



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

TESE DE DOUTORADO

**INVESTIGAÇÃO DO USO DE MICRO-ONDAS/SOLVENTES EUTÉTICOS
PROFUNDOS NA SÍNTESE DE ESPIRO 1,3,4-TIADIAZOLINAS DERIVADAS DA
ISATINA**

ALEFF CRUZ DE CASTRO

SAPIENTIA AEDIFICAT

João Pessoa

2021

Aleff Cruz de Castro

**INVESTIGAÇÃO DO USO DE MICRO-ONDAS/SOLVENTES EUTÉTICOS
PROFUNDOS NA SÍNTESE DE ESPIRO 1,3,4-TIADIAZOLINAS DERIVADAS DA
ISATINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Júnior

Área de Concentração: Química Orgânica

João Pessoa

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

C355i Castro, Aleff Cruz de.

Investigação do uso de micro-ondas/solventes
eutéticos

profundos na síntese de espiro 1,3,4-tiadiazolinas
derivadas da isatina / Aleff Cruz de Castro. - João
Pessoa, 2021.
187 f. : il.

Orientação: Claudio Gabriel Lima Júnior.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

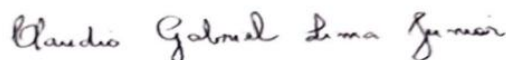
1. Irradiação por micro-ondas. 2. Espiro-oxindóis. 3.
Reação one-pot. 4. Reação multicomponente. 5.
ChCl/ácido oxálico. I. Lima Júnior, Claudio Gabriel.
II. Título.

UFPB/BC

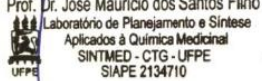
CDU 542.85:54-732 (043)

Investigação do uso de micro-ondas/solventes eutéticos profundos na síntese de espiro 1,3,4-tiadizolinas derivadas da isatina.

Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Aleff Cruz de Castro e aprovada pela banca examinadora em 30 de novembro de 2021.



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Departamento de Química – CCEN/UFPB
Orientador/Presidente

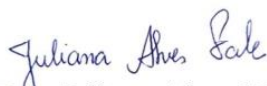



Prof. Dr. José Maurício dos Santos Filho
Laboratório de Planejamento e Síntese
Aplicados à Química Medicinal
SINTMED - CTG - UFPE
SIAPE 2134710

Prof. Dr. José Maurício dos Santos Filho
Departamento de Engenharia Química – CTG/UFPE
Examinador



Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro
Departamento de Química – CCEN/UFPB
Examinador

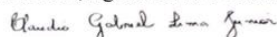


Profa. Dra. Juliana Alves Vale
Departamento de Química – CCEN/UFPB
Examinadora



Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira
CCA/UFPB Areia-PB
Examinadora

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 30/11/2021, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior (SIAPE 1937438) em 30/11/2021



*Dedico este trabalho aos meus maiores
incentivadores: meus pais, Maria de Fátima e José
Américo, por acreditarem na educação como chave
para as portas do futuro.*

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraíba, por possibilitar a formação de profissionais a nível de mestrado e doutorado, bem como às instituições de fomento, CAPES, CNPq e FAPESQ pelo financiamento e incentivo à pesquisa no estado da Paraíba e concessão de bolsas.

Ao Prof. Dr. Claudio Lima Junior que, com muita paciência e atenção, dedicou do seu tempo para me orientar em cada passo deste trabalho, mostrando-se, além de um mestre, um grande amigo.

Aos demais professores integrantes do Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM-PB), em especial, ao Prof. Dr. Mário Vasconcellos, pela oportunidade de integrar o laboratório no período de duração doutorado e pelos valiosos ensinamentos. À Prof.^a Dr.^a Dayse Moreira, por compartilhar de seus conhecimentos e experiência, fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À equipe do Laboratório Multiusuário de Caracterização Analítica da UFPB, na figura dos técnicos Evandro Ferreira e Marcelo Felipe, por todo suporte prestado ao longo destes anos.

Aos demais professores do Departamento de Química, pela oportunidade de poder aprender um pouco mais com cada um, através das disciplinas, estágios, seminários e contribuições informais.

Ao Laboratório de Espectrometria de Massas da Universidade Federal de Goiás, na figura do professor Boniek Gontijo Vaz, pela realização das análises por espectrometria de massas.

Aos colegas de laboratório e da pós-graduação, Maísa Cavalcanti, Tayná Olegário, Rhuan Mendes, Taiza Nayara, Isadora Gouveia, Jayne Sabino, Anderson Araújo, Daniel Costa, Everton Paz, João Paulo e Francisco Xavier, além dos demais amigos pessoenses que me acolheram com tanto carinho nesta cidade.

Aos amigos Mayara Diniz, Thaís Moraes e Marcelo Luiz, presentes que o curso de Química Industrial me concedeu, meus sinceros agradecimentos pelo companheirismo advindo da sólida amizade estruturada ao longo desses anos.

Ao meu companheiro Felipe Dantas, por todo amor e compreensão, em especial, nos momentos mais difíceis. Por me incentivar e acreditar, mais do que ninguém, no meu potencial.

Aos meus irmãos, Igor Castro e Yasmim Castro, pelo companheirismo.

Aos meus pais, minha fortaleza, José Américo e Maria de Fátima, pela determinação e luta na minha formação e dos meus irmãos, principalmente, por acreditarem no meu sucesso

profissional. Esta é uma conquista coletiva, na qual a presença e apoio de vocês é certeza de que não eu estou sozinho nessa caminhada.

Enfim, a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para o sucesso na condução de mais esta etapa da minha trajetória acadêmica.

“Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem aprender a fazer o caminho caminhando, refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar.”

Paulo Freire

RESUMO

Título: Investigação do uso de micro-ondas/solventes eutéticos profundos na síntese de espiro 1,3,4-tiadiazolinas derivadas da isatina

Compostos dotados do núcleo oxindólico têm sua importância consolidada na literatura em virtude do seu potencial terapêutico, assim como os compostos 1,3,4-tiadiazolinicos, que são também explorados em diversas aplicações farmacológicas. No âmbito da Química Verde, a metodologia alternativa aqui proposta visa a minimização da utilização de solventes convencionais e tóxicos, bem como a equivalência do agente acetilante utilizado na síntese de núcleo 1,3,4-tiadiazolina. Devido ao gerenciamento térmico efetivo, as reações assistidas por micro-ondas são amplamente aplicadas na obtenção de espirocompostos, assim como a utilização dos solventes eutéticos que também permitem a exploração de reações multicomponentes *one-pot*. A combinação destes dois fatores minimiza o número de etapas envolvidas no processo e, conseqüentemente, o seu custo. O trabalho leva em consideração dois grupos de derivados de isatina, sendo o primeiro deles constituído por doze compostos espirocíclicos monoméricos baseados em isatina/tiadiazolina, cuja obtenção já é relatada através de síntese em duas etapas. Baseando-se nisso, explorou-se a utilização de cinco solventes eutéticos profundos (DES), compostos por diferentes ácidos orgânicos, como solvente/catalisador na obtenção dos compostos espiro. A otimização das condições reacionais apontou a utilização do DES cloreto de colina/ácido oxálico sob irradiação por micro-ondas a 100 °C como condição adequadas para a síntese. Os resultados obtidos para os monômeros, devidamente caracterizados por métodos físicos convencionais (IV, RMN ^1H e ^{13}C), demonstraram aplicabilidade do protocolo a todos os compostos, atingindo rendimentos de até 79%. Os espiros derivados de *N*-metil-isatina, 5,7-dicloroisatina e *N*-alil 5,7-dicloroisatina apresentaram os melhores rendimentos, entretanto, vários compostos desta série mantiveram os seus rendimentos praticamente inalterados, viabilizando a utilização da síntese *one-pot* como alternativa mais rápida, limpa e econômica. Todos os espirociclos sintetizados apresentaram sinais em RMN ^1H e ^{13}C condizentes com as estruturas propostas. O segundo grupo estudado é constituído por seis dímeros espirocíclicos inéditos que foram inicialmente sintetizados a partir de uma reação em duas etapas (obtenção das tiosemicarbazonas e conversão a espiro tiadiazolinas) para estabelecer um parâmetro de comparação com os resultados obtidos via reação *one-pot*. Utilizou-se bis-isatinas com diferentes espaçadores e substituintes no anel aromático (obtidas com rendimento de 73%–97%) para obtenção das tiosemicarbazonas diméricas via irradiação por micro-ondas em tempos reacionais de 30 a 40 min, com rendimentos 65%–82%. Após seu isolamento, a posterior ciclização por acetilação com anidrido acético para gerar os espirocompostos desejados sob irradiação micro-ondas por 30 min resultou em rendimentos de 30%–57%. A utilização da metodologia *one-pot* para estes compostos diméricos, baseando-se nas condições ótimas, mostrou-se menos efetiva em comparação ao monômeros, de modo que apenas dois compostos apresentaram rendimentos próximos aos obtidos pela rota em duas etapas. Os dímeros mono e diclorados, por sua vez, apresentaram rendimentos expressivamente mais baixos (8%–13%), apontando a necessidade da exploração de condições reacionais específicas baseadas na utilização de DES e micro-ondas, que maximizem a obtenção destes compostos.

Palavras-chave: espiro-oxindóis; irradiação por micro-ondas; reação *one-pot*; reação multicomponente; ChCl/ácido oxálico.

ABSTRACT

Title: Investigation of the use of microwaves/deep eutectic solvents in the synthesis of spiro 1,3,4-thiadiazolines derived from isatin

Compounds with an oxindolic nucleus have consolidated importance in the literature due to their therapeutic potential, as well as 1,3,4-thiadiazolin compounds, which are also explored in several pharmacological applications. In the field of green chemistry, the alternative methodology proposed here aims to minimize the use of conventional and toxic solvents, as well as the amount of the acetylating agent used in the synthesis of 1,3,4-thiadiazoline nucleus. Due to effective thermal management, microwave-assisted reactions are widely applied to obtain spirocompounds, as well as the use of eutectic solvents that also allow the exploration of one-pot multicomponent reactions. The combination of these two factors minimizes the number of steps involved in the process and, consequently, its cost. The work considers two groups of isatin derivatives, the first of which is constituted by twelve monomeric spirocyclic compounds based on isatin/thiadiazoline, whose obtainment is already reported through a two-step synthesis. Thus, the use of five deep eutectic solvents (DES) based on different organic acids, as solvent/catalyst in obtaining spiro compounds was explored. The optimization of the reaction conditions indicated the use of DES choline chloride/oxalic acid under microwave irradiation at 100 °C as suitable conditions for the synthesis. The results obtained for the monomers, characterized by conventional physical methods (IR, ^1H and ^{13}C NMR), demonstrated the applicability of the protocol to all compounds, reaching yields of up to 79%. Spiros derived from *N*-methylisatin, 5,7-dichloroisatin and *N*-allyl 5,7-dichloroisatin showed the best yields. Several compounds in this series maintained their yields practically unchanged, enabling the use of one-pot synthesis as an alternative faster, cleaner, and more economical. All the synthesized spirocycles showed signals in ^1H and ^{13}C NMR consistent with the proposed structures. The second group studied consists of six (unpublished) spirocyclic dimers that were initially synthesized from a two-step reaction (obtaining thiosemicarbazones and conversion to spiro thiadiazolines) to establish a comparison parameter with the results obtained via the one-pot reaction. Bis-isatins with different spacers and substituents on the aromatic ring (obtained with a yield of 73%–97%) were used to obtain the dimeric thiosemicarbazones via microwave irradiation at reaction times of 30–40 min, with yields 65%–82%. After its isolation, further cyclization by acetylation with acetic anhydride to generate the desired spirocompounds under microwave irradiation for 30 min, resulted in 30%–57% yields. The use of the one-pot methodology for these dimeric compounds, based on the optimal conditions, showed less effective compared to the monomers, so that only two compounds showed yields close to those obtained by the two-step route. Mono and dichlorinated dimers showed significantly lower yields (8%–13%), indicating the need to explore specific reaction conditions based on the use of DES and microwaves that maximize the obtainment of these compounds.

Keywords: spirooxindoles; microwave irradiation; one-pot reaction; multicomponent reaction; ChCl/oxalic acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Obtenção de composto diidropirimidínico a partir da reação de Biginelli	26
Figura 2.2 – Perfis de diferença de temperatura sob diferentes métodos de aquecimento obtidos para uma amostra de etanol	27
Figura 2.3 – Obtenção de espirocompostos derivados de isatina sob diferentes métodos de aquecimento.....	28
Figura 2.4 – Estruturas de alguns ILs de importância: (a) nitrato de etilamônio; (b) tetracloroaluminato 1-etil-3-metilimidazólio; (c) tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazólio	30
Figura 2.5 – Representação das interações próton-próton no DES ChCl/ácido tartárico	32
Figura 2.6 – Representação esquemática da comparação do equilíbrio sólido-líquido de uma mistura eutética ideal e uma mistura eutética profunda	32
Figura 2.7 – Representação dos diferentes tipos de DES.....	33
Figura 2.8 – Representação dos diferentes tipos de DES.....	34
Figura 2.9 – Otimização das condições reacionais para obtenção de tetrahidrodipirazol-piridinas	36
Figura 2.10 – Síntese de compostos <i>N</i> -arilpirrolidínicos utilizando CMAC/ureia como solvente.....	37
Figura 2.11 – Síntese diasterosseletiva de derivados da 6-cloroquinolina utilizando DMU/ácido malônico como solvente	38
Figura 2.12 – Estrutura da isatina (1H-indol-2,3-diona) (a); representação estrutural de um carbono espiro (b); compostos espiro dotados do núcleo oxindólico	39
Figura 2.13 – Obtenção de espirocompostos baseados em núcleos oxindólico/diidropiridínicos utilizando ChCl/ureia como solvente	40
Figura 2.14 – Obtenção de espirocompostos baseados em oxindol/ftalazinodiona utilizando ChCl/ureia como solvente	42
Figura 2.15 – Estudo de diferentes DES como solventes na síntese de espirocompostos baseados em oxindol/pirimidinas	43
Figura 2.16 – Síntese de espirocompostos baseados em núcleos oxindol/tetrahidrocromeno utilizando prolina/ácido oxálico como solvente	43
Figura 2.17 – Obtenção de espirocompostos baseados nos núcleos oxindólico e indanônico	45

Figura 2.18 – Mecanismo resumido proposto para a obtenção de compostos espiroindólicos, via reação entre quatro componentes.....	47
Figura 2.19 – Obtenção de espiro oxindóis a partir de reação multicomponente de cicloadição	48
Figura 2.20 – Representação do estado de transição de menor energia na obtenção de compostos do tipo diespiro <i>via</i> cicloadição	49
Figura 2.21 – Estruturas da metazolamida (a) e do Filanesib (b)	50
Figura 2.22 – Diferentes compostos dotados de atividade farmacológica contendo a porção 1,3,4-tiadiazolina	50
Figura 2.23 –Obtenção de espiro-tiadiazolinas derivadas da isatina a partir de tiossemicarbazonas	51
Figura 4.1 – Espiro 1,3,4-tiadiazolinas monoméricas derivadas de isatina propostas	55
Figura 4.2 – Espiro 1,3,4-tiadiazolinas diméricas derivadas de isatina propostas	56
Figura 4.3 – Esquema de obtenção da isatina diclorada (1b) a partir da isatina (1a)	57
Figura 4.4 – Esquema de obtenção da isatinas <i>N</i> -substituídas (1d-1l).....	57
Figura 4.5 – Esquema de síntese de espiro-tiadiazolinas via rota <i>one-pot</i>	58
Figura 4.6 – Esquema de obtenção dos dímeros de isatina 1m e 1n e sua consequente cloração para obtenção dos dímeros clorados	58
Figura 4.7 – Esquema de obtenção das tiossemicarbazonas diméricas 2m-2r	59
Figura 4.8 – Esquema de obtenção das espiro-tiadiazolinas diméricas 3m-3r	59
Figura 4.9 – Esquema de obtenção das espiro-tiadiazolinas diméricas 3m-3r a partir de 1m-1r	60
Figura 5.1 – Esquema reacional de síntese da 5,7-dicloroisatina (1b) a partir da isatina (1a)	62
Figura 5.2 – Mecanismo envolvido na síntese da 5,7-dicloroisatina (1b).....	63
Figura 5.3 – Representação da reação <i>one-pot</i> teste de síntese da tiadiazolina 3a	65
Figura 5.4 – Estruturas químicas e respectivas siglas dos componentes dos DES estudados nesta pesquisa	66
Figura 5.5 – Tempos reacionais obtidos nas rotas reacionais <i>one-pot</i> (—) e multietapas (---) para obtenção das espiro-tiadiazolinas	72
Figura 5.6 – Mecanismo proposto para a formação das 1,3,4-tiadiazolinas propostas via reação <i>one-pot</i> catalisada por ChCl/OA	74

Figura 5.7 – Espectro de infravermelho (KBr) do precursor 1f (●) e da tiadiazolina 3f (●) ...	75
Figura 5.8 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3f	76
Figura 5.9 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3f	77
Figura 5.10 – Metodologia de obtenção do dímeros de isatina 1m e 1p	80
Figura 5.11 – Metodologia de obtenção do dímero de 5-cloroisatina (1q).....	82
Figura 5.12 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 1n	83
Figura 5.13 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 1n	84
Figura 5.14 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2q	86
Figura 5.15 – Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2o	87
Figura 5.16 – Processo de interconversão entre as tiossemicarbazonas ZZ-2o e EE-2o	88
Figura 5.17 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2o	89
Figura 5.18 – Padrão de CCDA verificado para a reação de ciclização de 2m utilizando-se EtOAc/Hex. 8:2 (<i>a</i>) e MeOH/EtOAc 1:9 (<i>b</i>) como eluente	90
Figura 5.19 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3p	92
Figura 5.20 – Espectro RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3p	93
Figura 5.21 – Mapa de contorno referente ao experimento de correlação heteronuclear - HSQC (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3p	94
Figura 5.22 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3o	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Otimização das condições reacionais para a síntese de espiro isatina/tiazolidinas utilizando ChCl/ureia como solvente	41
Tabela 2.2 – Avaliação de diferentes solventes na reação de obtenção de espirocompostos baseados em oxindol/xantenodionas	44
Tabela 2.3 – Métodos reportados na literatura para obtenção de espiroindolinas/pirazolpiridinas	46
Tabela 5.1 – Rendimentos obtidos para as reações de <i>N</i> -alquilação (1d-1l) de isatina e de seus derivados diclorado (1b) e bromado (1c)	64
Tabela 5.2 – Investigação do efeito do solvente na síntese <i>one-pot</i> de espiro-tiadiazolinas...	67
Tabela 5.3 – Investigação do efeito da temperatura na síntese <i>one-pot</i> de espiro-tiadiazolinas	69
Tabela 5.4 – Comparação entre os rendimentos obtidos nas reações <i>one-pot</i> e multietapas para obtenção das espiro-tiadiazolinas	70
Tabela 5.5 – Dados espectroscópicos de RMN para as espiro-tiadiazolinas sintetizadas (3b-3f)	79
Tabela 5.6 – Condições reacionais para obtenção das isatinas diméricas cloradas propostas	81
Tabela 5.7 – Tempos reacionais utilizados na síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas em reator de micro-ondas	85
Tabela 5.8 – Rendimentos obtidos na síntese das espiro-tiadiazolinas homodiméricas 3m-3r em reator de micro-ondas, a 100 °C	91
Tabela 5.9 – Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C para as espiro-tiadiazolinas diméricas sintetizadas (3m-3r)	96
Tabela 5.10 – Comparação entre os rendimentos obtidos nas reações <i>one-pot</i> e multietapas para obtenção das espiro-tiadiazolinas	98

LISTA DE EPECTROS

Espectro 1 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido láctico....	137
Espectro 2 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido oxálico .	137
Espectro 3 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido succínico	138
Espectro 4 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido tartárico	138
Espectro 5 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em BzkCl e Ácido óxálico	139
Espectro 6 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1a	139
Espectro 7 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1b	139
Espectro 8 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1c	140
Espectro 9 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1d	140
Espectro 10 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1e	140
Espectro 11 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1f	141
Espectro 12 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1g	141
Espectro 13 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1h	141
Espectro 14 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1i	142
Espectro 15 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1j	142
Espectro 16 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1k	142
Espectro 17 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1l	143
Espectro 18 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 1s	143
Espectro 19 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) referente ao composto 1m	144
Espectro 20 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> ₆ , 126 MHz) referente ao composto 1m	144
Espectro 21 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) referente ao composto 1n	145
Espectro 22 – infravermelho (KBr) referente aos compostos 1s e 1q	145
Espectro 23 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz) referente ao composto 1n	146

Espectro 24 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 1p	146
Espectro 25 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 1p	147
Espectro 26 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 1r	147
Espectro 27 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 1r	148
Espectro 28 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2m	148
Espectro 29 – Espectro de RMN ^{13}C APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 2m	149
Espectro 30 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2n	149
Espectro 31 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 2n	150
Espectro 32 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 2o	150
Espectro 33 – Espectro de RMN ^{13}C APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 2o	151
Espectro 34 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2p	151
Espectro 35 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 2p	152
Espectro 36 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 2q	152
Espectro 37 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 2q	153
Espectro 38 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 2r	153
Espectro 39 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 2r	154
Espectro 40 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3a	154
Espectro 41 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 3b	155
Espectro 42 – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 3b	156
Espectro 43 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3b	156
Espectro 44 – Espectro de massas referente ao composto 3b	157
Espectro 45 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3c	157

Espectro 46 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3c	158
Espectro 47 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3c	158
Espectro 48 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3d	159
Espectro 49 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3d	159
Espectro 50 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3d	160
Espectro 51 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 3e	160
Espectro 52 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 3e	161
Espectro 53 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3e	161
Espectro 54 – Espectro de massas referente ao composto 3e	162
Espectro 55 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3f	162
Espectro 56 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3f	163
Espectro 57 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3f	163
Espectro 58 – Espectro de massas referente ao composto 3f	164
Espectro 59 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3g	164
Espectro 60 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3g	165
Espectro 61 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3g	165
Espectro 62 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 3h	166
Espectro 63 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 3h	166
Espectro 64 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3h	167
Espectro 65 – Espectro de massas referente ao composto 3h	167
Espectro 66 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3i	168
Espectro 67 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3i	168
Espectro 68 – Espectro de massas referente ao composto 3h	169

Espectro 69 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3j	169
Espectro 70 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3j	170
Espectro 71 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3j	170
Espectro 72 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 3k	171
Espectro 73 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 3k	171
Espectro 74 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3k	172
Espectro 75 – Espectro de massas referente ao composto 3k	172
Espectro 76 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3l	173
Espectro 77 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3l	173
Espectro 78 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3l	174
Espectro 79 – Espectro de massas referente ao composto 3l	174
Espectro 80 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3m	175
Espectro 81 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3m	175
Espectro 82 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3m	176
Espectro 83 – Espectro de massas referente ao composto 3m	176
Espectro 84 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3n	177
Espectro 85 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3n	177
Espectro 86 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3n	178
Espectro 87 – Espectro de massas referente ao composto 3n	178
Espectro 88 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3o	179
Espectro 89 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3o	179
Espectro 90 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3o	180
Espectro 91 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3p	180

Espectro 92 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 100 MHz) referente ao composto 3p	181
Espectro 93 – Mapa de contorno referente ao experimento de correlação heteronuclear - HSQC (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) referente ao composto 3p	181
Espectro 94 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3p	182
Espectro 95 – Espectro de massas referente ao composto 3p	182
Espectro 96 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 3q	183
Espectro 97 – Espectro de infravermelho referente ao composto 3q	183
Espectro 98 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- <i>d</i> 6, 500 MHz) referente ao composto 3r	184
Espectro 99 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- <i>d</i> 6, 126 MHz) referente ao composto 3r	184
Espectro 100 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3r	185

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ATCI – Ácido tricloroisocianúrico

Bz_kCl – Cloreto de benzalcônio

CCDA – Cromatografia em camada delgada analítica

ChCl – Cloreto de colina

CMAC – Cloreto de carboximetanamônio (*carboxymethan ammonium chloride*)

DES – Solventes eutéticos profundos (*deep eutetic solvents*)

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMU – *N,N*-dimetilureia

EtOAc – Acetato de etila

EtOH – Etanol

HBA – Aceptores de ligação de hidrogênio (*hydrogen bond acceptors*)

HBD – Doadores de ligação de hidrogênio (*hydrogen bond donors*)

IL – Líquidos iônicos (*ionic liquids*)

MeOH – Metanol

MAOS – Sínteses orgânicas assistidas por micro-ondas (*microwave assisted organic synthesis*)

MHz – Mega-hertz

OG – Óxido de grafeno

ppm – Partes Por Milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

S_EAr – Substituição eletrofílica aromática

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

T.A. – Temperatura ambiente

TEA – Trietilamina

δ – Deslocamento Químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
	2.1 Avanços na síntese orgânica em resposta aos princípios da Química Verde	25
	2.1.1 <i>Reações one-pot.....</i>	26
	2.1.2 <i>Aquecimento por micro-ondas.....</i>	27
	2.1.3 <i>Utilização de solventes e catalisadores seguros</i>	29
	2.1 Dos líquidos iônicos aos solventes eutéticos profundos: um breve histórico.....	29
	2.2.1 <i>Classificação dos DES.....</i>	33
	2.3 Utilização de DES na síntese de compostos heterocíclicos	35
	2.4 Utilização de DES na síntese de compostos espiro baseados no núcleo indólico	39
	2.5 Compostos 1,3,4-tiadiazolínicos	49
3	OBJETIVOS	53
	3.1 Geral.....	53
	3.2 Específicos.....	53
4	ESTRATÉGIA.....	55
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
	5.1 Síntese dos derivados de isatina.....	62
	5.2 Síntese das tiadiazolinas monoméricas derivadas da isatina	64
	5.2.1 <i>Otimização dos parâmetros reacionais utilizando-se DES como solvente</i>	66
	5.2.2 <i>Aplicação dos DES à síntese one-pot das espiro-tiadiazolinas</i>	69
	5.3 Síntese das tiadiazolinas homodiméricas derivadas da isatina.....	80
	5.3.1 <i>Síntese dos homodímeros de isatina.....</i>	80
	5.3.2 <i>Síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas derivadas da isatina</i>	84
	5.3.3 <i>Síntese das tiadiazolinas homodiméricas derivadas das isatina.....</i>	89
	5.3.4 <i>Síntese das tiadiazolinas homodiméricas via reação one-pot.....</i>	97
6	CONCLUSÃO.....	101

7	PARTE EXPERIMENTAL	104
7.1	Aspectos gerais	104
7.2	Procedimento geral para preparo dos DES.....	104
7.3	Procedimento de síntese da 5,7-dicloro isatina (1b).....	105
7.4	Procedimento geral de síntese dos derivados <i>N</i> -metilados de isatina (1d–1f) ..	105
7.5	Procedimento geral de síntese dos derivados <i>N</i> -alilados de isatina (1g–1i).....	106
7.6	Procedimento geral de síntese dos derivados <i>N</i> -benzilados de isatina (1j–1l) ..	106
7.7	Procedimento geral para obtenção das isatinas homodiméricas (1m e 1p).....	107
7.8	Procedimento geral para obtenção das isatinas homodiméricas cloradas (1n, 1o e 1r)	108
7.9	Procedimento de síntese da isatina homodimérica monoclorada (1q) a partir da 5-cloro isatina (1s).....	110
7.10	Procedimento geral de síntese das tiossemicarbazonas diméricas (2m–2r)	110
7.11	Procedimento geral de síntese das 1,3,4-tiadiazolinas diméricas (3m–3r) a partir das tiossemicarbazonas homodiméricas	114
7.12	Procedimento geral de obtenção das 1,3,4-tiadiazolinas via reação <i>one-pot</i> (3a–3r)	117
	REFERÊNCIAS	125
	ESPECTROS	137

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Com a instituição do conceito de Química Verde, juntamente com os seus princípios, há quase trinta anos atrás, as concepções a respeito de protocolos ideais de síntese foram reformuladas. Os processos sintéticos que, inicialmente, levavam em consideração apenas os rendimentos e a pureza dos produtos obtidos, por exemplo, passaram a ser reavaliados a partir de um olhar mais ecológico.

Desde então, os pesquisadores têm concentrado esforços no desenvolvimento de processos firmados no uso de matérias-primas e solventes alternativos, que se mostrem inofensivos e/ou de baixo custo em relação aos utilizados nas rotas sintéticas tradicionais. A busca por condições reacionais que minimizem o consumo de energia e a geração de resíduos, ao passo que maximizam a incorporação dos átomos dos reagentes ao produto, também constitui uma das principais vertentes da Química Verde.¹

Nesse contexto, as sínteses orgânicas assistidas por micro-ondas (MAOS, do inglês, *microwave assisted organic synthesis*) têm ganhado considerável atenção, principalmente, em virtude do gerenciamento térmico efetivo, que garante reações expressivamente mais rápidas.² O caráter ecoamigável desta técnica tem sido enriquecido pela sua associação a reações *one-pot*, ou seja, processos reacionais conduzidos sequencialmente em um único recipiente que dispensam o isolamento dos intermediários reacionais, agregando praticidade e baixo custo à síntese.³

A seleção de solventes eficazes que, adicionalmente, apresentem baixa volatidade, inflamabilidade e toxicidade, também representa um parâmetro importante na busca de protocolos ambientalmente amigáveis. Os solventes eutéticos profundos (DES, do inglês, *deep eutetic solvents*) manifestam, além dessas propriedades, biodegradabilidade e possibilidade de reutilização por vários ciclos sem perda expressiva das suas propriedades.⁴ Essas características vêm resultando na ampla aplicação destes sistemas como solventes em reações orgânicas.

A notável quantidade de artigos na literatura envolvendo reações multicomponentes baseadas em DES como estratégia para obtenção de diversas classes de compostos reforça a importância adquirida por esses sistemas no decorrer dos anos, mostrando-se como uma alternativa promissora, especialmente, para a obtenção de compostos espirocíclicos.

A isatina e seus derivados têm sido utilizados como bloco de construção para compostos deste tipo, sinteticamente, em razão da presença de uma carbonila cetônica altamente reativa em sua estrutura e, farmacologicamente, em razão do seu amplo espectro de atividades biológicas.⁵

Ainda dentro deste contexto, compostos dotados do núcleo 1,3,4-tiadiazoliníco vêm adquirindo importância significativa dado o seu potencial farmacológico, demonstrando-se promissores agentes inibidores da anidrase carbônica,⁶ antimicrobianos⁷ e antitumorais,⁸ inclusive na forma de espirocompostos.⁹

Sínteses rápidas e econômicas são de extrema importância na Química Orgânica medicinal, tendo em vista a existência de uma demanda crescente por novos compostos dotados de bioatividade. Portanto, esta pesquisa propõe a exploração da utilização de DES como meio reacional para a síntese de espiro 1,3,4-tiadiazolinas obtidas a partir de diferentes derivados monoméricos e diméricos da isatina, avaliando sua viabilidade para condução de reações *one-pot*, sob aquecimento por micro-ondas.

Capítulo 2

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

O referencial teórico deste trabalho apresenta um conjunto de referências dispostas de modo a enfatizar alguns aspectos importantes da Química Verde, adentrando um pouco da história dos DES, suas propriedades e consequentes aplicações. Em seguida, aprofundamos na aplicabilidade destes solventes eutéticos na síntese de compostos espiro heterocíclicos, sendo explorada não apenas a sua ampla capacidade de solvatação, mas também o seu potencial catalítico.

2.1 Avanços na síntese orgânica em resposta aos princípios da Química Verde

Sob a perspectiva de Tucker,¹⁰ a Química Verde é um conceito movido pela eficiência aliada à responsabilidade ambiental. Este conceito permitiu a introdução das questões ambientais como uma nova prioridade no âmbito dos processos químicos.

Desde a implantação do conceito de reações ecoamigáveis (do inglês, *eco-friendly*), advindo deste contexto, tem sido possível observar um esforço da comunidade científica no sentido de atender aos princípios da Química Verde. Os objetivos sintéticos permanecem inalterados, entretanto, os protocolos passam a assumir considerações adicionais relacionadas à carga ambiental desnecessária criada durante operações.^{10,11}

Nesta nova perspectiva, o *design*, o desenvolvimento e a implementação de produtos químicos e processos são utilizados como ferramentas para a redução ou eliminação do uso substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente, bem como da geração destes resíduos.¹²

Em virtude da proposta do trabalho aqui apresentado, destacamos alguns dos doze princípios da Química Verde, sendo eles: a economia de átomos, a utilização solventes e auxiliares mais seguros, e a busca pela eficiência de energia e catálise.

A combinação destes fatores conduz a processos pouco agressivos ao meio ambiente como resultado da economia de matéria-prima e solventes, promovidas pela maximização da incorporação dos materiais de partida ao produto.¹² A quantidade de energia requerida pelo processo, outro fator de extrema importância – não apenas do ponto de vista econômico – nos processos industriais, está diretamente associada à quantidade de etapas envolvidas e ao tempo reacional demandado em cada uma delas.¹³

2.1.1 Reações one-pot

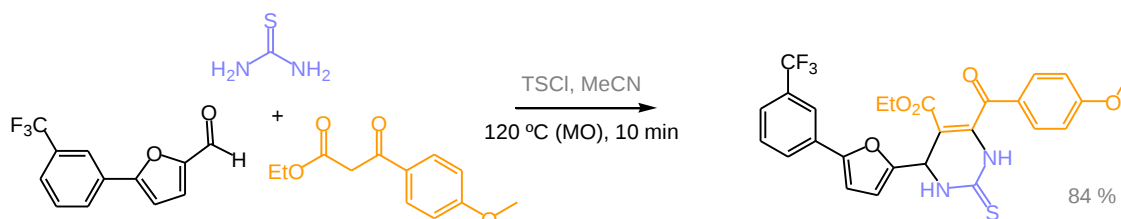
As reações *one-pot* apresentam-se como um dos modelos ideais de síntese, por atenderem, simultaneamente, a vários dos princípios da Química Verde. Em uma reação deste tipo, duas ou mais transformações sequenciais são conduzidas em um único reator, o que reduz o número de passos reacionais e, conseqüentemente, a quantidade de resíduos gerados no processo em comparação às reações convencionais.^{3,14}

Estas vantagens são maximizadas com a incorporação de processos multicomponente a esta técnica, ou seja, reações nas quais três ou mais reagentes simples e prontamente disponíveis são usados como materiais de partida para se obter os produtos almejados em uma única etapa reacional.¹⁵

Conforme apontado por Posner,¹⁶ a formação de três ou mais ligações em um único recipiente reacional é extremamente desafiador, considerando-se as múltiplas vias reacionais disponíveis, principalmente, ao se utilizar compostos polifuncionalizados como reagentes. O sucesso de processo de síntese multicomponente, no entanto, garante a obtenção de compostos estruturalmente complexos de forma rápida e eficiente, em especial, aqueles dotados de bioatividade.¹⁷

A Figura 2.1 apresenta uma aplicação de uma reação multicomponente, denominada reação de Biginelli, para a obtenção de diidropirimidinonas com potencial anti-inflamatório, a partir do β -cetoéster 4-metóxiibenzoilacetato de etila, tioureia e derivados dos furfural.¹⁸

Figura 2.1 – Obtenção de composto diidropirimidínico a partir da reação de Biginelli



Fonte: Adaptado de Lauro e colaboradores¹⁸

Um ponto interessante deste trabalho é a associação que os autores fazem entre a rapidez/eficiência da síntese destes compostos e a utilização da irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento. A utilização expressiva desta técnica, apresentada na seção seguinte, também surge como uma resposta aos requisitos introduzidos pela Química Verde.

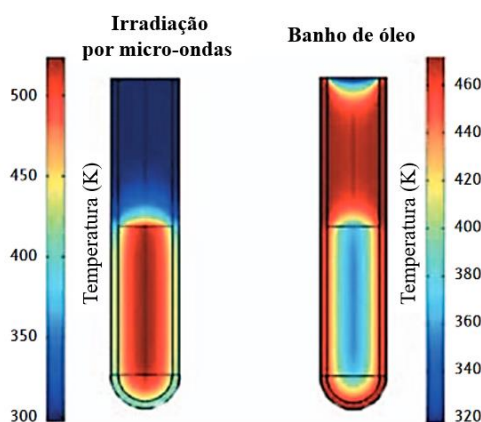
2.1.2 Aquecimento por micro-ondas

Situadas entre a região do infravermelho e das ondas de rádio, as micro-ondas – um tipo de radiação não ionizante –apresentam frequência entre 0,3 e 300 GHz.¹⁹ Também denominado aquecimento dielétrico, o aquecimento por micro-ondas vem sendo explorado na síntese orgânica desde a década de 1980, o qual baseia-se nas interações entres estas ondas eletromagnéticas com o dipolo elétrico das moléculas.

Inicialmente aplicada a reações de esterificação e cicloadição, a técnica de aquecimento por irradiação por micro-ondas é, atualmente, utilizada em sistemas reacionais diversos em virtude da sua alta eficiência em relação ao aquecimento convencional, simplificando as condições de trabalho. Esta conceituação de eficiência baseia-se na minimização dos coprodutos formados e na expressiva diminuição dos tempos reacionais, ocasionada pela habilidade de determinados solventes e/ou reagentes absorverem energia de micro-ondas, convertendo-as em calor.²⁰

As limitações da utilização de técnicas convencionais de aquecimento, por exemplo, aquecimento lento e não-uniforme, estão relacionados com os entraves enfrentados para que a transferência de energia (calor) ocorra de maneira eficiente ao longo do sistema. A dependência de processos de convecção e condução do calor e da condutividade térmica dos diferentes materiais através dos quais o calor precisa penetrar, na maioria das vezes resultam em situações nas quais a temperatura do recipiente reacional é superior à da mistura reacional (Figura 2.2).²¹

Figura 2.2 – Perfis de diferença de temperatura sob diferentes métodos de aquecimento obtidos para uma amostra de etanol



Fonte: Adaptado de Kappe e Dallinger²¹

Durante a irradiação da amostra à frequência padrão de 2,45 GHz ($\lambda = 12,24$ cm), conversão de radiação eletromagnética em calor pode ocorrer mediante dois mecanismos

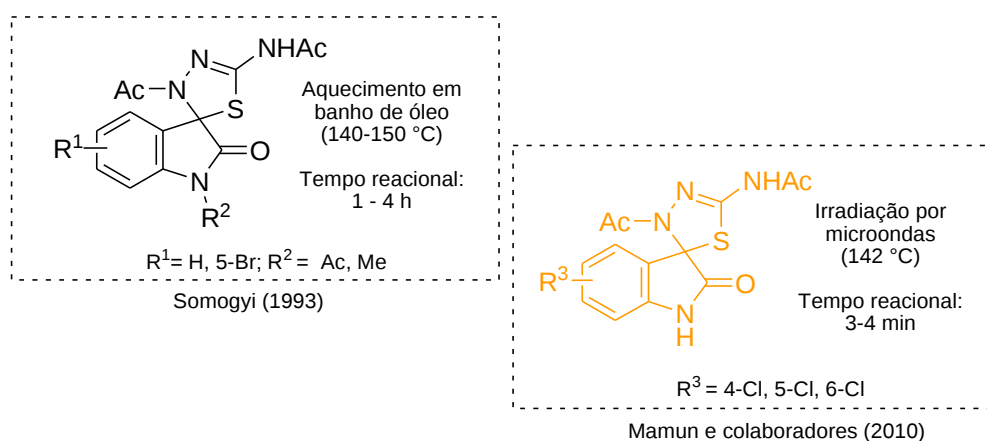
diferentes: o de polarização dipolar e de condução iônica. No mecanismo de polarização dipolar, as moléculas dotadas de dipolo (permanente ou induzido) buscam se alinhar ao campo elétrico aplicado. Com a remoção deste campo, as moléculas tendem a retornar ao seu estado de desordem, resultando na dissipação da energia absorvida. Como o campo elétrico oscila cerca de $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo, a quantidade de calor gerada por esse processo está diretamente relacionada à capacidade da matriz de se alinhar com a frequência do campo aplicado.^{20,22}

Em relação ao mecanismo de condução iônica, a geração de calor ocorre a partir da fricção e colisão entre as espécies iônicas presentes na solução, promovida pela interação com a radiação de micro-ondas. Estes íons movimentam-se com base na orientação do campo elétrico oscilante aplicado, resultando na conversão da energia cinética em calor.¹⁹

Dado o interesse crescente em tecnologias e conceitos que facilitem a síntese e a triagem de substâncias químicas dotadas de propriedades biológicas, a fim de selecionar os compostos com qualidades apropriadas para a sua inserção no mercado farmacêutico, a MAOS se apresenta como uma estratégia largamente explorada pela comunidade científica para a obtenção de compostos heterocíclicos, por exemplo.^{21,23}

Um relato bastante ilustrativo desta técnica consiste na utilização de micro-ondas, por Mamun e colaboradores,²⁴ em substituição ao aquecimento convencional, descrito por Somogyi,²⁵ na reação de obtenção de espirocompostos a partir de derivados da isatina (Figura 2.3). A aplicação do protocolo resultou numa queda expressiva do tempo reacional requerido para que as reações se completassem, partindo de 1–4 h, sob aquecimento convencional (140–150 °C), para 3–4 min, com aquecimento por irradiação de micro-ondas (142 °C).

Figura 2.3 – Obtenção de espirocompostos derivados de isatina sob diferentes métodos de aquecimento



Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Embora esta técnica seja aplicada desde sempre a sistemas reacionais baseados em solventes orgânicos clássicos, as pesquisas atuais têm seu olhar direcionado para métodos ambientalmente menos agressivos, como a realização de reações em meio aquoso ou na ausência de solventes, conforme apresentado na literatura.^{26,27}

2.1.3 Utilização de solventes e catalisadores seguros

A seleção de um sistema reacional adequado é um dos principais objetivos durante a otimização de um processo de síntese. A escolha de um solvente eficiente que promova condições necessárias para que a reação se processe, de fácil remoção e que facilite o isolamento dos produtos é de fundamental importância.

A alta volatilidade e inflamabilidade da maioria dos solventes orgânicos convencionais representa um problema tanto do ponto de vista operacional quanto do ponto de vista ambiental, dados os riscos envolvidos na sua utilização.

As inúmeras publicações recentes que buscam a substituição destes solventes por meios menos agressivos são reflexo desta problemática, exemplificadas pela utilização da água na forma de fluido supercrítico ($T > 200\text{ }^{\circ}\text{C}$), que garante a solubilização de moléculas apolares e de compostos orgânicos.¹

Por outro lado, a utilização de catalisadores também objetiva maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto, minimizando o tempo de reação. Espera-se que a eficiência desses catalisadores permita a sua utilização, prioritariamente, em quantidades catalíticas ao invés de estequiométricas.¹²

Uma série de solventes alternativos vem sendo explorada nos últimos anos, em especial, aqueles baseados em compostos atóxicos, de fácil obtenção e risco mínimo ao operador. Água, líquidos iônicos, solventes comutáveis, fluidos supercríticos e solventes eutéticos profundos são exemplos representativos.²⁷ Em sua maioria estes compostos ou misturas de compostos são dotados de propriedades catalíticas, como é o caso dos solventes eutéticos profundos.

2.1 Dos líquidos iônicos aos solventes eutéticos profundos: um breve histórico

O termo líquido iônico (IL, do inglês, *ionic liquid*) é utilizado, de maneira mais consensual, para caracterizar compostos iônicos que apresentam ponto de fusão inferior ao da água ($100\text{ }^{\circ}\text{C}$).²⁸ De uma maneira geral, estas substâncias apresentam uma série de

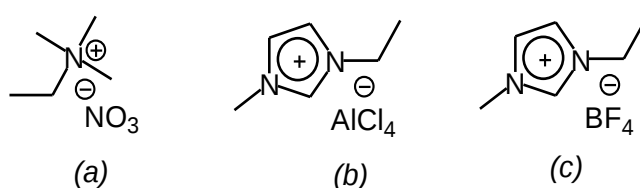
particularidades, como a sua estabilidade sob aquecimento e baixas inflamabilidade e volatilidade. Estes compostos apresentam também uma alta capacidade de solubilização de substâncias orgânicas e inorgânicas, mostrando-se como solventes verdes promissores em substituição aos solventes orgânicos voláteis em processos de síntese.²⁹

A obtenção do nitrato de etilamônio (Figura 2.4a) pelo cientista alemão Paul Walden, descrita em 1914, é apontada por muitos autores como o relato mais antigo de obtenção de ILs. Este composto foi formado a partir da neutralização de etilamina com ácido nítrico concentrado, durante uma busca por sais fundidos que fossem líquidos à temperatura ambiente, resultando neste sal de ponto de fusão de 12 °C.³⁰

No decorrer dos anos, sistemas similares baseados em diferentes ânions e cátions foram pontualmente estudados e avaliados para diversas finalidades, como em processos de eletrodeposição de metais, catalisadores em reações, solventes reacionais, controle microbiológico, entre outros.³¹

Somente a partir da década de 1980, com a descoberta de ILs baseados na utilização do cátion 1,3-dialquil-imidazólico combinado ao tetracloroaluminato (Figura 2.4b), estes compostos começaram a ser estudados mais amplamente, principalmente, com a posterior substituição deste ânion por tetrafluoroborato (Figura 2.4c), conferindo maior estabilidade dos ILs ao ar e à umidade.³²

Figura 2.4 – Estruturas de alguns ILs de importância: (a) nitrato de etilamônio; (b) tetracloroaluminato 1-etil-3-metilimidazólio; (c) tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazólio



Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Apesar da sua larga aplicabilidade, principalmente em virtude da ampla biblioteca de cátions e ânions e da possibilidade incorporação de grupos funcionais covalentemente ligados à estrutura (também denominados ILs com tarefas específicas),^{33,34} sua aplicação como solvente em reações orgânicas esbarra em algumas limitações. Os ILs podem se mostrar altamente viscosos, em decorrência das fortes interações coulômbicas, resultando em uma baixa transferência de massa.³⁵

Além disso, sua recuperação e posterior reutilização em sistemas complexos é restrita, dada a dificuldade de purificação por destilação, devido à baixa pressão de vapor dos ILs. O

alto custo de aquisição ou preparação e toxicidade intrínseca a boa parte dos ILs também estão inclusos nestas problemáticas.³⁵⁻³⁷

Conforme mencionado, os ILs baseados nos ânions cloroaluminatos apresentam alta tendência a hidrolisar na presença da água, inclusive, por meio da umidade do ar. Essa desvantagem vem mobilizando os pesquisadores a desenvolverem novos solventes similares, substituindo o AlCl_3 por outros ácidos de Lewis.

Esta foi a proposta de Abbott e colaboradores³⁸ em 2001, ao estudarem a preparação de novos solventes contendo sais de amônio quaternário com cadeias laterais funcionalizadas, utilizando-se ZnCl_2 e SnCl_2 . Baseado na ideia de que, a exemplo dos sistemas imidazólicos, a redução da simetria do cátion conduz a ILs com menor ponto de congelamento, os autores avaliaram sais de estrutura geral $[\text{Me}_3\text{NC}_2\text{H}_4\text{Y}]\text{Cl}$ ($\text{Y} = \text{OH}, \text{Cl}, \text{OC}(\text{O})\text{Me}, \text{OC}(\text{O})\text{Ph}$).

O aquecimento destes sais de amônio com os respectivos ácidos de Lewis em diferentes proporções molares resultou na obtenção de sistemas estáveis e com temperaturas de congelamento que diminuía com a funcionalização da porção etila do sal de amônio, em especial com Cl . Este sal de amônio, denominado cloreto de colina (ChCl), apresentou resultados bastante expressivos na sua associação ao ZnCl_2 , dados os pontos de congelamento obtidos, em especial, na proporção de 1:2 (25 °C).

Dois anos mais tarde, estes autores apresentam um estudo envolvendo, desta vez, a associação de ChCl a diferentes compostos amídicos e tiamídicos.³⁹ Nesta publicação, os autores referem-se às misturas obtidas como solventes eutéticos profundos ou, simplesmente, DES.

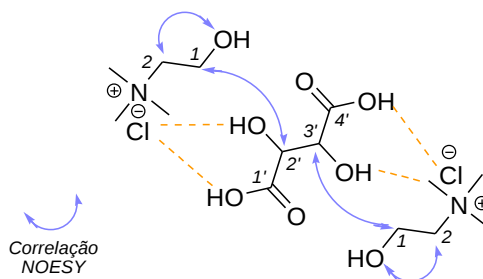
Martins e colaboradores⁴ apresentam uma série de apontamentos importantes em relação a esta classe de solventes eutéticos, tendo em vista a ausência de uma definição clara nos trabalhos pioneiros. A primeira delas é que, diferentemente dos ILs, os DES não se apresentam como compostos puros, mas como uma mistura. Esta confusão se tornou bastante comum, principalmente, após a introdução de termos como *glyceline* ou *ethaline*, por exemplo, para designar DES à base de ChCl /glicerol e ChCl /etilenoglicol, respectivamente.

Os dados de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) apresentados na literatura demonstram a existência de misturas estabilizadas, majoritariamente, por ligações de hidrogênio estabelecidas entre os componentes do DES, onde um deles atua como doador de ligações de hidrogênio (HBD, *hydrogen bond donor*) e o outro como aceptor destas ligações (HBA, *hydrogen bond acceptor*).

A Figura 2.5 apresenta as interações entre os prótons do sistema ChCl /ácido tartárico, obtido a partir do experimento de NOESY (Espectroscopia de efeito nuclear Overhauser, do

inglês, *nuclear Overhauser effect spectroscopy*), através do qual constatou-se interações entre as hidroxilas do ácido tartárico, sem afetar outros prótons da colina, sugerindo uma forte atração entre estas e o ânion cloreto do ChCl, mantendo-se coordenados por meio de ligações de hidrogênio.⁴⁰

Figura 2.5 – Representação das interações próton-próton no DES ChCl/ácido tartárico

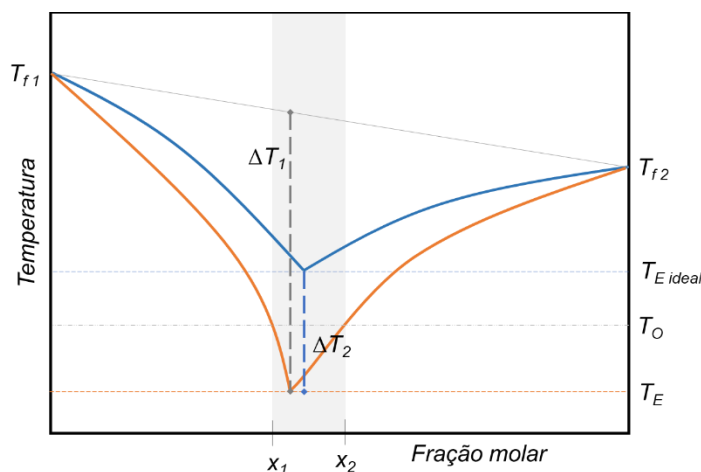


Fonte: Adaptado de Koutsoukos e colaboradores⁴⁰

A existência de um ponto eutético é comum para misturas entre compostos completa ou parcialmente imiscíveis no estado sólido. Portanto, o que difere os DES das demais misturas eutéticas convencionais é a existência de um desvio do comportamento observado em relação ao ideal no que se refere ao ponto de congelamento, justificando a incorporação do termo “profundo” à designação desta classe de solventes.

O gráfico apresentado na Figura 2.6, abaixo, ilustra este comportamento. A mistura binária (representada em azul) apresenta um ponto eutético ideal, representado por $T_{E\text{ ideal}}$, inferior aos pontos de fusão dos componentes.

Figura 2.6 – Representação esquemática da comparação do equilíbrio sólido-líquido de uma mistura eutética ideal e uma mistura eutética profunda

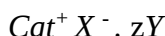


Fonte: Adaptado de Martins e colaboradores⁴

A curva em laranja representa o comportamento de um DES e demonstra de forma clara, um desvio em relação à idealidade, apresentando uma temperatura eutética mais baixa do que o esperado (T_E). Este desvio é representado por ΔT . É importante também notar que a temperatura de operação T_O (na maioria dos casos, à temperatura ambiente) se encontra em um patamar superior à T_E .

2.2.1 Classificação dos DES

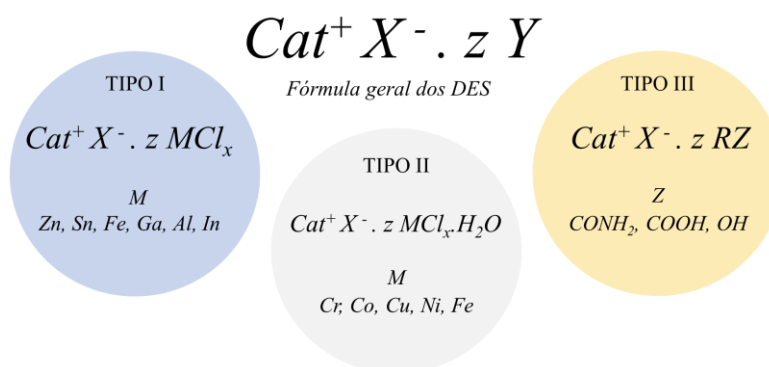
A fim de facilitar a compreensão em relação aos diferentes tipos de DES, Smith e colaboradores⁴¹ propõem a descrição dos DES a partir da seguinte fórmula geral:



Esta fórmula contempla todos os componentes da mistura que origina o DES, sendo que Cat^+ representa, principalmente, os íons amônio, fosfônio ou sulfônio, enquanto X^- representa a base de Lewis que atua como contraíon neste composto. O Y representa, de maneira genérica, o segundo componente da mistura, sendo z o coeficiente que determina o número de moléculas que se coordenam ao ânion X^- .

A natureza de Y determina o tipo de DES formado, podendo se apresentar em quatro tipos, conforme disposto nos exemplos a seguir (Figura 2.7).

Figura 2.7 – Representação dos diferentes tipos de DES



Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Os DES do tipo I são formados a partir da mistura de Cl e metais com o componente $Cat^+ X^-$. Como exemplo, apresentamos o sistema $ChCl:ZnCl_2$ (1:2), descrito por Tian e colaboradores⁴² como eletrólito não aquoso em super capacitores. Por outro lado, caso o cloreto utilizado se trate de um sal hidratado, ocorre a formação de um DES do tipo II, exemplificado

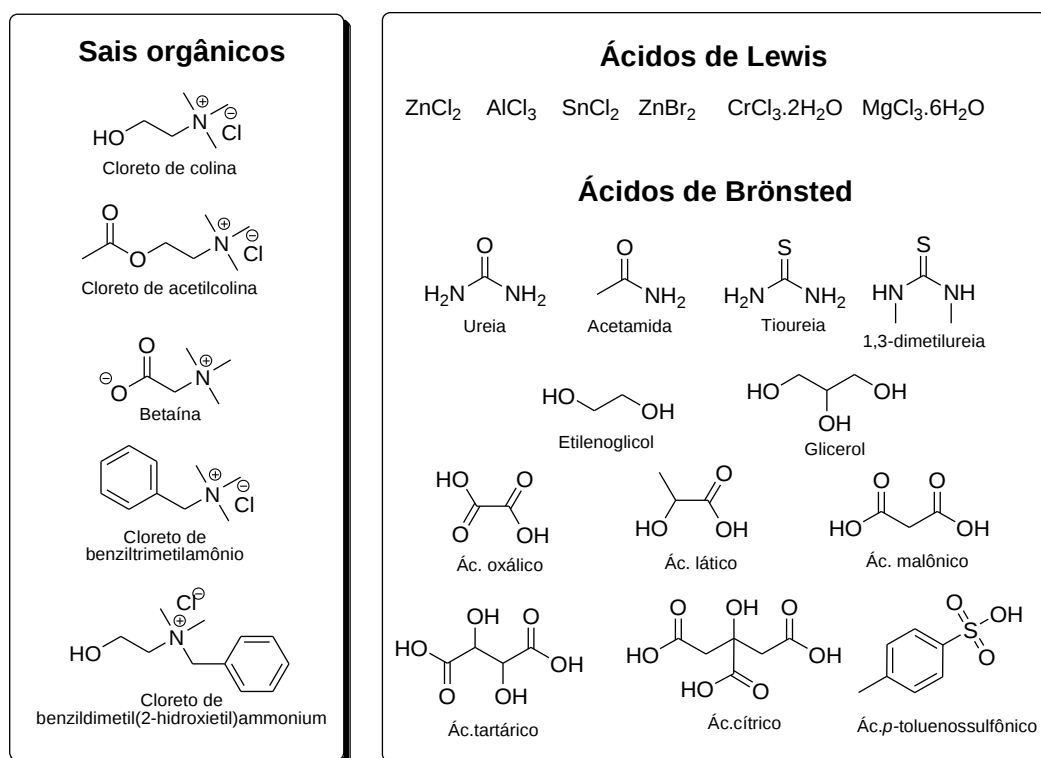
pelo sistema composto por acetato de 1-etil-3-metilimidazólio e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ utilizado para extração de lipídios a partir de *Aurantiochytrium* sp. por Choi e colaboradores.⁴³

Um DES do tipo III é formado quando uma a mistura apresenta como componente Y uma espécie que atua como HBD. Aqui, estão enquadrados os ácidos carboxílicos, amidas e álcoois, representando os sistemas mais explorados na literatura, em virtude da sua alta estabilidade química e facilidade de preparo.⁴¹ O sistema ChCl /ácido láctico representa um exemplo deste tipo de DES, o qual é relatado na literatura para extração da lignina a partir de palha de trigo.⁴⁴

Por fim, há também os chamados DES do tipo IV, que são formados quando sais MCl_x ($\text{M} = \text{Al}$ e Zn) são misturados com substâncias HBD, como o caso do $2\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:ureia, investigado em substituição ao ácido crômico na eletrodeposição de cromo.⁴⁵

Uma classificação adicional leva em consideração a natureza dos ácidos que constituem a mistura eutética, o que significa que esse DES ácido, ou ADES (*acid deep eutetic solvent*), pode também ser denominado por LADES (*Lewis acid deep eutetic solvent*) ou BADES (*Brönsted acid deep eutetic solvent*), caso o HBD se trate de um ácido de Lewis ou de Brönsted, respectivamente. A Figura 2.8, apresenta alguns exemplos de espécies mais comumente utilizadas como componentes dos DES.

Figura 2.8 – Representação dos diferentes tipos de DES



Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Os relatos apresentados na revisão de literatura aqui disposta demonstram a larga aplicabilidade dos DES, transitando pelas diversas áreas de estudo da Química. Não à toa, é possível se deparar com diversos artigos de revisão que reúnem suas aplicações. No entanto, nosso olhar se volta para a Química Orgânica, onde é possível verificar a exploração do potencial destes sistemas como solvente reacional, catalisador ou, ainda, desempenhando os dois papéis ao mesmo tempo, conforme discutido nas seções posteriores.^{46,47}

2.3 Utilização de DES na síntese de compostos heterocíclicos

Anéis heterocíclicos são de grande importância na Química Farmacêutica, mostrando-se presentes em boa parte dos fármacos aprovados. Sua presença está associada à melhoria de propriedades como solubilidade, além de promover a obtenção de sais derivados, que podem maximizar a disponibilidade oral e biológica da droga, o que vem direcionando as pesquisas científicas para o desenvolvimento de moléculas bioativas fundamentadas nestas unidades.^{48,49}

Martinez e Gil⁵⁰ destacam algumas propriedades notáveis destes compostos, entre elas, a possibilidade de heteroátomos presentes nessas cadeias cíclicas atuarem como ácidos ou bases, dependendo do pH do ambiente em que se encontram. Interações moleculares diversas são favorecidas com estruturas heterocíclicas, através de ligações de hidrogênio, ligações coordenadas, interações de Van der Waals e interações hidrofóbicas, que, associadas à variedade de tamanhos dos anéis, permitem uma interação mais efetiva com receptores ou enzimas.

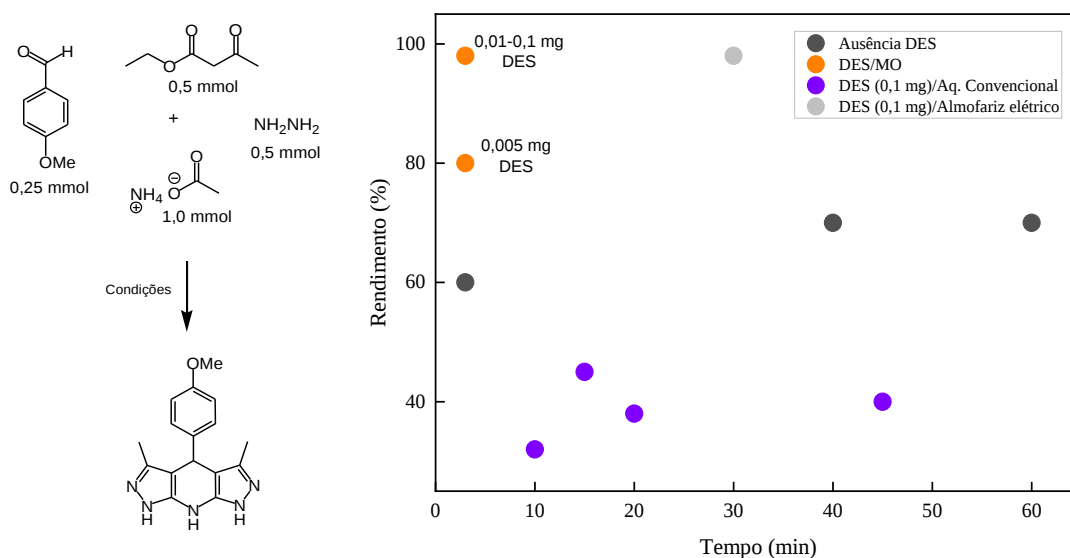
São apresentadas, aqui, algumas aplicações recentes de DES baseados em diferentes doadores e aceptores de ligações de hidrogênio para síntese de diferentes compostos heterocíclicos, recorrendo a protocolos sintéticos assistidos por micro-ondas.

Mirjalili e colaboradores,⁵¹ descrevem a utilização de um sistema trietanolamina/acetato de sódio (TEA/NaAcO) para a obtenção de tetrahidrodipirazopiridinas. Os autores apresentam um estudo detalhado do DES utilizado através da sua caracterização por espectroscopia de infravermelho e técnicas termogravimétricas, o qual foi posteriormente avaliado na reação multicomponente entre acetoacetato de etila, hidrazina, acetato de amônio e diferentes aldeídos aromáticos.

A pesquisa aborda a utilização do DES como catalisador na reação de interesse, esquematizada na Figura 2.9. A condução da reação na ausência e presença do TEA/NaAcO

(0,88:0,12) foi avaliada levando-se em conta o tempo de reação e o rendimento isolado do produto, utilizando diferentes fontes de aquecimento.

Figura 2.9 – Otimização das condições reacionais para obtenção de tetraidrodipirazol-piridinas



Fonte: Elaborado pelo autor com base nos resultados de Mirjalili e colaboradores⁵¹

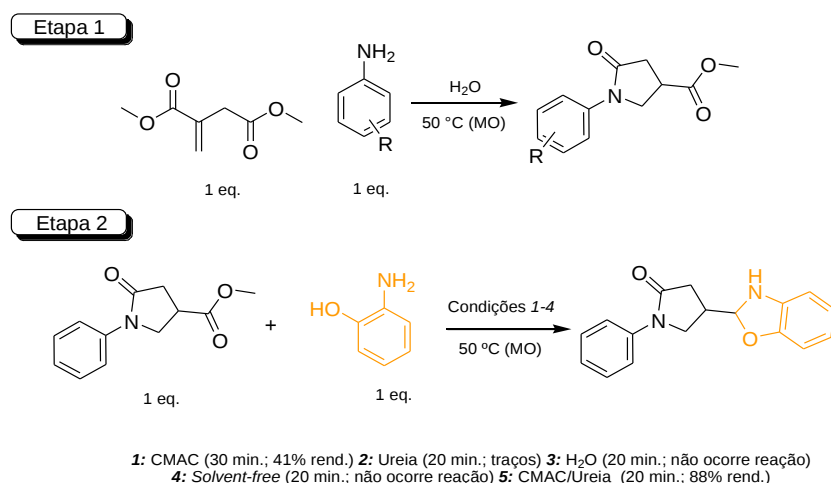
Conforme apresentado no gráfico da figura, a reação se processou na ausência do catalisador, entretanto, os rendimentos se mantiveram na faixa de 60% a 70%. A utilização do catalisador sob condições de aquecimento convencional resulta numa queda dos rendimentos, embora, de uma maneira geral, acompanhados de uma queda no tempo reacional. A utilização de almofariz elétrico, por sua vez, aumentou expressivamente o rendimento da reação catalisada por DES (98%), porém, o tempo reacional só apresentou queda significativa com a utilização do micro-ondas como fonte de aquecimento. Estes resultados são representados pelo conjunto de pares ordenados mais à esquerda do gráfico, mostrados na cor laranja.

Conhecendo estas condições, os autores também avaliaram a quantidade mínima requerida do catalisador para a realização da reação, partindo-se de 0,25 mmol de 4-metoxibenzaldeído. Não foram observadas variações neste rendimento de 98%, tampouco aumento do tempo de irradiação requerido com a diminuição da massa do DES para 0,01 mg. No entanto, uma queda de 98% para 80% de rendimento foi observada ao se utilizar apenas 0,005 mg do catalisador, sendo, portanto, a massa de 0,01 mg do TEA/NaAcO eleita como ótima para a reação nas condições apontadas.

A extensão desse protocolo para os demais compostos da série proposta resultou em rendimentos entre 92% e 99% com tempo reacional de, no máximo, seis minutos. Os produtos obtidos foram coletados por filtração à vácuo, após adição de água ao sistema para remoção do DES. Com a evaporação da água, o catalisador foi recuperado na sua forma pura, sendo reutilizado em quatro ciclos sem que houvesse perda significativa do rendimento.

Riadi e colaboradores⁵² estudaram a síntese de sistemas heterociclos contendo benzoxazol ligado à pirrolidin-2-ona utilizando como solventes uma série de DES baseados em cloreto de benzalcônio (BzkCl), cloreto de colina (ChCl) e cloreto de carboximetanamônio (CMAC) combinados a etilenoglicol, glicerol, ureia e ácido oxálico.

Figura 2.10 – Síntese de compostos *N*-arilpirrolidínicos utilizando CMAC/ureia como solvente



Fonte: Adaptado de Riadi e colaboradores⁵²

A primeira etapa da reação consiste na obtenção do intermediário pirrolidínico, a partir da reação equimolar entre arilamina e dimetil itaconato. O intermediário obtido é então reagido com 2-aminofenol para formação da porção benzo[d]oxazol da molécula desejada. Ambas as etapas da reação são conduzidas sob aquecimento em reator de micro-ondas, porém, a utilização do DES como solvente (1 mL para cada mmol da pirrolidina) só ocorreu na segunda etapa da reação, conforme apresentado na Figura 2.10.

Durante a otimização das condições reacionais, os autores alcançaram melhores rendimentos com a utilização dos sistemas BzkCl/ácido oxálico, ChCl/ácido oxálico e CMAC/ureia, sendo este o de maior eficiência, resultando em um rendimento de 88%, ao passo que os dois primeiros forneceram 79 % e 71% de rendimento, respectivamente. Os autores também realizaram testes utilizando água e cada um dos componentes deste DES

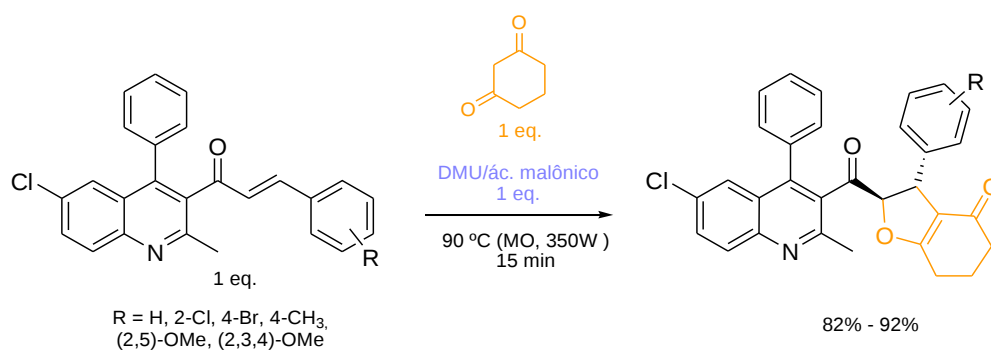
separadamente, obtendo-se apenas traços do produto ou ausência de reação, o que evidencia o poder catalítico do sistema CMAC/ureia frente à reação avaliada.

