

Universidade Federal de Juiz de Fora

Pós-Graduação em Química

Mestrado em Química

Rafael Carvalhaes Machado

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DE 1-(7-CLORO-4-  
QUINOLINIL)TIOSEMICARBAZIDAS E  
SEMICARBAZIDAS COMO POTENCIAS AGENTES  
ANTIBACTERIANOS E ANTIPARASITÁRIOS.

Juiz de Fora

2011

Rafael Carvalhaes Machado

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DE 1-(7-CLORO-4-  
QUINOLINIL)TIOSSEMICARBAZIDAS E  
SEMICARBAZIDAS COMO POTENCIAS AGENTES  
ANTIBACTERIANOS E ANTIPARASITÁRIOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Richard Michael Grazul.

Juiz de Fora

2011

Dedico este trabalho aos meus pais Vilma e Pedro  
pelo incentivo e apoio incondicional.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar saúde e força para seguir em frente apesar das adversidades. Por permitir que eu concluísse este trabalho e por me conceder discernimento quando mais precisei.

Aos meus pais, Vilma e Pedro, por todo apoio e por estarem sempre ao meu lado. Obrigado por todo o sacrifício durante minha vida acadêmica e por me incentivarem a cada dia. Obrigado pelas palavras de conforto e pelas orações nos momentos de fraqueza e dúvidas. 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.

Aos meus avós Elza e José Rodrigues e a tia Vera por desde cedo me incentivarem e sonharem com esta conquista. Obrigada por mesmo não estando mais aqui deixarem a certeza de que continuam a olhar por mim.

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

A minha namorada Juliana pelo carinho, incentivo, apoio indispensável e pela compreensão nos momentos mais difíceis atravessados durante a realização deste trabalho.

Ao professor Dr. Richard Michael Grazul por todos os ensinamentos, paciência e dedicação a mim oferecidos durante a realização deste trabalho e por compartilhar sua vasta experiência profissional.

Ao professor Dr. Adilson David da Silva pelos ensinamentos e pela oportunidade de iniciar minha vida de pesquisador. Obrigado por despertar em mim o gosto pela pesquisa e me dar o prazer de realizar a minha primeira síntese.

Aos amigos do laboratório 3 do Nupeq: Ao Gustavo, pelos conselhos, pela troca de idéias e pela amizade que levarei para sempre. Obrigado por me fazer crescer como pesquisador e por servir de exemplo de profissional para mim. Ao Marcos Joel por acompanhar meus primeiros passos dentro do laboratório e pelos momentos de descontração. A Arturene, pelos ensinamentos e pela convivência. Ao Fael (Mafra),

pela tranquilidade contagiante e por estar sempre disposto a ajudar. A Roberta, pelas trocas de idéias e por ser sempre prestativa.

Aos amigos do laboratório 2: Arthur, Danilo, Ramon e Antônio pela companhia e amizade. Obrigado por tornarem o ambiente mais divertido. A Júlia pelo auxílio na etapa de conclusão deste trabalho e por se mostrar sempre disposta.

Aos amigos e companheiros de estudo Fael (Mafra) e Fábio, pelas madrugadas a fora de constante estudo e discussão regadas a muito chá, café, uísque e alguma coisa com guaraná em pó. Certamente foi mais fácil vencer as disciplinas com a ajuda de vocês.

Aos demais professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. A Simone pela competência e disposição.

Aos professores Dr. Angelo da Cunha Pinto, Dra. Cláudia Moraes de Rezende e Dr. Helvécio Martins dos Santos Júnior do Instituto de Química da UFRJ pela realização dos espectros de HRMS.

As professoras Dra. Clarice Queico Fujimura Leite da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP e Dra. Daisy Nakamura Sato do Instituto Adolfo Lutz pela realização dos testes biológicos.

Aos demais amigos da UFJF que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

A UFJF por proporcionar a realização deste trabalho.

A Capes pela bolsa concedida.

“Triste época! É mais fácil desintegrar um átomo do que um preconceito.”

*Albert Einstein*

## RESUMO

A presente dissertação, intitulada **Síntese de novos derivados de 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas e semicarbazidas como potenciais agentes antibacterianos e antiparasitários** descreve a síntese de novos derivados de 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-1-substituídas além dos respectivos derivados piridínicos como potenciais agentes antibacterianos e antiparasitários.

A síntese destes derivados procedeu-se *via* substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) entre a 4,7-dicloroquinolina ou o cloridrato de 4-cloropiridina com as tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-substituídas. As tiossemicarbazidas e semicarbazidas foram preparadas a partir da redução das respectivas tiossemicarbazonas e semicarbazonas com amalgama de sódio.

Os resultados da avaliação biológica dos derivados 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas, semicarbazidas e 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* também são discutidos.

Palavras-chave: malária, tuberculose, 4-aminoquinolinas, 4-aminopiridinas, *N*-1-ariltiossemicarbazidas, *N*-1-arilsemicarbazidas.

## ABSTRACT

This work, entitled “**Synthesis of novel derivatives of 1-(7-chloro-4-quinolinyl)thiosemicarbazides and semicarbazides as potencial antibacterial and antiparasitic agents**” describes the synthesis of new derivatives of 1-(7-chloro-4-quinolinyl)thiosemicarbazides and semicarbazides, *N*-1-substituted pyridine derivatives were also prepared and their evaluation as potential antibacterial and antiparasitic agents was investigated.

The synthesis of these compounds proceeded *via* nucleophilic aromatic substitution ( $S_NAr$ ) 4,7-dichloroquinoline or 4-chloropyridine hydrochloride by *N*-substituted thiosemicarbazides and semicarbazides. The thiosemicarbazides and semicarbazides were prepared by reduction of the respective thiosemicarbazones and semicarbazones with sodium amalgam.

The results of biological evaluation of these 1-(7-chloro-4-quinolinyl)thiosemicarbazides, semicarbazides and 1-(4-pyridinyl)thiosemicarbazides against the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* are also discussed.

Keywords: malaria, tuberculosis, 4-aminoquinolines, 4-aminopyridines, *N*-1-arylthiosemicarbazides, *N*-1-arylsemicarbazides.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Números de medicamentos desenvolvidos entre 1975 e 2004. ....	19
<b>Figura 2:</b> Agentes quimioterapêuticos comumente empregados no combate da malária. ....	20
<b>Figura 3:</b> Exemplos de “ <i>drogas híbridas</i> ”. ....	21
<b>Figura 4:</b> Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB. ....	22
<b>Figura 5:</b> Fármacos de segunda linha utilizados no tratamento da TB. ....	22
<b>Figura 6:</b> Estruturas das moléculas alvos. ....	25
<b>Figura 7:</b> Esquema retrossintético das moléculas alvos. ....	26
<b>Figura 8:</b> Síntese das tiossemicarbazonas. ....	27
<b>Figura 9:</b> Síntese das semicarbazonas. ....	28
<b>Figura 10:</b> Síntese das 1-arylalquiltiossemicarbazidas e semicarbazidas. ....	29
<b>Figura 11:</b> Síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida e semicarbazida. ....	30
<b>Figura 12:</b> Síntese dos derivados de 1-(4-piridinil)tiossemicarbazida e semicarbazida. ....	31
<b>Figura 13:</b> Síntese das tiossemicarbazonas. ....	32
<b>Figura 14:</b> Síntese das semicarbazonas. ....	32
<b>Figura 15:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra da semicarbazona (--) e tiossemicarbazona (—) do benzaldeído. ....	33
<b>Figura 16:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica ácida (---) e neutra (—) da semicarbazona do <i>p</i> -dimetilaminobenzaldeído, <b>4f</b> . ....	34
<b>Figura 17:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica básica (---) e neutra (—) da tiossemicarbazona do <i>p</i> -hidroxibenzaldeído, <b>2b</b> . ....	35
<b>Figura 18:</b> Espectro no IV da tiossemicarbazona do benzaldeído, <b>2a</b> . ....	36
<b>Figura 19:</b> Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas e numeração dos nitrogênios. ....	36
<b>Figura 20:</b> Espectro no IV da semicarbazona do benzaldeído, <b>4a</b> . ....	37
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> da tiossemicarbazona do benzaldeído, <b>2a</b> . ....	38
<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da semicarbazona do benzaldeído, <b>4a</b> . ....	39

<b>Figura 23:</b> Síntese das 1-arilalquiltiossemicarbazidas e semicarbazidas <i>N</i> -substituídas. ....	39
<b>Figura 24:</b> Esquema sintético para redução das semicarbazonas com NaBH <sub>4</sub> . ....	40
<b>Figura 25:</b> Espectro de HRMS do produto obtido na reação da benziltiossemicarbazida, <b>5a</b> , com AgNO <sub>3</sub> . ....	41
<b>Figura 26:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra da tiossemicarbazona (—) e tiossemicarbazida (---) do furfural. ....	42
<b>Figura 27:</b> Espectro no IV da benziltiossemicarbazida, <b>5a</b> . ....	43
<b>Figura 28:</b> Espectro no IV da benzilsemicarbazida, <b>6a</b> . ....	44
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da benziltiossemicarbazida, <b>5a</b> . ....	45
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da benzil-semicarbazida, <b>6a</b> . ....	45
<b>Figura 31:</b> Síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida. ....	46
<b>Figura 32:</b> Proposta mecânica para clivagem nas 1-(7-cloroquinolin-4-il)tiossemicarbazidas. ....	47
<b>Figura 33:</b> Síntese da 7-cloro-4-iodoquinolina. ....	47
<b>Figura 34:</b> Mecanismo da oxidação de Kornblum. ....	48
<b>Figura 35:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra (—) e ácida (---) do <i>N</i> -1- <i>p</i> -metoxibenzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9d</b> . ....	49
<b>Figura 36:</b> Tautômeros quinolínico e quinínóide dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida. ....	49
<b>Figura 37:</b> Espectro no IV da <i>N</i> -1- <i>p</i> -metoxibenzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9d</b> . ....	50
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9b</b> . ....	51
<b>Figura 39:</b> Expansão da região de 7,00 a 9,00 ppm do espectro de RMN de <sup>1</sup> H da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9b</b> . ....	51
<b>Figura 40:</b> Expansão da região de 4,70 a 9,00 ppm do espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> do cloridrato da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9b</b> . ....	52
<b>Figura 41:</b> Isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> para o cloridrato da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9b</b> . ....	52
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9b</b> . ....	53

<b>Figura 43:</b> Espectro de HRMS <i>N</i> -1-(2-metiltienil)- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, <b>9i</b> . .....	53
<b>Figura 44:</b> Síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida. ....	54
<b>Figura 45:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra (—) e ácida (---) da <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, <b>10a</b> . ....	55
<b>Figura 46:</b> Espectro no IV da <i>N</i> -1- <i>p</i> -metoxibenzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, <b>10d</b> . ....	56
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1- <i>p</i> -metoxibenzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, <b>10d</b> . ....	57
<b>Figura 48:</b> Espectro de HRMS da <i>N</i> -1- <i>p</i> -metoxibenzil- <i>N</i> -1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, <b>10d</b> . ....	57
<b>Figura 49:</b> Síntese dos derivados da <i>N</i> -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida. ....	58
<b>Figura 50:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra (—) e ácida (---) da <i>N</i> -1-(2-metiltienil)- <i>N</i> -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, <b>12i</b> . ....	59
<b>Figura 51:</b> Espectro no IV da <i>N</i> -1-( <i>p</i> -metoxibenzil)- <i>N</i> -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, <b>12d</b> . ....	60
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1-( <i>p</i> -metoxibenzil)- <i>N</i> -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, <b>12d</b> . ....	61
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1-( <i>p</i> -metoxibenzil)- <i>N</i> -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, <b>12d</b> . ....	62
<b>Figura 54:</b> Espectro de HRMS da <i>N</i> -1-( <i>p</i> -metoxibenzil)- <i>N</i> -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, <b>12d</b> . ....	63
<b>Figura 55:</b> Síntese dos derivados da <i>N</i> -1-(4-piridinil)semicarbazida. ....	63
<b>Figura 56:</b> Espectro no UV-visível em solução metanólica ácida (---) e neutra (—) da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(4-piridinil)semicarbazida, <b>13b</b> . ....	64
<b>Figura 57:</b> Espectro no IV da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(4-piridinil)semicarbazida, <b>13b</b> . ....	65
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(4-piridinil)semicarbazida, <b>13b</b> . ....	66
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> da <i>N</i> -1-benzil- <i>N</i> -1-(4-piridinil)semicarbazida, <b>13b</b> . ....	67
<b>Figura 60:</b> Possível mecanismo de ação das (7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas e semicarbazidas e das 4-piridiniltiossemicarbazidas não substituídas. ....	69

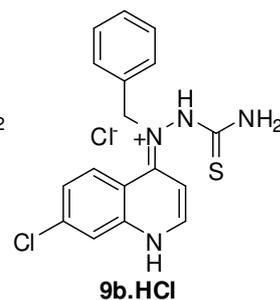
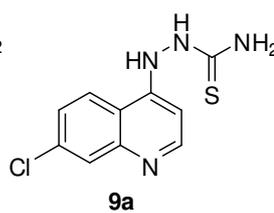
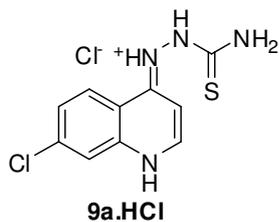
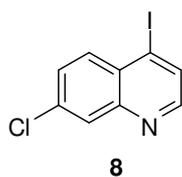
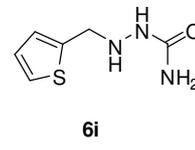
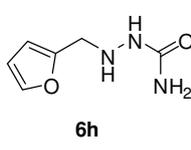
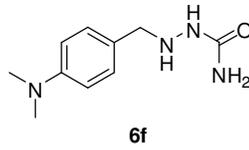
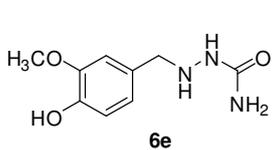
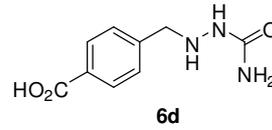
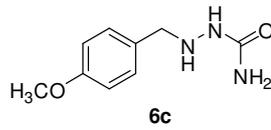
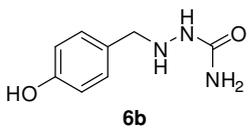
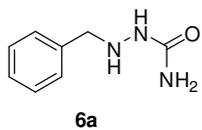
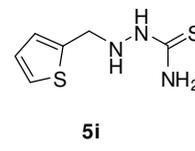
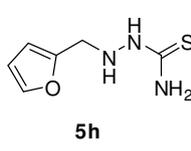
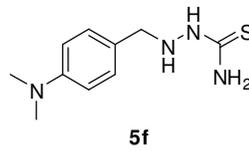
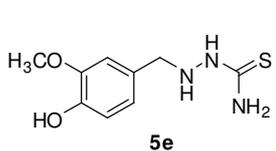
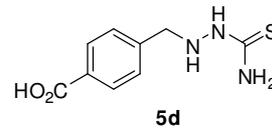
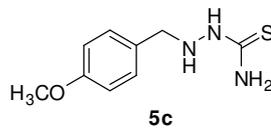
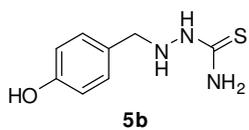
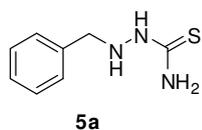
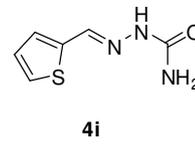
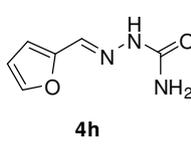
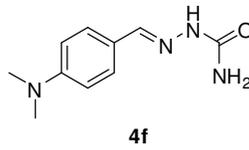
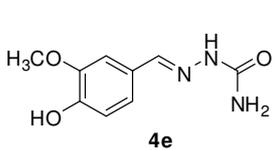
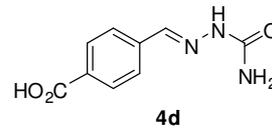
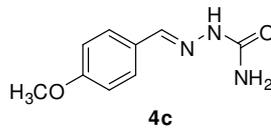
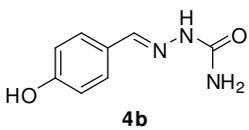
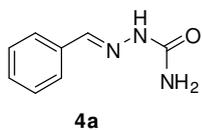
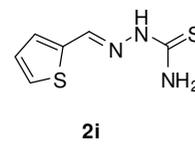
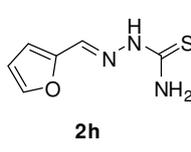
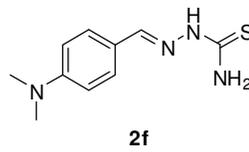
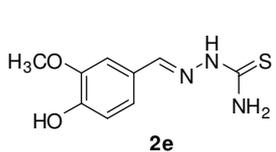
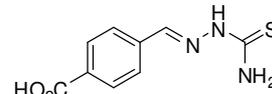
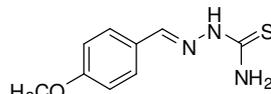
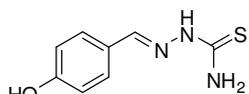
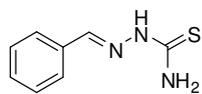
## LISTA DE TABELAS

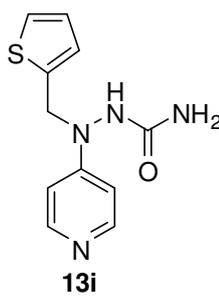
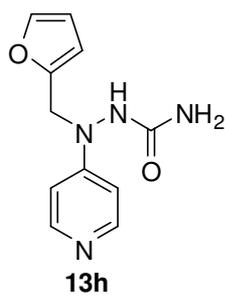
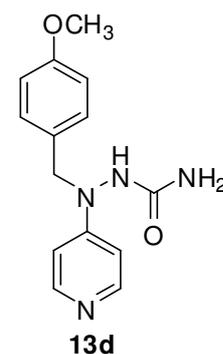
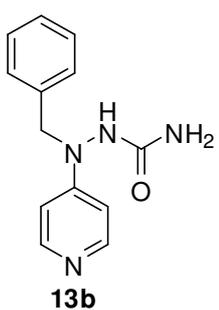
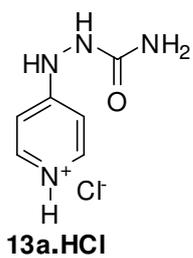
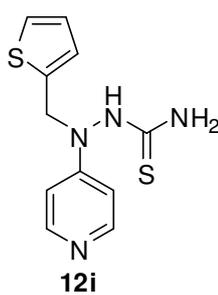
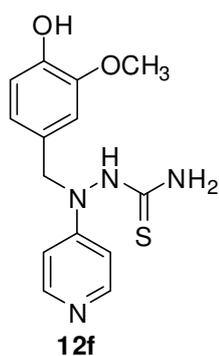
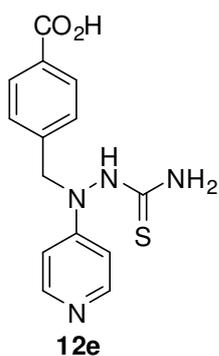
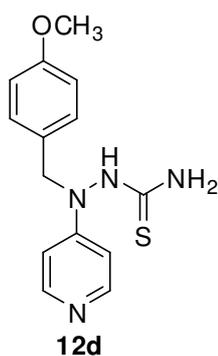
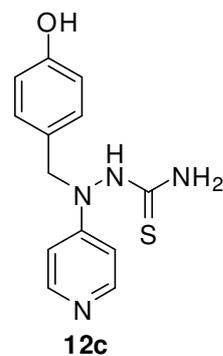
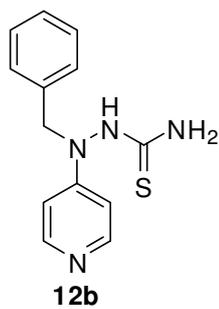
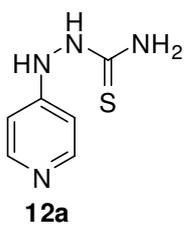
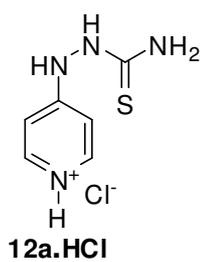
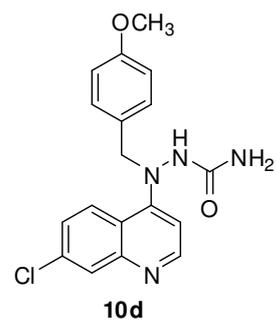
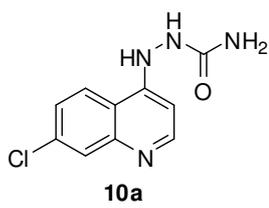
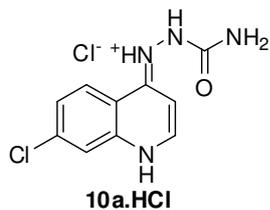
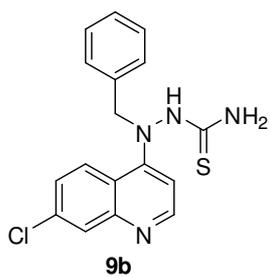
<b>Tabela 1:</b> Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra tuberculose. ....	68
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADN: Ácido Desoxiribonucleico  
AQ: Amodiaquina  
AT: Artemisina  
CCD: Cromatografia em Camada Delgada de Sílica  
CCS: Cromatografia em Coluna de Sílica  
CIM: Concentração Mínima Inibitória  
CQ: Cloroquina  
 $\delta$ : Deslocamento Químico  
d: Duplete  
DMF: Dimetilformamida  
DMSO: Dimetilsulfóxido  
DMSO-d<sub>6</sub>: Dimetilsulfóxido Deuterado  
DTNs: Doenças Tropicais Negligências  
F.M.: Fórmula Molecular  
HRMS: High Resolution Mass Spectrometry  
Hz: Hertz  
INH: Isoniazida  
IV: Infravermelho  
m: Multiplete  
MHz: Mega Hertz  
M.M.: Massa Molecular  
M.O.: Microondas  
MQ: Mefloquina  
MTDLs: Multi-Target-Directed Ligands  
v: Número de Onda  
NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo  
NADP: Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato  
OMS: Organização Mundial de Saúde  
PMA: Ácido Fosfomolídico  
ppm: Partes por Milhão  
PQ: Primaquina  
PZA: Pirazinamida  
REMA: Rezasurin Microtit r Assay  
R<sub>f</sub>: Fator de Retenção  
RMN de <sup>13</sup>C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13  
RMN de <sup>1</sup>H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  
RMP: Rifampicina  
s: Simpleto  
SIDA: Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida  
sl: Simpleto largo  
S<sub>N</sub>Ar: Substituição Nucleofílica Aromática  
t: Triplete  
TB: Tuberculose  
UV: Ultravioleta

**LISTA DE ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS NESTE  
TRABALHO**





## Índice

<b>1 – INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2 – JUSTIFICATIVA</b> .....	24
<b>3 – OBJETIVOS</b> .....	25
<b>4 – ANÁLISE RETROSSINTÉTICA</b> .....	26
<b>5 – METODOLOGIA</b> .....	27
5.1 – SÍNTESE DAS TIOSSEMICARBAZONAS E SEMICARBAZONAS .....	27
5.2 – SÍNTESE DAS 1-ARILALQUILTIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS .....	28
5.3 – SÍNTESE DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS .....	29
5.4 – SÍNTESE DAS 1-(4-PIRIDINIL)TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS .....	30
<b>6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	32
6.1 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS E SEMICARBAZONAS .....	32
6.2 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-ARILALQUILTIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS .....	39
6.3 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)TIOSSEMICARBAZIDAS .....	46
6.4 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)SEMICARBAZIDAS .....	54
6.5 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(4-PIRIDINIL)TIOSSEMICARBAZIDAS .....	58
6.6 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(4-PIRIDINIL)SEMICARBAZIDAS .....	63
<b>7 – TESTES BIOLÓGICOS</b> .....	68
<b>8 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	70
<b>9 – PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	72
9.1 – MATERIAIS E MÉTODOS .....	72
9.2 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS TIOSSEMICARBAZONAS 2A-H. ....	73
9.2.1 - 2-(fenilmetileno)hidrazinacarbotioamida – 2a .....	73
9.2.2 – 2-(4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarbotioamida – 2b .....	75
9.2.3 – 2-(4-metoxifenilmetileno)hidrazinacarbotioamida – 2c .....	77
9.2.4 – Ácido 4-((2-hidrazinacarbotioamida)-(metileno))-benzóico – 2d .....	79
9.2.5 – 2-(3-metoxi-4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarbotioamida – 2e .....	81

9.2.6 – 2-(4-dimetilaminofenilmetileno)hidrazinacarbotoamida – 2f .....	82
9.2.7 – 2-(2-metilenofuranil)hidrazinacarbotoamida – 2g.....	84
9.2.8 – 2-(2-metilenotienil)hidrazinacarbotoamida – 2h.....	86
9.3 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS TIOSSEMICARBAZIDAS 5A-H .....	88
9.3.1 – 2-benzil-hidrazinacarbotoamida – 5a.....	88
9.3.2 – 2-(4-hidroxibenzil)hidrazinacarbotoamida – 5b.....	90
9.3.3 – 2-(4-metoxibenzil)hidrazinacarbotoamida – 5c .....	92
9.3.4 – 4-((2-hidrazinacarbotoamida)-(metil))benzoato de sódio – 5d .....	94
9.3.4 – 2-(3-metoxi-4-hidroxibenzil)hidrazinacarbotoamida – 5e .....	96
9.3.6 – 2-(4-dimetilaminobenzil)hidrazinacarbotoamida – 5f .....	98
9.3.7 – 2-(2-metilfuranil)hidrazinacarbotoamida – 5g.....	100
9.3.8 – 2-(2-metiltienil)hidrazinacarbotoamida – 5h .....	102
9.4 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS SEMICARBAZONAS 4A-H.....	105
9.4.1 – 2-(fenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4a .....	105
9.4.2 – 2-(4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4b .....	107
9.4.3 – 2-(4-metoxifenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4c.....	109
9.4.4 – Ácido 4-((2-hidrazinacarboxamida)-(metil))benzóico – 4d .....	111
9.4.5 – 2-(3-metoxi-4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4e.....	113
9.4.6 – 2-(4-dimetilaminofenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4f.....	114
9.4.7 – 2-(2-metilenofuranil)hidrazinacarboxamida – 4g .....	116
9.4.8 – 2-(2-metilenotienil)hidrazinacarboxamida – 4h.....	117
9.5 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS SEMICARBAZIDAS 6A-H .....	119
9.5.1 – 2-benzil-hidrazinacarboxamida – 6a .....	119
9.5.2 – 2-(4-hidroxibenzil)hidrazinacarboxamida – 6b .....	121
9.5.3 – 2-(4-metoxibenzil)hidrazinacarboxamida – 6c.....	124
9.5.4 – Ácido 4-((2-hidrazinacarboxamida)-(metil))-benzóico – 6d .....	127
9.5.5 – 2-(3-metoxi-4-hidroxibenzil)hidrazinacarboxamida – 6e.....	129
9.5.6 – 2-(4-dimetilaminobenzil)hidrazinacarboxamida – 6f.....	132

9.5.7 – 2-(2-metilfuranil)hidrazinacarboxamida – 6g.....	134
9.5.8 – 2-(2-metiltienil)hidrazinacarboxamida – 6h .....	137
9.6 – SÍNTESE DA 7-CLORO-4-iodoquinolina – 8.....	139
9.7 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DA 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)TIOSEMICARBAZIDAS – 9A-I	140
9.7.1 – Cloridrato de 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarboxamida – 9a·HCl .....	140
9.7.2 – 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarboxamida – 9a .....	143
9.7.3 – Cloridrato de 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(benzil))hidrazinacarboxamida – 9b·HCl.....	146
9.7.4 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(benzil))hidrazinacarboxamida – 9b .....	149
9.7.5 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(4-metoxibenzil))hidrazinacarboxamida – 9d.....	152
9.7.6 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(4-carboxibenzil))hidrazinacarboxamida – 9e .....	156
9.7.7 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(2-metilfuranil))hidrazinacarboxamida – 9h.....	159
9.7.8 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(2-metiltienil))hidrazinacarboxamida – 9i .....	163
9.8 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS 1-(4-PIRIDINIL)TIOSEMICARBAZIDAS.....	166
9.8.1 – Cloridrato de 2-(4-piridinil)hidrazinacarboxamida – 12a·HCl.....	166
9.8.2 – 2-(4-piridinil)hidrazinacarboxamida – 12a .....	169
9.8.3 – Procedimento geral para a síntese dos compostos 12b-i .....	172
9.8.3.1 – 2-((4-piridinil)-(benzil))hidrazinacarboxamida – 12b.....	172
9.8.3.2 – 2-((4-piridinil)-(4-hidroxibenzil))hidrazinacarboxamida – 12c.....	176
9.8.3.3 – 2-((4-piridinil)-(4-metoxibenzil))hidrazinacarboxamida – 12d .....	179
9.8.3.4 – 2-((4-piridinil)-(4-carboxibenzil))hidrazinacarboxamida – 12e.....	182
9.8.3.5 – 2-((4-piridinil)-(3-metoxi-4-hidroxibenzil))hidrazinacarboxamida – 12f .....	186
9.8.3.6 – 2-((4-piridinil)-(2-metilfuranil))hidrazinacarboxamida – 12h .....	189
9.8.3.7 – 2-((4-piridinil)-(2-metiltienil))hidrazinacarboxamida – 12i.....	192
9.9 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)SEMICARBAZIDAS.....	195
9.9.1 – Cloridrato de 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarboxamida – 10a·HCl.....	195
9.9.2 – 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarboxamida – 10a.....	198
9.9.3 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(4-metoxi-benzil))hidrazinacarboxamida – 10d .....	201
9.10 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS 1-(4-PIRIDINIL)SEMICARBAZIDAS .....	205

9.10.1- Cloridrato de 2-(4-piridinil)hidrazinacarboxamida – 13a·HCl .....	205
9.10.2 – Procedimento geral para a síntese dos compostos 13b-i .....	208
9.10.2.1 – 2-((4-piridinil)-(benzil))hidrazinacarboxamida -13b .....	208
9.10.2.2 – 2-((4-piridinil)-(4-metoxi-benzil))hidrazinacarboxamida – 13d.....	211
9.10.2.3 – 2-((4-piridinil)-(2-metilfuranil))hidrazinacarboxamida – 13h.....	213
9.10.2.4 – 2-((4-piridinil)-(2-metiltienil))hidrazinacarboxamida – 13i .....	216
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	219
<b>ANEXO</b> .....	223

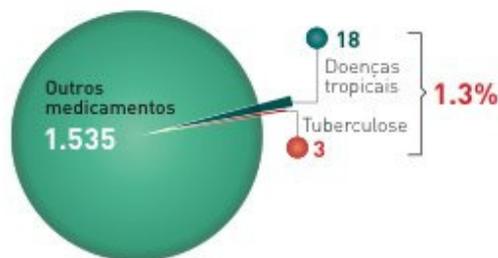
# 1 – INTRODUÇÃO

As doenças tropicais infecciosas causadas por parasitas e bactérias que ocorrem principalmente em áreas tropicais e em desenvolvimento da África, América do Sul e China são conhecidas como Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs).<sup>1,2</sup> Estas doenças afetam mais de 1 bilhão de pessoas (1/6 da população mundial) ameaçando a saúde de milhões de indivíduos que vivem nestas regiões.<sup>3</sup> A denominação “negligenciada” se deve ao fato destas doenças serem ignoradas pelas políticas globais de saúde pública e pelas indústrias farmacêuticas devido ao baixo retorno financeiro.<sup>4,5</sup>

Dentre as principais DTNs destacam-se a doença de Chagas, doença do Sono, malária, tuberculose e leishmaniose pelas suas elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, as DTNs também impedem o desenvolvimento econômico dos países afetados e prejudicam o desenvolvimento infantil.<sup>6</sup>

O fracasso das atuais abordagens ao combate das DTNs deve-se a falta de vacinas, métodos de prevenção, ações de intervenções de saúde pública, além do acesso limitado aos medicamentos essenciais e intervenções cirúrgicas básicas. Outros fatores agravantes são a rápida re-infecção, baixa eficácia e alta toxicidade dos fármacos.<sup>7</sup> Destaca-se também a resistência aos fármacos adquirida tanto pelos parasitas quanto pelas bactérias, uma vez que estes medicamentos foram desenvolvidos em meados do século passado.

Nos últimos 30 anos as indústrias farmacêuticas desenvolveram um total de 1556 novos medicamentos, mas apenas 21 destes novos fármacos foram destinados às DTNs (Figura 1).<sup>8</sup>



**Figura 1.** Números de medicamentos desenvolvidos entre 1975 a 2004.

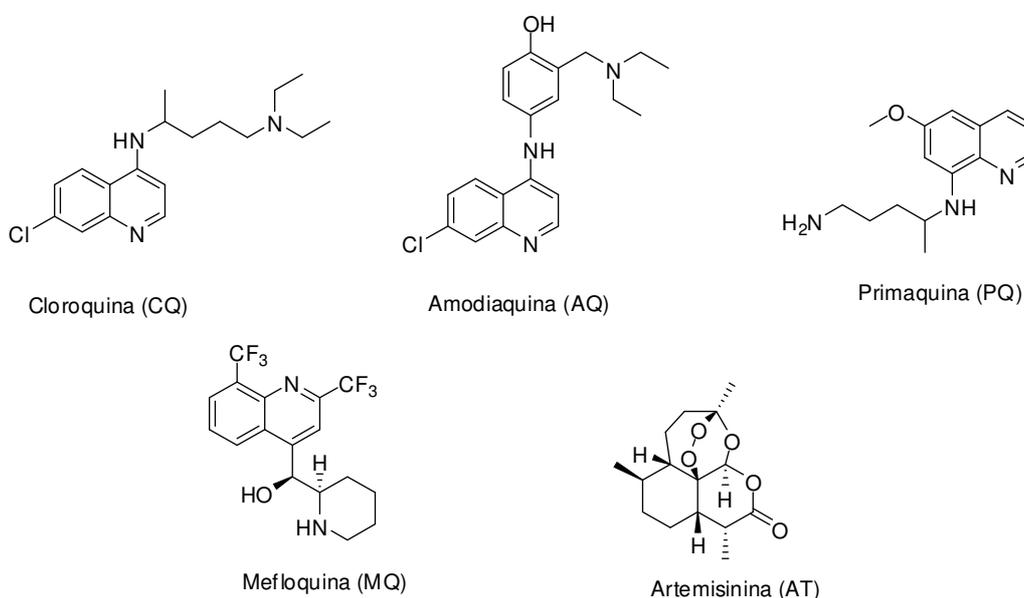
Diante destes diversos fatores fica evidente a necessidade de se buscar novos tratamentos que superem as questões de resistência, sejam mais eficazes, menos

nocivos, mais baratos e que sejam de fácil acesso às comunidades que sofrem com estas doenças.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda 5 estratégias de saúde pública para prevenir e controlar as DTNs: quimioterapia preventiva, intensificação dos processos de gestão, controle dos vetores, fornecimento de água potável, higiene, saneamento básico e saúde pública veterinária (ou seja, aplicar a ciência veterinária para garantir a saúde e o bem-estar dos seres humanos).<sup>9</sup>

Em relação à malária, trata-se de uma doença causada por 4 espécies de parasitos do gênero *Plasmodium* - *P. vivax*, *P. ovalae*, *P. falciparum* e *P. malariae*.<sup>10</sup> Atualmente a escolha correta dos antimaláricos a serem utilizados nos tratamentos baseia-se principalmente no tipo de espécie do parasito, nos padrões locais de resistência aos fármacos, na eficácia terapêutica e na disponibilidade dos medicamentos.<sup>11</sup>

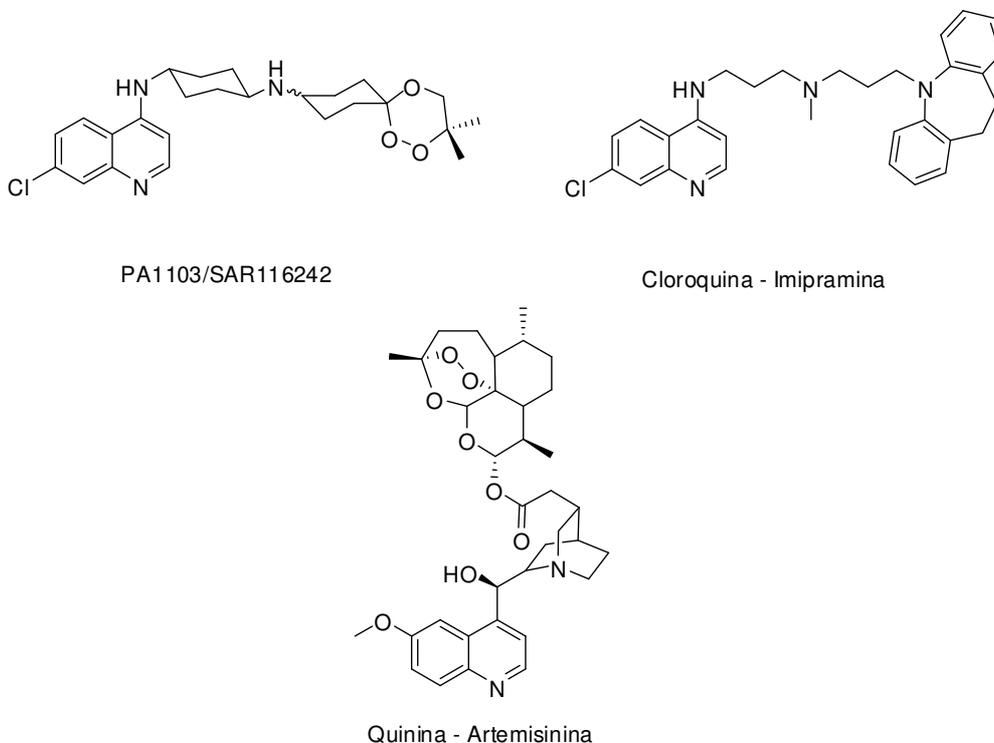
Fármacos como a cloroquina (CQ), primaquina (PQ), amodiaquina (AQ), mefloquina (MQ), artemisinina (AT) (Figura 2) dentre outros, têm sido utilizados sozinhos ou em combinações na quimioterapia da malária, mas a resistência a um fármaco ou a diversos fármacos simultaneamente (multirresistência), tem diminuído muito a eficácia do tratamento.<sup>12,13,14</sup>



**Figura 2:** Agentes quimioterapêuticos comumente empregados no combate da malária.

Uma abordagem mais recente parte do pressuposto de que um simples composto possa ser capaz de atingir simultaneamente diferentes alvos moleculares. Esta entidade

química é conhecida como MTDLs (multi-target-directed ligands)<sup>15</sup> e já vem sendo aplicada nos tratamentos do câncer<sup>16</sup>, SIDA<sup>17</sup>, infecções bacterianas<sup>18</sup> e parasitárias.<sup>19,20</sup> Fármacos deste tipo são obtidos pela combinação de dois farmacóforos e têm sido denominadas “*fármacos híbridos*” (Figura 3).<sup>21,22,23</sup>



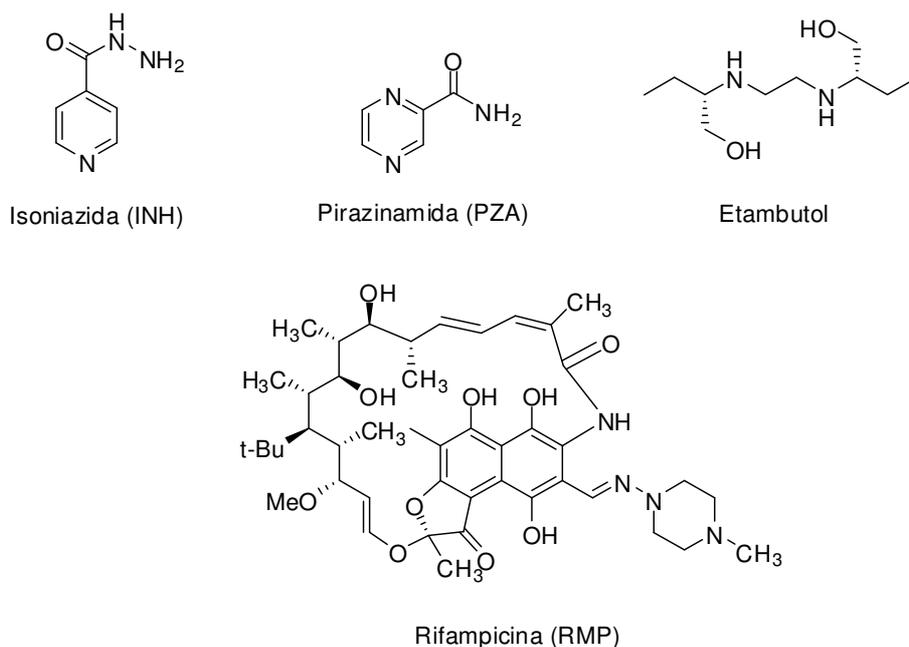
**Figura 3:** Exemplos de “*fármacos duais*”.

A cloroquina, um derivado 4-aminoquinolínico, foi o fármaco mais eficaz e preferido no combate à malária em muitas regiões endêmicas até o surgimento de resistência por parte do parasita. Esta atua como agente esquizonticida e raramente causa efeitos colaterais.<sup>24</sup> Novos derivados como a amodiaquina tem sido uma alternativa às cepas de *P. falciparum* resistentes à CQ, mas esta é menos eficaz e mais tóxica.<sup>25</sup>

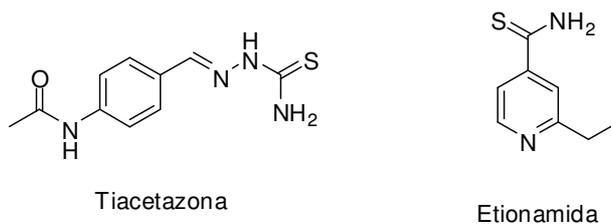
Derivados de 4-aminoquinolinas e 8-aminoquinolinas são compostos ativos contra as formas eritrocíticas de *P. falciparum* e *P. vivax*. Algumas 8-aminoquinolinas como a PQ são eficazes contra as formas teciduais do parasita bem como nos estágios sexuais, sendo co-administrada com um agente esquizonticida como a CQ. Acredita-se que o modo de ação dos derivados aminoquinolínicos envolve ligação direta ao grupo heme da hemoglobina, inibição de uma ferriprotoporfirina-IX polimerase não identificada, inibição da fosfolipase vacuolar, inibição da síntese de proteínas e interação com o ADN. As aminoquinolinas também podem interferir na capacidade do

parasita em digerir a hemoglobina impedindo-o de se alimentar ou intoxicando-o com elevados níveis de ferriprotoporfirina-IX que é um subproduto tóxico da digestão da hemoglobina.<sup>26</sup> Uma revisão recente discute a relação entre estrutura e atividade das aminoquinolinas e também aborda de uma forma profunda as evidências sobre os mecanismos de ação das mesmas.<sup>27</sup>

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa grave causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. A OMS estipulou que os objetivos de seu tratamento são curar o paciente, restabelecer qualidade de vida e produtividade, prevenir a recaída, reduzir a transmissão e prevenir o desenvolvimento de resistência.<sup>28</sup> Os fármacos de primeira linha são a primeira opção para o tratamento e têm sido empregados com sucesso na maioria dos casos. Dentre estes fármacos destacam-se a isoniazida (INH), pirazinamida (PZA), etambutol e a rifampicina (RMP) (Figura 4). Quando estes fármacos falham, outros agentes de segunda linha que incluem a etionamida e a tiacetazona (Figura 5) são utilizados.<sup>29</sup>



**Figura 4:** Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB.



**Figura 5:** Fármacos de segunda linha utilizados no tratamento da TB.

Atualmente, o tratamento da TB baseia-se na combinação da INH, RMP e PZA durante 2 meses, seguida por 4 meses com INH e RMP, com o intuito de prevenir o surgimento de resistência.<sup>30</sup>

A INH é o fármaco mais antigo e eficaz no tratamento da TB, sua concentração inibitória mínima (CIM) é muito baixa e isto contribui para sua eficácia. Seu mecanismo de ação, bem como o de resistência, é altamente complexo e tem sido alvo de muitos estudos. Evidências mostram que a droga inibe a biossíntese de lipídeos e ácidos nucleicos através dos adutos INH-NAD e INH-NADP formados, juntamente com a inibição da respiração pelo derivado INH-NO.<sup>31</sup> Já a resistência pode estar ligada a mutações que afetam um ou mais genes que estão envolvidos na biossíntese do ácido micólico ou na resposta celular ao estresse oxidativo.<sup>32</sup>

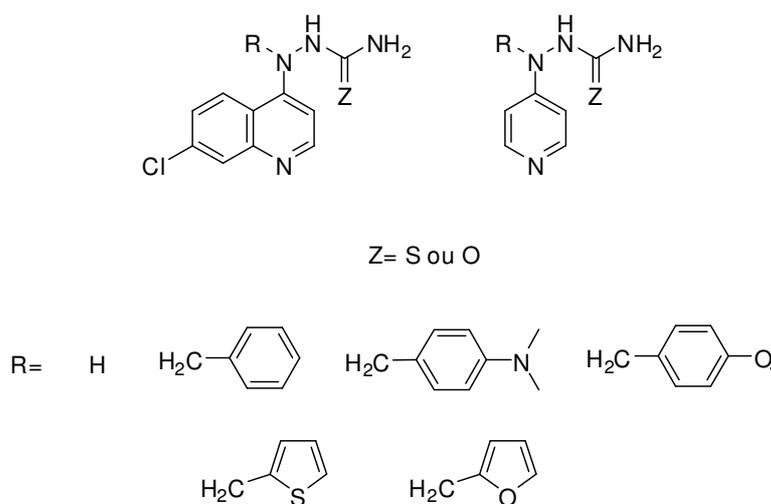
## 2 – JUSTIFICATIVA

A realização deste trabalho é justificada pelo surgimento de cepas resistentes e aos efeitos colaterais associados aos agentes terapêuticos utilizados nas terapias de combate a malária e a tuberculose.

Para o tratamento da malária, compostos que contêm o grupo farmacofórico 7-cloroquinolinil-4-amino apresentaram uma ampla atividade antiparasitária. Já com relação ao tratamento da TB, as drogas empregadas contêm um ou mais dos seguintes grupos funcionais: um anel heterocíclico (piridínico ou pirazínico), uma hidrazida, uma tioamida e/ou uma tiossemicarbazona. Desta forma espera-se que os compostos alvos do presente projeto, que incorporam vários destes farmacóforos, apresentem atividade biológica. Se os compostos alvos demonstrarem atividade biológica, pretende-se tentar estabelecer relação entre estrutura e atividade.

### 3 – OBJETIVOS

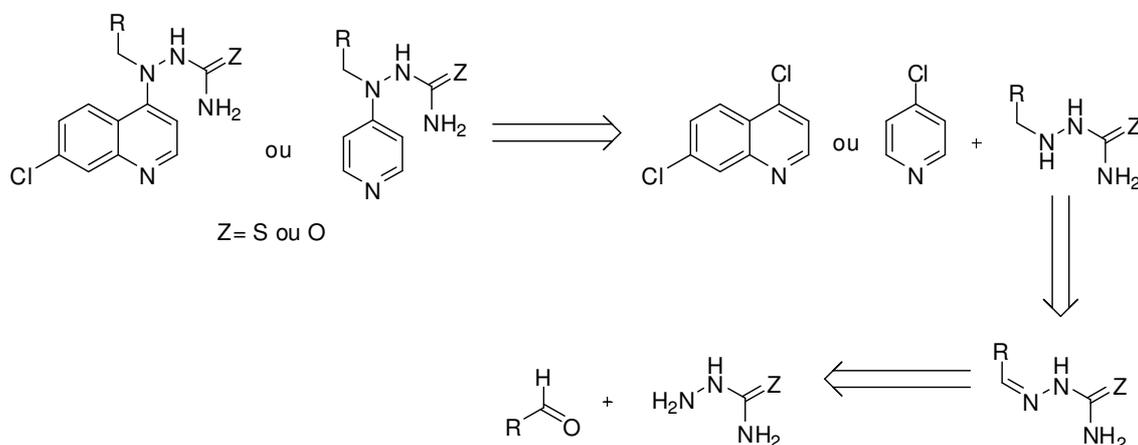
Objetivou-se inicialmente a síntese de derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida e 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida substituídas na posição *N*-1 (Figura 6) como potenciais agentes antiparasitários e antibacterianos. Embora não fosse contemplado no projeto original, realizamos também a síntese dos derivados piridínicos correspondentes com o intuito de que estes compostos possam exibir uma melhor atividade contra tuberculose (Figura 6).



**Figura 6:** Estruturas das moléculas alvos.

## 4 – ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

De acordo com o esquema retrosintético apresentado na Figura 7, os compostos alvos poderiam ser obtidos através da reação de substituição nucleofílica aromática dos correspondentes haloheterocíclicos com as tiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-1-substituídas. Os derivados haloheterocíclicos, isto é, a 4,7-dicloroquinolina e a 4-cloropiridina são disponíveis comercialmente. Já as tiossemicarbazidas e semicarbazidas são obtidas através da redução das respectivas tiossemicarbazonas e semicarbazonas. Por fim, as semicarbazonas e tiossemicarbazonas poderiam ser sintetizadas por meio da reação entre os aldeídos aromáticos e a tiossemicarbazida e semicarbazida, todos disponíveis comercialmente.

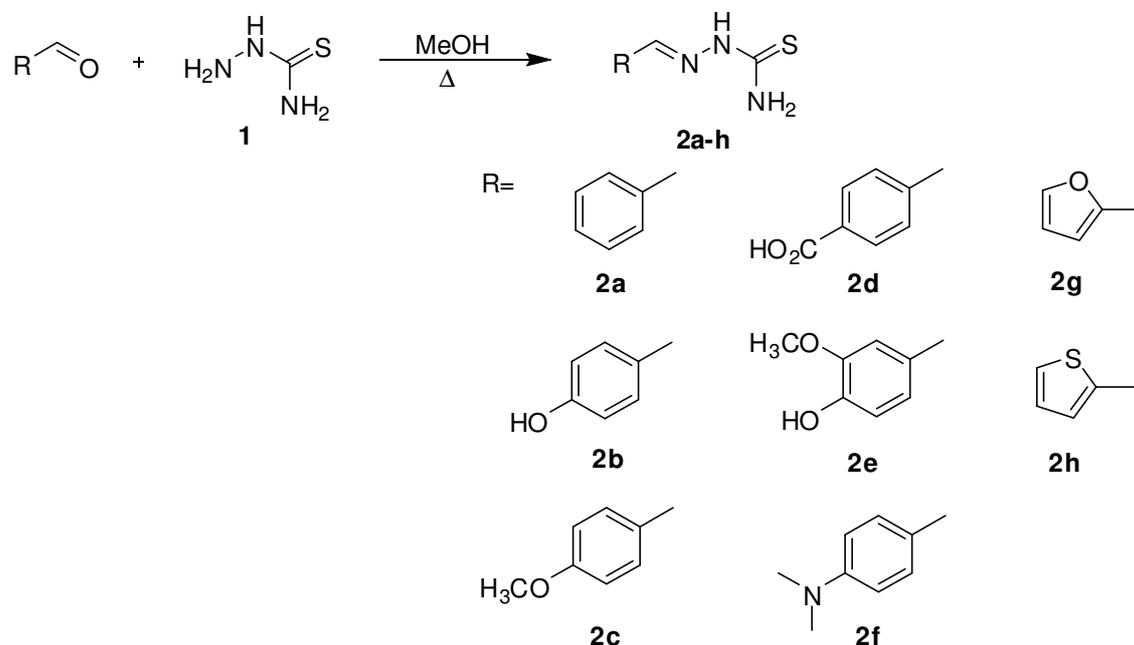


**Figura 7:** Esquema retrosintético das moléculas alvos.

## 5 – METODOLOGIA

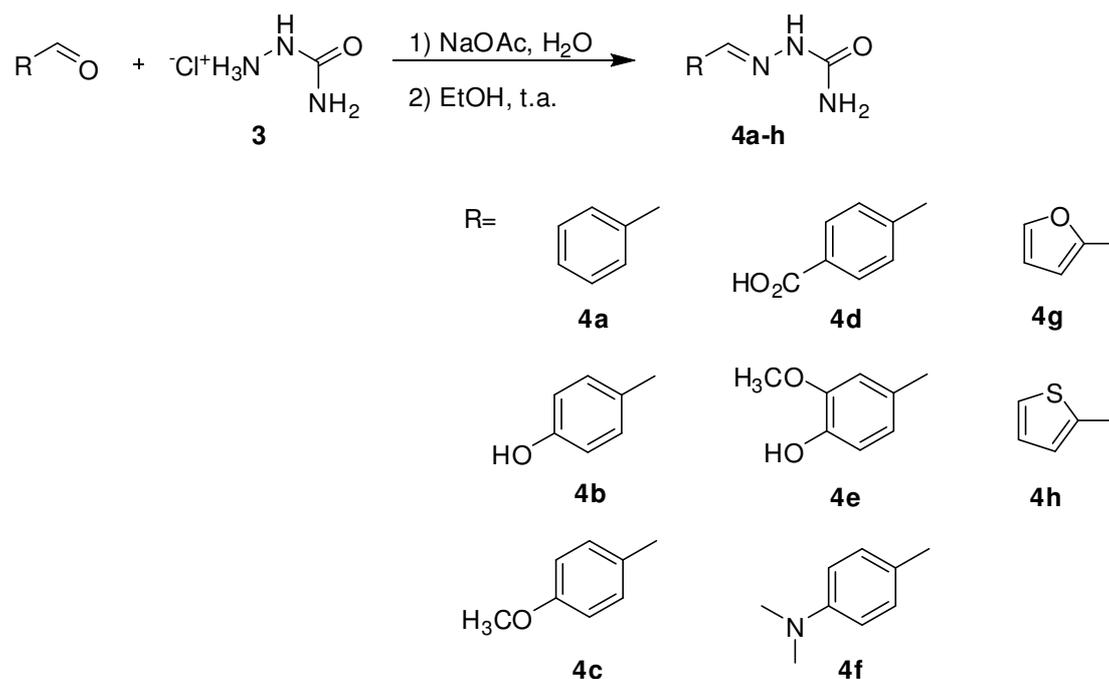
### 5.1 – SÍNTESE DAS TIOSSEMICARBAZONAS E SEMICARBAZONAS

Neste trabalho, as tiossemicarbazonas **2a-h** foram sintetizadas através da condensação de quantidades equimolares da tiossemicarbazida **1** com os aldeídos aromáticos na presença de metanol sob refluxo (Figura 8).<sup>33</sup> Estas foram isoladas após precipitação do produto no meio reacional seguida de filtração a vácuo. Essa metodologia foi aplicada a vários outros aldeídos aromáticos que não foram incluídos no projeto inicial para aumentar o escopo do trabalho.



**Figura 8:** Síntese das tiossemicarbazonas.

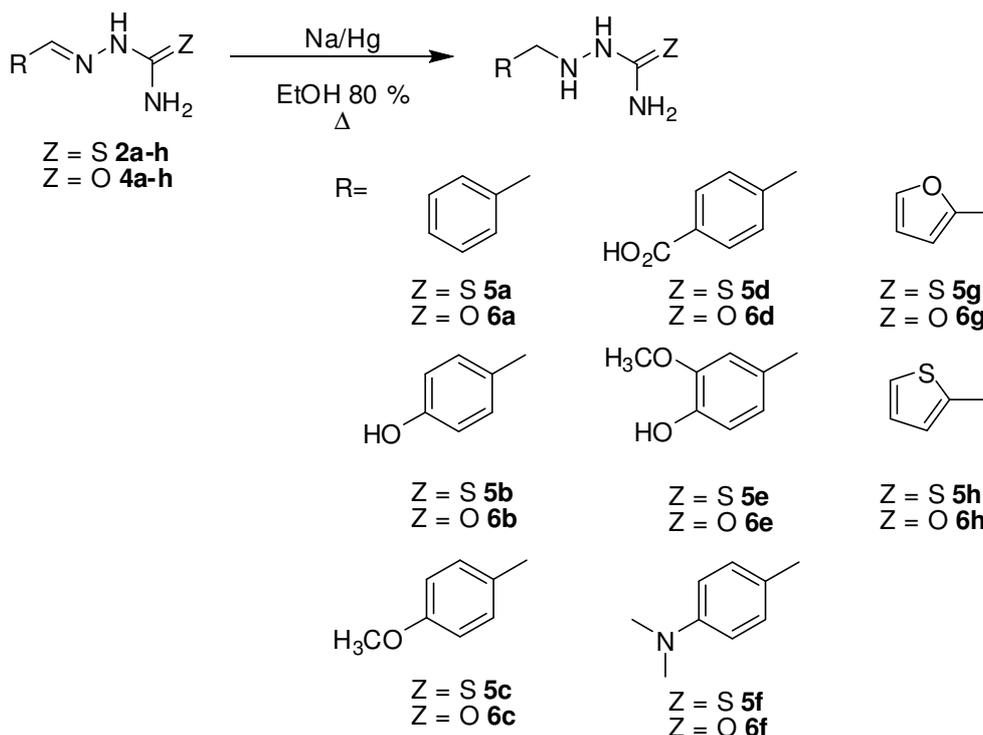
As semicarbazonas **4a-h** foram obtidas através da condensação entre quantidades equimolares do cloridrato de semicarbazida **3** com aldeídos aromáticos na presença de uma solução aquosa de acetato de sódio e etanol à temperatura ambiente, segundo o método de Pandeya (Figura 9).<sup>34</sup> Os compostos desejados precipitaram no meio reacional e foram isolados por filtração a vácuo.



**Figura 9:** Síntese das semicarbazonas.

## 5.2 – SÍNTESE DAS 1-ARILALQUILTIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

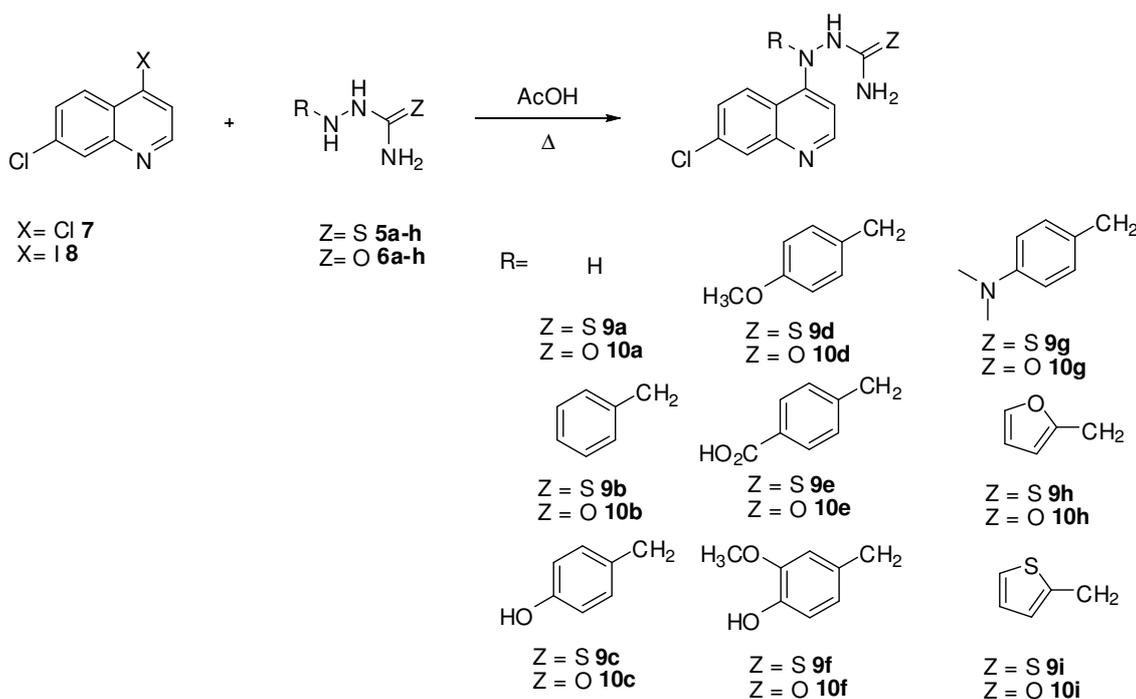
As tiossemicarbazidas **5a-h** e semicarbazidas **6a-h** *N*-substituídas foram preparadas através da redução das respectivas tiossemicarbazonas **2a-h** e semicarbazonas **4a-h** aromáticas pelo tratamento com amálgama de sódio na presença de etanol 80%, sob agitação e refluxo, de acordo com o procedimento descrito por Hoggarth e Young<sup>35</sup> (Figura 10). O isolamento dos compostos foi feito por filtração do meio reacional, ajuste do pH para 7 com adição cuidadosa de AcOH glacial seguida por recristalização.



**Figura 10:** Síntese das 1-arylalquiltiossemicarbazidas e semicarbazidas.

### 5.3 – SÍNTESE DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)TIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

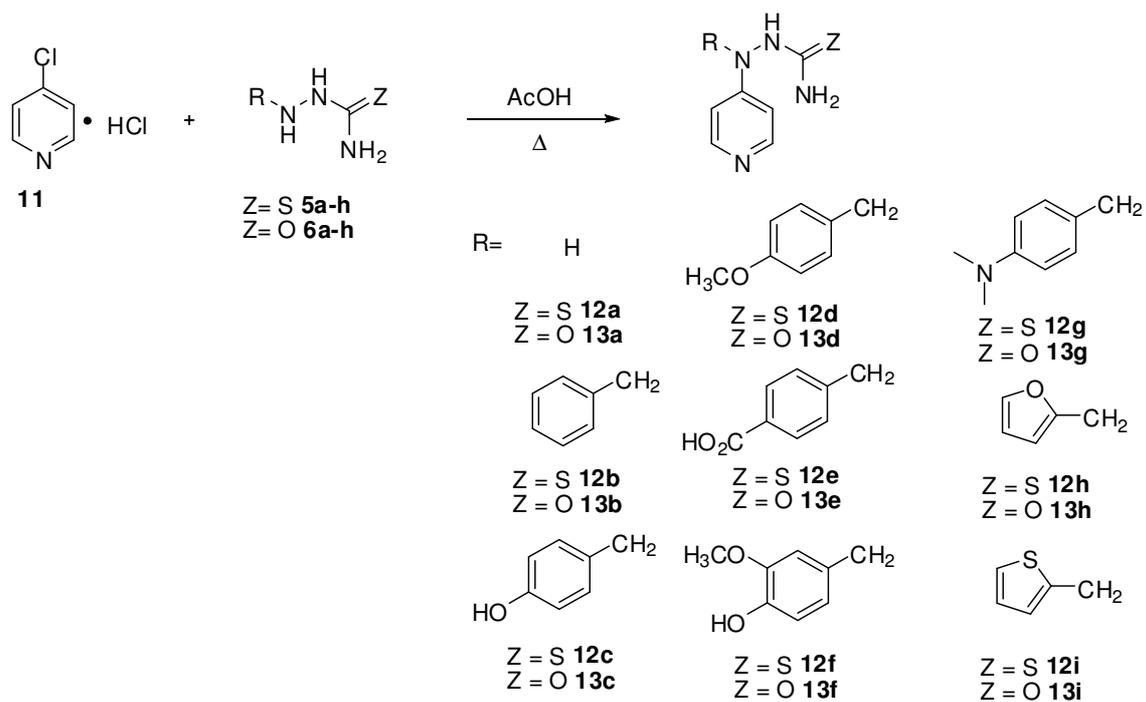
A síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida **9a-i** e semicarbazida **10a-g** foi realizada através da reação de substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) entre 4,7-dicloroquinolina, **7**, ou 7-cloro-4-iodoquinolina, **8**, com as respectivas tiossemicarbazidas **5a-h** e semicarbazidas **6a-h** *N*-substituídas em AcOH glacial sob refluxo, conforme o método descrito por Lowe e Urbanietz (Figura 11).<sup>36</sup> Os compostos almeçados foram isolados na forma de seus cloridratos, os quais, em alguns casos, precipitaram de uma forma relativamente pura diretamente no meio reacional. Alternativamente, as bases livres foram obtidas por cromatografia em coluna de sílica usando como fase móvel diclorometano saturado com  $\text{NH}_4\text{OH}$  e metanol.



**Figura 11:** Síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida e semicarbazida.

#### 5.4 – SÍNTESE DAS 1-(4-PIRIDINIL)TIOSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS

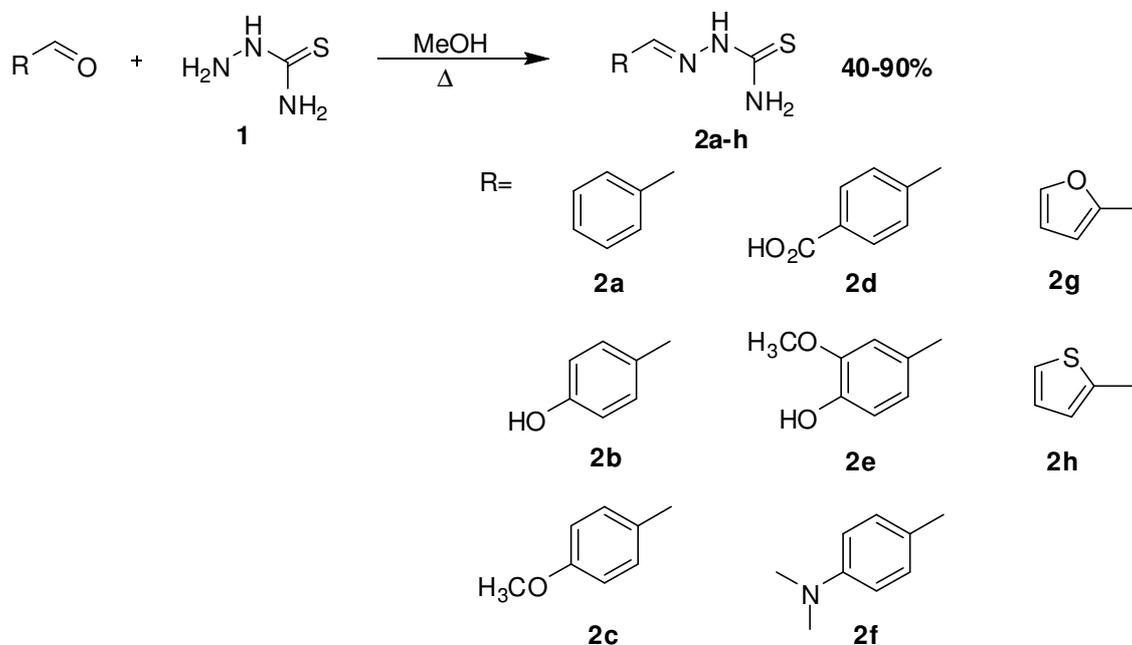
Para a obtenção dos derivados da 1-(4-piridinil)tiossemicarbazida **12a-i** e semicarbazida **13a-i**, utilizou-se o mesmo procedimento descrito para obtenção dos derivados de quinolina proposto por Lowe e Urbanietz<sup>37</sup> onde o cloridrato de 4-cloropiridina **11** foi reagido em AcOH glacial sob refluxo com as tiossemicarbazidas **5a-h** e semicarbazidas **6a-h** *N*-substituídas (Figura 12). Os compostos desejados em alguns casos também puderam ser isolados na forma de seu cloridrato. As bases livres foram obtidas por purificação em CCS usando como fase móvel diclorometano saturado com NH<sub>4</sub>OH e metanol.



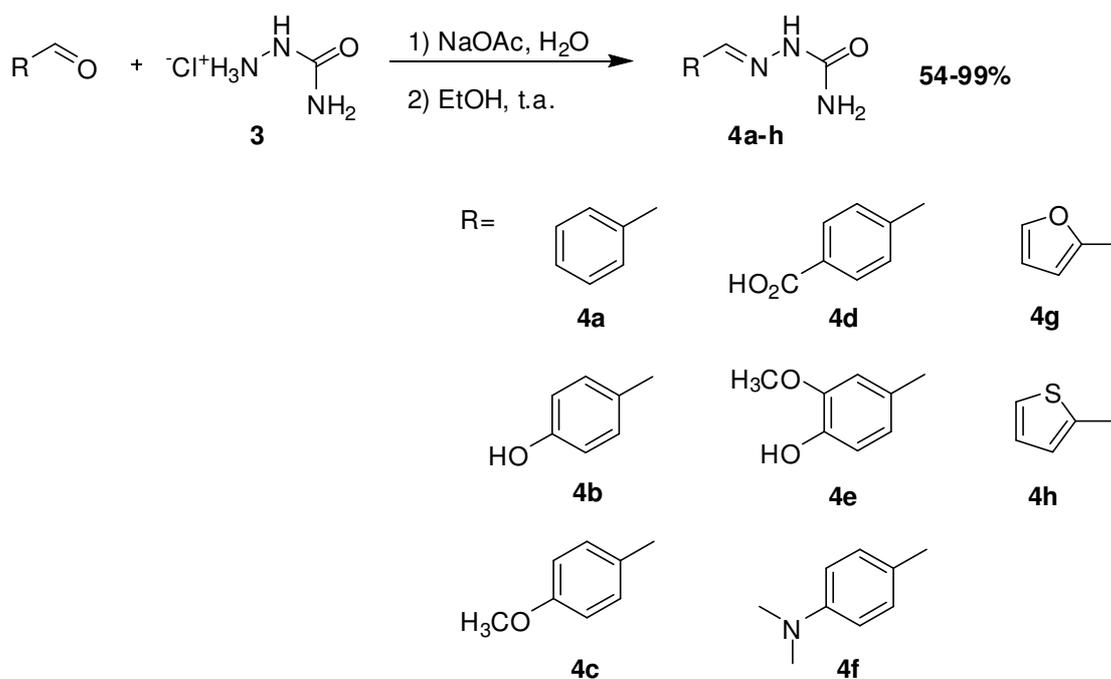
**Figura 12:** Síntese dos derivados de 1-(4-piridinil)tossemicarbazida e semicarbazida.

## 6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS E SEMICARBAZONAS



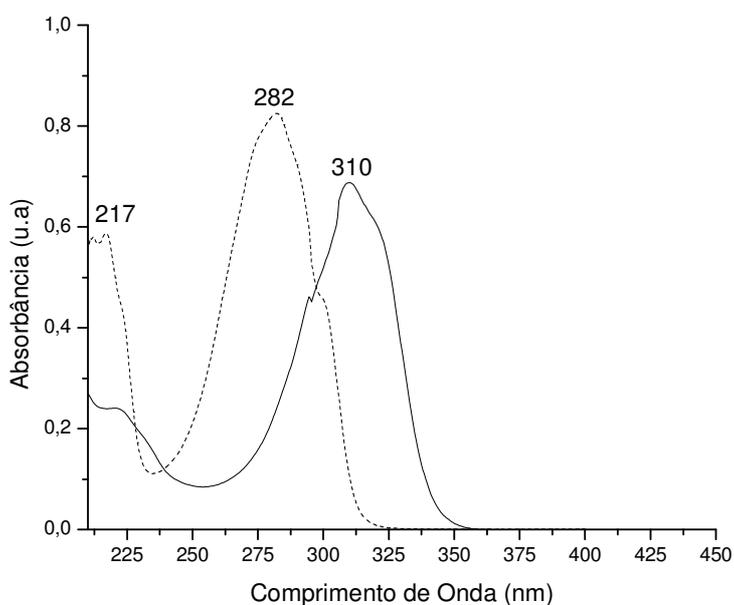
**Figura 13:** Síntese das tiossemicarbazonas.



**Figura 14:** Síntese das semicarbazonas.

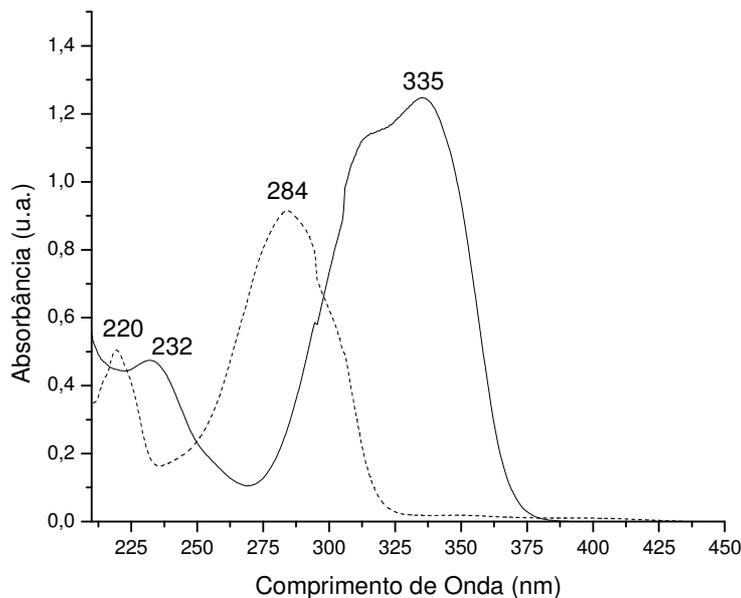
A síntese das tiossemicarbazonas **2a-h** (Figura 13) e semicarbazonas **4a-h** (Figura 14) foi realizada sem maiores dificuldades com rendimentos dos produtos isolados variando entre 40 e 99%. Sendo todas as tiossemicarbazonas e semicarbazonas previamente descritas, suas caracterizações foram feitas principalmente comparando suas faixas de fusão com os dados da literatura além da análise de seus espectros na região do IV e UV-visível. Para alguns compostos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidos para comparação com as respectivas tiossemicarbazidas e semicarbazidas, obtidas após redução com amálgama de sódio. As faixas de fusão de todos os compostos obtidos estão de acordo com aquelas descritas na literatura.

Nos espectros de UV-visível em solução metanólica neutra pode-se observar para as tiossemicarbazonas um  $\lambda_{\text{máx.}}$  que varia entre 310 e 356 nm referente à transição  $n \rightarrow \pi^*$  da tiocarbonila.<sup>38</sup> Em alguns casos, o  $\lambda_{\text{máx.}}$  referente à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel aromático que ocorre entre 225 e 257 nm foi encoberto, pois este foi deslocado para comprimentos de onda maiores devido à conjugação com a porção tiossemicarbazônica e sobreposta pela banda da tiocarbonila.<sup>39</sup> Com relação às semicarbazonas, o  $\lambda_{\text{máx.}}$  devido à transição  $n \rightarrow \pi^*$  da carbonila ocorre no intervalo de 282 a 335 nm e as bandas referentes aos núcleos aromáticos em alguns casos também foram ofuscadas, isto pode ser explicado da mesma forma que para as tiossemicarbazonas (Figura 15).



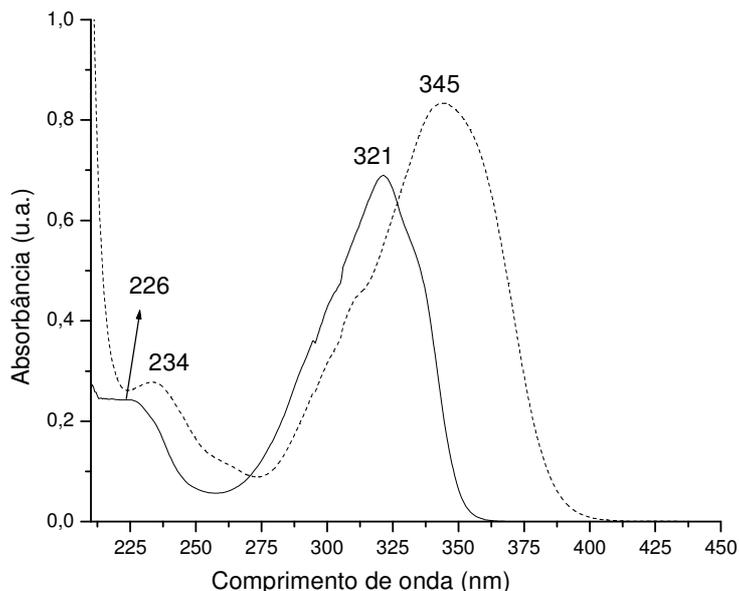
**Figura 15:** Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra da semicarbazona (--) e tiossemicarbazona (—) do benzaldeído.

Em solução ácida, pode-se observar para a tiossemicarbazona e semicarbazona do *p*-dimetilaminobenzaldeído um deslocamento das bandas para comprimentos de onda mais baixos, o denominado *efeito hipsocrômico* (deslocamento para o azul) (Figura 16). As demais tiossemicarbazonas e semicarbazonas não sofreram alterações significativas devido à ausência de substituintes no anel aromático que sejam ionizáveis em meio ácido.



**Figura 16:** Espectro no UV-visível em solução metanólica ácida (---) e neutra (—) da semicarbazona do *p*-dimetilaminobenzaldeído, **4f**.

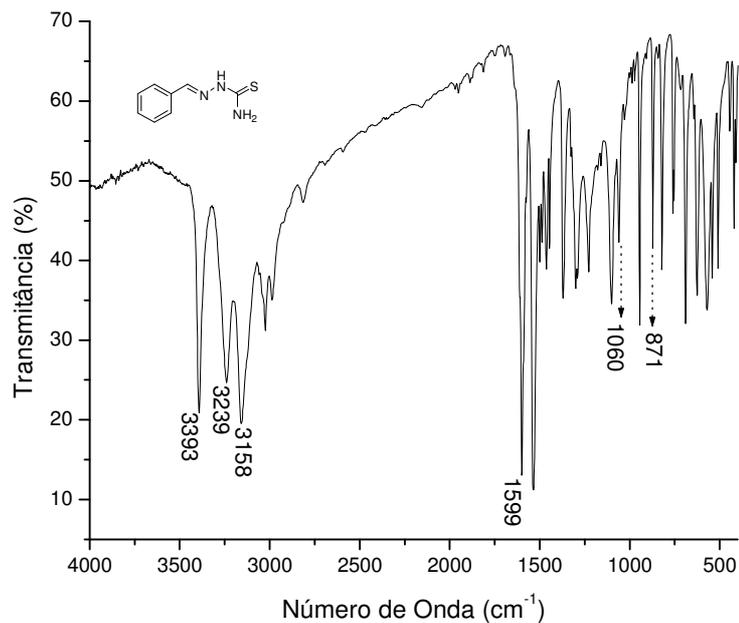
Já em solução básica, as tiossemicarbazonas e semicarbazonas que possuem substituintes ionizáveis no anel aromático nestas condições, com exceção a tiossemicarbazona e semicarbazona derivadas do *p*-carboxibenzaldeído, apresentaram deslocamento das bandas para comprimentos de onda maiores. Este deslocamento é denominado *efeito batocrômico* ou deslocamento para o vermelho (Figura 17).



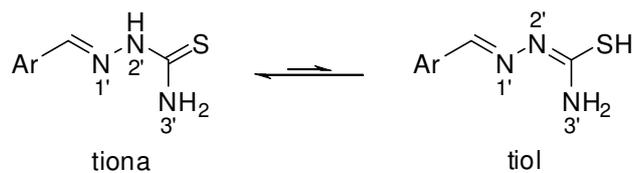
**Figura 17:** Espectro no UV-visível em solução metanólica básica (---) e neutra (—) da tiossemicarbazona do *p*-hidroxibenzaldeído, **2b**.

Devido às semelhanças estruturais de tais compostos, serão discutidos apenas os resultados obtidos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e no IV para a tiossemicarbazona e semicarbazona do benzaldeído.

No espectro na região do IV da tiossemicarbazona do benzaldeído, **2a**, (Figura 18) pode-se destacar a presença de absorções na região de  $3393$  a  $3158\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H dos grupamentos  $\text{NH}_2$  e  $\text{NH}$ , uma absorção intensa em  $1599\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação  $\text{C}=\text{N}$  e duas outras absorções em  $1060$  e  $871\text{ cm}^{-1}$  que podem ser atribuídas ao estiramento assimétrico da tiocarbonila ( $\text{C}=\text{S}$ ), confirmando a formação da tiossemicarbazona. Podemos também ressaltar a ausência de uma banda de absorção na região de  $2550$  a  $2600\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento S-H da forma tiol, indicando que a forma tiona é predominante nas tiossemicarbazonas<sup>40</sup> (Figura 19).

