



**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE COMPOSTOS
TIOSEMICARBAZÔNICOS E TIAZOLIDINÔNICOS COM
POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**Elvira Karollyne Bezerra Jerônimo
Renan César de Albuquerque Prado**

Recife-PE
2017

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE COMPOSTOS
TIOSEMICARBAZÔNICOS E TIAZOLIDINÔNICOS COM
POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA**

**Elvira Karollyne Bezerra Jerônimo¹, Renan César de Albuquerque Prado²,
Antônio Rodolfo de Faria³, Charles Christophe Du Barrière Mendes⁴.**

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à Faculdade Pernambucana de
Saúde (FPS), como pré-requisito para a
obtenção do grau de Farmacêutico
Generalista.

Recife-PE

2017

Endereço dos autores:

Orientador: Prof. MSc. Charles Christophe Du Barrière Mendes

⁴Tutor do Curso de Farmácia e Tutor dos laboratórios de Química Orgânica; Físico-Química e Toxicologia da FPS. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Brasil. E-mail: charlesmendes@fps.edu.br

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

³Professor Associado do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Av. Professor Artur de Sá, PE, 50740-521 Recife, Brasil. E-mail: antonio.faria@ufpe.br

¹Estudante do curso de farmácia Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Brasil. E-mail: karolbezerraj@hotmail.com

²Estudante do curso de farmácia Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Brasil. E-mail: cesarprado012@gmail.com

^{1,2,4}Faculdade Pernambucana de Saúde, Av. Jean Emile Favre, nº 422; Imbiribeira, Recife, PE, Brasil; CEP: 51.200-060. E-mail: marketing@fps.edu.br

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por nos dar força e saúde para superar qualquer dificuldade;

Aos nossos pais e demais familiares pelo incentivo e apoio;

Ao nosso orientador Charles Christophe Du Barrière Mendes pelo suporte, incentivo e conhecimento compartilhado durante todo o período da pesquisa e graduação;

Ao coorientador Antônio Rodolfo de Faria pela confiança;

À Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) e Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) que juntas serviram de fonte de pesquisa e elaboração para este trabalho, em especial ao Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos (LASOF) e ao CNPq.

RESUMO

OBJETIVOS: Sintetizar compostos derivados do heterociclo pirrolidina-[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina, com foco nas classes tiossemicarbazona e tiazolidinona por meio de reações clássicas de condensação e ciclização e caracterizar os compostos sintetizados, através de análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de massas HRMS-IT-TOF.

MÉTODOS: Os métodos baseiam-se em uma sequência de várias sínteses de compostos bicíclicos, que possuem como base as oxadiazolinas, obtendo o heterociclo pirrolidina[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina, por meio de reações clássicas de condensação e ciclização. Sintetizar uma tiazolidinona, derivada da ciclização da tiossemicarbazona por meio do cloroacetato de etila, foi também um método empregado.

RESULTADOS: A tiossemicarbazona e a tiazolidinona foram caracterizadas por espectroscopia de RMN de ^1H e do ^{13}C e espectrometria de massas. Na tiossemicarbazona foi observado o hidrogênio azometínico, confirmando a condensação do aldeído com a tiossemicarbazida. Na tiazolidinona sintetizada, o sinal diagnóstico foi o da formação do ciclo tiazol.

CONCLUSÕES: A síntese da tiossemicarbazona e da tiazolidinona será replanejada e expandida visando obtenção multigramas para realização de testes para comprovação da atividade biológica. Os resultados são promissores, visto que resultados obtidos nos espectros de massa conferem com os valores teóricos, bem como os resultados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C que indicam a ciclização dos reagentes confirmando a formação da tiossemicarbazona e da tiazolidinona.

PALAVRAS CHAVE: ciclização; oxadiazolina; tiazolidinona; tiossemicarbazona.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Synthesize compounds derived from the heterocyclic pyrrolidine-[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazoline, focusing on the thiosemicarbazone and thiazolidinone classes by classical reactions of reduction, oxidation and condensation and characterizing the compounds synthesized by nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR spectroscopy) and by mass spectrometry HRMS-IT-TOF.

METHODS: The methods are based on a sequence of several syntheses of bicyclic compounds based on oxadiazoline, the heterocyclic pyrrolidine [1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazoline obtained by classical reactions of reduction, oxidation and condensation. Synthesizing a thiazolidinone, derived from the cyclization of thiosemicarbazone by ethyl chloroacetate, was also a method employed.

RESULTS: Thiosemicarbazone and thiazolidinone were characterized by NMR spectroscopy and mass spectrometry of ^1H and ^{13}C . In thiosemicarbazone was observed the azomethyl hydrogen, confirming the condensation of the aldehyde with thiosemicarbazide. In the synthesized thiazolidinone, the diagnostic signal is the one of the formation of the thiazo cycle.

CONCLUSIONS: The synthesis of thiosemicarbazone and thiazolidinone will be re-planned and expanded in order to obtain multigrams for new tests. The results obtained in the mass spectra corroborate the theoretical values, as well as the results of ^1H and ^{13}C NMR spectra that indicate the condensation and cyclization of the reactants, confirming the formation of thiosemicarbazone and thiazolidinone.

KEYWORDS: cyclization; oxadiazoline; thiazolidinone; thiosemicarbazone.

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO.....	01
II.	OBJETIVOS.....	03
	2.1 Gerais	
	2.2 Específicos	
III.	METODOLOGIA.....	04
IV.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	05
V.	CONCLUSÕES.....	14
VI.	REFERÊNCIAS.....	15
VII.	APÊNDICES.....	17

I. INTRODUÇÃO

A descoberta e o desenvolvimento de novos agentes farmacologicamente ativos são uma atividade complexa, prolongada, multidisciplinar e de elevado custo. Essencialmente, o descobrimento de novos fármacos abrange a identificação e caracterização de novos alvos biológicos, da síntese e otimização estrutural de moléculas protótipos, sua caracterização físico-química e ensaios para possíveis atividades biológicas (PANCHAGNULA E THOMAS, 2000; ALVAREZ, 2004).