Os autores também investigaram efeito do DES na reatividade determinando as energias eletrônicas e as prováveis ligações de hidrogênio formadas entre os componentes da reação, recorrendo ao software Gaussian 16 para otimização das geometrias pela teoria do funcional da densidade (DFT) o métodos B3LYP/6-31++ G (d,p). Comparando-se as energias eletrônicas dos reagentes na ausência e na presença do DES, constatou-se um aumento da estabilidade do composto *N*-arilpirrolidínico e do 2-aminofenol em 225 Hartree, ocasionado pelo estabelecimento de fortes ligações de hidrogênio intermoleculares com a porção ureia do DES.

Fundamentado na importância farmacológica dos diidrofuranos, cumarinas, benzopiranos e xantenos, o trabalho de Teja e colaboradores⁵³ apresenta um protocolo alternativo para obtenção destes heterociclos fundidos. A fim de contornar as limitações envolvidas na síntese destes compostos, que envolvem catalisadores de alto custo, uso de reagentes tóxicos, condições ácidas fortes, tempo de reação longo e baixos rendimentos, estes autores propõem a utilização de DES combinados à irradiação por micro-ondas.

A otimização das condições reacionais, realizada na escala de 0,5 mmol para cada um dos componentes, demonstrou que a utilização do DES composto dimetil ureia (DMU) e ácido malônico como solvente reacional a 90 °C resultou em rendimentos mais altos, com tempos de reação relativamente curtos.

Figura 2.11 – Síntese diastereosseletiva de derivados da 6-cloroquinolina utilizando DMU/ácido malônico como solvente



Fonte: Adaptado de Teja e colaboradores⁵³

A alta regioseletividade e estereosseletividade da reação estudada garantiu a obtenção de compostos heterocíclicos em rendimentos superiores a 80%, como a série de derivados de quinolinochalconas representada na Figura 2.11. O efeito estérico ocasionado pela existência

de grupos volumosos nestes compostos resulta em uma reação *trans*-diastereosseletiva nas posições 2 e 3 do tetrahydrobenzofurano formado.

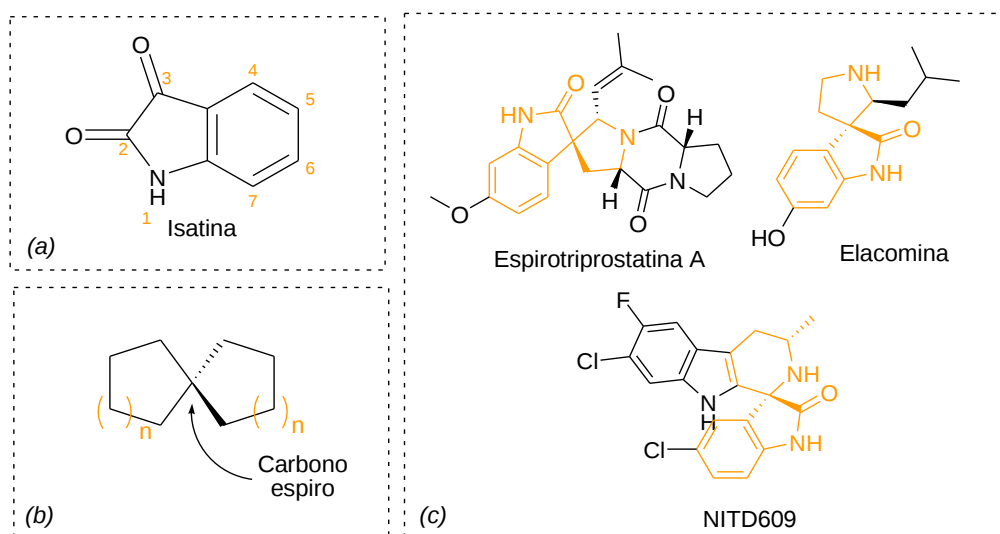
2.4 Utilização de DES na síntese de compostos espiro baseados no núcleo indólico

A isatina (Figura 2.12a) é um composto heterocíclico bastante utilizado como bloco de construção na síntese e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, devido à sua grande versatilidade sintética e fácil disponibilidade, fornecendo derivados com um grande espectro de atividades. Uma das aplicações mais promissoras e fascinantes da isatina na síntese orgânica é, sem dúvidas, ocasionada pela alta reatividade da carbonila cetônica, permitindo a síntese de novos derivados espirocíclicos com carbono assimétrico unindo dois anéis.⁵⁴

O termo espirociclo ou espirocomposto é utilizado para descrever essa família de compostos que possui como principal característica um átomo de carbono com hibridização sp^3 ligado, simultaneamente, a dois ciclos (Figura 2.12b). Os planos dos anéis são praticamente perpendiculares entre si em virtude da natureza tetraédrica do carbono espiro.⁵⁵

Estes compostos despertam um enorme interesse dos pesquisadores da área de Química Orgânica Sintética e Química Medicinal em todo o mundo, uma vez que esta característica é recorrente em muitos produtos naturais dotados do núcleo indólico, como a elacomina, utilizada como bloco de construção para compostos farmacologicamente ativos,⁵⁶ e a espirotriptostatina A (Figura 2.12c), que apresenta atividade antitumoral.⁵⁷

Figura 2.12 – Estrutura da isatina (1H-indol-2,3-diona) (a); representação estrutural de um carbono espiro (b); compostos espiro dotados do núcleo oxindólico



Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Derivados sintéticos vêm obedecendo esta tendência, mostrando-se como promissores agentes anti-inflamatórios,⁵⁸ anticancerígenos,⁵⁹ anti-histamínicos,⁶⁰ antibacterianos e antifúngicos.⁶¹ Yeung e colaboradores,⁶² por exemplo, relatam a síntese e avaliação antimalárica da espiroindolona NITD609 (Figura 2.12c) contra cepas de *Plasmodium falciparum* e risco mínimo de citotoxicidade, cardiotoxicidade e genotoxicidade.

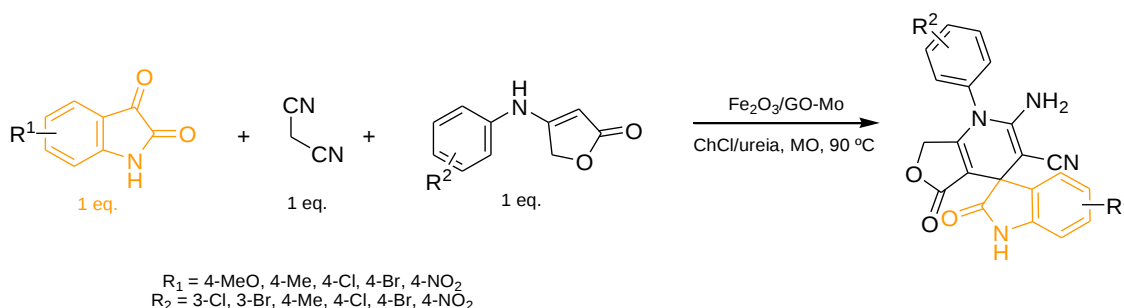
Entretanto, a síntese de compostos espirocíclicos em geral sempre foi um ponto desafiador para os químicos orgânicos, pois, devido às suas exigências estruturais, esta reação requer estratégias sintéticas específicas para sua execução.⁵⁴ Essa dificuldade, aos poucos, vem sendo eliminada pelos químicos diante da variedade de novas metodologias que têm sido reportadas em recentes revisões bibliográficas, que evidenciam a aplicação da irradiação de micro-ondas como uma ferramenta indispensável para a síntese de novos espirocompostos.^{63–}

65

Aliada ao caráter ecológico, a versatilidade dos DES em termos de propriedades físico-químicas vem despertando o interesse dos pesquisadores em síntese orgânica no que diz respeito a este tipo de solvente. A sua ampla capacidade de solubilização, apontada por Marcus,⁶⁶ favorece a utilização destes sistemas em diversas reações orgânicas, entre elas as de obtenção de espirocompostos baseados no núcleo oxindólico.

Baseando-se nos princípios da Química Verde, Zhang e colaboradores⁶⁷ relatam a utilização de um DES constituído por ChCl e ureia como meio reacional para obtenção de compostos espiro que combinam diidropiridinas ao núcleo indólico, partindo-se de derivados de isatina (Figura 2.13).

Figura 2.13 – Obtenção de espirocompostos baseados em núcleos oxindólico/diidropiridínicos utilizando ChCl/ureia como solvente



Fonte: Adaptado de Zhang e colaboradores⁶⁷

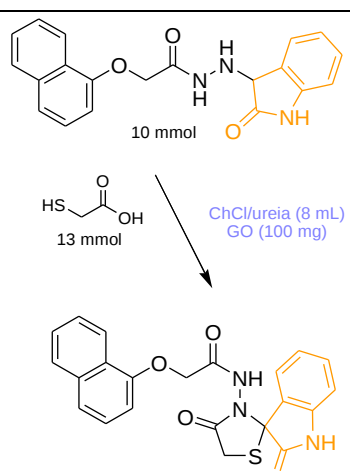
O protocolo apresenta uma proposta de reação *one-pot* multicomponente catalisada por molibdênio suportado em óxido de grafeno/óxido férrico ferroso ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO-Mo}$), na qual o

ChCl/ureia (1:2) mostrou-se como solvente ideal, garantindo rendimentos superiores a 80% para todos os compostos sintetizados. Nestes ensaios, foram utilizados 20 mg do catalisador e 1 mL do DES, para cada mmol do derivado de isatina utilizado como precursor do núcleo indólico.

A possibilidade de recuperação e reutilização do DES, descrita pelos autores, reforça o potencial para aplicação industrial do método, dada a importância farmacêutica tanto dos derivados indólicos quanto diidropiridínicos. A utilização de micro-ondas como fonte de aquecimento também é um ponto de destaque no trabalho, considerando que o tempo reacional demandado sob aquecimento convencional é quatro vezes maior, apesar da manutenção dos rendimentos.

Um relato similar apresenta a utilização deste mesmo DES como coadjuvante na obtenção de híbridos isatina/tiazolidina, visando a obtenção de compostos dotados de atividade biológica.⁶⁸ O ChCl/ureia (1:2) foi utilizado, inicialmente, na síntese das bases de Schiff a partir de isatina e hidrazidas. O produto obtido foi submetido à reação com ácido tioglicólico, sob catálise com óxido de grafeno (OG), para gerar uma série de espirocompostos representados pela reação modelo a seguir (Tabela 2.1). Com isso, foi verificado um aumento expressivo no rendimento, assim como uma queda no tempo reacional de 24 para 4 h.

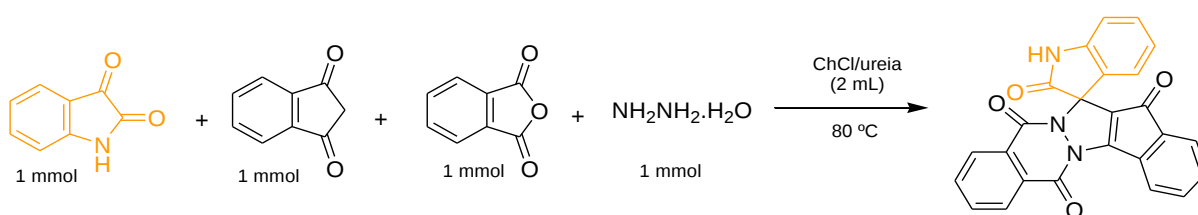
Tabela 2.1 – Otimização das condições reacionais para a síntese de espiro isatina/tiazolidinas utilizando ChCl/ureia como solvente

Reação	Solvente	Catal.	Aquecimento	Tempo (h)	Rend. (%)
	Dioxano	-	Refluxo	24	-
	Dioxano	OG	t.a.	24	Traços
	Dioxano	OG	Refluxo	24	46
	Água	-	Refluxo	24	-
	Água	OG	Refluxo	24	51
	Água	-	Refluxo	24	-
	ChCl/ureia	OG	t.a.	24	Traços
	ChCl/ureia	OG	Refluxo	4	88

Fonte: Adaptado de Bakht⁶⁸

A aplicabilidade dos DES vai além da sua utilização como solvente reacional, o que vem sendo demonstrado por diversos outros estudos nos quais o seu potencial catalítico é explorado. Rajawat e colaboradores⁶⁹ descrevem a síntese de espirocompostos a partir de reações multicomponentes, promovidas na ausência de catalisador em meio reacional de ChCl/ureia (1:2). Estas reações envolveram a utilização anidrido ftálico, hidrato de hidrazina, derivados de isatina e diferentes dicetonas/diamidas para a obtenção de oxindóis espiroanelados com 1,4-ftalazinodiona (Figura 2.14).

Figura 2.14 – Obtenção de espirocompostos baseados em oxindol/ftalazinodiona utilizando ChCl/ureia como solvente



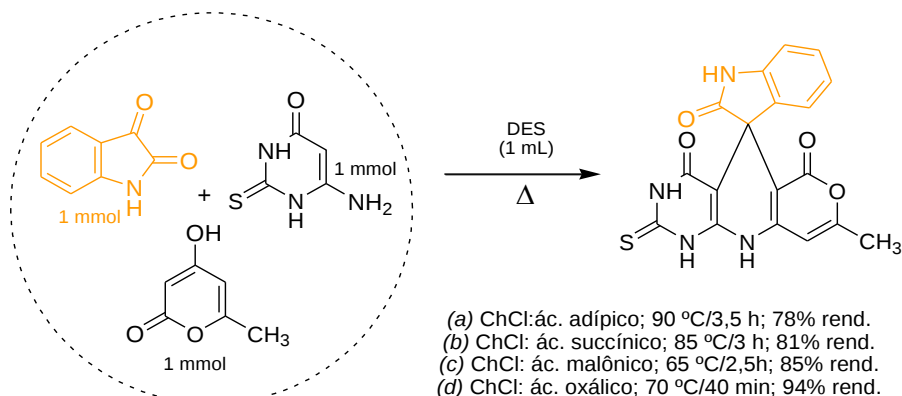
Fonte: Adaptado de Rajawat e colaboradores⁶⁹

Os autores também avaliaram a aplicação de diferentes sistemas solvente/catalisador (EtOH/piperidina e EtOH/trietilamina) para fins de otimização das condições reacionais. No entanto, apenas a utilização dos DES foi capaz de combinar os menores tempos e rendimentos reacionais. A evaporação da água presente na fase aquosa recolhida na etapa de isolamento dos produtos permitiu a reutilização do DES em quatro ciclos reacionais sem que houvesse comprometimento do seu efeito catalítico.

Este mesmo grupo de pesquisa investigou o emprego de DES baseados em ChCl e diferentes diácidos carboxílicos homólogos (ácidos oxálico, malônico, succínico e adípico) como sistema solvente/catalisador na obtenção produtos espirocíclicos baseados nos núcleos oxindólico e pirimidínicos, conforme apresentado na Figura 2.15.⁷⁰

Os sistemas mostraram-se promissores para a reação multicomponente proposta, de modo que foi observada a diminuição do tempo requerido e aumento do rendimento conforme recorria-se a DES baseados em doadores de ligação de hidrogênio (diácidos) de cadeia mais curta. Desta forma, o sistema ChCl/ácido oxálico (1:1) foi eleito como sistema ideal para a síntese dos demais compostos da série, resultando em rendimentos predominantemente superiores a 90%.

Figura 2.15 – Estudo de diferentes DES como solventes na síntese de espirocompostos baseados em oxindol/pirimidinas

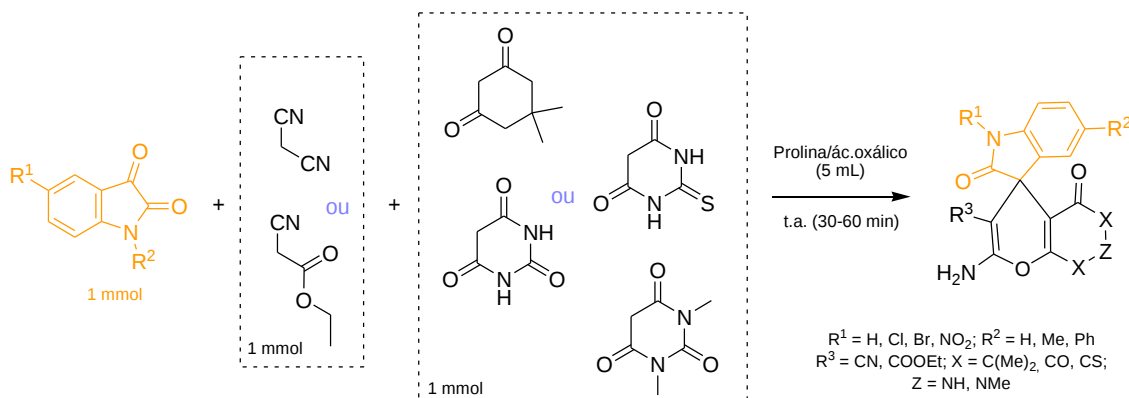


Fonte: Adaptado de Khandelwal e colaboradores⁷⁰

Outros sistemas reacionais catalisados por DES nos quais o ácido oxálico desempenha o papel de HBD são também relatados por Chandam e colaboradores.⁷¹ Estes autores detalham o uso de uma mistura prolina/ácido oxálico (1:1) como meio ideal para a obtenção de um composto espirocíclico, partindo-se de uma reação *one-pot* entre dimedona, isatina e malonitrila.

Conforme apresentado na Figura 2.16, os produtos obtidos apresentam uma porção oxindólica e outra tetrahidrocromênica unidas por um carbono quaternário. As condições reacionais de síntese foram utilizadas como base para a obtenção de uma série mais ampla de estruturas similares, com rendimentos de 78% a 94%. Além dos altos rendimentos, os autores chamam a atenção para a economia de átomos envolvida nestas reações, um dos principais atrativos da Química Verde.

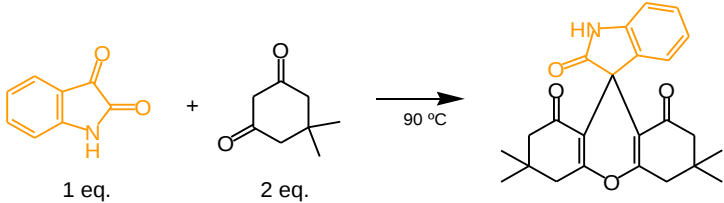
Figura 2.16 – Síntese de espirocompostos baseados em núcleos oxindol/tetrahidrocromeno utilizando prolina/ácido oxálico como solvente



Fonte: Adaptado de Chandam e colaboradores⁷¹

Em uma pesquisa realizada posteriormente, este mesmo DES foi aplicado à síntese de espiroxantenodionas obtidas através de uma reação pseudomulticomponente entre isatina e dimedona na proporção de 1:2, respectivamente.⁷² Os autores realizaram um estudo amplo do efeito do solvente na reação, conforme apresentado na Tabela 2.2, a seguir.

Tabela 2.2 – Avaliação de diferentes solventes na reação de obtenção de espirocompostos baseados em oxindol/xantenodionas



1 eq. 2 eq. 90 °C

Solvente	Tempo (min)	Rendimento (%)
-	360	10
Água	300	20
Glicerol	240	40
Polietilenoglicol (PEG)	120	55
Etilenoglicol	110	50
2,2,2-Trifluoroetanol	100	60
Cloridrato de guanidina/Ureia	160	28
ChCl/Ácido oxálico	55	72
Ácido oxálico/Glicina	50	74
Ácido oxálico/Prolina	30	82
ChCl/Ureia	30	60
Dimetil ureia/Ácido cítrico	65	70
ChCl/SnCl ₂	45	71

Fonte: Chandam e colaboradores⁷²

Os resultados apresentados por Chandam e colaboradores⁷² demonstram que a condução da reação tanto na ausência de solvente quanto utilizando solventes verdes convencionais (água, glicerol, polietilenoglicol, etilenoglicol e 2,2,2-trifluoroetanol) demandam um tempo reacional notoriamente maior em comparação às reações utilizando-se os DES. Este comportamento foi verificado para todos os DES avaliados, com exceção do cloridrato de guanidina/ureia, sendo que os sistemas envolvendo ácidos orgânicos em sua composição garantiram a obtenção dos melhores rendimentos.

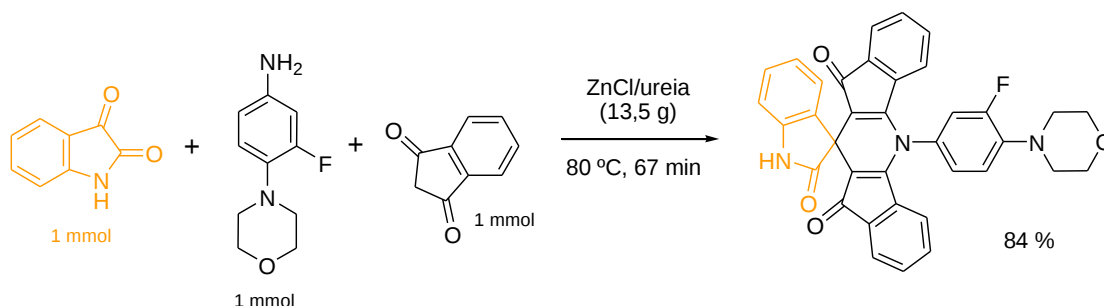
A seleção do DES prolina/ácido oxálico levou em consideração a melhor relação entre tempo e rendimento, assegurando o sucesso da síntese dos demais compostos da série, ou seja, espirocompostos derivados de isatinas substituídas na posição 1 ou 5.

O sistema ZnCl_2 /ureia também tem sido amplamente explorado em reações desta natureza, representando uma alternativa para síntese de oxindóis espiroanelados a outros núcleos heterocíclicos.⁷³ Nishtala e colaboradores⁷⁴ relatam a utilização deste DES como solvente/catalisador em reações multicomponente *one-pot* entre derivados de isatina e 4-morfolino anilina, combinadas a diferentes compostos ativados por C–H enolizáveis (ácido barbitúrico, 4-hidroxicumarina, 1,3-indandiona, dimedona), a fim de gerar uma série de compostos com potencial atividade antineoplásica e antioxidante.

A utilização do ZnCl_2 /ureia como solvente teve impacto positivo no processo, diminuindo o tempo e temperatura de reação, assim como aumentando o rendimento das mesmas. Além disso, a aplicação desse DES dispensa a utilização do ácido *p*-toluenossulfônico (20 mol %) como catalisador da reação, o qual mostra-se indispensável na reação em meio de água ou etilenoglicol.

A avaliação *in vitro* do potencial anticâncer revelou atividade expressiva de um dos espiro-oxindóis frente às linhagens celulares MCF7 e HeLa, os quais foram endossados pelos resultados do *docking* molecular, exibindo a menor energia de ligação ($10,72 \text{ kcal mol}^{-1}$) com a proteína-alvo avaliada (receptor do fator de crescimento epidérmico - EGFR). A estrutura deste espirocomposto é mostrada na Figura 2.17, através da qual é possível verificar a presença de dois núcleos indanônicos condensados à porção diidropiridínica da molécula.

Figura 2.17 – Obtenção de espirocompostos baseados nos núcleos oxindólico e indanônico



Fonte: Nishtala e colaboradores⁷⁴

Zhang e colaboradores⁷⁵ também recorrem à utilização de DES associados à irradiação por micro-ondas como método para síntese de espiro[indolin-3,4'-pirazol[3,4-b]piridinas]. Estes autores avaliaram uma série de solventes na otimização das condições reacionais, entre

eles alguns DES à base de ChCl combinado à diferentes doadores de ligação de hidrogênio, como carboidratos, álcoois, amidas, ácidos carboxílicos e polióis renováveis.

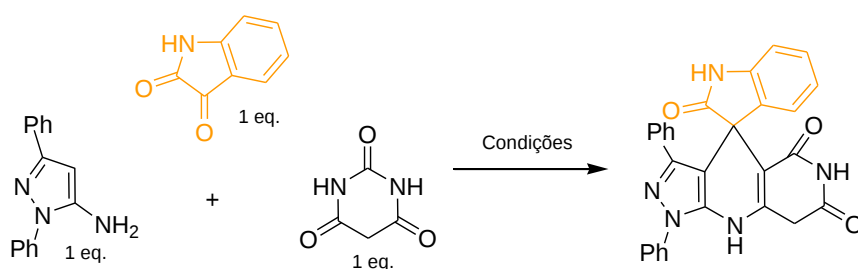
A mistura de ChCl com ácido láctico na proporção de 1:2 mostrou-se efetiva para síntese *one-pot* do composto desejado com 95% de rendimento, após 20 min de irradiação de a 60 °C. Os autores utilizaram 1,5 mL deste solvente para reações envolvendo quantidades equimolares (1 mmol) de cada um dos componentes da reação (derivados de isatina, compostos pirazólicos e 1,3-dicarbonilados).

Os experimentos de controle demonstraram que, mesmo após uma hora de irradiação, a reação não se processa efetivamente na presença dos componentes dos DES separadamente, resultando em 35% de rendimento quando conduzida em ChCl, e em 20% em ácido láctico.

Os autores constataram, ainda, que a utilização de micro-ondas como fonte de aquecimento é um fator fundamental para manutenção dos baixos tempos de reação, tendo em vista que a reação realizada sob aquecimento convencional demandou duas horas e apresentou rendimento relativamente inferior.

Os rendimentos reacionais utilizando-se ChCl/ácido láctico e micro-ondas mantiveram-se altos com a realização da reação na escala de 100 mmol, bem como após a recuperação e reutilização do solvente em até oito ciclos. Este conjunto de atributos, além do amplo escopo de substrato e a incrementação de DES como um meio e catalisador biodegradável, demonstram a eficiência deste protocolo em relação aos relatos prévios da literatura, conforme apresentado na Tabela 2.3.

Tabela 2.3 – Métodos reportados na literatura para obtenção de espiroindolinas/pirazolpiridinas



Método	Tempo	Rendimento (%)
Ácido p-toluenossulfônico, H ₂ O, refluxo	24 h	90
Alúmen, [Bmim]PF ₆ , 100 °C	30 min	95
Complexo de Sn imobilizado sílica-gel, H ₂ O, refluxo	90 min	83
ChCl/ác. láctico (1:2), irradiação MO, 60 °C	20 min	95

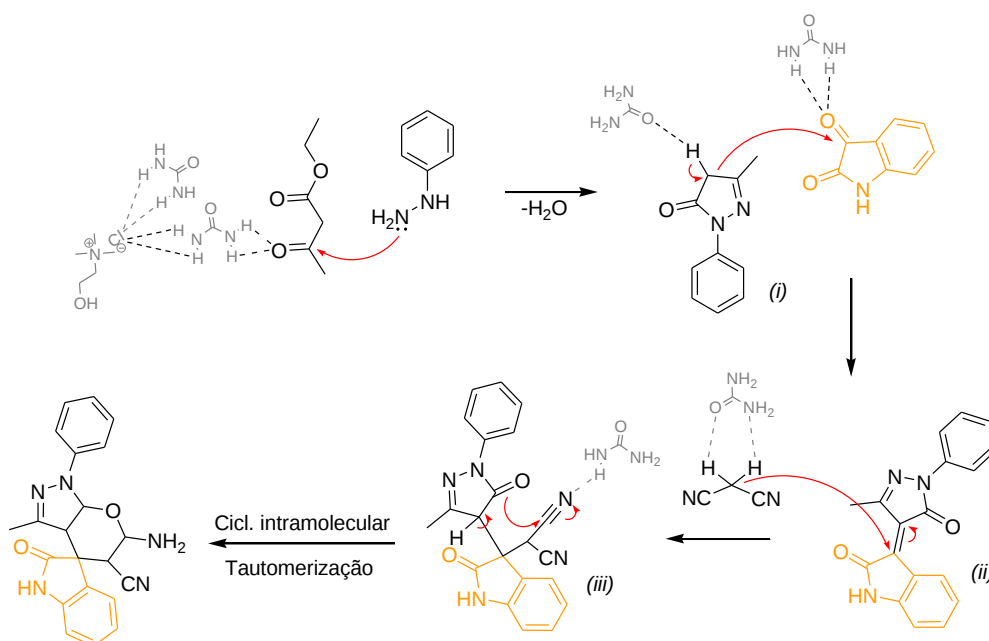
Em uma pesquisa recente, a obtenção de compostos espiro baseados na associação de núcleos oxindólico, pirânico e pirazólico é relatada por Devi e colaboradores.⁷⁶ Este grupo de pesquisadores explora a utilização de ChCl/ureia (2:1) em um processo *one-pot* envolvendo quatro componentes: β -cetoésteres, hidrazinas, isatina e compostos de metileno ativos.

Com exceção da síntese dos DES, este protocolo dispensa o uso de fontes de aquecimento, fator que, aliado aos rendimentos na faixa de 80%, representa um atrativo deste protocolo de síntese.

Além disso, a estabilidade do sistema ChCl/ureia foi comprovada através da análise espectral das frequências de ligação registradas para espectros do DES recém-preparado e após a reciclagem. Os espectros de infravermelho obtidos para o DES após o primeiro e o segundo ciclo apresentam o mesmo padrão de picos, reforçando possibilidade de utilização do solvente recuperado para vários sistemas reacionais.

O mecanismo de reação proposto (Figura 2.18) sugere, inicialmente, uma reação de condensação entre as hidrazinas e β -cetoésteres, gerando os derivados de 5-pirazolona (*i*). A condensação de Knoevenagel entre a isatina e o intermediário (*i*) resulta no aduto (*ii*), que reage com os compostos de metileno (representado pela malononitrila) através de uma reação de Michael.

Figura 2.18 – Mecanismo resumido proposto para a obtenção de compostos espiroindólicos, via reação entre quatro componentes

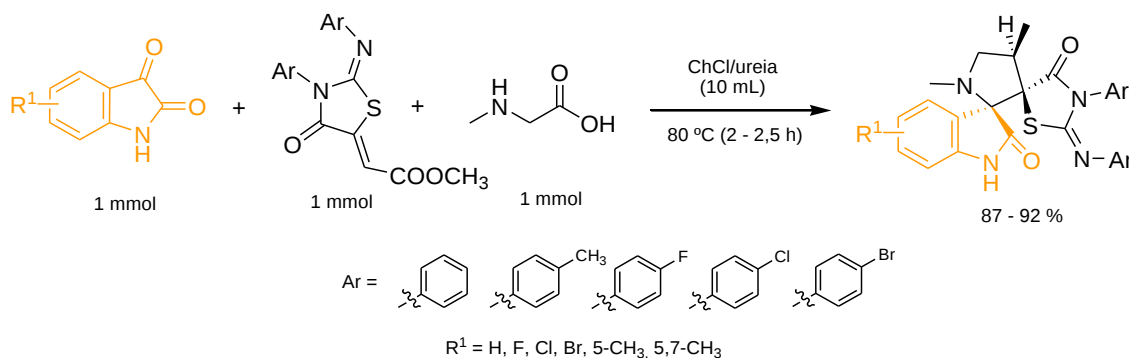


Fonte: Devi e colaboradores⁷⁶

A ciclização intramolecular do composto (iii), resulta no produto espirocíclico desejado. É possível verificar que os constituintes do DES atuam em todas as etapas do mecanismo, aumentando a reatividade das porções carbonílicas envolvidas nas reações citadas.

Recorrendo à uma reação de cicloadição 1,3-dipolar multicomponente, Singh e colaboradores⁷⁷ descrevem a utilização de ChCl/ureia (1:2) na obtenção de híbridos moleculares baseados em pirrolidinas diespirocíclicas. O procedimento consiste na reação *one-pot* entre isatina, sarcosina e uma série de dipolarófilos 2-amino-4-oxotiazolidina-5-ilideno, sob aquecimento convencional, resultando em um processo regio e diastereosseletivo (Figura 2.19)

Figura 2.19 – Obtenção de espiro oxindóis a partir de reação multicomponente de cicloadição

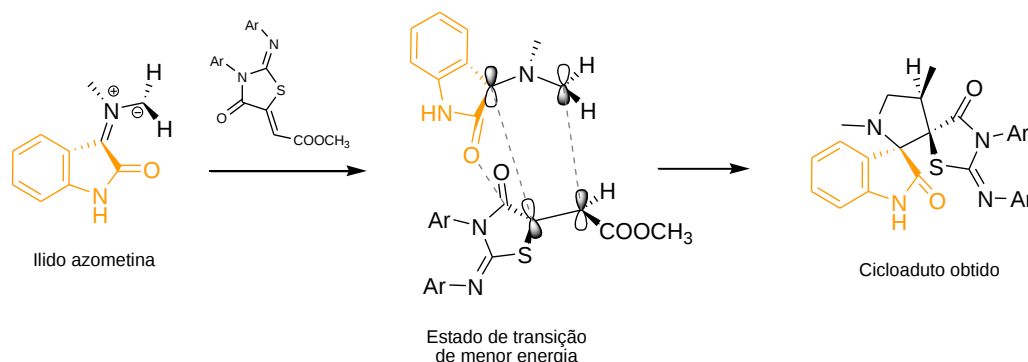


Fonte: Adaptado de Singh e colaboradores⁷⁷

Embora a reação tenha se mostrado viável em todos os solventes avaliados (tolueno, 1,4-dioxano, acetonitrila, metanol e etanol), os valores de rendimento, *a priori* moderados, aumentaram significativamente com a aplicação do DES como solvente e, conseqüentemente, catalisador na 1,3-cicloadição.

Neste processo, apenas um dos estados de transição calculados favorece interações orbitais secundárias, diferentemente dos demais, que além da ausência destas interações, são desfavorecidos pelas repulsões eletrostáticas resultantes da aproximação de carbonilas do ilido e do dipolarófilo (Figura 2.20).

Figura 2.20 – Representação do estado de transição de menor energia na obtenção de compostos do tipo diespiro *via* cicloadição



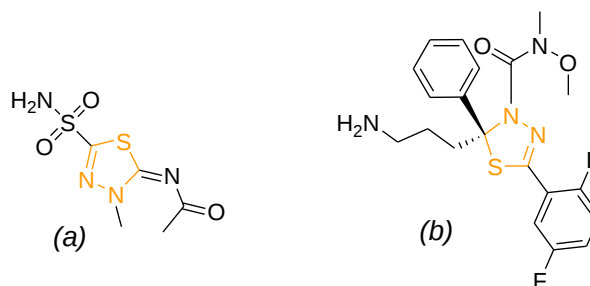
Fonte: Adaptado de Singh e colaboradores⁷⁷

Esta breve revisão da literatura reforça o potencial dos DES como solvente/catalisador, em especial, para condução de reações multicomponentes. Observa-se a predominância de protocolos reacionais envolvendo o sistema ChCl/ureia (1:2), possivelmente, devido ao seu ponto eutético bastante atraente (12 °C), que permite, inclusive, a realização de reações à temperatura ambiente. A ampla aplicação do ChCl associado a diferentes ácidos carboxílicos (lático, oxálico, malônico, entre outros) também é notória.

A importância da utilização de DES em sistemas reacionais visando a obtenção de espirocompostos, representada por estes exemplos, motivou o desenvolvimento dessa pesquisa, na qual busca-se por alternativas mais verdes para a síntese de uma série de espiro oxindóis baseados em 1,3,4-tiadiazolinas.

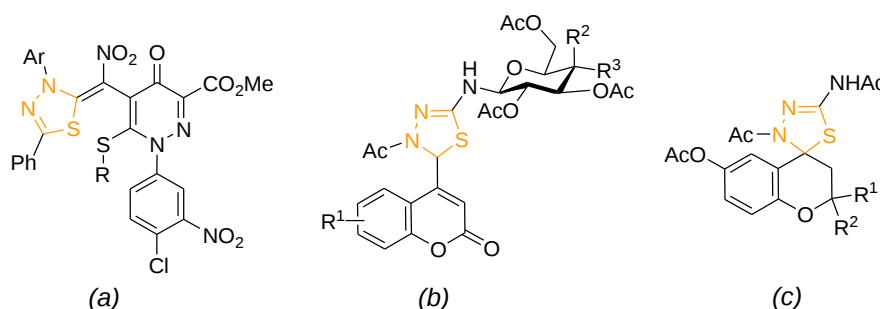
2.5 Compostos 1,3,4-tiadiazolínicos

As 1,3,4-tiadiazolinas constituem um grupo de compostos heterocíclicos derivados de tiadiazóis, que vêm se destacando no cenário farmacêutico em virtude das suas propriedades farmacológicas pronunciadas. Este núcleo encontra-se presente em fármacos disponíveis comercialmente, como a metazolamida (Figura 2.21a), que é amplamente utilizada no tratamento do glaucoma devido seu potencial inibitório da anidrase carbônica.⁶ Outro exemplo de droga dotada da porção 1,3,4-tiadiazolinínica é o Filanesib (Figura 2.21b), um inibidor da cinesina KIF11, recentemente investigado para tratamento do câncer, especificamente para o mieloma múltiplo.^{78,79}

Figura 2.21 – Estruturas da metazolamida (a) e do Filanesib (b)

Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Destacam-se, ainda, os compostos híbridos obtidos a partir da associação do núcleo 1,3,4-tiadiazolínico à sulfanil-piridazina (Figura 2.21a)⁸⁰ e cumarina (Figura 2.21b)⁸ para a obtenção de potenciais agentes antitumorais. A síntese de compostos espirocíclicos baseados em 1,3,4-tiadiazolinas, partindo-se de tiossemicarbazonas contendo o núcleo benzopirânico (Figura 2.21c) também é relatada para obtenção de compostos dotados de atividade anticancer.⁹

Figura 2.22 – Diferentes compostos dotados de atividade farmacológica contendo a porção 1,3,4-tiadiazolina

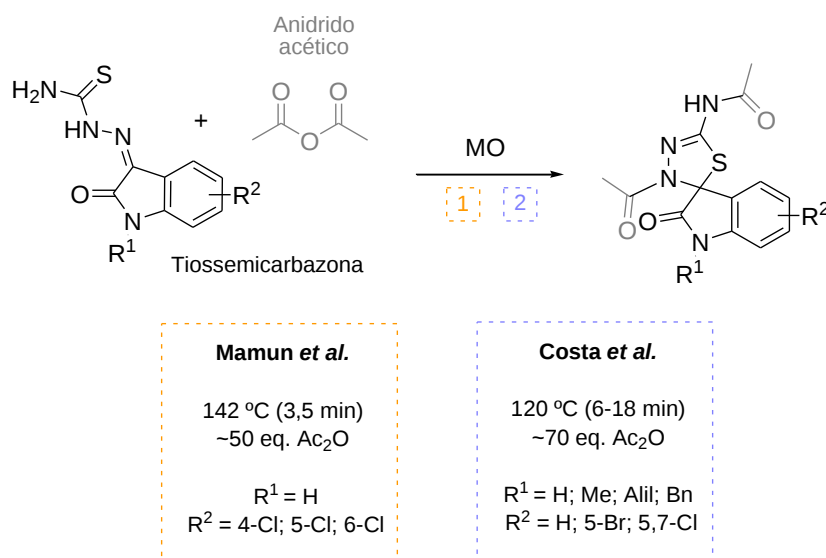
Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Diferentemente da química dos 1,3,4-tiadiazóis, que vêm sendo extensivamente revisada ao longo dos anos, os aspectos sintéticos das reações de obtenção das 1,3,4-tiadiazolinas limitam-se a poucos artigos de revisão.^{81,82} Diversas estratégias sintéticas são utilizadas para sua execução, entre elas, reações de condensação oxidativa e cicloadição de moléculas com múltiplas ligações carbono-nitrogênio,⁸³ como compostos diazo,⁸⁴ isotiocianatos⁸⁵ e nitriliminas.⁸⁶

No entanto, a principal via de obtenção é baseada na acetilação de tiossemicarbazonas sob aquecimento, conduzindo aos produtos desejados em tempos reacionais relativamente curtos quando realizadas sob irradiação por micro-ondas, conforme demonstrado por Mamum e colaboradores²⁴ e, mais recentemente, por Costa e colaboradores.⁸⁷ Estes autores recorrem a

este protocolo reacional para a obtenção de espirocompostos baseados nos núcleos indólico e 1,3,4-tiadiazolínicos (Figura 2.23).

Figura 2.23 –Obtenção de espiro-tiadiazolinas derivadas da isatina a partir de tiossemicarbazonas



Fonte: Elaborado pelo autor com base na literatura

Apesar deste ponto positivo, a síntese desses compostos ainda apresenta alguns aspectos passíveis de otimização, buscando uma melhoria tanto em termos de rendimento quanto em termos de protocolo, alinhando-se aos princípios da Química Verde.

Portanto, propomos a utilização de DES aliada ao aquecimento por irradiação por micro-ondas como condição reacional para obtenção destes espirocompostos a partir de uma reação multicomponente, visando a minimização da utilização de solventes tóxicos e inflamáveis bem como da quantidade de agente acetilante requerida no processo.

Capítulo 3

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar o potencial de solventes eutéticos profundos na síntese de espiro 1,3,4-tiadiazolinas derivadas da isatina por meio de reações *one-pot*, conduzidas em reator de micro-ondas, a partir de derivados de isatina, tiosemicarbazida e anidrido acético.

3.2 Específicos

- Sintetizar e caracterizar os derivados *N*-metilados, *N*-alilados e *N*-benzilados a partir da isatina;
- Sintetizar e caracterizar os homodímeros intermediários derivados da isatina;
- Sintetizar e caracterizar as tiosemicarbazonas homodiméricas intermediárias a partir dos homodímeros de isatina;
- Sintetizar e caracterizar as espiro 1,3,4-tiadiazolinas homodiméricas a partir das tiosemicarbazonas;
- Sintetizar e caracterizar os solventes eutéticos profundos a partir de ChCl e diferentes ácidos orgânicos;
- Otimizar as condições reacionais de síntese *one-pot* das espiro 1,3,4-tiadiazolinas utilizando DES como solvente;
- Sintetizar as espiro 1,3,4-tiadiazolinas monoméricas e diméricas, a partir dos derivados de isatina e bis-isatinas.

Capítulo 4

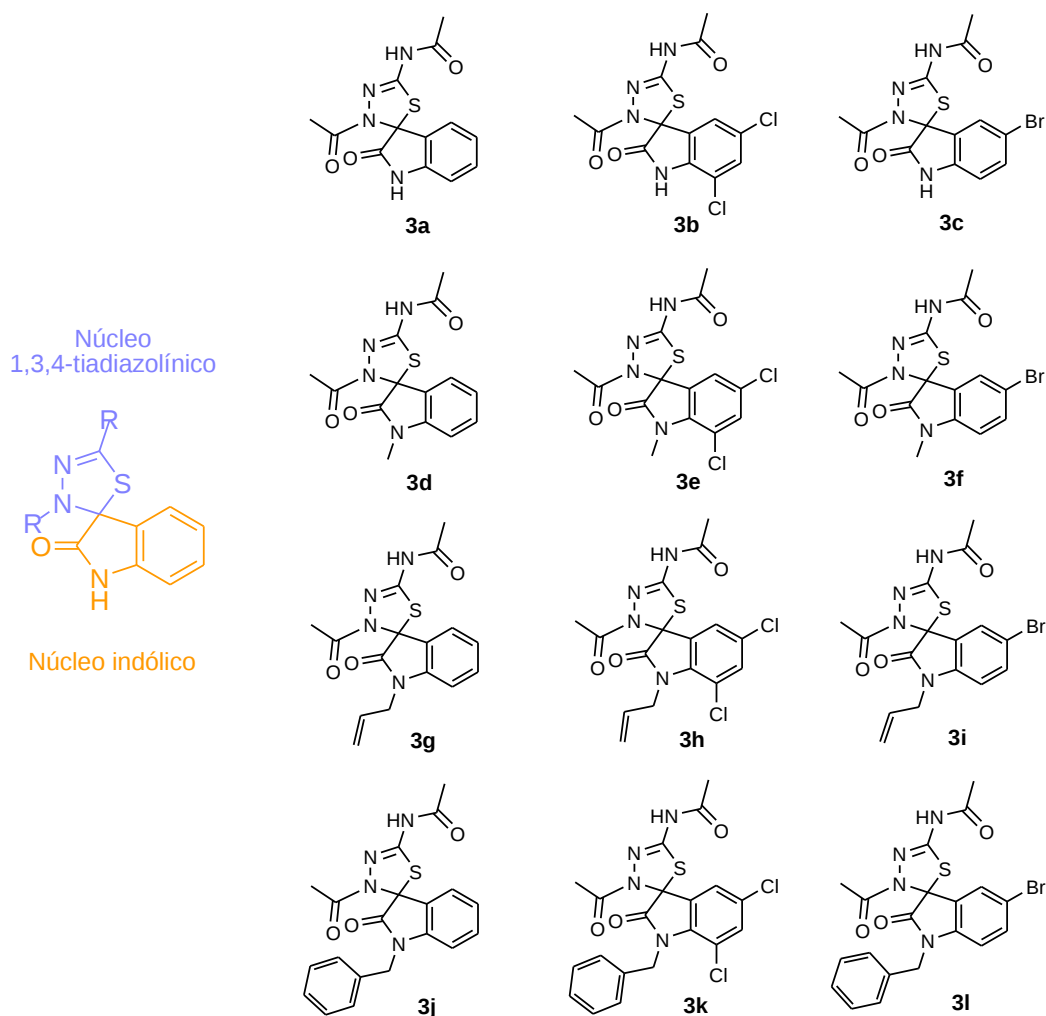
ESTRATÉGIA

4 ESTRATÉGIA

Baseando-se na importância que os protocolos ecoamigáveis vêm conquistando no cenário da Química Orgânica, representados pela abordagem de métodos mais eficientes e de menor impacto ambiental, propomos a síntese de doze espirocompostos baseados nos núcleos oxindólico e 1,3,4-tiadiazolínico, a partir de reações *one-pot* conduzidas em reator de micro-onda, utilizando-se DES ácidos como solvente.

A obtenção destes compostos (**3a-3l**), representados na Figura 4.1, é descrita na literatura (sendo nove deles, publicados por este grupo de pesquisa)⁸⁷ a partir de um rota sintética baseada em duas etapas: a conversão de isatinas às tiossemicarbazonas e a ciclização destas às 1,3,4-tiadiazolinas.

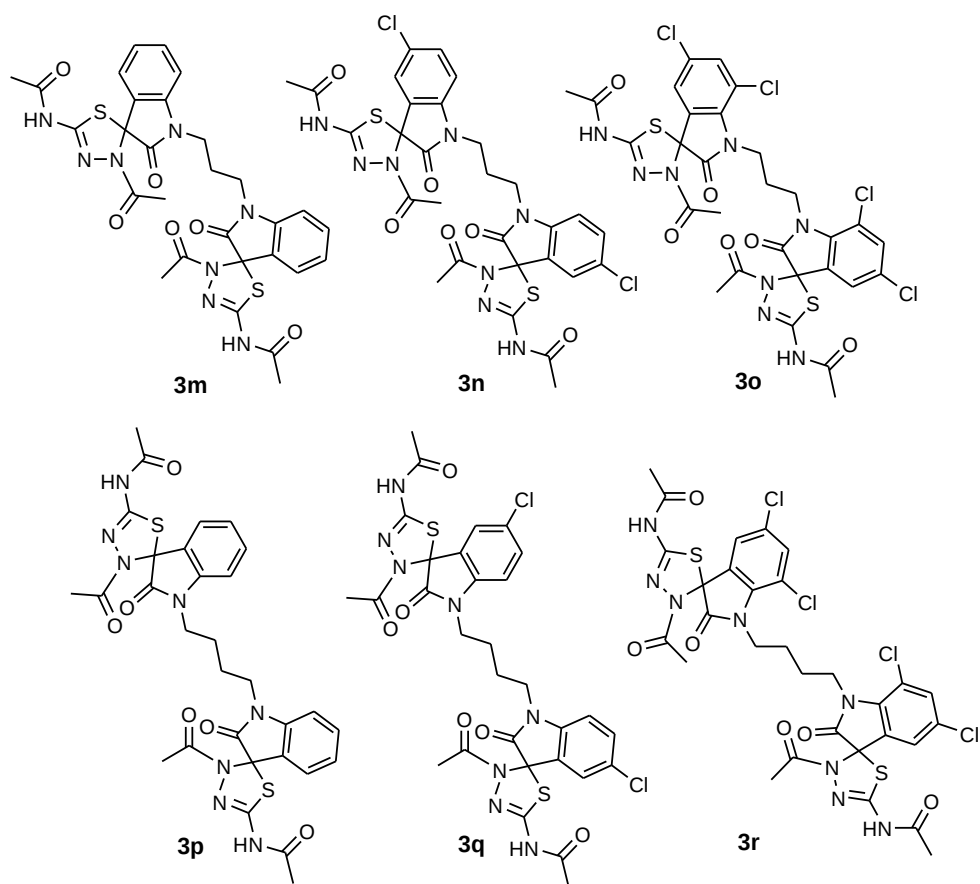
Figura 4.1 – Espiro 1,3,4-tiadiazolinas monoméricas derivadas de isatina propostas



Fonte: Elaborado pelo autor

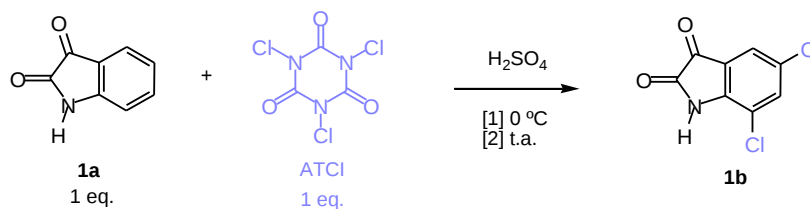
Adicionalmente, recorreremos à abordagem *twin drugs*, ou de drogas gêmeas, propondo a síntese de compostos similares e inéditos (**3m-3r**) (Figura 4.2), porém, a partir de bis-isatinas com diferentes espaçadores e substituintes na sua porção aromática. Dado o potencial farmacológico dos compostos dotados dos núcleos indólico e tiadiazolínico, a estratégia de homodimerização entra em cena como alternativa no design de moléculas bioativas, visando a obtenção de compostos dotados de maior eficácia e seletividade em relação aos monômeros que a originam.^{88,89}

Figura 4.2 – Espiro 1,3,4-tiadiazolinas diméricas derivadas de isatina propostas



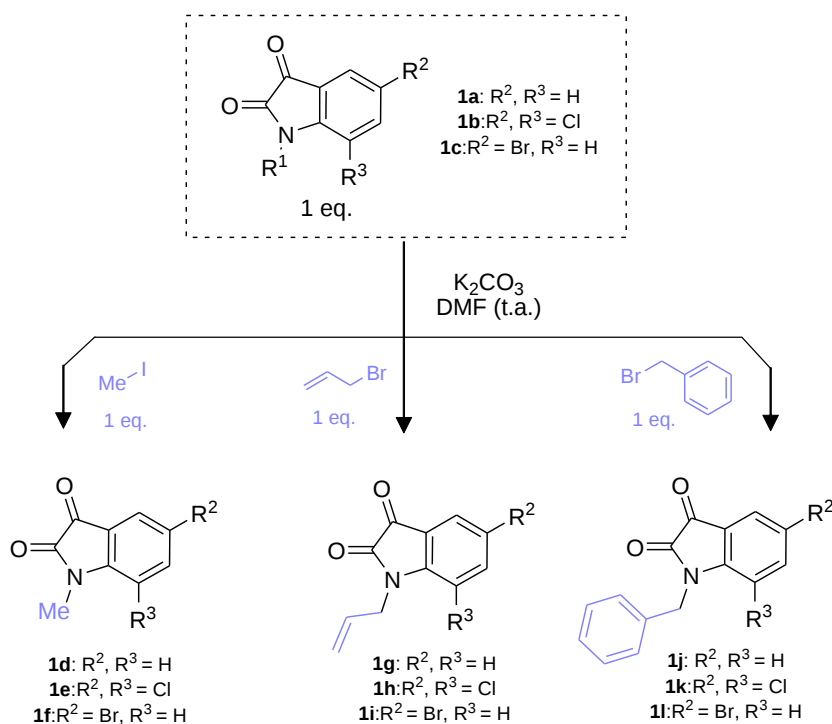
Fonte: Elaborado pelo autor

Os compostos **1d-1l**, utilizados como precursores para as tiadiazolinas, são previamente descritos na literatura e podem ser facilmente obtidos a partir da isatina (**1a**), da 5,7-dicloroisatina (**1b**) e da 5-bromoisatina (**1c**) (adquirida comercialmente). Apesar de também disponível comercialmente, recorreremos à cloração da isatina com ácido tricloroisocianúrico (ATCI) para obtenção da isatina 5,7-diclorada **1b**, conforme apresentado no esquema da Figura 4.3.

Figura 4.3 – Esquema de obtenção da isatina diclorada (**1b**) a partir da isatina (**1a**)

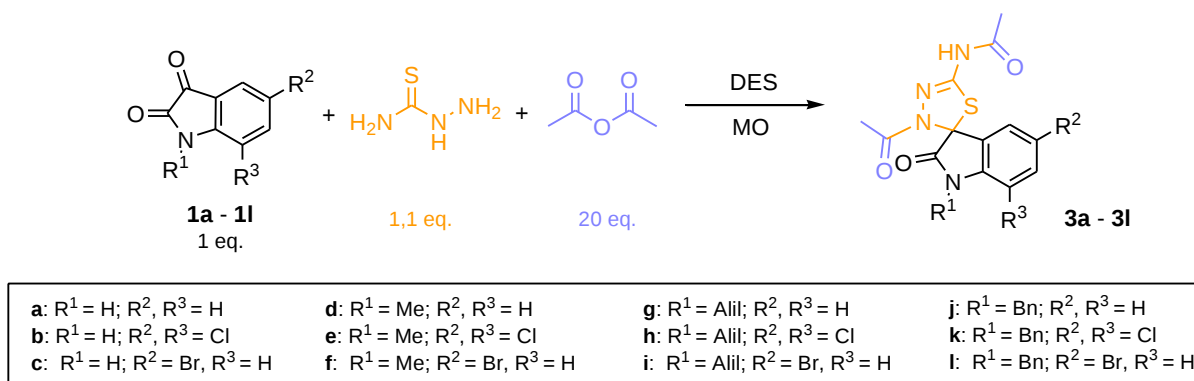
Fonte: Elaborado pelo autor

Para a obtenção dos derivados *N*-substituídos, os compostos **1a**, **1b** e **1c** foram submetidos às reações de *N*-alquilação, empregando-se o iodeto de metila (**1d-1f**), brometo de alila (**1g-1i**) ou cloreto de benzila (**1j-1l**), em meio básico e de atmosfera inerte (Figura 4.4).^{90,91}

Figura 4.4 – Esquema de obtenção da isatinas *N*-substituídas (**1d-1l**)

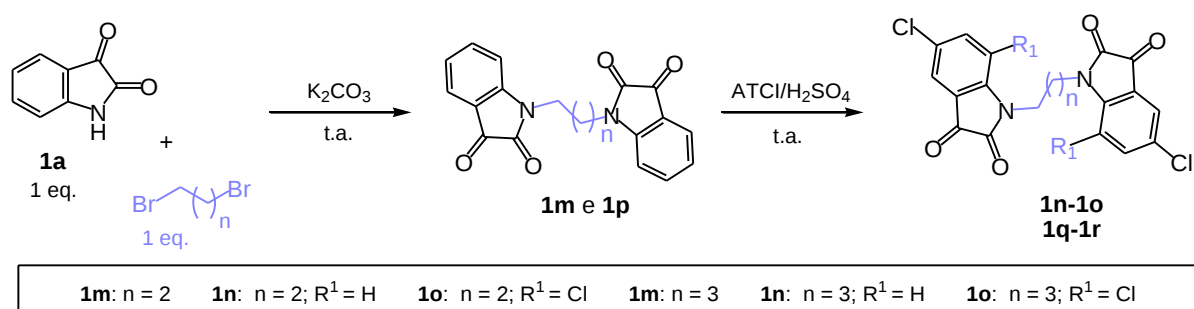
Fonte: Elaborado pelo autor

A etapa sintética final baseou-se na aplicação dos derivados de isatina **1a-1l** como material de partida para obtenção dos compostos espiro-tiadiazolínicos **3a-3l** via reações *one-pot* utilizando-se um DES em substituição aos solventes reacionais relatados (Figura 4.5). Esta reação multicomponente consiste na obtenção das 1,3,4-tiadiazolinas, dispensando a necessidade de síntese e isolamento prévio das tiossemicarbazonas, conforme relatos da literatura para compostos análogos.^{24,25,87,92}

Figura 4.5 – Esquema de síntese de espiro-tiadiazolinas rota via *one-pot*

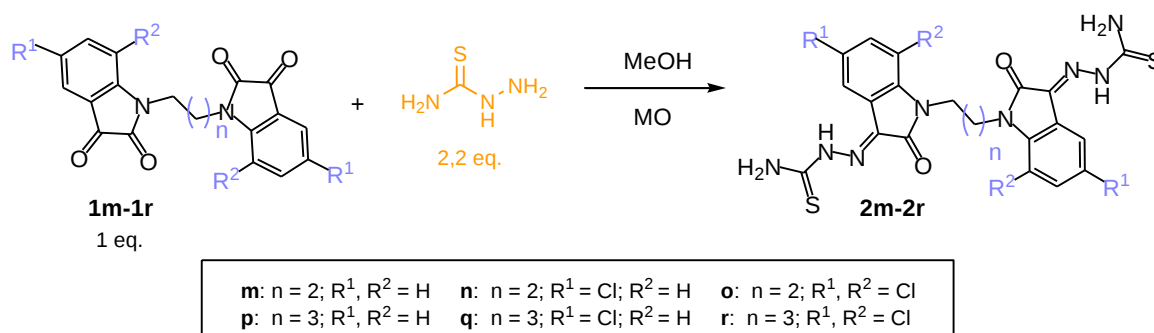
Fonte: Elaborado pelo autor

Uma vez que os compostos tiadiazolínicos diméricos são inéditos, propomos a síntese de **3m-3r**, inicialmente, a partir da rota sintética convencional para compostos monoméricos. As isatinas diméricas **1m** e **1p** foram sintetizadas reagindo-se a isatina na proporção de 2:1 com os agentes alquilantes 1,3-dibromopropano (para obtenção de **1m**) e 1,4-dibromobutano (para obtenção de **1p**), utilizando-se K₂CO₃ como base e *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente.^{93,94} A mono e dicloração destes dímeros de isatina, utilizando-se diferentes proporções de ATCl em H₂SO₄,⁹⁵ permitiu a obtenção dos compostos clorados **1n**, **1o**, **1q** e **1r** (Figura 4.6).

Figura 4.6 – Esquema de obtenção dos dímeros de isatina **1m** e **1n** e sua consequente cloração para obtenção dos dímeros clorados

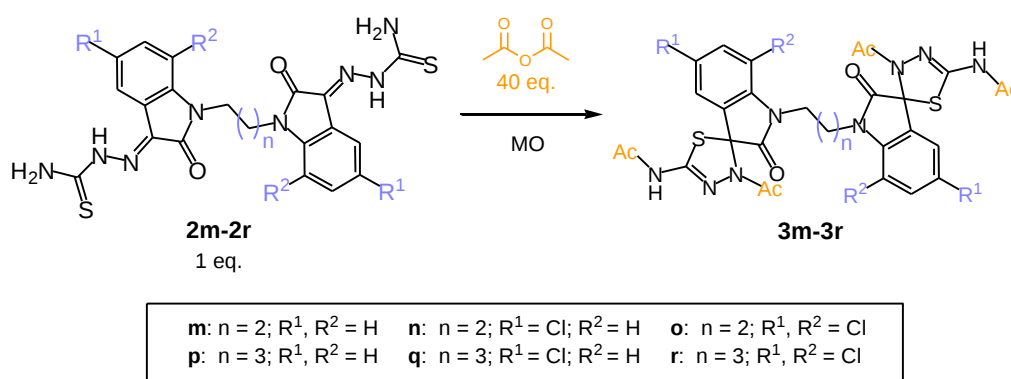
Fonte: Elaborado pelo autor

Em uma segunda etapa, a conversão das bis-isatinas **1m-1r** às tiossemicarbazonas diméricas **2m-2r** ocorreu mediante a reação de condensação com tiossemicarbazida em solução metanólica, utilizando a irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento,⁹⁶ sendo os dímeros mono e diclorados inéditos (Figura 4.7).

Figura 4.7 – Esquema de obtenção das tiossemicarbazonas diméricas **2m-2r**

Fonte: Elaborado pelo autor

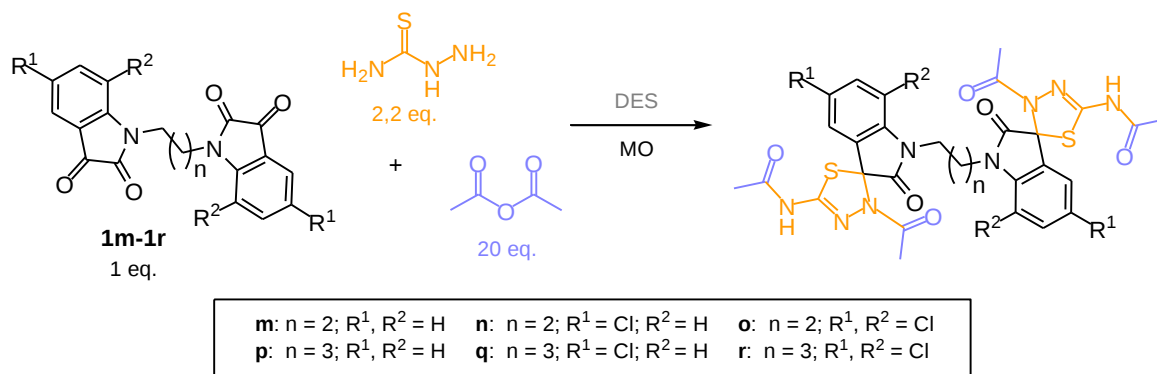
Após isoladas e caracterizadas, estas tiossemicarbazonas foram convertidas aos produtos de interesse, também inéditos, via acetilação com anidrido acético (Figura 4.8), conforme proposto por Mamun e colaboradores.²⁴

Figura 4.8 – Esquema de obtenção das espiro-tiadiazolinas diméricas **3m-3r**

Fonte: Elaborado pelo autor

A rota sintética alternativa consistiu em estender a aplicação do protocolo de reação *one-pot* para os compostos diméricos, promovendo a obtenção das espiro-tiadiazolinas diméricas (**3m-3r**) partindo-se da bis-isatinas (**1m-1r**) via reação multicomponente com tiossemicarbazona e anidrido acético, utilizando-se um DES como solvente (Figura 4.9).

Figura 4.9 – Esquema de obtenção de espiro-tiadiazolinas diméricas **3m-3r** a partir de **1m-1r**



Fonte: Elaborado pelo autor

Os compostos sintetizados foram caracterizados por meio das técnicas espectroscópicas de RMN 1H e ^{13}C , realizadas no Laboratório Multiusuário de Caracterização Analítica da Universidade Federal da Paraíba. Os compostos inéditos foram enviados ao Laboratório de Espectrometria de Massas da Universidade Federal de Goiás, para análise por espectrometria de massas.

Capítulo 5

RESULTADOS E DISCUSSÃO

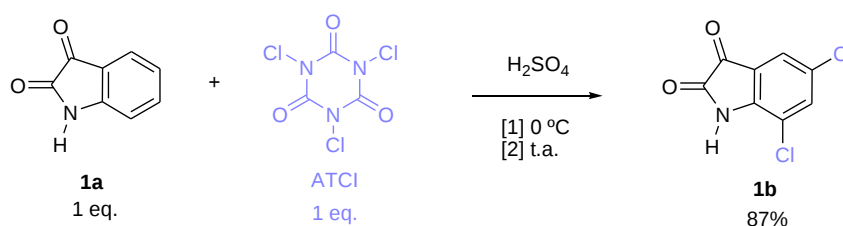
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos derivados de isatina

Os compostos utilizados como precursores das 1,3,4-tiadiazolinas foram obtidos a partir de protocolos previamente descritos na literatura, iniciando-se pela dicloração da isatina **1a** com o ATCI, para obtenção do composto **1b** via reações de substituição eletrofílica aromática (S_EAr).⁹⁵

Neste processo, H₂SO₄ concentrado é adicionado, gota a gota, à uma mistura de isatina e ATCI. Devido ao caráter altamente exotérmico do processo, o sistema foi resfriado por um banho de gelo durante a homogeneização da mistura e, em seguida, mantido à temperatura ambiente, até que a reação se completasse (Figura 5.1).

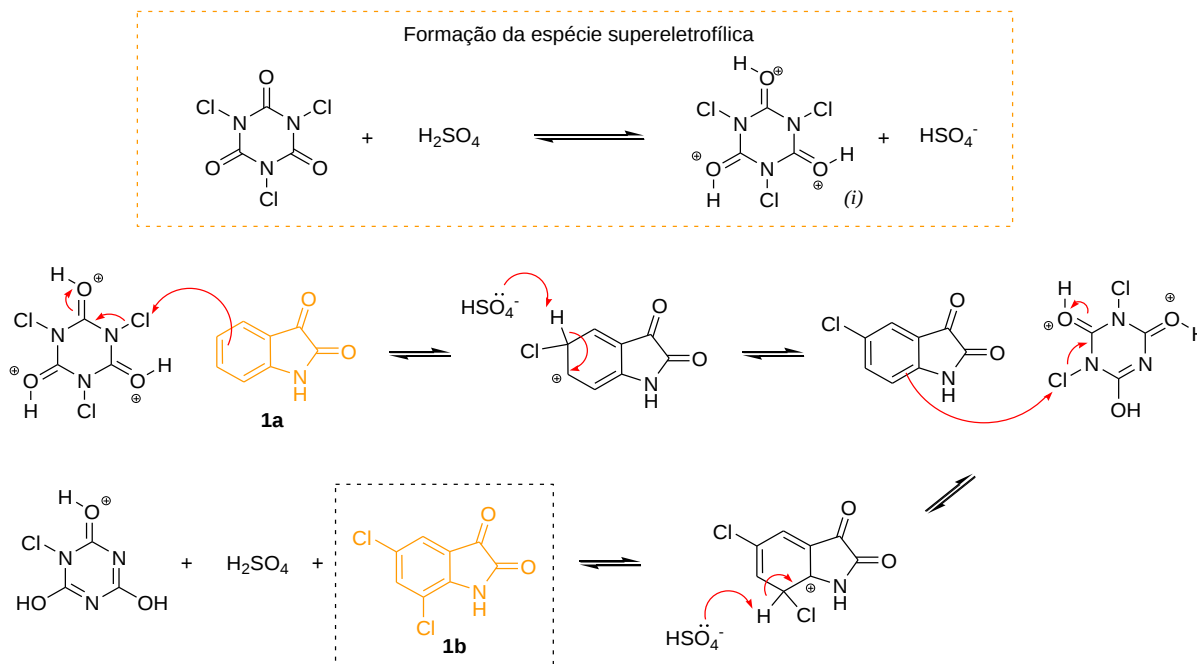
Figura 5.1 – Esquema reacional de síntese da 5,7-dicloroisatina (**1b**) a partir da isatina (**1a**)



Fonte: Elaborado pelo autor

A formação do produto foi acompanhada por CCDA, verificando-se o surgimento de um produto mais apolar em relação à isatina. O consumo total do reagente limitante foi constatado após 30 minutos de reação. A adição de gelo picado ao meio reacional resultou na precipitação de um sólido amarelo, facilmente isolado por filtração à vácuo. O produto diclorado foi obtido com rendimento de 87%, bastante próximo aos relatados na literatura.⁹⁷

O mecanismo de reação, apresentado na Figura 5.2, consiste na formação de uma espécie altamente eletrofílica através da poliprotonação do ATCI (*i*). Esta condição favorece o ataque dos elétrons π do anel aromático da isatina ao agente clorante, resultando na captação mais efetiva do cloro em virtude da diminuição da repulsão carga-carga.⁹⁸

Figura 5.2 – Mecanismo envolvido na síntese da 5,7-dicloroisatina (**1b**)

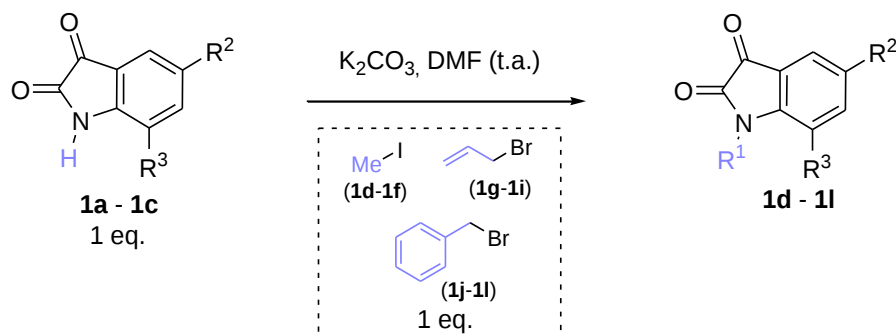
Fonte: Elaborado pelo autor

A isatina (**1a**), a 5,7-dicloroisatina (**1b**) e a 5-bromoisatina (**1c**) foram submetidas às reações de *N*-alquilação para obtenção dos demais derivados de isatina. Para tanto, cada um destes precursores foram *N*-metilados, *N*-alilados e *N*-benzilados à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, utilizando-se o DMF como solvente reacional, favorecendo, assim, a reação de $\text{S}_{\text{N}}2$.^{93,94}

Foi verificada, por CCDA, a conversão total dos compostos precursores aos respectivos derivados *N*-substituídos, os quais foram isolados via extração com acetato de etila. Todos os produtos sintetizados foram comparados aos padrões previamente obtidos e caracterizados no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM-PB).

