



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

TESE DE DOUTORADO

**ESTUDOS QUÍMICOS DE DERIVADOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-
TIAZÓLIO-5-TIOLATO COM ACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS E SUAS
POTENCIALIDADES ANTIFÚNGICAS CONTRA CEPAS DE *Candida
albicans***

ISABELLE NOGUEIRA PEIXOTO

JOÃO PESSOA – PB – BRASIL

MAIO/2016



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

TESE DE DOUTORADO

**ESTUDOS QUÍMICOS DE DERIVADOS MESOIÔNICOS DO SISTEMA 1,3-
TIAZÓLIO-5-TIOLATO COM ACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS E SUAS
POTENCIALIDADES ANTIFÚNGICAS CONTRA CEPAS DE *Candida***

albicans

ISABELLE NOGUEIRA PEIXOTO*

**Tese apresentada como requisito
para a obtenção do título de
Doutora em Química pela
Universidade Federal da Paraíba.**

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras Athayde Filho

2º Orientador: Prof. Dr. Bruno Freitas Lira

*Bolsista Capes

JOÃO PESSOA – PB – BRASIL

MAIO/2016

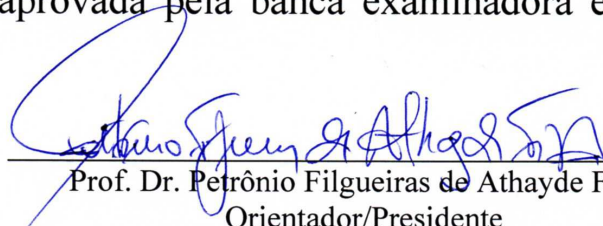
P379e Peixoto, Isabelle Nogueira.
Estudos químicos de derivados mesoiônicos do sistema
1,3-tiazólio-5-tiolato com acetamidas substituídas e suas
potencialidades antifúngicas contra cepas de *Candida albicans*/
Isabelle Nogueira Peixoto.- João Pessoa, 2016.
177f.
Orientadores: Petrônio Filgueiras Athayde Filho, Bruno
Freitas Lira
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN
1. Química. 2. Compostos mesoiônicos. 3. 1,3-tiazólio-5-
tiolato. 4. Acetamidas substituídas. 5. *Candida albicans*.
6. *Estudo in silico*.

UFPB/BC

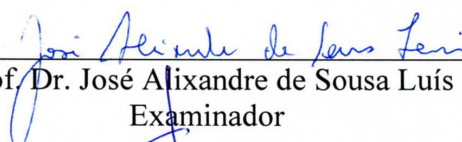
CDU: 54(043)

Estudos químicos de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato com acetamidas substituídas e suas potencialidades antifúngicas contra cepas de *Candida albicans*.

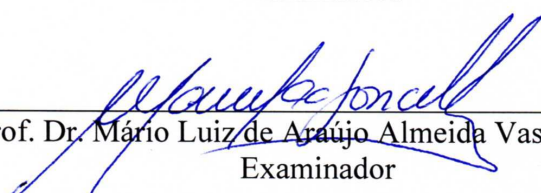
Tese de Doutorado apresentada pela aluna Isabelle Nogueira Peixoto e aprovada pela banca examinadora em 13 de maio de 2016.

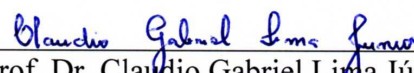

Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente


Dr. Bruno de Freitas Lira
2º. Orientador


Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador


Profa. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima
Examinadora


Prof. Dr. Mário Luiz de Araújo Almeida Vasconcellos
Examinador


Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

À minha família, por todo incentivo, força e confiança.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais Marcos (*in memoriam*) e Gorette por todo amor, apoio, ensinamentos e oportunidades.

Ao meu irmão Marcos Jr. por ser minha razão, meu alento nos momentos de aflição, por sempre ter uma palavra de inventivo e força e pelo ombro amigo.

Ao meu irmão Swami, que mesmo distante se faz presente me incentivando e torcendo pelo meu sucesso.

Aos meus amigos, irmãos de coração, Cláudia e Helivaldo, por estarem presentes nos momentos mais difíceis do meu doutorado, pelo carinho e incentivo. Serei grata a vocês por toda minha vida.

Aos professores Petrônio e Bruno, por aceitarem o desafio da minha orientação, pelos ensinamentos e amizade.

A professora Edeltrudes e sua aluna Danielle, pelos estudos biológicos.

Ao professor Barbosa, por ajudar a fornecer recurso para adquirir os reagents necessários a esta pesquisa.

Aos professores Cláudio Gabriel, Mário Vanconcellos, Alixandre e Edeltrudes pelas contribuições dadas a esta tese.

A Evandro, que se tornou um grande amigo, por todas as análises, e principalmente pelo incentivo e ensinamentos. Também agradeço aos colegas da Central Analítica Vicente, Alexandro e Iuri.

Agradeço aos professores José Rodrigues, Regiane Maritan, Karen Weber, Edvan Cirino, Elizete Ventura, Silmar do Monte e Rodrigo Cristiano pelos ensinamentos partilhados durante as disciplinas cursadas e conversar nos laboratórios e corredores.

Aos colegas de laboratório Mel, Normando, Wellison, Priscila, Genilson, Thamires, Gracielle, Jeanne e Thalisson.

Aos amigos feitos ao longo dos anos na UFPB, Mateus – Xuxu, Juliana, Danilo, Fábio, Gessenildo, Ítalo, Higo, João Batista, Polianne, Jaqueline, Adriano, Wellington e Licarion Neto.

A Marcos Pequeno por toda a ajuda burocrática e palavras de carinho.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: Estudos químicos de derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato com acetamidas substituídas e suas potencialidades antifúngicas contra cepas de *Candida albicans*

Neste trabalho descreve-se a síntese, caracterização e potencial antifúngico de vinte derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato. Os compostos, inéditos, foram divididos em duas classes: uma classe de compostos derivados do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato com dez acetamidas substituídas e outra classe de compostos derivados do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato e também com dez acetamidas substituídas. A síntese desses compostos, que apresentou rendimentos satisfatórios (85 a 95 %), ocorreu em quatro etapas: primeiramente o intermediário *N*-metil-*C*-arilglicina foi sintetizado via reação de Strecker com aldeídos *p*-substituídos, seguido de sua aroilação para obter o *N*-metil-*N*-aroil-*C*-arilglicina, seguida da ciclo desidratação com anidrido acético, cicloadição e cicloneversão 1,3-dipolar induzida por CS₂ para obter os mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de base livre. Por fim os mesoiônicos foram convertidos em seus respectivos sais através do tratamento com dez acetamidas substituídas. Todos os compostos, intermediários, mesoiônicos, acetamidas e derivados mesoiônicos, foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ¹H e ¹³C e avaliou-se o potencial antifúngico dos derivados mesoiônicos contra cinco cepas de *Candida albicans*. Dentre os vinte derivados mesoiônicos investigados, apenas quatro, **MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7**, exibiram eficiente atividade com concentrações inibitórias mínimas entre 256 – 512 µg mL⁻¹. Neste trabalho realizou-se ainda uma investigação *in silico* dos compostos mesoiônicos, das acetamidas substituídas e dos derivados mesoiônicos e os resultados indicaram que tanto os compostos mesoiônicos quanto seus derivados são bons candidatos a fármacos enquanto que as dez acetamidas substituídas investigadas devem apresentar elevada toxicidade.

Palavras-chave: compostos mesoiônicos, 1,3-tiazólio-5-tiolato, acetamidas substituídas, *Candida albicans*, estudo *in silico*.

ABSTRACT

Title: Chemical studies of mesoionic derivatives from the 1,3-thiazolium-5-thiolate system with substituted acetamides and their antifungal potential against strains of *Candida albicans*

This work describes the synthesis, characterization and antifungal potential of twelve mesoionic derivatives from the 1,3-thiazolium-5-thiolate system. The compounds, totally unprecedented, were divided in two classes: one class derived from the mesoionic 2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(4-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate with ten substituted acetamides and other class derived from the mesoionic 2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(4-methylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate also with ten substituted acetamides. This compounds synthesis, which presented satisfactory yields (85 to 95 %), occurred in four stages: first the intermediary *N*-methyl-*C*-arylglicine was synthesized via Strecker reaction with *p*-substituted aldehydes, followed by its aroylation to obtain *N*-methyl-*N*-aroyl-*C*-arylglicine, the next step was its cyclodehydration with acetic anhydride, 1,3-dipolar cycloaddition and cycloreversion induced by CS₂ to obtain the mesoionic compounds from the 1,3-thiazolium-5-thiolate as free base. Lastly, the mesoionic compounds were converted into his respective salts by the treatment with ten substituted acetamides. All compounds were characterized by spectroscopic techniques IR, NMR ¹H and NMR ¹³C, and their antifungal potential against five strains of *Candida albicans* were evaluated. Only four compounds exhibited efficient activity (**MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** and **MI-1-A7**) with MIC between 256 – 512 µg mL⁻¹. An *in silico* investigation of the mesoionic compounds, the substituted acetamides and the mesoionic derivatives was also made and the results showed that both mesoionic compounds and his derivatives are good candidates to be a drug while all substituted acetamides should present high toxicity.

Keywords: mesoionic compounds, 1,3-thiazolium-5-thiolate, substituted acetamides, *Candida albicans*, *in silico* study.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ESQUEMAS	xii
LISTA DE ESPECTROS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xxii
1. Introdução	2
2. Objetivos	4
2.1. Objetivo geral	4
2.2. Objetivos específicos	4
3. Fundamentação teórica – Compostos mesoiônicos	6
3.1. Definição e características estruturais	6
3.2. Classificação	8
3.3. Nomenclatura dos compostos mesoiônicos	14
3.4. Métodos de obtenção de compostos mesoiônicos	16
3.5. Aplicabilidade dos compostos mesoiônicos	18
3.5.1. Atividade biológica	18
3.5.1.1. Atividade antifúngica dos compostos mesoiônicos	19
3.6. Planejamento e desenvolvimento de fármacos	20
4. Estratégia sintética	23
4.1. Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato	23
4.2. Acetamidas	24
5. Resultados e discussão	27
5.1. Síntese	27
5.1.1. Síntese dos intermediários <i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-arilfenilglicina (1a,b) e <i>N</i> -(4-clorobenzoil)- <i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-arilfenilglicina (2a,b)	27
5.1.2. Síntese dos compostos mesoiônicos	27
5.1.3. Síntese das acetamidas substituídas	29
5.1.4. Síntese dos derivados mesoiônicos	30
5.2. Determinação estrutural	33
5.2.1. Determinação estrutural dos compostos mesoiônicos	33

5.2.2. Determinação estrutural das acetamidas substituídas	37
5.2.3. Determinação estrutural dos derivados mesoiônicos	43
5.2.3.1. Determinação dos derivados mesoiônicos MI-1-A1-10	46
5.2.3.1.1. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -bromofenilacetamida)tio - MI-1-A5	52
5.2.3.1.2. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metoxifenilacetamida)tio - MI-1-A8	53
5.2.3.1.3. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -fluorfenilacetamida)tio - MI-1-A10	54
5.2.3.2. Determinação dos derivados mesoiônicos MI-2-A1-10	55
5.2.3.2.1. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metilfenilacetamida)tio - MI-2-A4	60
5.2.3.2.2. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -clorofenilacetamida)tio - MI-2-A6	60
5.3. Estudos <i>in silico</i>	61
5.3.1. Estudo <i>in silico</i> dos compostos mesoiônicos	62
5.3.2. Estudo <i>in silico</i> das acetamidas substituídas	63
5.3.3. Estudo <i>in silico</i> dos derivados mesoiônicos	64
5.3.3.1. Derivados mesoiônicos MI-1-A1-10	64
5.3.3.2. Derivados mesoiônicos MI-2-A1-10	66
5.3.4. Estudo <i>in silico</i> do fluconazol	67
5.4. Estudos Biológicos	68
5.4.1. Atividade antifúngica das acetamidas substituídas A1-10	68
5.4.2. Atividade antifúngica dos derivados mesoiônicos MI-1,2-A1-10	69
6. Conclusões e perspectivas	73
6.1. Conclusões	73
6.2. Perspectivas	74
7. Estudos experimentais	76
7.1. Materiais	76
7.2. Equipamentos	76
7.3. Síntese e caracterização dos compostos intermediários	76
7.3.1. <i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-arilfenilglicina (1a,b)	76
Procedimento geral	77

<i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-isopropilfenilglicina (1a)	77
<i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-metilfenilglicina (1b)	77
7.3.2. <i>N</i> -(4-clorobenzoil)- <i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-arilfenilglicina (2a,b)	78
Procedimento geral	78
<i>N</i> -(4-clorobenzoil)- <i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-isopropilfenilglicina (2a)	78
<i>N</i> -(4-clorobenzoil)- <i>N</i> -metil- <i>C</i> -4-metilfenilglicina (2b)	78
7.3.3. Compostos Mesoioônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1,2)	79
Procedimento geral	79
Mesoioônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1)	79
Mesoioônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2)	80
7.3.4. 2-cloro- <i>N</i> -arilacetamidas (A1-10)	80
Procedimento geral	80
2-cloro- <i>N</i> -fenilacetamida (A1)	81
2-cloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -nitrofenil)acetamida (A2)	81
2-cloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -etilfenil)acetamida (A3)	81
2-cloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -bromofenil)acetamida (A5)	82
2-cloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -clorofenil)acetamida (A6)	82
2-cloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -isopropilfenil)acetamida (A7)	82
2-cloro- <i>N</i> -(<i>p</i> -metoxifenil)acetamida (A8)	82
2-cloro- <i>N</i> -(<i>m</i> -nitro- <i>p</i> -fluorfenil)acetamida (A9)	82
2-cloro- <i>N</i> -(<i>m</i> -nitro- <i>p</i> -clorofenil)acetamida (A10)	83
7.4. Síntese e caracterização dos derivados mesoioônicos	83
7.4.1. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-arilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N</i> -arilacetamida)tio (M1,2-A1-10)	83
Procedimento geral	83
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N</i> -fenilacetamida)tio (MI-1-A1)	84
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -nitrofenilacetamida)tio (MI-1-A2)	84
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -etilfenilacetamida)tio (MI-1-A3)	85

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metilfenilacetamida)tio (MI-1-A4)	85
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5)	86
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6)	86
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -isopropilfenilacetamida)tio (MI-1-A7)	87
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -fluorfenilacetamida)tio (MI-1-A9)	88
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10)	88
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N</i> -fenilacetamida)tio (MI-2-A1)	89
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -nitrofenilacetamida)tio (MI-2-A2)	89
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -etilfenilacetamida)tio (MI-2-A3)	90
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4)	90
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -bromofenilacetamida)tio (MI-2-A5)	91
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6)	91
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -isopropilfenilacetamida)tio (MI-2-A7)	92
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8)	92
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9)	93
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -clorofenilacetamida)tio (MI-2-A10)	93
7.5. Estudos biológicos – atividade antifúngica	94

7.5.1. Micro-organismos Testados	94
7.5.2. Padronização dos Inóculos	94
7.5.3. Meios de Cultura	95
7.5.4. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	95
Referências	98
Espectros	105
Meso-iônicos	105
Meso-iônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato - MI-1	105
Meso-iônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato - MI-2	108
Acetamidas	112
2-cloro-N-fenilacetamida - A1	112
2-cloro-N-(p-nitrofenil)acetamida - A2	113
2-cloro-N-(p-etilfenil)acetamida - A3	115
2-cloro-N-(p-metilfenil)acetamida - A4	116
2-cloro-N-(p-bromofenil)acetamida - A5	118
2-cloro-N-(p-clorofenil)acetamida - A6	119
2-cloro-N-(p-isopropilfenil)acetamida - A7	121
2-cloro-N-(p-metóxi-fenil)acetamida - A8	122
2-cloro-N-(m-nitro-p-flúorfenil)acetamida - A9	124
2-cloro-N-(m-nitro-p-clorofenil)acetamida - A10	125
Derivados Meso-iônicos	127
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio - MI-1-A1	127
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio - MI-1-A2	129
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio - MI-1-A3	130
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio - MI-1-A4	132
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio - MI-1-A5	133

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -clorofenilacetamida)tio - MI-1-A6	136
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -isopropilfenilacetamida)tio - MI-1-A7	138
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metoxifenilacetamida)tio - MI-1-A8	139
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -fluorfenilacetamida)tio - MI-1-A9	142
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -clorofenilacetamida)tio - MI-1-A10	144
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N</i> -fenilacetamida)tio - MI-2-A1	147
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -nitrofenilacetamida)tio - MI-2-A2	148
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -etilfenilacetamida)tio - MI-2-A3	150
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metilfenilacetamida)tio - MI-2-A4	151
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -bromofenilacetamida)tio - MI-2-A5	154
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -clorofenilacetamida)tio - MI-2-A6	156
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -isopropilfenilacetamida)tio - MI-2-A7	159
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-p</i> -metoxifenilacetamida)tio - MI-2-A8	160
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -fluorfenilacetamida)tio - MI-2-A9	162
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(<i>N-m</i> -nitro- <i>p</i> -clorofenilacetamida)tio - MI-2-A10	163
Artigo Publicado no Doutorado	166

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Primeiro composto mesoiônico de cinco membros (FISCHER; BESTHORN, 1882).	6
Figura 2 – Estrutura dos híbridos de ressonância propostos por Schönberg em 1938.	7
Figura 3 – Formas canônicas da sidnona obedecendo a definição de Baker e Ollis (BAKER; OLLIS, 1957).	7
Figura 4 – Representação esquemática de um composto mesoiônico seguindo a definição de 1976.	8
Figura 5 – Representação esquemática de um composto mesoiônico seguindo a definição mais atual.	8
Figura 6 – Representação esquemática dos tipos de mesoiônicos.	8
Figura 7 – Equilíbrio tautoméricos para os tipos de mesoiônicos (a) tipo A e (b) tipo B respectivamente.	14
Figura 8 – Mesoiônicos com nomes triviais.	15
Figura 9 – Nomenclatura dos mesoiônicos de acordo com as regras para esta classe de compostos.	16
Figura 10 – Estruturas químicas de mesoiônicos de diferentes sistemas com atividades biológicas diversas.	19
Figura 11 – Alguns sistemas mesoiônicos avaliados como antifúngicos.	20
Figura 12 – Estruturas dos mesoiônicos N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-isopropilfenilglicina e N-(4-clorobenzoil)-N-metil-C-4-metilfenilglicina investigados.	24
Figura 13 – Estrutura do paracetamol.	24
Figura 14 – Estrutura das acetamidas investigadas.	25
Figura 15: Estruturas e rendimentos dos derivados mesoiônicos MI-1-A1-10 e MI-2-A1-10 .	32
Figura 16 – Mesoiônico MI-1 com as numerações utilizadas para as atribuições dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .	34
Figura 17 – Mesoiônico MI-2 com as numerações utilizadas para as atribuições dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .	35

Figura 18 – Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-3-metil-1,3-tiazólio-5-tiolato sintetizado para este trabalho com a cor avermelhada característica desses compostos. _____	37
Figura 19 – Acetamidas A1-10 com as numerações utilizadas para as atribuições dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . _____	38
Figura 20 – Derivado mesoiônico cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-1-A2) com colocação diferente ao do mesoiônico de partida. _____	46
Figura 21 – Derivados mesoiônicos com a numeração para o assinalamento dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN. _____	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sistemas mesoiônicos dos tipos A e B.	10
Tabela 2 – Rendimentos (%) e tempo de reação (h) dos intermediários 1a,b e 2a,b.	27
Tabela 3 – Principais bandas de absorções dos compostos mesoiônicos MI-1 e ____	33
Tabela 4 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em CDCl_3 do mesoiônico MI-1 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	35
Tabela 5 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em CDCl_3 do mesoiônico MI-2 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	36
Tabela 6 – Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 e DMSO para as acetamidas substituídas A1-10 . Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	40
Tabela 7 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 e DMSO para as acetamidas substituídas A1-10 . Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	42
Tabela 8 – Principais bandas de absorções dos derivados mesoiônicos MI-1-A1-10 .	44
Tabela 9 – Principais bandas de absorções dos derivados mesoiônicos MI-2-A1-10 .	45
Tabela 10 – Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos MI-1-A-1-10 . Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	48
Tabela 11 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos MI-1-A-1-10 . Os deslocamentos química (δ) estão em ppm. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	50
Tabela 12 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico MI-1-A5 .	53
Tabela 13 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico MI-1-A8 .	54
Tabela 14 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico MI-1-A10 .	55

Tabela 15 – Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos MI-2-A-1-10 . Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	56
Tabela 16 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos MI-2-A-1-10 . Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.	58
Tabela 17 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico MI-2-A4 .	60
Tabela 18 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico MI-2-A6 .	61
Tabela 19 – Propriedades físico-químicas dos compostos mesoiônicos MI-1 e MI-2 .	62
Tabela 20 – Solubilidade, porcentagem de absorção e drug-likeness dos mesoiônicos MI-1 e MI-2 .	62
Tabela 21 – Toxicidade teórica dos mesoiônicos MI-1 e MI-2 .	63
Tabela 22 – Propriedades físico-químicas das acetamidas substituídas A1-10 .	63
Tabela 23 – Solubilidade, porcentagem de absorção e “drug-likeness” das acetamidas substituídas A1-10 .	64
Tabela 24 – Toxicidade teórica das acetamidas substituídas A1-10 .	64
Tabela 25 – Propriedades físico-químicas dos derivados mesoiônicos MI-1-A1-10 .	65
Tabela 26 – Solubilidade, porcentagem de absorção e “drug-likeness” dos derivados mesoiônicos MI-1-A1-10 .	65
Tabela 27 – Toxicidade teórica dos derivados mesoiônicos MI-1-A-1-10 .	66
Tabela 28 – Propriedades físico-químicas dos derivados mesoiônicos MI-2-A1-10 .	66
Tabela 29 – Solubilidade, absorção e “drug-likeness” dos derivados mesoiônicos MI-2-A1-10 .	67
Tabela 30 – Toxicidade teórica dos derivados mesoiônicos MI-2-A1-10 .	67
Tabela 31 – Propriedades físico-químicas, solubilidade, porcentagem de absorção e drug-likeness do fluconazol.	68
Tabela 32 – Toxicidade teórica do fluconazol.	68
Tabela 33 – Atividade antimicrobiana das acetamidas substituídas A1-10 frente a cepas de <i>Candida albicans</i> .	69
Tabela 34 – Concentração inibitória mínima (CIM), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, das acetamidas A1-3, A7 e A8 frente a cepas de <i>Candida albicans</i> .	69

Tabela 35 – Atividade antimicrobiana dos derivados mesoiônicos frente a cepas de *Candida albicans*. _____70

Tabela 36 – Concentração inibitória mínima (CIM), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, dos derivados mesoiônico **MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7** frente a cepas de *Candida albicans*. _____71

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reações de obtenção de compostos mesoiônicos via ciclo desidratação. _____	16
Esquema 2 – Reações de interconversão de sistemas mesoiônicos via ciclo adição/ciclo reversão 1,3-dipolar. _____	17
Esquema 3 – Reação de obtenção de compostos mesoiônicos comparando os rendimentos via método tradicional e com o uso de micro-ondas e ultra-som (REIS <i>et al.</i> , 2011a). _____	18
Esquema 4 – Reações envolvidas na obtenção dos compostos mesoiônicos MI-1 e MI-2 na forma de base livre com os respectivos rendimentos. _____	28
Esquema 5 – Mecanismo resumido proposto para a síntese dos compostos mesoiônicos na forma de base livre. _____	29
Esquema 6 – Reação utilizada para a síntese das acetamidas substituídas A1-10 . _____	30
Esquema 7 – Mecanismo proposto para a acilação da amina primária pela reação com cloreto de ácido. _____	30
Esquema 8 – Reação envolvida na obtenção dos derivados mesoiônicos. _____	31
Esquema 9 – Mecanismo proposto para a substituição nucleofílica SN_2 para a formação dos derivados mesoiônicos. _____	32

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro de IV (KBr) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1). _____	105
Espectro 2 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1). _____	106
Espectro 3 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1). _____	106
Espectro 4 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1). _____	107
Espectro 5 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1). _____	107
Espectro 6 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-1). _____	108
Espectro 7 – Espectro de IV (KBr) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2). _____	108
Espectro 8 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2). _____	109
Espectro 9 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2). _____	109
Espectro 10 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2). _____	110
Espectro 11 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2). _____	110
Espectro 12 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2). _____	111
Espectro 13 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-fenilacetamida A1 . _____	112
Espectro 14 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-N-fenilacetamida - A1 . _____	112
Espectro 15 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-N-fenilacetamida – A1 . _____	113
Espectro 16 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-nitrofenil)acetamida (A2). _____	113
Espectro 17 – Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-nitrofenil)acetamida (A2). _____	114

Espectro 18 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-nitrofenil)acetamida (A2)._____	114
Espectro 19 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-etilfenil)acetamida (A3). ____	115
Espectro 20 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-etilfenil)acetamida (A3)._____	115
Espectro 21 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-etilfenil)acetamida (A3)._____	116
Espectro 22 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-metilfenil)acetamida (A4).__	116
Espectro 23 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-metilfenil)acetamida (A4). _____	117
Espectro 24 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-metilfenil)acetamida (A4). _____	117
Espectro 25 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-bromofenil)acetamida (A5)._	118
Espectro 26 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-bromofenil)acetamida (A5). _____	118
Espectro 27 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-bromofenil)acetamida (A5). _____	119
Espectro 28 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-clorofenil)acetamida (A6).__	119
Espectro 29 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-clorofenil)acetamida (A6). _____	120
Espectro 30 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-clorofenil)acetamida (A6). _____	120
Espectro 31 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-isopropilfenil)acetamida (A7). _____	121
Espectro 32 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-isopropilfenil)acetamida (A7). _____	121
Espectro 33 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-isopropilfenil)acetamida (A7). _____	122
Espectro 34 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(p-metóxfenil)acetamida (A8). 122	
Espectro 35 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(p-metóxfenil)acetamida (A8)._____	123
Espectro 36 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(p-metóxfenil)acetamida (A8)._____	123

Espectro 37 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(m-nitro-p-flúorfenil)acetamida (A9).	124
Espectro 38 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(m-nitro-p-flúorfenil)acetamida (A9).	124
Espectro 39 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(m-nitro-p-flúorfenil)acetamida (A9).	125
Espectro 40 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(m-nitro-p-clorofenil)acetamida (A10).	125
Espectro 41 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-N-(m-nitro-p-clorofenil)acetamida (A10).	126
Espectro 42 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(m-nitro-p-clorofenil)acetamida (A10).	126
Espectro 43 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-1-A1).	127
Espectro 44 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-1-A1).	128
Espectro 45 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-1-A1).	128
Espectro 46 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-1-A2).	129
Espectro 47 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-1-A2).	129
Espectro 48 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-1-A2).	130
Espectro 49 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-1-A3).	130
Espectro 50 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-1-A3).	131

Espectro 51 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-1-A3). _____	131
Espectro 52 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-1-A4) _____	132
Espectro 53 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-1-A4) _____	132
Espectro 54 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-1-A4) _____	133
Espectro 55 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5). _____	133
Espectro 56 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5). _____	134
Espectro 57 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5). _____	134
Espectro 58 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5). _____	135
Espectro 59 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5). _____	135
Espectro 60 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5). _____	136
Espectro 61 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6). _____	136
Espectro 62 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6) _____	137

Espectro 63 – Espectro de RMN ^{13}C –APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6). _____	137
Espectro 64 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-1-A7). _____	138
Espectro 65 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-1-A7). _____	138
Espectro 66 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-1-A7). _____	139
Espectro 67 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8). _____	139
Espectro 68 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8). _____	140
Espectro 69 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8). _____	140
Espectro 70 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8). _____	141
Espectro 71 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8). _____	141
Espectro 72 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8). _____	142
Espectro 73 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-fluorfenilacetamida)tio (MI-1-A9). _____	142
Espectro 74 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-fluorfenilacetamida)tio (MI-1-A9). _____	143

Espectro 75 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-fluorfenilacetamida)tio (MI-1-A9). _____	143
Espectro 76 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10). _	144
Espectro 77 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10). _____	144
Espectro 78 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10). _____	145
Espectro 79 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10). _____	145
Espectro 80 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10). _____	146
Espectro 81 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10). _____	146
Espectro 82 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-2-A1). _____	147
Espectro 83 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-2-A1). _____	147
Espectro 84 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-2-A1). _____	148
Espectro 85 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-2-A2). _____	148
Espectro 86 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-2-A2). _____	149

Espectro 87 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-2-A2). _____	149
Espectro 88 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-2-A3). _____	150
Espectro 89 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-2-A3). _____	150
Espectro 90 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-2-A3). _____	151
Espectro 91 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4). _____	151
Espectro 92 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4). _____	152
Espectro 93 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4). _____	152
Espectro 94 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4). _____	153
Espectro 95 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4). _____	153
Espectro 96 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4). _____	154
Espectro 97 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-2-A5). _____	154
Espectro 98 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-2-A5). _____	155

Espectro 99 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-2-A5). _____	155
Espectro 100 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6). _____	156
Espectro 101 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6). _____	156
Espectro 102 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6). _____	157
Espectro 103 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6). _____	157
Espectro 104 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6). _____	158
Espectro 105 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6). _____	158
Espectro 106 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-2-A7). _____	159
Espectro 107 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-2-A7). _____	159
Espectro 108 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-2-A7). _____	160
Espectro 109 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8). _____	160
Espectro 110 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8). _____	161

Espectro 111 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8). _____	161
Espectro 112 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9). ____	162
Espectro 113 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9). _____	162
Espectro 114 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9). _____	163
Espectro 115 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A10). ____	163
Espectro 116 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A10). _____	164
Espectro 117 – Espectro de RMN ^{13}C – APT (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-m-nitro-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A10). _____	164

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%ABS	Porcentagem de Absorção
ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade
ALH	Aceptores de Ligação de Hidrogênio
Alif.	Alifático
APT	Attached Proton Test
Ar.	Aromático
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
cLopP	Lipofilicidade
COSY	COrrrelation SpectroscopY
<i>d</i>	Dubleto
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Duplo Dubleto
DLH	Doadores de Ligação de Hidrogênio
DMAD	Dicarboxilato de Dimetilacetileno
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
HMBC	Heteronuclear Multiple-bond Coherence
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LogS	Solubilidade
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MHz	Mega Hertz
MM	Massa Molecular
n. obs.	Não observado
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
PSA	Polar Superficial Area
<i>q</i>	Quarteto
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
SAR	Structure Activity Relationship
SNC	Sistema Nervoso Central
<i>sept</i>	Septeto
<i>sl</i>	Singleto largo
<i>t</i>	Tripleto
TFAA	Anidrido Trifluoroacético
TMS	Tetrametilsilano
UFC	Unidade de Formação de Colônias
δ	Deslocamento químico
<i>v</i>	Deformação axial
<i>v</i> _{ass.}	Deformação axial assimétrica
<i>v</i> _{s.}	Deformação axial simétrica

v_{δ}	Deformação angular no plano
v_{ω}	Deformação angular fora do plano

Capítulo 1

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos, com ênfase para os compostos mesoiônicos, se destacam na química medicinal por apresentarem uma variedade de atividades biológicas tais como: analgésica, antimicrobiana, anti-inflamatória, anticâncer, antiviral, antifúngica, antimalárica, analgésica, dentre outras, todas já bem descritas na literatura (KIER; ROCHE, 1967; MOUSTAFA *et al.*, 2004; SENFF-RIBEIRO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2011; RODRIGUES *et al.*, 2012; ASUNDARIA *et al.*, 2013).

Esta variedade de aplicações está relacionada às características químicas peculiares que esta classe de compostos possui como o caráter betaínico que possibilita interações fortes com muitas biomoléculas, seu tamanho relativamente pequeno, sua habilidade de interagir eletrostaticamente com duas posições complementares tal como uma hélice protéica e separação da densidade eletrônica (positiva no anel mesoiônico e negativa na cadeira lateral) fornecendo a estas moléculas propriedades anfifílicas (ATHAYDE-FILHO *et al.*, 2000; SENFF-RIBEIRO *et al.*, 2004; RODRIGUES *et al.*, 2012).

Dentre todas as atividades apresentadas, a atividade antimicrobiana tem se destacado nas últimas décadas devido principalmente ao desenvolvimento de cepas resistentes associada a baixa efetividade dos medicamentos comercializados. Com isso, se observa um aumento significativo na pesquisa para novos agentes antimicrobianos na tentativa de controlar o aumento de infecções fúngicas observada nos últimos anos que tem resultado em um aumento considerável na taxa morbidade e mortalidade (GIBBONS *et al.*, 2004; SMITH *et al.*, 2005).

Com base no exposto acima, há necessidade de se buscar novos compostos com atividade antimicrobiana e os compostos mesoiônicos e/ou seus derivados são opções potencialmente promissoras.

Capítulo 2

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente trabalho teve por objetivo obter novos compostos heterocíclicos derivados dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato bem como a avaliação de suas potencialidades farmacológicas como agentes antifúngicos.

2.2. Objetivos específicos

- Obter os mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de base livre;
- Obter as acetamidas substituídas a partir de respectivas anilinas;
- Obter os derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de sais;
- Caracterizar os compostos intermediários e derivados mesoiônicos por meio de técnicas físicas usuais como espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C);
- Avaliar o potencial teórico dos derivados mesoiônicos através do estudo *in silico*;
- Avaliar a atividade antifúngica dos derivados mesoiônicos frente a cinco cepas de *Candida albicans*.

Capítulo 3

Fundamentação Teórica

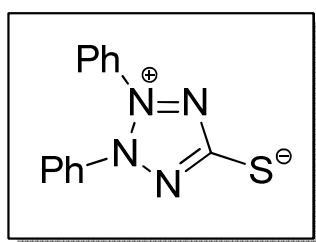
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – COMPOSTOS MESOIÔNICOS

3.1. Definição e características estruturais

Os compostos mesoiônicos têm despertado o interesse dos cientistas há mais de um século e por isso muitas definições e possíveis estruturas para estes compostos foram sugeridas.

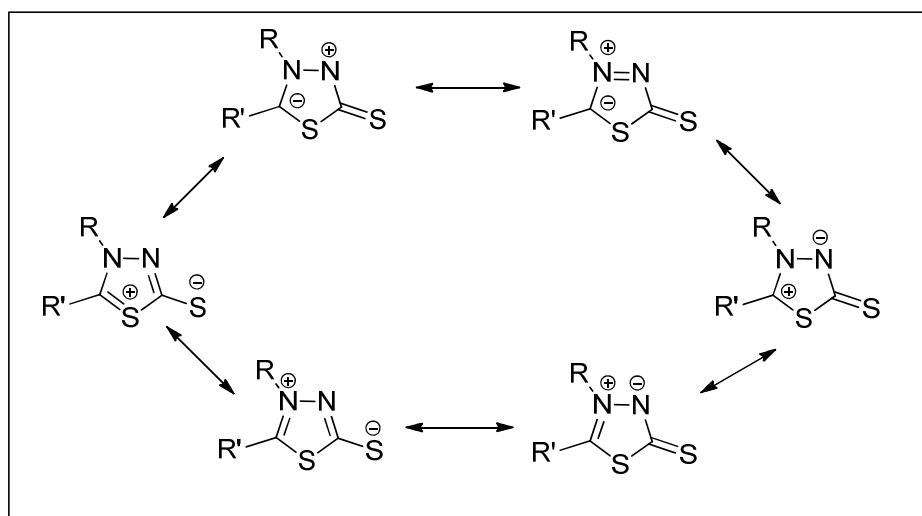
O primeiro relato surgiu em 1882 (FISCHER; BESTHORN, 1882; BHOSALE; DESHPANDE; WAGH, 2012) com a síntese de um composto chamado na época de desidroditizona cuja estrutura está apresentada na Figura 1.

FIGURA 1 – Primeiro composto mesoiônico de cinco membros (FISCHER; BESTHORN, 1882).



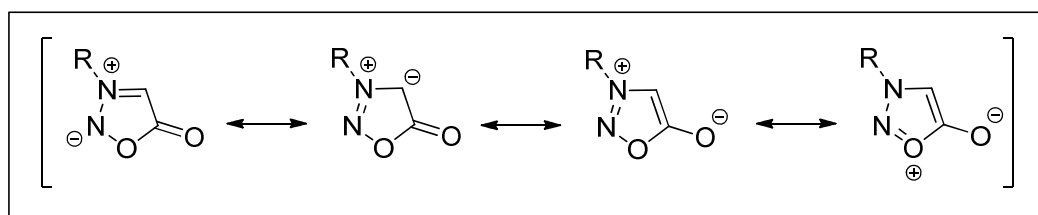
Em 1949, Baker e colaboradores sugeriram o termo “composto mesoiônico” para compostos como a desidroditizona (BAKER; OLLIS; POOLE, 1949) em alusão às características mesoméricas e iônicas que foi proposta em 1938 por Schönberg (SCHÖNBERG, 1938). Schönberg fez esta proposta após verificar através de conceitos teóricos que os compostos ditos mesoiônicos apresentados até então seriam melhor representados por um dos anéis monocíclicos de membros híbridos de ressonância (Figura 2).

FIGURA 2 – Estrutura dos híbridos de ressonância propostos por Schönberg em 1938.



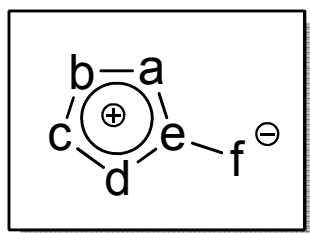
Em 1957, Baker e colaboradores estenderam o termo para todas aquelas substâncias que possuem um anel aromático de cinco ou seis membros que não podem ser representadas totalmente por uma estrutura covalente, em que todos os átomos do anel possuem elétrons π para formar o sexteto deslocalizado e apresentam uma carga parcial positiva no anel (plano ou quase plano) que é contrabalançada por uma carga negativa correspondente localizada num átomo ou grupo exocíclico (Figura 3).

FIGURA 3 – Formas canônicas da sidnona obedecendo a definição de Baker e Ollis (BAKER; OLLIS, 1957).



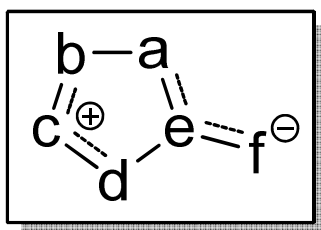
Em 1976, novas alterações na definição inicial surgiram a fim de restringir o uso do termo a compostos heterocíclicos de cinco membros (OLLIS; RAMSDEN, 1976) e mais tarde passou a indicar apenas os compostos heterocíclicos de cinco membros que não podem ser representados por estruturas normais, sendo eles melhor descritos por um híbrido de todas as formas possíveis carregadas tendo no anel a presença de uma caráter aromático do tipo $(4n+2)$ (POTTS, 1978) elétrons π como apresentado na Figura 4, sendo **a**, **b**, **c**, **d**, **e** e **f** átomos ou grupos de átomos, ou derivados de carbono ou heteroátomos.

FIGURA 4 – Representação esquemática de um composto mesoiônico seguindo a definição de Ollis e Ramsen de 1976 .



Diante de todos esses conceitos, o termo “compostos mesoiônicos” foi ampliado para betaínas heterocíclicas planas de cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α também está no mesmo plano do anel e com momentos de dipolo da ordem de 5D (Figura 5). Os elétrons estão deslocalizados sobre duas regiões, uma região que inclui o átomo α associada ao **HOMO** e uma carga π negativa e outra associada com o **LUMO** e uma carga π positiva, separadas por duas ligações essencialmente simples (OLIVEIRA et al., 1996).

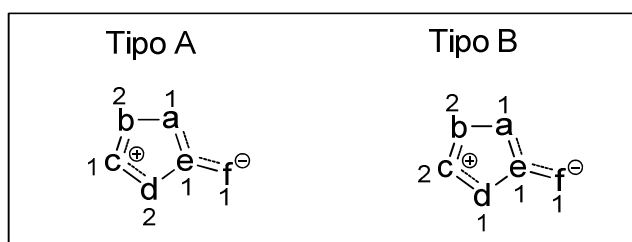
FIGURA 5 – Representação esquemática de um composto mesoiônico seguindo a definição mais atual.



3.2. Classificação

A depender das ligações e reatividade químicas, os compostos mesoiônicos podem ser divididos em dois grupos distintos: tipo A e tipo B (Figura 6) (OLLIS; RAMSDEN, 1976; RAMSDEN, 1977; NEWTON; RAMSDEN, 1982).

FIGURA 6 – Representação esquemática dos tipos de mesoiônicos.

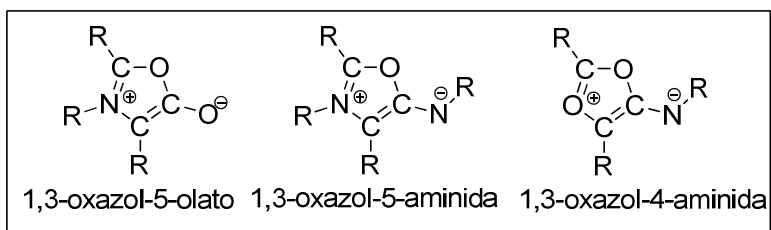


Nesta representação, **a, b, c, d, e e f** podem ser átomos de **C, N, O, S** ou **Se** e **1** e **2** representam o número de elétrons π fornecidos por cada átomo, totalizando oito elétrons deslocalizados nas duas regiões do sistema, sendo seis pertencentes ao anel de cinco membros e dois do átomo exocíclico. Na Tabela **1** estão listados alguns sistemas mesoiônicos dos tipos A e B (OLLIS; RAMSDEN, 1976; NEWTON; RAMSDEN,1982).

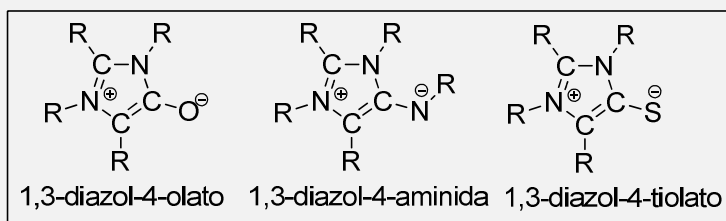
TABELA 1 – Sistemas mesoiônicos dos tipos A e B.

TIPO A

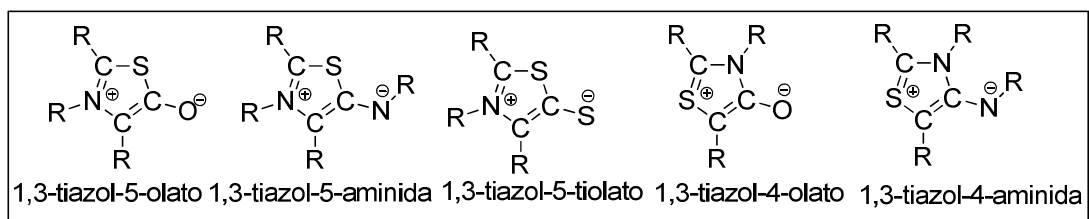
Oxazólios



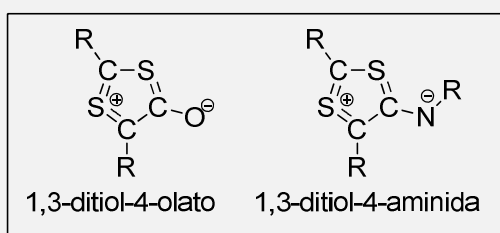
Diazólio



Tiazólio

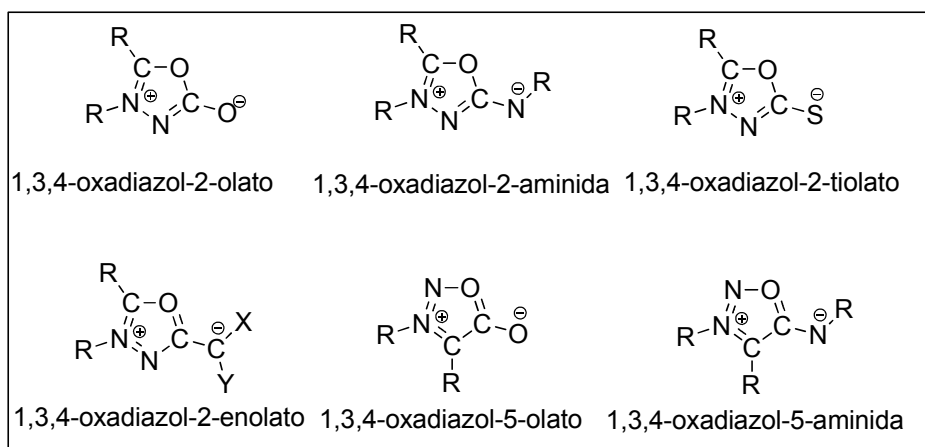


Ditióis

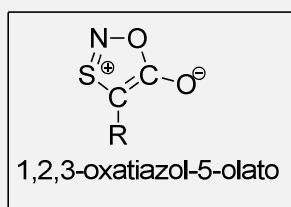


Continuação da Tabela 1.

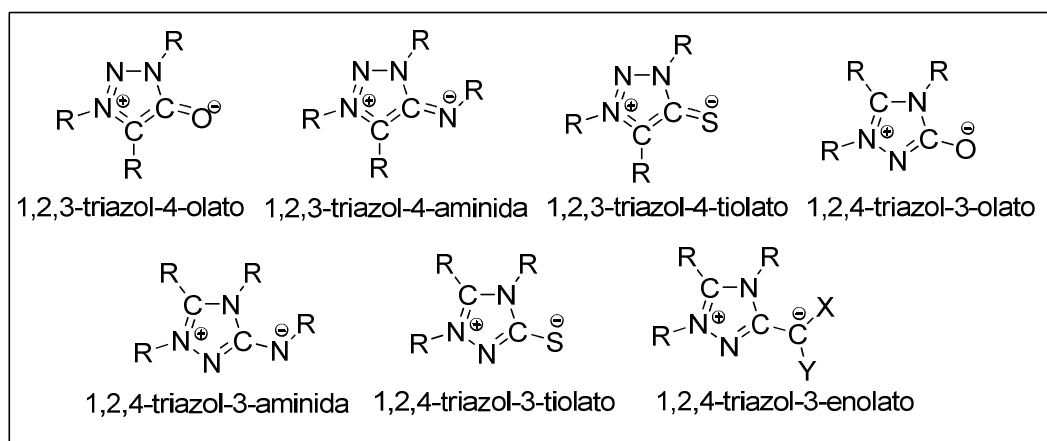
Oxadiazólios



Oxatiazólios

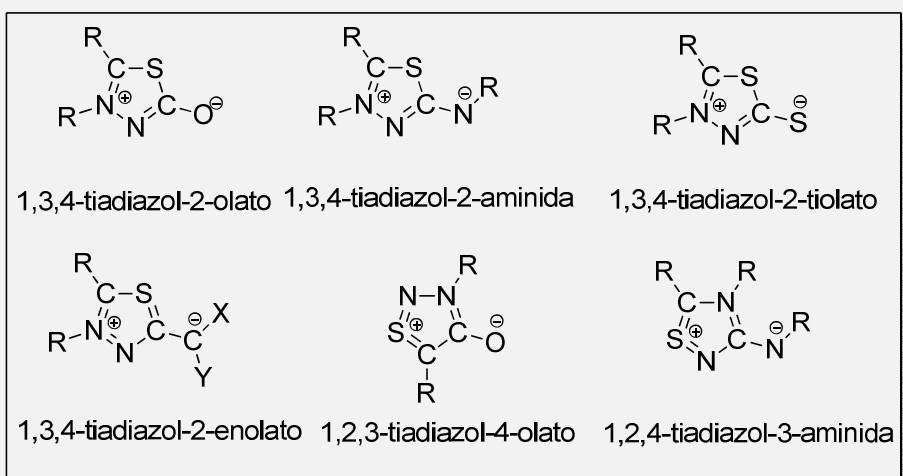


Triazólios

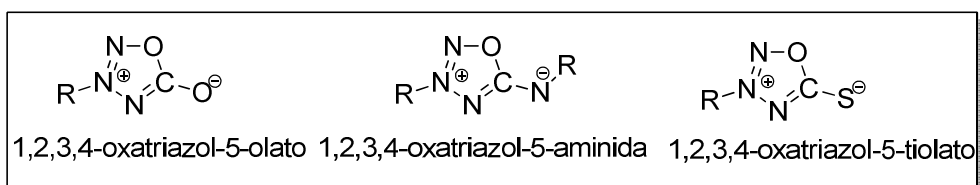


Continuação da Tabela 1.

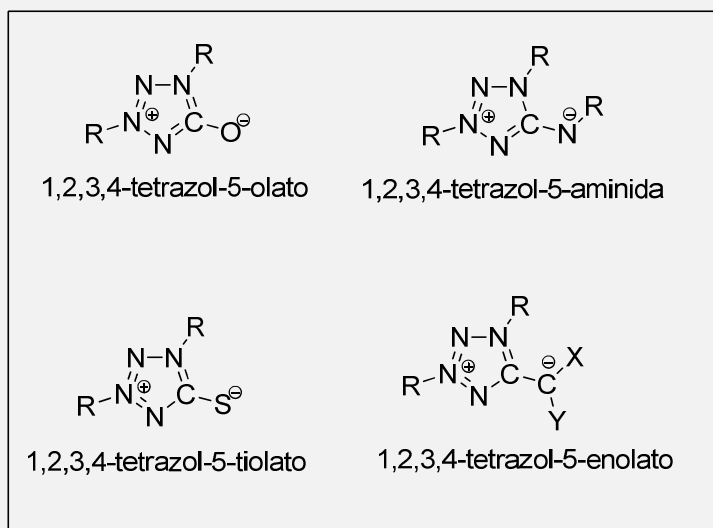
Tiadiazólios



Oxatriazólios

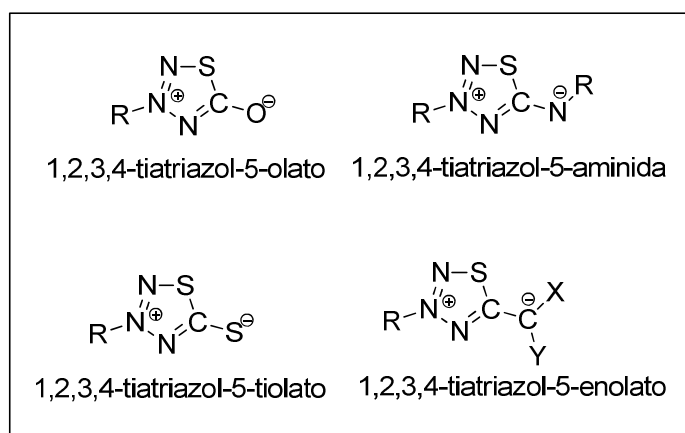


Tetrazólios



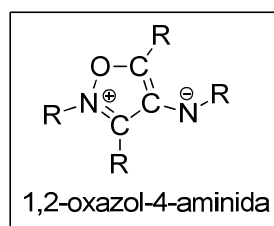
Continuação da Tabela 1.

Tiatrazólios

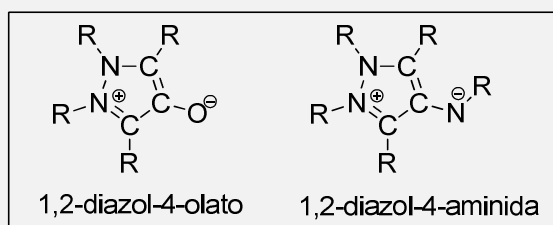


TIPO B

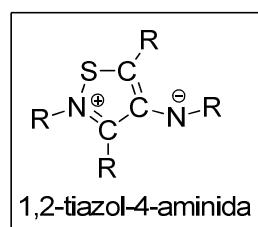
Oxazólios



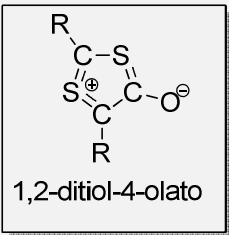
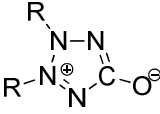
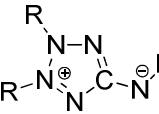
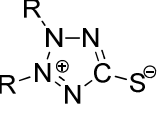
Diazólios



Tiazólios

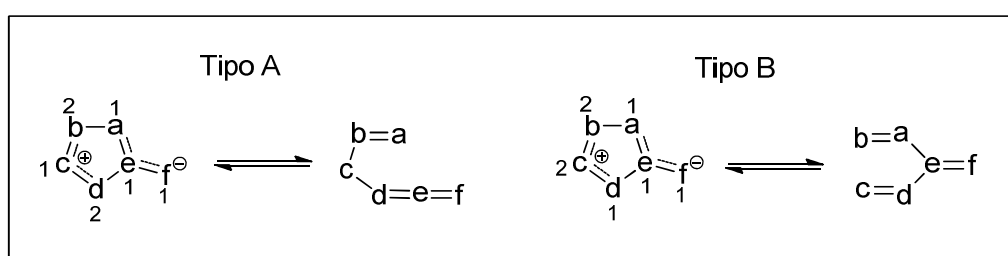


Continuação da Tabela 1.

Ditióis		
 1,2-ditiol-4-olato		
Tetrazólios		
 1,2,3,4-tetrazol-5-olato	 1,2,3,4-tetrazol-5-aminida	 1,2,3,4-tetrazol-5-thiolato

Uma propriedade química importante que diferencia os mesoiônicos é o tipo de reação que participam. Os compostos mesoiônicos do tipo A participam de reações de cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar enquanto que os do tipo B sofrem reação de abertura do anel para formar tautômeros acíclicos, que é sua forma mais estável (OLLIS; RAMDSEN, 1976). Esta forma tautomérica preferencial é uma outra propriedade que diferencia os tipos de compostos mesoiônicos, que para os do tipo A, é a forma fechada (Figura 7).

FIGURA 7 – Equilíbrio tautoméricos para os tipos de mesoiônicos (a) tipo A e (b) tipo B respectivamente.

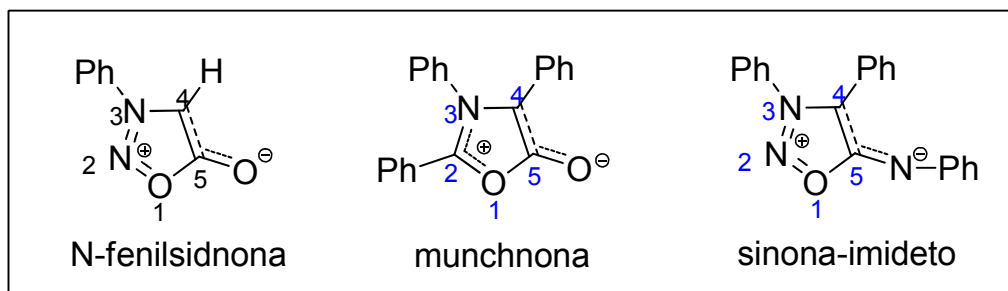


3.3. Nomenclatura dos compostos mesoiônicos

Como todos os assuntos que envolvem os compostos mesoiônicos, a sua nomenclatura também apresenta uma série de discussões na literatura (BAKER;

OLLIS; POOLE, 1949; OLLIS; RAMSDEN, 1976). Alguns mesoiônicos possuem nomes triviais como os apresentados na Figura 8

FIGURA 8 – Meso-iônicos com nomes triviais.



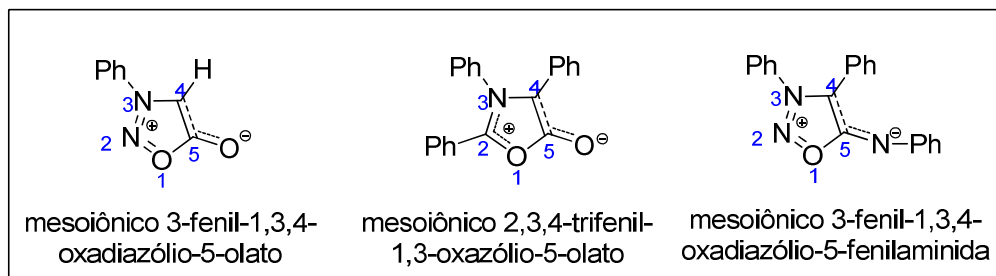
Mas de uma forma geral, os compostos mesoiônicos possuem sua nomenclatura baseada em normas convencionais da IUPAC com pequenas modificações que surgiram ao longo dos anos e que tem sido bastante empregadas, de forma que passaram a ser aceitas pela comunidade científica.

Dessa forma, a nomenclatura dos compostos mesoiônicos obedecem as seguintes regras (CHEUNG *et al.*, 1991):

- o termo mesoiônico deve vir escrita antes do nome do composto;
- o anel mesoiônico deve ser numerado a partir do heteroátomo que possuir um par de elétrons e que contribua para a formação do sistema π associado ao LUMO;
- na presença de mais de um heteroátomo, sendo estes diferentes, adota-se a sequência normalmente empregada para os compostos heterocíclicos, com ordem de prioridade: oxigênio, enxofre e nitrogênio;
- o sistema que apresentar átomos de oxigênio receberá o prefixo “oxa”; com átomos de nitrogênio, o prefixo “azo”; com átomos de enxofre, o prefixo “tia”; com selênio, “selen”;
- o anel mesoiônico receberá o sufixo “lio”;
- o átomo exocíclico receberá o sufixo “ato”;
- o átomo ligado ao grupo exocíclico receberá, quando possível, a menor numeração; e
- os derivados imidetos serão chamados de aminida.

Sendo assim, os compostos mesoiônicos apresentados na Figura 8 devem ser nomeados da seguinte forma (Figura 9):

FIGURA 9 – Nomenclatura dos mesoiônicos de acordo com as regras para esta classe de compostos.

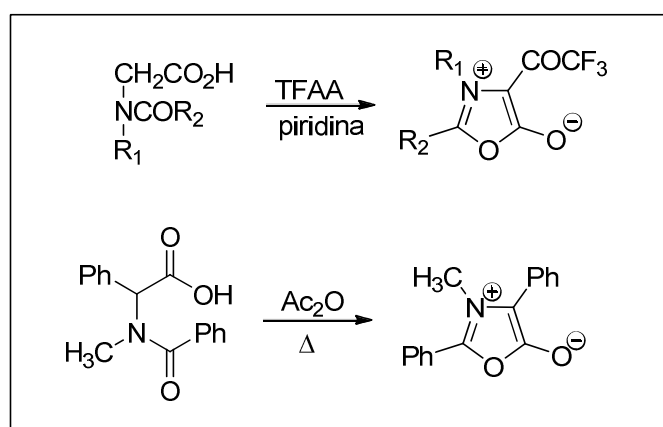


3.4. Métodos de obtenção de compostos mesoiônicos

A rota sintética para a obtenção dos compostos mesoiônicos depende do sistema desejado, mas de uma forma geral, se utiliza uma das duas metodologias mais difundidas na literatura especializada: a ciclo desidratação ou a ciclo adição/ciclo reversão 1,3-dipolar.

A ciclo desidratação de ácidos carboxílicos substituídos pode ser utilizada para a obtenção de diversos sistemas mesoiônicos e a escolha do agente desidratante, que pode ser anidrido acético, anidrido trifluoroacético, cloreto de tionila ou *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, vai depender do sistema desejado (Esquema 1) (POTTS *et al.*, 1975; CROCE; LA ROSA, 1999; KAWASE; SAITO; KURIHARA, 2001).

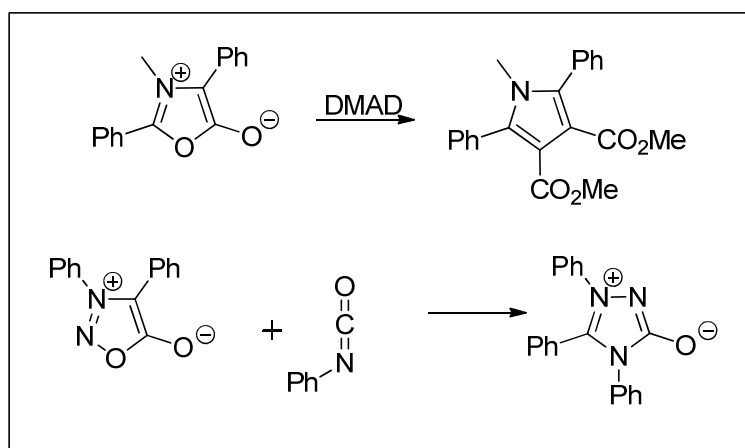
ESQUEMA 1 – Reações de obtenção de compostos mesoiônicos via ciclo desidratação.



Já a rota sintética via ciclo adição/ciclo reversão 1,3-dipolar tem sido utilizada para a preparação de moléculas importantes com destaque para a obtenção de

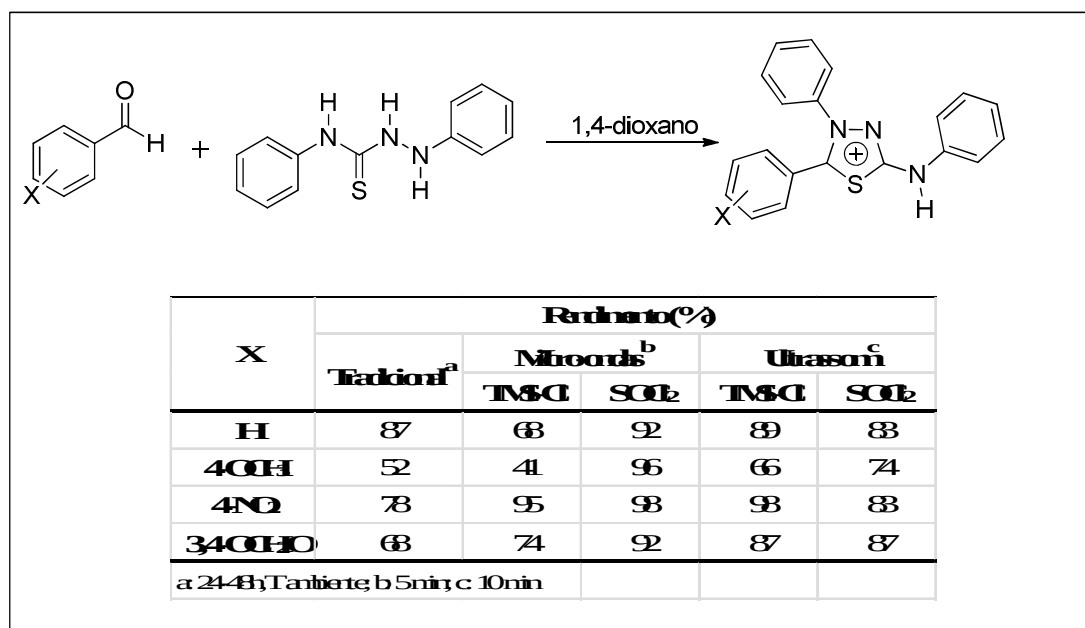
heterocíclicos de cinco membros enantiomericamente puros (PELLISIER, 2007) ou ainda para a interconversão de sistemas mesoiônicos (Esquema 2). Os compostos mesoiônicos possuem em sua estrutura um tipo especial de 1,3-dipolo conhecido como 1,3-dipolo masked, ou mascarado e isso permite que os compostos mesoiônicos sofram este tipo de reação com uma variedade de dipolarófilos (ARECES *et al.*, 1993; AVALOS *et al.*, 2006).

ESQUEMA 2 – Reações de interconversão de sistemas mesoiônicos via ciclo adição/ciclo reversão 1,3-dipolar.



Inovações como o uso de micro-ondas e ultra-som tem sido relatadas na literatura para a síntese de compostos mesoiônicos e seus intermediários. A principal motivação para o uso dessas técnicas é a procura por sínteses mais limpas e dentre as inúmeras vantagens encontradas para esta classe de compostos estão rendimentos mais altos e mínimo uso de solventes orgânicos, além de redução significativa do tempo de reação (Esquema 3) (REIS *et al.*, 2011a; 2011b; BHOSALE; DESHPANDE; WAGH, 2015).

ESQUEMA 3 – Reação de obtenção de compostos mesoiônicos comparando os rendimentos via método tradicional e com o uso de micro-ondas e ultra-som (REIS *et al.*, 2011a).



3.5. Aplicabilidade dos compostos mesoiônicos

Os compostos mesoiônicos apresentam características eletrônicas e estruturais peculiares que possibilitam sua aplicabilidade nas mais diversas áreas como por exemplo na área de óptica não-linear, cristais líquidos e farmacológica (SENFF-RIBEIRO *et al.*, 2004), sendo a farmacológica a que tem mais se destacado na literatura

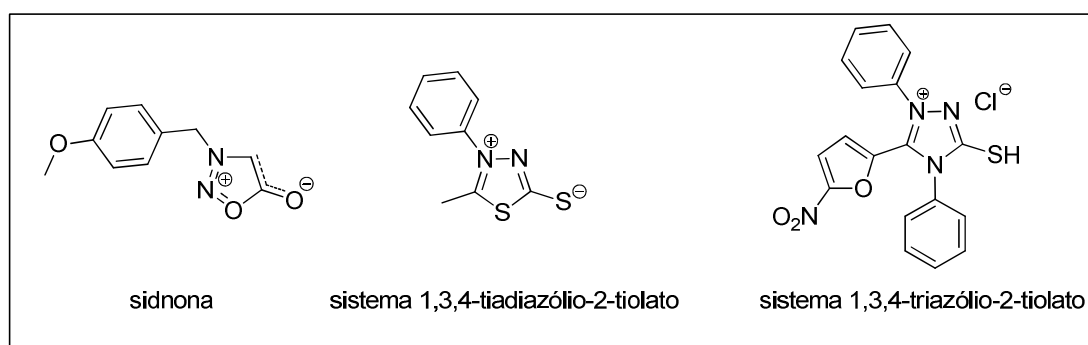
3.5.1. Atividade biológica

Os compostos mesoiônicos têm se destacado como substância biologicamente ativas e encontram-se relatos na literatura especializada das mais diferentes atividades como por exemplo antitumoral, antifúngica, antimalárica, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória e anticonvulsante (KIER; ROCHE, 1967; MOUSTAFA *et al.*, 2004; SENFF-RIBEIRO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2011; BHOSALE; DESHPANDE; WAGH, 2012; RODRIGUES *et al.*, 2012; ASUNDARIA *et al.*, 2013; PAIVA *et al.*, 2015).

Na Figura 10 estão apresentadas exemplos de compostos mesoiônicos com (a) ação estimulante do sistema nervoso central (SNC) e das vias respiratórias, (b) com atividade antitumoral contra carcinoma-755 em camundongos (KIER; ROCHE,

1967); (c) com atividade antifúngica frente a *Staphilococcus aureus*, *Diplococcus Pneumoniae* e *Escherichia coli* (STEWART *et al*, 1965) e (d) com atividade antibacteriana e antifúngica *in vitro* contra bactérias gram-positivas e álcool-ácido-resistentes e ainda contra *Candida albicans* (ATHAYDE-FILHO *et al*, 1996).

FIGURA 10 – Estruturas químicas de mesoiônicos de diferentes sistemas com atividades biológicas diversas.



Acredita-se que, essa gama de atividades apresentadas pelos compostos mesoiônicos, é consequência da presença de fatores eletrônicos e estruturais peculiares. Destaca-se:

- as características betaínicas que permitem fortes interações com biomoléculas;
- a habilidade de interagir eletrostaticamente com duas posições complementares tal como uma hélice protéica;
- a semelhança estrutural com muitas substâncias farmacologicamente ativas; e também,
- são solúveis em solventes apróticos, possibilitando assim sua passagem nas barreiras lipídicas (KIER; ROCHE, 1967).

3.5.1.1. Atividade antifúngica dos compostos mesoiônicos

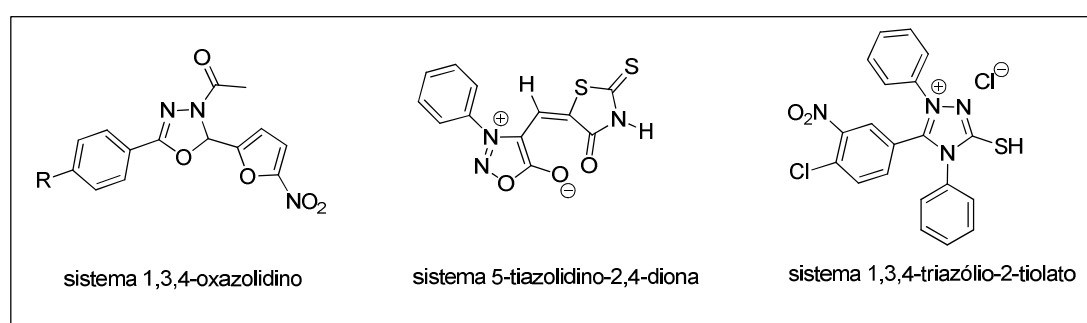
Fungos são micro-organismos eucarióticos que são encontrados nos mais diferentes ambientes como no ar, na água, na terra e até nos organismos vivos.

Algumas classes de fungos são facilmente carregados pelo ar de forma que podem se instalar facilmente na pele e nos pulmões dos seres humanos e, quando estes estão com o sistema imunológico deficiente, infecções podem aparecer (ROMANI, 2011; ZELANTE *et al.*, 2016). Fungos podem ser difíceis de se erradicar e atualmente se encontram relatos de cepas já resistentes aos medicamentos

encontrados no mercado (GIBBONS *et al.*, 2004; MUKHERJEE *et al.*, 2005; SMITH *et al.*, 2005).

Os compostos mesoiônicos podem ser uma alternativa a problemática das cepas resistentes e alguns sistemas mesoiônicos já foram avaliados como antifúngicos de uma variedades de micro-organismos como *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus clavatus*, *Monilia sitophila*, *Penicillium citrinum* e *Fusarium verticilloides* (Figura 11) (ATHAYDE-FILHO *et al.*, 1999; RODRIGUES *et al.*, 2012; PAIVA *et al.*, 2015; SHIH *et al.*, 2015).

FIGURA 11 – Alguns sistemas mesoiônicos avaliados como antifúngicos.



3.6. Planejamento e desenvolvimento de fármacos

O processo de descoberta, planejamento e desenvolvimento de fármacos é considerado um processo longo, de alto custo, multifatorial e bastante complexo (BERNDT *et al.*, 2005; COLMENAREJO, 2005). Sabe-se que, desde a concepção até a introdução de um fármaco no mercado, são investidos de 12 a 15 anos e cerca de US\$ 500 a 880 milhões na pesquisa e desenvolvimento (P&D) deste fármaco (DIMASI; HANSEN; GRABOWSKI, 2003; LOMBARDINO; LOWE, 2004). Este processo, nos dias atuais, ganhou a ajuda de diversas ferramentas de grande valia, dentre elas os estudos *in silico*, expressão usada para indicar que o estudo foi “executado em computador” (MODI, 2004).

O estudo *in silico*, como dito acima, é uma investigação teórica, das propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e dos efeitos toxicológicos (ADMET – Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade) apresentados pelos compostos com potencial bioativo (AGORAM; WOLTOSZ; BOLGER, 2001), possibilitando a obtenção de resultados mais rápidos e redução de custos, evitando ainda de candidatos promissores a fármacos serem descartados na fase clínica.

Umas das abordagens teóricas mais difundidas dos parâmetro farmacocinéticos no estudo *in silico* é a Regra de Lipinski, também conhecida como Regra dos Cinco (LIPINSKI *et al.*, 1997). Esta abordagem surgiu em 1997 quando Lipinski e colaboradores identificaram quais as propriedades físico-químicas (e seus descritores) que levam a problemas de absorção e permeabilidade de membranas celulares. Dessa forma eles identificaram que, para uma boa absorção e permeação, é preciso que, o fármaco obedeça as seguintes regras:

- n° de grupos aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) ≤ 10 ;
- n° de grupos doadores de ligação de hidrogênio (DLH) ≤ 5 ;
- massa molecular (MM) ≤ 500 Daltons (Da);
- lipofilicidade (clogP) ≤ 5 ;

em que ALH é expresso pela soma de átomos de N e O, enquanto que DLH é expresso pela soma de OH e NH na moléculas.

Após uma série de estudos, a Regra dos Cinco foi reformulada e incluiu-se o parâmetro área superficial polar (PSA), que indicou que aquelas moléculas com PSA $\leq 140 \text{ \AA}^2$, apresentam melhor biodisponibilidade oral e maior velocidade de permeação (LIPINSKI, 2004).

O estudo *drug-likeness* é outra ferramenta que tem se destacado nos últimos anos por avaliar o potencial de um composto como fármaco a partir de sua semelhança (presença de grupos funcionais e/ou propriedades físicas) com fármacos já existentes no mercado (WALTERS; MURCKO, 2002).

Ambos os estudos, *in silico* e *drug-likeness*, podem ser realizados através do programa OSIRIS Property Explorer disponível on line no endereço <http://www.organic-chemistry.org> ou para download através do endereço <http://www.openmolecules.org>. Este programa utiliza uma lista de 5300 fragmentos moleculares presentes em uma coleção de 3300 fármacos comerciais e 15000 compostos, que não são fármacos comerciais, da coleção Fluka, sendo portanto uma predição bastante confiável.

Capítulo 4

Estratégia Sintética

4. ESTRATÉGIA SINTÉTICA

O uso de estratégias sintéticas, em muitas áreas chamada de planejamento de experimentos, é uma etapa fundamental para o desenvolvimento e sucesso de muitos estudos.

Em Química Orgânica, mais precisamente em Química Medicinal, em que se busca o desenvolvimento moléculas com potencialidades biológicas, esse processo é ainda mais fundamental, já que uma determinada atividade biológica pode ser potencializada ou mesmo inserida a uma molécula a partir da inclusão de outra molécula bioativa já conhecida.

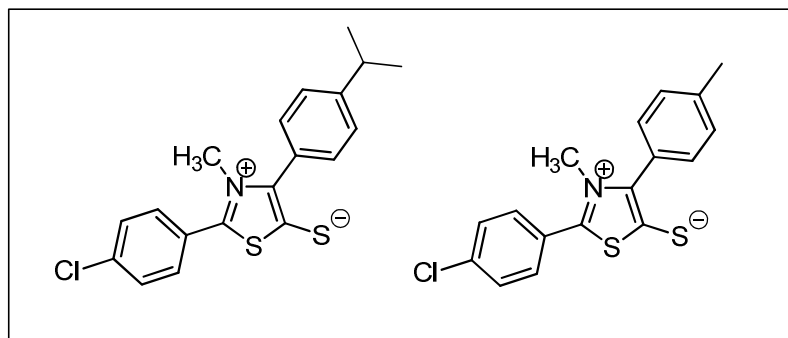
Neste estudo escolheu-se por investigar a potencialização da atividade antifúngica já conhecida dos compostos mesoiônicos com a inserção de acetamidas substituídas em uma abordagem conhecida como hibridização molecular (HM).

4.1. Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato

Há poucos relatos na literatura sobre a atividade antifúngica dos compostos mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (LIRA, 2004; SOUSA, 2012), mas estudos da atividade desta classe em bactérias Gram-positivas (LIRA, 2004), como antihipertensivo (CAVALCANTE *et al.*, 2009) e espasmolítico (LUIS *et al.*, 2014), juntamente com as inúmeras atividades dos compostos mesoiônico já citadas, torna atrativo o estudo desses compostos como moléculas bioativas.

Após a escolha do sistema mesoiônico a ser avaliado, é necessário determinar os grupos substituintes que irão compor a molécula, e neste trabalho, escolheu-se investigar os mesoiônicos *N*-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-isopropilfenilglicina e *N*-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-metilfenilglicina (Figura 12), que são sistemas com grupos com caráter doador de elétrons, afim de potencializar a deslocalização de cargas característica nos compostos mesoiônicos.