As tiazolidinonas representam uma classe de compostos de grande interesse científico devido às suas propriedades químicas e biológicas, tais como antibacteriana, anti-inflamatória, analgésica, dentre outras. A química de tiazolidinonas é amplamente descrita na literatura (JAIN et al., 2012; TRIPATHI et al., 2014).

A preparação de tiossemicarbazonas é descrita na literatura (LI et al., TARASCONI et al., 2000; HOLLA et al., 2003; SHAIENDRA et al., 2003). Duas estratégias podem ser utilizadas para a síntese desses compostos: obtenção direta, pela reação quimiosseletiva de aldeídos e/ou cetonas com as tiossemicarbazidas; e obtenção indireta, por meio da preparação prévia das tiossemicarbazidas, utilizando hidrazina e isotiocianato, acompanhando da condensação com o derivado carbonilado específico. No presente trabalho, será adotado o método indireto para a preparação das tiossemicarbazonas, onde utilizamos a hidrazina e o isotiocianato para a preparação sua preparação.

As tiossemicarbazonas geralmente reagem como ligantes organometálicos pela ligação através do átomo de enxofre e do nitrogênio azometínico, formando quelatos (SHAIENDRA et al., 2003). Tal propriedade molecular está relacionada com as suas ações farmacológicas. Diversos trabalhos relatam sua atividade biológica contra

protozoários, como *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum* (TENORIO, R. P. et al., 2010), *Trichomonas vaginalis*, e outros parasitas (BHARTI et al., 2002).

As tiosemicarbazonas podem também ser visualizadas como análogos estruturais das 4-tiazolidinonas que exibem um grupo hidrazona. A presença de núcleos 4-tiazolidinona em compostos indica grande interesse biológico, visto que apresentam amplo espectro de ação englobando atividades, tais como: antiprotozoária, antimicrobiana (BONDE; GAIKWAD, 2004), sedativo-hipnótica (ERGENÇ et al., 1999), antiviral (FERREIRA, V. F. et al., 2015) e anti-inflamatória (VIGORITA et al., 2003).

II. OBJETIVOS

2.1. GERAL

- Sintetizar e caracterizar estruturalmente os compostos derivados do biciclo pirrolidina-[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina, sendo eles a tiossemicarbazona e a tiazolidinona.

2.2. ESPECÍFICOS

- Sintetizar os materiais de partida em escala multigrama: éster, álcool e aldeído, derivados do heterociclo pirrolidina[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina;
- Sintetizar uma tiossemicarbazona derivada do heterociclo pirrolidina[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina;
- Sintetizar uma tiazolidinona derivada da ciclização da tiossemicarbazona por meio do cloroacetato de etila;
- Caracterizar os compostos sintetizados, através de análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de massas HRMS-IT-TOF.

III. METODOLOGIA

Foi utilizada uma metodologia em sínteses de outros bicíclios, que possuem como base as isoxazolininas, sendo obtido o heterociclo pirrolidina[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina (MENDES, C. C. D. B. et al, 2010).

Partindo do heterociclo supracitado, a síntese de tiossemicarbazonas se deu por meio de reações clássicas de condensação e ciclização, como mostrados no ANEXO 1.

O éster oxadiazolínico (**2**) foi obtido partindo da 1-pirrolina (**1**), que por sua vez, foi proveniente do seu respectivo trímero (**3**) derivado da pirrolidina (etapas **a e b**). A gênese deste núcleo base se deu por meio de cicloadição [3+2] entre a 1-pirrolina e o óxido de carboetoxiformonitrila (CEFNO), sendo ele um derivado gerado *in situ*, quando se adiciona no meio reacional o cloroxiimidoacetato de etila (etapa **c**), sintetizado previamente, a partir do cloridrato da glicina esterificada.

Uma vez que o éster oxadiazolínico (**2**) foi sintetizado, foi realizada sua redução, via borohidreto de sódio (NaBH₄), com o propósito da obtenção do respectivo álcool oxadiazolínico (**4**) (etapa **c**). O aldeído correspondente (**5**) foi sintetizado seguindo o método de oxidação de alcoóis por meio de dimetil sulfóxido (DMSO) “ativado” com C₂Cl₂O₂ (cloro de oxalila) e trietilamina como base orgânica (etapa **d**).

Em vista da síntese da tiossemicarbazona (**9**), foi sintetizada a tiossemicarbazida (**8**) a partir da reação da hidrazina (**6**) com o isotiocianato de 4-metilbenzeno (**7**) (etapa **e**). Em seguida, a tiossemicarbazida (**8**) foi submetida à reação com o aldeído oxadiazolínico (**3**) (etapa **f**), para obtenção da tiossemicarbazona (**9**). Esta, por sua vez, sofreu ciclização em presença do cloroacetato de etila (etapa **g**), para obtenção do produto final, a tiazolidinona (**10**) (**anexo 1**).

Todas as etapas foram realizadas no Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos – LASOF, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DO TRÍMERO DA 1-PIRROLINA

Em um balão volumétrico foi adicionado uma solução aquosa de pirrolidina (144 mmol), hidróxido de sódio (288 mmol) e nitrato de prata (0,65 mmol). Em seguida uma solução aquosa de persulfato de sódio 25% (14 4mmol) foi acrescida lentamente no balão a uma temperatura de 0°C em 70 mL de água. A reação permaneceu em banho de gelo 0°C em agitação vigorosa por uma hora. Passado este tempo, a reação permaneceu por mais três horas em temperatura ambiente sempre sobre agitação vigorosa. Na mistura resultante foi realizada extração com cloreto de metileno (4 x 30mL), onde na fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o excesso de solvente foi removido no rotaevaporador. A massa do trímero **3** foi obtido 6,34 g correspondendo a um rendimento de 65%. Propriedades físicas do trímero: Óleo amarelo viscoso.