Através dos resultados obtidos, apresentados na Tabela 5.1, é possível constatar a obtenção de rendimentos, predominantemente, superiores a 80%. Estes resultados estão de acordo com os obtidos em diversos outros trabalhos envolvendo derivados de isatina.^{99–101}

Tabela 5.1 – Rendimentos obtidos para as reações de *N*-alquilação (**1d-1l**) de isatina dos seus derivados diclorado (**1b**) e bromado (**1c**)



Composto	Substituinte			Rendimento ^[a] (%)
	R ¹	R ²	R ³	
1d	CH ₃	H	H	91
1e	CH ₃	Cl	Cl	87
1f	CH ₃	Br	H	93
1g	C ₃ H ₅	H	H	80
1h	C ₃ H ₅	Cl	Cl	84
1i	C ₃ H ₅	Br	H	83
1j	C ₇ H ₇	H	H	92
1k	C ₇ H ₇	Cl	Cl	81
1l	C ₇ H ₇	Br	H	65

^[a] rendimento isolado;

Fonte: Resultados da pesquisa

Entre todos os compostos sintetizados, observa-se um rendimento mais baixo para a 5-bromo isatina *N*-benzilada (**1l**) em relação aos demais derivados *N*-substituídos. Após o isolamento deste composto, o produto obtido apresentou-se na forma de uma mistura de um sólido e um líquido. Este comportamento se manteve mesmo após uma segunda lavagem com água, para remoção de algum possível resquício de DMF do meio reacional. Desta forma, o sólido obtido foi isolado através de filtração a vácuo, justificando o rendimento de 65%, apesar do consumo total da 5-bromo isatina (**1c**) utilizada como precursor na reação.

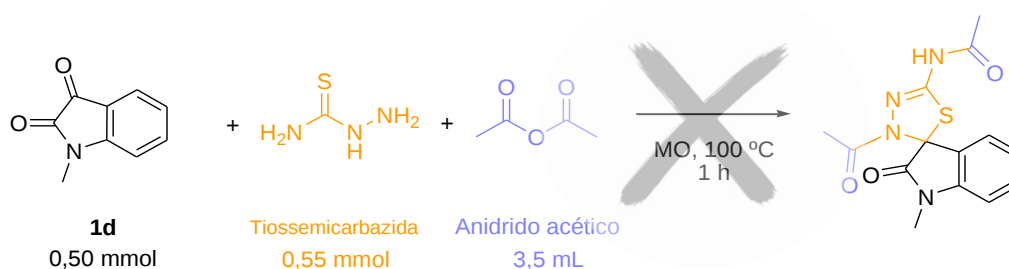
5.2 Síntese das tiadiazolinas monoméricas derivadas da isatina

Conhecendo as reações envolvidas na obtenção dos compostos espirocíclicos propostos nesta pesquisa, realizaram-se, inicialmente, alguns testes partindo-se da *N*-metil-isatina (**1d**). Estes experimentos tiveram por objetivo avaliar as limitações da metodologia convencional, a fim de garantir melhores resultados por meio de otimização das condições reacionais, além de validar a metodologia alternativa proposta.

A obtenção de compostos tiadiazolínicos via reação *one-pot* entre compostos carbonílicos e tiossemicarbazida em meio de anidrido acético, é relatada por Marganakop e colaboradores, sob aquecimento convencional.¹⁰² Apesar de não se tratarem de derivados de isatina, alguns dos compostos sintetizados por estes autores apresentam sistema espiro em sua estrutura, motivando-nos a explorar a aplicabilidade do protocolo em uma única etapa para os espirocompostos **3a-3l**.

Um dos ensaios aqui realizados consistiu na reação multicomponente entre *N*-metilisatina **1d** (0,50 mmol), tiossemicarbazida (0,55 mmol) e anidrido acético (3,5 mL), a fim de se verificar a ocorrência ou não de reação, inicialmente, na ausência de catalisador (Figura 5.3). Este sistema foi levado ao micro-ondas a 100 °C, contudo, não foi observada formação do produto, acompanhando-se a reação por CCDA.

Figura 5.3 – Representação da reação *one-pot* teste de síntese da tiadiazolina **3a**



*Reação realizada na ausência de catalisador e sob catálise com AcOH (3 gotas)

Fonte: Elaborado pelo autor

Repetindo-se este experimento sob catálise ácida, utilizando-se três gotas de ácido acético, também não foi possível verificar consumo do reagente **1d**. Ambos os testes foram acompanhados por CCDA, a cada 10 minutos, por um tempo total de uma hora, sob irradiação por micro-ondas.

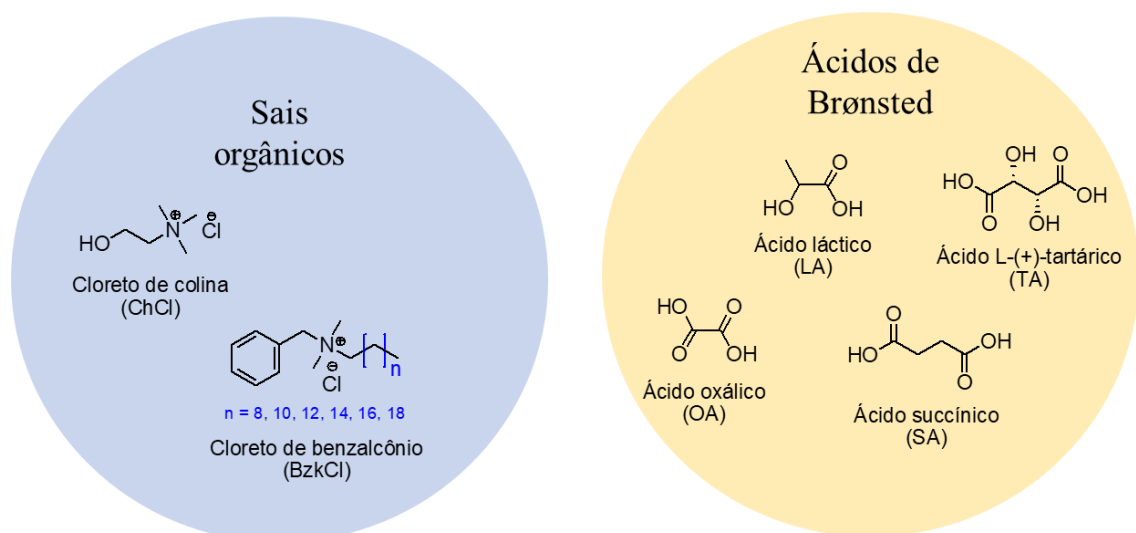
A utilização do anidrido acético não apenas como agente acetilante, mas também como solvente da reação de obtenção de 1,3,4-tiadiazolinas tem sido relatada em inúmeras pesquisas, resultando em razões estequiométricas que facilmente ultrapassam os 40 equivalentes,^{102,103} justificando a utilização de uma quantidade menor deste reagente nas reações *one-pot* aqui propostas.

5.2.1 Otimização dos parâmetros reacionais utilizando-se DES como solvente

Buscou-se, neste trabalho, a utilização de DES que apresentassem características ácidas, tendo em vista que os mecanismos reacionais de formação das tiossemicarbazonas e dos consequentes derivados espiro-tiadiazolínicos baseiam-se, predominantemente, em reações de adição à carbonila, conduzidas sob catalise ácida.

Com base nestas informações, propôs-se a aplicação de cinco DES nas reações de obtenção das 1,3,4-tiadiazolinas via reação *one-pot*, combinando-se diferentes aceptores (ChCl e BzkCl) e doadores de ligação de hidrogênio (ácidos láctico, oxálico, succínico e tartárico). apresentados na Figura 5.4.

Figura 5.4 – Estruturas químicas e respectivas siglas dos componentes dos DES estudados nesta pesquisa



Fonte: Elaborado pelo autor

Todos os DES foram sintetizados tendo como base protocolos previamente apresentados na literatura, cuja metodologia consiste no aquecimento em banho de óleo da mistura equimolar entre o HBA (sal orgânico) e o HBD (ácido de Brønsted), para obtenção de líquidos límpidos, incolores e estáveis à temperatura ambiente.^{104–106}

Nesta pesquisa, os tempos de obtenção variaram entre uma e duas horas sob aquecimento à 80 °C. Apenas o sistema ChCl/SA (1:1) demandou uma temperatura diferente no seu preparo (90 °C), visto que a mistura não apresentou o aspecto homogêneo esperado, conforme descrito na literatura, mesmo após uma hora sob aquecimento a 80 °C.⁷⁰

Estes sistemas foram avaliados por espectroscopia no infravermelho, apresentando um padrão similar dada a sua composição por ChCl e diferentes ácidos carboxílicos, conforme

espectros dispostos no Capítulo 9. A comparação entre os espectros dos DES e dos respectivos componentes demonstra manutenção dos estiramentos de C=O, porém, sofrendo um leve deslocamento para regiões de menor frequência. Por outro lado, também é possível verificar um alargamento das bandas de absorção de vibração de estiramento de –OH, possivelmente associadas à formação de um grande número de ligações de hidrogênio, conforme apontado por Wang e colaboradores.¹⁰⁷

As reações de obtenção da 1,3,4-tiadiazolinas foram acompanhadas por CCDA, sendo a primeira delas conduzida utilizando-se o DES ChCl/LA (1:1). Esta reação se processou em 10 minutos sob irradiação em micro-ondas, à temperatura de 100 °C, resultando em consumo parcial da *N*-metil-isatina (**1d**). O produto foi isolado por coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel, resultando em um rendimento de 56%, conforme resumido na Tabela 5.2.

Comportamento semelhante foi observado com o emprego do sistema ChCl/AO (1:1) para a reação, apresentando facilidade de solubilização tanto da *N*-metil-isatina (**1d**) quanto do anidrido acético, apesar de sua maior viscosidade aparente em relação ao ChCl/LA. Obteve-se um rendimento reacional de 79% e sem a formação de subprodutos, porém, com consumo incompleto da isatina, mesmo após aquecimento do meio por um tempo superior a 10 minutos.

Tabela 5.2 – Investigação do efeito do solvente na síntese *one-pot* de espiro-tiadiazolinas

DES	HBA	HBD	Rendimento ^[a] (%)
ChCl/LA	Cloreto de colina	Ácido láctico	56
ChCl/OA	Cloreto de colina	Ácido oxálico	79
ChCl/SA	Cloreto de colina	Ácido succínico	59
ChCl/TA	Cloreto de colina	Ácido tartárico	54
BzkCl/OA	Cloreto de benzalcônio	Ácido oxálico	29

^[a] rendimento isolado;

Fonte: Resultados da pesquisa

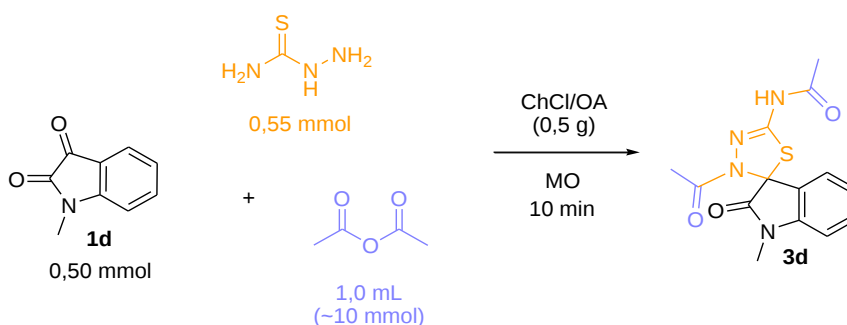
A utilização do DES ChCl/AS (1:1) garantiu uma maior facilidade para solubilização da isatina, porém, apresentou certa dificuldade em solubilizar o anidrido acético. O rendimento obtido foi de 59%, resultando em um produto com aspecto úmido em relação às demais sínteses, mesmo após secagem à vácuo e em estufa.

Na reação conduzida com o ChCl/TA (1:1), houve certa dificuldade para extração do produto com acetato de etila, sendo necessária a aplicação de diclorometano para este fim. O extrato obtido apresentou-se livre das impurezas retidas na base da CCDA, o que facilitou a obtenção do composto puro, via coluna cromatográfica. No entanto, este procedimento resultou em um produto com rendimento inferior ao das demais reações (54%). De maneira semelhante, Azizi e colaboradores¹⁰⁸ relatam dificuldade para condução de reações multicomponentes envolvendo espirocompostos oxindólicos em ChCl/TA em relação a outros DES avaliados. Os autores associam estes resultados à alta viscosidade do solvente, limitando a mobilidade das espécies e as consequentes colisões efetivas entre os materiais de partida.

Buscando minimizar a viscosidade do meio e a avaliar o efeito do HBA na reação *one-pot* proposta, também se utilizou o cloreto de benzalcônio juntamente com o ácido oxálico – devido ao melhor resultado obtido com este HBD – como componente em um DES. Utilizando-se o DES BzkCl/OA (1:1) foi possível garantir uma homogeneização mais efetiva dos reagentes em virtude da menor viscosidade deste solvente. Por outro lado, a formação expressiva de subprodutos e seu consequente impacto no rendimento da reação (29%) contribuiu para a escolha do ChCl/OA como meio reacional para a reação aqui estudada.

A fim de constatar que esta reação se processa em virtude da utilização do DES, em si, e não apenas da presença do componente ácido do solvente (HBD), também foi realizado um ensaio que consistiu na reação *one-pot* entre *N*-metil-isatina (**1d**) e tiossemicarbazida em meio de anidrido acético, utilizando-se ácido oxálico como catalisador. Foi observada formação de apenas traços do produto desejado, via CCDA, após uma hora de reação a 100 °C em reator de micro-ondas.

Em um segundo grupo de experimentos, foi analisada a influência da temperatura na reação de obtenção dos derivados espiro-tiadiazolínicos da isatina utilizando-se o sistema ChCl/OA como solvente. Assim como na otimização do DES utilizado, as reações foram acompanhadas por CCDA, e o efeito do parâmetro avaliado em função do rendimento reacional (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Investigação do efeito da temperatura na síntese *one-pot* de espiro-tiadiazolinas

Temperatura (°C)	Rendimento ^[a] (%)
80	67
100	79
120	41
150	- ^[b]

^[a] rendimento isolado; ^[b] não foi constatada (via CCDA) conversão do material de partida ao produto;

Fonte: Resultados da pesquisa

Esta otimização tomou como base o experimento a 100 °C, de modo que foi verificado um decréscimo expressivo no rendimento reacional com o aumento da temperatura para 120 °C. Constatou-se que o aumento da temperatura compromete a formação do produto, o que se mostrou mais evidente com a execução do experimento à temperatura de 140 °C, pois, nestas condições, não houve a conversão da *N*-metil-isatina (**1d**) ao espirocomposto tiadiazolínico **3d**.

Com base neste comportamento, procedeu-se com a avaliação da reação à temperatura de 80 °C, inferior à da reação-base, na qual ocorreu apenas consumo parcial do material de partida, mesmo aumentando-se o tempo de reação. O rendimento obtido (67%) também foi inferior ao experimento realizado à temperatura de 100 °C, resultando na adoção deste valor de temperatura para as demais reações usando os derivados da isatina.

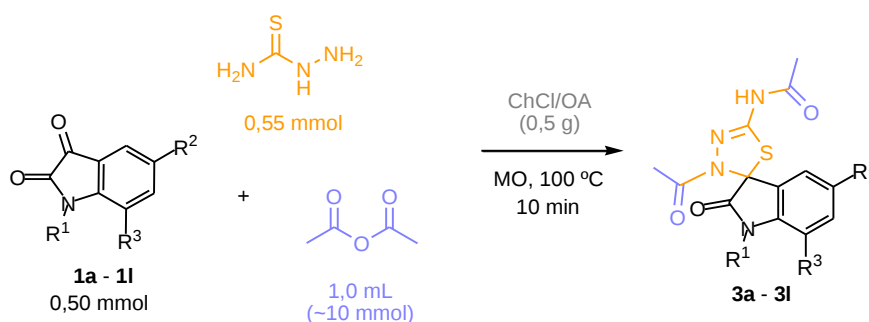
5.2.2 Aplicação dos DES à síntese *one-pot* das espiro-tiadiazolinas

Partindo-se dos parâmetros otimizados, o método foi aplicado para a obtenção de uma série de espiro-tiadiazolinas a partir de derivados da isatina, via reação *one-pot*. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica, sendo os rendimentos obtidos apresentados na Tabela 5.4.

Com base nos dados apresentados na tabela, foi possível verificar uma melhoria nos rendimentos para três das reações *one-pot* avaliadas em comparação com os respectivos rendimentos globais das reações multietapas, sendo elas as reações de obtenção dos compostos

3b, **3d** e **3h**. O melhor resultado foi observado para o composto espiro-tiadiazolínico derivado de isatina *N*-metilada **3d**, cujo rendimento teve um crescimento de 46% para 79% com a aplicação da metodologia *one-pot*.

Tabela 5.4 – Comparação entre os rendimentos obtidos nas reações *one-pot* e multietapas para obtenção das espiro-tiadiazolinas



Composto	Substituinte			Rendimento ^[a] (%)	
	R ¹	R ²	R ³	<i>One-pot</i>	Multietapas ^[b]
3a	H	H	H	57	55
3b	H	Cl	Cl	43	18
3c	H	Br	H	19	19
3d	CH ₃	H	H	79	46
3e	CH ₃	Cl	Cl	13	55
3f	CH ₃	Br	H	44	50
3g	C ₃ H ₅	H	H	24	45
3h	C ₃ H ₅	Cl	Cl	52	42
3i	C ₃ H ₅	Br	H	36	44
3j	C ₇ H ₇	H	H	43	78
3k	C ₇ H ₇	Cl	Cl	11	37
3l	C ₇ H ₇	Br	H	32	52

^[a] rendimento isolado; ^[b] rendimento global obtido a partir dos rendimentos das reações de adição da tiossemicarbazida às isatinas e de ciclização disponíveis na literatura⁸⁷

Fonte: Resultados da pesquisa

Outro ponto relevante refere-se ao composto diclorado **3b**, cujo rendimento mais que dobrou com a adesão da metodologia aqui proposta, atingindo 43%. De acordo com Costa *et al.*,⁸⁷ a síntese dos compostos 1,3,4-tiadiazolínicos a partir de tiossemicarbazonas derivadas da isatina com R¹ = H (nitrogênio amídico) apresenta como entrave a formação de coprodutos. O baixo rendimento obtido nesta reação é justificado pelos autores pela consequente dificuldade na separação destes componentes via coluna cromatográfica.

Por outro lado, a estratégia de síntese *one-pot* mostrou-se pouco aplicável aos compostos *N*-benzilados (**3j**, **3k** e **3l**), considerando que estes experimentos resultaram em rendimentos

inferiores aos obtidos para a reação multietapas. O mesmo comportamento foi verificado para os compostos **3e** e **3g**, resultando em rendimentos de 13% e 24%, respectivamente, via síntese *one-pot*.

Para o demais compostos estudados, foi possível verificar variações inferiores a 10% nos rendimentos obtidos através das duas vias reacionais, o que não descarta a aplicabilidade da metodologia aqui proposta.

A síntese multietapas, além de requerer vários processos de isolamento e purificação, também recorre à utilização de metanol para a lavagem das tiossemicarbazonas⁸⁷ e recristalização das tiadiazolinas.²⁴ Dada a sua alta toxicidade, a moderação no uso deste solvente representa um dos propósitos da síntese orgânica contemporânea, sustentado nos princípios da Química Verde, estimulando o desenvolvimento de condições alternativas de reação como o uso de reagentes e solventes inócuos.^{109,110}

Além disso, verifica-se a utilização de um grande excesso de anidrido acético em alguns dos protocolos verificados na literatura para a síntese de espiro-tiadiazolinas derivadas da isatina. Costa e colaboradores,⁸⁷ por exemplo, recorrem à equivalência de cerca de 70 mmol de anidrido acético para cada mmol das tiossemicarbazonas utilizadas como precursoras nas sínteses, uma vez que o mesmo também atua como solvente no meio reacional. Por outro lado, propõe-se aqui a obtenção destes mesmos compostos com uma redução expressiva da quantidade de anidrido acético requerida para cerca de 20 equivalentes, dada a incorporação do DES como solvente.

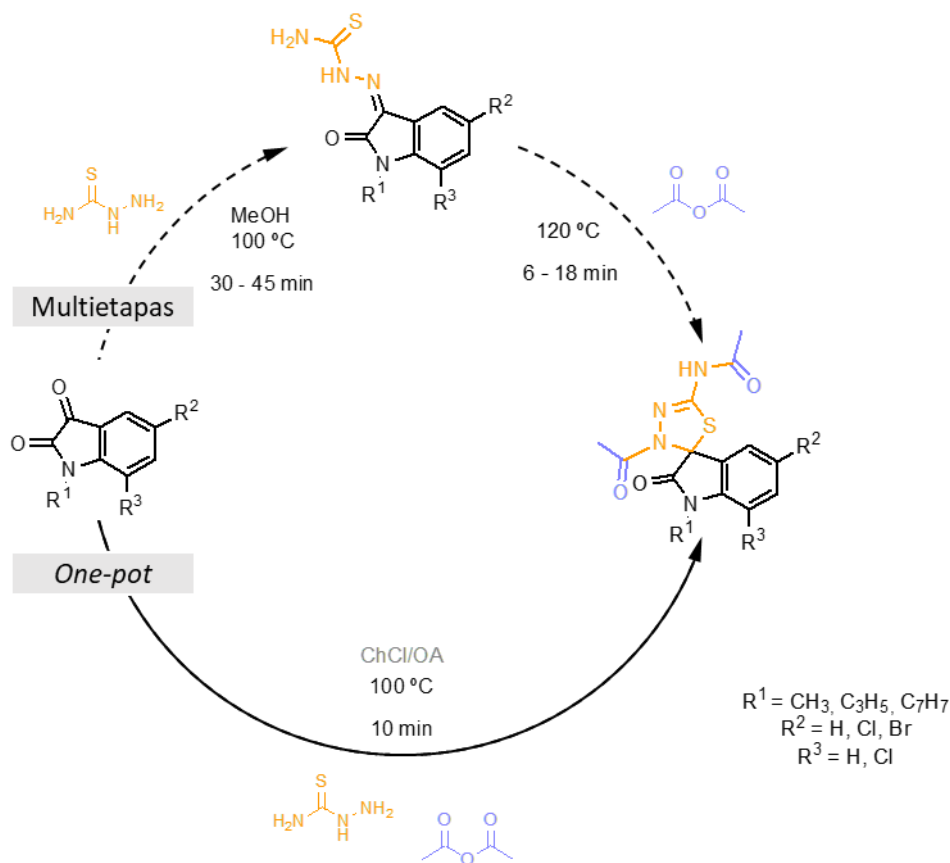
Outro fator importante a ser levado em consideração é a moderação do tempo reacional exigido. A Figura 5.5 apresenta uma comparação entre os tempos reacionais envolvendo o método *one-pot* e a reação em várias etapas, obtido a partir das reações de adição da tiossemicarbazida às isatinas e de ciclização disponíveis na literatura.⁸⁷ Através destes dados é possível verificar que o tempo de aquecimento requerido para as reações multietapas é superior ao das reações *one-pot* para todos os derivados de isatina avaliados.

Embora as reações de ciclização das tiossemicarbazonas ocorram em um intervalo de tempo suficientemente curto sob irradiação de micro-ondas, conforme demonstrado pelos dados da literatura,^{24,87} a etapa de formação das tiossemicarbazonas requer um tempo de irradiação que pode atingir 45 min. Mamun e colaboradores²⁴ relatam a obtenção de tiossemicarbazonas sob irradiação de micro-ondas em um intervalo de tempo ainda mais curto, entretanto, a partir de monoclóro-isatinas, as quais não foram sintetizadas nestes trabalho.

A redução tanto da quantidade de anidrido acético utilizado quanto do tempo reacional total representa um fator de extrema importância sob a perspectiva de síntese em larga escala,

atendendo aos requisitos de economia de átomos, de energia e de etapas reacionais.^{3,13,111} Como regra geral, as reações geralmente ocorrem mais rapidamente em temperaturas mais altas ou em condições de reação mais concentradas,¹¹² sendo o efeito deste fator constatado em nossos ensaios.

Figura 5.5 – Tempos reacionais obtidos nas rotas reacionais *one-pot* (—) e multietapas (---) para obtenção das espiro-tiadiazolinas



Fonte: Elaborado pelo autor

Baseando-se nos mecanismos conhecidos para a formação de tiossemicarbazonas e sua consequente conversão nas 1,3,4-tiadiazolinas, além das propriedades ácidas do DES utilizado nesta pesquisa, propõe-se aqui o mecanismo reacional apresentado na Figura 5.6.

A reação da tiossemicarbazona tem início com o ataque do par de elétrons do nitrogênio amínico da tiossemicarbazida à carbonila cetônica da isatina. Este ataque nucleofílico é favorecido pela ativação da carbonila através do estabelecimento de ligação de hidrogênio com a porção carboxila do ácido oxálico presente no DES (i).

As transferências de prótons ocorridas entre o intermediário tetraédrico e o DES nas etapas subsequentes (ii) conduzem à formação de uma carbinolamina (iii). A protonação da hidroxila a converte em um ótimo grupo abandonador (H_2O), o qual é expulso da molécula com

a formação da ligação C=N (iv). Ao final da condensação, o DES atua abstraindo o próton remanescente (v) para gerar a imina correspondente (vi).

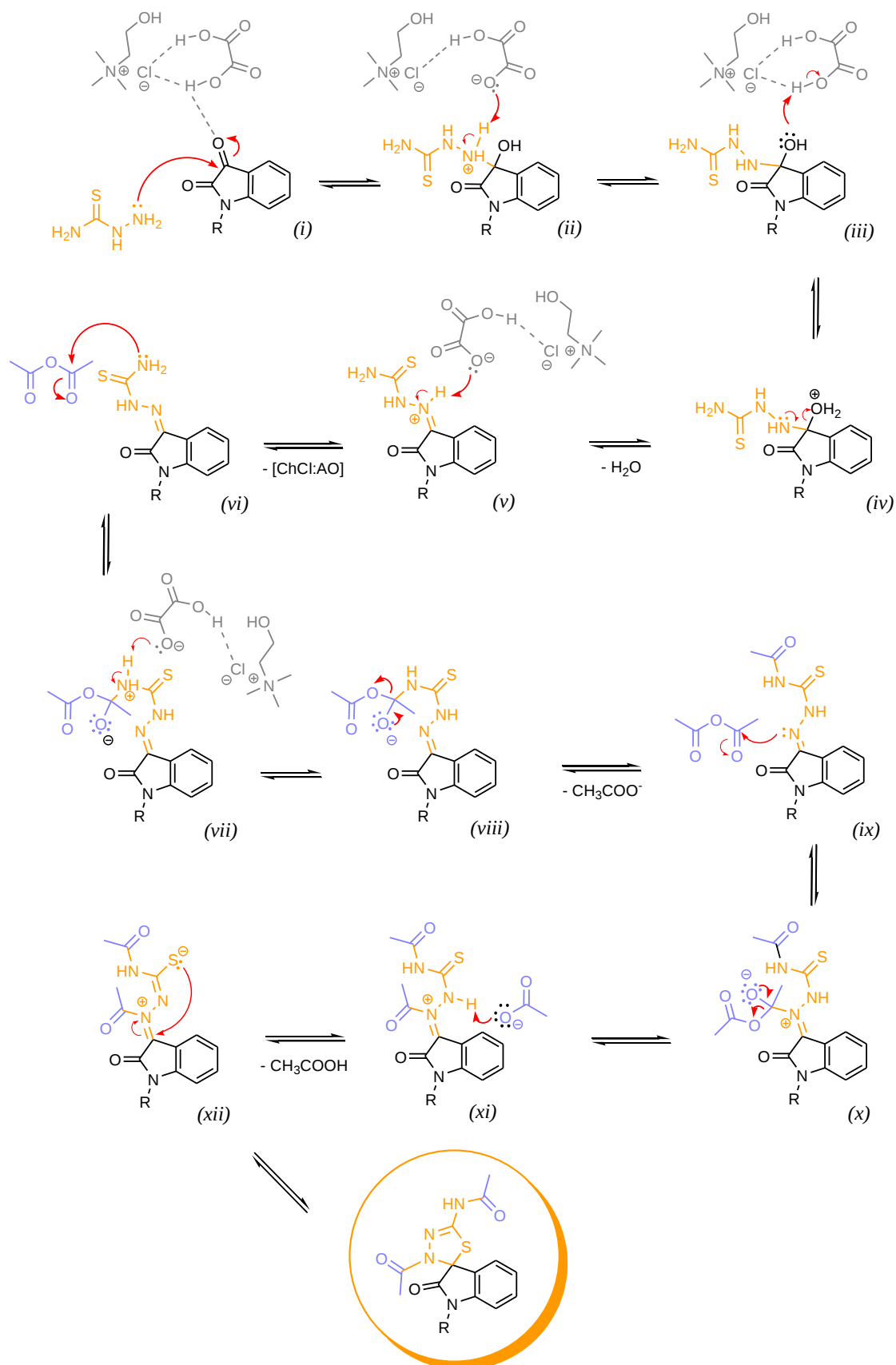
A formação da 1,3,4-tiadiazolina é precedida pela acetilação da tiossemicarbazona, conforme descrito por Kubota e colaboradores,¹¹³ iniciando-se com o ataque do par de elétrons da amina primária da tiossemicarbazona à um dos carbonos carbonílicos do agente acetilante (anidrido acético) (vi). Propomos que a abstração do próton excedente do cátion amônio (vii) é realizada por um dos pares de elétrons da porção semioxalato do DES. Na etapa seguinte, ocorre a liberação do ânion acetato ao passo que a carbonila é restaurada por ressonância (viii).

Um segundo ataque nucleofílico a uma outra molécula do anidrido acético ocorre, desta vez, por parte do par de elétrons do nitrogênio imínico (ix) e, assim como na primeira acetilação, ocorre a liberação do íon acetato e restauração da carbonila (x).

A ciclização e consequente formação dos espirocompostos desejados tem início com a desprotonação do nitrogênio (N2) pelo íon acetato (xi), ocasionando o deslocamento da carga através das ligações π e culminando no ataque do par de elétrons do enxofre ao carbono imínico (xii), que resulta nas 1,3,4-tiadiazolinas.

A exemplo de outros autores, recorremos à teoria de Pearson¹¹⁴ para justificar a formação das 1,3,4-tiadiazolinas propostas a partir da acilação de tiossemicarbazonas. Os átomos de nitrogênio mais duros da tiossemicarbazona apresentam maior propensão para reagir com o agente acetilante, que também é duro, em oposição ao enxofre da tionila que, por sua vez, é classificado como mole. Estas acilações consecutivas favorecem a ciclização do sistema e consequentemente, a formação do espirocomposto desejado.¹¹³

Figura 5.6 – Mecanismo proposto para a formação das 1,3,4-tiadiazolinas propostas via reação *one-pot* catalisada por ChCl/OA



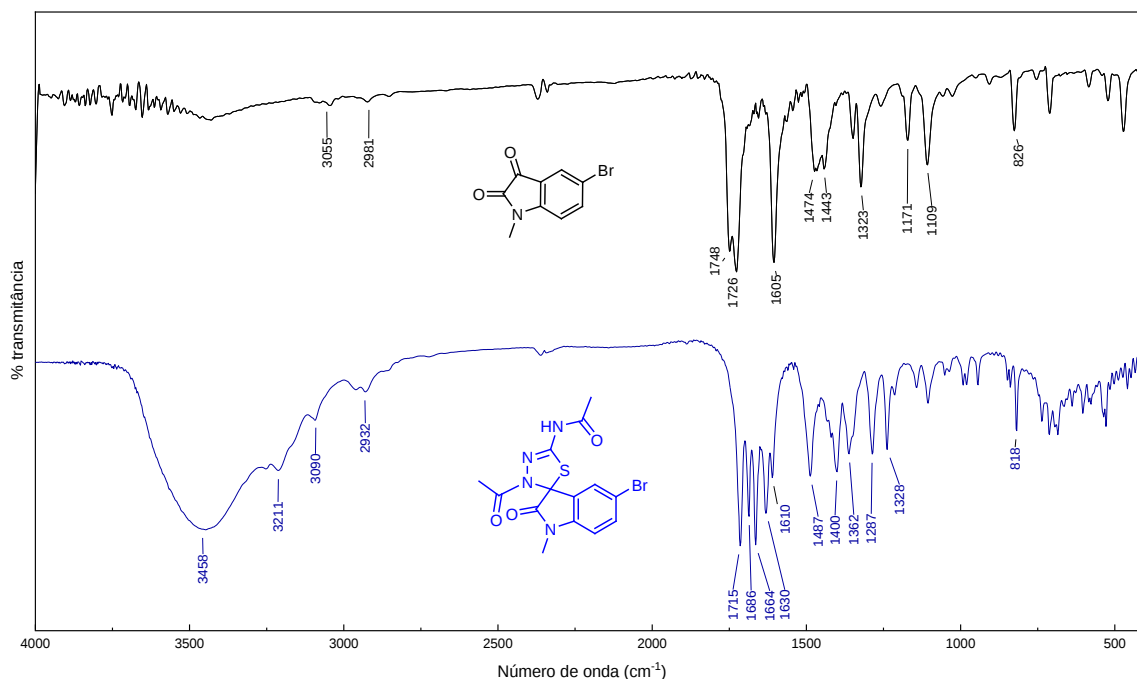
Fonte: Elaborado pelo autor

Os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C) e suas respectivas estruturas confirmadas com base nas informações disponíveis na literatura para compostos similares.

No espectro de infravermelho do precursor **1f** (Figura 5.7), destaca-se o par de absorções resultantes de estiramento das ligações C=C em anéis aromáticos (1605 e 1474 cm^{-1}), além das bandas referentes aos estiramentos das carbonilas cetônica (1748 cm^{-1}) e lactâmica (1726 cm^{-1}). A tensão do anel é responsável por deslocar essas bandas de absorção C=O para valores de frequência levemente mais altos, devido ao aumento do caráter s do grupo carbonila.¹¹⁵

Com a conversão do derivado de isatina **1f** espirocomposto **3f**, esperava-se o surgimento de uma banda larga próxima a 3300 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação N–H da porção amida secundária presente no produto desejado. Entretanto, esta banda pode se mostrar sobreposta por uma banda de absorção referente à água contida no produto. Apesar do desaparecimento da absorção da carbonila cetônica, nota-se um aumento na complexidade do espectro na região próxima a 1700 cm^{-1} , promovido pela introdução de outras duas carbonilas amídicas na molécula (1686 e 1664 cm^{-1}). Juntam-se a esse grupo de sinais, em 1630 cm^{-1} , uma banda relativamente forte de dobramento N–H, cuja harmônica localiza-se em 3211 cm^{-1} .¹¹⁵

Figura 5.7 – Espectro de infravermelho (KBr) do precursor **1f** (●) e da tiadiazolina **3f** (●)



Fonte: Resultados da pesquisa

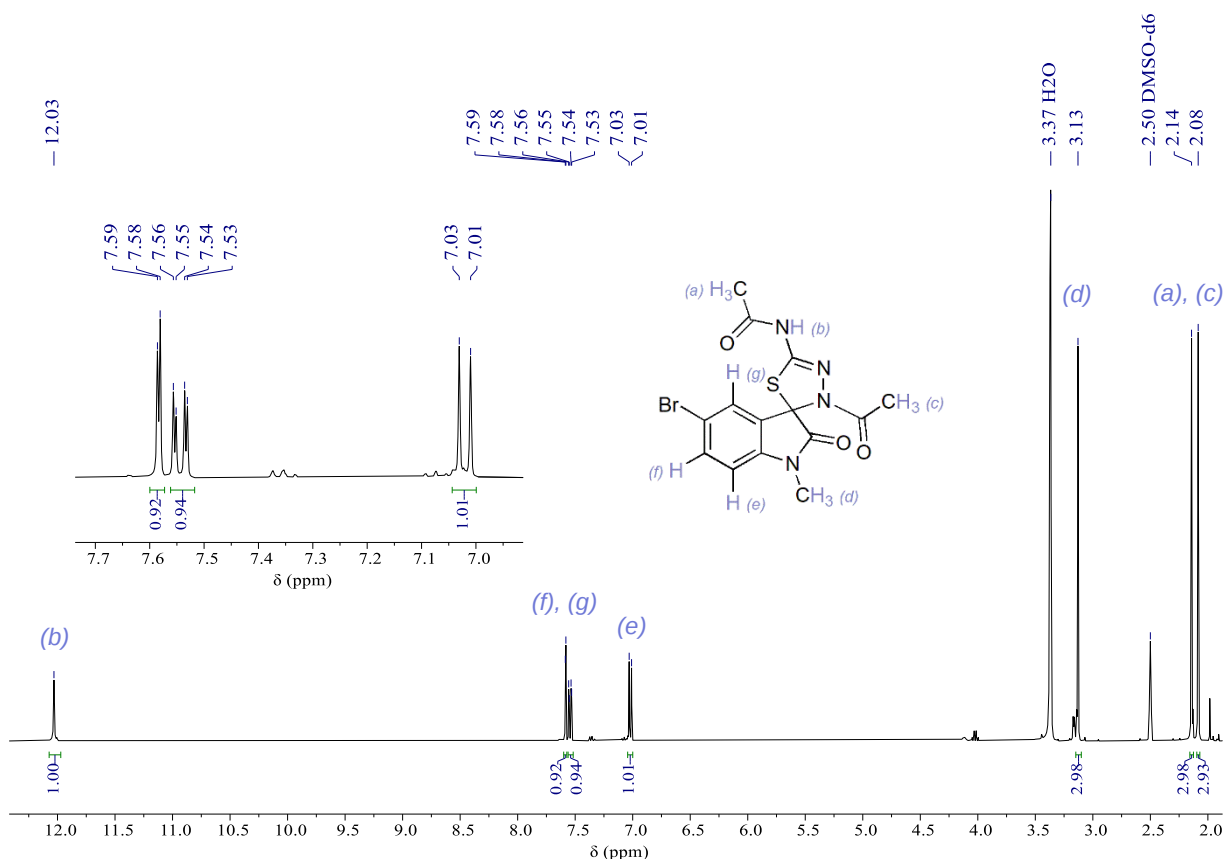
O espectro de RMN ^1H deste mesmo composto, apresentado na Figura 5.8 revela a formação do molécula esperada, via reação *one-pot*, apresentando os sinais característicos para compostos tiadiazolínicos derivados da isatina reportados na literatura.^{24,25}

A incorporação das porções acetílicas ao composto é evidenciada pela presença dos dois singletos de integral próxima a três, localizados em 2,14 e 2,08 ppm, referentes aos hidrogênios metílicos (a) e (c).¹¹⁵ Um outro singlete inerente aos compostos tiadiazolínicos aqui propostos é verificado na região mais desblindada do espectro, em 12,03 ppm, relativo ao hidrogênio amídico (b) da molécula.^{24,25}

Também é possível localizar no espectro outros sinais secundários, como o singlete referente ao grupo de hidrogênios metílicos (d) (3,13 ppm) e os sinais dos hidrogênios aromáticos (e), (f) e (g), localizados entre 7,00 e 7,60 ppm.

O hidrogênio (e) se manifesta como um dubleto, com constante de acoplamento J_{ef} de 8,3 Hz, em 7,02 ppm. Por outro lado, o hidrogênio (f) é inicialmente separado em um dubleto por H (e), o qual é posteriormente desdobrado em um duplo dubleto com J_{fg} de 2,0 Hz (7,54 ppm), devido ao acoplamento *meta* ocorrido entre estes prótons.

Figura 5.8 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3f**



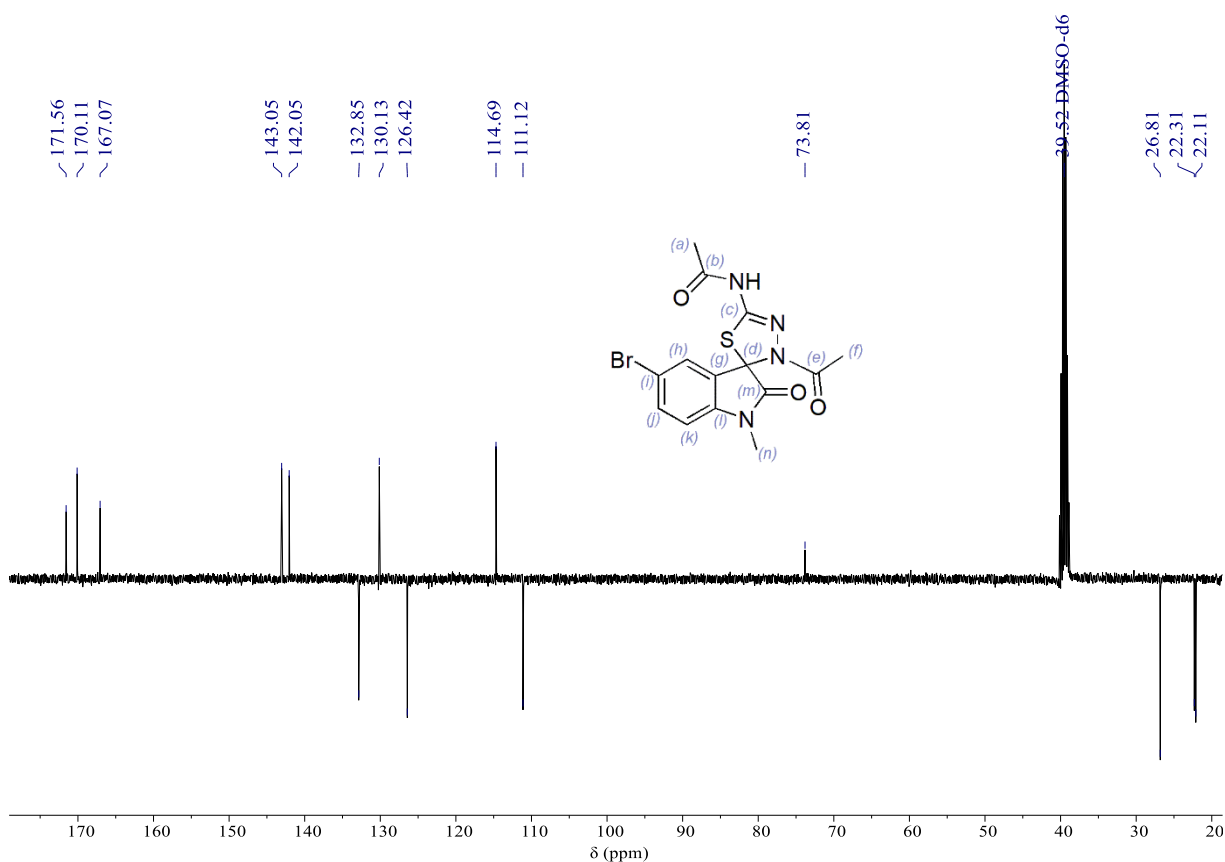
Fonte: Resultados da pesquisa

A Figura 5.9 apresenta o espectro de RMN ^{13}C obtido para a espiro-tiadiazolina **3f**, no qual é possível verificar a presença de catorze sinais, em conformidade com a quantidade de carbonos magneticamente distintos presentes na estrutura proposta.

A formação do composto desejado a partir da introdução dos grupos acetila na molécula é reafirmada pelo surgimento de dois sinais de carbonos metílicos (a) e (f) em 22,3 e 22,1 ppm, além da presença dos sinais de carbonila localizados nas proximidades de 170 ppm, sendo dois deles referentes às carbonilas acéticas (b) e (e).

Em um estudo bastante semelhante envolvendo síntese e caracterização espectroscópica de compostos espiro do tipo 1,3,4-tiadiazolinas derivados da isatina, Somgyi²⁵ relata, mediante avaliação por RMN ^{13}C , valores de deslocamento químico para carbono espiro variando entre 74,2 e 76,7 ppm. Conforme esperado, este sinal também é verificado no espectro de APT do composto **3f** em 73,8 ppm (d).

Figura 5.9 – Espectro de RMN ^1H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) referente ao composto **3f**



Fonte: Resultados da pesquisa

O grupo de sinais localizados entre 150,0 e 110,0 ppm abrange os carbonos do anel aromático, bem como o carbono imínico (*l*), três dos quais apresentam-se na fase negativa do espectro, representando os carbonos monohidrogenados (*h*), (*j*) e (*k*) do anel aromático trissubstituído.

Este perfil foi observado para os demais compostos tiadiazolínicos sintetizados, de modo que os dados espectroscópicos fundamentais estão sumarizados na Tabela 5.5.

Uma vez que se tratam de prótons facilmente trocáveis por deutério, é bastante comum que os hidrogênios amídicos não se manifestem no espectro de RMN, como no caso do composto **3b**. Outro fator bastante importante a ser levado em consideração é o momento de quadrupolo moderado do nitrogênio, que é facilmente afetado pelo solvente e temperatura, resultando no alargamento do singlete referente ao próton N–H para algumas das tiadiazolinas aqui propostas.¹¹⁵

Tabela 5.5 – Dados espectroscópicos de RMN para as espiro-tiadiazolinas sintetizadas (**3b-3f**)

Composto	¹ H δ (ppm) ^[a]		¹³ C δ (ppm) ^[a]		
	CH ₃ (s, 3H)	NH (s, 1H) ^[b]	C=O	C espiro	CH ₃
3b	2,16	-	173,2	74,7	22,2
	2,09		170,1		22,0
			167,2		
3c	2,15	12,01	173,1	74,3	22,4
	2,08	10,86 ^[c]	170,1		22,2
			167,1		
3d	3,14	12,02	171,9	74,2	26,7 ^[d]
	2,13		170,1		22,3
	2,08		166,9		22,2
3e	3,44	12,00	172,2	73,5	29,8 ^[d]
	2,15		170,0		22,2
	2,09		167,0		21,9
3f	3,13	12,03	171,6	73,8	26,8 ^[d]
	2,14		170,1		22,3
	2,08		167,1		22,1
3g	2,15	12,03	171,7	74,2	22,3
	2,09		170,1		22,1
			167,0		
3h	2,18	12,09	172,2	73,6	22,2
	2,09		170,2		22,0
			167,2		
3i	2,16	12,05	171,4	73,8	22,3
	2,09		170,2		22,1
			167,1		
3j	2,20	12,06	172,1	74,4	22,3
	2,10		170,1		22,1
			167,1		
3k	2,50	12,34	172,8	73,8	22,3
	2,38		170,3		22,0
			167,4		
3l	2,10	12,09	171,7	74,0	22,3
	1,99		170,2		22,1
			167,2		

^[a] obtido em DMSO-*d*₆; ^[b] hidrogênio trocável com o D₂O; ^[c] referente à 1-H; ^[d] referente à 1-Me

Fonte: Resultados da pesquisa

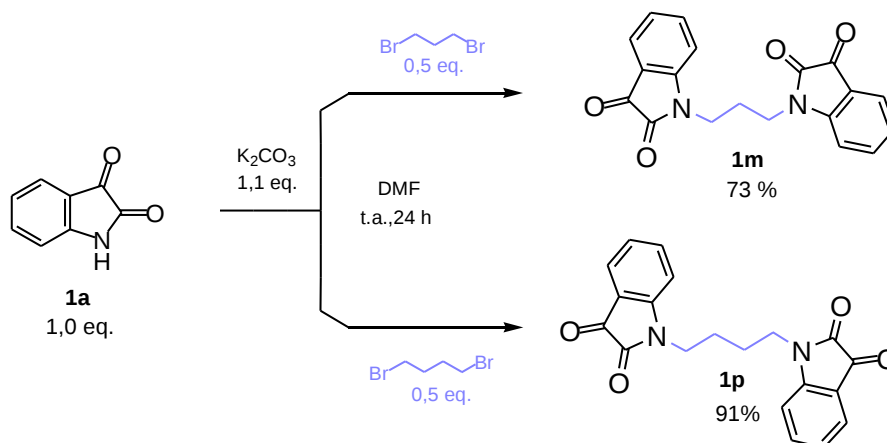
5.3 Síntese das tiadiazolinas homodiméricas derivadas da isatina

5.3.1 Síntese dos homodímeros de isatina

Inicialmente, foram preparados os homodímeros da isatina **1m** e **1p**, utilizando-se cadeias contendo três e quatro carbonos como espaçadores entre as porções de isatina do dímero, oriundas dos respectivos dibromoalcanos (1,3-dibromopropano e 1,4-dibromobutano) utilizados na síntese. Esta reação consiste em uma substituição nucleofílica de 2ª ordem (S_N2), na qual os ataques nucleofílicos dos ânions de isatina às posições terminais do substrato resultam na formação dos compostos diméricos.

Estas reações foram conduzidas baseando-se nas condições previamente otimizadas por Silva,⁹⁶ obtendo-se rendimentos médios bastante similares aos verificados na literatura, com fácil isolamento e sem a formação de subprodutos (Figura 5.10).

Figura 5.10 – Metodologia de obtenção do dímeros de isatina **1m** e **1p**



Fonte: Elaborado pelo autor

Diversos estudos apontam melhoria nas respostas farmacológicas de determinados compostos heterociclos, promovidos pela incorporação de halogênios à tais estruturas.^{116,117} Estas modificações conduzem à formação de um análogo com melhores características de absorção em membranas lipídicas, por tornar a estrutura mais lipofílica e menos hidrossolúvel, aumentando assim a sua atividade biológica.¹¹⁸ Diante deste contexto, a obtenção de dímeros de isatina clorados também foi proposta.

A cloração da porção aromática dos dímeros foi conduzida mediante o protocolo proposto por Ribeiro e colaboradores⁹⁵ para cloração da isatina utilizando-se ATCI. O processo foi adaptado para os dímeros, utilizando a proporção de 2 mmol de ATCI para cada mmol do

dímero, resultando na obtenção de compostos 5-clorados. O progresso das reações foi acompanhado via CCDA, a qual revelou a formação de uma substância mais apolar que o dímero ao passo que a reação adquiria uma coloração cada vez mais amarelada.

Para o dímero clorado **1o**, foi verificado o consumo total do material de partida após cerca de 30 min de reação, conforme disposto na Tabela 5.6. A adição de gelo picado ao sistema resultou na precipitação instantânea do produto clorado, que foi isolado via filtração em sistema de vácuo e lavado com água destilada para completa remoção das substâncias remanescentes envolvidas na reação.

Tabela 5.6 – Condições reacionais para obtenção das isatinas diméricas cloradas propostas

$\text{1m / 1p} \xrightarrow[\text{t.a.}]{\text{ATCI / H}_2\text{SO}_4} \text{1n - 1r}$

Comp.	Substituinte			Equivalência (ATCI/dímero)	Tempo reacional (h)	Rendimento ^[a] (%)
	n	R ¹	R ²			
1n	2	Cl	H	2:1	0,5	95
1o	2	Cl	Cl	4:1	24	97
1r	3	Cl	Cl	4:1	24	91

^[a] rendimento isolado;

Fonte: Resultados da pesquisa

Baseado na proposta de Ribeiro e colaboradores,⁹⁵ na qual a temperatura adotada na reação determina a mono ou dicloração do anel aromático, avaliou-se a viabilidade de realizar-se a reação em banho de óleo para obtenção dos dímeros 5,7-diclorados (**1o** e **1r**), aumentando-se a equivalência de ATCI para 4:1 (ATCI/dímero) e a temperatura para 60 °C.

Apesar de formação dos produtos desejados, a síntese dos dímeros diclorados também resultou na formação de um subproduto marrom escuro, com R_f muito próximo a zero. Após a filtração a vácuo e lavagem com água destilada, ainda foi necessário realizar uma filtração em sílica, para retenção deste componente indesejado, o que resultou em um rendimento muito baixo.

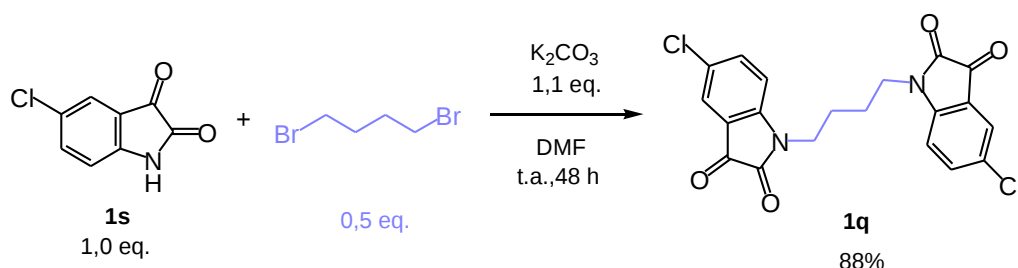
Avaliou-se, portanto, a possibilidade da dicloração dos compostos diméricos à temperatura ambiente, mantendo-se a equivalência de ATCI de 4:1 (ATCI/dímero). Foi verificada a formação lenta de composto diclorado, mais apolar que os demais, concomitante à formação do dímero monoclorado. Acompanhando-se a reação por CCDA, constatou-se

consumo total da isatina dimérica de partida e do dímero monoclorado, resultando na substância desejada, após lavagem com água em sistema de filtração à vácuo.

O protocolo de cloração descrito foi adotado para a obtenção do composto **1q**, no entanto, o processo apresentou alguns entraves que impossibilitaram o seu emprego. O produto monoclorado formado (**1q**) apresentou R_f muito próximo ao dímero de partida (**1p**), dificultando o acompanhamento da reação via CCDA e o consequente isolamento destes compostos na forma pura.

Além disso, verificava-se a rápida formação de um coproduto mais apolar, o qual não foi caracterizado, mesmo executando-se o procedimento em banho de gelo e com redução da equivalência para 1:1 (ATCI/dímero). Recorreu-se, portanto, a uma metodologia alternativa para obtenção do composto **1q**, a qual consistiu na dimerização da 5-cloroisatina **1s** (disponível no laboratório), conforme o protocolo para obtenção dos dímeros **1m** e **1p** (Figura 5.11).

Figura 5.11 – Metodologia de obtenção do dímero de 5-cloroisatina (**1q**)



Fonte: Elaborado pelo autor

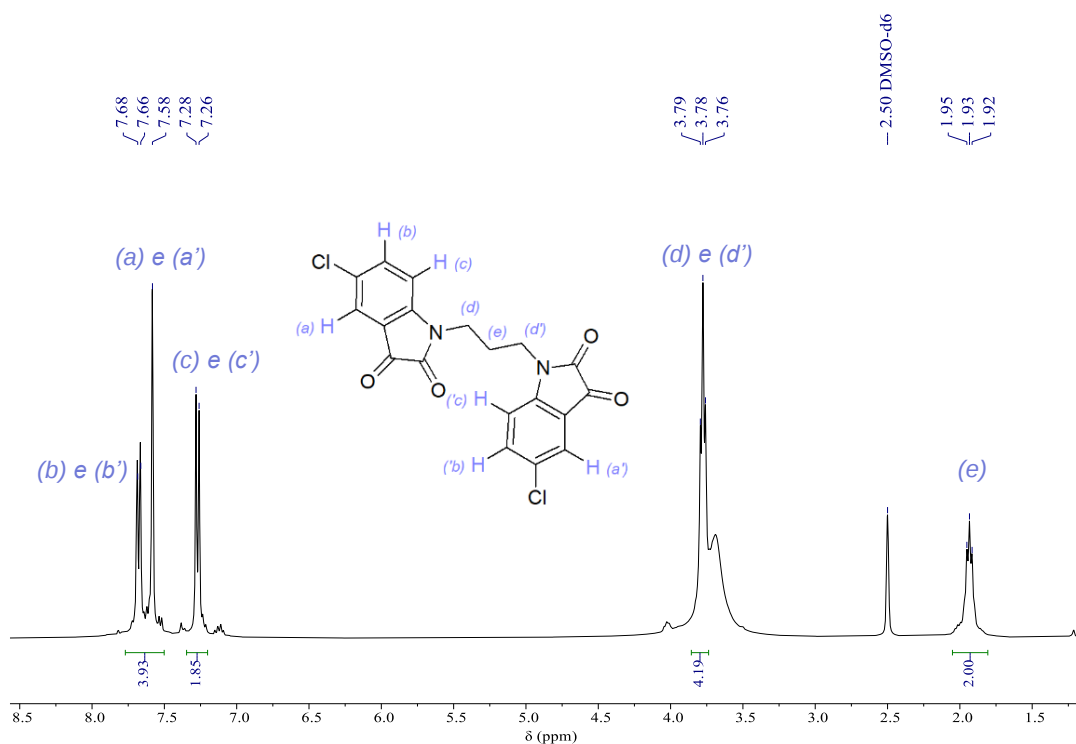
A aplicação desta metodologia garantiu a formação do produto desejado, verificando-se o consumo total da 5-cloroisatina após 48 h de reação, à temperatura ambiente, sem formação de subprodutos. O protocolo de purificação foi o mesmo dos demais dímeros, ou seja, lavagem com água destilada em um sistema filtração à vácuo, fornecendo 88% de rendimento.

A formação do produto desejado foi confirmada, por meio da comparação dos espectros de infravermelho da 5-cloro isatina **1s** e do dímero **1q**, disponíveis na seção de Espectros. Foi constatado o desaparecimento do estiramento da ligação N–H (3200 cm^{-1}) com a formação da bis-isatina, o que confirma a presença de uma amida terciária como produto.

A Figura 5.12 apresenta o espectro de RMN ^1H referente ao dímero clorado **1n**, ilustrando o comportamento geral das demais bis-isatinas aqui sintetizadas. É possível observar a presença dos hidrogênios aromáticos manifestando-se através das ressonâncias nas proximidades de 7,00 ppm, assim como os hidrogênios da cadeia espaçadora, porém, na região mais blindada do espectro.

A presença de prótons equivalentes devido à existência de um plano de simetria na molécula – como (a) e (a'), por exemplo –, resulta em um espectro bastante simples no qual cada integral tem seu valor multiplicado por dois. Este mesmo comportamento é observado para os demais compostos diméricos apresentados neste trabalho. Os apontamentos aqui realizados para cada núcleo de ^1H ou ^{13}C aplicam-se aos seus respectivos equivalentes na molécula.

Figura 5.12 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **1n**

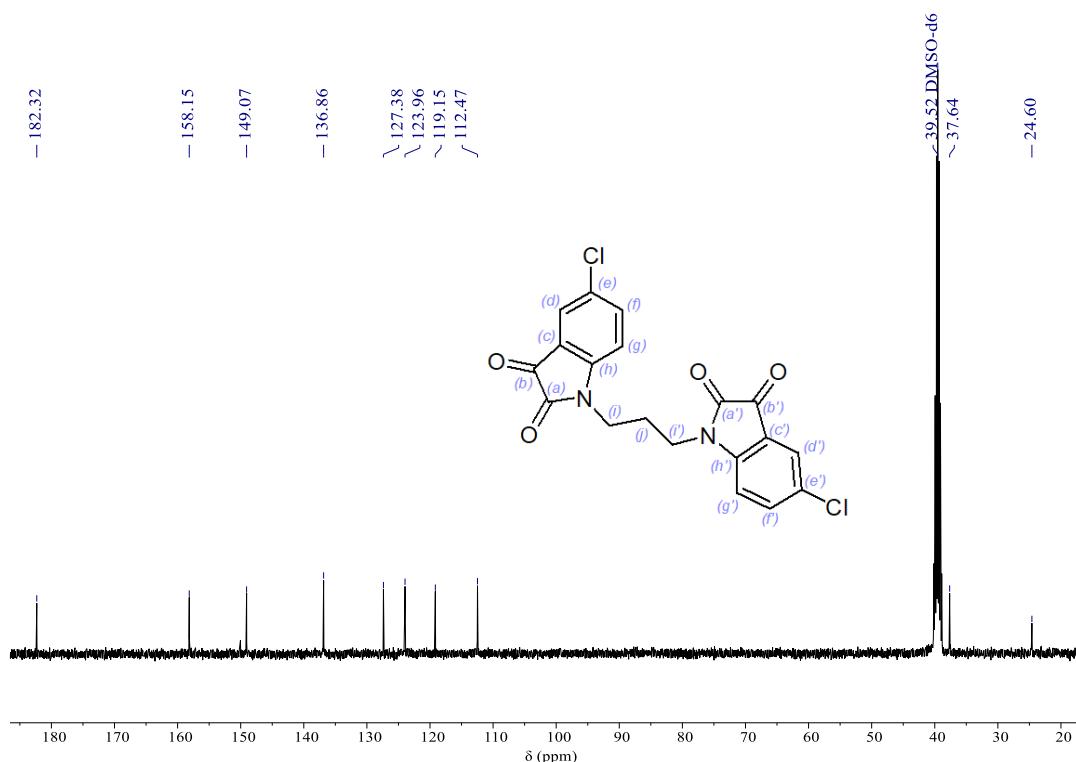


Fonte: Resultados da pesquisa

O singlete localizado em 7,58 ppm refere-se ao hidrogênio aromático (a), enquanto os dubletos em 7,67 e 7,27 referem-se, respectivamente, aos hidrogênios aromáticos (b) e (c) *orto*-acoplados ($J = 8,4$ Hz). Como o par de elétrons desemparelhado do nitrogênio pode entrar em ressonância com os elétrons do anel aromático, a posição *orto* do hidrogênio (c) favorece a sua blindagem em relação aos demais hidrogênios aromáticos e acarreta um deslocamento químico levemente mais baixo.¹¹⁹

Os quatro hidrogênios metilênicos (d) da cadeia espaçadora são observados no espectro na forma de um tripleto localizado em 3,78 ppm. Devido à proximidade com o nitrogênio amídico, estes hidrogênios são mais desblindados que os hidrogênios (e) internos à cadeia carbônica, também manifestado na forma de um tripleto, localizado em 1,93 ppm.

Figura 5.13 – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **1n**



Fonte: Resultados da pesquisa

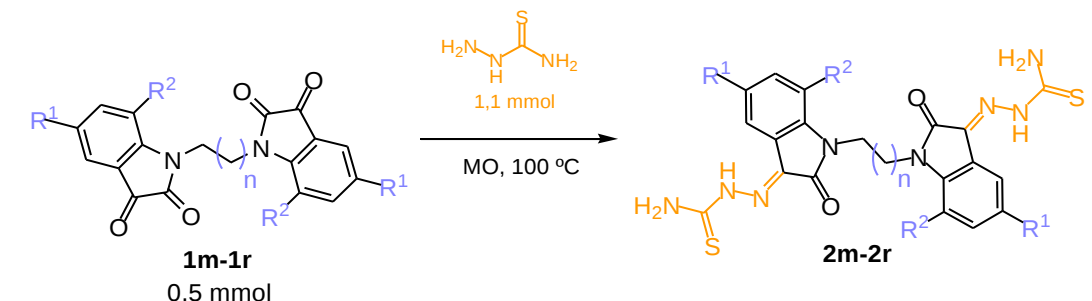
O espectro de RMN de ^{13}C referente ao composto **1n** (Figura 5.13) apresenta os deslocamentos químicos referentes aos dez carbonos não equivalentes presentes na estrutura do dímero. Os carbonos relativos às carbonilas cetônica (a) e amídica (b) resultam nos deslocamentos químicos localizados em 182,3 e 158,2 ppm, respectivamente.

Também são observados seis sinais localizados na região compreendida entre 150,0 e 110,0 ppm, os quais são associados aos carbonos do anel aromático. As ressonâncias dos carbonos metilênicos que constituem a cadeia espaçadora do dímero também podem ser observadas no espectro, localizando-se na região mais blindada deste. As diferenças de ambiente químico entre os carbonos (i) e (j) resultam nos deslocamentos químicos de 37,6 e 24,6 ppm, respectivamente.

5.3.2 Síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas derivadas da isatina

Quanto à síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas, estas reações foram realizadas utilizando aquecimento por micro-ondas, adotando-se as condições de temperatura reacional previamente otimizadas por Silva, isto é, 100 °C.⁹⁶ Os tempos de reações variaram de acordo com o homodímeros envolvido na reação, conforme disposto na Tabela 5.7.

Tabela 5.7 – Tempos reacionais utilizados na síntese das tiossemicarbazonas homodiméricas em reator de micro-ondas



Composto	Substituinte			Tempo reacional ^[a] (min)	Rendimento ^[b] (%)
	n	R ¹	R ²		
2m	2	H	H	30	79
2n	2	Cl	H	30	73
2o	2	Cl	Cl	30	65
2p	3	H	H	30	78
2q	3	Cl	H	40	82
2r	3	Cl	Cl	30	65

^[a] otimizado pelo autor via acompanhamento da reação por CCDA; ^[b] rendimento isolado

Fonte: Resultados da pesquisa

Após o término das reações, foi possível constatar a formação de precipitados de coloração amarelo intensa, indicando a formação das tiossemicarbazonas homodiméricas, as quais foram isoladas via filtração a vácuo e lavadas com metanol. Após completa secagem, estas moléculas foram utilizadas nas etapas sintéticas seguintes.

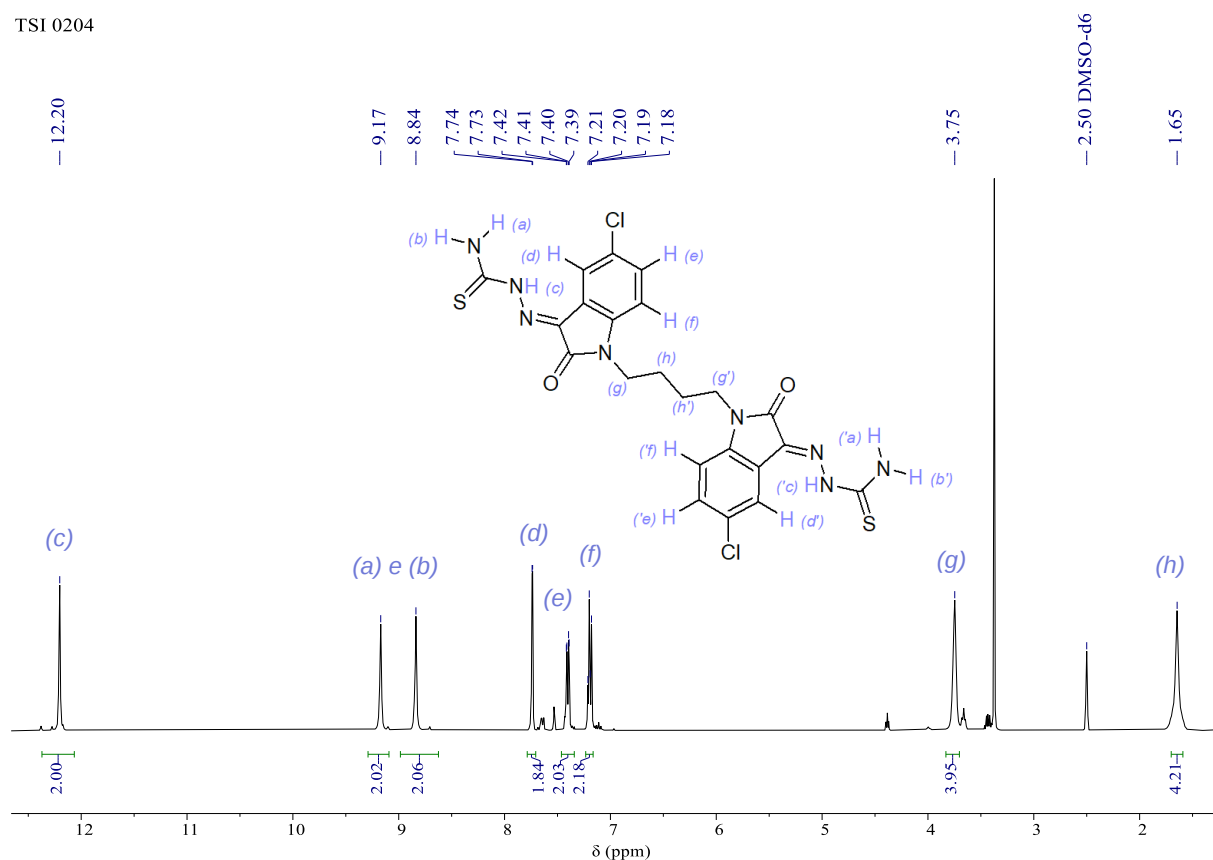
A fim de elucidar as modificações estruturais envolvidas na conversão das isatinas diméricas em tiossemicarbazonas, os compostos foram caracterizados por espectroscopia de RMN ¹H e de ¹³C.