FIGURA 12 – Estruturas dos mesoiônicos *N*-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-isopropilfenilglicina e *N*-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-metilfenilglicina investigados.

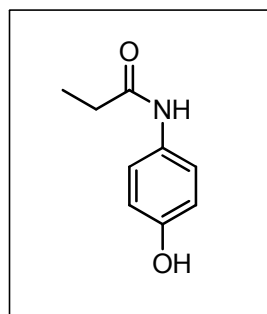


4.2. Acetamidas

Assim como ocorre com os compostos mesoiônicos, as amidas apresentam uma gama de atividades biológicas, como por exemplo atividade analgésica, anti-inflamatória, antitumoral, antifúngica, dentre outras (KENNEDY JR, 2001).

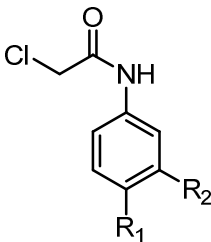
O paracetamol, ou acetoaminofenol (Figura 13), é uma amida (acetoamida) com propriedades analgésicas já utilizada como fármaco, sendo atualmente um dos mais utilizados (THEJASWINI; GURUPADAYYA; KOGANTI, 2015; KRISTENSEN *et al.*, 2016).

FIGURA 13 – Estrutura do paracetamol.



Com base nisso, resolveu-se investigar o efeito da inclusão de acetoamidas com diferentes grupos substituintes ao anel mesoiônico. Os grupos substituintes escolhidos foram os mais diversos como apresentado na Figura 14, sendo alguns (NO_2 e Br, por exemplo) já conhecidos por potencializar a atividade ou participar de reações biológicas importantes.

FIGURA 14 – Estrutura das acetamidas investigadas.

	Composto	R ₁	R ₂
	A1	H	H
	A2	NO ₂	H
	A3	CH ₂ CH ₃	H
	A4	CH ₃	H
	A5	Br	H
	A6	Cl	H
	A7	CH(CH ₃) ₂	H
	A8	OCH ₃	H
	A9	F	NO ₂
	A10	Cl	NO ₂

Capítulo 5

Resultados e Discussão

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentadas as estratégias de síntese para a obtenção dos compostos planejados, as caracterizações estruturais, os resultados das atividades antimicrobianas frente às cepas de *Candida albicans* e ainda os estudos teóricos *in silico* dos parâmetros ADMET e farmacocinéticos.

5.1. Síntese

5.1.1. Síntese dos intermediários *N*-metil-*C*-4-arilfenilglicina (**1a,b**) e *N*-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-arilfenilglicina (**2a,b**)

Os intermediários (**1a,b** e **2a,b**) necessários a síntese dos compostos mesoiônicos foram sintetizados com bons rendimentos conforme Tabela 2 e devidamente caracterizados. Como todos já estão relatados na literatura, suas caracterizações não serão detalhadas nesta seção e seus dados estão apresentados na seção Estudos Experimentais na página 75.

TABELA 2 – Rendimentos (%) e tempo de reação (h) dos intermediários 1a,b e 2a,b.

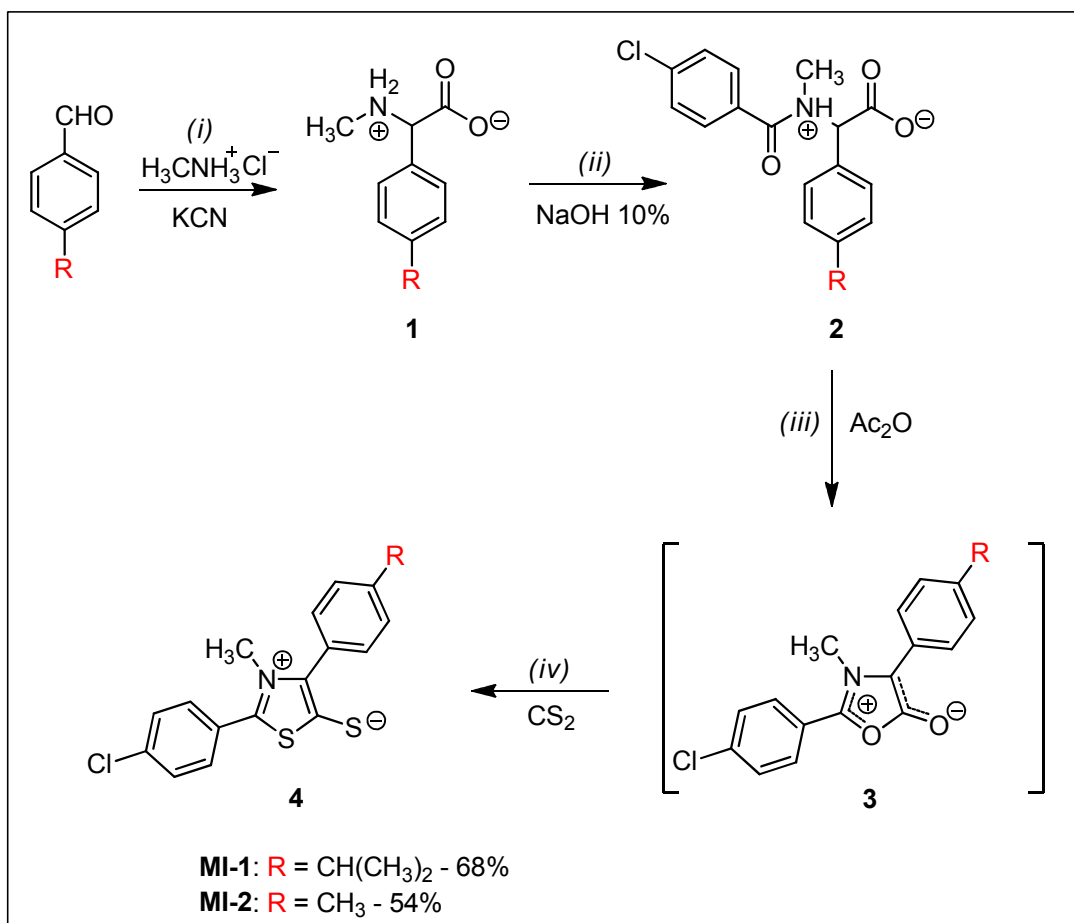
Compostos	Rendimento	Tempo de Reação
1a	53%	6h
1b	65%	6h
2a	87%	5h
2b	74%	5h

5.1.2. Síntese dos compostos mesoiônicos

Para a obtenção dos derivados mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato foi necessário a síntese do composto mesoiônico (**MI-1** e **MI-2**) do respectivo sistema na forma de base livre.

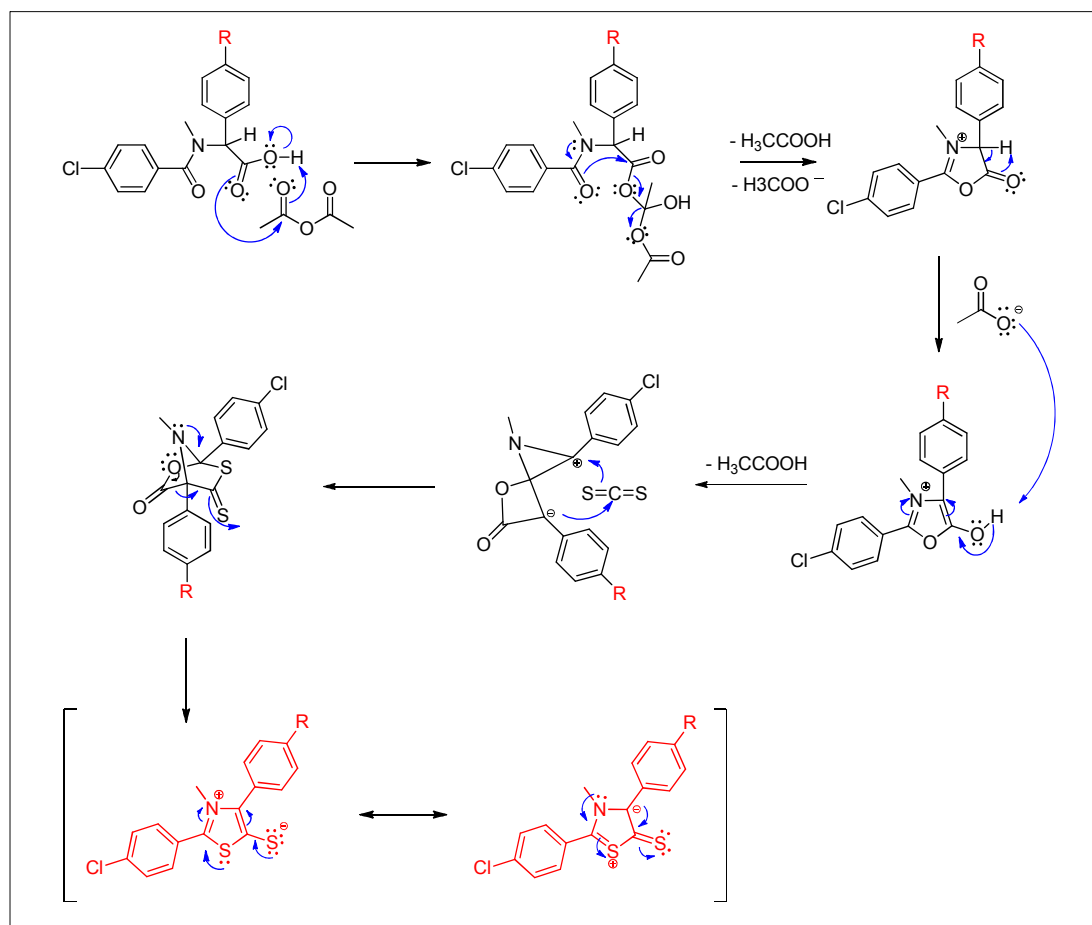
A rota sintética utilizada neste trabalho consistiu em quatro etapas: **(i)** primeiro o *N*-metil-*C*-arilglicina (**1**) foi sintetizado via reação de Strecker a partir de aldeído aromático *p*-substituído com cianeto de potássio e cloreto de metilamônio, **(ii)** seguido por sua aroilação para obter o *N*-metil-*N*-aroil-*C*-arilglicina (**2**). Em seguida **(iii)** dois mesoiônicos na forma de base livre foram obtidos a partir de (**2**) via ciclo desidratação com anidrido acético (**3**), cicloadição e cicloneverção 1,3-dipolar **(iv)** induzida por CS₂ com eliminação de CO₂ fornecendo os mesoiônicos do sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato na forma de base livre (**4**) **MI-1** e **MI-2** (Esquema 4).

ESQUEMA 4 – Reações envolvidas na obtenção dos compostos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2** na forma de base livre com os respectivos rendimentos.



Os mecanismos propostos para as etapas (i) a (iv) já foram detalhados em outro trabalho (SOUZA, 2012) do grupo de pesquisa do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica – LPBS. Abaixo (Esquema 5) está apresentada uma proposta de um mecanismo resumido para a obtenção dos compostos mesoiônicos utilizados para a síntese dos derivados mesoiônicos investigados neste trabalho.

ESQUEMA 5 – Mecanismo resumido proposto para a síntese dos compostos mesoiônicos na forma de base livre.

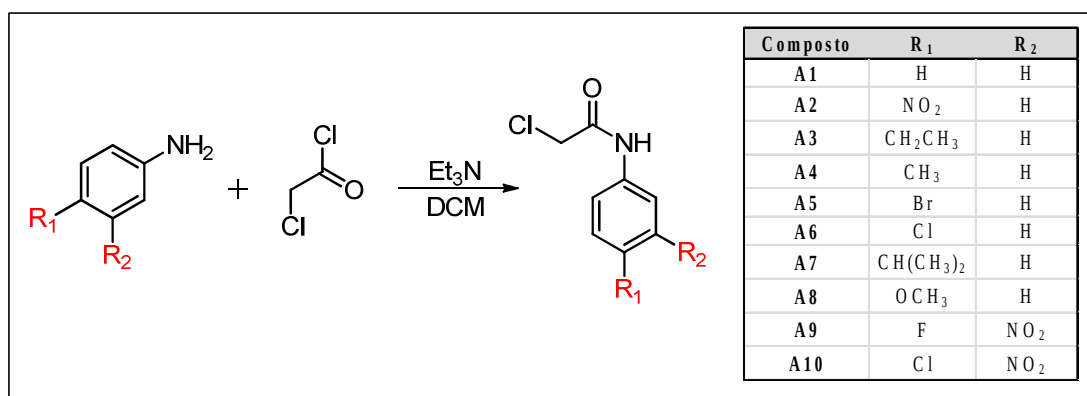


5.1.3. Síntese das acetamidas substituídas

As acetamidas podem ser preparadas de diferentes maneiras, seja partindo de cloretos de acila, ésteres, anidridos de ácidos, ácidos carboxílicos ou ainda sais carboxilados. Independente do método escolhido, a reação consiste em uma adição nucleofílica-eliminação de amônia ou de amida em um carbono acila.

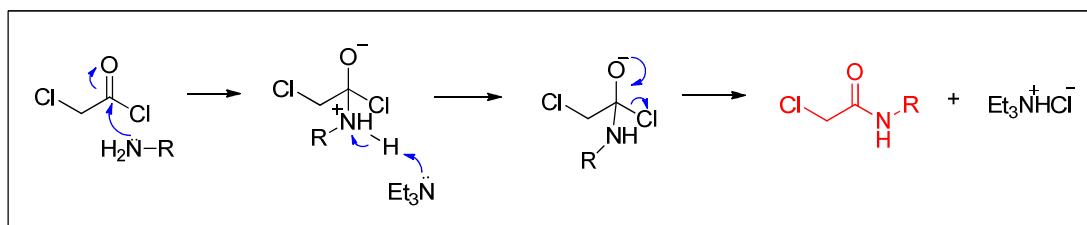
O método mais difundido em laboratório e o escolhido para a síntese das acetamidas substituídas utilizadas neste trabalho é a partir da reação de cloreto de acila com aminas aromáticas substituídas (Esquema 6). Utilizou-se Et_3N para neutralizar o HCl comumente formado neste tipo de reação.

ESQUEMA 6 – Reação utilizada para a síntese das acetamidas substituídas **A1-10**.



O mecanismo proposto para essa síntese está apresentado no Esquema 7.

ESQUEMA 7 – Mecanismo proposto para a acilação da amina primária pela reação com cloreto de ácido.



5.1.4. Síntese dos derivados mesoiônicos

Os derivados mesoiônicos investigados neste trabalho foram obtidos a partir da reação de adição das acetamidas substituídas **A1-10** aos compostos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2** utilizando a rota sintética apresentada no Esquema 8. Suas estruturas estão apresentadas na

Figura 15 juntamente com seus rendimentos.

ESQUEMA 8 – Reação envolvida na obtenção dos derivados mesoiônicos.

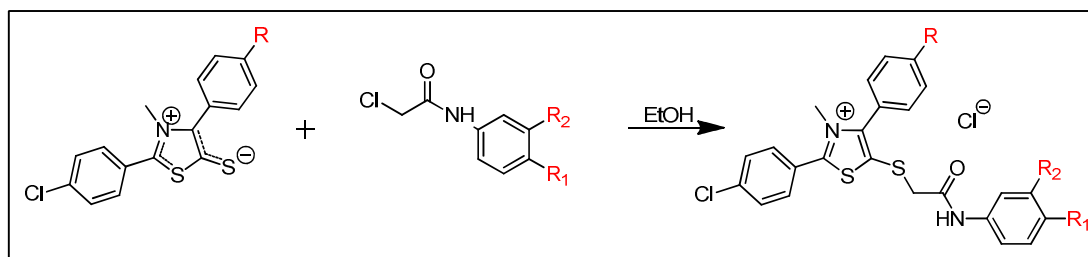
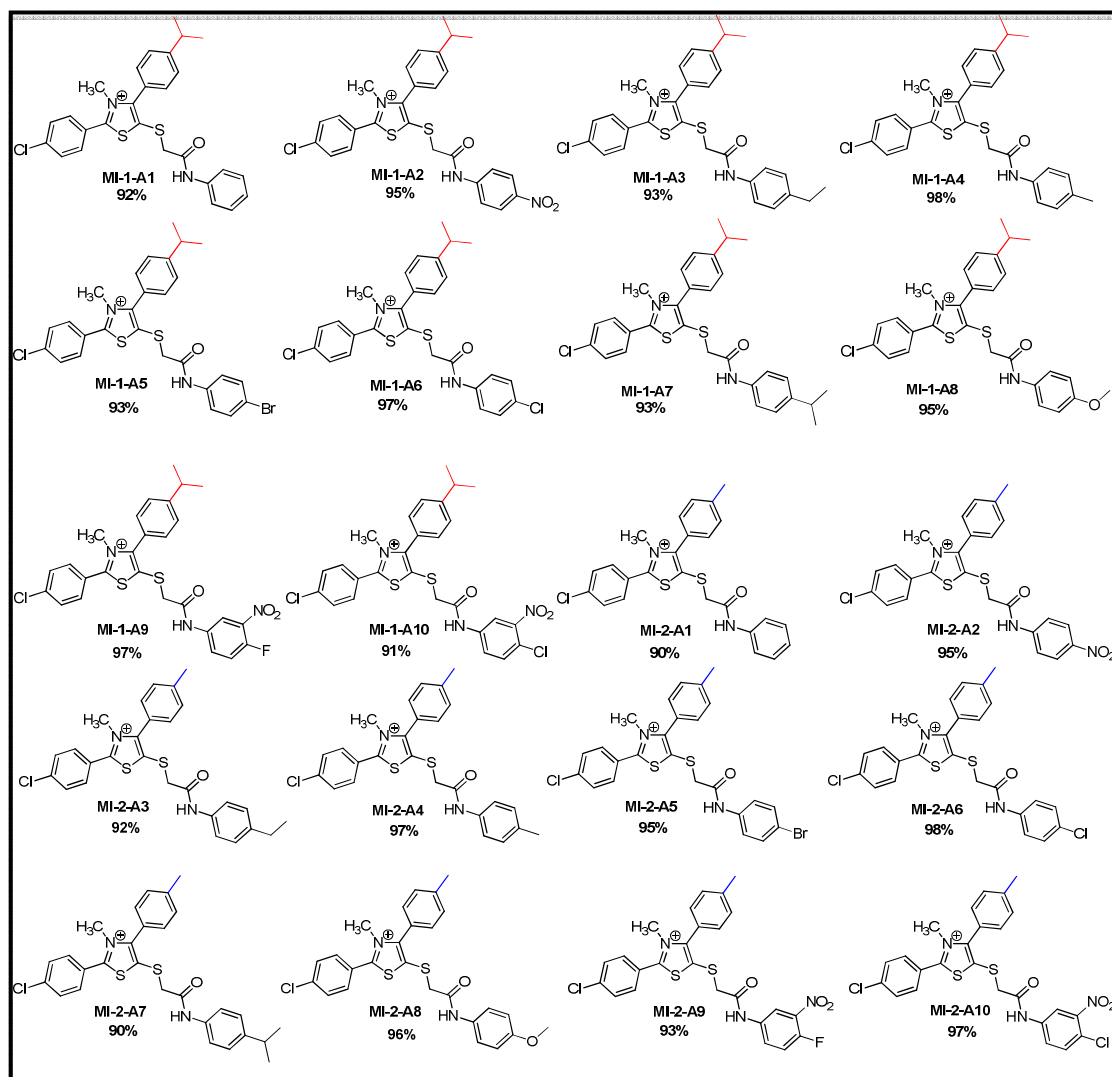
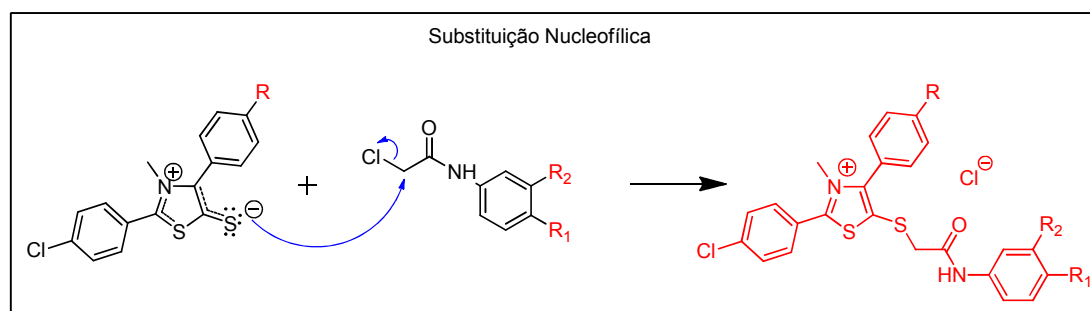


Figura 15: Estruturas e rendimentos dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10** e **MI-2-A1-10**.



O mecanismo de substituição nucleofílica proposto para a formação dos derivados mesoiônicos está apresentado no Esquema 9.

ESQUEMA 9 – Mecanismo proposto para a substituição nucleofílica S_N2 para a formação dos derivados mesoiônicos.



5.2. Determinação estrutural

Todos os espectros citados neste item estão apresentados na seção Espectros na página 103.

5.2.1. Determinação estrutural dos compostos mesoiônicos

No espectro de infravermelho, a formação dos compostos mesoiônicos (**4**) **MI-1** e **MI-2** é comprovada pelo aparecimento de absorção em aproximadamente 1300 cm^{-1} associada ao estiramento das ligações C – S⁻ do grupo tiolato exocíclico. Outras bandas de absorção características de grupos presentes nos compostos mesoiônicos estão apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3 – Principais bandas de absorções dos compostos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2**.

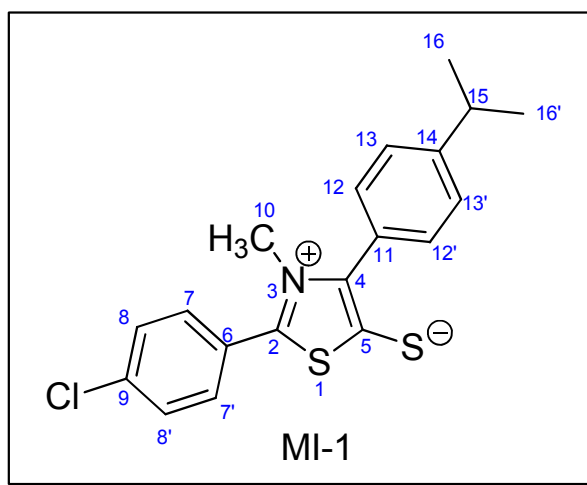
Mesoiônico $\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	MI-1	MI-2
$\nu(\text{C} - \text{H})$ Aromático	3008	3081, 3042, 3011
$\nu(\text{C} - \text{H})$ Alifático	n. obs.	$\nu_{\text{as.}}$ 2990, 2920 $\nu_{\text{s.}}$ 2854
$\nu(\text{C} = \text{C})$ Aromático	1643, 1590, 1484	1659, 1613, 1431
$\nu(\text{C} = \text{N})$	1431	n. obs.
$\nu(\text{C} - \text{N})$	1291	1284
$\nu(\text{C} - \text{S}^-)$	1096	1091
$\nu(\text{C} - \text{Cl})$ Aromático	1045, 1021	1038, 1023
$\nu_{\delta}(\text{C} - \text{H})$ Aromático	834	831
$\nu_{\omega}(\text{C} - \text{H})$ Aromático	532	509
$\nu_{\omega}(\text{C} = \text{C})$ Aromático		

ν : deformação axial; $\nu_{\text{s.}}$: deformação axial simétrica; $\nu_{\text{as.}}$: deformação axial assimétrica; ν_{δ} : deformação angular no plano; ν_{ω} : deformação angular fora do plano; n. obs: não observado

Nos espectros de RMN, os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos dos compostos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2** foram atribuídos com base nos dados obtidos em cinco experimentos: ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC e HMBC.

As atribuições para o mesoiônico **MI-1** obedecem a numeração apresentada na Figura 16 e os deslocamentos químicos estão apresentados na Tabela 4.

FIGURA 16 – Mesoionico **MI-1** com as numerações utilizadas para as atribuições dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .



Para o composto mesoiônico **MI-1**, o espectro de RMN ^{13}C mostrou a presença de doze sinais de carbono: cinco sinais correspondentes a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 , três sinais de carbonos alifáticos do tipo sp^3 (dois carbonos trihidrogenados e um monohidrogenado) e quatro sinais de carbonos aromáticos do tipo sp^2 . Dois picos não foram observados, contudo, essa ausência não atrapalha a identificação do composto.

Já o espectro de RMN ^1H do mesmo mesoiônico apresentou: um dubleto intenso com integral para 6H e um septeto com integral para 1H referente ao grupo isopropil (H-15 e H-16,16') em δ 1,19 e 2,86 ppm, respectivamente. A expansão do espectro na região de aromáticos (δ 7,23 – 7,62 ppm) revelou quatro dubletos com integral para 2H cada referentes aos hidrogênios H-7,7'; H-8,8'; H-12,12' e H-13,13' dos anéis benzênicos.

O espectro bidimensional de correlação heteronuclear a uma ligação (HSQC – $^1J_{\text{CH}}$) permitiu o assinalamento inequívoco dos sinais de hidrogênio e carbono descritos acima e na tabela abaixo: δ 1,19 ppm (H-16,16') com 23,88 ppm (C-16,16'); δ 2,88 ppm (H-15) com 34,12 ppm (C-15); δ 3,65 ppm (H-10) com 41,10 ppm (C-10); δ 7,23 ppm (H-13,13') com 127,16 ppm (C-13,13'); δ 7,45 ppm (H-8,8') com 130,08 ppm (C-8,8'); δ 7,51 ppm (H-12,12') com 131,40 ppm (C-12,12') e δ 7,62 ppm (H-7,7') com 131,23 ppm (C-7,7').

O espectro bidimensional de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e $^3J_{\text{CH}}$) permitiu atribuir os acoplamentos entre ^1H e ^{13}C : δ 1,19 ppm (H-

16,16') com 34,12 ppm (C-15) e 150,65 ppm (C-14); δ 2,86 ppm (H-15) com 23,88 ppm (C-16,16'), 127,16 ppm (C-13,13') e 150,65 ppm (C-14); δ 3,65 ppm (H-10) com 143,50 ppm (C-4); δ 7,23 ppm (H-13,13') com 34,12 ppm (C-15) e 126,60 ppm (C-11); δ 7,45 ppm (H-8,8') com 125,24 ppm (C-6), 131,23 ppm (C-7,7') e 138,48 ppm (C-9); δ 7,51 ppm (H-12,12') com 131,40 ppm (C-12,12'), 143,59 ppm (C-4) e 150,65 ppm (C-14); δ 7,62 ppm (H-7,7') com 130,08 ppm (C-7,7') e 138,48 ppm (C-9).

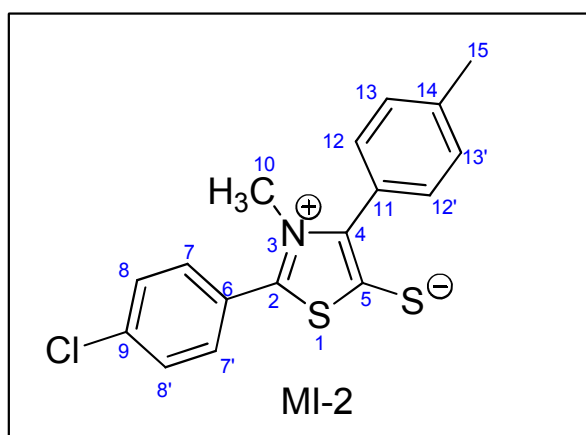
TABELA 4 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em CDCl_3 do mesoiônico **MI-1**. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Átomo	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	HMBC $\delta(^2J \text{ e } ^3J)$
2	n. obs.	–	–
4	143,59	–	3,65 (^3J C-10); 7,51 (^3J C-12,12')
5	n. obs.	–	–
6	125,24	–	7,45 (^3J C-8,8')
7, 7'	131,23	7,62 d ($J = 7,4$)	7,45 (^2J C-8,8'); 7,62 (^3J C-7,7')
8, 8'	130,08	7,45 d ($J = 7,4$)	7,45 (^3J C-8,8'); 7,62 (^2J C-7,7')
9	138,48	–	7,45 (^2J C-8,8'); 7,62 (^3J C-7,7')
10	41,10	3,65 s	–
11	126,60	–	7,23 (^3J C-13,13')
12, 12'	131,40	7,51 d ($J = 7,8$)	7,51 (^3J C-12,12')
13, 13'	127,16	7,23 d ($J = 7,6$)	2,86 (^3J C-15)
14	150,65	–	1,19 (^3J C-16,16'); 2,86 (^2J C-15); 7,51 (^3J C-12,12')
15	34,12	2,86 d ($J = 13,8$ e $7,0$)	1,19 (^2J C-16,16'); 7,23 (^3J C-13,13')
16, 16'	23,88	1,19 d ($J = 6,9$)	2,86 (^2J C-15)

s: singleto; d: dubleto; sept: septeto; n. obs.: não observado; –: inexistente

As atribuições para o mesoiônico **MI-2** obedecem a numeração apresentada na Figura 17 e os deslocamentos químicos estão apresentados na Tabela 5.

FIGURA 17 – Mesoiônico **MI-2** com as numerações utilizadas para as atribuições dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .



Para o mesoiônico **MI-2**, o espectro de RMN ^{13}C mostrou a presença de dez sinais de carbono: quatro sinais correspondentes a carbonos não hidrogenados do tipo sp^2 , dois sinais de carbonos alifáticos do tipo sp^3 (dois carbonos trihidrogenados) e quatro sinais de carbonos aromáticos do tipo sp^2 .

O espectro de RMN ^1H apresentou: um singlete intenso com integral para 3H referente ao grupo metil (H-15) em δ 2,34 ppm. A expansão do espectro na região de aromáticos (δ 7,19 – 7,75 ppm) revelou quatro dubletos com integral para 2H cada referentes aos hidrogênios H-7,7'; H-8,8'; H-12,12' e H-13,13' dos anéis benzênicos.

O espectro bidimensional de correlações heteronucleares a uma ligação (HSQC – $^1J_{\text{CH}}$) permitiu a atribuição correta dos sinais de hidrogênio e carbono descritos acima e na tabela abaixo: δ 2,34 ppm (H-15) com 21,65 ppm (C-15); δ 3,70 ppm (H-10) com 40,96 ppm (C-10); δ 7,19 ppm (H-13,13') com 129,81 ppm (C-13,13'); δ 7,52 ppm (H-8,8') com 130,07 ppm (C-8,8'); δ 7,55 ppm (H-12,12') com 131,37 ppm (C-12,12') e δ 7,75 ppm (H-7,7') com 131,49 ppm (C-7,7').

O espectro bidimensional de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e $^3J_{\text{CH}}$) permitiu atribuir inequivocadamente os acoplamentos entre ^1H e ^{13}C : δ 2,34 ppm (H-15) com 129,81 ppm (C-13,13') e 140,63 ppm (C-14); δ 7,19 ppm (H-13,13') com 21,65 ppm (C-15), 124,91 ppm (C-11) e 131,37 ppm (C-12,12'); δ 7,52 ppm (H-8,8') com 125,64 ppm (C-6); δ 7,55 ppm (H-12,12') com 129,81 ppm (C-13,13') e 140,63 ppm (C-14); δ 7,75 ppm (H-7,7') com 130,07 ppm (C-8,8') e 138,95 ppm (C-9).

TABELA 5 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em CDCl_3 do mesoiônico **MI-2**. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Átomo	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	HMBC $\delta(^2J \text{ e } ^3J)$
2	n. obs.	–	–
4	n. obs.	–	–
5	n. obs.	–	–
6	125,64	–	7,52 ($^3J_{\text{C-8,8'}}$)
7, 7'	131,49	7,75 d ($J = 8,5$)	–
8, 8'	130,07	7,52 d	7,75 ($^2J_{\text{C-7,7'}}$)
9	138,95	–	7,75 ($^3J_{\text{C-7,7'}}$)
10	40,96	3,70 s	–
11	124,91	–	7,19 ($^3J_{\text{C-13,13'}}$)
12, 12'	131,37	7,55 d ($J = 8,1$)	7,19 ($^2J_{\text{C-13,13'}}$)
13, 13'	129,81	7,19 d ($J = 7,8$)	2,34 ($^3J_{\text{C-15}}$); 7,55 ($^2J_{\text{C-12,12'}}$) (^3J)
14	140,63	–	2,34 (C-15) (^2J); 7,55 (C-12,12') (^3J)
15	21,65	2,34 s	7,19 ($^3J_{\text{C-13,13'}}$)

s: singlete; d: dublete; n. obs.: não observado; –: inexistente

Como pode ser visto na Tabela 5 e no espectro de RMN ^{13}C , os picos referentes aos carbonos (C-2, C-4 e C-5) do anel mesoiônico não foram observados. Apesar do assinalamento destes carbonos serem de grande importância para comprovar a ciclização do anel mesoiônico, os dados do espectro de infravermelho deste composto (Tabela 3) apresentam indícios suficientes para acreditar que ocorreu a ciclização e formação do anel mesoiônico.

Além das técnicas espectrométricas utilizadas neste trabalho para caracterizar os compostos sintetizados, a mudança de coloração também é um indício da formação do produto desejado. Na ciclização, ciclodesidratação, cicloadição e cicloreversão 1,3-dipolar dos intermediários *N*-metil-*N*-aril-C-arilglicina (**2**) para a formação dos compostos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2** se observa a mudança de um sólido branco com aspecto pegajoso característico dos intermediários para um sólido vermelho, Figura 18, cor característica dos compostos mesoiônicos.

FIGURA 18 – Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-4-(4-isopropilfenil)-3-metil-1,3-tiazólio-5-tiolato sintetizado para este trabalho com a cor avermelhada característica desses compostos.



5.2.2. Determinação estrutural das acetamidas substituídas

No espectro de infravermelho, o desaparecimento de uma banda em torno de 1619 cm^{-1} , característica de deformação axial de N – H de aminas primárias, acompanhada do aparecimento da banda em torno de $1200 - 1300\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo $\text{C}_{\text{Alif.}} - \text{Cl}$ e da banda característica de $\text{C} = \text{O}$ de amida em torno de 1670 cm^{-1} fornece fortes indícios de que a formação das acetamidas substituídas foram obtidas com êxito.

Outras bandas de absorção características de grupos presentes nos acetamidas substituídas sintetizadas neste trabalho são: três bandas em torno de 1597, 1570 e

Os assinalamentos dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN das acetamidas substituídas obedecem a numeração da Figura 19.

Chemical structure A1-10 is a benzamide derivative. It features a benzene ring substituted with an amide group (-NH-C(=O)-CH₂-Cl) and two other substituents, R₁ and R₂. The numbering of the atoms is as follows: 1 for the carbonyl carbon, 2 for the methylene carbon, 3 for the nitrogen, 4 for the ipso carbon of the amide group, 5 for the ortho carbon relative to the amide group, 6 for the carbon bearing R₂, 7 for the carbon bearing R₁, 8 for the meta carbon relative to the amide group, and 9 for the para carbon relative to the amide group.

Para todas as acetamidas se observa um pico em torno de δ 43 ppm referente a um carbono sp^3 bi-hidrogenado (C-2) e outro pico entre δ 163 – 166 ppm característico de C = O do grupo amida (C-1). Os picos adicionais das acetamidas **A3**, **A4**, **A7** e **A8** são referentes aos grupos etil, metil, isopropil e metóxi respectivamente e para no caso da acetamida **A10** é devido a presença de um grupo substituinte em C-6, o que torna este carbono diferente de C-8. O espectro da acetamida **A9** apresenta mais sinais do que o esperado devido aos acoplamentos de $^{13}C - ^{19}F$. Dessa forma se observa dubletos com deslocamentos médio em δ 150,81 ppm com $^1J_{CF} = 257,5$ Hz para C-7; δ 136,32 ppm com $^2J_{CF} = 8,0$ Hz para C-6; δ 135,30 ppm com $^4J_{CF} = 3,0$ Hz

para C-4; δ 126,73 ppm com $^3J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz para C-9; δ 118,94 ppm com $^2J_{\text{CF}} = 22,0$ Hz para C-8 e δ 115,88 ppm com $^3J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz para C-5.

TABELA 6 – Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 e DMSO para as acetamidas substituídas **A1-10**. Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Compostos/ Átomos	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
1	164,01	165,62	163,89	163,86	164,83	164,81	163,87	163,89	165,36	165,54
2	43,00	43,62	43,00	42,66	43,56	43,54	43,01	42,97	43,45	43,42
3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
4	136,77	144,61	134,37	135,11	137,83	137,44	134,42	129,79	135,30 ($^4J = 3,5$)	138,33
5	120,27	119,10	120,45	120,35	121,28	120,92	120,47	122,22	115,88 ($^3J = 3,0$)	115,76
6	129,22	125,07	128,56	129,73	131,71	128,81	127,16	114,34	136,32 ($^2J = 8,0$)	147,28
7	125,35	142,62	141,57	134,21	115,51	127,45	146,19	157,16	150,81 ($^1J = 257,5$)	119,16
8	129,22	125,07	128,56	129,73	131,71	128,81	127,16	114,35	118,94 ($^2J = 22,0$)	132,20
9	120,27	119,10	120,45	120,35	121,28	120,92	120,47	122,22	126,73 ($^3J = 8,0$)	124,27
CH	–	–	–	–	–	–	33,76	–	–	–
CH₂	–	–	28,45	–	–	–	–	–	–	–
CH₃	–	–	15,72	21,02	–	–	24,12	55,61	–	–

–: inexistente.

Os espectros de RMN ^1H das acetamidas substituídas **A1-10** apresentaram um singlete com δ 4,15 – 4,36ppm com integral para dois hidrogênios referente a H-2 e um singlete em torno de δ 8,20 – 10,92 ppm com integral para um hidrogênio referente ao hidrogênio do grupo amida (H-1).

No espectro da acetamida **A3** se observa um singlete e um quarteto com integral para três e dois hidrogênios (CH_3 e CH_2 respectivamente) em δ 1,22 e 2,63 ppm, respectivamente, referente ao grupo etil ligado ao anel aromático; para a acetamida **A4** aparece um singlete em torno de δ 2,33 ppm com integral para três hidrogênios referente ao grupo metil; para a acetamida **A6** aparece um dubleto e um septeto em δ 1,24 e 2,90 ppm, respectivamente com integrais para seis e um hidrogênio respectivamente referente ao grupo isopropil e para a acetamida **A7** um singlete δ 3,79 ppm com integral para três hidrogênios devido a $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$.

Os hidrogênios aromáticos foram todos caracterizados com base nos efeitos doadores/retiradores do grupos substituintes ligados ao anel aromático. Todos os deslocamentos estão apresentados na Tabela 7.

TABELA 7 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 e DMSO para as acetamidas substituídas **A1-10**. Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Compostos/ Átomos	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
2	4,16 s	4,36 d ($J = 2,3$)	4,17 s	4,17 s	4,27 s	4,27 s	4,17 s	4,17 s	4,33 s	4,32 s
3	8,28 s	10,92 s	8,23 s	8,21 s	10,45 s	10,45 s	8,21 s	8,20 s	10,81 s	10,87 s
5	7,52 d ($J = 8,0$)	7,85 dt ($J = 10,2$ e $2,7$)	7,44 d ($J = 8,4$)	7,42 d ($J = 8,3$)	7,55 m	7,63 d ($J = 8,8$)	7,45 d ($J = 8,4$)	7,43 d ($J = 8,9$)	8,51 dd ($J = 6,9$ e $2,7$)	8,40 d ($J = 2,3$)
6	7,33 t ($J = 7,8$)	8,26 dt	7,18 d ($J = 8,3$)	7,15 d ($J = 8,2$)	7,55 m	7,40 d ($J = 8,7$)	7,23 t ($J = 6,6$)	6,88 d ($J = 8,9$)	–	–
7	7,15 t ($J = 7,3$)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
8	7,33 t ($J = 7,8$)	8,26 dt	7,18 d ($J = 8,3$)	7,15 d ($J = 8,2$)	7,55 m	7,40 d ($J = 8,7$)	7,23 t ($J = 6,6$)	6,88 d ($J = 8,9$)	7,53 dd ($J = 11,1$ e $9,1$)	7,74 d ($J = 8,8$)
9	7,52 d ($J = 8,0$)	8,26 dt	7,44 d ($J = 8,4$)	7,42 d ($J = 8,3$)	7,55 m	7,63 d ($J = 8,8$)	7,45 d ($J = 8,4$)	7,43 d ($J = 8,9$)	7,89 dt ($J = 9,0$, $3,8$ e $2,9$)	7,81 dd ($J = 8,9$ e $2,4$)
CH	–	–	–	–	–	–	2,90 sept ($J = 13,8$ e $6,9$)	–	–	–
CH ₂	–	–	2,63 q ($J = 7,6$)	–	–	–	–	–	–	–
CH ₃	–	–	1,22 t ($J = 7,6$)	2,33 s	–	–	1,24 d ($J = 6,9$)	3,79 s	–	–

s: singlete; d: dublete; dd: duplo dublete; dt: duplo triplete; t: triplete; sept: septeto; m: multiplete; q: quarteto; –: inexistente

5.2.3. Determinação estrutural dos derivados mesoiônicos

A conversão dos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2** na forma base livre em seus respectivos sais para a formação dos derivados mesoiônicos **MI-1,2-A1-10** é acompanhada pelo desaparecimento da banda $C - S^-$ ($\approx 1290\text{ cm}^{-1}$) presente nos mesoiônicos **MI-1,2** e da banda $C_{\text{Alif.}} - Cl$ ($\approx 1200 - 1300\text{ cm}^{-1}$) presente nas acetamidas substituídas **A1-10**.

Os espectros de infravermelho dos derivados mesoiônicos (**MI-1,2-A-1-10**) mostraram a presença do grupo NH que é indicada por múltiplas bandas na região entre 3427 e 3181 cm^{-1} resultantes de vibrações deformações axiais e ainda pela deformação angular fora do plano em torno de 800 e 700 cm^{-1} ; a absorção característica de $C = O$ apareceu em torno de 1670 cm^{-1} devido ao grupo aromático ligado à porção amida da molécula. A presença dos grupos aromáticos e alifáticos foi indicada através da deformação axial das ligações $C - H$ entre 3170 e 3003 cm^{-1} juntamente com a deformação angular fora do plano destas mesmas ligações em torno de 1090 e 820 cm^{-1} para os grupos aromáticos e pela deformação axial em torno de 2999 e 2860 cm^{-1} para os grupos alifáticos. Observa-se ainda nos espectros as deformações axiais das ligações $C = C$ e $C = N$ dos anéis aromáticos e heterocíclico entre 1612 e 1483 cm^{-1} e a deformação da ligação $N - C$ do grupo $N - CH_3$ entre 1492 e 1408 cm^{-1} .

O grupo NO_2 ligado nas posições *meta* ou *para* no anel aromático dos compostos **MI-1,2-A2,9 e 10** é confirmada por meio de duas bandas intensas: uma em torno 1542 e 1513 cm^{-1} e outra entre 1351 e 1334 cm^{-1} devido às deformações assimétrica e simétrica da ligação $N = O$, respectivamente. O átomo de cloro ligado na posição *para* no anel aromático em todos os compostos é confirmada pela absorção em torno de 1118 e 1053 cm^{-1} . O grupo $C - O - C$, presente nos compostos **MI-1-A8** e **MI-2-A8**, é confirmado por duas absorções, uma em aproximadamente 1250 cm^{-1} e outra em 1022 cm^{-1} , devido às deformações angulares simétrica e assimétrica, respectivamente.

Essas bandas estão apresentadas nas Tabela8 eTabela 9.

Tabela8 – Principais bandas de absorções dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**.

Composto v (cm ⁻¹)	MI-1-A1	MI-1-A2	MI-1-A3	MI-1-A4	MI-1-A5	MI-1-A6	MI-1-A7	MI-1-A8	MI-1-A9	MI-1-A10
v (N – H)	3181	3317 3277	3306 3273	3427 3221	3262 3194	3263 3198	3308 3271	3231 3180	3335 3207	3396 3224
v(C – H) _{Ar.}	3003	3071 3028	3088 3034	3170 3098	3111 3076	3130 3080	3130 3105	3119 3038	3128 3072	3155 3082
v(C – H) _{Alif.}	2958	2939	2965	2961	2999 2953	2951	2926	2958	2943 2860	2958 2866
v(C = O)	1680	1688	1668	1672	1670	1668	1674	1668	1678	1683
v(NO ₂)	–	1624 1294	–	–	–	–	–	–	1624 1247	1599 1271
v(C = C) _{Ar.} v(C = N)	1599 1551 1491	1597 1506	1553 1512	1545 1512	1589 1548 1489	1612 1551 1489	1612 1549 1512	1606 1548 1510	1608 1535 1492	1535 1483
v(C – N)	1442 1404	1408 1338	1450 1404	1458 1406	1433 1394	1440 1401	1446 1408	1492 1410	1439 1402	1402 1327
v(C – Cl) _{Ar.}	1092	1111	1118	1091	1072	1095	1053	1063	1078	1091
v(C – Br) _{Ar.}	–	–	–	–	1112	–	–	–	–	–
v(C – F) _{Ar.}	–	–	–	–	–	–	–	–	1190	–
v(C – NO ₂) _{Ar.}	–	850	–	–	–	–	–	–	885	887
v(C – O – C)	–	–	–	–	–	–	–	1240 1091	–	–
v _δ (C – H) _{Ar.}	1001	1009	962	1016	1011	1012	1018	1018	960	1008
v _ω (C – H) _{Ar.}	922	922	920	928	n. obs.	920	921	958	901	956

v: deformação axial; v_s: deformação axial simétrica; v_{as}: deformação axial assimétrica; v_g: deformação angular no plano; v_o: deformação angular fora do plano; n. obs: não observado; –: inexistente

TABELA 9 – Principais bandas de absorções dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**.

Composto v (cm ⁻¹)	MI-2-A1	MI-2-A2	MI-2-A3	MI-2-A4	MI-2-A5	MI-2-A6	MI-2-A7	MI-2-A8	MI-2-A9	MI-2-A10
v(N – H)	3395 3235	3192	3416 3227	3370 3231	3416 3227	3406 3233	3414 3235	3234	3184	3414 3236
v(C – H) _{Ar.}	3009	3007	3090 3011	3173 3022	3165 3091	3173 3098	3090 3022	3179 3116	3115 3032	3082 3018
v(C – H) _{Alif.}	2957	2926	2922 1868	2992	2981 2920	2920	2922	2994 2833	2924 2856	2920 2854
v(C = O)	1674	1691	1670	1672	1682	1674	1668	1668	1680	1681
v(NO ₂)	–	1624 1294	–	–	–	–	–	–	–	1599 1267
v(C = C) _{Ar.} v(C = N)	1597 1549 1491	1595 1506	1541 1512	1545 1512	1589 1539 1487	1595 1543 1491	1614 1543 1512	1608 1550 1510	1610 1591 1535	1535 1483
v(C – N)	1440 1402	1408 1330	1458 1412	1449 1404	1394 1319	1398 1329	1491 1411	1491 1406	1491 1406	1402 1325
v(C – Cl) _{Ar.}	1089	1111	1119	1092	1070	1092	1055	1089	1091	1092
v(C – Br) _{Ar.}	–	–	–	–	1117	–	–	–	–	–
v(C – F) _{Ar.}	–	–	–	–	–	–	–	–	1190	–
v(C – NO ₂) _{Ar.}	–	853	–	–	–	–	–	–	885	887
v(C – O – C)	–	–	–	–	–	–	–	1236 1030	–	–
v _δ (C – H) _{Ar.}	1009	1014	999	1016	1009	1013	1016	1018	1016	1016
v _ω (C – H) _{Ar.}	953	960	958	956	959	960	957	956	1001	956

v: deformação axial; v_s: deformação axial simétrica; v_{as}: deformação axial assimétrica; v_δ: deformação angular no plano; v_ω: deformação angular fora do plano; n. obs: não observado; –: inexistente

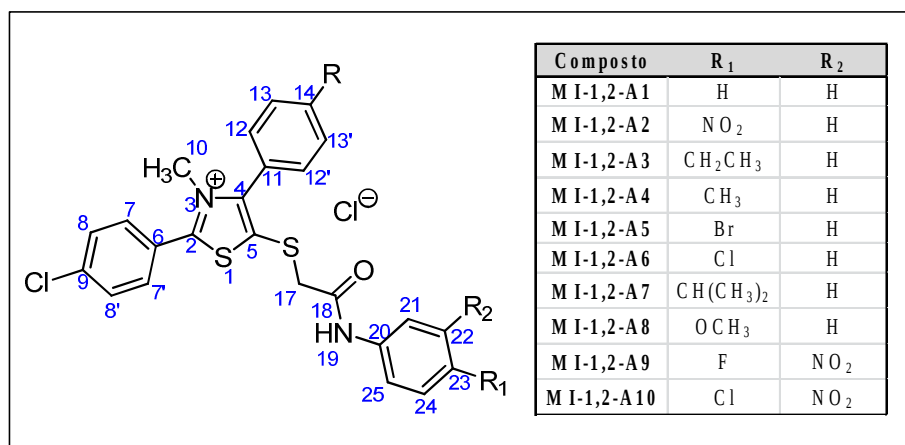
A mudança de coloração de vermelho (Figura 18), cor característica dos compostos mesoiônicos na forma de base livre, para amarelo alaranjado (Figura 20) é outro indício da adição da acetamida ao mesoiônicos.

FIGURA 20 – Derivado mesoiônico cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-1-A2**) com colocação diferente ao do mesoiônico de partida.



Os assinalamentos dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN dos derivados mesoiônicos obedecem a numeração da Figura 21.

FIGURA 21 – Derivados mesoiônicos com a numeração para o assinalamento dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN.



5.2.3.1. Determinação dos derivados mesoiônicos MI-1-A1-10

Os espectros de RMN ¹³C – APT dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**, cujos valores dos deslocamentos estão listados na Tabela 10, mostraram a presença de 20 sinais quando R₂ = H (**MI-1-A1-8**) e 22 sinais quando R₂ ≠ H (**MI-1-A9,10**). Esses sinais foram atribuídos da seguinte maneira: quatro sinais na região dos carbonos alifáticos sendo dois referentes a carbonos trihidrogenados (C-10, C-16 e C-16') e dois referentes a carbonos sp³ – um monohidrogenado (C-15) e outro bihidrogenado (C-17). Nos espectros dos compostos **MI-1-A3** e **MI-1-A7**, dois sinais adicionais foram identificados nesta mesma região e são referentes aos grupos etil e isopropil,

respectivamente, ligados na posição *para* do anel aromático da porção da acetamida, enquanto que nos espectros dos compostos **MI-1-A4** e **MI-1-A8** apenas um sinal a mais foi identificado e é atribuído aos grupos metil e metóxi, respectivamente, ligados na mesma posição descrita acima. Desses 20 e 22 sinais, 12 (**MI-1-A1-8**) e 14 (**MI-1-A10**) sinais, respectivamente, se encontram na região característica dos carbonos aromáticos: sete monohidrogenados e cinco não hidrogenados para **MI-1-A1**; seis monohidrogenados e seis não hidrogenados para **MI-1-A2-8**; sete monohidrogenados e sete não hidrogenados para **MI-1-A10**. Ainda na região característica dos aromáticos se encontra um sinal característico de C = O do grupo amida (C-18) e três sinais do anel heretocíclico (C-2, C-4 e C-5). Para o composto **MI-1-A9** se observa mais sinais do que o esperado e isso acontece devido aos acomplamentos de $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$ e são dubletos pertencentes ao *p*-fluoro-*m*-nitro-benzeno substituído em uma ligação $^1J_{\text{CF}} = 260 \text{ Hz}$; duas ligações $^2J_{\text{CF}} = 22 \text{ Hz}$; três ligações $^3J_{\text{CF}} = 7,5 \text{ Hz}$ e quatro ligações $^4J_{\text{CF}} = 3,5 \text{ Hz}$, que foram atribuídos ao acoplamento de C – F em δ 151,48 (C-23); em δ 118,18 (C-24); em δ 127,24 (C-25) e em δ 135,69 (C-20) ppm, respectivamente.

TABELA 10 – Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos **MI-1-A-1-10**. Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Compostos/Átomos	MI-1-A1	MI-1-A2	MI-1-A3	MI-1-A4	MI-1-A5	MI-1-A6	MI-1-A7	MI-1-A8	MI-1-A9	MI-1-A10
2	170,21	170,82	170,21	170,34	170,52	170,53	170,13	170,23	170,77	170,97
4	140,28	153,02	152,65	152,63	154,46	152,87	152,62	154,06	153,03	155,14
5	n. obs.	n. obs.	136,62	133,84	131,86	131,84	136,58	132,29	136,87	131,36
6	123,59	123,41	123,64	123,61	123,54	123,50	123,62	123,83	123,38	123,38
7,7'	131,14	131,45	131,68	131,68	131,59	131,53	131,69	131,63	131,48	130,88
8,8'	130,27	130,4	130,26	129,14	130,38	130,40	130,24	130,29	130,46	130,53
9	138,93	140,65	140,26	140,24	140,47	140,50	140,22	140,29	140,57	140,66
10	40,92	40,90	40,88	40,95	40,85	40,91	40,95	40,84	40,91	40,86
11	123,79	123,52	123,84	123,83	123,70	123,64	123,83	123,84	123,60	123,59
12,12'	130,89	130,88	130,92	130,92	130,89	130,88	130,91	130,91	130,84	131,46
13,13'	127,54	127,59	126,55	127,60	127,58	127,60	126,54	127,57	127,60	127,62
14	152,68	155,01	154,00	154,24	152,84	154,57	153,77	152,69	154,69	153,15
15	34,21	34,21	34,20	34,20	34,21	34,20	33,67	34,26	34,20	34,24
16,16'	23,76	23,75	24,17	23,78	23,75	23,76	23,76	23,77	23,74	23,76
17	42,24	42,34	42,32	42,09	42,38	42,38	42,23	42,29	42,09	42,26
18	166,81	167,69	166,53	166,90	166,86	166,83	166,53	166,24	167,21	167,31
20	132,04	145,09	132,12	126,18	138,2	137,62	132,15	n. obs.	135,69 ($^4J_{\text{CF}} = 3,50$)	138,84
21	120,28	119,96	120,35	120,30	121,91	121,54	120,33	132,29	116,95	116,37
22	128,69	124,69	127,55	130,30	131,56	128,66	127,52	121,70	137,03	148,08
23	124,09	143,34	144,66	131,97	116,63	128,94	144,66	113,81	151,48 ($^1J_{\text{CF}} = 260,0$)	120,77
24	128,69	124,69	127,55	130,30	131,56	128,66	127,52	156,12	118,18 ($^2J_{\text{CF}} = 22,0$)	131,52
25	120,28	119,96	120,35	120,30	121,91	121,54	120,33	113,81	127,24 ($^3J_{\text{CF}} = 7,5$)	124,71
CH	–	–	–	–	–	–	34,17	121,70	–	–
CH₂	–	–	33,68	–	–	–	–	–	–	–
CH₃	–	–	23,77	21,09	–	–	24,15	–	–	–

n. obs.: não observado; –: inexistente

Os espectros de RMN ^1H , cujos valores dos deslocamentos estão listados na Tabela 11, apresentaram dois singletos intensos na região característica dos alifáticos com δ 1,19 – 1,27 ppm e integral para seis hidrogênios (H-16 e H-16'), um septeto com δ 2,22 – 2,97 ppm com integral para um hidrogênio (H-15), ambos referentes aos hidrogênios do grupo isopropil; dois singletos com δ 3,60 – 3,95 ppm com integral para dois e três hidrogênios, respectivamente (H-17 e H-10). No espectro do composto **MI-1-A3**, devido a $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, os sinais referentes aos hidrogênios do grupo isopropil (H-15 e H-16,16') aparecem como multipletos e duplo dubleto, respectivamente. Já no espectro do composto **MI-1-A4**, um singlete aparece a mais em torno de δ 2,25 ppm. devido a $R_1 = \text{CH}_3$. No espectro do composto **MI-1-A7**, as integrais para os hidrogênios do grupo isopropil (H-15 e H-16,16') são para doze hidrogênios para o CH_3 e dois hidrogênio para o CH devido a $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$. No espectro do composto **MI-1-A8** se observa mais um sinal em δ 3.75 ppm com integral para três hidrogênios do grupo metóxi em R_1 . Em todos os espectros se observa a presença de um singlete em torno de δ 10,81 – 11,61 ppm com integral para um hidrogênio referente ao hidrogênio do grupo amida (H-19).

TABELA 11 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos **MI-1-A-1-10**. Os deslocamentos química (δ) estão em ppm. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Compostos/ Átomos	MI-1-A1	MI-1-A2	MI-1-A3	MI-1-A4	MI-1-A5	MI-1-A6	MI-1-A7	MI-1-A8	MI-1-A9	MI-1-A10
7,7'	7,86 – 7,93 t ($J = 7,3$)	7,87 d ($J = 8,4$)	7,87 d ($J = 8,3$)	7,83 d ($J = 6,2$)	7,86 m ($J = 8,3$)	7,81 - 7,87 dd ($J = 8,5$ e 3,6)	7,87 d ($J = 8,0$)	7,86 d ($J = 8,4$)	7,89 d ($J = 8,5$)	7,87 d ($J = 8,6$)
8,8'	7,60 d ($J = 8,1$)	7,66 dd ($J = 10,7$ e 8,3)	7,55 d ($J = 8,2$)	7,52 - 7,55 d ($J = 6,1$)	7,59 m ($J = 8,3$)	7,58 - 7,69 dd ($J = 15,1$ e 8,0)	7,55 d ($J = 7,9$)	7,57 d ($J = 8,4$)	7,60 - 7,71 dd ($J = 8,5$)	7,64 d ($J = 8,4$)
10	3,84 s	3,81s	3,80 s	3,76 s	3,80 s	3,80 s	3,80 s	3,80 s	3,82 s	3,81 s
12,12'	7,73 d ($J = 7,9$)	7,66 dd ($J = 10,7$ 8,3)	7,71 t ($J = 7,1$)	7,69 d ($J = 8,2$)	7,68 d ($J = 8,1$)	7,58 - 7,69 dd ($J = 15,1$ e 8,0)	7,67 - 7,74 t ($J = 6,8$)	7,72 d ($J = 12,2$ e 8,6)	7,60 - 7,71 dd ($J = 8,5$)	7,69 d ($J = 8,3$)
13,13'	7,28 – 7,34 m	7,29 d ($J = 3,6$)	7,29 d ($J = 3,8$)	7,52 - 7,55 d ($J = 6,1$)	7,28 d ($J = 8,8$)	7,29 d ($J = 6,7$)	7,27 d ($J = 6,6$)	7,31 d ($J = 8,2$)	7,33 d ($J = 8,1$)	7,33 d ($J = 8,1$)
15	2,98 sept	2,94 sept ($J = 13,8$ e 6,9)	3,00 - 2,74 m	2,92 sept ($J = 13,8$ e 6,8)	2,95 sept	2,95 sept ($J = 13,8$ e 6,9)	2,89 sept ($J = 20,6$, 13,7 e 6,8)	2,94 sept ($J = 13,8$ e 6,9)	2,96 sept ($J = 13,7$ e 6,8)	2,97 sept ($J = 13,8$ e 6,9)
16,16'	1,30 d ($J = 6,9$)	1,26 d ($J = 6,9$)	1,23 dd ($J = 10,3$ e 6,9)	1,23 d ($J = 6,9$)	1,27 d ($J = 6,9$)	1,27 d ($J = 6,9$)	1,23 dd ($J = 9,8$ e 7,0)	1,28 d ($J = 6,9$)	1,27 d ($J = 6,9$)	1,28 d ($J = 6,9$)
17	3,79 s	3,70 s	3,72 s	3,72 s	3,68 s	3,68 s	3,73 s	3,69 s	3,67 s	3,64 s
19	11,02 s	11,58 s	10,83 s	10,96 s	11,06 s	11,00 s	10,85 s	10,81 s	11,55 s	11,61 s
21	7,28 – 7,34 m	8,11 s	7,71 t ($J = 7,1$)	7,26 d ($J = 7,1$)	7,79 m ($J = 8,7$)	7,81 - 7,87 dd ($J = 8,5$ e 3,6)	7,67 - 7,74 t ($J = 6,8$)	7,72 d ($J = 12,2$ e 8,6)	8,73 dd ($J = 6,8$ e 2,5)	8,60 d ($J = 2,5$)
22	7,86 – 7,93 t ($J = 7,3$)	8,11 s	7,09 d ($J = 8,4$)	7,02 d ($J = 8,1$)	7,34 m ($J = 8,7$)	7,19 d ($J = 8,8$)	7,09 d ($J = 8,3\text{Hz}$)	6,77 d ($J = 9,0$)	–	–
23	7,09 t ($J = 7,3$)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
24	7,86 – 7,93 t ($J = 7,3$)	8,11 s	7,09 d ($J = 8,4$)	7,02 d ($J = 8,1$)	7,34 m ($J = 8,7$)	7,19 d ($J = 8,8$)	7,09 d ($J = 8,3$)	6,77 d ($J = 9,0$)	7,14 t	7,37 d ($J = 8,8$)
25	7,28 – 7,34 m	8,11 s	7,71 t ($J = 7,1$)	7,26 d ($J = 7,1$)	7,79 m ($J = 8,7$)	7,81 - 7,87 dd ($J = 8,5$ e 3,6)	7,67 - 7,74 t ($J = 6,8$)	7,72 d ($J = 12,2$ e 8,6)	8,14 m	8,08 dd ($J = 8,8$ e 2,5)
CH	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

s: singlete; d: dublete, dd: duplo dublete; t: tripleto; sept: septeto; m: multiplete; –: inexistente.

Continuação da Tabela 11.

CH₂	–	–	3,00 - 2,74 m	–	–	–	2,89 sept (<i>J</i> = 20,6, 13,7 e 6,8)	–	–	–
CH₃	–	–	1,23 dd (<i>J</i> = 10,3 e 6,9)	–	–	–	1,23 dd (<i>J</i> = 9,8 e 7,0)	3,76 s	–	–

s: singleto; d: dubleto, dd: duplo dubleto; t: tripleto; sept: septeto; m: multipeto; –: inexistente.

A fim de comprovar que as atribuições descritas nas Tabela 10 e Tabela 11 foram feitas de maneira correta, principalmente com relação aos deslocamentos dos anéis aromáticos, espectros bidimensionais que mostram as correlações entre os átomos de hidrogênio e carbono a uma, duas e três ligações, bem como a interação entre átomos de hidrogênios vizinhos, de alguns derivados mesoiônicos foram feitos e estão apresentados abaixo.

5.2.3.1.1. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio - **MI-1-A5**

A análise dos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e ^3J), associadas às informações dos espectros COSY e HSQC (^1J), cujas correlações estão apresentadas na Tabela 12, foi essencial para o correto assinalamento dos deslocamentos químicos, principalmente do anel mesoiônico e dos anéis benzênicos, cujos valores estão apresentados nas Tabela 10 e Tabela 11.

Os hidrogênios H-10 do grupo N – CH₃, bem como os hidrogênios H-7,7' do anel benzênico, estão a três ligações do C-2 do anel mesoiônico, sendo possível identificar o deslocamento referente a este carbono como sendo em δ 170,52 ppm. Os hidrogênios H-10 se correlacionam ainda com um carbono em δ 154,46 ppm, sendo portanto referente a C-4. O outro carbono do anel mesoiônico (C-5) foi atribuído devido a correlação com o hidrogênio H-17 da porção acetamida, que também se correlacionou com o carbono C-18 da carbonila. Já os carbonos C-6, C-9, C-11, C-21, C-22, C-24 e C-25 tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico.

TABELA 12 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico **MI-1-A5**.

Hidrogênio	COSY $\delta(^1\text{H})$	HSQC $\delta(^1\text{J})$	HMBC $\delta(^2\text{J e } ^3\text{J})$
7, 7'	H-8,8'	C-7,7'	C-2 (^3J); C-7,7' (^3J); C-9 (^3J)
8, 8'	H-7,7'	C-8,8'	C-6 (^3J); C-8,8' (^3J); C-9 (^2J)
10	–	C-10	C-2 (^3J); C-4 (^3J)
12, 12'	H-13,13'	C-12,12'	C-4 (^3J); C-12,12' (^3J); C-14 (^3J)
13, 13'	H-12,12'	C-13,13'	C-11 (^2J); C-13,13' (^3J); C-15 (^3J)
15	H-16,16'	C-15	C-13 (^3J); C-14 (^2J); C-16,16' (^2J)
16,16'	H-15	C-16,16'	C-14 (^3J); C-15 (^2J); C-16,16' (^3J)
17	–	C-17	C-5 (^3J); C-18 (^2J)
19	–	–	C-18 (^2J); C-20 (^2J); C-21 (^3J); C-25 (^3J)
21	H-22	C-25	C-23 (^3J); C-25 (^3J)
22	H-21	C-24	C-20 (^3J); C-21 (^2J); C-23 (^2J)
24	H-25	C-22	C-20 (^3J); C-22 (^3J); C-23 (^2J); C-25 (^2J)
25	H-24	C-21	C-21 (^3J); C-23 (^3J)

–: inexistente.

5.2.3.1.2. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio - **MI-1-A8**

As correlações com base na análise dos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e ^3J), associadas às informações dos espectros COSY e HSQC (^1J) estão apresentadas na Tabela 13 e corroboram com o assinalamento dos deslocamentos químicos apresentados nas Tabela 10 e Tabela 11.

Como discutido para o derivado mesoiônico **MI-1-A5**, os hidrogênios H-10 do grupo N – CH₃, bem como os hidrogênios H-7,7' do anel benzênico se correlacionaram com o carbono C-2 do anel mesoiônico, sendo o maior deslocamento químico (δ 170,23 ppm) no espectro o referente a este átomo. O carbono C-5 do anel mesoiônico foi atribuído devido a correlação com o hidrogênio H-17 da porção acetamida, que também se correlacionou com o carbono C-18 da carbonila. Já os carbonos C-6, C-9, C-11, C-20, C-21, C-23 e C-25 tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico.

TABELA 13 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico **MI-1-A8**.

Hidrogênio	COSY $\delta(^1\text{H})$	HSQC $\delta(^1\text{J})$	HMBC $\delta(^2\text{J e } ^3\text{J})$
7, 7'	H-8,8'	C-7,7'	C-2 (^3J)
8, 8'	H-7,7'	C-8,8'	C-6 (^3J)
10	–	C-10	C-2 (^3J)
12, 12'	H-13,13'	C-12,12'	C-14 (^3J)
13, 13'	H-12,12'	C-13,13'	C-11 (^3J); C-15 (^3J)
15	H-16,16'	C-15	C-13 (^3J); C-16,16' (^2J)
16,16'	H-15	C-16,16'	C-14 (^3J); C-16,16' (^3J)
17	–	C-17	C-5 (^2J); C-18 (^2J)
19	–	–	C-18 (^2J)
21	H-22	C-21	C-23 (^3J); C-25 (^3J)
22	H-21	C-22	C-20 (^3J)
24	H-25	C-24	C-20 (^3J)
25	H-24	C-25	C-21 (^3J); C-23 (^3J)
3H(CH ₃)	–	–	C-23 (^3J)

–: inexistente.

5.2.3.1.3. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio - **MI-1-A10**

As correlações com base na análise dos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e ^3J), associadas às informações dos espectros COSY e HSQC (^1J) estão apresentadas na Tabela 14 e corroboram com o assinalamento dos deslocamentos químicos apresentados nas Tabela 10 e Tabela 11.

Como discutido para os derivados mesoiônicos **MI-1-A5** e **MI-1-A8**, os hidrogênios H-10 do grupo N – CH₃, bem como os hidrogênios H-7,7' do anel benzênico se correlacionaram com o carbono C-2 (δ 170,97 ppm) do anel mesoiônico. Este padrão sugere que o maior deslocamento, para todos os derivados mesoiônicos, deve ser referente ao carbono C-2 do anel mesoiônico. Os hidrogênios H-10 se correlacionam ainda com C-4 (δ 155,14 ppm), indicando que, em todos os derivados, este átomo apresente deslocamento químico nesta faixa. A correlação com o carbono C-5 do anel mesoiônico não foi visto para este derivado, mas com base nos espectros dos derivados discutidos anteriormente, este carbono deve apresentar deslocamento na faixa de δ 130 - 137,00 ppm. O hidrogênio H-17 da porção acetamida se correlacionou com o carbono C-18 da carbonila, que como indicado na literatura e corroborado pelos espectros bidimensionais dos outros derivados mesoiônicos, apresenta deslocamento químico em torno de δ 165 ppm, sendo este valor atribuído para todos os outros derivados estudados. Já os carbonos C-6, C-9, C-11, C-20, C-21,

C-23 e C-25 tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico.

TABELA 14 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico **MI-1-A10**.

Hidrogênio	COSY $\delta(^1\text{H})$	HSQC $\delta(^1\text{J})$	HMBC $\delta(^2\text{J e } ^3\text{J})$
7, 7'	H-8,8'	C-7,7'	C-2 (^3J); C-9 (^3J)
8, 8'	H-7,7'	C-8,8'	C-6 (^3J); C-8,8' (^3J); C-9 (^2J)
10	–	C-10	C-2 (^3J); C-4 (^3J)
12, 12'	H-13,13'	C-12,12'	C-4 (^3J); C-14 (^3J)
13, 13'	H-12,12'	C-13,13'	C-11 (^3J); C-13,13' (^3J); C-15 (^3J)
15	H-16,16'	C-15	C-13,13' (^3J); C-16,16' (^2J)
16,16'	H-15	C-16,16'	C-14 (^3J); C-15 (^2J); C-16,16' (^3J)
17	–	C-17	C-18 (^2J)
19	–	–	C-18 (^2J); C-21 (^3J); C-25 (^3J)
24	H-25	C-24	C-20 (^3J); C-22 (^3J); C-23 (^2J)
25	H-24	C-25	C-20 (^2J); C-21 (^3J); C-23 (^3J)

–: inexistente.

5.2.3.2. Determinação dos derivados mesoiônicos MI-2-A1-10

Os espectros de RMN ^{13}C dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**, cujos valores dos sinais estão listados na Tabela 15, mostraram a presença de 19 sinais quando $\text{R}_2 = \text{H}$ (**MI-2-A1-8**) e 21 sinais quando $\text{R}_2 \neq \text{H}$ (**MI-2-A9,10**). Esses sinais foram atribuídos da seguinte maneira: três sinais na região dos carbonos alifáticos sendo dois referentes a carbonos trihidrogenados (C-10 e C-15) e um referente a carbono sp^3 bihidrogenado (C-17). Nos espectros dos compostos **MI-2-A3** e **MI-2-A7**, dois sinais adicionais foram identificados nesta mesma região e são referentes aos grupos etil e isopropil, respectivamente, ligados na posição *para* do anel aromático da porção da acetamida, enquanto que nos espectros dos compostos **MI-2-A4** e **MI-1-A8** apenas um sinal a mais foi identificado e é atribuído aos grupos metil e metóxi, respectivamente, ligados na mesma posição descrita acima. Desses 19 e 20 sinais, 12 (**MI-2-A1-8**) e 14 (**MI-2-A9,10**) sinais, respectivamente, se encontram na região característica dos carbonos aromáticos: sete monohidrogenados e cinco não hidrogenados para **MI-2-A1**; seis monohidrogenados e seis não hidrogenados para **MI-2-A2-8**; sete monohidrogenados e sete não hidrogenados para **MI-2-A9,10**. Ainda na região característica dos aromáticos se encontra um sinal característico de $\text{C} = \text{O}$ do grupo amida (C-18) e três sinais do anel heretocíclico (C-2, C-4 e C-5).

TABELA 15 – Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos **MI-2-A-1-10**. Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Composto/ Átomos	MI-2-A1	MI-2-A2	MI-2-A3	MI-2-A4	MI-2-A5	MI-2-A6	MI-2-A7	MI-2-A8	MI-2-A9	MI-2-A10
2	169,99	170,72	170,19	169,69	170,30	170,28	170,12	170,13	170,83	170,88
4	153,34	154,74	153,91	152,43	154,17	154,09	153,67	153,79	154,79	154,84
5	132,02	n. obs.	136,52	131,95	131,75	131,79	136,53	132,20	136,86	n. obs.
6	n. obs.	123,37	123,59	123,27	n. obs.	123,35	n. obs.	123,77	123,35	123,30
7,7'	131,59	131,43	131,65	131,45	131,43	131,42	130,76	131,63	131,47	130,70
8,8'	130,16	130,44	130,24	129,95	130,07	130,6	130,21	130,76	130,46	130,46
9	140,14	140,63	140,09	139,8	140,35	140,35	140,20	140,23	140,59	140,60
10	40,86	40,86	40,85	40,76	40,74	40,74	40,86	40,80	40,86	40,88
11	n. obs.	123,29	123,62	123,37	123,34	n. obs.	133,60	123,61	n. obs.	123,34
12,12'	130,66	130,68	130,78	130,41	130,25	130,25	131,67	130,24	130,71	131,47
13,13'	128,61	130,19	127,99	129,81	n. obs.	130,08	130,13	130,15	130,21	129,89
14	141,97	145,02	142,08	141,68	142,14	142,14	144,69	142,07	142,46	142,46
15	21,64	21,69	21,72	21,38	21,62	21,59	21,69	21,72	21,70	21,71
17	41,92	42,16	42,19	41,37	42,10	42,04	42,14	42,12	42,05	42,07
18	166,72	167,68	166,53	166,28	166,74	166,71	166,54	166,27	167,19	167,37
20	138,78	143,32	132,08	135,92	137,97	137,46	132,08	132,10	135,64 ($^4J = 3,5$)	138,64
21	124,00	119,93	120,36	119,92	121,77	121,40	120,35	121,71	116,98	116,52
22	130,06	124,65	130,16	128,88	130,60	128,50	126,52	113,78	137,03	147,91
23	n. obs.	142,4	140,24	133,37	116,54	128,81	142,02	156,12	151,49 ($^1J = 260,0$)	120,63
24	130,06	124,65	130,16	128,88	130,60	128,50	126,52	113,78	118,18 ($^2J = 22,0$)	n. obs.
25	124,00	119,93	120,36	119,92	121,77	121,40	120,35	121,71	127,28 ($^3J = 7,5$)	124,61
CH	–	–	–	–	–	–	33,66	–	–	–
CH₂	–	–	28,44	–	–	–	–	–	–	–
CH₃	–	–	15,83	20,72	–	–	24,15	55,53	–	–

n. obs.: não observado; –: inexistente

Os espectros de RMN ^1H , cujos valores dos deslocamentos estão listados na Tabela 16, apresentaram um singleto com δ 2,24 – 2,43 ppm com integral para três hidrogênios (H-15) do grupo metil, dois singletos com δ 3,60 – 3,82 ppm com integral para dois e três hidrogênios, respectivamente (H-17 e H-10). No espectro do composto **MI-2-A3**, devido a $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, os sinais referentes aos hidrogênios do grupo isopropil (H-15 e H-16,16') aparecem como singleto e tripleto, respectivamente. Já no espectro do composto **MI-2-A4**, um tripleto aparece em torno de δ 2,11 ppm. devido a $\text{R}_1 = \text{CH}_3$. No espectro do composto **MI-2-A-7**, aparece um septeto em δ 2,84 ppm e um dubleto em δ 1,20 ppm referentes a CH e CH_3 , respectivamente, do grupo isopropil em R_1 . No espectro do composto **MI-2-A8** se observa mais um sinal em δ 3.77 ppm com integral para mais três hidrogênios do grupo metóxi em R_1 . Em todos os espectros se observa a presença de um singleto em torno de δ 10,81 – 11,61 ppm com integral para um hidrogênio referente ao hidrogênio do grupo amida (H-19).

