

AMANDA OLIVEIRA BARROS

**SÍNTESE DE *BIS*-IMINAS TIAZOIS EMPREGANDO REAÇÃO
MULTICOMPONENTES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T

B277s
2021

Barros, Amanda Oliveira, 1995-
Síntese de *bis*-iminas tiazóis empregando reação multicomponentes / Amanda Oliveira Barros. – Viçosa, MG, 2021.

74 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexo.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 48-50.

1. Compostos orgânicos - Síntese. 2. Química Verde.

3. Sustentabilidade. I. Universidade Federal de Viçosa.

Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.04

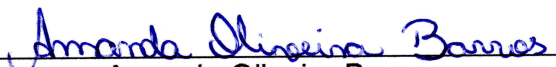
AMANDA OLIVEIRA BARROS

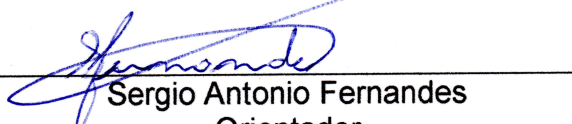
**SÍNTESE DE *BIS*-IMINAS TIAZOIS EMPREGANDO REAÇÃO
MULTICOMPONENTES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 03 de março de 2021

Assentimento:


Amanda Oliveira Barros
Autor


Sergio Antonio Fernandes
Orientador

*Dedico este trabalho aos meus pais Celvita e
Claudio, pelo amor incondicional e ao Tiago
por todo companheirismo.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por Ele me iluminar e proteger todo esse tempo.

Agradeço a minha família, meus pais Claudio e Celvita, por serem minha base, pelo apoio e amor incondicional. Ao meu irmão, Álvaro, pelo apoio de sempre.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Sergio Fernandes pela orientação, por estar sempre presente, por toda a dedicação e aprendizado ao longo desses anos pelas oportunidades.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite.

Ao Tiago por estar sempre presente, com todo apoio, suporte e cumplicidade.

A todos os membros do Laboratório 428, por todos os anos de convivência, experiências e pelas amizades. Aos membros, atuais e antigos, do GQSB por todo aprendizado e companheirismo: Sarah, Gabriel, Ingredy, Ruth. Em especial, a Anna e ao Walysson pela ajuda nos momentos mais difíceis.

Aos meus queridos amigos Arthur e Ariany, por serem sempre tão presentes e grandes incentivadores.

Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e Fapemig, pelo financiamento de projeto. E em especial a CNPq, pela concessão da bolsa.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química.

E finalmente, a todos que contribuíram de alguma forma para minha formação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

BARROS, Amanda Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2021. **Síntese de *bis*-iminas tiazóis empregando reação multicomponentes.** Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tiazóis são compostos heterocíclicos que contém um anel de cinco membros, formado por três átomos de carbono, um átomo de enxofre e outro de nitrogênio. Compostos contendo o núcleo tiazol foram reportados na literatura para diversas atividades biológicas, tais como: antituberculose, antibacteriana, antimalárica, antifúngica, inibidor das enzimas monoamina oxidase A e B humanas e antitumorais. Na agricultura, foram reportados como inibidores de urease e inseticidas. Algumas rotas sintéticas são descritas para a síntese de tiazóis, merecendo destaque as reações multicomponentes que permitem a economia de átomos, uma vez que, a maior parte dos átomos presentes nos reagentes são incorporados ao produto, isso faz com que elas tenham grande destaque na química orgânica por se aproximar a uma rota sintética ideal. Tendo em vista a importância de se buscar uma rota sintética sustentável, outro ponto importante é a eficiência energética. O uso de aquecimento por micro-ondas proporciona uma menor utilização de energia, associado a um menor tempo reacional e a um aquecimento uniforme, sendo uma estratégia rápida e econômica. Neste trabalho a reação multicomponentes assistida por micro-ondas (30 min) entre 2-bromoacetofenona, tiocarbazida e diferentes aldeídos aromáticos foram avaliadas para a síntese de *bis*-iminas tiazóis, empregando etanol como solvente e o ácido acético como catalisador (20 mol%). Foram sintetizadas 13 *bis*-iminas tiazóis empregando reação multicomponente com rendimentos que variaram de 29 a 80%, das quais oito são inéditas.

Palavras-chave: Organocatálise. Química Verde. Sustentabilidade.

ABSTRACT

BARROS, Amanda Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2021. **Synthesis of *bis-imines thazoles using multicomponent reactions***. Adviser: Sergio Antonio Fernandes.

Thiazole rings are heterocyclic compounds, that contain a five-membered ring, formed by three carbon atoms, one sulfur atom and one nitrogen. Compounds containing the thiazole moiety have been reported in the literature for several biological activities, such as: antituberculosis, antibacterial, antimalarial, antifungal, human monoamine oxidase A and B enzymes inhibitor and anti-tumor. In agriculture, they have been reported as urease inhibitors and insecticides. Some synthetic routes are described for the thiazole ring synthesis, the multicomponent reactions, allow higher atom economy, since most of the atoms present in the reagents are incorporated into the product, which makes them stand out in organic chemistry by approaching an optimal synthetic route. In view of the significance of seeking a sustainable synthesis, another important point is the search for energy efficiency. The use of microwave heating provides less energy utilization associated with lesser reaction time and uniform heating, demonstrating a fast and economical strategy. In this work, the microwave-assisted multicomponent reaction (30 min) between 2-bromoacetophenone, thiocarbazine and different aromatic aldehydes were evaluated in the *bis-imines thiazoles* synthesis, using ethanol as a solvent and catalytic amount of acetic acid (20 mol %). 13 *bis-imines* were synthesized using a multicomponent reaction, with yields ranging from 29 to 80%, of which eight are unreported.

Keywords: Organocatalysis. Green Chemistry. Sustainability.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: a) Representação de uma reação multicomponentes, b) Síntese tradicional por etapas.	15
Esquema 2: Síntese de aminoácidos de Strecker.....	15
Esquema 3: Procedimento geral para a síntese de DHPMs através da reação de Biginelli.	16
Esquema 4: Possíveis produtos da reação de Povarov.	16
Esquema 5: Síntese de iminas tiazóis empregando reações multicomponentes.	17
Esquema 6: Síntese de amino tiazóis empregando reações multicomponentes.	17
Esquema 7: Síntese convencional do anel tiazol ligado a duas hidrazinas.....	19
Esquema 8: RMCs para acessar as <i>bis</i> -iminas tiazóis.	20
Esquema 9: RCM para <i>bis</i> -iminas tiazóis utilizando aquecimento por micro-ondas.	21
Esquema 10: Primeiras reações orgânicas em micro-ondas.....	23
Esquema 11: Proposta de fragmentação dos íons <i>m/z</i> 121 e 295.....	32
Esquema 12: Proposta mecanística para a obtenção das <i>bis</i> -iminas tiazóis.	37
Esquema 13: Rota sintética para a síntese da tiocarbohidrazona.	39
Esquema 14: Procedimento geral para a síntese das <i>bis</i> -iminas tiazóis.	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compostos sintetizados por Shaikh e o fluconazol, com as respectivas CIM.	17
Figura 2: Compostos sintetizados por Vaarla e respectivos valores de IC ₅₀	18
Figura 3: Estrutura do 1,3-tiazol.	18
Figura 4: Compostos contendo núcleo tiazol e suas respectivas atividades biológicas.	19
Figura 5: Ilustração do espectro eletromagnético.	21
Figura 6: Ilustração de aquecimento convencional <i>versus</i> aquecimento por micro-ondas.	22
Figura 7: Tiocarbazida.	24
Figura 8: Espectro de massas (IE, 70 eV) da tiocarbazida.	24
Figura 9: Proposta de fragmentação para a tiocarbazida. ³⁷	24
Figura 10: Espectro no IV (reflectância) da tiocarbazida.	25
Figura 11: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> ₆ ; δ_{DMSO} 2,49) da tiocarbazida.	26
Figura 12: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> ₆ ; δ_{DMSO} 39,5) da tiocarbazida.	27
Figura 13: Estruturas e rendimentos das <i>bis</i> -iminas tiazóis sintetizadas.	30
Figura 14: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T2	31
Figura 15: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T2	33
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T2	34
Figura 17: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T2	35
Figura 18: Mapa de contornos NOESY CDCl ₃ da (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-cianobenzilideno)-2-(((<i>E</i>)-2-cianobenzilideno)hidrazono)-4-feniltiazol-3(2H)-amina (T2).	36
Figura 19: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T1	51
Figura 20: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T1	51
Figura 21: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T1	52
Figura 22: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T1	52
Figura 23: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T3	53

Figura 24: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T3	53
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T3 ...	54
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T3 ...	54
Figura 27: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T4	55
Figura 28: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T4	55
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO, δ_{DMSO} 2,49) da <i>bis</i> -imina tiazol T4 ...	56
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO; δ_{DMSO} 39,5) da <i>bis</i> -imina tiazol T4	56
Figura 31: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T5	57
Figura 32: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T5	57
Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T5 ...	58
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T5 ...	58
Figura 35: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T6	59
Figura 36: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T6	59
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO, δ_{DMSO} 2,49) da <i>bis</i> -imina tiazol T6 ...	60
Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO; δ_{DMSO} 39,5) da <i>bis</i> -imina tiazol T6	60
Figura 39: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T7	61
Figura 40: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T7	61
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T7 ...	62
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T7 ...	62
Figura 43: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T8	63
Figura 44: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T8	63
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T8 ...	64
Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T8 ...	64
Figura 47: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T9	65

Figura 48: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T9	65
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T9	66
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T9 ...	66
Figura 51: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T10	67
Figura 52: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T10	67
Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T10 . ..	68
Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T10 . ..	68
Figura 55: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T11	69
Figura 56: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T11	69
Figura 57: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da <i>bis</i> -imina tiazol T11 . ..	70
Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T11 . ..	70
Figura 59: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T12	71
Figura 60: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T12	71
Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 0,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T12 . ..	72
Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da <i>bis</i> -imina tiazol T12 . ..	72
Figura 63: Espectro de massas (IE, 70 eV) da <i>bis</i> -imina tiazol T13	73
Figura 64: Espectro no IV (reflectância) da <i>bis</i> -imina tiazol T13	73
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO, δ_{DMSO} 2,49) da <i>bis</i> -imina tiazol T13 . ..	74
Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO; δ_{DMSO} 39,5) da <i>bis</i> -imina tiazol T13 . ..	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação dos parâmetros reacionais.....	28
---	----

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	Reações Multicomponentes.....	14
1.2	<i>Bis</i> -iminas tiazóis	18
1.3	Micro-ondas em síntese orgânica	21
2.	OBJETIVO GERAL	23
2.1	Objetivos específicos	23
3.	RESULTADO E DISCUSSÃO	24
3.1	Caracterização da tiocarbazida	24
3.2	Otimização das condições reacionais para a síntese das <i>bis</i> -iminas tiazóis... ..	27
3.3	Avaliação das generalidades da reação	29
3.4	Caracterização estrutural da <i>bis</i> -iminas tiazóis T2	31
3.5	Proposta mecanística para a reação multicomponentes para a obtenção das <i>bis</i> -iminas tiazóis	36
4.	CONCLUSÃO	38
5.	PERSPECTIVAS DO TRABALHO	38
6.	PARTE EXPERIMENTAL	38
6.1	Metodologia geral	38
6.2	Síntese da tiocarbazida	39
6.3	Síntese das <i>bis</i> -iminas tiazóis	39
6.4	Caracterização das <i>bis</i> -iminas tiazóis	40
7.	REFERÊNCIAS	48
8.	ANEXOS	51
8.1	<i>N</i> -(4-metoxibenzilideno)-2-((4-metoxibenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2 <i>H</i>)-amina (T1).....	51
8.2	<i>N</i> -(4-fluorobenzilideno)-2-((4-fluorobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2 <i>H</i>)-amina (T3).....	53
8.3	<i>N</i> -(4-clorobenzilideno)-2-((4-clorobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2 <i>H</i>)-amina (T4).....	55
8.4	<i>N</i> -(4-bromobenzilideno)-2-((4-bromobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2 <i>H</i>)-amina (T5).....	57
8.5	<i>N</i> -(4-carboxibenzilideno)-2-((4-carboxibenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2 <i>H</i>)-amina (T6)	59
8.6	<i>N</i> -(4-metilbenzilideno)-2-((4-metilbenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2 <i>H</i>)-amina (T7).....	61

8.7	<i>N</i>-(4-cianobenzilideno)-2-((4-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2<i>H</i>)-amina (T8)	63
8.84	fenil-<i>N</i>-(tiofen-2-ilmetileno)-2-((tiofen-2-ilmetileno)hidrazono)tiazol-3(2<i>H</i>)-amina (T9)	65
8.9	<i>N</i>-(2-cianobenzilideno)-2-((2-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2<i>H</i>)-amina (T10)	67
8.10	<i>N</i>-(2-nitrobenzilideno)-2-((2-nitrobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2<i>H</i>)-amina (T11)	69
8.11	<i>N</i>-benzilideno-2-(benzilidenohidrazono)-4-fentiazol-3(2<i>H</i>)-amina (T12)	71
8.12	<i>N</i>-(4-hidroxibenzilideno)-2-(aminohidrazono)-4-fentiazol-3(2<i>H</i>)-amina (T13)	73

1. INTRODUÇÃO

Problemas ambientais relacionados a geração de grandes quantidades de resíduos levou ao surgimento, na década de 90, da busca por alternativas que minimizem o impacto da atividade química sobre o meio ambiente, o que passou a ser chamado de Química Verde, com 12 princípios estipulados.¹

Ainda hoje tais objetivos são extremamente relevantes e muitos desses princípios estão inseridos nas metas de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas para o século 21.²

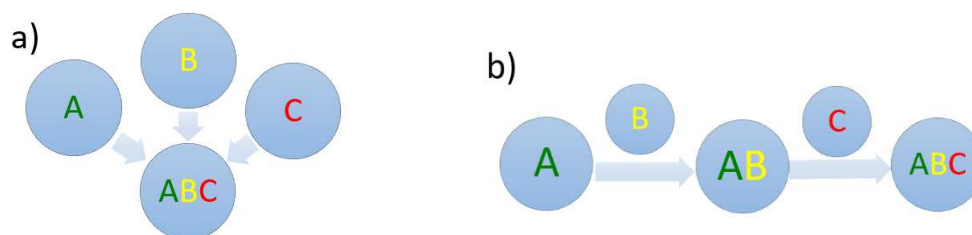
Na busca de se desenvolver metodologias sintéticas que se aproximem dos princípios da Química Verde e de uma síntese sustentável, as reações multicomponentes têm grande destaque na química orgânica, por se encaixar no segundo princípio da Química Verde, que visa a economia de átomos.³

Outro ponto importante é a busca por eficiência energética, assim, o uso de aquecimento via irradiação de micro-ondas é uma alternativa para o método de aquecimento convencional, devido a menor utilização de energia, aquecimento uniforme e menor tempo reacional.⁴

1.1 Reações Multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são processos convergentes onde três ou mais reagentes são adicionados ao mesmo tempo em um único pote reacional (“*one pot*”) sendo a maioria dos átomos dos reagentes incorporados ao produto.^{5,6} Como ilustrado no **Esquema 1**, as RMCs merecem destaque por serem mais eficientes com um menor número de etapas quando comparado as reações por etapas tradicionais. As RMCs se aproximam de processos sintéticos ideais devido a simplicidade de execução, à alta eficiência atômica, menor utilização de solventes, conseqüentemente geração de menos rejeitos, entre outros fatores.⁷

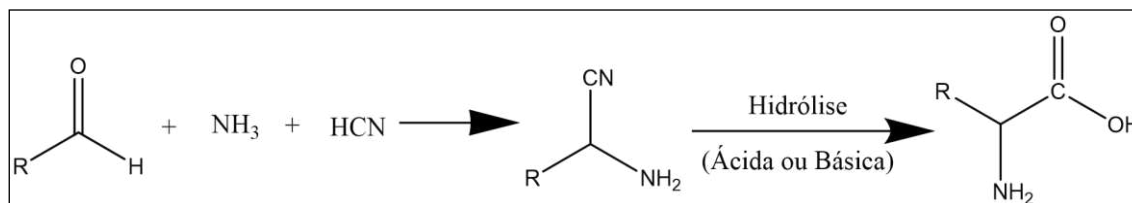
Esquema 1: a) Representação de uma reação multicomponentes, b) Síntese tradicional por etapas.



Fonte: A autora.

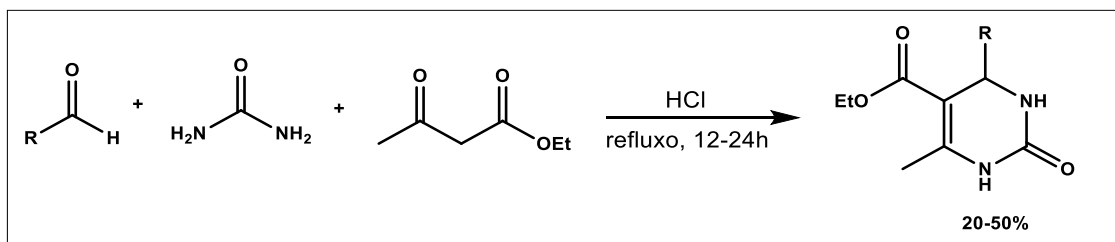
A primeira RMCs foi descrita em 1850, por Strecker pesquisando a síntese de α -aminoácidos a partir de um aldeído, amônia e ácido cianídrico, resultando na α -aminonitrila, que pode ser facilmente hidrolisada para o correspondente α -aminoácido (**Esquema 2**)^{5,6}. Atualmente, existem diversas reações multicomponentes reportadas na literatura como por exemplo, reação de Biginelli⁸, Povarov⁵, Ugi⁹, Passerini¹⁰, Hantzsch¹¹, entre outras.

Esquema 2: Síntese de aminoácidos de Strecker.



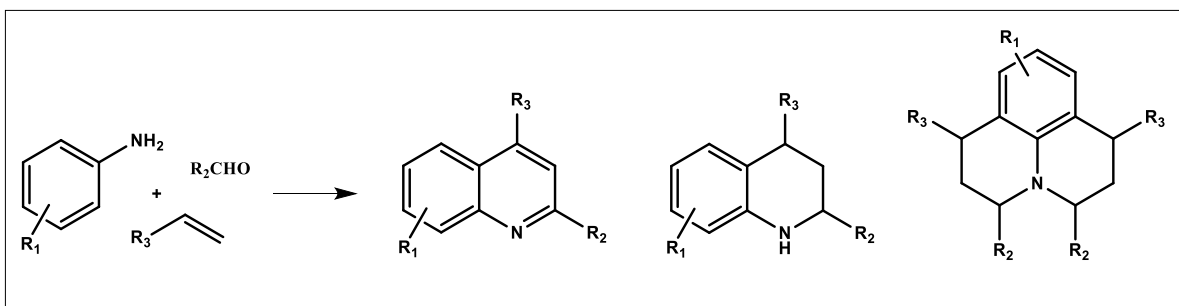
Uma das reações multicomponentes mais estudadas é a reação de Biginelli, também conhecida como síntese de diidropiridinona de Biginelli (DHPMs) (**Esquema 3**) que foi descrita pela primeira vez em 1891, por Pietro Biginelli. Nesta reação foram empregados um aldeído, ureia e acetoacetato de etila, em etanol, na presença de ácido clorídrico, em temperatura de refluxo^{8,12}.

Esquema 3: Procedimento geral para a síntese de DHPMs através da reação de Biginelli.



Outro exemplo de reação multicomponentes é a de Povarov⁵, que pode fornecer julolidinas, quinolinas ou tetraidroquinolinas através de uma ciclo condensação entre uma anilina, um aldeído e um alqueno ou alquino, na presença de catalisador (**Esquema 4**). Variando as condições reacionais é possível selecionar qual das classes de moléculas será obtida.

Esquema 4: Possíveis produtos da reação de Povarov.



RMC's vem sendo empregadas na síntese de compostos contendo anel tiazolico. Em 2018, Shaikh e colaboradores reportaram a síntese de imino taizois partindo da 2-bromoacetofenona, fenilisotiocianato e uma anilina, em etanol, utilizando aquecimento por micro-ondas (MO), na ausência de catalisador, obtendo rendimentos de 67 a 94 % (**Esquema 5**)¹³. Os compostos sintetizados apresentaram atividade antifúngica contra três diferentes tipos de cepas, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger*, e a atividade foi medida pela concentração inibitória mínima (CIM), comparada a apresentada pelo antifúngico fluconazol. Os compostos exibiram atividades moderadas a excelentes, com CIM variando de 2,5 µg/mL a 25 µg/mL, enquanto o fluconazol apresentou CIM de 30 µg/mL (**Figura 1**).

Esquema 5: Síntese de iminas tiazóis empregando reações multicomponentes.

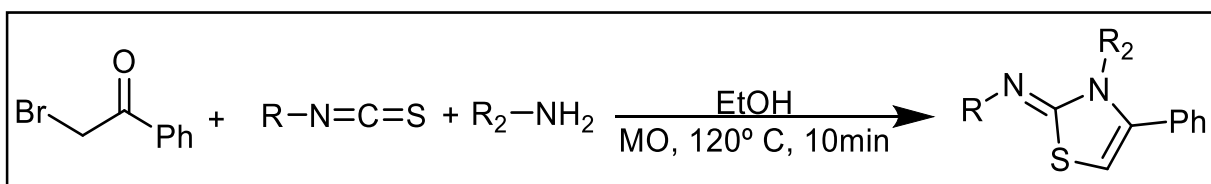
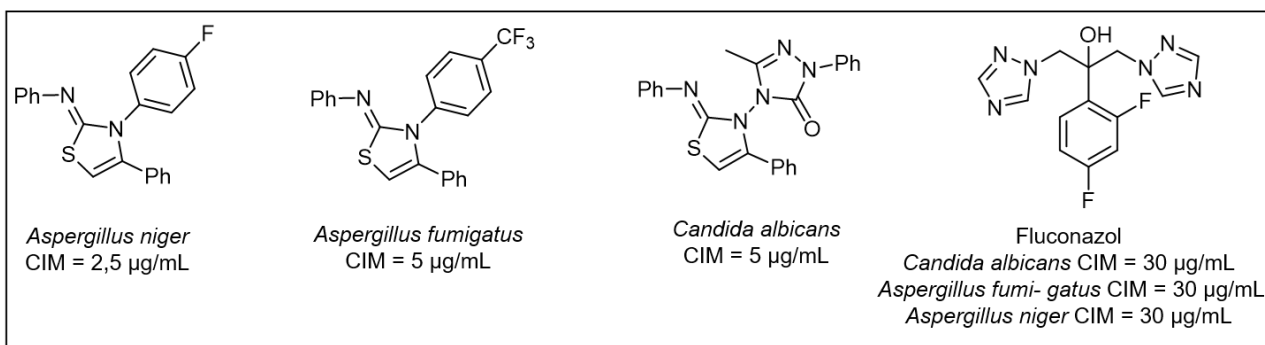


Figura 1: Compostos sintetizados por Shaikh e o fluconazol, com as respectivas CIM.



Em 2019, Vaarla e colaboradores reportaram a síntese de amino tiazóis partindo da semitiocarbazida como um de seus substratos, obtendo produtos com rendimentos de 79 a 92 %, com atividade anticâncer frente a células do tipo DU-145 e MCF-7 (**Esquema 6**)¹⁴. Os compostos sintetizados apresentaram valores de IC₅₀ variando de 7±1 µM a 89±4 µM (**Figura 2**).

Esquema 6: Síntese de amino tiazóis empregando reações multicomponentes.

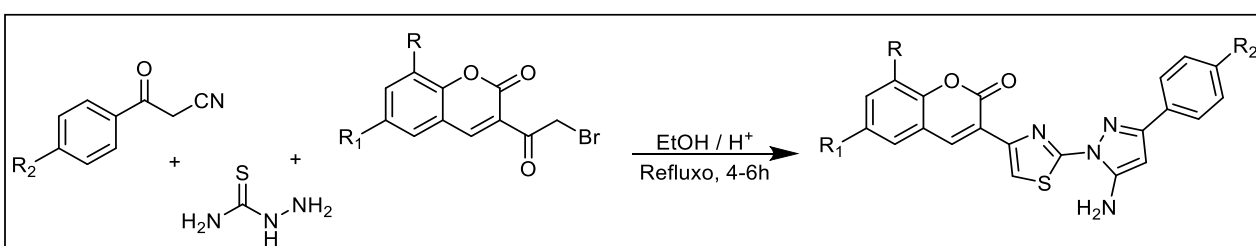
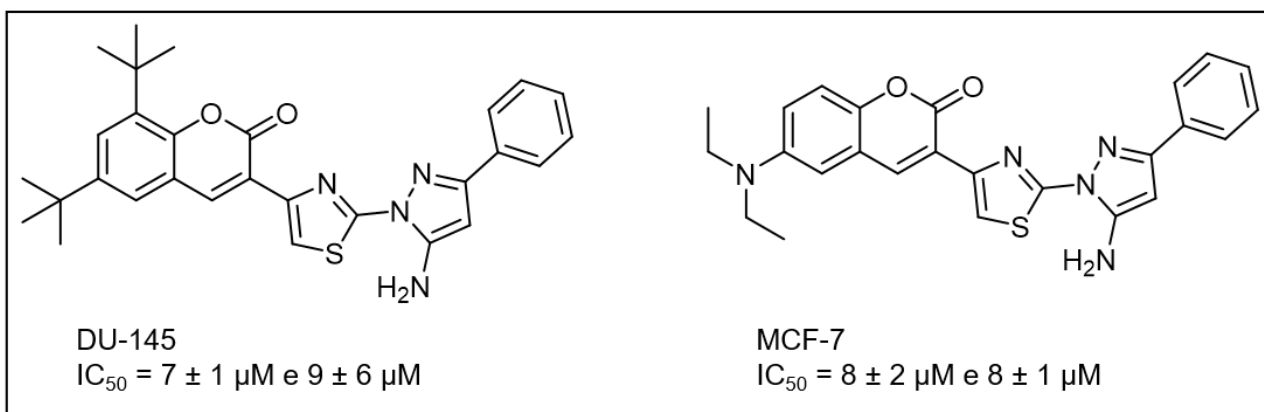


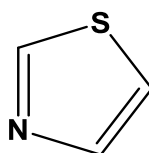
Figura 2: Compostos sintetizados por Vaarla e respectivos valores de IC_{50} .



1.2 Bis-iminas tiazóis

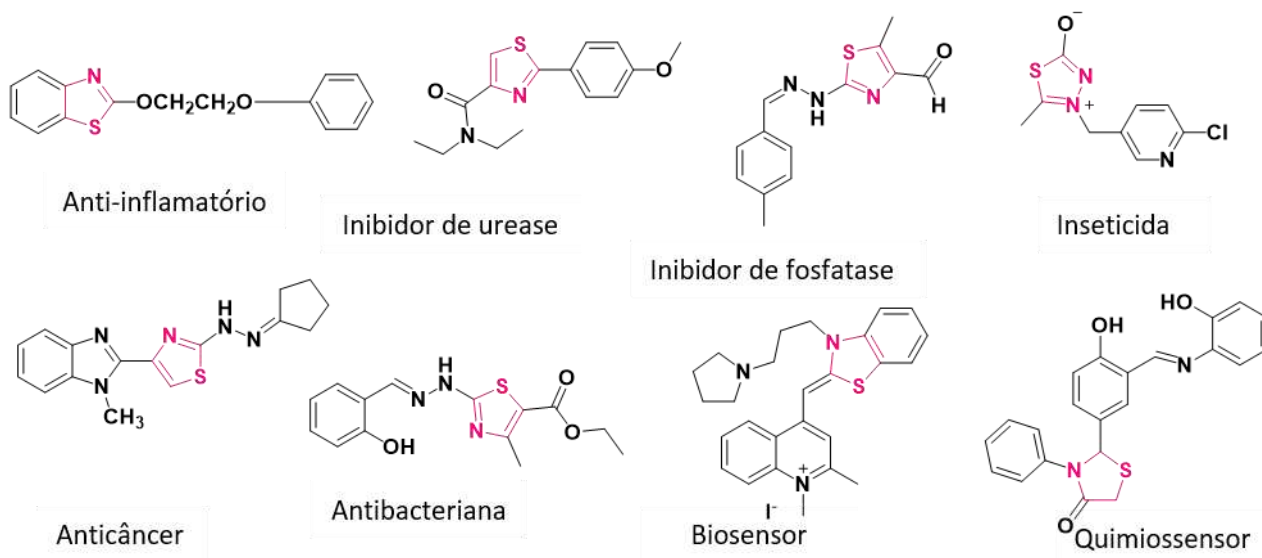
Tiazóis são compostos heterocíclicos que contém um anel de cinco membros, formado por três átomos de carbono, um átomo de enxofre e outro de nitrogênio (**Figura 3**).¹⁵

Figura 3: Estrutura do 1,3-tiazol.



