

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE TIOSSEMICARBAZONAS  
DERIVADAS DA ISATINA COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**THAYSA SUELLEN MENDONÇA DA SILVA**



***João Pessoa – PB - Brasil***

***Setembro/2018***



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE TIOSSEMICARBAZONAS  
DERIVADAS DA ISATINA COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**THAYSA SUELLEN MENDONÇA DA SILVA\***

Dissertação de Mestrado apresentada  
como requisito parcial para obtenção  
do título de Mestre em Química  
Orgânica pela Universidade Federal  
da Paraíba.

**Orientador(a): Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos**

**Co-orientador(a): Dr. Claudio Gabriel Lima Junior**

**\*Bolsista (CAPES)**

***João Pessoa – PB - Brasil***

***Setembro/2018***

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S586s Silva, Thaysa Suellen Mendonça da.

Síntese assistida por micro-ondas de tiossemicarbazonas derivadas da isatina com potencial atividade biológica / Thaysa Suellen Mendonça da Silva. - João Pessoa, 2018.

99 f.

Orientação: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos.

Coorientação: Claudio Gabriel Lima Junior.

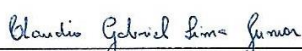
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. bases de Schiff; tiossemicarbazonas; micro-ondas. I. Vasconcellos, Mário Luiz Araújo de Almeida. II. Lima Junior, Claudio Gabriel. III. Título.

UFPB/CCEN

# **Síntese assistida por micro-ondas de tiossemicarbazonas derivadas da isatina com potencial atividade biológica.**

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Thaysa Suellen Mendonça da Silva e aprovada pela banca examinadora em 19 de outubro de 2013.



---

Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior  
Coorientador/Presidente



---

Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss  
Examinadora



---

Profa. Dra. Juliana Alves Vale  
Examinadora

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Josineide e José Luiz, ao meu irmão Júnior e ao meu esposo Rodrigo, por todo carinho e por sempre estarem ao meu lado em todos os momentos, apoiando sempre as minhas decisões e escolhas.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por me permitir a realização desse trabalho, por me conceder saúde e por sempre guiar os meus passos.

A minha mãe Josineide e ao meu pai José Luiz pelo carinho, amor e dedicação e por estarem sempre presentes em todos os momentos, apoiando as minhas escolhas e torcendo por minhas conquistas.

Ao meu querido irmão Junior pelas conversas, pelos momentos compartilhados, pelos conselhos trocados e pela nossa amizade.

Ao meu amado esposo Rodrigo pelo companheirismo, amor, compreensão e todo apoio durante esta caminhada.

Aos professores e orientadores Dr. Mário Vasconcellos e Dr. Claudio Gabriel pela oportunidade, confiança, paciência e por todos os ensinamentos e contribuições científicas.

Aos meus amigos do LASOM por me acompanharem nesses dois anos de Mestrado, compartilhando conhecimentos, risadas e proporcionando um ambiente de descontração durante a pesquisa: João Paulo, Aleff, Gyrlianderson, Maísa, Luciana, Sandro, Renan, Brenda, Tayná, Rhuan, Fábio, Francisco.

Aos professores e ao programa de pós-graduação em química.

A professora Edeltrudes pela colaboração no trabalho realizado.

Aos técnicos, Evandro, Alexsandro e Ana Paula pela realização das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

A UFPB e a CAPES pela bolsa concedida.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.*  
*(Marthin Luther King)*

## RESUMO

**Título:** Síntese assistida por micro-ondas de tiossemicarbazonas derivadas da isatina com potencial atividade biológica.

A isatina e seus derivados vêm se apresentando na literatura com um amplo perfil farmacológico. Suas bases de Schiff, por exemplo, apresentam atividades anticâncer, antimicrobiana e antiviral, por isso são bastante exploradas na literatura. Com base nisso, este trabalho foi realizado com o objetivo de sintetizar e investigar a atividade biológica de algumas tiossemicarbazonas derivadas da isatina. Foram obtidas 10 tiossemicarbazonas, sendo 6 inéditas, através da reação de condensação quimiosseletiva da tiossemicarbazida (**9**) com a porção cetônica dos intermediários derivados da isatina. Estes intermediários foram obtidos via nitração, cloração e *N*-alquilação da isatina. Seis destes derivados são homodiméricos e foram obtidos em bons rendimentos (64-94%). O uso da irradiação de micro-ondas (100 °C) diminuiu consideravelmente o tempo de reação das tiossemicarbazonas em comparação com os métodos descritos na literatura que fazem o uso de refluxo e catálise. Os rendimentos obtidos também foram bastante satisfatórios e variaram de 70 a 84%. Foi realizada a avaliação preliminar da atividade antimicrobiana das tiossemicarbazonas obtidas e dos intermediários derivados da isatina contra cepas de bactérias e fungos leveduriformes. Foi observado que as tiossemicarbazonas não apresentaram atividade biológica antimicrobiana, no entanto a isatina e seus derivados nitrados e alilados apresentaram ação antimicrobiana (CIM = 128 a 512 µg.mL<sup>-1</sup>). A caracterização estrutural dos compostos foi realizada por espectroscopia de infravermelho (IV) e RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Palavras-chave: bases de Schiff; tiossemicarbazonas; micro-ondas; atividade antimicrobiana.

## ABSTRACT

**Title:** Microwave assisted synthesis of thiosemicarbazones derived from isatin with potential biological activity.

Isatin and its derivatives have been presented in the literature with a broad pharmacological profile. Their Schiff bases, for example, present anticancer, antimicrobial and antiviral activities, so they are extensively explored in the literature. Based on this, this work was carried out with the objective of synthesizing and investigating the biological activity of some thiosemicarbazones derived from isatin. Of the ten thiosemicarbazones synthesized, six are unpublished in the literature and were obtained through the chemoselective condensation reaction of thiosemicarbazide (9) with the ketonic portion of intermediates derived from isatin. These intermediates were obtained via nitration, chlorination and N-alkylation of the isatin. Six of these derivatives are homodimeric and were obtained in good yields (64-94%). The use of microwave irradiation (100 ° C) considerably reduced the reaction time of thiosemicarbazones compared to the methods described in the literature that make use of reflux and catalysis. The yields obtained were also quite satisfactory and ranged from 70 to 84%. Preliminary evaluation of the activity of thiosemicarbazones obtained and intermediates derived from isatin against strains of yeast bacteria and fungi was carried out. It was observed that thiosemicarbazones did not present antimicrobial biological activity, however, isatin and its nitrated and alil derivatives presented antimicrobial action (MIC = 128 to 512  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ). The structural characterization of the compounds was performed by infrared (IR) spectroscopy and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR.

**Keywords:** Schiff bases; thiosemicarbazones; microwave; antimicrobial activity.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 2.1</b> Estrutura da isatina (1-H-indol-2,3-diona) .....                                                                                                       | 17 |
| <b>Figura 2.2</b> Associação de isatinas a compostos hidrazonas, semicarbazonas, tiossemicarbazonas e aminoguanidinas formando bases de Schiff (R= H, alquil, aril) .... | 18 |
| <b>Figura 2.3</b> Alguns derivados da isatina com atividade biológica .....                                                                                              | 19 |
| <b>Figura 2.4</b> Compostos mais ativos contra linhagens de câncer (Leucemia) obtidos por RMBH .....                                                                     | 19 |
| <b>Figura 2.5</b> Bases de Schiff e de Mannich 5-substituídas com atividade antimicrobiana ..                                                                            | 20 |
| <b>Figura 2.6</b> Estrutura genérica de uma tiossemicarbazona .....                                                                                                      | 21 |
| <b>Figura 2.7</b> Mecanismo de formação de tiossemicarbazonas .....                                                                                                      | 22 |
| <b>Figura 2.8</b> Equilíbrio tiona-tiol de uma tiossemicarbazona substituída .....                                                                                       | 23 |
| <b>Figura 2.9</b> Tiossemicarbazona derivada da isatina com comprovada atividade antimicrobiana .....                                                                    | 24 |
| <b>Figura 2.10</b> Rota sintética e estruturas dos compostos L1-L6 .....                                                                                                 | 24 |
| <b>Figura 2.11</b> Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético .....                                                                                | 25 |
| <b>Figura 2.12</b> Mecanismo de polarização dipolar .....                                                                                                                | 26 |
| <b>Figura 2.13</b> Partícula carregada negativamente seguindo o campo elétrico aplicado .....                                                                            | 26 |
| <b>Figura 2.14</b> Gráfico das publicações em periódicos de Química Medicinal de 2000 a 2011 que relatam o uso da irradiação de micro-ondas .....                        | 28 |
| <b>Figura 5.1</b> Espectro de infravermelho (KBr) de <b>3</b> com seus principais estiramentos .....                                                                     | 41 |
| <b>Figura 5.2</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) de <b>3</b> .....                                                                           | 42 |
| <b>Figura 5.3</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) de <b>3</b> .....                                                                          | 43 |
| <b>Figura 5.4</b> Espectro de infravermelho (KBr) de <b>6</b> .....                                                                                                      | 45 |
| <b>Figura 5.5</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) de <b>6</b> .....                                                                           | 46 |
| <b>Figura 5.6</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) de <b>6</b> .....                                                                          | 47 |
| <b>Figura 5.7</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) de <b>10</b> .....                                                                          | 50 |
| <b>Figura 5.8</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) de <b>10</b> .....                                                                         | 51 |
| <b>Figura 5.9</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) de <b>14</b> .....                                                                          | 52 |
| <b>Figura 5.10</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) de <b>14</b> .....                                                                        | 53 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 5.1:</b> Rendimentos obtidos, tempos reacionais, temperaturas, e equivalência de base utilizada para a obtenção dos intermediários homodiméricos <b>(3-5)</b> ..... | 39 |
| <b>Tabela 5.2</b> Rendimentos, tempos reacionais e temperatura utilizada para a síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas <b>10-15</b> .....                               | 48 |
| <b>Tabela 5.3</b> Rendimentos, tempos reacionais e temperaturas utilizadas para a síntese das tiossemicarbazonas <b>19-22</b> .....                                           | 55 |
| <b>Tabela 5.4</b> Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima/CIM ( $\mu\text{g/mL}$ ) das amostras contra cepas bacterianas e fúngicas .....                   | 57 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Esquema 4.1</b> Rota sintética para a obtenção de <b>3-8</b> e <b>10-15</b> .....                                                              | 35 |
| <b>Esquema 4.2</b> Etapas sintéticas para a preparação dos derivados de isatina <b>16 -18</b> .....                                               | 36 |
| <b>Esquema 4.3</b> Etapas sintéticas para a preparação das tiossemicarbazonas <b>19-22</b> .....                                                  | 36 |
| <b>Esquema 5.1</b> Síntese da 5,7- dicloro-isatina ( <b>2</b> ) .....                                                                             | 38 |
| <b>Esquema 5.2</b> Obtenção dos intermediários homodiméricos <b>3-8</b> .....                                                                     | 38 |
| <b>Esquema 5.3</b> Cloração dos intermediários homodiméricos ( <b>3-5</b> ) para a obtenção dos intermediários homodiméricos ( <b>6-8</b> ) ..... | 45 |
| <b>Esquema 5.4</b> Obtenção das tiossemicarbazonas homodiméricas ( <b>10-15</b> ) .....                                                           | 49 |
| <b>Esquema 5.5</b> Reação de nitração da isatina .....                                                                                            | 55 |
| <b>Esquema 5.6</b> Reações de alquilação de <b>1</b> e <b>16</b> .....                                                                            | 55 |
| <b>Esquema 5.7</b> Obtenção das tiossemicarbazonas <b>19-22</b> .....                                                                             | 57 |

## LISTA DE ESPECTROS

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ESPECTRO 1.</b> Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) de <b>3</b> .....                | 83 |
| <b>ESPECTRO 2.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>3</b> .....           | 83 |
| <b>ESPECTRO 3.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>3</b> .....   | 84 |
| <b>ESPECTRO 4.</b> Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) de <b>4</b> .....                | 84 |
| <b>ESPECTRO 5.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>4</b> .....           | 85 |
| <b>ESPECTRO 6.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>4</b> .....   | 85 |
| <b>ESPECTRO 7.</b> Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) de <b>5</b> .....                | 86 |
| <b>ESPECTRO 8.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>5</b> .....           | 86 |
| <b>ESPECTRO 9.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>5</b> .....   | 87 |
| <b>ESPECTRO 10.</b> Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) de <b>6</b> .....               | 87 |
| <b>ESPECTRO 11.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>6</b> .....          | 88 |
| <b>ESPECTRO 12.</b> RMN $^{13}\text{C}$ 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>6</b> .....       | 88 |
| <b>ESPECTRO 13.</b> Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) de <b>7</b> .....               | 89 |
| <b>ESPECTRO 14.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>7</b> .....          | 89 |
| <b>ESPECTRO 15.</b> RMN $^{13}\text{C}$ 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>7</b> .....       | 90 |
| <b>ESPECTRO 16.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>10</b> .....         | 90 |
| <b>ESPECTRO 17.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>10</b> ..... | 91 |
| <b>ESPECTRO 18.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>11</b> .....         | 91 |
| <b>ESPECTRO 19.</b> RMN $^{13}\text{C}$ 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>11</b> .....      | 92 |
| <b>ESPECTRO 20.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>12</b> .....         | 92 |
| <b>ESPECTRO 21.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>12</b> ..... | 93 |
| <b>ESPECTRO 22.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>14</b> .....         | 93 |
| <b>ESPECTRO 23.</b> RMN $^{13}\text{C}$ 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>14</b> .....      | 94 |
| <b>ESPECTRO 24.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>15</b> .....         | 94 |
| <b>ESPECTRO 25.</b> RMN $^{13}\text{C}$ 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>15</b> .....      | 95 |
| <b>ESPECTRO 26.</b> RMN $^1\text{H}$ 500 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>19</b> .....         | 95 |
| <b>ESPECTRO 27.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>19</b> ..... | 96 |
| <b>ESPECTRO 28.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>20</b> .....         | 96 |
| <b>ESPECTRO 29.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>20</b> ..... | 97 |
| <b>ESPECTRO 30.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>21</b> .....         | 97 |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ESPECTRO 31.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>21</b> ..... | 98 |
| <b>ESPECTRO 32.</b> RMN $^1\text{H}$ 400 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>22</b> .....         | 98 |
| <b>ESPECTRO 33.</b> RMN $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- <i>d</i> 6) de <b>22</b> ..... | 99 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**ATCI** – Ácido Tricloroisocianúrico

**CCD** – Cromatografia em Camada Delgada

**CI<sub>50</sub>** – Concentração que Inibe 50% de Crescimento de uma População

**CIM** – Concentração Inibitória Mínima

**DMF** – Dimetilformamida

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**IUPAC** – International Union of Pure and Applied Chemistry

**IV** – Infravermelho

**KBR** – Brometo de Potássio

**MHZ** – Mega-hertz

**PPM** – Partes Por Milhão

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**T.A.** – Temperatura ambiente

**δ** – Deslocamento Químico

**°C** – Graus Celsius

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                      | <b>17</b> |
| <b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>                                                                                           | <b>20</b> |
| 2.1 A importância da Química Orgânica Sintética para a Química Medicinal .....                                                  | 20        |
| 2.2 Isatina e seus derivados com atividade biológica .....                                                                      | 20        |
| 2.3 Bases de Schiff de derivados de isatina: aspectos sintéticos e biológicos ...                                               | 23        |
| 2.4 O uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica.....                                                                 | 27        |
| <b>3. OBJETIVOS.....</b>                                                                                                        | <b>34</b> |
| 3.1 Objetivo Geral.....                                                                                                         | 34        |
| 3.2 Objetivos Específicos .....                                                                                                 | 34        |
| <b>4. ESTRATÉGIA .....</b>                                                                                                      | <b>36</b> |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                                                                          | <b>40</b> |
| 5.1 Parte Sintética .....                                                                                                       | 40        |
| 5.1.1 Síntese dos intermediários homodiméricos derivados da isatina .....                                                       | 40        |
| 5.1.2 Síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas (10-15) derivadas da isatina sob condições de irradiação de micro-ondas..... | 50        |
| 5.1.3 Síntese de outros intermediários derivados da isatina.....                                                                | 56        |
| 5.1.4 Síntese de outras tiossemicarbazonas derivadas da isatina sob condições de irradiação de micro-ondas.....                 | 58        |
| 5.2 Investigação da atividade antimicrobiana .....                                                                              | 59        |
| <b>6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>                                                                                       | <b>63</b> |
| <b>7. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>                                                                                              | <b>65</b> |
| 7.1 Materiais e Métodos .....                                                                                                   | 65        |
| 7.2 Procedimento geral para a síntese dos intermediários homodiméricos 3-5 .                                                    | 65        |
| 7.2.1 Dados espectroscópicos dos compostos 3-5.....                                                                             | 66        |
| 7.3 Procedimento geral para a síntese dos intermediários homodiméricos 6-8 .                                                    | 67        |
| 7.3.1 Dados espectroscópicos dos compostos 6-8.....                                                                             | 68        |
| 7.4 Procedimento geral para a síntese das tiossemicarbazonas homodiméricos 10-15 .....                                          | 69        |
| 7.4.1 Dados espectroscópicos dos compostos 10-15.....                                                                           | 69        |
| 7.5 Procedimento para a síntese do intermediário 2 .....                                                                        | 72        |
| 7.6 Procedimento para a síntese do intermediário 16 .....                                                                       | 72        |
| 7.7 Procedimento geral para a síntese dos intermediários 17 e 18 .....                                                          | 73        |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.8 Procedimento geral para a síntese das tiosemicarbazonas 19-22..... | 73        |
| 7.8.1 Dados espectroscópicos dos compostos 19-22.....                  | 74        |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                | <b>77</b> |
| <b>ESPECTROS .....</b>                                                 | <b>83</b> |

# **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Através da síntese de novos candidatos a fármacos, a Química Orgânica tem contribuído para o avanço na Medicina proporcionando a cura, o tratamento e a prevenção de diversos tipos de patologias. Apesar dos vários medicamentos já existentes para o tratamento de doenças já conhecidas, a busca por novos fármacos se faz necessária devido a vários fatores, dentre eles a resistência a medicamentos que é bastante comum quando o uso é indiscriminado.

Estudos mostram que os derivados heterocíclicos são uma classe de compostos que têm uma grande importância na Química Orgânica Medicinal devido à sua versatilidade e seu amplo perfil biológico (RUMAR; PANWAR, 2015). A isatina é um exemplo de heterociclo de ocorrência natural, que foi sintetizado pela primeira vez em 1840, quando os pesquisadores Erdmann e Laurent realizaram uma reação do índigo com ácidos nítrico e crômico. (SILVA, 2013).

A isatina é uma molécula versátil e bastante explorada na literatura devido ao seu amplo perfil farmacológico. Seus derivados apresentam diversas propriedades biológicas como antibacteriana, anticancerígena, anti-HIV, antimalárica, anti-inflamatória, antioxidante, anticonvulsivante, anti-helmíntica e atividades anti-tuberculares. (CHAUDHARY *et al.*, 2013; JIANG *et al.*, 2018).

As bases de Schiff são outra classe de compostos que vem sendo explorada na literatura por sua importância biológica, especialmente antimicrobiana. As tiossemicarbazonas são um exemplo de bases de Schiff de considerável interesse científico, devido as suas propriedades química e biológica, tais como antitumoral, antibacteriana, antiviral, antiprotozoária, citotóxica, dentre outras. Estes compostos são geralmente obtidos pela reação de condensação de tiossemicarbazidas com aldeídos e/ou cetonas, e recebem a denominação da classe tiossemicarbazona após o nome do respectivo aldeído ou cetona condensado. (TENÓRIO; GÓES, 2005).

O método convencional descrito na literatura para a obtenção de tiossemicarbazonas utiliza como condições reacionais o uso de aquecimento via refluxo e catálise ácida.

No contexto da Química Medicinal, vários trabalhos relatam o uso de irradiação de micro-ondas na busca de novos candidatos a fármacos, devido as várias vantagens

dessa técnica como: diminuição do tempo reacional, melhoria nos rendimentos, diminuição de formação de sub-produtos, entre outras. (SAHOO, 2016).

Neste trabalho propomos investigar a síntese de algumas bases de Schiff denominadas tiossemicarbazonas, sendo estas derivadas da isatina, utilizando como condições reacionais a irradiação de micro-ondas sem o uso de catálise ácida. Em seguida, realizamos a investigação preliminar da atividade antimicrobiana das tiossemicarbazonas obtidas e de seus intermediários sintéticos.

# **FUNDAMENTAÇÃO**

## **TEÓRICA**

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 A importância da Química Orgânica Sintética para a Química Medicinal.

A Química Medicinal, segundo definição da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), é uma área da química que engloba aspectos das ciências biológicas, médica e farmacêutica, visando o planejamento, a invenção, a descoberta, a identificação e a preparação de compostos biologicamente ativos. A Química Medicinal também se preocupa com o estudo, identificação e síntese dos produtos metabólicos de drogas e compostos relacionados.

Métodos modernos para a descoberta de novas drogas evoluíram imensamente desde a década de 1960, em paralelo com os avanços fenomenais em química orgânica, química analítica, físico-química, bioquímica, farmacologia, biologia molecular e medicina.

A Química Orgânica desempenha um papel importante no desenvolvimento de novas drogas, principalmente através de processos orgânicos sintéticos usados para preparar um novo composto para teste, primeiro em pequenas quantidades (miligramas) e, em última análise, se bem sucedido, em escala industrial. (SILVERMAN; HOLLADAY, 2014).

De maneira geral, os fármacos disponíveis na terapêutica moderna são, em sua ampla maioria, de origem sintética (85%). Se considerarmos, ainda, aqueles oriundos de processos de hemissíntese, como muitos antibióticos obtidos a partir de intermediários homoquirais, preparados em processos fermentativos, este percentual pode superar os 85% mencionados, em um mercado que totalizou 895 bilhões de dólares em 2012, correspondendo ao montante de US\$ 760,7 bilhões em fármacos de origem sintética. Pode-se concluir que a síntese de fármacos é uma atividade bastante valiosa em termos de mercado. (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Em Química Medicinal, derivados heterocíclicos contribuem como a maior classe de compostos orgânicos com ampla versatilidade biológica, fornecendo fácil e eficiente metodologia para a síntese de diferentes porções privilegiadas. (RUMAR; PANWAR, 2015).

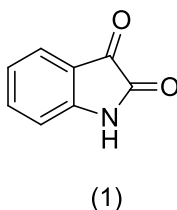
Com base no exposto, estudos de desenvolvimento metodológico para síntese de compostos heterocíclicos e derivados vêm sendo realizados recentemente com

objetivo de ter acesso rápido a uma biblioteca de compostos com satisfatório perfil biológico contribuindo assim para o avanço na área de Química Medicinal.

## 2.2 Isatina e seus derivados com atividade biológica.

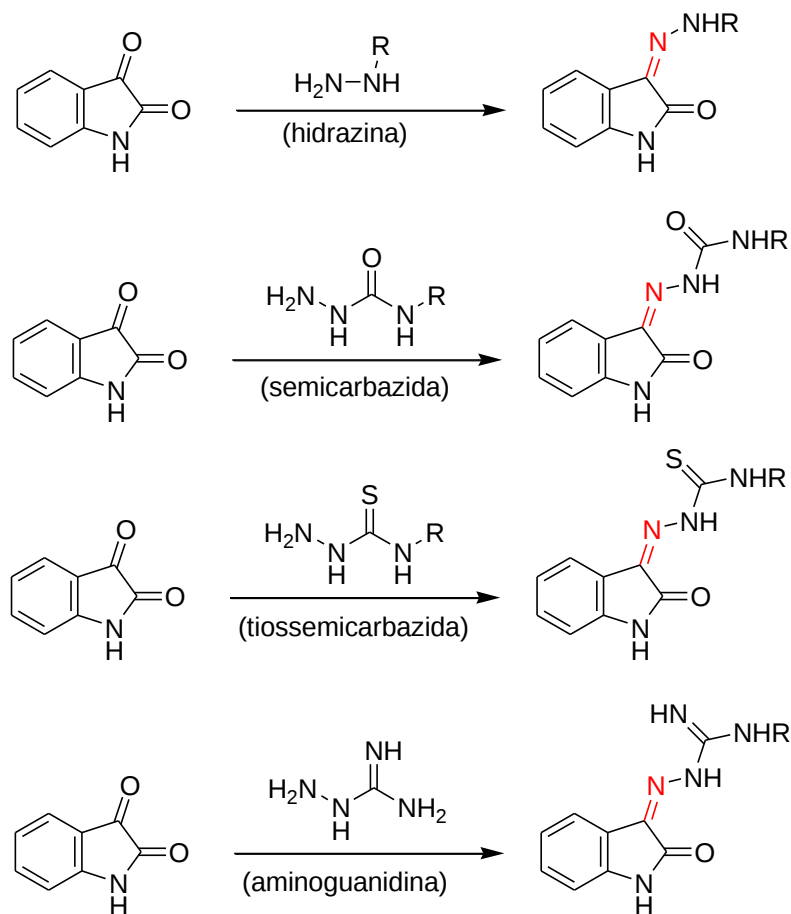
A isatina (1-*H*-indol-2,3-diona) é uma molécula relativamente pequena, de origem natural e bastante versátil. Foi sintetizada pela primeira vez em 1840, quando os pesquisadores Erdmann e Laurent realizaram uma reação do índigo com ácidos nítrico e crômico. (SILVA, 2013). Sua estrutura possui duas carbonilas de reatividades distintas (uma amídica e uma cetônica), um grupo N-H susceptível a reações de alquilação e um anel aromático que pode sofrer reações de substituição eletrofílica aromática (SILVA *et al.*, 2010).

**Figura 2.1-** Estrutura da isatina (1-*H*-indol-2,3-diona)



A carbonila cetônica da isatina, a denominada posição  $\beta$ , representa o sítio eletrofílico mais reativo desta molécula, onde, sob determinadas condições, podem ocorrer reações de adição seguida de condensação quando na presença de grupos nucleofílicos. Quando os nucleófilos são moléculas do tipo hidrazinas, tiossemicarbazidas, semicarbazidas e aminoguanidinas, estes derivados isatínicos tornam-se compostos pertencentes a classe das bases de Schiff, conforme demonstrado na Figura 2.2. Esta classe de compostos é caracterizada pela presença da ligação C=N e têm sido extensivamente investigada tanto na busca por novas moléculas bioativas em função da similaridade estrutural com moléculas biológicas naturais (ZOUBI, W. A.; 2013).

**Figura 2.2** Associação de isatinas a compostos hidrazinas, semicarbazidas, tiosemicarbazidas e aminoguanidinas formando bases de Schiff (R= H, alquil, aril)

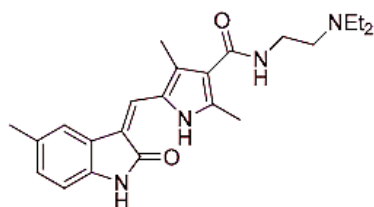


Fonte: Adaptado de VELASQUES, 2017.

Estudos para a investigação da relação estrutura-atividade em derivados da isatina, mostraram que a halogenação na quinta posição do anel aromático se torna eficaz para o aumento acentuado nas potencialidades contra várias bactérias, fungos e vírus (VELASQUES, 2017).

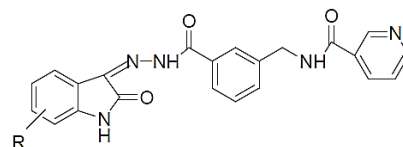
Do ponto de vista biológico, a isatina e seus derivados vem se apresentando na literatura com amplo perfil farmacológico e diversas propriedades biológicas como antibacteriana, anticancerígena, anti-HIV, antimalárica, anti-inflamatória, antioxidante, anticonvulsivante, anti-helmíntica e atividades anti-tuberculares. (CHAUDHARY *et al.*, 2013; JIANG *et al.*, 2018).

**Figura 2.3:** Alguns derivados da isatina com atividade biológica.



**Sunitinibe**

Atividade anticâncer



R=H, 5-Cl, 5-Br, 5-CH<sub>3</sub>, 5-F, 5-NO<sub>2</sub>, 5-I, 7-Cl.

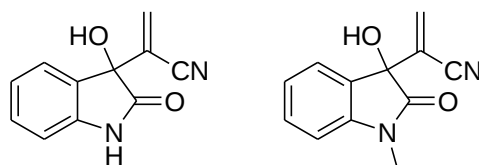
**Derivados da nicotinamida**

Atividade antimicrobiana

Alguns trabalhos vêm destacando a síntese e atividade anticâncer de novos derivados de isatina. Por exemplo, análogos da indirubina foram preparados e bioavaliados contra algumas linhagens de células cancerígenas resistentes a apoptose, onde a maioria dos compostos demonstrou boa a forte atividade. (EVDOKIMOV *et al.*, 2016).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa LASOM (Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal – UFPB) publicou a síntese de vários compostos, sendo 4 derivados da isatina, a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman. Destes, dois compostos apresentaram moderada atividade citotóxica frente a células de leucemia (HL-60) e bons índices de seletividade (LIMA-JUNIOR *et al.*, 2016). A Figura 2.4 apresenta os compostos mais ativos que foram relatados neste trabalho.

**Figura 2.4-** Compostos mais ativos contra linhagens de câncer (Leucemia) obtidos por RMBH



Cl<sub>50</sub>= 10,8 µM

Cl<sub>50</sub>= 7,8 µM

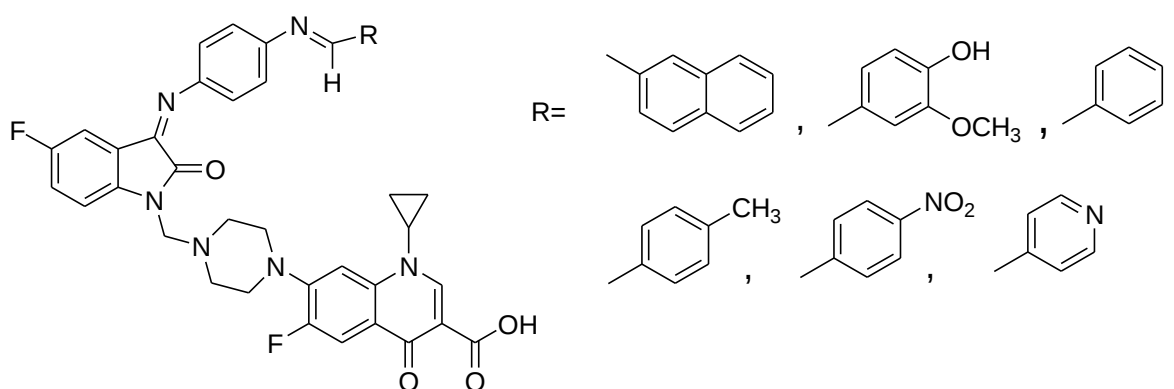
Fonte: Adaptado de LIMA-JUNIOR *et al.*, 2016

Alguns derivados de isatina foram sintetizados e rastreados como potenciais agentes anti-tuberculares contra cepas sensíveis e resistentes aos medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose. O trabalho publicado por Hu e

colaboradores relatou a síntese de dímeros da isatina ligados por propileno onde observaram atividades antimicobacterianas *in vitro* contra o MTB H37Rv e MDR-TB (HU *et al.*, 2018).

A síntese de algumas novas bases Schiff e Mannich 5-substituídas (Figura 2.5) de derivados de isatina foram relatadas por Prakash *et al.* (2011). Nesse trabalho, uma série de novos derivados de isofluoreto de ciprofloxacina metileno foram incorporados a diferentes aldeídos aromáticos e a maioria dos compostos mostraram atividade contra vários dos microorganismos (CHAUDHARY *et al.*, 2013).

**Figura 2.5-** Bases de Schiff e de Mannich 5-substituídas com atividade antimicrobiana



Fonte: Adaptado de CHAUDHARY *et al.*, 2013.

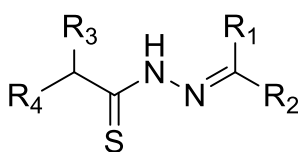
### 2.3 Bases de Schiff de derivados de isatina: aspectos sintéticos e biológicos

As bases de Schiff são iminas provenientes da condensação de substâncias carbonílicas com aminas, sendo importantes intermediários envolvidos em diversas transformações enzimáticas. Além disso, as bases de Schiff têm apresentado significativa atividade biológica, dentre elas antifúngica, especialmente contra o fungo filamentoso *Epidermophyton floocosum*, antimicrobiana, citotóxica e antitumoral. (ESTEVES-SOUSA *et al.*, 2004).

As bases de Schiff também têm sido sintetizadas e estudadas devido à possibilidade de sua utilização como cristais líquidos, pois o grupamento CH=N- estabelece uma ponte para a transmissão dos efeitos eletrônicos entre os anéis aromáticos, favorecendo a coplanaridade do sistema e conferindo propriedades meso gênicas. (ESTEVES-SOUSA *et al.*, 2004).

