

MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
SECRETARIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA

Curso de Mestrado em Química
Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,3,4-TIADIAZÓIS 2,5-DISSUBSTITUÍDOS
COM POTENCIAL BIOATIVIDADE**

ALUNA: Nadja Cristina Amorim Magalhães

ORIENTADOR: Alcino Palermo de Aguiar

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO DA TESE: Química Orgânica

LINHA DE PESQUISA: Síntese Orgânica

dezembro/2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA
Praça General Tibúrcio, 80 – Praia Vermelha
Rio de Janeiro – RJ CEP: 22290-270

Este exemplar é de propriedade do Instituto Militar de Engenharia, que poderá incluí-lo em base de dados, armazenar em computador, microfilmear ou adotar qualquer forma de arquivamento.

É permitida a menção, reprodução parcial ou integral e a transmissão entre bibliotecas deste trabalho, sem modificação de seu texto, em qualquer meio que esteja ou venha a ser fixado, para pesquisa acadêmica, comentários e citações, desde que sem finalidade comercial e que seja feita a referência bibliográfica completa.

Os conceitos expressos neste trabalho são de responsabilidade do(s) autor(es) e do(s) orientador(es).

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA

NADJA CRISTINA AMORIM MAGALHÃES

**SÍNTESE DE 1,3,4-TIADIAZÓIS 2,5-DISSUBSTITUÍDOS
COM POTENCIAL BIOATIVIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Química do Instituto Militar de Engenharia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Química.

Orientador: Prof. Alcino Palermo de Aguiar – D. Sc.

Aprovada em 06 de dezembro de 2005 pela seguinte Banca Examinadora:

Prof. Alcino Palermo de Aguiar - D. Sc. do IME – Presidente

Prof. José Daniel Figueroa-Villar – Ph.D. do IME

Prof. Flavia Martins da Silva - D. Sc. da UFRJ

Rio de Janeiro
2005

Aos meus pais por toda a
dedicação e incentivo que me
foi oferecida ao longo da vida.

AGRADECIMENTOS

Esta etapa da minha vida foi completada graças aos ensinamentos, cooperação e apoio de pessoas com quem tive contato ao longo deste período. Agradeço, assim,

À minha mãe **Laura**, pelo apoio, ajuda, compreensão, carinho e incentivo em todos os momentos da minha vida, e ao meu pai **Antonio Edno**, que, mesmo não estando mais fisicamente presente, sempre será responsável por minhas realizações, devidos aos ensinamentos e ternura por ele transmitidos, que me acompanharão eternamente;

Ao meu orientador, Professor **Alcino Palermo de Aguiar**, pela paciência, amizade e ensinamentos transmitidos durante todo o desenvolvimento deste trabalho;

Aos professores **José Daniel Figueroa Villar, Luís Pizarro e Vítor Teixeira** pela cooperação e bom-humor;

Aos amigos **Adriana Siqueira, Carlos Frederico, Gisele Tardin, Gustavo Rocha e Rodrigo Fráguas**, pela afinidade que se iniciou durante o curso e se transformou em sincero companheirismo;

Às amigas **Adriana Ramos, Gisele Penido e Marta Gonçalves**, que inesperadamente, reencontrei no curso, e tanto me descontraíram;

Aos amigos **Carlos Frederico, Denise e Marta Gonçalves**, pelos inúmeros espectros de RMN e pela paciência e boa vontade e à amiga **Claudia Campinha** pelas análises biológicas realizadas.

Aos meus amigos de grupo **Ângela, Barcellos, Érika, Jaqueline, Katheline e Zânio**, pela troca de idéias, sugestões, ajuda, incentivo e pelos bons momentos de descontração;

A todos os colegas de pós-graduação, que sempre se prontificaram em me prestar auxílio, especialmente **Ana Carolina, Evelyn e Maria Luísa**.

Aos funcionários do departamento de Química pelo auxílio e presteza, especialmente, **Osmaura**, pela dedicação e paciência;

À Professora **Judith** (PUC), pelas análises de CHNS;

Ao Professor **Denílson** (UFLA) pelas análises biológicas;

Aos professores do departamento pelos ensinamentos e dedicação;

Aos demais colegas da pós-graduação pelo apoio e amizade, além das horas de lazer durante as confraternizações;

A minhas queridas madrinhas **Rosa Haido** e **Margarida Rocha**, pela atenção e carinho sempre dedicados.

A todos os meus amigos, especialmente, **Ana Luísa**, **André**, **Éderson**, **Gabriel** e **Wander**, com quem sempre posso contar.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	09
LISTA DE TABELAS.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Metodologias de síntese de 1,3,4-tiadiazóis 2,5-dissubstituídos.....	17
1.1.1 Metodologias de síntese de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos....	19
1.1.1.1 Ataque nucleofílico de tiossemicarbazidas a ácidos.....	19
1.1.1.2 Ciclização de tiossemicarbazidas 1-substituídas.....	23
1.1.1.3 Ciclização oxidativa de tiossemicarbazonas.....	29
1.2 Síntese orgânica utilizando irradiação por microondas.....	32
1.2.1 Síntese de 1,3,4-tiadiazóis 2,5-dissubstituídos utilizando irradiação por microondas.....	33
1.3 Bioatividade de 1,3,4-tiadiazóis.....	36
1.4 Objetivos.....	42
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
2.1 Produtos Químicos.....	43
2.2 Equipamentos Utilizados.....	44
2.3 Síntese térmica dos tiadiazóis em presença de ácido sulfúrico.....	44
2.4 Síntese dos tiadiazóis por irradiação de microondas.....	45
2.5 Síntese térmica dos tiadiazóis em presença de oxiclreto de fósforo...	46
2.6 Reação de formação do derivado sulfonamida.....	47
2.7 Caracterização dos compostos sintetizados.....	48
2.7.1 Espectroscopia na região do infravermelho.....	48
2.7.2 Ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.....	48
2.7.3 Análise elementar.....	49

2.8	Análise da atividade biológica.....	49
2.8.1	Análise da atividade antibacteriana.....	49
2.8.2	Análise da atividade antifúngica.....	50
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	51
3.1	Avaliação de metodologias de síntese de tiadiazóis.....	52
3.2	Síntese dos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis.....	54
3.3	Caracterização dos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis sintetizados.....	56
3.4	Síntese e caracterização do 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)1,3,4-tiadiazol.....	67
3.5	Avaliação da atividade biológica dos tiadiazóis sintetizados.....	73
3.5.1	Avaliação da atividade antibacteriana.....	73
3.5.2	Avaliação da atividade antifúngica.....	769
4	CONCLUSÕES	77
5	APÊNDICE.....	79
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	98

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIG. 1.1	Formas isoméricas do tiadiazol.....	16
FIG. 1.2	Alguns 1,3,4-tiadiazóis bioativos comercializados.....	17
FIG. 1.3	Síntese de 2,5-ditio-1,3,4-tiadiazol.....	18
FIG. 1.4	Síntese de 2-tio-5-amino-1,3,4-tiadiazol.....	18
FIG. 1.5	Síntese de 2-amino-5-amino-(alquil/aryl)-1,3,4-tiadiazóis.....	19
FIG. 1.6	Síntese de 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol.....	20
FIG. 1.7	Síntese de 2-amino-5-alquil-1,3,4-tiadiazóis.....	20
FIG. 1.8	Composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol.....	21
FIG. 1.9	Síntese de 2-amino-5-(alquil/aryl)-1,3,4-tiadiazóis.....	21
FIG. 1.10	Síntese de 6-(alquil/aryl)-3-(1-adamantil)-1,2,4-triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazóis.....	23
FIG. 1.11	Síntese de 2-amino-5-(trifluor-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazóis.....	24
FIG. 1.12	Síntese de 2-(alquil/aryl)-amino-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazóis	25
FIG. 1.13	Síntese de 2-fenil-amino-5-[1-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirazol-3-il]- 1,3,4-tiadiazol.....	26
FIG. 1.14	Síntese de 2-(alquil/aryl)-amino-5-[2-(2,6-dicloro-anilina)benzil]-1,3,4- tiadiazóis.....	26
FIG. 1.15	Síntese de 2-aryl-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis.....	27
FIG. 1.16	Síntese de 2-amino-5-[3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]-1,3,4- tiadiazol.....	28
FIG. 1.17	Síntese de 2-(2-naftil-oximetil)-5-(alquil/aryl)-amino-1,3,4-tiadiazóis.	29
FIG. 1.18	Síntese de 2-amino-5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiadiazol....	30
FIG. 1.19	Síntese de 2-(alquil/aryl)-amino-5-tenoil-1,3,4-tiadiazóis.....	31
FIG. 1.20	Síntese de 2-amino-5-[5-nitro-2-(tienil/furil)]-1,3,4-tiadiazol.....	32
FIG. 1.21	Síntese de 2-(aryl-amido)-5-(aryl-oximetil)-1,3,4-tiadiazóis sob irradiação de microondas.....	34

FIG. 1.22	Síntese de 2-(amino-sulfonamida)-1,3,4-(oxadiazóis/tiadiazóis).....	35
FIG. 1.23	2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol e 2-amino-5-(2-tienil)-1,3,4-tiadiazol: Compostos que apresentam efeitos paralisantes.....	37
FIG. 1.24	2-sulfanilamida-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol e 2-aril-sulfonamida-5-alkuil- 1,3,4-tiadiazol: compostos com possível atividade hipoglicêmica.....	37
FIG. 1.25	Derivados de 2-sulfanilamida-5-(alkuil/aril)-1,3,4-tiadiazóis: compostos com atividade antibacteriana.....	38
FIG. 1.26	Derivados de 2-(alkuil/aril)-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos: compostos com atividades anticonvulsante e antimicrobiana.....	39
FIG. 1.27	Compostos com atividade fungicida.....	39
FIG. 1.28	Derivados de ácido 2-[(2,6-dicloro-anilina)-fenil]-acético: compostos com atividade antiinflamatória e analgésica.....	40
FIG. 1.29	2-(fenil-amino)-5-(4-fluor-fenil)-1,3,4-tiadiazol: composto com atividade antituberculose.....	40
FIG. 1.30	Derivados de 5-aril-1,3,4-tiadiazóis 2-substituídos: compostos com atividade antifúngica e antituberculose.....	41
FIG. 3.1	Esquema da síntese de 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis.....	54
FIG. 3.2	Mecanismo proposto para a síntese dos tiadiazóis.....	55
FIG. 3.3	Estrutura do 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52) e seus deslocamentos químicos de ^1H	59
FIG. 3.4	Estrutura do 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53) e seus deslocamentos químicos de ^1H	59
FIG. 3.5	Estrutura do 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54) e seus deslocamentos químicos de ^1H	60
FIG. 3.6	Estrutura do 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55) e seus deslocamentos químicos de ^1H	61
FIG. 3.7	Estrutura do 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56) e seus	

	deslocamentos químicos de ^1H	62
FIG. 3.8	Estrutura do 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C	64
FIG. 3.9	Estrutura do 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C	64
FIG. 3.10	Estrutura do 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C	65
FIG. 3.11	Estrutura do 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C	65
FIG. 3.12	Estrutura do 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C	66
FIG. 3.13	Esquema da síntese do derivado sulfonamida.....	68
FIG. 3.14	Estrutura proposta para o derivado 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57) e seus deslocamentos químicos de ^1H	70
FIG. 3.15	Estrutura proposta para o derivado 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C	72
FIG. 6.1	Espectro de infravermelho do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52).....	79
FIG. 6.2	Espectro de RMN de ^1H do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52).....	80
FIG. 6.3	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52).....	81
FIG. 6.4	Espectro de infravermelho do composto 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53).....	82
FIG. 6.5	Espectro de RMN de ^1H do composto 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53).....	83
FIG. 6.6	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-	

	tiadiazol (53).....	84
FIG. 6.7	Espectro de infravermelho do composto 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54).....	85
FIG. 6.8	Espectro de RMN de ^1H do composto 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54).....	86
FIG. 6.9	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54).....	87
FIG. 6.10	Espectro de infravermelho do composto 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55).....	88
FIG. 6.11	Espectro de RMN de ^1H do composto 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55).....	89
FIG. 6.12	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55).....	90
FIG. 6.13	Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (Hetcor) do composto 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55).....	91
FIG. 6.14	Espectro de infravermelho do composto 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56).....	92
FIG. 6.15	Espectro de RMN de ^1H do composto 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56).....	93
FIG. 6.16	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56).....	94
FIG. 6.17	Espectro de infravermelho do composto 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57).....	95
FIG. 6.18	Espectro de RMN de ^1H do composto 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57).....	96
FIG. 6.19	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57).....	97

LISTA DE TABELAS

TAB. 1.1	Rendimentos obtidos para os derivados 12 e 13.....	20
TAB. 1.2	Rendimentos obtidos para os 2-amino-5-alquil-1,3,4-tiadiazóis.....	21
TAB. 1.3	Rendimentos obtidos para os 2-amino-5-fluormetil-1,3,4-tiadiazóis.....	22
TAB. 1.4	Rendimentos obtidos para 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis.....	23
TAB. 1.5	Rendimentos para os 6-(alquil/aryl)-3-(1-adamantil)-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazóis.....	23
TAB. 1.6	Rendimentos para os 2-amino-5-(trifluor-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazóis.....	24
TAB. 1.7	Rendimentos obtidos para os 2-(alquil/aryl)-amino-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4,-tiadiazóis.....	25
TAB. 1.8	Rendimentos para 2-(alquil/aryl)-amino-5-[2-(2,6-dicloro-anilina)benzil]-1,3,4-tiadiazóis.....	26
TAB. 1.9	Rendimentos para os 2-aryl-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis.....	27
TAB. 1.10	Rendimentos obtidos para os 2-(2-naftil-oximetil)-5-(alquil/aryl)-amino-1,3,4-tiadiazóis.....	28
TAB. 1.11	Rendimentos obtidos para 2-tenoil-carboxaldeído-tiossemicarbazonas (37) e para 2-(alquil/aryl)-amino-5-tenoil-1,3,4-tiadiazóis (38).....	29
TAB. 1.12	Rendimentos obtidos para os 2-(aryl-amido)-5-(aryl-oximetil)-1,3,4-tiadiazóis sintetizados sob irradiação de microondas.....	32
TAB. 1.13	Rendimentos para os 2-(amino-sulfonamida)-1,3,4-(oxadiazóis/tiadiazóis).....	33
TAB. 2.1	Reagentes e Solventes Utilizados.....	39
TAB. 2.2	Condições reacionais da síntese térmica dos tiadiazóis utilizando POCl ₃	42
TAB. 2.3	Diagrama da análise antifúngica.....	46

TAB. 3.1	Rendimentos reacionais da síntese térmica dos tiadiazóis utilizando H ₂ SO ₄	48
TAB. 3.2	Rendimentos reacionais da síntese dos tiadiazóis empregando microondas.....	48
TAB. 3.3	Rendimentos reacionais da síntese térmica dos tiadiazóis utilizando POCl ₃	48
TAB. 3.4	Rendimentos reacionais da síntese dos tiadiazóis em presença de POCl ₃	49
TAB. 3.5	Absorções de infravermelho dos 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis (cm ⁻¹).....	51
TAB. 3.6	Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ¹ H dos 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis.....	53
TAB. 3.7	Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ¹³ C dos 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis.....	57
TAB. 3.8	Resultados de análise elementar para os 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis.....	61
TAB. 3.9	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do derivado sulfonamida.....	62
TAB. 3.10	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do derivado sulfonamida.....	64
TAB. 3.11	Resultados de análise elementar para do derivado sulfonamida....	65
TAB. 3.12	Atividade biológica in vitro dos tiadiazóis frente a bactérias gram-negativas.....	67
TAB. 3.13	Atividade biológica in vitro dos tiadiazóis frente a bactérias gram-positivas.....	68
TAB. 3.14	Atividade antifúngica dos tiadiazóis frente a <i>Aspergillus ochraceus</i>	69

RESUMO

Neste trabalho foram preparados novos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis através da reação entre tiossemicarbazida, ácido carboxílico e oxiclreto de fósforo, a 100°C por 1 hora, obtendo-se rendimentos de 2 a 50 % dos compostos purificados. Em uma segunda etapa, foi desenvolvido um derivado sulfonamida, empregando-se a reação entre 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol, cloreto de p-tolueno-sulfonila e piridina, a 100°C durante 20 horas, alcançando-se 13 % de rendimento do produto puro. Os compostos sintetizados foram caracterizados por FTIR, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e análise elementar (CHNS), confirmando as estruturas propostas para os mesmos. Alguns tiadiazóis selecionados foram avaliados quanto à sua atividade biológica frente a bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e um fungo. Os resultados revelaram que, dentre os tiadiazóis estudados, os que possuem cloro-fenil como substituinte foram os mais ativos contra os microorganismos testados, enquanto que o tiadiazol substituído com p-nitro-fenil não apresentou atividade contra os microorganismos estudados.

1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são anéis constituídos por átomos de carbono e um ou mais heteroátomos. Os heteroátomos mais freqüentemente encontrados são enxofre, nitrogênio e oxigênio. Dentre os heterociclos, os tiadiazóis têm recebido grande interesse, devido a sua vasta aplicação tecnológica: composições lubrificantes, corantes, cristais líquidos opticamente ativos, materiais fotográficos, além de compostos biologicamente ativos (KATRITZKY, 1984, KILBURN, 2003).

Tiadiazóis são heterociclos, cujos anéis são constituídos por dois átomos de carbono, dois átomos de nitrogênio e um átomo de enxofre. Esta classe de compostos se apresenta em quatro formas isoméricas (FIG 1.1), que são: 1,2,3-tiadiazol (1), 1,2,4-tiadiazol (2), 1,2,5-tiadiazol (3) e 1,3,4-tiadiazol (4).

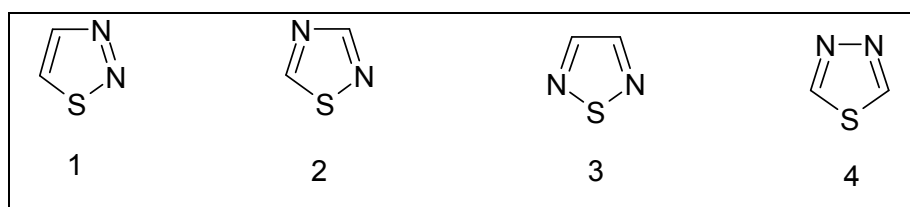


FIG. 1.1 Formas isoméricas do tiadiazol

As principais rotas sintéticas para obtenção de tiadiazóis envolvem reações de ciclização ou de ciclo-adição 1,3-dipolar (KATRITZKY, 1984, GILCHRIST, 1992). A aromaticidade do anel tiadiazolínico se apresenta como principal propriedade destes compostos.

Muitos derivados biologicamente ativos dos 1,3,4-tiadiazóis foram sintetizados e alguns incorporados a remédios e pesticidas comercializados. Como alguns exemplos (FIG 1.2) podem ser citados: lucosite (5a) e globuside (5b), dois compostos antimicrobianos (KATRITZKY, 1984); acetazolamida (6), que

é um inibidor da anidrase carbônica, lançado em 1954, e que apresenta dentre seus usos mais freqüentes o tratamento de glaucoma, epilepsia e falha cardíaca congestiva (BÜLBÜL, 2002, KILBURN, 2003); e 1,3,4-tiadiazol 2,5-dissubstituído com atividade herbicida (7) (KATRITZKY, 1984).

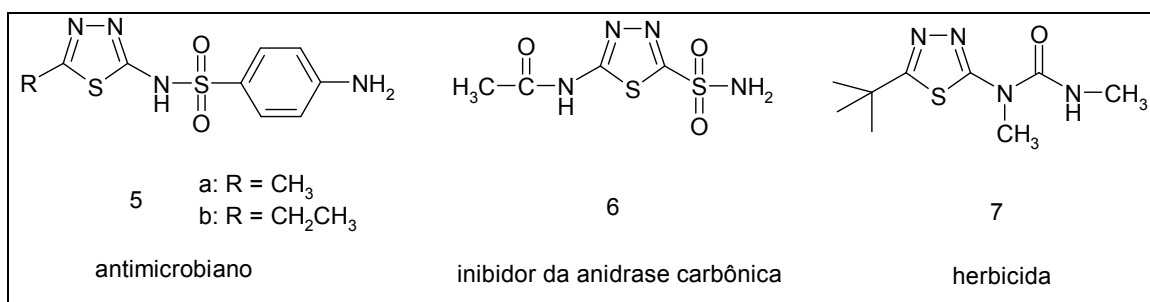


FIG 1.2 Alguns 1,3,4-tiadiazóis bioativos comercializados

KATRITSKY, 1984, BÜLBÜL, 2002

1.1 METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE 1,3,4-TIADIAZÓIS-2,5-DISSUBSTITUÍDOS

Desde o fim do século XIX, reações e metodologias de síntese de compostos contendo anéis 1,3,4-tiadiazolínicos são estudadas por diversos pesquisadores (FREUND, 1896, LOSANITCH, 1922, BERKELHAMMER, 1968, MULLICAN, 1993, FOROUMADI, 2003a, CHEN, 2004, SERVI, 2005).

De acordo com Losanitch (LOSANITCH, 1922), um dos primeiros autores a relatar a preparação de um 1,3,4-tiadiazol (4) foi Bush, que em 1894, reagiu dissulfeto de carbono e sulfato de hidrazina para sintetizar o sal de hidrazina de 2,5-ditio-1,3,4-tiadiazol (8) (FIG 1.3). Posteriormente, este mesmo método foi aplicado por Losanitch (LOSANITCH, 1922), que preparou o composto através da mistura de dissulfeto de carbono, hidrato de hidrazina e amônia alcoólica (FIG 1.3).

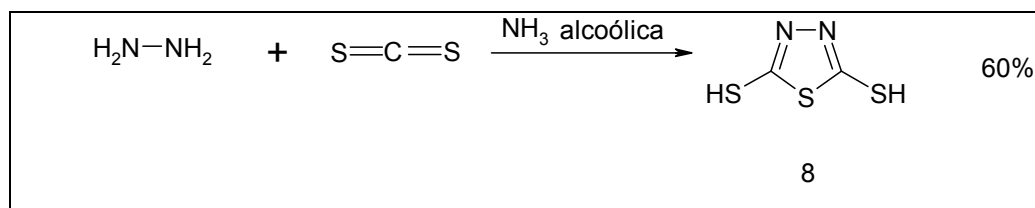


FIG 1.3 Síntese de 2,5-ditio-1,3,4-tiadiazol

LOSANITCH, 1922

Em trabalho sobre derivados de 1,3,4-tiadiazóis, Petrow e colaboradores (PETROW, 1958) relatam a reação entre tiossemicarbazida (9) e dissulfeto de carbono, formando o composto 2-tio-5-amino-1,3,4-tiadiazol (10), com rendimento de 81% (FIG 1.4).

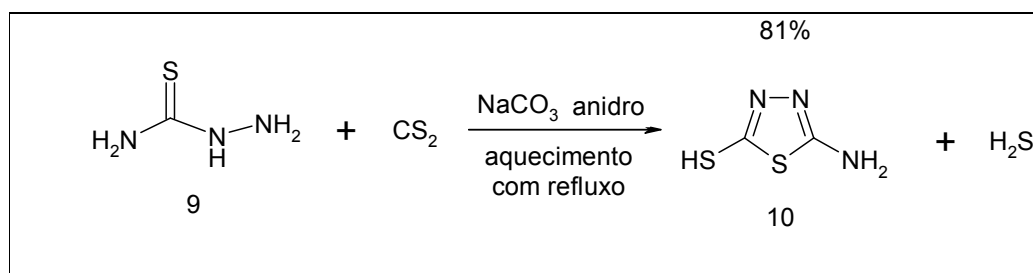


FIG. 1.4 Síntese de 2-tio-5-amino-1,3,4-tiadiazol

PETROW, 1958

Kurzer e colaborador (KURZER, 1963) prepararam uma série de derivados de 1,3,4-tiadiazóis 2,5-dissubstituídos através de uma reação em duas etapas. Na 1ª etapa, uma solução de tolueno p-sulfonato de 1-amidino-tiossemicarbazida 4-substituída (11) em anidrido acético é mantida em refluxo, produzindo o derivado diacetil do 2-amino-1,3,4-tiadiazol 5-substituído (12), que após hidrólise ácida, forma o 2-amino-1,3,4-tiadiazol 5-substituído (13) (FIG 1.5). Os rendimentos obtidos para os heterociclos encontram-se na TAB 1.1.

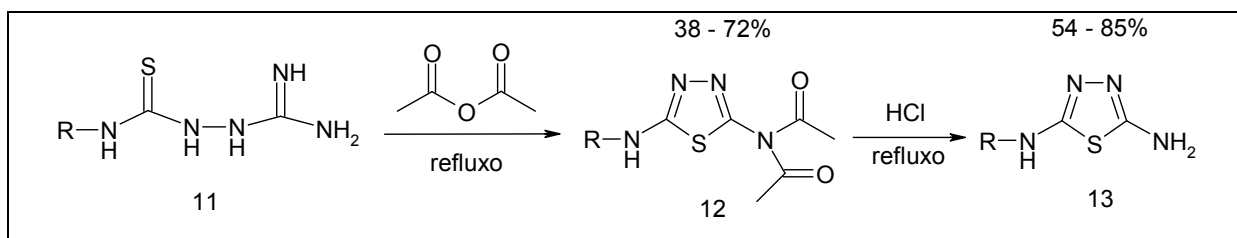


FIG. 1.5 Síntese de 2-amino-5-amino-(alquil/aryl)-1,3,4-tiadiazóis

KURZER, 1963

TAB 1.1 Rendimentos obtidos para os derivados 12 e 13

R	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	p-MeO.C ₆ H ₄	p-ClC ₆ H ₄	o-F ₃ C.C ₆ H ₄	p-F ₃ C.C ₆ H ₄
Rend. de 12 (%)	52	40	72	38	56
Rend. de 13 (%)	80	85	54	78	60

KURZER, 1963

Dentre os 1,3,4-tiadiazóis 2,5-dissubstituídos, os 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos têm despertado grande interesse, devido sua potencial aplicabilidade em diversos campos tecnológicos (KATRITZKY, 1984, KILBURN, 2003). Sendo assim, a síntese destes compostos tem sido alvo de inúmeras pesquisas (GOERDELER, 1956, WERBER, 1977, MULLICAN, 1993, PALASKA, 2002, FOROUMADI, 2003a, CHEN, 2004, SERVI, 2005).

1.1.1 METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE 2-AMINO-1,3,4-TIADIAZÓIS 5-SUBSTITUÍDOS

As três principais rotas sintéticas para o preparo de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos são: ciclização desidratativa de tiossemicarbazidas 1-substituídas, ataque nucleofílico de tiossemicarbazidas a ácido carboxílico ou cloreto de ácido e ciclização oxidativa de tiossemicarbazonas. Todas essas rotas apresentam tiossemicarbazida como reagente inicial.

1.1.1.1 ATAQUE NUCLEOFÍLICO DE TIOSSEMICARBAZIDAS A ÁCIDOS

Em 1896, houve o primeiro relato (FREUND, 1896) do uso desta metodologia para sintetizar o composto 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol (14) através da reação entre tiossemicarbazida (9) e cloreto de acetila (FIG 1.6). Esta reação também foi utilizada no preparo desta substância por Goerdeler e colaboradores (GOERDELER, 1956).

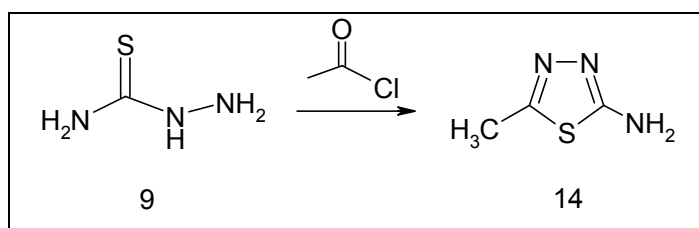


FIG.1.6 Síntese de 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol

FREUND, 1896, GOERDELER, 1956

O uso da mistura de ácido carboxílico, tiossemicarbazida (9) e ácido sulfúrico concentrado como rota sintética de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos foi primeiramente relatado por Chubb e colaborador (CHUBB, 1959), que sintetizaram uma série de derivados de 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazóis (15), aquecendo a mistura reacional durante 7 horas (FIG 1.7). Os rendimentos obtidos no experimento encontram-se na TAB 1.2.

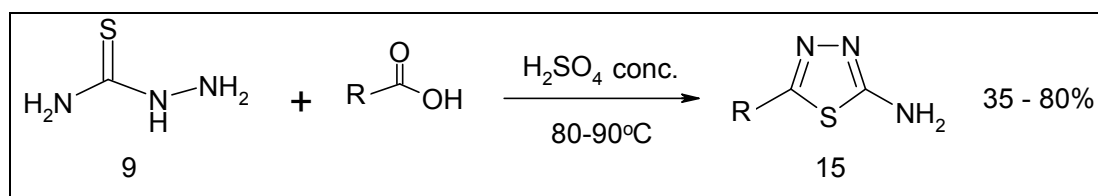


FIG. 1.7 Síntese de 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazóis

CHUBB, 1959

TAB. 1.2 Rendimentos obtidos para os 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazóis

R	n-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	n-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁
Rend (%)	80	70	35	49	54	52	52

CHUBB, 1959

A mesma rota sintética foi utilizada, posteriormente, por Potts (POTTS, 1966), para o preparo do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (16), a partir de tiossemicarbazida e ácido benzóico, que apresentou rendimento de 56% (FIG 1.8).