O espectro de RMN de prótons do composto **2q** é mostrado na Figura 5.14, no qual observa-se o surgimento de três sinais de hidrogênio, referentes à adição da tiossemicarbazida ao dímero em estudo.

É possível verificar uma diferença expressiva entre os hidrogênios tioamídicos da molécula, notando-se a presença de um singlete localizado em 12,20 ppm, referente ao hidrogênio –NH (*c*), mais desblindado em comparação aos demais hidrogênios, devido ao ambiente químico rico em átomos eletronegativos.

Figura 5.14 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **2q**

TSI 0204



Fonte: Resultados da pesquisa

Este efeito é menos pronunciado no caso dos hidrogênios (a) e (b) da porção $-\text{NH}_2$ da tiossemicarbazona, demonstrando-se na forma de dois singletos mais blindados, em aproximadamente 9,17 e 8,84 ppm. A não equivalência destes hidrogênios é resultante da rotação restrita ao redor da ligação C–N, devido à interação de ressonância entre o par de elétrons isolados do hidrogênio e a tionila.^{115,120,121}

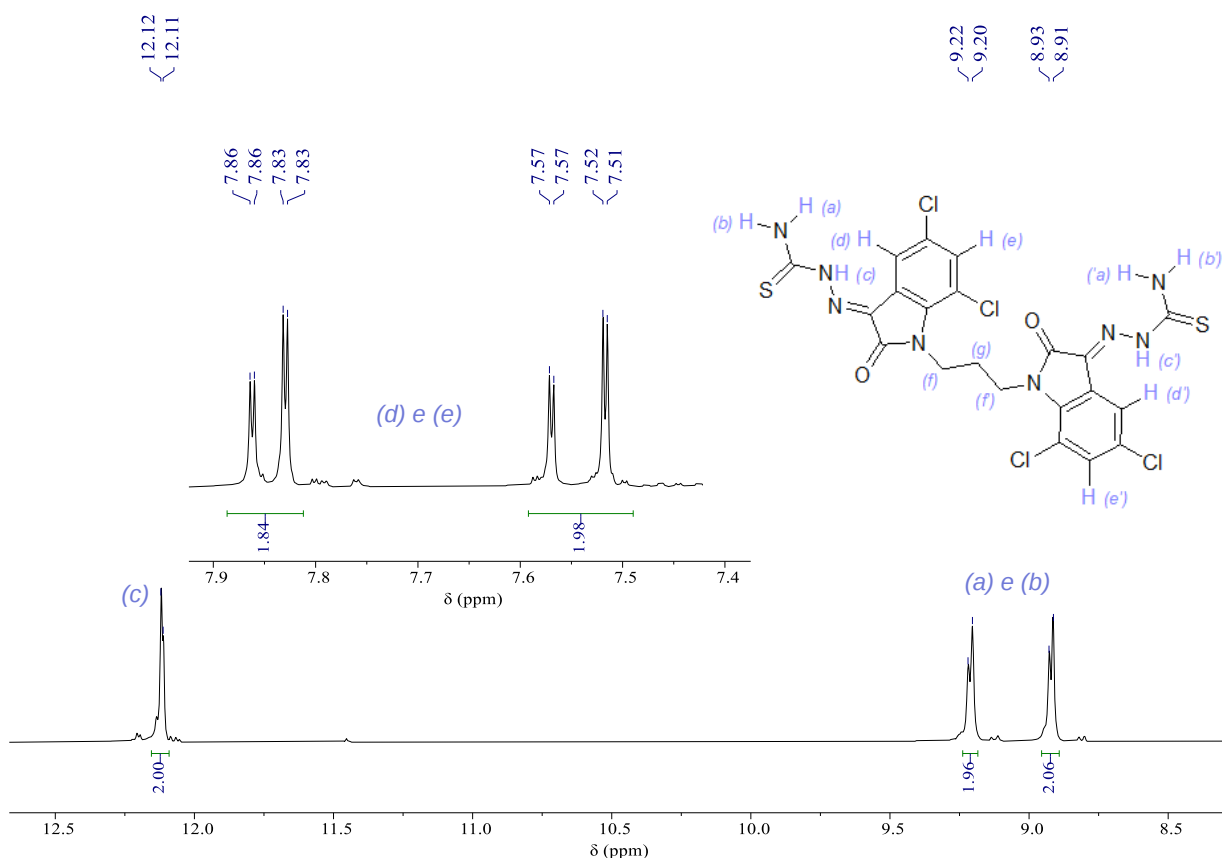
Verifica-se a presença dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (d), (e) e (f) no espectro, representado por um dubleto e dois dubletos duplos na região compreendida entre 8,00 e 7,00 ppm, correspondendo a dois hidrogênios cada um, uma vez que a molécula é dimérica.

A presença dos sinais referentes aos hidrogênios da cadeia carbônica espaçadora também pode ser observada no espectro, sendo um deles na forma de um singlete localizado em 3,75 ppm (g), correspondente às porções mais externas do espaçador, mais próximos ao nitrogênio indólico e, conseqüentemente, mais desblindados. O segundo sinal, também manifestado na forma de um singlete em 1,65 ppm, diz respeito aos quatro hidrogênios

equivalentes (*h*) ligados aos carbonos centrais do espaçador e, portanto, mais blindados em relação aos demais hidrogênios da molécula.

Apesar da integração consistente com a fórmula molecular esperada, um comportamento anômalo foi verificado para o composto **2o**, cujo espectro de RMN de prótons (Figura 5.15) apresentou um perfil mais complexo em relação às demais tiossemicarbazonas diméricas avaliadas.

Figura 5.15 – Expansão do espectro de RMN ^1H (DMSO-*d*6, 400 MHz) referente ao composto **2o**



Fonte: Resultados da pesquisa

Notou-se um padrão de sinais com duplicidade para os hidrogênios tioamídicos e aromáticos, sugerindo a presença de rotâmeros ou de isômeros *EE/ZZ* na solução, assim como constatado anteriormente por outros autores para compostos similares.¹²²

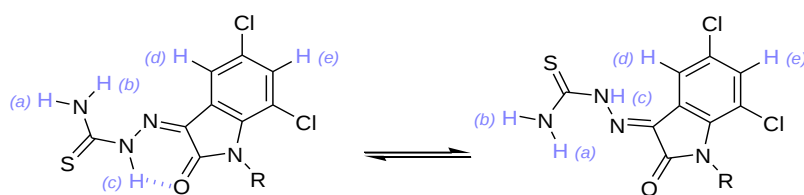
Devido à dificuldade de solubilização da tiossemicarbazona dimérica **2o** no solvente deuterado (DMSO-*d*6) em relação aos demais compostos da série, houve a necessidade de se realizar a análise de RMN sob aquecimento (60 °C). Wegermann e colaboradores¹²² relatam a conversão do isômero *E* ao *Z* das hidrazonas sintetizadas em sua pesquisa, conforme a solução

foi aquecida a 80 °C, o que pode justificar a coexistência de espécies isoméricas na solução do dímero **2o** analisada.

Os hidrogênios (*d*) e (*e*) da região aromática manifestam-se como dois pares de dubletos entre 7,86 e 7,51 ppm, onde se era esperado apenas um par de dubletos, conforme verificado para os compostos monoméricos diclorados sintetizados neste trabalho. Todos estes sinais apresentaram uma constante de acoplamento *J* de 2,1 Hz, resultante do acoplamento *meta* existente entre eles.¹¹⁵ Estes sinais foram comparados, dois a dois, a partir de suas áreas, resultando uma proporção de aproximadamente 3:2 entre si.

A análise do par de dubletos situados em 7,86 e 7,83 ppm permite associar o sinal de menor intensidade à tiossemicarbazona de configuração *EE*, que favorece a desblindagem do hidrogênio aromático (*d*) pela sua proximidade com a porção hidrazona da molécula.¹²²

Figura 5.16 – Processo de interconversão entre as tiossemicarbazonas **ZZ-2o** e **EE-2o**

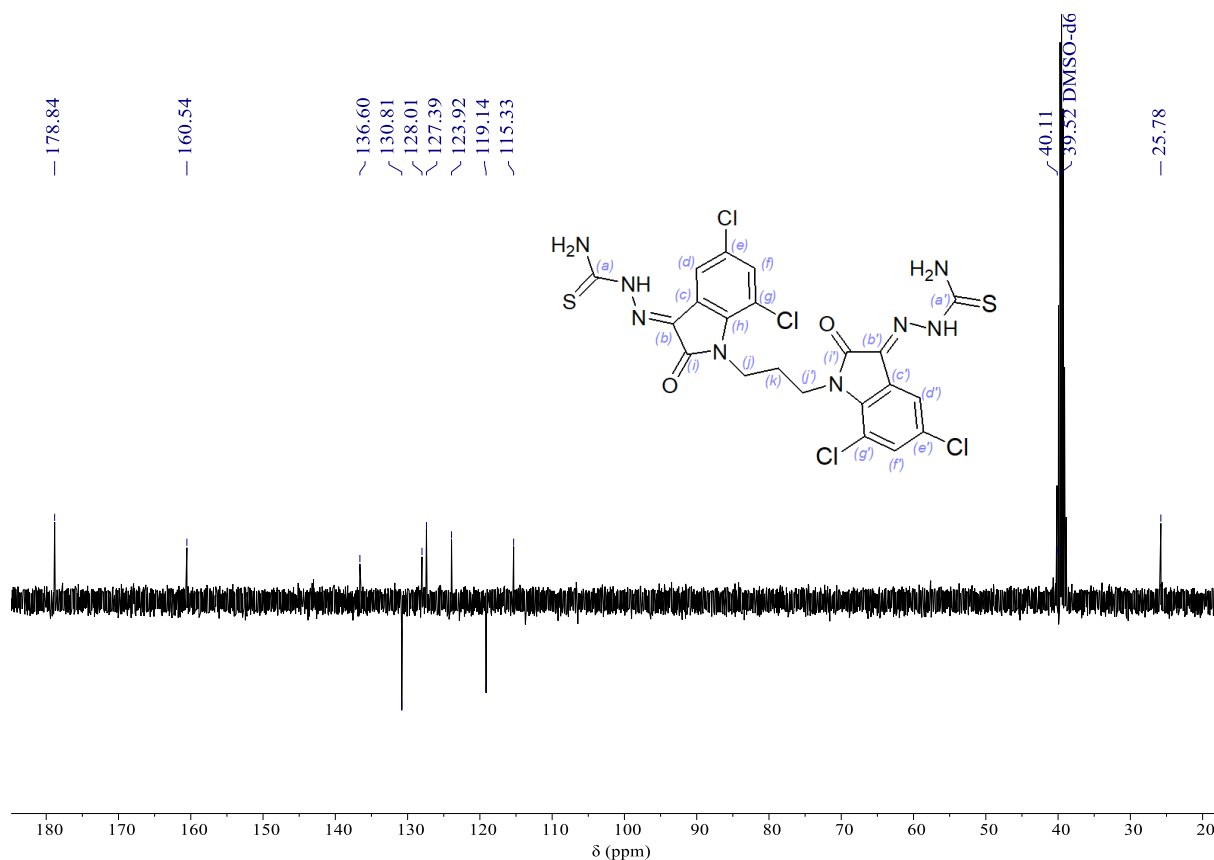


Fonte: Elaborado pelo autor com base em Wegermann e colaboradores¹²²

A proporção mencionada também foi obedecida ao comparar-se as áreas dos sinais duplicados relativos aos hidrogênios tioamídicos (*a*), (*b*) e (*c*), reforçando a suspeita de uma mistura de isômeros na solução.

A partir dos deslocamentos químicos dos sinais referentes ao hidrogênio (*a*), é possível inferir que as ressonâncias que se manifestam em maior intensidade referem-se à tiossemicarbazona de configuração *ZZ* (Figura 5.16). Devido à possibilidade de formação de ligação de hidrogênio com a carbonila amídica do sistema cíclico, este hidrogênio apresenta um deslocamento químico (12,14 ppm) levemente superior em comparação ao sistema *EE* (12,11 ppm), no qual o arranjo espacial e a rigidez do sistema não permite tal interação.¹²³

A análise do espectro de RMN ¹³C obtido para a tiossemicarbazona dimérica **2o** apresentado na Figura 5.17, revela a presença dos carbonos tioamídico (*a*) e amídico (*i*), localizados em 178,8 e 160,5 ppm, respectivamente. Estes sinais situam-se na região mais desblindada do espectro devido ao ambiente rico em átomos eletronegativos.

Figura 5.17 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **20**

Fonte: Resultados da pesquisa

Na região levemente mais blindada, característica de aromáticos, é possível verificar apenas dois sinais em fase negativa (130,8 e 119,1 ppm) os quais confirmam a obtenção de um dímero com anéis 5,7-diclorados, uma vez que estas ressonâncias se referem aos carbonos monohidrogenados (*d*) e (*f*) e seus consequentes equivalentes da molécula. Assim como o sinal do carbono imínico (*b*), os demais carbonos quaternários do anel aromático apresentam-se na fase positiva do espectro de APT (136,6–115,3 ppm).

É possível localizar os carbonos metilênicos (*j*) e (*k*) na região mais protegida do espectro, sendo a ressonância em 25,8 ppm atribuída ao carbono (*k*), interno à cadeia espaçadora e, portanto, mais blindado em comparação ao carbono (*j*), cujo sinal (40,1 ppm) encontra-se sobreposto pelo DMSO- d_6 .

5.3.3 Síntese das tiadiazolinas homodiméricas derivadas das isatina

A etapa subsequente refere-se à reação de ciclização das porções tiosemicarbazona dos dímeros com anidrido acético resultando nas tiadiazolinas aqui estudadas. Para tanto, tomou-se

como base a metodologia adotada para os monômeros, utilizando-se a radiação de micro-ondas como fonte de aquecimento para o meio reacional.²⁴

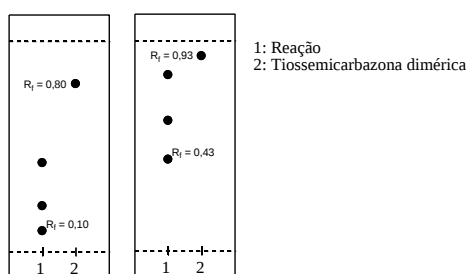
Conforme já relatado, as reações de ciclização para obtenção de tiadiazolinas vêm sendo amplamente estudadas mediante utilização de aquecimento convencional e, mais recentemente, de radiação de micro-ondas, dada a diminuição do tempo de reação sem que haja comprometimento do rendimento.²⁴

Inicialmente, foi realizado um estudo exploratório utilizando-se a tiossemicarbazona homodimérica **2m**, objetivando-se avaliar a viabilidade da reação em relação às bis-isatinas. Desta forma, a reação foi testada utilizando-se 4,0 mL de anidrido para cada mmol de tiossemicarbazona, sendo acompanhada via CCDA a cada 5 minutos, avaliando-se o tempo mínimo requerido para que houvesse consumo total de todo reagente limitante.

A exemplo das reações de condensação para obtenção das bases de Schiff diméricas realizadas nesta pesquisa, foi possível verificar que o preparo das tiadiazolinas homodiméricas demanda um tempo maior quando comparado às tiadiazolinas monoméricas, resultando em tempo reacional de vinte minutos.

Ainda com relação à síntese, foi possível constatar a formação de três produtos mais polares que a tiossemicarbazona homodimérica utilizada como material de partida da reação para formação dos espiros, apresentando valores de R_f correspondentes à placa de CCDA reproduzida na Figura 5.18.

Figura 5.18 – Padrão de CCDA verificado para a reação de ciclização de **2m** utilizando-se EtOAc/Hex. 8:2 (a) e MeOH/EtOAc 1:9 (b) como eluente

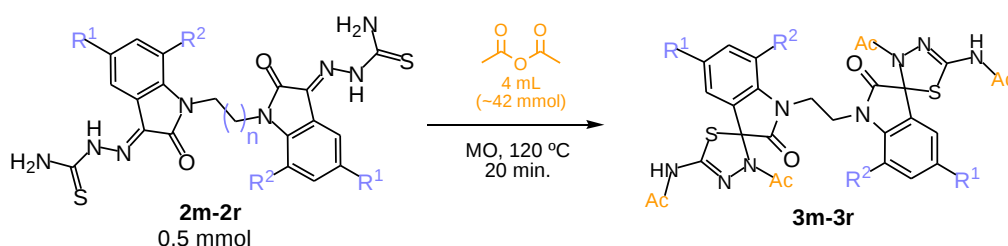


Fonte: Elaborado pelo autor com base nos resultados da pesquisa

Levando-se em consideração que os artigos utilizados como referência²⁴ não detalham aspectos sintéticos como, por exemplo, a possível formação de subprodutos envolvendo os monômeros, e o ineditismo desta pesquisa quanto à utilização de dímeros, os três compostos foram então isolados via cromatografia em coluna e enviados para caracterização através das técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C .

Mediante a comparação destes resultados com os dados espectroscópicos dispostos por Somogyi²⁵ para compostos monoméricos similares, constatou-se que o espiro homodimérico esperado **3m** tratava-se do produto mais polar, isto é, de $R_f = 0,43$ em MeOH/Ac. Etila (1:9). Além disso, os demais espectros, dispostos no anexo deste documento, fornecem informações pouco úteis tanto pela grande quantidade de sinais quanto pela sua baixa intensidade, sugerindo uma mistura de compostos. Os rendimentos obtidos nas reações são apresentados na Tabela 5.8, apresentada a seguir.

Tabela 5.8 – Rendimentos obtidos na síntese das espiro-tiadiazolinas homodiméricas **3m-3r** em reator de micro-ondas, a 100 °C



Composto	Substituinte			Rendimento ^[a] (%)
	n	R ¹	R ²	
3m	2	H	H	52
3n	2	Cl	H	49
3o	2	Cl	Cl	57
3p	3	H	H	30
3q	3	Cl	H	55
3r	3	Cl	Cl	36

^a rendimento isolado

Fonte: Resultados da pesquisa

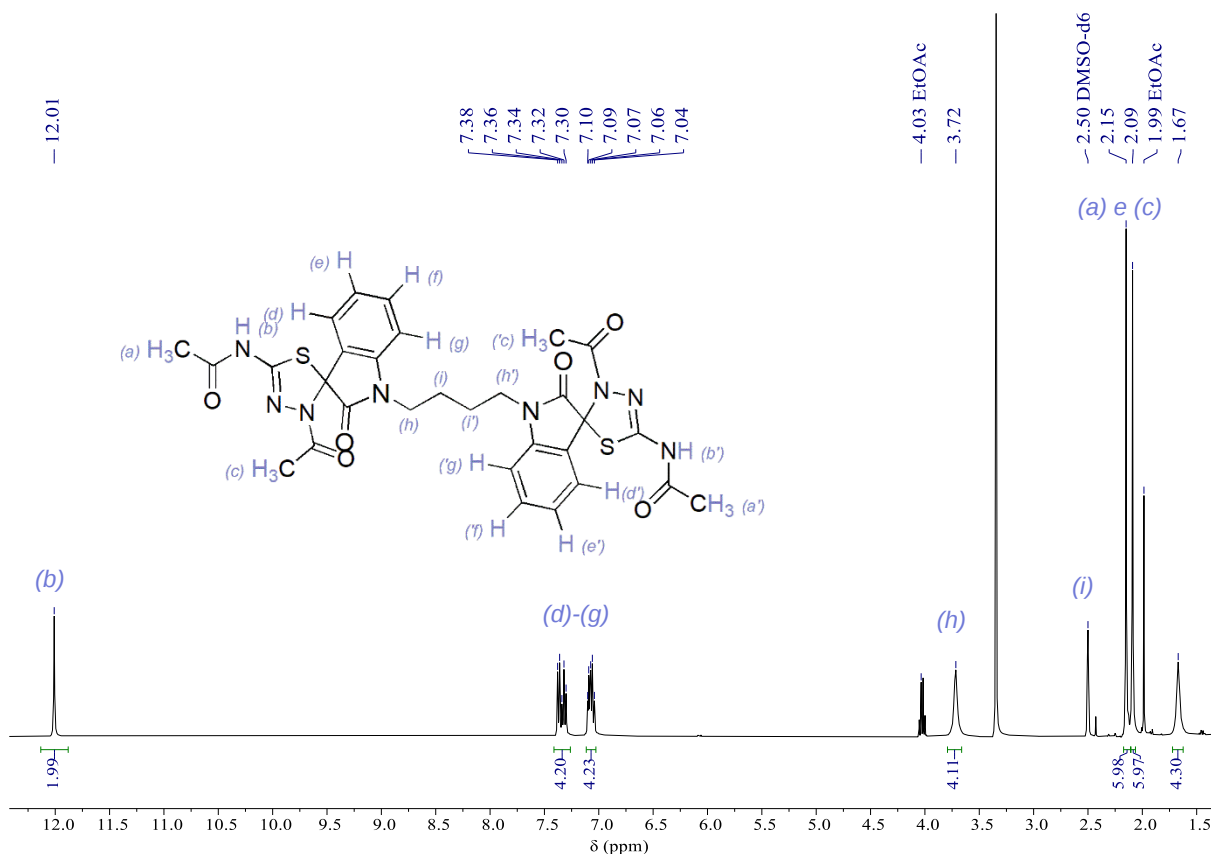
Quanto à síntese dos espirocompostos derivados dos dímeros clorados, não houve diferença no tempo reacional exigido para consumo total das tiossemicarbazonas de partida. Percebeu-se, também, a formação de dois ou três produtos de reação, porém, uma vez conhecido este padrão, o composto mais polar foi isolado e devidamente caracterizado.

Optou-se, aqui, por realizar a análise detalhada dos espectros obtidos para o composto **3q**, uma vez que o mesmo apresentou sinais mais bem definidos em comparação aos demais, contendo apenas acetato de etila residual, sendo os sinais referentes a este contaminante desconsiderados, utilizando como base os valores de deslocamento químico dispostos por Gottlieb e colaboradores.¹²⁴

A caracterização por espectroscopia de RMN ¹H, apresentada na Figura 5.19, demonstrou o sucesso da reação de formação da tiadiazolina (**3p**) derivada do homodímero de isatina (**2p**), de modo que a principal evidência reside no desaparecimento dos sinais referentes

às ressonâncias dos hidrogênios do grupo -NH_2 da tiossemicarbazona entre 8,50 e 9,50 ppm. A manutenção de um dos singletos de hidrogênio amídico (*b*), nas proximidades de 12,00 ppm, também é observada.

Figura 5.19 – Espectro de RMN ^1H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) referente ao composto **3p**



Fonte: Resultados da pesquisa

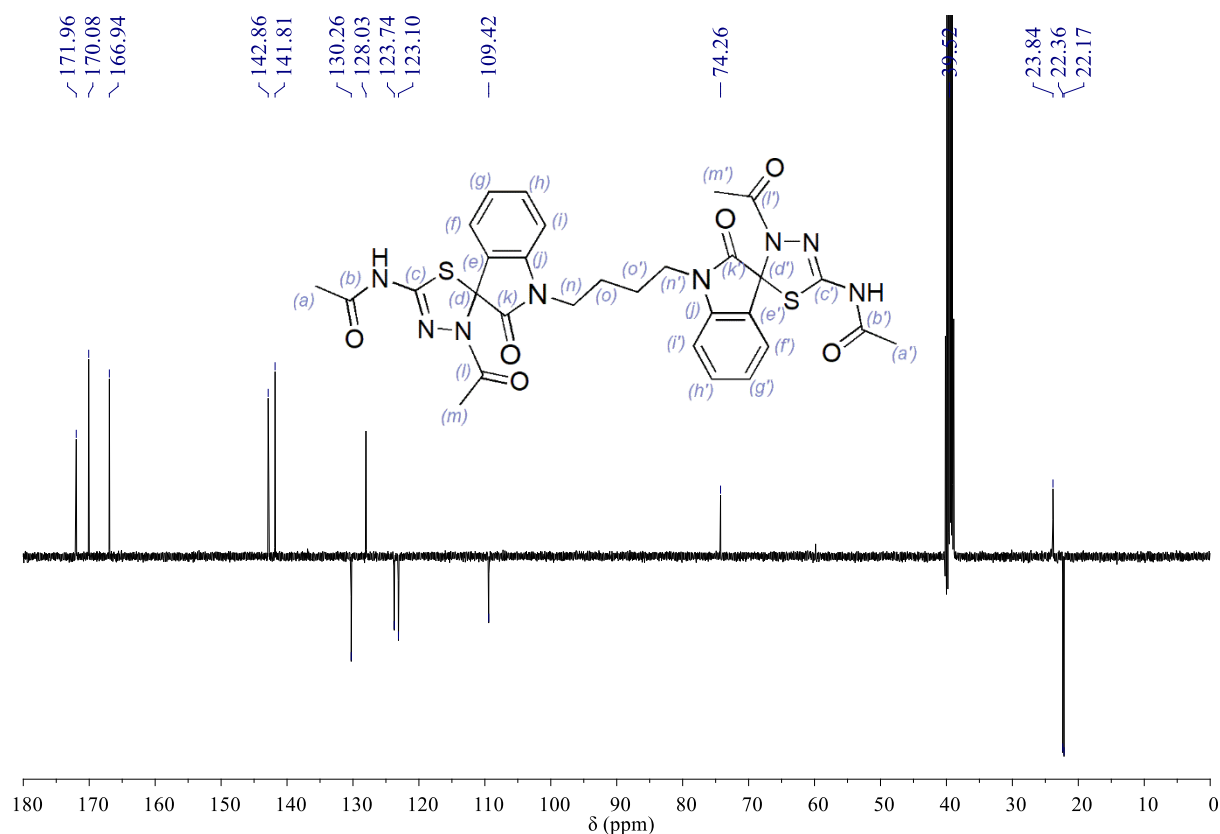
Além disso, verifica-se o surgimento de dois singletos em 2,15 e 2,09 ppm referente aos dois grupos de hidrogênios α amídicos (*a*) e (*c*) resultantes de acilação com o anidrido acético.

A Figura 5.20 apresenta o espectro de RMN ^{13}C – APT obtido para este mesmo dímero. Uma vez comparado ao espectro de APT da tiossemicarbazona precursora, verifica-se um aumento no número de sinais, de onze para quinze de carbonos, indicando a inserção das duas porções acetílicas na molécula.

Uma análise mais aprofundada do espectro permite verificar a manutenção de um sinal carbonílico em 166,9 ppm, possivelmente referente ao carbono lactâmico (*k*), o qual não foi alvo de modificações no decorrer das reações aqui estudadas. Também foi verificado o desaparecimento do sinal de carbono tioamídico, inicialmente localizado em 178,7 ppm. Tal modificação foi acrescida do surgimento de dois sinais na região de carbonila em 172,0 e 170,1

ppm, *(b)* e *(l)* que, agregados aos sinais metílicos localizados em 22,4 e 22,2 ppm, *(a)* e *(m)*, reforçam a inserção dos grupamentos acetila na molécula dimérica.

Figura 5.20 – Espectro RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3p**



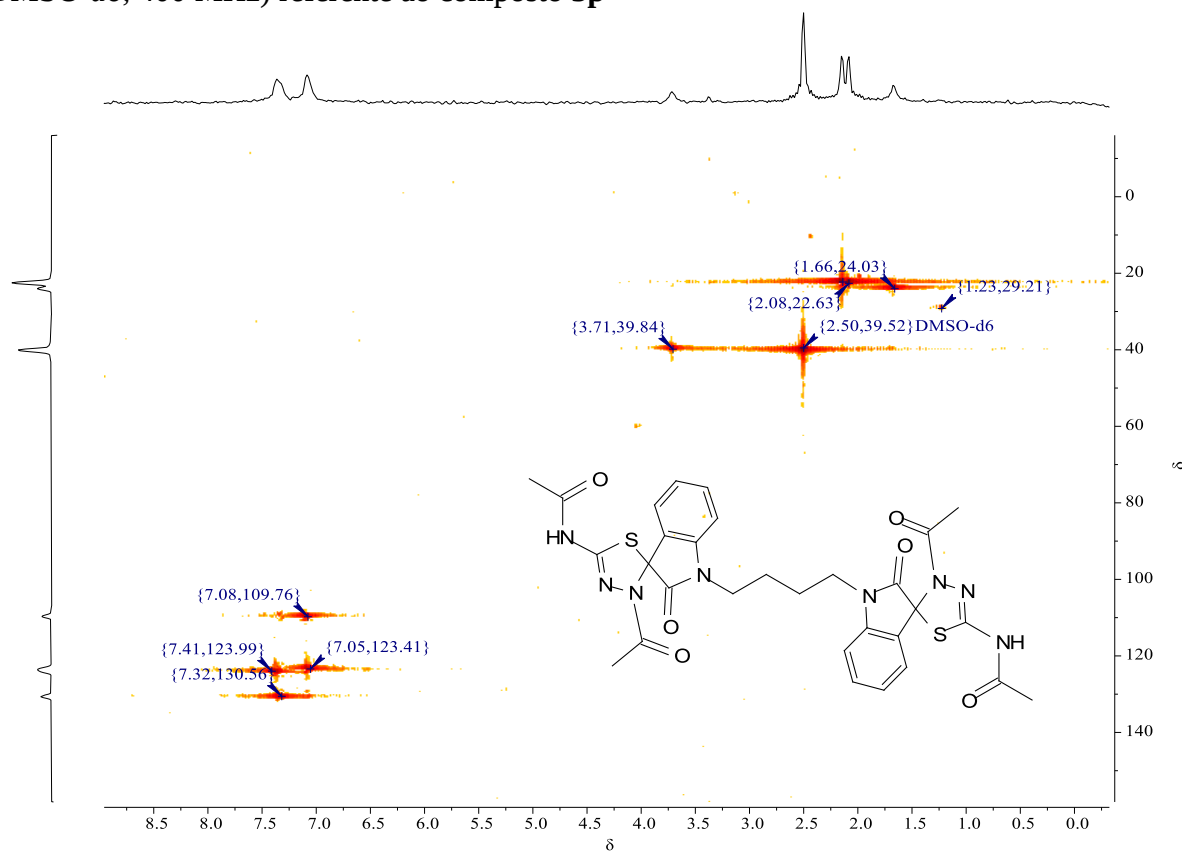
Fonte: Resultados da pesquisa

A ressonância referente ao carbono espiro *(d)*, relatado para compostos monoméricos baseados em isatina,²⁵ localiza-se em 74,3 ppm.

Todas as atribuições de sinais referentes aos carbonos e hidrogênios do composto **3p** foram fundamentadas nos resultados do experimento de correlação heteronuclear HSQC, mostrado na Figura 5.21. Cada sinal deste espectro bidimensional corresponde a um par ordenado formado por dois valores de deslocamento químico, sendo o primeiro referente aos sinais de ^1H e o segundo referente ao núcleo de ^{13}C ao qual este hidrogênio – e, consequentemente, os hidrogênios equivalentes – está diretamente ligado.

Conforme esperado, os multipletos correspondentes aos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN ^1H (7,41–7,05 ppm) encontram-se devidamente correlacionados aos carbonos hidrogenados localizados na região de aromáticos do RMN ^{13}C (109,8–130,6 ppm).

Figura 5.21 – Mapa de contorno referente ao experimento de correlação heteronuclear - HSQC (DMSO-*d*₆, 400 MHz) referente ao composto **3p**



Fonte: Resultados da pesquisa

Um dos principais motivos para a aplicação desta técnica nesta pesquisa reside na ausência de desdobramento dos sinais referentes aos hidrogênios presentes na cadeia carbônica espaçadora do dímero. Ainda que fossem esperados um tripleto e um quinteto para os sinais de integral de aproximadamente quatro, respectivamente localizados em 3,72 e 1,68 ppm, estes sinais manifestaram-se na forma de singletos largos no espectro de RMN ¹H.

Além disso, esperava-se a presença de dois sinais relativos a estes carbonos nos espectros de RMN ¹³C, verificando-se, no entanto, a presença de apenas um deles em 23,8 ppm. Em todos os espectros referentes às demais tiossemicarbazonas e 1,3,4-tiadiazolinas derivadas da isatina sintetizadas, os sinais dos carbonos diretamente ligados aos nitrogênios das porções indólicas das moléculas mostraram-se bastantes próximos ao sinal do solvente, havendo a possibilidade de sobreposição, dependendo da molécula em questão.

O experimento HSQC mostrou-se útil na consolidação de tal hipótese, tendo em vista que foi possível constatar presença de um sinal de carbono dihidrogenado localizado em 39,84 ppm, notoriamente omitido pelo sinal do solvente no espectro de RMN ¹³C, devidamente correlacionado ao singlete de hidrogênios metilênicos mais desblindado (3,71 ppm) do espectro

de prótons. Incorporados a este resultado, as demais correlações referentes aos grupos metil e metileno corroboram a obtenção dos espiros homodiméricos derivados da isatina.

Nota-se uma grande coerência com o que se era esperado para os espectros de RMN ^1H dos demais compostos sintetizados, podendo-se verificar a aparição dos singletos respectivos aos hidrogênios metílicos ($\approx 2,10$ ppm), assim como o desaparecimento dos sinais de NH_2 ($\approx 9,00$ ppm), em relação aos espectros das tiossemicarbazonas precursoras.

De maneira semelhante, os espectros de RMN ^{13}C – APT exibem uma certa uniformidade entre si, com os deslocamentos químicos dos carbonos espiro e dos carbonos metílicos posicionando-se nas proximidades de 74,0 e 22,0 ppm, respectivamente. Estes dados são apresentados na Tabela 5.9.

O padrão de substituição dos anéis aromáticos pode ser facilmente inferido a partir dos espectros de APT das tiadiazolinas diméricas, mostrando o aumento no número de sinais em fase positiva, referentes aos carbonos aromáticos quaternários ($=\text{CR}-$), conforme a quantidade de carbonos monohidrogenados ($=\text{CH}-$) do composto diminui, em virtude da mono ou dicloração dos anéis aromáticos.

Tabela 5.9 – Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C para as espiro-tiadiazolinas diméricas sintetizadas (**3m-3r**)

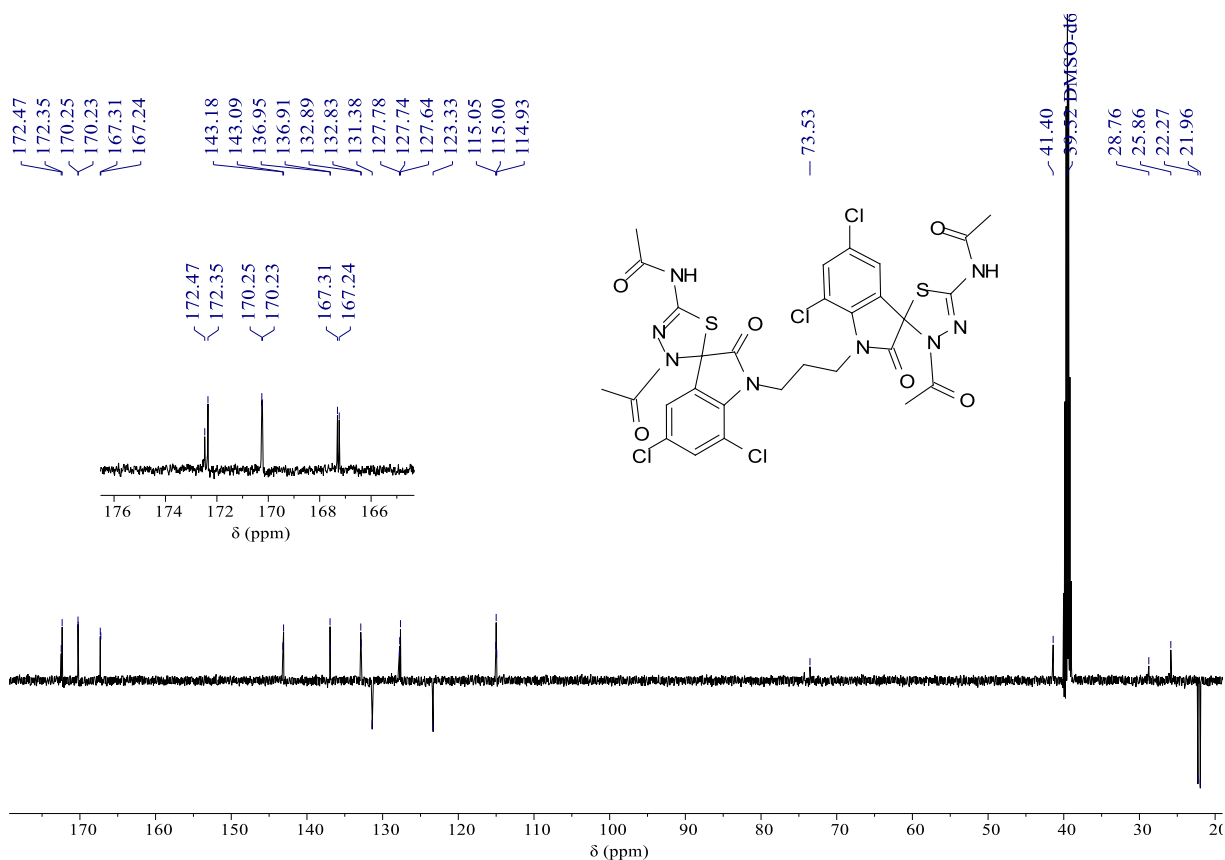
Comp.	Substituinte			^{13}C δ (ppm) ^[a]					
	R ¹	R ²	n	C=O	=CR–	=CH–	C espiro	–CH ₂ –	CH ₃
3m	H	H	2	171,8 170,1 167,1	143,1 141,9 127,9	130,3 123,9 123,2 109,2	74,6	38,0 37,9	22,4 22,2
3n	Cl	H	2	171,8 170,2 167,1	143,0 140,8 129,9 127,1	130,0 123,9 111,0	73,9	39,6 23,7	22,3 22,1
3o	Cl	Cl	2	172,5/172,3 170,3/170,2 167,3/167,2	143,2/143,1 136,9/136,9 132,9/132,8 127,8/127,6 115,1/115,0	123,4/123,3 131,4/131,3	74,3/73,5	41,4 25,9	22,3 22,0
3p	H	H	3	172,0 170,1 166,9	142,9 141,8 128,0	130,3 123,7 123,1 109,4	74,3	39,8 ^[b] 23,8	22,4 22,2
3q	Cl	H	3	171,8 170,2 167,2	142,9 140,8 129,9 127,1	130,0 123,9 111,0	73,9	23,7 – ^[c]	22,3 22,1
3r	Cl	Cl	3	172,3 170,2 167,2	143,1 136,9 132,9 127,6 115,0	131,4 123,3	73,5	41,4 25,8	22,3 21,9

^[a] obtido em DMSO-*d*₆; ^[b] sinal de C identificado por HSQC; ^[c] sinal de C sobreposto pelo DMSO-*d*₆

Fonte: Resultados da pesquisa

Foi possível observar que o espectro de ^{13}C da tiadiazolina dimérica **3o** apresentou o mesmo padrão de sinais verificado para os demais espirocompostos, entretanto, com duplicidade para todas as ressonâncias de ^{13}C no espectro referentes às carbonilas e aromáticos, apontando a obtenção de uma mistura de diastereoisômeros, devido a quiralidade dos carbonos espiros presente nessas moléculas (Figura 5.22). Até o presente momento, não foi possível se obter um espectro de RMN de prótons com ressonâncias em intensidade suficiente para a realização de técnicas avançadas que confirmem esta proposta, devido à baixa solubilidade destas tiadiazolinas nos solventes deuterados convencionais.

Figura 5.22 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3o**



Fonte: Resultados da pesquisa

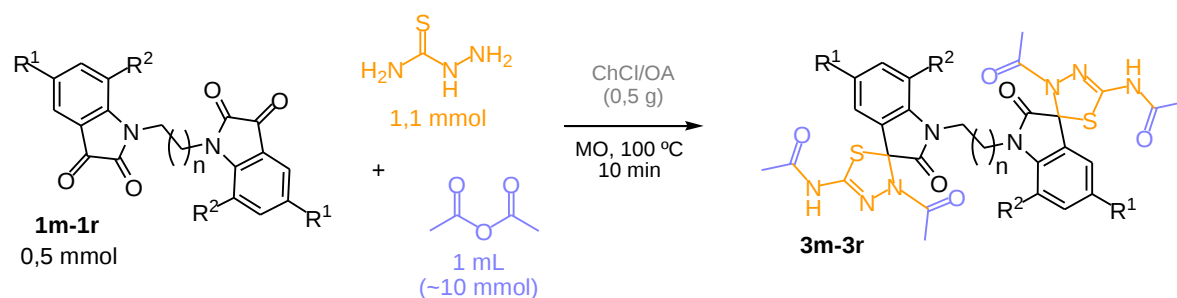
5.3.4 Síntese das tiadiazolinas homodiméricas via reação *one-pot*

Assim como as reações envolvendo derivados monoméricos da isatina, também foi avaliada a viabilidade da reação *one-pot* na ausência do DES ChCl/OA, submetendo uma mistura do dímero **1m**, tiossemicarbazida e anidrido acético ao aquecimento em reator de micro-ondas. A reação foi acompanhada durante uma hora e meia via CCDA, de modo que não foi verificada a formação da tiossemicarbazona **2m**, tampouco do espiro dimérico esperado. Houve apenas escurecimento do meio, com o surgimento de um arraste na placa, porém, sem nenhum produto definido.

Partiu-se, portanto, para o ensaio *one-pot* utilizando-se 0,5 g do DES ChCl/OA como solvente. O sistema multicomponente foi irradiado a 100 °C por 30 minutos, resultando em uma mistura do dímero de partida (mais apolar) com a respectiva espiro-tiadiazolina (mais polar) e um subproduto de polaridade intermediária. Não foi possível obter consumo total do material de partida, tampouco conversão do subproduto ao espirocomposto desejado, aquecendo-se o sistema por um tempo maior.

Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 5.10, abaixo, que apresenta uma comparação entre os rendimentos obtidos com aplicação da metodologia *one-pot* e da síntese em duas etapas (adição de tiossemicarbazona e acetilação/ciclização).

Tabela 5.10 – Comparação entre os rendimentos obtidos nas reações *one-pot* e multietapas para obtenção das espiro-tiadiazolinas



Composto	Substituinte			Rendimento ^[a] (%)	
	n	R ¹	R ²	<i>One-pot</i>	Multietapas ^[b]
3m	2	H	H	32	41
3n	2	Cl	H	8	36
3o	2	Cl	Cl	12	37
3p	3	H	H	24	23
3q	3	Cl	H	-	45
3r	3	Cl	Cl	13	24

^[a] rendimento isolado; ^[b] rendimento global obtido a partir dos rendimentos das reações de adição da tiossemicarbazida às isatinas e de ciclização;

Fonte: Resultados da pesquisa

A utilização do DES ChCl/OA como solvente reacional para as reações *one-pot* garantiu a conversão dos dímeros de isatina (**1m-1r**) aos compostos de interesse (**3m-3r**), de modo que os melhores resultados foram obtidos na síntese dos compostos **3m** e **3p**, os quais apresentaram rendimentos de 32% e 24%, respectivamente. Destas duas reações *one-pot*, apenas a obtenção da tiadiazolina **3p** se equiparou em rendimento à reação multietapas, cujo rendimento global foi de 23%.

No que se refere aos demais compostos estudados, ou seja, os dímeros monoclorados (**3n** e **3q**) e diclorados (**3o** e **3r**), os rendimentos das reações *one-pot* mostraram-se muito abaixo daqueles obtidos com a metodologia de síntese em duas etapas. Chama-se atenção para o composto **3q**, cuja análise via CCDA apontou consumo total da bis-isatina de partida **1q**, no entanto, com a formação de muitos subprodutos com R_f bastante próximo ao do produto desejado, impedido o seu isolamento por coluna cromatográfica.

A homogeneização do sistema reacional na obtenção do composto **3r** foi dificultada pela alta massa molecular do precursor dimérico **1r**. A fim de contornar este empecilho, a reação

foi realizada uma segunda vez utilizando-se uma quantidade maior do DES (0,75 g) em relação às demais sínteses aqui descritas (0,50 g). Contudo, não foi possível observar melhora no rendimento desta reação, mantendo-se inalterados o consumo incompleto do dímero de partida e a formação do subproduto.

Para todas as reações avaliadas, este subproduto mostrou-se como um líquido escuro e viscoso. Considerou-se, *a priori*, a possibilidade desta fração se tratar de um intermediário da reação como, por exemplo, um dímero com apenas uma de suas porções convertidas à tiadiazolina. Um destes compostos foi isolado e enviado para caracterização espectroscópica, porém, os espectros de NMR ^1H mostraram apenas um conjunto complexo de sinais indefinidos na região mais blindada do espectro, impedido a sua identificação.

Capítulo 6

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Com base nos objetivos propostos nesta pesquisa e nos resultados obtidos, chegamos às conclusões dispostas a seguir.

As reações para obtenção dos monômero e homodímeros da série **1**, reproduzidas da literatura, mostraram-se bem-sucedidas quanto à ausência de subprodutos e rendimentos consequentemente altos. Como exceção, podemos citar dímero monoclorado **1q**, cuja obtenção por cloração de **1p** demonstrou-se difícil, o que foi contornado recorrendo-se a uma rota sintética alternativa;

As reações de condensação também apresentaram bons rendimentos, demonstrando o sucesso da utilização da irradiação por micro-ondas para a obtenção das tiossemicarbazonas diméricas da série **2m-2r**, sem que houvesse a formação de subprodutos, permitindo a sua utilização como material de partida para os compostos espiro **3m-3r**;

As reações de obtenção dos espiros homodiméricos **3m-3r** a partir das tiossemicarbazonas **2m-2r** foram conduzidas com sucesso no que diz respeito à obtenção dos produtos propostos, com rendimentos entre 30% e 57%. Estas reações mostraram-se relativamente simples e rápidas, no entanto, a formação dos subprodutos, além de comprometer os rendimentos reacionais, dificultam o seu processo de purificação;

Quanto à síntese dos DES, a obtenção das misturas eutéticas estáveis foi realizada com sucesso, demonstrando a reprodutibilidade dos protocolos de obtenção reportados na literatura. Estes sistemas mostram-se fundamentais para a realização das reações *one-pot* propostas, tendo em vista que as mesmas não se processavam (ou conduziam apenas a traços do produto desejado), quando realizadas na ausência dos DES;

A otimização das condições de síntese *one-pot* apontou o que DES baseado em cloreto de colina e ácido oxálico como melhor solvente reacional, à temperatura de 100 °C. Esta seleção levou em consideração os rendimentos obtidos nas reações teste, os quais refletiram as particularidades de cada sistema;

A síntese 1,3,4,-tiadiazolinas utilizando o DES como sistema solvente/catalisador mostrou-se possível via reação multicomponente, apresentando resultados bastante promissores para os compostos monoméricos **3b**, **3d** e **3h**. Nestes casos, foi possível obter rendimentos superiores aos relatados para reações em duas etapas. Em outros casos, foi possível observar a manutenção dos valores de rendimento, o que não minimiza a aplicabilidade do protocolo *one-pot* aqui descrito, uma vez que o mesmo requer um tempo reacional expressivamente menor,

dispensando as etapas de purificação dos intermediários e a utilização de solventes tóxicos, com redução expressiva da quantidade de anidrido acético requerida;

No que diz respeito à aplicação do protocolo *one-pot* aos dímeros de isatina, estes resultados foram menos expressivos, onde apenas o composto **3p** demonstrou resultados equiparáveis à síntese em várias etapas. Estes resultados apontam a necessidade de realização de uma otimização de condições reacionais voltada especificamente para estes compostos, uma vez que foi demonstrado que a reação se processa via *one-pot* na presença do DES ChCl/OA.

Capítulo 7

PARTE EXPERIMENTAL

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Aspectos gerais

Todas as etapas sintéticas desta pesquisa foram realizadas utilizando-se reagentes de grau analítico obtidos comercialmente, a menos que especificado o contrário. Além disso, todas as soluções aquosas utilizadas foram preparadas utilizando-se água destilada em destilador tipo Pilsen.

O acompanhamento das reações deu-se via cromatografia de camada delgada, utilizando-se cromatofolhas de sílica gel suportadas em placas de alumínio como fase estacionária e misturas entre acetato de etila e hexano ou metanol em proporções variáveis como fase móvel. A detecção dos sinais de CCDA foi realizada via utilização de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), oxidação com solução etanólica de ácido fosfomolibdínico ou solução sulfúrica de vanilina. As purificações dos produtos obtidos foram realizadas em coluna cromatográficas utilizando-se sílica gel *flash* (230-400 mesh) da marca Merck como fase estacionária.

As reações conduzidas 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.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados utilizando um espectrômetro Varian Mercury 500, disponíveis no Laboratório Multiusuário de Caracterização Analítica da UFPB. As amostras foram preparadas solubilizando-se de 10 a 20 mg da amostra no solvente deuterado dimetilsulfóxido (DMSO-*d*6) da marca *Cambridge Isotope Laboratories Inc.* Os deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, foram referenciados pelos sinais característicos do DMSO nos espectros de ^1H e ^{13}C ($\delta_{\text{H}} = 2,5$ ppm e $\delta_{\text{C}} = 39,5$ ppm). A análise dos espectros ^{13}C obtidos via experimento APT foi feita levando-se em consideração a manifestação dos carbonos quaternários (não-hidrogenados) e metilênicos (CH_2) acima da linha de base e dos carbonos metínicos (CH) e metílicos (CH_3) abaixo da linha de base.

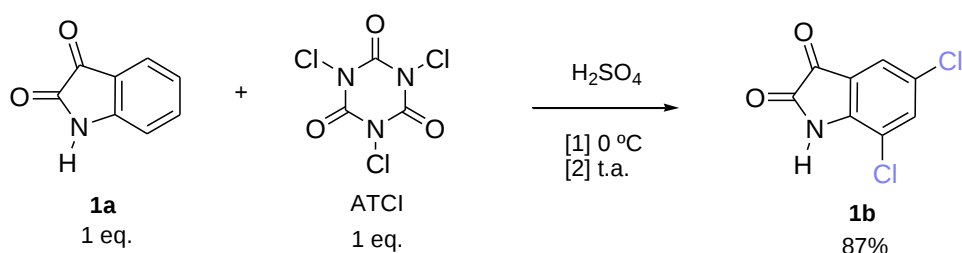
7.2 Procedimento geral para preparo dos DES

Uma mistura contendo 2 mmol do HBA (cloreto de colina ou de benzalcônio) e 2 mmol de cada um dos HBD (ácidos láctico,¹⁰⁴ oxálico,¹⁰⁵ succínico⁷⁰ ou tartárico¹⁰⁶) foi agitada sob aquecimento em banho óleo (80-90 °C) para obtenção de líquidos lípidos e incolores. Os

solventes eutéticos resultantes foram, então, resfriados à temperatura ambiente e aplicados na otimização das condições de reação sem purificação adicional.

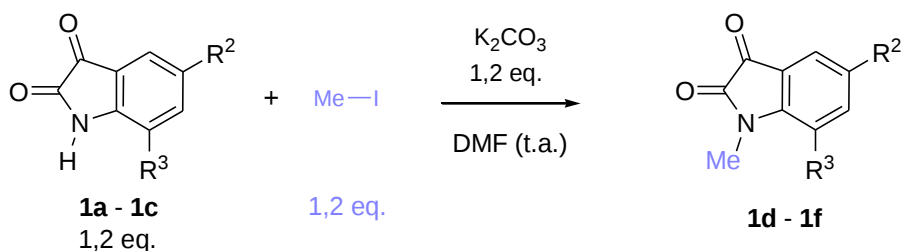
Condições de síntese dos DES: ChCl/LA (80 °C, por 1 h); ChCl/OA (80 °C, por 1 h); ChCl/SA (90 °C, por 1 h); ChCl/TA (80 °C, por 1,5 h); BzkCl/OA (80 °C, por 1 h).

7.3 Procedimento de síntese da 5,7-dicloro isatina (**1b**)



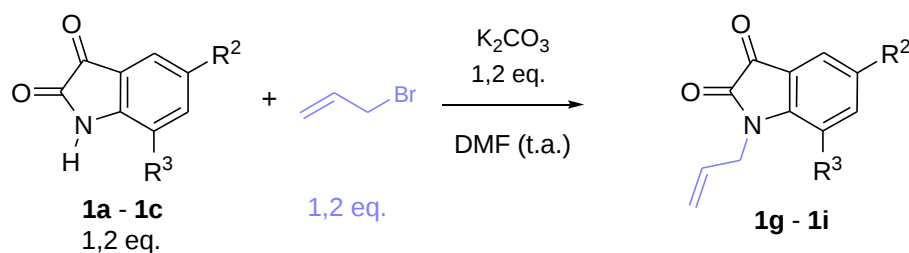
Solubilizou-se, em um erlenmeyer de 250 mL, 2,32 g (10 mmol) de ATCI em 6,0 mL de H₂SO₄, em banho de gelo a 0 °C. Em seguida adicionou-se 1,47 g (10 mmol) de isatina (**1a**) e, após a adição, a mistura foi submetida a agitação magnética, à temperatura ambiente, e acompanhada por CCDA. Após 30 minutos de reação, a mistura foi vertida sob gelo picado e o precipitado foi filtrado a pressão reduzida em funil de Büchner, sendo lavado com água gelada, resultando em um produto (**1b**) amarelado com rendimento de 87%.

7.4 Procedimento geral de síntese dos derivados *N*-metilados de isatina (**1d–1f**)



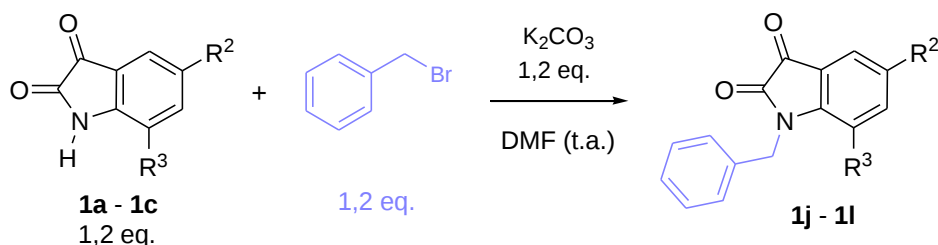
Em um balão de 50 mL, foram adicionados 5 mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados (**1b** e **1c**), K₂CO₃ (6 mmol) e 5 mL de DMF previamente seco, mantendo a mistura sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado o iodeto de metila (6 mmol) e a reação acompanhada via CCDA. Após 2 horas de reação, o produto foi isolado por líquido-líquido, usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e filtrada. Após o isolamento, foram obtidos os sólidos avermelhados **1d–1f**.

7.5 Procedimento geral de síntese dos derivados *N*-alilados de isatina (1g–1i)



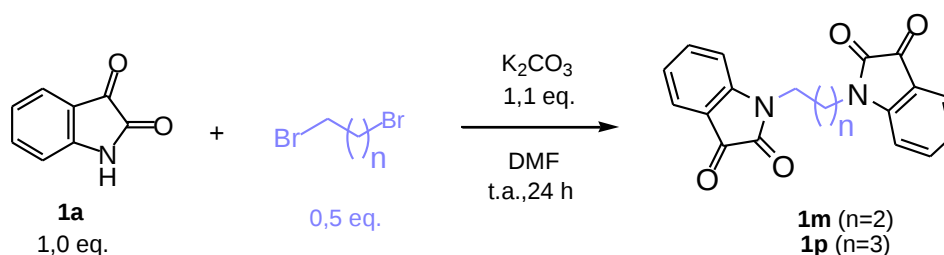
Em um balão de 50 mL foram adicionados 5 mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados (**1b** e **1c**), K_2CO_3 (6 mmol) e 5 mL de DMF previamente seco, mantendo-se a mistura sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado o brometo de alila (6 mmol) e a reação acompanhada via CCDA. Após 2 horas de reação, o produto foi isolado por líquido-líquido, usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro e filtrada. Após o isolamento, foram obtidos o líquido avermelhado viscoso **1g** e os sólidos avermelhados **1h** e **1i**.

7.6 Procedimento geral de síntese dos derivados *N*-benzilados de isatina (1j–1l)



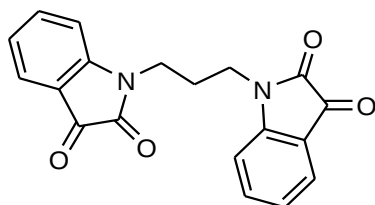
Em um balão de 50 mL foram adicionados 5 mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados (**1b** e **1c**), K_2CO_3 (6 mmol) e 5 mL de DMF previamente seco, mantendo-se a mistura sob agitação magnética e à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado o cloreto de benzila (6 mmol) e a reação acompanhada via CCDA. Após 2 horas de reação, o produto foi isolado por líquido-líquido, usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro e filtrada. Após o isolamento, foram obtidos sólidos avermelhados **1j–1l**.

7.7 Procedimento geral para obtenção das isatinas homodiméricas (1m e 1p)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL, solubilizou-se 10 mmol de isatina utilizando-se 10 mL de DMF. Em seguida, foi adicionado o carbonato de potássio (11 mmol), sob agitação magnética. Após a completa homogeneização, adicionou-se 5 mmol do correspondente dibromoalcano (1,3-dibromopropano ou 1,4-dibromobutano) ao sistema. A reação foi conduzida à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte de argônio, e acompanhada via CCDA. Ao término da reação, adicionou-se 5 mL de água destilada ao balão, verificando-se a formação instantânea de um precipitado de coloração alaranjada. O sólido foi isolado via filtração a vácuo, sendo lavado com etanol, resultando em produto alaranjado.

Composto 1m



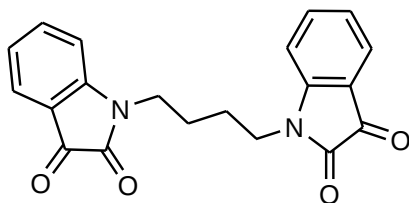
Aspecto Físico: Sólido Alaranjado

Rendimento: 73%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,62 (t, 2H, Ar – H); 7,53 (d, 2H, Ar – H); 7,22 (d, 2H, Ar – H); 7,11 (t, 2H, Ar – H); 3,78 (t, 4H, CH₂); 1,98 (t, 2H, CH₂);

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 183,4; 158,2; 150,6; 138,1; 124,4; 123,1; 117,4; 110,7; 39,2; 24,1.

Ponto de fusão: 240–243 °C

Composto 1p

Aspecto Físico: Sólido Alaranjado

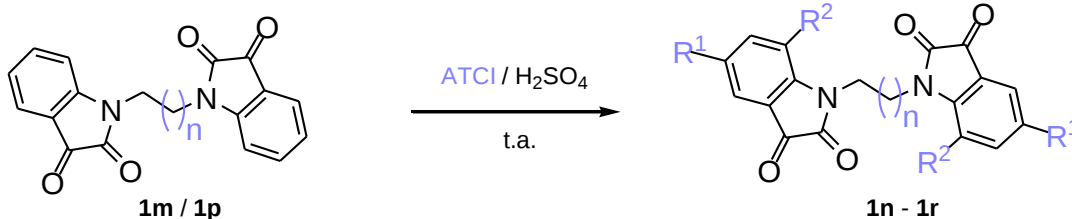
Rendimento: 91%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,63 (td, 2H, Ar – H); 7,52 (ddd, $J = 7,4; 1,4; 0,6$ Hz; 2H, Ar – H); 7,19 (dt, $J = 8,0; 0,8$ Hz, 2H, Ar – H); 7,11 (td, $J = 7,5; 0,8$ Hz, 2H, Ar – H); 3,69 (m, 4H, CH₂); 1,68 (m, 4H, CH₂).

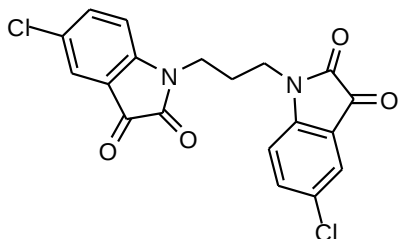
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 183,6; 158,1; 150,5; 138,2; 124,8; 123,2; 117,5; 110,8; 39,2; 24,2.

Ponto de fusão: 213–215 °C

7.8 Procedimento geral para obtenção das isatinas homodiméricas cloradas (1n, 1o e 1r)



Em um balão de 25 mL adicionou-se 1 mmol do intermediário homodimérico e 2 mmol do ATCI. O ATCI foi previamente solubilizado em 4 mL de H₂SO₄ concentrado e mantido sob agitação magnética a 0°C. Após adicionar o intermediário à solução de ATCI a reação foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente. A cada 15 minutos, foi realizada uma CCDA 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 e consumo total dos precursores. Adicionou-se o gelo picado para formar o precipitado alaranjado que foi lavado com água destilada e filtrado sob pressão reduzida em funil de Büchner.

Composto 1n

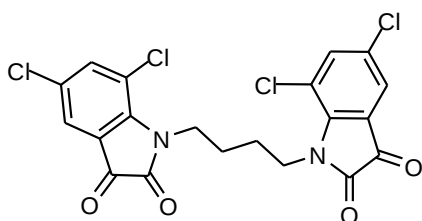
Aspecto Físico: Sólido avermelhado

Rendimento: 95%

IV (KBr, cm⁻¹): 1744, 1738, 1607, 1474, 1447, 1341.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,67 (d, J = 8,4; 2H, Ar – H); 7,58 (s, 2H, Ar – H); 7,27 (d, 2H, J = 8,5 Hz; Ar – H); 3,78 (m, 4H, CH₂); 1,93 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 182,3; 158,2; 149,1; 136,9; 127,4; 124,0; 119,2; 112,5; 37,6; 24,6.

Composto 1r

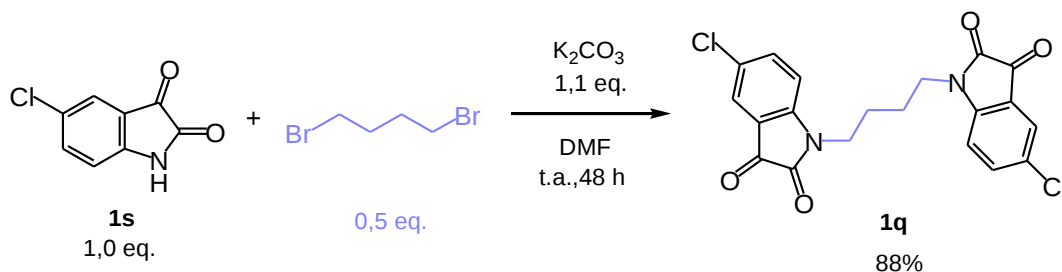
Aspecto Físico: Sólido avermelhado

Rendimento: 91%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (d, J = 2,1 Hz; 2H,); 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 2H, Ar – H); 3,97 (m, 4H, CH₂); 1,74 (m, 2H, CH₂).

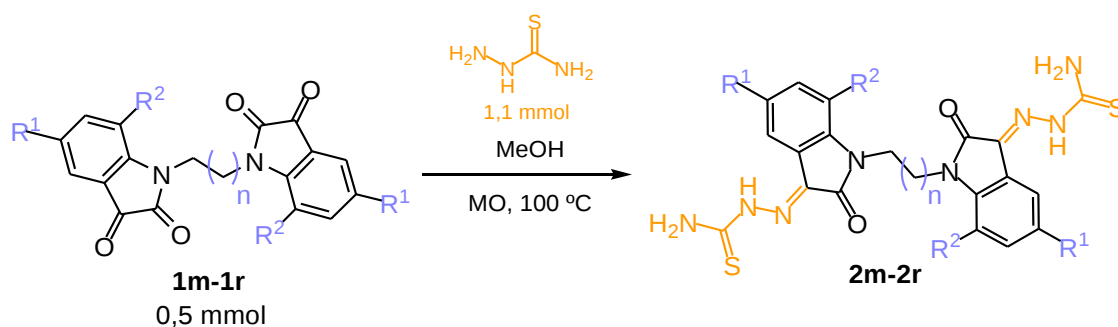
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181,2; 158,7; 144,7; 137,8; 128,2; 123,2; 121,9; 116,5; 40,9; 26,3.

7.9 Procedimento de síntese da isatina homodimérica monoclorada (**1q**) a partir da 5-cloro isatina (**1s**)



Em um balão de fundo redondo de 50 mL, solubilizou-se 10 mmol de isatina utilizando-se 10 mL de DMF. Em seguida, foi adicionado o carbonato de potássio (1,1 equiv.), sob agitação magnética. Após a completa homogeneização, adicionou-se 5 mmol (0,5 equiv.) do 1,4-dibromobutano ao sistema. A reação foi conduzida à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte de argônio, e acompanhada via CCDA por um tempo reacional médio de 48 h. Ao término da reação, adicionou-se 5 mL de água destilada ao balão, verificando-se a formação instantânea de um precipitado de coloração alaranjada. O sólido foi isolado via filtração a vácuo, sendo lavado com etanol, resultando em produto alaranjado.

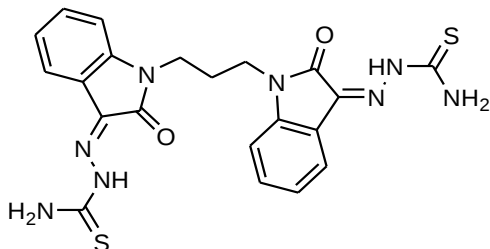
7.10 Procedimento geral de síntese das tiossemicarbazonas diméricas (**2m–2r**)



As tiossemicarbazonas homodiméricas foram preparadas partindo-se dos homodímeros da isatina de diferentes espaçadores (**1m–1r**) mediante reação com tiossemicarbazida. Desta forma, 1 mmol do respectivo homodímero foi solubilizado em 4 mL de metanol, seguido da adição de 2 mmol de tiossemicarbazona. Em seguida, sistema foi levado ao reator de micro-ondas onde foi submetido a irradiação e a reação acompanhada por cromatografia de camada delgada a cada 15 min. Estas reações resultaram na formação de um precipitado o qual foi

isolado por filtração a vácuo, utilizando-se etanol na lavagem. Os sólidos obtidos foram caracterizados utilizando-se os métodos físicos convencionais e então utilizados na síntese das tiadiazolinas.

Composto 2m



Aspecto Físico: Sólido alaranjado

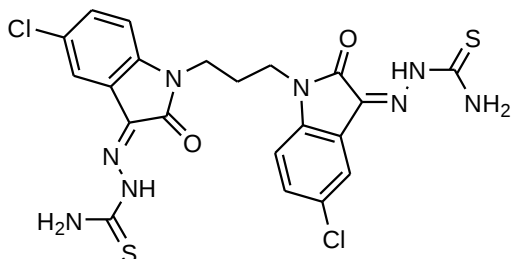
Rendimento: 79%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,33 (s, 2H, -NH); 9,09 (s, 2H, -NH); 8,70 (s, 2H, -NH); 7,66 (d, J = 7,3 Hz; 2H, Ar - H); 7,37 (t, J = 7,5 Hz; 2H, Ar - H); 7,20 – 7,08 (m, 4H, Ar - H); 3,84 (t, 4H, CH_2); 2,13 – 1,93 (m, 4H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 178,7; 160,8; 142,6; 131,1; 122,9; 120,8; 119,5; 110,0; 37,2; 25,1.

Ponto de fusão: 190–195 °C

Composto 2n

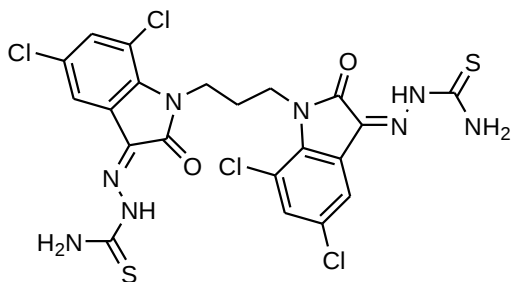


Aspecto Físico: Sólido alaranjado

Rendimento: 73%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,15 (s, 2H, -NH); 9,14 (s, 2H, -NH); 8,81 (s, 2H, -NH); 7,74 (s, 2H, Ar - H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz; 2H, Ar - H); 7,20 (d, J = 8,4 Hz; 2H, Ar - H); 3,83 (t, 4H, CH_2); 2,14 – 1,91 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 178,9; 160,5; 141,2; 130,4; 129,7; 127,1; 121,3; 120,7; 111,8; 37,3; 25,0.