Recentemente, várias bases de Schiff de derivados de isatina foram sintetizadas e hibridizadas aos fármacos amoxilina e ampicilina para avaliar sua atividade antibacteriana. Este estudo demonstrou claramente que a síntese de híbridos com a bases de Schiff de isatina e 5-bromoisatina mostraram atividade antibacteriana, particularmente contra o MRSA (código genético da tuberculose bacteriana) em comparação com medicamentos similares. (AL- MUDHAFAR, 2016).

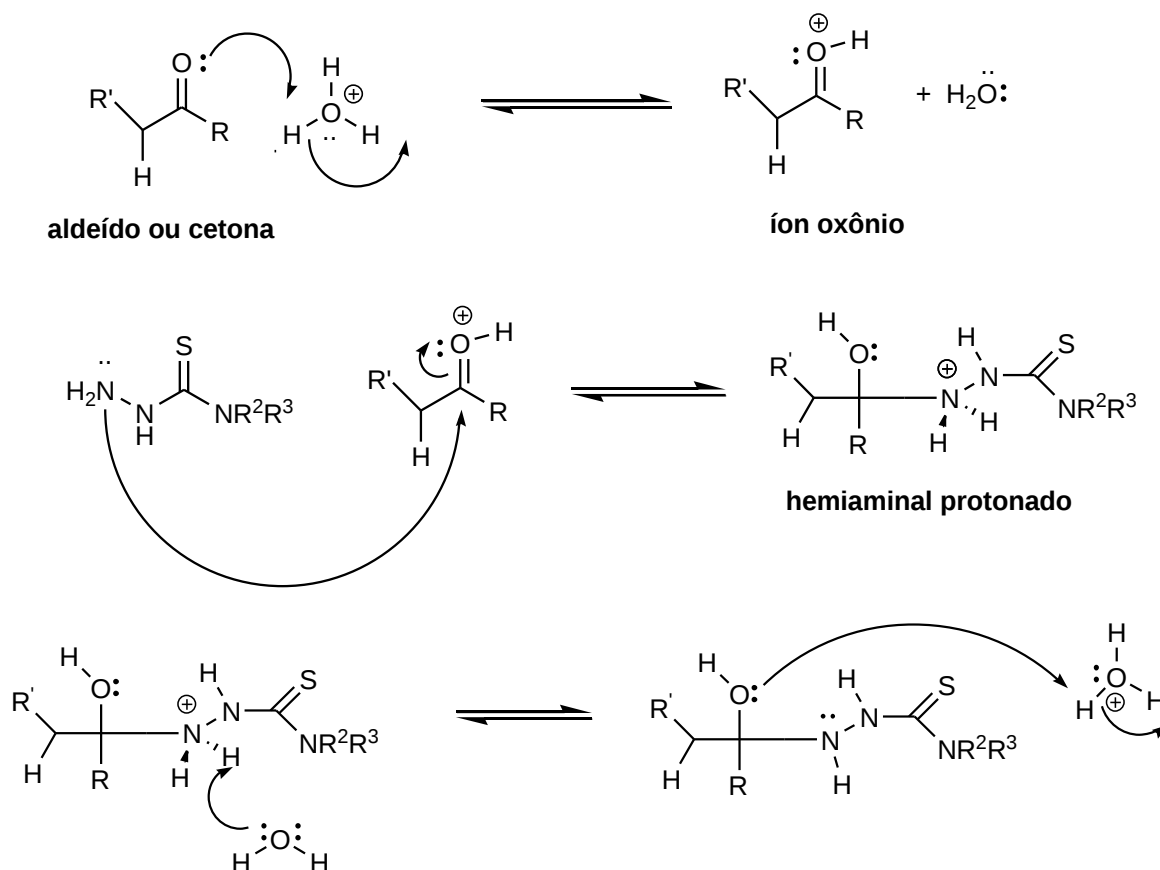
**Figura 2.6-** Estrutura genérica de uma tiossemicarbazona

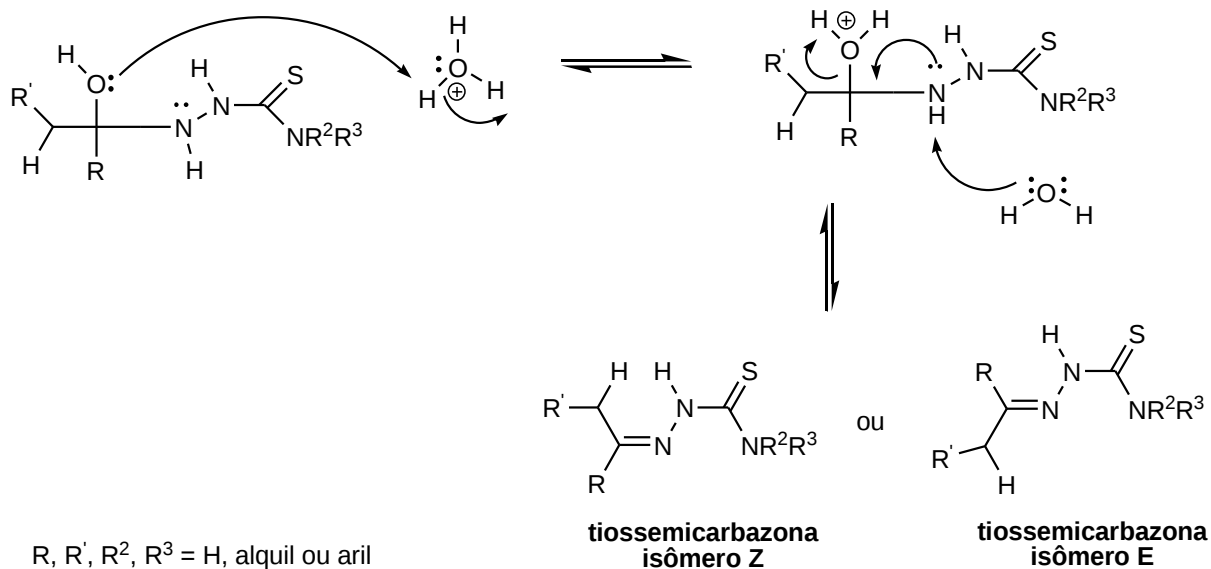


O método convencional para a obtenção de tiossemicarbazonas foi descrito na literatura por Karah e colaboradores em 2002, em que se utiliza como condições reacionais o uso de aquecimento via refluxo e catálise ácida. Em 2003, Chianzu e colaboradores demonstraram que as tiossemicarbazonas propostas por Karah *et al.* também eram facilmente sintetizadas sem o auxílio de catalisadores (TENÓRIO; GÓES, 2005).

O mecanismo de reação que envolve a formação de uma tiossemicarbazona (Figura 2.7) assemelha-se ao de formação de iminas. O mesmo inicia-se com a protonação do oxigênio da carbonila para formação do intermediário íon oxônio, seguido pelo ataque nucleofílico do nitrogênio N(1) da tiossemicarbazida para formar o intermediário hemiaminal protonado. Este perde uma molécula de água e, após neutralização, a tiossemicarbazona é então formada (TENÓRIO; GÓES, 2005).

**Figura 2.7-** Mecanismo de formação de tiossemicarbazonas em catálise ácida



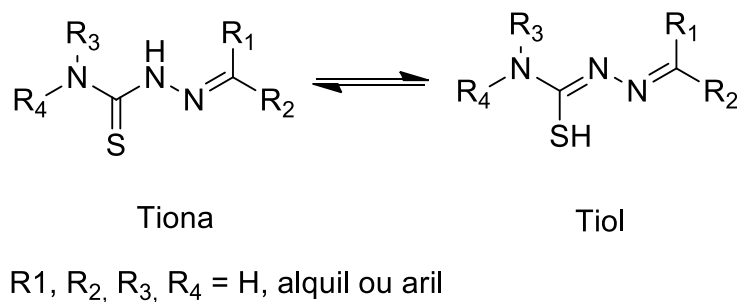


Fonte: Adaptado de TENÓRIO *et al.*, 2005.

As tiossemicarbazonas são geralmente obtidas como misturas de isômeros *E* e *Z* no estado sólido. Já em solução, há isomerização da configuração *Z* para *E* devido a sua maior estabilidade termodinâmica. Como regra geral, tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos tendem a formar preferencialmente isômeros *E*, enquanto que nas tiossemicarbazonas derivadas de cetonas assimétricas, a proporção entre *E* e *Z* irá depender dos substituintes ligados à carbonila (TENÓRIO; GÓES, 2005).

Um atributo interessante das tiossemicarbazonas é que, no estado sólido, elas predominantemente existem na forma de tiona, enquanto que no estado de solução, elas exibem um tautomerismo (Figura 2.8) (HARIBABU *et al.*, 2016).

**Figura 2.8-** Equilíbrio tiona-tiol de uma tiossemicarbazona substituída

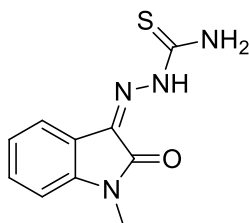


Além da facilidade de obtenção e da versatilidade atribuída às tiossemicarbazonas, estas atraem interesse de pesquisadores por apresentarem um amplo perfil farmacológico, cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas na Química Medicinal.

Na literatura tem-se encontrado aplicação para compostos derivados de tiossemicarbazonas no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central, de infecção bacteriana, bem como agentes analgésicos e antialérgicos. As tiossemicarbazonas também são intermediários para a síntese de produtos farmacêuticos e materiais bioativos, sendo assim, extensivamente utilizados no campo da química medicinal. Ao longo dos anos, as tiossemicarbazonas têm demonstrado uma vasta gama de atividade biológica, tais como antimicrobiana, antitumoral, antituberculose e antiviral (BITTENCOURT, 2016; BALACHANDRAN *et al.*, 2018).

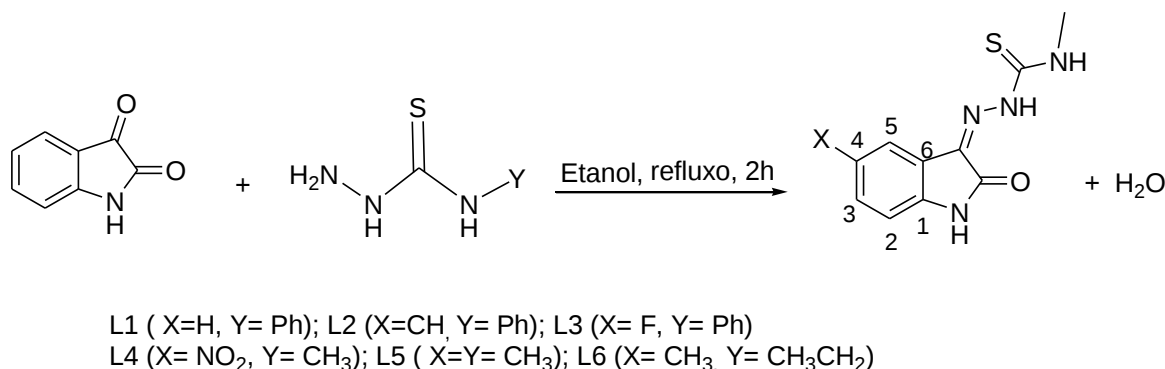
A *N*-metilisatina-3-tiossemicarbazona (Figura 2.9) foi um dos primeiros compostos antivirais utilizados clinicamente (KARALI, 2002), apresentando eficácia contra o vírus da varíola (PANDEYA *et al.*, 2005).

**Figura 2.9-** Tiossemicarbazona derivada da isatina com comprovada atividade antimicrobiana



Em 2014, foi realizada a síntese de tiossemicarbazonas derivadas da isatina em que foi testada a atividade antiproliferativa *in vitro* dos compostos L1-L6 contra linhagem de células de câncer de cólon humano (HCT 116). Os compostos sintetizados L2, L3 e L6 apresentaram boa atividade anticancerígena, como pode ser observado na Figura 2.10 (ALI *et al.*, 2014).

**Figura 2.10** Rota sintética e estruturas dos compostos L1-L6.



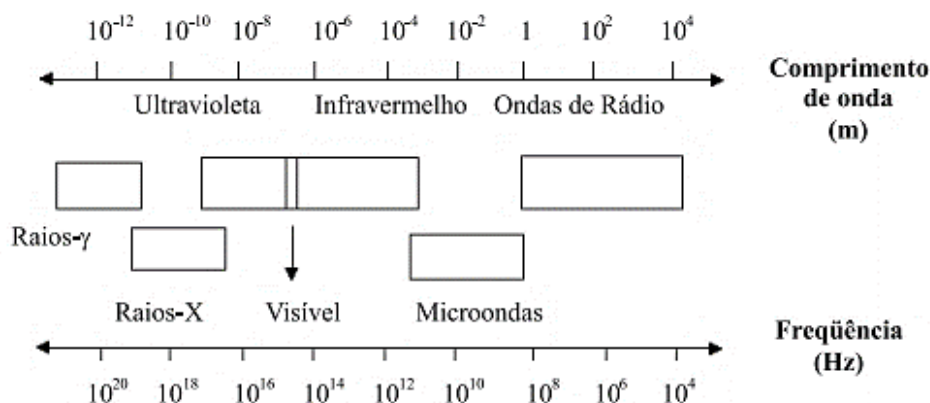
## 2.4 O uso de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica.

A tecnologia de irradiação de micro-ondas começou a ser desenvolvida na década de 40, possuindo um campo de aplicação bastante restrito, sendo utilizada principalmente na indústria de alimentos e polímeros. A sua utilização como ferramenta pelos químicos orgânicos só aconteceu em meados da década de 80, tendo como ponto de partida os trabalhos de Gedyee e Guiguere (GEDYEE *et al.*, 1986; GUIGUERE *et al.*, 1986). Nesses artigos os autores descrevem os resultados obtidos através da utilização de aparelhos de micro-ondas domésticos em reações de esterificação e ciclo-adição, respectivamente (DE SOUZA; MIRANDA 2011).

No meio da década de 90, a entrada no mercado de aparelhos de micro-ondas desenvolvidos especificamente para a síntese orgânica permitiu ao químico orgânico sintético controle de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e, com isso, maior reprodutibilidade e segurança nos experimentos realizados.

As micro-ondas são radiações eletromagnéticas não ionizantes, que possuem uma frequência que vai de 300 a 300.000 MHz e que corresponde a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. A região de micro-ondas situa-se entre a região de infravermelho e ondas de rádio no espectro eletromagnético como pode ser observado na Figura 2.11 (SANSEVERINO, 2002).

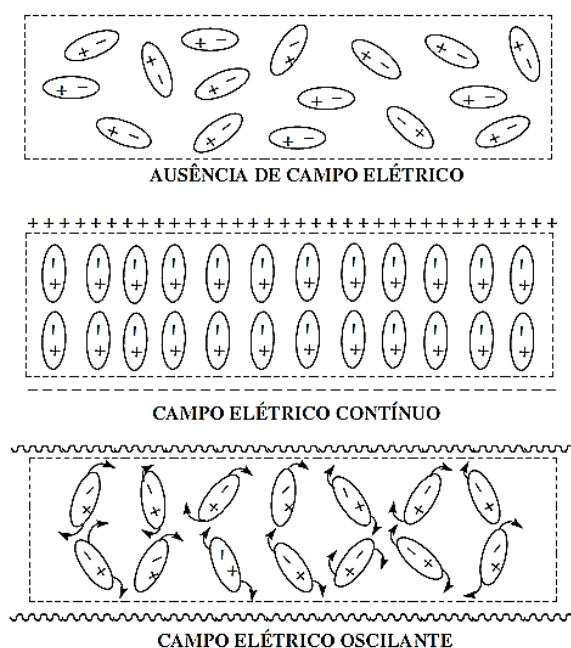
**Figura 2.11** Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.



Fonte: Adaptado de SANSEVERINO, 2002

A irradiação de micro-ondas provoca o aquecimento por dois mecanismos principais, como a polarização dipolar (Figura 2.12) e a condução iônica (Figura 2.13). No primeiro mecanismo citado, moléculas possuidoras de momento de dipolo permanente ou induzido, são alinhadas com o campo elétrico aplicado. Ao remover o campo eletromagnético, as moléculas retornam a um estado desordenado, fazendo com que a energia absorvida para a orientação seja dissipada na forma de calor (LIDSTRÖM *et al.*, 2001).

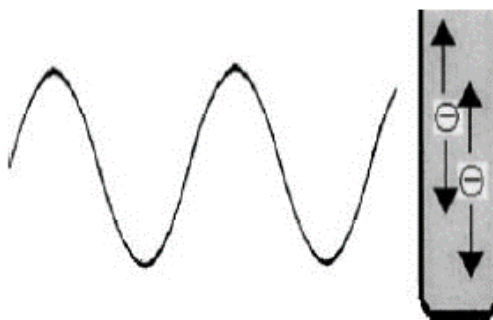
**Figura 2.12-** Mecanismo de polarização dipolar



Fonte: LIDSTRÖM *et al.*, 2001

No mecanismo de condução iônica, as partículas carregadas dissolvidas na amostra (normalmente íons) se movem devido ao campo elétrico oscilante, colidindo com moléculas vizinhas, causando aumento de taxa de colisões, convertendo energia cinética em calor. A Figura 2.10 mostra uma partícula carregada sob a influência de um campo elétrico oscilante.

**Figura 2.13** Partícula carregada negativamente seguindo o campo elétrico aplicado.



Fonte: LIDSTÖM *et al.*, 2001

A radiação de microondas é introduzida na reação sem contato físico direto com os materiais da reação, isso pode levar a um aumento rápido da temperatura em toda amostra que causa menos formação de subprodutos e decomposição de produtos. Todos os solventes e reagentes também absorvem diferentes energias de microondas. Assim, os solventes orgânicos são categorizados em três tipos, tais como: baixo, médio e alto absorvedor de radiação de microondas. Os absorvedores de baixa radiação são geralmente hidrocarbonetos, enquanto os absorvedores de alta radiação são compostos mais polares como os álcoois e como absorvedores médios têm como exemplos, a água, a dimetilformamida, a acetonitrila, a acetona, o ácido acético, entre outros (SAHOO, 2016).

A síntese de drogas assistida por micro-ondas oferece as seguintes vantagens em relação a síntese convencional:

- Maiores rendimentos de reação com menor uso de energia para gerar os produtos;
- Alta eficiência e aquecimento uniforme em todo o meio reacional;
- Seletividade da reação química com melhor reprodutibilidade;
- Redução do tempo de reação com alto rendimento e pureza do produto;
- Redução da perda de calor ambiental;
- Redução da reação lateral indesejada;

- Redução do desperdício de vaso de reação de aquecimento;
- Baixo custo operacional.

Em 2012, nosso grupo de pesquisa (LASOM – UFPB) realizou um estudo da reação de adutos de Morita-Baylis-Hillman em reator de micro-ondas, utilizando aldeídos aromáticos e isatina como eletrófilos, onde se observou um rendimento de 99% para a maioria dos adutos sintetizados e em tempos reacionais bem curtos quando comparado com as reações realizadas de modo convencional. Posteriormente, foi analisada a atividade citotóxica dos adutos sintetizados frente a linhagens de leucemia HL-60 e foi observado que os adutos mostraram expressiva atividade citotóxica.

Em 2016, Kaushik e colaboradores realizaram a síntese assistida por micro-ondas de algumas bases de Schiff odoríferas derivadas de compostos carbonílicos naturais e do ácido antranílico. Neste trabalho, o uso de irradiação de micro-ondas foi eficiente em termos de redução do tempo de reação e do uso de solventes. Também foi observado um maior rendimento desses compostos e suas propriedades olfativas não foram afetadas.

Yorur-Goreci e colaboradores realizaram a síntese de novas bases de Schiff derivadas de aminoácidos utilizando o método convencional de aquecimento por refluxo e também a irradiação de micro-ondas. Com base nesse estudo comparativo entre os métodos de aquecimento utilizados, observou-se um aumento de 37% para 96% com o uso da irradiação de micro-ondas. Os tempos de reação foram reduzidos, os rendimentos dos produtos obtidos foram bons a altos e o desperdício e a formação de subprodutos foram reduzidos (YORUR-GORECI *et al.*, 2016).

Com base no exposto, observa-se que moléculas com interesse biológico estão sendo extensivamente preparadas usando a tecnologia de micro-ondas, diminuindo não só os tempos reacionais como também contribuindo para a redução no tempo de desenvolvimento de uma droga, sendo de grande benefício na construção de novas bibliotecas de compostos para posterior avaliação em alvos biológicos e estudos da relação estrutura atividade (REA). As tiossemicarbazonas vem mostrando ser uma classe de compostos de amplo espectro de atividades biológicas e a sua preparação usando reatores de micro-ondas torna-se de grande relevância na busca por métodos que apresentem simplicidade operacional, reprodutibilidade, altos rendimentos e curto tempo de obtenção.

# **OBJETIVOS**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Sintetizar tiossemicarbazonas homodiméricas derivadas da isatina com o intuito de investigar a atividade antimicrobiana e contribuir para o avanço da Química Orgânica Medicinal na busca de novos candidatos a fármacos com potencial biológico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Sintetizar e caracterizar por métodos espectroscópicos os homodímeros intermediários **(3-8)** derivados da isatina **(1)**;
- Sintetizar e caracterizar por métodos espectroscópicos 6 tiossemicarbazonas homodiméricas inéditas **(10-15)**;
- Sintetizar os intermediários derivados da isatina **(16-18)**;
- Sintetizar e caracterizar por métodos espectroscópicos as tiossemicarbazonas **(19-22)**;
- Investigar a atividade antimicrobiana de todas as tiossemicarbazonas sintetizadas neste trabalho e de seus intermediários sintéticos.

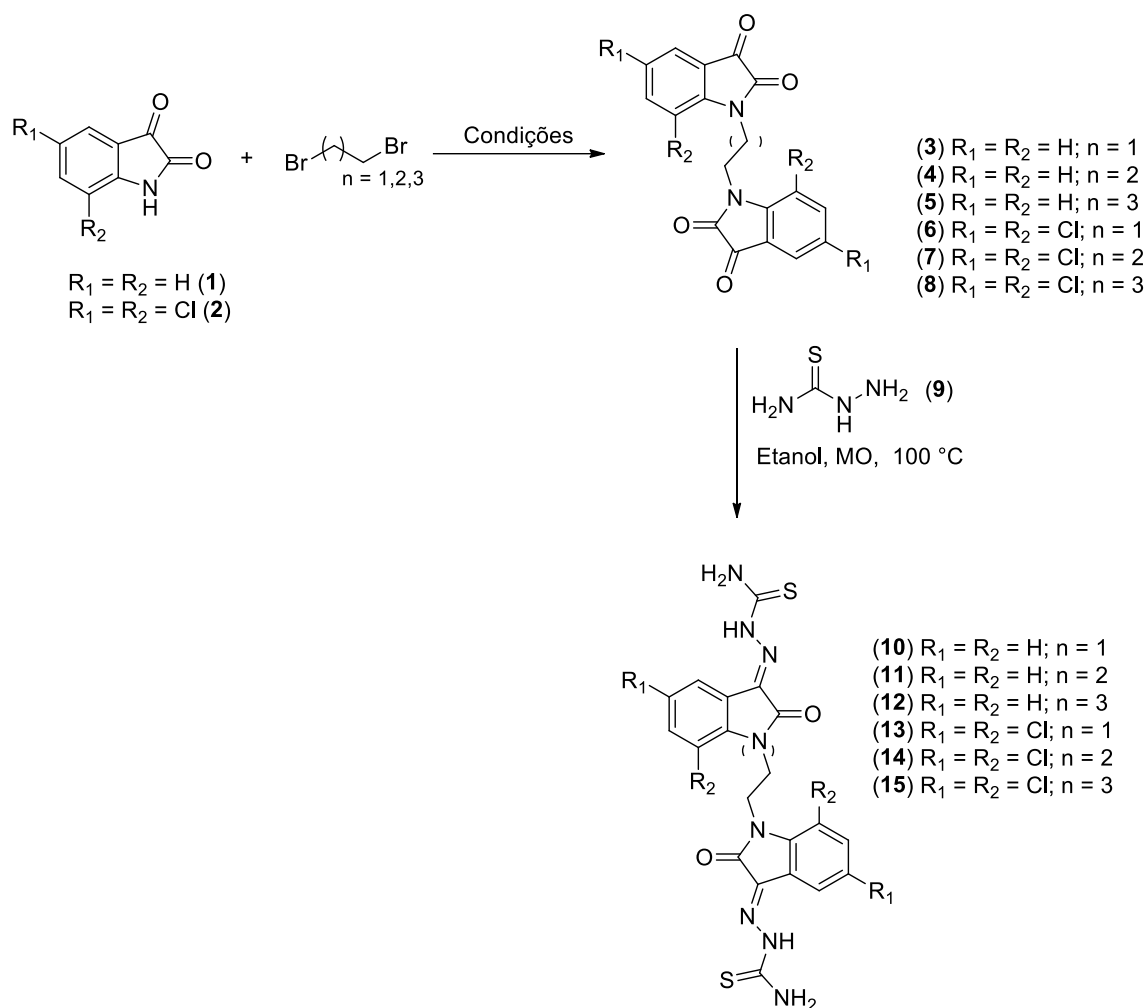
# **ESTRATÉGIA**

#### 4 ESTRATÉGIA

Com base no exposto anteriormente, propomos a síntese de intermediários homodiméricos derivados da isatina (**3 - 8**) e de suas respectivas tiossemicarbazonas (**10 – 15**) como observado no esquema 4.1.

De forma breve, inicialmente, a isatina (**1**) e a 5,7-dicloroisatina (**2**) foram submetidas a reação de *N*-alquilação usando protocolo estabelecido na literatura (RAHMATI, KHALESI, 2012). Investigações adicionais serão realizadas usando aquecimento promovido por irradiação de micro-ondas. Após a obtenção dos intermediários homodiméricos **3-8**, estes serão submetidos à reação de condensação com tiossemicarbazida (**9**) em solução etanólica, usando também a irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento.

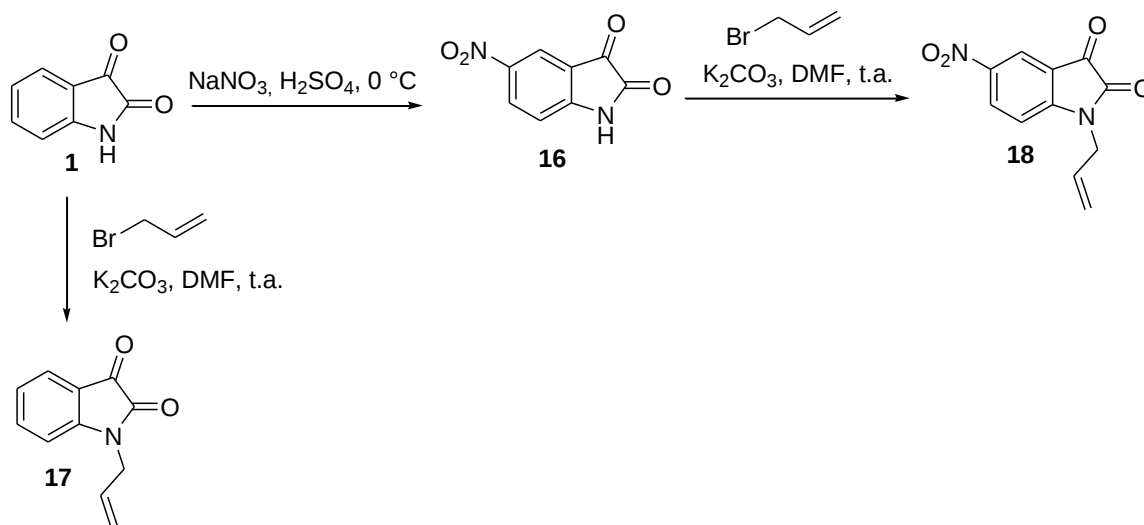
**Esquema 4.1-** Rota sintética para a obtenção de **3-8** e **10-15**



Após a obtenção de todas as tiossemicarbazonas homodiméricas inéditas (**10-15**), propomos também a síntese assistida por micro-ondas das tiossemicarbazonas não homodiméricas a partir de intermediários derivados de isatina não inéditos, objetivando investigar preliminarmente a atividade antimicrobiana.

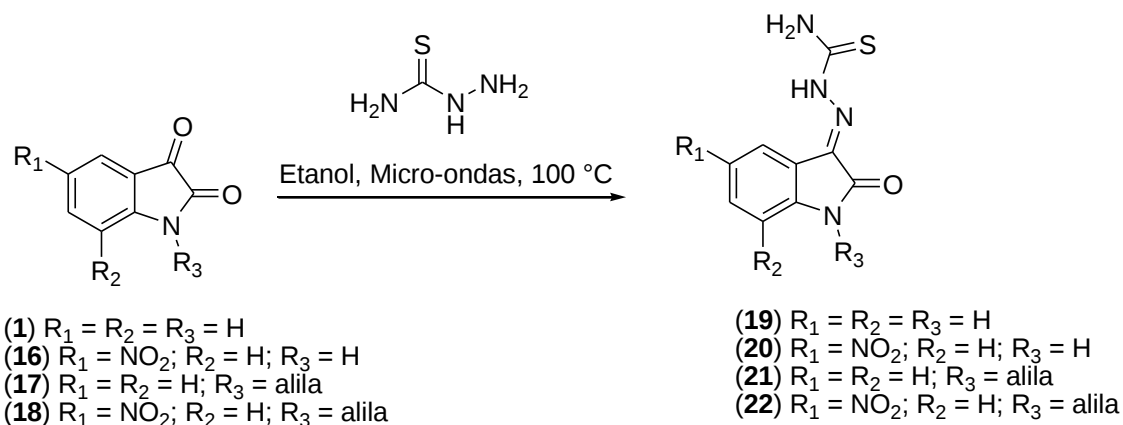
Resumidamente, a isatina e 5-nitroisatina foram alquiladas usando brometo de alila,  $K_2CO_3$  como base e DMF como solvente. A nitração da isatina foi realizada usando  $NaNO_3$  e  $H_2SO_4$  na temperatura de 0 °C (SILVA et al., 2010) e a sua alquilação foi feita usando a mesma condição anteriormente citada (Esquema 4.2).

**Esquema 4.2-** Etapas sintéticas para a preparação dos derivados de isatina **16 -18**



As tiossemicarbozonas **19-22** propostas também foram obtidas via condensação da isatina e derivados **16 – 18** com tiossemicarbazida **9** sob condições de irradiação de micro-ondas, conforme esquema 4.3.

**Esquema 4.3** Etapas sintéticas para a preparação das tiossemicarbazonas **19 - 22**.



Posteriormente, as tiossemicarbazonas obtidas e seus intermediários sintéticos foram enviados para avaliação preliminar da atividade antimicrobiana em parceria com a professora Edeltrudes de Oliveria Lima (Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPB).

# **RESULTADOS E**

# **DISCUSSÃO**

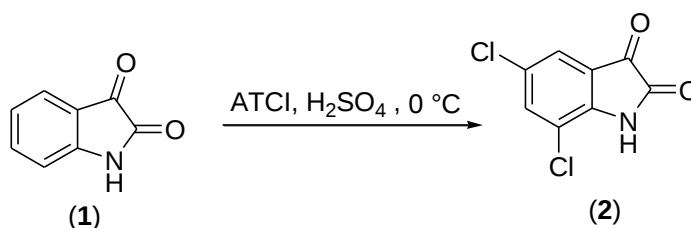
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Parte Sintética

#### 5.1.1 Síntese dos intermediários homodiméricos derivados da isatina.

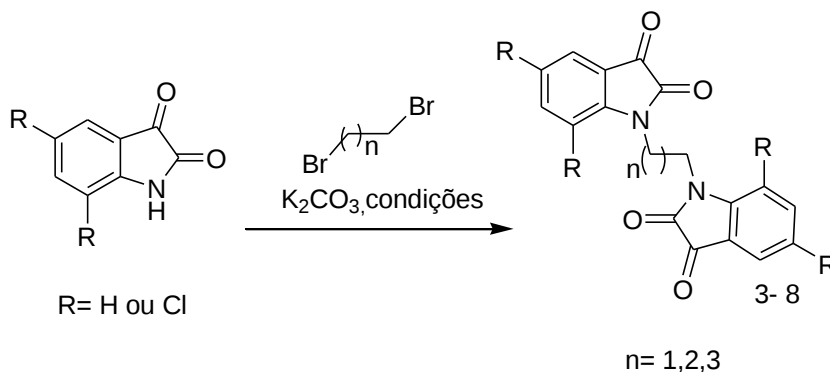
Para a síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas propostas neste trabalho, iniciou-se o procedimento experimental pela cloração da isatina (Esquema 5.1), seguindo a metodologia aplicada por Silva e colaboradores (2010). A 5,7-dicloro-isatina (**2**) foi obtida através da reação da isatina com o ácido tricloroisocianúrico (ATCI), em presença ácido sulfúrico concentrado e o rendimento obtido foi de aproximadamente 78%.

