

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DOUTORADO EM QUÍMICA

Rafael Carvalhaes Machado

**Síntese, caracterização e avaliações biológicas de 4-piridinil, 7-cloro-4-quinolinil e
9-acridinil, semicarbazidas e tiossemicarbazidas**

Juiz de Fora
2016

Rafael Carvalhaes Machado

Síntese, caracterização e avaliações biológicas de 4-piridinil, 7-cloro-4-quinolinil e 9-acridinil, semicarbazidas e tiossemicarbazidas

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Dr. Richard Michael Grazul

Juiz de Fora

2016

Dedico este trabalho aos meus pais Pedro e Vilma, aos meus irmãos Giovanni, Iago e Igor e a minha noiva Juliana por todo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar saúde e força para alcançar este objetivo.

Aos meus pais Vilma e Pedro por todo apoio e por sempre estarem ao meu lado. Obrigado por todas as orações, incentivo e por sempre acreditar em mim e nos meus sonhos. Obrigado também por se alegrarem comigo a cada vitória alcançada.

Aos meus irmãos Giovani, Igor e Iago por compartilharem comigo cada conquista. Obrigado também pelos momentos de descontração vividos em família. A minha cunhada Marlene e ao meu sobrinho Tiago por tornarem estes momentos ainda mais felizes. Sem vocês eu não conseguiria.

A minha noiva Juliana pelo carinho, incentivo, companheirismo e apoio indispensável.

A todos os meus familiares que sempre me apoiaram e me incentivaram a seguir em frente. Em especial agradeço a minha tia e madrinha Leila, a madrinha Durvalina e ao primo Rogério.

Ao professor, orientador e amigo Richard Michael Grazul pelos ensinamentos, paciência, confiança e dedicação a mim oferecidos durante a realização deste trabalho.

Ao professor e amigo Adilson David por todos os ensinamentos e por despertar em mim o gosto pela pesquisa e me dar o prazer de realizar a minha primeira síntese.

Aos amigos que conquistei durante esses anos de UFJF, pela amizade, troca de ideias e convivência aos quais devo as emoções do dia a dia: Douglas Faza, Rafael Mafra, Gustavo, Mathias, Arthur, Juliana Ladeira, Fábio, Ana Carolina, Pedro, Larissa, Roberta, Arturene, Raissa, Danilo, Hugo.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

As professoras Heveline Silva do Departamento de Química e Elita Scio Fontes do Departamento de Bioquímica da UFJF e ao professor Fernando Rogério Pavan da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP pela realização dos testes biológicos. A professora Renata Diniz pelas análises de raios-x. Agradeço também aos demais membros destes grupos de pesquisas.

À UFJF por proporcionar a realização deste trabalho.

À CAPES pela bolsa concedida.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim.”*

(Chico Xavier)

RESUMO

A presente tese, intitulada "Síntese, caracterização e avaliações biológicas de 4-piridinil, 7-cloro-4-quinolinil e 9-acridinil, semicarbazidas e tiossemicarbazidas" descreve a preparação, caracterização e avaliação do potencial biológico de compostos sintéticos híbridos contendo uma porção heterocíclica (núcleo piridínico, quinolínico ou acridínico) associada a uma subunidade tiossemicarbazida ou semicarbazida *N*-4 substituída. Os compostos almejados foram preparados por duas rotas sintéticas distintas: 1) *via* reação de substituição nucleofílica aromática entre os derivados halo-heterocíclicos (4-cloropiridina, 4,7-dicloroquinolina e 9-cloroacridina) e as tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-4 substituídas e 2) *via* reação de adição dos derivados heterocíclicos de hidrazina (4-hidrazinopiridina, 7-cloro-4-hidrazinoquinolina e 9-hidrazinoacridina) aos isotiocianatos e isocianatos. As estruturas químicas dos produtos obtidos, bem como as dos intermediários sintéticos, foram caracterizadas por faixa de fusão, espectroscopia no infravermelho, de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 e por espectrometria de massas. Os compostos sintetizados foram avaliados como potenciais agentes antibacterianos (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. typhimurium*), antituberculares (*M. tuberculosis*) e antitumorais. Enquanto alguns dos compostos avaliados apresentaram atividade antibacteriana promissora, nenhum dos compostos sintéticos pode ser considerado candidato a agente anti-TB. Em relação a atividade antitumoral, a maioria dos compostos avaliados exibiu elevada citotoxicidade.

Palavras-chave: Tiossemicarbazidas. Semicarbazidas. Piridinas. Quinolinas. Acridinas. Compostos híbridos. Agentes antibacterianos. Tuberculose. Antitumorais.

ABSTRACT

The present thesis, entitled “Synthesis, characterization and biological evaluation of 4-pyridinyl, 7-chloro-4-quinolinyl, 9-acridinyl, semicarbazides and thiosemicarbazides”, describes the preparation, characterization and evaluation of the biological potential of synthetic hybrid compounds containing a heterocyclic moiety (pyridine, quinoline or acridine ring) associated with an *N*-4 substituted semicarbazide or thiosemicarbazide subunit. The desired compounds were prepared by two different synthetic routes: 1) *via* nucleophilic aromatic substitution reaction between the halo-heterocyclic derivatives (4-chloropyridine, 4,7-dichloroquinoline and 9-chloroacridine) and *N*-4 substituted thiosemicarbazides and semicarbazides and 2) *via* addition reaction of the heterocyclic hydrazine derivatives (4-hydrazinopyridine, 7-chloro-4-hydrazinoquinoline and 9-hydrazinoacridine) to isothiocyanates and isocyanates. The chemical structures of the products obtained, as well as synthetic intermediates, were characterized by their melting points, infrared spectroscopy, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopies and by mass spectrometry. The compounds synthesized were evaluated as potential antibacterial (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. typhimurium*), antituberculosis (*M. tuberculosis*) and antitumor agents. While some of the evaluated compounds showed promising antibacterial activity, none of the compounds synthesized may be considered a candidate as an anti-TB agent. With respect to antitumor activity, the majority of the evaluated compounds exhibited high cytotoxicity.

Keywords: Thiosemicarbazides. Semicarbazides. Pyridines. Quinolines. Acridines. Hybrids compounds. Antibacterial agents. Tuberculosis. Antitumor.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Preparação de semicarbazidas e tiossemicarbazidas empregando hidrazinas	25
Esquema 2: Estruturas tautoméricas para tiossemicarbazidas e semicarbazidas	25
Esquema 3: Mecanismos de substituição nucleofílica aromática em piridinas.....	28
Esquema 4: Mecanismo de substituição aromática em quinolinas.....	31
Esquema 5: Mecanismo de substituição nucleofílica aromática em acridinas.....	33
Esquema 6: Análise retrossintética dos derivados da 1-(4-piridinil), 1-(7-cloro-4-quinilil), 1-(9-acridinil)-4-alkil e 4-ariltiossemicarbazida e semicarbazida	40
Esquema 7: Preparação dos isotiocianatos (7a-f).....	41
Esquema 8: Decomposição de sais de ditiocarbamatos por peróxido de hidrogênio	42
Esquema 9: Mecanismo de decomposição de sais de ditiocarbamatos promovida pelo cloreto de tosila.....	42
Esquema 10: Preparação das tiossemicarbazidas (8a-g) e semicarbazidas (9b, d, e, g) <i>N</i> -4 substituídas	44
Esquema 11: Síntese do haloheterocíclico 9-cloroacridina (10)	47
Esquema 12: Síntese da 4-hidrazinopiridina (12), 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (13) e 9-hidrazinoacridina (14).....	51
Esquema 13: Estruturas de ressonância do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (12).....	52
Esquema 14: Formas tautoméricas para a 9-hidrazinoacridina (14)	57
Esquema 15: Estruturas de ressonância para o tautômero H-10 da 9-hidrazino-9,10-di-hidroacridina (14)	58
Esquema 16: Síntese das 4-piridinil tiossemicarbazidas (1a-j) e semicarbazidas (2c, e, h, j)	59
Esquema 17: Rotação entorno da ligação C-9-N-10	67
Esquema 18: Estruturas de ressonância para tioamidas	67
Esquema 19: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados piridínicos de tiossemicarbazida.....	68
Esquema 20: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados piridínicos de semicarbazida.....	74
Esquema 21: Síntese das 7-cloro-4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas	75
Esquema 22: Síntese da 4-(metil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida (4a)	77
Esquema 23: Mecanismo de conversão da tiossemicarbazida a semicarbazida empregando o óxido de mesitilnitrila	78

Esquema 24: Possíveis tautômeros para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas	81
Esquema 25: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazida e semicarbazida	89
Esquema 26: Síntese das 9-acridinil tiossemicarbazidas (5a-i).....	91
Esquema 27: Síntese das 9-acridinil semicarbazidas (6a-f)	92
Esquema 28: Síntese da 4-(metil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida (6b)	92
Esquema 29: Possíveis tautômeros para os derivados acridínicos	95
Esquema 30: Possíveis isômeros em solução para derivados acridínicos de tiossemicarbazidas	95
Esquema 31: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados acridínicos de tiossemicarbazida e semicarbazida	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de importantes substâncias sintetizadas	22
Figura 2: Planejamento de compostos híbridos entre quinolinas, isatinas e tiosemicarbazonas	23
Figura 3: Hibridação molecular de 4-nitropirróis e (tio)semicarbazidas.....	24
Figura 4: Estrutura geral básica de tiosemicarbazidas e semicarbazidas.....	24
Figura 5: Modo de coordenação para tiosemicarbazidas e semicarbazidas.....	26
Figura 6: Alguns heterociclos obtidos a partir de tiosemicarbazidas e semicarbazidas	26
Figura 7: Estruturas químicas e atividades biológicas de tiosemicarbazidas, semicarbazidas e derivados reportados na literatura	27
Figura 8: Estrutura geral do núcleo piridínico.....	28
Figura 9: Taxas de substituição do cloreto por metóxido relativa ao clorobenzeno	29
Figura 10: Alguns compostos piridínicos de origem natural.....	29
Figura 11: Derivados piridínicos com atividade biológica.....	30
Figura 12: Exemplos de compostos piridínicos empregados como agroquímicos.....	30
Figura 13: Estrutura e numeração do núcleo quinolínico.....	30
Figura 14: Taxas de substituição de cloropiridinas e cloroquinolinas pelo íon etóxido	31
Figura 15: Alcaloides quinolínicos extraídos das cascas da cinchona	32
Figura 16: Estrutura química e atividade biológica de alguns compostos contendo o núcleo quinolínico	32
Figura 17: Estrutura e numeração do núcleo acridínico	33
Figura 18: Porcentagens de nitração da acridina	33
Figura 19: Estrutura e atividade biológica de derivados acridínicos.....	34
Figura 20: Tautomerismo anelar e de cadeia lateral em compostos heterociclos	35
Figura 21: Tautomerismo em 4-hidroxipiridinas e 4-aminopiridinas	35
Figura 22: Estrutura geral das moléculas alvo	38
Figura 23: Estruturas dos compostos almejados 1-6	38
Figura 24: Espectro na região do infravermelho do isocianato de <i>n</i> -octila (7a), filme em NaCl.....	43
Figura 25: Espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) do ácido <i>N</i> -fenilantranílico (11)	48
Figura 26: Espectro de RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz) do ácido <i>N</i> -fenilantranílico (11)	48
Figura 27: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) da 9-cloroacridina (10)	49

Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 9-cloroacridina (10)	50
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (12).....	52
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (12).....	53
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (13)	54
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (13)	55
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) da 9-hidrazino-9,10-dihidroacridina (14)	56
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) da 9-hidrazino-9,10-dihidroacridina (14)	57
Figura 35: Espectro no IV do composto (1c) em KBr.....	61
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do composto (1c).....	64
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do composto (1c).....	65
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) do composto (1h)	66
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) do composto (1h).....	66
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) a 25°C (A) e a 80°C (B) do composto (1h) – expansão 6 a 12 ppm	68
Figura 41: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (1c).....	69
Figura 42: Espectro no IV do composto (2c) em KBr.....	70
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do composto (2c).....	73
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do composto (2c).....	74
Figura 45: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (2c).....	75
Figura 46: Espectro no IV do composto (3h) em KBr	79
Figura 47: Espectro no IV do composto (4h) em KBr	80
Figura 48: Possíveis estruturas dos derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas.....	80
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do composto (3c) base livre	81
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) do composto (3c) base livre	82
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) do composto (3h)	86

Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (4h)	87
Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (3h)	88
Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (4h)	88
Figura 55: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (4e)	90
Figura 56: Derivados acridínicos sintetizados por Balentová <i>et al.</i>	90
Figura 57: Espectro no IV do composto (5d) em KBr	94
Figura 58: Espectro no IV do composto (6c) em KBr.....	94
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (5f) . H_m – próton da espécie minoritária.....	96
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (5f)	97
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (5d)	98
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (5d)	99
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (6c)	99
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (6c)	100
Figura 65: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (6e)	101
Figura 66: Exemplos de agentes antibacterianos.....	103
Figura 67: Estrutura química de fármacos empregados contra TB	110
Figura 68: Exemplos de fármacos com ação anticâncer.....	113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Absorções no IV do grupo isotiocianato e rendimentos dos compostos (7a-f)	43
Tabela 2: Solventes de reação, rendimentos e faixas de fusão para as tiossemicarbazidas e semicarbazidas	44
Tabela 3: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades ^a para as tiossemicarbazidas e semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$...	46
Tabela 4: Faixa de fusão para os heterocíclicos de hidrazina (12-13).....	50
Tabela 5: Experimentos visando a escolha de rota sintética para os derivados de 4-piridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas	59
Tabela 6: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 4-piridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas	60
Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades ^a para as 4-piridinil tiossemicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$	62
Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (75 MHz) (δ em ppm) para as 4-piridinil tiossemicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$	63
Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades ^a para as 4-piridinil semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$	71
Tabela 10: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (75 MHz) (δ em ppm) para as 4-piridinil semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$	72
Tabela 11: Experimentos visando a escolha de rota sintética para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas	76
Tabela 12: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas	78
Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades ^a para as 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$	83
Tabela 14: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas	92
Tabela 15: Mecanismos de ação de agentes antibacterianos	103
Tabela 16: Atividade antibacteriana dos derivados 4-piridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas.....	105

Tabela 17: Atividade antibacteriana dos derivados 7-cloro-4-quinolinil tiosemicarbazidas e semicarbazidas.....	106
Tabela 18: Atividade antibacteriana dos derivados 9-acridinil tiosemicarbazidas e semicarbazidas.....	108
Tabela 19: Atividade antitubercular das 4-piridinil, 7-cloro-4-quinolinil e 9-acridinil tiosemicarbazidas e semicarbazidas.....	111
Tabela 20: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados piridínicos	115
Tabela 21: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados quinolínicos.....	117
Tabela 22: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados acridínicos	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOH - ácido acético

CCD - cromatografia em camada delgada

CCS - cromatografia em coluna de sílica

CDCl₃ - clorofórmio deuterado

CI₅₀ - Concentração que inibe 50 % do crescimento de uma determinada população

CIM - Concentração Inibitória Mínima

d - duplete

dd - duplete duplo

DMSO-*d*₆ - dimetilsulfóxido deuterado

DP - desvio padrão

EtOH - etanol

Et₃N - trietilamina

exp. - experimental

F.M. - fórmula molecular

Hz - hertz

IV - infravermelho

iPrOH - isopropanol

IS - índice de seletividade

J - constante de acoplamento

lit. - literatura

m - multiplete

MALDI – TOF - Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight

M.M. - massa molar

m/z - razão massa/carga

MBT - *Mycobacterium tuberculosis*

MDR-TB - Multidrug Resistant tuberculosis

MeOH - metanol

MH - caldo Muller Hinton

MHz - mega hertz

MTT - brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil-2H-tetrazólio

OADC - enriquecimento de meio de cultura com ácido oleico, albumina, dextrose e catalase

PMA - ácido fosfomolíbdico

ppm - partes por milhão

q - quarteto

quint - quinteto

REMA - Resazurin Microtiter Assay

Rf - fator de retenção

RMN de ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RPMI-1640 - Roswell Park Memorial Institute (meio de cultura)

sext - sexteto

s - singleto

sl - singleto largo

SBF - soro bovino fetal

$\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ - substituição nucleofílica aromática

t - tripleto

t.a. - temperatura ambiente

TB - tuberculose

THF - tetra-hidrofurano

TMS - trimetilsilano

TsCl - cloreto de tosilato

UV - ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

Å - angstrom

Δ - aquecimento

λ - comprimento de onda

°C - graus Celsius

δ - deslocamento químico

ν - número de onda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	SÍNTESE ORGÂNICA E QUÍMICA MEDICINAL	22
1.2	TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS	24
1.3	PIRIDINAS	27
1.4	QUINOLINAS	30
1.5	ACRIDINAS	32
1.6	TAUTOMERISMO NOS NÚCLEOS PIRIDÍNICO, QUINOLÍNICO E ACRIDÍNICO	34
2	JUSTIFICATIVA	37
3	OBJETIVOS	38
3.1	OBJETIVOS GERAIS	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3.2.1	Preparação dos derivados 4-piridinil tiossemicarbazidas (1) e semicarbazidas (2), 4-(7-cloro)quinolinil tiossemicarbazidas (3) e semicarbazidas (4), e 9-acridinil tiossemicarbazidas (5) e semicarbazidas (6), substituídas na posição N-4	38
3.2.2	Avaliação biológica dos híbridos preparados	39
4	ANÁLISE RETROSSINTÉTICA	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ISOTIOCIANATOS	41
5.2	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS N-4-SUBSTITUÍDAS	43
5.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA 9-CLOROACRIDINA	47
5.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 4-PIRIDINIL, 7-CLORO-4- QUINOLINIL E 9-ACRIDINIL HIDRAZINAS	50
5.5	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 4-PIRIDINIL TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS	58

5.6	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 7-CLORO-4-QUINOLINIL TIOSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS.....	75
5.7	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 9-ACRIDINIL TIOSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS.....	90
6	AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS	102
6.1	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA	102
6.1.1	<i>S. aureus, E. coli, P. aeruginosa e S. typhimurium</i>	103
6.1.1.1	<i>Parte experimental</i>	104
6.1.1.2	<i>Resultados e Discussão</i>	105
6.1.2	Tuberculose	109
6.1.2.1	<i>Parte Experimental</i>	110
6.1.2.2	<i>Resultados e Discussão</i>	111
6.2	ATIVIDADE ANTICÂNCER.....	112
6.2.1	Parte Experimental	113
7	CONCLUSÕES	121
8	PARTE EXPERIMENTAL	124
8.1	MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS	124
8.2	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	125
8.2.1	Preparação e caracterização dos isotiocianatos	125
8.2.1.1	<i>Preparação e caracterização do isotiocianatos 7a-b empregando peróxido de hidrogênio</i>	125
8.2.1.2	<i>Preparação e caracterização dos isotiocianatos 7c-f empregando cloreto de tosila</i>	126
8.2.2	Preparação e caracterização das semicarbazidas 9b, 9d, 9e e 9g e tiosemicarbazidas 8a-d e 8f	127
8.2.3	Preparação e caracterização do ácido N-fenilntranílico – 11	131
8.2.4	Preparação e caracterização da 9-cloroacridina – 10	132
8.2.5	Preparação e caracterização do cloridrato de 4-hidrazinopiridina – 12.	133

8.2.6	Preparação e caracterização da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina – 13	134
8.2.7	Preparação e caracterização da 9-hidrazinoacridina – 14	135
8.2.8	Preparação e caracterização das 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas	135
8.2.8.2	<i>Preparação e caracterização das 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas – 1b-j</i> ..	136
8.2.9	Preparação e caracterização das 1-(4-piridinil)semicarbazidas 2c, 2e, 2h e 2j	142
8.2.10	Preparação e caracterização das 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas	146
8.2.10.1	<i>Preparação e caracterização das 4-alkil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas 3a-d</i>	146
8.2.10.2	<i>Preparação e caracterização das 4-aryl-1-(7-cloro-4-quinolinil)-tiossemicarbazidas – 3e-j</i>	149
8.2.11	Preparação e caracterização das 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazidas	153
8.2.11.1	<i>Preparação e caracterização da 4-metil-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – 4a</i>	153
8.2.11.2	<i>Preparação e caracterização das 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazidas – 4c, 4e, 4h e 4j</i>	154
8.2.12	Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas	158
8.2.12.1	<i>Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas – 5a-e</i> .	158
8.2.12.2	<i>Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas – 5f-i</i> ..	162
8.2.13	Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)semicarbazidas	164
8.2.13.1	<i>Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)semicarbazidas – 6a, 6c-f</i> .	164
8.2.13.2	<i>Preparação e caracterização da 4-metil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – 6b</i>	168
	REFERÊNCIAS	170
	APÊNDICE A – NUMERAÇÃO GERAL PARA OS COMPOSTOS ALVOS DESTE TRABALHO	182
	APÊNDICE B – RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO	183

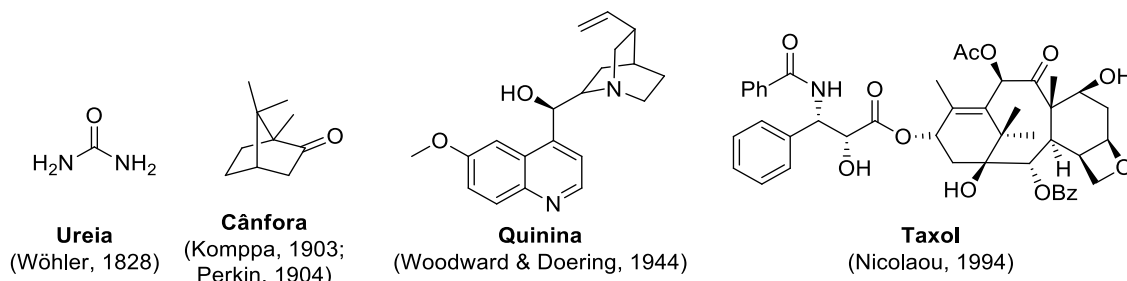
APÊNDICE C – ESPECTROS.....	185
APÊNDICE D – ARTIGOS PUBLICADOS.....	274

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNTESE ORGÂNICA E QUÍMICA MEDICINAL

A síntese orgânica é a ciência do planejamento e da construção de compostos orgânicos a partir de entidades químicas acessíveis. Apesar de sua história relativamente recente, a síntese orgânica já percorreu um longo caminho desde que, em 1828, Frederick Wöhler sintetizou a ureia a partir do cianato de amônio. O feito de Wöhler marca, não somente o fim da Teoria da Força Vital, como também o nascimento da síntese orgânica como ramo da química orgânica. Desde então, foram desenvolvidas novas técnicas de laboratório e metodologias sintéticas que tornaram possível a preparação de moléculas de maior complexidade estrutural (Figura 1) (NICOLAOU; SORENSEN, 1996).

Figura 1: Exemplos de importantes substâncias sintetizadas



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

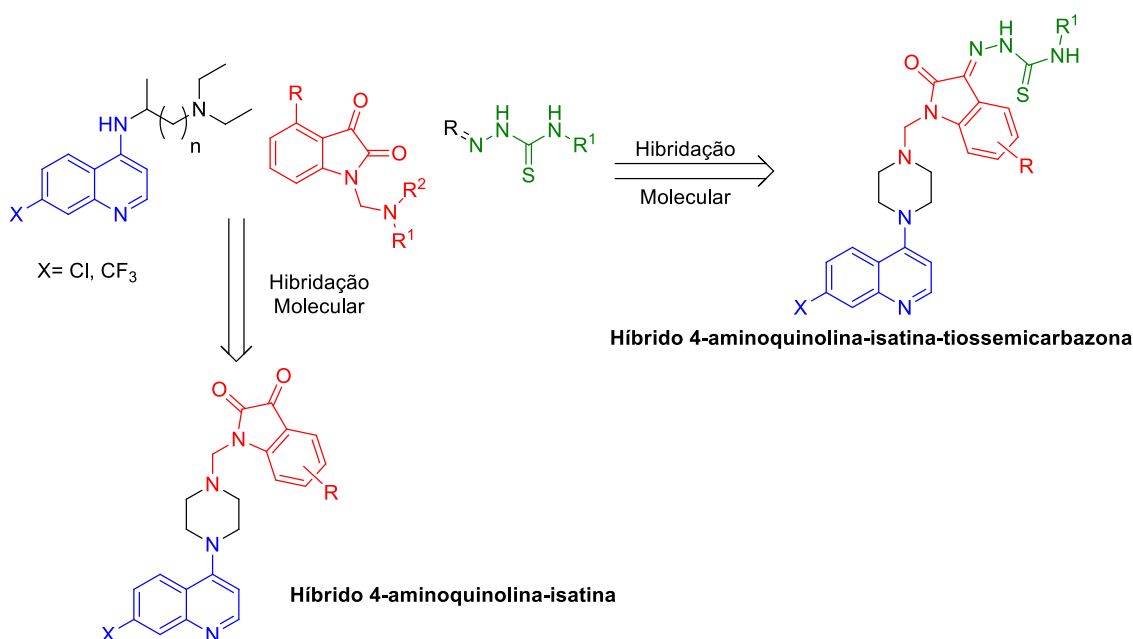
A química medicinal é uma disciplina baseada na química e tem como objetivo o planejamento, desenvolvimento, invenção e preparação de compostos biologicamente ativos (WERMUTH *et al.*, 1998). Esta disciplina faz uso da síntese orgânica como ferramenta principal uma vez que podem ser empregadas várias estratégias de modificação molecular no processo de desenvolvimento de um novo candidato a fármaco.

Dentre as estratégias de modificação molecular clássicas da química medicinal destacam-se o bioisosterismo, homologação, simplificação e hidridação molecular (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A estratégia de hibridação molecular, largamente empregada, consiste no design racional de novos análogos ativos ou protótipos que apresentam em sua estrutura subunidades farmacofóricas de dois ou mais compostos bioativos distintos. Nesta nova molécula, a estrutura de cada farmacóforo é mantida integralmente e os mesmos são unidos diretamente ou separados por um grupamento espaçador através de ligações covalentes. O composto dual, também denominado híbrido, assim formado, poderá apresentar atividade de um dos farmacóforos originais ou conjugar ambas as atividades.

A literatura relata o emprego da hibridação molecular com bastante frequência. Solomon e colaboradores (2010) aproveitando-se da atividade anticâncer dos farmacóforos tiossemicarbazona, isatina e 4-aminoquinolina, prepararam compostos híbridos contendo tais núcleos que se mostraram bastante promissores no desenvolvimento de uma nova classe de agentes anticâncer (Figura 2) (SOLOMON, V. RAJA; HU, CHANGKUN; LEE, HOYUN, 2010).

Figura 2: Planejamento de compostos híbridos entre quinolinas, isatinas e tiossemicarbazonas



Fonte: ADAPTADA DE (SOLOMON, V. RAJA; HU, CHANGKUN; LEE, HOYUN, 2010)

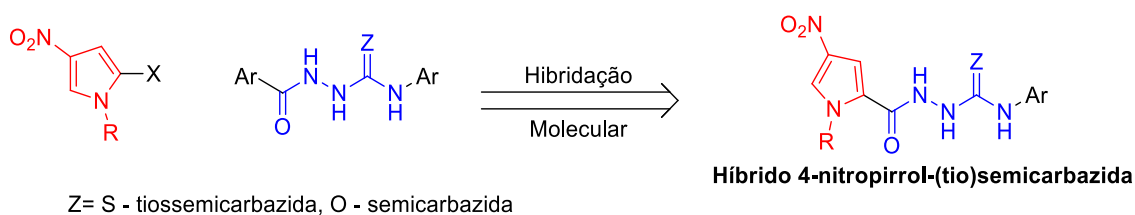
Neste caso, o híbrido 4-aminoquinolina-isatina foi obtido através da junção do núcleo quinolínico com a subunidade isatina via espaçador piperazina enquanto no híbrido 4-aminoquinolina-isatina-tiossemicarbazona a subunidade tiossemicarbazida foi ligada diretamente à isatina.

Outro exemplo de hibridação molecular foi recentemente descrito por Rane e colaboradores (2014) que reportaram a síntese de híbridos de 4-nitropirróis com tiossemicarbazidas e semicarbazidas (Figura 3) (RANE *et al.*, 2014). Estes compostos foram avaliados e mostraram-se potenciais candidatos antimicrobianos e antituberculares.

A exemplo da eficácia do emprego da estratégia de hibridação molecular na busca por novos compostos bioativos e, do potencial biológico apresentado pelos farmacóforos tiossemicarbazidas e semicarbazidas, piridinas, quinolinas e acridinas, propusemos o uso de tais unidades bioativas na obtenção de novos híbridos. A seguir será feita uma

abordagem a respeito de cada um desses farmacóforos, apresentando-se suas características estruturais, propriedades químicas e potenciais farmacológicos.

Figura 3: Hibridação molecular de 4-nitopirróis e (tio)semicarbazidas

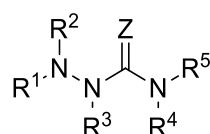


Fonte: ADAPTADA DE (RANE *et al.*, 2014)

1.2 TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

Tiossemicarbazidas (Z = S) e semicarbazidas (Z = O) representam uma importante classe de compostos cuja estrutura geral básica é constituída por subunidades hidrazina e tioamida ou amida (Figura 4). Os representantes mais simples desta classe de compostos são a tiossemicarbazida e semicarbazida, nos quais os substituintes R são todos átomos de hidrogênio.

Figura 4: Estrutura geral básica de tiossemicarbazidas e semicarbazidas



R¹ - R⁵ = grupos arila ou alquila, H.

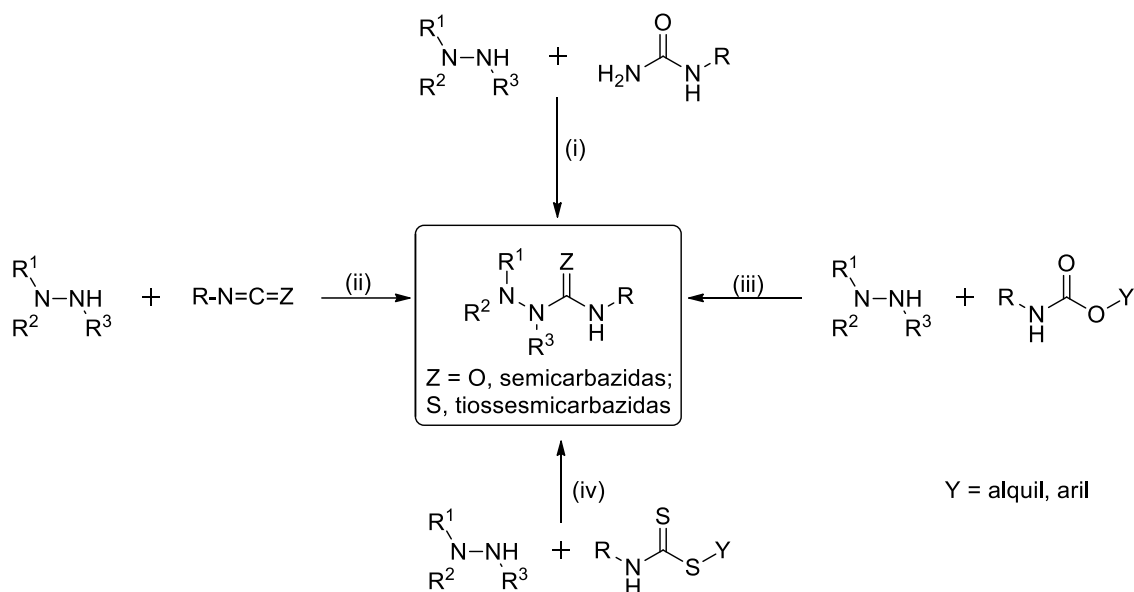
Z = S - tiossemicarbazida; O - semicarbazida

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Várias metodologias são descritas na literatura para preparação de semicarbazidas e tiossemicarbazidas (JENSEN *et al.*, 1968; SANDLER; KARO, 1986; KATRITZKY; KHASHAB; GROMOVA, 2006). A metodologia mais empregada em laboratório utiliza como precursor a hidrazina e seus derivados. Por exemplo, semicarbazidas são obtidas por métodos que empregam reações de hidrazinas e seus derivados com ureias (i) (WHEELER, 1926; KASHAW *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2010), isocianatos (ii) (BEUKERS *et al.*, 2003; HUANG *et al.*, 2010) e carbamatos (iii) (WHEELER, 1929; SHENG *et al.*, 2011; HRON; JURSIĆ, 2014). Da mesma forma, hidrazinas substituídas ou não, são amplamente utilizadas na obtenção de tiossemicarbazidas através de reações com isotiocianatos (ii) (GÜRISOY; TERZIOĞLU; ÖTÜK, 1997; COMAS; BERNARDINELLI; SWINNEN,

2009) e derivados do ácido ditiocarbâmico (iv) (ASHTON *et al.*, 1993; FARHANULLAH *et al.*, 2004) (Esquema 1).

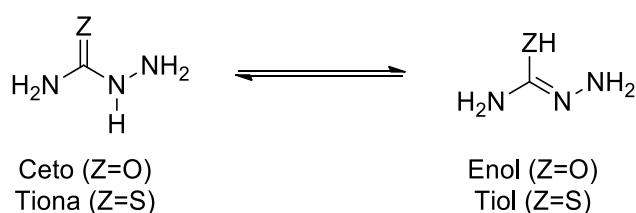
Esquema 1: Preparação de semicarbazidas e tiossemicarbazidas empregando hidrazinas



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tiossemicarbazidas e semicarbazidas também podem existir em duas estruturas tautoméricas – tiona/tiol ou ceto/enol – (Esquema 2). No entanto, o equilíbrio é deslocado em direção a forma tiona e ceto uma vez que as estruturas tiol e enol são mais energéticas (PITUCHA *et al.*, 2010). Isto está de acordo com as observações espectroscópicas, principalmente na região do infravermelho, nas quais observam-se as bandas que indicam a presença da tiocarbonila ($1028\text{-}1082\text{ cm}^{-1}$) e carbonila ($1674\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$) (DAVISON; CHRISTIE, 1955; BHARTI *et al.*, 2003).

Esquema 2: Estruturas tautoméricas para tiossemicarbazidas e semicarbazidas

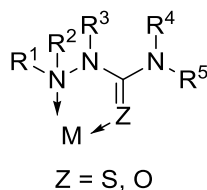


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esta classe de compostos possui propriedades nucleofílicas devido a presença de nitrogênios nucleofílicos, *N*-1, *N*-2 e *N*-4, com a seguinte ordem de reatividade – *N*-1 > *N*-2 > *N*-4 (METWALLY *et al.*, 2011). Tal característica confere as tiossemicarbazidas, semicarbazidas e seus derivados diversos atributos. Suas capacidades quelantes são extensamente conhecidas sendo assim utilizados na química de coordenação como

ligantes na preparação de complexos organometálicos (CASAS; GARCÍA-TASENDE; SORDO, 2000) (Figura 5).

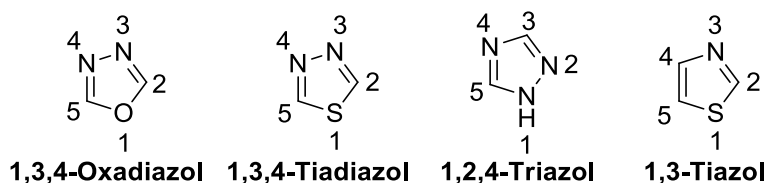
Figura 5: Modo de coordenação para tiossemicarbazidas e semicarbazidas



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Em síntese orgânica, o comportamento nucleofílico desta classe de compostos permite que eles sejam empregados como blocos construtores de vários heterociclos tais como oxadiazóis (HILL, 1984), tiazóis (DONDONI; MERINO, 1996), triazóis (CURTIS; JENNINGS, 2008) e tiadiazóis (KORNIS, 1984) (Figura 6).

Figura 6: Alguns heterociclos obtidos a partir de tiossemicarbazidas e semicarbazidas

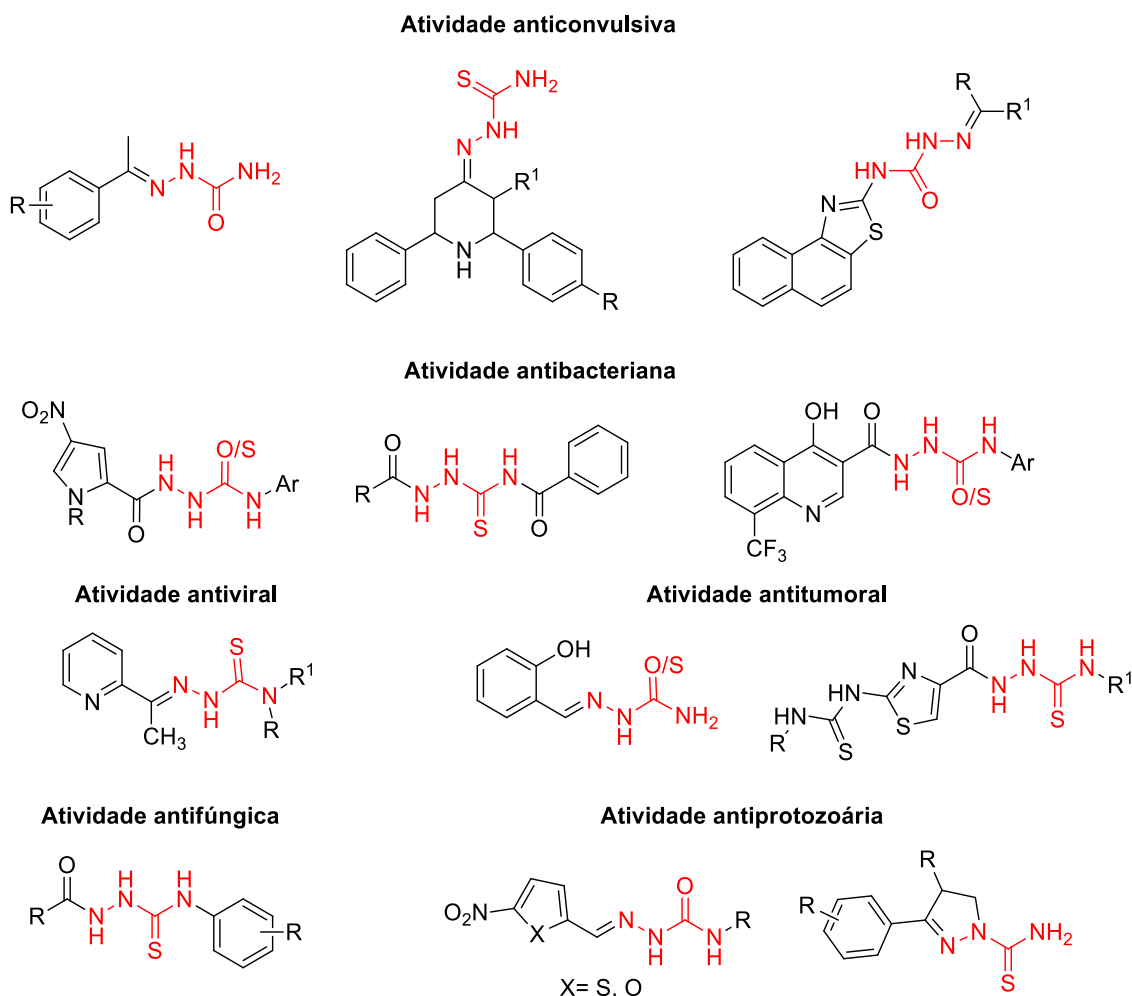


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

As aplicações para tiossemicarbazidas, semicarbazidas e seus derivados vão desde aplicações industriais como inibidores de corrosão (KHAMIS *et al.*, 2000; TADROS; EL-BATOUTI, 2004) a medicinais (BERALDO; GAMBINO, 2004).

Do ponto de vista da química medicinal, tiossemicarbazidas, semicarbazidas e seus derivados demonstram um amplo perfil farmacológico que incluem algumas atividades como anticonvulsiva (DIMMOCK *et al.*, 1995; AZAM *et al.*, 2009; RASTOGI; RASTOGI, 2010), antiviral (SHIPMAN *et al.*, 1981; ARORA; AGARWAL; SINGHAL, 2014), antitumoral (EL-SUBBAGH; AL-OBAID, 1996; PATOLE *et al.*, 2004), antifúngica (SIWEK *et al.*, 2012), antibacteriana (SIWEK *et al.*, 2011), antitubercular (THOMAS *et al.*, 2011; RANE *et al.*, 2014) e antiprotozoária (CERECETTO *et al.*, 2000; DU *et al.*, 2002; LEITE *et al.*, 2006). Na figura 7 estão representadas as estruturas químicas gerais de algumas tiossemicarbazidas, semicarbazidas e derivados e suas respectivas atividades biológicas.

Figura 7: Estruturas químicas e atividades biológicas de tiossemicarbazidas, semicarbazidas e derivados reportados na literatura



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

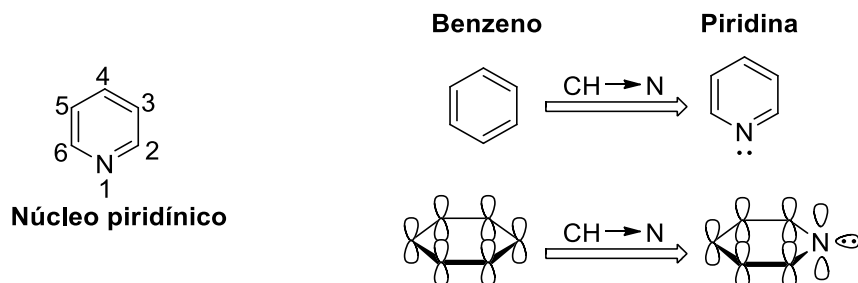
1.3 PIRIDINAS

Derivados piridínicos são compostos que apresentam em sua estrutura o núcleo piridínico, sendo este caracterizado por um anel de seis membros contendo cinco átomos de carbono e um átomo de nitrogênio (Figura 8). O composto mais simples que possui o núcleo piridínico é a piridina, um heterociclo aromático análogo ao benzeno (Figura 8).

A presença do heteroátomo nitrogênio nos derivados piridínicos resulta em uma distribuição irregular da densidade eletrônica e influencia fortemente a reatividade e as propriedades físicas destes compostos quando comparados aos análogos benzênicos. Nos compostos piridínicos, o átomo de nitrogênio eletronegativo atrai a densidade eletrônica dos átomos de carbono do anel resultando em um dipolo permanente em direção ao átomo

de nitrogênio. Dessa forma, os átomos de carbono, principalmente os carbonos C-2 e C-4, assumem uma carga positiva parcial, e por esse motivo o anel piridínico é descrito como um sistema deficiente em elétrons π (KATRITZKY *et al.*, 2010).

Figura 8: Estrutura geral do núcleo piridínico

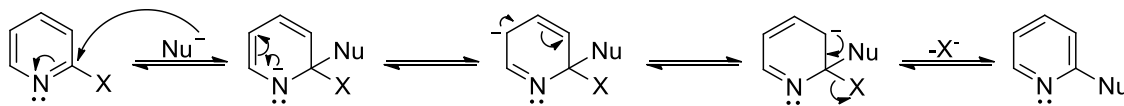


Fonte: ADAPTADA DE (LI, 2005)

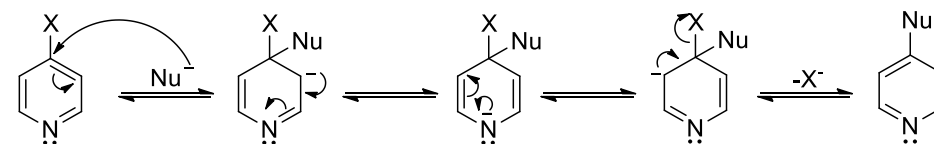
Como consequência desta polarização os derivados piridínicos são pouco reativos frente a substituições eletrofílicas aromáticas, sendo, porém, susceptíveis a substituições nucleofílicas, especialmente no que se refere ao deslocamento de haletos e outros bons grupos abandonadores. As posições mais reativas em substituições nucleofílicas aromáticas são as posições 2- e 4- (Esquema 3) (JOLE; KEITH, 2010).

Esquema 3: Mecanismos de substituição nucleofílica aromática em piridinas

Ataque nucleofílico na posição 2-



Ataque nucleofílico na posição 4-

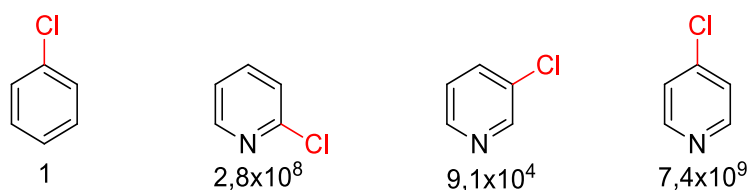


Nu = nucleófilo
X = grupo abandonador

Fonte: ADAPTADO DE (JOLE; KEITH, 2010)

A comparação das taxas de substituição do cloreto pelo íon metóxido para as cloropiridinas exemplifica que estas posições de fato são mais reativas que a posição 3- (Figura 9).

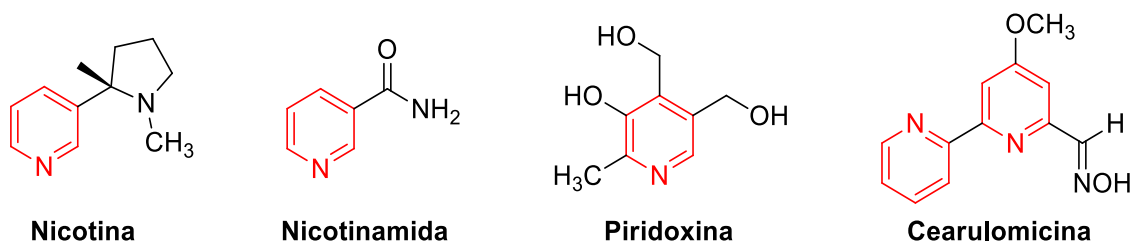
Figura 9: Taxas de substituição do cloreto por metóxido relativa ao clorobenzeno



Fonte: ADAPTADA DE (JOULE; KEITH, 2010)

O núcleo piridínico pode ser encontrado em diversos compostos de origem natural tais como a nicotina, as vitaminas B₃ (nicotinamida) e B₆ (piridoxina) e o antibiótico caerulomicina (Figura 10) (JOULE; KEITH, 2010). A existência destes e outros compostos naturais biologicamente ativos associada à disponibilidade comercial de uma variedade de derivados piridínicos tem encorajado a pesquisa por novos ingredientes farmacêuticos ativos que contêm o farmacóforo piridina. Como exemplos tem-se isoniazida e etionamida, fármacos utilizados no tratamento da tuberculose, e outros compostos sintéticos que apresentaram atividade antidepressiva, anti-hipertensiva, antitumoral e antiprotozoária (Figura 11) (BALASUBRAMANIAN; KEAY, 1996; COUTTS; CASY, 2008).

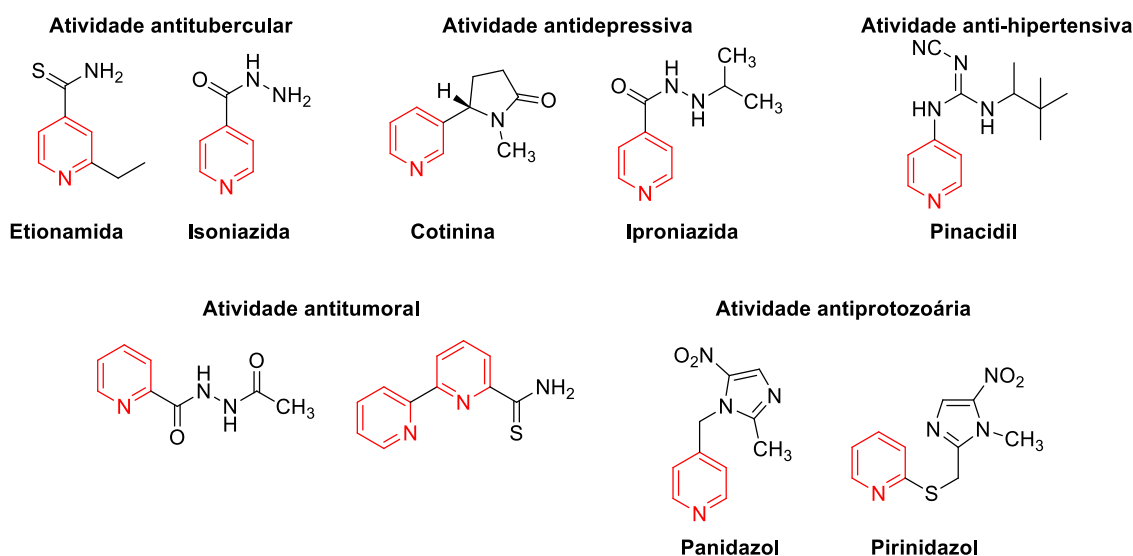
Figura 10: Alguns compostos piridínicos de origem natural



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

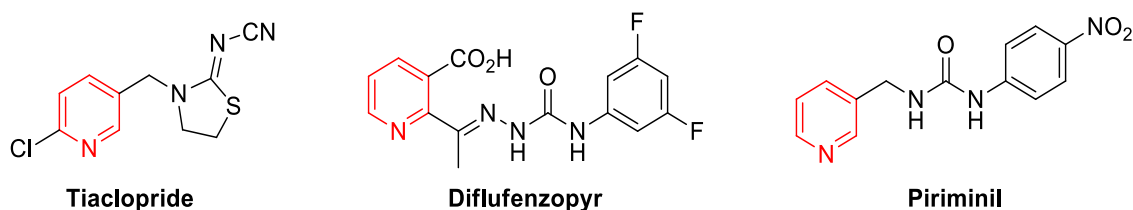
A aplicação de derivados piridínicos como agroquímicos também é muito comum uma vez que os mesmos atuam como agentes fungicidas, herbicidas, raticidas e inseticidas (Figura 12) (BALASUBRAMANIAN; KEAY, 1996).

Figura 11: Derivados piridínicos com atividade biológica



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 12: Exemplos de compostos piridínicos empregados como agroquímicos

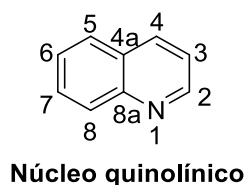


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

1.4 QUINOLINAS

As quinolinas e seus derivados são compostos monoazanaftalênicos de estrutura geral representada na figura 13. São bases fracas e exibem reatividades semelhantes à dos anéis benzênicos e piridínicos, sendo que as substituições eletrofílicas aromáticas ocorrem no anel benzênico, posições 5- e 8-, e as substituições nucleofílicas acontecem nas posições 2- e 4- do anel piridínico (Esquema 4) (JOULE; KEITH, 2010).

Figura 13: Estrutura e numeração do núcleo quinolínico



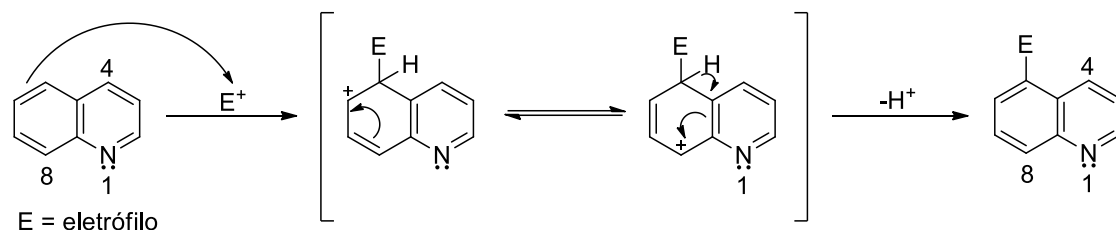
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A comparação das taxas de substituição do cloreto pelo íon etóxico em piridinas e quinolinas é mostrada na figura 14 na qual observa-se um aumento na taxa de velocidade

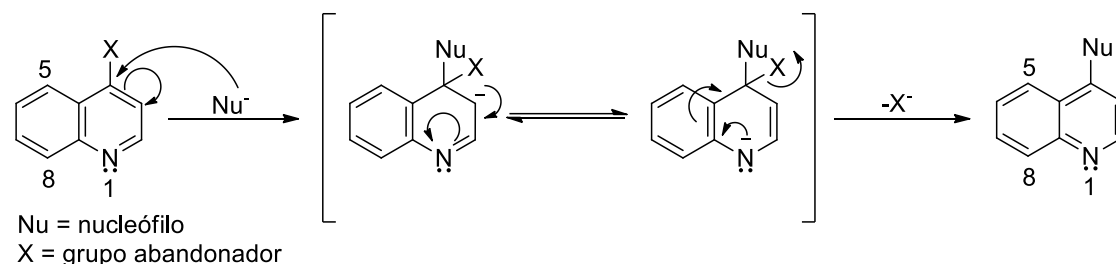
da reação das cloroquinolinas em relação às cloropiridinas e, dentre as cloroquinolinas, não há diferença significativa na reatividade das posições 2- e 4-.

Esquema 4: Mecanismo de substituição aromática em quinolinas

Ataque eletrofílico na posição 5-

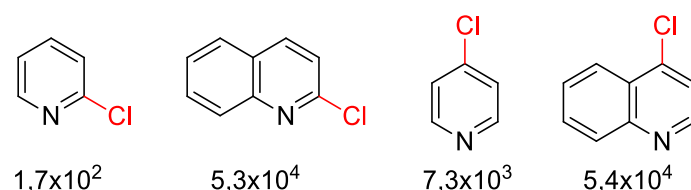


Ataque nucleofílico na posição 4-



Fonte: ADAPTADO DE (JOLE; KEITH, 2010)

Figura 14: Taxas de substituição de cloropiridinas e cloroquinolinas pelo íon etóxico



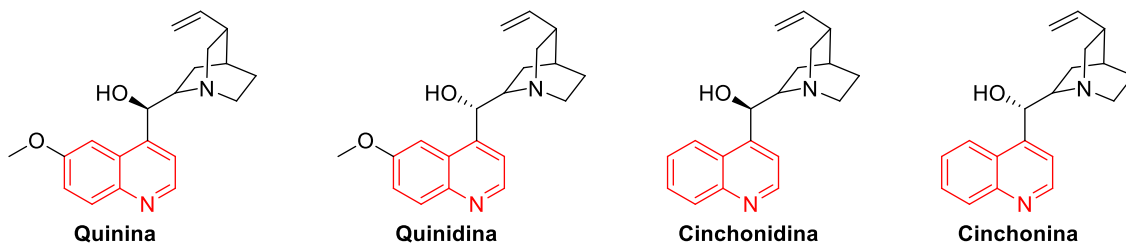
Fonte: ADAPTADA DE (JOLE; KEITH, 2010)

O núcleo quinolínico está presente em vários compostos de origem natural sendo os mais conhecidos os alcaloides extraídos das cascas das árvores cinchona (Figura 15). A quinina é o principal constituinte deste extrato e foi utilizada por muitos anos no tratamento da malária (DEWICK, 2002). Após a elucidação estrutural da quinina, estudos de relação estrutura-atividade foram realizados e novos fármacos antimaláricos sintéticos contendo o núcleo quinolínico foram e vem sendo desenvolvidas (KAUR *et al.*, 2010; VANDEKERCKHOVE; D’HOOGHE, 2015).

O farmacóforo quinolina é de grande importância não apenas pela sua ação antiprotozoária mas também por diversas atividades biológicas, estando presente em outros compostos de origem natural ou sintética (KUMAR; BAWA; GUPTA, 2009). Dentre estas outras atividades destacam-se as atividades antitumoral (SOLOMON, V. R.; HU, CHANGKUN; LEE, HOYUN, 2010; SOLOMON, V. RAJA; HU,

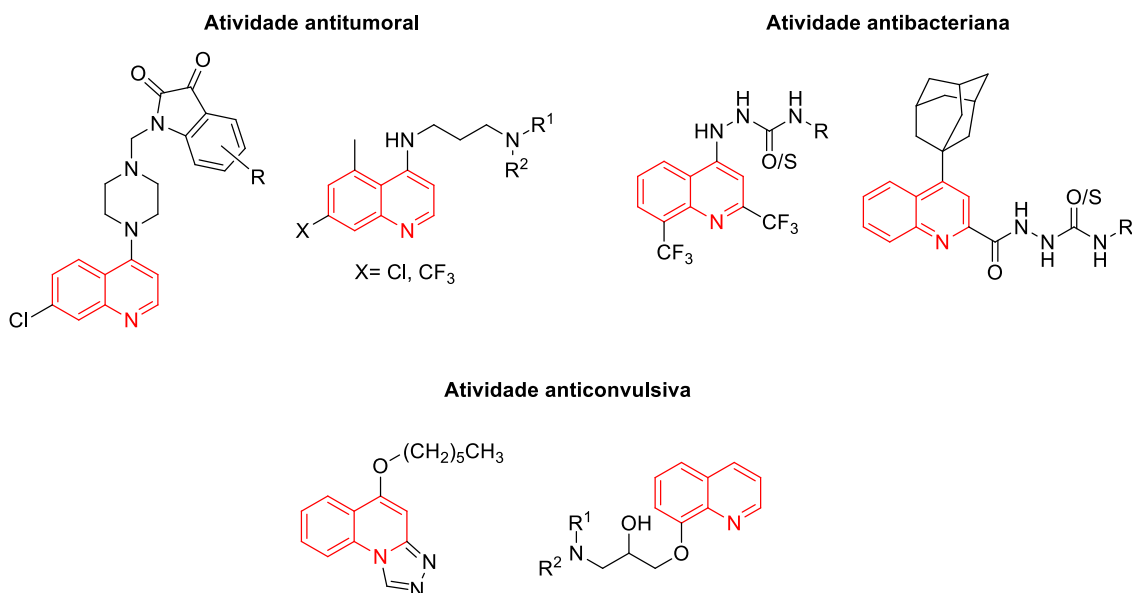
CHANGKUN; LEE, HOYUN, 2010), antibacteriana (ESWARAN *et al.*, 2010; PATEL *et al.*, 2014), anticonvulsiva (MURUGANANTHAM *et al.*, 2004; GUO *et al.*, 2009), anti-inflamatória e cardiovascular (KUMAR; BAWA; GUPTA, 2009) (Figura 16).

Figura 15: Alcaloides quinolínicos extraídos das cascas da cinchona



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 16: Estrutura química e atividade biológica de alguns compostos contendo o núcleo quinolínico



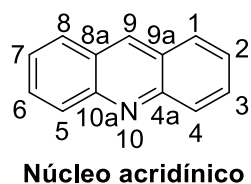
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Além das aplicações medicinais, quinolinas e seus derivados são utilizados como antioxidantes, inibidores de corrosão, agroquímicos, corantes dentre outras (COLLIN; HÖKE, 2000; FINLEY, 2005).

1.5 ACRIDINAS

A acridina e seus derivados são compostos aromáticos que contém o núcleo acridínico em sua estrutura. O núcleo acridínico é formado pela fusão de 3 anéis de 6 membros contendo um átomo de nitrogênio heterocíclico (Figura 17).

Figura 17: Estrutura e numeração do núcleo acridínico

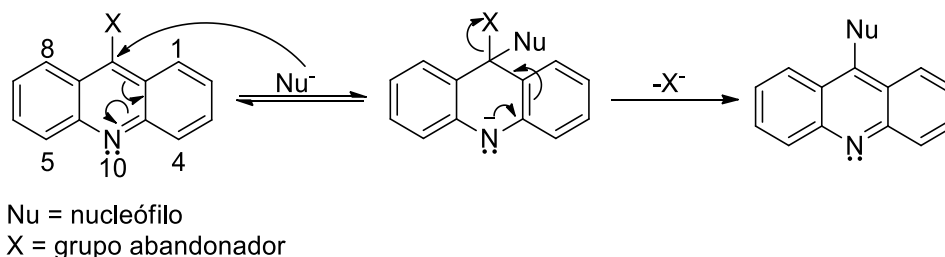


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Assim como a piridina e a quinolina, a acridina é um heterociclo deficiente em elétrons π e desta forma, também reage com nucleófilos. A ordem de reatividade observada para estes três núcleos frente a reações de substituição nucleofílica é: piridina < quinolina < acridina pois a fusão de anéis benzênicos ao núcleo piridínico minimiza a perda de aromaticidade causada na etapa de adição do nucleófilo ao anel. A posição mais susceptível ao ataque nucleofílico na acridina é a posição 9- e quando esta posição é substituída por grupos abandonadores a reação é ainda mais favorecida (Esquema 5) (KATRITZKY *et al.*, 2010).

Esquema 5: Mecanismo de substituição nucleofílica aromática em acridinas

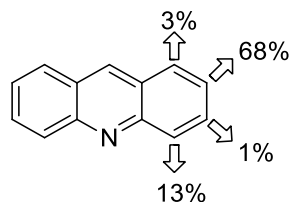
Ataque nucleofílico na posição 9-



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Já as substituições eletrofílicas ocorrem no anel benzênico preferencialmente ao anel heterocíclico. Como exemplo, a figura 18 mostra as porcentagens de nitração em cada uma das posições do anel benzênico da acridina.

Figura 18: Porcentagens de nitração da acridina

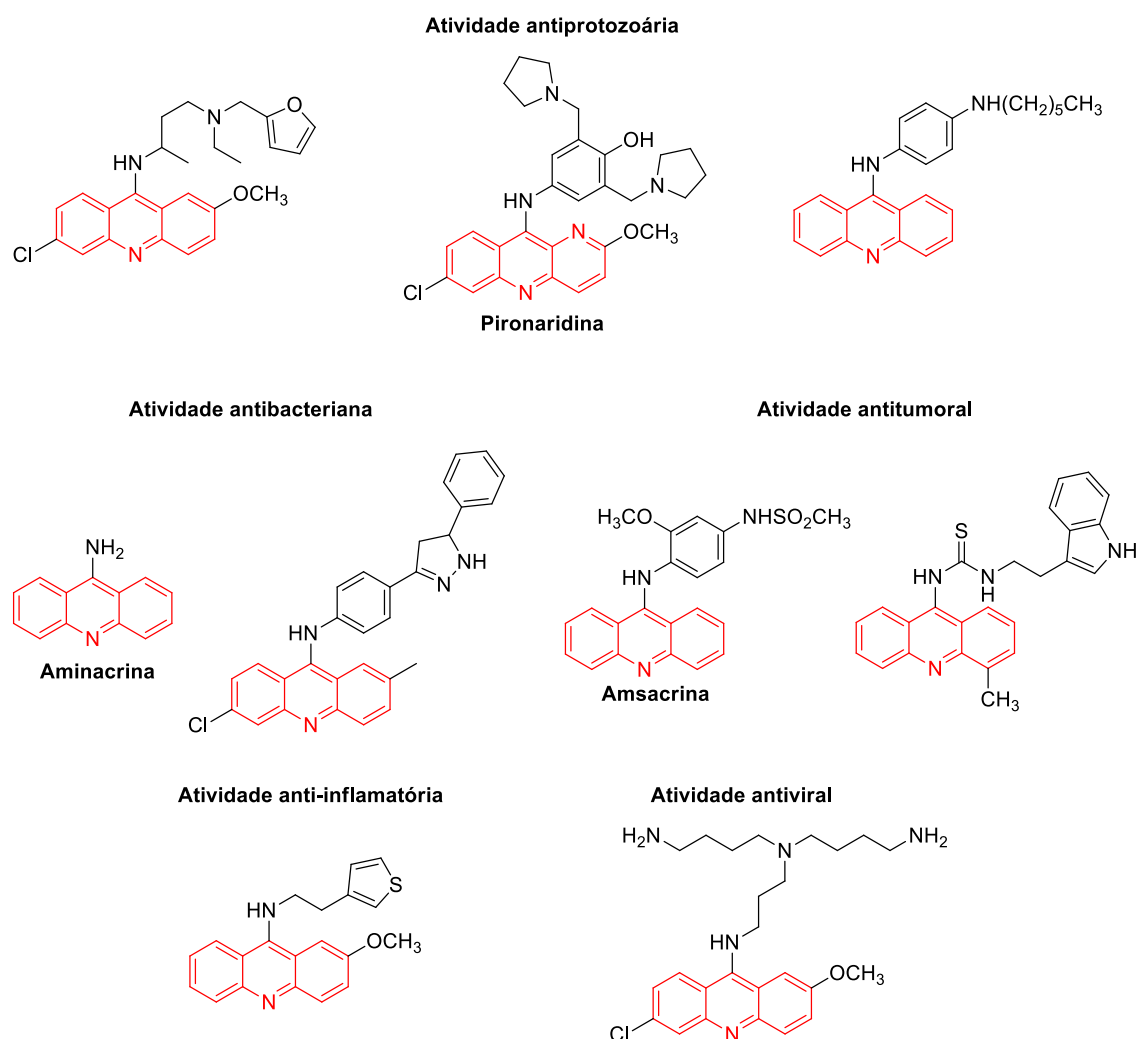


Fonte: ADAPTADA DE (KATRITZKY *et al.*, 2010)

Derivados acridínicos, inicialmente empregados como corantes, tiveram suas atividades farmacológicas investigadas no final do século XIX e a partir de então são descritos como antibacterianos (WAINWRIGHT, 2001; DENNY, 2002),

antiprotozoários (GAMAGE *et al.*, 1997; ANDERSON *et al.*, 2006; VALDES, 2011), antitumorais (DEMEUNYNCK; CHARMANTRAY; ALAIN, 2001; SONDHAI *et al.*, 2010), antivirais (GELUS; HAMY; BAILLY, 1999) e anti-inflamatórios (SONDHAI *et al.*, 2010). Na figura 19 estão representados alguns compostos que contêm o farmacóforo acridina.

Figura 19: Estrutura e atividade biológica de derivados acridínicos



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

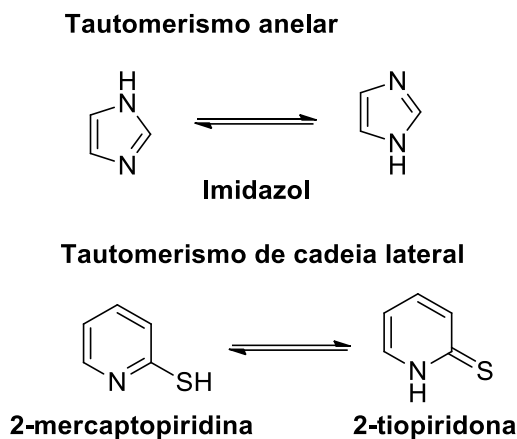
1.6 TAUTOMERISMO NOS NÚCLEOS PIRIDÍNICO, QUINOLÍNICO E ACRIDÍNICO

Tautomerismo é um fenômeno no qual ocorre a migração de um átomo ou um grupo funcional em uma mesma molécula orgânica causando alterações na sua estrutura, densidade eletrônica e propriedades químicas (LUIDMIL, 2014). Sendo assim, tautomerismo pode ser considerado um caso especial de isomerismo estrutural, no

entanto, tautômeros são rapidamente interconvertidos enquanto a interconversão de isômeros é mais lenta (KATRITZKY; KARELSON; HARRIS, 1991).

O tautomerismo prototrópico é o caso mais comum de tautomerismo e envolve a migração de um próton na mesma molécula. Este tipo de tautomerismo ocorre em heterociclos como imidazol (tautomerismo anelar) e 2-mercaptopiridina (tautomerismo de cadeia lateral) (Figura 20).

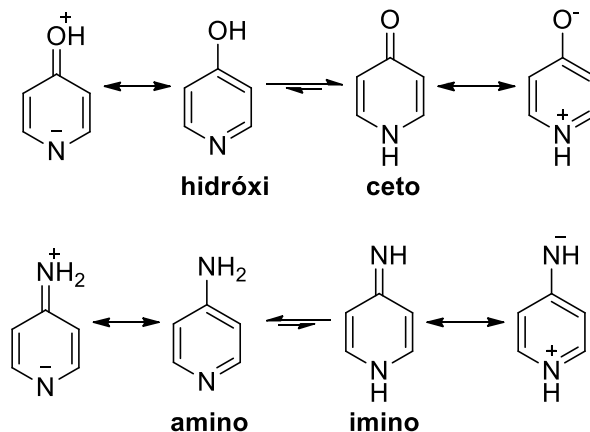
Figura 20: Tautomerismo anelar e de cadeia lateral em compostos heterociclos



Fonte: ADAPTADA DE (KATRITZKY; KARELSON; HARRIS, 1991)

Particularmente, os heterociclos piridina, quinolina e acridina quando substituídos em posições específicas por grupos hidroxila (OH), tiol (SH) e amino (NHR), exibem tautomerismo. Tratando-se especificamente de 4-piridina, 4-quinolina e 9-acridina hidróxi e amino substituídas são observados tautomerismos do tipo hidróxi-ceto e amino-imina, respectivamente. Na figura 21 estão representados os equilíbrios tautoméricos de 4-hidroxipiridinas e 4-aminopiridinas sendo estes representativos também para os heterociclos quinolina e acridina.

Figura 21: Tautomerismo em 4-hidroxipiridinas e 4-aminopiridinas



Fonte: ADAPTADA DE (KATRITZKY *et al.*, 2010)

Considerando o tautomerismo hidróxi-ceto, estes heterociclos geralmente assumem, em solução, a forma ceto, pois o híbrido de ressonância desta forma contribui para a estabilidade da estrutura ceto uma vez que a carga negativa encontra-se no átomo de oxigênio ao invés do átomo de nitrogênio menos eletronegativo. Contudo, quando o átomo de oxigênio exocíclico é substituído por átomos menos eletronegativos como é o caso da 4-aminopiridina, a forma tautomérica preferencial é a amina, pois o híbrido de ressonância da forma imino contribui menos para a estabilização (KATRITZKY *et al.*, 2010).

2 JUSTIFICATIVA

O processo de pesquisa e desenvolvimento de substâncias potencialmente bioativas, as quais podem vir a se tornar candidatas a novos fármacos, busca por novas entidades químicas que apresentem maior eficácia, efeitos colaterais reduzidos e sejam capazes de superar questões de resistência por parte do patógeno frente a fármacos já empregados.

A presença marcante dos farmacóforos piridina, quinolina e acridina em fármacos utilizados no tratamento de alguns tipos de câncer bem como na quimioterapia de doenças de origem bacteriana e parasitária, além da presença de tiosemicarbazidas e semicarbazidas em compostos experimentais bioativos descritos na literatura, justificam o interesse na preparação e avaliação biológica de compostos híbridos derivados das referidas subunidades.

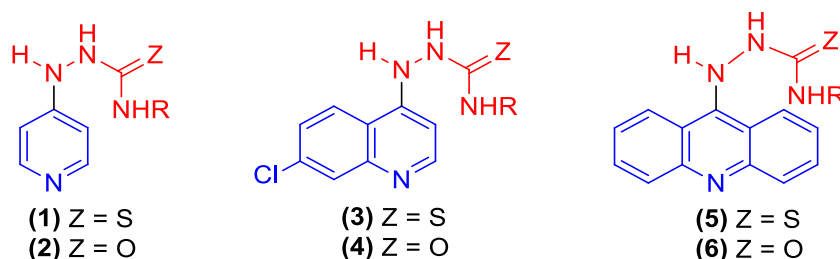
Uma vez que nosso grupo de pesquisa vem trabalhando nos últimos anos na síntese e avaliações biológicas de híbridos os quais contém tais farmacóforos, pretende-se expandir nossos resultados com mais detalhes sobre as características estruturais necessárias para a atividade biológica desta classe de compostos (MACHADO, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho objetiva a preparação, caracterização e avaliação do perfil antibacteriano e antitumoral de híbridos 4-piridinil, 4-(7-cloro)quinolinil e 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas substituídas na posição *N*-4 de estrutura geral (1-6) (Figura 22).

Figura 22: Estrutura geral das moléculas alvo



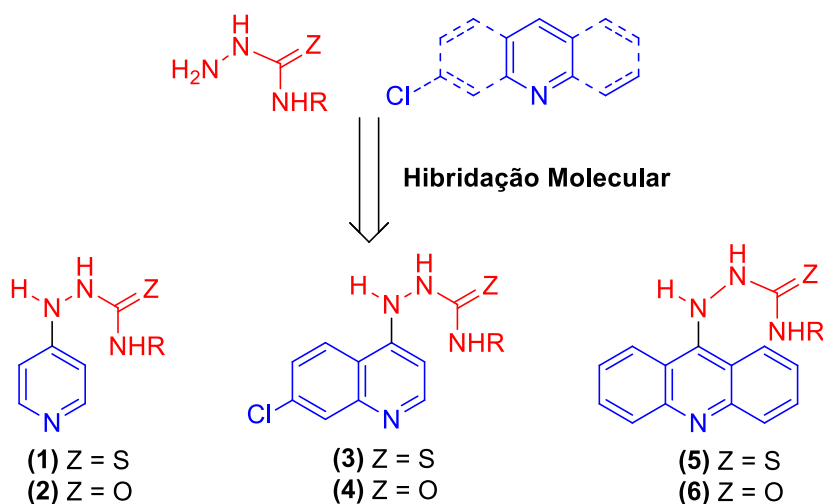
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Preparação dos derivados 4-piridinil tiossemicarbazidas (1) e semicarbazidas (2), 4-(7-cloro)quinolinil tiossemicarbazidas (3) e semicarbazidas (4), e 9-acridinil tiossemicarbazidas (5) e semicarbazidas (6), substituídas na posição *N*-4

Preparar os derivados piridínicos, quinolínicos e acridínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-4 substituídas empregando a estratégia de hibridação molecular, conforme esquematizado na figura 23.

Figura 23: Estruturas dos compostos almeçados 1-6



R= H, metil, *n*-butil, *n*-octil, furfúril, fenil, *p*-toluil, *o*-toluil, *p*-clorofenil, *p*-bromofenil, *p*-metoxifenil.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

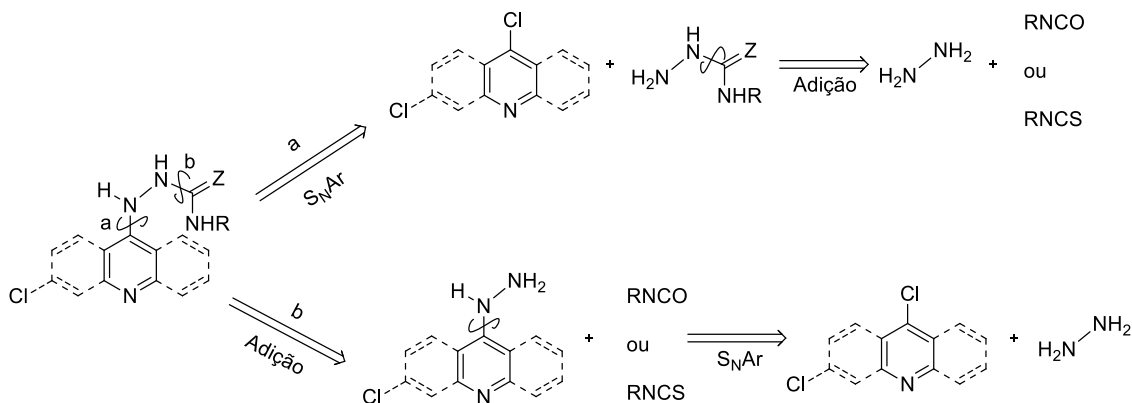
3.2.2 Avaliação biológica dos híbridos preparados

Avaliar os compostos híbridos preparados neste trabalho como potenciais agentes antibacterianos, frente às espécies de bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* e *Mycobacterium tuberculosis* e como agentes antitumorais.

4 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

A análise retrossintética realizada para as moléculas propostas (1-6) (Esquema 6) permitiu propor duas rotas sintéticas distintas para a obtenção das mesmas.

Esquema 6: Análise retrossintética dos derivados da 1-(4-piridinil), 1-(7-cloro-4-quinilil), 1-(9-acridinil)-4-alquil e 4-ariltiossemicarbazida e semicarbazida



FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Proposta (a):

Uma possibilidade de obtenção das substâncias almeçadas pode ser realizada por meio da reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) entre os derivados haloheterocíclicos com as correspondentes tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-4-substituídas. Os derivados haloheterocíclicos, isto é, a 4-cloropiridina, 4,7-dicloroquinolina e a 9-cloroacridina são disponíveis comercialmente. Já as tiossemicarbazidas e semicarbazidas podem ser preparadas através da reação de adição nucleofílica da hidrazina aos correspondentes isotiocianatos e isocianatos.

Proposta (b):

Nesta possível rota sintética, os compostos desejados podem ser preparados através do tratamento dos heterocíclicos de hidrazina com os apropriados isotiocianatos e isocianatos. Os derivados heterocíclicos de hidrazina podem ser obtidos pela reação direta entre os respectivos compostos clorados e hidrazina.

Pode-se destacar que ambas as metodologias para a obtenção dos compostos propostos, são versáteis, simples e amplamente relatadas na literatura química.

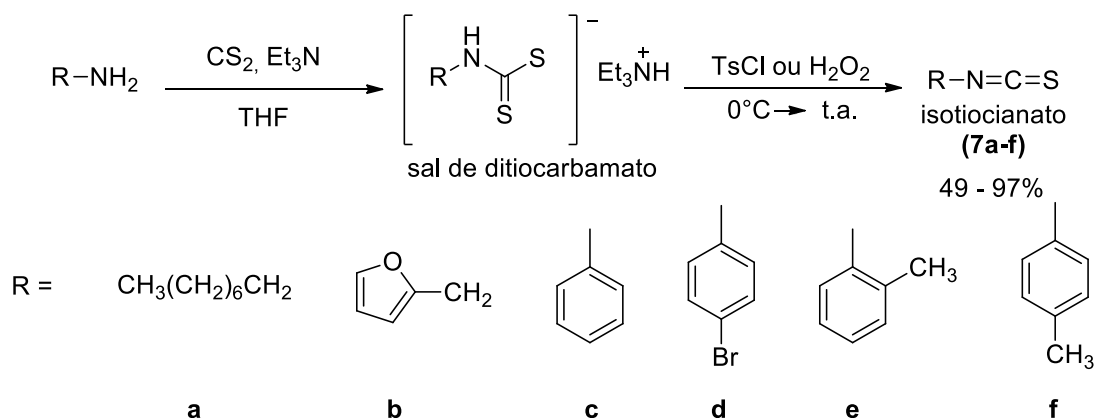
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ISOTIOCIANATOS

Os isotiocianatos são amplamente utilizados na química sintética como blocos construtores principalmente na obtenção de compostos heterocíclicos (MUKERJEE; ASHARE, 1991). Na literatura, pode-se encontrar diversos procedimentos para a preparação desta classe de compostos, por exemplo, (i) reação de ácidos tiossulfônicos e seus sais, (ii) reação de amina com compostos sulfurados, (iii) decomposição de ácidos ditiocarbâmicos e seus sais, dentre outros (DROBNICA; KRISTIÁN; AUGUSTÍN, 2010).

Neste trabalho, os isotiocianatos (**7a-f**) foram obtidos através da decomposição dos sais de ditiocarbamatos gerados *in situ* através da reação de adição de amina alifáticas e aromáticas ao dissulfeto de carbono em meio básico (Esquema 7) (LI; TAJIMA; OHTANI, 1997; WONG; DOLMAN, 2007). Os reagentes empregados para promover esta decomposição foram o cloreto de tosilato (TsCl) (LI; TAJIMA; OHTANI, 1997) ou o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (WONG; DOLMAN, 2007). Os isotiocianatos foram isolados após a neutralização da mistura reacional seguida por extração e cromatografia em coluna de sílica. Os rendimentos variaram entre 49 e 97%.

Esquema 7: Preparação dos isotiocianatos (**7a-f**)

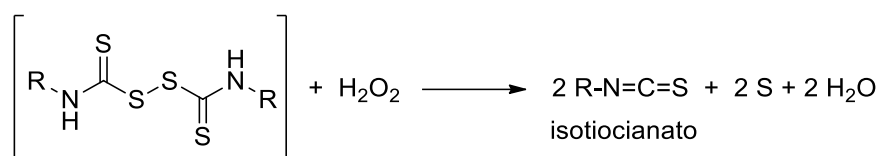
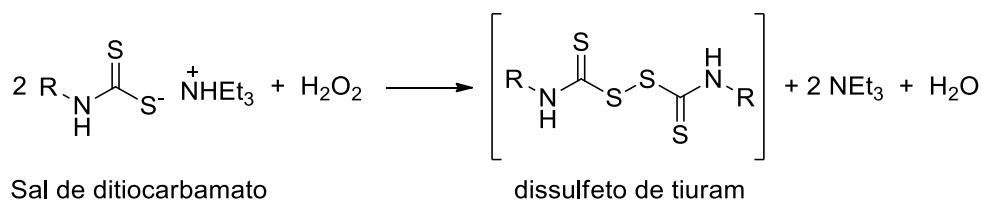


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Para a decomposição dos sais de ditiocarbamatos derivados da octilamina e furfurilamina foi empregado o H₂O₂ enquanto para os demais a decomposição foi promovida pelo TsCl. Visto que ditiocarbamatos são passíveis de sofrer oxidação levando à formação de dissulfeto de tiuram (HALLS, 1969), acredita-se que na decomposição utilizando peróxido de hidrogênio a formação do isotiocianato é precedida pela formação

deste intermediário que, após nova oxidação, leva à formação do isotiocianato e enxofre elementar (Esquema 8).

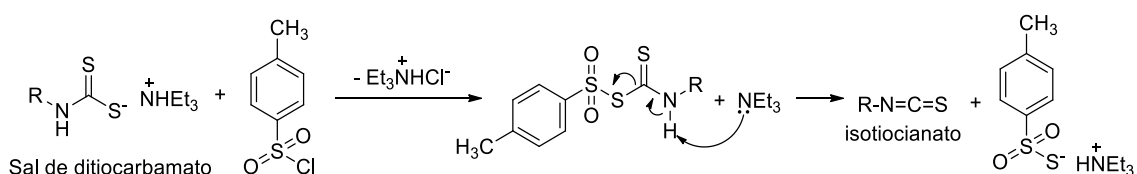
Esquema 8: Decomposição de sais de ditiocarbamatos por peróxido de hidrogênio



Fonte: REPRODUZIDO DE (LI; TAJIMA; OHTANI, 1997).

Já a decomposição mediada pelo cloreto de tosila decorre conforme o mecanismo descrito no esquema 9.

Esquema 9: Mecanismo de decomposição de sais de ditiocarbamatos promovida pelo cloreto de tosila



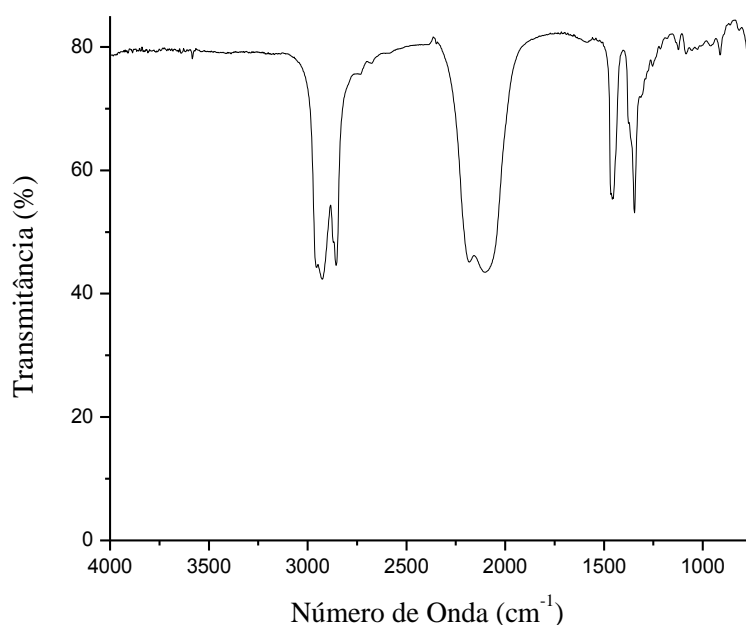
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Todos os isotiocianatos foram obtidos na forma de um óleo, com exceção do isocianato de *p*-bromofenila (**7d**), que foi obtido como um sólido branco com uma faixa de fusão entre 54 – 55°C condizente com a literatura (NATH *et al.*, 2009). A caracterização de todos os isotiocianatos foi realizada principalmente por espectroscopia na região do IV através da identificação do grupo isotiocianato que possui uma absorção larga e intensa na região de 2200 a 2050 cm^{-1} (PRETSCH; BUHLMANN; BADERTSCHER, 2009).

Os resultados aqui discutidos referem-se ao isocianato de *n*-octila (**7a**), pois sua análise é representativa para os demais compostos desta classe. Através da análise de seu espectro na região do IV (Figura 24) podemos ressaltar a presença de bandas de absorções na região de 2856 a 2925 cm^{-1} referentes aos estiramentos assimétricos e simétricos das ligações C-H da subunidade alifática além de absorções na região de 2103 a 2181 cm^{-1} característica do estiramento do grupo N=C=S formado na reação. Esta última absorção

acompanhada pela ausência de absorções na região de 3200 a 3500 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação N-H de aminas de fato sugere que a *n*-octilamina foi convertida ao correspondente isotiocianato.

Figura 24: Espectro na região do infravermelho do isotiocianato de *n*-octila (**7a**), filme em NaCl



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 1: Absorções no IV do grupo isotiocianato e rendimentos dos compostos (**7a-f**)

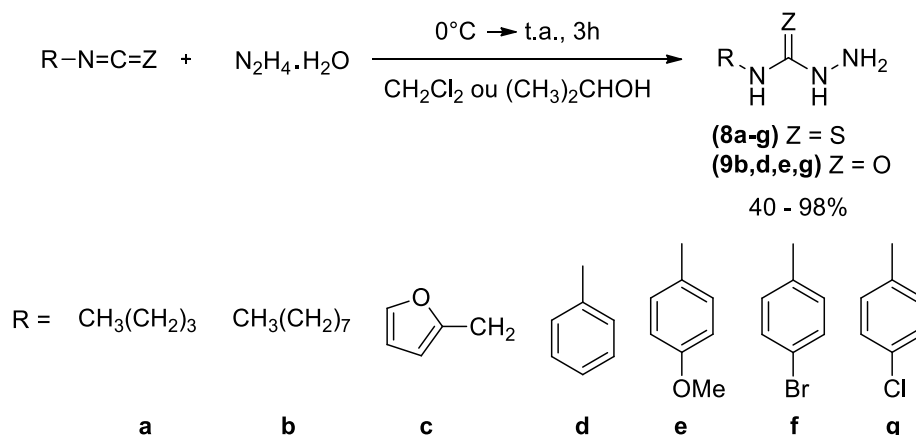
Compostos	$\nu_{(\text{N}=\text{C}=\text{S})}$ (cm^{-1})	Rendimento (%)
7a	2181 – 2103	86
7b	2166 – 2068	49
7c	2104	97
7d	2089	93
7e	2176 – 2080	84
7f	2100	87

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

5.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS *N*-4-SUBSTITUÍDAS

Para a obtenção das tiossemicarbazidas (**8a-g**) e semicarbazidas (**9b, d, e, g**) *N*-4 substituídas empregou-se a reação entre a hidrazina monohidratada e os isotiocianatos (**7a-i**) e isocianatos (**10b, d, e, g**) utilizando como solvente isopropanol ou diclorometano (Esquema 10).

Esquema 10: Preparação das tiossemicarbazidas (**8a-g**) e semicarbazidas (**9b, d, e, g**) *N*-4 substituídas



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Nesta reação há a possibilidade de formação de produtos de diss substituição da hidrazina e afim de se evitar a formação destes, os isocianatos ou os isotiocianatos foram adicionados à solução de hidrazina com a temperatura da mistura reacional a 0°C. A escolha do solvente mostrou-se importante uma vez que favoreceu a precipitação das tiossemicarbazidas e semicarbazidas diretamente da mistura reacional com exceção das *N*-4-alkiltiossemicarbazidas (**8a-b**) que foram obtidas após extração do meio reacional seguida de evaporação da fase orgânica. Os solventes empregados em cada reação, rendimentos e faixa de fusão dos produtos estão listados na tabela 2.

Tabela 2: Solventes de reação, rendimentos e faixas de fusão para as tiossemicarbazidas e semicarbazidas

(continua)

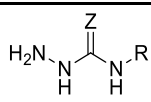






Compostos	R	Z	Solvente			
				Rendimento (%)	Faixa de Fusão (Exp. °C)	Faixa de Fusão (Lit. °C)
8a	<i>n</i> -butil	S	CH ₂ Cl ₂	93	68 – 70	70 – 73 (ICHIMORI <i>et al.</i> , 1999)
8b	<i>n</i> -octil	S	CH ₂ Cl ₂	98	49 – 50	^a
8c		S	iPrOH	72	175 – 176	^a
8d		S	CH ₂ Cl ₂ ou iPrOH	84	139 – 140	137 – 139 (LIU <i>et al.</i> , 2010)
8f		S	iPrOH	40	178 – 179	165 – 168 (CHEN <i>et al.</i> , 2010)

Tabela 2: Solventes de reação, rendimentos e faixas de fusão para as tiossemicarbazidas e semicarbazidas

(conclusão)

Compostos	R	Z	Solvente	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (Exp. °C)	Faixa de Fusão (Lit. °C)
9b	<i>n</i> -octil	O	CH ₂ Cl ₂	81	71	^a
9d		O	CH ₂ Cl ₂	90	119 – 121	122 – 123 (BEUKERS <i>et al.</i> , 2003)
9e		O	CH ₂ Cl ₂	80	147	145 – 146 (BEUKERS <i>et al.</i> , 2003)
9g		O	CH ₂ Cl ₂	93	194 – 195	190 (BEUKERS <i>et al.</i> , 2003)

^a valores não descritos na literatura.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A caracterização de tais compostos foi realizada principalmente pela comparação da faixa de fusão obtida com a descrita na literatura e análise de seus espectros de RMN de ¹H e ¹³C. De maneira geral, as faixas de fusão, estão de acordo com os dados descritos na literatura e os deslocamentos químicos obtidos no RMN para os hidrogênios e os carbonos dos compostos sintetizados estão detalhados na tabela 3 e são condizentes com os valores esperados.

Tabela 3: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades^a para as tiossemicarbazidas e semicarbazidas em DMSO- d_6

Compostos	R	Z	H-1	H-2	H-4	Outros Hidrogênios	C=Z	Outros Carbonos
8b	<i>n</i> -octil	S	4,41 (sl)	8,52 (sl)	7,77 (sl)	0,83 – 0,87 (m, CH ₃); 1,25 (s, 5x CH ₂); 1,48 (sl, CH ₂); 3,35 – 3,43 (m, CH ₂)	181,1	14,1; 22,3; 26,5; 28,7; 28,9; 29,2; 31,5; 44,3
8c		S	4,51 (sl)	8,83 (sl)	8,09 (sl)	4,69 (d, CH ₂); 6,25 (d, H _{Ar}); 6,38 (t, H _{Ar}); 7,56 (s, H _{Ar})	181,9	40,3; 107,4; 110,9; 142,4; 152,8
8d		S	4,83 (sl)	9,61 (sl)	9,14 (sl)	7,09 (t, H _{Ar}); 7,29 (t, 2x H _{Ar}); 7,65 (d, 2x H _{Ar})	179,4	123,4; 124,0; 128,0; 139,3
8f		S	4,86 (sl)	-	9,24 (sl)	7,46 (d, 2x H _{Ar}); 7,65 (d, 2x H _{Ar})	179,3	125,5; 130,7; 138,8
9b	<i>n</i> -octil	O	4,05 (sl)	6,88 (sl)	6,29 (sl)	0,86 (t, CH ₃); 1,24 – 1,39 (m, 6x CH ₂); 3,00 (q, CH ₂)	160,3	13,9; 22,1; 26,4; 28,7; 28,8; 30,1; 31,3; 38,9
9d		O	4,36 (sl)	8,63 (sl)	7,41 (sl)	6,91 (t, H _{Ar}); 7,22 (t, 2x H _{Ar}); 7,51 (d, 2x H _{Ar})	157,4	118,1; 121,4; 128,6; 139,9
9e^b		O	4,30 (sl)	8,44 (sl)	7,26 (sl)	3,69 (3H, s, CH ₃); 6,81 (d, 2x H _{Ar}); 7,40 (d, 2x H _{Ar});	157,6	55,1; 113,8; 119,8; 133,1; 154,1

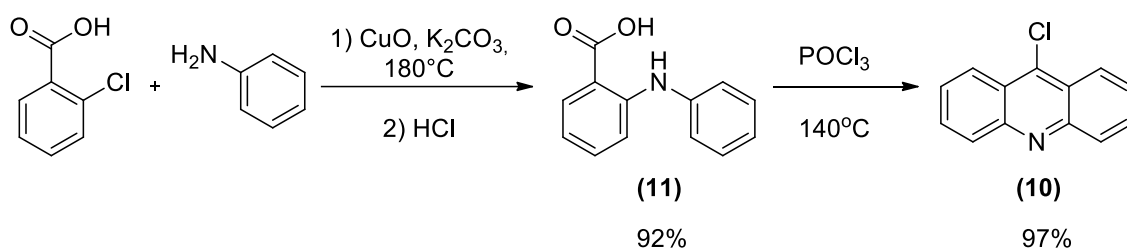
^aMultiplicidades - sl: singleto largo; s: singleto; d: duplete; t: tripleto; q: quarteto; m: multiplete. ^bDados obtidos no espectrômetro de 500 MHz.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

5.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA 9-CLOROACRIDINA

Para a síntese da 9-cloroacridina (**10**) (Esquema 11), precursor dos derivados acridínicos de tiossemicarbazidas (**5**) e semicarbazidas (**6**), primeiramente preparou-se o ácido *N*-fenilantranílico (**11**) através da reação de condensação de Ullmann empregando anilina, ácido *o*-clorobenzoico, carbonato de potássio e óxido de cobre (II) a 180°C por 2 horas (ALLEN; MCKEE, 1939). O ácido *N*-fenilantranílico (**11**) foi obtido de forma pura após destilação por arraste de vapor para remoção do excesso de anilina seguida por acidificação do resíduo. Posteriormente, o ácido (**11**) foi submetido à reação de ciclização com oxiclureto de fósforo a 140°C por 2 horas levando a formação da 9-cloroacridina (**10**) (ALBERT; RITCHIE, 1942). O ácido *N*-fenilantranílico (**11**) e a 9-cloroacridina (**10**) foram obtidos com rendimentos de 92 e 97%, respectivamente, e caracterizados por ponto de fusão e RMN de ¹H e ¹³C.

Esquema 11: Síntese do haloheterocíclico 9-cloroacridina (**10**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Comparando o ponto de fusão encontrado experimentalmente para o ácido *N*-fenilantranílico (165 – 167°C) com o descrito na literatura (179 – 181°C) (ALLEN; MCKEE, 1939), nota-se uma discrepância entre os valores, que pode ser justificada pela não recristalização do mesmo. A análise de seus espectros de RMN de ¹H e ¹³C (Figura 25 e 26) confirma sua formação e ainda mostra que o mesmo foi obtido de forma suficientemente pura para dar seguimento à obtenção da 9-cloroacridina sem a necessidade de qualquer outro tipo de purificação.

Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do ácido *N*-fenilantranílico

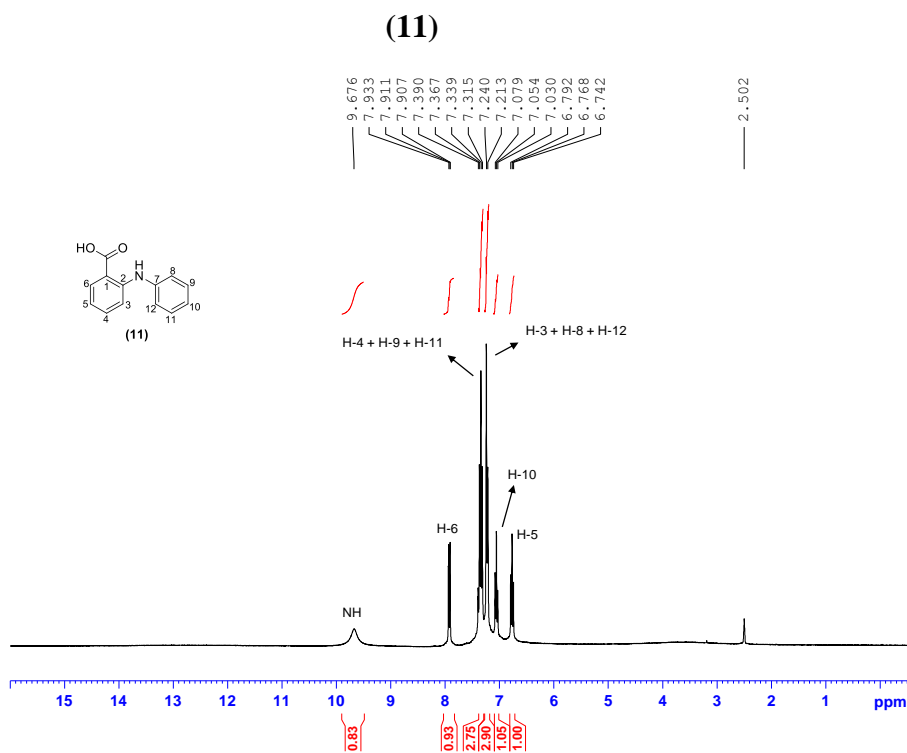
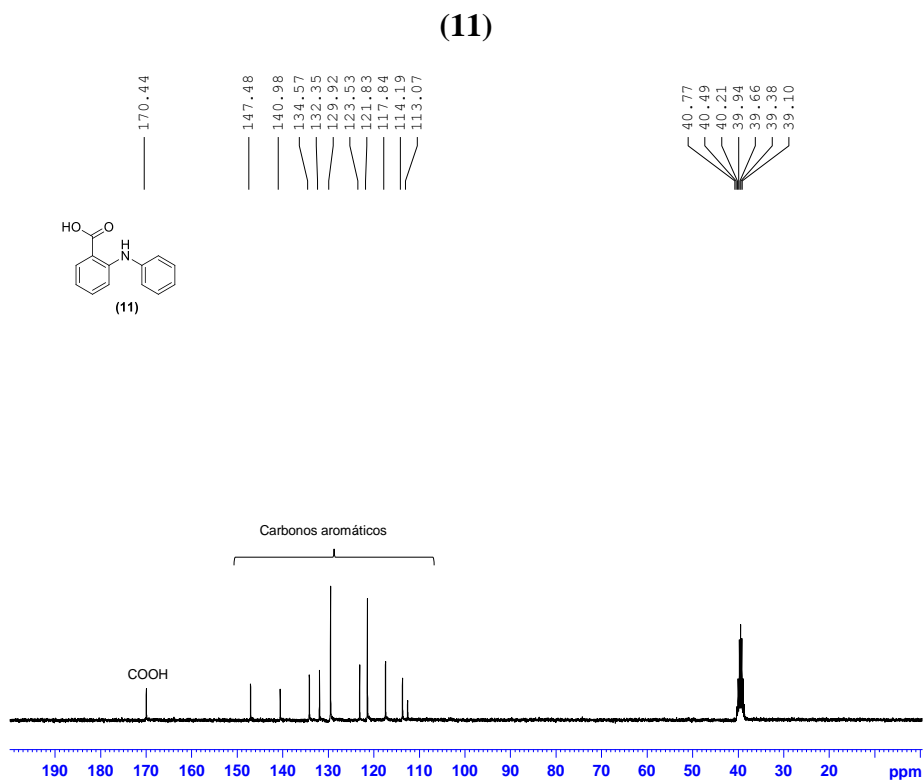
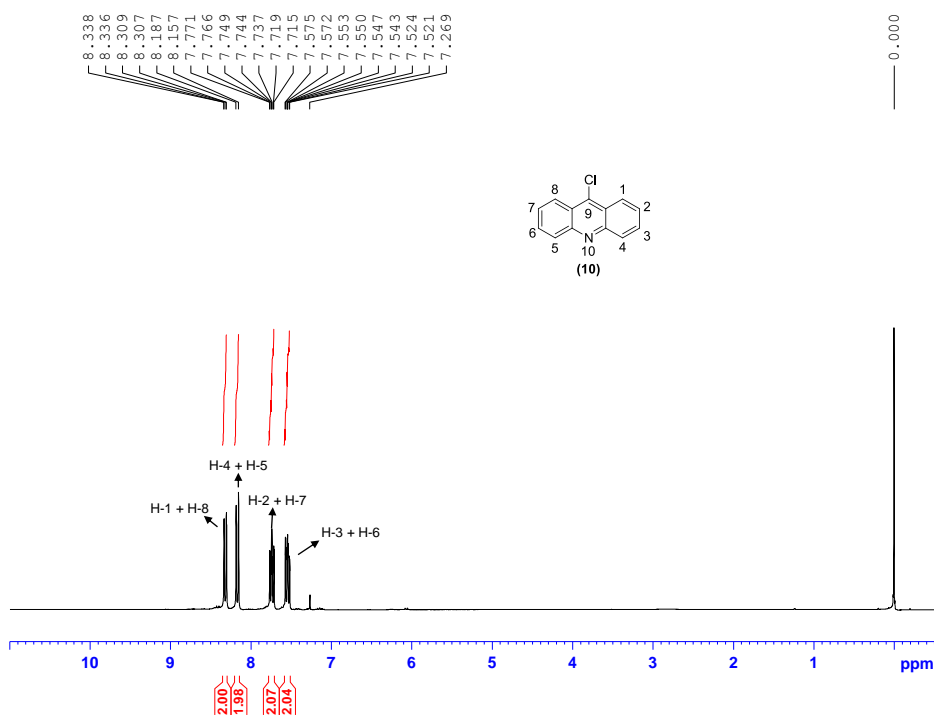


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do ácido *N*-fenilantranílico



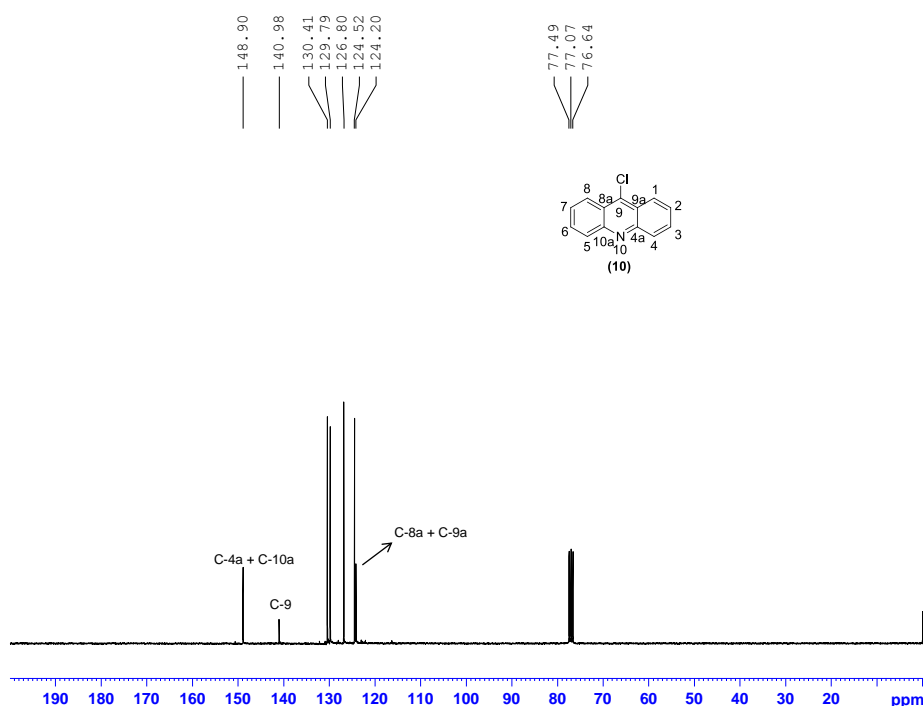
Com relação a 9-cloroacridina (**10**), a faixa de fusão encontrada (119 – 120°C) está em acordo com a faixa descrita na literatura (ALBERT; RITCHIE, 1942). Em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 27) observam-se quatro conjuntos de sinais com uma integração de dois prótons cada, indicando uma simetria na molécula que é ratificada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) devido a presença de sete sinais de carbono ao invés de treze.