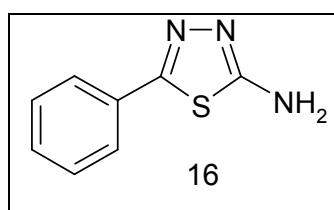


FIG 1.8 Composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol

Remers (REMERS, 1969) sintetizou 2-amino-5-fluormetil-1,3,4-tiadiazóis (17) através da reação entre tiossemicarbazida e ácido carboxílico, em presença de oxiclreto de fósforo (FIG 1.9). O sólido obtido foi tratado com hidróxido de sódio até pH próximo a 6 e os rendimentos obtidos variaram entre 75 e 83 % (TAB 1.3).

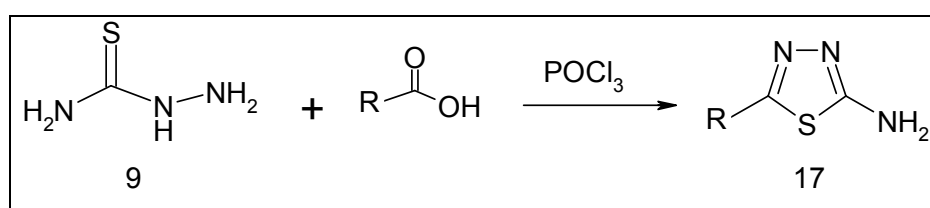


FIG 1.9 Síntese de 2-amino-5-(alkil/aril)-1,3,4-tiadiazóis

TAB 1.3 Rendimentos obtidos para os 2-amino-5-fluormetil-1,3,4-tiadiazóis

Radical	CHF ₂	CF ₃
Rendimento (%)	83	75

REMERS, 1969

A mesma rota sintética foi seguida por Carvalho e colaboradores (CARVALHO, 2004) na obtenção do 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (16), com 94 % de rendimento, a partir da condensação do ácido benzóico e tiossemicarbazida (9), em oxiclreto de fósforo.

Com base no estudo de Lalezari (LALEZARI, 1971) sobre síntese de heterociclos contendo selênio, foram realizados diversos trabalhos sobre obtenção de 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis, através da reação entre ácido carboxílico, tiossemicarbazida e oxiclreto de fósforo (FIROOZI, 1995, SHAFIEE, 1995, FOROUMADI, 1999, SERVI, 2005), na respectiva proporção molar de 1 / 1 / 3,5, que permaneceu em refluxo durante 30 minutos (FIG 1.9). Os rendimentos obtidos variaram de 50 a 66 %, conforme ilustra a TAB 1.4.

TAB 1.4 Rendimentos obtidos para 2-amino-5-aril-1,3,4-tiadiazóis

R	1-CH ₃ -4-NO ₂ -2-pirrolil	5-CH ₃ -4-oxazolil	2-NO ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	Ph
Rendimento (%)	55	50	60	66	62	^a -

FIROOZI, 1995, SHAFIEE, 1995, FOROUMADI, 1999, SERVI, 2005

^a O trabalho não fornece rendimento experimental

Através da reação entre 3-tio-4-amino-5-adamantil-1,2,4-triazol (18), cloreto de acetila e oxiclreto de fósforo, Kritsanida (KRITSANIDA, 2002) obteve derivados de 6-(alquil/aril)-3-(1-adamantil)-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazol (19) (FIG 1.10). O excesso de oxiclreto de fósforo foi removido sob pressão reduzida e os rendimentos obtidos variaram entre 69 e 88%, conforme a TAB 1.5.

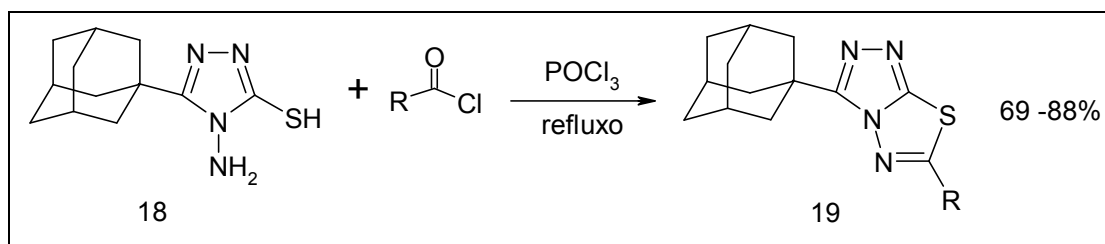


FIG 1.10 Síntese de 6-(alquil/aryl)-3-(1-adamantil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]
[1,3,4]tiadiazóis

KRITSANIDA, 2002

TAB 1.5 Rendimentos para os 6-(alquil/aryl)-3-(1-adamantil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]
[1,3,4]tiadiazóis

R	CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
Rend (%)	88	78	84	75	72	69

KRITSANIDA, 2002

1.1.1.2 CICLIZAÇÃO DE TIOSSEMICARBAZIDAS 1-SUBSTITUÍDAS

A ciclização de tiossemicarbazidas 1-substituídas foi primeiramente relatada por Lalezari (LALEZARI, 1966) que através da reação entre 1-(trifluor-metil-benzoil)-tiossemicarbazida 4-substituída (20) e ácido sulfúrico concentrado, a temperatura ambiente, sintetizou uma série de derivados de 2-amino-5-(trifluor-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazóis (21) (FIG 1.11). A mistura reacional foi tratada com excesso de amônia, para precipitar o heterociclo, que foi recristalizado em álcool, fornecendo rendimentos entre 30 e 95% (TAB 1.6).

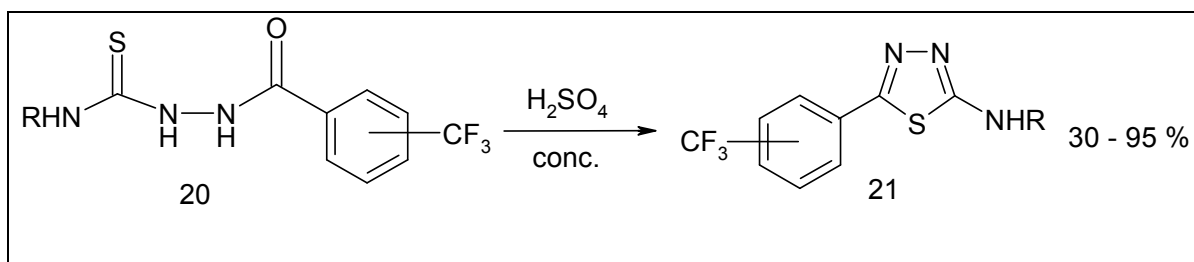


FIG 1.11 Síntese de 2-amino-5-(trifluor-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazóis

LALEZARI, 1966

TAB 1.6 Rendimentos para os 2-amino-5-(trifluor-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazóis

Ar	o-CF ₃ Ph	o-CF ₃ Ph	m-CF ₃ Ph	m-CF ₃ Ph	p-CF ₃ Ph	p-CF ₃ Ph
R	H	COCH ₃	H	COCH ₃	H	COCH ₃
Rend (%)	30	95	60	95	62	95

LALEZARI, 1966

Dogan e colaboradores (DOGAN, 2002) também utilizaram ácido sulfúrico concentrado na reação com 1-(3-hidróxi-2-naftilol)-tiossemicarbazida 4-substituída (22), a temperatura ambiente, obtendo 2-(alquil/aril)-amino-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4,-tiadiazóis (23) (FIG 1.12). Os rendimentos obtidos variaram de 74 a 98%, dependendo do grupamento substituinte, e encontram-se na TAB 1.7.

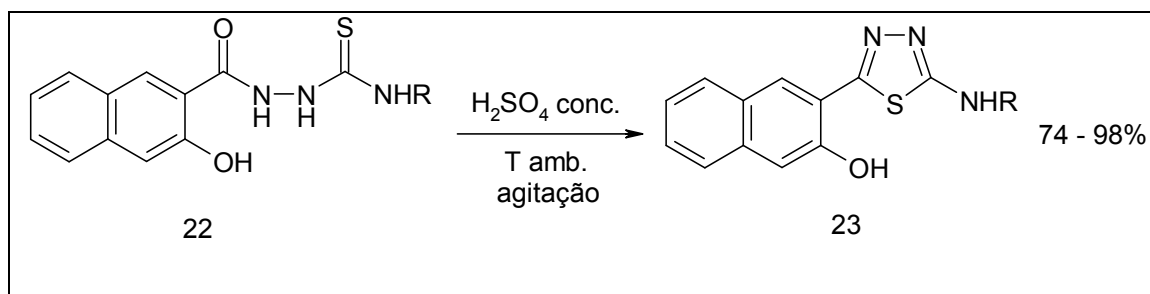


FIG. 1.12 Síntese de 2-(alquil/aryl)-amino-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazóis

DOGAN, 2002

TAB 1.7 Rendimentos obtidos para os 2-(alquil/aryl)-amino-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazóis

R	C ₆ H ₅	p-BrC ₆ H ₅	p-ClC ₆ H ₅	p-FC ₆ H ₅	p-MeOC ₆ H ₅	p-MeC ₆ H ₅
Rend (%)	98	92	81	97	74	76

DOGAN, 2002

Através da reação entre ácido sulfúrico concentrado resfriado e 1-(1-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirazol-3-carbonil)-4-fenil-tiossemicarbazida (24), Rostom e colaboradores (ROSTOM, 2003) produziram o composto 2-fenil-amino-5-(1-(4-cloro-fenil)-4-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol (25), com rendimento de 90% (FIG 1.13).

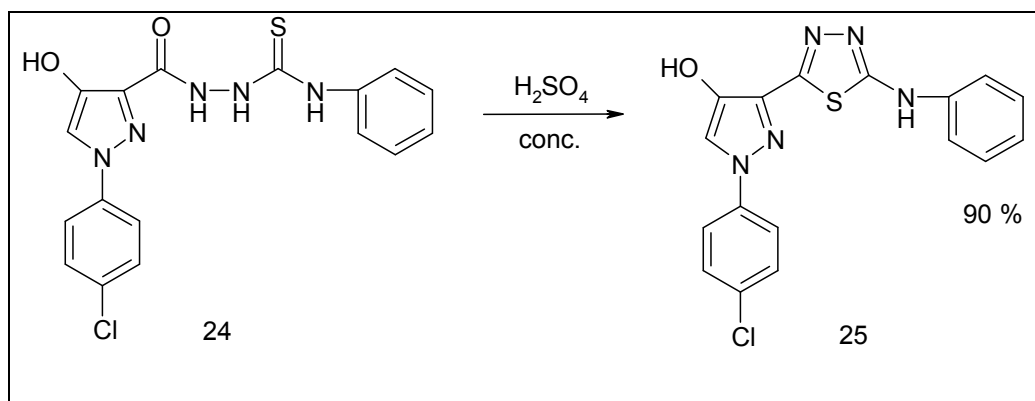


FIG 1.13 Síntese de 2-fenil-amino-5-[1-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-il]-1,3,4-tiadiazol
 ROSTOM, 2003

Amir e colaboradores (AMIR, 2004) ciclizaram 1-[2-(2,6-dicloro-anilina)fenil-acetil]-4-(alquil/aryl)-tiossemicarbazidas (26) com ácido sulfúrico concentrado, obtendo 2-(alquil/aryl)-amino-5-[2-(2,6-dicloro-anilina)benzil]-1,3,4-tiadiazóis (27) (FIG 1.14), com rendimento entre 28 e 56 %, conforme demonstra a TAB 1.8.

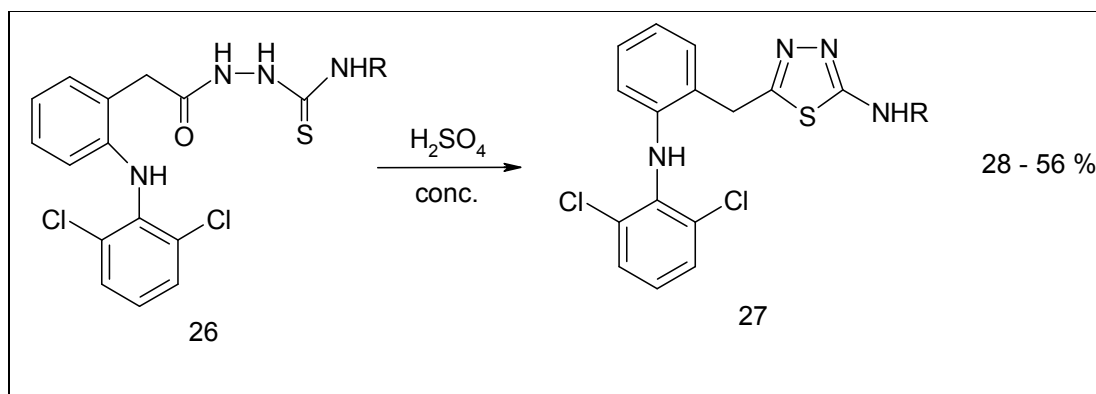


FIG 1.14 Síntese de 2-(alquil/aryl)-amino-5-[2-(2,6-dicloro-anilina)benzil]-1,3,4-tiadiazóis

AMIR, 2004

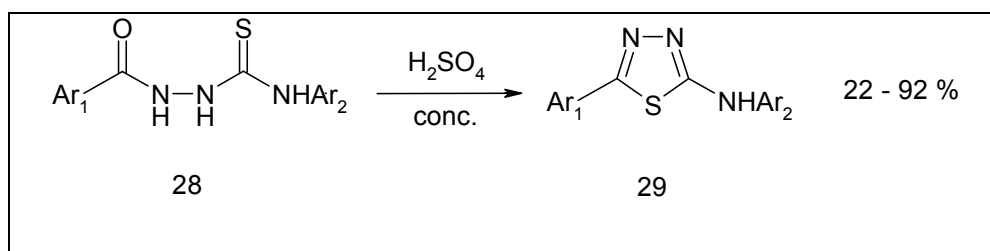
TAB 1.8 Rendimentos para 2-(alquil/aryl)-amino-5-[2-(2,6-dicloro-anilina)benzil]-1,3,4-tiadiazóis

R	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁	p-Cl-Ph	p-F-Ph	p-CH ₃ -Ph	o-CH ₃ -Ph	o-OCH ₃ -Ph
Rend(%)	28	32	44	56	48	33	37

AMIR, 2004

Oruç e colaboradores (ORUÇ, 2004) obtiveram a ciclização de 1-aroil-4-ariltiossemicarbazidas (28) com ácido sulfúrico concentrado, a temperatura ambiente, em uma reação de 30 minutos, resultando na formação de 2-aryl-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis (29) (FIG 1.15), com rendimentos entre 22 e 92 %, conforme ilustrado na TAB 1.9.

FIG 1.15 Síntese de 2-aryl-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis



ORUÇ, 2004

TAB 1.9 Rendimentos para os 2-aryl-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis

Ar ₁	Ar ₂	Rend (%)	Ar ₁	Ar ₂	Rend (%)
Ph	Ph	91	4-Cl-Ph	Ph	50
4-F-Ph	Ph	63	4-C ₆ H ₄ N	Ph	22
4-F-Ph	4-NO ₂ -Ph	92	4-C ₆ H ₄ N	4-NO ₂ -Ph	86

ORUÇ, 2004

A ciclização de tiossemicarbazidas 1-substituídas também pode ser realizada com ácido metanossulfônico em tolueno. Mullican e colaboradores (MULLICAN, 1993) adicionaram ácido metanossulfônico a uma suspensão de 1-[3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-benzoil]-tiossemicarbazida (30) em tolueno a 0°C, obtendo 2-amino-5-[3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]-1,3,4-tiadiazol (31), com rendimento de 57% (FIG 1.16).

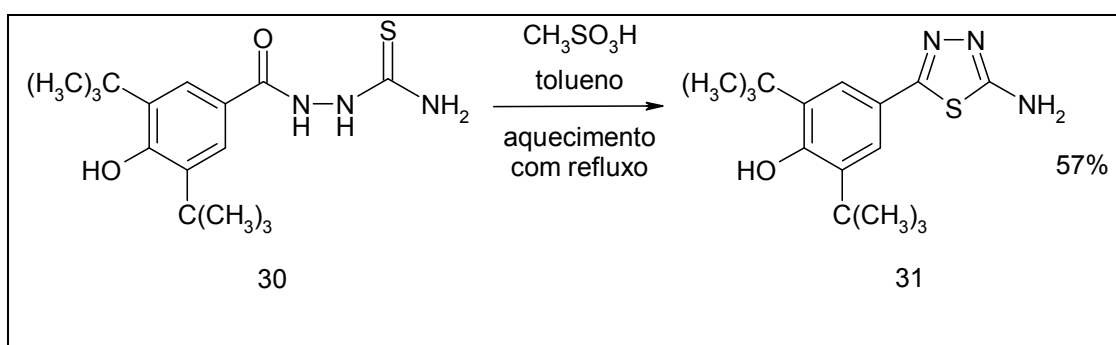


FIG. 1.16 Síntese de 2-amino-5-[3,5-bis(1,1-dimetil-etil)-4-hidróxi-fenil]-1,3,4-tiadiazol

MULLICAN, 1993

O mesmo procedimento foi empregado por Palaska (PALASKA, 2002) na reação entre derivados de 1-(2-naftil-oxiacetil)-tiossemicarbazida 4-substituída (32) em tolueno e ácido metanossulfônico, em refluxo por 45 minutos, produzindo uma série de 2-(2-naftil-oximetil)-5-(alquil/aril)-amino-1,3,4-tiadiazóis (33) (FIG 1.17), com rendimento de 15 a 60% (TAB 1.10).

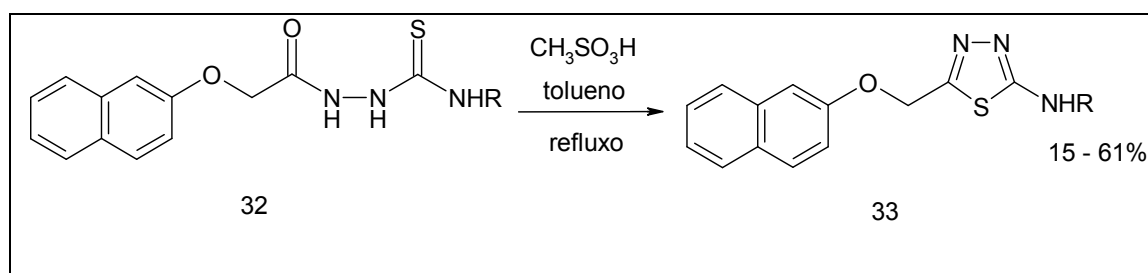


FIG. 1.17 Síntese de 2-(2-naftil-oximetil)-5-(alquil/aril)-amino-1,3,4-tiadiazóis

PALASKA, 2002

TAB 1.10 Rendimentos obtidos para os 2-(2-naftil-oximetil)-5-(alquil/aril)-amino-1,3,4-tiadiazóis

R	CH_3	C_2H_5	C_3H_5	C_6H_5
Rend (%)	25	31	15	61

PALASKA, 2002

1.1.1.3 CICLIZAÇÃO OXIDATIVA DE TIOSSEMICARBAZONAS

A ciclização oxidativa de tiossemicarbazonas substituídas, normalmente ocorre em presença de ferro (III), com a obtenção de 2-amino-1,3,4-tiadiazóis. As tiossemicarbazonas são obtidas através da reação entre tiossemicarbazida e aldeído (KATRITZKY, 1984, KILBURN, 2003).

Através da ciclização oxidativa de 1-metil-5-nitro-imidazol-2-carboxaldeído-tiossemicarbazona (34) com sulfato de ferro (III) amoniacal, o composto 2-amino-5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiadiazol (35) foi sintetizado por Belkelhammer (BERKELHAMMER, 1968), com rendimento de 81% (FIG 1.18).

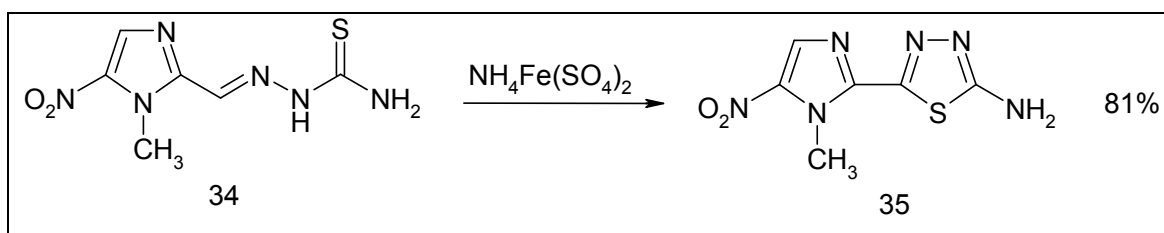


FIG. 1.18 Síntese de 2-amino-5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiadiazol
BERKELHAMMER, 1968

Werber e colaboradores (WERBER, 1977) trataram tiossemicarbazidas 4-substituídas com solução etanólica de tienil-glioxal (36) e ácido acético, à temperatura ambiente, obtendo uma série de 2-tenoil-carboxaldeído-tiossemicarbazonas (37), com rendimento de 71 a 96%. As tiossemicarbazonas obtidas foram reagidas com cloreto férrico hexaidratado, produzindo 2-(alquil/aryl)-amino-5-tenoil-1,3,4-tiadiazóis (38) (FIG 1.19), atingindo 71 a 94% de rendimento (TAB 1.11).

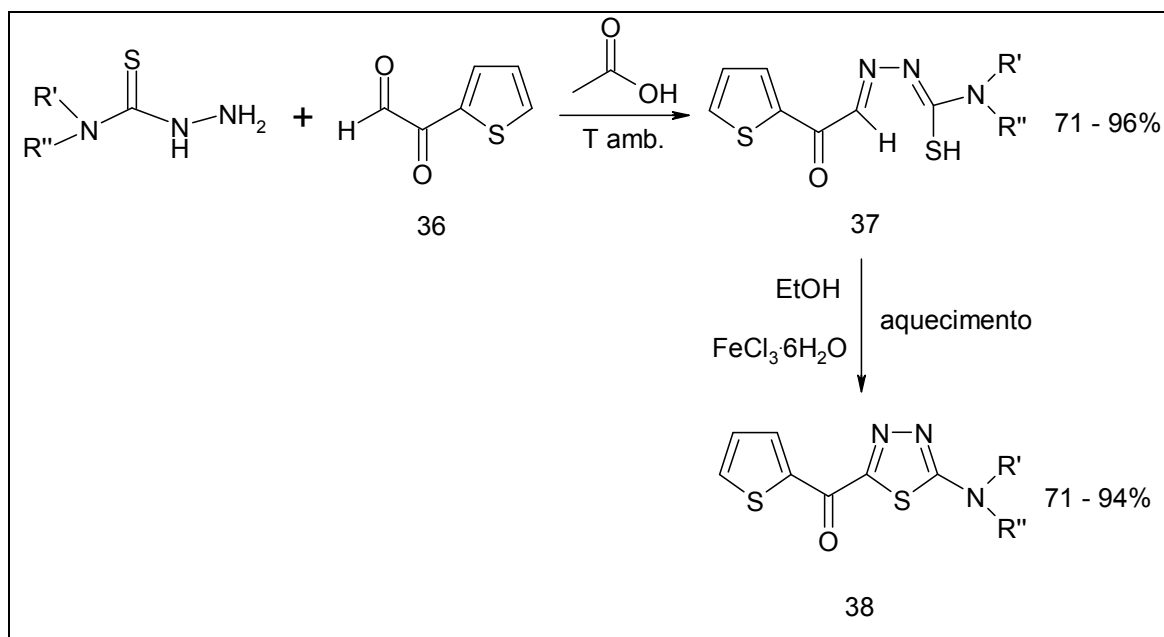


FIG. 1.19 Síntese de 2-(alquil/aril)-amino-5-tenoil-1,3,4-tiadiazóis

WERBER, 1977

TAB 1.11 Rendimentos obtidos para 2-tenoil-carboxaldeído-tiossemicarbazonas (37) e para 2-(alquil/aril)-amino-5-tenoil-1,3,4-tiadiazóis (38)

R	R'=R''=H	R'=H; R''=C(CH ₃) ₃	R'=H; R''=C ₆ H ₅	R'=R''= CH ₃
Rend de 37 (%)	92	96	92	71
Rend de 38 (%)	85	93	94	71

WERBER, 1977

Foroumadi e colaboradores (FOROUMADI, 2003a, FOROUMADI, 2005) promoveram a reação entre 5-nitro-(tiofeno/furano)-2-carboxaldeído-diacetato (39), tiossemicarbazida em etanol e ácido clorídrico concentrado, produzindo 5-nitro-(tiofeno/furano)-2-carboxaldeído-tiossemicarbazona (40), que permaneceu em refluxo com sulfato de ferro (III) amoniacal dodecaidratado, obtendo-se 2-amino-5-[5-nitro-2-(tienil/furil)]-1,3,4-tiadiazol (41) (FIG 1.20).

Na reação que empregou 5-nitro-tiofeno-2-carboxaldeído-diacetato (39a), os rendimentos obtidos para a tiossemicarbazona (40a) e o tiadiazol (41a) correspondentes foram iguais a 89 e 90 %, respectivamente.

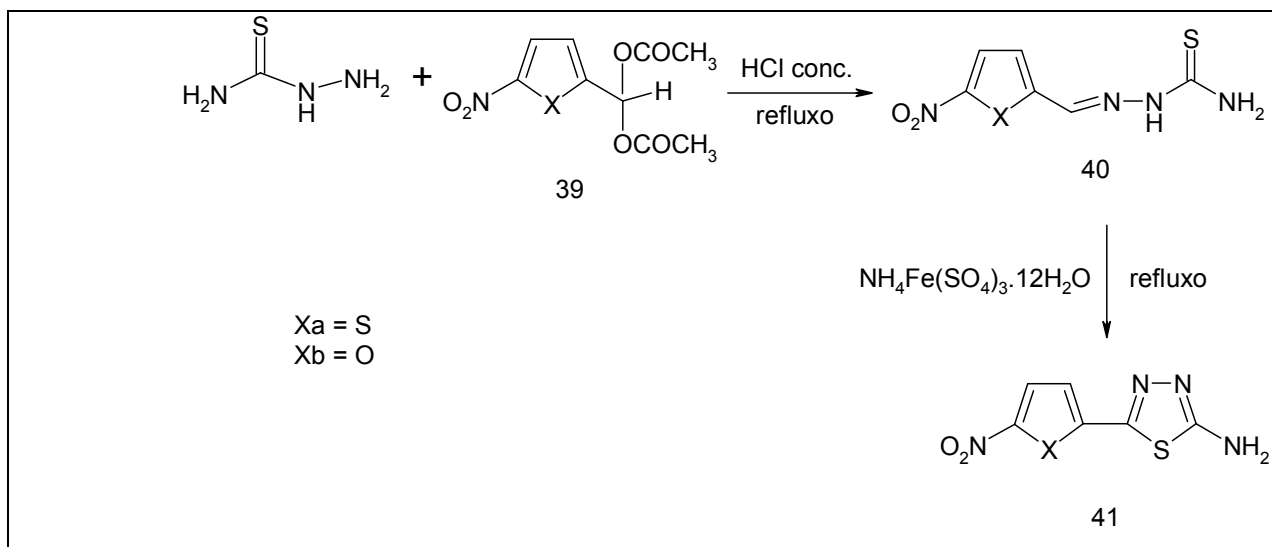


FIG. 1.20 Síntese de 2-amino-5-[5-nitro-2-(tienil/furil)]-1,3,4-tiadiazol

FOROUMADI, 2003a, FOROUMADI, 2005

1.2 SÍNTESE ORGÂNICA UTILIZANDO IRRADIAÇÃO POR MICROONDAS

O rápido aquecimento de alimentos em fornos de microondas é a aplicação mais utilizada deste equipamento, porém ele pode ser usado em diversos processos tecnológicos, como: preparação de amostras para análises, tratamento de lixo, tecnologia de polímeros, decomposição de alcanos, hidrólise de proteínas e peptídeos, dentre outros. (CADDICK, 1995).

O relativo baixo custo de fornos de microondas doméstico os torna disponíveis para químicos acadêmicos, sendo possível a realização de diversas reações

nestes aparelhos, que, dependendo da necessidade, podem ser adaptados para promover mais segurança ou melhores condições reacionais.

Caso o solvente seja polar, reações com solventes podem ser realizadas em fornos de microondas, sendo os mais comumente utilizados: dimetilformamida (DMF), diclorometano (CH_2Cl_2), acetonitrila (CH_3CN) e água, que, tem sido empregada por diversos grupos (CADDICK, 1995).

O uso de aparelhos de microondas estende a aplicação de reações em fase sólida, que podem ser realizadas com suportes sólidos ativos ou com suportes sólidos inativos, ou pobremente ativos, tais como alumina e sílica. Neste último tipo de reação, pelo menos um dos reagentes deve ser polar para sofrer irradiação de microondas.

Reações em fase sólida com irradiação de microondas são muito convenientes, já que, a ausência de solventes contribui para o meio ambiente (KIDWAI, 2000), o tempo de reação é curto e, normalmente, são atingidas altas taxas de rendimento reacional. (CADDICK, 1995, LIDSTROM, 2001).

1.2.1 SÍNTESE DE 1,3,4-TIADIAZÓIS 2,5-DISSUBSTITUÍDOS UTILIZANDO IRRADIAÇÃO POR MICROONDAS

Wang e colaboradores (LI, 2000, LI, 2001, WANG, 2001a, WANG, 2001b, WANG, 2002) realizaram a mistura de 1-(aril-oxiacetil)-4-aril-tiossemicarbazida (42) e ácido acético glacial, que foi irradiada a 375 W por 5 minutos, obtendo 2-(aril-amido)-5-(aril-oximetil)-1,3,4-tiadiazóis (43) (FIG 1.21). O excesso de ácido acético glacial foi removido por evaporação e os rendimentos reacionais variaram entre 91 e 98 % (TAB 1.12).