**Esquema 5.1-** Síntese da 5,7- dicloro-isatina (**2**)



Em seguida, a isatina (**1**) e a 5,7-dicloroisatina (**2**) foram submetidas a reações de alquilação via reação  $SN_2$  com os agentes alquilantes 1,2-dibromoetano, 1,3-dibromopropano e 1,4-dibromobutano para formar os homodímeros intermediários (**3-8**) (Esquema 5.2).

**Esquema 5.2-** Obtenção dos intermediários homodiméricos **3-8**



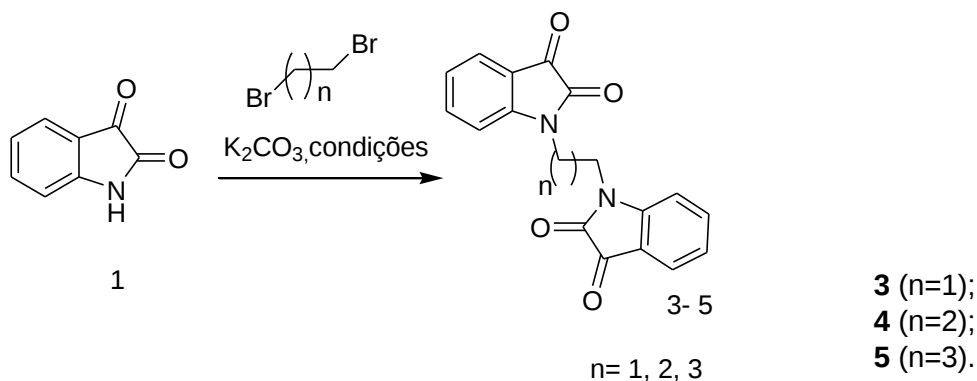
Várias reações de alquilação da isatina e seus derivados são reportados na literatura utilizando o etóxido de sódio como base e etanol como solvente ou na

presença de hidreto de sódio, utilizando DMF como solvente (SHEKOUHY, 2015). Chen e colaboradores (2011) fizeram um estudo sobre o efeito da base e do solvente no rendimento de reações de derivados da isatina *N*-substituídos e observaram que o sistema K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-DMF foi o mais favorável.

Neste trabalho, os homodímeros **(3-5)** foram obtidos a partir da reação de alquilação via substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), onde se utilizou 2 mmol da isatina **(1)** e 1 mmol do agente alquilante, em presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente, seguindo o protocolo descrito por Rahmati e Khalesi (2012) e utilizando o sistema de base e solvente proposto por Chen e colaboradores (2011). Estas reações também foram realizadas em micro-ondas à 80°C.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) para observar o consumo total da isatina, utilizando na fase móvel o eluente na proporção 4:6 de acetato de etila/ hexano. Observou-se a formação de um produto mais polar que o reagente de partida e um produto mais apolar formado majoritariamente. O isolamento foi feito através de uma filtração à pressão reduzida em funil de Büchner utilizando metanol e água destilada gelada para a lavagem, obtendo apenas o sólido alaranjado no papel de filtro. Os parâmetros reacionais, como temperatura, tempo reacional e equivalência de base, bem como os rendimentos obtidos, podem ser observados na Tabela 5.1.

**Tabela 5.1-** Condições reacionais e rendimentos para a obtenção dos intermediários homodiméricos (**3-5**)



| Entrada  | Produto  | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Temperatura<br>(°C) | Tempo<br>(h)   | Rendimento<br>(%) <sup>a</sup> |
|----------|----------|--------------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------|
| <b>1</b> | <b>3</b> | 1,2 eq.                        | t.a.                | 24             | 64                             |
| <b>2</b> | <b>3</b> | 1,2 eq.                        | 80 (M.O.)           | 1 <sup>b</sup> | 25                             |
| <b>3</b> | <b>3</b> | 1,3 eq.                        | t.a.                | 24             | 69                             |
| <b>4</b> | <b>3</b> | 1,3 eq.                        | 80 (M.O.)           | 1 <sup>b</sup> | 35                             |
| <b>5</b> | <b>4</b> | 1,2 eq.                        | t.a.                | 24             | 80                             |
| <b>6</b> | <b>4</b> | 1,3 eq.                        | t.a.                | 24             | 83                             |
| <b>7</b> | <b>5</b> | 1,2 eq.                        | t.a.                | 24             | 94                             |

<sup>a</sup> rendimento isolado; <sup>b</sup> a cada 20 minutos foi realizada uma CCD para acompanhar a conversão do material de partida; M.O.= micro-ondas; t.a.= temperatura ambiente.

De acordo com os dados acima, pode-se observar nas entradas 1, 3, 5, 6 e 7 que os rendimentos variaram entre 64 e 94% à temperatura ambiente no período de 24 horas para os produtos **3-5**. Em relação à equivalência de base, foi utilizado um pequeno excesso nas entradas 3 e 6, mas não houve mudanças muito significativas nos rendimentos. Já nas entradas 2 e 4, observou-se que em micro-ondas os rendimentos obtidos foram menores do que em protocolo à temperatura ambiente. Observou-se também que o aumento da equivalência da base conduziu a um leve aumento do rendimento nas reações sob aquecimento em micro-ondas (Entradas 2 e 4). Comparando os resultados obtidos para o intermediário **3** à 80 °C por irradiação de micro-ondas com o trabalho de Periyaraja e colaboradores (2014) que utilizou o

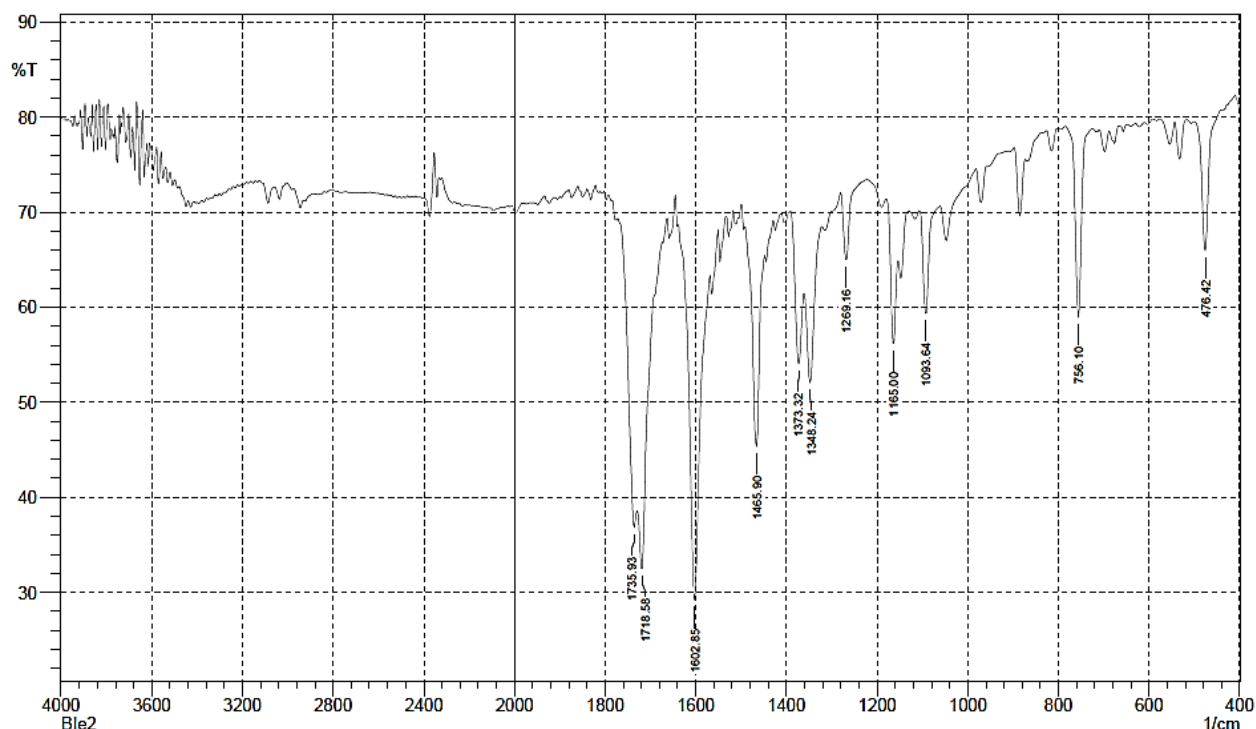
método de aquecimento convencional, observou-se que a utilização da irradiação de micro-ondas para este tipo de reação não foi satisfatória, pois o rendimento caiu de 85% (refluxo) em 5 horas de reação para 35% (M.O.) em 1 hora de reação. Já em temperatura ambiente, após 24 horas, o rendimento obtido foi de 80%, percentual próximo do que foi obtido em refluxo.

Diante dos resultados obtidos, concluímos que as reações à temperatura ambiente no período de 24 horas, utilizando 1,2 equivalentes de  $K_2CO_3$  foram mais satisfatórias do que as realizadas em micro-ondas, pois apesar do tempo de reação ser maior, o produto desejado foi obtido com rendimentos bem satisfatórios. O melhor resultado foi obtido para o intermediário **5** com rendimento de 94%. Os intermediários **3-5** foram caracterizados por espectroscopias de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  e também de infravermelho (IV).

Na caracterização por espectroscopia na região do infravermelho foi constatado a presença de carbonila de cetona em aproximadamente  $1736\text{ cm}^{-1}$  e a carbonila amídica sobreposta em aproximadamente  $1718\text{ cm}^{-1}$  para o intermediário **3**. Cetonas cíclicas tendem a aumentar a absorção da ligação  $C=O$  com a diminuição do anel, pois requerem o uso de maior caráter *p* para forçar as ligações  $C-C$  a formar os ângulos menores necessários, aumentando assim a constante de força *k* e consequentemente a frequência de absorção (PAVIA *et al.*, 2012). Já nas amidas cíclicas o aumento da frequência de absorção da carbonila deve-se ao efeito de tensão do anel combinado com o efeito de conjugação com o anel aromático. A ausência de estiramento da ligação  $N-H$  na faixa de  $3475$  a  $3150\text{ cm}^{-1}$  confirma a presença de uma amida terciária.

As absorções de estiramento da ligação  $C=C$  do anel aromático apresentam-se aos pares em aproximadamente  $1603\text{ cm}^{-1}$  e  $1466\text{ cm}^{-1}$ . Na região de aproximadamente  $1900\text{ cm}^{-1}$  apresentaram bandas fracas que determinam o padrão de substituição do anel aromático que é *orto* substituído, podendo ser confirmado pela presença da vibração de dobramento da ligação  $C-H$  de intensidade forte em aproximadamente  $756\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser observado na Figura 5.1. (PAVIA *et al.*, 2012).

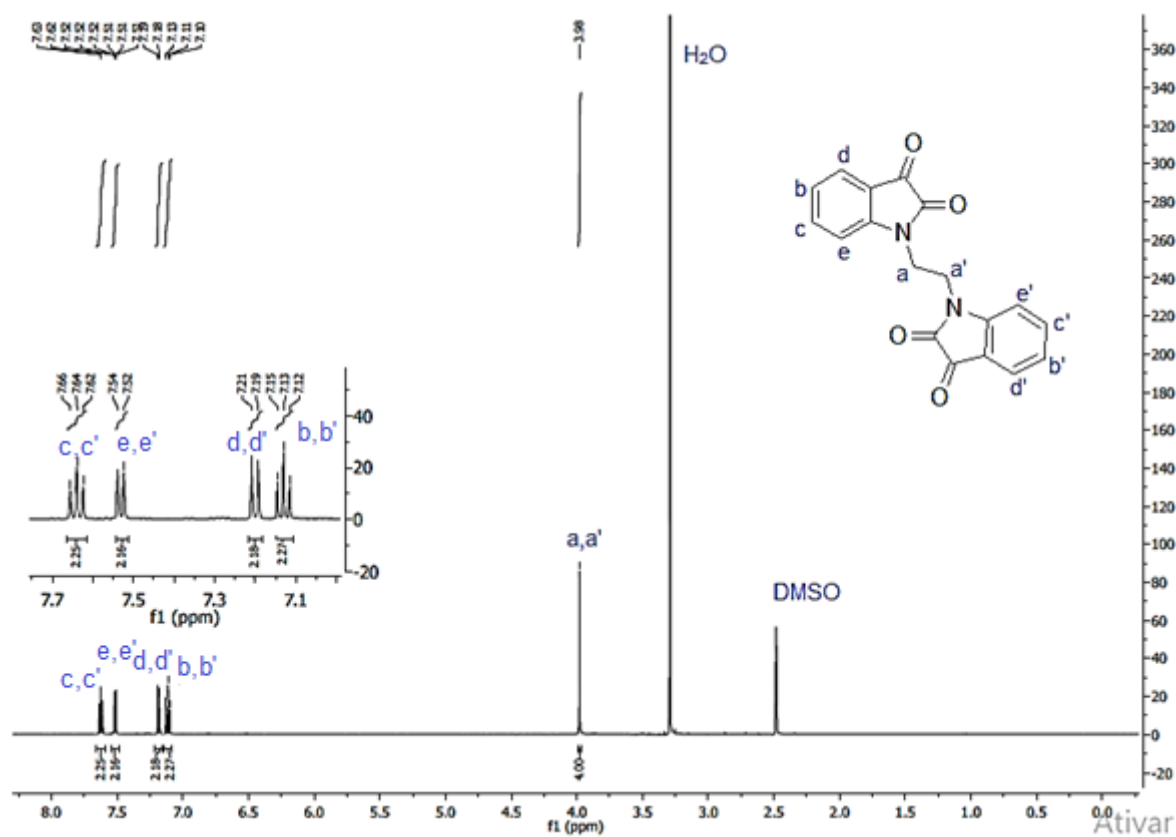
**Figura 5.1-** Espectro de infravermelho (KBr) de **3**



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **3** apresenta um singlete em 3,98 ppm referente aos hidrogênios do carbono próximo do nitrogênio da amida que são mais desblindados do que os hidrogênios metilênicos dos alcanos devido ao efeito da eletronegatividade do átomo de nitrogênio. Os hidrogênios da região do anel aromático se apresentam na faixa de 7,10 a 7,63 ppm e são mais desblindados devido ao efeito de anisotropia magnética gerado pelos elétrons do sistema  $\pi$  do anel.

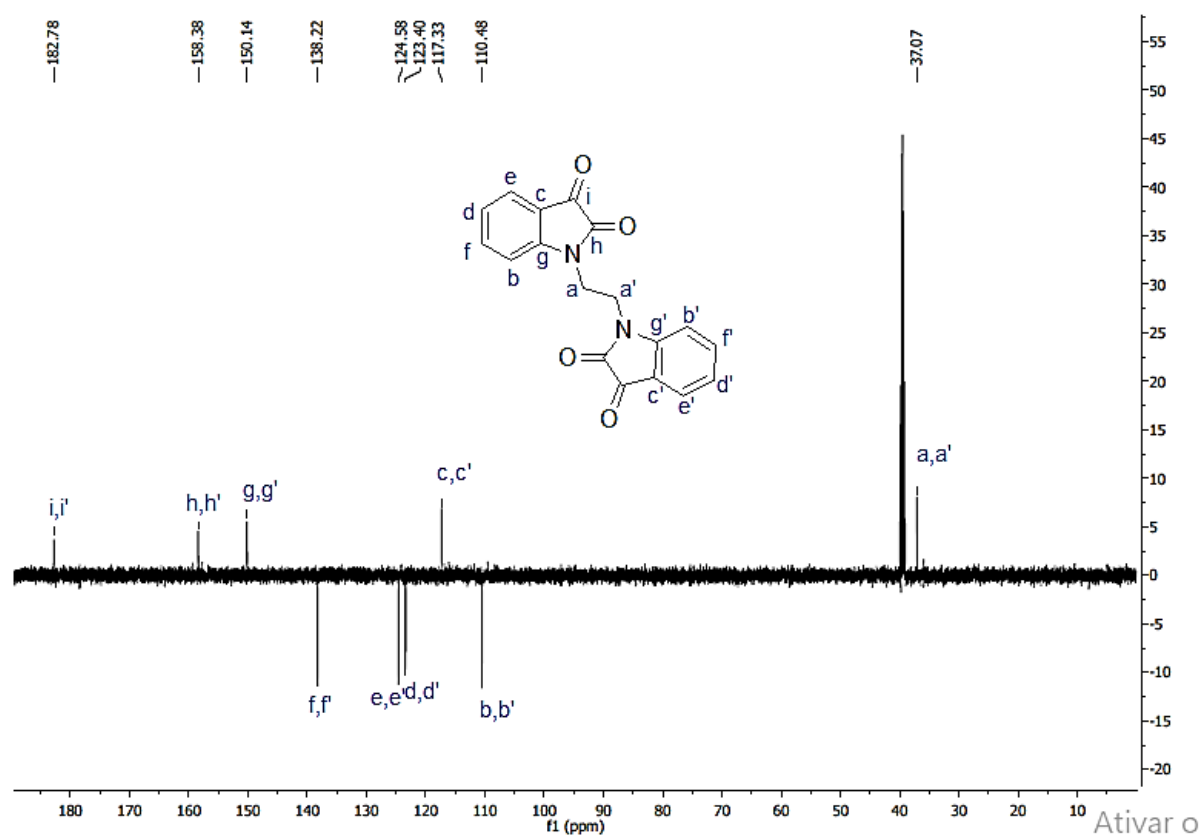
Os hidrogênios b, b' do anel aromático são os mais blindados e aparecem como um tripleto, enquanto os hidrogênios c, c' aparecem na região mais desblindada do anel também na forma de um tripleto, como pode ser observado na Figura 5.2.

**Figura 5.2** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de **3**.



O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou deslocamentos químicos de carbonila cetônica em 182,78 ppm e de carbonila amídica em 158,38 ppm. Os outros deslocamentos químicos de carbono podem ser observados em 150,14; 138,22; 124,58; 123,40; 117,33; 110,48 e 37,07 ppm (Figura 5.3).

**Figura 5.3** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT (DMSO- $d_6$ , 100 MHz) de **3**.

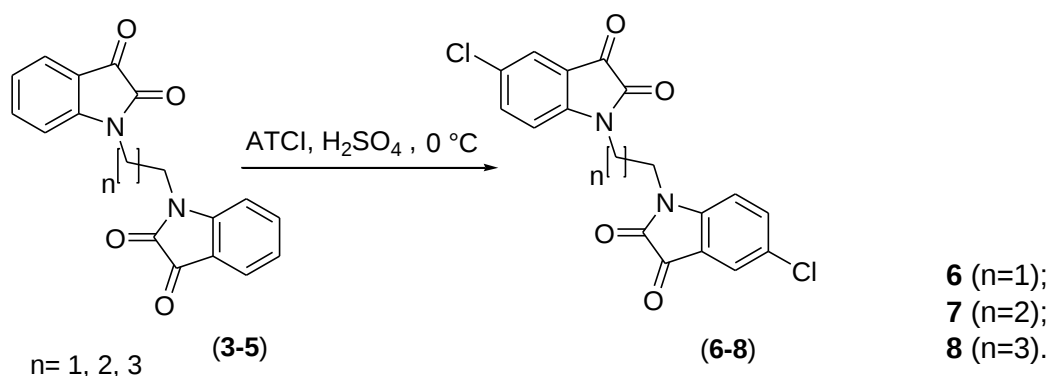


Os espectros de infravermelho e de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos intermediários **4** e **5** podem ser observados na seção de Espectros e os seus dados espectroscópicos estão no capítulo referente a Parte Experimental, apresentando padrões de estiramento e deslocamentos químicos semelhantes ao intermediário **3**.

No intuito de obter homodímeros halogenados iniciamos os estudos com as reações de alquilação da 5,7- dicloroisatina (**2**). Da mesma forma, foram utilizados como agentes alquilantes o 1,2-dibromoetano, o 1,3-dibromopropano e o 1,4-dibromobutano, carbonato de potássio como base e DMF como solvente. As reações foram realizadas em temperatura ambiente e a 80 °C em micro-ondas. Essas reações não foram satisfatórias em temperatura ambiente, pois mesmo após 24 horas, não foi observado a formação de produto. Em micro-ondas, com apenas 30 minutos de reação a 80°C, foi observada a degradação dos materiais de partida. Buscou-se então, outro método para a obtenção dos homodímeros clorados (**6-8**), onde foram realizadas reações de cloração (Esquema 5.3), utilizando como material de partida os

homodímeros derivados da isatina (**3-5**), o ácido tricloroisocianúrico em presença de ácido sulfúrico, seguindo o protocolo descrito por Silva e colaboradores (2010).

**Esquema 5.3-** Cloração dos intermediários homodiméricos (**3-5**) para a obtenção dos intermediários homodiméricos (**6-8**)

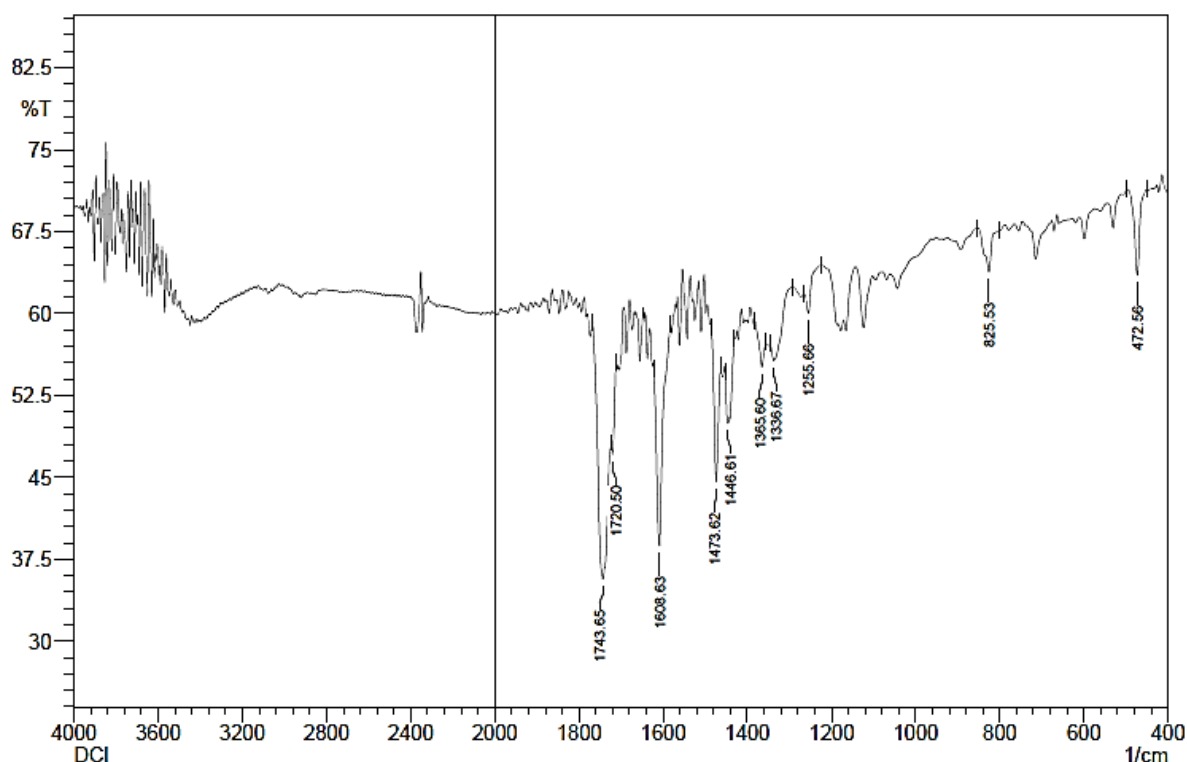


Na obtenção dos homodímeros clorados (**6-8**) as reações seguiram os mesmos parâmetros de tempo (30 minutos) e temperatura ( $0^\circ\text{C}$ ). O progresso das reações foi acompanhado via CCD a cada 15 minutos e o eluente utilizado foi o 7:3 acetato de etila/ hexano. Ao completar 30 minutos de reação observou-se uma mudança de cor indicando a formação de produto. Foi adicionado gelo picado à reação para a formação do precipitado de cor alaranjada. Em seguida, o precipitado obtido foi lavado com água destilada gelada e filtrado à pressão reduzida em funil de Büchner. Através da caracterização realizada por RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , que será detalhada mais adiante, observou-se que os intermediários (**6-8**) não apresentaram os dois átomos de cloro como substituintes no anel aromático como se era esperado, mas sim, apenas um átomo de cloro na posição 5. Os rendimentos isolados calculados para estes produtos foram de 98% para **6** e 99% para **7** e **8** respectivamente.

Vale ressaltar que os homodímeros clorados derivados da isatina são inéditos na literatura e foram caracterizados por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Apenas o intermediário **8** ( $n=3$ ) não possui espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , pois mesmo sendo solúvel em DMSO, o produto solidificou dentro do tubo de RMN e os sinais não acumularam o suficiente para que pudessem ser analisados. A análise dos espectros de IV, RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  para o homodímero **6** pode ser observada a seguir.

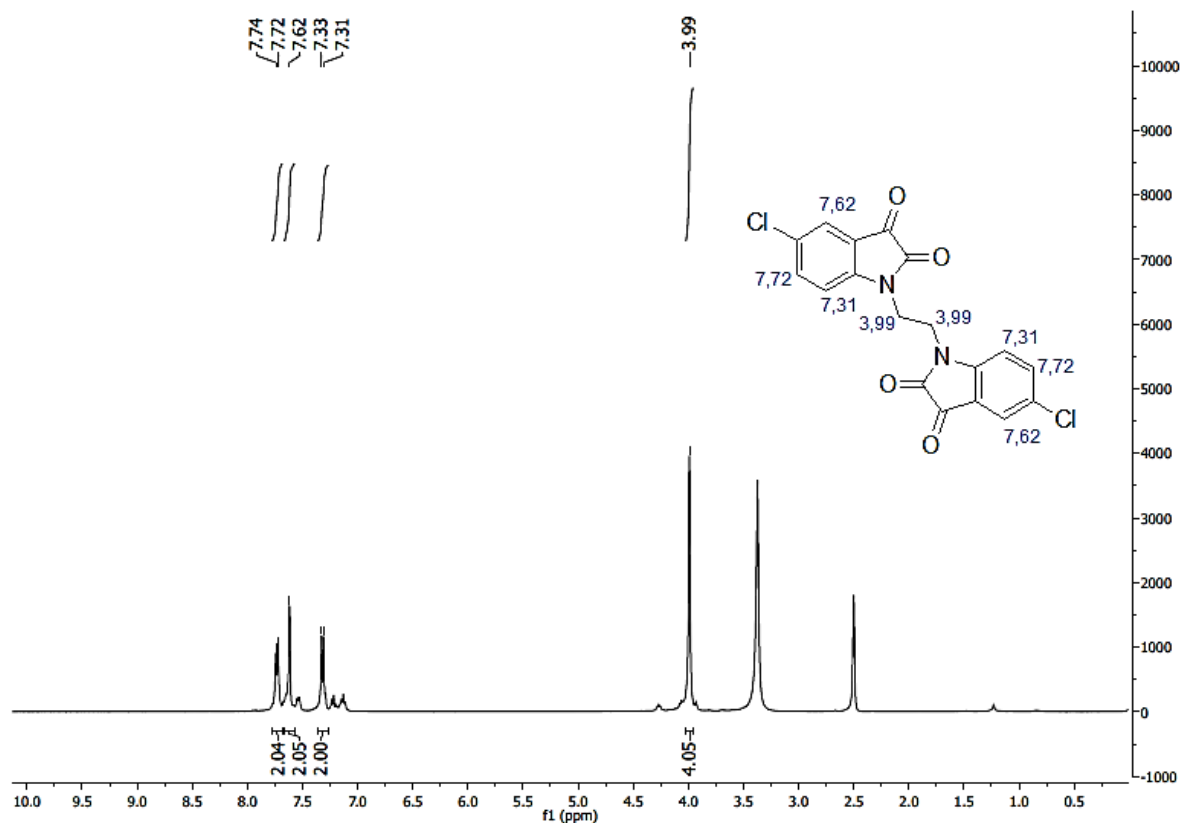
Na caracterização por espectroscopia de IV de **6** observa-se o mesmo padrão de frequências obtidas para os grupos funcionais presentes em **3**, como foi analisado anteriormente, podendo-se destacar as absorções referentes às carbonilas cetônica e amídica que se apresentam em aproximadamente 1743,65 e 1720,50  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente.

**Figura 5.4-** Espectro de infravermelho (KBr) de **6**



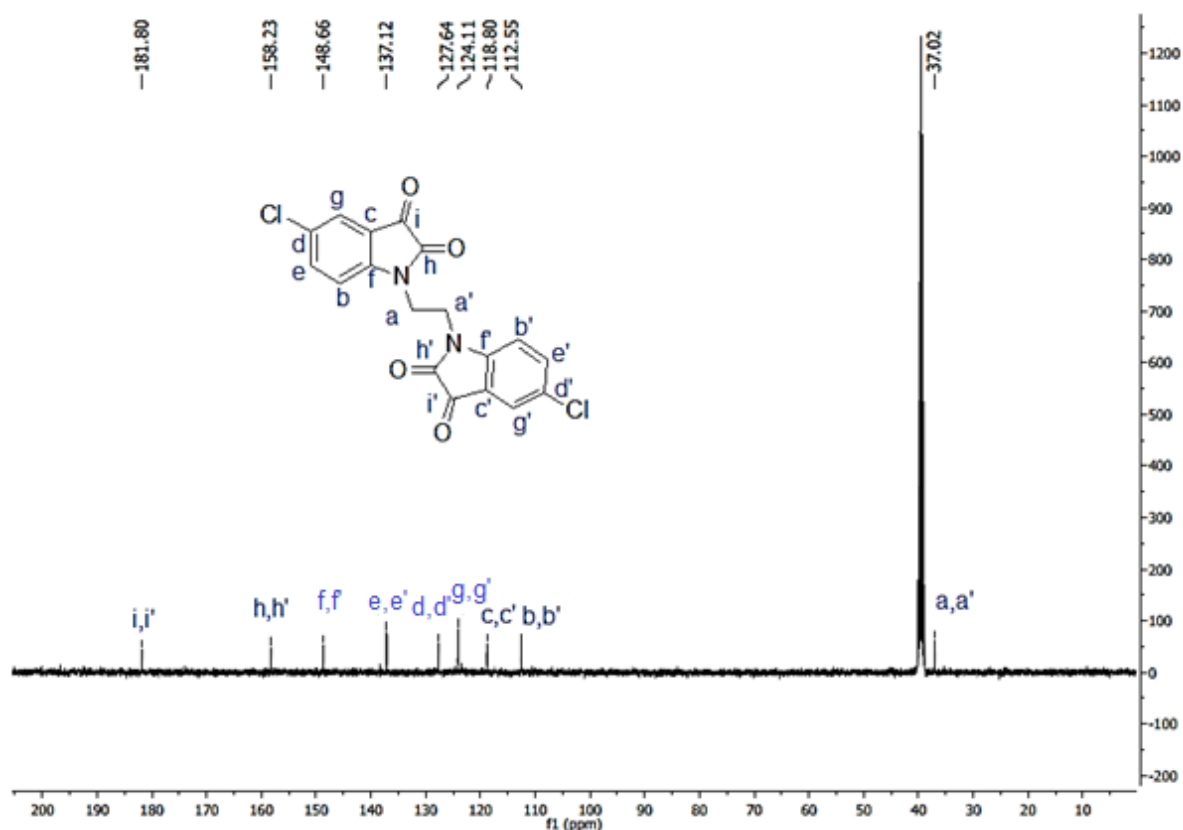
Como podemos observar na Figura 5.5 o espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **6** também apresentou sinais semelhantes aos encontrados em **3**, diferenciando apenas na região dos hidrogênios aromáticos que apresentaram apenas 3 sinais, indicando uma substituição no anel aromático pelo átomo de cloro.

**Figura 5.5-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de **6**



Da mesma forma, o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **6** apresentou sinais semelhantes aos encontrados em **3**, podendo destacar os carbonos do anel aromático d, d' e f, f' que se apresentam em 127,64 ppm e 148,66 ppm respectivamente. Estes sinais se apresentaram mais desblindados quando comparado com o espectro de **3**, devido ao efeito eletronegativo do átomo de cloro.