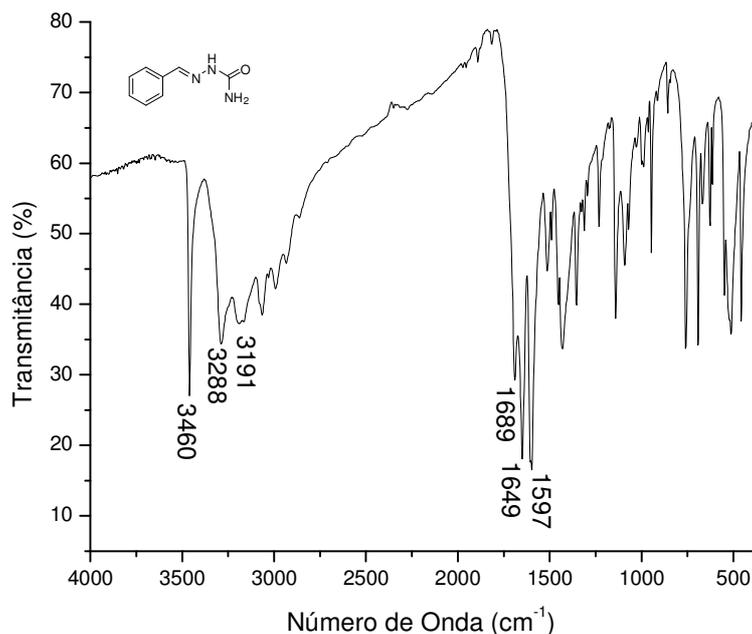


**Figura 18:** Espectro no IV da tiossemicarbazona do benzaldeído, **2a**.



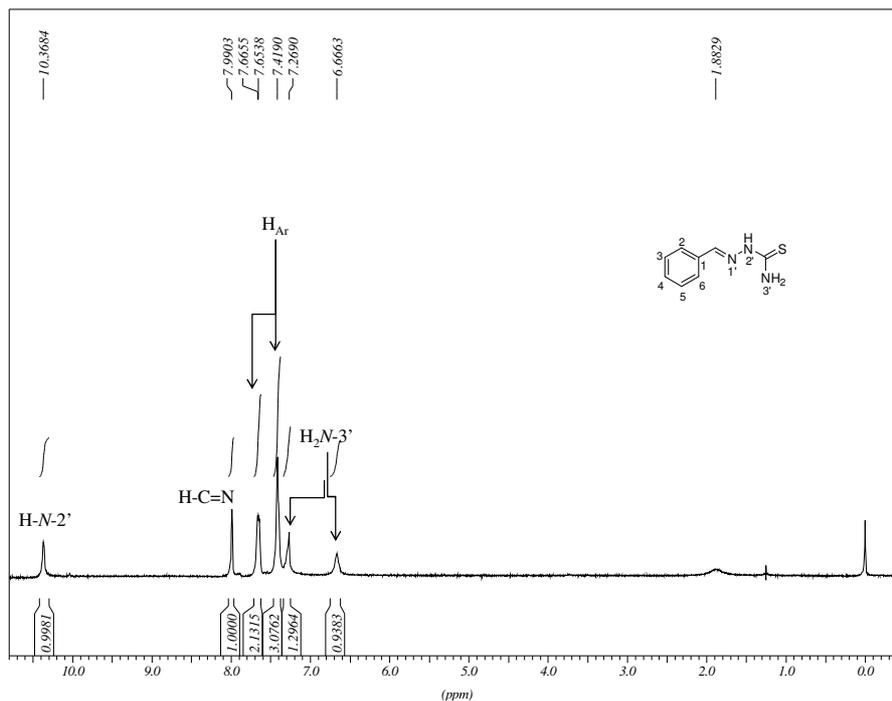
**Figura 19:** Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas e numeração dos nitrogênios.

A análise do espectro no IV da semicarbazona do benzaldeído, **4a**, (Figura 20) nos permite enumerar as principais diferenças em relação à tiossemicarbazona: primeiro a presença de uma banda devido ao estiramento da ligação C=O em  $1689\text{ cm}^{-1}$ ; segundo uma banda em  $1649\text{ cm}^{-1}$  referente à deformação angular N-H da amida e, terceiro, a ausência das bandas de estiramento da ligação C=S.



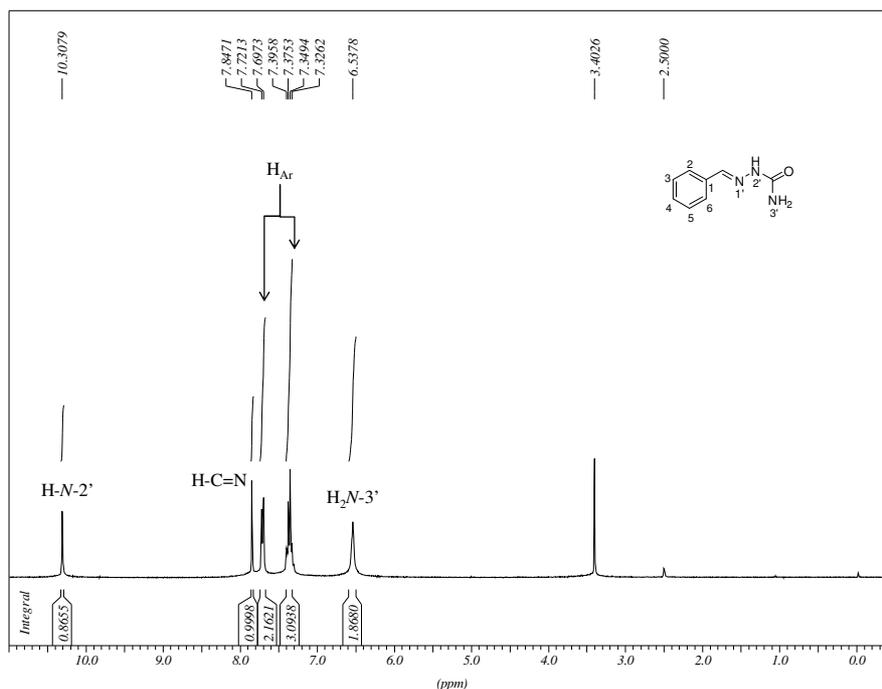
**Figura 20:** Espectro no IV da semicarbazona do benzaldeído, **4a**.

Por fim a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da tiossemicarbazona do benzaldeído, **2a**, (Figura 21) permitiu verificar a presença de um simpleto largo em  $\delta$  10,37 ppm referente ao hidrogênio do *N*-2', um simpleto em  $\delta$  7,99 ppm devido ao hidrogênio do carbono imínico, um duplete e um multiplete em  $\delta$  7,67 e 7,42 ppm, respectivamente, referentes aos 5 hidrogênios aromáticos e dois simpletos largos em  $\delta$  7,27 e 6,67 ppm que correspondem aos hidrogênios do *N*-3'. A razão dos hidrogênios *N*-3' aparecerem como sinais não equivalentes, isto é, se comportarem como hidrogênios diastereotópicos, é a rotação restrita da ligação C-NH<sub>2</sub>, pois nas tiossemicarbazonas o fragmento N-C-N apresenta um comprimento de ligação muito próximo ao observado para as duplas ligações C=C<sup>41</sup>, fato que não é observado para as semicarbazonas.



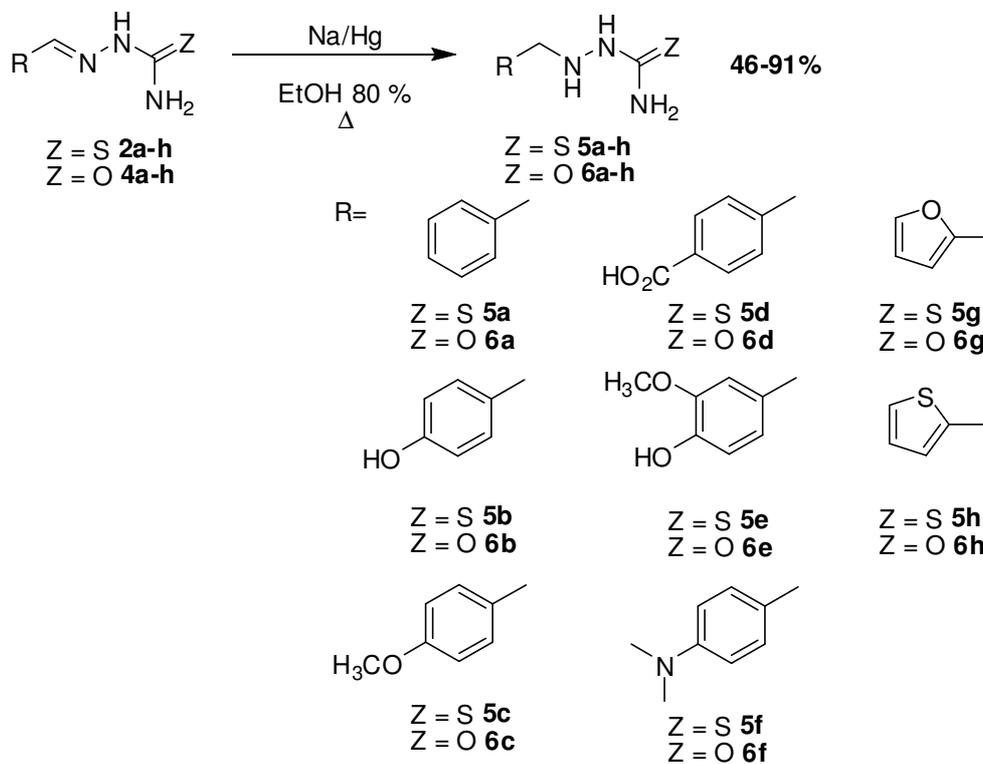
**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  da tiossemicarbazona do benzaldeído, **2a**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da semicarbazona do benzaldeído, **4a**, (Figura 22) podemos destacar que seus hidrogênios são um pouco mais blindados em relação às tiossemicarbazonas e que os hidrogênios  $N-3'$  se comportam como hidrogênios enantiotópicos com deslocamento em torno de  $\delta$  6,50 ppm. O motivo destes hidrogênios terem o mesmo deslocamento químico é a livre rotação da ligação  $\text{C-NH}_2$  que é menos impedida nas semicarbazonas.



**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da semicarbazona do benzaldeído, **4a**.

## 6.2 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-ARILALQUILTIOSSEMICARBAZIDAS E SEMICARBAZIDAS



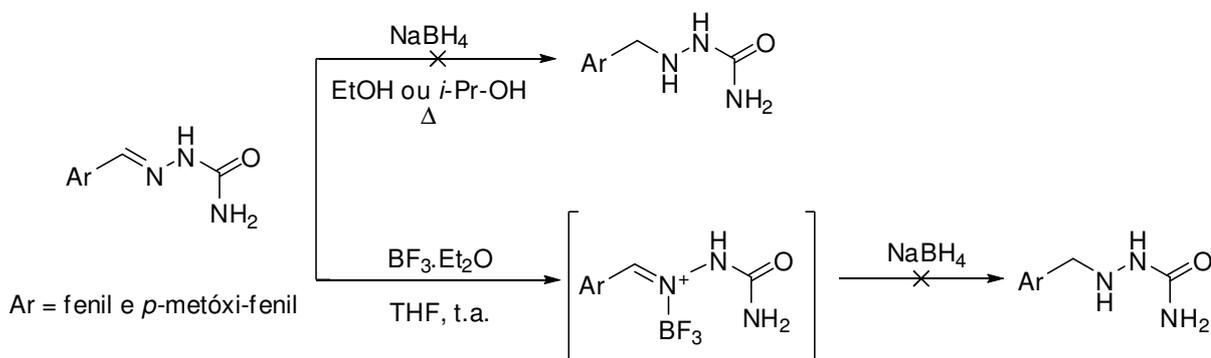
**Figura 23:** Síntese das 1-arilalquiltiossemicarbazidas e semicarbazidas *N*-substituídas.

A síntese das 1-arilalquiltiossemicarbazidas **5a-h** e 1-arilalquilesemicarbazidas **6a-h** (Figura 23) foi realizada através da redução das respectivas tiossemicarbazonas e semicarbazonas com amálgama de sódio empregando-se etanol 80% como solvente. Os rendimentos variaram entre 46 e 91%. Todos os compostos foram caracterizados pela faixa de fusão, espectroscopia no UV-visível, IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Para exemplificar as alterações nos espectros no IV e nos espectros de RMN, serão analisadas a tiossemicarbazida e semicarbazida derivadas da tiossemicarbazona e semicarbazona do benzaldeído previamente abordadas.

Antes de iniciar as caracterizações, vale ressaltar que as tiossemicarbazidas foram obtidas com maior facilidade do que as semicarbazidas, uma vez que na primeira tentativa de obtenção das semicarbazidas fez-se o uso da semicarbazona derivada do 2-furaldeído, no entanto, recuperou-se o material de partida. Já na segunda tentativa, empregou-se a *p*-metoxibenzilsemicarbazona, observando-se que a redução não foi completa. Isto dificultou o isolamento dos produtos desejados, uma vez que estes eram obtidos como uma mistura de compostos com  $R_f$  muito próximos e pouco solúveis.

Diante deste problema, outros métodos de redução foram aplicados às semicarbazonas. Dentre eles, destacamos a tentativa de redução com boroidreto de sódio e hidrogenação catalítica. Realizou-se ainda a tentativa de hidrólise oxidativa das tiossemicarbazidas.

Na redução com  $\text{NaBH}_4$  (Figura 24), da mesma forma que para a amálgama não foi possível reduzir totalmente o material de partida. O emprego de catalisadores como o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , que poderiam formar um complexo com a semicarbazona ativando a ligação  $\text{C}=\text{N}$  para sofrer o ataque nucleofílico, também mostrou-se ineficaz.

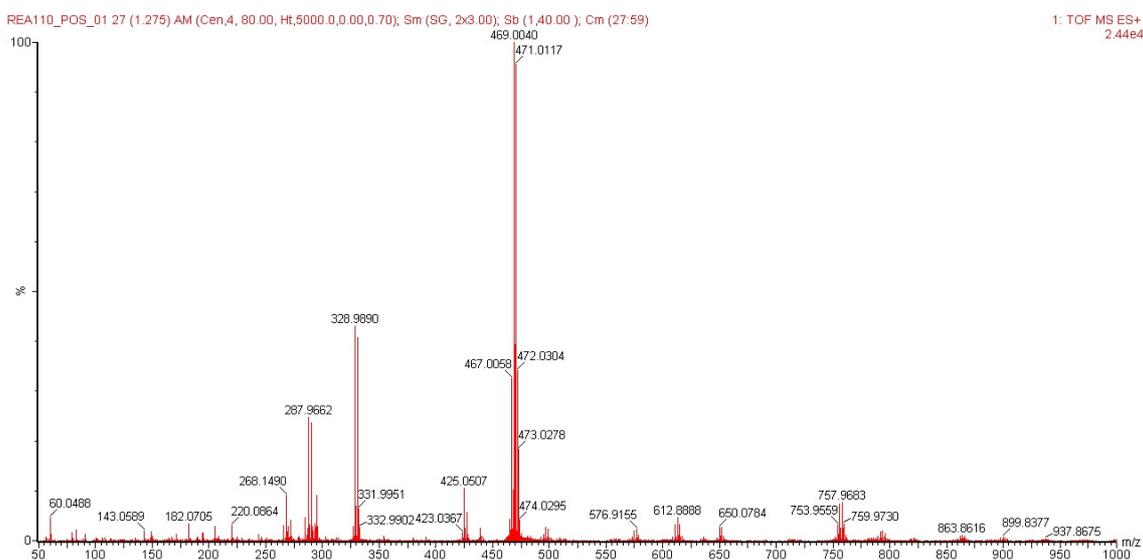


**Figura 24:** Esquema sintético para redução das semicarbazonas com  $\text{NaBH}_4$ .

Tentou-se então a hidrogenação catalítica na presença de 10% Pd/C a partir da semicarbazona formada *in situ* entre o cloridrato de semicarbazida e os respectivos

aldeídos. Contudo, este método de redução mostrou-se eficaz apenas para redução da semicarbazona do *p*-metoxibenzaldeído, apesar de já ser descrito para a obtenção da benzilsemicarbazida.<sup>42</sup> As demais semicarbazonas sofreram hidrogenólise, devido à dificuldade de controlar a quantidade de hidrogênio, uma vez que o aparelho de Parr não foi devidamente calibrado com antecedência. Ressalta-se ainda que a semicarbazona do 2-carboxialdeídótiofeno foi uma exceção, pois esta não sofreu hidrogenólise e isolou-se do meio reacional a própria semicarbazona. Este fato pode ser atribuído ao possível envenenamento do catalisador de 10% Pd/C pelo enxofre.

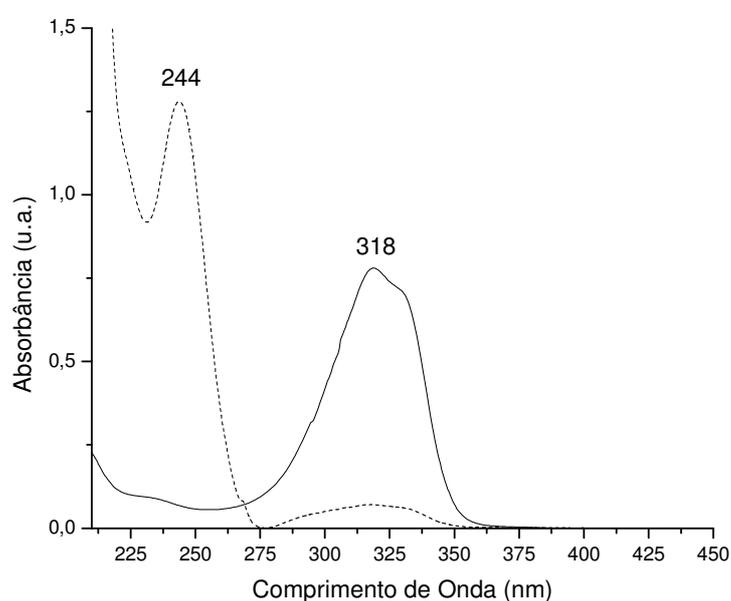
Outra tentativa para a obtenção das semicarbazidas foi realizada através da hidrólise oxidativa das tiossemicarbazidas com diferentes agentes oxidantes. Nestas tentativas empregou-se a benziltiossemicarbazida, **5a**, com Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O,<sup>43</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>44</sup> ou AgNO<sub>3</sub>. Nas reações com o Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O e a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a benziltiossemicarbazida sofreu uma clivagem oxidativa gerando o benzaldeído, evidenciado pelo seu cheiro característico. Já na reação com AgNO<sub>3</sub> constatou-se a formação de um complexo da benziltiossemicarbazida, **5a**, com a prata. Este novo composto formado não apresenta uma estrutura simples como pode ser visualizado no seu espectro de HRMS (Figura 25) devido a presença de picos com altos valores de m/z.



**Figura 25:** Espectro de HRMS do produto obtido na reação da benziltiossemicarbazida, **5a**, com AgNO<sub>3</sub>.

Por fim, fez-se necessário empregar uma quantidade até duas vezes maior da amálgama de sódio em relação à empregada na metodologia descrita para obter as tiossemicarbazidas, o que permitiu a obtenção das respectivas semicarbazidas.

Finalmente, partindo para as caracterizações, podemos observar no espectro de UV-visível das tiossemicarbazidas **5a-h** em solução metanólica neutra,  $\lambda_{\text{máx}}$  entre 228 e 255 nm devido à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel aromático e bandas entre 280 e 356 nm referentes à transição  $n \rightarrow \pi^*$  da tiocarbonila. Destaca-se neste caso que a banda de absorção do núcleo aromático pode ser observada para todas as tiossemicarbazidas e esta possui uma maior intensidade em relação à banda da tiocarbonila, contrário às tiossemicarbazonas (Figura 26). Esta maior intensidade pode ser justificada pelo fato de que nas tiossemicarbazidas não há conjugação entre o anel aromático e a porção tiossemicarbazídica como nas tiossemicarbazonas.

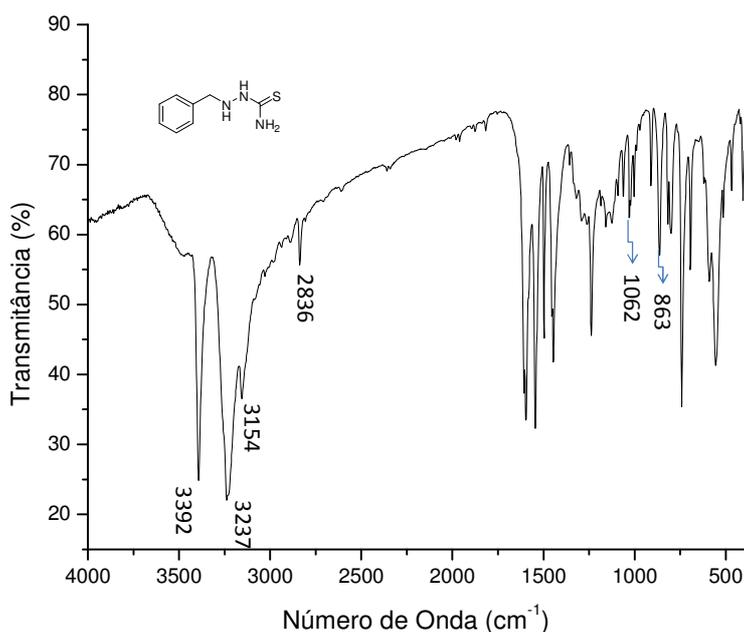


**Figura 26:** Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra da tiossemicarbazona (—) e tiossemicarbazida (---) do furfural.

Para as semicarbazidas **6a-h**, observa-se em seus espectros de UV-visível em solução metanólica neutra um  $\lambda_{\text{máx}}$  entre 282 e 334 nm atribuída à transição  $n \rightarrow \pi^*$  da carbonila e um  $\lambda_{\text{máx}}$  entre 217 e 260 nm referente à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do anel aromático. A diferença de intensidade das bandas entre as semicarbazidas e semicarbazonas é semelhante às tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas e também pode ser justificada pela perda da conjugação.

Em solução ácida também se observa o efeito hipsocrômico para a tiossemicarbazida e semicarbazida do *p*-dimetilaminobenzaldeído como observado nas respectivas tiossemicarbonas e semicarbonas. Já em solução básica, não se observou deslocamento das bandas das semicarbazidas, por outro lado, as tiossemicarbazidas que possuem substituintes ionizáveis no anel aromático apresentaram o efeito batocrômico.

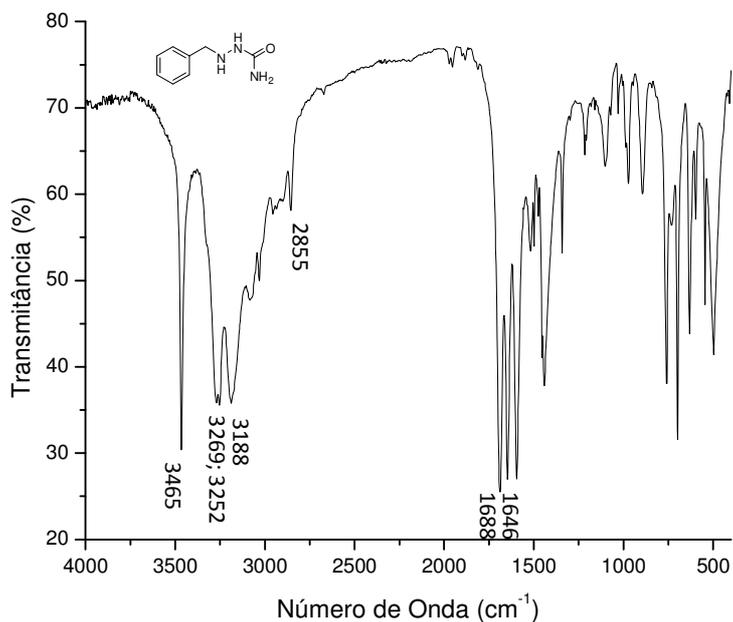
No espectro no IV da benziltiossemicarbazida **5a** (Figura 27) verifica-se a presença de bandas de absorção na região de 3392 a 3154  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H dos grupamentos NH e  $\text{NH}_2$ , uma absorção em 2836  $\text{cm}^{-1}$  característica do estiramento da ligação C-H do grupo  $\text{CH}_2$  benzílico e a ausência de uma banda de absorção intensa na região de 1556 a 1630  $\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação C=N, evidenciando que a reação de redução ocorrera com sucesso. Podemos destacar ainda a presença de absorções em 1062 e 863  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação C=S indicando que a porção tiossemicarbazídica ainda encontra-se presente na molécula.



**Figura 27:** Espectro no IV da benziltiossemicarbazida, **5a**.

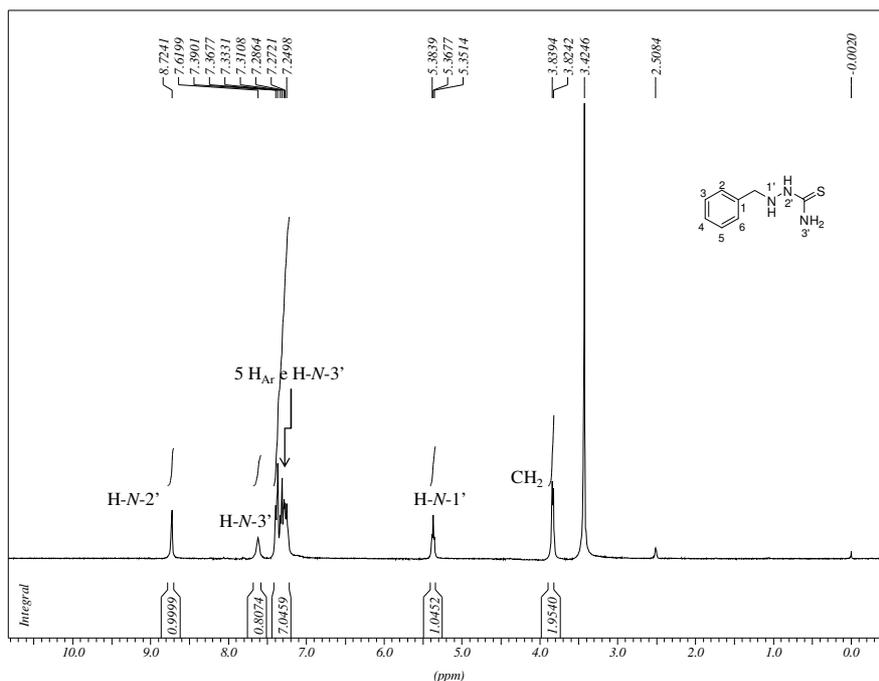
Com relação às semicarbazidas, o espectro na região do IV destes compostos apresenta além das absorções em comum com as tiossemicarbazidas, bandas de absorção na região de 1685  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O e de uma

absorção entorno de  $1646\text{ cm}^{-1}$  devido à deformação angular N-H da amida. O composto **6a** exemplifica estas principais diferenças (Figura 28).



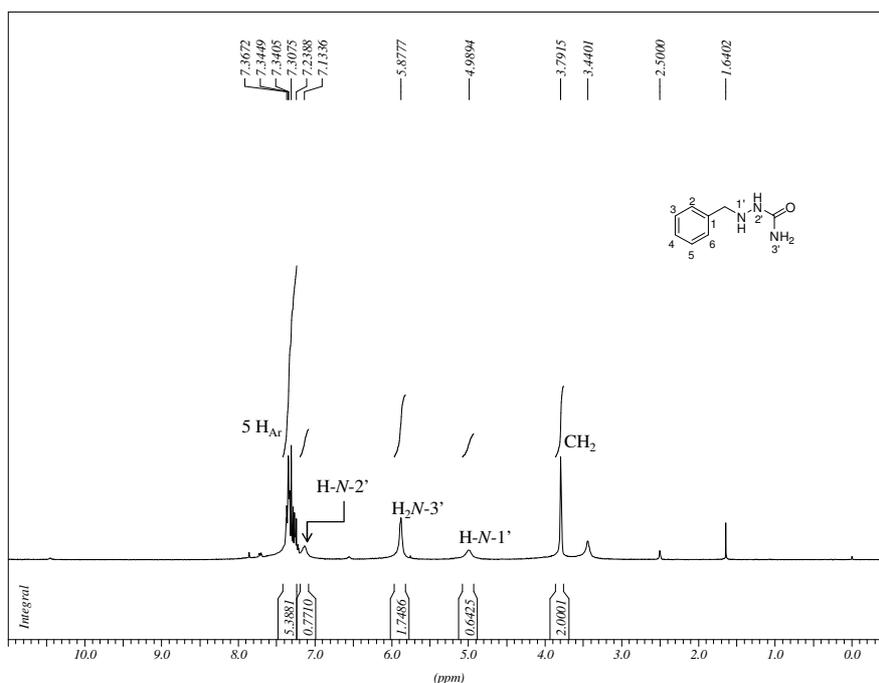
**Figura 28:** Espectro no IV da benzilsemicarbazida, **6a**.

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da benziltiossemicarbazida, **5a**, (Figura 29) permite observar a presença de dois simpletos largos em  $\delta$  8,72 e 7,62 ppm referentes ao hidrogênio do *N*-2' e a um hidrogênio do *N*-3', respectivamente. Observa-se igualmente um multiplete entre  $\delta$  7,39 e 7,25 ppm contendo os hidrogênios aromáticos e o outro hidrogênio do *N*-3', além de um tripleto em  $\delta$  5,37 ppm referente ao hidrogênio do *N*-1' formado na reação de redução e um duplete em  $\delta$  3,83 ppm atribuído ao CH<sub>2</sub>, evidenciando a ocorrência da redução almejada.



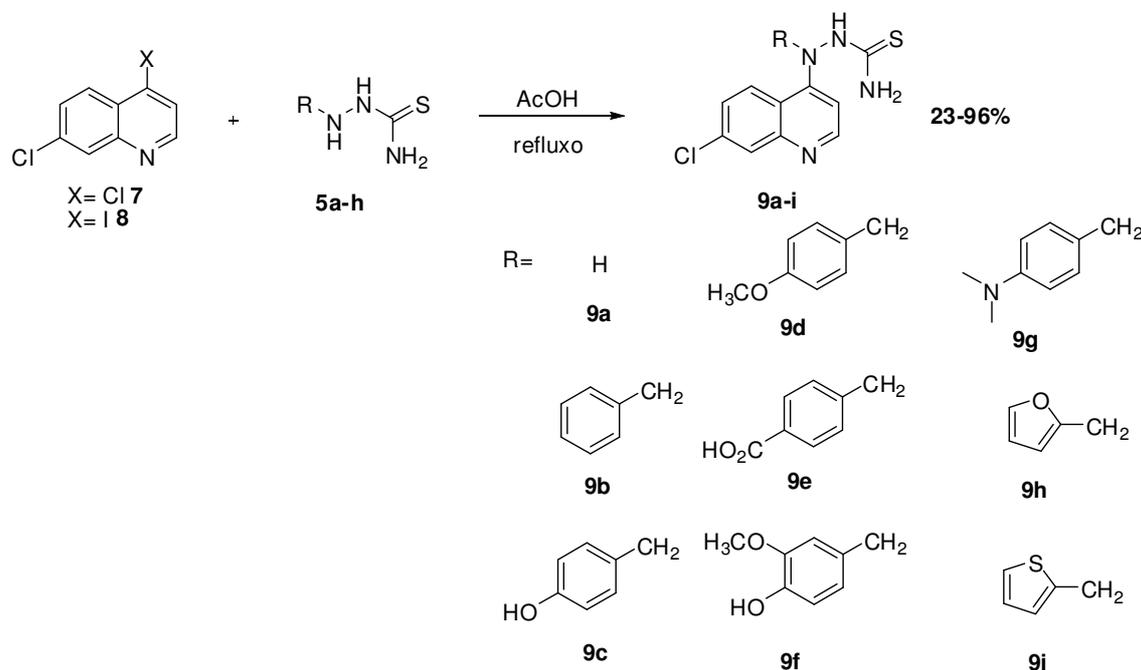
**Figura 29:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da benziltiossemicarbazida, **5a**.

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das semicarbazidas, podemos destacar que os hidrogênios estão em campo mais alto em relação às tiossemicarbazidas e os hidrogênios do  $N-3'$  são equivalentes como nas semicarbazonas. Isto pode ser exemplificado pelo espectro da benzilsemicarbazida, **6a**, na figura 30.



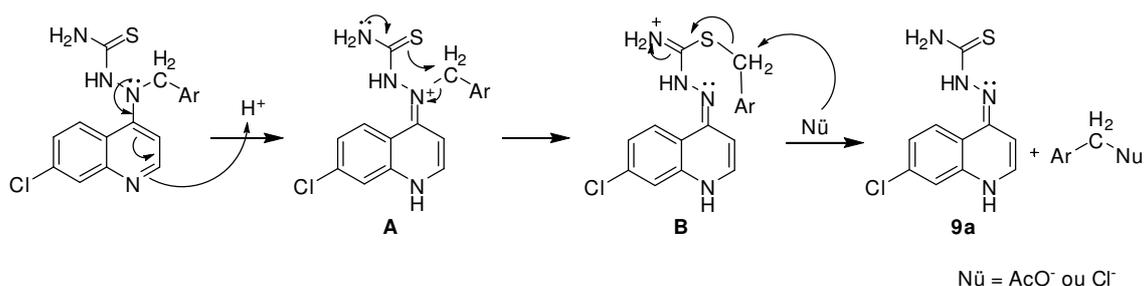
**Figura 30:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da benzilsemicarbazida, **6a**.

### 6.3 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)TIOSEMICARBAZIDAS



**Figura 31:** Síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida.

Para a síntese das 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas **9a-i** (Figura 31), propôs-se inicialmente a utilização do método de Lowe e Urbanietz.<sup>45</sup> No entanto, esta metodologia não foi eficaz para a obtenção dos compostos **9c**, **9f**, **9g** e **9i**, pois os substituintes na posição *N*-1' da tiossemicarbazida eram clivados e obtinha-se sempre como produto o composto **9a**. Este fato pode ser explicado da seguinte forma: acredita-se que o composto desejado seja formado pois, por CCD, observa-se a presença de um produto com a polaridade esperada. Mas, como o meio reacional é ácido, o nitrogênio do anel quinolínico é então protonado e através do deslocamento dos elétrons, forma-se o intermediário **A** onde o nitrogênio *N*-1' assume uma carga positiva formal. O intermediário **A** formado pode agora sofrer um ataque nucleofílico intramolecular no carbono benzílico pelo átomo de enxofre, gerando o intermediário **B**. Este intermediário pode sofrer um ataque nucleofílico no carbono benzílico ligado ao nitrogênio *N*-1' formando o produto de clivagem. Os possíveis nucleófilos que atuam nesta última etapa são o cloreto gerado durante o curso da reação ou o próprio íon acetato (Figura 32).

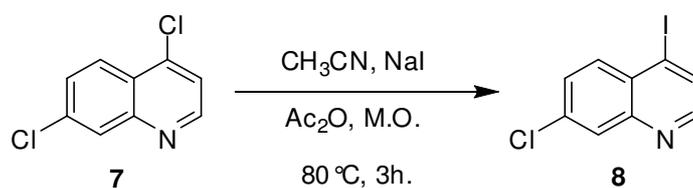


**Figura 32:** Proposta mecanística para clivagem nas 1-(7-cloroquinolin-4-il)tiossemicarbazidas.

Para tentar comprovar que esta clivagem é exclusiva destes derivados, realizou-se um teste com a benziltiossemicarbazida em AcOH sob refluxo e verificou-se que a mesma não se decompôs nestas condições.

Através desta metodologia, os compostos **9a** e **9b** foram obtidos na forma de seus cloridratos por meio da precipitação direta no meio reacional com 90 e 96% de rendimento, respectivamente. Já os compostos **9d** e **9h** foram obtidos como suas bases livres por purificação em coluna de sílica, uma vez que seus cloridratos não precipitaram. Os rendimentos destes compostos foram de 23 e 30%, respectivamente.

Na tentativa de superar o problema para os compostos **9c**, **9f**, **9g** e **9i**, foi feita a seguinte modificação do método de Lowe e Urbanietz: substituiu-se a 4,7-dicloroquinolina, **7**, pela 7-cloro-4-iodoquinolina, **8**, e aplicou-se uma temperatura máxima de 60°C com o intuito de minimizar ou impedir a reação lateral de clivagem. O composto **8** foi então sintetizado a partir do composto **7**, segundo a metodologia de Bissember e Banwell<sup>46</sup> (Figura 33), sem maiores dificuldades, com um rendimento de 84%.

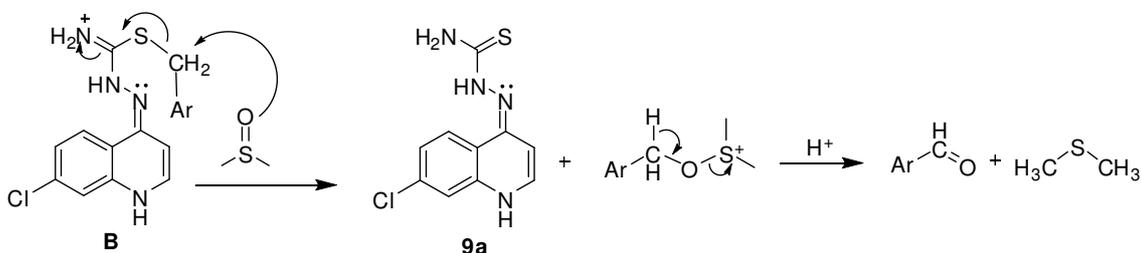


**Figura 33:** Síntese da 7-cloro-4-iodoquinolina.

Feita estas modificações, foi possível sintetizar o composto **9h** em 49 % de rendimento e também obter o composto **9i** em um melhor rendimento (de 30 para 45 %). Tal fato contraria a literatura uma vez que nas reações de S<sub>N</sub>Ar a ordem de

habilidade dos haletos como grupos de saída é:  $F > Cl > Br > I$ , que é inversa nas substituições nucleofílicas alifáticas.<sup>47,48</sup>

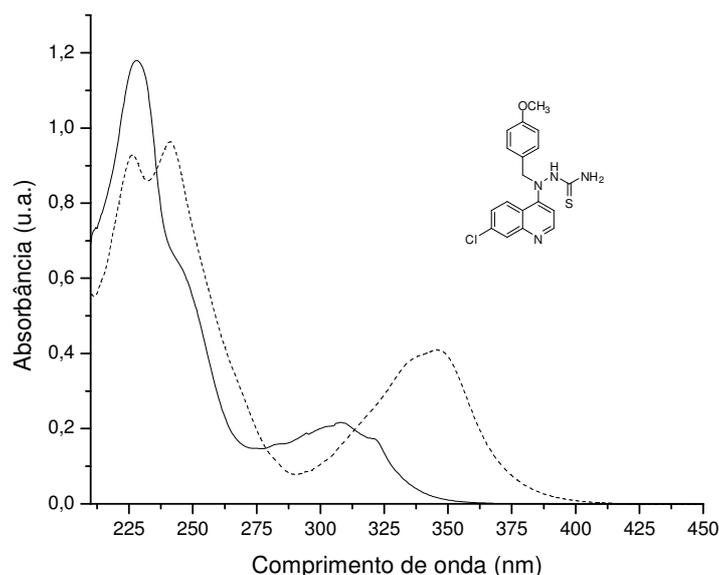
Por outro lado, os compostos **9c**, **9f** e **9g** não puderam ser obtidos por estas modificações, assim, outros solventes foram empregados tais como: DMSO, DMF, etanol, acetonitrila e piridina. Pode-se destacar que na reação da 4,7-dicloroquinolina com a tiossemicarbazida derivada do *p*-dimetilaminobenzaldeído em DMSO ocorreu a oxidação de tiossemicarbazida ao respectivo aldeído além da formação do produto de clivagem, **9a**, e dimetilsulfeto. Esta oxidação é conhecida como oxidação de Kornblum<sup>49</sup> (Figura 34). No entanto, estas alterações não foram capazes de impedir a clivagem do composto, mas reforçam a hipótese do mecanismo de clivagem proposto anteriormente.



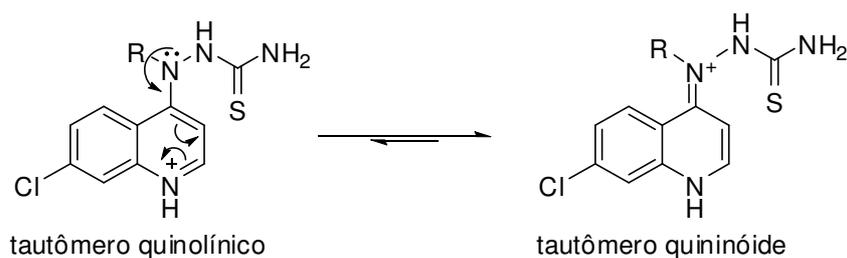
**Figura 34:** Mecanismo da oxidação de Kornblum.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados pela sua faixa de fusão, espectroscopia na região do UV-visível e IV, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  e HRMS.

Nos espectros no UV-visível em solução metanólica neutra e básica dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida pode-se observar a presença de  $\lambda_{m\acute{a}x.}$  em 308 e 228 nm características dos compostos 4-aminoquinolínicos. Já em solução ácida (Figura 35) observa-se o deslocamento batocrômico que pode ser atribuído à protonação do nitrogênio heterocíclico gerando a forma quinínóide (Figura 36) que possui uma maior contribuição para a deslocalização eletrônica<sup>50</sup>. Observa-se também para alguns derivados um desdobramento da banda referente ao anel aromático.

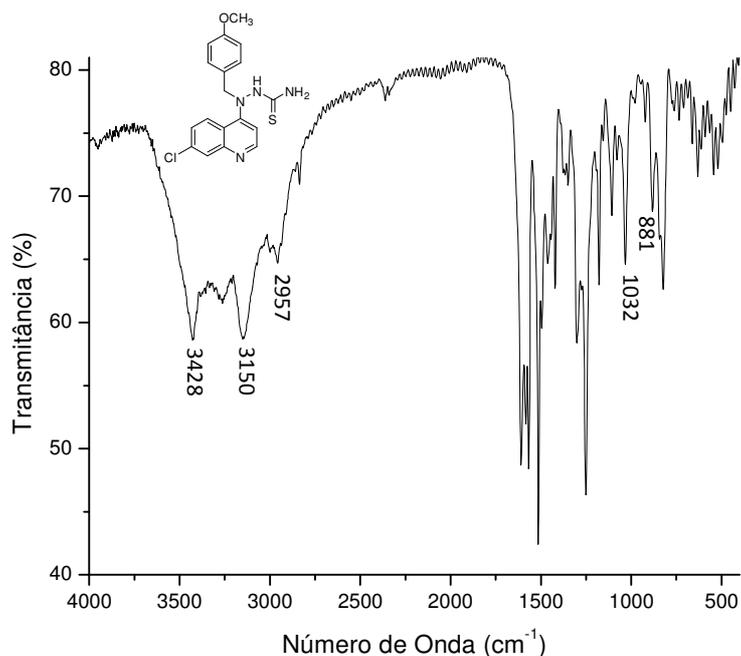


**Figura 35:** Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra (—) e ácida (---) do *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9d**.



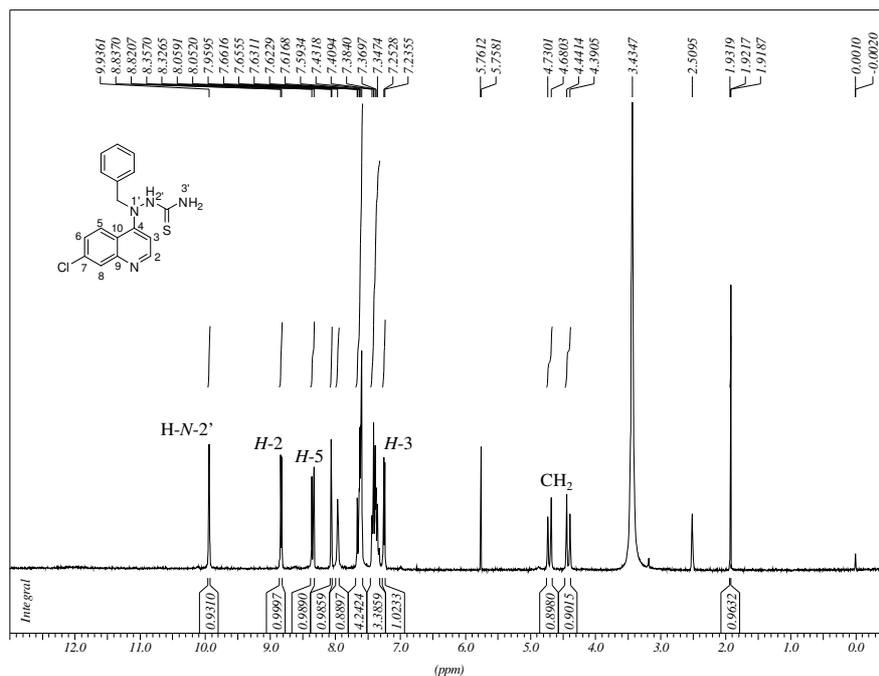
**Figura 36:** Tautômeros quinolínico e quinínóide dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida.

No espectro no IV da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9d**, (Figura 37) verifica-se a presença de absorções em 3428 e 3150  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H, uma absorção em 2957  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-H de alifático e duas outras bandas de absorções em 1032 e 881  $\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação C=S.

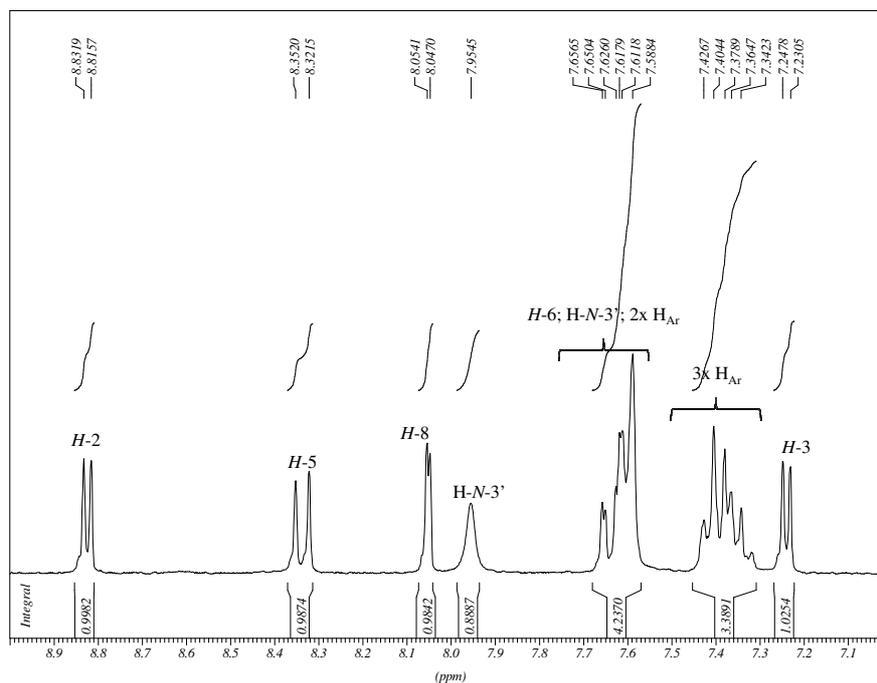


**Figura 37:** Espectro no IV da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9d**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9b**, (Figuras 38 e 39) observa-se a presença de um simpleto largo em 9,93 ppm devido ao hidrogênio do *N*-2', dupletos em  $\delta$  8,82, 8,34 e 8,05 ppm referentes aos hidrogênios *H*-2, *H*-5 e *H*-8 do anel quinolínico, respectivamente, um simpleto largo em  $\delta$  7,95 ppm atribuído a um hidrogênio do *N*-3', um multipletto entre  $\delta$  7,59 e 7,66 ppm contendo o hidrogênio *H*-6 do anel quinolínico, dois hidrogênios do anel aromático e o outro hidrogênio do *N*-3', um multipletto entre  $\delta$  7,34 e 7,43 ppm contendo três hidrogênios do anel aromático, um dupletto em  $\delta$  7,24 ppm devido ao hidrogênio *H*-3 e por fim dois dupletos em  $\delta$  4,71 e 4,42 ppm referente aos hidrogênios do grupo metilênico, CH<sub>2</sub>, que agora tornaram-se nitidamente diastereotópicos.



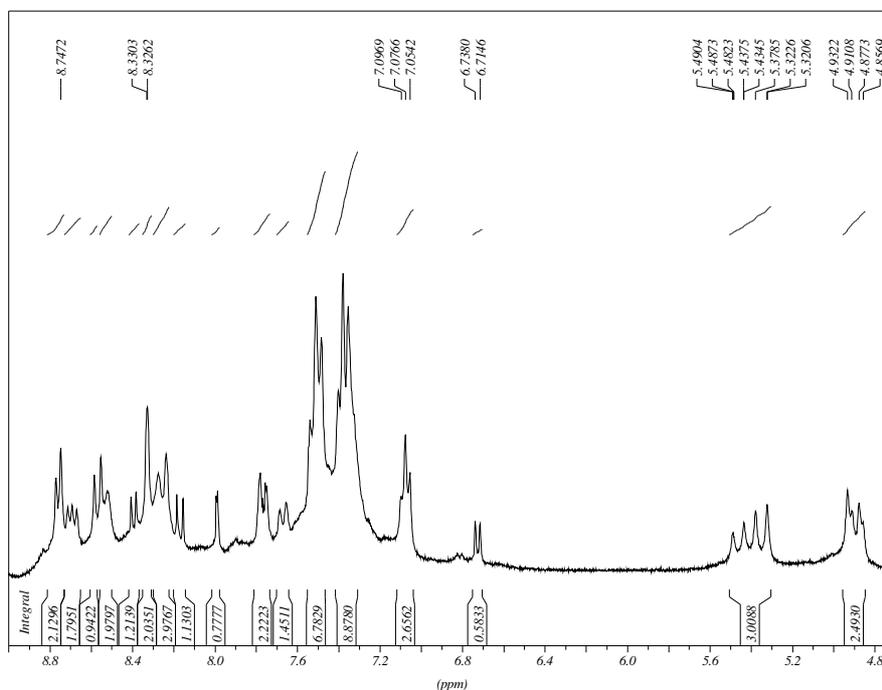
**Figura 38:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tossemicarbazida, **9b**.



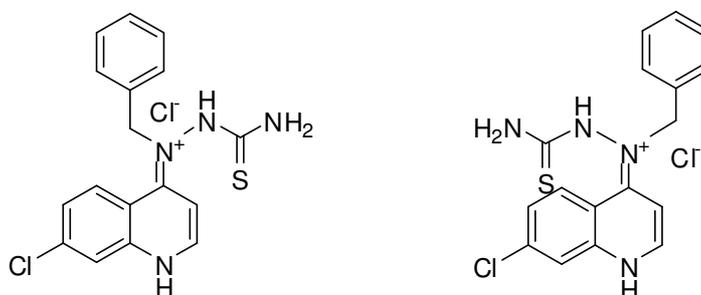
**Figura 39:** Expansão da região de 7,00 a 9,00 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tossemicarbazida, **9b**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do cloridrato da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tossemicarbazida, **9b**, (Figura 40) mostra-se mais complexo em relação à sua

base livre, já que todos os sinais são desdobrados. Isto se deve ao fato de que o cloridrato apresenta-se como uma mistura dos isômeros *E* e *Z* (Figura 41) que foi comprovado através da conversão da base livre pura ao respectivo cloridrato.

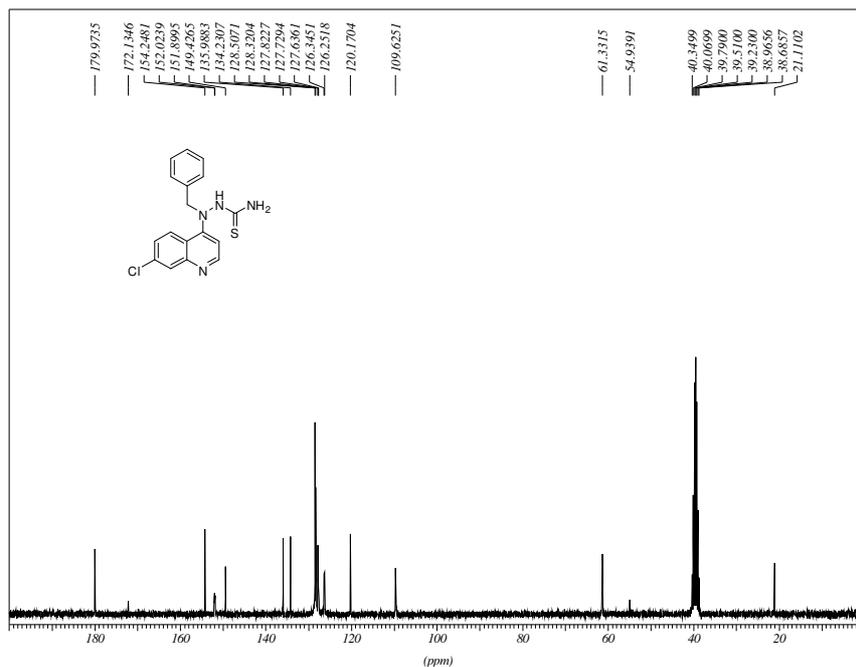


**Figura 40:** Expansão da região de  $\delta$  4,70 a 9,00 ppm do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do cloridrato da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9b**.



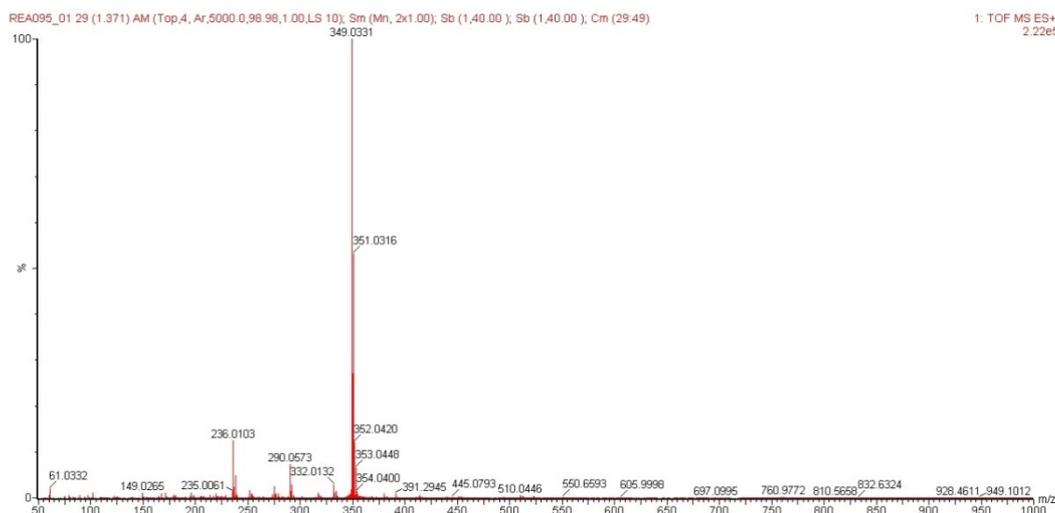
**Figura 41:** Isômeros *E* e *Z* para o cloridrato da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9b**.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9b**, (Figura 42) permitiu observar a presença dos sinais referentes aos carbonos do anel quinolínico, do anel aromático, do carbono da tiocarbonila em  $\delta$  180,0 ppm e do carbono benzílico em  $\delta$  61,3 ppm.



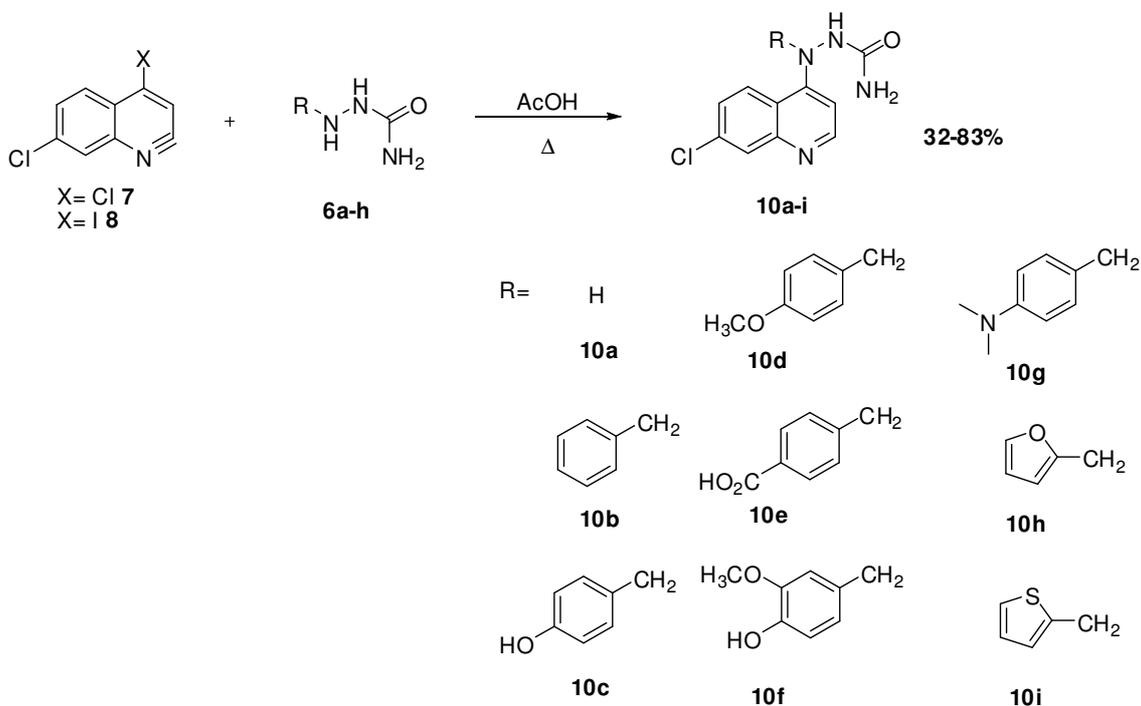
**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da *N*-1-benzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9b**.

Os espectros de HRMS de todos os compostos sintetizados apresentaram picos referentes à  $[\text{M}+\text{H}]^+$  e  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ , este último devido ao isótopo  $^{37}\text{Cl}$ . Em alguns casos, foi possível observar a presença de picos devido às seguintes fragmentações: perda de amônia ( $[\text{M}+\text{H}-17]^+$ ) e ácido tiocianico,  $\text{HSCN}$  ( $[\text{M}+\text{H}-59]^+$ ). Observou-se que este padrão de fragmentação é característico para esta classe de compostos (Figura 43).



**Figura 43:** Espectro de HRMS *N*-1-(2-metilfenil)-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazida, **9i**.

#### 6.4 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)SEMICARBAZIDAS



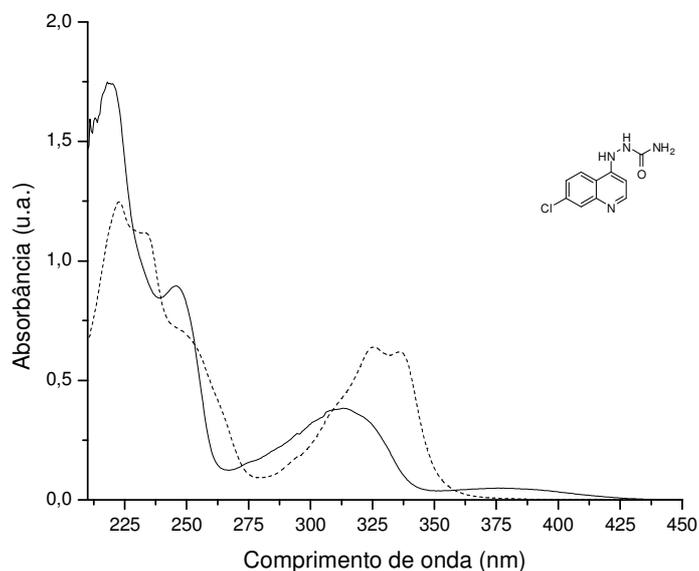
**Figura 44:** Síntese dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida.

Para esta classe de compostos foi possível sintetizar apenas os compostos **10a** e **10d**. O composto **10a** foi obtido na forma de seu cloridrato em um rendimento de 83% pelo método de Lowe e Urbanietz.<sup>51</sup> Já o composto **10d** foi obtido na forma de sua base livre em um rendimento de 32% por meio da adaptação feita no método de Lowe e Urbanietz descrito anteriormente. As caracterizações destes dois derivados foram realizadas por espectroscopia no UV-visível e IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e HRMS.

Na tentativa de obtenção dos outros análogos, obtinha-se uma mistura do composto desejado e o derivado 7-cloro-4-hidroxiquinolina como produto principal. Devido a semelhança de polaridade dos dois compostos, não foi possível isolar o composto almejado por CCS. Diante deste fato, julgou-se que o AcOH continha água, e esta estava atuando como nucleófilo. No entanto, mesmo após o tratamento deste solvente para remover a  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>52</sup>, o resultado não se alterou.

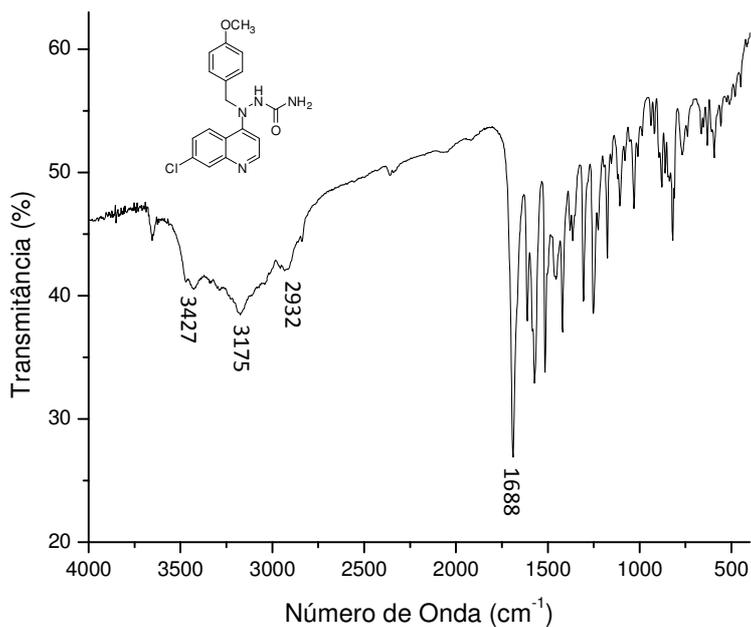
Nos espectros no UV-visível dos compostos **10a** e **10d** em solução metanólica neutra e básica também se observam os  $\lambda_{\text{máx}}$  característicos das aminoquinolinas. Em

solução ácida (Figura 45) o deslocamento batocrômico apresenta-se como nas 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiósemicarbazidas.



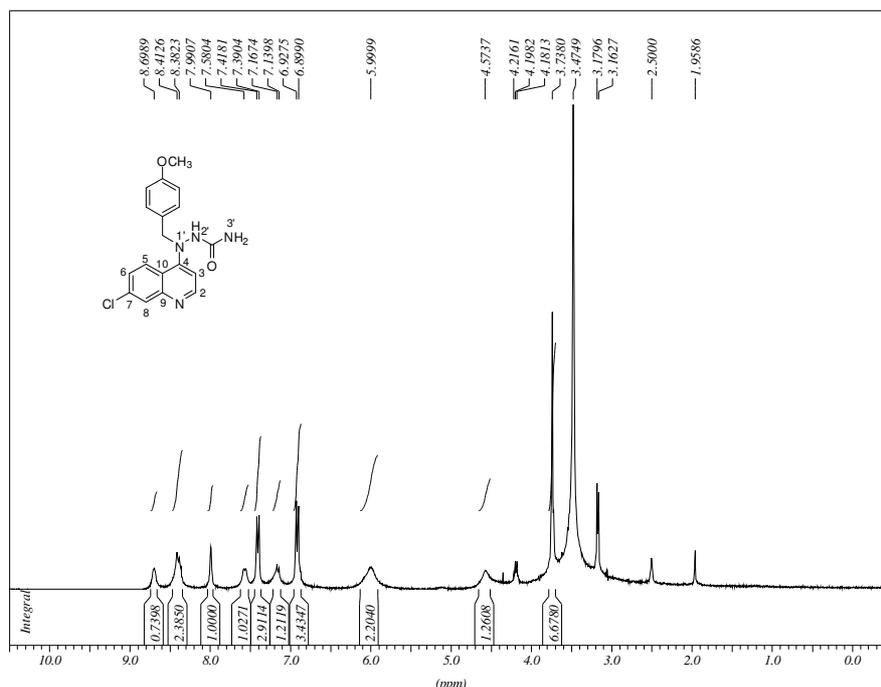
**Figura 45:** Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra (—) e ácida (---) da *N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, **10a**.

No espectro no IV da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)-semicarbazida, **10d**, (Figura 46) verifica-se a presença de absorções em 3427 e 3175  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H, uma absorção em 2932  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-H de alifático e outra absorção em 1688  $\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação C=O.



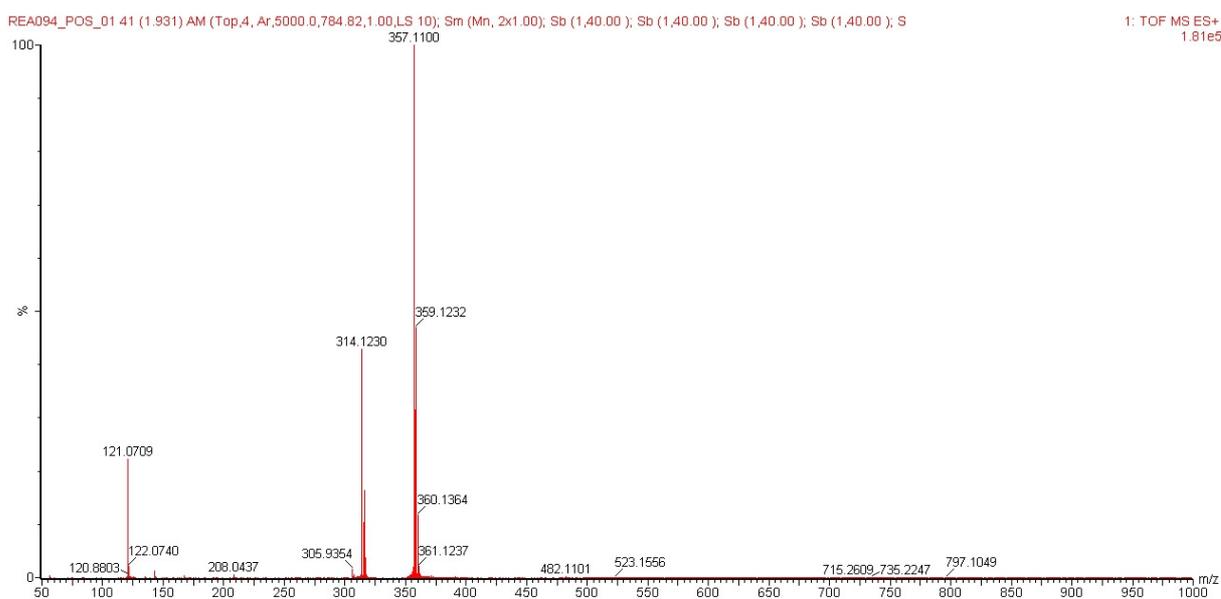
**Figura 46:** Espectro no IV da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, **10d**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)semicarbazida, **10d**, (Figura 47) observa-se a presença de um simpleto largo em 8,70 ppm referente ao hidrogênio do *N*-2', um multipletto entre  $\delta$  8,41 e 8,38 ppm contendo os hidrogênios *H*-2 e *H*-5, um simpleto em  $\delta$  7,99 ppm atribuído ao hidrogênio *H*-8, dupletos em  $\delta$  7,58 e 7,15 ppm devido aos hidrogênios *H*-6 e *H*-3, respectivamente, e dupletos em  $\delta$  7,40 e 6,91 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático. Pode-se observar ainda um simpleto largo em  $\delta$  6,00 ppm devido aos hidrogênios do *N*-3' e por fim um simpleto em  $\delta$  3,74 ppm referente à sobreposição dos sinais dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  benzílico e do metil do grupo metoxi.



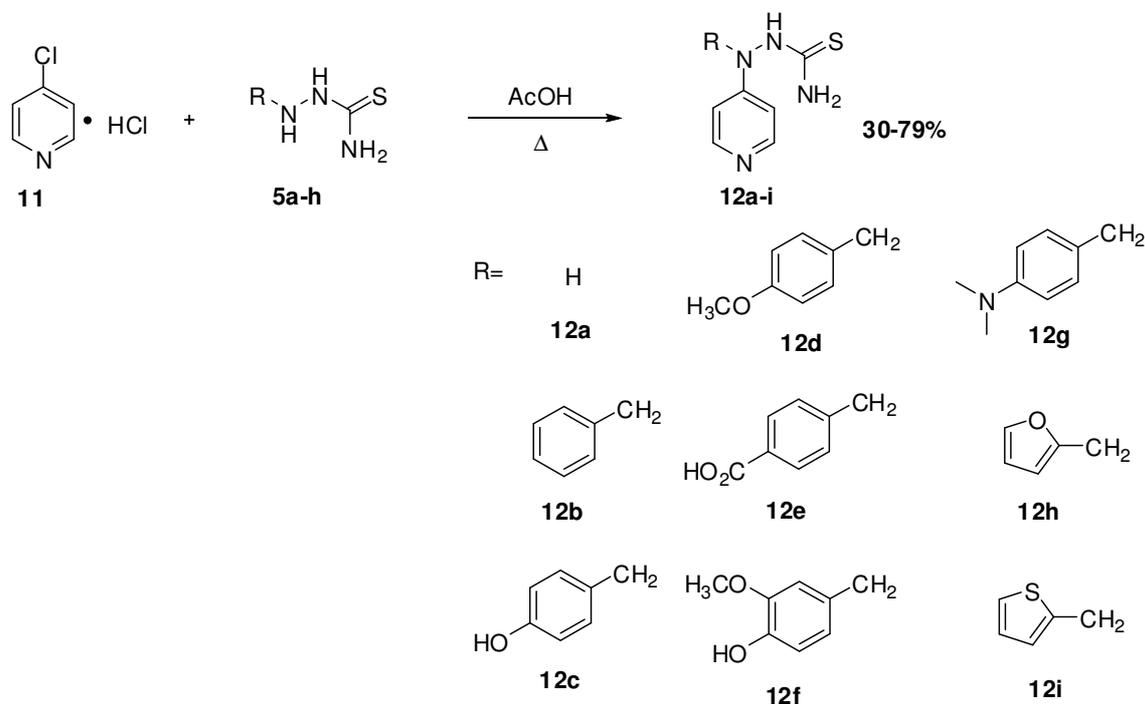
**Figura 47:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)- semicarbazida, **10d**.

No espectro de HRMS da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)-semicarbazida, **10d**, (Figura 48) pode-se observar os picos referentes à  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$  e  $[\text{M}+\text{H}-43]^+$ . Este último pico de fragmentação deve-se à perda de ácido cianico,  $\text{HOCN}$ .



**Figura 48:** Espectro de HRMS da *N*-1-*p*-metoxibenzil-*N*-1-(7-cloro-4-quinolinil)- semicarbazida, **10d**.

6.5 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(4-PIRIDINIL)TIOSEMICARBAZIDAS

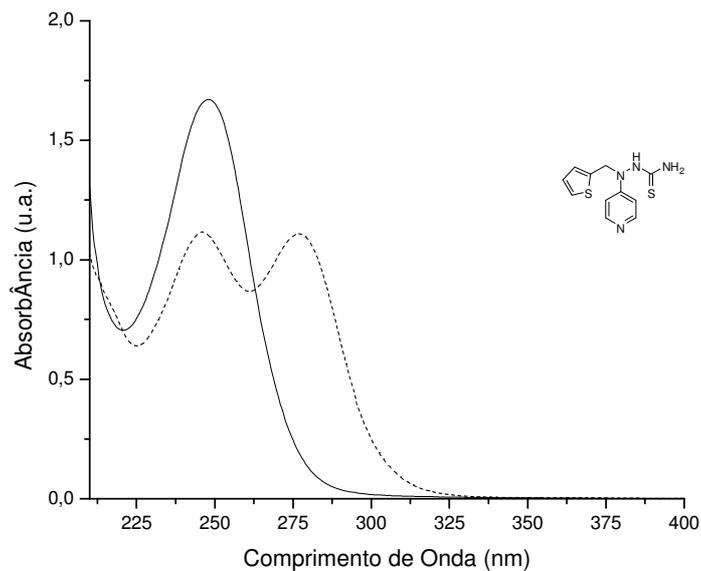


**Figura 49:** Síntese dos derivados da 1-(4-piridinil)tiossemicarbazida.

A síntese das 1-(4-piridinil)tiossemicarbazidas **12a-i** (Figura 49) também foi realizada segundo o método de Lowe e Urbanietz.<sup>53</sup> Apenas o composto **12a** foi obtido na forma de seu cloridrato por precipitação direta no meio reacional, os demais compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica e obtidos como suas bases livres. Vale ressaltar que para estes derivados, não se observou a clivagem dos substituintes no *N*-1 como nos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas. Os rendimentos variaram de 30 a 79%.

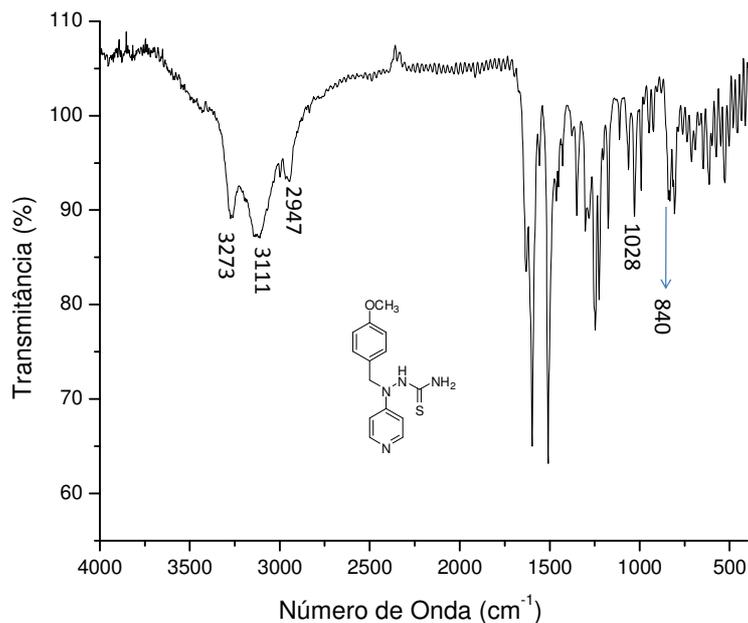
Todos os compostos foram caracterizados através da análise de sua faixa de fusão, espectros na região do UV-visível e IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e HRMS.

No espectro no UV-visível dos derivados piridínicos em solução metanólica neutra e básica observa-se a presença de uma banda entre 248 e 251 nm referente à absorção do núcleo piridínico, característica para os derivados 4-aminopiridínicos. Em meio ácido, esta banda sofre um desdobramento além do deslocamento batocrômico (Figura 50).



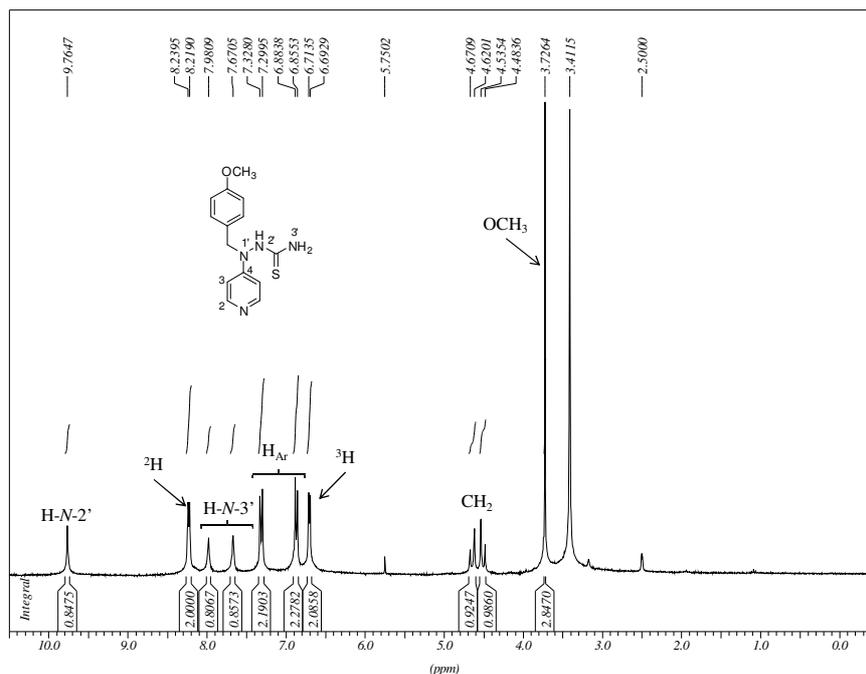
**Figura 50:** Espectro no UV-visível em solução metanólica neutra (—) e ácida (---) da *N*-1-(2-metiltienil)-*N*-1-(4-piridinil)tiosemicarbazida, **12i**.

No espectro no IV da *N*-1-(*p*-metoxibenzil)-*N*-1-(4-piridinil)tiosemicarbazida, **12d**, (Figura 51) observou-se a presença de absorções em 3273 e 3111  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H, uma banda de absorção em 2947  $\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação C-H de alifáticos e absorções em 1028 e 840  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação C=S.



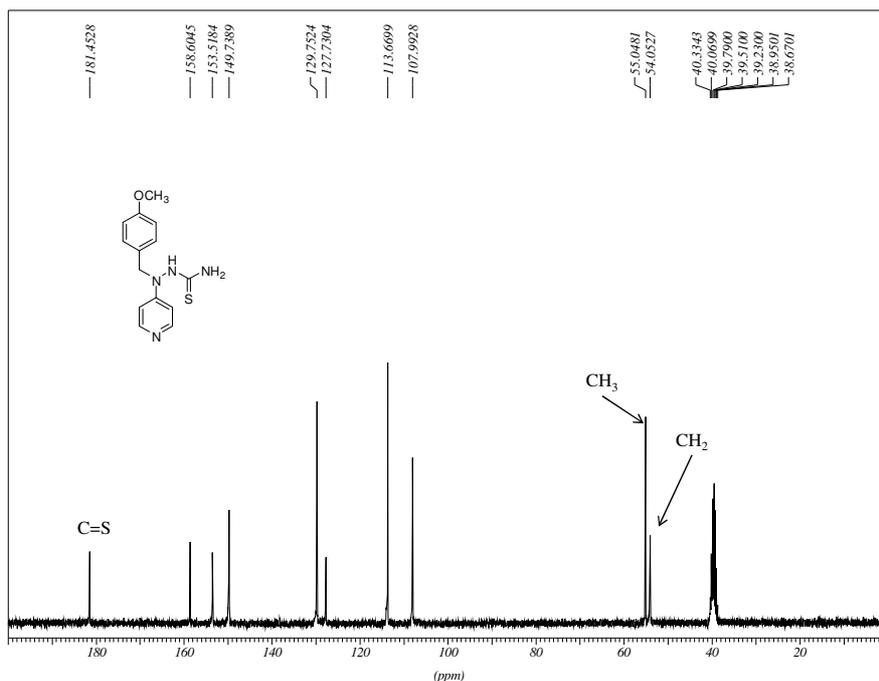
**Figura 51:** Espectro no IV da *N*-1-(*p*-metoxibenzil)-*N*-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, **12d**.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *N*-1-(*p*-metoxibenzil)-*N*-1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, **12d**, (Figura 52) permite observar a presença de um simpleto largo em 9,76 ppm referente ao hidrogênio do *N*-2', um duplete em  $\delta$  8,23 ppm devido aos hidrogênios da posição *orto* do anel piridínico, dois simpletos largos em  $\delta$  7,98 e 7,67 ppm referentes aos hidrogênios do *N*-3', dois dupletos em  $\delta$  7,31 e 6,87 ppm atribuídos aos hidrogênios da posição *meta* e *orto* do anel aromático, respectivamente, um duplete em  $\delta$  6,70 ppm devido aos hidrogênios na posição três do anel piridínico, dois dupletos em  $\delta$  4,65 e 4,51 ppm referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  benzílico e por fim um simpleto em  $\delta$  3,72 ppm devido ao grupo metoxila substituinte do anel aromático.