Figura 27: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da 9-cloroacridina (**10**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da 9-cloroacridina (**10**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

5.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 4-PIRIDINIL, 7-CLORO-4-QUINOLINIL E 9-ACRIDINIL HIDRAZINAS

Os derivados heterocíclicos de hidrazina (**12-14**) foram obtidos através da reação de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ entre os compostos haloheterocíclicos (cloridrato de 4-cloropiridina, 4,7-dicloroquinolina e 9-cloroacridina) e hidrazina monohidratada. A reação foi conduzida sob refluxo e o uso de solventes variou de acordo com o heterociclo empregado (Esquema 12) (MANN; PRIOR; WILLCOX, 1959; BALENTOVÁ *et al.*, 2006; AL-SHA'ALAN, 2007). Apenas a 4-hidrazinopiridina (**12**) foi obtida na forma de seu respectivo cloridrato. Os rendimentos variaram entre 60 e 92%. Todos os produtos são descritos na literatura e foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C e faixa de fusão.

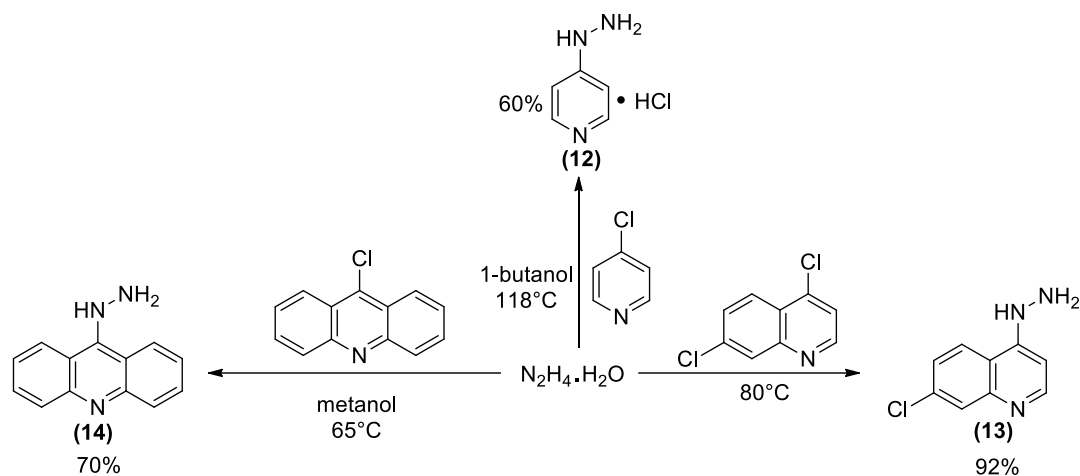
Os valores obtidos experimentalmente e os descritos na literatura para as faixas de fusão dos derivados heterocíclicos de hidrazina são apresentados na Tabela 3.

Tabela 4: Faixa de fusão para os heterocíclicos de hidrazina (**12-13**)

Compostos	Faixa de Fusão (Exp. °C)	Faixa de Fusão (Lit. °C)
12	212 – 213	242 – 243 (MANN; PRIOR; WILLCOX, 1959)
13	206 – 207	208 – 209 (KHAN; DA ROCHA, 1978)
14	127 – 129	169 (BALENTOVÁ <i>et al.</i> , 2006)

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

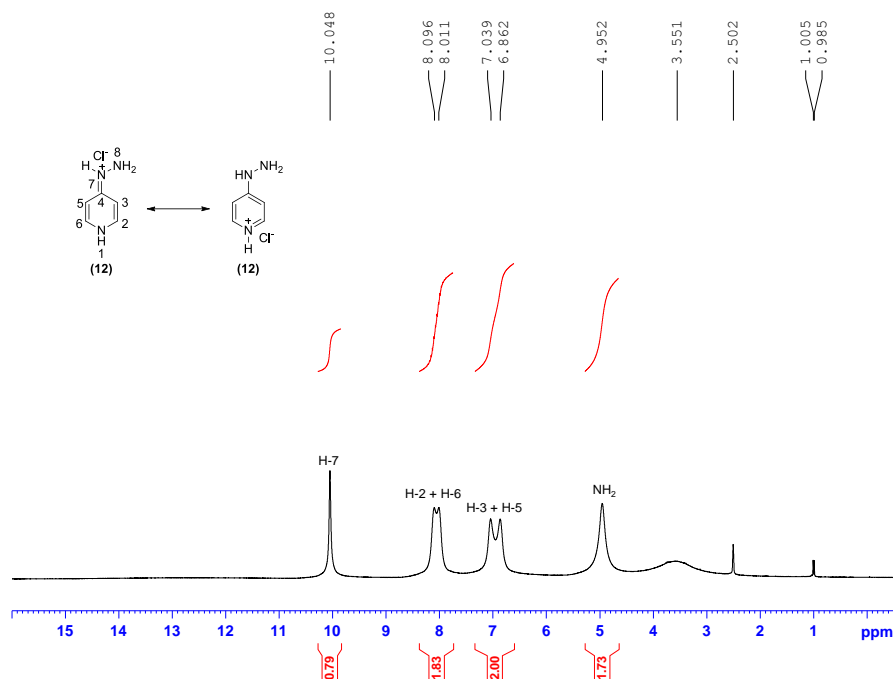
Esquema 12: Síntese da 4-hidrazinopiridina (**12**), 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (**13**) e 9-hidrazinoacridina (**14**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

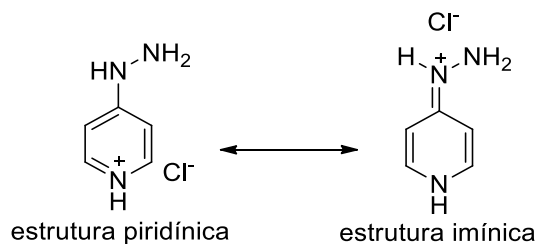
Analisando o espectro de RMN de 1H do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**) (Figura 29), observa-se um sinal em 4,95 ppm atribuído aos dois hidrogênios do nitrogênio terminal da porção hidrazina; alargamento dos sinais referentes aos hidrogênios do anel piridínico – em 6,95 ppm para os hidrogênios H-3/H-5 e em 8,05 ppm para os hidrogênios H-2/H-6 – e um singlete em 10,05 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio N-7. O alargamento dos sinais para os hidrogênios piridínicos – H-3/H-5 e H-2/H-6 – é consequência da protonação do nitrogênio N-1 pela molécula de HCl liberada no curso da reação de substituição. Tal evento causa a possibilidade de, em solução, existir um equilíbrio entre duas possíveis estruturas para o composto (**12**) – piridínica e imínica – (Esquema 13) e, na escala de tempo da RMN, a velocidade de interconversão entre as estruturas não é rápida o bastante para fazer com que os sinais coalesçam e nem lenta o suficiente de modo a observar simultaneamente os sinais para as duas estruturas.

Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

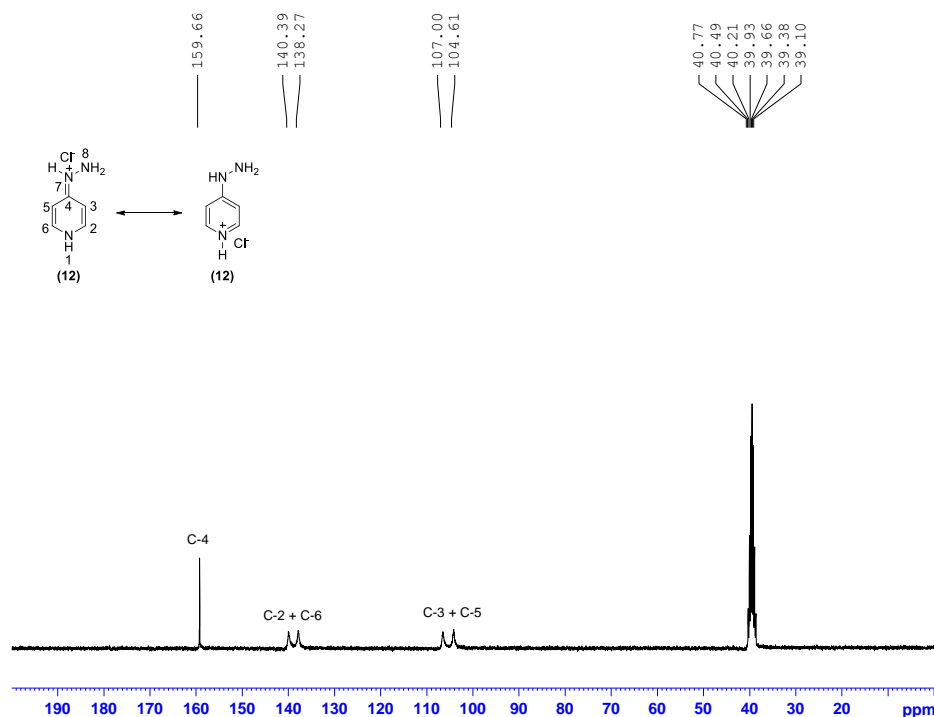
Esquema 13: Estruturas de ressonância do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 30) observa-se a presença de sinais de ressonância em 104,6 e 107,0 ppm para os carbonos C-3/C-5; em 138,3 e 140,4 ppm para os carbonos C-2/C-6 e em 159,7 ppm para o carbono C-4. Destaca-se também o alargamento dos sinais dos carbonos C-3/C-5 e C-2/C-6.

Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**)

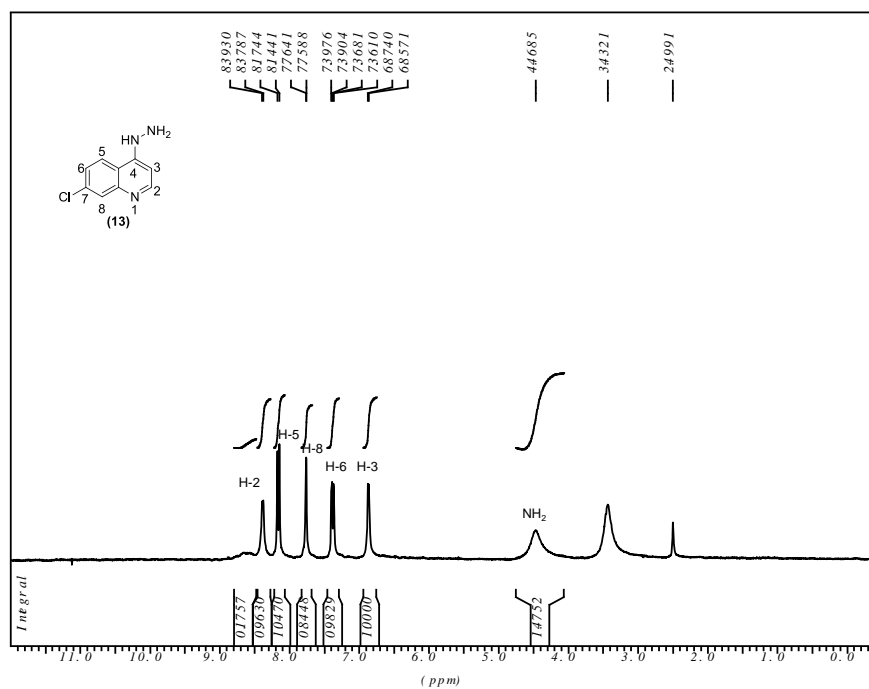


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Desta maneira, conclui-se que a 4-hidrazinopiridina foi obtida na forma de seu respectivo cloridrato com a protonação ocorrendo no nitrogênio N-1 e que os alargamentos observados para os sinais de ressonância dos hidrogênios e carbonos 3/5 e 2/6 são decorrentes do equilíbrio entre as estruturas piridínica-imínica (Esquema 13).

Para a caracterização da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (**13**), podemos destacar com base na experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese e caracterização de derivados de 4-aminoquinolinas, que em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 31), os deslocamentos dos hidrogênios do núcleo quinolínico estão de acordo com padrão de substituição por um grupo amino na posição 4 do respectivo heterociclo, o qual temos observado. Neste padrão de substituição têm-se o H-3 como o hidrogênio mais blindado do núcleo quinolínico com um deslocamento em 6,86 ppm. Seguindo para os hidrogênios mais desblindados, temos o H-6, H-8, H-5 e H-2 com seus deslocamentos químicos de 7,38, 7,76, 8,16 e 8,38 ppm, respectivamente. Além destes, a presença de um singlete largo em 4,47 ppm referente aos hidrogênios do grupo NH_2 evidenciam a inserção do grupo hidrazino.

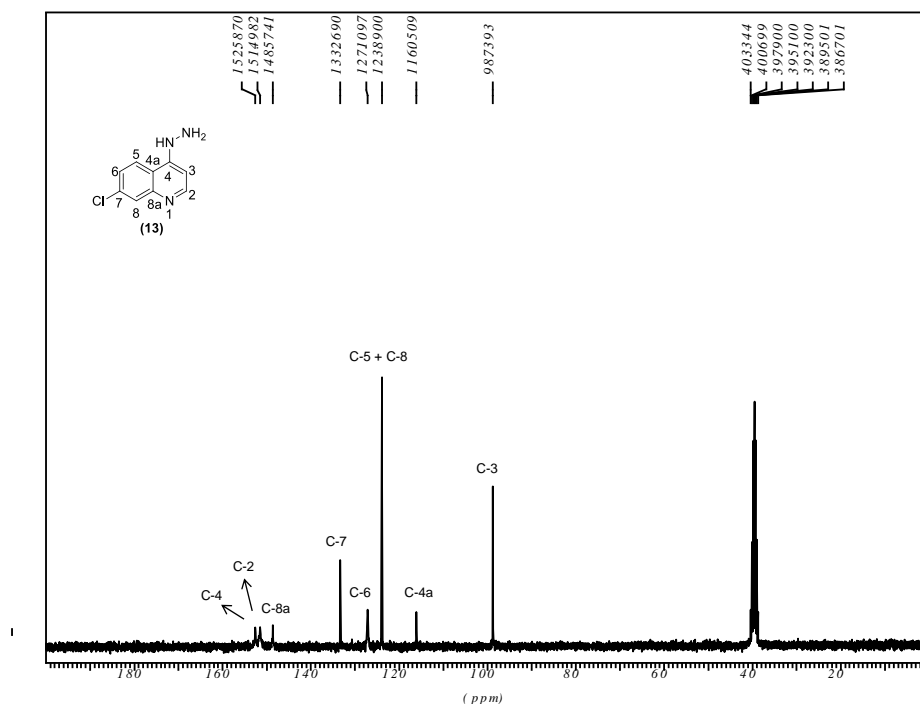
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (**13**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Em seu espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32), observa-se todos os sinais dos carbonos do anel quinolínic e que os carbonos C-5 e C-8 possuem o mesmo deslocamento químico.

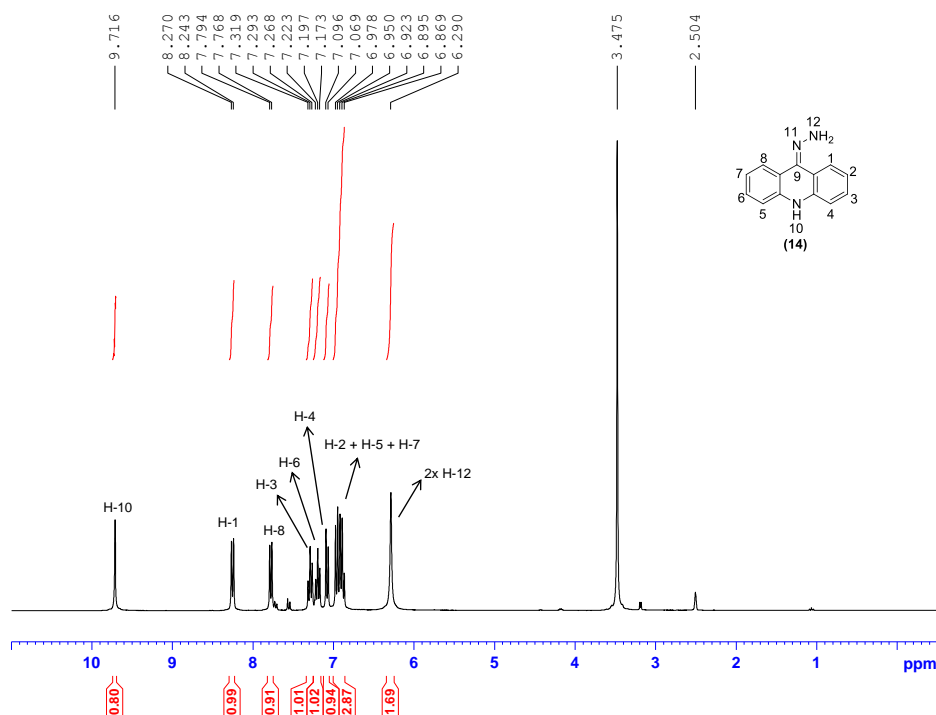
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina (**13**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^1H (Figura 33) da 9-hidrazinoacridina (**14**), observa-se a presença de um singlete em 6,29 ppm referente aos hidrogênios do nitrogênio N-12 da hidrazina, um conjunto de 6 sinais na região de 6,87 a 8,27 ppm referentes aos hidrogênios do anel acridínico, os quais indicam uma assimetria na molécula e por fim, um singlete em 9,72 ppm sugere a presença de um hidrogênio ligado a um átomo de nitrogênio heterocíclico, N-10.

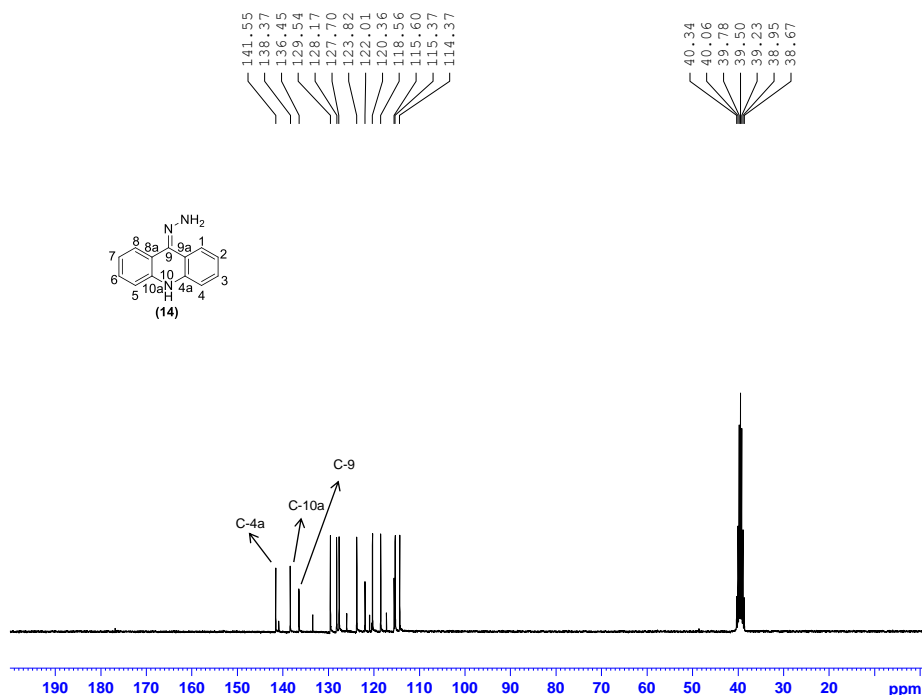
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da 9-hidrazino-9,10-dihidroacridina (**14**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

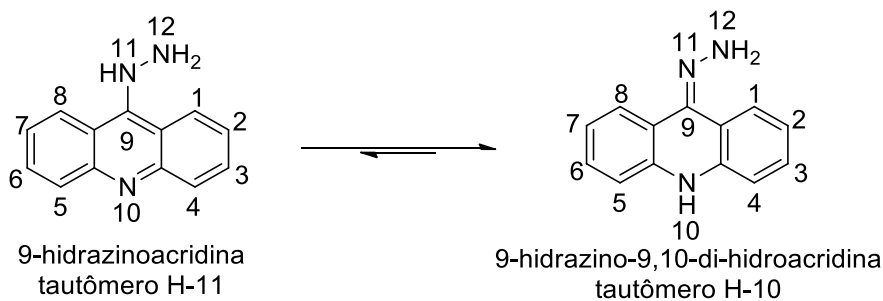
O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34) também corrobora a afirmativa de que os anéis laterais da acridina não são equivalentes devido a presença de um sinal de ressonância para cada átomo de carbono, totalizando treze sinais para a estrutura da 9-hidrazinoacridina (**14**). Ainda em seu espectro de RMN de ^{13}C , pode-se observar que os deslocamentos químicos para os carbonos C-4a e C-10a são 141,6 e 138,4 ppm, respectivamente. Tais valores estão condizentes com o reportado na literatura para a forma tautomérica H-10 da 9-hidrazinoacridina na qual a subunidade hidrazina está ligada ao anel acridínico através de uma ligação dupla entre o carbono C-9 e o nitrogênio N-11 (Esquema 14) (FAURE *et al.*, 1989; KLIKA *et al.*, 2001; EBEAD *et al.*, 2005). Com relação a forma tautomérica H-11 os valores esperados para os carbonos C-4a e C-10a estariam na faixa de 147 a 151 ppm (FAURE *et al.*, 1991; KLIKA *et al.*, 2005).

Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da 9-hidrazino-9,10-dihidroacridina (**14**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

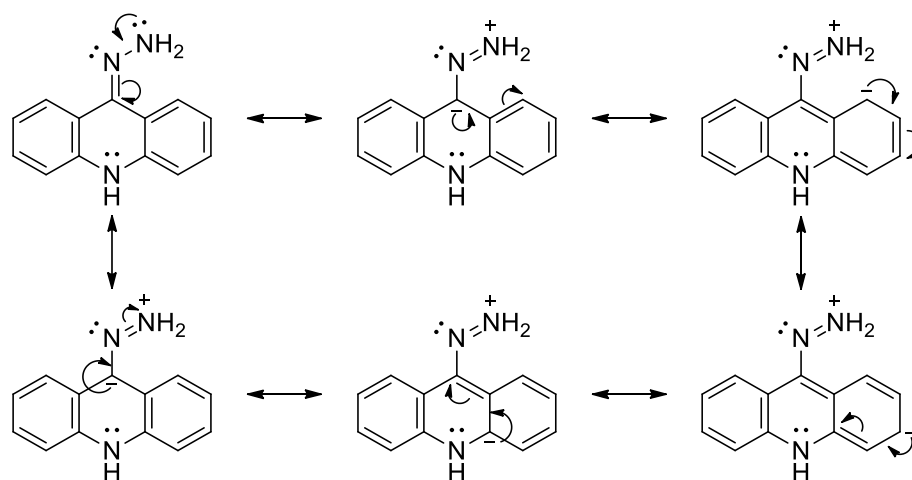
Esquema 14: Formas tautoméricas para a 9-hidrazinoacridina (**14**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Uma plausível justificativa de que o equilíbrio entre as formas tautoméricas demonstradas acima é deslocado para o tautômero H-10 pode ser explicado pela extensão da conjugação – participação do par de elétrons do nitrogênio N-12 – que esta estrutura proporciona em relação ao tautômero H-11 (Esquema 15).

Esquema 15: Estruturas de ressonância para o tautômero H-10 da 9-hidrazino-9,10-dihidroacridina (**14**)

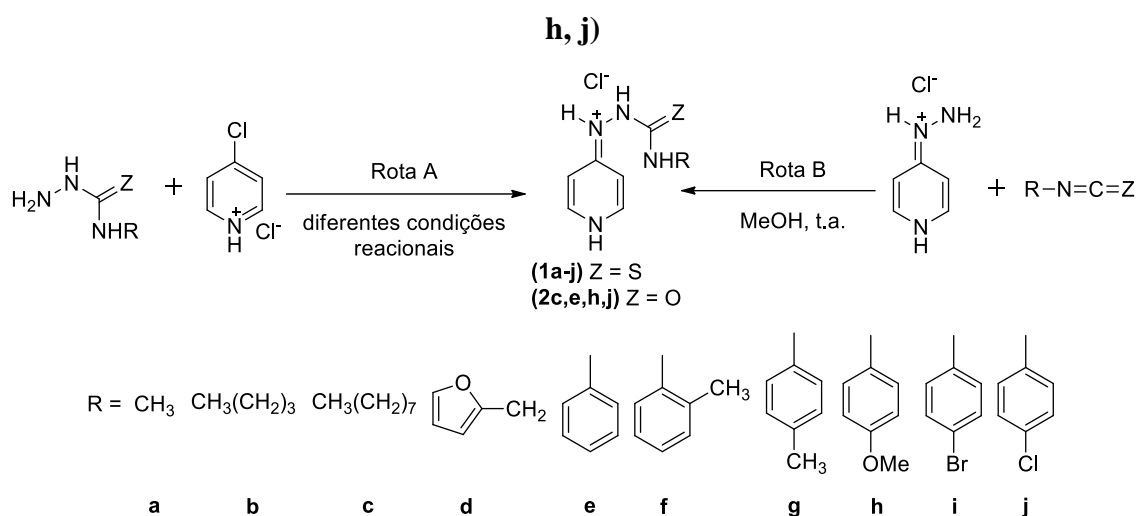


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

5.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 4-PIRIDINIL TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

Para a síntese dos derivados piridínicos de tiossemicarbazidas (**1a-j**) e semicarbazidas (**2c, e, h, j**) *N*-4 substituídas, duas rotas sintéticas distintas poderiam ser empregadas. Como citado anteriormente na análise retrossintética (Esquema 6), aplicando a rota sintética A os compostos almejados seriam obtidos através da reação de S_NAr entre o cloridrato de 4-cloropiridina e as tiossemicarbazidas (**8**) e semicarbazidas (**9**) *N*-4 substituídas ou, alternativamente, poderiam ser obtidos pela reação de condensação entre o cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**) e os respectivos isotiocianatos e isocianatos, rota B (Esquema 16). Diante destas duas alternativas sintéticas, inicialmente, fez-se uma investigação de qual metodologia nos proporcionaria os melhores resultados, isto é, melhores rendimentos e maior facilidade/eficácia no isolamento dos produtos. Os resultados obtidos são descritos na tabela 5.

Esquema 16: Síntese das 4-piridinil tiossemicarbazidas (**1a-j**) e semicarbazidas (**2c, e**,



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 5: Experimentos visando a escolha de rota sintética para os derivados de 4-piridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

Compostos	ROTA A				ROTA B			
	Solvente	t (°C)	Tempo reacional (h)	Rend. (%)	Solvente	t (°C)	Tempo reacional (h)	Rend. (%)
1b	EtOH	80	2	47	MeOH	t.a.	1	45
1c	EtOH	80	3	40	MeOH	t.a.	1,5	65
	AcOH	120	0,5	49				
1d	AcOH	120	0,5	42 ^a	MeOH	t.a.	1	72
1i	EtOH	80	3	47 ^a	MeOH	t.a.	2	82

t: temperatura; Rend.: rendimento do composto isolado; ^acomposto obtido com impurezas.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

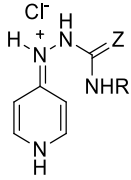




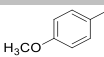



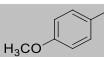

Analisando os resultados apresentados na tabela 5, nota-se que os produtos puderam ser obtidos por ambas as rotas sintéticas. Porém, o acompanhamento da reação por CCD, mostrou que a rota sintética B era mais “limpa” que a A, ou seja, havia a formação quase que exclusiva do produto desejado, sendo que na rota A observava-se a formação de muitos subprodutos e devido à complexidade da mistura estes não foram isolados e nem caracterizados. Vale ressaltar ainda, que no caminho sintético A, os compostos desejados apresentavam uma polaridade extremamente próxima à das tiossemicarbazidas. Tal fato dificultava o acompanhamento da reação e, principalmente, o isolamento dos produtos, pois os mesmos eram obtidos com impurezas de tiossemicarbazidas, as quais, em alguns casos, não se conseguia remover por recristalização. Dentre os solventes testados na rota A, etanol ou ácido acético, observou-se que estes não influenciaram na reatividade, nos rendimentos e nem minimizaram a

formação de subprodutos. Perante estes resultados, optou-se pelo uso da rota sintética B – reação de adição do cloridrato de 4-hidrazinopiridina aos isotiocianatos ou isocianatos – através da qual os produtos almeçados (com exceção do composto **1a**) puderam ser isolados com maior facilidade, obtidos com grau de pureza maior e em rendimentos superiores (entre 46 e 94 %) aos obtidos via rota A. Ressalta-se ainda, que os compostos assim obtidos, apresentam-se na forma de seu respectivo cloridrato uma vez que se empregou o cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**).

A caracterização dos compostos foi realizada por faixa de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas (MALDI – TOF), RMN de ^1H e de ^{13}C .

Na tabela 6 a seguir são apresentados os valores para as faixas de fusão e os rendimentos dos compostos preparados.

Tabela 6: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 4-piridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

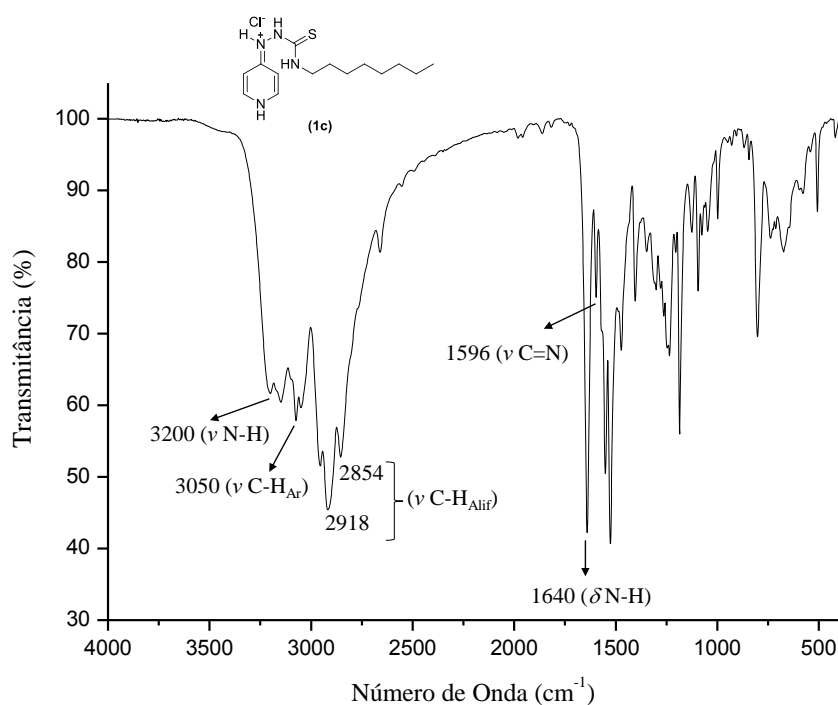
				
Compostos	R	Z	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
1a	metil	S	46	234
1b	<i>n</i> -butil	S	47	249 – 251
1c	<i>n</i> -octil	S	65	215 – 218
1d		S	72	238 – 240
1e		S	57	205 – 206
1f		S	61	233 – 235
1g		S	70	239 – 241
1h		S	51	217 – 218
1i		S	82	222 – 224
1j		S	78	234 – 237
2c	<i>n</i> -octil	O	94	203 – 205
2e		O	46	226
2h		O	65	235 – 236
2j		O	52	238

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A respeito da caracterização dos derivados de 4-piridinil tiossemicarbazidas, a análise dos espectros na região do infravermelho, nos permite destacar de maneira geral

a presença de absorções referentes aos estiramentos das ligações N-H (3115 a 3290 cm^{-1}), C-H aromático (3050 a 3111 cm^{-1}) e alifático (2854 a 2960 cm^{-1}) e C=N (1593 a 1597 cm^{-1}) e absorção referente à deformação angular da ligação N-H (1638 a 1651 cm^{-1}). Com relação às absorções devido a ligação C=S da tiocarbonila, as mesmas, não foram atribuídas, pois as regiões nas quais são encontradas – de 1100 a 1075 cm^{-1} e 830 a 805 cm^{-1} – apresentam várias outras absorções o que dificultou sua identificação sem ambiguidade. O espectro do composto (**1c**) (Figura 35) ilustra estas observações para esta classe.

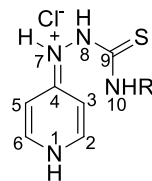
Figura 35: Espectro no IV do composto (**1c**) em KBr



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para a série dos derivados piridínicos de tiossemicarbazida (**1a-j**) são descritos na tabela 7 e 8, respectivamente.

Tabela 7: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades^a para as 4-piridinil tiossemicarbazidas em DMSO- d_6

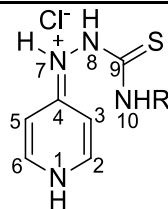


Compostos	R	H-1	H-2/H-6	H-3/H5	H-7	H-8	H-10	Outros Hidrogênios
1a^b	metil	14,30 (sl)	8,32 (sl)	6,78 e 7,07 (sl)	10,65 (sl)	9,91 (sl)	8,47 – 8,48 (m)	2,86 (d, CH ₃)
1b	<i>n</i> -butil	14,30 (sl)	8,32 (sl)	6,74 e 7,05 (sl)	10,60 (s)	9,90 (sl)	8,55 (t)	0,84 (t, CH ₃); 1,22 (sext, CH ₂); 1,45 (quint, CH ₂); 3,41 (q, CH ₂)
1c	<i>n</i> -octil	14,32 (sl)	8,33 (d)	6,83 (sl)	10,61 (sl)	9,90 (sl)	8,55 (sl)	0,83 (t, CH ₃); 1,21 (s, 5x CH ₂); 1,46 (sl, CH ₂); 3,39 – 3,43 (m, CH ₂)
1d		14,42 (sl)	8,34 (d)	6,85 e 7,01 (sl)	10,74 (sl)	10,15 (sl)	9,01 (t)	4,68 (d, CH ₂); 6,24 (s, H _{Ar}); 6,37 (d, H _{Ar}); 7,55 (s, H _{Ar})
1e		14,23 (sl)	8,35 (d)	7,09 – 7,17 (m)	10,79 (sl)	10,43 (sl)	10,43 (sl)	7,09 – 7,59 (m, 5x H _{Ar})
1f		-	8,37 (d)	7,00 (sl)	10,81 (sl)	10,05 (sl)	10,05 (sl)	2,15 (s, CH ₃); 7,17 – 7,21 (m, 4x H _{Ar})
1g		14,23 (sl)	8,35 (d)	7,01 (sl)	10,78 (sl)	10,36 (sl)	10,36 (sl)	2,25 (s, CH ₃); 7,12 (d, 2x H _{Ar}); 7,34 (d, 2x H _{Ar})
1h^b		14,19 (sl)	8,34 (d)	6,98 (sl)	10,70 (sl)	10,23 (sl)	9,63 – 9,85 (m)	3,74 (s, CH ₃); 6,89 (d, 2x H _{Ar}); 7,31 (d, H _{Ar}); 7,39 (d, H _{Ar})
1i		14,18 (sl)	8,35 (d)	7,01 (sl)	10,79 (sl)	10,47 (sl)	10,47 (sl)	7,51 (s, 4x H _{Ar})
1j		-	8,35 (d)	7,00 (sl)	10,57 (sl)	10,57 (sl)	10,57 (sl)	7,38 (d, 2x H _{Ar}); 7,54 (sl, 2x H _{Ar})

^aMultiplicidades - sl: singletto largo; s: singletto; d: dupletto; t: tripletto; q: quartetto; quint: quintetto; sext: sextetto; m: multipletto. ^bDados obtidos no espectrômetro de 500 MHz.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 8: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (75 MHz) (δ em ppm) para as 4-piridinil tiossemicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$



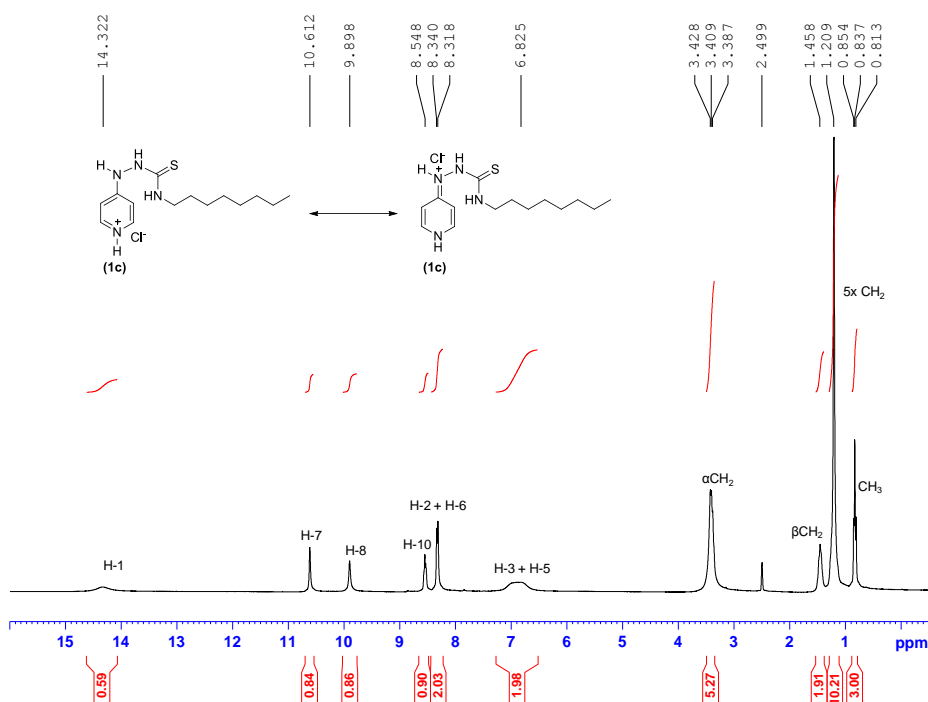
Compostos	R	C-2/C-6	C-3/C-5	C-4	C-9	Outros Carbonos
1a^a	metil	139,5; 141,4	105,5; 108,9	159,3	182,3	31,1
1b	<i>n</i> -butil	139,6; 141,1	105,4; 108,7	159,3	181,8	13,8; 19,4; 30,6; 43,6
1c	<i>n</i> -octil	140,7	107,7	159,7	182,2	14,4; 22,5; 26,7; 28,9; 29,1; 29,2; 31,7; 44,3
1d		140,2	107,3	159,2	182,5	40,8; 110,5; 142,0; 151,5
1e		140,4	107,7	159,2	181,6	124,7; 125,2; 128,3; 138,9
1f		140,4	107,2	159,2	182,2	17,8; 126,1; 127,0; 128,5; 130,3; 135,3; 137,5
1g		140,3	107,1	159,2	181,6	20,6; 124,6; 128,8; 134,4; 136,3
1h^a		140,4	107,3	159,1	181,7	55,2; 113,5; 126,7; 131,6; 156,9
1i		140,1	107,3	159,1	181,6	118,8; 126,5; 131,1; 138,4
1j		140,3	107,1	158,9	181,4	125,8; 128,1; 138,0

^aDados obtidos no espectrômetro de 500 MHz.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

As observações acerca dos dados espectrais de RMN de ^1H , nota-se que os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-7, H-8 e H-10 são influenciados conforme o substituinte no nitrogênio N-10. De maneira geral, os sinais referentes a tais hidrogênios são mais blindados nos compostos que apresentam substituintes alquila do que nos compostos que possuem substituintes arila. Este comportamento é mais pronunciado para os sinais referentes aos hidrogênios H-8 e H-10 para os quais observa-se uma variação de até 2 ppm nos deslocamentos químicos em virtude do substituinte. Outra característica que estes derivados apresentaram em seu espectro de RMN de ^1H foi o alargamento dos sinais referentes aos hidrogênios H-3 e H-5 da subunidade piridínica. Algumas vezes, para os derivados **1a**, **1b** e **1c**, pôde-se constatar também o alargamento dos sinais dos hidrogênios H-2 e H-6. Tal comportamento sugere, assim como observado para seu precursor cloridrato de 4-hidrazinopiridina (**12**), a existência de um equilíbrio, em solução, entre as estruturas piridínica-imínica (esquema 13). O espectro de RMN de ^1H do composto (**1c**) (Figura 36), exemplifica este comportamento para esta classe de compostos.

Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (**1c**)

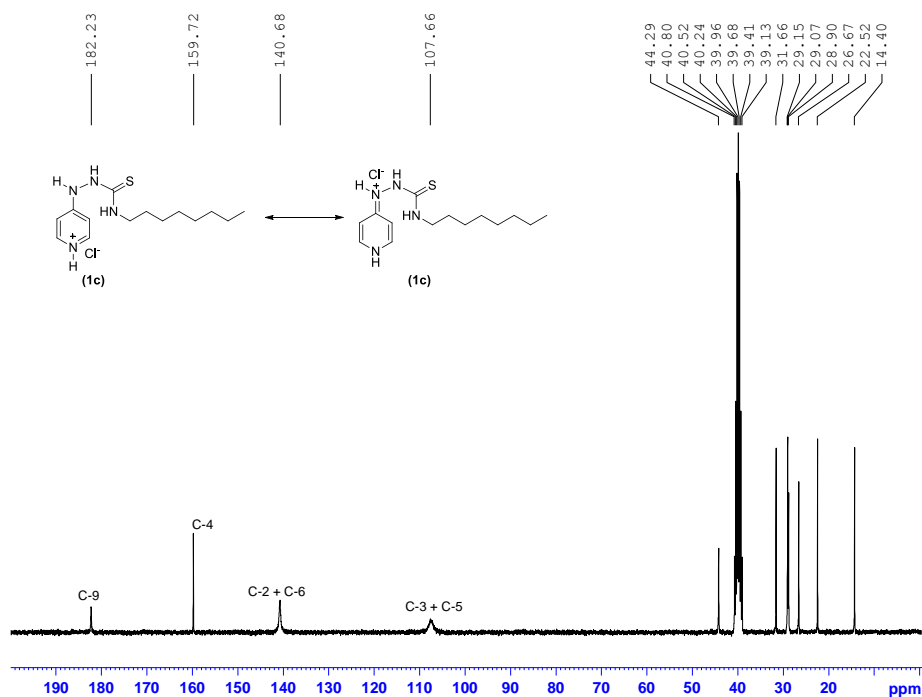


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Com relação aos dados espectrais de RMN de ^{13}C para os compostos em questão (Tabela 8), observa-se que os deslocamentos químicos dos sinais dos carbonos do núcleo piridínico não foram afetados pelos substituintes no nitrogênio N-10. Destaca-se também

que os sinais referentes aos carbonos C-2, C-3, C-5 e C-6 são alargados em consequência do equilíbrio entre as estruturas piridínica-imínica (Figura 37).

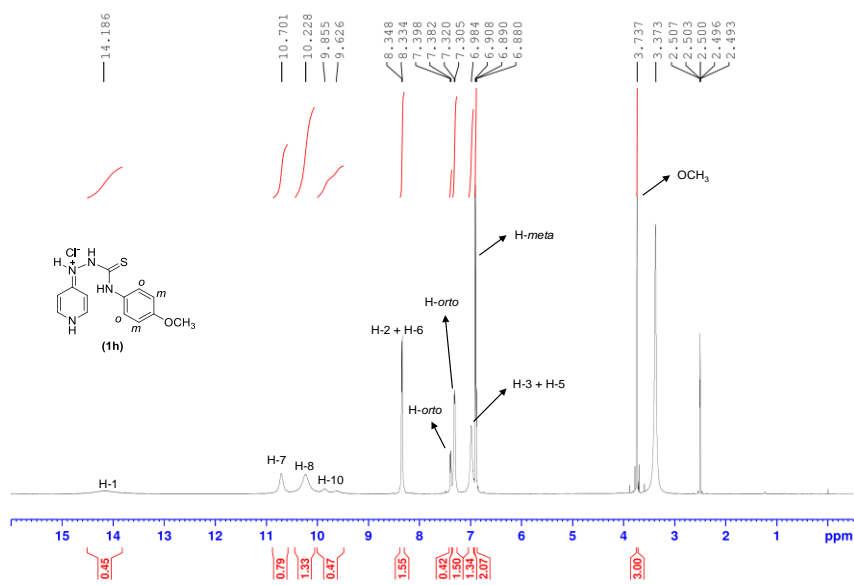
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (1c)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

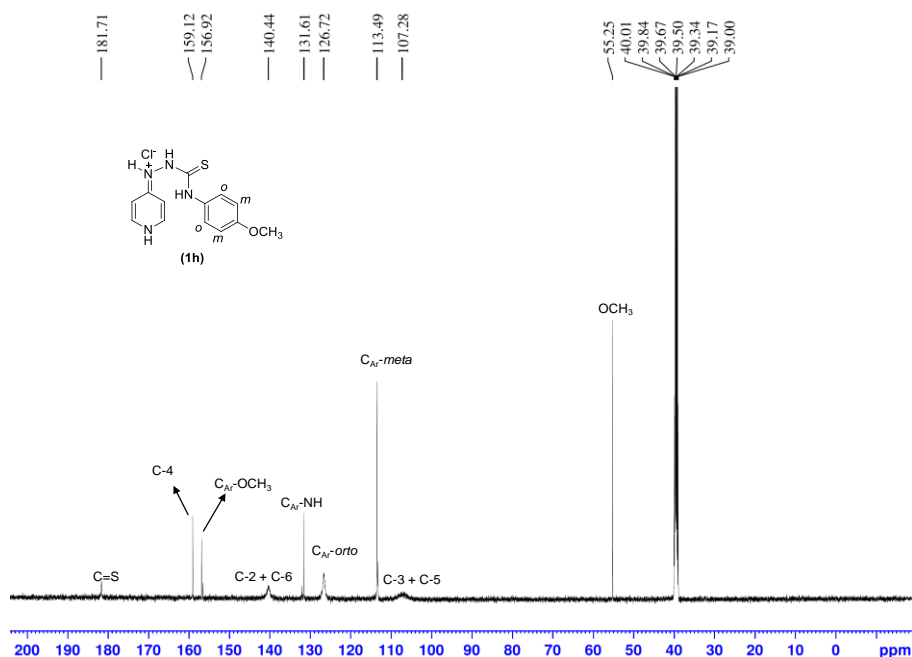
Ainda com respeito a análise dos dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C , mais especificamente, para os derivados piridínicos de tiossemicarbazida que contém substituintes arila no nitrogênio N-10, pode-se observar uma não equivalência dos hidrogênios e carbonos aromáticos das posições *orto* ao nitrogênio N-10, demonstrada pelo aparecimento de sinais distintos ou alargados (Figuras 38 e 39).

Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto (**1h**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto (**1h**)

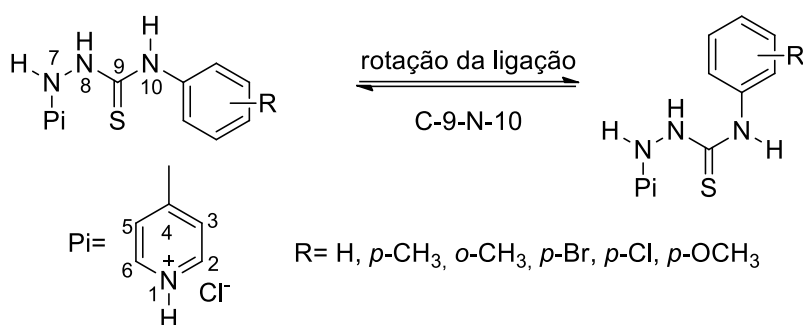


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Este comportamento característico para os derivados que apresentam grupos arila é consequência da rotação restrita da ligação C-9-N-10 que faz com que os hidrogênios e carbonos *orto* permaneçam em um ambiente químico diferente (Esquema 17). Tal fato é amplamente conhecido para sistemas que contém ligações simples com um caráter parcial de ligação dupla (MANN SCHRECK, 1965; VÖLTER; HELMCHEN, 1978;

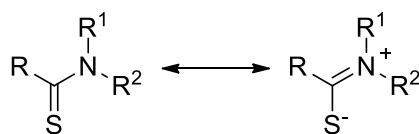
WALTER; HÜHNERFUSS, 1981). Como exemplos temos as tioamidas, em que a ressonância proporciona à ligação simples um caráter de ligação dupla (SMITH, 2013) (Esquema 18) e as tiossemicarbazidas, caso dos compostos aqui discutidos, nas quais o fragmento N-C-N apresenta um comprimento de ligação ($N \overset{1,354 \text{ \AA}}{C} \overset{1,327 \text{ \AA}}{N}$) muito próximo ao observado para ligações duplas carbono- (1,201 a 1,246 Å) causando a restrição da rotação da ligação C-N (terminal) (FERRARI *et al.*, 1994; TENÓRIO *et al.*, 2005).

Esquema 17: Rotação entorno da ligação C-9-N-10



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 18: Estruturas de ressonância para tioamidas

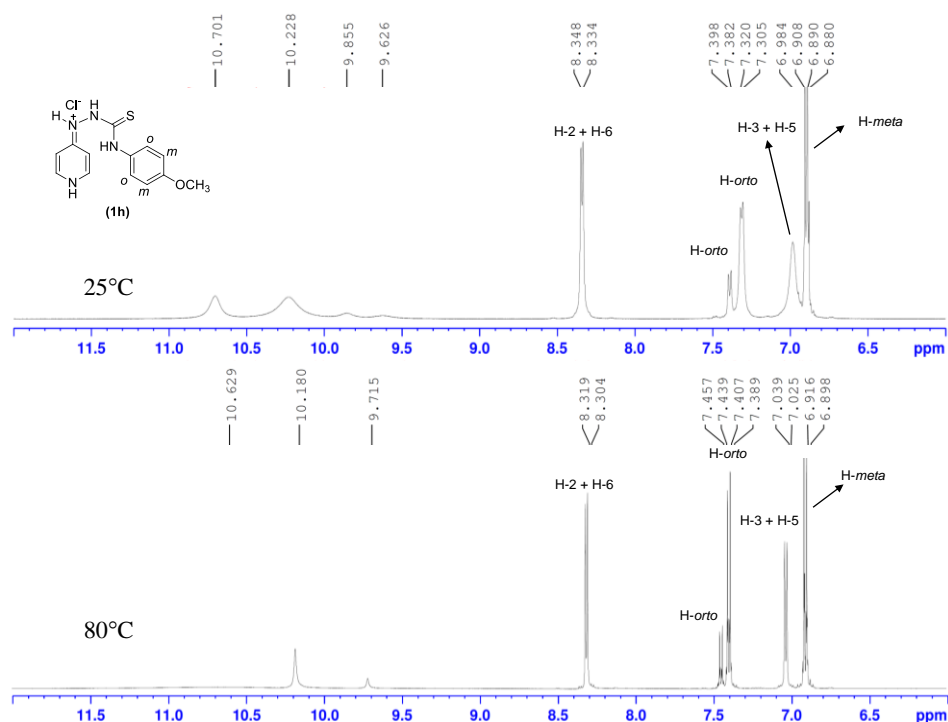


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Posteriormente foram adquiridos espectros de RMN de ^1H variando a temperatura de 25 a 80°C com a finalidade de favorecer a rotação da ligação C9-N-10. Contudo, o aquecimento não favoreceu a rotação da ligação mas afetou o equilíbrio entre as estruturas piridínica-imínica deslocando-o a favor da estrutura piridínica. Esta observação é justificada pela resolução dos sinais referentes aos hidrogênios piridínicos H-3 e H-5 que antes eram alargados e a 80°C apresentaram-se como um duplete definido (Figura 40).

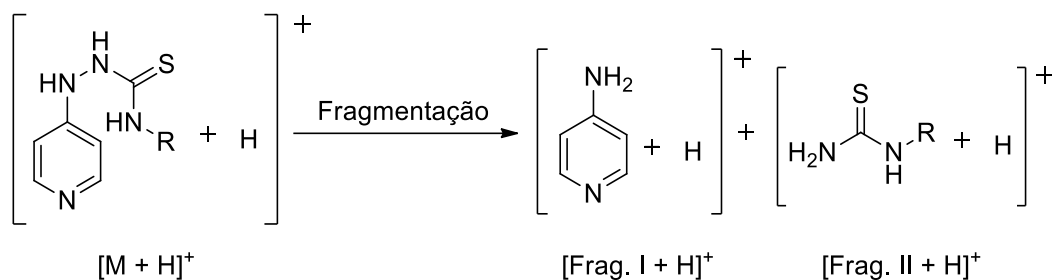
Nos espectros de massas dos compostos da classe das 4-piridinil tiossemicarbazidas pode-se observar, além do pico devido ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, picos referentes a um padrão de fragmentação. Neste padrão, a maior parte das moléculas sofreram quebra na ligação N-7-N-8 gerando dois fragmentos: (I) 4-aminopiridina e (II) uma tiouréia *N*-substituída (Esquema 19).

Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) a 25°C (A) e a 80°C (B) do composto (**1h**) – expansão 6 a 12 ppm



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 19: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados piridínicos de tiossemicarbazida

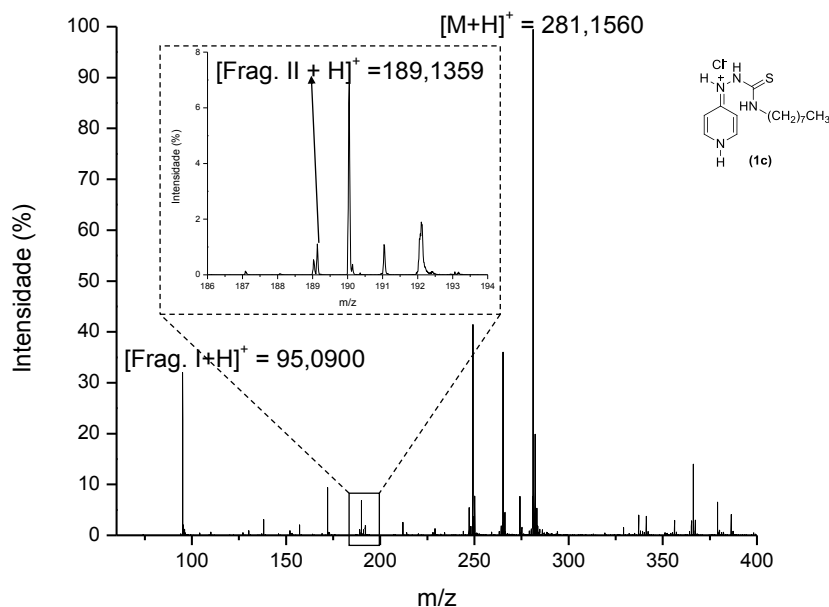


Frag. = Fragmento

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A figura 41 mostra o espectro de massas do composto (**1c**) que ilustra estas observações. Em m/z 281,1560 tem-se o pico referente ao íon molecular $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calculado m/z 281,1800), o pico devido ao fragmento II em m/z 189,1359 (calculado m/z 189,1425) e o pico correspondente ao fragmento I em m/z 95,0900 (calculado m/z 95,0609).

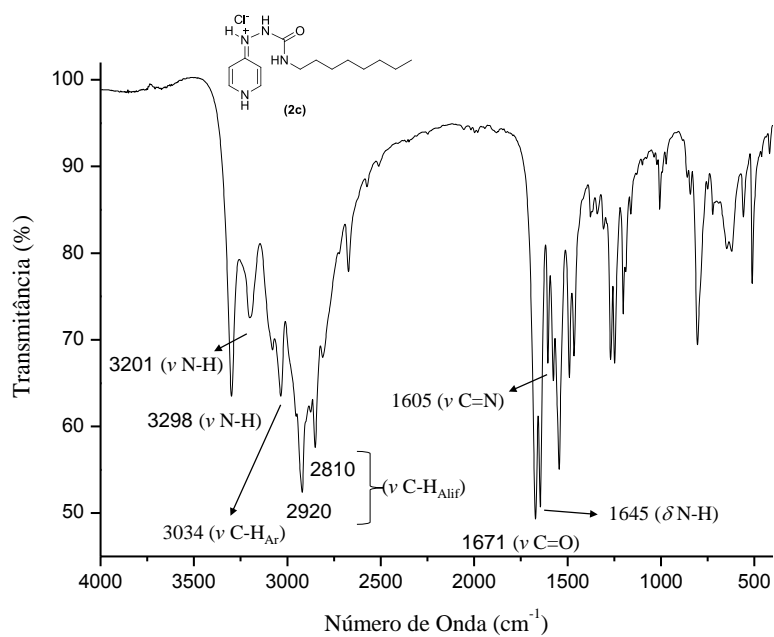
Figura 41: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (1c)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Com respeito à caracterização dos análogos oxigenados, compostos (2c, e, h, j), pode-se observar nos espectros na região do infravermelho para esta classe, absorções correspondentes aos estiramentos das ligações N-H (3202 a 3298 cm^{-1}), C-H aromático (3038 a 3079 cm^{-1}) e alifático (2810 a 2920 cm^{-1}), C=O (1671 a 1692 cm^{-1}), C=N (1604 a 1605 cm^{-1}) e absorção referente à deformação angular da ligação N-H (1644 a 1645 cm^{-1}). Para os representantes desta classe, destaca-se o estiramento da ligação C=O que os diferenciam dos análogos sulfurados. O espectro do composto (2c) (Figura 42) exemplifica o comportamento deste conjunto de compostos.

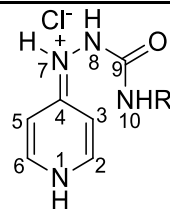
Figura 42: Espectro no IV do composto (2c) em KBr



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os deslocamentos químicos de RMN de ¹H e ¹³C para os derivados de 4-piridinil semicarbazidas, (2c, e, h, j), estão descritos nas tabelas 9 e 10, respectivamente.

Tabela 9: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades^a para as 4-piridinil semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$

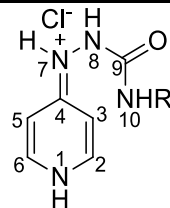



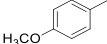

Compostos	R	H-1	H-2/H-6	H-3/H5	H-7	H-8	H-10	Outros Hidrogênios
2c	<i>n</i> -octil	14,05 (sl)	8,23 e 8,28 (sl)	6,84 – 7,02 (m)	10,29 (s)	8,75 (s)	6,84 – 7,02 (m)	0,83 (t, CH_3); 1,22 (s, 5x CH_2); 1,37 (s, CH_2); 3,00 (q, CH_2)
2e		13,88 (sl)	8,30 (d)	6,93 – 7,02 (m)	10,44 (sl)	9,21 (sl)	9,61 (sl)	6,93 – 7,02 (m, H_{Ar}); 7,25 (t, 2x H_{Ar}); 7,46 (d, 2x H_{Ar})
2h		14,01 (sl)	8,28 (sl)	6,98 e 7,05 (sl)	10,43 (s)	9,11 (s)	9,40 (sl)	3,68 (s, CH_3); 6,84 (d, 2x H_{Ar}); 7,35 (d, 2x H_{Ar})
2j		13,96 (sl)	8,30 (d)	7,02 (sl)	10,45 (s)	9,24 (s)	9,78 (s)	7,30 (d, 2x H_{Ar}); 7,49 (d, 2x H_{Ar})

^aMultiplicidades - sl: singleto largo; s: singleto; d: duplete; t: tripleto; q: quarteto; m: multiplete.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 10: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (75 MHz) (δ em ppm) para as 4-piridinil semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$



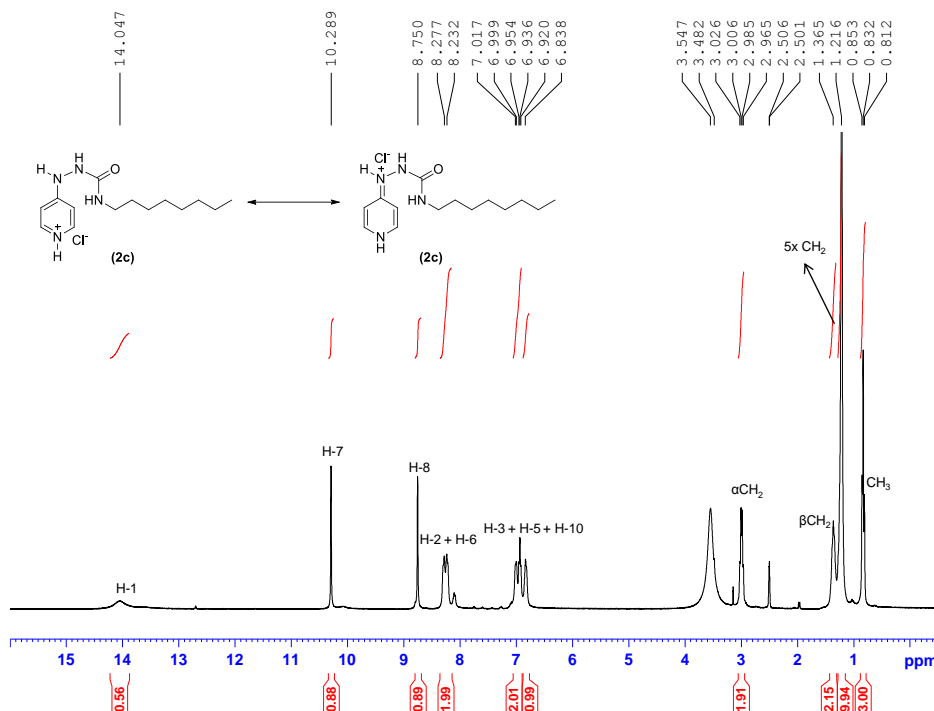
Compostos	R	C-2/C-6	C-3/C-5	C-4	C-9	Outros Carbonos
2c	<i>n</i> -octil	139,1 e 140,9	105,0 e 107,8	160,0	157,3	14,0; 22,1; 26,3; 28,7; 28,8; 29,7; 31,3; 39,3
2e		139,8	106,1	160,0	154,8	118,5; 122,2; 128,7; 139,4
2h		139,4 e 141,1	105,2 e 107,8	160,0	155,0	55,2; 113,9; 120,4; 132,3; 154,7
2j		140,2	107,3	160,0	154,7	120,0; 125,8; 128,6; 138,4

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Constata-se, assim como para os análogos sulfurados, que os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-7, H-8 e H-10 são afetados pelo substituinte no nitrogênio N-10. Os compostos com substituintes arila apresentam os hidrogênios mais desblindados do que os que possuem substituintes alquila, chegando a uma diferença de até 2,84 ppm para o hidrogênio H-10. Quando se comparam os deslocamentos químicos destes hidrogênios com os respectivos hidrogênios dos análogos sulfurados, observa-se que para os compostos derivados de semicarbazida, os hidrogênios são mais blindados pois o oxigênio exerce um efeito de polarização menor que o enxofre.

Com respeito ao hidrogênios do núcleo piridínico, hidrogênios H-2, H-3, H-5 e H-6, verifica-se o mesmo comportamento que o observado para o precursor 4-hidrazinopiridina e para os derivados piridínicos de tiossemicarbazida, ou seja, um alargamento dos sinais devido ao equilíbrio entre as estruturas piridínica-imínica (esquema 13). O espectro de RMN de ^1H do composto (**2c**) (Figura 43) foi selecionado para ilustrar este comportamento.

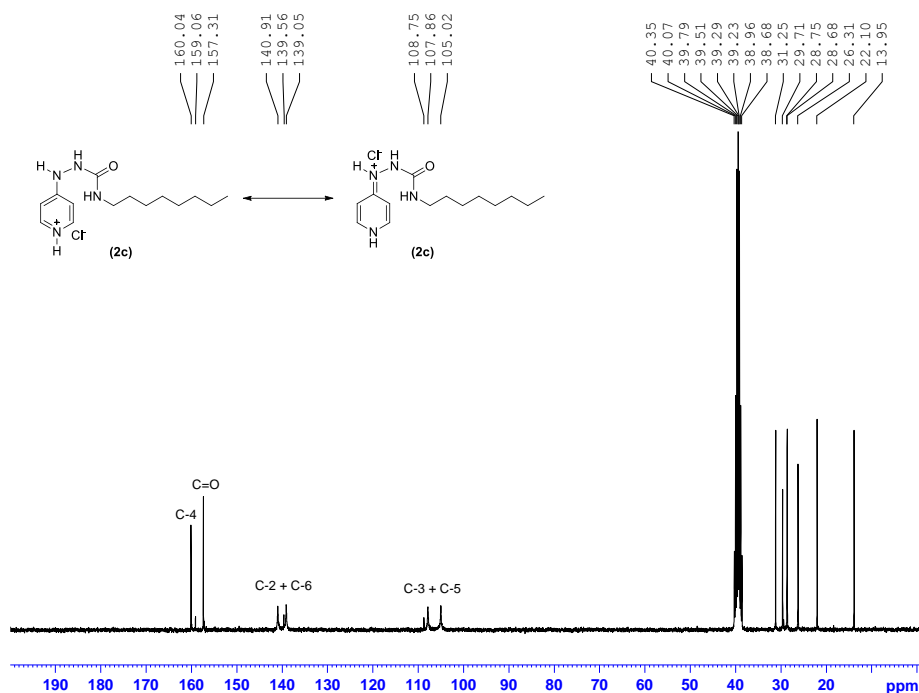
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (**2c**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os dados espectrais de RMN de ^{13}C dos derivados de 4-piridinil semicarbazidas (tabela 10) mostraram mais uma vez, a existência do equilíbrio entre as estruturas piridínica-imínica em razão da observação de sinais alargados ou distintos para os carbonos C-3/C-5 e C-2/C-6 (figura 44).

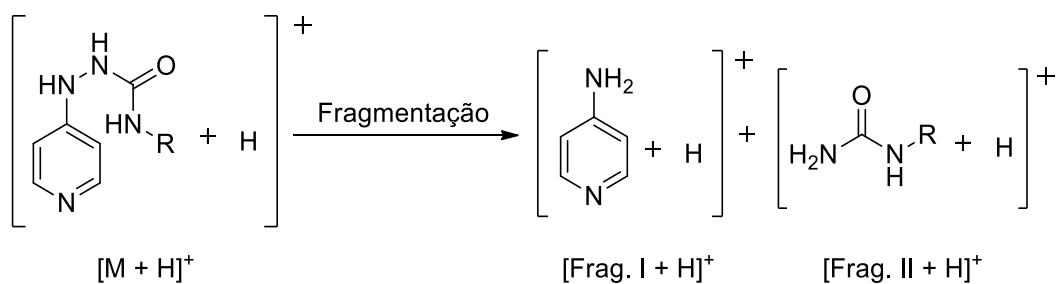
Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (2c)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os espectros de massas dos derivados piridínicos de semicarbazidas apresentaram além do pico correspondente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, dois picos referentes aos fragmentos 4-aminopiridina ($[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$) e ureia *N*-substituída ($[\text{Frag. II}+\text{H}]^+$) (Esquema 20) decorrentes da quebra da ligação N-7-N-8 do mesmo modo que para os derivados de 4-piridinil tiossemicarbazidas.

Esquema 20: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados piridínicos de semicarbazida

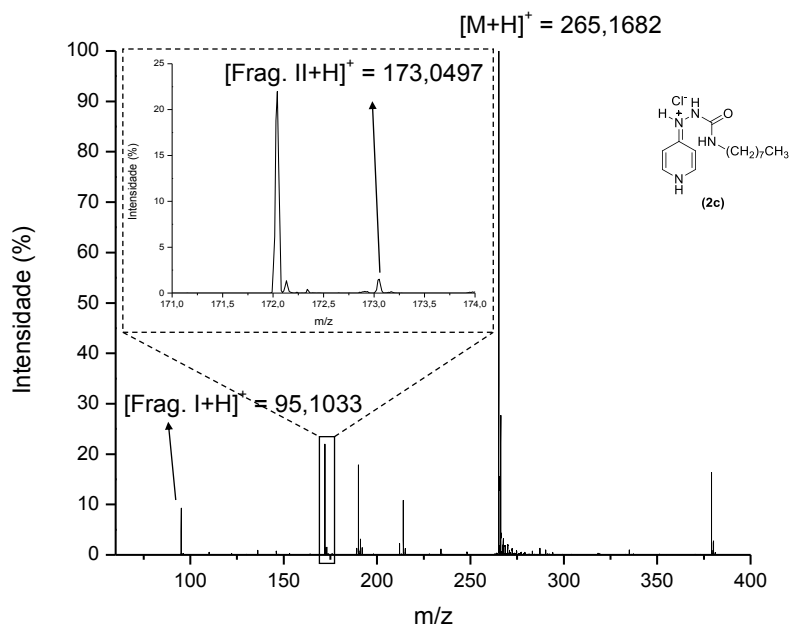


Frag. = Fragmento

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A figura 45 mostra o espectro de massas do composto (2c) no qual é possível observar o pico do íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ em m/z 265,1682 (calculado m/z 265,2028), pico referente ao fragmento I em m/z 95,1033 (calculado m/z 95,0609) e pico devido ao fragmento II em m/z 173,0497 (calculado m/z 173,1654).

Figura 45: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (2c)

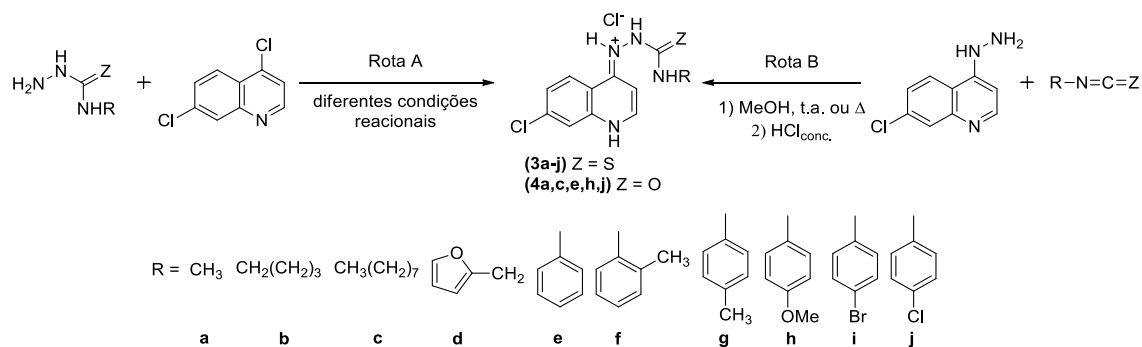


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

5.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 7-CLORO-4-QUINOLINIL TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

Diante das duas possibilidades de obtenção para os compostos quinolínicos (Rota A e Rota B) (Esquema 21), já discutidas no item 4 “Análise retrossintética”, efetuou-se alguns experimentos a fim de se averiguar qual caminho sintético seria o mais apropriado para este heterociclo em questão. Os resultados provenientes destes ensaios estão descritos na tabela 11.

Esquema 21: Síntese das 7-cloro-4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 11: Experimentos visando a escolha de rota sintética para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas

Compostos	ROTA A				ROTA B			
	Solvente	t (°C)	Tempo reacional (h)	Rend (%)	Solvente	t (°C)	Tempo reacional (h)	Rend ^b (%)
3b	EtOH/HCl	80	3	62	MeOH	t.a.	24	^c
	EtOH	80	1	55	MeOH	t.a.	2	^c
3c	EtOH/HCl	80	3	66	MeOH	70	2	^c
	AcOH	120	0,5	59	PhCH ₃	110	1	^c
3e	EtOH/HCl	80	1	34 ^a	MeOH	t.a.	0,5	98
	AcOH	120	0,5	-	MeOH	70	0,25	41
3i	EtOH/HCl	80	3	54 ^a	MeOH	t.a.	0,5	98
	AcOH	120	0,5	-				
4e	EtOH/HCl	80	1	66	MeOH	t.a.	0,5	77

t: temperatura; Rend: rendimento dos produtos isolados; ^aprodutos obtidos com impurezas; ^bnesta rota os rendimentos descritos são relativos à base livre dos produtos; ^cos produtos obtidos degradaram com o tempo.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazida, nota-se, de acordo com os dados da tabela 11, que dependendo da rota sintética adotada e dos substituintes do nitrogênio N-10 – sejam eles grupos alquila ou arila – os rendimentos dos compostos variaram significativamente ou até mesmo, em alguns casos, os compostos não puderam ser isolados. A preparação dos compostos (**3b**) e (**3c**), os quais possuem um grupo alquila como substituinte, não foi possível através da rota B. Observava-se por CCD a formação do produto almejado em cada caso, porém, antes do consumo total da 4,7-dicloroquinolina, o produto se degradava, levando à formação de vários subprodutos e, devido à complexidade da mistura, não foi possível identificá-los. Desta forma, os derivados quinolínicos de tiossemicarbazida, que apresentam em sua estrutura grupos alquila, compostos (**3a-d**), foram obtidos por meio da rota A na forma de seus respectivos cloridratos, os quais se mostraram mais estáveis em relação à base livre. Os rendimentos variaram entre 57 a 94%.

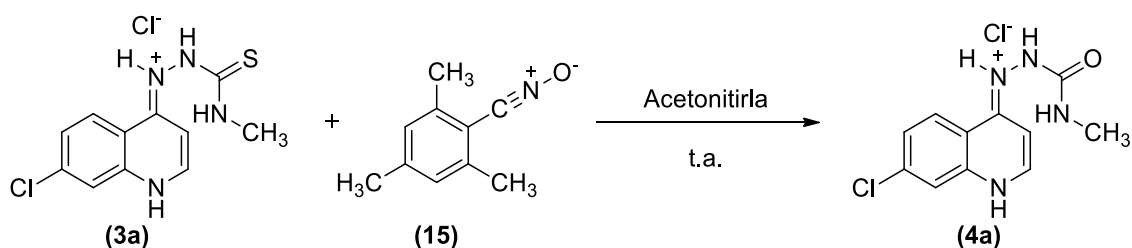
Por outro lado, os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas, que apresentam em sua estrutura grupos arila, puderam ser obtidos por ambas as rotas sintéticas aqui abordadas. Com a intenção de avaliar a influência do solvente, na rota A, substituiu-se o etanol por ácido acético. Essa alteração não foi bem-sucedida, pois levou a formação de vários subprodutos, o que dificultou o isolamento do produto almejado. Na rota B, investigou-se a influência da temperatura e constatou-se que o aquecimento da mistura

reacional provocou uma queda acentuada no rendimento. Logo, adotou-se a rota sintética B, com a temperatura da reação sendo a t.a.. Com essa metodologia, os compostos foram obtidos na forma de suas respectivas bases livre e, apesar da necessidade de realizar mais uma etapa – conversão ao correspondente cloridrato – essa rota sintética forneceu os compostos em rendimentos superiores. Desta forma, foi possível obter os derivados quinolínicos de tiossemicarbazida que contém grupos arila em rendimentos na faixa de 80 a 98%.

Ainda com base nos resultados da tabela 11, observa-se que as duas rotas sintéticas são satisfatórias para a preparação do derivado quinolínic da 4-fenilsemicarbazida (**4e**). Contudo, optou-se pelo uso da rota B uma vez que nesta rota as condições reacionais e a operacionalidade da reação mostraram-se mais simples. Desta forma, o produtos almeçados, derivados de semicarbazidas, foram obtidos em rendimentos que variaram de 58 a 93%.

O composto (**4a**), 4-(metil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, foi obtido de maneira distinta dos demais compostos aqui mencionados. Este derivado foi preparado por meio do análogo sulfurado, composto (**3a**), o qual foi convertido ao derivado oxigenado por ação do óxido de mesitilnitrila (**15**) (esquema 22) (BALENTOVÁ *et al.*, 2006) com um rendimento de 91%.

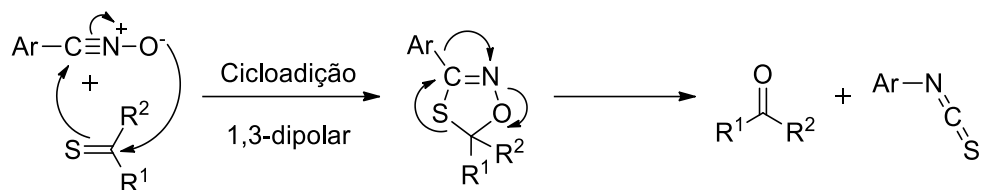
Esquema 22: Síntese da 4-(metil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida (**4a**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A formação de (**4a**) ocorre segundo mecanismo geral representado no esquema 23.

Esquema 23: Mecanismo de conversão da tiossemicarbazida a semicarbazida empregando o óxido de mesitilnitrila



Fonte: ADAPTADO DE (FEUER, 2008)

Os compostos foram caracterizados por faixa de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas (MALDI – TOF), RMN de ^1H e de ^{13}C .

A tabela 12 a seguir lista os valores obtidos para as faixas de fusão e rendimentos dos compostos preparados.

Tabela 12: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

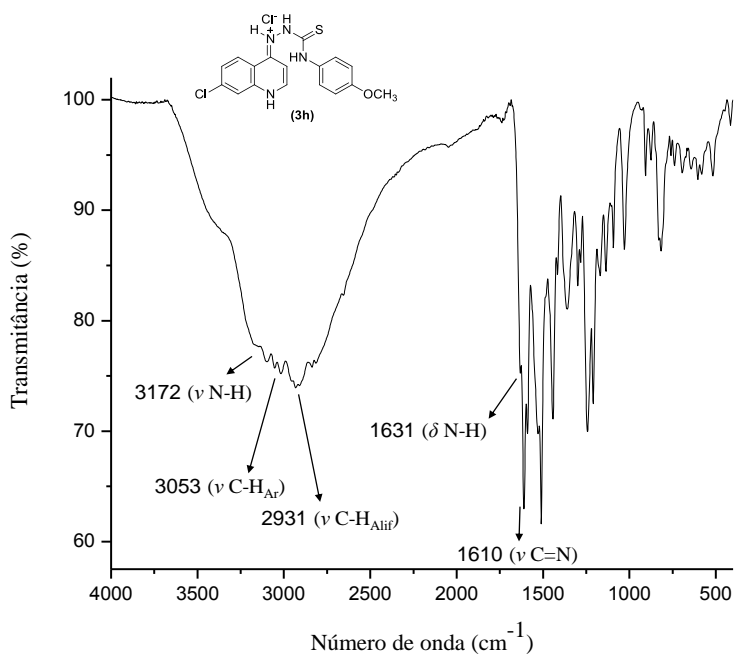
Compostos	R	Z	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
3a	metil	S	94	233
3b	<i>n</i> -butil	S	62	200 – 201
3c	<i>n</i> -octil	S	66	188 – 190
3d		S	57	220 – 221
3e		S	98	224
3f		S	84	240 – 243
3g		S	80	239 – 242
3h		S	98	216 – 219
3i		S	98	228 – 230
3j		S	97	220 – 222
4a	metil	O	91	330 (dec.)
4c	<i>n</i> -octil	O	90	350 (dec.)
4e		O	77	360
4h		O	93	354 (dec.)
4j		O	58	350 (dec.)

dec.: decomposição.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

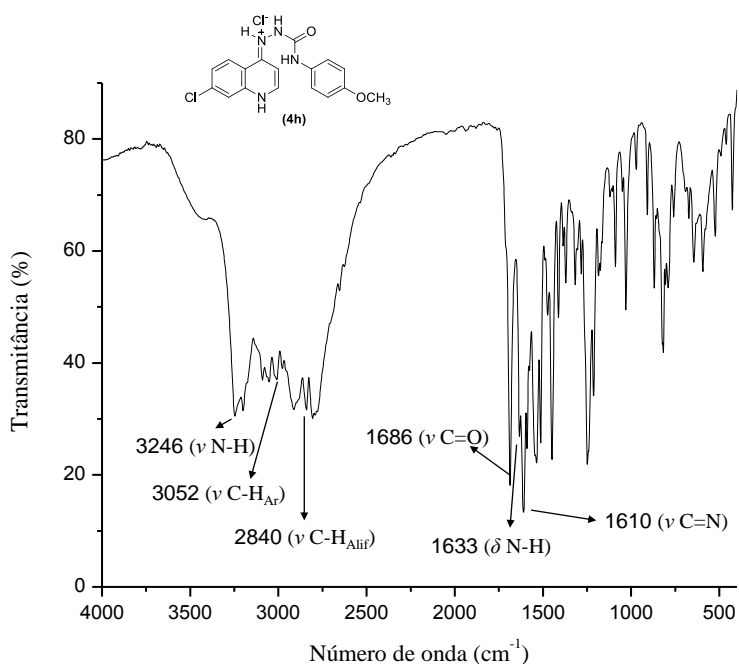
Analisando os espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados de 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas pode-se destacar como principais informações estruturais a presença de absorções referentes aos estiramentos das ligações N-H (3111 a 3395 cm^{-1}), C-H aromático (3018 a 3095 cm^{-1}) e alifático (2837 a 2931 cm^{-1}) e C=N (1607 a 1618 cm^{-1}) e absorção referente à deformação angular da ligação N-H (1628 a 1652 cm^{-1}). Com respeito às subunidades tiossemicarbazidas e semicarbazidas, estas poderiam ser identificadas pelas absorções referentes aos estiramentos das ligações C=S e C=O, respectivamente. Enquanto a banda referente ao estiramento C=O foi observada na região de 1645 a 1693 cm^{-1} sem a sobreposição de outras absorções, a banda devido ao estiramento da ligação C=S não pode ser atribuída sem ambiguidade por ocorrer em regiões em que coincidem diversas absorções. As figuras 46 e 47 apresentam os espectros na região do infravermelho para análogos (3h) e (4h) que exemplificam estas considerações.

Figura 46: Espectro no IV do composto (3h) em KBr



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

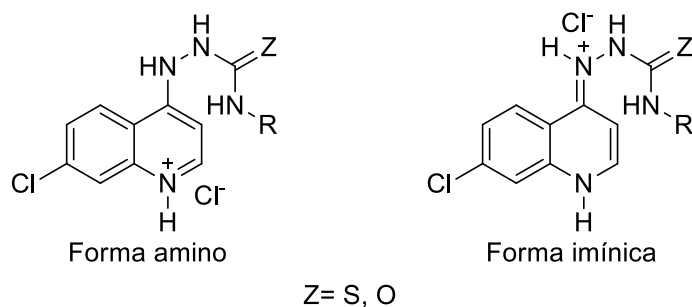
Figura 47: Espectro no IV do composto (4h) em KBr



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Como exemplificado pelos espectros anteriores, a presença da banda de absorção referente ao estiramento da ligação C=N sugere que tais compostos, no estado sólido, apresentam-se na forma imínica e não na forma amino (Figura 48).

Figura 48: Possíveis estruturas dos derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas

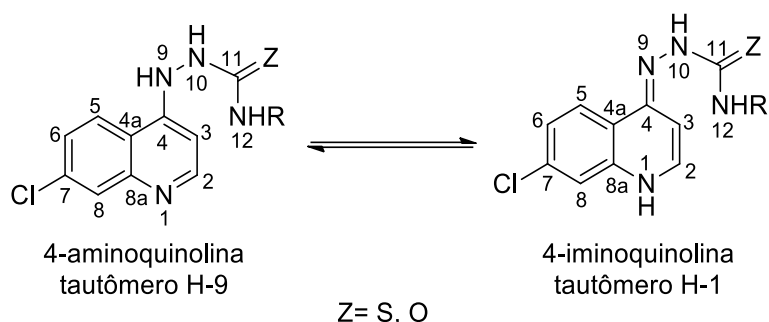


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Este comportamento foi comprovado através da técnica de difração de raios-x de cristais do composto protótipo 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida nas formas base livre e cloridrato (MACHADO; GRAZUL; DINIZ, 2015). A análise dos resultados obtidos revelaram que ambas as formas assumem a estrutura tautomérica imínica no estado sólido.

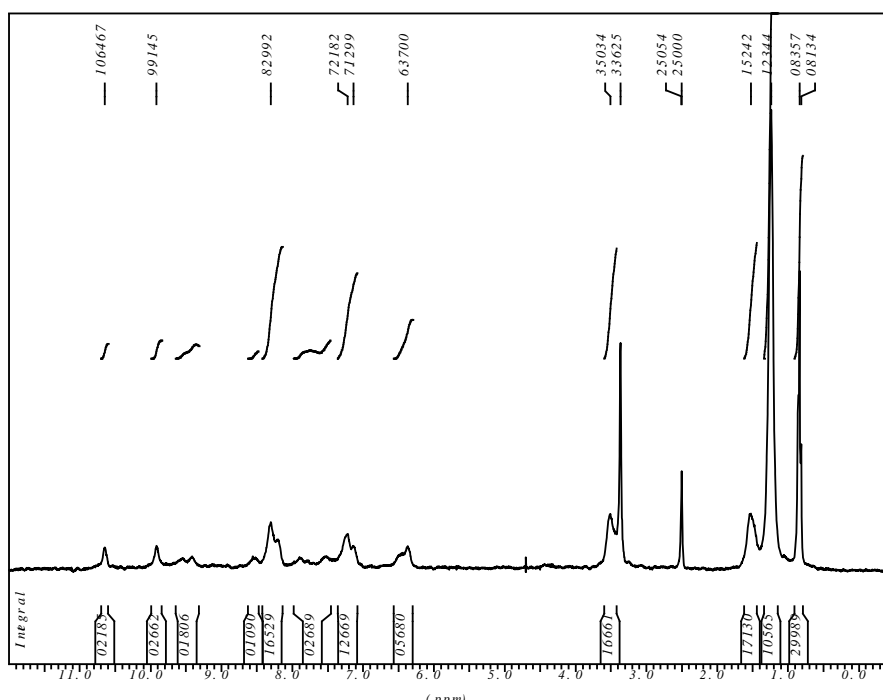
Os dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas foram adquiridos na forma de seus respectivos cloridratos, pois em solução, as correspondentes bases livres estão em equilíbrio entre os tautômeros H-9 (4-aminoquinolina) e H-1 (4-iminoquinolina) (Esquema 23). Este equilíbrio causa o alargamento dos sinais referentes aos hidrogênios do núcleo quinolínico no espectro de RMN de ^1H e no espectro de RMN de ^{13}C não se observa os sinais do referido núcleo, impossibilitando a atribuição dos sinais (Figura 49 e 50).

Esquema 24: Possíveis tautômeros para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas



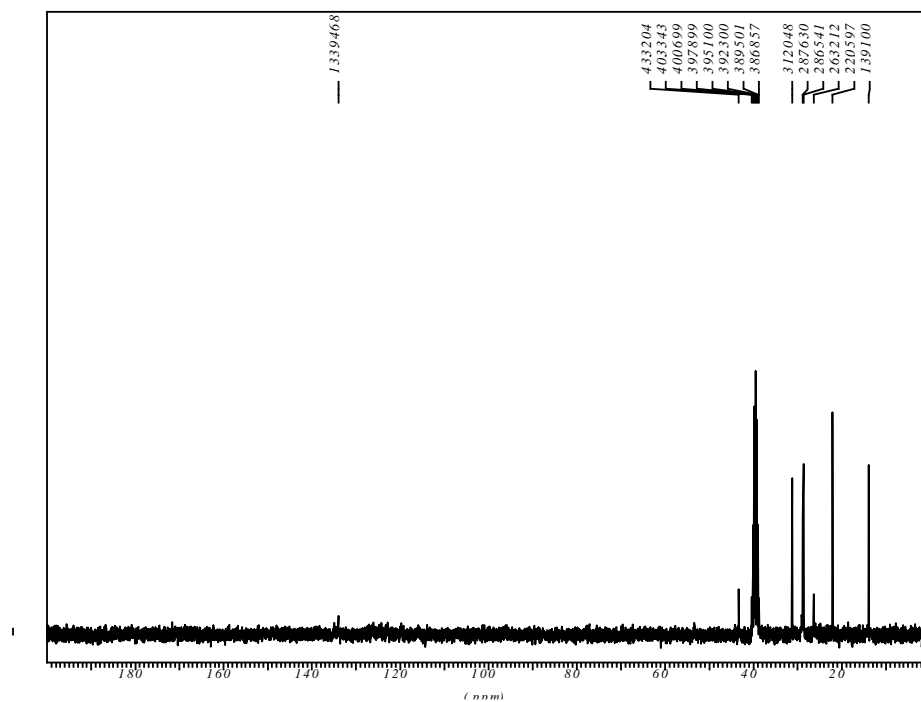
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (3c) base livre



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (**3c**) base livre

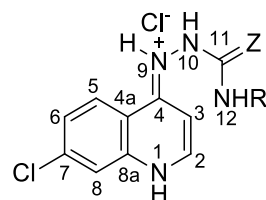


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H para os cloridratos dos derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas e semicarbazidas estão descritos nas tabela 13.

Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades^a para as 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$





(continua)



Compostos	R	Z	H-1	H-2	H-3	H-5	H-6	H-8	H-9	H-10	H-12	Outros Hidrogênios
3a^a	metil	S	15,10 (sl)	8,67 (d)	6,78 (d)	8,59 – 8,61 (m)	7,85 (dd)	8,21 (s)	11,41 (sl)	10,18 (sl)	8,59 – 8,61 (m)	2,88 (d, CH ₃)
3b	<i>n</i> -butil	S	15,20 (sl)	8,60 – 8,68 (m)	6,74 (d)	8,60 – 8,68 (m)	7,83 (dd)	8,21 (d)	11,43 (sl)	10,16 (sl)	8,60 – 8,68 (m)	0,84 (t, CH ₃); 1,23 (sext, CH ₂); 1,46 (quint, CH ₂); 3,43 (q, CH ₂)
3c	<i>n</i> -octil	S	15,16 (sl)	8,60 – 8,68 (m)	6,74 (d)	8,60 – 8,68 (m)	7,82 (d)	8,20 (s)	11,40 (sl)	10,16 (sl)	8,60 – 8,68 (m)	0,79 – 0,83 (m, CH ₃); 1,19 (s, 5x CH ₂); 1,46 (s, CH ₂); 3,41 – 3,43 (m, CH ₂)
3d		S	15,36 (sl)	8,70 (s)	6,78 (d)	8,61 (d)	7,85 (d)	8,24 (s)	11,49 (sl)	10,38 (sl)	9,12 (t)	4,70 (d, CH ₂); 6,27 (s, H _{Ar}); 6,38 (s, H _{Ar}); 7,56 (s, H _{Ar})
3e		S	15,02 (sl)	8,72 (d)	6,91 (d)	8,64 (d)	7,86 (d)	8,22 (s)	11,63 (sl)	10,57 (sl)	10,30 (sl)	7,18 (t, H _{Ar}); 7,32-7,42 (m, H _{Ar})
3f		S	15,20 (sl)	8,75 (sl)	6,92 (d)	8,66 (d)	7,84 (d)	8,24 (s)	11,62 (sl)	10,54 (sl)	10,07 (sl)	2,16 (s, CH ₃); 7,18 (sl, 4x H _{Ar})
3g		S	15,16 (sl)	8,72 (d)	6,91 (d)	8,66 (d)	7,85 (d)	8,23 (s)	11,60 (sl)	10,52 (sl)	10,26 (sl)	2,27 (s, CH ₃); 7,14 (d, 2x H _{Ar}); 7,31 (sl, 2x H _{Ar})

Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades^a para as 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$

(continuação)

Compostos	R	Z	H-1	H-2	H-3	H-5	H-6	H-8	H-9	H-10	H-12	Outros Hidrogênios
3h		S	15,17 (sl)	8,71 (d)	6,87-6,92 (m)	8,65 (d)	7,81 (d)	8,20 (s)	11,58 (sl)	10,51 (sl)	10,22 (sl)	3,72 (s, CH_3); 6,87-6,92 (m, 2x H_{Ar}); 7,29 (sl, 2x H_{Ar})
3i		S	14,87 (sl)	8,70 (d)	6,90 (d)	8,63 (d)	7,86 (d)	8,20 (s)	11,56 (sl)	10,65 (sl)	10,30 (sl)	7,41-7,54 (m, 4x H_{Ar})
3j		S	15,08 (sl)	8,71 (d)	6,91 (d)	8,65 (d)	7,82 (d)	8,18 (s)	11,58 (sl)	10,67 (sl)	10,35 (sl)	7,36-7,47 (m, 4x H_{Ar})
4a^a	metil	O	14,95 (sl)	8,58 - 8,61 (m)	6,90 (d)	8,58 - 8,61 (m)	7,80 (dd)	8,17 (d)	11,15 (sl)	9,01 (s)	6,97 (d)	2,60 (d, CH_3)
4c	<i>n</i> -octil	O	-	8,58 - 8,61 (m)	6,87 (d)	8,58 - 8,61 (m)	7,77 (d)	8,14 (s)	11,12 (sl)	9,01 (s)	7,08 (t)	0,82 (t, CH_3); 1,21 (s, 5x CH_2); 1,38 (s, CH_2); 3,02 (q, CH_2)
4e		O	14,80 (sl)	8,60 - 8,66 (m)	6,94-7,00 (m)	8,60 - 8,66 (m)	7,81 (d)	8,14 (s)	11,31 (sl)	9,66 (sl)	9,48 (sl)	7,25 (t, 2x H_{Ar}); 7,46 (d, 2x H_{Ar})

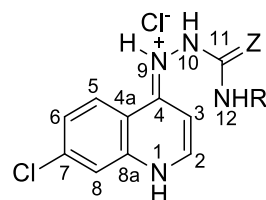
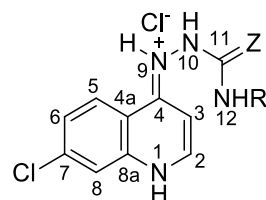


Tabela 13: Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) (δ em ppm) e multiplicidades^a para as 4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas em $\text{DMSO-}d_6$

(conclusão)



Compostos	R	Z	H-1	H-2	H-3	H-5	H-6	H-8	H-9	H-10	H-12	Outros Hidrogênios
4h		O	14,73 (sl)	8,59 – 8,64 (m)	6,98 (d)	8,59 – 8,64 (m)	7,77 (d)	8,10 (d)	11,34 (sl)	9,44 (sl)	9,36 (sl)	3,68 (s, CH_3); 6,82 (d, H_{Ar}); 7,34 (d, H_{Ar})
4j		O	14,80 (sl)	8,60 – 8,66 (m)	6,99 (d)	8,60 – 8,66 (m)	7,83 (d)	8,14 (s)	11,33 (sl)	9,83 (sl)	9,52 (sl)	7,30 (d, 2x H_{Ar}); 7,50 (d, 2x H_{Ar})

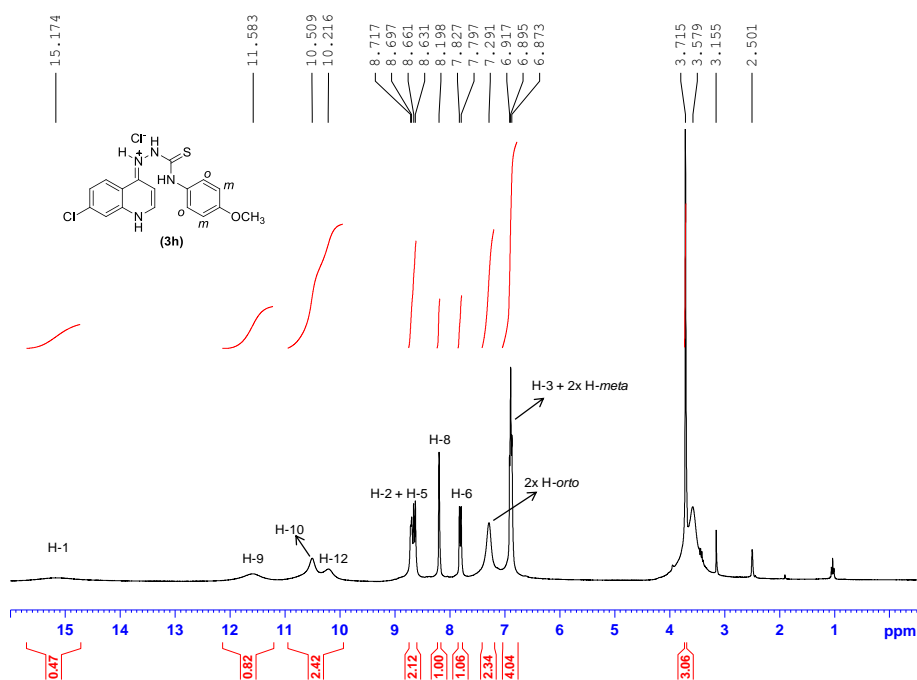
^aMultiplicidades - sl: singleto largo; s: singleto; d: dupleto; dd: dupleto duplo; t: tripuleto; q: quarteto; quint: quinteto; sext: sexteto; m: multipleto. ^bDados obtidos no espectrômetro de 500 MHz.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

De acordo com a tabela 13 observa-se que os sinais correspondentes aos hidrogênios do núcleo quinolínico não sofreram variações significativas nos deslocamentos químicos por se tratar de uma tiossemicarbazida ou semicarbazida e nem pelo efeito do substituinte no nitrogênio N-12.