**Figura 5.6-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de **6**

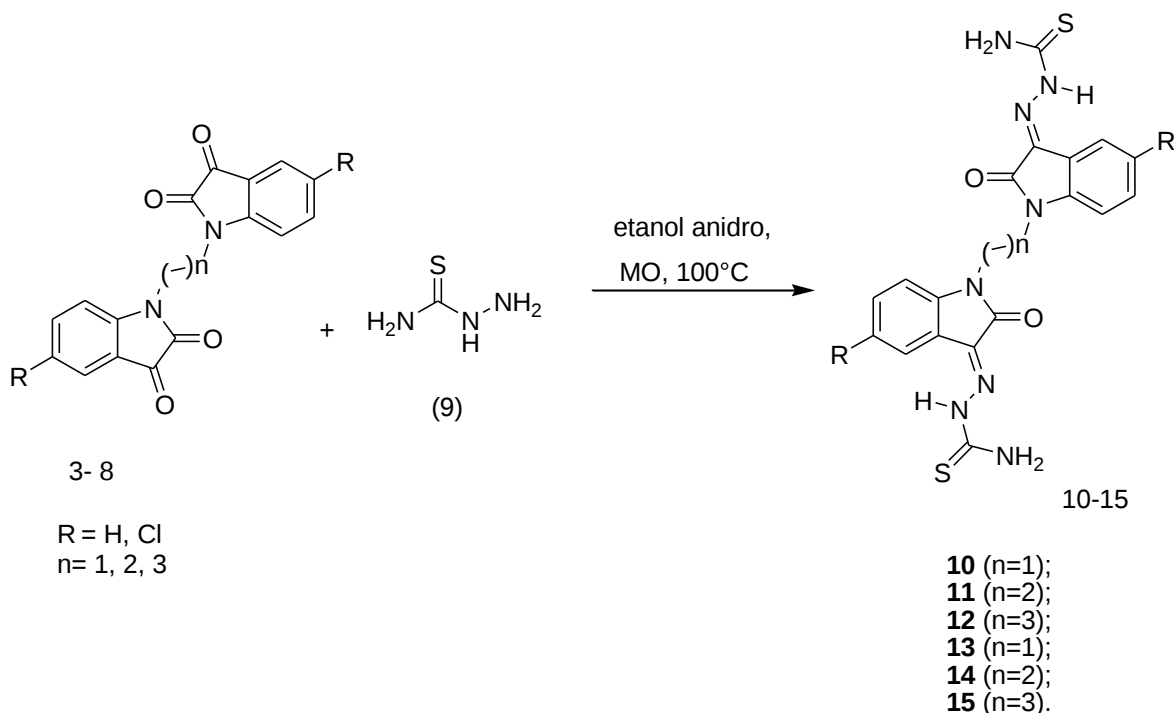


Com a obtenção dos homodímeros derivados da isatina demos sequência as reações para a obtenção das tiossemicarbazonas homodiméricas.

#### 5.1.2 Síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas (**10-15**) derivadas da isatina sob condições de irradiação de micro-ondas

Para a obtenção das tiossemicarbazonas homodiméricas (**10-15**) foram feitas reações de condensação da tiossemicarbazida (**9**) com os homodímeros intermediários (**3-8**) em solução etanólica utilizando irradiação de micro-ondas na temperatura de 100 °C em ciclos de 15 minutos (Esquema 5.3). As reações foram acompanhadas por CCD para observar o consumo total do reagente, onde foi utilizado como eluente a proporção 7:3 acetato de etila /hexano. Após o término das reações, a mistura reacional foi filtrada a vácuo e os produtos foram obtidos como sólidos.

**Esquema 5.4-** Obtenção das tiossemicarbazonas homodiméricas (**10-15**)



Os rendimentos obtidos e os parâmetros reacionais utilizados para a obtenção de **10-15** podem ser observados na Tabela 5.2.

**Tabela 5.2-** Condições reacionais e rendimentos para a síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas **10-15**

| Entrada  | Composto | R  | N | Tempo (min.)     | Rendimento (%) <sup>a</sup> |
|----------|----------|----|---|------------------|-----------------------------|
| <b>1</b> | 10       | H  | 1 | 15 <sup>b</sup>  | 84                          |
| <b>2</b> | 11       | H  | 2 | 90 <sup>b</sup>  | 80                          |
| <b>3</b> | 12       | H  | 3 | 90 <sup>b</sup>  | 78                          |
| <b>4</b> | 13       | Cl | 1 | 30 <sup>b</sup>  | 75                          |
| <b>5</b> | 14       | Cl | 2 | 30 <sup>b</sup>  | 73                          |
| <b>6</b> | 15       | Cl | 3 | 120 <sup>b</sup> | 80                          |

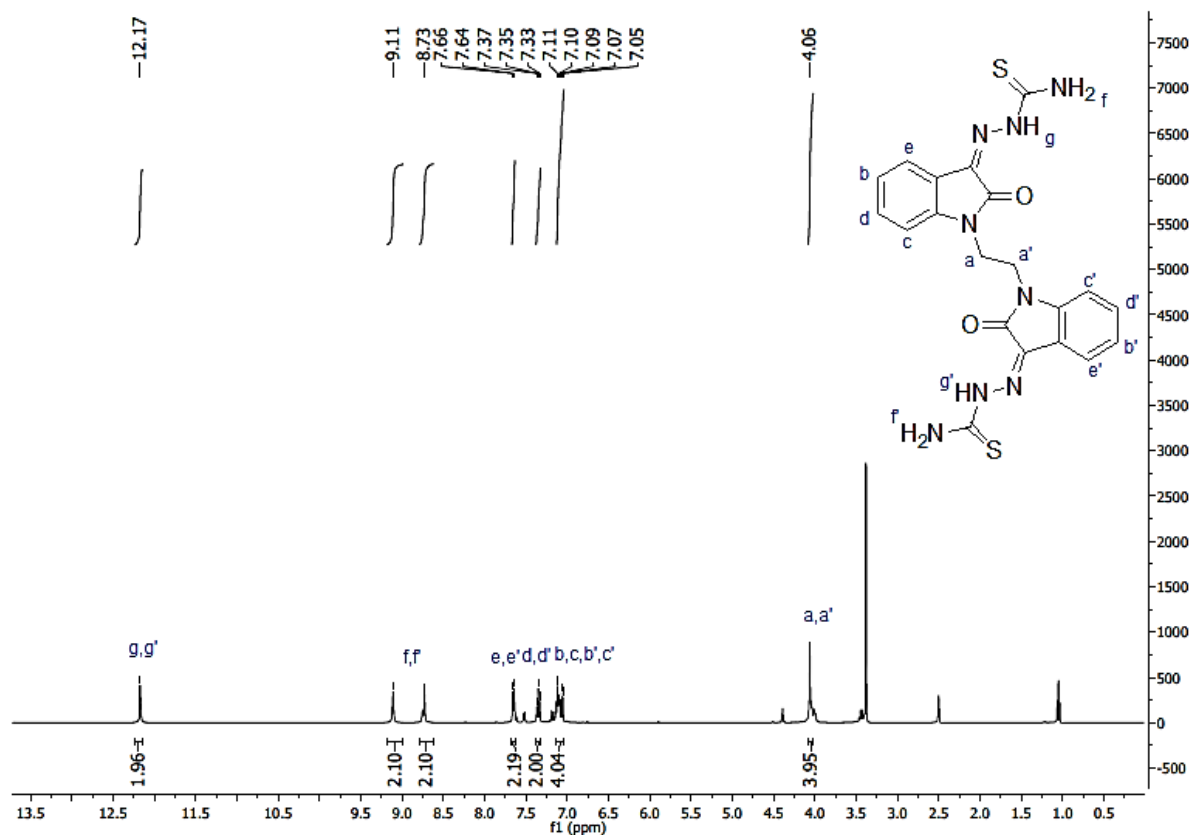
<sup>a</sup> rendimento isolado; <sup>b</sup> M.O.= micro-ondas.

De acordo com os dados da Tabela 5.3, podemos observar que todas as reações para a obtenção de **10-15** foram realizadas em rendimentos satisfatórios (73 a 84%) e em tempos de reação que variaram de 15 a 120 minutos dependendo do substrato. Pode-se observar que na entrada 1 que para a obtenção de **10**, o tempo

reacional foi bem menor em relação aos outros intermediários utilizados e em rendimento de 84%. As tiossemicarbazonas homodiméricas **11** e **12** foram obtidas em rendimentos praticamente iguais e em mesmos tempos reacionais (Entradas 2 e 3). Percebe-se um aumento decrescente no rendimento nas entradas 1, 2 e 3. A tiossemicarbazona clorada **13** foi obtida com 30 minutos de reação, mas de acordo com a análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  observou-se várias impurezas na amostra que impossibilitaram o cálculo de rendimento. Para a obtenção de **14**, um tempo reacional menor foi requerido. Somente a formação de **15** necessitou de um tempo reacional de 120 minutos, onde a tiossemicarbazona foi obtida em rendimento de 80% (Entrada 6).

Todas as tiossemicarbazonas homodiméricas obtidas neste trabalho são inéditas na literatura e foram caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de **10-15** podem ser observados na seção de Espectros e seus dados espectroscópicos estão no capítulo referente a Parte Experimental. A análise detalhada dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  de **10** e de **14** podem ser observadas a seguir.

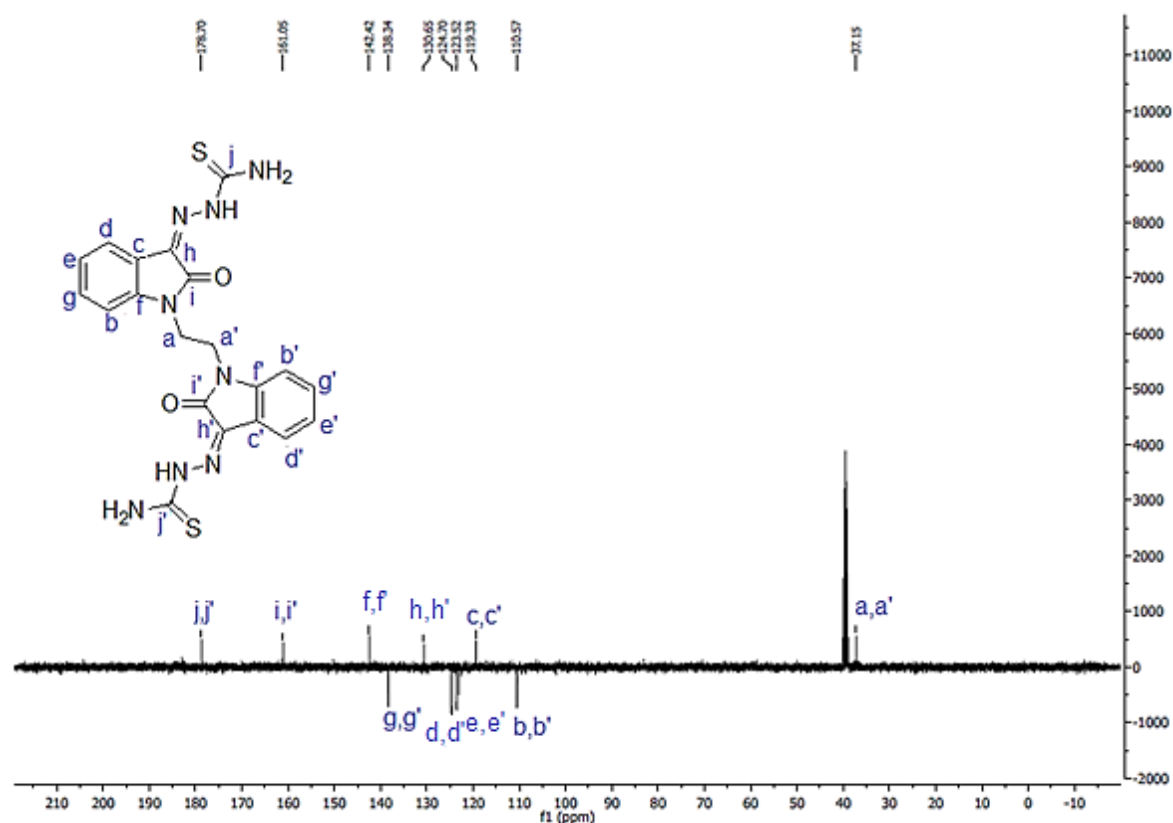
**Figura 5.7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHZ) de **10**.



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **10** apresenta um singlete em aproximadamente  $\delta$  4,0 ppm referente aos hidrogênios próximos ao átomo de N do grupo amida. Os sinais de hidrogênio do anel aromático se apresentam na faixa de  $\delta$  7,6 a 7,0 ppm e são desblindados devido ao efeito de anisotropia magnética. Os hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$  da tiossemicarbazona são desblindados devido ao efeito de anisotropia magnética. Por esse motivo, são observados dois sinais distintos para esses hidrogênios, um singlete em aproximadamente  $\delta$  9,1 ppm e outro singlete em aproximadamente  $\delta$  8,8 ppm. O mesmo foi observado por Konstantinovic e colaboradores (2007) e Ferrari e colaboradores (2002) para compostos semelhantes apresentados nesse trabalho (PAVIA, 2012; BITTENCOURT, 2016). Já o hidrogênio referente ao grupo amina  $-\text{NH}$  da tiossemicarbazona aparece como um singlete em uma área mais desblindada do espectro, na região de aproximadamente  $\delta$  12,3 ppm (PAVIA, 2012).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **10** (Figura 5.8) apresenta um sinal em  $\delta$  37,15 ppm referente ao carbono metilênico ligado ao átomo de N do grupo amida da tiossemicarbazona. Em seguida, pode-se observar 4 sinais voltados para baixo no espectro que são relacionados aos carbonos do anel aromático que se apresentam na faixa de aproximadamente  $\delta$  138,34 a 110,57 ppm, respeitando os valores de deslocamento químico para esses tipos de carbonos que podem aparecer na faixa de  $\delta$  175 e 110 ppm (PAVIA, 2012).

**Figura 5.8-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  - APT ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 MHz) de **10**



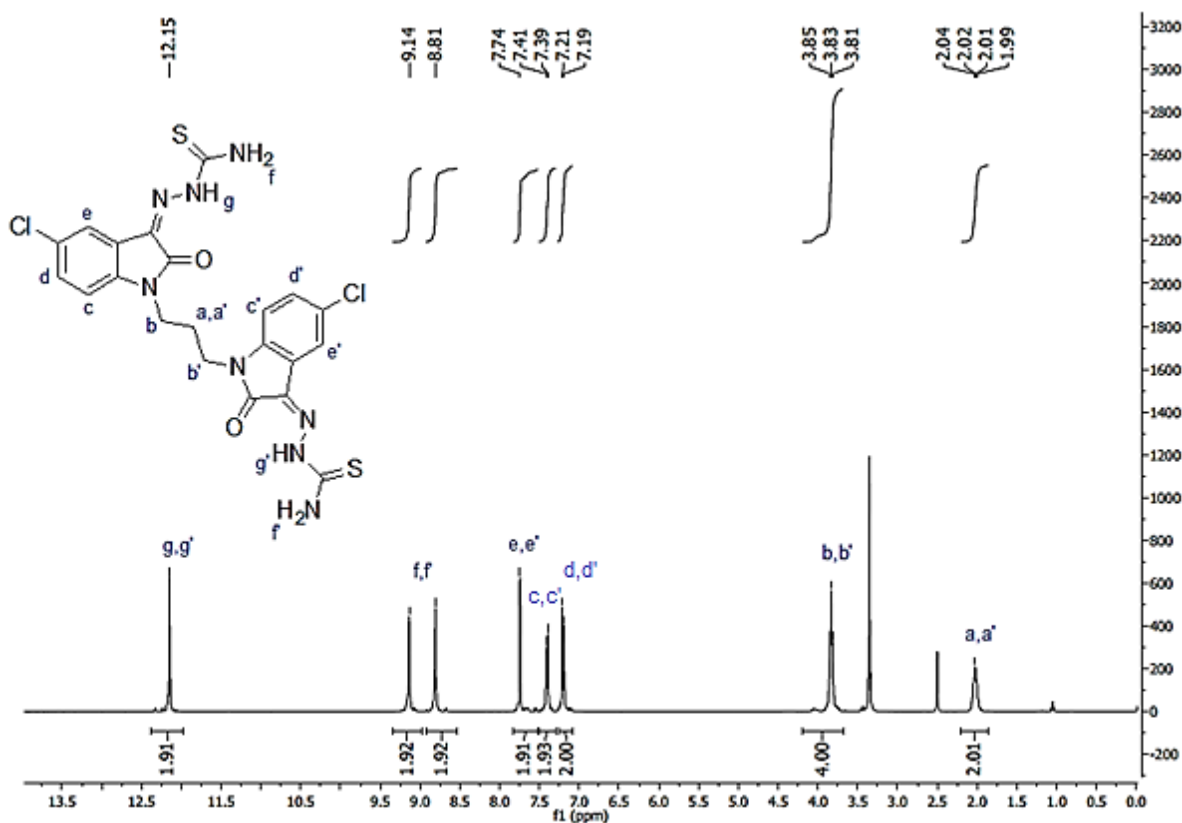
Os sinais dos outros dois carbonos não hidrogenados do anel aromático aparecem em aproximadamente  $\delta$  119,33 ppm e  $\delta$  142,42 ppm respectivamente. O sinal em aproximadamente  $\delta$  130,65 ppm refere-se ao carbono imínico que está inserido na região dos aromáticos, cujos valores podem variar de acordo com o ligante. Alguns pesquisadores também encontraram valores semelhantes de deslocamentos químicos para carbono imínico, bem como para carbonos aromáticos (BITTENCOURT, 2016; FERRARI *et al.*, 2002; LABISBAL *et al.*, 2000; AKINCHAN *et al.*, 2002; ALI *et al.*, 2014 e FONSECA, 2010).

O carbono tioamídico, por apresentar maior número de ligações de distância com o ambiente químico mais próximo e a alta eletronegatividade apresentada pelo átomo de oxigênio da amida, faz com que os carbonos dos grupos C=S e C=O apresentem sinais na região mais desblindada do espectro, em aproximadamente  $\delta$  178,70 e  $\delta$  161,05 ppm respectivamente (BITTENCOURT, 2016).

Não foi possível realizar a análise espectroscópica de **13**, pois o espectro apresentou vários sinais de carbonos a mais, indicando uma possível impureza que não foi identificada pela técnica de CCD, então resolvemos analisar os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **14** que apresentaram os sinais desejados.

Como podemos observar na Figura 5.9, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **14** apresenta os deslocamentos químicos na mesma faixa apresentada na análise de **10**. Na região de maior blindagem do espectro, em aproximadamente  $\delta$  2,0 ppm aparece um dos hidrogênios metilênicos que são separados pelo eixo de simetria da molécula e em aproximadamente  $\delta$  3,8 ppm temos os hidrogênios metilênicos na forma de um tripleto ligados ao átomo de N do grupo amida. Observou-se a presença de três hidrogênios do anel aromático, indicando a presença de apenas um átomo de cloro como substituinte na posição 5. O mesmo foi observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15**, concluindo que o anel aromático da tiossemicarbazona apresenta apenas um átomo de Cl como substituinte. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático se apresentam na faixa de  $\delta$  7,7 a 7,2 ppm aproximadamente.

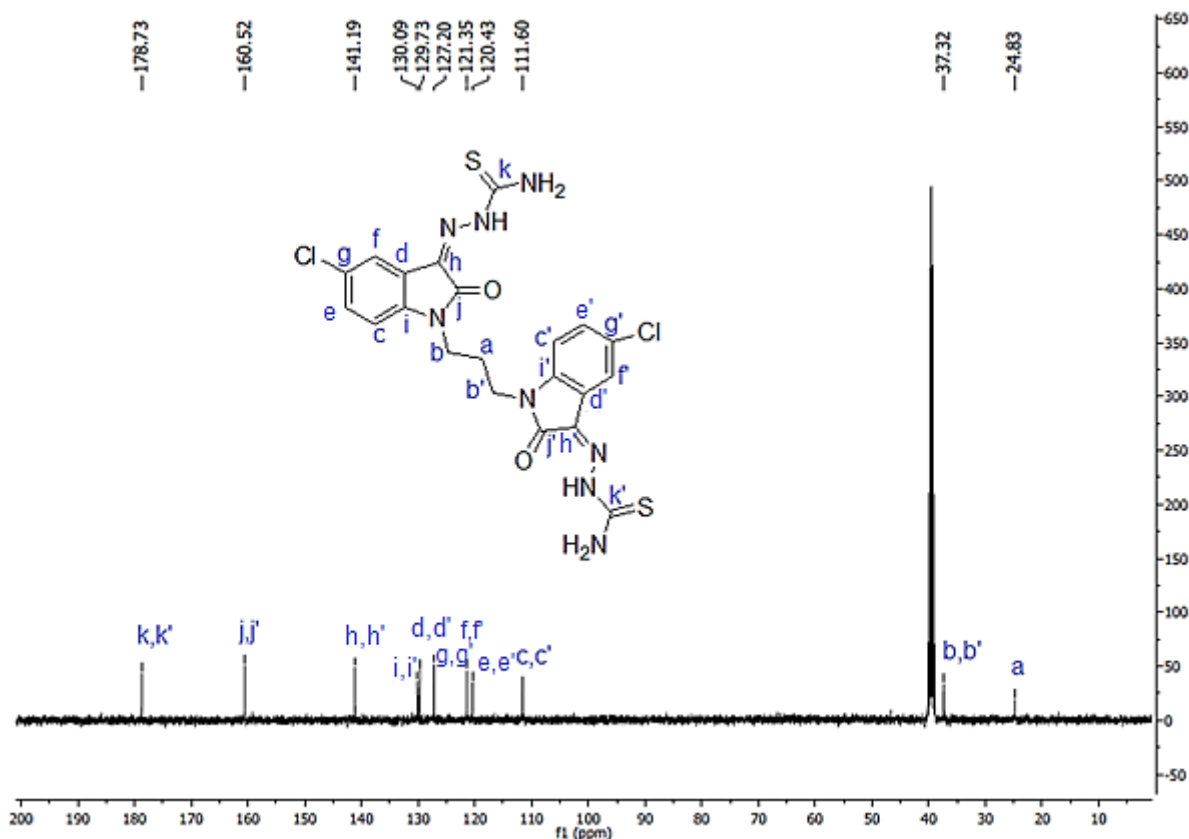
**Figura 5.9** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de **14**.



Em seguida, observaram-se os hidrogênios do grupo  $-\text{NH}_2$  da tiossemicarbazona que se apresentam como dois singletos devido à conformação Z dos ligantes, conforme foi mencionado anteriormente na análise espectroscópica de **10**. O hidrogênio do grupo amina  $-\text{NH}$  aparece na região mais desblindada do espectro como um singlete em aproximadamente  $\delta$  12,2 ppm (PAVIA, 2012).

A Figura 5.10 mostra os sinais referentes aos carbonos do composto **14**, onde podemos destacar os sinais em 160,52 ppm e 178,73 ppm que correspondem aos grupos C=O e C=S respectivamente.

**Figura 5.10-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz) de **14**



Com base no exposto, temos que **14** é uma tiossemicarbazona homodimérica monoclorada no anel aromático (Figura 5.9). Na análise feita em CCD não é possível determinar se o produto de cloração é monoclorado ou diclorado. Para garantir que o produto seja diclorado poderia ser adicionado um excesso do ATCl ou aumentar o tempo de reação à temperatura ambiente.

### 5.1.3 Síntese dos intermediários **16-18** derivados da isatina

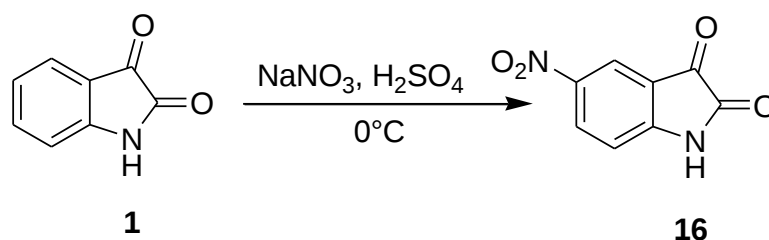
Com o objetivo de investigar o potencial biológico antimicrobiano de outras tiossemicarbazonas derivadas da isatina, sintetizamos outros intermediários já

conhecidos na literatura para utilizá-los nas reações posteriores, são eles: a 5-nitroisatina (**16**), a alil isatina (**17**) e a 5-nitro alil isatina (**18**).

A isatina (**1**) foi obtida comercialmente com excelente grau de pureza e também foi utilizada como intermediário para a síntese da tiossemicarbazona a ela correspondente.

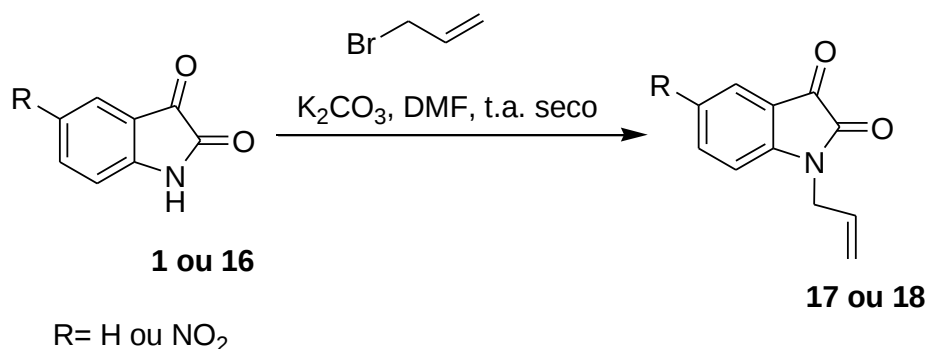
Para a obtenção de (**16**) aplicou-se o protocolo descrito por Silva e colaboradores (2010), em que a isatina foi utilizada como substrato reagindo com nitrato de sódio em ácido sulfúrico concentrado à 0°C. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo e o rendimento foi de aproximadamente 60% (Esquema 5.5)

**Esquema 5.5-** Reação de nitração da isatina



Para a síntese de (**17**) e (**18**) foram realizadas reações de *N*-alquilação, em que a isatina e a 5-nitro-isatina reagiram com o brometo de alila em presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, utilizando DMF como solvente (PERIYARAJA, SHANMUGAM E MANDAL, 2013). As reações foram realizadas em temperatura ambiente e os rendimentos isolados foram de aproximadamente 90 e 85% respectivamente.

**Esquema 5.6-** Reações de alquilação de **1** e **16**

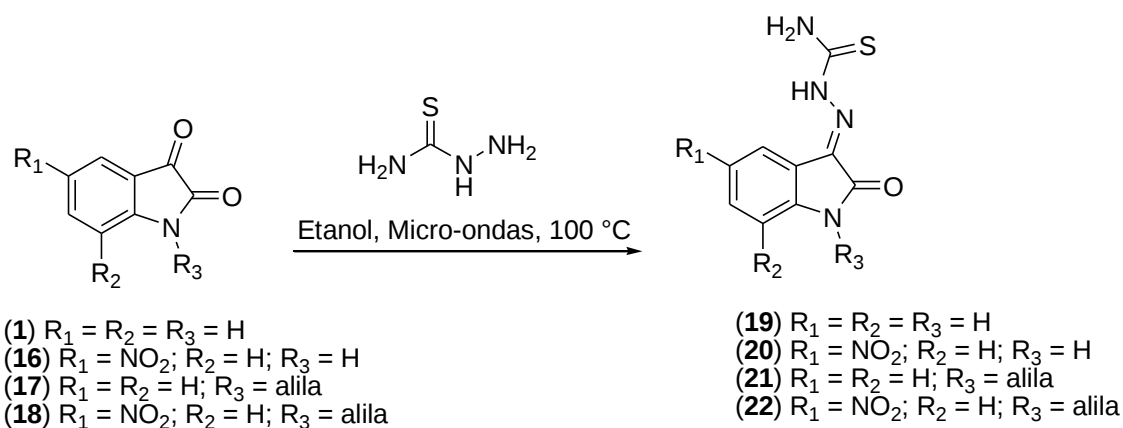


Os derivados da isatina **16**, **17** e **18** foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e os dados espectroscópicos estavam de acordo com o descrito na literatura (SILVA et al, 2010; PERIYARAJA, SHANMUGAM E MANDAL, 2013).

#### 5.1.4 Síntese das tiossemicarbazonas **19-22** derivadas da isatina sob condições de irradiação de micro-ondas

Para a obtenção das tiossemicarbazonas (**19-22**) foram realizadas reações de condensação utilizando 1 mmol da tiossemicarbazida (**9**) e 1 mmol dos intermediários (**1**), (**16-18**) como substratos em solução etanólica, utilizando irradiação de micro-ondas na temperatura de  $100^\circ\text{C}$  em ciclos de 15 minutos (Esquema 5.7). As reações foram acompanhadas por CCD, onde na fase móvel foi utilizado o eluente na proporção 7:3 acetato de etila/ hexano. Após o término das reações, a mistura reacional foi filtrada à pressão reduzida em funil de Büchner com 10 mL de etanol anidro. As condições reacionais e os rendimentos para a obtenção de **19-22** podem ser observados na Tabela 5.3.

**Esquema 5.7** Obtenção das tiossemicarbazonas **19-22**.



**Tabela 5.3-** Condições reacionais e rendimentos para a síntese das tiossemicarbazonas (**19-22**)

| Entrada | Composto | Tempo<br>(min.) | Rendimento<br>(%) <sup>a</sup> |
|---------|----------|-----------------|--------------------------------|
| 1       | 19       | 15 <sup>b</sup> | 70                             |

|          |           |                 |    |
|----------|-----------|-----------------|----|
| <b>2</b> | <b>20</b> | 45 <sup>b</sup> | 70 |
| <b>3</b> | <b>21</b> | 45 <sup>b</sup> | 72 |
| <b>4</b> | <b>22</b> | 45 <sup>b</sup> | 75 |

---

<sup>a</sup> rendimento isolado; <sup>b</sup> M.O.= micro-ondas.

De acordo com os dados da Tabela 5.3, observa-se que as reações seguiram o mesmo parâmetro de temperatura, mas o tempo variou de acordo com o intermediário utilizado. Os rendimentos variaram de 70 a 75% e as reações foram acompanhadas por CCD em que na fase móvel utilizou-se como eluente a proporção 7:3 acetato de etila/ hexano. As tiossemicarbazonas **19-22** são moléculas conhecidas na literatura e foram caracterizadas por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para confirmação da estrutura. Seus dados espectroscópicos podem ser observados no capítulo referente a Parte Experimental e seus espectros encontram-se na seção de Espectros ao final do trabalho.

## 5.2 INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Após a síntese e caracterização dos compostos propostos neste trabalho, todos os intermediários e suas respectivas tiossemicarbazonas foram enviadas para avaliação preliminar da atividade antimicrobiana.

Para os ensaios de atividade biológica dos produtos testes, foram utilizadas as seguintes cepas:

- **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus aureus* LM-117, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Pseudomonas aeruginosa* LM-297;
- **Fungos Leveduriformes:** *Candida albicans* ATCC-60193, *Candida albicans* LM-92, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Candida tropicalis* LM-18;

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) para cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador.

A atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada como ativa ou inativa, conforme os seguintes critérios: até 600 µg.mL<sup>-1</sup>= forte atividade; 600-1500 µg.mL<sup>-1</sup>= moderada atividade; > acima de 1500 µg.mL<sup>-1</sup>= fraca atividade ou produto inativo (HOLETZ et al., 2002; SARTORATTO et al., 2004; HOUGHTON et al.,

2007). Na Tabela 5.4, estão registrados os resultados da avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica das moléculas testadas.

**Tabela 5.4-** Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima/CIM ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) das amostras contra cepas bacterianas e fúngicas

| Amostras  | Bactérias                      |                            |                                   |                                | Leveduras                        |                             |                                    |                               |
|-----------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
|           | <i>S. aureus</i><br>ATCC-25923 | <i>S. aureus</i><br>LM-117 | <i>P. aeruginosa</i><br>ATCC-9027 | <i>P. aeruginosa</i><br>LM-297 | <i>C. albicans</i><br>ATCC-60193 | <i>C. albicans</i><br>LM-92 | <i>C. tropicalis</i><br>ATCC-13803 | <i>C. tropicalis</i><br>LM-18 |
| <b>1</b>  | 1024                           | 1024                       | 1024                              | 1024                           | 256                              | 512                         | 256                                | 512                           |
| <b>3</b>  | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>4</b>  | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>5</b>  | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>6</b>  | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>7</b>  | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>8</b>  | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>16</b> | 512                            | 1024                       | 1024                              | 1024                           | 1024                             | 1024                        | 1024                               | 1024                          |
| <b>17</b> | 1024                           | 1024                       | 1024                              | 1024                           | 128                              | 256                         | 256                                | 256                           |
| <b>18</b> | 1024                           | 1024                       | 1024                              | 1024                           | 128                              | 256                         | 128                                | 256                           |
| <b>10</b> | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>11</b> | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>12</b> | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>13</b> | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>14</b> | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |
| <b>15</b> | +                              | +                          | +                                 | +                              | +                                | +                           | +                                  | +                             |

|                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <b>19</b>                        | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <b>20</b>                        | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <b>21</b>                        | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <b>22</b>                        | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <b>Controle: Meio de cultura</b> | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <b>Controle: Micro-organismo</b> | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <b>Controle: Anfotericina B</b>  | x | x | x | x | - | - | - | - |
| <b>Controle: Gentamicina</b>     | - | - | - | - | x | x | x | x |

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

(x): Controle não usado nos ensaios.