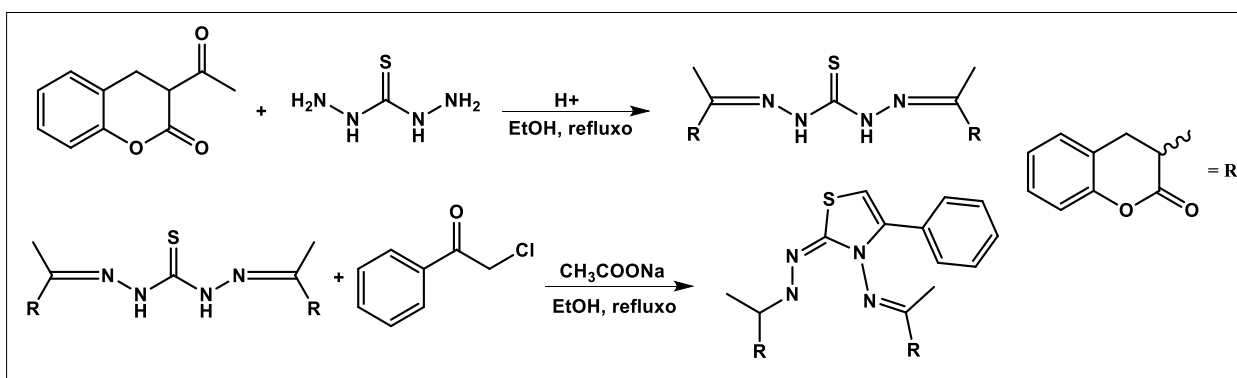
Compostos contendo o núcleo tiazol foram reportados na literatura para diversas atividades biológicas, tais como: antituberculose¹⁶ antibacteriana¹⁷, antimalárica¹⁸, antifúngica^{19,20}, inibidor das enzimas monoamina oxidase A e B humanas²¹ e antitumorais²². Também são utilizados na avaliação de células bacterianas²³ e na identificação de ligações em ácidos nucleicos²⁴. Na agricultura, foram reportados como inibidores de uréase^{25,26} e inseticidas²⁷, alguns desses compostos estão representados na **Figura 4**.

Figura 4: Compostos contendo núcleo tiazol e suas respectivas atividades biológicas.



Compostos contendo o núcleo tiazol foram reportados na literatura²⁸ sendo sintetizados de forma convencional, em duas etapas. Na primeira etapa, ocorre uma reação de condensação entre dois equivalentes de um derivado da cromanona e a semitiocarboidrazida, levando a formação da *bis*-tiocarbazida. Na segunda etapa ocorre a ciclização com a alfa-cloroacetofenona, na presença de acetato de sódio anidro²⁹, levando a formação do núcleo tiazol com 80% de rendimento total. (**Esquema 7**).

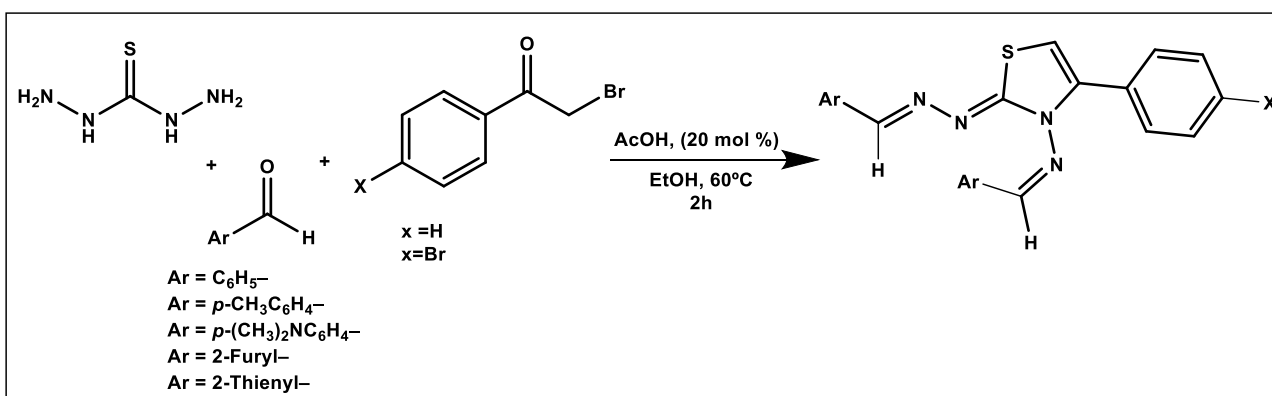
Esquema 7: Síntese convencional do anel tiazol ligado a duas hidrazinas.



Em 2017 foi reportada pela primeira vez a síntese de *bis*-iminas tiazóis através da reação multicomponentes a partir da tiocarbazida, um aldeído aromático e a 2-

bromoacetofenona, empregando como organocatalisador o ácido acético, com rendimentos de 64 a 88% (**Esquema 8**)³⁰.

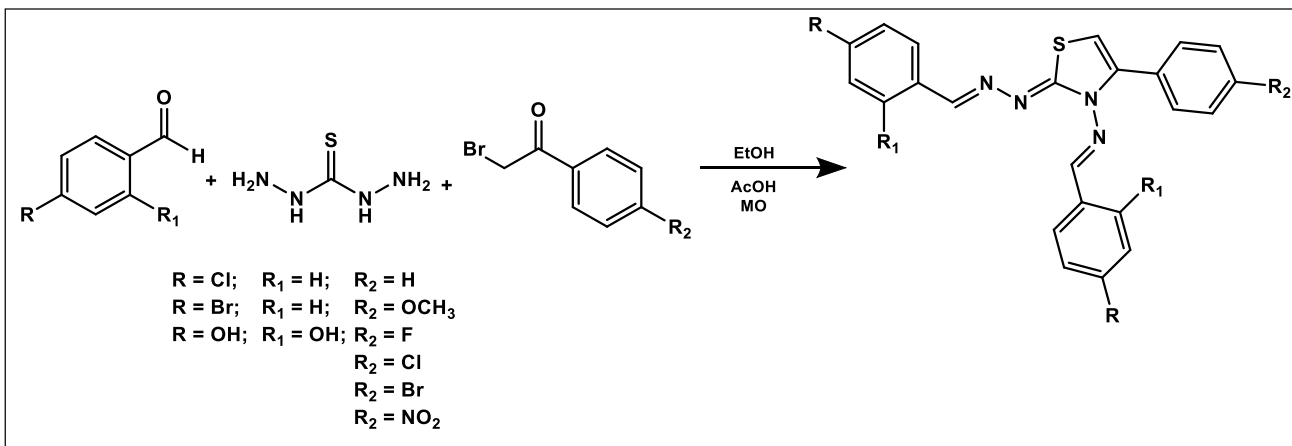
Esquema 8: RMCs para acessar as *bis*-iminas tiazóis.



Apesar dos bons rendimentos obtidos na síntese convencional, a reação multicomponentes apresenta a vantagem de eliminar a etapa de purificação necessária entre as duas etapas, conseqüentemente diminuindo a geração de resíduos.

Recentemente Mamidala *et al.* (2020), reportaram a síntese de *bis*-iminas tiazóis utilizando aquecimento por micro-ondas através da reação multicomponentes (**Esquema 9**).³¹ Os experimentos foram realizados a partir de um equivalente da tiocarbazida, um equivalente o brometo de fenacila e dois equivalentes do aldeído aromático. O tempo de reação variou entre 4 a 6 minutos e os rendimentos entre 58 e 92 %. Os compostos foram avaliados quanto a sua atividade anticâncer de mama, *in vitro*, medindo-se a porcentagem de morte celular e o composto formado a partir do 2,4-hidroxibenzaldeído e da 2-bromoacetofenona apresentou atividade promissora, chegando a atingir 49% de morte celular.

Esquema 9: RMC para *bis*-iminas tiazóis utilizando aquecimento por micro-ondas.

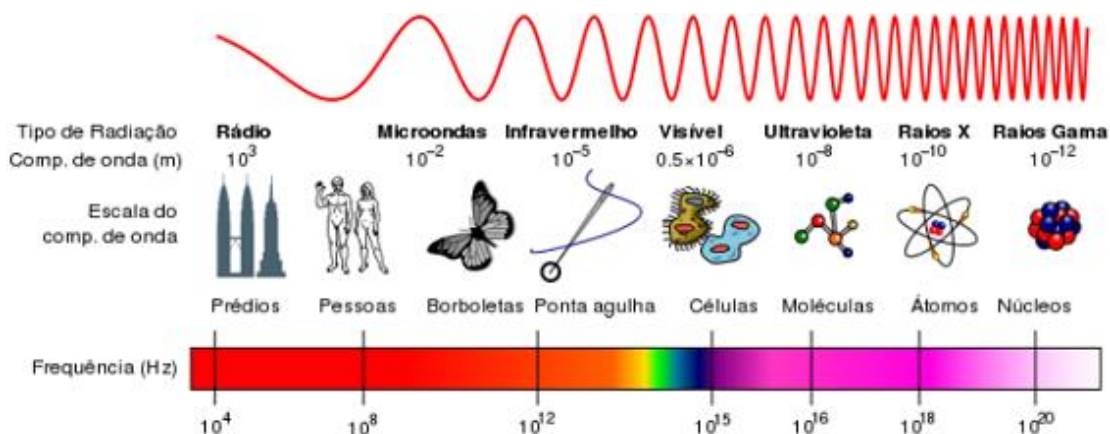


De acordo com o exposto acima, utilizamos neste trabalho a reação multicomponentes entre a tiocarbazida, a 2-bromoacetofenona e um aldeído aromático para a síntese de uma série de *bis*-iminas tiazóis e avaliar a atividade destes compostos em inibir a atividade urease.

1.3 Micro-ondas em síntese orgânica

O uso do forno micro-ondas vem ganhando destaque na síntese orgânica, como uma estratégia rápida e econômica para a construção de bibliotecas de moléculas. As micro-ondas são uma forma de radiação eletromagnética não ionizante, que se situam entre a região do infravermelho e das ondas de rádio no espectro eletromagnético, com frequência que varia de 300 a 300.000 MHz, nos comprimentos de onda de 1 mm a 1m³² (Figura 5)³³.

Figura 5: Ilustração do espectro eletromagnético.

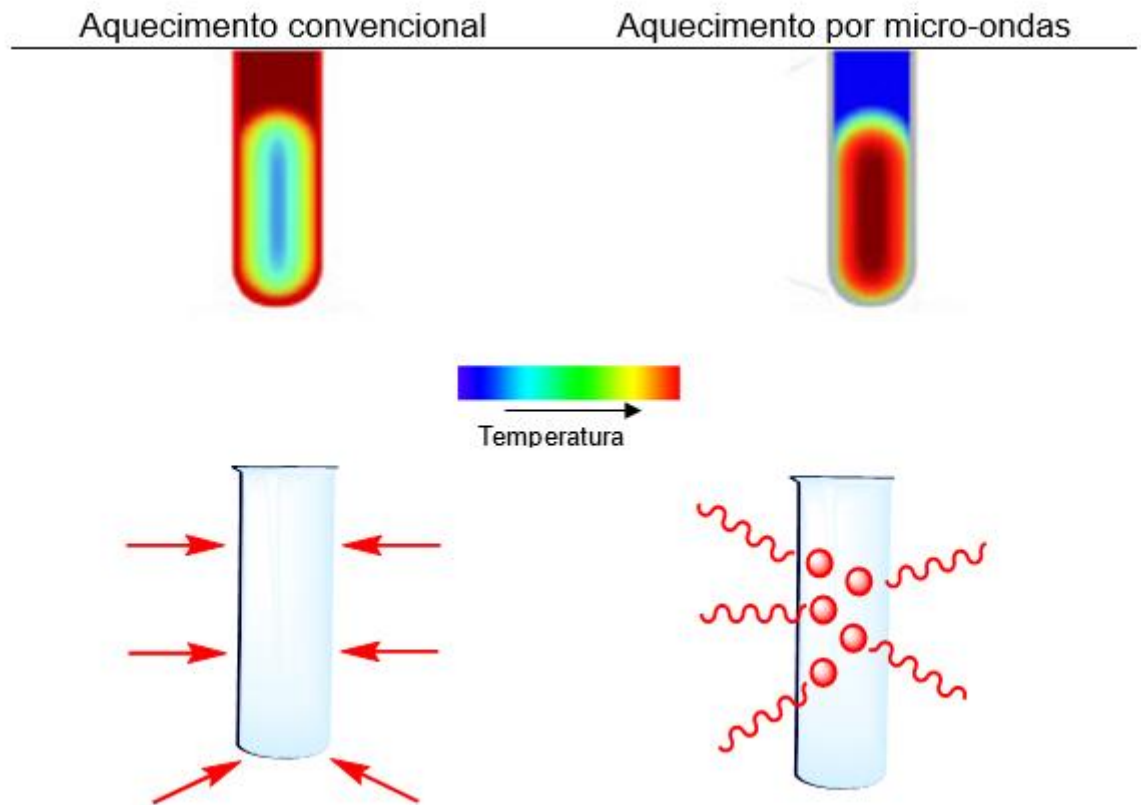


Fonte: SANTANA, 2017.

Em um forno convencional, o aquecimento ocorre por meio de condução, irradiação e convecção, fazendo com que o aumento da temperatura não seja uniforme.

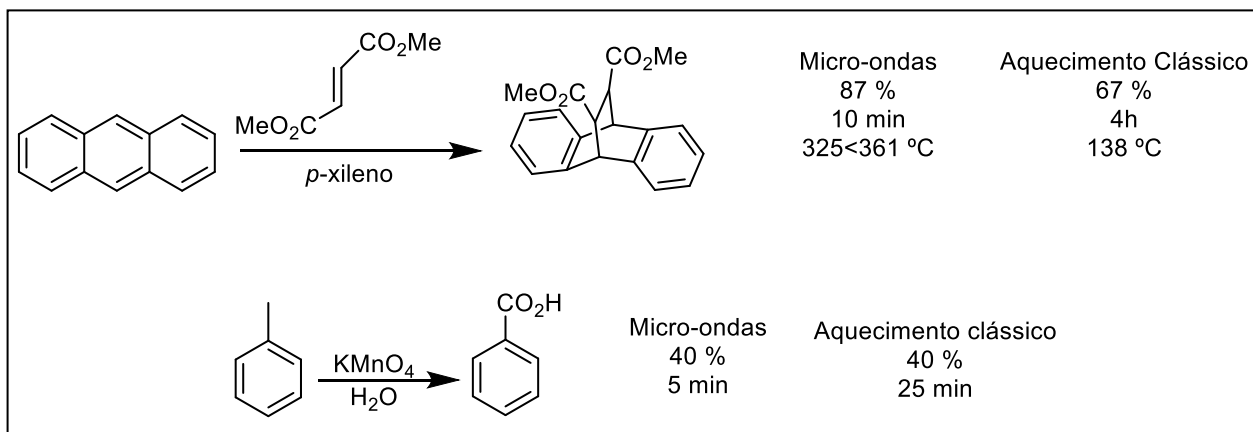
Já no aquecimento por micro-ondas, a energia eletromagnética é transformada em calor, o que está relacionado ao alinhamento do dipolo das moléculas (permanente ou induzido) com o campo elétrico aplicado. Na presença de um campo, o dipolo de cada molécula faz com que ela se alinhe com o campo aplicado, atingindo um estado ordenado, onde ocorre absorção de energia. Quando o campo é removido, as moléculas retornam a um estado desordenado e a energia que foi absorvida é liberada na forma de calor. Devido a isso, solventes polares, como etanol, água, propanol e acetonitrila são ideais para o uso em micro-ondas, pois absorvem bem micro-ondas, enquanto substâncias menos polares ou com momento de dipolo nulo, absorvem fracamente as micro-ondas³⁴ (**Figura 6**).

Figura 6: Ilustração de aquecimento convencional *versus* aquecimento por micro-ondas.



Os primeiros a relatar o emprego de micro-ondas em síntese orgânica foram Gedye³⁵ e Guigere³⁶ em 1986 em trabalhos independentes. Ambos realizaram reações em frascos selados e observaram as diferenças em relação ao aquecimento convencional, podendo observar uma diminuição significativa no tempo da reação (**Esquema 10**).

Esquema 10: Primeiras reações orgânicas em micro-ondas.



As principais vantagens da utilização do aquecimento por radiação de micro-ondas são a seletividade frente ao aquecimento convencional, uma vez que a energia é absorvida apenas pelos reagentes e solventes, levando a maiores rendimentos e menor tempo de reação³⁴.

2. OBJETIVO GERAL

Síntese de *bis*-iminas tiazóis, com potencial atividade uréase, partindo da tiocarbazida, um aldeído aromático e a 2-bromoacetofenona, empregando reação multicomponentes e irradiação por micro-ondas.

2.1 Objetivos específicos

- Otimizar diferentes parâmetros de reação para a síntese de *bis*-iminas tiazóis como: tempo, temperatura e proporção dos reagentes;
- Sintetizar uma série de *bis*-iminas tiazóis empregando diferentes aldeídos aromáticos através de reação multicomponentes;
- Empregar solvente e catalisador verdes na síntese de *bis*-iminas tiazóis.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização da tiocarbazida

A tiocarbazida foi sintetizada e purificada de acordo com os procedimentos descritos na literatura³⁷ (pág. 39) e foi obtido com rendimento de 56 %, na forma de cristais brancos (Figura 5).

Figura 7: Tiocarbazida.



Inicialmente foi determinada a faixa de temperatura de fusão da tiocarbazida como sendo entre 171,1 – 172,5 °C. No espectro de massas (Figura 8), foi possível observar o pico do íon molecular em m/z 106. O pico em m/z 75 é gerado pela perda de um fragmento de massa 31 (NHNH₂), conforme a proposta de fragmentação (Figura 9)³⁷.

Figura 8: Espectro de massas (IE, 70 eV) da tiocarbazida.

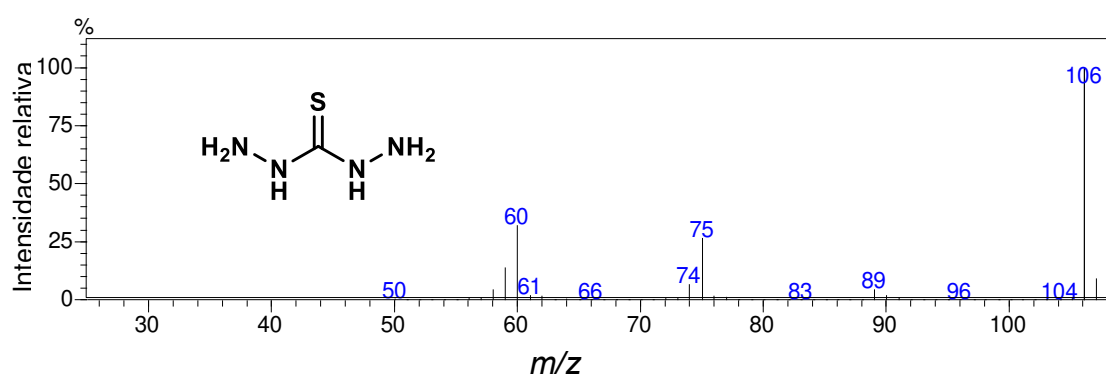
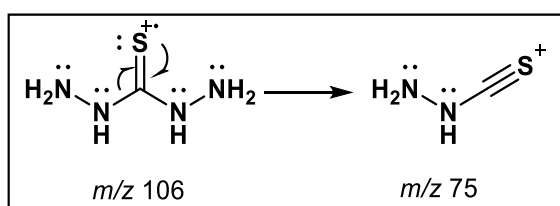
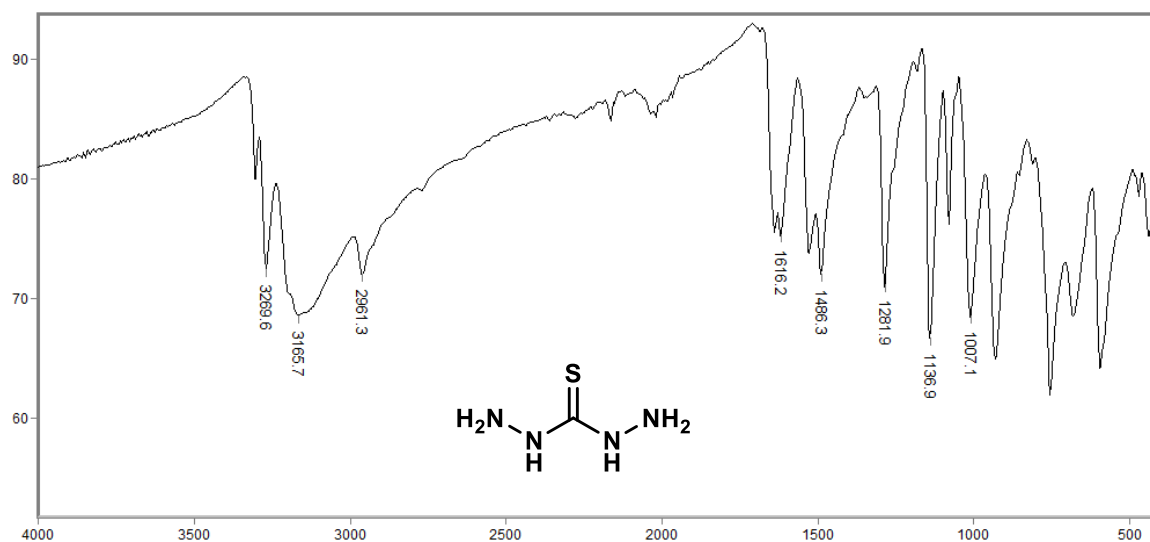


Figura 9: Proposta de fragmentação para a tiocarbazida.³⁷



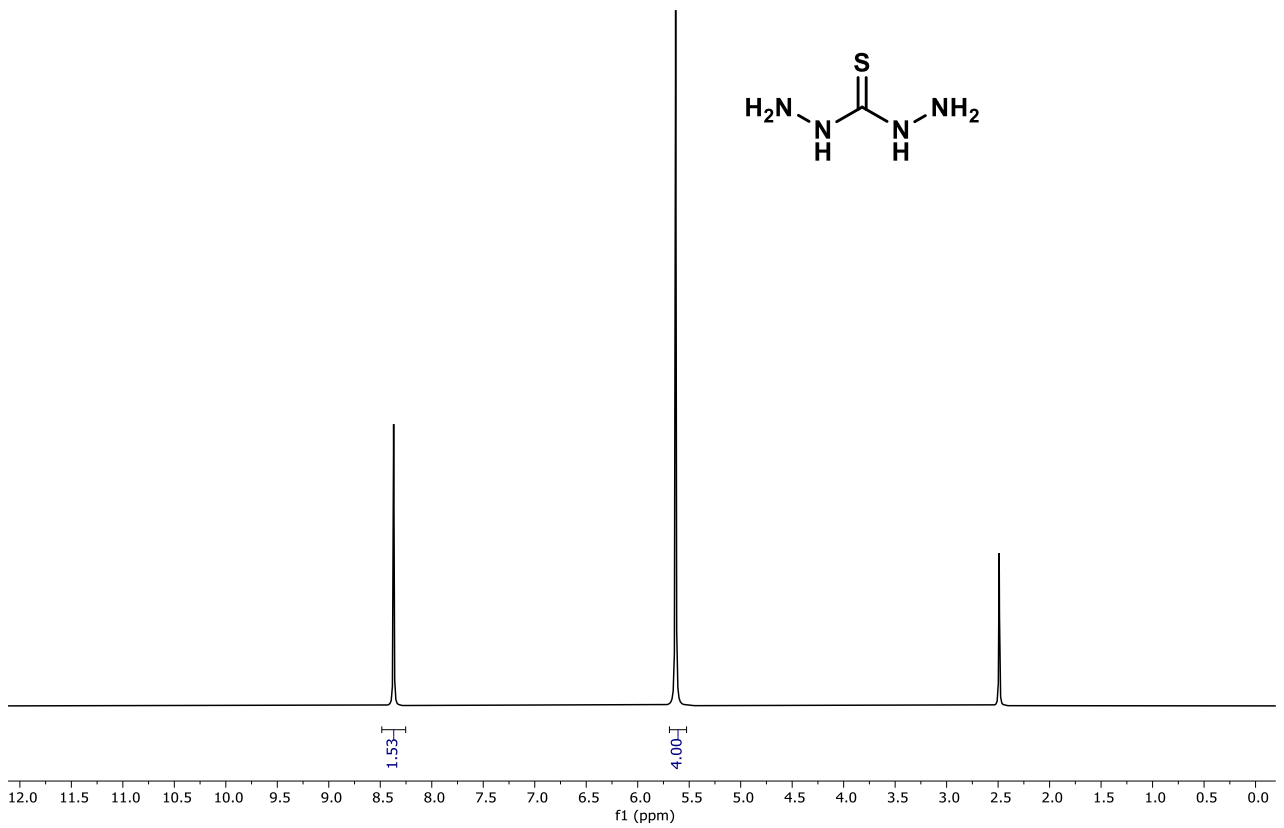
No espectro no infravermelho (IV) da tiocarbazida (**Figura 8**), as bandas em 3269 e 3165 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações N-H, dos grupamentos NH_2 e NH. A banda em 1281 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C=S, e a banda em 1007 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação C-N.

Figura 10: Espectro no IV (reflectância) da tiocarbazida.



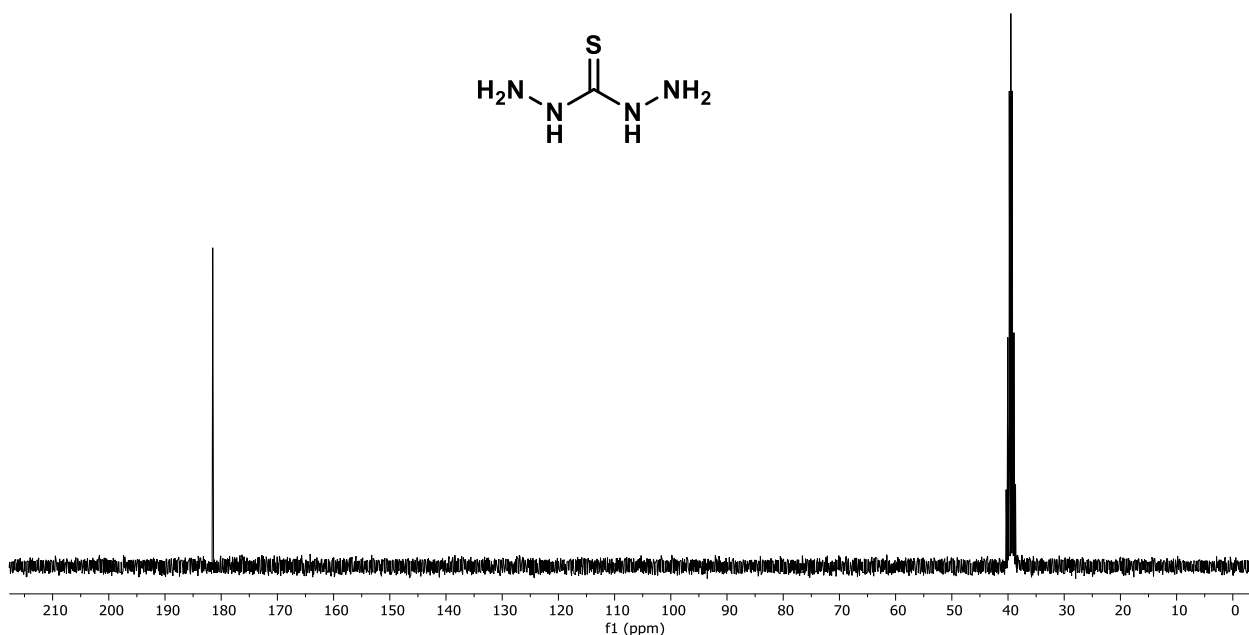
No espectro de RMN de ^1H da tiocarbazida (**Figura 9**), o simpleto observado em δ 5,63 com integração para quatro hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios NH_2 , enquanto o sinal em δ 8,37 foi atribuído aos hidrogênios do NH.

Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ_{DMSO} 2,49) da tiocarbazida.



No espectro de RMN de ^{13}C da tiocarbazida (**Figura 10**), foi observado um sinal em δ 181,8 atribuído ao carbono ($\text{C}=\text{S}$).

Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; δ_{DMSO} 39,5) da tiocarbazida.