TABELA 16 – Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os derivados mesoiônicos **MI-2-A-1-10**. Os deslocamentos química (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Composto/ Átomos	MI-2-A1	MI-2-A2	MI-2-A3	MI-2-A4	MI-2-A5	MI-2-A6	MI-2-A7	MI-2-A8	MI-2-A9	MI-2-A10
7,7'	7,78 – 7,88 dd ($J = 10,8$ e $8,3$)	7,87 d ($J = 8,4$)	7,86 d ($J = 8,5$)	7,70 d ($J = 7,8$)	7,75 - 7,87 dd ($J = 15,8$ e $8,5$)	7,79 - 7,87 t ($J = 8,3$)	7,87 d ($J = 8,4$)	7,86 d ($J = 8,1$)	7,88 d ($J = 8,4$)	7,86 d ($J = 8,4$)
8,8'	7,53 d ($J = 8,3$)	7,64 t ($J = 7,9$)	7,70 t ($J = 8,2$)	7,31 - 7,35 m	7,57 - 7,68 dd ($J = 13,5$ e $8,1$)	7,56 - 7,67 dd ($J = 13,1$ e $8,2$)	7,54 d ($J = 8,2$)	7,62 - 7,79 dd	7,64 t ($J = 8,1$)	7,63 dd ($J = 8,1$ e $4,4$)
10	3,78 s	3,81 s	3,79 s	3,64 s	3,79 s	3,79 s	3,79 s	3,76 – 3,79 d ($J = 5,4$)	3,81 s	3,81 s
12,12'	7,78 – 7,88 dd ($J = 10,8$ e $8,3$)	7,64 t ($J = 7,9$)	7,70 t ($J = 8,2$)	7,45 - 7,49 m	7,57 - 7,68 dd ($J = 13,5$ e $8,1$)	7,56 - 7,67 dd ($J = 13,1$ e $8,2$)	7,69 t ($J = 7,9$)	7,56 d ($J = 6,6$)	7,64 t ($J = 8,1$)	7,63 dd ($J = 8,1$ e $4,4$)
13,13'	7,18 – 7,22 m	7,26 d	7,25 d ($J = 9,2$)	7,05 d ($J = 7,6$)	7,23 - 7,35 dd ($J = 13,9$ e $9,2$)	7,16 - 7,27 dd ($J = 14,3$ e $8,5$)	7,25 d ($J = 14,5$)	7,26 d ($J = 6,2$)	7,30 d ($J = 5,2$)	7,29 d ($J = 2,0$)
15	2,39 s	2,41 s	2,41 s	2,24 d ($J = 15$)	2,42 s	2,41 s	2,40 s	2,41 s	2,43 s	2,42 s
17	3,75 s	3,71 s	3,70 s	3,62 s	3,67 s	3,68 s	3,71 s	3,68 s	3,65 s	3,66 s
19	10,97 s	11,55 s	10,83 s	10,80 s	11,05 s	11,04 s	10,85 s	10,84 s	11,53 s	11,56 s
21	7,65 d ($J = 8,0$)	8,09 s	7,55 d ($J = 8,5$)	7,45 - 7,49 m	7,75 - 7,87 dd ($J = 15,8$ e $8,5$)	7,79 - 7,87 t ($J = 8,3$)	7,69 t ($J = 7,9$)	7,62 - 7,79 dd	8,70 dd ($J = 6,7$ e $2,5$)	8,56 d ($J = 2,2$)
22	7,30 – 7,39 m	8,09 s	7,06 d ($J = 8,4$)	6,83 d ($J = 8,1$)	7,23 - 7,35 dd ($J = 13,9$ e $9,2$)	7,16 - 7,27 dd ($J = 14,3$ e $8,5$)	7,09 d ($J = 8,3$)	6,76 dd ($J = 8,7$ e $1,5$)	–	–
23	7,03 t ($J = 7,3$)	–	–	–	–	–	–	–	–	–
24	7,30 – 7,39 m	8,09 s	7,06 d ($J = 8,4$)	6,83 d ($J = 8,1$)	7,23 - 7,35 dd ($J = 13,9$ e $9,2$)	7,16 - 7,27 dd ($J = 14,3$ e $8,5$)	7,09 d ($J = 8,3$)	6,76 dd ($J = 8,7$ e $1,5$)	7,15 t ($J = 9,7$)	7,37 d ($J = 8,8$)
25	7,65 d ($J = 8,0$)	8,09 s	7,55 d ($J = 8,5$)	7,45 - 7,49 m	7,75 - 7,87 dd ($J = 15,8$ e $8,5$)	7,79 - 7,87 t ($J = 8,3$)	7,69 t ($J = 7,9$)	7,62 - 7,79 dd	8,12 m	8,03 dd ($J = 8,8$ e $2,3$)
CH	–	–	–	–	–	–	2,84 sept ($J = 13,7$ e $6,8$)	–	–	–

s: singleto; d: dubleto, dd: duplo dubleto; t: tripleto; sept: septeto; m: multipleto; –: inexistente.

Continuação da Tabela 16.

CH₂	–	–	2,41 s (<i>J</i> = 14,9 e 7,4)	–	–	–	–	–	–	–
CH₃	–	–	1,19 t (<i>J</i> = 7,6)	2,11 t (<i>J</i> = 11,3)	–	–	1,20 d (<i>J</i> = 6,9)	3,76 – 3,79 d (<i>J</i> = 5,4)	–	–

s: singleto; d: dubleto, dd: duplo dubleto; t: tripleto; sept: septeto; m: multiplete; –: inexistente.

5.2.3.2.1. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio - **MI-2-A4**

A análise dos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e ^3J), associadas às informações dos espectros COSY e HSQC (^1J), cujas correlações estão apresentadas na Tabela 17, foi essencial para o correto assinalamento dos deslocamentos químicos, principalmente do anel mesoiônico e dos anéis benzênicos, cujos valores estão apresentados nas Tabela 15 e Tabela 16.

Os hidrogênios H-10 do grupo N – CH₃, bem como os hidrogênios H-7,7' do anel benzênico, estão a três ligações do C-2 do anel mesoiônico, sendo possível identificar o deslocamento referente a este carbono como sendo em δ 169,69 ppm. Os hidrogênios H-10 se correlacionam ainda com um carbono em δ 152,43 ppm, sendo portanto referente a C-4. O outro carbono do anel mesoiônico (C-5) foi atribuído devido a correlação com o hidrogênio H-17 da porção acetamida, que também se correlacionou com o carbono C-18 da carbonila. Já os carbonos C-6, C-9, C-11, C-21, C-22, C-24 e C-25 tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico.

TABELA 17 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico **MI-2-A4**.

Hidrogênio	COSY $\delta(^1H)$	HSQC $\delta(^1J)$	HMBC $\delta(^2J \text{ e } ^3J)$
7, 7'	H-8,8'	C-7,7'	C-2 (^3J); C-7,7' (^3J) C-9 (^3J)
8, 8'	H-7,7'	C-8,8'	C-6 (^3J); C-8,8' (^3J); C-9 (^2J)
10	–	C-10	C-2 (^3J); C-4 (^3J)
12, 12'	H-13,13'	C-12,12'	C-4 (^3J); C-13,13' (^2J); C-14 (^3J)
13, 13'	H-12,12'	C-13,13'	C-11 (^3J); C-13,13' (^3J); C-15 (^3J)
15	–	C-15	C-13,13' (^3J); C-16,16' (^2J)
17	–	C-17	C-5 (^3J); C-18 (^2J)
19	–	–	C-21 (^3J); C-25 (^3J)
21	H-22	C-21	C-20 (^3J); C-23 (^2J)
22	H-21	C-22	CH ₃ (^3J); C-20 (^2J); C-24 (^3J)
24	H-25	C-24	CH ₃ (^3J); C-20 (^2J); C-22 (^3J)
25	H-24	C-25	C-20 (^3J); C-23 (^2J)
3H (CH ₃)	–	CH ₃	C-23 (^2J); C-24 (^3J)

–: inexistente.

5.2.3.2.2. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio - **MI-2-A6**

A análise dos espectros bidimensionais de correlações heteronucleares a longa distância (HMBC – ^2J e ^3J), associadas às informações dos espectros COSY e HSQC (^1J), cujas correlações estão apresentadas na Tabela 18, foi essencial para o correto

assinalamento dos deslocamentos químicos, principalmente do anel mesoiônico e dos anéis benzênicos, cujos valores estão apresentados nas Tabela 15 e Tabela 16.

Os hidrogênios H-10 do grupo N – CH₃, bem como os hidrogênios H-7,7' do anel benzênico, estão a três ligações do C-2 do anel mesoiônico, sendo possível identificar o deslocamento referente a este carbono como sendo em δ 170,28 ppm, e assim como foi observado no espectro do **MI-2-A4**, espera-se que em todos os outros espectros, este átomo de carbono apresente deslocamento químico semelhante, corroborando com o que foi atribuído na Tabela 15. Os hidrogênios H-10 se correlacionam ainda com um carbono C-4 em δ 154,09 ppm. O outro carbono do anel mesoiônico (C-5) foi atribuído devido a correlação com o hidrogênio H-17 da porção acetamida, que também se correlacionou com o carbono C-18 da carbonila. Já os carbonos C-6, C-9, C-11, C-21, C-22, C-24 e C-25 tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações a longa distância com os hidrogênios do anel benzênico, corroborando todas as atribuições dessa classe de derivados mesoiônicos.

TABELA 18 – Correlações dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC do derivado mesoiônico **MI-2-A6**.

Hidrogênio	COSY $\delta(^1\text{H})$	HSQC $\delta(^1\text{J})$	HMBC $\delta(^2\text{J e } ^3\text{J})$
7, 7'	H-8,8'	C-7,7'	C-2 (^3J); C-8,8' (^2J) C-9 (^3J)
8, 8'	H-7,7'	C-8,8'	C-6 (^3J); C-8,8' (^3J); C-9 (^2J)
10	–	C-10	C-2 (^3J); C-4 (^3J);
12, 12'	H-13,13'	C-12,12'	C-4 (^3J); C-13,13' (^2J); C-14 (^3J)
13, 13'	H-12,12'	C-13,13'	C-13,13' (^3J); C-15 (^3J)
15	–	C-15	C-13,13' (^3J); C-14 (^2J)
17	–	C-17	C-5 (^3J); C-18 (^2J)
19	–	–	C-21 (^3J); C-25 (^3J)
21	H-22	C-21	C-22 (^2J); C-25 (^3J)
22	H-21	C-22	C-20 (^2J); C-24 (^3J)
24	H-25	C-24	C-20 (^2J); C-22 (^3J)
25	H-24	C-25	C-21 (^3J); C-24 (^2J)

–: inexistente.

5.3. Estudos *in silico*

Investigou-se também a potencialidade teórica como possíveis candidatos a novos fármacos por meio da abordagem *in silico* dos compostos mesoiônicos, das acetamidas substituídas e derivados mesoiônicos. Através do programa Osiris Property Explorer, disponível online (<http://www.organic-chemistry.org.prog.peo/>) e para download (www.openmolecules.org), determinou-se os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski (cLogP, massa molecular, número de aceptores – ALH e de doadores – DLH de ligações de hidrogênio) (LIPINSKI *et al.*, 1997, 2001), a área

superficial polar (PSA), a solubilidade aquosa (LogS), a porcentagem de absorção (% ABS), os riscos de toxicidade (mutagênico, tumorigênico, reprodutivo e irritante) e também a semelhança com outros fármacos (“drug-likeness”).

5.3.1. Estudo *in silico* dos compostos mesoiônicos

As propriedades físico-químicas dos compostos mesoiônicos MI-1 e MI-2 determinadas no estudo *in silico* estão apresentados na Tabela 19. Ambos os compostos mesoiônicos avaliados não violam nenhum dos parâmetros da regra de Lipinski indicando que eles devem apresentar boa permeabilidade na membrana celular.

TABELA 19 – Propriedades físico-químicas dos compostos mesoiônicos **MI-1 e MI-2**.

Composto	ALH	DLH	MM	cLogP	PSA (Å ²)
MI-1	1	0	359,94	2,14	32,12
MI-2	1	0	331,89	1,30	32,12

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; PSA: área superficial polar

Os resultados de solubilidade, porcentagem de absorção e drug-likeness, apresentados na Tabela 20, indicam que tanto o mesoiônico **MI-1** quanto o **MI-2** deve apresentar boa absorção (valores entre 63 e 100 %) mas sua solubilidade, no entanto, deve ser baixa (valor negativo de Log S). Esses compostos não contém fragmentos comumente encontrados nos fármacos (valor negativo de “drug-likeness”).

TABELA 20 – Solubilidade, porcentagem de absorção e drug-likeness dos mesoiônicos **MI-1 e MI-2**.

Composto	Log S	% ABS	“Drug-likeness”
MI-1	-6,11	97,92	-0,30
MI-2	-5,59	97,92	-0,11

LogS: solubilidade; % ABS: porcentagem de absorção

Os resultados da toxicidade dos mesoiônicos estão apresentados na Tabela 21 e indicam que nenhum dos mesoiônicos devem apresentar nenhum risco e nem efeito irritante.

TABELA 21 – Toxicidade teórica dos mesoiônicos **MI-1** e **MI-2**.

Composto	Toxicidade			
	Risco Mutagênico	Risco Tumorigênico	Risco Reprodutivo	Efeito Irritante
MI-1	B	B	B	B
MI-2	B	B	B	B

A: alto; B: baixo; M: médio

5.3.2. Estudo *in silico* das acetamidas substituídas

As propriedades físico-químicas determinadas teoricamente das acetamidas substituídas **A1-10** estão apresentadas na Tabela 22 e indicam que todas as acetamidas devem apresentar boa permeabilidade na membrana celular.

TABELA 22 – Propriedades físico-químicas das acetamidas substituídas **A1-10**.

Composto	ALH	DLH	MM	cLogP	PSA (Å ²)
A1	2	1	169,61	1,59	29,10
A2	5	1	214,61	0,67	74,92
A3	2	1	197,66	2,35	29,10
A4	2	1	183,64	1,94	29,10
A5	2	1	248,51	2,32	29,10
A5	2	1	204,06	2,20	29,10
A7	2	1	211,69	2,78	29,10
A8	3	1	199,64	1,52	38,33
A9	5	1	232,60	0,77	74,92
A10	5	1	249,05	1,28	74,92

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; PSA: área superficial polar

Com relação a solubilidade e porcentagem de absorção, cujo resultados estão apresentados na Tabela 23, todas as acetamidas substituídas devem apresentar boa solubilidade e absorção, sendo aquelas com grupo nitro (**A2**, **A9** e **A10**) como grupo substituintes, o que apresenta menor porcentagem de absorção dentre as dez acetamidas investigadas.

Quanto ao perfil “drug-likeness”, apenas as acetamidas **A2**, **A5**, **A9** e **A10** não apresentam predominantemente fragmentos presentes em fármacos já conhecidos.

TABELA 23 – Solubilidade, porcentagem de absorção e “drug-likeness” das acetamidas substituídas **A1-10**.

Composto	LogS	% ABS	“Drug-likeness”
A1	-2,36	98,96	0,58
A2	-2,82	83,15	-4,57
A3	-2,86	98,96	0,30
A4	-2,70	98,96	0,52
A5	-3,19	98,96	-1,21
A6	-3,10	98,96	0,58
A7	-3,23	98,96	0,31
A8	-2,38	95,78	0,64
A9	-3,13	83,15	-5,91
A10	-3,56	83,15	-4,57

LogS: solubilidade;% ABS: porcentagem de absorção

Todas as acetamidas substituídas devem apresentar toxicidade elevada (Tabela 24) apresentando risco mutagênico, tumorigênico e reprodutivo. O efeito irritante no entanto deve ser baixo.

TABELA 24 – Toxicidade teórica das acetamidas substituídas **A1-10**.

Composto	Toxicidade			Efeito Irritante
	Risco Mutagênico	Risco Tumorigênico	Risco Reprodutivo	
A1	A	A	A	B
A2	A	A	A	B
A3	A	A	A	B
A4	A	A	A	B
A5	A	A	A	B
A6	A	A	A	B
A7	A	A	A	B
A8	A	A	A	B
A9	A	A	A	B
A10	A	A	A	B

A: alto; B: baixo; M: médio

5.3.3. Estudo *in silico* dos derivados mesoiônicos

5.3.3.1. Derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**

O estudo *in silico* dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**, cujos resultados estão apresentados na Tabela 25, indica que, apesar de violarem um dos parâmetros da regra de Lipinski, a massa molar, esses compostos devem apresentar boa permeabilidade na membrana celular.

Com relação a permeabilidade, os derivados **MI-1-A2**, **MI-1-A9** e **MI-1-A10** devem apresentar uma baixa permeabilidade com relação aos demais pois apresentam o maior valor para o número de grupos aceptores de ligações de hidrogênio (ALH).

TABELA 25 – Propriedades físico-químicas dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**.

Composto	ALH	DLH	MM	cLogP	PSA (Å ²)
MI-1-A1	3	1	529,55	3,50	86,52
MI-1-A2	6	1	574,55	2,58	132,34
MI-1-A3	3	1	557,61	4,26	86,52
MI-1-A4	3	1	543,59	3,84	86,52
MI-1-A5	3	1	608,45	4,22	86,52
MI-1-A6	3	1	564,00	4,11	86,52
MI-1-A7	3	1	571,64	4,69	86,52
MI-1-A8	4	1	559,58	3,43	95,75
MI-1-A9	6	1	592,54	2,68	132,30
MI-1-A10	6	1	608,99	3,18	132,30

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; PSA: área superficial polar

Na TABELA 26 estão apresentados os resultados de solubilidade, porcentagem de absorção e drug-likeness dos derivados mesoiônicos. Os resultados indicam que todos os derivados mesoiônicos devem apresentar uma absorção moderada (60 a 80%). A solubilidade no entanto deve ser baixa já que apresentam LogS bem menor que o valor de referencia (4,00)

Com exceção dos derivados **MI-1-A2**, **MI-1-A9** e **MI-1-A10**, todos os outros apresentam valores positivo para “drug-likeness”, indicando que os compostos investigados contém fragmentos e/ou propriedades físicas parecidas com a maioria dos fármacos mais conhecidos.

Tabela 26 – Solubilidade, porcentagem de absorção e “drug-likeness” dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**.

Composto	LogS	% ABS	“Drug-likeness”
MI-1-A1	-7,06	79,41	1,99
MI-1-A2	-7,52	63,35	-2,83
MI-1-A3	-7,56	79,41	1,84
MI-1-A4	-7,41	79,41	1,99
MI-1-A5	-7,90	79,41	0,20
MI-1-A6	-7,80	79,41	1,99
MI-1-A7	-7,93	79,41	1,99
MI-1-A8	-7,08	75,97	2,10
MI-1-A9	-7,84	63,35	-4,17
MI-1-A10	-8,26	63,35	-2,83

LogS: solubilidade; % ABS: porcentagem de absorção

Na Tabela 27 estão resumidos os resultados referentes à toxicidade dos derivados mesoiônicos e, de todos os derivados mesoiônicos, apenas o **MI-1-A5**, com um átomo de bromo ligado na posição *para* do anel benzênico, apresentou alto risco tumorogênico, enquanto que o **MI-1-A3**, com o grupo nitro ligado na posição *para* do anel benzênico, apresentou risco mutagênico médio.

TABELA 27 – Toxicidade teórica dos derivados mesoiônicos **MI-1-A1-10**.

Composto	Risco Mutagênico	Toxicidade			Efeito Irritante
		Risco Tumorigênico	Risco Reprodutivo		
MI-1-A1	B	B	B		B
MI-1-A2	B	B	B		B
MI-1-A3	M	B	B		B
MI-1-A4	B	B	B		B
MI-1-A5	B	A	B		B
MI-1-A6	B	B	B		B
MI-1-A7	B	B	B		B
MI-1-A8	B	B	B		B
MI-1-A9	B	B	B		B
MI-1-A10	B	B	B		B

A: alto; B: baixo; M: médio

5.3.3.2. Derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**

Na Tabela 28 estão apresentados as propriedades físico-químicas dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**, e assim como observado para os derivados **MI-1-A1-10**, um dos parâmetros da regra de Lipinski, a massa molar, é violado. No entanto isso não interfere no resultado, de forma que esses compostos devem apresentar boa permeabilidade na membrana celular e boa absorção após administração via oral.

Os derivados **MI-2-A3**, **MI-2-A4**, **MI-2-A5**, **MI-2-A6** e **MI-2-A7** devem atravessar as biomembranas mais facilmente que os demais já que são os mais lipofílicos (maior cLogP).

Assim como observado para os derivados **MI-1-A1-10**, os derivados **MI-1-A2**, **MI-1-A9** e **MI-1-A10** devem apresentar uma baixa permeabilidade com relação aos demais pois apresentam o maior valor para o número de grupos aceptores de ligações de hidrogênio (ALH).

TABELA 28 – Propriedades físico-químicas dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**.

Composto	ALH	DLH	MM	cLogP	PSA (Å ²)
MI-2-A1	3	1	501,50	2,66	86,52
MI-2-A2	6	1	546,50	1,73	132,34
MI-2-A3	3	1	529,55	3,42	86,52
MI-2-A4	3	1	515,53	3,00	86,52
MI-2-A5	3	1	580,40	3,38	86,52
MI-2-A6	3	1	535,95	3,26	86,52
MI-2-A7	3	1	543,58	3,84	86,52
MI-2-A8	4	1	531,28	2,59	95,75
MI-2-A9	6	1	564,49	1,84	132,34
MI-2-A10	6	1	580,95	2,34	132,34

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; PSA: área superficial polar

Todos os derivados mesoiônicos devem apresentar uma absorção moderada (60 a 80%), mas a solubilidade no entanto deve ser baixa ($\text{LogS} < 4,00$) e, com exceção dos derivados **MI-2-A2**, **MI-2-A9** e **MI-2-A10**, todos os outros apresentam valores positivo para “drug-likeness”, indicando que os compostos investigados contém fragmentos e/ou propriedades físicas parecidas com a maioria dos fármacos mais conhecidos (Tabela 29).

TABELA 29 – Solubilidade, absorção e “drug-likeness” dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**.

Composto	LogS	% ABS	“Drug-likeness”
MI-2-A1	-6,54	79,41	2,14
MI-2-A2	-6,70	63,35	-2,68
MI-2-A3	-7,03	79,41	1,97
MI-2-A4	-6,88	79,41	2,14
MI-2-A5	-7,40	79,41	0,35
MI-2-A6	-7,27	79,41	2,14
MI-2-A7	-7,41	79,41	1,99
MI-2-A8	-6,55	75,97	2,22
MI-2-A9	-7,31	63,35	-4,02
MI-2-A10	-7,73	63,35	-2,68

LogS: solubilidade; % ABS: porcentagem de absorção

A Tabela 30 resume os resultados referentes à toxicidade dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10** e o resultado se repete ao observado para os derivados do mesoiônico **MI-1**: apenas o **MI-2-A5** apresentou alto risco tumorigênico, enquanto que o **MI-2-A3** apresentou risco mutagênico médio.

TABELA 30 – Toxicidade teórica dos derivados mesoiônicos **MI-2-A1-10**.

Composto	Toxicidade			Efeito Irritante
	Risco Mutagênico	Risco Tumorigênico	Risco Reprodutivo	
MI-2-A1	B	B	B	B
MI-2-A2	B	B	B	B
MI-2-A3	M	B	B	B
MI-2-A4	B	B	B	B
MI-2-A5	B	A	B	B
MI-2-A6	B	B	B	B
MI-2-A7	B	B	B	B
MI-2-A8	B	B	B	B
MI-2-A9	B	B	B	B
MI-2-A10	B	B	B	B

A: alto; B: baixo; M: médio

5.3.4. Estudo *in silico* do fluconazol

O fluconazol foi utilizado como controle nos estudos biológicos, e apesar de já ser conhecido, é interessante avaliar suas propriedades físico-químicas, solubilidade,

absorção, drug-likeness e seus efeitos toxicológicos de acordo com o programa Osiris Property Explorer. Os resultados estão apresentados na Tabela 31 e na Tabela 32.

Como esperado, o fluconazol não viola nenhuma das regras de Lipinski, apresenta alta porcentagem de absorção, boa solubilidade e não apresenta nenhuma toxicidade.

TABELA 31 – Propriedades físico-químicas, solubilidade, porcentagem de absorção e drug-likeness do fluconazol.

Composto	ALH	DLH	MM	cLogP	PSA (Å ²)	LogS	% ABS	Drug-likeness
Fluconazol	7	1	306,28	-0,11	81,65	-2,18	80,83	3,04

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; PSA: área superficial polar; LogS: solubilidade; % ABS: porcentagem de absorção

TABELA 32 – Toxicidade teórica do fluconazol.

Composto	Toxicidade			
	Risco Mutagênico	Risco Tumorigênico	Risco Reprodutivo	Efeito Irritante
Fluconazol	B	B	B	B

B: baixo

5.4. Estudos Biológicos

5.4.1. Atividade antifúngica das acetamidas substituídas **A1-10**

A atividade antifúngica *in vitro* das acetamidas substituídas **A1-10** foi avaliada frente a duas cepas do fungo *Candida albicans* (ATCC 76645 e ATCC 76485) tendo o fluconazol, medicamento já utilizado no tratamento de infecções por *Candida albicans* como controle. Os resultados estão apresentados na Tabela 33.

A atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes critérios: 50 – 500 µg mL⁻¹ = forte/ótima atividade; 600 – 1500 µg mL⁻¹ = moderada atividade; > acima de 1500 µg mL⁻¹ = fraca atividade ou produto inativo.

Na triagem para avaliar a atividade das substâncias sobre fungos leveduriformes foi observado que as acetamidas substituídas **A1, A2, A3, A7 e A8** apresentaram atividade inibitória sobre o crescimento das cepas de *Candida albicans* usadas nos ensaios biológicos.

TABELA 33 – Atividade antimicrobiana das acetamidas substituídas **A1-10** frente a cepas de *Candida albicans*.

Compostos	Cepas de <i>Candida albicans</i>	
	ATCC 76645	ATCC 76485
A1	–	–
A2	–	–
A3	–	–
A4	+	+
A5	+	+
A6	+	+
A7	–	–
A8	–	–
A9	+	+
A10	+	+
Controle do Meio	+	+
Fluconazol	+	+
Controle Micro-organismo	+	+

(+): crescimento do micro-organismo; (-): não houve crescimento do micro-organismo

Diante desses resultados, realizou-se a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) desses compostos e os resultados estão apresentados na Tabela 34. A acetamida **A1** apresentou inibição de ambas as cepas com 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$, se mostrando a mais efetiva para as cepas investigadas, enquanto as outras apresentaram esta mesma concentração para apenas uma das cepas investigadas. A acetamida **A7** se mostrou a menos efetiva para ambas as cepas, já que a concentração inibitória mínima foi de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. De um modo geral, os compostos investigados produziram inibição moderada.

TABELA 34 – Concentração inibitória mínima (CIM), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, das acetamidas **A1-3**, **A7** e **A8** frente a cepas de *Candida albicans*.

Compostos	Cepas de <i>Candida albicans</i>	
	ATCC 76645	ATCC 76485
A1	512	512
A2	512	1024
A3	512	1024
A7	1024	1024
A8	512	1024

5.4.2. Atividade antifúngica dos derivados mesoiônicos **MI-1,2-A1-10**

A atividade antifúngica *in vitro* dos derivados mesoiônicos **MI-1,2-A1-10** foi avaliada frente a cinco cepas do fungo *Candida albicans* (ATCC 76645, ATCC 76485, LM 178, LM 615 e LM 37), tendo o fluconazol como controle. Os resultados estão apresentados na Tabela 35.

Assim como nas acetamidas substituídas, a atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes critérios: 50 – 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ = forte/ótima atividade; 600 – 1500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ = moderada atividade; > acima de 1500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ = fraca atividade ou produto inativo.

Na triagem para avaliar a atividade das substâncias sobre fungos leveduriformes foi observado que dos derivados do mesoiônico **MI-1**, somente **MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7** apresentaram atividade inibitória sobre o crescimento das cepas de *Candida albicans* usadas nos ensaios biológicos; já os derivados do mesoiônico **MI-2**, nenhum apresentou atividade inibitória a ponto de sensibilizar as várias cepas da espécie fúngica testada.

TABELA 35 – Atividade antimicrobiana dos derivados mesoiônicos frente a cepas de *Candida albicans*.

Compostos	Cepas de <i>Candida albicans</i>				
	ATCC 76645	ATCC 76485	LM 178	LM 615	LM 37
MI-1-A1	+	+	+	+	+
MI-1-A2	+	+	+	+	+
MI-1-A3	-	-	-	-	-
MI-1-A4	-	-	-	-	-
MI-1-A5	+	+	+	+	+
MI-1-A6	-	-	-	-	-
MI-1-A7	-	-	-	-	-
MI-1-A8	+	+	+	+	+
MI-1-A9	+	+	+	+	+
MI-1-A10	+	+	+	+	+
MI-2-A1	+	+	+	+	+
MI-2-A2	+	+	+	+	+
MI-2-A3	+	+	+	+	+
MI-2-A4	+	+	+	+	+
MI-2-A5	+	+	+	+	+
MI-2-A6	+	+	+	+	+
MI-2-A7	+	+	+	+	+
MI-2-A8	+	+	+	+	+
MI-2-A9	+	+	+	+	+
MI-2-A10	+	+	+	+	+
Controle do Meio	-	-	-	-	-
Fluconazol	-	-	-	-	-
Controle Micro-organismo	+	+	+	+	+

(+): crescimento do micro-organismo; (-): não houve crescimento do micro-organismo

Diante desses resultados, realizou-se a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos derivados (**MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7**) que inibiram o crescimento dos micro-organismos e os resultados estão apresentados na Tabela 36. De um modo geral, todos os derivados mesoiônicos inibiram o

crecimentos das cepas com uma concentração de $256 \mu\text{g mL}^{-1}$ e produziram inibição numa proporção de 63 a 100 % sobre o crescimento das leveduras.

TABELA 36 – Concentração inibitória mínima (CIM), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, dos derivados mesoiônico **MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7** frente a cepas de *Candida albicans*.

Compostos	<i>Candida albicans</i>				
	ATCC 76645	ATCC 76485	LM 178	LM 615	LM 37
MI-1-A3	256	256	256	256	256
MI-1-A4	256	256	256	256	256
MI-1-A6	256	512	256	256	512
MI-1-A7	256	256	256	256	512

Dentre os compostos que apresentaram atividade antifúngica (**MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7**) é possível notar que todos apresentam grupos doadores de elétrons como grupo substituinte na porção da acetamida, além do grupo isopropil proveniente do mesoiônico **MI-1**.

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6.1. Conclusões

Foram sintetizados dois mesoiônicos na forma de base livre, dez acetamidas substituídas e, a partir destes, vinte derivados mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato totalmente inéditos na literatura.

A metodologia de síntese dos compostos intermediários mostraram-se bastante eficazes, bem como a metodologia, desenvolvida pelo grupo do Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica – LPBS, para a síntese dos derivados mesoiônicos com as acetamidas substituídas, sendo estes obtidos com ótimos rendimentos (85 a 95%).

Todos os compostos sintetizados, sejam este intermediários ou compostos finais, tiveram suas estruturas químicas elucidadas e comprovadas por meio de técnicas espectroscópicas de infravermelho e RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensional.

Os estudos *in silico* dos mesoiônicos indicam que ambos os compostos investigados devem apresentar boa permeabilidade, boa absorção, baixa solubilidade e nenhum efeito tóxico. Já as acetamidas substituídas também devem apresentar boa permeabilidade e absorção já que apresentaram boa solubilidade. Quanto a toxicidade, todas devem apresentar riscos mutagênicos, tumorigênicos e reprodutivos e nenhum efeito irritante.

Quando investigou-se os derivados mesoiônicos, os resultados indicaram que o perfil mesoiônico se mostra mais forte frente ao da acetamida e os parâmetros permeabilidade, solubilidade, absorção e toxicidade se mantêm próximos ao dos mesoiônicos de origem.

O potencial antifúngico das acetamidas substituídas e dos derivados mesoiônicos foram avaliados. Para as acetamidas substituídas apenas as acetamidas **A1**, **A2**, **A3**, **A7** e **A8** inibiram moderadamente o crescimento das cepas de *Candida albicans* investigadas com concentrações inibitórias mínimas (CIM) que variaram entre 512 e 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A inclusão do núcleo mesoiônico melhorou a inibição das acetamidas **A3** e **A7**, de forma que os derivados **MI-1-A3** e **MI-1-A6** apresentaram concentração inibitória mínima menor que as acetamidas investigadas (256 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Os derivados **MI-1-A4** e **MI-1-A7** também apresentaram atividade inibitória moderada, com CIM de $256 \mu\text{g mL}^{-1}$, frente as cepas testadas.

É importante destacar que dentre os quatro derivados mesoiônicos (**MI-1-A3**, **MI-1-A4**, **MI-1-A6** e **MI-1-A7**) que apresentaram atividade inibitória, todos apresentam grupos doadores de elétrons e são derivados do mesoiônico com o grupo isopropil (**MI-1**).

6.2. Perspectivas

Diante dos resultados positivos frente à cepas de *Candida albicans* apresentados pelos derivados mesoiônicos com grupos doadores de elétrons, o estudo da Relação Estrutura Atividade (SAR) será realizado afim de entender melhor este resultado. Estudos termoanalíticos e cinéticos desses derivados mesoiônicos através dos processos de decomposição térmica a partir de curvas termogravimétricas serão realizados, assim como a determinação da ordem de estabilidade através da temperatura inicial de decomposição.

Pretende-se ainda avaliar a atividade biológica, especificamente a atividade antitumoral destes derivados mesoiônicos frente a células mamárias. Vale ressaltar que alguns destes estudos já estão em andamento.

Capítulo 6

Estudos Experimentais

7. ESTUDOS EXPERIMENTAIS

7.1. Materiais

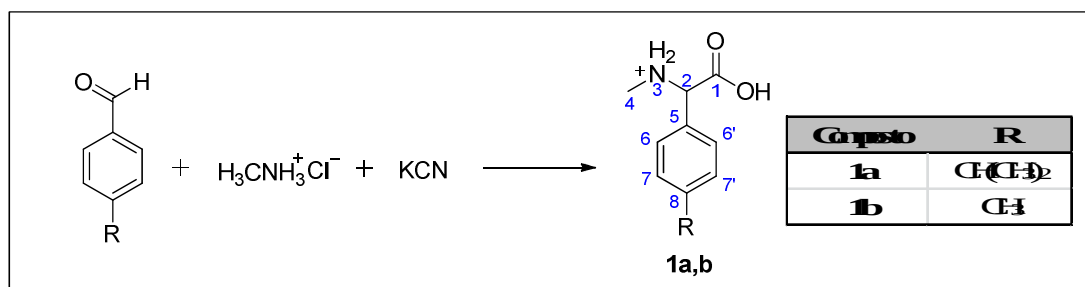
Todos os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos de fontes comerciais com grau P.A. Os que não apresentavam a qualidade adequada, quando necessário, foram purificados.

7.2. Equipamentos

Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, utilizando-se pastilhas de KBr. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos no aparelho Oxford NMR200 da marca Varian (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C). Tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão interno e clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$), ambos deuterados, foram usados como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidades de parte por milhão (ppm). As multiplicidades das bandas em RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s – singleto, sl – singleto largo; d – dubleto, dd – duplo dubleto, dl- dubleto largo, t – tripleto, dt – duplo tripleto, q – quarteto, sept – septeto e m – multipeto. A purificação dos compostos foi realizada pela técnica de recristalização em etanol ou etanol/água e confirmadas a partir da determinação da faixa de fusão obtidos em placa de aquecimento da marca MQAPF-3.

7.3. Síntese e Caracterização dos Compostos Intermediários

7.3.1. *N*-metil-*C*-4-arilfenilglicina (**1a,b**)



Procedimento geral

Sob agitação, quantidades equimolares de cianeto de potássio e cloridrato de metilamônio foram diluídos em água destilada e deixados sob agitação vigorosa até completa dissolução. Em seguida a mesma quantidade equimolar (1:1) de 4-arilbenzaldeído, previamente diluído em metanol, foi adicionado lentamente ao sistema. Após quatro horas de agitação vigorosa realizou-se extrações com tolueno. A fase orgânica foi lavada com água destilada e em seguida refluxada por quatro horas com ácido clorídrico 6 N. Em seguida evaporou-se à pressão reduzida a solução de ácido clorídrico, obtendo-se assim um precipitado branco.

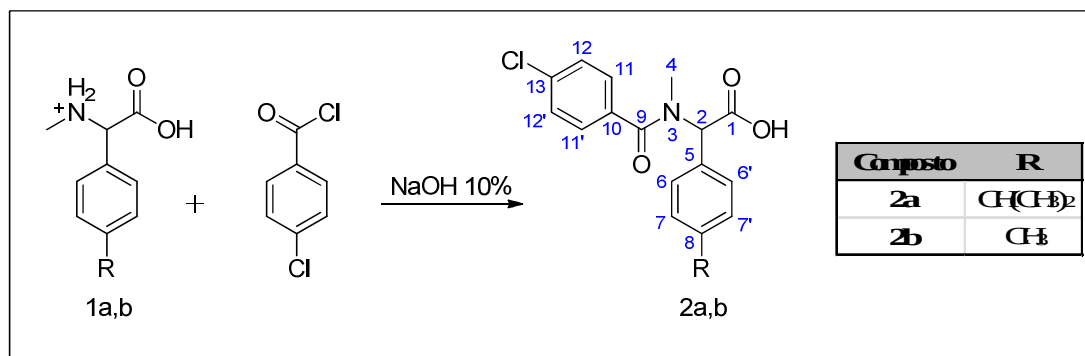
***N*-metil-*C*-4-isopropilfenilglicina (1a)**

Rendimento: 53 %, p.f. 166 – 168 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 1,14 (d, 6H, H- $i\text{CH}_3$); 2,39 (s, 3H, H-4); 2,86 (sept, 1H, H- $i\text{CH}$); 4,96 (s, 1H, H-2); 7,27 (d, 2H, H-7,7'); 7,42 (d, 2H, H-6,6'') e 9,67 (dl, 2H, H-3 de NH_2^+). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 169,26 (C-1); 150,57 (C-8); 129,13 (C-6,6''); 128,44 (C-5); 127,38 (C-7,7'); 63,26 (C-2); 33,43 ($i\text{CH}$), 31,08 (C-4) e 23,90 ($i\text{CH}_3$). IV (KBr, cm^{-1}): 3210 - 2616 (NH_2^+); 3056, 3029 (C – H_{Ar}); 2971, 2775, 2742 (C – H_{Alif}); 1740 (C = O); 1588 (N – H do grupo NH_2^+); 1550, 1425 (C = C_{Ar}); 1462 (C – O da interação de C – O – H); 1379 (C – H_{Alif} do grupo CH_3); 1063, 1039, 832, 816 (C – H_{Ar}); 680, 560 (C – C_{Ar}).

***N*-metil-*C*-4-metilfenilglicina (1b)**

Rendimento: 65 %, p.f. 214 – 216 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 2,27 (s, 3H, H- CH_3); 2,37 (s, 3H, H-4); 4,96 (s, 1H, H-2); 7,24 (d, 2H, H-7,7'); 7,36 (d, 2H, H-6,6'') e 9,64 (s, 2H, H-3 de NH_2^+). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 169,55 (C-1); 139,96 (C-8); 130,12 (C-6,6''); 129,05 (C-7,7'); 128,23 (C-5); 63,18 (C-2); 31,00 (C-4) e 21,14 (CH_3). IV (KBr, cm^{-1}): 3250-2510 (NH_2^+); 3032 (C – H_{Ar}); 2955, 2795, 2722 (C – H_{Alif}); 1737 (C = O); 1600 (N – H do grupo NH_2^+); 1560, 1462 (C = C_{Ar}); 1411 (C – O da interação de C – O – H); 1385 (C – H_{Alif} do grupo CH_3); 1034, 839, 814 (C- H_{Ar}); 564, 505 (C – C_{Ar}).

7.3.2. *N*-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-arilfenilglicina (**2a,b**)



Procedimento geral

N-metil-*C*-4-arilfenilglicina (**1a,b**) foi dissolvido em uma solução de hidróxido de sódio 10% e deixado sob agitação mecânica por duas horas. Ainda sob agitação, adicionou-se lentamente uma quantidade equimolar de 4-clorobenzoíla e deixado por mais duas horas. Após esse tempo a mistura reacional foi neutralizada com ácido clorídrico concentrado e submetida a uma extração com clorofórmio. A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida fornecendo uma massa branca com aspecto pegajoso.

N-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-isopropilfenilglicina (**2a**)

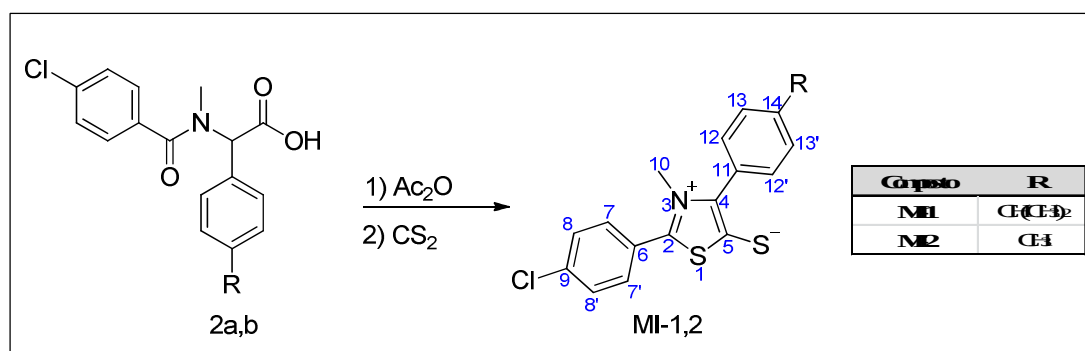
Rendimento: 87 %, p.f. 141 – 143 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 1,25 (d, 6H, H- $i\text{CH}_3$); 2,74 (s, 3H, H-4); 2,93 (sept, 1H, H- $i\text{CH}$); 6,39 (s, 1H, H-2); 7,21 (d, 2H, H-7,7'); 7,34 (d, 2H, H-6,6'); 7,49 (d, 2H, H-11,11'); 7,78 (d, 2H, H-12,12'); 9,31 (sl, 1H, do ácido carboxílico). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 171,12 (C-1); 169,43 (C-9); 148,79 (C-8); 138,90 (C-10); 136,38 (C-13); 130,79 (C-12,12'); 130,02 (C-5); 129,72 (C-6,6'); 128,17 (C-11,11'); 127,18 (C-7,7'); 58,87 (C-2); 34,57 ($i\text{CH}$); 33,71 (C-4) e 23,68 ($i\text{CH}_3$). IV (KBr, cm^{-1}): 3113. 3019 (C – H_{Ar}); 2987, 2932 (C – H_{Alif}); 2896, 2831 (C – H_{Alif}); 1721 (C = O); 1633 (C = O do grupo amida); 1609, 1587, 1483 (C = C_{Ar}); 1413 (C – O da interação de C – O – H); 1383, 1352 (C – H_{Alif}); 1087 (C – Cl); 1083, 1036, 817, 787 (C – H_{Ar}); 572, 503 (C – C_{Ar}).

N-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-*C*-4-metilfenilglicina (**2b**)

Rendimento: 74 %, p.f. 152 – 154 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6) δ (ppm): 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,70 (s, 3H, H-4); 6,34 (s, 1H, H-2); 7,18 (d, 2H, H-6,6'); 7,23 (d, 2H,

H-7,7`); 7,62 (d, 2H, H-12,1`); 7,98 (sl, 1H, do ácido carboxílico) e 8,22 (d, 2H, H-11,11`). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz - DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 172,71 (C-1); 170,59 (C-9); 148,23 (C-8); 141,08 (C-13); 138,86 (C-10); 137,87 (C-5); 129,50 (C-6,6`); 129,29 (C-7,7`); 128,02 (C-12,12`); 123,65 (C-11,11`); 60,96 (C-2); 34,62 (C-4) e 21,05 (CH_3). IV (KBr, cm^{-1}): 3113. 3083 (C – $\text{H}_{\text{Ar.}}$); 2976, 2921, 2861 (C – $\text{H}_{\text{Alif.}}$); 1713 (C = O); 1631 (C = O do grupo amida); 1600, 1517, 1463 (C = $\text{C}_{\text{Ar.}}$); 1393, 1349 (C – $\text{H}_{\text{Alif.}}$); 1080 (C – Cl), 1074, 862, 822 (C – $\text{H}_{\text{Ar.}}$); 584, 513 (C – $\text{C}_{\text{Ar.}}$).

7.3.3. Compostos Meso-iônicos do Sistema 1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-1,2**)



Procedimento geral

N-(4-clorobenzoil)-*N*-metil-C-4-arilfenilglicina (**2a,b**) foi refluxado a 55°C com anidrido acético por uma hora. Em seguida adicionou-se dissulfeto de carbono e a solução ficou em refluxo por mais uma hora. A mistura reacional foi deixada em repouso sob o abrigo da luz por 48,0 horas e concentrada a pressão reduzida para retirar o excesso de dissulfeto de carbono. Uma solução de hidróxido de sódio 10% foi adicionada até precipitar o meso-iônico na forma de um sólido vermelho. Este sólido foi filtrado e recristalizado em uma solução etanol/água.

Meso-iônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-1**)

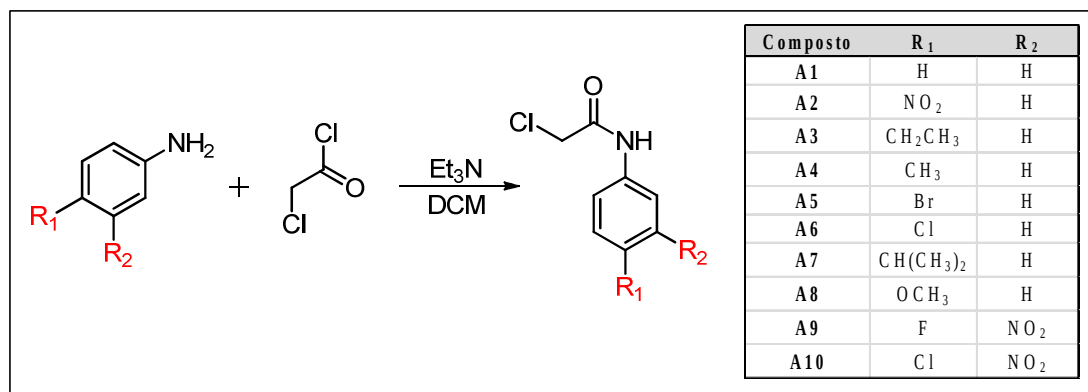
Rendimento: 68 %, p.f. 141 – 143 °C. RMN ^1H (200MHz - CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (d, 6H, H- $i\text{CH}_3$); 2,89 (sept, 1H, CH); 3,60 (s, 3H, H-10); 7,26 (d, 2H, H-13,13`); 7,45 (d, 2H, H-8,8`); 7,48 (d, 2H, H-12,12`) e 7,55 (d, 2H, H-7,7`). RMN ^{13}C (50MHz - CDCl_3) δ (ppm): 160,30 (C-5); 152,18 (C-2); 149,65 (C-14); 141,29 (C-4); 137,63 (C-9); 130,93 (C-12,12`); 130,72 (C-7,7`), 129,98 (C-11); 129,66 (C-8,8`), 126,74 (C-13,13`); 125,14 (C-6), 40,52 (C-10); 33,78 ($i\text{CH}$) e 23,60 ($i\text{CH}_3$). IV (KBr, cm^{-1}):

3008 (C – H_{Ar.}); 1643, 1590, 1484 (C = C e C = N do anel mesoiônico e de anel aromático); 1431 (C – N do grupo N – CH₃); 1291 (C – S⁻ do grupo tiolato); 1045, 1021 (C – H_{Alif.}); 1096 (C – Cl); 834 (C – H_{Ar.}); 532 (C – C_{Ar.}).

Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (MI-2)

Rendimento: 54 %, p.f. 188 – 190 °C. RMN ¹H (200MHz - CDCl₃) δ (ppm): 2,35 (s, 3H, H-CH₃); 3,62 (s, 3H, H-10); 7,22 (d, 2H, H-13,13`); 7,46 (d, 2H, H-8,8`); 7,47 (d, 2H, H-12,12`) e 7,56 (d, 2H, H-7,7`). RMN ¹³C (50MHz - CDCl₃) δ (ppm): 162,21 (C-5); 152,63 (C-2); 141,89(C-4); 139,45 (C-14); 137,97 (C-9); 130,99 (C-12,12`); 130,82 (C-7,7`), 129,83 (C-8,8`), 129,54 (C-13,13`); 126,59 (C-11); 125,20 (C-6), 40,53 (C-10) e 21,40 (CH₃). IV (KBr, cm⁻¹): 3081, 3042, 3011 (C – H_{Alif.}); 2990, 2920, 2854 (C – H_{Alif.}); 1659, 1613 (C = C e C = N do anel mesoiônico e de anel aromático); 1431 (C – N do grupo N – CH₃); 1284 (C – S⁻ do grupo tiolato); 1038, 1023 (C – H_{Alif.}); 1091 (C – Cl); 831 (C – H_{Ar.}); 509 (C – C_{Ar.}).

7.3.4. 2-cloro-N-arilacetamidas (A1-10)



Procedimento geral

A amina substituída foi solubilizada, juntamente com a trietilamina, em diclorometano a 0°C. Em seguida adicionou-se lentamente cloreto de 2-cloroacetila e a mistura reacional foi deixada em agitação vigorosa por vinte horas a temperatura ambiente. Após este tempo concentrou-se a mistura a pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água destilada gelada. O precipitado formado foi filtrado e em seguida recristalizado com metanol. O rendimento destas reações varia de 60 a 80%.

2-cloro-*N*-fenilacetamida (A1)

Rendimento: 93 %, p.f. 133 – 135 °C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,16 (s, 2H, CH_2), 7,15 (t, 1H, CH_{Ar} , J 7,3 Hz), 7,33 (t, 2H, J 7,8, CH_{Ar}), 7,52 (d, 2H, J 8,0, CH_{Ar}), 8,28 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 164,01, 136,77, 129,22, 125,35, 120,27, 43,00. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3267, 3205, 3143 (NH), 3098, 3049 (CH_{Ar}), 2947, 2862 (CH_{Alif}), 1672 (C = O), 1604, 1496 (C = C_{Ar}), 1290, 1250 (C – Cl), 1078, 858 (CH_{Ar}), 750 (NH), 557, 499 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(*p*-nitrofenil)acetamida (A2)

Rendimento: 80 %, p.f. 188 – 190 °C. RMN ^1H (200 MHz, DMSO): δ 4,36 (d, 2H, J 2,3, CH_2), 7,85 (dt, 2H, J 10,2, 2,7, CH_{Ar}), 8,26 (dt, 2H, CH_{Ar}), 10,93 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (50MHz, DMSO): δ 165,62, 144,61, 142,62, 125,07, 119,10, 43,62. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3277, 3227, 3163 (NH), 3109, 3070 (CH_{Ar}), 2939, 2825 (CH_{Alif}), 1688 (C = O), 1624, 1506 (C = C_{Ar}), 1597, 1570, 1338 (NO_2), 1294, 1255 (C – Cl), 1172, 869, 850 (C – N de ArNO_2), 1111, 829 (CH_{Ar}), 748 (NH), 526 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(*p*-etilfenil)acetamida (A3)

Rendimento: 95 %, p.f. 140 – 142 °C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (t, 3H, CH_3), 2,63 (m, 2H, CH_2), 4,17 (s, 2H, CH_2), 7,18 (d, 2H, CH_{Ar}), 7,44 (d, 2H, CH_{Ar}), 8,23 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO-d_6): δ 163,89, 141,53, 134,37, 128,56, 120,45, 43,00, 28,45, 15,72. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3308, 3273, 3201 (NH), 3088, 2965 (CH_{Ar}), 2964, 2868 (CH_{Alif}), 1668 (C = O), 1614, 1512 (C = C_{Ar}), 1292, 1254 (C – Cl), 1118, 864 (CH_{Ar}), 740 (NH), 540, 487 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(*p*-metilfenil)acetamida (A4)

Rendimento: 95 %, p.f. 182 – 184 °C. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H, CH_3), 4,17 (s, 2H, CH_2), 7,15 (d, 2H, CH_{Ar}), 7,42 (d, 2H, CH_{Ar}), 8,21 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO-d_6): δ 163,86, 135,11, 134,21, 129,73, 120,35, 42,66, 21,02. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3307, 3273, 3203 (NH), 3134, 3089 (CH_{Ar}), 2953 (CH_{Alif}), 1674 (C = O), 1616, 1552 (C = C_{Ar}), 1292, 1252 (C – Cl), 114, 864 (CH_{Ar}), 748 (NH), 505 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(*p*-bromofenil)acetamida (A5)

Rendimento: 84 %, p.f. 184 – 186 °C. RMN ¹H (200 MHz - DMSO-d₆): δ 4,27 (s, 2H, CH₂), 7,55 (m, 4H, CH_{Ar.}), 10,45 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (50 MHz - DMSO-d₆): δ 164,83, 137,85, 131,71, 121,28, 115,51, 43,56. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3263, 3194 (NH), 3124, 3076 (CH_{Ar.}), 2999, 2953 (CH_{Alif.}), 1670 (C = O), 1610, 1550 (C = C_{Ar.}), 1281, 1246 (C – Cl), 1188 (C – Br), 1072, 860 (CH_{Ar.}), 736 (NH), 497 (C – C_{Ar.}).

2-cloro-*N*-(*p*-clorofenil)acetamida (A6)

Rendimento: 76 %, p.f. 170 – 172 °C. RMN ¹H (200 MHz - DMSO-d₆): δ 4,27 (s, 2H, CH₂), 7,40 (d, 2H, CH_{Ar.}), 7,63 (dd, 2H, CH_{Ar.}), 10,45 (2, 1H, NH). RMN ¹³C (50 MHz - DMSO-d₆): δ 164,81, 137,44, 128,81, 127,45, 120,92, 43,54. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3264, 3198 (NH), 3128, 3080 (CH_{Ar.}), 3003, 2951 (CH_{Alif.}), 1668 (C = O), 1612, 1551 (C = C_{Ar.}), 1281, 1246 (C – Cl), 1095 (C – Cl of ArCl), 1010, 862 (CH_{Ar.}), 737 (NH), 567, 501 (C – C_{Ar.}).

2-cloro-*N*-(*p*-isopropilfenil)acetamida (A7)

Rendimento: 78 %, p.f. 141 – 143 °C. RMN ¹H (200 MHz - DMSO-d₆): δ 1,24 (d, 3H, CH₃), 2,90 (dt, 1H, CH₂), 4,17 (s, 2H, CH₂), 7,23 (t, 2H, CH_{Ar.}), 7,45 (d, 2H, CH_{Ar.}), 8,21 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (50 MHz - DMSO-d₆): δ 163,87, 146,19, 134,42, 127,16, 120,47, 43,01, 33,76, 24,12. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3271, 3199 (NH), 3130 (CH_{Ar.}), 2960, 2870 (CH_{Alif.}), 1674 (C = O), 1612, 1548 (C = C_{Ar.}), 1282, 1250 (C – Cl), 1300, 1282 (iCH_{Alif.}), 1016, 837 (CH_{Ar.}), 779 (NH), 534 (C – C_{Ar.}).

2-cloro-*N*-(*p*-metoxifenil)acetamida (A8)

Rendimento: 80 %, p.f. 119 – 120 °C. RMN ¹H (200 MHz - DMSO-d₆): δ 3,79 (s, 3H, CH₃), 4,17 (s, 2H, CH₂), 6,88 (d, 2H, CH_{Ar.}), 7,43 (d, 2H, CH_{Ar.}), 8,20 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (50 MHz - DMSO-d₆): δ 163,89, 157,16, 129,79, 122,22, 114,34, 55,61, 42,97. IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3296, 3199 (NH), 3136, 3072 (CH_{Ar.}), 2956, 2835 (CH_{Alif.}), 1666 (C = O), 1605, 1548 (C = C_{Ar.}), 1346, 1301 (C – Cl), 1248, 1113 (C – O – C), 1029, 831 (CH_{Ar.}), 788 (NH), 582, 532 (C – C_{Ar.}).

2-cloro-*N*-(*m*-nitro-*p*-fluorfenil)acetamida (A9)

Rendimento: 70 %, p.f. 90 – 92 °C. RMN ¹H (200 MHz - DMSO-d₆): δ 4,33 (s, 2H, CH₂), 7,53 (dd, 1H, CH_{Ar.}), 7,89 (m, 1H, CH_{Ar.}), 8,51 (dd, 1H, CH_{Ar.}), 10,81 (s, 1H,

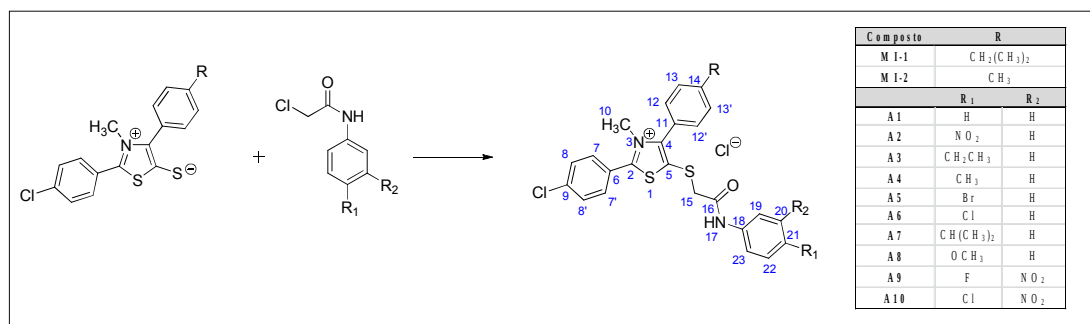
NH). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6): δ 165,36, 150,81 (J 257,5 Hz), 135,82 (J 8,0 Hz), 135,30 (J 3,5 Hz), 126,73 (J 8,0 Hz), 118,94 (J 22,0 Hz), 115,88 (J 3,0 Hz), 43,45. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3337, 3211 (NH), 3130, 3074 (CH_{Ar}), 2943, 2860 (CH_{Alif}), 1678 (C = O), 1608, 1552 (C = C_{Ar}), 1495, 1438, 1344 (NO_2), 1306, 1259 (C – Cl), 1080, 810 (CH_{Ar}), 885 (C – N de ArNO_2), 779 (NH), 596, 559 (C – C_{Ar}).

2-cloro-*N*-(*m*-nitro-*p*-clorofenil)acetamida (A10)

Rendimento: 78 %, p.f. 120 – 122 °C. RMN ^1H (200 MHz - DMSO- d_6): δ 4,32 (s, 2H, CH_2), 7,74 (d, 1H, CH_{Ar}), 7,81 (dd, 1H, CH_{Ar}), 8,40 (d, 1H, CH_{Ar}), 10,87 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (50 MHz - DMSO- d_6): δ 165,54, 147,28, 138,33, 132,20, 124,27, 119,16, 115,76, 43,42. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3313, 3269 (NH), 3122, 3094 (CH_{Ar}), 2945, 2881 (CH_{Alif}), 1691 (C = O), 1605, 1544 (C = C_{Ar}), 1483, 1404, 1344 (NO_2), 1300, 1265 (C – Cl), 1045, 831 (CH_{Ar}), 895 (C – N de ArNO_2), 785 (NH), 559 (C – C_{Ar}).

7.4. Síntese e Caracterização dos Derivados Meso-iônicos

7.4.1. Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-arilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-arilacetamida)tio (**M1,2-A1-10**)



Procedimento geral

O meso-iônico **MI-1,2** foi solubilizado em etanol quente. Em seguida quantidade equimolar de 2-cloro-*N*-arilacetamida (**A1-10**) foi adicionada e o sistema foi refluxado por quatro horas. Após este tempo a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, fornecendo um sólido com coloração que varia do amarelo ao laranja.

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-1-A1)

Rendimento: 92 %, p.f. 130 – 132 °C. Análise elementar – calc.: C = 60,58, H = 4,69, N = 5,43, S = 12,44. Análise elementar – exp.: C = 60,60, H = 4,70, N = 5,42, S = 12,42. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,98 (sept, 1H, H-15), 3,79 (s, 2H, H-17), 3,84 (s, 3H, H-10), 7,09 (t, 2H, *J* 7,3, H-23), 7,28 – 7,34 (m, 4H, H-13, H-13', H-21, H-25), 7,60 (d, 2H, *J* 8,1 H-8, H-8'), 7,73 (d, 2H, *J* 7,9, H-12, H-12'), 7,86 – 7,93 (t, 4H, *J* 7,3, H-7, H-7', H-22, H-24), 11,02 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,21 (C-2), 166,81 (C-18), 152,68 (C-14), 140,28 (C-4), 138,93 (C-9), 132,04 (C-20), 131,64 (C-7, C-7'), 130,89 (C-12, C-12'), 130,27 (C-8, C-8'), 128,69 (C-22, C-24), 127,54 (C-13, C-13'), 124,09 (C-23), 123,79 (C-11), 123,59 (C-6), 120,28 (C-21, C-25), 42,24 (C-17), 40,92 (C-10), 34,21 (C-15), 23,76 (C-16, 16'). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3181 (NH), 3003 (CH_{Ar.}), 2958 (CH_{Alif.}), 1680 (C = O), 1599, 1551, 1491 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1442 (C – N de N – CH₃), 1404 (C – N), 1092 (C – Cl), 1001, 922 (CH_{Ar.}), 756 (NH), 557, 537 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-1-A2)

Rendimento: 95 %, p.f. 135 – 136 °C. Análise elementar – calc.: C = 59,47, H = 4,42, N = 8,00, S = 12,21. Análise elementar – exp.: C = 59,46, H = 4,40, N = 7,99, S = 12,22. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,94 (sept, 1H, *J* 13,8, 6,9, H-15), 3,70 (s, 2H, H-17), 3,81 (s, 3H, H-10), 7,29 (d, 2H, *J* 3,6, H-13, H-13'), 7,66 (dd, 4H, *J* 10,7, 8,3, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,87 (d, 2H, *J* 8,4, H-7, H-7'), 8,11 (s, 4H, H-21, H-22, H-24, H-25), 11,58 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,82 (C-2), 167,69 (C-18), 155,01 (C-14), 153,02 (C-4), 145,09 (C-20), 143,34 (C-23), 140,65 (C-9), 131,45 (C-7, C-7'), 130,88 (C-12, C-12'), 130,40 (C-8, C-8'), 127,59 (C-13, C-13'), 124,69 (C-22, C-24), 123,52 (C-11), 123,41 (C-6), 119,96 (C-21, C-25), 42,34 (C-17), 40,90 (C-10), 34,21 (C-15), 23,75 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3317, 3277 (NH), 3071, 3028 (CH_{Ar.}), 2939 (CH_{Alif.}), 1688 (C = O), 1624, 1294 (NO₂), 1597, 1506 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1408 (C – N de N – CH₃), 1338 (C – N), 1111 (C – Cl), 1009, 922 (CH_{Ar.}), 850 (C – N de ArNO₂), 773 (NH), 567, 526 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-1-A3)

Rendimento: 93 %, p.f. 127 – 129 °C. Análise elementar – calc.: C = 61,87, H = 5,19, N = 5,15, S = 11,80. Análise elementar – exp.: C = 61,85, H = 5,20, N = 5,14, S = 11,82. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (dd, 9H, J 10,3, 6,9, H-16, H-16', CH₃), 2,74 – 3,00 (m, 3H, H-15, CH₂), 3,72 (s, 2H, H-17), 3,80 (s, 3H, H-10), 7,09 (d, 2H, J 8,4, H-22, H-24), 7,29 (d, 2H, J 3,8, H-13, H-13'), 7,55 (d, J 8,2, 2H, H-8, H-8'), 7,71 (t, 4H, J 7,1, H-12, H-12', H-21, H-25), 7,87 (d, J 8,3, 2H, H-7, H-7'), 10,83 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,21 (C-2), 166,53 (C-18), 154,00 (C-14), 152,65 (C-4), 144,61 (C-23), 140,26 (C-9), 136,62 (C-5), 132,12 (C-20), 131,68 (C-7, C-7'), 130,92 (C-12, C-12'), 130,26 (C-8, C-8'), 127,55 (C-22, C-24), 126,55 (C-13, C-13'), 123,84 (C-11), 123,64 (C-6), 120,35 (C-21, C-25), 42,32 (C-17), 40,88 (C-10), 34,20 (C-15), 33,68 (CH₂), 24,17 (C-16, C-16'), 23,77 (CH₃). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3306, 3273 (NH), 3088, 3034 (CH_{Ar}), 2965 (CH_{Alif}), 1668 (C = O), 1553, 1512 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1450 (C – N de N – CH₃), 1404 (C – N), 1118 (C – Cl), 962, 920 (CH_{Ar}), 743 (NH), 542 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-1-A4)

Rendimento: 98 %, p.f. 170 – 172 °C. Análise elementar – calc.: C = 61,87, H = 5,19, N = 5,15, S = 11,80. Análise elementar – exp.: C = 61,89, H = 5,18, N = 5,13, S = 11,78. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (d, 6H, J 6,9, H-16, H-16'), 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,88 (sept, 1H, J 13,8, 6,8, H-15), 3,68 (s, 2H, H-17), 3,73 (s, 3H, H-10), 6,98 (d, 2H, J 8,1, H-22, H-24), 7,22 (d, 2H, J 7,1, H-13, H-13'), 7,50 (d, 4H, J 6,1, H-8, H-8', H-21, H-25), 7,65 (d, 2H, J 8,2, H-12, H-12'), 7,79 (d, 2H, J 6,2, H-7, H-7'), 10,92 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,34 (C-2), 166,90 (C-16), 154,24 (C-14), 152,63 (C-4), 140,24 (C-9), 136,18 (C-20), 133,84 (C-5), 131,97 (C-23), 131,68 (C-7, C-7'), 130,92 (C-12, C-12'), 130,30 (C-22, C-24), 129,14 (C-8, C-8'), 127,60 (C-13, C-13'), 123,83 (C-11), 123,61 (C-6), 120,30 (C-21, C-25) 42,09 (C-17), 40,96 (C-10), 34,20 (C-15), 23,78 (C-16, C-16'), 21,09 (CH₃). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3427, 3221 (NH), 3170, 3098 (CH_{Ar}), 2961 (CH_{Alif}), 1672 (C = O), 1545, 1512 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1458 (C – N de N – CH₃), 1406 (C – N), 1091 (C – Cl), 1016, 928 (CH_{Ar}), 729 (NH), 557, 511 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5)

Rendimento: 93 %, p.f. 134 – 136 °C. Análise elementar – calc.: C = 56,60, H = 4,40, N = 4,89, S = 11,19. Análise elementar – exp.: C = 56,61, H = 4,42, N = 4,87, S = 11,18. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,95 (sept, 1H, H-15), 3,66 (s, 2H, H-17), 3,80 (s, 3H, H-10), 7,28 (d, 2H, *J* 8,8, H-13, H-13'), 7,34 (d, 2H, *J* 8,7, H-22, H-24), 7,59 (m, 2H, *J* 8,3, H-8, H-8'), 7,68 (d, 2H, *J* 8,1, H-12, H-12'), 7,79 (m, 2H, H-21, H-25), 7,86 (m, 2H, *J* 8,3, H-7, H-7'), 11,06 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,36 (C-2), 166,70 (C-18), 154,37 (C-4), 152,69 (C-14), 140,31 (C-9), 138,04 (C-20), 131,70 (C-5), 131,43 (C-7, C-7'), 131,40 (C-22, C-24), 130,73 (C-12, C-12'), 130,22 (C-8, C-8'), 127,42 (C-13, C-13'), 123,54 (C-11), 123,38 (C-6), 121,75 (C-21, C-25), 116,47 (C-23), 42,22 (C-17), 40,69 (C-10), 34,05 (C-15), 23,59 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3262, 3194 (NH), 3111, 3076 (CH_{Ar}), 2999, 2953 (CH_{Alif}), 1670 (C = O), 1589, 1548, 1489 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1433 (C – N de N – CH₃), 1394 (C – N), 1112 (C – Br), 1072 (C – Cl), 1011 (CH_{Ar}), 737 (NH), 694, 499 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6)

Rendimento: 97 %, p.f. 137 – 139 °C. Análise elementar – calc.: C = 57,50, H = 4,47, N = 4,97, S = 11,37. Análise elementar – exp.: C = 57,51, H = 4,48, N = 4,95, S = 11,36. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,95 (sept, 1H, *J* 13,8, 6,8, H-15), 3,68 (s, 2H, H-17), 3,80 (s, 3H, H-10), 7,19 (d, 2H, *J* 8,8, H-22, H-24), 7,29 (d, 2H, *J* 6,7, H-21, H-25), 7,58 – 7,69 (dd, 4H, *J* 15,1, 8,0, H-8, H-8', H-13, H-13'), 7,81 – 7,87 (dd, 4H, *J* 8,5, 3,6, H-7, H-7', H-12, H-12'), 11,00 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,53 (C-2), 166,83 (C-18), 154,57 (C-14), 152,87 (C-4), 140,50 (C-9), 137,62 (C-20), 131,84 (C-5), 131,53 (C-7, C-7'), 130,88 (C-12, C-12'), 130,40 (C-8, C-8'), 128,94 (C-23), 128,66 (C-22, C-24), 127,60 (C-13, C-13'), 123,64 (C-11), 123,50 (C-6), 121,54 (C-21, C-25), 42,38 (C-17), 40,91 (C-10), 34,20 (C-15), 23,76 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3263, 3198 (NH), 3130, 3080 (CH_{Ar}), 2951 (CH_{Alif}), 1668 (C = O), 1612, 1551, 1489 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1440 (C – N de N – CH₃), 1401 (C – N), 1095 (C – Cl), 1012, 920 (CH_{Ar}), 738 (NH), 501 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-1-A7)

Rendimento: 93 %, p.f. 135 – 137 °C. Análise elementar – calc.: C = 63,03, H = 5,64, N = 4,90, S = 11,22. Análise elementar – exp.: C = 63,01, H = 5,63, N = 4,89, S = 11,24. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (dd, 12H, *J* 9,8, 7,0, H-16, H-16', 2xCH₃), 2,89 (sept, 2H, *J* 20,6, 13,7, 6,9, H-15, CH), 3,73 (s, 2H, H-17), 3,80 (s, 3H, H-10), 7,09 (d, 2H, *J* 8,3, H-22, H-24), 7,27 (d, 2H, *J* 6,6, H-13, H-13'), 7,55 (d, 2H, *J* 7,9, H-8, H-8'), 7,67 – 7,74 (t, 4H, *J* 6,8, H-12, H-12', H-21, H-25), 7,87 (d, 2H, *J* 8,0, H-7, H-7'), 10,85 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,13 (C-2), 166,53 (C-18), 153,77 (C-14), 152,62 (C-4), 144,66 (C-23), 140,22 (C-9), 136,58 (C-5), 132,15 (C-20), 131,69 (C-7, C-7'), 130,91 (C-12, C-12'), 130,24 (C-8, C-8'), 127,52 (C-22, C-24), 126,54 (C-13, C-13'), 123,83 (C-11), 123,62 (C-6), 42,23 (C-17), 40,95 (C-10), 34,17 (CH), 33,67 (C-15), 24,15 (2 x CH₃), 27,76 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3308, 3271 (NH), 3130, 3105 (CH_{Ar}), 2926 (CH_{Alif}), 1674 (C = O), 1612, 1549, 1512 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1446 (C – N de N – CH₃), 1408 (C – N), 1053 (C – Cl), 1018, 921 (CH_{Ar}), 740 (NH), 534 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8)

Rendimento: 95 %, p.f. 132 – 134 °C. Análise elementar – calc.: C = 64,17, H = 5,38, N = 5,34, S = 12,24. Experimental analysis – exp.: C = 64,18, H = 5,36, N = 5,33, S = 12,23. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,92 (sept, 1H, *J* 13,8, 6,9, H-15), 3,65 (s, 2H, H-17), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,76 (s, 3H, H-10), 6,73 (d, 2H, H-22, H-24), 7,26 (d, 2H, H-13, H-13'), 7,53 (d, 2H, H-12, H-12'), 7,63 – 7,74 (dd, 4H, H-8, H-8', H-21, H-25), 7,82 (d, 2H, *J* 8,4, H-7, H-7'), 10,77 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,23 (C-2), 166,21 (C-18), 156,24 (C-23), 154,08 (C-14), 152,65 (C-4), 140,33 (C-9), 132,32 (C-5), 132,09 (C-20), 131,65 (C-7, C-7'), 130,91 (C-8, C-8'), 130,24 (C-12, C-12'), 127,60 (C-13, C-13'), 123,84 (C-11), 123,60 (C-6), 121,72 (C-21), 113,84 (C-22), 55,53 (CH₃ de O – CH₃), 42,34 (C-17), 40,91 (C-10), 34,18 (C-15), 23,82 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3231, 3180 (NH), 3119, 3038 (CH_{Ar}), 2958 (CH_{Alif}), 1668 (C = O), 1606, 1548, 1510 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1492 (C – N de N – CH₃), 1410 (C – N), 1240, 1091 (C – O – C), 1063 (C – Cl), 1018, 958 (CH_{Ar}), 744 (NH), 559 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (MI-1-A9)

Rendimento: 97 %, p.f. 129 – 131 °C. Análise elementar – calc.: C = 58,21, H = 4,34, N = 7,54, S = 11,51. Análise elementar – exp.: C = 58,22, H = 4,32, N = 7,56, S = 11,52. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,96 (sept, 1H, *J* 13,7, 6,8, H-15), 3,67 (s, 2H, H-17), 3,82 (s, 3H, H-10), 7,14 (t, 1H, H-24), 7,33 (d, 2H, H-13, H-13'), 7,60 – 7,71 (dd, 4H, *J* 8,5, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,89 (d, 2H, *J* 8,5, H-7, H-7'), 8,14 (m, 1H, H-24), 8,73 (dd, 1H, *J* 6,8, 2,5, H-21), 11,55 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 170,77 (C-2), 167,21 (C-18), 154,69 (C-14), 153,03 (C-4), 151,48 (C-23, *J* 260), 140,57 (C-9), 137,03 (C-22), 136,87 (C-5), 135,69 (C-20, *J* 3,5), 131,48 (C-7, C-7'), 130,84 (C-12, C-12'), 130,46 (C-8, C-8'), 127,60 (C-13, C-13'), 127,24 (C-25, *J* 7,5), 123,60 (C-11), 123,38 (C-6), 118,18 (C-24, *J* 22), 116,95 (C-21), 42,09 (C-17), 40,91 (C-10), 34,20 (C-15), 23,74 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm^{-1} 3335, 3207 (NH), 3128, 3072 (CH_{Ar}), 2943, 2860 (CH_{Alif}), 1678 (C = O), 1624, 1257 (NO₂), 1608, 1535, 1492 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1439 (C – N de N – CH₃), 1402 (C – N), 1190 (C – F de ArF), 1078 (C – Cl), 960, 901 (CH_{Ar}), 885 (C – N de ArNO₂), 754 (NH), 505 (C – C_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A10)