Dentre as 20 moléculas testadas, 16 delas não foram capazes de inibir o crescimento microbiano das espécies bacterianas ou fúngicas. Apenas as amostras referentes a isatina (**1**) e seus intermediários **16**, **17** e **18** apresentaram atividade antimicrobiana contra todos os micro-organismos selecionados, com maior eficácia de inibição contra as cepas fúngicas. Estas amostras inibiram o crescimento das cepas bacterianas de forma semelhante, apresentando CIM de 1024  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para a maioria das bactérias utilizadas. Notavelmente, o intermediário **16** inibiu o crescimento da cepa *S. aureus* ATCC-25923 na concentração de 512  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Contra os fungos leveduriformes, a amostra referente ao intermediário **16** apresentou CIM de 1024  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para todas as cepas. A isatina **1** apresentou maior atividade inibitória contra as cepas padrão em relação às cepas clínicas, inibindo as cepas *C. albicans* ATCC-60193 e *C. tropicalis* ATCC-13803 na concentração de 256  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e as cepas *C. albicans* LM-92 e *C. tropicalis* LM-18 na concentração de 512  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . O intermediário **18** apresentou perfil semelhante, porém, em concentrações menores, inibindo as cepas *C. albicans* ATCC-60193 e *C. tropicalis* ATCC-13803 na concentração de 128  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e as cepas *C. albicans* LM-92 e *C. tropicalis* LM-18 na concentração de 256  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . O intermediário **17** foi mais eficaz contra a cepa *C. albicans* ATCC-60193 com uma concentração inibitória de 128  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , enquanto inibiu as demais cepas fúngicas na concentração de 256  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

# **CONCLUSÕES E**

# **PERSPECTIVAS**

## 6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Pode-se concluir com este trabalho que a utilização da irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento não foi satisfatória para as reações de formação dos homodímeros da isatina e derivados de isatina. No entanto, para as reações de formação das tiossemicarbazonas, o método demonstrou-se eficiente, formando produtos em rendimentos satisfatórios, sendo de 73-84% para as tiossemicarbazonas homodiméricas e de 70-75% para as outras tiossemicarbazonas obtidas, em tempos de reação que variaram de 15 a 120 minutos. Cabe ressaltar que o método não fez uso de catálise ácida, método amplamente empregado para a síntese de bases de Schiff.

Todos os produtos inéditos foram caracterizados com sucesso utilizando métodos físicos, tais como IV, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

A avaliação preliminar da atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados neste trabalho mostrou que somente a isatina (**1**) e seus derivados **16**, **17** e **18** apresentaram atividade antimicrobiana contra todos os micro-organismos selecionados, com maior eficácia de inibição contra as cepas fúngicas. Nenhuma das tiossemicarbazonas apresentaram atividade antimicrobiana.

Dado a vasta gama de atividades biológicas apresentadas pelas bases de Schiff derivadas da isatina na literatura, investigações futuras devem ser realizadas para uma melhor avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados neste trabalho.

Em outra perspectiva, o uso de tiossemicarbazonas de derivados de isatina como ligantes para a formação de complexos metálicos abre uma janela de oportunidades de investigação para a síntese e avaliação biológicas de novos complexos homodiméricos e heterodiméricos, principalmente como agentes antineoplásicos e antimicrobianos.

Espera-se que este trabalho tenha contribuído para a prospecção de novos compostos com potencial biológico usando a irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento e que novas séries congêneres possam ser planejadas a partir de novos blocos heterodiméricos e homodiméricos de derivados de isatina usando esta metodologia.

**PARTE**

**EXPERIMENTAL**

## **7 PARTE EXPERIMENTAL**

### **7.1 Materiais e métodos**

As matérias-primas utilizadas nesse trabalho como a isatina, a tiossemicarbazida, os agentes alquilantes 1,2-dibromoetano, 1,3-dibromopropano e 1,4-dibromobutano e os solventes orgânicos foram obtidos comercialmente, todos com excelente grau de pureza. O acompanhamento das reações se deu via cromatografia de camada delgada (CCD), onde foram usadas cromatofolhas de alumínio suportadas em gel de sílica 60 (fase estacionária) e uma mistura de acetato de etila/ hexano em proporções variáveis como fase móvel. A detecção foi realizada em câmara de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm. As reações executadas sob irradiação em micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM modelo Discover-System Benchmate com temperatura monitorada por sensor de infravermelho.

A purificação das tiossemicarbazonas sintetizadas foi realizada através da filtração sob pressão reduzida em funil de Büchner. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos utilizando um espectrômetro Varian Mercury 500, operando a 400 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 100 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ , disponível na Central Analítica da Universidade Federal da Paraíba. Ainda foi utilizado para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  um espectrômetro Varian Mercury 400, operando a 400 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 100 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ , disponível na Central Analítica da Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, campus Petrolina-PE.

As amostras foram solubilizadas em DMSO deuterado, usando como padrão interno o tetrametilsilano (TMS). As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital Fisatom Modelo 431D.

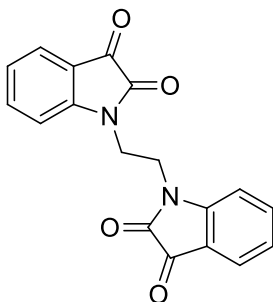
### **7.2 Procedimento geral para a síntese dos intermediários homodiméricos 3-5**

Em um balão de 50 mL adicionou-se a isatina (2 mmol), o carbonato de potássio (2,4 mmol) e o DMF (2 mL) que foram homogeneizados com o auxílio de uma haste magnética e um agitador magnético, após o processo de homogeneização foi adicionado o haleto de alquila correspondente (1 mmol). A reação foi acompanhada via CCD utilizando como eluente na fase móvel a proporção 4:6 acetato de

etila/hexano. Depois de 24 horas foram adicionados 5mL de água destilada no meio reacional, logo pode-se notar a formação de um precipitado. A mistura contida no balão foi filtrada por meio de filtração a vácuo e o precipitado obtido foi lavado com 5 mL de Metanol. Os produtos obtidos foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e IV.

#### 7.2.1 Dados espectroscópicos e pontos de fusão dos compostos 3-5

##### Intermediário 3:



**Aspecto físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 64%

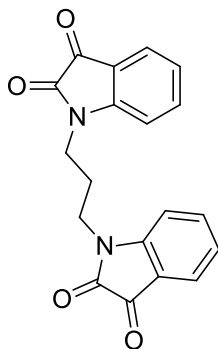
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1736, 1719, 1601, 1466, 1373, 1348.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  3,98 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,10 (td, 2H, Ar – H); 7,18 (dd, 2H, Ar – H); 7,51 (dd, 2H, Ar – H); 7,62 (td, 2H, Ar – H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  37,55; 110,95; 117,81; 123,87; 125,06; 150,62; 158,86; 183,25.

**Ponto de Fusão:** 287 – 290  $^\circ\text{C}$ .

##### Intermediário 4:



**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 83%

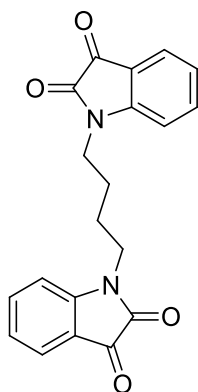
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1742, 1606, 1470, 1352.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,76 (t, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,09 (td, 2H, Ar – H); 7,21 (dd, 2H, Ar – H); 7,52 (dd, 2H, Ar – H); 7,60 (td, 2H, Ar – H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  25,11; 37,93; 111,12; 118,04; 123,57; 124,84; 138,45; 150,90; 158,67; 183,72.

**Ponto de Fusão:** 240 – 243°C.

**Intermediário 5:**



**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 94%

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1720, 1602, 1465, 1361, 1342, 1309.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  1,68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,09 (td, 2H, Ar – H); 7,18 (dd, 2H, Ar – H); 7,51 (dd, 2H, Ar – H); 7,61 (td, 2H, Ar – H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  24,46; 39,52; 111,12; 117,83; 123,52; 124,83; 138,53; 151,00; 158,57; 183,81.

**Ponto de Fusão:** 213 – 215°C.

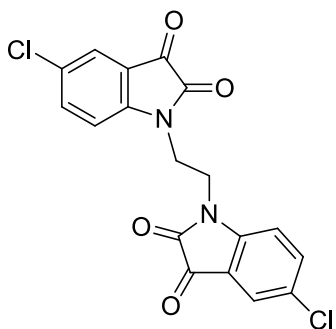
### 7.3 Procedimento geral para a síntese dos intermediários homodiméricos 6-8

Em um balão de 25 mL adicionou-se 1 mmol do intermediário homodimérico (Tabela 5.1) e 2 mmol do ATCl. O ATCl foi previamente solubilizado em 4 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e mantido sob agitação magnética a 0°C. Após adicionar o intermediário à solução de ATCl a reação foi mantida sob agitação magnética por mais 30 minutos em temperatura ambiente. A cada 15 minutos foi realizada uma CCD para acompanhar a formação do produto, utilizando como fase móvel o eluente 7:3 acetato de etila/hexano. Observou-se uma mudança de coloração na reação, então foi adicionado o gelo picado para formar o precipitado alaranjado que foi lavado com água

destilada e filtrado sob pressão reduzida em funil de Büchner. Os rendimentos foram satisfatórios como pode ser observado na Tabela 5.

### 7.3.1 Dados espectroscópicos dos compostos 6 e 7

#### Intermediário 6:



**Aspecto Físico:** Sólido Vermelho Alaranjado

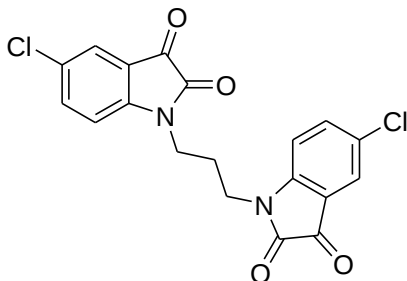
**Rendimento:** 98%

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1743, 1721, 1606, 1474, 1447.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  3,99 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,31 (d, 2H, Ar – H); 7,62 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,72 (d, 2H, Ar – H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  37,02; 112,55; 118,80; 124,11; 127,64; 137,12; 148,66; 158,23; 181,80; 196,64.

#### Intermediário 7:



**Aspecto Físico:** Sólido Vermelho Alaranjado

**Rendimento:** 99%

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1744, 1738, 1607, 1474, 1447, 1341.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,76 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,26 (d, 2H, Ar – H); 7,58 (s, 2H, Ar – H); 7,67 (d, 2H, Ar – H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  24,60; 37,64; 112,47; 119,15; 123,96; 127,38; 136,86; 149,07; 158,15; 182,32.

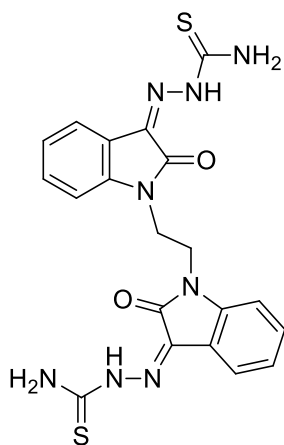
#### 7.4 Procedimento geral para a síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas 10-15

Em um tubo adicionou-se 1 mmol do homodímero derivado da isatina (3-8) e 2 mmol da tiossemicarbazida. Em seguida, adicionou-se 4 mL de etanol anidro como solvente e a reação foi levada ao reator de micro-ondas na temperatura de 100°C. A cada 15 minutos foi realizada uma CCD para acompanhar a formação do produto, onde utilizou-se como fase móvel o eluente 7:3 acetato de etila/ hexano.

Após o término da reação, observou-se a formação de dois produtos de polaridades distintas. Realizou-se a purificação do produto através de uma filtração sob pressão reduzida em funil de Büchner, utilizando 10 mL de etanol anidro para a lavagem. Os produtos apolares foram obtidos majoritariamente com rendimentos satisfatórios variando de 73 a 84% sem necessidade do uso de coluna flash para a purificação.

##### 7.4.1 Dados espectroscópicos dos compostos 10-15

##### Composto 10:



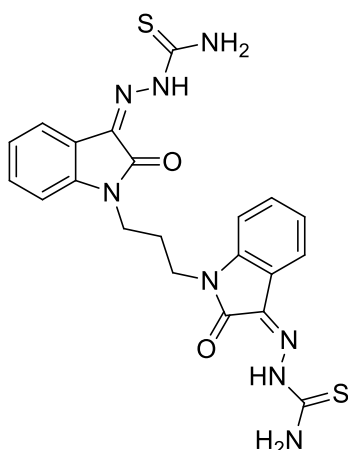
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 84%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  4,06 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,05 (m, 4H, Ar – H); 7,33 (t, 2H, Ar – H); 7,64 (d, 2H, Ar – H); 8,73 (s, 2H, – NH<sub>2</sub>); 9,11 (s, 2H, – NH<sub>2</sub>); 12,17 (s, 2H, – NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  37,15; 110,57; 119,33; 123,52; 124,70; 130,65; 138,34; 142,42; 161,05; 178,70.

**Composto 11:**



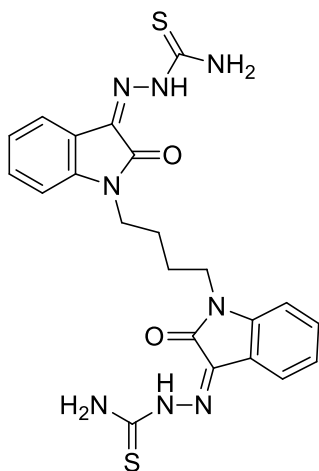
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 80%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  2,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,84 (t, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,10 (m, 2H, Ar – H); 7,16 (m, 2H, Ar – H); 7,36 (t, 2H, Ar – H); 7,65 (d, 2H, Ar – H); 8,70 (s, 2H, – NH<sub>2</sub>); 9,09 (s, 2H, – NH<sub>2</sub>); 12,33 (s, 2H, – NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  24,72; 36,96; 109,84; 119,27; 120,57; 122,67; 130,89; 137,78; 142,41; 160,58; 178,45.

### Composto 12:



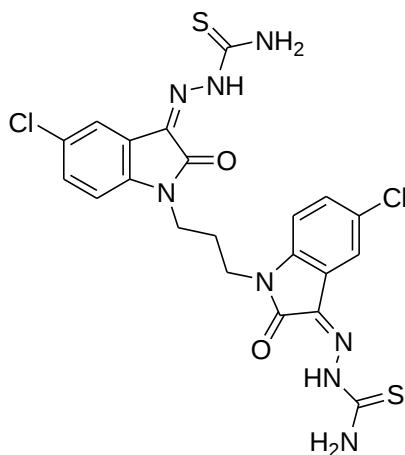
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 78%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  1,68 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3,76 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,09 (m, 2H, Ar – H); 7,37 (m, 2H, Ar – H); 7,39 (t, 2H, Ar – H); 7,64 (d, 2H, Ar – H); 8,67 (s, 2H, –  $\text{NH}_2$ ); 9,05 (s, 2H, –  $\text{NH}_2$ ); 12,37 (s, 2H, – NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  24,20; 38,79; 110,04; 119,39; 120,80; 122,86; 131,05; 131,09; 142,71; 160,89; 178,71.

### Composto 14:



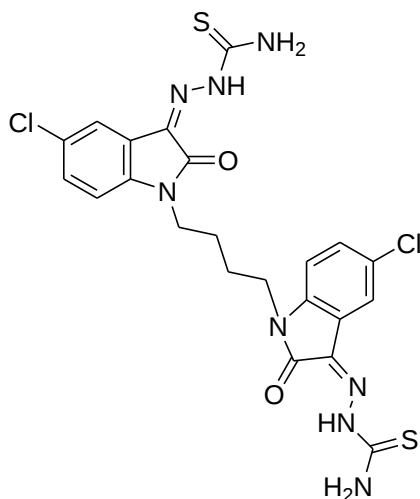
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 73%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,81 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,19 (d, 2H, Ar – H); 7,39 (d, 2H, Ar – H); 7,74 (s, 2H, Ar – H); 8,81 (s, 2H, –NH<sub>2</sub>); 12,15 (s, 2H, –NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  24,83; 37,32; 111,60; 120,43; 121,35; 127,20; 129,73; 130,09; 141,19; 160,52; 178,73.

### Composto 15:



**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 80%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  1,66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,20 (m, 2H, Ar – H); 7,41 (m, 2H, Ar – H); 7,75 (d, 2H, Ar – H); 8,85 (s, 2H, –NH<sub>2</sub>); 9,19 (s, 2H, –NH<sub>2</sub>); 12,22 (s, 2H, –NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  24,10; 56,09; 111,61; 121,31; 127,20; 129,78; 130,21; 141,33; 160,65; 178,72.

### 7.5 Procedimento para a síntese do intermediário 2

Em um balão de 50 mL adicionou-se 10 mmol da isatina e 10 mmol do ácido tricloroisocianúrico (ATCI). O ATCI foi previamente solubilizado em 10 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Em seguida, a solução foi mantida sob agitação magnética em banho de gelo até atingir a temperatura de 0°C. A isatina foi adicionada à solução mantendo a temperatura de 0°C por mais 5 minutos. Posteriormente a reação foi deixada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos sob agitação magnética. Após esse tempo, observou-se uma mudança de coloração na reação que passou de vermelho para laranja, então realizou-se uma CCD com o eluente 1:1 para confirmar

a formação do produto. Adicionou-se o gelo picado à reação, onde foi obtido um precipitado alaranjado que foi filtrado à pressão reduzida em funil de Büchner, com rendimento de 76%.

#### **7.6 Procedimento para a síntese do intermediário 16**

Em um balão de 50 mL adicionou-se 9,5 mmol de  $\text{NaNO}_3$  e 10 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, deixando homogeneizar sob agitação magnética por 5 minutos em banho de gelo à  $0^\circ\text{C}$ . Em seguida adicionou-se 10 mmol de isatina que foi previamente solubilizada em 4 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. A reação foi mantida sob agitação magnética à  $0^\circ\text{C}$  por aproximadamente 1 hora. Posteriormente, a reação foi vertida sob gelo picado e o precipitado amarelo formado foi filtrado sob pressão reduzida em funil de Büchner, utilizando água destilada gelada para lavar o sólido obtido. O rendimento foi de 80%.

#### **7.7 Procedimento geral para a síntese dos intermediários 17 e 18**

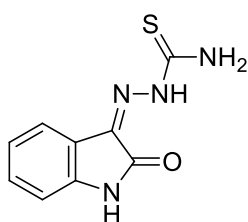
Em um balão de 25 mL adicionou-se 5 mmol de isatina (1) ou nitro-isatina (16) e 1,2 equivalentes de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Em seguida, adicionou-se 5 mL de DMF, deixando sob agitação magnética por 5 minutos. Posteriormente, adicionou-se 1,2 equivalentes de brometo de alila e a reação foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. A reação foi acompanhada por CCD onde o melhor eluente utilizado na fase móvel foi o 3:7 acetato de etila/ hexano. Após o término desta reação, foi realizada uma extração líquido-líquido usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e depois filtrada. Após isolamento, foi obtido um sólido vermelho puro com 99% de rendimento para o intermediário 17. Para o intermediário 18, além da extração líquido-líquido foi realizada uma coluna flash para purificar o sólido obtido, começando a coluna com a proporção de 20% de acetato de etila e 80% de hexano. Ao final, o produto purificado foi levado ao rotaevaporador em um balão previamente tarado, obtendo assim um rendimento de 45% de um sólido amarelo alaranjado.

## 7.8 Procedimento geral para a síntese das tiossemicarbazonas 19-22

Em um tubo adicionou-se 1 mmol do intermediário derivado da isatina (Tabela 5.4) e 1 mmol da tiossemicarbazida. Em seguida, adicionou-se 4 mL de etanol anidro como solvente e a reação foi levada ao reator de micro-ondas na temperatura de 100°C. As reações foram acompanhadas por CCD a cada 15 minutos para observar a formação do produto, utilizou-se como eluente na fase móvel a proporção 7:3 acetato de etila/ hexano. Posteriormente foi realizada a purificação do produto obtido através de filtração sob pressão reduzida em funil de Büchner, utilizando 10 mL de etanol anidro para a lavagem. Os rendimentos obtidos variaram de 64 a 75%.

### 7.8.1 Dados espectroscópicos dos compostos 19-22

#### Composto 19:



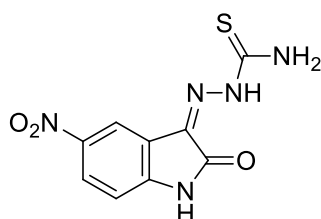
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 70%

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6):** δ 6,91 (d, 1H, Ar – H); 7,06 (t, 1H, Ar – H); 7,33 (t, 1H, Ar – H); 7,64 (d, 1H, Ar – H); 8,67 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 9,03 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 11,19 (s, 1H, –NH); 12,48 (s, 1H, –NH).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*6):** δ 111,50; 120,43; 121,43; 122,84; 131,73; 132,52; 142,81; 163,10.

#### Composto 20:



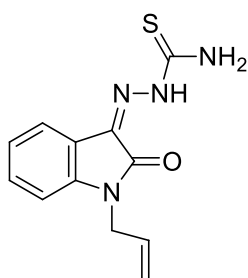
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 70%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  7,08 (m, 1H, Ar – H); 8,23 (m, 1H, Ar – H); 8,58 (d, 1H, Ar – H); 9,02 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 9,18 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 11,78 (s, 1H, –NH); 12,21 (s, 1H, –NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  111,17; 116,45; 126,90; 130,01; 142,77; 147,39; 162,94; 178,84.

### Composto 21:



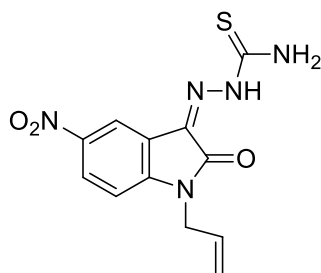
**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 72%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  4,45 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,50 (t, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,57 (m, 1H, =CH–); 7,02 (d, 1H, Ar – H); 7,18 (t, 1H, Ar – H); 7,48 (t, 1H, Ar – H); 7,75 (d, 1H, Ar – H); 8,60 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 9,02 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 12,32 (s, 1H, –NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  41,32; 110,27; 117,39; 119,36; 120,73; 122,89; 130,97; 131,04; 131,42; 142,64; 160,46; 178,72.

### Composto 22:



**Aspecto Físico:** Sólido Alaranjado

**Rendimento:** 75%

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  4,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,19 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,83 (m, 1H, =CH–); 7,25 (d, 1H, Ar – H); 8,29 (d, 1H, Ar – H); 8,62 (d, 1H, Ar – H); 9,07 (s, 1H, –NH<sub>2</sub>); 12,11 (s, 1H, –NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  42,18; 110,93; 116,60; 118,15; 120,93; 127,12; 129,38; 131,43; 143,64; 147,78; 161,33; 179,27.

# **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

- AL-MUDHAFAR, M. M. J. Synthesis, characterization and preliminary antimicrobial evaluation of new schiff bases of ampicillin and amoxicillin derived from isatin derivatives. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Vol 8, (5) p.113-116, 2016.
- ALI, A. Q.; TEOH, S. G.; SALHIN, A.; ELTAYEB, N. E.; KHADEER AHAMED, M. B.; ABDUL MAJID, A. M. Synthesis of isatin thiosemicarbazones derivatives: In vitro anti-cancer, DNA binding and cleavage activities. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 125(5), p. 440 – 448, 2014.
- ARKINCHAN, N. T.; P.M. DROZDZEWSKI, P. M. AND HOLZER, W. Syntheses and spectroscopic studies on zinc(II) and mercury(II) complexes of isatin-3-thiosemicarbazone. **Journal of Molecular Structure**, 641, 17-22, 2002.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos**, 3. Edição, Artmed, 2015.
- BITTENCOURT, V. C. D. **Síntese e caracterização estrutural de ligantes isatinas-mono-halogenadas derivados de tiossemicarbazonas e hidrazonas e complexos de Níquel(II) e Zinco(II)**. Tese (Doutorado em Química Inorgânica. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, 2016).
- CHAUDHARY, D. K.; AHMAD, S.; MAITY, S. E ALAM, M. S. Isatin: Diverse biological profile. **Der Pharmacia Lettre**, 5 (1): p. 285-295, 2013.
- CHEN, G.; WANG, Y.; HAO, X. MU, S.; SUN, Q. Simple isatin derivatives as free radical scavengers: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. **Chemistry Central Journal**, 5:37, 2011.
- ESTEVES-SOUZA, A.; ECHEVARRIA, A. E SANT'ANNA, C. M. R. Estudo experimental e teórico da redução de bases de schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina **Química Nova**, Vol. 27, No. 1, 72-75, 2004.
- EVDOKIMOV, N. M.; MAGEGOV, I. V.; MCBRAYER, D.; KORNIENKO, A. Isatin derivatives with activity against apoptosis-resistant cancer cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 26(6), p. 1558 – 1560, 2016.
- FERRARI, M. B., *et al.* Preparation, characterization and X-ray structures of 1-methylisatin 3-thiosemicarbazone copper, nickel and cobalt complexes. **Polyhedron**, 21, p. 2593-2599, 2002.
- FONSECA, A. S., *et al.* Síntese e caracterização estrutural do ligante isatina-3-(N4-benziltiossemicarbazona) e do seu complexo de mercúrio(II). **Química Nova**, 33, 7, p. 1453-1456, 2010.

GEDYE R, SMITH R, WESTAWAY K, ALI H, BALDISERA L, ET AL. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Letters** 27: p. 279-282, 1986.

GIGUERE RJ, BRAY TL, DUNCAN SM, MAJETICH G. Application of commercial microwave-ovens to organic-synthesis. **Tetrahedron Letters** 27: p. 4945-4948, 1986.

HARIBABU, J.; SUBHASHREE, G.R.; SARANYA, S.; GOMATHI, K.; KARVEMBU, R.; GAYATHRI, D. Isatin based thiosemicarbazone derivatives as potential bioactive agents: Anti-oxidant and molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, 2016.

HOLETZ, F.B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

HU, Y. Q.; SONG, X. F.; FAN, J. Design, Synthesis and in Vitro Anti-mycobacterial Activity of Propylene-1H-1,2,3-triazole-4-methylene-tethered Isatin-Moxifloxacin Hybrids. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 55, 265, 2018.

JIANG, D.; WANG, G.-Q.; LIU, X.; ZHANG, Z.; FENG, L.-S. AND LIU, M.-L. Isatin Derivatives with Potential Antitubercular Activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry** 00, 00, 2018.

KAPPE, C.O; DALLINGER, D. The impact of microwave synthesis on drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery** 5: p. 51-63, 2006.

KARALI, N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. **European Journal of Medical Chemistry**, 37, 909-918, 2002.

KARALI, N., *et al.* Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 15, 5888-5904, 2007.

KAUSHIK, P. K.; V. K. VARSHNEY, V. K.; KUMAR, P.; BHATIA, P. and SHUKLA, S. V. Microwave-assisted synthesis, characterization, and antimicrobial activity of some odorant Schiff bases derived from naturally occurring carbonyl compounds and anthranilic acid. **Synthetic Communications**, 46, 24, p. 2053–2062, 2016.

KONSTANTINOVIC', S. S.; RADOVANOVIC', B. C. and KRKLJEŠ, A. Thermal behaviour of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Hg(II) and Pd(II) complexes with isatin- $\beta$ -thiosemicarbazone. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 90, 2, p. 525-531, 2007.

KUMAR, R.; PANWAR, H. Synthesis and pharmacological evaluation: antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic properties of several *bis*-heterocyclic derivatives. **Indonesian Journal of Pharmacy**, 26, 1, p.1 – 10, 2015.

LIDSTÖM, P.; TIERNEY, J.; WATHEY, B; WESTMAN, J. Microwave assisted Organic Chemistry- A Review, **Tetrahedron**, 57, p. 9225 - 9283, 2001.

LIMA-JUNIOR, C. G. **Investigação da reação de Morita-Baylis-Hillman em reator de micro-ondas usando aldeídos aromáticos e isatina como eletrófilos: avaliação da atividade citotóxica em linhagem de células de leucemia promielocítica humanas (HL-60).** 2012. 245 f. Tese (Doutorado em Química Orgânica. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

LIMA-JUNIOR, C. G.; FAHEINA-MARTINS, G. V.; BOMFIM, C. C. B.; DANTAS, B. B.; SILVA, E. P.; ARAÚJO, D. A. M.; FILHO, E. B. A.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. V. Synthesis, Cytotoxic Activity on Leukemia Cell Lines and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Studies of Morita-Baylis-Hillman Adducts. **Medicinal Chemistry**, 12, 602 – 612, 2016.

MIRANOVA, E. V., *et al.* X-ray- crystallographic study of diversely substituted isatin derivatives. **Journal of Molecular Structure**, 1079, p. 87-93, 2015.

PANDEYA, S. N., *et al.* Biological activities of isatin and its derivates. **Acta Pharmaceutica**, 55, p. 27-46, 2005.

PARRILHA, G. L. **Complexos metálicos de hidrazonas, tiossemicarbazonas e lapachol: atividade farmacológica e avaliação de relações estrutura-atividade.** Tese (Doutorado em Química Inorgânica. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012).

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S., VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia.** São Paulo: Cengage Learning, 2012.

PERIYARAJA, S.; SHANMUGAM, P.; MANDAL, A. B. A copper-catalyzed one-pot, three-component diastereoselective synthesis of 3-spiroazetidinimine-2-oxindoles and their synthetic transformation into fluorescent conjugated indolones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 5, p. 954–965, 2014.

PERREUX, L.; LOUPY, A. A tentative rationalization of microwave and mechanistic considerations. **Tetrahedron**, v. 57, p. 9199-9223, 2001.

PERVEZ, H.; IQBAL, M. S.; TAHIR, M. Y.; NASIM, FAIZ-UL-HASSAN; CHOUDHARY, M. I.; KHAN, K. In vitro cytotoxic, antibacterial, antifungal and urease inhibitory activities of some N4 - substituted isatin-3-thiosemicarbazones. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 23(6): p. 848–854, 2008.

RAHMATI, A.; KHALES, Z. A one-pot, three-component synthesis of spiro[indoline-isoxazolo[40,30:5,6]pyrido [2,3-d]pyrimidine]triones in water. **Tetrahedron**, 68 p. 8472-8479, 2012.

ROLLAS, S.; KUÇUKGUZEL, G. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. **Molecules**, v. 12, p. 1910 – 1939, 2007.

SAHOO, B. M. Microwave Assisted Drug Synthesis (MADS): A Green Technology in Medicinal Chemistry. **Journal of Applied Pharmacy**, v.8: p. 106, 2016.

SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, Vol. 25, No. 4, p. 660-667, 2002.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.

SHEKOUHY, M.; KHALAFI-NEZHAD, A. Polyethylene glycol-bonded 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (PEG-DBU) as a surfactant-combined base catalyst for the application of nucleosides as reagents in multi-component syntheses of 8-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitriles in water. **Green Chemistry** 17(10), p. 4815-4829, 2015.

SILVA, B. N. M.; BASTOS, R. S.; SILVA, B. V.; PINTO, A. C. Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2279-2282, 2010.

SILVA, B. V. Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 24 (5), p. 707 – 720, 2013.

SILVERMAN, R. B.; HOLLADAY, M. W. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**, Third Edition, Elsevier, 2014.

TADA, R., CHAVDA, N. E SHAH, M. K. Synthesis and characterization of some new thiosemicarbazide derivatives and their transition metal complexes. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, 3(2), p. 290-297, 2011.

TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, Vol. 28, No. 6, p. 1030-1037, 2005.

VELASQUES, J. M. **Estudo de estruturas cristalinas e supramolecularidade de compostos bases de schiff derivados de isatina**. Dissertação (Mestrado em química Inorgânica. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, 2017).

WERMUTH, C. G. **The practice of Medicinal Chemistry**, Third ed.; Elsevier Ltd., 2008.

