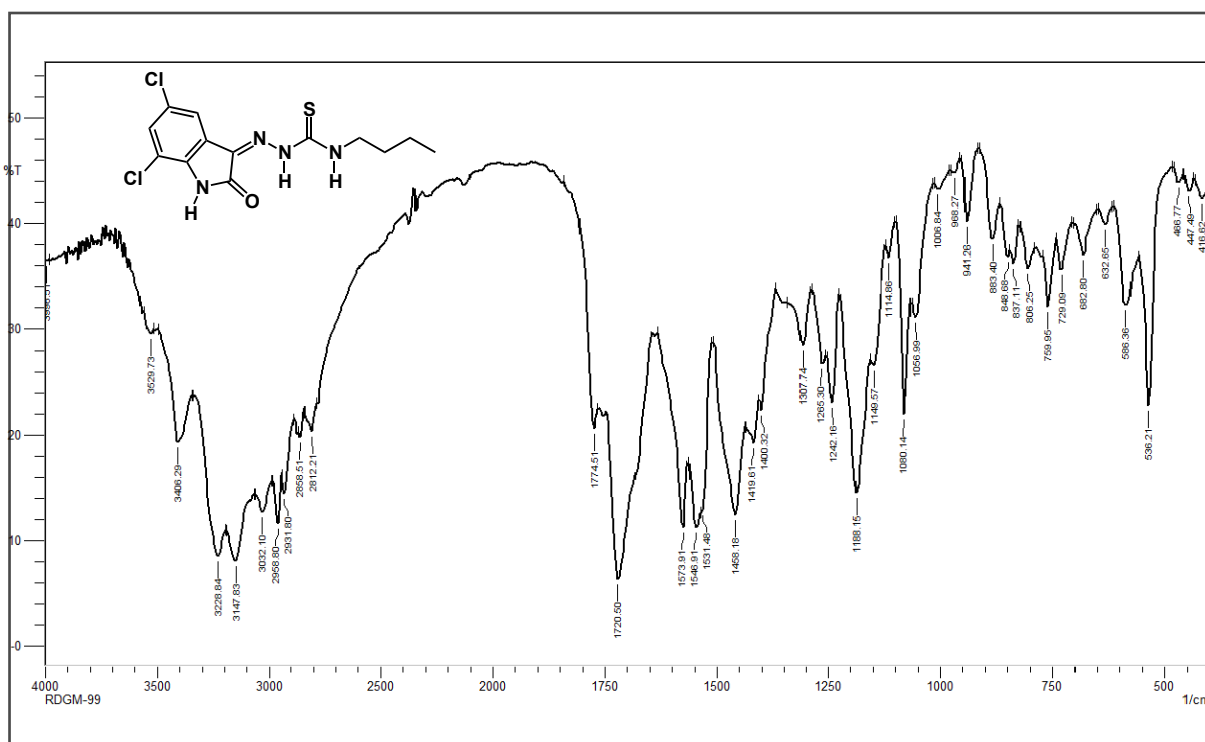
Espectro 64. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butyl-tiossemicarbazona (**113h**).