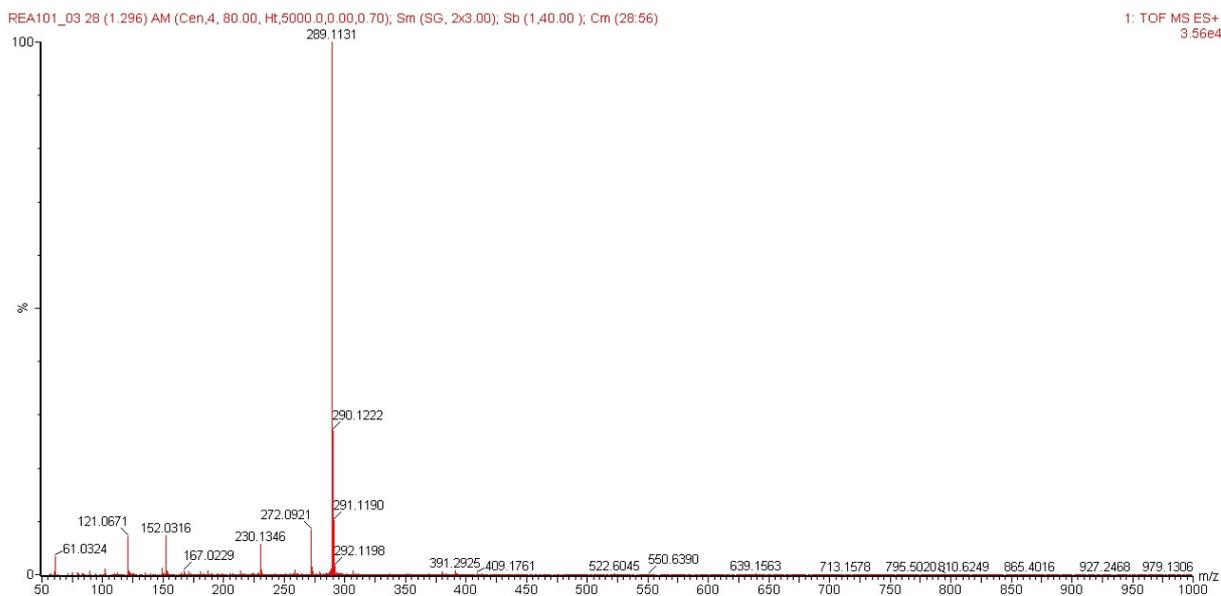
**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da  $N$ -1-( $p$ -metoxibenzil)- $N$ -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, **12d**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  $N$ -1-( $p$ -metoxibenzil)- $N$ -1-(4-piridinil)tiossemicarbazida, **12d**, (Figura 53) observamos a presença de um sinal em  $\delta$  181,5 ppm referente ao carbono da tiocarbonila, sinais em  $\delta$  158,6, 129,8, 127,7 e 113,7 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos, sinais em  $\delta$  153,5, 149,7 e 108,0 ppm referentes aos carbonos piridínicos e sinais em  $\delta$  55,0 e 54,1 ppm devido aos carbonos metílico e metilênico, respectivamente.



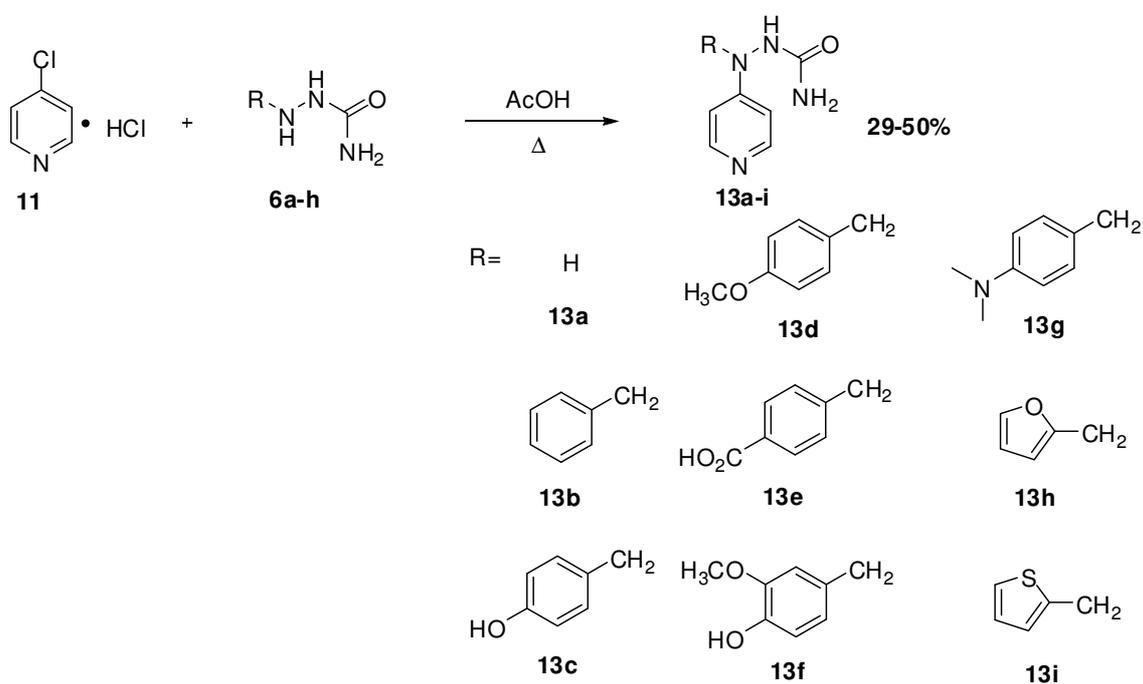
**Figura 53:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da *N*-1-(*p*-metoxibenzil)-*N*-1-(4-piridinil)thiosemicarbazida, **12d**.

No espectro de HRMS da *N*-1-(*p*-metoxibenzil)-*N*-1-(4-piridinil)thiosemicarbazida, **12d**, (Figura 54) podemos destacar a presença de um pico em 289,1131  $m/z$  referente à  $[\text{M}+\text{H}]^+$  além de picos de fragmentações em 272,0921  $m/z$  e 230,1346  $m/z$  referentes a perda de  $\text{NH}_3$  e  $\text{HSCN}$  respectivamente. De um modo geral, estes padrões de fragmentação também são observados para todos os derivados piridínicos.



**Figura 54:** Espectro de HRMS da *N*-1-(*p*-metoxibenzil)-*N*-1-(4-piridinil)tossemicarbazida, **12d**.

## 6.6 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS 1-(4-PIRIDINIL)SEMICARBAZIDAS



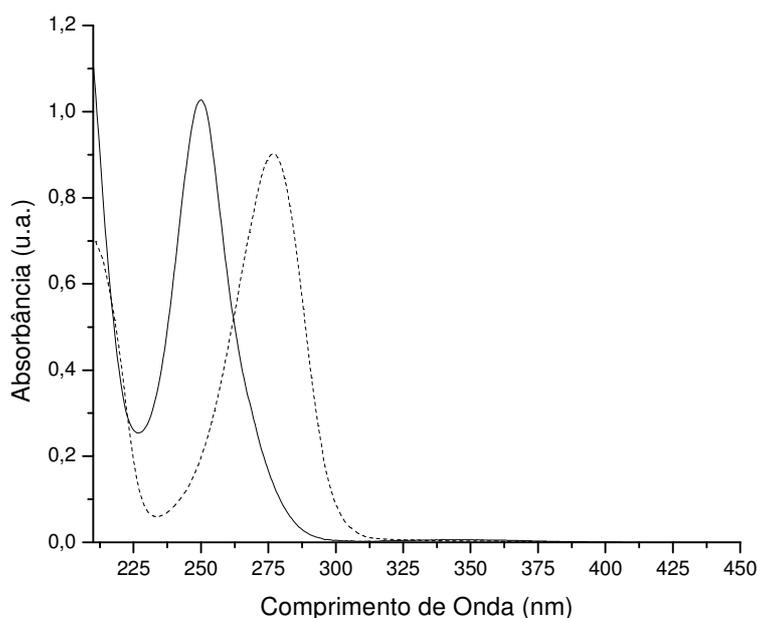
**Figura 55:** Síntese dos derivados da 1-(4-piridinil)semicarbazida.

Como na síntese das 1-(4-piridinil)tossemicarbazidas, os derivados da 1-(4-piridinil)semicarbazidas **13a-i** também foram preparados segundo o método de Lowe e

Urbanietz (Figura 55). O composto **13a** foi obtido na forma de seu cloridrato a partir da recristalização em metanol. Os demais compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica e obtidos como suas bases livres. Para estes derivados, também não foi observada a clivagem dos substituintes no *N*-1'. Os rendimentos variaram entre 29 e 50%.

Todos os compostos foram caracterizados pela sua faixa de fusão, espectroscopia na região do UV-visível e IV e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

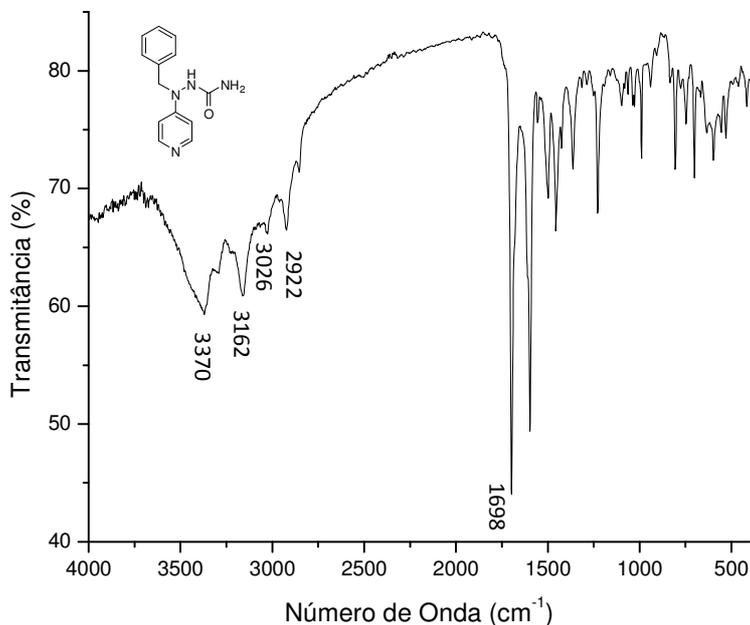
Os espectros no UV-visível desta classe de compostos em solução metanólica neutra e básica apresentaram um  $\lambda_{\text{máx}}$  entre 243 e 251 nm referente à transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  do núcleo piridínico. Em meio ácido, esta banda sofre o deslocamento batocrômico localizando-se entre 270 e 278 nm. O espectro da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**, (Figura 56) ilustra este comportamento.



**Figura 56:** Espectro no UV-visível em solução metanólica ácida (---) e neutra (—) da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**.

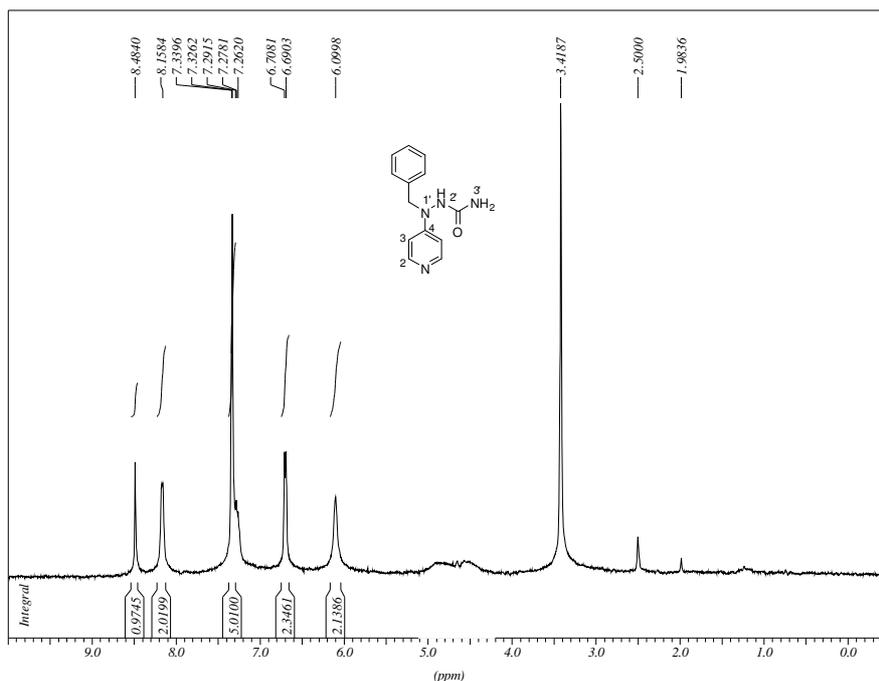
No espectro no IV da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**, (Figura 57) observou-se a presença de bandas de absorção em 3370 e 3162  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H, uma absorção em 3026  $\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento C-H das ligações aromáticas, uma banda de absorção em 2922  $\text{cm}^{-1}$  característica do estiramento

C-H alifático e por fim uma absorção em  $1698\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação C=O.



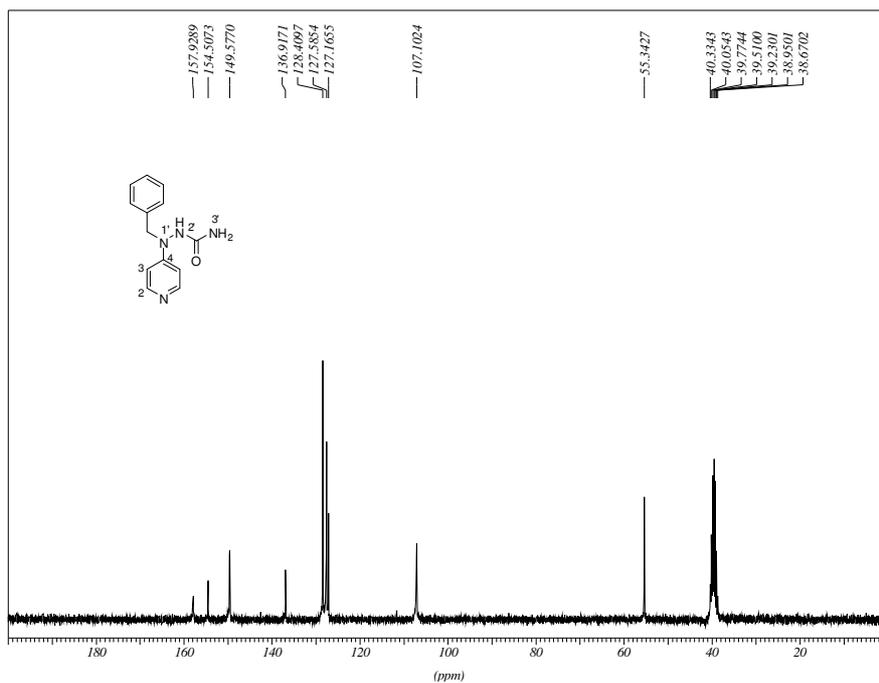
**Figura 57:** Espectro no IV da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**, (Figura 58) pode-se observar a presença de dois simpletos largos em  $\delta$  8,48 e 8,16 ppm referentes aos hidrogênios do *N*-2' e do *H*-2 da piridina, um multipletto entre  $\delta$  7,34 – 7,26 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático, um dupletto em  $\delta$  6,70 ppm devido aos hidrogênios *H*-3 do núcleo piridínico e um simpleto largo em  $\delta$  6,10 ppm referentes aos hidrogênios do *N*-3'.



**Figura 58:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-piridinil)semicarbazida, **13b**, (Figura 59) permitiu observar a presença de sinais em  $\delta$  127,2, 127,6, 128,4 e 136,9 ppm referentes aos carbonos do anel aromático, sinais em  $\delta$  107,1, 149,6 e 154,5 ppm devido aos carbonos C-3, C-2 e C-4 da piridina, respectivamente. Destaca-se ainda a presença de um sinal em  $\delta$  157,9 ppm referente ao carbono da carbonila e um sinal em  $\delta$  55,3 ppm devido ao carbono do  $\text{CH}_2$  benzílico.



**Figura 59:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  da *N*-1-benzil-*N*-1-(4-pyridinil)semicarbazida, **13b**.

## 7 – TESTES BIOLÓGICOS

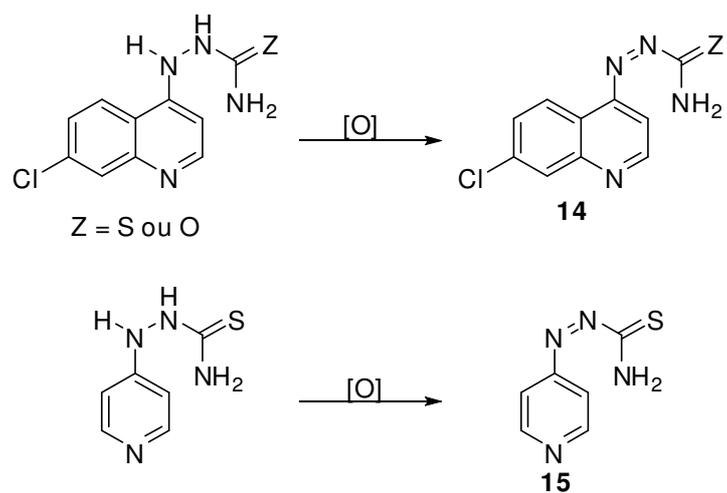
Até a conclusão do presente trabalho, apenas os compostos **9a, 9b, 9d, 9e, 9h, 9i, 10a, 10c, 12a cloridrato, 12b, 12d e 12i** tiveram sua atividade biológica investigada contra *Mycobacterium tuberculosis*. A concentração inibitória mínima (CIM) de cada composto foi determinada utilizando-se a técnica *Resazurin Microtiter Assay* (REMA)<sup>54</sup> e empregando-se como fármaco de referência a isoniazida. Os ensaios foram realizados nos laboratórios da Dra. Clarice Queico Fujimura Leite na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP e da Dra. Daisy Nakamura Sato no Instituto Adolfo Lutz – Laboratório Ribeirão Preto.

Os resultados são apresentados na tabela 1 e podemos constatar que os compostos não substituídos, ou seja, os compostos **9a, 10a e 12a cloridrato** onde R = H exibiram uma ligeira atividade (CIM<sub>50</sub> entre 31,3 - 125 µg/mL), enquanto os compostos substituídos mostraram-se isentos de atividade (CIM<sub>50</sub> > 250 µg/mL).

**Tabela 1:** Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Composto	CIM em µg/mL
<b>9a</b>	31,3
<b>9b</b>	>250
<b>9d</b>	>250
<b>9e</b>	>250
<b>9h</b>	>250
<b>9i</b>	>250
<b>10a</b>	125
<b>10c</b>	250
<b>12a cloridrato</b>	62,5
<b>12b</b>	>250
<b>12d</b>	>250
<b>12i</b>	>250

Para explicar esta diferença de atividade foram propostas duas hipóteses para um possível mecanismo de ação: 1<sup>a</sup>) o agrupamento N-H da tiossemicarbazida ou semicarbazida é parte essencial do farmacóforo que pode estar envolvido diretamente na interação com o alvo biológico no nível molecular; 2<sup>a</sup>) as moléculas podem sofrer uma oxidação enzimática formando um acildiazeno (Figura 60) que é a espécie ativa. Este tipo de mecanismo é descrito na literatura para o caso dos antibióticos diazênicos<sup>55</sup> e do antifúngico *N*-1-feniltiossemicarbazida<sup>56</sup>.



**Figura 60:** Possível mecanismo de ação das (7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas e semicarbazidas e das 4-piridiniltiossemicarbazidas não substituídas.

## 8 – CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram sintetizados 58 compostos sendo 26 inéditos, a saber: 2 tiossemicarbazidas (**5e** e **5h**), 7 semicarbazidas (**6b-h**), 6 derivados de 4-aminoquinolinas (**9b**, **9d**, **9e**, **9h**, **9i** e **10d**) e 11 derivados de 4-aminopiridinas (**12b-f**, **12h-i**, **13b**, **13d**, **13h**, **13i**).

As tiossemicarbazonas **2a-h** e as semicarbazonas **4a-h** foram obtidas em rendimentos satisfatórios a partir da reação da tiossemicarbazida ou do cloridrato de semicarbazida com os correspondentes aldeídos aromáticos.

A redução dos compostos **2a-h** e **4a-h** às respectivas tiossemicarbazidas e semicarbazidas foi realizada pelo tratamento das tiossemicarbazonas e semicarbazonas com amálgama de sódio. Os rendimentos variaram de moderado a satisfatório. Destaca-se que para a redução das semicarbazonas, fez-se necessário empregar o dobro do agente redutor, uma vez que nestes compostos a ligação imínica, C=N, é menos polarizada que nas tiossemicarbazonas.

Nas reações para a obtenção dos derivados de 4-aminoquinolinas **9a**, **9b**, **9d**, **9e**, **9h**, **9i**, **10a** e **10d**, observou-se que as tiossemicarbazidas sofriam clivagem dos substituintes arilmetilas na posição *N*-1' e que estas foram mais reativas que as semicarbazidas. Este fato não foi observado na obtenção dos derivados de 4-aminopiridinas.

Num trabalho futuro, seria interessante investigar a causa da maior reatividade das tiossemicarbazidas quando comparadas às semicarbazidas frente a derivados 4-halo-7-cloroquinolina e 4-halopiridina. Uma possibilidade para aumentar a reatividade das semicarbazidas perante a 4,7-dicloroquinolina seria a preparação do 7-cloro-4-fluoroquinolina.

Também, pretende-se ter outras evidências para o mecanismo de clivagem proposto para os derivados de 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas através do isolamento de um dos acetatos ou haletos de arilmetilas (vide figura 32). Objetiva-se ainda investigar mais profundamente a estrutura peculiar do composto **9a** que já foi comprovada por difração de raios-X<sup>57</sup>.

Para elucidar o mecanismo de ação dos compostos ativos frente ao *Mycobacterium tuberculosis* pretende-se sintetizar o suposto produto de oxidação,

compostos **14** e **15**, (vide figura 60) e submetê-lo a avaliação biológica comparando sua eficácia com aquela apresentada pelos compostos não substituído **9a**, **10a** e **12a**.

Com relação à avaliação biológica dos compostos sintetizados, será necessário concluir os testes contra *Mycobacterium tuberculosis* e submetê-los a ensaios que avaliem suas propriedades antiparasitária e anticancerígena. Os espectros de HRMS serão adquiridos para os compostos recém sintetizados para completar sua caracterização para publicação.

## 9 – PARTE EXPERIMENTAL

### 9.1 – MATERIAIS E MÉTODOS

As faixas de fusão apresentadas neste trabalho foram obtidas em aparelho digital MQAPF – Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros na região do UV-Visível foram obtidos no aparelho SPECTROPHOTOMETER-UV-1800-SHIMADZU no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos em espectrômetro BOMEM-FT-IR MB-102 no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos através do aparelho BRUKER *ADVANCE ACX300* (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram realizados no aparelho Waters Micromass Q-TOF Micro no Instituto de Química da UFRJ.

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

A hidrogenação catalítica foi executada no aparelho Parr A16CA 4L no Departamento de Química, ICE, UFJF.

A reação no microondas foi executada no Reator Discover Série DU-8850 CEM Corporation no Departamento de Química, ICE, UFJF.

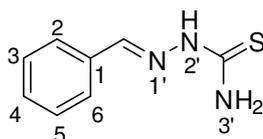
A cromatografia em coluna foi executada utilizando sílica gel 60 (0,063 – 0,200 mm) (70-230 mesh) VETEC.

Nas reações e purificações foram utilizados solventes P.A. da VETEC, PROQUIMIOS e ISO FAR. Para o tratamento do ácido acético, procedeu-se da seguinte maneira: refluxo por 2 horas na presença de 5% de anidrido acético e 2% de  $\text{CrO}_3$  seguido de destilação fracionada<sup>58</sup>.

## 9.2 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS TIOSSEMICARBAZONAS 2A-H.

Em um frasco Erlenmeyer adicionou-se 30 mmol de tiossemicarbazida em 100 mL de MeOH. Sob agitação aqueceu-se a mistura em uma chapa até refluxo e em seguida, adicionou-se 30 mmol do respectivo aldeído. Neste ponto a mistura reacional tornou-se homogênea. Posteriormente desligou-se o aquecimento e durante um intervalo de tempo entre 0,5 e 2 horas houve a precipitação do produto bruto do meio reacional. Filtrou-se o meio reacional sob pressão reduzida e o sólido obtido foi lavado com 20 mL de Et<sub>2</sub>O e deixado na estufa a 50°C por 18 horas para secar<sup>59</sup>.

### 9.2.1 - 2-(fenilmetileno)hidrazinacarbotoamida – 2a



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S

**M.M.:** 179,1 g.mol<sup>-1</sup>

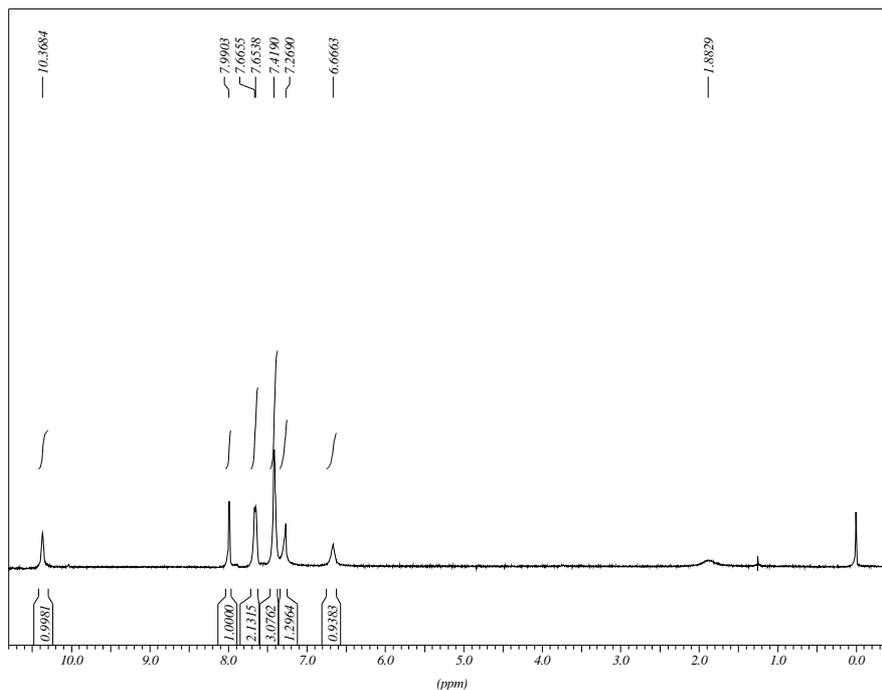
**Características físicas:** cristal bege claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,55 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH/MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

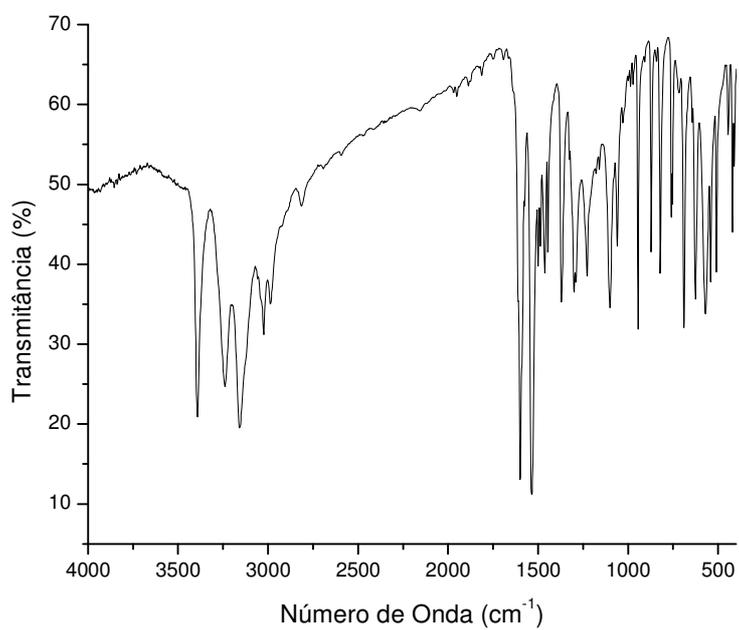
**Rendimento:** 56%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>60</sup>: 153,0 – 154,0°C. **Experimental:** 152,9 – 153,0°C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 6,67 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,27 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,42 (3H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,66 (2H, d, J = 3,51, H<sub>Ar</sub>); 7,99 (1H, s, HC=N); 10,37 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



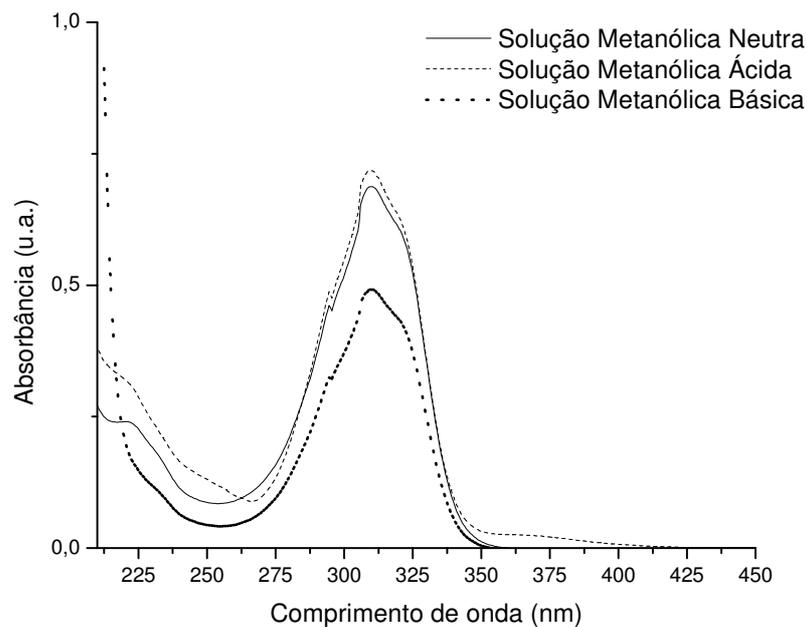
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3393, 3239 e 3158 ( $\nu$  N-H); 3024 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 2982 ( $\nu$  C-H<sub>Imina</sub>); 1599 ( $\nu$  C=N); 1060 e 871 ( $\nu$  C=S).



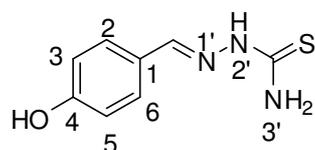
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 310.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 310.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 310.



### 9.2.2 – 2-(4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarbotoamida – 2b



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 195,1 g.mol<sup>-1</sup>

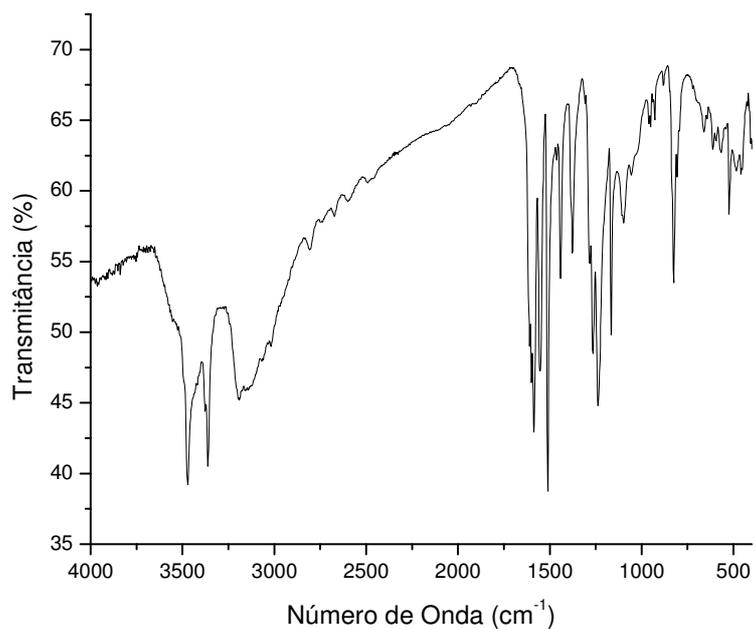
**Características físicas:** cristal bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,70 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 48%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>61</sup>: 224,0 – 226°C. **Experimental:** 226,1 – 227,0°C.

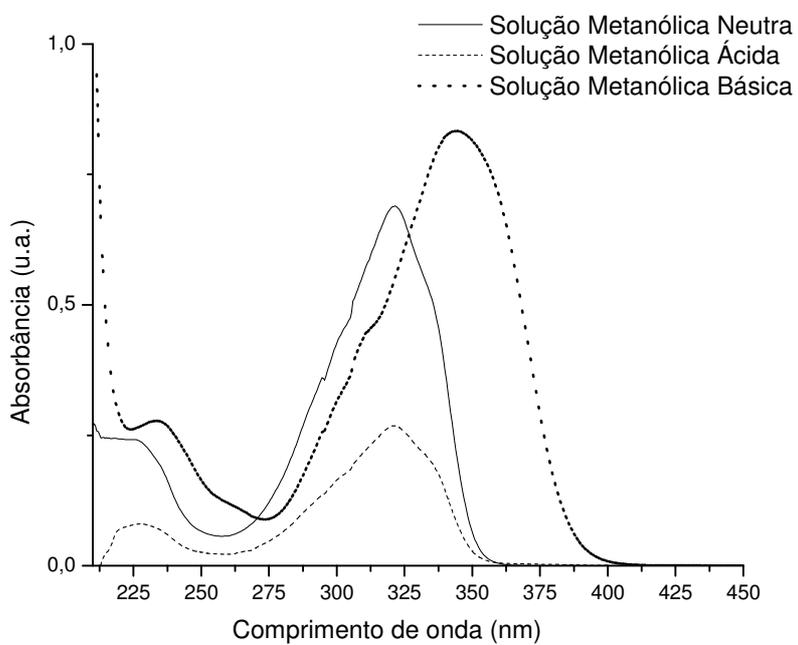
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3471 (ν O-H); 3361 e 3193 (ν N-H); 1586 (ν C=N); 1097 e 825 (ν C=S).



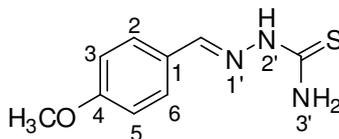
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226 e 321.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226 e 321.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 234 e 345.**



9.2.3 – 2-(4-metoxifenilmetileno)hidrazinacarbotoiámina – 2c



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 209,1 g.mol<sup>-1</sup>

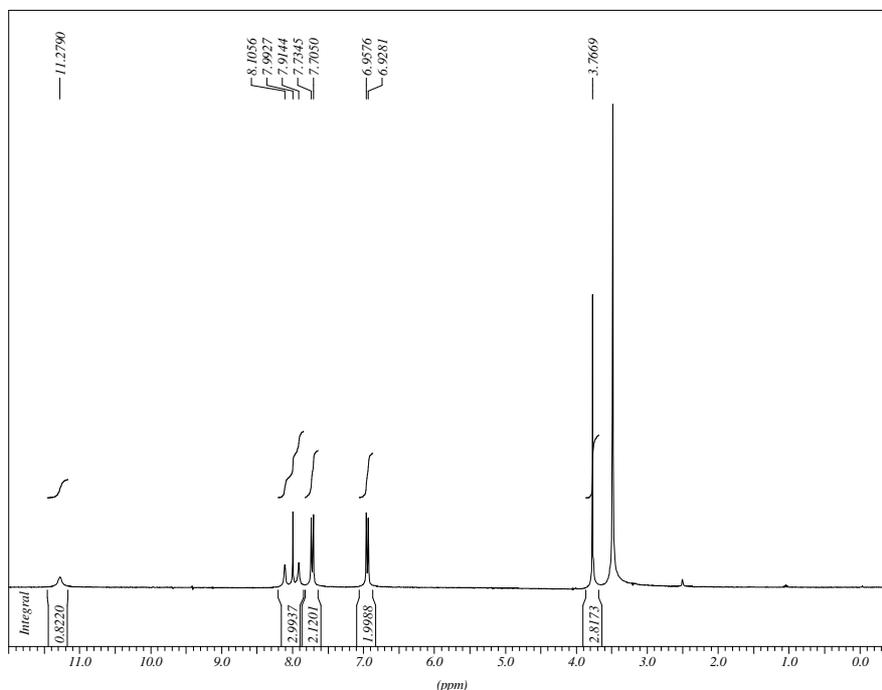
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,74 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH/MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

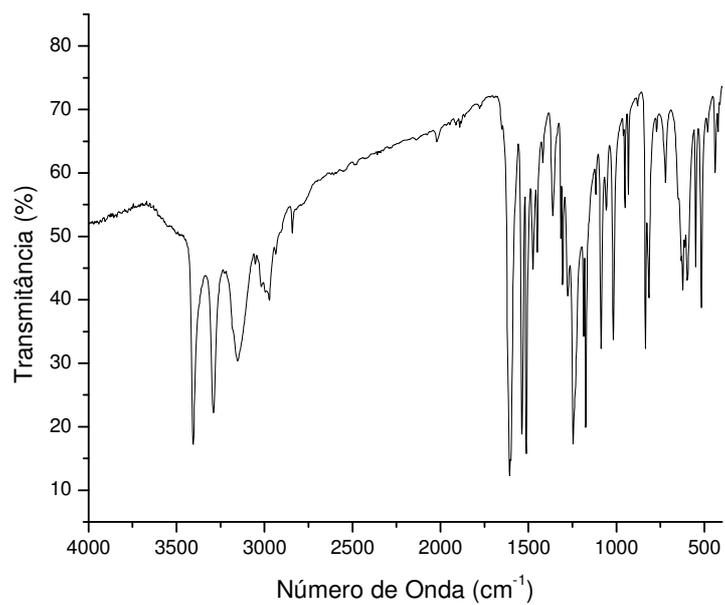
**Rendimento:** 90%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>62</sup>: 174,0 – 175,0°C. **Experimental:** 174,1 – 174,9°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,77 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 6,94 (2H, d, *J* = 8,85, H<sub>Ar</sub>); 7,72 (2H, d, *J* = 8,85, H<sub>Ar</sub>); 7,91 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,99 (1H, s, HC=N); 8,11 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 11,28 (1H, s, <sup>2</sup>H).



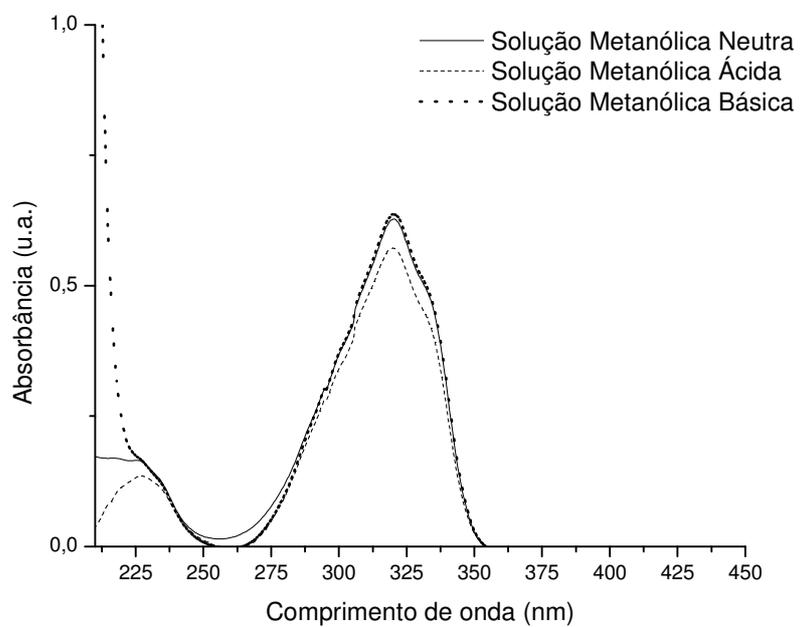
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3404, 3290 e 3152 (ν N-H); 3017 (ν C-H<sub>Ar</sub>); 2972 (ν C-H<sub>Imina</sub>); 2841 (ν C-H<sub>Alif</sub>); 1607 (ν C=N); 1087 e 834 (ν C=S).



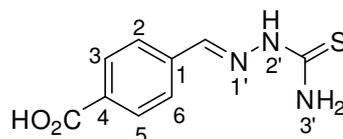
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 225 e 320.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 225 e 320.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 320.**



9.2.4 – Ácido 4-((2-hidrazinacarbotoamida)-(metileno))-benzóico – 2d



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 223,1 g.mol<sup>-1</sup>

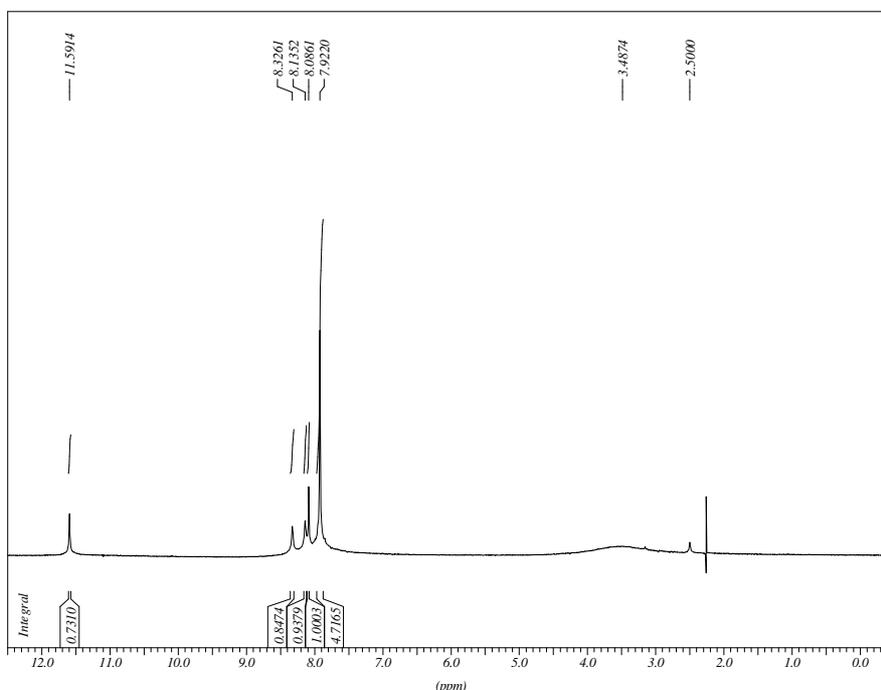
**Características físicas:** sólido marrom claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,63 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (8,5:1,5); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10% e lâmpada de UV.

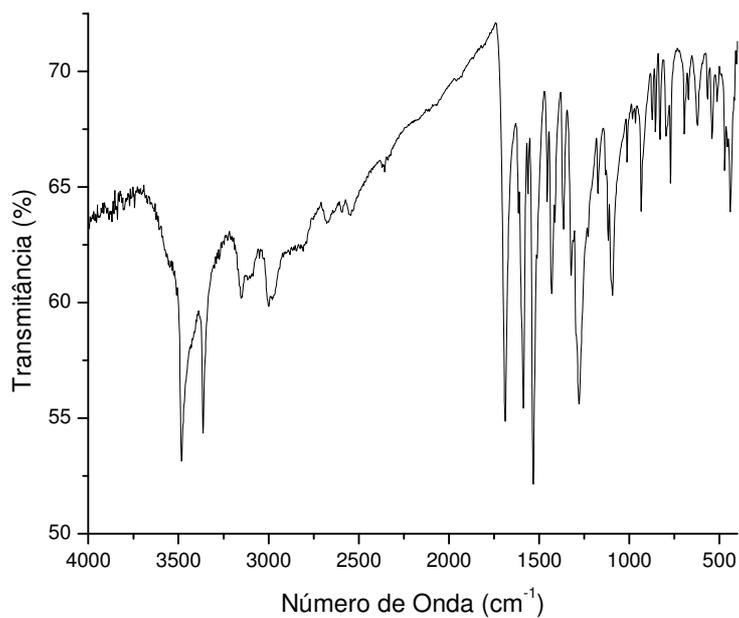
**Rendimento:** 79%.

**Faixa de Fusão:** **Literatura**<sup>63</sup>: 322°C (decomposição). **Experimental:** 315,8°C (decomposição).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 7,92 (4H, s, 4xH<sub>Ar</sub>); 8,09 (1H, s, HC=N); 8,14 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,33 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 11,59 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



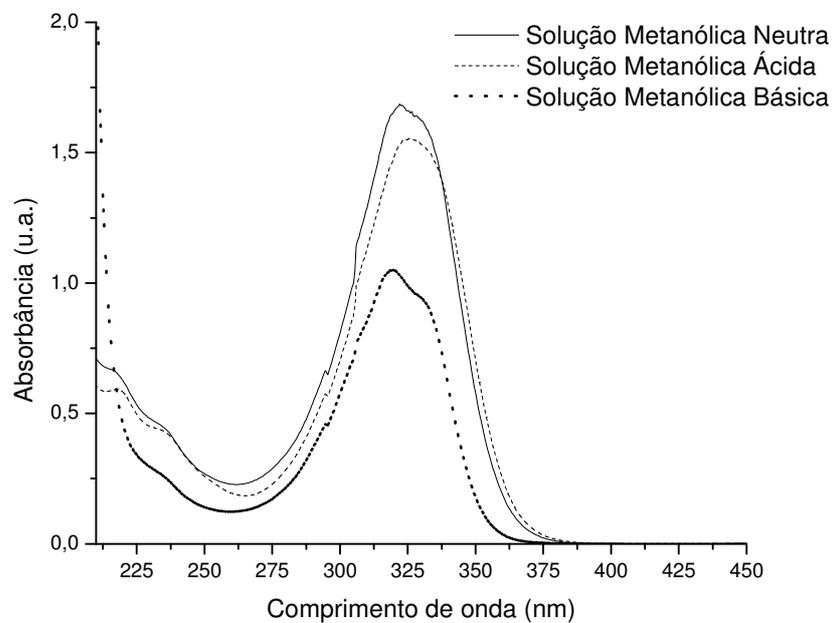
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3482 (ν O-H); 3363 e 3152 (ν N-H); 1688 (ν C=O); 1586 (ν C=N); 1093 e 872 (ν C=S).



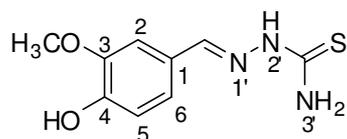
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 325.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 325.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 325.**



9.2.5 – 2-(3-metoxi-4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarbotoamida – 2e



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 225,1 g.mol<sup>-1</sup>

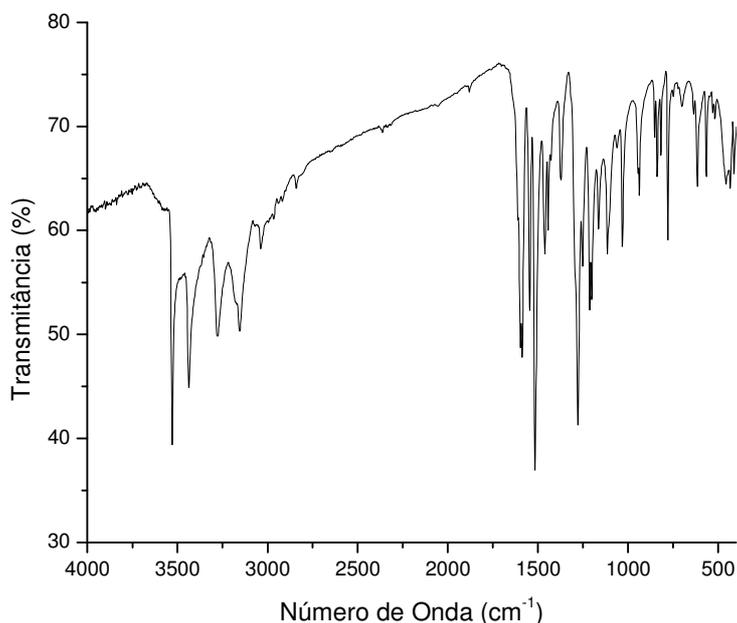
**Características físicas:** sólido bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,84 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 40%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>64</sup>: 191,0 – 192,0°C. **Experimental:** 192,6 – 193,3°C.

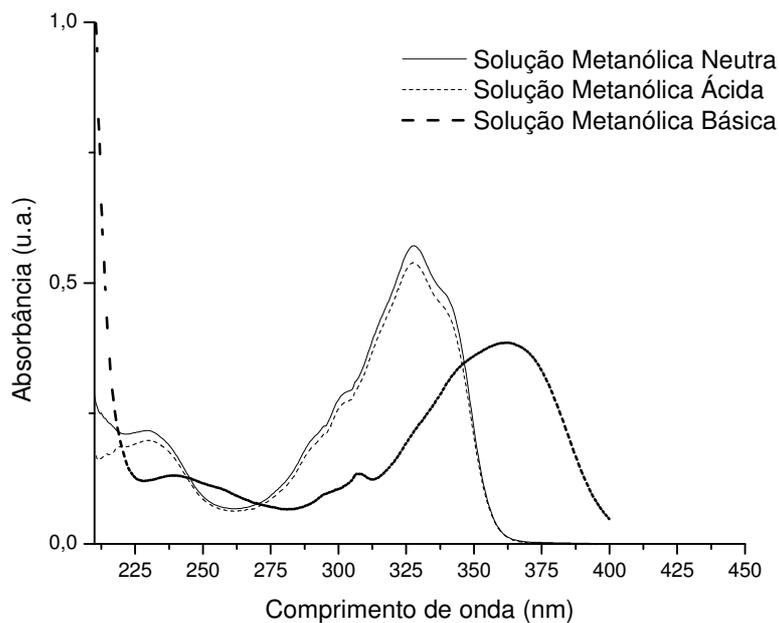
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3529 (ν O-H); 3437, 3277 e 3154 (ν N-H); 3037 (ν C-H<sub>Ar.</sub>); 1596 (ν C=N); 1030 e 838 (ν C=S).



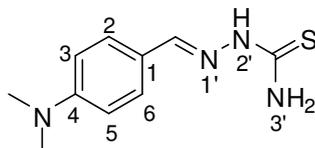
**UV (MeOH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 230 e 328.

**UV (MeOH/HCl), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 230 e 328.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 239 e 363.



#### 9.2.6 – 2-(4-dimetilaminofenilmetileno)hidrazinacarbotioamida – 2f



**F. M.:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S

**M.M.:** 222,1 g.mol<sup>-1</sup>

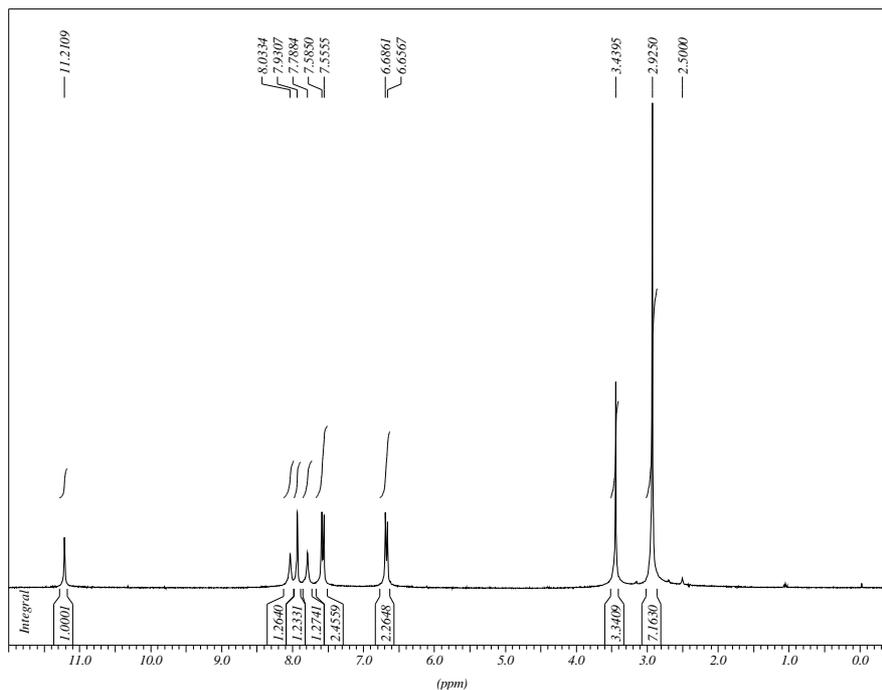
**Características físicas:** cristal amarelo.

**R<sub>f</sub>:** 0,75 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,5:0,5); Revelador: lâmpada de UV.

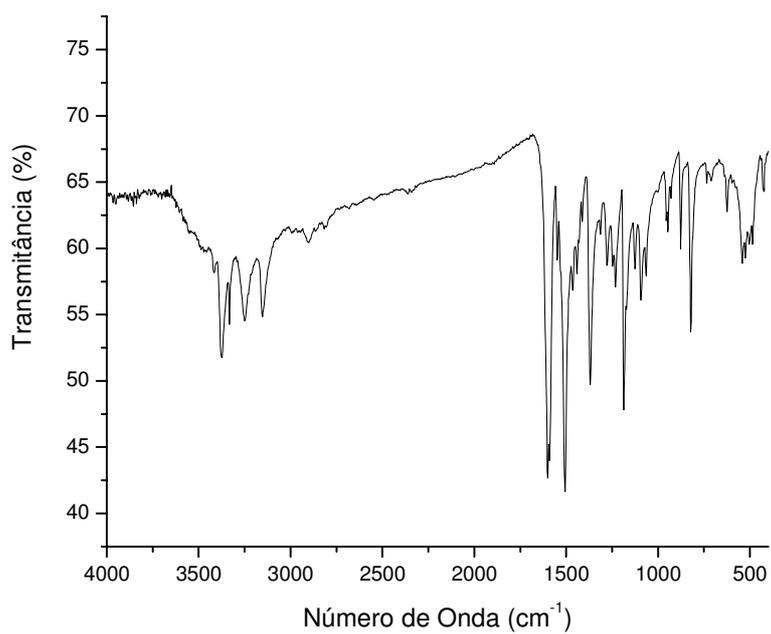
**Rendimento:** 88%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>65</sup>: 199,0 – 201,5°C. **Experimental:** 195,1 – 196,0°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 2,93 (6H, s, 2xCH<sub>3</sub>); 6,67 (2H, d, *J* = 8,82, H<sub>Ar</sub>); 7,57 (2H, d, *J* = 8,85, H<sub>Ar</sub>); 7,79 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,93 (1H, s, HC=N); 8,03 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 11,21 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



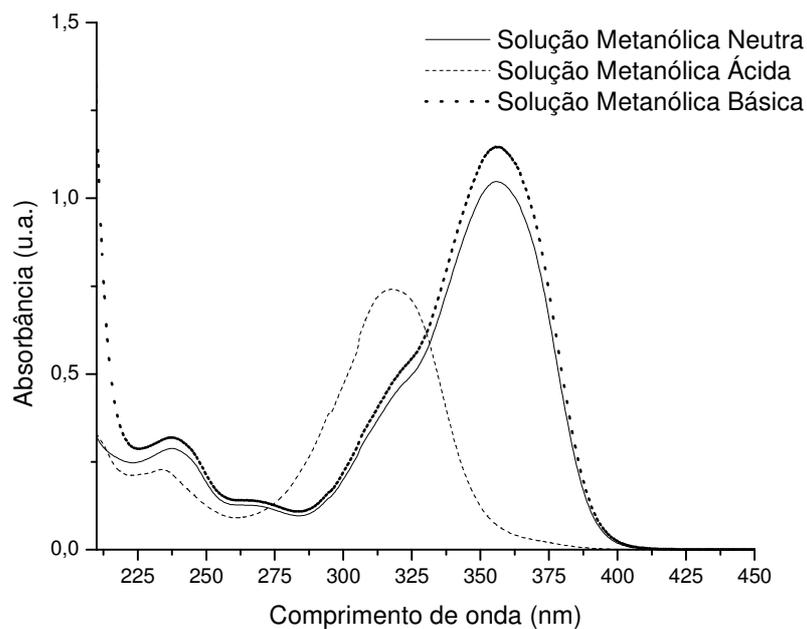
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3373, 3332, 3249 e 3152 ( $\nu$  N-H); 1601( $\nu$  C=N); 1092 e 876 ( $\nu$  C=S).



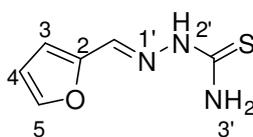
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm):** 237 e 356.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm):** 234 e 319.

**UV (MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm):** 237 e 356.



9.2.7 – 2-(2-metilenofuranil)hidrazinacarbotoioamida – 2g



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 169,1 g.mol<sup>-1</sup>

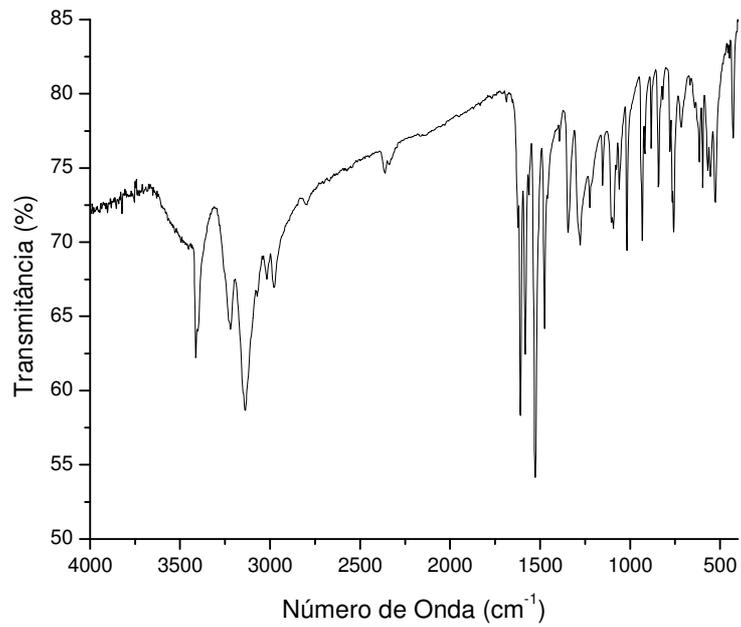
**Características físicas:** sólido marrom.

**R<sub>f</sub>:** 0,52 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH/MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 64%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>66</sup>: 152,0 – 154,0°C. **Experimental:** 150,5 – 152,2°C.

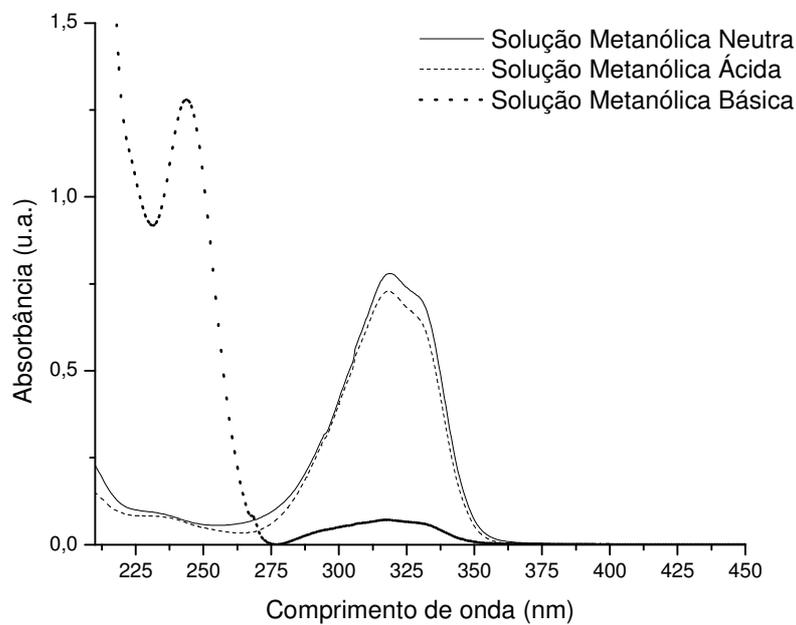
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3411, 3220 e 3137 (ν N-H); 3017 (ν C-H<sub>Ar.</sub>); 2978 (ν C-H<sub>Imina</sub>); 1608 (ν C=N); 1018 e 842 (ν C=S).



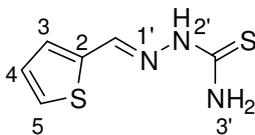
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 318.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 318.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 244 e 318.**



9.2.8 – 2-(2-metilenotienil)hidrazinacarbotioamida – 2h



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

**M.M.:** 185,2 g.mol<sup>-1</sup>

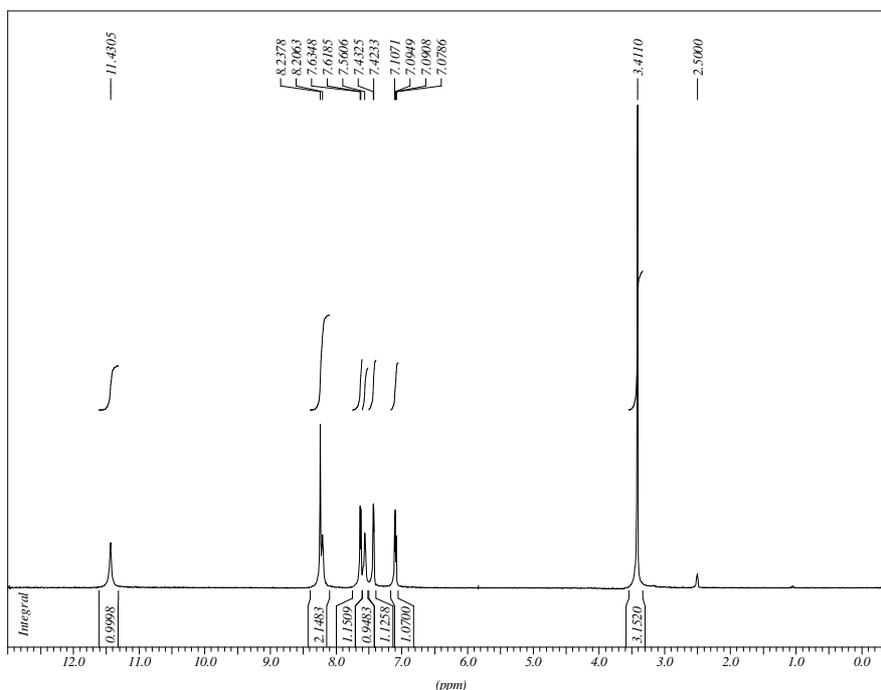
**Características físicas:** cristal bege claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,70 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

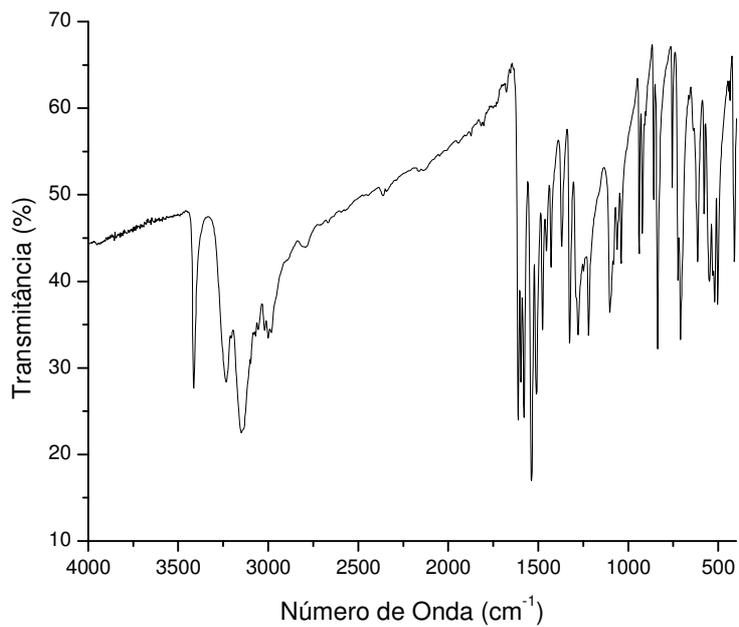
**Rendimento:** 77%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>67</sup>: 186,0 – 187,0°C. **Experimental:** 189,9 – 190,6°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 7,08 – 7,11 (1H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,43 (1H, d, *J* = 2,76, H<sub>Ar</sub>); 7,56 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,63 (1H, d, *J* = 4,89, H<sub>Ar</sub>); 8,21 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,24 (1H, s, HC=N); 11,43 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



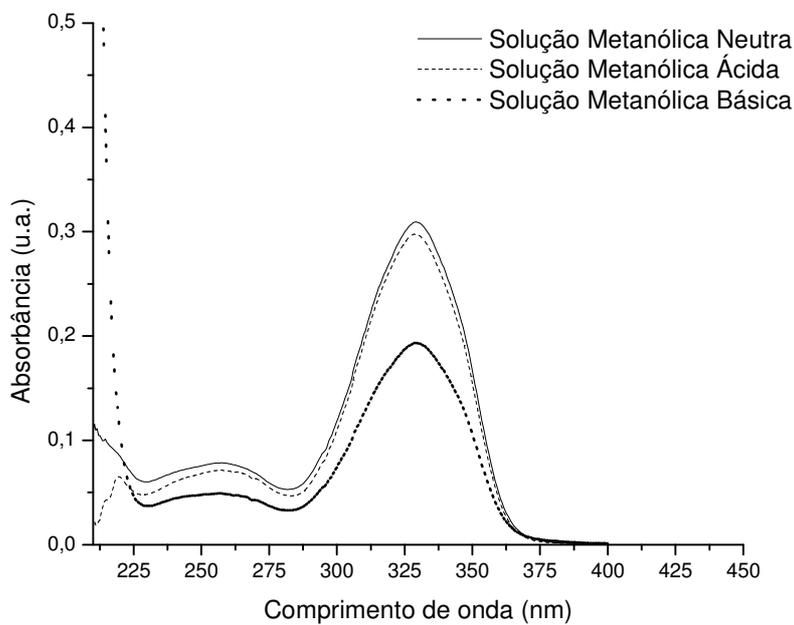
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3413, 3230 e 3151 (ν N-H); 3020 (ν C-H<sub>Ar</sub>); 2982 (ν C-H<sub>Imina</sub>); 1610 (ν C=N); 1039 e 837 (ν C=S).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 257 e 329.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 257 e 329.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 257 e 329.**



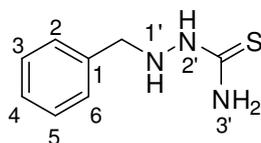
### 9.3 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS TIOSSEMICARBAZIDAS 5A-H

Preparo da amálgama de Na<sup>0</sup>: Em um cadinho adicionou-se 215 mmol de Hg<sup>0</sup> e 78 mmol Na<sup>0</sup> em pequenas quantidades. Durante a adição de Na<sup>0</sup> macerou-se a mistura com ajuda de um pistilo e ao final da adição esta se tornou um pó cinza. **Observação:** Esta etapa é muito exotérmica e teve a formação de faísca e fogo.

Em um frasco Erlenmeyer adicionou-se 8 mmol da respectiva tiossemicarbazona em 50 mL de EtOH 80%. Aqueceu-se a solução em uma chapa e esta foi deixada sob agitação e refluxo. Em seguida adicionou-se aos poucos a amálgama de Na<sup>0</sup> preparada anteriormente. Nesta etapa houve uma efervescência muito grande devido à liberação de H<sub>2</sub> formado no meio reacional. A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 40 minutos. Após este período foi constatado por CCDS que todo o material de partida foi consumido.

A mistura reacional foi resfriada e filtrada em um béquer contendo 50 g de gelo moído. O resíduo de amálgama foi lavado com 10 mL de EtOH 80%. O líquido proveniente desta lavagem foi filtrado e adicionado ao béquer contendo gelo. Ajustou-se o pH em 7 com a adição cuidadosa de AcOH glacial. Esta solução foi deixada em repouso na geladeira por 18 horas para cristalizar. Os cristais obtidos foram filtrados e lavados com Et<sub>2</sub>O e deixados na estufa a 50°C por 18 horas para secar<sup>68</sup>.

#### 9.3.1 – 2-benzil-hidrazinacarbotoamida – 5a



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S

**M.M.:** 181,1 g.mol<sup>-1</sup>

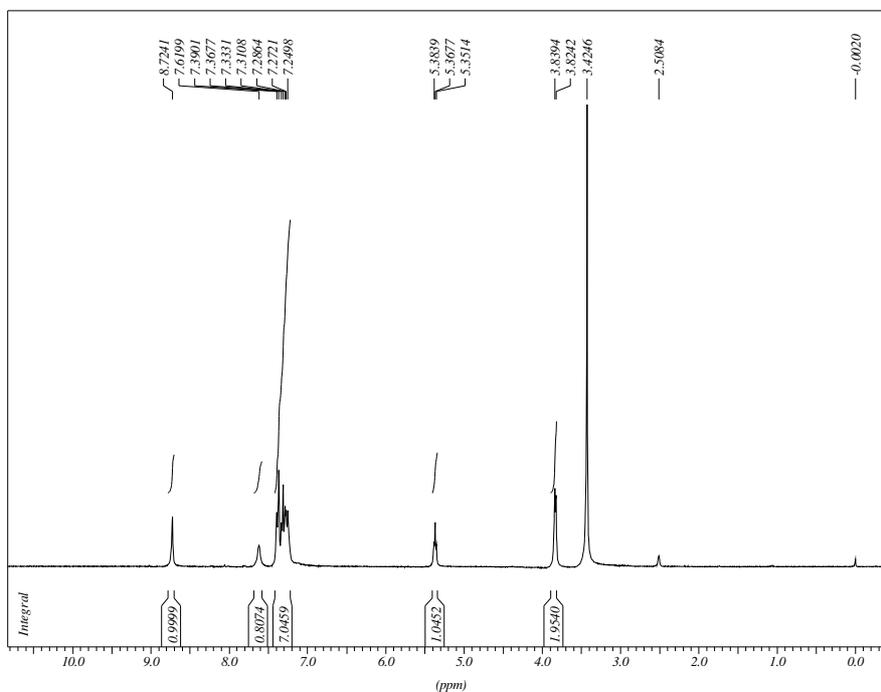
**Características físicas:** cristal cinza claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,43 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

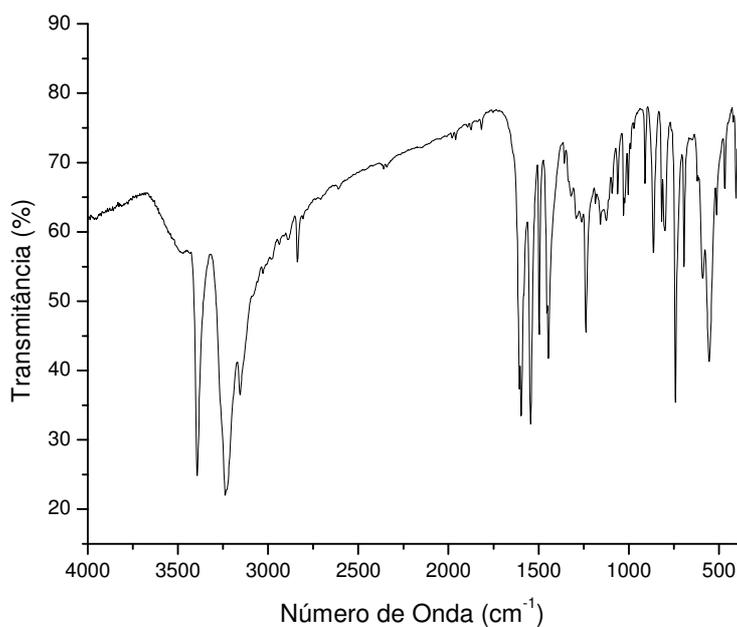
**Rendimento:** 74%.

**Faixa de Fusão: Literatura<sup>69</sup>:** 154,0 – 155,0°C. **Experimental:** 152,3 – 152,5°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,83 (2H, d, *J* = 4,56, CH<sub>2</sub>); 5,37 (1H, t, *J* = 4,87, <sup>1</sup>H); 7,25 – 7,39 (6H, m, <sup>3</sup>H e H<sub>Ar</sub>); 7,62 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,72 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



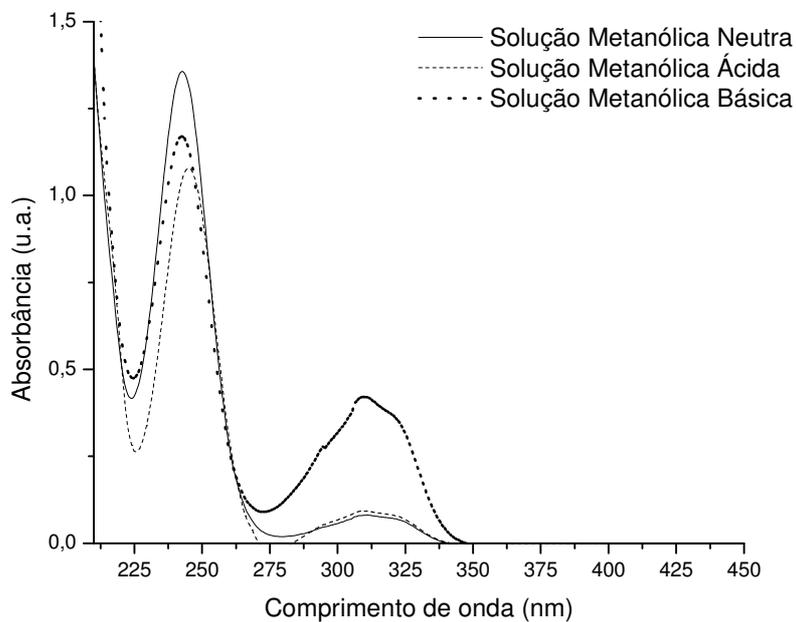
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3392, 3237 e 3154 (ν N-H); 2836 (ν C-H<sub>Alif.</sub>); 1062 e 863 (ν C=S).



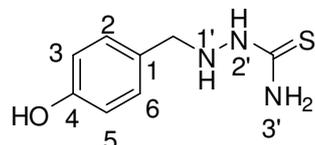
**UV (MeOH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 243 e 310.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 243 e 310.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 243 e 310.



### 9.3.2 – 2-(4-hidroxibenzil)hidrazinacarbotoamida – 5b



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 197,1 g.mol<sup>-1</sup>

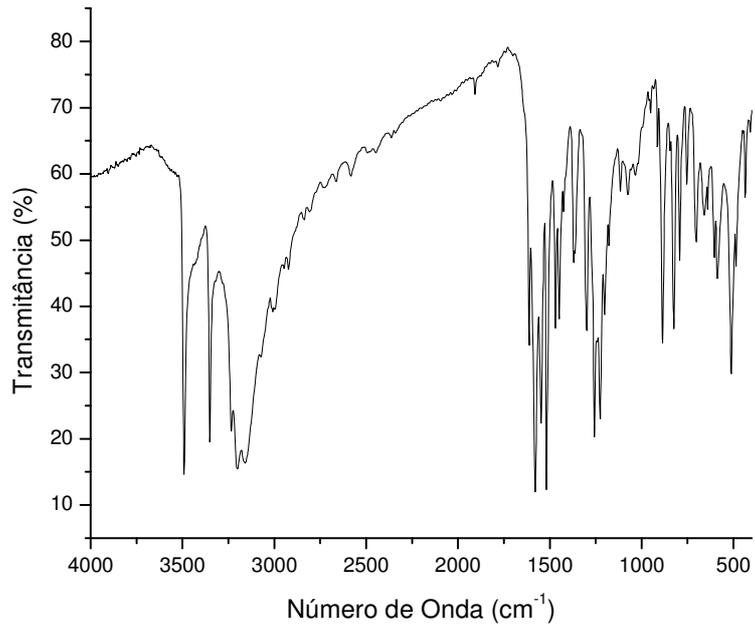
**Características físicas:** sólido cinza.

**R<sub>f</sub>:** 0,60 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 68%.

**Ponto de Fusão:** Literatura<sup>70</sup>: 180°C. **Experimental:** 175,0 – 176,5°C.

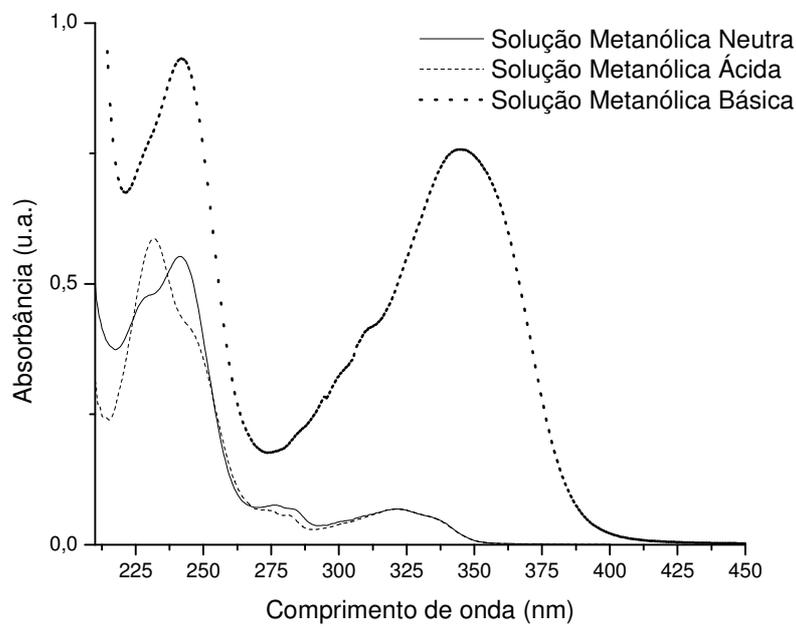
**I.V. (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3491 ( $\nu$  O-H); 3351, 3234, 3200 e 3159 ( $\nu$  N-H); 1074 e 885 ( $\nu$  C=S).



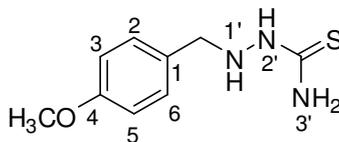
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242, 281 e 322.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 232, 281 e 322.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242 e 346.**



9.3.3 – 2-(4-metoxibenil)hidrazinacarbotoamida – 5c



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 211,1 g.mol<sup>-1</sup>

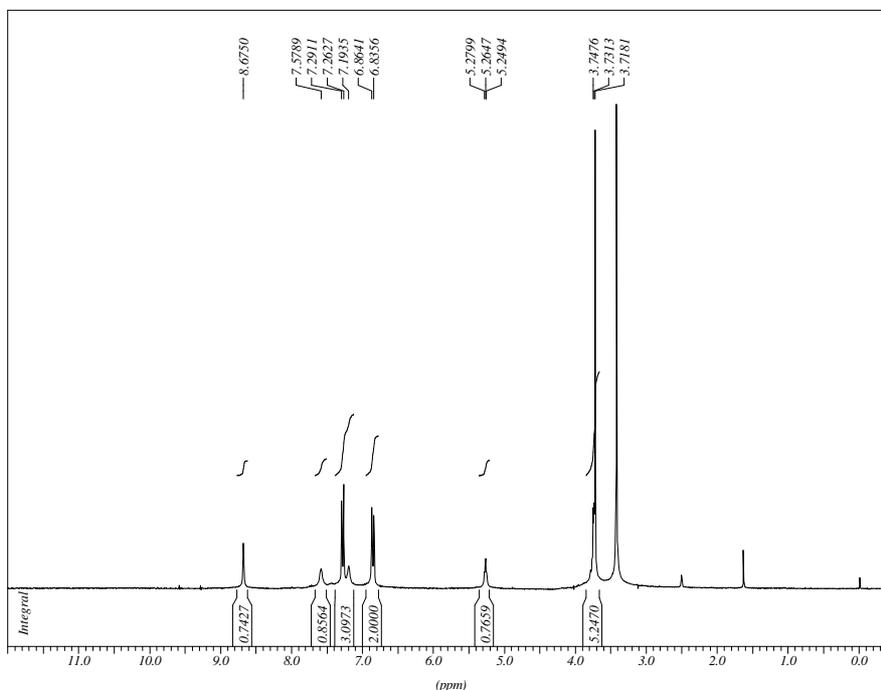
**Características físicas:** cristal cinza.

