

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NATANAEL DA SILVA BEZERRA JÚNIOR

OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO *IN SILICO* E  
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMALÁRICA DE NOVOS DERIVADOS  
TIOSEMICARBAZÔNICOS E TIAZÓLICOS

Recife  
2020

NATANAEL DA SILVA BEZERRA JÚNIOR

OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E ESTUDO *IN SILICO* E  
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMALÁRICA DE NOVOS DERIVADOS  
TIOSEMICARBAZÔNICOS E TIAZÓLICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, do Centro de Ciências da Saúde, como requisito para obtenção do título de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração:  
Fármacos e Medicamentos

Orientadora:  
Profa. Dra. Maria do Carmo Alves de Lima

Recife  
2020

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

B574o Bezerra Júnior, Natanael da Silva  
Obtenção, caracterização estrutural e estudo *in silico* e avaliação da atividade antimalárica de novos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos/ Natanael da Silva Bezerra Júnior. - 2020.  
222 f.: il.

Orientadora: Maria do Carmo Alves de Lima.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.  
Inclui referências e apêndice.

1. Malária. 2. *Plasmodium falciparum*. 3. Química Farmacêutica. 4. Tiossemicarbazonas. 5. Tiazóis. I. Lima, Maria do Carmo Alves de (Orientadora). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2020-183)

Nome: BEZERRA JUNIOR, Natanael da Silva

Título: Obtenção, caracterização estrutural e estudo *in silico* e avaliação antimalárica de novos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, do Centro de Ciências da Saúde, como requisito para obtenção do título de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.

Defesa em: 15/06/2020

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria do Carmo A. de Lima      Instituição: Universidade Federal de Pernambuco  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Alexandre José da Silva Góes      Instituição: Universidade Federal de Pernambuco  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Ricardo Oliveira da Silva      Instituição: Universidade Federal de Pernambuco  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura      Instituição: Universidade Estadual da Paraíba  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Antônio Sérgio A. de Almeida Júnior      Instituição: Alpha Faculdade  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

Docentes Suplentes:

Profa. Dra. Ana Cristina Lima Leite      Instituição: Universidade Federal de Pernambuco  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Anekécia Lauro da Silva      Instituição: UNIVASF  
Julgamento: \_\_\_\_\_      Assinatura: \_\_\_\_\_

A Santíssima Virgem Maria

## AGRADECIMENTOS

Ao bom Deus pelo dom da vida e por todas as graças e bênçãos que, diária e profusamente, recebo, particularmente a saúde e capacidade intelectual para realização deste trabalho.

À minha família, nas pessoas de meus pais Natanael e Rosivania, meu irmão Lucas e minha esposa Maria da Conceição pelo amor, carinho e incentivo, imprescindíveis para meu amadurecimento pessoal.

À minha orientadora, a professora Maria do Carmo Alves de Lima, responsável pelo Laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT), pela amizade, planejamento e orientação na execução deste projeto, tornando possível sua execução.

Ao Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ/PE), nas pessoas das professoras Valéria Rego Alves Pereira e Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro, por todo o apoio oferecido, sobretudo na realização dos testes para verificação das possíveis atividades antichagásica e antileishmania das moléculas sintetizadas.

Ao Instituto de Higiene e Medicina Tropical (Universidade Nova de Lisboa-Portugal), nas pessoas da professora Fátima Nogueira e da pesquisadora Denise Maria Figueiredo Araújo pela avaliação das propriedades antimaláricas dos compostos obtidos.

Ao professor Túlio Couto por contribuir para execução da técnica de ressonância magnética nuclear e obtenção dos respectivos espectros.

Ao Departamento de Química Fundamental, particularmente a Eliete Barros, técnica da Central Analítica, fundamental para realização da ressonância magnética nuclear.

Ao Instituto de Química e Biotecnologia (Universidade Federal de Alagoas), na pessoa do professor Thiago Mendonça de Aquino pelas análises de ressonância magnética nuclear.

Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE), mormente à estagiária Amanda Félix, por realizar as análises espectrométricas de massas.

Ao Laboratório de Combustíveis (LAC/UFPE), na pessoa do técnico João Rangel, pela execução das análises em infravermelho.

Aos colegas que constituem o LQIT pela ajuda no desenvolvimento das tarefas, companheirismo e momentos de descontração durante esse tempo de convivência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF/UFPE), especialmente aos professores Luiz Alberto Lira Soares e José Lamartine Soares Sobrinho, bem como aos secretários Nerilin Trajano e Rilvan Guedes, por tornar possível a realização do curso de doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento deste projeto e pela concessão da bolsa de doutorado.