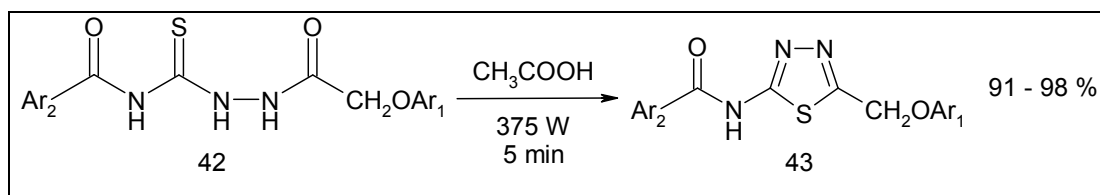


FIG 1.21 Síntese de 2-(aril-amido)-5-(aril-oximetil)-1,3,4-tiadiazóis sob irradiação de microondas

LI, 2000, LI, 2001, WANG, 2001a, WANG, 2001b, WANG, 2002

TAB 1.12 Rendimentos obtidos para os 2-(aril-amido)-5-(aril-oximetil)-1,3,4-tiadiazóis sintetizados sob irradiação de microondas

Ar ₁	Ar ₂	Rend (%)	Ar ₁	Ar ₂	Rend (%)
Ph	*	92	Ph	**	92
4-CH ₃ -Ph	*	95	4-CH ₃ -Ph	**	91
4-Cl-Ph	*	94	4-Cl-Ph	**	93
2-naftil	*	98	2-naftil	**	96
4-NO ₂ -Ph	*	97	4-NO ₂ -Ph	**	95

LI, 2000, LI, 2001, WANG, 2001a, WANG, 2001b, WANG, 2002

* Furil

** CH₂O-p-tolil

Baxendale (BAXENDALE, 2005) misturou tiossemicarbazida 1,4-dissubstituída, PS-DMAP e cloreto de sulfonila e irradiou a mistura em um forno de microondas a 120°C por 30 minutos (FIG 1.22). A reação de ciclização, no entanto, pode formar tiadiazóis ou oxadiazóis, sendo o resultado altamente dependente das características eletrônicas dos substituintes R e R'. A presença de grupamentos puxadores de elétrons ligados à carbonila, aumenta a acidez do próton N-2, levando à formação do tiadiazol. Os rendimentos reacionais obtidos para os 2-(amino-sulfonamida)-1,3,4-(oxadiazóis/tiadiazóis) (44) encontram-se na TAB 1.13.

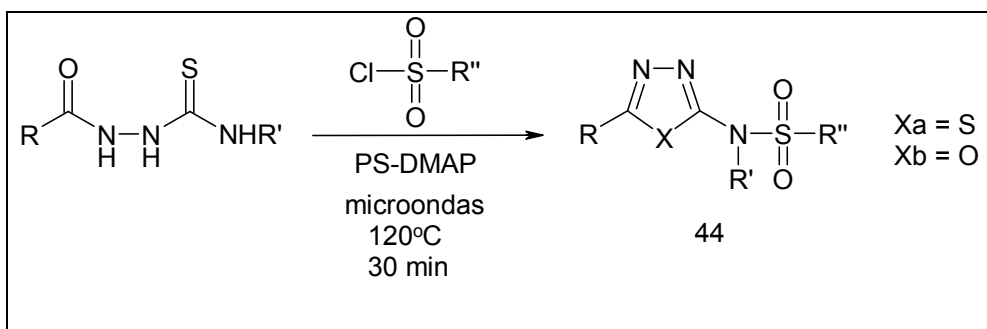


FIG 1.22 Síntese de 2-(amino-sulfonamida)-1,3,4-(oxadiazóis/tiadiazóis)

BAXENDALE, 2005

TAB 1.13 Rendimentos para os 2-(amino-sulfonamida)-1,3,4-(oxadiazóis/tiadiazóis)

R	R'	R''	X	Rend (%)
3-C ₅ H ₄ N	CH ₂ C ₆ H ₅	p-CH ₃ -Ph	S	98
3-C ₅ H ₄ N	p-Cl-Ph	p-CH ₃ -Ph	S	79
CH ₃	Ph	p-CH ₃ -Ph	O	89
CH ₃	p-CN-Ph	p-CH ₃ -Ph	O	65
p-NO ₂ -Ph	Ph	p-CH ₃ O-Ph	S	79
p-NO ₂ -Ph	Ph	p-Cl-Ph	S	90
Ph	CH ₂ C ₆ H ₅	p-F-Ph	S	80
Ph	iso-C ₄ H ₉	p-F-Ph	O	80

BAXENDALE, 2005

1.3 BIOATIVIDADE DE 1,3,4-TIADIAZÓIS

A substituição do átomo de oxigênio pelo átomo de enxofre no anel heterocíclico representa um procedimento usual no desenvolvimento de compostos bioativos, sendo conhecido como bioisosterismo, uma das técnicas mais bem sucedidas na concepção de compostos com atividade biológica. De acordo com pesquisas realizadas (BERKELHAMMER, 1968, CHEN, 2000, ZOU, 2002, FOROUMADI, 2003a), a substituição dos átomos mencionados mantém a atividade biológica dos compostos, tornando o anel 1,3,4-tiadiazol um análogo bioisostérico do anel 1,3,4-oxadiazol. A oportunidade de troca dos referidos átomos no heterociclo resulta na possibilidade de fornecer mais lipofilicidade aos compostos, devido à presença do enxofre como heteroátomo, além do desenvolvimento de novas classes de agentes biológicos.

Numerosos compostos contendo o anel 1,3,4-tiadiazolínico apresentam propriedades antibacterianas (BERKELHAMMER, 1968, KATRITZKY, 1984, GADAD, 2000, FOROUMADI, 2003a, THOMASCO, 2003), anticancerígenas (SHAPIRO, 1956, CIOTTI, 1960), anticonvulsantes (DOGAN, 2002), antiinflamatórias (MULLICAN, 1993), anti-tuberculosas (FOROUMADI, 2002), anti-virais (KRITSANIDA, 2002), hipoglicêmicas (CHUBB, 1959) e paralisantes (MAFFII, 1958).

Diversos 1,3,4-tiadiazóis também podem apresentar aplicabilidade na área agrícola, pois apresentam forte atividade fungicida (SRIVASTAVA, 1976, CHEN, 2000, ZOU, 2002, KILBURN, 2003), herbicida (KUBO, 1970, KILBURN, 2003) e nematicida (KATRITZKY, 1984).

Em pesquisa realizada sobre a ação farmacológica de alguns 1,3,4-tiadiazóis (MAFFII, 1958), foi descoberto que os compostos 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (16) e 2-amino-5-(2-tienil)-1,3,4-tiadiazol (45) possuem efeitos paralisantes em cobaias de laboratório, podendo atuar como relaxantes musculares (FIG 1.23).

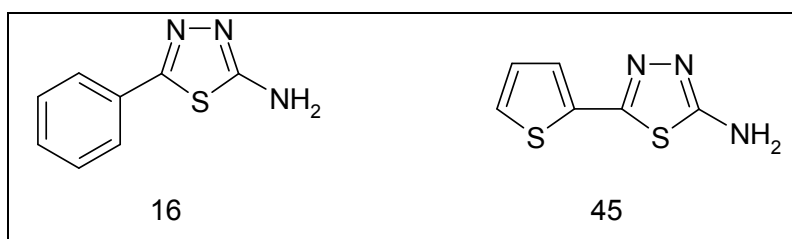


FIG. 1.23 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol e 2-amino-5-(2-tienil)-1,3,4-tiadiazol:
Compostos que apresentam efeitos paralisantes

MAFFII, 1958

Segundo Chubb (CHUBB, 1959), Janbon relatou que 2-sulfanilamida-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol (46) causa hipoglicemia. Assim sendo, Chubb e colaborador sintetizaram uma série de 2-aril-sulfonamida-5-alkil-1,3,4-tiadiazóis (47) no intuito de investigar a atividade hipoglicêmica destes compostos, porém, a análise farmacológica não chegou a ser reportada (FIG 1.24).

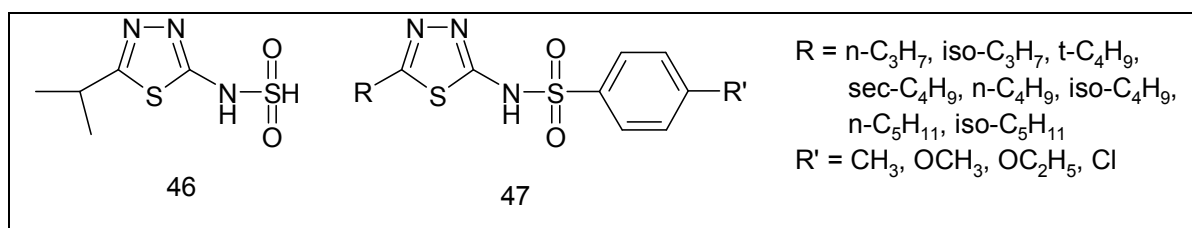


FIG 1.24 2-sulfanilamida-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol e 2-aril-sulfonamida-5-alkil-1,3,4-tiadiazol: compostos com possível atividade hipoglicêmica

CHUBB, 1959

Em estudo realizado por Berkelhammer e colaborador (BERKELHAMMER, 1968), o composto 2-amino-5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiadiazol (35) (FIG

1.18) se mostrou altamente ativo contra uma grande variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas em cobaias e também contra algumas infecções parasitárias. Segundo o autor, os resultados de análogos do composto indicam que a substituição de um anel amino-oxadiazol por um anel amino-tiadiazol pode ser efetuada com a retenção da atividade biológica.

O heterociclo, também conhecido como megazol (35), foi caracterizado como um poderoso agente tripanocídeo, que, contudo não pode ser utilizado no combate ao Mal de Chagas, devido à toxicidade e mutagenicidade induzida em animais pelo seu uso (CARVALHO, 2004).

Lalezari (LALEZARI, 1966) sintetizou uma série de derivados de 2-sulfanilamida-5-(alquil/aril)-1,3,4-tiadiazol (48), os quais apresentaram atividade antibacteriana contra *S. aureus* em testes in-vitro preliminares (FIG 1.25).

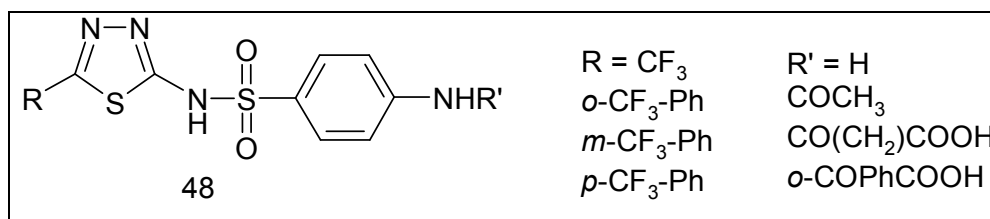


FIG 1.25 Derivados de 2-sulfanilamida-5-(alquil/aril)-1,3,4-tiadiazóis: compostos com atividade antibacteriana
 LALEZARI, 1966

Dentre os 1,3,4-tiadiazóis sintetizados por Dogan (DOGAN, 2002), podem ser considerados promissores como agentes antibacterianos: 2-(*p*-cloro-fenil-amino)-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazol (23a), que mostrou atividade contra *S. aureus*, e 2-(*N*-acetil-*N*-*m*-trifluor-metil-fenil-amino)-5-(3-acetilóxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazol (49), que apresentou atividade equivalente à da penicilina contra *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, os compostos 2-etil-amino-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazol (23b) e 2-(*m*-fluor-fenil-amino)-5-(3-hidróxi-2-naftil)-1,3,4-tiadiazol (23c) podem se tornar importantes na pesquisa de novos agentes anticonvulsantes, já

que os dois demonstraram máxima proteção contra convulsões induzidas (FIG 1.26).

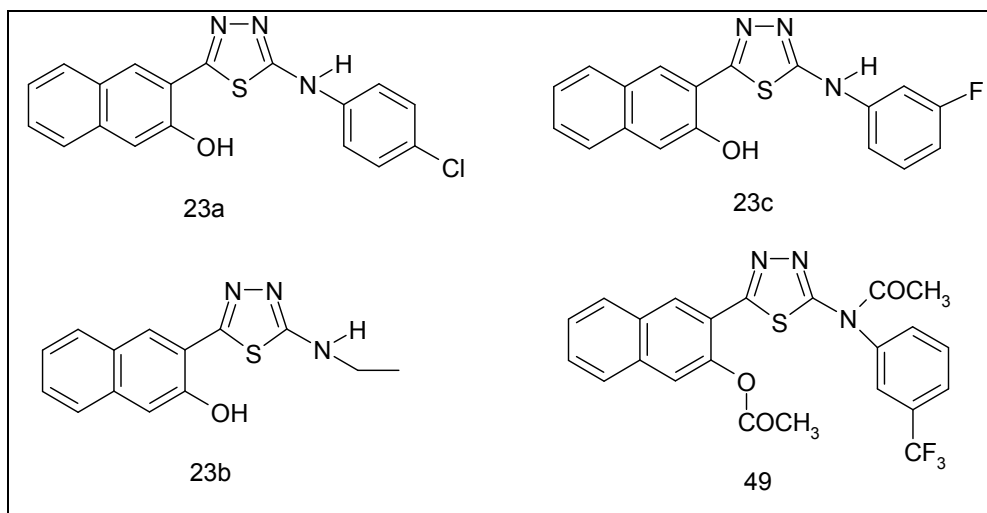


FIG 1.26 Derivados de 2-(alquil/aryl)-amino-1,3,4-tiadiazóis 5-substituídos: compostos com atividades anticonvulsante e antimicrobiana

DOGAN, 2002

Em pesquisa realizada (ZOU, 2002) com derivados de 1,3,4-tiadiazóis (50a) e 1,3,4-oxadiazóis (50b), com piridazinona como substituinte, foi relatado que os compostos, testados in vivo, mostraram atividade fungicida (FIG 1.27). Os resultados obtidos indicaram que a substituição do átomo de oxigênio pelo de enxofre no anel heterocíclico manteve o grau de atividade fungicida dos compostos.

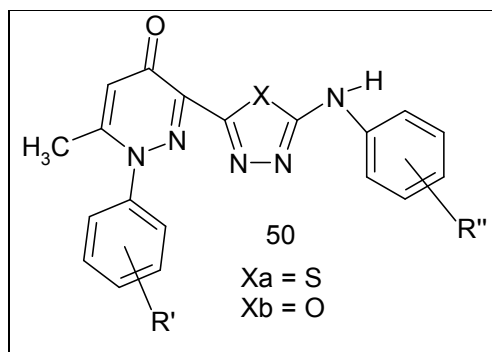


FIG 1.27 Compostos com atividade fungicida

Zou, 2002

Alguns derivados de ácido 2-[(2,6-dicloro-anilina)-fenil]-acético (27) sintetizados (AMIR, 2004) apresentaram atividade antiinflamatória e analgésica, em níveis superiores ao medicamento padrão diclofenaco, além de possuírem baixa toxicidade (índice de severidade) e baixa peroxidação lipídica na mucosa gástrica (FIG 1.28).

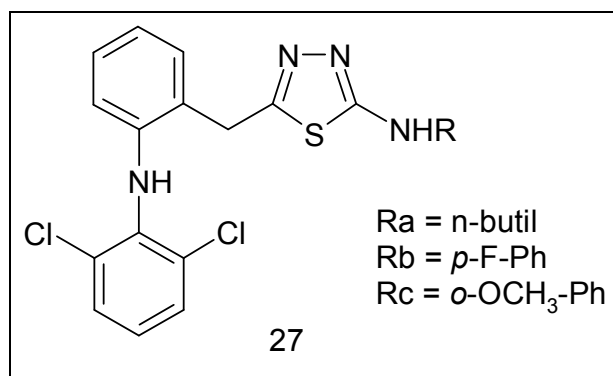


FIG 1.28 Derivados de ácido 2-[(2,6-dicloro-anilina)-fenil]-acético: compostos com atividade antiinflamatória e analgésica

AMIR, 2004

Em pesquisa realizada sobre atividade antituberculose de derivados de 2-aryl-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis (29) (ORUÇ, 2004), o composto que apresentou melhor resultado foi o 2-(fenil-amino)-5-(4-fluor-fenil)-1,3,4-tiadiazol (29a), exibindo 69% de inibição em testes in-vitro contra *Mycobacterium tuberculosis* (FIG 1.29).

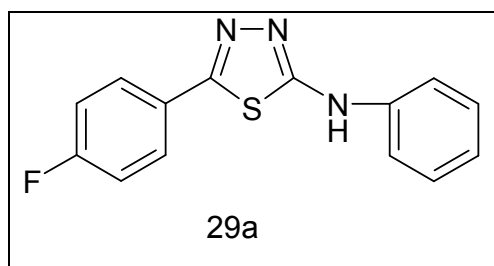


FIG 1.29 2-(fenil-amino)-5-(4-fluor-fenil)-1,3,4-tiadiazol: composto com atividade antituberculose

ORUÇ, 2004

Dentre os inúmeros compostos sintetizados por Foroumadi e colaboradores (FOROUMADI, 1999, FOROUMADI, 2001, FOROUMADI, 2002, FOROUMADI, 2003a, FOROUMADI, 2003b, FOROUMADI, 2005), destacam-se como antifúngicos: 2-(5-nitro-2-furil)-5-(fenil-sulfonil)-1,3,4-tiadiazol (51a) e 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-5-(fenil-sulfonil)-1,3,4-tiadiazol (51b), que apresentaram alta atividade contra *Candida albicans* e *Candida* spp., sendo mais eficientes que o medicamento de referência fluconazol, além de também combaterem *Candida kefyr* e *Cryptococcus neoformans*, em testes in-vitro (FIG 1.30).

Como agentes antituberculosos, os mais promissores, em testes in-vitro contra *Mycobacterium tuberculosis*, foram os compostos 2-(5-nitro-2-furil)-5-etil-tio-1,3,4-tiadiazol (51c) e 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-5-(metil-sulfonil)-1,3,4-tiadiazol (51d), que, entretanto, apresentaram altos índices de toxicidade e baixa seletividade (FIG1.30).

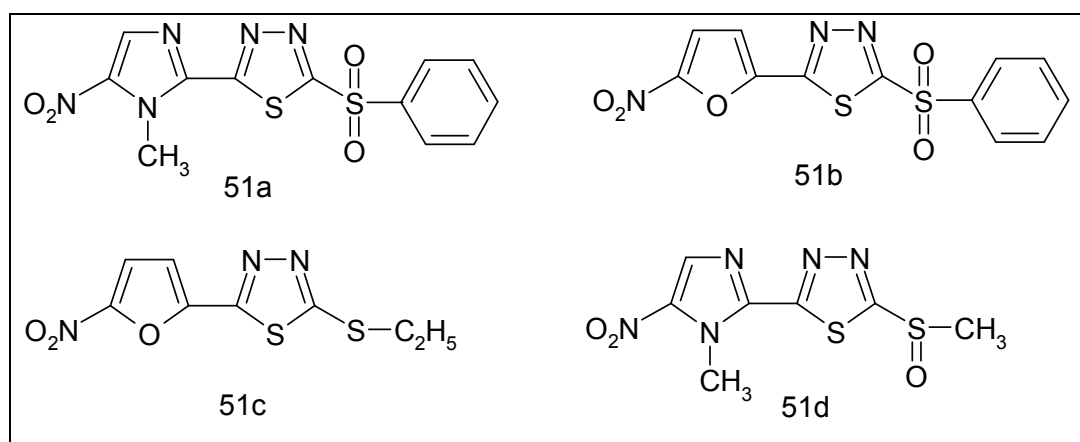


FIG 1.30 Derivados de 5-aryl-1,3,4-tiadiazóis 2-substituídos: compostos com atividade antifúngica e antituberculose.

(FOROUMADI, 1999, FOROUMADI, 2001, FOROUMADI, 2002, FOROUMADI, 2003a, FOROUMADI, 2003b, FOROUMADI, 2005)

1.4 OBJETIVOS

O presente trabalho visa a síntese de 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis, empregando tiossemicarbazida e ácidos carboxílicos como materiais de partida, e sua posterior conversão para 2-(p-toluidil-sulfonamida)-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis, utilizando cloreto de p-tolueno-sulfonila.

Os tiadiazóis obtidos serão avaliados quanto a sua atividade biológica, frente a bactérias gram-positivas e gram-negativas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PRODUTOS QUÍMICOS

Os principais reagentes e solventes utilizados nesta Dissertação se encontram relacionados na TAB 2.1.

TAB. 2.1 Reagentes e Solventes Utilizados

REAGENTES	PROCEDÊNCIA	GRAU DE PUREZA
Acetona	Vetec	P.A.
Ácido benzóico	Grupo Química	P.A.
Ácido clorídrico	Vetec	P.A.
Ácido 3-cloro-benzóico	Aldrich	P.A.
Ácido 4-cloro-benzóico	Fluka	P.A.
Ácido 4-nitro-benzóico	Vetec	P.A.
Ácido salicílico	B.Herzog	P.A.
Ácido sulfúrico	Synth	P.A.
Álcool etílico	Vetec	P.A.
Álcool metílico	Vetec	P.A.
Cloreto de p-tolueno-sulfonila	Merck	P.A.
Hidróxido de amônio	Merck	P.A.
Oxicloreto de fósforo	Merck	P.A.
Piridina	Merck	P.A.
Tiossemicarbazida	Vetec	P.A.

2.2 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Além dos equipamentos e vidrarias comuns de laboratório, foram utilizados, no desenvolvimento desta Dissertação, os seguintes equipamentos:

- Aparelho de análise elementar, CE Instruments, Mod. EA 1110 CHNS-0
- Aparelho para a determinação do ponto de fusão, Gehaka, PF 1000
- Aparelho para secagem com lâmpada de raios infravermelho, Labor Műszeripari Művek, tipo LP-307
- Balança analítica Gehaka, BG 400
- Espectrômetro Varian Unity-300 (300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C)
- Espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier, Perkin Elmer, modelo 1710
- Microondas doméstico, Panasonic, Modelo NN-542B

2.3 SÍNTESE TÉRMICA DOS TIADIAZÓIS EM PRESENÇA DE ÁCIDO SULFÚRICO

No intuito de se estudar a influência do tempo na reação entre tiossemicarbazida e ácido carboxílico, em presença de ácido sulfúrico, foi realizada uma série de reações, utilizando-se o mesmo procedimento geral, descrito por Chubb (CHUBB, 1959) e variando-se o tempo reacional.

As reações foram realizadas em um balão de 25 mL, equipado com agitador magnético, condensador de refluxo e um selo com óleo de silicone conectado à saída do condensador. No balão misturou-se 7,5 mmol do respectivo ácido carboxílico e 33,7 mmol (1,8 mL) de ácido sulfúrico. A seguir, foram adicionados

6,9 mmol (0,630 g) de tiossemicarbazida, em pequenas porções, aquecendo-se a mistura reacional a 105°C por um período de 4 a 12 horas.

Após ter sido alcançada temperatura ambiente, a mistura reacional foi transferida para um bécher contendo água destilada e gelo. A mistura resultante foi tratada com hidróxido de amônio até ser alcançado pH básico e, a seguir, foi filtrada. O sólido resultante foi recristalizado em água e, após filtração a vácuo e secagem sob lâmpada de infravermelho, obteve-se um sólido na forma de agulhas, com rendimento variando de 8 a 28 % (TAB 3.1).

2.4 SÍNTESE DOS TIADIAZÓIS POR IRRADIAÇÃO DE MICROONDAS

A fim de se avaliar uma metodologia eficiente para a síntese de tiadiazóis através de irradiação de microondas, efetuou-se uma série de reações, variando-se as condições reacionais empregadas, como, tempo reacional e potência irradiada sobre a mistura.

As reações foram realizadas em um balão de 25 mL, equipado com tubo, tendo a sua extremidade imersa em bécher, contendo bicarbonato de sódio, para absorver vapores ácidos. No balão, misturou-se 7,5 mmol do ácido carboxílico correspondente e 33,7 mmol (1,8 mL) de ácido sulfúrico e, então, adicionou-se 6,9 mmol (0,630 g) de tiossemicarbazida, em pequenas porções. A seguir, a mistura foi irradiada com microondas, variando-se tempo e potência, conforme reportado na TAB 3.2.

Após o término da reação, aguardou-se o meio reacional esfriar e, então, transferiu-se a mistura reacional para um bécher contendo água destilada e gelo. A mistura resultante foi tratada com hidróxido de amônio até pH básico e, a seguir, foi filtrada. O sólido obtido foi purificado através de recristalização em água, sendo posteriormente filtrado e seco sob lâmpada de infravermelho. Os rendimentos reacionais dos produtos variaram entre 5 e 10 % e encontram-se na TAB 3.2.

2.5 SÍNTESE TÉRMICA DOS TIADIAZÓIS EM PRESENÇA DE OXICLORETO DE FÓSFORO

Seguindo o procedimento descrito por Remers (REMERS, 1969), foi empregada a proporção molar de: 1 mol de tiossemicarbazida / 1 mol de ácido carboxílico / 2 mol de oxicloreto de fósforo. As reações foram realizadas em um balão de 25 mL, equipado com agitador magnético, condensador de refluxo e um selo com óleo de silicone conectado à saída do condensador.

A uma mistura de 3 mmol (0,273 g) de tiossemicarbazida e 3 mmol do respectivo ácido carboxílico, contida no balão e resfriada em banho de gelo, foi adicionado lentamente 6 mmol (0,6 mL) de oxicloreto de fósforo. Esta mistura foi gradualmente aquecida até 90°C, momento no qual foi rapidamente resfriada em banho de gelo. Então, procedeu-se a manutenção do aquecimento da mistura reacional em uma temperatura de 100°C por uma hora.

Após o meio reacional alcançar temperatura ambiente, a mistura reacional foi solubilizada em um determinado solvente a quente (TAB 2.2) e foi adicionada solução de hidróxido de amônio até se obter pH básico. O precipitado resultante foi filtrado, recristalizado em água, filtrado a vácuo e seco sob lâmpada de infravermelho. Os tiadiazóis puros foram obtidos na forma de sólidos (normalmente agulhas), com rendimentos que variaram de 5 a 50%, conforme as TAB 3.3 e TAB 3.4.

TAB. 2.2 Condições reacionais da síntese térmica dos tiadiazóis utilizando POCl₃

Produto	Ácido carboxílico	Solvente ^a	Ponto de fusão (°C)
52	Ácido benzóico	Água	227 ^b
53	Ácido p-nitro-benzóico	Água	258 ^c
54	Ácido p-cloro-benzóico	Água/acetona	232
55	Ácido m-cloro-benzóico	Água/etanol	235
56	Ácido salicílico	Água	230

^a Solvente utilizado para solubilização do produto durante o tratamento químico

^b Ponto de fusão da literatura: 225-227°C (MAFFII, 1958, POTTS, 1966)

2.6 REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO 2-(p-TOLUENO-SULFONAMIDA)-5-(p-CLORO-FENIL)-1,3,4-TIADIAZOL

A reação foi realizada em um balão de 25 mL, equipado com agitador magnético, condensador de refluxo e um selo com óleo de silicone conectado à saída do condensador. Lentamente, foi adicionada uma solução recém-preparada de 1,6 mmol (0,315 g) de cloreto de p-tolueno sulfonila (previamente recristalizado em hexano) em 7,5 mmol (0,65 mL) de piridina a uma solução, previamente preparada, composta de 1,5 mmol de 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54) em 7,5 mmol (0,65 mL) de piridina, contida no balão. A mistura reacional foi aquecida a 100°C por 20 horas.

Após o término da reação, aguardou-se o resfriamento da mistura reacional, verteu-se a mesma em um bécher e adicionou-se solução de ácido clorídrico 6 N até ser atingido pH ácido. O precipitado formado foi filtrado, lavado com solução de ácido clorídrico 6 N e água. A seguir, foi adicionado ao sólido resultante solução de hidróxido de amônio 6 N. O sólido obtido foi filtrado, lavado com água, recristalizado em metanol e seco sob luz de infravermelho, obtendo-se um sólido branco, em forma de agulhas, com rendimento de 13 %.

2.7 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

2.7.1 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de infravermelho dos compostos foram obtidos em Espectrofotômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) – Perkin Elmer, modelo 1710. Cerca de 10 mg de cada amostra dos produtos sintetizados, previamente secos sob luz infravermelha, foram diluídas com aproximadamente 300 mg de KBr, previamente macerado e seco em estufa a 120°C durante 24 horas. A amostra e o KBr foram misturados em gral de ágata e a mistura foi prensada em forma de pastilha sob pressão de 7 a 8 toneladas, durante, aproximadamente, 5 minutos. Os espectros foram registrados no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 8 cm^{-1} .

2.7.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO E CARBONO

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos foram obtidos em um espectrômetro Varian Unity-300, com frequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C . Cerca de 60 mg de cada amostra dos produtos sintetizados, previamente secos sob luz infravermelha, foram solubilizados em cerca de 0,7 mL de solvente deuterado. Os sinais de ressonância foram registrados em uma escala em ppm relativos ao padrão interno tetrametilsilano (TMS).

2.7.3 ANÁLISE ELEMENTAR

Cerca de 10 mg de amostra foi pesada em cápsula de estanho e inserida em um tubo de combustão através do qual flui uma corrente de hélio. Quando a amostra entra no tubo, a corrente de hélio é momentaneamente enriquecida por oxigênio puro e ocorre a combustão instantânea e completa (com a ajuda de catalisadores compostos por sais de vanádio, cobre e tungstênio).