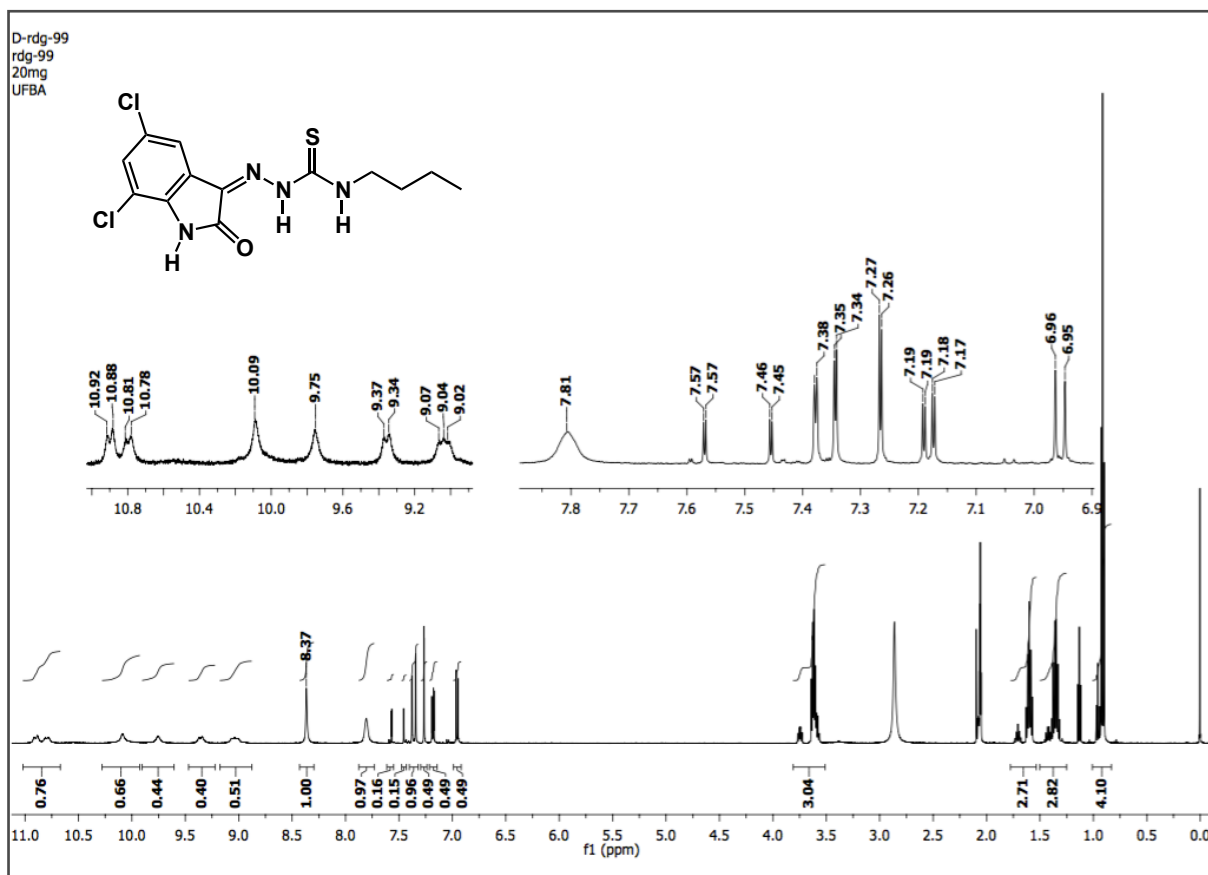
Espectro 65. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butyl-tiossemicarbazona (**113h**).



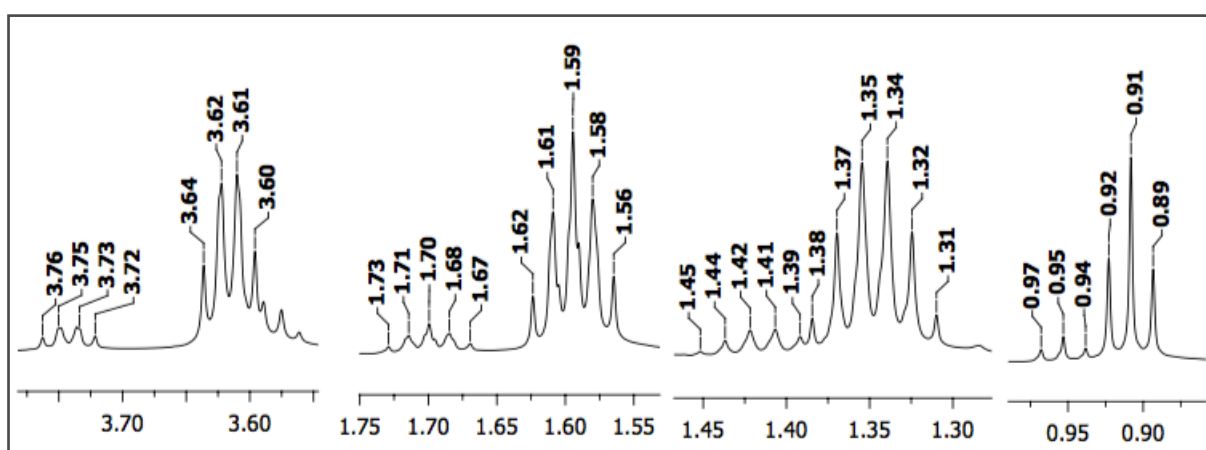
Espectro 66. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5-nitro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113h**).