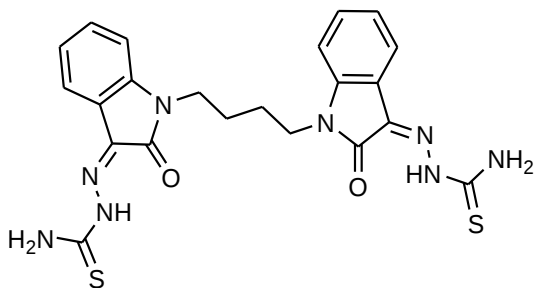
Composto 2o

Aspecto Físico: Sólido castanho

Rendimento: 65%

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,11 (d, 2H, –NH); 9,21 (d, 2H, –NH); 8,92 (d, 2H, –NH); 7,86 (d, $J = 2,1$ Hz; 1H, Ar – H); 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz; 1H, Ar – H); 7,57 (d, $J = 2,1$ Hz; 1H, Ar – H); 7,52 (d, $J = 2,1$ Hz; 2H, Ar – H); 4,01 (s, 4H, CH_2); 1,05 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6): δ 178,9; 160,7; 136,8; 131,1; 128,2; 127,6; 124,1; 119,4; 115,6; 38,4; 25,9.

Composto 2p

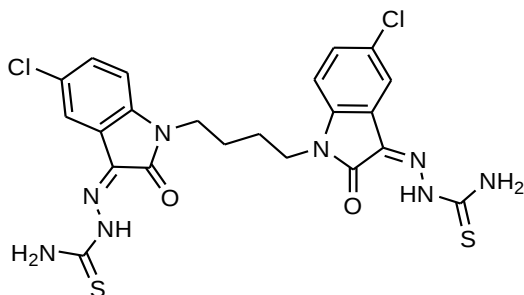
Aspecto Físico: Sólido alaranjado

Rendimento: 78%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,37 (s, 2H, –NH); 9,05 (s, 2H, –NH); 8,67 (s, 2H, –NH); 7,64 (d, 2H, Ar – H); 7,39 (t, 2H, Ar – H); 7,37 (m, 2H, Ar – H); 7,09 (m, 2H, Ar – H); 3,76 (m, 4H, CH_2); 1,68 (m, 4H, CH_2);

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 178,7; 160,9; 142,7; 131,1; 131,0; 122,9; 120,8; 119,4; 110,0; 38,8; 24,2.

Ponto de fusão: 240–245 °C

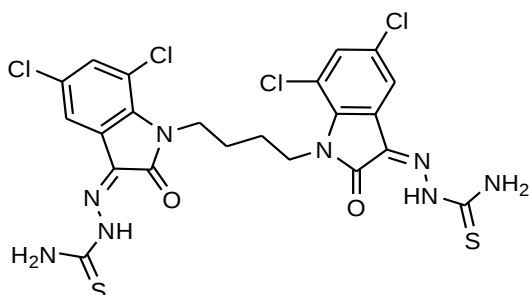
Composto 2q

Aspecto Físico: Sólido castanho

Rendimento: 82%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,20 (s, 2H, – NH); 9,17 (s, 2H, – NH); 8,84 (s, 2H, – NH); 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 2H, Ar – H); 7,40 (dd, J = 8,4; 2,1 Hz; 2H, Ar – H); 7,23 – 7,16 (m, 2H, – NH); 3,75 (s, 4H, CH₂); 1,65 (s, 4H, CH₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 179,1; 178,7; 160,6; 141,3; 130,2; 129,8; 127,2; 121,3; 120,5; 111,6; 38,9; 24,1.

Composto 2r

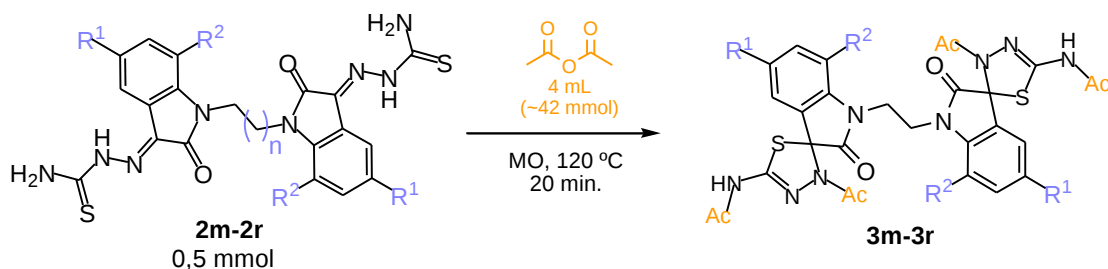
Aspecto Físico: Sólido castanho

Rendimento: 65%

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,12 (s, 2H, – NH); 9,21 (s, 2H, – NH); 8,92 (s, 2H, – NH); 7,84 (d, J = 2,1 Hz; 2H, Ar – H); 7,52 (d, J = 2,1 Hz; 2H, Ar – H); 4,01 (s, 4H, CH₂); 1,78 – 1,72 (m, 4H, CH₂).

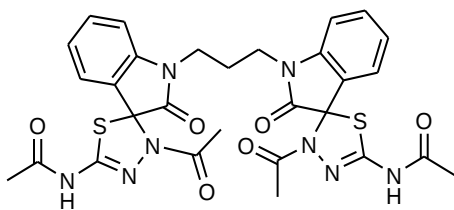
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 178,8; 160,5; 136,6; 130,8; 128,0; 127,4; 123,9; 119,1; 115,3; 40,1; 25,8.

7.11 Procedimento geral de síntese das 1,3,4-tiadiazolinas diméricas (3m–3r) a partir das tiossemicarbazonas homodiméricas



As tiadiazolinas foram preparados a partir das tiossemicarbazonas, cuja síntese foi descrita no item anterior. Para tanto, adicionou-se 4 mL de anidrido acético a 0,5 mmol das respectivas tiossemicarbazonas em um tubo de micro-ondas, sob agitação magnética. Após completa homogeneização, o sistema foi levado ao reator de micro-ondas a 120 °C e a reação acompanhada utilizando-se CCDA. Após completa conversão das tiossemicarbazonas, realizou-se a extração dos produtos com acetato de etila (20 mL), lavando-se esta porção orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio por três vezes, garantindo, assim, a completa neutralização do ácido acético formado na reação. A fração orgânica foi recolhida, o solvente evaporado sob pressão reduzida e o produto foi isolado via coluna cromatográfica.

Composto 3m



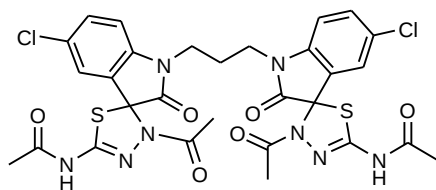
Aspecto Físico: Sólido amarelado

Rendimento: 52%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,03 (s, 2H, –NH); 7,39 (d, J = 7,4 Hz; 2H, Ar – H); 7,31 (qd, J = 7,7; 1,2 Hz; 2H, Ar – H); 7,16 – 7,04 (m, 4H, Ar – H); 3,87 – 3,69 (m, 4H, CH₂); 2,16 (s, 6H, CH₃); 2,09 (s, 6H, CH₃); 1,93 (m, 2H, CH₂).

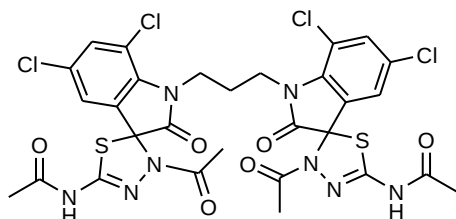
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 171,8; 170,1; 167,1; 143,1; 141,9; 130,3; 127,9; 123,9; 123,2; 109,2; 74,6; 38,0; 37,9; 22,4; 22,2.

Ponto de fusão: 220–225 °C

Composto 3n**Aspecto Físico:** Sólido amarelado**Rendimento:** 49%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,05 (s, 2H, –NH); 7,53 – 7,46 (m, 2H, Ar – H); 7,40 – 7,33 (m, 2H, Ar – H); 7,23 – 7,07 (m, 2H, Ar – H); 3,82 – 3,60 (m, 4H, CH₂); 2,16 (s, 6H, CH₃); 2,09 (s, 6H, CH₃); 1,69 – 1,59 (m, 3H, CH₂)

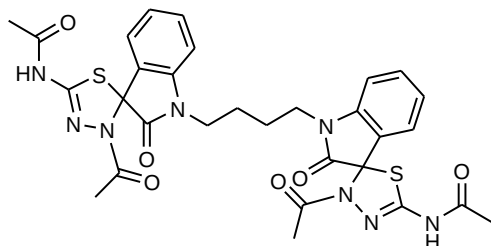
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 171,8; 170,2; 167,3; 167,1; 143,0; 140,8; 130,0; 129,9; 127,1; 123,9; 111,0; 73,9; 39,6; 23,7; 22,3; 22,1; 14,3.

Ponto de fusão: 260–265 °C**Composto 3o****Aspecto Físico:** Sólido amarelado**Rendimento:** 57%

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,42 (s, 2H, –NH); 8,05 – 7,76 (m, 4H, Ar – H); 4,39 – 4,25 (m, 4H, CH₂); 2,51 (d, 6H, CH₃); 2,44 (d, 6H, CH₃); 2,05 – 2,02 (m, 2H, CH₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 172,5; 172,3; 170,3; 170,2; 167,3; 167,2; 143,2; 143,1; 136,9; 136,9; 132,9; 132,8; 131,4; 127,7; 127,6; 123,3; 115,1; 115,0; 73,5; 41,4; 25,9; 22,3; 22,0.

Ponto de fusão: 190–195 °C

Composto 3p

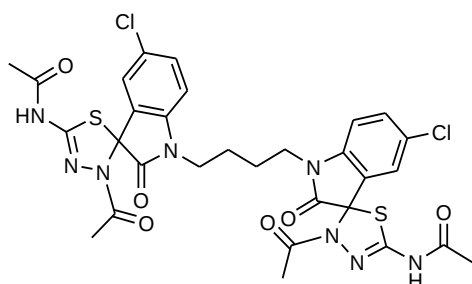
Aspecto Físico: Sólido amarelado

Rendimento: 30%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,01 (s, 2H, –NH); 7,37 (d, 2H, Ar – H); 7,32 (t, 2H, Ar – H); 7,12 – 7,03 (m, 4H, Ar – H); 3,72 (s, 4H, CH₂); 2,15 (s, 6H,); 2,09 (s, 6H, CH₃); 1,67 (s, 4H, CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 172,0; 170,1; 166,9; 142,9; 141,8; 130,3; 128,0; 123,7; 123,1; 109,4; 74,3; 39,84; 23,8; 22,4; 22,2.

Ponto de fusão: 245–250 °C

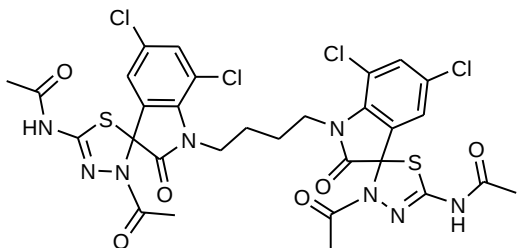
Composto 3q

Aspecto Físico: Sólido amarelado

Rendimento: 55%

RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO-*d*6): δ 171,8; 170,2; 167,2; 142,9; 140,8; 130,0; 129,9; 127,1; 123,9; 111,0; 73,9; 23,7; 22,3; 22,1.

Ponto de fusão: 260–265 °C

Composto 3r

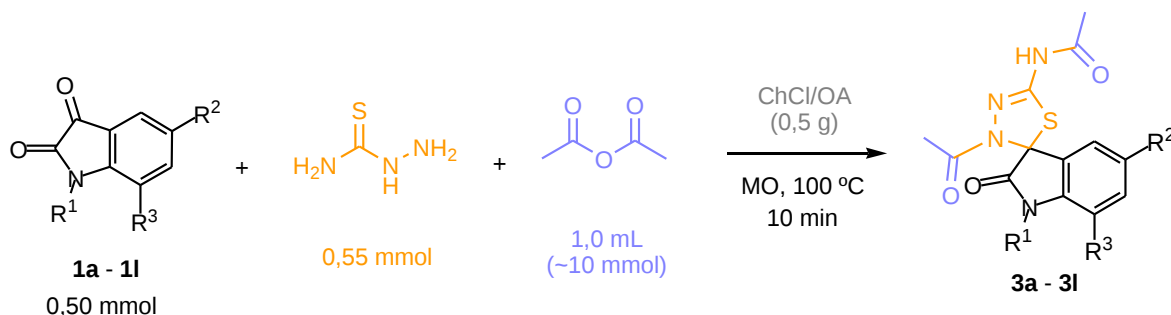
Aspecto Físico: Sólido amarelado

Rendimento: 36%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,05 (s, 2H, –NH); 7,71 – 7,35 (m, 4H, Ar – H); 3,97 (s, 4H, CH₂); 2,14 (s, 6H, CH₃); 2,09 (s, 6H, CH₃); 1,72 – 1,62 (m, 4H, CH₂).

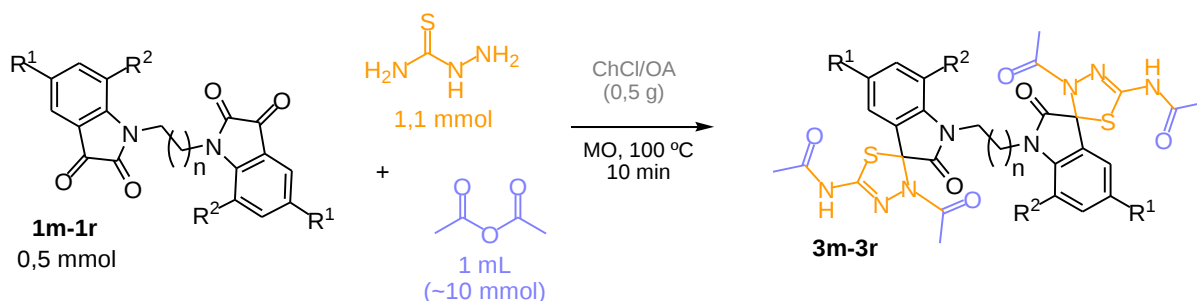
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 172,3; 170,2; 167,2; 143,1; 136,9; 132,9; 131,4; 127,6; 123,3; 115,0; 73,5; 41,4; 25,8; 22,3; 21,9.

7.12 Procedimento geral de obtenção das 1,3,4-tiadiazolinas via reação *one-pot* (3a–3r)

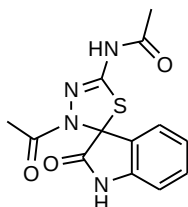


Os derivados da isatina (0,5 mmol) foram solubilizados nos respectivos DES (0,50 g) em um tubo de vidro apropriado para reações em micro-ondas, sob agitação magnética e aquecimento em banho de óleo a 80 °C. A tiossemicarbazida (0,5 mmol) foi incorporada ao sistema, seguida da adição do anidrido acético (10 mmol). O sistema foi imediatamente fechado e levado ao reator de micro-ondas, à temperatura de 100 °C e o progresso da reação foi acompanhado por CCDA, realizada a cada 10 minutos. Ao término da reação, adicionou-se acetato de etila ao meio reacional e realizou-se uma lavagem com solução saturada de bicarbonato de sódio para completa neutralização do ácido acético presente no sistema. A fase orgânica foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o produto isolado em coluna cromatográfica, usando sílica gel como fase estacionária e mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel.

Para obtenção dos compostos diméricos, também se adotou este protocolo, no entanto, aumentando-se a quantidade de tiossemicarbazida para 1,1 mmol a fim de respeitar a estequiometria da reação.



Composto 3a



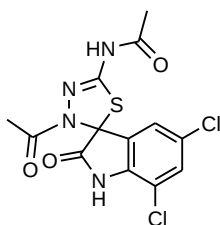
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 57%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Ponto de fusão: >320 °C

Composto 3b

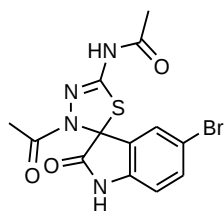


Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 43%

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173,60; 170,51; 167,57; 143,43; 138,57; 132,03; 129,75; 127,32; 123,34; 115,42; 75,11; 22,65; 22,40.

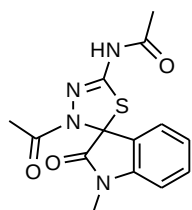
Composto 3c

Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 19%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,01 (s, 1H); 10,86 (s, 1H); 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 8,3; 2,1 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 2,15 (s, 1H); 2,08 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 173,45; 170,50; 167,50; 143,23; 140,88; 133,24; 131,24; 127,13; 114,42; 112,61; 74,66; 22,73; 22,55.

Composto 3d

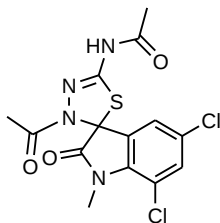
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 79%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,03 (s, 1H); 7,37 – 7,33 (m, 2H); 7,09 – 7,02 (m, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 172,30; 170,48; 167,33; 143,37; 143,07; 130,67; 128,37; 124,01; 123,61; 109,47; 74,62; 27,10; 22,76; 22,58.

Ponto de fusão: 245–250 °C

Composto 3e

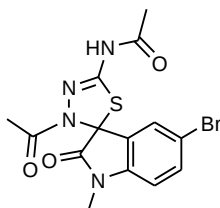
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 13%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,00 (s, 1H), 7,51 (q, J = 2,1 Hz, 2H); 3,44 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 172,68; 170,52; 167,55; 143,65; 138,17; 132,93; 131,49; 127,88; 123,51; 115,74; 74,02; 30,31; 22,65; 22,37.

Ponto de fusão: 277–282 °C

Composto 3f

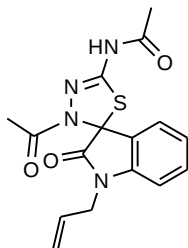
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 44%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,03 (s, 1H); 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,54 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 171,98; 170,53; 167,48; 143,47; 142,47; 133,27; 130,55; 126,84; 115,11; 111,54; 74,23; 27,23; 22,73; 22,53.

Ponto de fusão: 280–285 °C

Composto 3g

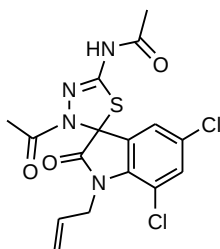
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 24%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,03 (s, 1H); 7,39 (dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H); 7,32 (td, J = 7,8; 1,2 Hz, 1H); 7,07 (td, J = 7,6; 0,8 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 5,87 – 5,78 (m, 1H); 5,30 (dd, J = 17,3, 1H); 5,14 (dd, J = 10,5, 1H); 4,40 – 4,22 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172,13; 170,50; 167,39; 143,27; 142,02; 131,73; 130,53; 128,32; 124,12; 123,64; 117,18; 110,10; 74,68; 42,55; 22,76; 22,55.

Ponto de fusão: 220–225 °C

Composto 3h

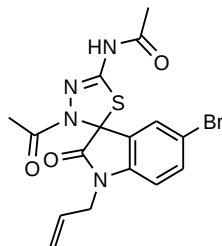
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 52%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,09 (s, 1H); 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 5,97 – 5,88 (m, 1H), 5,25 (dd, J = 17,4, 1H); 5,12 (dd, J = 10,7, 1H); 4,58 – 4,57 (m, 1H); 2,18 (s, 2H); 2,09 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172,66; 170,65; 167,64; 143,54; 137,26; 133,34; 133,05; 131,66; 128,11; 123,61; 116,06; 115,65; 73,99; 44,19; 22,67; 22,40.

Ponto de fusão: 218–223 °C

Composto 3i

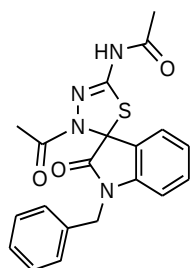
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 36%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 8,4; 2,1 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,85 – 5,76 (m, 1H); 5,28 (dd, J = 17,3; 1,4 Hz, 1H); 5,14 (dd, J = 10,5; 1,4 Hz, 1H); 4,47 – 4,21 (m, 1H); 2,16 (s, 1H); 2,09 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 171,82; 170,58; 167,56; 143,35; 141,39; 133,17; 131,45; 130,53; 126,95; 117,26; 115,21; 112,16; 74,27; 42,65; 22,73; 22,50.

Ponto de fusão: 225–230 °C

Composto 3j

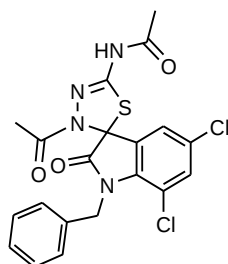
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 43%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,06 (s, 1H); 7,40 (tt, 3H); 7,34 – 7,30 (m, 2H); 7,27 – 7,21 (m, 2H); 7,05 (td, J = 7,6; 0,9 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 5,02 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 4,83 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): 172,49; 170,55; 167,52; 143,31; 141,86; 136,21; 130,53; 129,03; 128,40; 127,82; 127,46; 124,17; 123,79; 110,14; 74,81; 43,85; 22,77; 22,56.

Ponto de fusão: 225–230 °C

Composto 3k

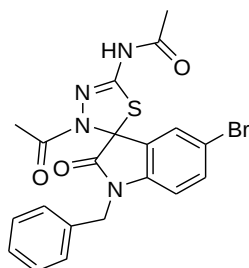
Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 11%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,07 (s, 1H); 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,34 – 7,22 (m, 5H); 5,21 (q, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 173,11; 170,62; 167,76; 143,51; 137,75; 137,28; 133,09; 131,61; 128,87; 128,28; 127,35; 126,28; 123,59; 115,65; 74,14; 45,63; 22,65; 22,38.

Ponto de fusão: 248–253 °C

Composto 3l

Aspecto físico: Sólido amarelado

Rendimento: 32%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,09 (s, 1H); 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 8,4; 2,1 Hz, 1H); 7,41 – 7,21 (m, 5H); 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 5,04 (d, J = 16,3 Hz, 1H); 4,80 (d, J = 16,3 Hz, 1H); 2,21 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 172,18; 170,61; 167,67; 143,38; 141,23; 135,85; 133,18; 130,61; 129,05; 127,88; 127,42; 127,02; 115,40; 112,15; 74,40; 43,94; 22,73; 22,51.

Ponto de fusão: 270–275 °C

Capítulo 8

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ¹ Prado, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. *Quim. Nova* **2003**, 26, 738. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000500018>.
- ² Sanseverino, A. M. Microondas em síntese orgânica. *Quim. Nova* **2002**, 25, 660. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000400022>.
- ³ Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 866. <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>.
- ⁴ Martins, M. A. R.; Pinho, S. P.; Coutinho, J. A. P. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. *J. Solution Chem.* **2019**, 48, 962. <https://doi.org/10.1007/s10953-018-0793-1>.
- ⁵ Chaudhary, D. K.; Ahmad, S.; Maity, S.; Alam, M. S. Isatin: Diverse biological profile. *Der Pharm. Lett.* **2013**, 5, 285.
- ⁶ Supuran, C. T.; Clare, B. W. Carbonic anhydrase inhibitors - Part 57: Quantum chemical QSAR of a group of 1,3,4-thiadiazole- and 1,3,4-thiadiazoline disulfonamides with carbonic anhydrase inhibitory properties. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 41. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(99\)80039-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(99)80039-7).
- ⁷ Pawar, M. J.; Burungale, A. B.; Karale, B. K. Synthesis and antimicrobial activity of spiro[chromeno[4,3-d][1,2,3]thiadiazole-4,1'-cyclohexane, spiro[chromeno[4,3-d][1,2,3]selenadiazole-4,1'-cyclohexane and spiro [chroman-2,1'-cyclohexan]-4-one-5-spiro-4-acetyl-2-(acetylamino)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines. *Arkivoc* **2009**, 2009, 97. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.d08>.
- ⁸ Ngoc Toan, V.; Dinh Thanh, N.; Minh Tri, N. 1,3,4-Thiadiazoline–coumarin hybrid compounds containing D-glucose/D-galactose moieties: Synthesis and evaluation of their antiproliferative activity. *Arab. J. Chem.* **2021**, 14, 103053. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103053>.
- ⁹ El-Desoky, S. I.; Badria, F. A.; Abozeid, M. A.; Kandeel, E. A.; Abdel-Rahman, A. H. Synthesis and antitumor studies of novel benzopyrano-1,2,3-selenadiazole and spiro[benzopyrano]-1,3,4-thiadiazoline derivatives. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2105. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0201-0>.
- ¹⁰ Tucker, J. L. Green Chemistry, a Pharmaceutical Perspective. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 315. <https://doi.org/10.1021/op050227k>.
- ¹¹ Horváth, I. T.; Anastas, P. T. Innovations and green chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2169. <https://doi.org/10.1021/cr078380v> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564478>.
- ¹² Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. da C. “Green chemistry”: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020>.
- ¹³ Wender, P. A. Toward the ideal synthesis and molecular function through synthesis-

informed design. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433. <https://doi.org/10.1039/c4np00013g>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589860>.

¹⁴ Sydnese, M. One-Pot Reactions: A Step Towards Greener Chemistry. *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 216. <https://doi.org/10.2174/2213346101666140221225404>.

¹⁵ Yan, L.-J.; Wang, Y.-C. Recent Advances in Green Synthesis of 3,3'-Spirooxindoles via Isatin-based One-pot Multicomponent Cascade Reactions in Aqueous Medium. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 6948. <https://doi.org/10.1002/slct.201601534>.

¹⁶ Posner, G. H. Multicomponent One-Pot Annulations Forming Three to Six Bonds. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831. <https://doi.org/10.1021/cr00075a007>.

¹⁷ Rogerio, K. R.; Vitória, F.; Kummerle, A. E.; Graebin, C. S. Multicomponent reactions: A brief history and their versatility for the synthesis of biologically active molecules. *Rev. Virtual Quim.* **2016**, *8*, 1934. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20160132>.

¹⁸ Lauro, G.; Strocchia, M.; Terracciano, S.; Bruno, I.; Fischer, K.; Pergola, C.; Werz, O.; Riccio, R.; Bifulco, G. Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1). *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 407. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.061>.

¹⁹ Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. <https://doi.org/10.1002/anie.200400655>.

²⁰ Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis—a review. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00906-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00906-1).

²¹ Kappe, C. O.; Dallinger, D. The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 51. <https://doi.org/10.1038/nrd1926>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374514>.

²² Ana M. G. Silva; Vera L. M. Silva; Carla Queirós; Joana Pinto Avanços na Síntese Química: Síntese Assistida por Micro-Ondas. *Bol. da Soc. Port. Química* **2012**, *125*, 61. <https://doi.org/10.52590/M3.P655.A30001756>.

²³ Fairroosa, J.; Saranya, S.; Radhika, S.; Anilkumar, G. Recent Advances in Microwave Assisted Multicomponent Reactions. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5180. <https://doi.org/10.1002/slct.202000683>.

²⁴ Mamun, H. M.; Foysal, M. A.; Mahabub, M.; Amin, A.- Microwave-assisted Efficient Synthesis of Isatins and *spiro*-Thiadiazolines under Green Chemistry Protocol. *J. Sci. Res.* **2010**, *2*, 322. <https://doi.org/10.3329/jsr.v2i2.3731>.

²⁵ Somogyi, L. Synthesis of Spiro[indoline-3,2'(3'H)-[1,3,4] thiadiazolinel-2-ones by Acetylation of Isatin-P-thiosemicarbazones. *Liebigs Ann. der Chemie* **1993**, *8*, 931.

²⁶ Polshettiwar, V.; Varma, R. S. Microwave-Assisted Organic Synthesis and Transformations using Benign Reaction Media. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629. <https://doi.org/10.1021/ar700238s>.

- ²⁷ Andrade, C. K. Z.; Dar, A. R. Applying green processes and techniques to simplify reaction work-ups. *Tetrahedron* **2016**, 72, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.09.055>.
- ²⁸ Wilkes, J. S.; Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis* Wiley: Weinheim, Germany, 2007.
- ²⁹ Kiyonga, A. N.; Hong, G.; Kim, H. S.; Suh, Y.-G.; Jung, K. Facile and Rapid Isolation of Oxypeucedanin Hydrate and Byakangelicin from *Angelica dahurica* by Using [Bmim]Tf₂N Ionic Liquid. *Molecules* **2021**, 26, 830. <https://doi.org/10.3390/molecules26040830>.
- ³⁰ Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 123. <https://doi.org/10.1039/B006677J>.
- ³¹ Welton, T. Ionic liquids: a brief history. *Biophys. Rev.* **2018**, 10, 691. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0419-2>.
- ³² Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. Dialkylimidazolium Chloroaluminate Melts: A New Class of Room-Temperature Ionic Liquids for Electrochemistry, Spectroscopy, and Synthesis. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, <https://doi.org/10.1021/ic00133a078>.
- ³³ Davis Jr., J. H. Task-specific ionic liquids. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1072. <https://doi.org/10.1246/cl.2004.1072>.
- ³⁴ Vekariya, R. L. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations. *J. Mol. Liq.* **2017**, 227, 44. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.123>.
- ³⁵ Chen, Z. J.; Xi, H. W.; Lim, K. H.; Lee, J.-M. Synthesis and Characterization of O - Alkylated Amidium Ionic Liquids. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2015**, 3, 325. <https://doi.org/10.1021/sc5007347>.
- ³⁶ Wasserscheid, P. Em *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*; Rogers, R. D.,; Seddon, K. R.,; Volkov, S., orgs.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2002.
- ³⁷ Forsyth, S. A.; Pringle, J. M.; MacFarlane, D. R. Ionic Liquids—An Overview. *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 113. <https://doi.org/10.1071/CH03231>.
- ³⁸ Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Munro, H. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. Preparation of novel, moisture-stable, lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. *Chem. Commun.* **2001**, 1, 2010. <https://doi.org/10.1039/b106357j> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12240264>.
- ³⁹ Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chem. Commun.* **2003**, 70. <https://doi.org/10.1039/b210714g> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610970>.
- ⁴⁰ Koutsoukos, S.; Tsiaka, T.; Tzani, A.; Zoumpoulakis, P.; Detsi, A. Choline chloride and tartaric acid, a Natural Deep Eutectic Solvent for the efficient extraction of phenolic and carotenoid compounds. *J. Clean. Prod.* **2019**, 241, 118384. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.118384>.

- ⁴¹ Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11060. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.
- ⁴² Tian, H.; Cheng, R.; Zhang, L.; Fang, Q. Q.; Ma, P.; Lv, Y.; Wei, F. A ZnCl₂ nonaqueous deep-eutectic-solvent electrolyte for zinc-ion hybrid supercapacitors. *Mater. Lett.* **2021**, *301*, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2021.130237>.
- ⁴³ Choi, S.-A.; Jung, J.-Y.; Kim, K.; Kwon, J.-H.; Lee, J.-S.; Kim, S. W.; Park, J.-Y.; Yang, J.-W. Effects of molten-salt/ionic-liquid mixture on extraction of docosahexaenoic acid (DHA)-rich lipids from *Aurantiochytrium* sp. KRS101. *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2014**, *37*, 2199. <https://doi.org/10.1007/s00449-014-1197-2>.
- ⁴⁴ Lou, R.; Ma, R.; Lin, K.; Ahamed, A.; Zhang, X. Facile Extraction of Wheat Straw by Deep Eutectic Solvent (DES) to Produce Lignin Nanoparticles. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10248. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b05816>.
- ⁴⁵ Abbott, A. P.; Al-Barzinjy, A. A.; Abbott, P. D.; Frisch, G.; Harris, R. C.; Hartley, J.; Ryder, K. S. Speciation, physical and electrolytic properties of eutectic mixtures based on CrCl₃·6H₂O and urea. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 9047. <https://doi.org/10.1039/c4cp00057a>.
- ⁴⁶ Wang, A.; Zheng, X.; Zhao, Z.; Li, C.; Zheng, X. Deep eutectic solvents to organic synthesis. *Prog. Chem.* **2014**, *26*, 784. <https://doi.org/10.7536/PC131124>.
- ⁴⁷ Liu, P.; Hao, J. W.; Mo, L. P.; Zhang, Z. H. Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48675. <https://doi.org/10.1039/c5ra05746a>.
- ⁴⁸ Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N.; Saeed, A. Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: Synthetic approaches and multifarious applications. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 193. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.005>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583357>.
- ⁴⁹ Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
- ⁵⁰ Martinez, A.; Gil, C. *Em RSC Drug Discovery Series* 2016.
- ⁵¹ Mirjalili, B. B. F.; Jalili Bahabadi, N.; Bamoniri, A. Triethanolamine–sodium acetate as a novel deep eutectic solvent for promotion of tetrahydrodipyrzolo-pyridines synthesis under microwave irradiation. *J. Iran. Chem. Soc.* **2021**, *18*, 2181. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02178-z>.
- ⁵² Riadi, Y.; Ouerghi, O.; Geesi, M. H.; Kaiba, A.; Anouar, E. H.; Guionneau, P. Efficient novel eutectic-mixture-mediated synthesis of benzoxazole-linked pyrrolidin-2-one heterocycles. *J. Mol. Liq.* **2021**, *323*, 115011. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115011>.
- ⁵³ Teja, C.; Garg, A.; Rohith, G. K.; Roshini, H.; Jena, S.; Nawaz Khan, F. R. Diversity

Oriented Synthesis of Oxygen-Heterocycles, Warfarin Analogs Utilizing Microwave-Assisted Dimethyl Urea-Based Deep Eutectic Solvents. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2021**, 0, 1. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1912123>.

⁵⁴ Singh, G. S.; Desta, Z. Y. Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 6104. <https://doi.org/10.1021/cr300135y>.

⁵⁵ Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. A synthon approach to spiro compounds. *Tetrahedron* **2006**, 62, 779. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.039>.

⁵⁶ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. Preparation and Synthetic Applications of 2-Halotryptamines: Synthesis of Elacomine and Isoelacomine. *Org. Lett.* **2004**, 6, 711. <https://doi.org/10.1021/ol030138x>.

⁵⁷ Hati, S.; Tripathy, S.; Dutta, P. K.; Agarwal, R.; Srinivasan, R.; Singh, A.; Singh, S.; Sen, S. Spiro[pyrrolidine-3, 3'-oxindole] as potent anti-breast cancer compounds: Their design, synthesis, biological evaluation and cellular target identification. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 32213. <https://doi.org/10.1038/srep32213>.

⁵⁸ Rajanarendar, E.; Ramakrishna, S.; Govardhan Reddy, K.; Nagaraju, D.; Reddy, Y. N. A facile synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of isoxazolyl-2,3-dihydrospiro[benzo[f]isoindole-1,3'-indoline]-2',4,9-triones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3954. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.053>.

⁵⁹ Arun, Y.; Saranraj, K.; Balachandran, C.; Perumal, P. T. Novel spirooxindole-pyrrolidine compounds: Synthesis, anticancer and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 74, 50. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.12.027>.

⁶⁰ Arya, K.; Rawat, D. S.; Dandia, A.; Sasai, H. Brønsted acidic ionic liquids: Green, efficient and reusable catalyst for synthesis of fluorinated spiro [indole-thiazinones/thiazolidinones] as antihistamic agents. *J. Fluor. Chem.* **2012**, 137, 117. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.03.003>.

⁶¹ Sakhuja, R.; Panda, S. S.; Khanna, L.; Khurana, S.; Jain, S. C. Design and synthesis of spiro[indole-thiazolidine]spiro[indole-pyrans] as antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5465. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.121>.

⁶² Yeung, B. K. S.; Zou, B.; Rottmann, M.; Lakshminarayana, S. B.; Ang, S. H.; Leong, S. Y.; Tan, J.; Wong, J.; Keller-Maerki, S.; Fischli, C.; Goh, A.; Schmitt, E. K.; Krastel, P.; Francotte, E.; Kuhen, K.; Plouffe, D.; Henson, K.; Wagner, T.; Winzeler, E. A.; Petersen, F.; Brun, R.; Dartois, V.; Diagana, T. T.; Keller, T. H. Spirotetrahydro β -Carbolines (Spiroindolones): A New Class of Potent and Orally Efficacious Compounds for the Treatment of Malaria. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5155. <https://doi.org/10.1021/jm100410f>.

⁶³ Ziarani, G. M.; Nasab, N. H.; Lashgari, N. Synthesis of heterocyclic scaffolds through 6-aminouracil-involved multicomponent reactions. *RSC Adv.* **2016**, 6, 38827. <https://doi.org/10.1039/c6ra02834a>.

⁶⁴ Khanna, P.; Khanna, L.; Thomas, S. J.; Asiri, A. M.; Panda, S. S. Microwave Assisted

Synthesis of Spiro Heterocyclic Systems: A Review. *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22, 67. <https://doi.org/10.2174/1385272821666170818161517>.

⁶⁵ Konovalova, V. V; Maslivets, A. N. Synthesis of Spiro Compounds Based on 1H-Pyrrole-2,3-Diones. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2019**, 16, 173. <https://doi.org/10.2174/1570193X15666180712115204>.

⁶⁶ Marcus, Y. *Em Deep Eutectic Solvents* Springer International Publishing: Cham, 2019.

⁶⁷ Zhang, M.; Liu, Y. H.; Shang, Z. R.; Hu, H. C.; Zhang, Z. H. Supported molybdenum on graphene oxide/Fe₃O₄: An efficient, magnetically separable catalyst for one-pot construction of spiro-oxindole dihydropyridines in deep eutectic solvent under microwave irradiation. *Catal. Commun.* **2017**, 88, 39. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.09.028>.

⁶⁸ Bakht, A. Eco-friendly synthesis of isatin-thiazolidine hybrid using graphene oxide catalyst in deep eutectic solvent and further evaluated for antibacterial, anticancer and cytotoxic agents. *Sustain. Chem. Pharm.* **2020**, 16, 100252. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100252>.

⁶⁹ Rajawat, A.; Khandelwal, S.; Kumar, M. Deep eutectic solvent promoted efficient and environmentally benign four-component domino protocol for synthesis of spirooxindoles. *RSC Adv.* **2014**, 4, 5105. <https://doi.org/10.1039/c3ra44600j>.

⁷⁰ Khandelwal, S.; Rajawat, A.; Tailor, Y. K.; Kumar, M. A Simple, Efficient and Environmentally Benign Synthetic Protocol for the Synthesis of Spirooxindoles Using Choline Chloride-Oxalic Acid Eutectic Mixture as Catalyst / Solvent System. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2014**, 17, 763.

⁷¹ Chandam, D. R.; Mulik, A. G.; Patil, D. R.; Deshmukh, M. B. Oxalic acid dihydrate: proline as a new recyclable designer solvent: a sustainable, green avenue for the synthesis of spirooxindole. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 1411. <https://doi.org/10.1007/s11164-015-2093-3>.

⁷² Chandam, D. R.; Patravale, A. A.; Jadhav, S. D.; Deshmukh, M. B. Low melting oxalic acid dihydrate: proline mixture as dual solvent/catalyst for synthesis of spiro[indoline-3,9'-xanthene]trione and dibarbiturate derivatives. *J. Mol. Liq.* **2017**, 240, 98. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.05.070>.

⁷³ Nishtala, V. B.; Basavoju, S. ZnCl₂+Urea, the deep eutectic solvent promoted synthesis of the spirooxindolopyrans and xanthenes through a pseudo-three-component approach. *Synth. Commun.* **2019**, 49, 2342. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1620784>.

⁷⁴ Nishtala, V. B.; Gandamalla, D.; Yellu, N. R.; Basavoju, S. Synthesis of spirooxindoles promoted by the deep eutectic solvent, ZnCl₂+urea via the pseudo four-component reaction: anticancer, antioxidant, and molecular docking studies. *Synth. Commun.* **2019**, 49, 2671. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1639193>.

⁷⁵ Zhang, W.; Chen, M.; Hao, Y.; Jiang, X.; Zhou, X.; Zhang, Z. Choline chloride and lactic acid: A natural deep eutectic solvent for one-pot rapid construction of spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-b]pyridines]. *J. Mol. Liq.* **2019**, 278, 124. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.01.065>.

- ⁷⁶ Devi, T. J.; Singh, T. P.; Singh, O. M. The one-pot four-component eco-friendly synthesis of spirooxindoles in deep eutectic solvent. *J. Chem. Sci.* **2020**, *132*, 1. <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1730-6>.
- ⁷⁷ Singh, R.; Saini, M. R.; Bhardwaj, D.; Singh, A. An expedient synthesis of new imino-thiazolidinone grafted dispiro-pyrrolidine-oxindole/indeno hybrids: Via a multicomponent [3+2] cycloaddition reaction in a deep eutectic solvent. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 7923. <https://doi.org/10.1039/d0nj00801j>.
- ⁷⁸ Algarín, E. M.; Hernández-García, S.; Garayoa, M.; Ocio, E. M. Filanesib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2020**, *29*, 5. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1703179>.
- ⁷⁹ Lee, H. C.; Shah, J. J.; Feng, L.; Manasanch, E. E.; Lu, R.; Morphey, A.; Crumpton, B.; Patel, K. K.; Wang, M. L.; Alexanian, R.; Thomas, S. K.; Weber, D. M.; Orlowski, R. Z. A phase 1 study of filanesib, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* **2019**, *9*, 80. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0240-6>.
- ⁸⁰ Abdullah, A. H.; El-Abadelah, M. M.; Zahra, J. A.; Sabri, S. S.; Awwadi, F. F. Thiophene ring-opening reactions II. Easy synthesis of 1,3,4-thiadiazoline-sulfanylpuridazine hybrids. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **2021**, *152*, 853. <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02798-4>.
- ⁸¹ Yusuf, M.; Jain, P. Synthesis and biological significances of 1,3,4-thiadiazolines and related heterocyclic compounds. *Arab. J. Chem.* **2014**, *7*, 525. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2011.02.006>.
- ⁸² Bondock, S.; Albarqi, T.; Abboud, M. Advances in the synthesis and chemical transformations of 5-acetyl-1,3,4-thiadiazolines. *J. Sulfur Chem.* **2021**, *42*, 202. <https://doi.org/10.1080/17415993.2020.1843170>.
- ⁸³ Melenchuk, T. V.; Danilova, E. A.; Stryapan, M. G.; Islyaikin, M. K. Synthesis and properties of diaminothiadiazoles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 480. <https://doi.org/10.1134/S1070363208030237>.
- ⁸⁴ Mlostoń, G.; Pipiak, P.; Heimgartner, H. Diradical reaction mechanisms in [3 + 2]-cycloadditions of hetaryl thioketones with alkyl- or trimethylsilyl-substituted diazomethanes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 716. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.71>.
- ⁸⁵ Huang, Z.; Zhang, Q.; Zhao, Q.; Yu, W.; Chang, J. Synthesis of 2-Imino-1,3,4-thiadiazoles from Hydrazides and Isothiocyanates via Sequential Oxidation and P(NMe₂)₃-Mediated Annulation Reactions. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4378. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01393>.
- ⁸⁶ Mykhaylychenko, S. S.; Pikun, N. V.; Rusanov, E. B.; Rozhenko, A. B.; Shermolovich, Y. G. Synthesis of 2-polyfluoroalkyl-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles via regioselective [3+2] cycloaddition of nitrile imines to polyfluoroalkanethioamides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1268. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2199-9>.
- ⁸⁷ Costa, D. P.; Castro, A. C.; Silva, G. A.; Lima-Junior, C. G.; Andrade Júnior, F. P.; Oliveira

- Lima, E.; Vaz, B. G.; Silva, L. C. Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of novel spiro 1,3,4-thiadiazolines from isatin derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58*, 766. <https://doi.org/10.1002/jhet.4213>.
- ⁸⁸ Contreras, J.-M.; Bourguignon, J.-J. Em *The Practice of Medicinal Chemistry* Elsevier, 2003.
- ⁸⁹ Contreras, J.-M.; Sippl, W. Em *The Practice of Medicinal Chemistry* Elsevier, 2008.
- ⁹⁰ T. Martinez, S.; F. Ferreira, V. The Isatins of Professor Angelo. *Rev. Virtual Química* **2017**, *9*, 1154. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170069>.
- ⁹¹ Garden, S. J.; Torres, J. C.; Pinto, A. C. An Investigation of a Palladium Catalysed Biaryl Synthesis of Pyrrolophenanthridine Derivatives. Extension of the Heck Reaction. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, <https://doi.org/10.1590/S0103-50532000000500002>.
- ⁹² Somogyi, L. Transformation of isatin 3-acylhydrazones under acetylating conditions: Synthesis and structure elucidation of 1,5'-disubstituted 3'-acetylspiro[oxindole-3,2'-[1,3,4]oxadiazolines]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 873. <https://doi.org/10.1246/bcsj.74.873>.
- ⁹³ Chen, G.; Wang, Y.; Hao, X.; Mu, S.; Sun, Q. Simple isatin derivatives as free radical scavengers: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. *Chem. Cent. J.* **2011**, *5*, 37. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-37>.
- ⁹⁴ Rahmati, A.; Khalesi, Z. A one-pot, three-component synthesis of spiro[indoline-isoxazolo[40,30:5,6]pyrido [2,3-d]pyrimidine]triones in water. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8472. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.073>.
- ⁹⁵ Ribeiro, N. M.; da Silva, B. V.; de Almeida Violante, F.; Rezende, C. M.; Pinto, A. C. 5-Chloro- and 5, 7-Dichloroisatin By Chlorination of Isatin With Trichloroisocyanuric Acid. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 265. <https://doi.org/10.1080/00304940509354956>.
- ⁹⁶ Silva, T. S. M. da Síntese assistida por micro-ondas de tiossemicarbazonas derivadas da isatina com potencial atividade biológica, Universidade Federal da Paraíba, 2018.
- ⁹⁷ Silva, B. N. M. da; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2279. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010001000043>.
- ⁹⁸ Mendonça, G. F.; Magalhães, R. R.; Mattos, M. C. S. de; Esteves, P. M. Trichloroisocyanuric acid in H₂SO₄: an efficient superelectrophilic reagent for chlorination of isatin and benzene derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 695. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000500003>.
- ⁹⁹ Brito, V. B. M.; Santos, G. F.; Silva, T. D. S.; Souza, J. L. C.; Militão, G. C. G.; Martins, F. T.; Silva, F. P. L.; Oliveira, B. G.; Araújo, E. C. C.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Lima-Júnior, C. G.; Alencar-Filho, E. B. Synthesis, anti-proliferative activity, theoretical and ¹H NMR experimental studies of Morita-Baylis-Hillman adducts from isatin derivatives. *Mol. Divers.* **2020**, *24*, 265. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09950-7>.

- ¹⁰⁰ Relitti, N.; Saraswati, A. P.; Chermi, G.; Brindisi, M.; Brogi, S.; Herp, D.; Schmidtkunz, K.; Saccoccia, F.; Ruberti, G.; Olivieri, C.; Vanni, F.; Sarno, F.; Altucci, L.; Lamponi, S.; Jung, M.; Gemma, S.; Butini, S.; Campiani, G. Novel quinolone-based potent and selective HDAC6 inhibitors : Synthesis , molecular modeling studies and biological investigation. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *212*, 112998. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112998>.
- ¹⁰¹ Liang, J.; Wang, H.; Yang, Y.; Shen, S.; Chen, J. Addition of carbamoylsilane to isatins : Highly efficient synthesis of 3-hydroxy-3-aminocarbonyl-2-oxindoles derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2636. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.05.051>.
- ¹⁰² Marganakop, S.; Kamble, R.; Meti, G.; Kumbar, M. Electronic Effect of Substituents Present on Carbonyl Compounds: Analysis of Product Formation in One-Pot Synthesis of 1, 3, 4-thiadiazole Ring. *Am. Chem. Sci. J.* **2015**, *8*, 1. <https://doi.org/10.9734/ACSJ/2015/18204>.
- ¹⁰³ Menta, S.; Carradori, S.; Secci, D.; Faggi, C.; Mannina, L.; Cirilli, R.; Pierini, M. The Anancomeric Character of the Pharmacophore 1,3,4-Thiadiazoline Framework in Chiral Spiro-Cyclohexyl Derivatives: Effects on Stereochemistry and Spiro-Junction Lability. Thermodynamic Aspects. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11932. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01635>.
- ¹⁰⁴ Alcalde, R.; Gutiérrez, A.; Atilhan, M.; Aparicio, S. An experimental and theoretical investigation of the physicochemical properties on choline chloride – Lactic acid based natural deep eutectic solvent (NADES). **2019**, 290, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.110916>.
- ¹⁰⁵ Wang, D.; Tang, R. Dissolution of wool in the choline chloride / oxalic acid deep eutectic solvent. *Mater. Lett.* **2018**, *231*, 217. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.08.056>.
- ¹⁰⁶ Wang, P.; Ma, F.; Zhang, Z. L-(+)-Tartaric acid and choline chloride based deep eutectic solvent: An efficient and reusable medium for synthesis of N-substituted pyrroles via Clauson-Kaas reaction. *J. Mol. Liq.* **2014**, *198*, 259. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.07.015>.
- ¹⁰⁷ Wang, J.; Liu, Y.; Zhou, Z.; Fu, Y.; Chang, J. Epoxidation of Soybean Oil Catalyzed by Deep Eutectic Solvents Based on the Choline Chloride-Carboxylic Acid Bifunctional Catalytic System. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 8224. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b01677>.
- ¹⁰⁸ Azizi, N.; Dezfooli, S.; Mahmoudi, M. Greener synthesis of spirooxindole in deep eutectic solvent. *J. Mol. Liq.* **2014**, *194*, 62. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.01.009>.
- ¹⁰⁹ Medinsky, M. A.; Dorman, D. C. Recent developments in methanol toxicity. *Toxicol. Lett.* **1995**, 82–83, 707. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03515-X](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03515-X).
- ¹¹⁰ Pilli, R. A.; de Assis, F. F. Organic synthesis: New vistas in the Brazilian landscape. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90*, 895. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170564>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742201>.
- ¹¹¹ Trost, B. M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 259.

<https://doi.org/10.1002/anie.199502591>.

¹¹² Hayashi, Y. Time Economy in Total Synthesis. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01581>.

¹¹³ Kubota, S.; Ueda, Y.; Fujikane, K.; Toyooka, K.; Shibuya, M. Synthesis of 4-acyl-2-(acylamino)-.DELTA.2-1,3,4-thiadiazolines and 4-acyl-2-amino-.DELTA.2-1,3,4-thiadiazolines by acylation of thiosemicarbazones. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1473.
<https://doi.org/10.1021/jo01296a025>.

¹¹⁴ Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
<https://doi.org/10.1021/ja00905a001>.

¹¹⁵ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introduction to Spectroscopy*, 4a. ed, Cengage Learning, 2008.

¹¹⁶ Ahmed, H. E. A.; El-Nassag, M. A. A.; Hassan, A. H.; Mohamed, H. M.; Halawa, A. H.; Okasha, R. M.; Ihmaid, S.; Abd El-Gilil, S. M.; Khattab, E. S. A. E. H.; Fouda, A. M.; El-Agrody, A. M.; Aljuhani, A.; Afifi, T. H. Developing lipophilic aromatic halogenated fused systems with specific ring orientations, leading to potent anticancer analogs and targeting the c-Src Kinase enzyme. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1186, 212.
<https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2019.03.012>.

¹¹⁷ Vahedi, H.; Lari, J.; Housaini, A.; Habibi, M. Synthesis of 4,5-dihydro 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles carrying isatin moiety. *Int. J. ChemTech Res.* **2012**, 4, 1379.
https://www.researchgate.net/publication/286721747_Synthesis_of_45-dihydro_134-oxadiazoles_and_134-thiadiazoles_carrying_isatin_moiety.

¹¹⁸ Chimento, A.; De Amicis, F.; Sirianni, R.; Sinicropi, M.; Puoci, F.; Casaburi, I.; Saturnino, C.; Pezzi, V. Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 1381. <https://doi.org/10.3390/ijms20061381>.

¹¹⁹ Silva, R. B.; Torres, J. C.; Garden, S. J.; Violante, F. D. A.; Rezende, M. J. C.; Da Silva, B. V.; Pinto, A. C. Do isolamento à síntese da convolutamidina A. *Quim. Nova* **2008**, 31, 924.
<https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000400035>.

¹²⁰ Tenório, R. P.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G. de; Faria, A. R. de; Alves, A. J.; Aquino, T. M. de Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. *Quim. Nova* **2005**, 28, 1030. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000600018>.

¹²¹ Tarasconi, P.; Capacchi, S.; Pelosi, G.; Cornia, M.; Albertini, R.; Bonati, A.; Dall'Aglio, P. P.; Lunghi, P.; Pinelli, S. Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 157.
[https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(99\)00260-6](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00260-6).

¹²² Wegermann, C. A.; Monzani, E.; Casella, L.; Ribeiro, M. A.; Bruzeguini, C. E. T.; Da, A. M.; Ferreira, C.; Wegermann, C. A.; Monzani, E.; Casella, L.; Bruzeguini, C. E. T.; Vilcachagua, D. Unveiling geometrical isomers and tautomers of isatin- hydrazones by NMR spectroscopy. *J. Mol. Struct.* **2021**, 131633. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131633>.

¹²³ Mekheimer, R. A.; Abdel Hameed, A. M.; Sadek, K. U. First synthesis and isolation of the E- and Z-isomers of some new Schiff bases. Reactions of 6-azido-5-formyl-2-pyridone with aromatic amines. *Molecules* **2008**, *13*, 195. <https://doi.org/10.3390/molecules13010195>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18259142>.

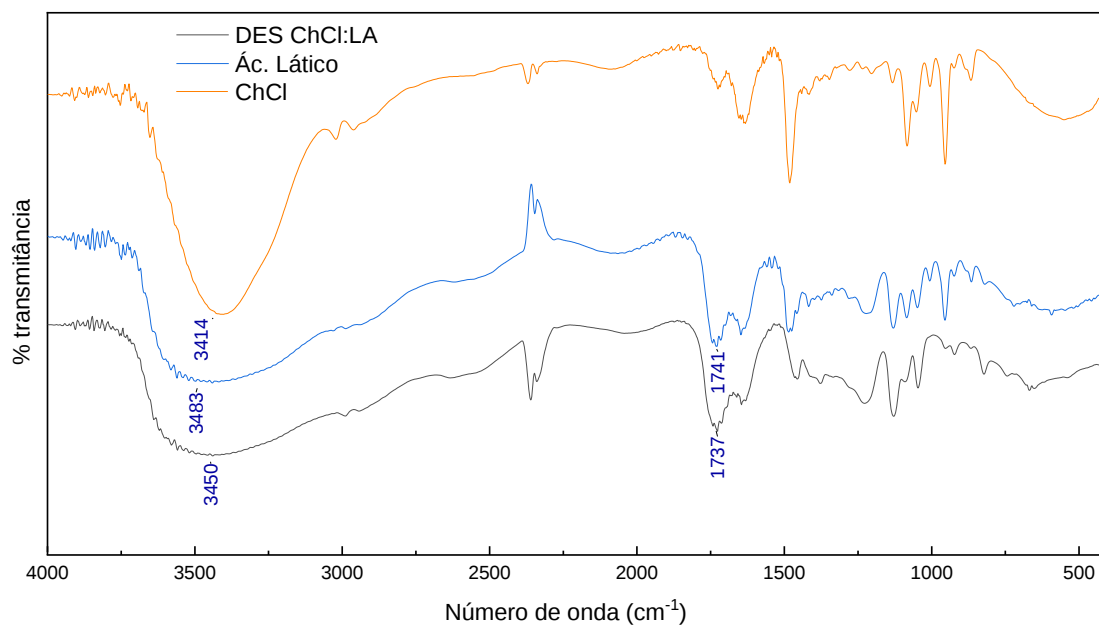
¹²⁴ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities Hugo. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

Capítulo 9

ESPECTROS

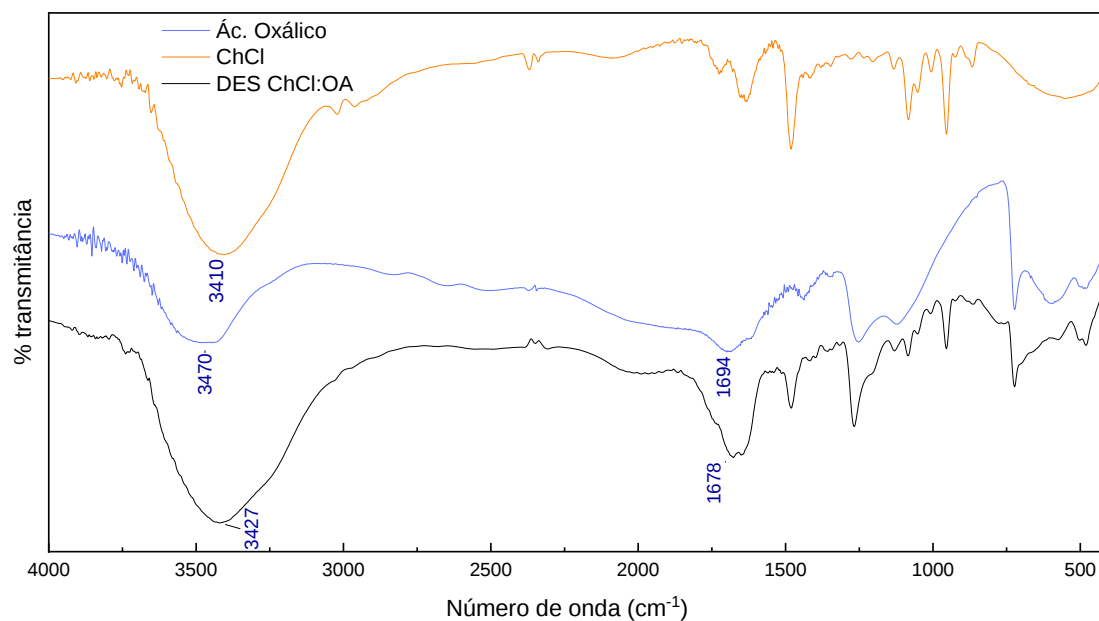
ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido láctico

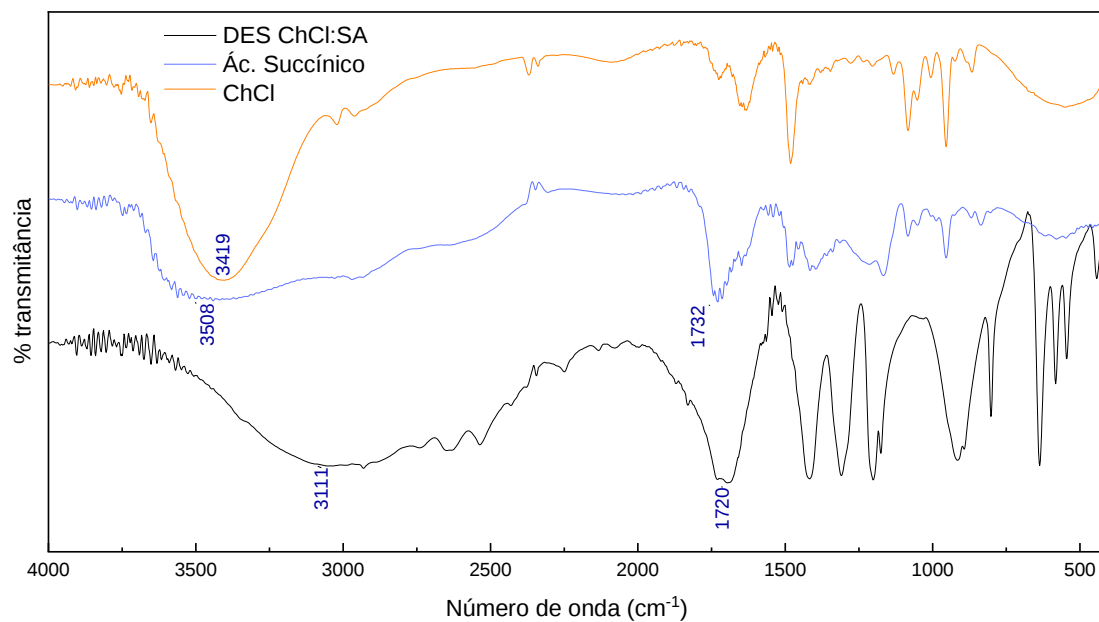


Fonte: Resultados da pesquisa

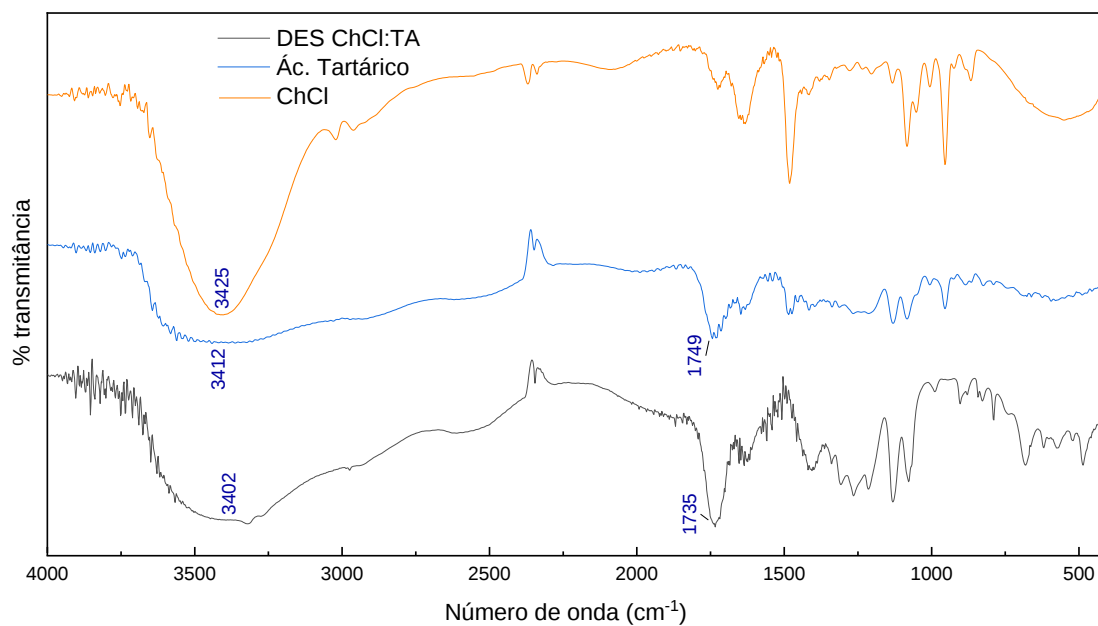
Espectro 2 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido oxálico



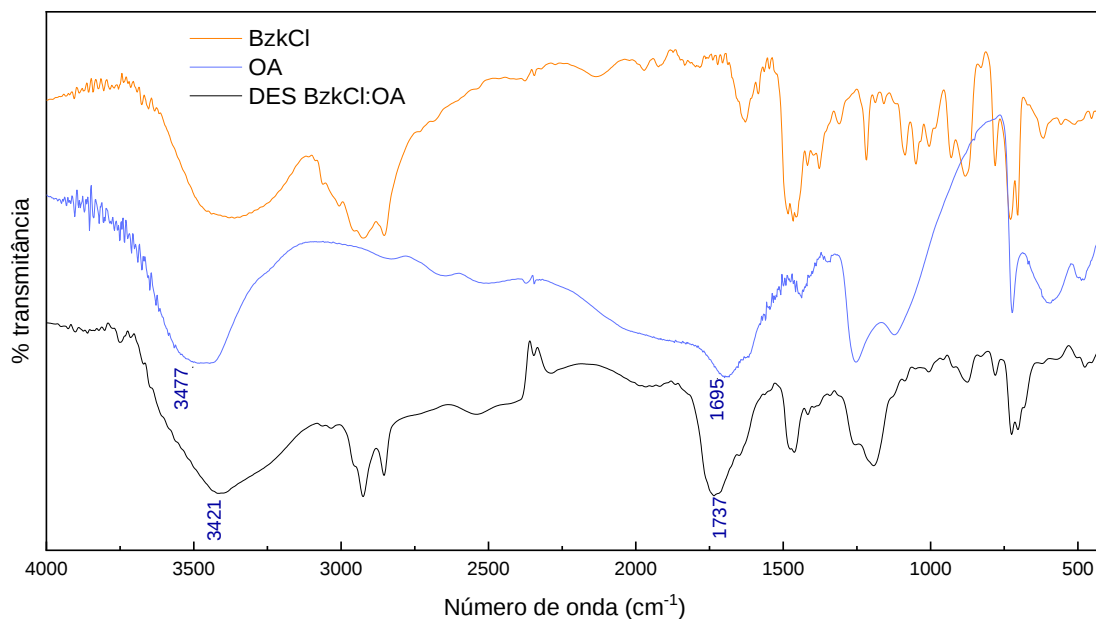
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 3 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido succínico

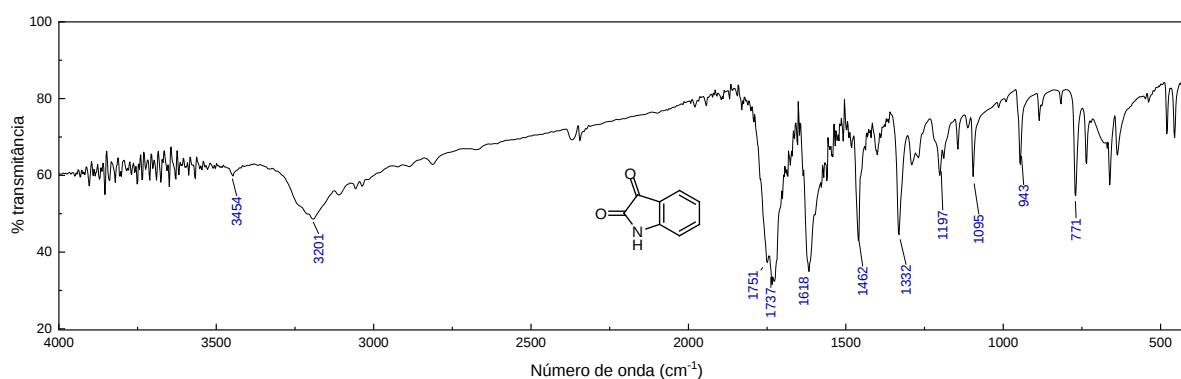
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 4 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em ChCl e ácido tartárico

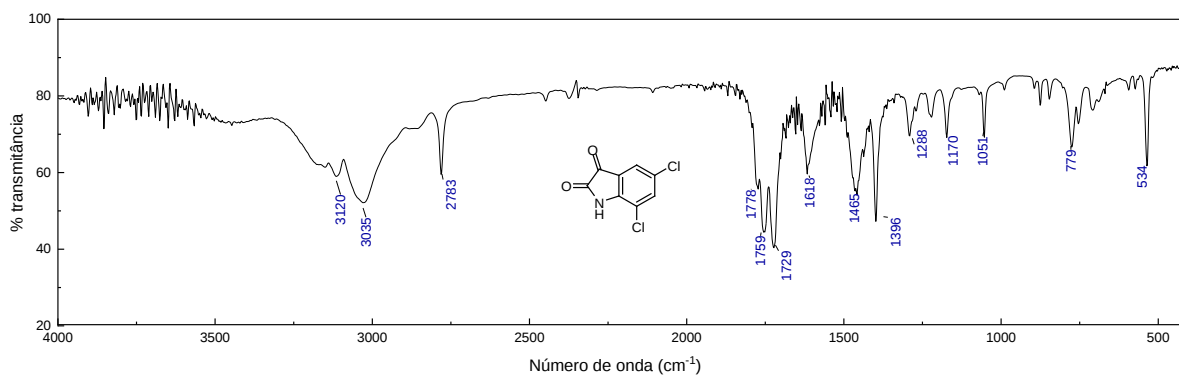
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 5 – Espectro de Infravermelho (KBr) do DES baseado em BzkCl e Ácido óxálico

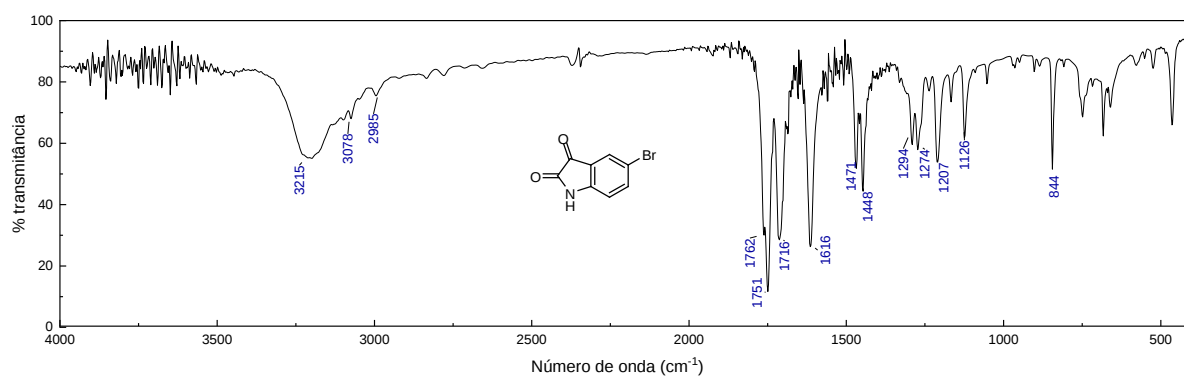
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 6 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1a**