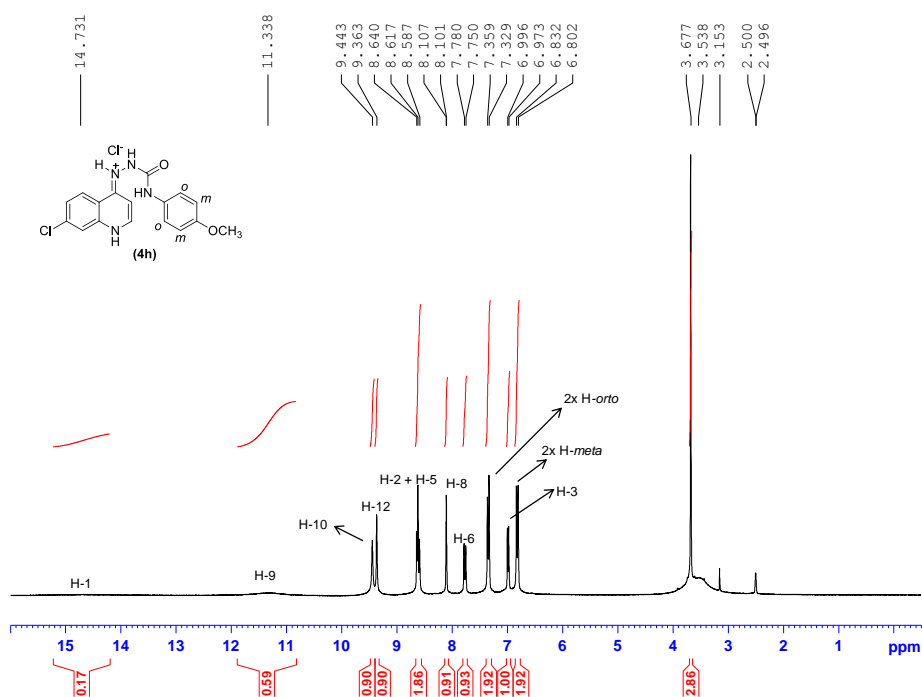
As variações mais acentuadas nos deslocamentos químicos foram observadas para os hidrogênios H-9, H-10 e H-12, hidrogênios estes ligados aos nitrogênios das subunidades tiossemicarbazida e semicarbazida. Estas diferenças nos deslocamentos químicos foram provocadas pelos substituintes do nitrogênio N-12 e pela influência da tiocarbonila e carbonila. De maneira geral, os substituintes arila causaram uma desblindagem dos hidrogênios quando comparado ao efeito gerado pelos substituintes alquila e o maior efeito polarizador da tiocarbonila, quando confrontado ao da carbonila, provocou uma desblindagem dos hidrogênios H-9, H-10 e H-12. Os espectros de RMN de ^1H dos compostos (**3h**) e (**4h**) (Figuras 51 e 52) ilustram estas discussões.

Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (**3h**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (**4h**)

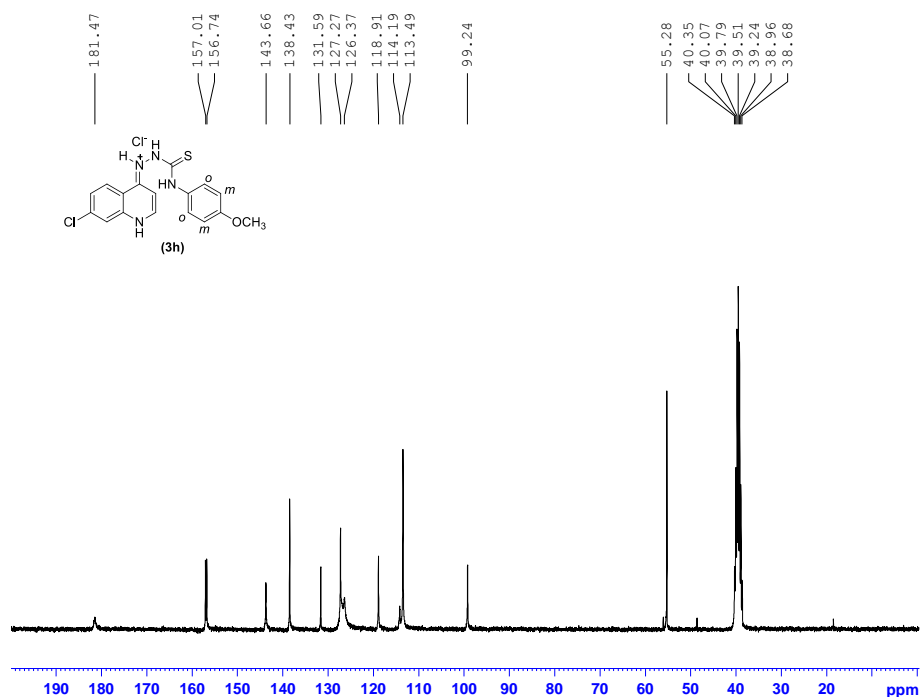


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Vale ressaltar que o sinal referente aos hidrogênios *orto* do anel aromático do composto (**3h**) encontra-se alargado. Este alargamento, assim como observado para os derivados piridínicos, é devido à rotação lenta da ligação C-11-N-12 que possui um caráter de dupla ligação resultando na não equivalência dos hidrogênios do anel aromático, sendo este efeito mais acentuado para os hidrogênios da posição *orto*. Tal comportamento também foi observado para todos os derivados quinolínicos de tiossemicarbazida que apresentam como substituinte no nitrogênio N-12 um grupo arila.

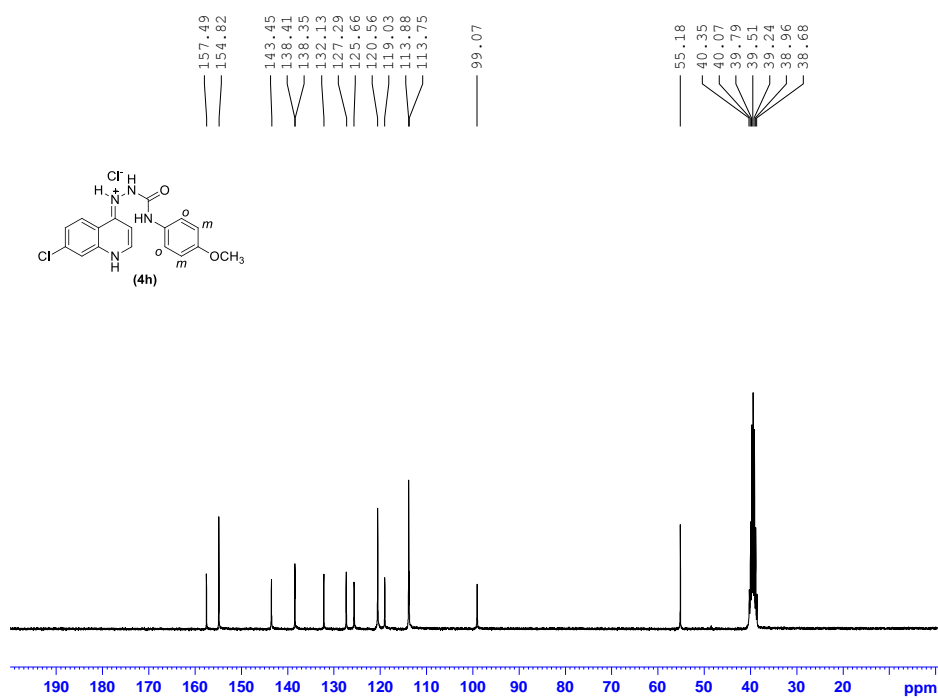
Em relação aos espectros de RMN de ^{13}C dos derivados destas classes de compostos, exemplificados pelos espectros dos compostos (**3h**) e (**4h**) (Figuras 53 e 54), nota-se um padrão de deslocamento químico para os carbonos tanto do núcleo quinolínic quanto para o substituinte do N-12 com uma única ressalva com relação aos carbonos referentes à tiocarbonila (181,5 ppm) e carbonila (154,8 ppm). Para o composto (**3h**) pode-se destacar mais uma vez o alargamento do sinal referente aos carbonos da posição *orto* do anel aromático.

Figura 53: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (3h)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (4h)

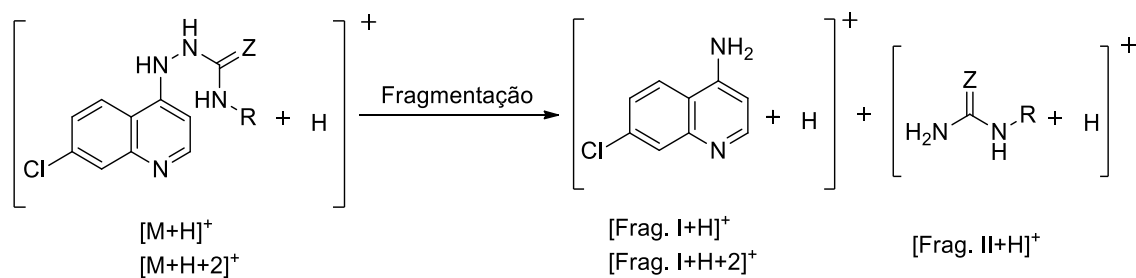


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

De modo geral, os espectros de massas dos derivados quinolínicos de tiosemicarbazida e semicarbazidas apresentaram picos correspondentes ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ e $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, este último devido ao isótopo ^{37}Cl . Além destes, foram observados

picos referentes aos fragmentos 4-amino-7-cloroquinolina ($[\text{Frag. I+H}]^+$ e $[\text{Frag. I+H+2}]^+$ devido ao isótopo ^{37}Cl) e ureia *N*-substituída ($[\text{Frag. II+H}]^+$) (Esquema 24), todos eles decorrentes da quebra da ligação N-9-N-10 do mesmo modo que para os derivados piridínicos.

Esquema 25: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazida e semicarbazida



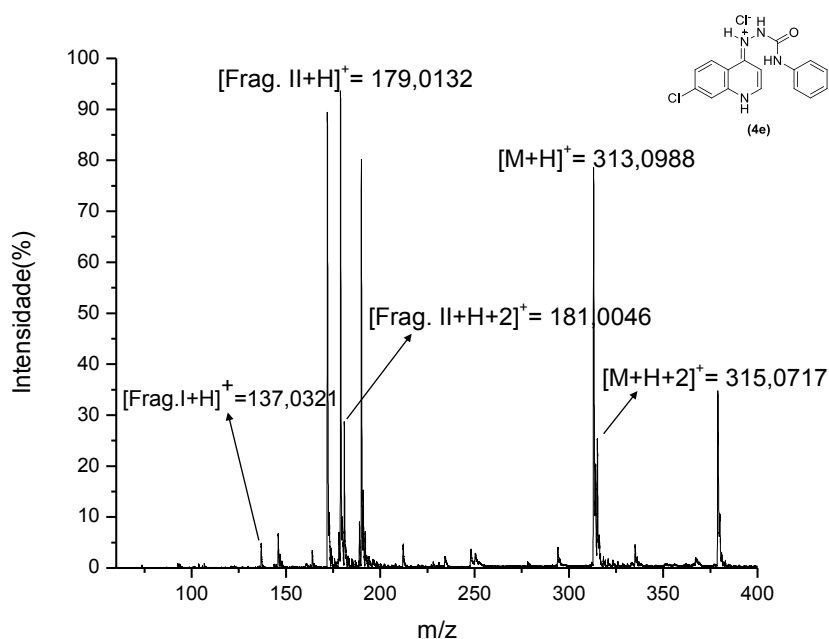
Z = S, O

Frag. = Fragmento

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A figura 55 mostra o espectro de massas do composto (**4e**), representante para estas classes de compostos. Nele, observa-se os picos referentes ao íon molecular $[\text{M+H}]^+$ em m/z 313,0988 (calculado m/z 313,0856) e do isótopo do ^{37}Cl $[\text{M+H+2}]^+$ em m/z 315,0717 (calculado m/z 315,0827). Os picos referentes aos fragmentos $[\text{Frag. I+H}]^+$, $[\text{Frag. I+H+2}]^+$ e $[\text{Frag. II+H}]^+$ também foram observados, em m/z 179,0132 (calculado m/z 179,0376), m/z 181,0046 (calculado m/z 181,0346) e m/z 137,0321 (calculado m/z 137,0715), respectivamente (Figura 55).

Figura 55: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (4e)

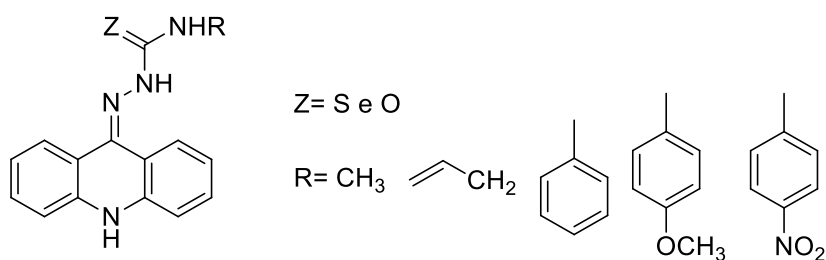


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

5.7 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS 9-ACRIDINIL TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

Da mesma forma que para os heterociclos piridínicos e quinolínicos, os derivados de acridina, a princípio, poderiam ser sintetizados por ambas as rotas sintéticas A e B. Contudo, Balentová e colaboradores reportaram a síntese de alguns derivados acridínicos de tiossemicarbazidas por meio do tratamento da 9-hidrazinoacridina com os correspondentes isotiocianatos (Rota B) e de semicarbazidas através da conversão dos seus correspondentes análogos sulfurados por meio do tratamento com o *N*-óxido de mesitilnitrila (Figura 56) (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

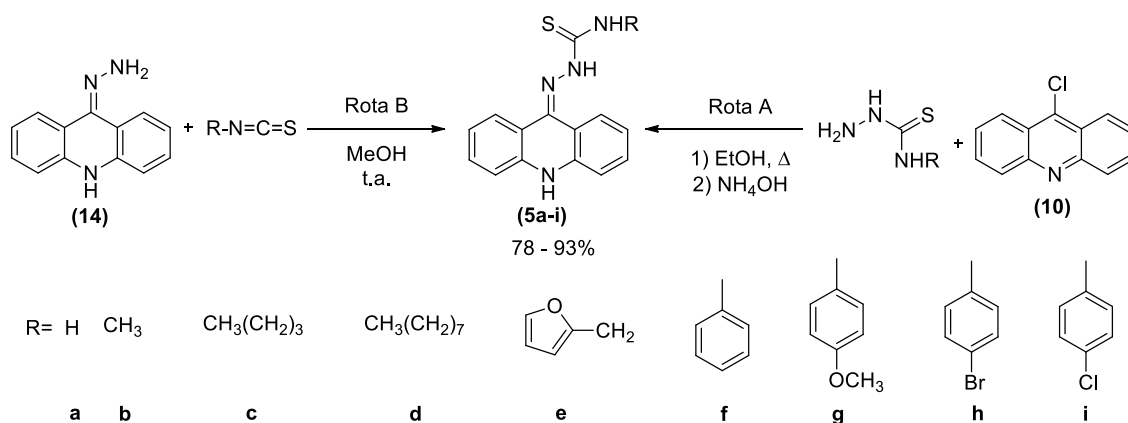
Figura 56: Derivados acridínicos sintetizados por Balentová *et al.*



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No presente trabalho, os derivados acridínicos de tiossemicarbazidas substituídos com grupos arila foram sintetizados através da rota sintética B (Esquema 25), como descrito por Balentová (2006). Os rendimentos variaram de 87 a 93%. Porém, os derivados que apresentam como substituintes os grupos alquila – metil (**5b**), butil (**5c**), octil (**5d**) e furfúril (**5e**) – e o composto (**5a**) – não substituído – foram obtidos por meio da rota A na forma de seus respectivos cloridratos os quais, posteriormente, foram convertidos às suas bases livre (Esquema 25). Os rendimentos ficaram em torno de 78 a 93%.

Esquema 26: Síntese das 9-acridinil tiossemicarbazidas (**5a-i**)



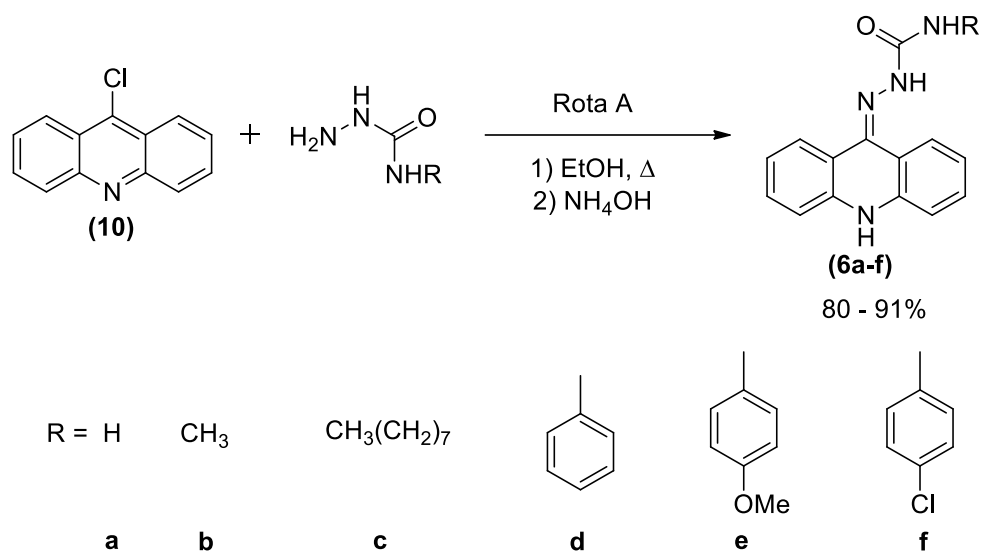
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Para a síntese dos derivados acridínicos de semicarbazidas (**6a-f**), primeiramente aplicou-se a rota sintética B. Porém, esta metodologia não foi eficaz para a obtenção dos compostos desejados, pois, por CCD, verificou-se que a reação não se completava e o produto era obtido em rendimentos extremamente baixos. Deste modo, estes compostos foram sintetizados por meio da rota sintética A, através da reação de S_NAr entre a 9-cloroacridina e as correspondentes semicarbazidas *N*-4-substituídas (Esquema 26), com exceção do composto (**6b**), o qual foi preparado por meio da conversão do análogo sulfurado, composto (**5b**), ao derivado oxigenado por ação do *N*-óxido de mesitilnitrila (**15**) (Esquema 27).

Os produtos foram obtidos a partir da rota A, na forma de seus respectivos cloridratos, em rendimentos que variaram de 80 a 91% e, em seguida, convertidos à base livre. O composto (**6b**), por sua vez, foi obtido como base livre em um rendimento de 75%.

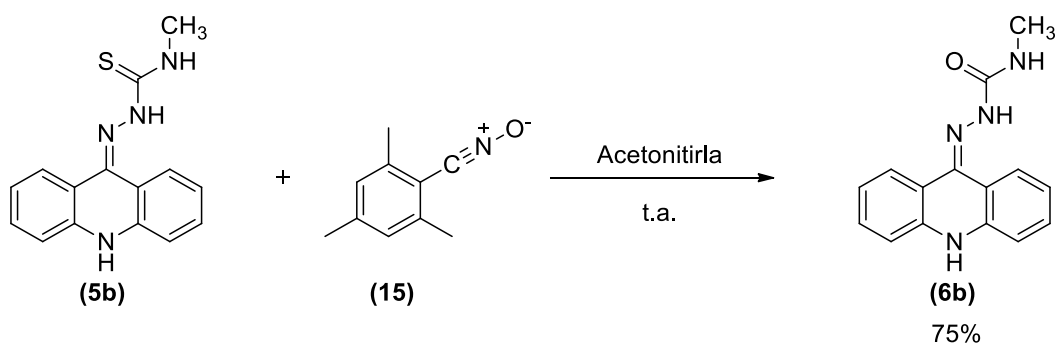
Os compostos foram caracterizados por faixa de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas (MALDI – TOF), RMN de ¹H e de ¹³C.

Esquema 27: Síntese das 9-acridinil semicarbazidas (**6a-f**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

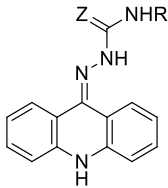
Esquema 28: Síntese da 4-(metil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida (**6b**)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 14: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

(continua)





Compostos	R	Z	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
5a	H	S	78	226 – 228
5b	metil	S	88	122 – 123
5c	<i>n</i> -butil	S	90	145 – 148
5d	<i>n</i> -octil	S	85	171 – 174
5e		S	84	192 – 193
5f		S	87	184 – 186

Tabela 14: Rendimentos e faixas de fusão para os derivados de 9-acridinil
tiossemicarbazidas e semicarbazidas

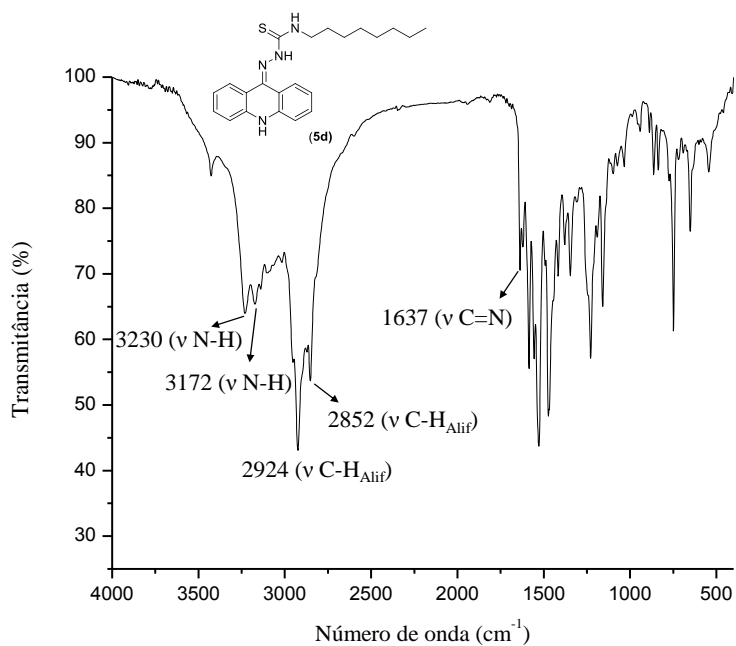
(conclusão)

Compostos	R	Z	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
5g		S	92	176 – 177
5h		S	90	221 – 223
5i		S	93	212 – 214
6a	H	O	80	210 – 211
6b	metil	O	75	226 – 227
6c	<i>n</i> -octil	O	91	155 – 157
6d		O	80	215 – 217
6e		O	85	224 – 225
6f		O	90	205 – 208

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

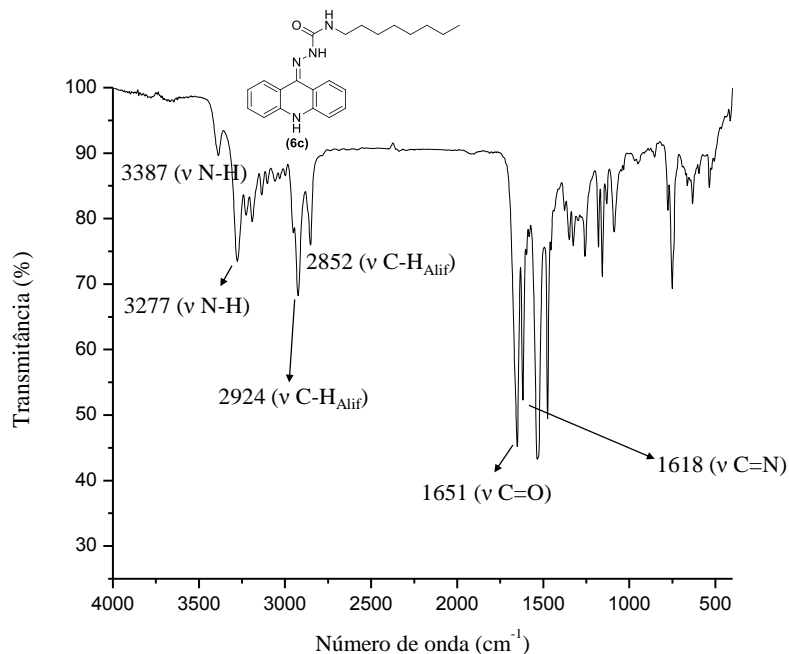
Analisando os espectros na região do infravermelho dos derivados de 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas pode-se destacar a presença de absorções referentes aos estiramentos das ligações N-H (3112 a 3454 cm^{-1}), C-H aromático (3001 a 3103 cm^{-1}) e alifático (2833 a 2958 cm^{-1}) e C=N (1617 a 1637 cm^{-1}) e absorção referente à deformação angular da ligação N-H (1621 cm^{-1}). As subunidades tiossemicarbazidas e semicarbazidas são identificadas pelas absorções referentes aos estiramentos das ligações C=S e C=O, respectivamente. A banda referente ao estiramento C=O foi observada na região de 1649 a 1693 cm^{-1} enquanto a banda característica do estiramento da ligação C=S não pode ser atribuída sem ambiguidade uma vez que esta é encontrada em regiões onde estão presentes várias outras absorções. As figuras 57 e 58 apresentam os espectros na região do infravermelho para análogos (**5d**) e (**6c**) que exemplificam estas considerações.

Figura 57: Espectro no IV do composto (5d) em KBr



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 58: Espectro no IV do composto (6c) em KBr

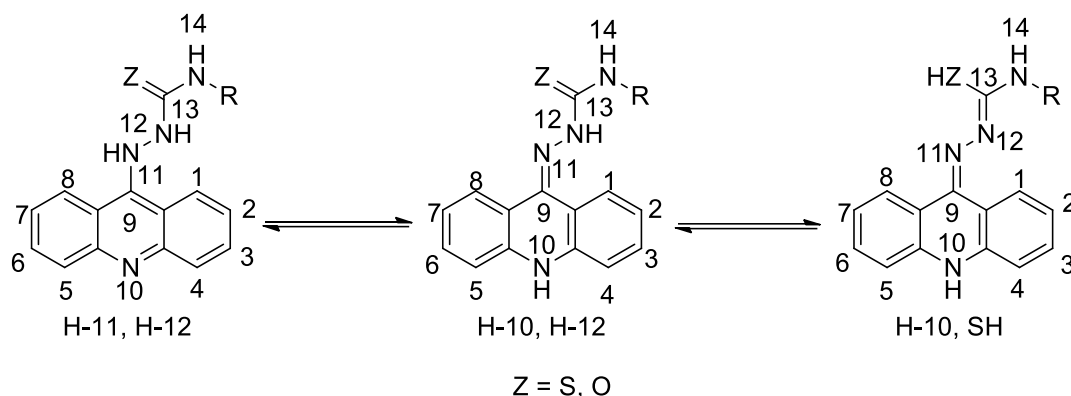


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A princípio, os derivados acridínicos podem existir como três possíveis tautômeros, i) H-11, H-12, ii) H-10, H-12 e iii) H-10, ZH (Esquema 28). A espectroscopia no infravermelho sugere que no estado sólido a forma tautomérica presente é a H-10, H-12 uma vez que foi notada a banda de absorção referente ao estiramento da ligação C-

9=N-11 e não foi observada a absorção da ligação H-Z característica para o tautômero H-10, ZH.

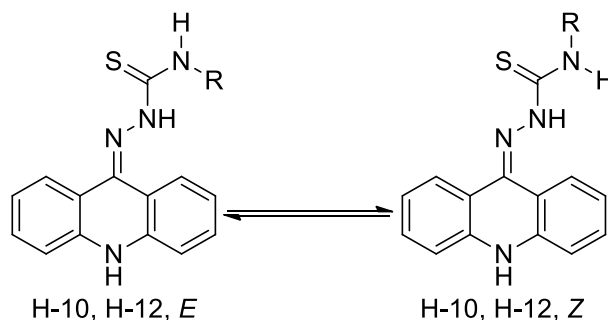
Esquema 29: Possíveis tautômeros para os derivados acridínicos



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os derivados acridínicos de tiossemicarbazida (**5a-i**) pode-se observar um comportamento distinto, em solução, entre os compostos que possuem substituintes alquila dos que possuem substituintes arila no nitrogênio N-14. Os derivados que contém grupos arila estão presentes em solução em duas formas isoméricas H-10, H-12, *E* e H-10, H-12, *Z* (Esquema 28) sendo a espécie principal o isômero *E*. A existência dessas duas espécies é justificada mais uma vez pela rotação restrita da ligação C-13-N-14 da subunidade tiossemicarbazida, como observado por Balentová (2006). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto (**5f**) (Figuras 59 e 60) exemplificam este comportamento para esta classe de compostos quando R = arila.

Esquema 30: Possíveis isômeros em solução para derivados acridínicos de tiossemicarbazidas

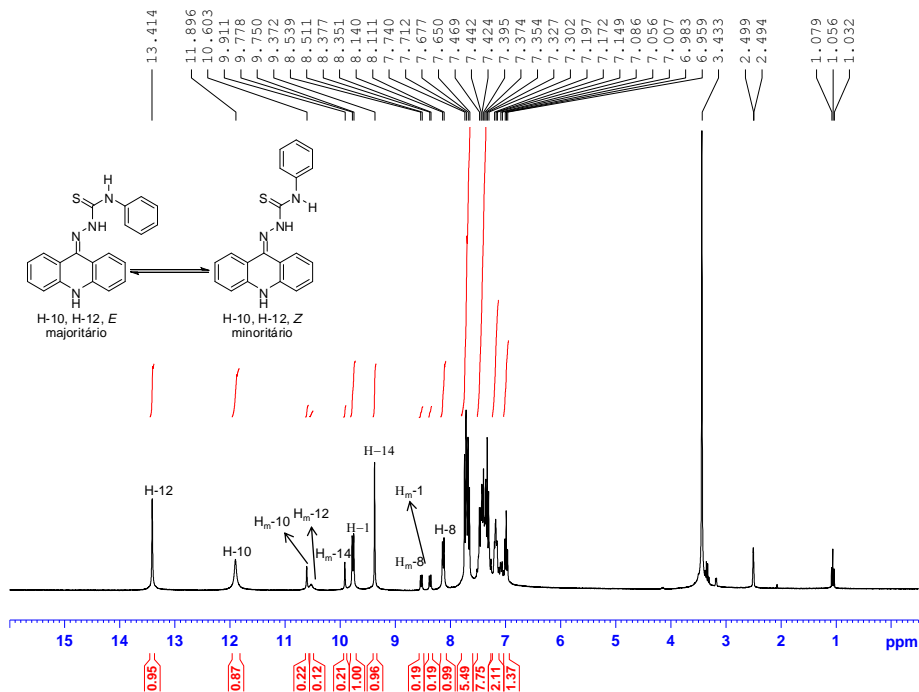


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^1H do composto (**5f**) (Figura 59), as principais características que distinguem os isômeros são os deslocamentos químicos acentuados dos hidrogênios H-1 e H-12 (8,76 e 13,41 ppm, respectivamente) para o isômero *E* devido à proximidade destes ao anel fenil. Enquanto que na espécie minoritária, isômero H-10,

H-12, Z, os referidos hidrogênios possuem os deslocamentos químicos mais condizentes com o esperado (H-1 em 8,36 ppm e H-12 em 10,51 ppm).

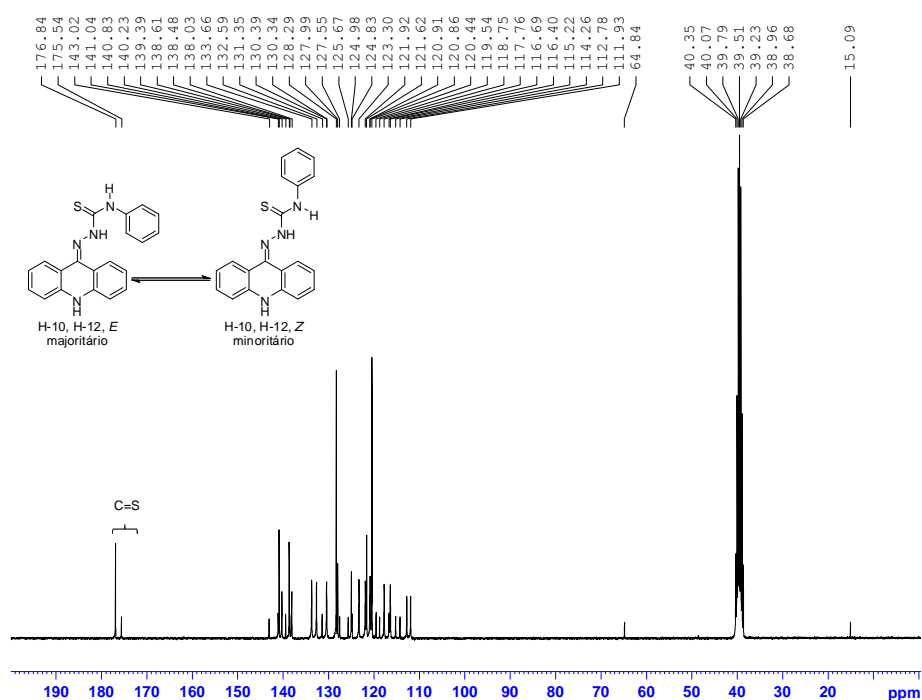
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (**5f**). H_m – próton da espécie minoritária



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Já em seu espectro de RMN de ^{13}C (Figura 60), observa-se que todos os sinais estão duplicados, destaque para os sinais em 175,5 e 176,8 ppm referentes ao carbono C-13 da tiocarbonila de cada isômero.

Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (**5f**)

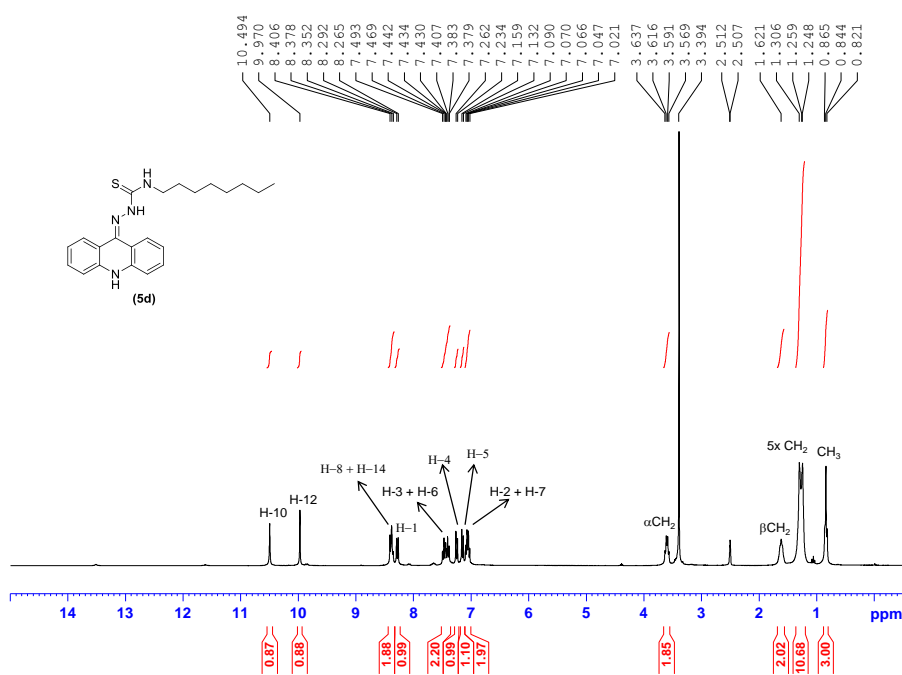


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos que possuem substituintes alquila no N-14, derivados (**5a-e**), observa-se a presença de apenas um único isômero em solução, o qual pode ser exemplificado pelos espectros do composto (**5d**) (Figuras 61 e 62).

Em seu espectro de RMN de ^1H , figura 61, observa-se em 0,84; 1,28; 1,62 e 3,60 ppm a presença dos sinais de ressonância referente aos hidrogênios da cadeia carbônica de 8 carbonos, ligada ao nitrogênio N-14 da tiossemicarbazida. Os sinais devido aos hidrogênios, H-14 e H-12, dos nitrogênios da tiossemicarbazida, são encontrados em 8,38 e 9,97 ppm. Os hidrogênios do heterociclo acridina, encontram-se na faixa de 7,02 a 10,49 ppm. Desses sinais, destacam-se: o sinal em 10,49 ppm referente ao hidrogênio H-10, o qual mostra que a molécula adota a forma tautomérica H-10 e; os sinais em 7,15; 7,25; 8,29 e 8,38 ppm, referentes aos hidrogênios H-4, H-5, H-1 e H-8, respectivamente, os quais sugerem a não equivalência do anel acridínico, consequência da dupla ligação entre o carbono C-9 do núcleo acridínico e o nitrogênio exocíclico N-11, presente no tautômero H-10.

Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (5d)



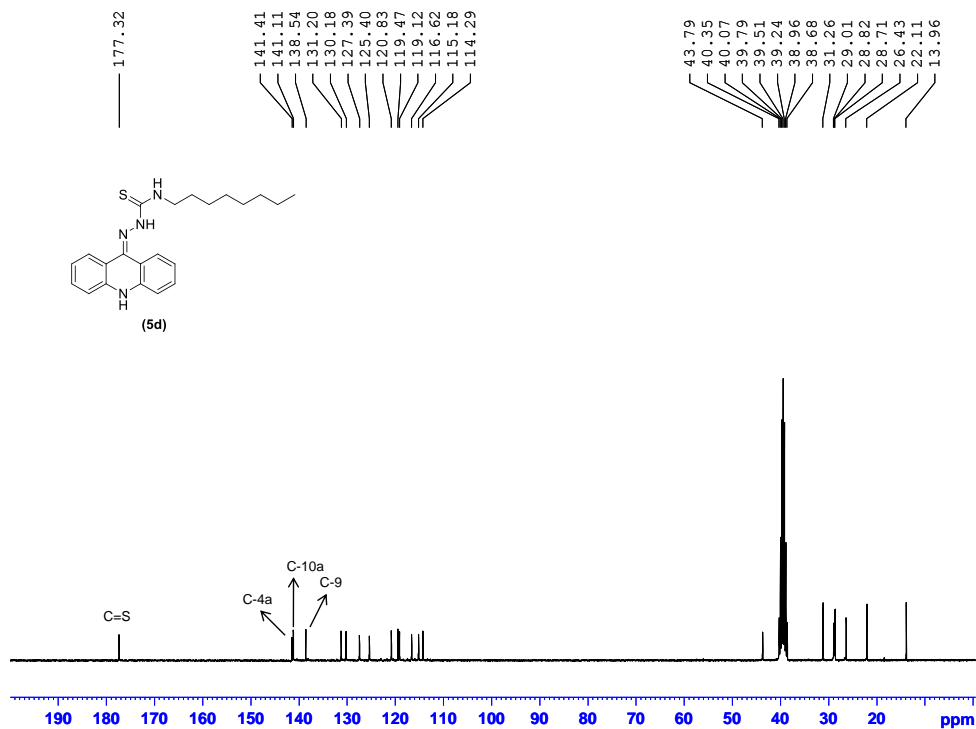
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Essa assimetria do núcleo acridínico, também é observada no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 62), uma vez que, cada átomo de carbono do anel heterocíclico possui um sinal característico e esses se encontram na região de 114,3 a 141,4 ppm. Além disso, os deslocamentos químicos dos carbonos C-4a, C-10a e C-9, 141,4; 141,1; 138,5 ppm, respectivamente, apoiam a afirmação, pois encontram-se mais blindados que o esperado para o tautômero H-11 (BOYD; DENNY, 1990). Observa-se ainda, sinais em 14,0; 22,1; 26,4; 28,7; 28,8; 29,0; 31,1; 43,8 ppm referentes aos 8 carbonos da cadeia carbônica e um sinal em 177,3 ppm referente ao carbono da tiocarbonila, que juntos confirmam a inserção da subunidade tiossemicarbazida no núcleo acridínico.

Como exemplo de um análogo oxigenado serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto (6c). Em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 63), observa-se os deslocamentos químicos para os hidrogênios da cadeia carbônica em 0,84; 1,26; 1,50; 3,19 ppm. A não equivalência do anel acridínico também é observada como nas tiossemicarbazidas e, seus hidrogênios são encontrados na faixa de 6,97 a 10,14 ppm, com destaque para os sinais em 8,25 ppm devido aos hidrogênios H-1 e H-8 que agora encontram-se sobrepostos e em 10,18 ppm referente ao hidrogênio H-10. Os deslocamentos químicos para os hidrogênios, H-12 e H-14, dos nitrogênios da porção semicarbazida, são observados em 8,93 e 7,00 ppm, respectivamente. Esses sofreram uma blindagem superior a 1 ppm em relação ao análogo sulfurado, chegando a 3 ppm para o

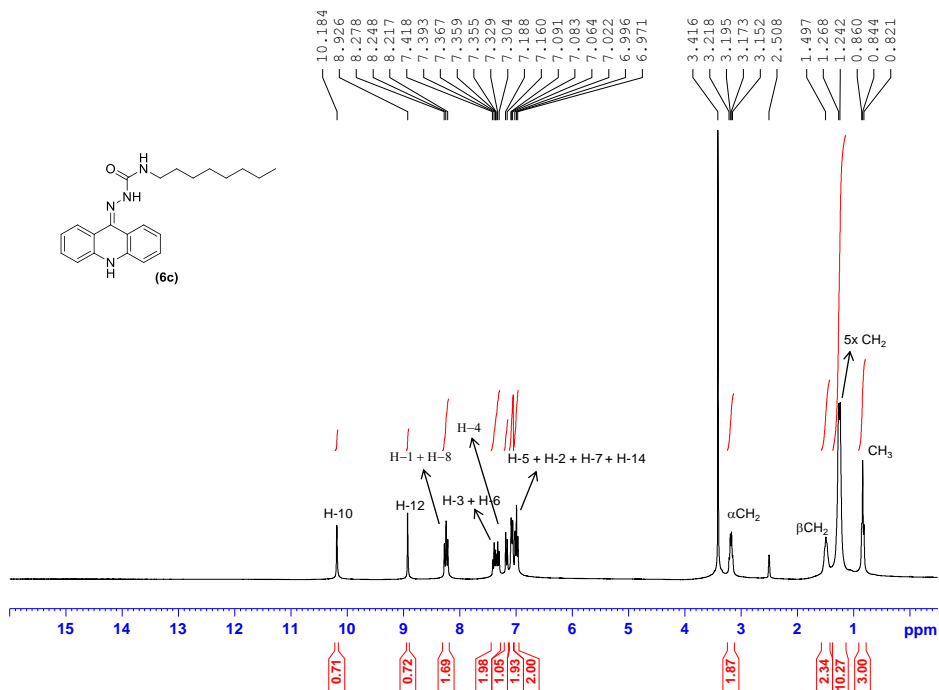
H-12 em derivados que têm grupos arila substituídos no N-14. Tal fato deve-se à menor polarizabilidade do grupo carbonila em comparação à tiocarbonila.

Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (5d)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

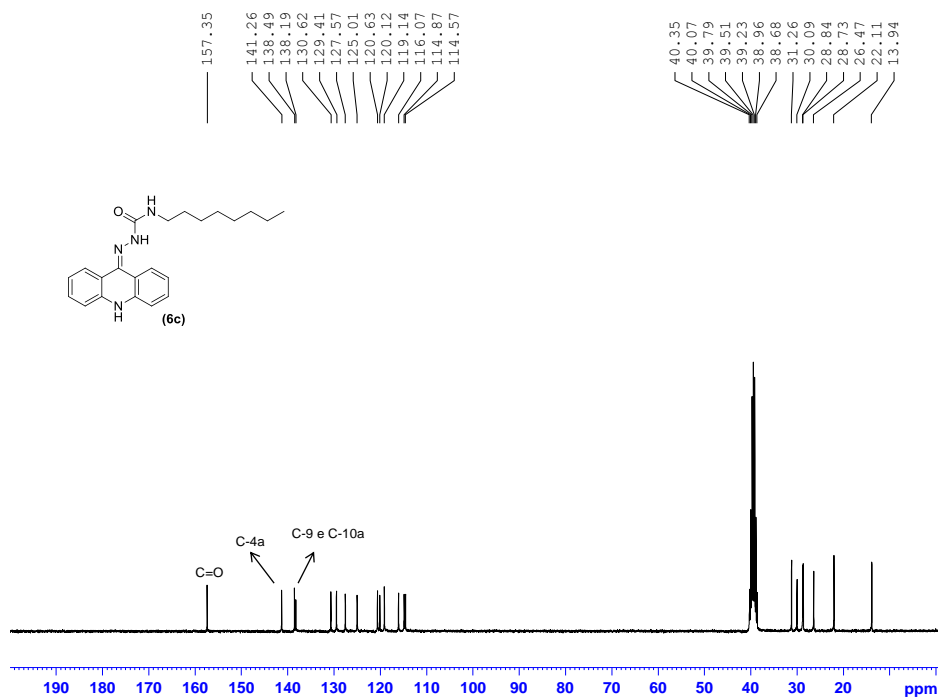
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto (6c)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Em seu espectro de RMN de ^{13}C (Figura 64), os deslocamentos químicos não apresentaram diferenças significativas quando comparados com os deslocamentos químicos observados no espectro de seu análogo sulfurado. Porém, alguns sinais merecem destaque: o sinal do carbono α ao nitrogênio N-14 sofreu uma blindagem de mais de 3 ppm e encontra-se sobreposto pelo sinal do solvente (DMSO- d_6) e; a presença do sinal do carbono da carbonila em 157,4 ppm, o qual confirma a inserção da subunidade semicarbazida no núcleo acridínico. Vale enfatizar ainda, a presença dos 13 sinais dos carbonos do núcleo acridínico, com evidência, para os deslocamentos químicos dos carbonos C-10a, C-9 e C-4a, em 138,2; 138,5 e 141,3 ppm, respectivamente, que corroboram a afirmativa de que a molécula adota a forma tautomérica H-10 como nos derivados acridínicos de tiossemicarbazida.

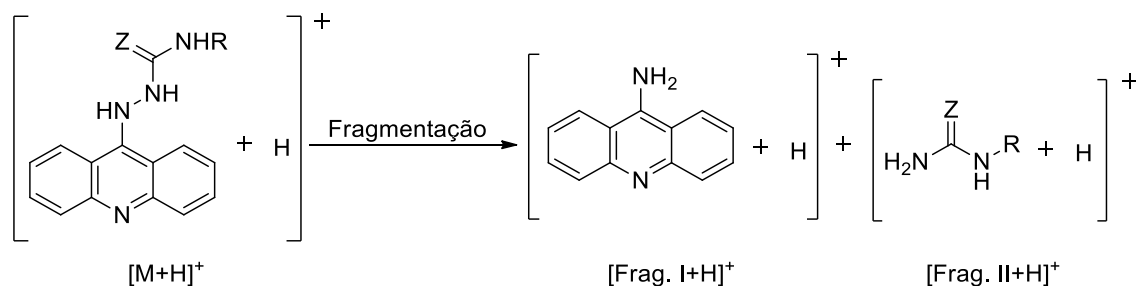
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto (6c)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Com relação à caracterização dos derivados acridínicos de tiossemicarbazida e semicarbazida por espectrometria de massas MALDI –TOF, pode-se observar nos espectros a presença de picos referentes ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ e picos referentes aos fragmentos 9-aminoacridina ($[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$) e (tio)ureia *N*-substituída ($[\text{Frag. II}+\text{H}]^+$) gerados na quebra da ligação N-11-N-12 (Esquema 30) como observado também para os derivados piridínicos e quinolínicos.

Esquema 31: Representação do íon molecular e fragmentos para os derivados acridínicos de tiossemicarbazida e semicarbazida



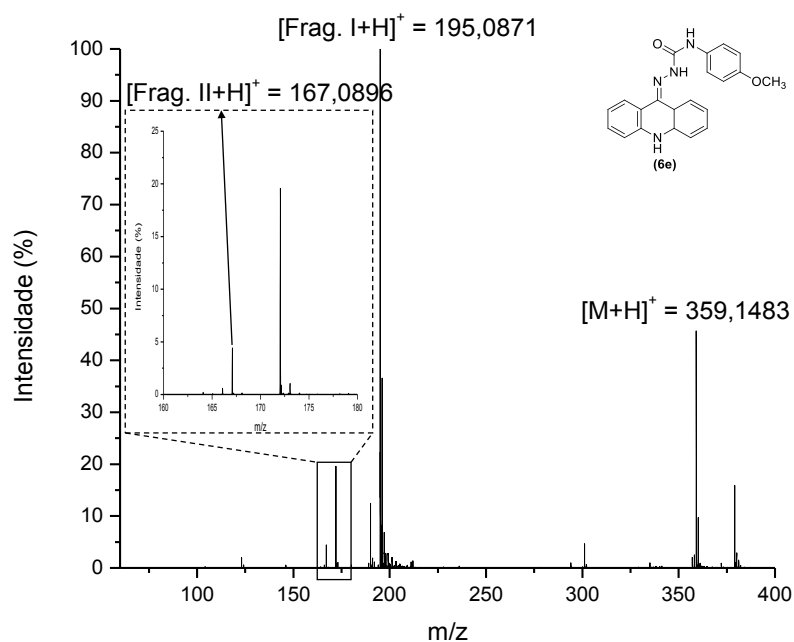
Z= S, O

Frag. = Fragmento

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A figura 65 mostra o espectro de massas do composto (**6e**), que exemplifica o padrão apresentado pelos derivados destas classes de compostos. No referido espectro observa-se os picos referentes ao íon molecular $[M+H]^+$ em m/z 359,1483 (calculado m/z 359,1508) e dos fragmentos $[Frag. I+H]^+$ e $[Frag. II+H]^+$ em m/z 195,0871 (calculado m/z 195,0922) e m/z 167,0896 (calculado m/z 167,0821), respectivamente (Figura 65).

Figura 65: Espectro de massas MALDI – TOF do composto (**6e**)



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

6 AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS

Os compostos preparados neste trabalho foram avaliados biologicamente como potenciais agentes antibacterianos e anticâncer uma vez que tais compostos apresentam em sua estrutura importantes grupos farmacofóricos como piridina, quinolina e acridina para os quais as atividades antibacteriana e anticâncer já são bem descritas.

A seguir será feita uma abordagem a respeito destas doenças e os resultados obtidos serão apresentados e discutidos com o intuito de propor uma relação estrutura-atividade entre os compostos analisados.

6.1 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

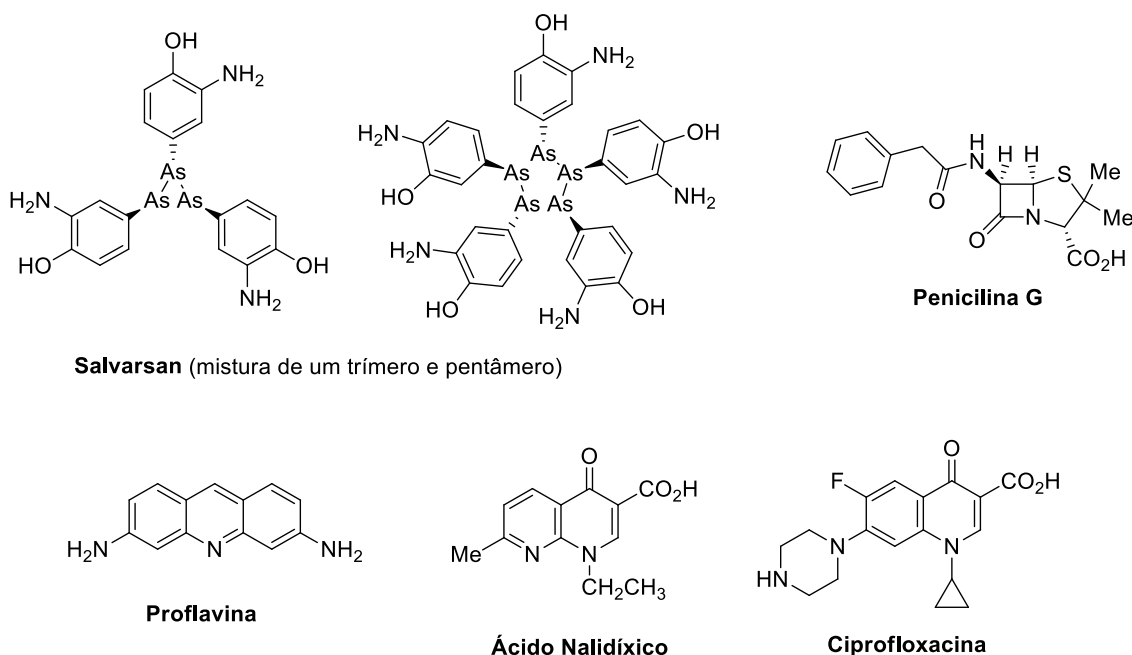
Bactérias são microorganismos unicelulares que possuem uma estrutura celular procariótica. Foram identificadas pela primeira vez por van Leeuwenhoek na década de 1670 contudo, apenas no século XIX se descobriu que tais microorganismos poderiam ser a causa de determinadas doenças.

O desenvolvimento de agentes antibacterianos teve seu início em 1904 quando Ehrlich introduziu o “princípio da quimioterapia” que consiste no uso de compostos químicos sintéticos capazes de interferir na proliferação de microorganismos sem causar algum tipo de efeito adverso para o hospedeiro. Em 1910, Ehrlich teve sucesso ao desenvolver o salvarsan (Figura 66). Desde então, esforços foram realizados e uma série de novos agentes foram descobertos, tais como a proflavina, penicilina, estreptomicina e o ácido nalidíxico (primeiro agente antibacteriano quinolônico). Atualmente, muitos agentes antibacterianos estão disponíveis e alguns destes estão representados na figura 66.

Pode-se destacar que o sucesso dos agentes antibacterianos deve-se ao fato de que eles agem seletivamente em células bacterianas mais do que em células animais uma vez que tais células apresentam diferenças significativas em suas estruturas e caminhos biossintéticos (PATRICK, 2009).

Os agentes antibacterianos atuam através de cinco tipos de mecanismos diferentes (PATRICK, 2009) os quais estão descritos de maneira simplificada na tabela 15.

Figura 66: Exemplos de agentes antibacterianos



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 15: Mecanismos de ação de agentes antibacterianos

<i>Tipo de mecanismo</i>	<i>Modo de ação</i>	<i>Principais classes de compostos empregados</i>
Inibição do metabolismo celular	Inativam enzimas que catalisam reações necessárias ao metabolismo da bactéria	Sulfonamidas
Inibição da síntese da parede celular bacteriana	Provoca fragilidade na parede celular levando a ruptura e morte da célula	Penicilinas; cefalosporinas
Interação com a membrana plasmática	Altera a permeabilidade da parede celular provocando a movimentação incontrolada de pequenas moléculas através da membrana	Polimixinas
Interrupção da síntese de proteínas	Proteínas essenciais e enzimas necessárias à sobrevivência da célula deixam de ser produzidas	Rifampicinas; Tetraciclina
Inibição da replicação e transcrição do ácido nucléico	Impede a divisão celular e/ou a síntese de proteínas essenciais	Quinolinas; Aminoacridinas

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

6.1.1 *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. typhimurium*

A atividade antibacteriana dos compostos preparados neste trabalho foi investigada contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella typhimurium*).

As bactérias *S. aureus* são responsáveis por infecções na pele e tecidos e possuem uma enorme capacidade de adquirir resistência aos fármacos empregados. Juntamente com a *E. coli*, a *S. aureus* são responsáveis por 50% de todas as infecções hospitalares. A *E. coli* causa infecções principalmente no trato urinário e gastrointestinal. *P. aeruginosa* são bactérias oportunistas que causam graves infecções em vítimas de queimaduras e em pacientes debilitados (exemplo pacientes com câncer). Já as espécies de *Salmonella* são umas das principais causas de doenças de origem alimentar em todo o mundo sendo a espécie *S. typhimurium* responsável pela febre tifoide (PATRICK, 2009).

6.1.1.1 Parte experimental

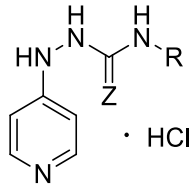
Os ensaios biológicos para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos preparados neste trabalho contra as bactérias *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. typhimurium* foram realizados no Laboratório de Produtos Naturais Bioativos no Departamento de Bioquímica da UFJF – campus Juiz de Fora, MG, sob supervisão da Profa. Dr. Elita Scio Fontes.





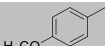



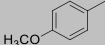

O ensaio de determinação da concentração inibitória mínima foi baseado no método proposto por Eloff (1998), sendo as substâncias sintéticas testadas frente a quatro linhagens de bactérias *Salmonella entérica serovar typhimurium* (ATCC 13311), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). O ensaio foi realizado em duplicata e todas as cepas foram gentilmente cedidas pelo Laboratório Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS – Fio Cruz, Rio de Janeiro. Foi preparada solução estoque de cada um dos compostos 1 mg/mL (80% caldo e 20% DMSO). O teste foi realizado em microplaca de 96 poços. Na linha A da placa foi adicionado 200 µL de caldo Muller Hinton (MH) e 160 µL da solução estoque do composto e da segunda a quarta fileira foi adicionado 180 µL de caldo. Em seguida, foi realizada uma microdiluição, obtendo-se os compostos nas concentrações de 100, 50, 25 e 12,5 µg/mL. Posteriormente foi adicionado a cada poço 20 µL do inóculo, dentro da escala McFarland entre 0,5 e 1. Os poços das colunas 11 e 12 foram reservados para a realização do controle negativo (linha A), apenas caldo MH estéril, e outros para o controle positivo de cada bactéria (linhas B, C e D), contendo caldo MH e bactéria. Também foi preparado o branco de cada amostra, caldo estéril com substância teste (ELOFF, 1998). A concentração mínima inibitória para o antibiótico eritromicina usado como referência foi determinada nas mesmas condições dos testes.

6.1.1.2 Resultados e Discussão

Os resultados dos ensaios realizados para os derivados piridínicos encontram-se na tabela 16.

Tabela 16: Atividade antibacteriana dos derivados 4-piridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas



COMPOSTOS	Estrutura		(CIM – µg/mL) ^a			
	Z	R	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. typhimurium</i>
CP-PiT^b	S	H	>100	>100	>100	>100
1a	S	metil	>100	>100	>100	>100
1b	S	<i>n</i> -butil	>100	>100	>100	>100
1c	S	<i>n</i> -octil	50	50	50	25
1d	S		>100	>100	>100	>100
1e	S		NA ^d	NA ^d	NA ^d	NA ^d
1f	S		>100	100	100	50
1g	S		NA ^d	NA ^d	NA ^d	NA ^d
1h	S		>100	>100	>100	>100
1i	S		50	>100	50	50
1j	S		>100	>100	100	100
CP-PiS^c	O	H	NA ^d	NA ^d	NA ^d	NA ^d
2c	O	<i>n</i> -octil	>100	>100	>100	>100
2e	O		>100	>100	>100	>100
2h	O		>100	>100	>100	>100
2j	O		>100	>100	100	100
Eritromicina^e			50	50	50	50

^aCIM: concentração inibitória mínima; ^bCP-PiT: Composto protótipo piridina-tiossemicarbazida; ^cCP-PiS: composto protótipo piridina-semicarbazida; ^dNA – não avaliado; ^eFármaco utilizado como referência.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os resultados revelaram que a grande maioria dos compostos sintetizados não apresentou atividade antibacteriana nas concentrações avaliadas (12,5, 25, 50 e 100 µg/mL) porém, os compostos (**1c**), (**1f**) e (**1i**) apresentaram atividade antibacteriana, com uma CIM variando entre 25 e 50 µg/mL. O composto (**1c**) mostrou-se ativo frente as 4 espécies de bactérias testadas apresentando-se duas vezes mais ativo (CIM = 25 µg/MI)

que a eritromicina (CIM = 50 µg/mL) contra a espécie de *S. typhimurium* e igualmente ativo (CIM = 50 µg/mL) a este fármaco de referência contra as demais espécies avaliadas. O derivado (**1i**), foi o segundo composto mais ativo desta classe apresentando atividade equiparada a eritromicina (CIM = 50 µg/mL) contra as espécies de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. typhimurium*. O composto (**1f**), mostrou-se ativo, CIM = 50 µg/mL, apenas contra a espécie de *S. typhimurium*.

Estes resultados sugerem que o maior caráter lipofílico apresentado pelo composto (**1c**), devido a presença do substituinte *n*-octil, pode favorecer a atividade antibacteriana quando comparado com o resultado apresentado pelo composto-protótipo piridina-tiossemicarbazida. Contudo, o análogo oxigenado, (**2c**), não foi ativo até a concentração máxima avaliada, indicando que o átomo de enxofre exerce influência positiva sobre a atividade antibacteriana.

Na tabela 17 estão descritos os resultados a atividade antibacteriana dos derivados quinolínicos.

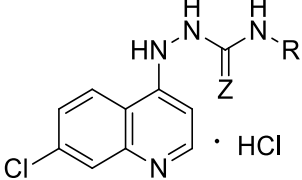
Tabela 17: Atividade antibacteriana dos derivados 7-cloro-4-quinolinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas


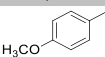

(continua)

COMPOSTOS	Estrutura		(CIM – µg/mL) ^a			
	Z	R	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. typhimurium</i>
CP-QT ^b	S	H	50	50	100	50
3a	S	metil	>100	>100	>100	>100
3b	S	<i>n</i> -butil	>100	>100	>100	>100
3c	S	<i>n</i> -octil	12,5	12,5	>100	>100
3d	S		12,5	100	100	25
3e	S		>100	>100	>100	>100
3f	S		>100	>100	>100	100
3g	S		>100	>100	>100	100
3h	S		100	>100	>100	>100
3i	S		>100	>100	>100	>100
3j	S		>100	>100	>100	>100
CP-QS ^c	O	H	>100	>100	100	100

Tabela 17: Atividade antibacteriana dos derivados 7-cloro-4-quinolinil
tiossemicarbazidas e semicarbazidas

(conclusão)



COMPOSTOS	Estrutura		(CIM – µg/mL) ^a			
	Z	R	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. typhimurium</i>
4a	O	metil	>100	>100	>100	100
4c	O	<i>n</i> -octil	>100	>100	>100	>100
4e	O		>100	>100	>100	>100
4h	O		>100	>100	>100	>100
4j	O		>100	>100	>100	>100
Eritromicina^d			50	50	50	50

^aCIM: concentração inibitória mínima; ^bCP-QT: composto protótipo quinolina-tiossemicarbazida;

^cCP-QS: composto protótipo quinolina-semicarbazida; ^dFármaco utilizado como referência.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Dentre os derivados quinolínicos, os compostos **CP-QT**, (**3c**) e (**3d**) exibiram atividade em pelo menos duas espécies de bactérias com os valores de CIM variando entre 12,5 e 50 µg/mL. O composto (**3c**) apresentou atividade 4 vezes maior (CIM = 12,5 µg/ml) que a eritromicina (CIM = 50 µg/mL) frente as espécies *S. aureus* e *E. coli*, enquanto o composto (**3d**) exibiu atividade superior a eritromicina frente as espécies de *S. aureus* e *S. typhimurium*, CIM = 12,5 e 25 µg/mL, respectivamente.

Comparando os compostos ativos **CP-QT** e (**3c**), com seus respectivos análogos oxigenados, observa-se que os últimos não apresentaram atividade antibacteriana nas concentrações avaliadas, sugerindo mais uma vez que o átomo de enxofre exerce influência positiva na ação antibacteriana deste grupo de moléculas. Baseando-se ainda na estrutura dos compostos ativos, vale ressaltar que a inserção do grupo *n*-octil (derivado (**3c**)) na posição *N*-4 da tiossemicarbazida resultou no aumento da atividade antibacteriana frente as espécies de *S. aureus* e *E. coli* quando comparado ao protótipo **CP-QT** (R = H). Tal fato pode estar relacionado novamente com o aumento da lipofilicidade.

Os resultados obtidos dos ensaios biológicos dos derivados acridínicos estão listados na tabela 18.

Tabela 18: Atividade antibacteriana dos derivados 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

COMPOSTOS	Estrutura		(CIM – µg/mL) ^a			
	Z	R	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. typhimurium</i>
5a	S	H	>100	>100	>100	>100
5b	S	metil	>100	>100	>100	100
5c	S	<i>n</i> -butil	>100	>100	>100	>100
5d	S	<i>n</i> -octil	>100	>100	>100	>100
5e	S		>100	>100	100	50
5f	S		>100	>100	100	100
5g	S		100	>100	>100	25
5h	S		>100	>100	100	100
5i	S		>100	>100	>100	>100
6a	O	H	>100	>100	>100	>100
6b	O	metil	>100	>100	100	50
6c	O	<i>n</i> -octil	>100	>100	>100	>100
6d	O		>100	>100	>100	>100
6e	O		>100	>100	100	100
6f	O		>100	>100	>100	>100
Eritromicina^b			50	50	50	50

^aCIM: concentração inibitória mínima; ^bFármaco utilizado como referência.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Dentre os derivados acridínicos avaliados, os compostos ativos foram (**5e**), (**5g**) e (**6b**), os quais apresentaram ação antibacteriana frente a espécie *S. typhimurium*, CIM= 50, 25 e 50 µg/mL, respectivamente. Os compostos ativos desta classe mostraram-se seletivos a esta espécie de bactéria exibindo atividade antibacteriana comparável ou superior ao apresentado pelo fármaco de referência eritromicina (CIM = 50 µg/mL).

A análise dos resultados dos ensaios biológicos destas três classes nos permite relacionar a atividade antibacteriana dos compostos sob três aspectos estruturais: 1) a subunidade (tio)semicarbazida; 2) o caráter do substituinte R e 3) o núcleo heterocíclico.

De modo geral, os compostos contendo a subunidade semicarbazida não foram ativos nas concentrações avaliadas, com exceção do composto (**6b**), enquanto os

compostos contendo a subunidade tiossemicarbazida, compostos **(1c)**, **(1f)**, **(1i)**, **CP-QT**, **(3c)**, **(3d)**, **(5e)** e **(5g)**, exibiram atividade antibacteriana. Tal comportamento sugere que o átomo de enxofre tem influência na atividade. Uma vez que os compostos **(1c)** e **(3c)** ($R = n$ -octil) foram os derivados sintéticos mais ativos, infere-se que a lipofilicidade exercida pelo substituinte R foi um fator diferencial na atividade antibacteriana destas moléculas. Com respeito a contribuição do heterociclo na atividade antibacteriana, nota-se que o composto **(1c)** (Heterociclo = Piridina) foi ativo em todas as espécies de bactérias testadas (CIM = 25 a 50 $\mu\text{g/mL}$) enquanto que o composto **(3c)** (Heterociclo = Quinolina), exibiu melhor ação antibacteriana que o composto **(1c)** frente as bactérias *S. aureus* e *E. coli* (CIM = 12,5 $\mu\text{g/mL}$) e o composto **(5d)** (Heterociclo = Acridina), por sua vez, não apresentou atividade antibacteriana.

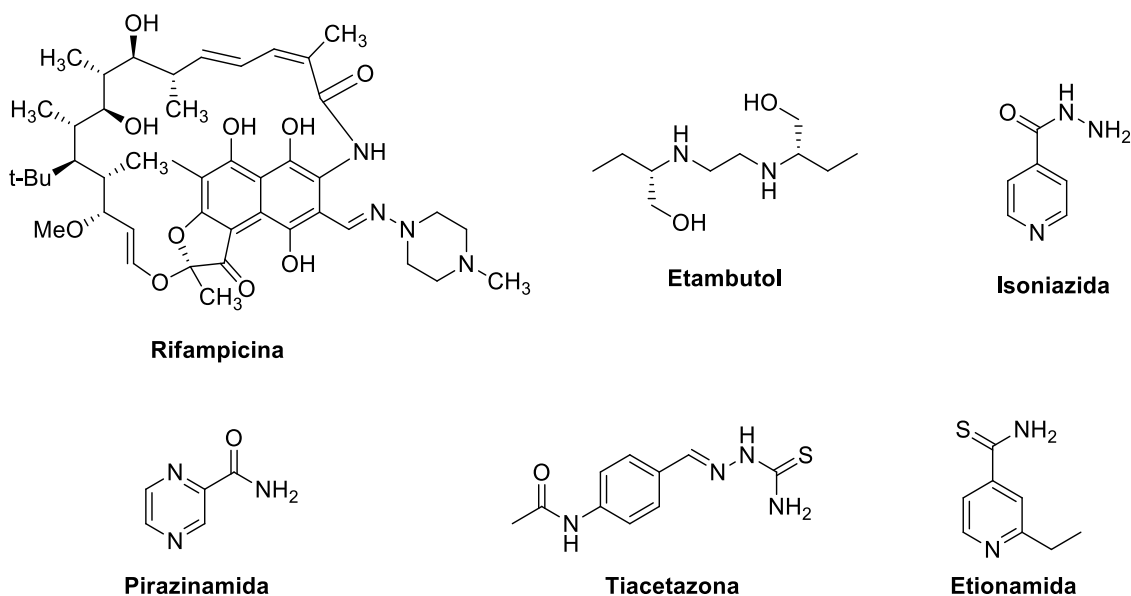
6.1.2 Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença bacteriana infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) e, por se tratar de uma das doenças infecciosas que mais causa mortes no mundo é considerada como um grave problema de saúde pública mundial.

A rifampicina, fármaco de primeira escolha mais efetiva contra TB, é utilizada desde a década de 60 e, atualmente o tratamento de novos casos de TB baseia-se na combinação de fármacos de primeira escolha: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida administradas durante um período de seis meses. No caso de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplos fármacos (MDR-TB), ou seja, cepas resistentes à isoniazida e rifampicina, estas precisam ser tratadas com fármacos mais tóxicos e de custo elevado como etionamida e tiacetazona, fármacos de segunda escolha, por um período de tempo mais longo (WHO, 2013). As estruturas químicas destes fármacos estão representadas na figura 67.

A falta de adesão às terapias, o surgimento de cepas multirresistentes aos fármacos já utilizados e a coinfeção com o vírus da AIDS comprometem o controle da tuberculose e estimulam a busca por novos agentes anti-TB.

Figura 67: Estrutura química de fármacos empregados contra TB



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

6.1.2.1 Parte Experimental

Os ensaios biológicos para a determinação do potencial anti-TB de alguns compostos preparados neste trabalho foram realizados no Laboratório de Micobacteriologia no Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP - campus Araraquara, SP, sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan.

A atividade anti-TB dos compostos sintéticos foi determinada pelo Ensaio de Microdiluição com Resazurina, denominado método REMA (*Resazurin Microtiter Assay*) (PALOMINO *et al.*, 2002). Soluções estoque dos compostos sintéticos a serem analisados foram preparadas em DMSO e diluídas em meio Middlebrook 7H9 (Difco), enriquecido com ácido oleico, albumina, dextrose e catalase (enriquecimento OADC - BBL/Bectron Dickinson, Sparks, MD, USA), de modo a se obter concentrações dos compostos sintéticos variáveis entre 0,15 e 250 $\mu\text{g/mL}$. A isoniazida foi dissolvida em água destilada, de acordo com as recomendações do fabricante (Laboratórios Difco, Detroit, MI, USA) e utilizada como fármaco de referência. A cepa de *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 foi cultivada durante 7 a 10 dias em meio Middlebrook 7H9 enriquecido com OADC, mais 0,05% de Tween 80, para evitar grumos. Após uma diluição adicional de 1:25 em meio Middlebrook 7H9 enriquecido com OADC, 100 μL da cultura foi transferida para cada um dos 96 poços de uma microplaca (NUNCTM), juntamente com os compostos sintéticos a serem analisados. Cada análise foi realizada

em triplicata. As microplacas foram incubadas durante 7 dias a 37°C, quando foi então adicionada resazurina. Após 24 h foi feita a leitura da fluorescência num microfluorímetro *SpectraFluor Plus* (Tecan®) (filtros: 530 nm de excitação e 590 nm de emissão). Os poços nos quais houve alteração da coloração de azul para rosa, com desenvolvimento de fluorescência, indicaram crescimento das células bacterianas, enquanto a manutenção da coloração azul indicou inibição bacteriana.

Os resultados foram expressos em concentração inibitória mínima (CIM), medida que é definida como a menor concentração de um composto capaz de inibir o crescimento de 90% da cepa de *M. tuberculosis* (COLLINS; FRANZBLAU, 1997). Como teste padrão, a CIM da isoniazida foi determinada em cada microplaca. A faixa aceitável de CIM para a isoniazida é 0,015-0,06 µg/mL (COLLINS; FRANZBLAU, 1997).

6.1.2.2 Resultados e Discussão

Os resultados obtidos dos testes anti-TB para alguns dos compostos sintetizados neste trabalho encontram-se na tabela 19. De acordo com o *National Health Institute* (NHI) novos candidatos anti-TB devem apresentar valores de CIM < 6,25 µg/mL (ou o equivalente molar) contra culturas de MBT (PROGRAM, 2001). Com base nos resultados obtidos nenhum dos compostos sintéticos avaliados são considerados promissores agentes anti-TB. Contudo, dentre os compostos avaliados os que apresentaram menores valores de CIM foram os derivados (**1c**), (**2h**) e (**6e**) (CIM = 12,5 µg/mL).

Tabela 19: Atividade antitubercular das 4-piridinil, 7-cloro-4-quinolinil e 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

(continua)


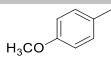


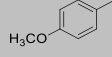

Estrutura		Compostos	CIM ^a (µg/mL)	Compostos	CIM ^a (µg/mL)	Compostos	CIM ^a (µg/mL)
Z	R						
S	H	CP-PiT ^b	62,5	CP-QT ^d	31,3	5a	>25
S	<i>n</i> -octil	1c	12,5	3c	>25	5d	>25
S		1e	>25	3e	>25	5f	>25
S		1h	>25	3h	>25	5g	>25

Tabela 19: Atividade antitubercular das 4-piridinil, 7-cloro-4-quinolinil e 9-acridinil tiossemicarbazidas e semicarbazidas

(conclusão)

Estrutura		Composto s	CIM ^a ($\mu\text{g/mL}$)	Estrutura		Composto s	CIM ^a ($\mu\text{g/mL}$)
Z	R			Composto s	CIM ^a ($\mu\text{g/mL}$)		
S		1j	>25	3j	>25	5i	>25
O	H	CP-PiS^c	>25	CP-QS^e	125	6a	>25
O	<i>n</i> -octil	2c	>25	4c	>25	6c	>25
O		2e	>25	4e	>25	6d	>25
O		2h	12,5	4h	>25	6e	12,5
O		2j	>25	4j	>25	6f	>25
Isoniazida^f			0,03				

^aCIM: concentração inibitória mínima; ^bCP-PiT: composto protótipo piridina-tiossemicarbazida; ^cCP-PiS: composto protótipo piridina-semicarbazida; ^dCP-QT: composto protótipo quinolina-tiossemicarbazida; ^eCP-QS: composto protótipo quinolina-semicarbazida; ^fFármaco utilizado como referência.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

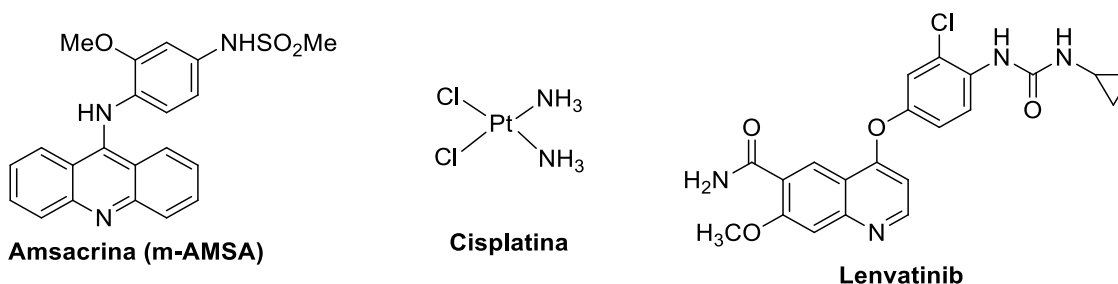
6.2 ATIVIDADE ANTICÂNCER

O câncer é caracterizado como um crescimento descontrolado de células o qual pode invadir e se espalhar para várias partes do corpo. Há mais de cem tipos diferentes de cânceres resultantes de diferentes anomalias celulares. Depois das doenças cardíacas, o câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo. 30% dos casos de câncer são causados por tabagismo enquanto outros 30% estão relacionados com a alimentação. Alguns cânceres também podem ser formados por razões genéticas. Os cinco tipos de câncer mais frequentes em homens são os cânceres de pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado. Nas mulheres os mais frequentes são os cânceres de mama, colorretal, pulmão, colo do útero e estômago.

O principal problema associado ao tratamento do câncer é o fato de que ele não é uma doença única e desta forma um tratamento que é efetivo no controle de um tipo de câncer pode ser ineficaz para outro (PATRICK, 2009). Além dos tratamentos tradicionais que incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia o tratamento do câncer emprega o uso de terapia combinada (uso simultâneo de vários fármacos anticâncer com diferentes mecanismos de ação) a qual é mais efetiva que o uso de um único fármaco. As principais vantagens da terapia combinada incluem aumento da eficiência, diminuição da toxicidade e de riscos de resistência ao fármaco (PATRICK, 2009).

Os principais agentes quimioterápicos empregados no tratamento do câncer apresentam diversos efeitos farmacológicos nas células podendo agir diretamente no DNA inibindo suas várias funções, inibir enzimas envolvidas na síntese de DNA ou de seus nucleotídeos, interferir na síntese de hormônios essenciais à células cancerígenas ou atuar por outros mecanismos (KIDWAI *et al.*, 2001). Alguns exemplos de fármacos anticâncer estão representados na figura 68.

Figura 68: Exemplos de fármacos com ação anticâncer



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

6.2.1 Parte Experimental

Os ensaios biológicos para a determinação da atividade citotóxica dos compostos preparados neste trabalho foram realizados no Núcleo de Investigação de Complexos de Platina (NICOP) no Departamento de Química da UFJF - campus Juiz de Fora, MG, sob supervisão da Profa. Dra. Heveline Silva.

A atividade citotóxica foi investigada contra linhagens de células tumorais, tais como células cancerígenas de cólon (CT26) e melanoma metastático de rato (B16F10) e em linhagens de células não tumorais como células BHK-21. Todas as linhagens celulares foram propagadas em meio de cultura RPMI 1640, pH 7,4, suplementado com 10% de

Soro Bovino Fetal (SBF) inativado por calor, HEPES (4,0 mmol/L), NaHCO₃ (14,0 mmol/L), ampicilina (0,27 mmol/L) e estreptomicina (0,06 mmol/L).

As células foram recolhidas por tripsinização e semeadas em placas de cultura de tecidos com 96 poços (100 µL/poço) a uma densidade definida (1 x 10³ células viáveis/poço) e incubadas a 37°C em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂ durante 24 h. As soluções estoque das substâncias em DMSO foram diluídas em série no meio de cultura (<1 % DMSO). Após a exposição da substância sintética por 72 a 37°C e 5% de CO₂, as células foram incubadas com MTT (0,01 mol/L em solução aquosa – 10 µL/poço) durante um período de 4 h a 37°C e 5% de CO₂. O MTT é metabolizado por células viáveis resultando em um complexo violeta que após ser solubilizado em 100 µL de DMSO, pode ser quantificado pelo método colorimétrico (absorbância em 570 nm).

O controle negativo (valor de 100% de viabilidade) foi obtido com a exposição de células no meio RPMI 1640 suplementado com 10% de SBF. A cisplatina foi utilizada como controle positivo contra estas linhagens de células.

6.2.2 Resultados e Discussão

Os resultados da atividade citotóxica para os alguns dos derivados piridínicos de tiossemicarbazida e semicarbazida estão listados na tabela 20.

Tais resultados mostram que os compostos, **CP-PiT**, (**1a**), (**1h**), **CP-PiS**, (**2e**) e (**2h**), não exibiram toxicidade em células saudáveis (BHK-21) e nem em células cancerígenas (CT26 e B16F10) enquanto o composto (**2j**), que também não apresentou toxicidade para células normais, mostrou-se tóxico apenas para as células tumorais. Os demais derivados, compostos (**1c**), (**1j**) e (**2c**), apesar de serem tóxicos para ambas as linhagens de células tumorais não exibiram um índice de seletividade aceitável em comparação às células normais.

Comparando os compostos ativos, (**1c**), (**1j**), (**2c**) e (**2j**) nota-se que os compostos (**1c**) e (**2c**) (R = *n*-octil) exibiram maior toxicidade do que os derivados (**1j**) e (**2j**) (R = *p*-ClC₆H₄) fato que pode estar relacionado com o maior caráter lipofílico apresentado por estas substâncias. Vale ressaltar também que o átomo de enxofre parece influenciar na toxicidade das substâncias nas quais se encontra uma vez que os compostos sulfurados, (**1c**) e (**1j**) são mais tóxicos para ambas as células tumorais e saudáveis que seus respectivos análogos oxigenados, (**2c**) e (**2j**).

Tabela 20: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados piridínicos

Compostos	Z	R	CT26 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	B16F10 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	BHK-21 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)
CP-PiT^c	S	H	>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
1a	S	metil	>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
1c	S	<i>n</i> -octil	3,6 ± 1,4	1,5	24,5 ± 7,0	0,2	5,5 ± 1,6
1e^g	S		-	-	-	-	-
1h	S		>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
1j	S		64,5 ± 5,0	1,1	37,9 ± 7,0	1,9	74,2 ± 0,8
CP-PiS^d	O	H	>100	>100	>100	ND ^f	>100
2c	O	<i>n</i> -octil	18,6 ± 2,8	1,7	45,8 ± 1,2	0,7	36,6 ± 2,1
2e	O		>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
2h	O		>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
2j	O		62,6 ± 0,7	ND ^f	61,8 ± 3,1	ND ^f	>100
Cisplatina^e			<0,1	392,0	0,9 ± 0,7	43,6	39,2 ± 1,0

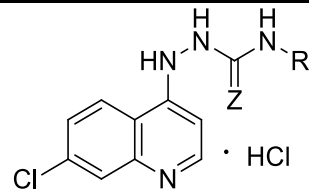
^aCI₅₀: concentração inibitória de 50% do crescimento celular; ^bIS: Índice de seletividade. Obtido pelo CI₅₀(célula saudável)/CI₅₀(célula tumoral); ^cCP-PiT: composto protótipo piridina-tiossemicarbazida; ^dCP-PiS: composto protótipo: piridina-semicarbazida; ^eFármaco utilizado como referência. ^fND: valor não determinado; ^g composto insolúvel.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os valores obtidos para a atividade citotóxica dos derivados quinolínicos estão descritos na tabela 21.

Para alguns compostos desta classe não foi possível a determinação do CI_{50} em virtude de sua precipitação durante a realização do ensaio biológico. Dentre os compostos avaliados, os derivados **CP-QT** e **CP-QS**, não apresentaram toxicidade em nenhuma das células empregadas enquanto o composto (**3h**), mostrou-se tóxico para todas as linhagens de células avaliadas. Em relação aos derivados (**3a**) e (**4a**), análogos sulfurado e oxigenado, respectivamente, observou-se que ambos foram tóxicos para as células tumorais B16F10 porém, apenas o derivado oxigenado apresentou seletividade para as células cancerígenas. A comparação entre estes dois compostos mostra uma tendência contrária a observada para os derivados piridínicos ativos em que os compostos sulfurados apresentavam maior toxicidade que os análogos oxigenados.

Tabela 21: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados quinolínicos



Compostos	Z	R	CT26 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	B16F10 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	BHK-21 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)
CP-QT^c	S	H	>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
3a	S	metil	>100	ND ^f	71,9 ± 0,4	0,7	48,2 ± 2,8
3c^g	S	<i>n</i> -octil	-	-	-	-	-
3e^g	S		-	-	-	-	-
3h	S		22,9 ± 2,7	0,8	38,1 ± 3,3	0,5	18,3 ± 3,3
3j^g	S		-	-	-	-	-
CP-QS^d	O	H	>100	ND ^f	>100	ND ^f	>100
4a	O	metil	42,4 ± 1,1	ND ^f	46,9 ± 4,5	ND ^f	>100
4c^g	O	<i>n</i> -octil	-	-	-	-	-
4e^g	O		-	-	-	-	-
4h^g	O		-	-	-	-	-
4j^g	O		-	-	-	-	-
Cisplatina^e			<0,1	392,0	0,9 ± 0,7	43,6	39,2 ± 1,0

^aCI₅₀: concentração inibitória de 50% do crescimento celular; ^b IS: Índice de seletividade. Obtido pelo CI₅₀(célula saudável)/CI₅₀(célula tumoral); ^cCP-QT: composto protótipo quinolina-tiossemicarbazida; ^dCP-QS: composto protótipo: quinolina-semicarbazida; ^eFármaco utilizado como referência. ^fND: valor não determinado; ^gcomposto insolúvel.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Na tabela 22 encontram-se descritos os resultados da atividade citotóxica dos derivados acridínicos.

Novamente, a baixa solubilidade de alguns compostos sintéticos no meio de cultura, comprometeu a determinação de seus valores de CI_{50} . De maneira geral, para os compostos **(5a)**, **(5b)**, **(5c)**, **(5e)**, **(5h)**, **(6a)**, **(6b)** e **(6e)**, para os quais foi possível a avaliação da atividade citotóxica, observou-se que os mesmos exibiram toxicidade frente as células saudáveis, com exceção dos derivados **(5e)** e **(5h)**. Para aqueles que também exibiram toxicidade nas células tumorais, compostos **(5a)**, **(5b)**, **(5c)** e **(6b)**, a concentração necessária para tal ação já era suficiente para causar toxicidade às células saudáveis.

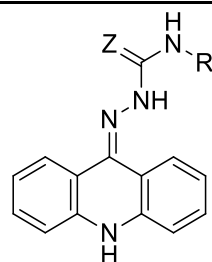
Tabela 22: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados acridínicos

(continua)

Compostos	Z	R	CT26 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	B16F10 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	BHK-21 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)
5a	S	H	52,9 ± 4,4	0,7	49,1 ± 1,3	0,8	37,3 ± 2,5
5b	S	metil	34,6 ± 2,1	0,8	30,8 ± 1,1	1,0	29,6 ± 2,3
5c	S	<i>n</i> -butil	32,1 ± 7,0	0,7	72,4 ± 7,8	0,3	22,6 ± 6,4
5d^e	S	<i>n</i> -octil	-	-	-	-	-
5e	S		>100	ND ^d	>100	ND ^d	>100
5f^e	S		-	-	-	-	-
5g^e	S		-	-	-	-	-
5h	S		>100	ND ^d	>100	ND ^d	>100
5i^e	S		-	-	-	-	-
6a	O	H	>100	ND ^d	>100	ND ^d	61,2 ± 3,3
6b	O	metil	>100	-	19,5 ± 0,7	1,0	19,2 ± 2,1
6c^e	O	<i>n</i> -octil	-	-	-	-	-
6d^e	O		-	-	-	-	-

Tabela 22: Atividade citotóxica contra células tumorais (CT26 e B16F10) e não tumorais (BHK-21) dos derivados acridínicos

(conclusão)



Compostos	Z	R	CT26 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	B16F10 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)	IS ^b	BHK-21 - CI ₅₀ ^a (μM ± DP)
6e	O		>100	ND ^d	>100	ND ^d	31,1 ± 3,4
6f^e	O		-	-	-	-	-
Cisplatina^c			<0,1	392,0	0,9 ± 0,7	43,6	39,2 ± 1,0

^aCI₅₀: concentração inibitória de 50% do crescimento celular; ^bIS: Índice de seletividade. Obtido pelo CI₅₀(célula saudável)/CI₅₀(célula tumoral); ^cFármaco utilizado como referência. ^dND: valor não determinado; ^ecomposto insolúvel.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

7 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi descrita a preparação de 68 compostos dos quais 39 são inéditos, a saber: 2 tiossemicarbazidas (**8b** e **8c**), 1 semicarbazida (**9b**), 10 derivados de 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas (**1a-j**), 4 derivados de 1-(4-piridinil)semicarbazidas (**4a**, **4c**, **4e**, **4h** e **4j**), 10 derivados de 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas (**3a-j**), 4 derivados de 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazidas (**4a**, **4c**, **4e**, **4h** e **4j**), 9 derivados de 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas (**5c**, **5d**, **5e**, **5h** e **5i**) e 2 derivados de 1-(9-acridinil)semicarbazidas (**6c** e **6f**).

Utilizando a estratégia de hibridação molecular, foram preparados os compostos aqui denominados 4-piridinil-tiossemicarbazidas e semicarbazidas, 4-(7-cloro)-quinolinil-tiossemicarbazidas e semicarbazidas e 9-acridinil-tiossemicarbazidas e semicarbazidas. Tais compostos foram planejados para conter as unidades farmacofóricas piridina, quinolina e acridina, além das unidades tio e semicarbazidas. Os heterociclos foram escolhidos por serem unidades farmacofóricas já presentes em diversos compostos bioativos, particularmente em antibacterianos e antitumorais e as subunidades tiossemicarbazidas e semicarbazidas devido ao seu amplo perfil farmacológico.

A preparação destes compostos foi realizada por duas rotas sintéticas distintas: uma empregou a reação de S_NAr entre os derivados halo-heterocíclicos (4-cloropiridina, 4,7-dicloroquinolina e 9-cloroacridina) e as tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-4 substituídas; a outra, procedeu-se através da reação de adição dos derivados heterocíclicos de hidrazina (4-hidrazinopiridina, 7-cloro-4-hidrazinoquinolina e 9-hidrazinoacridina) aos isotiocianatos e isocianatos. A escolha da melhor rota sintética dependeu do heterociclo, dos substituintes dos isotiocianatos ou isocianatos e dos substituintes das tiossemicarbazidas e semicarbazidas.

Em resumo, os derivados piridínicos foram obtidos através da reação de adição, com exceção do derivado (**1a**) que foi obtido pela reação de S_NAr . Os rendimentos para esta classe de compostos ficaram na faixa de 46 a 94%. Os derivados quinolínicos foram obtidos empregando-se as duas rotas sintéticas sendo que a reação de S_NAr foi utilizada para os derivados quinolínicos de tiossemicarbazidas com substituintes alquila, compostos (**3a-d**), enquanto que para os demais compostos adotou-se a reação de adição. Os rendimentos variaram de 78 a 98%. Da mesma forma, os derivados acridínicos foram obtidos por meio das duas rotas sintéticas porém apenas os derivados arila de tiossemicarbazida, compostos (**5f-i**), foram obtidos pela reação de adição uma vez que os

demais compostos mostram-se pouco reativos por esta rota. Os rendimentos destes compostos ficaram em torno de 78 a 93%.

Todos os compostos foram devidamente caracterizados por faixa de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas (MALDI – TOF). Pode-se destacar que nos espectros de massas foi observado um mesmo padrão de fragmentação para todos os derivados e, estruturalmente, podemos destacar que os compostos almejados neste trabalho apresentaram tautomerismo amino-imino em solução, o qual foi observado primeiramente na análise de seus espectros de RMN. No estado sólido, foi observado que o tautômero imínico é a forma presente uma vez que, por espectroscopia no IV, foi observado o estiramento da ligação C=N e, através da análise de raios-X de cristais do cloridrato e base livre do composto-protótipo (**CP-QT**), foi possível confirmar que o comprimento de ligação entre o carbono C-*ipso* do anel heterociclo e o nitrogênio N-1 da tiossemicarbazida é mais próximo ao de uma ligação dupla. Tais compostos tiveram sua estrutura descrita em um artigo científico (MACHADO; GRAZUL; DINIZ, 2015).

Em relação à avaliação do potencial antibacteriano dos compostos aqui preparados, os resultados mostraram que os compostos contendo a subunidade semicarbazida não foram ativos nas concentrações avaliadas, com exceção do composto (**6b**) que exibiu uma CIM de 50 $\mu\text{g/mL}$ frente às espécies de *S. typhimurium*. Por outro lado, os compostos que exibiram atividade antibacteriana apresentam a subunidade tiossemicarbazida (compostos **1c**, **1f**, **1i**, **CP-QT**, **3c**, **3d**, **5e** e **5g**). Dentre os ativos, destacam-se os compostos (**1c**) que foi ativo frente às quatro espécies de bactérias aqui avaliadas (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. typhimurium*), apresentando valores de CIM comparáveis aos da eritromicina; (**3c**) o qual exibiu atividade 4 vezes superior à da eritromicina frente às bactérias *S. aureus* e *E. coli* e o composto (**3d**) que mostrou-se 4 e 2 vezes mais ativo que a eritromicina contra as espécies *S. aureus* e *S. typhimurium*, respectivamente.

No que se refere à atividade antitubercular os compostos avaliados não foram considerados candidatos promissores a novos agentes anti-TB uma vez que não exibiram valores de CIM menores ou iguais a 6,25 $\mu\text{g/mL}$ contra culturas de *M. tuberculosis*.

A avaliação da atividade citotóxica de alguns dos derivados sintéticos mostrou que os compostos que exibiram toxicidade às células tumorais não apresentaram um índice de seletividade aceitável em comparação às células saudáveis. Com relação aos derivados piridínicos foi observado que os derivados sulfurados apresentaram-se mais

tóxicos que os respectivos análogos oxigenados, com o composto **(1c)** exibindo uma elevada citotoxicidade para as células tumorais e não tumorais. Não foi possível avaliar a citotoxicidade de alguns derivados quinolínicos e acridínicos uma vez que tais derivados foram insolúveis nas condições de realização dos testes. Dentre os derivados quinolínicos, o composto **(4a)** exibiu seletividade para as células cancerígenas, enquanto os derivados acridínicos mostraram-se tóxicos para células saudáveis.

Como perspectivas, cristais de outros derivados sintetizados neste trabalho já foram submetidos para análise por raios-x pois possibilitará uma conclusão mais completa do comportamento tautomérico desta classe de compostos, bem como a verificação da influência dos substituintes das subunidades tiossemicarbazida e semicarbazida nesse comportamento.

A investigação de outros perfis farmacológicos dos compostos almejados seria conveniente pois estes híbridos possuem farmacóforos amplamente usados em fármacos no tratamento de doenças causadas por protozoários, por exemplo.

Finalmente, após análise minuciosa dos resultados, os compostos mais ativos podem ser submetidos a modificações estruturais com o intuito de melhorar seu perfil farmacológico de modo a encontrar um “*lead compound*” adequado e desta forma ensaios toxicológicos e em modelos *in vivo* poderiam ser realizados bem como a elucidação do mecanismo de ação.

8 PARTE EXPERIMENTAL

8.1 MATERIAIS E MÉTODOS GERAIS

As faixas de fusão dos compostos sintetizados foram determinadas utilizando aparelho digital modelo MQAPF-301-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros na região do infravermelho foram registrados em espectrômetros BOMEM-FTIR MB-102 e BRUKER ALPHA FT IR no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER AVANCE DRX300 – 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C – e BRUKER AVANCE DRX300 HD 500 – 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C no Departamento de Química, ICE, UFJF. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e referenciados pelo TMS ($\delta = 0$ ppm) ou pelo solvente residual.

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro AXIMA PERFORMANCE MATRIX ASSISTED LASER DESORPTION IONIZATION TIME OF FLIGHT (MALDI – TOF) DA SHIMADZU BIOTECH, no Departamento de Física, ICE, UFJF. Empregou-se um laser de nitrogênio na região do ultravioleta ($\lambda = 337$ nm) e o ácido α -ciano-4-hidróxicinâmico como matriz.

O acompanhamento das reações foi realizado utilizando cromatofollhas com sílica gel suportada em placa de alumínio contendo indicador de fluorescência F₂₅₄. Como reveladores foram utilizados lâmpada de ultravioleta (254 nm) e solução etanólica de ácido fosfomolibdico (PMA) 5 – 10% m/v.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica gel 60 (0,063 – 0,200 mm) (70-230 mesh) VETEC.

Nas reações e purificações por extração, recristalização ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. VETEC, PROQUIMIOS ou QUIMIS e reagentes de procedência SIGMA-ALDRICH.

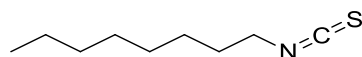
8.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

8.2.1 Preparação e caracterização dos isotiocianatos

8.2.1.1 Preparação e caracterização do isotiocianatos **7a-b** empregando peróxido de hidrogênio

Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 15 mL de THF foram adicionados 10 mmol da amina desejada e 20 mmol de Et₃N. A solução foi colocada em um banho de gelo e agitação. Em seguida, foram adicionados lentamente 50 mmol de CS₂. O sistema de resfriamento foi retirado e a agitação foi mantida durante 30 minutos. Após este período a mistura reacional foi novamente resfriada em um banho de gelo e 50 mmol de H₂O₂ (30% v/v) foram adicionados gota a gota. Durante a adição de peróxido houve a liberação de oxigênio e a precipitação de enxofre molecular. Quando cessou a liberação de gás a mistura reacional foi agitada por mais 30 minutos à t.a.. A mistura reacional foi então filtrada a vácuo para a remoção do enxofre. O filtrado foi neutralizado com a adição de ácido clorídrico (37% m/v), evaporado sob pressão reduzida e extraído com acetato de etila (3x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo até obter um óleo o qual foi passado através de uma pequena camada de sílica usando como eluente hexano 100%.

Isocianato de *n*-octila – (**7a**)



F. M.: C₉H₁₇NS

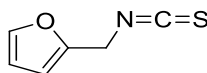
M.M.: 171,1 g.mol⁻¹

Características físicas: óleo amarelo.

Rendimento: 86%.

IV (filme em NaCl), ν (cm⁻¹): 2954, 2926, 2855 (ν C-H_{Alif}); 2181, 2103 (ν N=C=S); 1454, 1346 (δ C-H).

Isocianato de 2-furfurila – (**7b**)



F. M.: C₆H₅NOS

M.M.: 139,1 g.mol⁻¹

Características físicas: óleo amarelo.

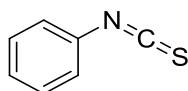
Rendimento: 49%.

IV (filme em NaCl), ν (cm⁻¹): 3147, 3122 (ν C-H_{Ar}); 2954, 2923, 2856 (ν C-H_{Alif}); 2166,2067 (ν N=C=S).

8.2.1.2 *Preparação e caracterização dos isotiocianatos 7c-f empregando cloreto de tosila*

Em um balão de três vias de 100 mL adaptado com um funil de adição em umas das vias, foram adicionados 10 mmol da amina apropriada e 55 mmol de Et₃N em 15 mL de THF. A solução foi mantida sob agitação, banho de gelo e atmosfera inerte (N₂). O funil de adição foi carregado com 20 mmol de CS₂ que foram adicionados à solução anterior durante 30 minutos. Após a adição, o sistema de resfriamento foi retirado e a mistura reacional foi mantida em agitação e a t.a. por 20 horas. Posteriormente a solução foi resfriada em banho de gelo, 11 mmol de TsCl foram adicionados e a mistura reacional foi deixada aquecer até a t.a.. Ao final de 1 hora, foram adicionados 15 mL de HCl 1 mol/L e 15 mL de hexano à mistura reacional. A fase aquosa foi separada e novamente extraída com hexano (3x 15 mL). As fases orgânicas foram então combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob vácuo até obter um óleo o qual foi passado através de uma pequena camada de sílica empregando como eluente hexano 100%.

Isocianato de fenila – (7c)



F. M.: C₇H₅NS

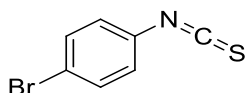
M.M.: 135,1 g.mol⁻¹

Características físicas: óleo amarelo.

Rendimento: 97%.

IV (filme em NaCl), ν (cm⁻¹): 3064 (ν C-H_{Ar}); 2104,2087 (ν N=C=S); 1593 (ν C=C).

Isocianato de *p*-bromofenila – (7d)



F. M.: C₇H₄BrNS

M.M.: 214 g.mol⁻¹

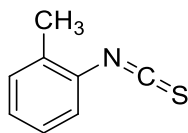
Características físicas: sólido branco.

Rendimento: 93%.

Faixa de Fusão: exp.: 55 – 56°C; lit.: 58°C (NATH *et al.*, 2009).

IV (filme em NaCl), ν (cm⁻¹): 2953, 2925 (ν C-H_{Ar}); 2172, 2042 (ν N=C=S); 1583 (ν C=C).

Isocianato de *o*-metilfenila – (7e)



F. M.: C₈H₇NS

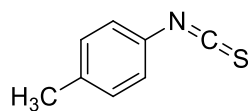
M.M.: 149,1 g.mol⁻¹

Características físicas: óleo amarelo.

Rendimento: 84%.

IV (filme em NaCl), ν (cm⁻¹): 3070, 3041 (ν C-H_{Ar}); 2923, 2866 (ν C-H_{Alif}); 2176, 2080 (ν N=C=S); 1599 (ν C=C).

Isocianato de *p*-metilfenila – (7f)



F. M.: C₈H₇NS

M.M.: 149,1 g.mol⁻¹

Características físicas: óleo amarelo.

Rendimento: 87%.

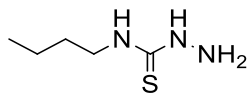
IV (filme em NaCl), ν (cm⁻¹): 3030 (ν C-H_{Ar}); 2921, 2868 (ν C-H_{Alif}); 2110, 2099 (ν N=C=S); 1579 (ν C=C).