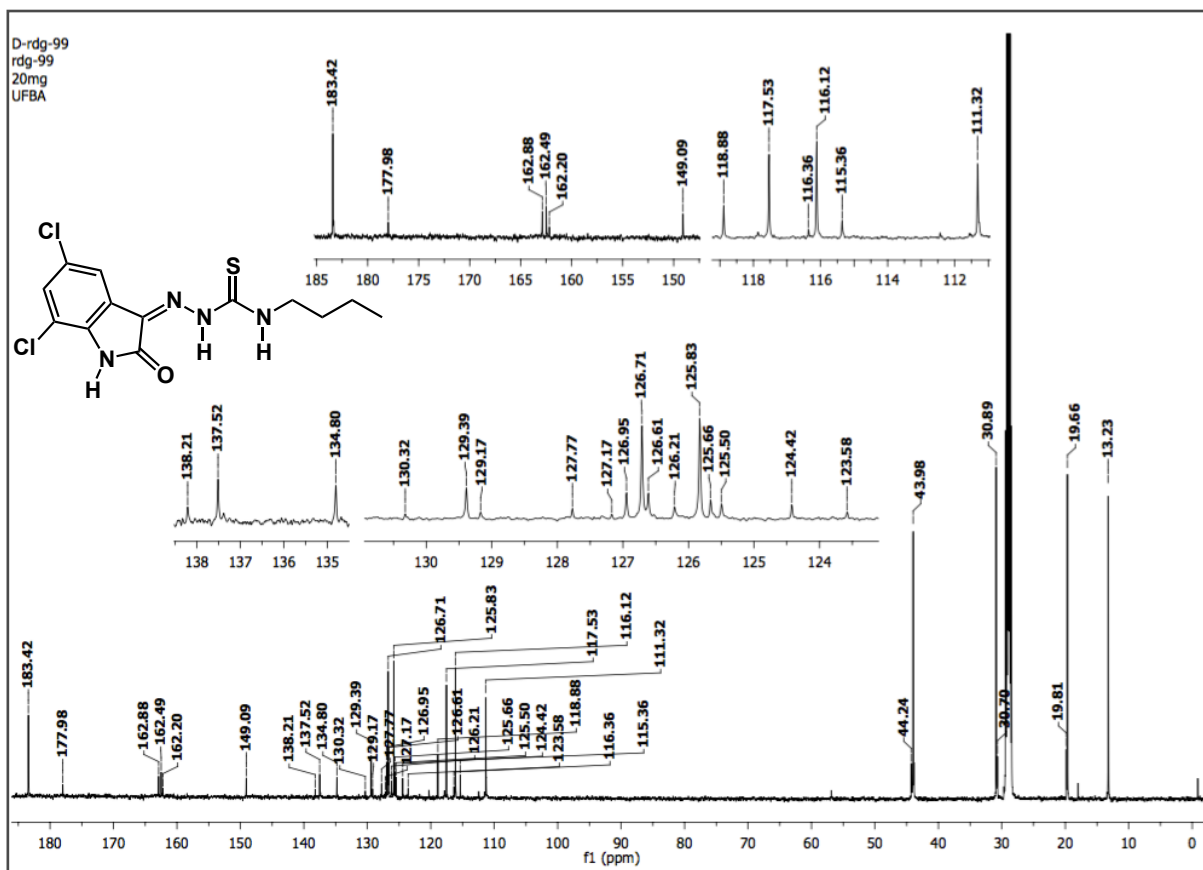
Espectro 67. Espectro de IV (KBr) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113i**).



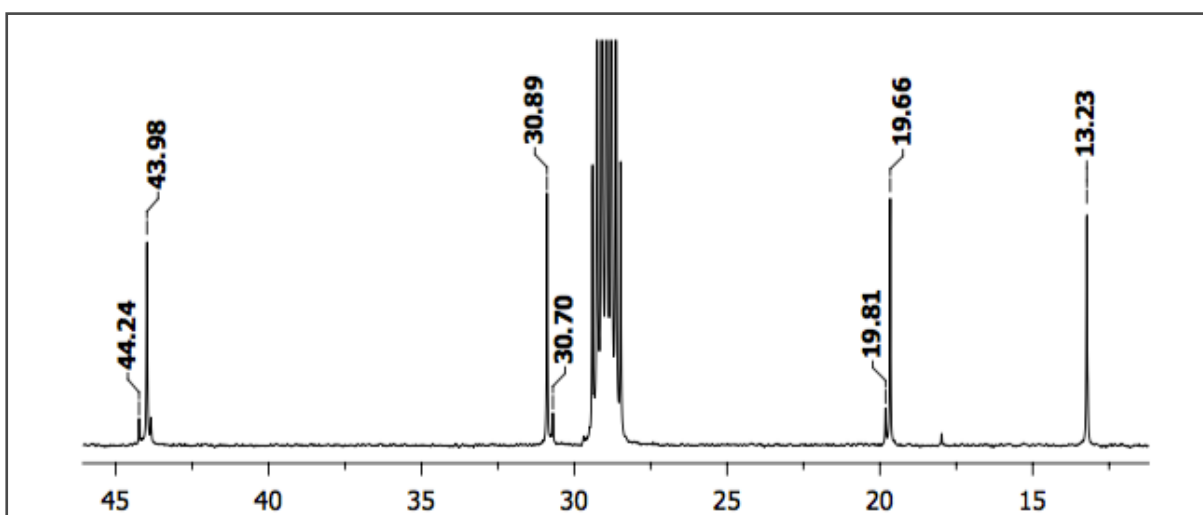
Espectro 68. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113i**).