**R<sub>f</sub>:** 0,73 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH/MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

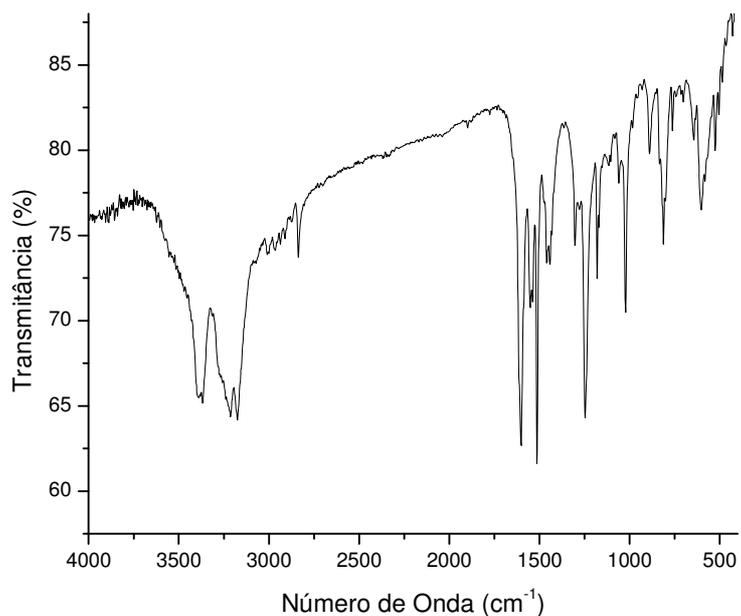
**Rendimento:** 54%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>71</sup>: 137,0 – 138,0°C. **Experimental:** 139,4 – 140,4°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,72 – 3,75 (5H, m, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 5,26 (1H, t, *J* = 4,59, <sup>1</sup>H); 6,85 (2H, d, *J* = 8,55, H<sub>Ar</sub>); 7,19 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,28 (2H, d, *J* = 8,52, H<sub>Ar</sub>); 7,56 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,66 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



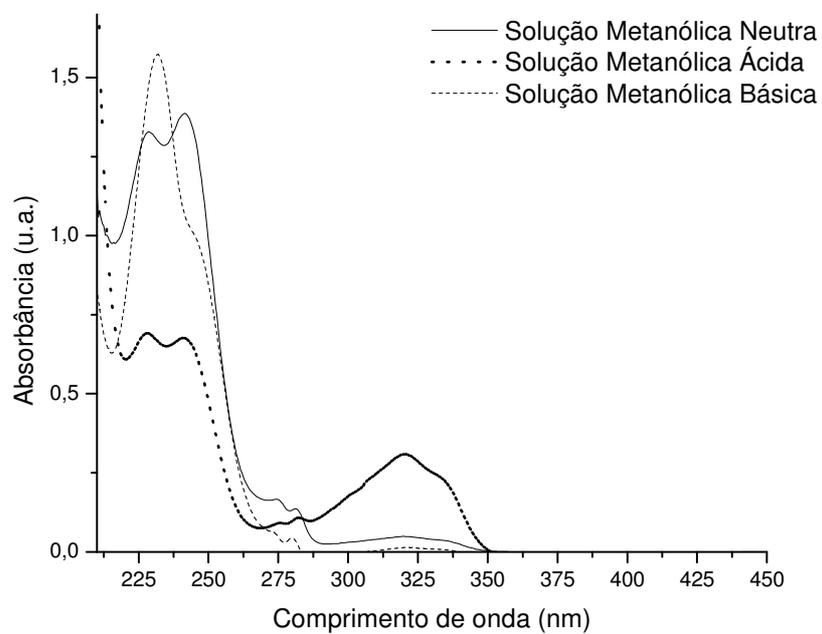
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3368, 3212 e 3175 (ν N-H); 2837 (ν C-H<sub>Alif.</sub>); 1022 e 811 (ν C=S).



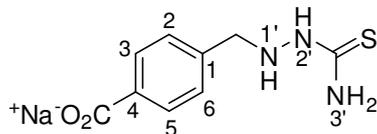
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 228, 241 e 320.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 232.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 228, 241 e 320.**



9.3.4 – 4-((2-hidrazinacarbotoioamida)-(metil))benzoato de sódio – 5d



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>S

**M.M.:** 247,1 g.mol<sup>-1</sup>

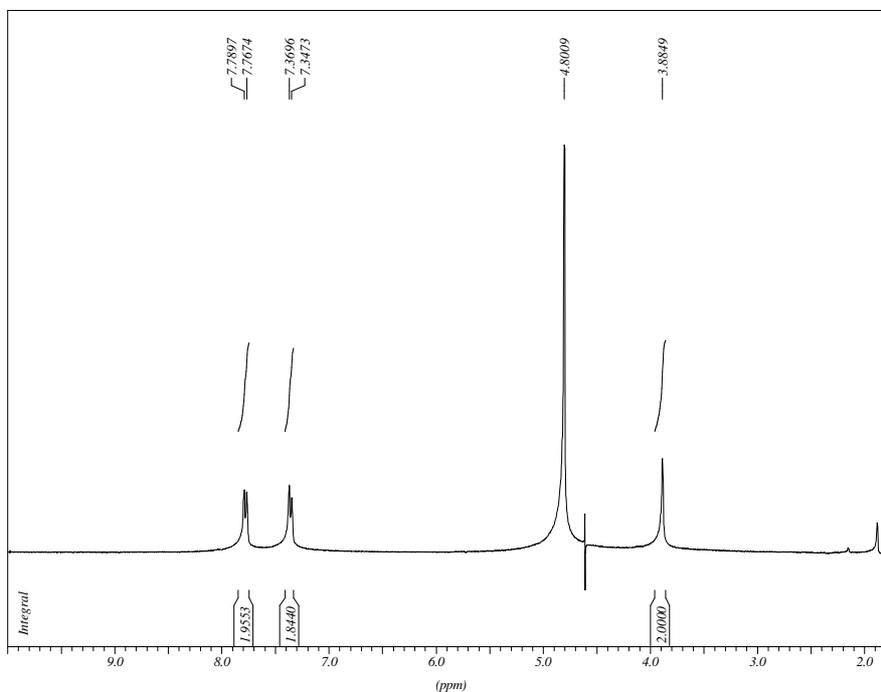
**Características físicas:** sólido cinza.

**R<sub>f</sub>:** 0,54 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (8,5:1,5); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10% e lâmpada de UV.

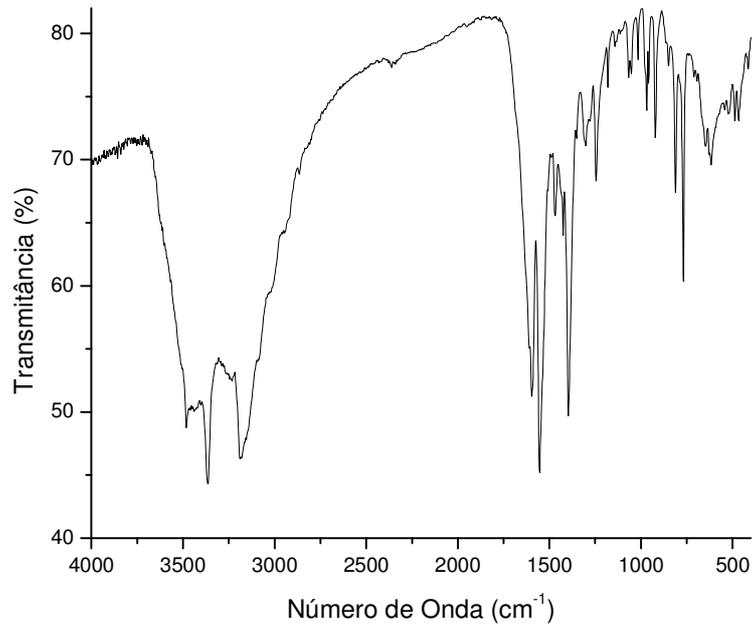
**Rendimento:** 50%.

**Faixa de Fusão: Experimental:** 309,7 – 311,1°C.

**RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ (ppm), J (Hz):** 3,88 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 7,36 (2H, d, J = 6,69, H<sub>Ar</sub>); 7,78 (2H, d, J = 6,69, H<sub>Ar</sub>).



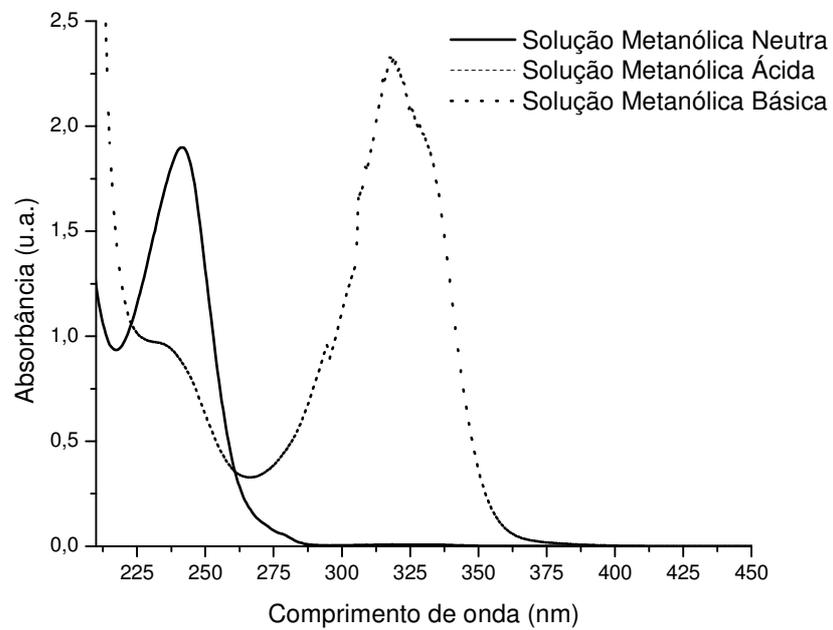
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3480 (ν O-H); 3364 e 3187 (ν N-H); 2865 (ν C-H<sub>Alif.</sub>); 1596 (ν C=O); 1016 e 812 (ν C=S).



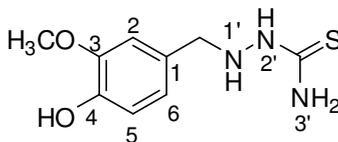
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 320.**



9.3.4 – 2-(3-metoxi-4-hidroxibenzil)hidrazinacarbotoamida – 5e



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 227,1 g.mol<sup>-1</sup>

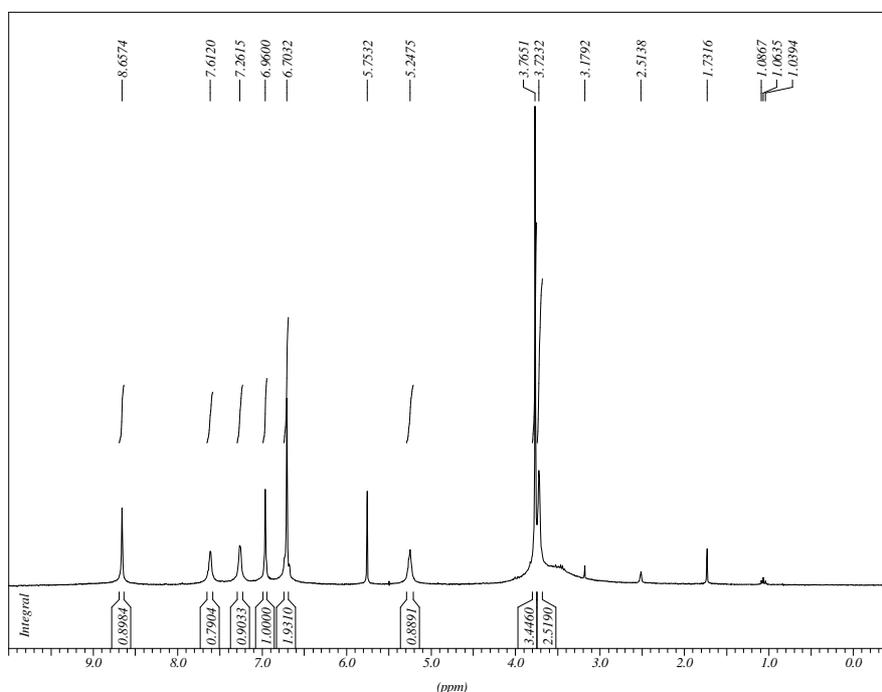
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,70 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

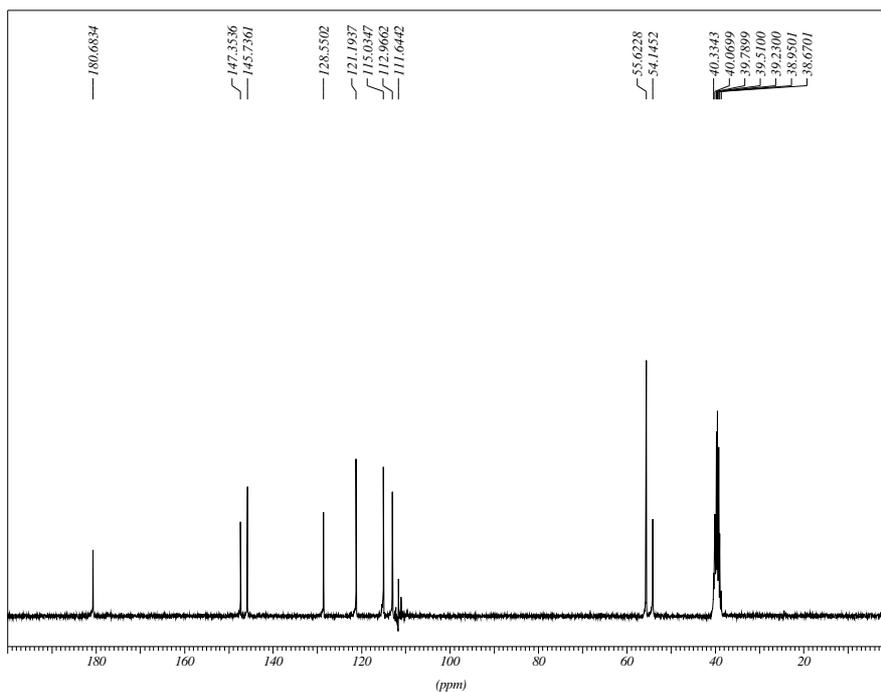
**Rendimento:** 65%.

**Ponto de Fusão:** 136,2 – 136,7°C.

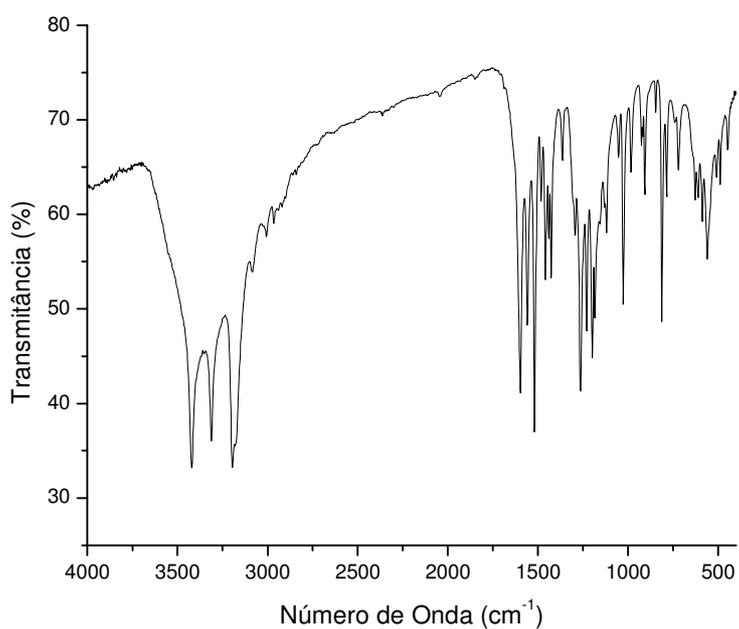
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,72 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3,77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,25 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 6,70 (2H, s, H<sub>Ar</sub>); 6,96 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 7,26 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,61 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,66 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 54,1 (CH<sub>2</sub>); 55,6 (CH<sub>3</sub>); 113,0 (<sup>2</sup>C); 115,0 (<sup>5</sup>C); 121,2 (<sup>6</sup>C); 128,6 (<sup>1</sup>C); 145,7 (<sup>4</sup>C); 147,4 (<sup>3</sup>C); 180,7 (C=S).



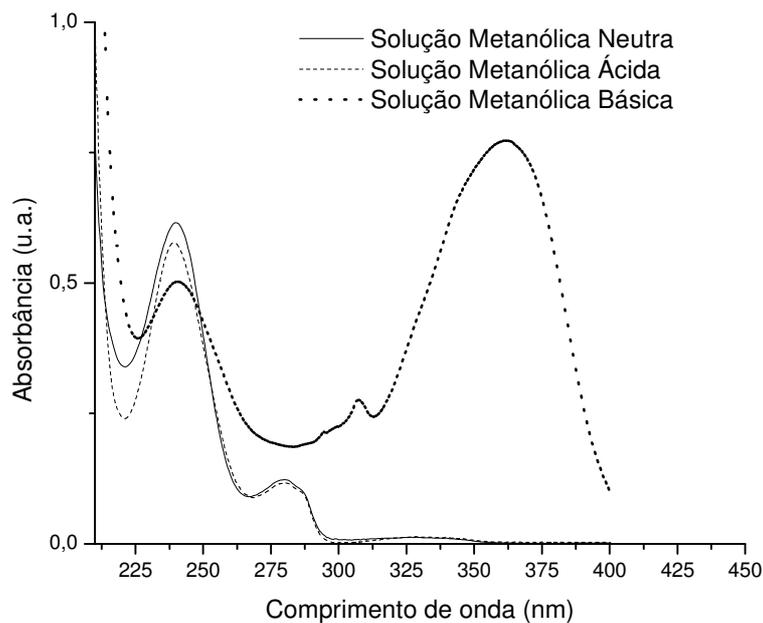
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3420 ( $\nu$  O-H); 3312 e 3195 ( $\nu$  N-H); 3084 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 1026 e 812 ( $\nu$  C=S).



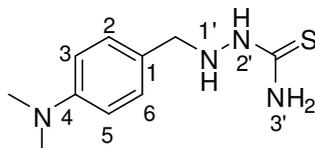
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 240 e 280.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 240 e 280.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 240, 308 e 362.



### 9.3.6 – 2-(4-dimetilaminobenzil)hidrazinacarbotoamida – 5f



**F. M.:**  $C_{10}H_{16}N_4S$

**M.M.:**  $224,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

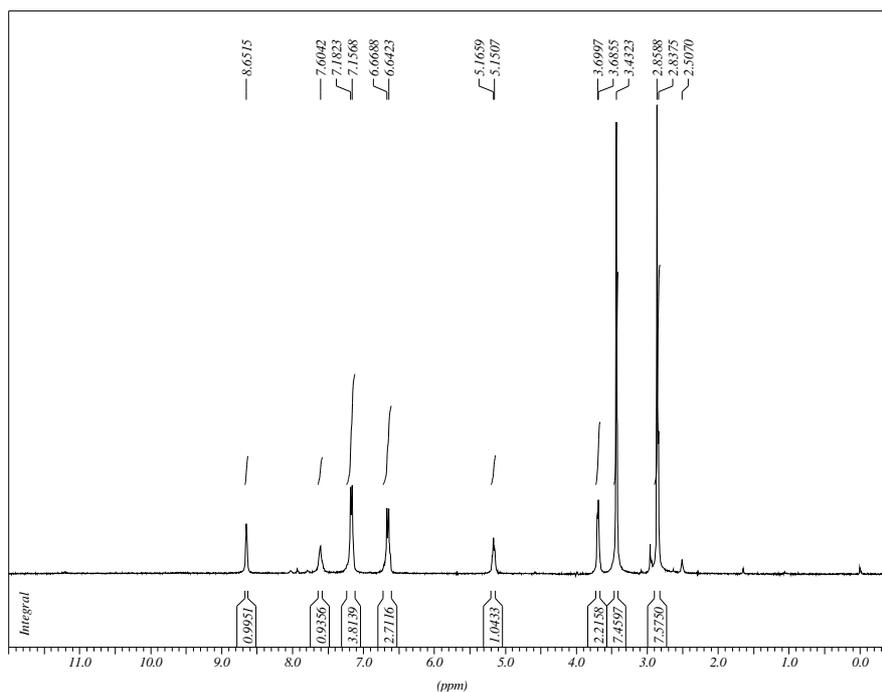
**Características físicas:** cristal amarelo.

**R<sub>f</sub>:** 0,64 –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$  (9,5:0,5); Revelador: lâmpada de UV.

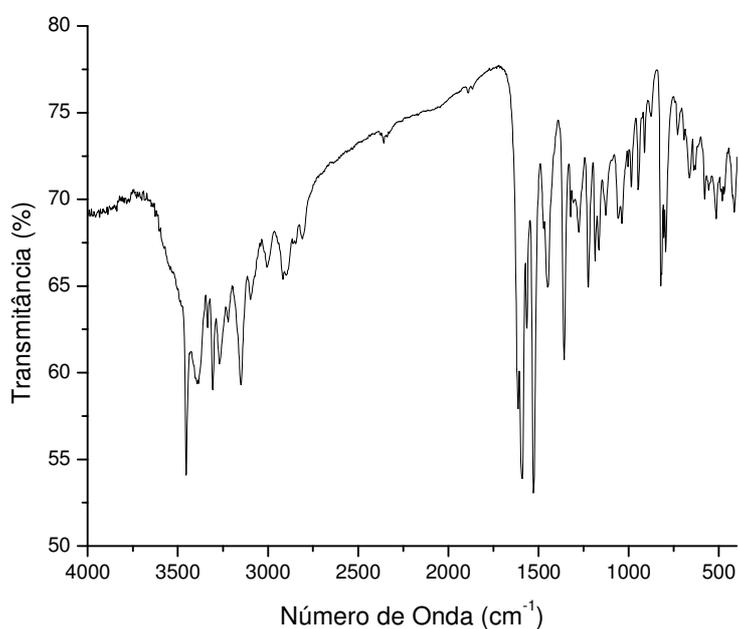
**Rendimento:** 74%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>72</sup>:  $143,0 - 144,0^\circ\text{C}$ . Experimental:  $142,5 - 144,2^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 2,85 (6H, s,  $2\times\text{CH}_3$ ); 3,69 (2H, d,  $J = 4,26$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,16 (1H, d,  $J = 4,56$ ,  $^1\text{H}$ ); 6,66 (2H, d,  $J = 7,95$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,17 (3H, d,  $J = 7,65$ ,  $^3\text{H}$  e  $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,60 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 8,65 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ).



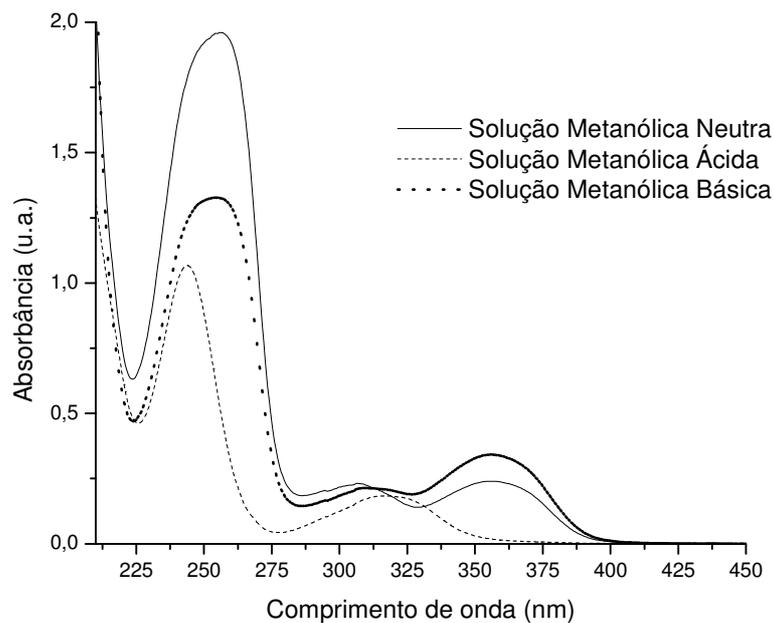
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3453, 3306, 3269 e 3150 ( $\nu$  N-H); 3096 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 2903 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1037 e 821 ( $\nu$  C=S).



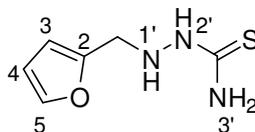
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 255, 309 e 356.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 243 e 316.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 255, 309 e 356.



### 9.3.7 – 2-(2-metilfuranil)hidrazinacarbotoamida – 5g



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 171,1 g.mol<sup>-1</sup>

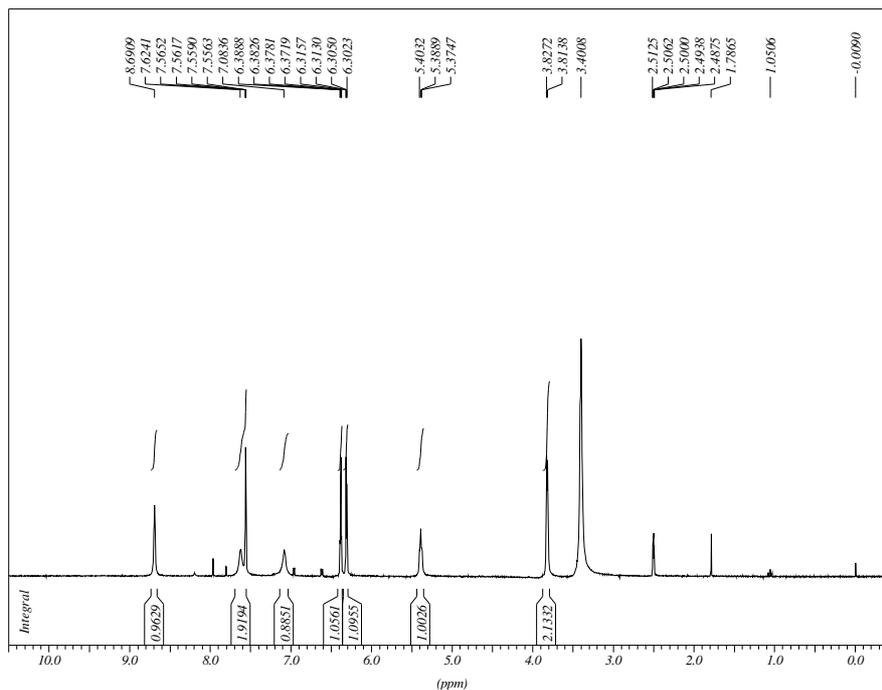
**Características físicas:** sólido bege escuro.

**R<sub>f</sub>:** 0,70 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH/MeOH (9,8:0,2); Revelador: lâmpada de UV.

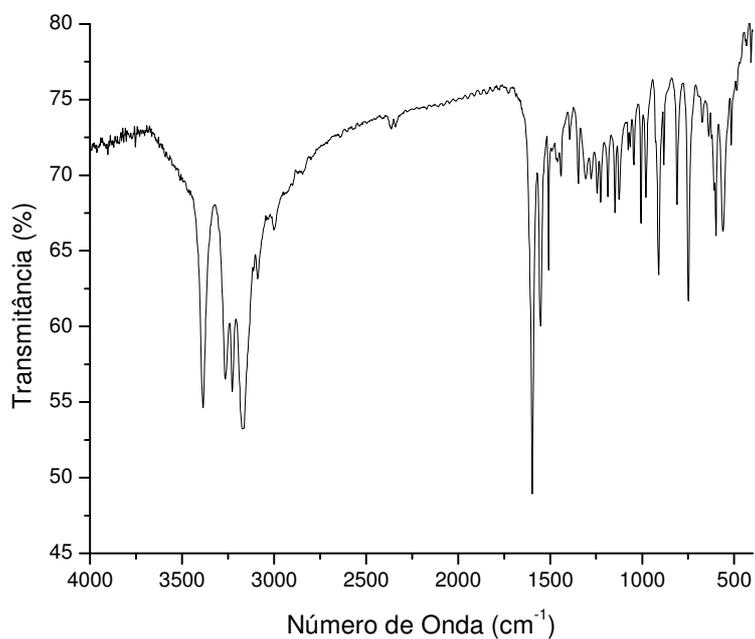
**Rendimento:** 60%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>73</sup>: 127,0 – 128,0°C. **Experimental:** 124,3 – 126,1°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,82 (2H, d, *J* = 4,02, CH<sub>2</sub>); 5,39 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 6,30 – 6,32 (1H, m, H<sub>Ar</sub>); 6,37 – 6,39 (1H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,08 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,56 – 7,57 (1H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,62 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,69 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



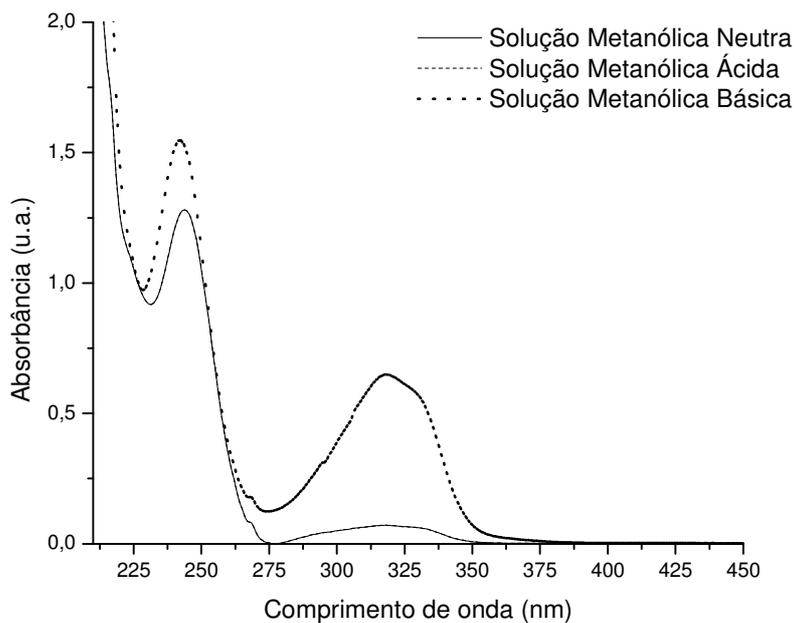
I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3386, 3263, 3227 e 3174 ( $\nu$  N-H); 3088 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 1045 e 810 ( $\nu$  C=S).



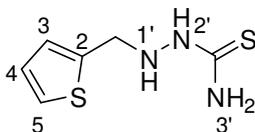
UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 243 e 318.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 243 e 318.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 243 e 318.



### 9.3.8 – 2-(2-metiltienil)hidrazinacarbotoamida – 5h



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

**M.M.:** 187,2 g.mol<sup>-1</sup>

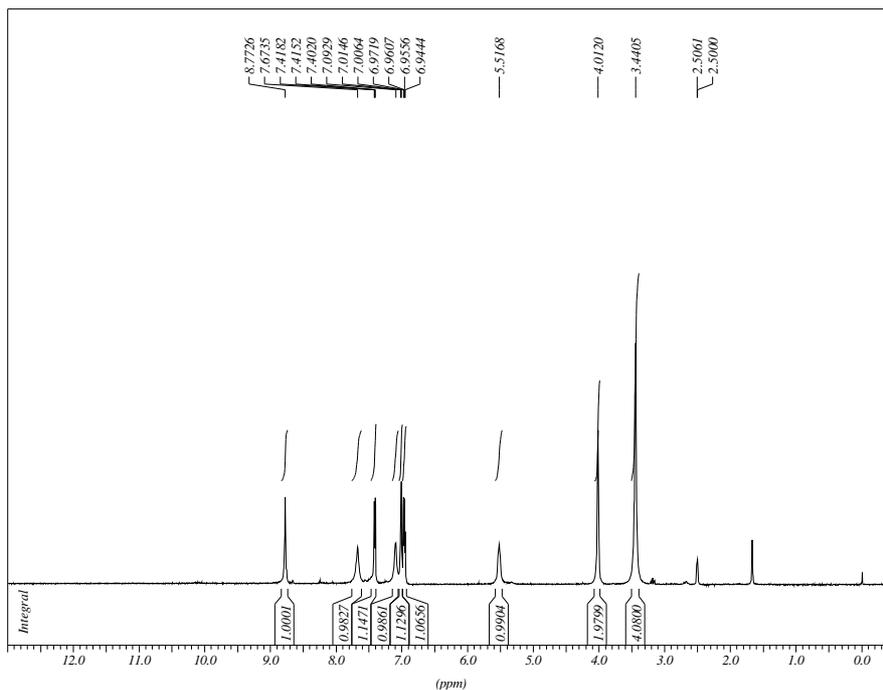
**Características físicas:** sólido marrom.

**R<sub>f</sub>:** 0,57 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,5:0,5); Revelador: lâmpada de UV.

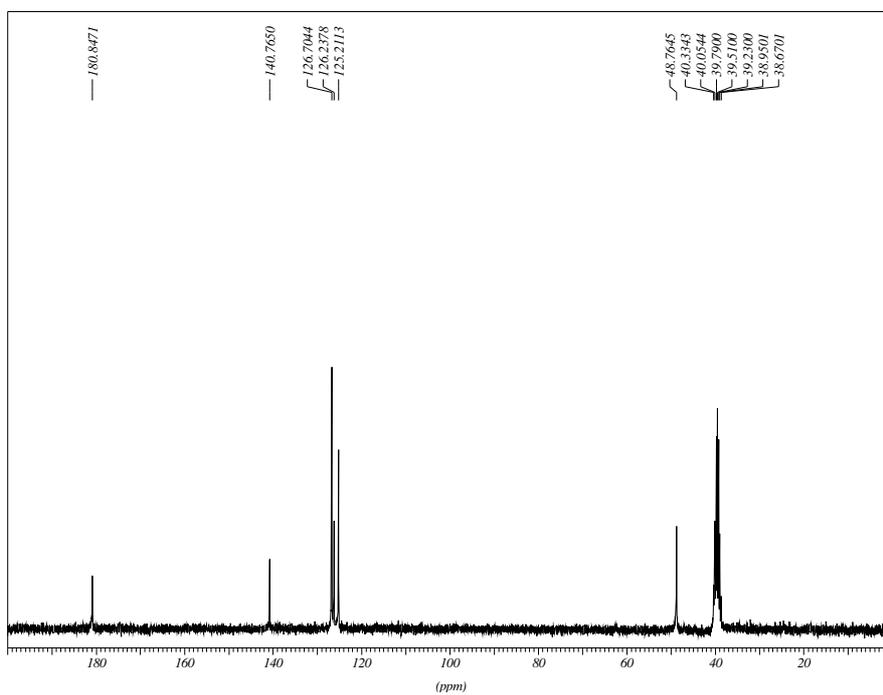
**Rendimento:** 40%.

**Faixa de Fusão:** 110,3 – 113,0°C.

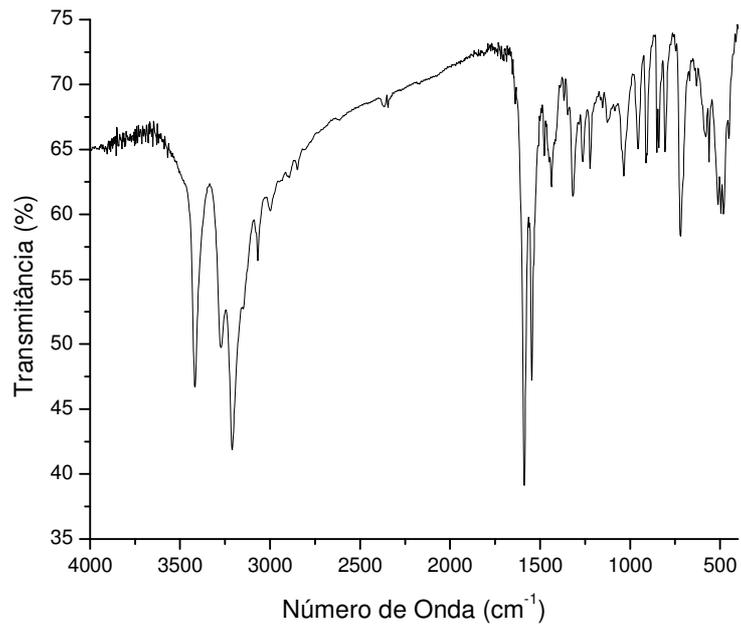
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 4,01 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 5,52 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 6,94 – 7,01 (2H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,09 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,41 (1H, d, *J* = 4,86, H<sub>Ar</sub>); 7,67 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,77 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 48,8 ( $\text{CH}_2$ ); 125,2 ( $^3\text{C}$ ); 126,2 ( $^4\text{C}$ ); 126,7 ( $^5\text{C}$ ); 140,8 ( $^2\text{C}$ ); 180,8 (C=S).



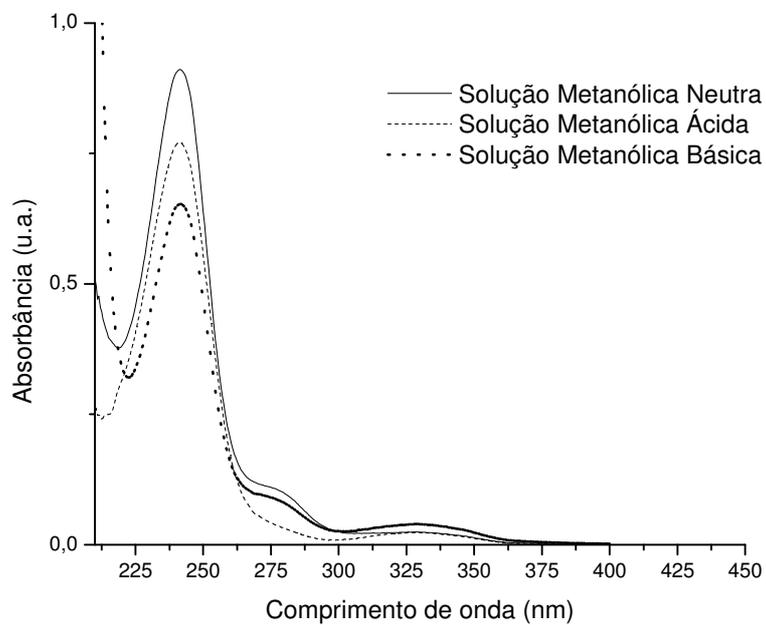
I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 3273 e 3210 ( $\nu$  N-H); 3068 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 1035 e 840 ( $\nu$  C=S).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242 e 328.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242 e 328.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 242 e 328.**

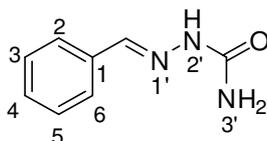


## 9.4 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS SEMICARBAZONAS 4A-H

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 16 mmol do respectivo aldeído em 40 mL de EtOH. A solução foi mantida a temperatura ambiente sob agitação e, em seguida, gotejou-se uma solução previamente preparada de 16 mmol de cloridrato de semicarbazida e 16 mmol de NaOAc em 15 mL de H<sub>2</sub>O. Durante a adição houve a formação de precipitado no meio reacional. Manteve-se a mistura reacional sob agitação por mais 1 hora.

Após este período o meio reacional foi filtrado e o sólido lavado com 10 mL de EtOH gelado. O sólido obtido foi deixado na estufa a 50°C por 18 horas para secar<sup>74</sup>.

### 9.4.1 – 2-(fenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4a



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O

**M.M.:** 163 g.mol<sup>-1</sup>

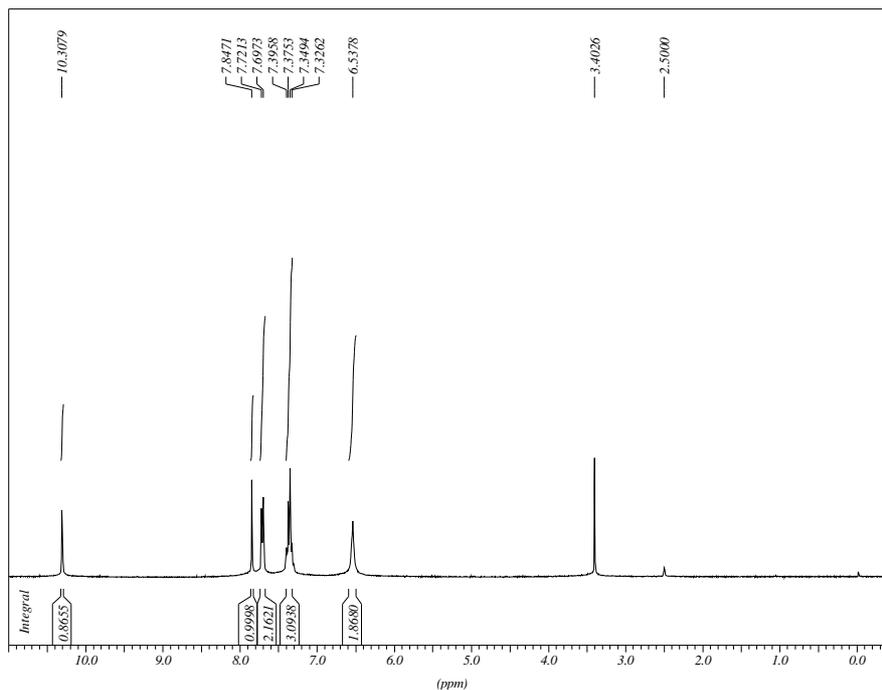
**Características físicas:** cristal branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,59 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

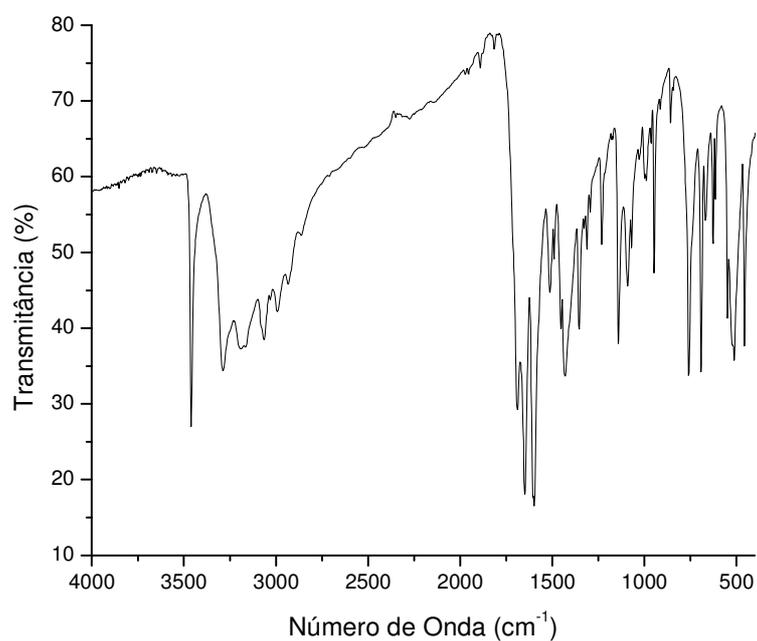
**Rendimento:** 85%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>75</sup>: 212 – 213°C. **Experimental:** 211,8 – 212,2°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 6,53 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 7,33 – 7,40 (3H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,70 – 7,72 (2H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,85 (1H, s, HC=N); 10,31 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



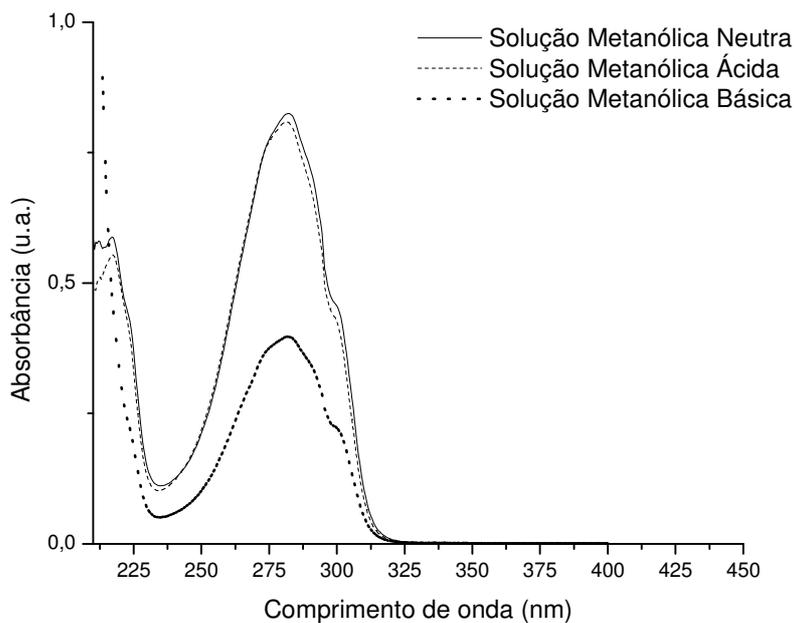
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3460, 3288 e 3191 ( $\nu$  N-H); 3065 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 2992 ( $\nu$  C-H<sub>Imina</sub>); 1689 ( $\nu$  C=O); 1649 ( $\delta$  N-H); 1597 ( $\nu$  C=N).



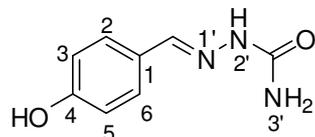
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 217 e 282.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 217 e 282.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 282.



9.4.2 – 2-(4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4b



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 179 g.mol<sup>-1</sup>

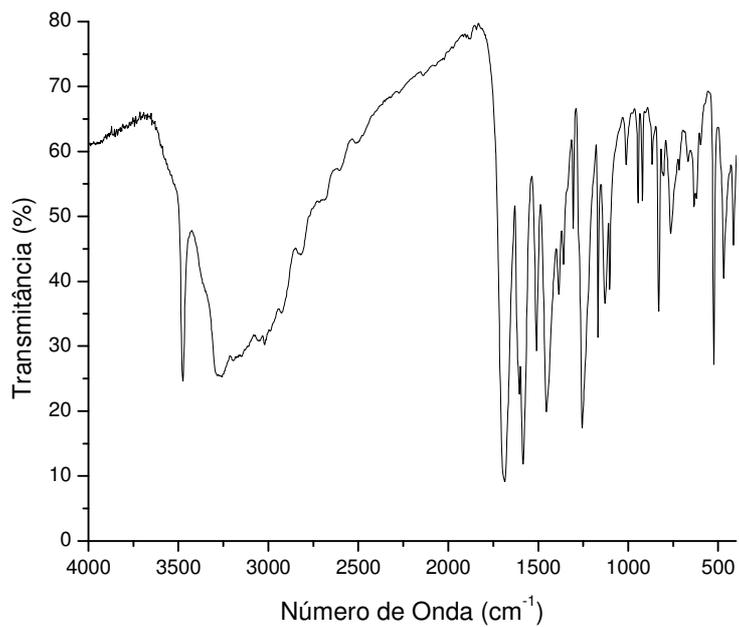
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,67– CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 61%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>76</sup>: 221,2 – 223,6°C. **Experimental:** 219,7 – 220,6°C.

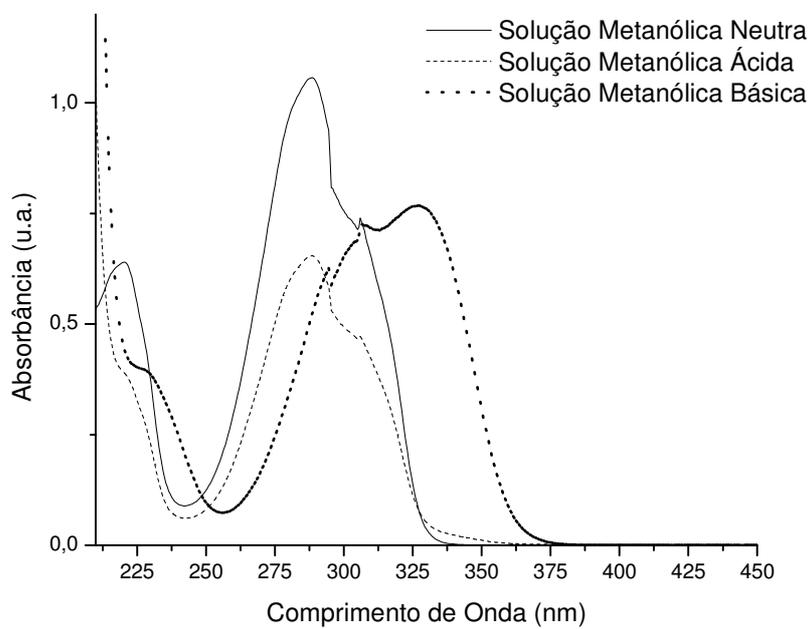
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3474 (ν O-H); 3257 (ν N-H); 1686 (ν C=O); 1584 (ν C=N).



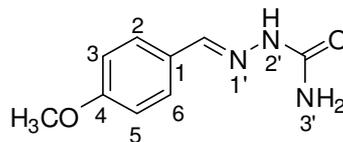
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 221 e 289.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 289.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 328.**



9.4.3 – 2-(4-metoxifenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4c



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 193 g.mol<sup>-1</sup>

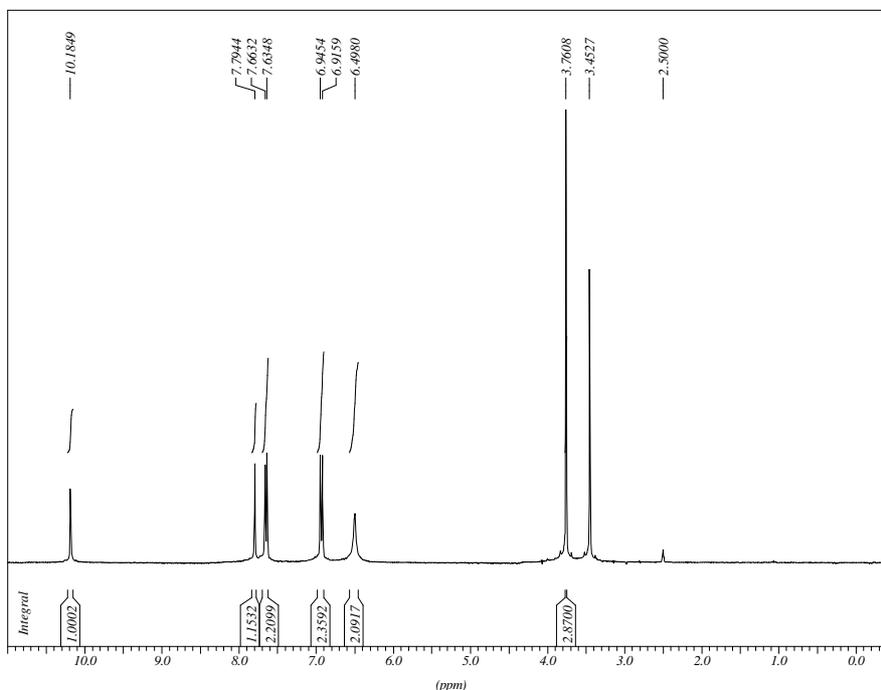
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,45 – AcOEt:Hex (8:2); Revelador: lâmpada de UV.

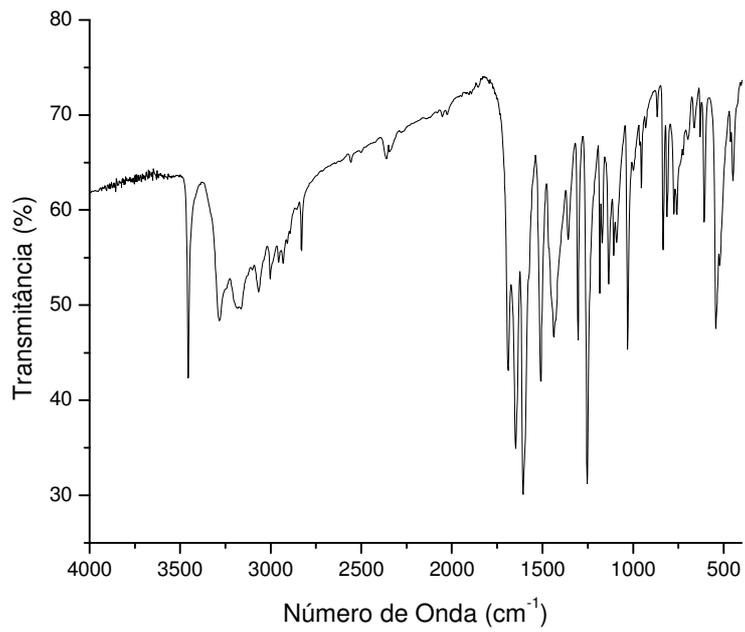
**Rendimento:** 92%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>77</sup>: 194 – 196°C. **Experimental:** 189,9 – 192,2°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 6,50 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,93 (2H, d, *J* = 8,85 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,65 (2H, d, *J* = 8,52 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,79 (1H, s, HC=N); 10,18 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



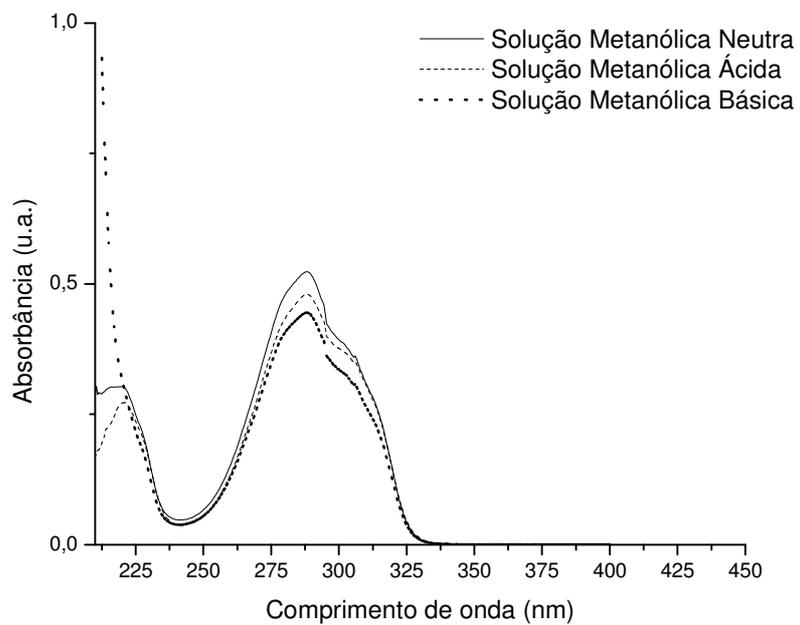
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3455, 3283 e 3164 (ν N-H); 3066 (ν C-H<sub>Ar</sub>); 2955 (ν C-H<sub>Imina</sub>); 2830 (ν C-H<sub>Alif</sub>); 1689 (ν C=O); 1647 (δ N-H); 1607 (ν C=N).



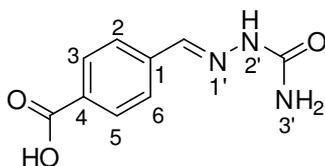
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 220 e 288.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 220 e 288.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 288.**



9.4.4 – Ácido 4-((2-hidrazinacarboxamida)-(metil))benzóico – 4d



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**M.M.:** 207 g.mol<sup>-1</sup>

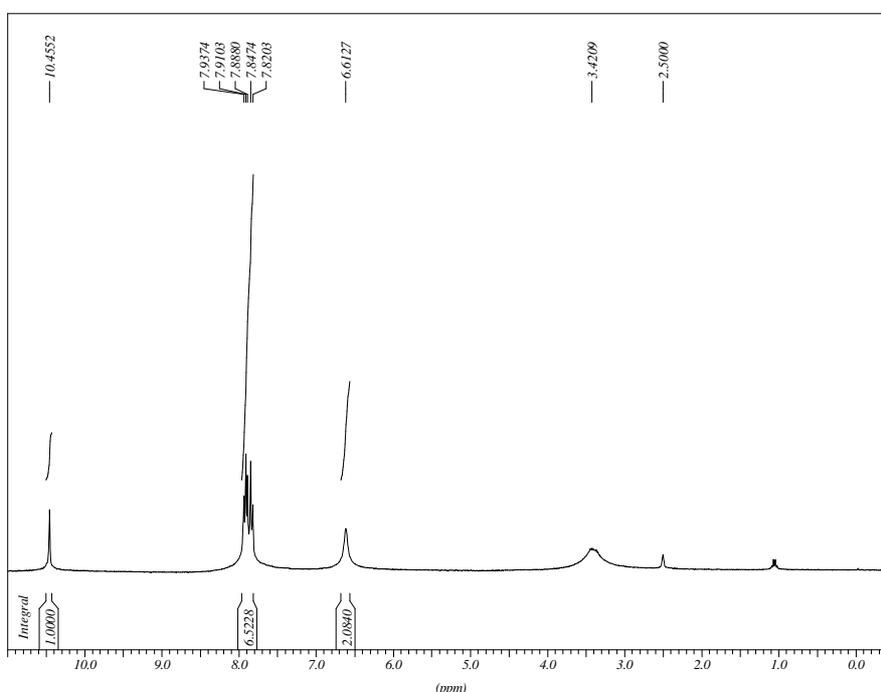
**Características físicas:** cristal branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,53 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10%.

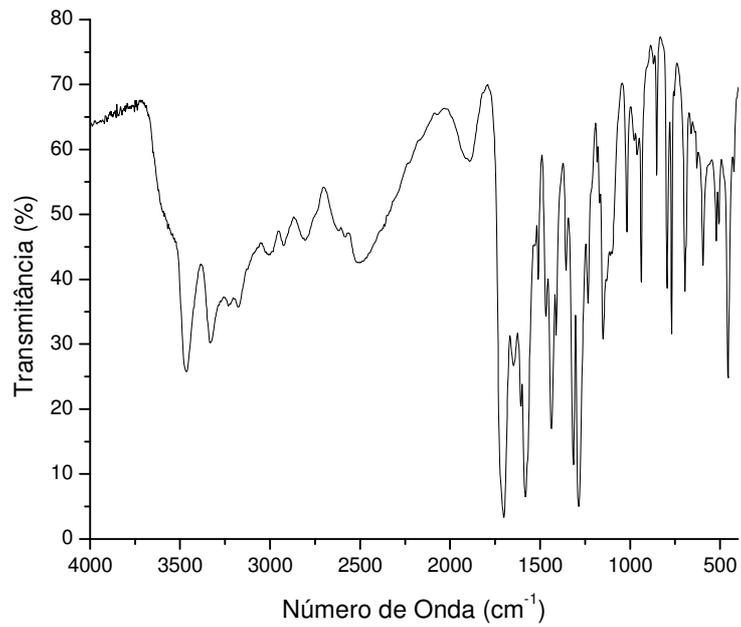
**Rendimento:** 99%.

**Faixa de Fusão: Experimental:** 167,9 – 169,3°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 6.61 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 7,82 – 7,94 (5H, m, 4xH<sub>Ar</sub> e HC=N); 10,46 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



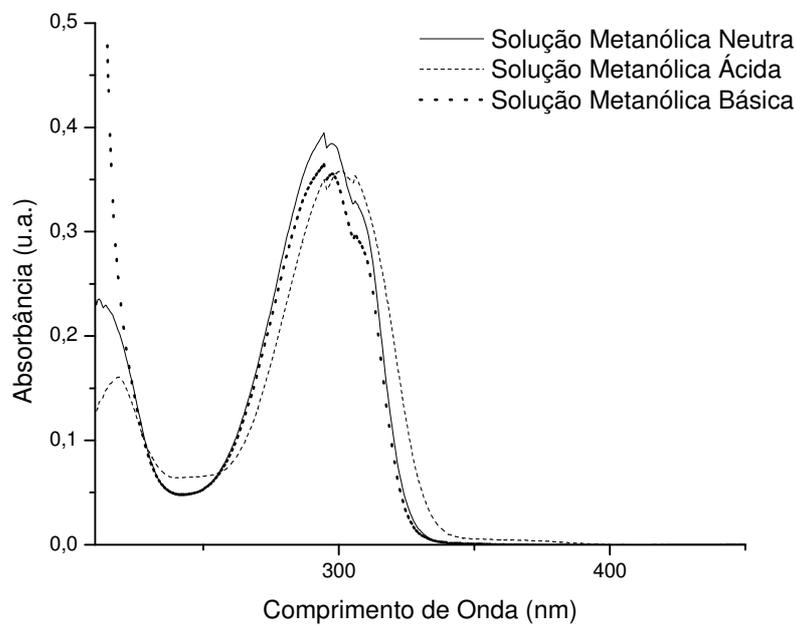
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3465, 3331, 3177 (ν N-H); 2925 (ν C-H<sub>imina</sub>); 2503 (ν O-H); 1702 (ν C=O); 1648 (δ N-H); 1582 (ν C=N).



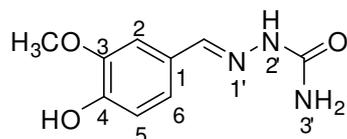
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 297.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 219 e 301.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 297.**



9.4.5 – 2-(3-metoxi-4-hidroxifenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4e



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**M.M.:** 209 g.mol<sup>-1</sup>

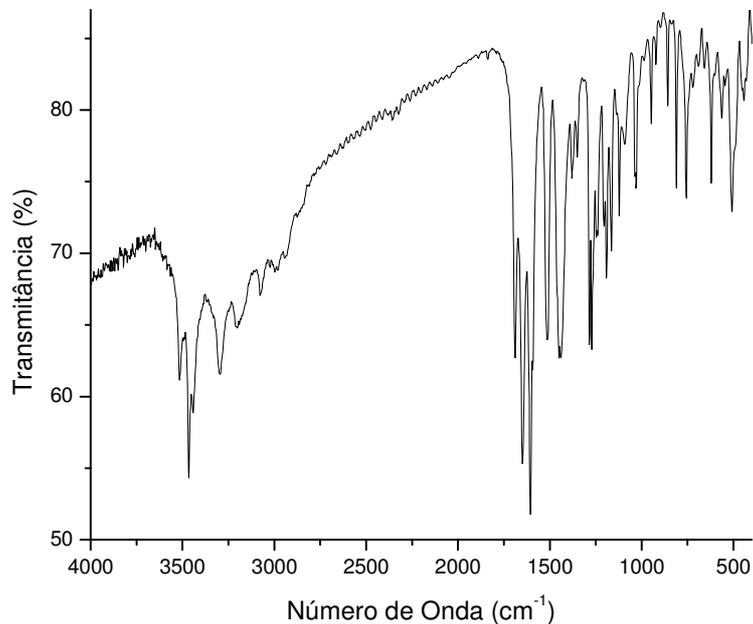
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,84 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 91%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>78</sup>: 218,3 – 219,4°C. **Experimental:** 220,8 – 222,6°C.

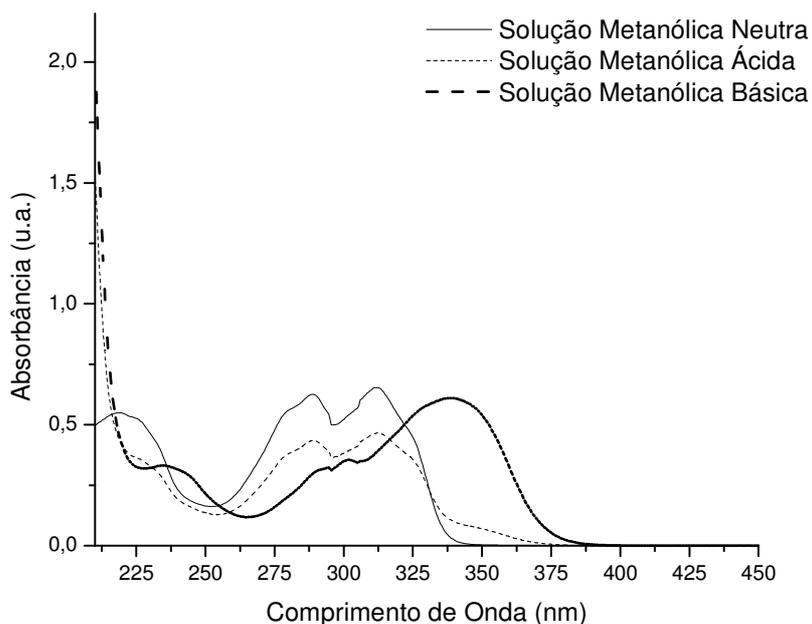
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3515 (ν O-H); 3465, 3294 e 3202 (ν N-H); 3077 (ν C-H<sub>Ar.</sub>); 2979 (ν C-H<sub>Imina</sub>); 1688 (ν C=O); 1648 (δ N-H); 1605 (ν C=N).



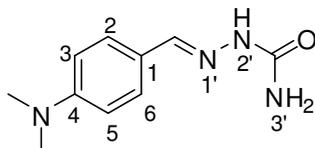
**UV (MeOH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 219, 289 e 312.

**UV (MeOH/HCl), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 289 e 312.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 235 e 340.



#### 9.4.6 – 2-(4-dimetilaminofenilmetileno)hidrazinacarboxamida – 4f



**F. M.:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O

**M.M.:** 206 g.mol<sup>-1</sup>

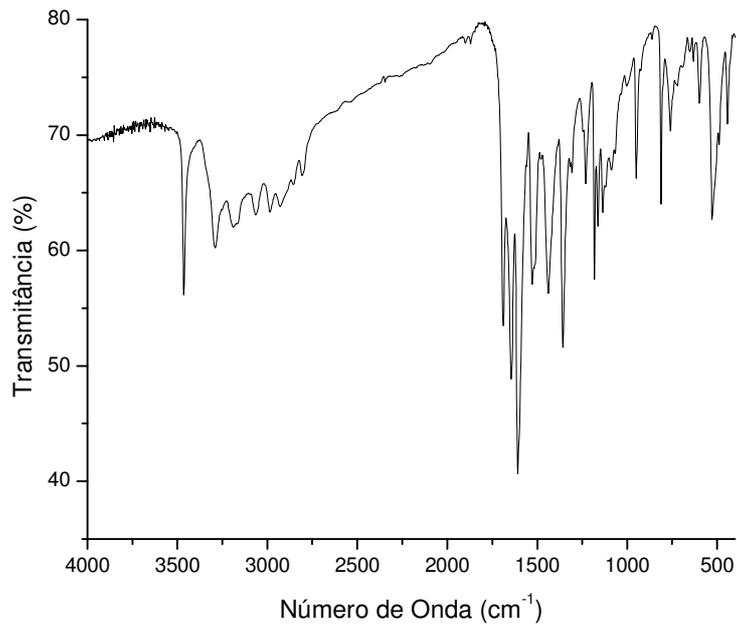
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,59 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 83%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>79</sup>: 222°C (decomposição). **Experimental:** 221,9 – 225,7°C.

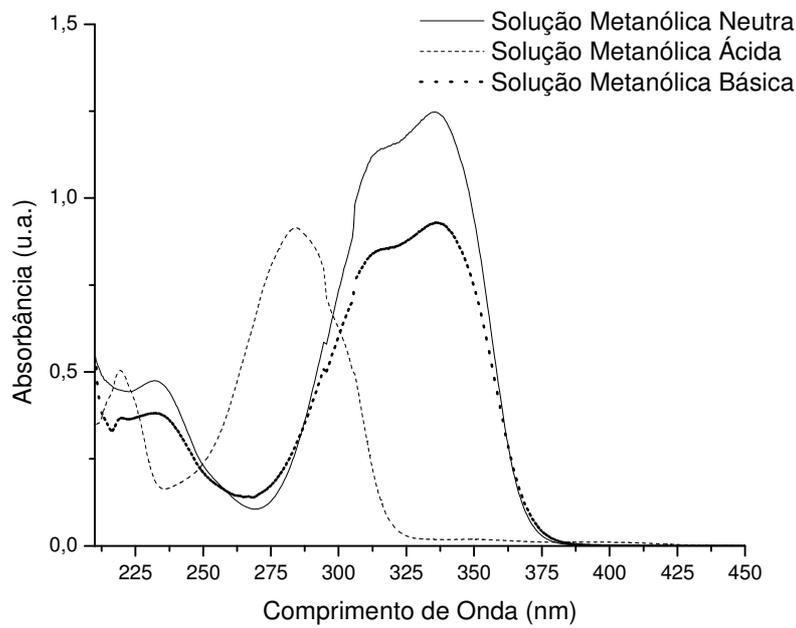
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3464, 3289 e 3184 (ν N-H); 3065 (ν C-H<sub>Ar.</sub>); 2986 (ν C-H<sub>Imina</sub>); 1689 (ν C=O); 1644 (δ N-H); 1608 (ν C=N).



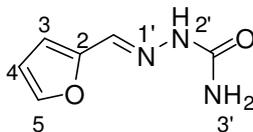
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 232 e 335.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 220 e 284.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 232 e 335.**



9.4.7 – 2-(2-metilenofuranil)hidrazinacarboxamida – 4g



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 153 g.mol<sup>-1</sup>

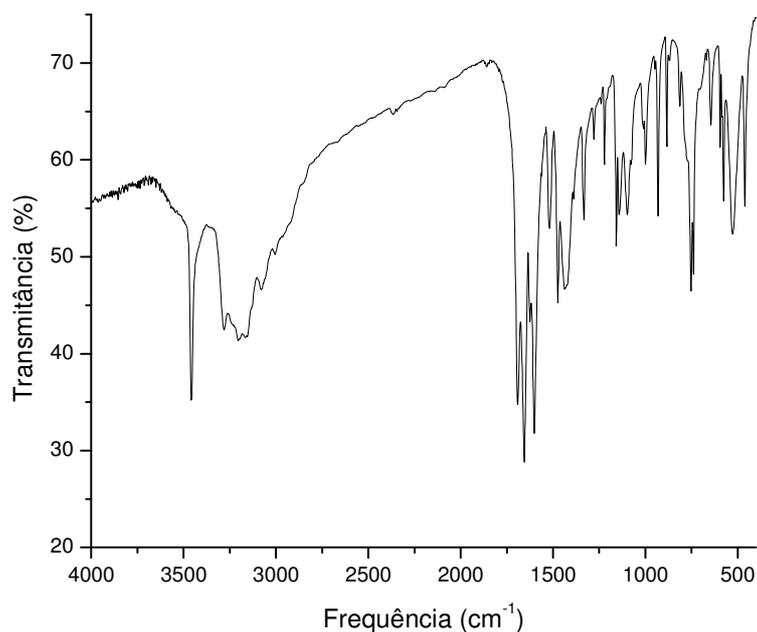
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,60 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 54%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>80</sup>: 201 – 202°C. **Experimental:** 190,0 – 191,4°C.

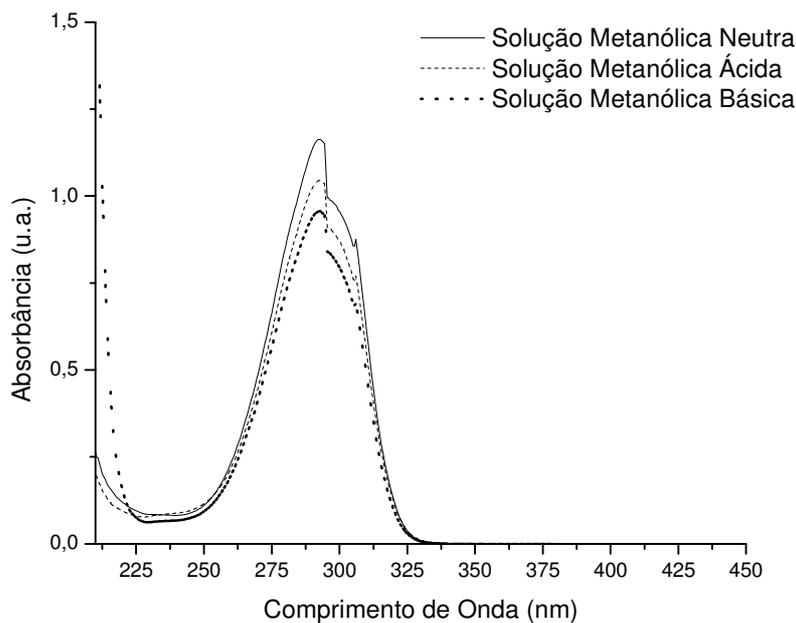
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3457, 3279 e 3204 (ν N-H); 3080 (ν C-H<sub>Ar.</sub>); 1691 (ν C=O); 1655 (δ N-H); 1601 (ν C=N).



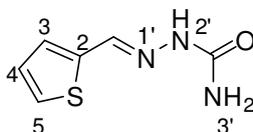
**UV (MeOH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 292.

**UV (MeOH/HCl), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 292.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH), λ<sub>máx.</sub>(nm):** 292.



#### 9.4.8 – 2-(2-metilenotienil)hidrazinacarboxamida – 4h



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 169,1 g.mol<sup>-1</sup>

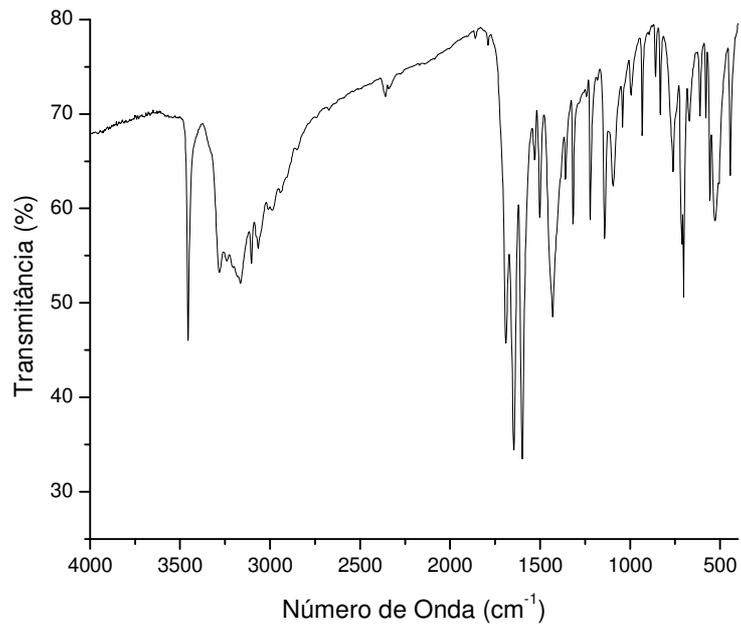
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,55 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 86%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>81</sup>: 224 – 226°C. **Experimental:** 191,8 – 192,5°C.

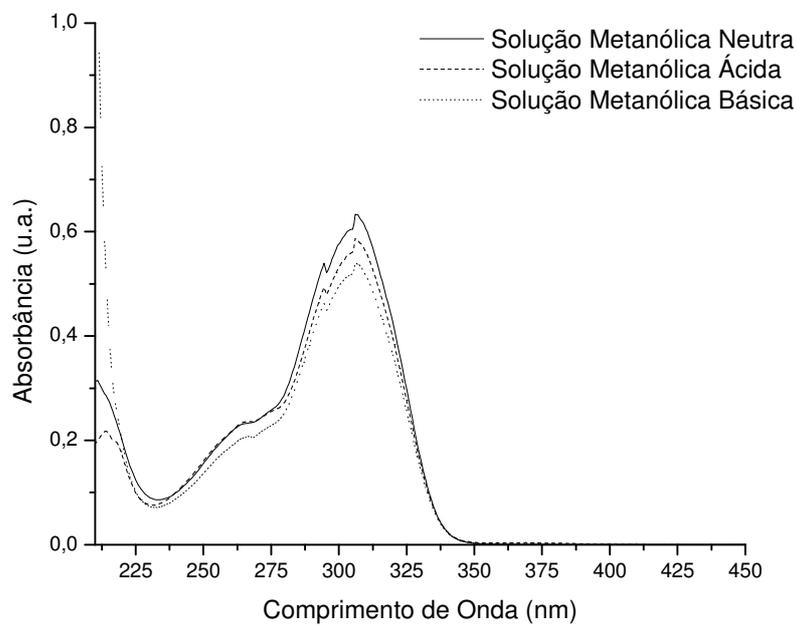
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3455, 3281 e 3164 (ν N-H); 3066 (ν C-H<sub>Ar</sub>); 1690 (ν C=O); 1655 (δ N-H); 1599 (ν C=N).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 306**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 214 e 306.**

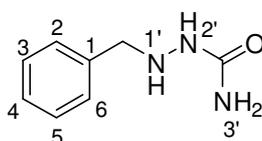
**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 306.**



## 9.5 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS SEMICARBAZIDAS 6A-H

Para a obtenção das semicarbazidas utilizou-se o método de redução com amálgama de sódio<sup>82</sup> (vide procedimento geral para a síntese das tiossemicarbazidas pagina 73), empregando-se o dobro de amálgama descrito anteriormente.

### 9.5.1 – 2-benzil-hidrazinacarboxamida – 6a



**F. M.:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O

**M.M.:** 165 g.mol<sup>-1</sup>

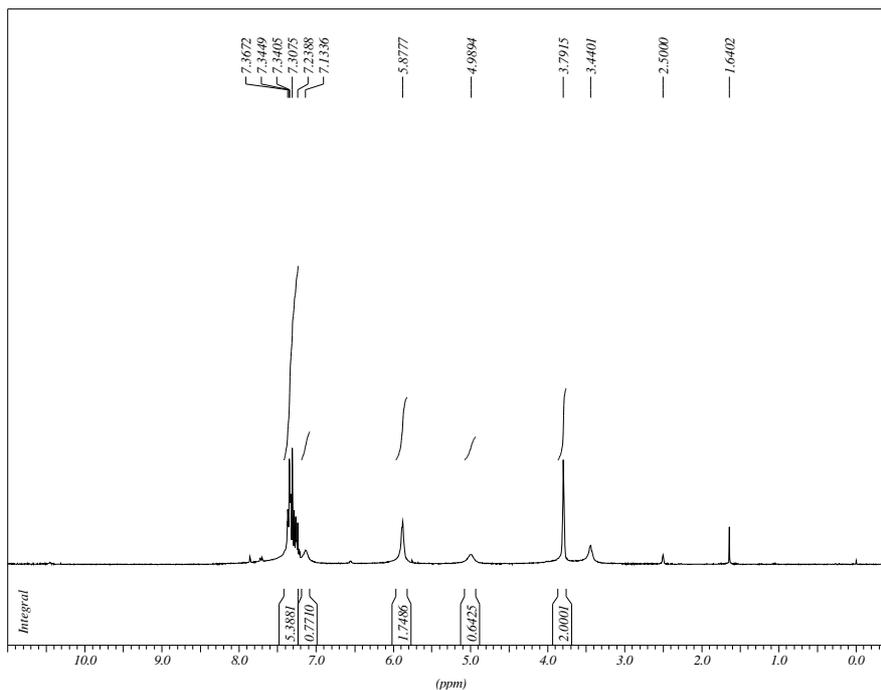
**Características físicas:** cristal branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,51 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10%.

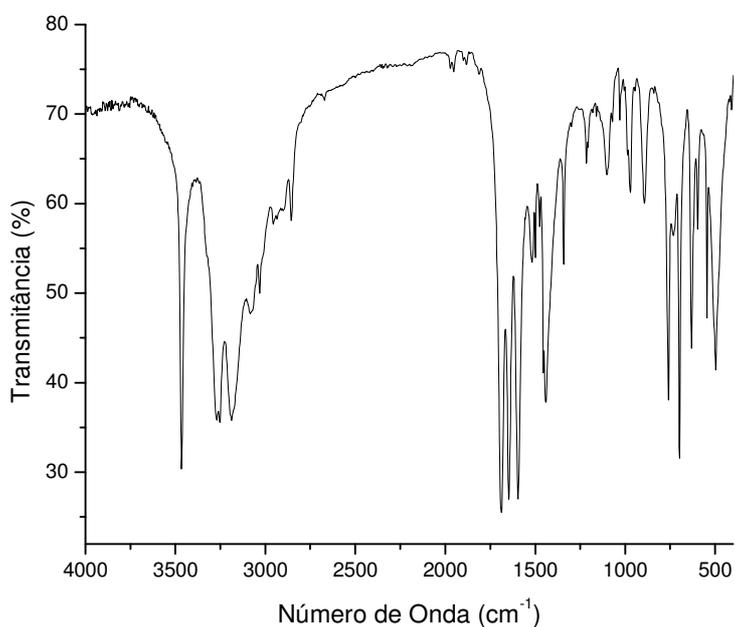
**Rendimento:** 74%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>83</sup>: 155°C. **Experimental:** 149,9 – 151,3°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ (ppm), *J* (Hz): 3,79 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 4,99 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 5,88 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 7,13 (1H, sl, <sup>2</sup>H); 7,24 – 7,37 (5H, m, H<sub>Ar</sub>).