3.2 Otimização das condições reacionais para a síntese das *bis*-iminas tiazóis

Inicialmente foram selecionados como substratos modelo o 4-anisaldeído (1 mmol), a 2-bromoacetofenona (0,5 mmol) e a tiocarbazida (0,5 mmol) para a otimização das condições reacionais. Nesta etapa foram avaliados a reação em etanol e sem solventes, utilizando aquecimento por micro-ondas, a 60 °C, com uma potência de 50 W, durante 20 minutos (**Tabela 1**).

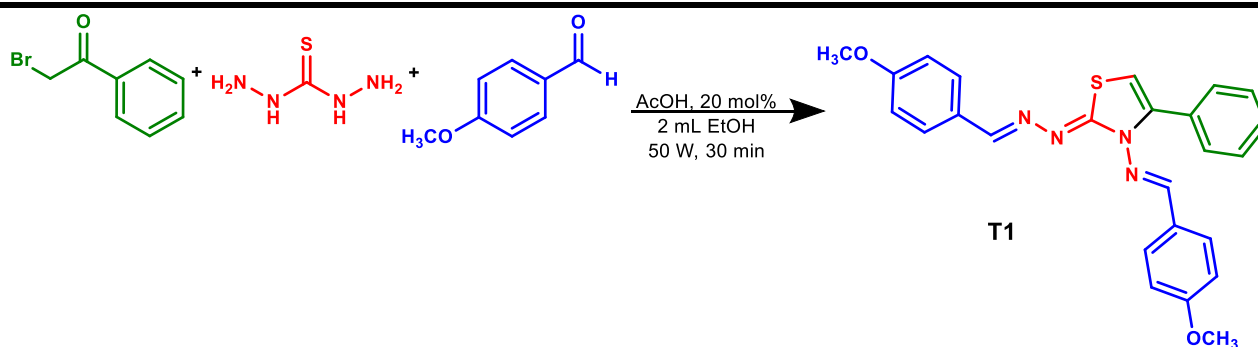
Na reação realizada sem solvente, ao final do aquecimento, foram adicionados 4 mL de etanol a quente, para solubilizar da mistura reacional, e posteriormente o frasco de reação foi colocado em banho de gelo na tentativa de se obter um precipitado, porém, não foi observado a formação de precipitado.

Para a reação realizada em etanol (4 mL) nas mesmas condições descritas acima, a mistura foi colocada em banho de gelo e foi observado a formação do precipitação. Após a formação do precipitado, o consumo do anisaldeído e da 2-bromoacetofenona foram verificados aplicando o sobrenadante em placa de CCD,

sendo confirmado que os reagentes não foram completamente consumidos. Na tentativa de melhorar o rendimento da reação, o tempo foi expandido para 30 minutos, sendo observado o consumo completo da 2-bromoacetofenona, mas ainda restando 4-anisaldeído. Na tentativa de atingir o consumo completo do 4-anisaldeído a proporção da 2-bromoacetofenona foi alterada de 1 para 1,5 equivalentes, sendo o consumo completo do 4-anisaldeído checado por CCD (**Tabela 1**).

Posteriormente foram avaliadas diferentes temperaturas (Tabela 1). O rendimento a temperatura ambiente foi de 64%, sendo o melhor rendimento obtido na temperatura de 40 °C (**Tabela 1, Experimento 4**), para temperaturas superiores o rendimento da reação diminui (**Tabela 1, Experimento 5 a 8**).

Tabela 1: Avaliação dos parâmetros reacionais.



Experimento	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	Sem solvente	60 °C	20 min	Não ocorreu a formação do produto ^a
2	EtOH	60 °C	20 min	47 % ^a
3	EtOH	Temperatura ambiente	30 min	64 % ^b
4	EtOH	40 °C	30 min	80 % ^b
5	EtOH	50 °C	30 min	75 % ^b
6	EtOH	60 °C	30 min	62 % ^b
7	EtOH	70 °C	30 min	43 % ^b
8	EtOH	80 °C	30 min	26 % ^b

Reagentes e condições: ^a4-anisaldeído (1 mmol), 2-bromoacetofenona (0,5 mmol) e tiocarbazida (0,5 mmol); ^b4-anisaldeído (1 mmol), 2-bromoacetofenona (0,75 mmol) e tiocarbazida (0,5 mmol).

Como o melhor rendimento foi obtido à 40 °C, com aquecimento por micro-ondas, decidimos avaliar a reação sob aquecimento convencional mantendo todos os outros parâmetros de reação. A reação foi monitorada por CCD e mesmo após 24 horas de reação, ainda foi possível observar a presença dos reagentes (4-anisaldeído e 2-bromoacetofenona).

Neste ponto decidimos não avaliar outros catalisadores por entender que o ácido acético é um catalisador verde obtido a partir da biomassa, o que está de acordo com a busca por uma metodologia sustentável. Outra decisão foi de não avaliar outros solvente tendo em mente que o etanol é um solvente verde a partir de fontes renováveis, além disso é um solvente atóxico, pouco nocivo à saúde.

Após otimizar as condições de reação foi estabelecido que as melhores condições de reação para a síntese da *bis*-imina tiazol **T1** são: aquecimento por micro-ondas, à 40 °C, 50 W de potência, 30 minutos, 20 mol % de ácido acético como catalisador e etanol como solvente (4 mL).

3.3 Avaliação das generalidades da reação

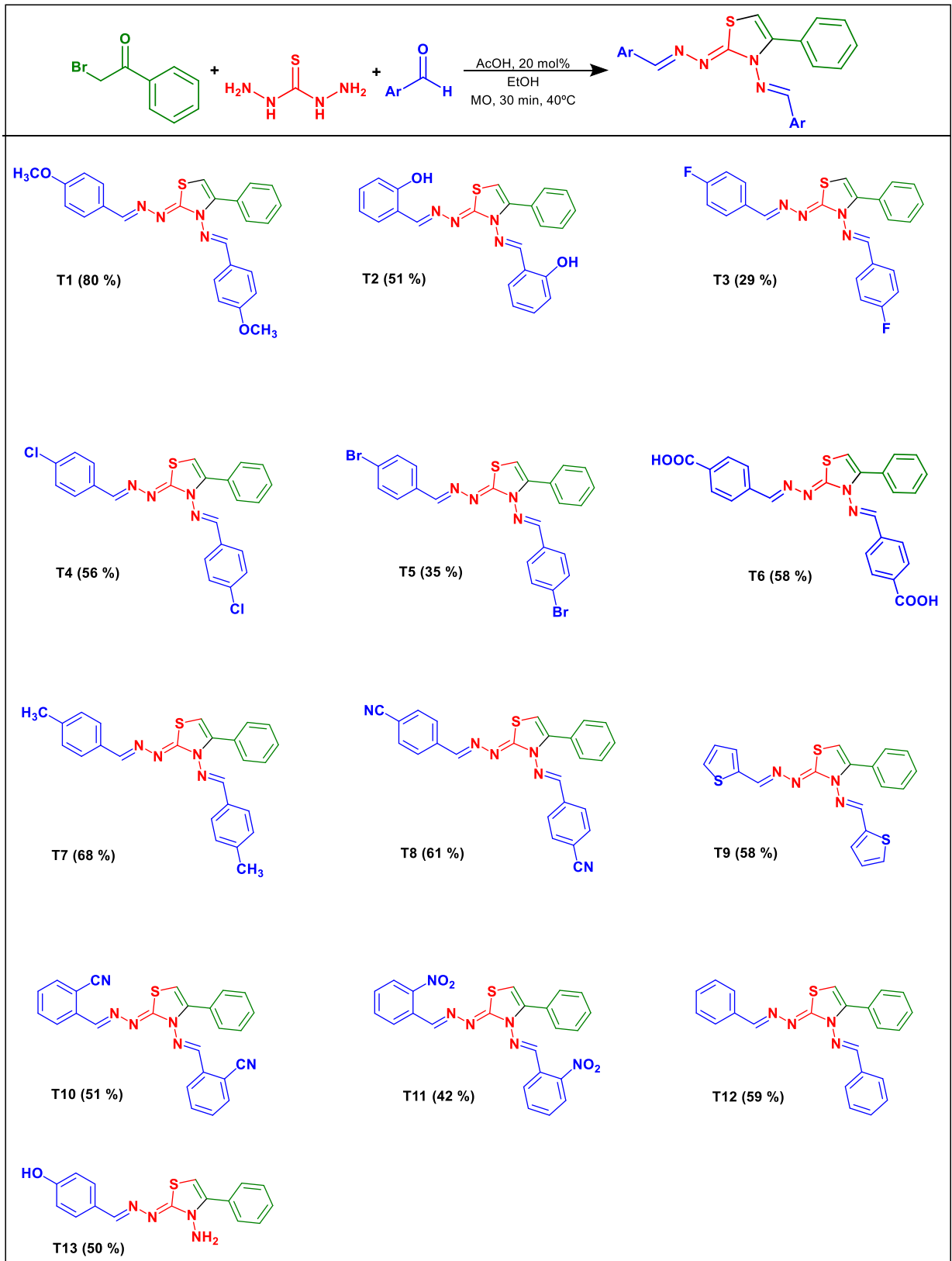
Para avaliar as generalidades da reação multicomponentes para a síntese de *bis*-iminas tiazóis, foram empregados 12 diferentes aldeídos, com substituintes doadores e retiradores de densidade eletrônica.

Foram sintetizadas 12 *bis*-iminas tiazóis (**T1 a T13**), com rendimentos variando entre 29 % e 80 % (**Figura 13**)

A reação empregando o 4-anisaldeído e o 4-metilbenzaldeído, grupos doadores de densidade eletrônica em posição *para* levaram aos melhores resultados 80% (T1) e 68% (T7), respectivamente (**Figura 13**). Já ao empregar os aldeídos contendo Cl, Br e F em posição *para*, levaram aos rendimentos de 56, 35 e 26%, respectivamente (**Figura 13**).

Empregando aldeídos com grupos retiradores de densidade eletrônica (CO₂H e CN) na posição *para* e (CN e NO₂) em posição *orto*, levaram aos rendimentos de 58, 61, 51 e 42%, respectivamente. Por fim, ao empregar o *o*-hidroxibenzaldeído e o benzaldeído foram obtidos rendimentos de 51 e 59 %, respectivamente. De acordo com os rendimentos obtidos não foi possível realizar uma correlação com os grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica dos aldeídos empregados.

Figura 13: Estruturas e rendimentos das *bis*-iminas tiazóis sintetizadas.



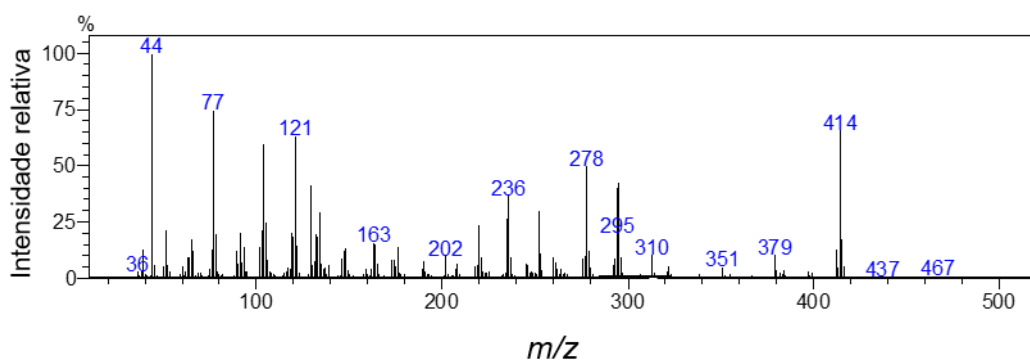
3.4 Caracterização estrutural da *bis*-iminas tiazóis T2

Devido à similaridade estrutural das *bis*-iminas tiazóis sintetizadas, optou-se por discutir somente a caracterização da *bis*-imina tiazol **T2**. Para a caracterização estrutural das *bis*-iminas tiazóis foram utilizados ponto de fusão, Cromatografia gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), Espectroscopia no Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

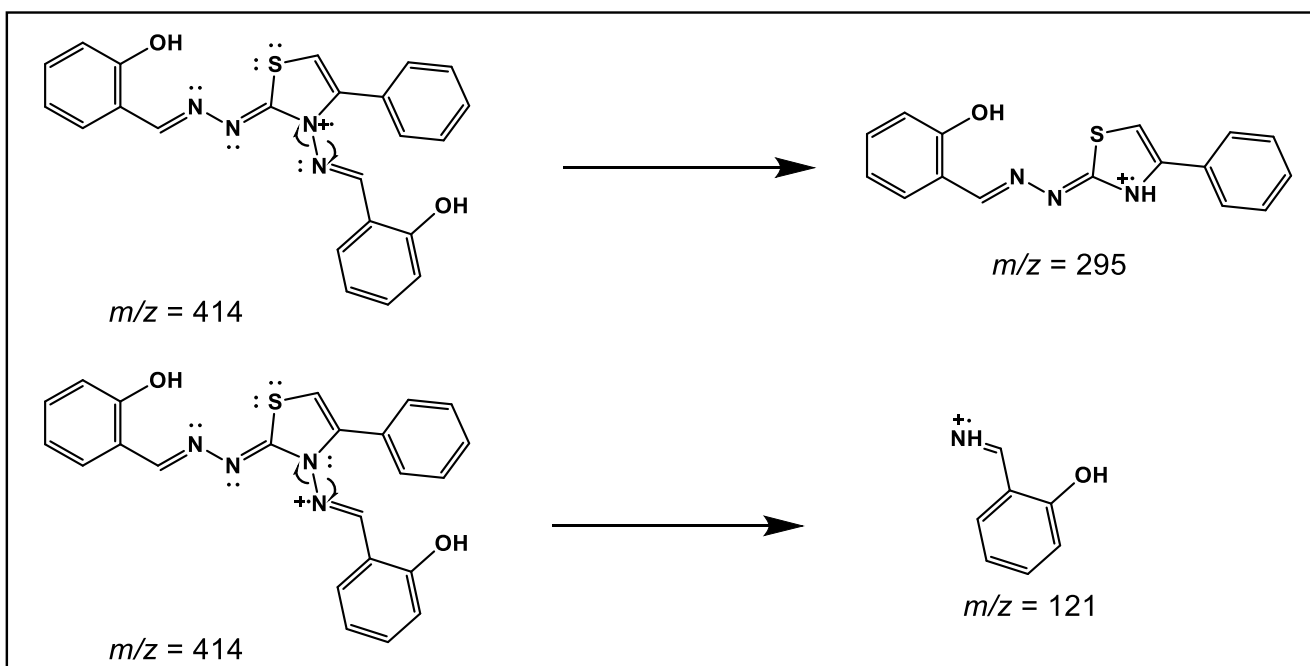
A *bis*-imina tiazol **T2** foi sintetizada a partir da tiocarbazida, 2-bromoacetofenona e do 2-hidroxibenzaldeído, com 51% de rendimento. A faixa de temperatura de fusão foi de 166,2 a 168,0 °C, com uma variação de 1,8 °C, indicando que o composto está puro.

De acordo com o espectro de massas (**Figura 14**), foi possível observar a presença do pico do íon molecular em m/z 414, a massa par está de acordo com a presença de quatro átomos de nitrogênio. Analisando as fragmentações dos espectros de massas é possível observar a perda de uma imina ligada a um fenol, dando origem aos fragmentos m/z 295 e m/z 121. (**Esquema 11**).

Figura 14: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol **T2**.

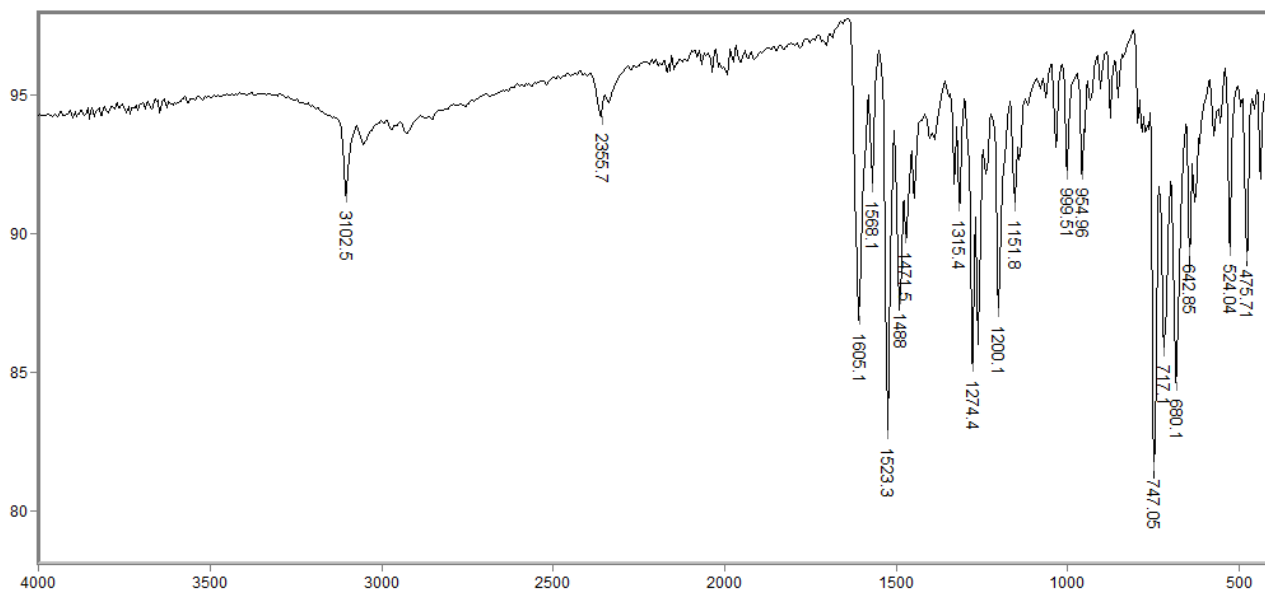


Esquema 11: Proposta de fragmentação dos íons m/z 121 e 295.



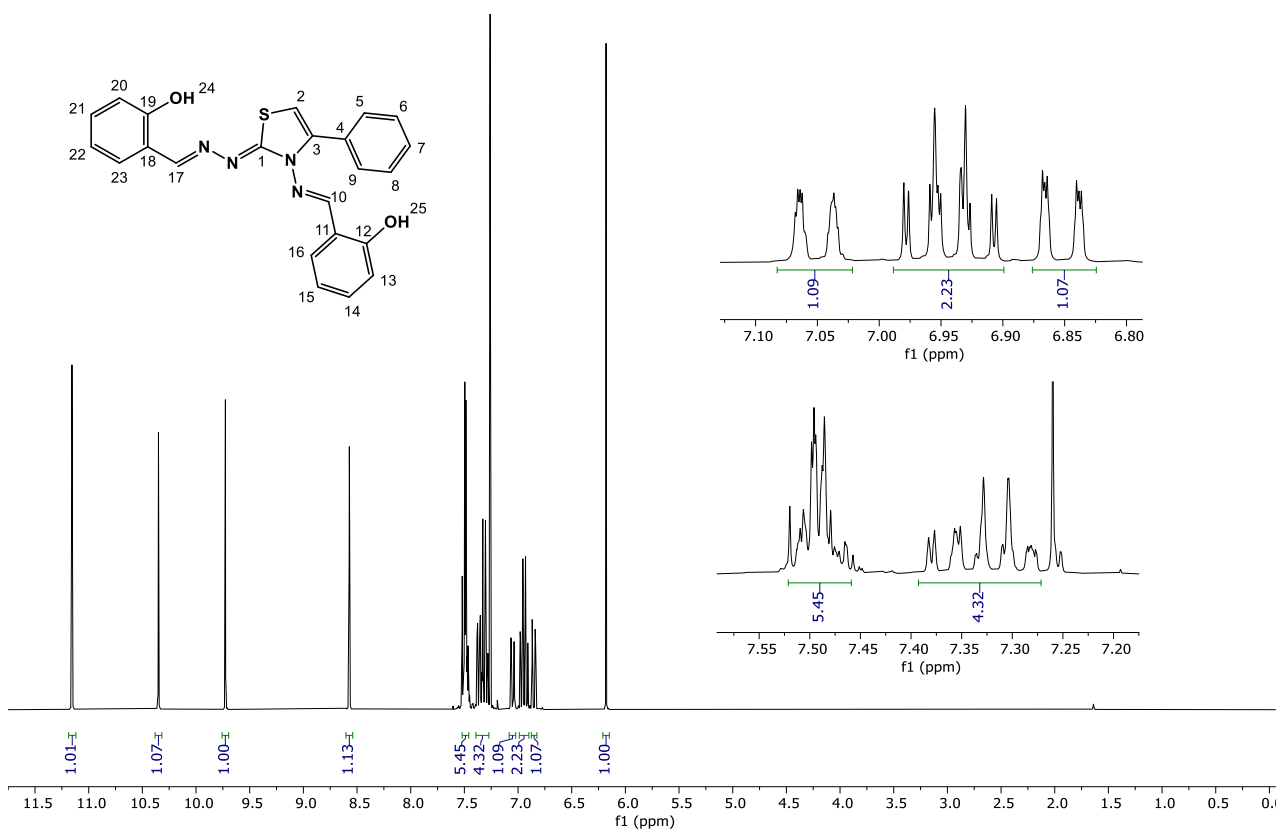
No espectro no infravermelho da *bis*-imina tiazol **T2** (**Figura 15**), foram observadas bandas em 1605 e 1523 cm^{-1} características de absorção de estiramento da ligação C=N do núcleo tiazol. Em 1274 cm^{-1} , foram observadas bandas características de estiramento de ligação C=N de iminas, e em 954 cm^{-1} bandas de deformação angular fora do plano de C-H de aromáticos 1,2-dissubstituídos. As bandas em 747, 717 e 680 cm^{-1} também são características de deformação angular fora do plano de C-H de aromático. Além do estiramento em 642 cm^{-1} característico de estiramento de ligação C-S.

Figura 15: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol **T2**.



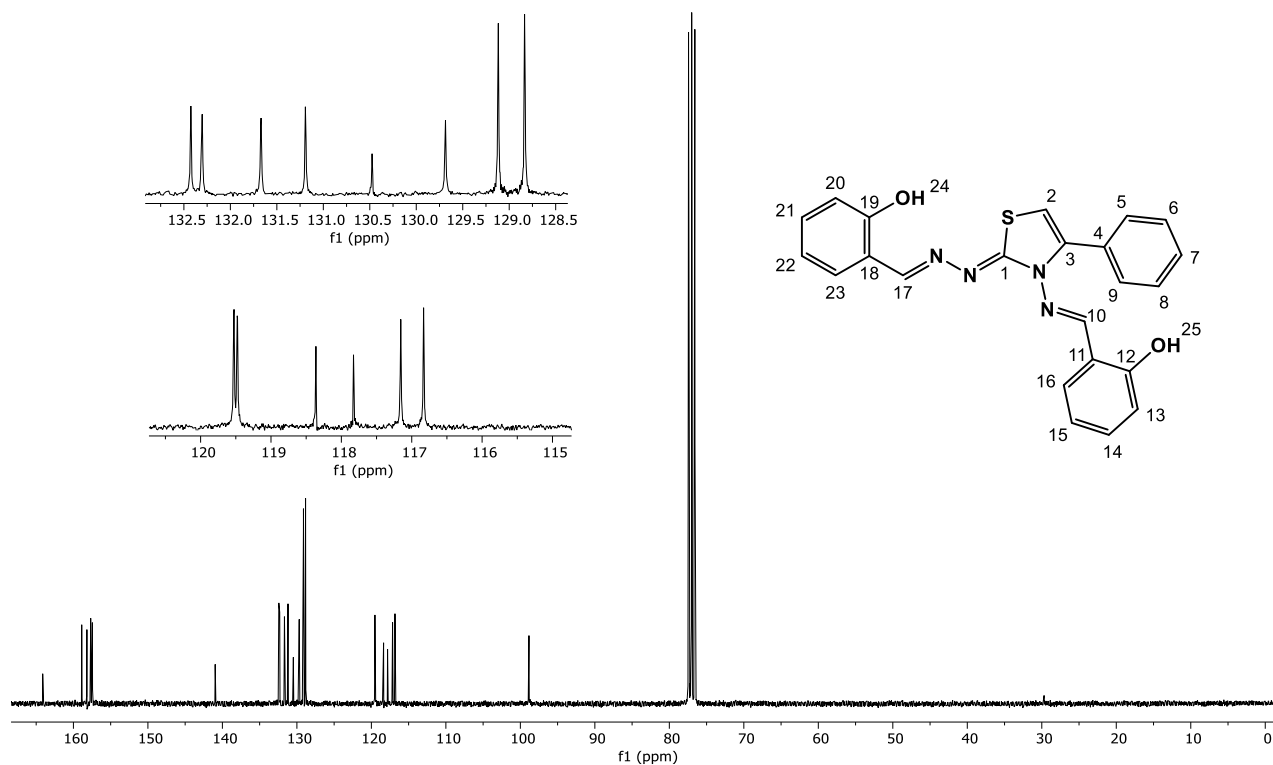
No espectro de RMN de ^1H da *bis*-imina tiazol **T2** (**Figura 14**), foram observados quatro simples desblindados, todos integrados para um hidrogênio em δ 11,15, 10,35, 9,72 e 8,57 que foram atribuídos aos hidrogênios H-24, H-25, H-17 e H-10, respectivamente. O multipletto em δ 7,53-7,46, integrado para cinco hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-5, H-6, H-7, H-8 e H-9. O multipletto em δ 7,40-7,28, para quatro hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H-14, H-15, H-21 e H-22. O dupletto em δ 7,05, com $J = 8,2$ Hz, integrado para um hidrogênio foi atribuído ao H-23, enquanto o multipletto em δ 6,98-6,91 integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios H-13 e H-20. O dupletto em δ 6,85, com $J = 8,3$ Hz, para um hidrogênio foi atribuído ao H-16. O simpleto em δ 6,18 para um hidrogênio é referente ao H da ligação SCH.

Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol **T2**.



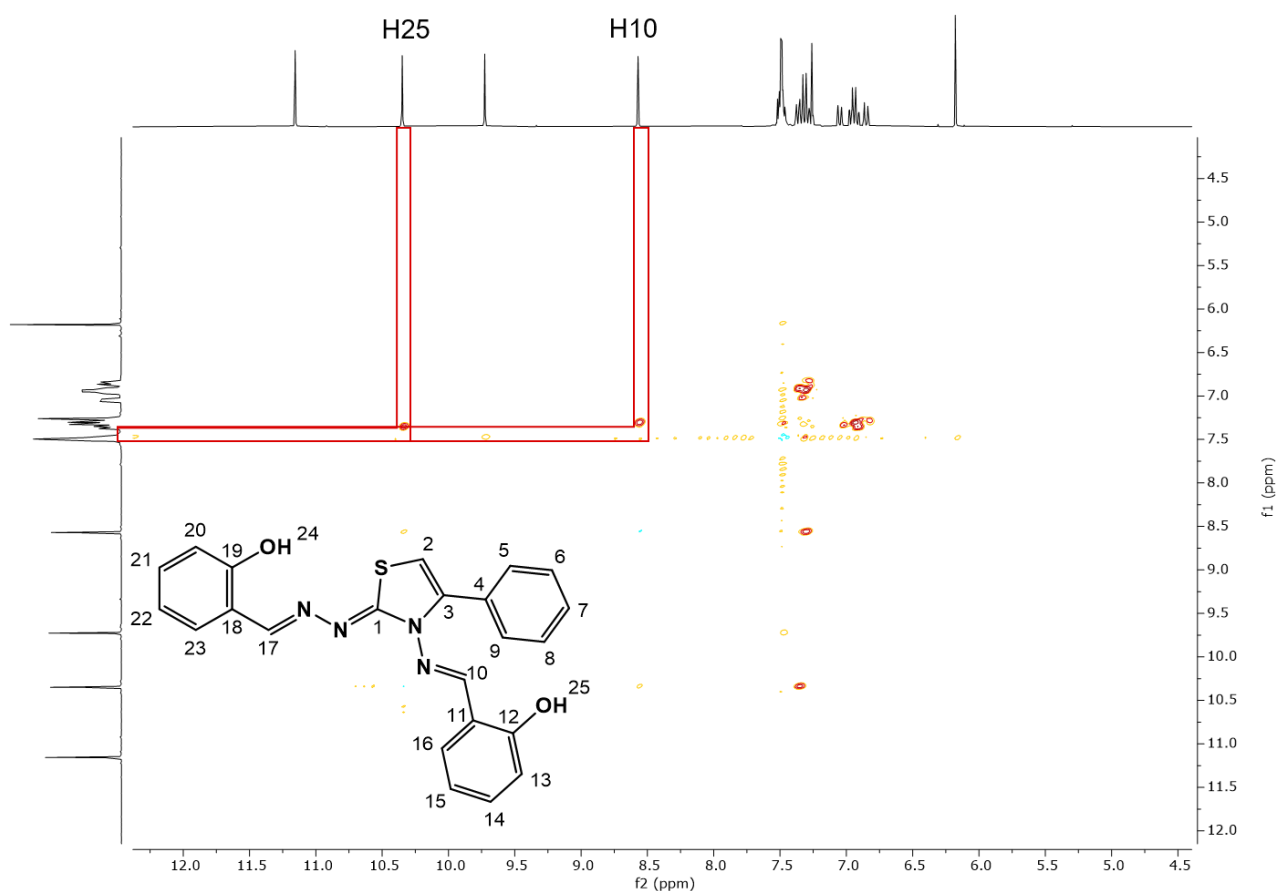
No espectro de RMN de ^{13}C da *bis*-imina tiazol **T2** (**Figura 15**), o sinal em δ 164,1 foi atribuído ao carbono C1. O sinal em δ 158,9 foi atribuído ao carbono ligado ao OH mais desblindado (C19), seguido do sinal em δ 158,2 atribuído ao C12. Os sinais em δ 157,7 e 157,5 foram atribuídos aos CH de iminas, C17 e C10, respectivamente. O sinal em δ 141,0 foi atribuído ao C3. Os sinais em δ 132,4 e 132,3 foram atribuídos aos carbonos C14 e C21 respectivamente. Em δ 131,7 e 131,2 foram observados sinais que foram atribuídos aos carbonos C16 e C23, respectivamente. O sinal em δ 129,7 foi atribuído ao C4. Já o sinal em δ 129,1 foi atribuído aos carbonos C6, C7 e C8. Em δ 128,8, foi observado um sinal atribuído a C5 e C9. Em δ 119,5, o sinal foi atribuído a C18. O sinal em δ 119,5 foi atribuído ao C22 e o sinal em 118,4 ao C15. Os sinais em δ 117,8 e 117,2 foram atribuídos aos carbonos C20 e C11, respectivamente. O sinal em δ 116,8 foi atribuído ao carbono C13. Finalmente o sinal em δ 98,9 foi atribuído ao carbono C2.³¹

Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol **T2**.