A mistura dos gases obtida com a combustão passa por um tubo de redução a fim de remover o oxigênio em excesso e reduzir os óxidos de nitrogênio e enxofre. A mistura dos gases passa por uma coluna de cromatografia onde os seus componentes são separados e eluídos até um detector de condutividade térmica.

2.8 ANÁLISE DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

2.8.1 ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

Nas análises foram utilizadas bactérias Gram-negativas (*Aeromonas hydrophila* ATCC 7966, *Escherichia coli* ATCC 11775, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas syringae*, *Xanthomonas axonopodis*, *Xanthomonas vesicatoria*) e Gram-positivas (*Bacillus subtilis* ATCC 6633 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e ATCC 6538).

As bactérias foram repicadas em meio de cultura TSA e mantidas por 24 horas a 37°C. Foram preparadas suspensões bacterianas em solução salina estéril 0,85%, comparando-se a turbidez com a escala 0,5 de MacFarland (com exceção para *B. subtilis*, que utilizou-se a escala 1,0 de MacFarland). Com auxílio de um swab, as bactérias em suspensão foram semeadas em meio de cultura Ágar Mueller-Hinton (Merck), dispostos em placas de Petri, previamente esterilizadas.

Os tiadiazóis foram solubilizados em solução etanol/água (7:3) na proporção de 1 mg do composto para 2 mL de solução. As soluções foram agitadas por cerca de 5 minutos. 40 µL das soluções preparadas foram impregnados em discos de papel porosos estéreis (S&S Filter Paper 2668, diâmetro de 12,7 mm), os quais foram colocados, com auxílio de uma pinça estéril, sobre a superfície do meio de cultura, pressionando-se levemente e mantendo um espaçamento de modo que permanecessem suficientemente separados uns dos outros.

Como teste em branco (ensaio negativo) foram utilizados discos impregnados com o solvente puro (etanol). As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Transcorridas as 24 horas, os resultados dos antibiogramas foram obtidos através da observação dos halos de inibição formados.

2.8.2 ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Na análise da atividade antifúngica dos tiadiazóis foi utilizado o microorganismo *Aspergillus ochraceus*. Os tiadiazóis foram dissolvidos em Twen, na proporção de 1 mg para 2 mL de Twen 80 a 1%. Foram adicionados 40 µL da suspensão calibrada de esporos ($5,015 \times 10^8$ esporos em 10 mL de água) na solução de tiadiazóis dissolvidos em Twen.

Duas placas Elisa, 96 furos (diâmetro de 7 mm, altura de 10 mm, volume de 400 µL) permaneceram em hipoclorito de sódio, durante 30 minutos, e em etanol, durante 1 hora, dentro de uma capela de fluxo laminar sob influência de raios ultra-violeta.

O meio de cultura CYA foi irradiado por microondas durante 1 minuto. Na capela de fluxo laminar, com auxílio de uma pipeta automática (100 -1000 µL), 200 µL do meio de cultura foram adicionados em cada furo específico de uma placa Elisa. Após a solidificação, foram adicionados, com auxílio de uma pipeta

automática (10 - 100 μL), 20 μL da solução preparada de Twen, tiadiazol e suspensão, de acordo com a TAB 2.3.

TAB 2.3 Diagrama da análise antifúngica

Furos	Composto
A1, B1, C1	52
A2, B2, C2	53
A3, B3, C3	54
A4, B4, C4	55
Testemunha 1	Suspensão + Twen
Testemunha 2	Suspensão + água

A placa Elisa vazia foi colocada sobre a placa na qual se montou o teste. Estas foram envolvidas com filme plástico e armazenadas na câmara de germinação artificial com fotoperíodo de 12 horas à temperatura de 25°C. Após 2 dias, foi observado o crescimento de hifas nos furos da placa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Tendo em vista que o anel tiadiazolínico pode ser formado através de diversas metodologias (CHUBB, 1959, REMERS, 1969, KATRITZKY, 1984, MULLICAN,

1993, FOROUMADI, 2003a, SERVI, 2005), foram selecionadas três técnicas de síntese, as quais empregam tiossemicarbazida e ácido carboxílico como materiais de partida. Esta etapa teve como fundamento observar a eficiência destas metodologias na síntese de dois diferentes tiadiazóis já reportados (POTTS, 1966, FOROUMADI, 1999), e desta forma ter um critério de comparação para selecionar o procedimento mais adequado para a preparação dos demais substratos.

3.1 AVALIAÇÃO DE METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE TIADIAZÓIS

Nesta etapa foram selecionados dois ácidos carboxílicos que foram tratados com tiossemicarbazida em reações conduzidas em presença de ácido sulfúrico, empregando tanto aquecimento convencional, como irradiação por microondas, já que é conhecido que reações orgânicas usualmente são aceleradas nesta condição (CADDICK, 1995).

Os compostos 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52) e 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53), que terão suas caracterizações discutidas no capítulo 3.3, foram sintetizados através destas duas metodologias propostas, tendo como materiais de partida ácido benzóico e ácido p-nitro-benzóico, respectivamente.

Na síntese térmica empregando ácido sulfúrico, como agente de ciclização (CHUBB, 1959), os melhores rendimentos foram obtidos quando o tempo reacional foi de 12 horas, conforme reportado na TAB 3.1.

TAB. 3.1 Rendimentos reacionais da síntese térmica dos tiadiazóis
utilizando H₂SO₄

Ácido carboxílico	t (h)	Produto	Rend. (%)
Ácido benzóico	4	52	10
Ácido benzóico	8	52	19
Ácido benzóico	12	52	28
Ácido p-nitro-benzóico	12	53	8

Na síntese por irradiação de microondas, os melhores resultados foram obtidos quando se empregou uma potência de 480 W, durante 60 segundos, conforme apresentado na TAB 3.2. Os rendimentos foram baixos e a purificação e isolamento do produto envolveu um investimento maior de tempo e de solvente.

TAB. 3.2 Rendimentos reacionais da síntese dos tiadiazóis empregando microondas

Ácido carboxílico	P (W)	t (s)	Produto	Rend. (%)
Ácido benzóico	480	60	52	10
Ácido benzóico	160	220	52	5
Ácido benzóico	240	240	52	—*
Ácido p-nitro-benzóico	480	60	53	7

* Carbonização total da mistura reacional

Tendo em vista que os rendimentos para as duas metodologias avaliadas foram modestos, optou-se por investigar a síntese destes dois heterociclos através de uma terceira metodologia, utilizando-se os mesmos materiais de partida, porém empregando-se oxiclreto de fósforo em substituição ao ácido sulfúrico (REMERS, 1969). Os rendimentos obtidos com a utilização desta metodologia de síntese encontram-se na TAB 3.3.

TAB. 3.3 Rendimentos reacionais da síntese térmica dos tiadiazóis utilizando POCl_3

Ácido carboxílico	t (h)	Produto	Rend. (%)
Ácido benzóico	1	52	31
Ácido p-nitro-benzóico	1	53	37

T = 100°C

Pelos resultados obtidos empregando as diferentes metodologias, foi constatado que a síntese envolvendo o procedimento térmico empregando

oxicloreto de fósforo foi a mais eficiente. Assim, esta foi a metodologia adotada para o desenvolvimento dos demais compostos heterocíclicos de interesse, conforme será discutido a seguir.

3.2 SÍNTESE DOS 2-AMINO-5-ARIL-1,3,4-TIADIAZÓIS

Tendo sido determinado que a metodologia térmica empregando oxicloreto de fósforo (REMERS, 1969) foi a mais eficiente, foram conduzidas reações empregando diferentes ácidos carboxílicos (TAB 3.4), tendo como alvo a formação dos respectivos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis (FIG 3.1). Os tiadiazóis foram obtidos através de uma reação envolvendo o ataque nucleofílico da tiossemicarbazida aos ácidos carboxílicos correspondentes, utilizando-se oxicloreto de fósforo como agente de ciclização dos heterociclos, conforme ilustra a FIG 3.2.

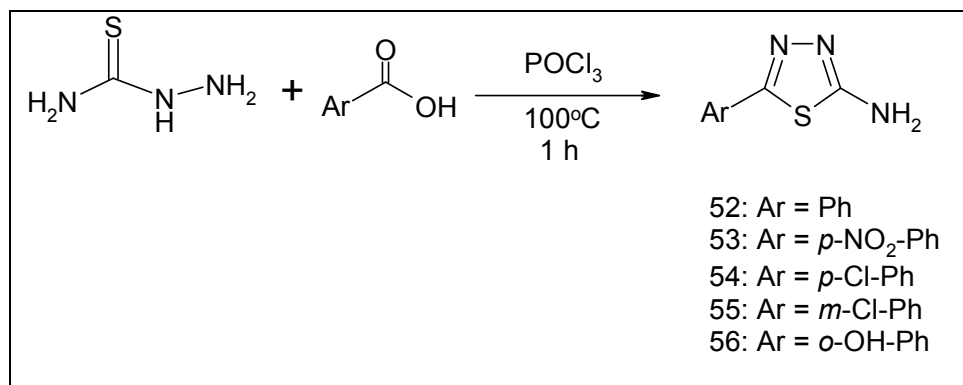


FIG 3.1 Esquema da síntese de 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis

TAB. 3.4 Rendimentos reacionais da síntese dos tiadiazóis em presença de POCl_3

Ácido carboxílico	Produto	Rend. (%)
Ácido p-cloro-benzóico	54	50
Ácido m-cloro-benzóico	55	42
Ácido salicílico	56	5

T = 100°C, t = 1 h

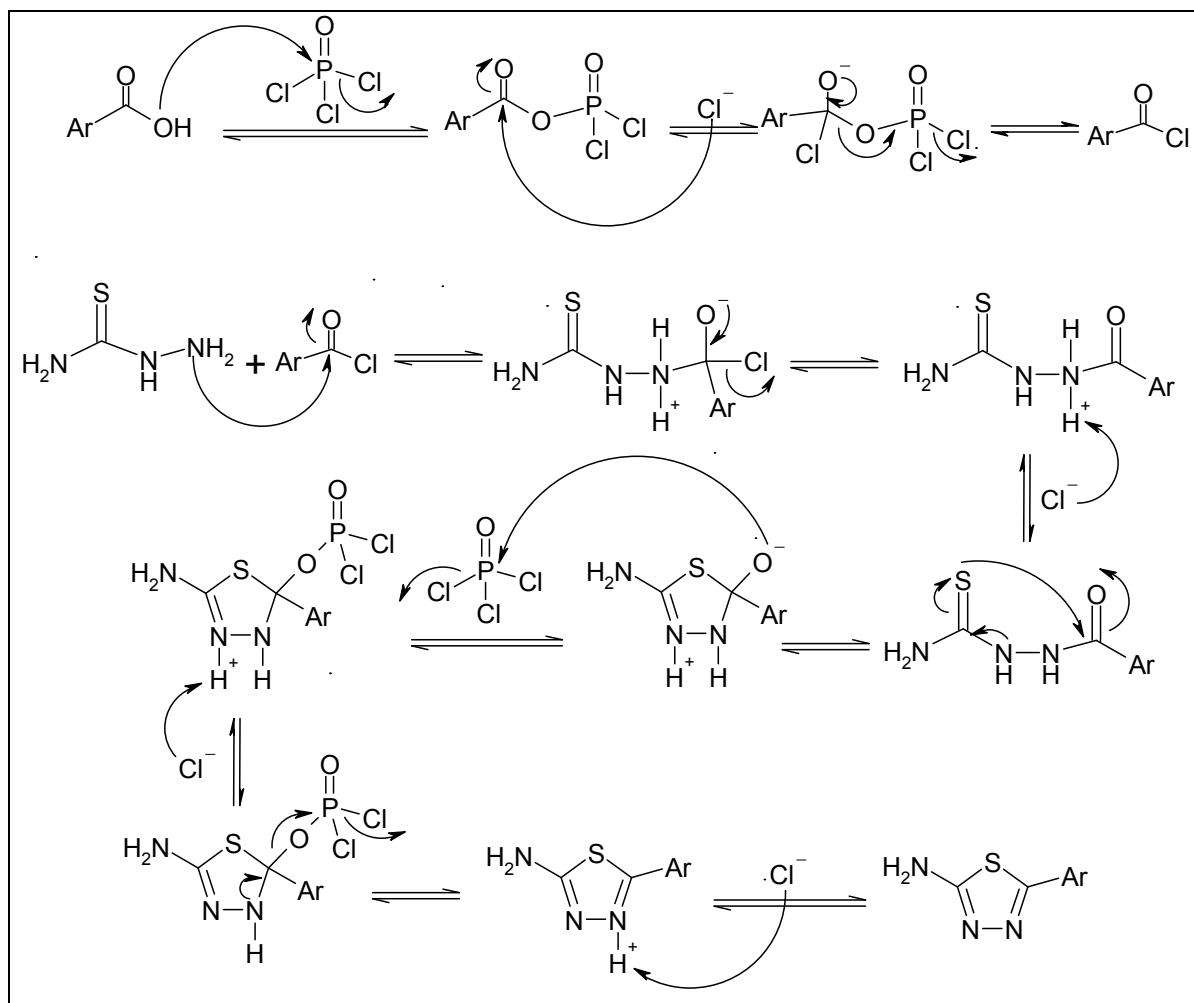


FIG 3.2 Mecanismo proposto para a síntese dos tiadiazóis

3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS 2-AMINO-5-ARIL-1,3,4-TIADIAZÓIS SINTETIZADOS

Através da caracterização por espectrometria de infravermelho, foi possível identificar as absorções referentes às vibrações das ligações características de cada composto, as quais são apresentadas na TAB 3.5.

TAB 3.5 Absorções de infravermelho dos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis (cm^{-1})

Tiadiazol	$\nu \text{ H}_2\text{O}$	$\nu \text{ NH}_2$	$\nu \text{ C-H}$	$\nu \text{ C=N}$	$\nu \text{ C=C}$	$\nu \text{ anel}$	$\nu \text{ substituinte}$
52	3426	3275	3089	1635	1513, 1467	761, 690	–
53	3425	3286	3105	1627, 1597	1506	855	1343
54	–	3273	3088	1634, 1598	1514, 1464	830	1091
55	–	3278	3129	1618, 1602	1515, 1465	798, 688	1053
56	–	3285	3106	1638, 1616	1524, 1483	711	3399

No espectro de infravermelho do 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52) (FIG 6.1), pôde-se observar as seguintes absorções: 3426 cm^{-1} , atribuída à presença de água (SILVERSTEIN, 1991), 3275 cm^{-1} , referente à presença de grupamento amino na estrutura (WANG, 2001a), 3089 cm^{-1} , atribuída à vibração de $=\text{C-H}$ do anel aromático, 1635 cm^{-1} , referente à deformação axial de C=N do heterociclo (ORUÇ, 2004), 1513 e 1467 cm^{-1} , provenientes da deformação axial de C=C do anel aromático, 761 e 690 cm^{-1} , ambas características de anel aromático mono-substituído (SILVERSTEIN, 1991).

Pelo espectro de infravermelho do 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53) (FIG 6.4), foi possível identificar as seguintes absorções: 3425 cm^{-1} , referente à presença de água, 3286 cm^{-1} , atribuída à deformação axial de N-H (WERBER, 1977), 3105 cm^{-1} , característica de C-H de anel aromático (SILVERSTEIN, 1991), 1627 e 1597 cm^{-1} , provenientes das deformações axiais de C=N da molécula (ROSTOM, 2003), 1506 cm^{-1} , referente à deformação axial C=C do anel aromático, 1343 cm^{-1} , proveniente do estiramento NO_2 (FOROUMADI, 2003a) e 855 cm^{-1} , típica de anel aromático p-substituído (GADAD, 2000).

A caracterização por espectrometria de infravermelho do 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54) (FIG 6.7), revelou as seguintes absorções: 3271 cm^{-1} , referente à vibração da ligação N-H (PALASKA, 2002), 3088 cm^{-1} , típica da vibração =CH (FIROOZI, 1995), 1634 e 1598 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento C=N, 1514 e 1464 cm^{-1} , provenientes da deformação axial C=C do anel aromático (SILVERSTEIN, 1991), 1091 cm^{-1} , referente à ligação entre o átomo de cloro e o anel aromático (ORUÇ, 2004) e 830 cm^{-1} , característica de anel aromático p-substituído.

No espectro de infravermelho do 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55) (FIG 6.10), identificou-se as seguintes absorções: 3278 cm^{-1} , proveniente do estiramento da ligação N-H (FOROUMADI, 2003a), 3129 cm^{-1} , atribuída à vibração C-H do anel aromático (FIROOZI, 1995), 1618 e 1602 cm^{-1} , ambas referentes à deformação axial de C=N, 1515 e 1465 cm^{-1} , advindas das ligações C=C do anel aromático (GADAD, 2000), 1053 cm^{-1} , atribuída à ligação entre cloro e anel aromático (SILVERSTEIN, 1991), 798 e 688 cm^{-1} , ambas típicas de anel aromático m-substituído (SILVERSTEIN, 1991).

O espectro de infravermelho do 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56) (FIG 6.13) revelou as seguintes absorções: 3309 cm^{-1} , característica da vibração de O-H (ROSTOM, 2003), 3285 cm^{-1} , referente à deformação axial de N-H, 3106 cm^{-1} , típica da vibração de =C-H do anel aromático (SILVERSTEIN, 1991), 1638 e 1616 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento das ligações C=N do heterociclo (MULLICAN, 1993), 1525 e 1483 cm^{-1} , provenientes da deformação axial de C=C

do anel aromático (WANG, 2001b), 711 cm^{-1} , típica de anel aromático o-substituído (DOGAN, 2002).

Para melhor caracterizar os compostos sintetizados, foram conduzidas análises envolvendo a técnica de RMN de ^1H dos produtos obtidos. Os dados referentes aos espectros de RMN de ^1H encontram-se na TAB 3.6.

TAB 3.6 Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H dos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis

Tiadiazol	δ (ppm); multiplicidade; integração; J (Hz)					
	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf
52	7,75; dd; 2H; $^3J_{\text{Ha-Hb}} = 7,8$; $^4J_{\text{Ha-Hc}} \sim 2,0$	7,44; m; 3H	7,44; m; 3H	7,44; m; 3H	7,75; dd; 2H; $^3J_{\text{He-Hd}} = 7,8$; $^4J_{\text{He-Hc}} \sim 2,0$	— ^a
53	8,07; d; 2H; $^3J_{\text{Ha-Hb}} = 9,0$	8,33; d; 2H; $^3J_{\text{Hb-Ha}} = 9,3$	—	8,33; d; 2H; $^3J_{\text{Hd-He}} = 9,3$	8,07; d; 2H; $^3J_{\text{He-Hd}} = 9,0$	7,05; s; 2H
54	7,75; d; 2H; $^3J_{\text{Ha-Hb}} = 8,4$	7,43; d; 2H; $^3J_{\text{Hb-Ha}} = 8,9$	—	7,43; d; 2H; $^3J_{\text{Hd-He}} = 8,9$	7,75; d; 2H; $^3J_{\text{He-Hd}} = 8,4$	6,79; s; 2H
55	7,83; s; 1H	—	7,46; m; 2H	7,46; m; 2H	7,71; m; 1H	6,78; s; 2H
56	11,28; s; 1H	6,90; m; 2H	7,25; m; 1H	6,90; m; 2H	7,37; dd; 1H; $^3J_{\text{He-Hd}} = 9,0$; $^4J_{\text{He-Hc}} = 1,4$	— ^b

^a Devido ao solvente utilizado para a análise, não foi possível observar o sinal.

^b Não foi possível observar o sinal.

Os dados obtidos no espectro de RMN de ^1H do composto 52 (FIG 6.2) mostram um duplo duplete em 7,75 ppm, referente ao hidrogênios Ha e He, que são os mais desblindados da estrutura, já que estes são influenciados pelo anel heterocíclico (SILVERSTEIN, 1991). A constante de acoplamento associada a

este duplo duplete teve um valor de ($^3J_{\text{Ha-Hb/He-Hd}} = 7,8 \text{ Hz}$) indicativo de um provável acoplamento entre hidrogênios orto na molécula (KRITSANIDA, 2002). Paralelamente, os hidrogênios Ha/He apresentam uma constante ($^4J_{\text{Ha-Hc/He-Hc}} \sim 2,0 \text{ Hz}$), referente ao acoplamento destes com o hidrogênio na posição meta (Hc).

No espectro do composto 52 também pôde-se visualizar um multiplete em 7,44 ppm, associado aos hidrogênios Hb, Hc e Hd. (WERBER, 1977). Não é possível observar o sinal característico da amina (Hf), devido ao solvente utilizado para realizar esta análise (DMSO).

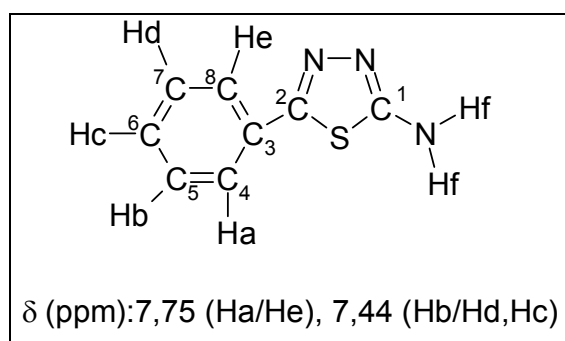


FIG 3.3 Estrutura do 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52) e seus deslocamentos químicos de ^1H

Com o objetivo de elucidação estrutural, foi feita uma análise de RMN de ^1H para o composto 53 (FIG 6.5). O seu espectro apresentou três sinais sendo dois dupletos e um simpleto largo com δ 8,33, 8,07 e 7,05, respectivamente. O padrão de multiplicidade observado é condizente com uma estrutura aromática p-substituída (SILVERSTEIN, 1991, KRITSANIDA, 2002).

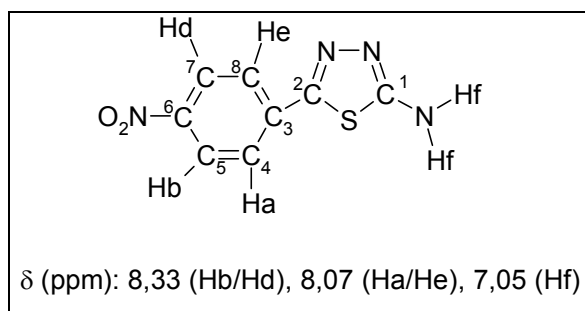


FIG 3.4 Estrutura do 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53) e seus deslocamentos ^1H

Considerando que o substituinte nitro é um forte retirador de elétrons, tanto por indução como por ressonância, foi proposto que o sinal mais desblindado (δ 8,33) possa estar associado aos hidrogênios Hb e Hd, de acordo com a FIG 3.4. Conseqüentemente, o duplete em δ 8,07 foi associado aos hidrogênios Ha e He. Finalmente, o simpleto largo em δ 7,05 é referente aos hidrogênios da amina (Hf) (MULLICAN, 1993).

O valor para a constante de acoplamento associada ao duplete em δ 8,33 foi de ${}^3J_{\text{Hb-Ha/Hd-He}} = 9,3$ Hz, que é indicativa de acoplamento entre hidrogênios orto. De forma análoga, o duplete em δ 8,07 apresentou o valor de ${}^3J_{\text{Ha-Hb/He-Hd}} = 9,0$ Hz (FOROUMADI, 2002).

O espectro de RMN de ${}^1\text{H}$ do tiadiazol 54 (FIG. 6.8) indica que na estrutura do composto há um anel aromático p-substituído, devido à multiplicidade observada (dois dupletos). Como o átomo de cloro praticamente não influencia os deslocamentos de hidrogênio de anéis aromáticos (SILVERSTEIN, 1991), os hidrogênios mais desblindados da estrutura são Ha e He (adjacentes ao anel heterocíclico), se localizando 7,75 ppm, como um duplete, que apresenta uma constante de acoplamento (${}^3J_{\text{Ha-Hb/He-Hd}}$) igual a 8,4 Hz, que indica acoplamento com os hidrogênios em posição orto a eles (KILBURN, 2003).

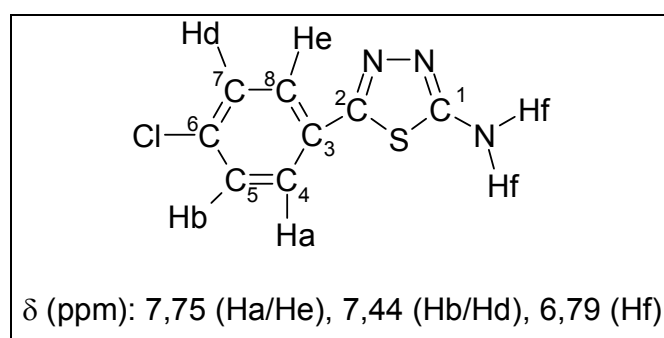


FIG 3.5 Estrutura do 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54) e seus deslocamentos químicos de ${}^1\text{H}$

O espectro ainda apresentou um duplete em 7,43 ppm, referente aos hidrogênios do anel aromático adjacentes ao cloro (Hb e Hd) (FOROUMADI, 2002), que apresentou uma constante de acoplamento ($^3J_{Hb-Ha/Hd-He}$) igual a 8,9 Hz, atribuída ao acoplamento entre os hidrogênios orto Hb e Ha e Hd e He.

A presença do grupamento NH_2 na estrutura é evidenciada pelo simpleto largo em 6,79 ppm, com integração de 2 hidrogênios (AMIR, 2004). A estrutura do composto 54 encontra-se na FIG 3.5.

No espectro de RMN de 1H do heterociclo 55 (FIG 6.11), pode-se observar a presença dos sinais: 7,83 ppm (simpleto), referente ao hidrogênio mais desblindado da estrutura (Ha), por ser adjacente aos dois grupos substituintes retiradores de elétrons (o átomo de cloro e o anel heterocíclico) (SILVERSTEIN, 1991); um multiplete em 7,71 ppm, atribuído a He, adjacente ao heterociclo; um multiplete em 7,46 ppm, referente a Hc e Hd, os hidrogênios mais blindados do anel aromático (PALASKA, 2002), e um simpleto largo em 6,78 ppm, característico do grupamento NH_2 (DOAGAN, 2002). A estrutura proposta para o composto 55 encontra-se na FIG 3.6.

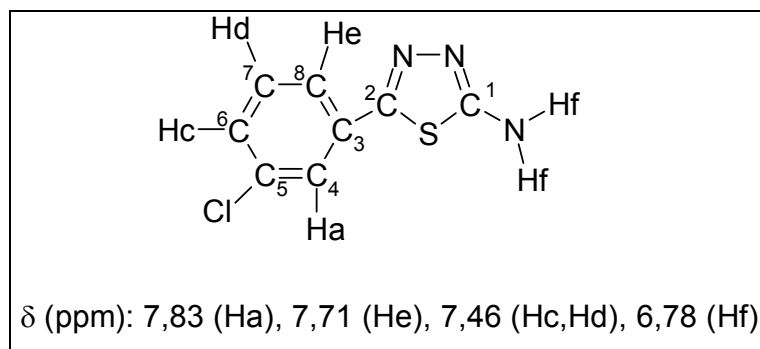


FIG 3.6 Estrutura do 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55) e seus deslocamentos químicos de 1H

Finalmente, no espectro de RMN de 1H do composto 56 (FIG 6.14), foi possível observar os seguintes sinais: um simpleto em 11,28 ppm, um duplo duplete em 7,37 ppm e multipletos em 7,25 e 6,90 ppm. A estrutura proposta para o heterociclo 56 encontra-se na FIG 3.7.

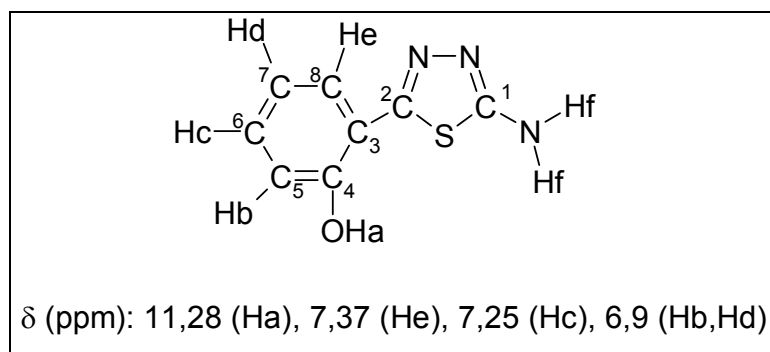


FIG 3.7 Estrutura do 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56) e seus deslocamentos químicos de ^1H

O sinal observado com maior valor de deslocamento químico foi o simpleto em 11,28 ppm, atribuído a Ha, diretamente ligado ao oxigênio da hidroxila (ROSTOM, 2003). O duplo duplete, em 7,37 ppm, foi atribuído ao hidrogênio adjacente ao anel heterocíclico (He), que está associado às constantes de acoplamento $^3J_{\text{He-Hd}} = 9,0$ Hz, indicativa de acoplamento com Hd em orto, e $^4J_{\text{He-Hc}} = 1,4$ Hz, que indica acoplamento com Hc em meta (SILVERSTEIN, 1991).

O multiplete em 7,25 ppm foi associado a Hc e o multiplete em 6,90 ppm foi atribuído a Hb e Hd, os hidrogênios mais blindados do anel aromático, devido à influência do grupamento hidroxila, um doador de elétrons (DOAGAN, 2002). Os hidrogênios do grupamento NH_2 (Hf) não puderam ser observados no espectro.