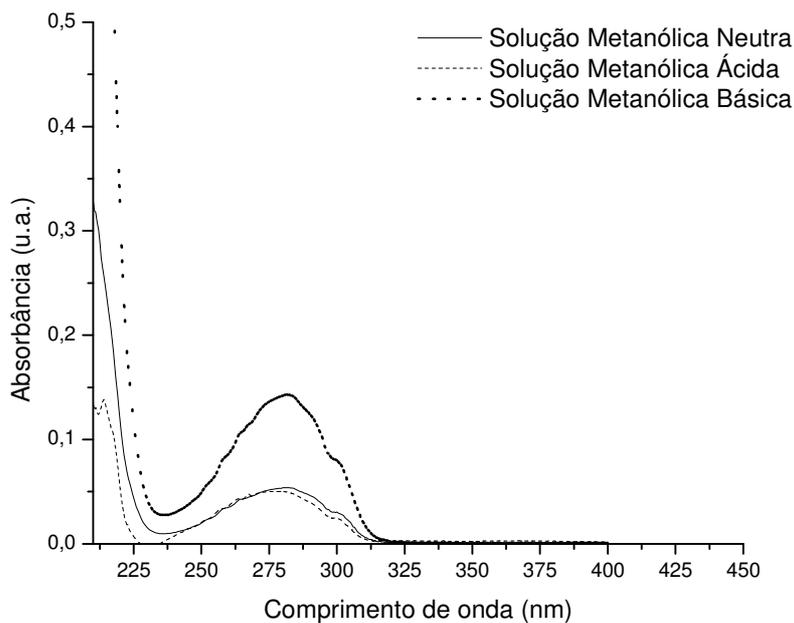
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3465, 3269, 3252 e 3188 ( $\nu$  N-H); 3083 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 2855 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1688 ( $\nu$  C=O); 1646 ( $\delta$  N-H).



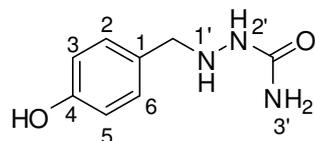
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 282.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 214 e 282.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 282.



#### 9.5.2 – 2-(4-hidroxibenzil)hidrazinacarboxamida – 6b



**F. M.:**  $C_8H_9N_3O_2$

**M.M.:**  $179 \text{ g.mol}^{-1}$

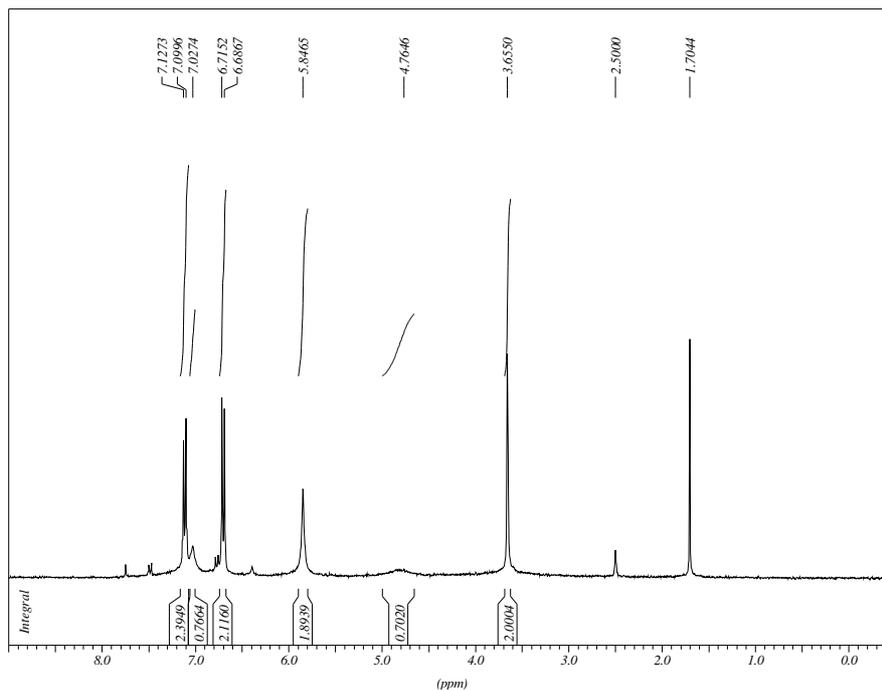
**Características físicas:** sólido bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,30 –  $CH_2Cl_2-NH_4OH:MeOH$  (8:2); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10% e lâmpada de UV.

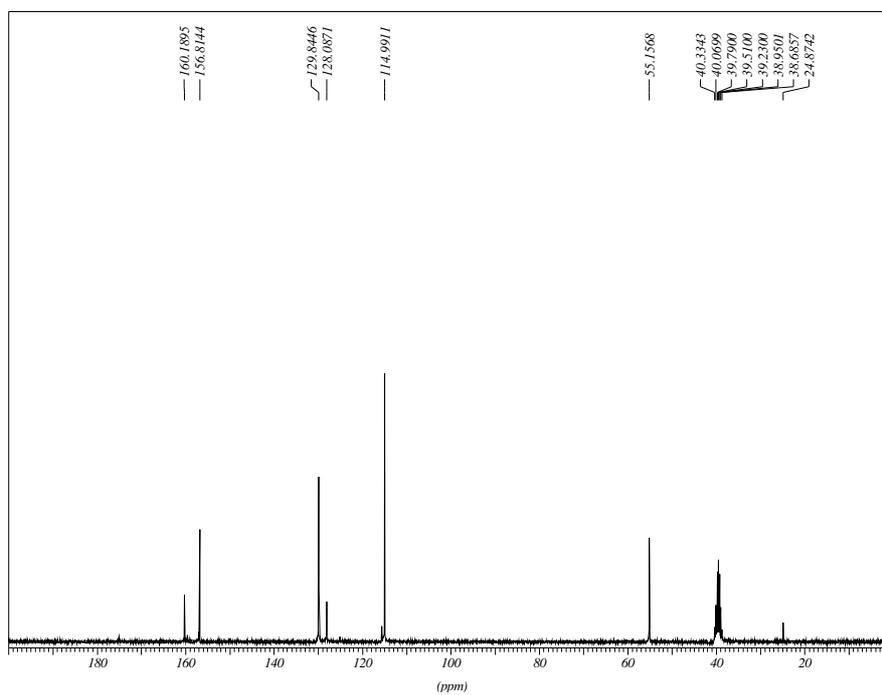
**Rendimento:** 60%.

**Faixa de Fusão:**  $129,8 - 132,1^\circ C$ .

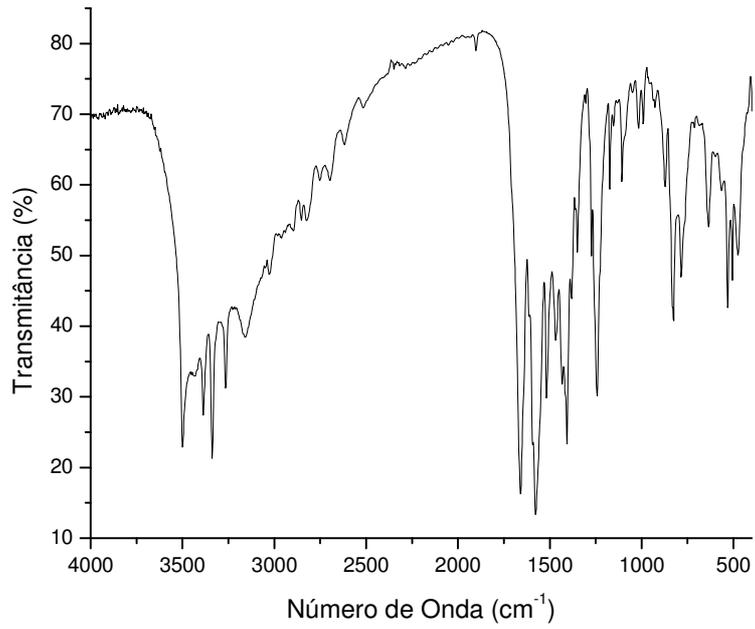
**RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 3,66 (2H, s,  $CH_2$ ); 4,76 (1H, sl,  $^1H$ ); 5,84 (2H, s,  $^3H$ ); 6,70 (2H, d,  $J = 8,55$ ,  $H_{Ar}$ ); 7,03 (1H, sl,  $^2H$ ); 7,11 (2H, d,  $J = 8,55$ ,  $H_{Ar}$ ).



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 55,2 (CH<sub>2</sub>); 115,0 (<sup>3</sup>C e <sup>5</sup>C); 128,1 (<sup>1</sup>C); 129,8 (<sup>2</sup>C e <sup>6</sup>C); 156,8 (<sup>4</sup>C); 160,2 (C=O).



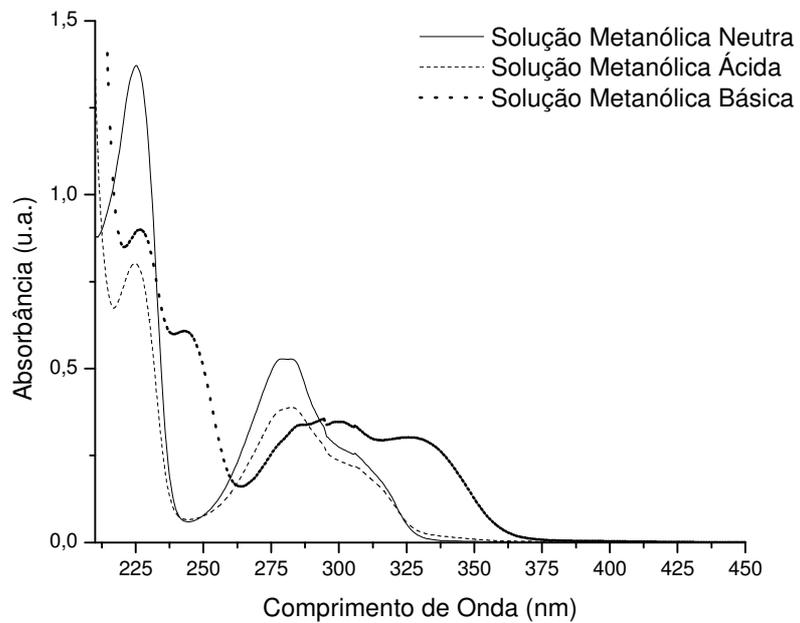
I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>): 3499 (ν O-H); 3386, 3337, 3264 e 3159 (ν N-H); 3028 (ν C-H<sub>Ar.</sub>); 2853 (ν C-H<sub>Alif.</sub>); 1659 (ν C=O).



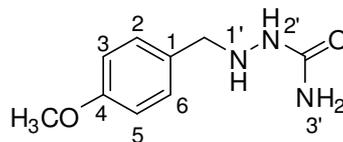
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 227 e 280.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 227 e 280.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 227, 243, 295 e 326.**



### 9.5.3 – 2-(4-metoxibenzil)hidrazinacarboxamida – 6c



Em um erlenmeyer foi preparada uma solução de 1,81 g (22,07 mmol) de NaOAc em 40 mL de AcOH. Em seguida foi adicionada a esta solução uma solução previamente preparada de 2,46 g (22,05 mmol) de cloridrato de semicarbazida em 5 mL de H<sub>2</sub>O. No reator do aparelho Parr foram adicionados 0,3 g de catalisador de 10% Pd/C. Posteriormente a solução do erlenmeyer foi transferida ao reator e uma solução de 2,68 mL (22,03 mmol) de *p*-metoxi-benzaldeído em 10 mL de AcOH foi adicionada ao reator. O reator foi colocado no aparelho Parr; foi feito vácuo no sistema; aplicada uma pressão constante de 30 psi de H<sub>2</sub> e o sistema mantido sob agitação. Após 1,5 horas a pressão manteve-se constante e o consumo total de H<sub>2</sub> foi 27 psi.

O reator foi desmontado do aparelho Parr e o meio reacional foi filtrado em um funil de placa sinterizada com celite e lavado com EtOH a quente. Posteriormente o EtOH obtido na filtração foi evaporado. Solubilizou-se o material bruto em 12 mL de AcOH a quente e a solução foi mantida em repouso por 3 dias na geladeira. O precipitado obtido foi filtrado e após seco rendeu 1,24 g de um sólido branco, o NaCl. O líquido coletado na filtração foi evaporado e re-solubilizado em EtOH a quente e mantido na geladeira por 1 noite para cristalizar. O precipitado obtido foi filtrado e lavado com 10 mL de Et<sub>2</sub>O e deixado na estufa a 50°C por 18 horas para secar. Após seco obteve-se 1,985 g (10,18 mmol) de um sólido branco.

**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 193 g.mol<sup>-1</sup>

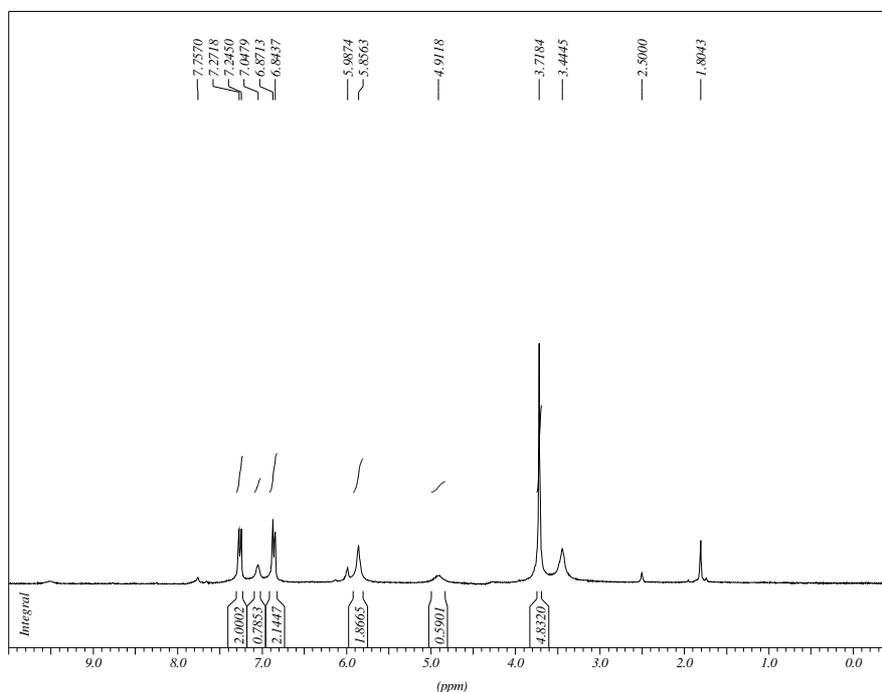
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,19 – AcOEt:Hex (8:2); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10%.

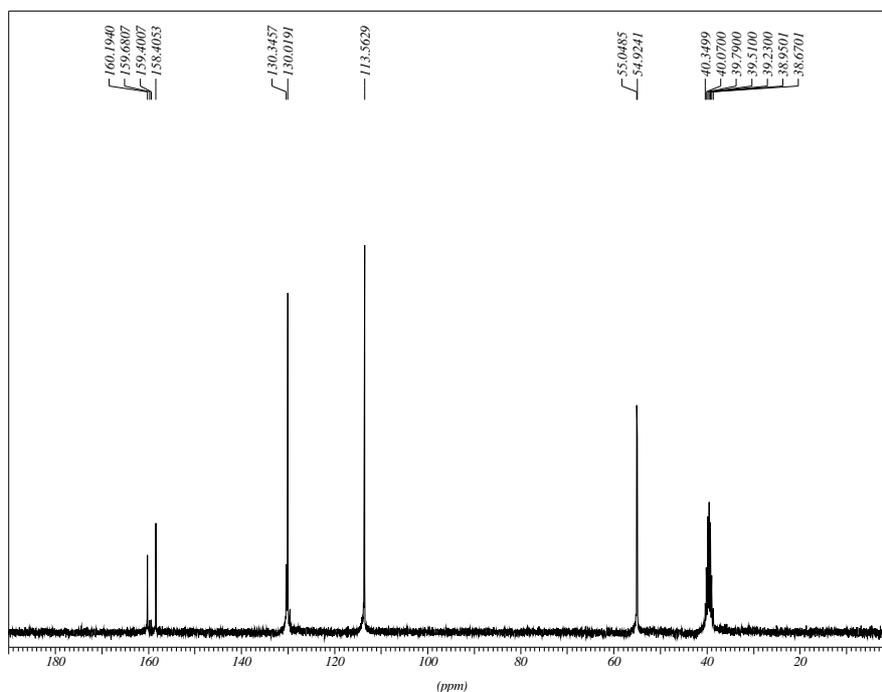
**Rendimento:** 46%.

**Faixa de Fusão:** 128,8 – 130,1°C.

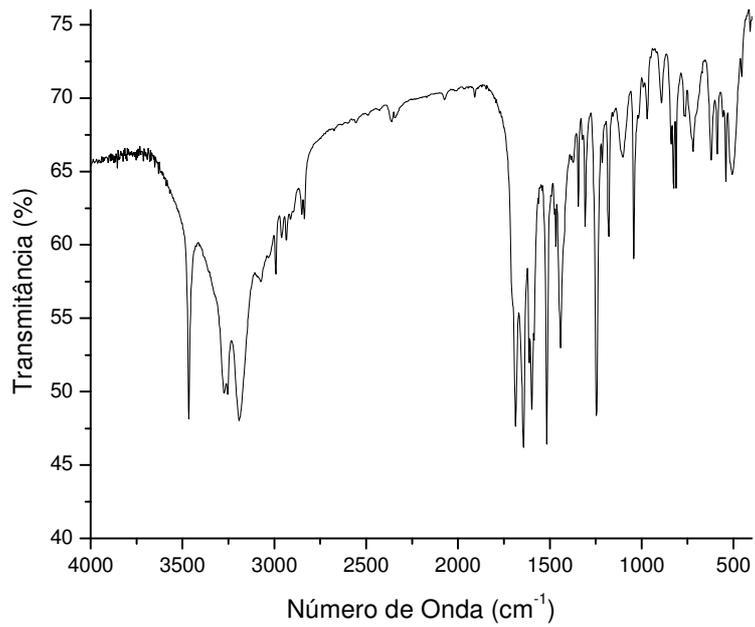
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 3,72 (5H, s,  $\text{CH}_2$  e  $\text{OCH}_3$ ); 4,91 (1H, sl,  $^1\text{H}$ ); 5,86 (2H, sl,  $^3\text{H}$ ); 6,86 (2H, d,  $J = 8,28$  Hz,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,05 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ); 7,26 (2H, d,  $J = 8,04$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 54,9 ( $\text{CH}_2$ ); 55,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 113,6 ( $^3\text{C}$  e  $^5\text{C}$ ); 130,0 ( $^2\text{C}$  e  $^6\text{C}$ ); 130,3 ( $^1\text{C}$ ); 158,4 ( $^4\text{C}$ ); 160,2 ( $\text{C}=\text{O}$ ).



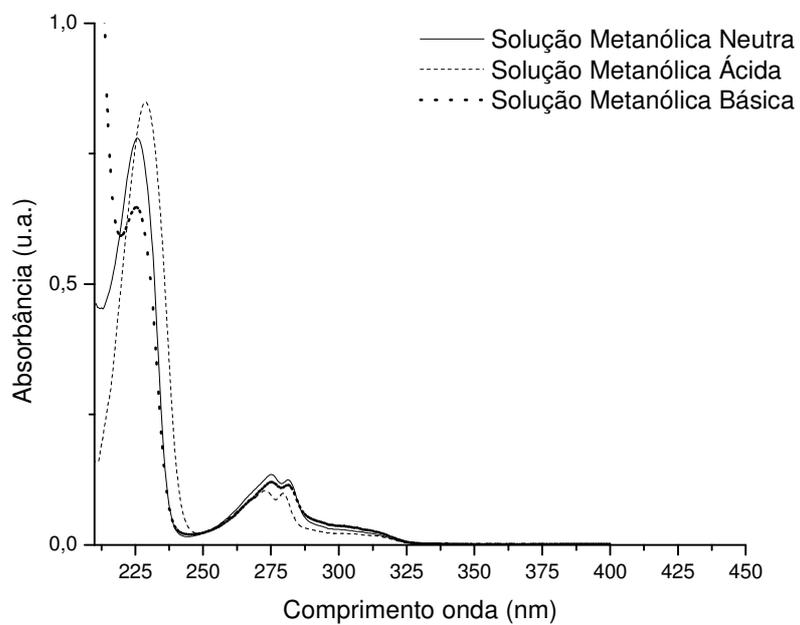
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3465, 3273, 3254 e 3191 ( $\nu$  N-H); 3073 ( $\nu$   $\text{C-H}_{\text{Ar}}$ ); 2850 ( $\nu$   $\text{C-H}_{\text{Alif}}$ ); 1686 ( $\nu$   $\text{C}=\text{O}$ ); 1643 ( $\delta$  N-H).



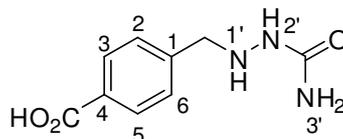
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226, 274 e 282.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226, 274 e 282.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226, 274 e 282.**



9.5.4 – Ácido 4-((2-hidrazinacarboxamida)-(metil))-benzóico – 6d



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**M.M.:** 209 g.mol<sup>-1</sup>

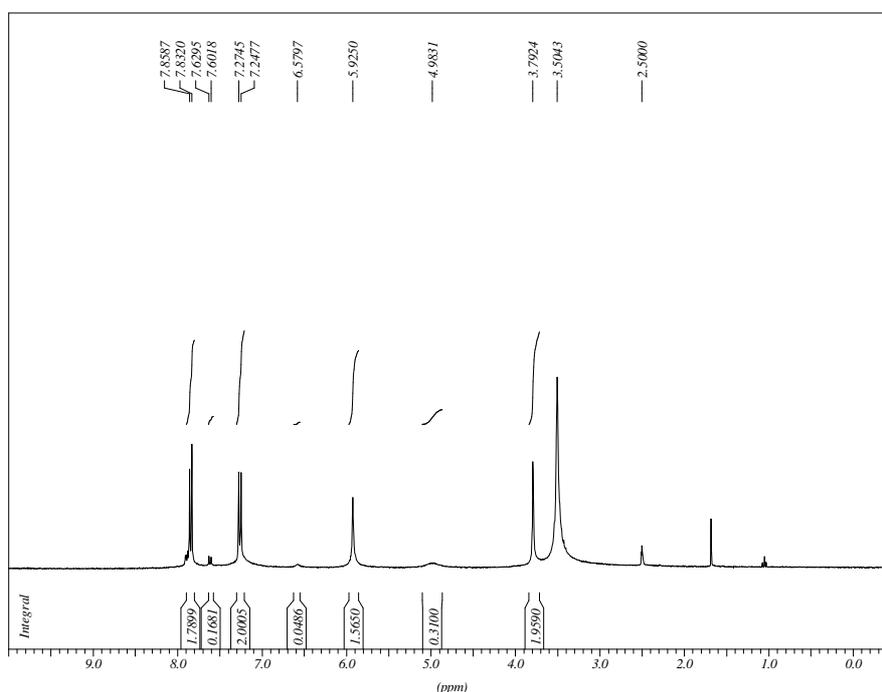
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,21 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH:MeOH (9:1); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10%.

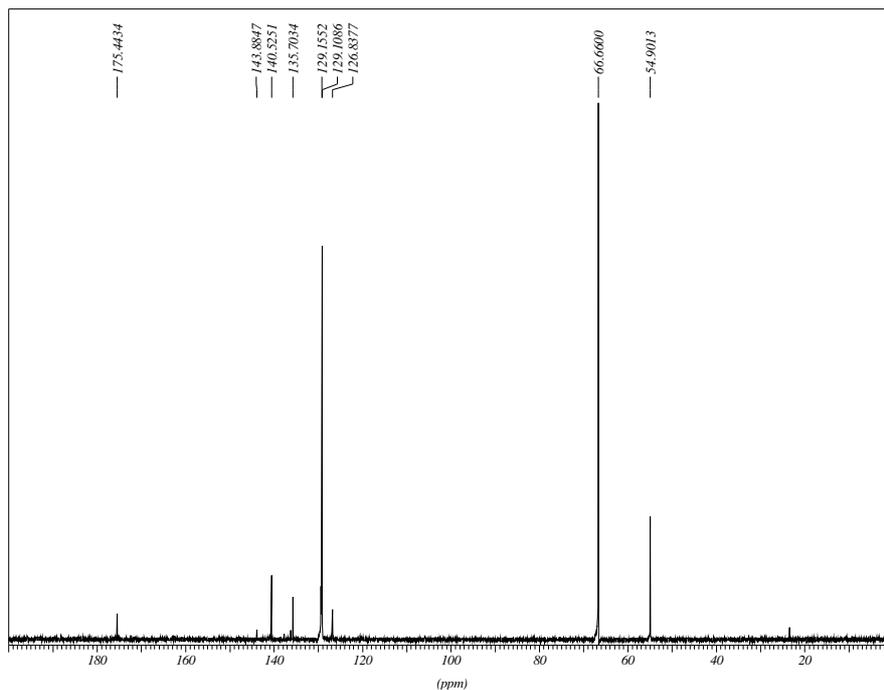
**Rendimento:** 56%.

**Faixa de Fusão:** 278,3 – 280,5°C.

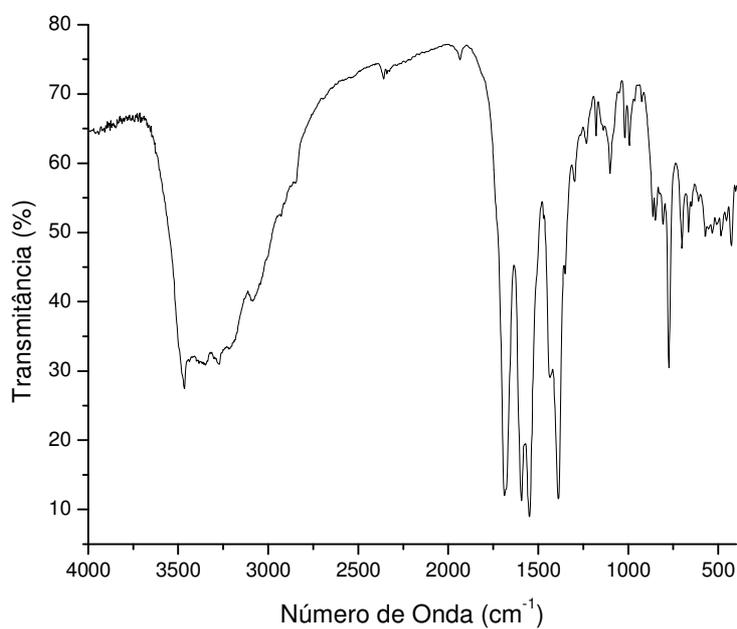
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,79 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 4,98 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 5,93 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 7,26 (2H, d, *J* = 8,04 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,85 (2H, d, *J* = 8,01 Hz, H<sub>Ar</sub>).



**RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O-Dioxano) δ (ppm):** 54,9 (CH<sub>2</sub>); 129,1 (<sup>3</sup>C e <sup>6</sup>C); 129,2 (<sup>2</sup>C e <sup>6</sup>C); 135,7 (<sup>1</sup>C); 140,5 (<sup>4</sup>C); 175,4 (C=O).



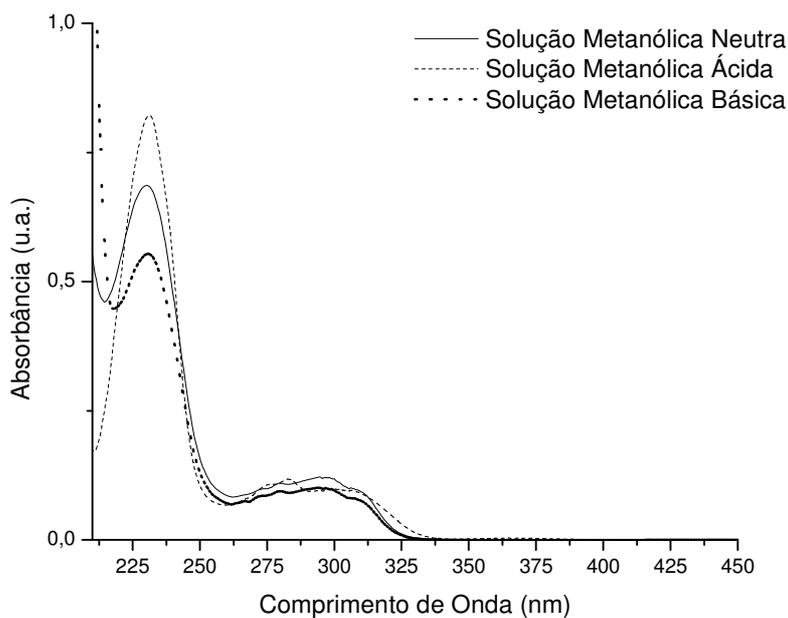
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3466 ( $\nu$  O-H); 3349 e 3273 ( $\nu$  N-H); 3086 ( $\nu$  C-H<sub>Ar</sub>); 1687 ( $\nu$  C=O).



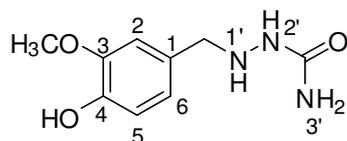
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 230 e 295.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 230 e 295.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 230 e 295.



#### 9.5.5 – 2-(3-metoxi-4-hidroxibenzil)hidrazinacarboxamida – 6e



**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**M.M.:** 211 g.mol<sup>-1</sup>

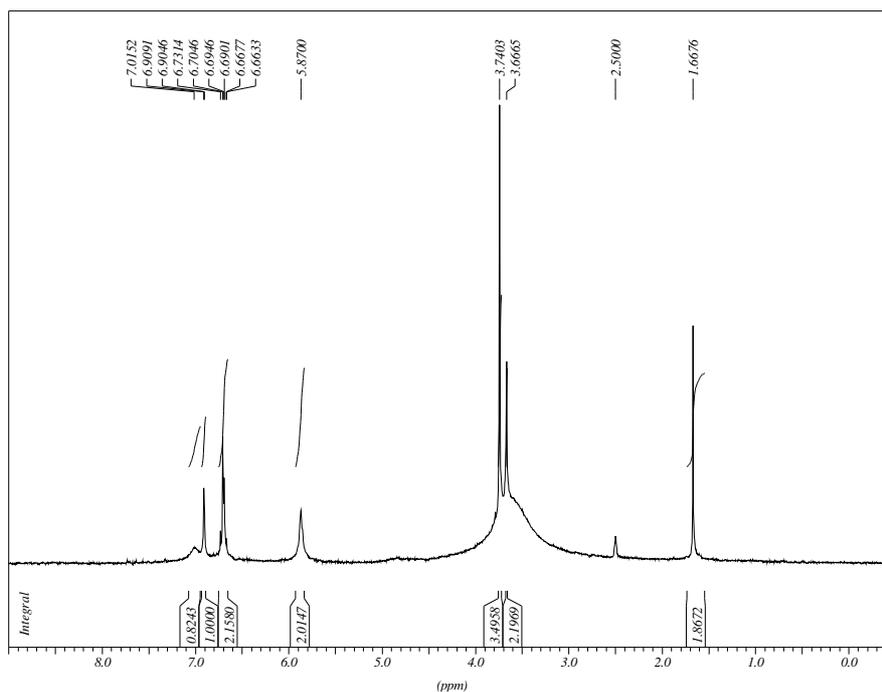
**Características físicas:** sólido bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,45 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH:MeOH (9:1); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10% e lâmpada de UV.

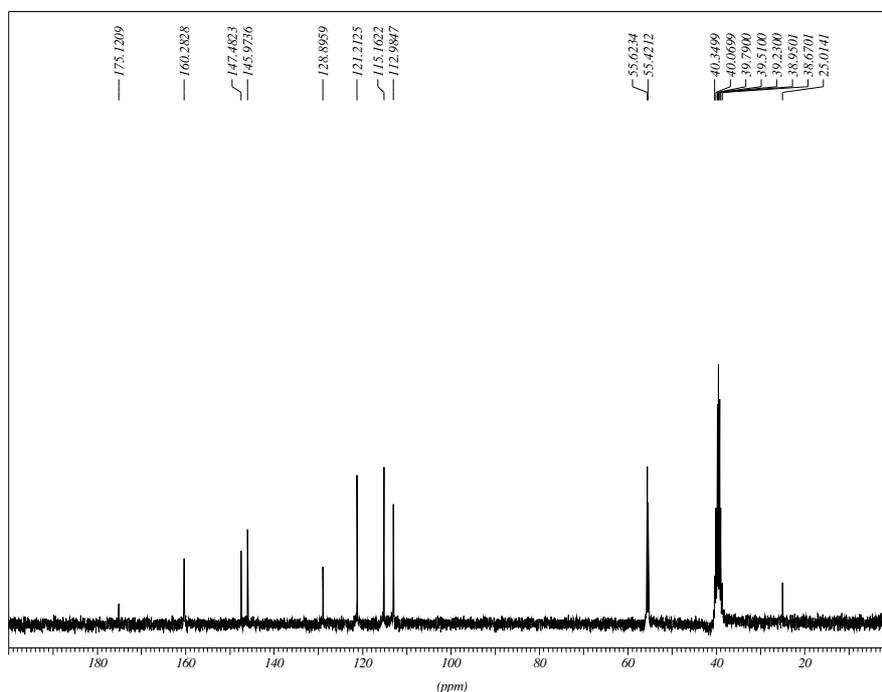
**Rendimento:** 77%.

**Faixa de Fusão:** 192,2 – 194,8°C.

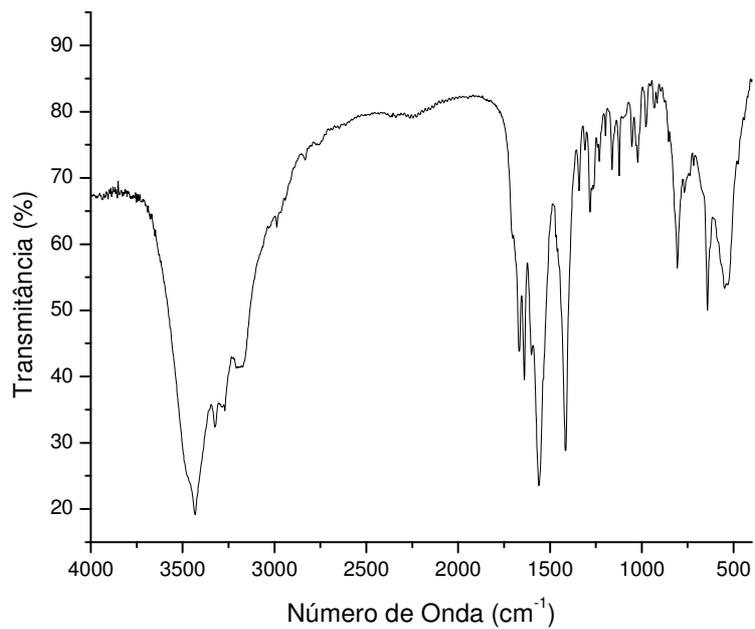
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 3,67 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3,74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,87 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,66 – 66,73 (2H, m, H<sub>Ar</sub>); 6,91 (H, d, J = 1,35 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,02 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 55,4 (CH<sub>2</sub>); 55,6 (OCH<sub>3</sub>); 113,0 (<sup>2</sup>C); 115,2 (<sup>5</sup>C); 121,2 (<sup>6</sup>C); 128,9 (<sup>1</sup>C); 146,0 (<sup>4</sup>C); 147,5 (<sup>3</sup>C); 160,3 (C=O).



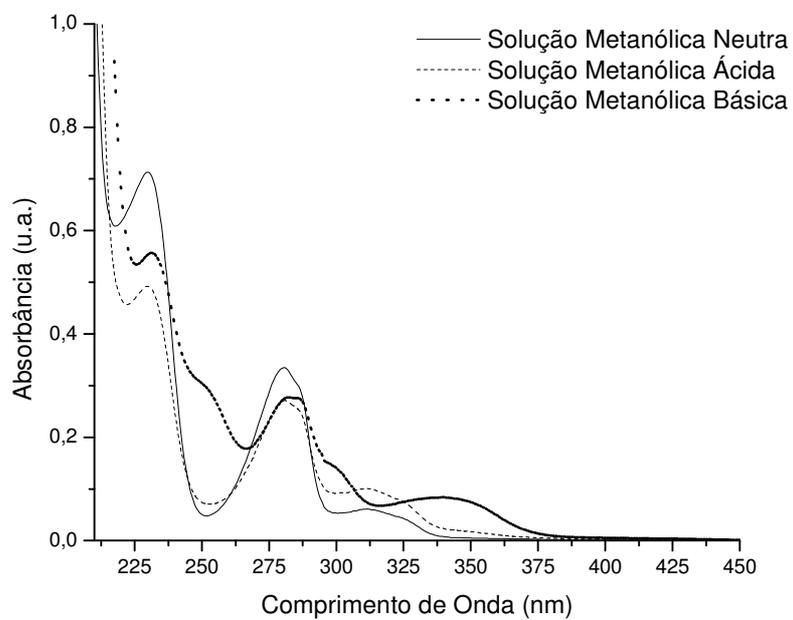
**I.V. (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):** 3432 (ν O-H); 3324 e 3207 (ν N-H); 1667 (ν C=O); 1639 (δ N-H).



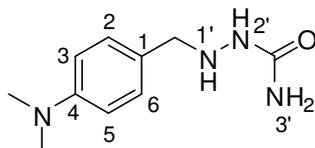
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 230, 281 e 312.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 230, 281 e 312.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 230, 281, 312 e 340.**



9.5.6 – 2-(4-dimetilaminobenzil)hidrazinacarboxamida – 6f



**F. M.:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O

**M.M.:** 208 g.mol<sup>-1</sup>

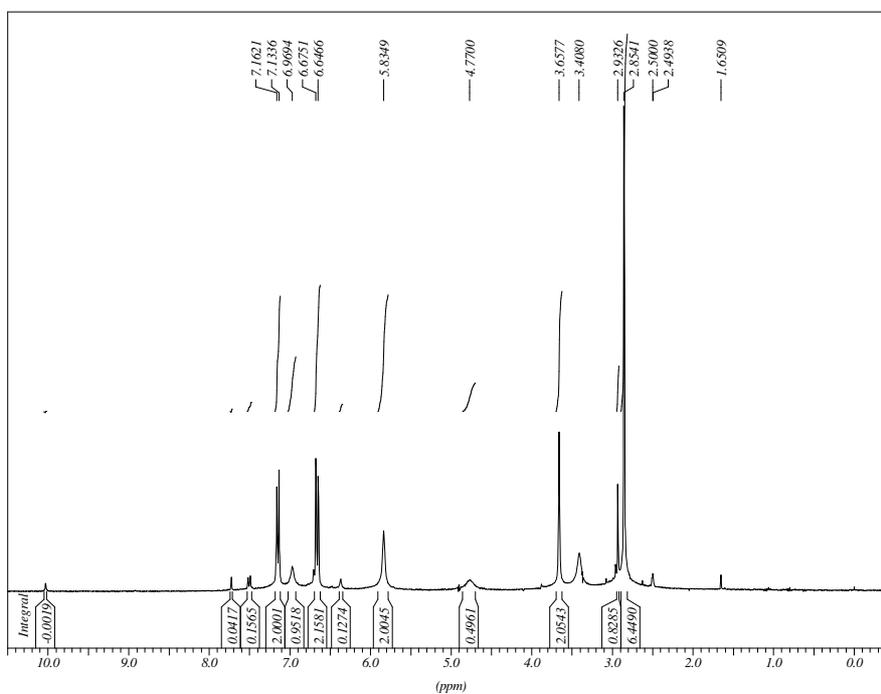
**Características físicas:** sólido amarelo.

**R<sub>f</sub>:** 0,51 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

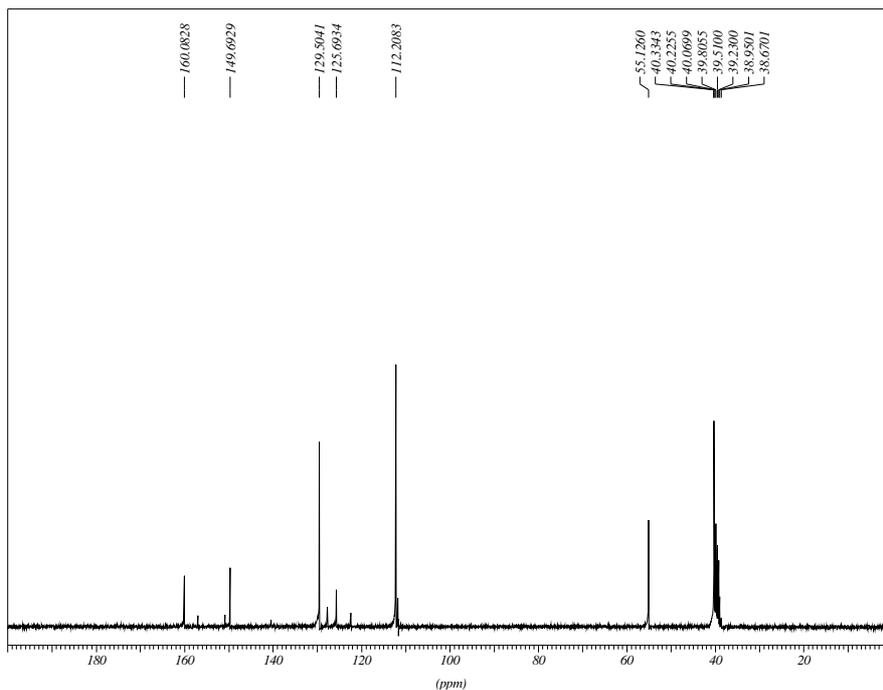
**Rendimento:** 60%.

**Faixa de Fusão:** 163,4 – 165,7 °C.

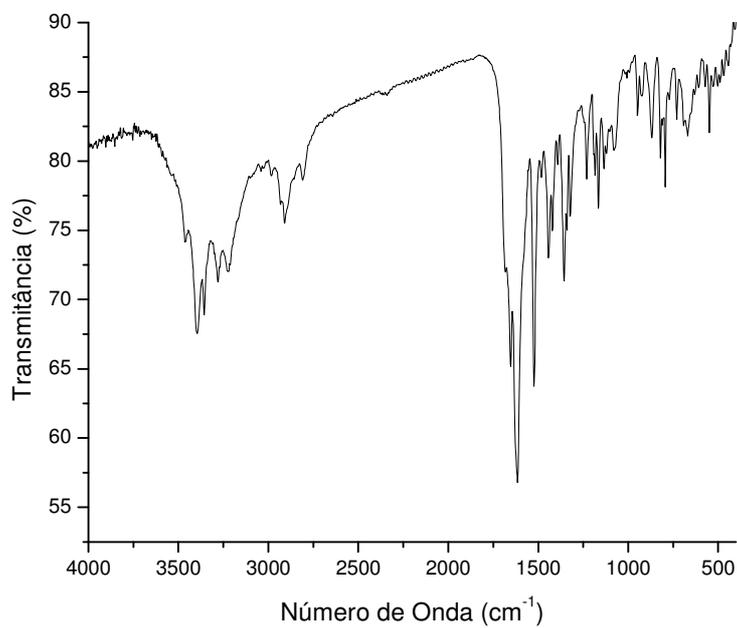
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 2,85 (6H, s, 2xCH<sub>3</sub>); 3,66 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 4,77 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 5,83 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,66 (2H, d, *J* = 8,55 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6,97 (1H, sl, <sup>2</sup>H); 7,15 (2H, d, *J* = 8,55 Hz, H<sub>Ar</sub>).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 40,2 (2xCH<sub>3</sub>); 55,1 (CH<sub>2</sub>); 112,2 (<sup>3</sup>C e <sup>5</sup>C); 129,5 (<sup>2</sup>C e <sup>6</sup>C); 149,7 (<sup>4</sup>C); 160,1 (C=O).



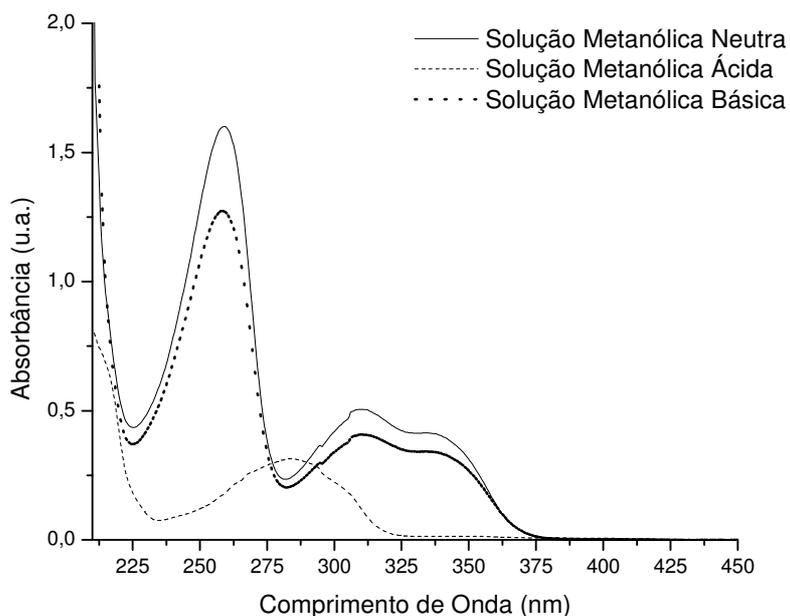
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3394, 3356, 3279 e 3221 ( $\nu$  N-H); 2909 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1653 ( $\nu$  C=O); 1615 ( $\delta$  N-H).



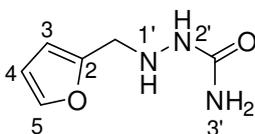
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 260, 310 e 334.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 284.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 260, 310 e 334.



#### 9.5.7 – 2-(2-metilfuranil)hidrazinacarboxamida – 6g



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 155 g.mol<sup>-1</sup>

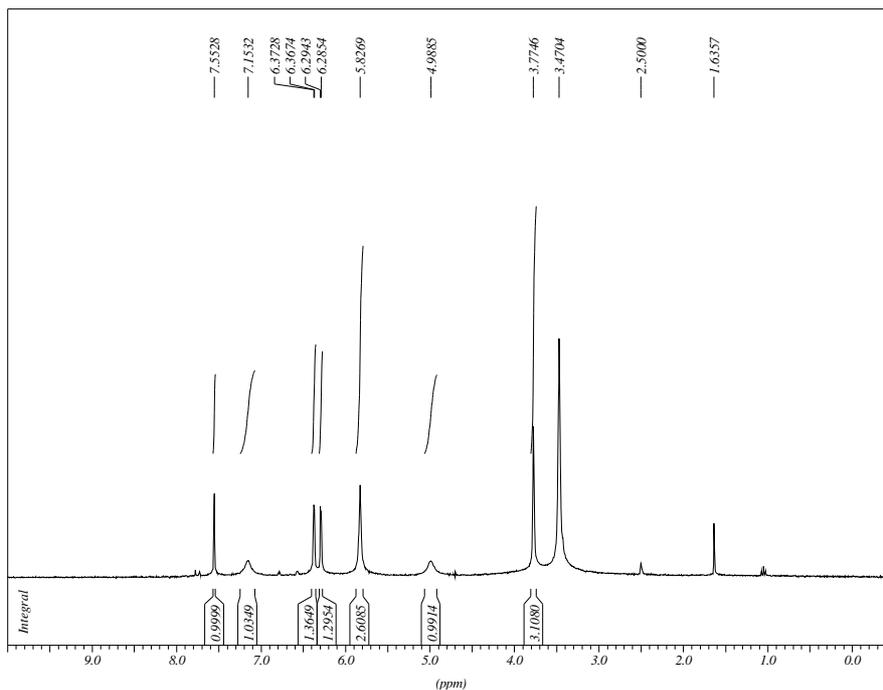
**Características físicas:** sólido bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,54 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: solução etanólica de PMA 5 – 10%.

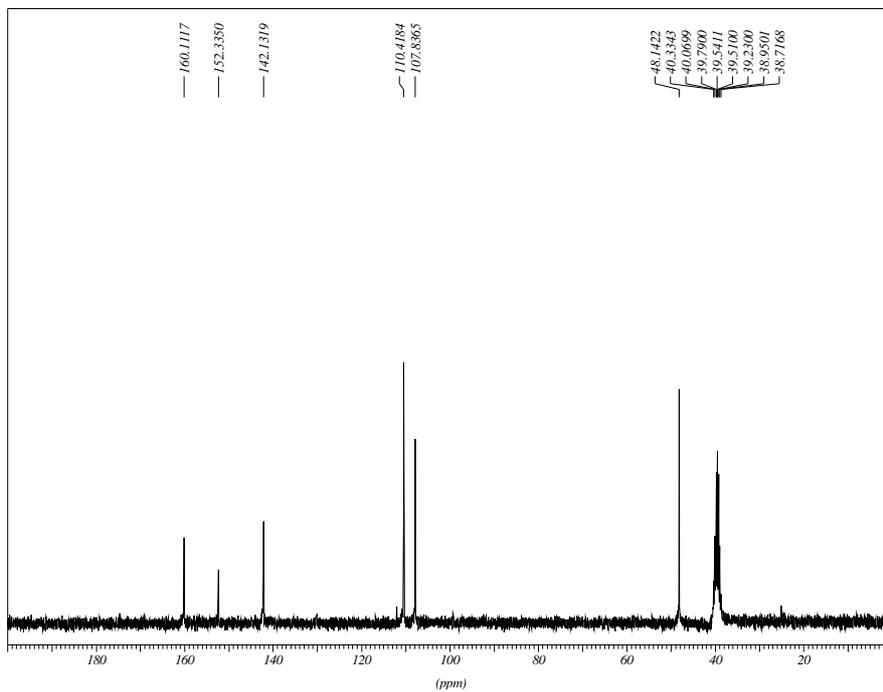
**Rendimento:** 58%.

**Faixa de Fusão:** 121,4 – 121,7°C.

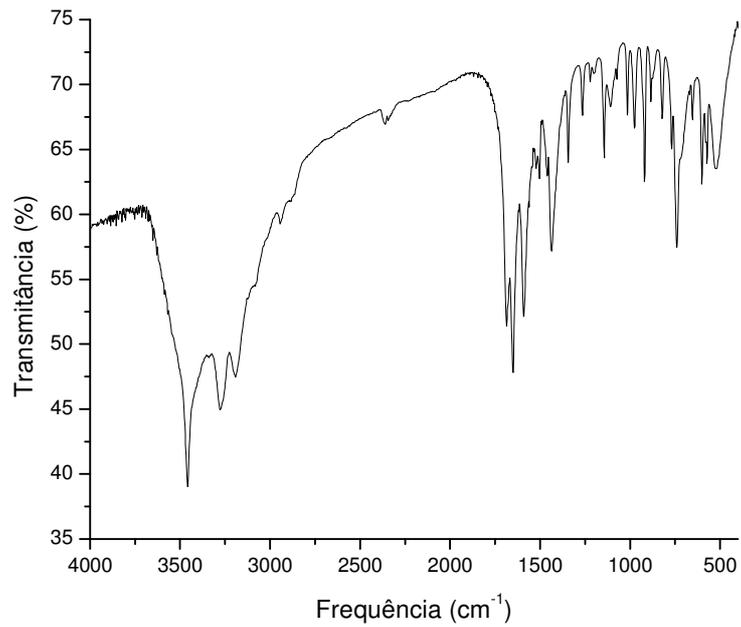
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,77 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 4,99 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 5,83 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,29 (1H, d, *J* = 2,67 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6,37 (1H, d, *J* = 1,62 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,15 (1H, sl, <sup>2</sup>H); 7,55 (1H, s, H<sub>Ar</sub>).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 48,1 ( $\text{CH}_2$ ); 107,8 ( $^3\text{C}$ ); 110,4 ( $^4\text{C}$ ); 142,1 ( $^5\text{C}$ ); 152,3 ( $^2\text{C}$ ); 160,1 (C=O).



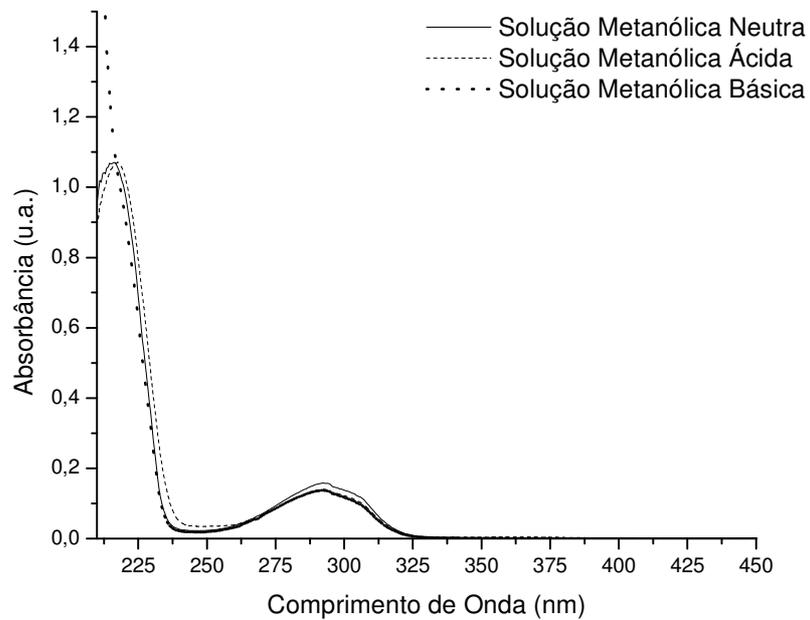
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3457, 3277 e 3192 ( $\nu$  N-H); 1686 ( $\nu$  C=O); 1649 ( $\delta$  N-H).



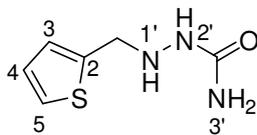
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 217 e 292.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 217 e 292.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 292.**



9.5.8 – 2-(2-metiltenil)hidrazinacarbotoamida – 6h



**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS

**M.M.:** 171,1 g.mol<sup>-1</sup>

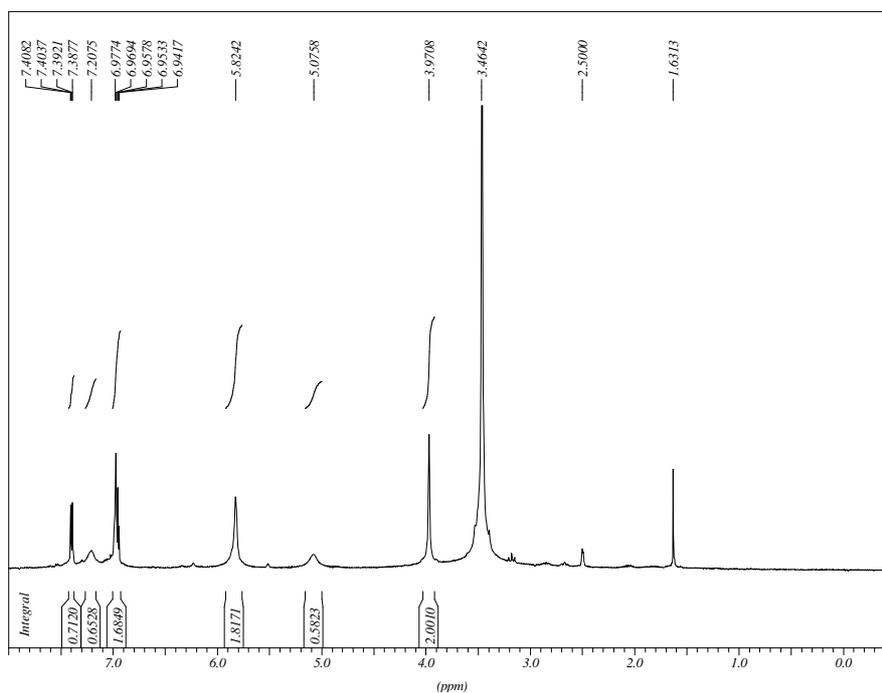
**Características físicas:** sólido bege claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,47 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

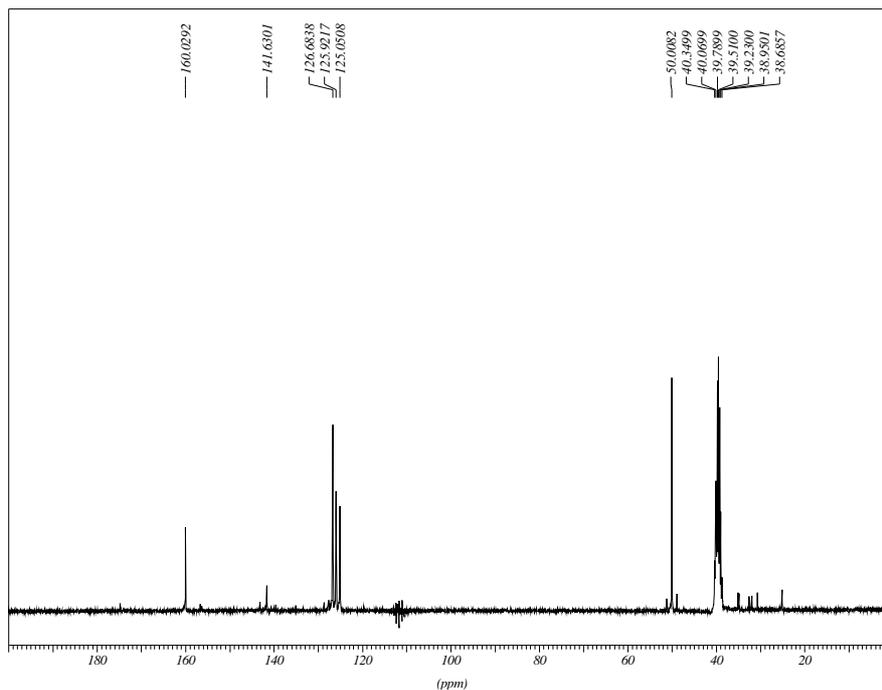
**Rendimento:** 54%.

**Faixa de Fusão:** 127,6 – 128,9°C.

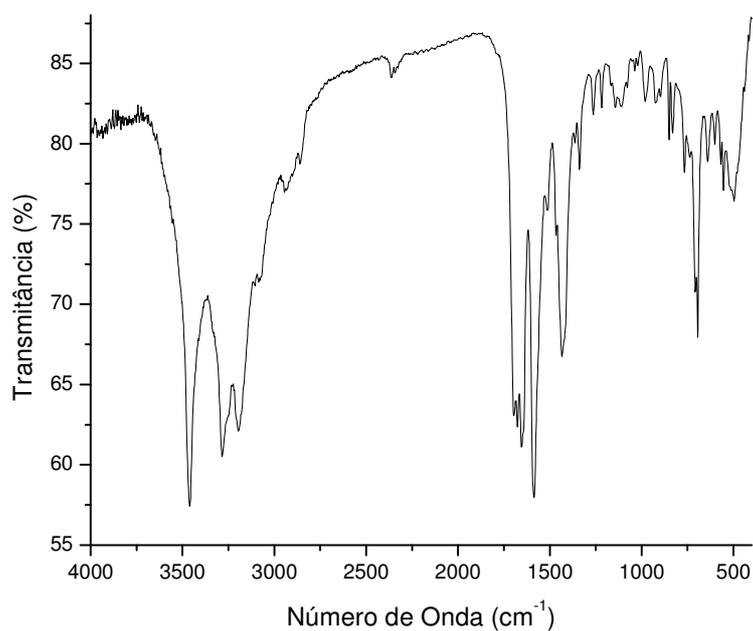
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,97 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 5,08 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 5,82 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,94 – 6,98 (2H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,21 (1H, sl, <sup>2</sup>H); 7,39 – 7,41 (1H, m, H<sub>Ar</sub>).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 50,0 (CH<sub>2</sub>); 125,1 (<sup>3</sup>C); 125,9 (<sup>4</sup>C); 126,7 (<sup>5</sup>C); 141,6 (<sup>2</sup>C); 160,0 (C=O).



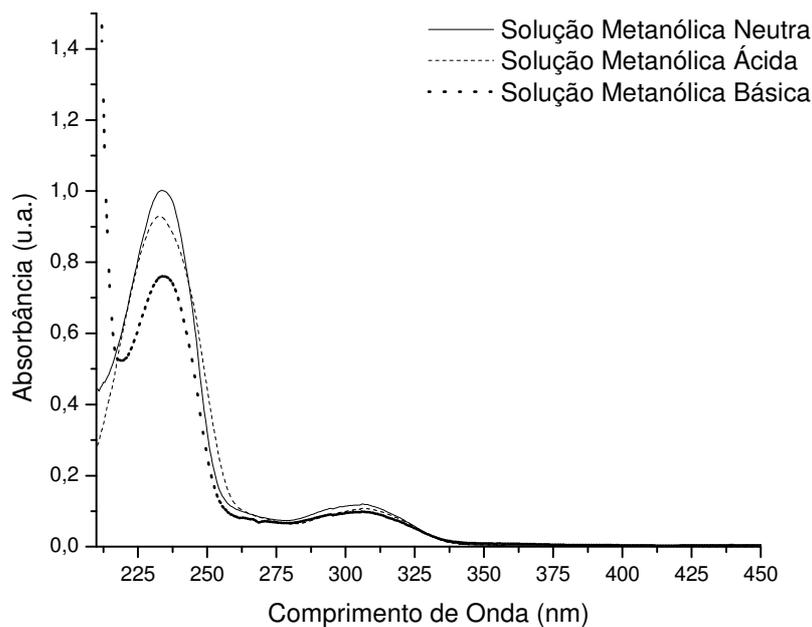
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3460, 3283 e 3196 ( $\nu$  N-H); 3085 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 2859 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1686 ( $\nu$  C=O); 1653 ( $\delta$  N-H).



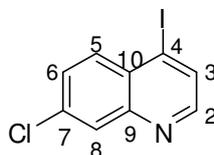
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 234 e 306.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 234 e 306.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 234 e 306.



#### 9.6 – SÍNTESE DA 7-CLORO-4-IODOQUINOLINA – 8



Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1 g (5,05 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** e 2,3 g (15,33 mmol) de iodeto de sódio em 13 mL de acetonitrila. Posteriormente, sob agitação, foram adicionados 1,2 mL (12,75 mmol) de anidrido acético e em seguida a mistura reacional foi aquecida a 80°C por 3 horas no reator de microondas. Após este período, o meio reacional foi resfriado e houve a formação de um precipitado laranja. Em seguida, sob agitação manual, foram adicionados 6 mL de solução aquosa 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 6 mL de solução aquosa 5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e mais 6 mL de solução aquosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e o precipitado adquiriu uma coloração branca. O sólido foi filtrado a vácuo, lavado com H<sub>2</sub>O destilada e deixado no dessecador para secar<sup>84</sup>.

**F. M.:** C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClIN

**M.M.:** 289,5 g.mol<sup>-1</sup>

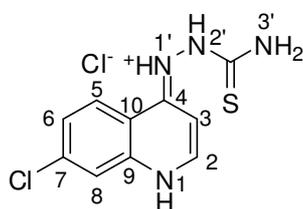
**Características físicas:** sólido branco.

**Rendimento:** 83%.

**Faixa de Fusão:** Literatura<sup>85</sup>: 120 – 122°C. **Experimental:** 113,6 – 114,9°C.

## 9.7 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DA 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)TIOSEMICARBAZIDAS – 9A-I

### 9.7.1 – Cloridrato de 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarbotoamida – 9a-HCl



Em um erlenmeyer foram adicionados 0,5 g (2,53 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** em 2 mL de AcOH. A reação foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,23 g (2,52 mmol) de tiossemicarbazida **1** e a reação foi mantida sob estas condições por 10 minutos. Em seguida desligou-se o aquecimento e a reação foi deixada em repouso durante 16 horas quando houve a formação de um precipitado amarelo, o qual foi então lavado com 5mL de uma solução de Et<sub>2</sub>O e AcOH (8,3:1,7). O sólido obtido foi deixado na estufa a 50°C por 18 horas. Após seco foram obtidos 0,657 g (2,27 mmol) de um sólido amarelo.

**F. M.:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S

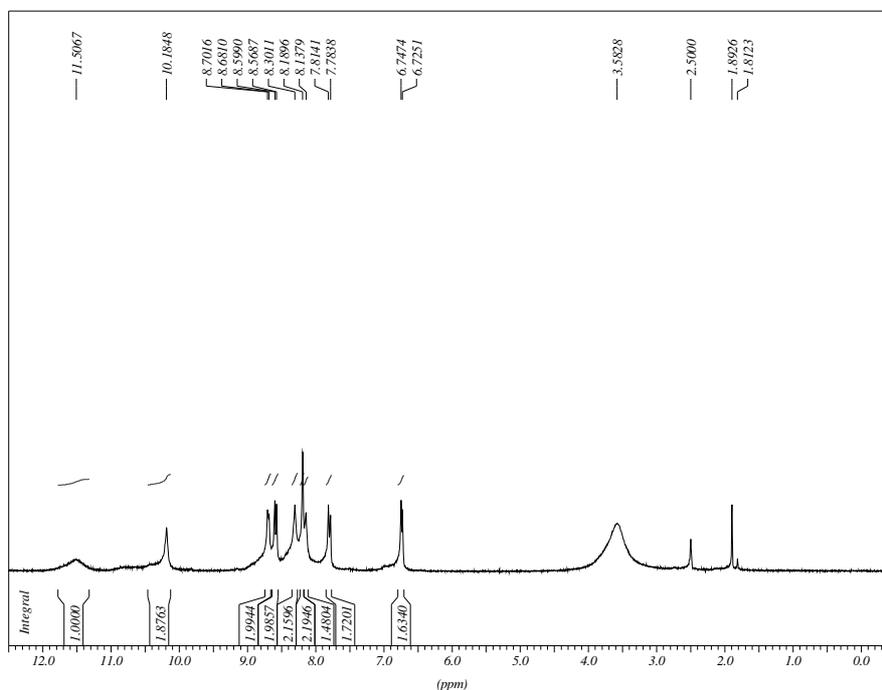
**M.M.:** 289,1 g.mol<sup>-1</sup>

**Características físicas:** sólido amarelo.

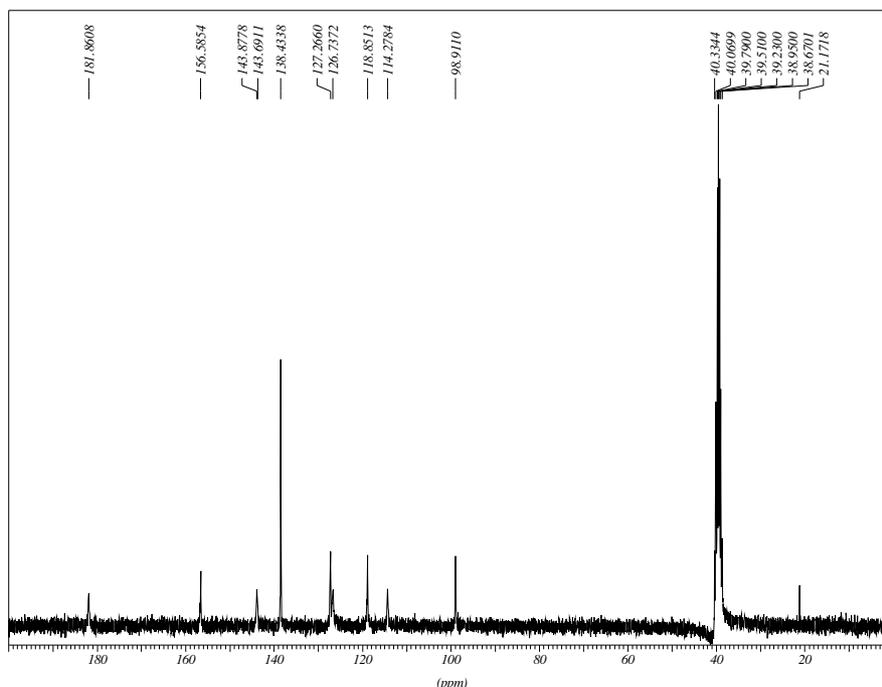
**Rendimento:** 90%.

**Faixa de Fusão:** **Experimental:** 248,2 – 249,8°C.

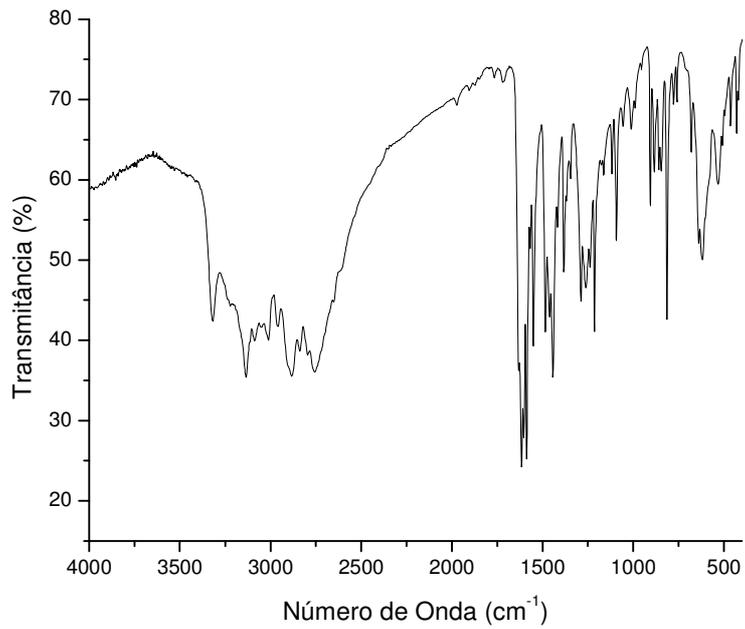
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 6,74 (1H, d,  $J = 6,69$  Hz,  $^3\text{H}_Q$ ); 7,80 (1H, d,  $J = 9,09$  Hz,  $^6\text{H}_Q$ ); 8,14 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 8,19 (1H, s,  $^8\text{H}_Q$ ); 8,30 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 8,58 (1H, d,  $J = 9,09$  Hz,  $^5\text{H}_Q$ ); 8,69 (1H, d,  $J = 6,18$  Hz,  $^2\text{H}_Q$ ); 10,18 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ); 11,51 (1H, sl,  $^1\text{H}$ ).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 98,9 ( $^3\text{C}$ ); 114,3 ( $^{10}\text{C}$ ); 118,9 ( $^5\text{C}$ ); 126,7 ( $^6\text{C}$ ); 127,3 ( $^8\text{C}$ ); 138,4 ( $^7\text{C}$ ); 138,5 ( $^9\text{C}$ ); 143,7 ( $^4\text{C}$ ); 156,6 ( $^2\text{C}$ ); 181,9 (C=S).



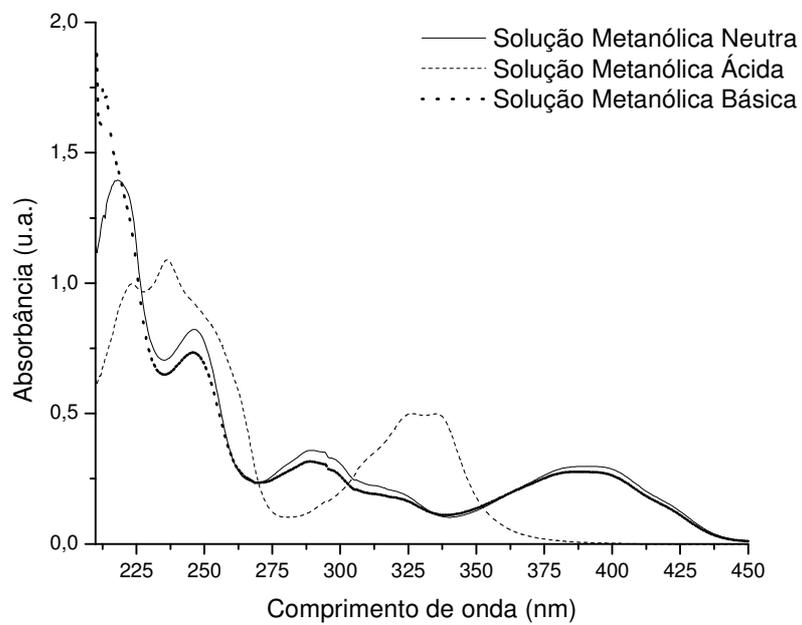
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3318 e 3135 ( $\nu$  N-H); 3088 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 1092 e 813 ( $\nu$  C=S).



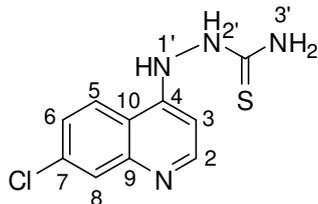
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 218, 246, 290 e 389.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 223, 237, 326 e 335.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 246, 290 e 388.**



9.7.2 – 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarbotoioamida – 9a



Em um tubo de ensaio solubilizou-se 0,1 g (0,346 mmol) do cloridrato correspondente **9a·HCl** em 1 mL de MeOH a quente. Posteriormente adicionou-se 18,2  $\mu$ L (0,52 mmol) de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. Esta solução foi mantida em repouso por 18 horas quando houve a formação de cristais verdes. Recolheu-se o sobrenadante; lavou-se os cristais com  $\text{Et}_2\text{O}$  e após seco obteve-se 0,07 g (0,277 mmol) do referido cristal.

**F. M.:**  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$

**M.M.:** 252,6  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

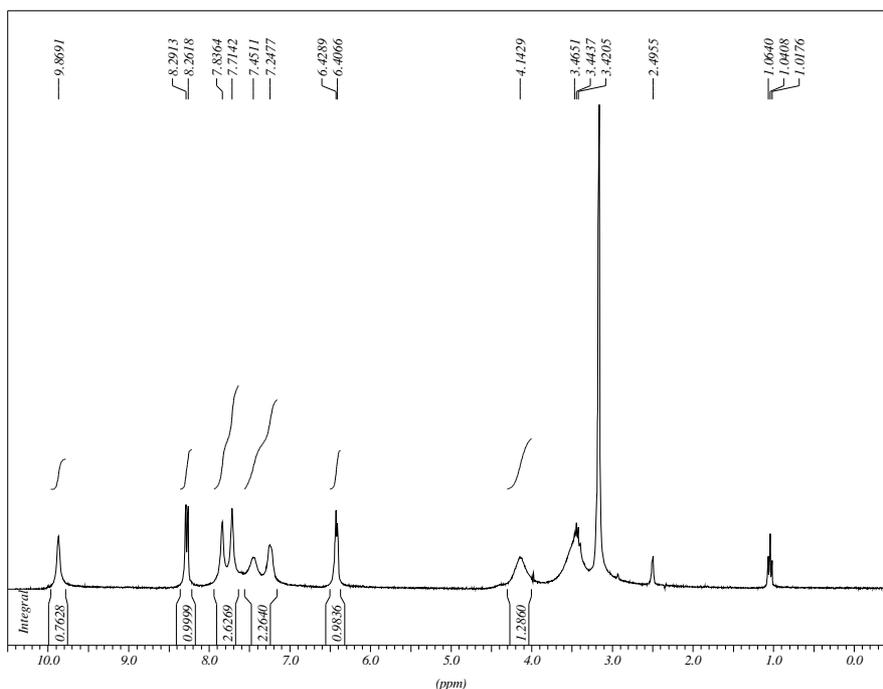
**Características físicas:** cristal verde.

**Rendimento:** 80%.

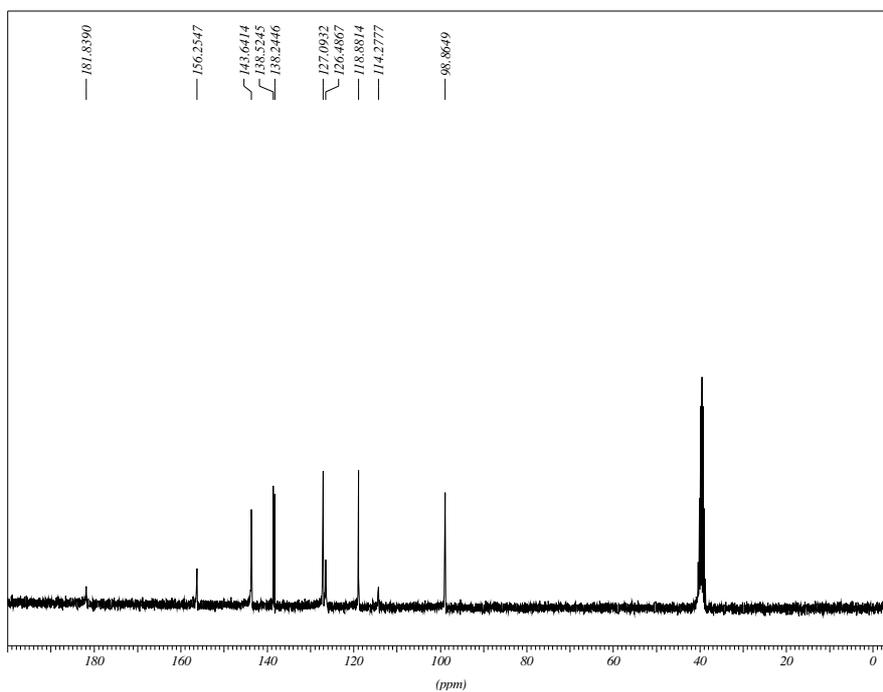
**R<sub>f</sub>:** 0,43 –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_4\text{OH/MeOH}$  (9,2:0,8); Revelador: lâmpada de UV.

**Faixa de Fusão: Experimental:** 205,8 – 207,5°C.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 4,14 (1H, sl,  $^1\text{H}$ ); 6,42 (1H, d,  $J = 6,69$  Hz,  $^3\text{H}_Q$ ); 7,25 (1H, sl,  $^6\text{H}_Q$ ); 7,45 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 7,71 (1H, s,  $^8\text{H}_Q$ ); 7,84 (2H, s,  $^3\text{H}$  e  $^5\text{H}_Q$ ); 8,28 (1H, d,  $J = 8,85$  Hz,  $^2\text{H}_Q$ ); 9,87 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ).



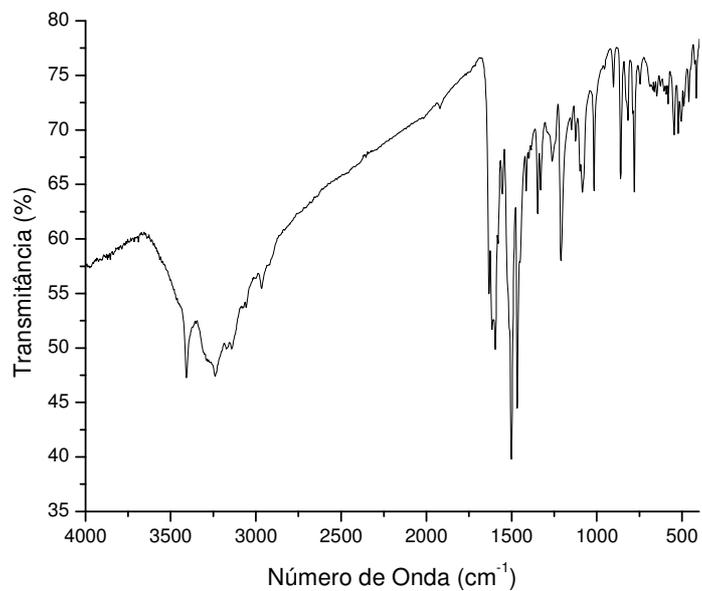
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 98,9 ( $^3\text{C}$ ); 114,3 ( $^{10}\text{C}$ ); 118,9 ( $^5\text{C}$ ); 126,5 ( $^6\text{C}$ ); 127,1 ( $^8\text{C}$ ); 138,2 ( $^7\text{C}$ ); 138,5 ( $^9\text{C}$ ); 143,6 ( $^4\text{C}$ ); 156,3 ( $^2\text{C}$ ); 181,8 (C=S).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253,0299$  m/z;  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 255,0294$ ;  $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}]^+ = 236,0045$ .