8.2.2 Preparação e caracterização das semicarbazidas 9b, 9d, 9e e 9g e tiosemicarbazidas 8a-d e 8f

Um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 5 mL de isopropanol, para os compostos (8c, 8d e 8f) ou, 5 mL de diclorometano para os demais, e 12 mmol de hidrazina monohidratada (64%) foi resfriado em banho gelo e mantido sob agitação constante. A esta mistura, foi adicionada gota a gota uma solução previamente preparada de 6 mmol do isotiocianato ou isocianato desejado e 5 mL do solvente empregado na reação. Em seguida à adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 3 horas. Posteriormente, a mistura reacional foi novamente

resfriada em banho de gelo e o precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com pequenas porções do solvente e seco com auxílio de um dessecador.

N-4-butiltiossemicarbazida – (8a)



F. M.: C₅H₁₃N₃S

M.M.: 147,1 g.mol⁻¹

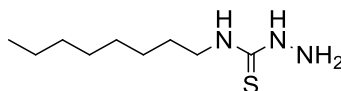
Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,45 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 93%.

Faixa de Fusão: exp.: 68 – 70°C; lit.: 70 – 73°C (ICHIMORI *et al.*, 1999).

N-4-octiltiossemicarbazida – (8b)



F. M.: C₉H₂₁N₃S

M.M.: 203,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido rosa claro.

R_f: 0,59 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

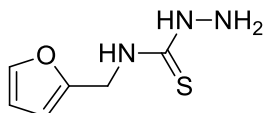
Rendimento: 98%.

Faixa de Fusão: exp.: 49 – 50°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 0,83 – 0,87 (3H, m, CH₃); 1,25 (10H, s, 5x CH₂); 1,48 (2H, sl, CH₂); 3,35 – 3,43 (2H, m, CH₂); 4,41 (2H, sl, NH₂); 7,77 (1H, sl, N-H); 8,52 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14,1; 22,3; 26,5; 28,7; 28,9; 29,2; 31,5; 44,3; 181,1.

N-4-furfuriltiossemicarbazida – (8c)



F. M.: C₆H₉N₃OS

M.M.: 171,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,65 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

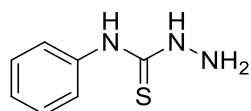
Rendimento: 72%.

Faixa de Fusão: exp.: 175 – 176 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 4,51 (2H, sl, NH₂); 4,69 (2H, d, *J* = 5,1 Hz, CH₂); 6,25 (1H, d, *J* = 2,7 Hz, H_{Ar}); 6,38 (1H, t, *J* = 2,7 Hz, H_{Ar}); 7,56 (1H, s, H_{Ar}); 8,09 (1H, sl, N-H); 8,83 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 40,3; 107,4; 110,9; 142,4; 152,8; 181,9.

N-4-feniltiossemicarbazida – (8d)



F. M.: C₇H₉N₃S

M.M.: 167,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rr: 0,51 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

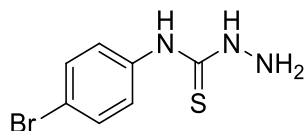
Rendimento: 84%.

Faixa de Fusão: exp.: 139 – 140°C; lit.: 137 – 139°C (LIU *et al.*, 2010).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 4,83 (2H, sl, NH₂); 7,09 (1H, t, *J* = 7,1 Hz, H_{Ar}); 7,29 (2H, t, *J* = 7,7 Hz, 2x H_{Ar}); 7,65 (2H, d, *J* = 7,1 Hz, 2x H_{Ar}); 9,14 (1H, sl, N-H); 9,61 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 123,4; 124,0; 128,0; 139,3; 179,4.

N-4-*p*-bromofeniltiossemicarbazida – (8f)



F. M.: C₇H₈BrN₃S

M.M.: 246,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rr: 0,48 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

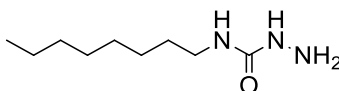
Rendimento: 40%.

Faixa de Fusão: exp.: 178 – 179°C; lit.: 165 – 168°C (CHEN *et al.*, 2010).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 4,86 (2H, sl, NH₂); 7,46 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, 2x H_{Ar}); 7,65 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, 2x H_{Ar}); 9,24 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 116,0; 125,5; 130,7; 138,8; 179,3.

N-4-octilsemicarbazida – (9b)



F. M.: C₉H₂₁N₃O

M.M.: 187 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,90 – Ciclohexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

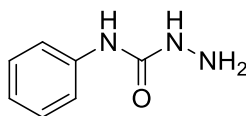
Rendimento: 81%.

Faixa de Fusão: exp.: 71°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 0,86 (2H, t, *J* = 6,6 Hz, CH₂); 1,24 – 1,39 (12H, m, 6x CH₂); 3,00 (2H, q, *J* = 6,6 Hz, CH₂); 4,05 (1H, sl, NH₂); 6,29 (1H, sl, N-H); 6,88 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,9; 22,1; 26,4; 28,7; 28,8; 30,1; 31,3; 38,9; 160,3.

N-4-fenilsemicarbazida – (9d)



F. M.: C₇H₉N₃O

M.M.: 151 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,38 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

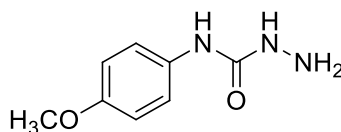
Rendimento: 90%.

Faixa de Fusão: exp.: 119 – 121°C; lit.: 122 – 123°C (BEUKERS *et al.*, 2003).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 4,36 (2H, sl, NH₂); 6,91 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, H_{Ar}); 7,22 (2H, t, *J* = 7,7 Hz, 2x H_{Ar}); 7,41 (1H, sl, N-H); 7,51 (2H, d, *J* = 7,7 Hz, 2x H_{Ar}); 8,63 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 118,1; 121,4; 128,6; 139,9; 157,4.

N-4-*p*-metoxifenilsemicarbazida – (9e)



F. M.: C₈H₁₁N₃O₂

M.M.: 181 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,67 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

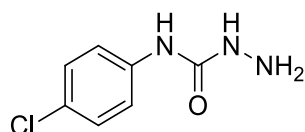
Rendimento: 80%.

Faixa de Fusão: exp.: 147°C; lit.: 145 – 146°C (BEUKERS *et al.*, 2003).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 3,69 (3H, s, CH₃); 4,30 (2H, sl, NH₂); 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 7,26 (1H, sl, N-H); 7,40 (2H, d, J = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 8,44 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,1; 113,8; 119,8; 133,1; 154,1; 157,6.

N-4-*p*-clorofenilsemicarbazida – (9g)



F. M.: C₇H₈ClN₃O

M.M.: 185,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,36 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

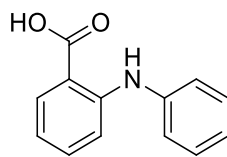
Rendimento: 93%.

Faixa de Fusão: exp.: 194 – 195°C; lit.: 190°C (BEUKERS *et al.*, 2003).

8.2.3 Preparação e caracterização do ácido *N*-fenilantranílico – 11

Em um balão de fundo redondo de 500 mL adaptado com um condensador de refluxo, uma mistura de 2,00 g (12,78 mmol) de ácido *o*-clorobenzóico, 7,61 g (81,83 mmol) de anilina, 2,03 g (14,69 mmol) de carbonato de sódio anidro e 0,05 g (0,63 mmol) de óxido de cobre foi refluxada por 2 horas usando um banho de glicerina. O excesso de anilina foi removido por destilação por arraste de vapor durante 3,5 horas. Foi obtida uma solução marrom e a ela, foram adicionados 1,00 g de carvão em pó. A mistura foi fervida por 15 minutos e em seguida filtrada a vácuo. O filtrado foi adicionado lentamente a uma solução previamente preparada de 5 mL de ácido clorídrico concentrado e 10 mL de água destilada, sob agitação. Durante a adição foi possível observar a precipitação do ácido *N*-fenilantranílico. Após o resfriamento da solução o precipitado foi filtrado, lavado com água destilada (3x 15 mL) e seco em dessecador.

Ácido *N*-fenilantranílico – (11)



F. M.: C₁₃H₁₁NO₂

M.M.: 213 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido cinza.

R: 0,66 – CH₂Cl₂:MeOH (9,8:0,2). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 92%.

Faixa de Fusão: exp.: 163 – 167°C; lit.: 179 – 181°C (ALLEN; MCKEE, 1939).

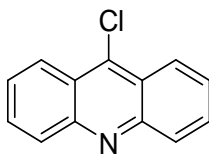
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 6,77 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H_{Ar}); 7,05 (1H, *J* = 7,3 Hz, H_{Ar}); 7,21 – 7,39 (6H, m, 6x H_{Ar}); 7,92 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H_{Ar}); 9,68 (1H, sl, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 113,1; 114,2; 117,8; 121,8; 123,5; 129,9; 132,3; 134,6; 141,0; 147,5; 170,4.

8.2.4 Preparação e caracterização da 9-cloroacridina – 10

Em um balão de fundo redondo de 250 mL adaptado com um condensador de refluxo, 2 g (9,39 mmol) de ácido *N*-fenilantranílico e 11,09 g (72,25 mmol) de oxicloreto de fósforo foram aquecidos em um banho de glicerina lentamente até 90°C. A mistura reacional foi mantida sob agitação nesta temperatura por 15 minutos. Posteriormente, a temperatura do banho foi aumentada até 135°C e então mantida sob estas condições por 2 horas. O excesso de oxicloreto de fósforo foi removido por destilação sob pressão reduzida (50 mmHg) em um banho de glicerina a 140°C. O resíduo, após resfriamento, foi adicionado lentamente a uma mistura de 10 mL de clorofórmio, 10 mL amônia concentrada e 20 g de gelo triturado, sob agitação. O balão contendo o resíduo de destilação foi rinsado com uma mistura de clorofórmio e amônia (2x 10 mL). Após a solubilização de todo o sólido, a qual ocorreu em um período de tempo de 30 a 40 minutos, separou-se as fases e a fase aquosa foi novamente extraída com clorofórmio (3x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por destilação sob pressão reduzida.

9-cloroacridina – (10)



F. M.: C₁₃H₈ClN

M.M.: 213,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido cinza esverdeado.

Rf: 0,68 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 97%.

Faixa de Fusão: exp.: 119 - 120°C; lit.: 119 – 120°C (ALBERT; RITCHIE, 1942).

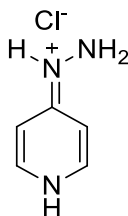
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,52 – 7,58 (2H, m, H-6 e H-3); 7,72 – 7,77 (2H, m, H-2, e H-7); 8,17 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H-4 e H-5); 8,32 (2H, dd, *J* = 0,6 e 8,7 Hz, H-1 e H-8).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 124,2; 124,5; 126,8; 129,8; 130,4; 141,0; 148,9.

8.2.5 Preparação e caracterização do cloridrato de 4-hidrazinopiridina – 12

Em um balão de fundo redondo de 50 mL adaptado com um condensador de refluxo foram adicionados 3,7 g (24,7 mmol) de cloridrato de 4-cloropiridina, 27,2 mmol de hidrazina monohidratada (64%) e 15 mL de butanol. A mistura reacional foi colocada em um banho de glicerina e aquecida até o refluxo sob agitação constante. Após 4 horas foi constatado por CCD que todo o cloridrato de 4-cloropiridina havia reagido. A mistura reacional foi então resfriada e o cloridrato de 4-hidrazinopiridina precipitou. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com éter (2x 10 mL), seco e recristalizado em metanol.

Cloridrato de 4-hidrazinopiridina – (12)



F. M.: C₅H₈ClN₃

M.M.: 145,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rf: 0,31 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 60%.

Faixa de Fusão: exp.: 213 – 216°C; lit.: 242 – 243°C (MANN; PRIOR; WILLCOX, 1959).

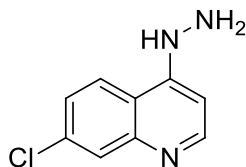
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 4,95 (2H, sl, 2x H-8); 6,86 e 7,04 (2H, sl, H-3 e H-5); 8,01 e 8,10 (2H, sl, H-2 e H-6); 10,05 (1H, sl, H-7).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 104,6; 107,0; 138,3; 140,4; 159,7.

8.2.6 Preparação e caracterização da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina – 13

Em um balão de fundo redondo de 50 mL adaptado com um condensador de refluxo foram adicionados 1,2 g (6,06 mmol) de 4,7-dicloroquinolina e 30,30 mmol de hidrazina monohidratada (64%). A mistura foi colocada em um banho de glicerina e sob agitação constante foi aquecida até 80°C por 6 horas quando a 4,7-dicloroquinolina reagiu totalmente. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e em seguida adicionou-se 10 mL de água ao precipitado formado. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com água (3x 10 mL) e éter (3x 10 mL) e seco.

7-cloro-4-hidrazinoquinolina – (13)



F. M.: C₉H₈ClN₃

M.M.: 193,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido bege.

Rf: 0,5 – CH₂Cl₂:MeOH (8:2). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 92%.

Faixa de Fusão: exp.: 206 – 207°C; lit.: 208 – 209°C (KHAN; DA ROCHA, 1978).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 4,45 (2H, sl, 2x H-10); 6,86 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, H-3); 7,38 (1H, dd, *J* = 8,9 e 1,8 Hz, H-6); 7,76 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, H-8); 8,16 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, H-5); 8,38 (1H, d, *J* = 4,7 Hz, H-2).

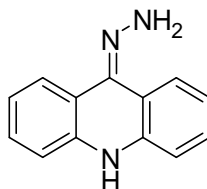
RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 98,7; 116,0; 123,9; 127,1; 132,3; 148,6; 143,8; 151,5; 152,6.

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3338, 3323, 3172 (ν N-H); 3060 (ν C-H_{Ar}); 1633 (δ N-H).

8.2.7 Preparação e caracterização da 9-hidrazinoacridina – 14

Em um balão de três vias adaptado com um condensador de refluxo e um funil de adição foram adicionados 18,8 mmol de hidrazina monohidratada e 30 mL de metanol. A solução foi colocada em um banho de glicerina à temperatura de refluxo sob agitação. O funil de adição foi carregado com uma solução de 2,0 g de 9-cloroacridina em 30 mL de metanol. Esta solução foi adicionada lentamente durante 10 minutos à solução metanólica de hidrazina. Após o término da adição da 9-cloroacridina a mistura reacional foi refluxada por mais 30 minutos quando foi adicionado 240 mL de água pré-aquecida a 75°C. A suspensão foi rapidamente filtrada a vácuo e o filtrado quando resfriado promoveu a precipitação da 9-cloroacridina.

9-hidrazino-(9,10-di-hidro)acridina – (14)



F. M.: C₁₃H₁₁N₃

M.M.: 209 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido laranja.

Rr: 0,42 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 70%.

Faixa de Fusão: exp.: 127 - 129°C; lit.: 169°C (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,29 (2H, sl, H-12); 6,87 – 6,98 (3H, m, H-2, H-5 e H-7); 7,08 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H-4); 7,20 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H-6); 7,29 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, H-3); 7,78 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H-8); 8,26 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-1); 9,72 (1H, sl, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 114,4; 115,4; 115,6; 118,6; 120,4; 122,0; 123,8; 127,7; 128,2; 129,5; 136,5; 138,4; 141,6.

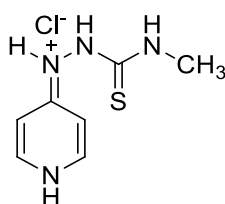
8.2.8 Preparação e caracterização das 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas

8.2.8.1 Preparação e caracterização da 4-metil-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – 1a

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,43 g (2,87 mmol) de cloridrato de 4-cloropiridina em 5 mL de ácido acético. A solução foi colocada em banho de glicerina a 120°C sob agitação magnética e, em seguida, foram adicionados a esta solução 0,301g (2,86 mmol) de 4-metiltiossemicarbazida. Após 30 minutos foi

constatado por CCD que todo o cloridrato de 4-cloropiridina havia reagido; logo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi submetido a purificação por CCS utilizando como eluente CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,8:0,2). Após a concentração de todas as frações que continham o produto desejado o mesmo foi convertido ao cloridrato pela adição de solução de éter saturado com HCl anidro até pH 1.

Cloridrato de 4-metil-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1a**)



F. M.: C₇H₁₁ClN₄S

M.M.: 218,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rf: 0,22 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 46%.

Faixa de Fusão: 234°C.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,86 (3H, d, *J* = 4,0 Hz, CH₃); 6,78 e 7,07 (2H, sl, H-3 e H-5); 8,32 (2H, sl, H-2 e H-6); 8,47 – 8,48 (1H, m, H-10); 9,91 (1H, sl, H-8); 10,65 (1H, sl, H-7); 14,30 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 31,1; 105,5; 108,9; 139,5; 141,4; 159,3; 182,3.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%):[M+H]⁺: calculado: 183,0704; encontrado: 183,0620 (58). [Frag. I+H]⁺: calculado: 95,0609; encontrado: 95,0433 (56).

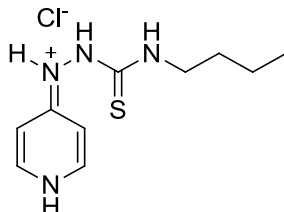
IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3392, 32338 (ν N-H); 3111 (ν C-H_{Ar}); 2960 (ν C-H_{Alif}); 1637 (δ N-H); 1588 (ν C=N).

8.2.8.2 Preparação e caracterização das 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas – **1b-j**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,2 g (1,37 mmol) de cloridrato de 4-hidrazinopiridina e 5 mL de metanol. Sob agitação e à t.a. foram adicionados à mistura reacional uma solução previamente preparada de 1,37 mmol do isotiocianato apropriado em 5 mL de metanol. Após um intervalo de tempo que variou de 0,5 a 2 horas houve a formação de precipitado e o consumo total do cloridrato de 4-

hidrazinopiridina. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

Cloridrato de 4-butil-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (1b)



F. M.: C₁₀H₁₇ClN₄S **M.M.:** 260,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R: 0,49 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 47%.

Faixa de Fusão: 249 – 251°C.

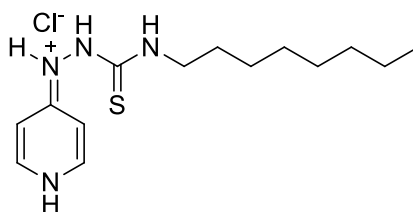
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 0,84 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₃); 1,22 (2H, sext, *J* = 7,2 Hz, CH₂); 1,45 (2H, quint, *J* = 6,9 Hz, CH₂); 3,41 (2H, q, *J* = 6,6 Hz, CH₂); 6,74 e 7,05 (2H, sl, H-3 e H-5); 8,32 (2H, sl, H-2 e H-6); 8,55 (1H, t, *J* = 5,4 Hz, H-10); 9,90 (1H, sl, H-8); 10,60 (1H, s, H-7); 14,30 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm) (HCl): 13,8; 19,4; 30,6; 43,6; 105,4; 108,7; 139,6; 141,1; 159,3; 181,8.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 225,1174; encontrado: 225,1203 (71). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 95,0609; encontrado: 95,0244 (51). **[Frag. II+H]⁺:** calculado: 133,0799; encontrado: 1330595 (2).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3225, 3149 (ν N-H); 3074 (ν C-H_{Ar}); 2958 (ν C-H_{Alif}); 1640 (δ N-H); 1597 (ν C=N).

Cloridrato de 4-octil-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (1c)



F. M.: C₁₄H₂₅ClN₄S **M.M.:** 316,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R: 0,54 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 65%.

Faixa de Fusão: 215 – 218°C.

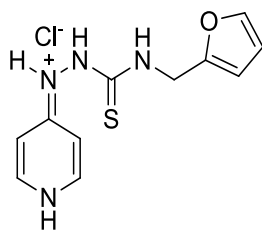
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 0,83 (3H, t, *J* = 6,1 Hz, CH₃); 1,21 (10H, s, 5x CH₂); 1,46 (2H, sl, CH₂); 3,39 – 3,43 (2H, m, CH₂); 6,83 (2H, sl, H-3 e H-5); 8,33 (2H, d, *J* = 6,6 Hz, H-2 e H-6); 8,55 (1H, sl, H-10); 9,90 (1H, sl, H-8); 10,61 (1H, sl, H-7); 14,32 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14,4; 22,5; 26,7; 28,9; 29,1; 29,2; 31,7; 44,3; 107,7; 140,7; 159,7; 182,2.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 281,1800; encontrado: 281,1560 (100). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 95,0609; encontrado: 95,0900 (30). **[Frag. II+H]⁺:** calculado: 189,1425; encontrado 189,1359 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3200, 3148 (ν N-H); 3074 (ν C-H_{Ar}); 2955 (C-H_{Alif}); 1640 (δ N-H); 1596 (ν C=N).

Cloridrato de 4-furfuril-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (1d)



F. M.: C₁₁H₁₃ClN₄OS **M.M.:** 284,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido bege.

Rr: 0,66 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 72%.

Faixa de Fusão: 238 – 240°C.

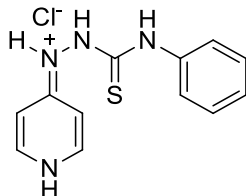
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4,68 (2H, d, *J* = 5,4 Hz, CH₂); 6,24 (1H, s, H_{Ar}); 6,37 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, H_{Ar}); 6,85 e 7,01 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,55 (1H, s, H_{Ar}); 8,34 (1H, d, *J* = 6,3 Hz, H-2 e H-6); 9,01 (1H, t, *J* = 5,4 Hz, H-10); 10,15 (1H, sl, H-8); 10,74 (1H, sl, H-7); 14,42 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 40,8; 107,3; 110,5; 140,2; 142,0; 151,5; 159,2; 182,5.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 249,0810; encontrado: 249,0504 (100). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 95,0609; encontrado: 95,1110 (67). **[Frag. II+H]⁺:** calculado: 157,0436; encontrado: 157,0509 (1).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3213, 3138 (ν N-H); 3072 (ν C-H_{Ar}); 2953 (ν C-H_{Alif}); 1638 (δ N-H); 1596 (ν C=N).

Cloridrato de 4-fenil-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1e**)



F. M.: C₁₂H₁₃ClN₄S **M.M.:** 280,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,23 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 57%.

Faixa de Fusão: 205 – 206°C.

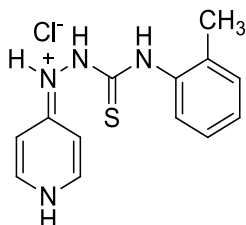
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7,09 – 7,59 (7H, m, 5x H_{Ar}, H-3 e H-5); 8,35 (2H, d, *J* = 4,8 Hz, H-2 e H-6); 10,43 (2H, sl, H-8 e H-10); 10,79 (1H, sl, H-7); 14,23 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 107,7; 124,7; 125,2; 128,3; 138,9; 140,4; 159,2; 181,6.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 245,0861; encontrado: 245,0493 (86). [Frag. I+H]⁺: calculado: 95,0609; encontrado 95,1175 (100). [Frag. II+H]⁺: calculado: 153,0486; encontrado: 153,0573 (6).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3212, 3113 (ν N-H); 3009 (ν C-H_{Ar}); 1547 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*o*-toluil)-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1f**)



F. M.: C₁₃H₁₅ClN₄S **M.M.:** 294,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,26 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 61%.

Faixa de Fusão: 233 – 235°C.

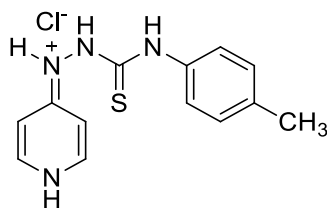
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,15 (3H, s, CH_3); 7,00 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,17 – 7,21 (4H, m, 4x H_{Ar}); 8,37 (2H, d, $J = 5,4$ Hz, H-2 e H-6); 10,05 (2H, sl, H-8 e H-10); 10,81 (1H, sl, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 17,8; 107,2; 126,1; 127,0; 128,5; 130,3; 135,3; 137,5; 140,4; 159,2; 182,2.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 259,1017; encontrado: 259,0704 (100). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 95,0609; encontrado: 95,1217 (65). $[\text{Frag. II}+\text{H}]^+$: calculado: 167,0643; encontrado: 167,0663 (3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3199, 3140 (ν N-H); 3071 (ν C- H_{Ar}); 2950 (ν C- H_{Alif}); 1638 (δ N-H); 1593 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-toluil)-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1g**)



F. M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$

M.M.: $294,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Características físicas: sólido branco.

Rr: 0,26 – CH_2Cl_2 saturado com $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$ (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 70%.

Faixa de Fusão: $239 - 241^\circ\text{C}$.

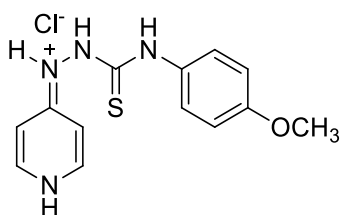
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,25 (3H, s, CH_3); 7,01 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,12 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, 2x H_{Ar}); 7,34 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, 2x H_{Ar}); 8,35 (2H, d, $J = 6,0$ Hz, H-2 e H-6); 10,36 (2H, sl, H-8 e H-10); 10,78 (1H, sl, H-7); 14,23 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 20,6; 107,1; 124,6; 128,8; 134,4; 136,3; 140,3; 159,2; 181,6.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 259,1017; encontrado: 259,0887 (100). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 95,0609; encontrado: 95,0725 (43). $[\text{Frag. II}+\text{H}]^+$: calculado: 167,0643; encontrado: 167,0664 (1).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3194 (ν N-H); 3073 (ν C- H_{Ar}); 2948 (ν C- H_{Alif}); 1641 (δ N-H); 1593 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-metoxifenil)-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1h**)



F. M.: C₁₃H₁₅ClN₄OS **M.M.:** 310,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,28 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 51%.

Faixa de Fusão: 217 – 218°C.

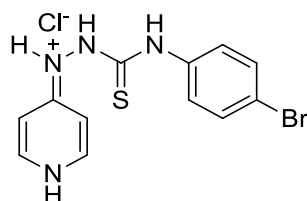
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3,74 (3H, s, CH₃); 6,89 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 6,98 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,31 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, H_{Ar}); 7,39 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H_{Ar}); 8,34 (2H, d, *J* = 7,0 Hz, H-2 e H-6); 9,63 – 9,85 (1H, m, H-10); 10,23 (1H, sl, H-8); 10,70 (1H, sl, H-7); 14,19 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,2; 107,3; 113,5; 126,7; 131,6; 140,4; 156,9; 159,1; 181,7.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 275,0967; encontrado: 275,0659 (85). [Frag. I+H]⁺: calculado: 95,0609; encontrado: 95,1146 (40). [Frag. II+H]⁺: calculado: 183,0592; encontrado: 183,0564 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3115 (ν N-H); 3072 (ν C-H_{Ar}); 2903 (ν C-H_{Alif}); 1641 (δ N-H); 1595 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-bromofenil)-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1i**)



F. M.: C₁₂H₁₂BrClN₄S **M.M.:** 359,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

R_f: 0,63 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 82%.

Faixa de Fusão: 222 – 224°C.

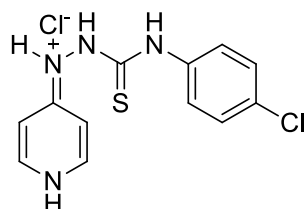
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 7,01 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,51 (4H, s, 4x H_{Ar}); 8,35 (2H, d, $J = 6,3$ Hz, H-2 e H-6); 10,47 (2H, sl, H-8 e H-10); 10,79 (1H, sl, H-7); 14,18 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 107,3; 118,8; 126,5; 131,1; 138,4; 140,5; 159,1; 181,6.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 322,9966; encontrado: 322,9792 (53). $[\text{M}+\text{H}+2]^+$: calculado: 324,9946; encontrado: 324,9834 (51). **[Frag. I+H] $^+$** : calculado: 95,0609; encontrado: 95,1096 (100).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3194 (ν N-H); 3073 (ν C- H_{Ar}); 1641 (δ N-H); 1594 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-clorofenil)-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida – (**1j**)



F. M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ **M.M.:** 315,1 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Características físicas: sólido branco.

Rr: 0,26– CH_2Cl_2 saturado com $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$ (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 78%.

Faixa de Fusão: 234 – 237°C.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 7,00 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,38 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, 2x H_{Ar}); 7,54 (2H, sl, 2x H_{Ar}); 8,35 (2H, d, $J = 6,3$ Hz, H-2 e H-6); 10,57 (3H, sl, H-7, H-8 e H-10).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 107,1; 125,8; 128,1; 138,0; 140,3; 158,9; 181,4.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 279,0471; encontrado: 279,0274 (100). **[Frag. I+H] $^+$** : calculado: 95,0609; encontrado: 95,0736 (70).

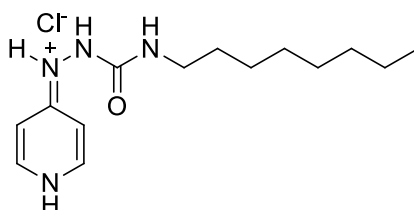
IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3193 (ν N-H); 3074 (ν C- H_{Ar}); 1641 (δ N-H); 1595 (ν C=N).

8.2.9 Preparação e caracterização das 1-(4-piridinil)semicarbazidas **2c**, **2e**, **2h** e **2j**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,2 g (1,37 mmol) de cloridrato de 4-hidrazinopiridina e 5 mL de metanol. Sob agitação e à t.a. foram adicionados à mistura reacional uma solução previamente preparada de 1,37 mmol do

isocianato apropriado em 5 mL de metanol. Após um intervalo de tempo que variou de 0,5 a 2 horas houve a formação de precipitado e o consumo total do cloridrato de 4-hidrazinopiridina. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

Cloridrato de 4-octil-1-(4-piridinil)semicarbazida – (2c)



F. M.: C₁₄H₂₅ClN₄O **M.M.:** 300,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rf: 0,26 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 94%.

Faixa de Fusão: 203 – 205 °C.

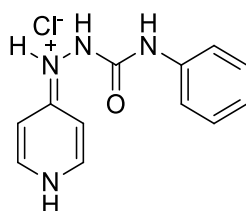
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,83 (3H, t, *J* = 6,1 Hz, CH₃); 1,22 (10H, s, 5x CH₂); 1,37 (2H, s, CH₂); 3,00 (2H, q, *J* = 6,0 Hz, CH₂); 6,84 – 7,02 (3H, m, H-3, H-5 e H-10); 8,23 e 8,28 (2H, sl, H-2 e H-6); 8,75 (1H, s, H-8); 10,29 (1H, s, H-7); 14,05 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14,0; 22,1; 26,3; 28,7; 28,8; 29,7; 31,3; 39,3; 105,0; 107,8; 139,1; 140,9; 157,3; 160,0.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 265,2028; encontrado: 265,1682 (100). [Frag. I+H]⁺: calculado: 95,0609; encontrado: 95,1033 (6). [Frag. II+H]⁺: calculado: 173,0497; encontrado: 173,0497 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3298, 3202 (ν N-H); 3079 (ν C-H_{Ar}); 2920, 2810 (ν C-H_{Alif}); 1671 (ν C=O); 1645 (δ N-H); 1605 (ν C=N).

Cloridrato de 4-fenil-1-(4-piridinil)semicarbazida – (2e)



F. M.: C₁₂H₁₃ClN₄O **M.M.:** 264,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rf: 0,53 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 46%.

Faixa de Fusão: 226°C.

CLORIDRATO – RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,93 – 7,02 (3H, m, H_{Ar}, H-3 e H-5); 7,25 (2H, t, *J* = 8,1 Hz, 2x H_{Ar}); 7,46 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, 2x H_{Ar}); 8,30 (2H, d, *J* = 6,3 Hz, H-2 e H-6); 9,21 (1H, sl, H-8); 9,61 (1H, sl, H-10); 10,44 (1H, sl, H-7); 13,88 (1H, sl, H-1).

CLORIDRATO – RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 106,1; 118,5; 122,2; 128,7; 139,4; 139,8; 154,8; 160,0.

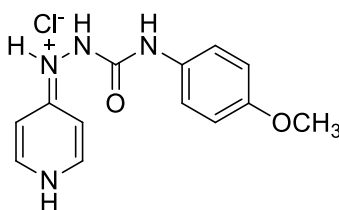
BASE LIVRE – RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,67 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, H-3 e H-5); 6,95 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H_{Ar}); 7,24 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, 2x H_{Ar}); 7,50 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, H_{Ar}); 8,17 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, H-2 e H-6); 8,29 (1H, sl, H-10); 8,43 (1H, sl, H-7); 8,80 (1H, sl, H-8).

BASE LIVRE – RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 107,0; 118,8; 121,9; 128,5; 139,6; 149,5; 155,2; 155,9.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 229,1089; encontrado: 229,0913 (100). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 95,0609; encontrado: 95,0962 (4).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3286, 3193 (ν N-H); 3038 (ν C-H_{Ar}); 1976 (C=O); 1644 (δ N-H); 1568 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-metoxifenil)-1-(4-piridinil)semicarbazida – (2h)



F. M.: C₁₃H₁₅ClN₄O₂

M.M.: 294,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rf: 0,22 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 65%.

Faixa de Fusão: 235 – 236°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 3,68 (3H, s, CH₃); 6,84 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 6,98 e 7,05 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,35 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 8,28

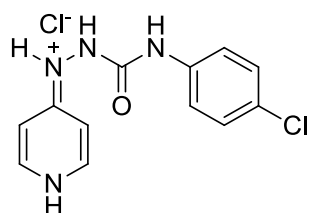
(2H, sl, H-2 e H-6); 9,11 (H, s, H-8); 9,40 (1H, sl, H-10); 10,43 (1H, s, H-7); 14,01 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 55,2; 105,2; 107,8; 113,9; 120,4; 132,3; 139,4; 141,1; 154,7; 155,0; 160,0.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 259,1195; encontrado: 259,0876 (100). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 95,0609; encontrado: 95,1080 (11).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3285, 3206(ν N-H); 3041 (ν C-H_{Ar}); 2895, 2852, 2812 (ν C-H_{Alif}); 1689 (ν C=O); 1645 (δ N-H); 1605 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-clorofenil)-1-(4-piridinil)semicarbazida – (2j)



F. M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ **M.M.:** 299 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Características físicas: sólido branco.

Rr: 0,20 – CH_2Cl_2 saturado com $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$ (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 52%.

Faixa de Fusão: 238°C.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 7,02 (2H, sl, H-3 e H-5); 7,30 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 2x H_{Ar}); 7,49 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, 2x H_{Ar}); 8,30 (2H, d, $J = 6,0$ Hz, H-2 e H-6); 9,24 (H, s, H-8); 9,78 (1H, s, H-10); 10,45 (1H, s, H-7); 13,96 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 107,3; 120,0; 125,8; 128,6; 138,4; 140,2; 154,7; 160,0.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 263,0699; encontrado: 263,0266 (100). $[\text{M}+\text{H}+2]^+$: calculado: 265,0670; encontrado: 265,0529 (36). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 95,0609; encontrado: 95,1155 (13).

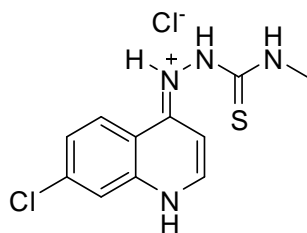
IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3290, 3203 (ν N-H); 3038 (ν C-H_{Ar}); 1692 (ν C=O); 1645 (δ N-H); 1604 (ν C=N).

8.2.10 Preparação e caracterização das 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas

8.2.10.1 Preparação e caracterização das 4-alkil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas **3a-d**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,30 g (1,51 mmol) de 4,7-dicloroquinolina em 5 mL de etanol e 0,1 mL de ácido clorídrico concentrado. A solução foi colocada em banho de glicerina a 80°C sob agitação. Em seguida, foram adicionados a esta solução 1,36 mmol da tiossemicarbazida *N*-4 substituída apropriada. Após um período de 1 a 3 horas foi constatado por CCD que toda a tiossemicarbazida havia reagido. Posteriormente a mistura reacional foi resfriada quando ocorreu a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com etanol gelado (3x 5 mL) e seco.

Cloridrato de 4-metil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (**3a**)



F. M.: C₁₁H₁₂Cl₂N₄S **M.M.:** 303,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido bege.

Rf: 0,62 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 94%.

Faixa de Fusão: 233°C.

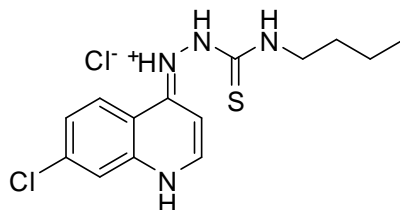
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 2,88 (3H, d, *J* = 4,5 Hz, CH₃); 6,78 (1H, d, *J* = 6,7 Hz, H-3); 7,85 (1H, dd, *J* = 2,0 e 7,0 Hz, H-6); 8,21 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H-8); 8,59 – 8,61 (2H, m, H-5 e H-12); 8,67 (1H, d, *J* = 6,7 Hz, H-2); 10,18 (1H, sl, H-10); 11,41 (1H, sl, H-9); 15,10 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 31,1; 99,0; 114,3; 119,0; 126,4; 127,3; 138,4; 138,5; 143,9; 156,7; 181,9.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 267,0471; encontrado: 267,0678 (17). [M+H+2]⁺: calculado: 269,0442; encontrado: 269,9721 (6). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0049 (100). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0043 (29).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3244, 3154 (ν N-H); 3043 (ν C-H_{Ar}); /2880, 2840 (ν C-H_{Alif}); 1609 (ν C=N).

Cloridrato de 4-butil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3b)



F. M.: C₁₄H₁₈Cl₂N₄S **M.M.:** 345,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rf: 0,39 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 62%.

Faixa de Fusão: 200 – 201°C.

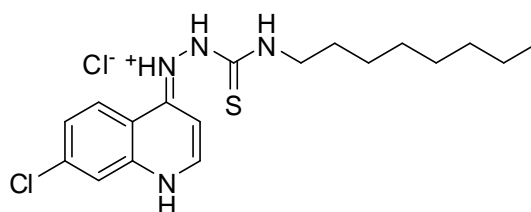
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 0,84 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₃); 1,23 (2H, sext, *J* = 7,2 Hz, CH₂); 1,46 (2H, quint, *J* = 7,2 Hz, CH₂); 3,43 (2H, q, *J* = 6,3 Hz, CH₂); 6,74 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-3); 7,83 (1H, dd, *J* = 1,9 e 9,0 Hz, H-6); 8,21 (1H, d, *J* = 1,9 Hz, H-8); 8,60 – 8,68 (3H, m, H-2, H-5 e H-12); 10,16 (1H, sl, H-10); 11,43 (1H, sl, H-9); 15,20 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,7; 19,4; 30,6; 43,7; 99,0; 114,2; 119,0; 126,4; 127,3; 138,4; 138,5; 143,7; 156,8; 181,3.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 309,0941; encontrado: 309,1700 (18). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0576 (96). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0512 (31). [Frag. II+H]⁺: calculado: 133,0799; encontrado: 133,0717 (3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3282, 3210, 3128 (ν N-H); 3041 (ν C-H_{Ar}); 2871 (ν C-H_{Alif}); 1631 (δ N-H); 1608 (ν C=N).

Cloridrato de 4-octil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3c)



F. M.: C₁₈H₂₆Cl₂N₄S **M.M.:** 401,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

R_f: 0,74 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 66%.

Faixa de Fusão: 188 – 190°C.

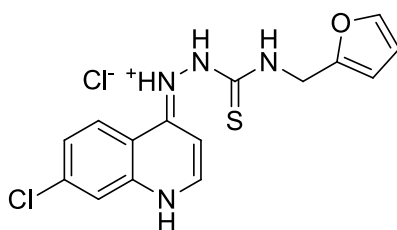
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,79 – 0,83 (3H, m, CH₃); 1,19 (10H, s, 5x CH₂); 1,46 (2H, s, CH₂); 3,41 – 3,43 (2H, m, CH₂); 6,74 (1H, d, *J* = 6,6 Hz, H-3); 7,82 (1H, d, *J* = 9,1 Hz, H-6); 8,20 (1H, s, H-8); 8,60 – 8,68 (3H, m, H-2, H-5 e H-12); 10,16 (1H, sl, H-10); 11,40 (1H, sl, H-9); 15,16 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,9; 22,0; 26,2; 28,4; 28,6; 28,7; 31,2; 43,9; 99,0; 114,2; 118,9; 126,4; 127,2; 138,4; 143,6; 156,8; 181,3.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 365,1567; encontrado: 365,1582 (6). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0233 (54). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0240 (17). [Frag. II+H]⁺: calculado: 189,1425; encontrado: 189,0911 (14).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3257, 3159 (ν N-H); 3041 (ν C-H_{Ar}); 2924, 2852 (ν C-H_{Alif}); 1630 (δ N-H); 1607 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(2-metilfurano)-1-(7-cloro-4quinolinil)tiossemicarbazida – (3d)



F. M.: C₁₅H₁₄Cl₂N₄OS **M.M.:** 369,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

R_f: 0,56 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 57%.

Faixa de Fusão: 220 – 221°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4,70 (2H, d, *J* = 5,4 Hz, CH₂); 6,27 (1H, s, H_{Ar}); 6,38 (1H, s, H_{Ar}); 6,78 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-3); 7,56 (1H, s, H_{Ar}); 7,85 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, H-6); 8,24 (1H, s, H-8); 8,61 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, H-5); 8,70 (1H, s, *J* = 6,9 Hz, H-2); 9,12 (1H, t, *J* = 5,4 Hz, H-12); 10,38 (1H, sl, H-10); 11,49 (1H, sl, H-9); 15,36 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 40,8; 99,1; 107,3; 110,5; 114,2; 118,9; 126,4; 127,3; 138,4; 142,0; 143,6; 151,5; 156,8; 181,9.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 333,0577; encontrado: 333,1818 (6). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0017 (100).

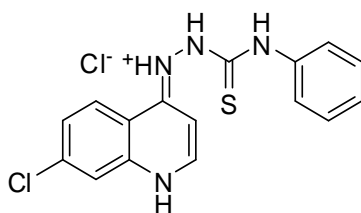
IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3233, 3170 (ν N-H); 3045 (ν C-H_{Ar}); 2837 (ν C-H_{Alif}); 1630 (δ N-H); 1607 (ν C=N).

8.2.10.2 *Preparação e caracterização das 4-aryl-1-(7-cloro-4-quinolinil)-tiossemicarbazidas – 3e-j*

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,2 g (1,03 mmol) de 7-cloro-4-hidrazinoquinolina e 5 mL de metanol. Sob agitação e à t.a. foram adicionados à mistura reacional uma solução previamente preparada de 1,03 mmol do isotiocianato apropriado em 5 mL de metanol. Após um intervalo de tempo que variou de 0,5 a 2 horas houve a formação de precipitado e o consumo total da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

Conversão ao cloridrato: a base livre foi solubilizada em metanol a quente e em seguida uma solução metanólica de ácido clorídrico anidro foi gotejada até pH 1. Após resfriamento da mistura o respectivo cloridrato precipitou. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

Cloridrato de 4-fenil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3e)



F. M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ **M.M.:** 365,1 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Características físicas: sólido amarelo.

R_f: 0,65 – CH_2Cl_2 saturado com $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$ (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 98%.

Faixa de Fusão: 224°C.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 6,91 (1H, d, $J = 6,3$ Hz, H-3); 7,18 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, H_{Ar}); 7,32 – 7,42 (4H, m, H_{Ar}); 7,86 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-6); 8,22 (1H, s, H-

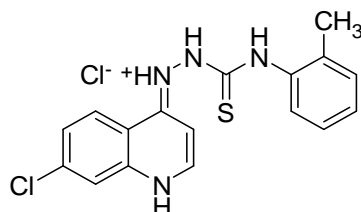
8); 8,64 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-5); 8,72 (1H, d, $J = 6,3$ Hz, H-2); 10,30 (1H, sl, H-12); 10,57 (1H, sl, H-10); 11,63 (1H, sl, H-9); 15,02 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 99,7; 114,7; 119,5; 125,9; 126,7; 127,8; 128,7; 138,9; 139,0; 139,3; 144,2; 157,0; 181,6.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 329,0628; encontrado: 329,1702 (11). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 179,0376; encontrado: 178,9952 (100). $[\text{Frag. I}+\text{H}+2]^+$: calculado: 181,0346; encontrado: 180,9777 (28). $[\text{Frag. II}+\text{H}]^+$: calculado: 153,0486; encontrado: 152,9567 (9).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3395, 3218 (ν N-H); 3047 (ν C-H_{Ar}); 1631 (δ N-H); 1610 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*o*-toluil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3f)



F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ **M.M.:** 379,1 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Características físicas: sólido amarelo.

Rr: 0,72 – CH_2Cl_2 saturado com $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$ (9:1) Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 84%.

Faixa de Fusão: 240 – 243°C.

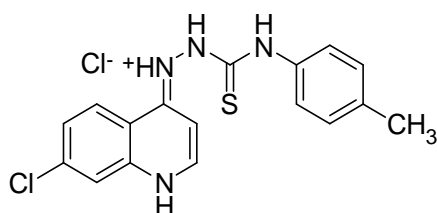
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,16 (3H, s, CH_3); 6,92 (1H, d, $J = 6,6$ Hz, H-3); 7,18 (4H, sl, 4x H_{Ar}); 7,84 (1H, d, $J = 9,1$ Hz, H-6); 8,24 (1H, s, H-8); 8,66 (1H, d, $J = 9,1$ Hz, H-5); 8,75 (1H, sl, H-2); 10,07 (1H, sl, H-12); 10,54 (1H, sl, H-10); 11,62 (1H, sl, H-9); 15,20 (1H, sl, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 18,3; 99,6; 114,8; 119,4; 126,5; 127,5; 127,8; 129,1; 130,7; 135,9; 137,9; 138,8; 138,9; 144,2; 157,2; 181,9.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 343,0784; encontrado: 343,0370 (5). $[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$: calculado: 179,0376; encontrado: 178,9465 (54). $[\text{Frag. I}+\text{H}+2]^+$: calculado: 181,0346; encontrado: 180,9265 (11).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3111 (ν N-H); 3075 (ν C-H_{Ar}); 2890 (ν C-H_{Alif}); 1611 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-toluil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3g)



F. M.: C₁₇H₁₆Cl₂N₄S **M.M.:** 379,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rf: 0,69 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 80%.

Faixa de Fusão: 239 – 242°C.

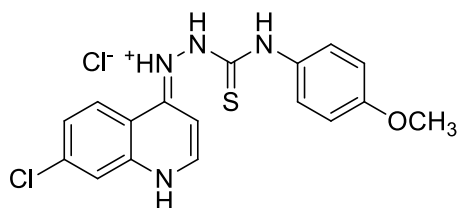
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,27 (3H, s, CH₃); 6,91 (1H, d, *J* = 6,1 Hz, H-3); 7,14 (2H, d, *J* = 6,9 Hz, 2x H_{Ar}); 7,31 (2H, sl, 2x H_{Ar}); 7,85 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,23 (1H, s, H-8); 8,66 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-5); 8,72 (1H, d, *J* = 6,1 Hz, H-2); 10,26 (1H, sl, H-12); 10,52 (1H, sl, H-10); 11,60 (1H, sl, H-9); 15,16 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 20,5; 99,2; 114,3; 119,0; 123,4; 126,3; 127,3; 128,7; 134,7; 136,2; 138,4; 138,5; 143,7; 156,6; 181,2.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 343,0784; encontrado: 343,0353 (6). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 178,9724 (57). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 180,9721 (13). [Frag. II+H]⁺: calculado: 167,0643; encontrado: 167,0699 (6).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3254 (ν N-H); 3049 (ν C-H_{Ar}); 2910, 2850 (ν C-H_{Alif}); 1610 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-metoxifenil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3h)



F. M.: C₁₇H₁₆Cl₂N₄OS **M.M.:** 395,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rf: 0,66 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 98%.

Faixa de Fusão: 216 – 219°C.

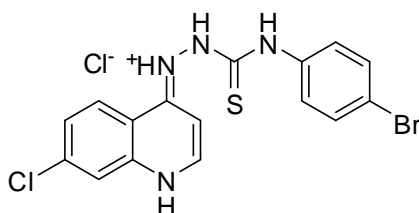
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3,72 (3H, s, CH₃); 6,87 – 6,92 (3H, m, H-3 e 2x H_{Ar}); 7,29 (2H, sl, 2x H_{Ar}); 7,81 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,20 (1H, s, H-8); 8,65 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-5); 8,71 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, H-2); 10,22 (1H, sl, H-12); 10,51 (1H, sl, H-10); 11,58 (1H, sl, H-9); 15,17 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,3; 99,2; 113,5; 114,2; 118,9; 126,4; 127,3; 131,6; 138,4; 143,7; 156,7; 157,0; 181,5.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 359,0733; encontrado: 359,1243 (12). [M+H+2]⁺: calculado: 361,0704; encontrado: 361,0835 (4). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0018 (100). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 180,9873 (30).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3172 (ν N-H); 3053 (ν C-H_{Ar}); 2931 (ν C-H_{Alif}); 1631 (δ N-H); 1610 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-bromofenil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (3i)



F. M.: C₁₆H₁₃BrCl₂N₄S **M.M.:** 444,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rr: 0,67 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 98%.

Faixa de Fusão: 228 – 230°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,90 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, H-3); 7,41 – 7,54 (4H, m, 4x H_{Ar}); 7,86 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,20 (1H, s, H-8); 8,63 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-5); 8,70 (1H, d, *J* = 6,4 Hz, H-2); 10,30 (1H, sl, H-12); 10,65 (1H, sl, H-10); 11,56 (1H, sl, H-9); 14,87 (1H, sl, H-1).

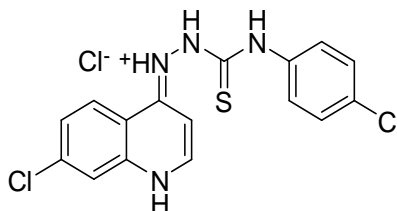
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 99,2; 114,3; 117,6; 119,0; 126,2; 127,4; 131,1; 138,3; 138,4; 138,5; 143,7; 156,3; 180,9.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 406,9733; encontrado: 406,9095 (6). [M+H+2]⁺: calculado: 408,9712; encontrado: 408,985 (1). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0509 (100). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346;

encontrado: 181,0242 (26). [**Frag. II+H**]⁺: calculado: 230,9592; encontrado: 230,9976 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3217(ν N-H); 3095 (ν C-H_{Ar}); 1614 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-clorofenil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida – (**3j**)



F. M.: C₁₆H₁₃Cl₃N₄S **M.M.:** 399,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R_f: 0,77 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 97%.

Faixa de Fusão: 220 – 222°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,91 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, H-3); 7,36 – 7,47 (4H, m, 4x H_{Ar}); 7,82 (1H, d, *J* = 9,1 Hz, H-6); 8,18 (1H, s, H-8); 8,65 (1H, d, *J* = 9,1 Hz, H-5); 8,71 (1H, d, *J* = 6,0 Hz, H-2); 10,35 (1H, sl, H-12); 10,67 (1H, sl, H-10); 11,58 (1H, sl, H-9); 15,08 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 99,3; 114,2; 119,0; 126,4; 127,4; 128,2; 137,9; 138,4; 138,5; 143,7; 156,6; 181,3.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [**M+H**]⁺: calculado: 363,0238; encontrado: 363,0652 (18). [**M+H+2**]⁺: calculado: 365,0209; encontrado: 365,0241 (7). [**Frag. I+H**]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0502 (100). [**Frag. I+H+2**]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0160 (29). [**Frag. II+H**]⁺: calculado: 187,0097; encontrado: 187,0213 (5).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3147 (ν N-H); 3053 (ν C-H_{Ar}); 1633 (δ N-H); 1611 (ν C=N).

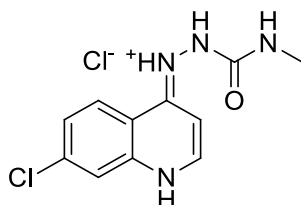
8.2.11 Preparação e caracterização das 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazidas

8.2.11.1 Preparação e caracterização da 4-metil-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – *4a*

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,20 g (0,66 mmol) de cloridrato de 4-metil-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida em 5 mL de acetonitrila anidra. A suspensão foi mantida à t.a. sob agitação quando foram adicionados,

aos poucos, 0,107 g (0,66 mmol) de *N*-óxido de mesitilnitrila ocorrendo a homogeneização da mistura reacional. Após 6 horas sob estas condições toda a tiossemicarbazida reagiu e houve a formação de precipitado, o qual foi filtrado a vácuo, lavado com acetonitrila (3x 5 mL) e seco.

Cloridrato de 4-metil-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – (4a)



F. M.: C₁₁H₁₂Cl₂N₄O **M.M.:** 287 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido laranja claro.

Rf: 0,49 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 91%.

Faixa de Fusão: 330°C (dec.).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,60 (3H, d, *J* = 4,5 Hz, CH₃); 6,90 (1H, d, *J* = 7,0 Hz, H-3); 6,97 (1H, d, *J* = 4,5 Hz, H-12); 7,80 (1H, dd, *J* = 1,7 e 9 Hz, H-6); 8,17 (1H, d, *J* = 1,7 Hz, H-8); 8,58 – 8,61 (2H, m, H-2 e H-5); 9,01 (1H, s, H-10); 11,15 (1H, sl, H-9); 14,95 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 26,2; 98,9; 113,9; 119,0; 125,8; 127,1; 138,2; 138,5; 143,4; 157,5; 157,6.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 251,0700; encontrado: 251,3388 (100). [M+H+2]⁺: calculado: 253,0670; encontrado: 253,2999 (25). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0107 (72). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0027 (18).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3357, 3221 (ν N-H); 3050 (ν C-H_{Ar}); 2916 (ν C-H_{Alif}); 1672 (ν C=O); 1652 (δ N-H); 1618 (ν C=N).

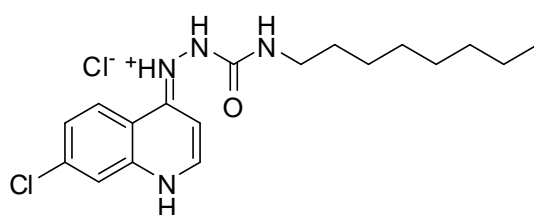
8.2.11.2 Preparação e caracterização das 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazidas – 4c, 4e, 4h e 4j

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,2 g (1,03 mmol) de 7-cloro-4-hidrazinoquinolina e 5 mL de metanol. Sob agitação e à t.a. foram adicionados à mistura reacional uma solução previamente preparada de 1,03 mmol do

isocianato apropriado em 5 mL de metanol. Após um intervalo de tempo que variou de 0,5 a 2 horas houve a formação de precipitado e o consumo total da 7-cloro-4-hidrazinoquinolina. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

Conversão ao cloridrato: a base livre foi solubilizada em metanol a quente e em seguida uma solução metanólica de ácido clorídrico anidro foi gotejada até pH 1. Após resfriamento da mistura o respectivo cloridrato precipitou. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

Cloridrato de 4-octil-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – (4c)



F. M.: C₁₈H₂₆Cl₂N₄O **M.M.:** 385 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rf: 0,69 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 90%.

Faixa de Fusão: 350°C (dec.).

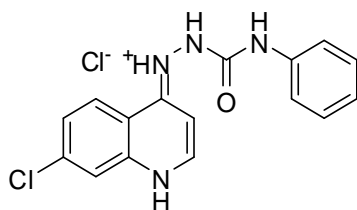
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,82 (3H, t, *J* = 6,1 Hz, CH₃); 1,21 (10H, s, 5x CH₂); 1,38 (2H, s, CH₂); 3,02 (2H, q, *J* = 5,8 Hz, CH₂); 6,87 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-3); 7,08 (1H, t, *J* = 5,8 Hz, H-12); 7,77 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,14 (1H, s, H-8); 8,55 – 8,61 (2H, m, H-2 e H-5); 9,01 (1H, s, H-10); 11,12 (1H, sl, H-9).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,9; 22,1; 26,3; 28,6; 28,7; 29,7; 31,2; 39,4; 98,9; 113,8; 119,0; 125,8; 127,2; 138,3; 138,5; 143,3; 157,0; 157,5.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 349,1795; encontrado: 349,2014 (100). [M+H+2]⁺: calculado: 351,1766; encontrado: 351,1730 (29). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0389 (45). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0380 (14).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3285, 3176 (ν N-H); 3020 (ν C-H_{Ar}); 2919, 2851 (ν C-H_{Alif}); 1676 (ν C=O); 1632 (δ N-H); 1613 (ν C=N).

Cloridrato de 4-fenil-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – (4e)



F. M.: C₁₆H₁₄Cl₂N₄O **M.M.:** 349 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R: 0,58 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 77%.

Faixa de Fusão: 360°C.

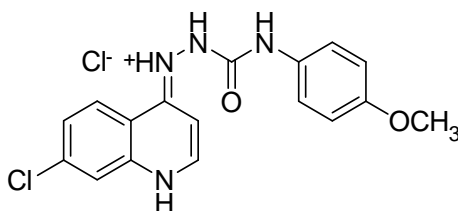
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,94 – 7,00 (2H, m, H-3 e H_{Ar}); 7,25 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, 2x H_{Ar}); 7,46 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, 2x H_{Ar}); 7,81 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,14 (1H, s, H-8); 8,60 – 8,66 (2H, m, H-2 e H-5); 9,48 (1H, s, H-12); 9,66 (1H, sl, H-10); 11,31 (1H, sl, H-9); 14,80 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 99,1; 113,7; 118,6; 119,1; 122,3; 125,6; 127,4; 128,9; 138,4; 138,5; 139,2; 143,5; 154,6; 157,5.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 313,0856; encontrado: 313,0988 (79). [M+H+2]⁺: calculado: 315,0827; encontrado: 315,0717 (25). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0132 (93). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0046 (29) [Frag. II+H]⁺: calculado: 137,0715; encontrado: 137,0321 (5).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3304, 3271, 3138 (ν N-H); 3018 (ν C-H_{Ar}); 1645 (ν C=O); 1628 (δ N-H); 1611 (C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-metoxifenil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – (4h)



F. M.: C₁₇H₁₆Cl₂N₄O₂ **M.M.:** 379 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

R: 0,51 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 93%.

Faixa de Fusão: 354°C (dec.).

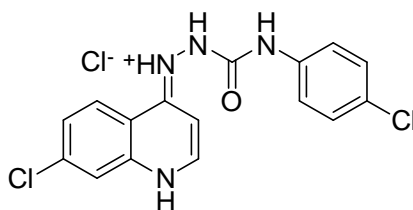
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3,68 (3H, s, CH₃); 6,82 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}); 6,98 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-3); 7,34 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H_{Ar}); 7,77 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,10 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, H-8); 8,59 – 8,64 (2H, m, H-2 e H-5); 9,36 (1H, sl, H-12); 9,44 (1H, sl, H-10); 11,34 (1H, sl, H-9); 14,73 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,2; 99,1; 113,8; 113,9; 119,0; 120,6; 125,7; 127,3; 132,1; 138,3; 138,4; 143,5; 154,8; 157,5.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 343,0962; encontrado: 343,1447 (100). [M+H+2]⁺: calculado: 345,0932; encontrado: 345,1197 (32). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0444 (43). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346; encontrado: 181,0456 (14).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3246, 3200 (ν N-H); 3052 (ν C-H_{Ar}); 2840 (C-H_{Alif}); 1686 (ν C=O); 1633 (δ N-H); 1610 (ν C=N).

Cloridrato de 4-(*p*-clorofenil)-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida – (4j)



F. M.: C₁₆H₁₃Cl₃N₄O **M.M.:** 383,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido branco.

Rf: 0,57 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 58%.

Faixa de Fusão: 350°C (dec.).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,99 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-3); 7,30 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, 2x H_{Ar}); 7,50 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, 2x H_{Ar}); 7,83 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-6); 8,14 (1H, s, H-8); 8,60 – 8,66 (2H, m, H-2 e H-5); 9,52 (1H, sl, H-12); 9,83 (1H, sl, H-10); 11,33 (1H, sl, H-9); 14,80 (1H, sl, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 99,1; 113,8; 119,1; 120,1; 125,6; 125,9; 127,4; 128,5; 138,2; 138,4; 138,5; 143,6; 154,5; 157,4.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 347,0467; encontrado: 347,1097 (69). [M+H+2]⁺: calculado: 349,0437; encontrado: 349,0885 (39). [Frag. I+H]⁺: calculado: 179,0376; encontrado: 179,0512 (100). [Frag. I+H+2]⁺: calculado: 181,0346;

encontrado: 181,0430 (29). [**Frag. II+H**]⁺: calculado: 171,0325; encontrado: 171,0664 (1).

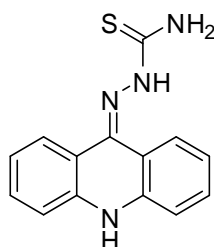
IV (Kr), ν (cm^{-1}): 3274, 3173 (ν N-H); 3057 (ν C-H_{Ar}); 1693 (ν C=O); 1633 (δ N-H); 1611 (ν C=N).

8.2.12 Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas

8.2.12.1 Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas – 5a-e

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,20 g (0,94 mmol) de 9-cloroacridina em 5 mL de etanol. A solução foi colocada em banho de glicerina a 80°C sob agitação. Posteriormente, foram adicionados a esta solução 0,94 mmol de tiossemicarbazida *N*-4-substituída apropriada e imediatamente ocorreu a formação de precipitado. Após 30 minutos foi constatado por CCD que toda a 9-cloroacridina havia reagido e o precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com etanol gelado (3x 10 mL) e seco. Conversão à base livre: Solubilizou-se o cloridrato em água a quente e posteriormente foi gotejado NH₄OH concentrado até pH 9. Quando a mistura foi resfriada, a base livre precipitou e esta foi filtrada a vácuo, lavada com água e seca.

1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (**5a**)



F. M.: C₁₄H₁₂N₄S

M.M.: 268,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rr: 0,75 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 78%.

Faixa de Fusão: exp.: 226 – 228°C; lit.: 302°C (NAYAK *et al.*, 2010).

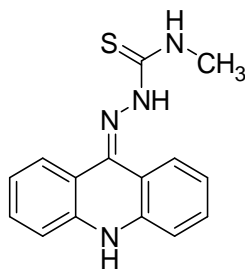
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7,00 – 7,09 (2H, m, H-2 e H-7); 7,14 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-5); 7,25 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-4); 7,37 – 7,49 (2H, m, H-3 e H-6); 7,85 (1H, s, H-14); 8,18 (1H, s, H-14); 8,23 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-1); 8,40 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-8); 10,06 (1H, s, H-12); 10,51 (1H, s, H-10).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 114,2; 115,1; 116,6; 119,0; 119,5; 120,9; 125,5; 127,4; 130,2; 131,2; 138,5; 141,1; 141,8; 177,8.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 269,0861; encontrado: 269,0787 (5). **$[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0853 (100).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3265, 3125 (ν N-H); 1625 (ν C=N).

4-metil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (**5b**)



F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$

M.M.: 282,1 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Características físicas: sólido vermelho.

Rr: 0,17 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 88%.

Faixa de Fusão: exp.: 122 – 123°C; lit.: 125 – 127°C (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

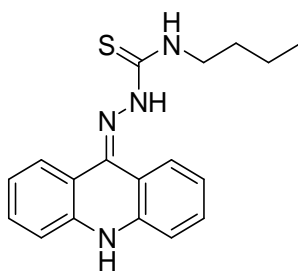
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 3,08 (3H, d, $J = 4,0$ Hz, CH_3); 7,02 – 7,09 (2H, m, H-2 e H-7); 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-5); 7,24 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-4); 7,38 – 7,49 (2H, m, H-3 e H-6); 8,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-1); 8,35 (1H, q, $J = 4,0$ Hz, H-14); 8,42 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-8); 10,05 (1H, s, H-12); 10,48 (1H, s, H-10).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 31,2; 114,3; 115,2; 116,6; 119,2; 119,5; 120,8; 125,5; 127,4; 130,2; 131,2; 138,5; 141,1; 141,5; 178,2.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 283,1017; encontrado: 283,0904 (8). **$[\text{Frag. I}+\text{H}]^+$:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0876 (100). **$[\text{Frag. II}+\text{H}]^+$:** calculado: 91,0330; encontrado: 91,0754 (2).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3272, 3177, 3143 (ν N-H); 3011 (ν C- H_{Ar}); 1631 (ν C=N).

4-butyl-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (5c)



F. M.: C₁₈H₂₀N₄S

M.M.: 324,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rf: 0,56 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 90%.

Faixa de Fusão: 145 – 148°C.

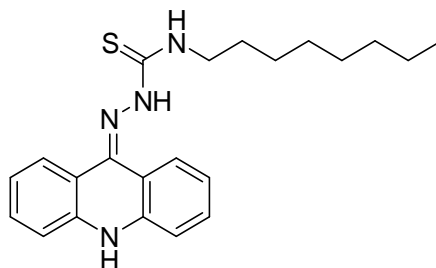
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,92 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₃); 1,33 (2H, sext, *J* = 7,2 Hz, CH₂); 1,60 (2H, quint, *J* = 7,5 Hz, CH₂); 3,60 (2H, q, *J* = 6,6 Hz, CH₂); 7,05 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, H-2 e H-7); 7,19 – 7,48 (4H, m, H-3, H-4, H-5 e H-6); 8,27 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-1); 8,39 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, H-8 e H-14); 9,96 (1H, s, H-12); 10,75 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,9; 19,7; 31,3; 43,4; 114,2; 115,3; 116,7; 119,1; 119,5; 120,9; 125,4; 127,3; 130,2; 131,2; 138,6; 141,2; 141,6; 177,3.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 325,1487; encontrado: 325,1422 (7). [Frag. I+H]⁺: calculado: 195,0922; encontrado: 195,0828 (100). [Frag. II+H]⁺: calculado: 133,0799; encontrado: 133,0911 (2).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3213, 3170, 3128 (ν N-H); 3001 (ν C-H_{Ar}); 2955, 2929 (ν C-H_{Alif}); 1619 (ν C=N).

4-octil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (5d)



F. M.: C₂₂H₂₈N₄S

M.M.: 380,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rf: 0,33 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 85%.

Faixa de Fusão: 171 – 174°C.

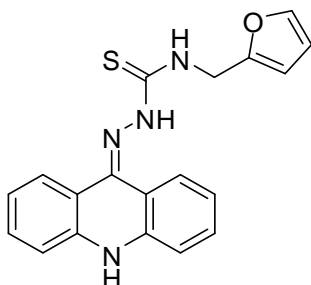
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,84 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 1,25 – 1,31 (10H, m, 5x CH₂); 1,62 (2H, sl, CH₂); 3,60 (2H, q, *J* = 6,6 Hz, CH₂); 7,02 – 7,09 (2H, m, H-2 e H-7); 7,15 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-5); 7,25 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-4); 7,38 – 7,49 (2H, m, H-3 e H-6); 8,28 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-1); 8,35 – 8,41 (2H, m, H-8 e H-14); 9,97 (1H, s, H-12); 10,49 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 14,0; 22,1; 26,4; 28,7; 28,8; 29,0; 31,3; 43,8; 114,3; 115,2; 116,6; 119,1; 119,5; 120,8; 125,4; 127,4; 130,2; 131,2; 138,5; 141,1; 141,4; 177,3.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 381,2113; encontrado: 381,2163 (1). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0793 (100). **[Frag. II+H]⁺:** calculado: 189,1425; encontrado: 189,1353 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3230, 3172 (ν N-H); 3103 (ν C-H_{Ar}); 2924, 2852 (ν C-H_{Alif}); 1637 (ν C=N).

4-(2-metilfurano)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (**5e**)



F. M.: C₁₉H₁₆N₄OS

M.M.: 348,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido laranja.

Rr: 0,25 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 84%.

Faixa de Fusão: 192 – 193°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 4,88 (2H, d, *J* = 6,0 Hz, CH₂); 6,32 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, H_{Ar}); 6,41 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, H_{Ar}); 7,02 – 7,09 (2H, m, H-2 e H-7); 7,15 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-5); 7,25 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-4); 7,39 – 7,50 (2H, m, H-3 e H-6); 7,59 (1H, s, H_{Ar}); 8,30 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-8); 8,42 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-1); 8,72 (1H, t, *J* = 6,0 Hz, H-14); 10,26 (1H, s, H-10); 10,54 (1H, s, H-12).

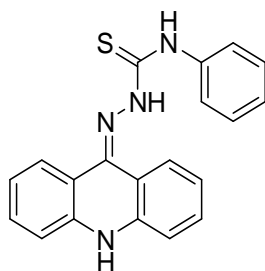
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 40,6; 107,2; 110,5; 114,3; 115,3; 116,7; 119,0; 119,5; 120,9; 125,5; 127,6; 130,3; 131,3; 138,5; 141,1; 141,8; 142,4; 152,5; 177,6.
EM (MALDI – TOF), m/z (%): [Frag. I+H] $^+$: calculado: 195,0922; encontrado: 195,0806 (100).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3298, 3112 (ν N-H); 3051 (ν C-H_{Ar}); 2910 (ν C-H_{Alif}); 1621 (ν C-N).

8.2.12.2 Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)tiossemicarbazidas – **5f-i**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,2 g (0,96 mmol) de 9-hidrazinoacridina e 5 mL de metanol. Sob agitação e à t.a. foram adicionados à mistura reacional uma solução previamente preparada de 0,96 mmol do isotiocianato apropriado em 5 mL de metanol. Após um intervalo de tempo que variou de 0,5 a 2 horas houve a formação de precipitado e o consumo total da 9-hidrazinoacridina. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com metanol (3x 5 mL) e seco.

4-fenil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (**5f**)



F. M.: C₂₀H₁₆N₄S

M.M.: 344,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rf: 0,19 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

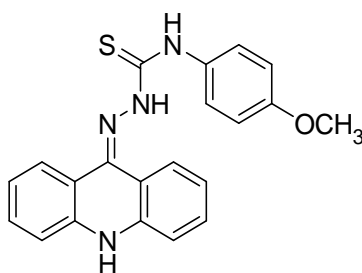
Rendimento: 87%.

Faixa de Fusão: exp.: 184 – 186°C; lit.: 195 – 197°C (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

EM (MALDI – TOF), m/z (%): [M+H] $^+$: calculado: 345,1174; encontrado: 345,1076 (9). **[Frag. I+H] $^+$:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0825 (100). **[Frag. II+H] $^+$:** calculado: 153,0486; encontrado: 153,0623 (2).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3189, 3141 (ν N-H); 3053 (ν C-H_{Ar}); 1620 (ν C=N).

4-(*p*-metoxifenil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (5g)



F. M.: C₂₁H₁₈N₄OS

M.M.: 374,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rr: 0,11 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

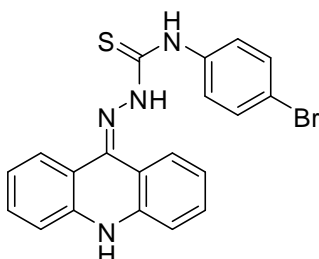
Rendimento: 92%.

Faixa de Fusão: exp.: 176 – 177°C; lit.: 187 – 188°C (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 375,1279; encontrado: 375,1235 (4). [Frag. I+H]⁺: calculado: 195,0922; encontrado: 195,0809 (100). [Frag. II+H]⁺: calculado: 183,0592; encontrado: 183,0563 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3277, 3179, 3133 (ν N-H); 3045 (ν C-H_{Ar}); 2958, 2833 (ν C-H_{Alif}); 1631 (ν C=N).

4-(*p*-bromofenil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (5h)



F. M.: C₂₀H₁₅BrN₄S

M.M.: 423,1 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rr: 0,63 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,8:0,2). Revelador: Lâmpada de UV.

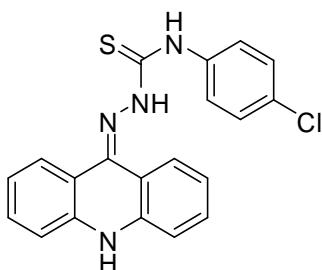
Rendimento: 90%.

Faixa de Fusão: 221 – 223°C.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [Frag. I+H]⁺: calculado: 195,0922; encontrado: 195,0819 (100).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3293, 3132 (ν N-H); 3098 (ν C-H_{Ar}); 1620 (ν C=N).

4-(*p*-clorofenil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida – (5i)



F. M.: C₂₀H₁₅ClN₄S

M.M.: 378,6 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido vermelho.

Rf: 0,14 – Ciclohexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 93%.

Faixa de Fusão: 212 – 214°C.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): calculado:379,0784; encontrado: 379,0941 (41). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0803 (100). **[Frag. II+H]⁺:** calculado: 187,0097; encontrado: 187,0043 (1).

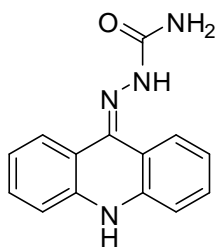
IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3287 (ν N-H); 1620 (ν C=N).

8.2.13 Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)semicarbazidas

8.2.13.1 Preparação e caracterização das 1-(9-acridinil)semicarbazidas – 6a, 6c-f

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,20 g (0,94 mmol) de 9-cloroacridina em 5 mL de etanol. A solução foi colocada em banho de glicerina a 80°C sob agitação. Posteriormente, foram adicionados a esta solução 0,94 mmol de semicarbazida *N*-4-substituída apropriada e imediatamente ocorreu a formação de precipitado. Após 30 minutos foi constatado por CCD que toda a 9-cloroacridina havia reagido e o precipitado foi filtrado a vácuo, lavado com etanol gelado (3x 10 mL) e seco. Conversão à base livre: Solubilizou-se o cloridrato em água a quente e posteriormente foi gotejado NH₄OH concentrado até pH 9. Quando a mistura foi resfriada, a base livre precipitou e esta foi filtrada a vácuo, lavada com água e seca.

1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – (6a)



F. M.: C₁₄H₁₂N₄O

M.M.: 252 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rr: 0,34 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,5:0,5). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 80%.

Faixa de Fusão: exp.: 210 – 211°C; lit.: 292 °C (NAYAK *et al.*, 2010).

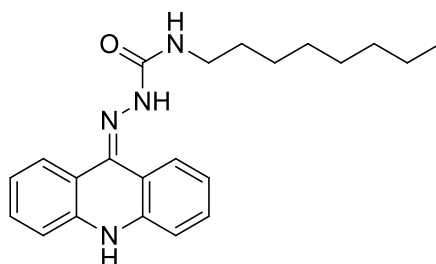
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,62 (2H, s, H-14); 6,96 – 7,03 (2H, m, H-2 e H-7); 7,07 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, H-5); 7,18 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-4); 7,30 – 7,42 (1H, m, H-3 e H-6); 8,20 – 8,25 (2H, m, H-1 e H-8); 8,94 (1H, s, H-12); 10,18 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 114,5; 114,9; 116,2; 119,3; 120,2; 120,8; 125,1; 127,5; 129,5; 130,7; 138,2; 138,5; 141,3; 158,6.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 253,1089; encontrado: 253,0966 (10). [Frag. I+H]⁺: calculado: 195,0922; encontrado: 195,0820 (100).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3454, 3273, 3191 (ν N-H); 3033 (ν C-H_{Ar}); 1693 (ν C=O); 1625 (ν C=N).

4-octil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – (6c)



F. M.: C₂₂H₂₈N₄O

M.M.: 364 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rr: 0,87 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,8:0,2). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 91%.

Faixa de Fusão: exp.: 155 – 157°C.

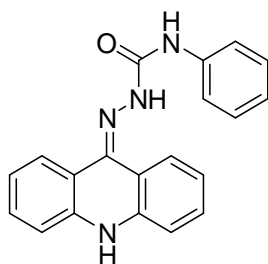
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0,82 – 0,86 (3H, m, CH₃); 1,26 (10H, m, 5x CH₂); 1,50 (2H, sl, CH₂); 3,19 (2H, q, *J* = 6,3 e 6,9 Hz, CH₂); 6,97 – 7,09 (4H, m, H-2, H-5, H-7 e H-14); 7,17 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-4); 7,30 – 7,42 (2H, m, H-3 e H-6); 8,22 – 8,28 (2H, m, H-1 e H-8); 8,93 (1H, s, H-12); 10,18 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 13,9; 22,1; 26,5; 28,7; 28,4; 30,1; 31,3; 114,6; 114,9; 116,1; 119,1; 120,1; 120,6; 125,0; 127,6; 129,4; 130,6; 138,2; 138,5; 141,3; 157,4.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 365,2341; encontrado: 365,2239 (16). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0853 (100). **[Frag. II+H]⁺:** calculado: 173,1654; encontrado: 173,1686 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3387, 3277, 3226, 3191 (ν N-H); 3031 (ν C-H_{Ar}); 2924, 2852 (ν C-H_{Alif}); 1651 (ν C=O); 1618 (ν C=N).

4-fenil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – (6d)



F. M.: C₂₀H₁₆N₄O

M.M.: 328 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido laranja.

Rr: 0,79 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,8:0,2). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 80%.

Faixa de Fusão: exp.: 215 – 217°C; lit.: 229 – 231°C (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

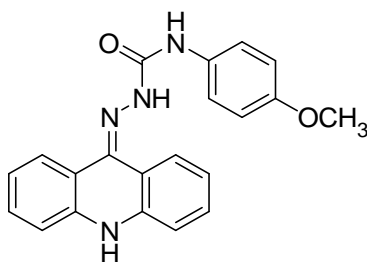
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 6,95 – 7,51 (9H, m, 5x H_{Ar}, H-2, H-4, H-5 e H-7); 7,68 – 7,65 (2H, m, H-3 e H-6); 8,34 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, H-1 e H-8); 9,01 (1H, s, H-14); 9,48 (1H, s, H-12); 10,31 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 114,5; 115,0; 116,2; 119,3; 119,4; 119,8; 120,9; 125,3; 127,8; 129,8; 130,9; 138,5; 139,3; 140,0; 141,3; 154,7.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 329,1402; encontrado: 329,1348 (14). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,00833 (100).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3370, 3277, 3228, 3193 (ν N-H); 3055 (ν C-H_{Ar}); 1655 (ν C=O); 1617 (ν C=N).

4-(*p*-metoxifenil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – (6e)



F. M.: C₂₁H₁₈N₄O₂

M.M.: 358 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rr: 0,67 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9,8:0,2). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 85%.

Faixa de Fusão: exp.: 224 – 225°C; lit.: 223 – 224°C (BALETOVÁ *et al.*, 2006).

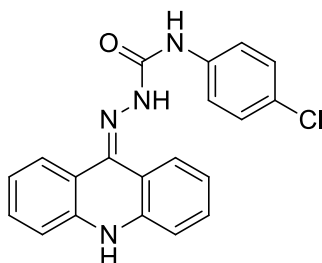
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3,73 (3H, s, CH₃); 6,89 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 7,04 (2H, t, *J* = 7,5 e 8,0 Hz, H-2eH-7); 7,10 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-5); 7,21 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, H-4); 7,36 (1H, t, *J* = 7,5 e 8,0 Hz, H-6); 7,43 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H-3); 7,54 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 8,34 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-1 e H-8); 8,42 (1H, s, H-14); 9,32 (1H, s, H-12); 10,25 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 55,2; 113,7; 114,5; 114,9; 116,2; 119,2; 119,8; 120,8; 121,4; 125,3; 127,8; 129,7; 130,8; 132,2; 138,5; 139,6; 141,3; 154,8; 154,9.

EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 359,1508; encontrado: 359,1345 (16). [Frag. I+H]⁺: calculado: 195,0922; encontrado: 195,0740 (100). [Frag. II+H]⁺: calculado: 167,0821; encontrado: 167,0855 (1).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3369, 3281, 3227, 3186 (ν N-H); 3057 (ν C-H_{Ar}); 2958, 2834 (ν C-H_{Alif}); 1649 (ν C=O); 1624 (ν C=N).

4-(*p*-clorofenil)-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – (6f)



F. M.: C₂₀H₁₅ClN₄O

M.M.: 362,5 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido amarelo.

Rr: 0,21 – Cicloexano:Acetona (3:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 90%.

Faixa de Fusão: exp.: 205 – 208°C.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 7,02 – 7,13 (3H, m, H-2, H-5 e H-7); 7,21 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H-4); 7,29 – 7,47 (4H, m, H-3, H-6 e 2x H_{Ar}); 7,73 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2x H_{Ar}); 8,33 – 8,37 (2H, m, H-1 e H-8); 9,12 (1H, s, H-14); 9,54 (1H, s, H-12); 10,32 (1H, s, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 114,5; 115,0; 116,2; 119,3; 119,7; 120,8; 120,9; 125,4; 125,8; 127,8; 128,4; 129,8; 130,9; 138,4; 138,5; 140,4; 141,2; 154,6.

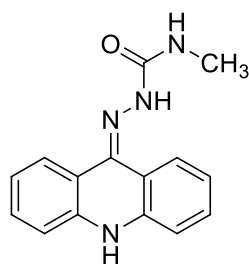
EM (MALDI – TOF), *m/z* (%): [M+H]⁺: calculado: 363,1013; encontrado: 363,0775 (16). **[Frag. I+H]⁺:** calculado: 195,0922; encontrado: 195,0835 (100).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3345, 3295 (ν N-H); 3056 (ν C-H_{Ar}); 1660 (ν C=O); 1618 (ν C=N).

8.2.13.2 *Preparação e caracterização da 4-metil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – 6b*

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 0,20 g (0,71 mmol) de 4-metil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)tiossemicarbazida em 5 mL de acetonitrila anidra. A suspensão foi mantida à t.a. sob agitação quando foram adicionados, aos poucos, 0,71 mmol de *N*-óxido de mesitilnitrila ocorrendo a homogeneização da mistura reacional. Após 6 horas sob estas condições toda a tiossemicarbazida reagiu e houve a formação de precipitado, o qual foi filtrado a vácuo, lavado com acetonitrila (3x 5 mL) e seco.

4-metil-1-(9,10-di-hidro-9-acridinil)semicarbazida – (6b)



F. M.: C₁₅H₁₄N₄O

M.M.: 266 g.mol⁻¹

Características físicas: sólido laranja.

Rr: 0,56 – CH₂Cl₂ saturado com NH₄OH:MeOH (9:1). Revelador: Lâmpada de UV.

Rendimento: 75%.

Faixa de Fusão: exp.: 226 – 227°C; lit.: 225 – 227°C (BALENTOVÁ *et al.*, 2006).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,76 (3H, d, *J* = 4,5 Hz, CH₃); 6,98 – 7,01 (3H, m, H-2, H-7 e H-14); 7,06 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-5); 7,16 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, H-4);

7,32 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, H-6); 7,39 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, H-3); 8,25 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1 e H-8); 8,90 (1H, s, H-12); 10,13 (1H, s, H-10).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 26,3; 114,6; 114,8; 116,1; 119,1; 120,1; 120,6; 125,1; 127,6; 129,4; 130,6; 138,2; 138,4; 141,2; 157,9.

EM (MALDI – TOF), m/z (%): **[M+H] $^+$** : calculado: 267,1246; encontrado: 267,1080 (8). **[Frag. I+H] $^+$** : calculado: 195,0922; encontrado: 195,0831 (100). **[Frag. II+H] $^+$** : calculado: 75,0558; encontrado: 75,1210 (1).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 3391, 3282, 3228, 3192 (ν N-H); 3062 (ν C-H_{Ar}); 2948 (ν C-H_{Alif}); 1657 (ν C=O); 1618 (ν C=N).

REFERÊNCIAS

AL-SHA'ALAN, N. Antimicrobial Activity and Spectral, Magnetic and Thermal Studies of Some Transition Metal Complexes of a Schiff Base Hydrazone Containing a Quinoline Moiety. **Molecules**, v. 12, n. 5, p. 1080-1091, 2007. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/1420-3049/12/5/1080> >.

ALBERT, A.; RITCHIE, B. 9-Aminoacridine. **Organic Syntheses**, v. 22, p. 5-8, 1942.

ALLEN, C. F. H.; MCKEE, G. H. W. Acridone. **Organic Syntheses**, v. 19, p. 6-8, 1939.

ANDERSON, M. O. et al. Parallel synthesis of 9-aminoacridines and their evaluation against chloroquine-resistant Plasmodium falciparum. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 2, p. 334-343, 1/15/ 2006. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089605007704> >.

ARORA, S.; AGARWAL, S.; SINGHAL, S. Anticancer activities of thiosemicarbazides/thiosemicarbazones: A review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 9, p. 34-41, 2014. Acesso em: 2015/04/12.

ASHTON, W. T. et al. Nonpeptide angiotensin II antagonists derived from 4H-1,2,4-triazoles and 3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 5, p. 591-609, 1993/03/01 1993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm00057a009> >.

AZAM, F. et al. Synthesis of some novel N4-(naphtha[1,2-d]thiazol-2-yl)semicarbazides as potential anticonvulsants. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 1, p. 203-211, 1// 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523408000925> >.

BALASUBRAMANIAN, M.; KEAY, J. G. Pyridines and their Benzo Derivatives: Applications. In: (Ed.). **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**: Elsevier, v.5, 1996. p.244-300.

BALENTOVÁ, E. et al. Stereochemistry, tautomerism, and reactions of acridinyl thiosemicarbazides in the synthesis of 1,3-thiazolidines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 43, n. 3, p. 645-656, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570430318> >.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2 ed. Artmed, 2008. ISBN 978-85-363-1205-7.

BERALDO, H.; GAMBINO, D. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31-39, // 2004. Disponível em: < <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/mrmc/2004/00000004/00000001/art00005> <http://dx.doi.org/10.2174/1389557043487484> >.

BEUKERS, M. W. et al. N6-Cyclopentyl-2-(3-phenylaminocarbonyltriazene-1-yl)adenosine (TCPA), a Very Selective Agonist with High Affinity for the Human Adenosine A1 Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 8, p. 1492-1503, 2003/04/01 2003. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm021074j> >. Acesso em: 2014/05/21.

BHARTI, N. et al. New palladium(II) complexes of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones: synthesis, spectral studies and In vitro anti-Amoebic activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 13, p. 2923-2929, 7/3/ 2003. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808960300213X> >.

BOYD, M.; DENNY, W. A. NMR studies of configuration and tautomeric equilibria in nitroacridine antitumor agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 9, p. 2656-2659, 1990/09/01 1990. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm00171a049> >. Acesso em: 2014/06/02.

CASAS, J. S.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 209, n. 1, p. 197-261, 11// 2000. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854500003635> >.

CERECETTO, H. et al. Synthesis and antitrypanosomal evaluation of E-isomers of 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. Structure-activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 3, p. 343-350, 3// 2000. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523400001318> >.

CHEN, Y. et al. Synthesis of novel alkoxycarbonyl thiosemicarbazide molecular tweezers derived from deoxycholic acid under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research**, v. 34, n. 7, p. 416-420, // 2010. Disponível em: < <http://www.ingentaconnect.com/content/stl/jcr/2010/00000034/00000007/art00016> <http://dx.doi.org/10.3184/030823410X520732> >.

COLLIN, G.; HÖKE, H. Quinoline and Isoquinoline. In: (Ed.). **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000. ISBN 9783527306732.

COLLINS, L.; FRANZBLAU, S. G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 1004-9, May 1, 1997 1997. Disponível em: < <http://aac.asm.org/content/41/5/1004.abstract> >.

COMAS, H.; BERNARDINELLI, G.; SWINNEN, D. A Straightforward, One-Pot Protocol for the Synthesis of Fused 3-Aminotriazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 15, p. 5553-5558, 2009/08/07 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo9009084> >.

COUTTS, R. T.; CASY, A. F. Pyridines and Reduced Pyridines of Pharmacological Interest. In: (Ed.). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**: John Wiley & Sons, Inc., 2008. p.445-524. ISBN 9780470186695.

CURTIS, A. D. M.; JENNINGS, N. 5.02 - 1,2,4-Triazoles. In: TAYLOR, A. R. K. A. R. F. V. S. J. K. (Ed.). **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**. Oxford: Elsevier, 2008. p.159-209. ISBN 978-0-08-044992-0.

DAVISON, W. H. T.; CHRISTIE, P. E. Infrared spectra of semicarbazones. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, n. 0, p. 3389-3391, 1955. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/JR9550003389> >.

DEMEUNYNCK, M.; CHARMANTRAY, F.; ALAIN, M. Interest of Acridines Derivatives in the Anticancer Chemotherapy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 7, n. 17, p. 1703-1724, 2001.

DENNY, W. A. Acridine Derivatives as Chemotherapeutic Agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 18, p. 1655-1665, 2002.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products**. 2^a. John Wiley & Sons, 2002. ISBN 0-471-49641-3.

DIMMOCK, J. R. et al. Some aryl semicarbazones possessing anticonvulsant activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 4, p. 287-301, // 1995. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0223523496882377> >.

DONDONI, A.; MERINO, P. 3.06 - Thiazoles. In: SCRIVEN, A. R. K. W. R. F. V. (Ed.). **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**. Oxford: Pergamon, 1996. p.373-474. ISBN 978-0-08-096518-5.

DROBNICA, L.; KRISTIÁN, P.; AUGUSTÍN, J. The chemistry of the — NCS group. In: (Ed.). **Cyanates and Their Thio Derivatives (1977)**: John Wiley & Sons, Ltd., 2010. p.1003-1221. ISBN 9780470771532.

DU, X. et al. Synthesis and Structure–Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thio Semicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 13, p. 2695-2707, 2002/06/01 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm010459j> >.

EBEAD, Y. et al. NMR and DFT investigations of the substituent and solvent effect on amino—imino tautomerism in acridin-9-amines substituted at the exocyclic nitrogen atom. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 18, n. 8, p. 870-879, 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/poc.956> >.

EL-SUBBAGH, H. I.; AL-OBAID, A. M. 2,4-Disubstituted thiazoles II. A novel class of antitumor agents, synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 12, p. 1017-1021, // 1996. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523497861818> >.

ELOFF, J. N. A Sensitive and Quick Microplate Method to Determine the Minimal Inhibitory Concentration of Plant Extracts for Bacteria. **Planta Med**, v. 64, n. 08, p. 711-713, 1998.

ESWARAN, S. et al. New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3374-3383, 8// 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523410003041> >.

FARHANULLAH et al. Synthesis and glucose-6-phosphatase inhibitory activity of (thiouriedo)alkanoic acid esters. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 10, p. 2571-2574, 5/17/ 2004. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X04002963> >.

FAURE, R. et al. Carbon-13 NMR studies of acridine derivatives. Part VII.—¹³C chemical shifts of some substituted 9-acridanones and 9-thioacridanones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 92-95, 1989. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/mrc.1260270117> >.

FAURE, R. et al. An Analysis of Substituent Effects on the Proton and Carbon-13 Chemical Shifts of 9-Chloro and 9-Amino Acridines. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, v. 100, n. 9, p. 639-646, 1991. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/bscb.19911000902> >.

FERRARI, M. B. et al. Synthesis, spectroscopic and structural characterization of methylpyruvate- and pyridoxal-hydrazinopyruvoylthiosemicarbazones. **Inorganica Chimica Acta**, v. 223, n. 1–2, p. 77-86, 8// 1994. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0020169394039917> >.

FEUER, H. **Nitrile oxides, nitrones & nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis**. 2nd. John Wiley & Sons, Inc., 2008. ISBN 978-0-471-74498-6.

FINLEY, K. T. Quinolines and Isoquinolines. In: (Ed.). **Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry**: John Wiley & Sons, Inc., 2005. ISBN 9780471740032.

GAMAGE, S. A. et al. Structure–Activity Relationships for the Antileishmanial and Antitrypanosomal Activities of 1'-Substituted 9-Anilinoacridines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 16, p. 2634-2642, 1997/08/01 1997. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm970232h> >.

GELUS, N.; HAMY, F.; BAILLY, C. Molecular basis of HIV-1 TAR RNA specific recognition by an acridine tat-antagonist. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 6, p. 1075-1079, 6// 1999. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089699000309> >.

GUO, L.-J. et al. Design and synthesis of 5-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline derivatives with anticonvulsant activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 954-958, 3// 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523408003371> >.

GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N.; ÖTÜK, G. Synthesis of some new hydrazone-hydrazone, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 9, p. 753-757, 9// 1997. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523497889180> >.

HALLS, D. J. The properties of dithiocarbamates A Review. **Microchimica Acta**, v. 57, n. 1, p. 62-77, 1969/01/01 1969. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/BF01216666> >.

HILL, J. 4.23 - 1,3,4-Oxadiazoles. In: REES, A. R. K. W. (Ed.). **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. Oxford: Pergamon, 1984. p.427-446. ISBN 978-0-08-096519-2.

HRON, R.; JURSIĆ, B. S. Preparation of substituted semicarbazides from corresponding amines and hydrazines via phenyl carbamates. **Tetrahedron Letters**, v.

55, n. 9, p. 1540-1543, 2/26/ 2014. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403914000860> >.

HUANG, H. et al. A Series of α -Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones Inhibit Topoisomerase II α Catalytic Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 8, p. 3048-3064, 2010/04/22 2010. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1021/jm9014394> >. Acesso em: 2014/01/08.

ICHIMORI, K. et al. Synthesis and Evaluation of New Sulfur-Containing l-Arginine-Derived Inhibitors of Nitric Oxide Synthase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 10, p. 1842-1848, 1999/05/01 1999. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1021/jm980232x> >. Acesso em: 2013/05/15.

JENSEN, K. A. et al. Studies of thioacids and Their Derivatives. IX. Thiosemicarbazides. **Acta Chemia Scandinavica**, v. 22, p. 1-50, 1968.

JOULE, J. A.; KEITH, M. **Heterocyclic Chemistry**. Fifth. Wiley-Blackwell, 2010. 718 ISBN 978-1-405-13300-5.

KASHAW, S. K. et al. Design, synthesis and potential CNS activity of some novel 1-(4-substituted-phenyl)-3-(4-oxo-2-propyl-4H-quinazolin-3-yl)-urea. **ARKIVOC**, n. 14, p. 17-26, 2008. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.e03> >.

KATRITZKY, A. R.; KARELSON, M.; HARRIS, P. A. Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds. **Heterocycles**, v. 32, n. 2, p. 329-369, 1991.

KATRITZKY, A. R.; KHASHAB, N. M.; GROMOVA, A. V. Preparations of diversely substituted thiosemicarbazides and *N*-hydroxythioureas. **ARKIVOC**, n. 3, p. 226-236, 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.319> >.

KATRITZKY, A. R. et al. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. Third. Elsevier, 2010. 1010 ISBN 978-0-08-095843-9.

KAUR, K. et al. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 8, p. 3245-3264, 8// 2010. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022352341000293X> >.

KHAMIS, E. et al. Effect of Thiosemicarbazones on Corrosion of Steel in Phosphoric Acid Produced by Wet Process. **Corrosion**, v. 56, n. 2, p. 127-138, 2000. Disponível em: < <http://corrosionjournal.org/doi/abs/10.5006/1.3280528> >.

KHAN, M. A.; DA ROCHA, J. F. Tricyclic heteroaromatic ring systems II A convenient synthesis of 1H-pyrrolo[3,2-c]quinolines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 913-921, 1978. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570150604> >.

KIDWAI, M. et al. Cancer Chemotherapy and Heterocyclic Compounds. **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 12, p. 1209-1228, 2001.

KLIKA, K. D. et al. Unexpected Formation of a Spiro Acridine and Fused Ring System from the Reaction between an N-Acridinylmethyl-Substituted Thiourea and Bromoacetonitrile under Basic Conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 12, p. 4416-4418, 2001/06/01 2001. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo001695p> >. Acesso em: 2014/02/11.

KLIKA, K. D. et al. Configuration and E/Z interconversion mechanism of O(S)-allyl-S(O)-methyl-N-(acridin-9-yl) iminothiocarbonate. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 43, n. 5, p. 380-388, 2005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/mrc.1564> >.

KORNIS, G. 4.27 - 1,3,4-Thiadiazoles. In: REES, A. R. K. W. (Ed.). **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. Oxford: Pergamon, 1984. p.545-577. ISBN 978-0-08-096519-2.

KUMAR, S.; BAWA, S.; GUPTA, H. Biological Activities of Quinoline Derivatives. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 14, p. 1648-1654, 2009.

LEITE, A. C. L. et al. Synthesis, docking, and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 3749-3757, 6/1/ 2006. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089606000629> >.

LI, G.; TAJIMA, H.; OHTANI, T. An Improved Procedure for the Preparation of Isothiocyanates from Primary Amines by Using Hydrogen Peroxide as the Dehydrosulfurization Reagent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 13, p. 4539-4540, 1997/06/01 1997. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo970100w> >. Acesso em: 2014/01/08.

LI, J. J. **Name Reactions in Heterocyclic Chemistry**. Wiley-Interscience, 2005. ISBN 0-471-30215-5.

LIU, L. et al. Solvent-free synthesis of indole-based thiosemicarbazones under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research**, v. 34, n. 1, p. 57-60, // 2010. Disponível em: < <http://www.ingentaconnect.com/content/stl/jcr/2010/00000034/00000001/art00017> >

<http://dx.doi.org/10.3184/030823410X12628833270368> >.

LUIDMIL, A. **Tautomerism: Methods and Theories**. 1^a. Wiley-VCH, 2014. ISBN 978-3-527-33294-6.

MACHADO, R. C. **Síntese de novos derivados de 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiosemicarbazidas e semicarbazidas como potenciais agentes antibacterianos e antiparasitários**. 2011. Dissertação (Mestrado em Química)- Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora 2011.

MACHADO, R. C.; GRAZUL, R. M.; DINIZ, R. 1-(7-Chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)thiosemicarbazide and its hydrochloride: evidence for the existence of a stable imine tautomer in the solid state of 4-aminoquinoline free bases, an anomalous case in nitrogen heterocycles. **Acta Crystallographica Section C**, v. 71, n. 7, p. 564-569, 2015. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1107/S2053229615010311> >.

MANN, F. G.; PRIOR, A. F.; WILLCOX, T. J. 773. The structure and properties of certain polycyclic indolo- and quinolino-derivatives. Part XIII. The cyclisation of certain 4-pyridyl- and 4-quinolyl-hydrazones. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, n. 0, p. 3830-3834, 1959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/JR9590003830> >.

MANNSCHRECK, A. Separation of Rotational Isomers of Amides, Thioamides, and Nitrosamines. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 4, n. 11, p. 985, 1965. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.196509662> >.

METWALLY, M. A. et al. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 32, n. 5, p. 489-519, 2011/10/01 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1080/17415993.2011.601869> >.

MUKERJEE, A. K.; ASHARE, R. Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 1, p. 1-24, 1991/01/01 1991. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cr00001a001> >.

MURUGANANTHAM, N. et al. Synthesis, Anticonvulsant and Antihypertensive Activities of 8-Substituted Quinoline Derivatives. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 10, p. 1683-1687, 2004.

NATH, J. et al. Molecular Iodine Mediated Preparation of Isothiocyanates from Dithiocarbamic Acid Salts. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 12, p. 1849-1851, 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200801270> >.

NAYAK, S. S. et al. Studies on acridone derivatives with and without inclusion complex formation with β -cyclodextrin. **Bulg. Chem. Commun.**, v. 42, n. 2, p. 147-152, // 2010.

NICOLAOU, K. C.; SORENSEN, E. J. **Classics in Total Synthesis**. Wiley-VCH, 1996. ISBN 3-527-29284-5.

PALOMINO, J.-C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, August 1, 2002. Disponível em: < <http://aac.asm.org/content/46/8/2720.abstract> >.

PATEL, S. R. et al. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of hydrazide, semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives of 4-(adamantan-1-yl)quinoline as anti-tuberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 255-267, 10/6/ 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414007156> >.

PATOLE, J. et al. Synthesis, characterization and *in vitro* anticancer activities of semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives of salicylaldehyde and their copper complexes against human breast cancer cell line MCF-7. **Indian Journal of Chemistry**, v. 43A, n. 8, p. 1654-1658, 2004. Acesso em: 2015/05/11.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 4 th. Oxford University Press Inc., 2009. ISBN 978-0-19-923447-9.

PITUCHA, M. et al. Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some Semicarbazides and 1,2,4-Triazol-5-Ones Containing Thiophene Moieties. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 57, n. 2, p. 260-265, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jccs.201000040> >.

PRETSCH, E.; BUHLMANN, P.; BADERTSCHER, M. **Structure Determination of Organic Compounds**. 4th. Springer, 2009. ISBN 978-3-540-93809-5.

PROGRAM, T. D. S. Search for New Drugs for Treatment of Tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 1943-1946, July 1, 2001. Disponível em: < <http://aac.asm.org/content/45/7/1943.short> >.

RANE, R. A. et al. Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 14, p. 3079-3083, 7/15/ 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X14005058> >.

RASTOGI, S.; RASTOGI, H. An efficient synthesis of some substituted piperidin-4-one thiosemicarbazone derivatives as potential anticonvulsant under microwave irradiation. **Indian Journal of Chemistry**, v. 49B, n. 5, p. 547-553, 2010. Acesso em: 2015/04/11.

SANDLER, S. R.; KARO, W. CHAPTER 8 - SEMICARBAZIDES. In: KARO, S. R. S. (Ed.). **Organic Functional Group Preparations (Second Edition)**. San Diego: Academic Press, 1986. p.213-232. ISBN 978-0-08-092557-8.