4.2 SÍNTESE DO CLOROOXIIMIDOACETATO DE ETILA (PRECURSOR)

Sob agitação constante foi adicionado em um balão de volumétrico o cloridrato de glicina esterificada (73 mmol), 15ml de água destilada, logo em seguida acrescenta-se 6,3 mL de ácido clorídrico concentrado (HCl), verificando a temperatura atingir 0°C. Em seguida é iniciado o gotejamento da solução de nitrito de sódio (NaNO₂) (73 mmol) e 9 mL de água. Foi realizada a extração com (5 x 40ml) de cloreto de metileno, depois seca com sulfato de sódio anidro, o produto foi filtrado e levado ao rotaevaporador, sendo cristalizado com n-hexano e filtrado a vácuo no funil. Foram obtido 5 gramas, correspondendo a um rendimento de 45%. Propriedades físicas do precursor: Aspecto branco cristalino.

4.3 SÍNTESE DO 5,6,7,7a – TETRAHIDROPIRROL[1,2-*d*][1,2,4]-OXADIAZOL-3-CARBOXILATO DE ETILA– ÉSTER

Para síntese do éster utiliza-se o aparelho de ultrassom e aquecimento, onde foi inserido um balão contendo trímico (7,826 mmol), logo em seguida adiciona-se 60 mL de tetraidrofurano (THF). Após 30 minutos foi adicionada a trietilamina (14,234 mmol), permanecendo por 20 minutos. Decorrido esse tempo, adiciona-se lentamente gota a gota a solução do cloroxiimidoacetato de etila (13,095 mmol). A agitação no ultrassom permanece por mais 20 minutos, e durante esse período, são realizadas cromatografias em camada delgada (CCD) com objetivo de acompanhar a formação do éster oxadiazolínico. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna “flash” (sílica gel, AcOEt/Hexano 15%), de onde foi obtido 3,08 g do cicloaduto **2** puro, correspondendo a um rendimento de 75%. Propriedades físicas do éster: óleo viscoso amarelo-claro.

4.4 SÍNTESE DO 5,6,7,7a – TETRAHIDROPIRROLO[1,2-*d*][1,2,4]OXADIAZOL-3-IL-METANOL- ÁLCOOL

Em balão fundo redondo, o éster oxadiazolínico (14,1 mmol) foi solubilizado em 150 mL de metanol, a 0°C sob agitação e atmosfera de argônio. Com a completa solubilização do éster, vai sendo adicionado no balão concentrações pequenas (42,3 mmol) borohidreto de sódio (NaBH₄). Permanecendo agitação a 0°C por cerca de 1 hora, e sob temperatura ambiente por 40 minutos. A reação de obtenção do álcool **4** também foi acompanhada por cromatografias em camadas delgadas (CCD), para verificação da formação deste intermediário.

Após o termino da reação, o balão foi levado ao rotaevaporador para retirada metanol. Foi realizada uma extração no qual foi utilizado o acetato de etila (3 x 70mL)

separando-se em duas fases, sendo a aquosa mais densa que fase orgânica, ambas recolhidas em Erlenmeyer. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada em funil simples e novamente levada ao rotaevaporador para completa remoção de solventes com rendimento de 95%. Propriedades físicas do álcool: Óleo incolor viscoso.

4.5 SÍNTESE DO 5,6,7,7a-TETRAHIDROPIRROLO[1,2-d][1,2,4]OXADIAZOL-3-CARBALDEÍDO - ALDEÍDO

Em um balão posto em uma cuba banhada gelo seco à temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e agitação vigorosa, contendo cloreto de oxalila, ($\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$) (23,448 mmol) e 43 mL de diclorometano, (CH_2Cl_2), foi adicionado dimetilsulfóxido (DMSO) (46,64 mmol), permanecendo sob agitação no mínimo dois minutos. Em seguida o álcool oxadiazolínico (2,67 g; 18,78 mmol) solubilizado em diclorometano (13,36 mL) foi acrescido ao balão permanecendo em agitação por quinze minutos. Para finalizar a reação, a trietilamina (TEA) (13,27 mL; 95,24 mmol) foi adicionada, deixando o sistema em agitação por mais 5 minutos. Ao término do tempo descrito, foi retirado do gelo seco, e através da CCD verificou-se que todo álcool havia sido consumido, indicando a formação do aldeído. Levada a remoção completa do solvente, o produto passou uma cromatografia de coluna (sílica em gel) com sistemas de eluentes, n-hexano e acetato de etila bidestilados. Foi obtida 2,01 g do aldeído **4**, correspondendo ao rendimento de 76%. Propriedades físicas do aldeído: Óleo amarelo claro.

4.6 SÍNTESE DA N-(4-ETILFENIL) HIDRAZINA CARBOTIOAMIDA – TIOSSEMICARBAZIDA

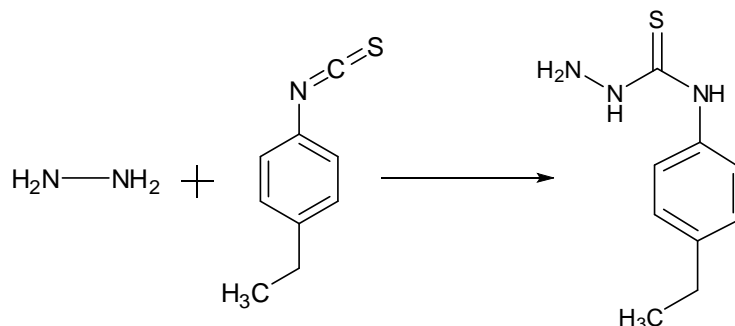


Figura 1. Síntese da tiossemicarbazida

Foi adicionado 1g (6,13 mmol) do 1-etil-4-isotiocianatobenzeno em um balão de 25 mL, com 2 equivalentes molares do hidrato de hidrazina (12,26 mmol), em 10 mL de etanol, a temperatura ambiente. Após 45 minutos, foi precipitado um cristal branco, que por acompanhamento em CCD, foi evidenciado a obtenção de 1,0763 g da tiossemicarbazida, totalizando um rendimento de 90%.