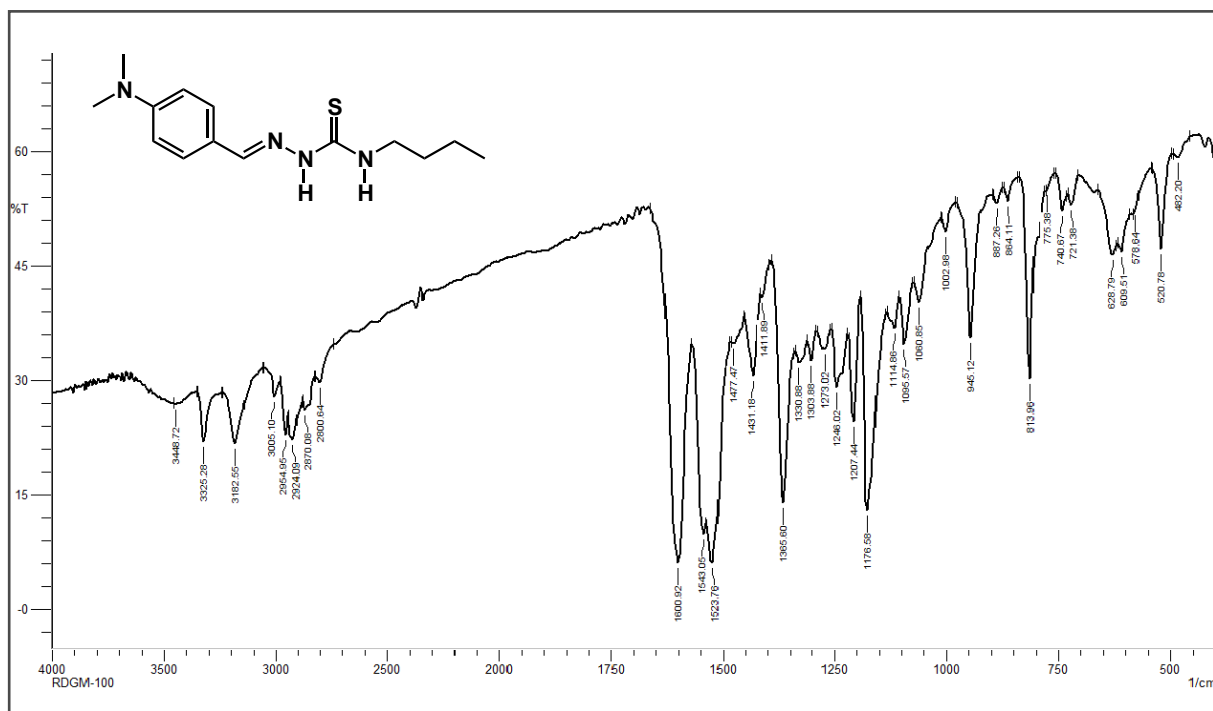
Espectro 69. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiossemicarbazona (**113i**).