Para a *bis*-imina tiazol **T2**, também foi feito o mapa de contornos NOESY (**Figura 16**), no qual podem ser identificados quais hidrogênios estão localizados próximos no espaço, a uma distância de até 5 angstroms. No mapa de contornos é possível observar uma interação entre o hidrogênio H-10 da imina mais blindada e a região do aromático não substituído. O mesmo pode ser observado para o H-25, indicando que o grupo OH na posição *orto* está à direita do anel quando representado no plano e espacialmente próximo ao anel aromático proveniente da 2-bromoacetofenona. Essas observações indicam que a ligação dupla da imina menos desblindada tem a configuração *E*.

Figura 18: Mapa de contornos NOESY (CDCl₃) da (*E*)-*N*-(2-cianobenzilideno)-2-(((*E*)-2-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2H)-amina (**T2**).



3.5 Proposta mecanística para a reação multicomponentes para a obtenção das *bis*-iminas tiazóis

O mecanismo proposto para a síntese das *bis*-iminas tiazóis se inicia em uma condensação catalisada por ácido entre dois equivalentes do aldeído aromático e a tiocarbazida, partindo da ativação da carbonila do aldeído pelo catalisador, ácido acético. Em seguida, o par de elétrons do nitrogênio ataca a carbonila ativada, formando um carbono tetraédrico. A próxima etapa consiste em um prototropismo, onde o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio migra para o átomo de oxigênio, e em seguida, ocorre a perda de uma molécula de água com formação de um íon imínio. O hidrogênio é capturado por um ânion acetato, ou molécula de água, formando a primeira imina. As etapas se repetem na segunda amina da molécula, formando a *bis*-imina. Posteriormente, ocorre um segundo prototropismo, com equilíbrio entre C=S e C-SH. O enxofre ataca o carbono ligado ao átomo de bromo da 2-bromoacetofenona, formando uma nova ligação C-S. Por fim, ocorre o ataque do nitrogênio à carbonila

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi empregado uma reação multicomponentes para a síntese de 13 *bis*-iminas tiazóis. Dentre as vantagens dessa metodologia, estão, emprego de ácido acético e etanol como catalisador e solventes verdes e curto tempo de reação. Empregando diferentes aldeídos, 2-bromoacetofenona e a tiocarbazida, foi possível sintetizar 13 *bis*-iminas tiazóis, com rendimentos variando de 29 a 80%. Das 13 *bis*-iminas tiazóis sintetizadas, oito são inéditas (**T2**, **T3**, **T5**, **T6**, **T8**, **T10**, **T11** e **T13**).

5. PERSPECTIVAS DO TRABALHO

Como perspectivas futuras, estão a avaliação de atividade das *bis*-iminas tiazóis sintetizadas como potenciais inseticidas e inibidores da atividade da enzima urease. Também serão avaliados a capacidade de complexação com metais dos compostos sintetizados.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Metodologia geral

Todos os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros, ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. Sempre que necessário, os reagentes e solventes foram submetidos a métodos gerais de purificação³⁸.

Todas as reações realizadas neste trabalho foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se placas cromatográficas de alumínio MERCK, com sílica gel 60 GF254 como fase estacionária.

As análises de espectrometria de massas foram realizadas através de inserção direta em um espectrômetro SHIMADZU, modelo GC/MS QP2010.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro FTIR Varian 660 equipado com GladiATR. Os valores foram expressos em números de onda (cm^{-1}) e registrados no intervalo de 4000-450 cm^{-1} .

Os pontos de fusão foram obtidos no equipamento PF 1500 FARMA (GEHAKA). As medidas foram realizadas com aumento gradual de temperatura a uma taxa de 0,5 $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$.

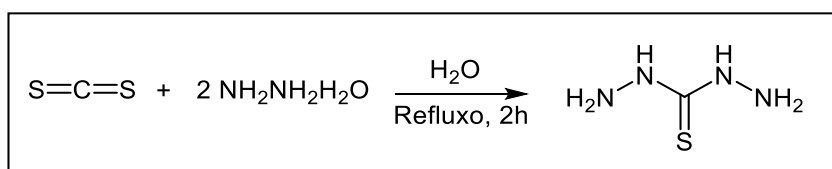
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos no espectrômetro Varian Mercury 300 MHz ($B_0 = 7\text{ T}$), operando a 300,069 MHz para ^1H e 75,459 MHz para ^{13}C (Departamento de Química – UFV). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm.

6.2 Síntese da tiocarbazida

A tiocarbazida foi sintetizada de acordo com procedimentos já descritos na literatura (**Esquema 13**)³⁷. A um balão de 50 mL foram adicionados 3,3 mL de solução de hidrazina (85 %, v/v). A mistura foi colocada sob agitação e em seguida foram gotejados 1 mL de dissulfeto de carbono (CS_2) por meio de um funil de adição. Ao final da adição de CS_2 , a solução foi mantida em refluxo por duas horas.

Ao final, o aquecimento foi removido e ao atingir temperatura ambiente foi observada a formação de um precipitado amarelo. O precipitado foi transferido para um funil de Buchner, filtrado e lavado com etanol a frio. Em seguida, o precipitado foi recristalizado utilizando uma mistura de etanol e água (2:1). Após este procedimento, foi obtido um sólido branco cristalino, que foi filtrado em um funil de Bunchera vácuo, e lavados com etanol frio.

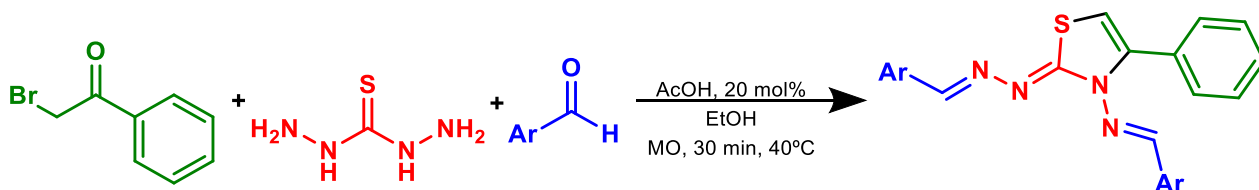
Esquema 13: Rota sintética para a síntese da tiocarboidrazona.



6.3 Síntese das bis-iminas tiazóis

Em um tubo próprio para micro-ondas, de 10 mL, foram adicionados tiocarboidrazida (0,5 mmol), 2-bromoacetofenona (0,75 mmol), um aldeído aromático (1,0 mmol), 20 mol % de ácido acético e etanol (4 mL). O tubo foi devidamente fechado e inserido no aparelho de micro-ondas (potência de 50 W), durante 30 minutos há uma temperatura de 40 °C (**Esquema 14**).

Esquema 14: Procedimento geral para a síntese das *bis*-iminas tiazóis.



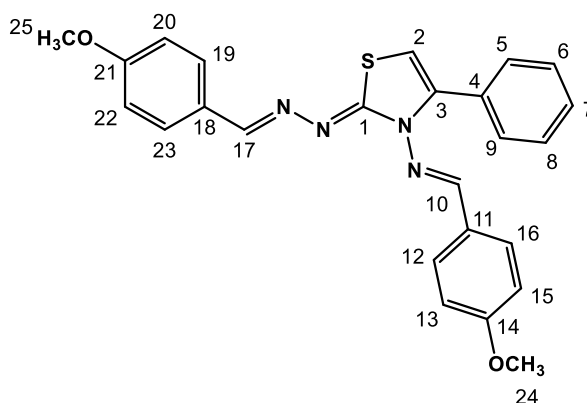
Ao final da reação, a mistura foi colocada em banho de gelo, sendo posteriormente observado a formação de um precipitado. Em seguida, a mistura foi centrifugada e o sólido lavado com etanol frio (3 x 4 mL). O sobrenadante foi deixado em geladeira para nova precipitação e o processo foi repetido duas vezes. Todo o precipitado foi purificado por recristalização em etanol. O produto foi filtrado à vácuo em funil de Buchner e lavado com etanol gelado.

6.4 Caracterização das *bis*-iminas tiazóis

A caracterização das demais *bis*-iminas tiazóis foi semelhante a **T2**, os espectros se encontram na seção **7. Anexos**.

N-(4-metoxibenzilideno)-2-((4-metoxibenzilideno)hidrazono)-4-feniltiazol-3(2*H*)-amina

T1



Rendimento: 80% (Recristalização em EtOH).

Faixa de fusão: 149,7 – 150,3 °C.

EM *m/z* (abundância em %): 442 (89), 309 (53), 308 (100), 134 (39).

IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 2957, 2931, 2834, 1605, 1508, 1248, 1029, 832.

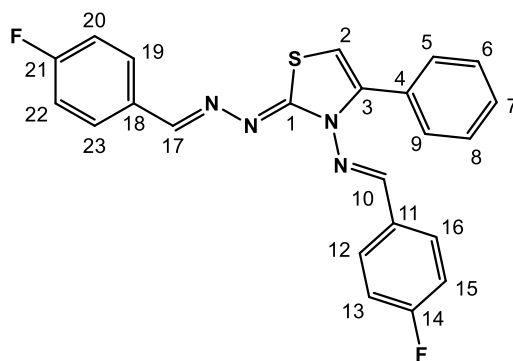
RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 3,83 (3H, s, OCH₃), 3,86 (3H, s, OCH₃), 6,13 (1H, s, SCH); 6,88 (2H, d, H5 e H9, *J* = 8,8), 6,94 (2H, d, H12 e H16, *J* = 8,7), 7,38 – 7,46 (3H, m,

H6, H7 e H8), 7,53 – 7,60 (4H, m, H13, H15, H20 e H22), 7,72 – 7,77 (2 H, m, H19 e H23), 8,41 (1H, s, H10), 10,15 (1H, s, H17).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 55,44 (C24), 55,49 (C25), 99,58 (C2), 114,23 (C13, C15, C20, C22), 128,01 (C14), 128,05 (C9 e C5), 128,19 (C7), 128,62 (C21), 129,33 (C12, C16, C8, C6, C19 e C23), 131,86 (C4), 141,49 (C3), 153,02 (C10 e C17), 161,12 (C18), 161,54 (C11), 165,52 (C1).

N-(4-fluorobenzilideno)-2-((4-fluorobenzilideno)hidrazono)-4-fenltiazol-3(2*H*)-amina

T3



Rendimento: 29 % (Recristalização em EtOH).

Faixa de fusão: 244,5-246,1 °C.

EM m/z (abundância em %): 418 (100), 296 (72), 173 (58), 129 (35).

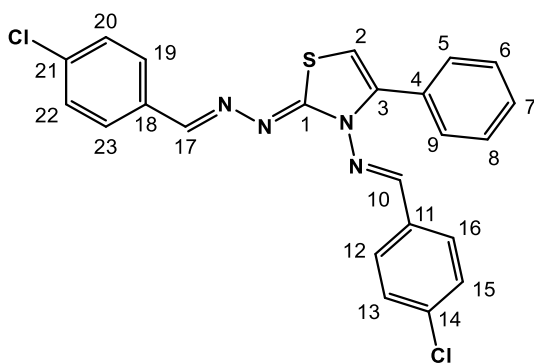
IV (cm^{-1}) ν_{max} : 3109, 1601, 1382, 1259, 1226, 1151, 1096, 828.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,18 (1H, s, SCH), 7,01 – 7,14 (4H, m, H13, H15, H20, H22),

7,41 – 7,46 (3H, m, C6, C7 e C8), 7,52 – 7,57 (2H, m, C5 e C9), 7,57 – 7,65 (2H, m, C12 e C16), 7,81– 7,94 (2H, m, H19 e H23), 8,45 (1H, s, H10), 10,17 (1H, s, H17).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 100,08 (C2), 115,79 (d, $J = 1,6$ Hz, C13 e C15), 116,07 (d, $J = 1,5$ Hz, C20 e C22), 128,17 (C5 e C9), 128,82 (C7), 129,35 (C8 e C6), 129,55 (C11), 129,64 (C4), 129,75 (C12 e C16), 131,42 (C18), 131,48 (C19 e C23), 141,47 (C3), 152,79 (C17), 152,94 (C11), 164,0 (d, $J = 250,3$ Hz, CF), 164,23 (d, $J = 250,9$ Hz, CF), 166,22 (C1).

N-(4-clorobenzilideno)-2-((4-clorobenzilideno)hidrazono)-4-fenltiazol-3(2*H*)-amina **T4**



Rendimento: 56 % (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 145,3 – 146,4 °C.

EM m/z (abundância em %): 452 (61, M+2), 450 (84), 312 (100), 173 (95).

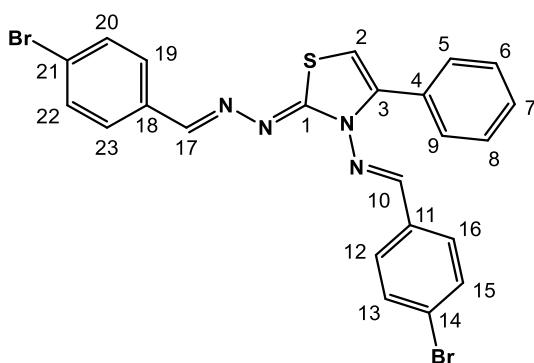
IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 761, 824, 1088, 1263, 1490, 1516.

RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆; δ_{DMSO} 2,49): δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,75 (1H, s, SCH), 7,45 – 7,60 (9H, m, H5, H6, H7, H8, H9, H12, H16, H19 e H23), 7,63 – 7,66 (2H, d, H13 e H15, $J = 7,64$), 7,79 – 7,81 (2H, d, H20 e H22, $J = 7,80$), 8,53 (1H, s, H10), 10,12 (1H, s, H17).

RMN de ¹³C (75 MHz; DMSO-*d*₆; δ_{DMSO} 39,5): δ (atribuição): 101,32 (C2), 128,59 (C5 e C9), 129,37 (C13 e C15), 129,42 (C6, C7 e C8), 129,45 (C12 e C16), 129,56 (C20 e C22), 131,23 (C4), 133,67 (C19 e C23), 133,97 (C11), 135,06 (C18), 135,86 (C14 e C21), 140,65 (C3), 153,60 (C10), 154,09 (C17), 166,01 (C1).

N-(4-bromobenzilideno)-2-((4-bromobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina

T5



Rendimento: 35 % (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 175,5 – 176,7 °C.

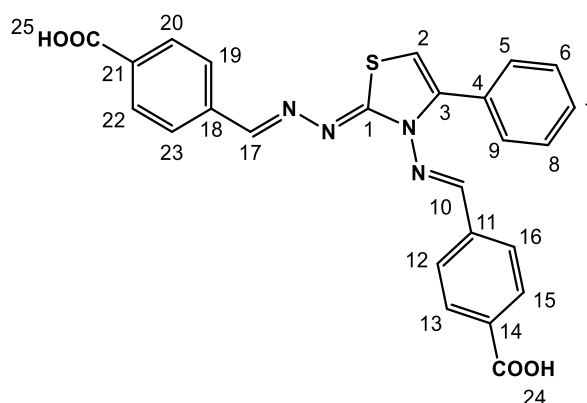
EM m/z (abundância em %): 540 (84), 358 (79), 356 (76), 173 (100).

IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 505, 687, 813, 1259, 1482, 1504, 1601.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,17 (1H, s, SCH), 7,41 – 7,45 (3H, m, H13, H13 e H19), 7,48 (3H, d, H15, H20 e H22, $J = 1,1$), 7,50 – 7,56 (5H, m, H5, H6, H7, H8 e H9), 7,66 (2H, d, H16 e H23, $J = 8,5$), 8,38 (1H, s, H10), 10,22 (1H, s, H17).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 100,17 (C2), 124,32 (C14), 124,74 (21), 128,16 (C9 e C5), 128,92 (C12 e C16), 129,10 (C6 e C8), 129,17 (C7), 129,39 (C19 e C23), 131,53 (C4), 132,05 (C13, C15), 132,24 (C20 e C22), 134,14 (C11), 131,25 (C18), 141,52 (C3), 152,13 (C10), 153,10 (C17), 166,62 (C1).

N-(4-carboxibenzilideno)-2-((4-carboxibenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina **T6**



Rendimento: 58 % (Recristalização em EtOH/Acetona, 3:1).

Faixa de fusão: 133,2 – 134,1 °C.

EM m/z (abundância em %): 323 (100), 134 (66), 104 (71), 44 (69),

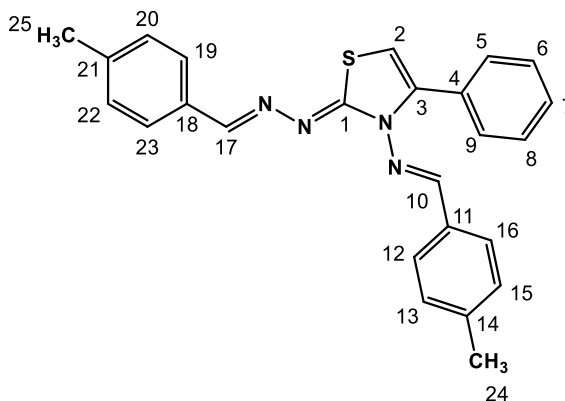
IV (cm^{-1}) ν_{max} : 691, 769, 1226, 1412, 1608, 1504, 1705, 3050.

RMN de ^1H : δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento)

RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO}-d_6$, δ_{DMSO} 2,49) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,77 (1H, s, SCH), 7,72 (2H, d, H5 e H9, $J = 8,1$), 7,44 – 7,50 (3H, m, H6, H7 e H8), 7,62 – 7,52 (2H, m, H12 e H16), 7,87 (2H, d, H19 e H23, $J = 8,1$), 7,95 – 8,01 (4H, m, H13, H15, H20 e H22), 8,59 (1H, s, H10), 10,18 (1H, s, H17).

RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO-*d*₆; δ_{DMSO} 39,5) δ (atribuição): 101.74 (C2), 127.81 (C5 e C9), 127.87 (C13 e C15), 128.60 (C12 e C16), 129.43 (C6, C7 e C8), 130.27 (C23 e C19), 131.14 (C4), 132.18 (C20 e C22), 132.86 (C11), 138.73 (C18), 139.00 (C3), 140.69 (C14 e C21), 154.00 (C10), 154.22 (C17), 166.53 (C1), 167.23 (C24), 167.38 (C25).

N-(4-metilbenzilideno)-2-((4-metilbenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina **T7**



Rendimento: 68 % (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 145,3 – 146,4 °C.

EM m/z (abundância em %): 410 (72), 293 (55), 292 (100), 104 (42).

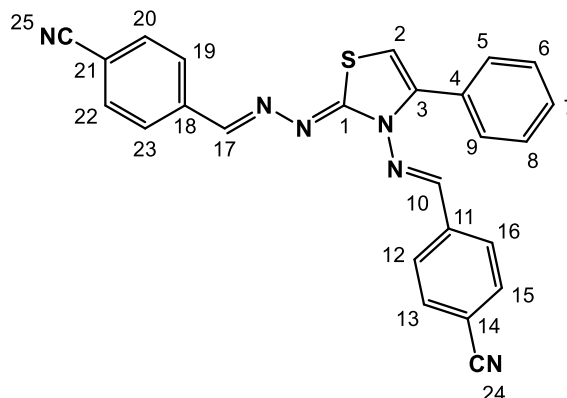
IV (cm⁻¹) ν_{max} : 761, 813, 1259, 1385, 1445, 1519, 1608, 3020.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 2,36 (3H, s, CH₃), 2,40 (3H, s, CH₃), 6,14 (1H, s, SCH), 7,17 (2H, d, H5 e H9, $J = 8$), 7,23 (2H, d, H6 e H8, $J = 7,8$), 7,41 (1H, d, H7, $J = 2,3$), 7,42 – 7,44 (2H, m, H12 e H16), 7,53 (2H, d, H19 e H23, $J = 8,1$), 7,56 – 7,59 (2H, m, H13 e H15), 7,70 (2H, d, H20 e H22, $J = 8,1$), 8,43 (1H, s, H10), 10,21 (1H, s, H17).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 21,67 (OCH₃), 21,71 (OCH₃), 99,74 (C2), 127,75 (C5 e C9), 127,79 (C13 e C15), 128,08 (C12 e C16), 129,38 (C6, C7 e C8), 129,52 (C23 e C19), 131,84 (C4), 132,63 (C20 e C22), 132,65 (C11), 140,28 (C18), 140,72 (C3), 141,56 (C14 e C21), 153,66 (C17), 154,20 (C10), 165,95 (C1).

N-(4-cianobenzilideno)-2-((4-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina

T8



Rendimento: 61% (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 191,8 – 193,4 °C.

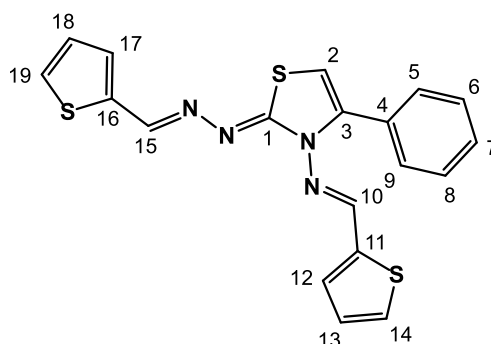
EM m/z (abundância em %): 432 (61), 173 (79), 129 (100), 104 (69).

IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 694, 832, 1267, 1451, 1564, 1601, 2225, 2920.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,23 (1H, s, SCH), 7,44 – 7,48 (3H, m, H6, H7 e H8), 7,51 – 7,56 (2H, m, H19 e H23), 7,61- 7,66 (2H, m, H12 e H16), 7,66 – 7,73 (4H, m, H13, H15, H20 e H22), 7,84 – 7,90 (2H, m, H5 e H9), 8,44 (1H, s, H10), 10,32 (1H, m, H17).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 100,77 (C2), 112,94 (C24), 113,37 (C25), 118,54 (C17), 118,74 (C10), 126,09 (C3), 127,87 (C14 e C21), 127,94 (C11 e C18), 128,14 (C15), 128,23 (C20 e C22), 128,87 (C13), 129,08 (C4), 129,28 (C9), 130,98 (C5), 132,44 (C6 e C8), 139,08 (C7), 139,31 (C16), 141,42 (C12), 151,01 (C19), 152,31 (C23), 167,55 (C1).

4-fenil-*N*-(tiofen-2-ilmetileno)-2-((tiofen-2-ilmetileno)hidrazono)tiazol-3(2*H*)-amina **T9**



Rendimento: 58 % (Recristalização em EtOH).

Faixa de fusão: 114,9 – 116,3 °C.

EM m/z (abundância em %): 394 (100), 284 (70), 129 (50), 154 (48).

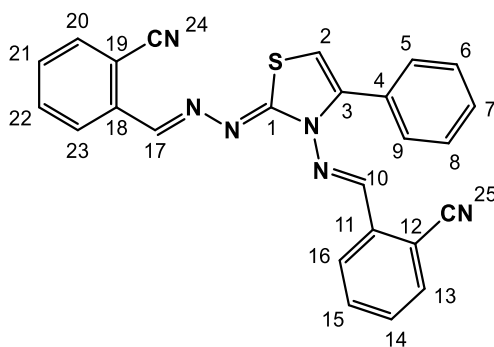
IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 702, 758, 1263, 1374, 1430, 1512, 1590.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,15 (s, 1H, SCH), 7,04 – 7,09 (m, 2H, SCH), 7,29 – 7,30 (m, 1H, H18), 7,33 – 7,38 (m, 3H, H12, H13 e H17), 7,40 – 7,44 (m, 3H, H6, H7 e H8), 7,55 – 7,59 (m, 2H, H5 e H9), 8,58 (s, 1H, H10), 10,39 (s, 1H, H15).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 99,74 (C2), 127,47 (C18), 127,55 (C13), 127,90 (C17), 128,22 (C12), 128,63 (C19), 128,66 (C14), 129,34 (C16), 129,48 (C11), 130,46 (C5 e C9), 131,18 (C6 e C8), 140,33 (C7), 140,60 (C4), 141,06 (C3), 147,51 (10), 147,93 (C15), 165,52 (C1).

N-(2-cianobenzilideno)-2-((2-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fenltiazol-3(2*H*)-amina

T10



Rendimento: 51 % (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 155,4 – 156,8 °C.

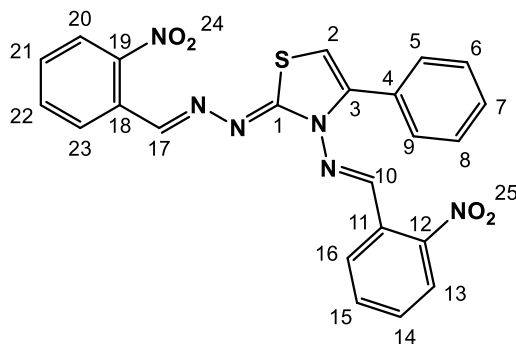
EM m/z (abundância em %): 432 (60), 303 (54), 134 (51), 129 (100).

IV (cm $^{-1}$) ν_{max} : 694, 761, 940, 1263, 1445, 1512, 1608, 2221, 3065.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,24 (1H, s, SCH), 7,40 – 7,48 (5H, m, H5, H6, H7, H8 e H9), 7,48 – 7,57 (3H, m, H13, H14 e H15), 7,59 – 7,74 (3H, m, H20, H21 e H22), 7,79 – 7,83 (1H, m, H16), 7,99 – 8,03 (1H, m, H23), 8,79 (1H, s, H10), 10,92 (1H, s, H17).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 101,14 (C2), 111,11 (C25), 113,30 (C24), 117,26 (C10), 117,83 (C17), 125,79 (C3), 128,24 (C12), 128,79 (C11, C18), 129,05 (C13, C20), 129,47 (C19), 129,69 (C23), 130,32 (C16), 131,25 (C4), 132,69 (C9), 132,83 (C5), 133,06 (C8), 134,12 (C6), 137,46 (C7), 138,49 (C14), 141,30 (C21), 149,92 (C15), 151,75 (C22), 167,51 (C1).

N-(2-nitrobenzilideno)-2-((2-nitrobenzilideno)hidrazono)-4-fenltiazol-3(2*H*)-amina **T11**



Rendimento: 42 % (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 148,4 – 149,9 °C.

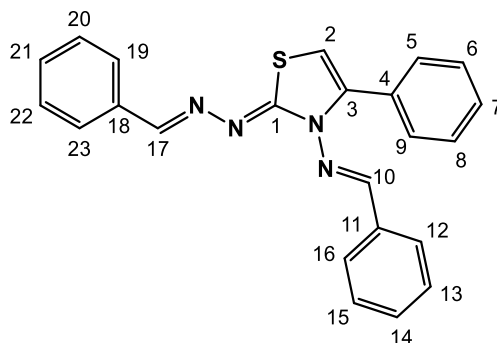
EM m/z (abundância em %): 472 (20), 134 (100), 104 (92), 77 (63).

IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 694, 743, 843, 932, 1129, 1244, 1341, 1516, 2916, 2964.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,21 (1H, s, SCH), 7,41 – 7,45 (3H, m, H15, H22 e H23), 7,49 – 7,56 (5H, m, H5, H6, H7, H8 e H9), 7,63 – 7,68 (1H, m, H23), 7,81 – 7,86 (1H, m, H13), 7,96 – 8,04 (2H, m, H14 e H 21), 8,20 – 8,23 (1H, m, H20), 8,9 (1H, s, H10), 10.87 (1H, s, H17).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 100,57(C2), 124,56 (C10), 124,79 (C17), 126,12 (C3), 128,03 (C23), 128,13 (C4), 128,89 (C5 e C9), 129,23 (C6 e C8), 129,45 (C16), 129,69 (C7), 129,91 (C15), 130,38 (C22), 131,13 (C20), 132,91 (C13), 133,19 (C21), 141,32 (C14), 148,39 (C18), 148,73 (C11), 149,99 (C19), 150,43 (C12), 167,19 (C1).

N-benzilideno-2-(benzilidenohidrazono)-4-feniltiazol-3(2*H*)-amina **T12**



Rendimento: 59 % (Recristalização em EtOH/DCM, 1:1).

Faixa de fusão: 117,1 – 118,6 °C.

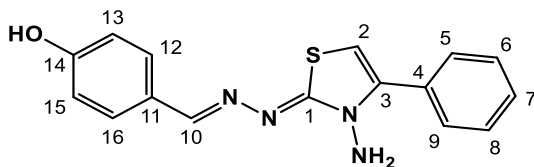
EM m/z (abundância em %): 382 (99), 278 (100), 173 (60), 148 (51).

IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 624, 754, 843, 1252, 1445, 1519, 1571, 1605, 2359.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 0.00) δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,99 (1H, s, SCH), 8,17 – 8,28 (9H, m, H6, H7, H8, H13, H14, H15, H20, H21 e H22), 8,38 – 8,47 (4H, m, H12, H16, H19 e H23), 8,62 – 8,65 (2H, m, H5 e H9), 9,29 (1H, s, H10), 11,09 (1H, s, H17).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,00) δ (atribuição): 100,61 (C2), 128,46 (C12, C16, C19 e C23), 128,51 (C5 e C9), 128,78 (C13, C15, C20 e C22), 129,44 (C6, C7 e C8), 130,06 (C14), 130,73 (C21), 131,09 (C4), 132,39 (C11), 135,95 (C18), 142,23 (C3), 154,27 (C10), 154,92 (C17), 167,01 (C1).

N-(4-hidroxibenzilideno)-2-(aminohidrazono)-4-feniltiazol-3(2*H*)-amina **T13**



Rendimento: 50 % (Recristalização em EtOH).

Faixa de fusão: 220,9 – 221,9 °C.

EM m/z (abundância em %): 176 (57), 134 (88), 119 (100), 102 (66).

IV (cm⁻¹) ν_{\max} : 771, 847, 1215, 1438, 1512, 3503, 3418.

RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆, δ_{DMSO} 2,49): δ (integração, multiplicidade, atribuição, constante de acoplamento): 6,86 – 6,90 (2H, m, NH₂), 7,16 (1H, s, SCH), 7,5 – 7,54 (4H, m, H12, H13, H15 e H16), 7,58 (2H, H5 e 9H), 7,61 (1H, s, OH), 7,68 – 7,62 (3H, m, CH aromático H6, H7 e H8), 8,50 (1H, s, NCH).

RMN de ¹³C (75 MHz; DMSO-*d*₆; δ_{DMSO} 39,5) δ (atribuição): 104,69 (C2), 116,47 (C13 e C15), 124,17 (C11), 128,35 (C7), 129,06 (C6 e C8), 129,84 (C5 e C9), 129,99 (C12 e C16), 130,35 (C4), 143,14 (C3), 151,84 (C10), 160,98 (C1), 168,24 (C14).

7. REFERÊNCIAS

¹Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. D. C. *Química Nova* **2003**, *26* (1), 123.

²Xia, H.; Houghton, J. A.; Clark, J. H.; Matharu, A. S. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2016**, *4* (11), 6002.

- ³Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chemical Reviews* **2012**, 112 (6), 3083.
- ^{4a} Yu, J. S.; Noda, H.; Shibasaki, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57 (3), 818. **b**) Houghten, R. A. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1985**, 82 (15), 5131.
- ⁵Ramón, D. J.; Yus, M. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44 (11), 1602.
- ⁶Simões, J. B., de Fátima, A. Sabino, A. A, Aquino, F. J. T., Silva, D. L., Barbosa, L. C. A. B., Fernandes, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5069.
- ⁷Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- ⁸Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360-413.
- ⁹Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.*, **1959**, 71,386.
- ¹⁰Passerini, M. *Gazz. Chim. Italiana*, **1921**, 51, 181.
- ¹¹Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. der Chem*, **1882**, 215, 1-82.
- ¹²Biginelli, P. *Gaz. Chim. Itali.*, **1891**, 21, .455-461.
- ¹³ Shaikh, S. K. J.; Kamble, R. R.; Somagond, S. M.; Kamble, A. A.; Kumbar, M. N. *Synthetic Communications* **2018**, 48 (16), 2061.
- ¹⁴ Vaarla, K.; Karnewar, S.; Panuganti, D.; Peddi, S. R.; Vedula, R. R.; Manga, V.; Kotamraju, S. *ChemistrySelect* **2019**, 4 (14), 4324.
- ¹⁵Thiazole <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9256>. Acesso em: 17 de novembro, 2018).
- ¹⁶Gudzera, O.; Golub, A.; Bdzhola, V.; Volynets, G.; Lukashov, S.; Kovalenko, O.; Krikliivyi, I.; Yaremchuk, A.; Starosyla, S.; Yarmoluk, S.; Tukalo, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1023–1031.
- ¹⁷Rudrapal, M.; Satyanandam, R. S.; Swaroopini, T. S.; Lakshmi, T. N.; Jaha, S. K.; Zaheera, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2840–2846.
- ¹⁸Makam, P.; Thakur, P. K.; Kannan, T. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2014**, 52, 138–145.
- ¹⁹Chimenti, F.; Bizzarri, B.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Fioravanti, R.; Chimenti, P.; Granese, A.; Carradori, S.; Rivanera, D.; Lilli, D.; Zicari, A.; Distinto, S. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2007**, 17, 4635–4640.
- ²⁰Carradori, S.; Secci, D.; Bolasco, A.; Rivanera, D.; Mari, E.; Zicari, A.; Lotti, L. V.; Bizzarri, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 102–111.

- ²¹Gali, R.; Banothu, J.; Gondru, R.; Bavantula, R.; Velivela, Y.; Crooks, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 106–112.
- ²²Shi, D., Ma, X., Tang, Z., Dong, T., Xu, Y., Liu, Y., Song, X., Liu, W., Song, M. *Journ. of Molec. Struct.* **2018**, 1173, 81-91.
- ²³D'Ascenzio, M.; Chimenti, P.; Gidaro, M. C.; De Monte, C.; De Vita, D.; Granese, A.; Scipione, L.; Di Santo, R.; Costa, G.; Alcaro, S.; Yanez, M.; Carradori, S. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 908–919.
- ²⁴Guedes, J. P. S., Souza, E. L., *Food Microb..* **2017**, 76, 564-571.
- ²⁵Long, W., Jing, Y., Zhang, K., Huang, X., Hou, J., Cai, S., Li, Y., Du, X. D., Wong, W., Chow, C. *Dyes and Pigm..* **2018**, 159, 449-456.
- ²⁶Karaali, N., Menteşe, M., Baltas, N., Menteşe, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **2018**, 55, 2571.
- ²⁷Kuzmina, O. M. ; Weisel, M., Narine, A. A., *Eur. J. of Org. Chem.*, **2019**, 31, 5527-5531.
- ²⁸Rault, D.; Bhosale, R.; *J.I of Sulf. Chem.*, **2018**, 39, 1-7.
- ²⁹Abdel-Aziem, A. J. *Heterocyclic Chem.*, **2015**, 52, 251–259.
- ³⁰Shkoor, M.; Al-Abade, A.; Aleteiwib, I.; Al-Talib, M; Tashtoush, H. *Synthetic Communications.* **2017**, 47:16, 1471-1477.
- ³¹Mamidala, S.; Mudigunda, V. S.; Peddi, S. R.; Bokara, K. K.; Manga, V.; Vedula, R. R. *Synthetic Communications* **2020**, 50 (16), 2488.
- ³²Zlotorzynski, A.; *Crit. Rev. Anal. Chem.*, **1995**, 25, 43.
- ³³ Santana, G. *Todo Estudo*, <https://www.todoestudo.com.br/fisica/espectro-eletromagnetico>. Acesso em: 18 de fevereiro, 2021.
- ³⁴Sanseverino, A. M., *Química Nova*, **2002**, 660-667.
- ³⁵Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
- ³⁶Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- ³⁷ Liu, X.-H.; Weng, J.-Q.; Wang, B.-L.; Li, Y.-H.; Tan, C.-X.; Li, Z.-M. *Research on Chemical Intermediates* **2013**, 40 (8), 2605.
- ³⁸Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals*; Elsevier, 2009.

8. ANEXOS

8.1 *N*-(4-metoxibenzilideno)-2-((4-metoxibenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T1)

Figura 19: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T1.

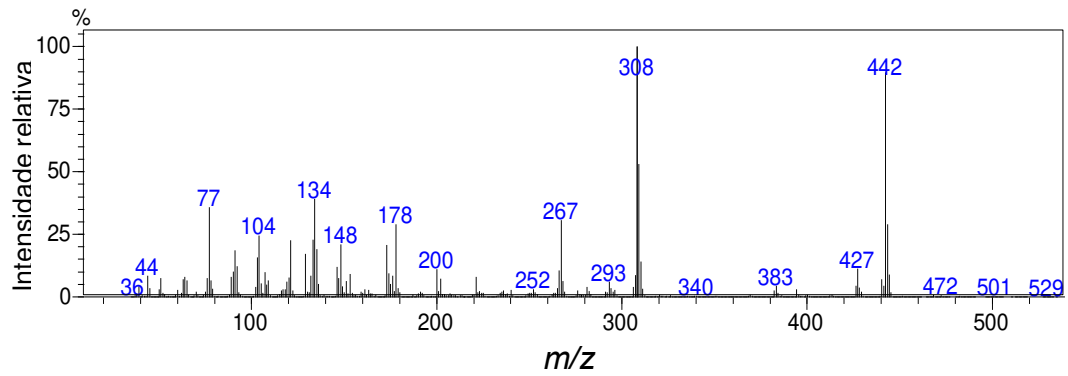


Figura 20: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T1.

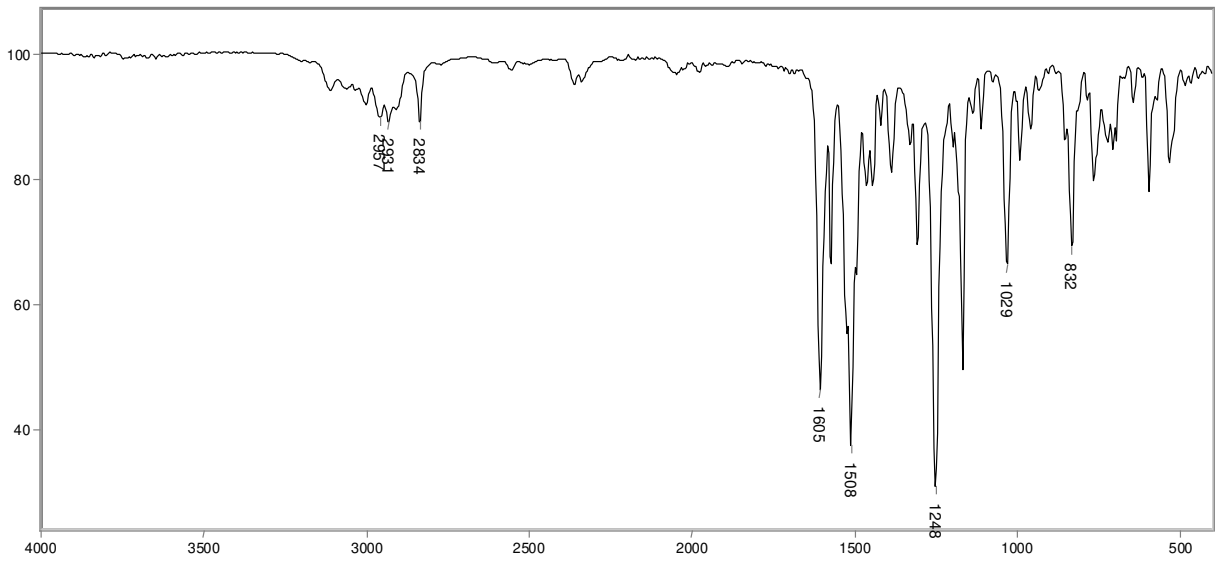


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol **T1**.

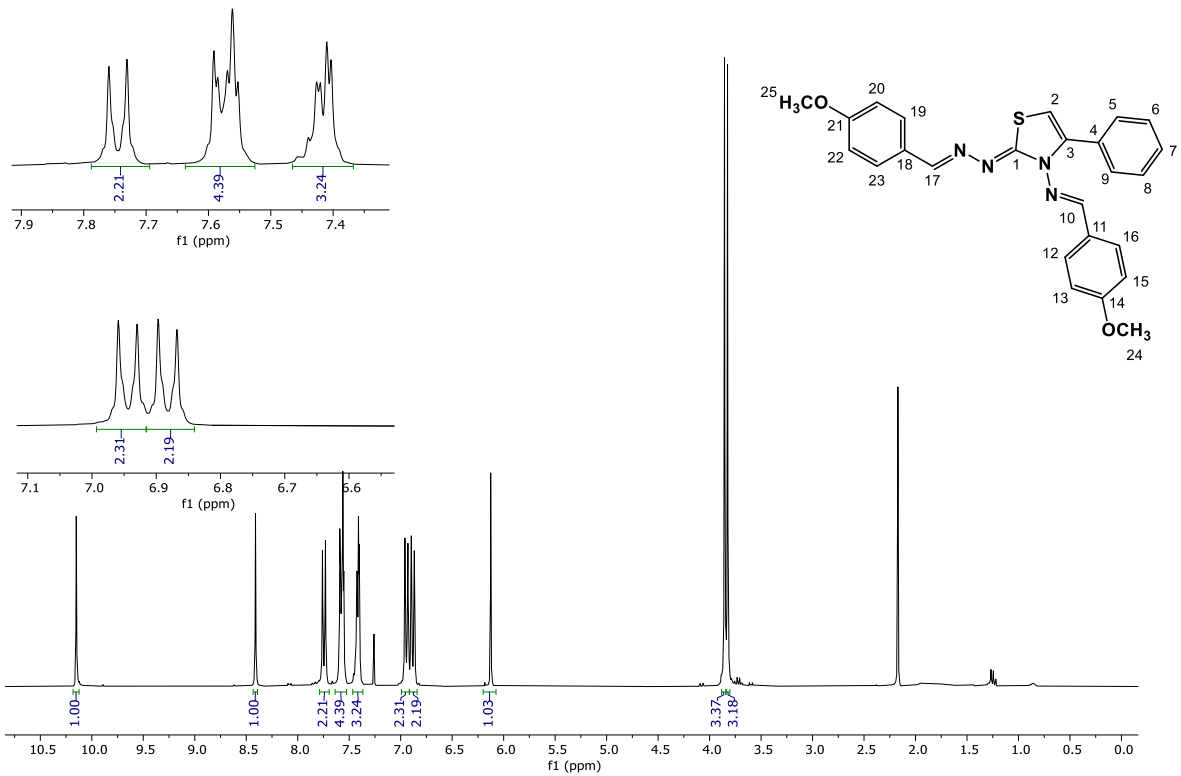
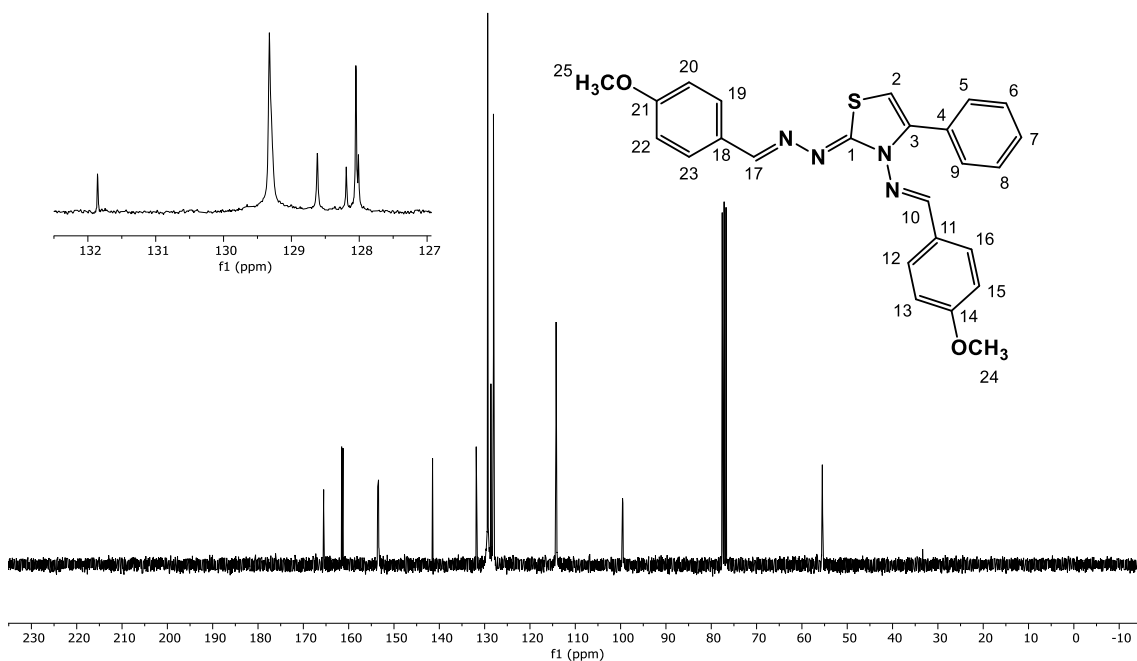


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol **T1**.



8.2 *N*-(4-fluorobenzilideno)-2-((4-fluorobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T3)

Figura 23: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T3.

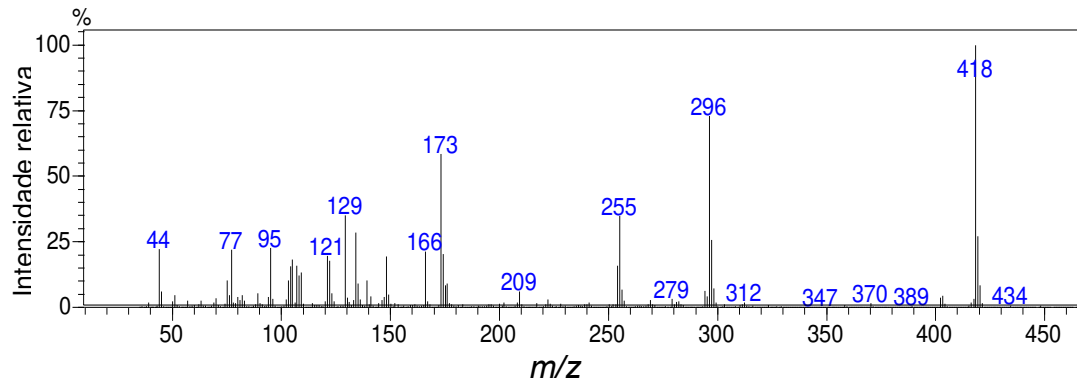


Figura 24: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T3.

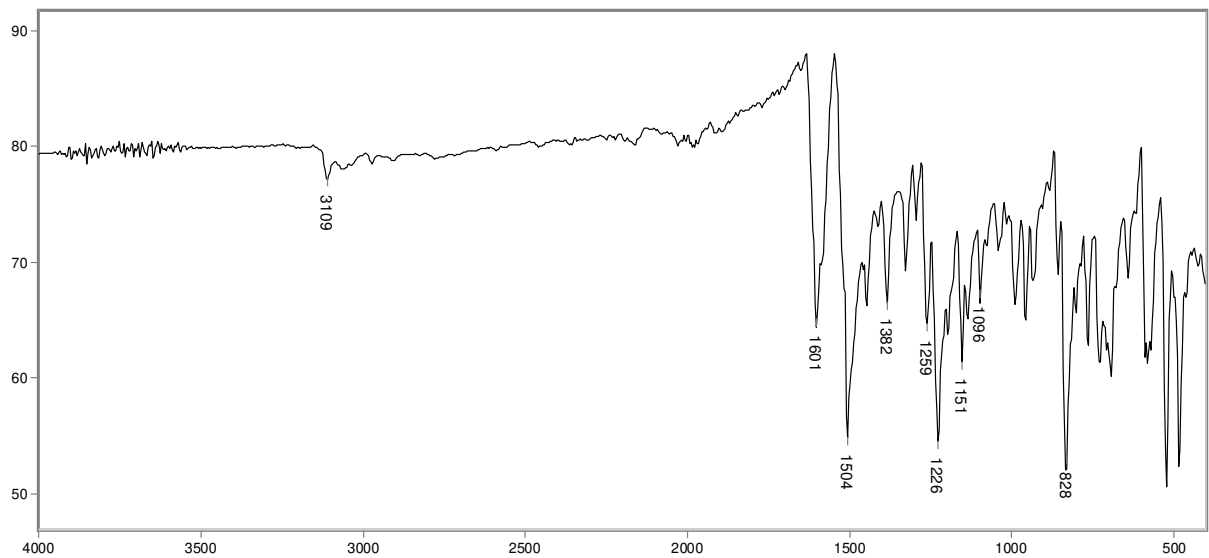


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T3.

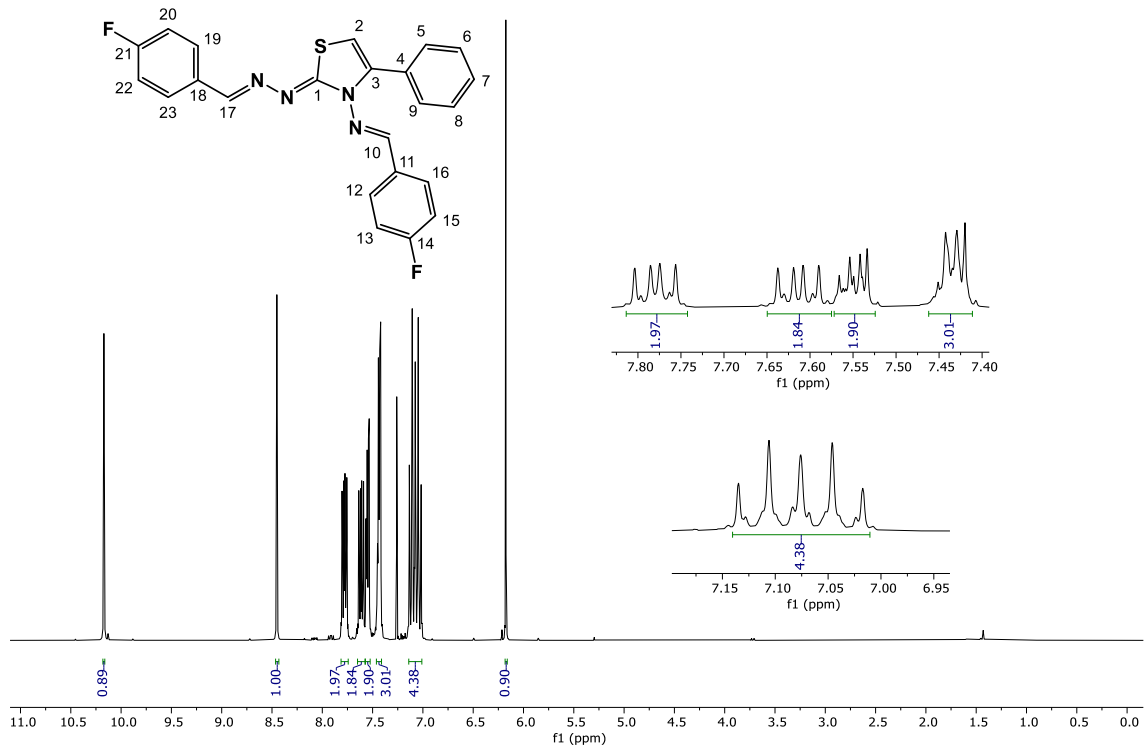
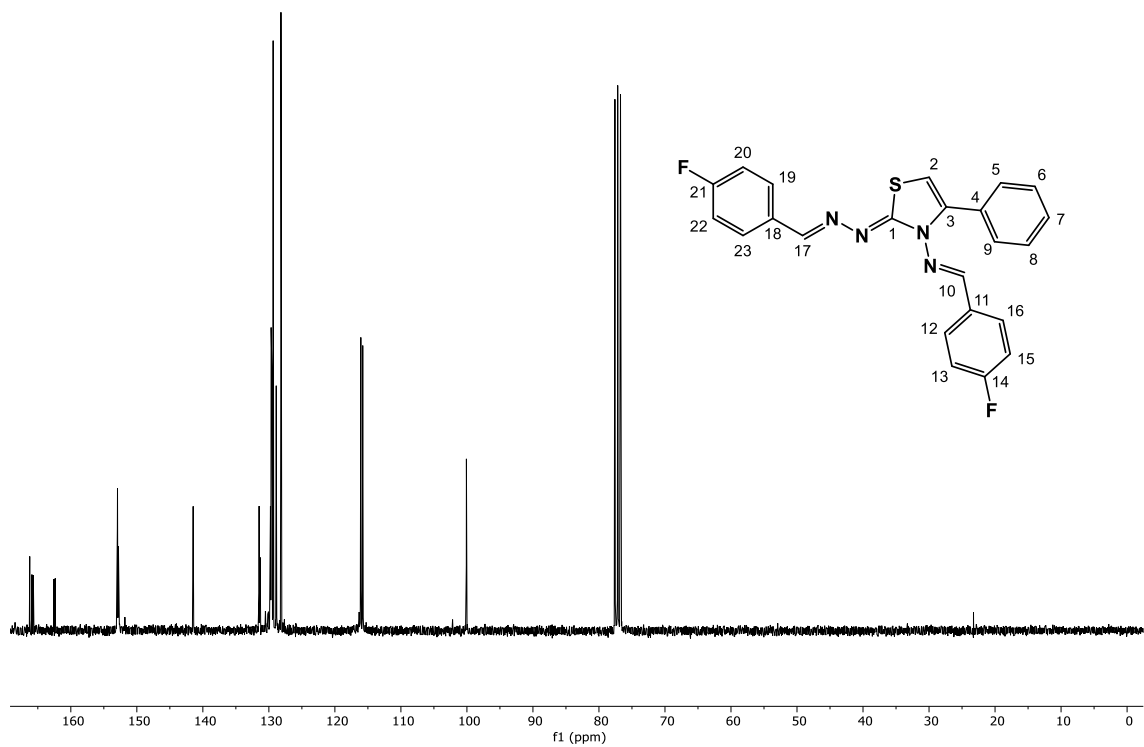


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T3.



8.3 *N*-(4-clorobenzilideno)-2-((4-clorobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T4)

Figura 27: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T4.

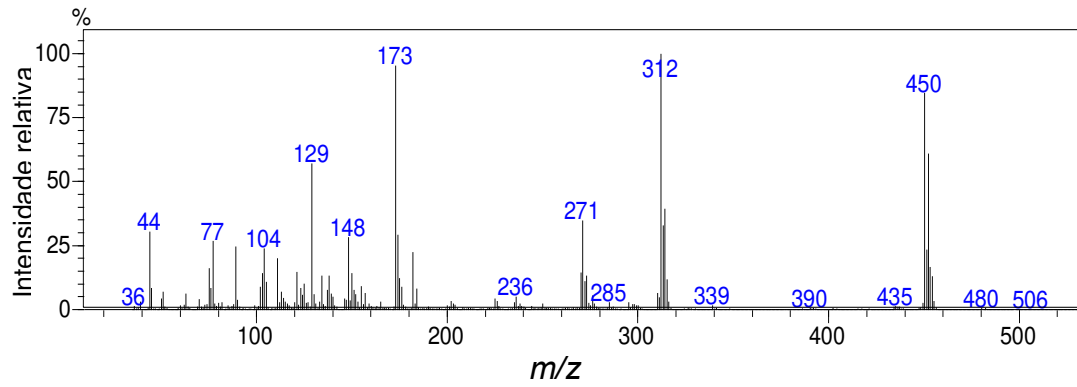


Figura 28: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T4.