Rendimento: 91 %, p.f. 138 – 140 °C. Análise elementar – calc.: C = 56,54, H = 4,22, N = 7,33, S = 11,18. Análise elementar – exp.: C = 56,55, H = 4,24, N = 7,32, S = 11,19. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (d, 6H, *J* 6,9, H-16, H-16'), 2,97 (sept, 1H, *J* 13,8, 6,9, H-15), 3,64 (s, 2H, H-17), 3,81 (s, 3H, H-10), 7,33 (d, 2H, *J* 8,1, H-13, H-13'), 7,37 (d, 1H, H-24), 7,64 (d, 2H, *J* 8,4, H-8, H-8'), 7,69 (d, 2H, *J* 8,3, H-12, H-12'), 7,87 (d, 2H, *J* 8,6, H-7, H-7'), 8,08 (dd, 1H, *J* 8,8, 2,5, H-25), 8,60 (d, 1H, *J* 2,5, H-21), 11,61 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,97 (C-2), 167,31 (C-18), 155,14 (C-4), 153,15 (C-14), 148,08 (C-22), 140,66 (C-9), 138,84 (C-20), 131,52 (C-24), 131,46 (C-12, C-12'), 131,36 (C-5), 130,88 (C-7, C-7'), 130,53 (C-8, C-8'), 127,62 (C-13, C-13'), 124,71 (C-25), 123,59 (C-11), 123,38 (C-6), 120,77 (C-23), 116,37 (C-21), 42,26 (C-17), 40,86 (C-10), 34,24 (C-15), 23,76 (C-16, C-16'). IV (KBr): ν/cm^{-1} 3396, 3224 (NH), 3155, 3082 (CH_{Ar}), 2958, 2866 (CH_{Alif}), 1683 (C = O), 1599, 1271 (NO₂), 1535, 1483 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico),

1402 (C – N de N – CH₃), 1327 (C – N), 1091 (C – Cl), 1008, 956 (CH_{Ar.}), 887 (C – N de ArNO₂), 750 (NH), 509 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (MI-2-A1)

Rendimento: 90 %. Análise elementar – calc.: C = 59,87, H = 4,42, N = 5,59, S = 12,79. Análise elementar – exp.: C = 59,85, H = 4,43, N = 5,60, S = 12,81. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,39 (s, 3H, H-15), 3,75 (s, 2H, H-17), 3,78 (s, 3H, H-10), 7,03 (t, 2H, *J* 7,3, H-23), 7,18 – 7,22 (m, 2H, H-13, H-13'), 7,30 – 7,39 (m, 2H, H-21, H-25), 7,53 (d, 2H, *J* 8,3, H-8, H-8'), 7,78 – 7,88 (dd, 4H, *J* 10,8, 8,3, H-7, H-7', H-12, H-12'), 10,97 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 169,99 (C-2), 166,72 (C-18), 153,34 (C-4), 141,97 (C-14), 140,14 (C-9), 138,78 (C-20), 132,02 (C-5), 131,59 (C-7, C-7'), 130,66 (C-12, C-12'), 130,16 (C-8, C-8'), 130,06 (C-22, C-24), 128,61 (C-13, C-13'), 124,00 (C-21, C-25), 41,92 (C-17), 40,86 (C-10), 21,64 (C-15). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3395,3235 (NH), 3009 (CH_{Ar.}), 2957 (CH_{Alif.}), 1674 (C = O), 1597, 1549, 1491 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1440 (C – N de N – CH₃), 1402 (C – N), 1089 (C – Cl), 1009, 953 (CH_{Ar.}), 754 (NH), 594, 540 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-nitrofenilacetamida)tio (MI-2-A2)

Rendimento: 95 %, p.f. 107 – 110 °C. Análise elementar – calc.: C = 58,76, H = 4,14, N = 8,22, S = 12,55. Análise elementar – exp.: C = 58,76, H = 4,16, N = 8,23, S = 12,54. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,41 (s, 3H, H-15), 3,71 (s, 2H, H-17), 3,81 (s, 3H, H-10), 7,26 (d, 2H, H-13, H-13'), 7,64 (t, 4H, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,87 (d, 2H, *J* 8,4, H-7, H-7'), 8,09 (s, 4H, H-21, H-22, H-24, H-25), 11,55 (s, 1H, H-17). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,72 (C-2), 167,68 (C-18), 154,74 (C-4), 145,02 (C-14), 143,32 (C-20), 142,40 (C-23), 140,63 (C-9), 131,43 (C-7, C-7'), 130,68 (C-12, C-12'), 130,44 (C-8, C-8'), 130,19 (C-13, C-13'), 124,65 (C-22, C-24), 123,37 (C-6), 123,69 (C-11), 119,93 (C-21, C-25), 42,16 (C-17), 40,86 (C-10), 21,69 (C-15). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3192 (NH), 3007 (CH_{Ar.}), 2926 (CH_{Alif.}), 1691 (C = O), 1624, 1294 (NO₂), 1595, 1506 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1404 (C – N de N – CH₃), 1330 (C – N), 1111 (C – Cl), 1014, 960 (CH_{Ar.}), 853 (C – N de ArNO₂), 750 (NH), 544, 511 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-etilfenilacetamida)tio (MI-2-A3)

Rendimento: 92 %. Análise elementar – calc.: C = 61,24, H = 4,95, N = 5,29, S = 12,11. Análise elementar – exp.: C = 61,25, H = 4,94, N = 5,30, S = 12,12. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H, *J* 7,6, H – CH₃), 2,41 (s, 5H, *J* 14,9, 7,4, H-15, H – CH₂), 3,70 (s, 2H, H-17), 3,79 (s, 3H, H-10), 7,06 (d, 2H, *J* 8,4, H-22, H-24), 7,25 (d, 2H, *J* 9,2, H-13, H-13'), 7,55 (d, 2H, *J* 8,5, H-21, H-25), 7,70 (t, 4H, *J* 8,2, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,86 (d, 2H, *J* 8,5, H-7, H-7'), 10,73 (s, 1H, H-17). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,19 (C-2), 166,53 (C-18), 153,91 (C-4), 142,08 (C-14), 140,24 (C-23), 140,09 (C-9), 136,52 (C-5), 132,08 (C-20), 131,65 (C-7, C-7'), 130,78 (C-12, C-12'), 130,24 (C-8, C-8'), 130,16 (C-22, C-24), 127,99 (C-13, C-13'), 123,62 (C-11), 123,59 (C-6), 120,36 (C-21, C-25), 42,19 (C-17), 40,85 (C-10), 28,44 (CH₂), 21,72 (C-15), 15,83 (CH₃). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3416, 3227 (NH), 3090, 3011 (CH_{Ar.}), 2922, 1868 (CH_{Alif.}), 1670 (C = O), 1541, 1512 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1458 (C – N de N – CH₃), 1412 (C – N), 1119 (C – Cl), 999, 958 (CH_{Ar.}), 750 (NH), 542, 511 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4)

Rendimento: 97 %, p.f. 130 – 132 °C. Análise elementar – calc.: C = 60,58, H = 4,69, N = 5,43, S = 12,44. Análise elementar – exp.: C = 60,57, H = 4,68, N = 5,43, S = 12,43. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,11 (t, 3H, *J* 11,3, H – CH₃), 2,24 (d, 3H, *J* 15,0, H-15), 3,62 (s, 2H, H-17), 3,64 (s, 3H, H-10), 6,83 (d, 2 H, *J* 8,2, H-22, H-24), 7,05 (d, 2H, *J* 7,6, H-13, H-13'), 7,31 – 7,35 (m, 2H, H-8, H-8'), 7,45 – 7,49 (m, 4H, H-12, 12', H-21, H-25), 7,70 (d, 2H, *J* 7,8, H-7, H-7'), 10,80 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 169,69 (C-2), 166,28 (C-18), 152,43 (C-4), 141,68 (C-14), 139,80 (C-9), 135,92 (C-20), 133,37 (C-23), 131,45 (C-7, C-7'), 130,41 (C-12, C-12'), 129,95 (C-8, C-8'), 129,81 (C-13, C-13'), 128,88 (C-22, C-24), 123,37 (C-11), 123,27 (C-6), 119,92 (C-21, C-25), 41,37 (C-17), 40,76 (C-10), 21,38 (C-15), 20,72 (CH₃). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3370, 3231 (NH), 3173, 3002 (CH_{Ar.}), 2992 (CH_{Alif.}), 1672 (C = O), 1545, 1512 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1449 (C – N de N – CH₃), 1404 (C – N), 1092 (C – Cl), 1016, 956 (CH_{Ar.}), 750 (NH), 542, 511 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-bromofenilacetamida)tio (MI-2-A5)

Rendimento: 95 %, p.f. 91 – 93 °C. Análise elementar – calc.: C = 51,74, H = 3,65, N = 4,83, S = 11,05. Análise elementar – exp.: C = 51,73, H = 3,66, N = 4,84, S = 11,04. IV (KBr): ν/cm^{-1} 3416, 3227 (NH), 3165, 3091 ($\text{CH}_{\text{Ar.}}$), 2981, 2920 ($\text{CH}_{\text{Alif.}}$), 1682 (C = O), 1589, 1539, 1487 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1394 (C – N de N – CH_3), 1319 (C – N), 1117 (C – Br), 1070 (C – Cl), 1009, 959 ($\text{CH}_{\text{Ar.}}$), 750 (NH), 627, 503 (C – C). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H, H-15), 3,67 (s, 2H, H-17), 3,79 (c, 3H, H-10), 7,23 – 7,35 (dd, 4H, J 13,9, 9,2, H-13, H-13', H-22, H-24), 7,57 – 7,68 (dd, 4H, J 13,5, 8,1, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,75 – 7,87 (dd, 4H, J 15,8, 8,5, H-7, H-7', H-21, H-25), 11,05 (s, 1H, H-19). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 170,30 (C-2), 166,74 (C-18), 154,17 (C-4), 142,14 (C-14), 140,35 (C-9), 137,97 (C-20), 131,75 (C-5), 131,43 (C-7, C-7'), 130,60 (C-22, C-24), 130,25 (C-12, C-12'), 130,07 (C-8, C-8'), 123,34 (C-11), 121,77 (C-21, C-25), 42,10 (C-17), 40,74 (C-10), 21,62 (C-15). IV (KBr): ν/cm^{-1} 3416, 3227 (NH), 3165, 3091 ($\text{CH}_{\text{Ar.}}$), 2981, 2920 ($\text{CH}_{\text{Alif.}}$), 1682 (C = O), 1589, 1539, 1487 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1394 (C – N de N – CH_3), 1319 (C – N), 1117 (C – Br), 1070 (C – Cl), 1009, 959 ($\text{CH}_{\text{Ar.}}$), 750 (NH), 627, 503 (C – $\text{C}_{\text{Ar.}}$).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6)

Rendimento: 98 %, p.f. 128 – 130 °C. Análise elementar – calc.: C = 56,03, H = 3,95, N = 5,23, S = 11,97. Análise elementar – exp.: C = 56,02, H = 3,94, N = 5,24, S = 11,96. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H, H-15), 3,68 (s, 2H, H-17), 3,79 (s, 3H, H-10), 7,16 – 7,27 (dd, 4H, J 14,3, 8,5, H-13, H-13', H-22, H-24), 7,56 – 7,67 (dd, 4H, J 13,1, 8,2, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,79 – 7,87 (t, 4H, J 8,3, H-7, H-7', H-21, H-25), 11,04 (s, 1H, H-19). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 170,28 (C-2), 166,71 (C-18), 154,09 (C-4), 142,14 (C-14), 140,35 (C-9), 137,46 (C-20), 131,79 (C-5), 131,42 (C-7, C-7'), 130,60 (C-8, C-8'), 130,25 (C-12, C-12'), 130,08 (C-13, C-13'), 128,81 (C-23), 128,50 (C-22, C-24), 123,35 (C-6), 121,40 (C-21, C-25), 42,04 (C-17), 40,74 (C-10), 21,59 (C-15). IV (KBr): ν/cm^{-1} 3406, 3233 (NH), 3173, 3098 ($\text{CH}_{\text{Ar.}}$), 2920 ($\text{CH}_{\text{Alif.}}$), 1674 (C = O), 1595, 1543, 1491 (C = C e C = N de anéis aromático e

heterocíclico), 1398 (C – N de N – CH₃), 1329 (C – N), 1092 (C – Cl), 1013, 960 (CH_{Ar.}), 750 (NH), 509 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-isopropilfenilacetamida)tio (MI-2-A7)

Rendimento: 90 %, p.f. 130 – 132 °C. Análise elementar – calc.: C = 61,87, H = 5,19, N = 5,15, S = 11,80. Análise elementar – exp.: C = 61,86, H = 5,20, N = 5,16, S = 11,79. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (d, 6H, *J* 6,9, H – 2xCH₃), 2,40 (s, 3H, H-15), 2,84 (sept, 2H, *J* 7,9), H – CH), 3,71 (s, 2H, H-17), 3,79 (s, 3H, H-10), 7,09 (t, 2H, *J* 8,3, H-22, H-24), 7,25 (d, 2H, *J* 14,5, H-13, H-13'), 7,54 (d, 2H, *J* 8,2, H-8, H-8'), 7,69 (t, 4H, *J* 7,9, H-12, H-12', H-21, H-25), 7,87 (d, 2H, *J* 8,4, H-7, H-7'), 10,85 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,12 (C-2), 166,54 (C-18), 153,67 (C-4), 144,69 (C-14), 142,02 (C-23), 140,20 (C-9), 136,53 (C-5), 133,60 (C-11), 132,08 (C-20), 131,67 (C-12, C-12'), 130,76 (C-7, C-7'), 130,21 (C-8, C-8'), 130,13 (C-13, C-13'), 126,52 (C-22, C-24), 120,35 (C-21, C-25), 42,14 (C-17), 40,86 (C-10), 33,66 (CH), 24,15 (CH₃), 21,69 (C-15). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3414, 3235 (NH), 3090, 3022 (CH_{Ar.}), 2922 (CH_{Alif.}), 1668 (C = O), 1614, 1543, 1512 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1491 (C – N de N – CH₃), 1411 (C – N), 1055 (C – Cl), 1016, 957 (CH_{Ar.}), 748 (NH), 546, 511 (C – C_{Ar.}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-p-metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8)

Rendimento: 96 %. Análise elementar – calc.: C = 62,95, H = 4,88, N = 5,65, S = 12,93. Experimental analysis – exp.: C = 62,94, H = 4,87, N = 5,66, S = 12,94. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,41 (s, 3H, H-15), 3,68 (s, 2H, H-17), 3,77, 6H, H-10, H – CH₃), 6,76 (dd, 2H, *J* 8,7, 1,5, H-22, H-24), 7,26 (d, 2H, *J* 6,2, H-13, H-13'), 7,62 – 7,79 (dd, 4H, H-8, H-8', H-21, H-25), 7,86 (d, 2H, *J* 8,1, H-7, H-7'), 10,84 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,13 (C-2), 166,27 (C-18), 156,12 (C-23), 153,79 (C-4), 142,07 (C-14), 140,23 (C-9), 132,20 (C-5), 132,10 (C-20), 131,63 (C-7, C-7'), 130,76 (C-8, C-8'), 130,24 (C-12, C-12'), 130,15 (C-13, C-13'), 123,77 (C-6), 123,61 (C-11), 121,71 (C-21, C-25), 113,78 (C-22, C-24), 55,53 (CH₃), 42,12 (C-17), 40,80 (C-10), 21,72 (C-15). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3234 (NH), 3179, 3116 (CH_{Ar.}), 2994, 2833 (CH_{Alif.}), 1668 (C = O), 1608, 1550, 1510 (C = C e C = N de anéis aromático e

heterocíclico), 1491 (C – N de N – CH₃), 1406 (C – N), 1030 (C – O – C), 1089 (C – Cl), 1018, 956 (CH_{Ar}).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9)

Rendimento: 93 %, p.f. 126 - 128 °C. Análise elementar – calc.: C = 53,19, H = 3,57, N = 7,44, S = 11,51. Análise elementar – exp.: C = 58,22, H = 4,32, N = 7,56, S = 11,36. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H, H-15), 3,65 (s, 2H, H-17), 3,81 (s, 3H, H-10), 7,15 (t, 1H, *J* 9,7, H-24), 7,30 (d, 2H, *J* 5,2, H-13, H-13'), 7,64 (t, 4H, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,88 (d, 2H, *J* 8,4, H-7, H-7'), 8,12 (m, 1H, H-25), 8,70 (dd, 1H, *J* 6,7, 2,5, H-21), 11,53 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 170,83 (C-2), 67,19 (C-18), 154,79 (C-4), 151,49 (C-23, *J* 260), 142,46 (C-14), 140,59 (C-9), 137,03 (C-22), 136,86 (C-5), 135,64 (C-20, *J* 3,5), 131,47 (C-7, C-7'), 130,71 (C-12, C-12'), 130,46 (C-8, C-8'), 130,21 (C-13, C-13'), 127,28 (C-25, *J* 7,5), 123,35 (C-6), 118,18 (C-24, *J* 22), 116,98 (C-21), 42,05 (C-17), 40,86 (C-10), 21,70 (C-15). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3184 (NH), 3115, 3032 (CH_{Ar}), 2924, 2856 (CH_{Alif}), 1680 (C = O), 1610, 1265 (NO₂), 1610, 1591, 1535 (C = C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1491 (C – N de N – CH₃), 1406 (C – N), 1190 (C – F de ArF), 1091 (C – Cl), 1016, 1001 (CH_{Ar}), 885 (C – N de ArNO₂), 750 (NH), 513 (C – C).

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A10)

Rendimento: 97 %, p.f. 123 – 125 °C. Análise elementar – calc.: C = 56,78, H = 4,22, N = 5,09, S = 11,66. Análise elementar – exp.: C = 56,77, H = 4,23, N = 5,10, S = 11,67. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,42 (s, 3H, H-15), 3,66 (s, 2H, H-17), 3,81 (s, 3H, H-10), 7,29 (d, 2H, *J* 2,0, H-13, H-13'), 7,37 (d, 1H, H-24), 7,63 (dd, 4H, *J* 8,1, 4,4, H-8, H-8', H-12, H-12'), 7,86 (d, 2H, *J* 8,4, H-7, H-7'), 8,03 (dd, 1H, *J* 8,8, 2,3, H-25), 8,56 (d, 1H, *J* 2,2, H-21), 11,56 (s, 1H, H-19). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 170,88 (C-2), 167,37 (C-18), 154,84 (C-4), 147,91 (C-22), 142,46 (C-14), 140,60 (C-9), 138,64 (C-20), 131,47 (C-12, C-12'), 130,70 (C-7, C-7'), 130,46 (C-8, C-8'), 129,89 (C-13, C-13'), 124,61 (C-25), 123,30 (C-6), 120,63 (C-23), 116,52 (C-21), 42,07 (C-17), 40,88 (C-10), 21,71 (C-15). IV (KBr): ν/cm⁻¹ 3414, 3236 (NH), 3082, 3018 (CH_{Ar}), 2920, 2854 (CH_{Alif}), 1681 (C = O), 1599, 1267 (NO₂), 1535, 1483 (C =

C e C = N de anéis aromático e heterocíclico), 1402 (C – N de N – CH₃), 1325 (C – N), 1092 (C – Cl), 1016, 956 (CH_{Ar}), 887 (C – N de ArNO₂), 750 (NH), 509 (C – C).

7.5. Estudos Biológicos – Atividade Antifúngica

Os ensaios de atividade antifúngica desenvolvidas nesta tese foram realizados no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas - Centro de Ciências da Saúde - UFPB sob a coordenação da professora Edeltrudes de Oliveira Lima.

7.5.1. Micro-organismos Testados

Nos ensaios para avaliação da atividade biológica do produto, foram incluídas 5 cepas de *Candida albicans*:

- ATCC 76.645;
- ATCC 76.485;
- LM 178;
- LM 615; e
- LM 37.

As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo pelo Laboratório de Micologia e de Microbiologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba. As mesmas foram mantidas em meio de cultura apropriado, agar Sabouraud Dextrose – ASD (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4 °C (geladeira); e a 35 °C (leveduras).

7.5.2. Padronização dos Inóculos

A suspensão dos micro-organismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer 340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10⁶ UFC/mL (CLEELAND; SQUIRES, 1991; HADACECK; GREEGER, 2000; NCCLS 2000).

7.5.3. Meios de Cultura

Os meios de culturas utilizados nos ensaios de atividade antifúngica foram ágar sabouraud dextrose – ASD (DIFCO LABORATORIES/ USA/FRANCE) e caldo RPMI 1640 (ACUMEDIA/India), ambos para manutenção das cepas e ensaios biológicos. Os meios foram preparados conforme as instruções do fabricante.

7.5.4. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos testados foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microdiluição contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em duplicata. Em cada orifício da placa, foi adicionado 100 µL do meio líquido duplamente concentrado. Em seguida, 100 µL do produto solubilizado, também duplamente concentrado, foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa e por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 8 µg/mL, de modo que na primeira linha da placa se encontrará a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo dos micro-organismos nas cavidades, onde cada coluna da placa referiu-se, especificamente, a uma cepa.

Foi feito o controle de crescimento do micro-organismo no meio de cultura e do antifúngico fluconazol (100 µg/mL) como medida comparativa com os obtidos pelas substâncias testadas. As placas foram seladas e incubadas a 35°C / 24-72 h (Leveduras). Foi considerada como CIM a menor concentração do produto capaz de inibir o crescimento das cepas fúngicas usadas nos ensaios. A CIM do produto sobre as cepas fúngicas foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano verificado nas cavidades quando comparado com o crescimento controle.

Os ensaios foram realizados em triplicata e o resultado expresso pela média geométrica dos valores de CIM obtidas nos dois ensaios (CLEELAND; SQUIRES, 1991; ELOFF, 1998; SOUZA et al., 2007).

A atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada ativa ou não conforme os seguintes critérios (SARTORATTO et al., 2004; HOUGHTON et al.; 2007):

- 50-500 µg/mL= forte/ótima atividade;

- 600-1500 $\mu\text{g/mL}$ = moderada atividade;
- > 1500 $\mu\text{g/mL}$ = fraca atividade ou produto inativo.

Referências

REFERÊNCIAS

- ARECES, P.; ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; GONZÁLEZ, L.; JIMÉNEZ, J. I.; MÉNDÉZ, M. M.; PALACIOS, J. C. Diastereoselective Synthesis of Chiral Thiiranes by 1,3-dipolar Cycloaddition of Imidazo[2,1-*b*]thiazolium-4-olate systems with Aromatic Aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, v. 34, n. 18, p. 2993-3002, 1993.
- AGORAM, B.; WOLTOSZ, W. S.; BOLGER, M. B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, v. 50, p. S41-S67, 2001.
- ASUNDARIA, S. T.; PANNECOUQUE, C.; DE CLERCQ, E.; SUPURAN, C. T.; PATEL, K. C. Synthesis of novel biologically active methylene derivatives of sydnones. *Med. Chem. Res.*, v.22, n. 12, p. 5752-5763, 2013.
- ATHAYDE-FILHO, P. F.; SIMAS, A. M.; MILLER, J.; CHIAPPETA, K. X. Synthesis and characterization and evaluation of the activity of ten mesoionic compounds against microorganisms. *Acta Pharm. Bonaerense.*, v. 18, n. 1, p. 17-22, 1999.
- ÁVALOS, M.; BABIANO, R.; CINTAS, P.; DÍAZ, J.; JÍMENEZ, J. L.; LÓPEZ, J. I.; PALACIOS, J. C. On the reactivity of 2-alkyl-1,3-thiazolium-4-olates toward electrophiles. *Tetrahedron*, v. 62, p. 11979-11986, 2006.
- BAKER, W.; OLLIS, W. D.; POOLE, V. D. Cyclic meso-ionic compounds. Part I. The structure of the sydnones and related compounds. *J. Chem. Soc.*, p. 307, 1949.
- BAKER, W.; OLLIS, W. D. Meso-ionic compounds. *Quart. Rev.*, v. 11, p. 15-29, 1957.
- BERNDT, E. R.; GOTTSCHALK, A. H. B.; PHILIPSON, T. J.; STROBECK, M. W. Industry funding of the FDA: Effects of PDUFA on approval times and withdrawal rates. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 4, p. 545-554, 2005.
- BHOSALE, S. K.; DESHPANDE, S. R.; WAGH, R. Mesoionic sydnone derivatives: An overview. *J. Chem. Pharm. Res.*, v. 4, n. 2, p. 1185-1199, 2012.
- BHOSALE, S. K.; DESHPANDE, S. R.; WAGH, R. Ultrasound Assisted One Pot Synthesis, Spectral, Antimicrobial and Antioxidant Studies of Novel 4-[1-Oxo-3-

(substituted phenyl)-2-propenyl]-3-substituted Phenyl Sydnone. *Asian J. Chem.*, v. 27, n. 8, p. 3063-3068, 2015.

CAVALCANTE, K. V. M.; CORREIA, N. A.; DIAS, K. L. G.; SILVA, D. F.; SILVA-FILHO, J. C.; ARAÚJO, I. G. A.; LIRA, B. F.; ATHAYDE-FILHO, P.; MEDEIROS, I. A. Endothelium-Derived Nitric Oxide Contributes to the Vasorelaxant Response Induced by Mesoionic 2-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate (CMMTT) in Rats. *J. Pharmacol. Sci.*, v. 110, p. 20-35, 2009.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections. In: Lorian, V. Antibiotics in laboratory medicine. 3^a Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991, p. 739-787.

CHEUNG, K.-K.; GALEMBECK, S.; MILLER, J.; OLIVEIRA, M. B.; PEREIRA, A. B.; SIMA, A. M. Mesoionic Compounds. 1. Structure of 5-Methyl-2-piperidino-1,3-dithiolium-4-thiolate. *Acta Cryst. C*, v. 47, p. 2630-2631, 1991.

COLMENAREJO, G. *In silico* ADME Prediction: Data Sets and Models. *Current Comput Aided Drug Design*, v. 1, p. 365-376, 2005.

CROCE, P. D.; LA ROSA, C. Stereoselective synthesis of *N*-phenylsulfonyl substituted spiro- β -lactams. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 10, p. 1193-1199, 1999.

DIMASI, J. A.; HANSEN, R. W.; GRABOWSKI, H. G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.*, v. 22, p. 151-185, 2003.

DUBEY, R.; CHAUDHARY, N.; KUMAR, R.; PANWAR, H. Study of Mesoionic Compounds: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Several 2-[(4-Substituted-1-sulphonyl) Sydnon-3-yl]-1,3,4-thiadiazino(6,5-b)indoles as Antimicrobial, Insecticidal and Anthelmintic Agents. *Orient. J. Chem.*, v. 30, n. 1, p. 271-278, 2014.

ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Medica*, v. 64, p. 711-713, 1978.

FISCHER, E.; BESTHORN, E. Über die Hydrazinverbindungen. *Ann.*, v. 212, p. 316-339, 1882.

GIBBONS, S.; MOSER, E.; KAATZ, G. W. Catechin gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in *Staphylococcus aureus*. *Plant. Sci. Let.*, v. 70, p. 1240-1242, 2004.

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. *Phytochem. Anal.*, v. 11, p. 137-147, 2000.

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

KAWASE, M.; SAITO, S.; KURIHARA, T. Convenient Synthesis of 4-Trifluoromethyl-Substituted Imidazole Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, v. 49, n. 4, p. 461-464, 2001.

KENNEDY JR., G. L. Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update. *Crit. Rev. Toxicol.*, v. 31, n. 2, p. 139-222, 2001.

KIER, L. B.; ROCHE, E. B. Medicinal chemistry of the mesoionic compounds. *J. Pharm. Sci.*, v. 56, n. 2, p. 149-168, 1967.

KRISTENSEN, D. M.; MAZAUD-GUITTOT, S.; GAUDRIAULT, P.; LESNÉ, L.; SERRANO, T.; MAIN, K. M.; JÉGOU, B. Analgesic use – prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2016.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, v. 23, p. 3-25, 1997.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug. Discov. Today*, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004.

LIRA, B. F. Síntese e Caracterização de Novos Derivados Mesoionícos para Aplicação de Óptica Não-linear e Atividade Biológica. Tese de Doutorado – DQF, UFPE, 2004.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The role of the Medicinal Chemistry in drug discovery – then and now. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, v. 3, p.853-862, 2004.

LUIS, J. A. S.; AQUINO, T. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; SCOTTI, M. T.; SCOTTI, L.; MOURA, R. O.; JUNIOR, F. J. B. M. Synthesis and preliminary *ex vivo*

evaluation of the spasmolytic activity of 1,3-thiazolium- and 1,3,4-thiadiazolium-5-methylthio- and 5-thioacetate derivatives. *Acta Pharm.*, v. 64, p. 233-245, 2014.

MODI, S. Positioning ADMET *in silico* tools in drug discovery. *Drug Discovery Today*, v.9, n. 1, p.14-15, 2004.

MOUSTAFA, M. A.; GINEINAH, M. M.; NASR, M. N.; BAYOUMI, W. A. H. Novel Analogues of Sydnone: Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, v. 337, p. 427-433, 2004.

MUKHERJEE, P. K.; SHEEHAN, D. J.; HITCHCOCK, C. A.; GHANNOUM, M. A. Combination Treatment of Invasive Fungal Infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 18, n. 1, p. 163-194, 2005.

OLIVEIRA, M. B.; MILLER, J.; PEREIRA, A. B.; GALEMBECK, S. E.; MOURA, G. L. C.; SIMAS, A. M. Mesoionic 2-*N*-cicloalkylamino-5-alkyl-1,3-dithiolium-4-thiolates. *Phosphorus, Sulfur Silicon, Relat. Elem.*, v. 108, p. 75-84, 1996.

OLIVEIRA, C. S.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; HARDING, D. P.; LIRA, B. F.; LORENZO, J. G. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ATHAYDE-FILHO, P. F. Drug Resistance Modulation in *Staphylococcus Aureus*, a New Biological Activity for Mesoionic Hydrochloride Compounds. *Molecules*, v. 16, p. 2023-2031, 2011.

OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A. Meso-ionic compounds. *Adv. Heterocyclic Chem.*, v. 19, p. 1-122, 1976

OLLIS, W. D.; STANFORTH, S. P.; RAMSDEN, C. A. Heterocyclic Mesomeric Betaines. *Tetrahedron*, v. 41, n. 12, p. 2239-2329, 1985.

PAIVA, R. O.; KNEIPP, L. F.; REIS, C. M.; ECHEVARRIA, A. Mesoionic compounds with antifungal activity against *Fusarium verticillioides*. *BMC Microbiology*, v, 15, p. 1-8, 2015.

PELLISIER, H. Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron*, v. 63, p. 3235-3285, 2007.

POTTS, K. T.; KANE, J.; CARNAHAN, E.; SINGH, U. P. The *anhydro*-5-Hydroxy-1,3-oxathiolium Hydroxide System, a New Mesoionic Ring System. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, p. 401-402, 1975.

POTTS, K. T. Mesoionic ring systems, heterocycles of theoretical interest and synthetic potential. *Lect. Heterocyclic. Chem.*, v. 4, p. 35-46, 1978.

RAMSDEN, C. A. Mesomeric Betaine Derivatives of Heteropentalenes. *Tetrahedron*, v. 33, p. 3193-3202, 1977.

REIS, C. M.; ECHEVARRIA-LIMA, J.; MIRANDA, A. F.; ECHEVARRIA, A. Improved Synthesis of 1,3,4-Thiadiazolium-2-phenylamines using Microwaves and Ultrasound Irradiation and Investigation of their Cytotoxic Activity. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 22, n. 8, p. 1505-1510, 2011a.

REIS, C. M.; PEREIRA, D. S.; PAIVA, R. O.; KNEIPP, L. F.; ECHEVARRIA, A. Microwave-Assisted Synthesis of New N_1,N_4 -Substituted Thiosemicarbazones. *Molecules*, v. 16, p. 10668-10684, 2011b.

RODRIGUES, R. F.; CHARRET, K. S.; CAMPOS, M. C.; AMARAL, V.; ECHEVARRIA, A.; REIS, C.; CANTO-CAVALHEIRO, M. M.; LEON, L. L. The *in vivo* activity of 1,3,4-thiadiazolium-2-aminide compounds in the treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 67, p. 182-190, 2012.

ROMANI, L. Immunity to fungal infections. *Nat. Immunol.*, v. 11, p. 275-288, 2011.

National Committee for Clinical and Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests 7th ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.

NEWTON, C. G.; RAMSDEN, C. A. Meso-ionic Heterocycles (1976-1980). *Tetrahedron*, v. 38, n. 20, p. 2965-3011, 1982.

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

SCHÖNBERG, A. The constitution and Isomerism of Certain Triazole Derivatives of the Nitron Type in the Light of the Bredt Rule and the Theory of Resonance. *J. Chem. Soc.*, p. 824-825, 1938.

SENFF-RIBEIRO, A.; ECHEVARRIA, A.; SILVA, E. F.; VEIGA, S. S.; OLIVEIRA, M. B. M. Antimelanoma activity of 1,3,4-thiadiazolium mesoionics: a structure-activity relationship study. *Anti-Cancer Drugs*, v. 15 (3), 2004.

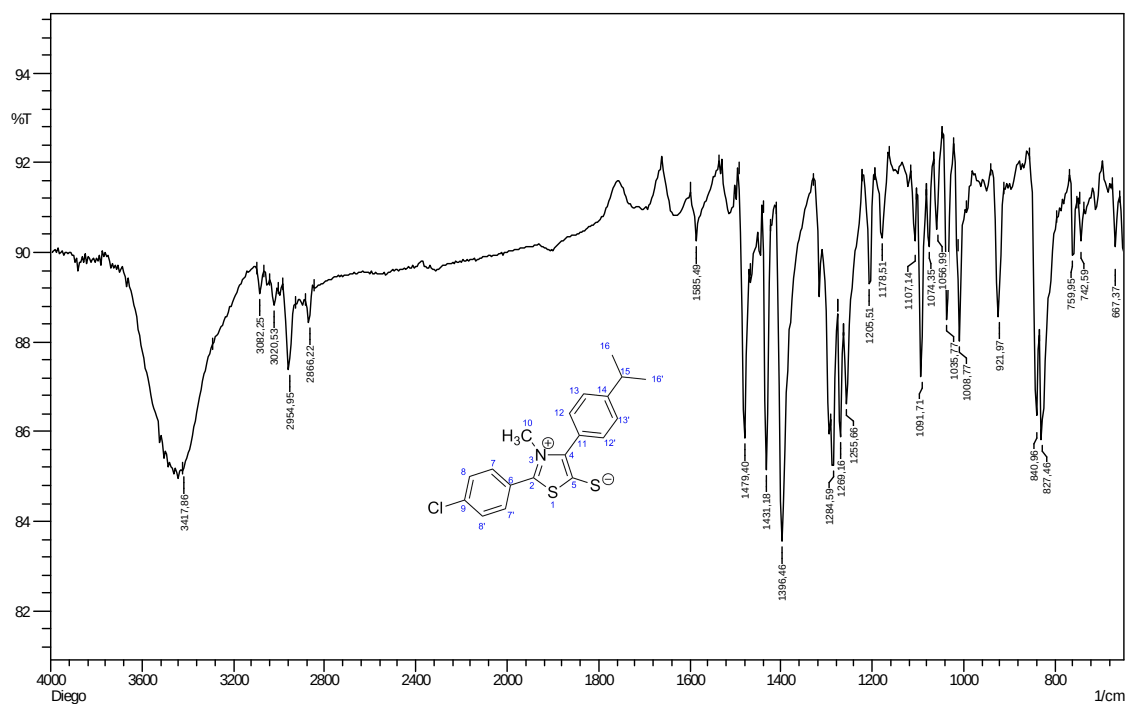
- SHIH, M.-H.; XU, Y.-Y.; YANG, Y.-S.; LIN, G.-L. Sydnonyl-Substituted Thiazolidine Derivatives. *Molecules*, v. 20, p. 6520-6532, 2015.
- SMITH, E; WILLIAMSON, M.; ZLOH, M.; GIBBONS, S. Isopimaric acid from *Pinus nigra* shows activity against multidrug-resistant and EMRSA strains of *Staphylococcus aureus*. *Phytoter. Rev.*, v. 19 n. 6, p. 538-542, 2005.
- SOUZA, E. L.; STAMFORD, T. L. M.; LIMA, E. O.; TRAJANO, V. N. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. *Food Control*, v. 18, n. 5, p. 409-413, 2007.
- SOUZA, H. D. S. Estudos Químicos dos Compostos Heterocíclicos Mesoioônicos e sua Potencialidade Antifúngica. Dissertação de Mestrado – DQ, UFPB, 2012.
- STEWART, T. G.; KIER, L. B. Synthesis of several mesoioionic 1,3,4-thiadiazoles. *J. Pharm. Sci.*, v. 54, p. 731-734, 1965.
- THEJASWINI, J. C.; GURUPADAYYA, B.; KOGANTI; V. S. In vitro in vivo drug interaction study of paracetamol and propranolol hydrochloride. *J. Young Pharm.*, v. 7, p. 480-485, 2015.
- WALTERS, W. P.; MURCKO, M. A. Prediction of ‘drug-likeness’. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, v. 54, p. 255-271, 2002.
- ZELANTE, T.; PIERACCINI, G.; SCARINGI, L.; AVERSA, F.; ROMANI, L. Learning from other diseases: protection and pathology in chronic fungal infections. *Semin. Immunopathol.*, v. 38, p. 239-249, 2016.

Espectros

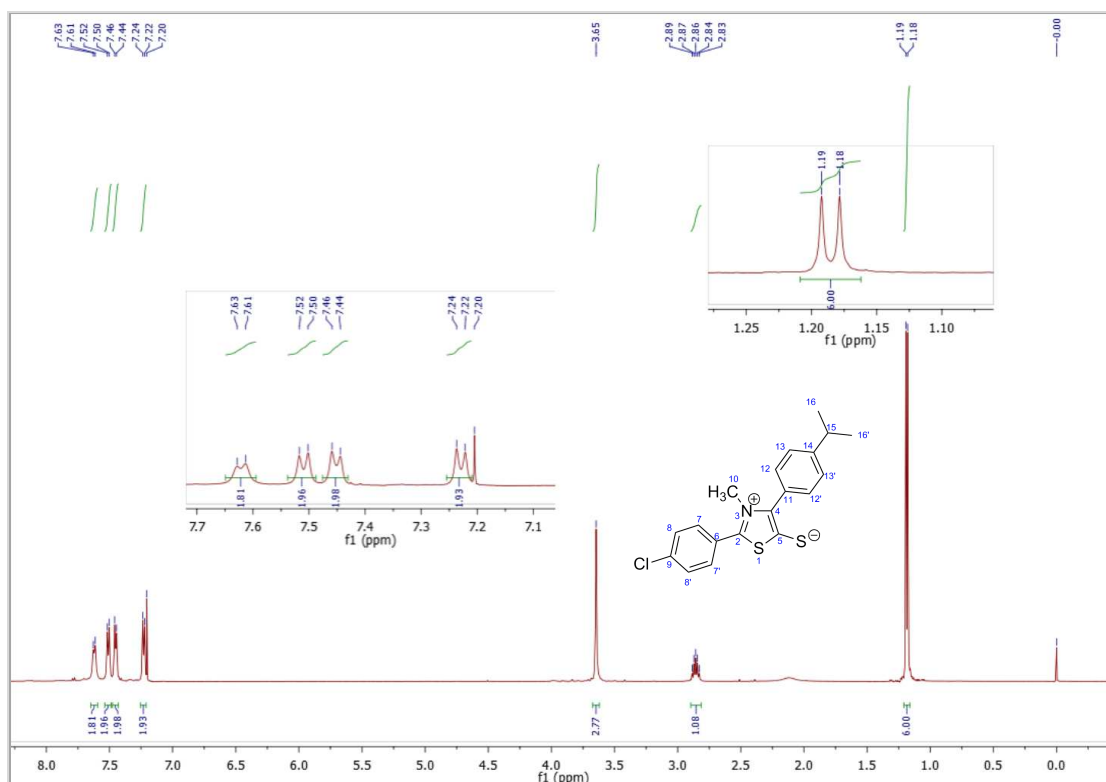
ESPECTROS

Mesoiônicos

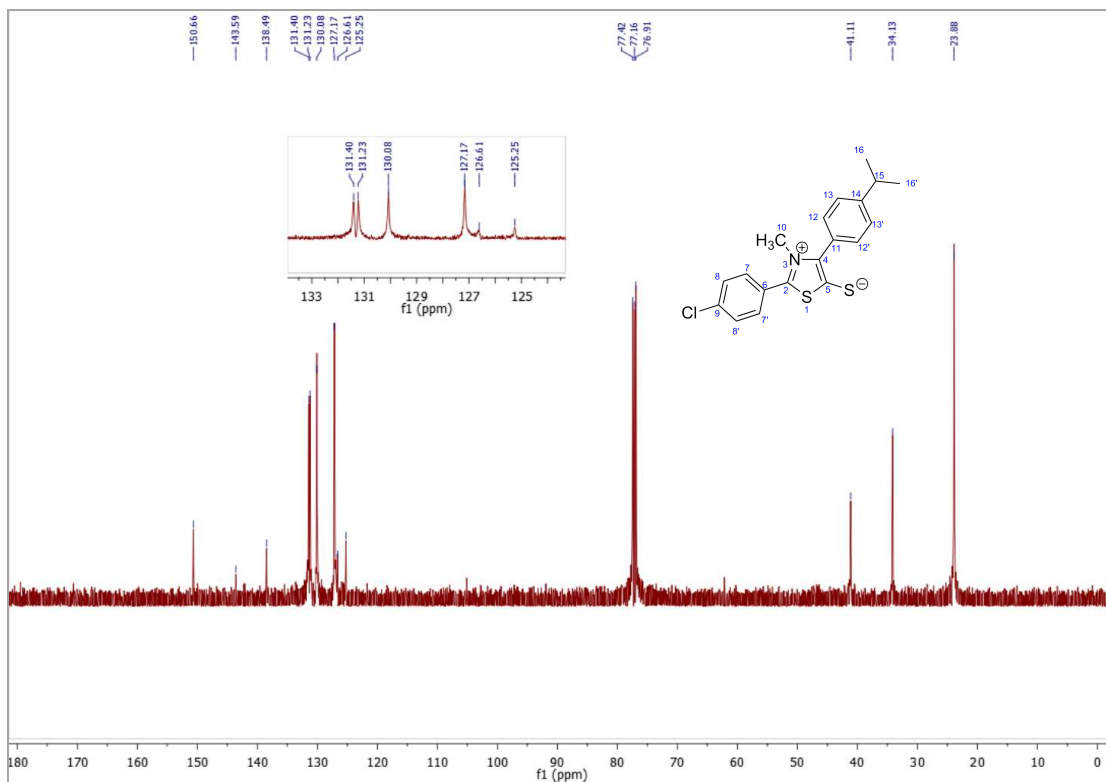
Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato - **MI-1**



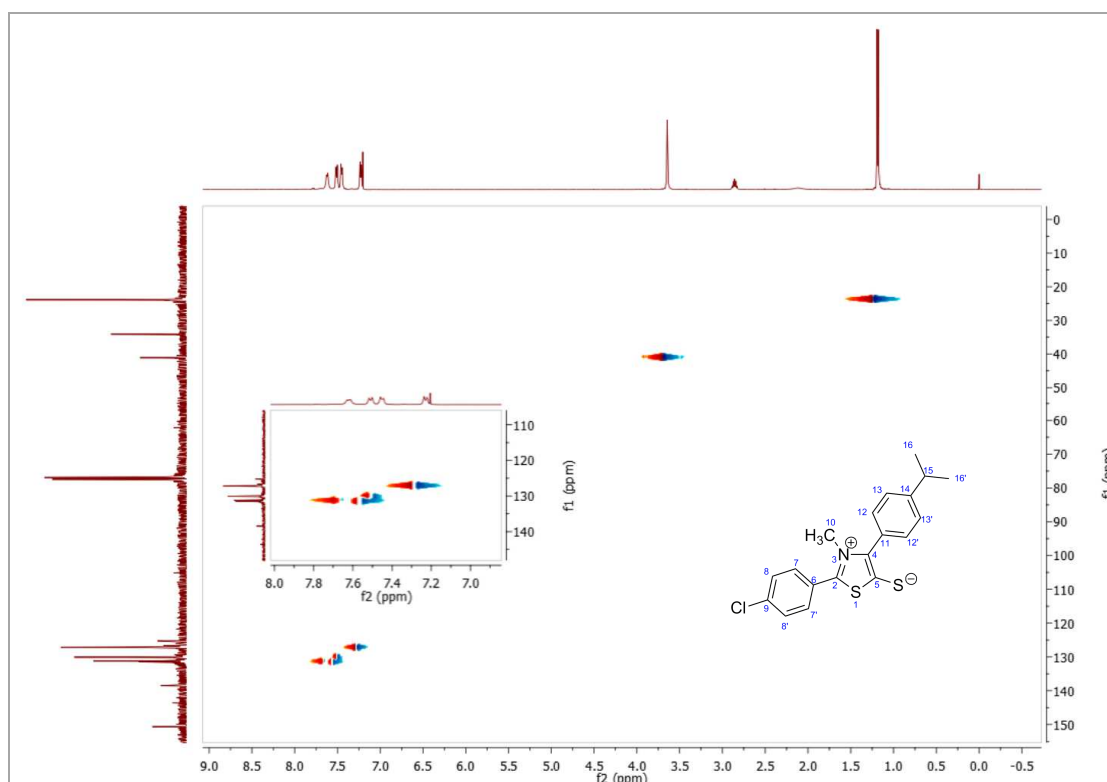
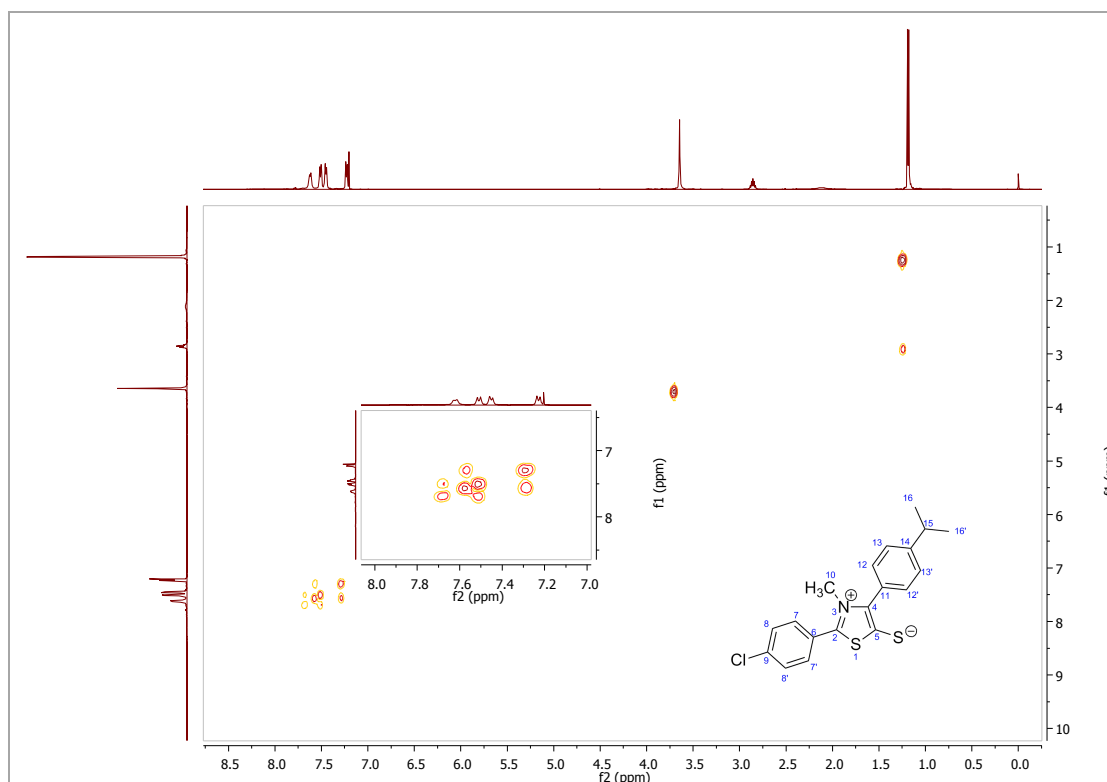
ESPECTRO 1 – Espectro de IV (KBr) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-1**).

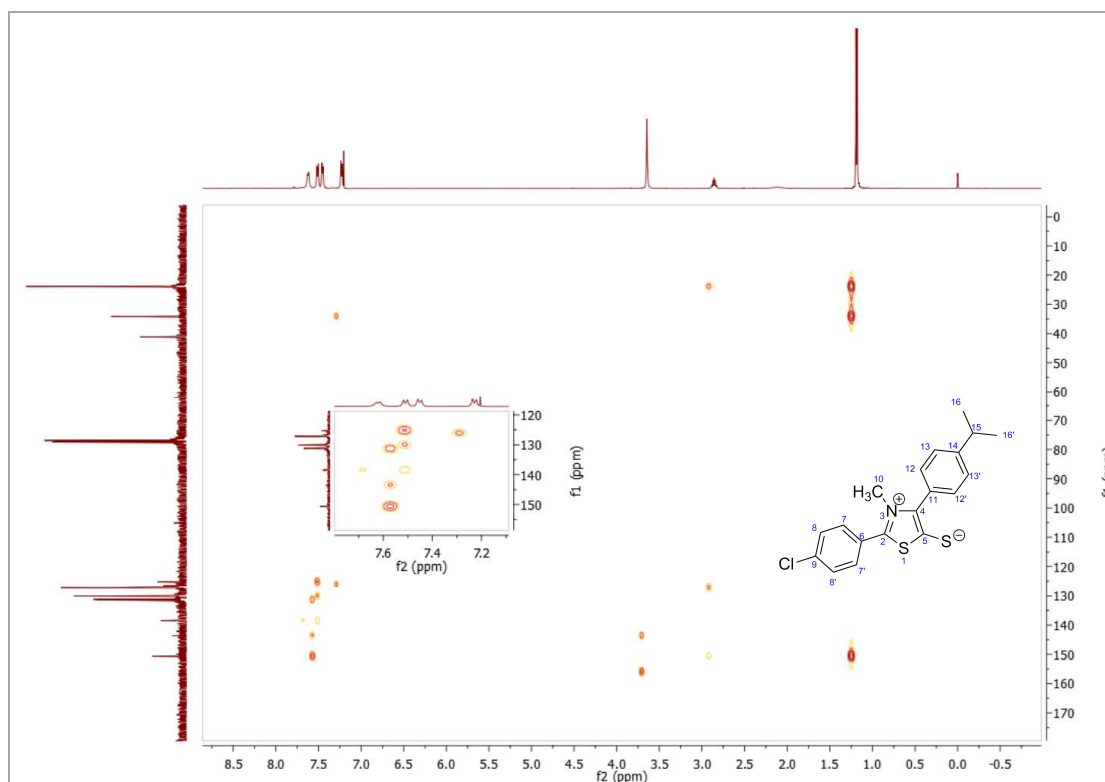


ESPECTRO 2 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-1**).



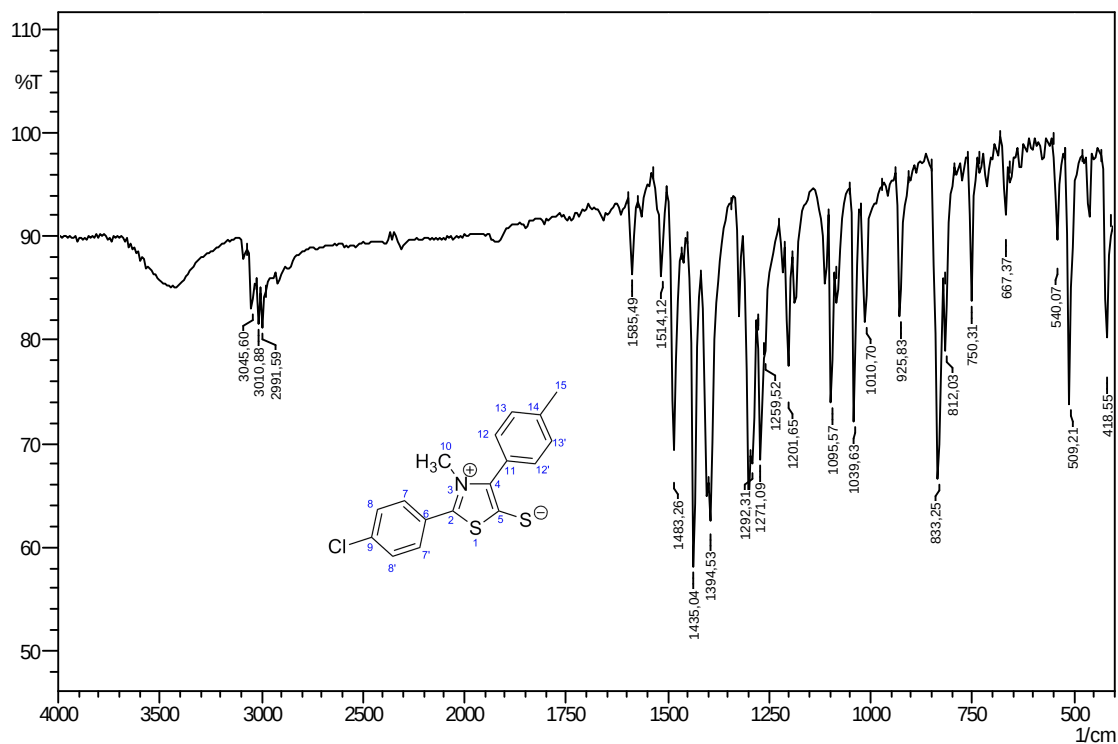
ESPECTRO 3 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-1**).



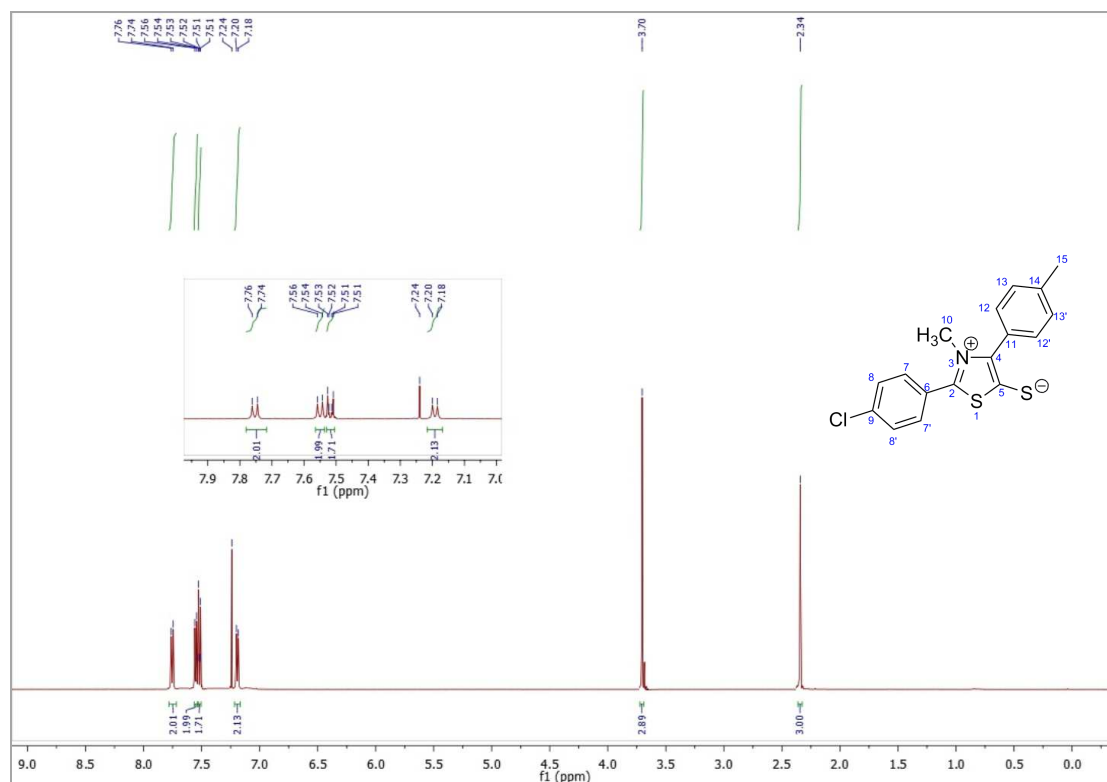


ESPECTRO 6 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-1**).

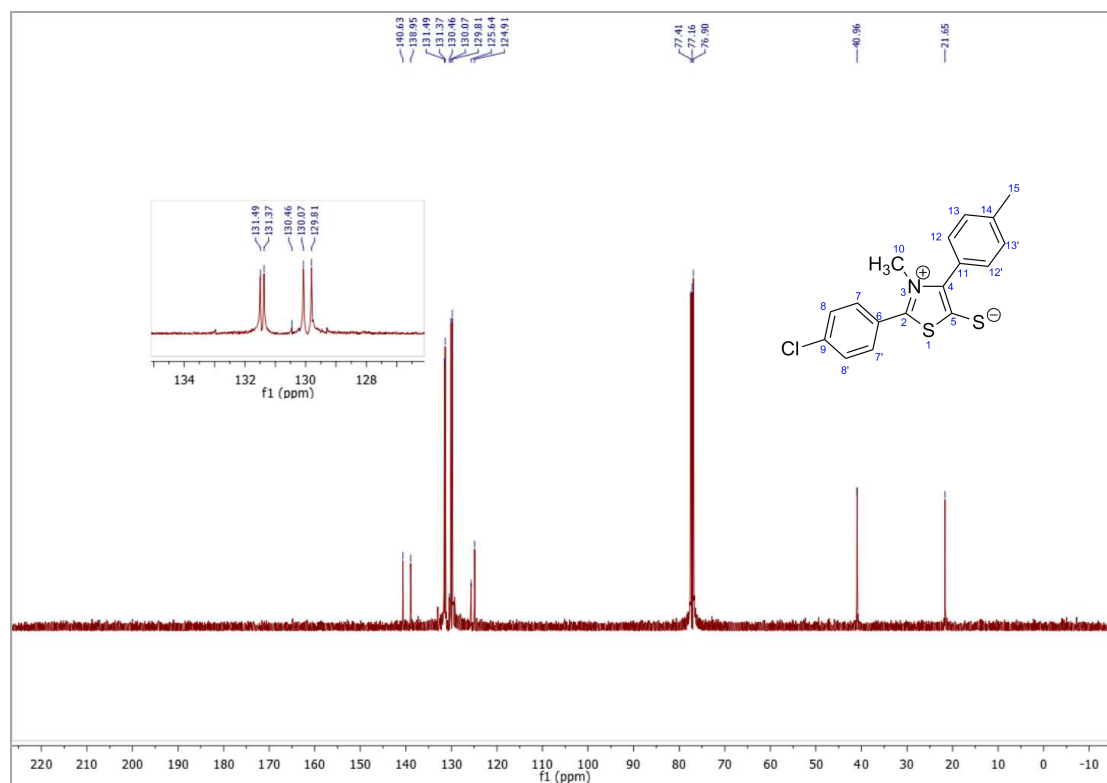
Mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato - MI-2



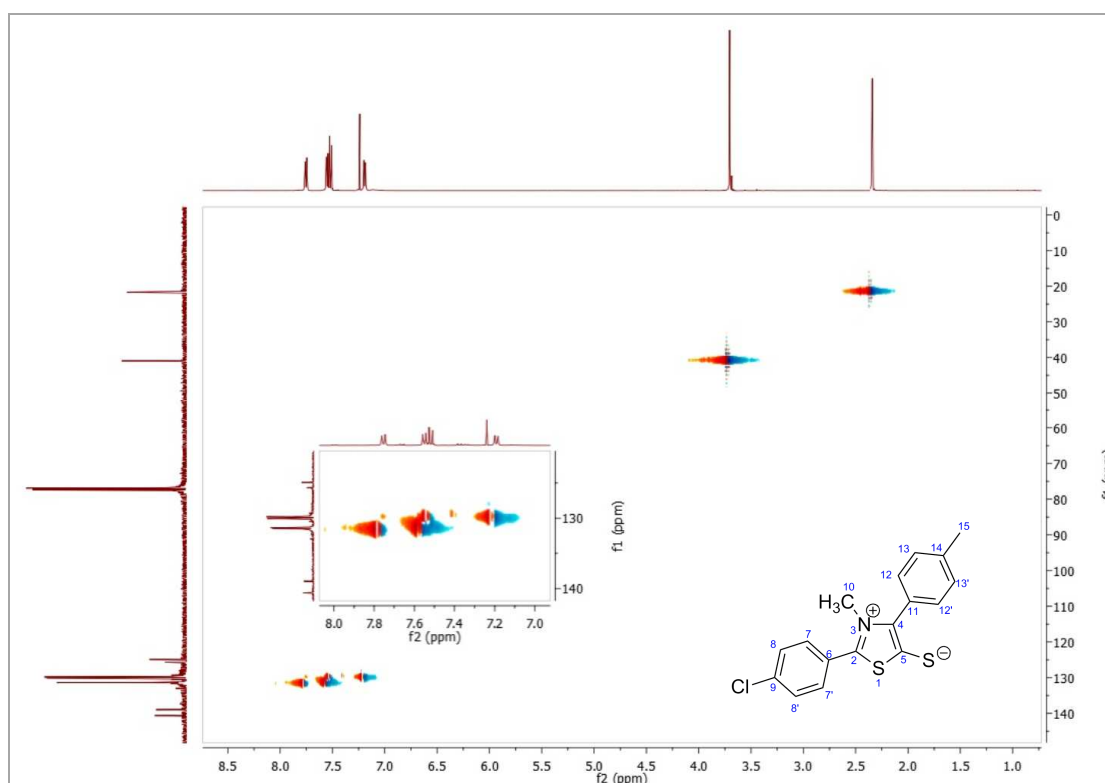
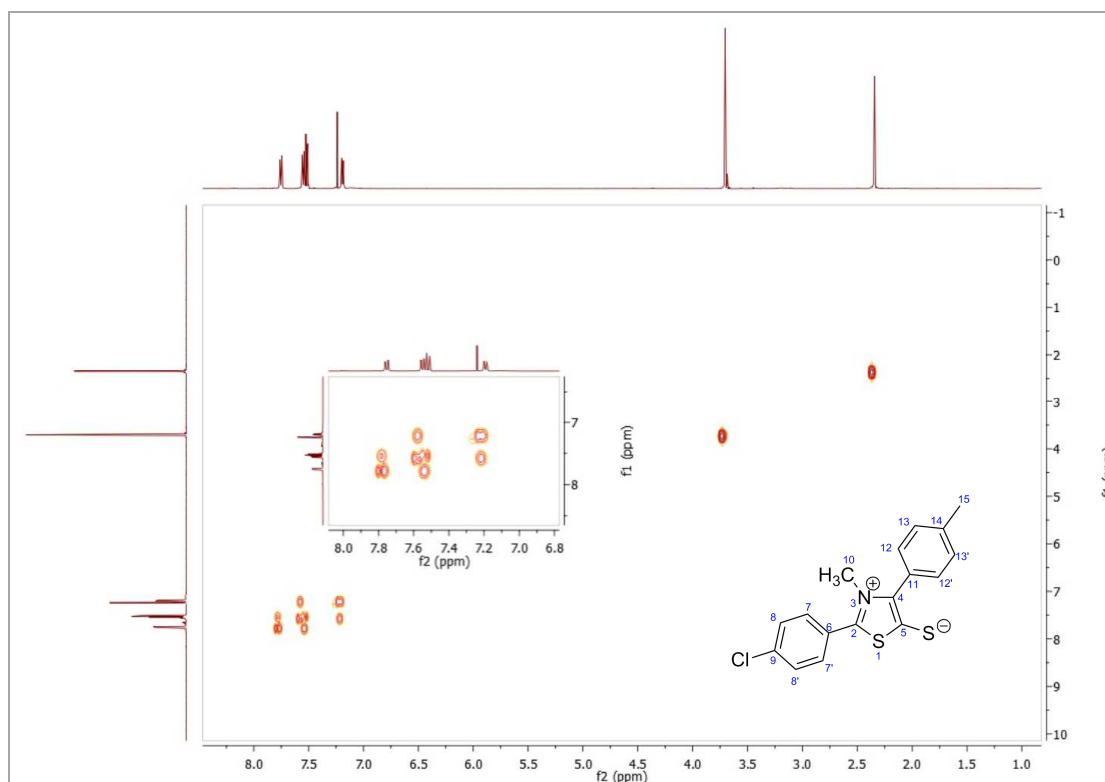
ESPECTRO 7 – Espectro de IV (KBr) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-2**).

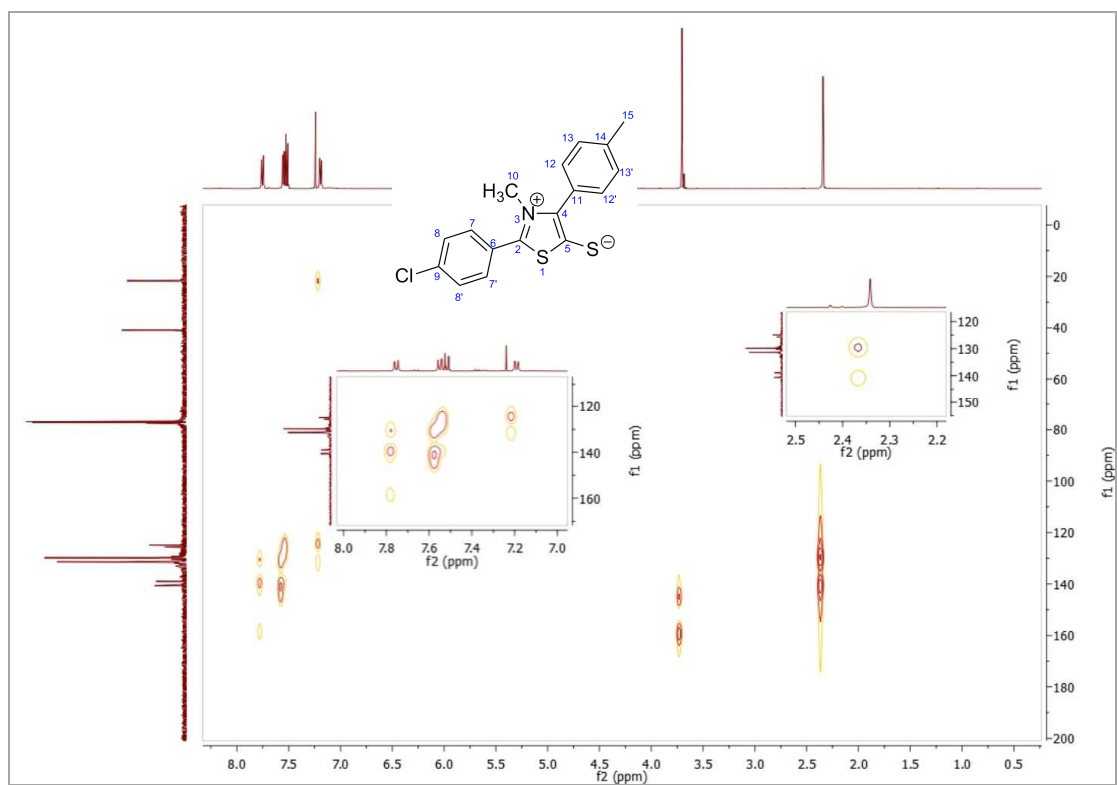


ESPECTRO 8 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-2**).



ESPECTRO 9 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-2**).

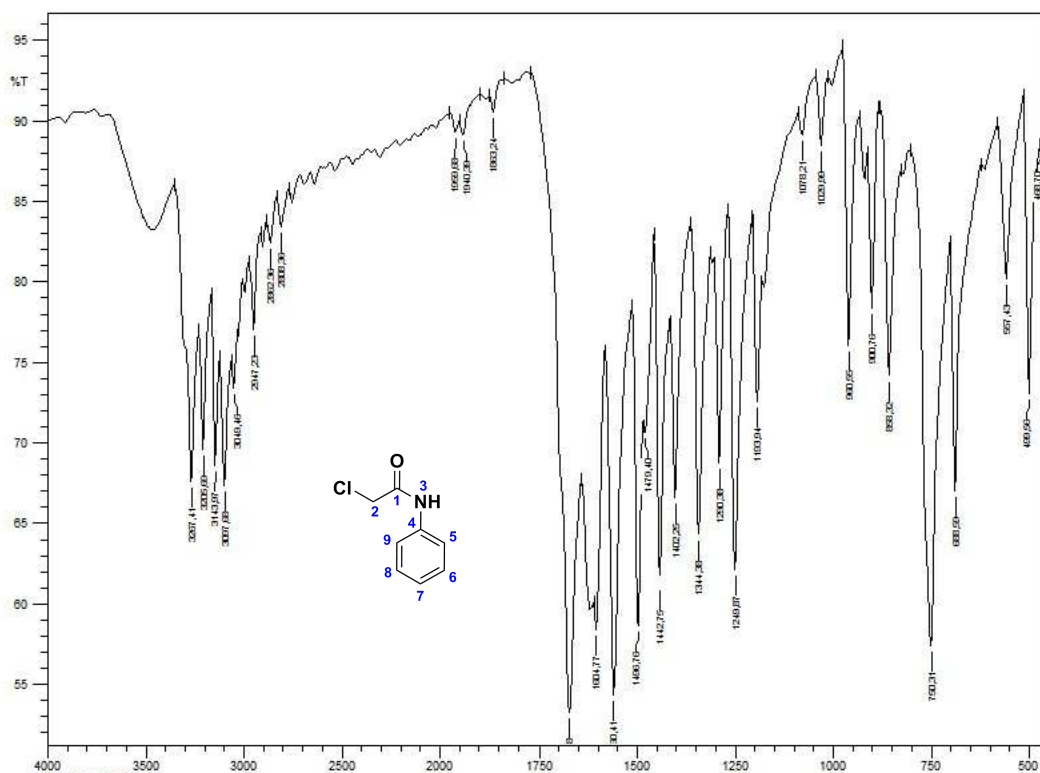




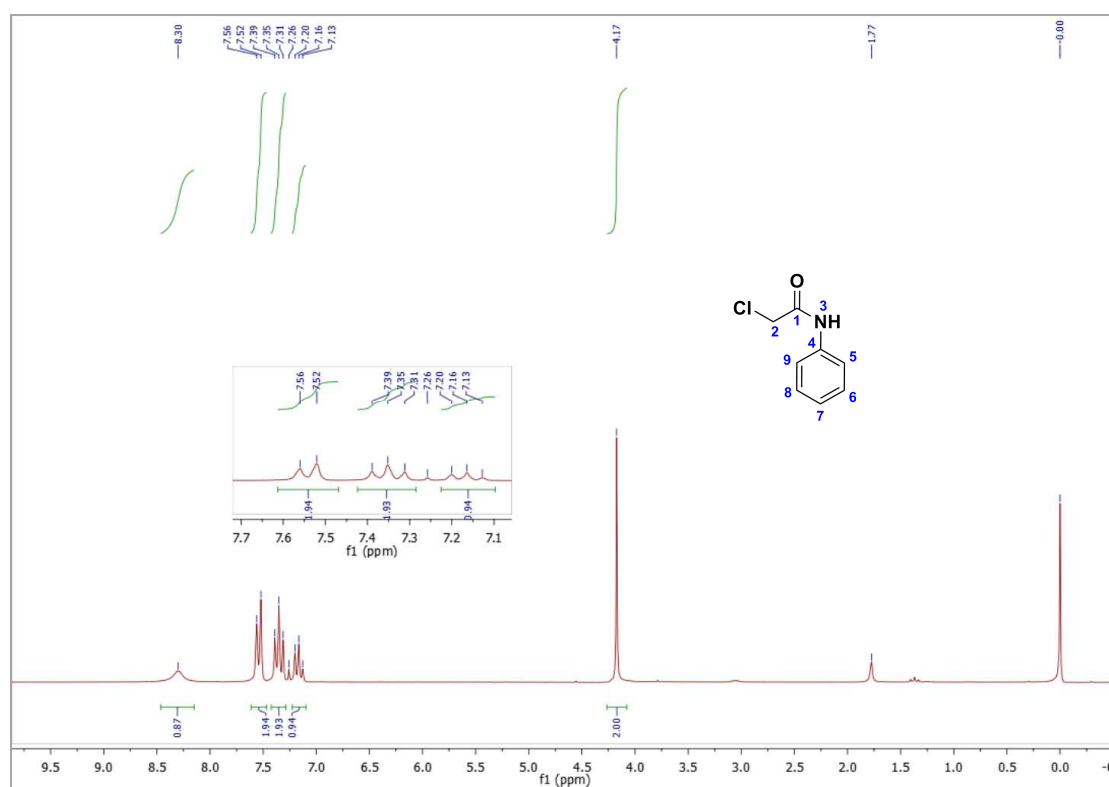
ESPECTRO 12 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do mesoiônico 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (**MI-2**).

Acetamidas

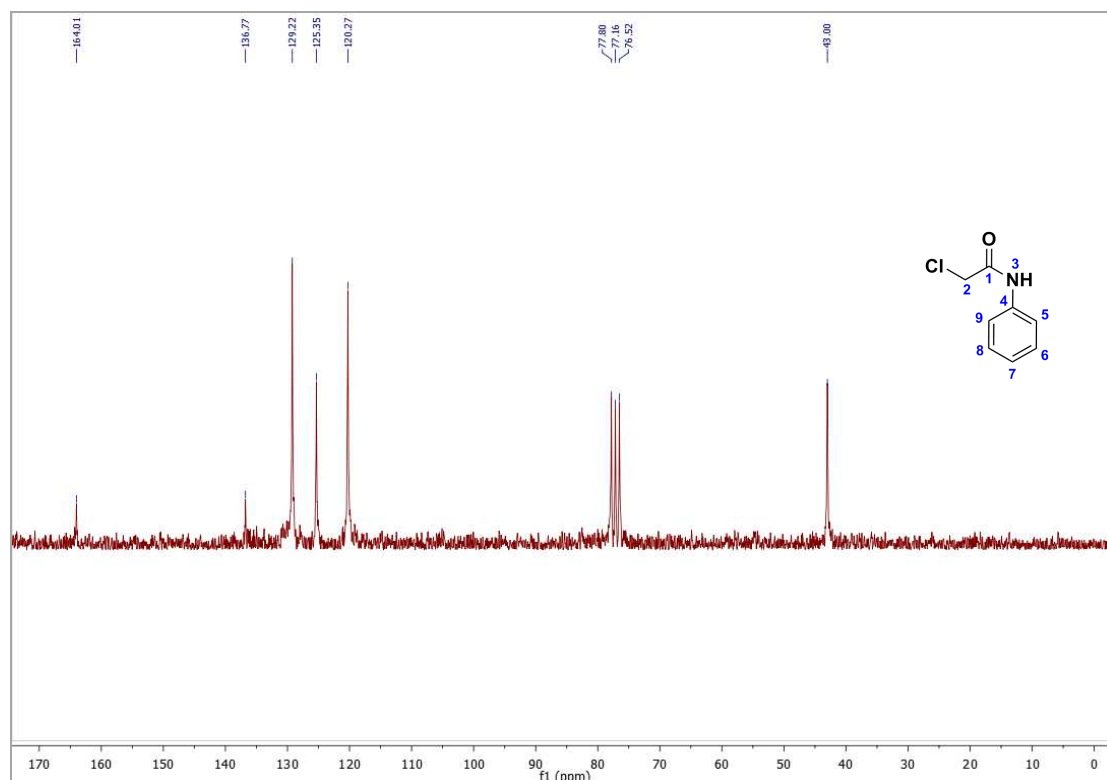
2-cloro-*N*-fenilacetamida - A1



ESPECTRO 13 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-fenilacetamida A1.