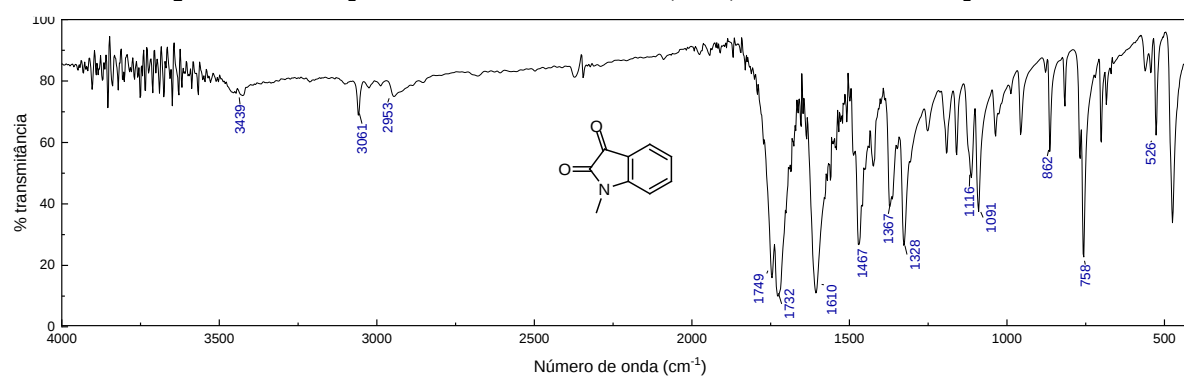
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 7 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1b**

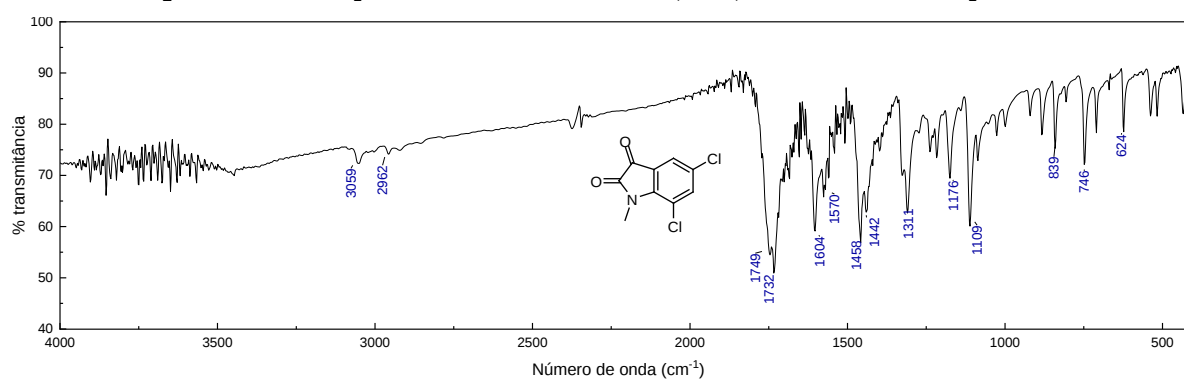
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 8 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1c**

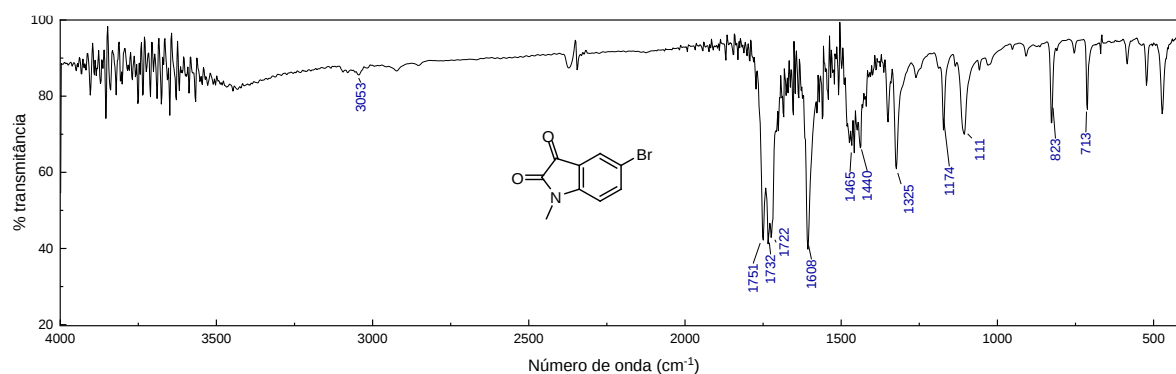
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 9 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1d**

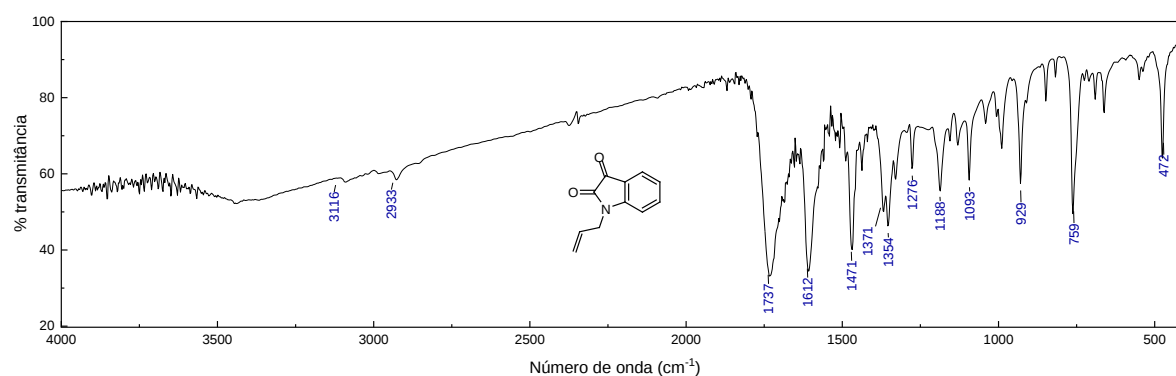
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 10 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1e**

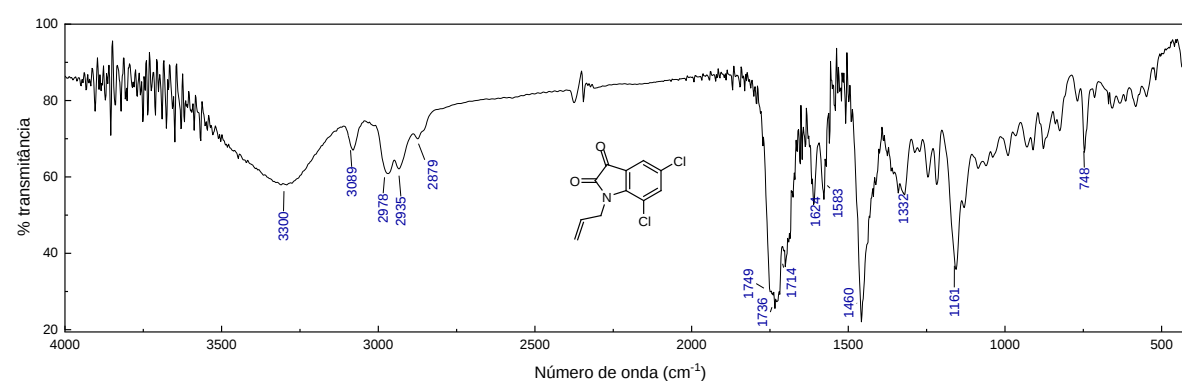
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 11 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1f**

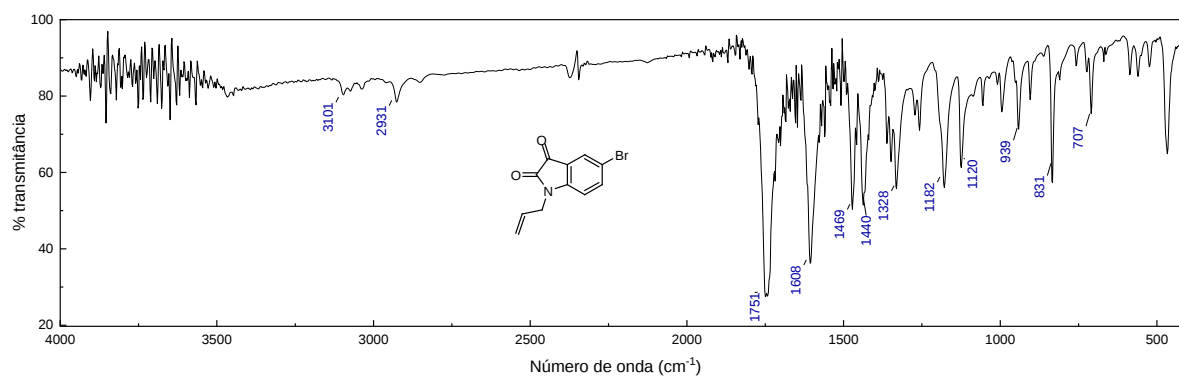
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 12 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1g**

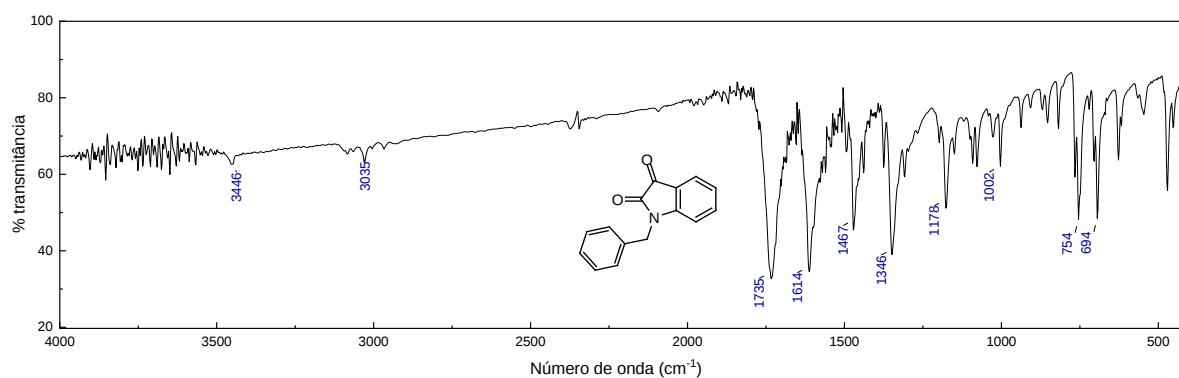
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 13 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1h**

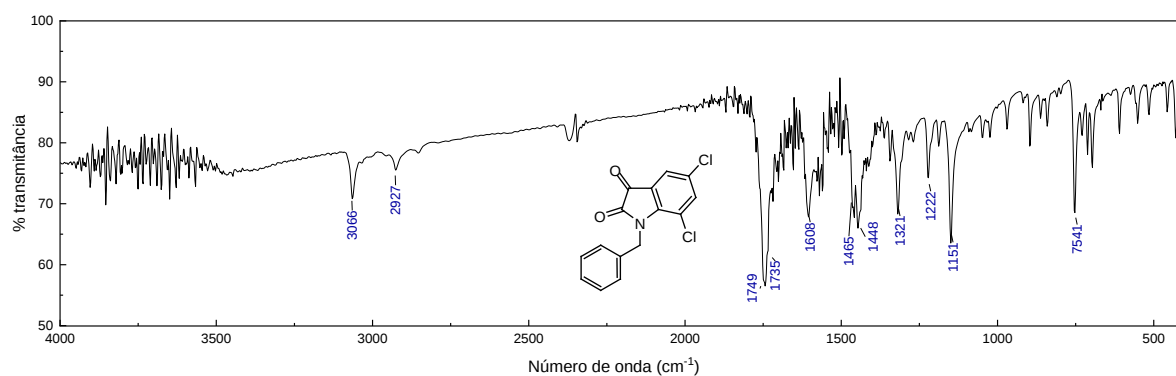
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 14 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1i**

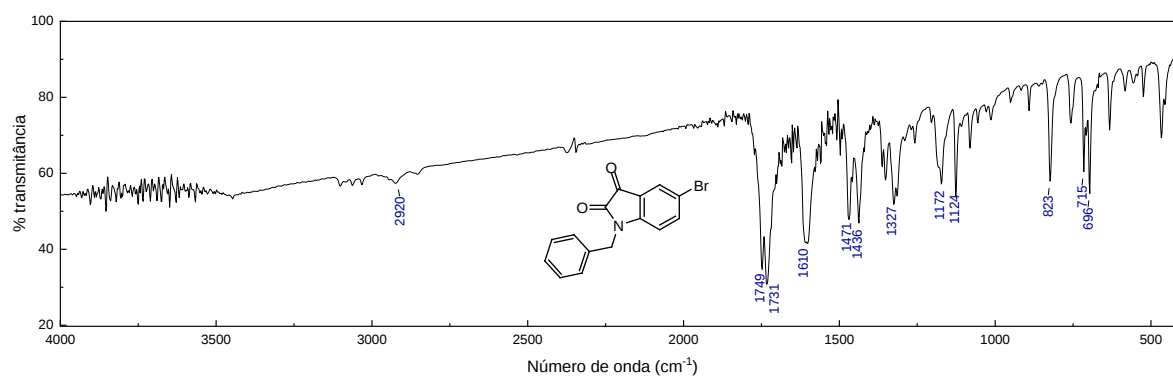
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 15 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1j**

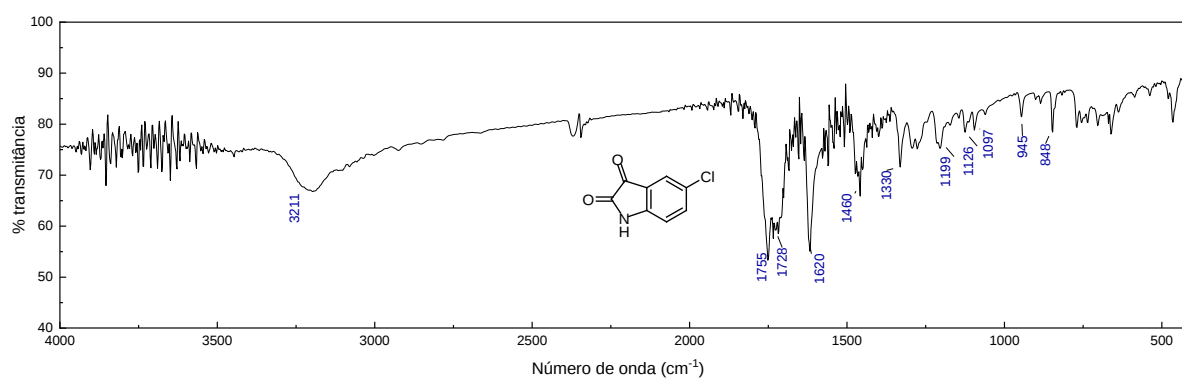
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 16 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1k**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 17 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **11**

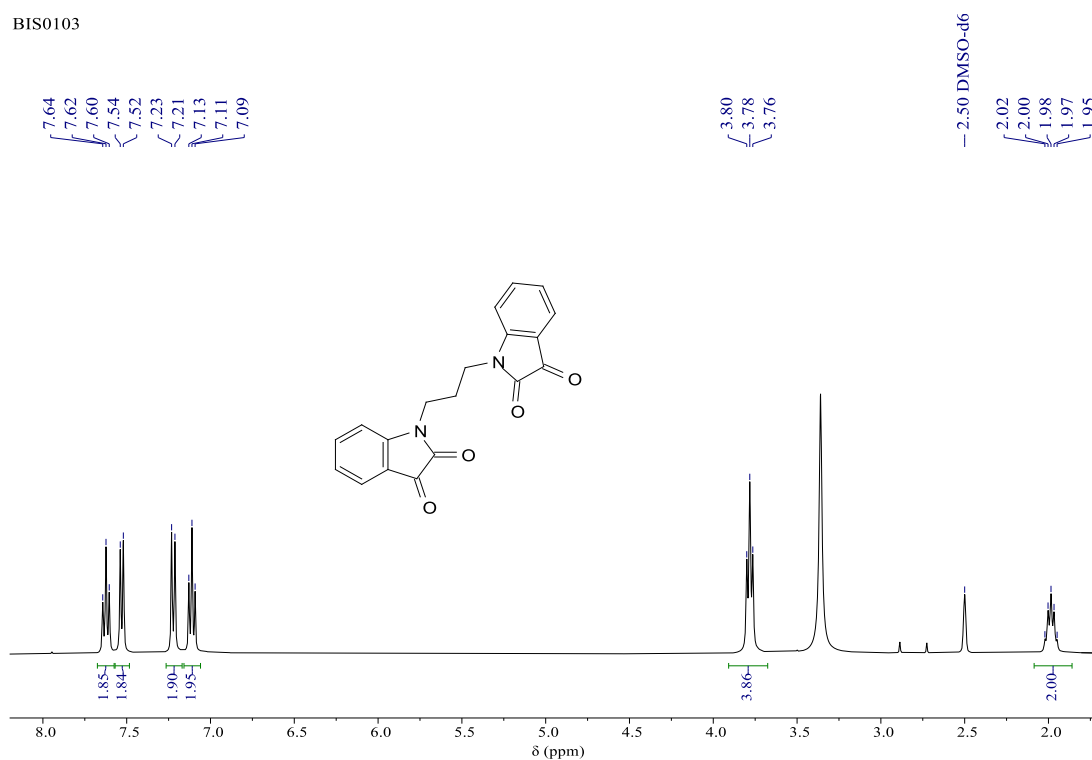
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 18 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **1s**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 19 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **1m**

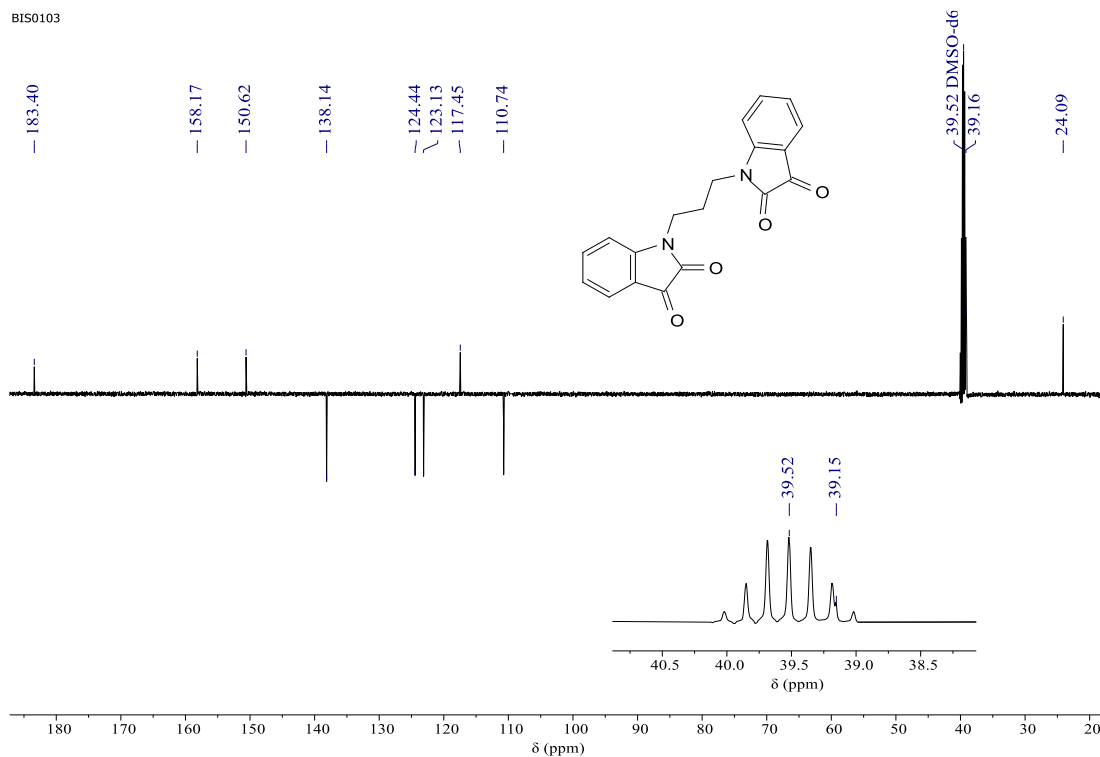
BIS0103



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 20 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **1m**

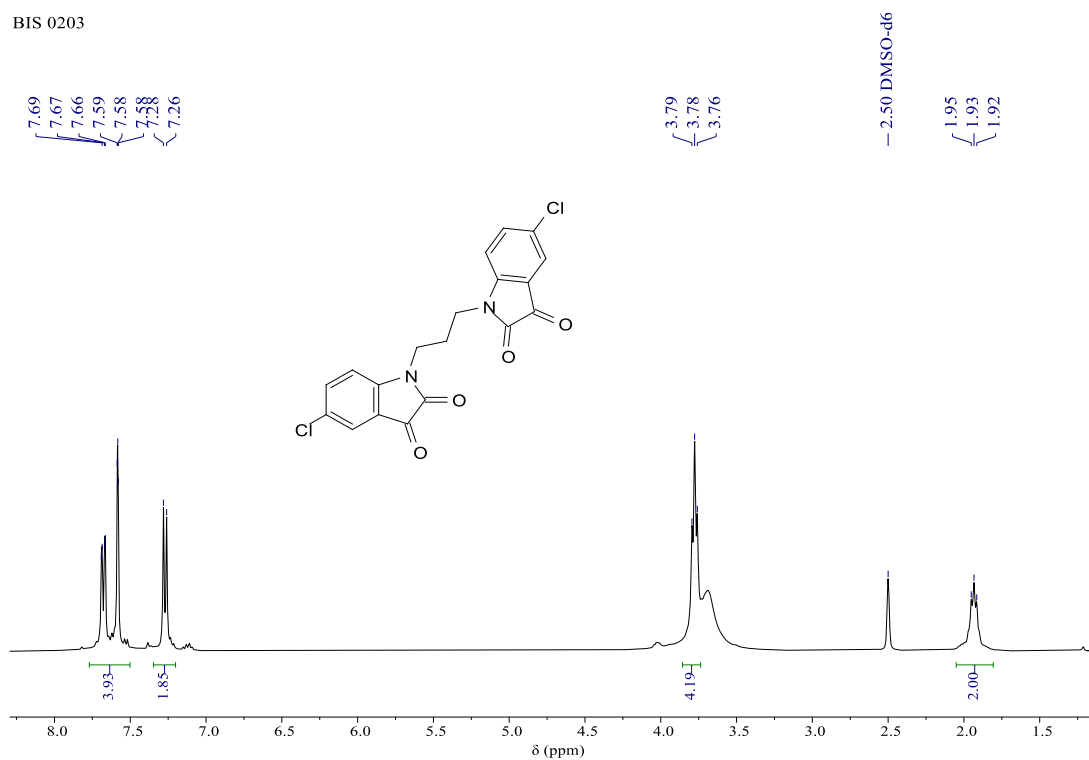
BIS0103



Fonte: Resultados da pesquisa

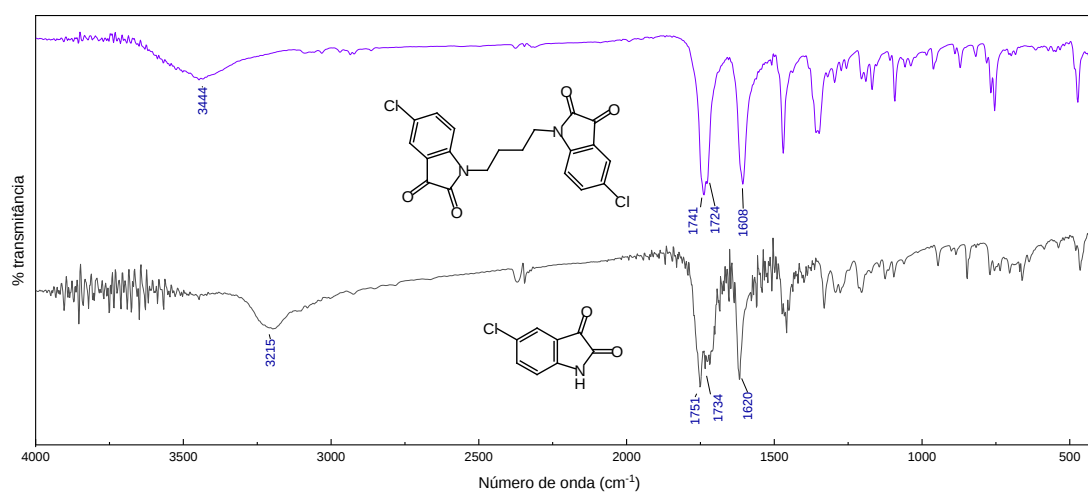
Espectro 21 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **1n**

BIS 0203



Fonte: Resultados da pesquisa

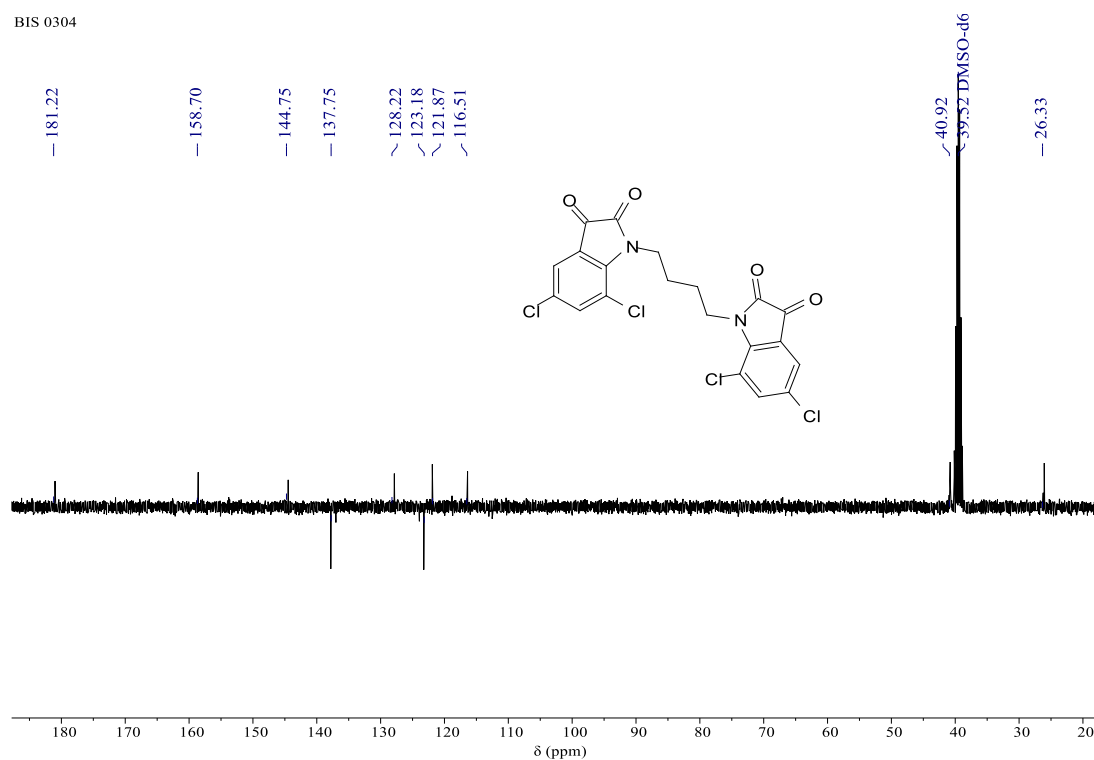
Espectro 22 – infravermelho (KBr) referente aos compostos **1s** e **1q**



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 23 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **1n**

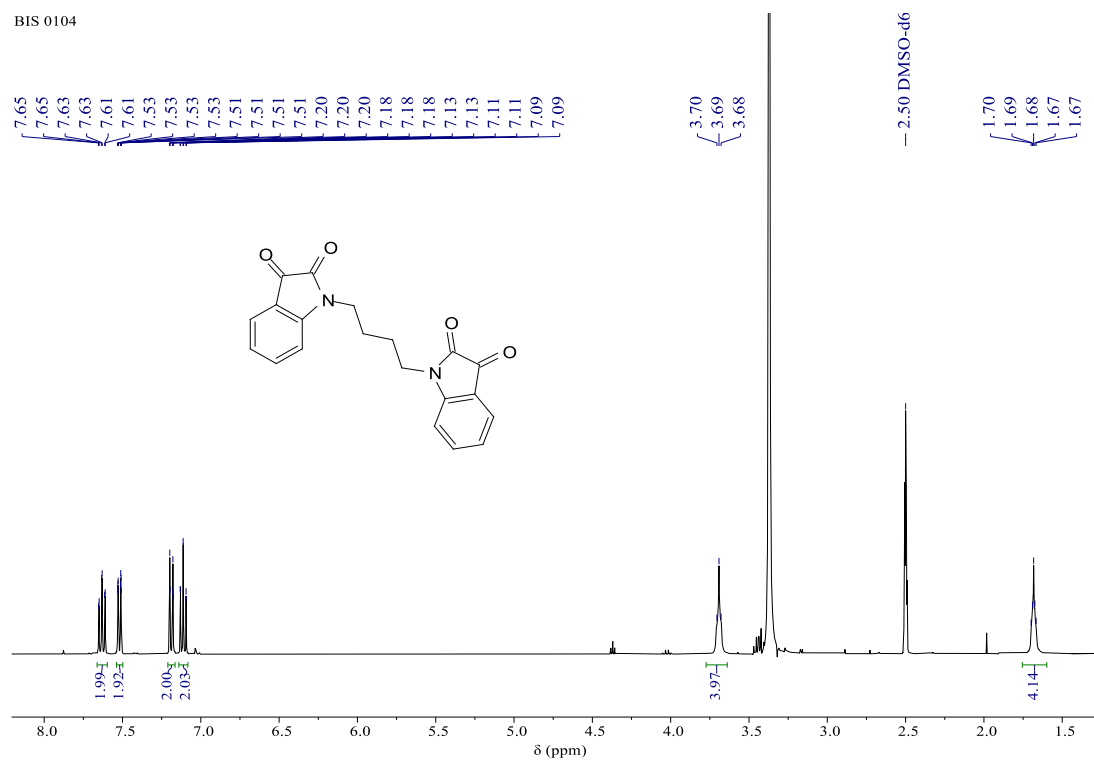
BIS 0304



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 24 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **1p**

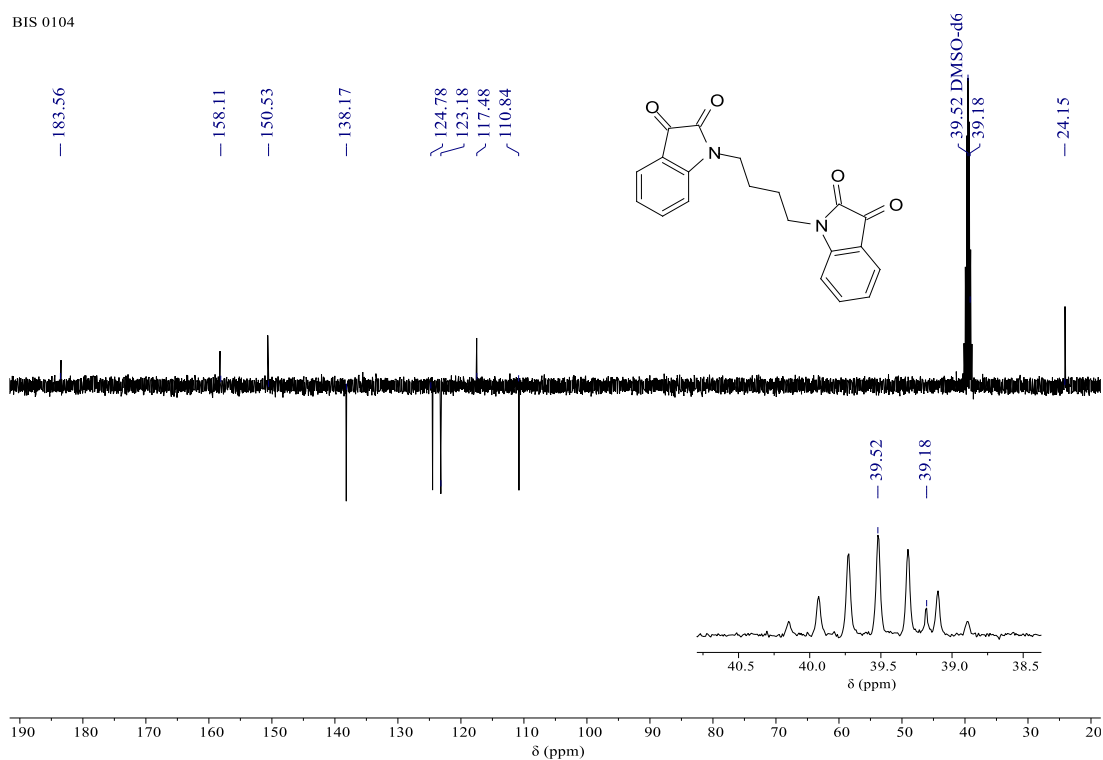
BIS 0104



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 25 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **1p**

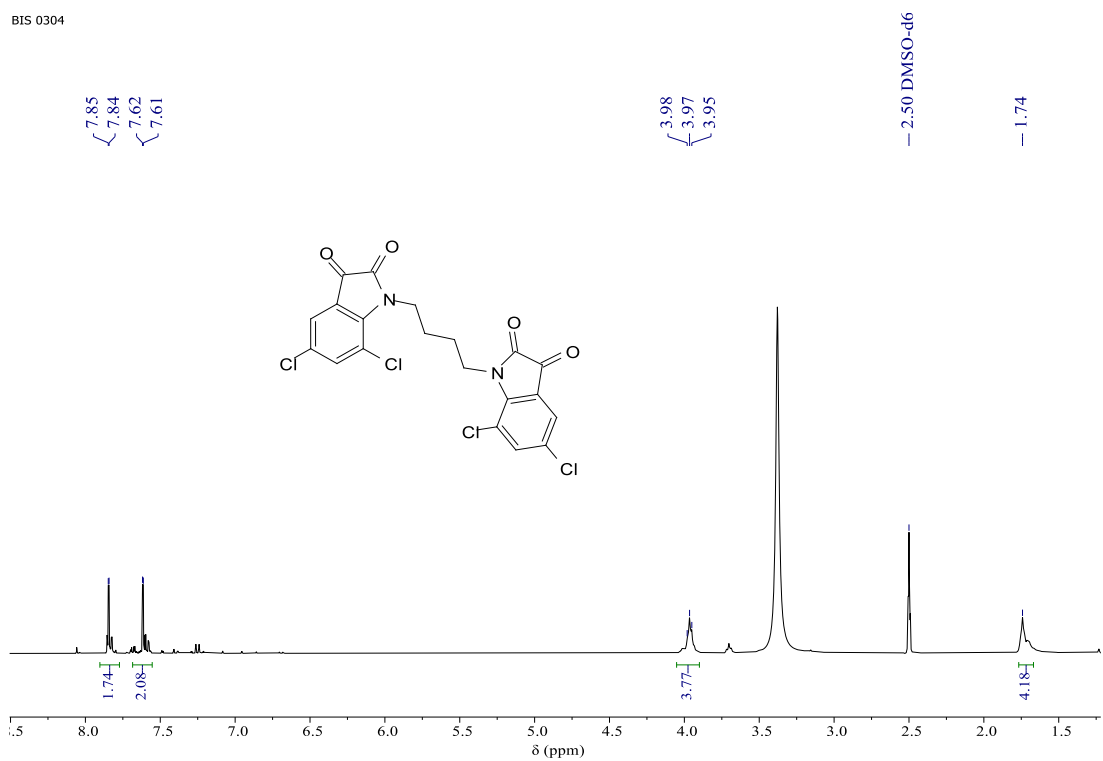
BIS 0104



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 26 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **1r**

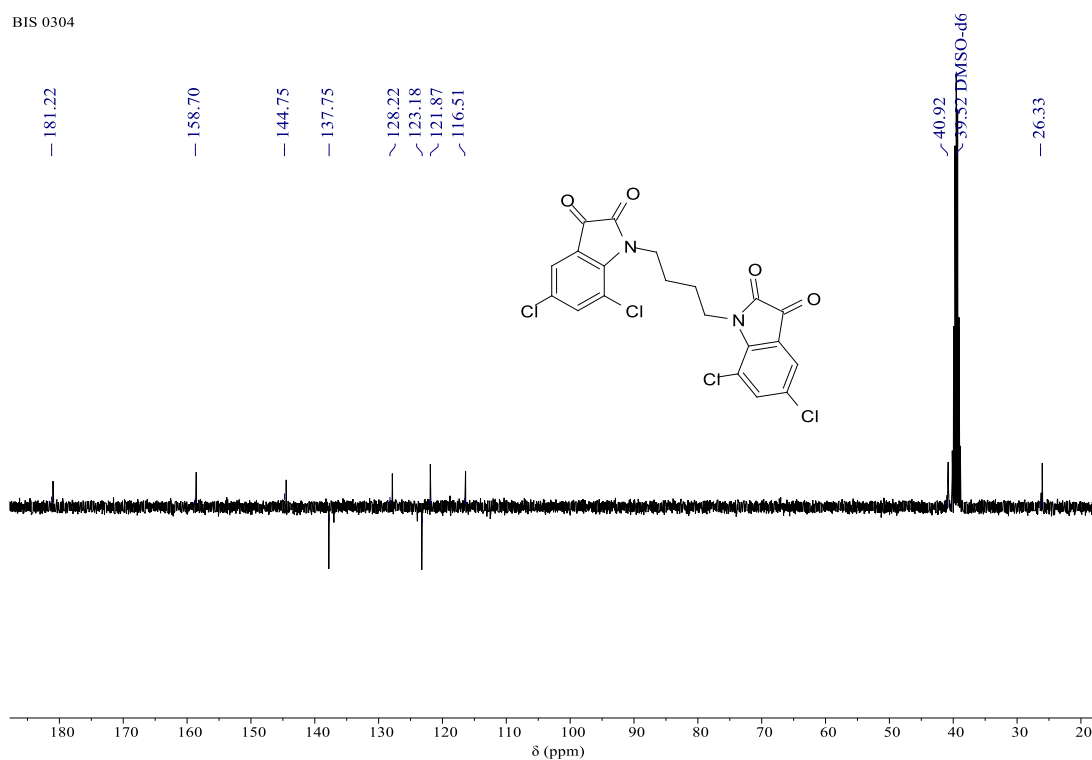
BIS 0304



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 27 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **1r**

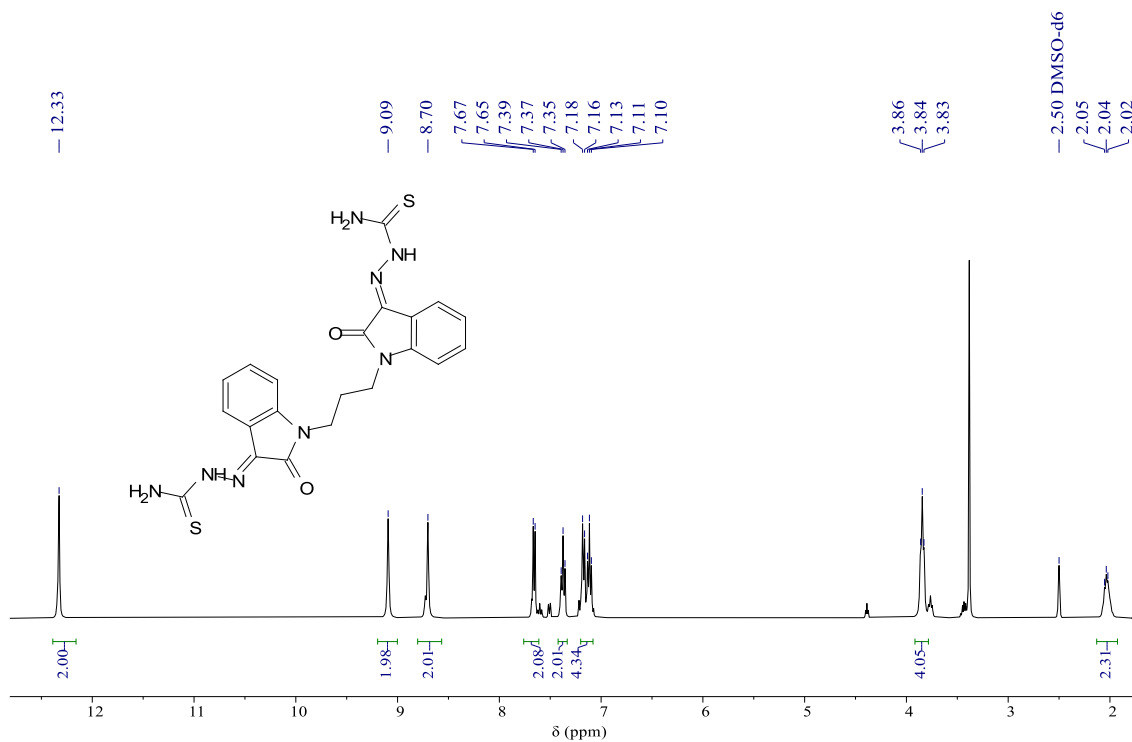
BIS 0304



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 28 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **2m**

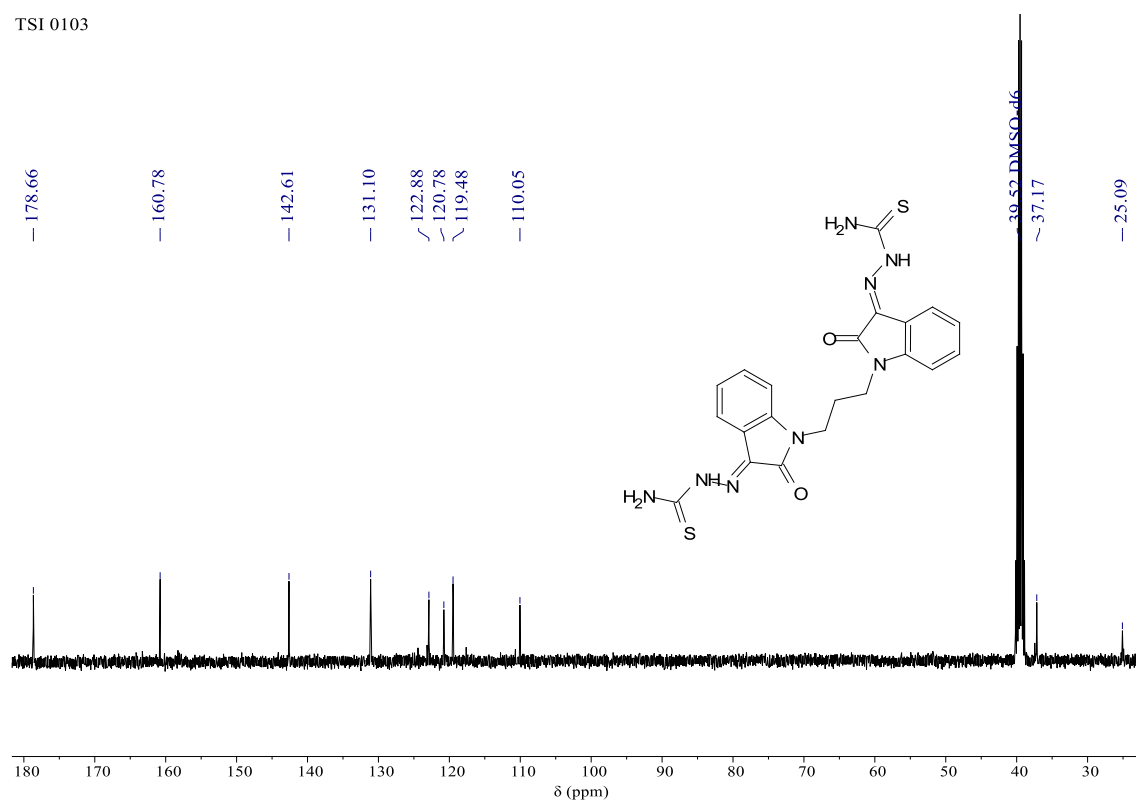
TSI 0103



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 29 – Espectro de RMN ^{13}C APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **2m**

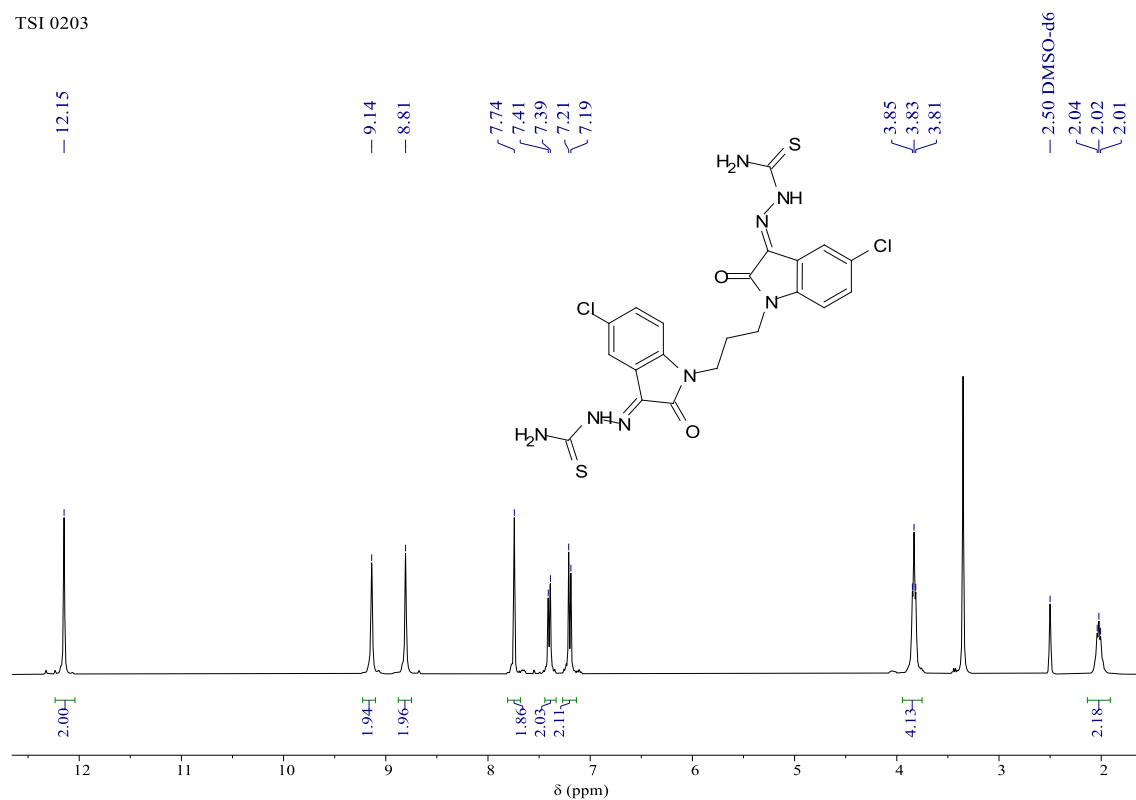
TSI 0103



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 30 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **2n**

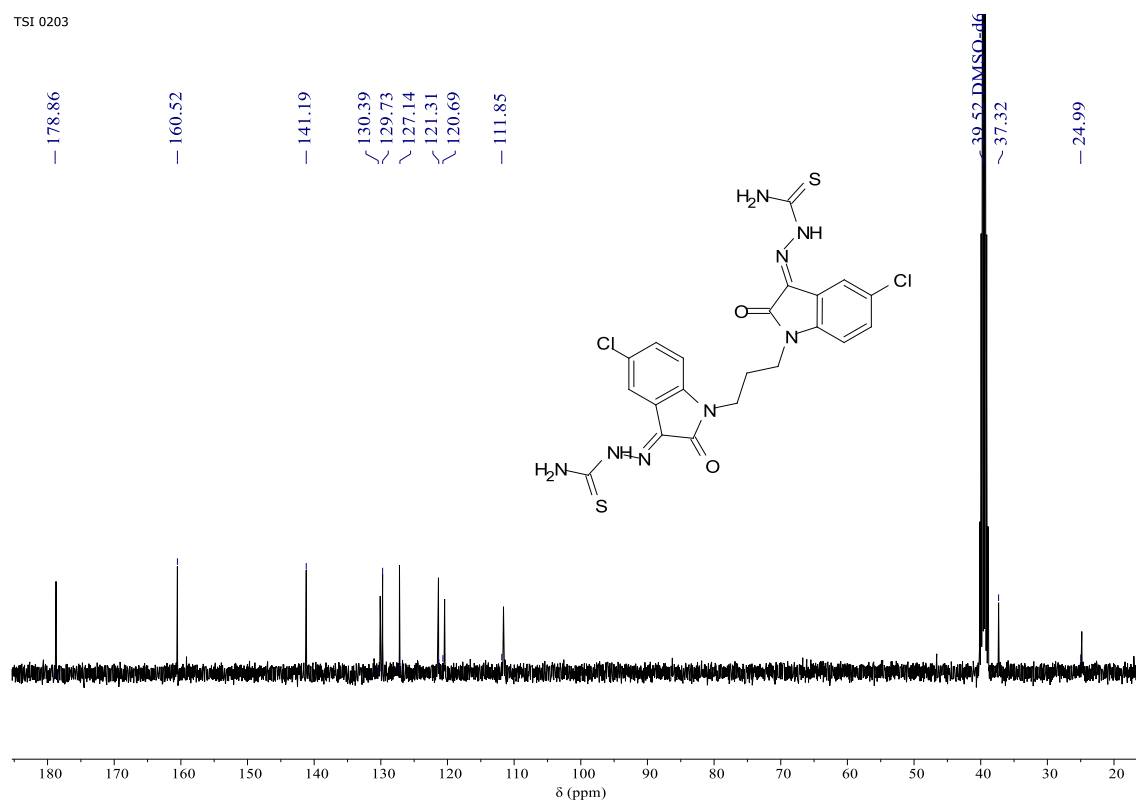
TSI 0203



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 31 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **2n**

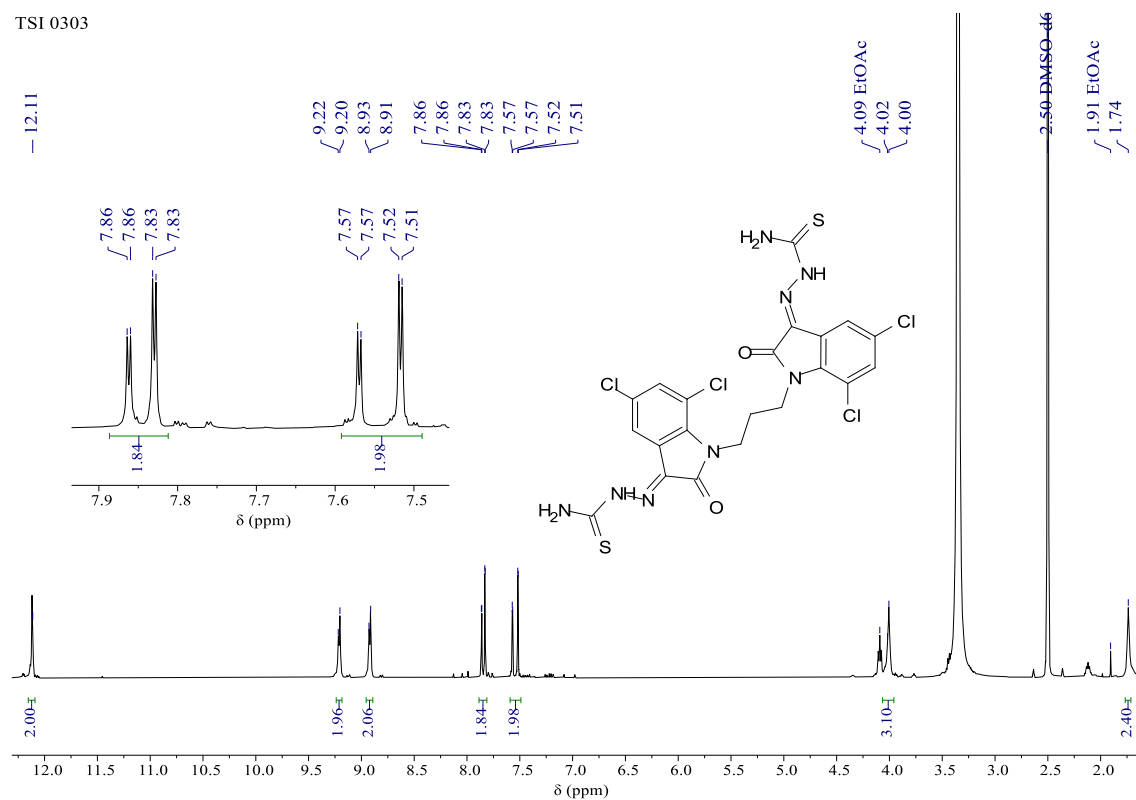
TSI 0203



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 32 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **2o**

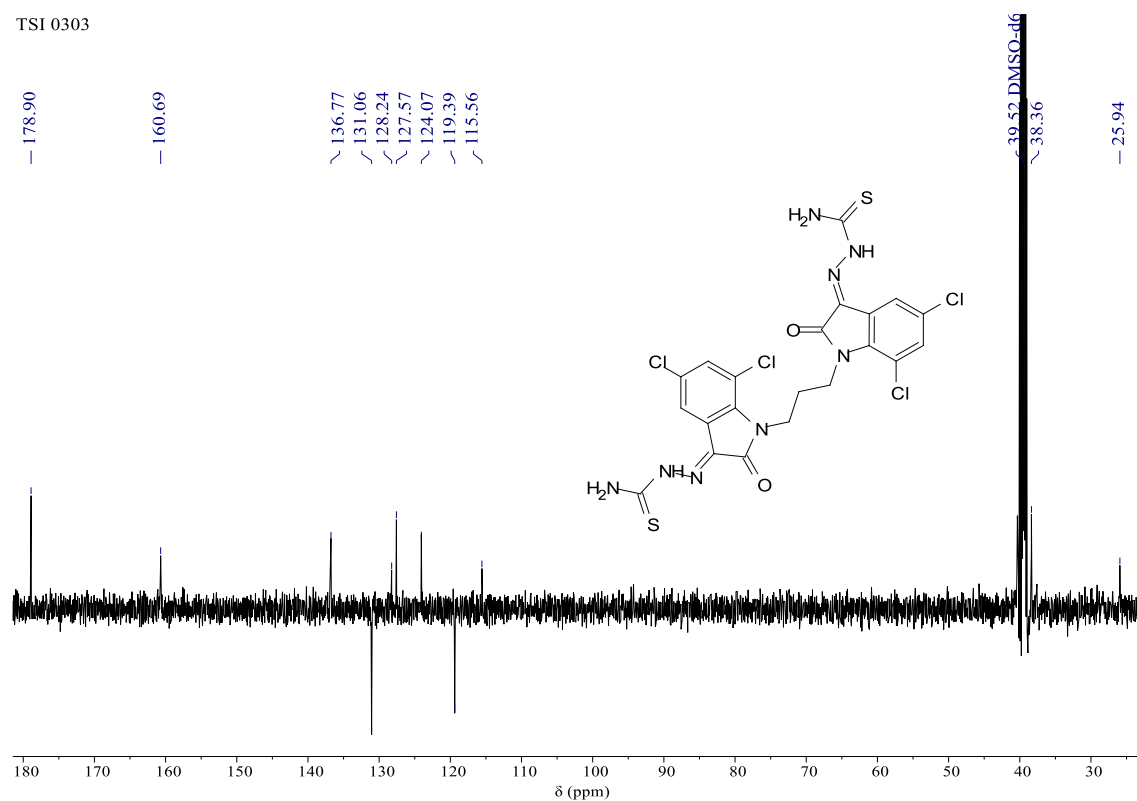
TSI 0303



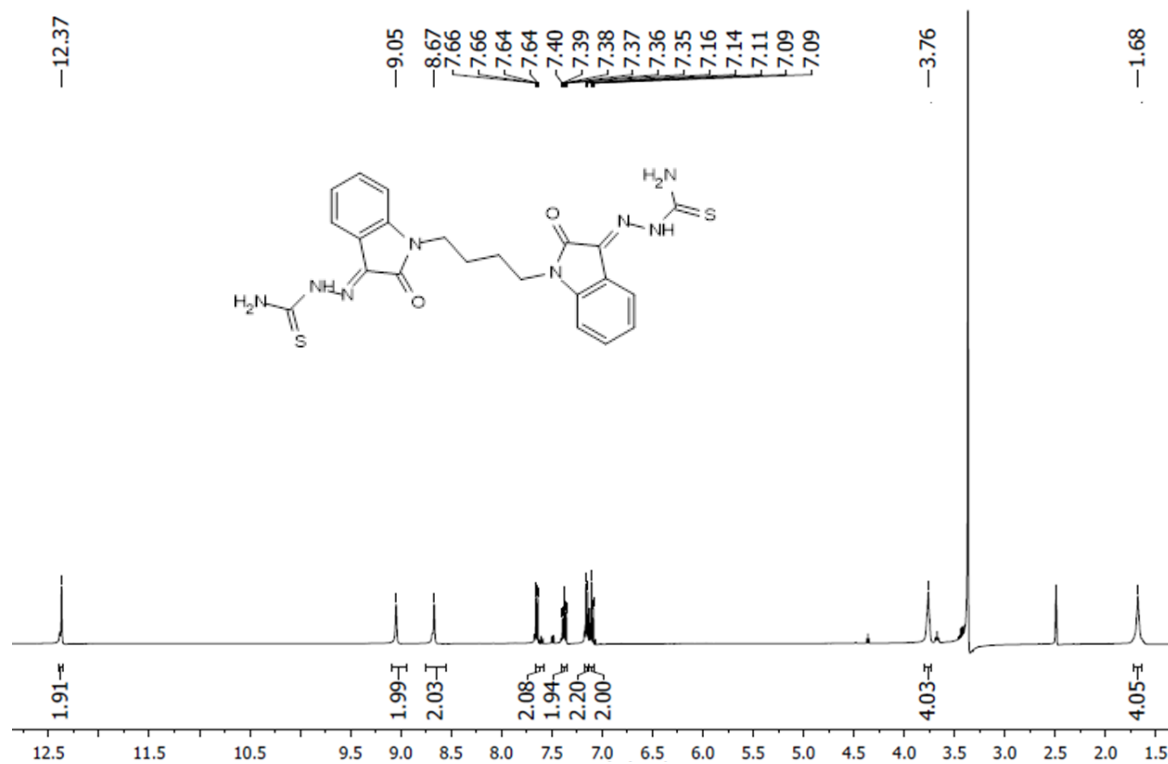
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 33 – Espectro de RMN ^{13}C APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **2o**

TSI 0303

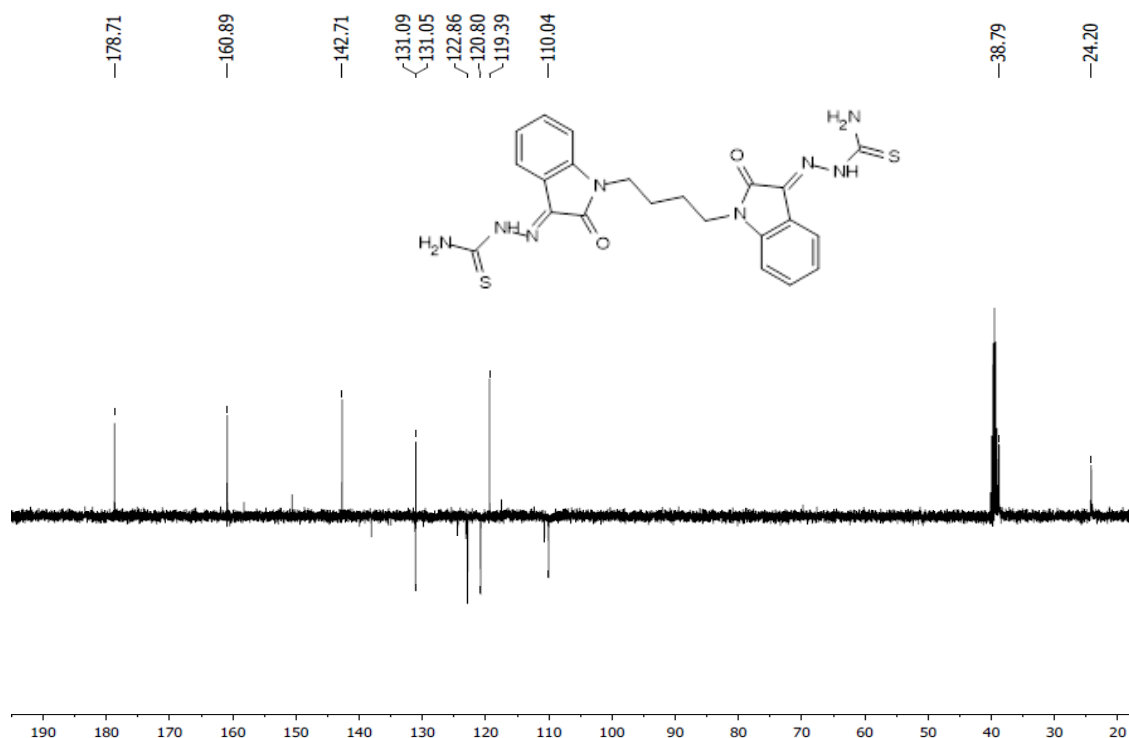


Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 34 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **2p**


Fonte: Resultados da pesquisa

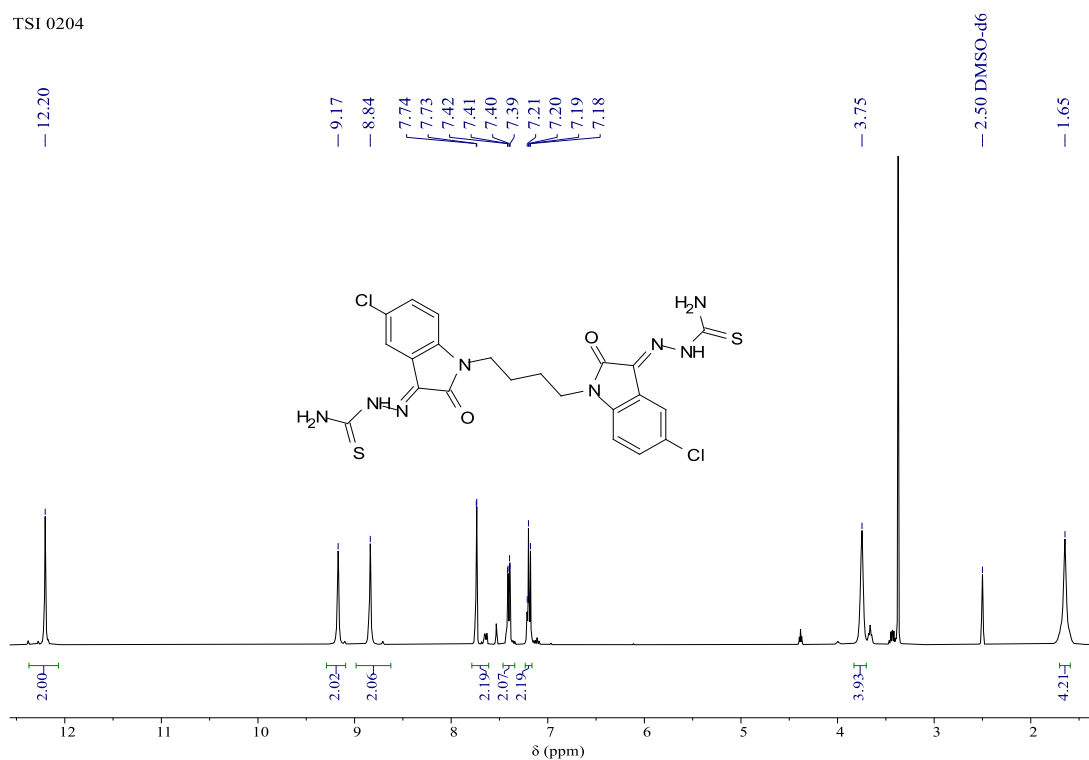
Espectro 35 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **2p**



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 36 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **2q**

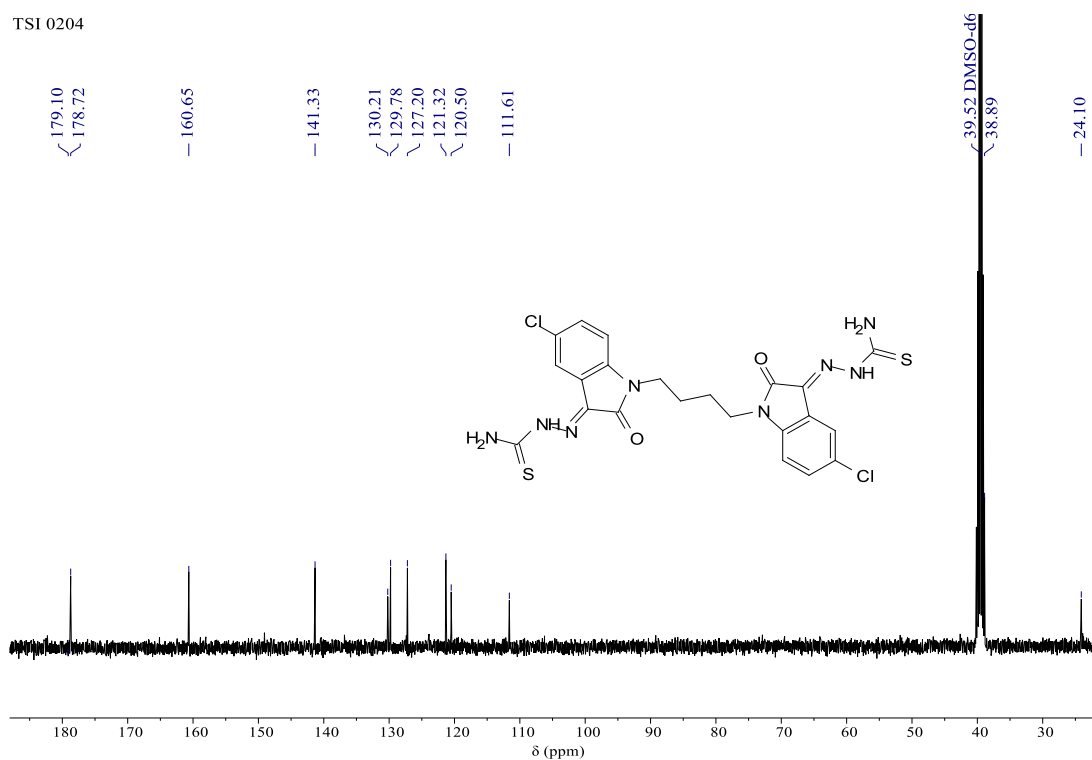
TSI 0204



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 37 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **2q**