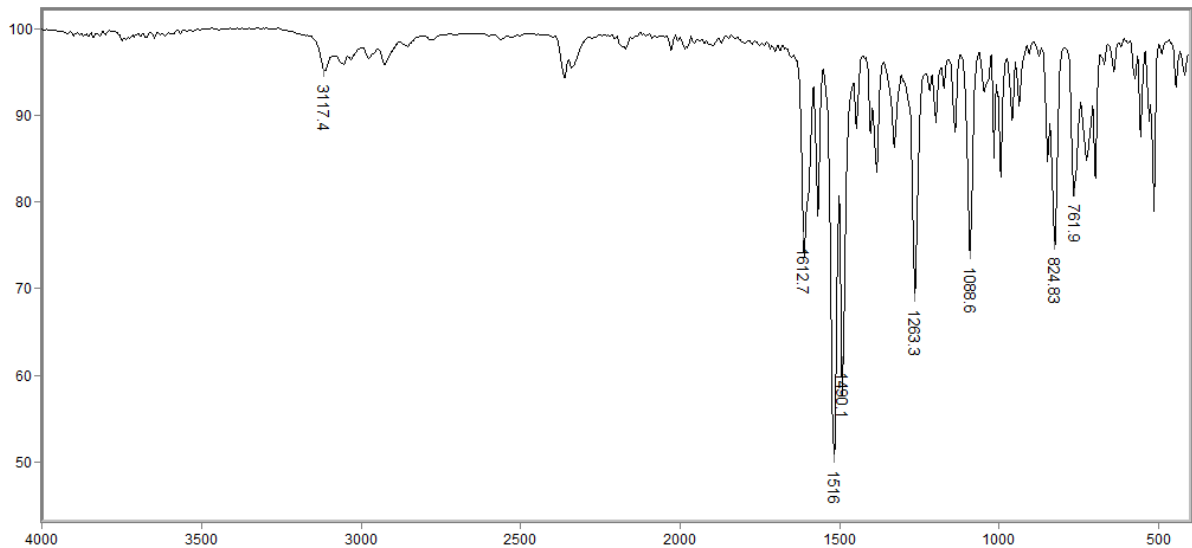


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO, δ_{DMSO} 2,49) da *bis*-imina tiazol T4.

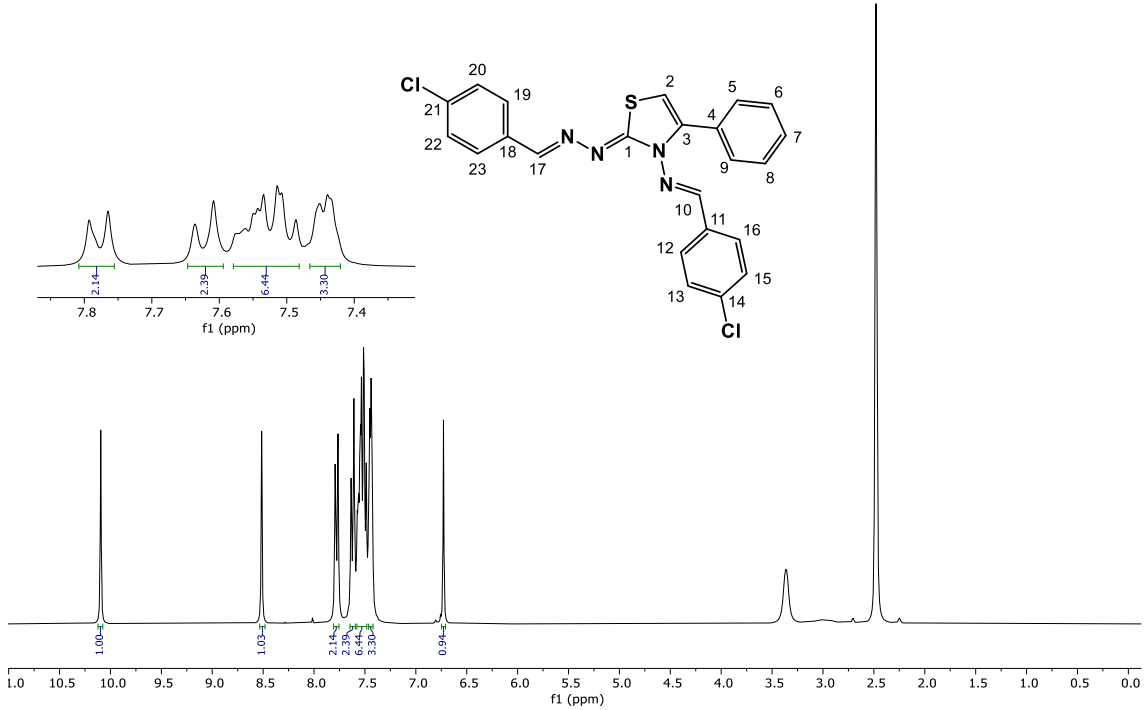
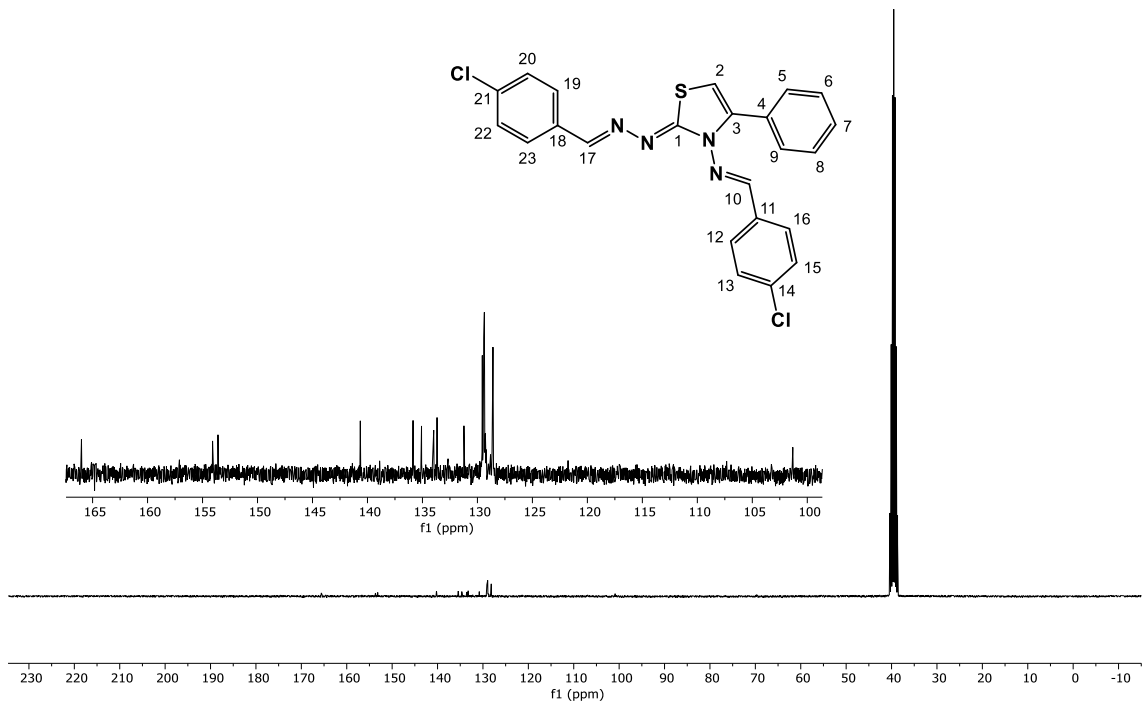


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO; δ_{DMSO} 39,5) da *bis*-imina tiazol T4.



8.4 *N*-(4-bromobenzilideno)-2-((4-bromobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T5)

Figura 31: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T5.

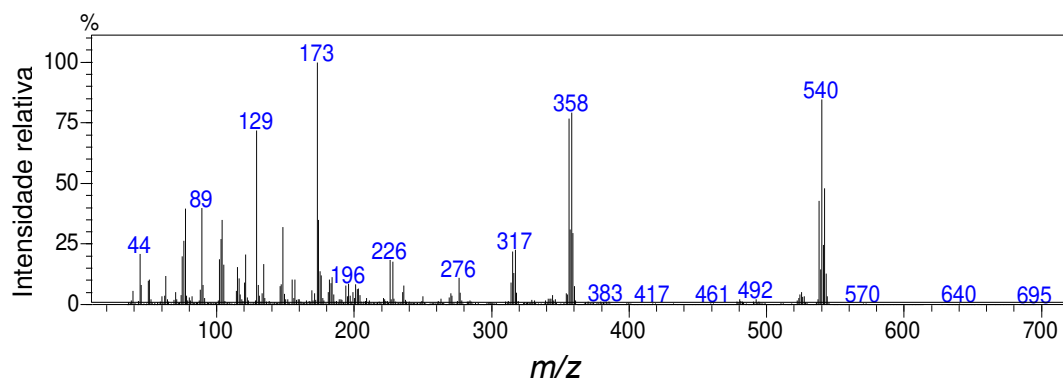


Figura 32: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T5.

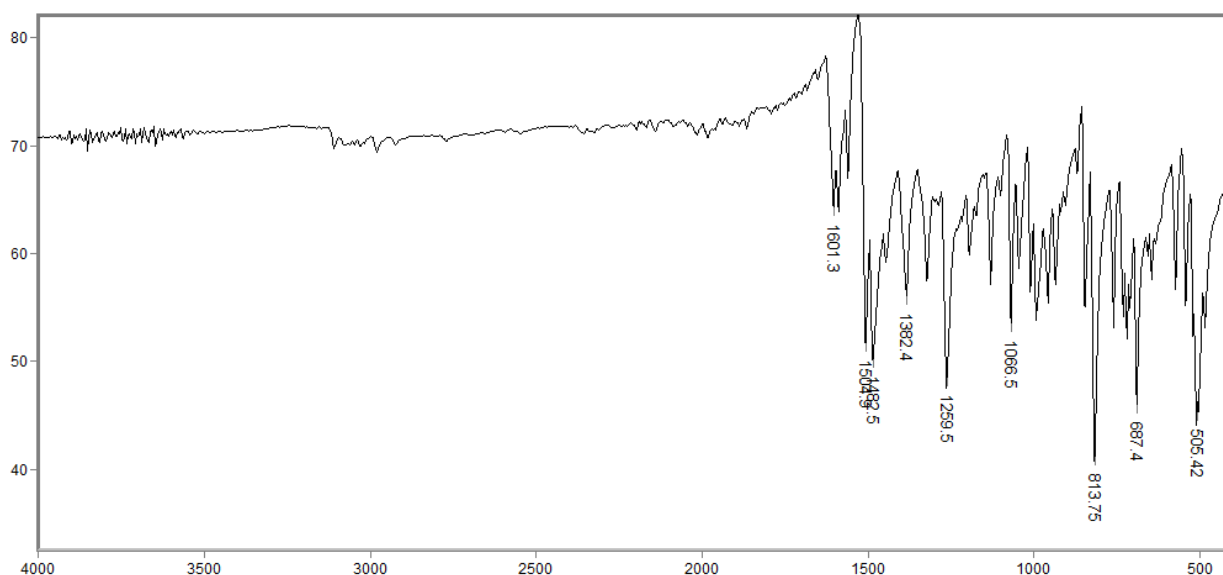


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T5.

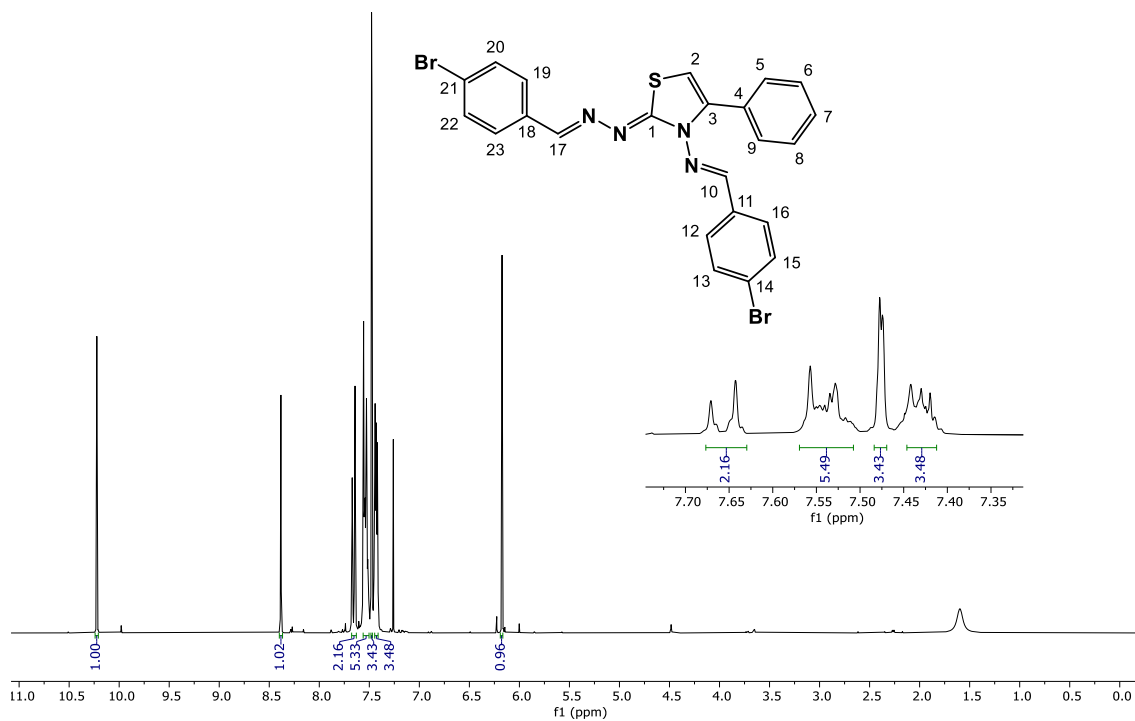
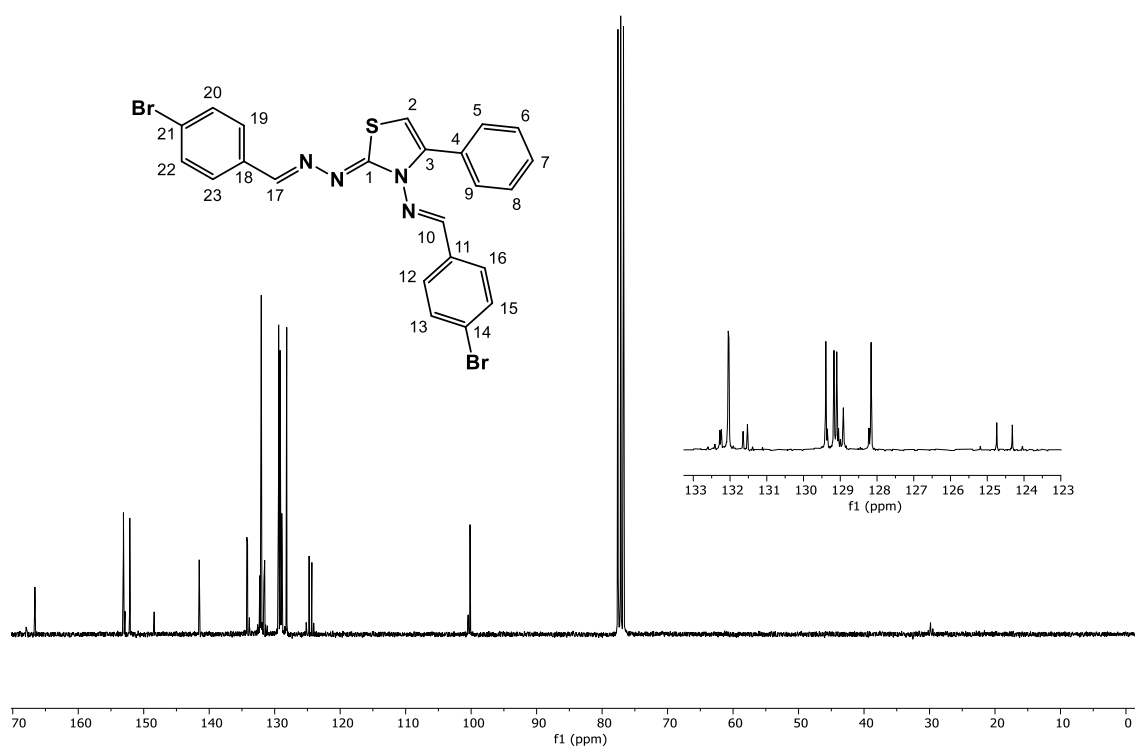


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T5.



8.5 *N*-(4-carboxibenzilideno)-2-((4-carboxibenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T6)

Figura 35: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T6.

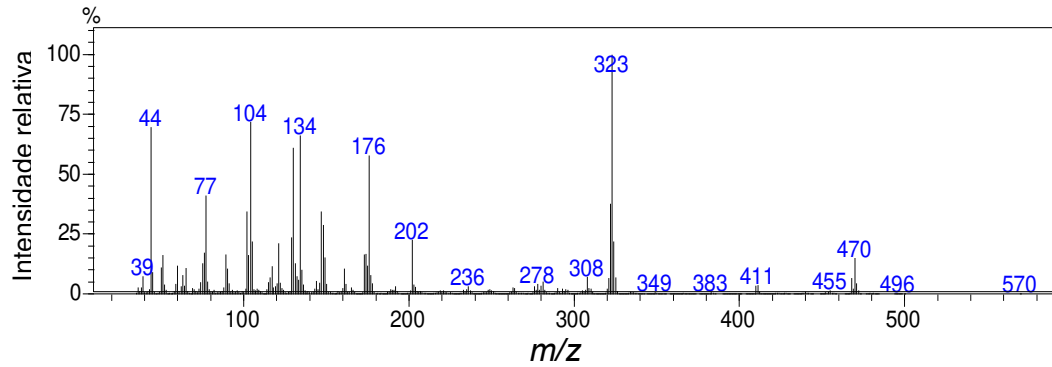


Figura 36: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T6.

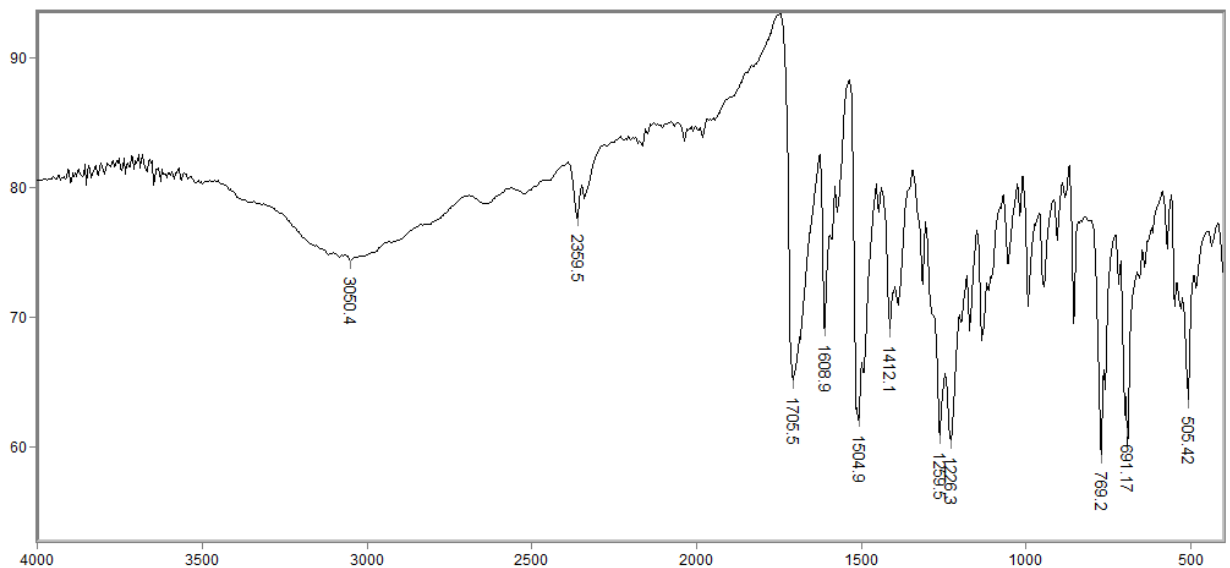


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO, δ_{DMSO} 2,49) da *bis*-imina tiazol T6.

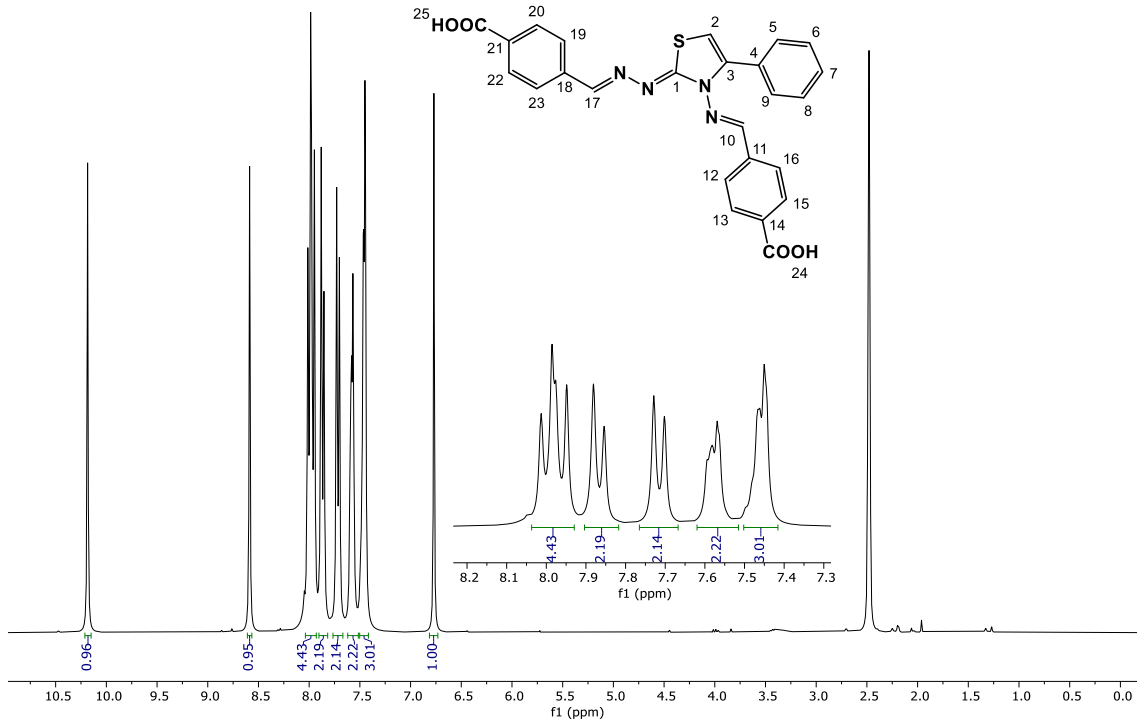
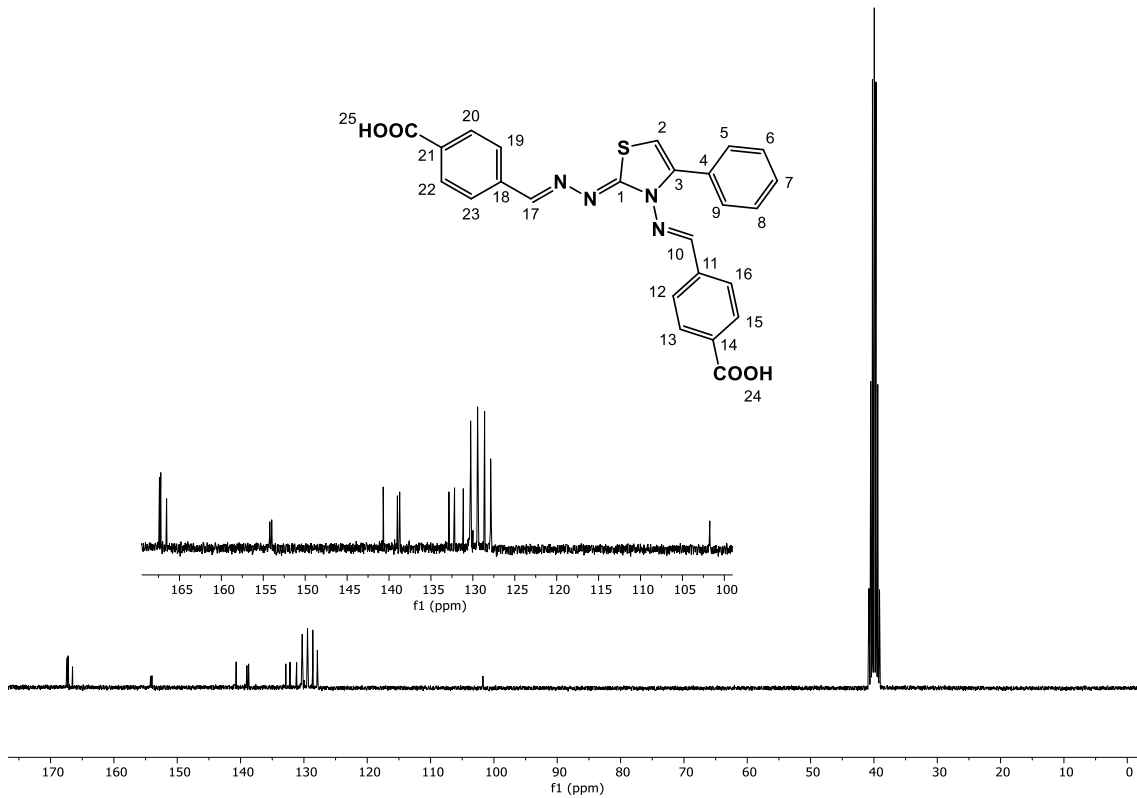


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO; δ_{DMSO} 39,5) da *bis*-imina tiazol T6.



8.6 *N*-(4-metilbenzilideno)-2-((4-metilbenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T7)

Figura 39: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T7.

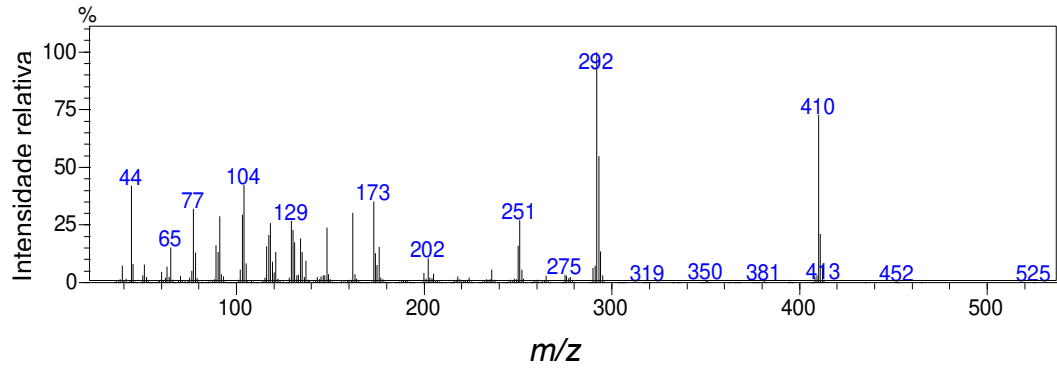


Figura 40: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T7.