SHENG, C. et al. Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives by structure-based bioisosterism. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5276-5282, 11// 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523411002212> >.

SHIPMAN, C. et al. Antiviral Activity of 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones Against Herpes Simplex Virus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 19, n. 4, p. 682-685, April 1, 1981 1981. Disponível em: < <http://aac.asm.org/content/19/4/682.abstract> >.

SINGH, A. et al. **Design and synthesis of some novel 4-(4-substituted aryl) semicarbazones as anticonvulsant agents**. 2010. 363-367 Disponível em: < <http://www.ijpsonline.com/article.asp?issn=0250-474X;year=2010;volume=72;issue=3;spage=363;epage=367;aulast=Singh> >.

SIWEK, A. et al. Biological and docking studies of topoisomerase IV inhibition by thiosemicarbazides. **Journal of Molecular Modeling**, v. 17, n. 9, p. 2297-2303, 2011/09/01 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-010-0889-z> >.

SIWEK, A. et al. Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against Candida species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives. **Journal of Molecular Modeling**, v. 18, n. 9, p. 4159-4170, 2012/09/01 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-012-1420-5> >.

SMITH, M. B. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. 7th. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013. ISBN 978-0-470-46259-1.

SOLOMON, V. R.; HU, C.; LEE, H. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 1563-1572, 2/15/ 2010. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089610000088> >.

SOLOMON, V. R.; HU, C.; LEE, H. Design and synthesis of chloroquine analogs with anti-breast cancer property. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 9, p.

3916-3923, 9// 2010. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523410003867> >.

SONDHI, S. M. et al. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 555-563, 2// 2010. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523409005443> >.

TADROS, A. B.; EL-BATOUTI, M. Spectral study and antifouling assessment of some thiosemicarbazone derivatives. **Anti-Corrosion Methods and Materials**, v. 51, n. 6, p. 406-413, 2004. Disponível em: <
<http://emeraldinsight.com/doi/abs/10.1108/00035590410560958> >.

TENÓRIO, R. P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, p. 1030-1037, 2005. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000600018&nrm=iso >.

THOMAS, K. D. et al. Design, synthesis and docking studies of new quinoline-3-carbohydrazide derivatives as antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5283-5292, 11// 2011. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523411005460> >.

VALDES, A. F. Acridine and acridinones: old and new structures with antimalarial activity. **Open Med Chem J**, v. 5, p. 11-20, 2011.

VANDEKERCKHOVE, S.; D'HOOGHE, M. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 16, p. 5098-5119, 8/15/ 2015. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089614008669> >.

VÖLTER, H.; HELMCHEN, G. Enantiomers as a result of restricted rotation about partial double bonds: resolution of N-nitroso-, (N-formyl)-, and N-thioformyl-4-piperidinecarboxylic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 19, n. 14, p. 1251-1254, // 1978. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901945149> >.

WAINWRIGHT, M. Acridine—a neglected antibacterial chromophore. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 47, n. 1, p. 1-13, January 1, 2001 2001. Disponível em: <
<http://jac.oxfordjournals.org/content/47/1/1.abstract> >.

WALTER, W.; HÜHNERFUSS, H. Dipole moments of separated Z- and E-configured thioamides. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 23, p. 2147-2150, 1981/01/01

1981. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901904836>>.

WERMUTH, C. G. et al. **Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)**. *Pure and Applied Chemistry*. 70: 1129 p. 1998.

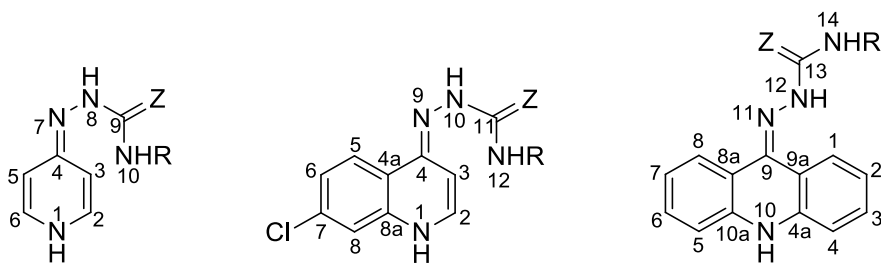
WHEELER, A. S. 4-phenylsemicarbazide. **Organic Syntheses**, v. 6, p. 74-75, 1926.

WHEELER, A. S. PARA-BROMOPHENYL-4-SEMICARBAZIDE1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 51, n. 12, p. 3653-3655, 1929/12/01 1929. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja01387a028> >.

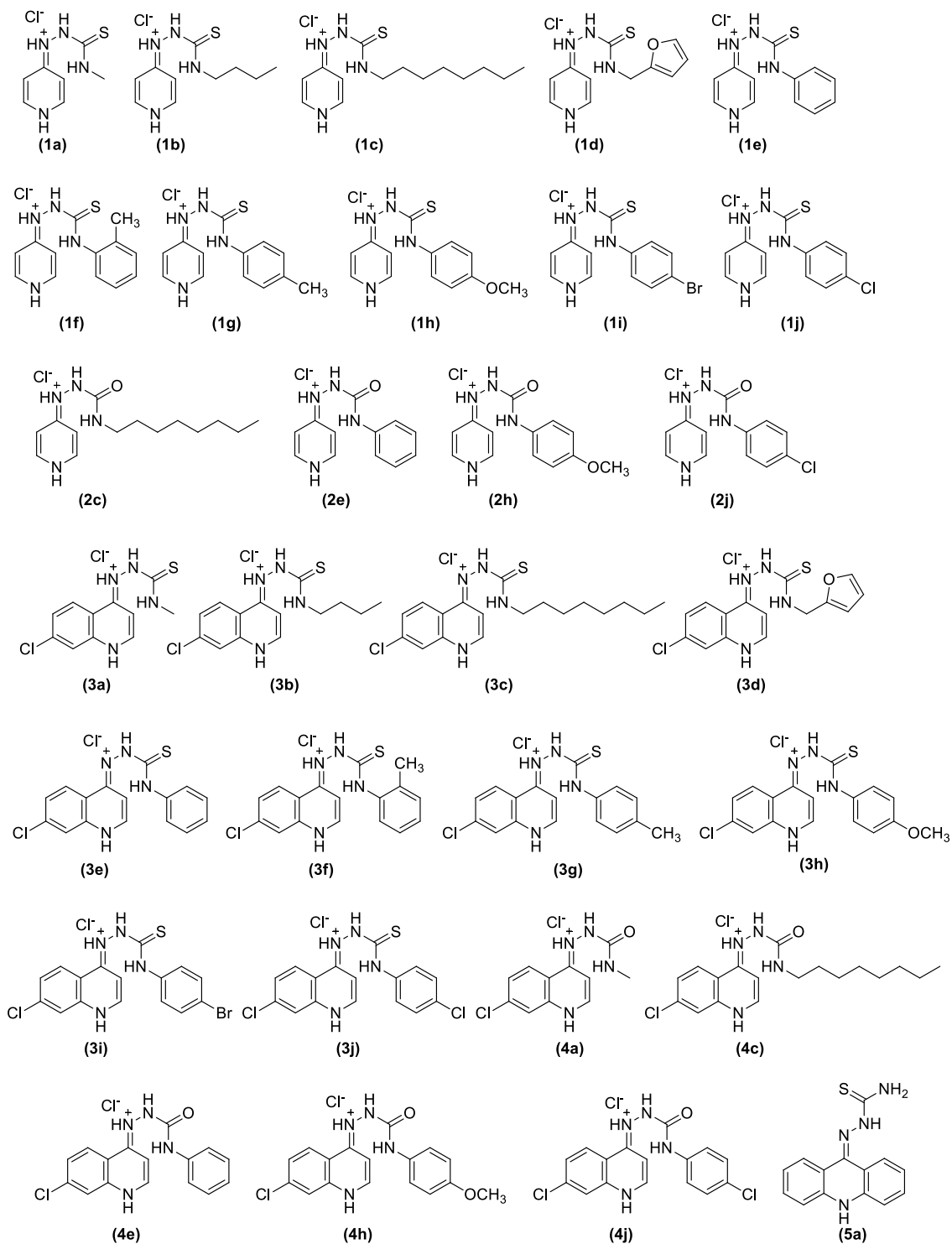
WHO, W. H. O. **Global Tuberculosis Report 2013**.

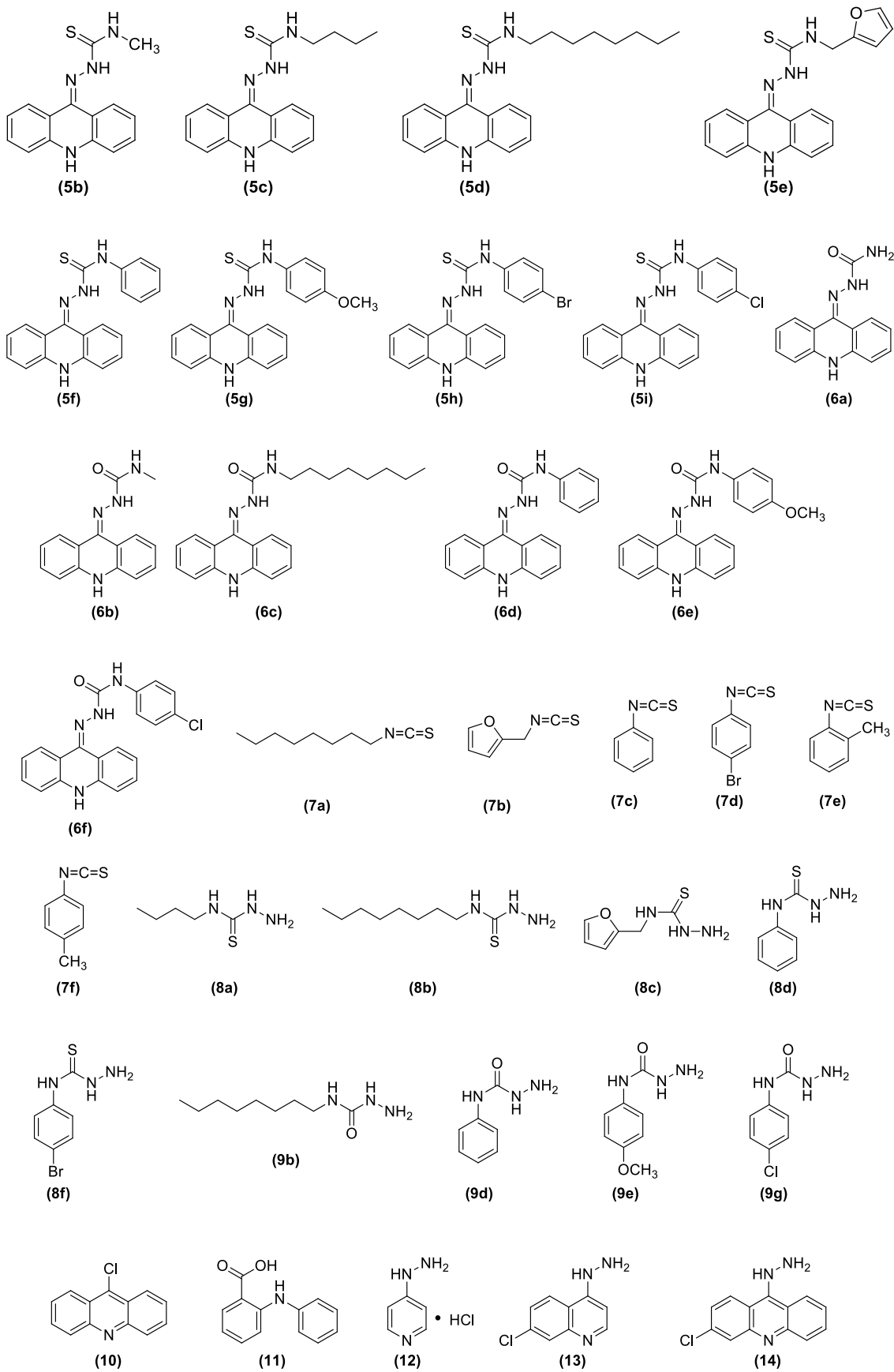
WONG, R.; DOLMAN, S. J. Isothiocyanates from Tosyl Chloride Mediated Decomposition of in Situ Generated Dithiocarbamic Acid Salts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 10, p. 3969-3971, 2007/05/01 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo070246n> >. Acesso em: 2014/01/08.

**APÊNDICE A – NUMERAÇÃO GERAL PARA OS COMPOSTOS ALVOS
DESTE TRABALHO**

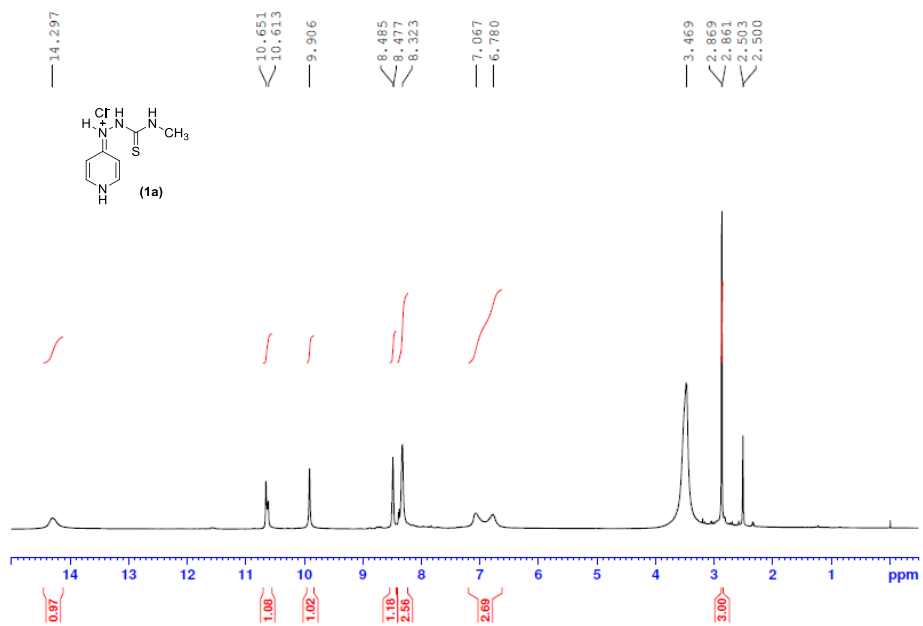
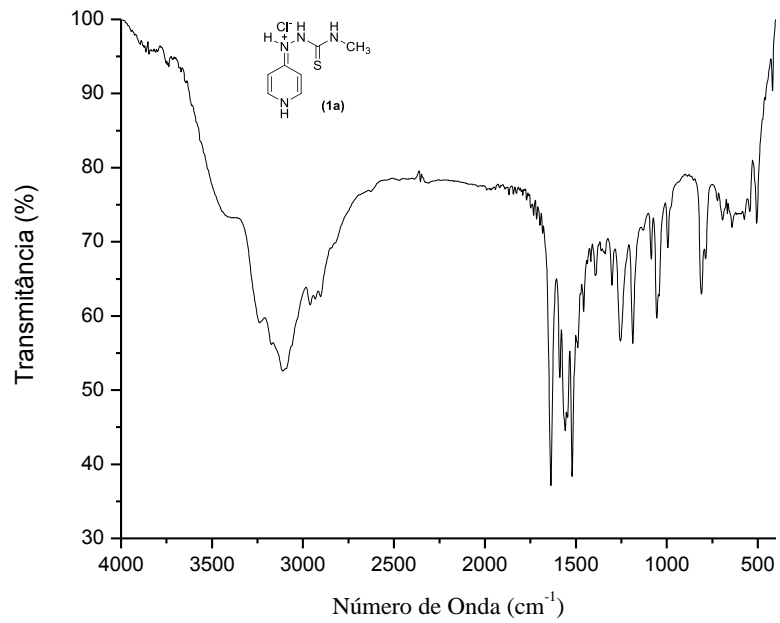


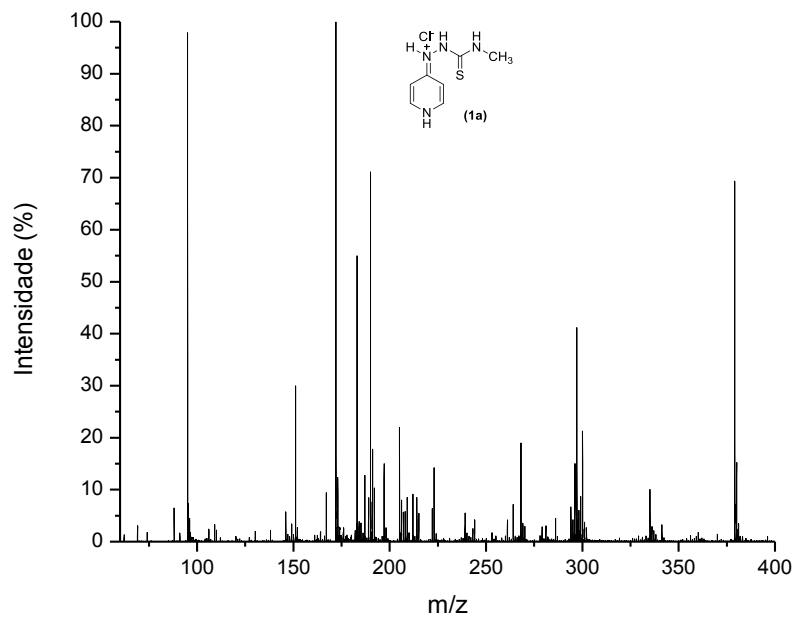
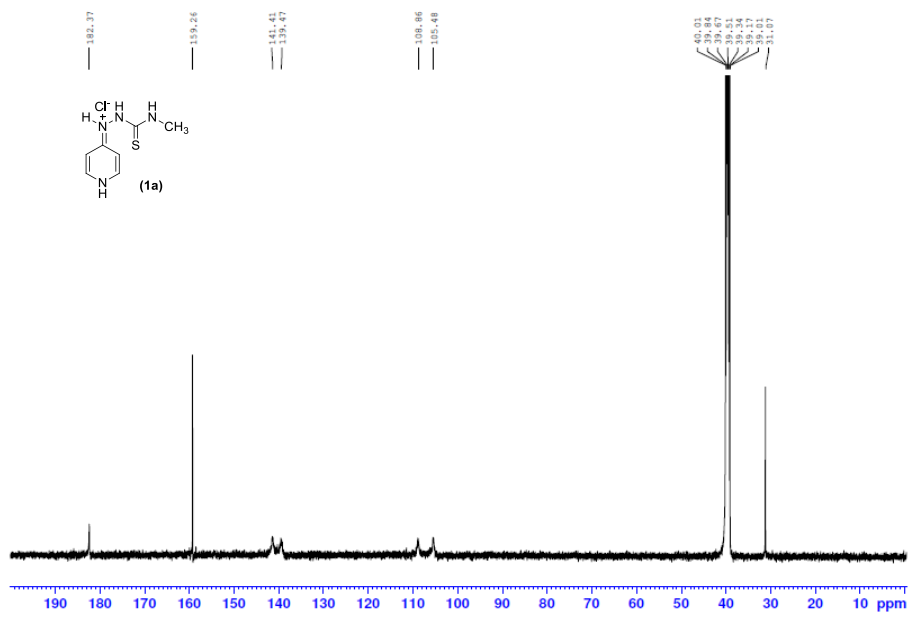
APÊNDICE B – RELAÇÃO DOS COMPOSTOS PREPARADOS NESTE TRABALHO

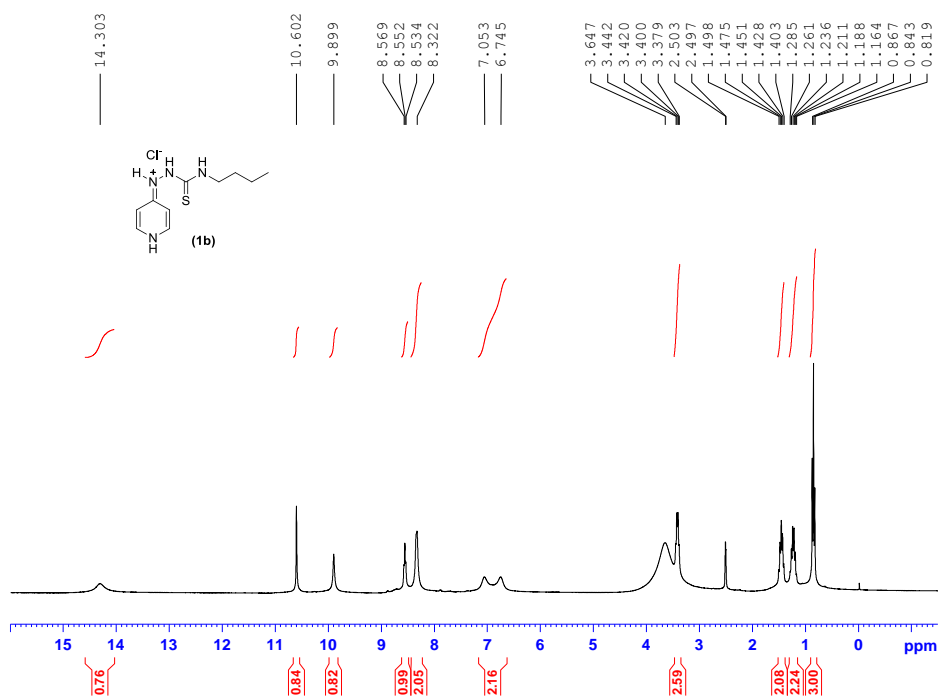
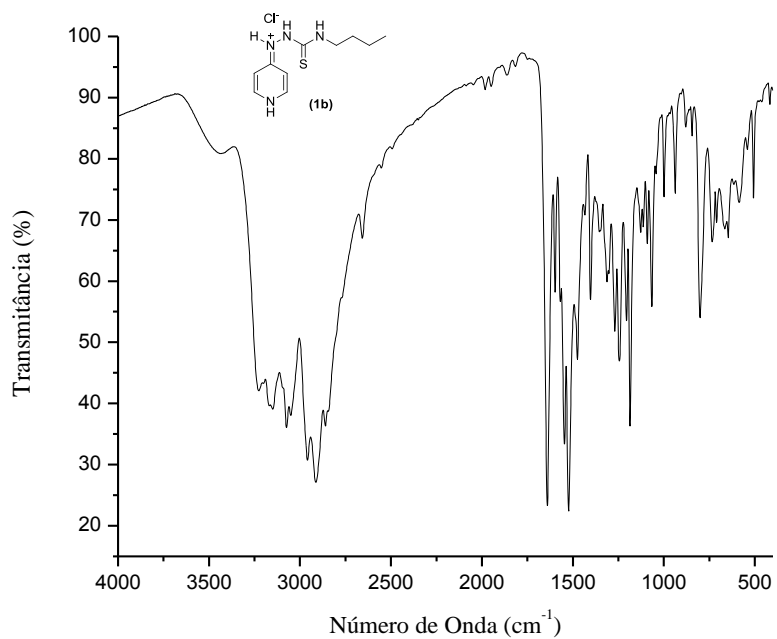


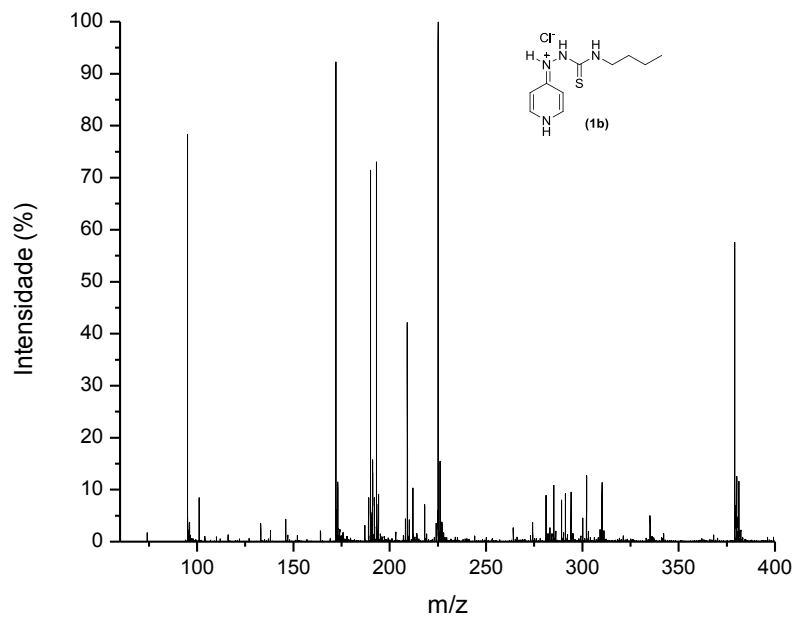
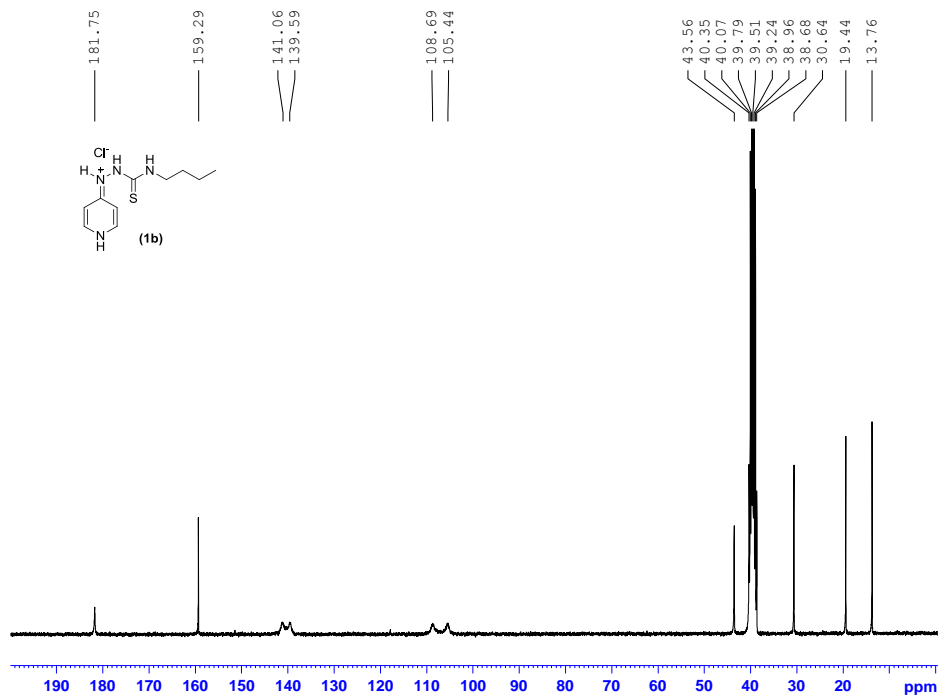


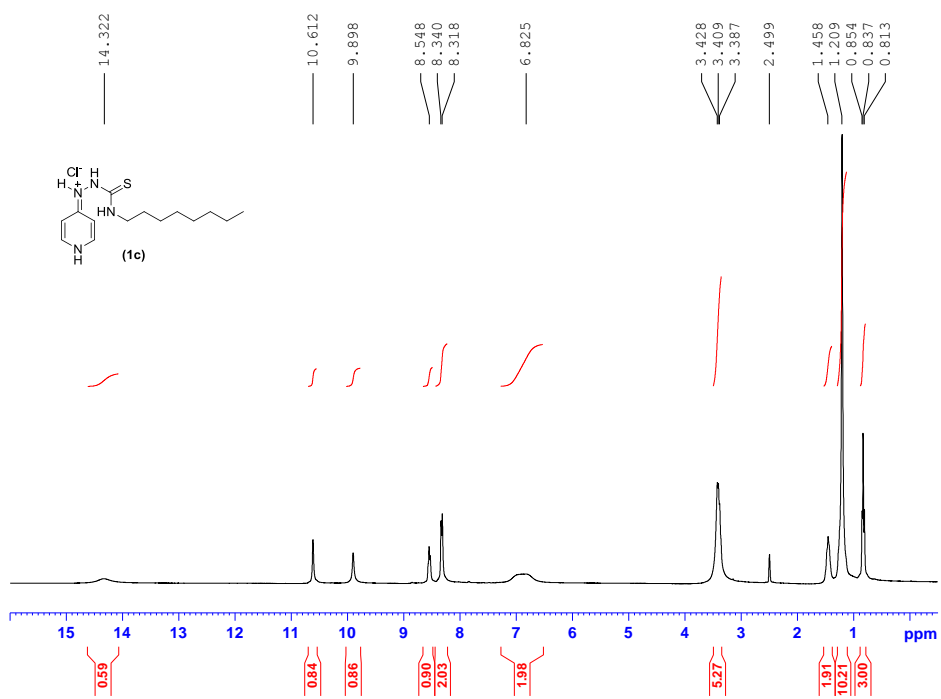
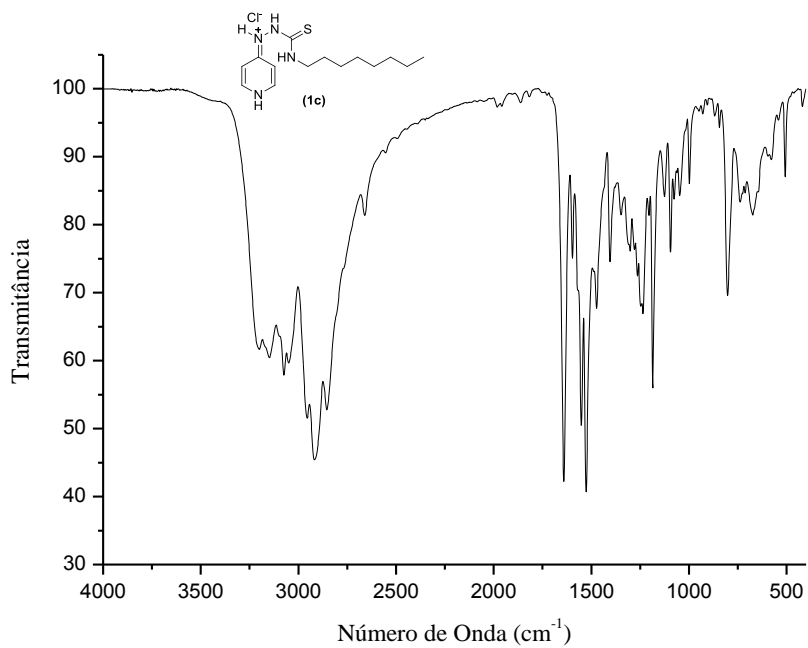
APÊNDICE C – ESPECTROS

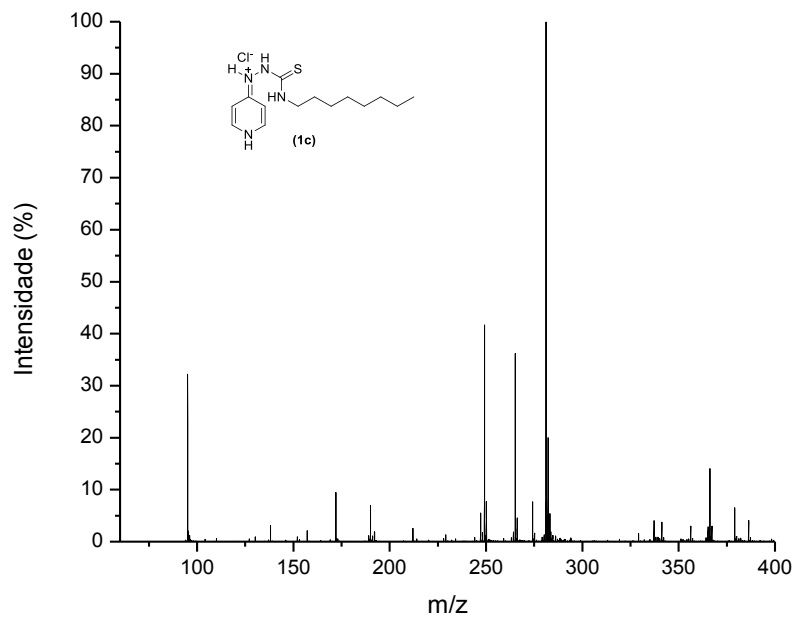
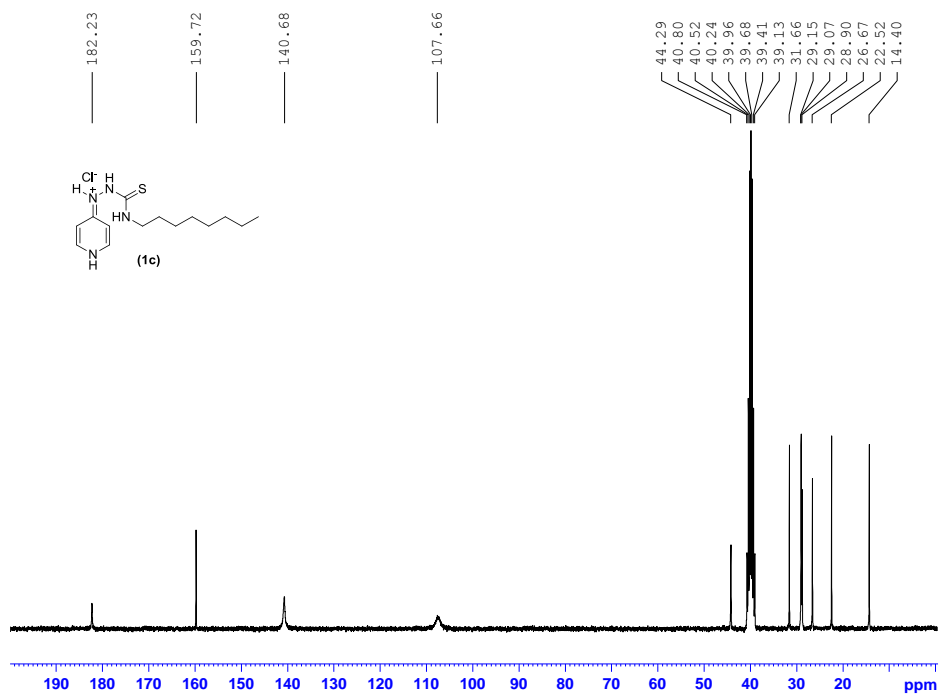


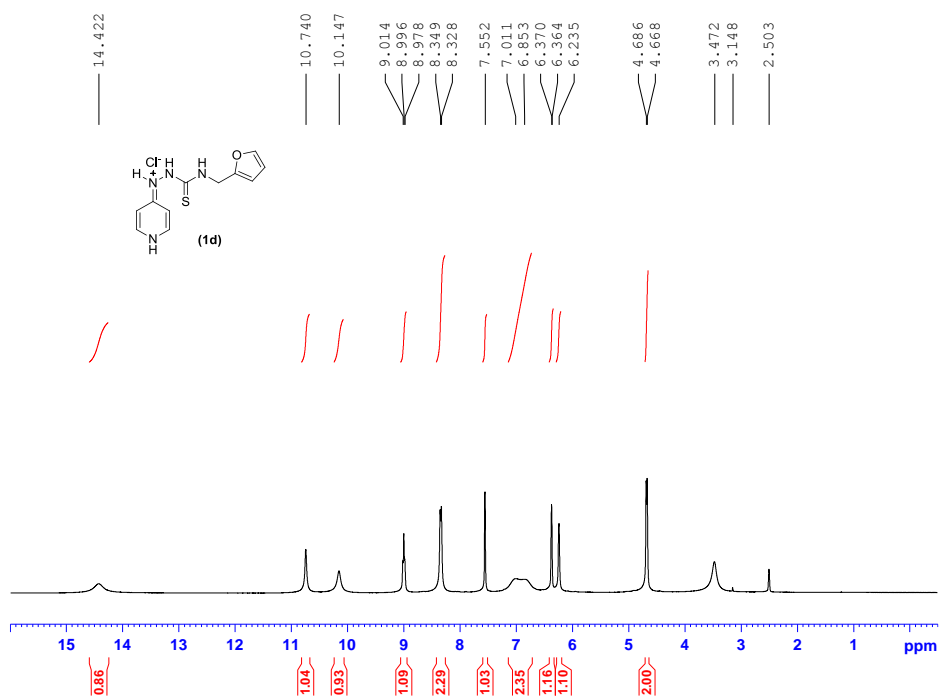
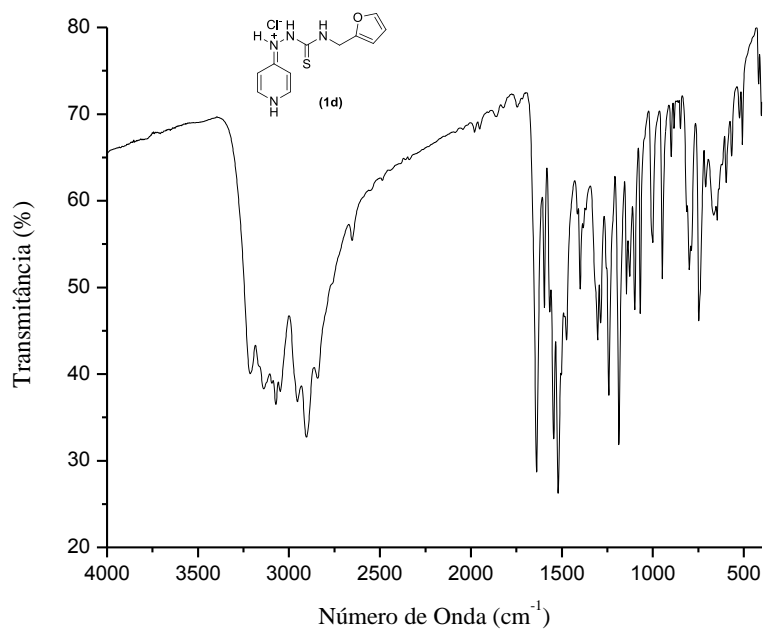


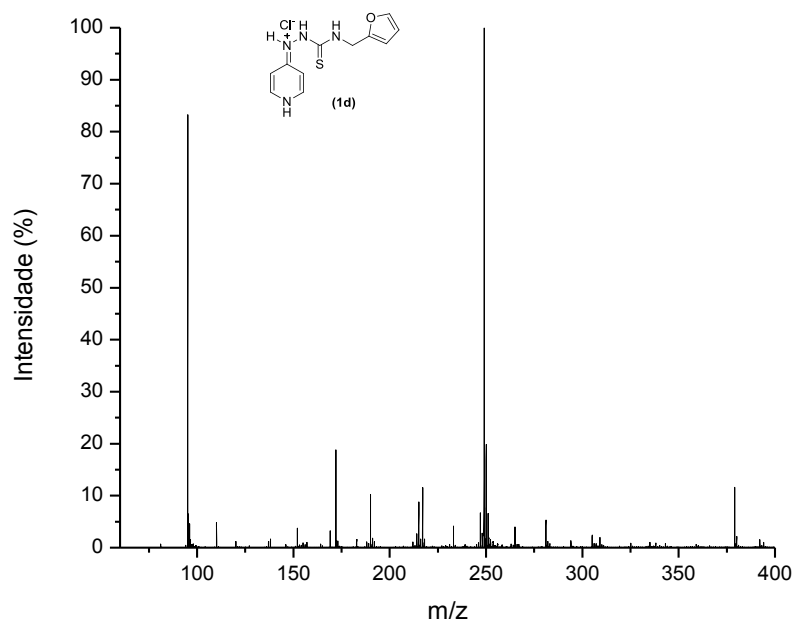
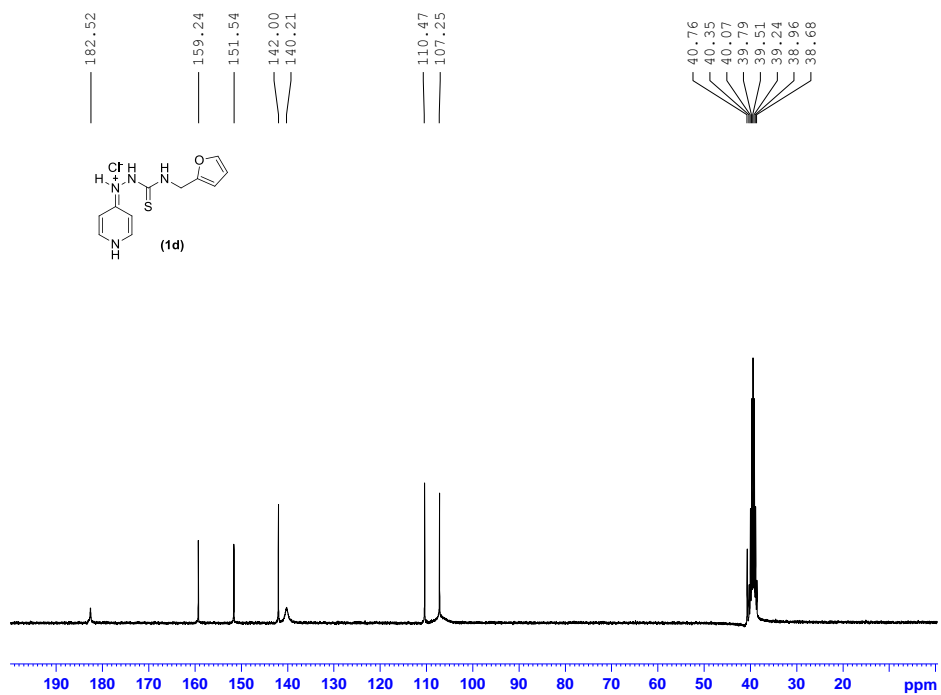


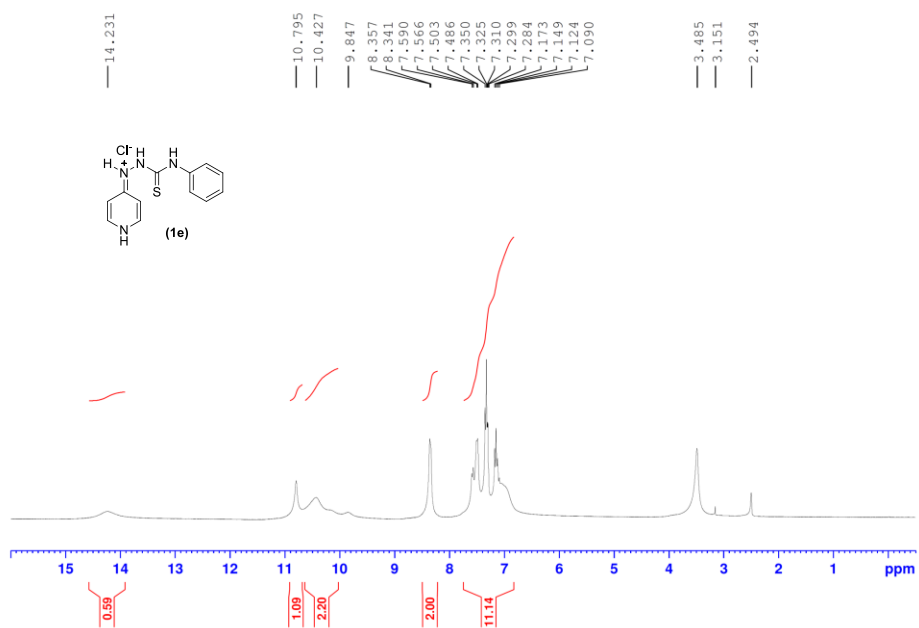
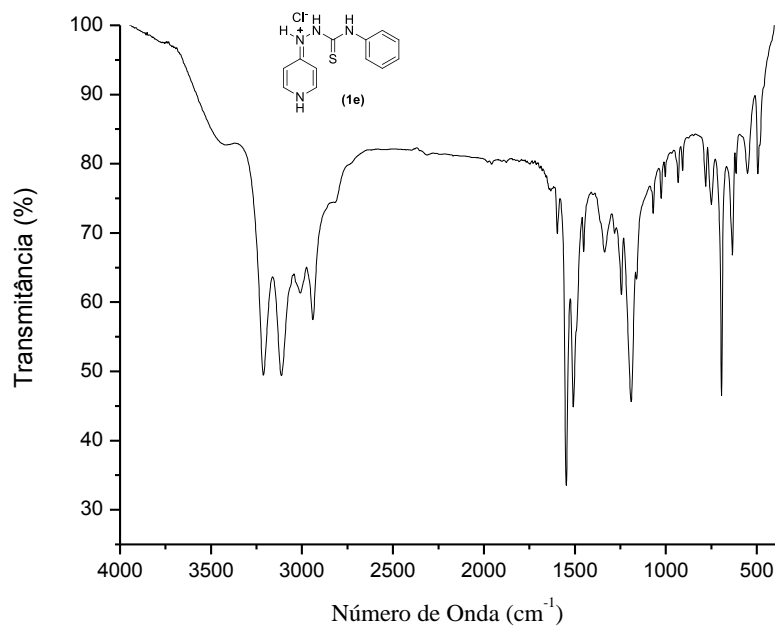


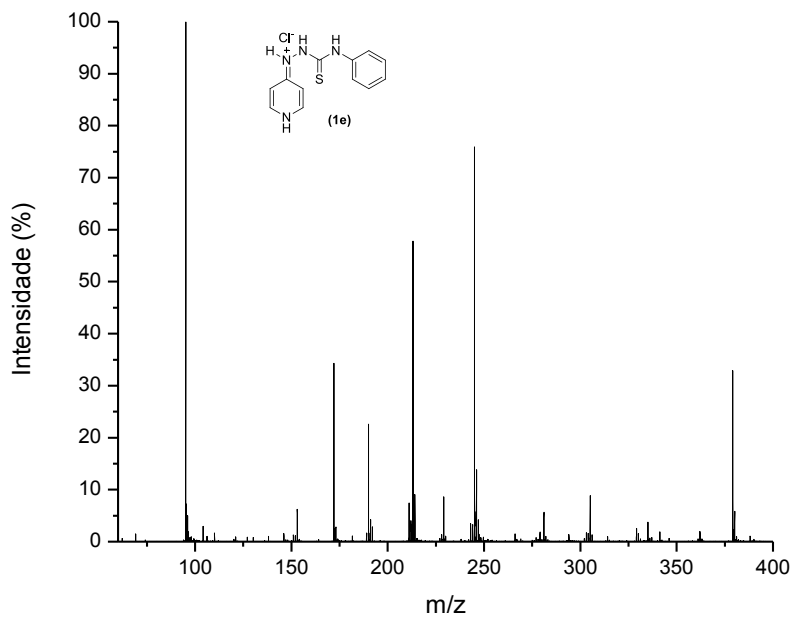
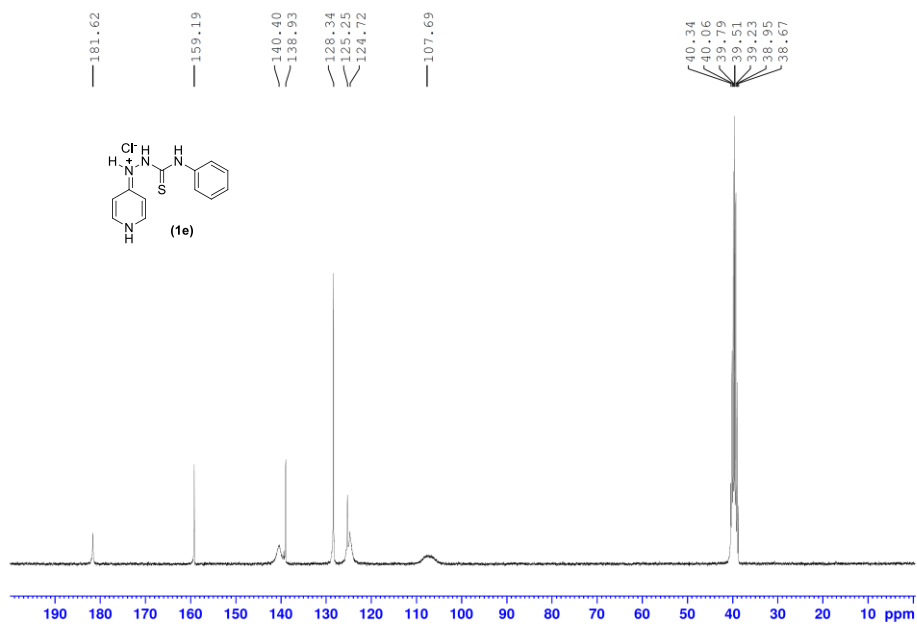


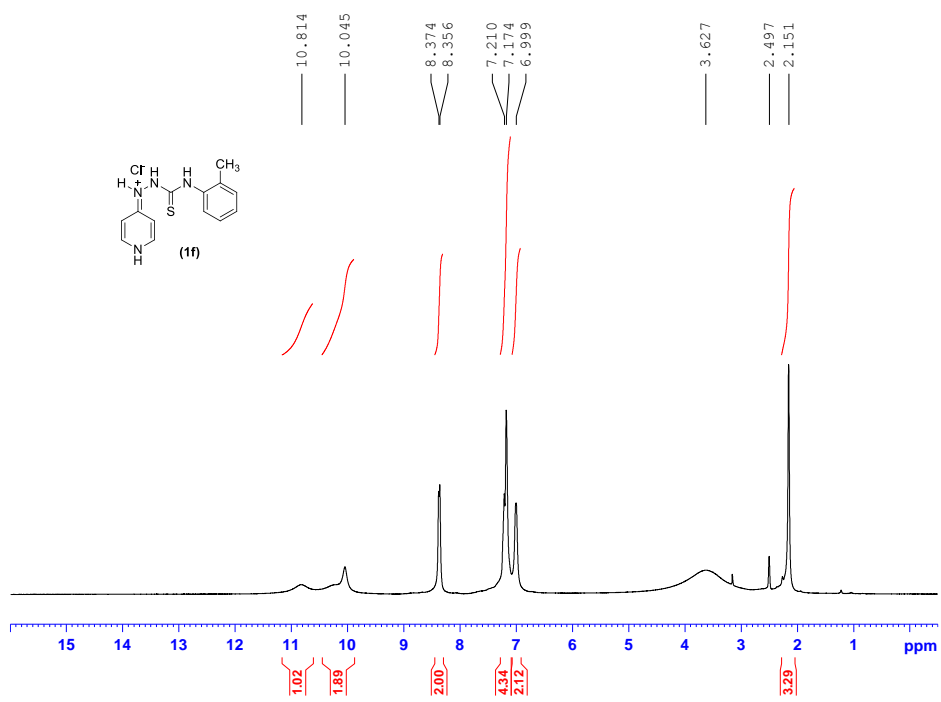
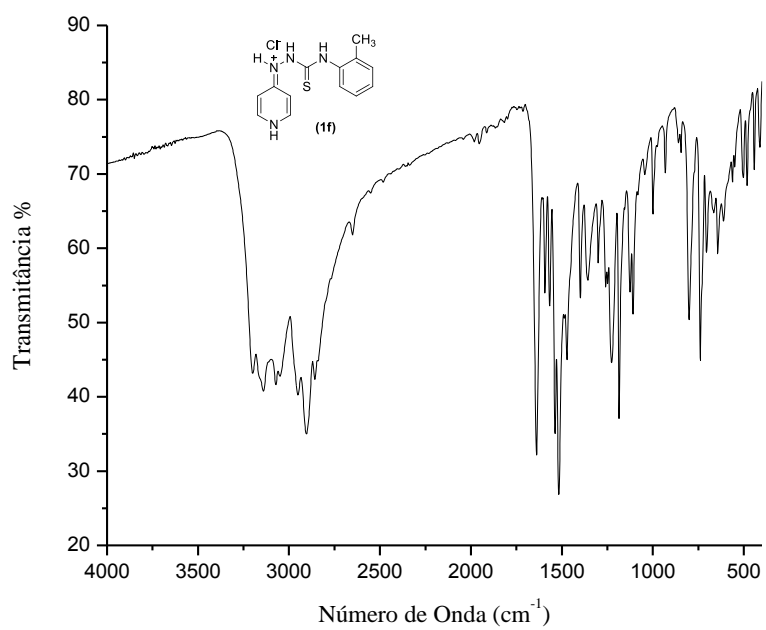


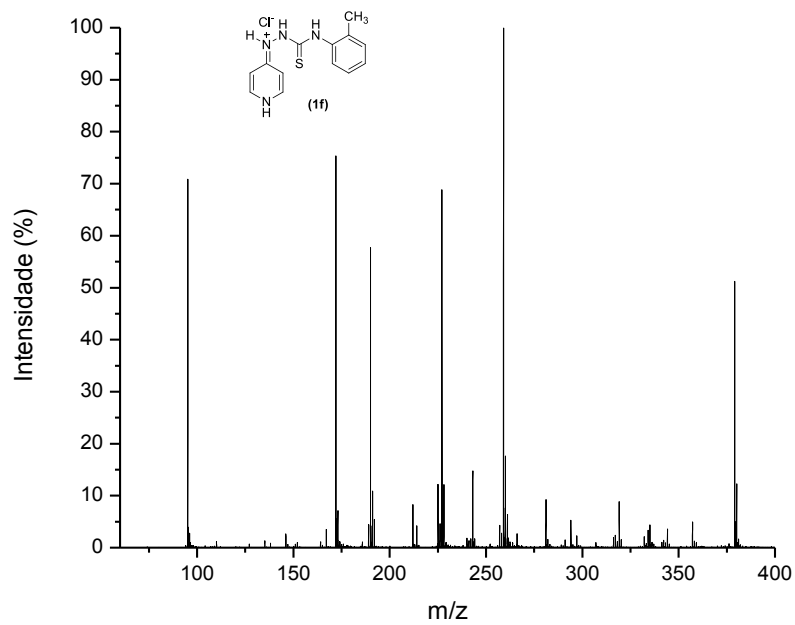
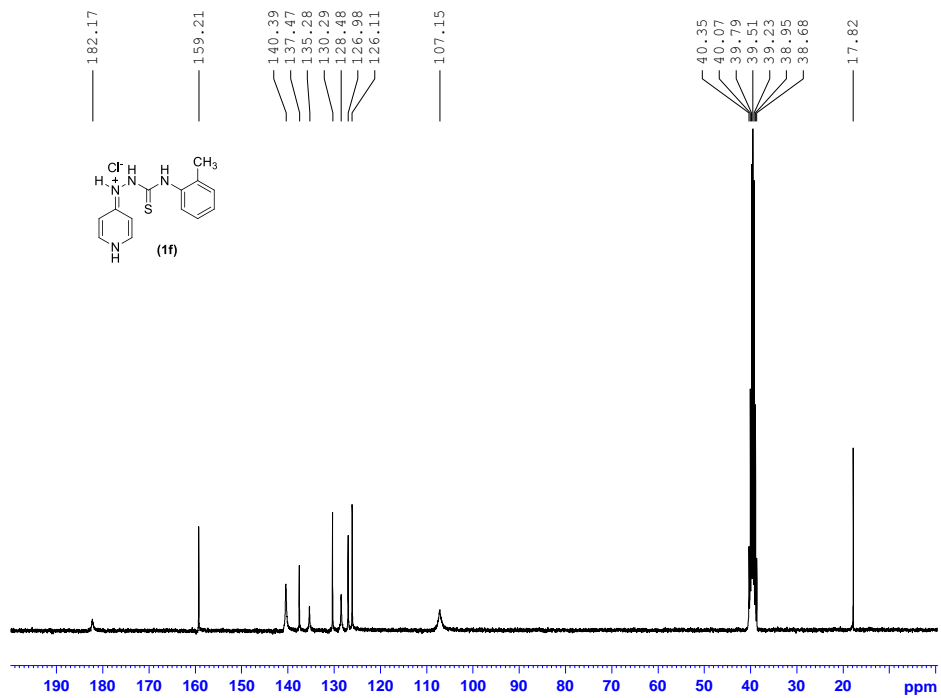


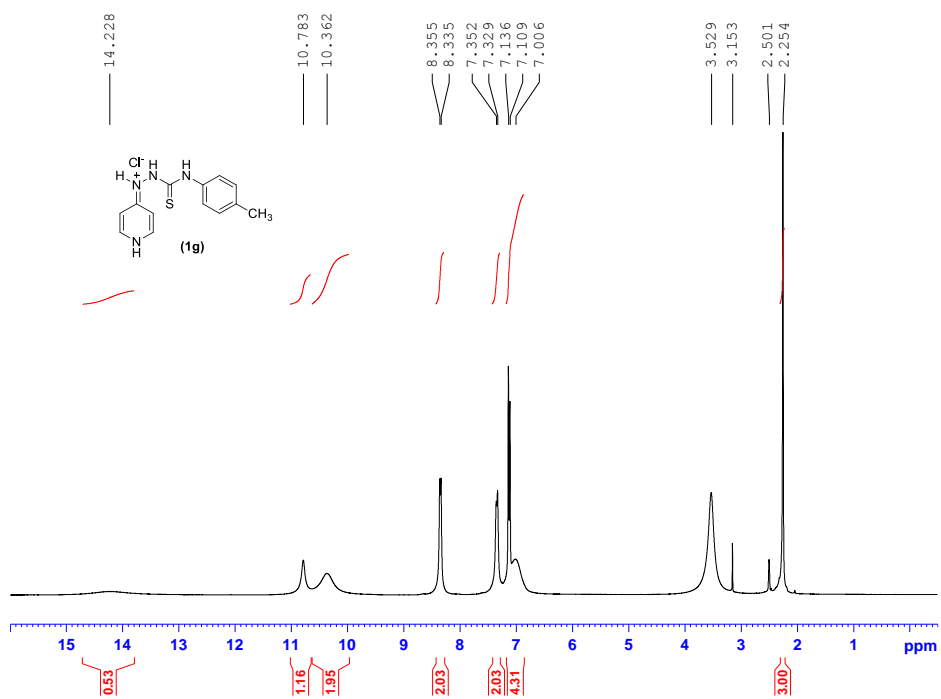
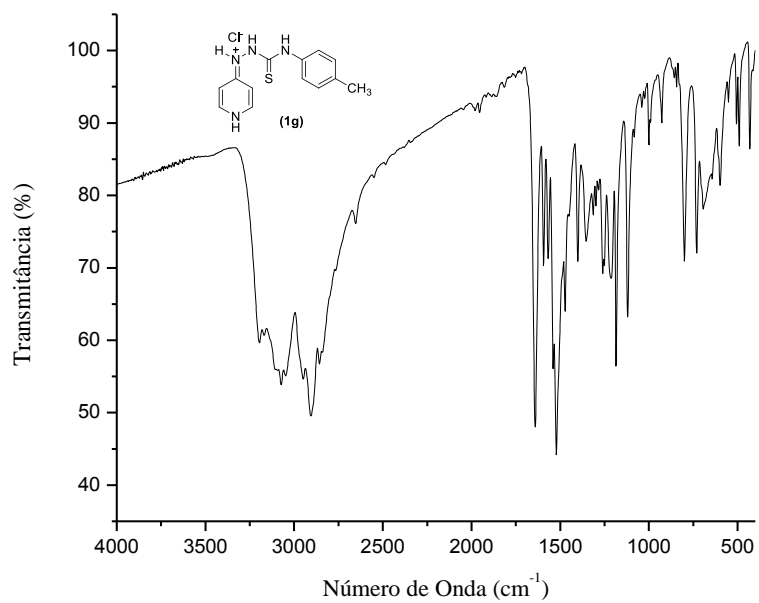


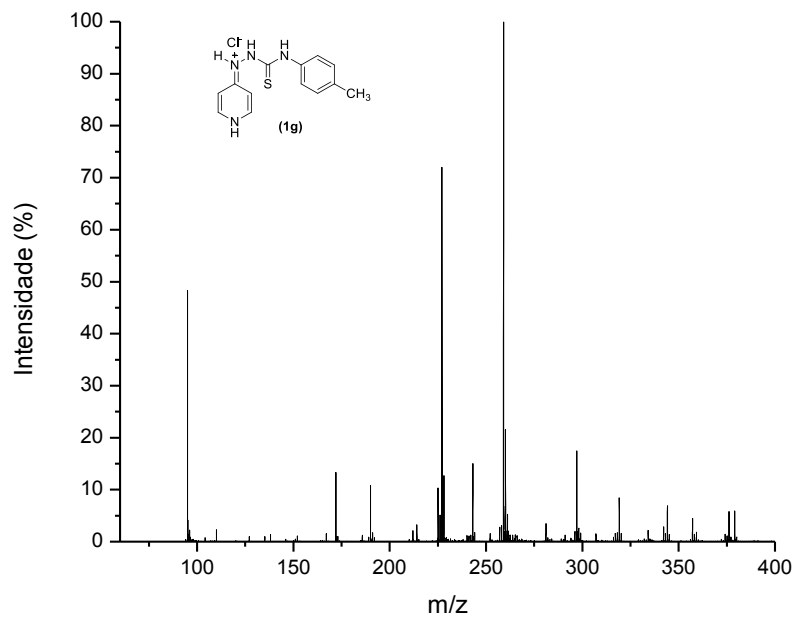
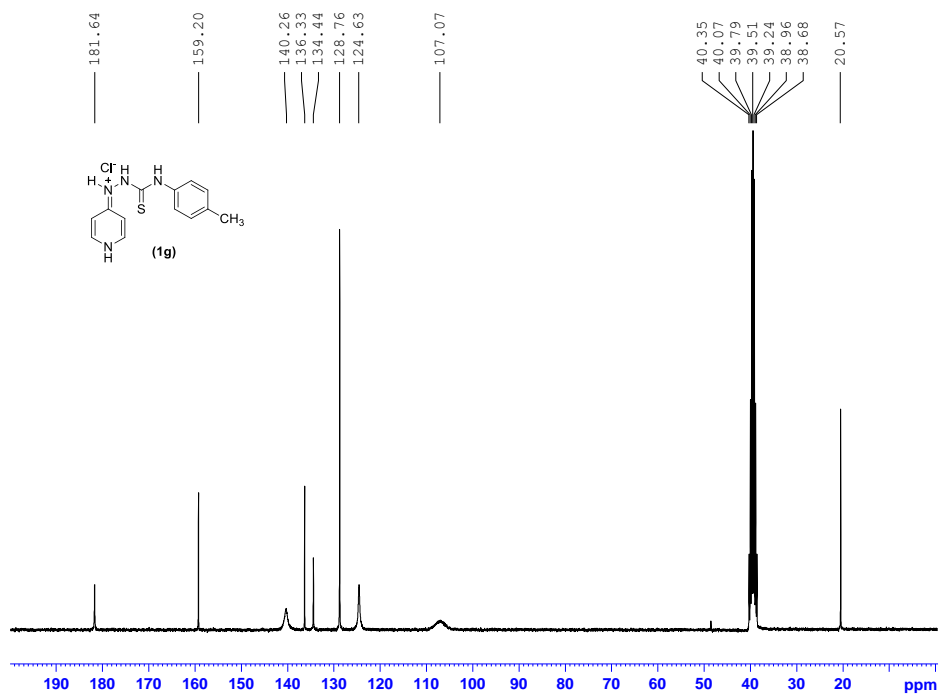


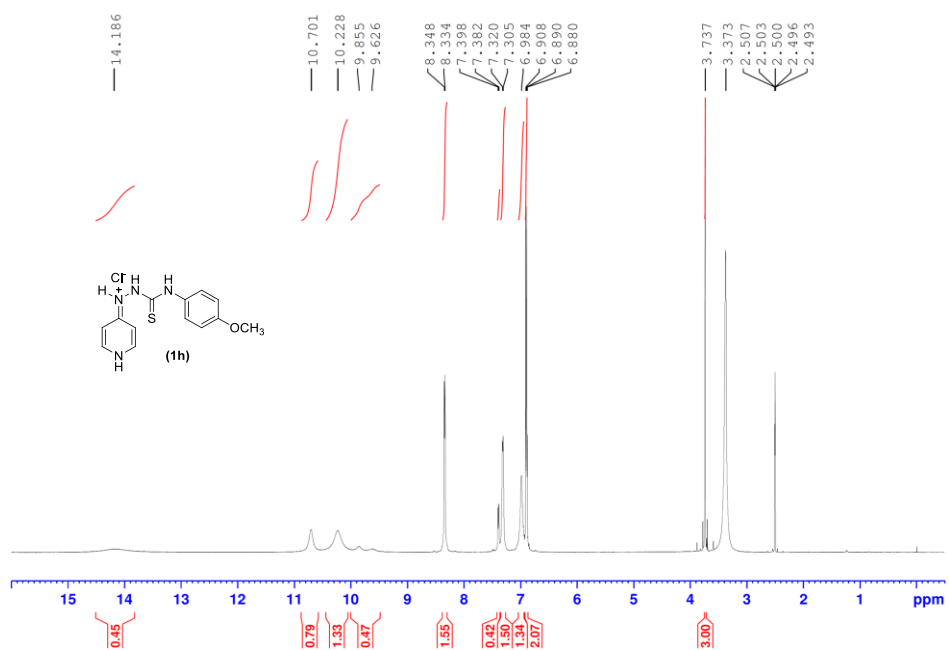
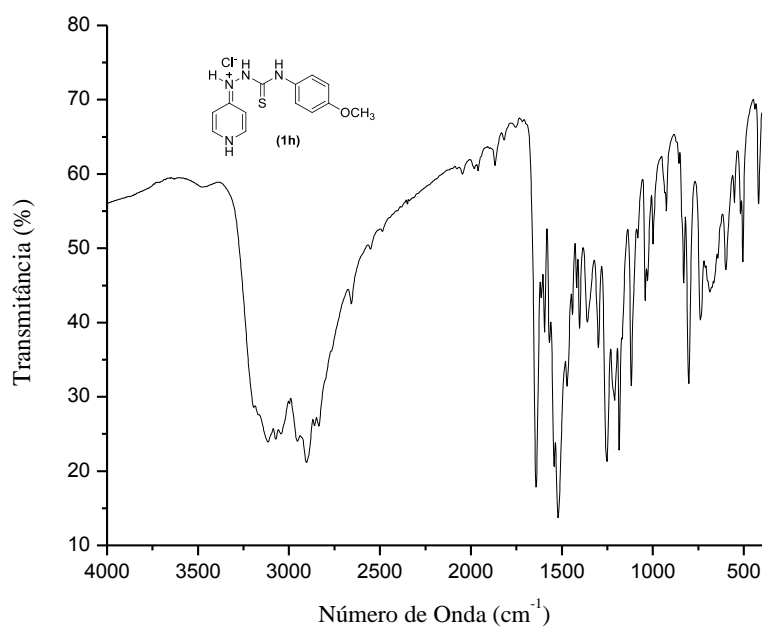


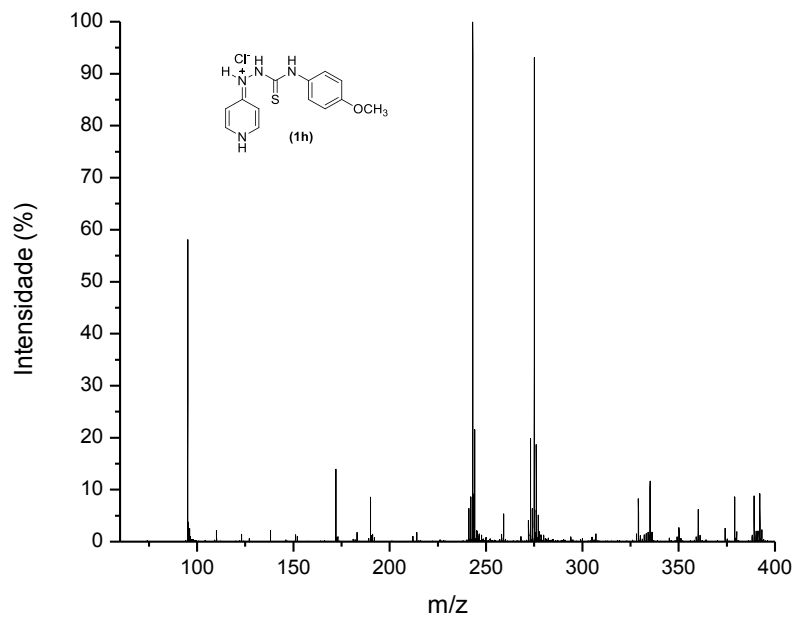
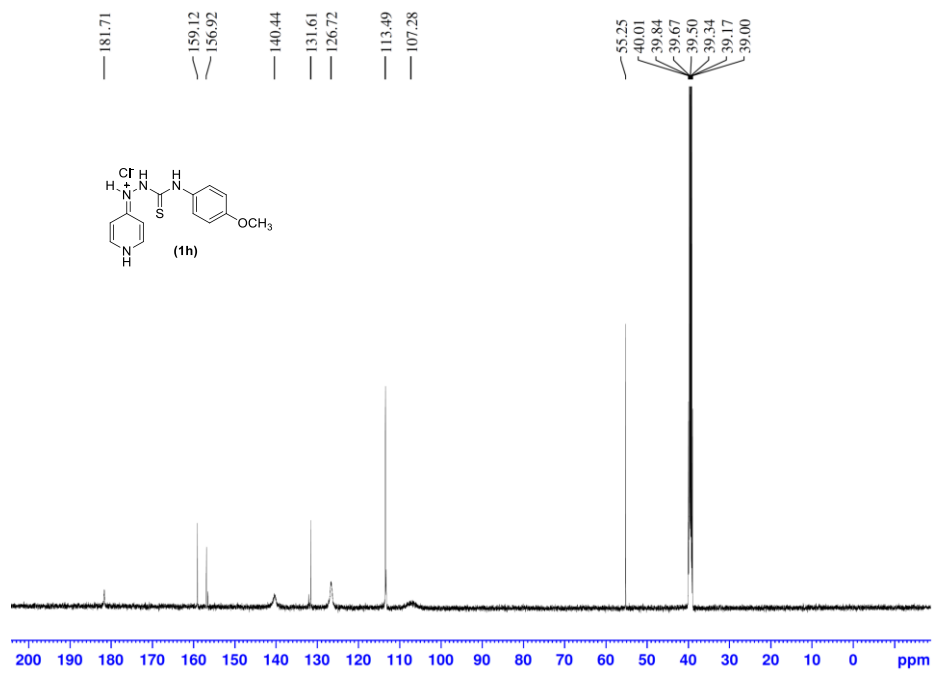


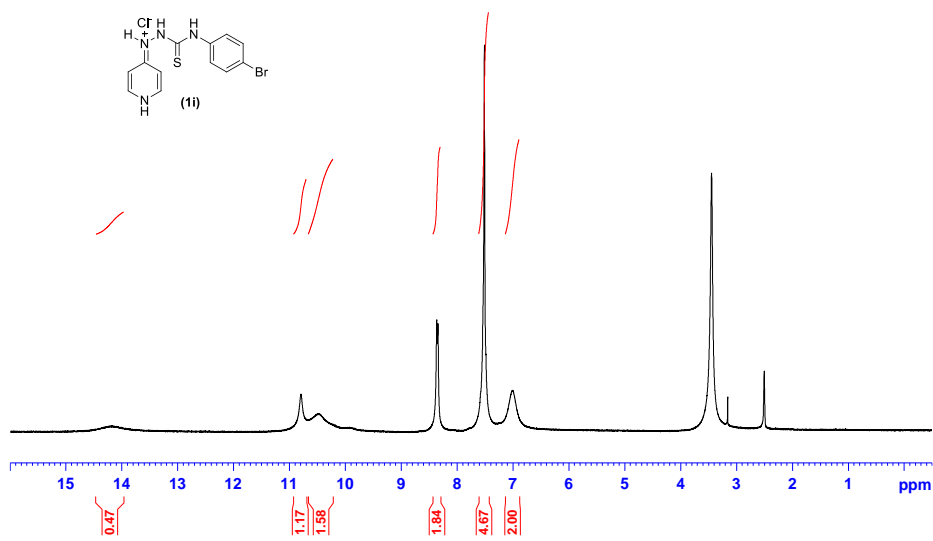
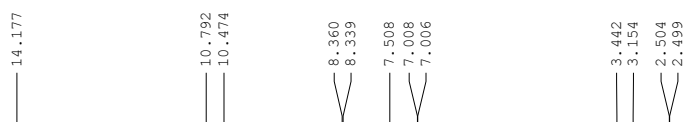
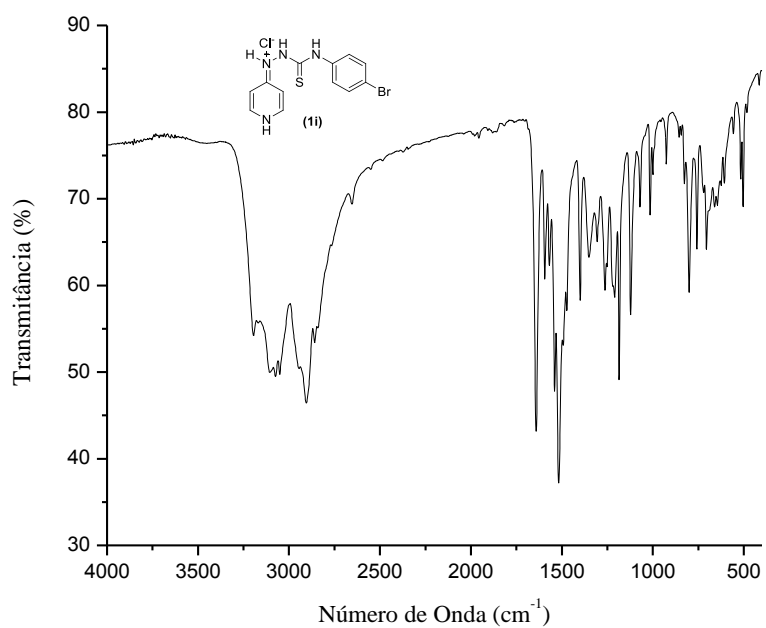


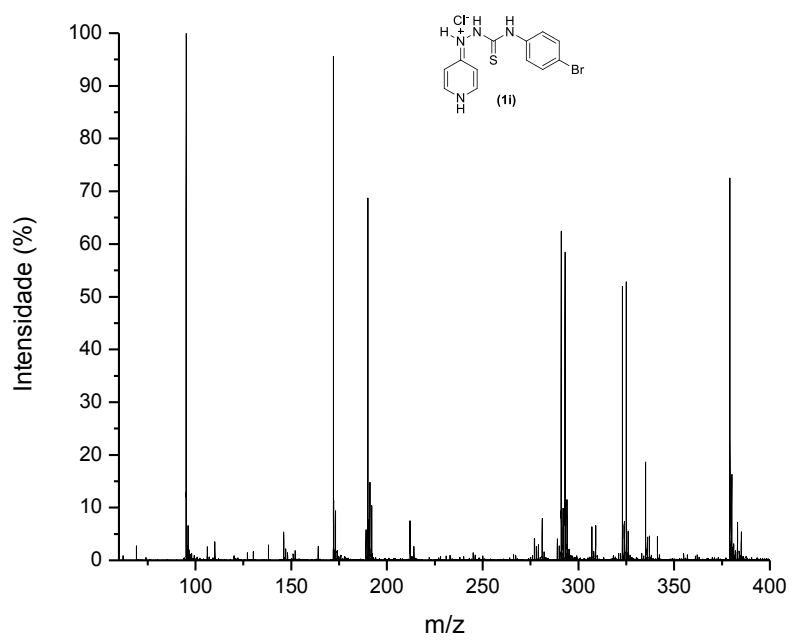
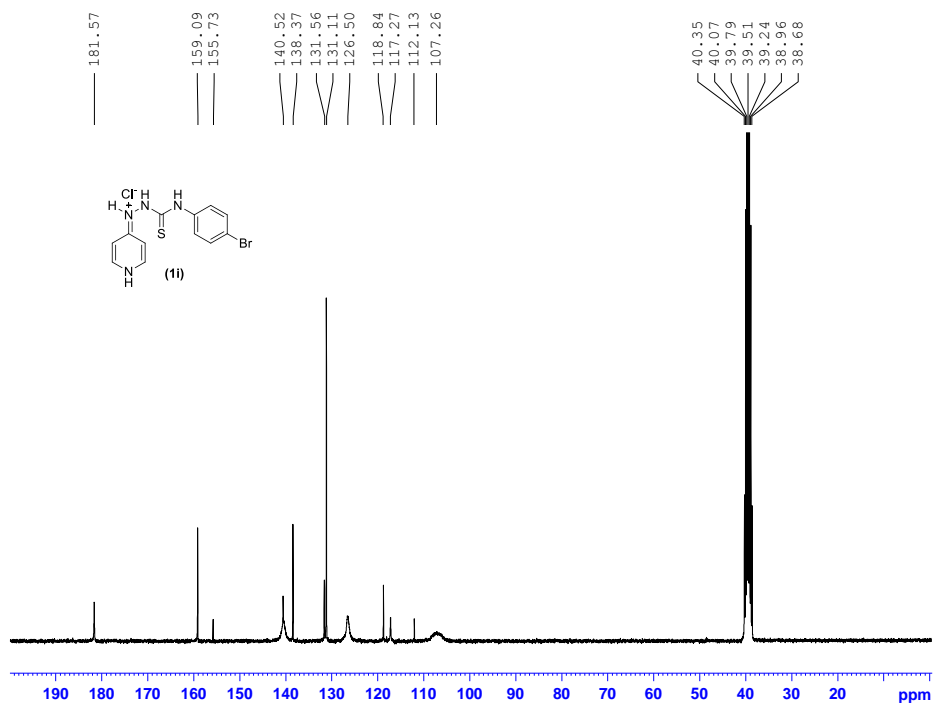


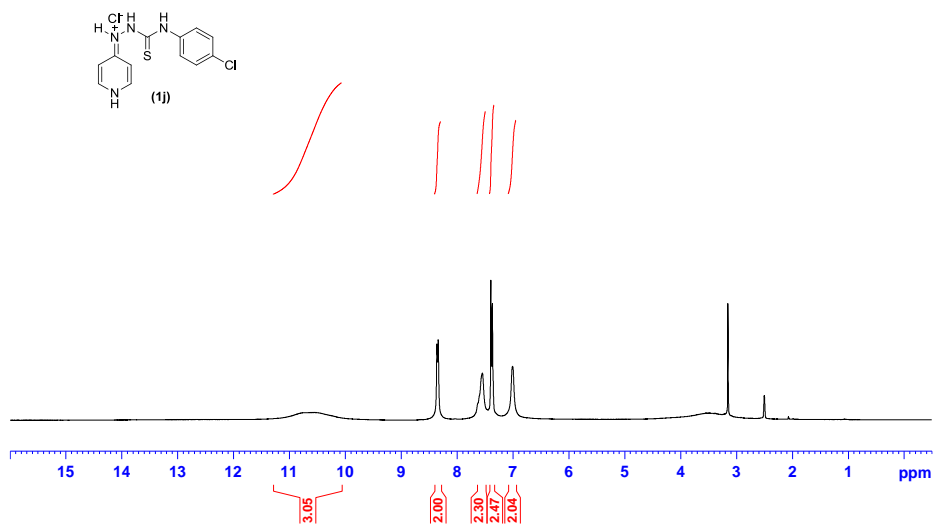
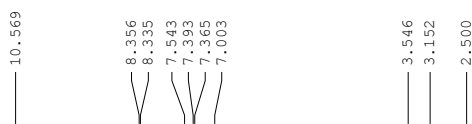
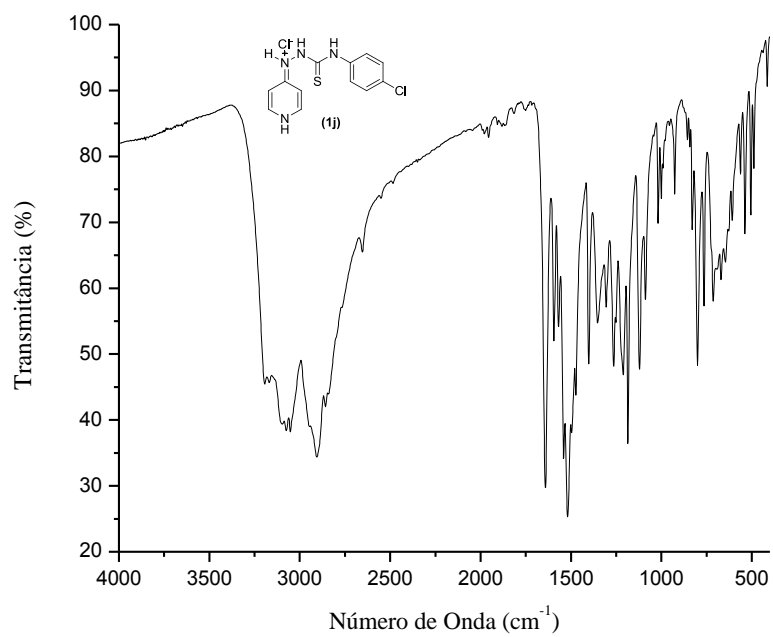


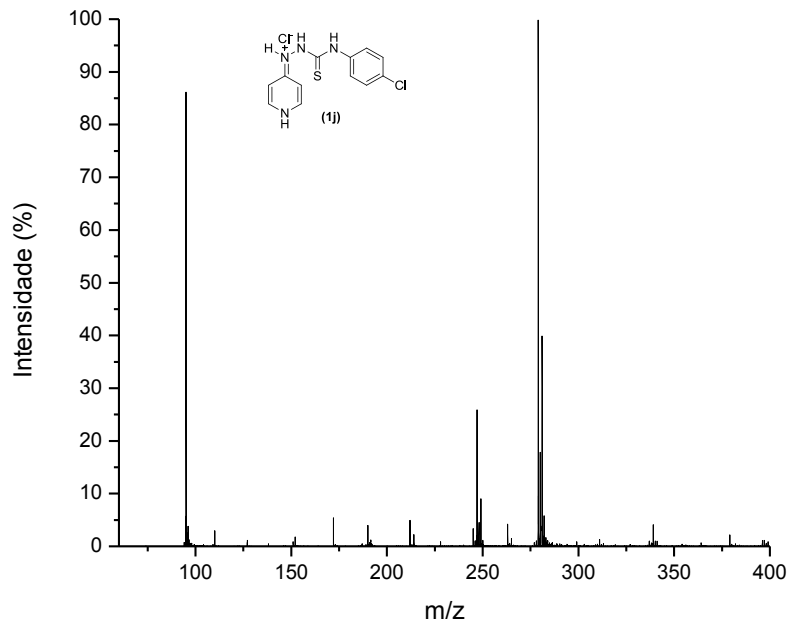
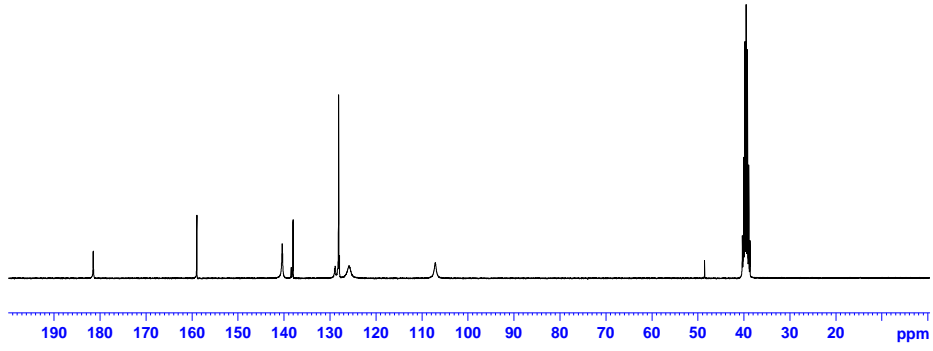
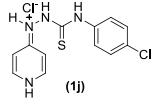
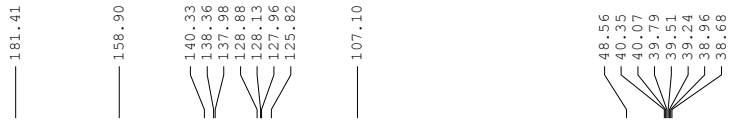


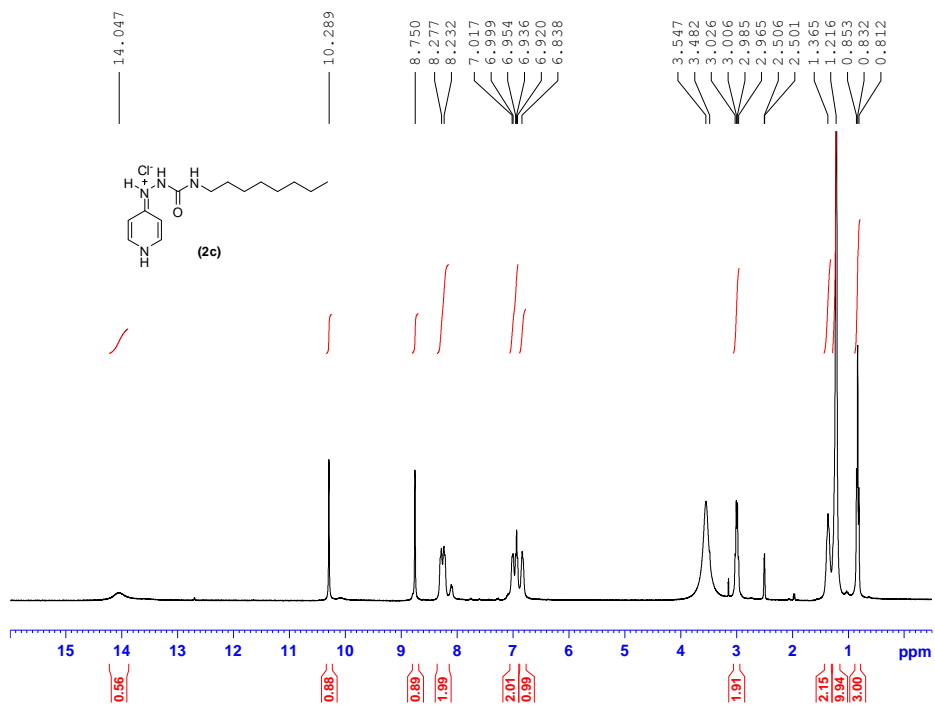
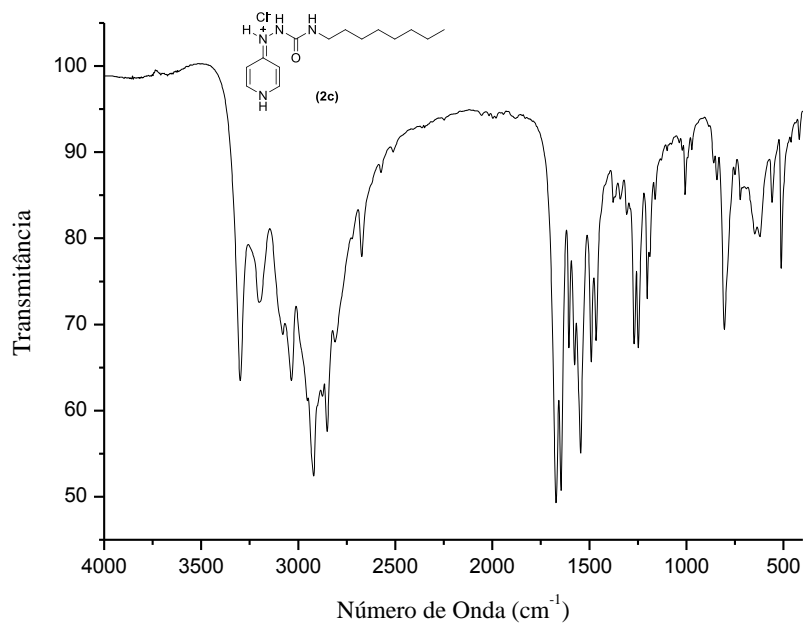


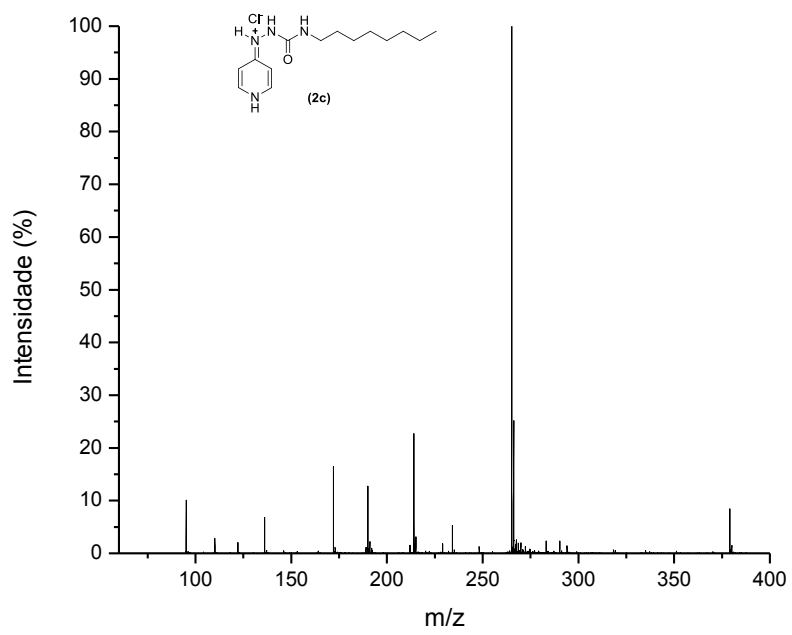
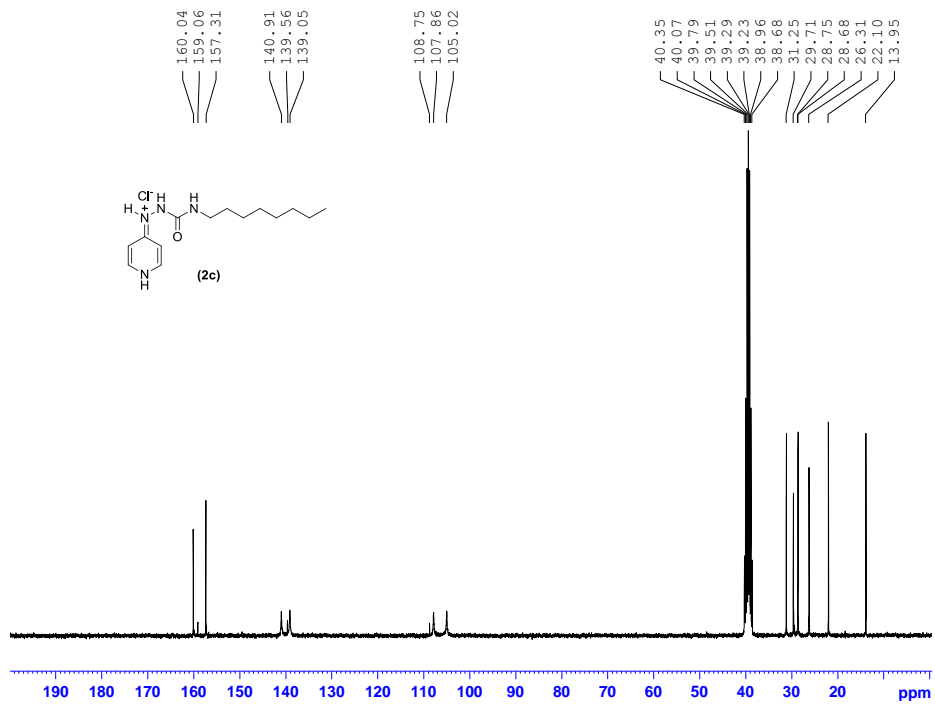


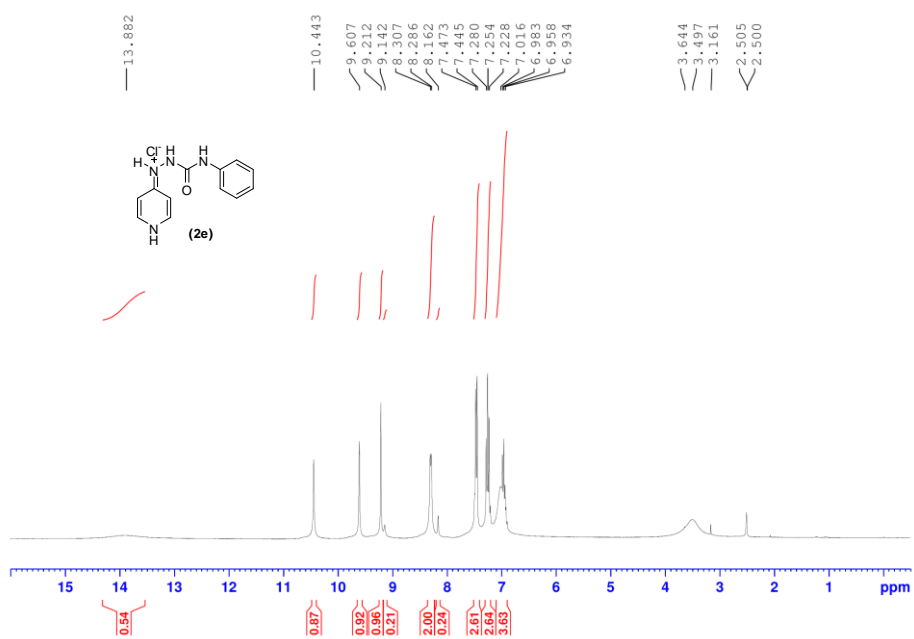
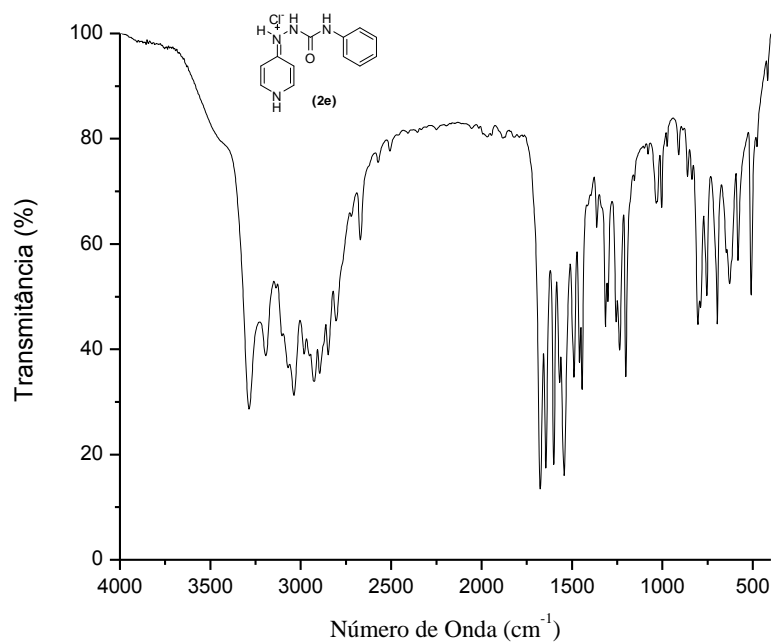


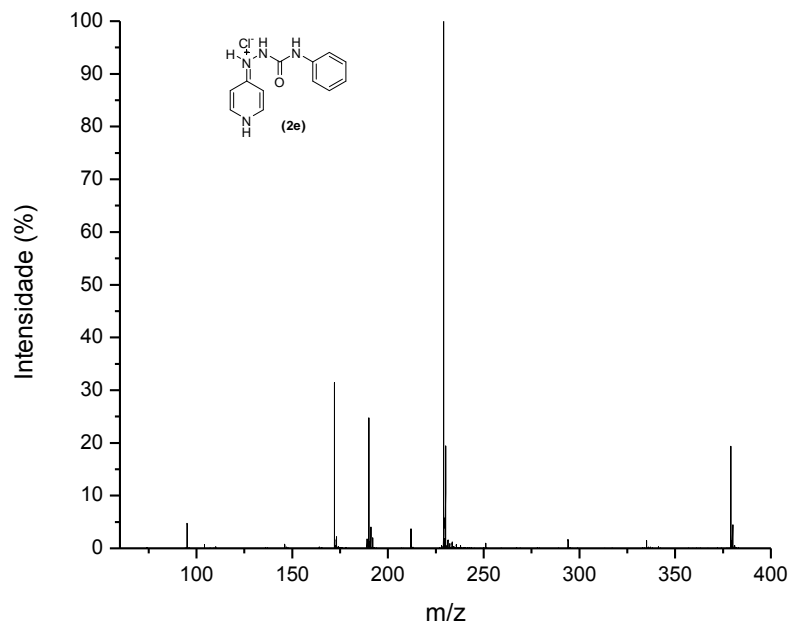
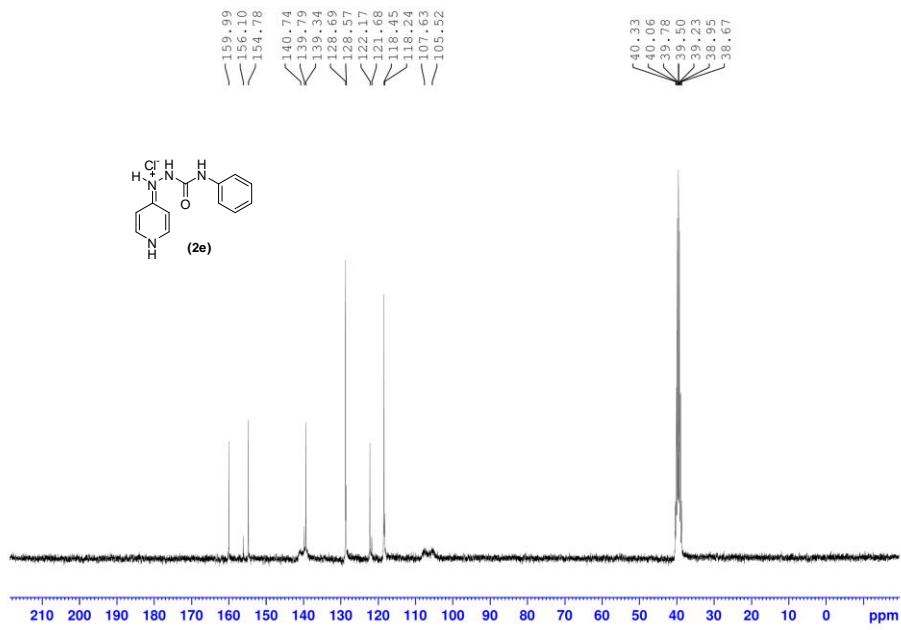


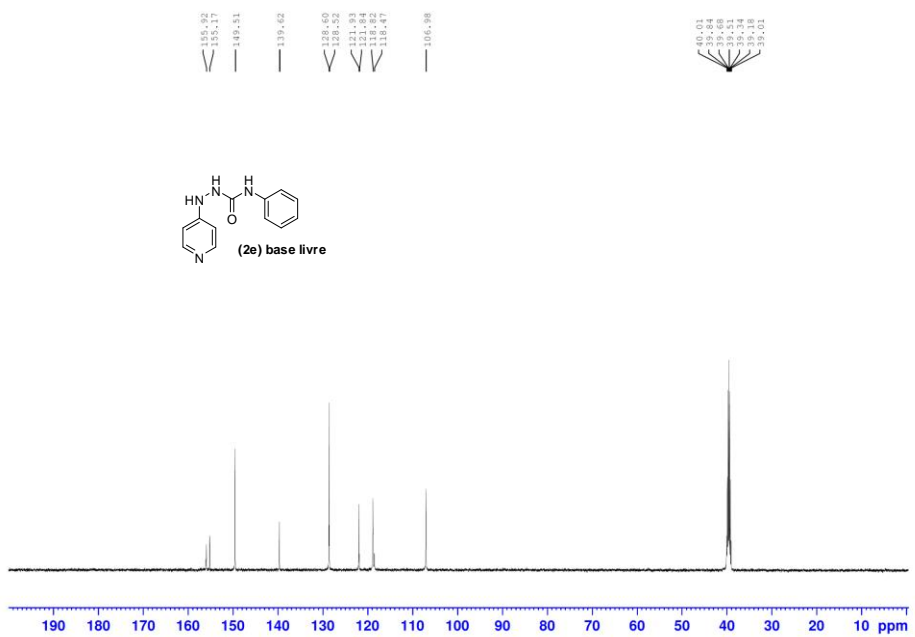
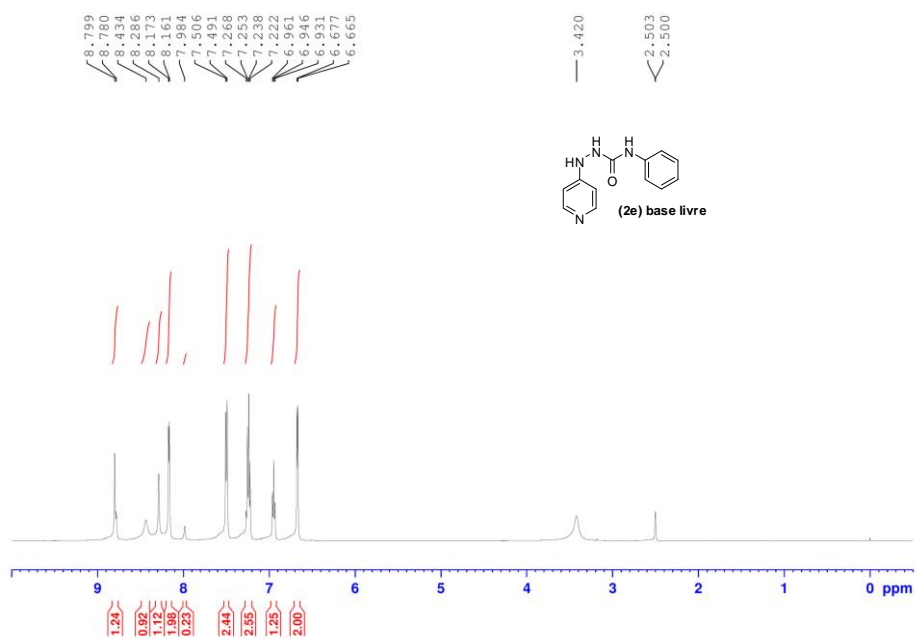