4.7 SÍNTESE DA N-(4-ETILFENIL)2-((5,6,7,7a-TETRAHIDROPIRROLO[1,2,4]OXADIAZOL-3-IL)METILENO) HIDRAZINACARBOTIOAMIDA – TIOSSEMICARBAZONA

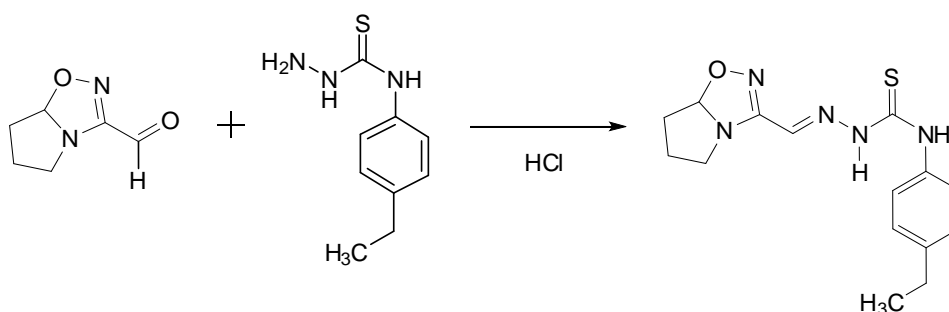


Figura 2. Síntese da tiossemicarbazona

Foram misturados 100 mg do aldeído oxadizolínico ($MM = 140,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} / 0,713 \text{ mmol}$), com 1 equivalente da tiossemicarbazida ($0,713 \text{ mmol}$) adicionado 2 gotas de HCl concentrado, em etanol (EtOH), a temperatura ambiente e agitação magnética por 1 hora (**figura 2**). A reação foi acompanhada por CCD e após a conclusão da reação, o produto foi filtrado, lavado com água destilada e purificado através de recristalização. Foi obtido 124 mg da tiossemicarbazona ($PM = 317,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), o que equivale a um rendimento de 55%.

4.8 SÍNTESE DA 3-(ETILFENIL) - 2-(5,6,7,7a-TETRA HIDROPIRROLO[1,3-D][1,2,4]OXADIAZOL-3-IL) METILENO HIDRAZONO) TIAZOLIDIN-4-ONA-TIAZOLIDINONA

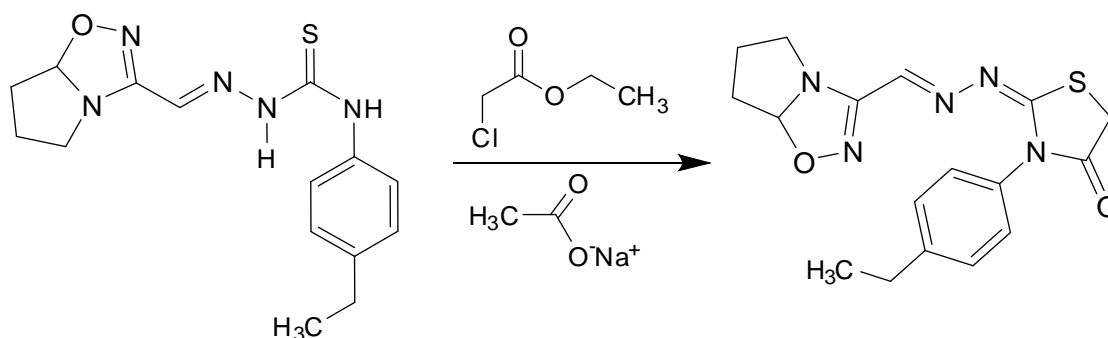


Figura 3. Síntese da tiazolidinona

Foram misturados 100 mg da tiossemicarbazona ($MM = 317,131 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} / 0,315 \text{ mmol}$), com 4 equivalentes do cloroacetato de etila ($1,26 \text{ mmol}$) e 3 equivalentes de acetato de sódio ($0,945 \text{ mmol}$) em metanol (MeOH), sob refluxo (60°C) e agitação magnética por 24 horas (**figura 3**). A reação foi acompanhada por CCD e após a conclusão da reação, o produto foi filtrado, lavado com água destilada e purificado através de recristalização. Foi obtido 67,5 mg da tiazolidinona ($PM = 357,1259 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), o que equivale a um rendimento de 60 %.

4.9. ANÁLISES ESPECTROMÉTRICAS E ESPECTROSCÓPICAS

A determinação estrutural de substâncias é uma parte importante da química orgânica, depois de sintetizada, sua estrutura deve ser confirmada. Para os resultados dos espectros de RMN e espectros de massas de alta resolução as análises foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Através de aparelhos Varian Unity 300 MHz foram obtidos os espectros RMN de ^1H e de ^{13}C onde a diferença de energia gerada campo magnético dos spins emitem sinais eletromagnéticos de determinada frequência, cujo o espectrômetro de RMN detecta esses sinais, expressos em ppm. O sistema de eluentes utilizados para as específicas análises serão o dimetilsulfóxido deuterado, DMSO- d_6 , a acetonitrila deuterada, CD_3CN e o clorofórmio deuterado, CDCl_3 .

Tendo como fonte de ionização electrospray (ESI) o aparelho Shimadzu LCMS-IT-TOF, bomba LC 20AD, Injetor SIL-20, foi utilizado para obter uma larga variedade de informações analíticas permitindo obter alta exatidão de massa e alta resolução (10.000 a 1000 m/z) em todos os modos sistemas de medição (MS).

4.10 ANÁLISE DE ESPECTRO DE MASSAS DA TIOSSEMICARBAZONA

A espectrometria de massas da tiossemicarbazona foi realizada em HRMS-IT-TOF, em que foi confirmada sua massa com o valor de $M^+ + 1$ em m/z 318,1569, frente ao valor teórico calculado de m/z 317,1310 (**anexo 2**).

4.11 ANÁLISE DE RMN de ^1H e RMN de ^{13}C DA TIOSSEMICARBAZONA EM PPM

Na análise espectrométrica de RMN de ^1H da tiossemicarbazona, o sinal diagnóstico do hidrogênio da fusão dos ciclos é notado em 4,5 ppm. Outro sinal importante é observado em 7,5 ppm, que indica o hidrogênio azometínico ($-\text{CH}=\text{N}-$), confirmando a condensação do aldeído (**5**) com a tiossemicarbazida (**8**) (**Figura 4**).