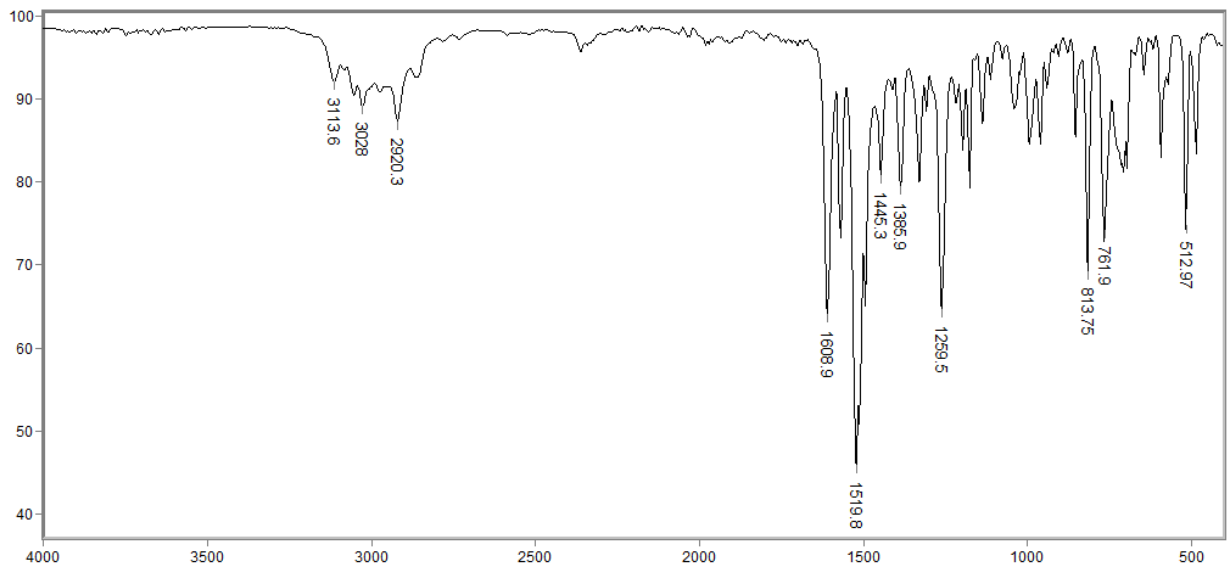


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T7.

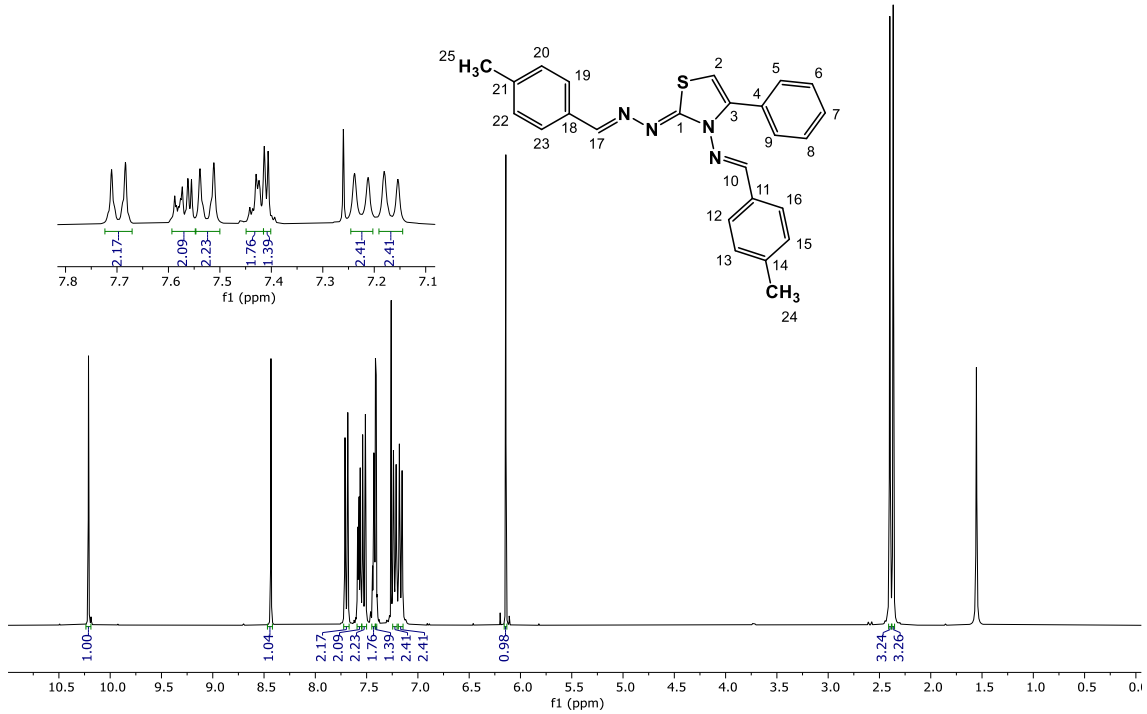
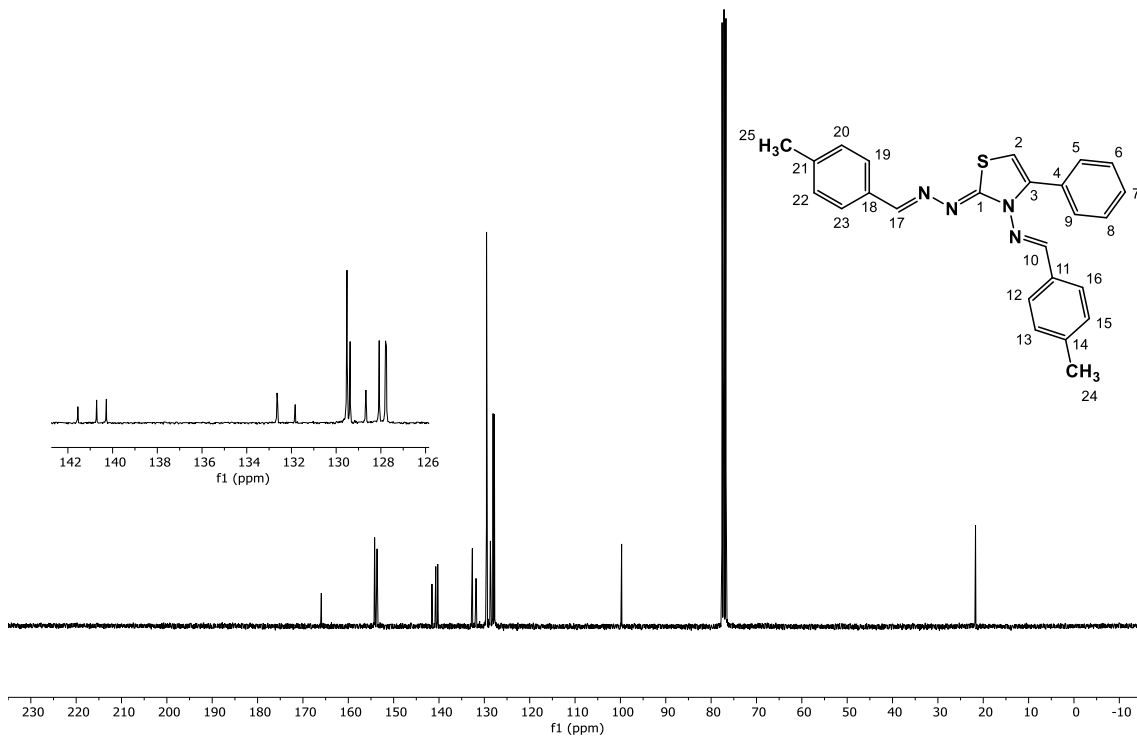


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T7.



8.7 N-(4-cianobenzilideno)-2-((4-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2H)-amina (T8)

Figura 43: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol **T8**.

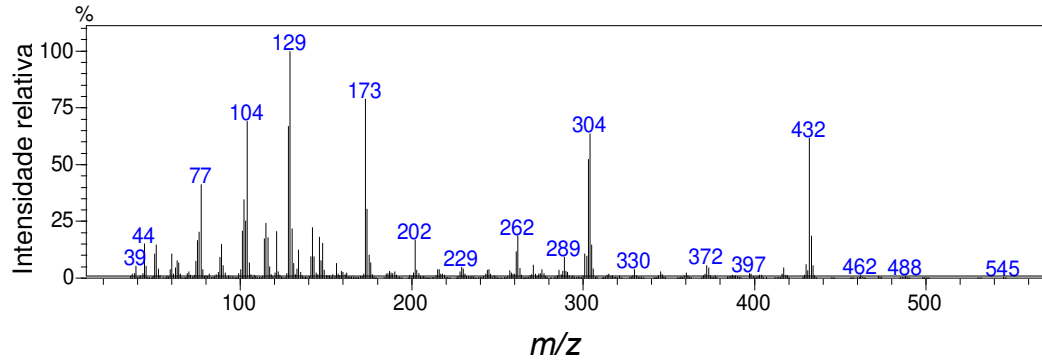


Figura 44: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol **T8**.

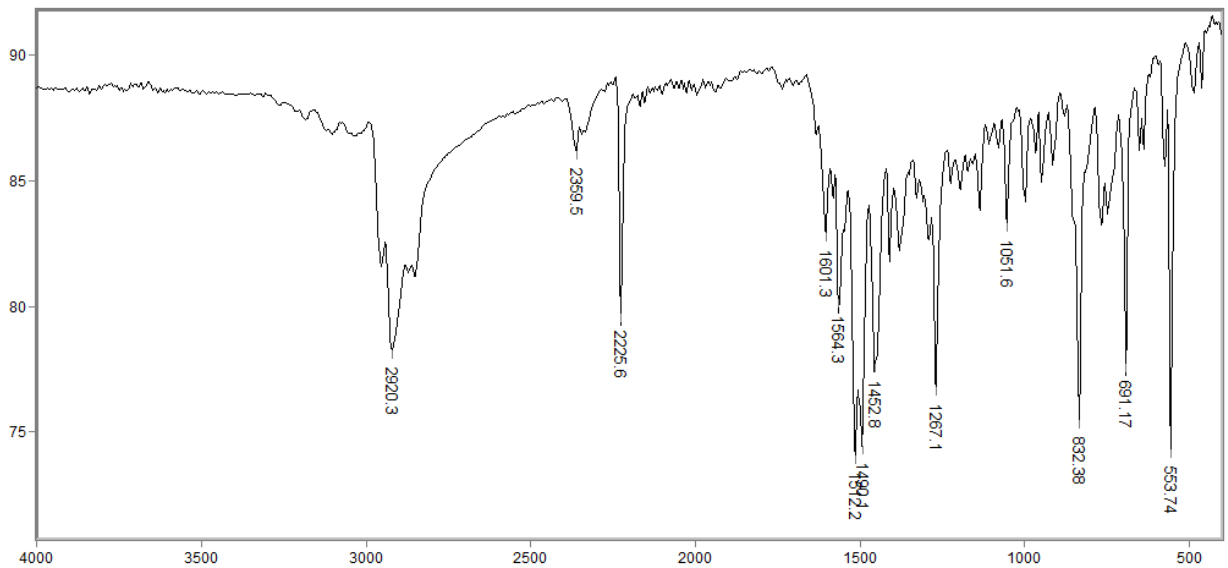


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T8.

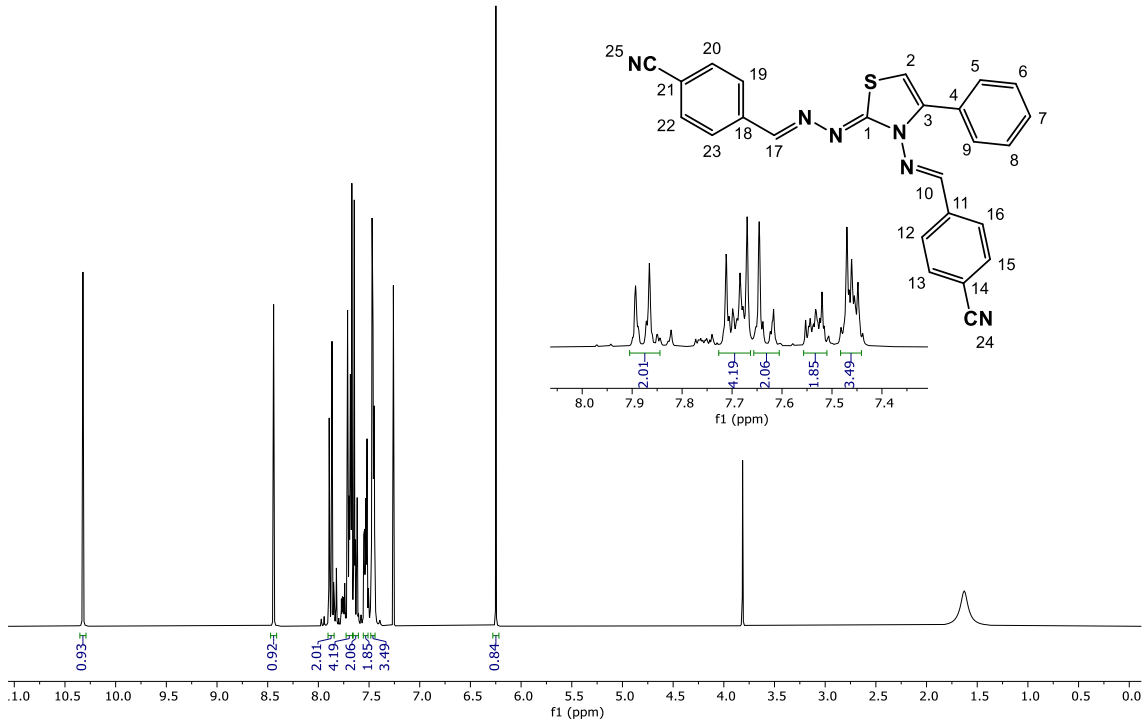
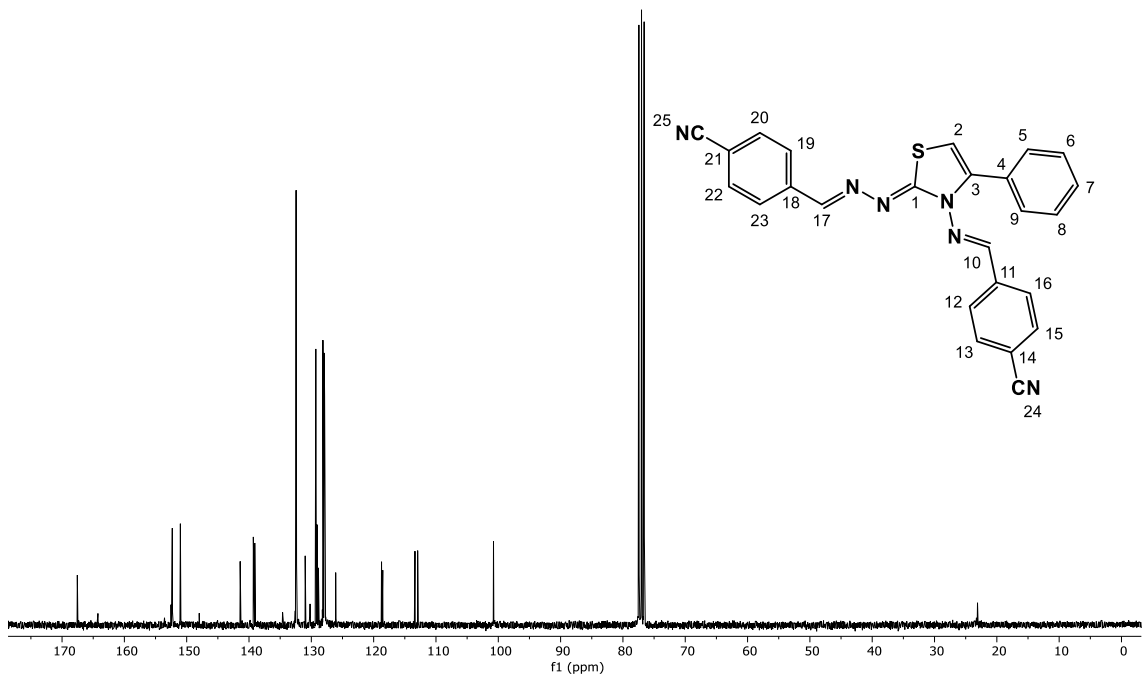


Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T8.



8.8 4-fenil-*N*-(tiofen-2-ilmetileno)-2-((tiofen-2-ilmetileno)hidrazono)tiazol-3(2*H*)-amina (T9)

Figura 47: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T9.

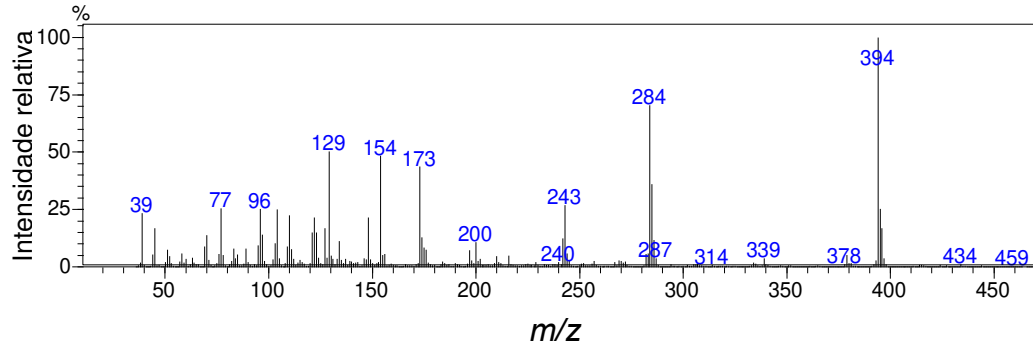


Figura 48: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T9.

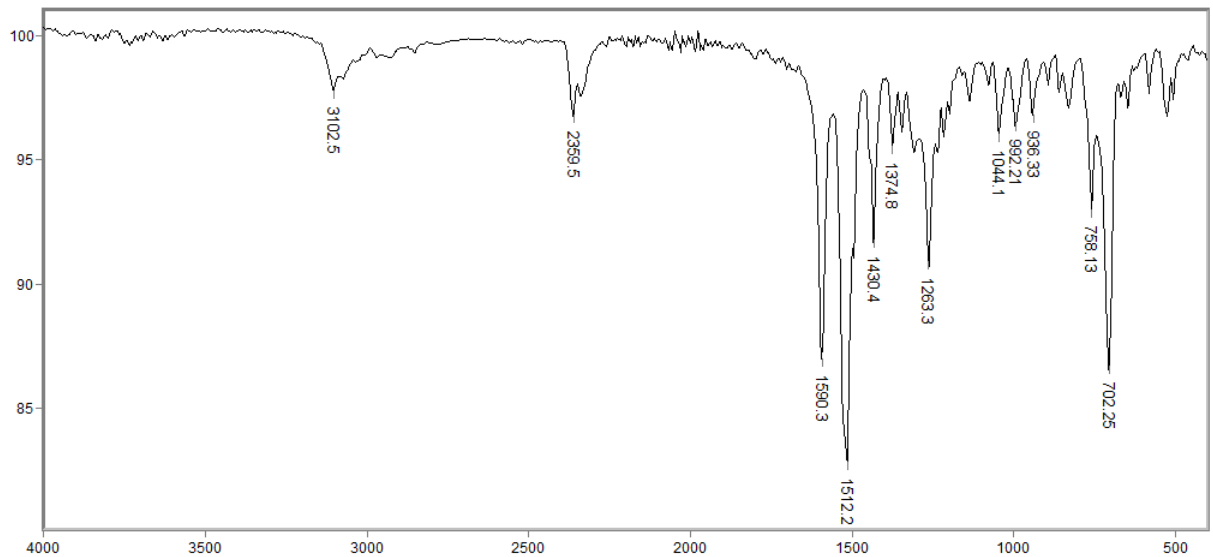


Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T9.

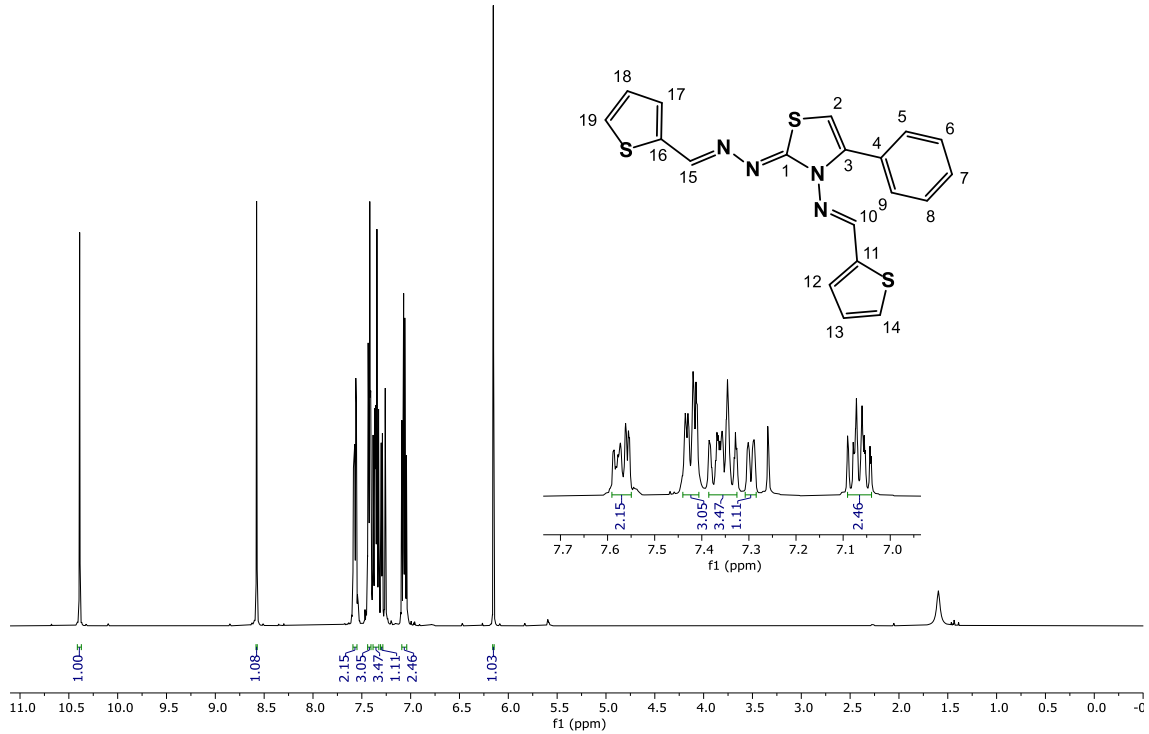
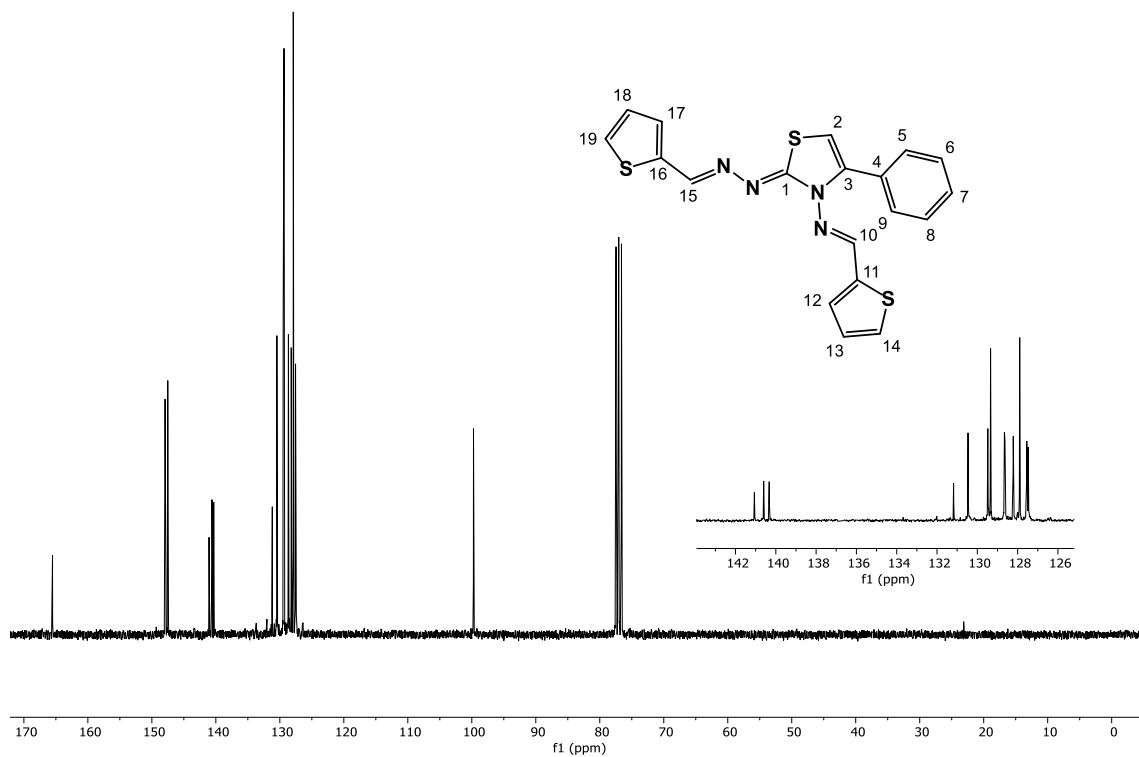


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T9.



8.9 *N*-(2-cianobenzilideno)-2-((2-cianobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T10)

Figura 51: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T10.

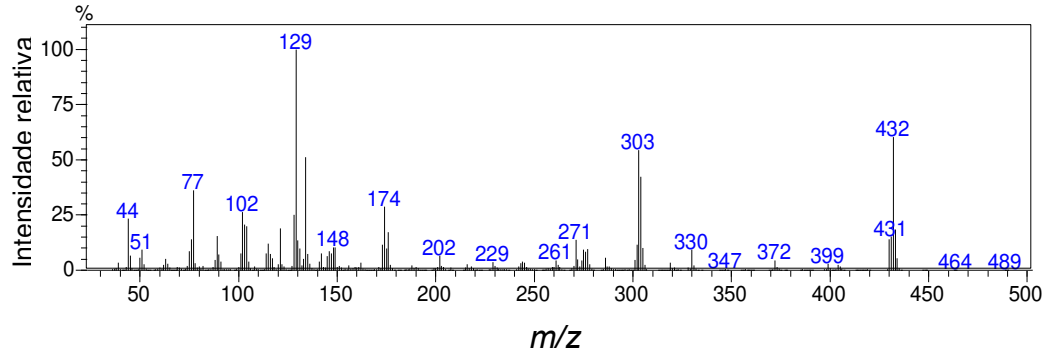


Figura 52: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T10.

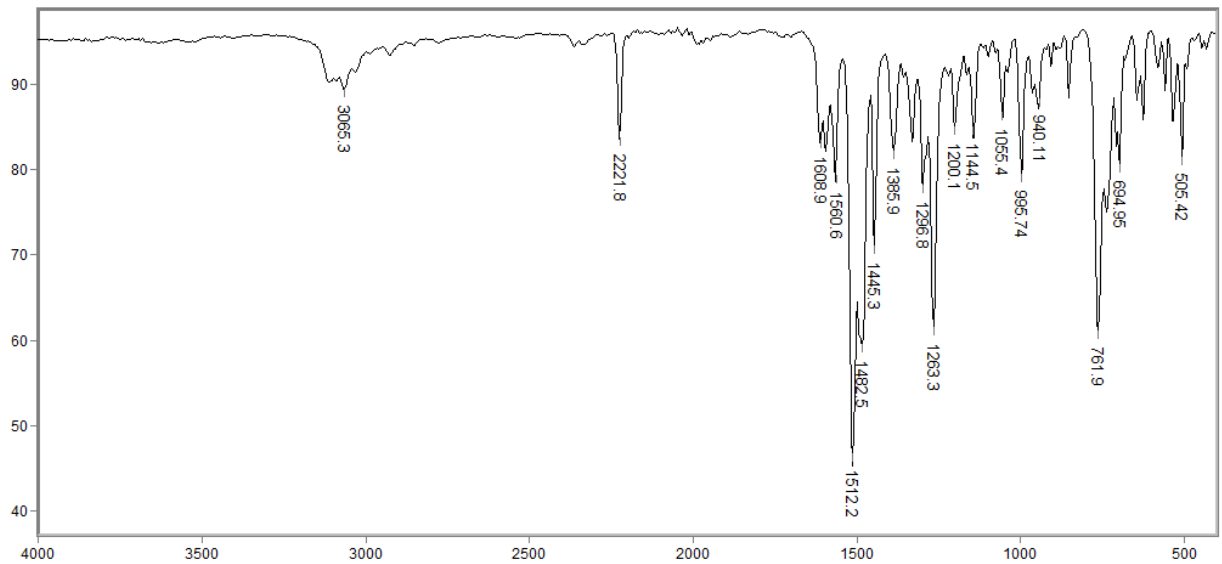


Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T10.