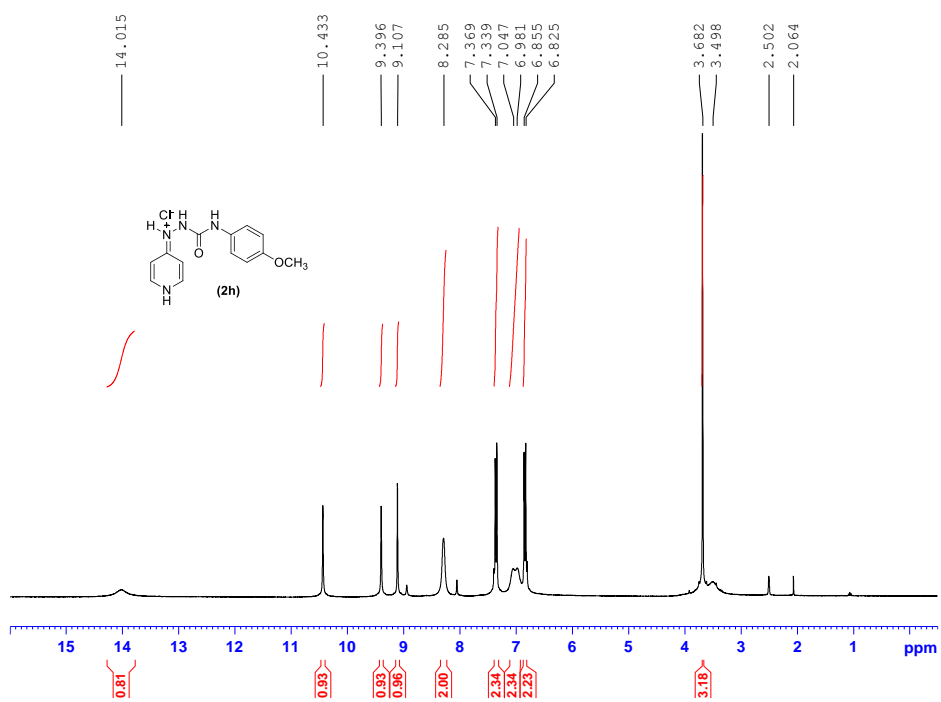
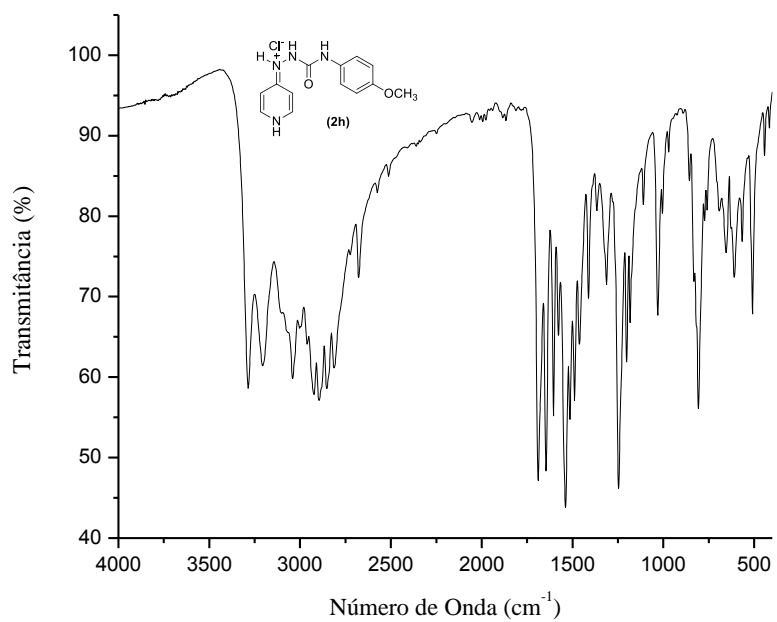


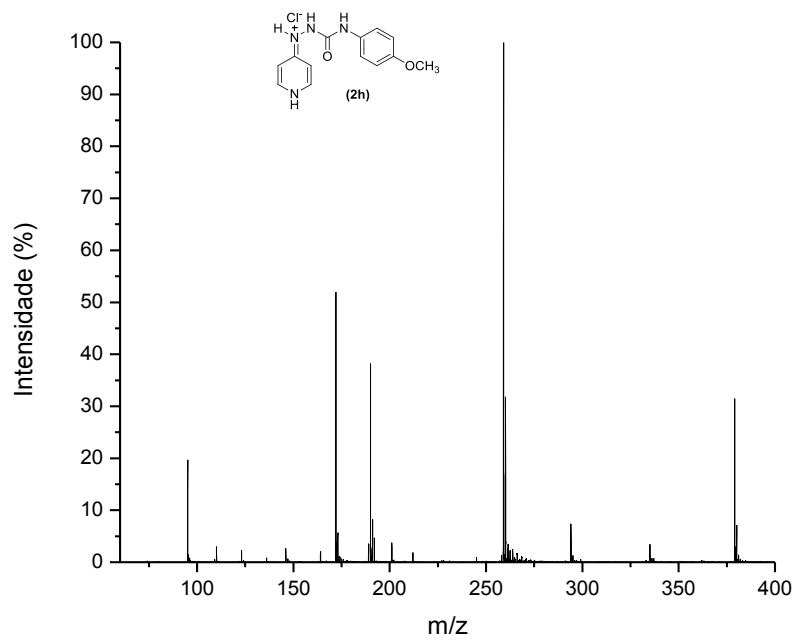
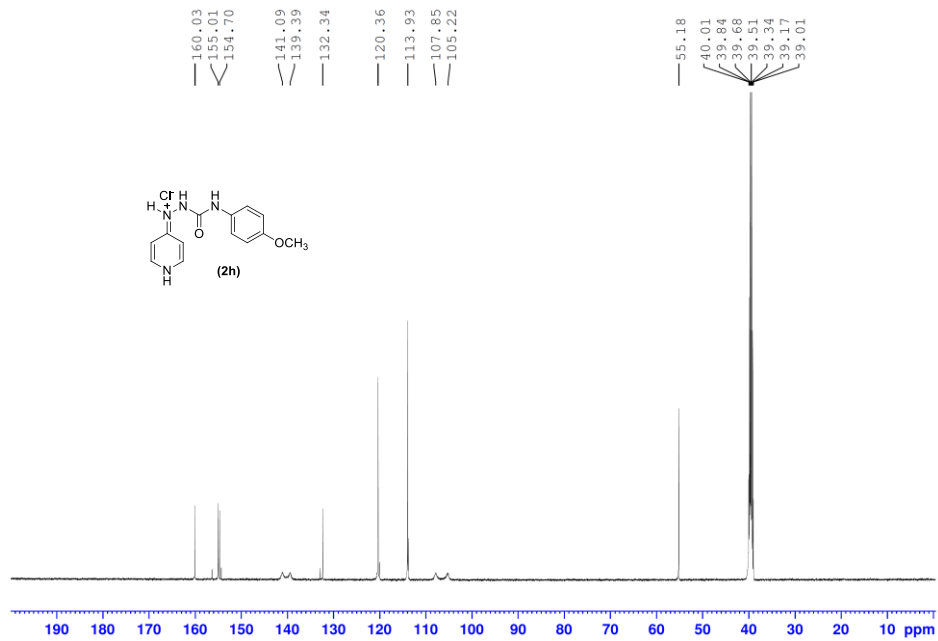


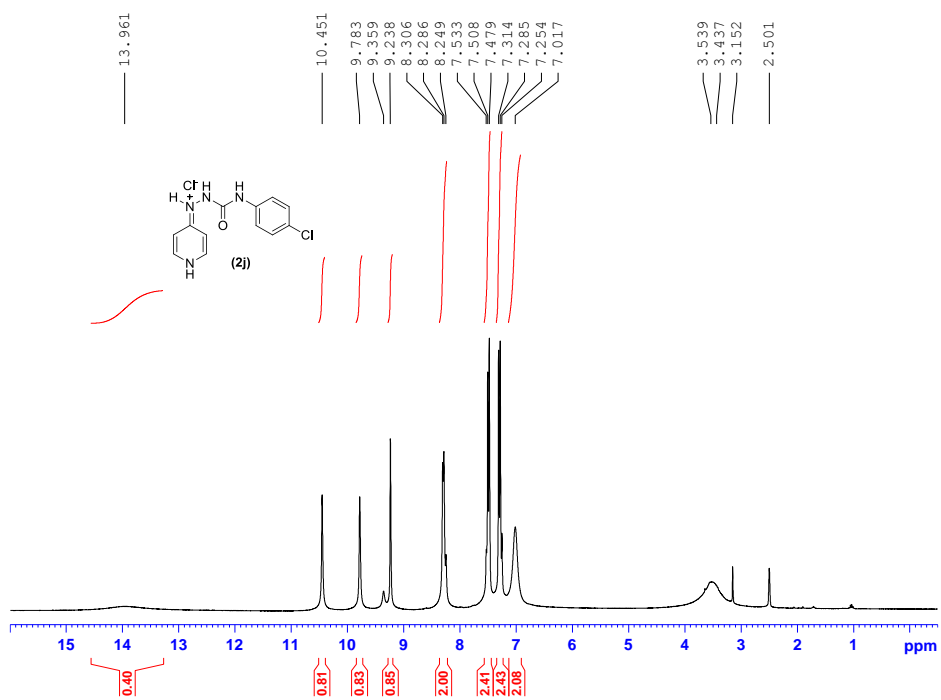
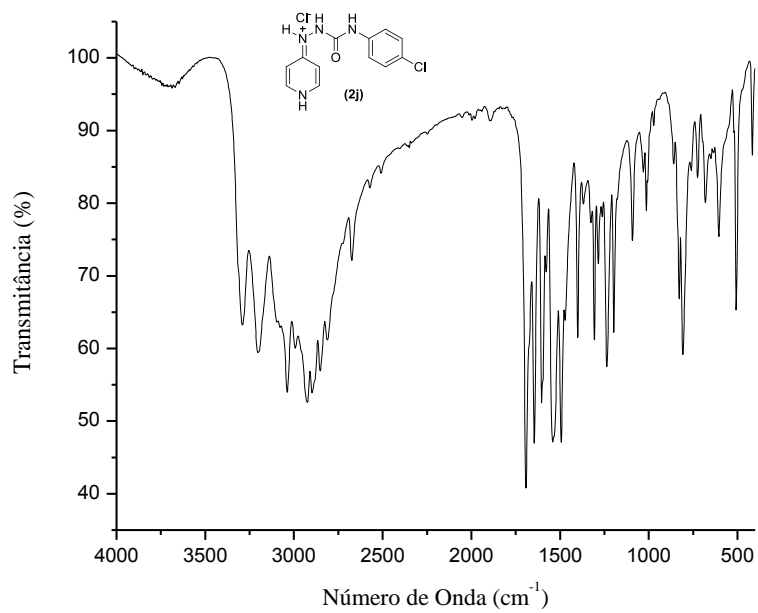


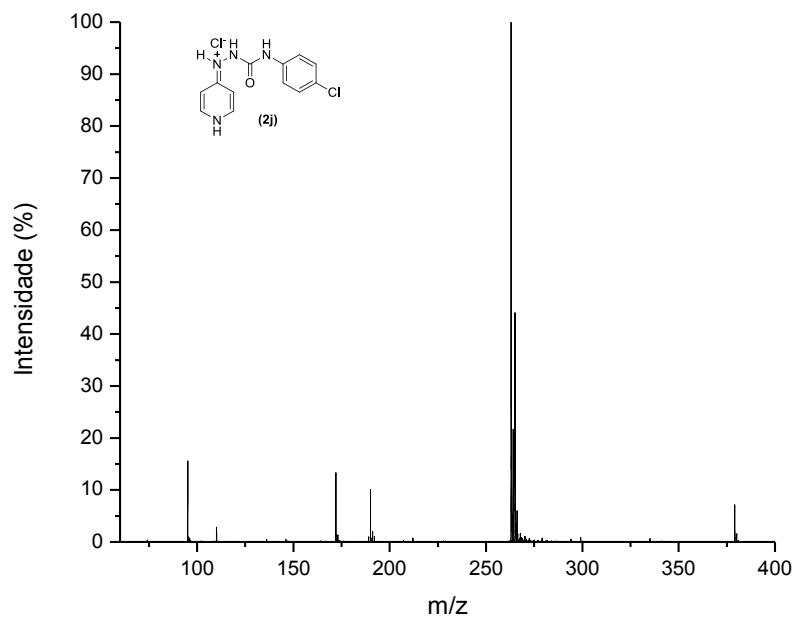
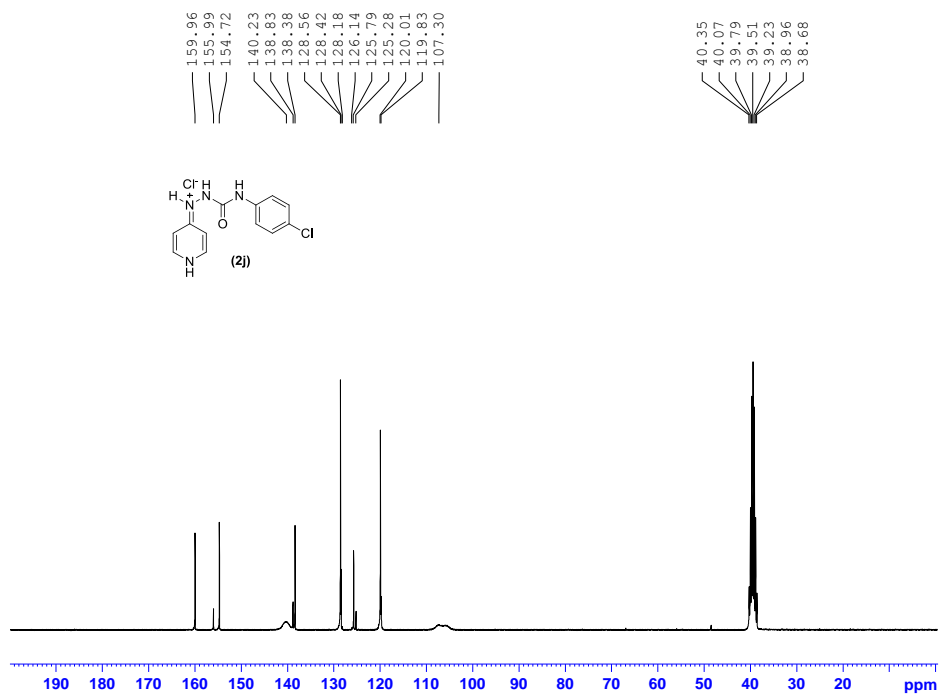


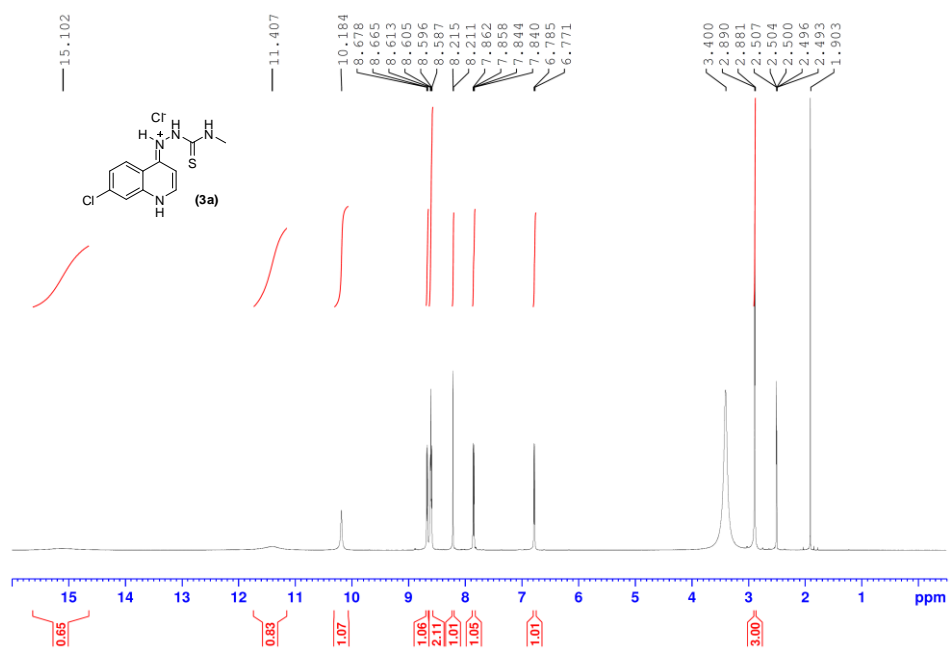
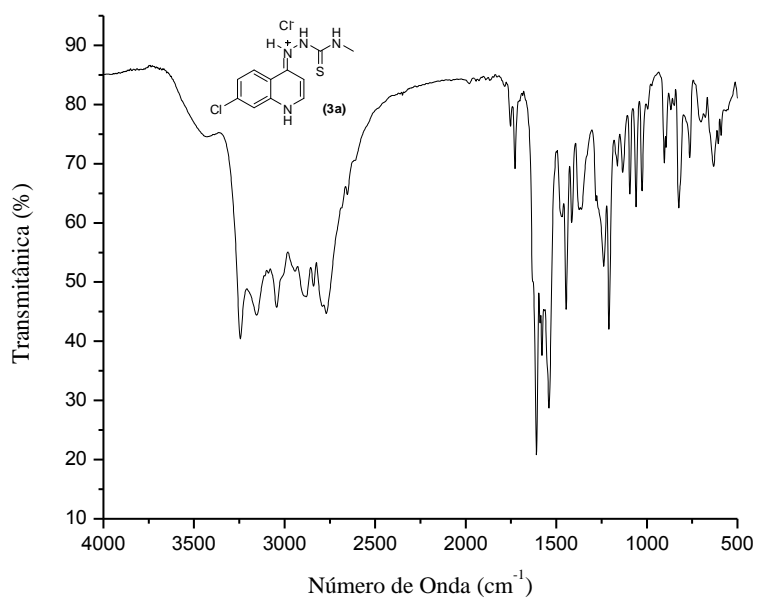


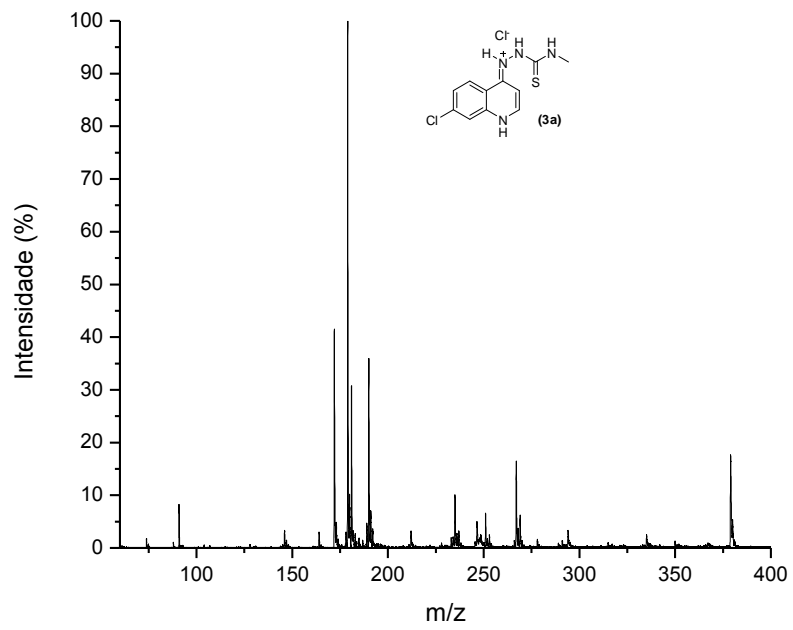
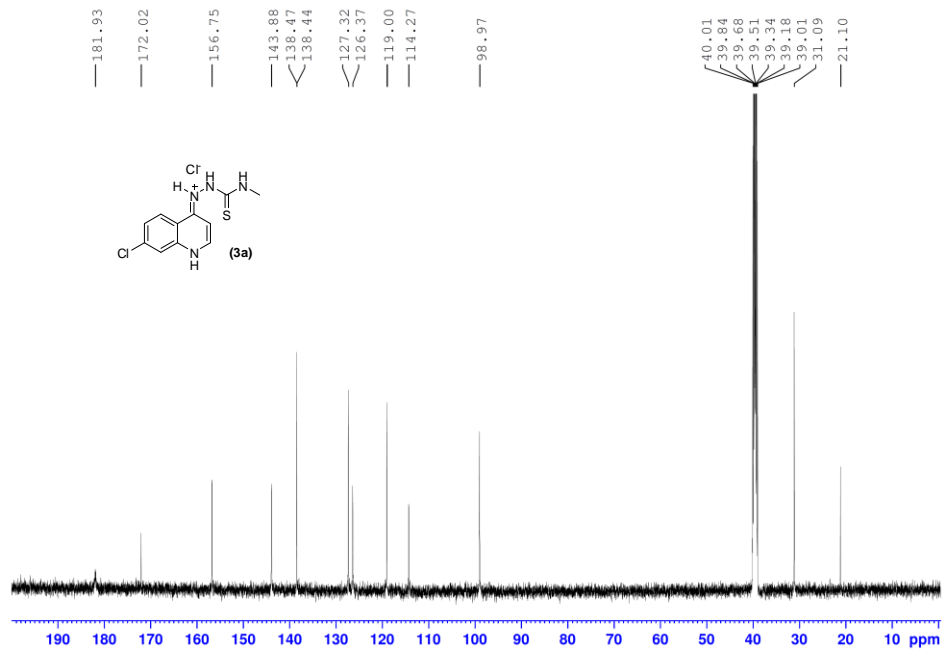


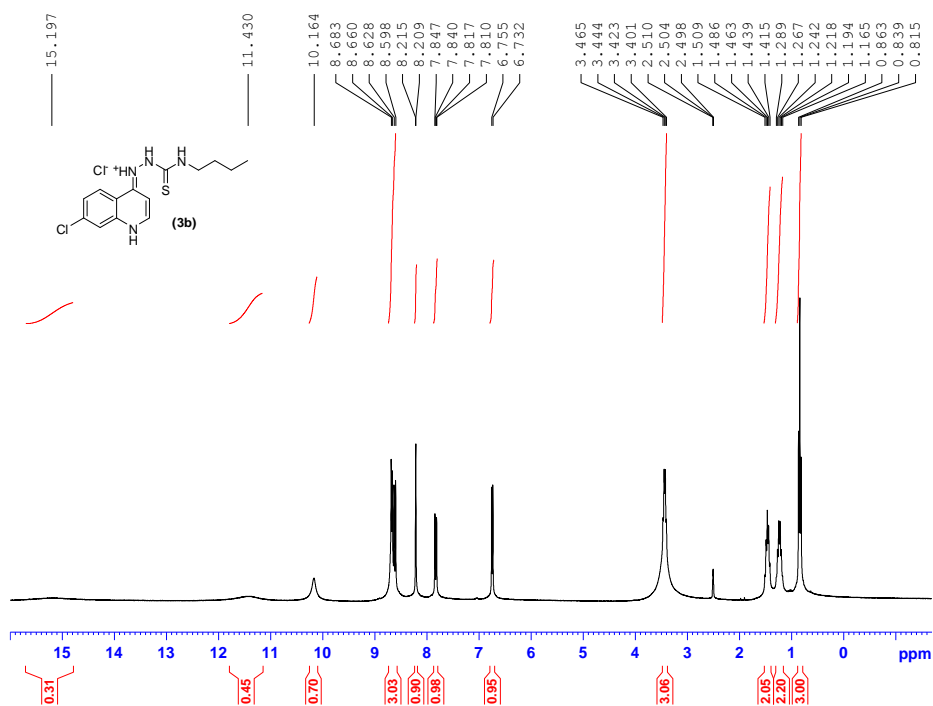
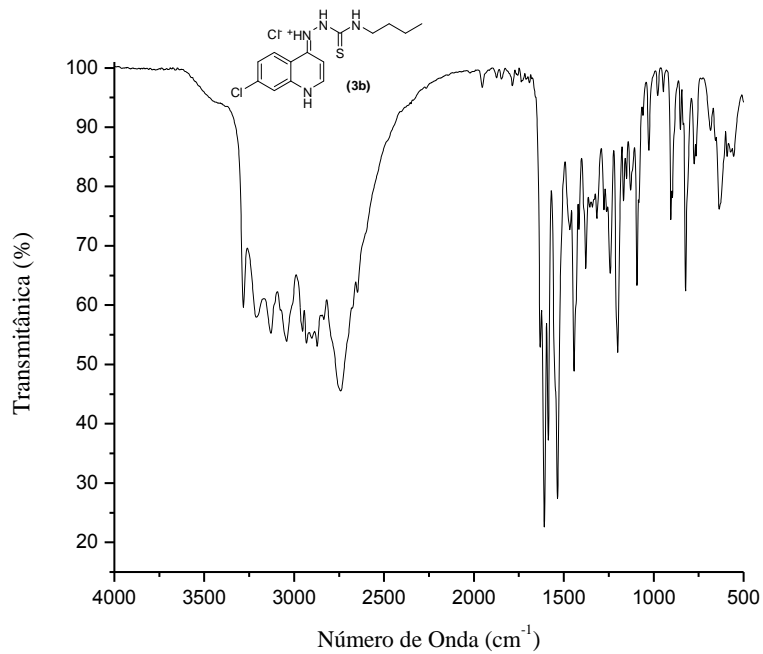


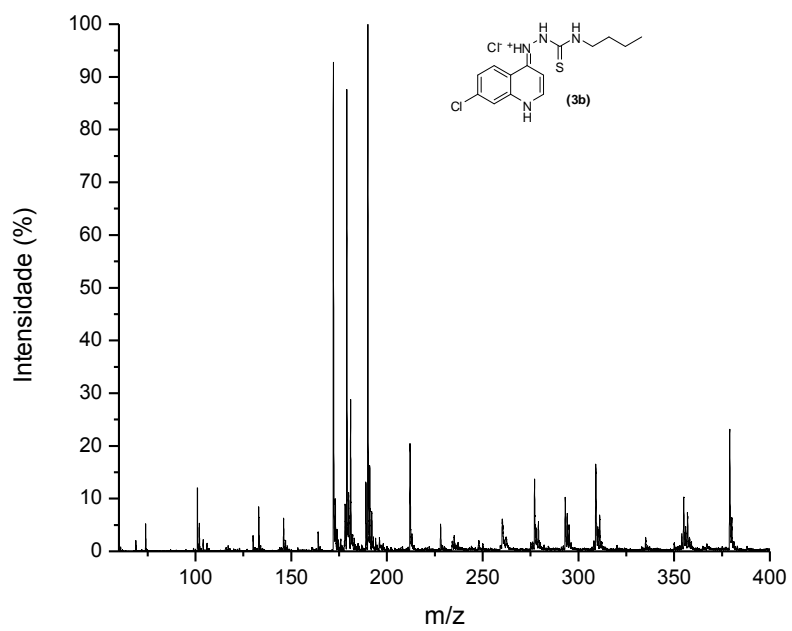
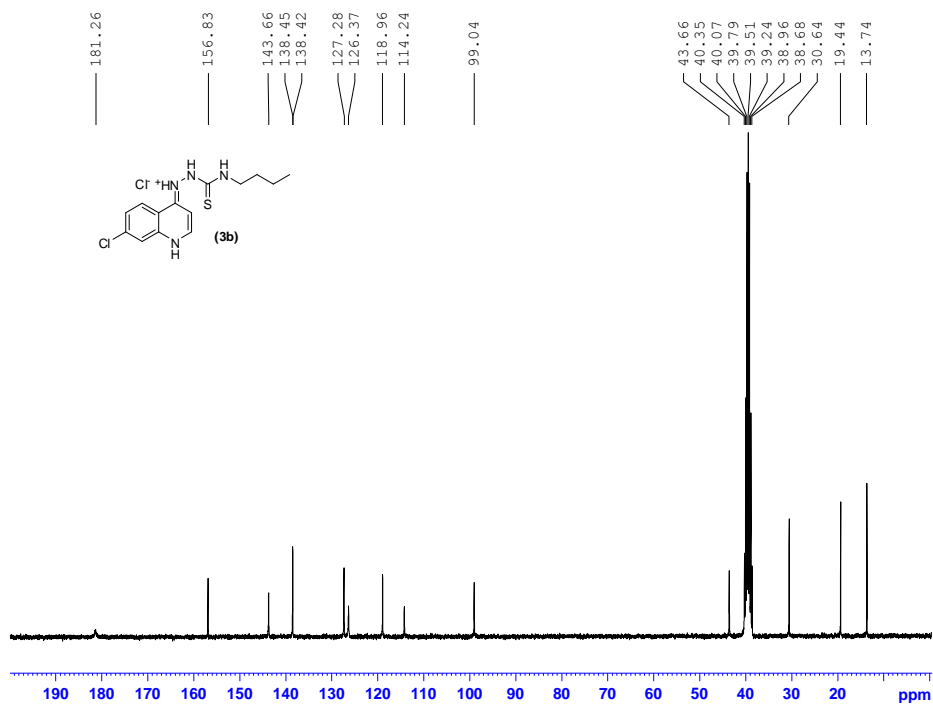


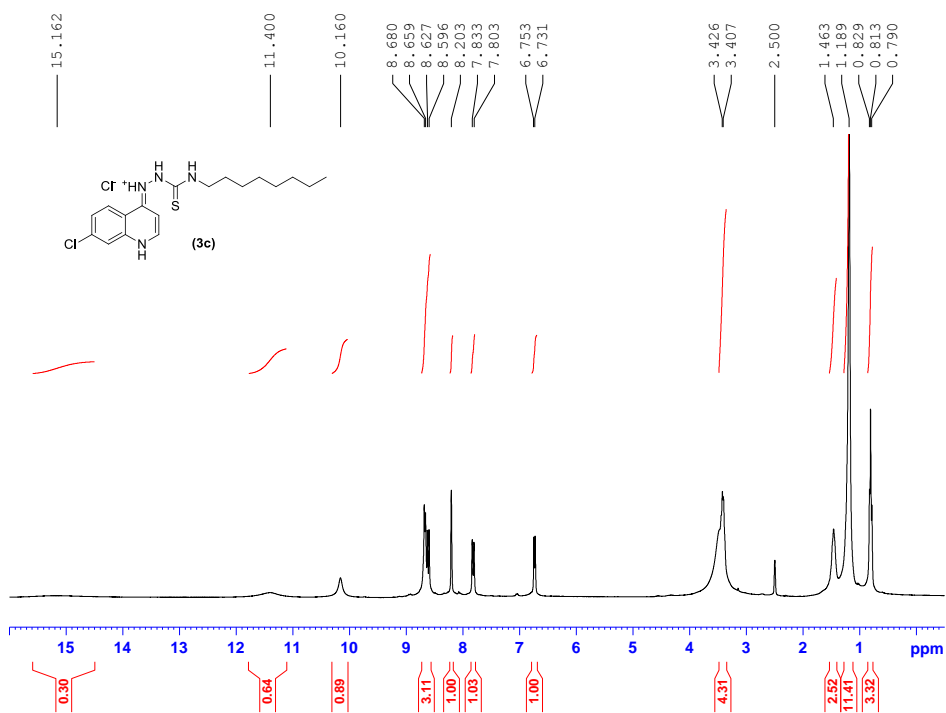
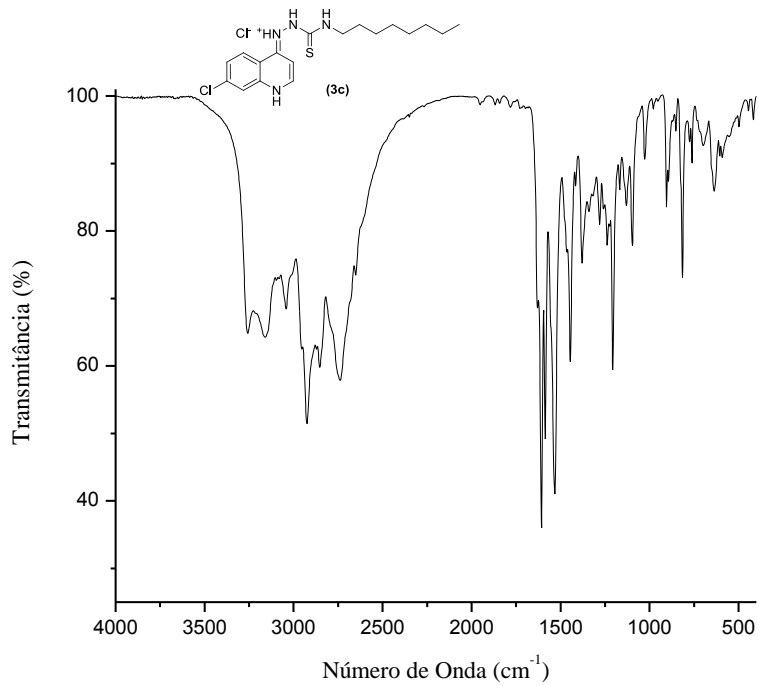


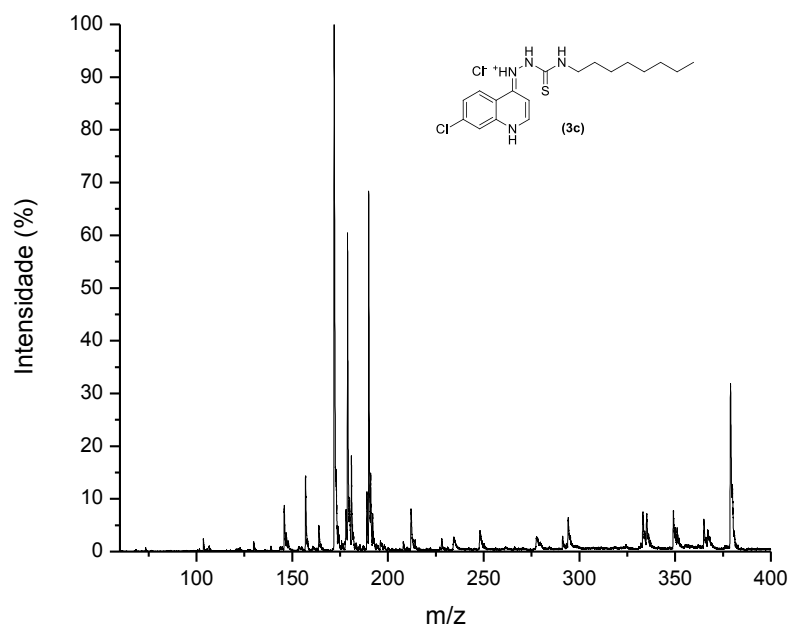
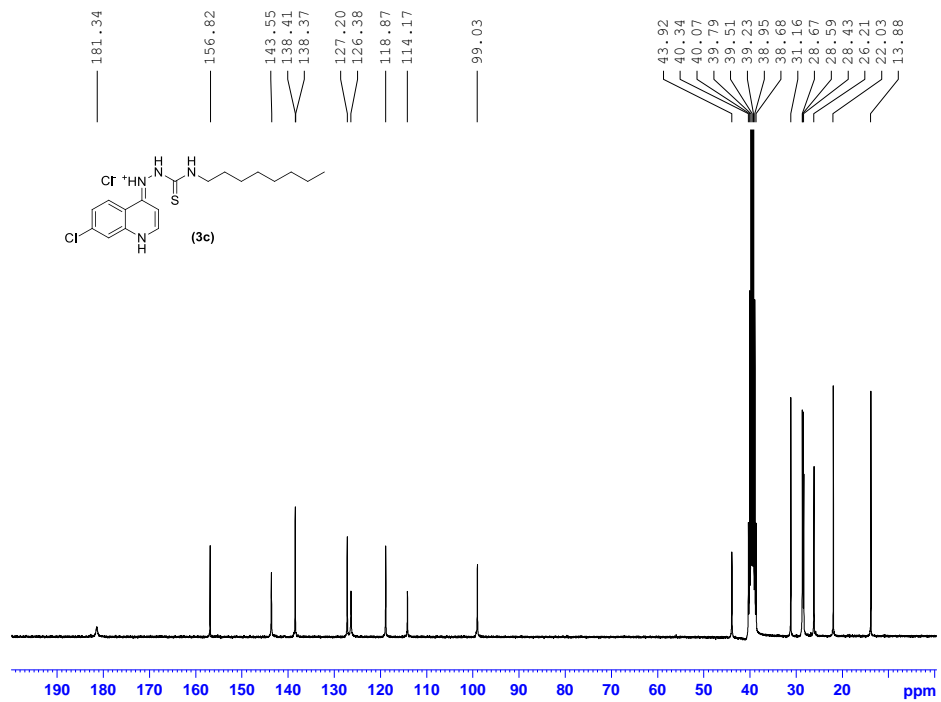


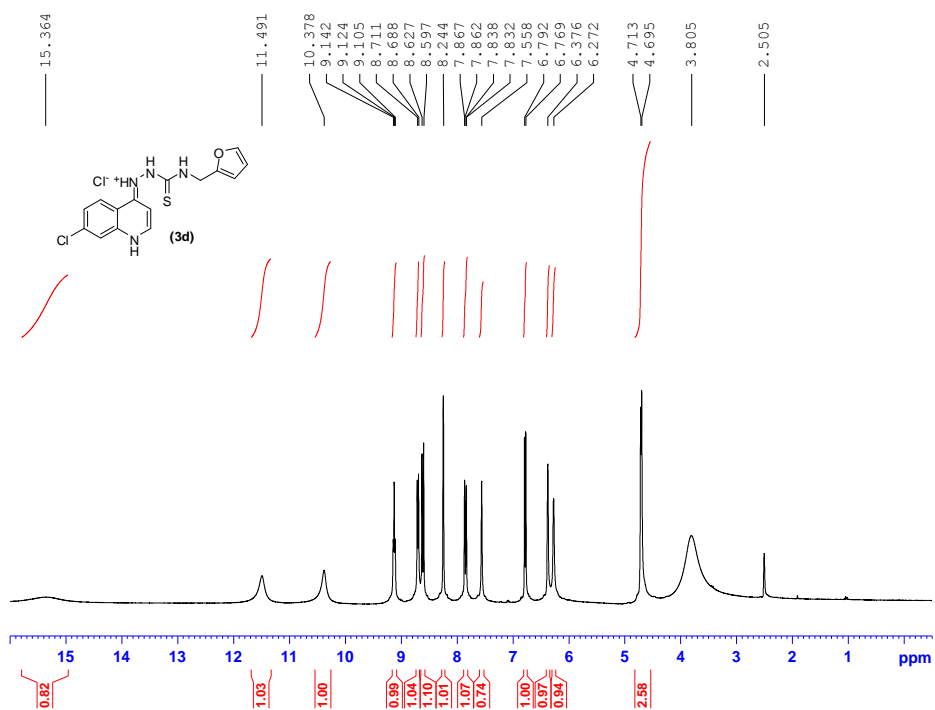
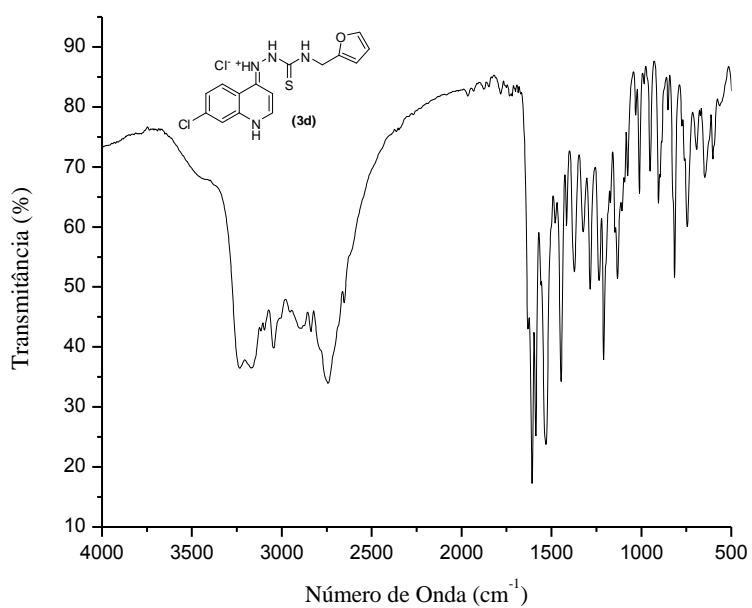


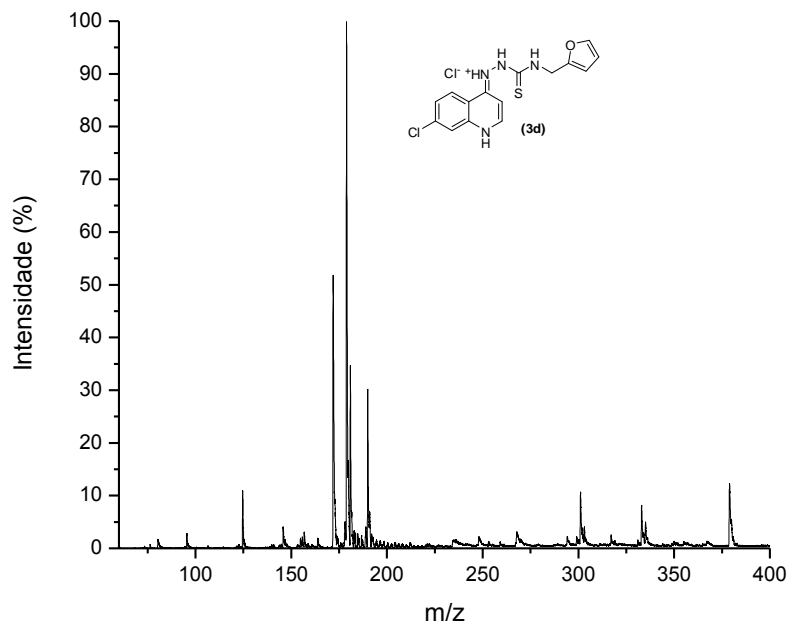
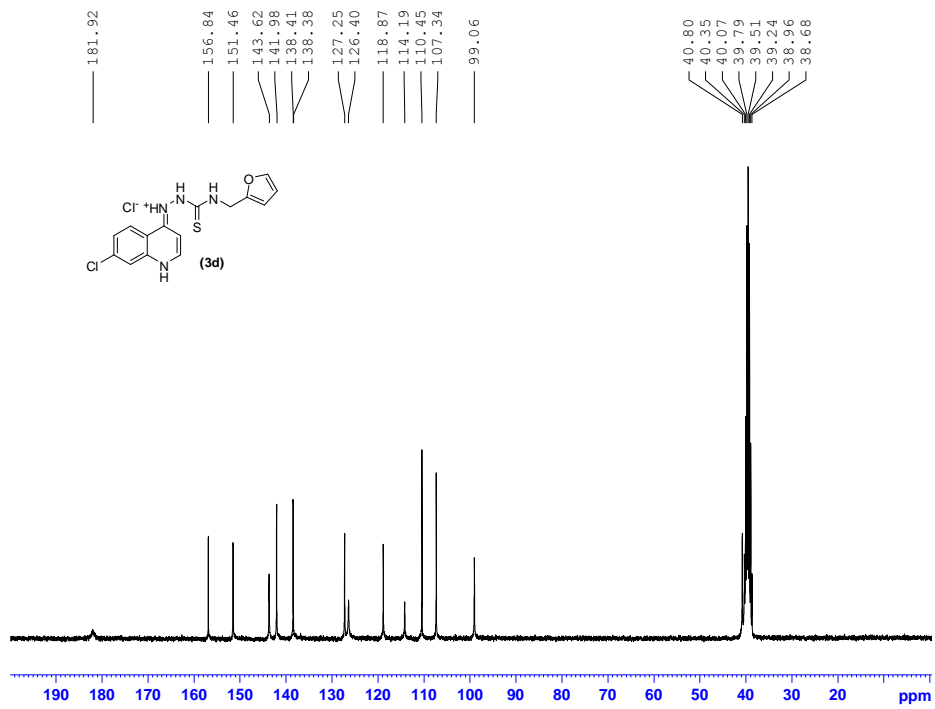


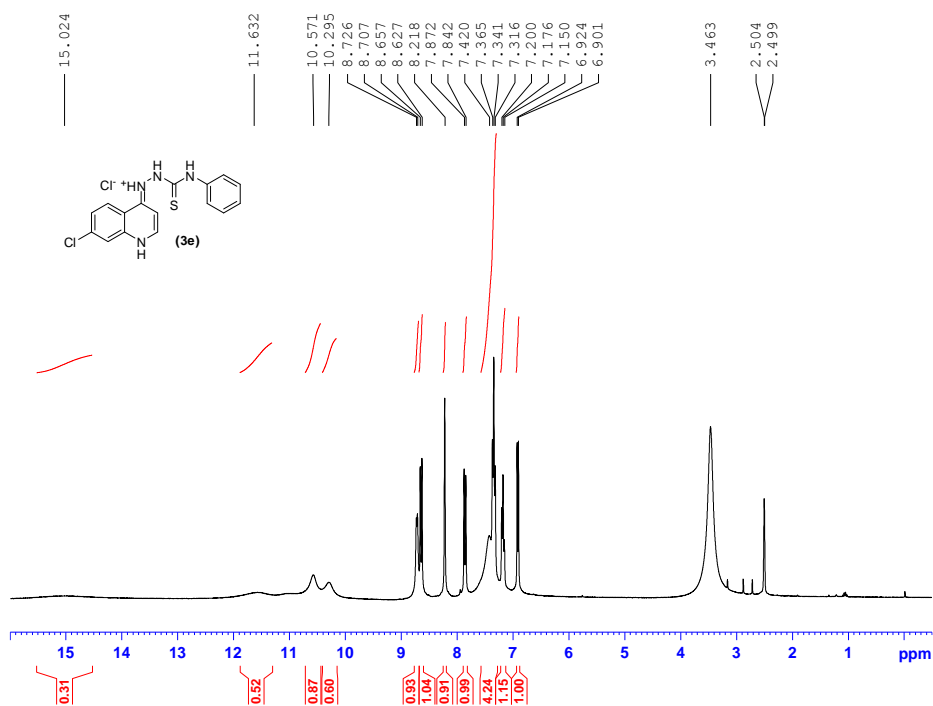
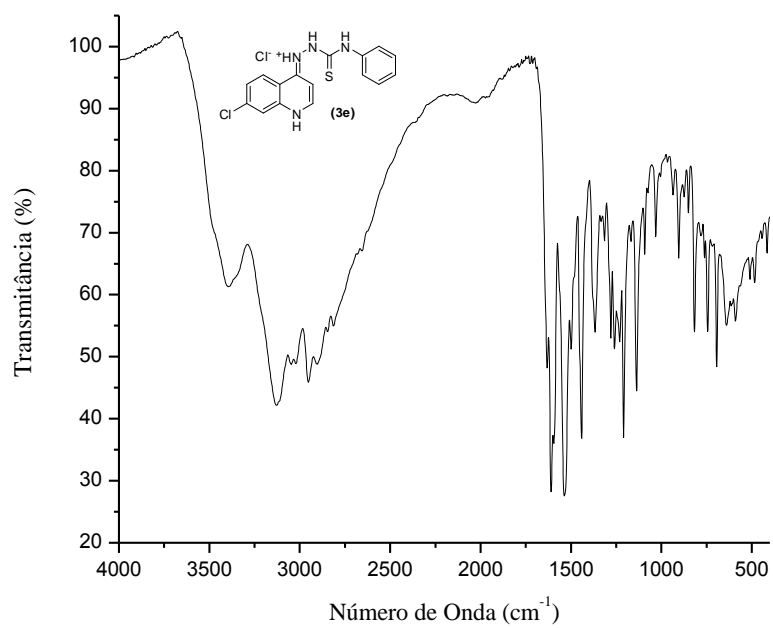


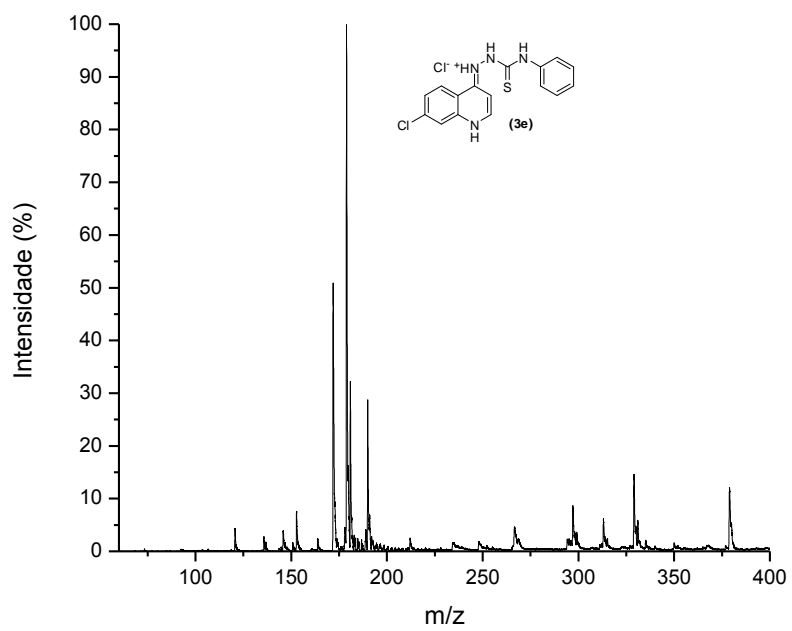
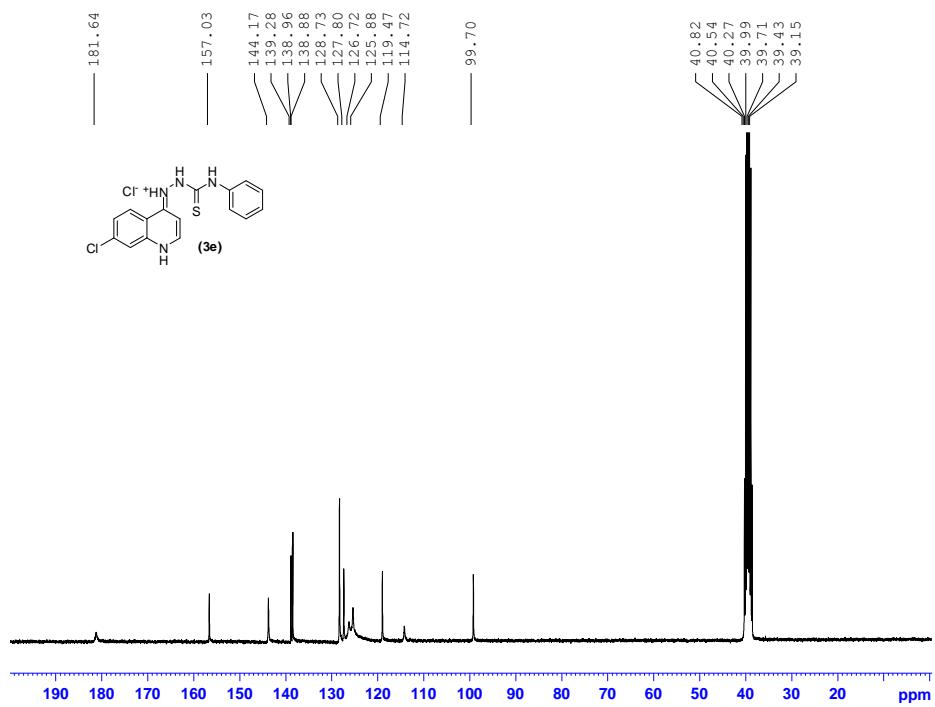


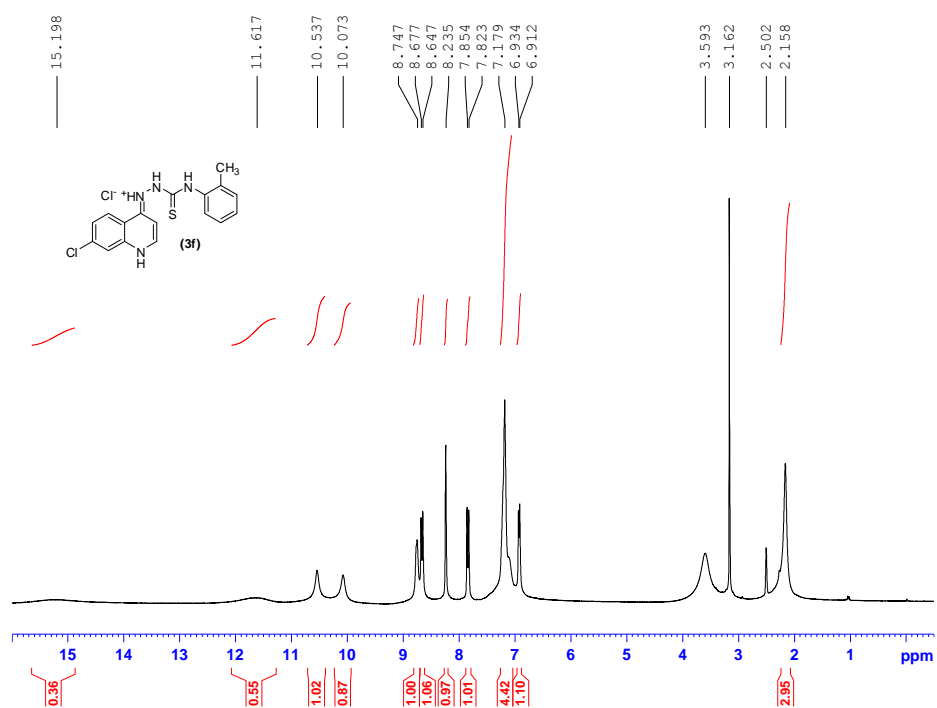
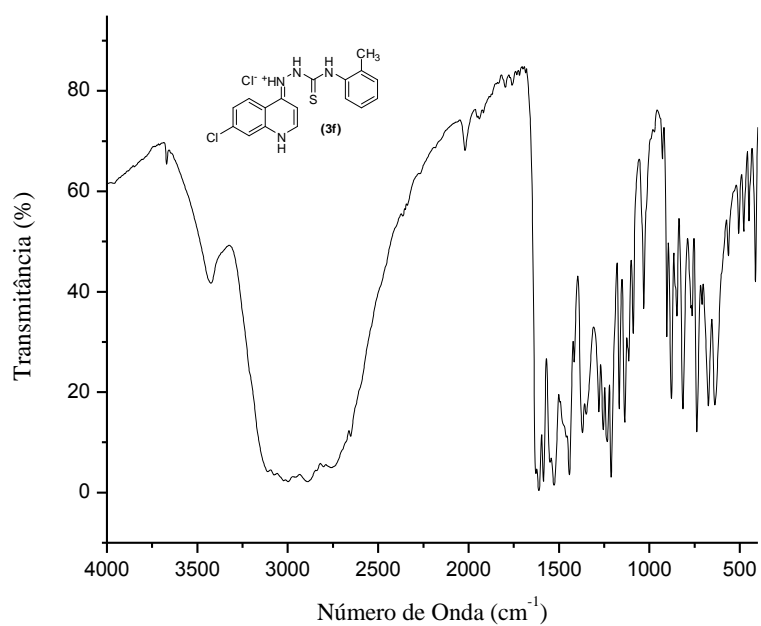


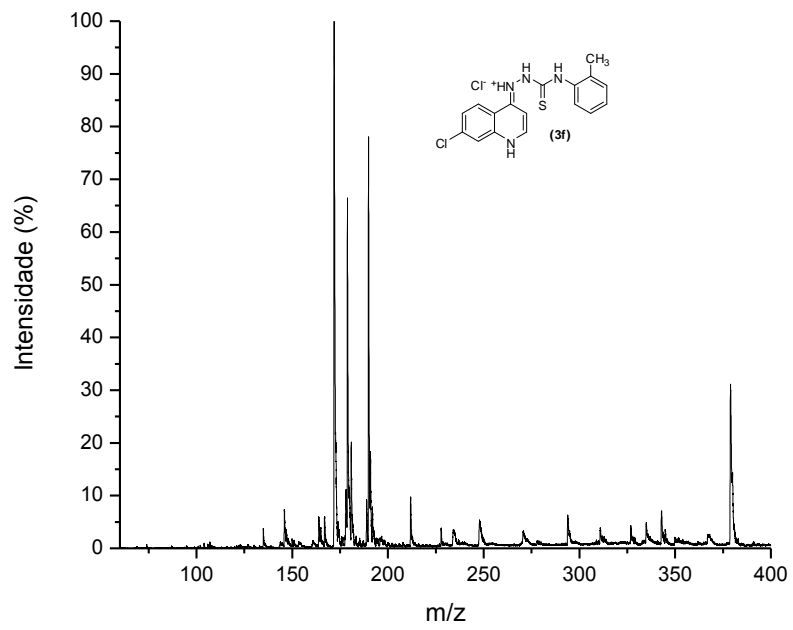
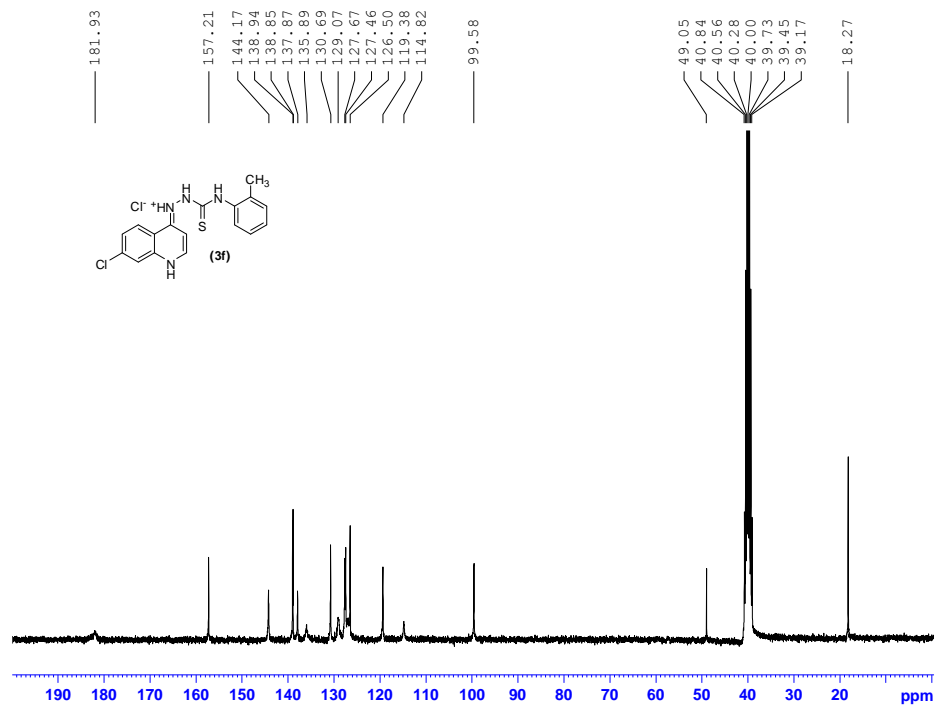


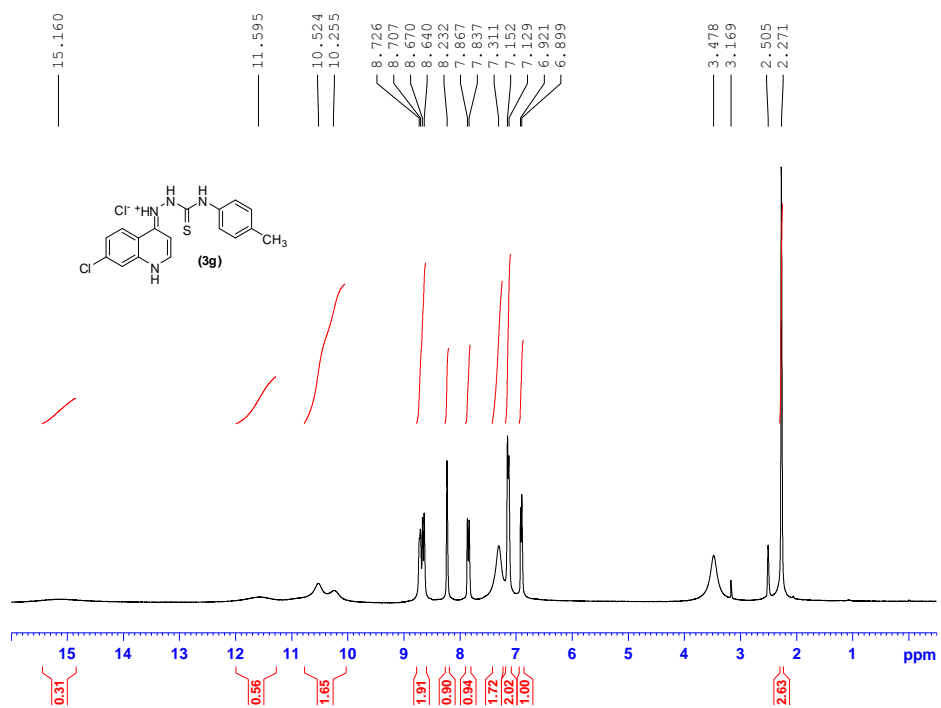
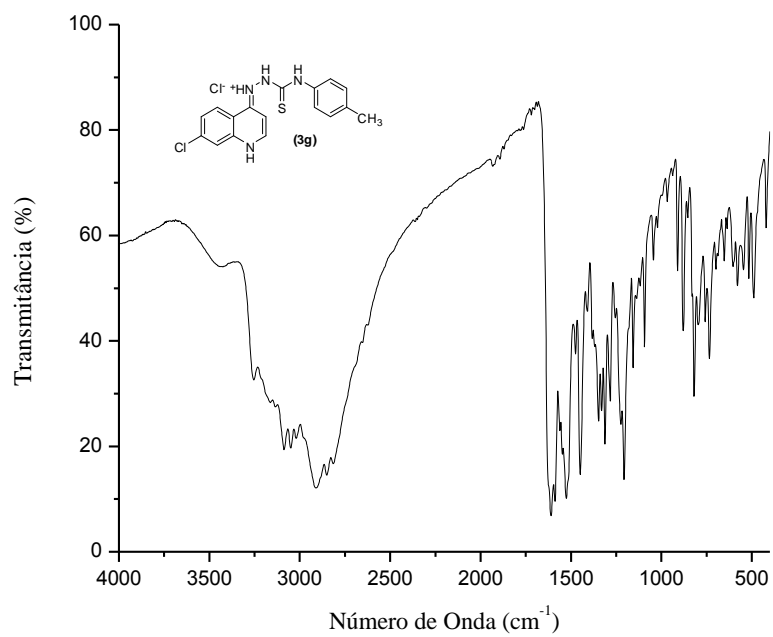


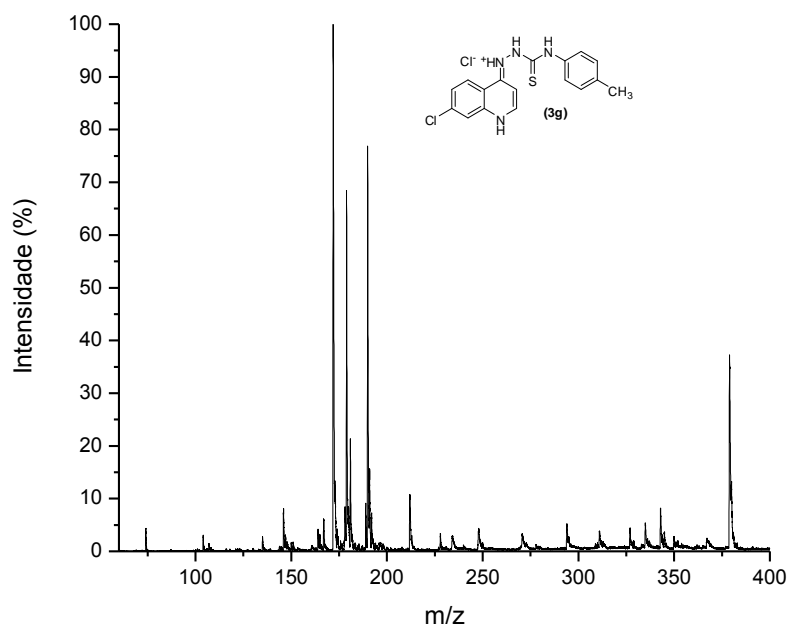
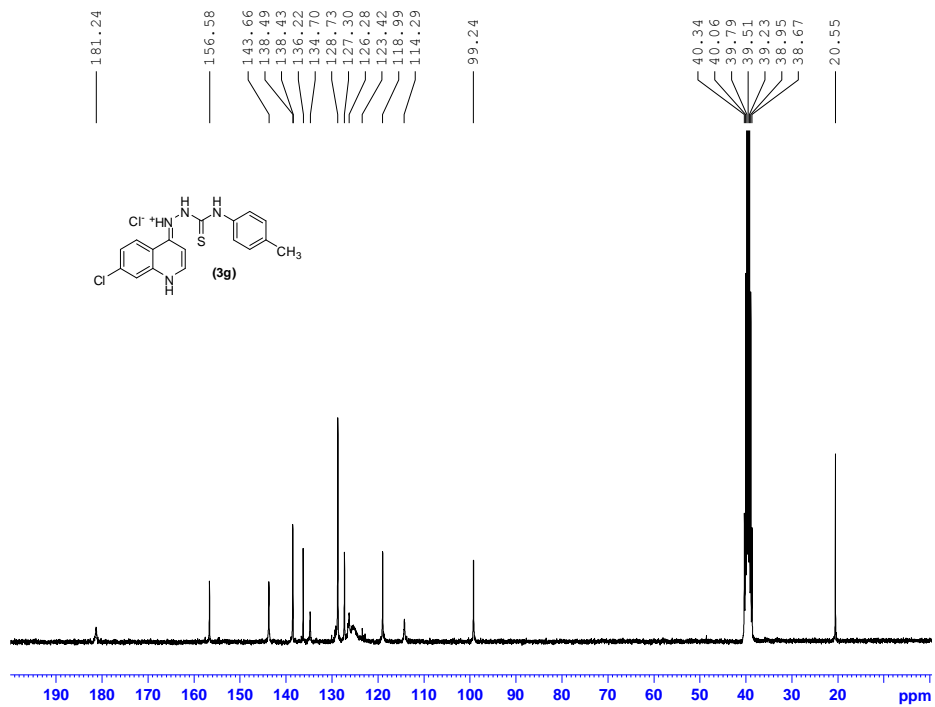


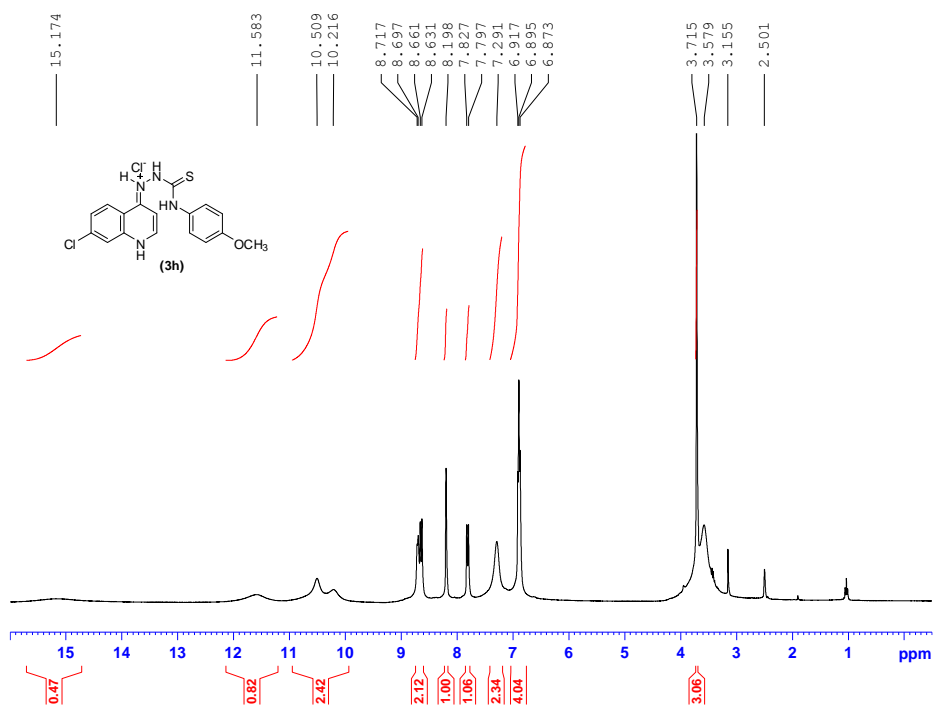
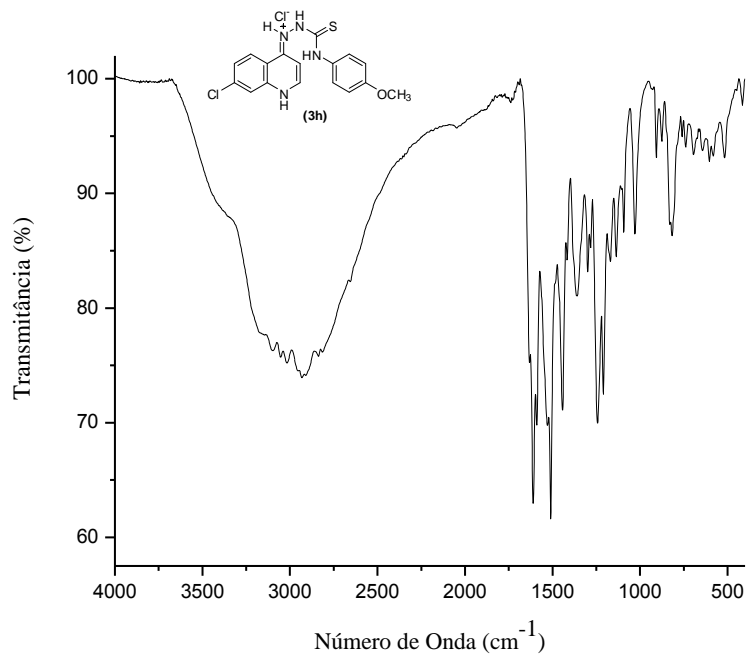


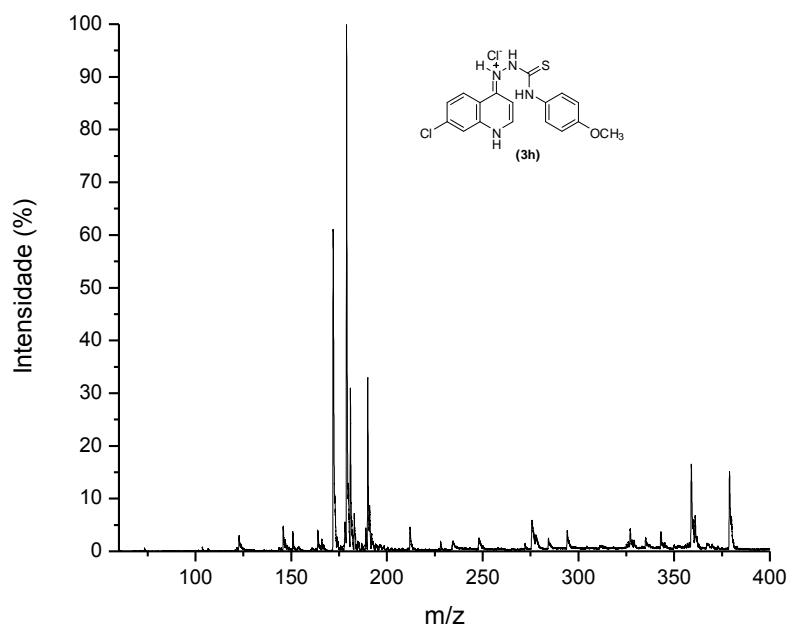
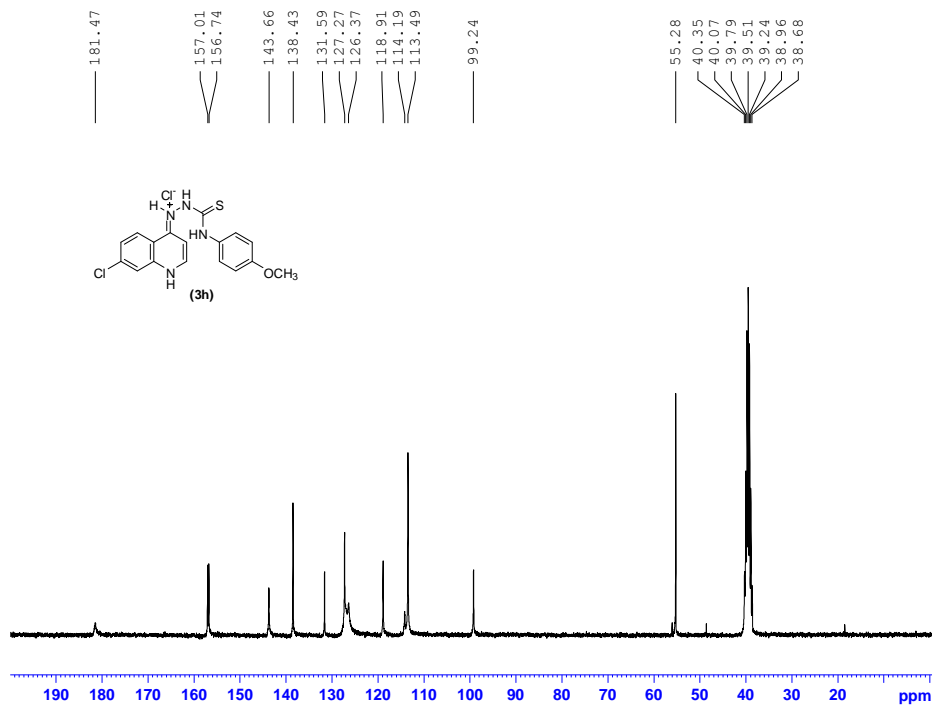


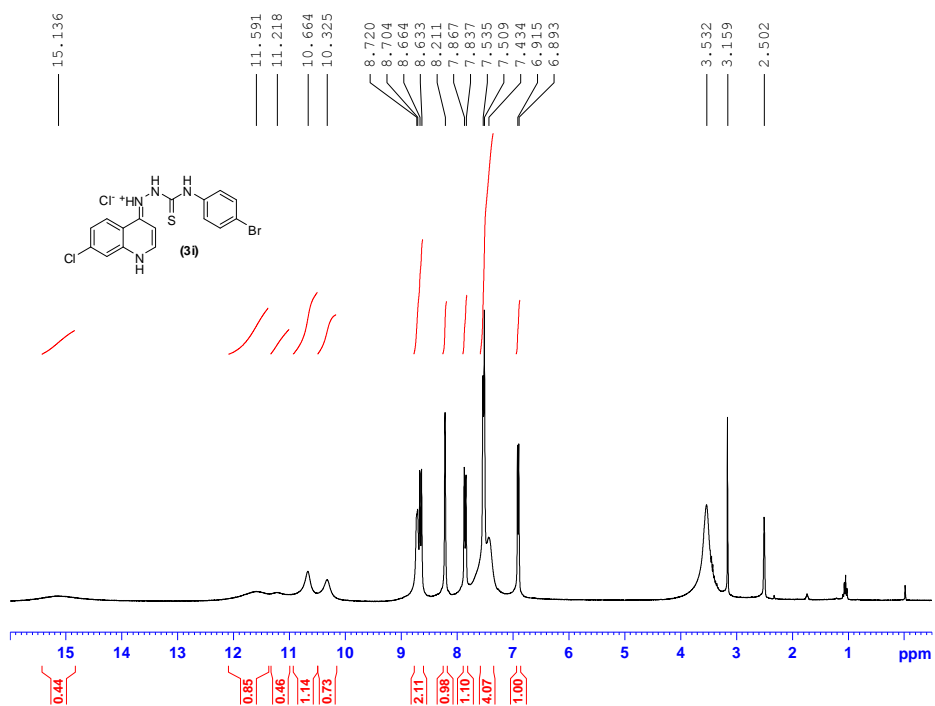
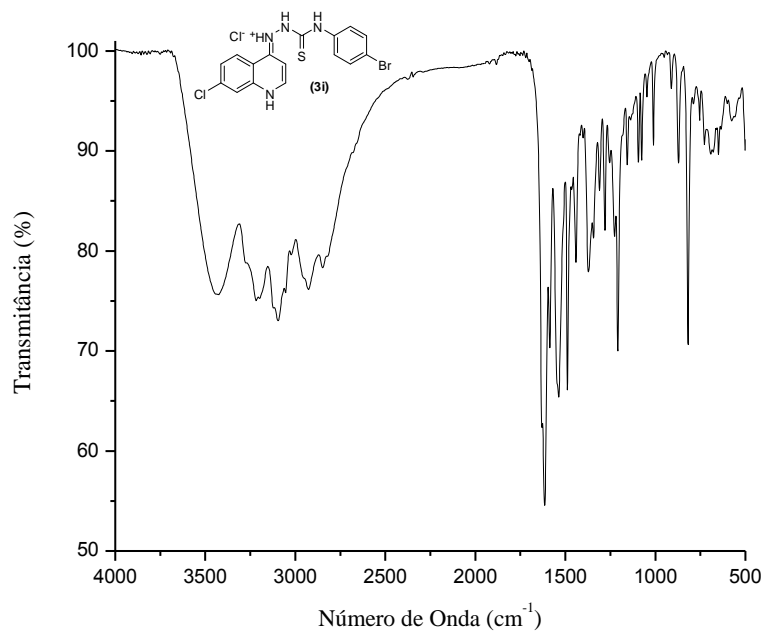


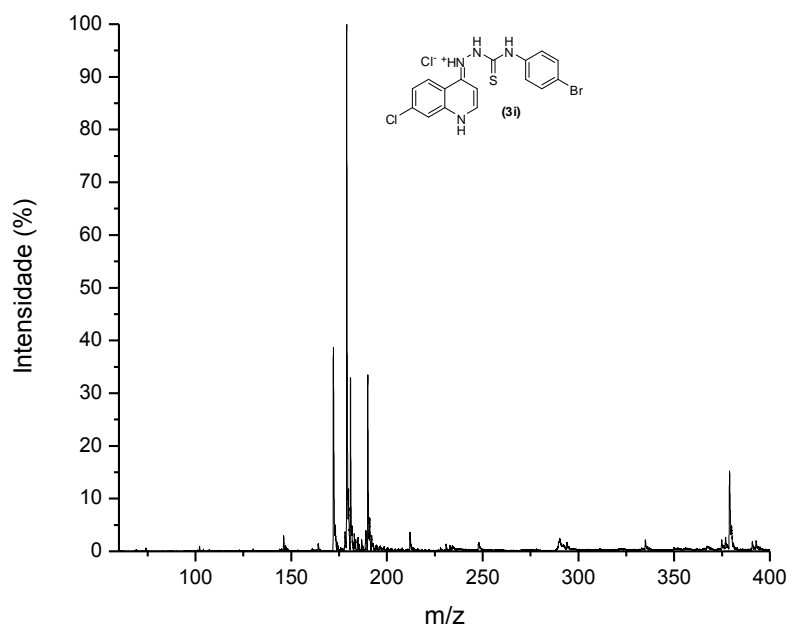
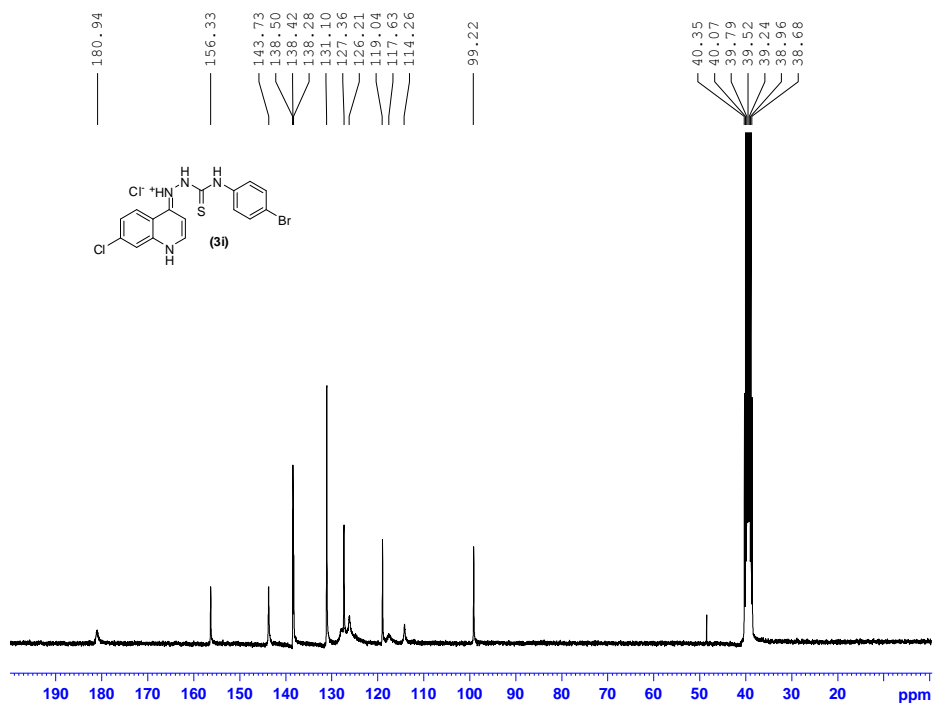


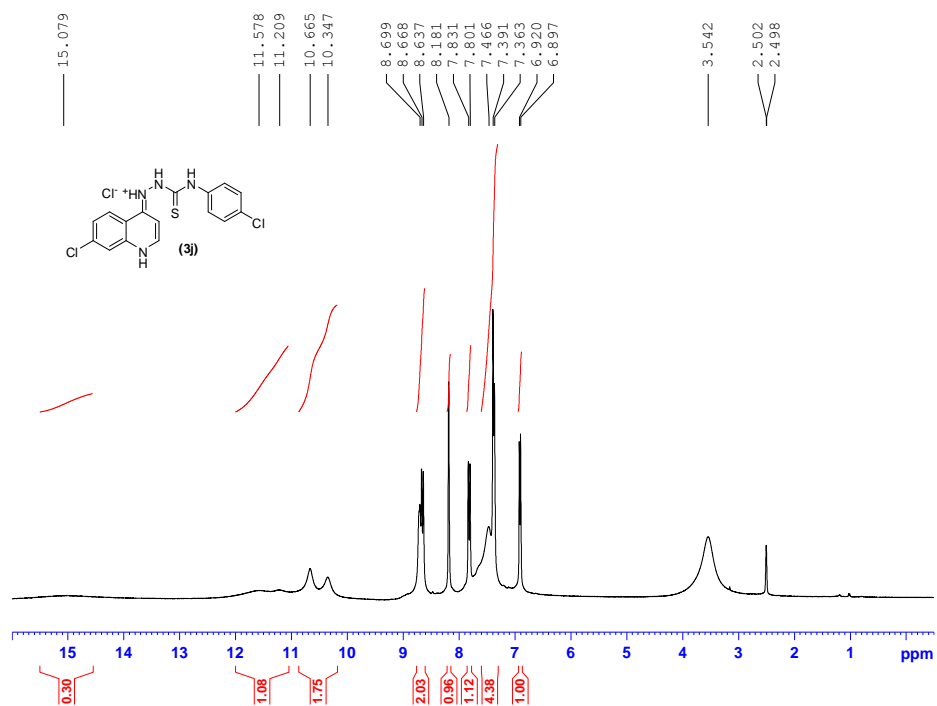
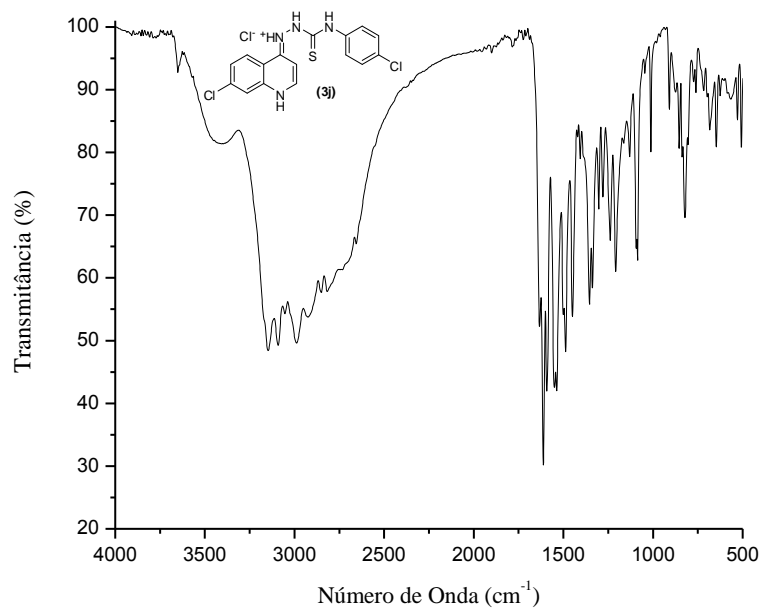


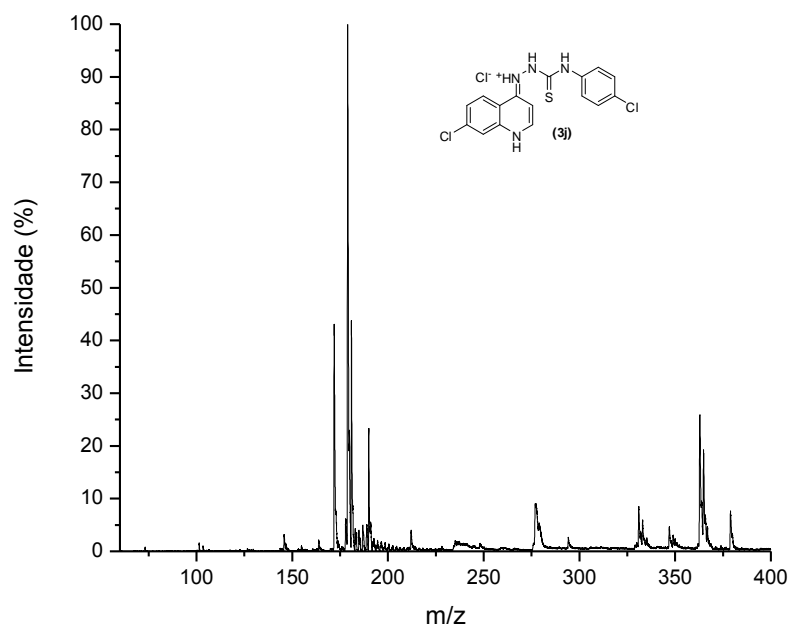
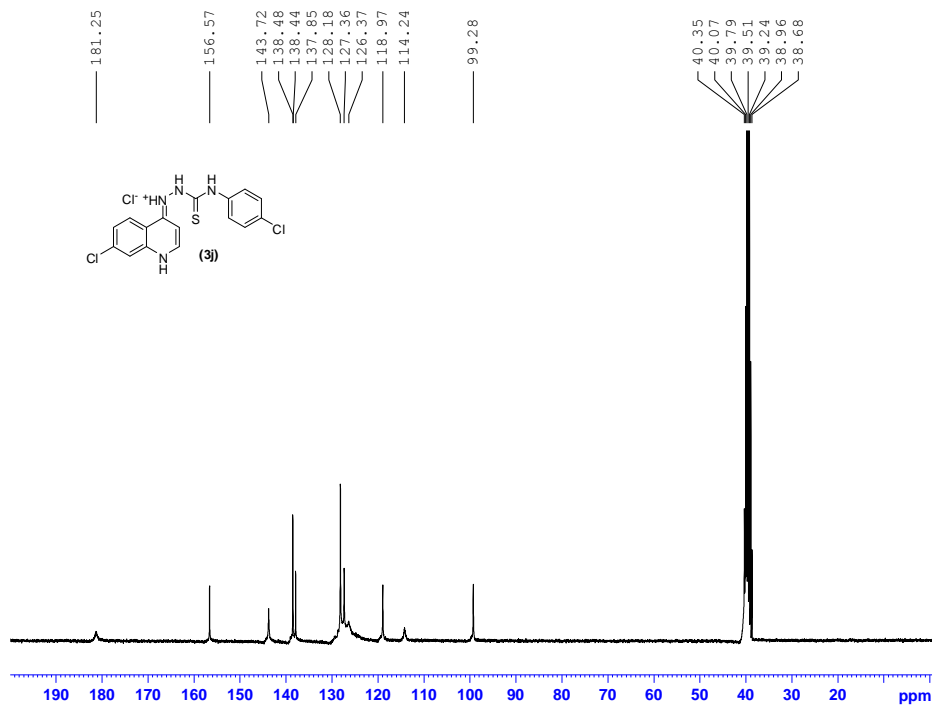


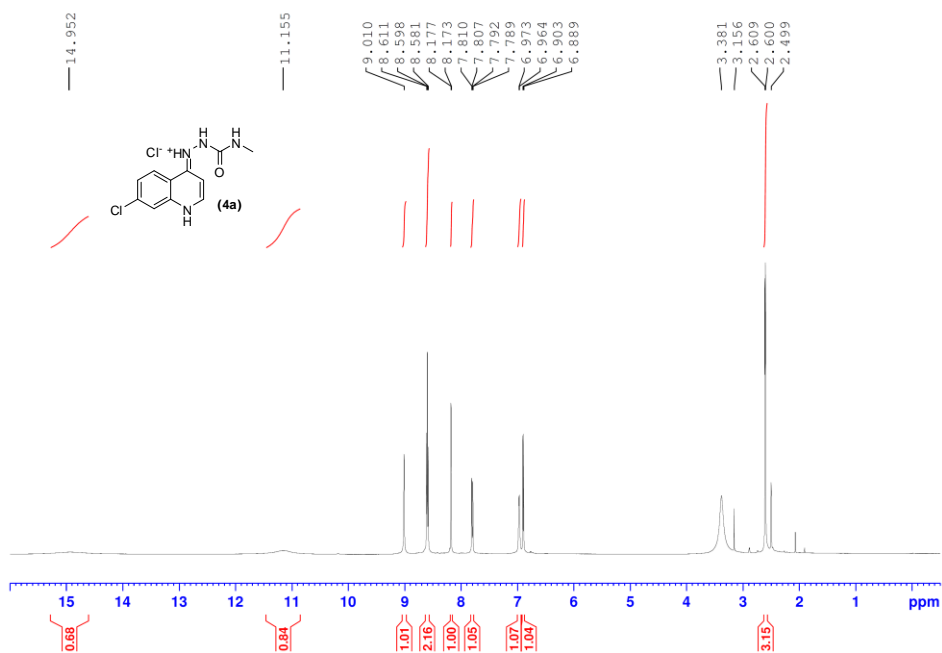
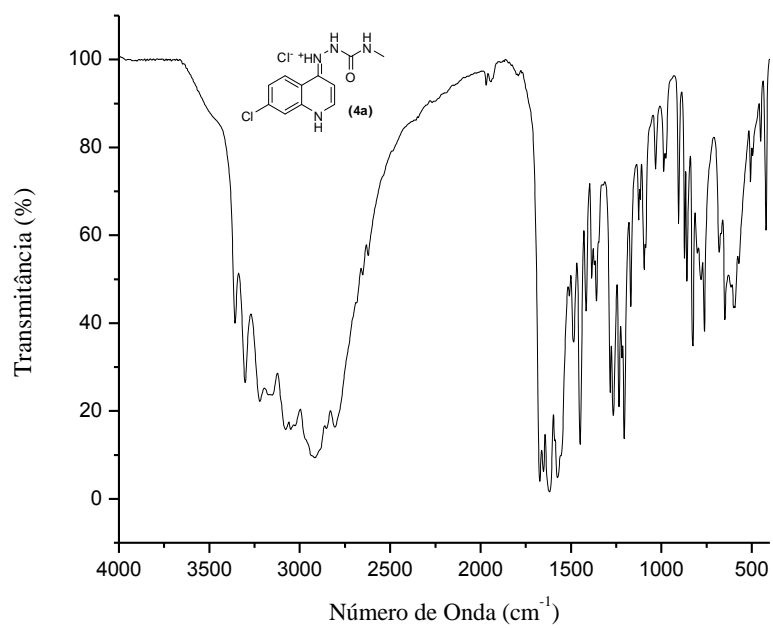


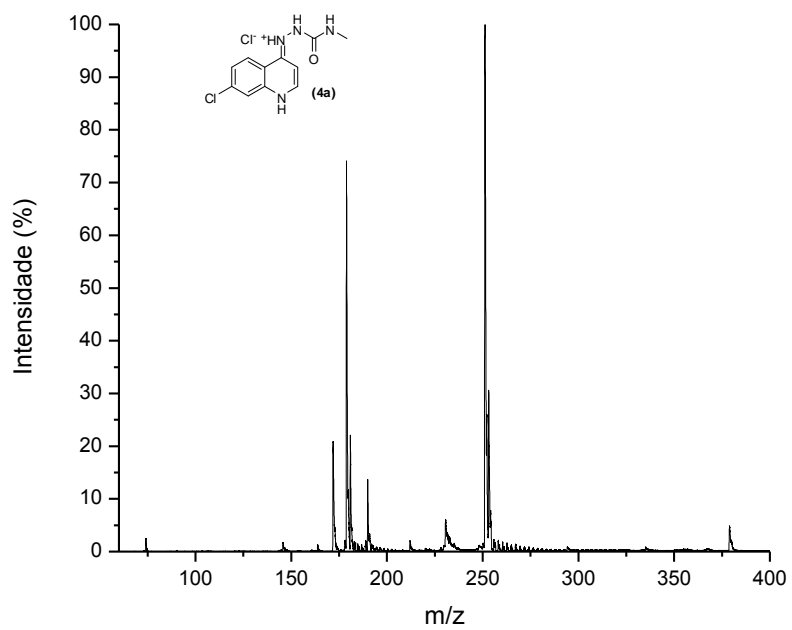
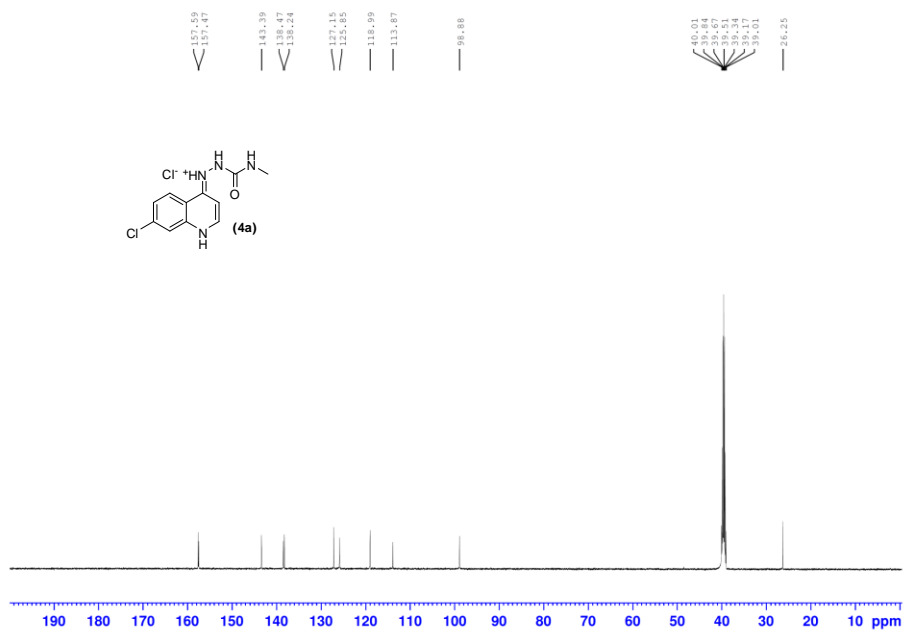


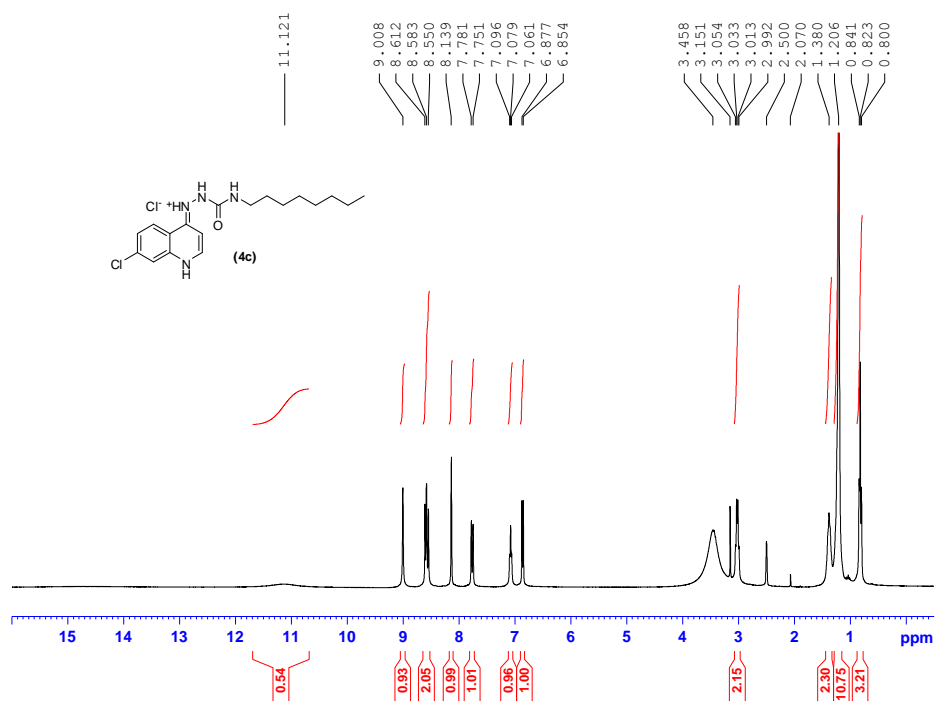
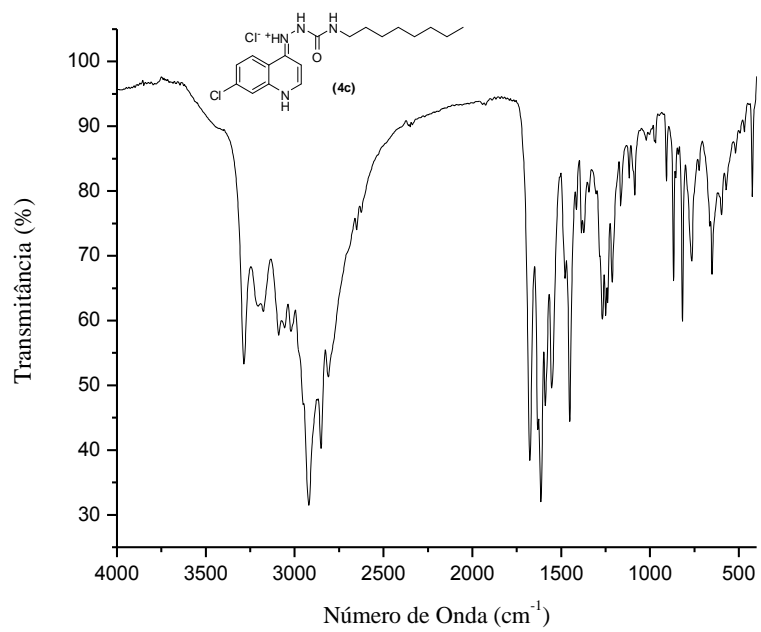