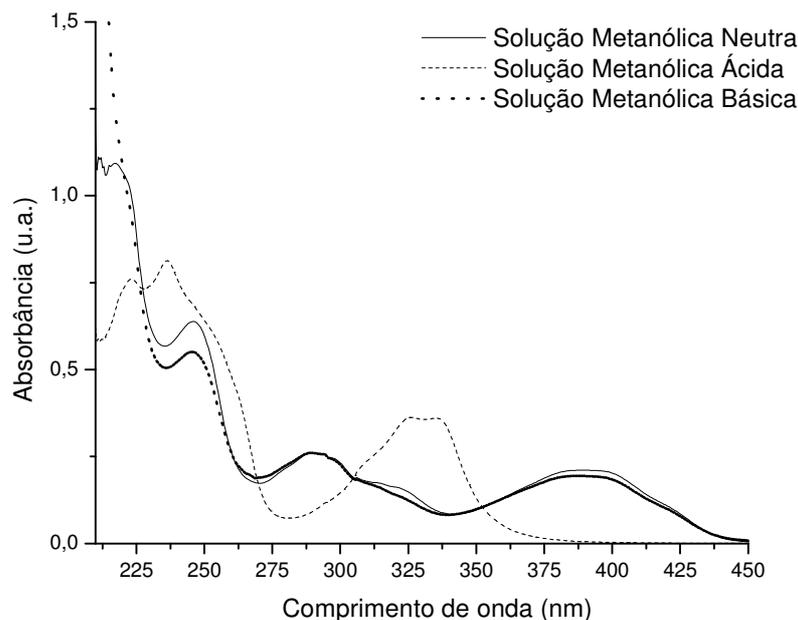
I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 3238 e 3142 ( $\nu$  N-H); 3057 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 1017 e 859 ( $\nu$  C=S).



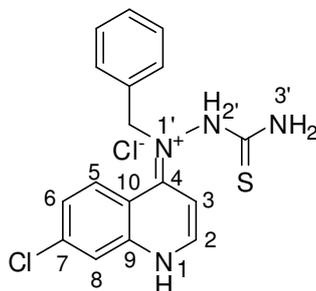
UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 218, 247, 289 e 392.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 224, 237, 327 e 335.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 246, 289 e 388.



9.7.3 – Cloridrato de 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(benzil))hidrazinacarbotioamida – 9b·HCl



Em um erlenmeyer foram adicionados 0,5 g (2,53 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** em 2 mL de AcOH. A mistura foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,457 g (2,53 mmol) de benziltiossemicarbazida **5a** e a reação foi mantida sob estas condições por 5 minutos. Em seguida desligou-se o aquecimento e a reação foi deixada em repouso durante 16 horas quando houve a formação de um precipitado amarelo, o qual foi então lavado com 5 mL de uma solução de Et<sub>2</sub>O e AcOH (8,3:1,7). O sólido obtido foi deixado na estufa a 50°C por 18 horas. Após seco foram obtidos 0,919 g (2,42 mmol) de um sólido amarelo.

**F. M.:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S

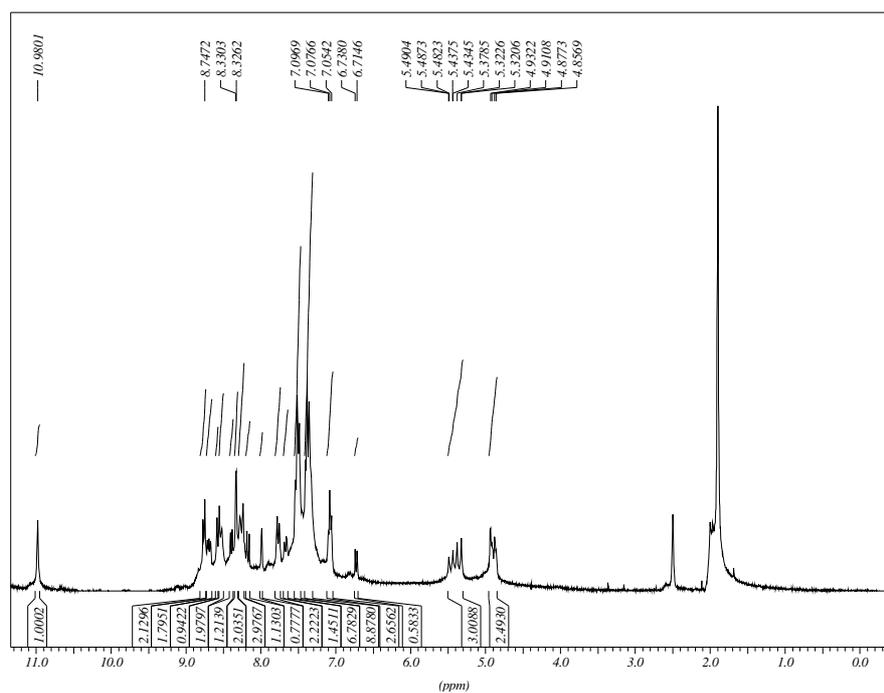
M.M.: 379,1 g.mol<sup>-1</sup>

Características físicas: sólido cristalino amarelo

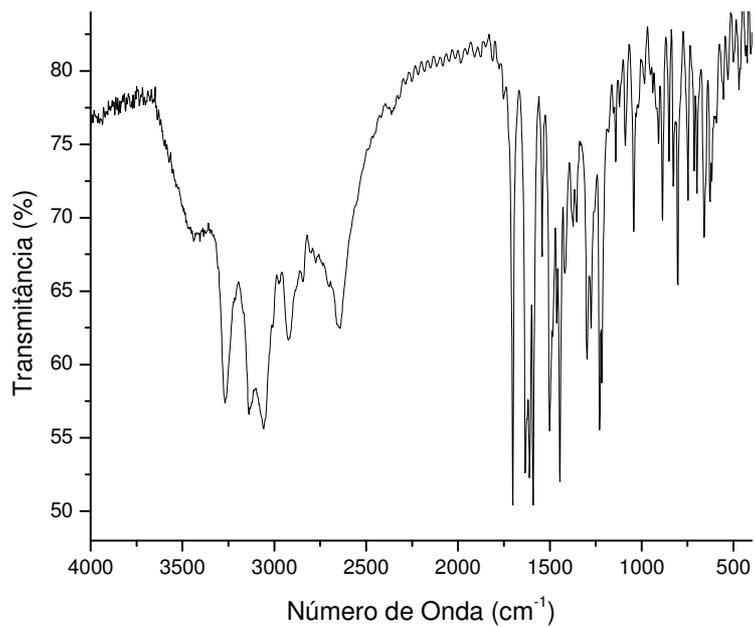
Rendimento: 96%.

Faixa de Fusão: 165,5 – 168,6°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>):



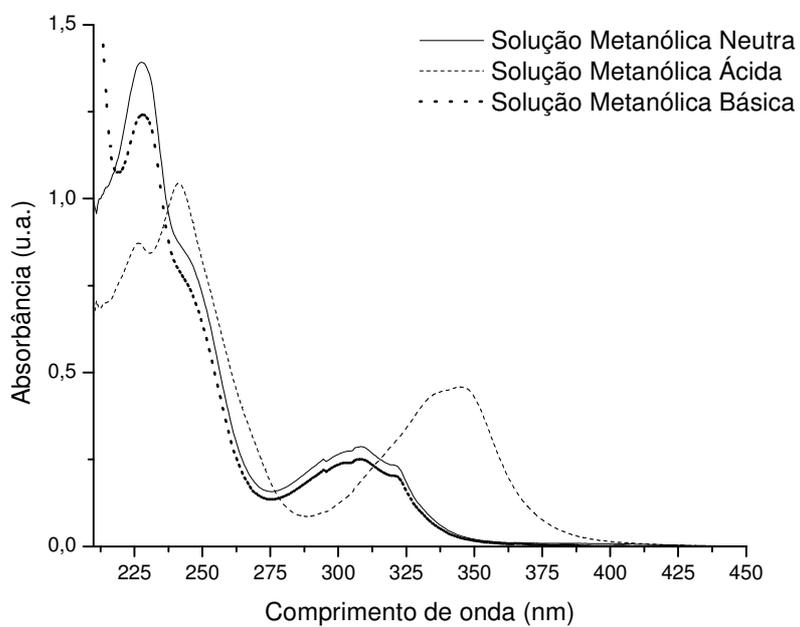
I.V. (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3267, 3238 e 3057 ( $\nu$  N-H); 2922 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1042 e 886 ( $\nu$  C=S).



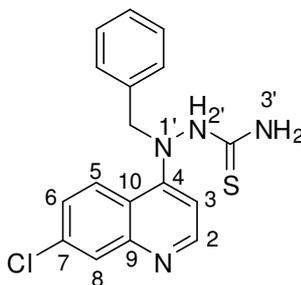
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 228 e 308.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 227, 241 e 345.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 228 e 308.**



9.7.4 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(benzil))hidrazinacarbotoamida – 9b



Em um tubo de ensaio solubilizou-se 0,1 g (0,264 mmol) do cloridrato correspondente **9b·HCl** em 1 mL de MeOH a quente. Posteriormente adicionou-se 15,3  $\mu$ L (0,4 mmol) de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. Em seguida adicionou-se 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e a mistura foi transferida para um funil de separação onde foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se 0,079 g (0,231 mmol) de um sólido amarelo.

**F. M.:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$

**M.M.:**  $342,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

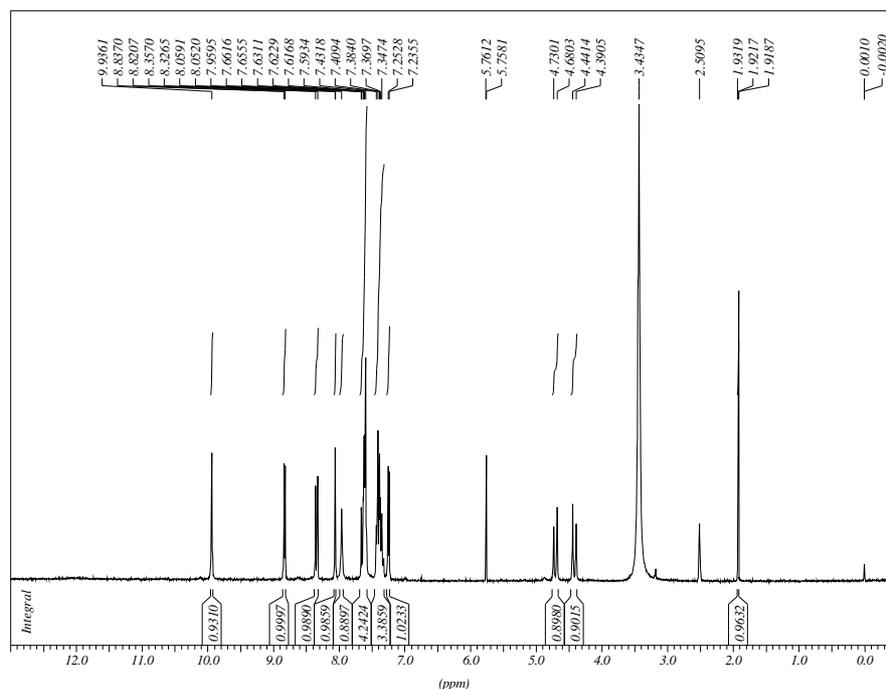
**Características físicas:** sólido amarelo

**R<sub>f</sub>:** 0,69 –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_4\text{OH:MeOH}$  (9,2:0,8); Revelador: lâmpada de UV.

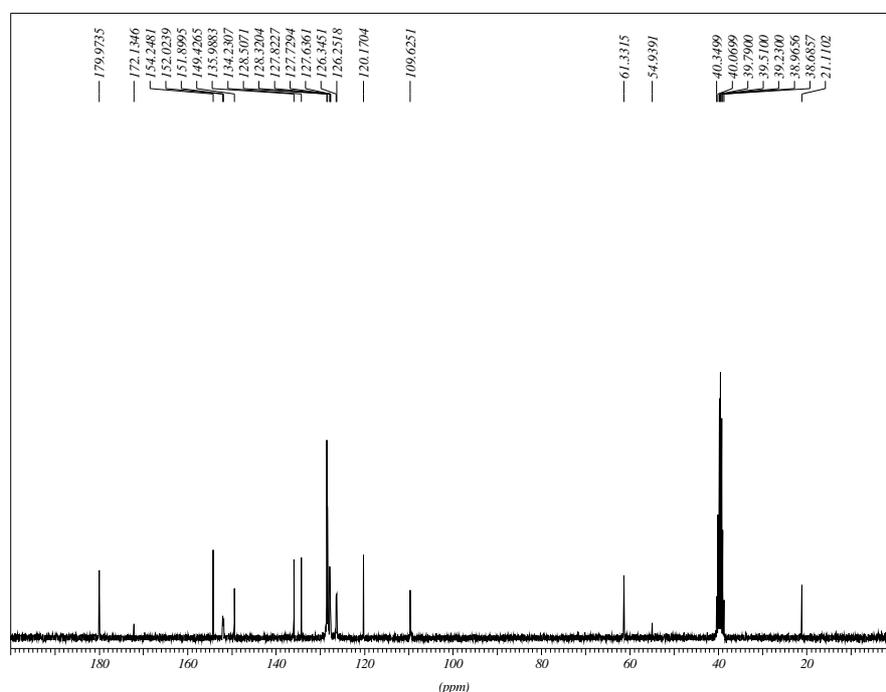
**Rendimento:** 88%.

**Faixa de Fusão:**  $149,4 - 150,9^\circ\text{C}$ .

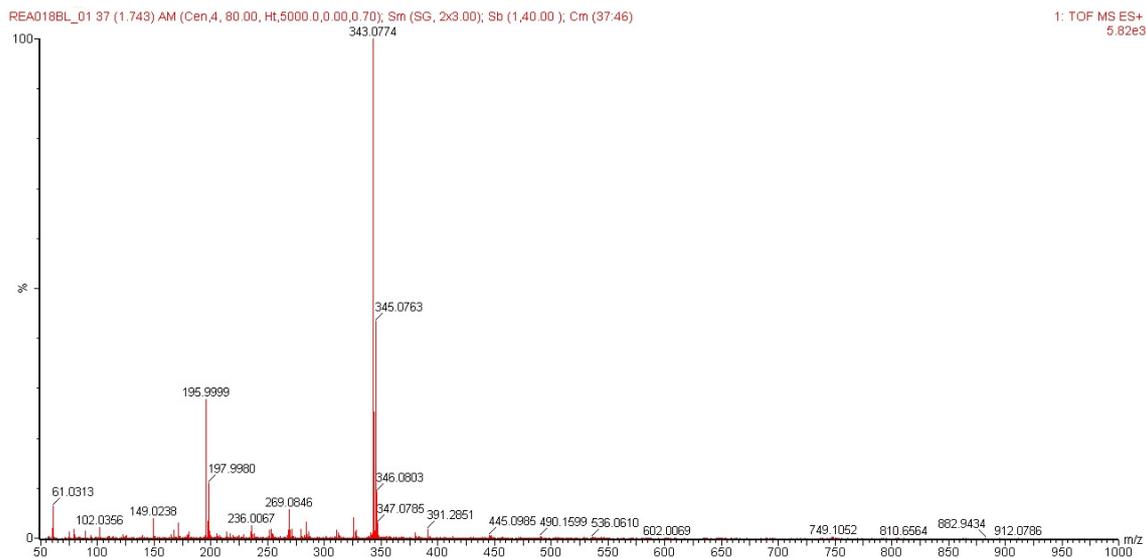
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 4,42 (1H, d,  $J = 15,27 \text{ Hz}$ ;  $\text{CH}_2$ ); 4,71 (1H, d,  $J = 14,94 \text{ Hz}$ ;  $\text{CH}_2$ ); 7,24 (1H, d,  $J = 5,19 \text{ Hz}$ ;  $^3\text{H}_\text{Q}$ ); 7,35 – 7,43 (3H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,59 – 7,66 (4H, m,  $^6\text{H}_\text{Q}$ ,  $^3\text{H}$  e  $2\text{x H}_{\text{Ar}}$ ); 7,96 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 8,05 (1H, d,  $J = 2,13 \text{ Hz}$ ;  $^8\text{H}_\text{Q}$ ); 8,34 (1H, d,  $J = 9,15 \text{ Hz}$ ,  $^5\text{H}_\text{Q}$ ); 8,82 (1H,d,  $J = 4,89 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{H}_\text{Q}$ ); 9,94 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ).



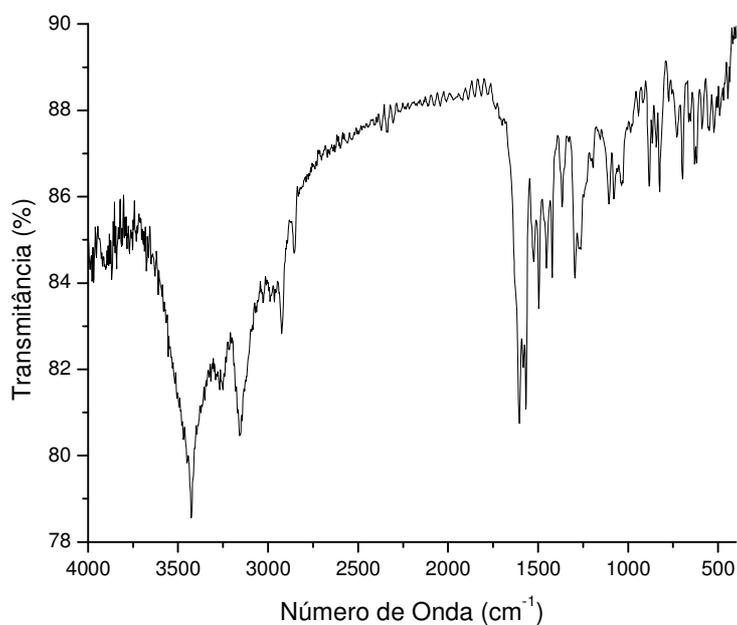
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 61,3 ( $\text{CH}_2$ ); 109,6 ( $^3\text{C}$ ); 120,2 ( $^{10}\text{C}$ ); 126,3 ( $^5\text{C}$ ); 127,6 ( $^6\text{C}$ ); 127,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,5 ( $^8\text{C}$ ); 134,2 ( $^7\text{C}$ ); 149,4 ( $^9\text{C}$ ); 151,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 152,0 ( $^4\text{C}$ ); 154,2 ( $^2\text{C}$ ); 180,0 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.0774 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 345.0763$ ;  $[\text{M}+\text{H}-17]^+ = 326.0371$ .



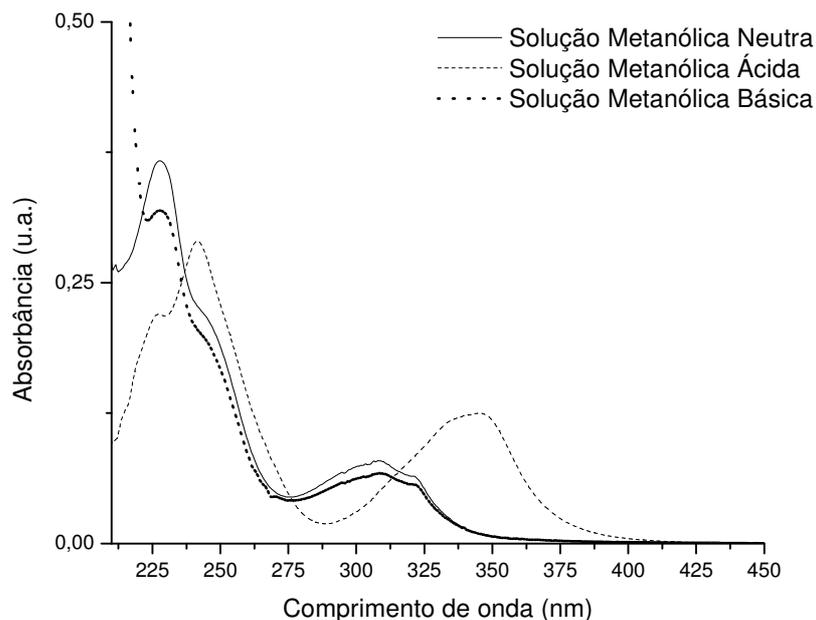
I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3426 e 3152 ( $\nu$  N-H); 2922 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1040 e 882 ( $\nu$  C=S).



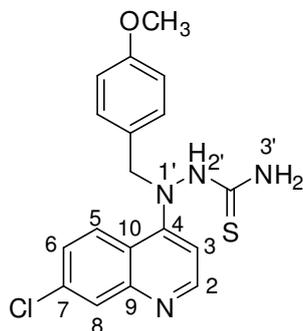
UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 228 e 308.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 228, 242 e 346.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 228 e 309.



#### 9.7.5 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(4-metoxibenzil))hidrazinacarbotioamida – 9d



Em um erlenmeyer adicionou-se 0,940 g (4,75 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** em 5 mL de AcOH. A solução foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foi adicionado 1 g (4,74 mmol) de *p*-metoxibenziltiossemicarbazida **5c** e a reação foi mantida sob estas condições por 5 minutos. Em seguida desligou-se o aquecimento e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS utilizando como fase móvel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado com NH<sub>4</sub>OH e MeOH.

**F. M.:** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS

**M.M.:** 372,6 g.mol<sup>-1</sup>

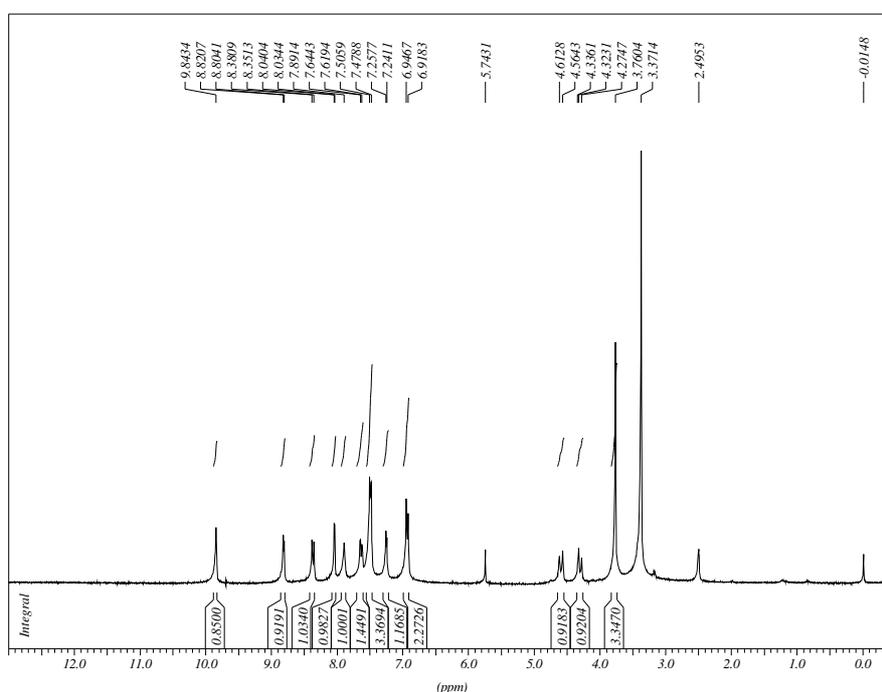
**Características físicas:** sólido amarelo

**R<sub>f</sub>:** 0,79 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador lâmpada de UV.

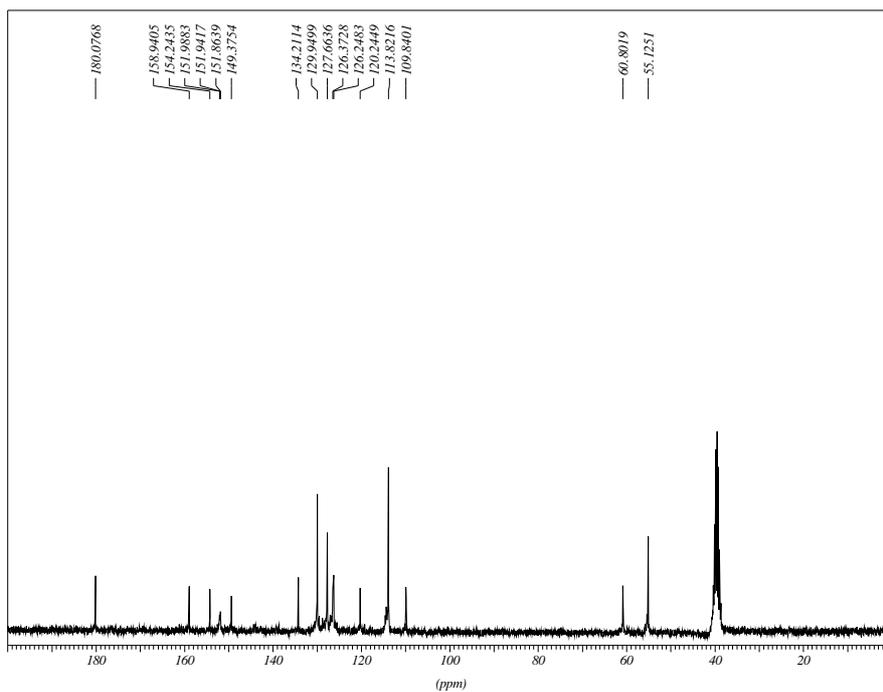
**Rendimento:** 23%.

**Faixa de Fusão:** 164,2 – 164,9°C.

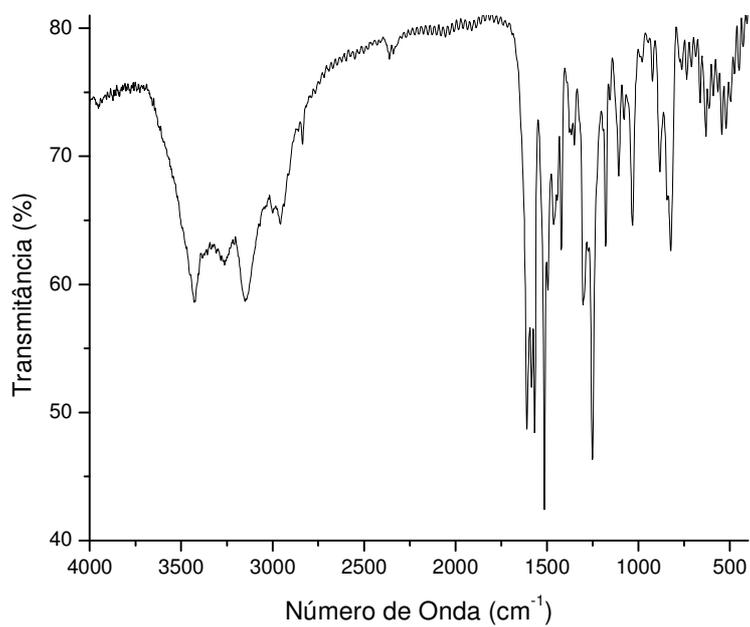
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,76 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 4,30 (1H, d, *J* = 14,52 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,59 (1H, d, *J* = 14,55 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,93 (2H, d, *J* = 8,52 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,25 (1H, d, *J* = 4,98 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Q</sub>); 7,49 (3H, d, *J* = 8,13, <sup>3</sup>H e 2x H<sub>Ar</sub>); 7,63 (1H, d, *J* = 7,47 Hz, <sup>6</sup>H<sub>Q</sub>); 7,89 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,04 (1H, d, *J* = 1,80 Hz, <sup>8</sup>H<sub>Q</sub>); 8,37 (1H, d, *J* = 8,88 Hz, <sup>5</sup>H<sub>Q</sub>); 8,81 (1H, d, *J* = 4,98 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Q</sub>); 9,84 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 55,1 (CH<sub>3</sub>); 60,8 (CH<sub>2</sub>); 109,8 (<sup>3</sup>C); 113,8 (C<sub>Ar</sub>); 120,2 (<sup>10</sup>C); 126,2 (<sup>5</sup>C); 126,4 (<sup>6</sup>C); 127,7 (C<sub>Ar</sub>); 129,9 (<sup>8</sup>C); 134,2 (<sup>7</sup>C); 149,4 (<sup>9</sup>C); 151,9 (C<sub>Ar</sub>); 152,0 (<sup>4</sup>C); 154,2 (<sup>2</sup>C); 158,9 (C<sub>Ar</sub>); 180,1 (C=S).



**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3428, 3266 e 3150 ( $\nu$  N-H); 2957 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1032 e 881 ( $\nu$  C=S).



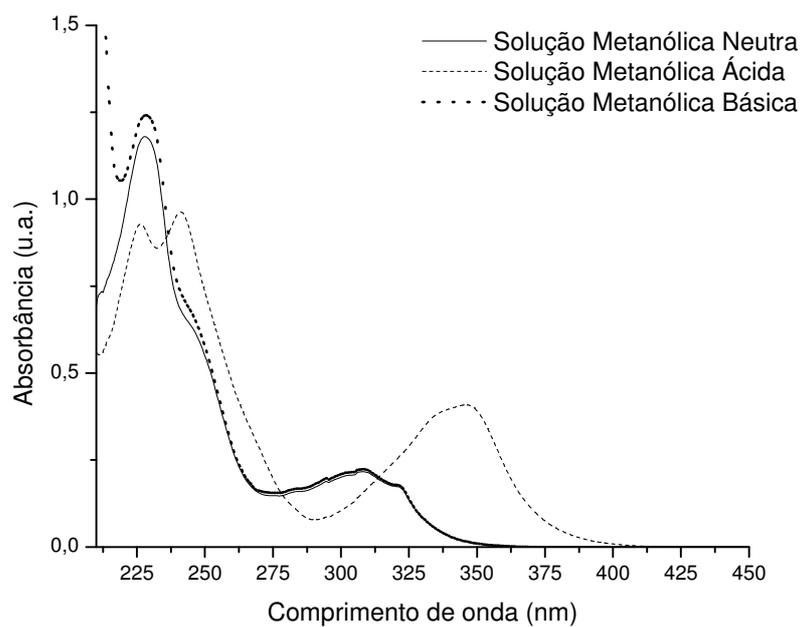
**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.0870$  m/z;  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 375.0878$ ;  $[\text{M}+\text{H}-59]^+ = 314.1068$ .



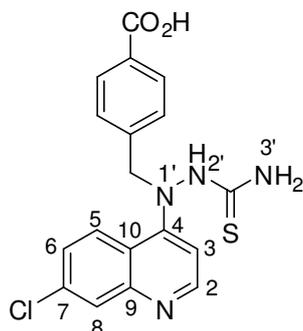
UV (MeOH),  $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ (nm): 228 e 309.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ (nm): 227, 241 e 346.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{m\acute{a}x.}}$ (nm): 229 e 309.



9.7.6 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(4-carboxibenzil))hidrazinacarbotoamida – 9e



Em um erlenmeyer foram adicionados 0,2 g (1,01 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** em 3 mL de AcOH. A solução foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,227 g (1,01 mmol) de *p*-carboxibenziltiossemicarbazida **5d** e a reação foi mantida sob estas condições por 5 minutos quando houve a formação de um precipitado amarelo. Removeu-se o AcOH e lavou-se o precipitado com 5 mL de Et<sub>2</sub>O. O sólido obtido foi deixado na estufa a 50°C por 18 horas. Após seco foram obtidos 0,262 g (0,678 mmol) de um sólido amarelo.

**F. M.:** C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 386,6 g.mol<sup>-1</sup>

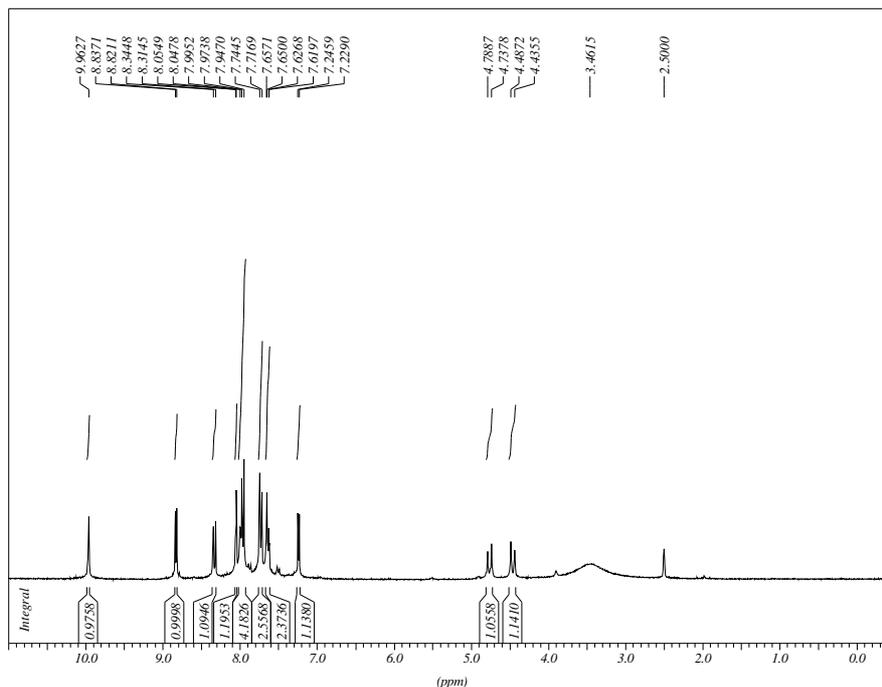
**Características físicas:** sólido amarelo

**R<sub>f</sub>:** 0,18 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,5:0,5); Revelador lâmpada de UV.

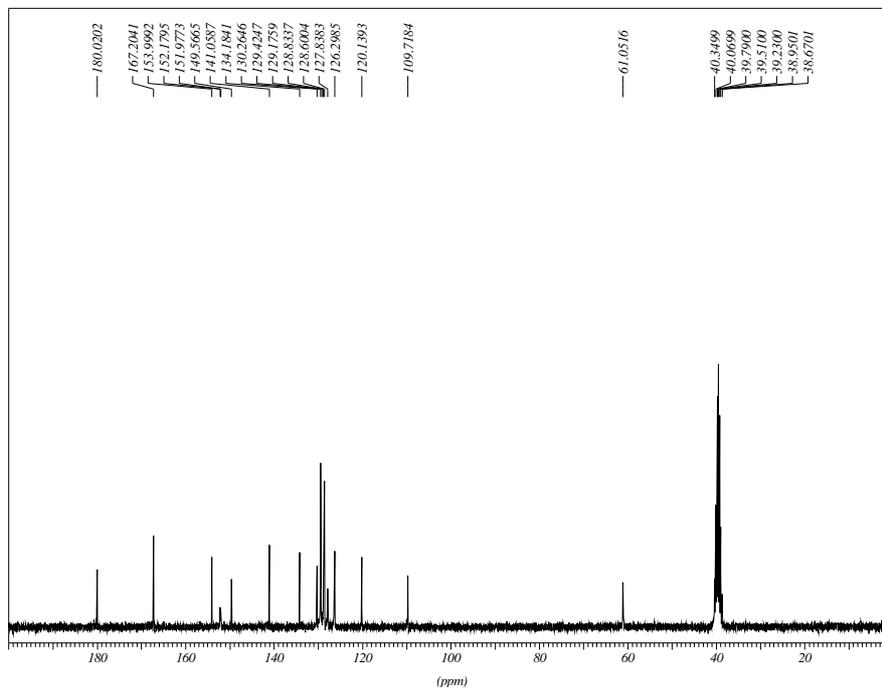
**Rendimento:** 67%.

**Faixa de Fusão:** 216,3 – 216,8°C.

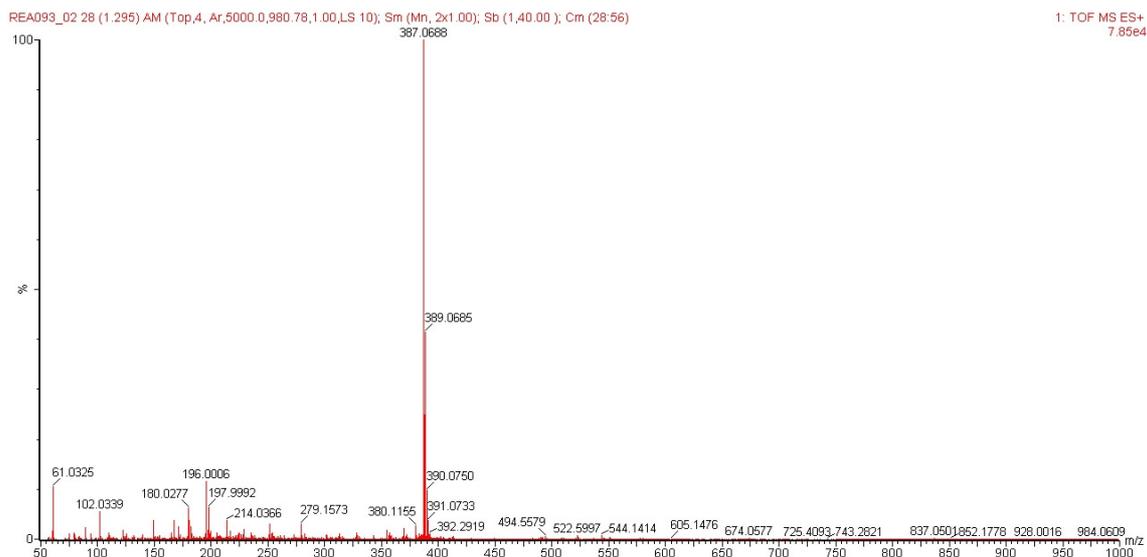
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 4,46 (1H, d, *J* = 15,51 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,76 (1H, d, *J* = 15,27 Hz, CH<sub>2</sub>); 7,24 (1H, d, *J* = 5,07 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Q</sub>); 7,62 (1H, d, *J* = 2,13 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,65 (1H, d, *J* = 2,13 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,72 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 7,74 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 7,97 (1H, <sup>6</sup>H<sub>Q</sub>); 8,00 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 8,05 (1H, d, *J* = 2,13 Hz, <sup>8</sup>H<sub>Q</sub>); 8,33 (1H, d, *J* = 9,09 Hz, <sup>5</sup>H<sub>Q</sub>); 8,83 (1H, d, *J* = 4,80 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Q</sub>); 9,96 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



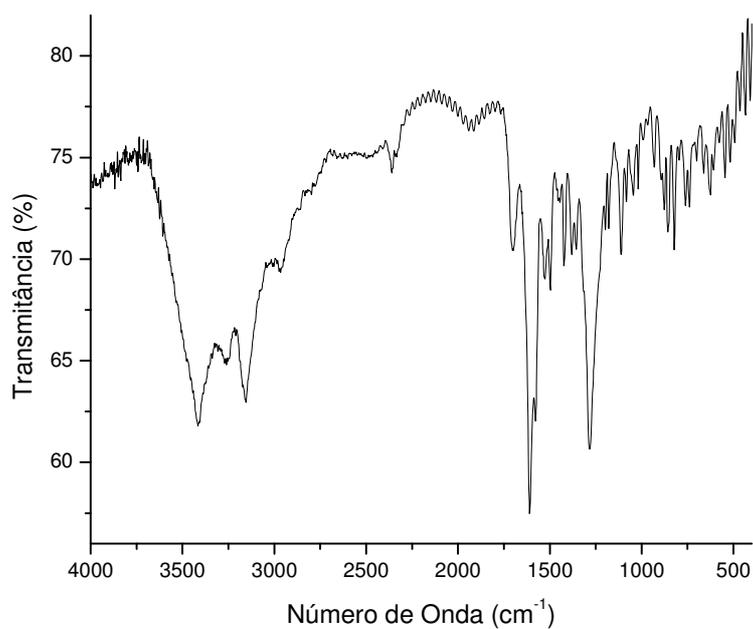
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 61,1 ( $\text{CH}_2$ ); 109,7 ( $^3\text{C}$ ); 120,1 ( $^{10}\text{C}$ ); 126,3 ( $^5\text{C}$ ); 127,8 ( $^6\text{C}$ ); 128,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 130,3 ( $^8\text{C}$ ); 134,2 ( $^7\text{C}$ ); 141,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,6 ( $^9\text{C}$ ); 152,0 ( $^4\text{C}$ ); 152,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 154,0 ( $^2\text{C}$ ); 167,2 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 180,0 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.0688 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 389.0685$ .



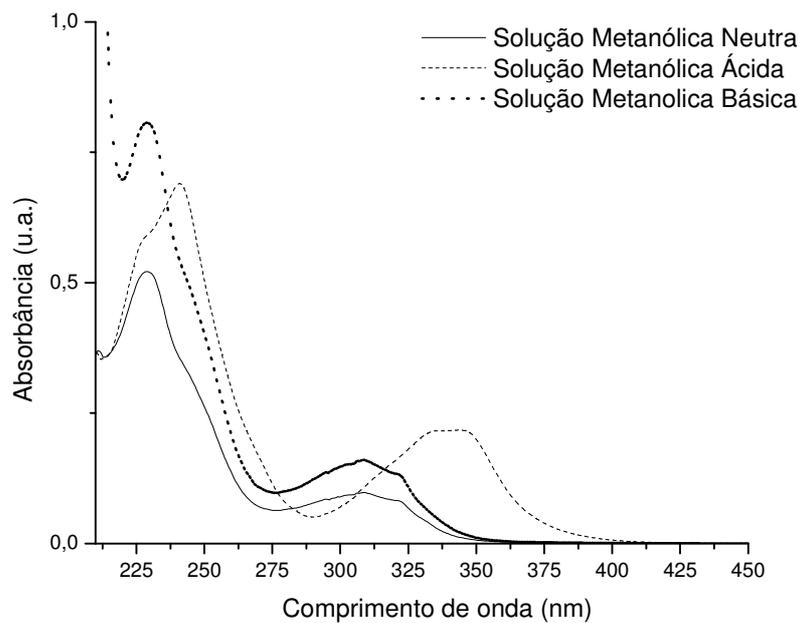
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3415, 3260 e 3154 ( $\nu$  N-H); 2965 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1699 ( $\nu$  C=O); 1082 e 876 ( $\nu$  C=S).



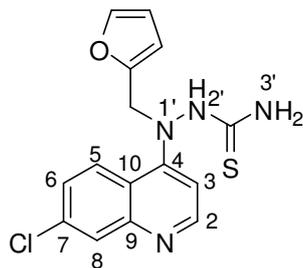
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 229 e 309.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 229, 241 e 344.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 229 e 309.



#### 9.7.7 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(2-metilfuranil))hidrazinacarbotoioamida – 9h



Em um erlenmeyer adicionou-se 0,4 g (2,02 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** em 5 mL de AcOH. A reação foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,345 g (2,02 mmol) de 2-metilfuranotiossemicarbazida **5g** e a reação foi mantida sob estas condições por 5 minutos. Em seguida desligou-se o aquecimento e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS utilizando como fase móvel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturado com  $\text{NH}_4\text{OH}$  e MeOH.

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

**M.M.:**  $332,6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

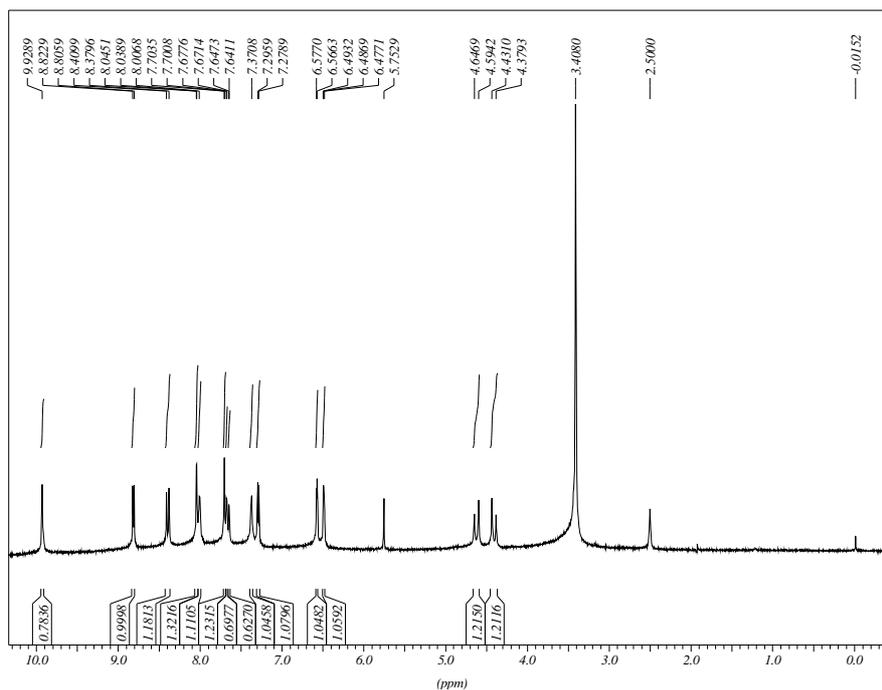
**Características físicas:** sólido amarelo

**R<sub>f</sub>:** 0,49 –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$  (9,5:0,5); Revelador: lâmpada de UV.

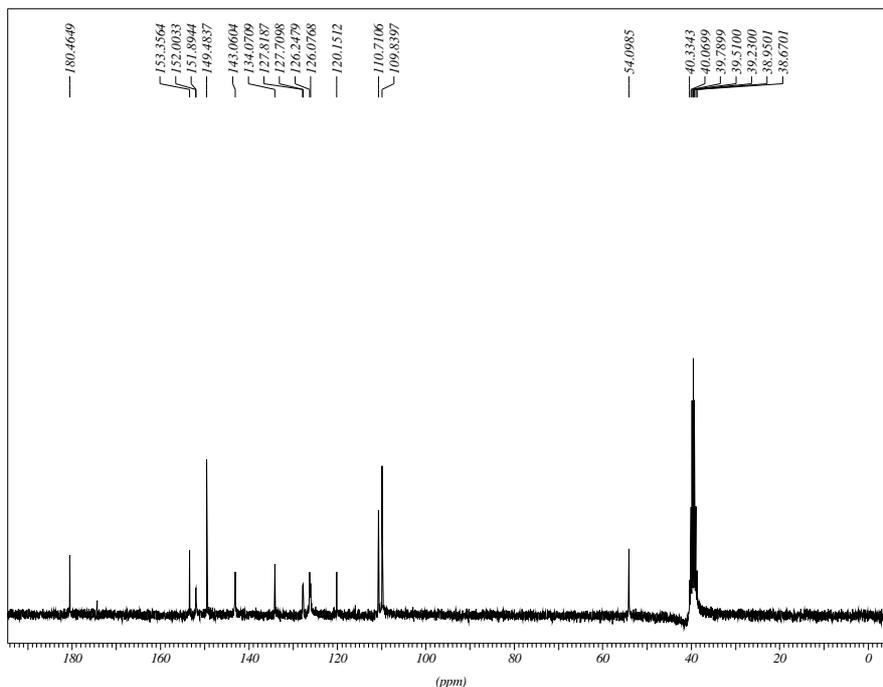
**Rendimento:** 45%.

**Faixa de Fusão:** 154,2 – 156,8°C.

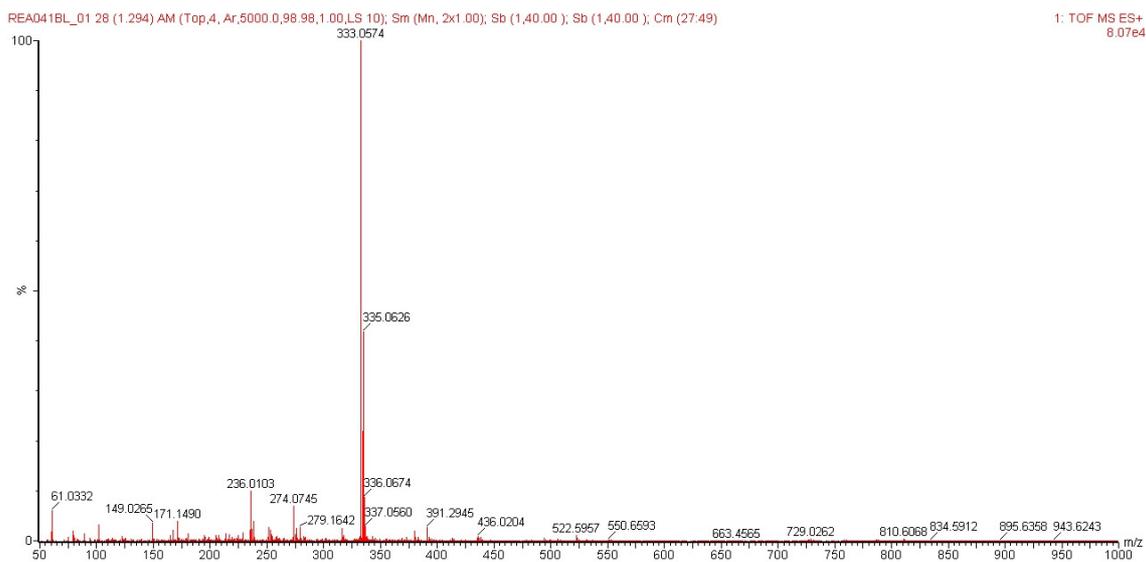
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 4,41 (1H, d,  $J = 15,51$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 4,62 (1H, d,  $J = 15,81$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 6,49 (1H, s,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 6,57 (1H, d,  $J = 3,21$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,29 (1H, d,  $J = 5,10$  Hz,  $^3\text{H}_Q$ ); 7,37 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 7,64 – 7,68 (1H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,70 (1H, s,  $^6\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8,01 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 8,04 (1H, d,  $J = 1,86$  Hz,  $^8\text{H}_Q$ ); 8,39 (1H, d,  $J = 9,09$  Hz,  $^5\text{H}_Q$ ); 8,81 (1H, d,  $J = 5,10$  Hz,  $^2\text{H}_Q$ ); 9,93 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ).



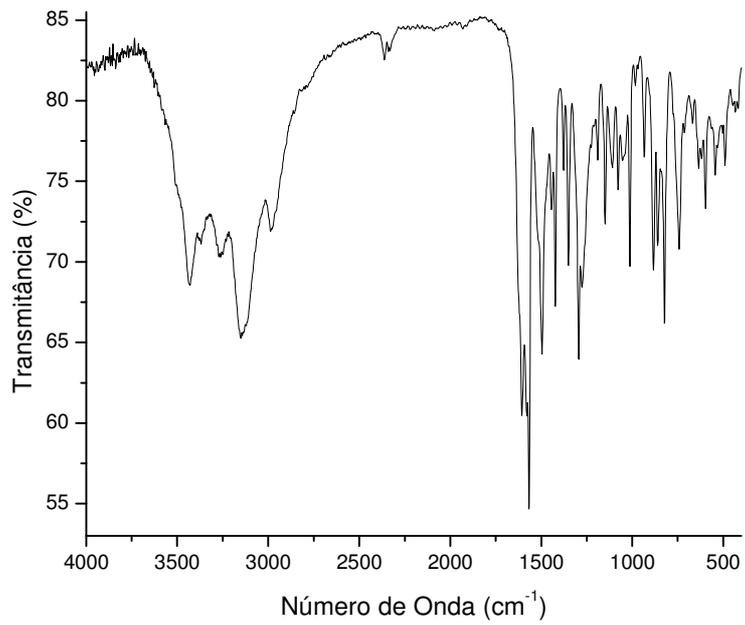
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 54,1 ( $\text{CH}_2$ ); 109,8 ( $^3\text{C}$ ); 110,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 120,2 ( $^{10}\text{C}$ ); 126,1 ( $^5\text{C}$ ); 126,2 ( $^6\text{C}$ ); 127,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,8 ( $^8\text{C}$ ); 134,1 ( $^7\text{C}$ ); 143,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,5 ( $^9\text{C}$ ); 151,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 152,0 ( $^4\text{C}$ ); 153,4 ( $^2\text{C}$ ); 180,5 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[M+H]^+ = 333.0574$  m/z;  $[M+H+2]^+ = 335.0626$  m/z;  $[M+H-59]^+ = 274.0745$  m/z.



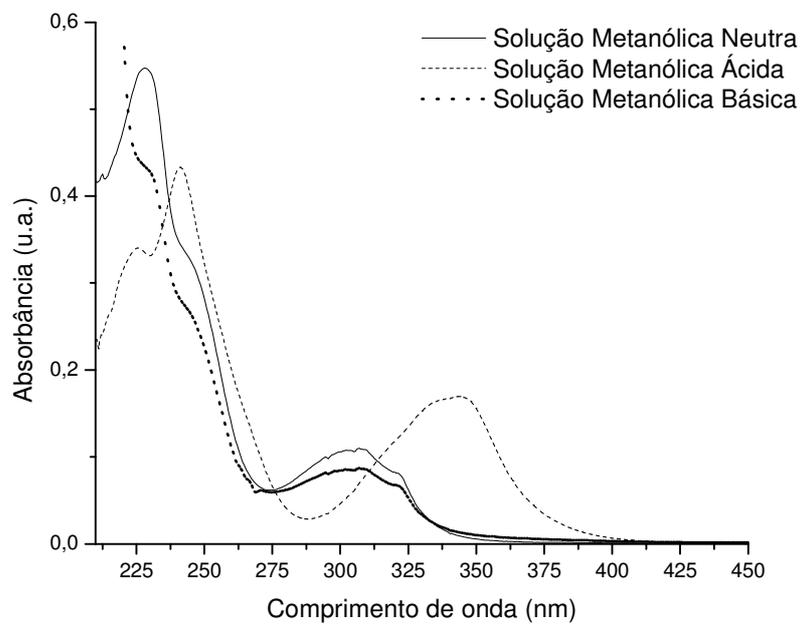
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3429, 3271 e 3150 ( $\nu$  N-H); 2986 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1012 e 883 ( $\nu$  C=S).



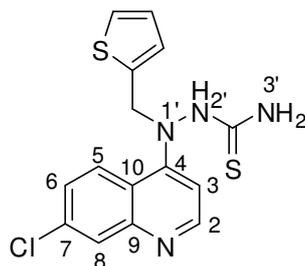
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 228 e 307.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226, 241 e 344.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 307.**



9.7.8 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(2-metiltienil))hidrazinacarbotioamida – 9i



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 0,2 g (0,69 mmol) de 4-iodo-7-cloroquinolina **8** e 0,117 g (0,62 mmol) de 2-metiltiofenotiossemicarbazida **5h** em 2 mL de AcOH. A reação foi colocada sob agitação a 60°C por 2 horas. Após este período foi constatado por CCD que o composto **5h** foi totalmente consumido. Em seguida desligou-se o aquecimento e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS utilizando como fase móvel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado com NH<sub>4</sub>OH e MeOH.

**F. M.:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

**M.M.:** 348,7 g.mol<sup>-1</sup>

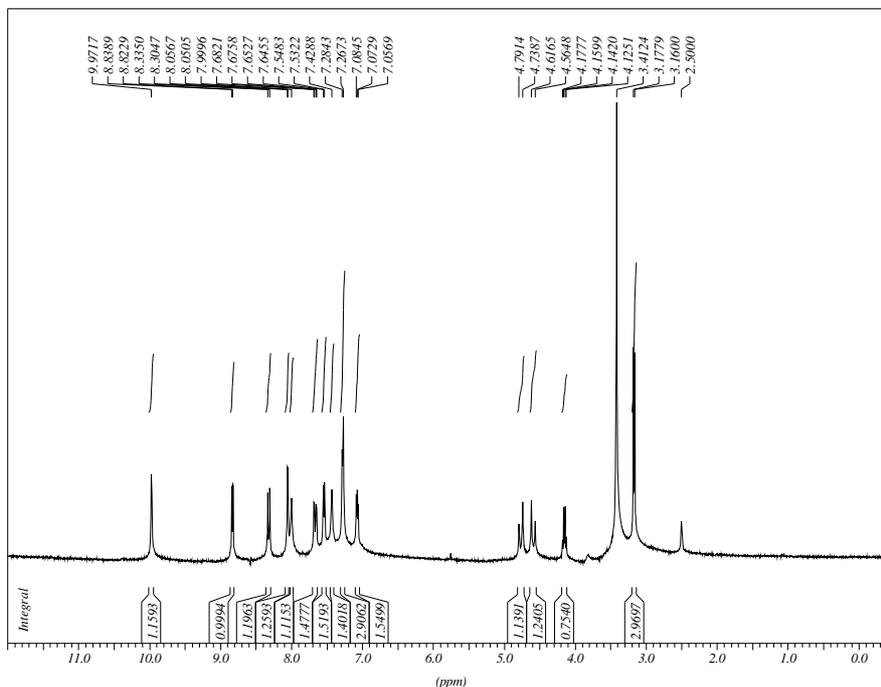
**Características físicas:** sólido laranja.

**R<sub>f</sub>:** 0,54 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,5:0,5); Revelador: lâmpada de UV.

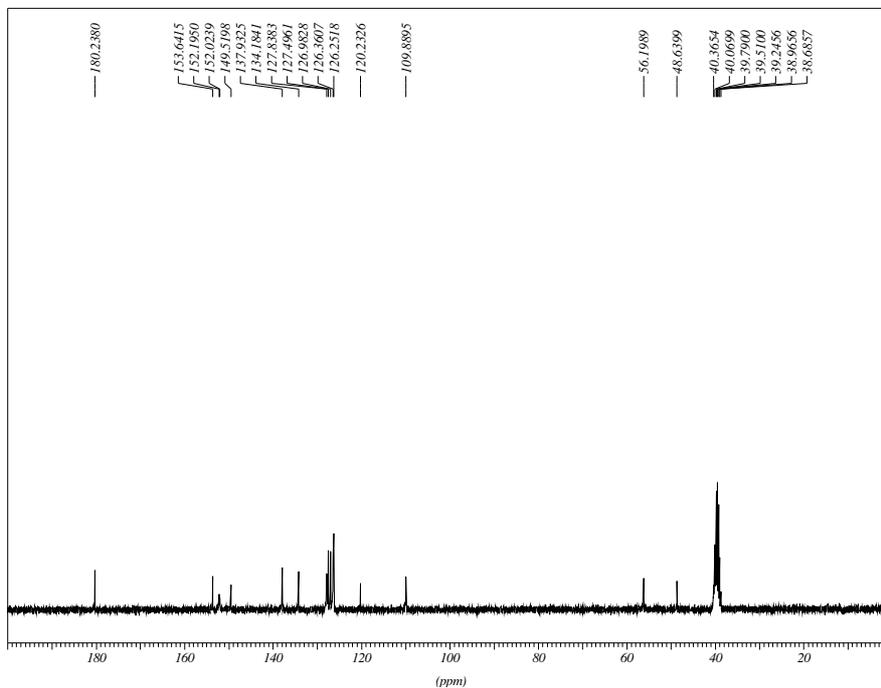
**Rendimento:** 49%.

**Faixa de Fusão:** 170,3 – 172,6°C.

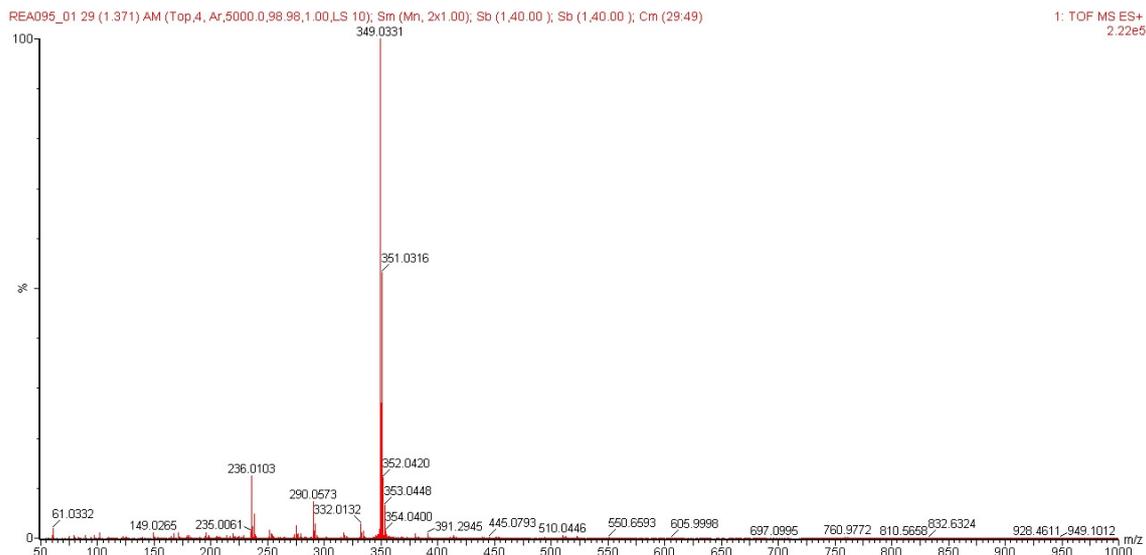
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 4,59 (1H, d, *J* = 15,51, CH<sub>2</sub>); 4,77 (1H, d, *J* = 15,81 Hz, CH<sub>2</sub>); 7,07 (1H, d, *J* = 8,28 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Q</sub>); 7,27 (2H, sl, H<sub>Ar</sub>); 7,43(1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,54 (1H, d, *J* = 4,83 Hz, <sup>6</sup>H<sub>Q</sub>); 7,65 – 7,68 (1H, m, H<sub>Ar</sub>); 8,00 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,05 (1H, d, *J* = 1,86 Hz, <sup>8</sup>H<sub>Q</sub>); 8,32 (1H, d, *J* = 9,09 Hz, <sup>5</sup>H<sub>Q</sub>); 8,83 (1H, d, *J* = 4,80 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Q</sub>); 9,97 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



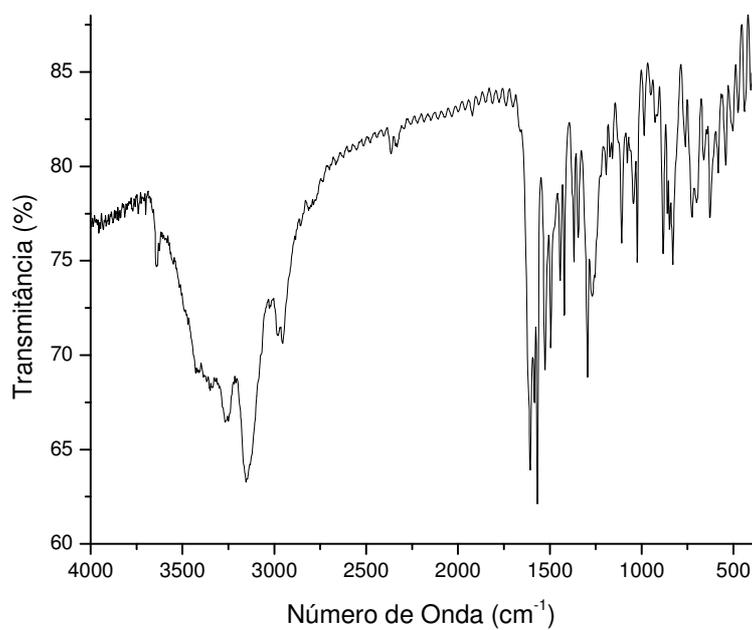
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 56,2 ( $\text{CH}_2$ ); 109,9 ( $^3\text{C}$ ); 120,2 ( $^{10}\text{C}$ ); 126,3 ( $^5\text{C}$ ); 126,4 ( $^6\text{C}$ ); 127,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,8 ( $^8\text{C}$ ); 134,2 ( $^7\text{C}$ ); 137,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,5 ( $^9\text{C}$ ); 152,0 ( $^4\text{C}$ ); 152,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 153,6 ( $^2\text{C}$ ); 180,2 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349.0331 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 351.0316 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}-17]^+ = 332.0132$ ;  $[\text{M}+\text{H}-59]^+ = 290.0573 \text{ m/z}$ .



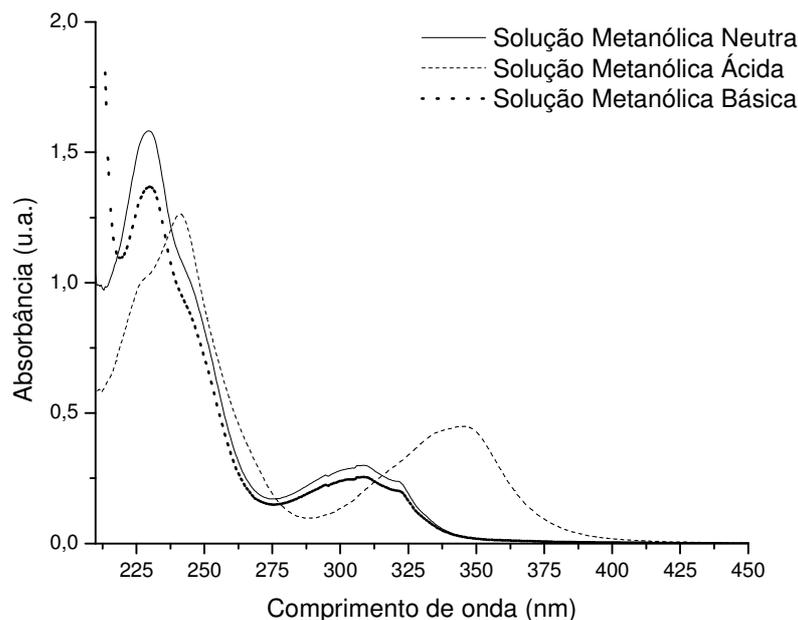
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3428, 3267 e 3153 ( $\nu$  N-H); 2978 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1023 e 882 ( $\nu$  C=S).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 230 e 308.

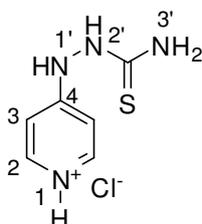
**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 241 e 346.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 230 e 309.



## 9.8 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS 1-(4-PIRIDINIL)TIOSEMICARBAZIDAS

### 9.8.1 – Cloridrato de 2-(4-piridinil)hidrazinacarbotoamida – 12a-HCl



Em um erlenmeyer foram adicionados 0,5 g (3,33 mmol) de cloridrato de 4-cloropiridina **11** em 2 mL de AcOH. A mistura foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,334 g (3,67 mmol) de tiossemicarbazida **1** e, em seguida, desligou-se o aquecimento e a reação deixada em repouso por 16 horas quando houve a formação de um precipitado amarelo. O precipitado foi então lavado com 5 mL de Et<sub>2</sub>O e deixado na estufa a 50°C por 18 horas. Após seco foram obtidos 0,334 g (1,63 mmol) de um sólido amarelo.

**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>S

**M.M.:** 204,6 g.mol<sup>-1</sup>

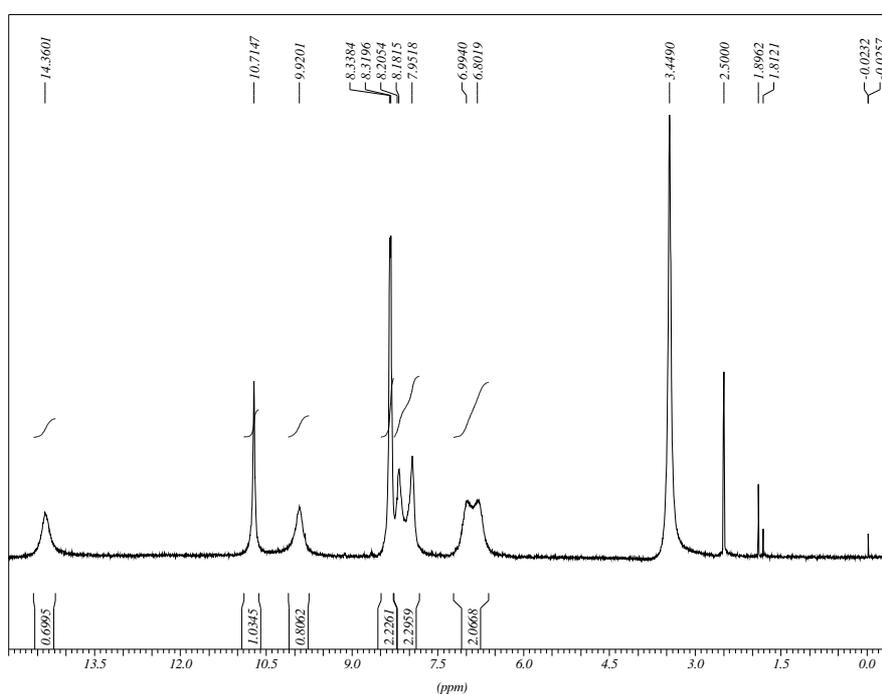
**Características físicas:** sólido amarelo.

**R<sub>f</sub>:** 0,29 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1)

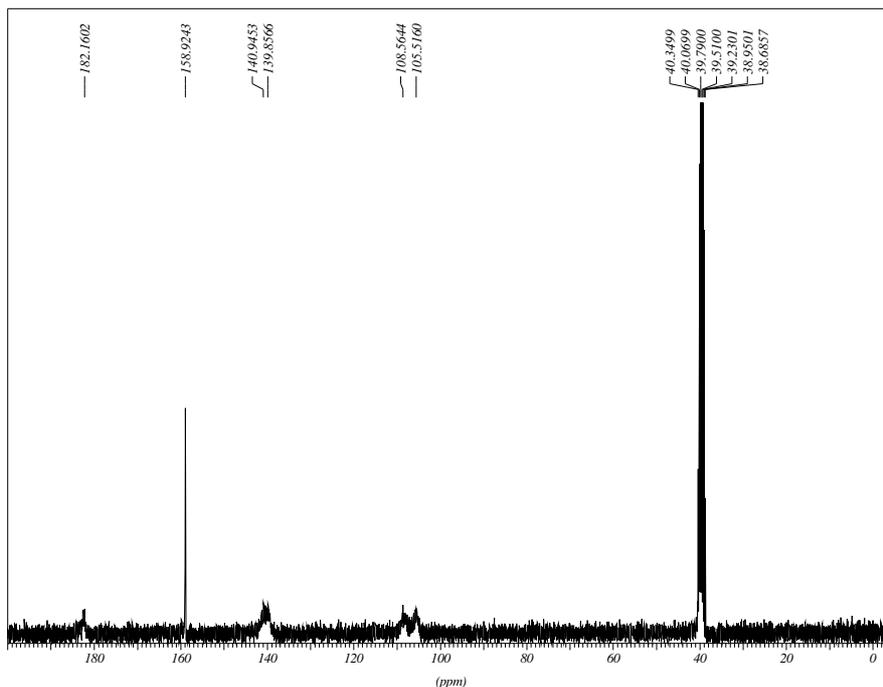
**Rendimento:** 49%.

**Faixa de Fusão:** 213,6 – 216,3°C.

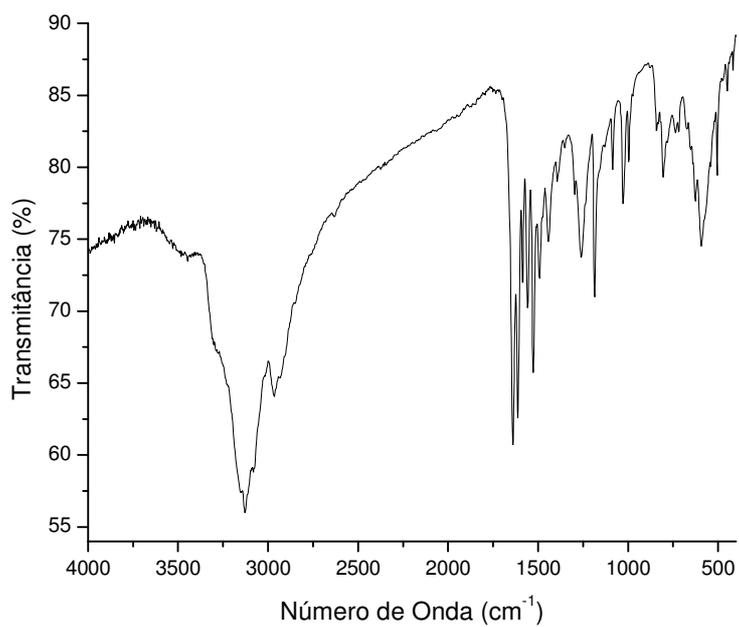
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 6,90 (2H, d, *J* = 5,76 Hz, <sup>3</sup>H<sub>pi</sub>); 7,95 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,18 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,33 (2H, d, *J* = 5,64 Hz, <sup>2</sup>H<sub>pi</sub>); 9,92 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 10,71 (1H, sl, <sup>2</sup>H); 14,36 (1H, sl, <sup>1</sup>H).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 105,5 (<sup>3</sup>C); 108,6 (<sup>3</sup>C); 139,9 (<sup>2</sup>C); 140,9 (<sup>2</sup>C); 158,9 (<sup>4</sup>C); 182,2 (C=S).



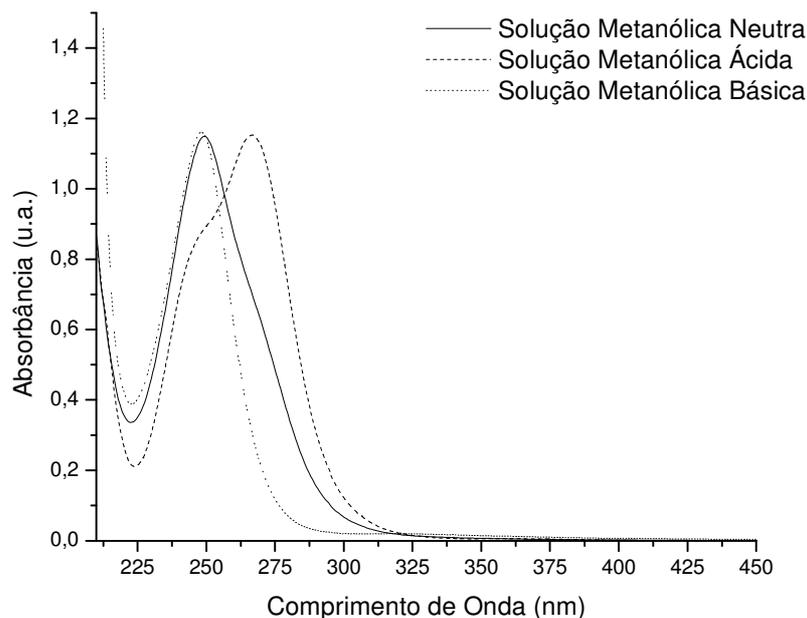
I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3128 ( $\nu$  N-H); 3077 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 1086 ( $\nu$  C=S).



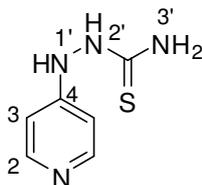
UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 250.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 267.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 248.



#### 9.8.2 – 2-(4-piridinil)hidrazinacarbotoamida – 12a



Em um tubo de ensaio solubilizou-se 0,1 g (0,489 mmol) do correspondente cloridrato **12a·HCl** em 1 mL de MeOH a quente. Posteriormente adicionou-se 29  $\mu\text{L}$  (0,743 mmol) de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. Em seguida adicionou-se 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e a mistura foi transferida para um funil de separação onde foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se 0,065 g (0,387 mmol) de um sólido laranja claro.

**F. M.:**  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$

**M.M.:**  $168,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

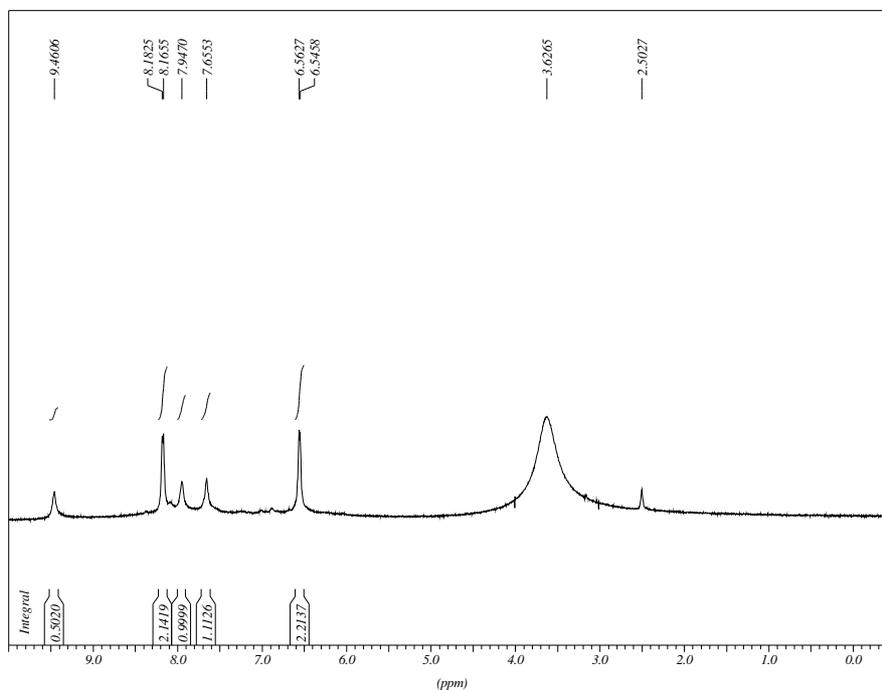
**Características físicas:** sólido laranja claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,29 –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_4\text{OH:MeOH}$  (9:1)

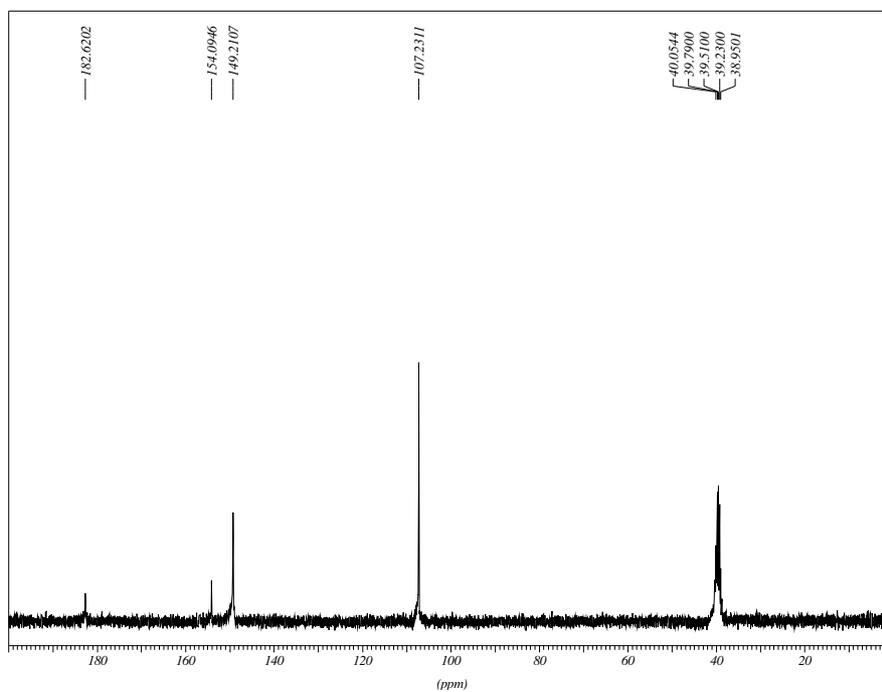
**Rendimento:** 79%.

**Faixa de Fusão:** 202,8 – 204,2°C.

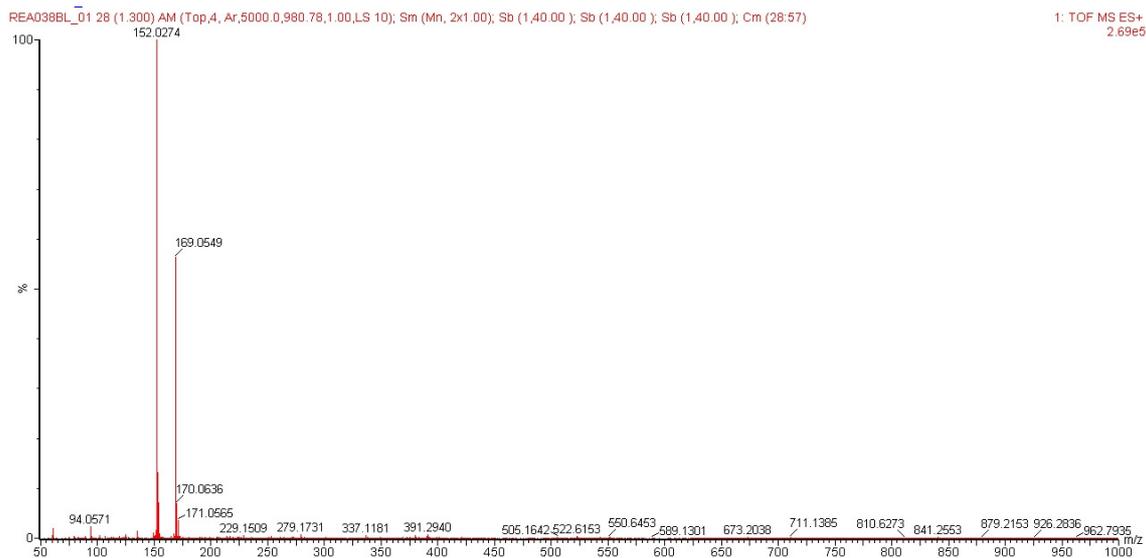
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 6,55 (2H, d,  $J = 5,07$  Hz,  $^3\text{H}_{\text{Pi}}$ ); 7,66 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 7,95 (1H, sl,  $^3\text{H}$ ); 8,17 (2H, d,  $J = 5,10$  Hz,  $^2\text{H}_{\text{Pi}}$ ); 9,46 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ).