Os sinais relevantes de RMN de ^{13}C , são expostos em 76 ppm, indicando a formação do biciclo, e em 154 ppm, que indica o carbono azometínico ($-\text{CH}=\text{N}-$), corroborando a reação de condensação do aldeído (**5**) com a tiossemicarbazida (**8**) e consequente obtenção da tiossemicarbazona (**9**) (**Figura 5**).

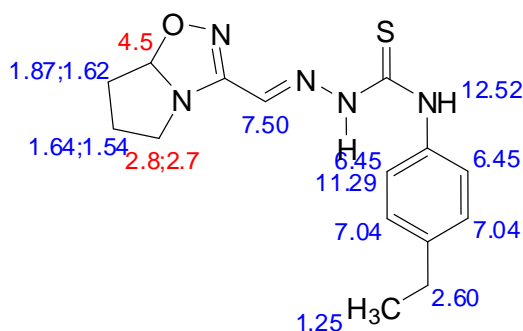


Figura 4. Picos do espectro de RMN de hidrogênio ^1H (em ppm)

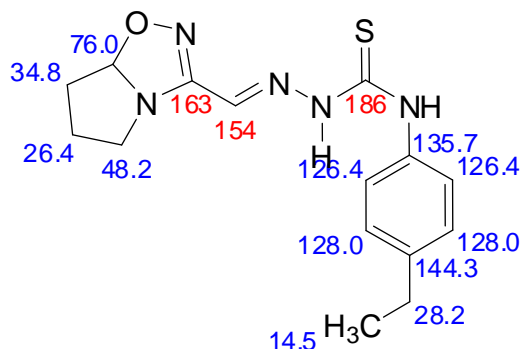


Figura 5. Picos do espectro de RMN de carbono ^{13}C (em ppm)

4.12 ANÁLISE DE ESPECTRO DE MASSAS DA TIAZOLIDINONA.

A espectrometria de massas da tiazolidinona foi realizada em HRMS-IT-TOF, em que foi confirmada sua massa com o valor de $M^+ + 1$ de 358,1316, frente ao valor teórico calculado de 357,1259 (**anexo 5**).

4.13 ANÁLISE DE RMN de ^1H e RMN de ^{13}C DA TIAZOLIDINONA EM PPM

Na análise espectrométrica de RMN de ^1H da tiazolidinona, o sinal diagnóstico da formação do ciclo tiazó é observado em 4,16 ppm (**Figura 6**).

Os sinais relevantes de RMN de ^{13}C são expostos em 33,1 ppm e 172,9 ppm, indicando a formação do ciclo tiazó, e em 163 ppm, que indica a junção $-\text{C}=\text{N}-$ externa ao anel tiazó (**Figura 7**).

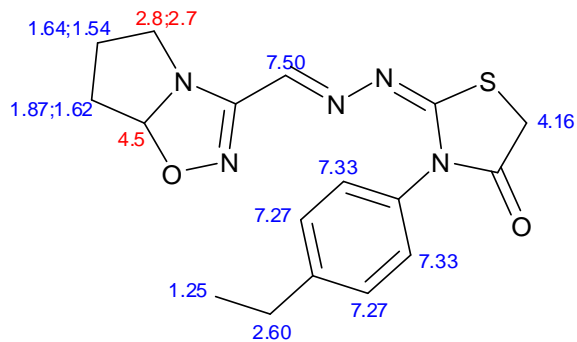


Figura 6. Picos do espectro de RMN de hidrogênio ^1H (em ppm)

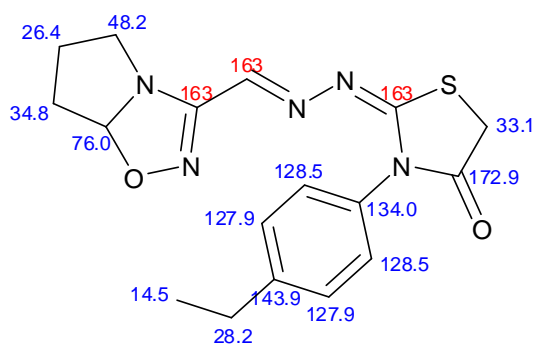


Figura 7. Picos do espectro de RMN de carbono ^{13}C (em ppm)

V. CONCLUSÕES

Este trabalho teve a finalidade de promover uma maior integração entre a teoria e a prática, explorando a síntese química em várias etapas onde uma delas foi obtida na reação de condensação da hidrazina com isotiocianato resultando na tiossemicarbazida. Sendo esta exposta a mais uma reação com aldeído oxadiazolínico obtendo a desejada tiossemicarbazona. Rendimentos ótimos foram alcançados nas etapas de síntese do aldeído e álcool enquanto outros rendimentos moderados foram obtidos, decorridos de problemas no isolamento dos produtos.

Estes resultados são promissores, visto que resultados obtidos nos espectros de massa conferem com os valores teóricos, bem como os resultados dos espectros de ^1H e ^{13}C indicam a ciclização dos reagentes em ambas as moléculas, corroborando para a comprovação formação da tiossemicarbazona e tiazolidinona. A síntese destes compostos será repetida, e expandida visando obtenção de multigramas para testes específicos com perspectivas para potencial atividade biológicas, uma vez que os seus precursores, éster oxadiazolínico, álcool oxadiazolínico, aldeído oxadiazolínico, tiossemicarbazona, exibiram razoável atividade fungicida e antimicrobiana conhecida na literatura.