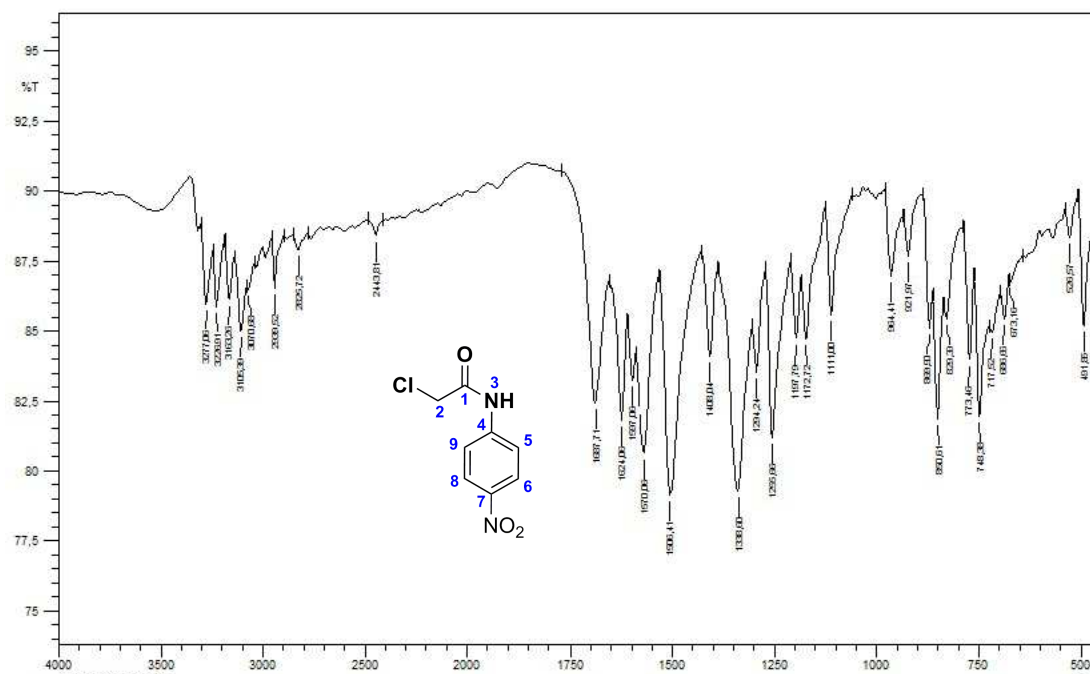


ESPECTRO 14 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) da 2-cloro-*N*-fenilacetamida - A1.

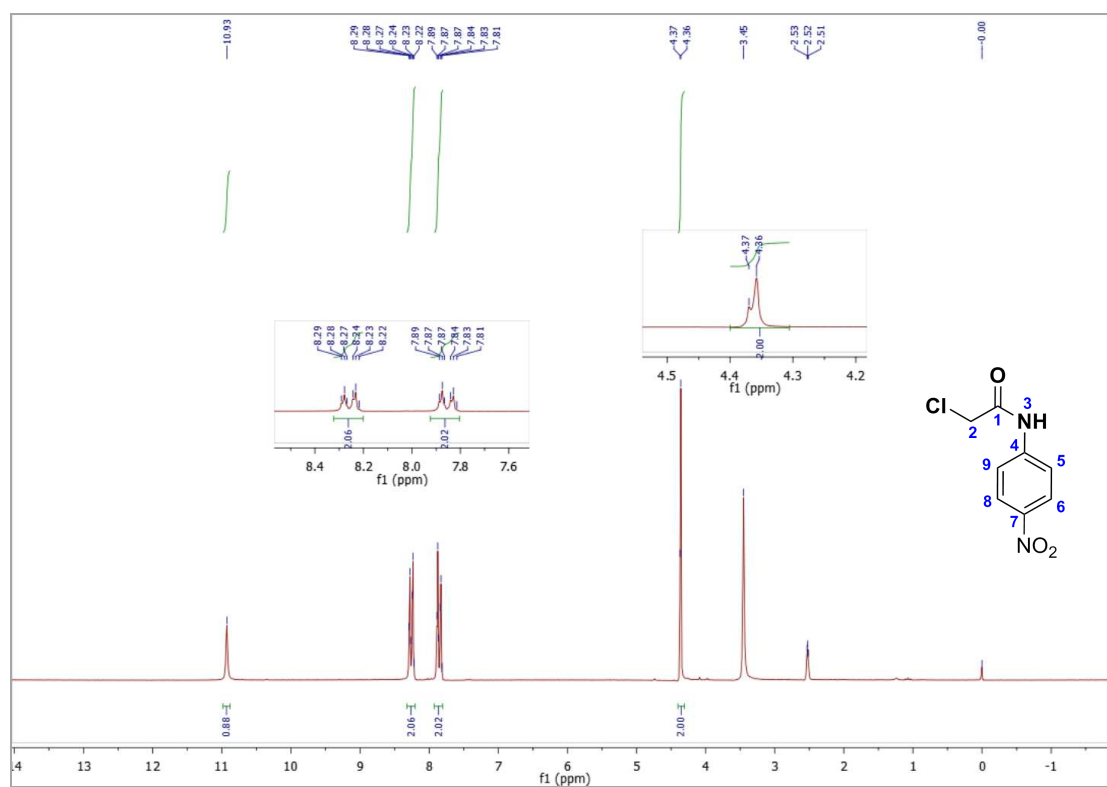


ESPECTRO 15 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) da 2-cloro-*N*-fenilacetamida – A1.

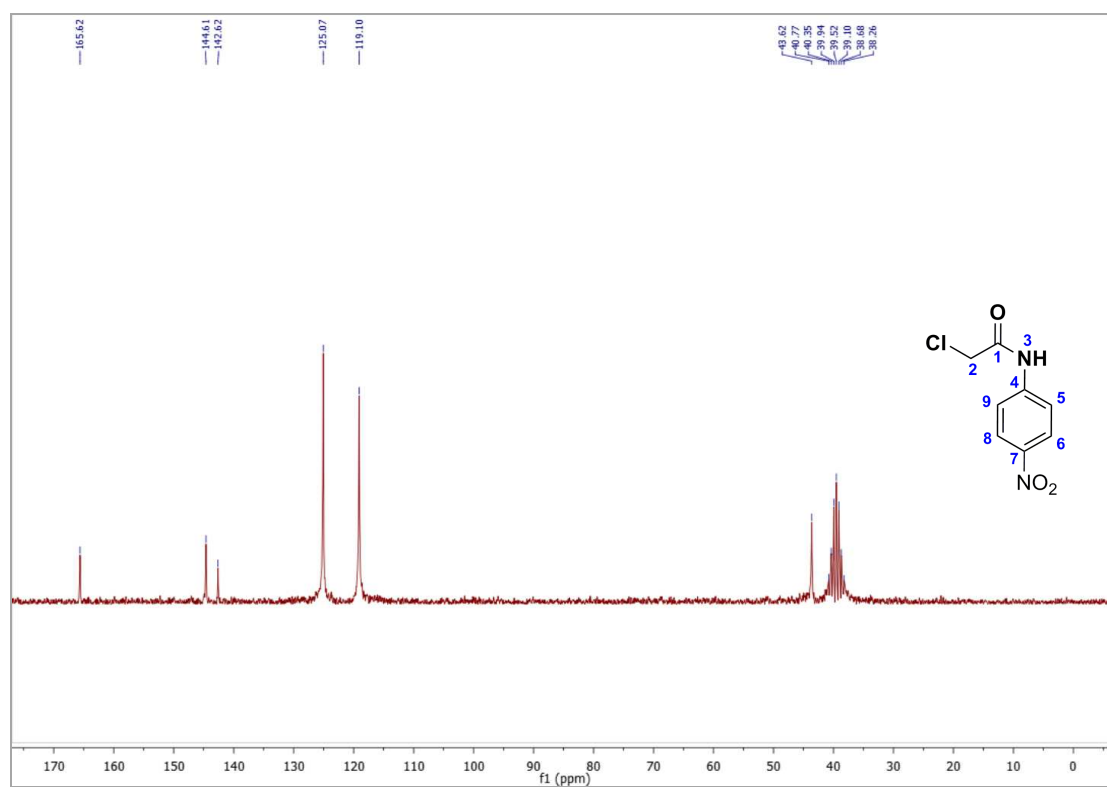
2-cloro-*N*-(*p*-nitrofenil)acetamida - A2



ESPECTRO 16 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-nitrofenil)acetamida (A2).

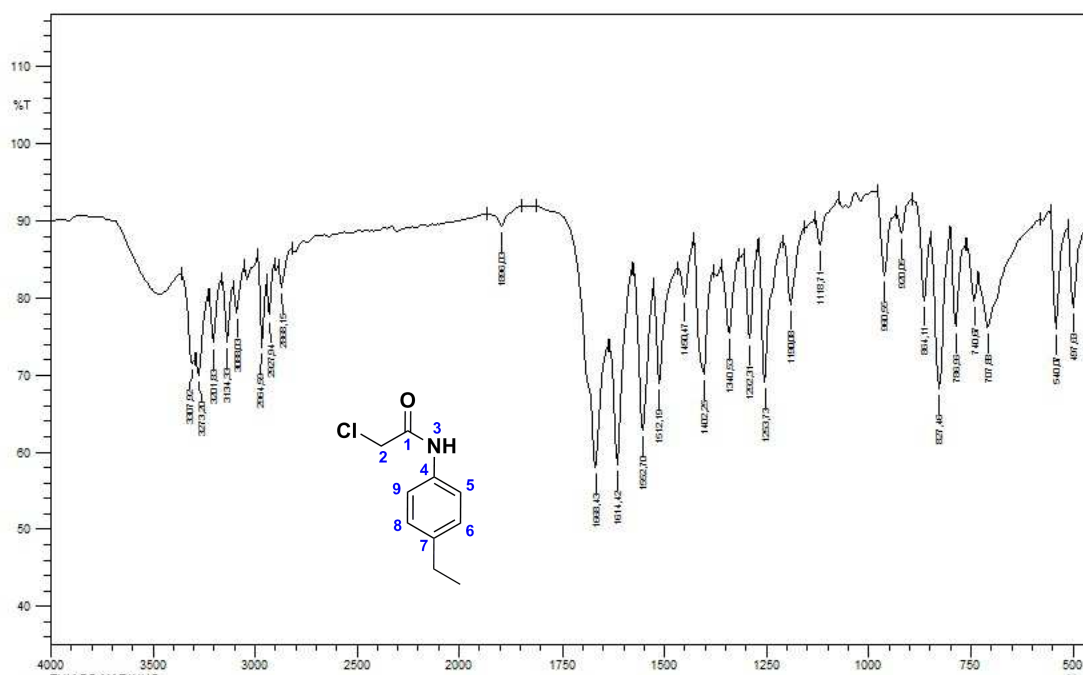


ESPECTRO 17 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-nitrofenil)acetamida (A2).

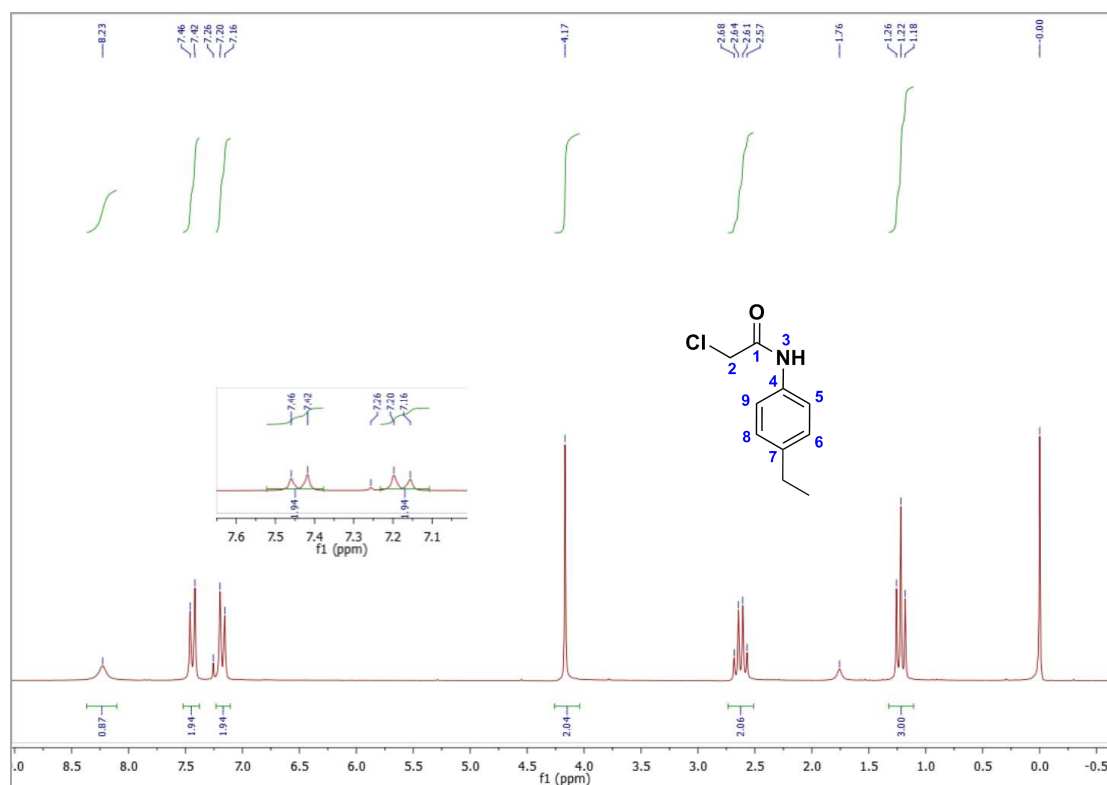


ESPECTRO 18 – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-nitrofenil)acetamida (A2).

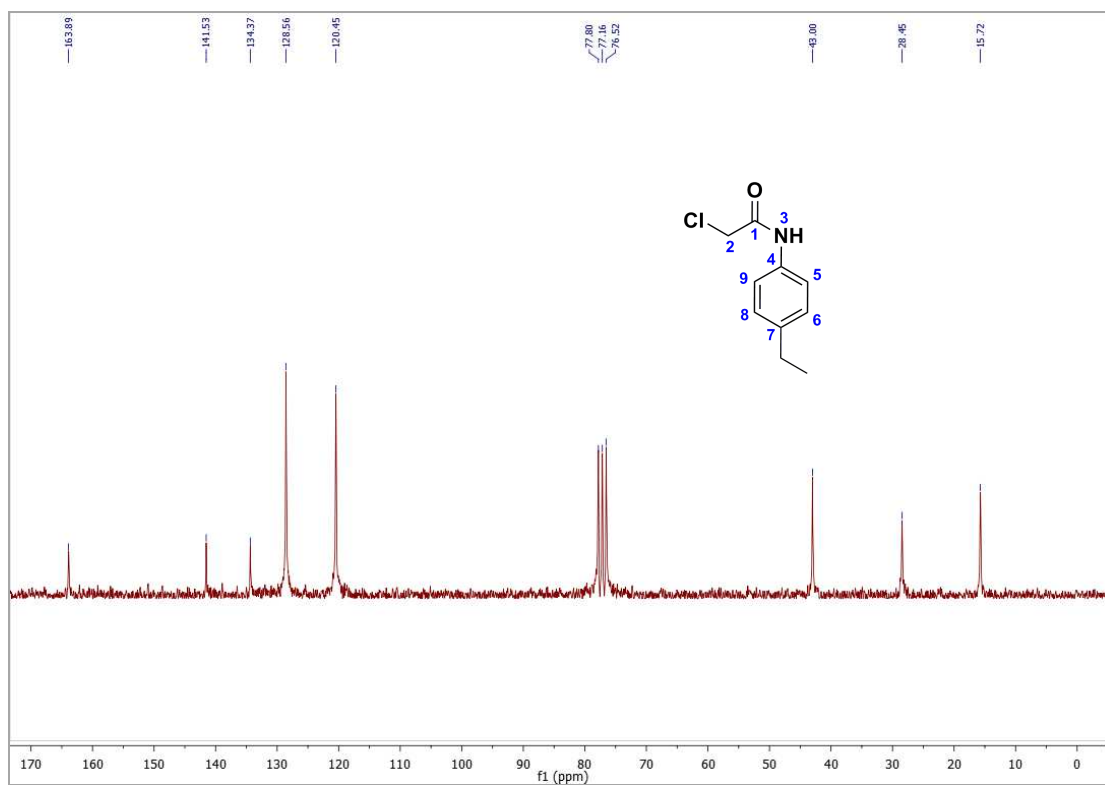
2-cloro-*N*-(*p*-etilfenil)acetamida - A3



ESPECTRO 19 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-etilfenil)acetamida (A3).

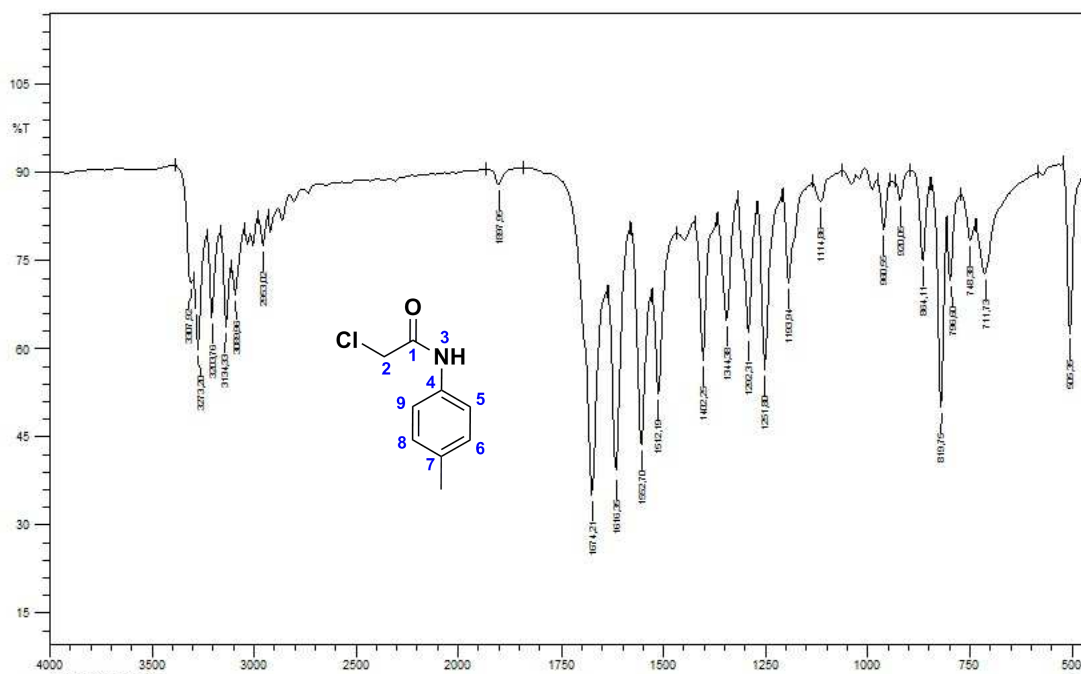


ESPECTRO 20 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-etilfenil)acetamida (A3).

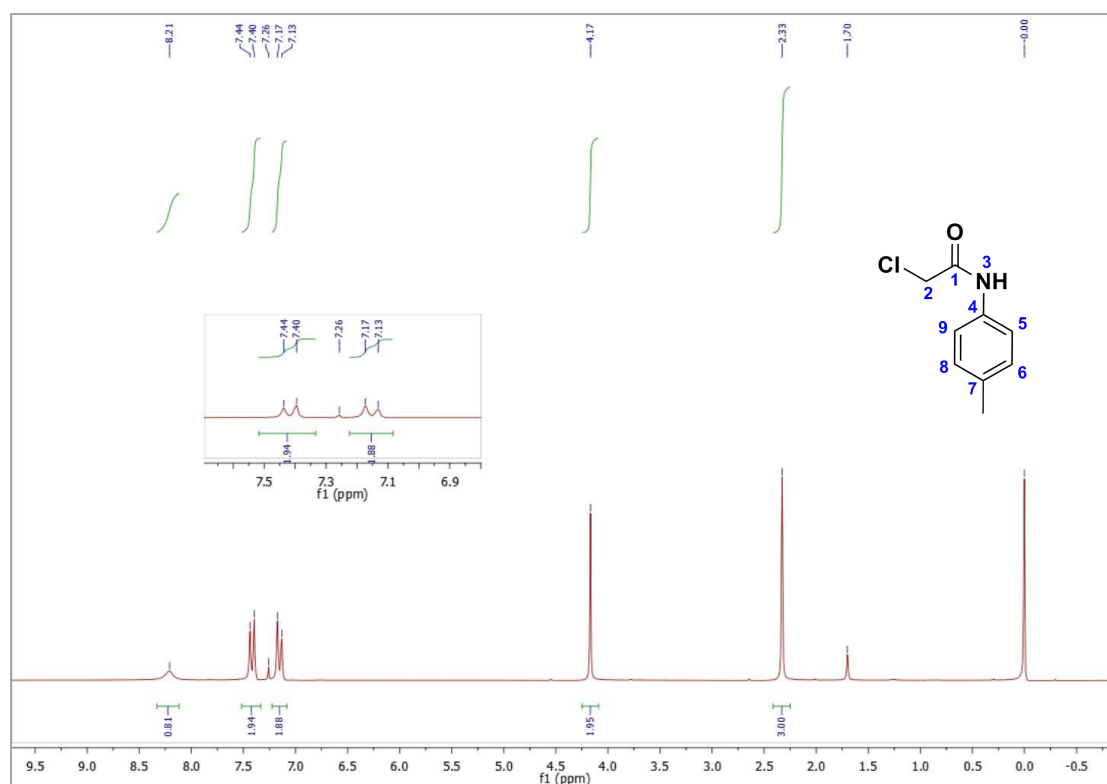


ESPECTRO 21 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-etilfenil)acetamida (A3).

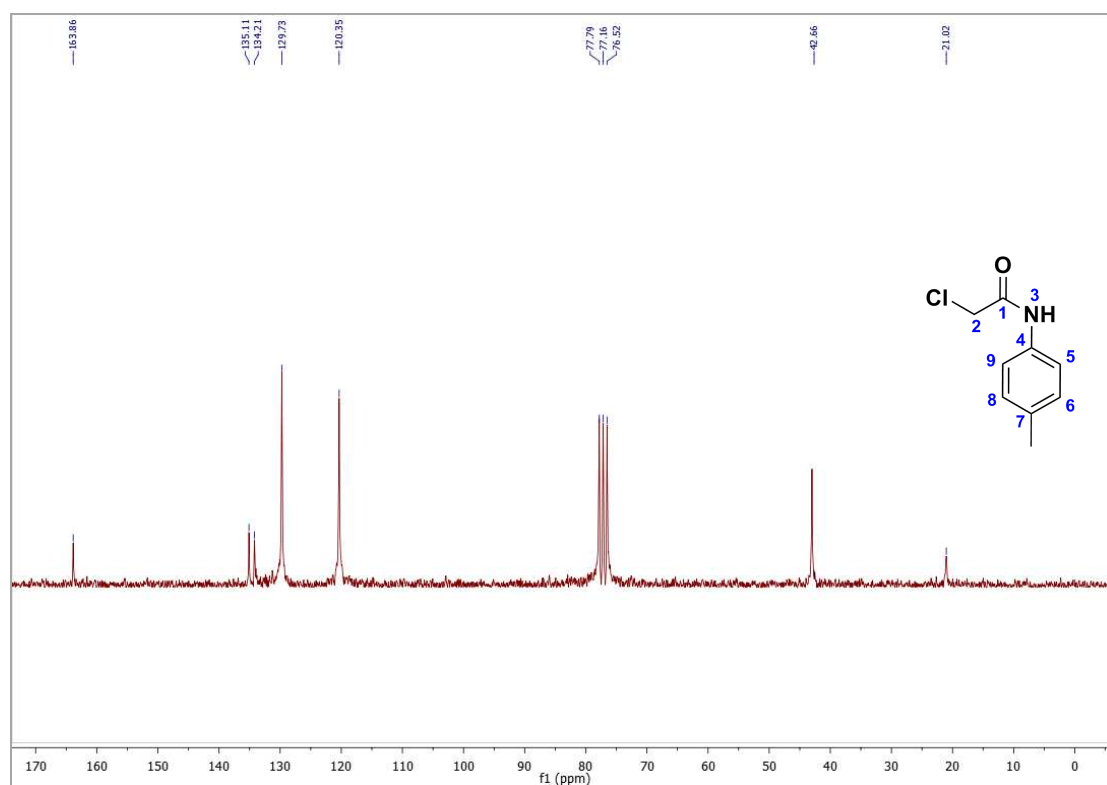
2-cloro-*N*-(*p*-metilfenil)acetamida - A4



ESPECTRO 22 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-metilfenil)acetamida (A4).

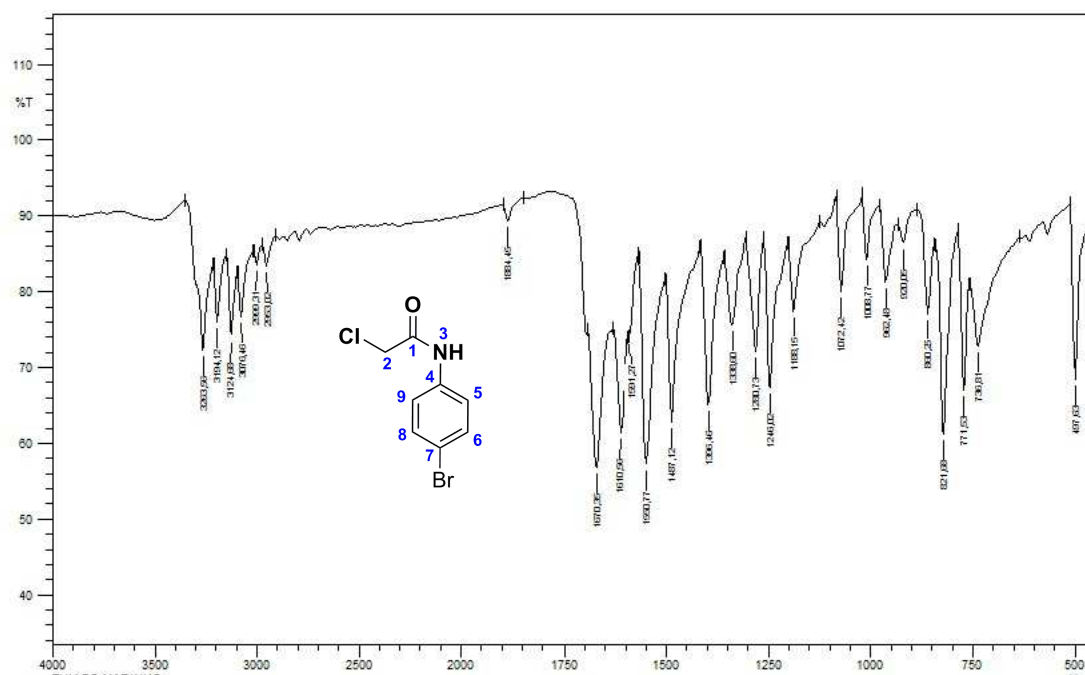


ESPECTRO 23 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-metilfenil)acetamida (**A4**).

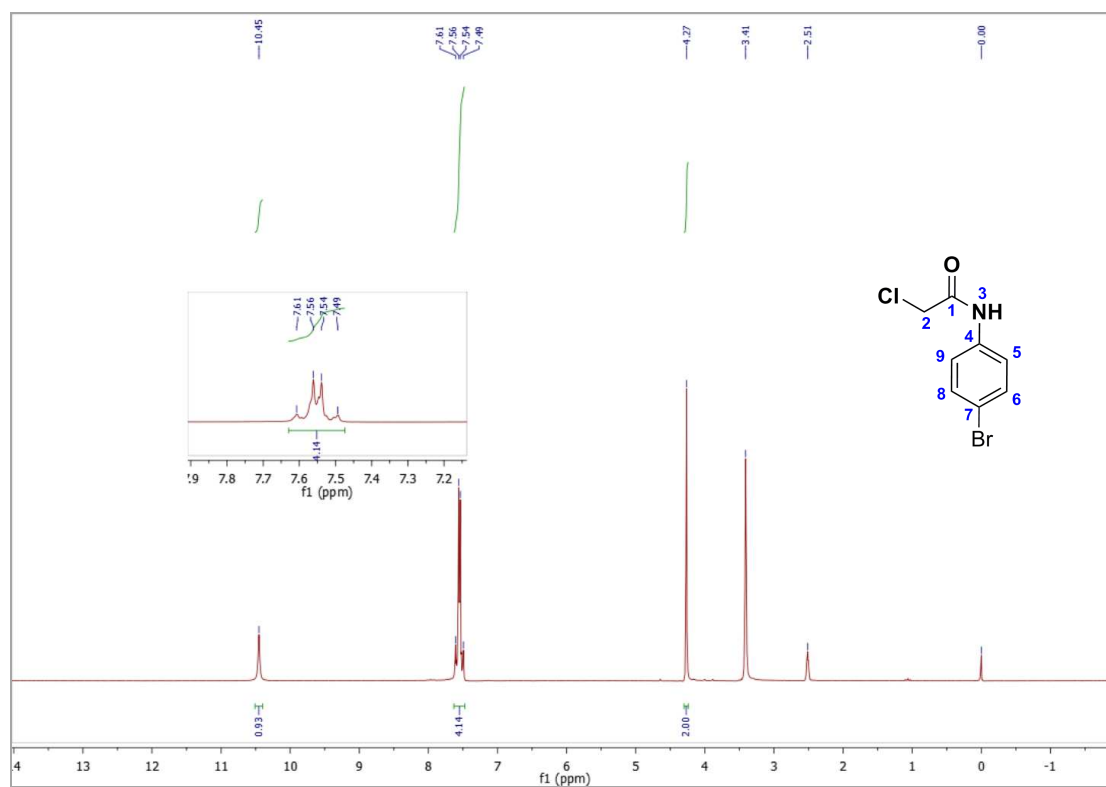


ESPECTRO 24 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-metilfenil)acetamida (**A4**).

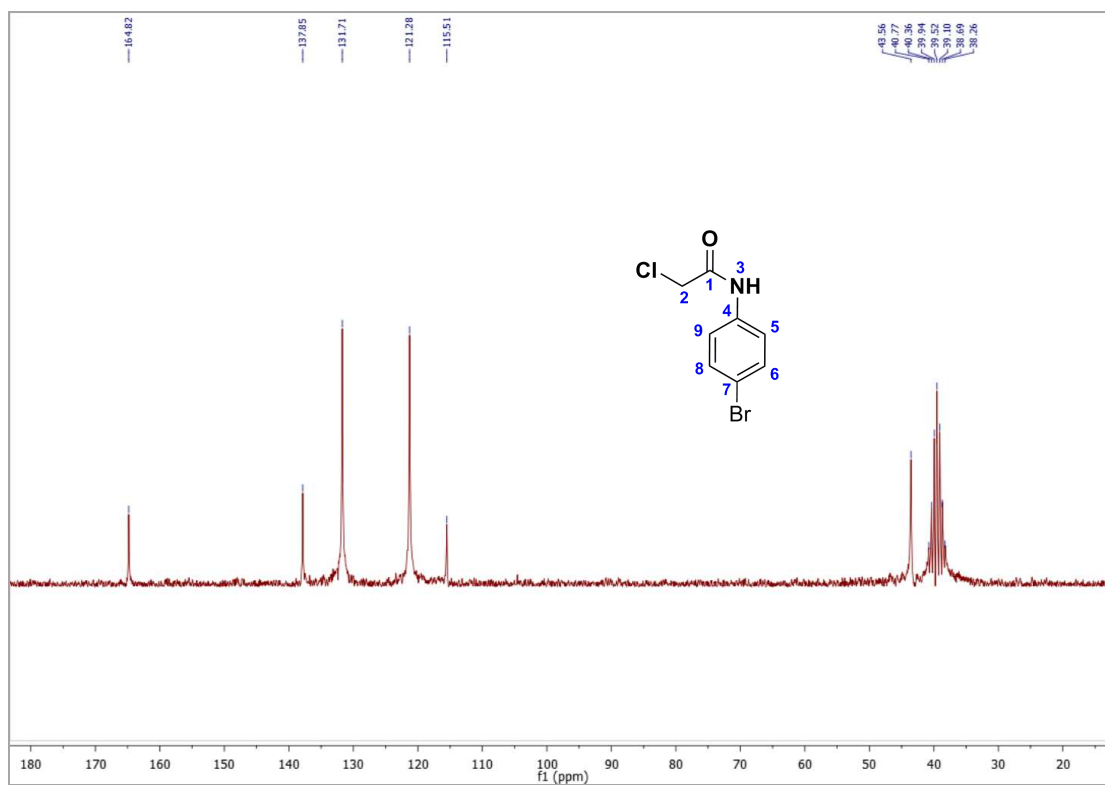
2-cloro-*N*-(*p*-bromofenil)acetamida - A5



ESPECTRO 25 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-bromofenil)acetamida (A5).

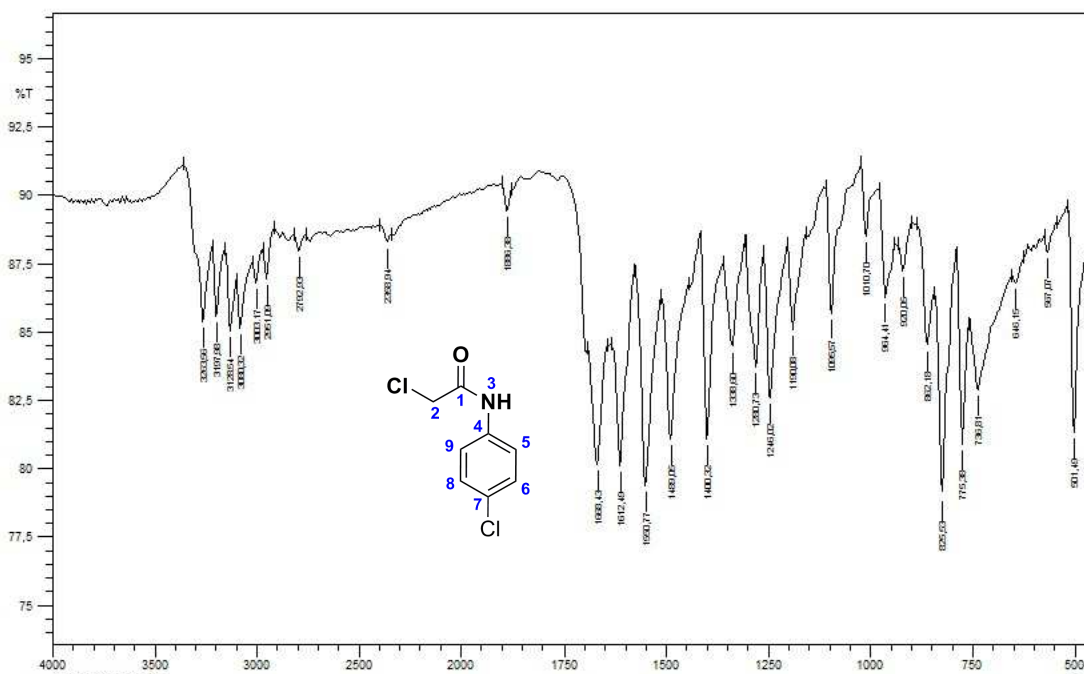


ESPECTRO 26 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-bromofenil)acetamida (A5).

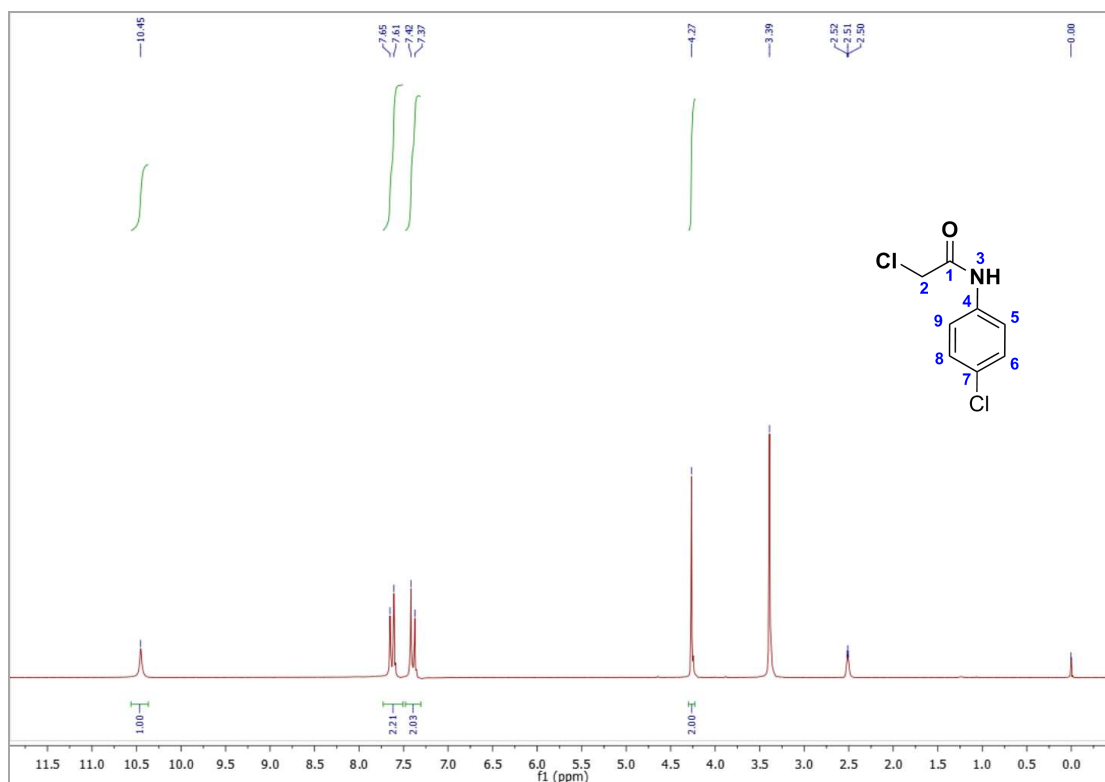


ESPECTRO 27 – Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-bromofenil)acetamida (A5).

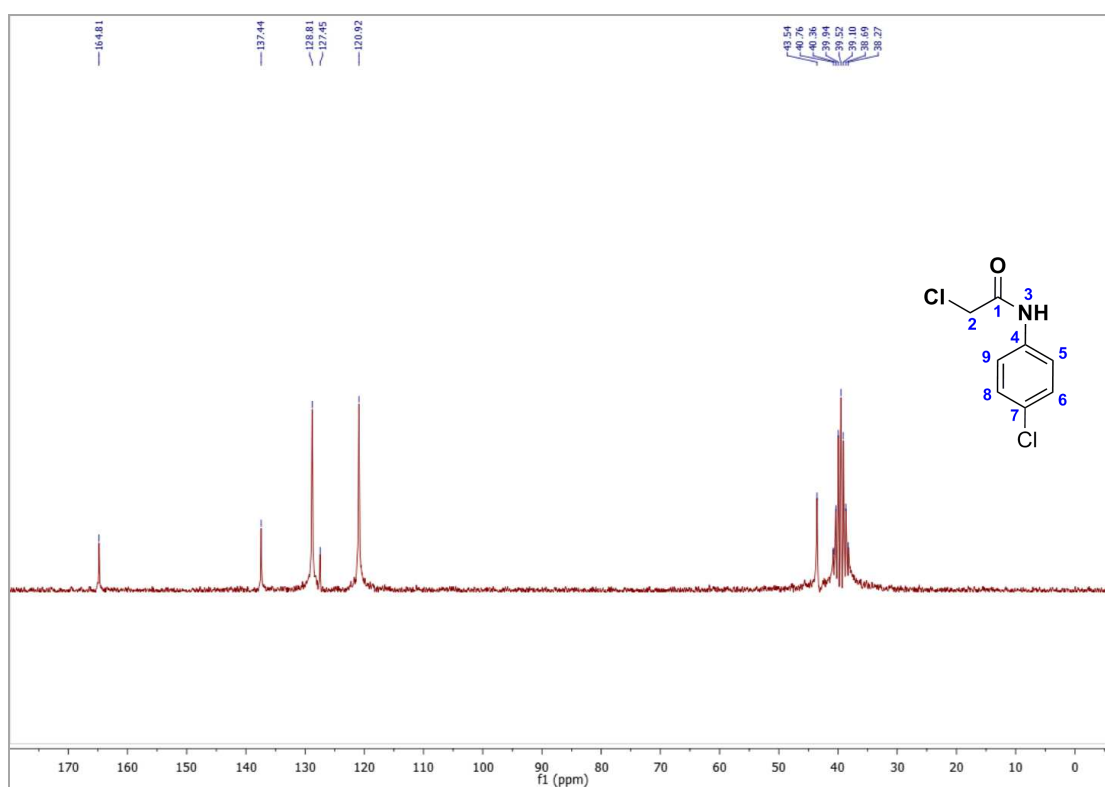
2-cloro-*N*-(*p*-clorofenil)acetamida - A6



ESPECTRO 28 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-clorofenil)acetamida (A6).

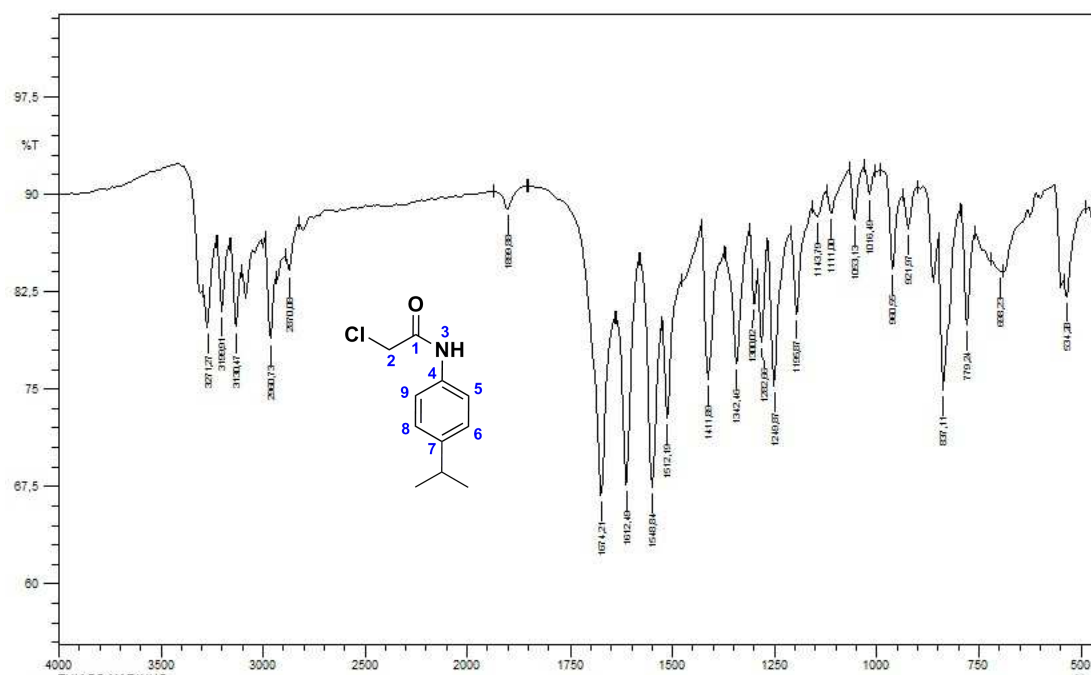


ESPECTRO 29 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-clorofenil)acetamida (**A6**).

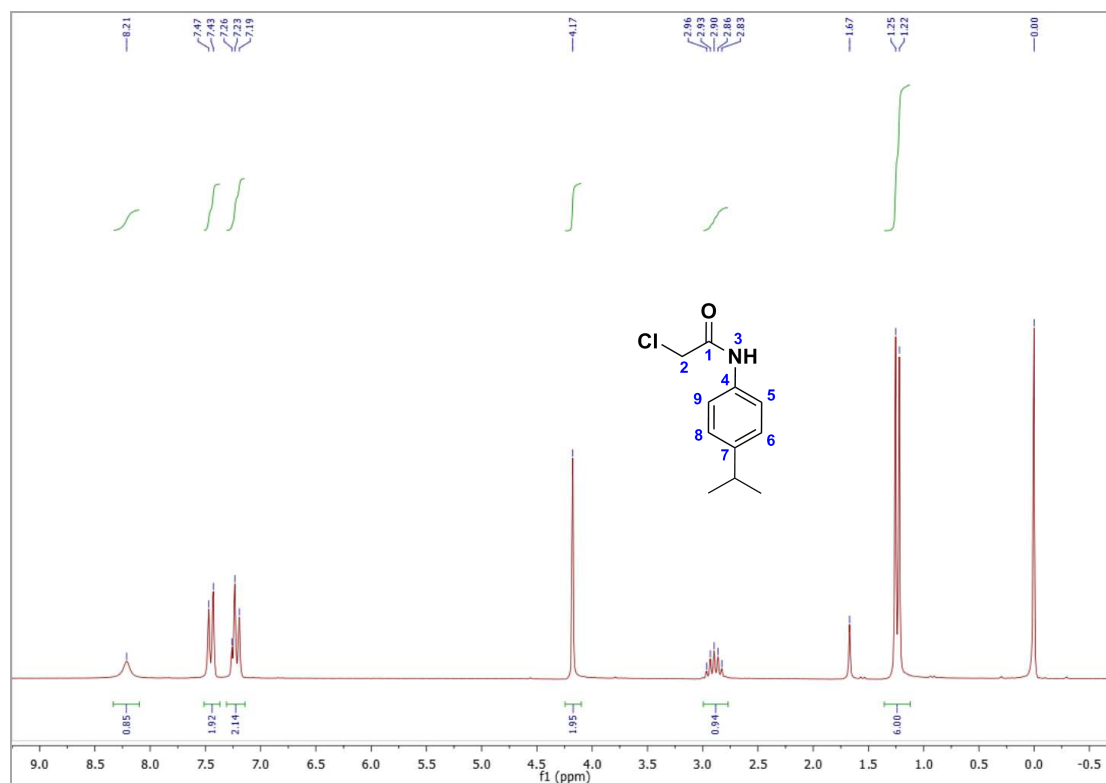


ESPECTRO 30 – Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-clorofenil)acetamida (**A6**).

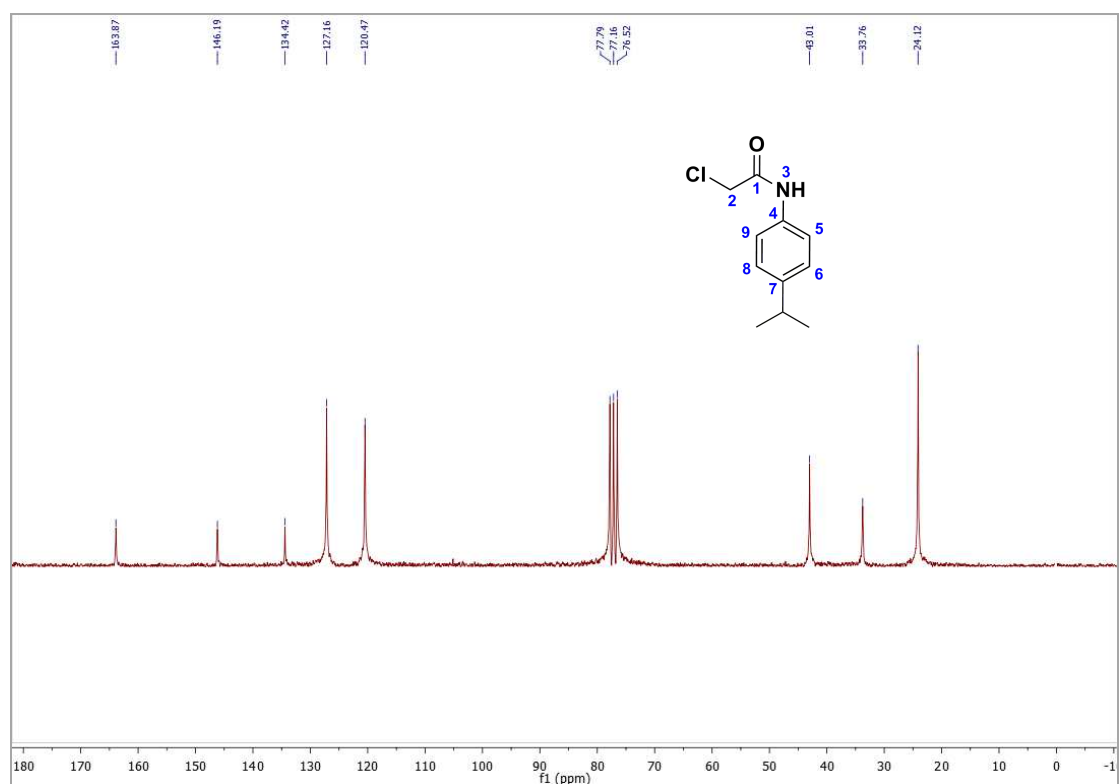
2-cloro-*N*-(*p*-isopropilfenil)acetamida - A7



ESPECTRO 31 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-isopropilfenil)acetamida (A7).

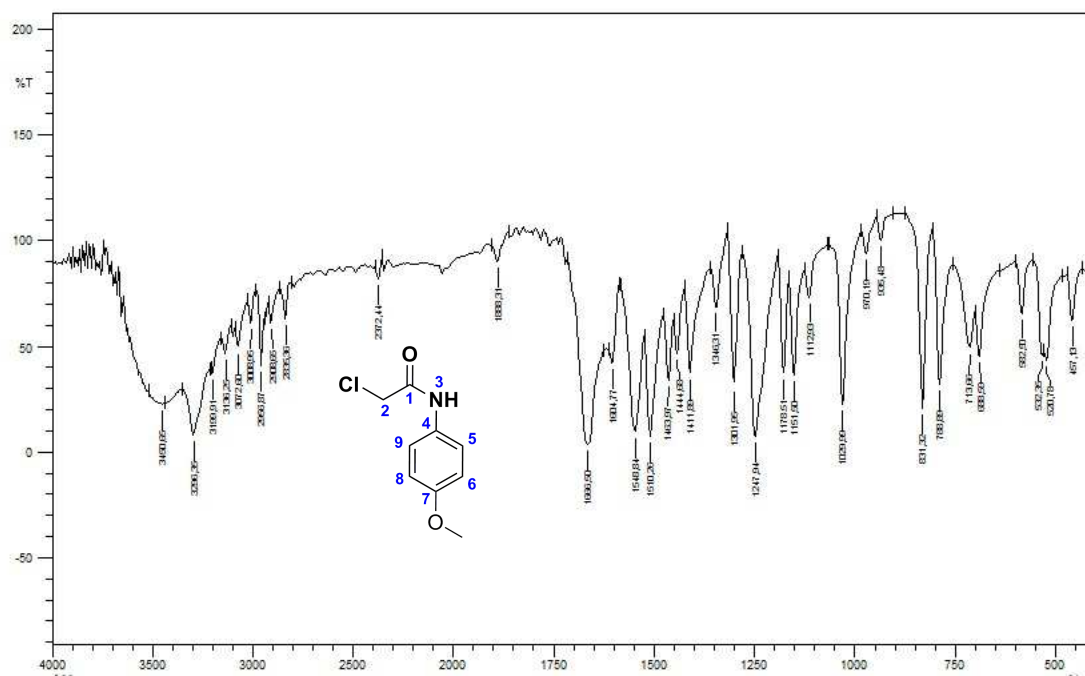


ESPECTRO 32 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-isopropilfenil)acetamida (A7).

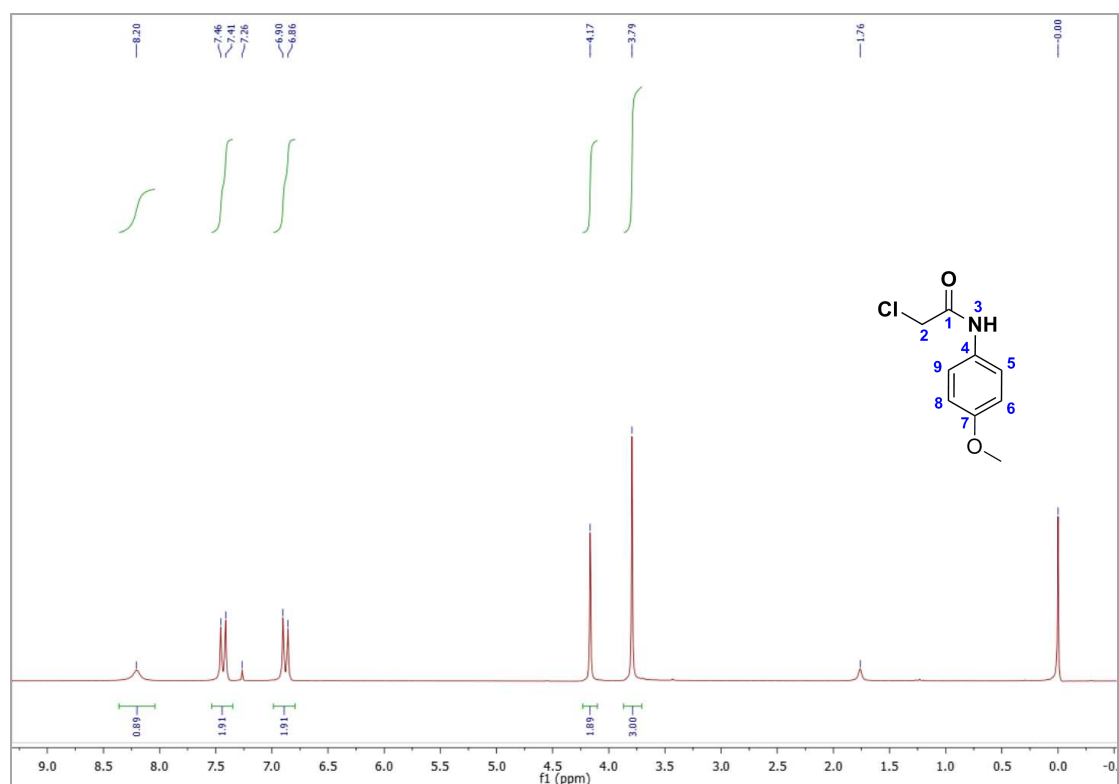


ESPECTRO 33 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-isopropilfenil)acetamida (A7).

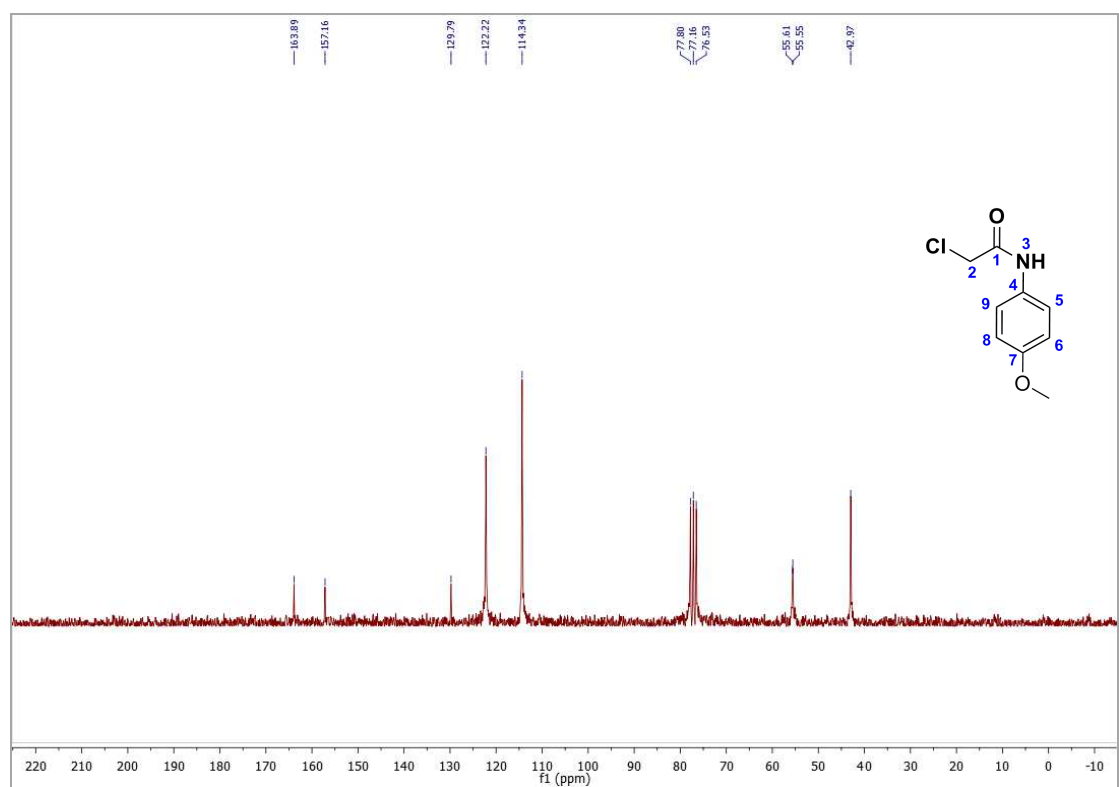
2-cloro-*N*-(*p*-metóxfenil)acetamida - A8



ESPECTRO 34 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*p*-metóxfenil)acetamida (A8).

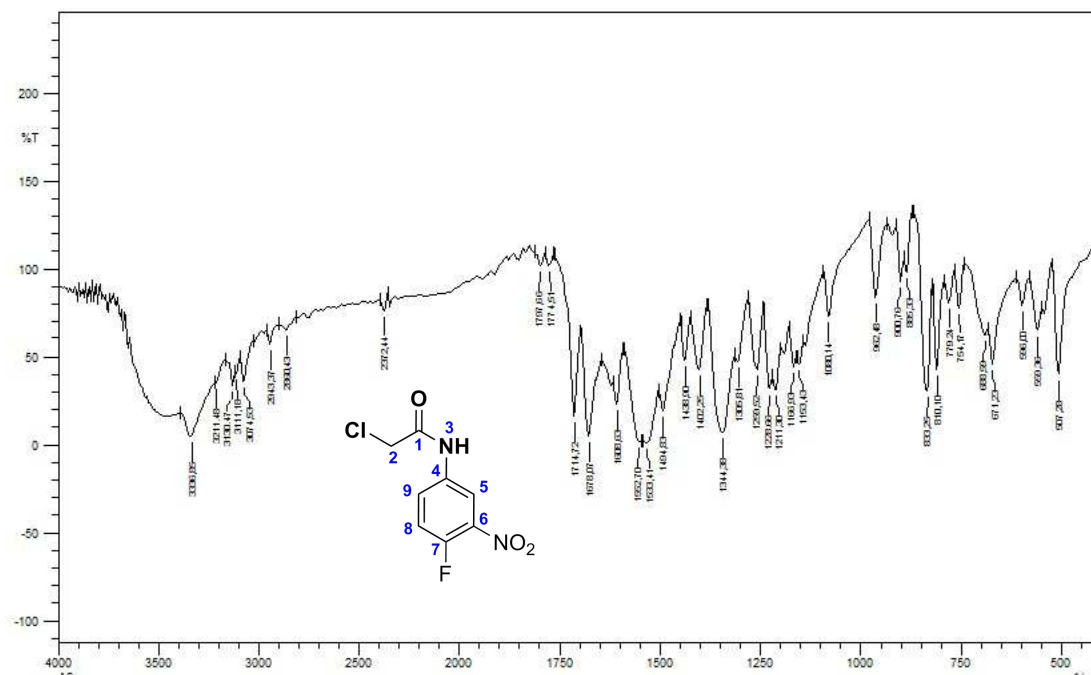


ESPECTRO 35 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-metóxiifenil)acetamida (**A8**).

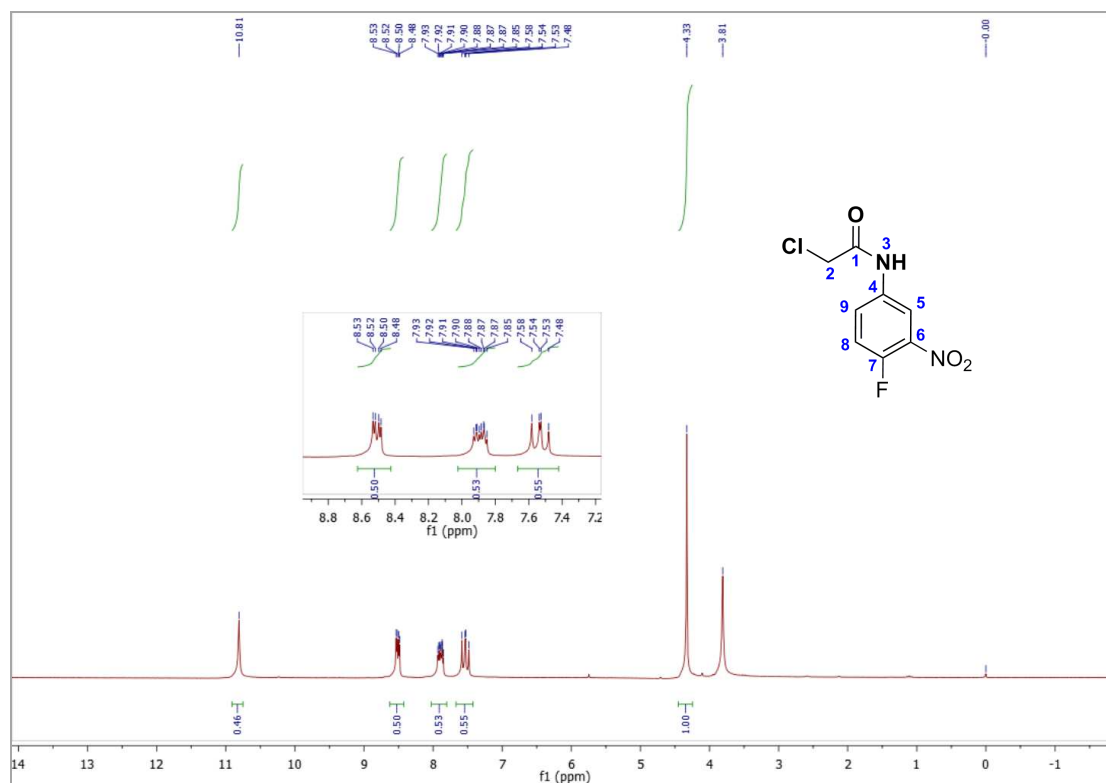


ESPECTRO 36 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) da 2-cloro-*N*-(*p*-metóxiifenil)acetamida (**A8**).

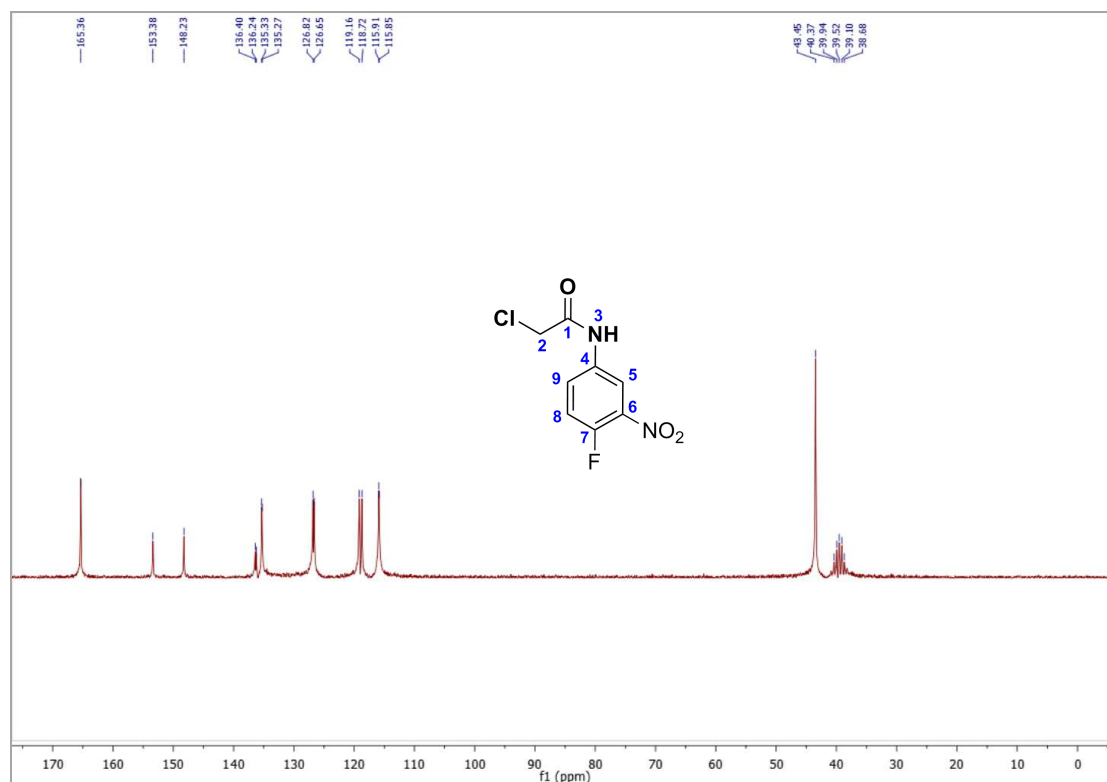
2-cloro-*N*-(*m*-nitro-*p*-flúorfenil)acetamida - A9



ESPECTRO 37 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-*N*-(*m*-nitro-*p*-flúorfenil)acetamida (A9).

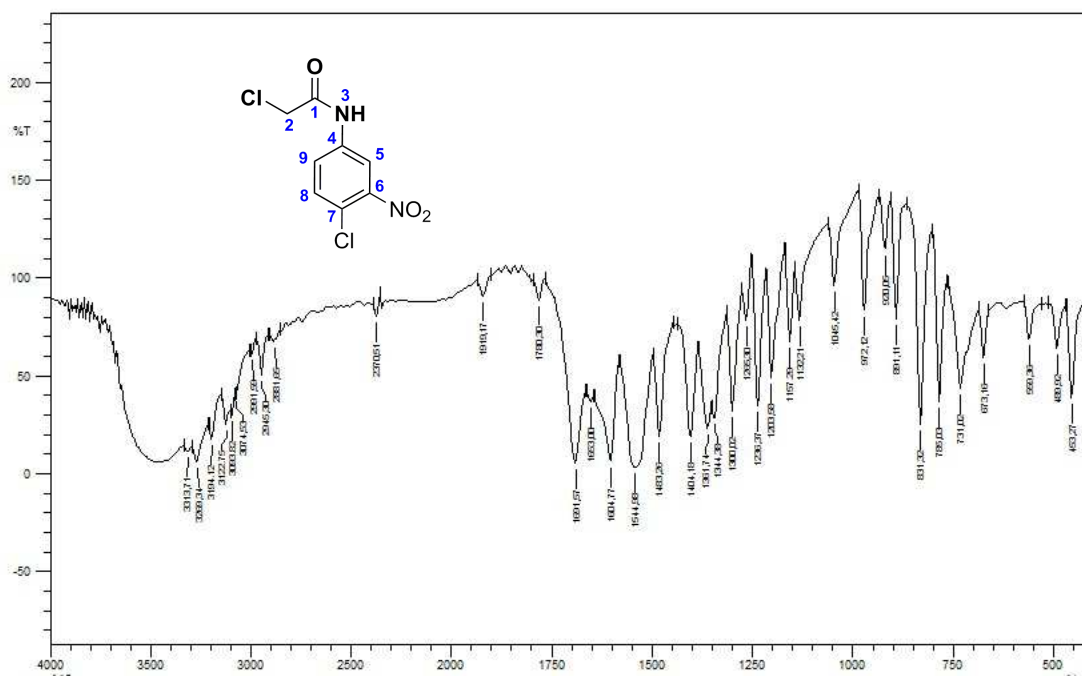


ESPECTRO 38 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) da 2-cloro-*N*-(*m*-nitro-*p*-flúorfenil)acetamida (A9).

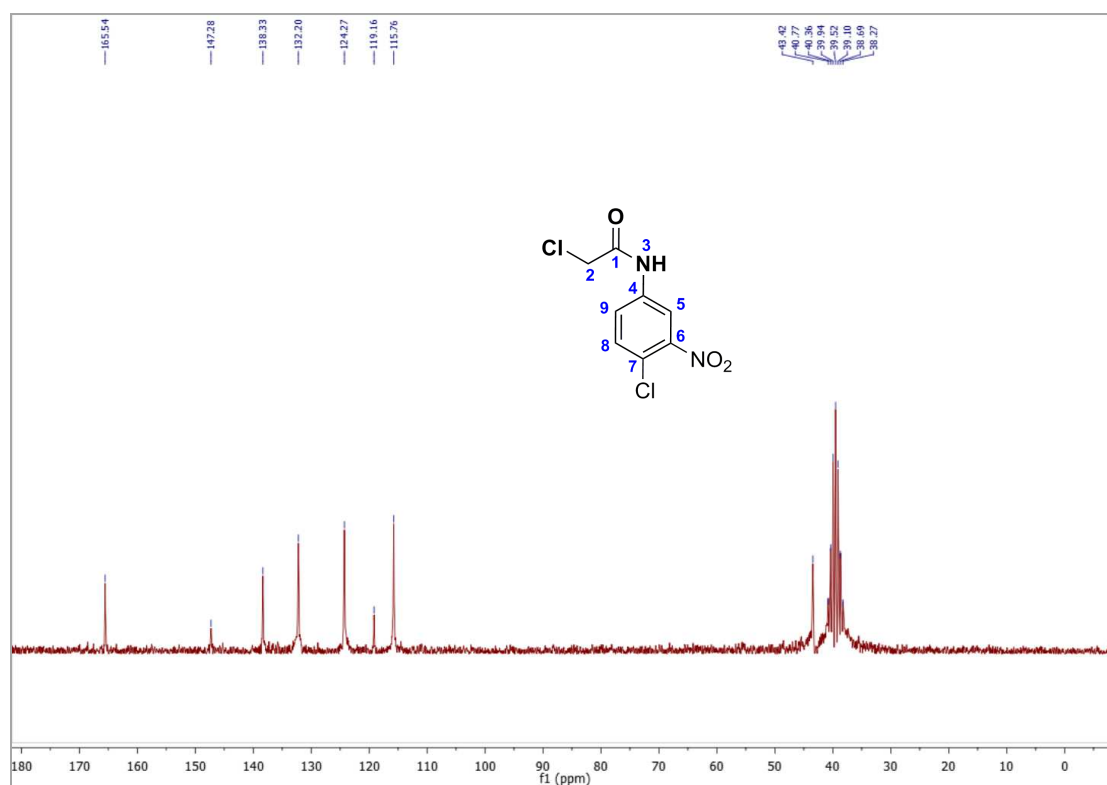
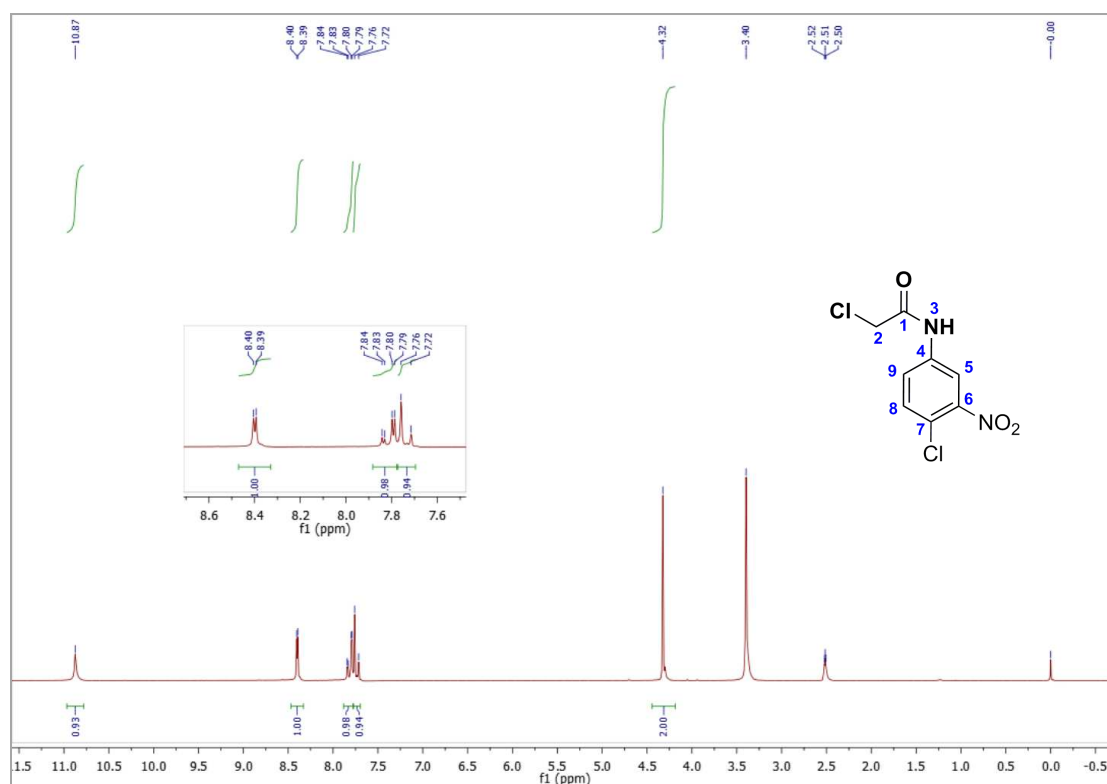


ESPECTRO 39 – Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) da 2-cloro-N-(*m*-nitro-*p*-flúorfenil)acetamida (A9).

2-cloro-N-(*m*-nitro-*p*-clorofenil)acetamida - A10

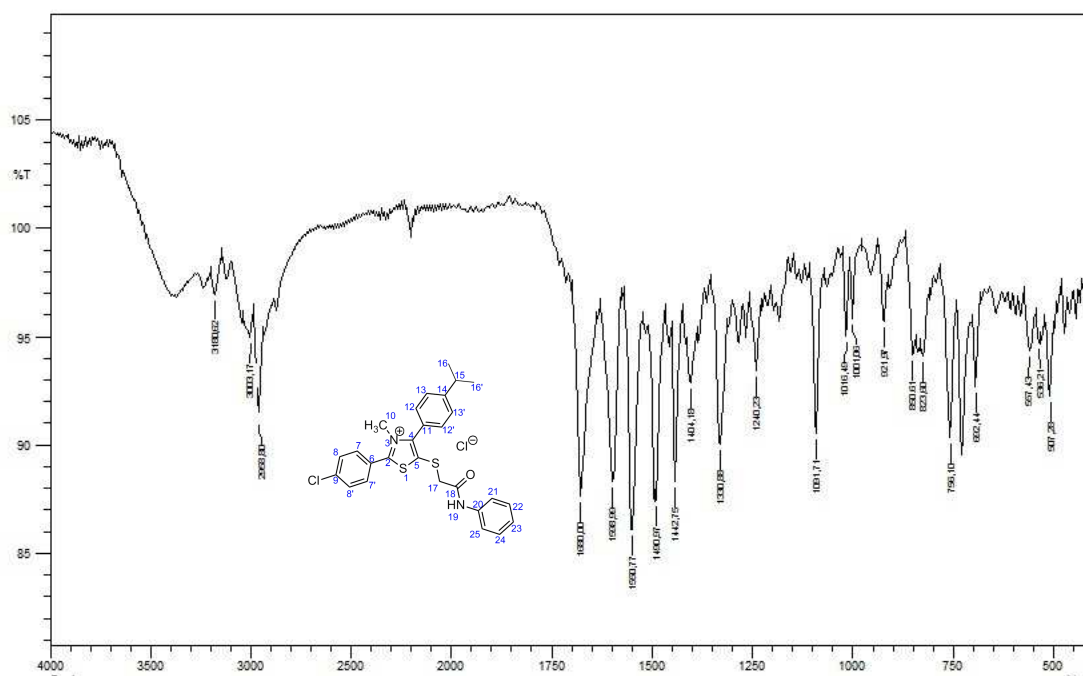


ESPECTRO 40 – Espectro de IV (KBr) da 2-cloro-N-(*m*-nitro-*p*-clorofenil)acetamida (A10).