No intuito de melhor caracterizar os heterociclos sintetizados foram realizadas análises de RMN de ^{13}C dos compostos. Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^{13}C dos tiadiazóis estão listados na TAB 3.7.

TAB 3.7 Deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^{13}C dos 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis

Tiadiazol	δ (ppm)							
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
52	168,5	156,4	131,0	126,3	129,2	129,6	129,2	126,3
53	170,7	156,2	138,2	128,1	125,2	149,0	125,2	128,1
54	167,5	149,2	129,2	126,8	128,0	133,6	128,0	126,8
55	167,6	154,8	132,3	124,6	133,2	129,6	128,1	123,9
56	168,1	157,6	116,2	157,6	118,0	131,8	120,4	129,4

Através da análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos tiadiazóis sintetizados, pode-se observar que os carbonos do anel heterocíclico (C1 e C2) são os mais desblindados da estrutura, e dentre eles, o C1 é o que mais sofre o efeito da desblindagem, devido à sua ligação com o grupamento NH_2 (L'ABBÉ, 1977, KILBURN, 2003). Constata-se que os valores de deslocamento químico para os carbonos dos anéis tiadiazolínicos (C1 e C2) não sofrem grandes alterações, quando se altera o radical arila do tiadiazol, concluindo-se, assim, que este não exerce grande influência na densidade eletrônica dos carbonos em questão.

A análise de RMN de ^{13}C para o composto 52 (FIG 6.3) apresentou um sinal em 131,0 ppm, o qual foi atribuído ao carbono C3, visto que este deve ser o carbono mais desblindado do anel aromático, devido à sua ligação com o heterociclo. Os demais carbonos do sistema aromático tiveram seus assinalamentos determinados a partir da sua posição em relação ao grupo elétron-atrator, conforme foi apresentado na TAB 3.7.

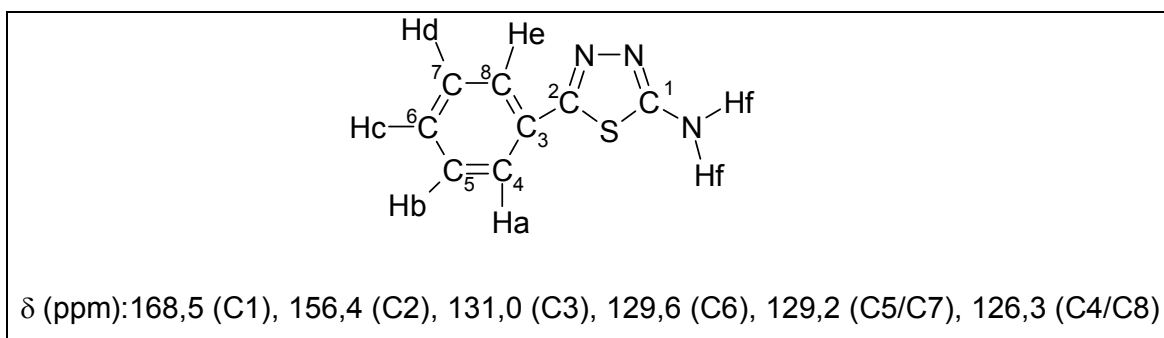


FIG 3.8 Estrutura do 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C

No espectro de RMN de ^{13}C do composto 53 (FIG 6.6) foi possível observar o sinal em 149,0 ppm, referente a C6, o mais desblindado do anel aromático, por estar diretamente ligado ao substituinte nitro, um retirador de elétrons (SILVERSTEIN, 1991) e o sinal em 138,2 ppm é atribuído ao carbono ligado ao anel heterocíclico. O sinal em 125,2 ppm foi atribuído aos carbonos C5 e C7, que sofrem efeito de blindagem devido à presença do grupo nitro (SILVERSTEIN, 1991).

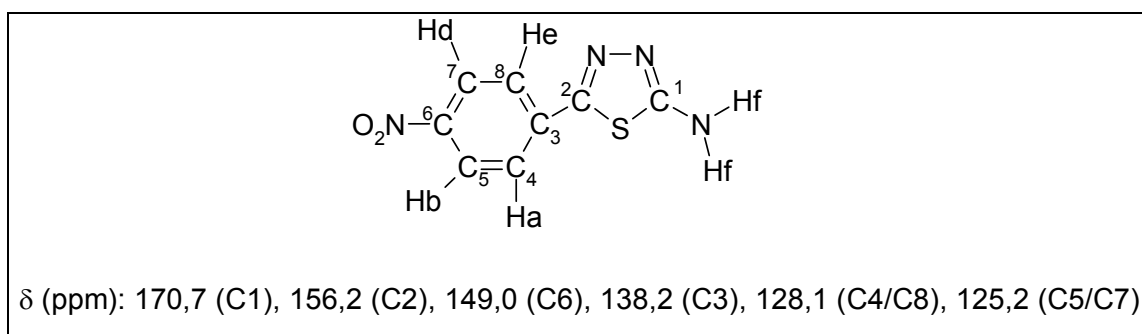


FIG 3.9 Estrutura do 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C

O espectro de RMN de ^{13}C do heterociclo 54 (FIG 6.9) apresentou um sinal em 133,6 ppm, atribuído ao carbono C6, devido a sua ligação com o átomo de cloro, causando a desblindagem no referido carbono. O sinal em 129,2 ppm foi associado ao carbono diretamente ligado ao heterociclo (C3). O sinal em 126,8

ppm foi atribuído aos carbonos C4 e C8, que seriam os mais blindados (SILVERSTEIN, 1991).

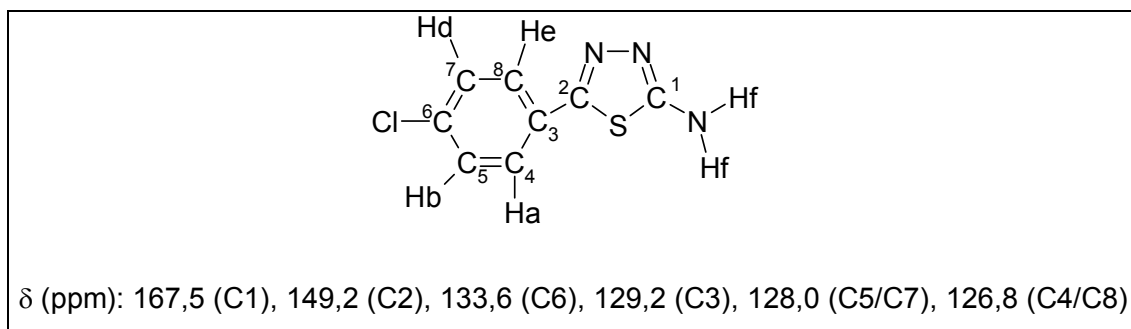


FIG 3.10 Estrutura do 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C

A análise de RMN de ^{13}C do tiadiazol 55 (FIG 6.12) apresentou dois sinais referentes a carbonos quaternários: em 133,2 ppm, o qual foi atribuído ao C5, o mais desblindado do anel aromático, já que o substituinte cloro se encontra ligado diretamente a este carbono, retirando sua densidade eletrônica (SILVERSTEIN, 1991), e em 132,3 ppm, que foi associado a C3, carbono diretamente ligado ao anel aromático.

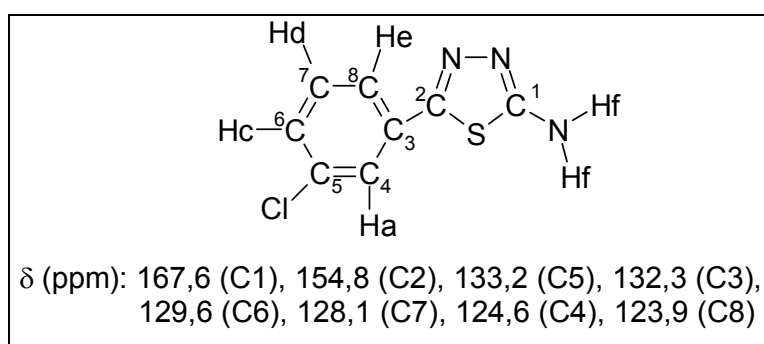


FIG 3.11 Estrutura do 2-amino-5-(m-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C

Ainda é possível observar no espectro os sinais em: 129,6, 128,1, 124,6 e 123,9 ppm, que foram atribuídos respectivamente a C6, C7, C4 e C8, tendo como base a análise do espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (Hetcor) (FIG

6.13) e a influência exercida pelo cloro e pelo heterociclo nos deslocamentos de carbono do anel aromático.

No espectro de RMN de ^{13}C do heterociclo 56 (FIG 6.16) foi possível observar o sinal em 157,6 ppm, referente ao C4, carbono mais desblindado do anel aromático, tendo em vista que se encontra diretamente ligado à hidroxila. O sinal com menor deslocamento químico, localizado em 116,2 ppm, condiz com um carbono quaternário, devido à sua baixa intensidade, e foi atribuído ao C3.

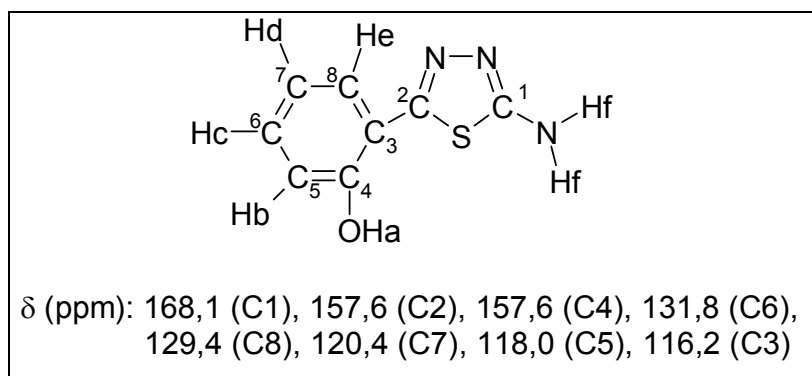


FIG 3.12 Estrutura do 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C

Os demais carbonos tiveram seus assinalamentos determinados com base na influência exercida pela hidroxila e pelo heterociclo sobre os deslocamentos de carbono do anel aromático.

Os compostos heterocíclicos sintetizados foram analisados por análise elementar (CHNS) na tentativa de se quantificar os elementos presentes nas estruturas dos compostos. Os valores experimentais obtidos com esta técnica encontram-se na TAB 3.8, juntamente com seus respectivos valores teóricos.

TAB 3.8 Resultados de análise elementar para os 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiadiazóis

Tiadiazol	Carbono		Hidrogênio		Nitrogênio		Enxofre		Total ^a	
	Teor. (%)	Exp. (%)	Teor. (%)	Exp. (%)	Teor. (%)	Exp. (%)	Teor. (%)	Exp. (%)	Teor. (%)	Exp. (%)
52	54,2	53,8	4,0	3,9	23,7	23,3	18,1	17,8	100	98,8
53 ^b	43,2	43,3	2,7	2,8	25,2	25,5	14,4	14,0	85,5	85,6
54 ^c	45,4	45,4	2,8	2,9	19,9	20,0	15,1	15,2	83,2	83,5
55 ^d	45,4	45,4	2,8	3,0	19,9	20,1	15,1	15,1	83,2	83,6
56 ^e	49,7	49,7	3,6	3,7	21,8	21,7	16,6	16,6	91,7	91,7

^a O total é referente ao somatório dos teores de C, H, N e S do composto

^b Valor calculado para Oxigênio: Teor. = 14,5, Exp. = 14,4

^c Valor calculado para Cloro: Teor. = 16,8, Exp. = 16,5

^d Valor calculado para Cloro: Teor. = 16,8, Exp. = 16,4

^e Valor calculado para Oxigênio: Teor. = 8,3, Exp. = 8,3

Os resultados da análise elementar se aproximaram bastante dos valores teóricos calculados para os tiadiazóis, se encontrando dentro do erro experimental, que é de $\pm 0,4\%$. Assim, pode-se concluir que os resultados obtidos confirmam as fórmulas estruturais propostas para os heterociclos preparados.

Devido ao interesse pelas propriedades biológicas do grupamento sulfonamida, principalmente a antibacteriana (LALEZARI, 1966, KATRITSKY, 1984), realizou-se a tentativa de sintetizar um derivado de 2-sulfonamida-1,3,4-tiadiazol 5-substituído.

3.4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO 2-(p-TOLUENO-SULFONAMIDA)-5-(p-CLORO-FENIL)-1,3,4-TIADIAZOL

Tendo como objetivo a obtenção de um derivado sulfonamida de um 1,3,4-tiadiazol 5-substituído, foi conduzida a reação do cloreto de p-tolueno-sulfonila com 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54). Esta reação foi realizada em presença de piridina, a 100°C, durante 20 horas (CHUBB, 1959), conforme ilustrado na FIG 3.13, sendo obtido um rendimento de 13 % do composto 57.

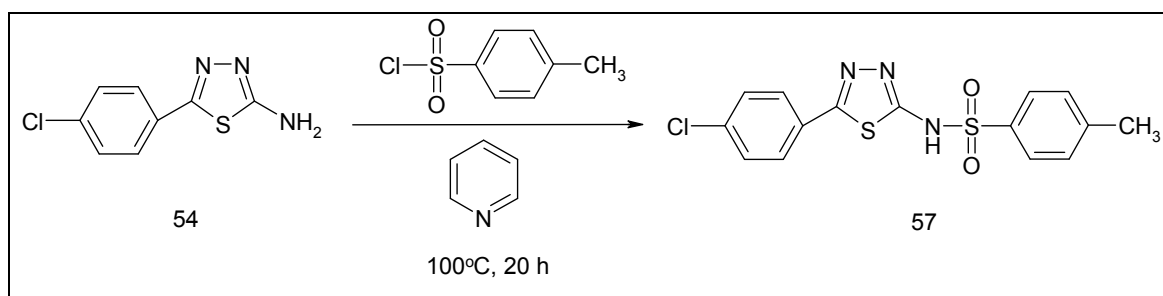


FIG 3.13 Esquema da síntese do derivado sulfonamida

O heterociclo 57 foi caracterizado por espectrometria de infravermelho (FIG 6.17), sendo observadas as seguintes absorções: 3436 cm⁻¹, devido à presença de água (SILVERSTEIN, 1991), 3136 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação N-H (ROSTOM, 2003), 3014 cm⁻¹, proveniente da vibração C-H sp² do anel aromático; 1596 cm⁻¹, atribuída à deformação axial C=N (ORUÇ, 2004), 1547 cm⁻¹, proveniente da vibração C=C do anel aromático, 1316 e 1154 cm⁻¹, atribuídas a SO₂ (SHAFIEE, 1998), 1087 cm⁻¹, característica de átomo de cloro ligado à aromático (GADAD, 2000), 828 e 817 cm⁻¹, atribuídas aos aromáticos p-substituídos (SILVERSTEIN, 1991) e 677 cm⁻¹, referente ao estiramento C-S (DOGAN, 2002).

No intuito de melhor caracterizar a estrutura do composto sintetizado, foi realizada a análise de RMN de ¹H de 57. Os dados obtidos no espectro de RMN de ¹H (FIG 6.18) são apresentados na TAB 3.9.

O espectro de RMN de ¹H do composto 57 apresentou 6 sinais, sendo 4 dupletos em 7,84, 7,72, 7,54 e 7,30 ppm e dois simpletos em 2,91 e 2,33 ppm, respectivamente.

TAB 3.9 Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do derivado sulfonamida

Hidrogênio	Ha/Hd	Hb/Hc	He	Hf/Hi	Hg/Hh	Hj
δ (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz)	7,72; d; 2H; 7,5	7,54; d; 2H; 7,4	2,91; s; 1H	7,84; d; 2H; 7,5	7,30; d; 2H; 8,1	2,33; s; 3H

O duplete em 7,84 ppm foi atribuído aos hidrogênios adjacentes ao grupamento sulfonamida (Hf e Hi), que são os hidrogênios mais desblindados da estrutura (FOROUMADI, 2002). Foi possível observar uma constante de acoplamento ($^3J_{\text{Hf-Hg/Hi-Hh}}$) igual a 7,5 Hz, que indica um acoplamento com os hidrogênios em posição orto.

O sinal em 7,72 ppm foi associado a Ha e Hd, adjacentes ao anel heterocíclico, apresentando uma constante de acoplamento ($^3J_{\text{Ha-Hb/Hd-Hc}} = 7,4$ Hz) que indica acoplamento com os hidrogênios orto (AMIR, 2004). O duplete em 7,54 ppm é referente aos hidrogênios adjacentes ao átomo de cloro (Hb e Hc), com uma constante de acoplamento ($^3J_{\text{Hb-Ha/Hc-Hd}}$) igual a 7,5 Hz (acoplamento entre os hidrogênios em posição orto) (KILBURN, 2003).

Aos hidrogênios Hg e Hh, adjacentes à metila, foi atribuído o sinal em 7,30 ppm (PALASKA, 2002), que apresenta um valor para a constante de acoplamento ($^3J_{\text{Hg-Hf/Hh-Hi}}$) igual a 8,1 Hz, indicando acoplamento entre os hidrogênios orto.

Foi possível observar ainda um simpleto largo em 2,91 ppm, referente ao hidrogênio do grupo N-H (He) (SILVERSTEIN, 1991), e um simpleto em 2,33 ppm, atribuído aos hidrogênios da metila (Hj), que são os mais blindados da estrutura (WERBER, 1977).

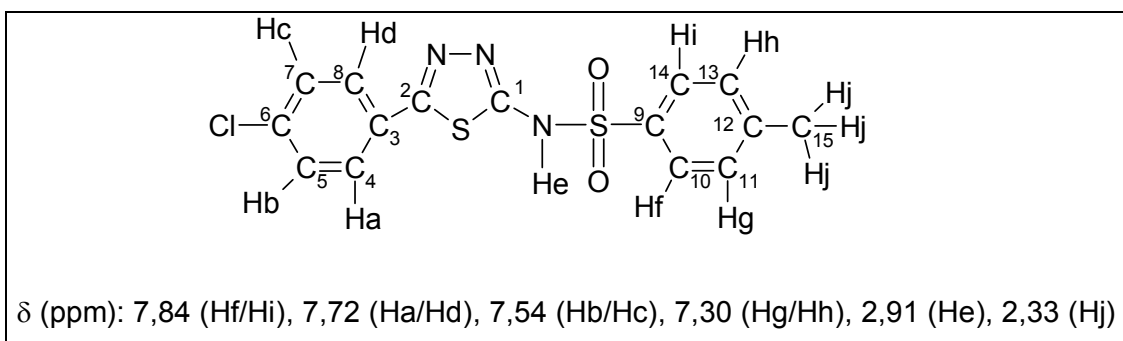


FIG 3.14 Estrutura proposta para o derivado 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol (57) e seus deslocamentos químicos de ^1H

Tendo por objetivo melhor caracterizar o composto 57, foi realizada a análise de RMN de ^{13}C . Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ^{13}C do composto (FIG 6.19) encontram-se na TAB 3.10.

TAB 3.10 Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do derivado sulfonamida

Carbono	δ (ppm)
C1	165,7
C2	153,4
C3	127,3
C4/C8	126,8
C5/C7	128,3*
C6	135,6
C9	138,6
C10/C14	125,0
C11/C13	128,3*
C12	141,9
C15	19,4

* Os deslocamentos podem estar trocados entre si

De acordo com o espectro de RMN de ^{13}C do heterociclo 57, os carbonos mais desblindados da estrutura são os pertencentes ao anel heterocíclico (C1 e

C2) (GADAD, 2000), e dentre estes, C1 é o que mais sofre o efeito da desblindagem, devido à sua ligação com o grupamento sulfonamida (KILBURN, 2003).

Dentre os sinais de deslocamento referentes aos carbonos aromáticos, foi possível observar 4 sinais característicos de carbonos quaternários: 141,9, 138,6, 135,6 e 127,3 ppm. O sinal em 141,9 ppm foi atribuído ao carbono ligado à metila (C12), devido ao efeito de desblindagem causado pela metila no carbono ao qual está diretamente ligada, associado ao efeito de desblindagem do grupamento sulfonamida (SILVERSTEIN, 1991).

O sinal em 138,6 ppm foi atribuído ao carbono C9, devido ao efeito de desblindagem causado pelo grupamento sulfonamida, um retirador de elétrons. O sinal em 135,6 ppm foi associado ao carbono diretamente ligado ao cloro (C6), enquanto o sinal em 127,3 ppm foi atribuído ao carbono C3, ligado ao anel heterocíclico (SILVERSTEIN, 1991).

Os demais carbonos aromáticos tiveram seus assinalamentos determinados de acordo com a influência causada pelos respectivos grupamentos substituintes. Foram observados dois sinais em 128,3 ppm, referentes aos carbonos C11/C13 (adjacentes a C-CH₃) e C5/C7 (adjacentes a C-Cl). O sinal em 126,8 ppm foi atribuído aos carbonos C4 e C8, enquanto o sinal em 125,0 ppm foi associado aos carbonos C10 e C14 (SILVERSTEIN, 1991).

O carbono mais blindado da estrutura é o da metila (C15), com deslocamento químico de 19,4 ppm (KILBURN, 2003). A estrutura proposta para o composto 57 encontra-se na FIG 3.15.

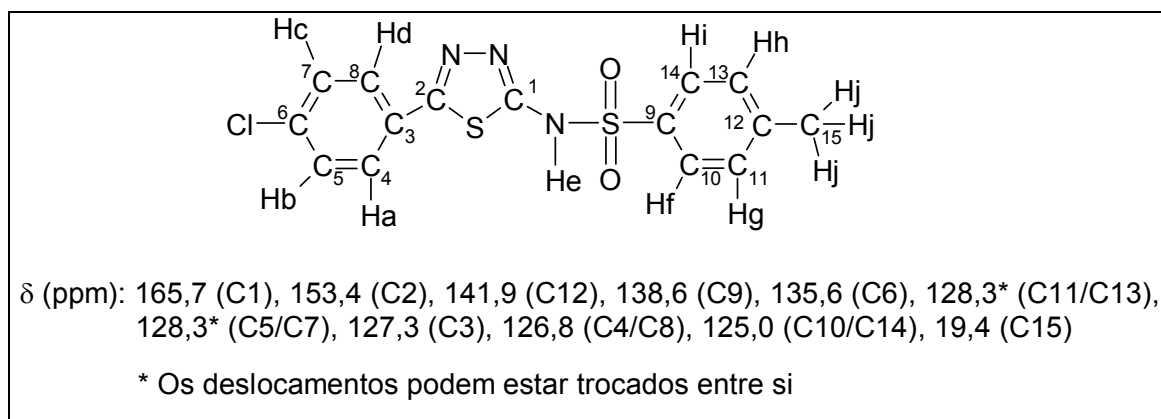


FIG 3.15 Estrutura proposta para o derivado 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57) e seus deslocamentos químicos de ^{13}C

A fim de quantificar os elementos presentes na estrutura do tiadiazol 57, foi realizada a análise elementar (CHNS) do mesmo. Os resultados experimentais obtidos com esta técnica analítica são apresentados na TAB 3.11, juntamente com os respectivos valores teóricos para cada elemento.

TAB 3.11 Resultados de análise elementar para o derivado sulfonamida

Elemento	Valor experimental (%)	Valor teórico (%)
Carbono	49,3	49,3
Hidrogênio	3,5	3,3
Nitrogênio	11,8	11,5
Enxofre	17,1	17,5
Total (CHNS)	81,7	81,6

Os valores experimentais obtidos na análise elementar do heterociclo encontram-se dentro do erro experimental, que é de $\pm 0,4\%$. Assim, este resultado corrobora a fórmula estrutural proposta para o composto 57.

Considerando os trabalhos reportados na literatura (MAFFII, 1958, LALEZARI, 1966, CHEN, 2000, DOGAN, 2002, FOROUMADI, 2005), é evidente uma associação de compostos contendo o heterociclo tiadiazol com uma diversificada

atividade biológica, inclusive antibacteriana. Assim sendo, foram conduzidos alguns ensaios preliminares dos compostos sintetizados tendo como foco sua atividade frente a diferentes microorganismos, como por exemplo: bactérias e fungos.

3.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS TIADIAZÓIS SINTETIZADOS

3.5.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

Foram selecionados cinco tiadiazóis, para que fossem realizados testes de atividade antibacteriana. Para estas análises, foi empregado o método de difusão em disco, o qual possibilita a identificação direta da atividade de um composto através do chamado halo de inibição (BAUER, 1966). O princípio deste método baseia-se na difusão, através do Ágar, de um antimicrobiano impregnado em um disco de papel-filtro, que leva à formação de um halo de inibição do crescimento bacteriano.

Para determinar a atividade antibacteriana dos tiadiazóis foram utilizadas culturas de bactérias gram-negativas (*Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas syringae*, *Xanthomonas axonopodis*, *Xanthomonas vesicatoria*) e gram-positivas (*Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*). Os resultados obtidos nos antibiogramas encontram-se nas TAB. 3.12 e 3.13 e são expressos por positivo (+), indicando a atividade do composto ou inibição do microorganismo inoculado, e negativo (-), quando o composto é inativo, ocorrendo o crescimento do microorganismo estudado.

Como ensaio em branco (negativo) foi utilizado etanol (solvente puro) e, conforme esperado, não houve alterações em seus resultados. Como medicamento de referência foi utilizada a Norfloxacin. Os valores apresentados

entre parênteses se referem ao diâmetro do halo de inibição formado e são expressos em mm.

TAB 3.12 Atividade biológica in vitro dos tiadiazóis frente a bactérias gram-negativas

Composto	A. hydrophila	E. coli	P. aeruginosa	P. syringae	X. axonopodis	X. vesicatoria
52	–	NT	–	–	+	–
53	–	NT	–	–	–	–
54	+ (10)	NT	–	–	+	+
55	–	NT	+ (6,5)	–	+	–
57	NT	–	NT	NT	NT	NT
Etanol	–	–	–	–	–	–
Norfloxacina	+ (37)	NT	+ (30)	NT	NT	NT

NT Composto não testado contra esta bactéria

A partir dos resultados obtidos para os testes conduzidos frente a bactérias gram-negativas, foi constatado que a bactéria *Pseudomonas syringae* foi resistente a todos os compostos testados, enquanto que *X. axonopodis* foi suscetível a um maior número de compostos.

Foi observado que as bactérias gram-negativas investigadas foram resistentes ao composto 53. Paralelamente, o heterociclo 57, investigado frente a *E. coli*, não apresentou atividade antibacteriana.

O tiadiazol 52 apresentou atividade apenas contra a bactéria *X. axonopodis*, enquanto que o heterociclo 55 se mostrou ativo contra as bactérias *P. aeruginosa*, apresentando halo de inibição de 6,5 mm de diâmetro, e *X. axonopodis*.

O composto 54 foi o mais ativo contra as bactérias gram-negativas avaliadas, promovendo a inibição no crescimento de *A. hydrophila*, com diâmetro do halo de inibição igual a 10 mm, *X. axonopodis* e *X. vesicatoria*.

TAB. 3.13 Atividade biológica in vitro dos tiadiazóis frente a bactérias gram-positivas

Composto	Bacillus subtilis	Staphylococcus aureus
52	–	–
53	–	–
54	+ (16)	+ (14)
55	+ (7)	–
57	NT	+ (20)
Etanol	–	–
Norfloxacina	+ (30)	+ (23)

NT Composto não testado contra esta bactéria

Considerando os testes conduzidos frente a bactérias gram-positivas, não foi observada qualquer atividade para os compostos 52 e 53, enquanto o heterociclo 54 foi ativo contra as bactérias investigadas, apresentando halo de inibição de 16 mm de diâmetro no teste com *B. subtilis* e de 14 mm no teste com *S. aureus*, respectivamente.

O tiadiazol 55 apresentou atividade contra a bactéria *B. subtilis*, tendo diâmetro do halo de inibição igual a 7 mm, enquanto que o composto 57 foi eficiente contra *S. aureus*, apresentando um halo inibitório com diâmetro de 20 mm, pouco menor que o halo de inibição formado no teste com Norfloxacina, medicamento utilizado como referência, que apresentou diâmetro de 23 mm.

Finalmente, através dos resultados obtidos nos antibiogramas, foi constatado que a presença do átomo de cloro, especialmente na posição para, do anel aromático ligado ao tiadiazol conferiu um maior espectro de ação aos compostos 54 e 55, tendo em vista que o composto 54 foi capaz de inibir o maior número de microorganismos dentre o conjunto pesquisado. Em contrapartida, a inserção do grupamento nitro no aromático ligado ao tiadiazol provocou perda da atividade

antimicrobiana do composto 53, já que este heterociclo foi inativo contra todas as bactérias estudadas.

3.5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

A fim de se avaliar a atividade antifúngica dos compostos sintetizados, foram realizados testes para determinar a influência de quatro tiadiazóis no desenvolvimento do fungo *Aspergillus ochraceus*. A partir da observação do crescimento de hifas nos furos, os compostos foram classificados como positivos (+), quando os compostos apresentam atividade antifúngica, impedindo o crescimento de hifas, ou negativos (-), compostos sem atividade, ocasionando o desenvolvimento do fungo (TAB 3.14).

Como ensaios em branco (negativo) foram utilizados mistura de suspensão e Twen (Testemunha 1) e mistura de suspensão e água (Testemunha 2) e, conforme esperado, houve crescimento de hifas, caracterizando a inatividade.

TAB 3.14 Atividade antifúngica dos tiadiazóis frente a *Aspergillus ochraceus*

Composto	<i>Aspergillus ochraceus</i>
52	-
53	-
54	+
55	+
Testemunha 1	-
Testemunha 2	-

Através dos resultados obtidos no teste de atividade antifúngica, pôde ser observado que, dentre os compostos analisados, apenas os tiadiazóis 54 e 55, que possuem substituinte cloro em sua estrutura, foram ativos contra o

desenvolvimento do fungo. Já os compostos 52 e 53 não demonstraram atividade, ocorrendo crescimento de hifas.