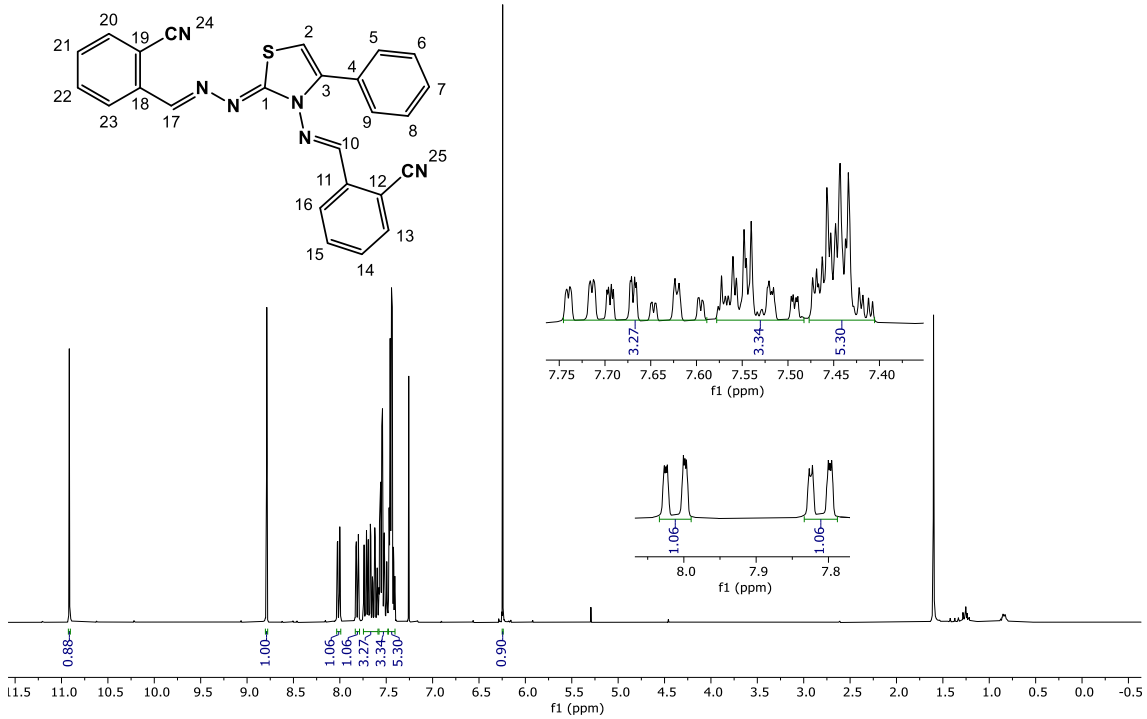
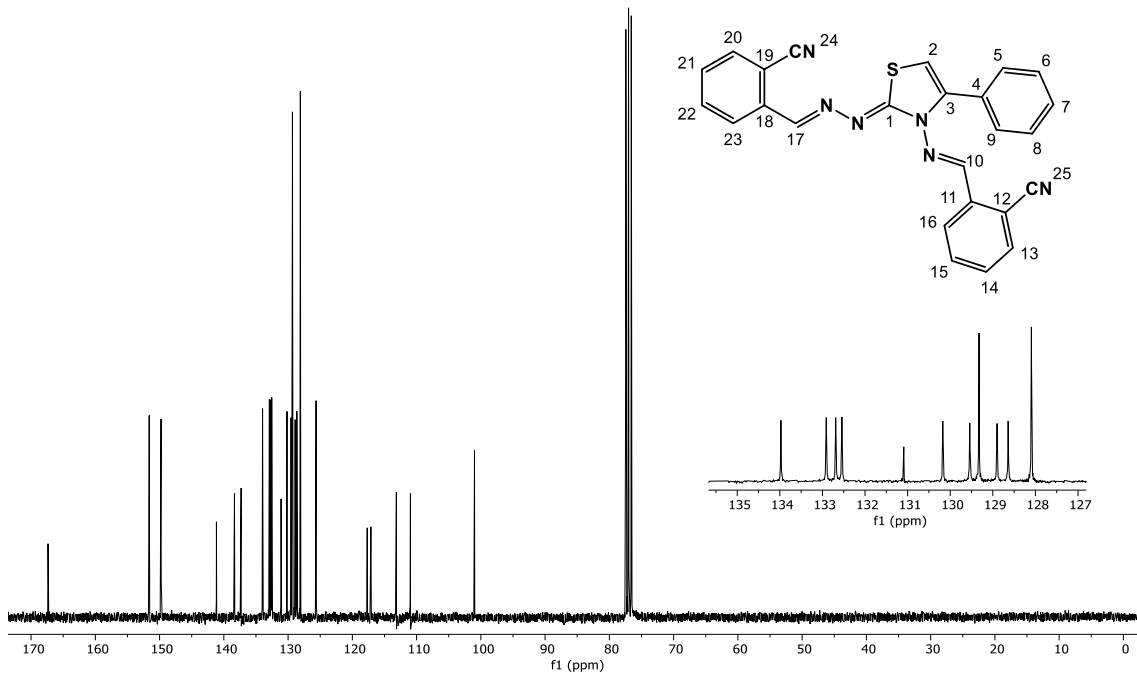


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T10.



8.10 N-(2-nitrobenzilideno)-2-((2-nitrobenzilideno)hidrazono)-4-fentiazol-3(2H)-amina (T11)

Figura 55: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T11.

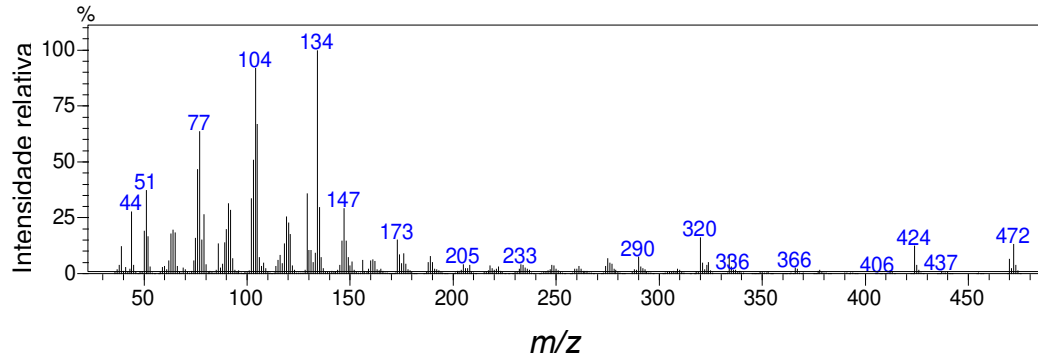


Figura 56: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T11.

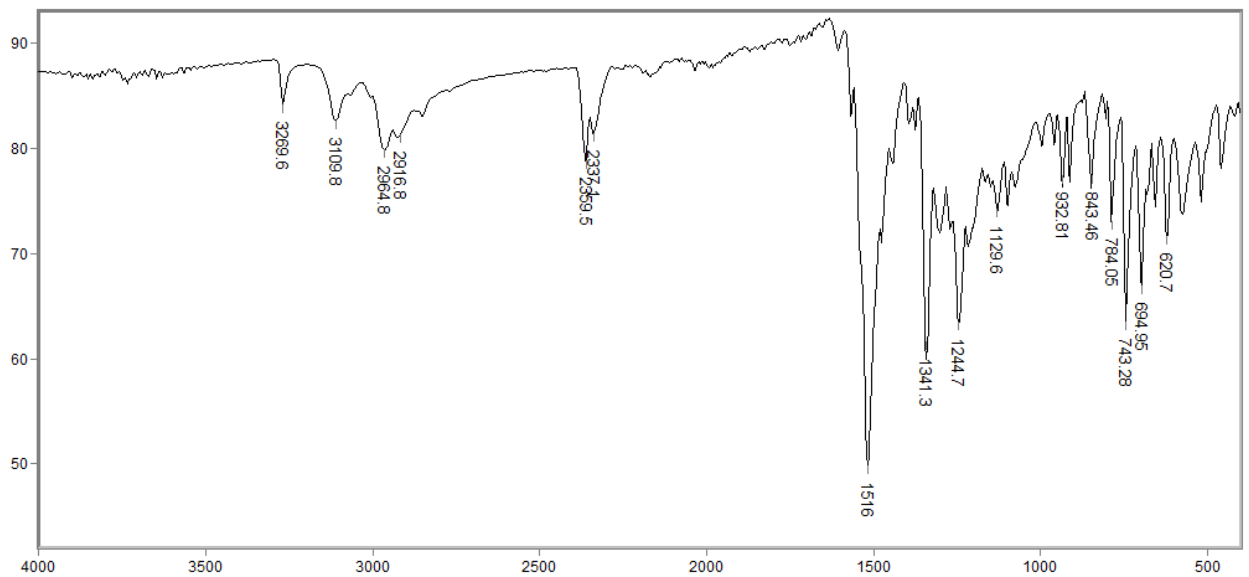


Figura 57: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,26) da *bis*-imina tiazol T11.

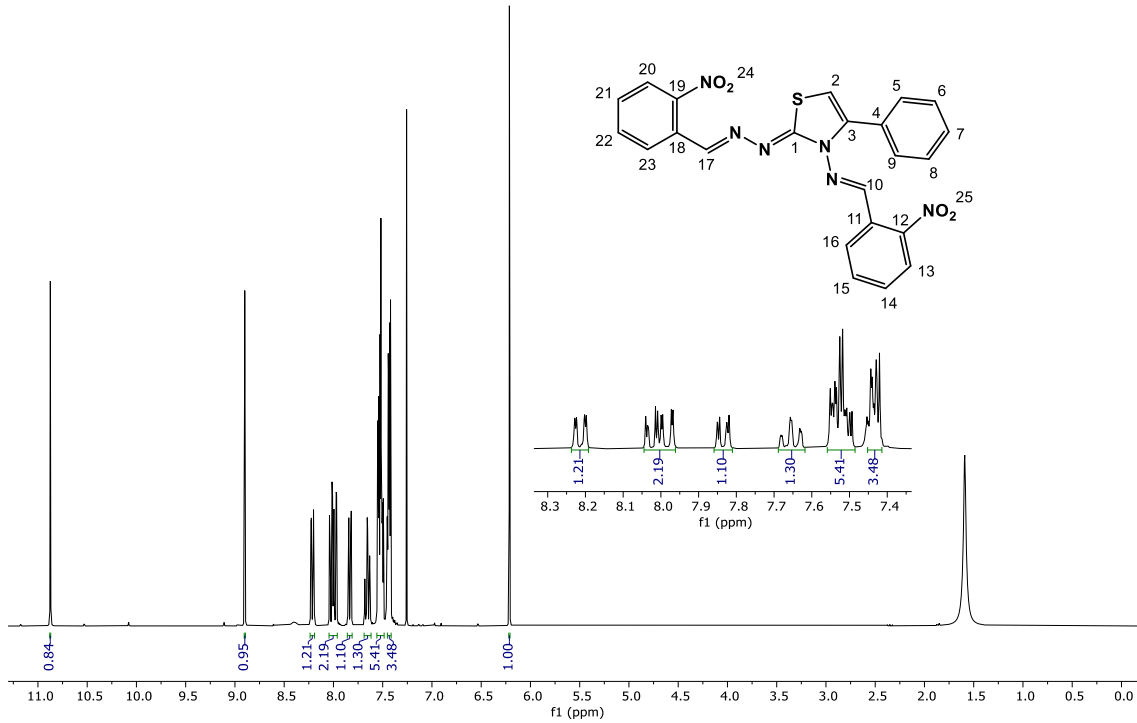
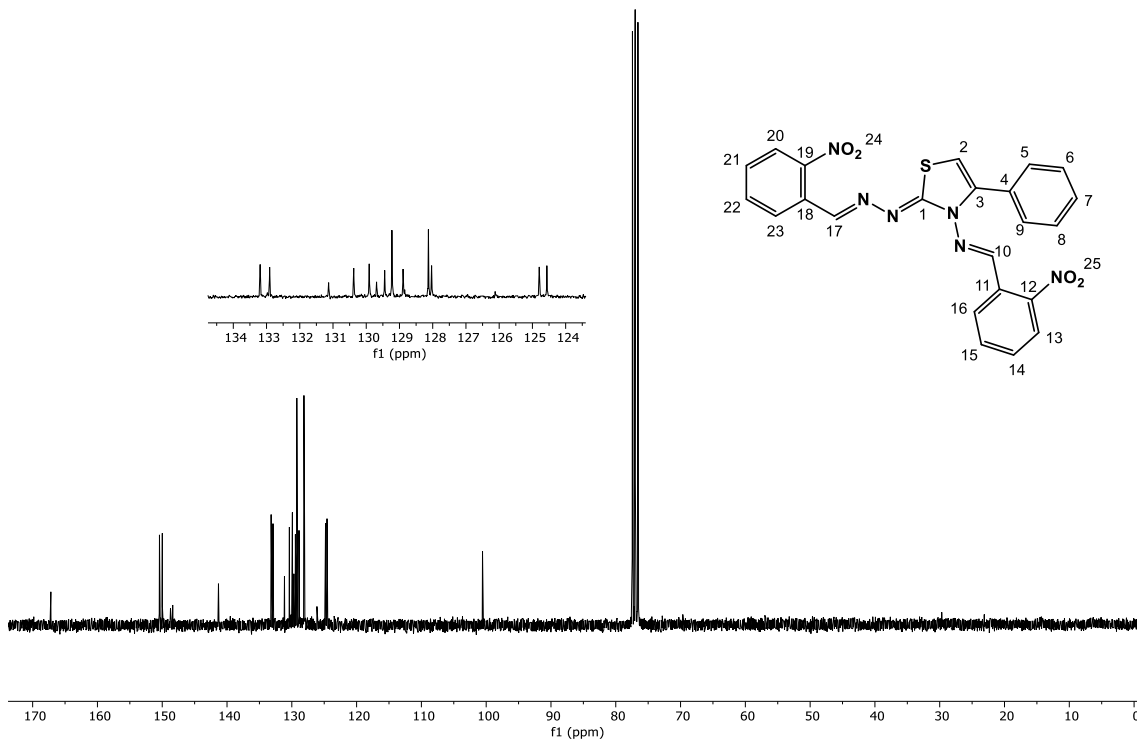


Figura 58: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T11.



8.11 *N*-benzilideno-2-(benzilidenohidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T12)

Figura 59: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T12.

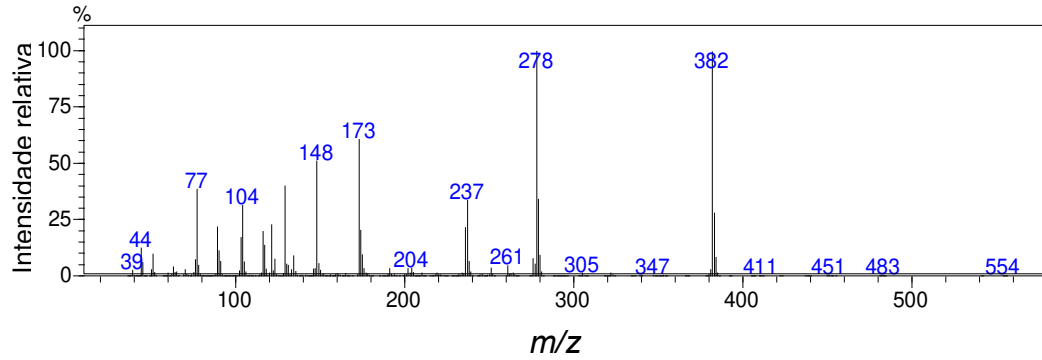


Figura 60: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T12.

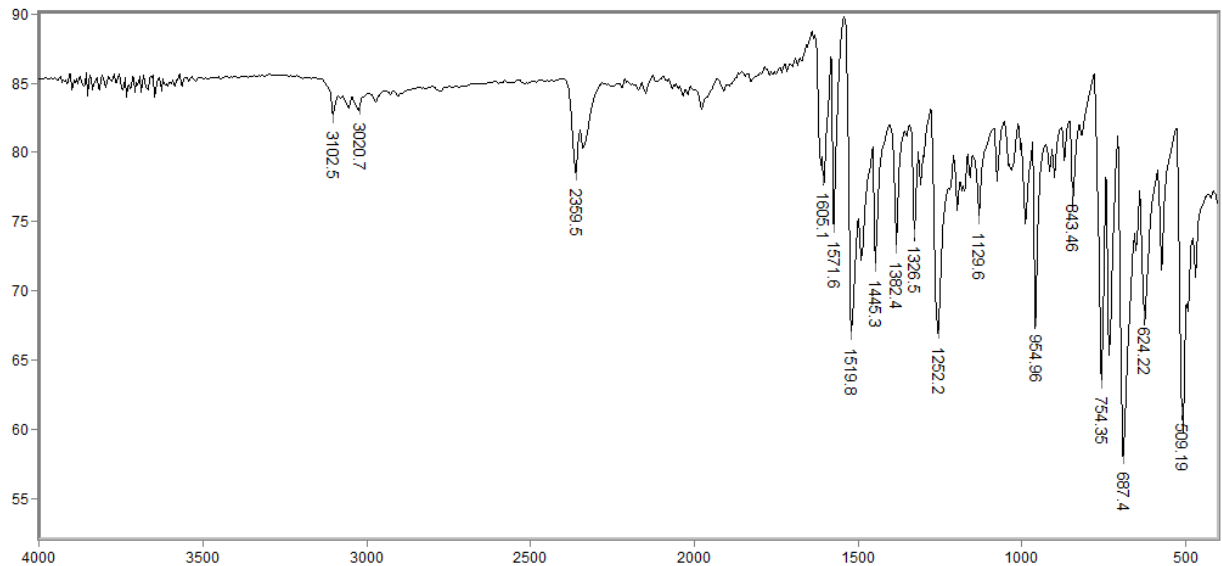


Figura 61: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 0,00) da *bis*-imina tiazol T12.

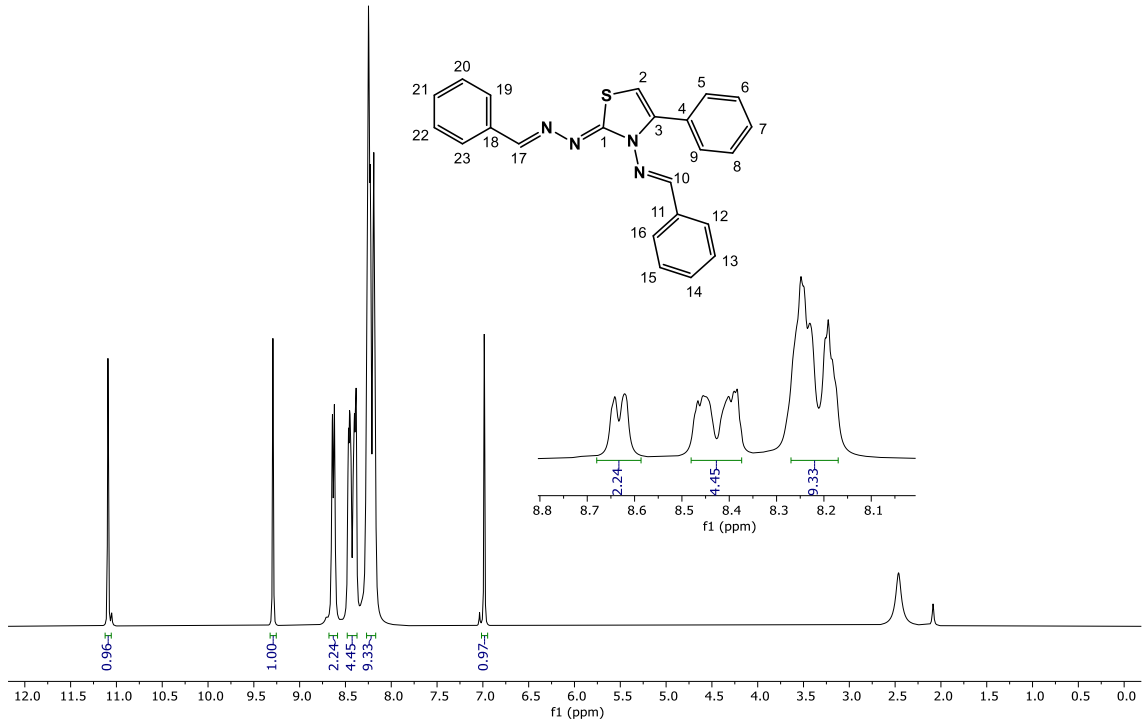
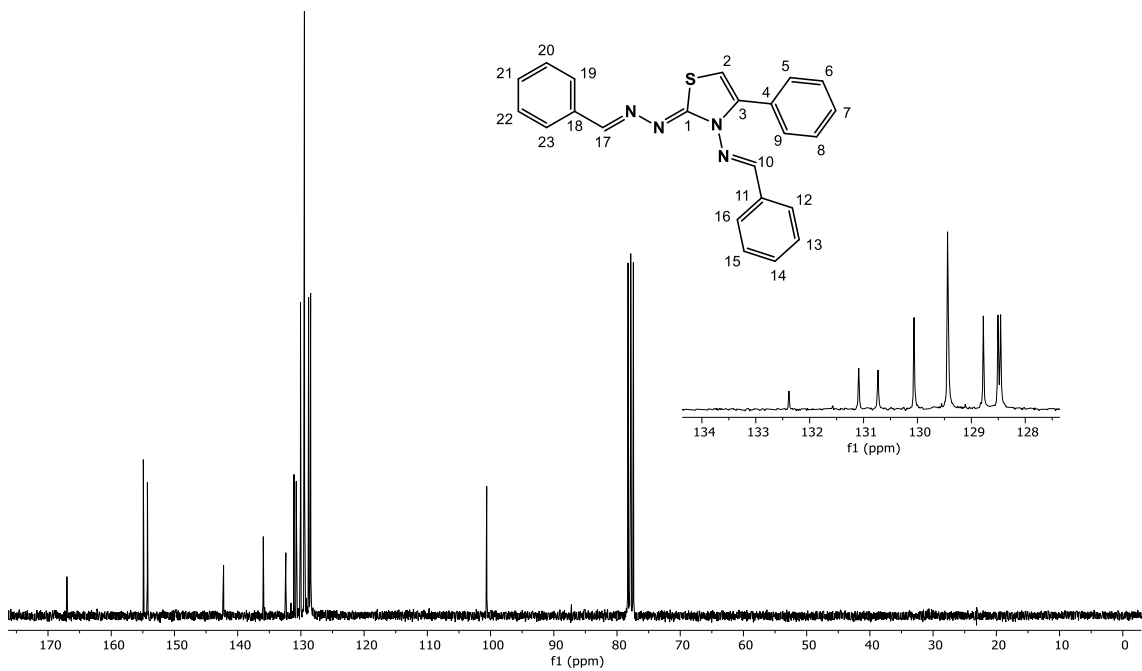


Figura 62: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,00) da *bis*-imina tiazol T12.



8.12 *N*-(4-hidroxibenzilideno)-2-(aminohidrazono)-4-fentiazol-3(2*H*)-amina (T13)

Figura 63: Espectro de massas (IE, 70 eV) da *bis*-imina tiazol T13.

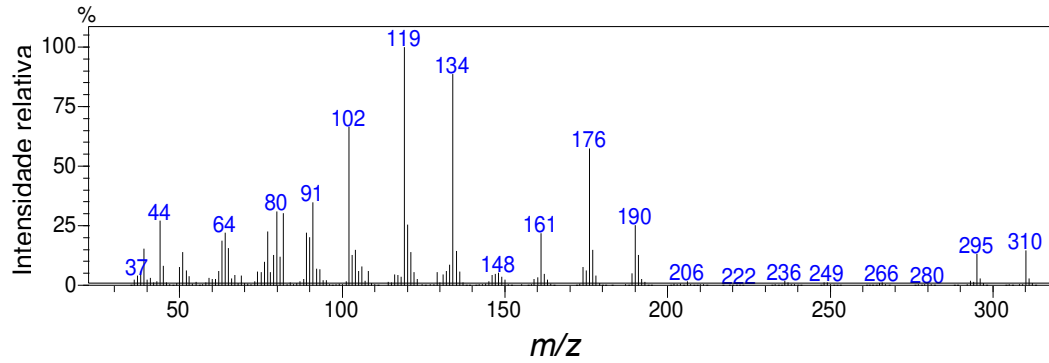


Figura 64: Espectro no IV (reflectância) da *bis*-imina tiazol T13.

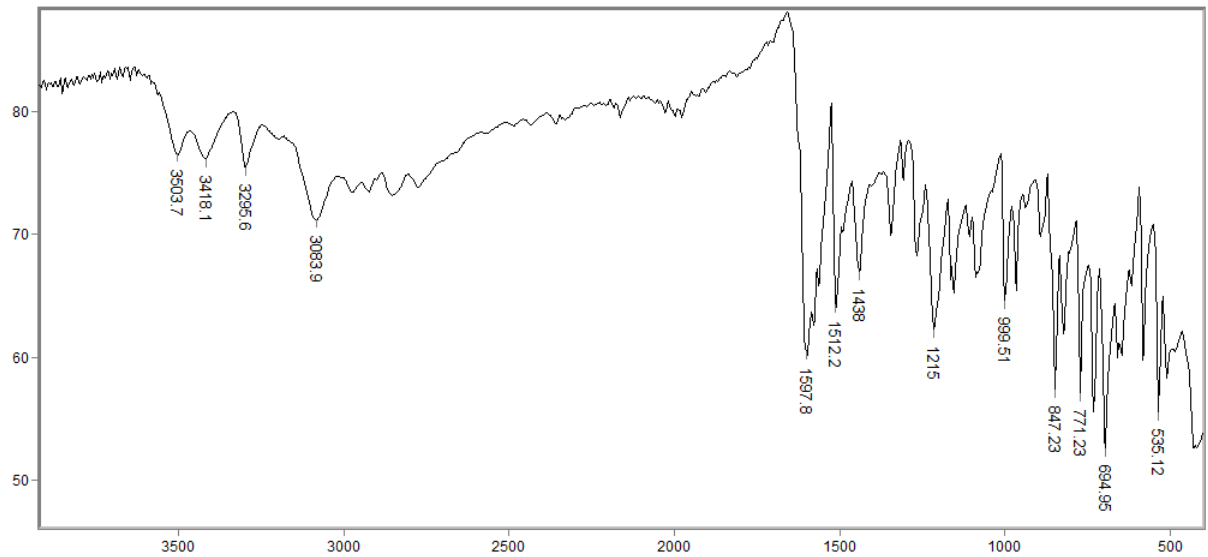


Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO, δ_{DMSO} 2,49) da *bis*-imina tiazol T13.

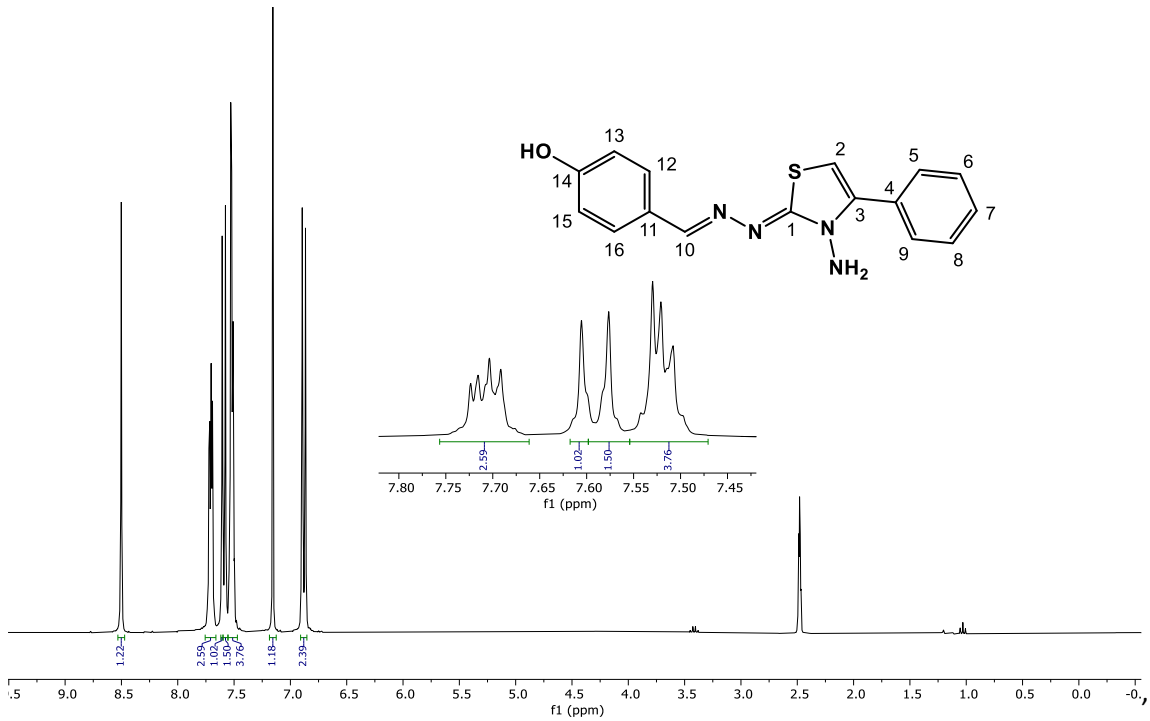


Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO; δ_{DMSO} 39,5) da *bis*-imina tiazol T13.