VI. REFERÊNCIAS

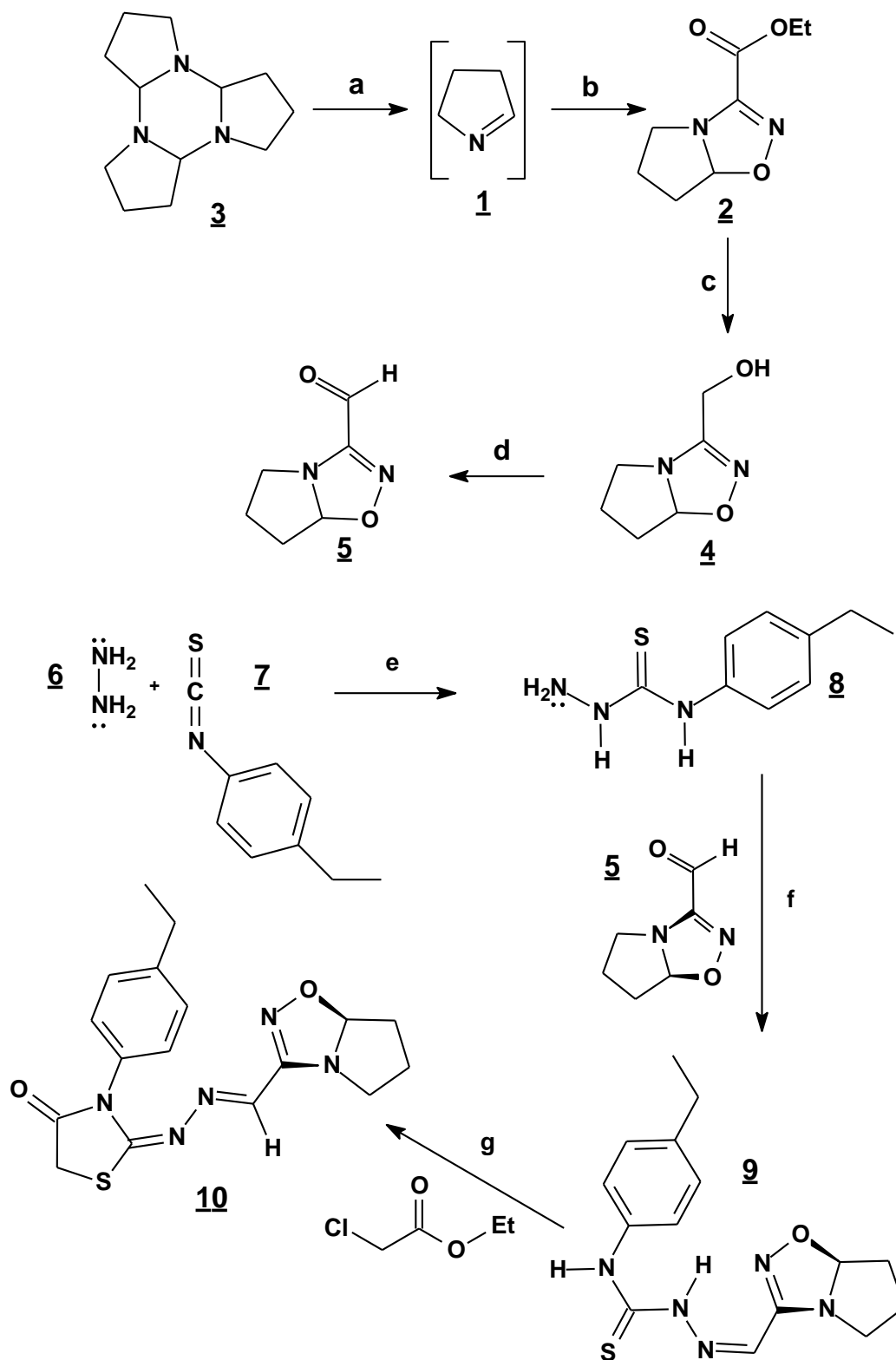
1. PANCHAGNULA,R. ; THOMAS, N. S. '*Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research.*' *Internacional Journal of Pharmaceutics*, **2000**.
2. JAIN, A. K.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; KASHAW, S. K.; AGRAWAL, R. K. '*Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review.*' *Bioorg Med Chem.*, **2012**.
3. TARASCONI, P. ; CAPACCHI, S. ; PELOSI, G. ; CORNIA, M. ; ALBERTINI, R. ; BONATI, A. ; DALL'AGLIO, P. P. ; LUNGI, P. ; PINELLI, S. ; "*Bioorg. Med. Chem.*" **2000** .
4. SHAIENDRA; BHARTI, N.; NAQVI, F.; AZAM, A.; "*Bioorg. Med. Chem.*" **2003**.
5. BHARTI, N. ; SHAIENDRA ; SHARMA, S. ; NAQVI, F. ; AZAM, A. ; "*Bioorg. Med. Chen.*" **2003**.
6. TENORIO, R. P. "*Síntese de tiossemicarbazonas substituídas e derivados de 4-tiazolidononas e avaliação in vitro contra Toxoplasma gondii*" Recife, *Dissertação de Mestrado, Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco*, **2010**.
7. BONDE, C. G.; GAIKWAD, N. J. "*Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents*" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**.
8. ERGENÇ, N., ÇAPAN, G., GÜNAY, N. S., ÖZKIRIMLI, S., GÜNGÖR, M., ÖZBEY, S. & KENDI, E. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**
9. FERREIRA, V. F "*Tiossemicarbazonas e ditiocarbazatos contend anel pirazolínico: obtenção, estudo de atividade tripanocida e de formação de complexos*

com gálio” São Paulo *Dissertação de Mestrado, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2015.*