4 CONCLUSÕES

As reações empregando irradiação por microondas levaram a rendimentos semelhantes aos obtidos nas reações com aquecimento convencional, empregando ácido sulfúrico.

A metodologia de síntese empregada no preparo dos compostos desejados é prática, já que é rápida (tempo de reação de 1 hora) e pode ser associada a uma técnica de purificação simples (recristalização). Contudo, os rendimentos obtidos (2 a 50 %) não se mostraram satisfatórios.

Os resultados de atividade biológica mostraram que, dentre os tiadiazóis avaliados, os compostos p-cloro-fenil-1,3,4-tiadiazol (54) e m-cloro-fenil-1,3,4-tiadiazol (55) são os mais ativos, enquanto que o composto p-nitro-fenil-1,3,4-tiadiazol (53) não apresentou atividade frente a nenhum dos microorganismos avaliados.

6 APÊNDICE

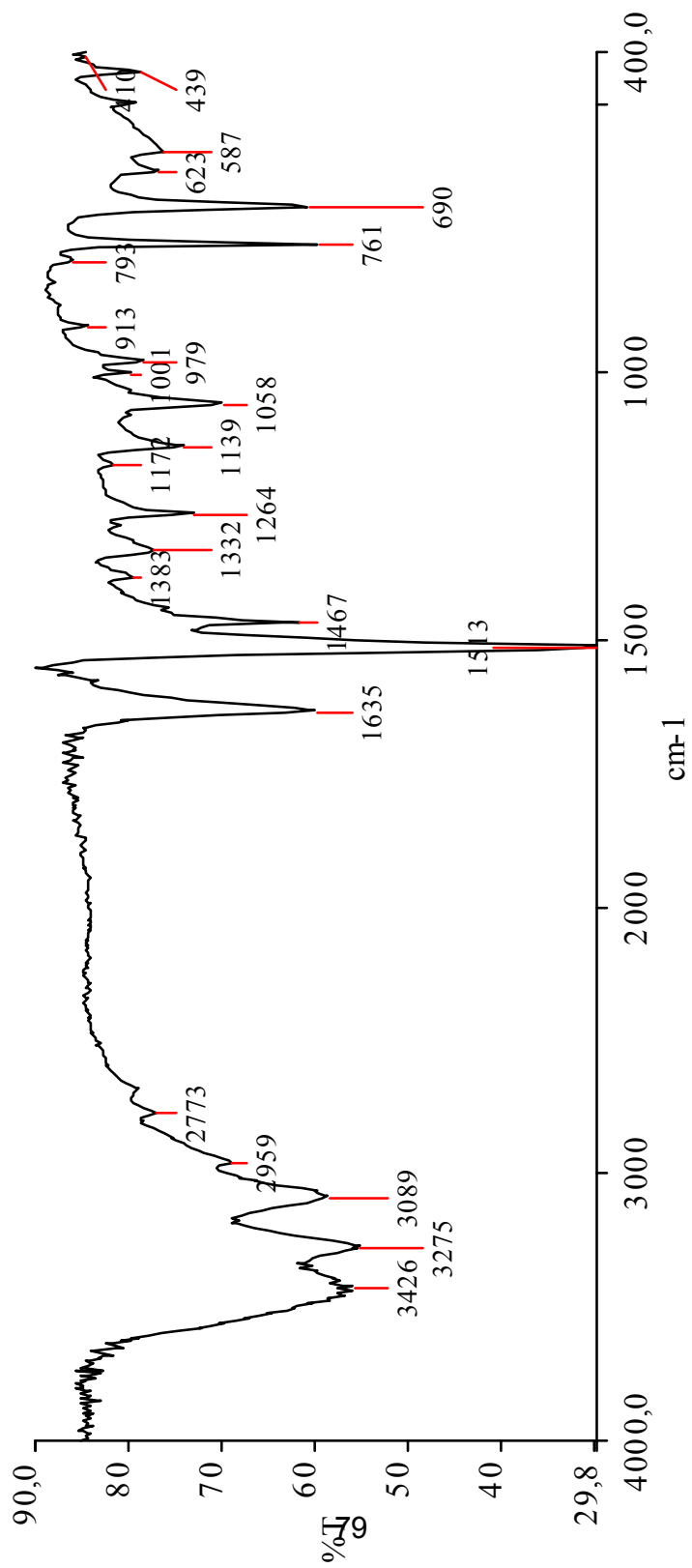


FIG 6.1 Espectro de Infravermelho do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52)

NC3-D
Nadja

Pulse Sequence: s2pu1

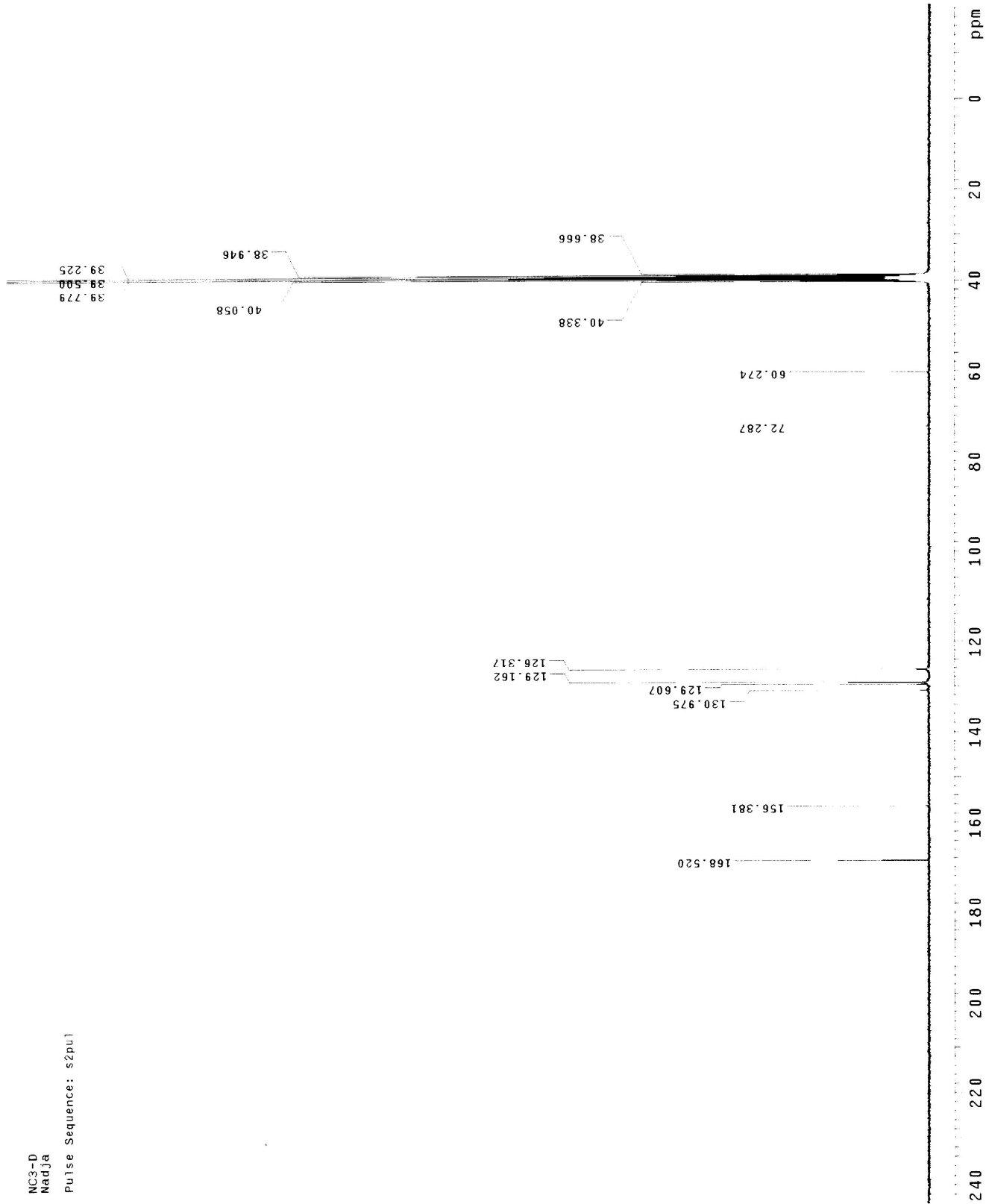


FIG 6.2 Espectro de RMN de ¹H do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52)

NC3-D
MddJa

Pulse Sequence: s2pu1

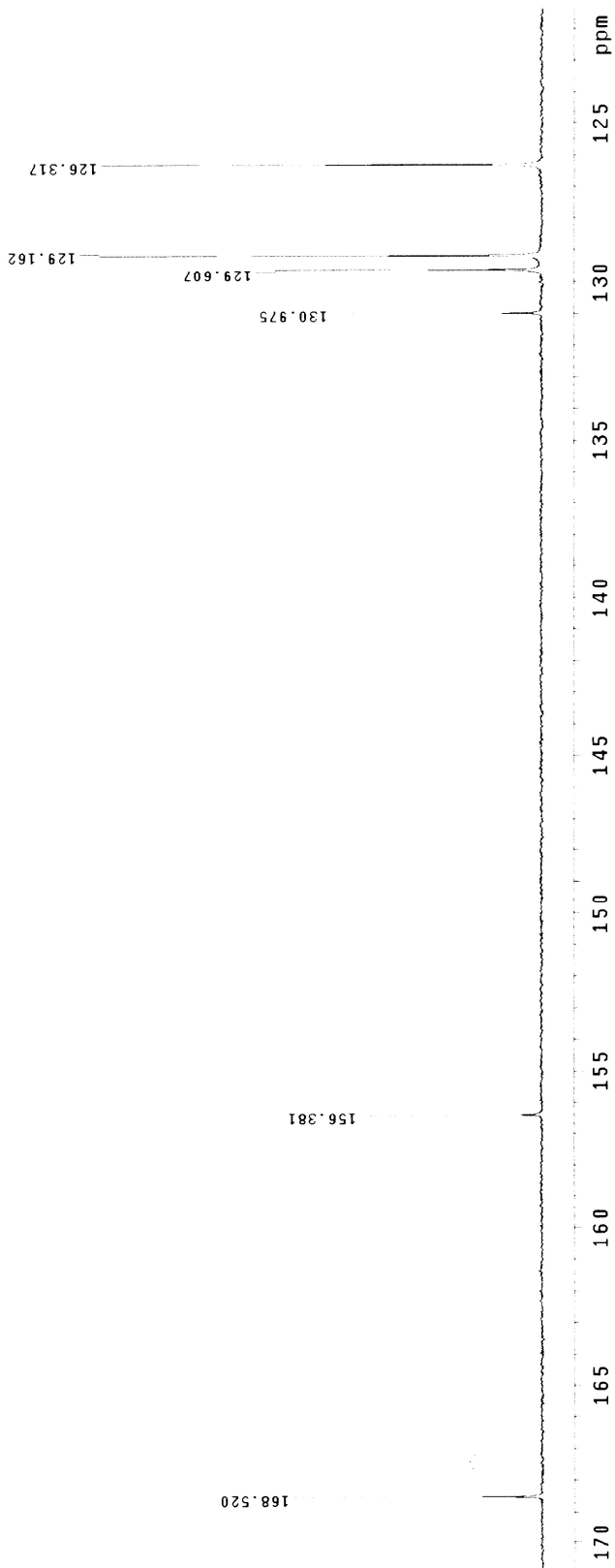


FIG 6.3 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol (52)

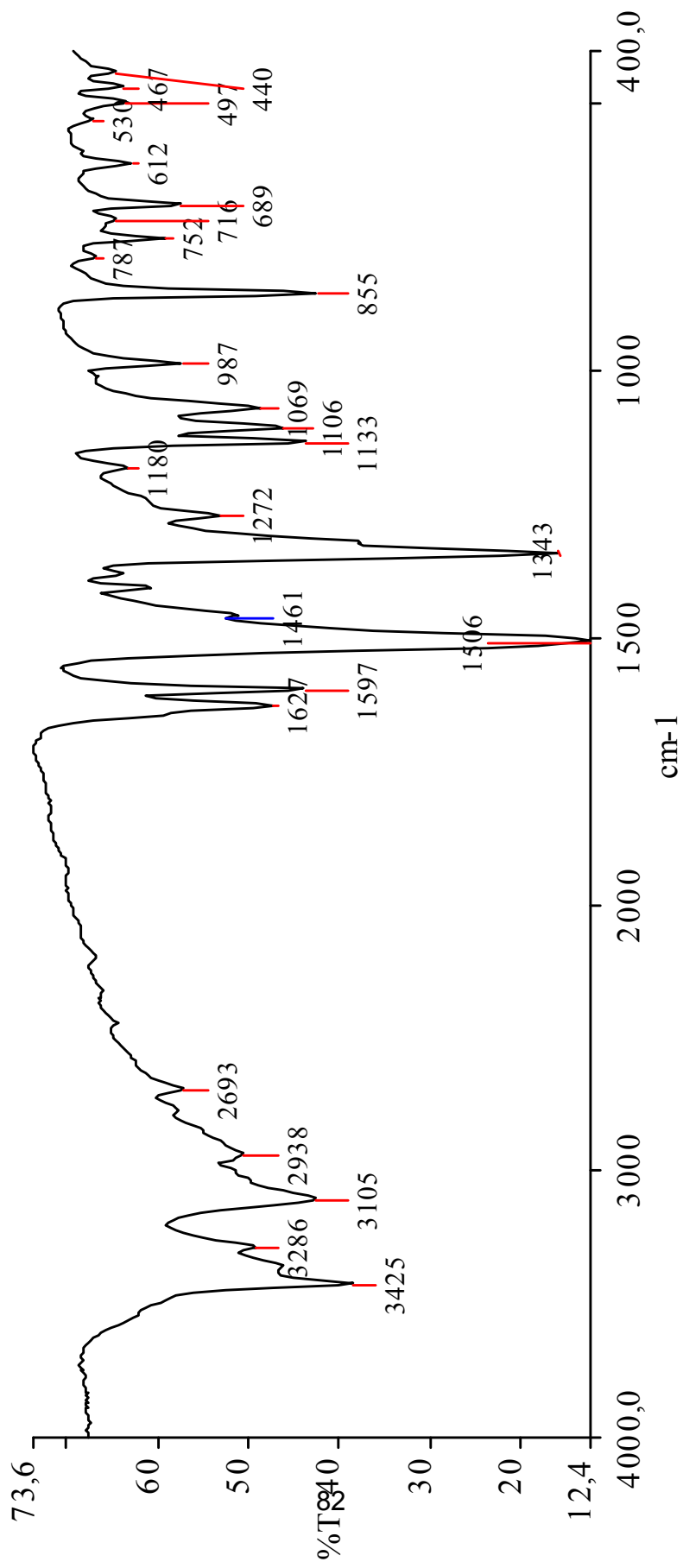


FIG 6.4 Espectro de Infravermelho do composto 2-amino-5-(*p*-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53)

STANDARD 1H OBSERVE

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: Acetone
Ambient Temperature
File: H1-NP5
UNITY-300 "IMEU300"

Pulse 43.4 degrees
Acq. time 3.744 sec
Width 5000.0 Hz
130 repetitions
OBSERVE H1, 299.9484096 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 8 min, 8 sec

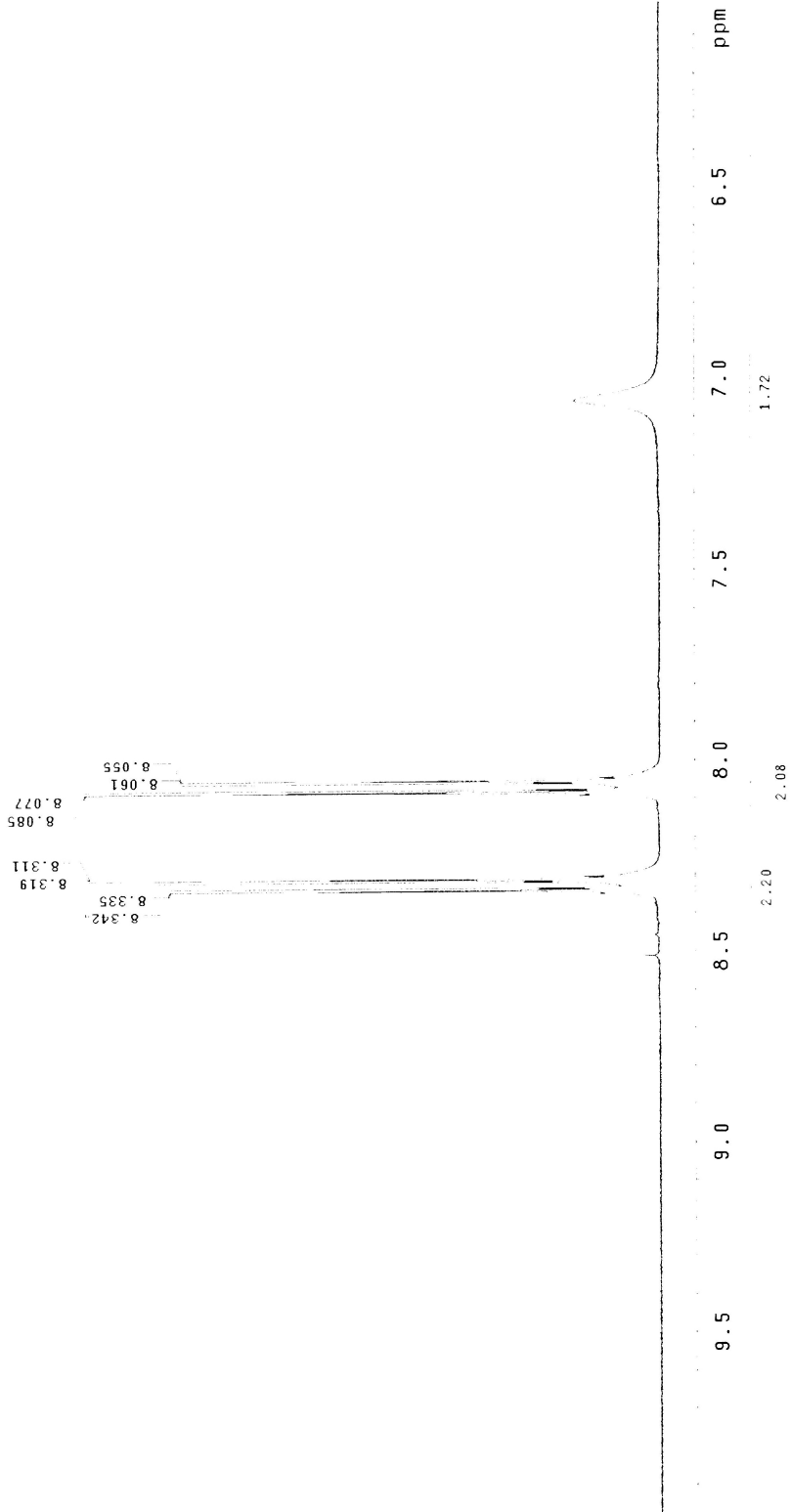


FIG 6.5 Espectro de RMN de ¹H do composto 2-amino-5-(*p*-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53)

NP5//Operadora: Alessandra

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: Acetone
Ambient temperature
UNITY-300 15 MSL300"

Pulse 43.6 degrees
Acq. time 1.815 sec
Width 2000.0 Hz
15722 repetitions
OBSERVE C13, 75.4220154 MHz
DECUPLE H1, 299.9494848 MHz
Power 44 dB,
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 7 hr, 59 min, 58 sec

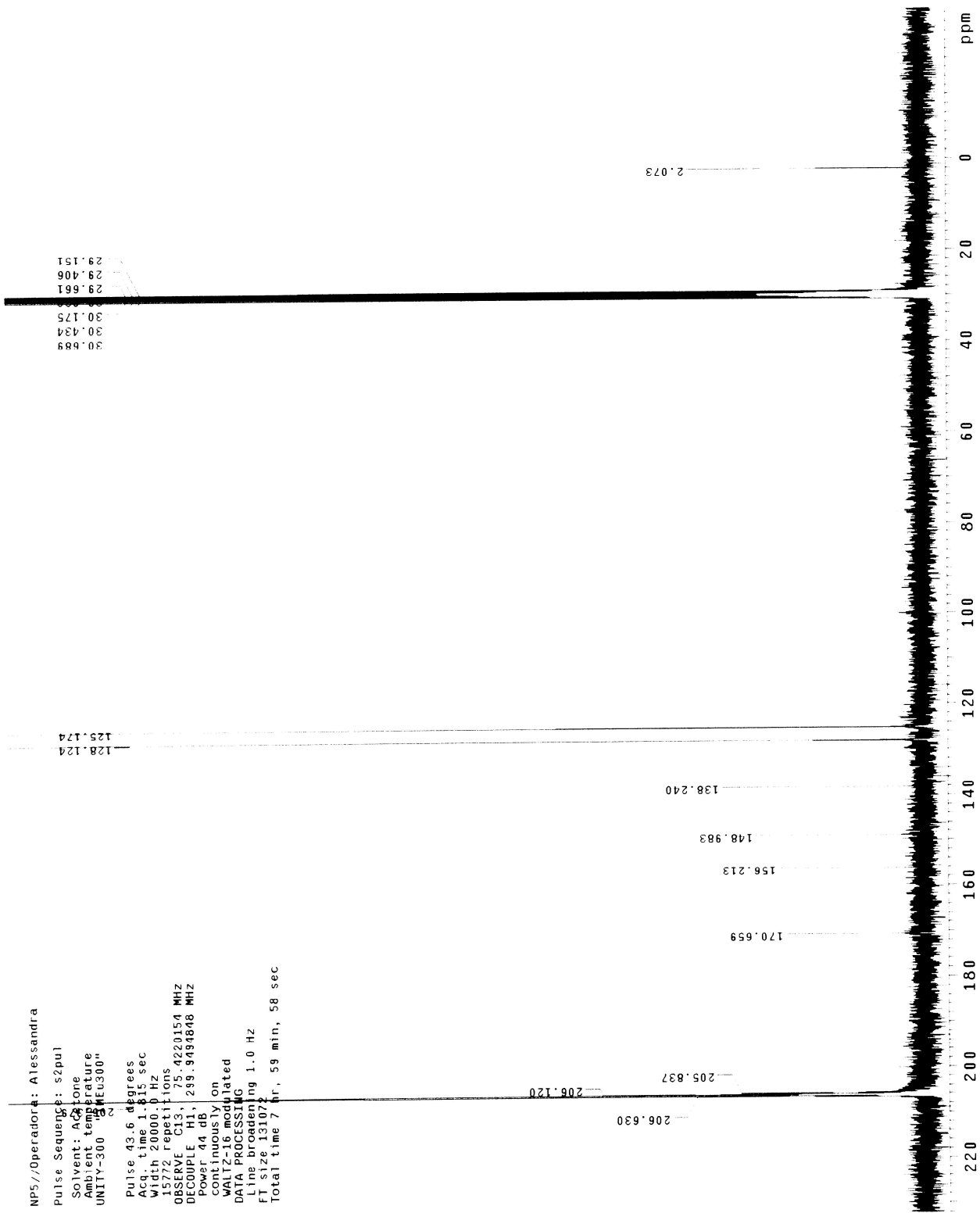


FIG 6.6 Espectro de RMN de ¹³C do composto 2-amino-5-(p-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (53)

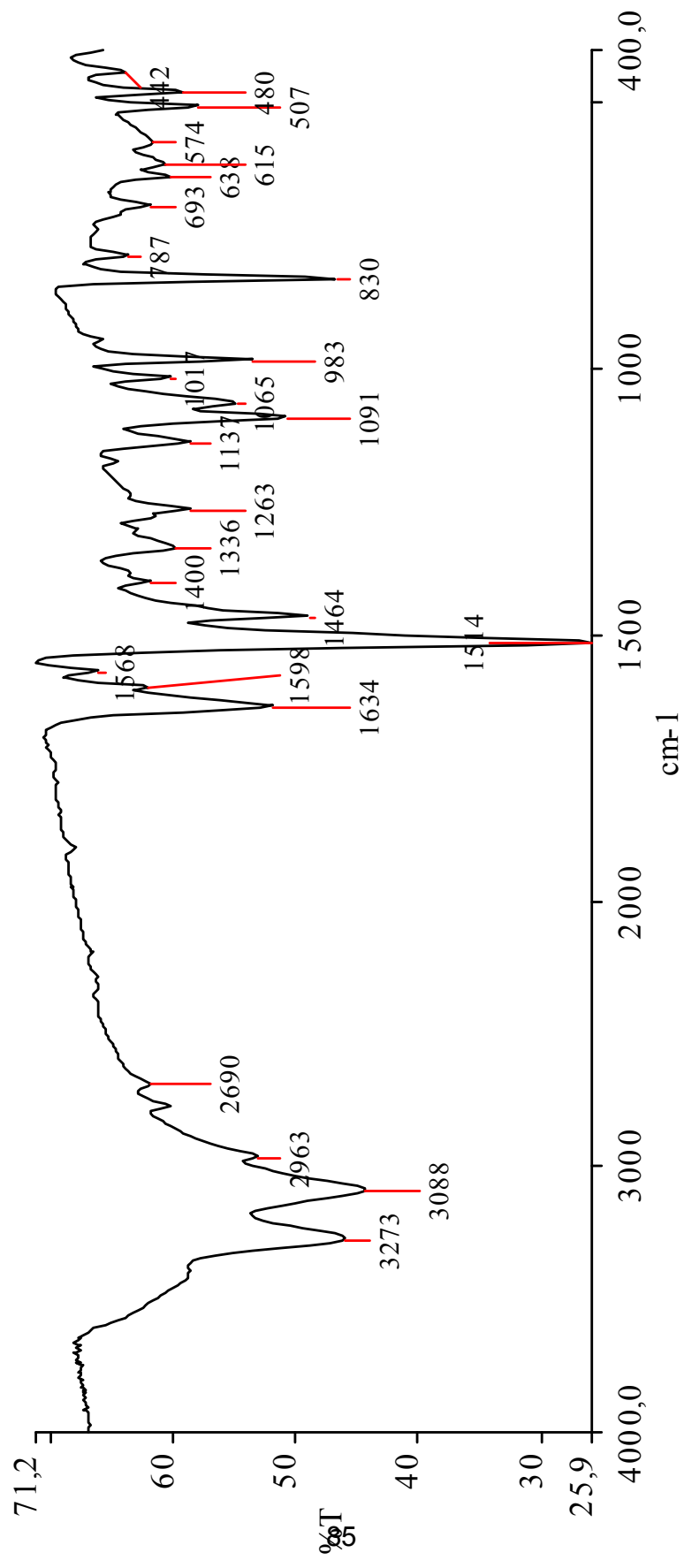


FIG 6.7 Espectro de Infravermelho do composto 2-amino-5-(*p*-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54)

```

../devices/pci01ef,
Pulsq Sequence: s2pul
exp2 $f1h

```

```

SAMPLE DEC. & VT
date Aug 15 2005 dfrq 289.949
solvent Acetone dn H1
file /export/home/~ dpwr 30
rotina/vmarsys/Fla~ dof 0
v1g/MP4-1H.f1d dm nnn
ACQUISITION dmm C
sfrq 299.950 dmf 200
tn 3.744 dseq 1205
at 21302 homo
sw 2845.0 wfile
ds 1600 pb proc
pw 7.0 fn nof usad
cpwr 106.2 werr
dof 384 wep
rt 384 wds
clock gain not used
ll n
ln n
dp v
hs nm
SP 1822.8
WD 669.1
VS 1023
SC 0
WC 240
hZmm 2.79
ls 267.44
rf1 259.4
rfp 0
th 25
ins 6.000
nm cdc ph