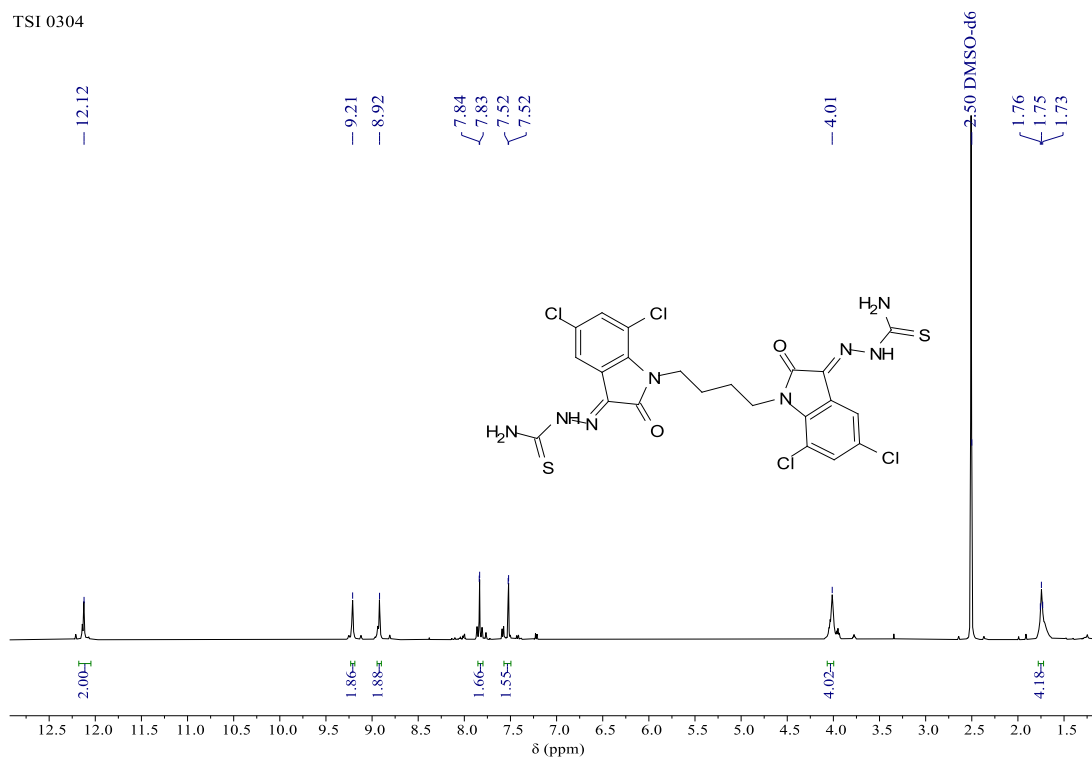
TSI 0204



Fonte: Resultados da pesquisa

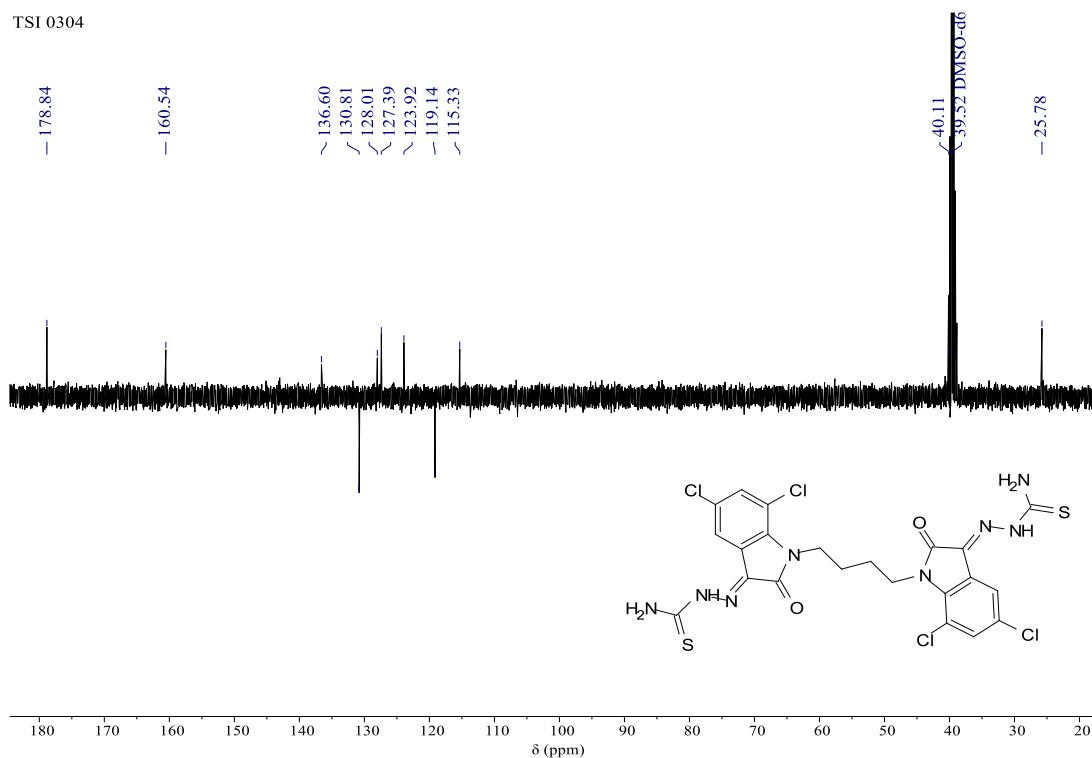
Espectro 38 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **2r**

TSI 0304

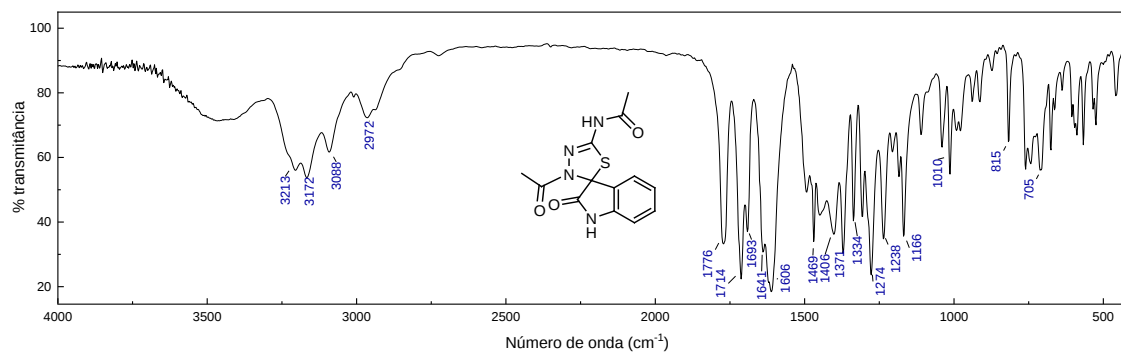


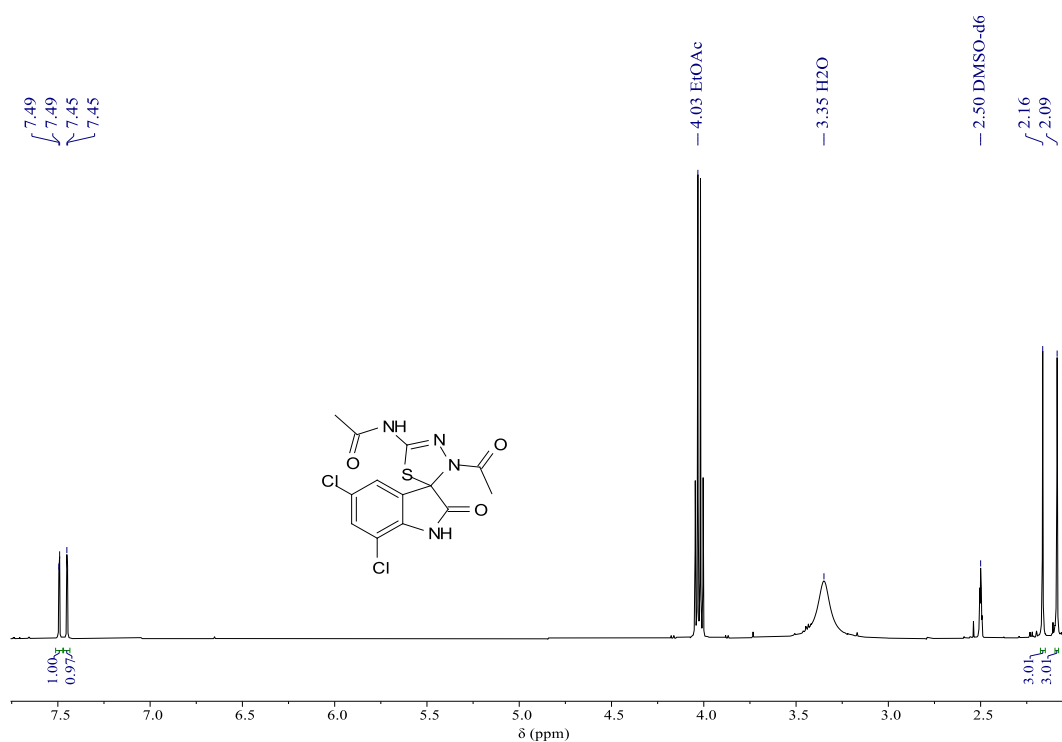
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 39 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **2r**



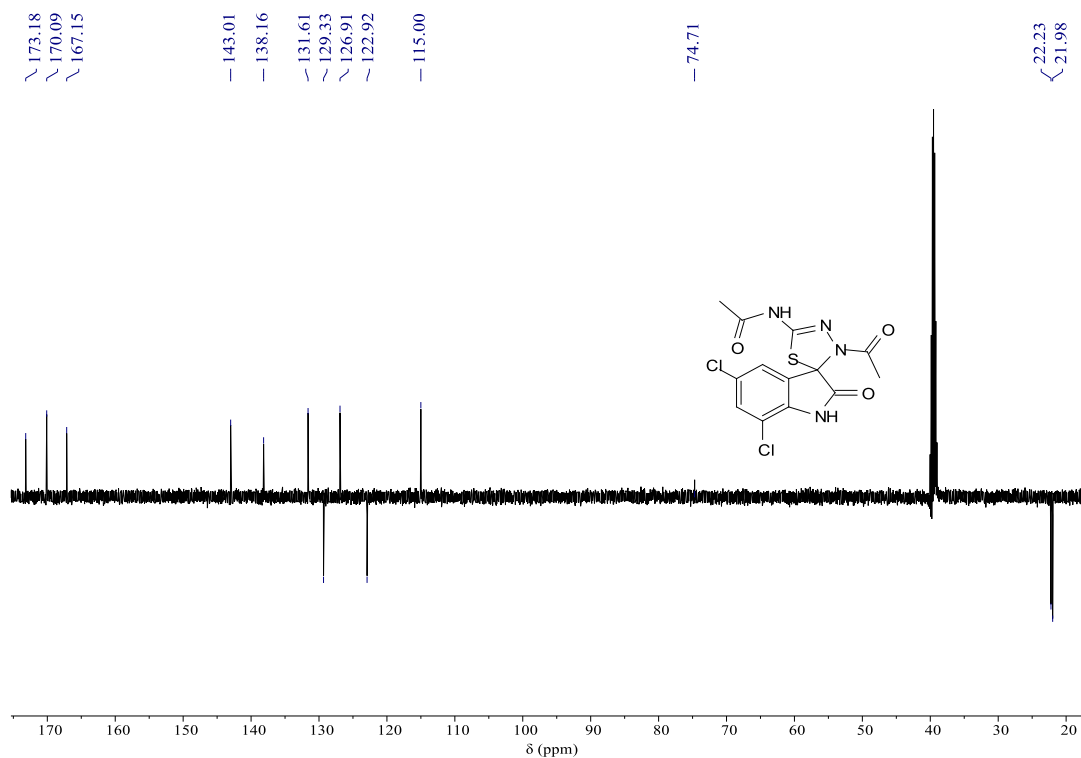
Espectro 40 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3a**



Espectro 41 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **3b**

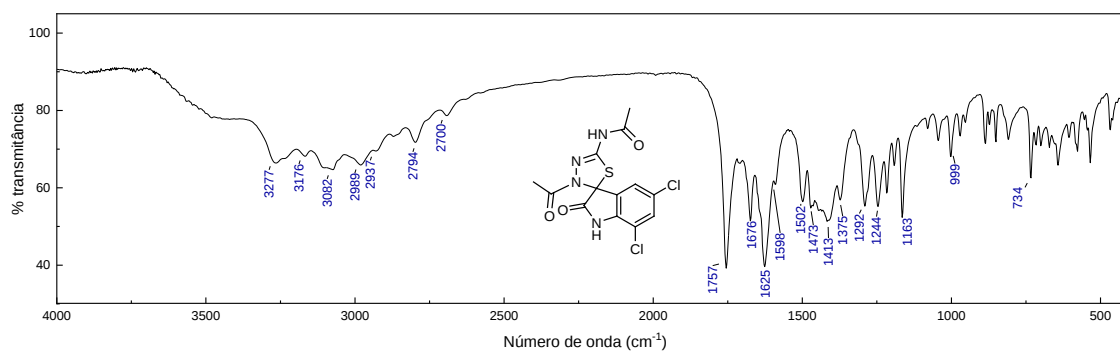
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 42 – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **3b**



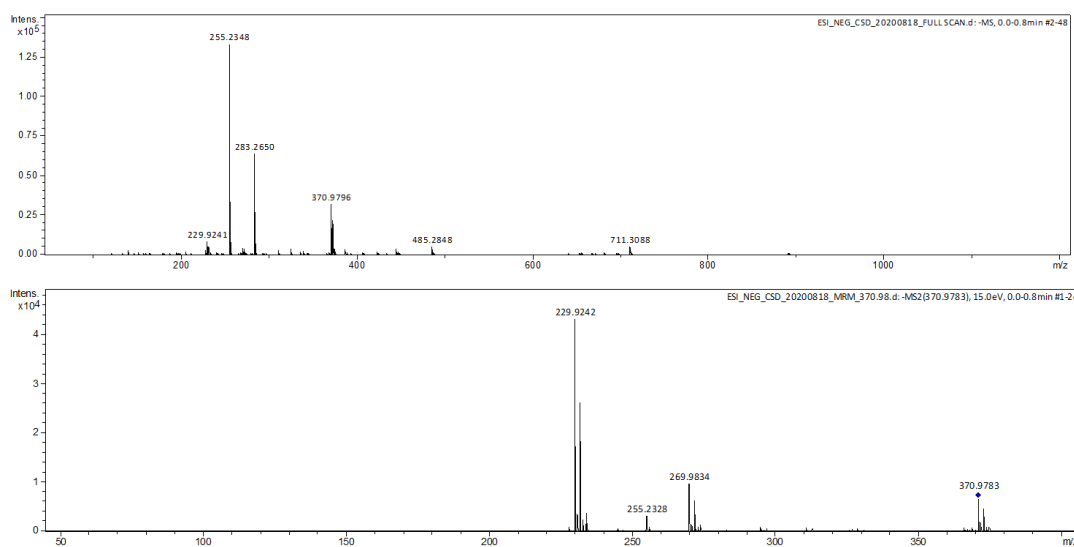
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 43 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3b**



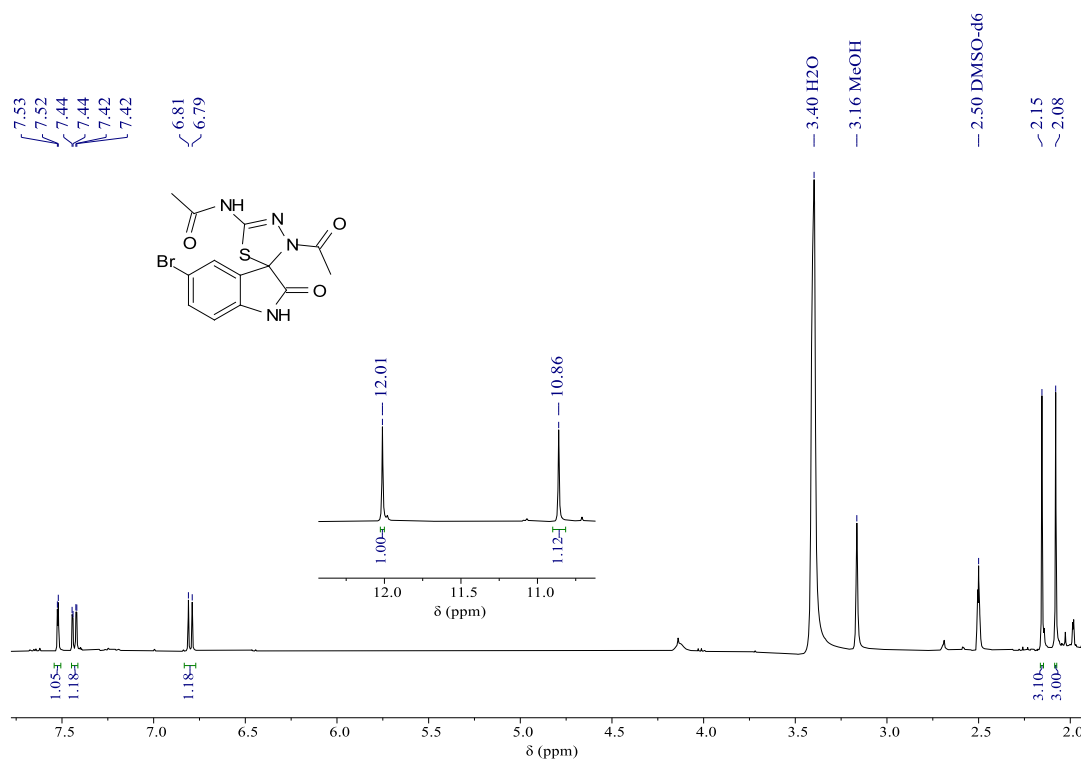
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 44 – Espectro de massas referente ao composto **3b**

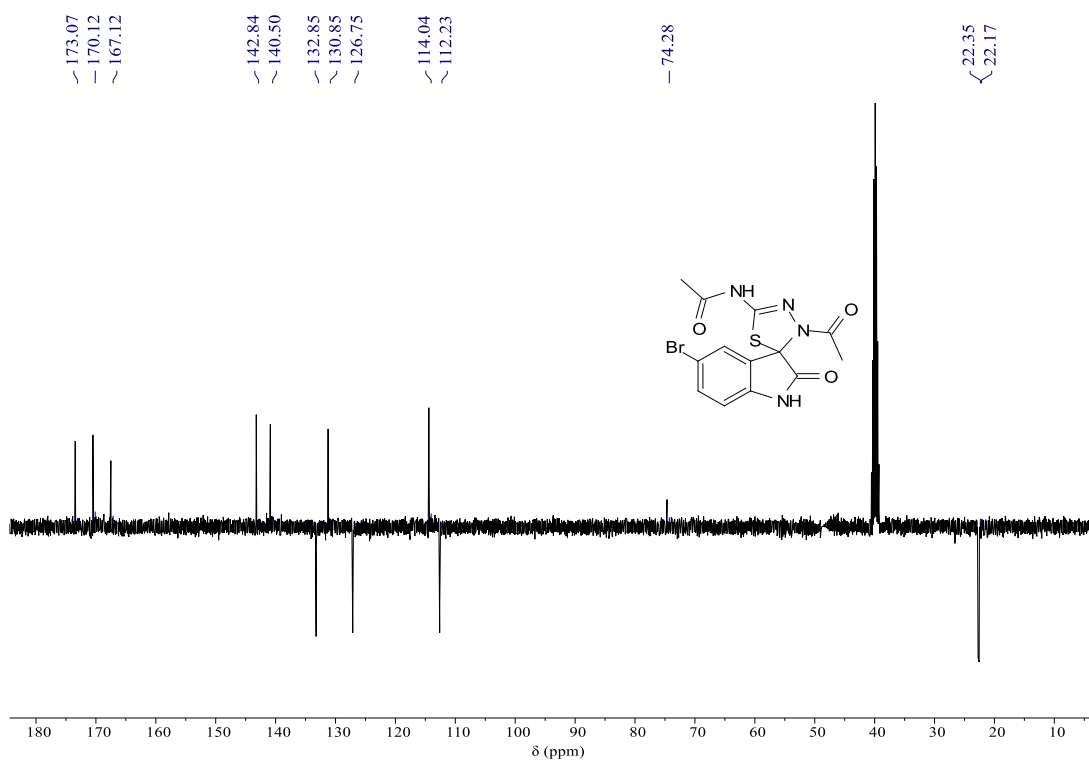


Fonte: Resultados da pesquisa

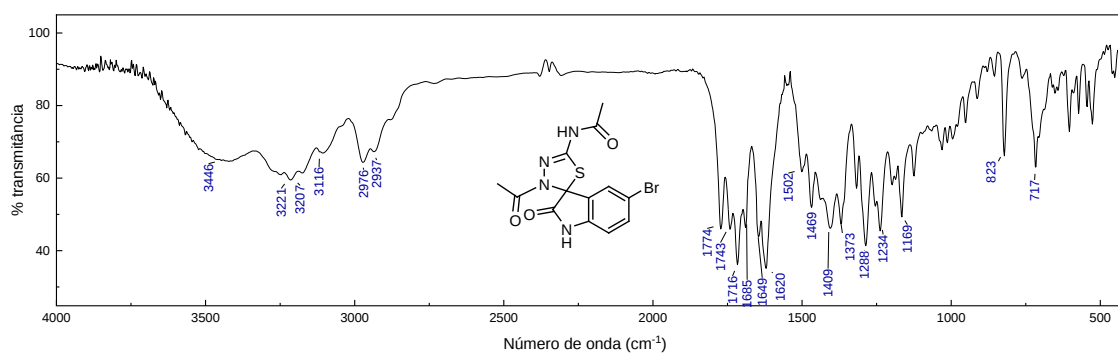
Espectro 45 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3c**



Fonte: Resultados da pesquisa

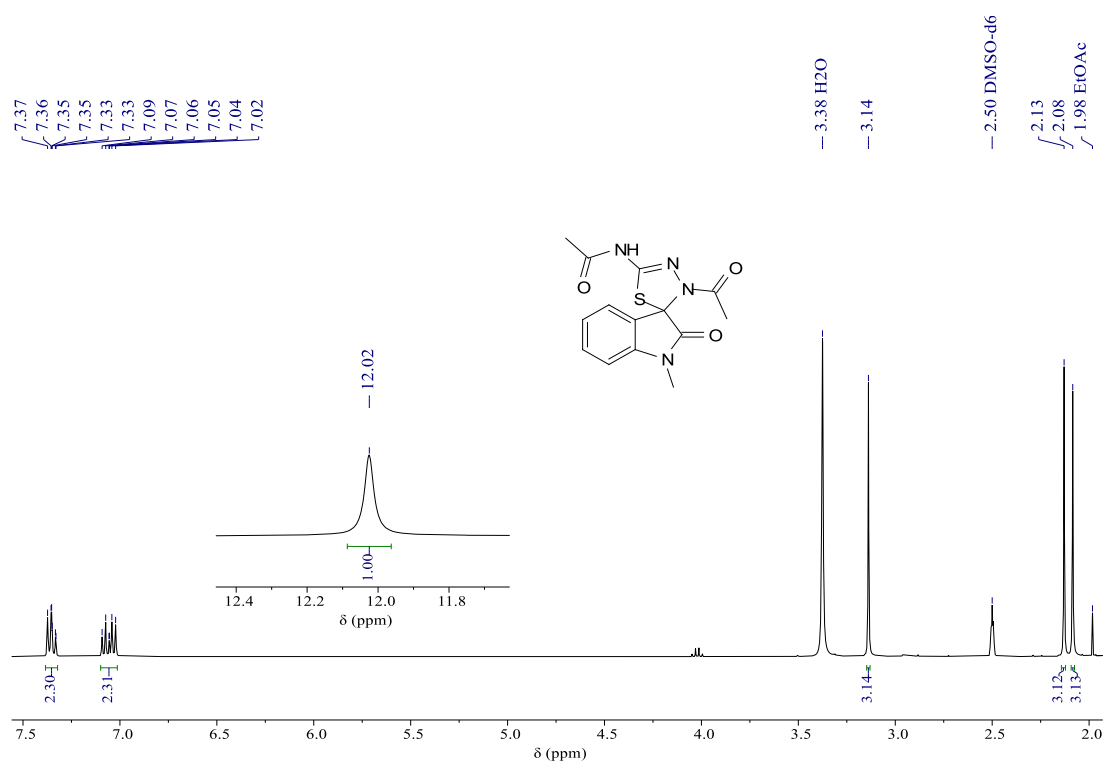
Espectro 46 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3c**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 47 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3c**

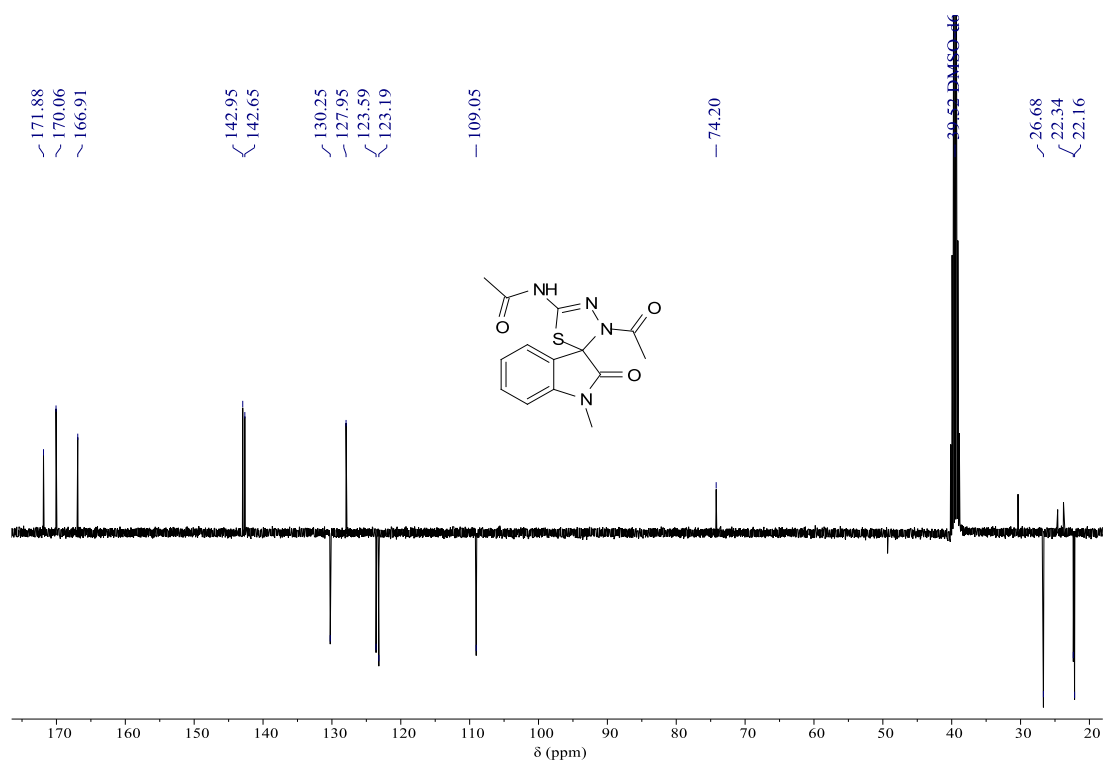
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 48 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3d**



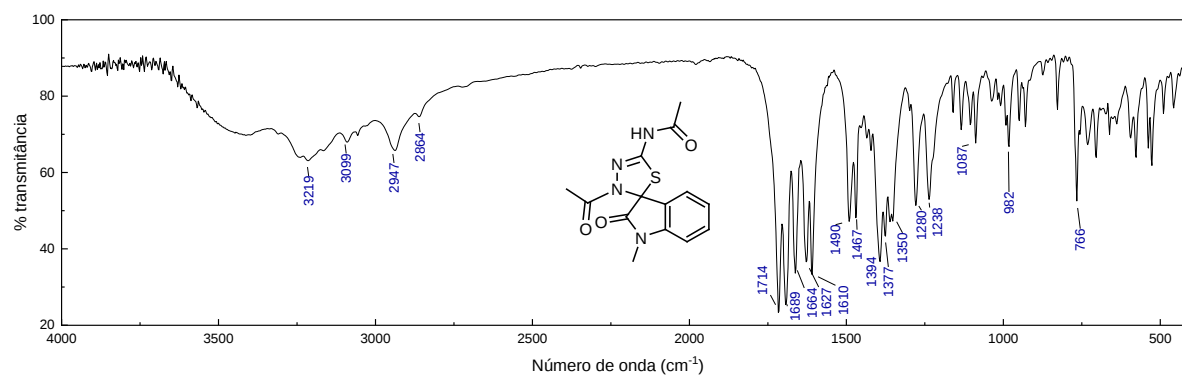
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 49 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3d**



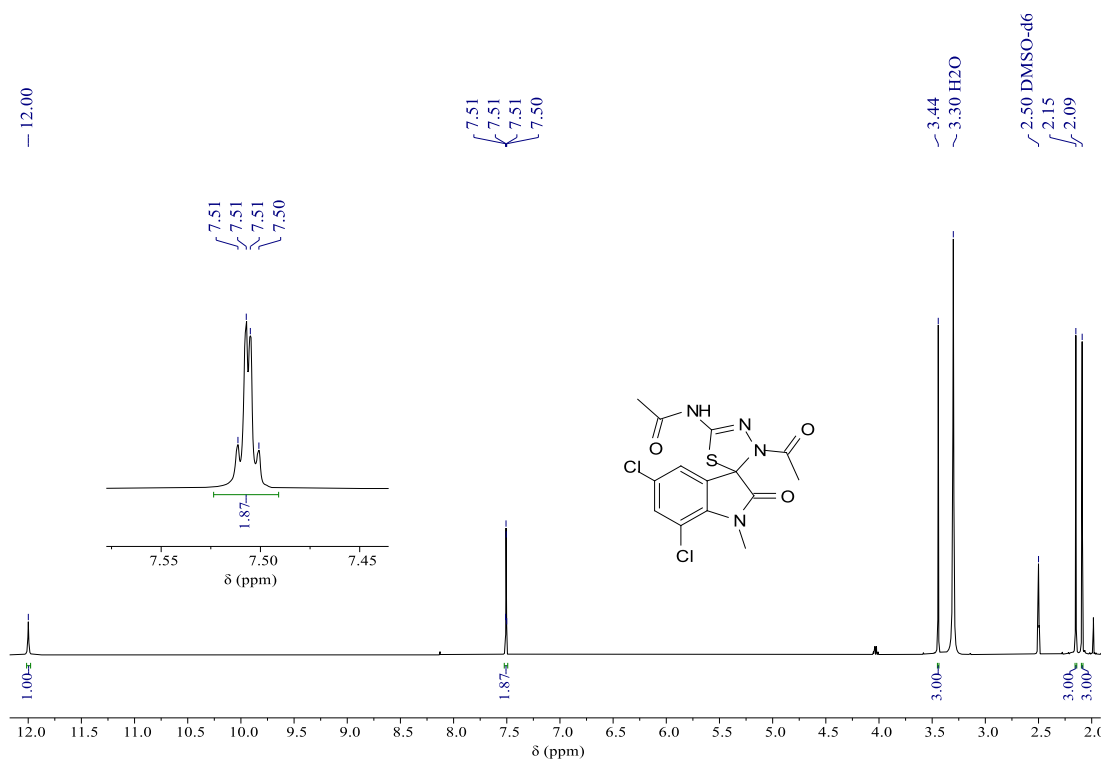
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 50 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3d**

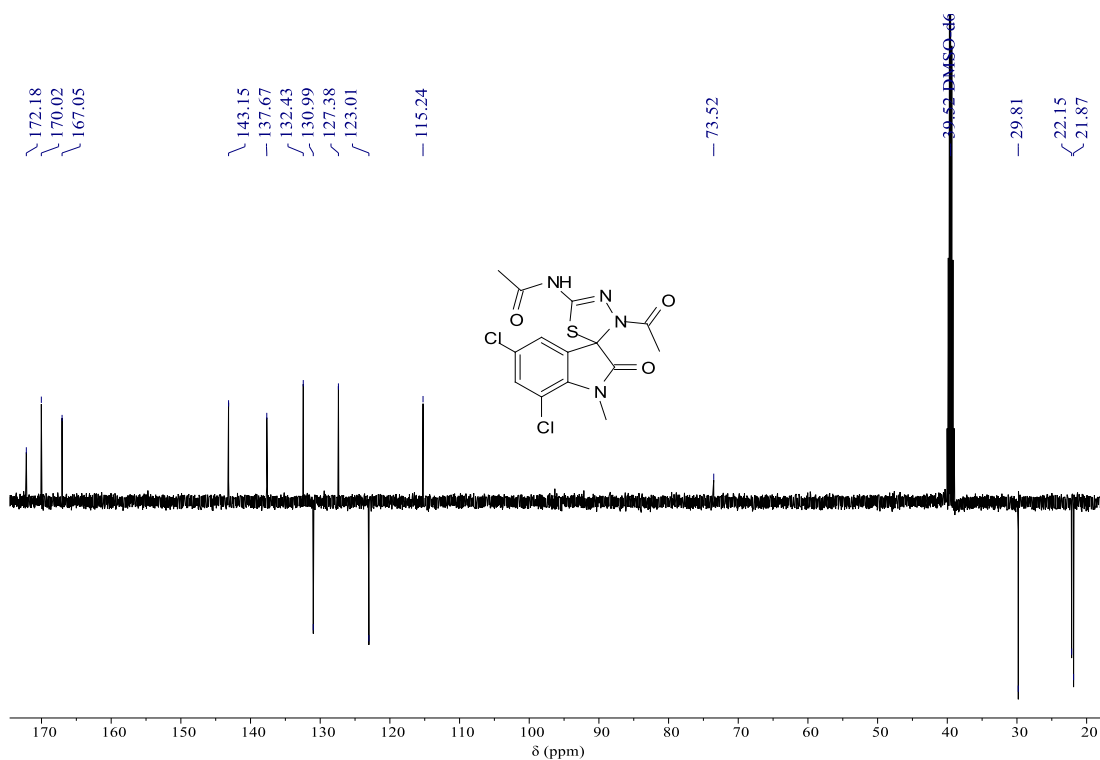


Fonte: Resultados da pesquisa

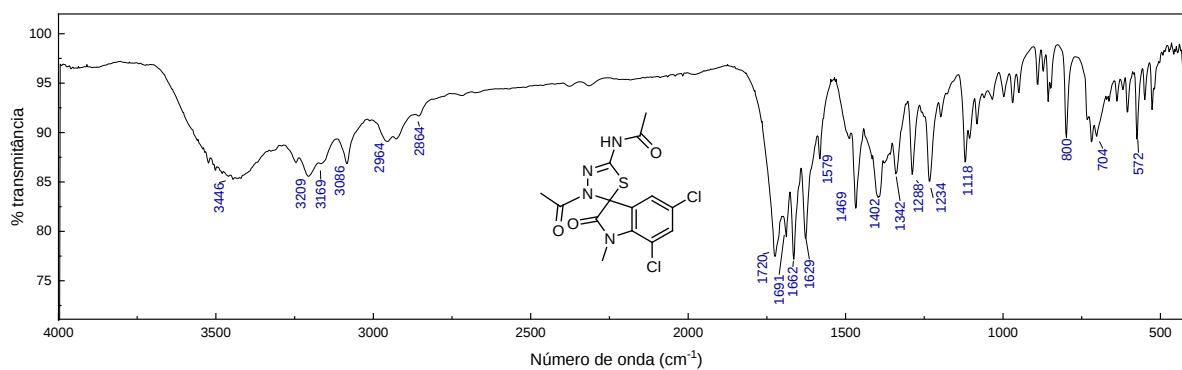
Espectro 51 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **3e**



Fonte: Resultados da pesquisa

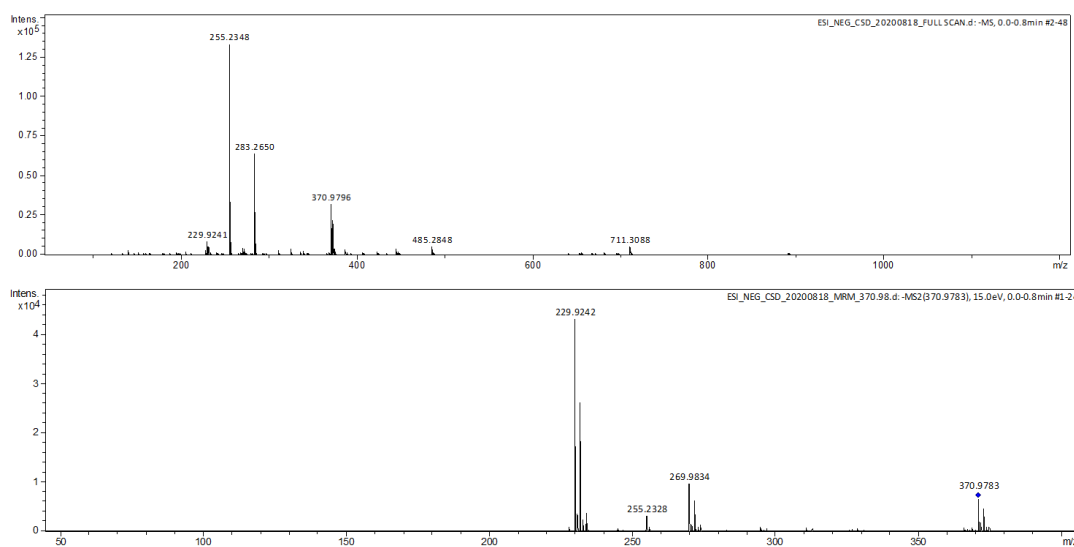
Espectro 52 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **3e**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 53 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3e**

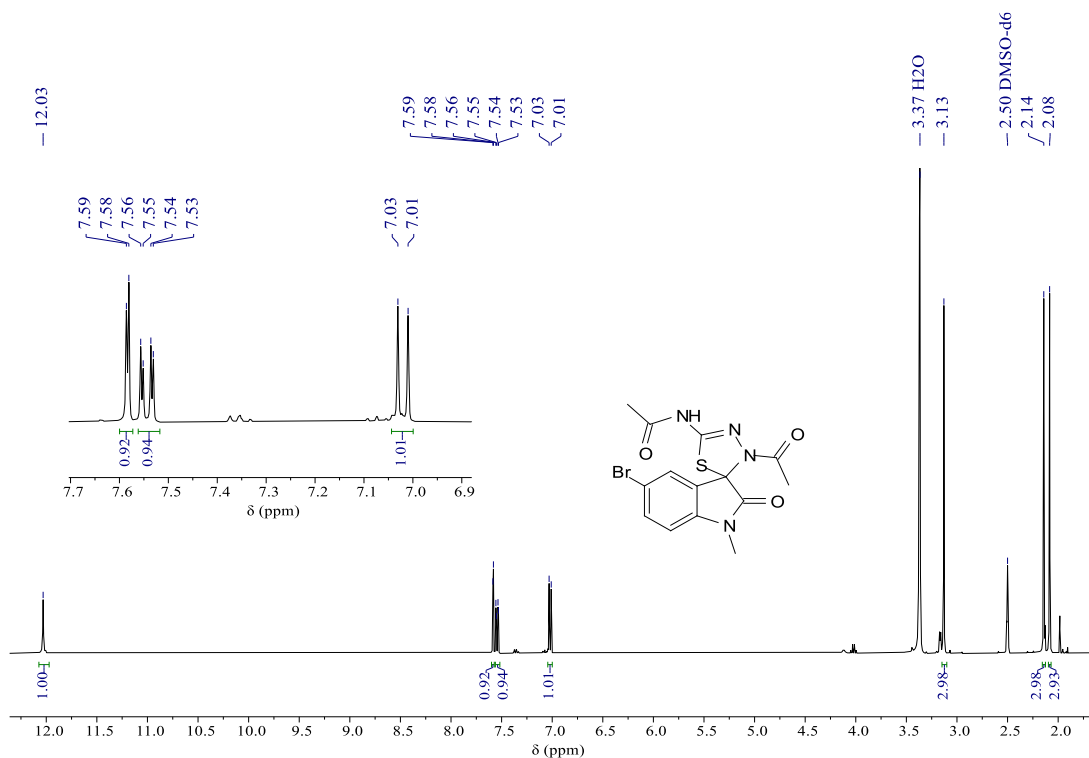
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 54 – Espectro de massas referente ao composto 3e

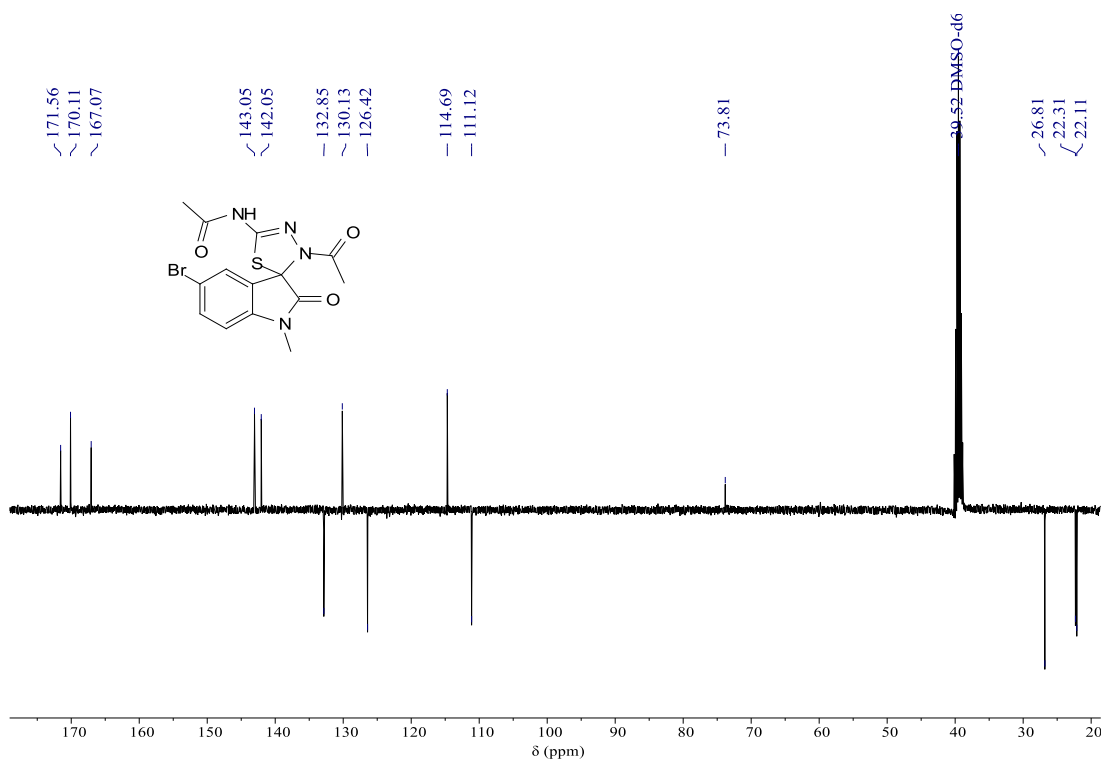


Fonte: Resultados da pesquisa

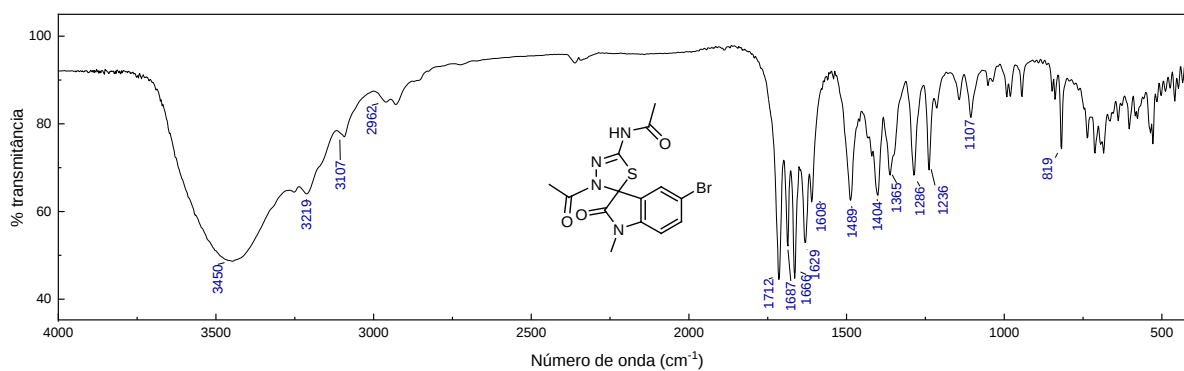
Espectro 55 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto 3f



Fonte: Resultados da pesquisa

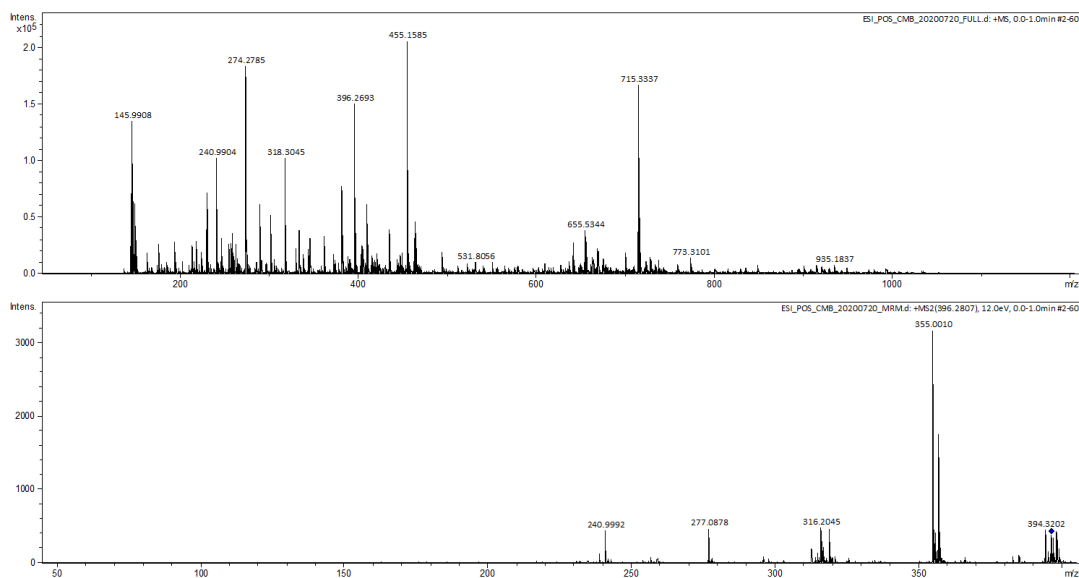
Espectro 56 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3f**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 57 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3f**

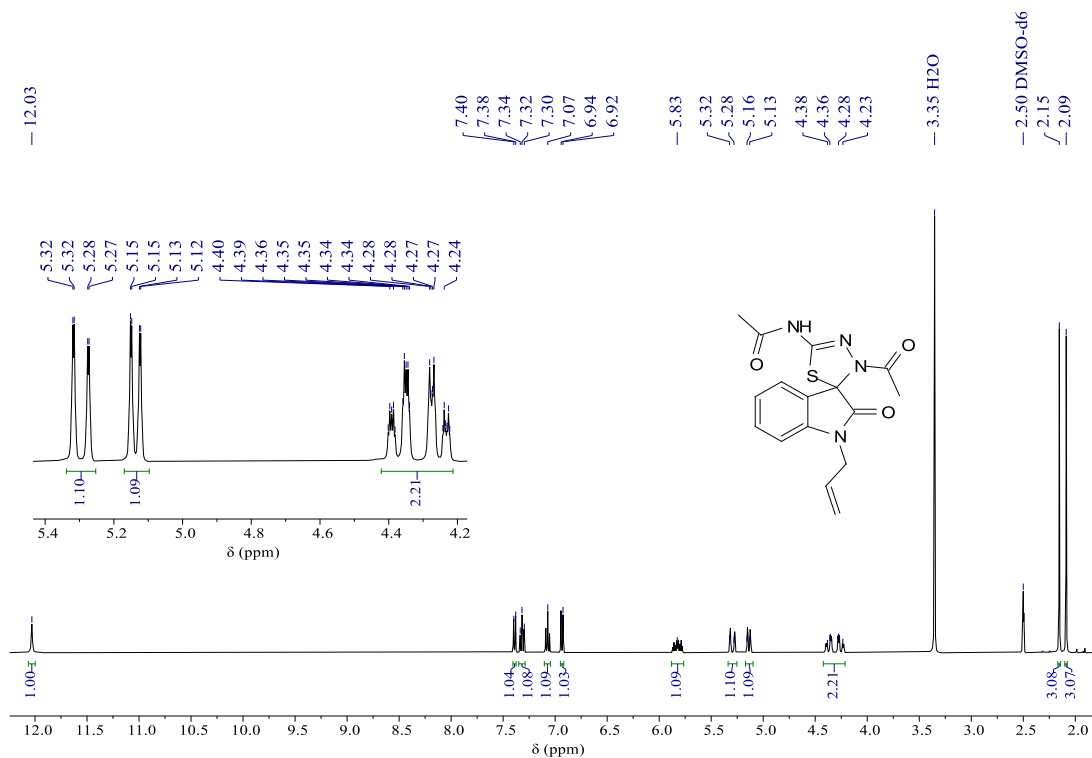
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 58 – Espectro de massas referente ao composto 3f



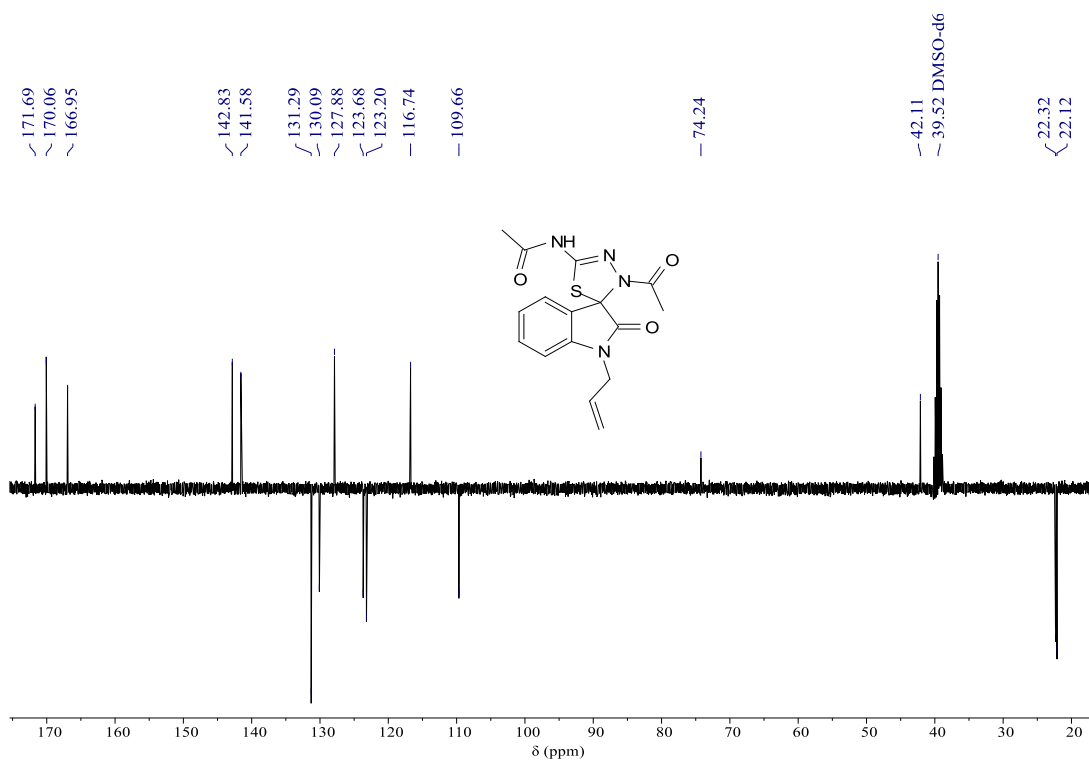
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 59 – Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) referente ao composto 3g



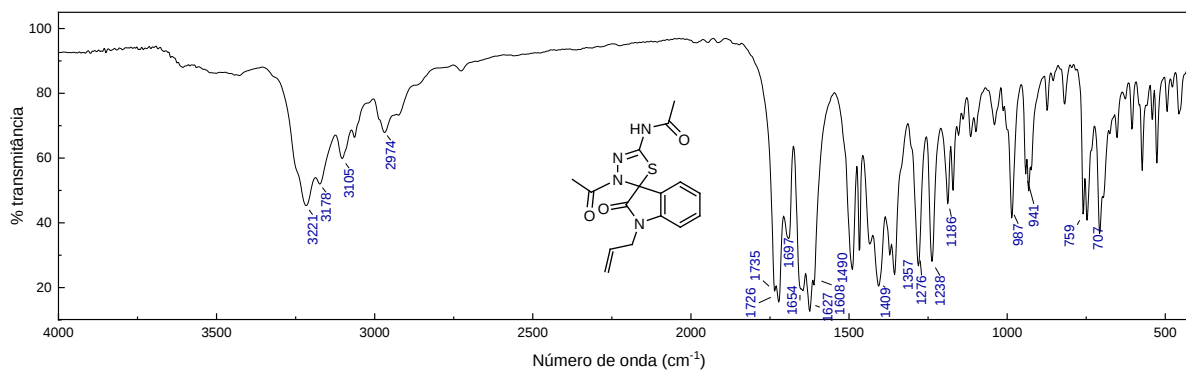
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 60 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3g**



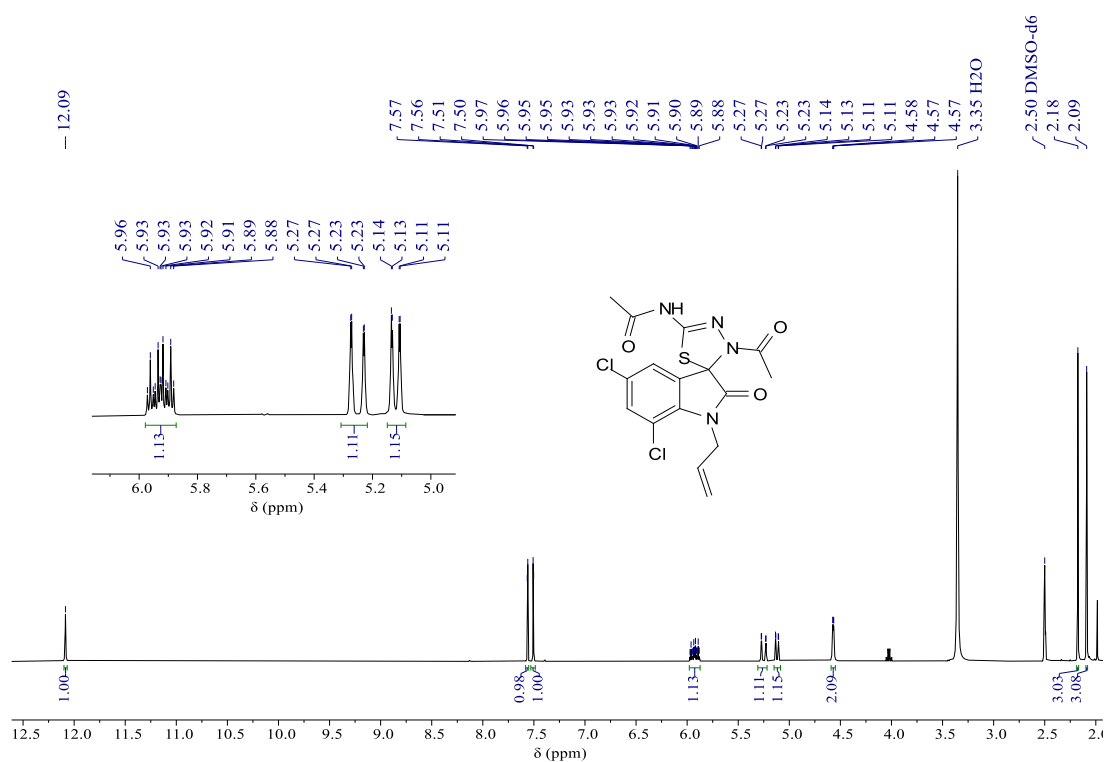
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 61 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3g**



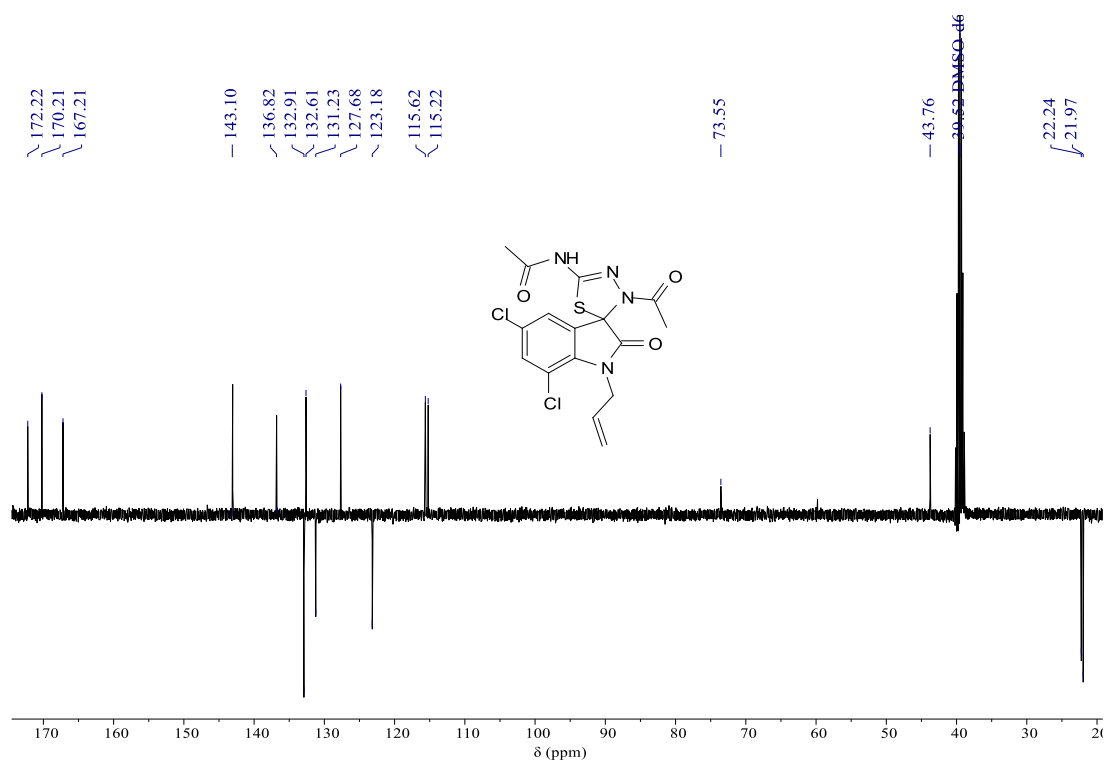
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 62 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **3h**



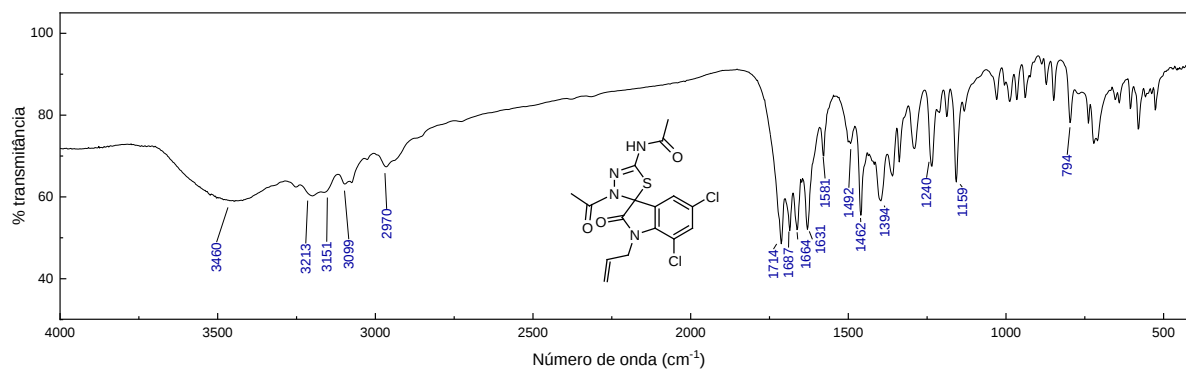
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 63 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **3h**



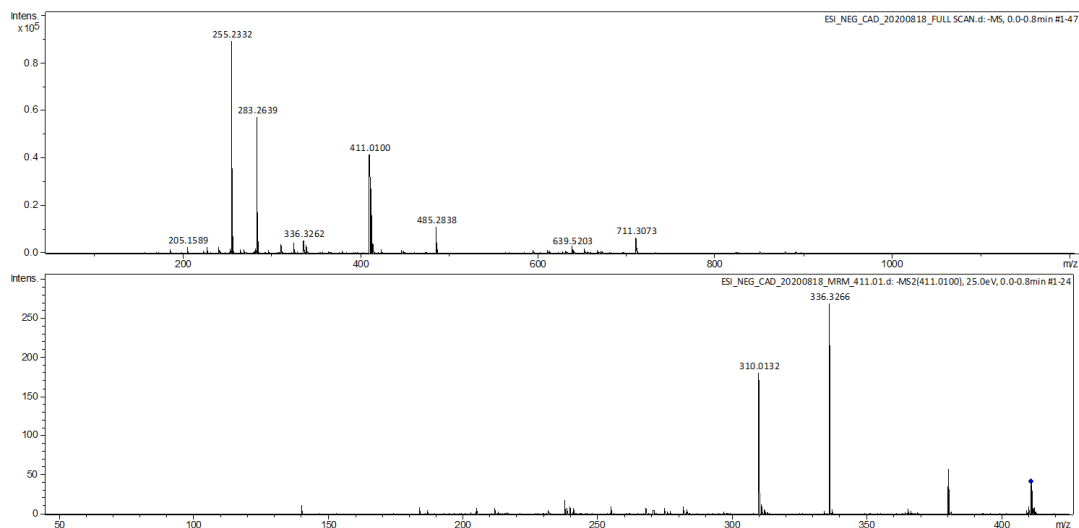
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 64 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3h



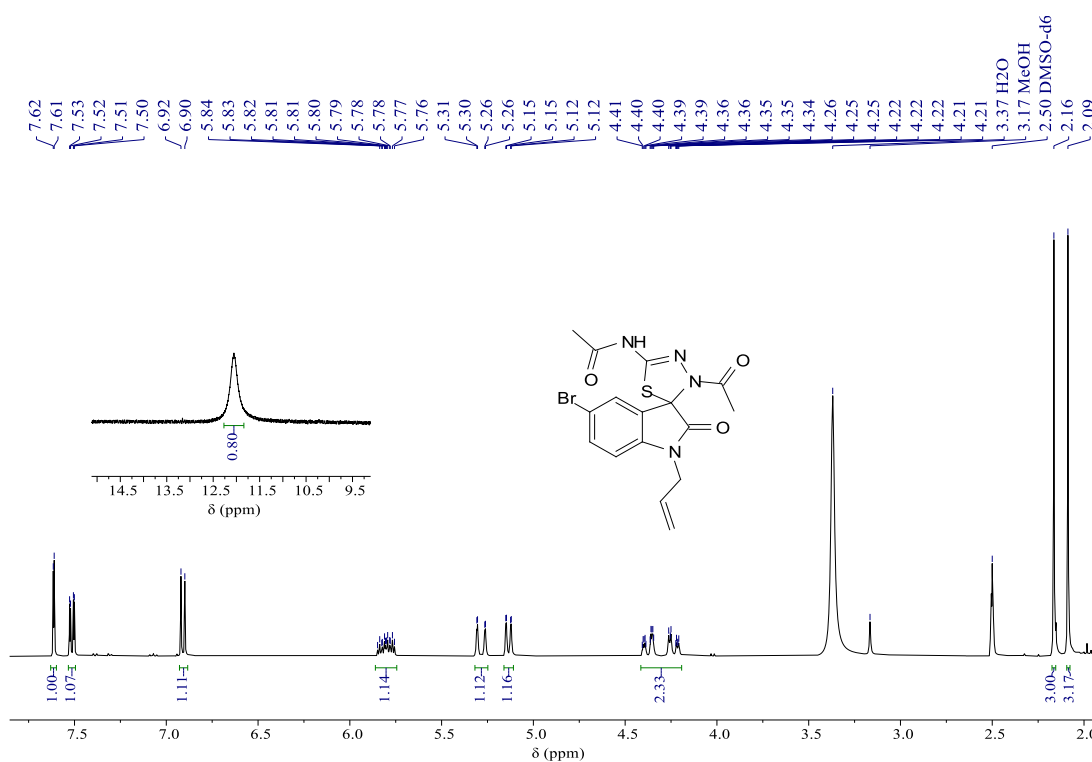
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 65 – Espectro de massas referente ao composto 3h



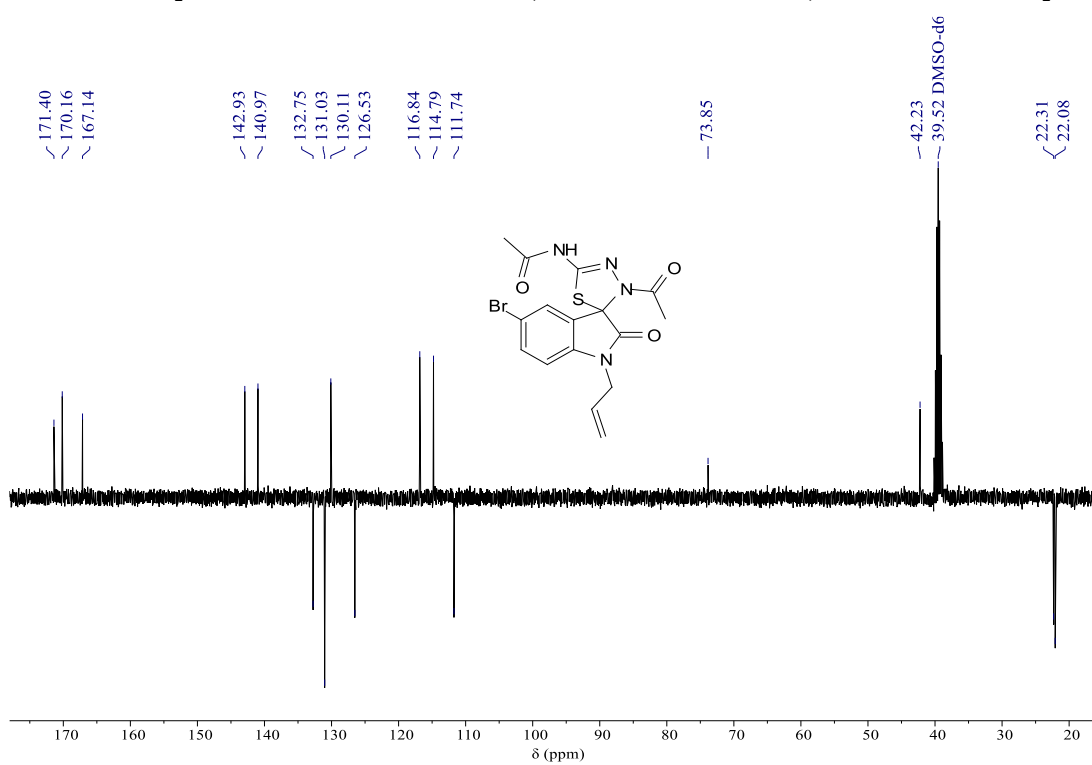
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 66 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3i**



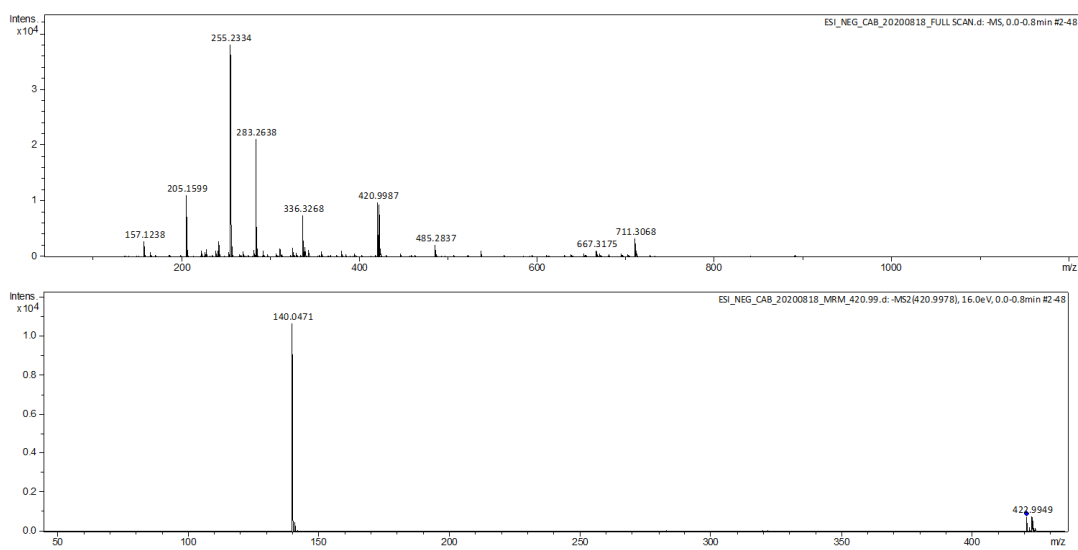
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 67 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3i**



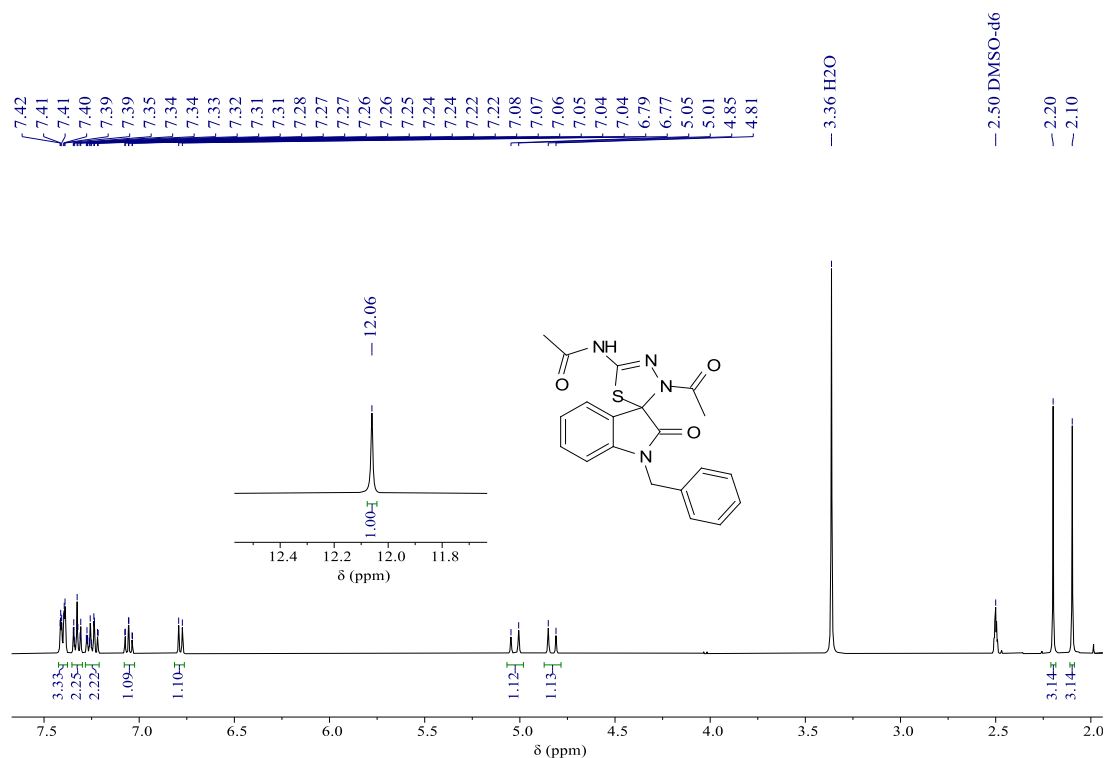
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 68 – Espectro de massas referente ao composto 3h