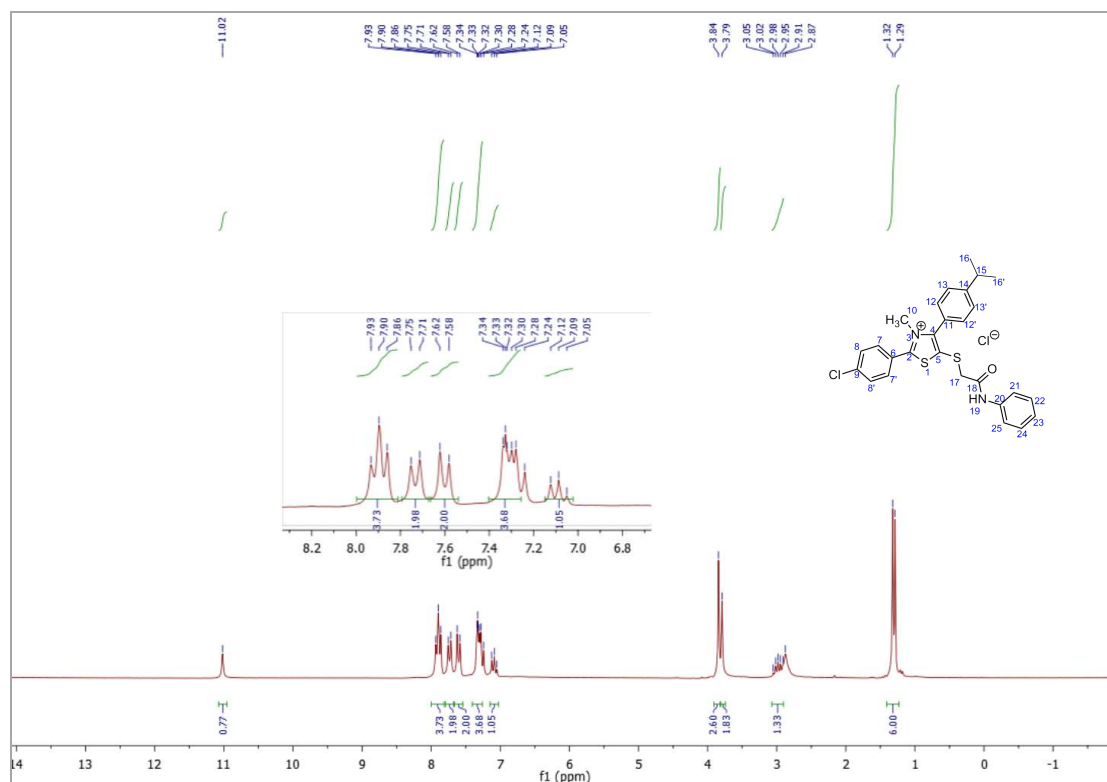


Derivados Meso-iônicos

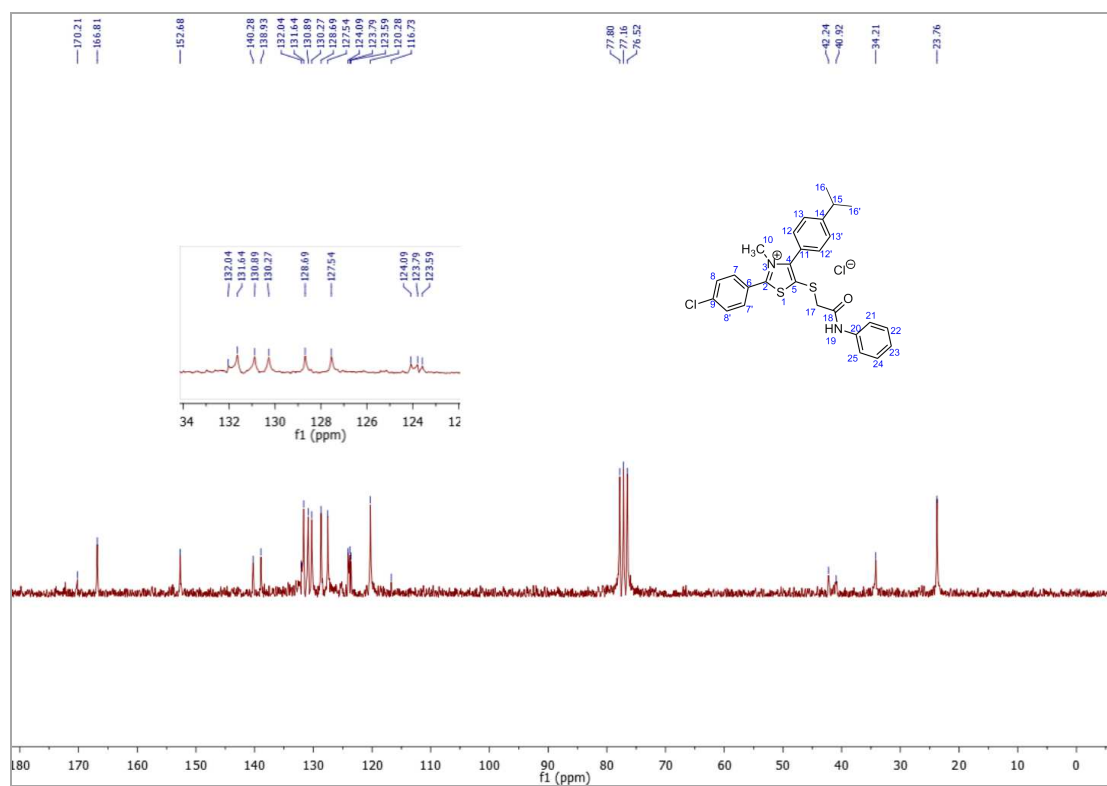
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio - MI-1-A1



ESPECTRO 43 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(N-fenilacetamida)tio (**MI-1-A1**).

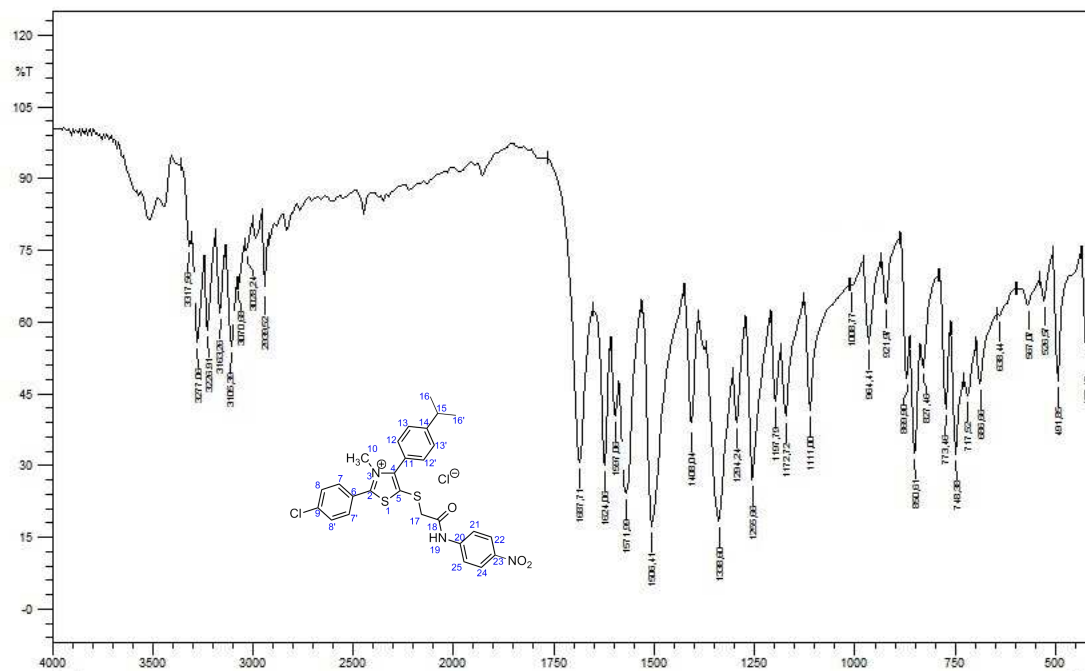


ESPECTRO 44 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-fenilacetamida)tio (**MI-1-A1**).

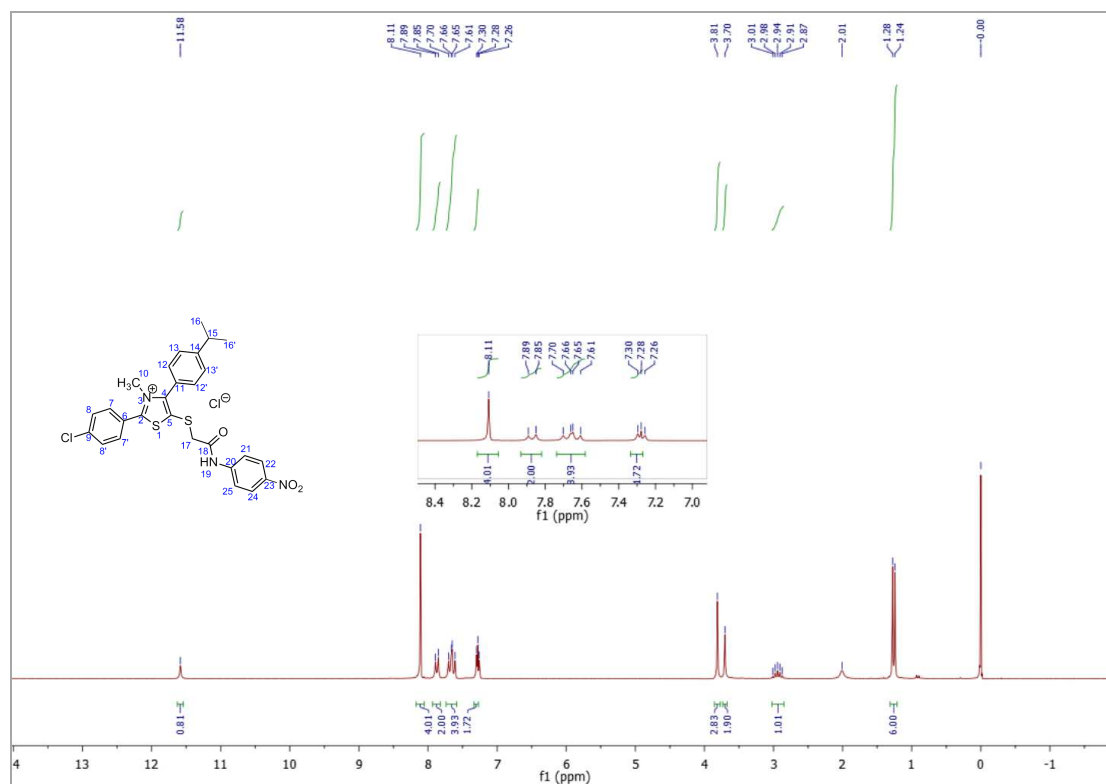


ESPECTRO 45 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-fenilacetamida)tio (**MI-1-A1**).

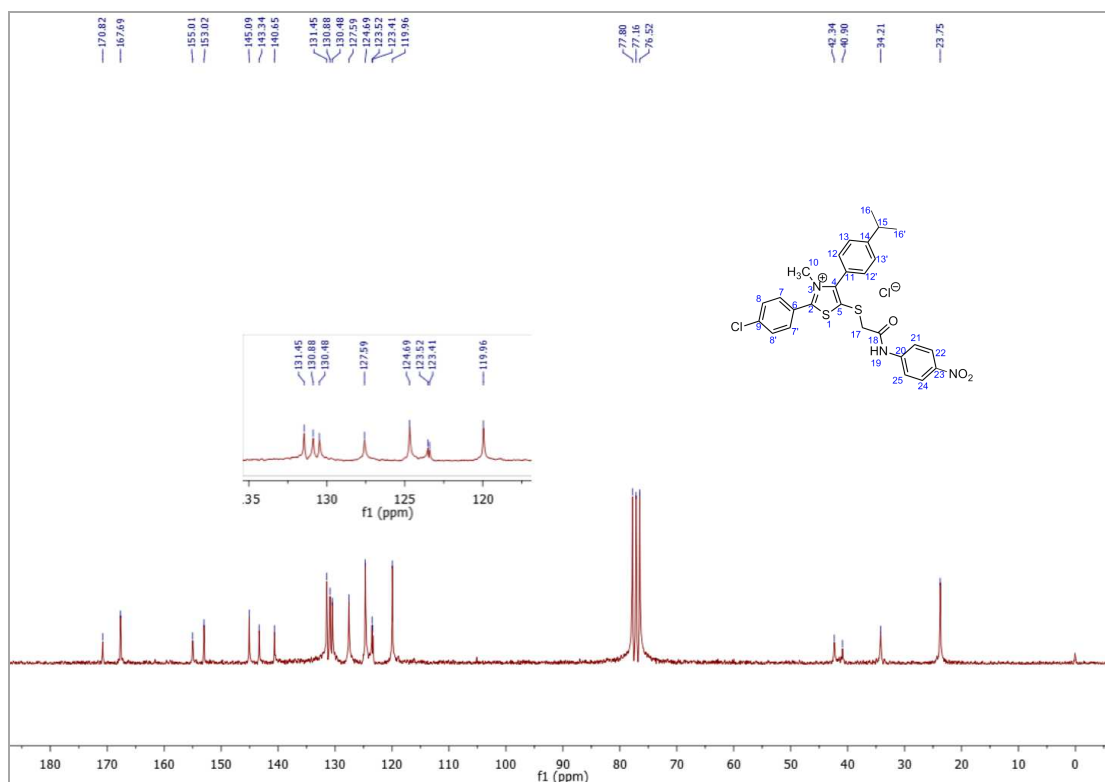
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-nitrofenilacetamida)tio - MI-1-A2



ESPECTRO 46 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-1-A2**).

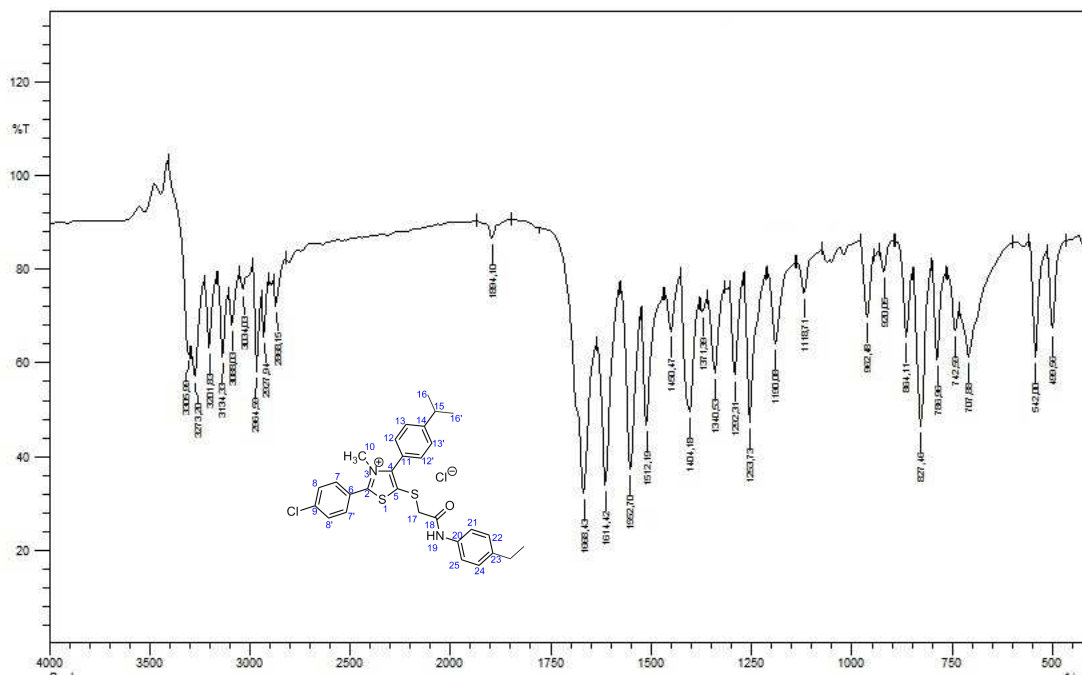


ESPECTRO 47 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-1-A2**).

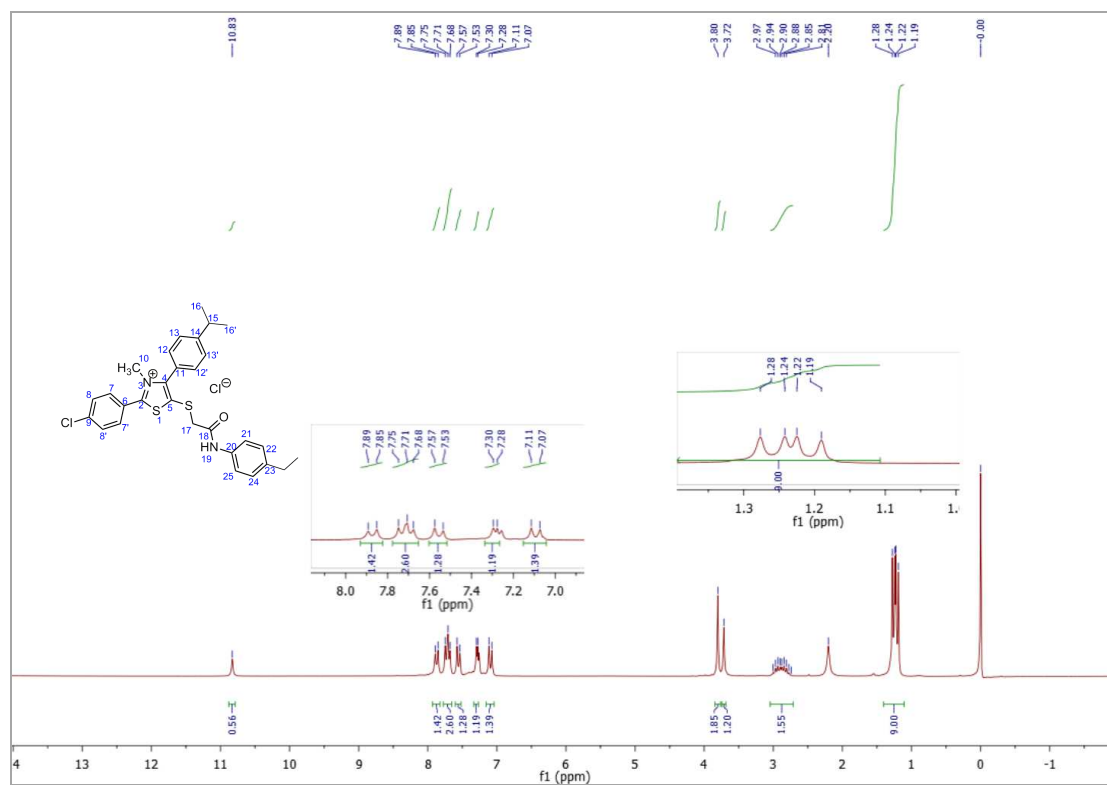


ESPECTRO 48 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-1-A2**).

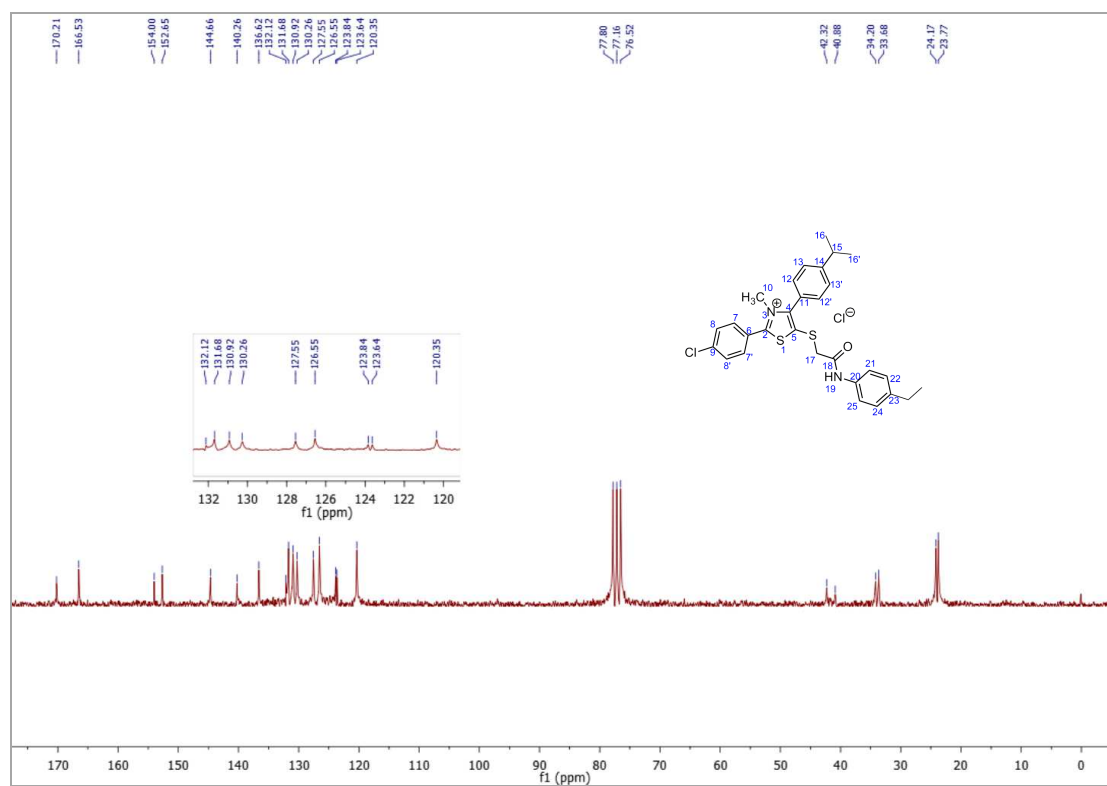
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio - MI-1-A3



ESPECTRO 49 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio (**MI-1-A3**).

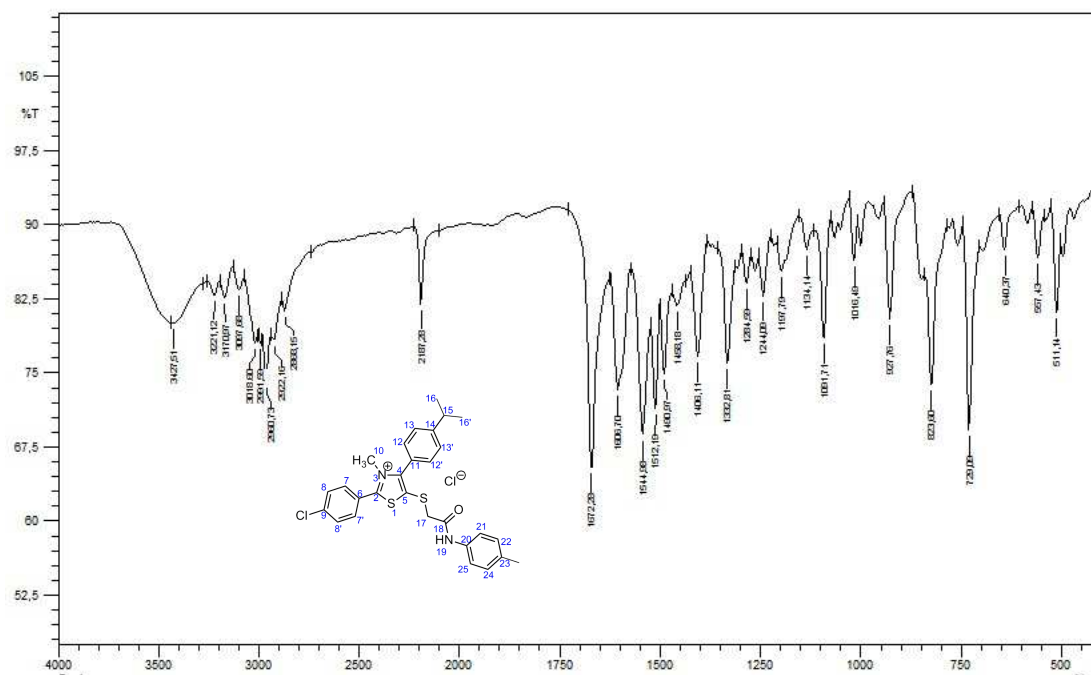


ESPECTRO 50 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio (**MI-1-A3**).

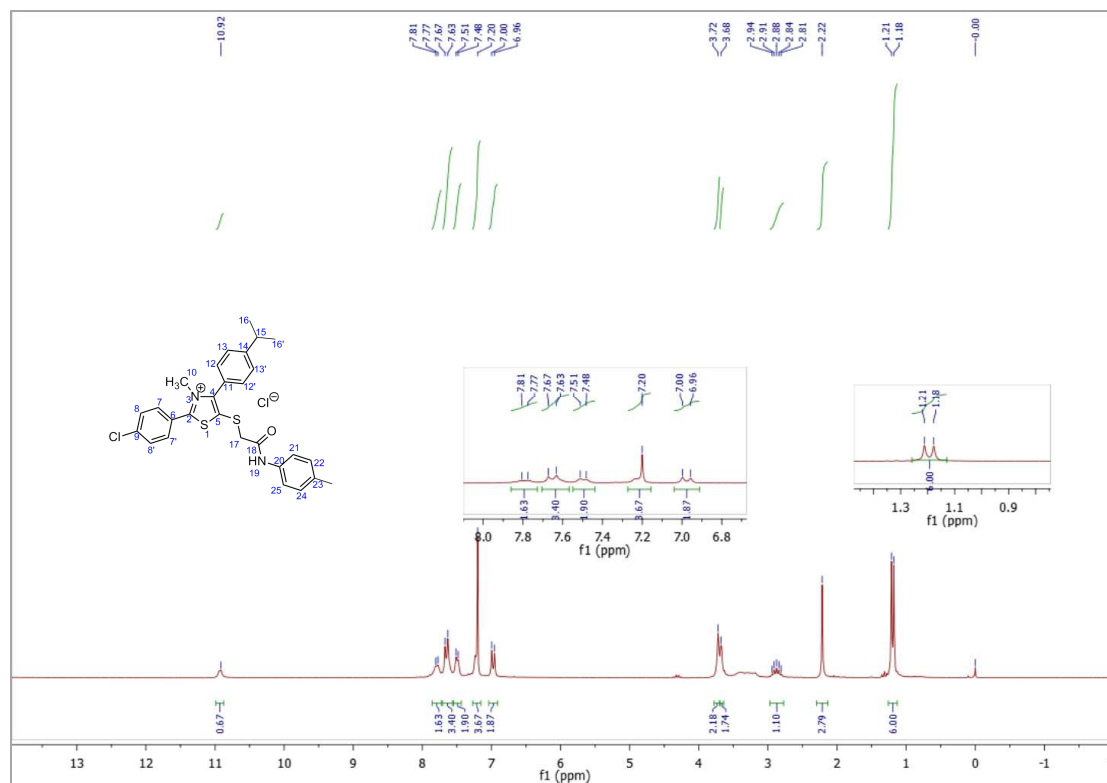


ESPECTRO 51 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio (**MI-1-A3**).

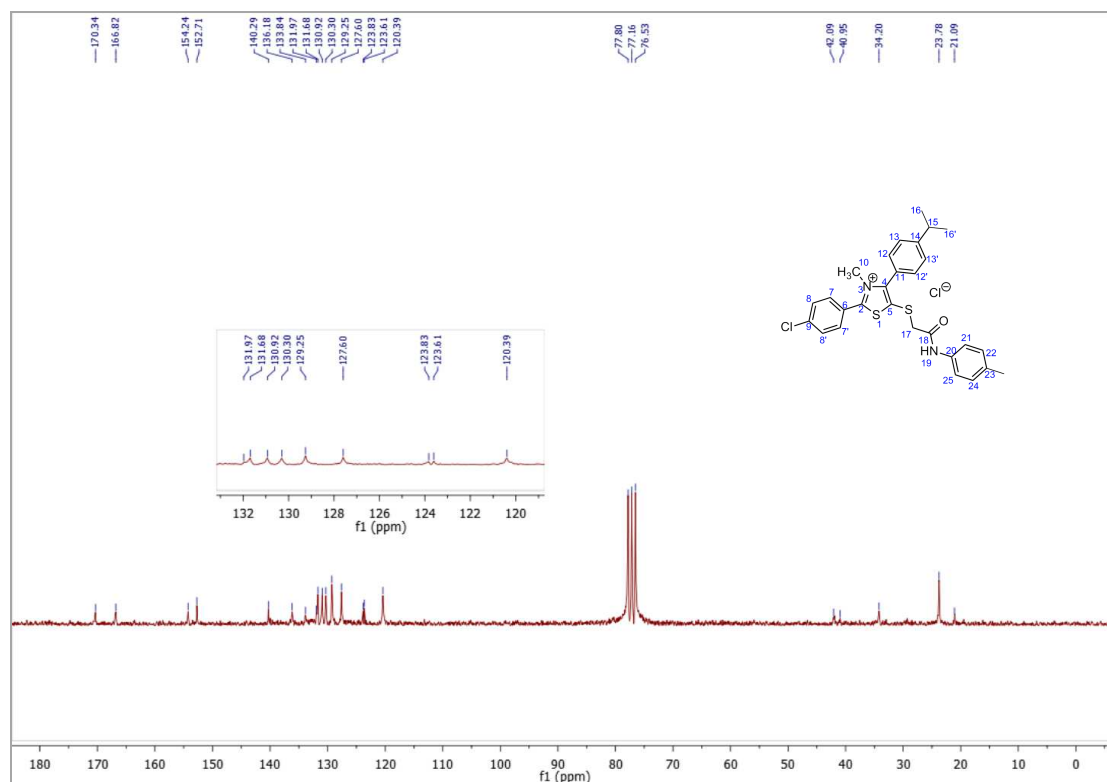
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio - MI-1-A4



ESPECTRO 52 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-1-A4**)

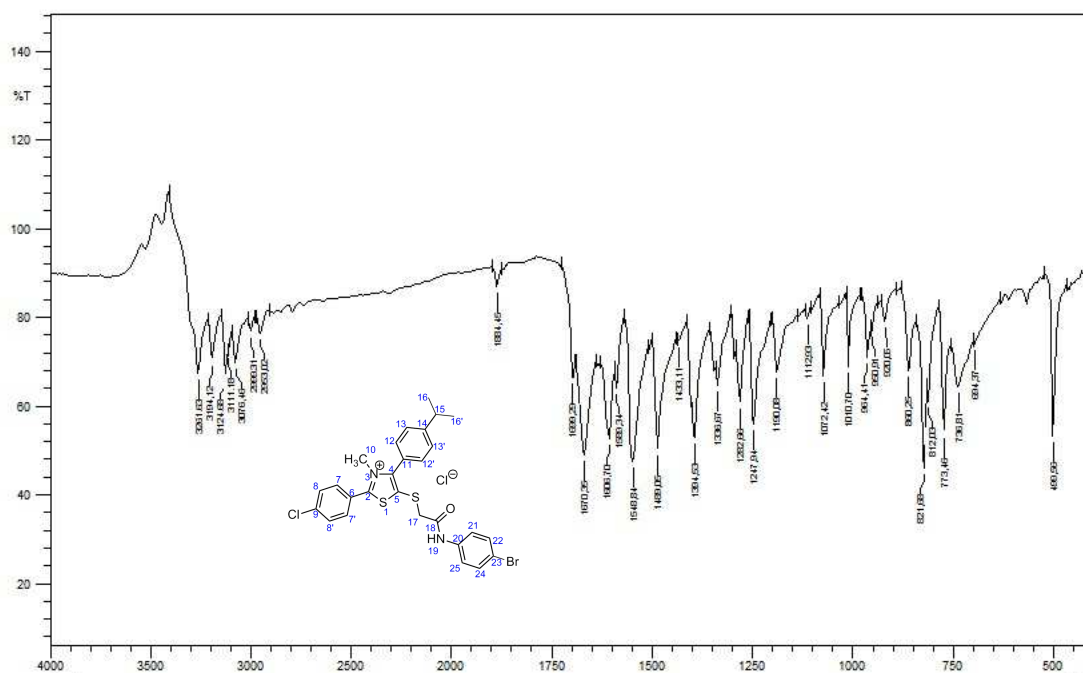


ESPECTRO 53 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-1-A4**)

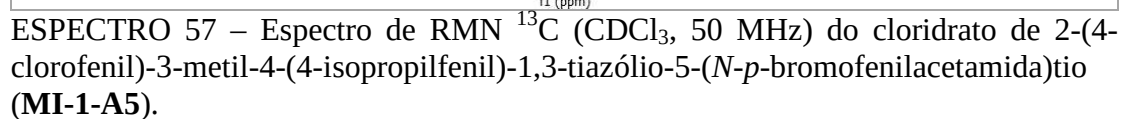
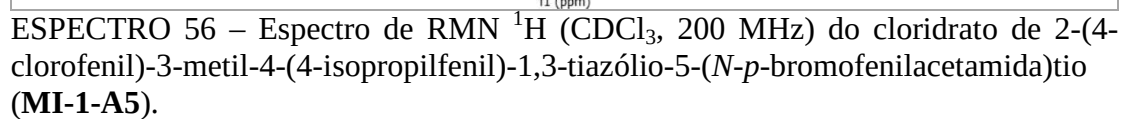


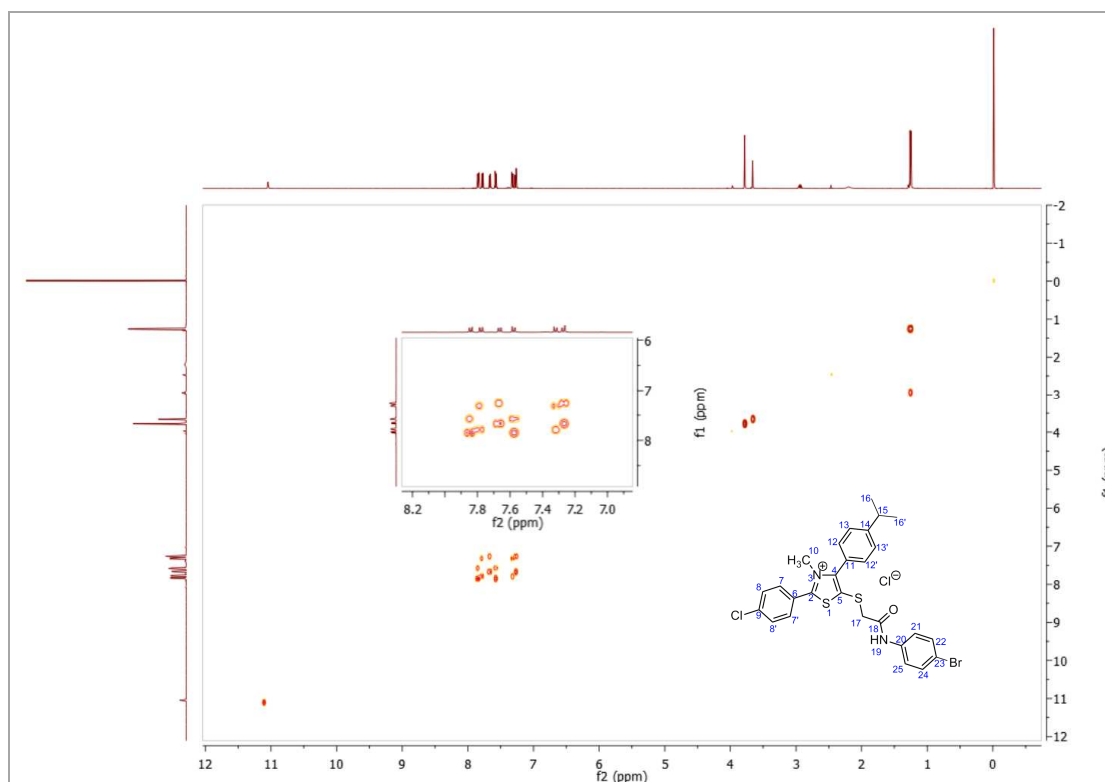
ESPECTRO 54 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-1-A4**)

Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio - MI-1-A5

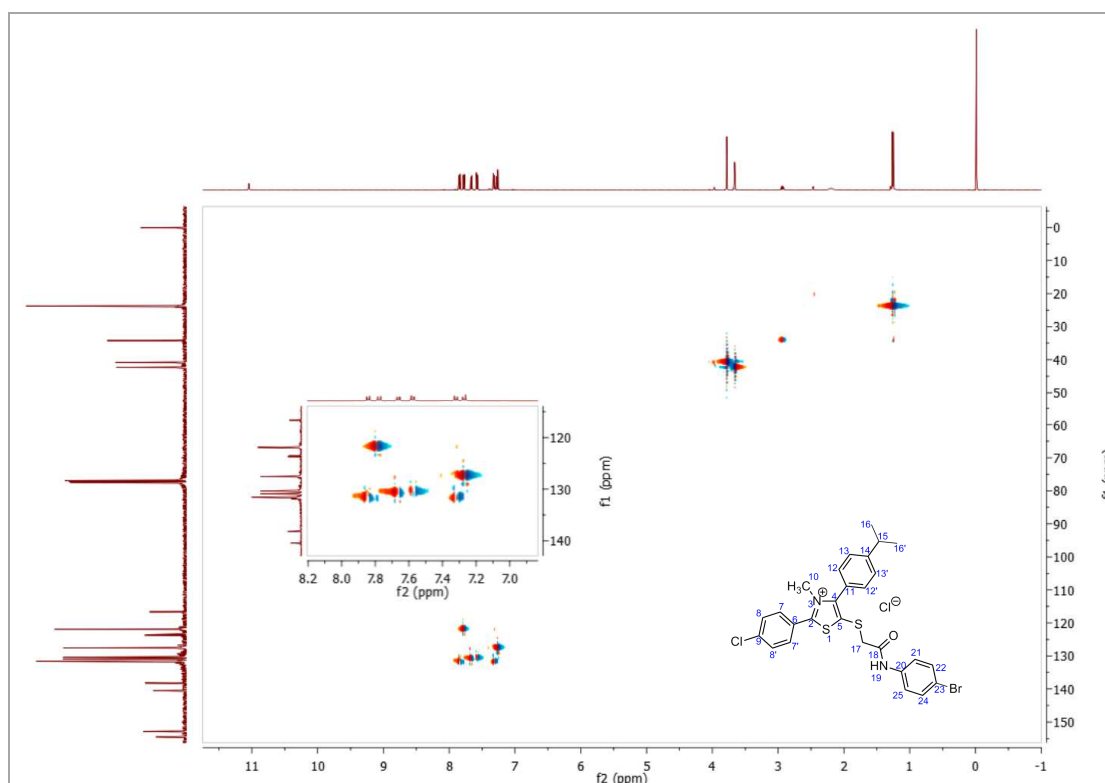


ESPECTRO 55 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (**MI-1-A5**).

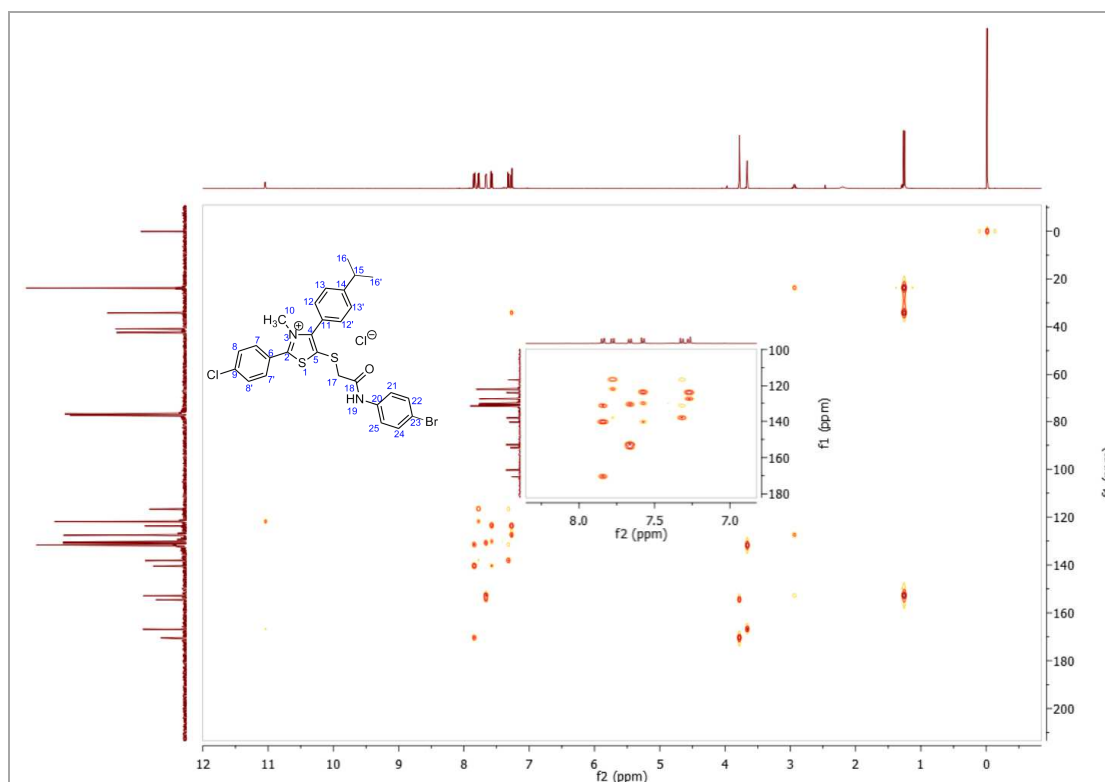




ESPECTRO 58 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5).

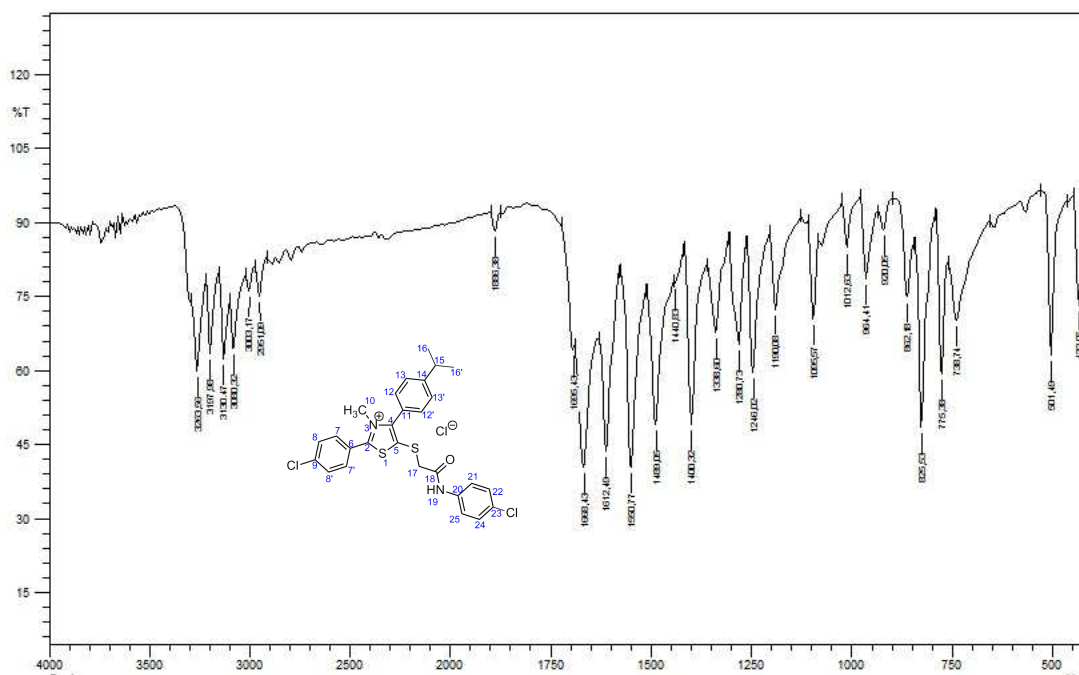


ESPECTRO 59 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (MI-1-A5).

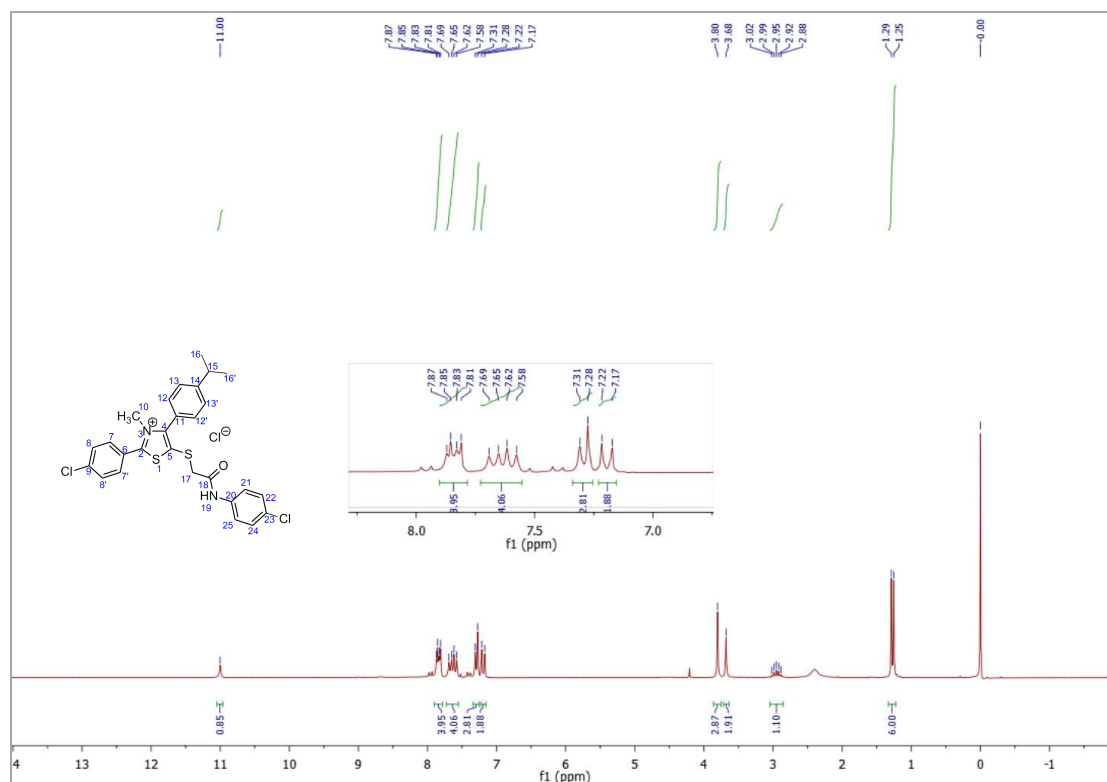


ESPECTRO 60 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (**MI-1-A5**).

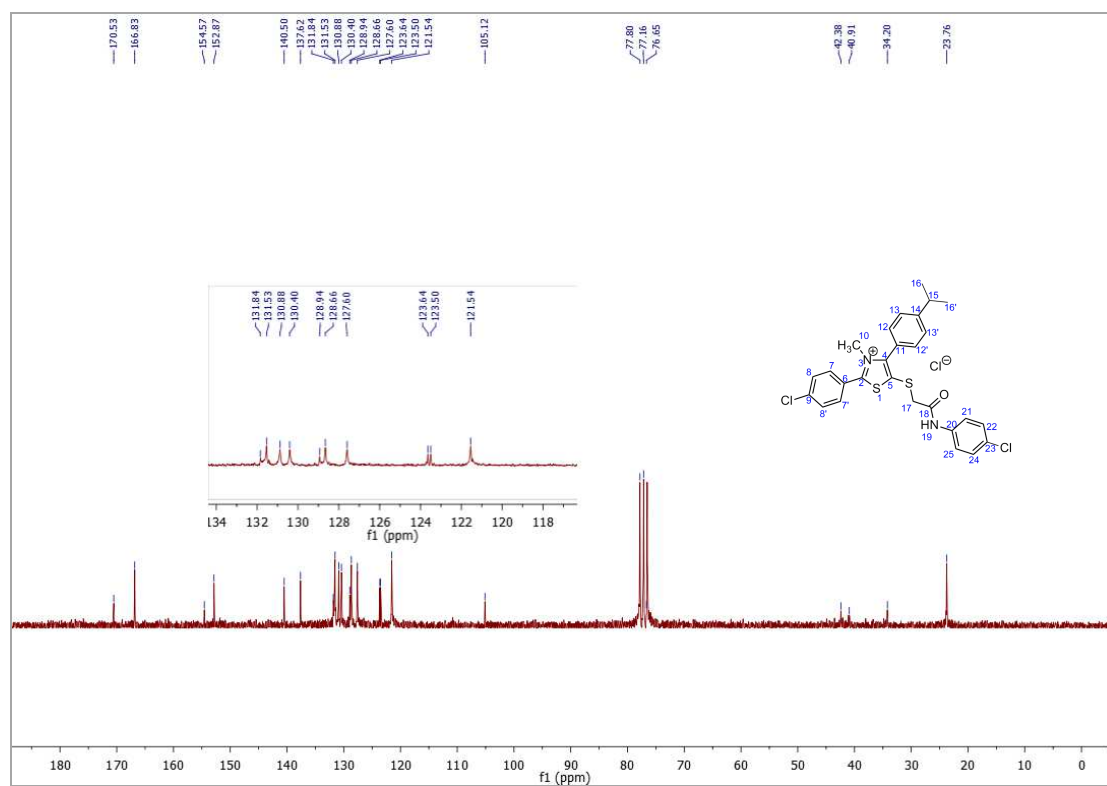
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio - MI-1-A6



ESPECTRO 61 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-1-A6**).

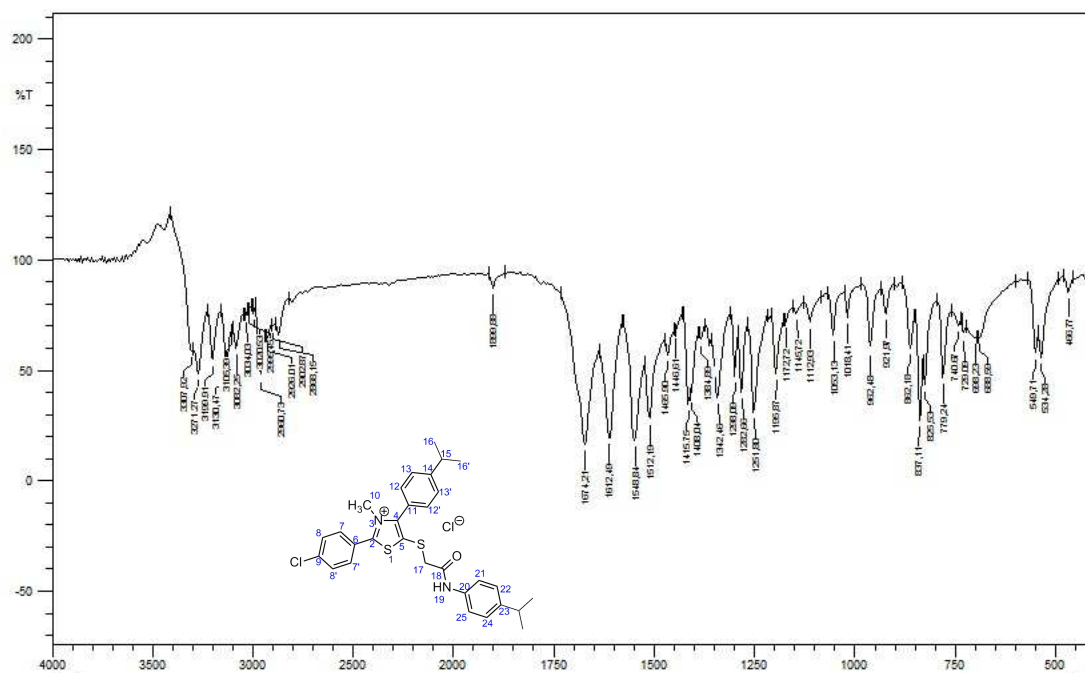


ESPECTRO 62 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6)

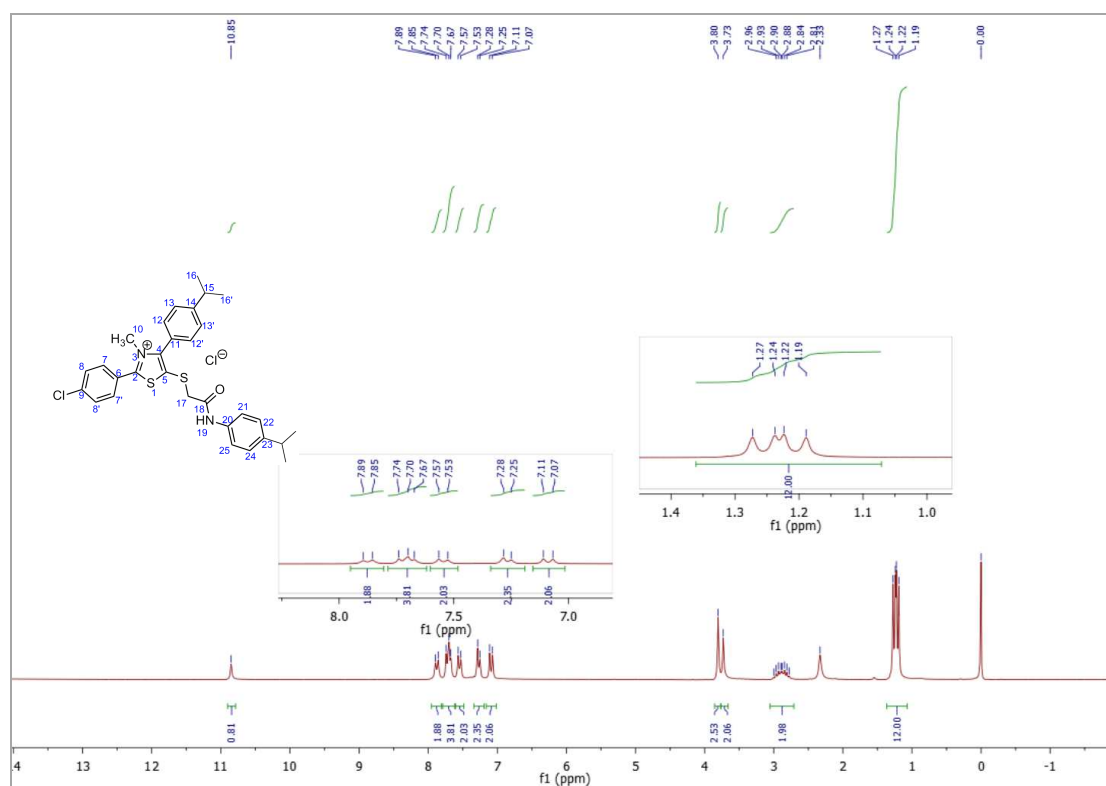


ESPECTRO 63 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-1-A6).

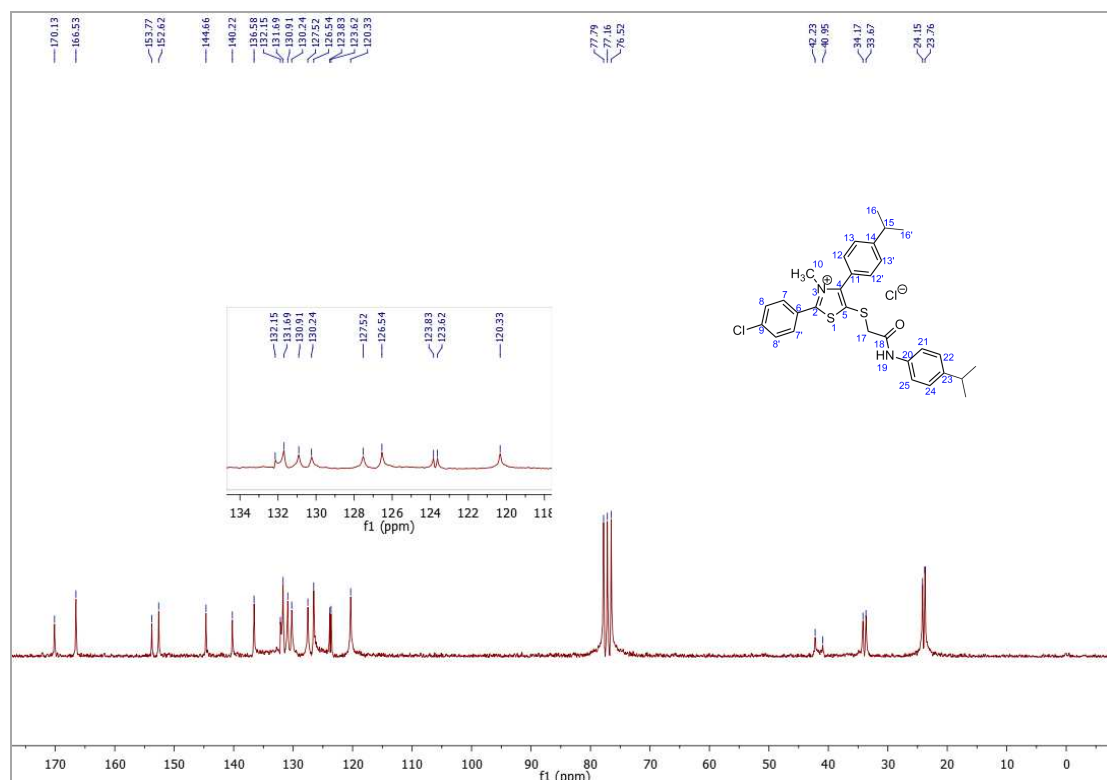
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio - MI-1-A7



ESPECTRO 64 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio (**MI-1-A7**).

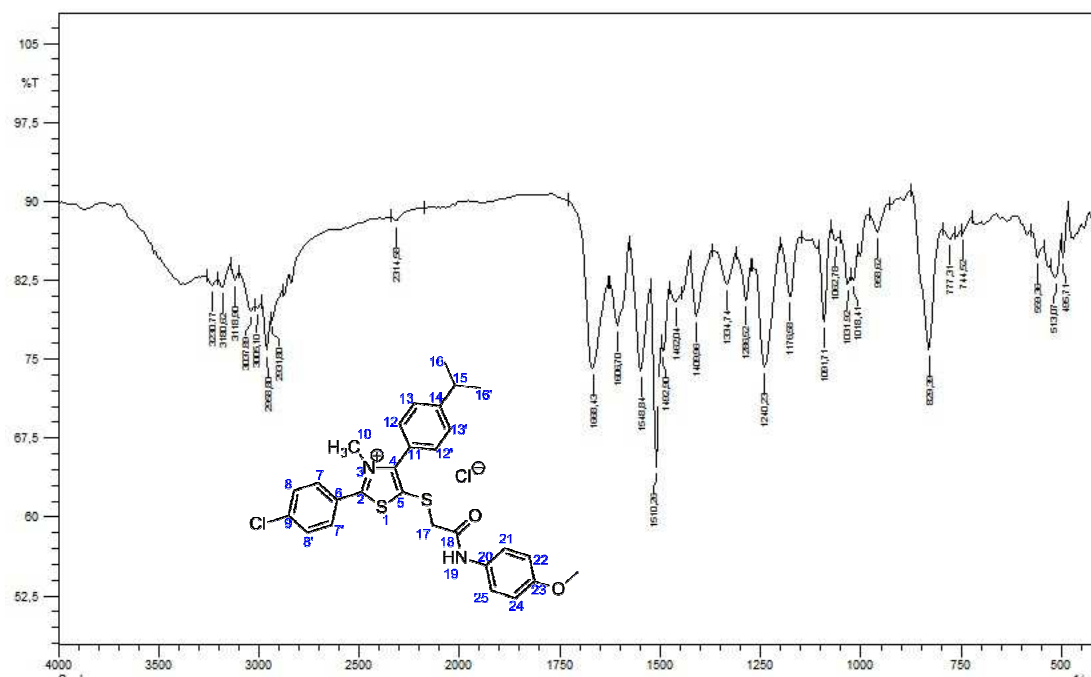


ESPECTRO 65 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio (**MI-1-A7**).

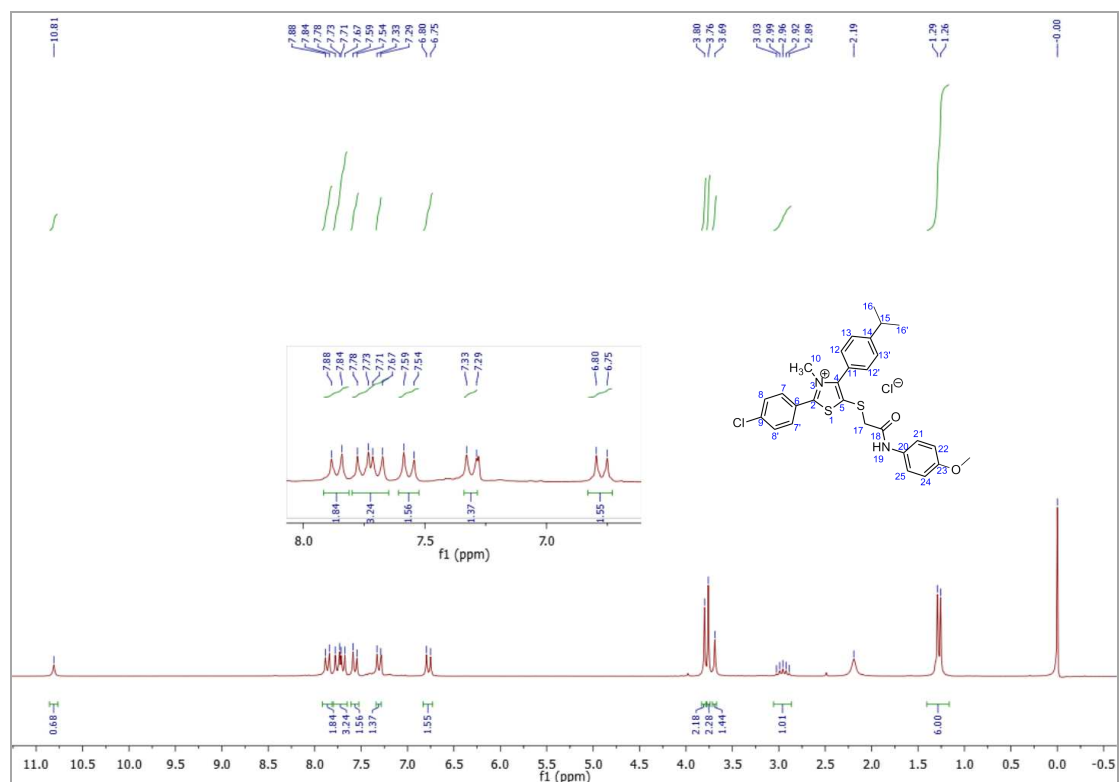


ESPECTRO 66 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio (**MI-1-A7**).

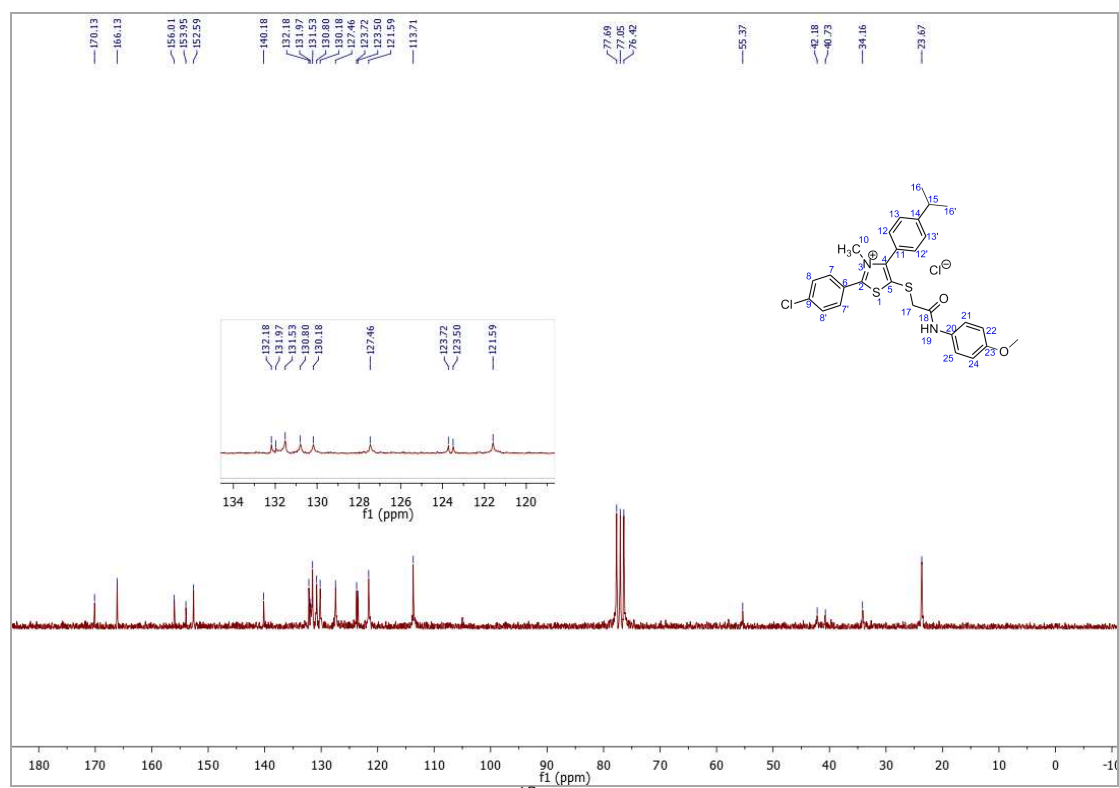
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio - MI-1-A8



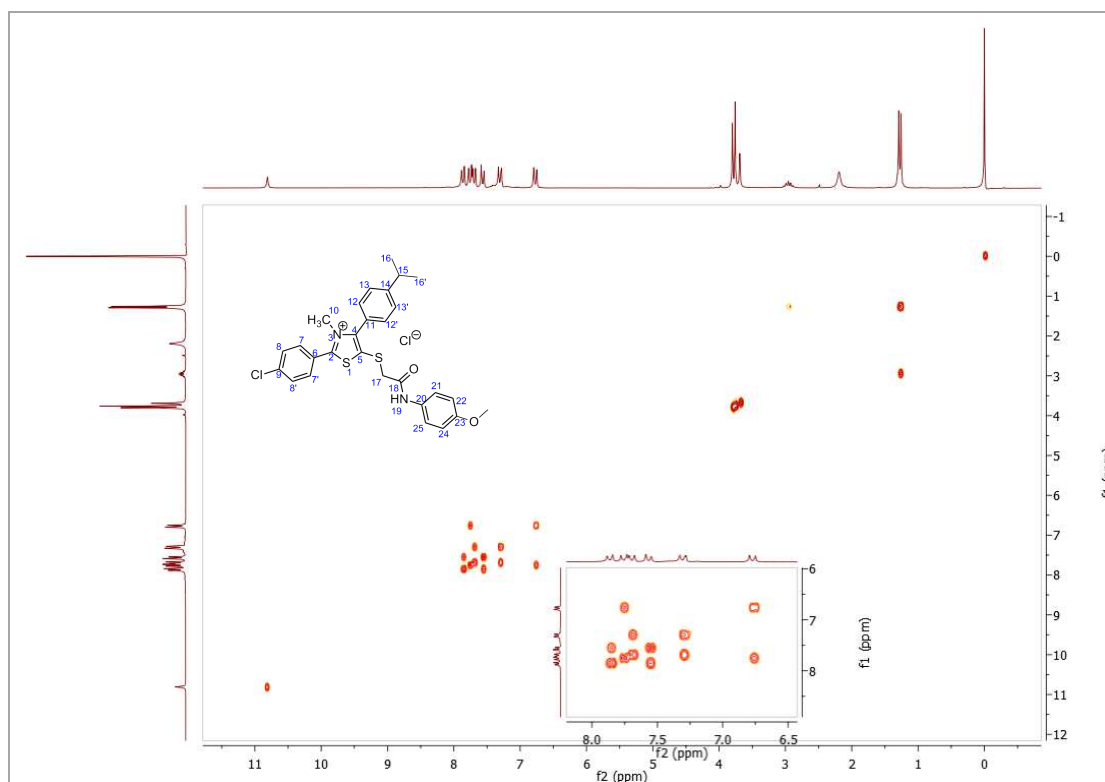
ESPECTRO 67 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (**MI-1-A8**).



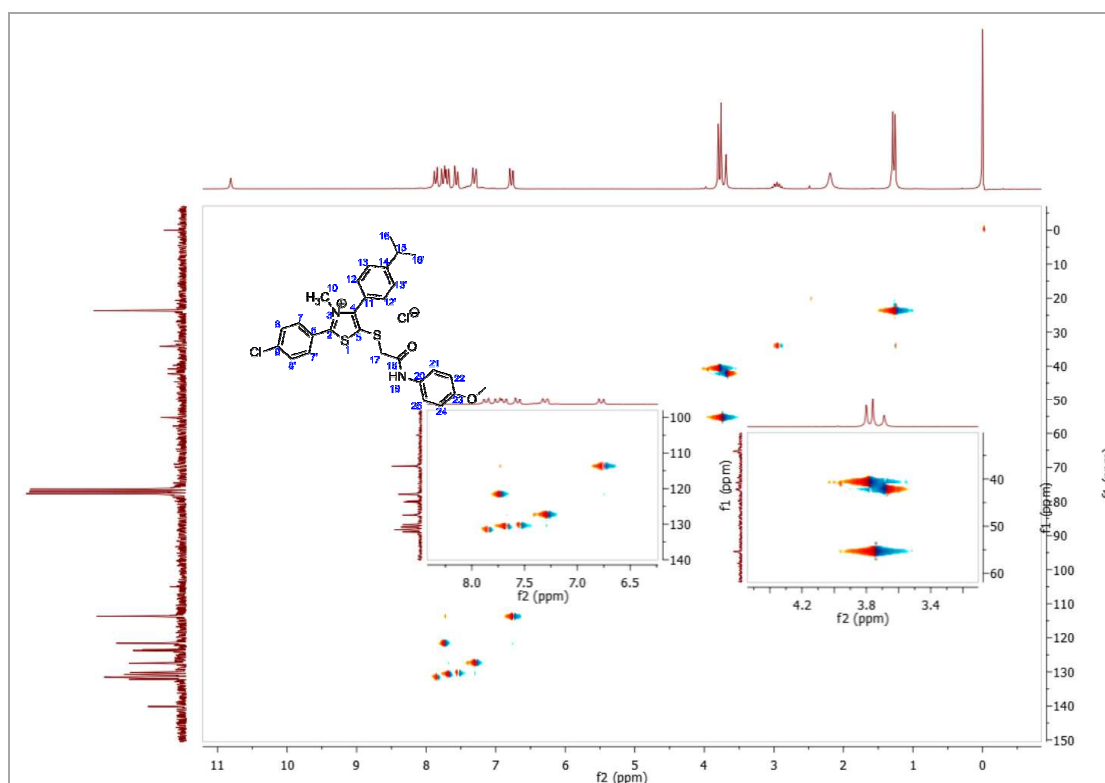
ESPECTRO 68 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8).



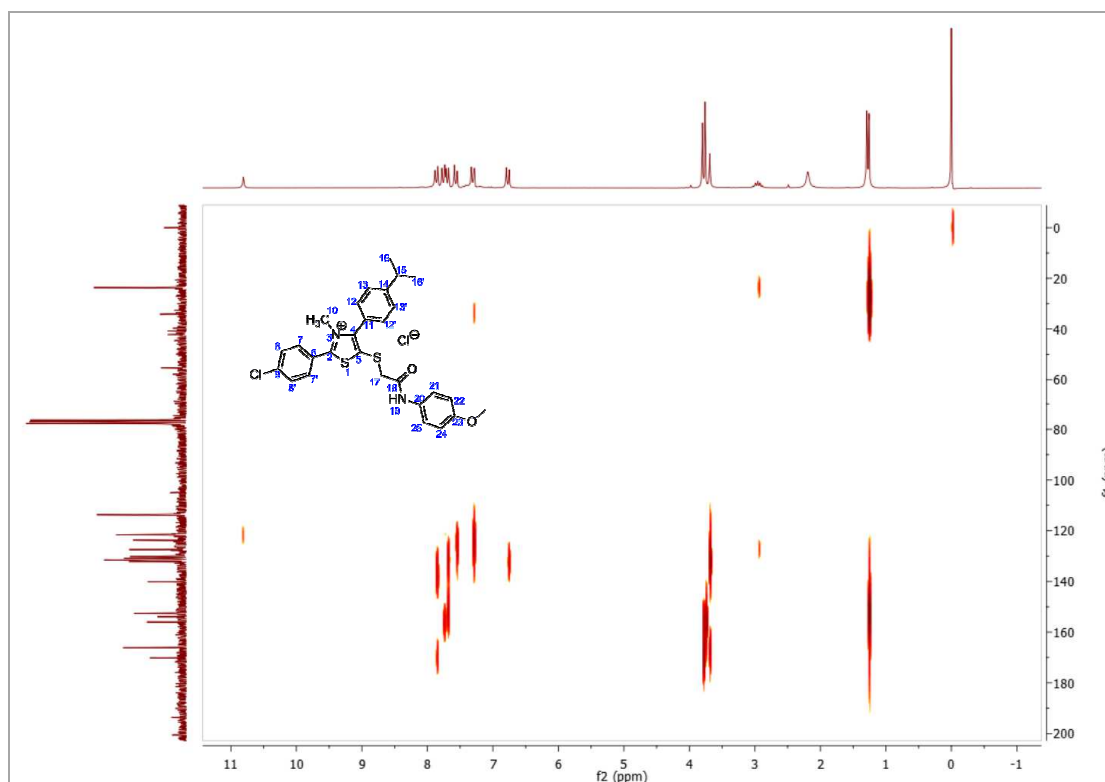
ESPECTRO 69 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (MI-1-A8).



ESPECTRO 70 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (**MI-1-A8**).

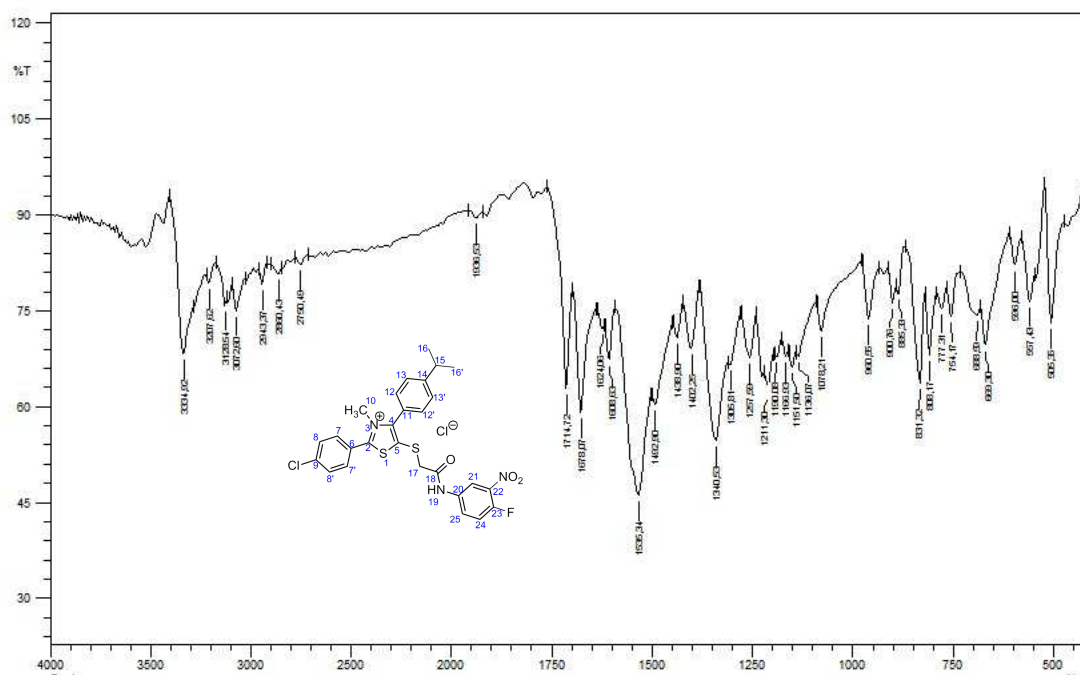


ESPECTRO 71 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (**MI-1-A8**).