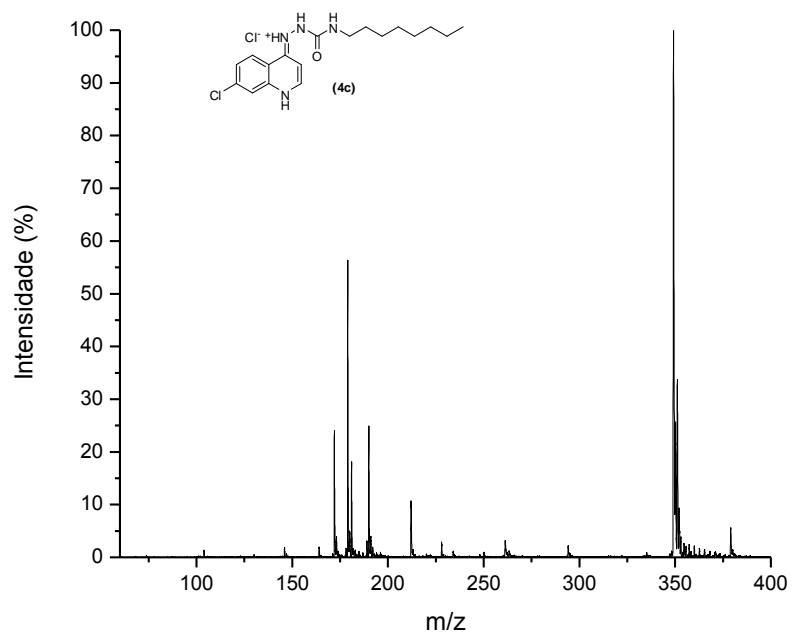
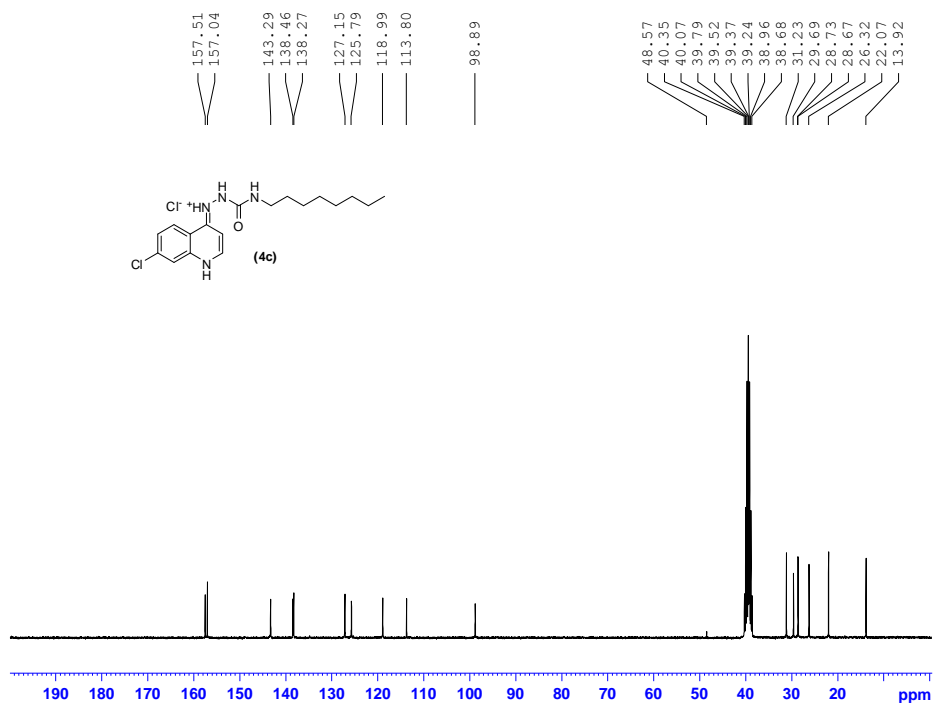


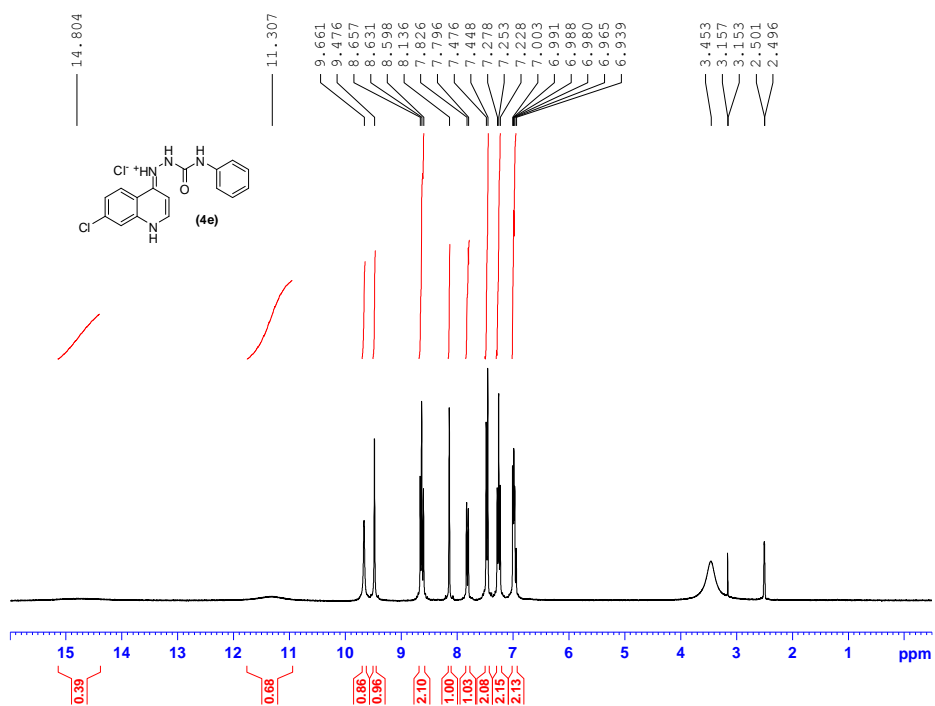
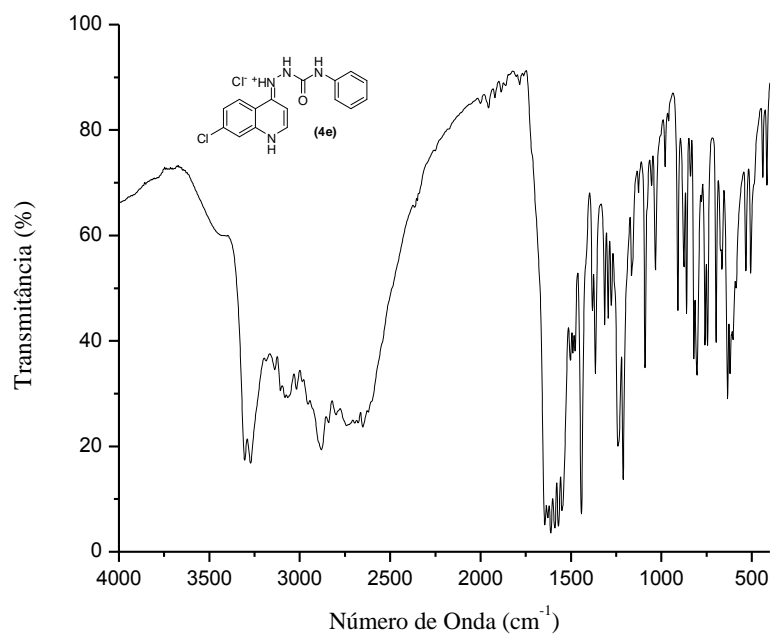


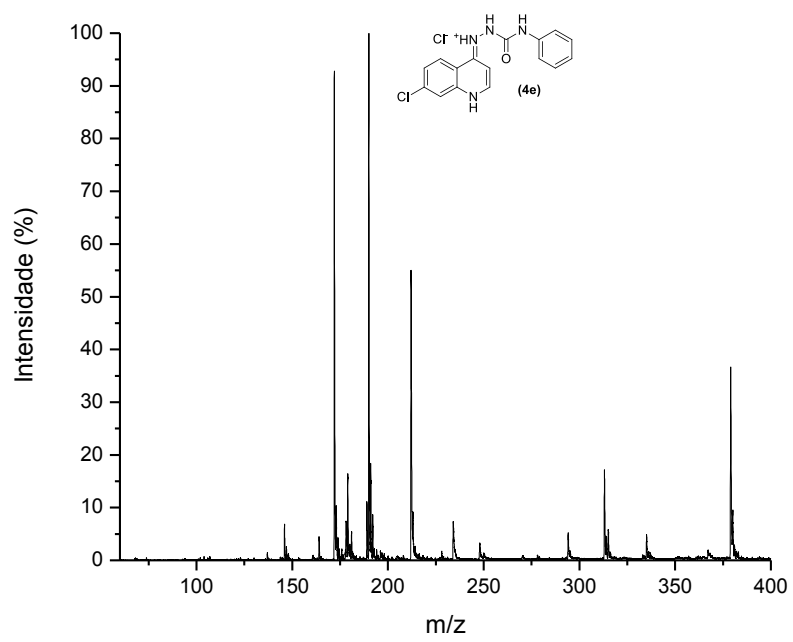
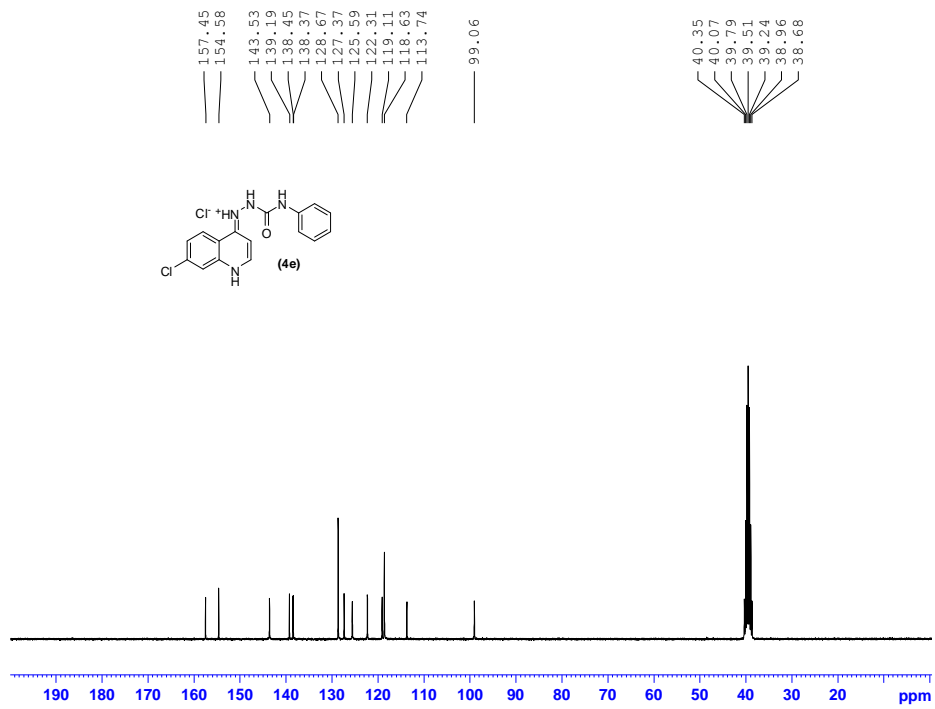


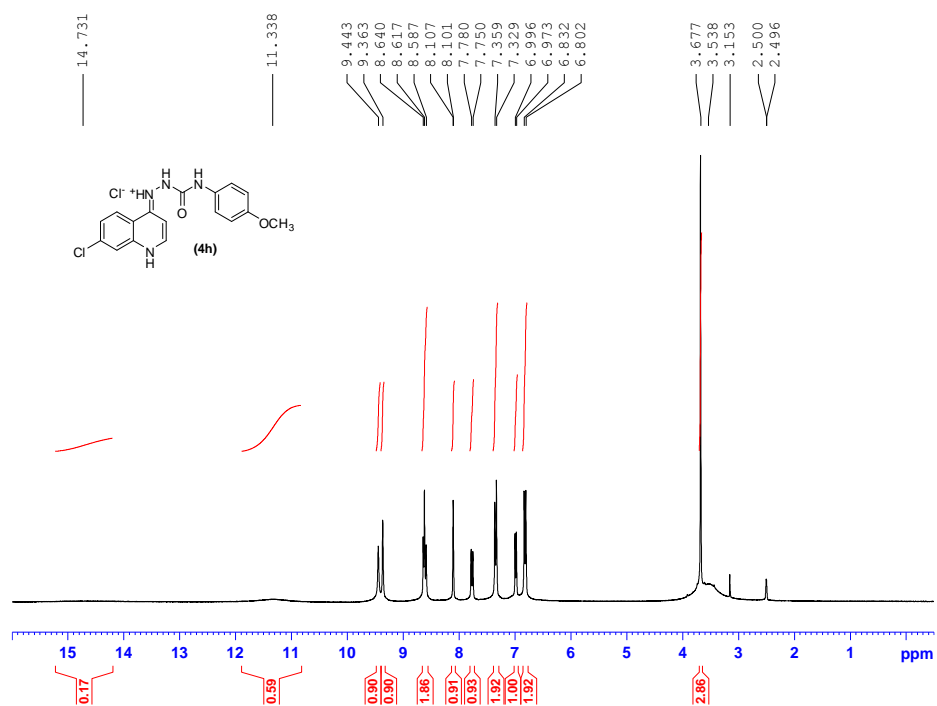
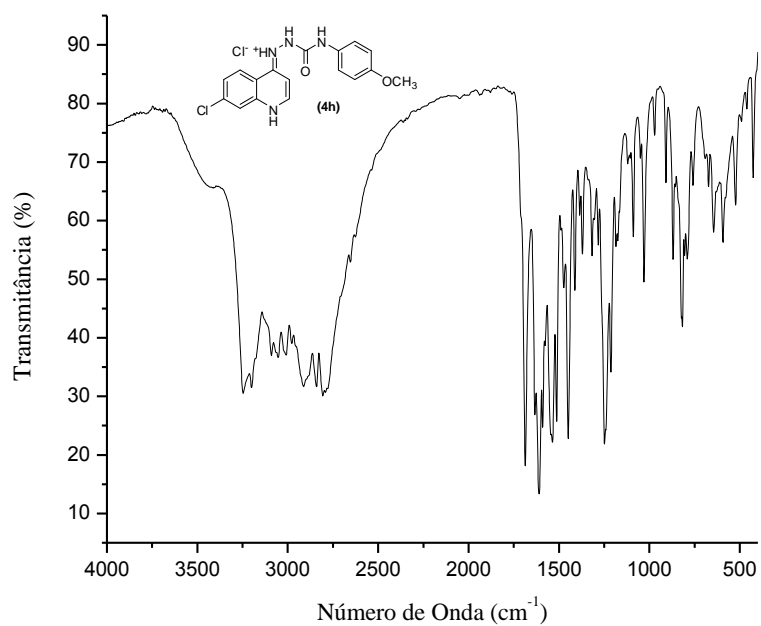


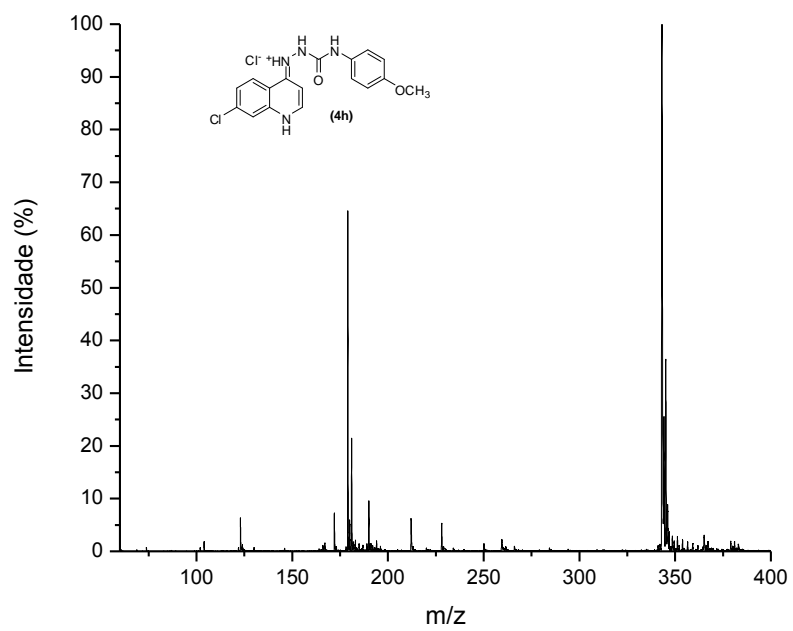
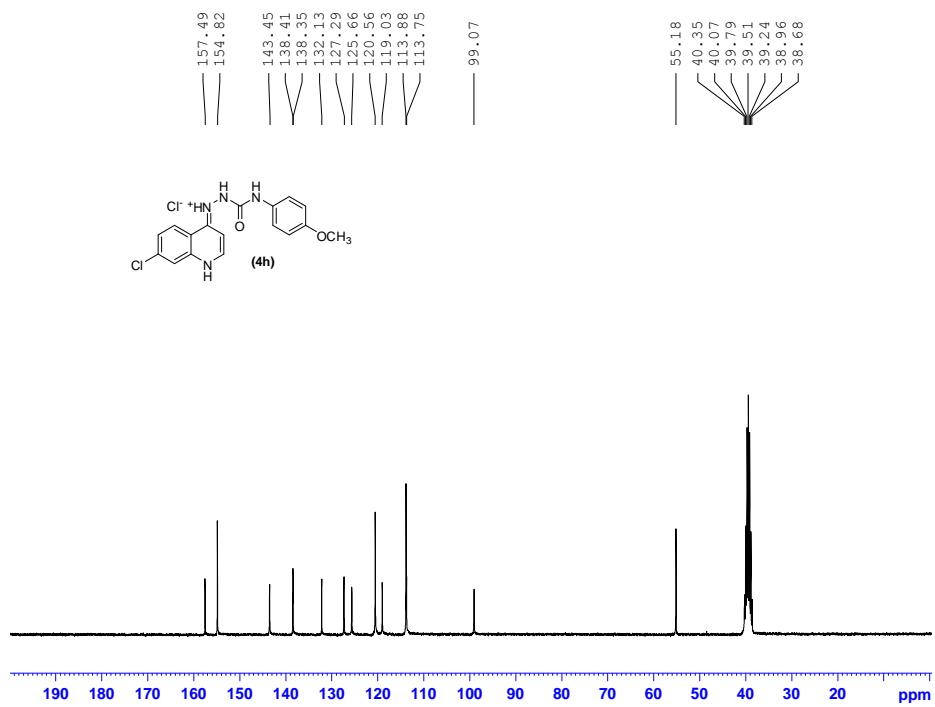


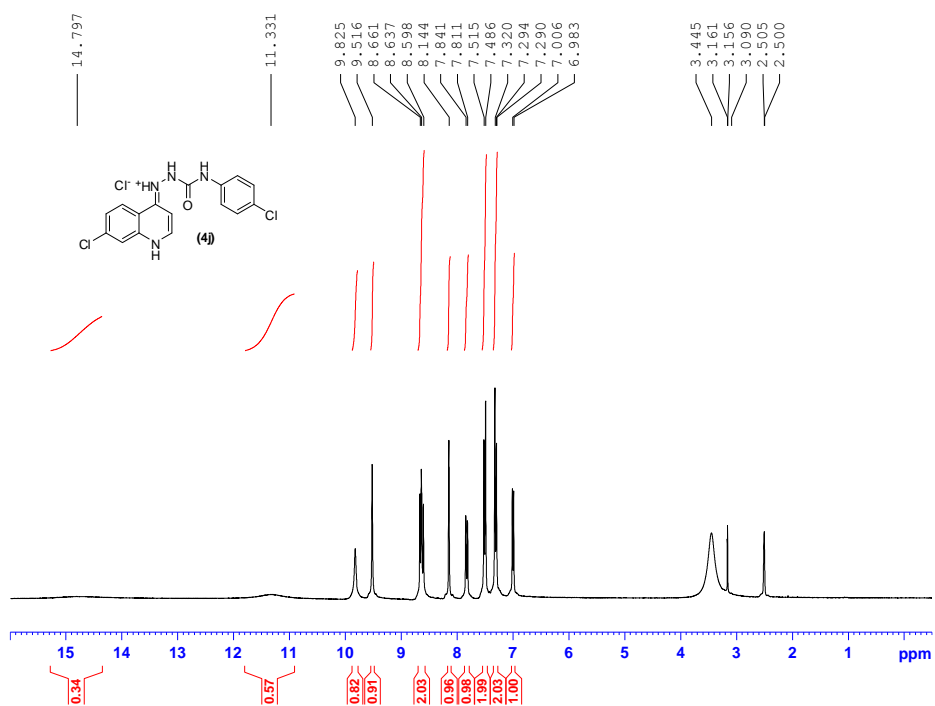
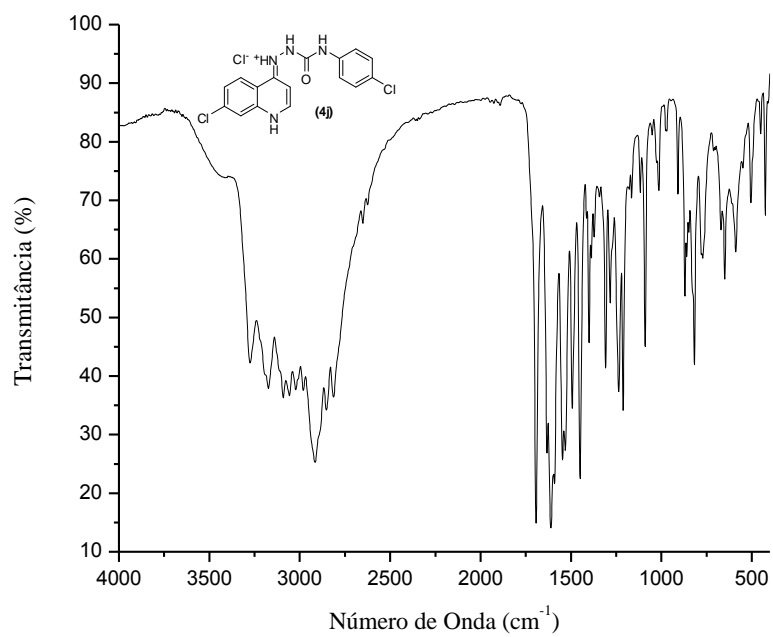


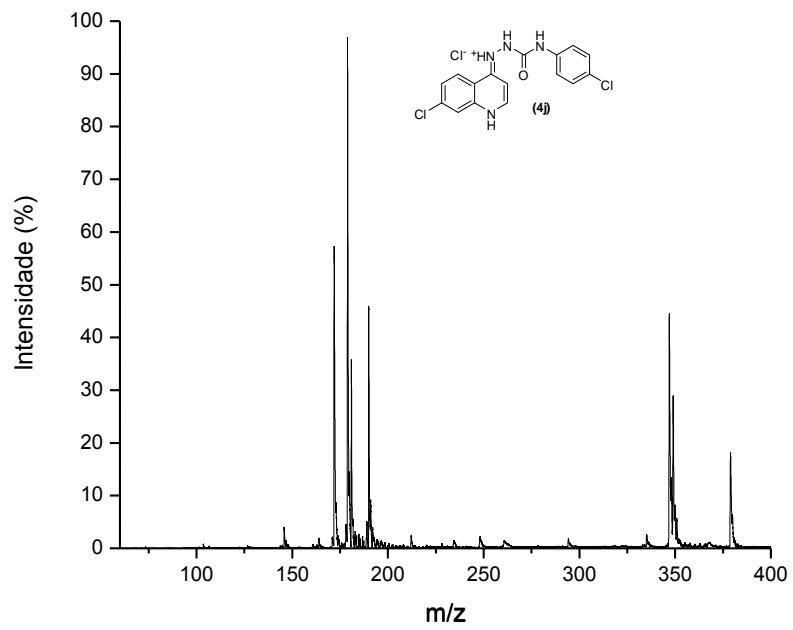
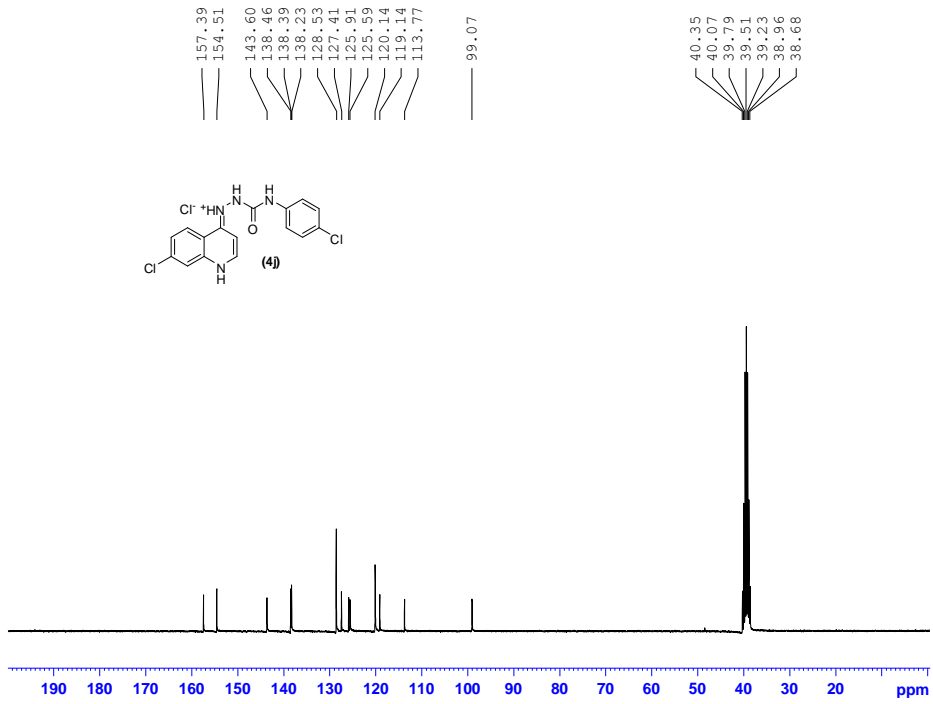


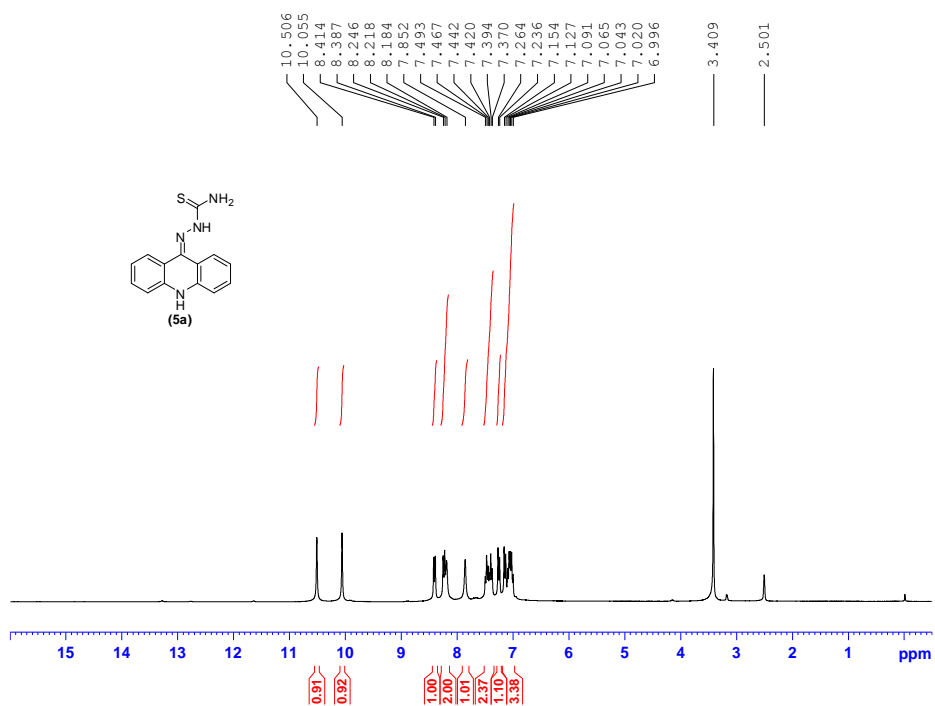
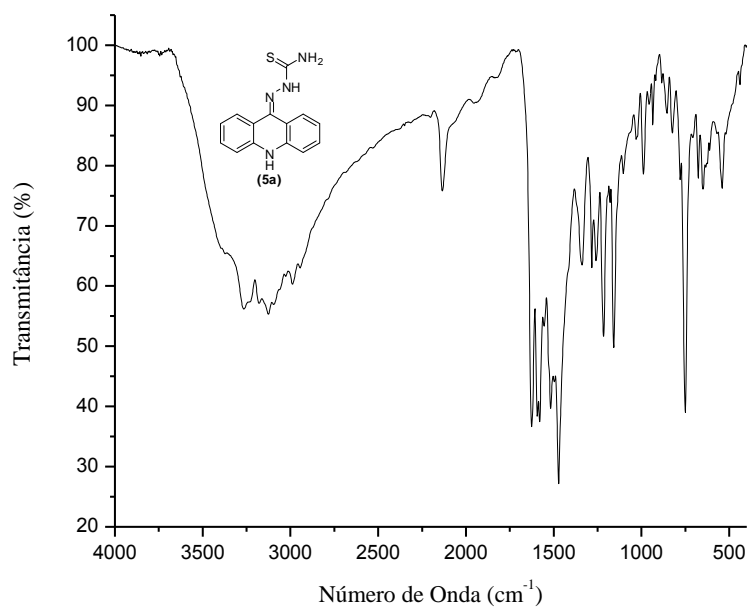


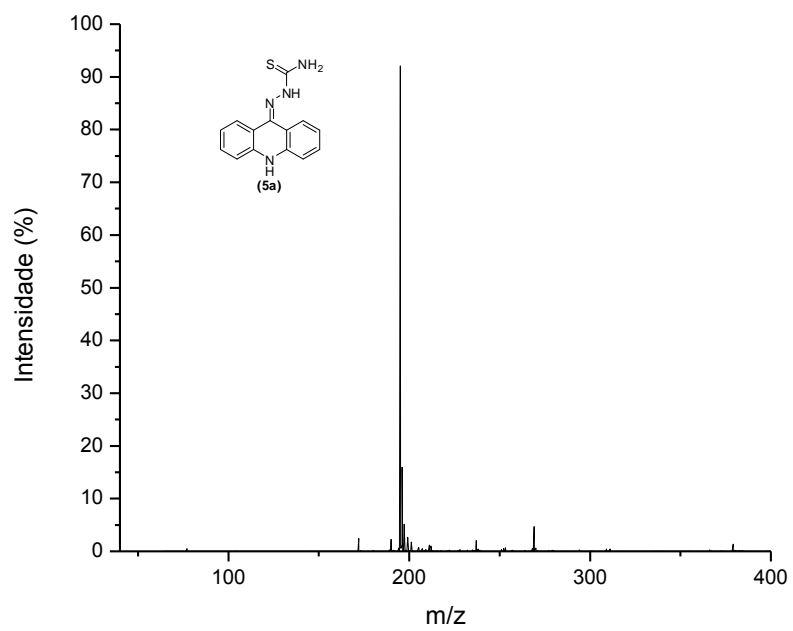
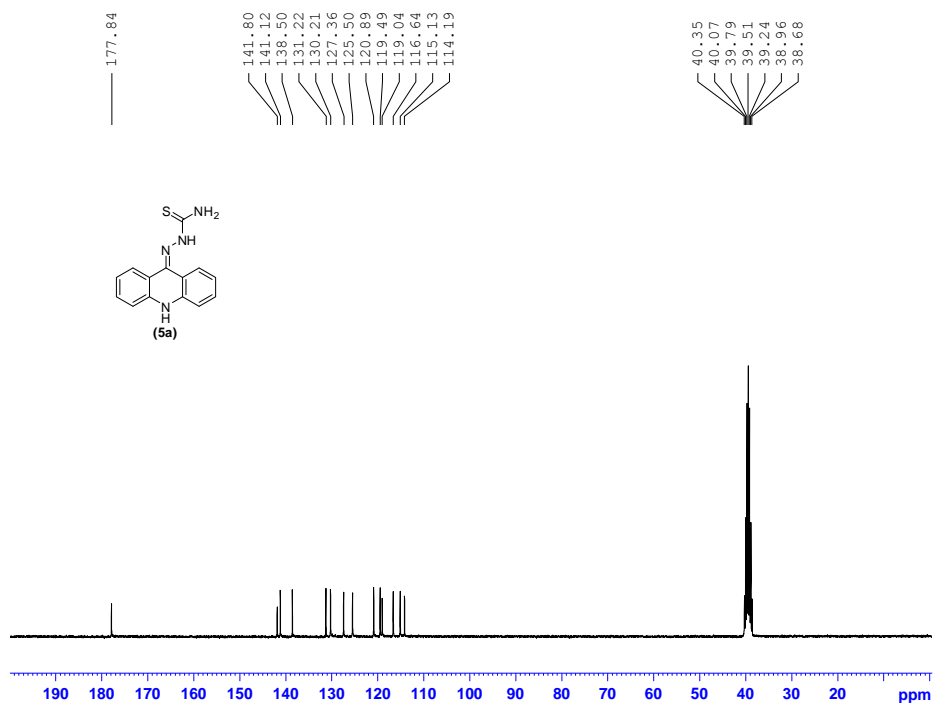


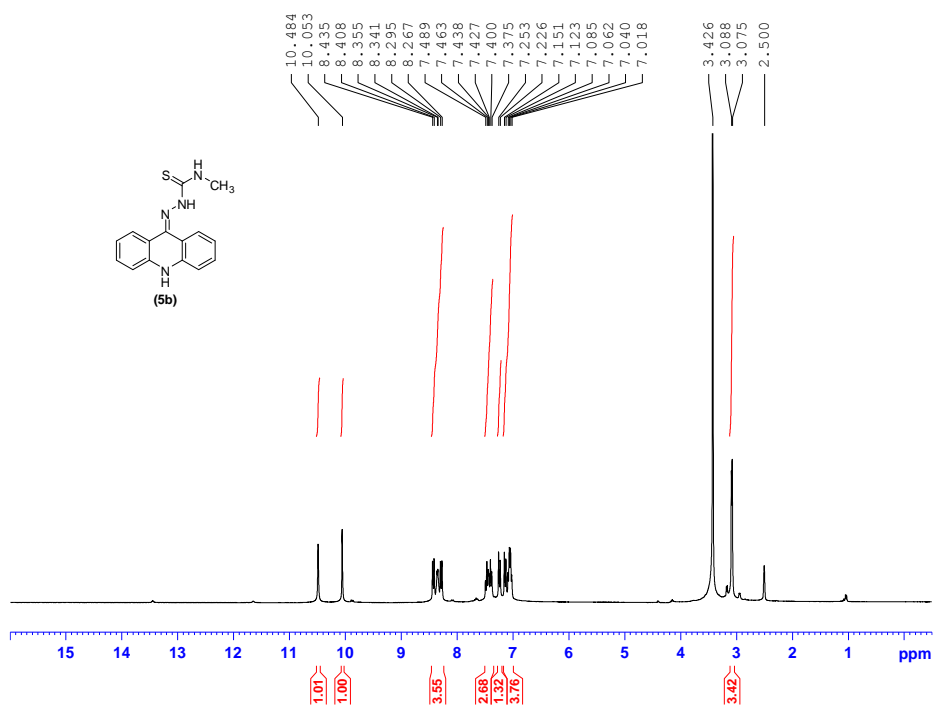
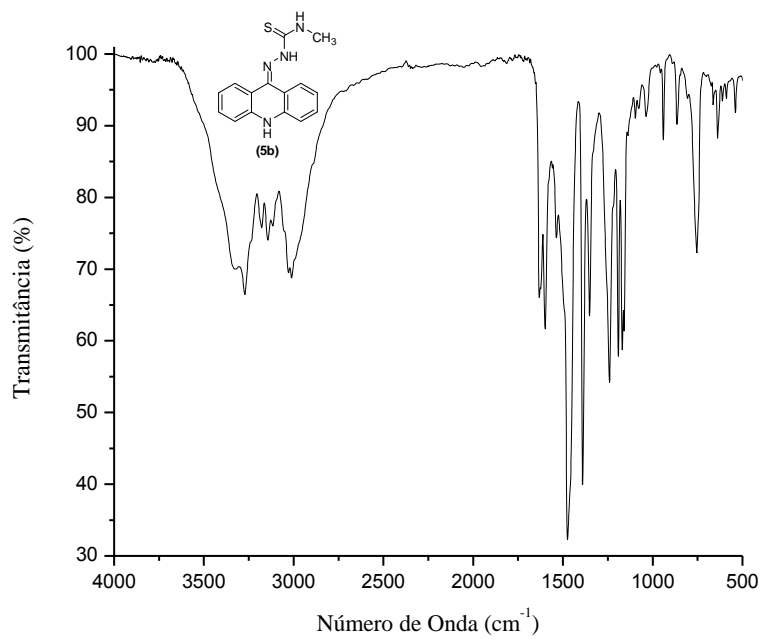


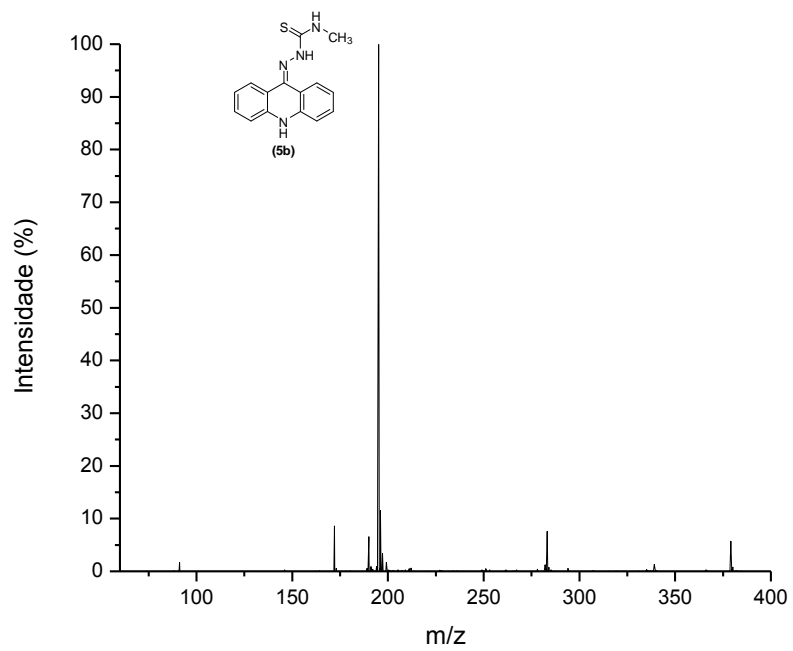
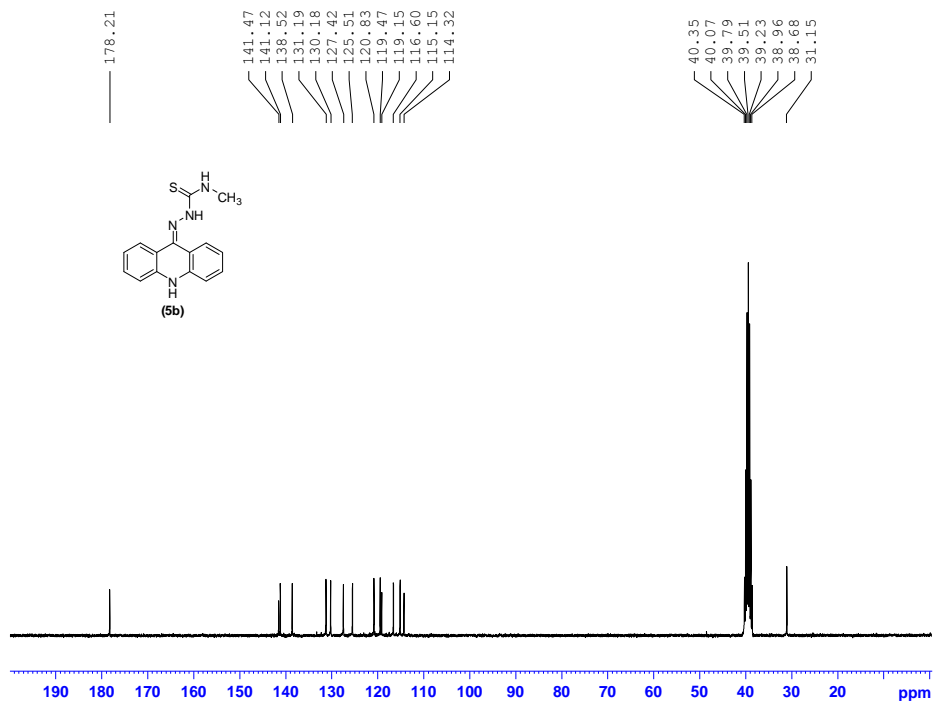


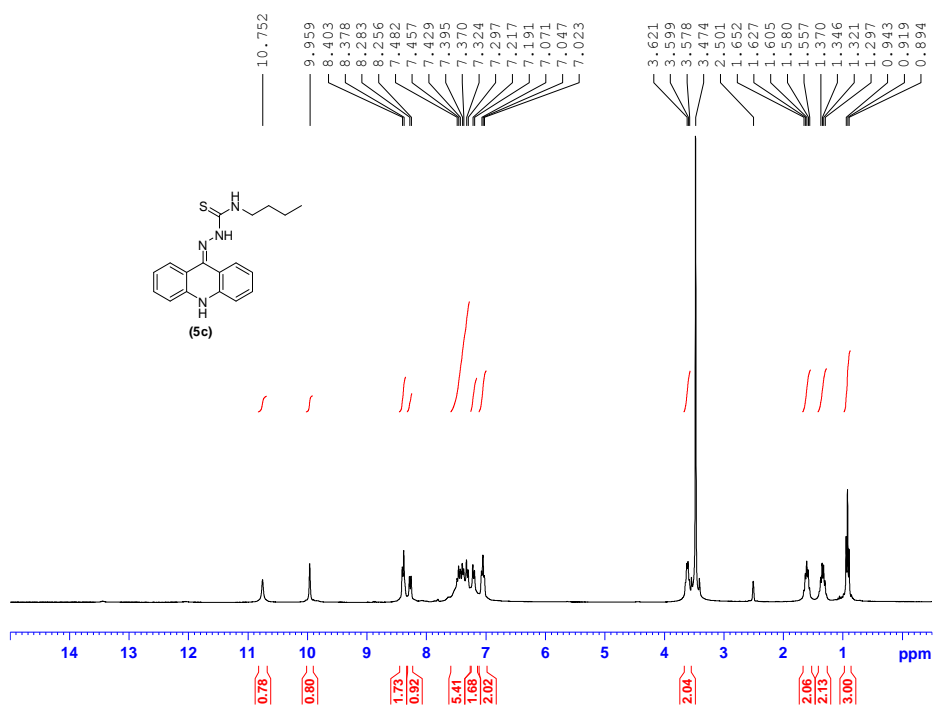
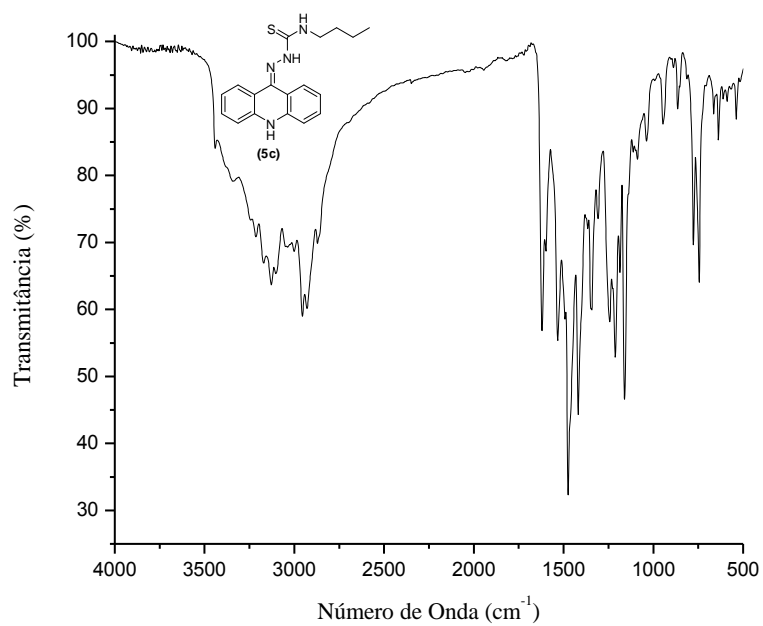


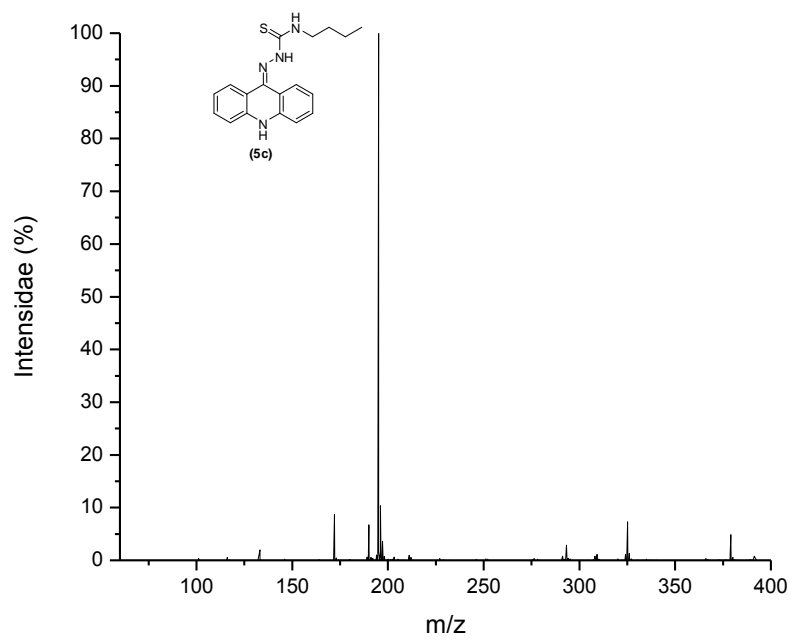
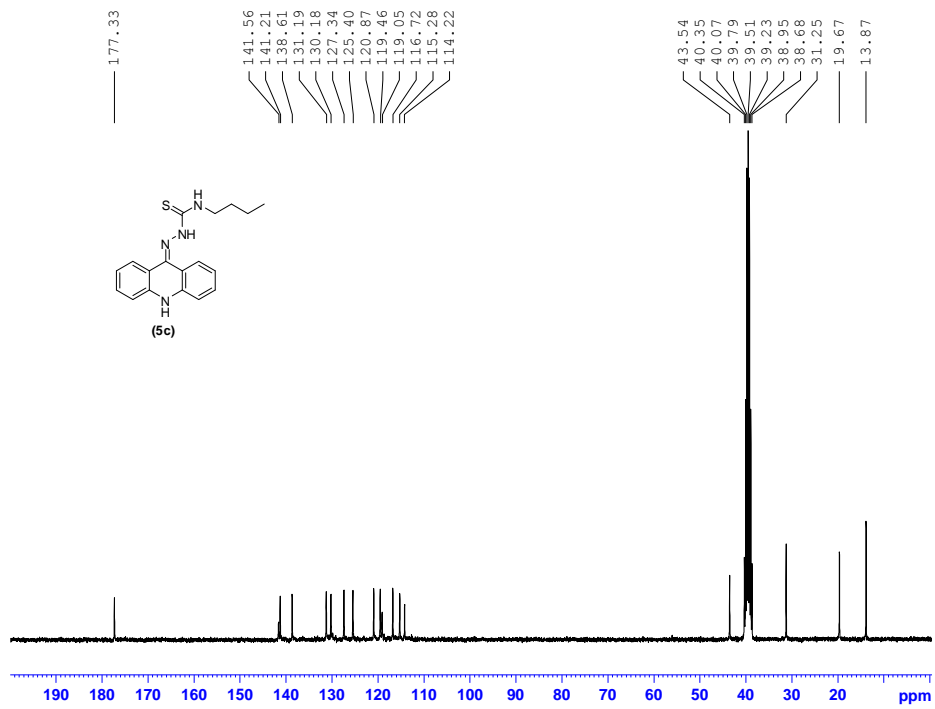


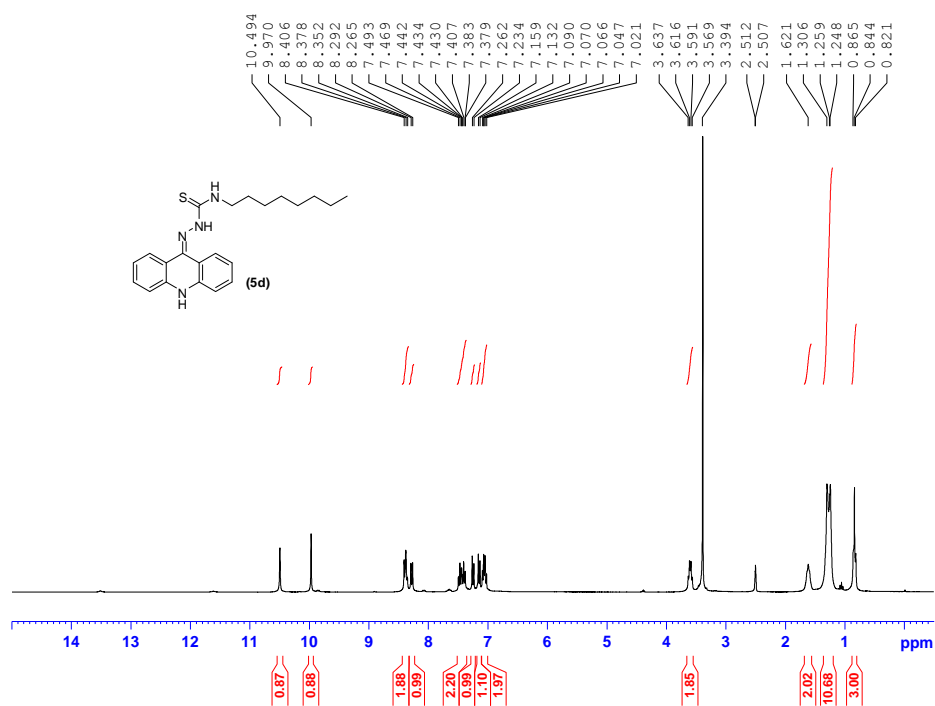
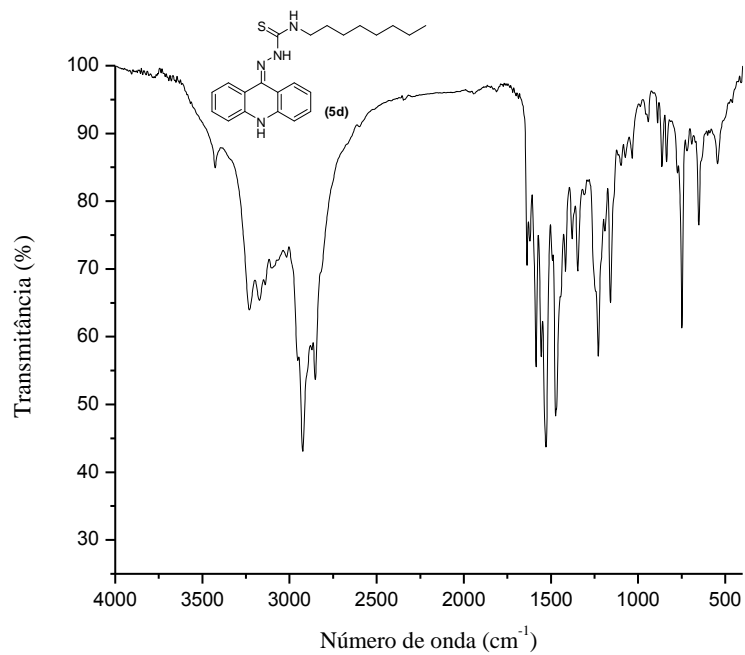


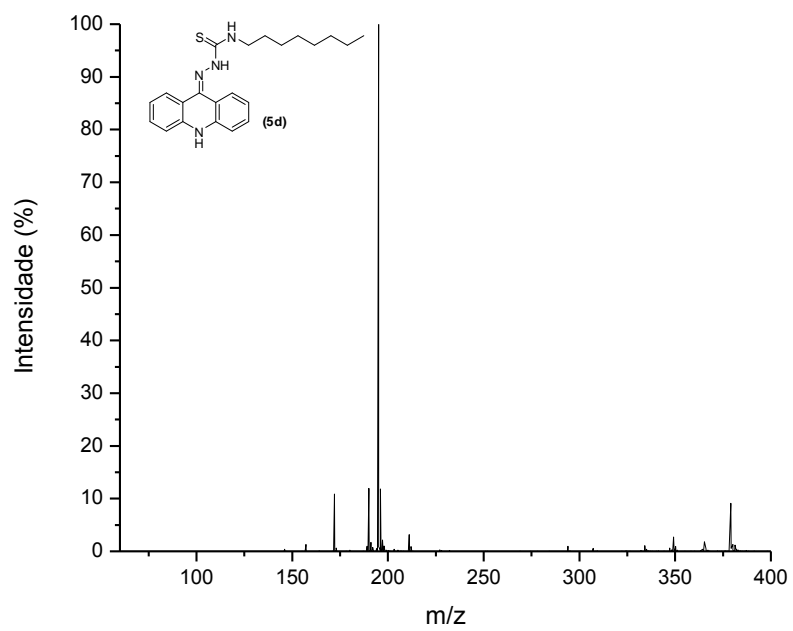
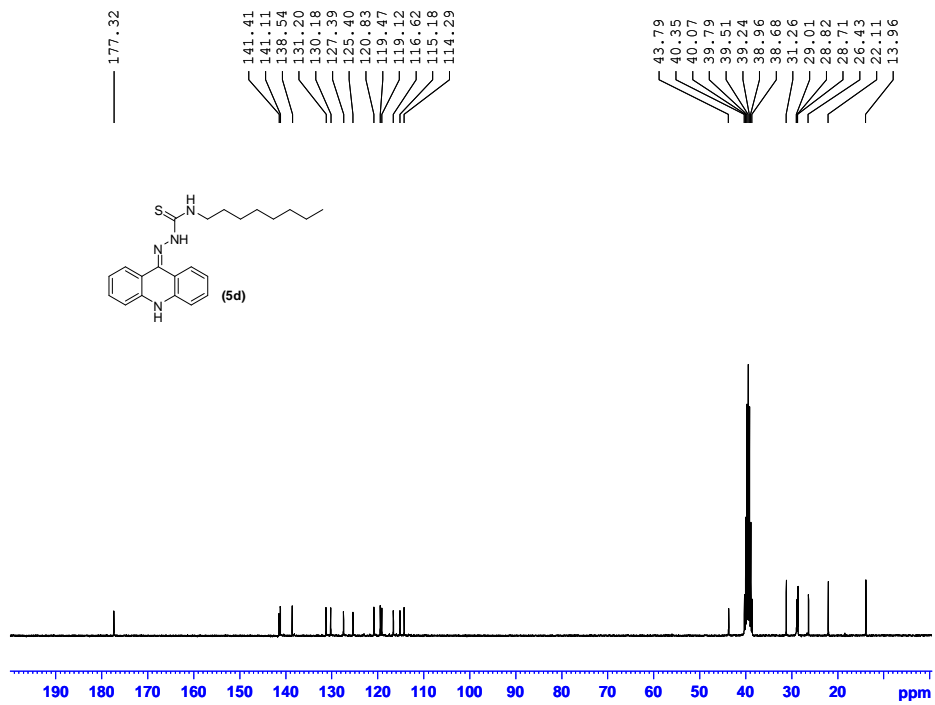


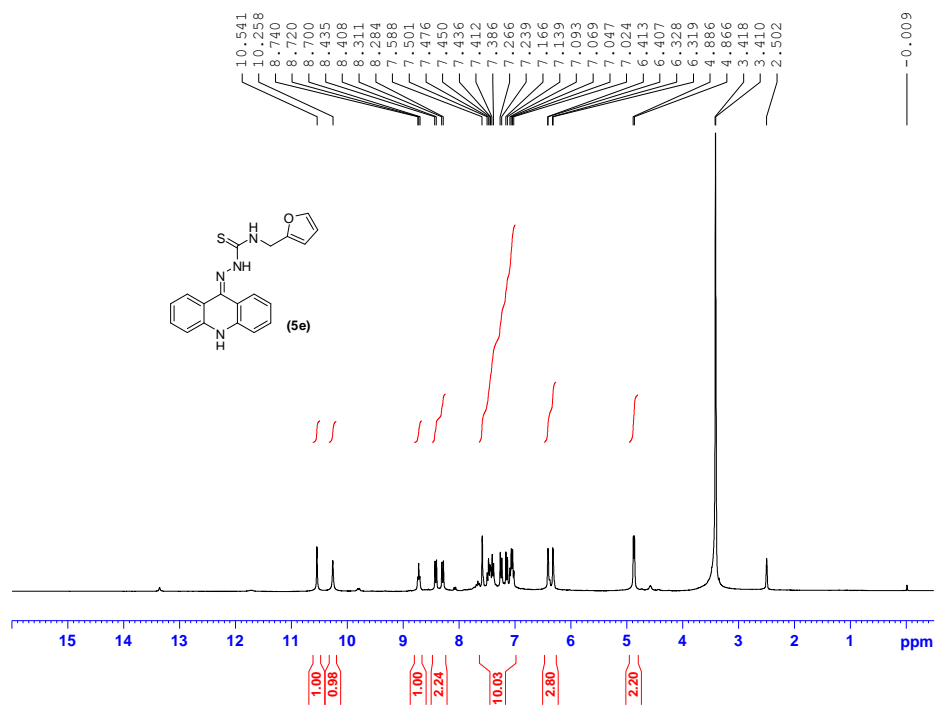
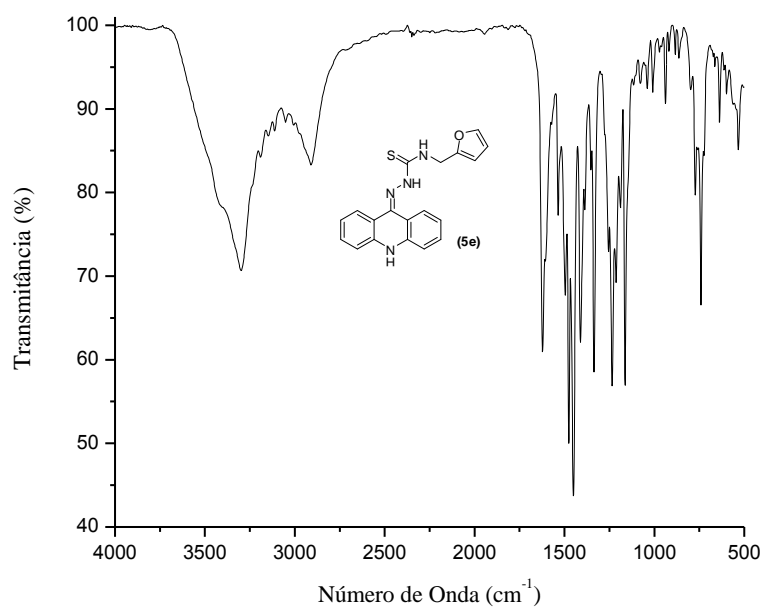


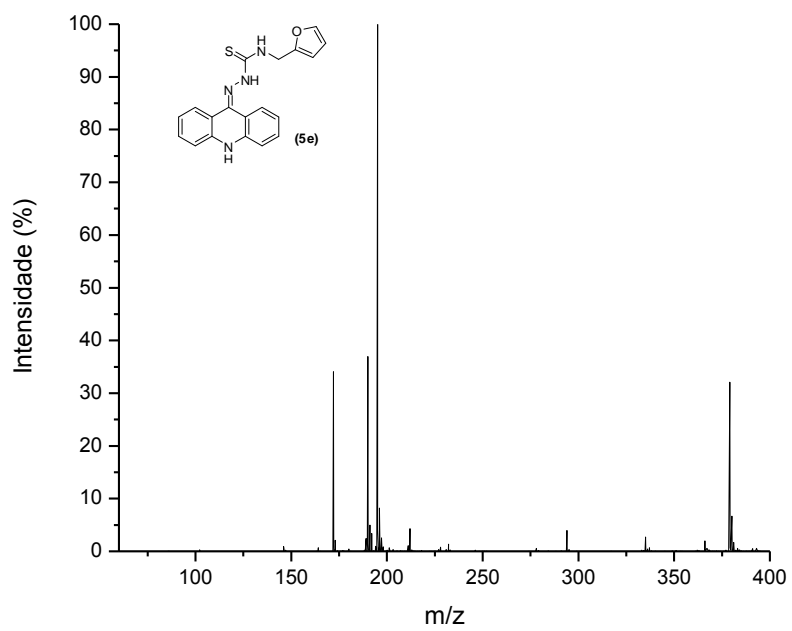
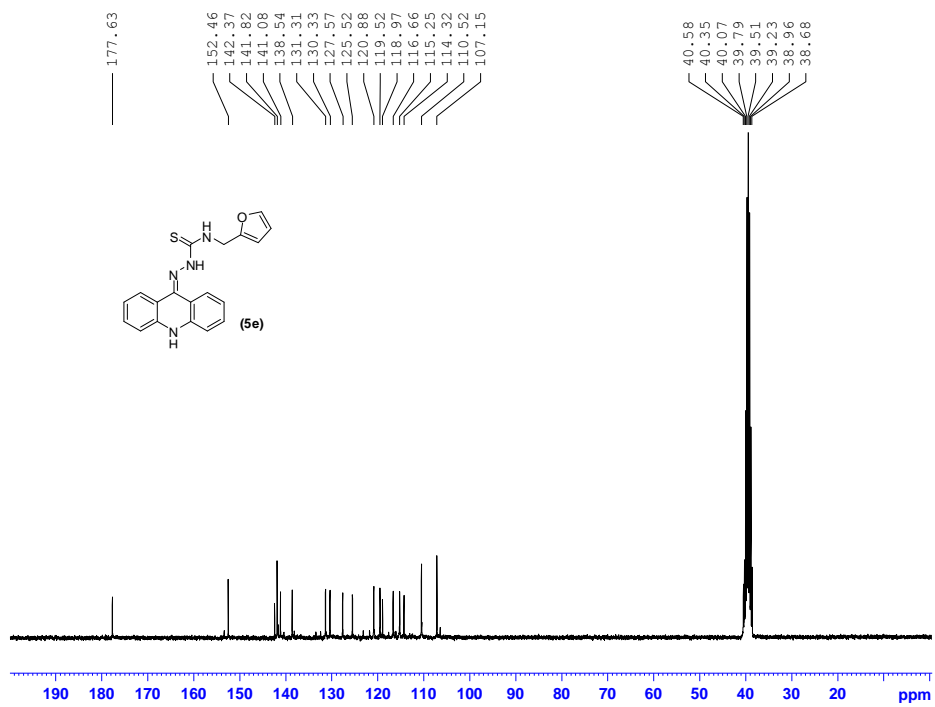


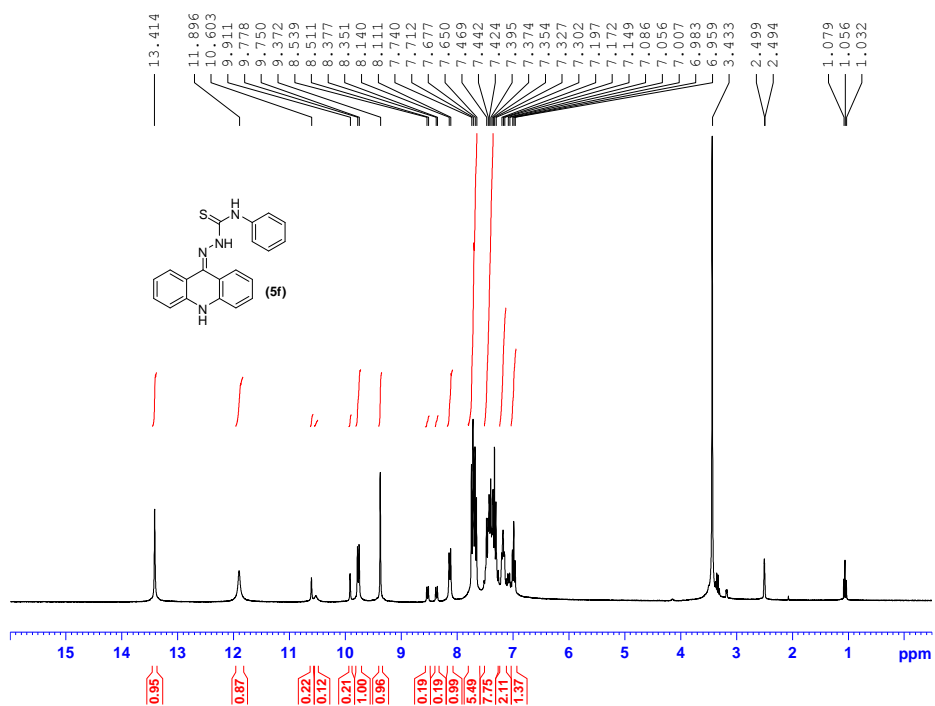
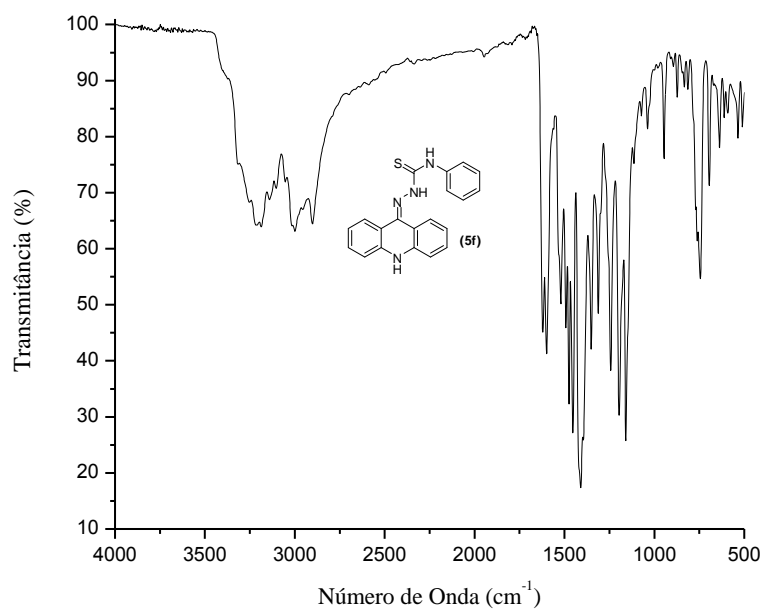


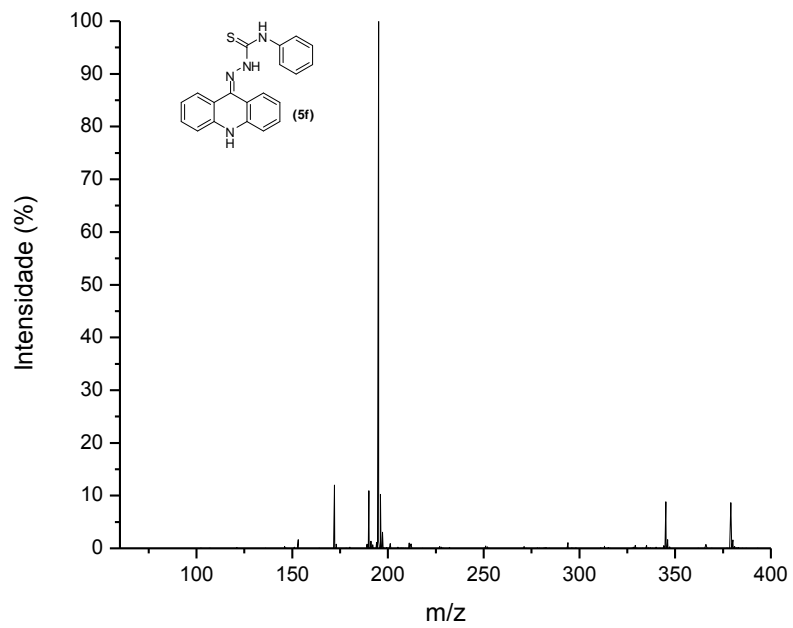
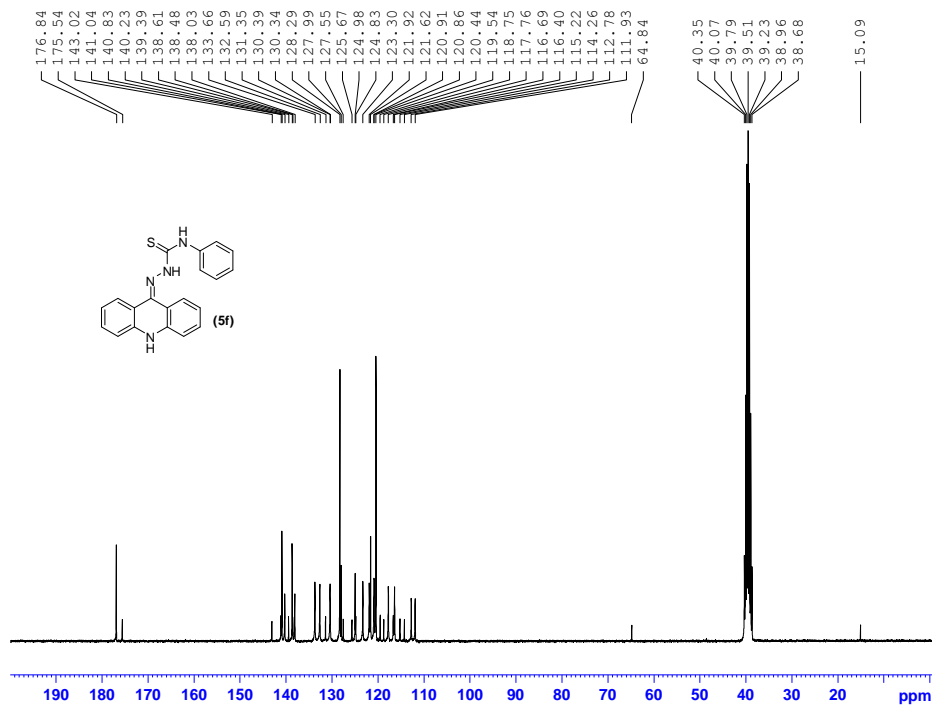


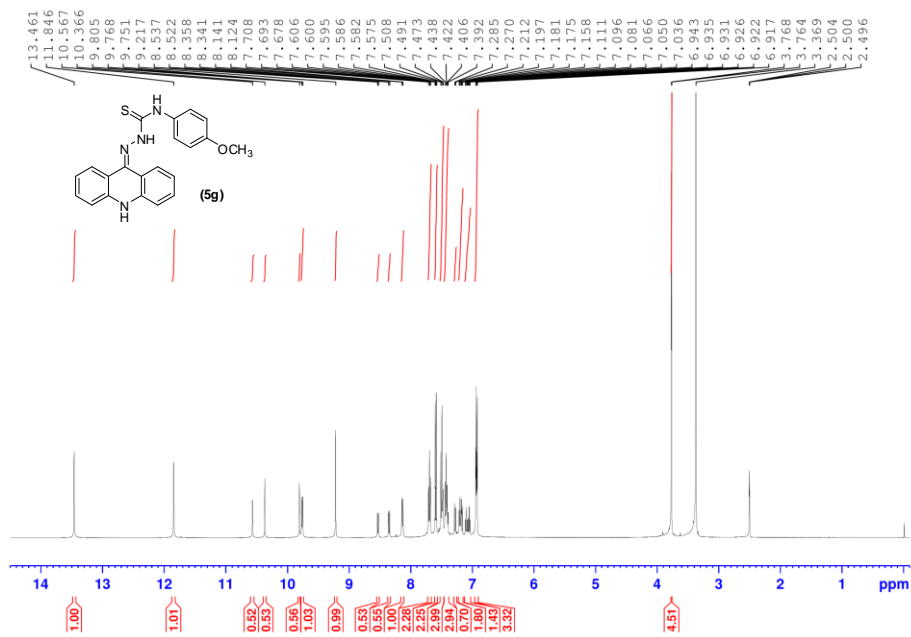
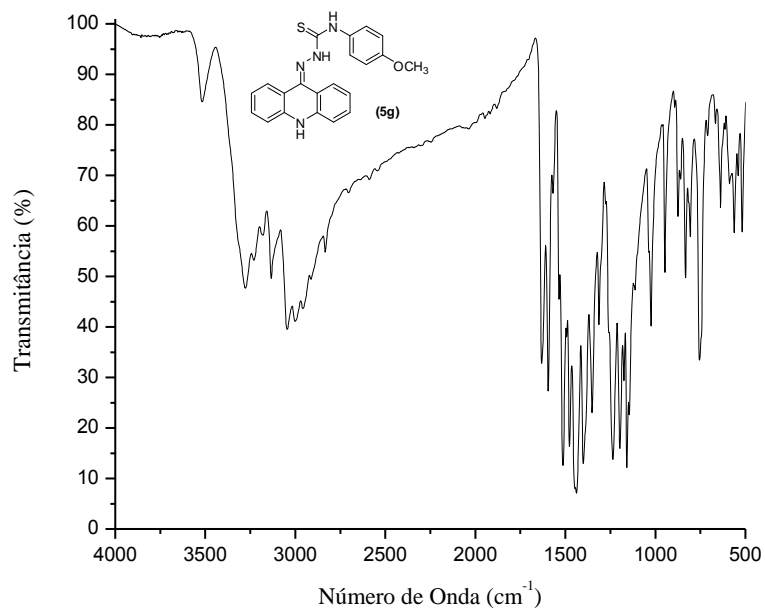


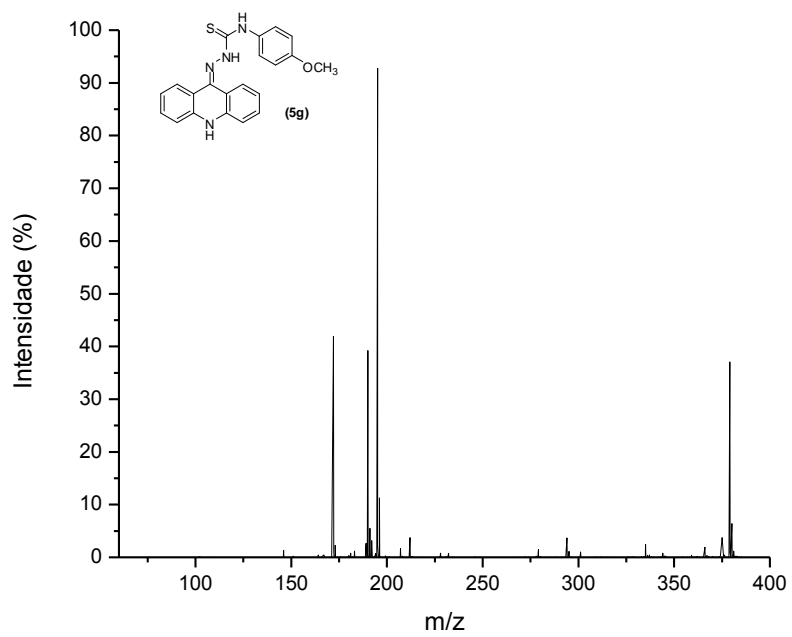
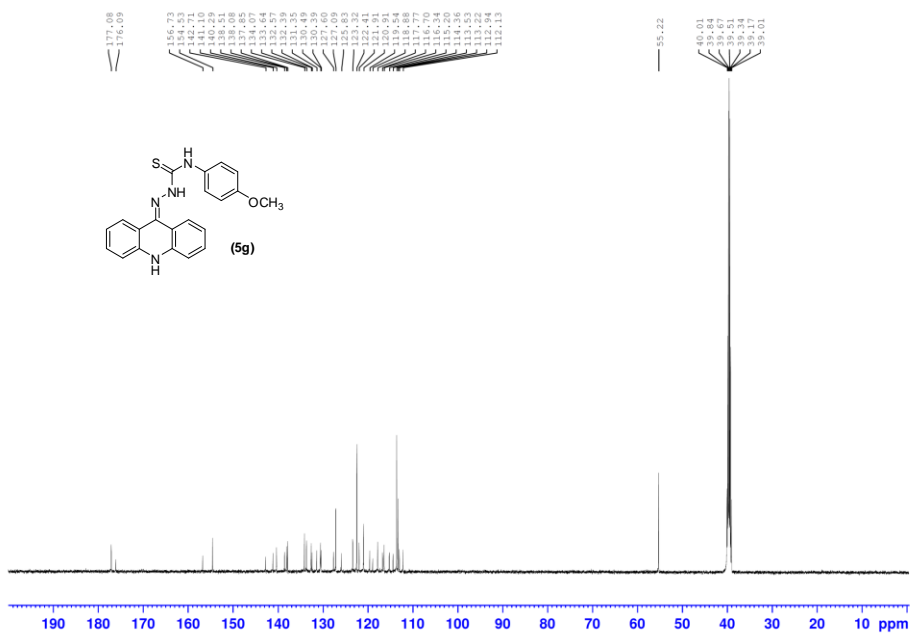


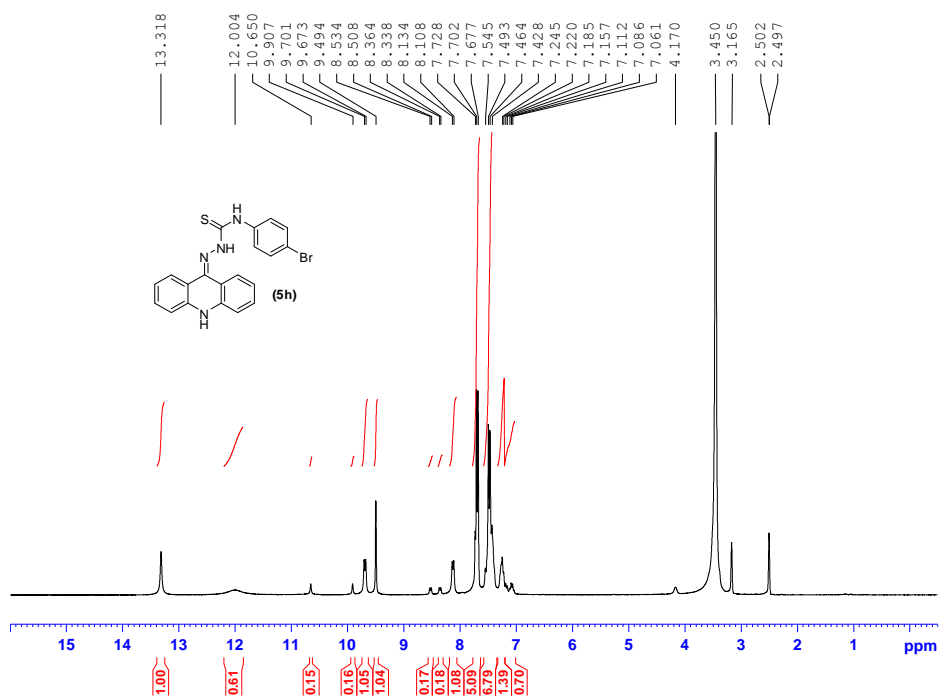
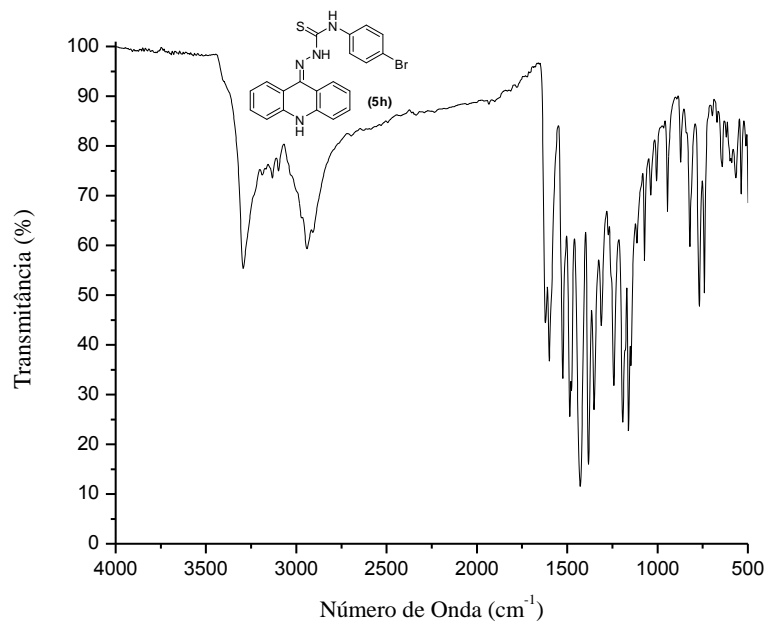


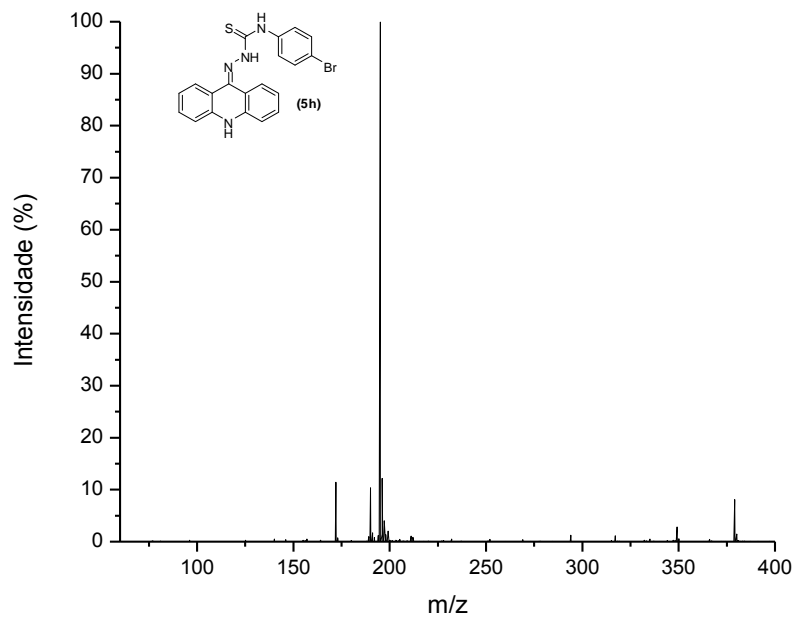
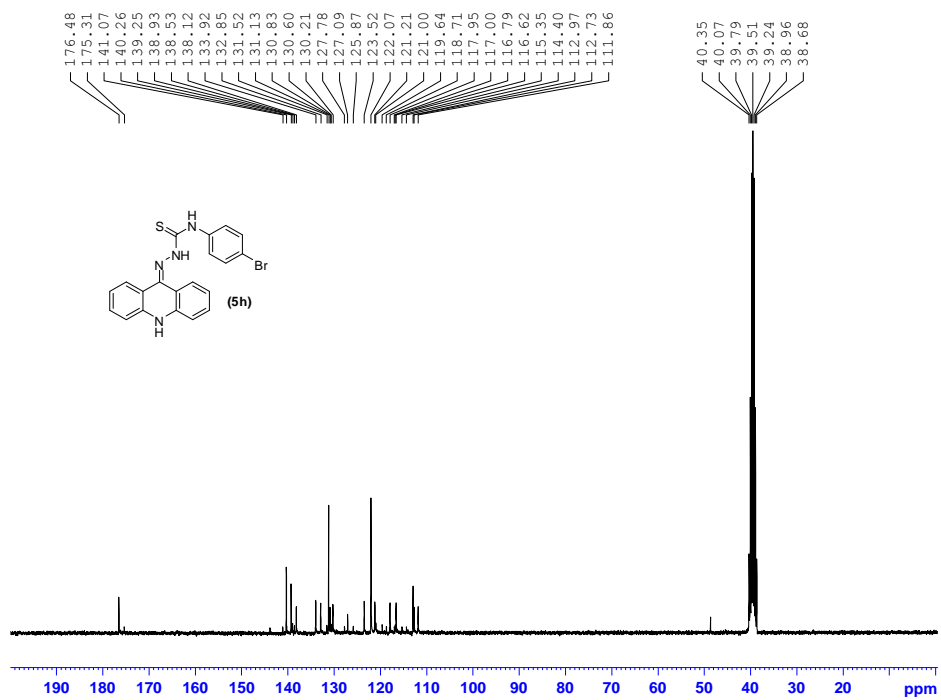


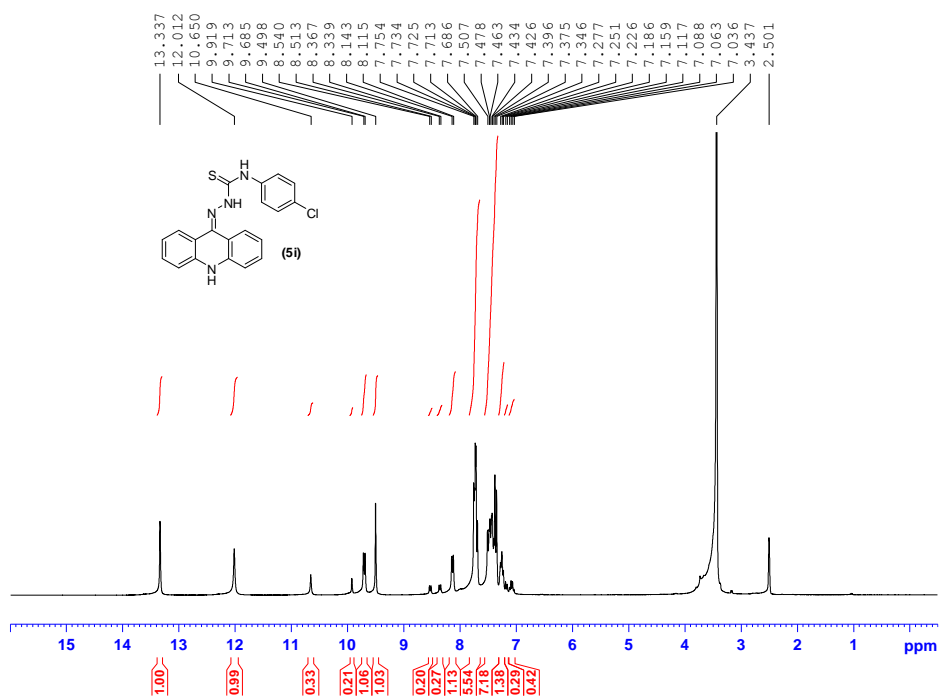
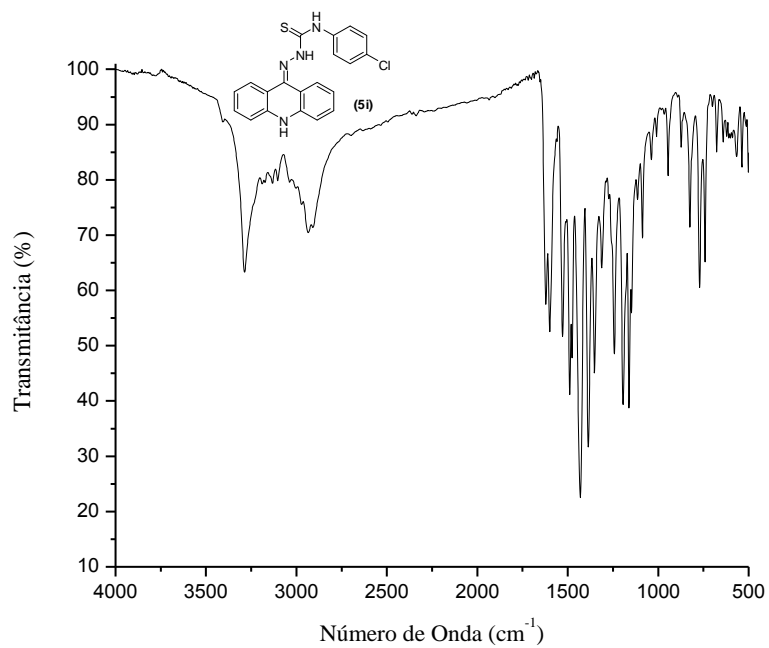


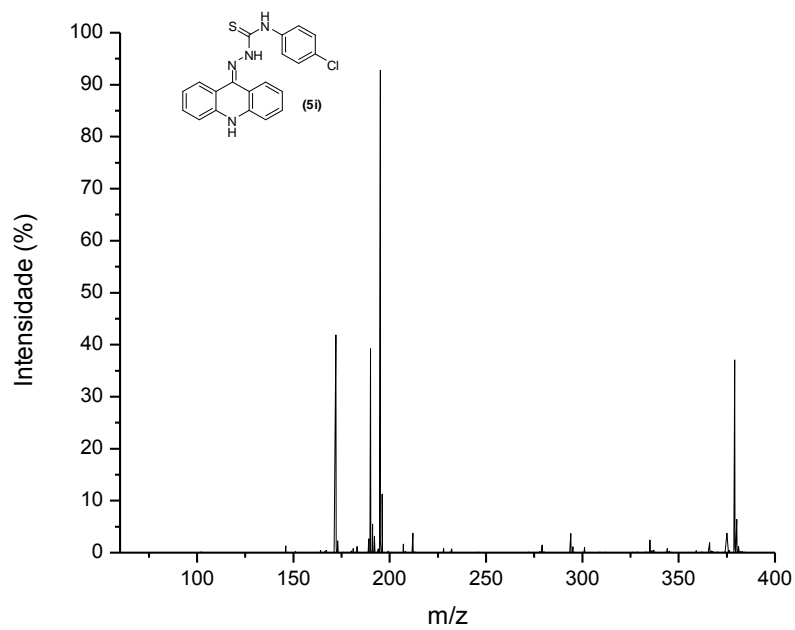
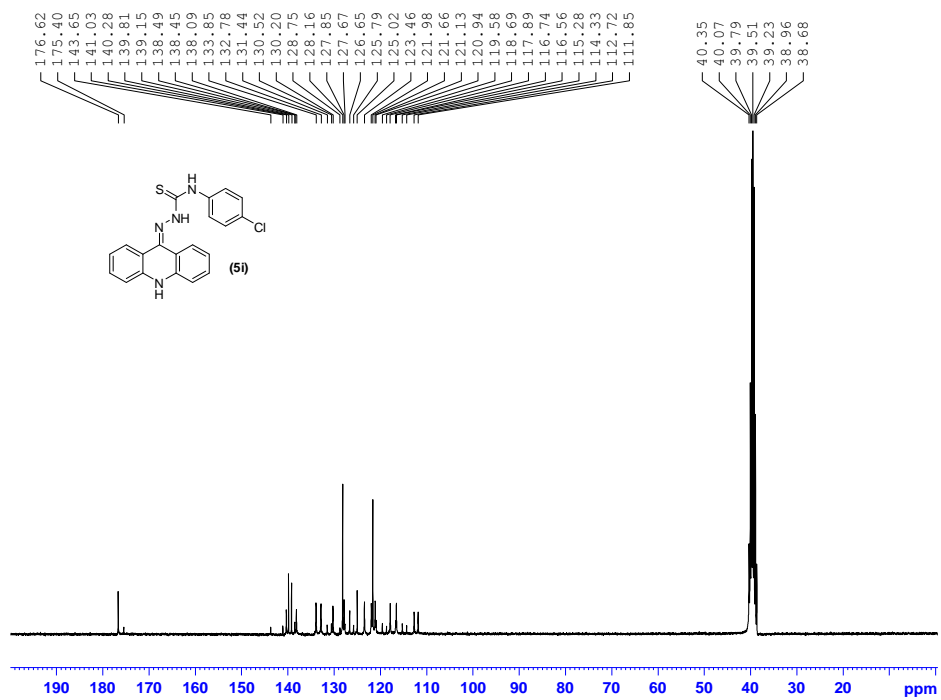


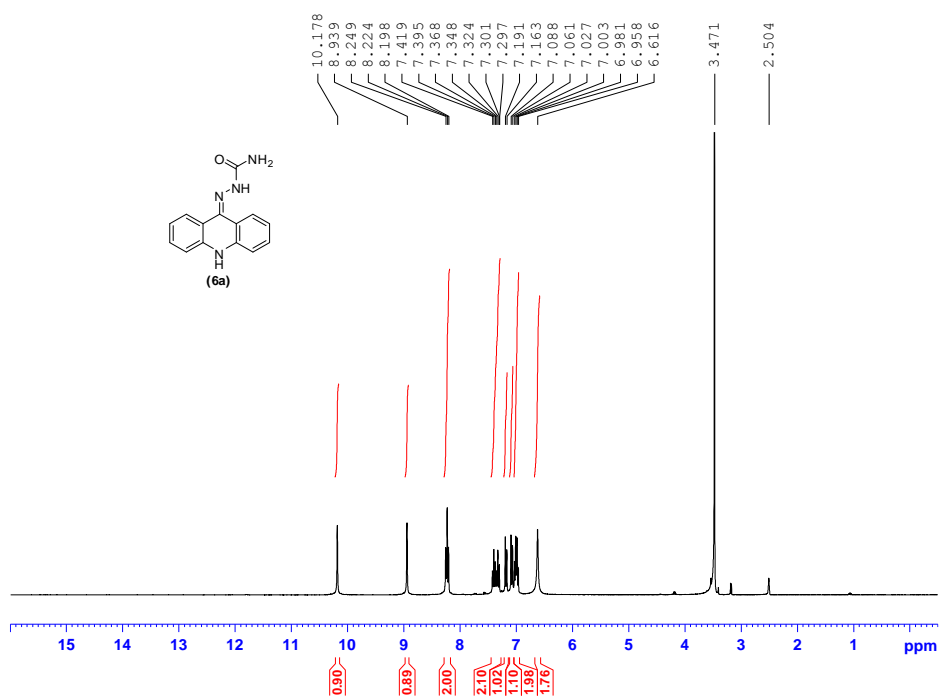
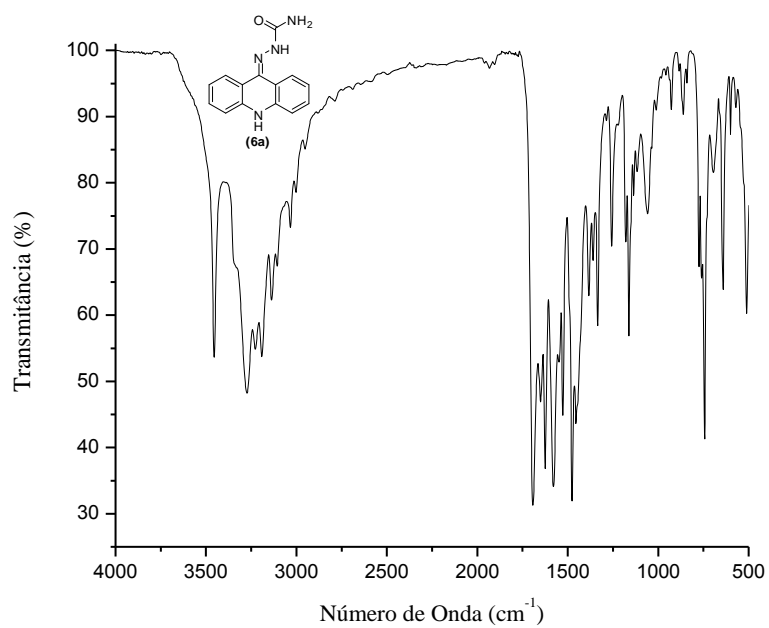


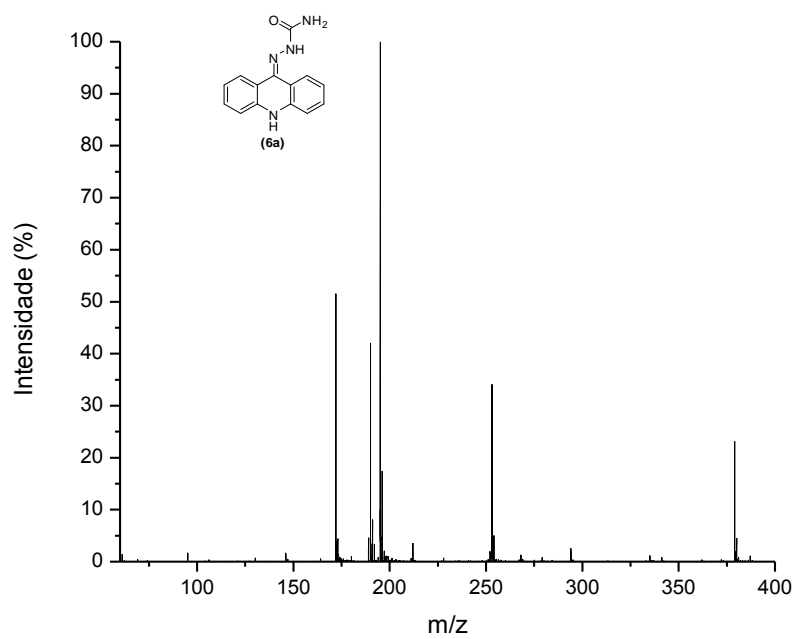
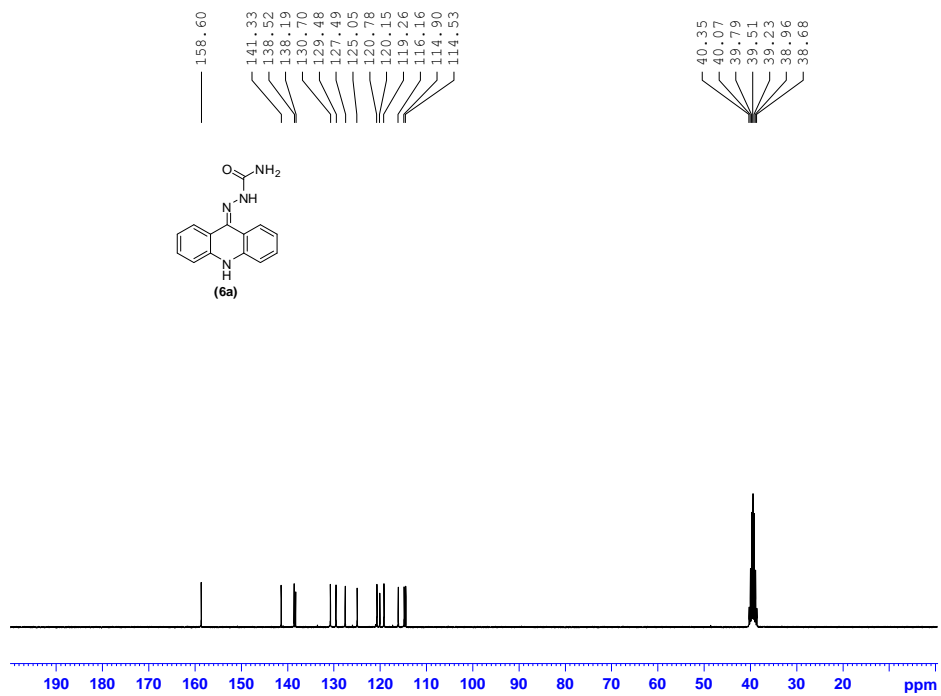


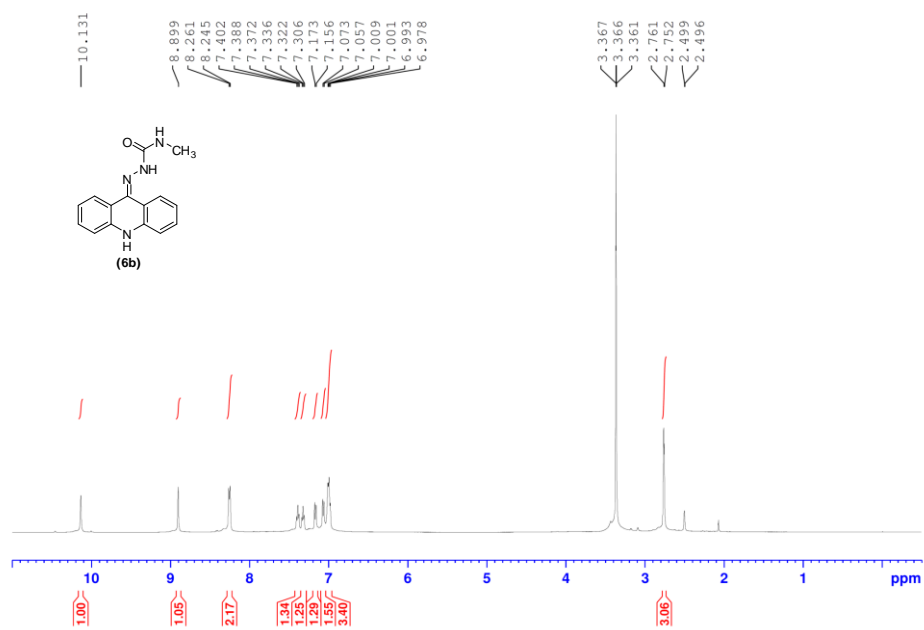
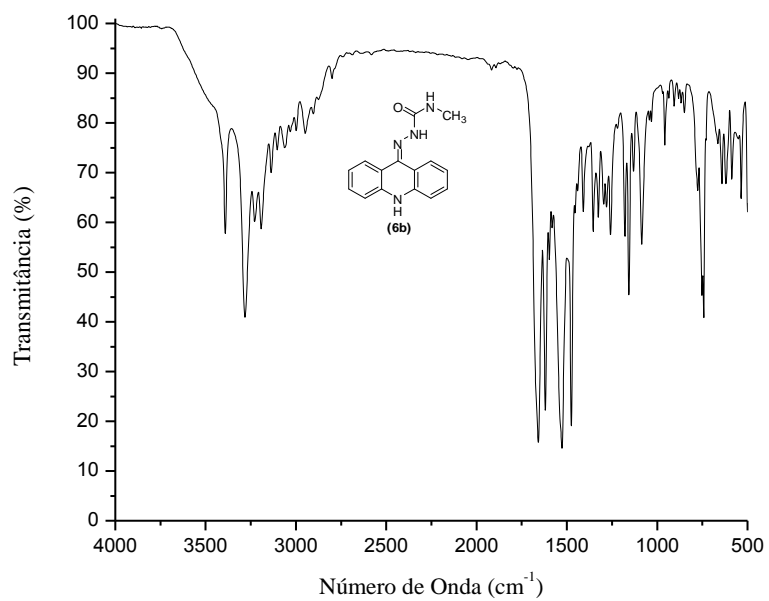