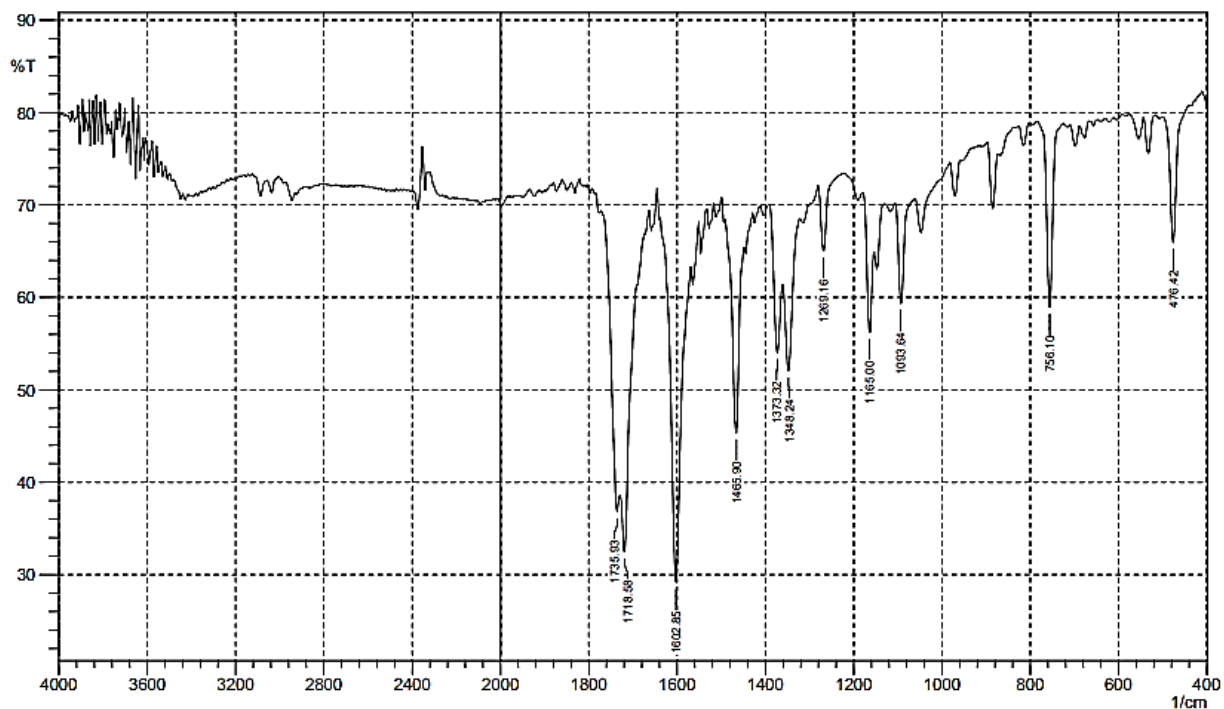
YORUR-GORECI, C.; DEMIR, Z.; ALTAS, N. Green Synthesis of New Amino Acid Schiff Bases and Their Biological Activities. **Journal of the Turkish Chemical Society**, 3(3), p. 15-26, 2016.

ZOUBI, W. A. Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works. **International Journal of Organic Chemistry**, v. 3, p. 73-95, 2013.

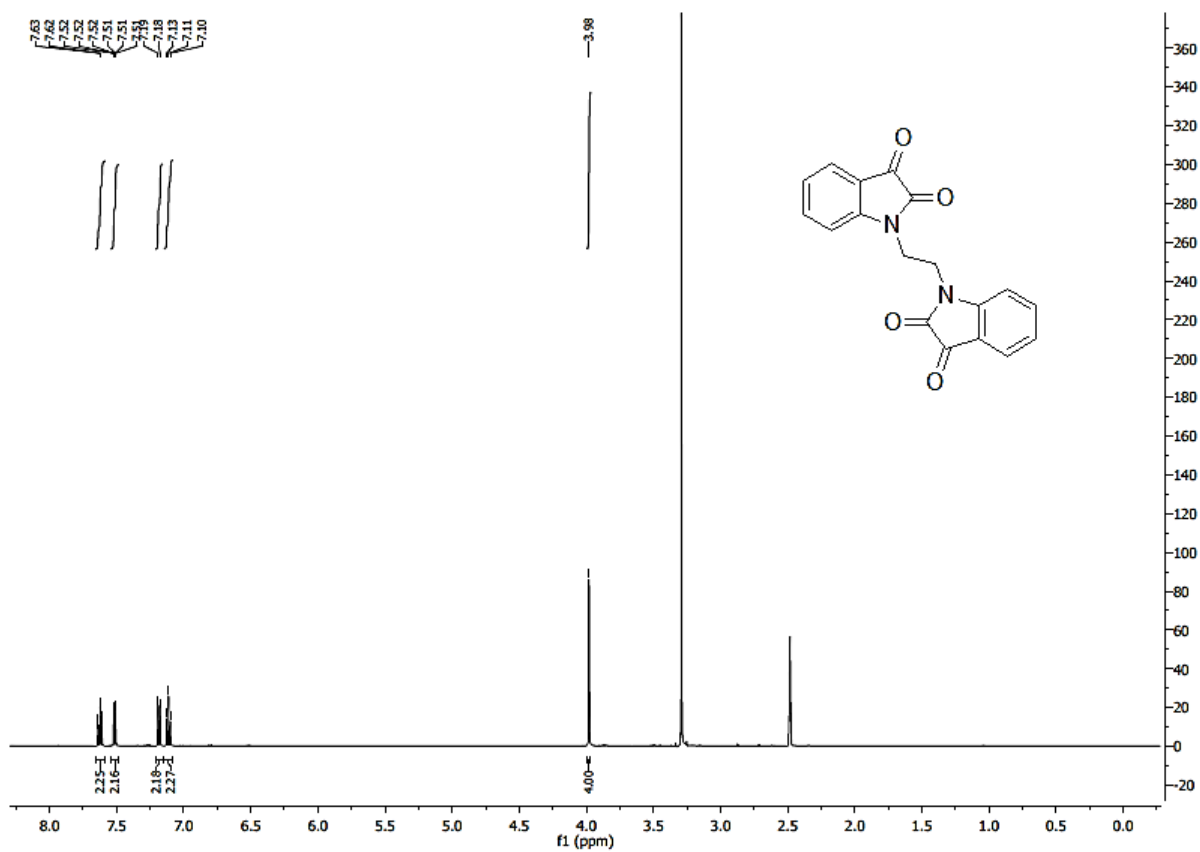
# **ESPECTROS**

## ESPECTROS

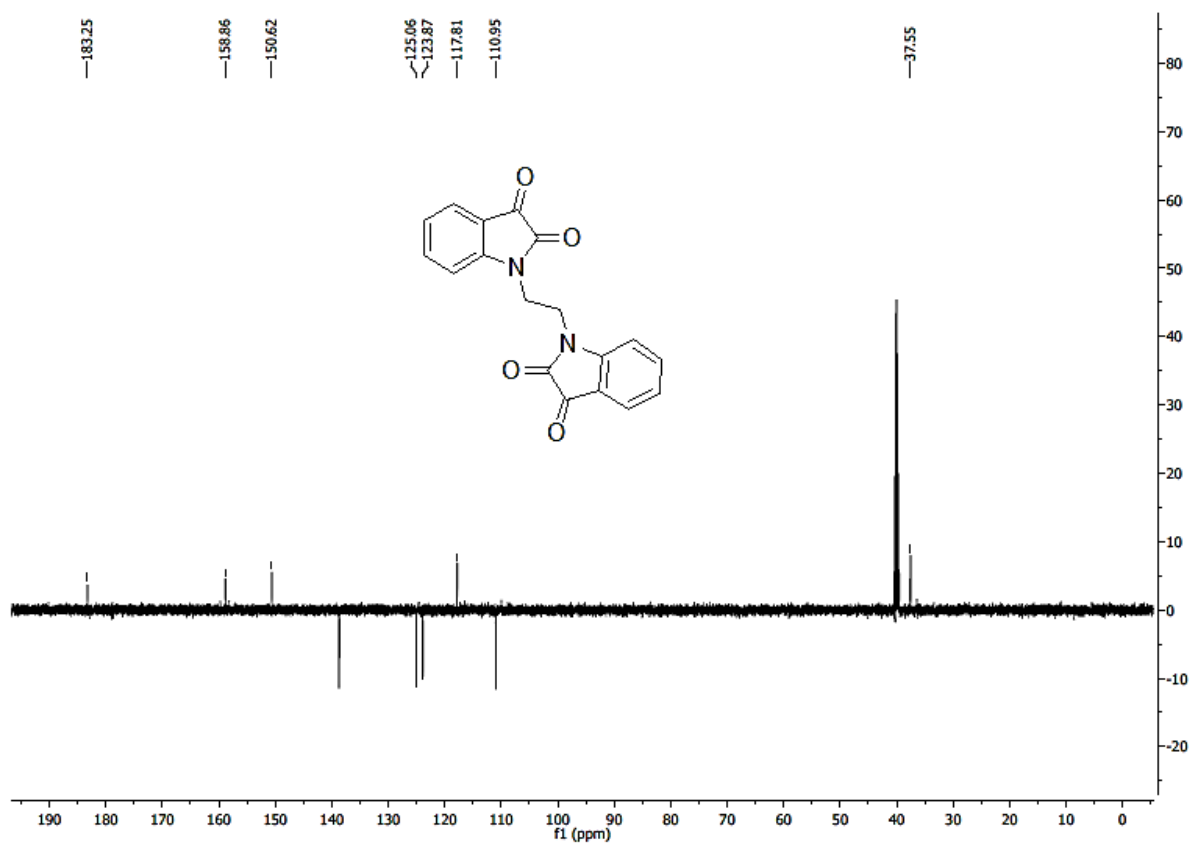
**ESPECTRO 1.** Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de **3**.



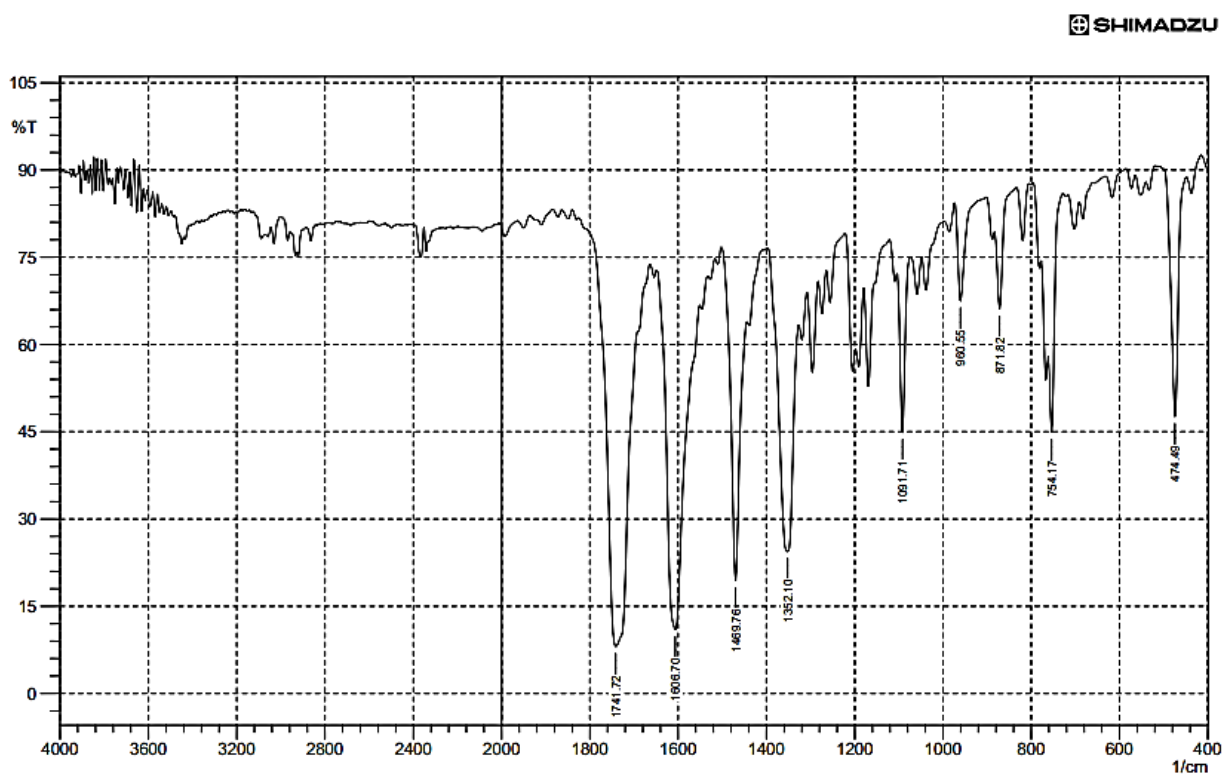
**ESPECTRO 2.** RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ ) de **3**.



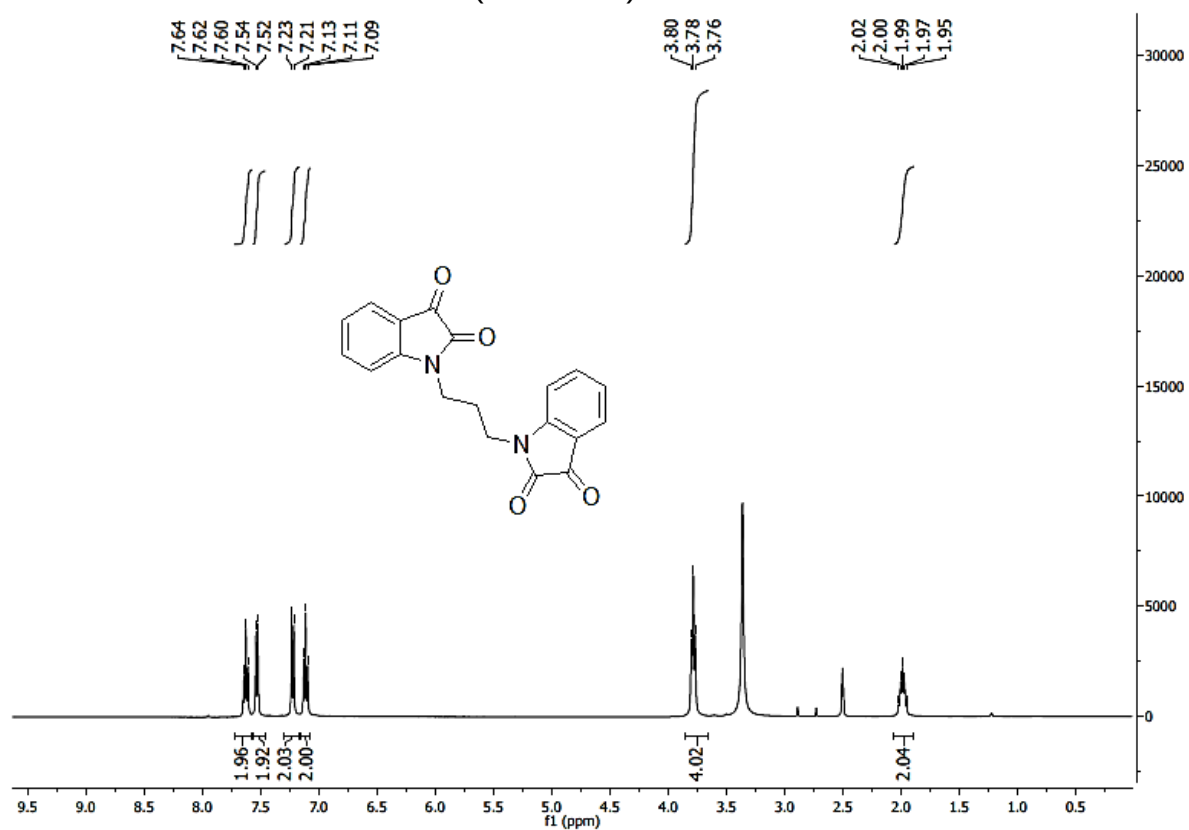
**ESPECTRO 3.** RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **3**.



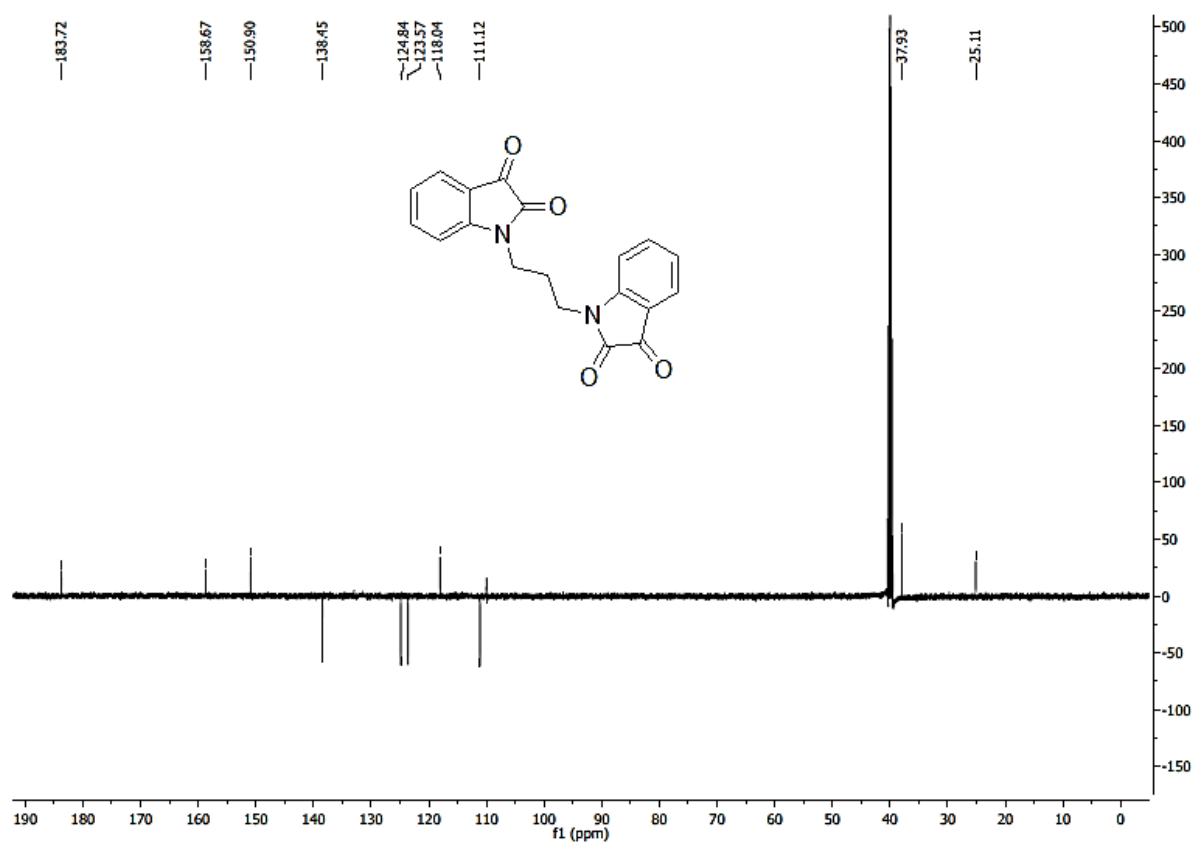
**ESPECTRO 4.** Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de **4**.



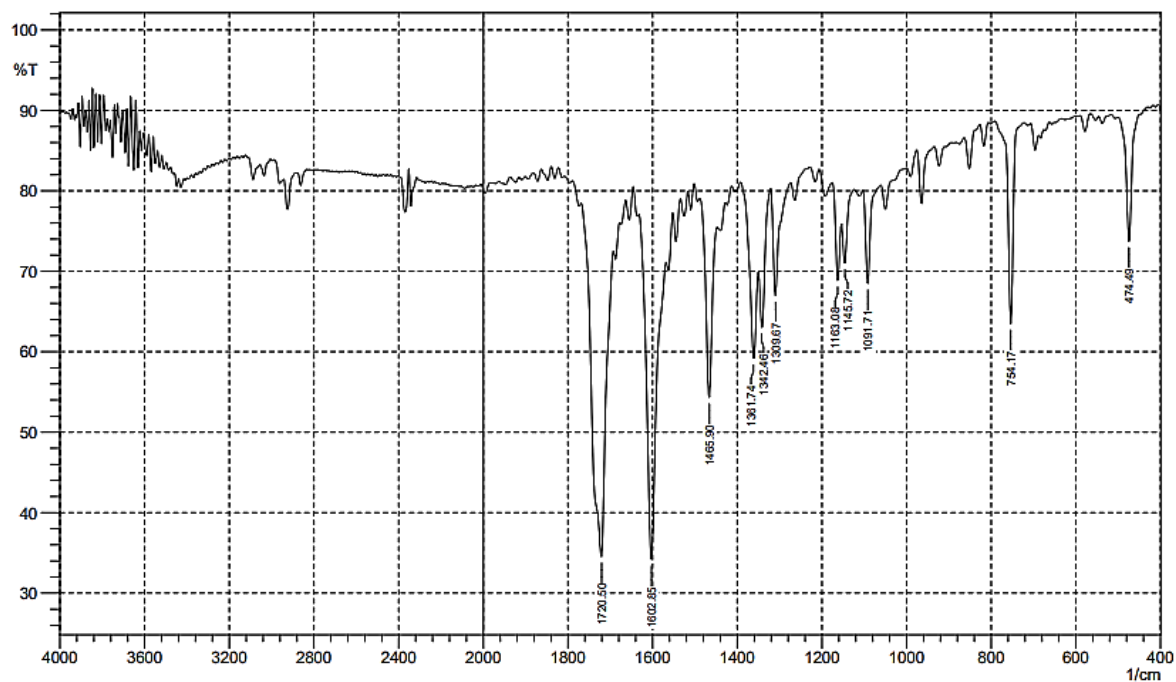
ESPECTRO 5. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **4**.



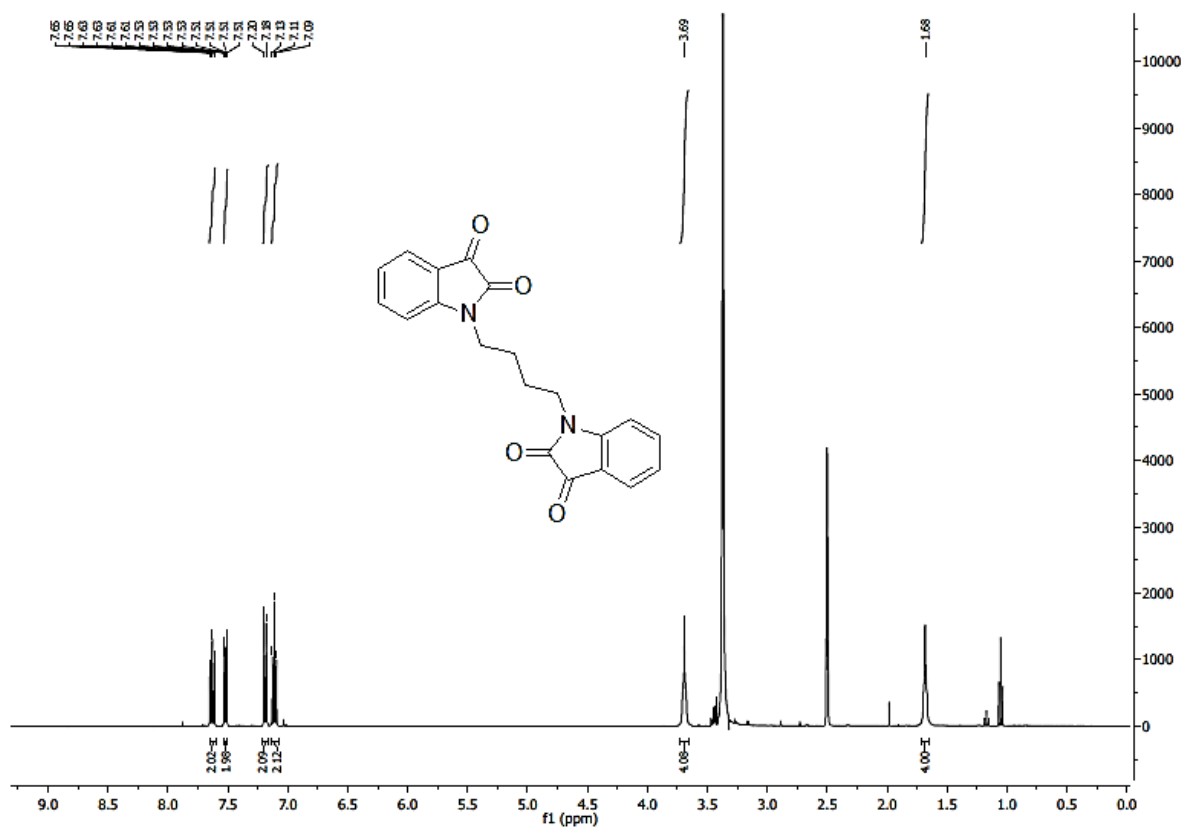
ESPECTRO 6. RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **4**.



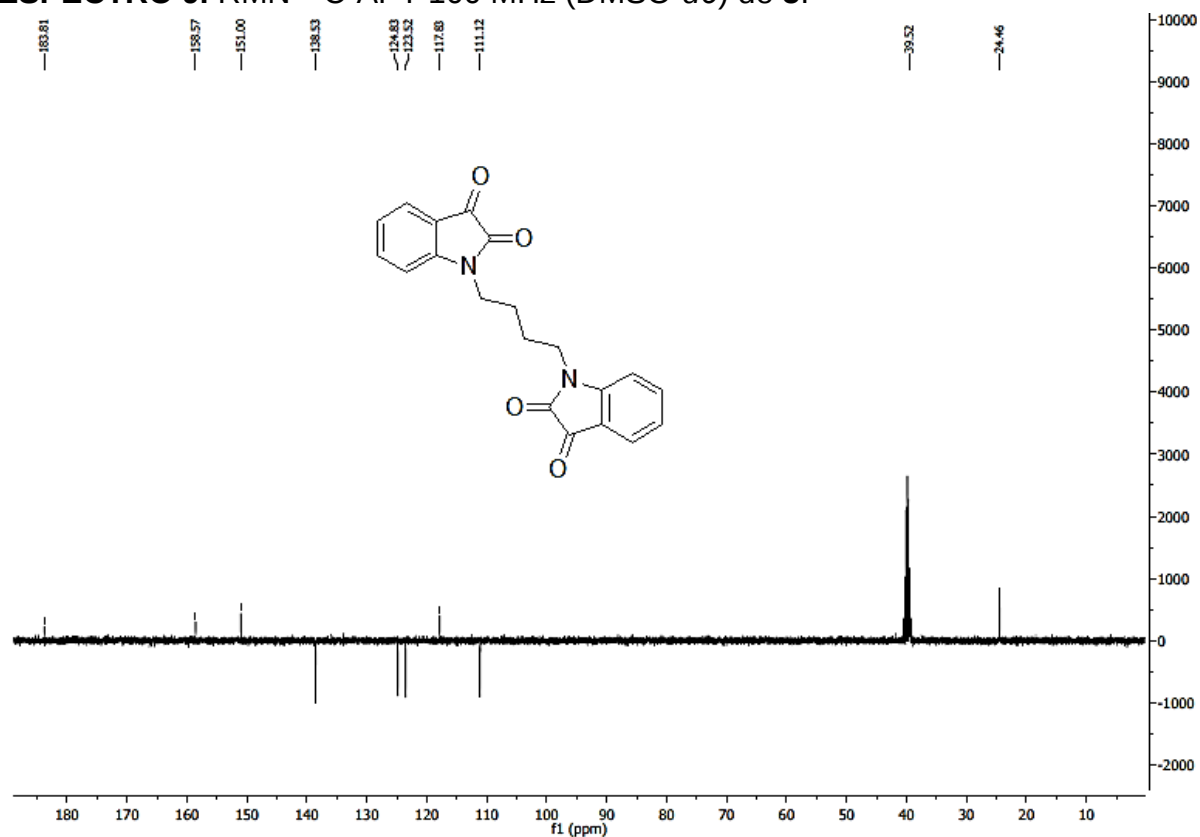
**ESPECTRO 7.** Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de **5**.



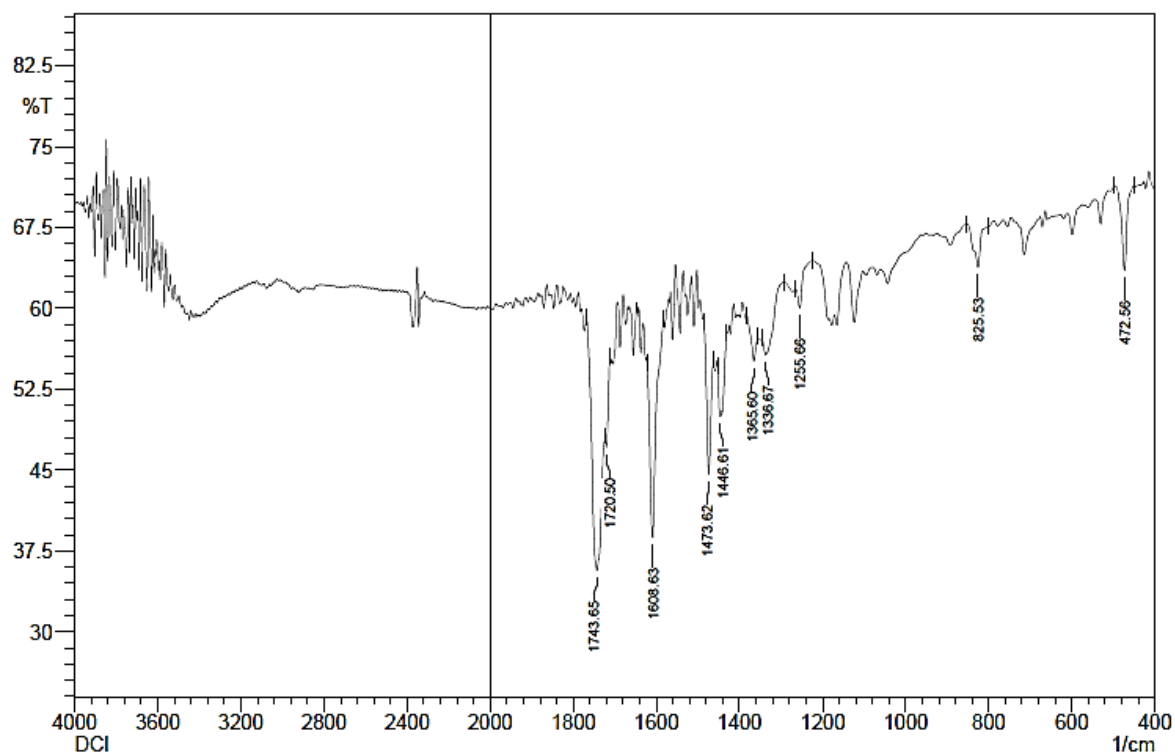
**ESPECTRO 8.** RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ ) de **5**.



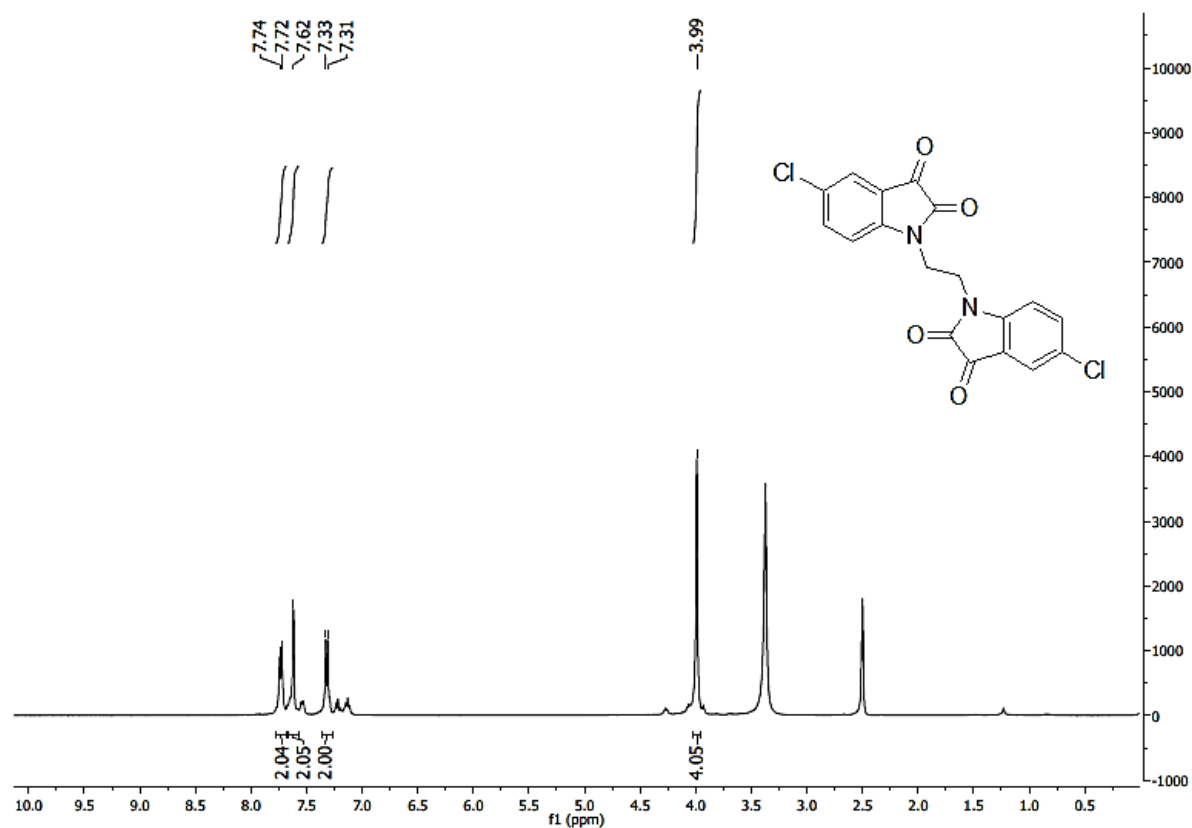
**ESPECTRO 9.** RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **5**.