```

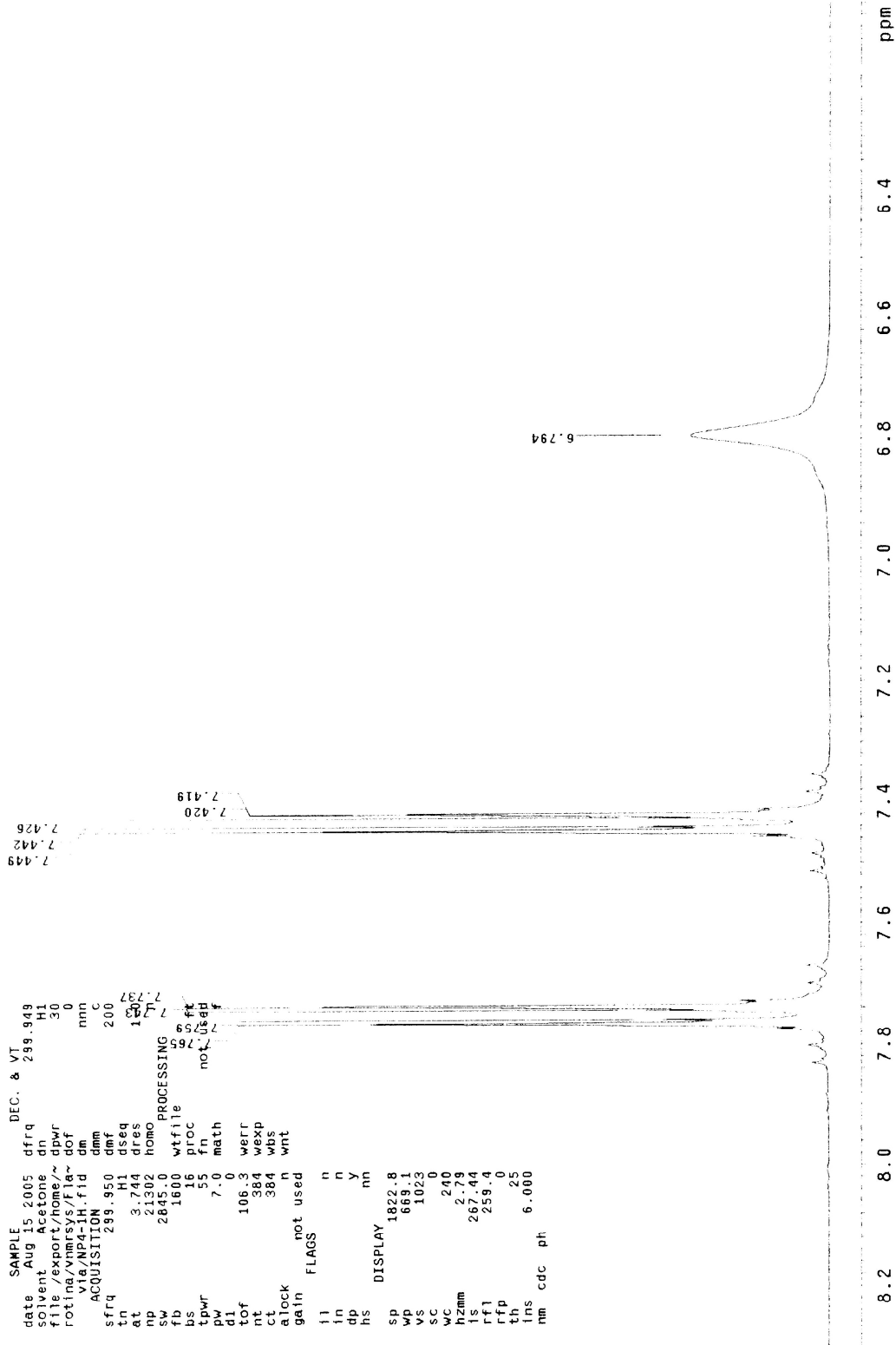


FIG 6.8 Espectro de RMN de ¹H do composto 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (54)

13C OBSERVE

13C OBSERVE

Pulse Sequence: s2pul

exp2 std13c

```
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 15 2005 dfrq 299.949
solvent Acetone dn H1
file /export/home/~ dpwr 44
rotina/vnmrsws/Fla~ dof 0
via/NP4-13C.fid dm YYY W
ACQUISITION dnm 9680 W
sfrq 75.431 dmf
tn C13 dseq
at 1.813 dres 1.0
np 20000 hom PROCESSING n
sw 11000 lb 1.00
ps 86 wfile
cpwr 81 proc not used
d1 8.7 fm f
tof 1000.0 math
ct 20000 warr
ct 20000 wexp
alock s wbs
gain not used wnt
FLAGS n
ll n
in n
dp y
hs nn
DISPLAY
SP 8572.8
WP 4756.8
VS 4108
SC 0
WC 240
hzmm 19.82
ls 500.00
rfl 1650.4
rfp 0
th 22
ins 100.000
nm no ph
```

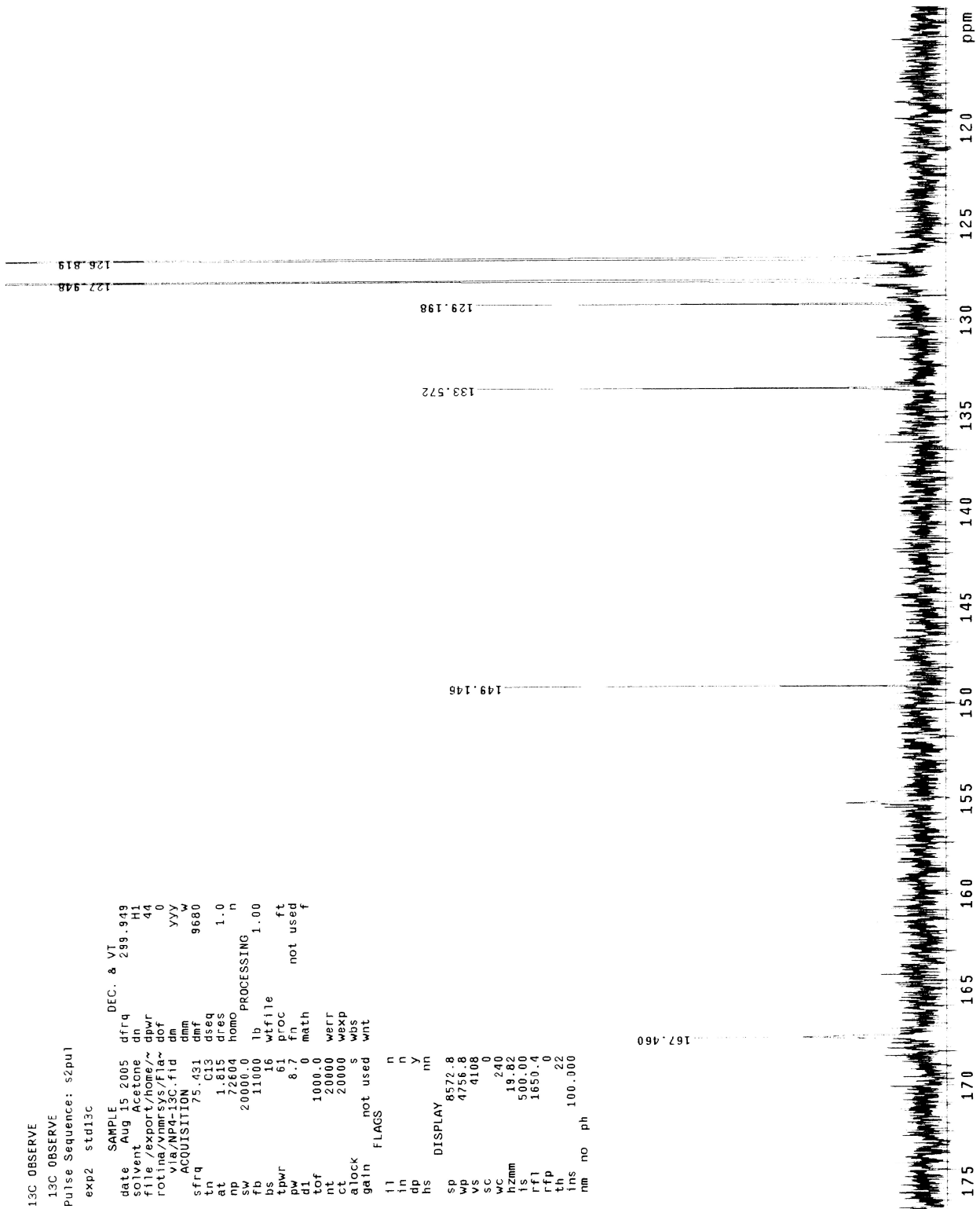


FIG 6.9 Espectro de RMN de ¹³C do composto 2-amino-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiazol (54)

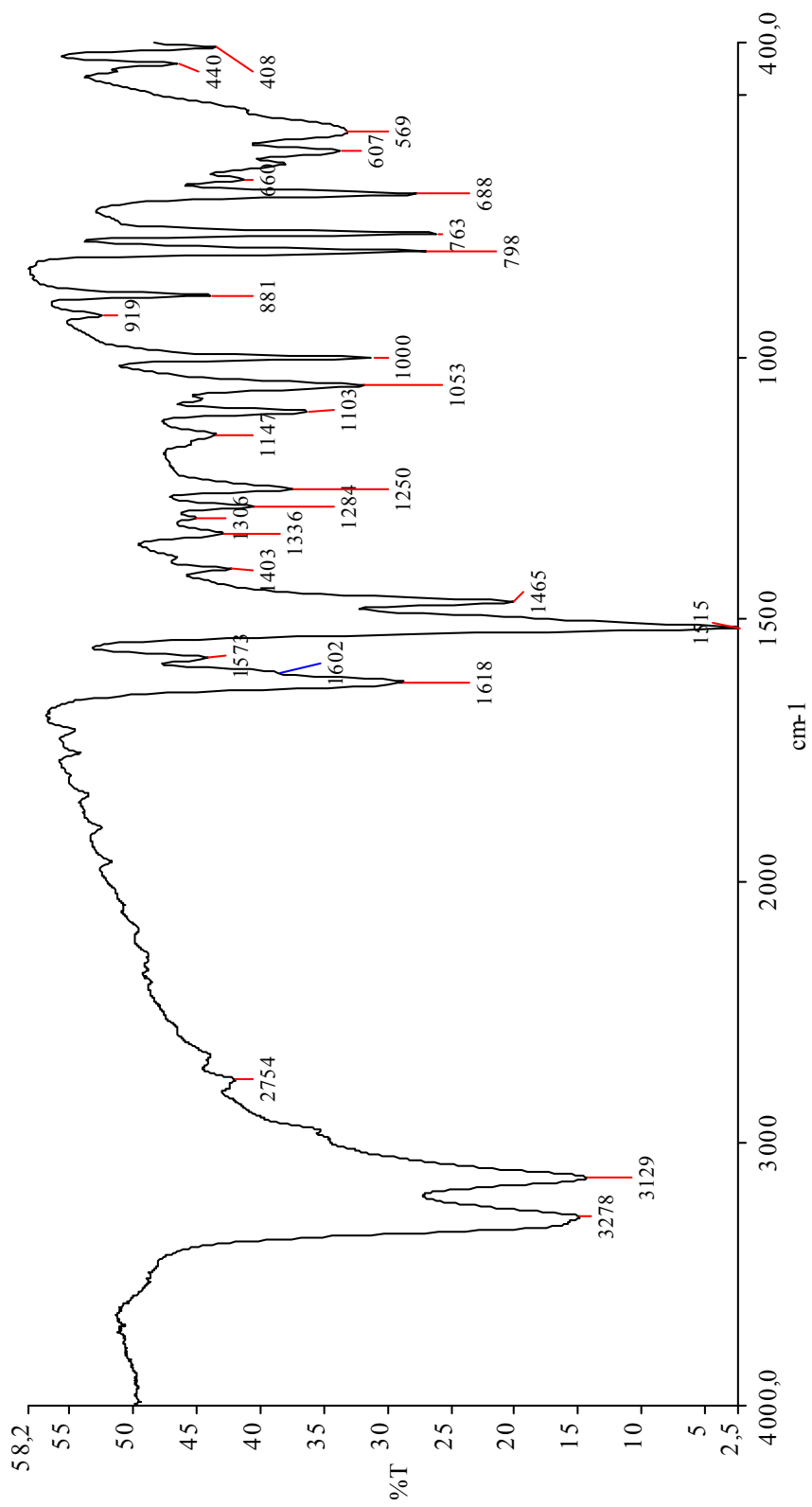


FIG 6.10 Espectro de Infravermelho do composto 2-amino-5-(*m*-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55)

STANDARD 1H OBSERVE
 STANDARD 1H OBSERVE
 Pulse Sequence: s2pu1
 exp2 std1h

SAMPLE DEC. & VT
 date Aug 12 2005 dfrq 299.949
 solvent Acetone dn HI
 file /export/home/~ dpwr 30
 rotina/vnmrsvs/fla~ dof 0
 via/hi-npsrec.fid dm nnn
 ACQUISITION dnm C
 sfreq 299.950 dmf 200
 tn 3.741 dsq 1.0
 at 3744 hls
 sp 5000.0 homo PROCESSING n
 fb 2800 wfile
 bs 16 ft
 tpwr 55 proc not used
 pw 7.0 math
 d1 500.0 werr
 tof 20 wexp
 ct 20 wbs
 gain n wnt
 gain not used
 FLAGs n
 l1 n
 in n
 dp y
 hs nn
 DISPLAY
 sp 1634.9
 wp 703.0
 vs 585
 sc 0
 wc 240
 hzmm 2.93
 ls 97.22
 rf1 1339.5
 rfp 614.9
 th 18
 lrs cdc
 nm 6.000 ph

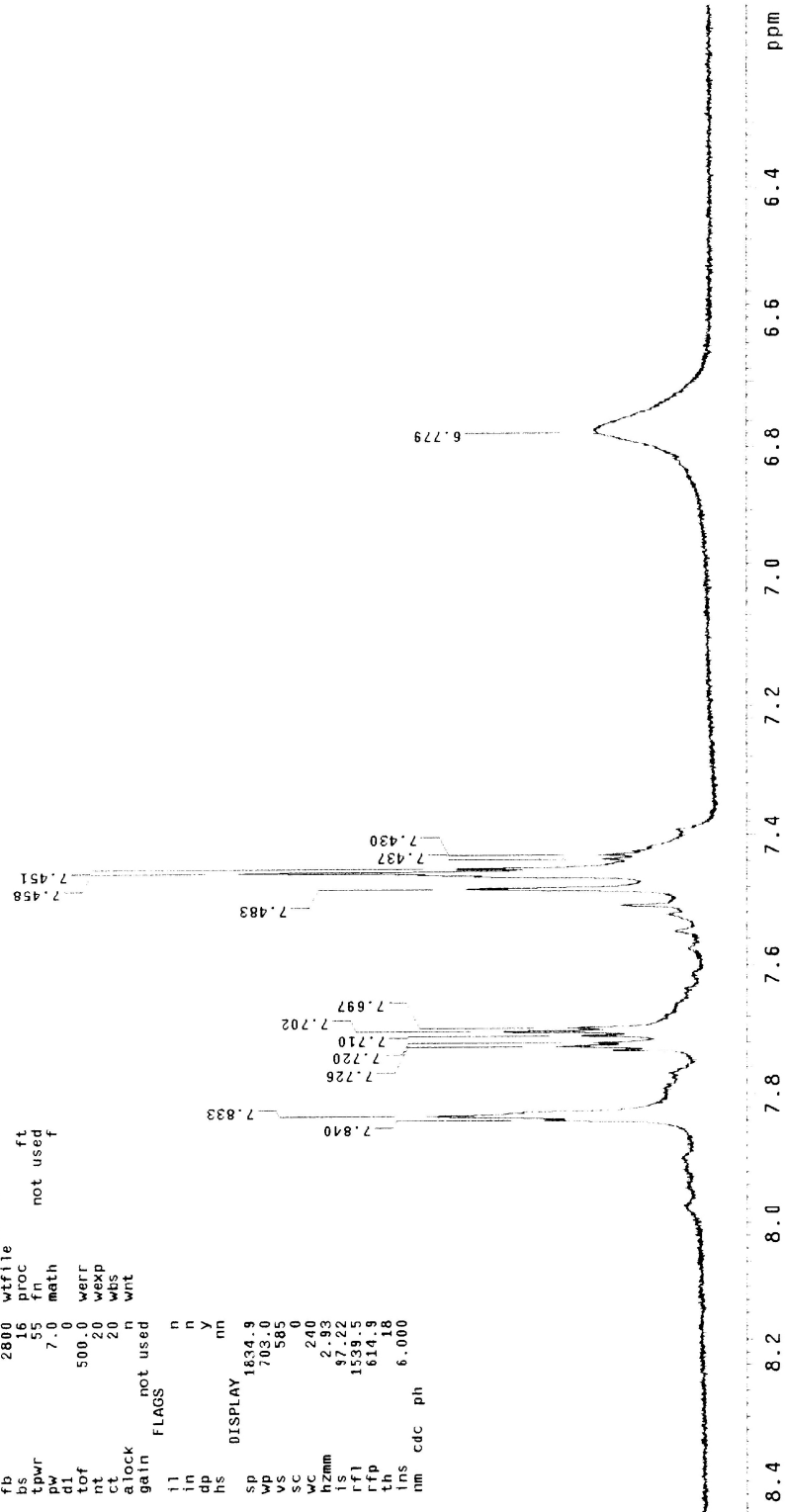


FIG 6.11 Espectro de RMN de ¹H do composto 2-amino-5-(*m*-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55)

13C OBSERVE
 13C OBSERVE
 Pulse Sequence: s2pul
 exp2 std13c

SAMPLE DEC. & VT
 date Aug 12 2005 dfrq 299.948
 solvent CDC13 dn H1
 file /export/home/~ dpwr 44
 rotina/vmrsys/Fre~ dof 0
 d/NP2-1.fid dm YYY
 ACQUISITION dnm W
 sfrq 75.429 dmf 9680
 tn C13 dseq
 at 1.815 dres 1.0
 np 108932 homo
 sw 30007.5 PROCESSING
 fb 16600 lb 1.00
 bs 16 wtfile
 tpwr 61 proc ft
 pw 8.7 fn not used
 dl 0 math f
 tof 0
 nt 15772 werr
 ct 15772 wexp
 a lock n wbs
 gain not used wnt
 FLAGS
 ll n
 ln n
 dp y
 hs nm
 DISPLAY
 sp 7624.2
 wp 5571.5
 xs 6377
 xc 0
 wc 240
 hzmm 23.21
 ls 500.00
 rf 8045.5
 rfp 0
 th 29
 ins
 nm no ph 100.000

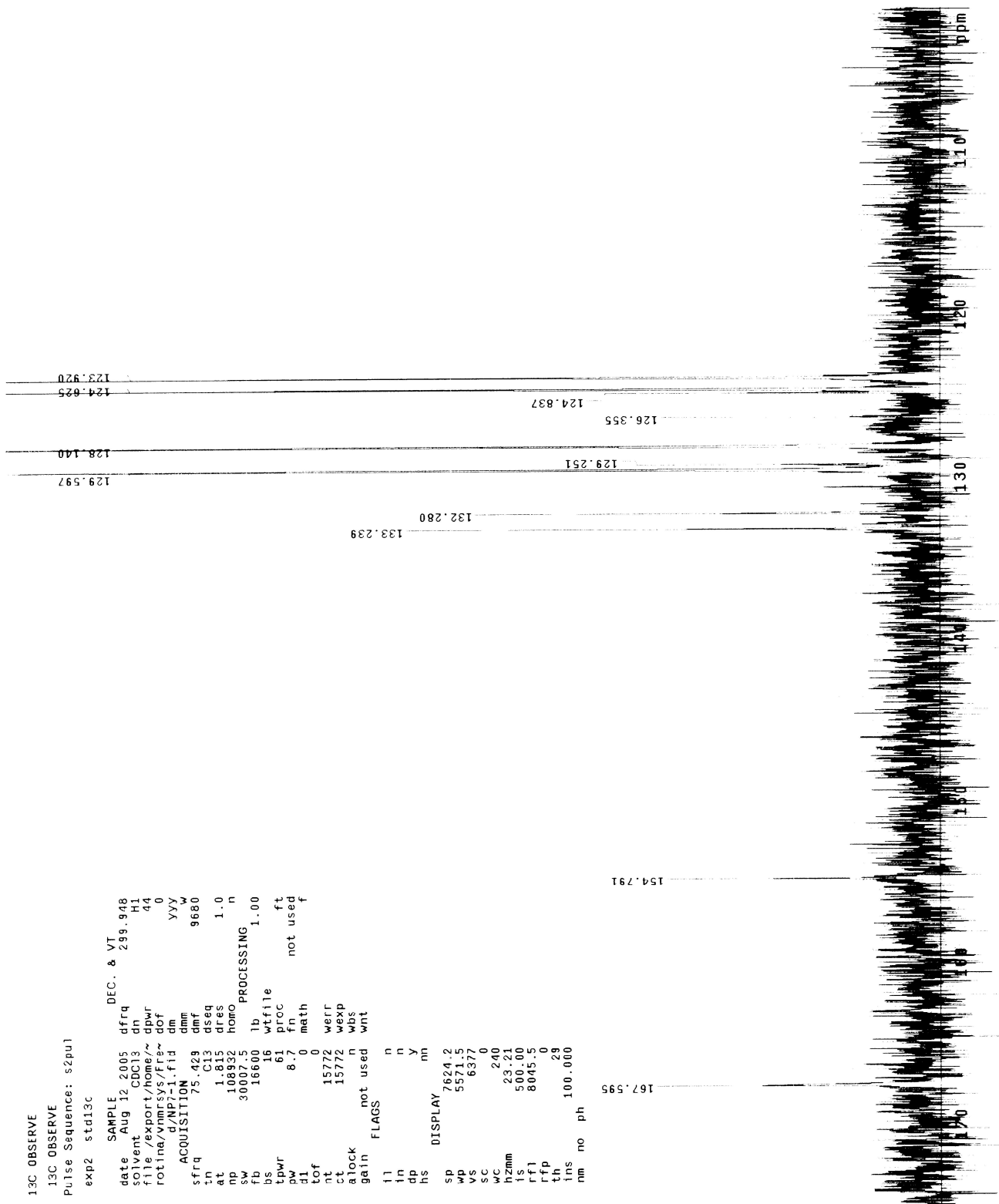


FIG 6.12 Espectro de RMN de ¹³C do composto 2-amino-5-(*m*-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55)

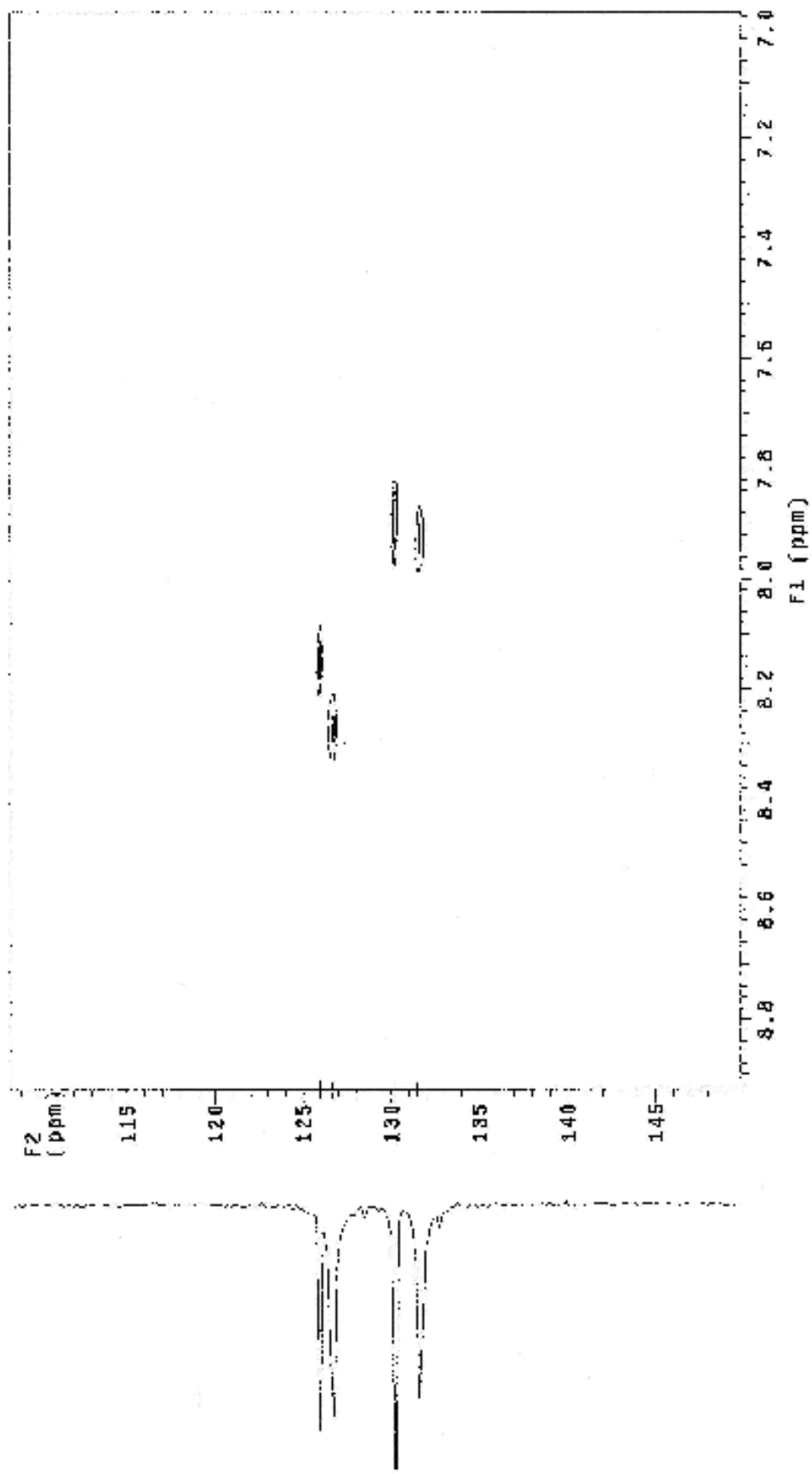


FIG 6.13 Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (Hetcor) do composto 2-amino-5-(*m*-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (55)

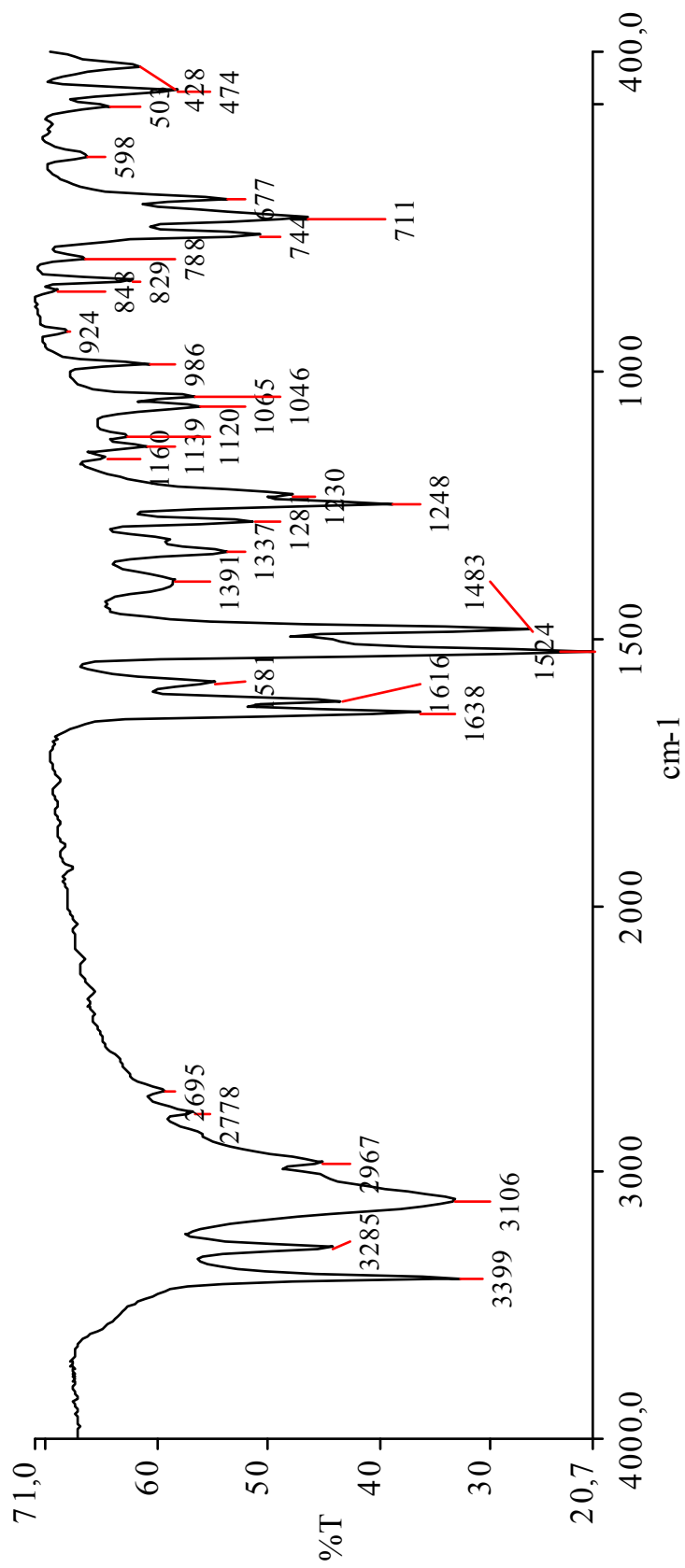


FIG 6.14 Espectro de Infravermelho do composto 2-amino-5-(*o*-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56)

STABILIZAC. 1H OBSERVE

Pulsa Saquisica: s23u1
Solvente: acetone
Arbitraril Temp: 29.8°C
F1: F1-T5
INVTY-500 WTEFUS00P

Pulse 03.0 cvg=99.9
Acq. time 3.744 sec
Grid N FID: 1 Hz
200 repetit. ans
OBSERVE d1 299.3434957 4Hz
DATA PROCESSING
F1 size 65584
Total time 12.88 min, 30 sec