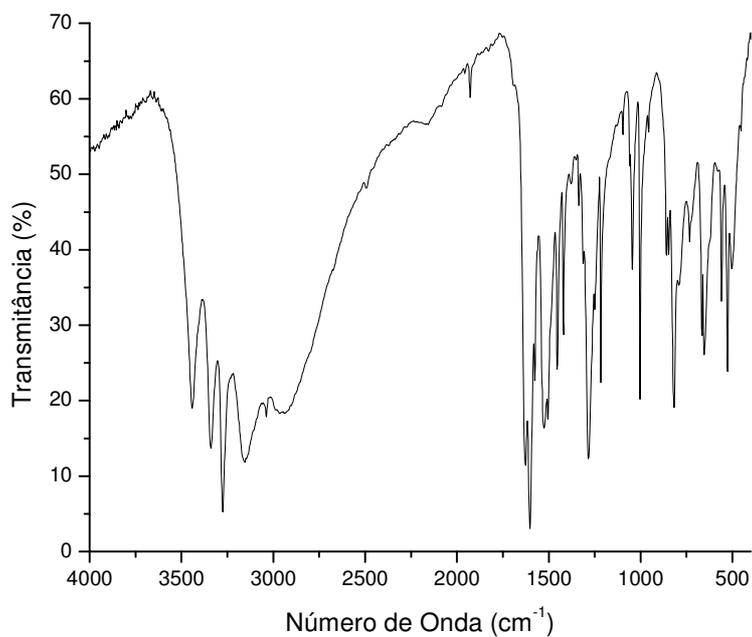
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 107,2 ( $^3\text{C}$ ); 149,2 ( $^2\text{C}$ ); 154,1 ( $^4\text{C}$ ); 182,2 (C=S).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169.0549$  m/z;  $[\text{M}+\text{H}-17]^+ = 152.0274$ .



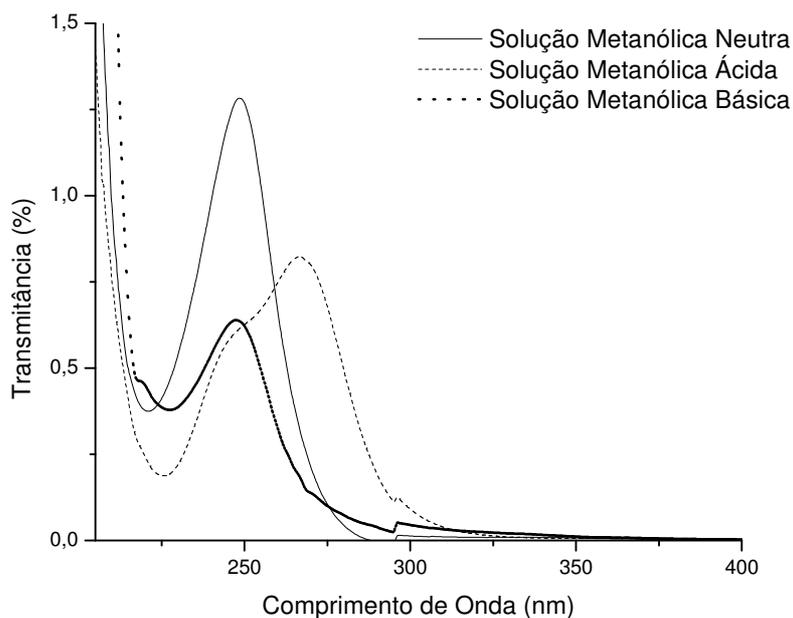
I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3441, 3339 e 3154 ( $\nu$  N-H); 3037 ( $\nu$  C-H<sub>Ar</sub>); 1045 e 859 ( $\nu$  C=S).



UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 248.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 267.

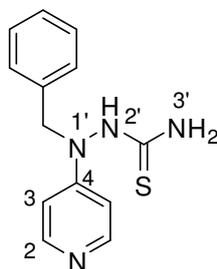
UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 248.



### 9.8.3 – Procedimento geral para a síntese dos compostos 12b-i

Em um erlenmeyer adicionou-se 1,33 mmol de cloridrato de 4-cloropiridina **11** e 1,20 mmol das respectivas tiossemicarbazidas **5a-h** em 3 mL de AcOH. A mistura foi colocada em refluxo e agitação por 30 minutos. Em seguida desligou-se o aquecimento e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS utilizando como fase móvel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  saturado com  $\text{NH}_4\text{OH}$  e MeOH.

#### 9.8.3.1 – 2-((4-piridinil)-(benzil))hidrazinacarbotoamida – 12b



**F. M.:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$

**M.M.:**  $258,1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

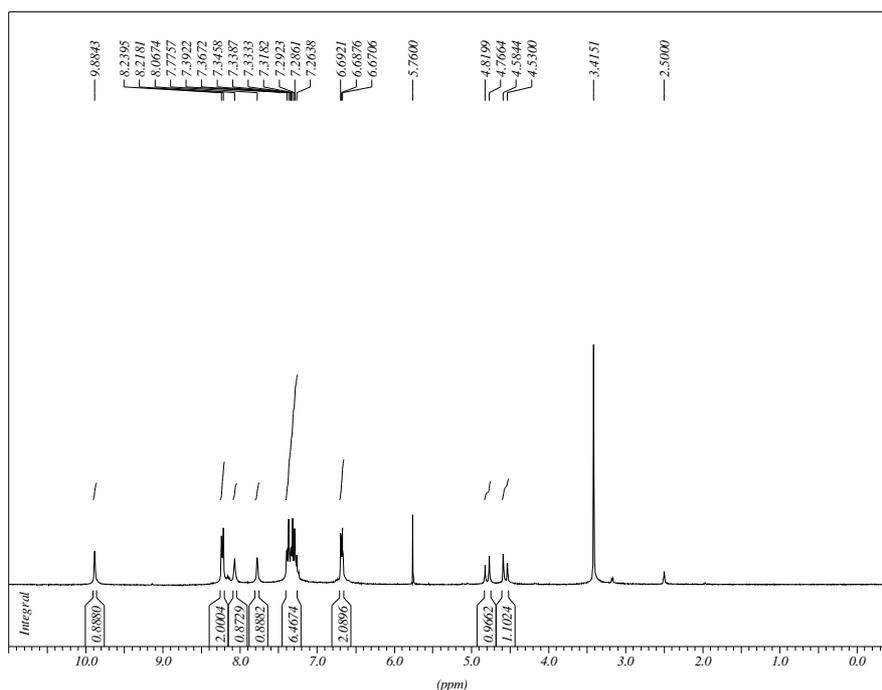
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,28 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,5:0,5); Revelador: lâmpada de UV.

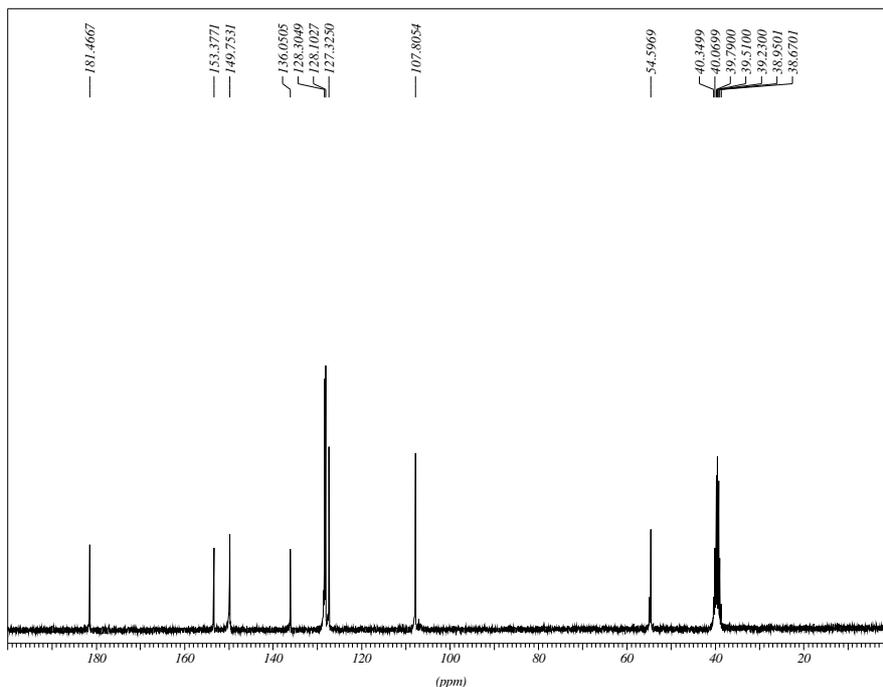
**Rendimento:** 45%.

**Faixa de Fusão:** 214,8 – 215,3°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 4,56 (1H, d, *J* = 16,32 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,79 (1H, d, *J* = 16,05 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,68 (2H, d, *J* = 6,45 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Ar</sub>); 7,26 – 7,39 (5H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,77 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,07 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,23 (2H, d, *J* = 6,42 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Ar</sub>); 9,88 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



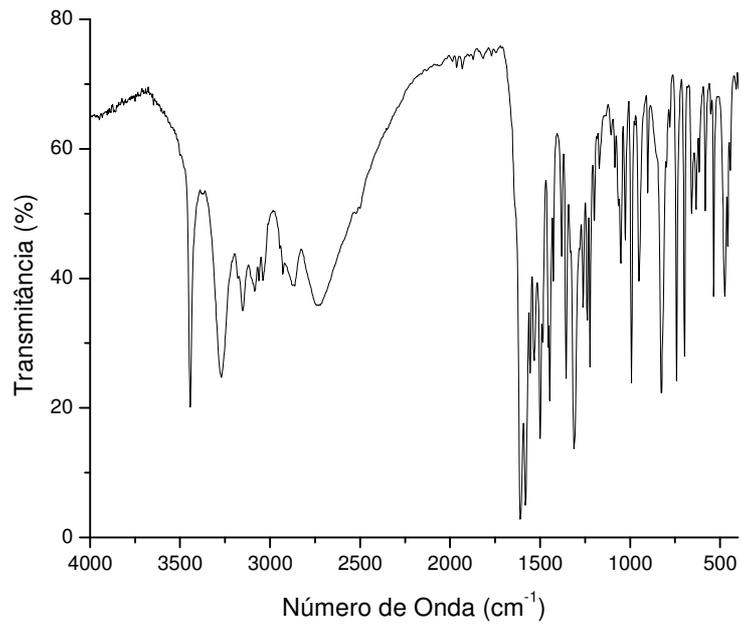
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 54,6 (CH<sub>2</sub>); 107,8 (<sup>3</sup>C); 127,3 (C<sub>Ar</sub>); 128,1 (C<sub>Ar</sub>); 128,3 (C<sub>Ar</sub>); 136,1(C<sub>Ar</sub>); 149,8 (<sup>2</sup>C); 153,4 (<sup>4</sup>C); 181,5 (C=S).



**HRMS:**  $[M+H]^+ = 259.1022$  m/z;  $[M+H-17]^+ = 242.0787$ ;  $[M+H-59]^+ = 200.0239$ .



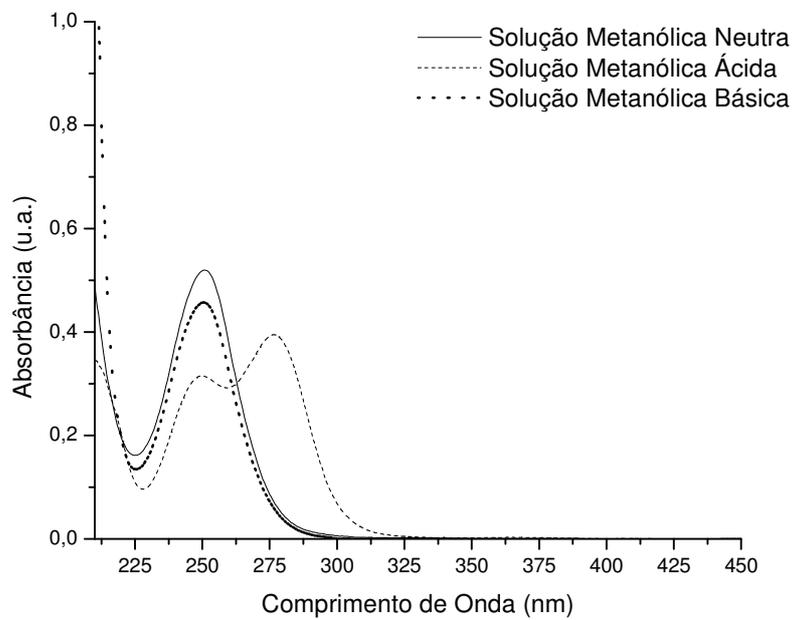
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3444, 3272 e 3151 ( $\nu$  N-H); 3085 ( $\nu$  C-H<sub>Ar</sub>); 2864 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1051 e 826 (C=S).



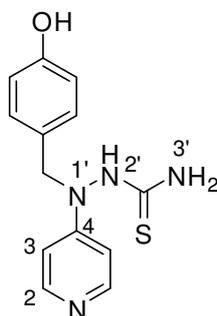
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 251.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 250 e 277.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 251.**



9.8.3.2 – 2-((4-piridinil)-(4-hidroxibenzil))hidrazinacarbotoamida – 12c



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS

**M.M.:** 274,1 g.mol<sup>-1</sup>

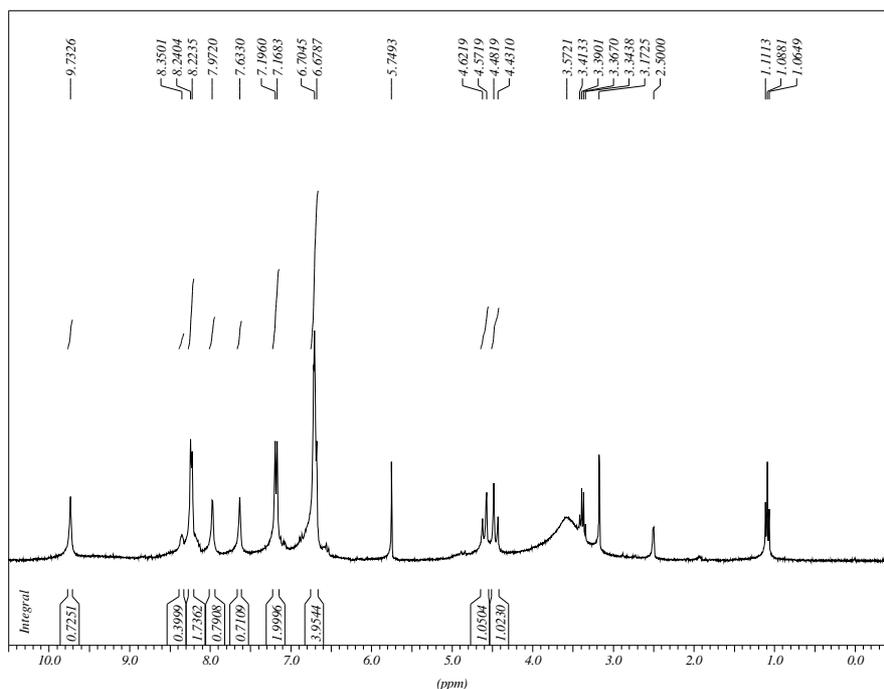
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,25 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

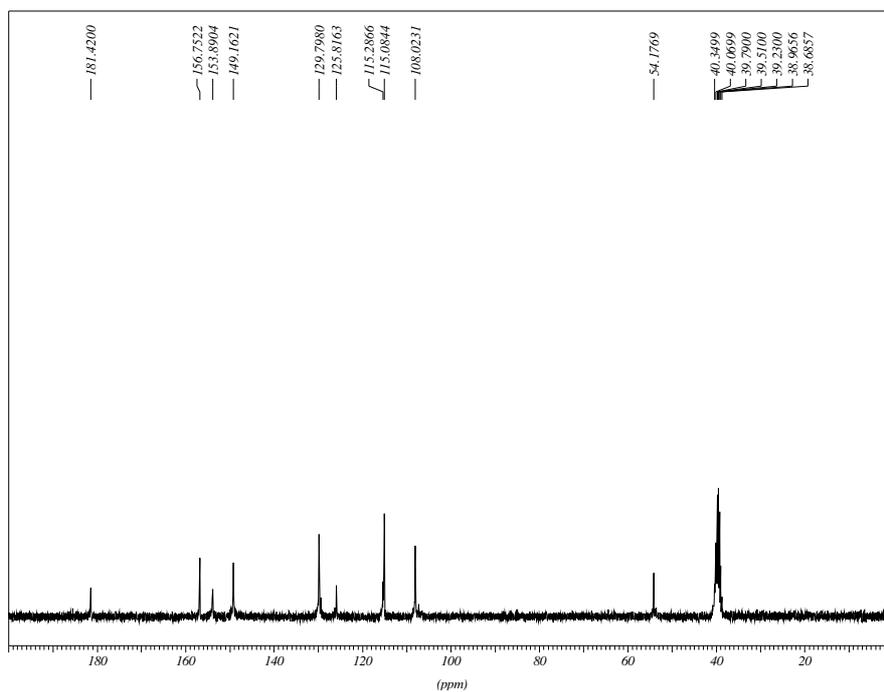
**Rendimento:** 30%.

**Faixa de Fusão:** 195,6 – 196,8°C.

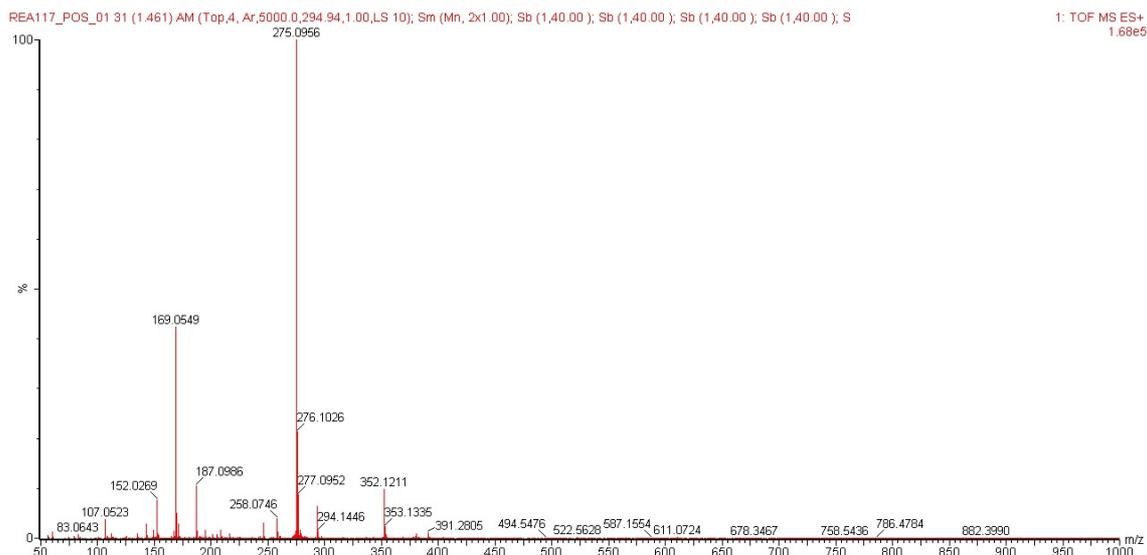
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm), *J* (Hz):** 4,46 (1H, d, *J* = 15,27 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,60 (1H, d, *J* = 15,00 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,69 (4H, d, *J* = 7,74 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,18 (2H, d, *J* = 8,31 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Pi</sub>); 7,63 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,97 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,23 (2H, d, *J* = 5,07 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Pi</sub>); 8,35 (1H, sl, OH); 9,73 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



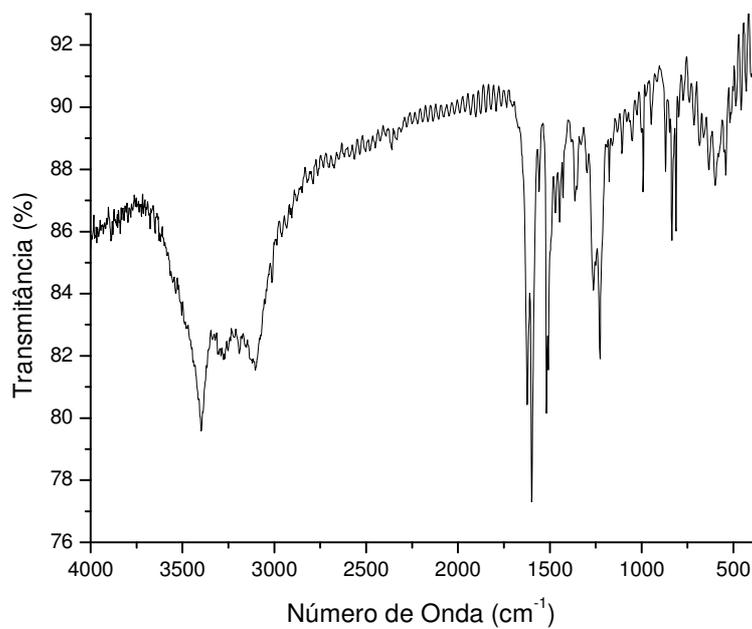
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 54,2 ( $\text{CH}_2$ ); 108,0 ( $^3\text{C}$ ); 115,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 115,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,2 ( $^2\text{C}$ ); 153,9 ( $^4\text{C}$ ); 156,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) 181,4 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.0956 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}-17]^+ = 258.0746$ ;  $[\text{M}+\text{H}-106]^+ = 169.00549$ .



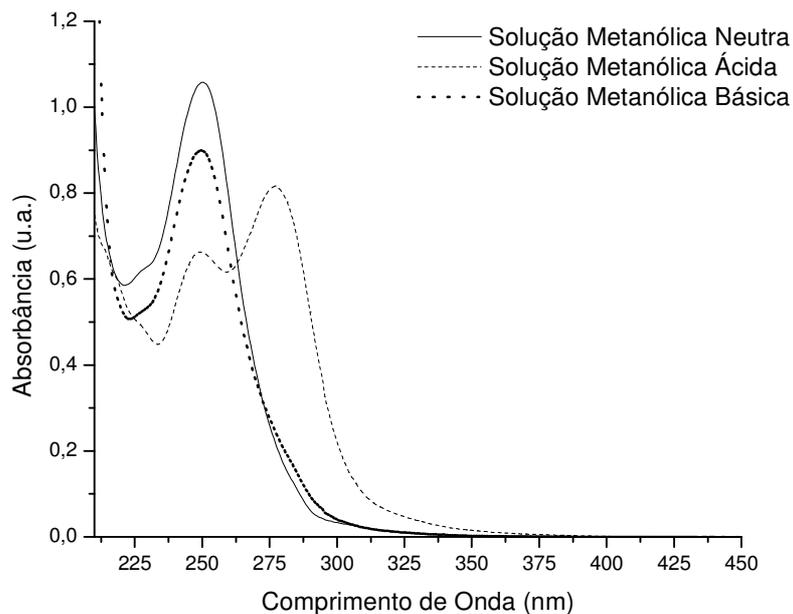
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3397 ( $\nu$  O-H); 3307 e 3103 ( $\nu$  N-H); 3012 ( $\nu$  C-H<sub>Ar.</sub>); 1051 e 834 ( $\nu$  C=S).



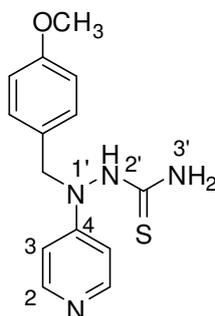
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 250.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 250 e 277.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 250.



### 9.8.3.3 – 2-((4-piridinil)-(4-metoxibenzil))hidrazinacarbotoamida – 12d



**F. M.:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS

**M.M.:** 288,1 g.mol<sup>-1</sup>

**Características físicas:** sólido branco.

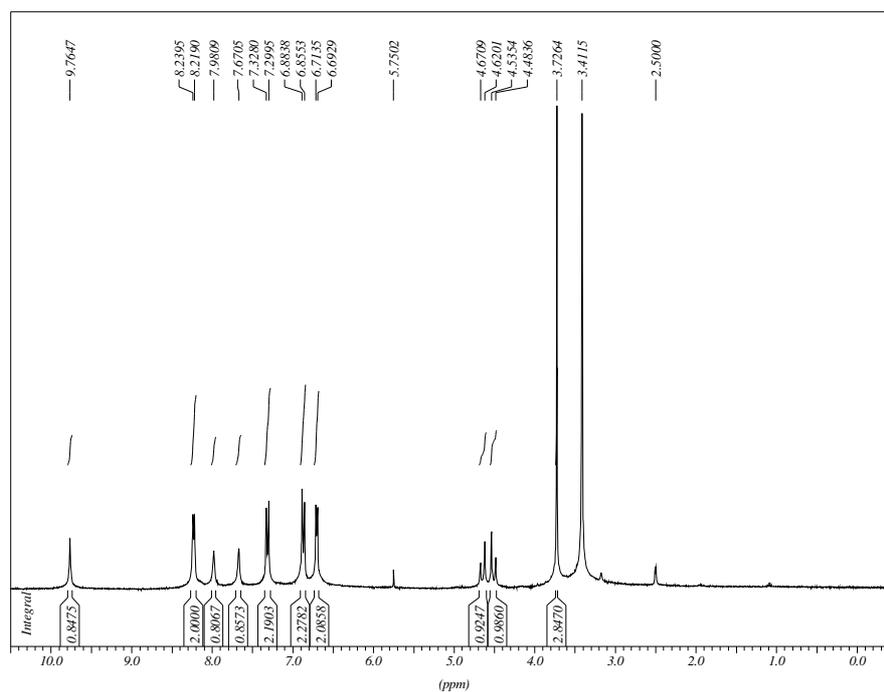
**R<sub>f</sub>:** 0,56 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 41%.

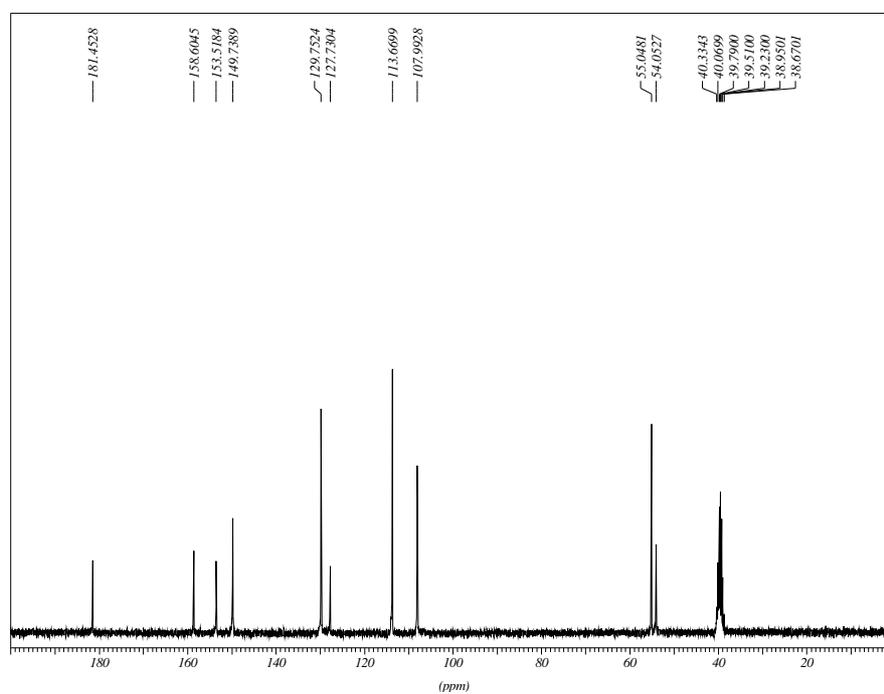
**Faixa de Fusão:** 215,2 – 215,9°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,51 (1H, d, *J* = 15,54 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,65 (1H, d, *J* = 15,24 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,70 (2H, d, *J* = 6,18 Hz, <sup>3</sup>H<sub>PI</sub>); 6,87 (2H, d, *J* =

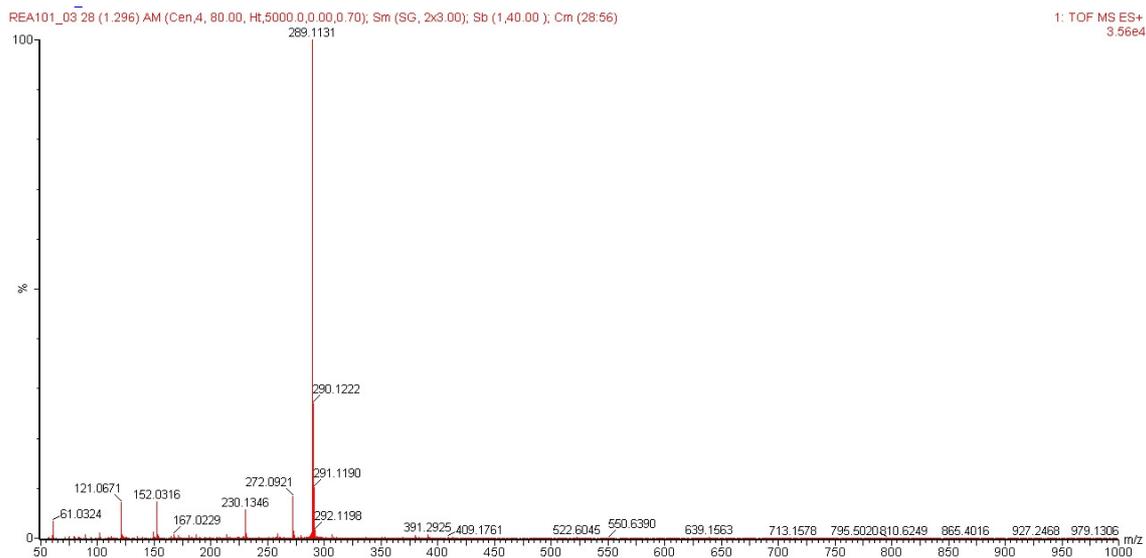
8,55 Hz,  $H_{Ar}$ ); 7,31 (2H, d,  $J = 8,55$  Hz,  $H_{Ar}$ ); 7,67 (1H, sl,  $^3H$ ); 7,98 (1H, sl,  $^3H$ ); 8,23 (2H, d,  $J = 6,15$  Hz,  $^2H_{Pi}$ ); 9,76 (1H, sl,  $^2H$ ).



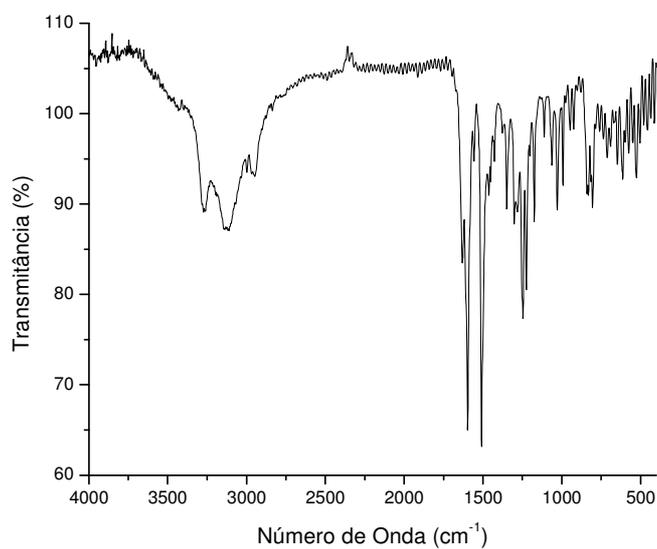
**RMN  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 54,1 ( $CH_2$ ); 55,0 ( $CH_3$ ); 108,0 ( $^3C$ ); 113,7 ( $C_{Ar}$ ); 127,7 ( $C_{Ar}$ ); 129,8 ( $C_{Ar}$ ); 149,7 ( $^2C$ ); 153,5 ( $^4C$ ); 158,6 ( $C_{Ar}$ ); 181,5 ( $C=S$ ).



**HRMS:**  $[M+H]^+ = 289.1131$  m/z;  $[M+H-17]^+ = 272.0921$ ;  $[M+H-59]^+ = 230.1346$ .



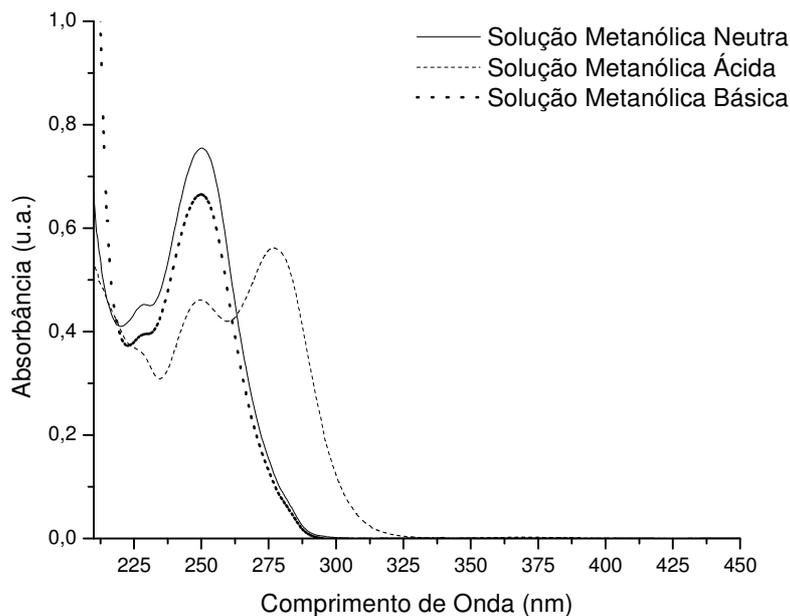
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3273 e 3111 ( $\nu$  N-H); 2947 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1028 e 840 ( $\nu$  C=S).



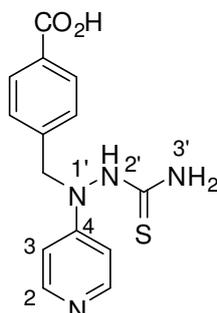
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 229 e 250.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 250 e 277.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 250.



#### 9.8.3.4 – 2-((4-piridinil)-(4-carboxibenzil))hidrazinacarbotoamida – 12e



Em um erlenmeyer adicionou-se 0,2 g (1,33 mmol) de cloridrato de 4-cloropiridina **11** e 0,3 g de *p*-carboxibenziltiossemicarbazida **5d** (1,33 mmol) em 3 mL de AcOH. A reação foi colocada em refluxo e agitação por 30 minutos quando houve a formação de um precipitado amarelo. Removeu-se o AcOH e lavou-se o precipitado com 5 mL de Et<sub>2</sub>O. O sólido obtido foi recristalizado em 8 mL de MeOH e 2 gotas de H<sub>2</sub>O e deixado na geladeira por 72 horas. O precipitado formado foi filtrado e deixado na estufa a 50°C por 18 horas. Após seco foi obtido 0,161 g (0,533 mmol) de um sólido branco.

**F. M.:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 302,1 g.mol<sup>-1</sup>

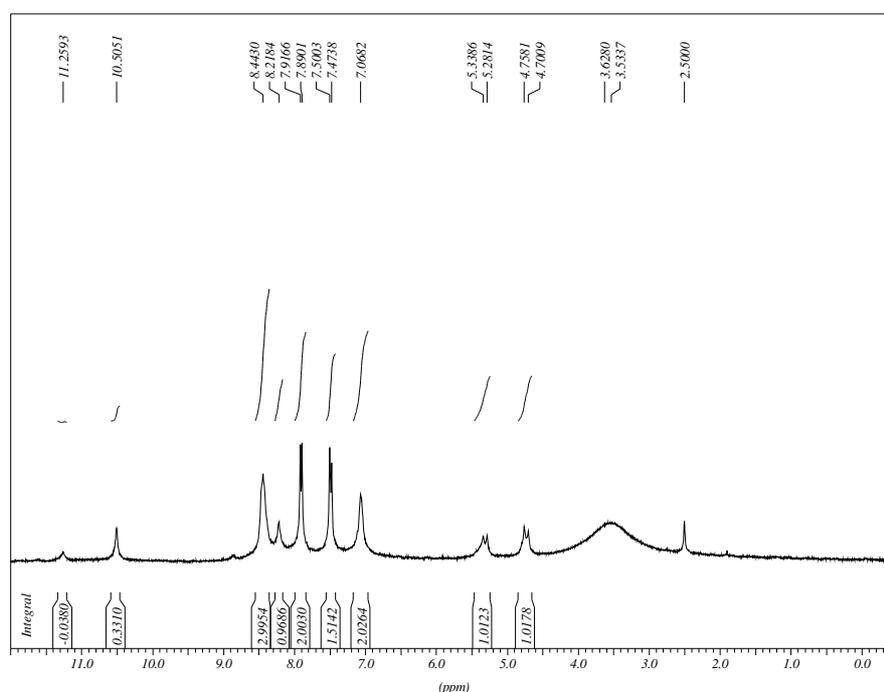
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,00 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (8:2), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH:MeOH (8:2) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (8:2).

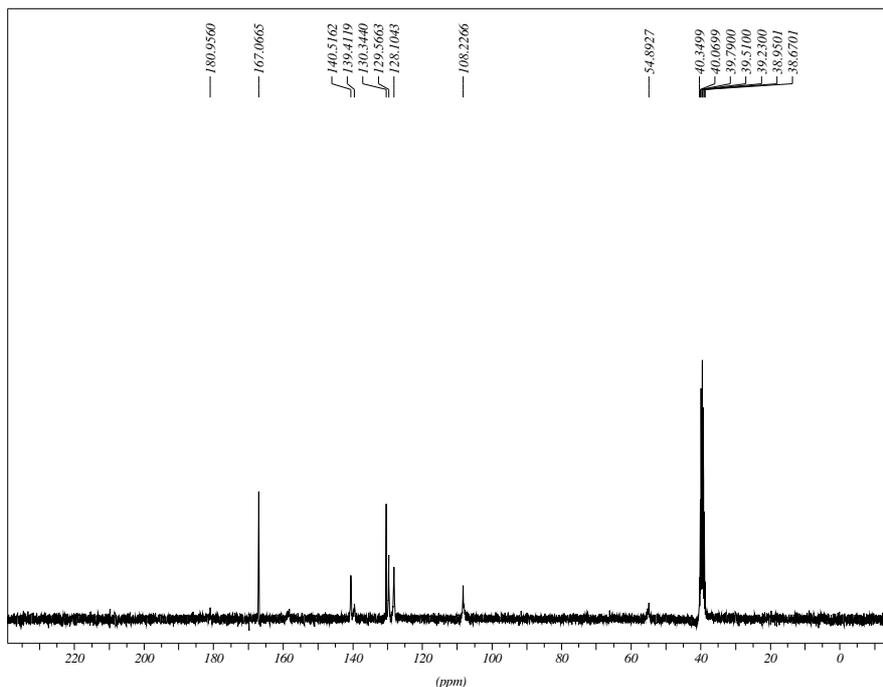
**Rendimento:** 40%.

**Faixa de Fusão:** 213,4 – 214,2°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):**, 4,73 (1H, d, *J* = 17,16 Hz, CH<sub>2</sub>); 5,31 (1H, d, *J* = 17,16 Hz, CH<sub>2</sub>); 7,07 (2H, sl, <sup>3</sup>H<sub>pi</sub>); 7,49 (2H, d, *J* = 7,95 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,90 (2H, d, *J* = 7,95 Hz, H<sub>Ar</sub>); 8,21 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,44 (3H, sl, 2x <sup>2</sup>H<sub>pi</sub> e <sup>3</sup>H); 10,51 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



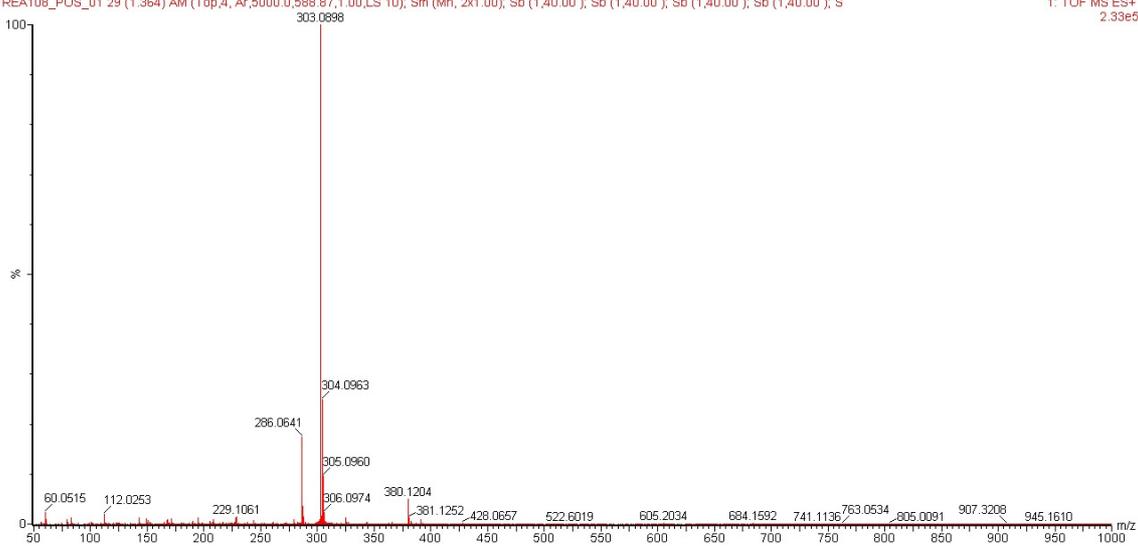
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 54,9 (CH<sub>2</sub>); 108,2 (<sup>3</sup>C); 128,1 (C<sub>Ar</sub>); 129,6 (C<sub>Ar</sub>); 130,3 (C<sub>Ar</sub>); 139,4 (<sup>2</sup>C), 140,5 (C<sub>Ar</sub>); 167,1 (C=O); 181,0 (C=S).



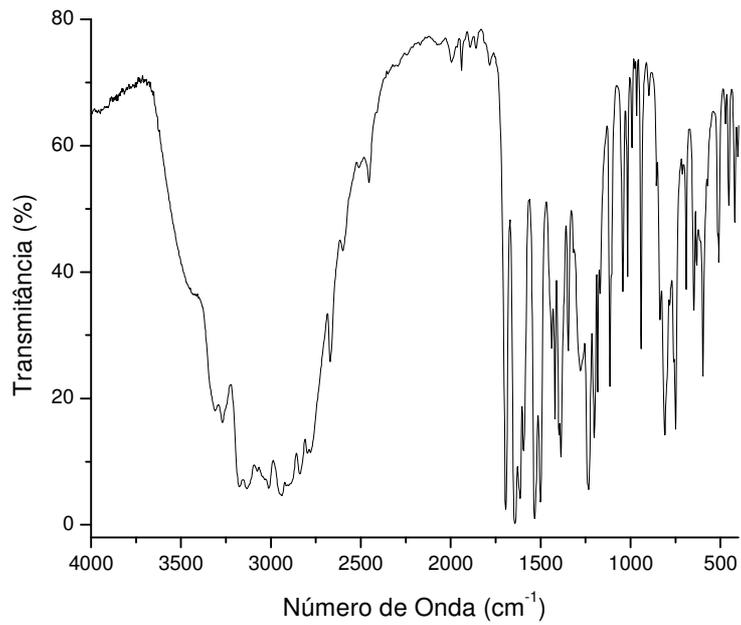
**HRMS:**  $[M+H]^+ = 303.0898$  m/z;  $[M+H-17]^+ = 286.0641$ .

REA108\_POS\_01 29 (1.364) AM (Top 4, Ar, 5000.0, 588.87, 1.00, LS 10); Sm (Mn, 2x1.00); Sb (1,40.00); Sb (1,40.00); Sb (1,40.00); Sb (1,40.00); S

1: TOF MS ES+  
2.33e5



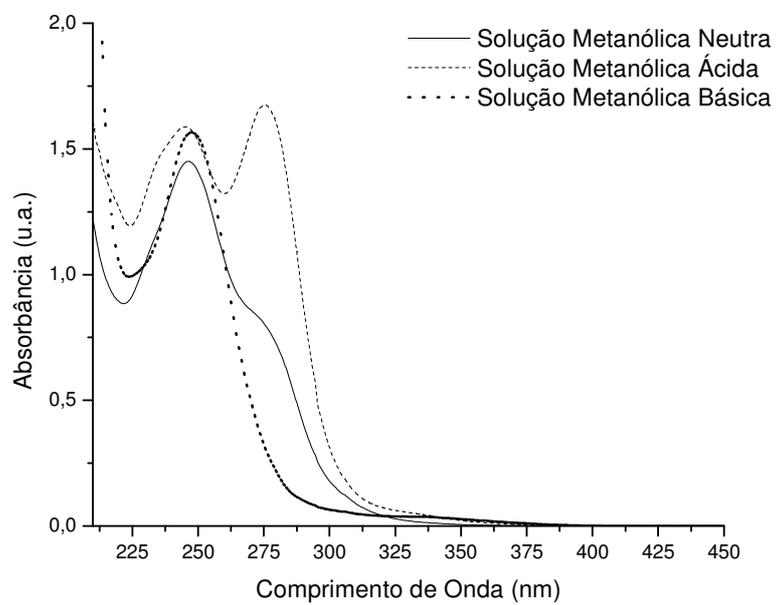
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3310 e 3268 ( $\nu$  N-H); 1694 ( $\nu$  C=O); 1043 e 836 ( $\nu$  C=S).



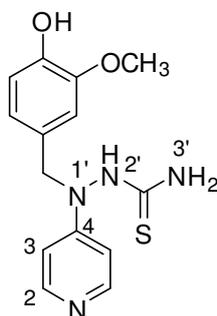
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 247.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 246 e 275.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 247.**



9.8.3.5 – 2-((4-piridinil)-(3-metoxi-4-hidroxibenzil))hidrazinacarbotioamida – 12f



**F. M.:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

**M.M.:** 304,1 g.mol<sup>-1</sup>

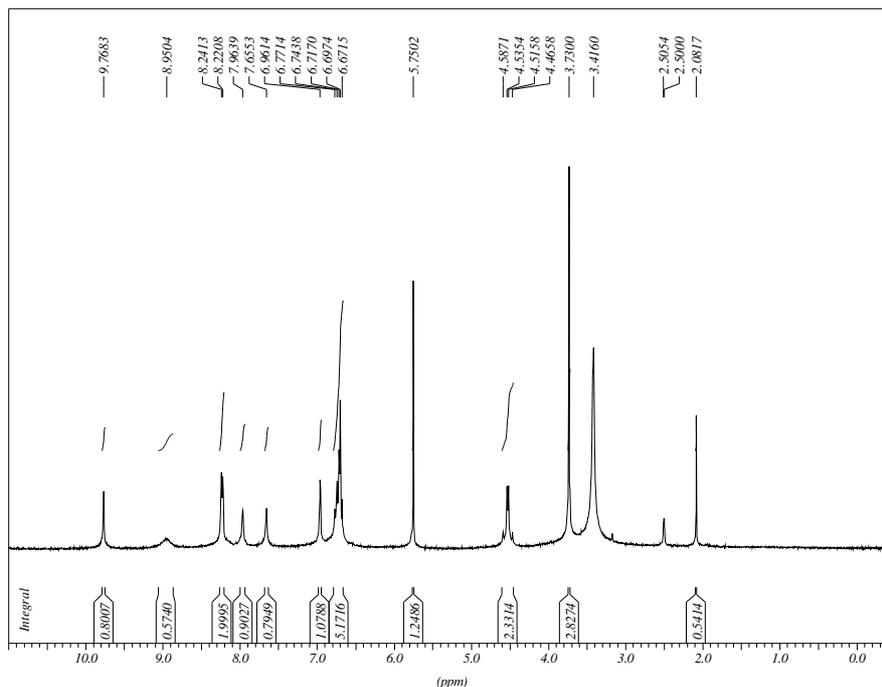
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,26 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

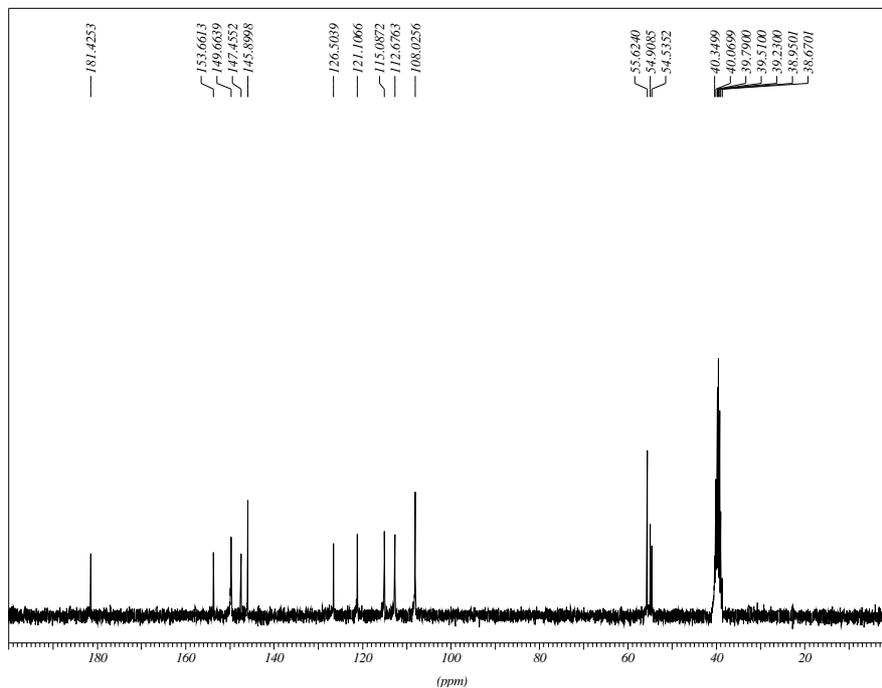
**Rendimento:** 42%.

**Faixa de Fusão:** 156,1 – 157,6°C.

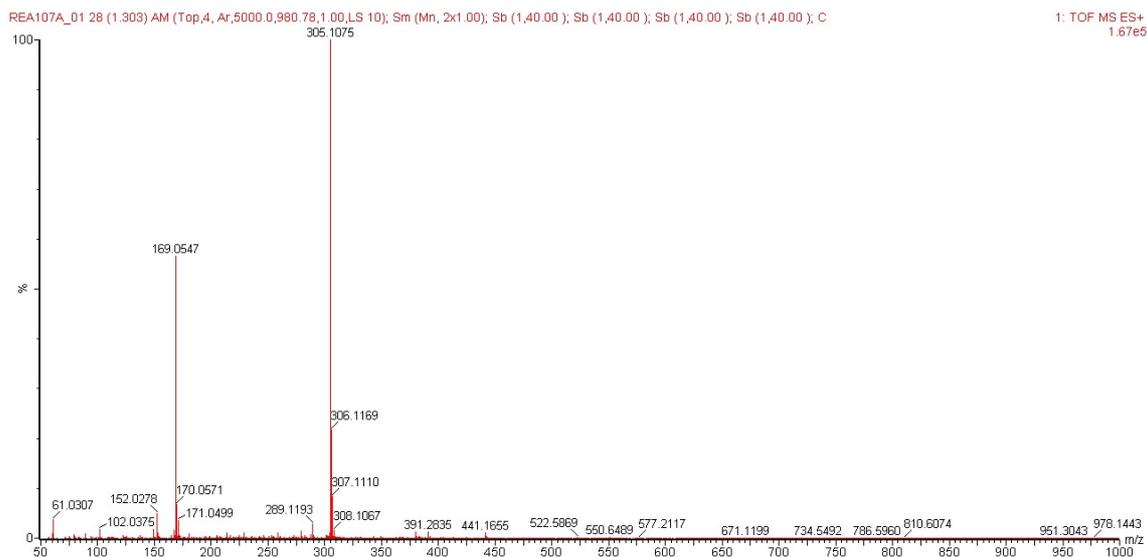
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 4,49 (1H, d, *J* = 15,00 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,56 (1H, d, *J* = 15,51 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,67 – 6,77 (4H, m, 2x <sup>3</sup>H<sub>pi</sub> e 2x H<sub>Ar</sub>); 6,96 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 7,66 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 7,96 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,23 (2H, d, *J* = 6,15 Hz, <sup>2</sup>H<sub>pi</sub>); 8,95 (1H, sl, OH); 9,77 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



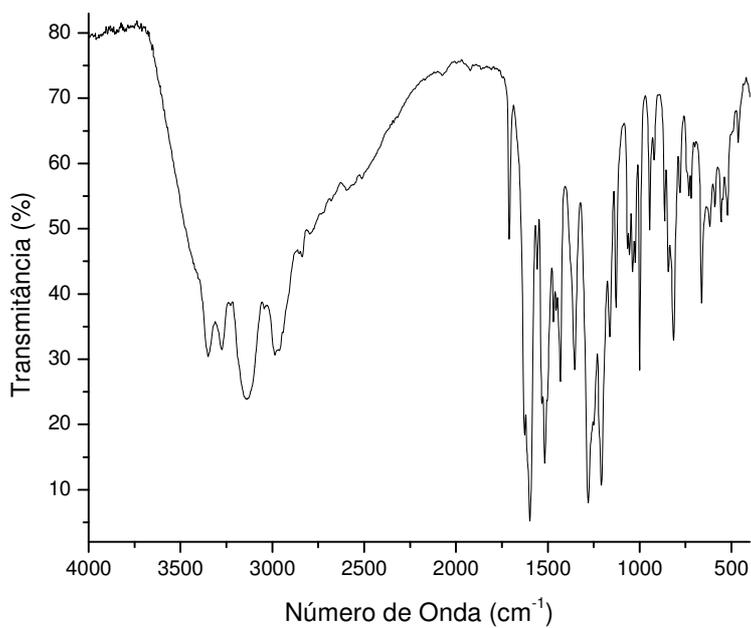
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 54,5 ( $\text{CH}_2$ ); 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 108,0 ( $^3\text{C}$ ); 112,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 115,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 121,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 145,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 147,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,7 ( $^2\text{C}$ ); 153,7 ( $^4\text{C}$ ); 181,4 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.1075 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}-136]^+ = 169.0547 \text{ m/z}$ .



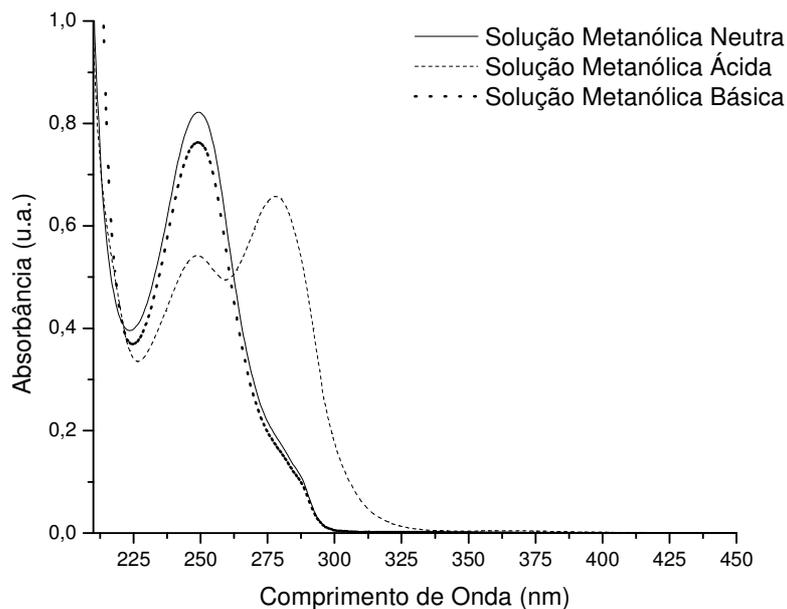
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3349 e 3273 ( $\nu$  N-H); 3137 ( $\nu$  O-H); 2985 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1038 e 843 (C=S).



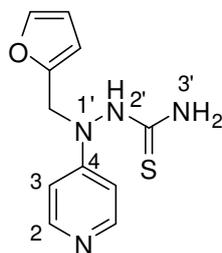
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 249.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 249 e 278.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 249.



9.8.3.6 – 2-((4-piridinil)-(2-metilfuranil))hidrazinacarbotoamida – 12h



**F. M.:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS

**M.M.:** 248,1 g.mol<sup>-1</sup>

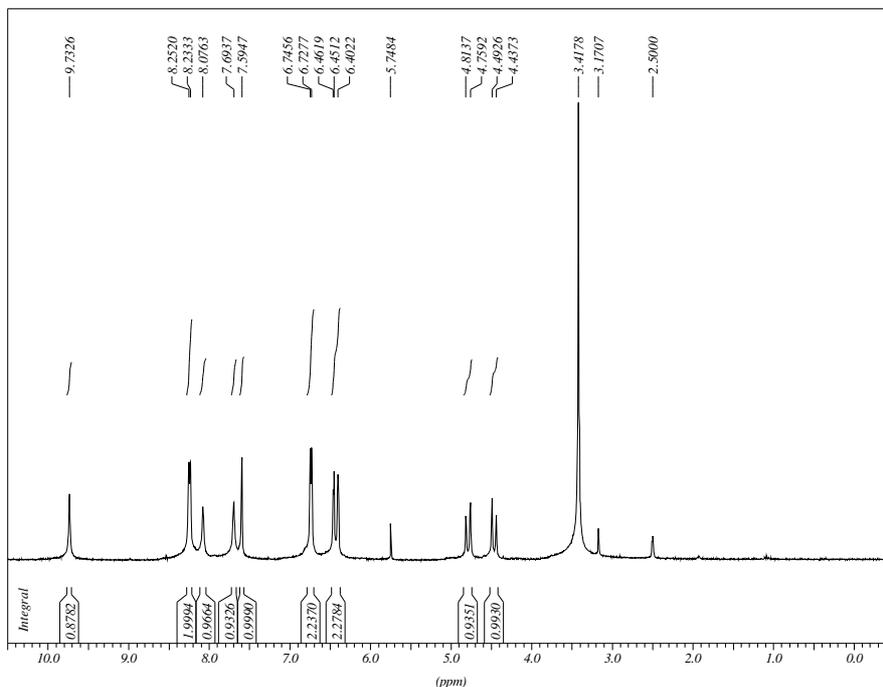
**Características físicas:** sólido bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,43 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

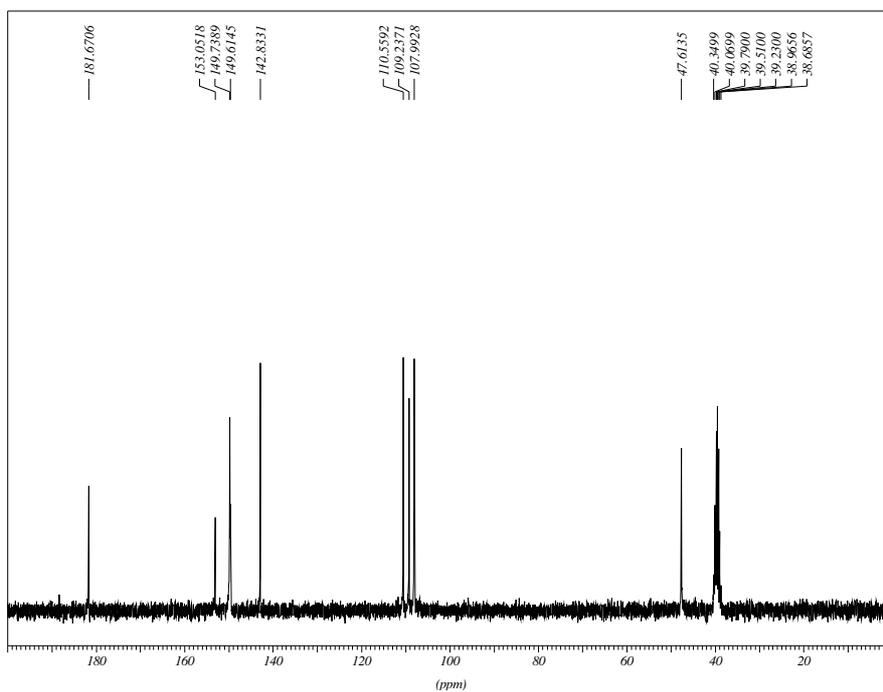
**Rendimento:** 58%.

**Faixa de Fusão:** 201,5 – 204,3°C.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 4,46 (1H, d, *J* = 16,59 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,79 (1H, d, *J* = 16,35 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,40 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 6,46 (1H, d, *J* = 3,21 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6,74 (2H, d, *J* = 5,37 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Pi</sub>); 7,59 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 7,69 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,08 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,24 (2H, d, *J* = 5,61 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Pi</sub>); 9,73 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



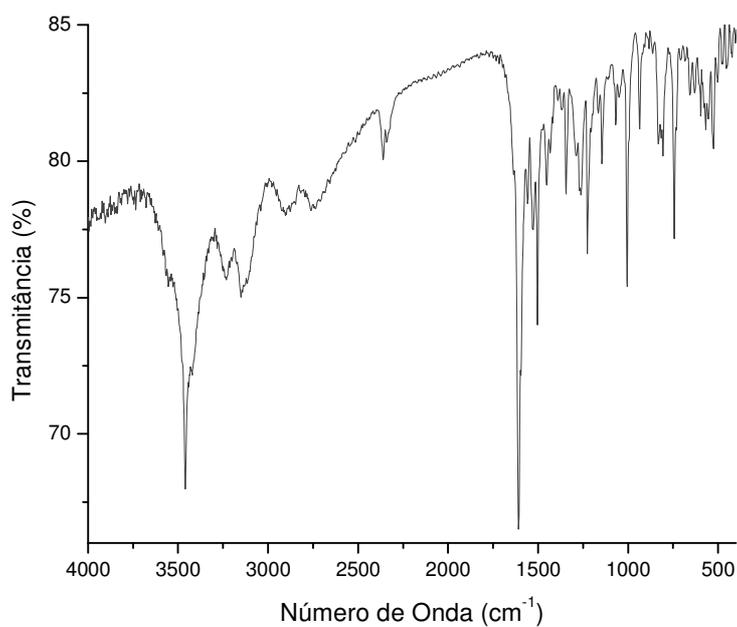
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 47,6 ( $\text{CH}_2$ ); 108,0 ( $^3\text{C}$ ); 109,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 110,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 142,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,7 ( $^2\text{C}$ ); 153,1 ( $^4\text{C}$ ); 181,7 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249.0802 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}-17]^+ = 232.0603$ ;  $[\text{M}+\text{H}-59]^+ = 190.1029 \text{ m/z}$ .



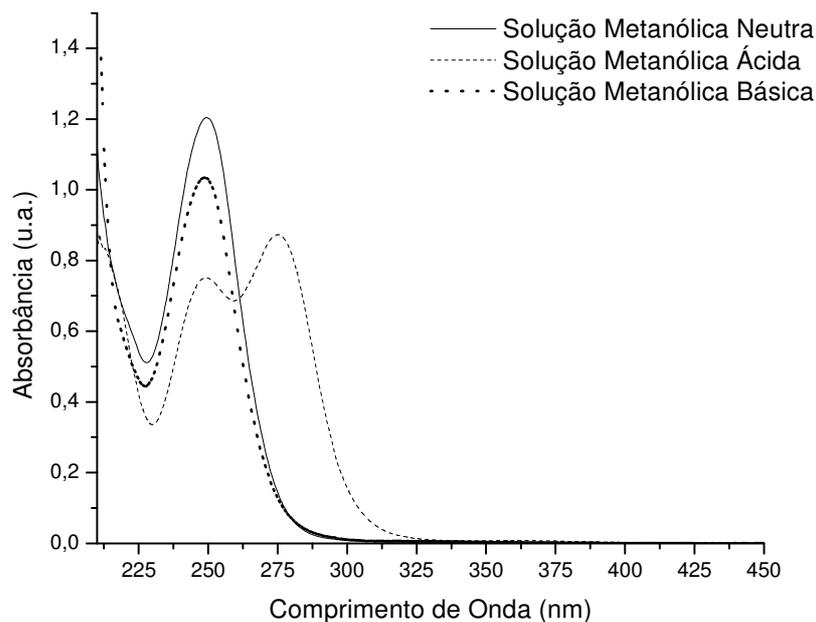
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3460 e 3152 ( $\nu$  N-H); 1068 e 832 (C=S).**



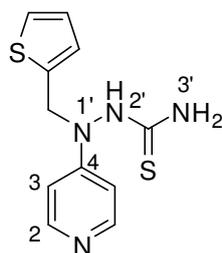
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 250.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 249 e 276.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 249.**



#### 9.8.3.7 – 2-((4-piridinil)-(2-metiltienil))hidrazinacarbotoamida – 12i



**F. M.:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

**M.M.:** 264,2 g.mol<sup>-1</sup>

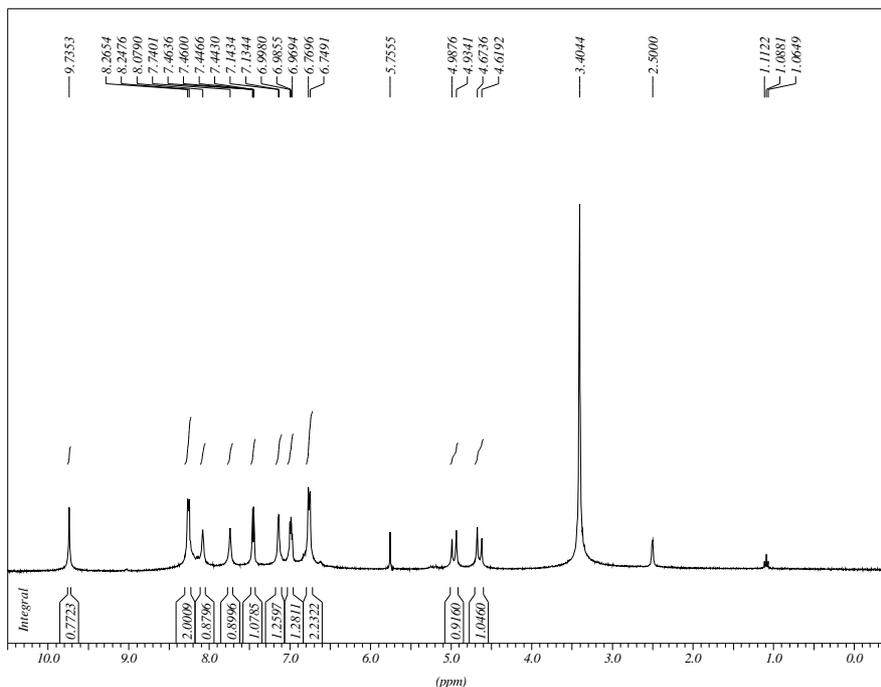
**Características físicas:** sólido bege.

**R<sub>f</sub>:** 0,61 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

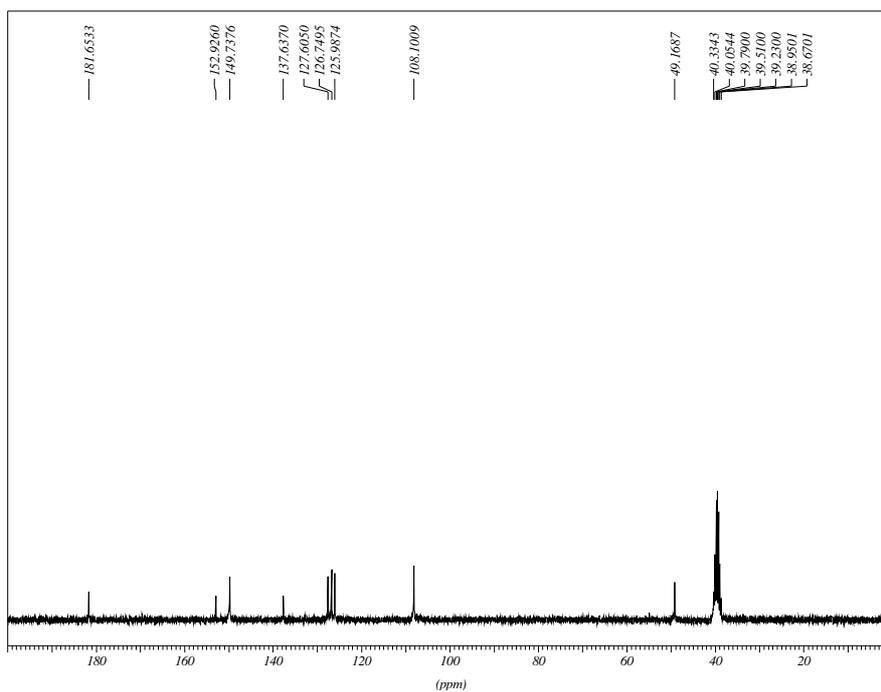
**Rendimento:** 47%.

**Faixa de Fusão:** 202,5 – 204,1°C.

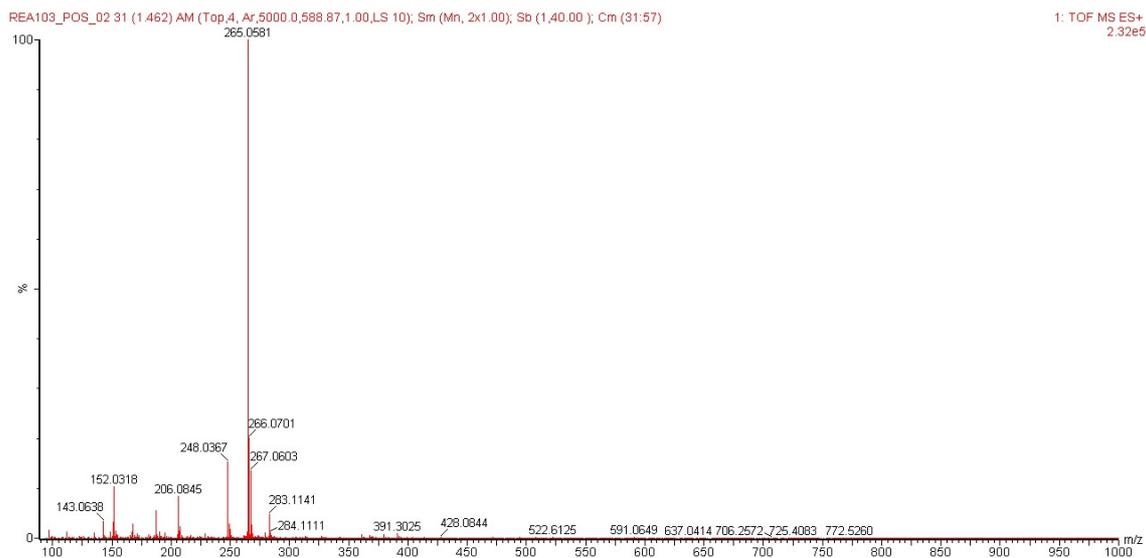
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 4,65 (1H, d, *J* = 16,32 Hz, CH<sub>2</sub>); 4,96 (1H, d, *J* = 16,05 Hz, CH<sub>2</sub>); 6,76 (2H, d, *J* = 6,15 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Ar</sub>); 6,97 – 6,99 (1H, m, H<sub>Ar</sub>); 7,14 (1H, d, *J* = 2,70 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,44 – 7,46 (1H, m, H<sub>Pi</sub>); 7,74 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,08 (1H, sl, <sup>3</sup>H); 8,26 (2H, d, *J* = 5,34 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Pi</sub>); 9,73 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



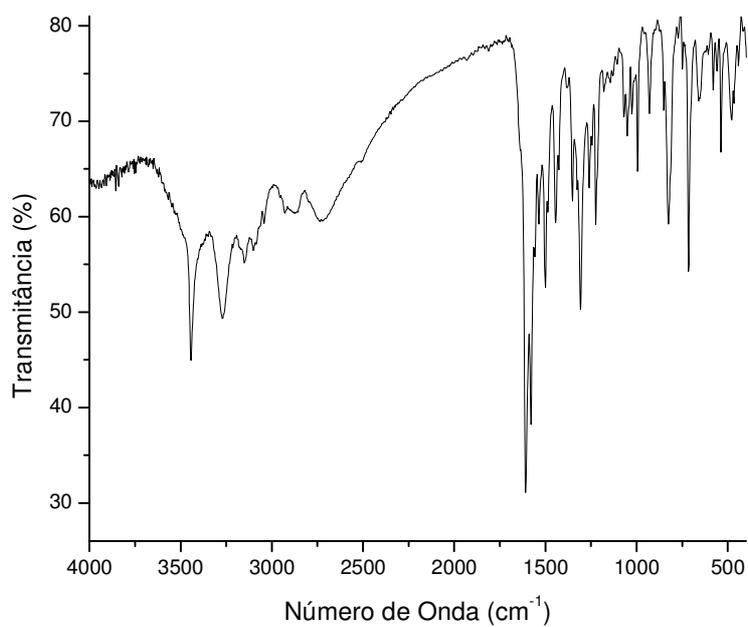
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 49,2 ( $\text{CH}_2$ ); 108,1 ( $^3\text{C}$ ); 126,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 137,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,7 ( $^2\text{C}$ ); 152,9 ( $^4\text{C}$ ); 181,7 ( $\text{C}=\text{S}$ ).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265.0581 \text{ m/z}$ ;  $[\text{M}+\text{H}-17]^+ = 248.0367$ ;  $[\text{M}+\text{H}-59]^+ = 206.0845 \text{ m/z}$ .



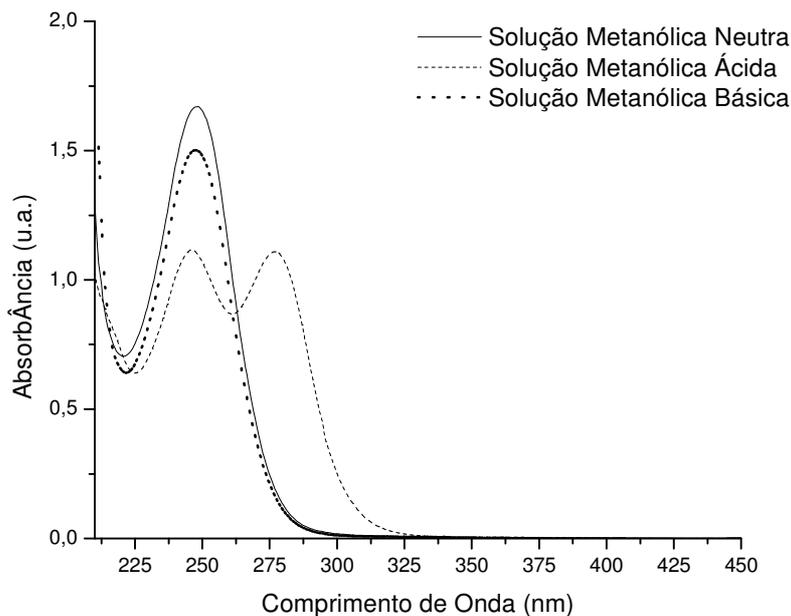
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3443, 3270 e 3150 ( $\nu$  N-H); 3042 ( $\nu$  C-H<sub>Ar</sub>); 1051 e 825 (C=S).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 249.

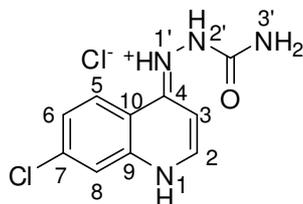
**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 246 e 277.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 248.



## 9.9 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS 1-(7-CLORO-4-QUINOLINIL)SEMICARBAZIDAS

### 9.9.1 – Cloridrato de 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarboxamida – 10a·HCl



Em um erlenmeyer foram adicionados 0,5 g (2,53 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **7** em 3 mL de AcOH. A mistura foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,282 g (2,53 mmol) de cloridrato de semicarbazida **3** e a reação foi mantida sob estas condições por 5 minutos. Em seguida desligou-se o aquecimento e a reação deixada em repouso durante 16 horas quando houve a formação de um precipitado branco. O precipitado foi então lavado com 5 mL de uma solução de Et<sub>2</sub>O e AcOH (8,3:1,7). O sólido obtido foi deixado na estufa a 50°C por 18 horas. Após seco foram obtidos 0,573 g (2,1 mmol) de um sólido amarelo.

**F. M.:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

**M.M.:** 273 g.mol<sup>-1</sup>

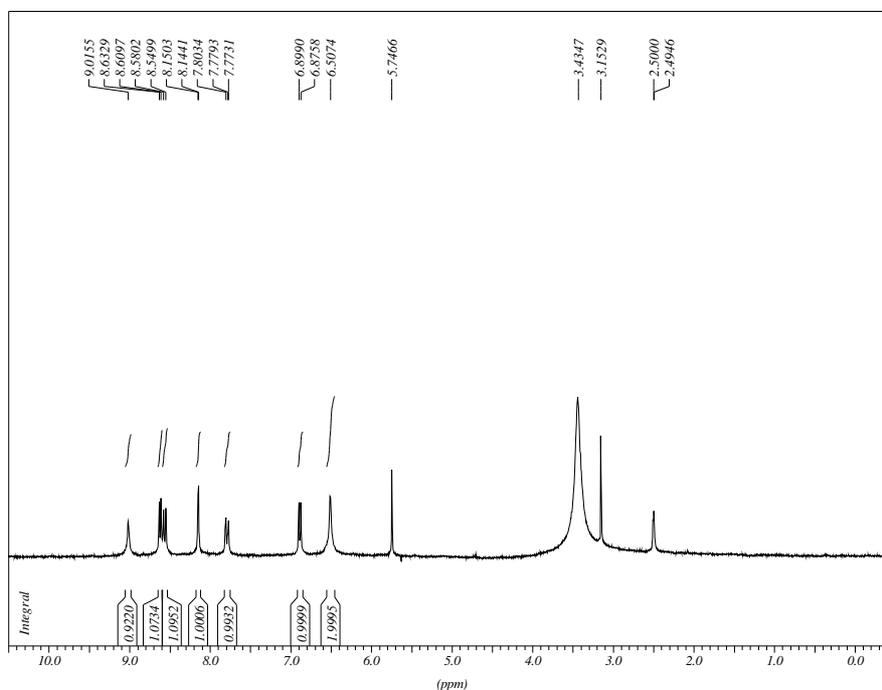
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,34 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9,5:0,5)

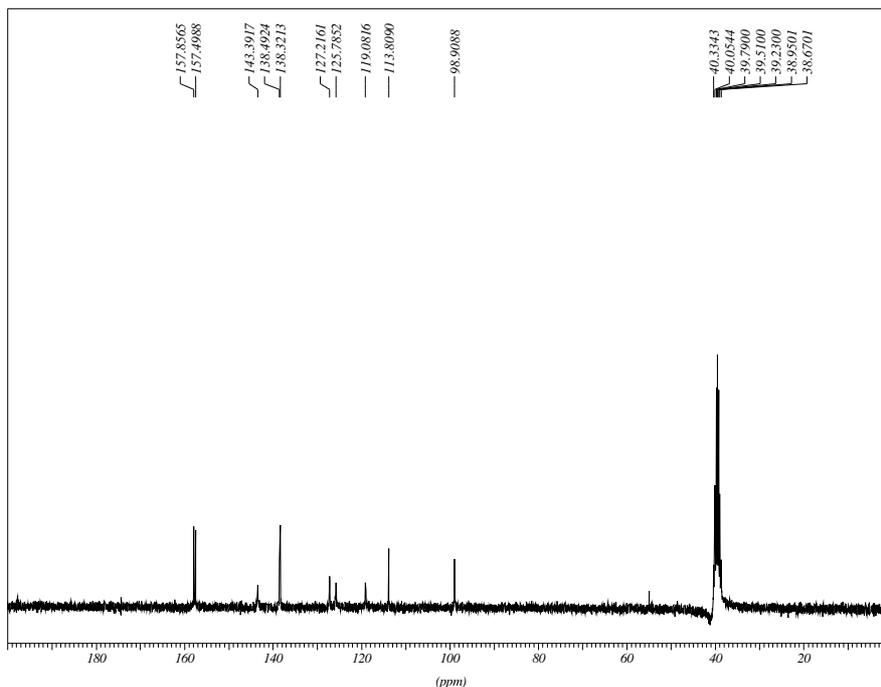
**Rendimento:** 83%.