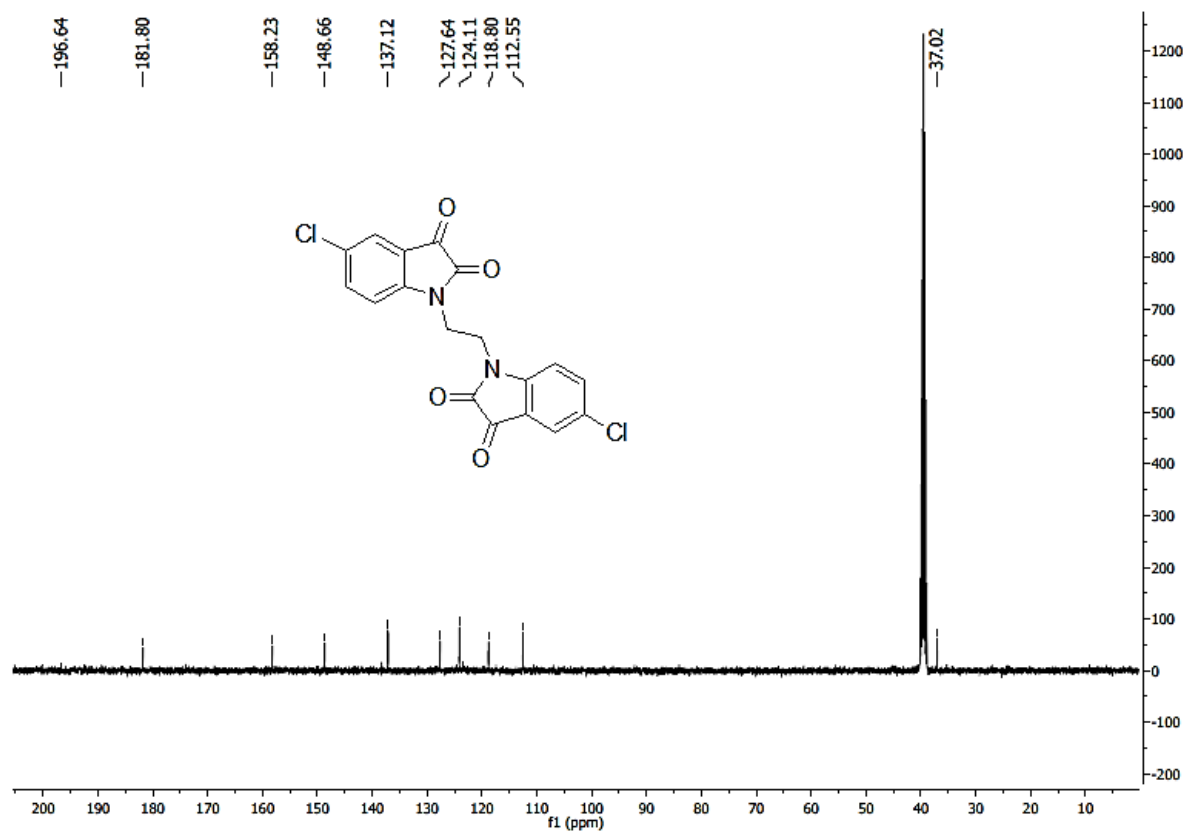
**ESPECTRO 10.** Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de **6**.



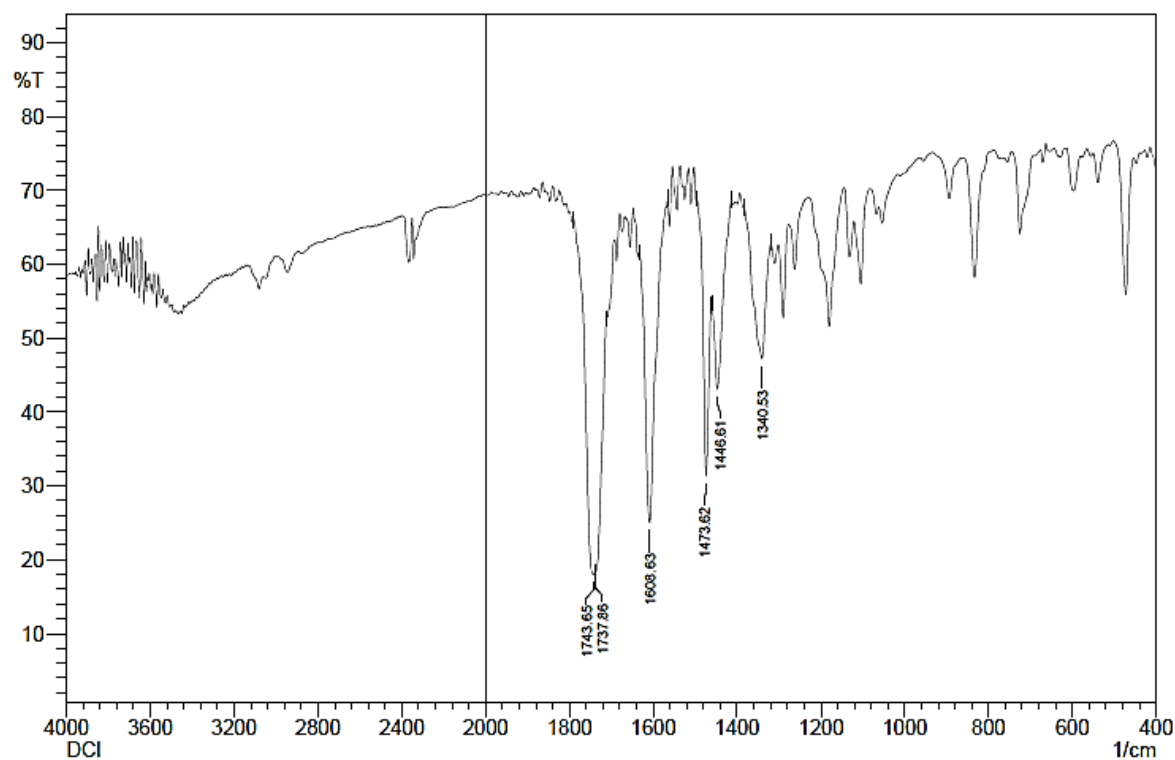
ESPECTRO 11. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **6**.



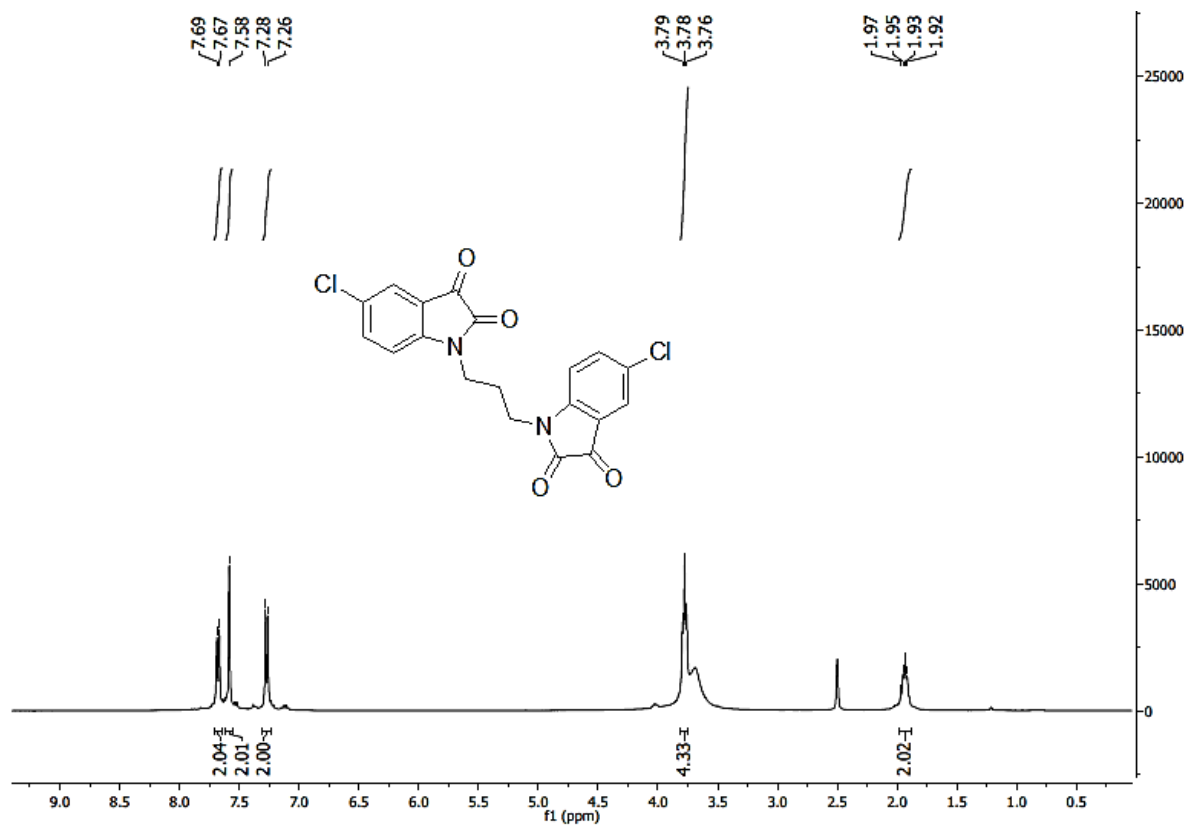
ESPECTRO 12. RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **6**.



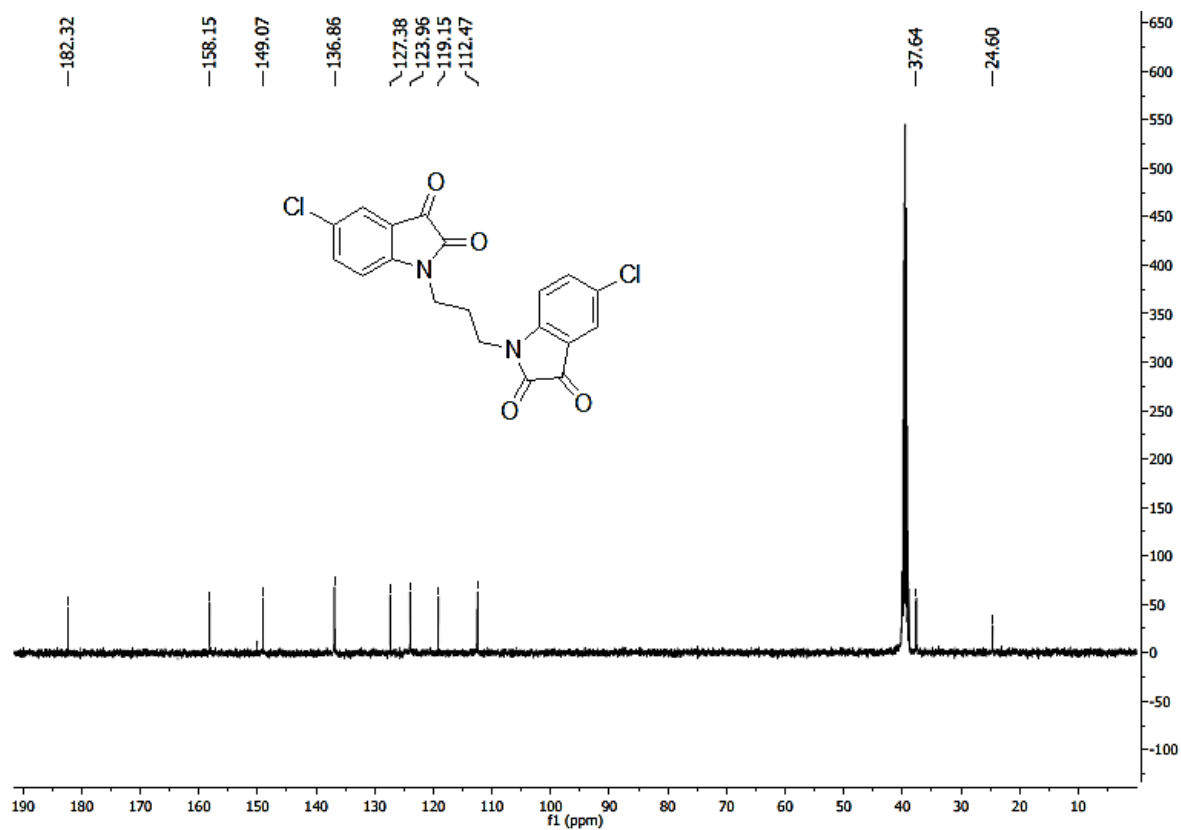
**ESPECTRO 13.** Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de 7.



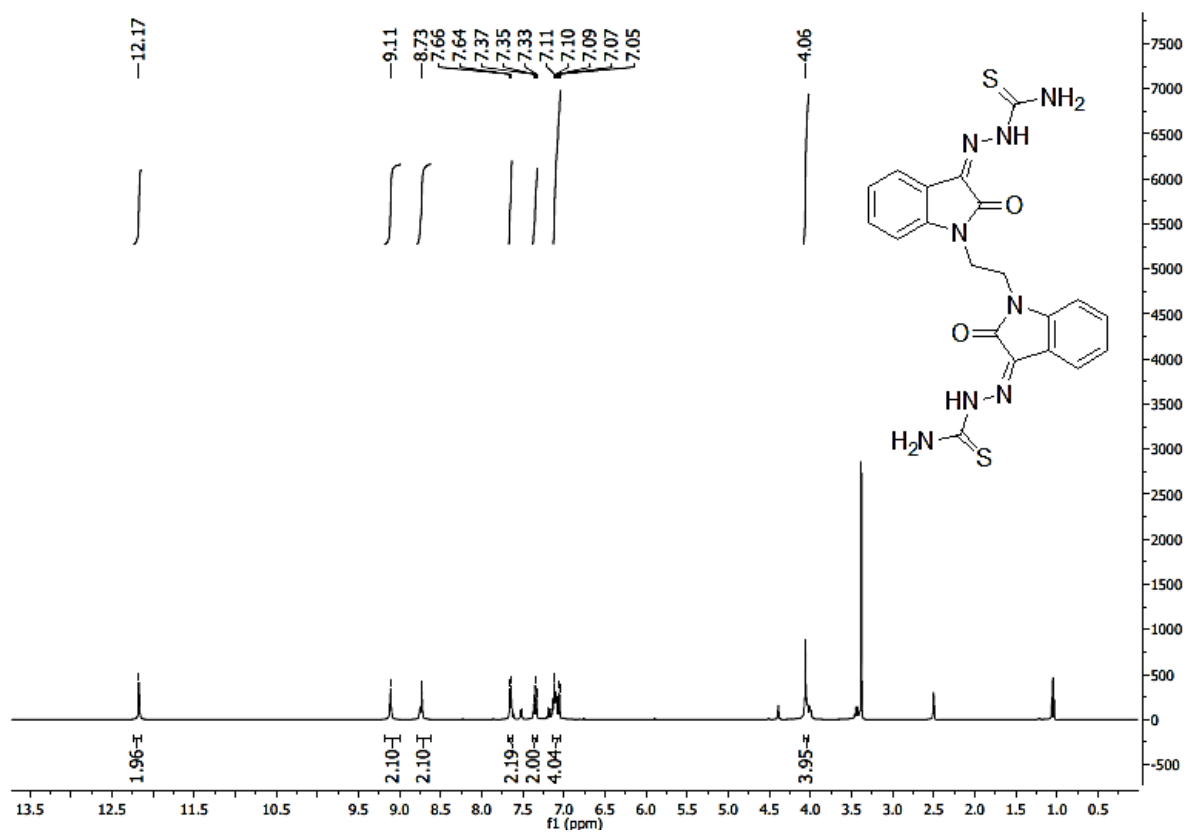
**ESPECTRO 14.** RMN  $^1\text{H}$  400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ ) de 7.



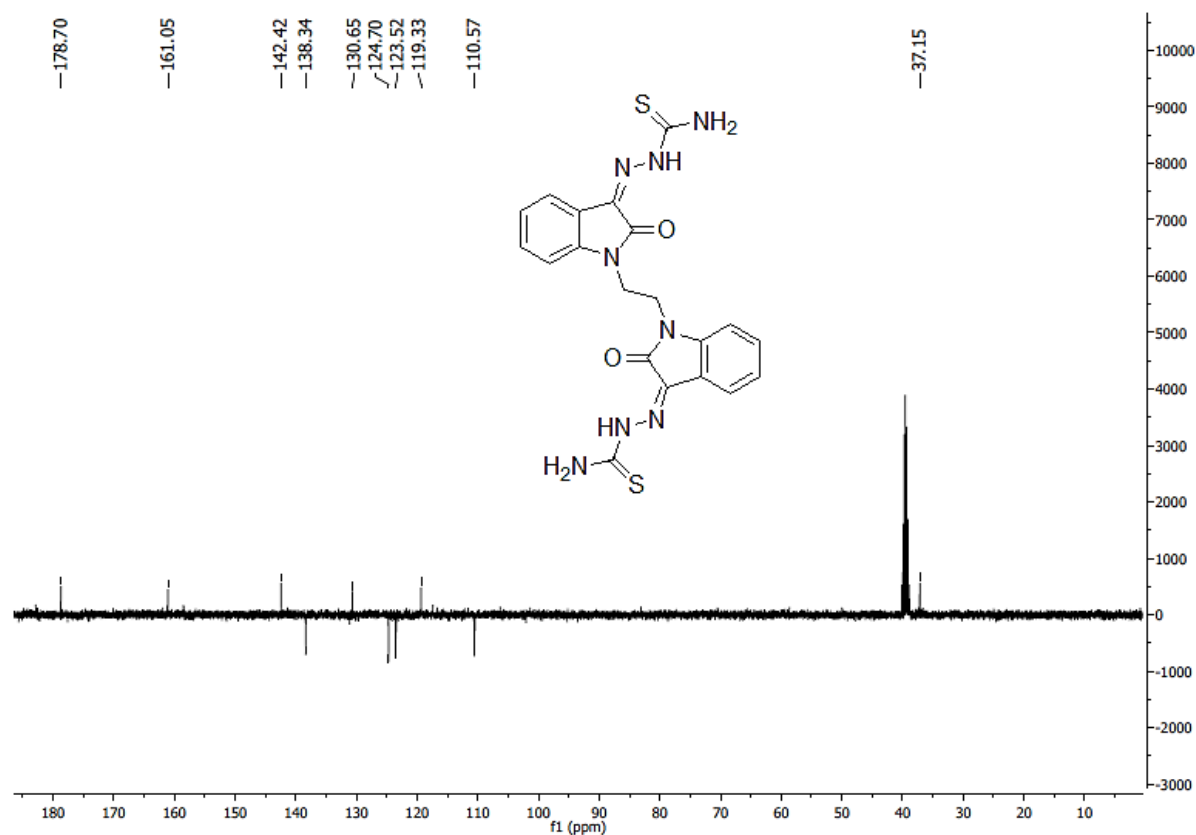
**ESPECTRO 15.** RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **7**.



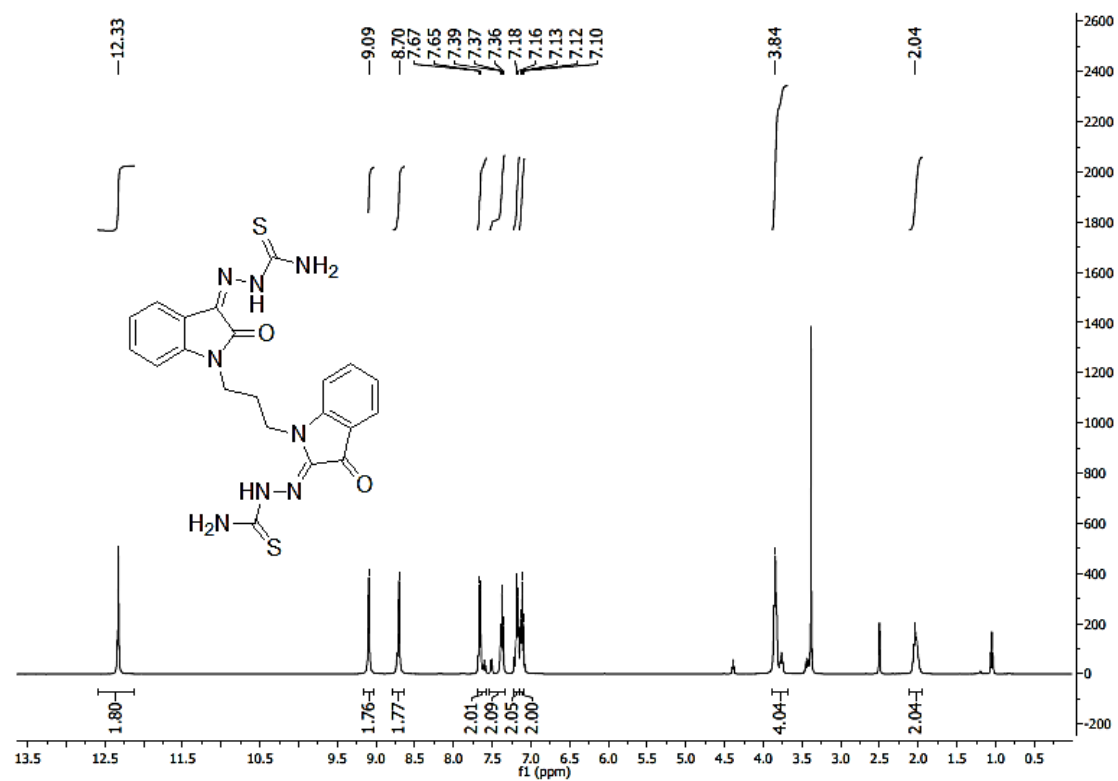
**ESPECTRO 16.** RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **10**.



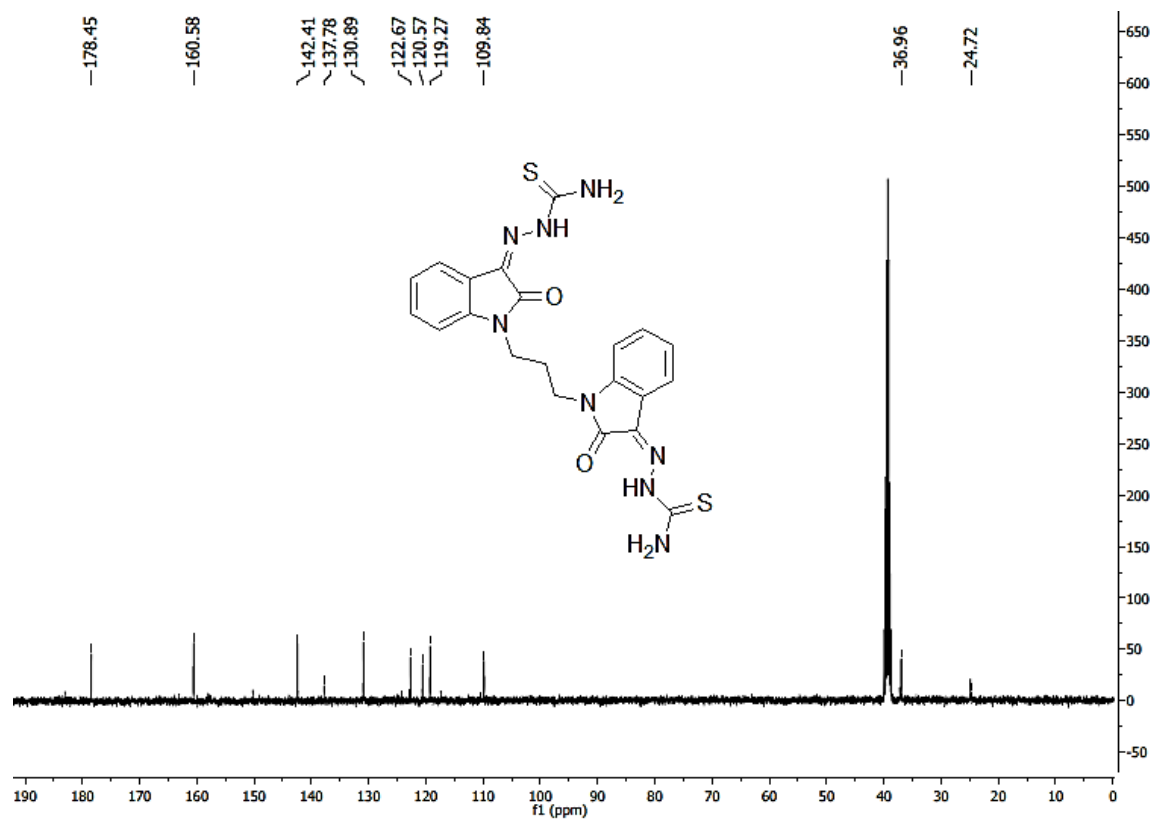
ESPECTRO 17. RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **10**.



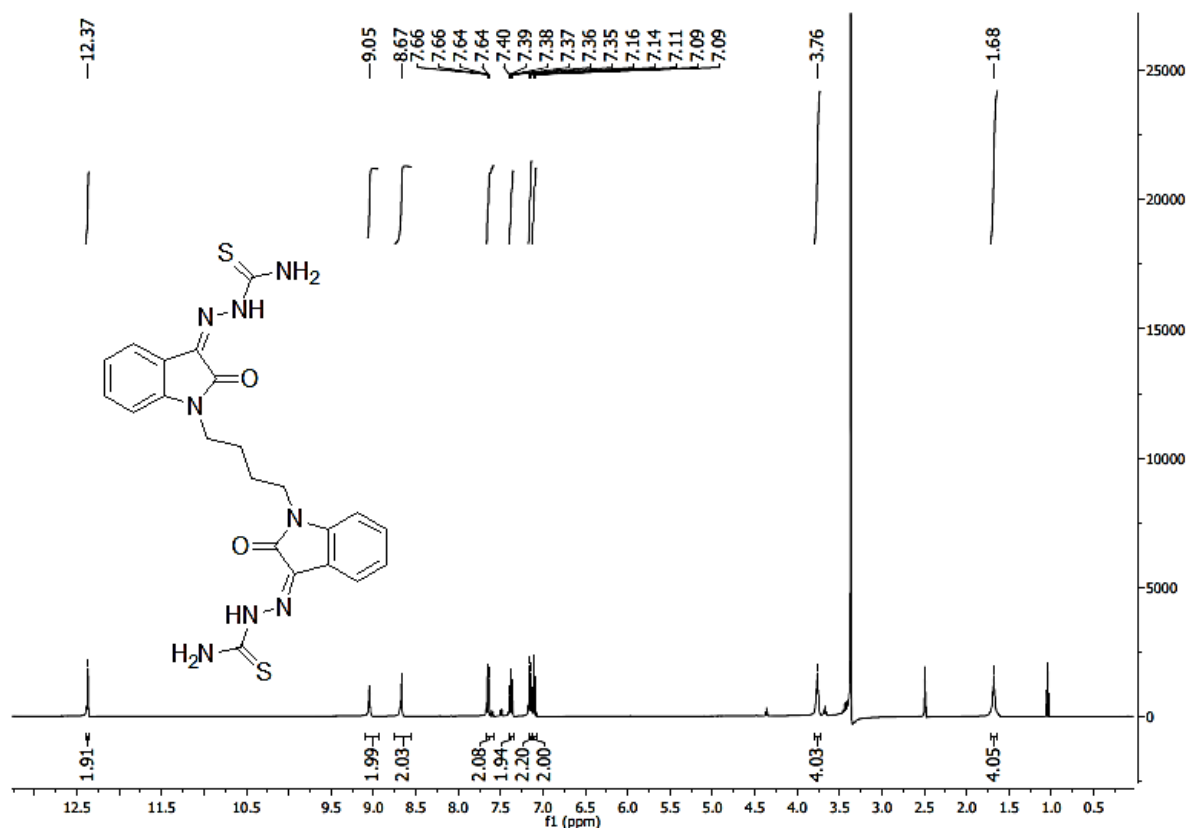
ESPECTRO 18. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **11**.



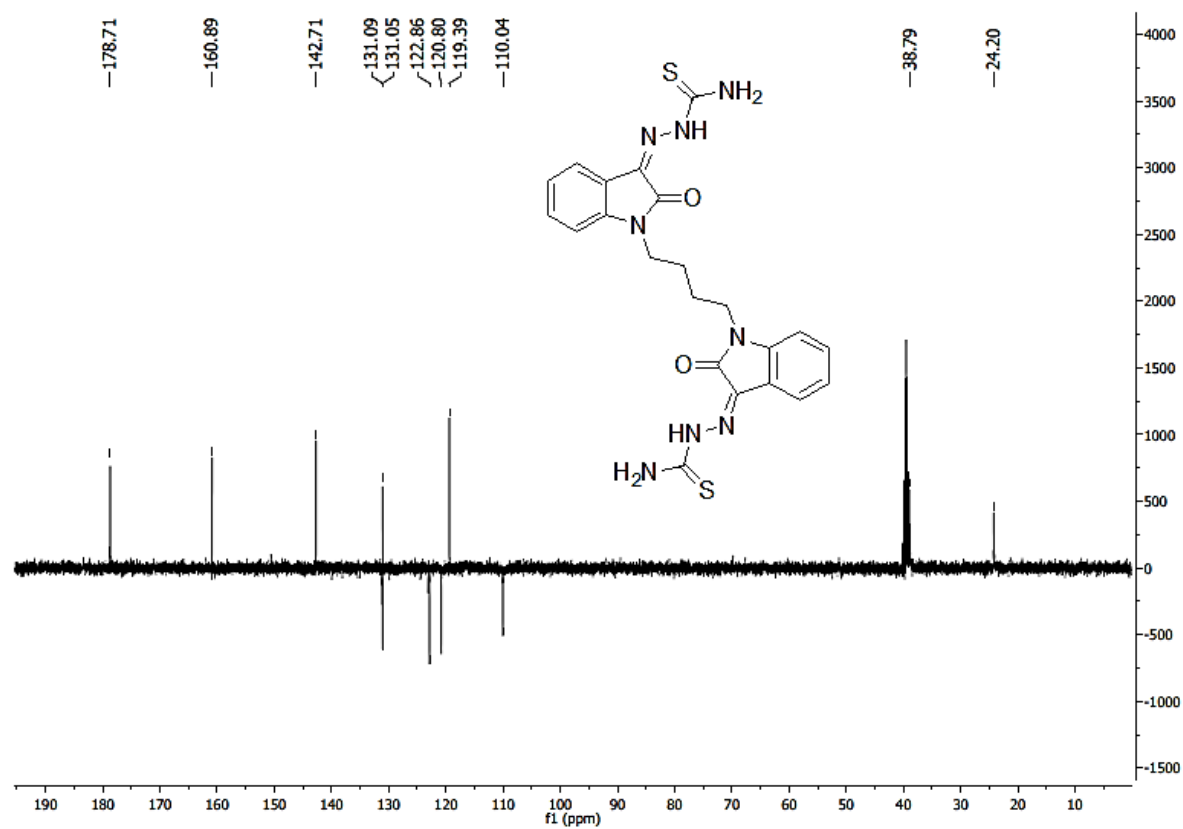
ESPECTRO 19. RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **11**.



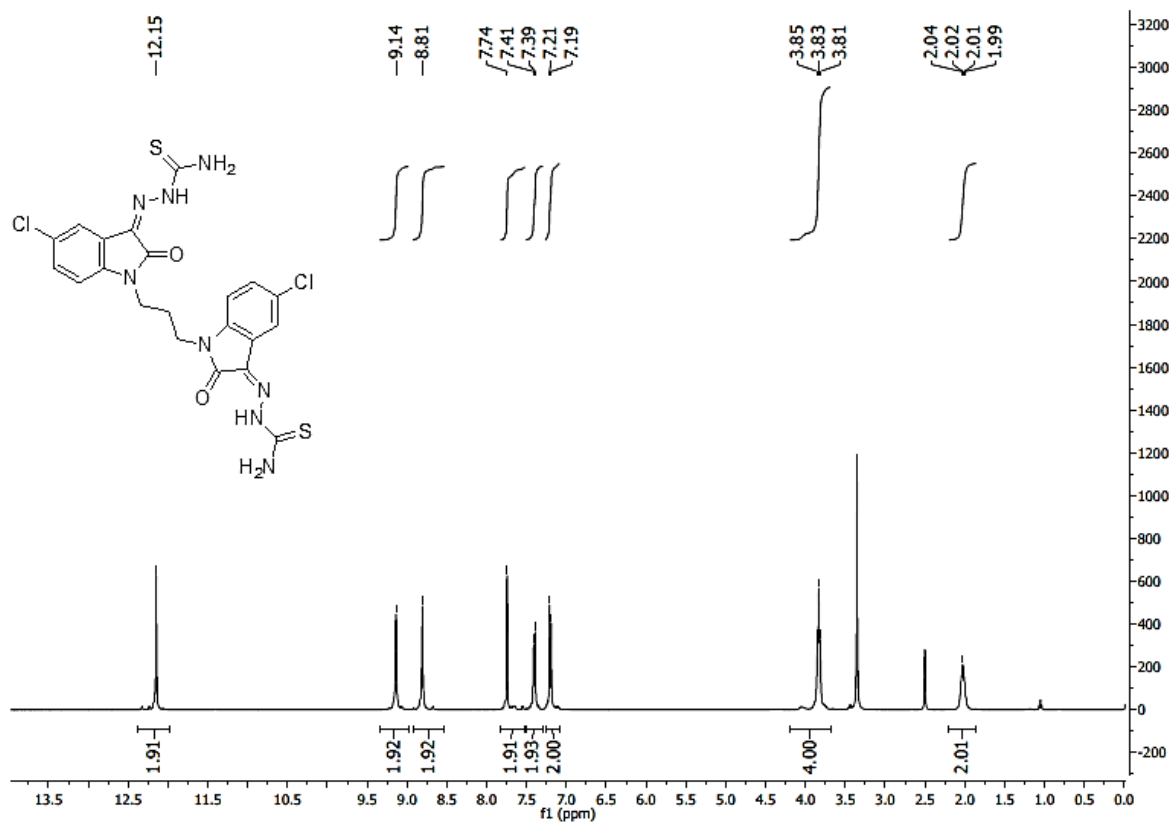
ESPECTRO 20. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **12**.