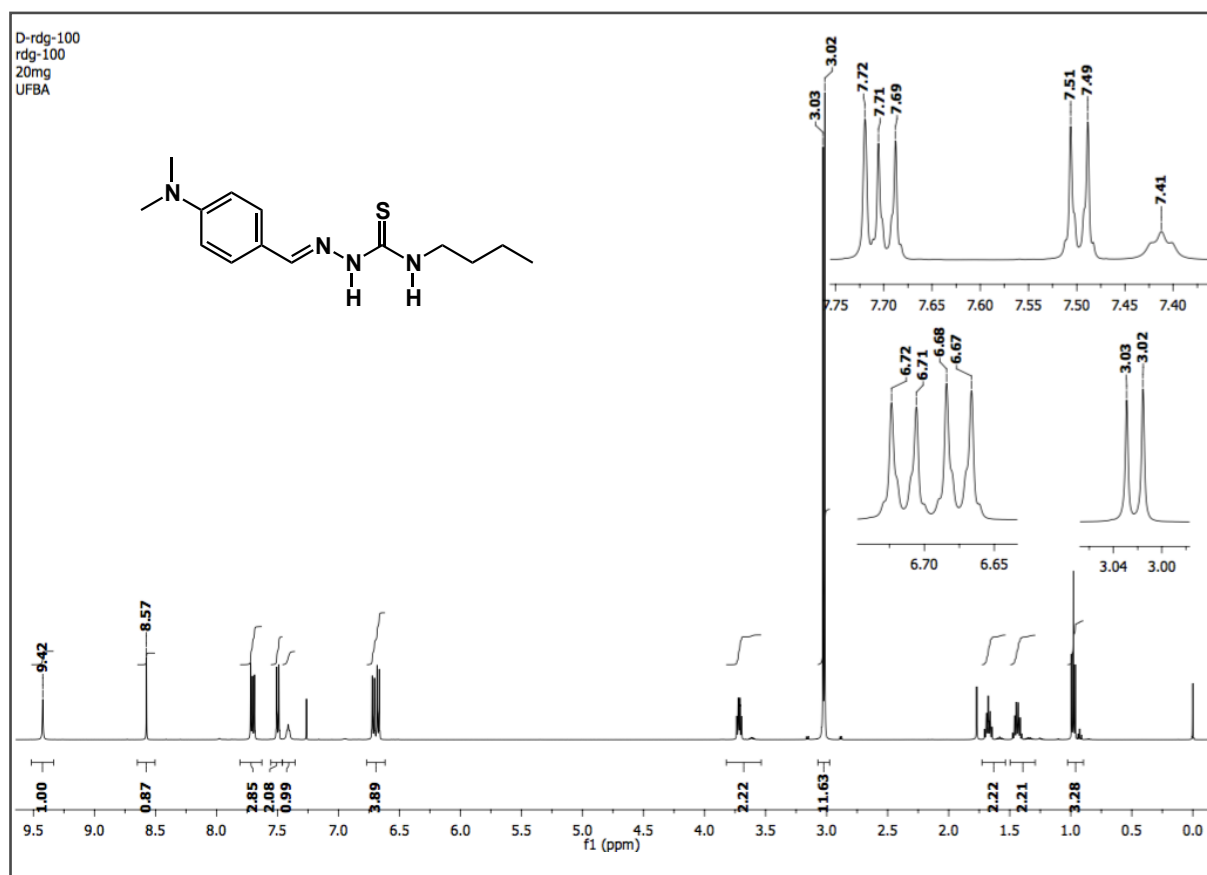
Espectro 70. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiosemicarbazona (**113i**).



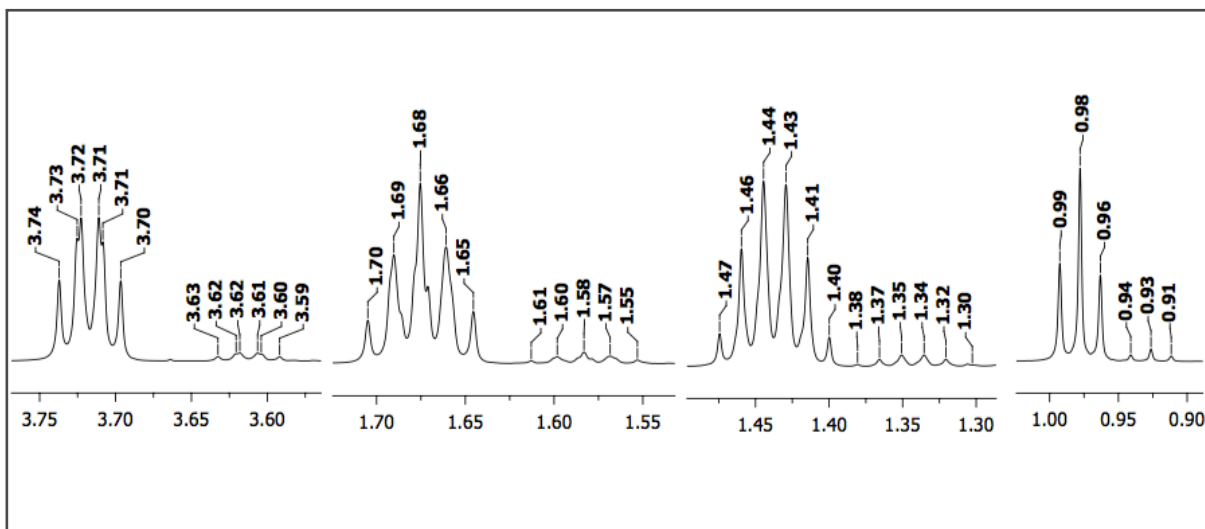
Espectro 71. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da 5,7-dicloro-isatina-4-butil-tiosemicarbazona (**113i**).