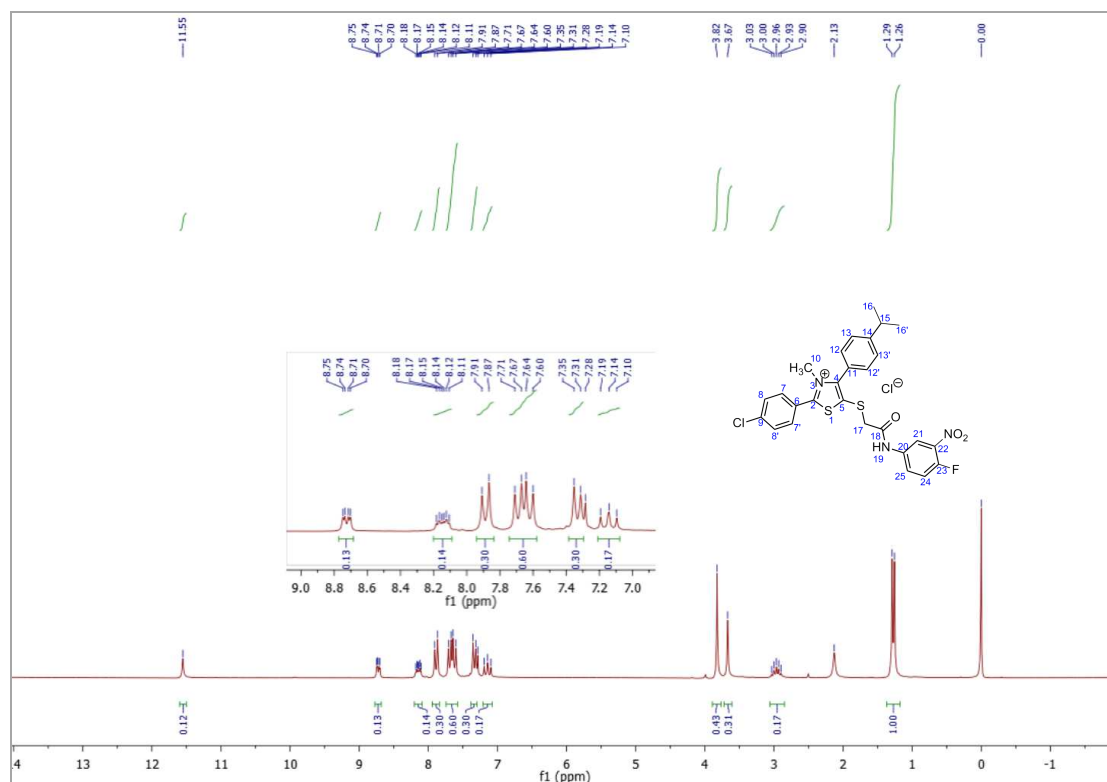


ESPECTRO 72 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-metoxifenilacetamida)tio (**MI-1-A8**).

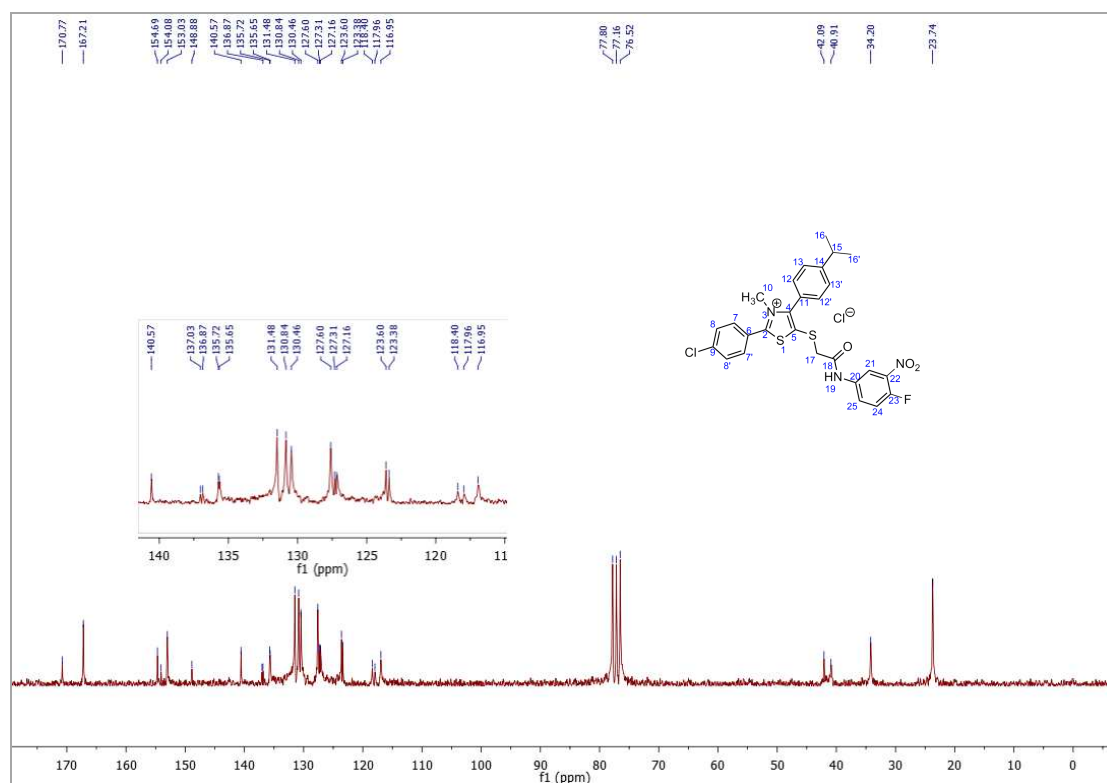
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio - MI-1-A9



ESPECTRO 73 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (**MI-1-A9**).

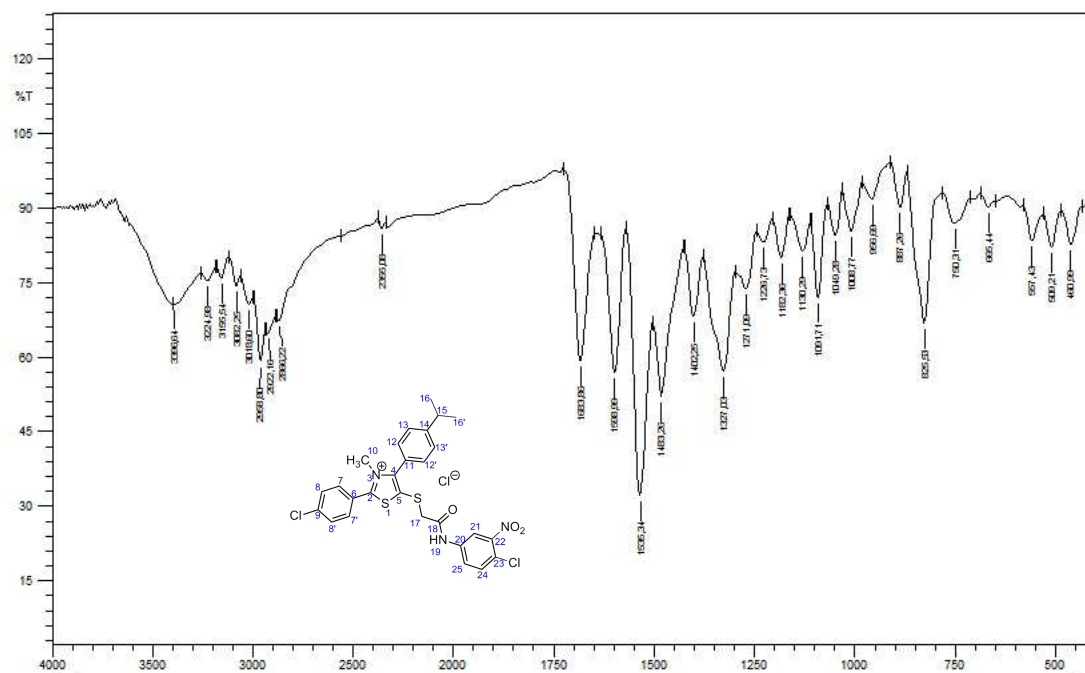


ESPECTRO 74 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (**MI-1A9**).

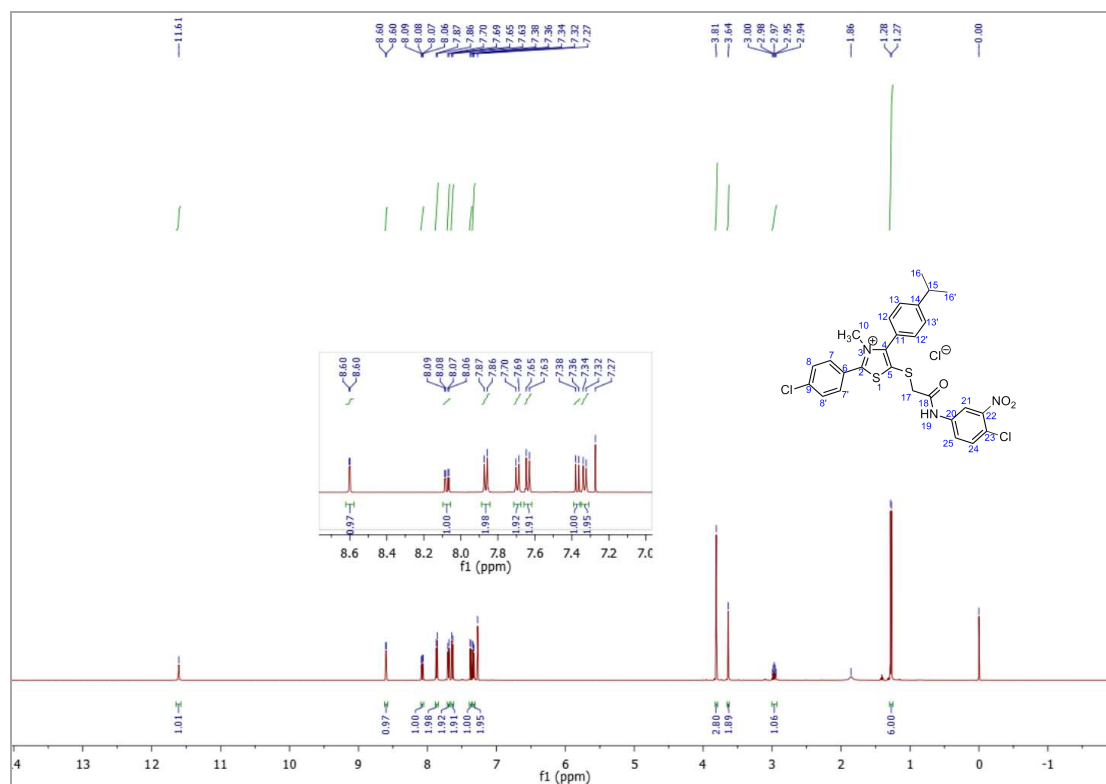


ESPECTRO 75 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (**MI-1A9**).

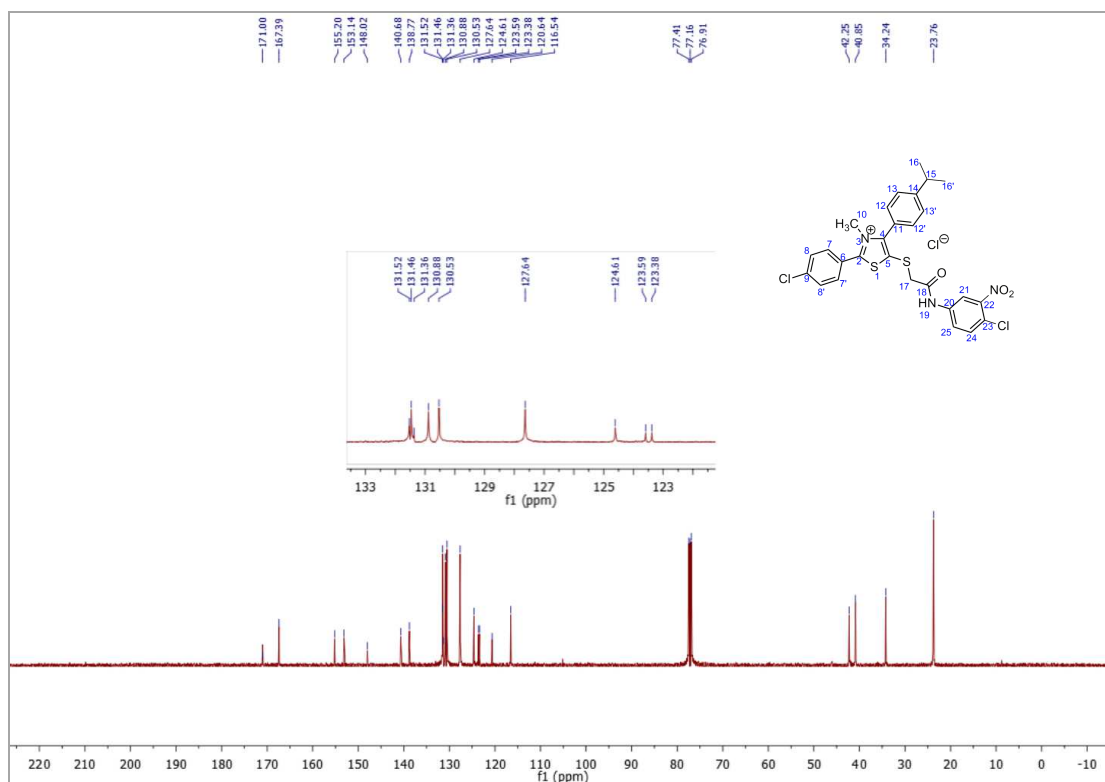
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m-nitro-p-clorofenilacetamida*)tio - MI-1-A10



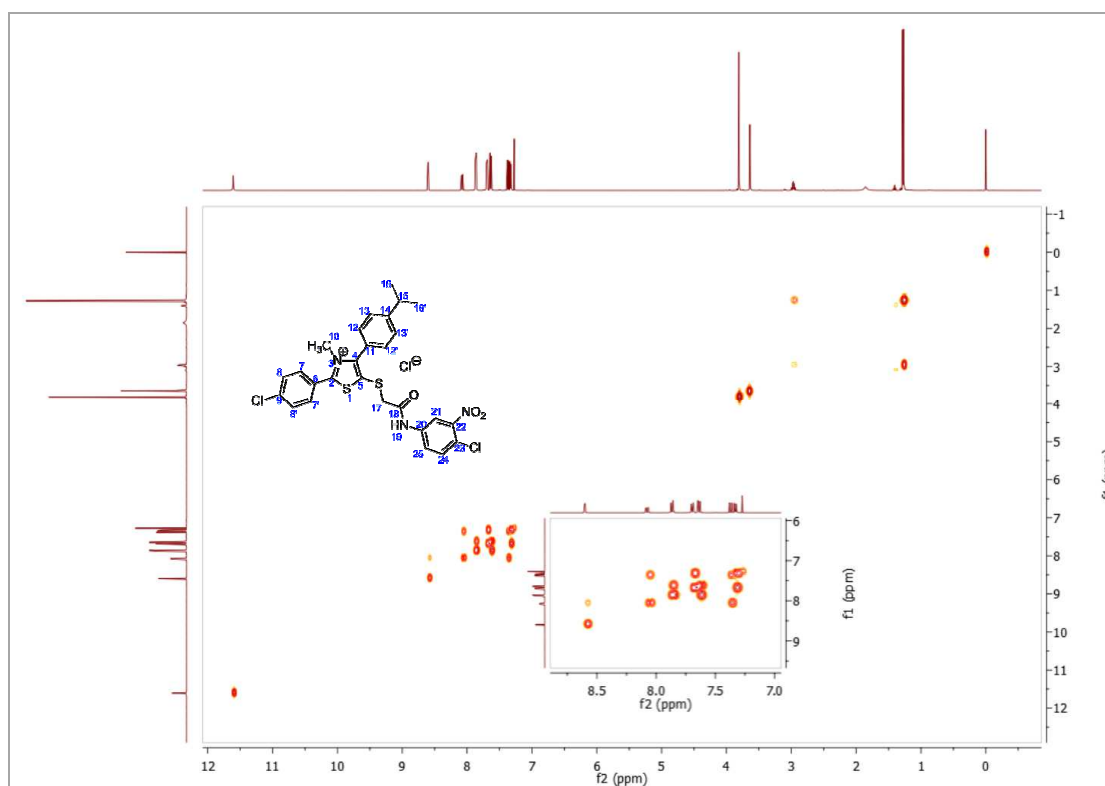
ESPECTRO 76 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m-nitro-p-clorofenilacetamida*)tio (**MI-1-A10**).



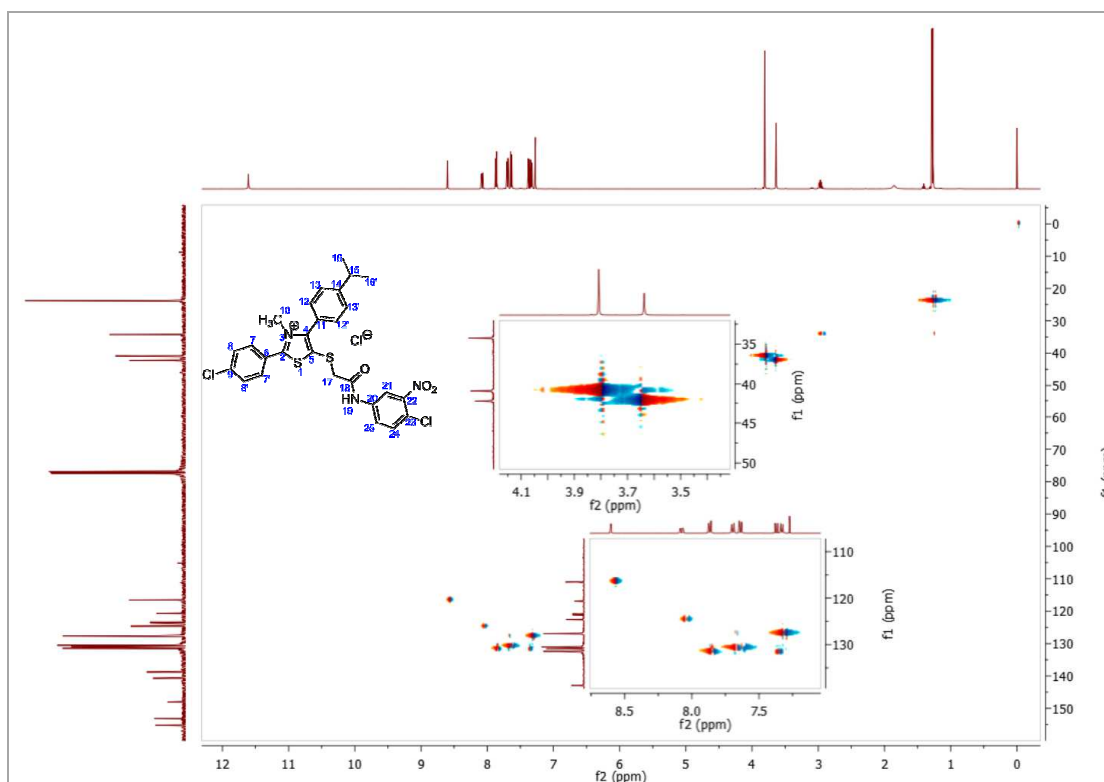
ESPECTRO 77 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m-nitro-p-clorofenilacetamida*)tio (**MI-1-A10**).



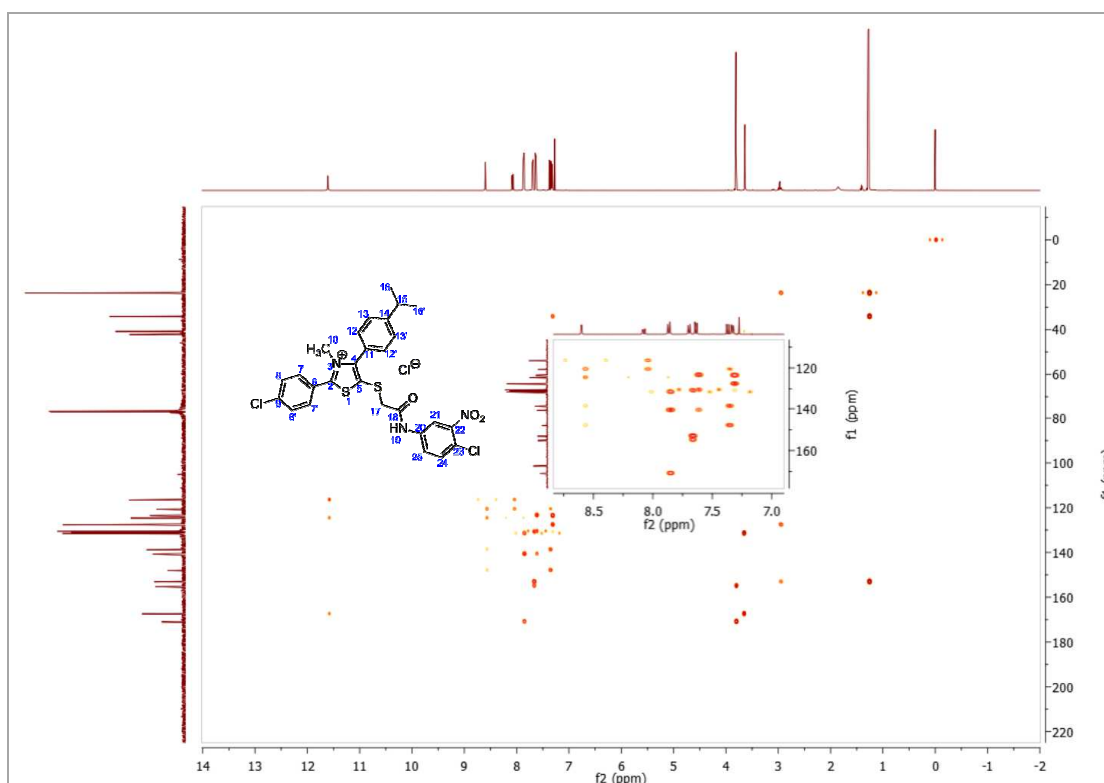
ESPECTRO 78 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-1-A10**).



ESPECTRO 79 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-1-A10**).

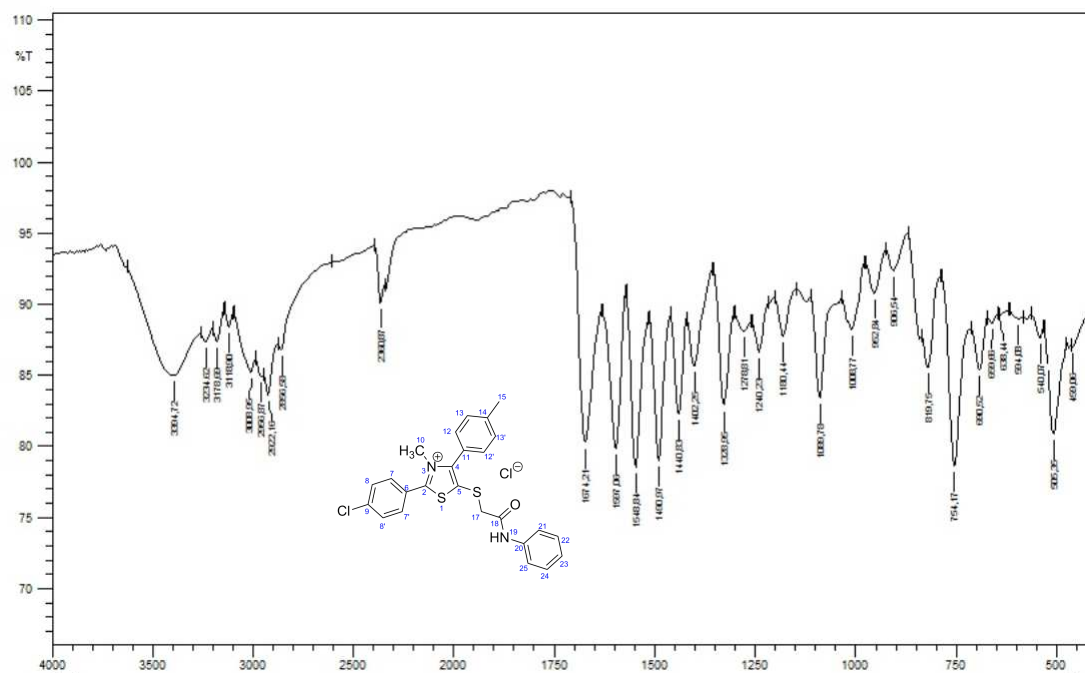


ESPECTRO 80 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-1-A10**).

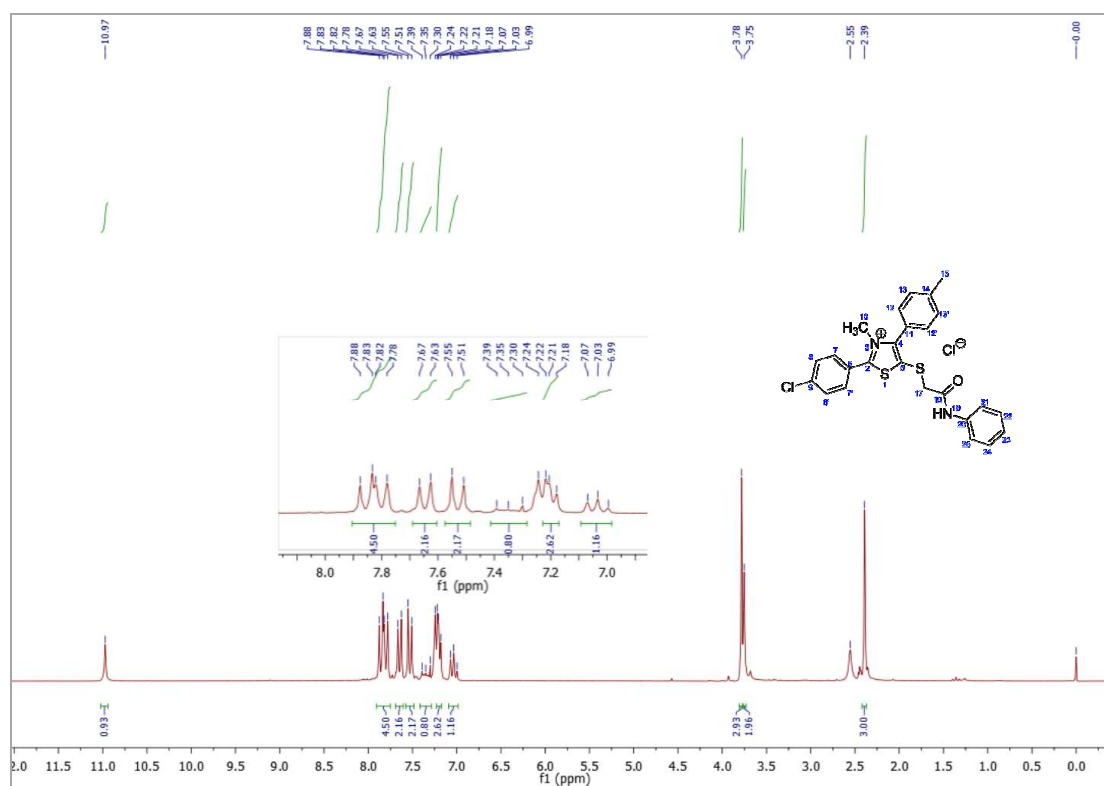


ESPECTRO 81 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-1-A10**).

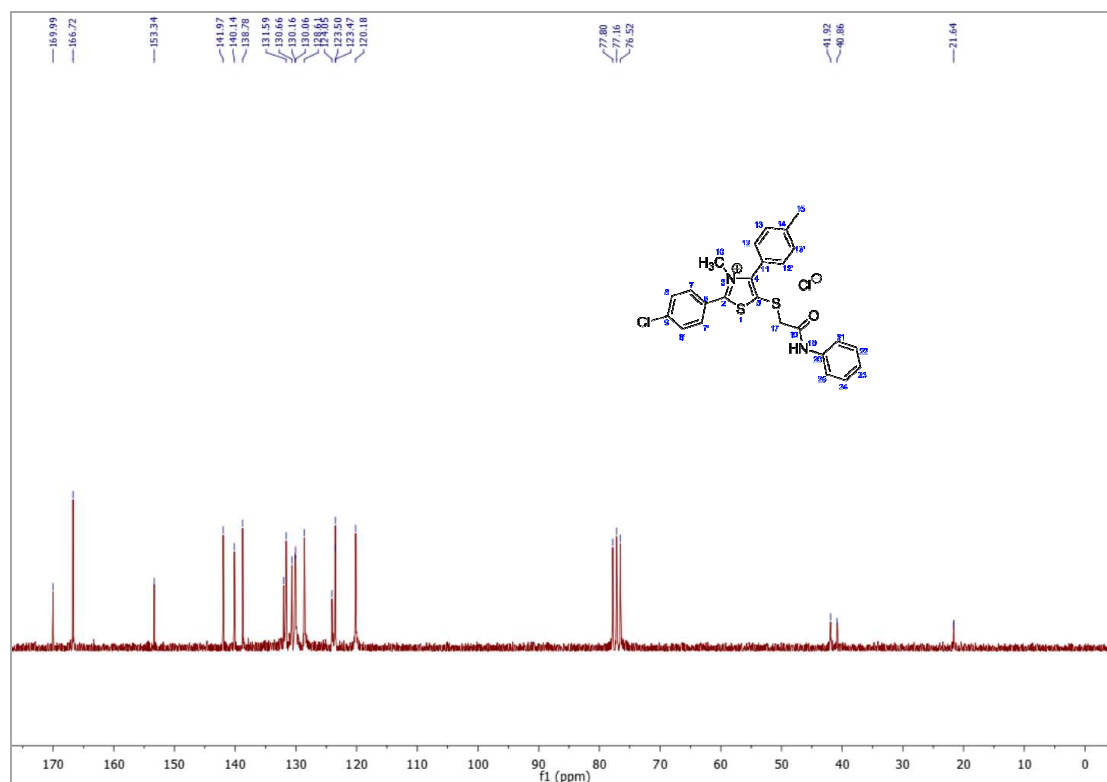
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-fenilacetamida)tio - MI-2-A1



ESPECTRO 82 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-fenilacetamida)tio (**MI-2-A1**).

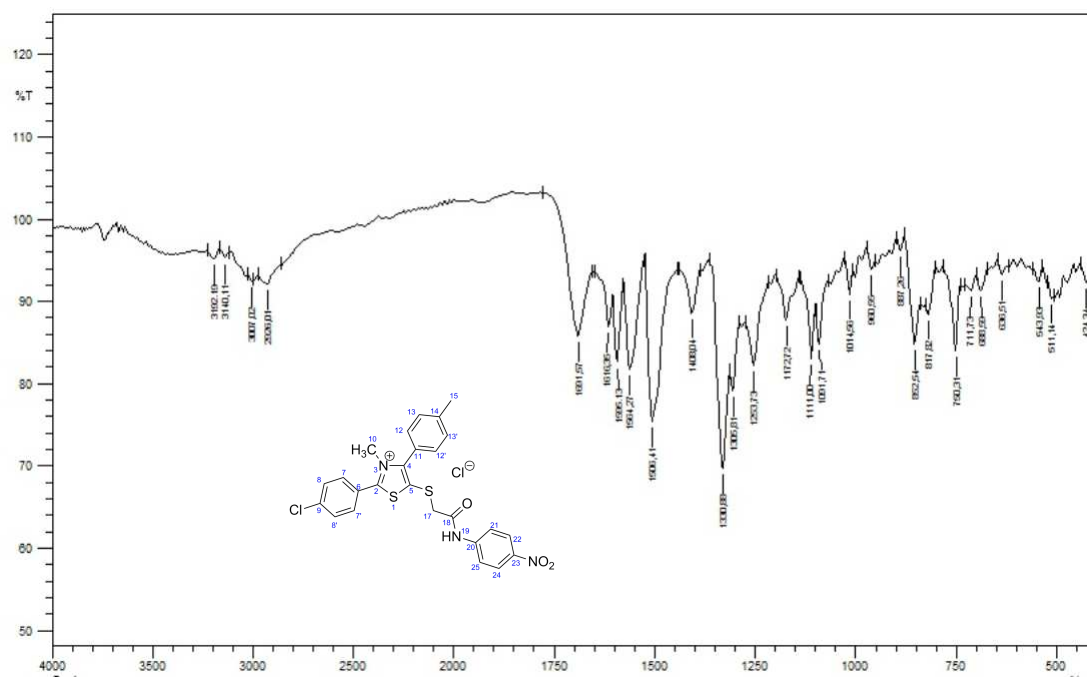


ESPECTRO 83 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-fenilacetamida)tio (**MI-2-A1**).

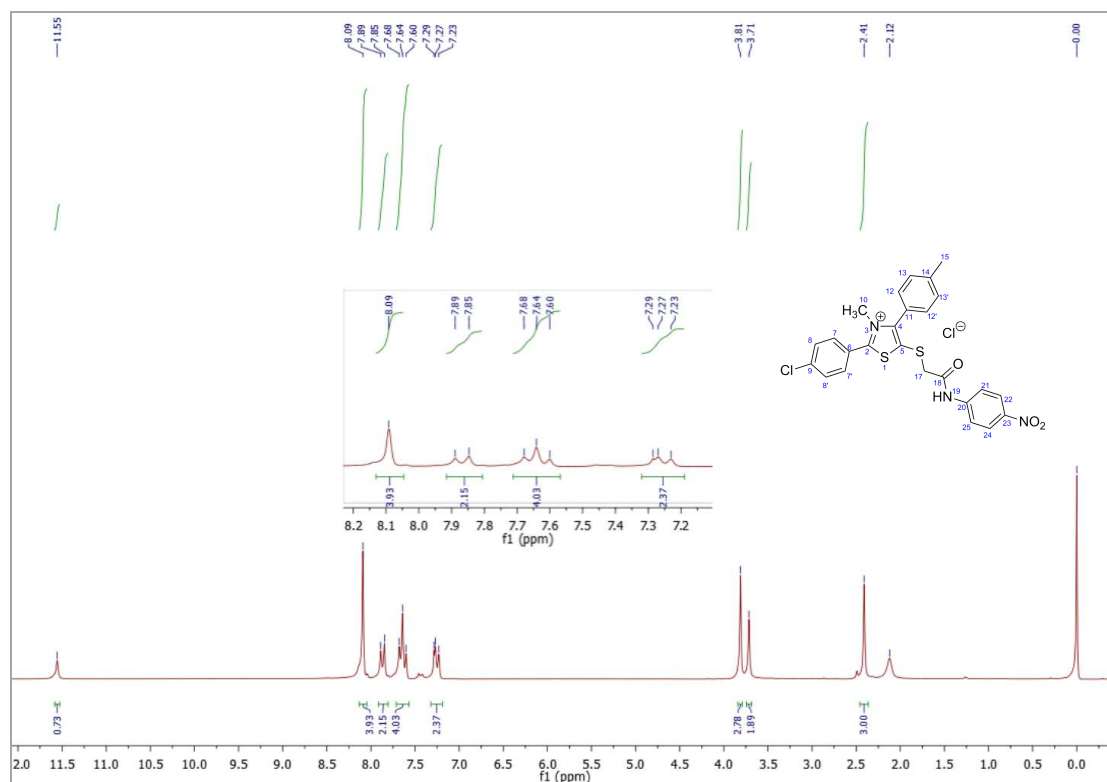


ESPECTRO 84 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-fenilacetamida)tio (**MI-2-A1**).

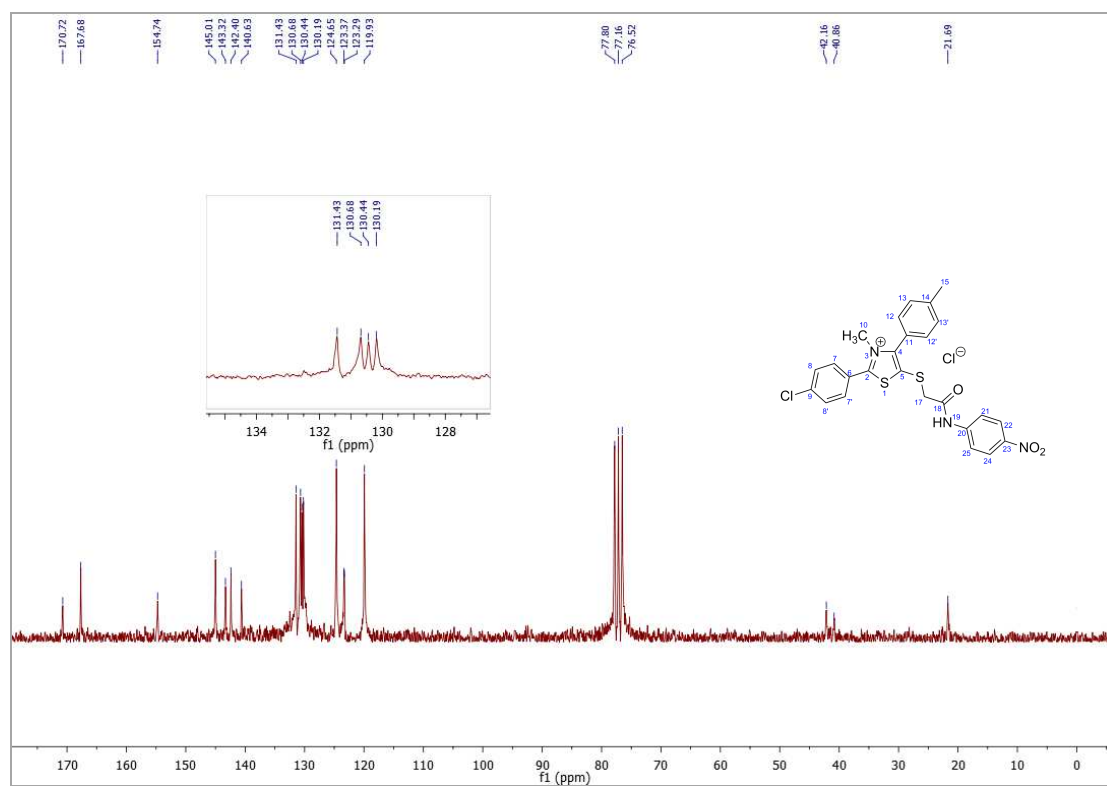
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-nitrofenilacetamida)tio - MI-2-A2



ESPECTRO 85 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-2-A2**).

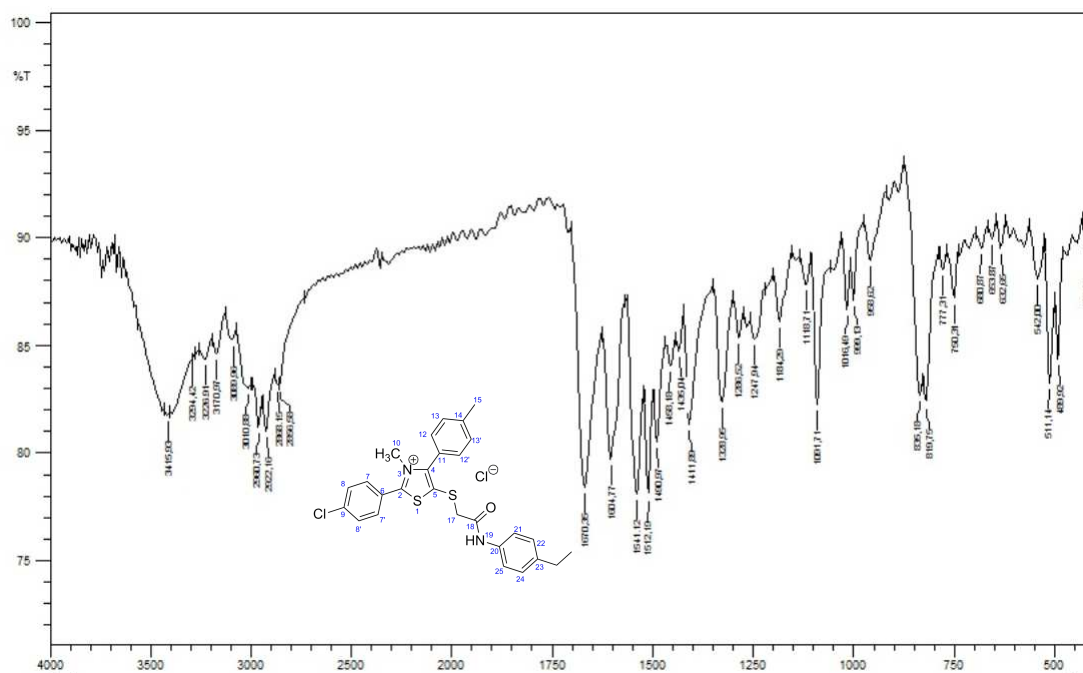


ESPECTRO 86 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-2-A2**).

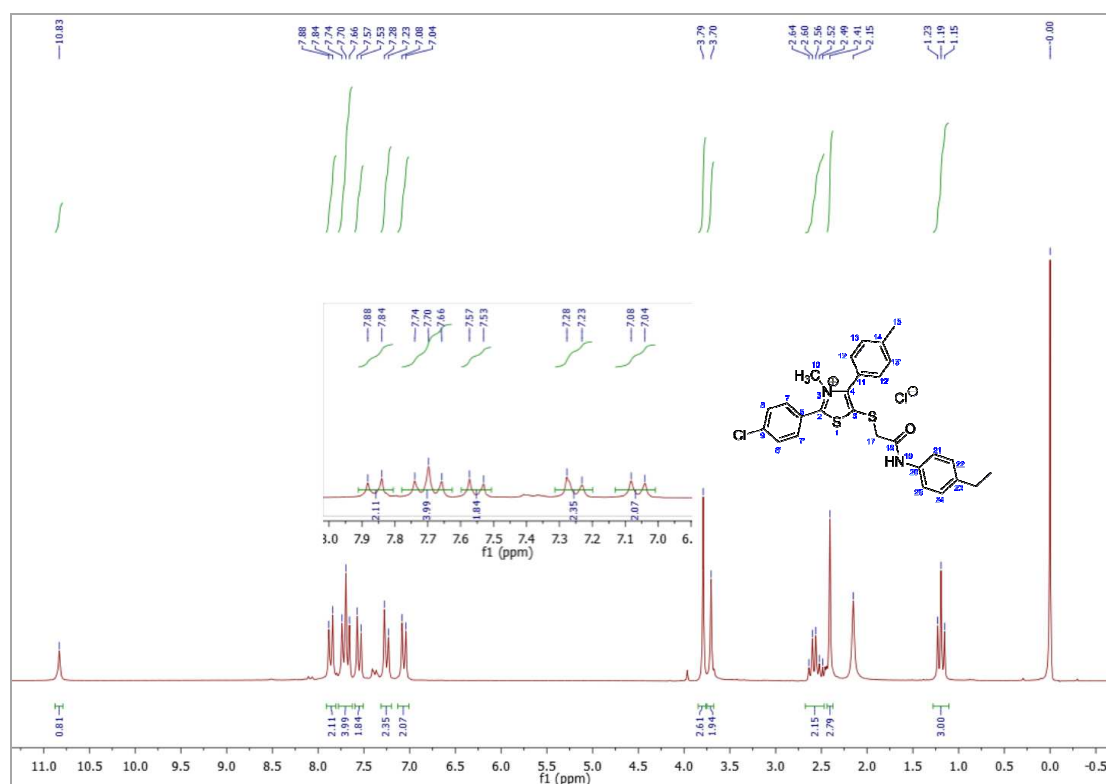


ESPECTRO 87 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-nitrofenilacetamida)tio (**MI-2-A2**).

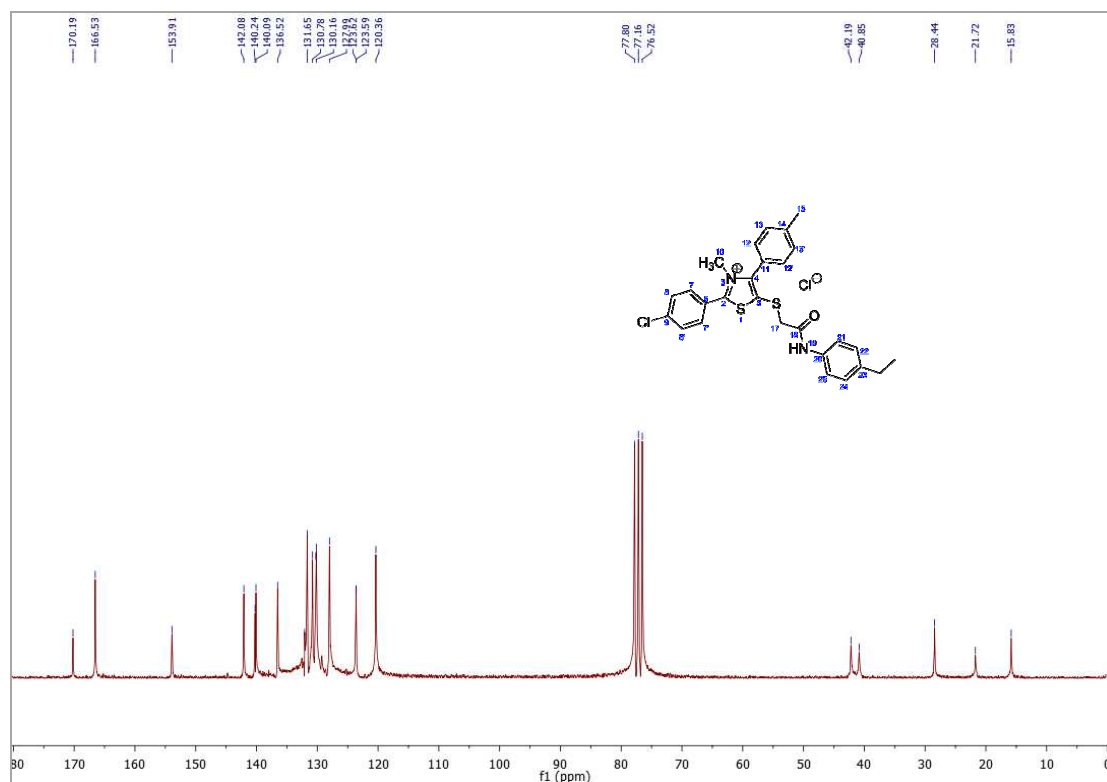
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio - MI-2-A3



ESPECTRO 88 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio (**MI-2-A3**).

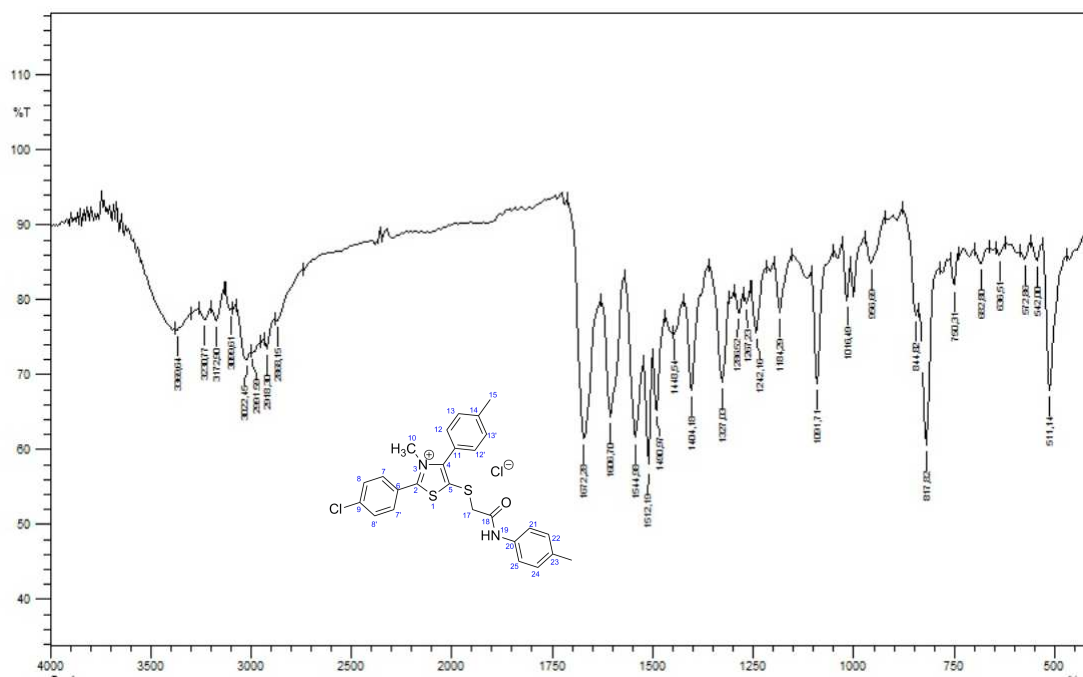


ESPECTRO 89 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio (**MI-2-A3**).

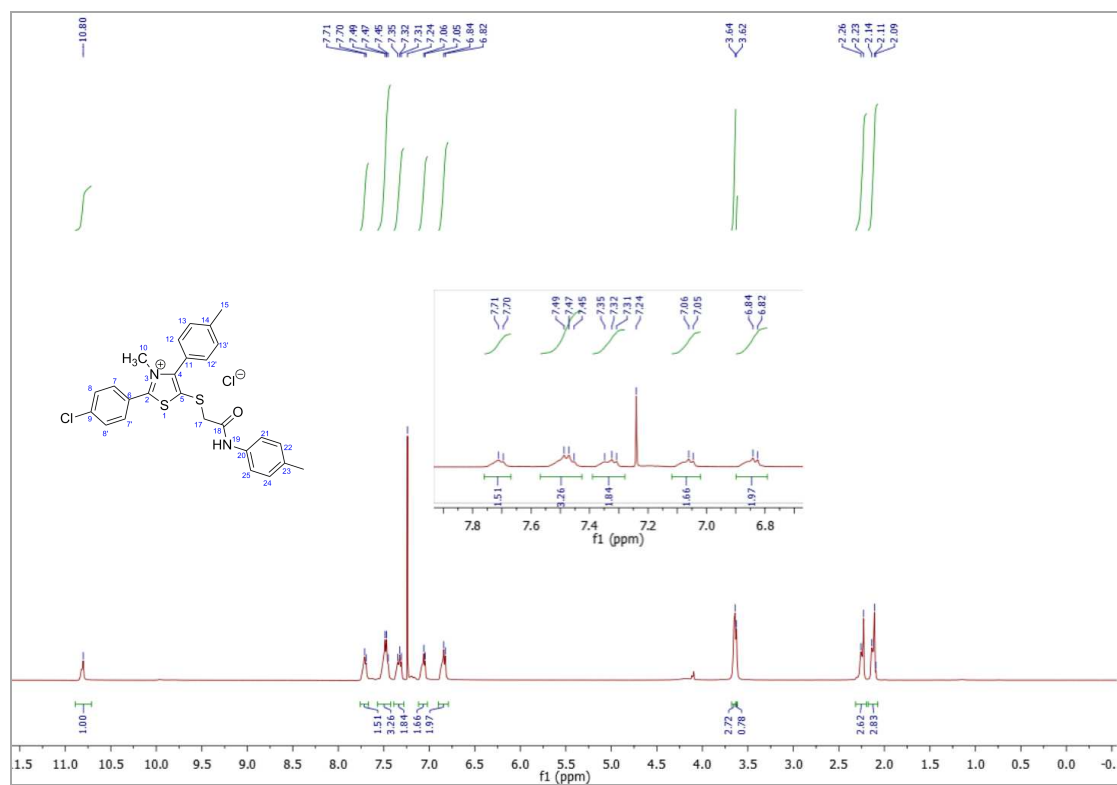


ESPECTRO 90 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-etilfenilacetamida)tio (**MI-2-A3**).

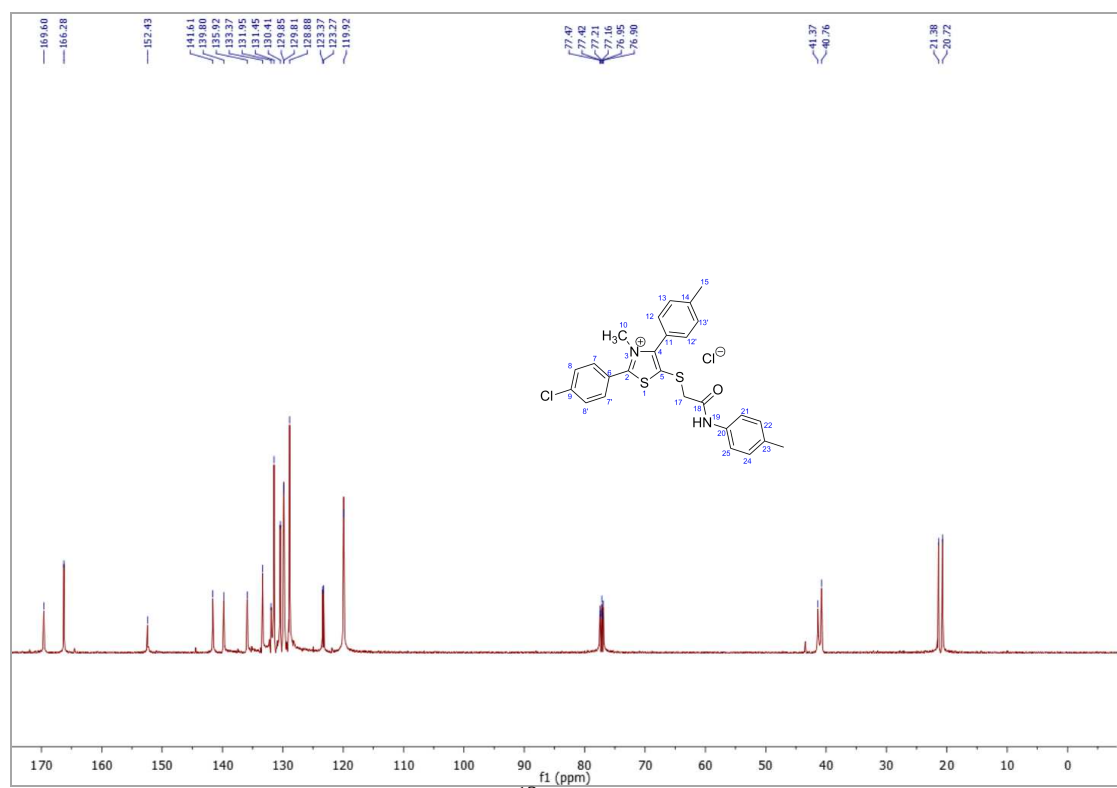
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio - MI-2-A4



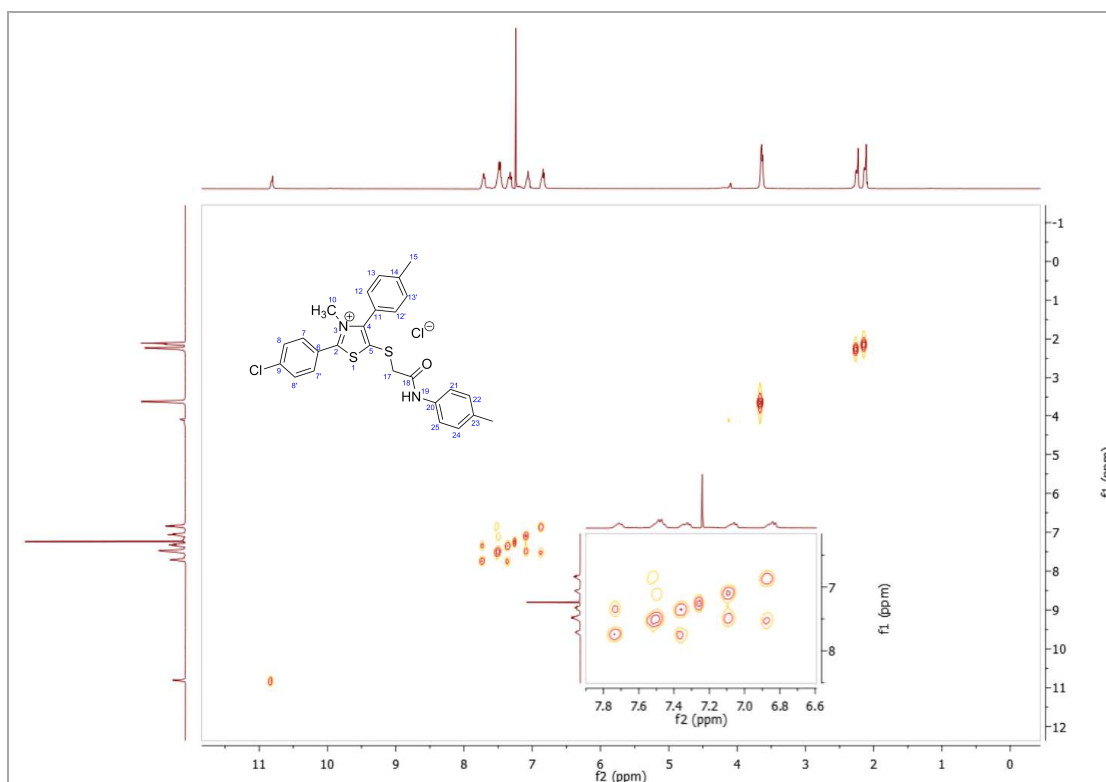
ESPECTRO 91 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-2-A4**).



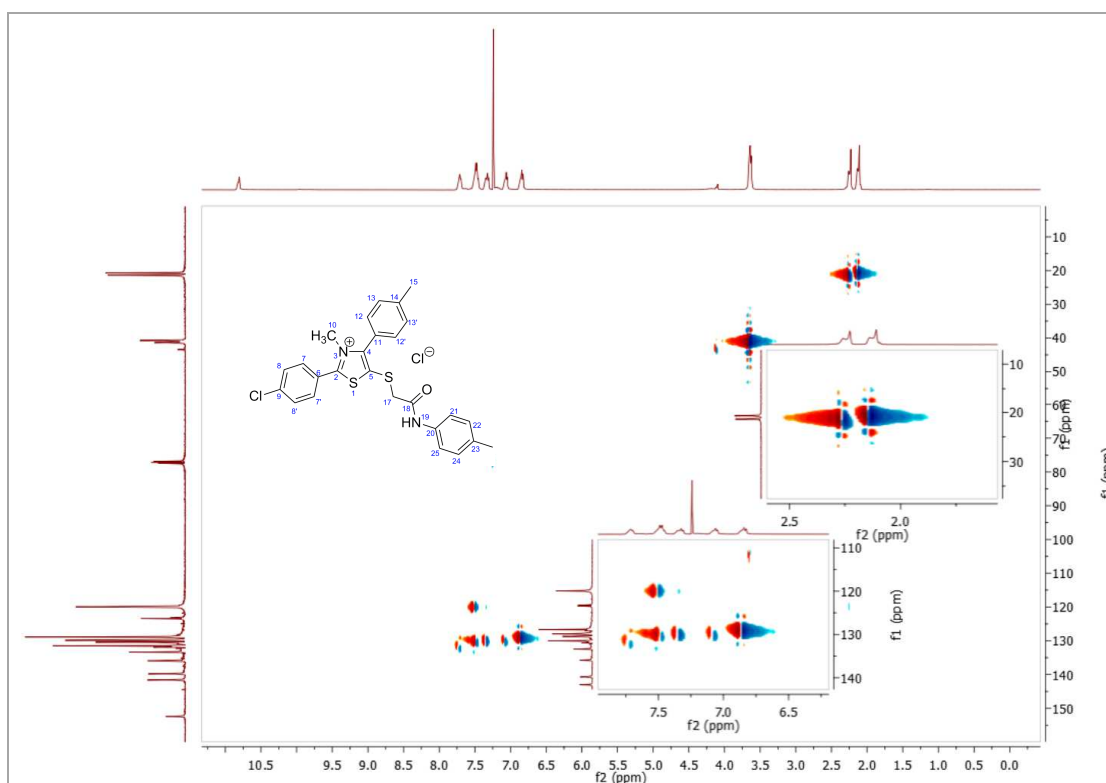
ESPECTRO 92 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-2-A4**).



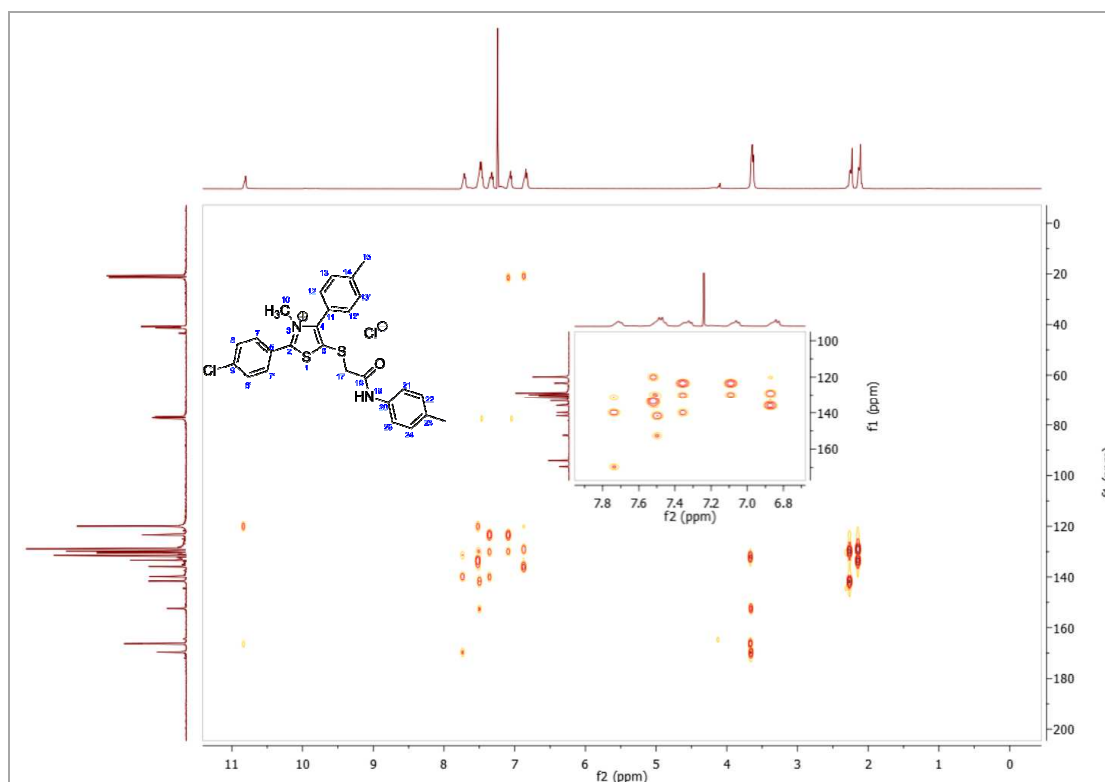
ESPECTRO 93 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-2-A4**).



ESPECTRO 94 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4).

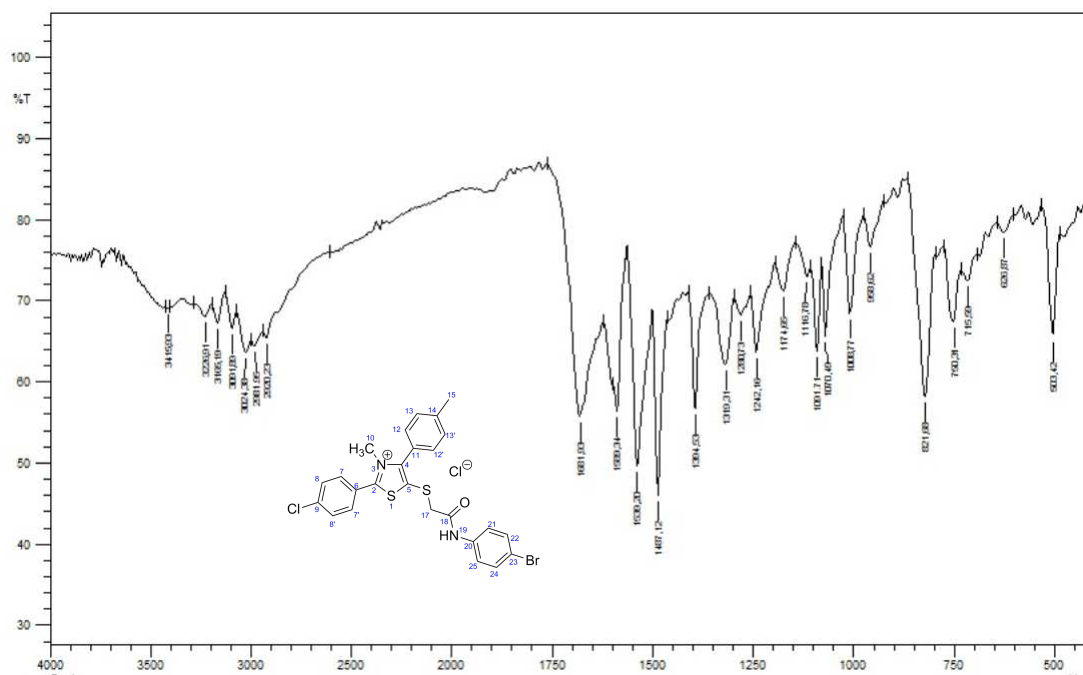


ESPECTRO 95 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (MI-2-A4).

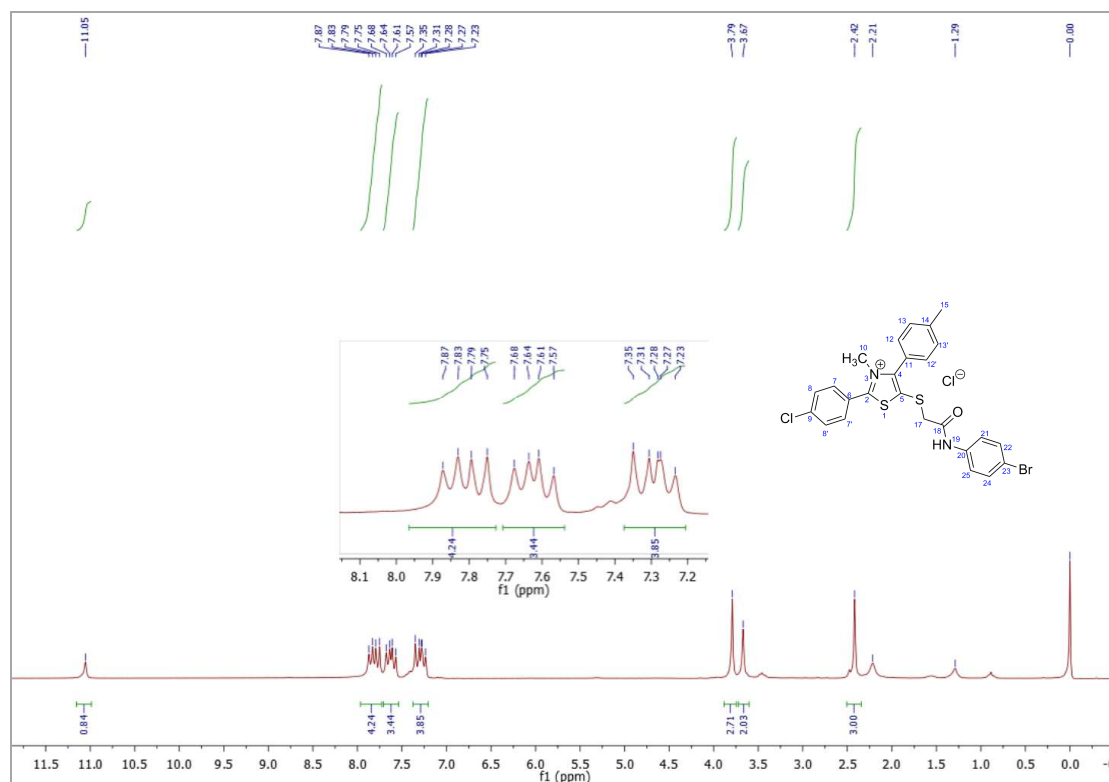


ESPECTRO 96 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metilfenilacetamida)tio (**MI-2-A4**).

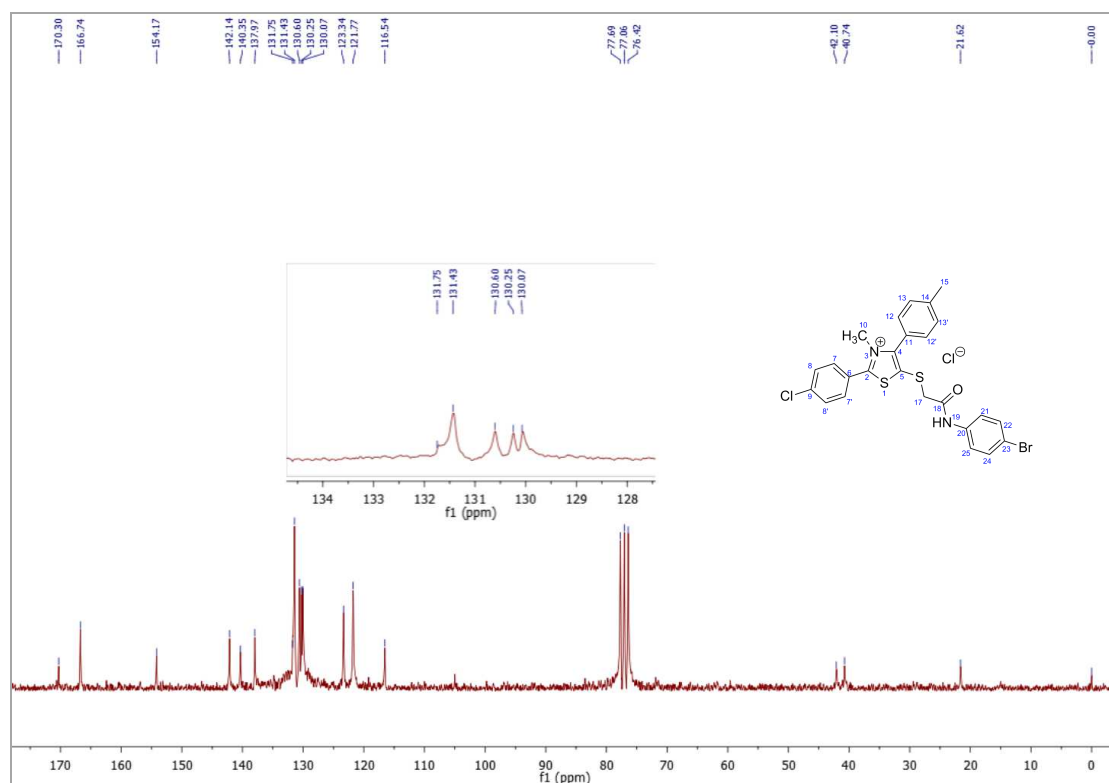
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio - **MI-2-A5**



ESPECTRO 97 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (**MI-2-A5**).

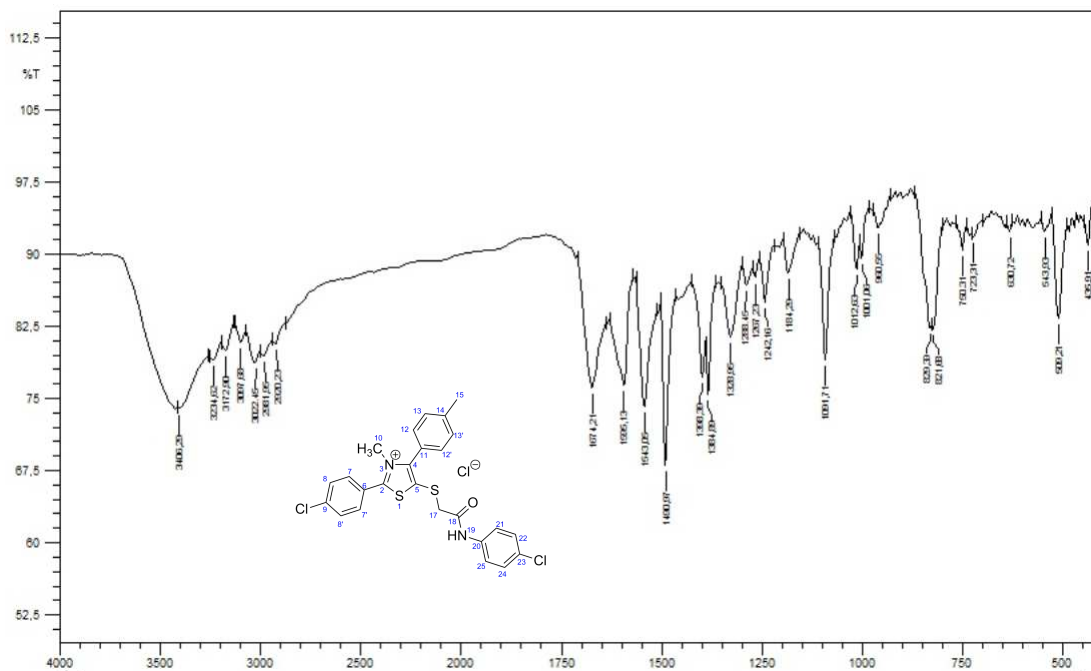


ESPECTRO 98 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (**MI-2-A5**).

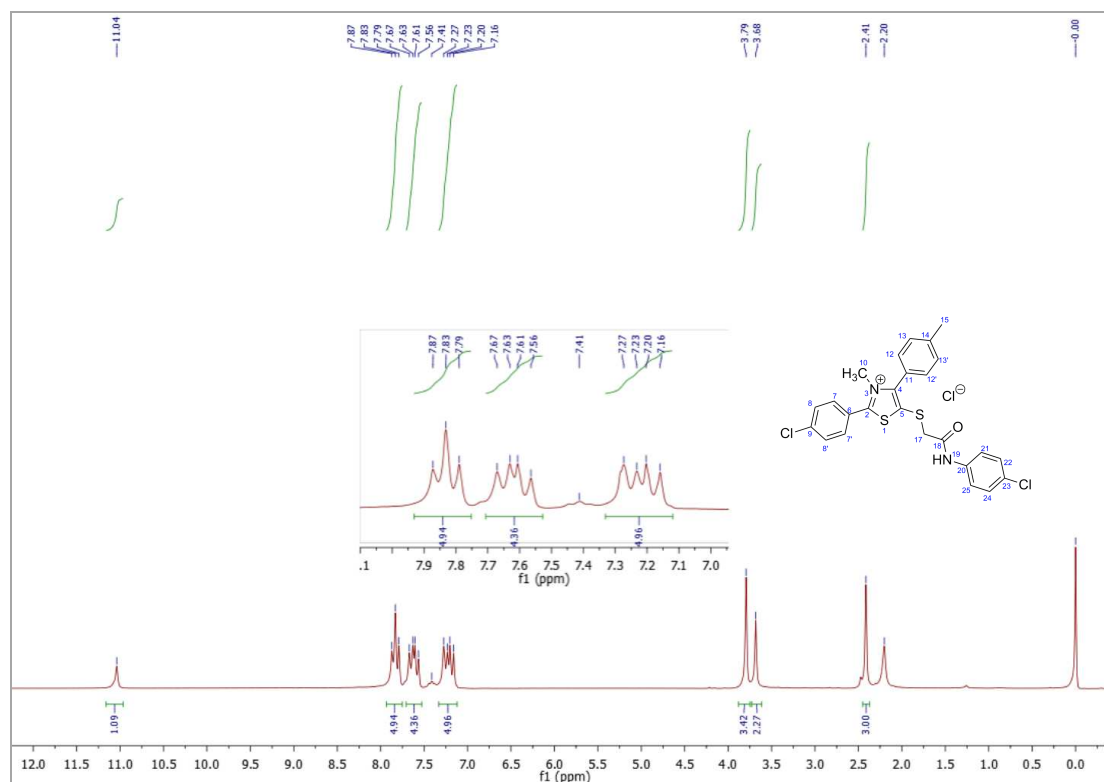


ESPECTRO 99 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-bromofenilacetamida)tio (**MI-2-A5**).