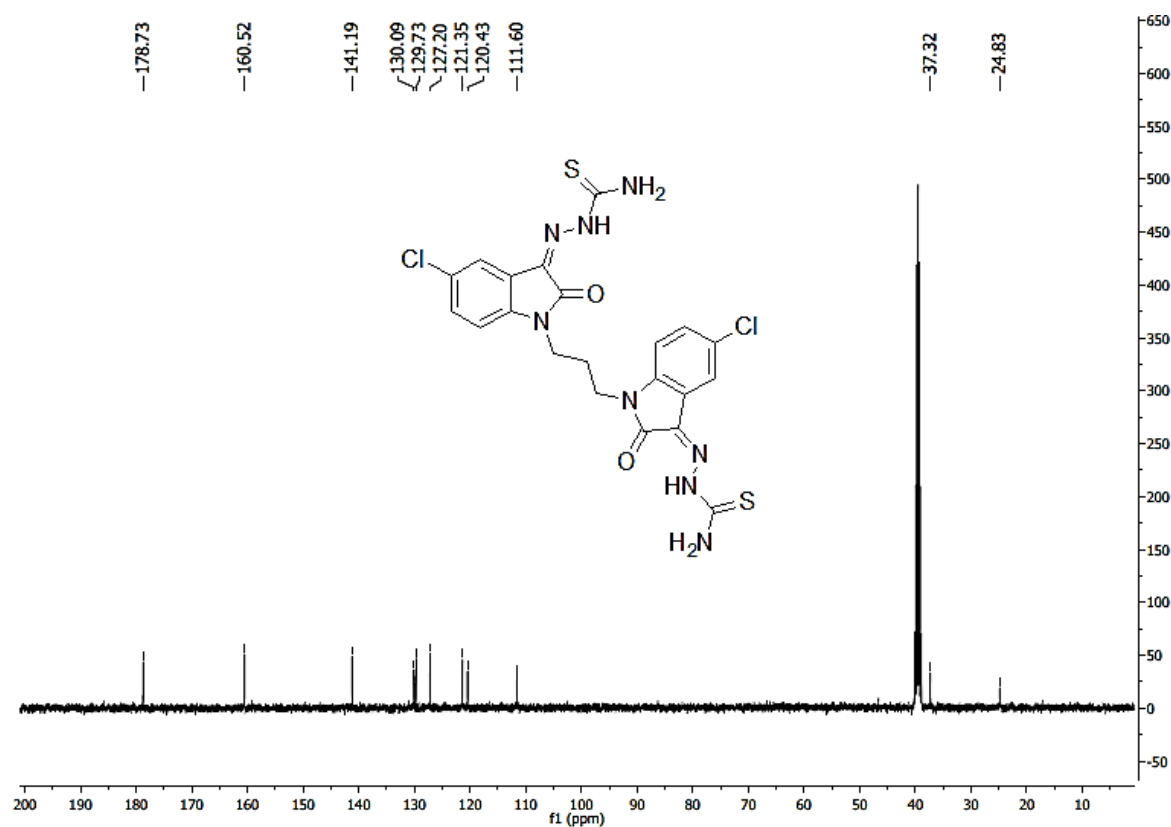
**ESPECTRO 21.** RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **12**.



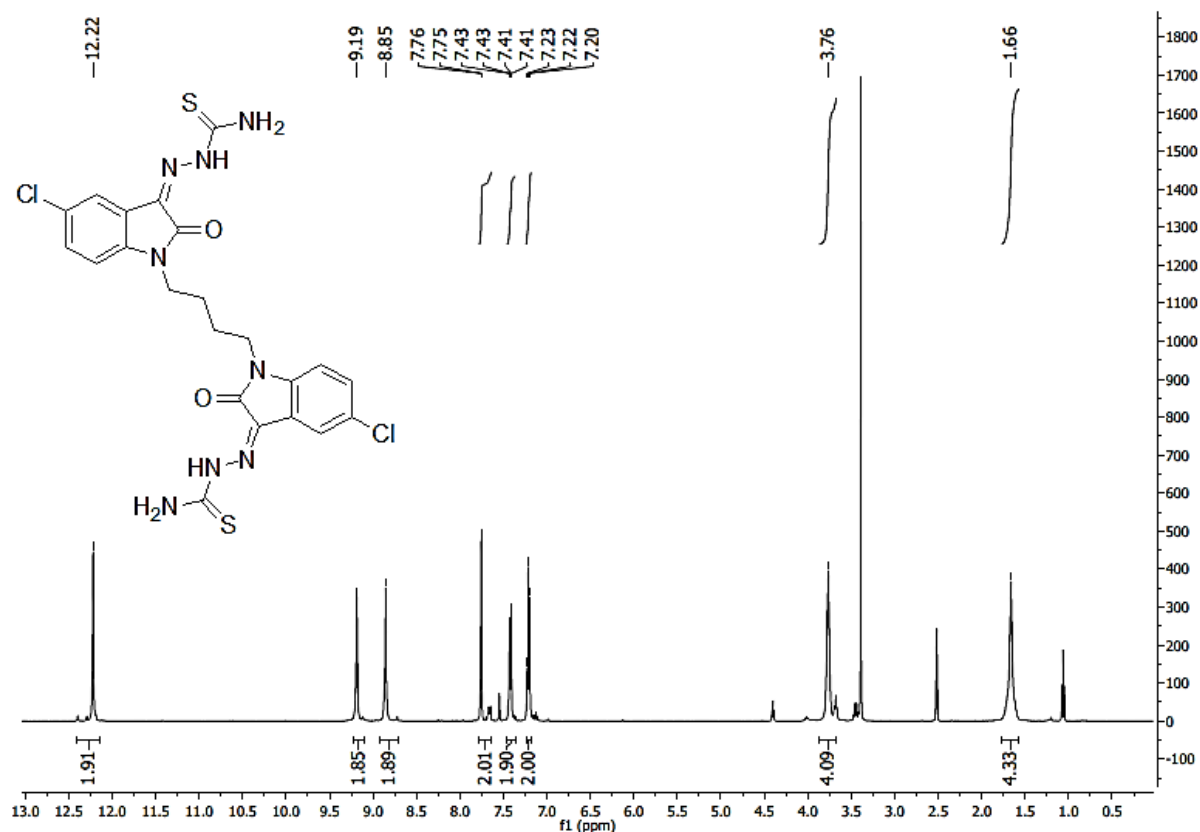
**ESPECTRO 22.** RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **14**.



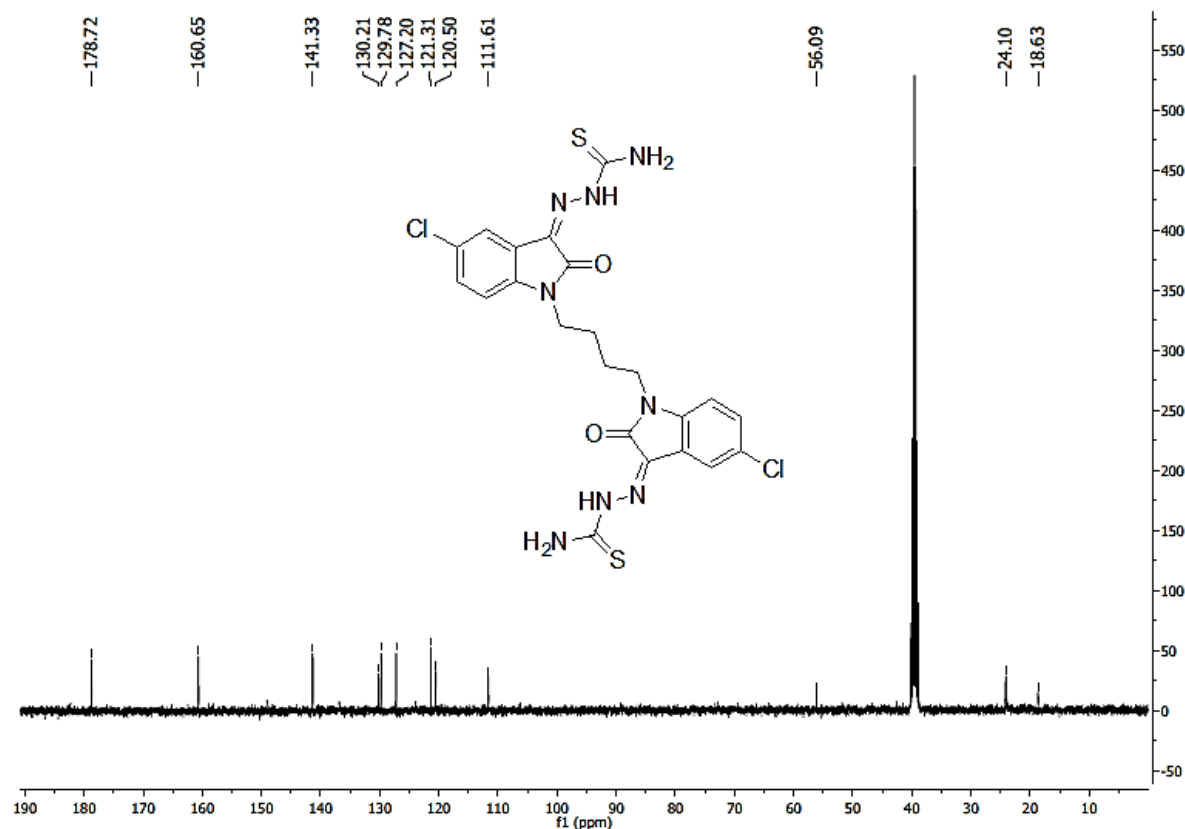
ESPECTRO 23. RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **14**.



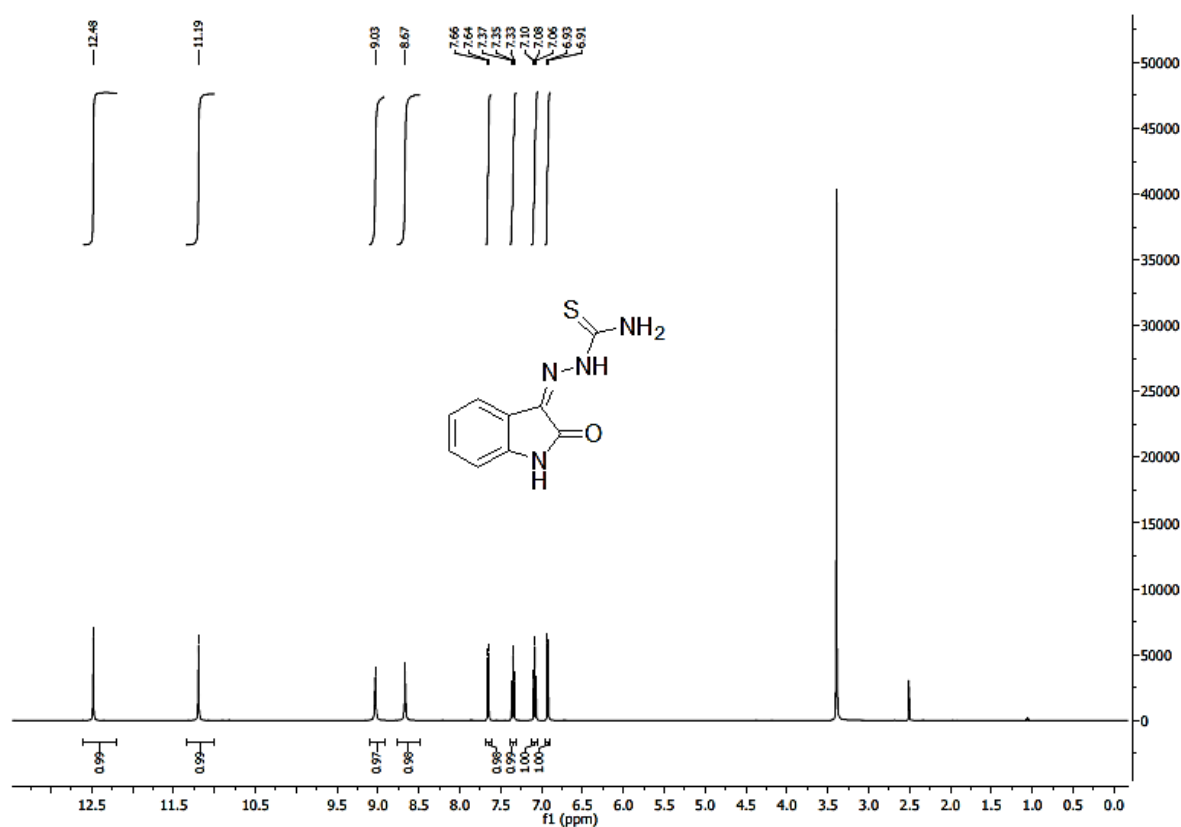
ESPECTRO 24. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **15**.



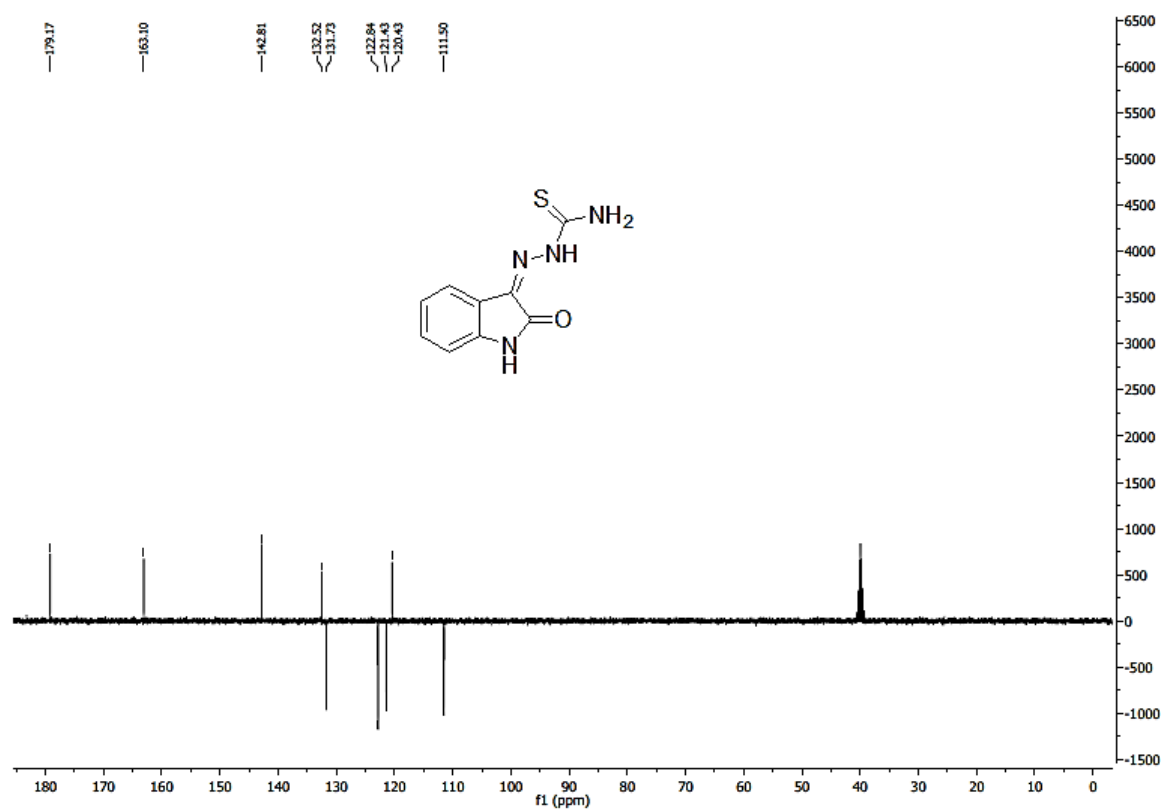
ESPECTRO 25. RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **15**.



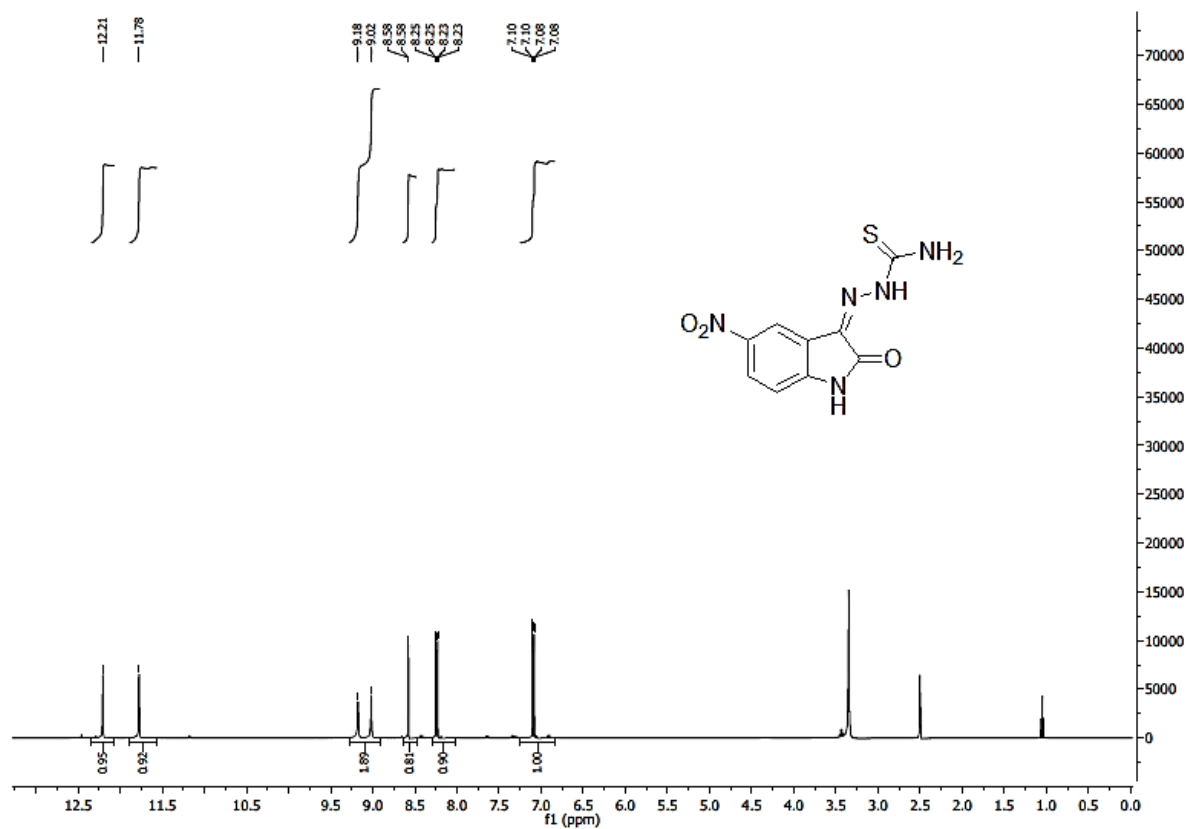
ESPECTRO 26. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **19**.



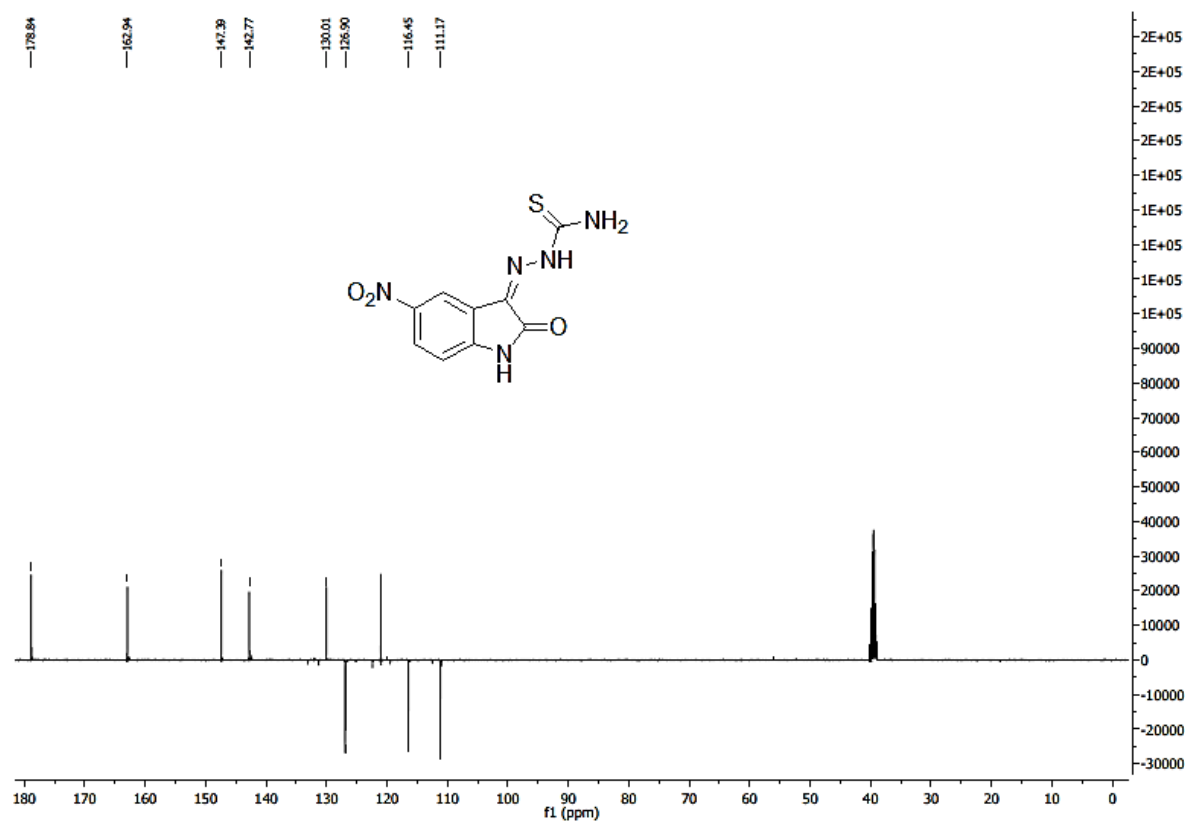
ESPECTRO 27. RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **19**.



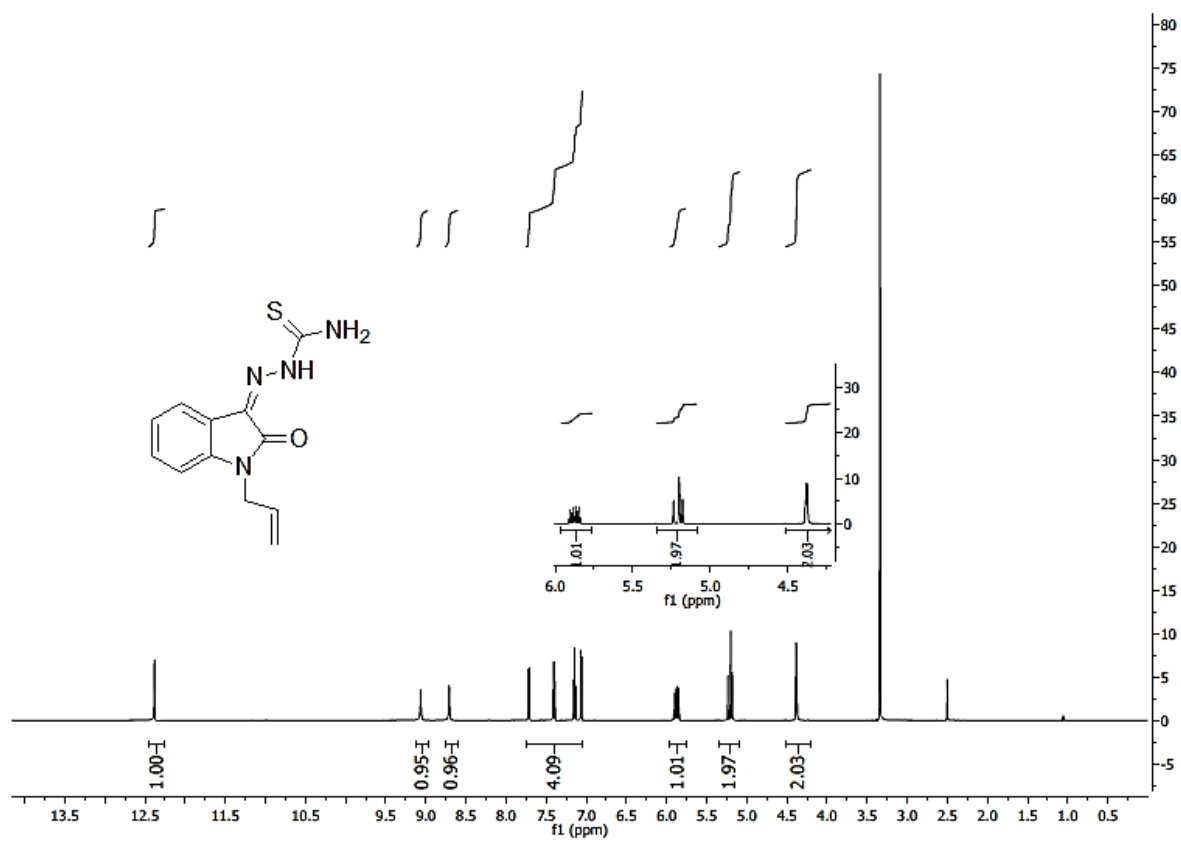
ESPECTRO 28. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **20**.



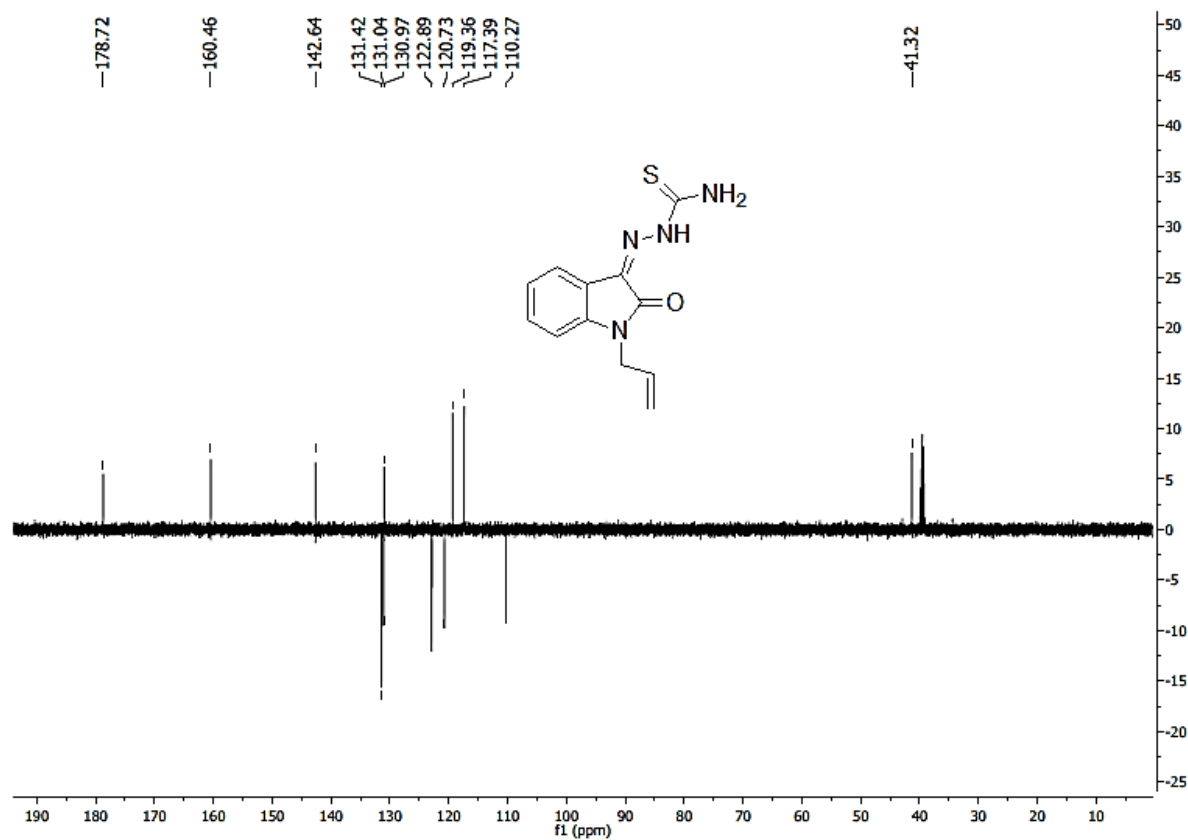
ESPECTRO 29. RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **20**.



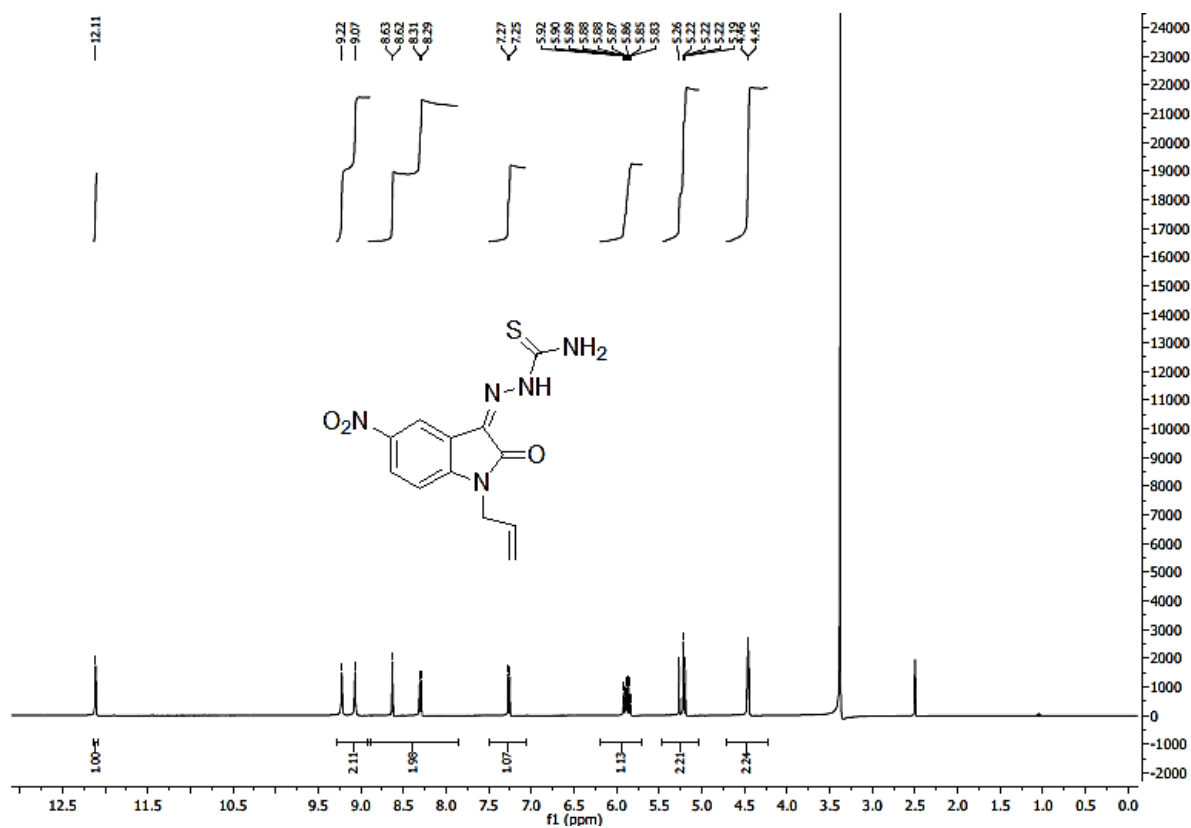
ESPECTRO 30. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **21**.



ESPECTRO 31. RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **21**.



ESPECTRO 32. RMN  $^1\text{H}$  400 MHz (DMSO- $d_6$ ) de **22**.



ESPECTRO 33. RMN  $^{13}\text{C}$ -APT 100 MHz (DMSO- $d_6$ ) de 22.