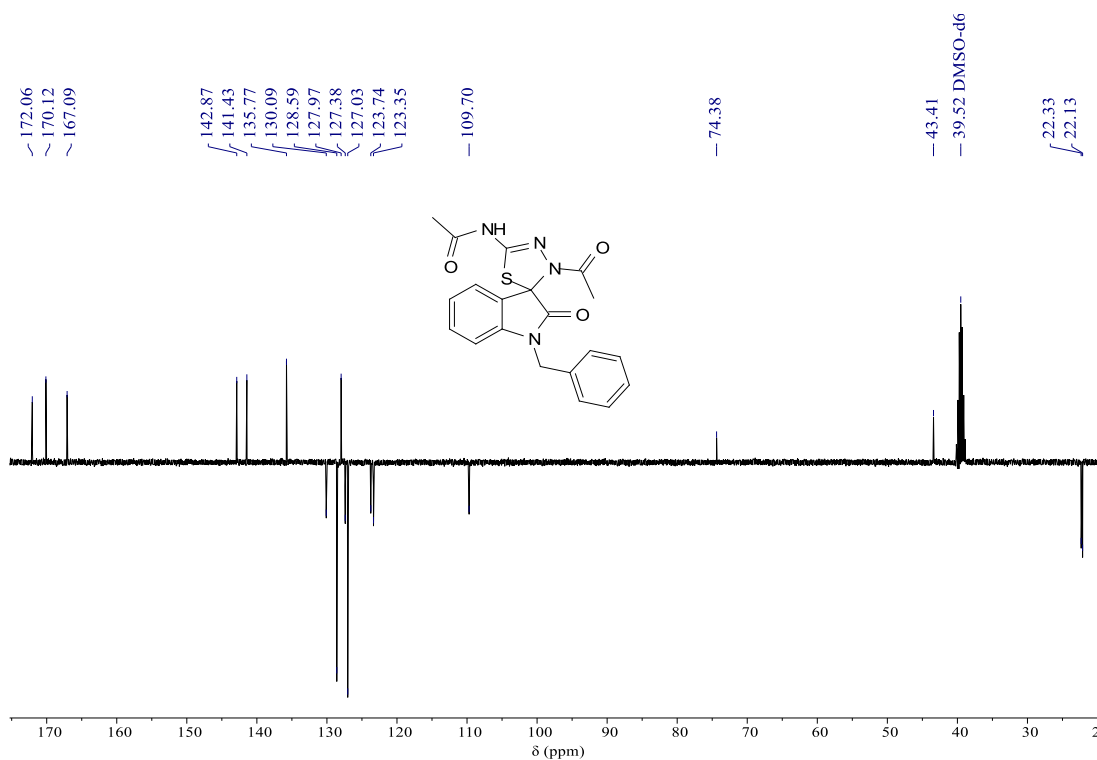


Fonte: Resultados da pesquisa

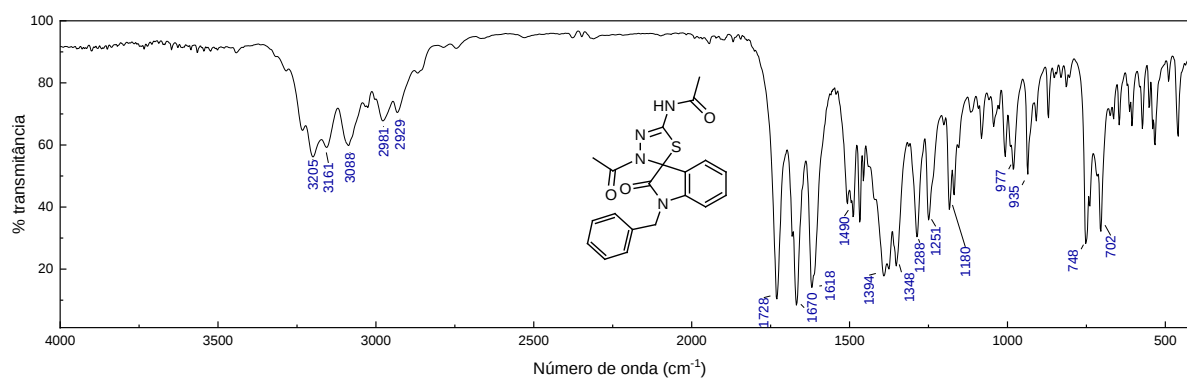
Espectro 69 – Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) referente ao composto 3j



Fonte: Resultados da pesquisa

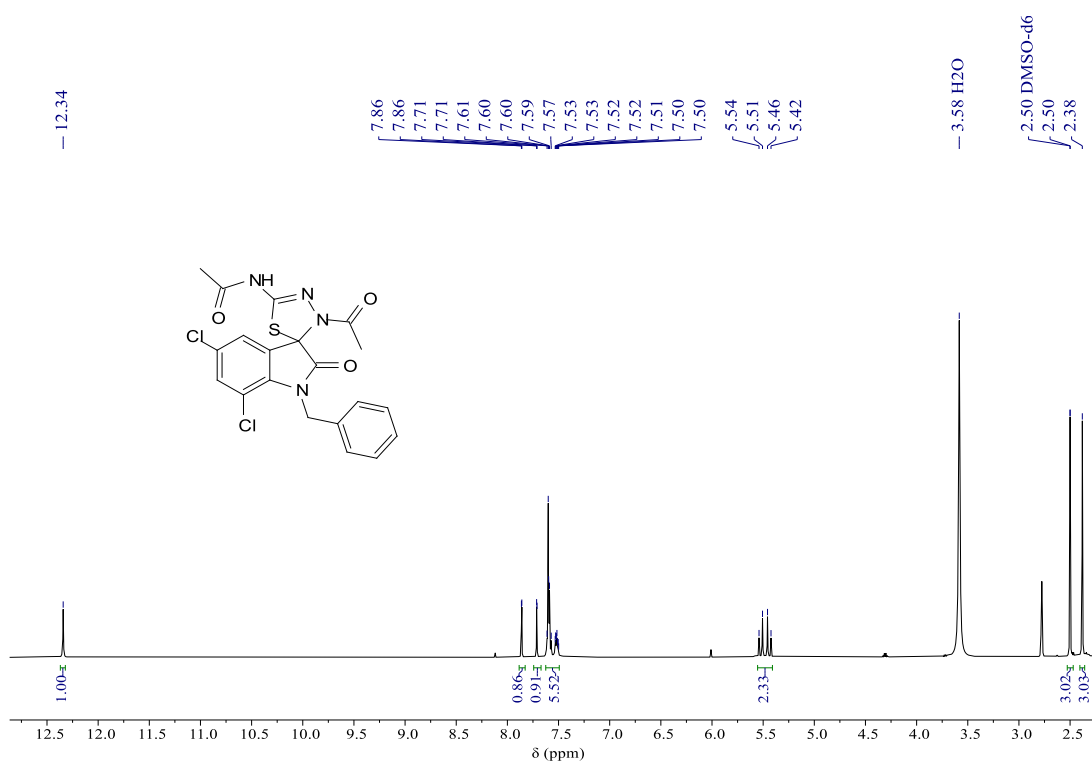
Espectro 70 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3j**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 71 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3j**

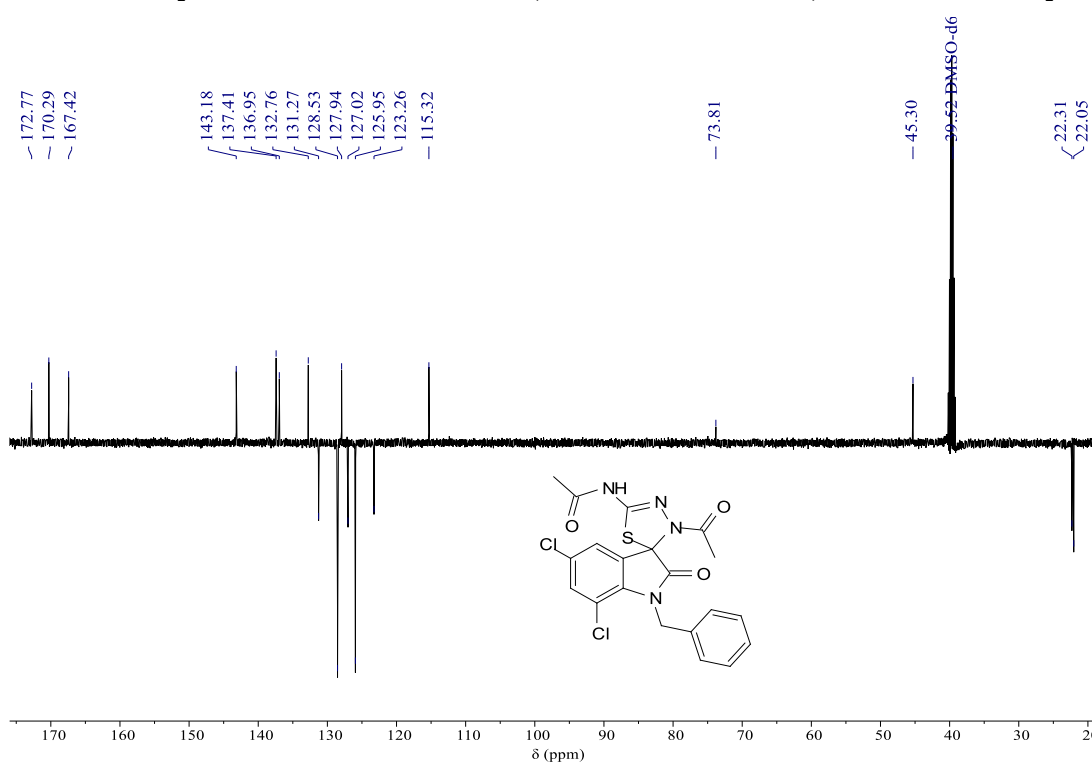
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 72 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **3k**

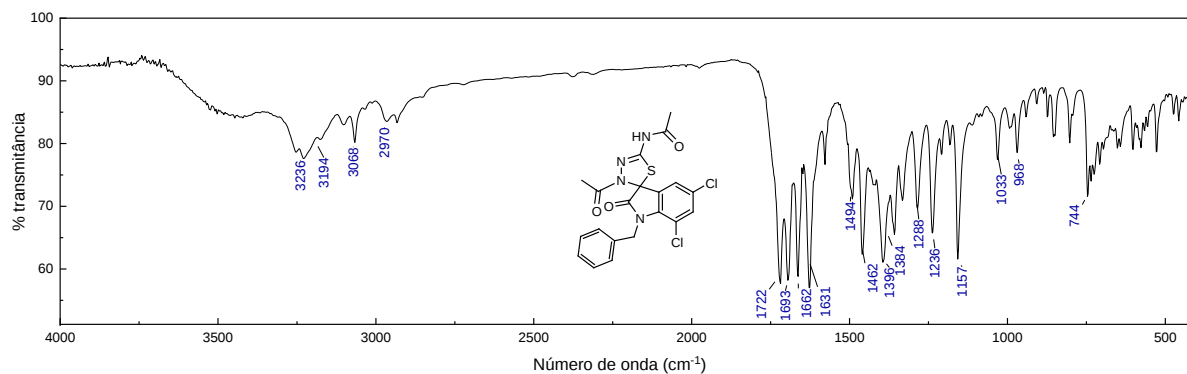


Fonte: Resultados da pesquisa

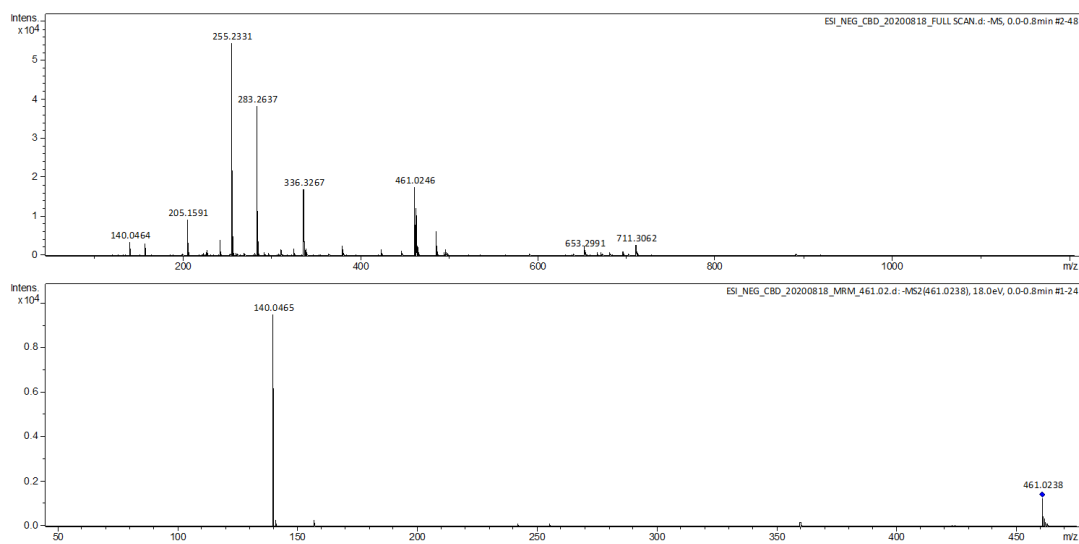
Espectro 73 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **3k**



Fonte: Resultados da pesquisa

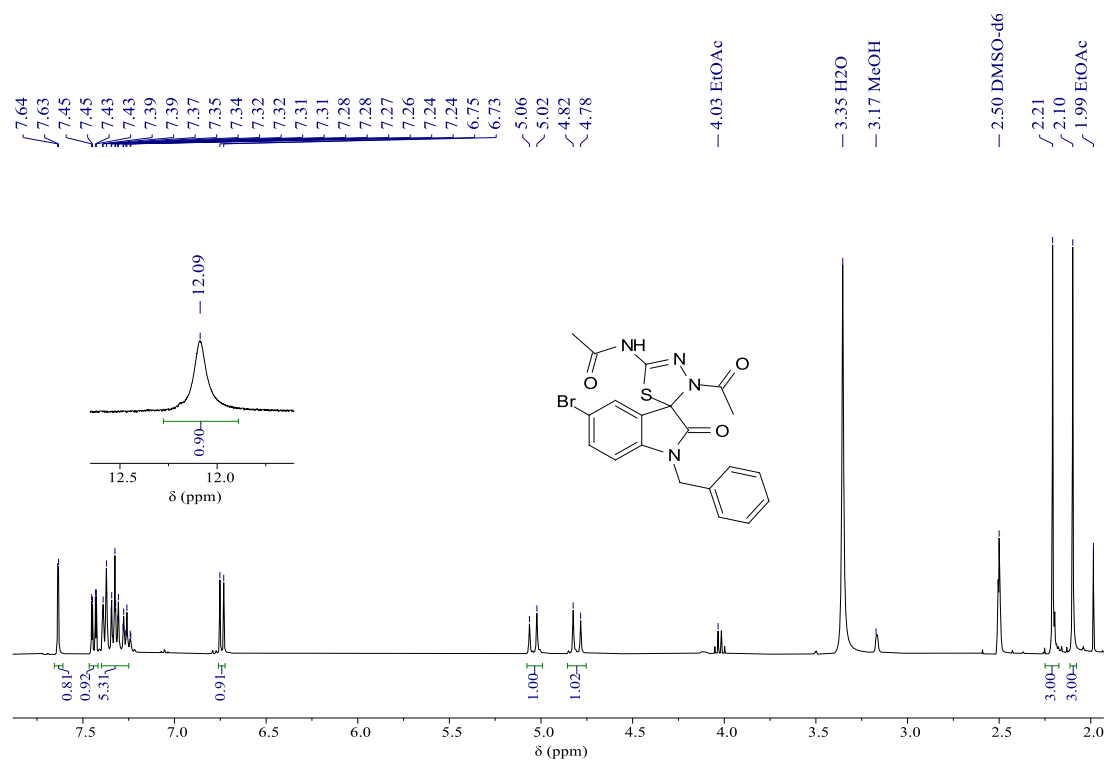
Espectro 74 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3k**

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 75 – Espectro de massas referente ao composto **3k**

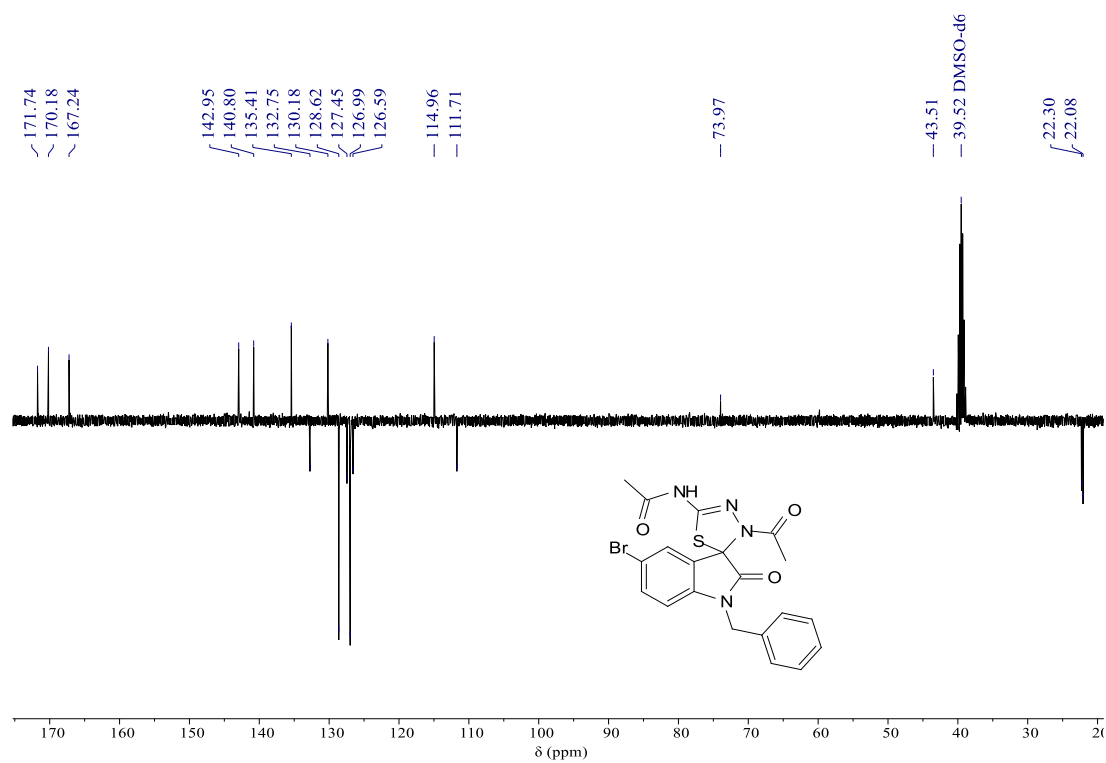
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 76 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3l**



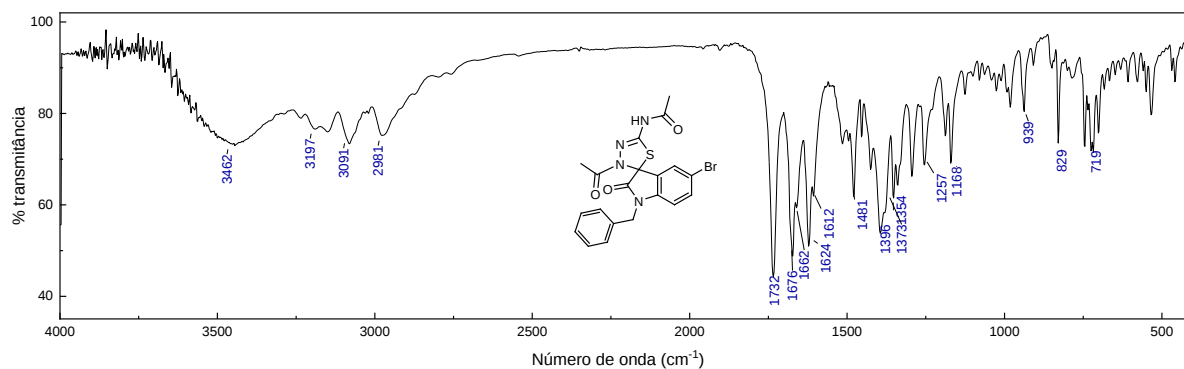
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 77 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3l**



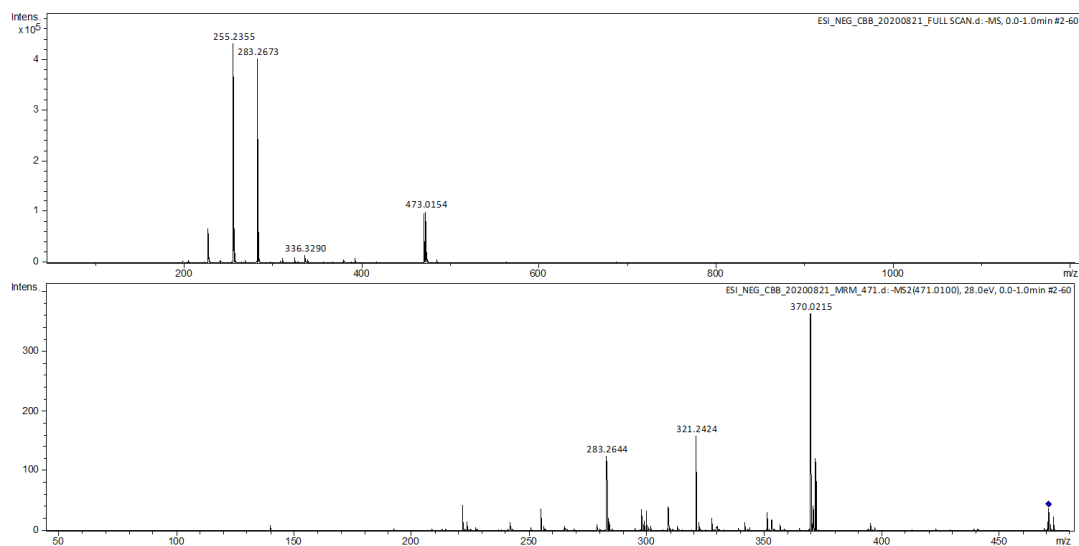
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 78 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **31**



Fonte: Resultados da pesquisa

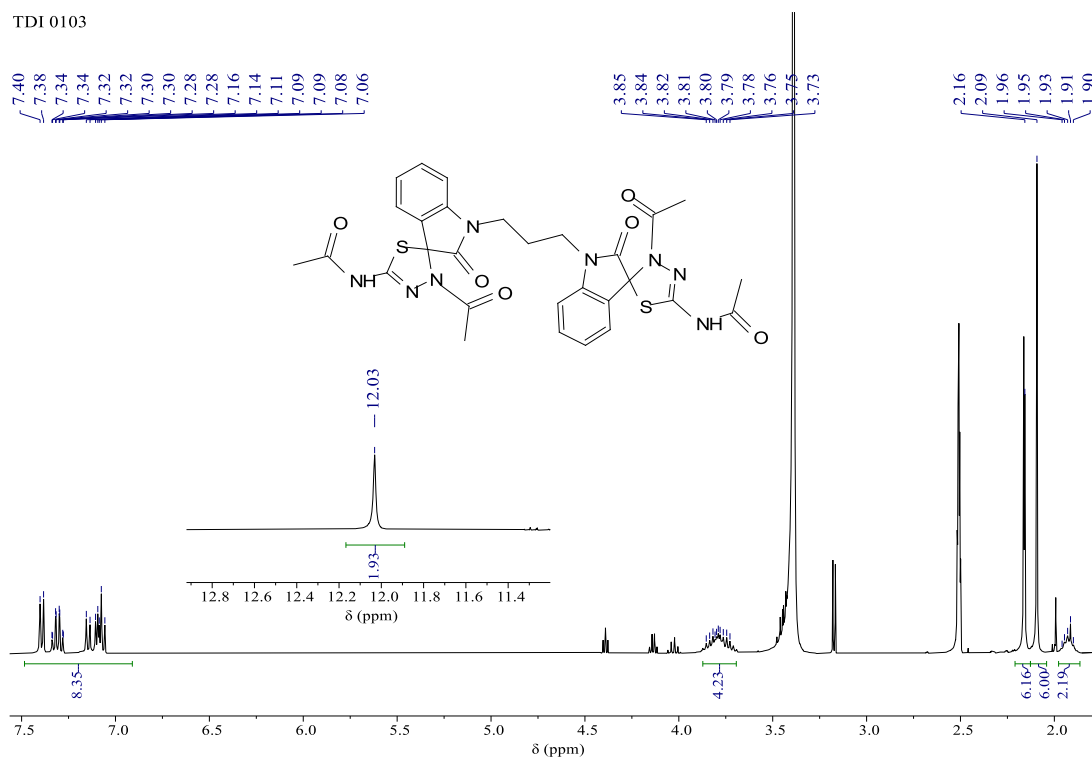
Espectro 79 – Espectro de massas referente ao composto **31**



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 80 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3m**

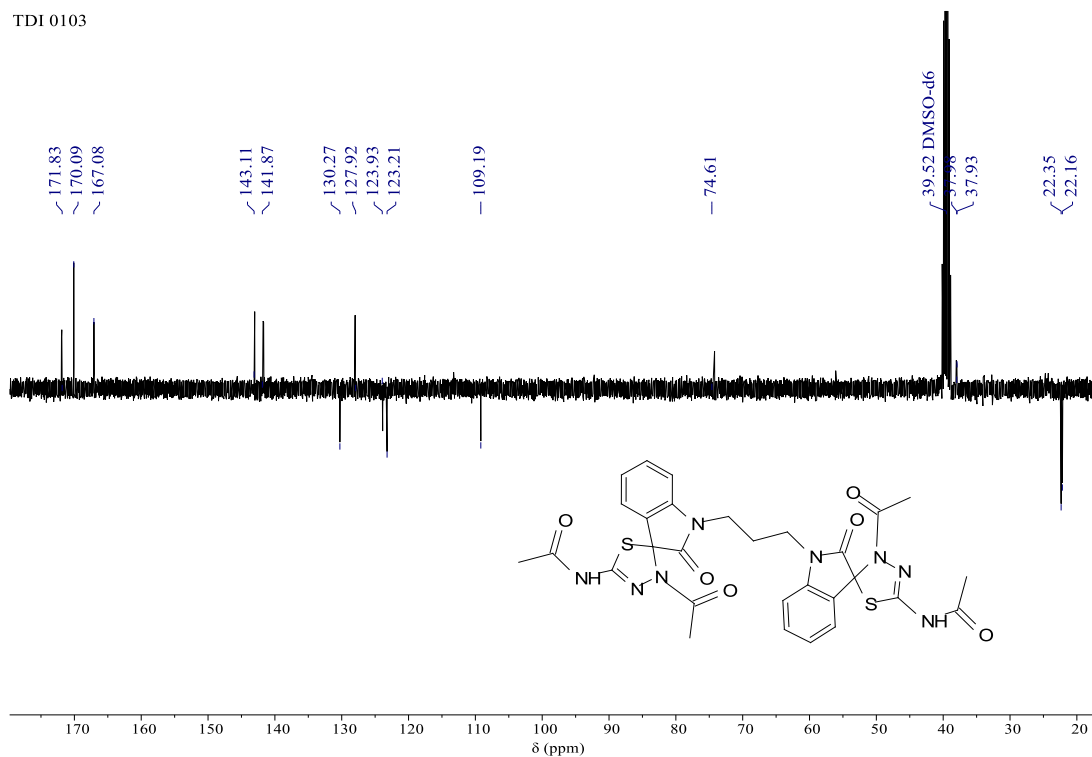
TDI 0103



Fonte: Resultados da pesquisa

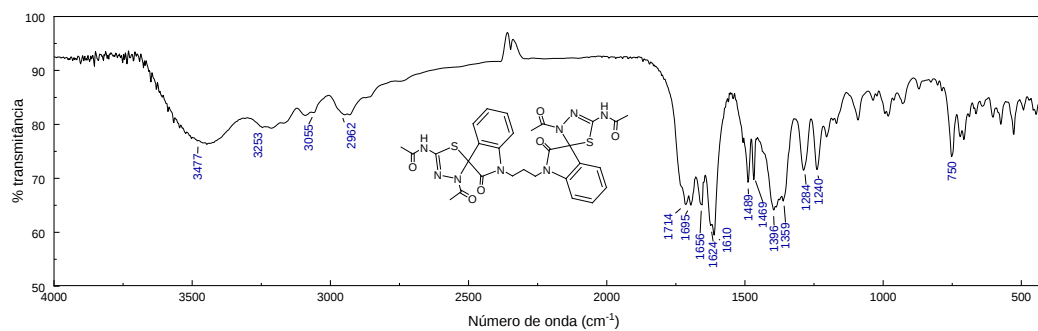
Espectro 81 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3m**

TDI 0103



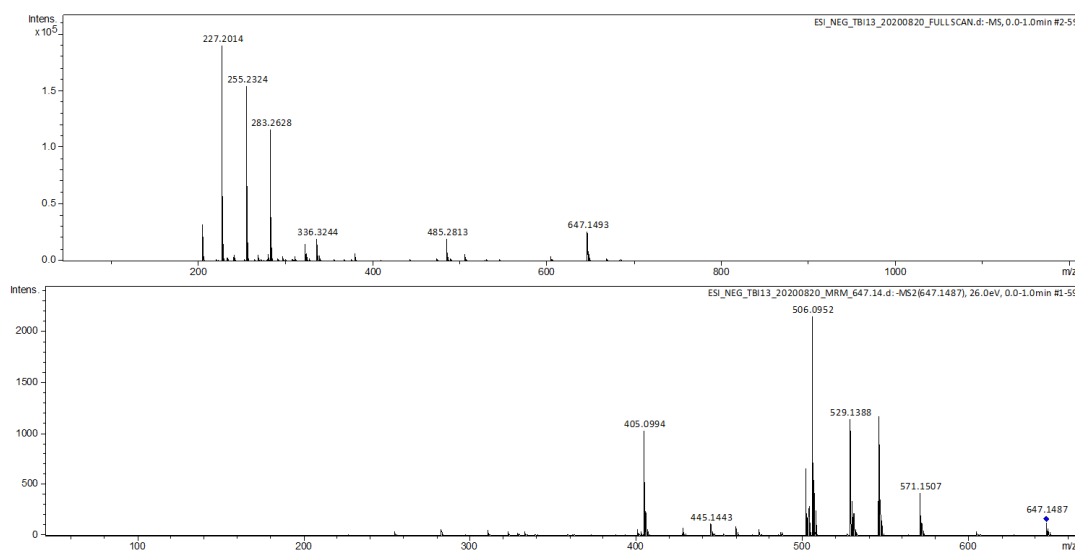
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 82 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3m**



Fonte: Resultados da pesquisa

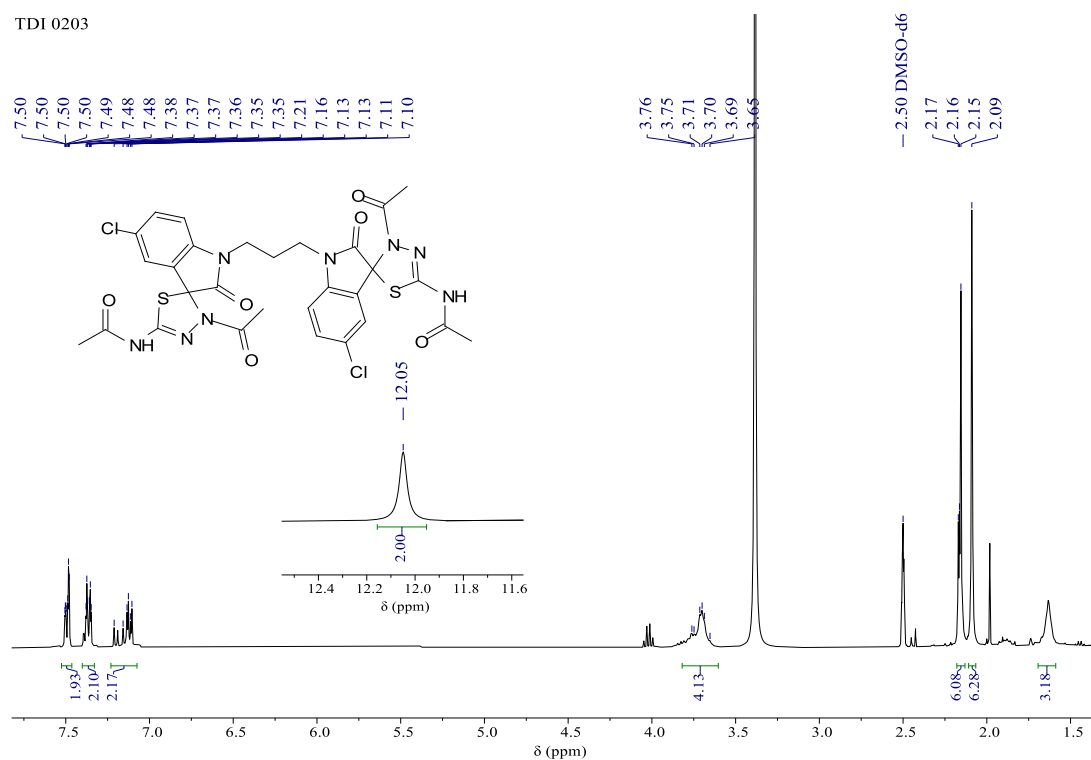
Espectro 83 – Espectro de massas referente ao composto **3m**



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 84 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3n**

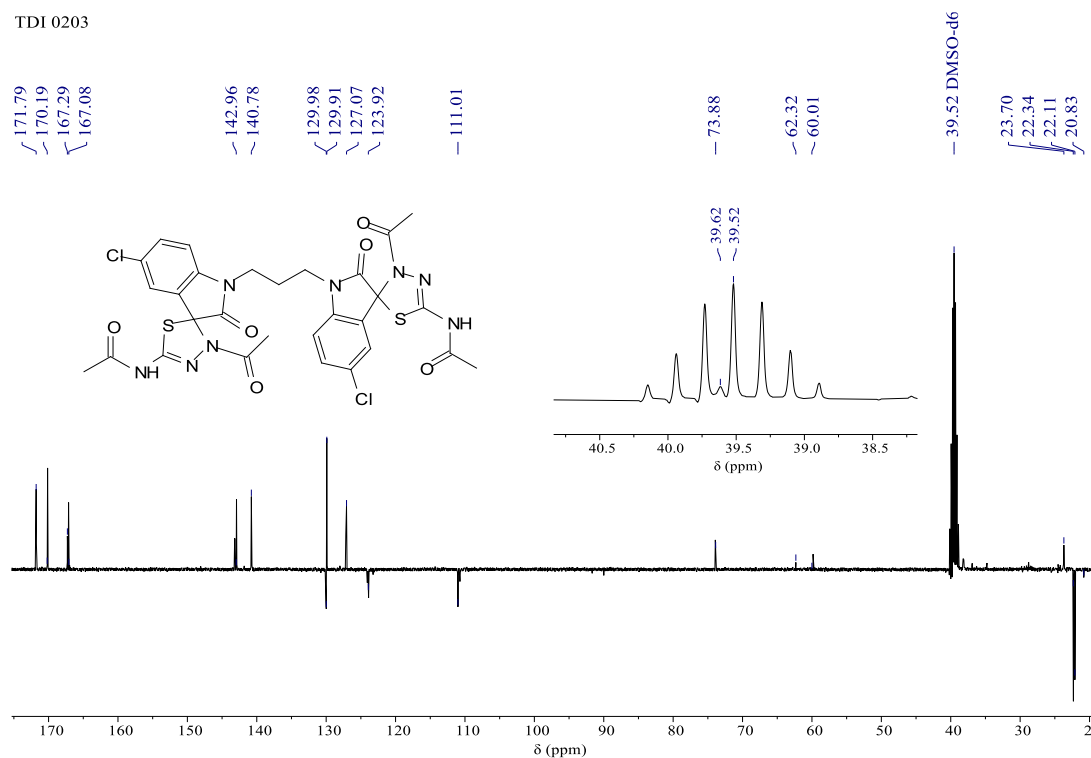
TDI 0203



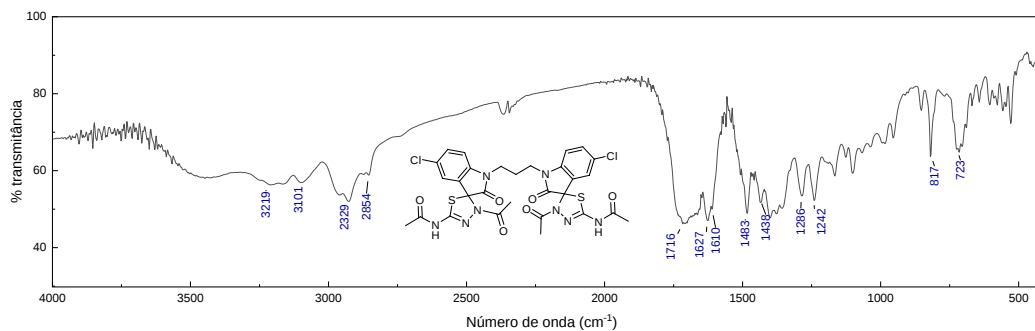
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 85 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3n**

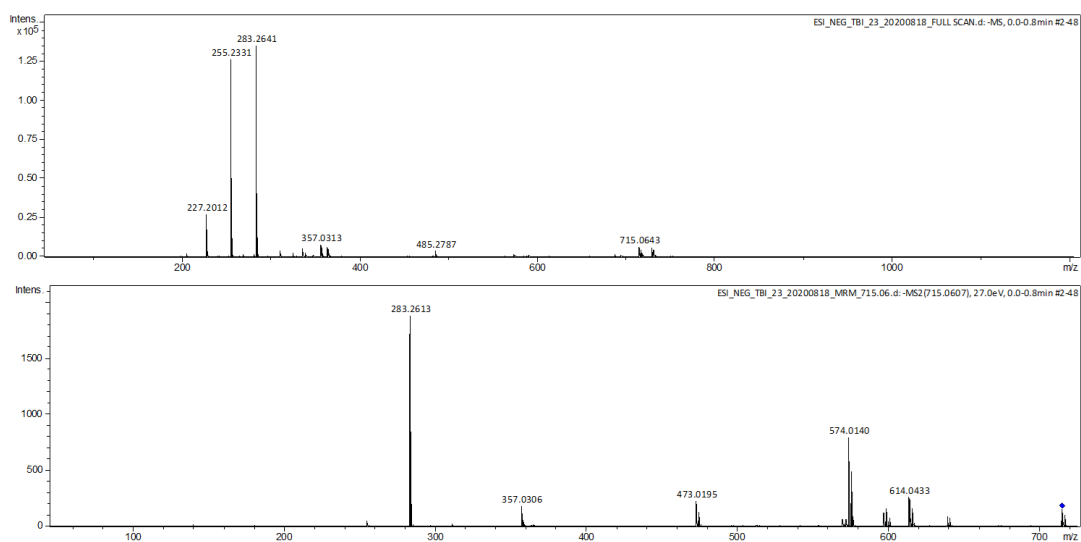
TDI 0203



Fonte: Resultados da pesquisa

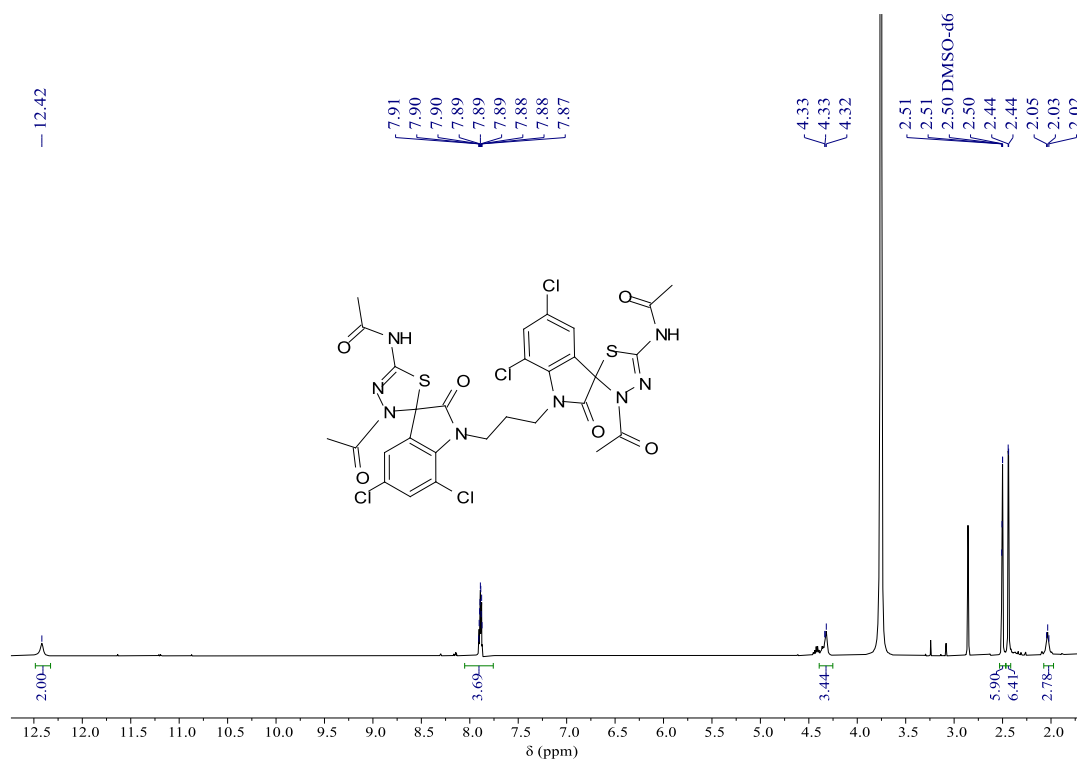
Espectro 86 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3n

Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 87 – Espectro de massas referente ao composto 3n

Fonte: Resultados da pesquisa

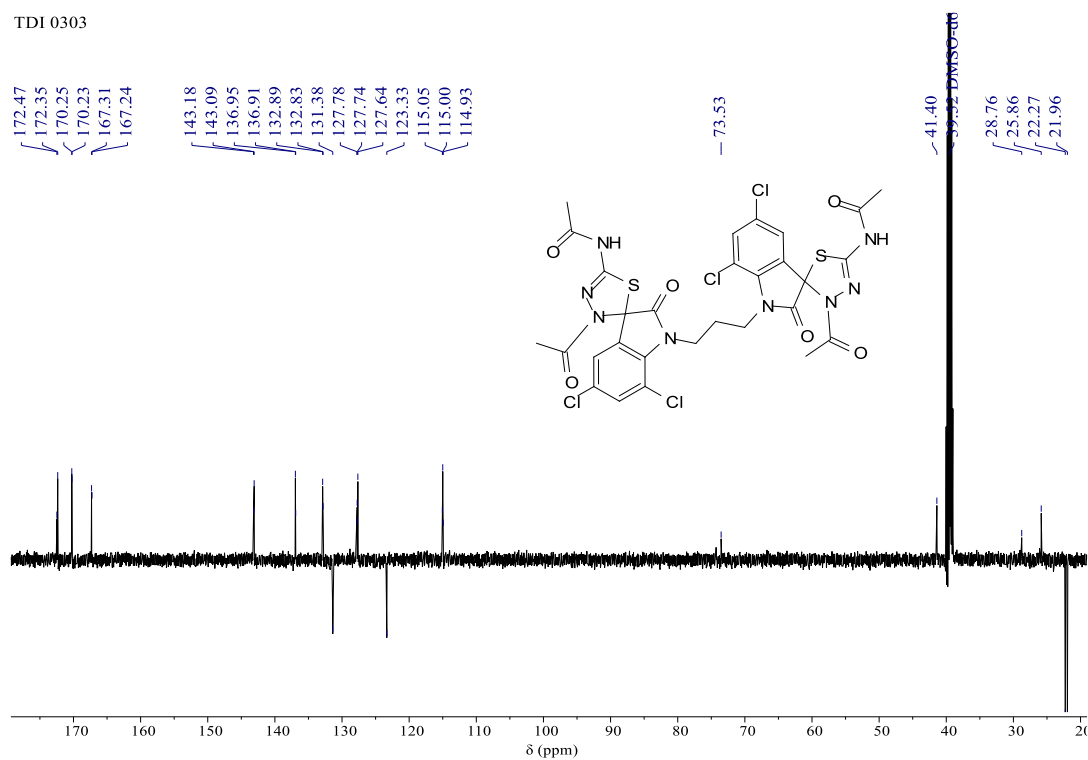
Espectro 88 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3o**



Fonte: Resultados da pesquisa

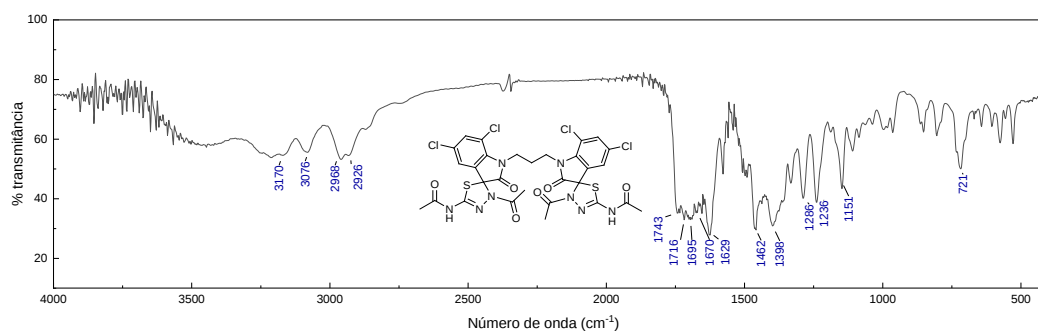
Espectro 89 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3o**

TDI 0303



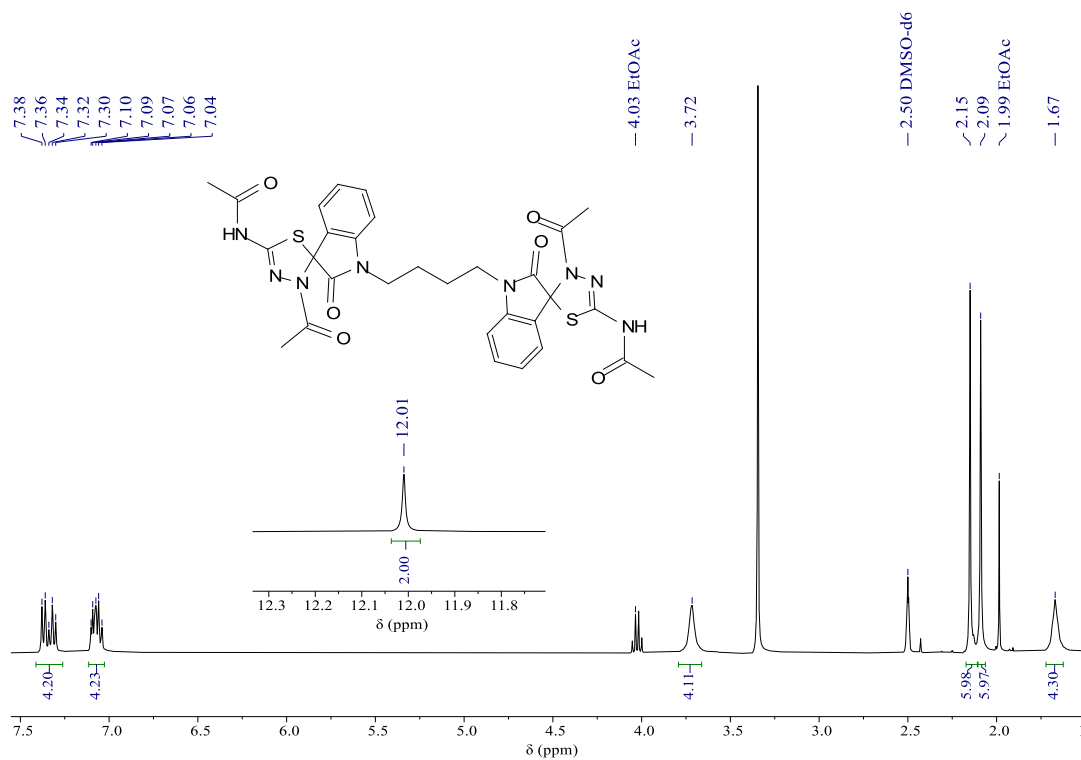
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 90 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3o



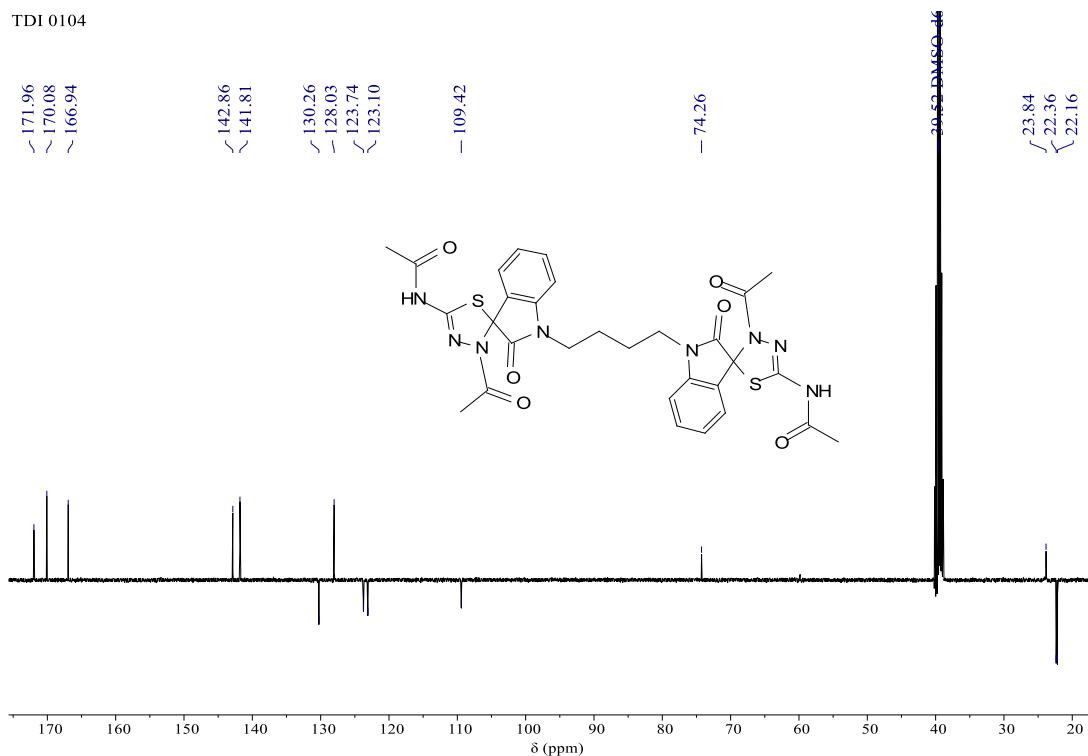
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 91 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto 3p

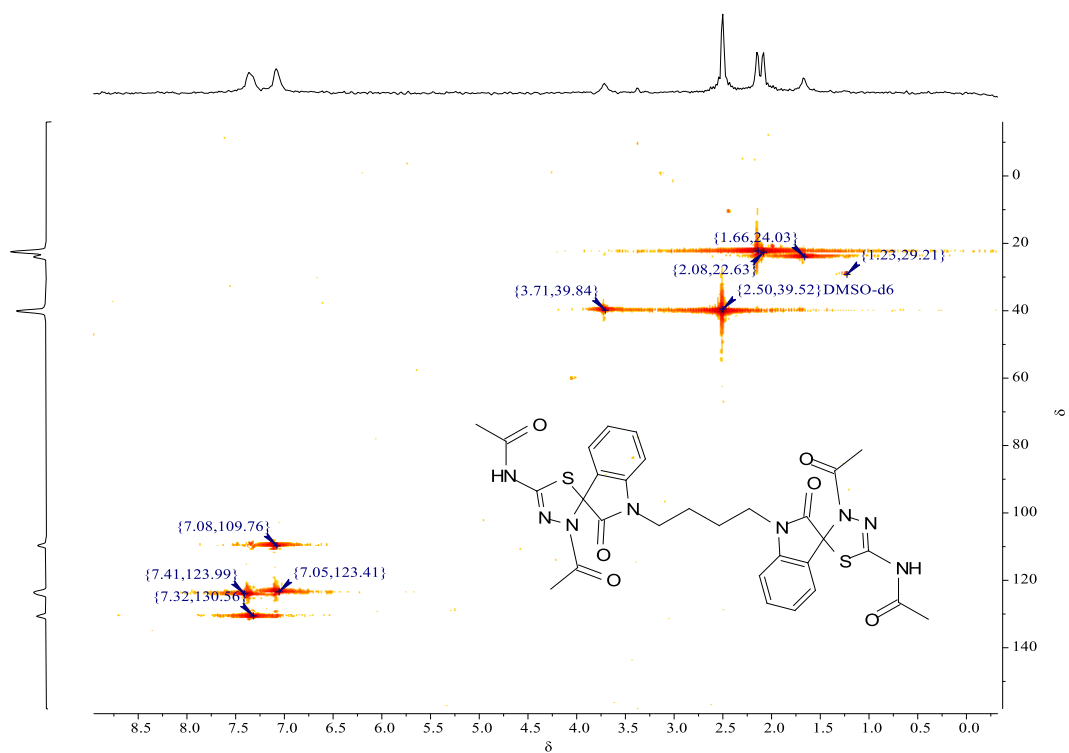


Fonte: Resultados da pesquisa

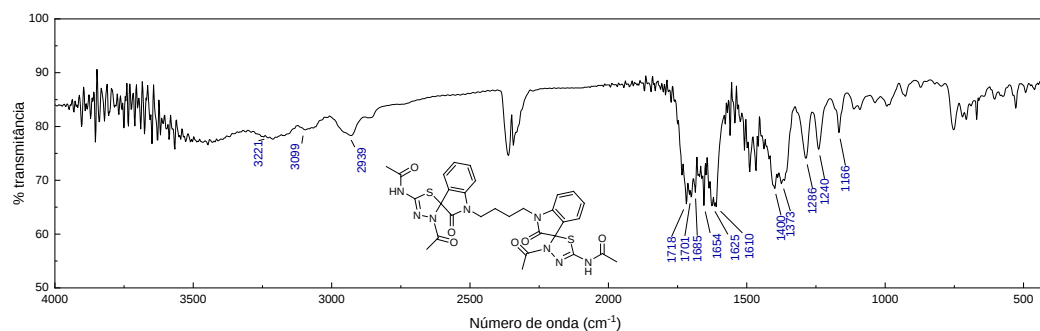
Espectro 92 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) referente ao composto **3p**



Espectro 93 – Mapa de contorno referente ao experimento de correlação heteronuclear - HSQC (DMSO- d_6 , 400 MHz) referente ao composto **3p**

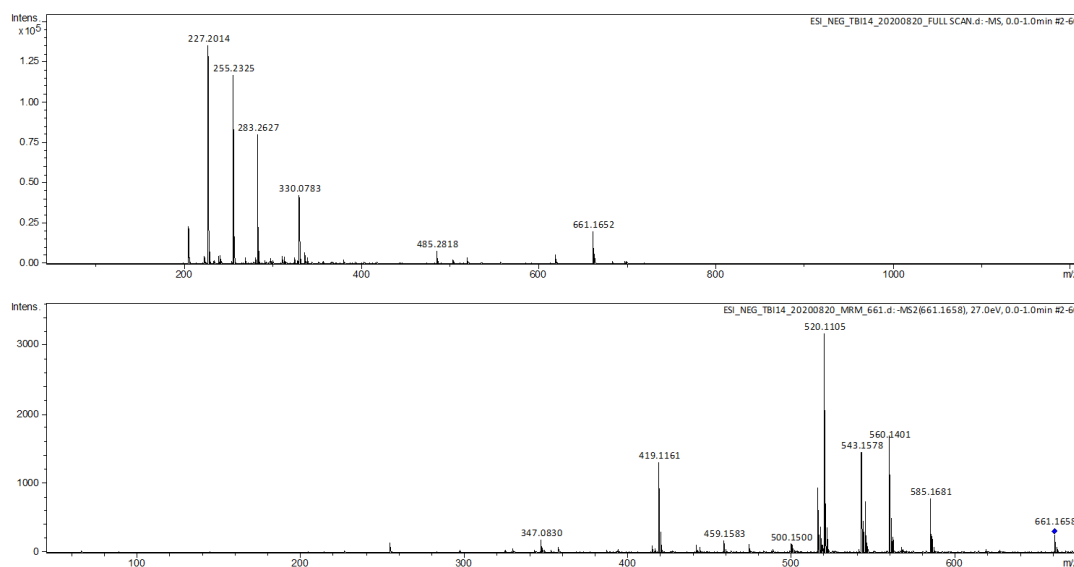


Espectro 94 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto 3p



Fonte: Resultados da pesquisa

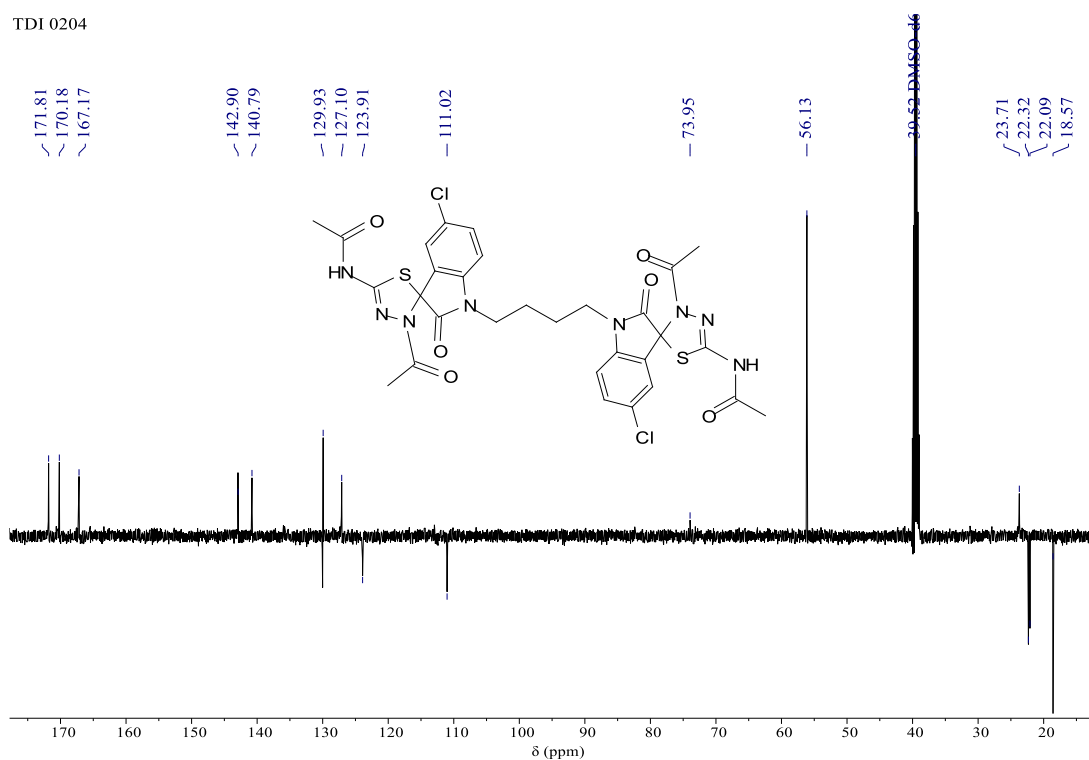
Espectro 95 – Espectro de massas referente ao composto 3p



Fonte: Resultados da pesquisa

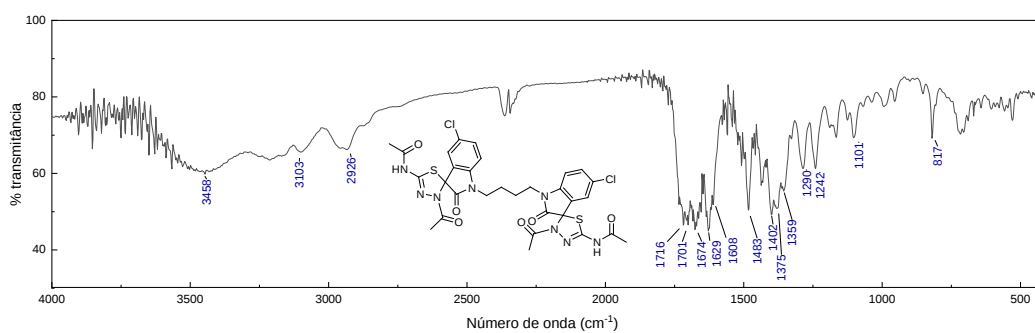
Espectro 96 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **3q**

TDI 0204



Fonte: Resultados da pesquisa

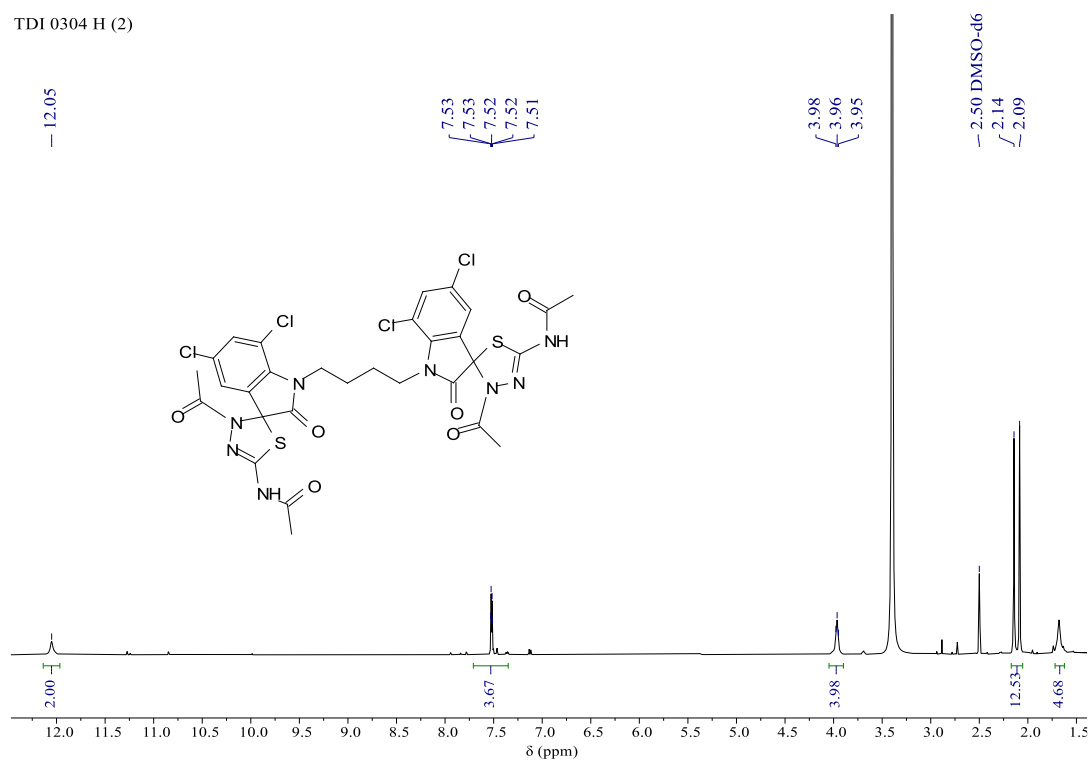
Espectro 97 – Espectro de infravermelho referente ao composto **3q**



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 98 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) referente ao composto **3r**

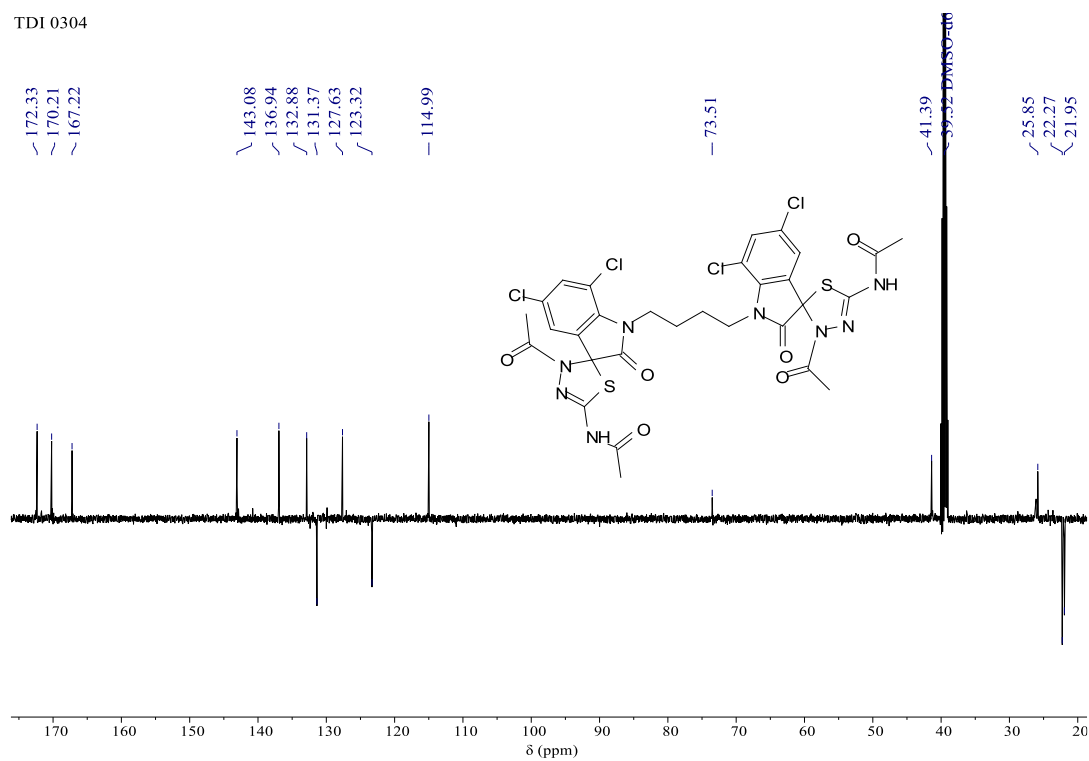
TDI 0304 H (2)



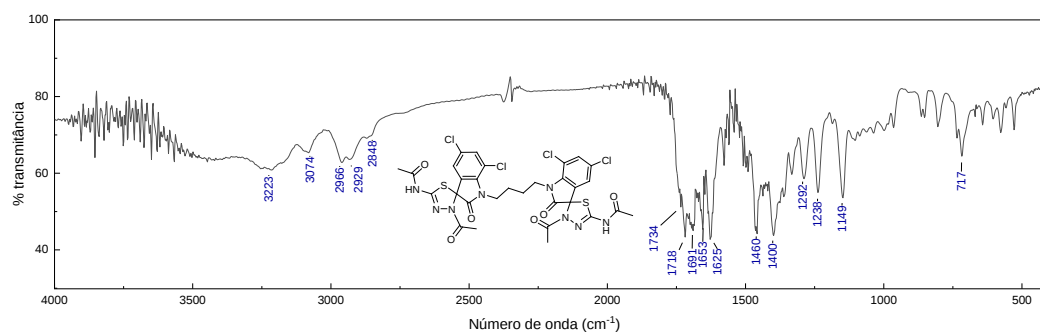
Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 99 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 126 MHz) referente ao composto **3r**

TDI 0304



Fonte: Resultados da pesquisa

Espectro 100 – Espectro de infravermelho (KBr) referente ao composto **3r**

Fonte: Resultados da pesquisa