**Faixa de Fusão:** 328,1 – 329,5°C.

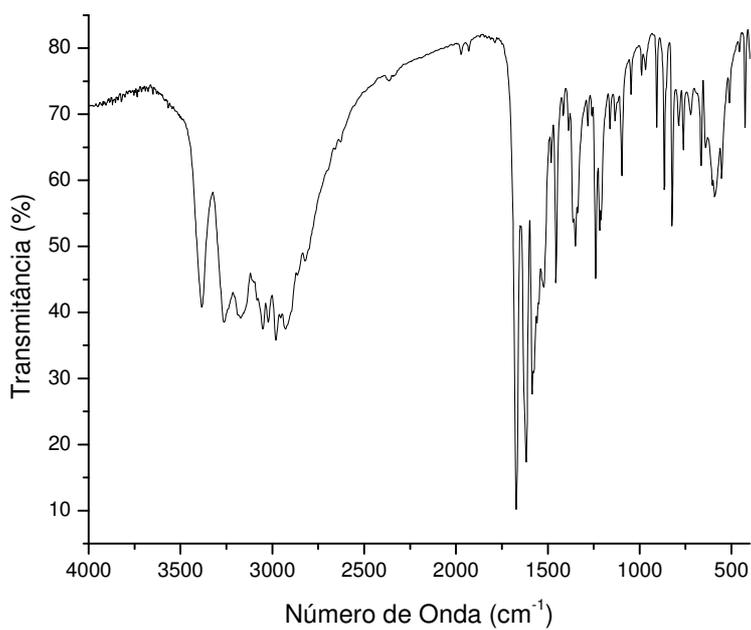
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 6,51 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,89 (1H, d, *J* = 6,96 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Q</sub>); 7,79 (1H, d, *J* = 9,09 Hz, <sup>6</sup>H<sub>Q</sub>); 8,15 (1H, d, *J* = 1,86 Hz, <sup>8</sup>H<sub>Q</sub>); 8,57 (1H, d, *J* = 9,09 Hz, <sup>5</sup>H<sub>Q</sub>); 8,62 (1H, d, *J* = 6,96 Hz, <sup>2</sup>H<sub>Q</sub>); 9,02 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 98,9 (<sup>3</sup>C); 113,8 (<sup>10</sup>C); 119,1 (<sup>5</sup>C); 125,9 (<sup>6</sup>C); 127,2 (<sup>8</sup>C); 138,3 (<sup>7</sup>C); 138,5 (<sup>9</sup>C); 143,4 (<sup>4</sup>C); 157,5 (<sup>2</sup>C); 157,9 (C=O).



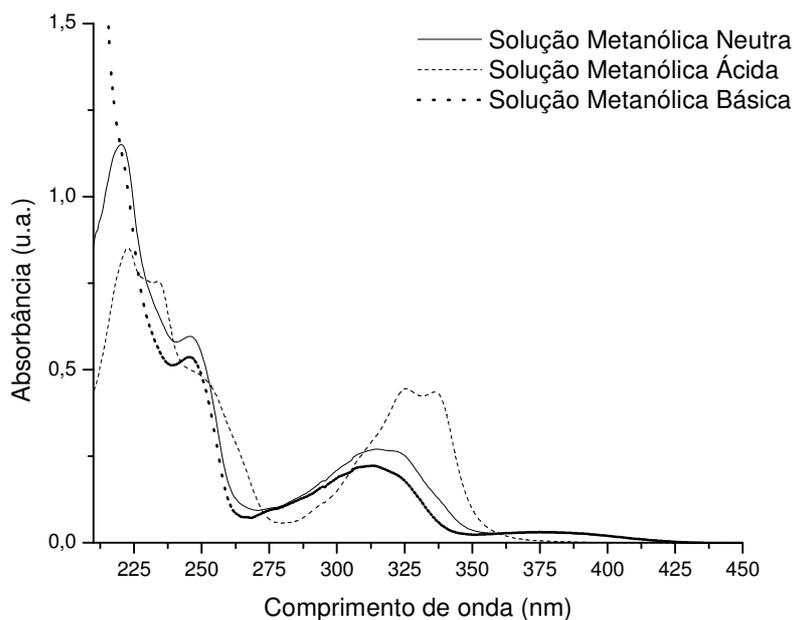
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3383, 3262 e 3173 ( $\nu$  N-H); 3051 ( $\nu$  C-H<sub>Ar</sub>); 1671 ( $\nu$  C=O).



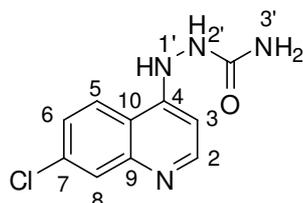
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 220, 246 e 315.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 225, 234, 326 e 336.

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 246 e 314.



#### 9.9.2 – 2-(7-cloro-4-quinolinil)hidrazinacarboxamida – 10a



Em um tubo de ensaio solubilizou-se 0,1 g (0,366 mmol) do correspondente cloridrato **10a·HCl** em 1 mL de MeOH a quente. Posteriormente adicionou-se 21  $\mu$ L (0,54 mmol) de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. Em seguida adicionou-se 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e realizou-se uma extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se 0,056 g (0,238 mmol) de um sólido branco.

**F. M.:**  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$

**M.M.:**  $236,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

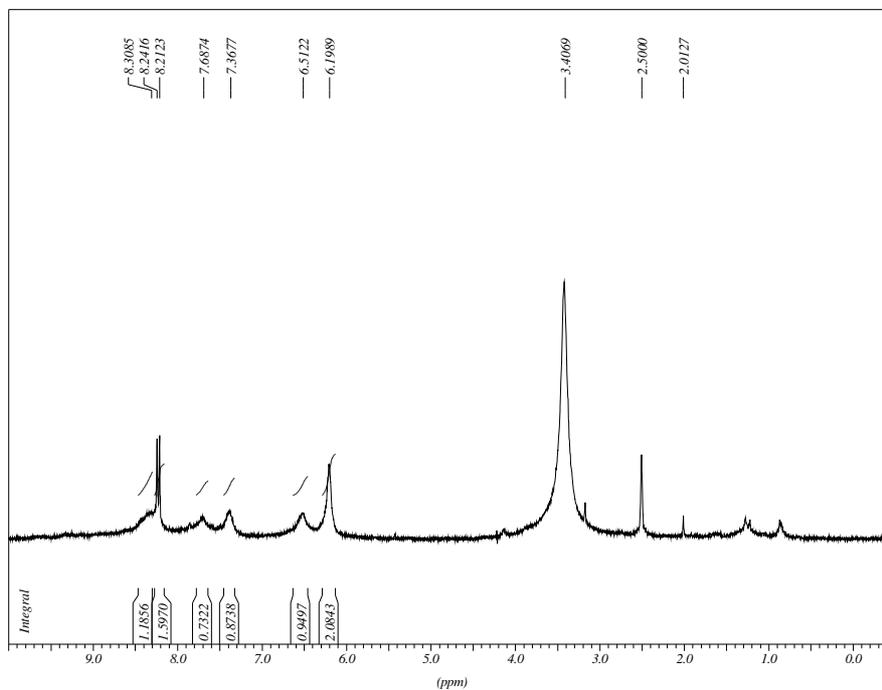
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,34 –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-NH}_4\text{OH:MeOH}$  (9,5:0,5)

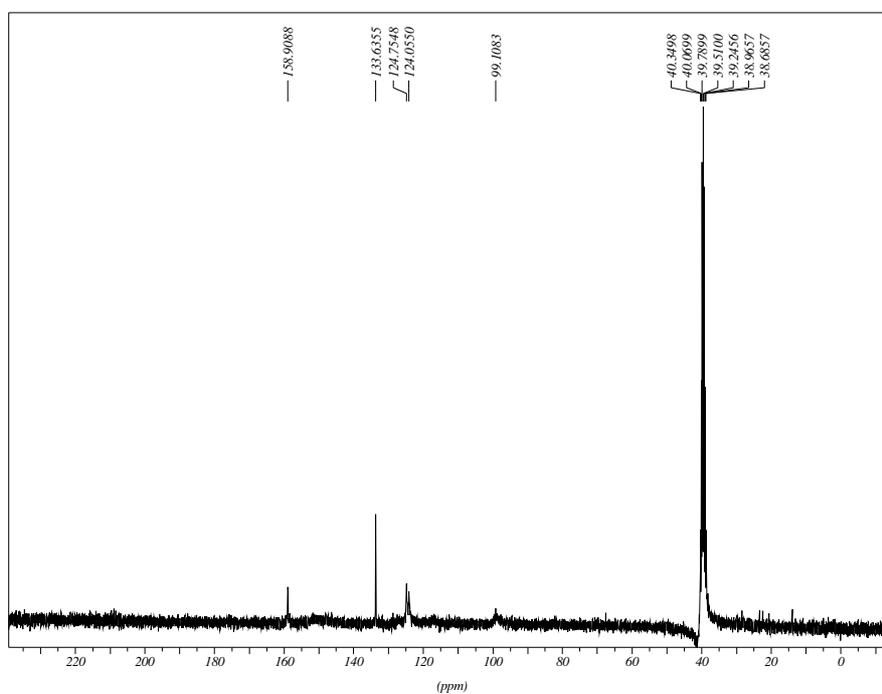
**Rendimento:** 65%.

**Faixa de Fusão:** 305,9 – 307,6°C.

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):** 6,20 (2H, sl,  $^3\text{H}$ ); 6,51 (1H, sl,  $^3\text{H}_\text{Q}$ ); 7,37 (1H, sl,  $^6\text{H}_\text{Q}$ ); 7,69 (1H, sl,  $^8\text{H}_\text{Q}$ ); 8,23 (2H, d,  $J = 8,79$  Hz,  $^5\text{H}_\text{Q}$  e  $^2\text{H}_\text{Q}$ ); 8,31 (1H, sl,  $^2\text{H}$ ).



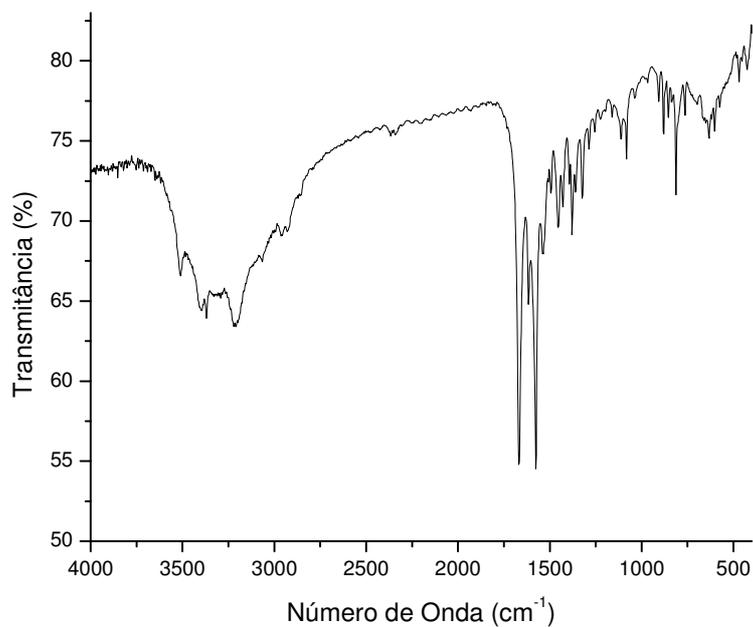
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 99,1 ( $^3\text{C}$ ); 124,1; 124,8; 133,6; 158,9 (C=O).



**HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237.0548$  m/z;  $[\text{M}+\text{H}+2]^+ = 239.0601$  m/z.



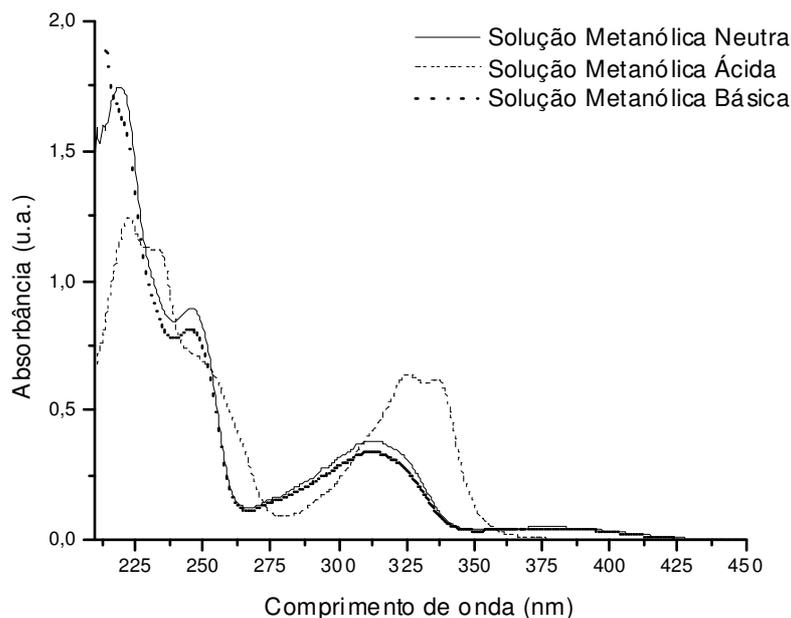
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 3369 e 3220 ( $\nu$  N-H); 3067 ( $\nu$  C-H<sub>Ar</sub>); 1667 ( $\nu$  C=O).**



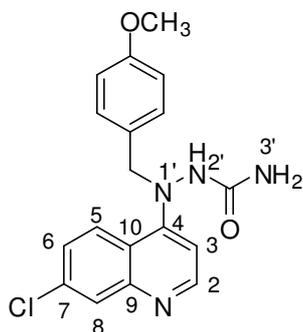
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 218, 246 e 314.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 223, 326 e 336.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm): 246 e 313.**



### 9.9.3 – 2-((7-cloro-4-quinolinil)-(4-metoxi-benzil))hidrazinacarboxamida – 10d



Em um balão de fundo redondo adicionou-se 0,2 g (0,69 mmol) de 7-cloro-4-iodoquinolina **8** e 0,121 g (0,62 mmol) de *p*-metoxibenzilsemicarbazida **6c** em 2 mL de AcOH. A mistura foi colocada sob agitação a 60°C por 12 horas. Após este período foi constatado por CCD que o composto **6c** foi totalmente consumido. Em seguida desligou-se o aquecimento e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCS utilizando como fase móvel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado com NH<sub>4</sub>OH e MeOH.

**F. M.:** C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 356,5 g.mol<sup>-1</sup>

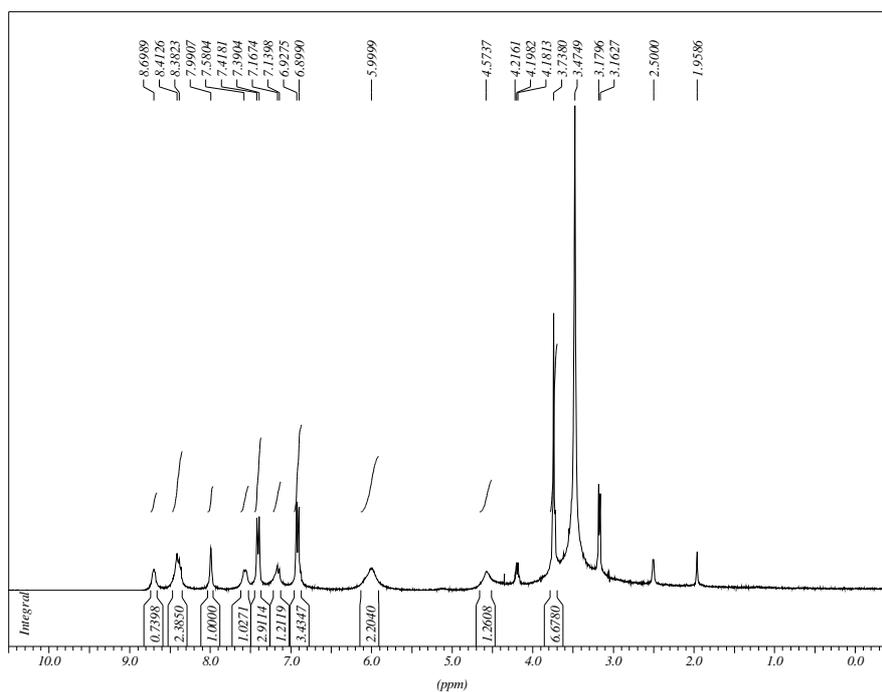
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,51 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

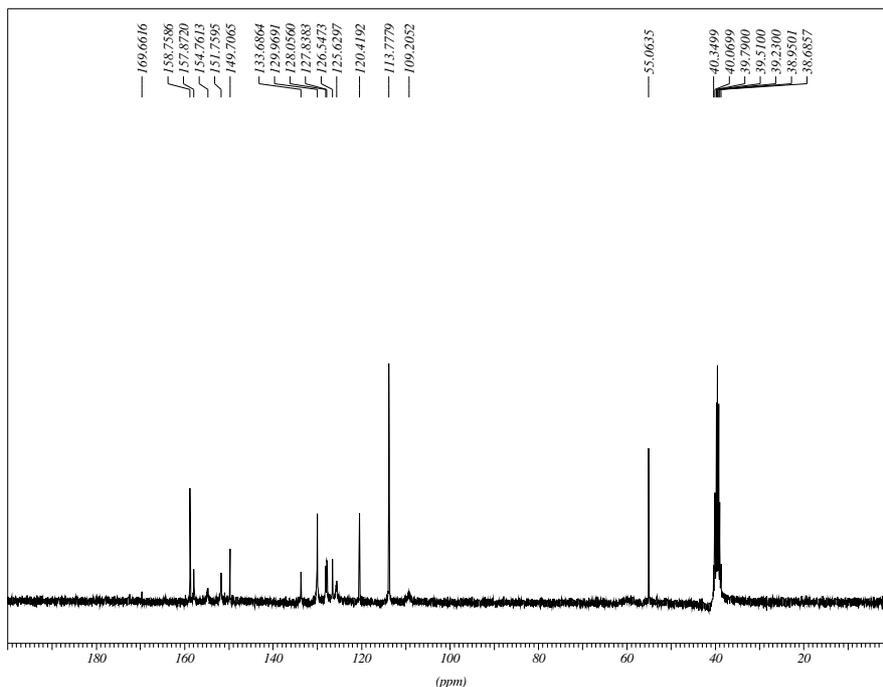
**Rendimento:** 32%.

**Faixa de Fusão:** 177,9 – 178,8°C.

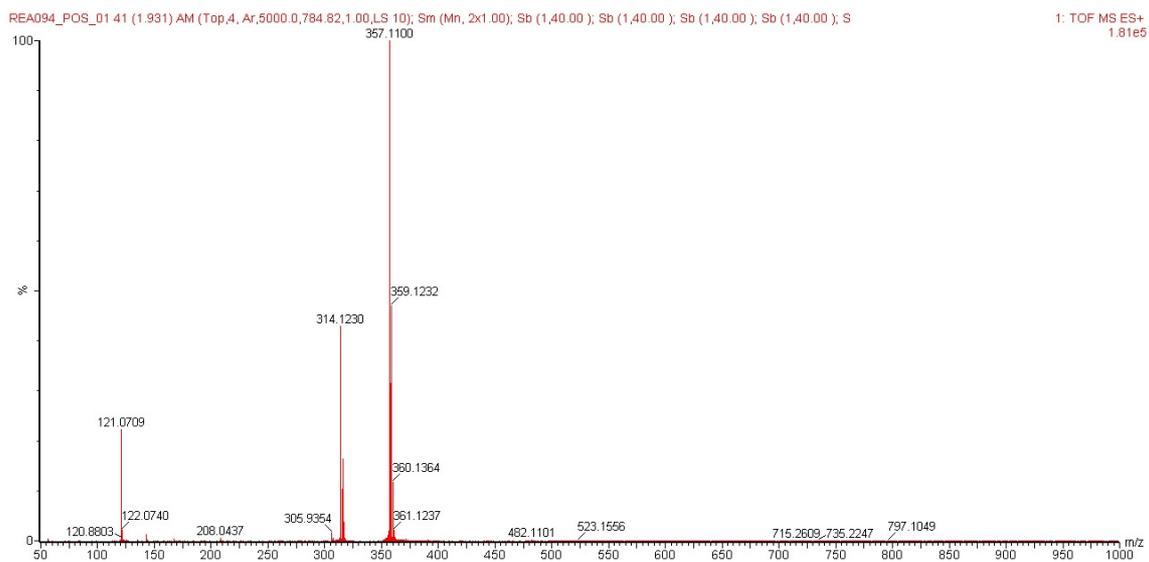
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,74 (5H, s, OCH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>); 6,00 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,91 (2H, d, *J* = 8,55 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,15 (1H, d, *J* = 8,28 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Q</sub>); 7,40 (2H, d, *J* = 8,31 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,58 (1H, sl, <sup>6</sup>H<sub>Q</sub>); 7,99 (1H, s, <sup>8</sup>H<sub>Q</sub>); 8,38 – 8,41 (2H, m, <sup>2</sup>H<sub>Q</sub> e <sup>5</sup>H<sub>Q</sub>); 8,70 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



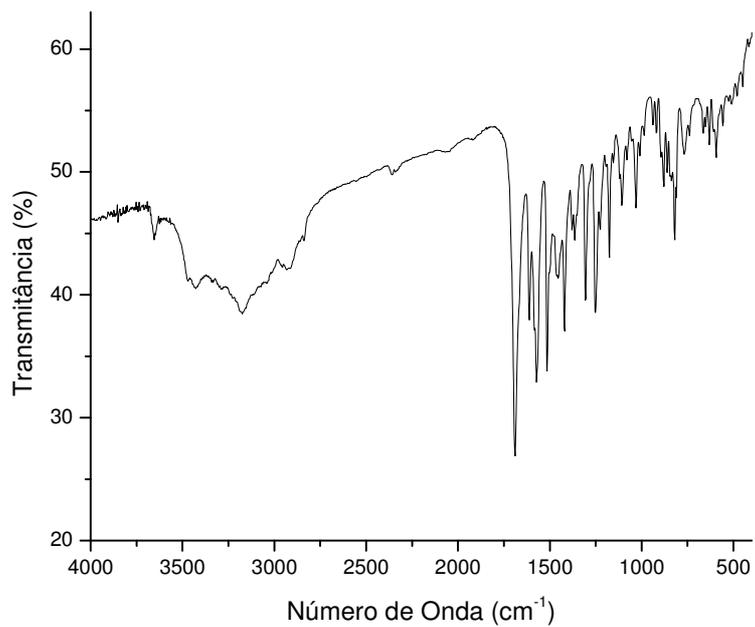
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 55,1 (OCH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>); 109,2 (<sup>3</sup>C); 113,8 (C<sub>Ar</sub>); 120,4 (<sup>10</sup>C); 125,6 (<sup>5</sup>C); 126,5 (<sup>6</sup>C); 127,8 (C<sub>Ar</sub>); 128,1 (<sup>8</sup>C); 130,0 (C<sub>Ar</sub>); 133,7 (<sup>7</sup>C); 149,7 (<sup>9</sup>C); 151,9 (<sup>4</sup>C); 154,8 (<sup>2</sup>C); 157,9 (C=O); 158,9 (C<sub>Ar</sub>).



**HRMS:**  $[M+H]^+ = 357.1118$  m/z;  $[M+H+2]^+ = 359.1232$  m/z;  $[M+H-43]^+ = 314.1340$  m/z.



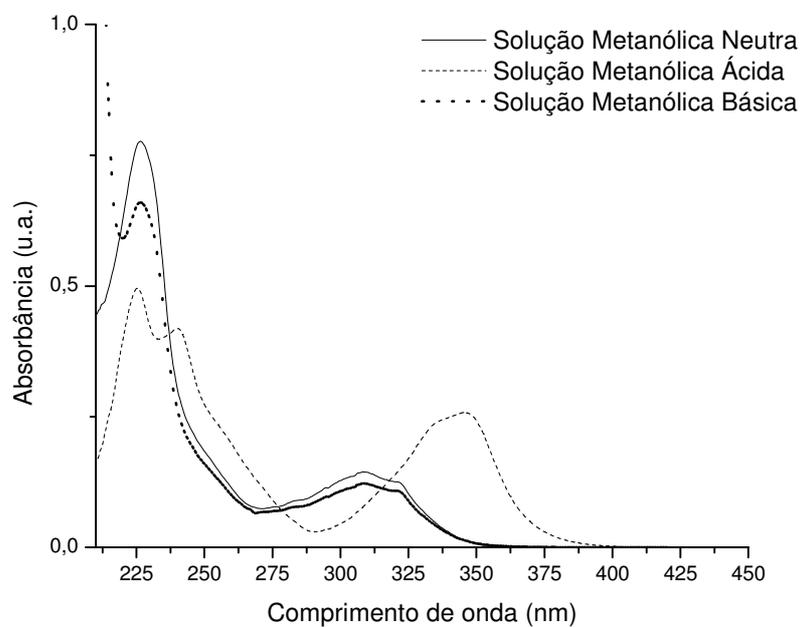
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3427 e 3174 ( $\nu$  N-H); 2932 ( $\nu$  C-H<sub>Alif.</sub>); 1688 (C=O).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 227 e 308.**

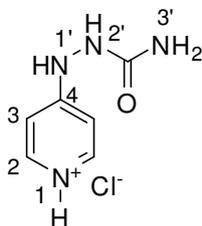
**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 226, 240 e 345.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 227 e 309.**



## 9.10 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DAS 1-(4-PIRIDINIL)SEMICARBAZIDAS

### 9.10.1- Cloridrato de 2-(4-piridinil)hidrazinacarboxamida – 13a·HCl



Em um erlenmeyer foram adicionados 0,5 g (3,33 mmol) de cloridrato de 4-cloropiridina **11** e 0,548 g (6,68 mmol) de NaOAc em 3 mL de AcOH. A reação foi colocada em refluxo e agitação. Posteriormente foram adicionados 0,372 g (3,33 mmol) de cloridrato de semicarbazida **3** e a reação foi mantida sob estas condições por 30 minutos quando houve a formação de um precipitado branco. Em seguida desligou-se o aquecimento e a reação foi filtrada em um funil de placa sinterizada. O líquido proveniente desta filtragem foi evaporado sob pressão reduzida, re-dissolvido em MeOH a quente e deixado na geladeira por 72 horas para cristalizar. O precipitado formado foi filtrado e deixado na estufa a 50°C por 18 horas para secar. Após seco foram obtidos 0,283 g (1,5 mmol) de um sólido rosa claro.

**F. M.:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O

**M.M.:** 188,5 g.mol<sup>-1</sup>

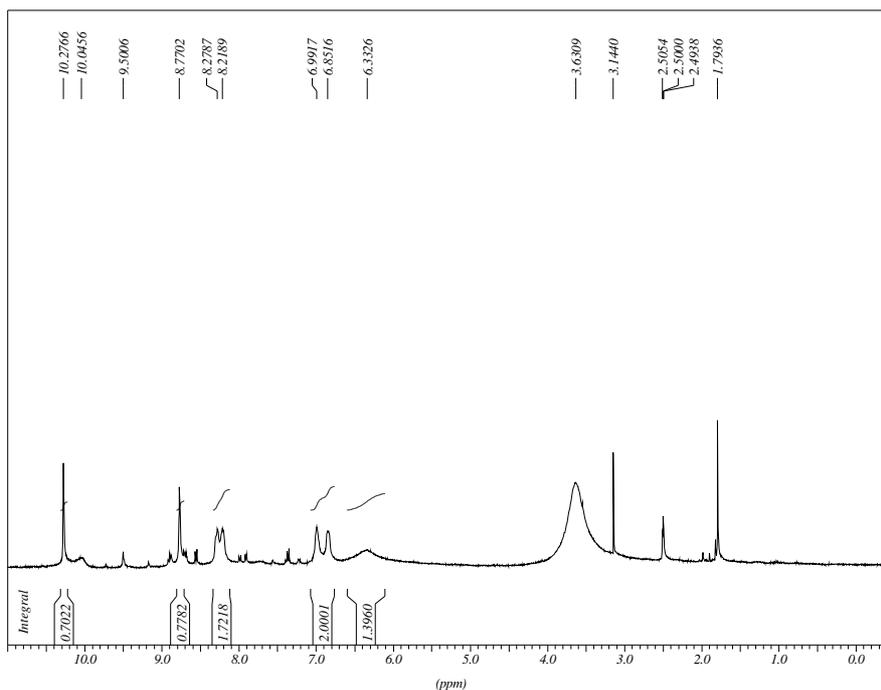
**Características físicas:** sólido rosa claro.

**R<sub>f</sub>:** 0,19 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (8:2); Revelador: lâmpada de UV.

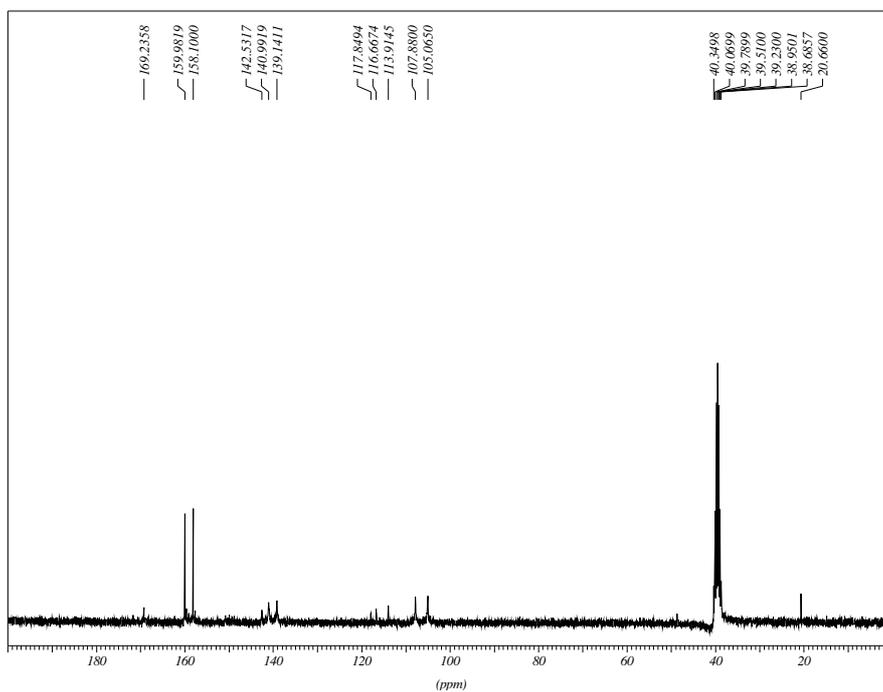
**Rendimento:** 45%.

**Faixa de Fusão:** 211,6 – 212,5°C.

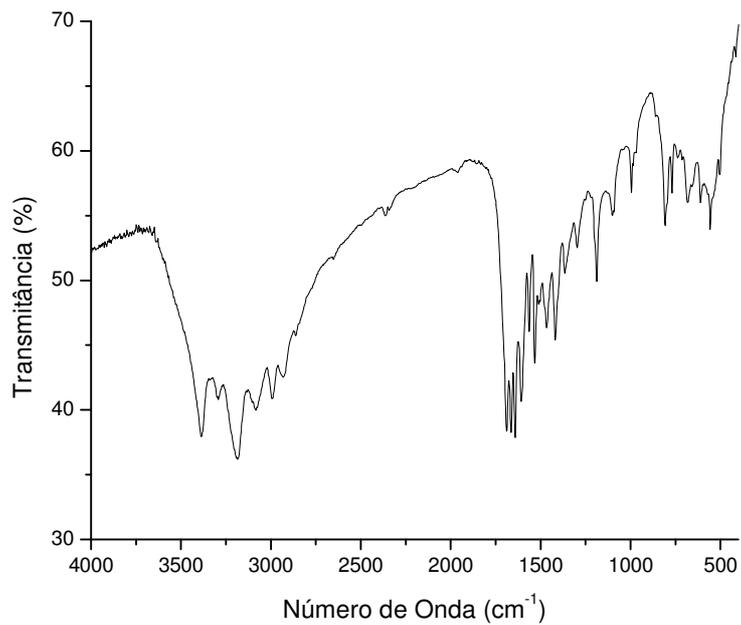
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), J (Hz):** 6,33 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,92 (2H, d, J = 42,03 Hz, <sup>3</sup>H<sub>pi</sub>); 8,25 (2H, d, J = 17,94 Hz, <sup>2</sup>H<sub>pi</sub>); 8,77 (1H, sl, <sup>1</sup>H); 10,28 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** ; 105,1 ( $^3\text{C}$ ); 107,9 ( $^3\text{C}$ ); 139,1 ( $^2\text{C}$ ); 141,0 ( $^2\text{C}$ ); 158,1 ( $^4\text{C}$ ); 160,0 (C=O).



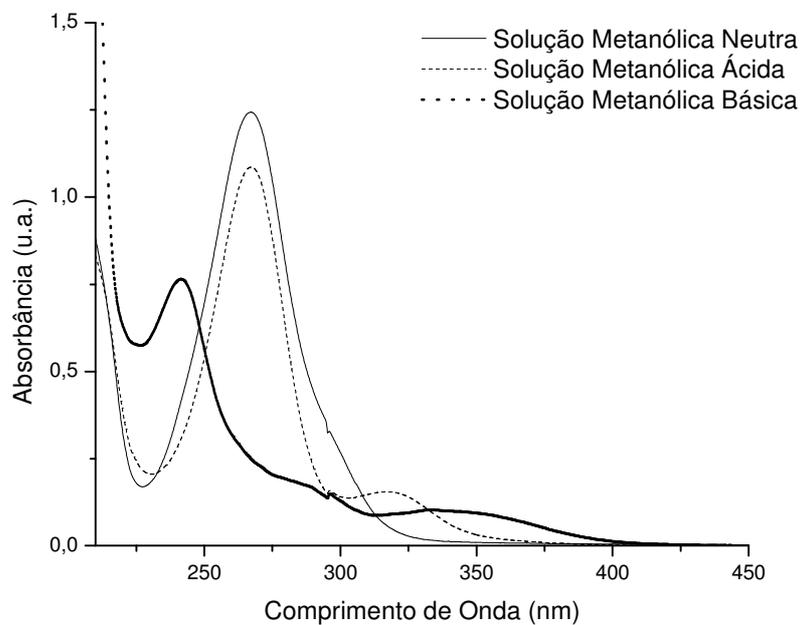
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3386, 3291 e 3185 ( $\nu$  N-H); 3082 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 1688 ( $\nu$  C=O); 1642 ( $\delta$  N-H).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 267.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 267 e 317.**

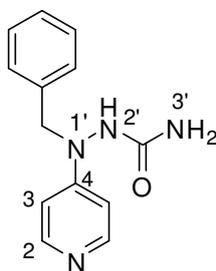
**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 241 e 334.**



### 9.10.2 – Procedimento geral para a síntese dos compostos 13b-i

Em um erlenmeyer adicionou-se 1,33 mmol de cloridrato de 4-cloropiridina **11** e 1,20 mmol das respectivas semicarbazidas **6a-h** em 3 mL de AcOH. A reação foi colocada em refluxo e agitação por 30 minutos. Em seguida, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por CCS utilizando como fase móvel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado com NH<sub>4</sub>OH e MeOH.

#### 9.10.2.1 – 2-((4-piridinil)-(benzil))hidrazinacarboxamida -13b



**F. M.:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O

**M.M.:** 242 g.mol<sup>-1</sup>

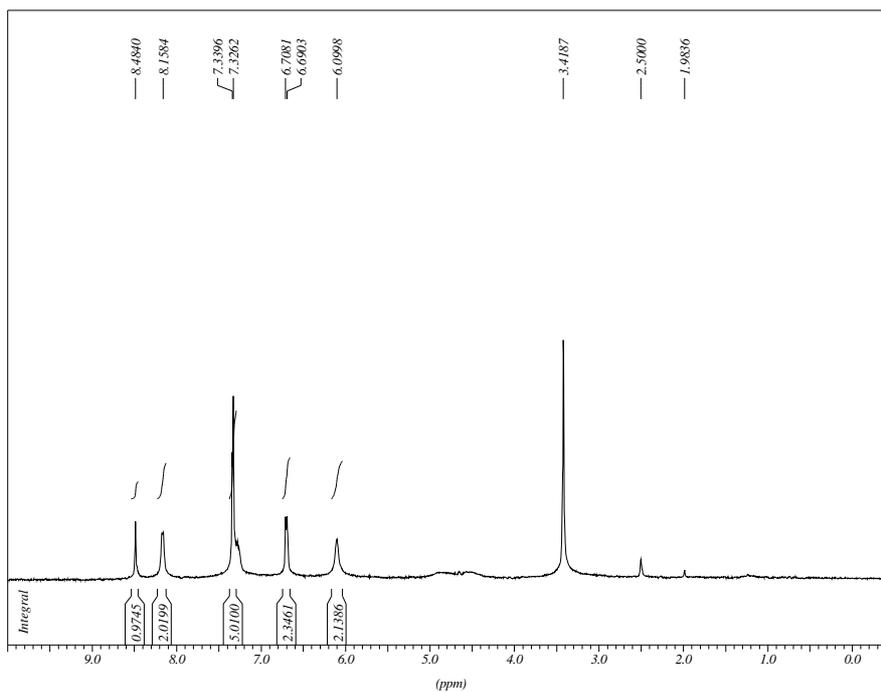
**Características físicas:** sólido branco.

**R<sub>f</sub>:** 0,54 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

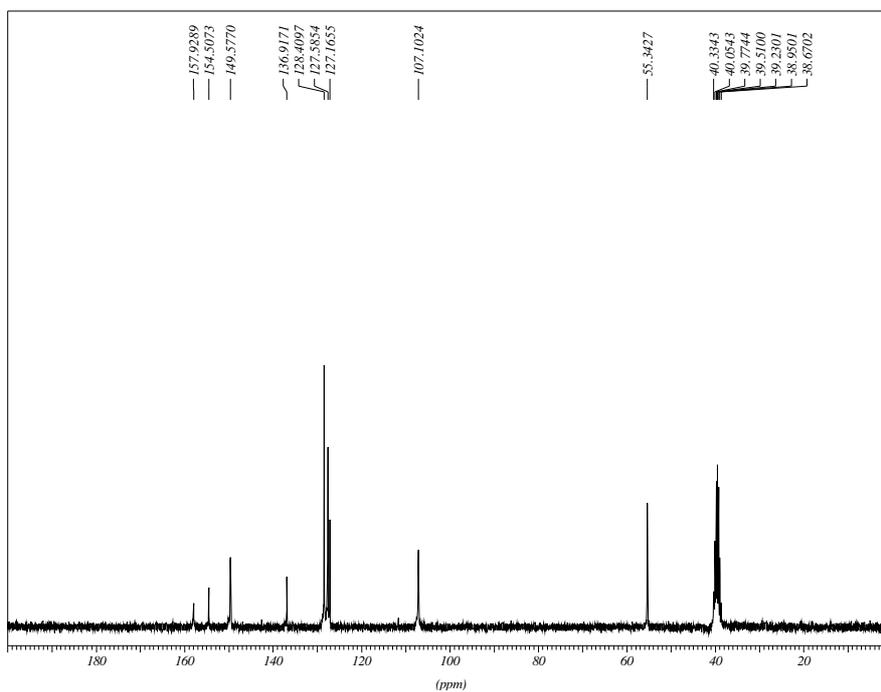
**Rendimento:** 50%.

**Faixa de Fusão:** 186,2°C.

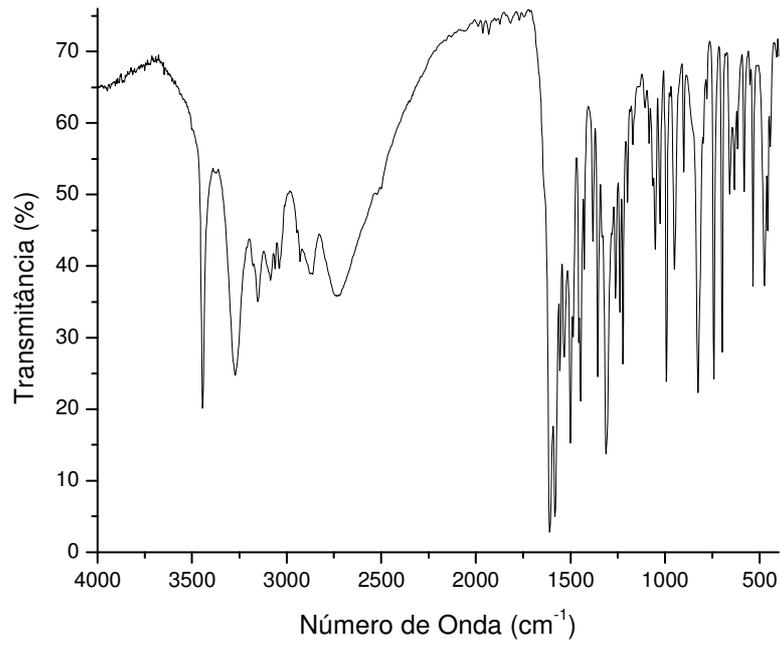
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 6,10 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,70 (2H, d, *J* = 5,354 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Pi</sub>); 7,26 – 7,34 (5H, m, H<sub>Ar</sub>); 8,16 (2H, sl, <sup>2</sup>H<sub>Pi</sub>); 8,48 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 55,3 ( $\text{CH}_2$ ); 107,1 ( $^3\text{C}$ ); 127,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 127,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 136,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,6 ( $^2\text{C}$ ); 154,5 ( $^4\text{C}$ ); 157,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).



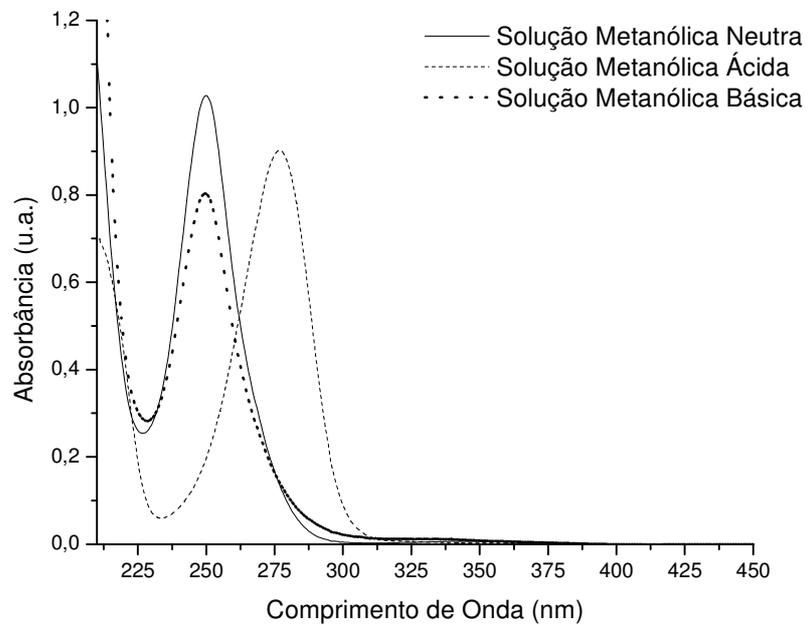
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3370 e 3162 ( $\nu$  N-H); 3026 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 2922 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Alif}}$ ); 1698 ( $\nu$  C=O).



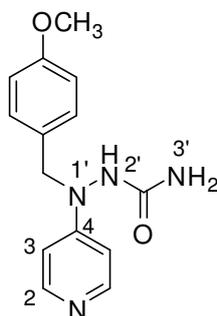
UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 250.

UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 277.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 250.



9.10.2.2 – 2-((4-piridinil)-(4-metoxi-benzil))hidrazinacarboxamida – 13d



**F. M.:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**M.M.:** 272 g.mol<sup>-1</sup>

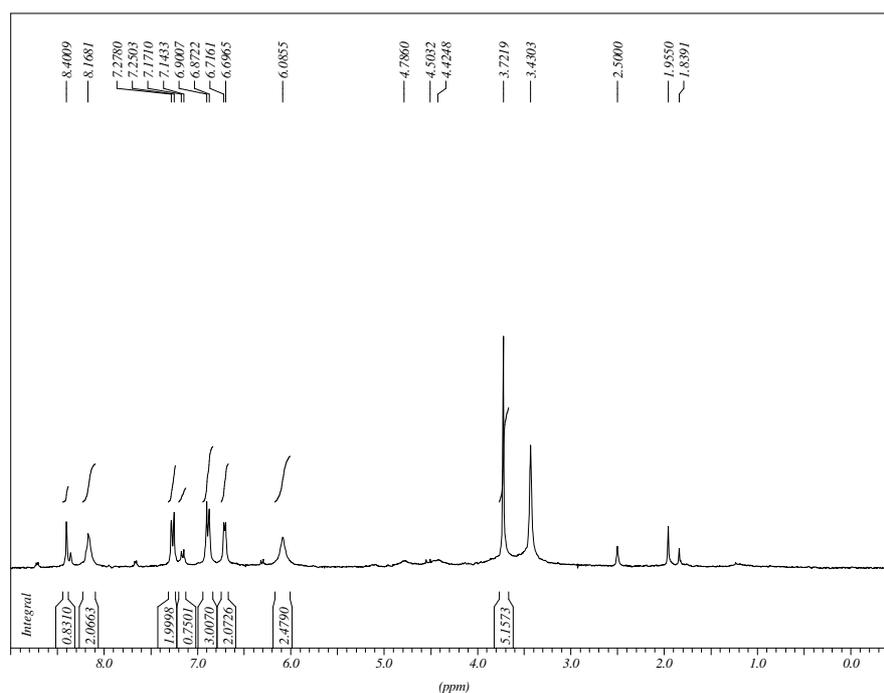
**Características físicas:** sólido amarelo.

**R<sub>f</sub>:** 0,39 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

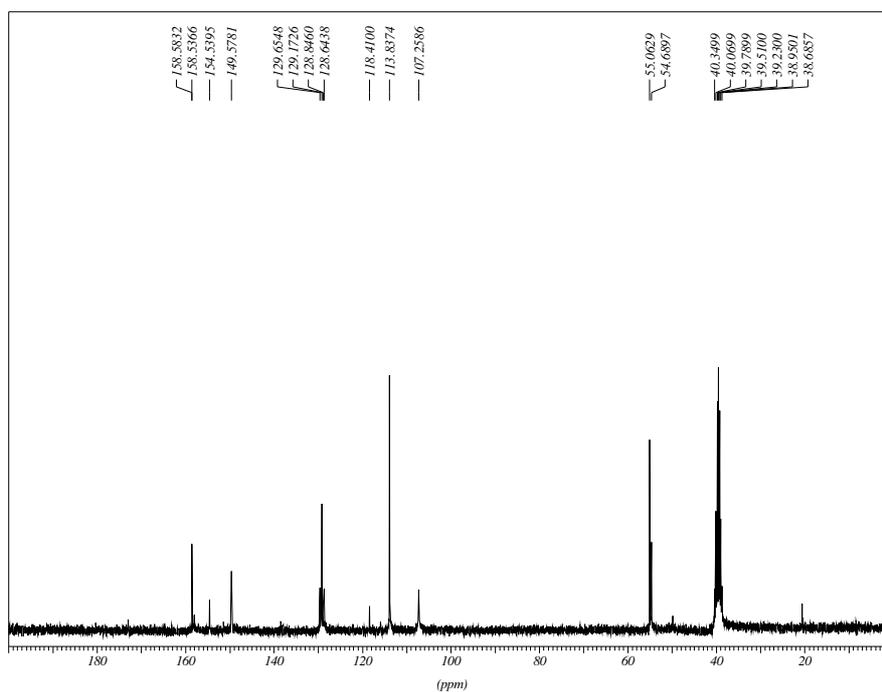
**Rendimento:** 33%.

**Faixa de Fusão:** 171,4 – 173,2°C.

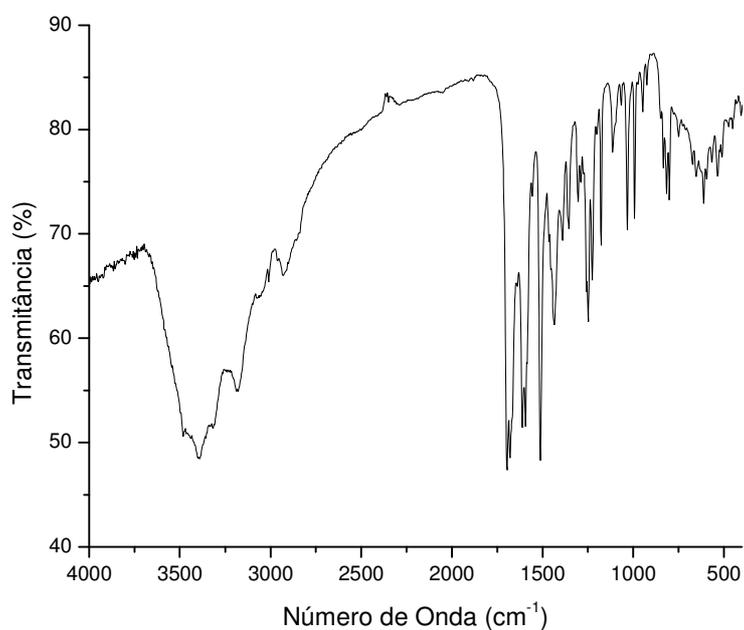
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 3,72 (5H, s, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 6,09 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,71 (2H, d, 5,88 Hz, <sup>3</sup>H<sub>pi</sub>); 6,89 (2H, d, *J* = 8,55 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,26 (2H, d, *J* = 8,31, H<sub>Ar</sub>); 8,17 (1H, sl, <sup>2</sup>H<sub>pi</sub>); 8,40 (1H, s, <sup>2</sup>H).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 54,7 ( $\text{CH}_3$ ); 55,1 ( $\text{CH}_2$ ); 107,3 ( $^3\text{C}$ ); 113, 8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 129,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,6 ( $^2\text{C}$ ); 154,5 ( $^4\text{C}$ ); 158,5 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 158,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ).



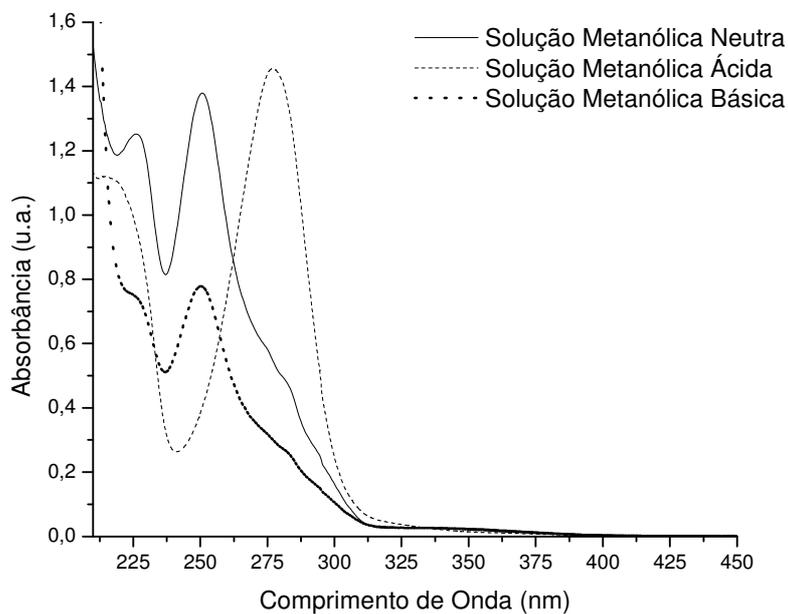
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3481, 3390 e 3178 ( $\nu$  N-H); 3075 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 2929 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Alif.}}$ ); 1695 ( $\nu$  C=O).



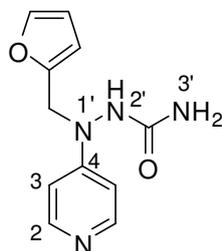
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 226 e 251.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 277.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 251.



9.10.2.3 – 2-((4-piridinil)-(2-metilfuranyl)hidrazinacarboxamida – 13h



**F. M.:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

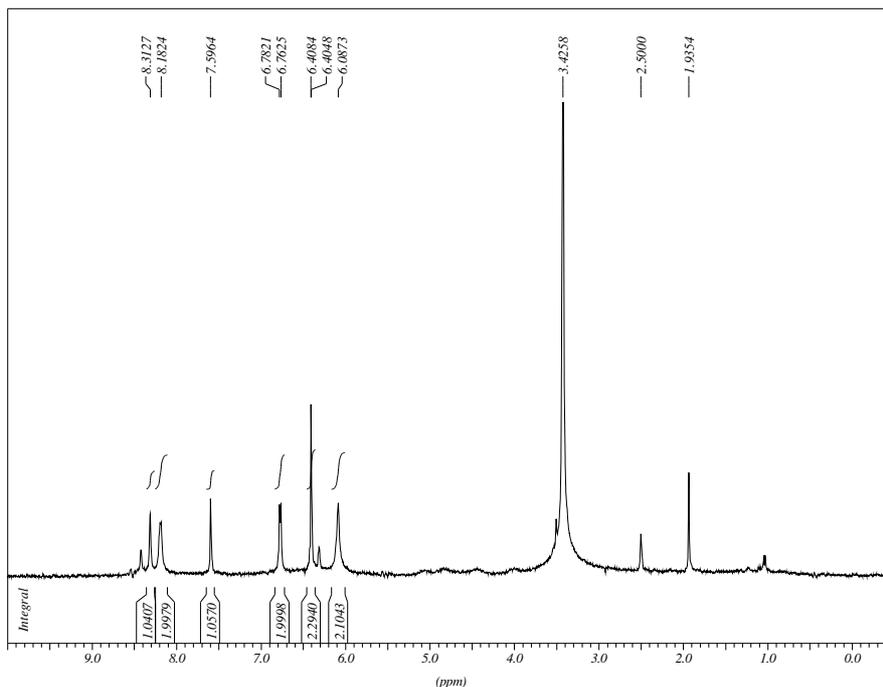
**M.M.:** 232 g.mol<sup>-1</sup>

**Características físicas:** óleo castanho.

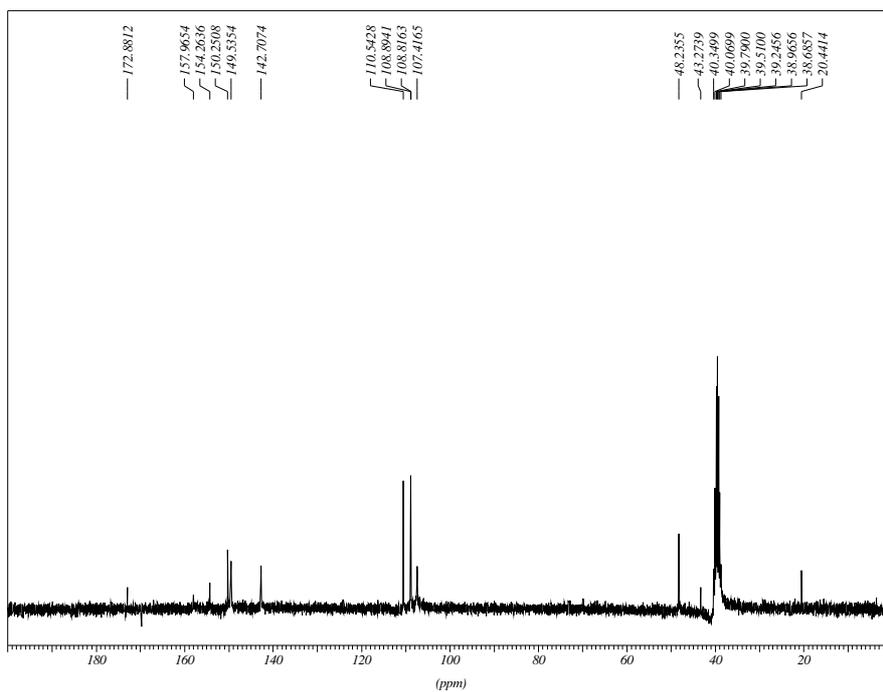
**R<sub>f</sub>:** 0,41 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

**Rendimento:** 46%.

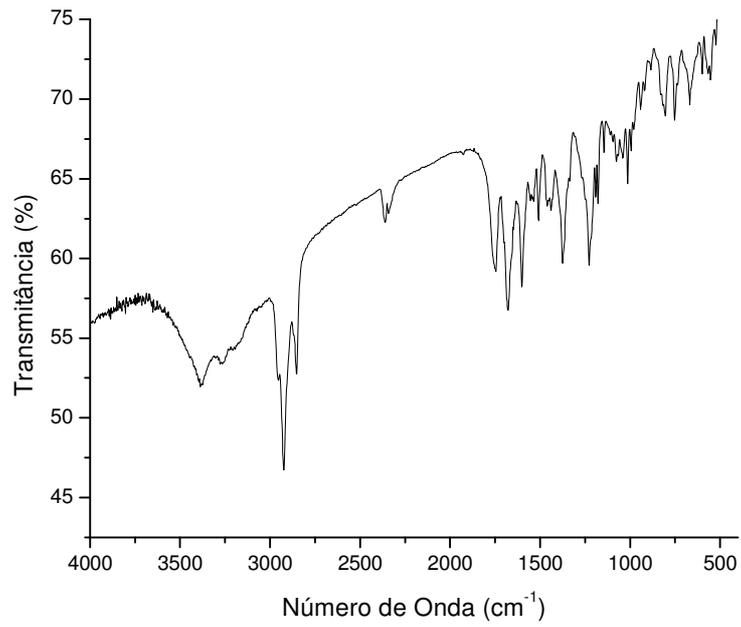
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm), *J* (Hz):** 6,09 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,41 (2H, d, 1,08 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6,77 (2H, d, *J* = 5,88 Hz, <sup>3</sup>H<sub>Pi</sub>); 7,60 (1H, s, H<sub>Ar</sub>); 8,18 (2H, sl, <sup>2</sup>H<sub>Pi</sub>); 8,31(1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 48,2 ( $\text{CH}_2$ ); 107,4 ( $^3\text{C}$ ); 108,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 110,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 142,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,5 ( $^2\text{C}$ ); 150,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 154,3 ( $^4\text{C}$ ); 158,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).



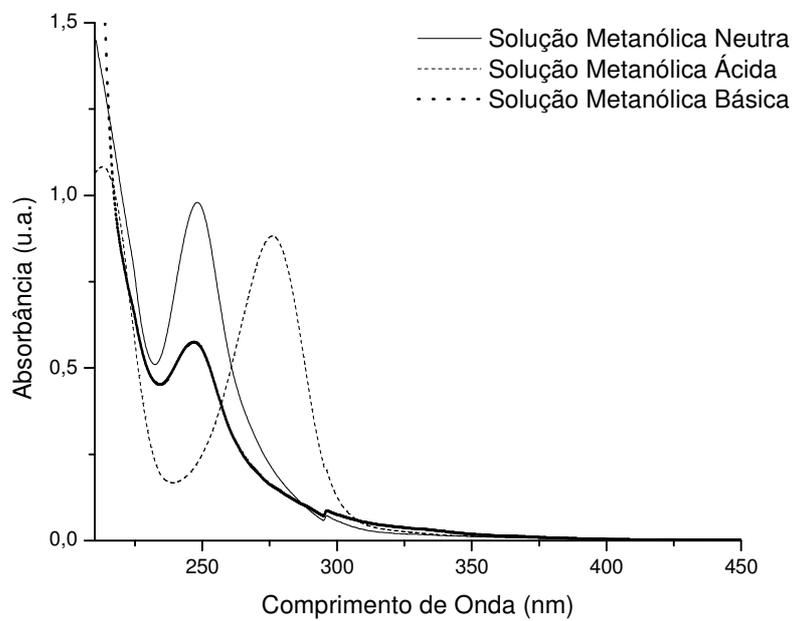
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3387 e 3267 ( $\nu$  N-H); 2853 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Alif}}$ ); 1678 ( $\nu$  C=O).



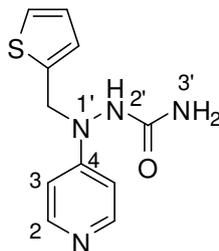
**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 248.**

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 213 e 276.**

**UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 248.**



9.10.2.4 – 2-((4-piridinil)-(2-metiltienil))hidrazinacarboxamida – 13i



**F. M.:** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS

**M.M.:** 248,1 g.mol<sup>-1</sup>

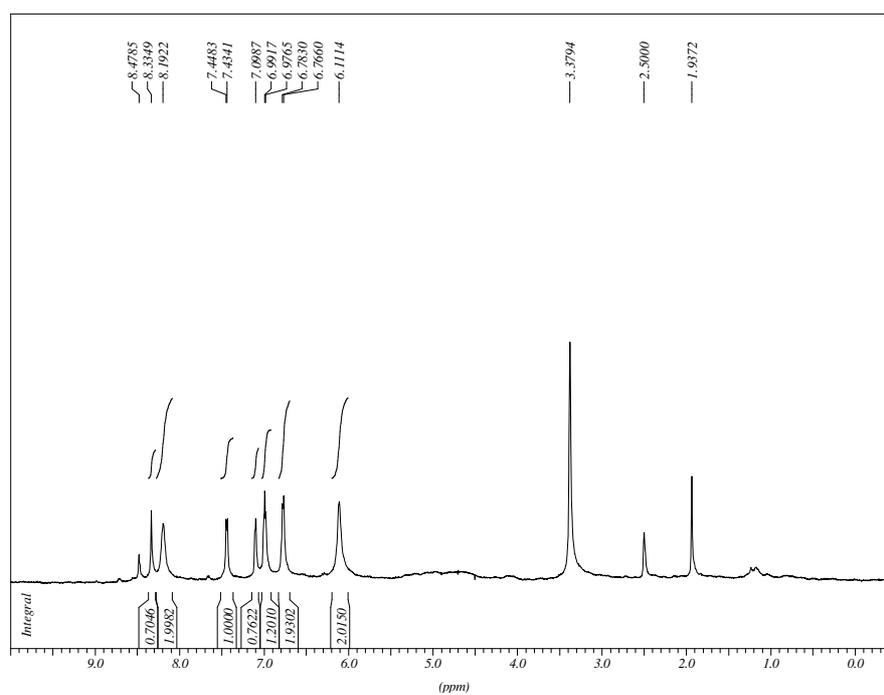
**Características físicas:** sólido amarelo.

**R<sub>f</sub>:** 0,53 – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-NH<sub>4</sub>OH:MeOH (9:1); Revelador: lâmpada de UV.

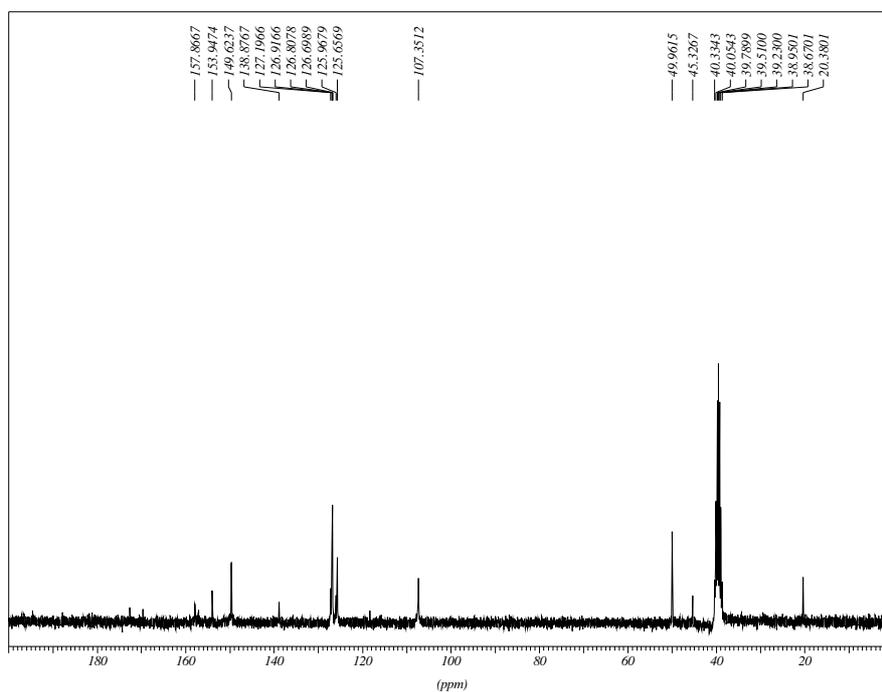
**Rendimento:** 29%.

**Faixa de Fusão:** 169,5 – 170,3°C.

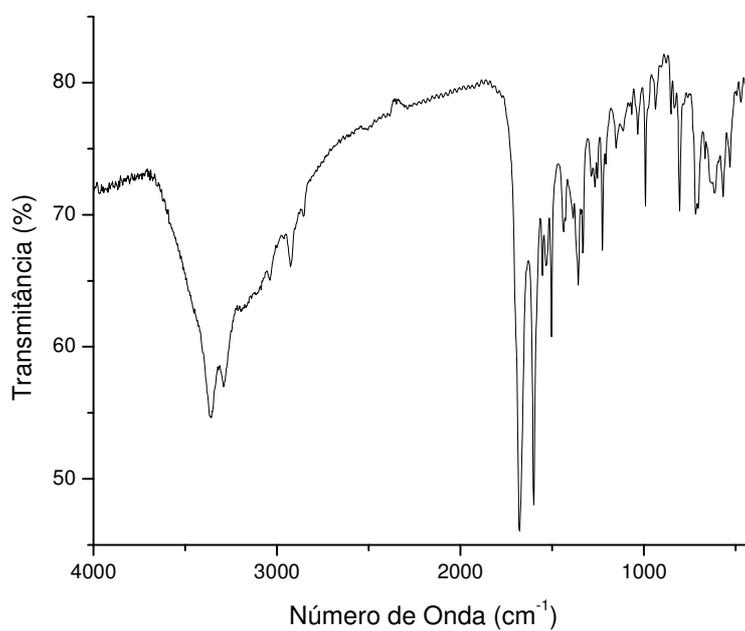
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm), *J* (Hz):** 6,11 (2H, sl, <sup>3</sup>H); 6,77 (2H, d, 5,10 Hz, <sup>3</sup>H<sub>PI</sub>); 6,98 (2H, d, *J* = 4,56 Hz, H<sub>Ar</sub>); 7,44 (1H, d, *J* = 4,26 Hz, H<sub>Ar</sub>); 8,19 (2H, sl, <sup>2</sup>H<sub>PI</sub>); 8,33 (1H, sl, <sup>2</sup>H).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 50,0 ( $\text{CH}_2$ ); 107,4 ( $^3\text{C}$ ); 125,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 126,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 138,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 149,6 ( $^2\text{C}$ ); 153,9 ( $^4\text{C}$ ); 157,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).



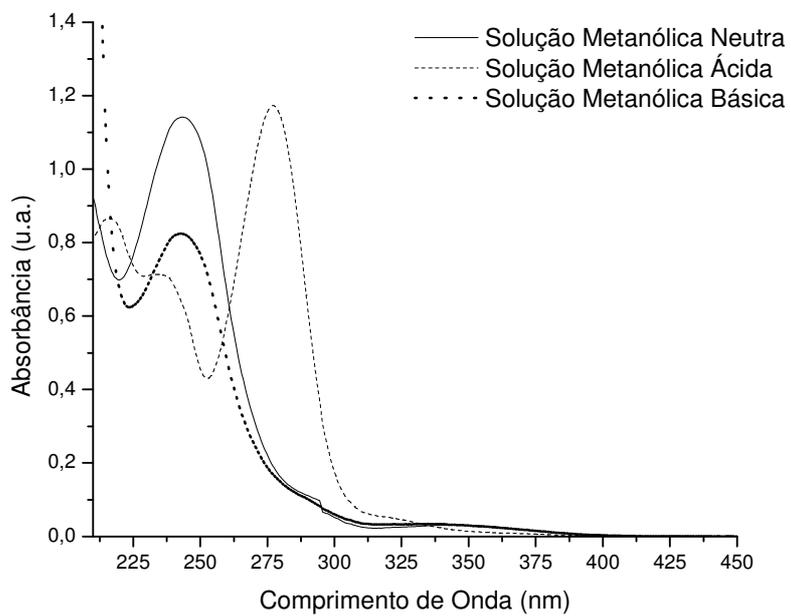
**I.V. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3357 e 3289 ( $\nu$  N-H); 3037 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 2925 ( $\nu$  C- $\text{H}_{\text{Alif.}}$ ); 1678 ( $\nu$  C=O).



**UV (MeOH),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 243.

**UV (MeOH/HCl),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (nm):** 216, 233 e 278.

UV (MeOH/NH<sub>4</sub>OH),  $\lambda_{\text{máx.}}$ (nm): 243.



## REFERÊNCIAS

- 
- <sup>1</sup> [http://www.who.int/neglected\\_diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/en/). Acessado em 10/12/2010.
- <sup>2</sup> Bechtle, M.; Chen, S.; Efferth, T.; *Current Medicinal Chemistry*, **2010**, *17*, 42 – 60.
- <sup>3</sup> *Ibidem* ref 1.
- <sup>4</sup> Liese, B.; Rosenberg, M.; Schratz, A.; *The Lancet*, **2010**, *375*, 67 – 76.
- <sup>5</sup> Hotez, P. J.; Molyneux, D. H.; Fenwick, A.; Kumaresan, J.; Sachs, S. E.; Sachs, J. D.; Savioli, L.; *The New England Journal of Medicine*, **2007**, *357*, 1018 – 1027.
- <sup>6</sup> Conteh, L.; Engels, T.; Molyneux, D. H.; *The Lancet*, **2010**, *375*, 239 – 247.
- <sup>7</sup> *Ibidem* ref 4.
- <sup>8</sup> Chirac, P.; Torreele, E.; *The Lancet*, **2006**, *37*, 1560 – 1561.
- <sup>9</sup> World Health Organization (WHO); *Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases*, **2010**.
- <sup>10</sup> Neves, D.; *Parasitologia Humana*, 11<sup>a</sup> Ed., Editora Atheneu, **2004**, 143.
- <sup>11</sup> World Health Organization (WHO); *Malaria control in complex emergencies: an inter-agency field handbook*, **2005**.
- <sup>12</sup> Menezes, C. M. S.; Ferreira, E. I.; *Drug Design Review Online*, **2005**, *2*, 409 – 418.
- <sup>13</sup> Jambou, R.; Legrand, E.; Niang, M.; Khim, N.; Lim, P.; Volney, B.; Ekala, M. T.; Bouchier, C.; Esterre, P.; Fandeur, T.; Mercereau, P.; *The Lancet*, **2005**, *366*, 1960 – 1963.
- <sup>14</sup> Wichmann, O.; Muhlen, M.; Grub, H.; Mockenhaupt, F. P.; Suttorp, N.; Jelinek, T.; *Malaria Journal*, **2004**, *3*, 14.
- <sup>15</sup> Morphy, R.; Rankovic, Z.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, *48*, 6523 – 6543.
- <sup>16</sup> Petrelli, A.; Giordano, S.; *Current Medicinal Chemistry*, **2008**, *15*, 422 – 432.
- <sup>17</sup> Muhanji, C. I.; Hunter, R.; *Current Medicinal Chemistry*, **2007**, *14*, 1207 – 1220.
- <sup>18</sup> Bremner, J. B.; Ambrus, J. I.; Samosorn, S.; *Current Medicinal Chemistry*, **2007**, *14*, 1829 – 1852.
- <sup>19</sup> Jenwitheesuk, E.; Horst, J. A.; Rivas, K. L.; Van Voorhis, W. C.; Samudrala, R.; *Trends in Pharmacological Sciences*, **2008**, *29*, 62 – 71.
- <sup>20</sup> Jenwitheesuk, E.; Samudrala, R.; *Journal of the American Medicinal Association*, **2005**, *294*, 1490 – 1491.
- <sup>21</sup> Arnaud, C. H.; *Chemical & Engineering News*, **2007**, *85*, 46 – 48.

- 
- <sup>22</sup> Burgess, S. J.; Selzer, A.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Riscoe, M. K.; Peyton, D. H.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, *49*, 5623 – 5625.
- <sup>23</sup> Walsh, J. J.; Coughlan, D.; Heneghan, N.; Gaynor, C.; Bell, A.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, *17*, 3599 – 3602.
- <sup>24</sup> Gregson, A.; Plowe, C. V.; *Pharmacological Reviews*, **2005**, *57*, 117 – 145.
- <sup>25</sup> O'Neill, P. M.; Mukhtar, A.; Stocks, P. A.; Randle, L. E.; Hindley, S.; Ward, S. A.; Storr, R. C.; Bickley, J. F.; O'Neill, I. A.; Maggs, J. L.; Hughes, R. H.; Winstanley, P. A.; Bray, P. G.; Park, B. K.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, *46*, 4933 – 4945.
- <sup>26</sup> França, T. C. C.; Dos Santos, M. G.; Villar, J. D. F.; *Química Nova*, **2008**, *31*, 1271 – 1278.
- <sup>27</sup> Egan, T. J.; Hunter, R.; Kaschula, C. H.; Marques, H. M.; Mispion, A.; Walden, J.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, *43*, 283 – 291.
- <sup>28</sup> World Health Organization (WHO); *Treatment of tuberculosis guidelines*, **2009**.
- <sup>29</sup> De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; *Química Nova*, **2005**, *28*, 678 – 682.
- <sup>30</sup> De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. R. A.; De Almeida, M. V.; Cardoso, S. H.; *Current Medicinal Chemistry*, **2006**, *13*, 455 – 463.
- <sup>31</sup> Timmins, G. S.; Deretic, V.; *Molecular Microbiology*, **2006**, *62*, 1220 – 1227.
- <sup>32</sup> Rosseti, M. L. R.; Valim, A. R. M.; Silva, M. S. N.; Rodrigues, V. S.; *Revista de Saúde Pública*, **2002**, *36*, 525 – 532.
- <sup>33</sup> Cohen, F. E.; McKerrow, J. H.; Holler, T. P.; Caffrey, C. R.; Doyle, P. S.; Hansell, E.; Guo, C.; Du, X.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, *45*, 2695 – 2707.
- <sup>34</sup> Pandeya, S. N.; Mishra, V.; Sigh, P. N.; Rupainwar, D. C.; *Pharmacological Research*, **1998**, *37*, 17 – 22.
- <sup>35</sup> Hoggarth, E.; Young, E. H. P.; *Journal of the Chemical Society*, **1950**, 1582 – 1584.
- <sup>36</sup> Loewe, K.; Urbanietz, J.; *Patente Alemã 1174780*, **1964**.
- <sup>37</sup> *Ibidem* ref. 36.
- <sup>38</sup> Judge, R. H.; Moule D. C.; *Canadian Journal of Chemistry*, **1987**, *65*, 2100 – 2105.
- <sup>39</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. K.; Kiemle, D. J.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5<sup>a</sup> Ed., Editora LTC, **1991**, 289.
- <sup>40</sup> *Ibidem* ref. 39.
- <sup>41</sup> Allen, F. H.; Kennard, O.; Taylor, R.; *Accounts of Chemical Research*, **1983**, *16*, 146 – 153.

- 
- <sup>42</sup> Poth, E. J.; Bailey, J. R.; *Journal of the American Chemical Society*, **1923**, *45*, 3001 – 3008.
- <sup>43</sup> Baltork, I. M.; Khodaei, M. M.; Nikoofar, K.; *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 591 – 594.
- <sup>44</sup> Wang, X.; Song, A.; Zhu, J.; Yang, Z.; Zhang, Z.; *Synthetic Communications*, **2007**, *37*, 1627 – 1633.
- <sup>45</sup> *Ibidem* ref. 36.
- <sup>46</sup> Bissemer, A. C.; Banwell, M. G.; *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *74*, 4893 – 4895.
- <sup>47</sup> March, J.; *Advanced Organic Chemistry – Reactions Mechanisms and Structure*, 4<sup>a</sup> Ed., Editora Wiley Interscience, **1992**, 641.
- <sup>48</sup> Schlosser, M.; Rausis, T.; *Helvetica Chimica Acta*, **2005**, *88*, 1240 – 1249.
- <sup>49</sup> Kurti, L.; Czakó, B.; *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Ed. Elsevier Inc., **2005**, 250.
- <sup>50</sup> Steck, E. A.; Ewing, G. W.; *Journal of the American Chemical Society*, **1948**, *70*, 3397 – 3406.
- <sup>51</sup> *Ibidem* ref. 36.
- <sup>52</sup> Armarego, W. F.; Chai, C. L. L.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 6<sup>a</sup> Ed., Editora Elsevier Inc., **2009**, 90.
- <sup>53</sup> *Ibidem* ref. 36.
- <sup>54</sup> Palomino, J. C.; Martin A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portaels, F.; *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, *46*, 2720 – 2722.
- <sup>55</sup> Kosower, E. M.; Miyadera, T.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1972**, *15*, 307 – 312.
- <sup>56</sup> Pluijgers, C. W.; Berg, J.; Sijpesteijn, A. Kaars; Tempel, A.; Verloop, A.; *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1968**, *87*, 833 – 843.
- <sup>57</sup> Machado, R. C.; Diniz, R.; Grazul, R. M.; Resultados não publicados.
- <sup>58</sup> *Ibidem* ref. 52.
- <sup>59</sup> Cohen, F. E.; McKerrow, J. H.; Holler, T. P.; Caffrey, C. R.; Doyle, P. S.; Hansell, E.; Guo, C.; Du, X.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, *45*, 2695 – 2707.
- <sup>60</sup> Yi, W.; Cao, R. H.; Chen, Z. Y.; Yu, L.; Ma, L.; Song, H. C.; *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **2009**, *57*, 1273 – 1277.
- <sup>61</sup> Bernstein, J.; Yale, H. L.; Losee, K.; Holsing, M.; Martins, J.; Lott, W. A.; *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, *73*, 906-912.

- 
- <sup>62</sup> Karki, S. S.; Thota, S.; Darj, S. Y.; Balazarini, J.; De Clercq, E.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 6632-6641.
- <sup>63</sup> Kawara, Kiyoshi; Patente Japonesa, 31002838, **1956**.
- <sup>64</sup> Bernstein, J.; Yale, H. L.; Losee, K.; Holsing, M.; Martins, J.; Lott, W. A.; *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, *73*, 906-912.
- <sup>65</sup> Oliveira, R.B.; Fagundes, E. M. S.; Soares, R. P. P.; Andrade, A. A.; Krettli, A. U.; Zani, C. L.; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, *43*, 1983 – 1988.
- <sup>66</sup> Anderson, F. E.; Duca, C. J.; Scudi, J. V.; *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, *73*, 4967-4968.
- <sup>67</sup> *Ibidem* ref. 64.
- <sup>68</sup> Hoggarth, E.; Young, E. H. P.; *Journal of the Chemical Society*, **1950**, 1582 – 1584.
- <sup>69</sup> *Ibidem* ref. 68.
- <sup>70</sup> *Ibidem* ref. 68.
- <sup>71</sup> *Ibidem* ref. 64.
- <sup>72</sup> Mietzsch, Fritz; Patente Alemã, DE 824057, **1951**.
- <sup>73</sup> Tsujikawa, T.; *Yakugaku Zasshi*, **1975**, *95*, 1271 – 1282.
- <sup>74</sup> Pandeya, S. N.; Mishra, V.; Singh, P. N.; Rupainwar, D. C.; *Pharmacological Research*, **1998**, *37*, 17 – 22.
- <sup>75</sup> Sieglitz, A.; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1965**, *682*, 159 -187.
- <sup>76</sup> Khan, Md. A. A.; Ozoe, Y.; *Journal of Pesticide Science*, **2003**, *28*, 194 – 199.
- <sup>77</sup> Mishra, P.; Rajak, H.; Mehta, A.; *Journal of General and Applied Microbiology*, **2005**, *51*, 133 – 141.
- <sup>78</sup> *Ibidem* ref. 65.
- <sup>79</sup> Mohamed, M. M.; *Revue Roumaine de Chimie*, **1980**, *25*, 237-244.
- <sup>80</sup> Traynelis, V. J.; Miskel, J. J.; Sowa, J. R.; *Journal of Organic Chemistry*, **1957**, *22*, 1269 -1270.
- <sup>81</sup> Hania, M. M.; *Asian Journal of Chemistry*, **2007**, *19*, 1897 – 1902.
- <sup>82</sup> *Ibidem* ref. 66.
- <sup>83</sup> Hale, W. J.; Lange, N. A.; *Journal of the American Chemical Society*, **1920**, *42*, 107 – 116.
- <sup>84</sup> *Ibidem* ref. 46.
- <sup>85</sup> Cheruku, S. R.; Maiti, S.; Dorn, A.; Scoreaux, B.; Bhattacharjee, A. K.; Ellis, W. Y.; Vennerstrom, J. L.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, *46*, 3166.

---

## ANEXO

### **Resumo Publicado em Anais de Congresso**

Machado, R. C.; Grazul, R. M.; Síntese de derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)tiossemicarbazidas como potenciais agentes antibacterianos e antiparasitários. 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia, SP.