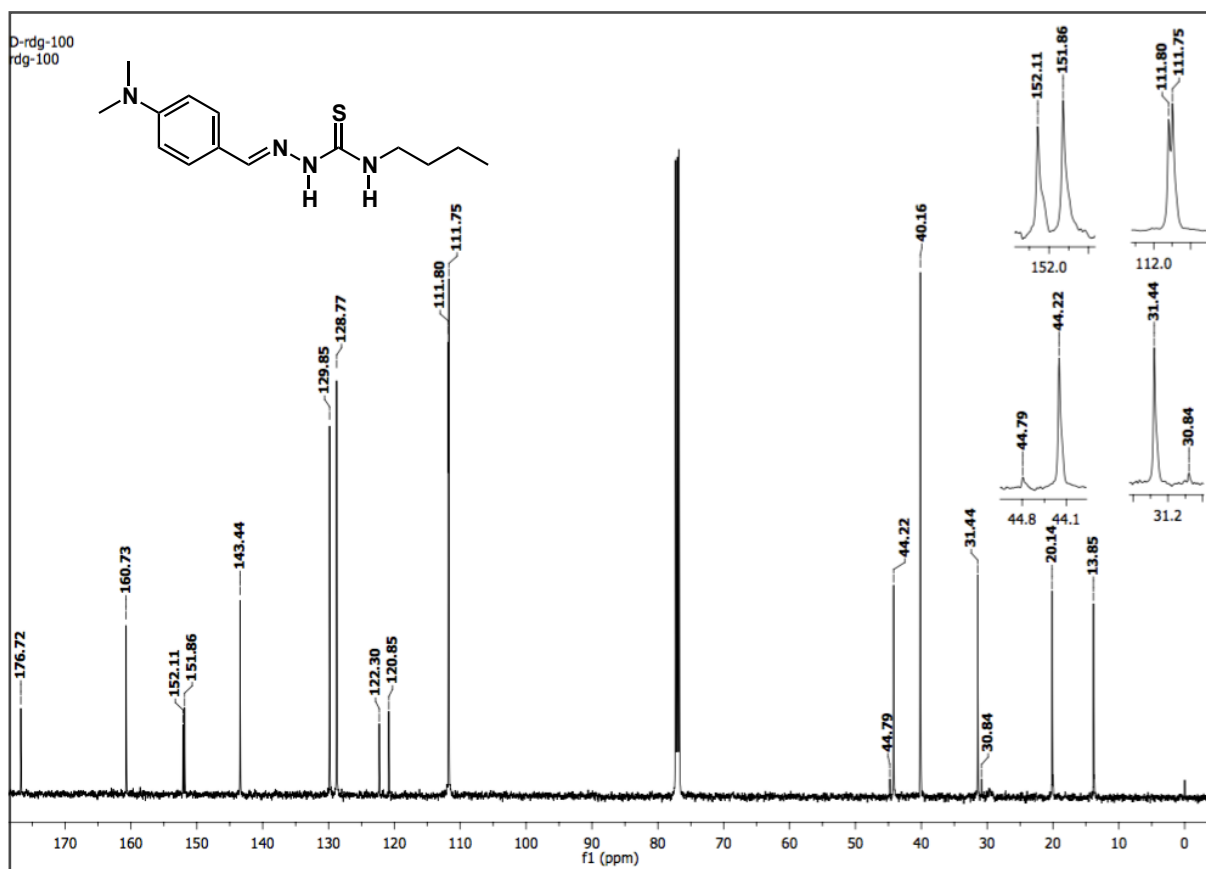
Espectro 72. Espectro de IV (KBr) da *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113j**).