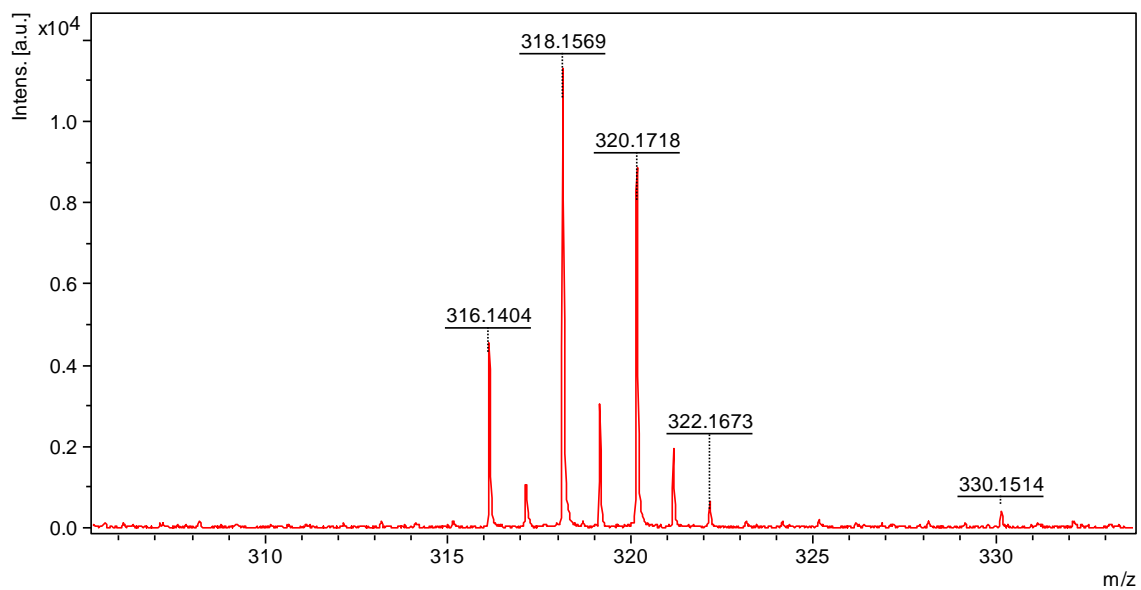
10. VIGORITA, M.G. “ *Synthesis and Antiinflammatory, Analgesic Activity of 3,30-(1,2-EthanediyI)-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] Chiral Compounds*” *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters, 2001.*

11. MENDES, C. C. D. B. “*Síntese e avaliação das atividades antinociceptiva e antichagásica de hidrazonas e semicarbazona derivadas do novo heterociclo pirrolidina[1,2-d][1,2,4]-2-oxadiazolina*” Recife *Dissertação de Mestrado, 2010.*

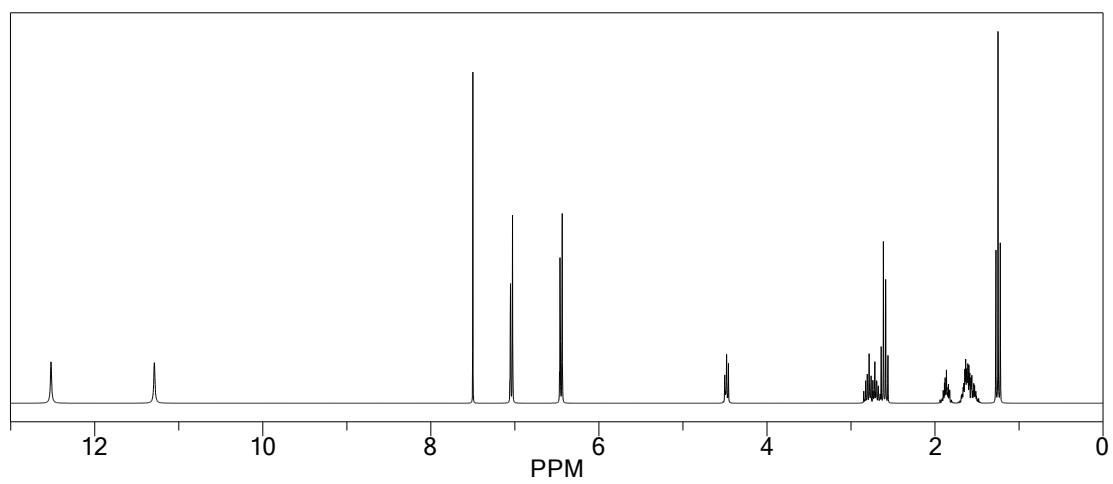
VII. APÊNDICES



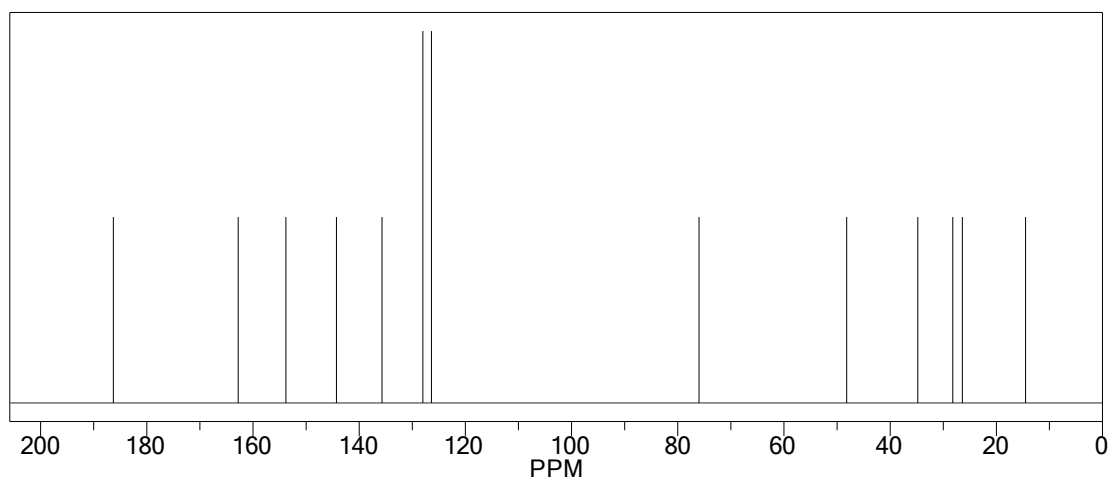
Apêndice 1 - Rota sintética de obtenção dos novos compostos tiossemicarbazônico e tiazolidinônico.