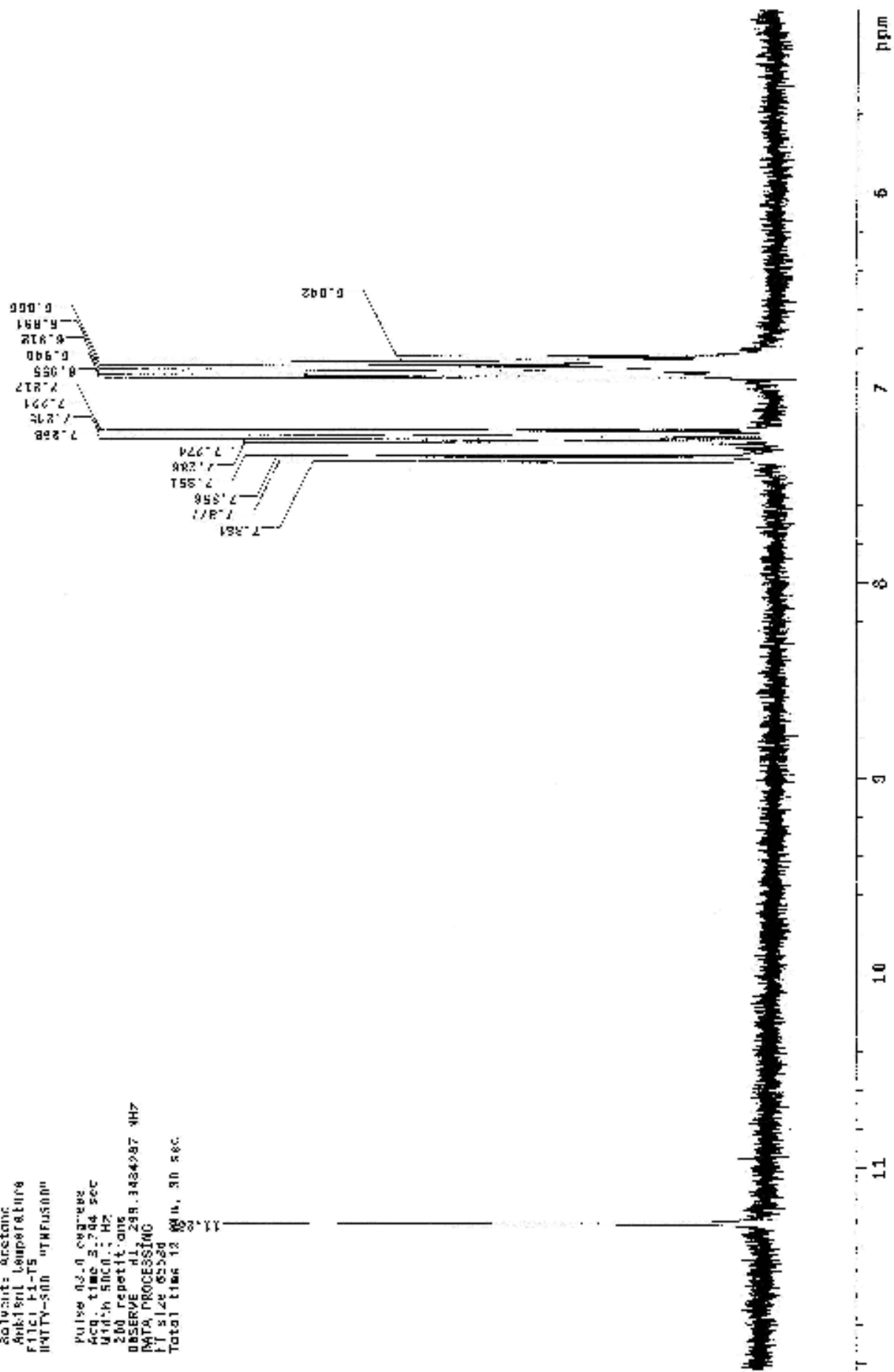


FIG 6.15 Espectro de RMN de ¹H do composto 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56)

13C NMR

Pulse sequence: zgpg30
Solvent: Acetone
Sublim. temperature
File: Sample-013
INVTY-300 "TIME0300"

Pulse 45.6 degrees
Acq. time 1.815 sec
Width 20000.0 Hz
26784 Freq: 101.625
OBSERVE CH: 75-0226108 MHz
DECOUPLE H1, 799.8434916 MHz
Power: 14 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 18 hr, 19 min, 58 sec

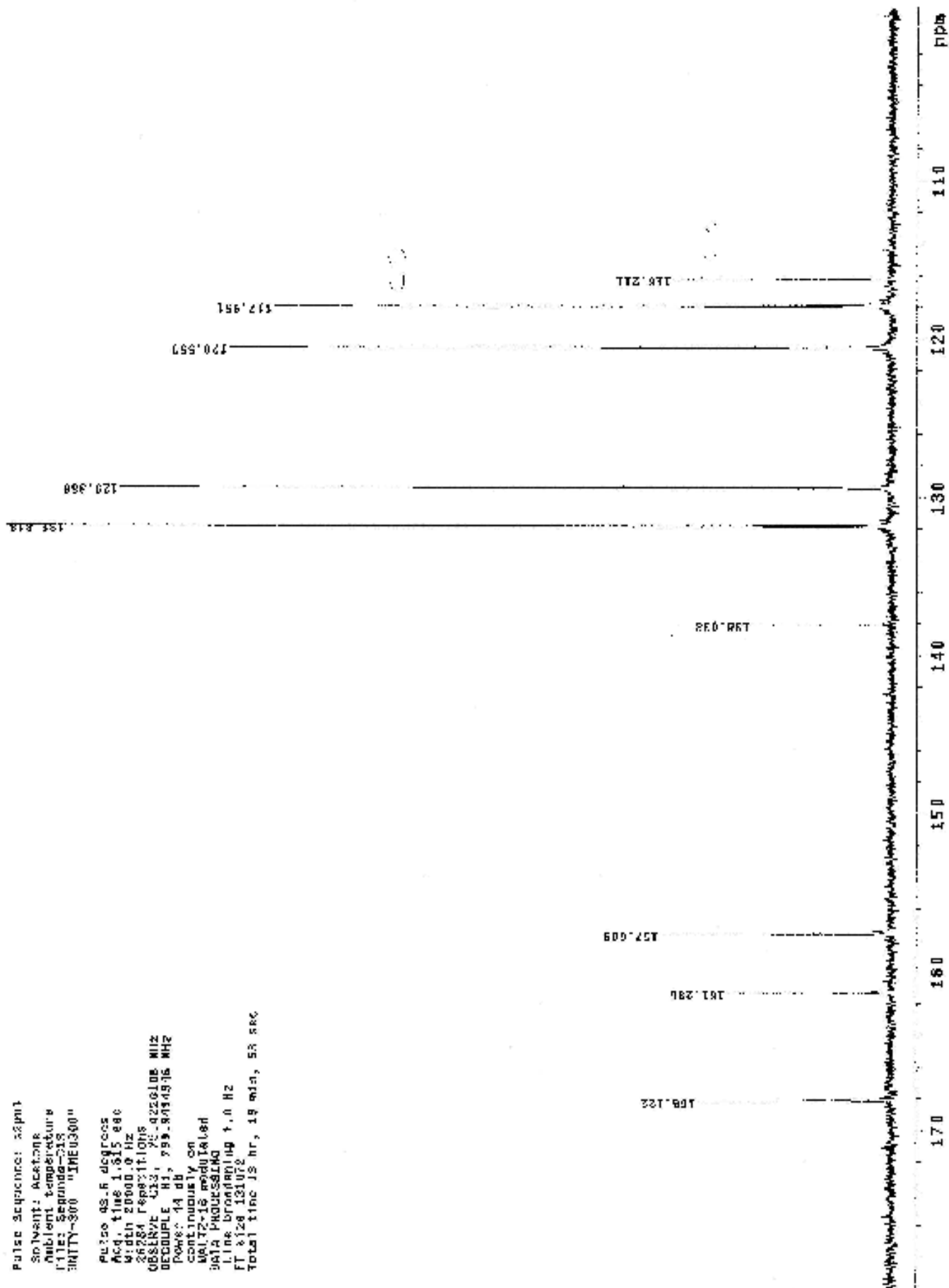


FIG 6.16 Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2-amino-5-(o-hidróxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol (56)

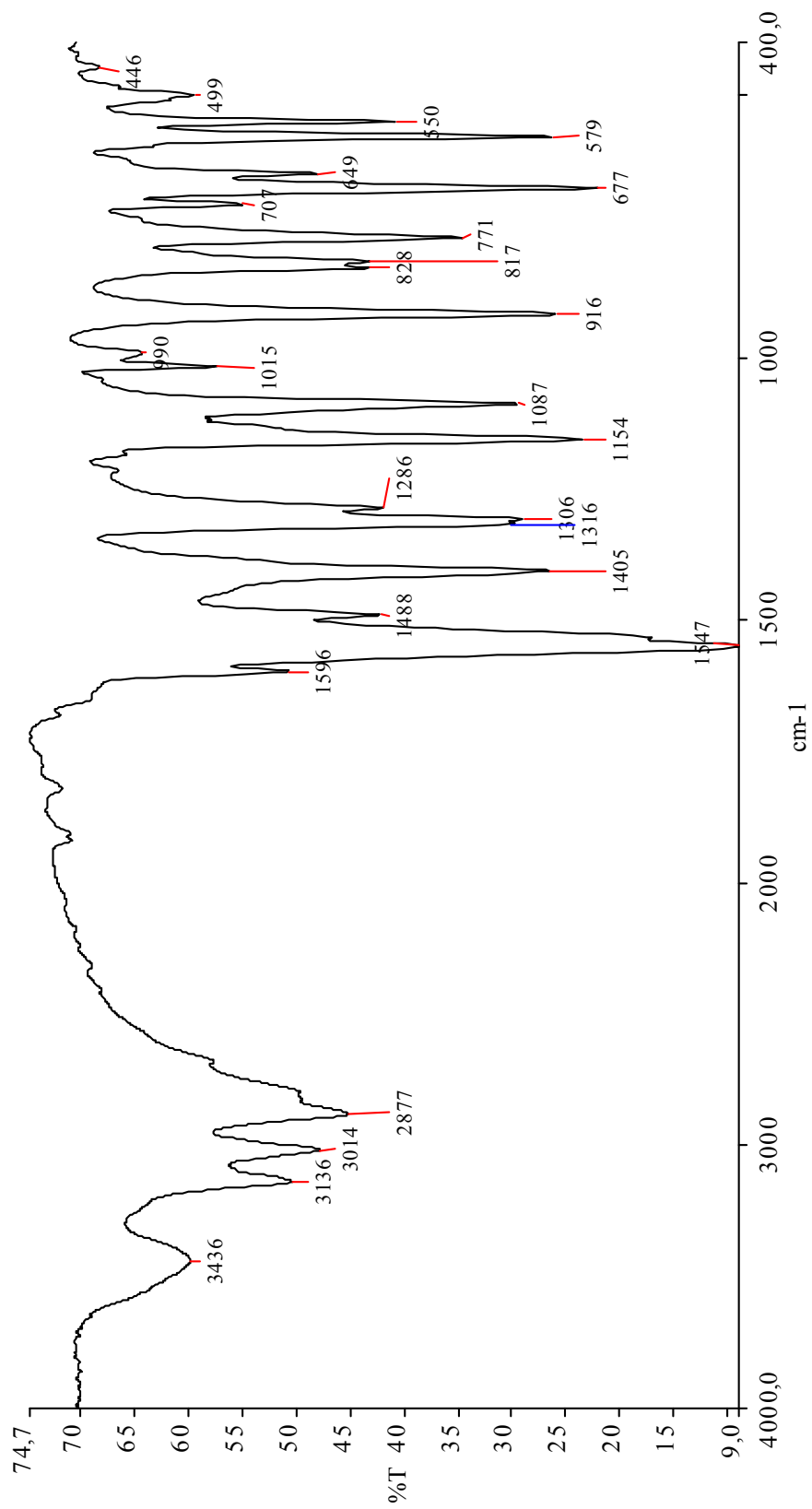


FIG 6.17 Espectro de Infravermelho do composto 2-(*p*-tolueno-sulfonamida)-5-(*p*-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57)

STANDARD 1H OBSERVE

Pulse Sequence: szpul
Solvent: Acetone
Temp: 0.0 C / 273.1 K
File: MS3-1H
UNITY-300 "IMEU300"
Pulse 43.4 degrees
Acq. time 3.744 sec
Width 3041.6 Hz
364 repetitions
OBSERVE H1: 299.9484304 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 22 min, 46 sec

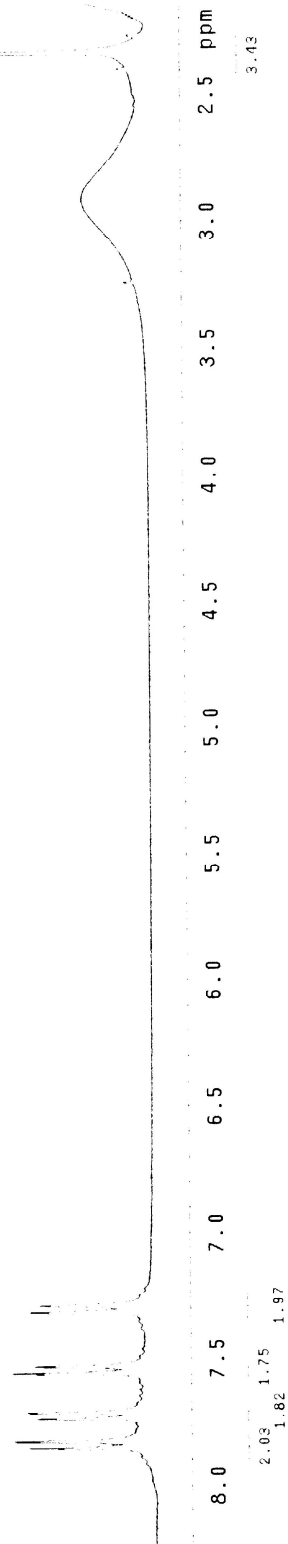


FIG 6.18 Espectro de RMN de ¹H do composto 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57)

```

13C OBSERVE
13C OBSERVE
Pulse Sequence: szpul
exp2 stdi13c
SAMPLE      DEC. & VT
date      Aug 14 2005   dfq      299.949
solvent   Acetone      dn      H1
file      /export/home/~ dpwr     44
rotina/vnmrsys/Fre~ dof      0
d/NS3-C13.fid  dm      yyy
ACQUISITION dmm      w
sfrq      75.431      dmf     9680
tn        C13      dseq
at        1.815      dres     1.0
np        72604      homo
sw        20000.0    lb      PROCESSING
fb        11000     lb      1.00
bs        16        wfile
tpwr      61        proc   ft
pw        8.7       fn      not used
d1        1.000     math
tof       1000.0    werr
nt        20000    wexp
ct        20000    wbs
alock    s
gain     rot used  wnt
FLAG     n
fl       n
in       n
dp       y
hs      nn
DISPLAY 8893.4
sp       3837.0
vp       9956
sc       0
wc       240
hzmm     15.89
ls       500.00
rf1      1650.4
rfp      1650.0
th       20
ins      100.000
nm no    plc

```

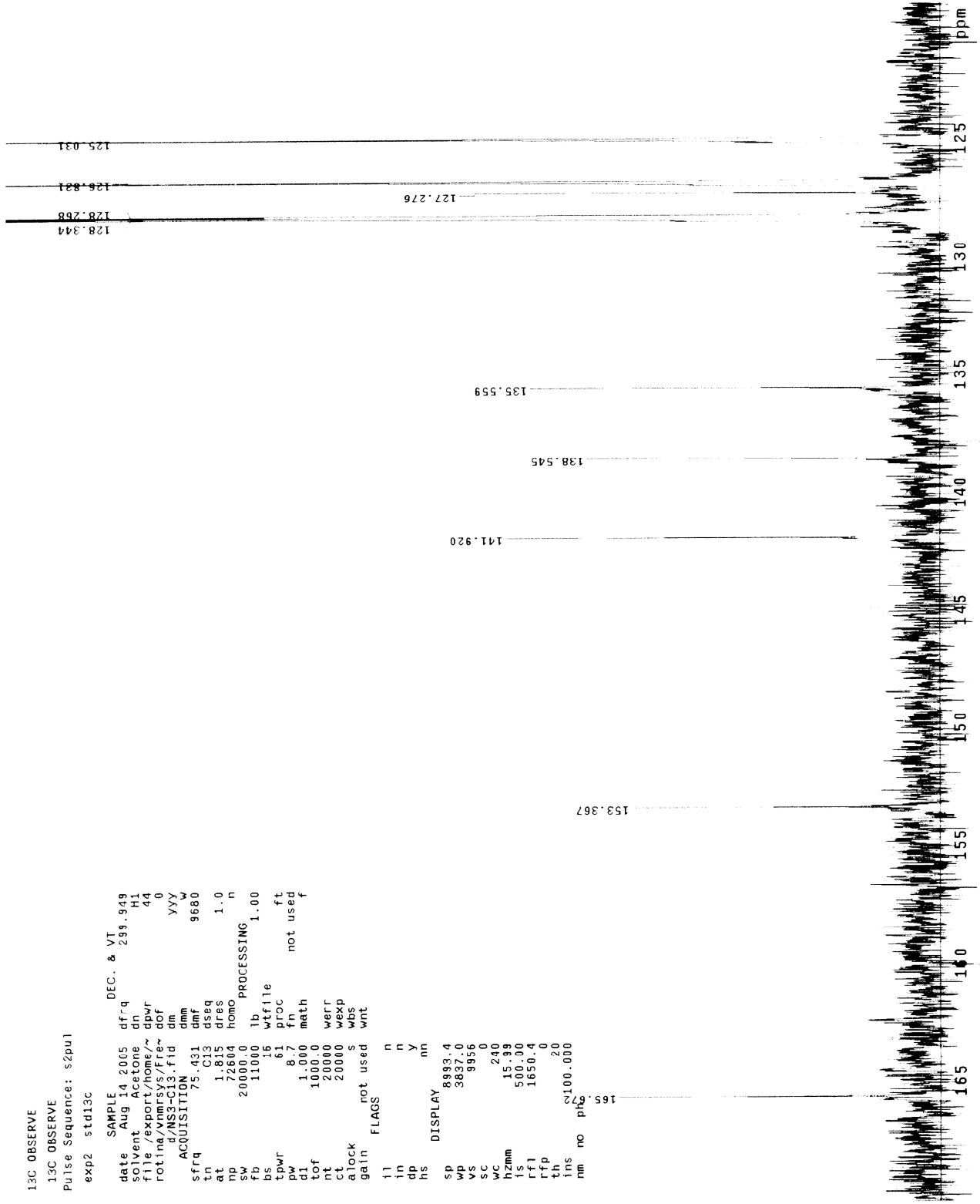


FIG 6.19 Espectro de RMN de ¹³C do composto 2-(p-tolueno-sulfonamida)-5-(p-cloro-fenil)-1,3,4-tiadiazol (57)

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIR, M., SHIKHA, K., Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 39, p.535-545, 2004.
- BAUER, A. W., Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American Journal of Clinical Microbiology**, 40, p.2413-2415, 1966.
- BAXENDALE, I. R., LEY, S. V. MARTINELLI, M., The rapid preparation of 2-aminosulfonamide-1,3,4-oxadiazoles using polymer-supported reagents and microwave heating. **Tetrahedron**, 61, p.5323-5349, 2005.
- BERKELHAMMER, G. & ASATO, G., 2-Amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole. **Science**, 162, p.1146, 1968.
- BÜLBÜL, M., SARAÇOĞLU, N., KUÜFREVIÖĞLU, O. I., ÇİFTÇİ, M., Bile Acid Derivatives of 5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide as New Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and Investigation of Inhibition Effects. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 10, p.2561-2567, 2002.
- CADDICK, S., Microwave Assisted Organic Reactions. **Tetrahedron**, 51, p.10403-10432, 1995.
- CARVALHO, S. A., SILVA, E. F., SANTA-RITA, R. M., CASTRO, S. L., FRAGA, C. A. M., Synthesis and antitrypanosomal profile of new functionalized 1,3,4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives, designed as non-mutagenic meglazol

analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 14, p.5967-5970, 2004.

CHEN, H., LI, Z., HAN, Y., Synthesis and Fungicidal Activity against *Rhizoctonia solani* of 2-Alkyl (Alkylthio)-5-pyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles (Thiadiazoles). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 48, p.5312-5315, 2000.

CHEN, W., B. & JIN, G., Y., Synthesis and Biological Activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-thiadiazole dithiophosphates. **Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements**, 179, p.343-349, 2004.

CHUBB, F. L. & NISSENBAUM, J., Some Hypoglycemic Thiadiazoles. **Canadian Journal of Chemistry**, 37, p.1121-1123, 1959.

CIOTTI, M. M., HUMPHREYS, S. R., VENDITTI, J. M., KAPLAN, N. O., GOLDIN, A., The Antileukemic Action of Two Thiadiazole Derivatives. **Cancer Research**, 20, p.1195-1201, 1960.

DOGAN, H. N., DURAN, A., ROLLAS, S., SENER, G. UYSAL, M. K., GULEN, D., Synthesis of New 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and Preliminary Evaluation of Anticonvulsant and Antimicrobial Activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 10, p.2893-2898, 2002.

FIROOZI, F., JAVIDNA, K., KAMALI, M., Synthesis of substituted 1-methyl-2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-nitropyrroles and 1-methyl-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-nitropyrroles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 32, p. 123-128, 1995.

FOROUMADI, A., DANESHTALAB, M., SHAFIEE, A., Síntesis and in vitro antifungal activity of 2-aryl-5-phenylsulfonyl-1,3,4-thiadiazole derivatives. **Arzneimittel-Forschunh-Drug Research**, 49, p.1035-1038, 1999.

- FOROUMADI, A., MIRZAEI, M., SHAFIEE, A., Antituberculosis agents II. Evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. **II Farmaco**, 56, p.621-623, 2001.
- FOROUMADI, A., ASADIPOUR, A., MIRZAEI, M., KARIMI, J., EMAMI, S., Antituberculosis Agents. V. Synthesis, evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. **II Farmaco**, 57, p.765-769, 2002.
- FOROUMADI, A., MANSOURI, S., KIANI, Z., RAHMANI, A., Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 38, p.851-854, 2003.
- FOROUMADI, A., SOLTANI, F., MOSHAFI, M., H., ASHRAF-ASKARI, R., Synthesis and in vitro antibacterial activity of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)piperazinyl quinoline derivatives. **II Farmaco**, 58, p.1023-1028, 2003.
- FOROUMADI, A., POURNOURMOHAMMADI, S., SOLTANI, F., ASGHARIAN-REZAEI, M., DABIRI, S., KHARAZMI, A., SHAFIEE, A. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 15, p.1983-1985, 2005.
- FREUND, M. & MEINECKE, C., Ueber Derivate des Thiobiazolins. **Berichte**, 29 p.2511-2517, 1896.
- GADAD, A.K., MAHAJANSHETTI, C. S., NIMBALKAR, S., RAICHURKAR, A., Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-

- arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 35, p.853-857, 2000.
- GILCHRIST, T., L. **Heterocyclic Chemistry**. 2a ed., Longman Scientific & Technical, 1992.
- GOERDELER, J., OHM, J., TEGTMEYER, O., Darstellung und Eigenschaften des 1,2,4- und des 1,3,4-Thiodiazols. **Berichte**, 89, p.1534-1543, 1956.
- KATRITZKY, A., R. & REES, C., W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds**. V. 6, part 4B, 1a ed., Pergamon Press Ltd., 1984.
- KIDWAI, M., BHUSHAN, K. R., SAPRA, P., SAXENA, R. K., GUPTA, R., Alumina-Supported Synthesis of Antibacterial Quinolines using Microwaves. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 8, p.69-72, 2000.
- KILBURN, J. P., LAU, J., JONES, R. C. F., Solid-phase Synthesis of Substituted 1,3,4-thiadiazoles. **Tetrahedron Letters**, 44, p.7825-7828, 2003.
- KRITSANIDA, M., MOUROUTSOU, A., MARAKOS, P., POULI, N., PAPAKONSTANTINOUGAROUFALIAS, S., PANNECOUQUE, C., WITVROUW, M., CLERCQ, E. D., Synthesis and Antiviral Activity Evaluation of Some New 6-Substituted 3-(1-Adamantyl)-1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazoles. **II Farmaco**, 57, p.253-257, 2002.
- KUBO, H., SATO, R., HAMURA, I., OHI, T., Herbicidal Activity of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. **Journal of Agricultural & Food Chemistry**, 18, p.60-65, 1970.
- KURZER, F. & CANELLE, J., Cyclization of 4-Substituted 1-Amidinothiosemicarbazides to 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. **Tetrahedron**, 19, p.1603-1610, 1963.

- L'ABBÉ, G., VERHELST, G., HUYBRECHTS, L., TOPPET, S., Tosylation of 2-(monosubstituted)amino-1,3,4-thiadiazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 14, p. 515-516, 1977.
- LALEZARI, I., SHARGHI., N., Synthesis of 1,3,4-thiadiazoles containing the trifluoromethyl group. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 3, p.336-337, 1966.
- LALEZARI, I., VAHDAT, A., Preparation and antimicrobial activity of N-thiadaizolylicarbamic acid esters. **Journal of Medicinal Chemistry**, 14, p.59-60, 1971.
- LI, Z., WANG, X., DA., Y., Microwave induced synthesis of 2-(4-methoxybenzoylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles. **Synthetic Communications**, 30, p.3971-3983, 2000.
- LI, Z., WANG, X., DA., Y., Synthesis of 2-(5-(2-chloro-phenyl)-2-furoylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles under microwave irradiation. **Synthetic Communications**, 31, p.1829-1836, 2001.
- LIDSTROM, P., TIERNEY, J., WATHEY, B., WESTMAN, J., Microwave Assisted Organic Synthesis – a Review. **Tetrahedron**, 57, p.9225-9283, 2001.
- LOSANITCH, S. M., Decomposition of Dithiocarbazinates. **Journal of the Chemical Society**, 121, p.2542-2545, 1922.
- MAFFII, G., & SONCIN, E., Pharmacological Activity of 5-Phenyl-1,3,4-Thiadiazole (L 1538), 2-Amino-5-Phenyl-1,3,4-Thiadiazole (L 1460) and 2-Amino-5-(2-Thienyl)-1,3,4-Thiadiazole (L 1458). **British Journal of Pharmacology**, 13, p.357-363, 1958.

- MULLICAN, M. D., WILSON, M. W., CONNOR, D. T., KOSTAN, C. R., SCHRIRE, D. J., DYER, R. D., Design of 5-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as Orally-Active, Nonulcerogenic Antiinflammatory Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, 36, p.1090-1099, 1993.
- ORUÇ, E. E., ROLLAS, S., KANDEMIRLI, F., SHVETS, N., DIMOGLO, A. S., 1,3,4-thiadiazole derivatives. Synthesis, structure elucidation, and structure-antituberculosis activity relationship investigation. **Journal of Medicinal Chemistry**, 47, p.6760-6767, 2004.
- PALASKA, E., SAHIN, G., KELICEN, P., DURLU, N. T., ALTINOK, G., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. **II Farmaco**, 57, p.101-107, 2002.
- PETROW, V., STEPHENSON, O., THOMAS, A. J., WILD, A. M., Preparation and Hidrolysis of Some Derivatives of 1,3,4-Thiadiazole. **Journal of the Chemical Society**, p.1508-1513, 1958.
- POTTS, K., T., & HUSEBY, R., M., 1,2,4-Triazoles. XVI. Derivatives of s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazole Ring System. **Journal of Organic Chemistry**, 31, p.3528-3531, 1966.
- REMERS, W. A., GIBBS, G. J., WEISS, M. J., Preparation of halomethyl-1,3,4-thiadiazoles. Conversion to 2-amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole, an important antimicrobial agent. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 6, p.835-840, 1969.
- ROSTOM, S. A. F., SHALABY, M. A., EL-DEMELLAWY, M. A., Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-

pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogues and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 38, p.959-974, 2003.

SERVI, S., GENÇ, M., GUR, S., KOCA, M., The synthesis and antimicrobial activity of some new methyl N-arylthiocarbamates, dimethyl N-aryldithiocarbonimidates and 2-arylamino-2-imidazolines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 40, p.687-693, 2005.

SHAFIEE, A., NAIMI, E., MANSOBI, P., FOROUMADI, A., SHEKARI, M., Synthesis of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 32, p.1235-1239, 1995.

SHAPIRO, D. M., SHILS, M. E., FUGMANN, R. A., FRIEDLAND, I. M., Quantitative Biochemical Differences between Tumor and Host as a Basis for Cancer Chemotherapy. IV. Niancin and 2-Ethylamino-1,3,4-thiadiazole. **Cancer Research**, 17, p.29-33, 1957.

SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1991.

SRIVASTAVA, C. M. & TRIPATHI, S. C., Fungitoxicity of Some Urea Derivatives of 1,3,4-Thiadiazole. **Current Science**, 45, p.633-634, 1976.

THOMASCO, L. M., GADWOOD, R.C., WEAVER, E. A., OCHOADA, J. M., FORD, C. W., ZURENKO, G. E., HAMEL, J. C., STAPERT, D., MOERMAN, J. K., SCHAADT, R. D., YAGI, B. H., The Synthesis and Antibacterial Activity of 1,3,4-Thiadiazole Phenyl Oxazolidinone Analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 13, p.4193-4196, 2003.

- WANG, X., LI, Z., DA., Y., Synthesis of 2-(4-tolyloxyacetylacetamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles under microwave irradiation. **Synthetic Communications**, 31, p.19-26, 2001.
- WANG, X., LI, Z., DA., Y., WEI, B., Microwave induced synthesis of 2-(2-furoylamido)-5-aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazoles. **Synthetic Communications**, 31, p.2537-2541, 2001.
- WANG, X., LI, Z., DA., Y., A new route to 2-(5-aryl-2-furoylamido)-5-aryloximethyl-1,3,4-thiadiazoles. **Synthetic Communications**, 32, p.1105-1111, 2002.
- WERBER, G. BUCCHERI, F., GENTILE, M., LIBRICI, L., Reactivity of the A-CH=N=NR-CX-B System. 1,3,4-Thiadiazoles and Δ^2 -Thiadiazolines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 14, p.853-855, 1977.
- ZOU, X. J., LAI, L. H., JIN, G. Y., ZHANG, Z. X., Synthesis, Fungicidal, and 3D-QSAR of Pyridazinone-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 50, p.3757-3760, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)