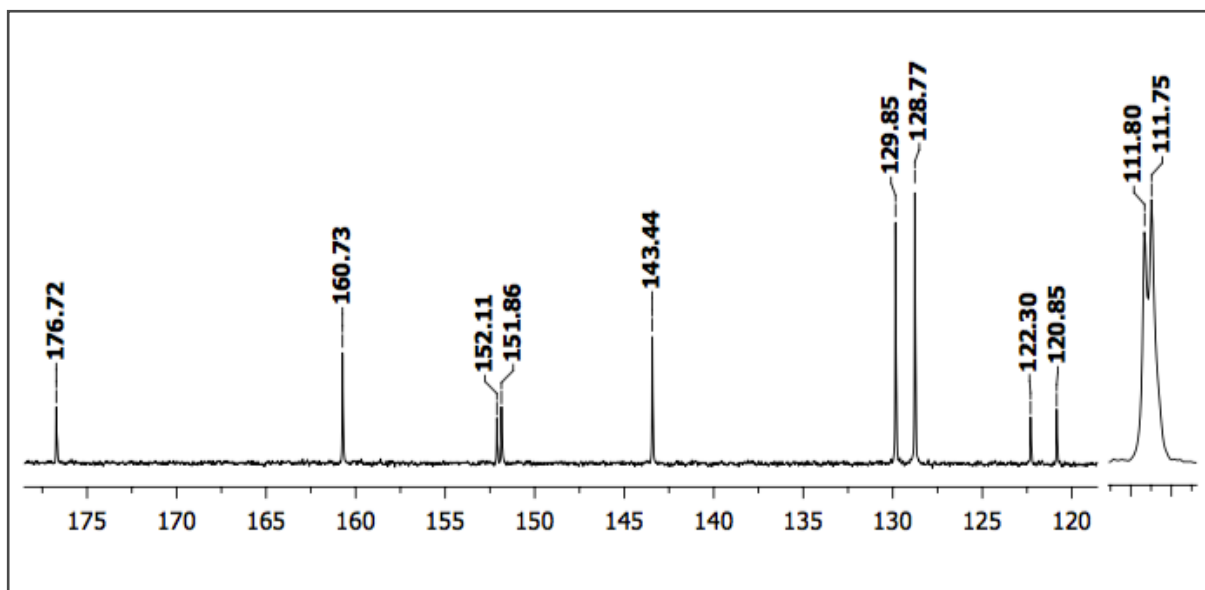
Espectro 73. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) da *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113j**).



Espectro 74. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113j**).



Espectro 75. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da *p*-N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113j**).



Espectro 76. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da p -N,N-dimetil-benzaldeído-4-butil-tiossemicarbazona (**113j**).

CAPÍTULO VI

REFERÊNCIAS

- [1] Tenório, R. T.; Góes, A. J. S.; *Quim. Nova.* **2005**, 28, 1030.
- [2] Feun, L.; Modiano, M.; Lee, K.; Mao, J.; Marini, A.; Savaraj, N.; Plezia, P.; Almassian, B.; Colacino, E.; Fischer, J.; Macdonald, S.; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2002**, 50, 223.
- [3] Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K.; *J. Inorg. Biochem* **2003**, 96, 298.
- [4] Teitz, Y.; Ronen, D.; Vansover, A.; Stematsky, T.; Riggs, J. L.; *Antiviral Res.* **1994**, 24, 305.
- [5] Bharti, N.; Husain, K.; Garza, M. T. G.; Vega, D. E. C.; Garza, J. C.; Cardenas, B. D. M.; Naqvi, F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3475.
- [6] Karah, N.; *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 909.
- [7] Beraldo, H.; *Quim. Nova* **2004**, 27, 461.
- [8] Panico, R.; Powell, W. H.; Richer, J. C.; eds.; *IUPAC – Nomenclature of organic compounds*; Blackwell: London, 1993.
- [9] Casas, J. S.; Tasende, M. S. G.; Sordo, J.; *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 197.
- [10] Palenik, G. J.; Rendle, D. F.; Carter, W. S.; *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1974**, 30, 2390.
- [11] Allen, F. H.; Kennard, O.; Taylor, R.; *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 146.
- [12] Bharti, N.; Shailendra; Sharma, S.; Naqvi, F.; Azam, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2923.
- [13] Antonini, I.; Claudi, F.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Marteli, S.; *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 447.
- [14] Brockman, R. W.; Thomson, J. R.; Bell, M. J.; Skipper, H. E.; *Cancer Res.* **1956**, 16, 167.
- [15] French, F. A.; Blanz Jr., E. J.; *Cancer Res.* **1965**, 25, 1454; French, F. A.; Blanz, Jr. E. J.; *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 585.
- [16] Moore, E. C.; Zedeck, M. S.; Agrawal, K. C.; Sartorelli, A. C.; *Biochemistry* **1970**, 9, 4492.
- [17] Sartorelli, A. C.; Agrawal, K. C.; Moore, E. C.; *Biochem. Pharmacol.* **1971**, 20, 3119.
- [18] Louie, A. Y.; Meade, T. J.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2711.
- [19] Field, H. J.; Reading, M. J.; *Antiviral Res.* **1987**, 7, 245.