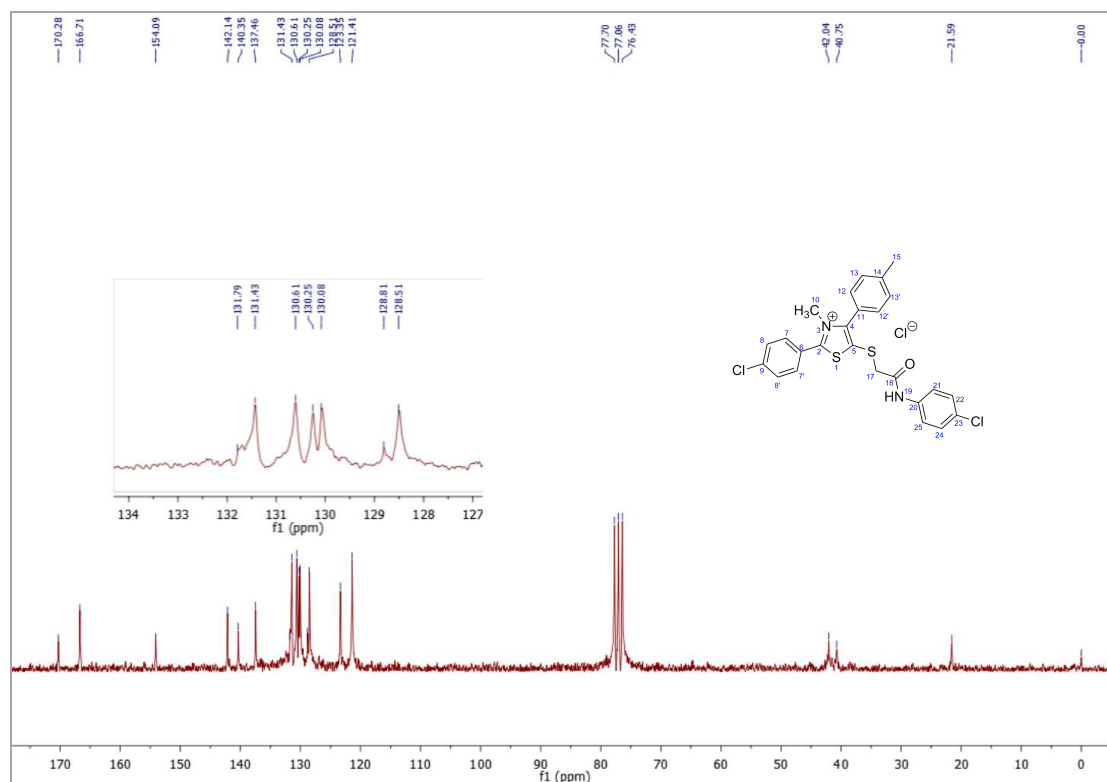
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-clorofenilacetamida)tio - MI-2-A6



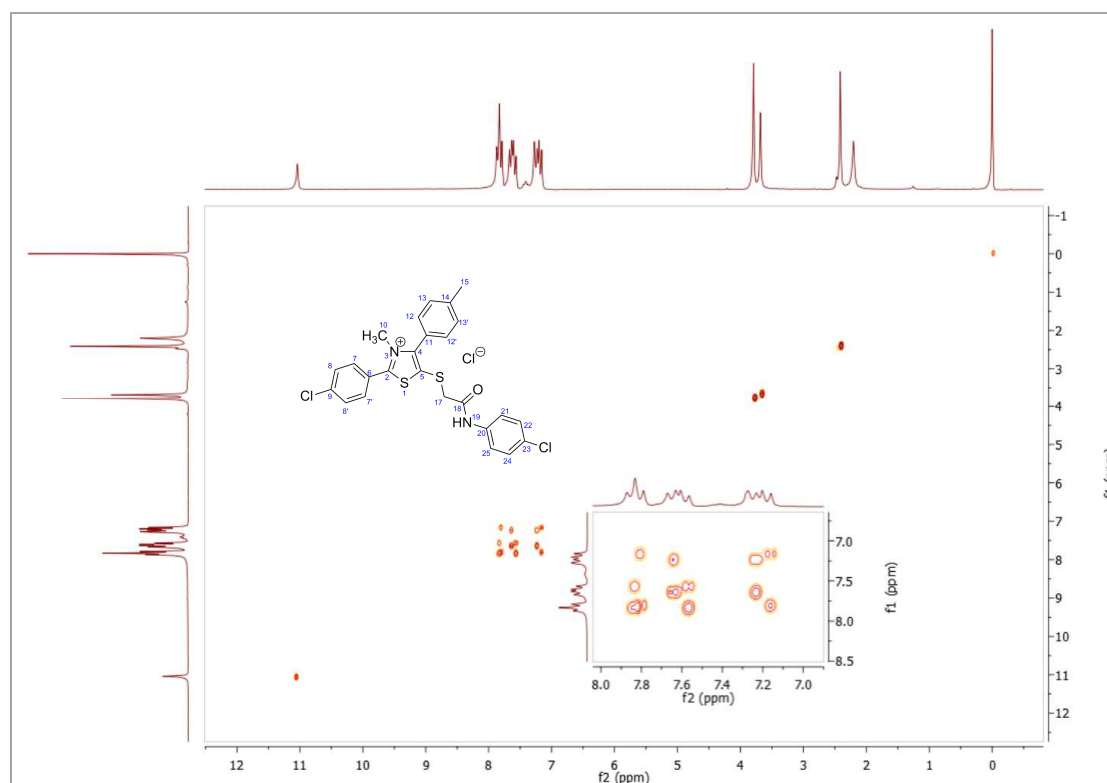
ESPECTRO 100 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-2-A6**).



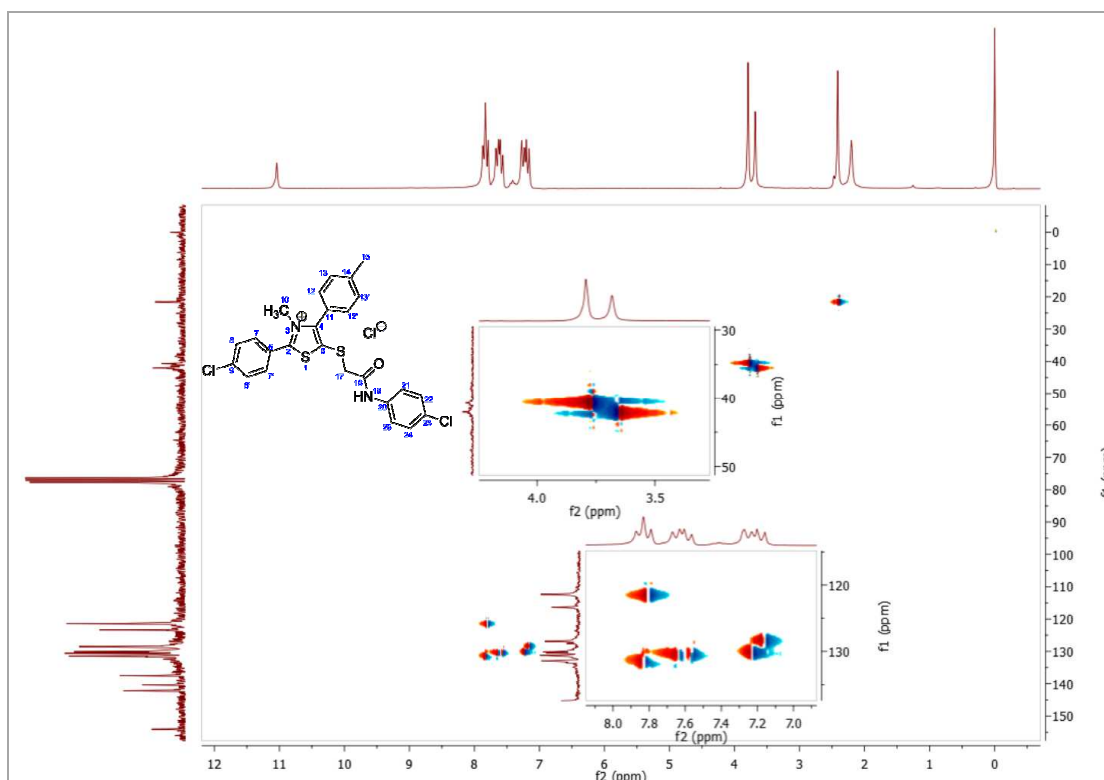
ESPECTRO 101 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-2-A6**).



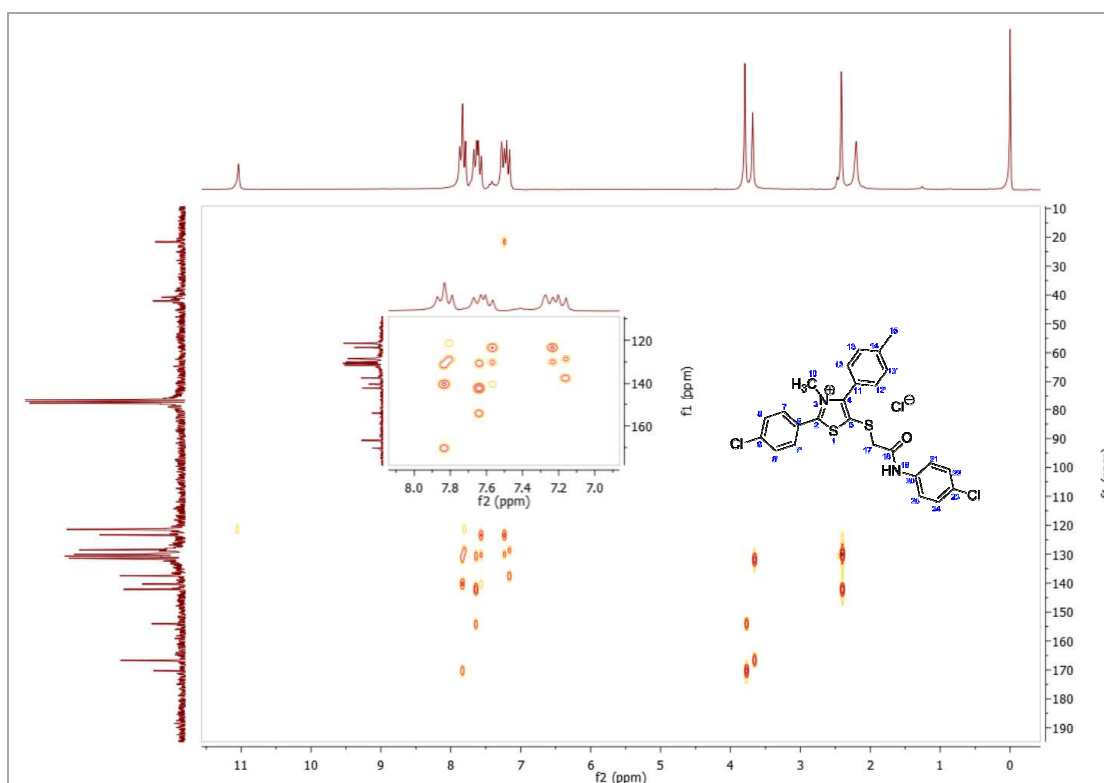
ESPECTRO 102 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6).



ESPECTRO 103 – Espectro de correlação homonuclear (COSY) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6).

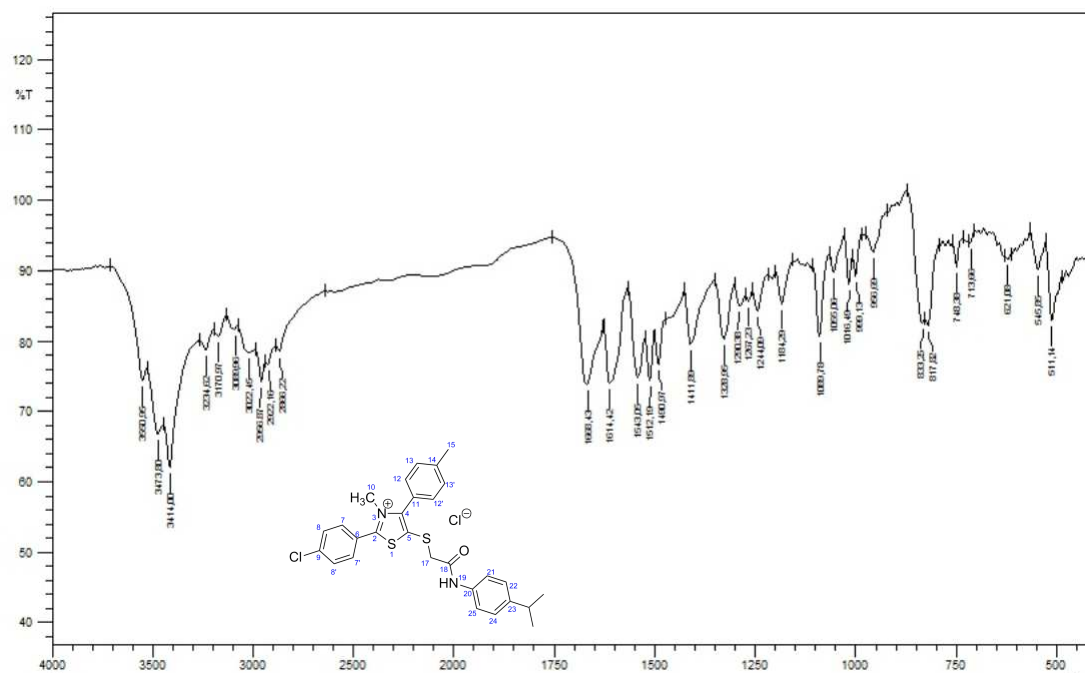


ESPECTRO 104 – Espectro de correlação heteronuclear (HSQC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6).

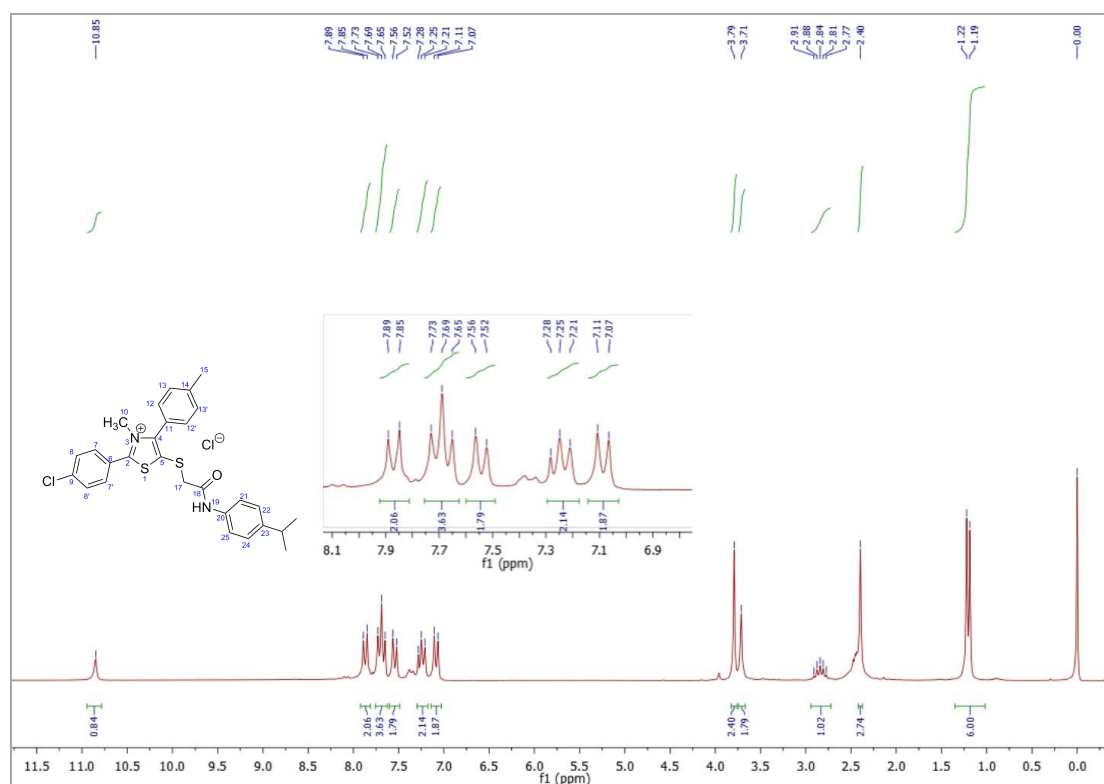


ESPECTRO 105 – Espectro de correlação heteronuclear (HMBC) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-clorofenilacetamida)tio (MI-2-A6).

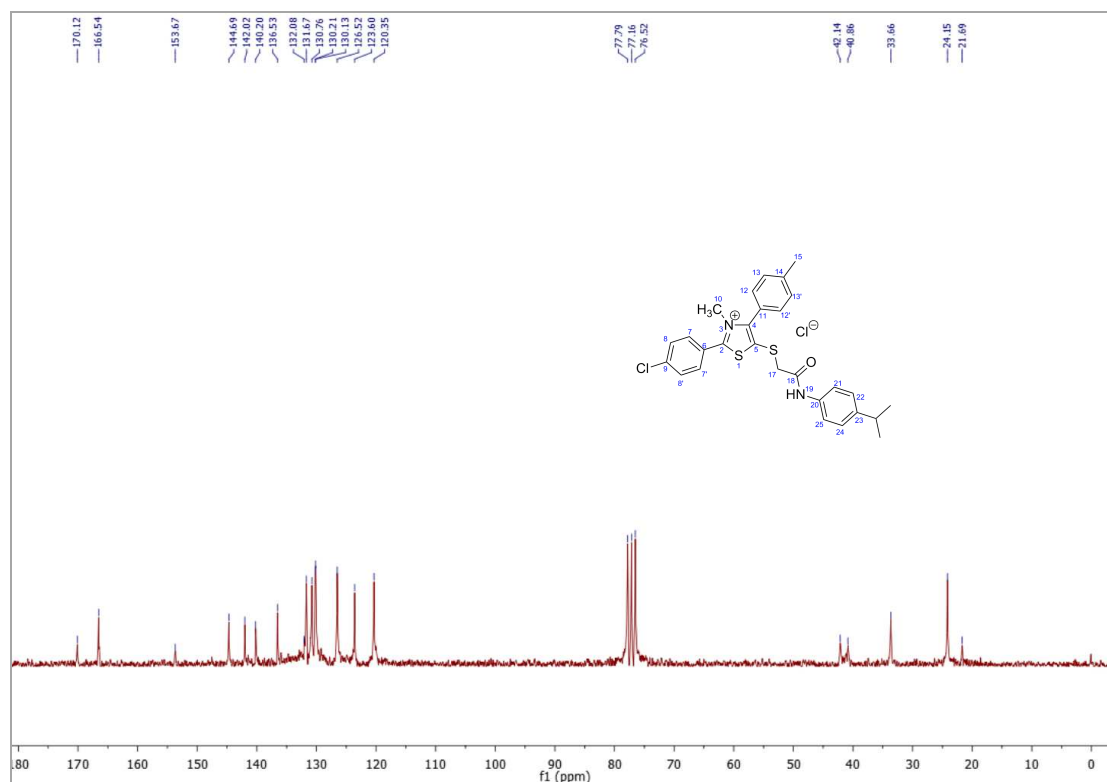
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio - MI-2-A7



ESPECTRO 106 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio (**MI-2-A7**).

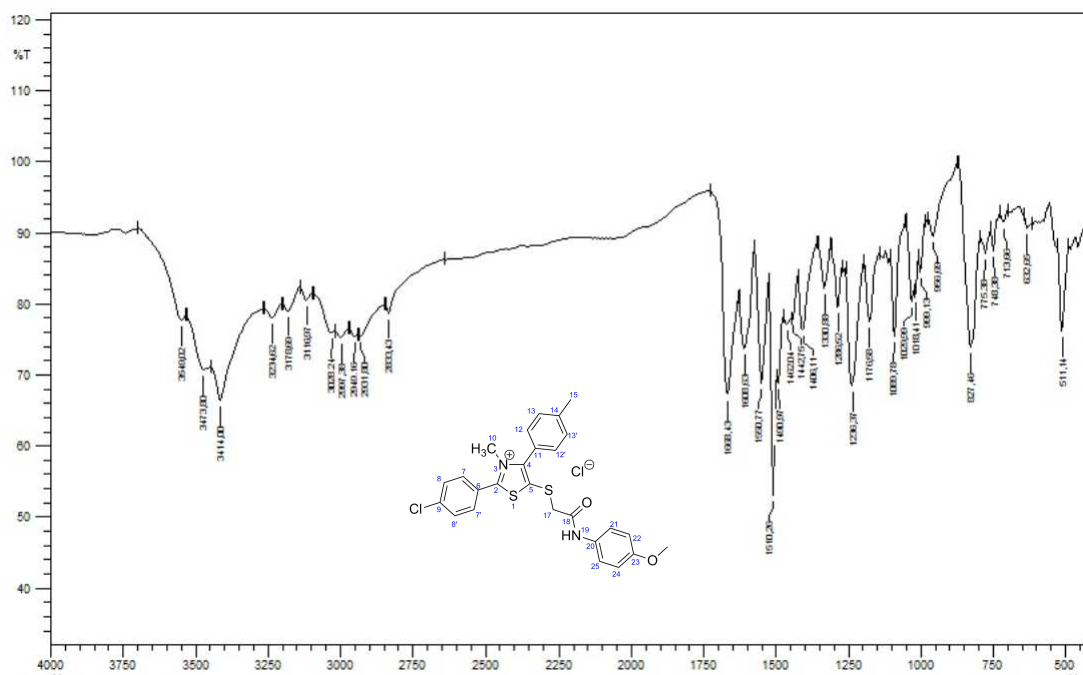


ESPECTRO 107 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio (**MI-2-A7**).

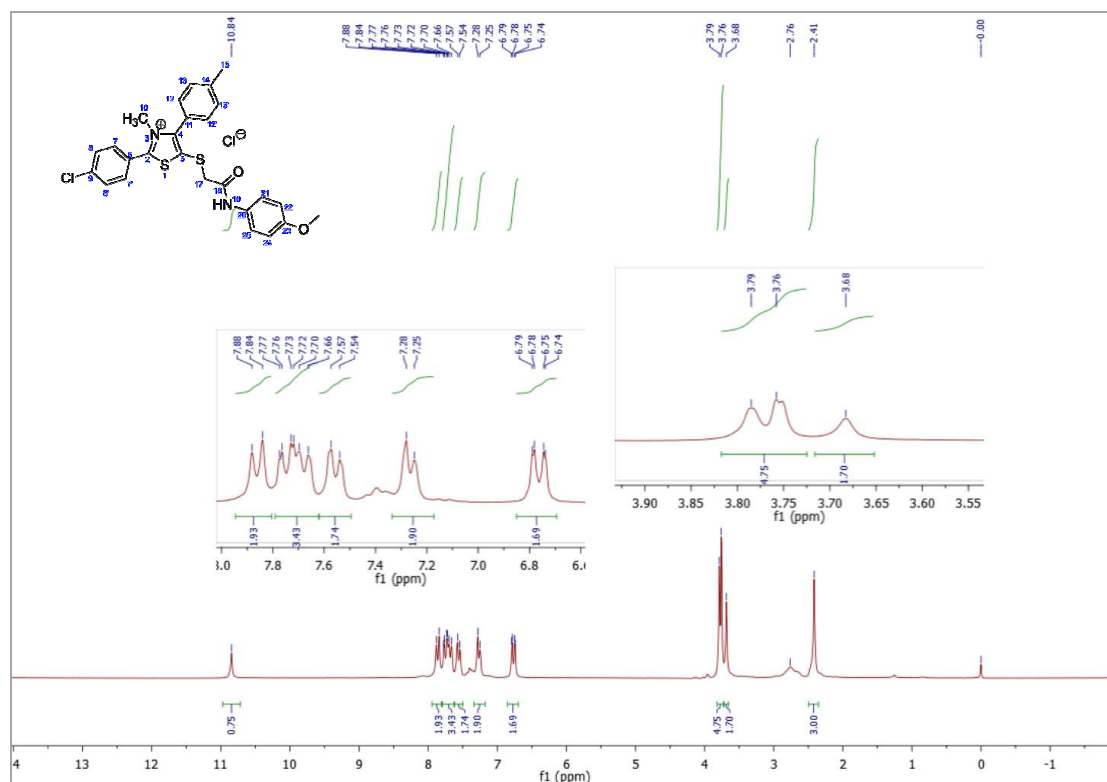


ESPECTRO 108 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-isopropilfenilacetamida)tio (**MI-2-A7**).

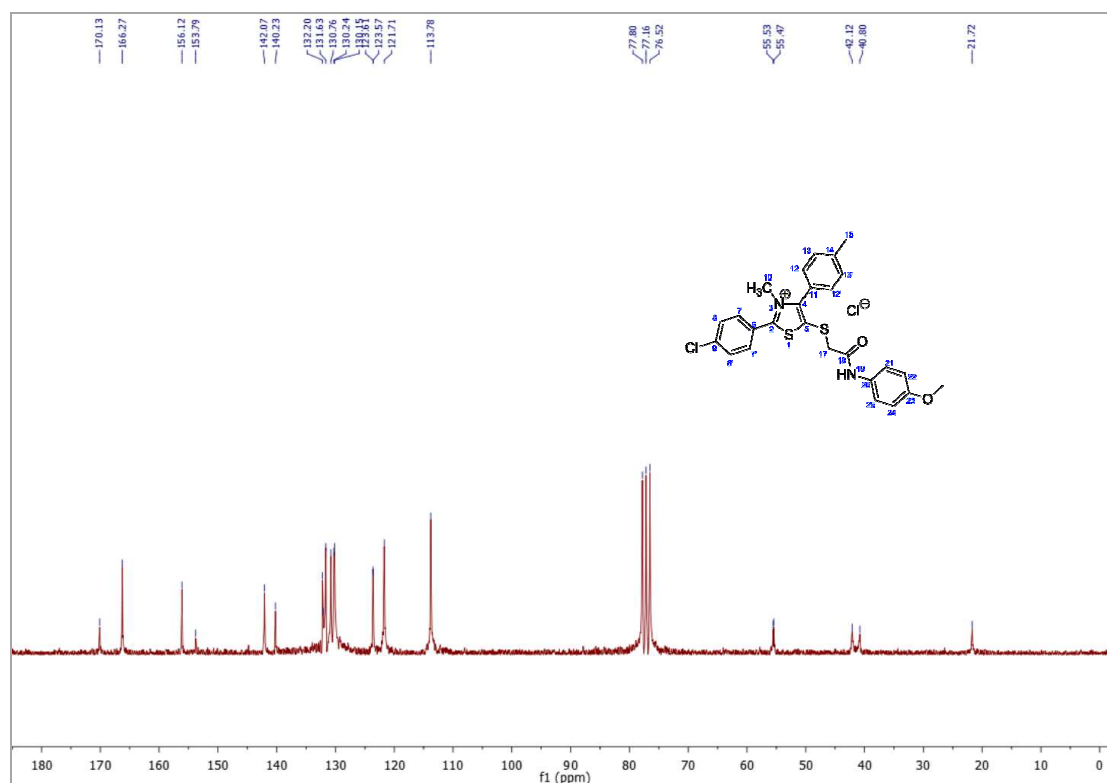
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio - MI-2-A8



ESPECTRO 109 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (**MI-2-A8**).

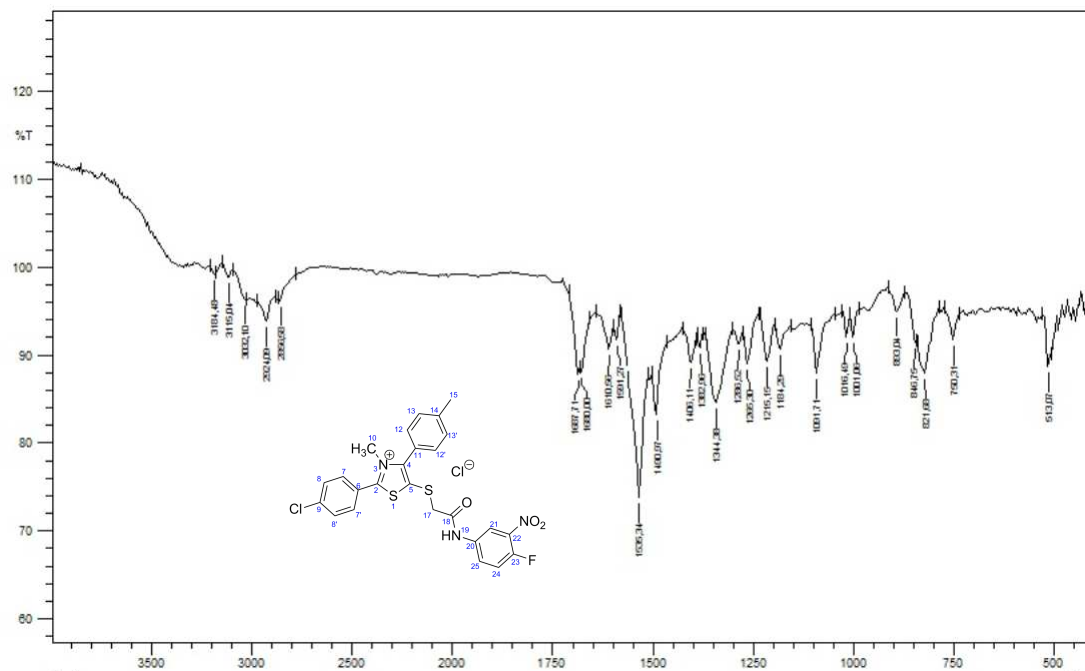


ESPECTRO 110 – Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8).

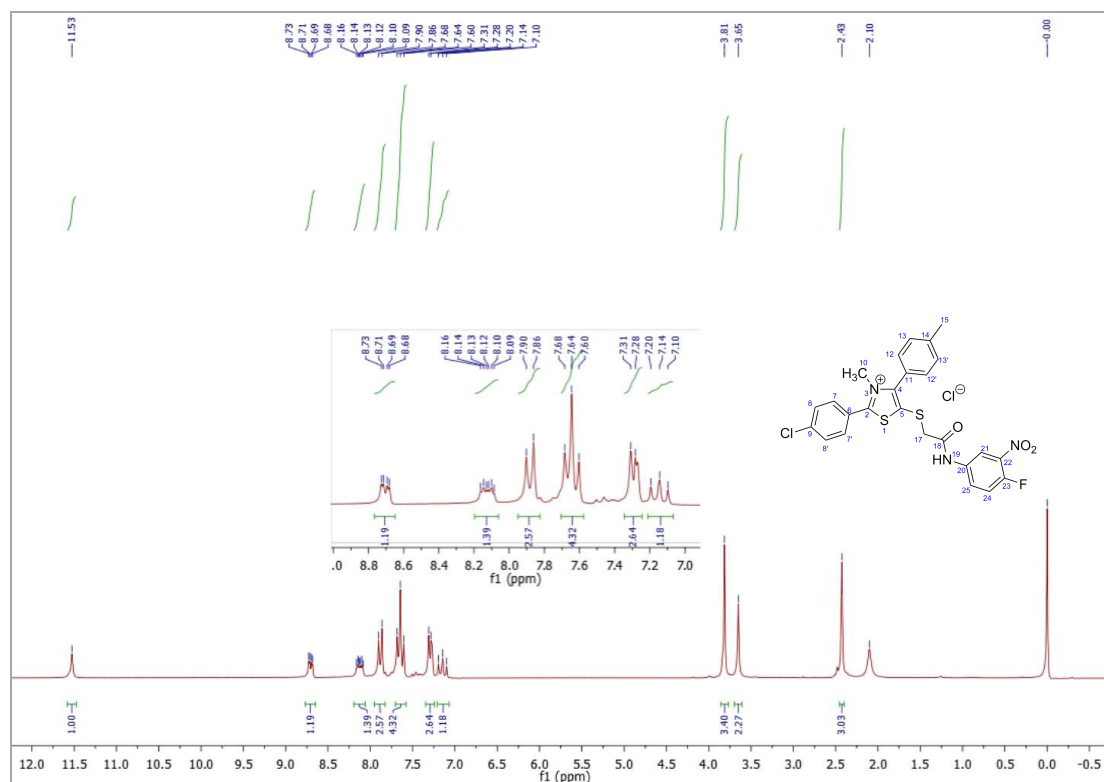


ESPECTRO 111 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*p*-metoxifenilacetamida)tio (MI-2-A8).

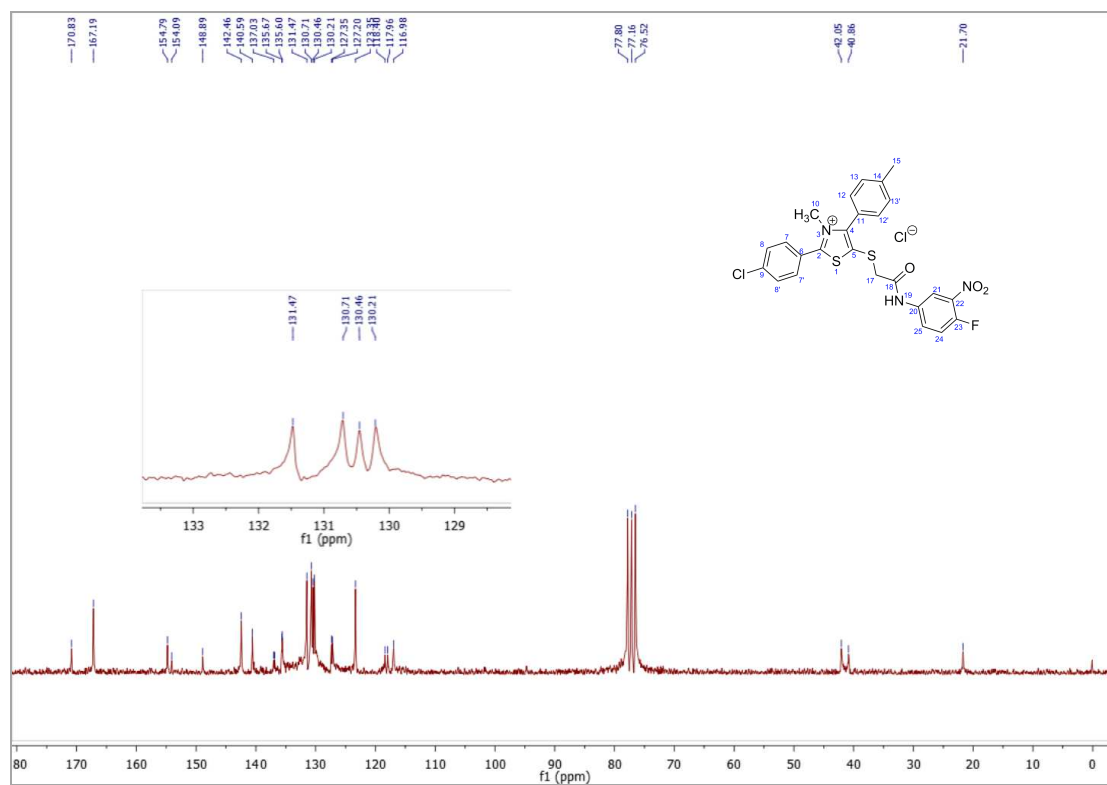
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio - MI-2-A9



ESPECTRO 112 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9).

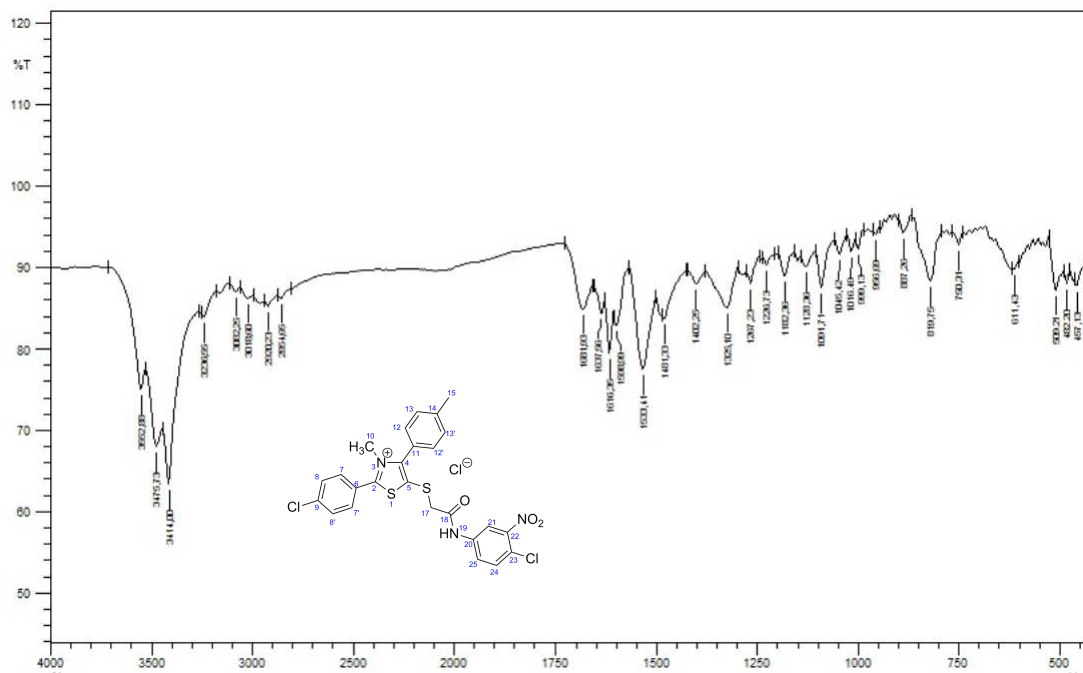


ESPECTRO 113 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (MI-2-A9).

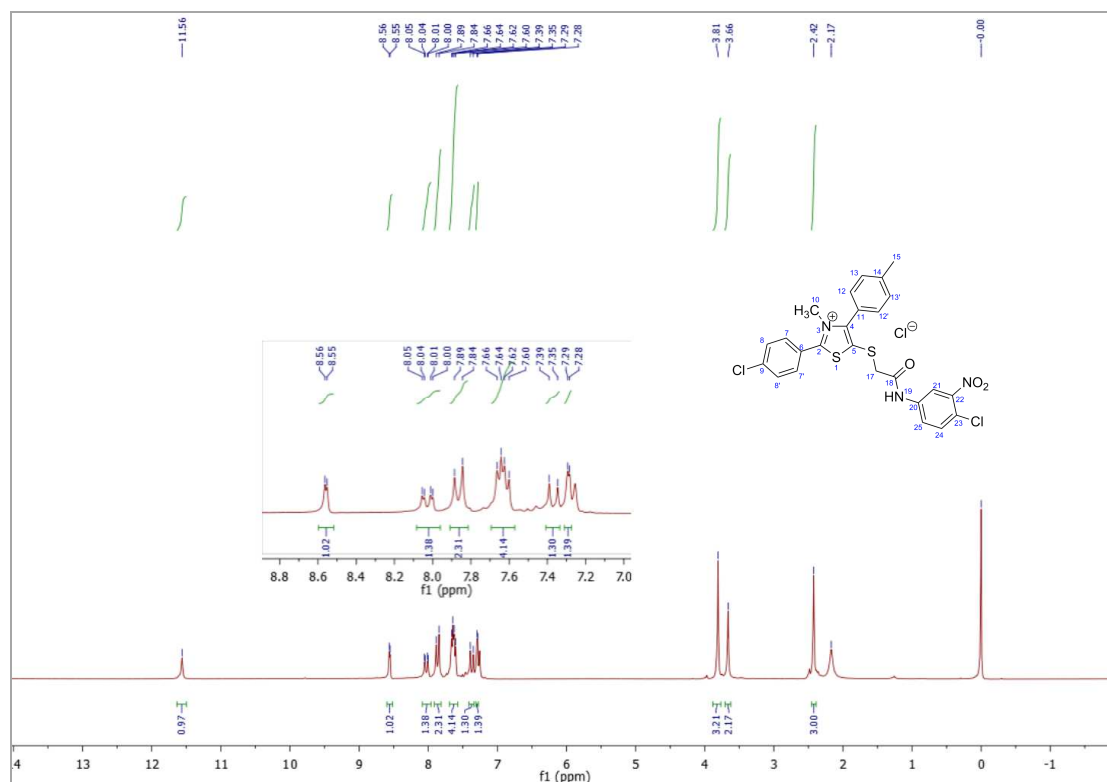


ESPECTRO 114 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m*-nitro-*p*-fluorfenilacetamida)tio (**MI-2-A9**).

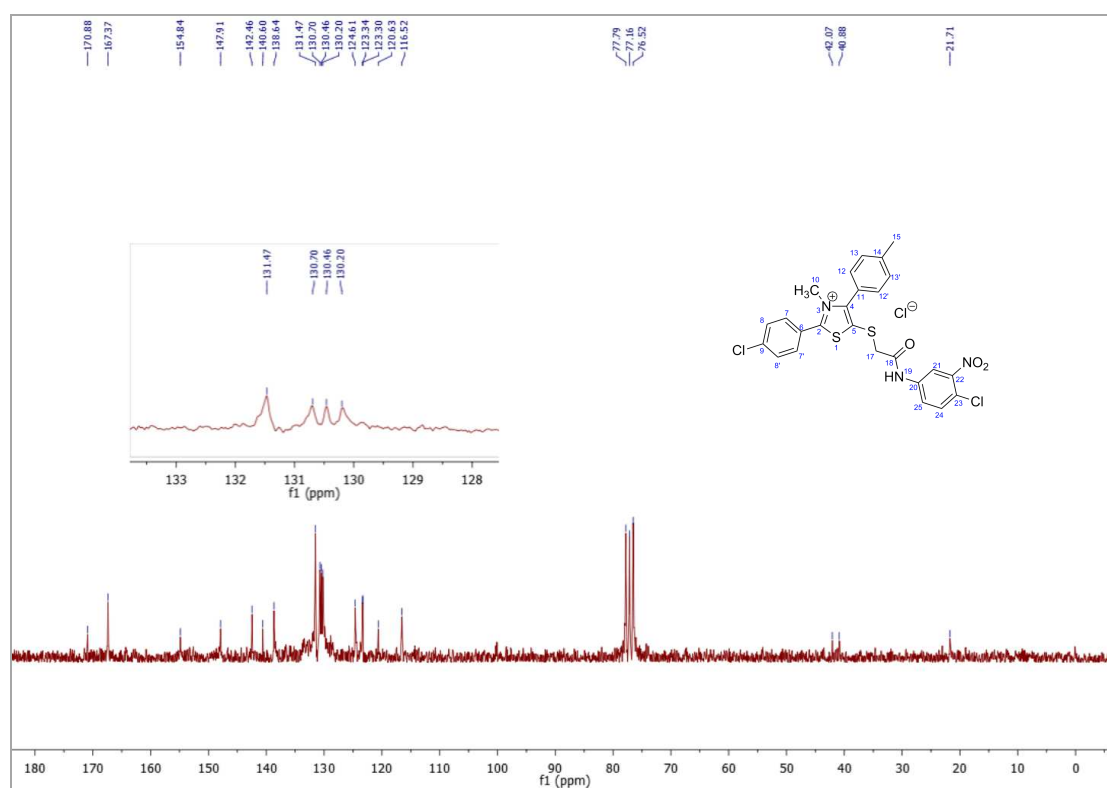
Cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio - MI-2-A10



ESPECTRO 115 – Espectro de IV (KBr) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N-m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-2-A10**).



ESPECTRO 116 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-2-A10**).



ESPECTRO 117 – Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do cloridrato de 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metilfenil)-1,3-tiazólio-5-(*N*-*m*-nitro-*p*-clorofenilacetamida)tio (**MI-2-A10**).

Anexos

Artigo Publicado no Doutorado

J. Braz. Chem. Soc. **2016**

Synthesis and Antifungal Activity Against *Candida* Strains of Mesoionic System Derived From 1,3-Thiazolium-5-thiolate

Isabelle N. Peixoto; Helivaldo D. S. Souza; Bruno F. Lira; Daniele F. Silva; Edeltrudes O. Lima; José M. Barbosa-Filho; Petrônio F. de Athayde-Filho



Ten new mesoionic derivatives from the 1,3-thiazolium-5-thiolate system with substituted acetamides were synthesized, had their potential as new drug evaluated in an *in silico* study and in their activity as antifungal against strains of *Candida albicans*.

<http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160063>

Published online: February 26, 2016.

PDF



Supplementary Information



Synthesis and Antifungal Activity Against *Candida* Strains of Mesoionic System Derived From 1,3-Thiazolium-5-thiolate

Isabelle N. Peixoto,^a Helivaldo D. S. Souza,^a Bruno F. Lira,^a Daniele F. Silva,^b
Edeltrudes O. Lima,^b José M. Barbosa-Filho^b and Petrônio F. de Athayde-Filho^{*a}

^aDepartamento de Química and ^bDepartamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

A series of ten new compounds have been synthesized in satisfactory yields (85-95%) through the treatment of isopropyl mesoionic 1,3-thiazolium-5-thiolate with 2-chloro-*N*-arylacetamides and characterized by elemental analysis, infrared (IR), ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopies. The newly synthesized compounds were evaluated as new drug candidates in *in silico* study and for their antifungal activity against several strains of *Candida albicans*. *In silico* study indicates that no compound has potential to be a new drug while four compounds showed medium to strong activity with minimum inhibitory concentration (MIC) range of 256-1024 µg mL⁻¹.

Keywords: isopropyl mesoionic derivatives, antifungal activity, *in silico*

Introduction

Mesoionic compounds have a special place in medicinal chemistry, as they present a wide range of biological activities such as analgesic, antimicrobial, anti-inflammatory, anticancer, antiplatelet, antihypertensive, trombotic, trypanocidal and leishmanicidal activities.¹⁻⁷ Such applications could be attributed to their peculiar chemical characteristics such as their betainic and planar characters, which allow strong interactions with biomolecules, their relatively small size, and the separation of the electron density (positive in the ring and negative in the exocyclic side chain), giving them amphiphilic properties.⁸

Among all those applications, the antimicrobial activity has been highlighted in the last decades especially due to the development of resistant fungus strains associated with drugs that are no longer effective. Because of this, nowadays, an increase in research for new antimicrobial agents is observed, in an attempt to control the significant increase of fungus infection in recent years, which has resulted in morbidity and mortality.^{9,10}

In the present study, the potential of mesoionic derivatives of 1,3-thiazolium-5-thiolate system (specifically 2-(*p*-chlorophenyl)-3-methyl-4-(*p*-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-(*N*-arylacetamide)thio chloridates) **7a-j**

against five strains of *Candida albicans* was evaluated, as well as their theoretical potential as new drug candidates through *in silico* studies evaluating Lipinski's rule of five, topological surface area (TPSA), solubility (log S), adsorption percentage (%ABS), drug likeness and drug score.

Experimental

Chemistry

All used reagents and solvents were purchased from Sigma-Aldrich, and used without further purification. The purification of compounds mesoionic isopropyl 1,3-thiazolium-5-thiolate **5** and 2-chloro-*N*-arylacetamides **6a-j** were performed by re-crystallization in ethanol and water (1:1). The structures of the new compounds **7a-j** were confirmed by elemental analysis on a Carlo Erba EA1110 elemental analyzer; infrared spectra (IR) on a Shimadzu IRPrestige-21 FTIR spectrometer (using KBr pellets); ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra obtained on a Varian Mercury 200 MHz; and melting range on an MQAPF-3 hotplate. Deuterated chloroform (CDCl₃) was used as the solvent and tetramethylsilane (TMS) was used for the internal standard. Chemical shifts (δ) were measured in parts per million (ppm), and the coupling constants (*J*) in hertz (Hz).

*e-mail: athayde-filho@quimica.ufpb.br

Intermediate compounds - synthetic procedures

All intermediate compounds **2-6**, although not unprecedented, were isolated and characterized (Supplementary Information). Their synthetic procedures are described as follows:

N-Methyl-*C*-*p*-isopropylphenylglycine **2**¹¹

Potassium cyanide (16.5 g, 250 mmol) and methylammonium chloride (16.87 g, 250 mmol) were dissolved in 100 mL of distilled water and left under vigorous stirring until complete dissolution. Then, *p*-isopropylbenzaldehyde (37 g, 250 mmol), previously dissolved in 100 mL of methanol, was slowly added into the aqueous solution. After 2 h, 250 mL of water and toluene were added in the mixture. The organic phase was washed with distilled water and extracted with 6 mol L⁻¹ HCl (3 × 100 mL). The combined acid extract was refluxed for 8 h giving the desired product (white crystals on cooling).

N-*p*-Chlorobenzoyl-*N*-methyl-*C*-*p*-isopropylphenylglycine **3**¹¹

N-Methyl-*C*-*p*-isopropylphenylglycine **2** (2.0 g, 9.66 mmol) was dissolved in 50 mL of 10% NaOH aqueous solution and left under vigorous stirring for 2 h. Still under stirring, *p*-chlorobenzoyl chloride (2.01 g, 9.66 mmol) was dropwise added and the system was left stirring for another 2 h. Then, the reaction mixture was neutralized with 10% HCl aqueous solution and extracted with chloroform (3 × 300 mL). The organic phase was concentrated under reduced pressure giving a sticky white mass.

Mesoionic 2-(*p*-chlorophenyl)-3-methyl-4-(*p*-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate **5**¹¹

N-*p*-Chlorobenzoyl-*N*-methyl-*C*-*p*-isopropylphenylglycine **3** (0.5 g, 1.4 mmol) was dissolved in 5.0 mL of acetic anhydride and heated, with stirring, at 55 °C for 1 h. After this time, 10 mL of carbon disulfide were added and heated at the same temperature for another hour. At this point, the reaction mixture had a reddish color characteristic of mesoionic compounds. The system was left under light protection for 48 h and then was concentrated at reduced pressure to remove the excess of carbon disulfide. A solution of 10% NaOH aqueous solution was added until the precipitation of the mesoionic (red solid), which was recrystallized in a mixture of ethanol/water, giving orange-red crystals.

2-Chloro-*N*-arylacetamides **6a-j** - general procedure¹²

In an ice bath, substituted aniline (20 mmol) was dissolved along with triethylamine (24 mmol) in 20 mL of

dichloromethane (DCM) at 0 °C, and then 2-chloroacetyl chloride (24 mmol) was slowly added. The ice bath was removed and the reaction was kept stirring for 20 h at room temperature. After this time, the reaction mixture was concentrated at reduced pressure, the residue was washed with cold water (3 × 20 mL) and the precipitate was filtered. The product was recrystallized with ethanol/water.

General procedure for the preparation of ten newly synthesized compounds - 2-(*p*-chlorophenyl)-3-methyl-4-(*p*-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-(*N*-arylacetamide)thiochloridates **7a-j**

Mesoionic 2-(*p*-chlorophenyl)-3-methyl-4-(*p*-isopropylphenyl)-1,3-thiazolium-5-thiolate **5** (278 mmol) was dissolved in hot ethanol and then 2-chloro-*N*-arylacetamides **6a-j** (278 mmol) were added. The system was refluxed for 4 h and then concentrated at reduced pressure, giving a yellow-orange solid.

Antifungal activity

Microorganism

The microbiological assays used five strains of *Candida albicans* (American Type Culture Collection (ATCC) 76645, ATCC 76485, LM 178, LM 615 and LM 37) acquired from Instituto Adolfo Lutz, São Paulo-SP, and Laboratórios de Micologia e Microbiologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil. The fungal strains were maintained in appropriate medium, Sabouraud dextrose agar (SDA) (Difco Laboratories), and stored at 4 and 35 °C. The suspension of microorganisms was prepared according to the 0.5 McFarland scale tube, and adjusted by means of spectrophotometry (Leitz-Photometer 340-800) to 90% transmittance (530 nm) corresponding to approximately 10⁶ colony forming unit (CFU) mL⁻¹.¹³⁻¹⁵

Culture medium

The maintenance of strains and antifungal activity assays were performed in SDA and Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 broth (Acumedia), which were prepared and used according to the manufacturer's instructions.

Determination of minimum inhibitory concentration (MIC)

MIC was determined in duplicate by the micro dilution method, using 96 well microtiter plates with background in a "U". To each well of the plate were added 100 µL of doubly concentrated SDA liquid medium. Then, 100 µL of the product solution (also doubly concentrated) were

dispensed into the wells of the first line of the plate. By means of serial dilution at a ratio of two, we obtained concentrations from 1024 to 8 $\mu\text{g mL}^{-1}$, so that in the first row of the plate was the highest concentration, and in the last, the lowest concentration. Finally, 10 μL of inoculum were added to the wells where each column of the plate referred specifically to a strain. The same was also done in the culture medium with fungal drug fluconazole (100 $\mu\text{g mL}^{-1}$) as a comparative measure with those obtained by the tested substances. The plates were sealed and incubated at 35 °C for 24–72 h. For each strain, the MIC was defined as the lowest concentration able to inhibit fungal growth visually observed in the wells, when compared to the control. All tests were performed in triplicate, and the results were expressed as the geometric mean of the MIC values obtained in the three trials.^{16,17}

Results and Discussion

Chemistry

The synthesis of the new mesoionic derivatives from the 1,3-thiazolium-5-thiolates systems **7a–j** was carried out in five synthetic stages, which are outlined in Scheme 1.

The first step was to synthesize the mesoionic 2-(*p*-chlorophenyl)-3-methyl-4-(*p*-isopropylphenyl)-1,3-

thiazolium-5-thiolate **5** following a well-known route of four stages:¹¹ first, *N*-methyl-*C*-*p*-isopropylphenylglycine **2** was obtained via Strecker reaction of *p*-isopropylbenzaldehyde **1** with potassium cyanide and methylammonium chloride, followed by its aroylation to give *N*-*p*-chlorobenzoyl-*N*-methyl-*C*-*p*-isopropylphenylglycine **3**. Then, the free base mesoionic compounds were obtained via cyclodehydration by acetic anhydride (**4**), cycloaddition and 1,3-dipolar cycloreversion induced by CS_2 with CO_2 elimination (**5**).

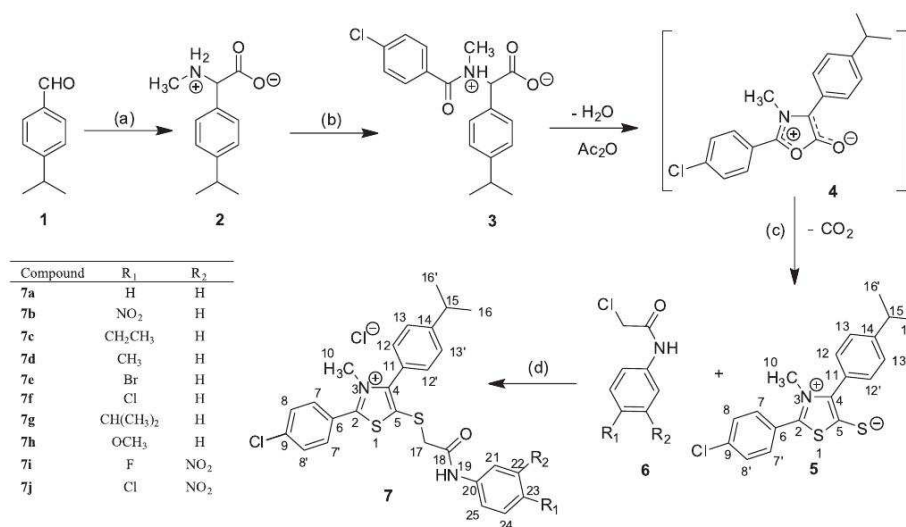
Then, substituted acetamides **6** were synthesized via conversion of various amines with 2-chloroacetyl chlorides in basic medium and dichloromethane as solvent.¹² The last step was the mesoionic **5** conversion in its respective salt **7** by treatment with the synthesized substituted acetamides.

The ten novel synthesized compounds **7a–j** contained varied electron-donating and electron-withdrawing groups linked to the aromatic ring (*p* or *m*-position) at the acetamide portion (Scheme 1).

Characterization of the final product

The structures of the compounds were fully characterized and confirmed by using various spectral techniques (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR-attached proton test (APT)).

The ^{13}C NMR-APT spectra for all derivatives **7a–j** presented 20 signals when $\text{R}_2 = \text{H}$ (**7a–h**) and 22 signals



Scheme 1. Synthetic route for the synthesis of new mesoionic derivatives **7a–j**. Reagents and conditions: (a) (i) KCN, $\text{CH}_3\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$, stirring (2 h), (ii) HCl (6 mol L^{-1}), reflux (6 h); (b) *p*-chlorobenzoyl chloride, NaOH (10%), stirring (24 h); (c) CS_2 , reflux (2 h); (d) EtOH, substituted acetamide, reflux (4 h).

when $R_2 \neq H$ (**7i,j**). Those signals were attributed as follows: four signals in aliphatic region, three downward and one upward as two of trihydrogenated carbons (C-10, C-16 and C-16'), two sp^3 , one mono hydrogenated (C-15) and another bihydrogenated (C-17). In **7c** and **7g**, two more signals appeared in this region due to ethyl and isopropyl radicals, respectively, whereas in **7d** and **7h** one more signal was identified due to methyl and methoxy radicals, respectively. Twelve signals in aromatic region for those with $R_2 = H$ (**7a-h**) - seven monohydrogenated and five non-hydrogenated aromatic sp^2 for **7a** and six monohydrogenated and six non-hydrogenated aromatic sp^2 for **7b-h** - appeared as well. Fourteen signals in aromatic region for those with $R_2 \neq H$ (**7i,j**) - seven monohydrogenated and seven non-hydrogenated aromatic sp^2 - were also found. Still in the aromatic region four upward signals appear: one signal characteristic of C=O amide group (C-18) and three signals of the mesoionic ring (C-2, C-4 and C-5).

Despite the challenge, the assignments of the mesoionic ring carbon atoms (C-2, C-4 and C-5), are of special importance to elucidate the mesoionic structure unequivocally and were determined based on literature data.^{18,19} As **5** is a classical mesoionic compound, C-2, C-4 and C-5 present chemical shifts (δ 152, 142 and 160 ppm, respectively) characteristic of a region influenced by a great charge distribution: a negative charge around C-4 and the sulfur side chain, leaves C-5 twice deshielded, while C-4, besides the intense negative charge due to the electron delocalization, presents lower chemical shift than the expected due to the shield caused by the electron-donating group attached to the benzene ring. Also, C-2 is highly deshielded due to the electron delocalization and the positive charge located in the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) region between electronegative elements as the nitrogen atom (N-3), sulfur (S-2) and the benzene ring, all attached to C-2.

When converting the mesoionic compound into its salts, the compound chemical structure changes: the side chain sulfur loses the resonance distributed in the highest occupied molecular orbital (HOMO) region, a double bond is formed between C-4 and C-5, and the negative charge and the electron delocalization between those two atoms no longer exist. This change results in a considerable shielding effect into C-5, decreasing the chemical shift to approximately δ 131-137 ppm. A similar effect is observed in C-2, however, now, it is the opposite: a deshielding effect caused by a slightly higher amount of positive charge density, resulting in an increase in chemical shift to approximately δ 170 ppm. C-4 also suffers with this conversion: the side chain sulfur pushes a pair of electron

to the carbon chain, then this pair of electron enters into resonance with the benzene ring which results in a positive mesomeric effect (M+). With this, the side chain is polarized, C-4 becomes more deshielded and its chemical shift increases to the range of δ 152-155 ppm.

The ^1H NMR spectra presented in the aliphatic region two intense singlets with δ 1.19-1.27 ppm with integral for six hydrogens (H-16 and H-16'), one septet with δ 2.22-2.97 ppm integrating for one hydrogen (H-15), both from the isopropyl group, two singlets with δ 3.60-3.95 ppm with integral for two and three hydrogens, respectively (H-17 and H-10). In **7c**, due to $R_1 = CH_2CH_3$, the CH_3 and the CH , from the isopropyl group, appear as a double doublet and a multiplet, respectively. In **7d**, one more signal appears as a singlet around δ 2.25 ppm due to the methyl group from the $R_2 = CH_3$. In **7g**, the integrals for the isopropyl group (H-15, H-16 and H-16') are for twelve hydrogens for CH_3 and two hydrogen for CH due to $R_1 = CH(CH_3)_2$. In **7h**, one more signal appears around δ 3.75 ppm with integral for three hydrogens from the methoxy group in R_1 . An expansion of spectrum in the aromatic region and absorptions analysis of the free base mesoionic from the literature¹⁵ and from the 2-chloro-*N*-arylacetamides **6a-j** were indispensable to elucidate all the aromatic hydrogens. For all compounds, a singlet around δ 10.81-11.61 ppm with integral for one hydrogen concerning the amide hydrogen (H-19) is observed.

Although the IR spectra are not very helpful to elucidate mesoionic structures, they are helpful to identify the presence of groups that could be characteristic of these systems.

In the IR spectra of all mesoionic derivatives, it is possible to observe the total disappearance of the C-S⁻ band (around 1290 cm^{-1}) in the mesoionic free base **5** and C_{alk}-Cl band (around 1200-1300 cm^{-1}) in the substituted acetamides **6**, which indicate the conversion of the mesoionic free base **5** in its respective salt **7**.

In all compounds **7a-j**, the presence of NH group was indicated by multiple bands in the 3427-3181 cm^{-1} region, resulted from the free stretching and the out-of-plane NH wagging in the 800-700 cm^{-1} region. C=O absorption appears around 1670 cm^{-1} due to aromatic group linked to the amide portion. The presence of aromatic group was indicated by C-H stretching around 3170-3003 cm^{-1} along with out-of-plane C-H bending around 1090-820 cm^{-1} ; 2999-2860 cm^{-1} , aliphatic group by C-H stretching; 1612 and 1483 cm^{-1} , C=C and C=N stretchings of aromatic and mesoionic rings, respectively; and 1492-1408 cm^{-1} , N-C stretching of N-CH₃.

The nitro-aromatic group in *meta* and *para* positions of **7b**, **7i** and **7j** compounds is confirmed by two strong

stretchings, one around 1542 and 1513 cm^{-1} , due to asymmetric deformation, and another around 1351 and 1334 cm^{-1} , due to symmetric deformation of the N=O bond. The chlorine atom bonded in *para* position of aromatic ring is indicated by the $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$ absorption around 1118-1053 cm^{-1} assigned to compounds **7f** and **7j**. Compound **7h**, with the methoxy group bonded in *para* position of the aromatic ring, presented two absorptions, characteristic of C–O–C symmetric and asymmetric wagging, one around 1250 cm^{-1} and the other in 1022 cm^{-1} , respectively.

In silico study

Due to the easiness of oral drug administration, a good oral bioavailability is essential and frequently evaluated during the drug development process. Considering that this property can only be measured *in vivo* and, when the data for human intestinal absorption show inaccurate estimation,²⁰ *in silico* prediction model is often used.

Lipinski *et al.*²¹ established a controversial rule for drug design, known as “Lipinski’s rule” or “rule of five”, using membrane permeability and oral bioavailability as molecular properties associated with basis molecular descriptors, such as partition coefficient (log P), molecular weight (MW), and hydrogen bonding acceptor (HBA) and donor (HBD). For a compound to be orally bioavailable, it must obey at least three of four of the following criteria: log P ≤ 5 , MW ≤ 500 , HBA ≤ 10 and HBD ≤ 5 .

Drug log S is another important factor that should be investigated since this affects the drug movement in the blood and can disturb the oral bioavailability.²²

In this work, *in silico* study for Lipinski parameters was carried out using the OSIRIS Property Explorer

software,²³ MolSoft Molecules *in Silico*²⁴ and ALOGPS 2.1 programs^{25,26} in order to verify the theoretical oral bioavailability potential of mesoionic derivatives **7a-j**. TPSA, %ABS, log S, drug likeness and drug score, representing the combined physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic effect, as well as lipophilicity, were also included. It is important to highlight that the absorption percentage was calculated using the expression $\% \text{ABS} = 109 - 0.345 \text{TPSA}$.²⁷

According to the *in silico* results presented in Table 1, only compounds **7a**, **7b**, **7h** and **7i** obey Lipinski’s rule of five and should present good oral bioavailability. Besides this, all compounds showed lower values than the threshold (140 $\text{\AA}^2$), which indicates good cellular plasma membrane permeability, reflecting in a moderate (60-80%) absorption.

As most commercial drugs,²⁸ all compounds presented log S higher than -4.00 , indicating good solubility and the positive drug likeness value indicates that the compounds tested contain common fragments such as those present in most used drugs. As the drug score combines lipophilicity, aqueous solubility, molecular weight, drug likeness and risk of toxicity, its values are often used to predict the potential of the tested compounds as new drugs and, since the mesoionic derivatives showed small values, it is suggested that they are not good candidates.

Antifungal activity

The *in vitro* antifungal activities of compounds **7a-j** were evaluated by the microdilution method for five strains of pathogenic fungi: *Candida albicans* ATCC 76645, ATCC 76485, LM 178, LM 615 and LM 37,

Table 1. *In silico* studies evaluating Lipinski’s rule of five, topological surface area (TPSA), solubility (log S), adsorption percentage (%ABS), drug likeness and drug score of the compounds **7a-j**

Compound	Lipinski’s parameter					log S	TPSA / $\text{\AA}^2$	%ABS	Drug likeness	Drug score
	HBA	HBD	MW	milog P	nViol					
7a	3	1	528	4.75	1	−7.06	86.52	79.41	−0.47	−0.27
7b	5	1	573	4.71	1	−7.52	132.30	63.35	−14.00	0.18
7c	3	1	556	5.67	2	−7.56	86.52	79.41	0.96	0.22
7d	3	1	542	5.20	2	−7.41	86.52	79.41	−0.22	0.25
7e	3	1	606	5.56	2	−7.90	86.52	79.41	−0.79	0.11
7f	3	1	562	5.43	2	−7.80	86.52	79.41	1.62	0.29
7g	3	1	570	6.26	2	−7.93	86.52	79.41	1.08	0.25
7h	4	1	558	4.81	1	−7.08	95.75	75.97	0.02	0.27
7i	5	1	591	4.80	1	−7.84	132.30	63.35	−10.20	0.17
7j	5	1	607	5.32	2	−8.26	132.30	63.35	−7.60	0.16

HBA: hydrogen bonding acceptor; HBD: hydrogen bonding donor; MW: molecular weight; milog P: octanol/water partition coefficient based on Molinspiration milog P Model; nViol: number of violations; log S: solubility; TPSA: topological surface area; %ABS: adsorption percentage.

Table 2. Minimum inhibitory concentration (MIC) of mesoionics derived from 1,3-thiazole-5-thiolate systems **7a-j** against strains of *Candida albicans*

Compound	Minimum inhibitory concentration / ($\mu\text{g mL}^{-1}$)				
	<i>Candida</i> strains				
	<i>C. albicans</i> ATCC 76645	<i>C. albicans</i> ATCC 76485	<i>C. albicans</i> LM 178	<i>C. albicans</i> LM 615	<i>C. albicans</i> LM 37
7a	+	+	+	+	+
7b	+	+	+	+	+
7c	256	256	256	256	256
7d	256	256	256	256	256
7e	+	+	+	+	+
7f	256	512	256	256	512
7g	256	256	256	256	512
7h	+	+	+	+	+
7i	+	+	+	+	+
7j	+	+	+	+	+
Control medium	—	—	—	—	—
Fluconazole	—	—	—	—	—
Control yeast	+	+	+	+	+

—: no growth of the microorganism; +: growth of the microorganism.

and using fluconazole as the drug standard (Table 2). The compounds were tested at concentrations from 8 to 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, and solubilized in dimethylsulfoxide (DMSO, Merck) to 2%, to avoid interferences with the microorganisms. The antifungal activity of the products was interpreted, and considered active or not, according to the following parameters: 50-500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ = good activity; 600-1500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ = moderate activity; greater than 1500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ = low activity or inactive product.

Among the ten compounds tested, only compounds **7c**, **7d**, **7f** and **7g** showed inhibitory effect against the growth of *Candida albicans* in the bioassays. These compounds, at concentrations of 1024, 512 and 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$, produced inhibition in a proportion of 63 to 100%. The results, therefore, were considered between good to moderate in terms of biological activity, taking into account the parameters established.²⁹ The results show that the compounds **7c**, **7d**, **7f** and **7g** may be considered promising for possible development of new antifungal agents.

The results presented in Table 2 show that mesoionic derivatives with electron-donating groups at the acetamide portion (**7c**, **7d**, **7f** and **7g**) were active against *Candida albicans*, suggesting that the introduction of these types of groups could have a great influence in the antimicrobial activity. Compounds **7f** and **7g** showed lower activity than **7c** and **7d** for, respectively, two types (ATCC 76485 and LM 37) and one (LM 37) of *Candida albicans* strains.

Conclusions

In this work, ten derived mesoionics were synthesized from 1,3-thiazole-5-thiolate systems and their structures confirmed by IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic techniques. The *in silico* investigation presented different results: four compounds (**7a**, **7b**, **7h** and **7i**) obeyed Lipinski's rule, i.e., should present good oral bioavailability; all compounds **7a-j** should present a good solubility ($\log S > 4.00$) while the drug score, that combines different parameters to indicate the potential as new drug, suggested that no compound tested is a good candidate.

Confirming one result of the *in silico* study and disagreeing with another, the *in vitro* activity showed good to moderate activity of compounds **7c**, **7d**, **7f** and **7g** against *Candida albicans* strains, producing inhibition in a proportion of 63 to 100% with MIC of 256-1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

It is interesting to highlight the differences between the two investigations: while the *in silico* study indicated that mesoionic derivatives with electron-withdrawing groups could be good new drugs, the *in vitro* study was positive for mesoionic derivatives with electron-donating groups. This discrepancy is probably not caused by the lipophilic/hydrophobic character of the *p*-substituents in the acetamide portion, but due to the influence of these substituents in the mesoionic ring. To prove this theory and to better understand the relationship between the physicochemical properties and the biological activity observed in the

in vitro study, a structure-activity relationship study is under development.

Supplementary Information

Supplementary data are available free of charge at <http://jbcs.sbq.org.br> as PDF file.

Acknowledgments

This work was supported by the following Brazilian agencies: CNPq and CAPES.

References

1. Senff-Ribeiro, A.; Enchevarria, A.; Silva, E. F.; Franco, C. R. C.; Veiga, S. S.; Oliveira, M. B. M.; *Br. J. Cancer* **2004**, *91*, 297.
2. Rodrigues, F. R.; Silva, E. F.; Enchevarria, A.; Fajardo-Bonin, R.; Amaral, V. F.; Leon, L. L.; Canto-Cavaleiro, M. M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *47*, 1039.
3. Rodrigues, R. F.; Castro-Pinto, D.; Enchevarria, A.; Reis, C. M.; Del Cistia, C. N.; Sant'Anna, C. M. R.; Teixeira, F.; Castro, H.; Canto-Cavaleiro, M.; Leon, L. L.; Tomás, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1760.
4. Cavalcante, K. L. M.; Correia, N. A.; Dias, K. L. G.; Silva, D. F.; Silva-Filho, J. C.; Araújo, I. G. A.; Lira, B. F.; Athayde-Filho, P. F.; Medeiros, I. A.; *J. Pharmacol. Sci.* **2009**, *110*, 29.
5. Rehse, K.; Ciborski, T.; Müller, B.; *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 125.
6. Kier, L. B.; Roche, E. B.; *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 149.
7. Oliveira, C. S.; Falcão-Silva, V. S.; Siqueira-Júnior, J. P.; Harding, D. P.; Lira, B. F.; Lorenzo, J. G. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F.; *Molecules* **2011**, *16*, 2023.
8. Athayde-Filho, P. F.; Simas, A. M.; Miller, J.; *Synthesis* **2000**, *11*, 1565.
9. Scotti, L.; Scotti, M. T.; Lima, E. O.; Silva, M. S.; Lima, M. C. A.; Pitta, I. R.; Moura, R. O.; Oliveira, J. G. B.; Cruz, R. M. D.; Mendonça Jr., F. J. B.; *Molecules* **2012**, *17*, 2298.
10. Simoes, S.; *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 1348.
11. Luis, J. S. A.; Aquino, T. M.; Athayde-Filho, P. F.; Scotti, M. T.; Scotti, L.; Moura, R. O.; Mendonça Jr., F. J. B.; *Acta Pharm.* **2014**, *64*, 233.
12. Ma, L.; Li, S.; Zheng, H.; Chen, J.; Lin, L.; Ye, X.; Chen, Z.; Xu, Q.; Chen, T.; Yang, J.; Qiu, N.; Wang, G.; Peng, A.; Ding, Y.; Wei, Y.; Chen, L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2003.
13. National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS); *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 7th ed.; NCCLS: Villanova, 2000.
14. Hadacek, F.; Greger, H.; *Phytochem. Anal.* **2000**, *11*, 137.
15. Cleeland, R.; Squires, E. In *Evaluation of New Antimicrobials In Vitro and in Experimental Animal Infections*; Lorian, V., ed.; Antibiotics in Laboratory Medicine, Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, 1991, pp. 739.
16. Eloff, J. N.; *Planta Med.* **1978**, *64*, 711.
17. Souza, E. L.; Stamford, T. L. M.; Lima, E. O.; Trajano, V. N.; *Food Control* **2007**, *18*, 409.
18. Lira, B. F.; Miller, J.; Simas, A. M.; Athayde-Filho, P. A.; Dias, A. F.; Silva, R. O.; Oliveira, V. C.; *ARKIVOC* **2004**, *vi*, 12.
19. Athayde-Filho, P. F.; Miller, J.; Simas, A. M.; Lira, B. F.; Luis, J. A. S.; Zuckerman-Schpector, J.; *Synthesis* **2003**, *5*, 685.
20. Zhu, J.; Wang, J.; Yu, H.; Li, Y.; Hou, T.; *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2011**, *14*, 362.
21. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3.
22. Rajanarendar, E.; Rama Krishna, S.; Nagaraju, D.; Govardhan Reddy, K.; Kishore, B.; Reddy, Y. N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1630.
23. Organic Chemistry Portal, OSIRIS Property Explorer, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> accessed in February 2016.
24. MolSoft Molecules *in Silico*, <http://molsoft.com/mprop/> accessed in February 2016.
25. Tetko, I. V.; Gasteiger, J.; Todeschini, R.; Mauri, A.; Livingstone, D.; Ertl, P.; Palyulin, V. A.; Radchenko, E. V.; Zefirov, N. S.; Makarenko, A. S.; Tanchuk, V. Y.; Prokopenko, V. V.; *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2005**, *19*, 453.
26. Virtual Computational Chemistry Laboratory (VCCLAB), ALOGPS 2.1, <http://www.vcclab.org/lab/alogps/> accessed in February 2016.
27. Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Falcão-Silva, V. S.; Siqueira-Junior, J. P.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F.; *Molecules* **2012**, *17*, 5095.
28. Schlecker, R.; Thieme, P. C.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3289.
29. Holetz, F. B.; Howes, M. J.; Lee, C. C.; Steventon, G.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2002**, *97*, 1027.

Submitted: November 16, 2015

Published online: February 26, 2016