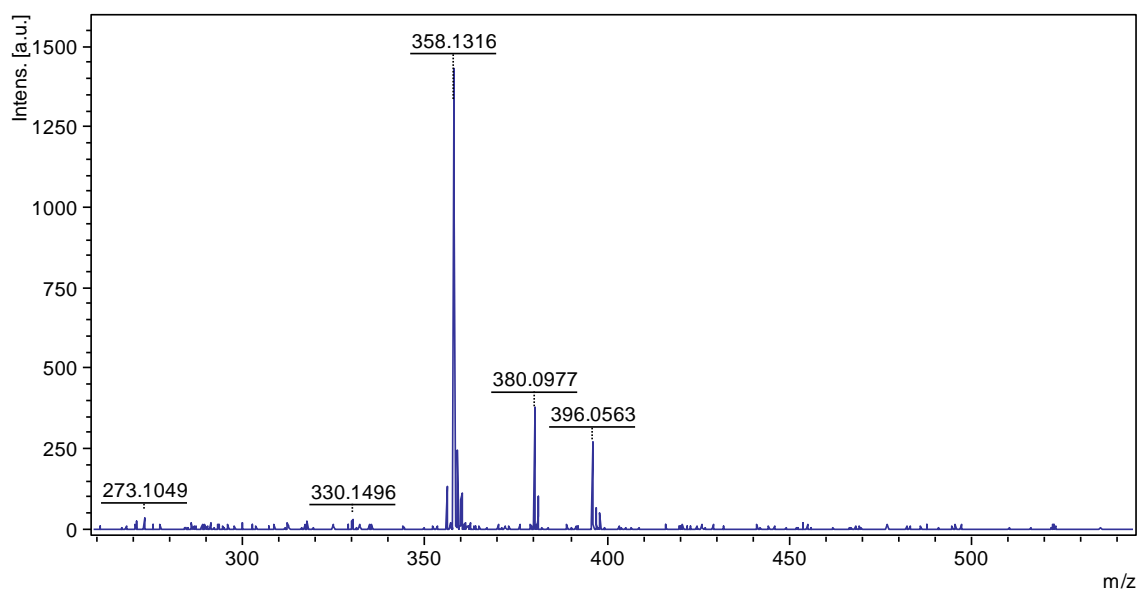
Apêndice 2 - Espectro de Massas: Tiossemicarbazona.



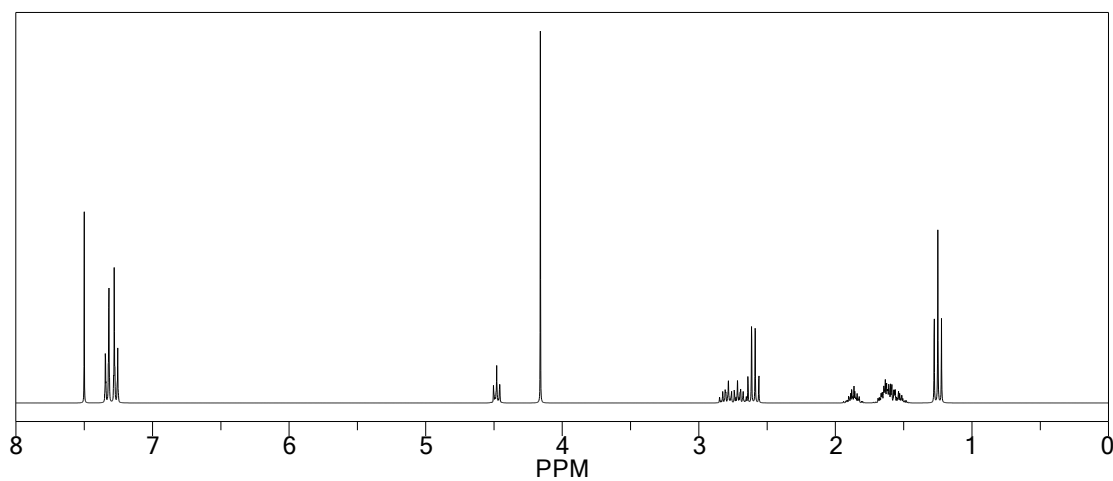
Apêndice 3 - Espectro de RMN- ^1H : Tiossemicarbazona.



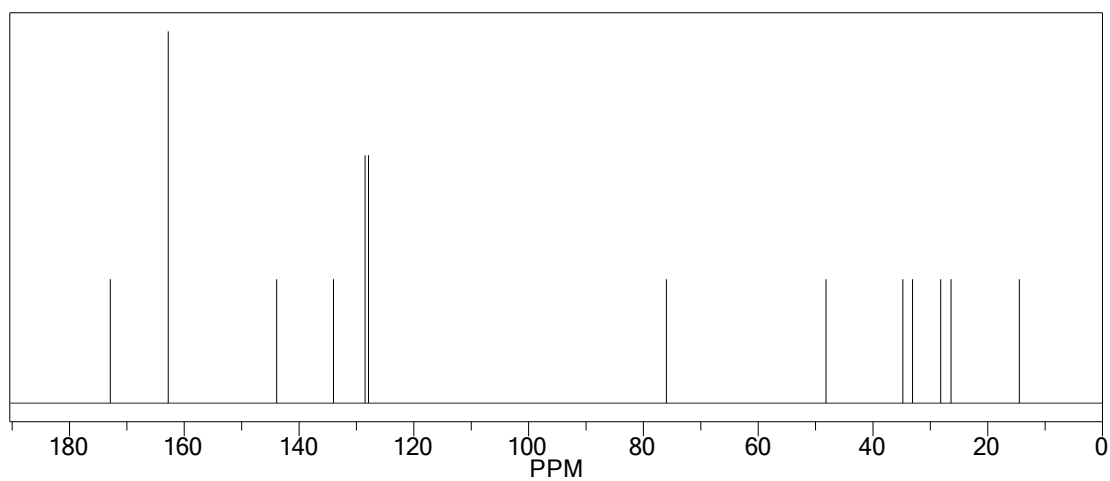
Apêndice 4 - Espectro de RMN- ^{13}C : Tiossemicarbazona.



Apêndice 5 - Espectro de Massas: Tiazolidinona.



Apêndice 6 - Espectro de RMN- ^1H : Tiazolidinona.



Apêndice 7 - Espectro de RMN- ^{13}C : Tiazolidinona.