- [20] Genova, P.; Varadinova, T.; Matesanz, A. I.; Marinova, D.; Souza, P.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, *197*, 107.
- [21] Singh, S.; Bharti, N.; Naqvi, F.; Azam, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 459.
- [22] Barry, C. E.; Slayden, R. A.; Sampson, A. E.; Lee, R. E.; *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 221.
- [23] Klayman, D. L.; Scovill, J. P.; Bartosevich, J. F.; Bruce, J.; *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.* **1984**, *19*, 49.
- [24] Casero, R. A.; Klayman, D. L.; Childs, G. E.; Scovill, J. P.; Desjardins, R. E.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, *18*, 317.
- [25] Dodd, R. H.; Ouannès, C.; Géro, M. R.; Potier, P.; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1272.
- [26] Andreas, J. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1656.
- [27] Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313.
- [28] Sarodnick, G.; Heydenreich, M.; Linker, T.; Kleinpeter, E.; *Teressonoron* **2003**, *59*, 6311.
- [29] Somogyi, L.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9305.
- [30] Weinstock, L. T.; Cheng, C. C.; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 594.
- [31] Leite, A. C. L.; Moreira, D. R. M.; Coelho, L. C. D.; Menezes, F. D.; Brondani, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1538.
- [32] Saiz, C.; Pizzo, C.; Manta, E.; Wipf, P.; Mahler, S. G.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 901.
- [33] Cunha, S.; Silva, T. L.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2090.
- [34] Chauvière, G.; Bouteille, B.; Enanga, B.; Albuquerque, C.; Croft, S. L.; Dumas, M.; Périè, J.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 427.
- [35] Kubota, S.; Ueda, Y.; Fujikane, K.; Toyooka, K.; Shibuya, M.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1473.
- [36] Ivanchtchenko, A. V.; Il'yn, A. P.; Kobak, V. V.; Zolotarev, D. A.; Boksha, L. V.; Trifilenkov, A. S.; Ugoleva, D. M.; *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 419.
- [37] Bobek, M.; Glowka, M.; Parthasarathy, R.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 913.
- [38] All, M. R.; Singh, R.; Verma, V. K.; *J. Chem. Eng. Data* **1983**, *28*, 276.
- [39] Reeve, W.; Barron, E. R.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1917.
- [40] Brown, F. C.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463.

- [41] Ullas, G. V.; Chu, C. K.; Ahn, M. K.; Kosugi, Y.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2413.
- [42] Vanelle, P.; Benmohammed, A.; Khoumeri, O.; Djafri, A.; Terme, T.; *Molecules.* **2014**, *19*, 3068.
- [43] Hernández, W.; Paz, J.; Vaisberg, A.; Spodine, E.; Richter, R.; Beyer, L.; *Bio. Chem. and Appli.* **2008**, *1*.
- [44] Machado, A.; *Quim. Nova.* **2011**, *34*, 1862.
- [45] Silva, T. L.; *Dissertação de mestrado*, Síntese Multicomponente de Tiossemicarbazonas, Universidade Federal da Bahia, Brasil, **2009**.
- [46] CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. 1ª edição. *Oxford University Press USA*, **2000**, 1536 páginas.
- [47] ALDRICH, QUÍMICA. *Sigma-Aldrich Advancing Science: Handbook of Fine Chemicals and Labware*. *Sigma Aldrich*, **2008**, 4156 páginas.
- [48] PAVIA, L.; LAMPMAN, M.; KRIZ, S.; VYVYAN, R. *Introduction to Spectroscopy*. 4ª edição. *Brooks/Cole, Cengage Learning*, **2009**, 656 páginas.
- [49] Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Sant'Anna, C. M.; *Quim. Nova.* **2004**, *27*, 72.
- [50] COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S. VASCONCELLOS, M. *Substâncias Carboniladas e derivados*. *Porto Alegre: Bookman*, **2003**, 411 páginas.
- [51] Saeed, E.; Alireza, F.; *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 791.
- [52] Nath, J.; Ghosh, H.; Yella, R.; Patel, K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1849.
- [53] Li, G.; Tajima, H.; Ohtani, T.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4539.
- [54] Hügél, H. M.; *Molecules.* **2009**, *14*, 4936.
- [55] Collins, M. J.; *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 151.
- [56] Karabatsos, G. J.; Vane, F. M.; Taller, R. A.; Hsi, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3351.