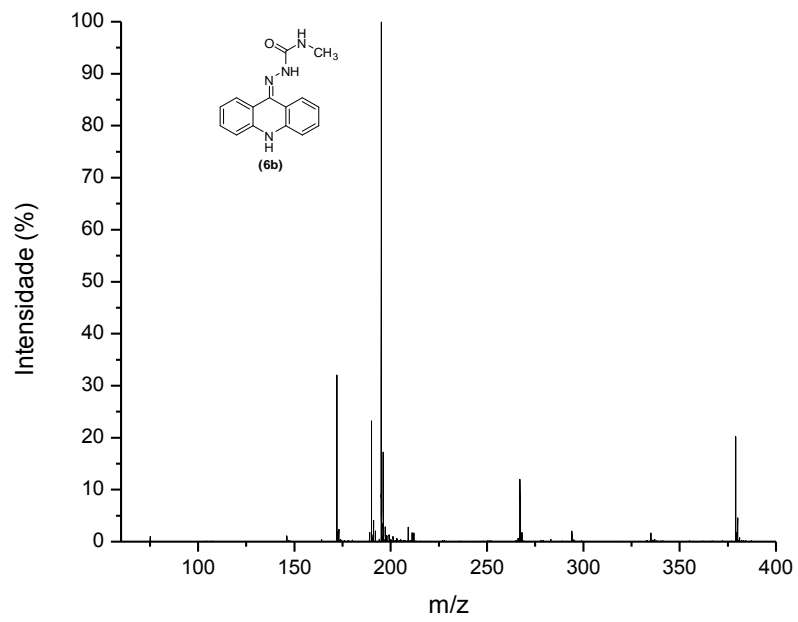
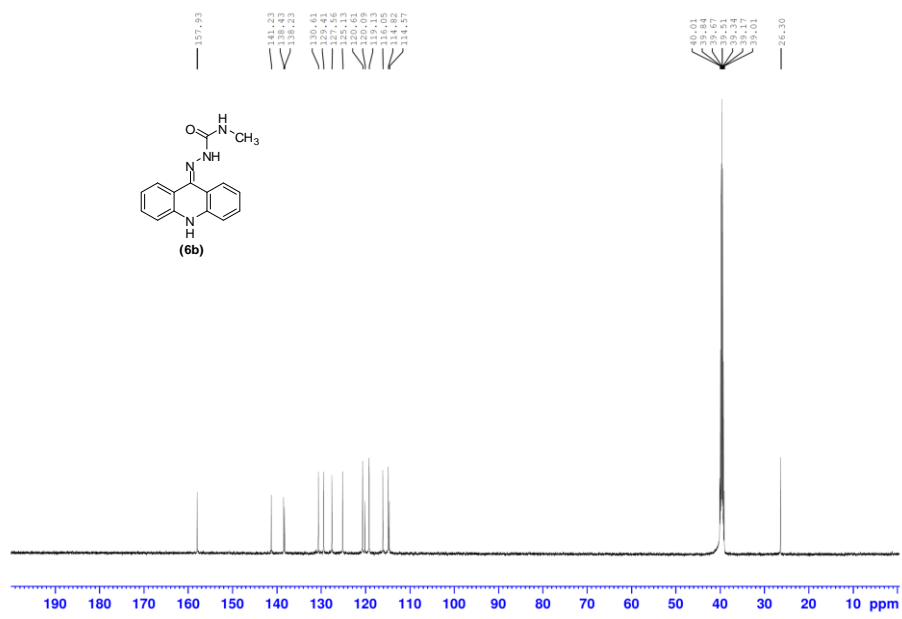


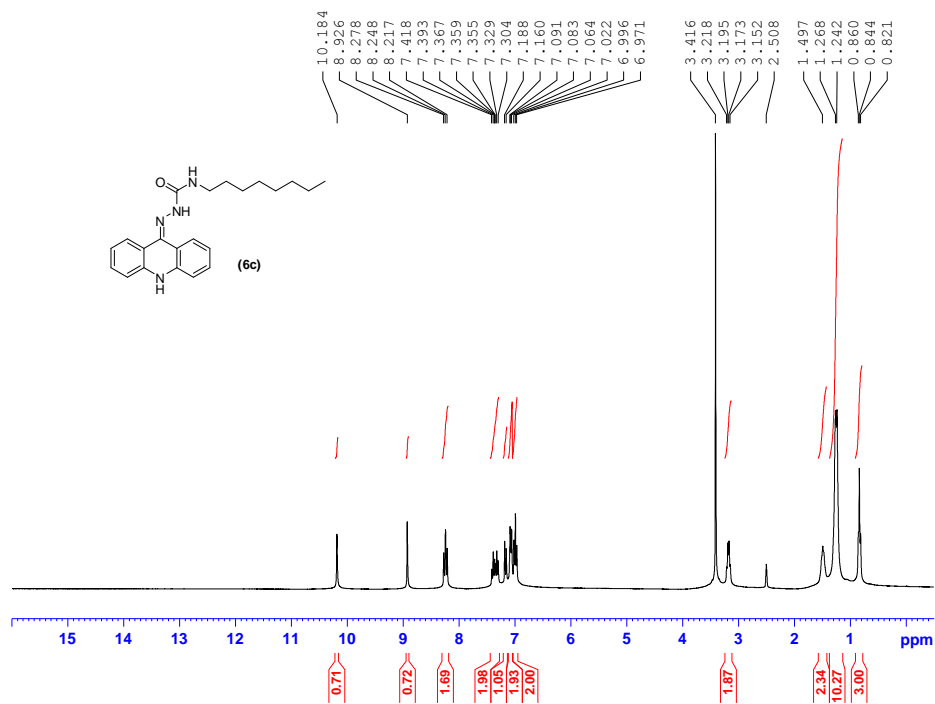
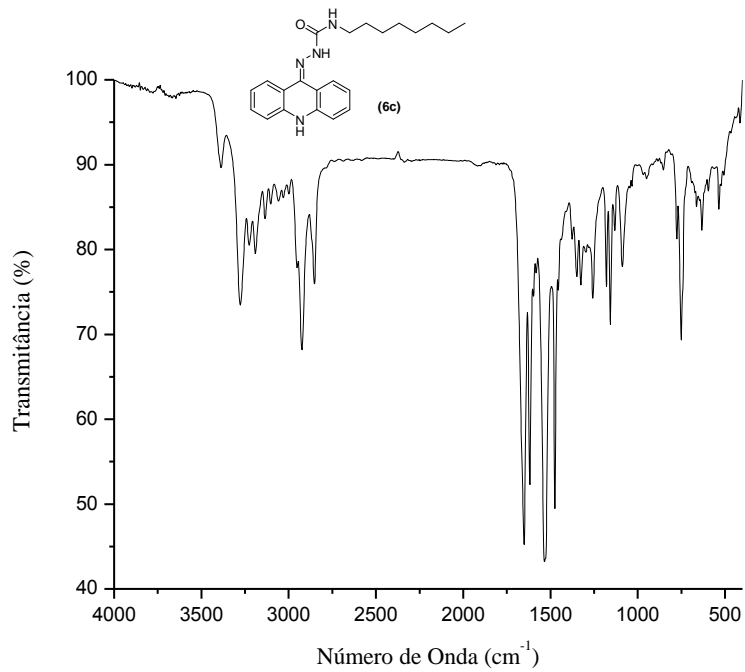


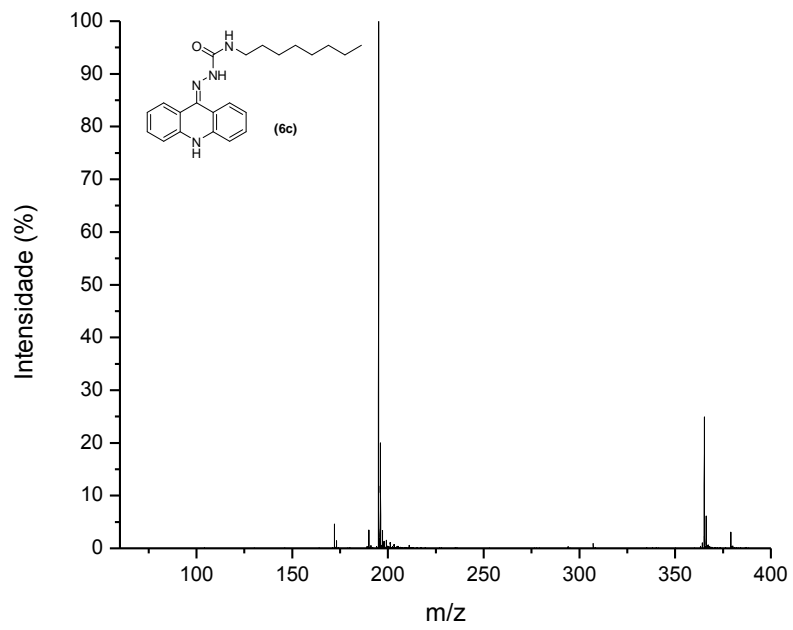
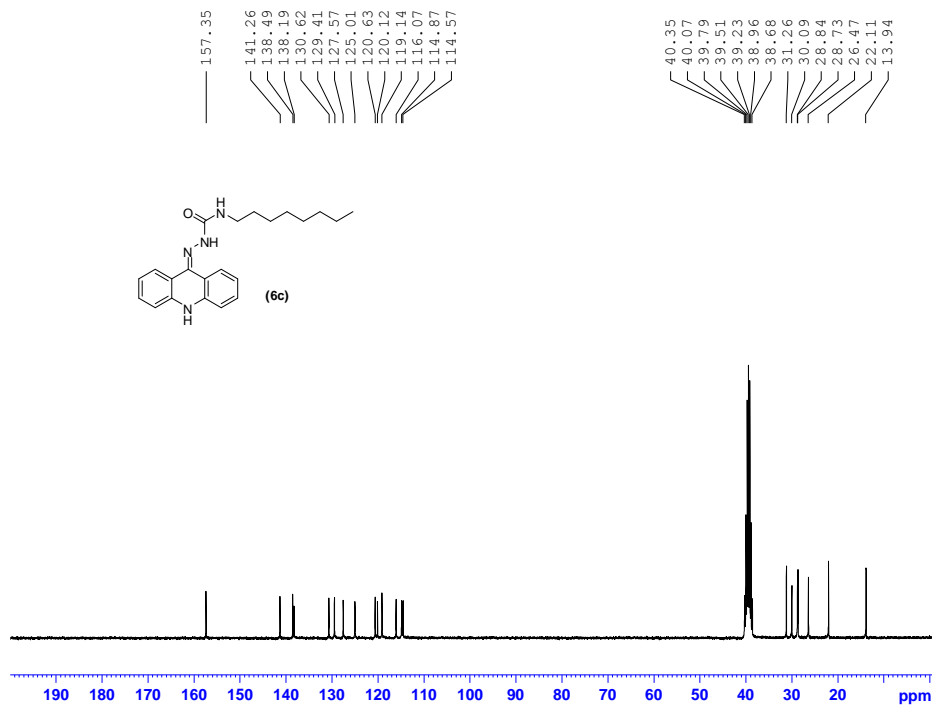


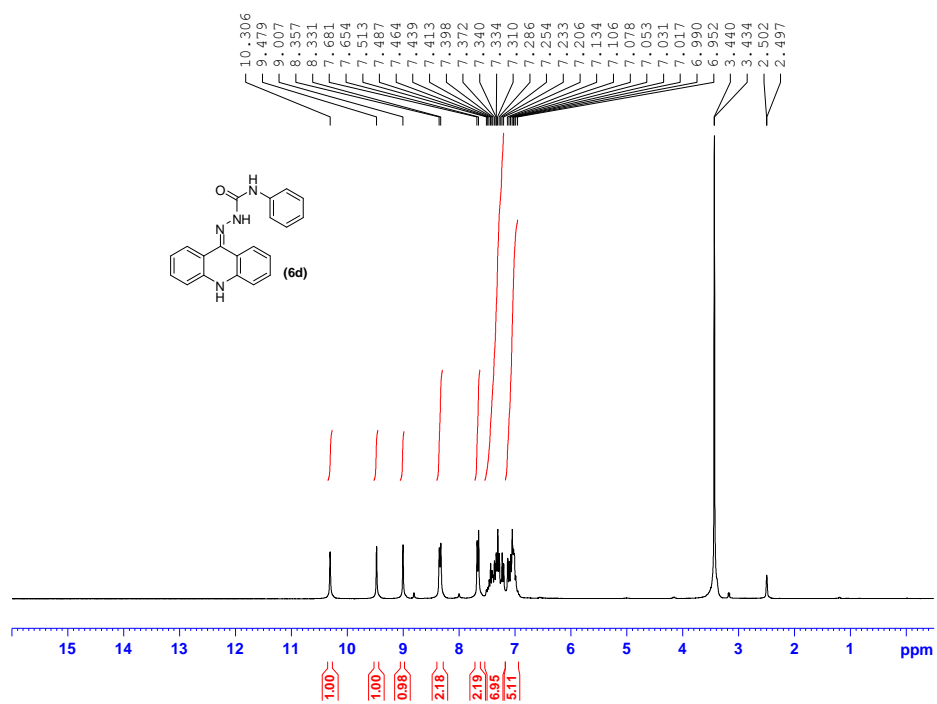
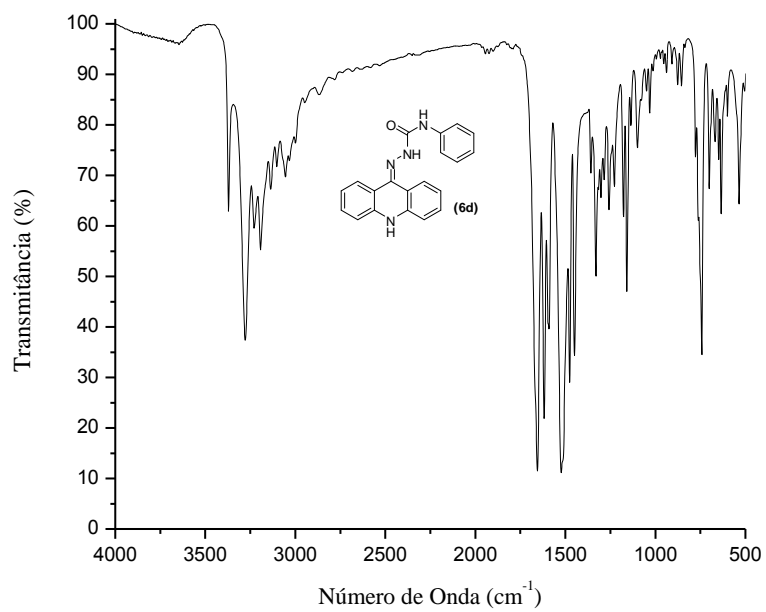


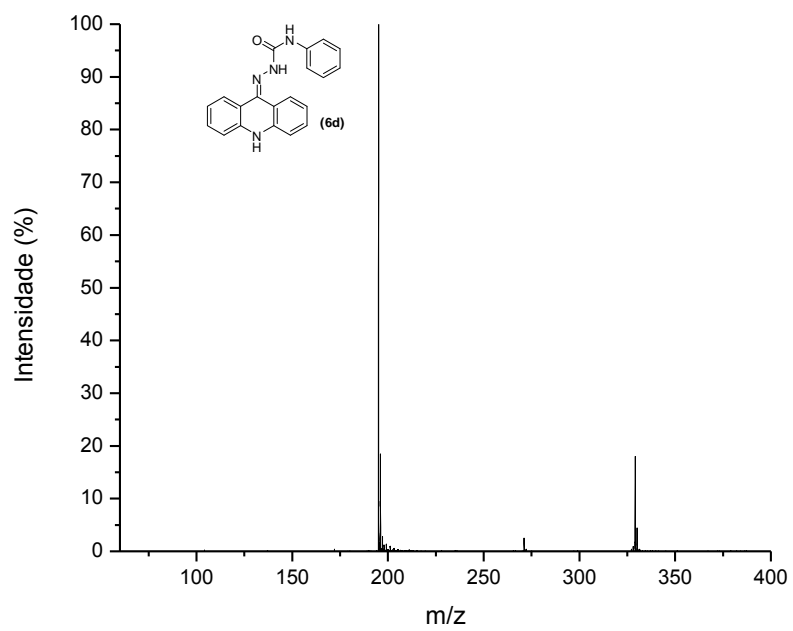
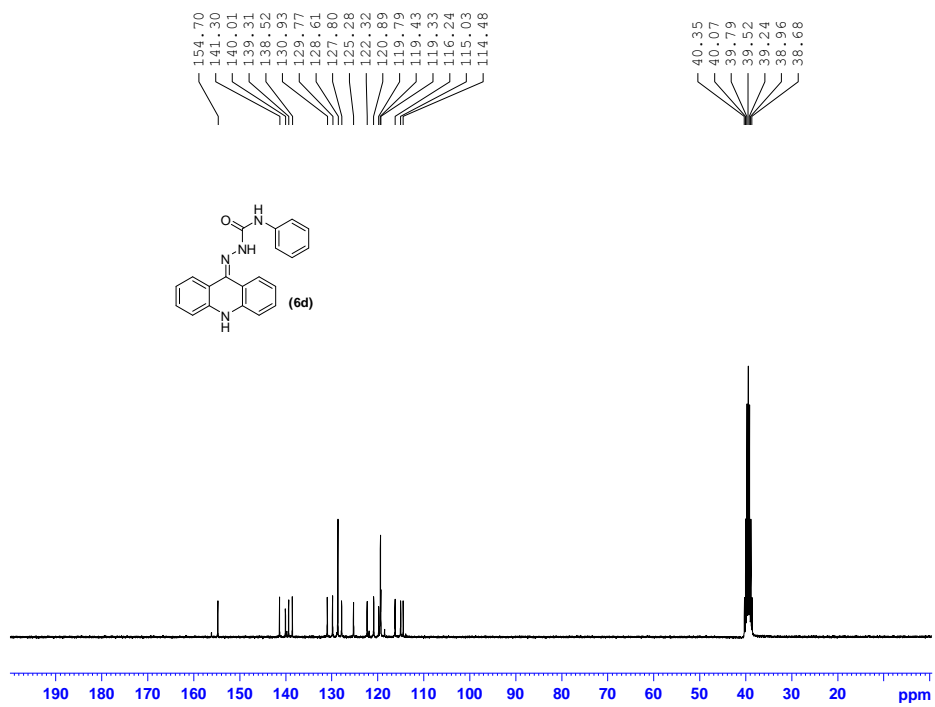


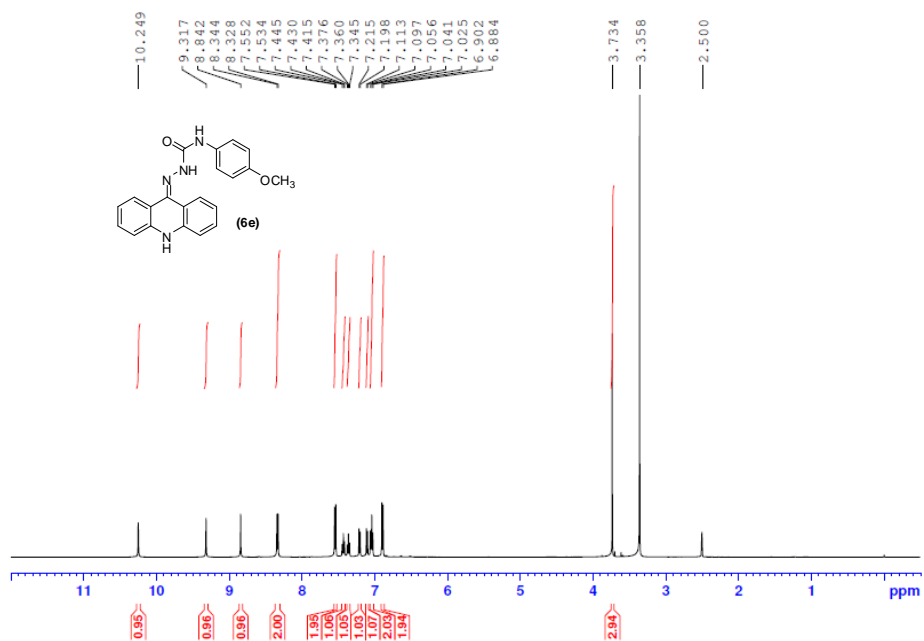
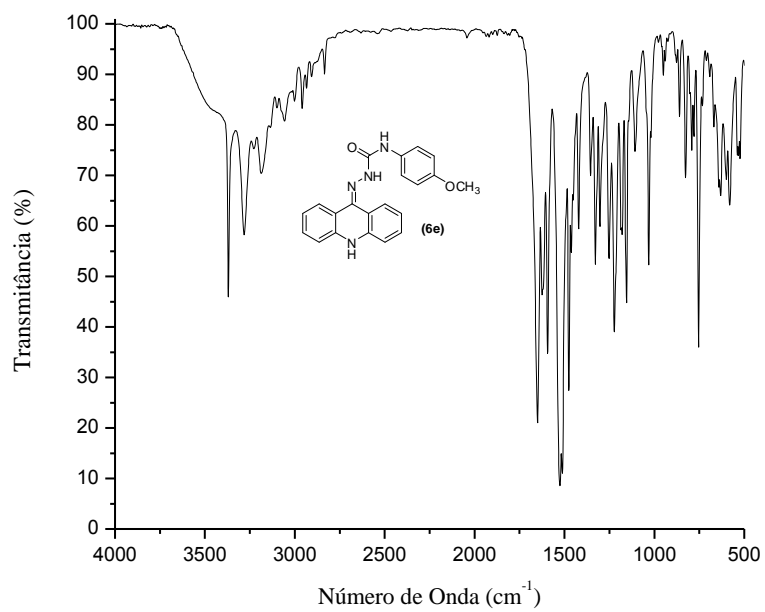


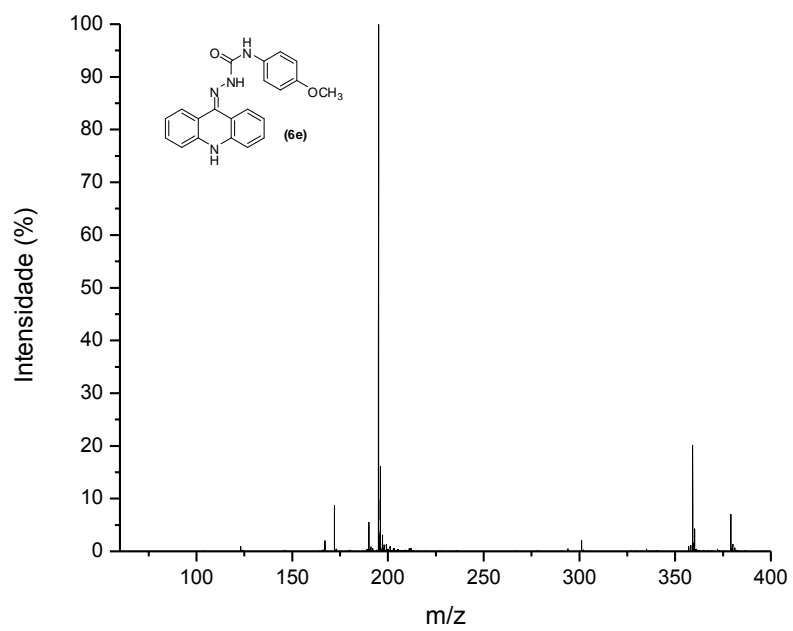
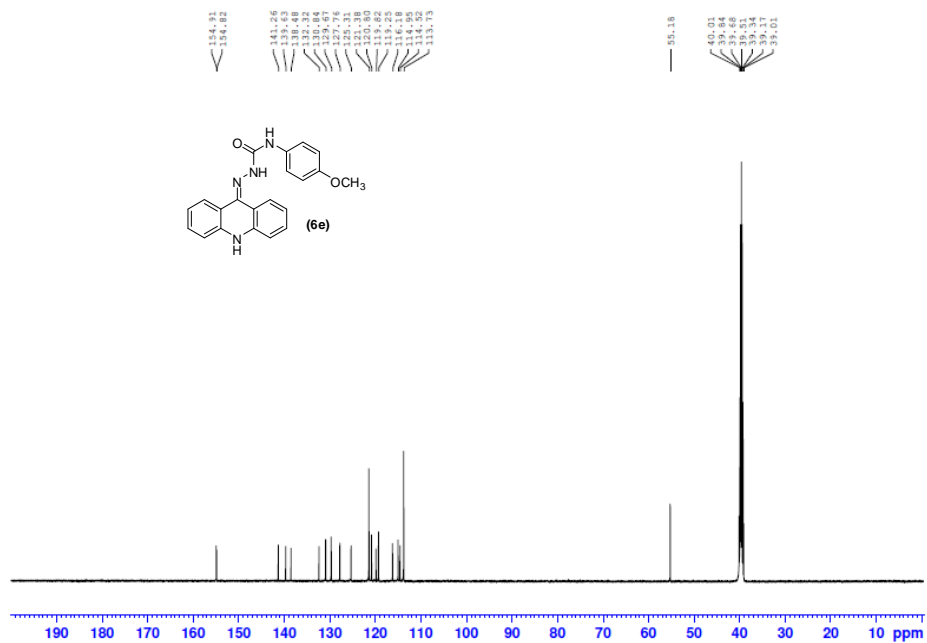


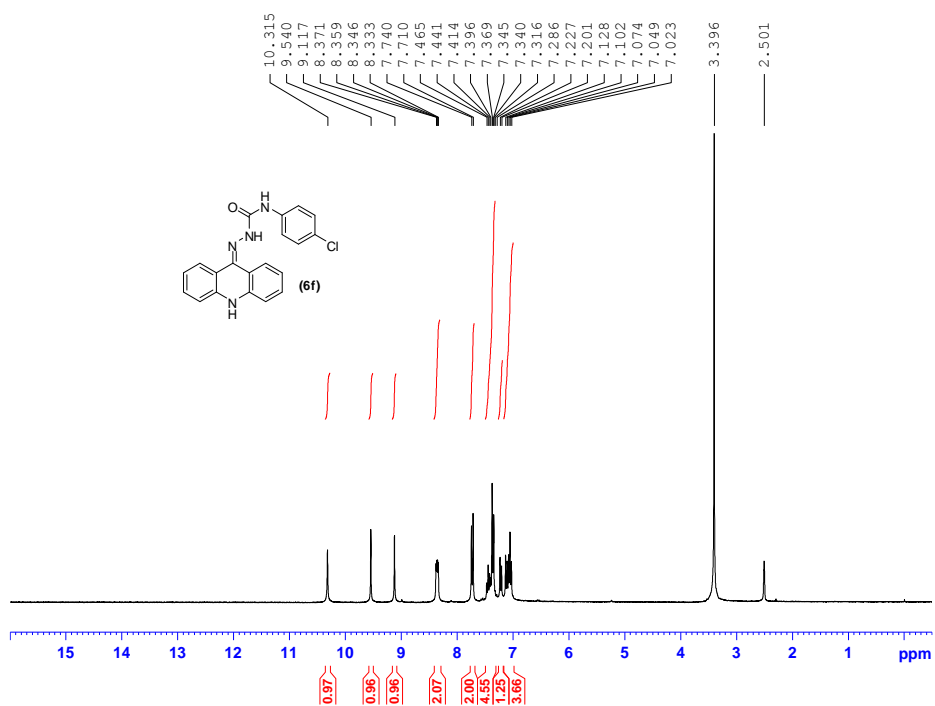
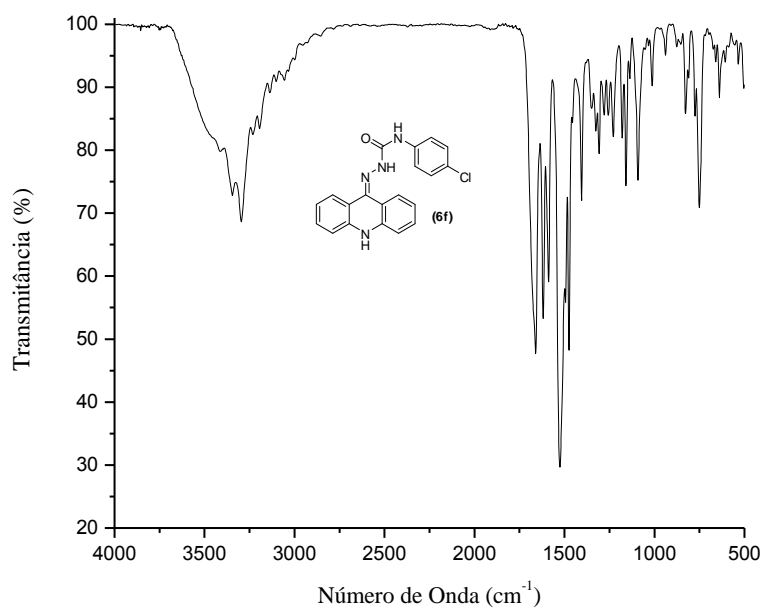


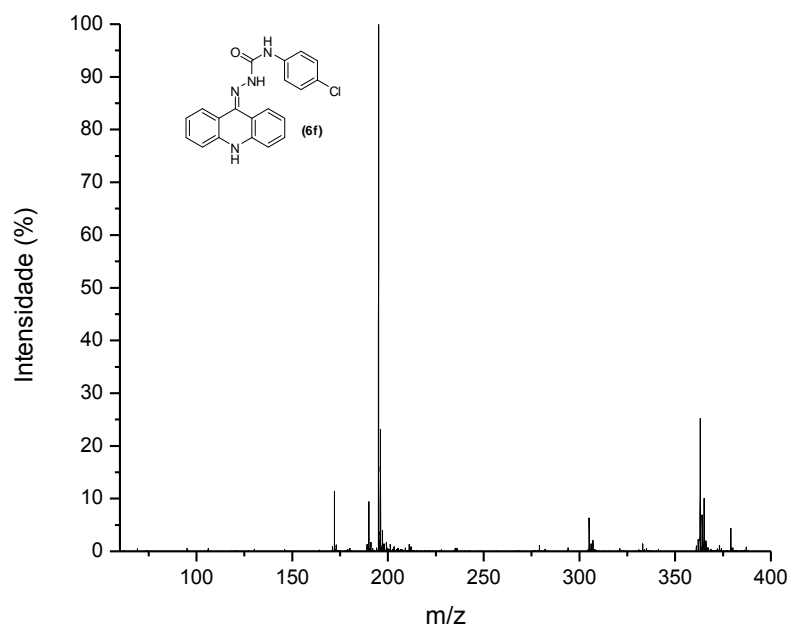
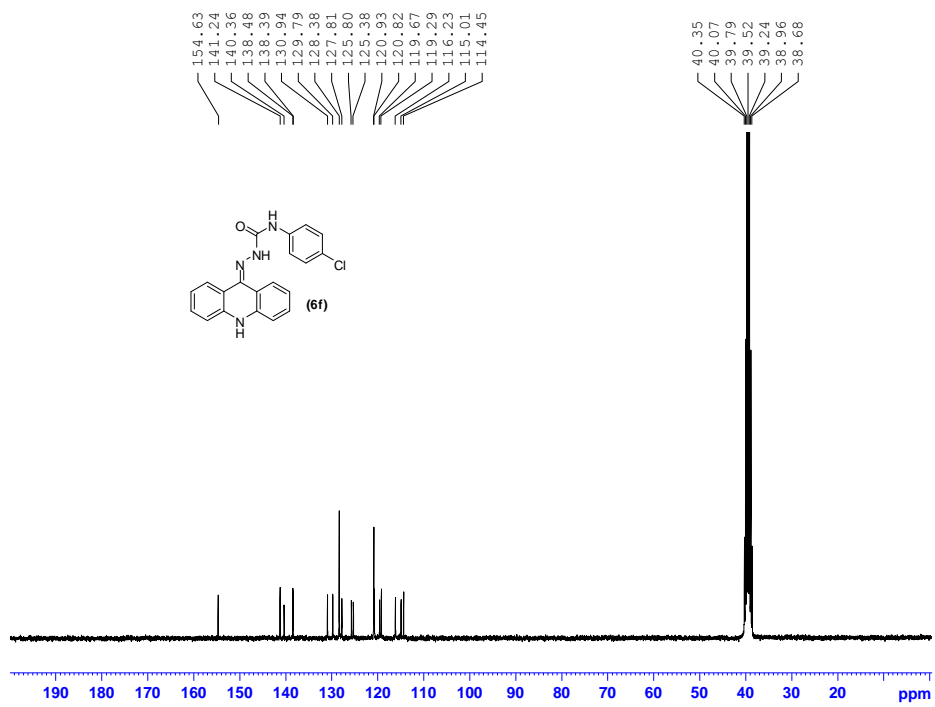














ISSN: 2053-2296
journals.iucr.org/c

1-(7-Chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)thiosemicarbazide and its hydrochloride: evidence for the existence of a stable imine tautomer in the solid state of 4-aminoquinoline free bases, an anomalous case in nitrogen heterocycles

Rafael C. Machado, Richard M. Grazul and Renata Diniz

Acta Cryst. (2015). **C71**, 564–569



IUCr Journals
CRYSTALLOGRAPHY JOURNALS ONLINE

Copyright © International Union of Crystallography

Author(s) of this paper may load this reprint on their own web site or institutional repository provided that this cover page is retained. Reproduction of this article or its storage in electronic databases other than as specified above is not permitted without prior permission in writing from the IUCr.

For further information see <http://journals.iucr.org/services/authorrights.html>



1-(7-Chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)thiosemicarbazide and its hydrochloride: evidence for the existence of a stable imine tautomer in the solid state of 4-aminoquinoline free bases, an anomalous case in nitrogen heterocycles

Rafael C. Machado,^a Richard M. Grazul^a and Renata Diniz^{b*}

Received 1 May 2015
Accepted 28 May 2015

Edited by P. Fanwick, Purdue University, USA

Keywords: thiosemicarbazide; 4-aminoquinoline; crystal structure; solid-state structure; alpha effect; amino–imino tautomerism; Hirshfeld surface analysis.

CCDC references: 1403757; 1403756

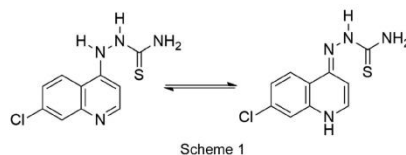
Supporting information: this article has supporting information at journals.iucr.org/c

^aDepartment of Chemistry, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brazil, and ^bGrupo de Cristalografia de Pequenas Moléculas (GCPMOL), Department of Chemistry, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais 36036-900, Brazil. *Correspondence e-mail: renata.diniz@ufjf.edu.br

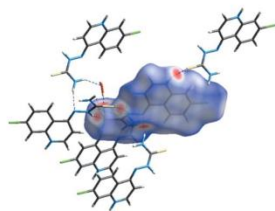
In the solid state, crystals of both 1-(7-chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)-thiosemicarbazide–methanol–water (2/1/1), $2C_{10}H_9ClN_4S \cdot CH_3OH \cdot H_2O$, (I), and its hydrochloride salt [systematic name: [(7-chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)azaniumyl]thiourea chloride], $C_{10}H_{10}ClN_4S^+ \cdot Cl^-$, (II), assume the imine tautomeric form, contrary to other 4-amino-7-chloroquinolines. Of particular interest are the N–C bond lengths, which have appreciable double-bond character, and the C–N–C aromatic ring bond angle. Both of these parameters have been studied extensively in 4-amino-substituted quinolines. The crystal structures of (I) and (II) in this study provide interesting examples of the amino–imino tautomerism which exists in this class of compound and is, to the best of our knowledge, hitherto unreported.

1. Introduction

1-(7-Chloroquinolin-4-yl)thiosemicarbazide has previously been described for use as a pharmaceutical intermediate (Loewe & Urbanetz, 1964). Aside from this German patent, we could find no further mention of this compound in the literature. As part of an ongoing drug-discovery programme, we sought to prepare this compound as a scaffold for the synthesis of novel biologically active heterocyclic molecules. This compound can exist in both the amine and imine tautomeric forms (Scheme 1).



It is generally accepted, and there is ample evidence, that, in acidic media, 4-aminopyridines, 4-aminoquinolines and 9-aminoacridines are protonated at the heterocyclic N atom, resulting in an imine tautomeric form (Katritzky *et al.*, 2010). There are extensive spectroscopic and physicochemical data to support this contention (Boeré & Hassan, 2009; Koleva *et al.*, 2008; Zviedre *et al.*, 2008; Wardell *et al.*, 2012; Talacki *et al.*, 1974). It is also generally accepted, and supported by experi-



© 2015 International Union of Crystallography

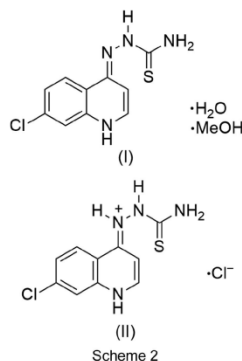
Table 1
Experimental details.

	(I)	(II)
Crystal data		
Chemical formula	$2C_{10}H_9ClN_4S \cdot CH_4O \cdot H_2O$	$C_{10}H_{10}ClN_4S^+ \cdot Cl^-$
M_r	555.50	289.18
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, $P2_1/c$
Temperature (K)	298	293
a, b, c (Å)	7.1462 (2), 13.1927 (5), 13.6379 (5)	9.4517 (6), 7.8839 (5), 16.5172 (10)
α, β, γ (°)	94.905 (3), 104.416 (3), 101.579 (3)	90, 98.477 (5), 90
V (Å ³)	1207.43 (8)	1217.36 (14)
Z	2	4
Radiation type	Mo $K\alpha$	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.48	0.69
Crystal size (mm)	$0.38 \times 0.04 \times 0.03$	$0.22 \times 0.17 \times 0.12$
Data collection		
Diffractometer	Agilent Xcalibur Gemini Ultra diffractometer with an Atlas detector	Agilent Xcalibur Gemini Ultra diffractometer with an Atlas detector
Absorption correction	Multi-scan (<i>CrysAlis PRO</i> ; Agilent, 2014)	Multi-scan (<i>CrysAlis PRO</i> ; Agilent, 2014)
T_{min}, T_{max}	0.855, 1.000	0.944, 1.000
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	12034, 5778, 4091	8726, 2973, 1904
R_{int}	0.021	0.050
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å ⁻¹)	0.695	0.692
Refinement		
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.034, 0.089, 0.97	0.048, 0.103, 1.05
No. of reflections	5778	2973
No. of parameters	353	170
H-atom treatment	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.31, -0.30	0.36, -0.35

Computer programs: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2014), *SHELXS2013* (Sheldrick, 2015), *SHELXL2013* (Sheldrick, 2015), *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008), *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012), *WinGX* (Farrugia, 2012) and *PLATON* (Spek, 2009).

mental data, that, in the case of 4-aminoquinolines, the free base assumes the amine form with free rotation about the N—C exocyclic bond (de Souza *et al.*, 2010, 2012).

structures, the imine form was observed, even for the free-base form.



In this study, we have obtained crystals of both 1-(7-chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)thiosemicarbazide-methanol-water (2/1/1), (I), and its hydrochloride salt [systematic name: [(7-chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)azaniumyl]thiourea chloride], (II), and their structures have been determined by single-crystal X-ray diffraction (see Scheme 2). In these

2. Experimental

2.1. Synthesis and crystallization

Compound (I) was initially prepared as its hydrochloride salt, (II), according to the method of Loewe & Urbanetz (1964), and was obtained as an amorphous yellow solid. It could be recrystallized from hot dilute MeOH or HOAc. The crystal of (II) described in this study was obtained from methanol to facilitate comparison with its free base, (I). Conversion to the free base was performed by the addition of 30% NH_4OH (1.1 equivalents, 0.18 ml) to a suspension of the hydrochloride (278 mg, 1 mmol) in warm (323 K) MeOH (10 ml), whereupon a clear solution formed. Analytical reagent-grade methanol was employed in the recrystallization (water content <0.1%, as stated by the manufacturer), although no special precautions were taken to exclude atmospheric moisture. Upon slow evaporation of the solvent over the course of 3 d, two emerald-green crystalline forms were observed, *i.e.* rhombohedral plates and rosettes of needles. Both forms were tested and presented similar cell parameters. The plates were used for the X-ray diffraction study. The 1H NMR spectrum of the crystalline material clearly showed the presence of one molecule of methanol. However, due to traces of water in the $DMSO-d_6$ used as the

NMR solvent, it was not possible to establish conclusive proof of the presence of water of crystallization. The present article describes the atomic positions in the crystalline state. In solution, especially in the polar aprotic solvent (DMSO- d_6) which was used for NMR characterization, the situation is more complicated. The spectra obtained show fine well distinguished lines, indicating either (i) a single preferred conformer/tautomer, (ii) the existence of polymorphs or (iii) the average on the NMR timescale of various species in rapid equilibrium in solution (see *Supporting information*).

2.2. Refinement

Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1, and selected geometric parameters are given in Tables 2–5. C- and N-bound H atoms of the aromatic ring were included in the riding-model approximation, with C–H = 0.93 Å and N–H = 0.86 Å, and with $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C,N)$. The H atoms of the methyl group of the methanol solvent molecule in (I) were also included in a riding model, with C–H = 0.96 Å and $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$. The H atoms of the acyclic NH and NH₂ groups of both compounds, as well as the OH groups of the water and methanol molecules of (I), were located from a difference Fourier map and refined isotropically.

3. Results and discussion

The asymmetric units of (I) and its HCl salt (II) are shown in Fig. 1, and the molecular packings are displayed in Fig. 2. In

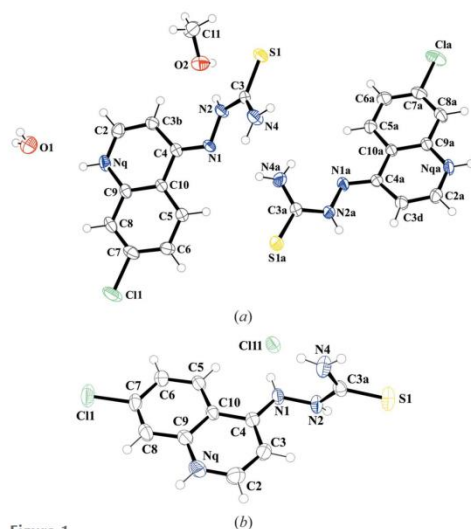


Figure 1
The asymmetric units of (a) (I) and (b) salt (II), showing the atomic numbering schemes. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

the crystal structure of (I), there are two independent molecules of the thiosemicarbazide, in which the most striking differences are with respect to the torsion angle between the chloroquinoline ring and thiosemicarbazide groups and in the hydrogen-bonding interactions. The angle between the planes formed by the aromatic ring and thiosemicarbazide group is 27.61 (5)° in one molecule (atom labels with no suffix, denoted molecule 1) and 43.34 (4)° in the other molecule (atom labels with the suffix *A*, denoted molecule 2). However, both are significantly different from the value observed for HCl salt (II)

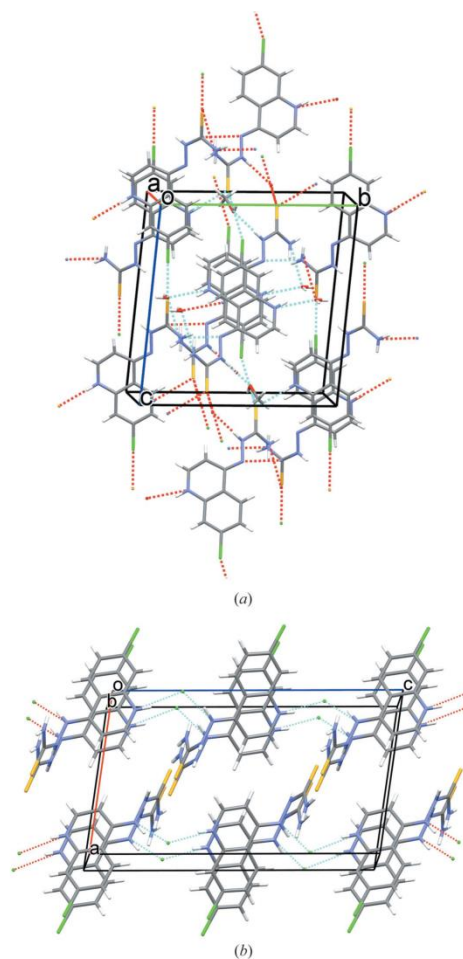


Figure 2
The hydrogen-bond arrangements of (a) (I) and (b) (II). Hydrogen bonds are indicated by dashed lines.

[87.56 (7)°]. These differences could be attributed to the different hydrogen-bonding environments in which each molecule is involved. Molecule 2 of (I) is a donor of two hydrogen bonds (N—H···N and N—H···S), whose N···N and N···S distances are 3.058 (2) and 3.3440 (15) Å, respectively. For molecule 1, N—H···N and N—H···O hydrogen bonds were observed, where the average N···N and N···O distances are 2.946 (2) and 2.972 (2) Å, respectively. Other hydrogen-bonding interactions, such as O—H···S, involve the solvent molecules as donors. In salt (II), only two types of

hydrogen bonds are observed, *i.e.* one between the azanium cation and two chloride counter-ions (N—H···Cl), whose N···Cl distances are 3.073 (2) and 3.103 (2) Å, and another between the azanium cation and two S atoms (N—H···S), which could be assigned as very weak interactions [N···S distances = 3.383 (2) and 3.457 (3) Å]. In (I), we observed the

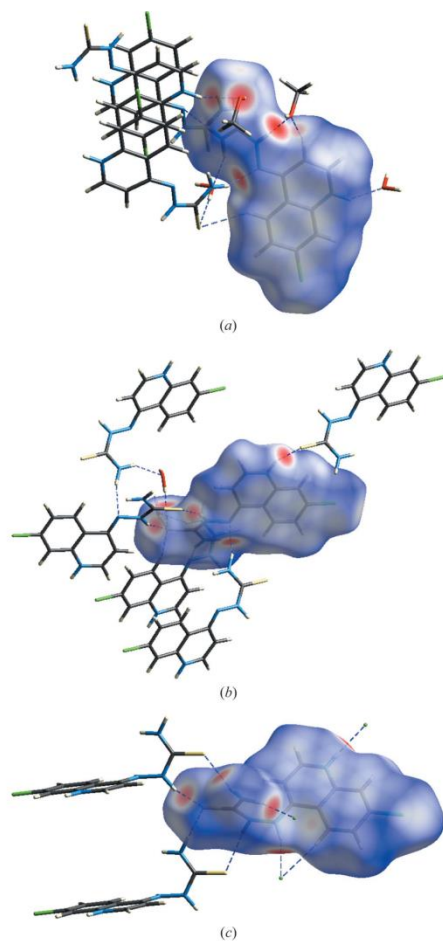


Figure 3
The Hirshfeld surfaces for (a) molecule 1 of (I), (b) molecule 2 of (I) and (c) salt (II). The mapped values of d_{norm} range from -0.5 (blue) to 0.5 Å (red).

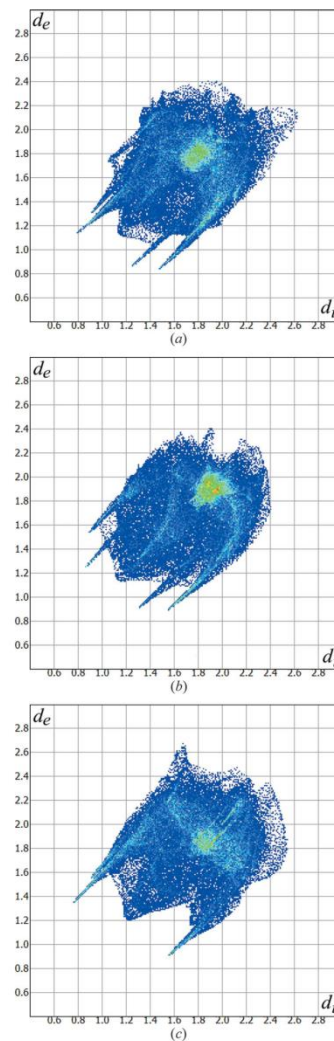


Figure 4
Fingerprint plots of (a) molecule 1 of (I), (b) molecule 2 of (I) and (c) salt (II).

Table 2
Selected geometric parameters (Å, °) for (I).

S1—C3	1.7029 (14)	S1A—C3A	1.7084 (16)
C11—C7	1.7350 (16)	C11A—C7A	1.7376 (16)
N1—C4	1.3060 (19)	N1A—C4A	1.3057 (19)
N1—N2	1.4140 (17)	N1A—N2A	1.4065 (18)
N2—C3	1.326 (2)	N2A—C3A	1.3266 (19)
N4—C3	1.334 (2)	N4A—C3A	1.325 (2)
C3—N2—N1	120.51 (13)	C3A—N2A—N1A	118.44 (13)
N2—C3—S1	120.49 (12)	N2A—C3A—S1A	120.89 (11)
N4—C3—S1	120.94 (13)	N4A—C3A—S1A	122.21 (12)
C6—C7—C11	118.57 (13)	C6A—C7A—C11A	119.22 (13)
C8—C7—C11	119.02 (13)	C8A—C7A—C11A	118.81 (14)

Table 3
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (I).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N2—H2N...O2	0.83 (2)	2.113 (19)	2.939 (2)	172 (2)
N2A—HN2A...S1A ⁱ	0.786 (19)	2.781 (19)	3.5420 (15)	163.7 (19)
N4—HAN...O1 ⁱⁱ	0.924 (18)	2.167 (18)	3.007 (2)	150.6 (15)
N4—HANB...N1A ⁱⁱⁱ	0.89 (2)	2.35 (2)	3.208 (2)	163.4 (19)
N4A—HANDB...N1	0.82 (2)	2.28 (2)	3.058 (2)	158 (2)
NQ—H1Q...O1	0.86	2.23	2.969 (2)	144
NQA—H2Q...S1 ^{iv}	0.86	2.56	3.3440 (15)	151
O1—H1A...S1A ^v	0.88 (4)	2.61 (4)	3.4675 (17)	165 (3)
O1—H1B...S1A ^{vi}	0.81 (3)	2.62 (3)	3.432 (2)	177 (2)
O2—H2O...S1 ^{vi}	0.85 (3)	2.43 (3)	3.2207 (15)	155 (2)
C3B—H3...O2	0.93	2.53	3.333 (2)	145

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z+1$; (ii) $-x, -y+1, -z+1$; (iii) $x-1, y, z$; (iv) $-x+1, -y, -z+2$; (v) $x, y+1, z$; (vi) $-x+1, -y+1, -z+2$.

formation of three hydrogen-bonded rings in topological analyses (Etter *et al.*, 1990), with the graph sets $R_4^4(12)$, $R_3^2(22)$ and $R_1^1(28)$. On the other hand, for salt (II), we observed only a one-dimensional chain formed by hydrogen bonds, with a graph-set representation of $C_1^1(8)$.

The Hirshfeld surfaces (Spackman & Jayatilaka, 2009) and fingerprint plots (Spackman & McKinnon, 2002) for both compounds were generated and are displayed in Figs. 3 and 4, respectively. These analyses were performed using the *CrystalExplorer* program (Wolff *et al.*, 2013). As can be seen in Fig. 3, the closest contacts (red regions in Fig. 3) in the Hirshfeld surfaces are observed for N—H...O, O—H...S, N—H...N, N—H...N, N—H...S, S...H—N and S...H—O interactions in (I), and for N—H...Cl, N—H...S and S...H—N interactions in salt (II). The greatest difference between the two molecules present in (I) is the fact that the methanol molecules form hydrogen bonds with only one of them (Fig. 3a). The fingerprint investigation of these surfaces indicates that hydrogen bonds are responsible for around 30 and 25% of the close contacts between the Hirshfeld surfaces for the two molecules in (I), and around 45% in salt (II). These interactions are represented in the fingerprint plots (Fig. 4) by smaller distances of d_i (closest internal distance from a given point on the Hirshfeld surface) and d_e (closest external distance from a given point on the Hirshfeld surface). The most important remaining close contacts are the nondirectional H...H contacts [around 31 and 37% for (I), and 26% in salt (II)]. The C—H and H—C contacts do not exhibit the

Table 4
Selected geometric parameters (Å, °) for (II).

C11—C7	1.733 (3)	N1—N2	1.392 (3)
S1—C3A	1.683 (2)	N2—C3A	1.356 (3)
N1—C4	1.346 (3)	C3A—N4	1.317 (3)
C4—N1—N2	120.0 (2)	N4—C3A—S1	123.8 (2)
C3A—N2—N1	121.2 (2)	N2—C3A—S1	118.1 (2)
N4—C3A—N2	118.0 (2)		

Table 5
Hydrogen-bond geometry (Å, °) for (II).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N _q —HN _q ...C11 ⁱ	0.86	2.27	3.103 (2)	164
N1—H1N...C11	0.94 (3)	2.18 (3)	3.073 (2)	158 (3)
N2—H2N...S1 ⁱⁱ	0.89 (3)	2.57 (3)	3.383 (2)	153 (2)
N4—H4A...N1	0.81 (3)	2.43 (3)	2.698 (3)	100 (2)
N4—H4A...C11 ⁱⁱⁱ	0.81 (3)	2.54 (3)	3.327 (3)	166 (2)
N4—H4B...S1 ^{iv}	0.95 (3)	2.54 (3)	3.457 (3)	163 (3)
C5—H5...C11	0.93	2.75	3.638 (3)	161

Symmetry codes: (i) $x, -y+\frac{1}{2}, z+\frac{1}{2}$; (ii) $-x+1, y-\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; (iii) $-x, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; (iv) $-x+1, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$.

characteristic wing pattern of fingerprint plots, indicating that C—H... π interactions are not significant in these compounds (Clausen *et al.*, 2011).

The bond lengths and angles for similar structures have been published previously, most importantly for (7-chloroquinolin-4-yl)hydrazones (de Souza *et al.*, 2010, 2012) and 4-aminopyridines (Anderson *et al.*, 2005), together with their corresponding pyridinium salts (Smith & Wermuth, 2011; Vembu *et al.*, 2003), which most closely approximate the title compounds. The distinction between free bases and salts is most easily made from comparison of the heterocyclic nitrogen bond angle and the exocyclic N—C bond distance. A classic example of this phenomenon may be found in the case of amodiaquine and its dihydrochloride (Semeniuk *et al.*, 2008).

In general, free rotation of the N—C exocyclic bond is observed in free bases with bond lengths in the range 1.33–1.36 Å. Upon protonation, this bond length shortens, assuming more double-bond character, with bond lengths in the range 1.30–1.33 Å, which is consistent with an imine tautomer. The C—N_q—C bond angle (q = quinoline) also changes upon protonation. The reported values for free bases vary between 116 and 118°, and those for the corresponding salts vary in the range 120–123° (Bourne *et al.*, 2006; Lokaj *et al.*, 2007; Burd *et al.*, 1997). In contrast, we do not observe this behaviour in the title compounds. In the free base, (I), the C—N exocyclic bond lengths are 1.3060 (19) and 1.3057 (19) Å, and the C—N_q—C bond angles are 120.71 (14) and 120.99 (14)°. In hydrochloride (II), no significant change is observed in the C—N_q—C bond angle [121.7 (2)°], but there is a significant modification of the C—N bond length [1.346 (3) Å]. This leads us to the following and as yet unexplained conclusion that, in the cases of the thiosemicarbazide molecule of (I) and its hydrochloride salt (II), both exist predominantly in the imine form, contrary to previous reports for similar compounds. A possible explana-

tion for this anomalous behaviour can be attributed to the α effect. This effect was first observed and described by Jencks & Carriuolo (1960*a,b*) and is based upon the observed increased nucleophilicity of molecules containing adjacent heteroatoms with unpaired nonbonding electrons, e.g. hydrazine, hydroperoxide and hydroxylamine, amongst others. While its exact nature and cause are still disputed academically, it may most simply be explained by electrostatic repulsion between nonbonding electrons on the heteroatoms. In the present case, this confers additional electron density on atom N1 of the thiosemicarbazide group, resulting in increased stability and a preference for the imine tautomer.

In the case of the (7-chloroquinolin-4-yl)hydrazones described by de Souza and co-workers (de Souza *et al.* 2010, 2012), atom N2 of the hydrazone group is essentially sp^2 -hybridized. In the compounds we describe here, atoms N2 and N4 bonded to the C3 thiocarbonyl group have intermediate sp^2 and sp^3 character, as illustrated by their intermediate bond lengths and by the presence of two distinct signals for the N4 H atoms in the ^1H NMR spectra. This indicates the presence of significant imine–thiol tautomerism and thus partially restricted rotation around these bonds. As a result, there is increased electron density on atom N1 of the thiosemicarbazide group, which we hypothesize favours the imine tautomer. This also explains the increased basicity of atom N1, which explains the protonation at this site in hydrochloride (II).

The crystal structures revealed in this study provide a valuable example of amine–imine tautomerism in 1-(7-chloroquinolin-4-yl)thiosemicarbazides.

Acknowledgements

The authors thank FAPEMIG, CAPES and FADEPE for financial and logistical support, and LabCri (Crystallography Laboratory, UFMG) for X-ray facilities.

References

- Agilent (2014). *CrysAlis PRO*. Agilent Technologies, Yarnton, Oxfordshire, England.
- Anderson, F. P., Gallagher, J. F., Kenny, P. T. M. & Lough, A. J. (2005). *Acta Cryst.* **E61**, o1350–o1353.
- Boeré, R. T. & Hassan, M. R. (2009). *Acta Cryst.* **E65**, o1833.
- Bourne, S. A., De Villiers, K. & Egan, T. J. (2006). *Acta Cryst.* **C62**, o53–o57.
- Burd, C. J., Dobson, A. J. & Gerkin, R. E. (1997). *Acta Cryst.* **C53**, 602–605.
- Clausen, H. F., Chen, Y.-S., Jayatilaka, D., Overgaard, J., Koutsantonis, G. A., Spackman, M. A. & Iversen, B. B. (2011). *J. Phys. Chem. A*, **115**, 12962–12972.
- Etter, M. C., MacDonald, J. C. & Bernstein, J. (1990). *Acta Cryst.* **B46**, 256–262.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Jencks, W. P. & Carriuolo, J. (1960*a*). *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1778–1786.
- Jencks, W. P. & Carriuolo, J. (1960*b*). *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 675–681.
- Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A. & Zhdankin, V. V. (2010). In *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed. Amsterdam: Elsevier.
- Koleva, B. B., Kolev, T., Seidel, R. W., Tsanev, T., Mayer-Figge, H., Spittler, M. & Sheldrick, W. S. (2008). *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **71**, 695–702.
- Loewe, H. & Urbanietz, J. (1964). Farbwerke Hoechst AG, German Patent DE 1174780.
- Lokaj, J., Kettmann, V., Cernuchová, P., Milata, V. & Fronc, M. (2007). *Acta Cryst.* **E63**, o1164–o1166.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008). *J. Appl. Cryst.* **41**, 466–470.
- Semeniuk, A., Niedospial, A., Kalinowska-Thuscik, J., Nitek, W. & Oleksyn, B. J. (2008). *J. Mol. Struct.* **875**, 32–41.
- Sheldrick, G. M. (2015). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Smith, G. & Wermuth, U. D. (2011). *Acta Cryst.* **E67**, o2794.
- Souza, M. V. N. de, Ferreira, M. de L., Wardell, S. M. S. V., Tiekink, E. R. T. & Wardell, J. L. (2012). *Acta Cryst.* **E68**, o1244–o1245.
- Souza, M. V. N. de, Howie, R. A., Tiekink, E. R. T., Wardell, J. L. & Wardell, S. M. S. V. (2010). *Acta Cryst.* **E66**, o152–o153.
- Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). *CrystEngComm*, **11**, 19–32.
- Spackman, M. A. & McKinnon, J. J. (2002). *CrystEngComm*, **4**, 378–392.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Talacki, R., Carrell, H. L. & Glusker, J. P. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 1044–1047.
- Vembu, N., Nallu, M., Garrison, J. & Youngs, W. J. (2003). *Acta Cryst.* **E59**, o913–o916.
- Wardell, S. M. S. V., Tiekink, E. R. T., Wardell, J. L., Ferreira, M. de L. & de Souza, M. V. N. (2012). *Acta Cryst.* **E68**, o1232–o1233.
- Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. (2013). *CrystalExplorer*. University of Western Australia, Australia.
- Zviedre, I. I., Belyakov, S. V. & Tokmakov, A. G. (2008). *Russ. J. Inorg. Chem.* **53**, 275–284.

supporting information

Acta Cryst. (2015), **C71**, 564-569 [doi:10.1107/S2053229615010311]

1-(7-Chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)thiosemicarbazide and its hydrochloride: evidence for the existence of a stable imine tautomer in the solid state of 4-aminoquinoline free bases, an anomalous case in nitrogen heterocycles

Rafael C. Machado, Richard M. Grazul and Renata Diniz

Computing details

For both compounds, data collection: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2014); cell refinement: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2014); data reduction: *CrysAlis PRO* (Agilent, 2014); program(s) used to solve structure: *SHELXS2013* (Sheldrick, 2015); program(s) used to refine structure: *SHELXL2013* (Sheldrick, 2015); molecular graphics: *Mercury* (Macrae *et al.*, 2008) and *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012). Software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 2012) for (I); *WinGX* (Farrugia, 2012) and *PLATON* (Spek, 2009) for (II).

(I) 1-(7-Chloroquinolin-4-yl)thiosemicarbazide-methanol-water (2/1/1)

Crystal data

$2\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}\cdot\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$

$M_r = 555.50$

Triclinic, $P\bar{1}$

Hall symbol: -P 1

$a = 7.1462$ (2) Å

$b = 13.1927$ (5) Å

$c = 13.6379$ (5) Å

$\alpha = 94.905$ (3)°

$\beta = 104.416$ (3)°

$\gamma = 101.579$ (3)°

$V = 1207.43$ (8) Å³

$Z = 2$

$F(000) = 576$

$D_x = 1.528$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.7107$ Å

Cell parameters from 6106 reflections

$\theta = 3.0$ – 29.6 °

$\mu = 0.48$ mm⁻¹

$T = 298$ K

Prismatic, yellow

$0.38 \times 0.04 \times 0.03$ mm

Data collection

Agilent Xcalibur Gemini Ultra

diffractometer with Atlas detector

Radiation source: Enhance (Mo) X-ray Source

Graphite monochromator

Detector resolution: 10.4186 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan

(*CrysAlis PRO*; Agilent, 2014)

$T_{\min} = 0.855$, $T_{\max} = 1.000$

12034 measured reflections

5778 independent reflections

4091 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.021$

$\theta_{\text{max}} = 29.6$ °, $\theta_{\text{min}} = 3.0$ °

$h = -9 \rightarrow 9$

$k = -18 \rightarrow 17$

$l = -18 \rightarrow 18$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.034$

$wR(F^2) = 0.089$

$S = 0.97$

5778 reflections

353 parameters

0 restraints

supporting information

H atoms treated by a mixture of independent
and constrained refinement
 $W = 1/[\Sigma^2(FO^2) + (0.0498P)^2]$
where $P = (FO^2 + 2FC^2)/3$

$$\begin{aligned}(\Delta/\sigma)_{\max} &= 0.001 \\ \Delta\rho_{\max} &= 0.31 \text{ e } \text{\AA}^{-3} \\ \Delta\rho_{\min} &= -0.30 \text{ e } \text{\AA}^{-3}\end{aligned}$$

Special details

Experimental. # _type_start_end_width_exp.time_1 omega 57.00 103.00 1.0000 25.0000 omega____
theta_kappa_phi_frames - 12.8811 179.0000 - 150.0000 46
_type_start_end_width_exp.time_2 omega -50.00 39.00 1.0000 25.0000 omega____theta_kappa____
phi_frames - 12.8811 - 38.0000 0.0000 89
_type_start_end_width_exp.time_3 omega -42.00 0.00 1.0000 25.0000 omega____theta_kappa____
phi_frames - 12.8811 121.0000 - 88.0000 42
_type_start_end_width_exp.time_4 omega -43.00 43.00 1.0000 25.0000 omega____theta_kappa____
phi_frames - 12.8811 - 77.0000 - 180.0000 86
_type_start_end_width_exp.time_5 omega -63.00 39.00 1.0000 25.0000 omega____theta_kappa____
phi_frames - 12.8811 - 38.0000 - 90.0000 102

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Reflections were merged by *SHELXL* according to the crystal class for the calculation of statistics and refinement.

Item *_reflns_Friedel_fraction* is defined as the number of unique Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and systematic absences.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
S1	0.10461 (7)	0.34104 (3)	0.93447 (3)	0.03228 (11)
S1A	0.33413 (7)	0.11031 (4)	0.50264 (3)	0.03807 (13)
Cl1	0.22944 (8)	0.45169 (5)	0.19129 (3)	0.05632 (16)
Cl1A	0.92970 (8)	0.06098 (5)	1.28161 (3)	0.05420 (15)
NQ	0.2430 (2)	0.65246 (11)	0.52842 (10)	0.0310 (3)
H1Q	0.2441	0.7071	0.4982	0.037*
NQA	0.6796 (2)	-0.17090 (11)	0.93755 (10)	0.0335 (3)
H2Q	0.6896	-0.2230	0.9708	0.040*
N1	0.22697 (19)	0.38947 (10)	0.67242 (9)	0.0263 (3)
N1A	0.6305 (2)	0.07906 (10)	0.77966 (9)	0.0291 (3)
N2	0.2206 (2)	0.40149 (11)	0.77549 (10)	0.0280 (3)
H2N	0.293 (3)	0.4520 (15)	0.8177 (14)	0.038 (5)*
N2A	0.5422 (2)	0.06029 (11)	0.67346 (10)	0.0293 (3)
HN2A	0.554 (3)	0.0128 (15)	0.6385 (13)	0.034 (5)*
N4	-0.0080 (2)	0.24564 (12)	0.74333 (11)	0.0351 (3)
H4NA	-0.012 (2)	0.2403 (14)	0.6748 (14)	0.032 (4)*
H4NB	-0.089 (3)	0.1977 (17)	0.7648 (16)	0.054 (6)*
N4A	0.4436 (3)	0.21142 (13)	0.69268 (12)	0.0397 (4)
H4NC	0.497 (3)	0.2146 (15)	0.7568 (16)	0.043 (5)*
H4ND	0.383 (3)	0.2549 (18)	0.6700 (16)	0.057 (7)*
O1	0.1142 (3)	0.84669 (12)	0.47815 (11)	0.0472 (4)
H1A	0.192 (4)	0.909 (3)	0.485 (2)	0.102 (11)*
H1B	0.008 (4)	0.8553 (19)	0.4845 (18)	0.066 (8)*

supporting information

O2	0.4410 (2)	0.58402 (11)	0.92904 (10)	0.0421 (3)
H2O	0.555 (4)	0.583 (2)	0.9660 (19)	0.076 (8)*
C2	0.2371 (2)	0.65886 (13)	0.62650 (12)	0.0311 (4)
H2	0.2307	0.7224	0.6591	0.037*
C2A	0.6117 (3)	-0.18817 (13)	0.83499 (12)	0.0336 (4)
H2A	0.5791	-0.2565	0.8019	0.040*
C3	0.1068 (2)	0.32828 (12)	0.80947 (11)	0.0241 (3)
C3A	0.4475 (2)	0.12911 (13)	0.63094 (11)	0.0277 (3)
C3B	0.2399 (2)	0.57738 (13)	0.67963 (12)	0.0285 (4)
H3	0.2418	0.5870	0.7483	0.034*
C3D	0.5890 (2)	-0.11091 (13)	0.77818 (12)	0.0309 (4)
H3A	0.5370	-0.1272	0.7076	0.037*
C4	0.2398 (2)	0.47610 (12)	0.63220 (11)	0.0228 (3)
C4A	0.6437 (2)	-0.00374 (12)	0.82459 (11)	0.0232 (3)
C5	0.2505 (2)	0.37740 (13)	0.46936 (11)	0.0289 (4)
H5	0.2535	0.3181	0.5015	0.035*
C5A	0.7782 (2)	0.11399 (13)	0.99288 (12)	0.0315 (4)
H5A	0.7727	0.1717	0.9585	0.038*
C6	0.2480 (2)	0.37101 (14)	0.36745 (12)	0.0326 (4)
H6	0.2484	0.3083	0.3308	0.039*
C6A	0.8430 (3)	0.12866 (14)	1.09808 (12)	0.0362 (4)
H6A	0.8809	0.1957	1.1346	0.043*
C7	0.2448 (2)	0.46072 (15)	0.32086 (12)	0.0334 (4)
C7A	0.8510 (2)	0.04256 (15)	1.14878 (12)	0.0334 (4)
C8	0.2462 (2)	0.55421 (14)	0.37251 (12)	0.0312 (4)
H8	0.2463	0.6133	0.3399	0.037*
C8A	0.7984 (2)	-0.05678 (14)	1.09764 (12)	0.0325 (4)
H8A	0.8055	-0.1137	1.1330	0.039*
C9	0.2473 (2)	0.55939 (13)	0.47591 (11)	0.0257 (3)
C9A	0.7334 (2)	-0.07104 (13)	0.99022 (11)	0.0256 (3)
C10	0.2485 (2)	0.47090 (12)	0.52545 (11)	0.0228 (3)
C10A	0.7205 (2)	0.01376 (12)	0.93684 (11)	0.0235 (3)
C11	0.3299 (3)	0.62297 (16)	0.98945 (16)	0.0495 (5)
H11A	0.2181	0.6419	0.9460	0.074*
H11B	0.4121	0.6834	1.0358	0.074*
H11C	0.2839	0.5701	1.0277	0.074*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
S1	0.0422 (3)	0.0336 (2)	0.0237 (2)	0.0070 (2)	0.01350 (18)	0.00931 (17)
S1A	0.0536 (3)	0.0383 (3)	0.0235 (2)	0.0225 (2)	0.00280 (19)	0.00596 (18)
C11	0.0739 (4)	0.0830 (4)	0.0250 (2)	0.0318 (3)	0.0222 (2)	0.0185 (2)
CH1A	0.0616 (3)	0.0741 (4)	0.0207 (2)	0.0099 (3)	0.0053 (2)	0.0045 (2)
NQ	0.0382 (8)	0.0218 (7)	0.0323 (7)	0.0047 (6)	0.0076 (6)	0.0121 (6)
NQA	0.0477 (9)	0.0225 (7)	0.0298 (7)	0.0093 (7)	0.0061 (6)	0.0110 (6)
N1	0.0358 (7)	0.0262 (7)	0.0183 (6)	0.0065 (6)	0.0096 (5)	0.0066 (5)
N1A	0.0404 (8)	0.0249 (7)	0.0208 (6)	0.0094 (6)	0.0039 (6)	0.0060 (5)

supporting information

N2	0.0370 (8)	0.0253 (7)	0.0196 (6)	0.0013 (7)	0.0084 (6)	0.0043 (6)
N2A	0.0424 (8)	0.0255 (8)	0.0203 (6)	0.0130 (7)	0.0048 (6)	0.0035 (6)
N4	0.0425 (9)	0.0327 (9)	0.0253 (7)	-0.0017 (7)	0.0085 (7)	0.0051 (7)
N4A	0.0571 (11)	0.0371 (9)	0.0272 (8)	0.0252 (9)	0.0044 (7)	0.0035 (7)
O1	0.0583 (10)	0.0368 (9)	0.0476 (8)	0.0118 (8)	0.0160 (7)	0.0052 (6)
O2	0.0424 (8)	0.0463 (8)	0.0358 (7)	0.0088 (7)	0.0108 (6)	-0.0015 (6)
C2	0.0321 (9)	0.0242 (8)	0.0328 (8)	0.0055 (7)	0.0030 (7)	0.0007 (7)
C2A	0.0452 (10)	0.0209 (8)	0.0318 (8)	0.0050 (8)	0.0076 (8)	0.0025 (7)
C3	0.0281 (8)	0.0235 (8)	0.0228 (7)	0.0096 (7)	0.0065 (6)	0.0074 (6)
C3A	0.0315 (9)	0.0264 (8)	0.0272 (8)	0.0076 (7)	0.0094 (7)	0.0081 (7)
C3B	0.0326 (9)	0.0281 (9)	0.0235 (7)	0.0059 (7)	0.0064 (7)	0.0030 (7)
C3D	0.0404 (10)	0.0253 (9)	0.0240 (8)	0.0053 (8)	0.0052 (7)	0.0031 (7)
C4	0.0192 (7)	0.0253 (8)	0.0232 (7)	0.0033 (6)	0.0045 (6)	0.0070 (6)
C4A	0.0228 (8)	0.0245 (8)	0.0229 (7)	0.0058 (7)	0.0063 (6)	0.0048 (6)
C5	0.0336 (9)	0.0301 (9)	0.0267 (8)	0.0115 (7)	0.0100 (7)	0.0088 (7)
C5A	0.0397 (9)	0.0257 (9)	0.0286 (8)	0.0064 (8)	0.0086 (7)	0.0051 (7)
C6	0.0368 (9)	0.0392 (10)	0.0255 (8)	0.0134 (8)	0.0117 (7)	0.0052 (7)
C6A	0.0436 (10)	0.0321 (10)	0.0287 (8)	0.0048 (8)	0.0073 (8)	-0.0013 (7)
C7	0.0284 (9)	0.0522 (12)	0.0245 (8)	0.0124 (8)	0.0117 (7)	0.0117 (8)
C7A	0.0305 (9)	0.0473 (11)	0.0217 (7)	0.0089 (8)	0.0058 (7)	0.0048 (7)
C8	0.0287 (9)	0.0399 (10)	0.0293 (8)	0.0084 (8)	0.0104 (7)	0.0192 (8)
C8A	0.0353 (9)	0.0391 (10)	0.0262 (8)	0.0119 (8)	0.0079 (7)	0.0143 (7)
C9	0.0210 (8)	0.0297 (9)	0.0273 (8)	0.0057 (7)	0.0060 (6)	0.0100 (7)
C9A	0.0264 (8)	0.0262 (8)	0.0262 (7)	0.0070 (7)	0.0087 (6)	0.0082 (6)
C10	0.0202 (7)	0.0271 (8)	0.0224 (7)	0.0060 (6)	0.0063 (6)	0.0078 (6)
C10A	0.0245 (8)	0.0248 (8)	0.0228 (7)	0.0071 (7)	0.0070 (6)	0.0064 (6)
C11	0.0613 (13)	0.0407 (12)	0.0571 (12)	0.0197 (11)	0.0290 (11)	0.0080 (10)

Geometric parameters (Å, °)

S1—C3	1.7029 (14)	C2A—C3D	1.343 (2)
C11—C7	1.7350 (16)	C2A—H2A	0.9300
N1—C4	1.3060 (19)	C3B—C4	1.434 (2)
N1—N2	1.4140 (17)	C3B—H3	0.9300
N2—C3	1.326 (2)	C3D—C4A	1.433 (2)
N4—C3	1.334 (2)	C3D—H3A	0.9300
S1A—C3A	1.7084 (16)	C4—C10	1.469 (2)
C11A—C7A	1.7376 (16)	C4A—C10A	1.473 (2)
N1A—C4A	1.3057 (19)	C5—C6	1.381 (2)
N1A—N2A	1.4065 (18)	C5—C10	1.399 (2)
N2A—C3A	1.3266 (19)	C5—H5	0.9300
N4A—C3A	1.325 (2)	C5A—C6A	1.377 (2)
NQ—C2	1.345 (2)	C5A—C10A	1.398 (2)
NQ—C9	1.377 (2)	C5A—H5A	0.9300
NQ—H1Q	0.8600	C6—C7	1.392 (2)
NQA—C2A	1.344 (2)	C6—H6	0.9300
NQA—C9A	1.377 (2)	C6A—C7A	1.383 (2)
NQA—H2Q	0.8600	C6A—H6A	0.9300

supporting information

N2—H2N	0.83 (2)	C7—C8	1.364 (2)
N2A—HN2A	0.787 (18)	C7A—C8A	1.364 (2)
N4—H4NA	0.924 (18)	C8—C9	1.404 (2)
N4—H4NB	0.89 (2)	C8—H8	0.9300
N4A—H4NC	0.86 (2)	C8A—C9A	1.406 (2)
N4A—H4ND	0.82 (2)	C8A—H8A	0.9300
O1—H1A	0.88 (3)	C9—C10	1.398 (2)
O1—H1B	0.81 (3)	C9A—C10A	1.392 (2)
O2—C11	1.411 (2)	C11—H11A	0.9600
O2—H2O	0.85 (3)	C11—H11B	0.9600
C2—C3B	1.347 (2)	C11—H11C	0.9600
C2—H2	0.9300		
C11…S1 ⁱ	3.4988 (6)	O1…N4 ^{vi}	3.007 (2)
C11…O2 ⁱⁱ	3.2709 (16)	O1…NQ	2.969 (2)
C11A…S1A ⁱⁱⁱ	3.5262 (7)	O2…O2 ^v	3.169 (2)
S1…NQA ^{iv}	3.3440 (15)	O2…N2	2.939 (2)
S1…O2 ^v	3.2207 (15)	N1…N4	2.683 (2)
S1A…O1 ^{vi}	3.432 (2)	N1…N4A	3.058 (2)
S1A…O1 ^{vii}	3.4675 (17)	N1A…N4A	2.597 (2)
S1A…N2A ^{viii}	3.5420 (15)	N1A…N4 ^{ix}	3.208 (2)
C2—NQ—C9	120.71 (14)	N1—C4—C3B	127.21 (13)
C2—NQ—H1Q	119.6	N1—C4—C10	117.77 (13)
C9—NQ—H1Q	119.6	C3B—C4—C10	114.99 (14)
C2A—NQA—C9A	120.99 (14)	N1A—C4A—C3D	127.94 (14)
C2A—NQA—H2Q	119.5	N1A—C4A—C10A	116.72 (13)
C9A—NQA—H2Q	119.5	C3D—C4A—C10A	115.33 (14)
C4—N1—N2	114.12 (12)	C6—C5—C10	121.59 (15)
C4A—N1A—N2A	115.90 (12)	C6—C5—H5	119.2
C3—N2—N1	120.51 (13)	C10—C5—H5	119.2
N2—C3—S1	120.49 (12)	C6A—C5A—C10A	121.09 (16)
N4—C3—S1	120.94 (13)	C6A—C5A—H5A	119.5
C6—C7—C11	118.57 (13)	C10A—C5A—H5A	119.5
C8—C7—C11	119.02 (13)	C5—C6—C7	118.37 (15)
C3A—N2A—N1A	118.44 (13)	C5—C6—H6	120.8
N2A—C3A—S1A	120.89 (11)	C7—C6—H6	120.8
N4A—C3A—S1A	122.21 (12)	C5A—C6A—C7A	119.23 (16)
C6A—C7A—C11A	119.22 (13)	C5A—C6A—H6A	120.4
C8A—C7A—C11A	118.81 (14)	C7A—C6A—H6A	120.4
C3—N2—H2N	117.7 (13)	C8—C7—C6	122.37 (14)
N1—N2—H2N	121.7 (13)	C8A—C7A—C6A	121.96 (15)
C3A—N2A—HN2A	119.5 (13)	C7—C8—C9	118.64 (15)
N1A—N2A—HN2A	121.9 (13)	C7—C8—H8	120.7
C3—N4—H4NA	121.0 (12)	C9—C8—H8	120.7
C3—N4—H4NB	119.2 (13)	C7A—C8A—C9A	118.45 (15)
H4NA—N4—H4NB	119.6 (18)	C7A—C8A—H8A	120.8
C3A—N4A—H4NC	117.8 (13)	C9A—C8A—H8A	120.8

supporting information

C3A—N4A—H4ND	120.2 (15)	NQ—C9—C10	119.73 (13)
H4NC—N4A—H4ND	121.8 (19)	NQ—C9—C8	119.39 (15)
H1A—O1—H1B	107 (2)	C10—C9—C8	120.87 (14)
C11—O2—H2O	110.2 (16)	NQA—C9A—C10A	119.82 (13)
NQ—C2—C3B	123.00 (15)	NQA—C9A—C8A	119.09 (14)
NQ—C2—H2	118.5	C10A—C9A—C8A	121.08 (14)
C3B—C2—H2	118.5	C9—C10—C5	118.15 (13)
C3D—C2A—NQA	122.82 (15)	C9—C10—C4	120.32 (13)
C3D—C2A—H2A	118.6	C5—C10—C4	121.49 (14)
NQA—C2A—H2A	118.6	C9A—C10A—C5A	118.17 (13)
N2—C3—N4	118.56 (14)	C9A—C10A—C4A	119.94 (13)
N4A—C3A—N2A	116.90 (14)	C5A—C10A—C4A	121.88 (14)
C2—C3B—C4	121.16 (14)	O2—C11—H11A	109.5
C2—C3B—H3	119.4	O2—C11—H11B	109.5
C4—C3B—H3	119.4	H11A—C11—H11B	109.5
C2A—C3D—C4A	121.05 (14)	O2—C11—H11C	109.5
C2A—C3D—H3A	119.5	H11A—C11—H11C	109.5
C4A—C3D—H3A	119.5	H11B—C11—H11C	109.5
C4—N1—N2—C3	142.58 (15)	C6—C7—C8—C9	-1.2 (2)
N2—N1—C4—C3B	-2.7 (2)	C11—C7—C8—C9	176.44 (12)
N2—N1—C4—C10	179.62 (13)	C7—C8—C9—C10	0.5 (2)
C9—NQ—C2—C3B	1.7 (2)	C7—C8—C9—NQ	-178.16 (15)
C2—NQ—C9—C8	177.72 (15)	NQ—C9—C10—C4	1.6 (2)
C2—NQ—C9—C10	-1.0 (2)	C8—C9—C10—C4	-177.00 (14)
N1—N2—C3—S1	178.10 (11)	C8—C9—C10—C5	0.6 (2)
N1—N2—C3—N4	-3.0 (2)	NQ—C9—C10—C5	179.25 (14)
N2A—N1A—C4A—C10A	-175.11 (13)	NQA—C2A—C3D—C4A	2.3 (3)
C4A—N1A—N2A—C3A	151.25 (15)	C2A—C3D—C4A—N1A	179.94 (18)
N2A—N1A—C4A—C3D	3.7 (2)	C2A—C3D—C4A—C10A	-1.3 (2)
C9A—NQA—C2A—C3D	-1.1 (3)	N1A—C4A—C10A—C5A	-0.5 (2)
C2A—NQA—C9A—C8A	178.24 (17)	N1A—C4A—C10A—C9A	178.17 (15)
C2A—NQA—C9A—C10A	-1.0 (2)	C3D—C4A—C10A—C5A	-179.44 (14)
N1A—N2A—C3A—S1A	-179.14 (12)	C3D—C4A—C10A—C9A	-0.8 (2)
N1A—N2A—C3A—N4A	0.1 (2)	C10A—C5A—C6A—C7A	0.1 (3)
NQ—C2—C3B—C4	-3.1 (2)	C6A—C5A—C10A—C4A	177.65 (16)
C2—C3B—C4—N1	-174.30 (16)	C6A—C5A—C10A—C9A	-1.1 (2)
C2—C3B—C4—C10	3.5 (2)	C5A—C6A—C7A—C11A	-179.17 (14)
N1—C4—C10—C5	-2.3 (2)	C5A—C6A—C7A—C8A	0.7 (3)
N1—C4—C10—C9	175.19 (14)	C11A—C7A—C8A—C9A	179.50 (12)
C3B—C4—C10—C5	179.66 (14)	C6A—C7A—C8A—C9A	-0.3 (2)
C3B—C4—C10—C9	-2.8 (2)	C7A—C8A—C9A—NQA	-179.93 (15)
C10—C5—C6—C7	0.5 (2)	C7A—C8A—C9A—C10A	-0.7 (2)
C6—C5—C10—C4	176.50 (14)	NQA—C9A—C10A—C4A	1.9 (2)
C6—C5—C10—C9	-1.1 (2)	NQA—C9A—C10A—C5A	-179.40 (14)

supporting information

C5—C6—C7—C11	-176.91 (12)	C8A—C9A—C10A—C4A	-177.34 (14)
C5—C6—C7—C8	0.7 (2)	C8A—C9A—C10A—C5A	1.4 (2)

Symmetry codes: (i) $x, y, z-1$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+1$; (iii) $x+1, y, z+1$; (iv) $-x+1, -y, -z+2$; (v) $-x+1, -y+1, -z+2$; (vi) $-x, -y+1, -z+1$; (vii) $x, y-1, z$; (viii) $-x+1, -y, -z+1$; (ix) $x+1, y, z$.

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N2—H2N...O2	0.83 (2)	2.113 (19)	2.939 (2)	172 (2)
N2A—HN2A...S1A ^{viii}	0.786 (19)	2.781 (19)	3.5420 (15)	163.7 (19)
N4—H4NA...N1	0.924 (18)	2.341 (17)	2.683 (2)	101.5 (13)
N4—H4NA...O1 ^{vi}	0.924 (18)	2.167 (18)	3.007 (2)	150.6 (15)
N4—H4NB...N1A ^x	0.89 (2)	2.35 (2)	3.208 (2)	163.4 (19)
N4A—H4NC...N1A	0.86 (2)	2.20 (2)	2.597 (2)	108.1 (16)
N4A—H4ND...N1	0.82 (2)	2.28 (2)	3.058 (2)	158 (2)
NQ—H1Q...O1	0.86	2.23	2.969 (2)	144
NQA—H2Q...S1 ^w	0.86	2.56	3.3440 (15)	151
O1—H1A...S1A ^{xi}	0.88 (4)	2.61 (4)	3.4675 (17)	165 (3)
O1—H1B...S1A ^{xi}	0.81 (3)	2.62 (3)	3.432 (2)	177 (2)
O2—H2O...S1 ^v	0.85 (3)	2.43 (3)	3.2207 (15)	155 (2)
C3B—H3...O2	0.93	2.53	3.333 (2)	145

Symmetry codes: (iv) $-x+1, -y, -z+2$; (v) $-x+1, -y+1, -z+2$; (vi) $-x, -y+1, -z+1$; (viii) $-x+1, -y, -z+1$; (x) $x-1, y, z$; (xi) $x, y+1, z$.

(II) [(7-Chloro-1,4-dihydroquinolin-4-ylidene)azaniumyl]thiourea chloride

Crystal data

C₁₀H₁₀ClN₄S⁺Cl⁻
M_r = 289.18
 Monoclinic, *P*2₁/*c*
 Hall symbol: -P 2ybc
a = 9.4517 (6) Å
b = 7.8839 (5) Å
c = 16.5172 (10) Å
 β = 98.477 (5)°
V = 1217.36 (14) Å³
Z = 4

F(000) = 592
D_x = 1.578 Mg m⁻³
 Mo *K*α radiation, λ = 0.7107 Å
 Cell parameters from 2277 reflections
 θ = 2.2–29.4°
 μ = 0.69 mm⁻¹
T = 293 K
 Prismatic, colourless
 0.22 × 0.17 × 0.12 mm

Data collection

Agilent Xcalibur Gemini Ultra
 diffractometer with Atlas detector
 Radiation source: Enhance (Mo) X-ray Source
 Graphite monochromator
 Detector resolution: 10.4186 pixels mm⁻¹
 ω scans
 Absorption correction: multi-scan
 (*CrysAlis PRO*; Agilent, 2014)
T_{min} = 0.944, *T_{max}* = 1.000

8726 measured reflections
 2973 independent reflections
 1904 reflections with *I* > 2σ(*I*)
R_{int} = 0.050
 θ_{max} = 29.5°, θ_{min} = 2.2°
 h = -11→11
 k = -7→10
 l = -20→21

Refinement

Refinement on F^2
 Least-squares matrix: full
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.048$
 $wR(F^2) = 0.103$
 $S = 1.05$
 2973 reflections
 170 parameters
 0 restraints

H atoms treated by a mixture of independent
 and constrained refinement
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0319P)^2 + 0.0815P]$
 where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$
 $\Delta\rho_{\max} = 0.36 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\min} = -0.35 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Special details

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Reflections were merged by *SHELXL* according to the crystal class for the calculation of statistics and refinement.

Item `_reflns_Friedel_fraction` is defined as the number of unique Friedel pairs measured divided by the number that would be possible theoretically, ignoring centric projections and systematic absences.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C11	0.06195 (7)	0.44805 (9)	0.23521 (4)	0.0364 (2)
C11	-0.35755 (8)	0.66636 (11)	0.55457 (5)	0.0552 (3)
S1	0.54665 (8)	0.86733 (9)	0.25829 (4)	0.0422 (2)
N1	0.2161 (2)	0.7087 (3)	0.35553 (12)	0.0282 (5)
N2	0.3499 (2)	0.7240 (3)	0.33059 (12)	0.0308 (5)
C3A	0.3840 (3)	0.8615 (3)	0.28812 (13)	0.0280 (6)
C3	0.3053 (3)	0.8407 (3)	0.48349 (15)	0.0353 (6)
H3	0.3946	0.8571	0.4676	0.042*
NQ	0.1543 (2)	0.8739 (3)	0.58381 (12)	0.0390 (6)
HNQ	0.1423	0.9115	0.6312	0.047*
C6	-0.1821 (3)	0.6324 (3)	0.44035 (15)	0.0347 (6)
H6	-0.2585	0.5783	0.4088	0.042*
N4	0.2910 (3)	0.9868 (3)	0.27668 (15)	0.0410 (6)
C9	0.0426 (3)	0.7936 (3)	0.53616 (14)	0.0312 (6)
C7	-0.1961 (3)	0.6932 (3)	0.51826 (15)	0.0347 (6)
C10	0.0610 (3)	0.7345 (3)	0.45785 (13)	0.0259 (6)
C4	0.1966 (3)	0.7605 (3)	0.43074 (13)	0.0265 (6)
C5	-0.0563 (3)	0.6527 (3)	0.41095 (14)	0.0308 (6)
H5	-0.0474	0.6120	0.3591	0.037*
C8	-0.0864 (3)	0.7721 (3)	0.56650 (15)	0.0348 (6)
H8	-0.0972	0.8108	0.6184	0.042*
C2	0.2798 (3)	0.8949 (4)	0.55868 (16)	0.0428 (7)
H2	0.3530	0.9481	0.5933	0.051*
H2N	0.397 (3)	0.629 (4)	0.3240 (16)	0.047 (9)*
H4B	0.325 (4)	1.088 (4)	0.255 (2)	0.075 (11)*
H4A	0.208 (3)	0.978 (4)	0.2832 (16)	0.049 (10)*
H1N	0.147 (3)	0.645 (4)	0.3213 (18)	0.062 (10)*

supporting information

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C11	0.0404 (4)	0.0407 (4)	0.0296 (3)	-0.0076 (3)	0.0102 (3)	-0.0041 (3)
C11	0.0404 (5)	0.0683 (6)	0.0637 (5)	0.0075 (4)	0.0306 (4)	0.0161 (4)
S1	0.0382 (4)	0.0337 (4)	0.0610 (5)	-0.0023 (3)	0.0286 (3)	-0.0005 (3)
N1	0.0260 (12)	0.0336 (13)	0.0272 (11)	-0.0045 (10)	0.0108 (9)	-0.0026 (10)
N2	0.0290 (13)	0.0282 (13)	0.0389 (12)	0.0036 (11)	0.0173 (9)	0.0035 (10)
C3A	0.0322 (15)	0.0299 (15)	0.0235 (12)	-0.0035 (12)	0.0089 (10)	-0.0073 (11)
C3	0.0278 (15)	0.0426 (17)	0.0359 (15)	-0.0005 (12)	0.0058 (11)	-0.0047 (12)
NQ	0.0438 (15)	0.0462 (15)	0.0274 (11)	0.0046 (12)	0.0063 (10)	-0.0098 (10)
C6	0.0311 (15)	0.0403 (17)	0.0336 (14)	-0.0037 (13)	0.0077 (11)	0.0032 (12)
N4	0.0322 (16)	0.0369 (16)	0.0578 (16)	0.0028 (13)	0.0193 (12)	0.0078 (12)
C9	0.0363 (16)	0.0313 (15)	0.0266 (13)	0.0059 (12)	0.0070 (11)	0.0017 (11)
C7	0.0329 (16)	0.0358 (16)	0.0390 (15)	0.0096 (13)	0.0176 (12)	0.0148 (12)
C10	0.0289 (14)	0.0253 (14)	0.0248 (12)	0.0043 (11)	0.0086 (10)	0.0045 (10)
C4	0.0288 (15)	0.0231 (14)	0.0284 (13)	0.0050 (11)	0.0070 (10)	0.0028 (11)
C5	0.0337 (15)	0.0349 (16)	0.0252 (13)	-0.0012 (12)	0.0088 (11)	0.0021 (11)
C8	0.0424 (18)	0.0354 (16)	0.0297 (13)	0.0096 (13)	0.0153 (12)	0.0028 (12)
C2	0.0366 (17)	0.0517 (19)	0.0385 (16)	-0.0007 (15)	0.0004 (12)	-0.0073 (14)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

C11—C7	1.733 (3)	C6—C5	1.358 (3)
S1—C3A	1.683 (2)	C6—C7	1.398 (3)
N1—C4	1.346 (3)	C6—H6	0.9300
N1—N2	1.392 (3)	N4—H4B	0.95 (3)
N1—H1N	0.94 (3)	N4—H4A	0.81 (3)
N2—C3A	1.356 (3)	C9—C8	1.395 (3)
N2—H2N	0.88 (3)	C9—C10	1.409 (3)
C3A—N4	1.317 (3)	C7—C8	1.362 (4)
C3—C2	1.368 (4)	C10—C5	1.411 (3)
C3—C4	1.396 (3)	C10—C4	1.434 (3)
C3—H3	0.9300	C5—H5	0.9300
NQ—C2	1.324 (3)	C8—H8	0.9300
NQ—C9	1.375 (3)	C2—H2	0.9300
NQ—HNQ	0.8600		
C11...C3 ⁱ	3.510 (3)	C11...HNQ	2.2700
C11...S1 ⁱⁱ	3.6210 (11)	C11...H8 ^{ix}	3.1400
C11...S1 ⁱⁱⁱ	3.7398 (10)	C11...H5 ^x	2.7500
C11...N1 ^{iv}	3.486 (2)	S1...N2 ^{xi}	3.383 (2)
C11...NQ ^v	3.103 (2)	S1...N4 ⁱⁱⁱ	3.457 (3)
C11...N4 ^{vi}	3.327 (3)	S1...C11 ^{xi}	3.7398 (10)
C11...N1	3.073 (2)	S1...H4B ⁱⁱⁱ	2.54 (3)
C11...N1 ^{vi}	3.399 (2)	S1...H2N ^{xi}	2.57 (3)
C11...H3 ^{vii}	2.9700	S1...H2 ^{xii}	2.8900
C11...H2N ^{iv}	3.13 (3)	N1...N4	2.698 (3)

supporting information

C111...H1N	2.18 (3)	N4...C4	3.335 (3)
C111...H4A ^{vi}	2.54 (3)	N1...H4A	2.43 (3)
C111...H8	2.9600	N1...H5	2.6100
C111...H5 ^{viii}	3.0700	N2...H3	2.4700
C4—N1—N2	120.0 (2)	NQ—C9—C8	119.2 (2)
C4—N1—H1N	122.3 (18)	NQ—C9—C10	119.3 (2)
N2—N1—H1N	116.9 (18)	C8—C9—C10	121.5 (2)
C3A—N2—N1	121.2 (2)	C8—C7—C6	121.9 (2)
C3A—N2—H2N	116.7 (18)	C8—C7—C11	119.1 (2)
N1—N2—H2N	117.3 (18)	C6—C7—C11	119.0 (2)
N4—C3A—N2	118.0 (2)	C9—C10—C5	117.5 (2)
N4—C3A—S1	123.8 (2)	C9—C10—C4	118.4 (2)
N2—C3A—S1	118.1 (2)	C5—C10—C4	124.1 (2)
C2—C3—C4	119.8 (3)	N1—C4—C3	121.7 (2)
C2—C3—H3	120.1	N1—C4—C10	119.7 (2)
C4—C3—H3	120.1	C3—C4—C10	118.6 (2)
C2—NQ—C9	121.7 (2)	C6—C5—C10	121.0 (2)
C2—NQ—HNQ	119.1	C6—C5—H5	119.5
C9—NQ—HNQ	119.1	C10—C5—H5	119.5
C5—C6—C7	119.7 (2)	C7—C8—C9	118.4 (2)
C5—C6—H6	120.1	C7—C8—H8	120.8
C7—C6—H6	120.1	C9—C8—H8	120.8
C3A—N4—H4B	115 (2)	NQ—C2—C3	122.1 (3)
C3A—N4—H4A	124 (2)	NQ—C2—H2	118.9
H4B—N4—H4A	121 (3)	C3—C2—H2	118.9
C4—N1—N2—C3A	-93.9 (3)	C3—C4—C10—C9	1.0 (3)
N2—N1—C4—C3	4.4 (4)	C10—C5—C6—C7	0.0 (4)
N2—N1—C4—C10	-176.1 (2)	C6—C5—C10—C4	-179.9 (2)
C9—NQ—C2—C3	1.1 (4)	C6—C5—C10—C9	0.2 (3)
C2—NQ—C9—C8	178.7 (3)	C5—C6—C7—C11	179.89 (19)
C2—NQ—C9—C10	-1.1 (4)	C5—C6—C7—C8	-0.4 (4)
N1—N2—C3A—S1	-178.46 (17)	C11—C7—C8—C9	-179.62 (19)
N1—N2—C3A—N4	5.3 (3)	C6—C7—C8—C9	0.7 (4)
NQ—C2—C3—C4	0.1 (4)	C7—C8—C9—NQ	179.6 (2)
C2—C3—C4—N1	178.5 (2)	C7—C8—C9—C10	-0.5 (4)
C2—C3—C4—C10	-1.1 (4)	NQ—C9—C10—C4	0.1 (3)
N1—C4—C10—C5	1.6 (4)	NQ—C9—C10—C5	180.0 (2)
N1—C4—C10—C9	-178.5 (2)	C8—C9—C10—C4	-179.8 (2)
C3—C4—C10—C5	-178.9 (2)	C8—C9—C10—C5	0.1 (4)

Symmetry codes: (i) $x-1, y, z$; (ii) $x-1, -y+3/2, z+1/2$; (iii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$; (iv) $-x, -y+1, -z+1$; (v) $x, -y+3/2, z-1/2$; (vi) $-x, y-1/2, -z+1/2$; (vii) $x+1, y, z$; (viii) $-x, -y+1, -z$; (ix) $-x, y+1/2, -z-1/2$; (x) $x, -y-1/2, z-3/2$; (xi) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (xii) $-x-1, -y+1, -z$.

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$NQ-HNQ\cdots C111^{xiii}$	0.86	2.27	3.103 (2)	164

supporting information

N1—H1 <i>N'</i> ···C111	0.94 (3)	2.18 (3)	3.073 (2)	158 (3)
N2—H2 <i>N'</i> ···S1 ⁱⁱⁱ	0.89 (3)	2.57 (3)	3.383 (2)	153 (2)
N4—H4 <i>A</i> ···N1	0.81 (3)	2.43 (3)	2.698 (3)	100 (2)
N4—H4 <i>A</i> ···C111 ^{xiv}	0.81 (3)	2.54 (3)	3.327 (3)	166 (2)
N4—H4 <i>B</i> ···S1 ^{xi}	0.95 (3)	2.54 (3)	3.457 (3)	163 (3)
C5—H5···C111	0.93	2.75	3.638 (3)	161

Symmetry codes: (iii) $-x+1, y-1/2, -z+1/2$; (xi) $-x+1, y+1/2, -z+1/2$; (xiii) $x, -y+3/2, z+1/2$; (xiv) $-x, y+1/2, -z+1/2$.