## RESUMO

A malária é um grave problema de saúde pública responsável pela morte de quase meio milhão de pessoas apenas no ano de 2015 ao redor do mundo. Presente sobretudo nas Américas, Ásia e África, a malária é uma parasitose provocada por espécies de protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo as principais delas: *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. falciparum* e *P. vivax*, sendo as duas últimas espécies as responsáveis pela forma mais grave da doença. Uma vez que o parasito apresenta ciclo biológico heteroxeno, a transmissão da parasitose ocorre através da ação de hospedeiros invertebrados do gênero *Anopheles*. Embora a malária possua tratamento farmacológico estabelecido, o desenvolvimento de resistência dos parasitos e insetos *Anopheles* aos fármacos antimaláricos e inseticidas empregados, além da ausência de vacina na profilaxia dessa parasitose, torna necessária a pesquisa por novos agentes terapêuticos capazes de superar esses desafios. Nesse sentido, foi realizada a síntese de 52 derivados 1-naftiltiossemicarbazonas e seus tiazóis, sua caracterização através de técnicas de espectroscopia (ressonância magnética nuclear, infravermelho e massas) e a determinação de sua atividade *in vitro* contra a cepa 3D7-GFP de *P. falciparum*, bem como sua citotoxicidade contra a linha RAW 264.7 de macrófagos. Além disso, foi realizado estudo *in silico* (através das ferramentas online SwissADME e pkCSM) para definição do perfil farmacocinético dos compostos sintetizados, bem como foi realizado o estudo de docking molecular dos compostos mais promissores contra a enzima dihidrofolato redutase de *P. falciparum* (*PfDHFR*). Os compostos foram obtidos em rendimentos satisfatórios (40,9-98,8%), além de terem sido devidamente caracterizados pelas técnicas espectroscópicas, o que permitiu sua confirmação estrutural. A análise da atividade antimalárica dos compostos revelou que os derivados tiazóis apresentaram efeito antimalárico mais promissor quando comparados aos derivados tiossemicarbazonas, com destaque para JF-291, JF-297 e JF-299 que apresentaram valores de IC<sub>50</sub> de 0,69 µM, 0,79 µM e 0,47 µM, respectivamente. Além disso, a triagem *in silico* das propriedades farmacocinéticas para os compostos revelou que estes cumpriram satisfatoriamente os parâmetros físico-químicos (regras de Lipinski e de Veber), os de absorção (permeação em células Caco-2 e percentual de absorção intestinal), distribuição (VD<sub>ss</sub> e fração não-ligada) e excreção (clearance total), sugerindo que os compostos possuem características semelhantes a fármacos. Por fim, o estudo de docking molecular revelou que os compostos mais promissores JF-291, JF-297 e JF-299 conseguiram ligar-se de forma apropriada ao sítio ativo de *PfDHFR*, indicando ser a inibição desta enzima um possível mecanismo de ação para sua atividade antimalárica.

**Palavras-chaves:** Malária. *Plasmodium falciparum*. Química Farmacêutica. Tiossemicarbazonas. Tiazóis.

## ABSTRACT

Malaria is a serious public health problem responsible for the death of almost half a million people in 2015 alone around the world. Mainly present in the Americas, Asia and Africa, malaria is a parasitosis caused by species of protozoa of the genus *Plasmodium*, the main ones being: *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. falciparum* and *P. vivax*, being the last two species responsible for the most severe form of the disease. Since the parasite has a heteroxene biological cycle, parasitic transmission occurs through the action of invertebrate hosts of the *Anopheles* genus. Although malaria has an established pharmacological treatment, the development of resistance by *Anopheles* parasites and insects to the antimalarial drugs and insecticides used, in addition to the absence of vaccines for the prophylaxis of this parasitosis, makes it necessary to search for new therapeutic agents capable of overcoming these challenges. In this sense, fifty-two 1-naphthylsemicarbazone derivatives and their thiazoles were synthesized, characterized by spectroscopy techniques (nuclear magnetic resonance, infrared and masses) and the determination of their in vitro activity against the 3D7-GFP strain of *P. falciparum*, as well as its cytotoxicity against the RAW 264.7 line of macrophages. In addition, an in silico study was carried out (using the online tools SwissADME and pkCSM) to define the pharmacokinetic profile of the synthesized compounds, as well as the molecular docking study of the most promising compounds against the *P. falciparum* dihydrofolate reductase (*PfDHFR*). The compounds were obtained in satisfactory yields (40.9-98.8%), in addition to having been properly characterized by spectroscopic techniques, which allowed for structural confirmation. The analysis of the antimalarial activity of the compounds revealed that the thiazole derivatives showed a more promising antimalarial effect when compared to the thiosemicarbazone derivatives, with emphasis on JF-291, JF-297 and JF-299 that presented IC<sub>50</sub> values of 0.69  $\mu$ M, 0.79  $\mu$ M and 0.47  $\mu$ M, respectively. In addition, in silico screening of the pharmacokinetic properties for the compounds revealed that they satisfactorily fulfilled the physical-chemical parameters (Lipinski and Veber rules), absorption parameters (permeation in Caco-2 cells and percentage of intestinal absorption), distribution (VD<sub>ss</sub> and unbound fraction) and excretion (total clearance), suggesting that the compounds have drug-like characteristics. The molecular docking study revealed that the most promising compounds JF-291, JF-297 and JF-299 were able to properly bind to the active site of *PfDHFR*, indicating that inhibition of this enzyme is a possible mechanism of action for antimalarial activity.

**Keywords:** Malaria. *Plasmodium falciparum*. Pharmaceutical Chemistry. Thiosemicarbazones. Thiazoles.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	15
2.3	MALÁRIA .....	15
2.3.1	<b>Definições Gerais</b> .....	15
2.3.2	<b>Dados Epidemiológicos</b> .....	16
2.3.3	<b>Tratamento</b> .....	17
2.3.4	<b>Mecanismo de Ação dos Fármacos Antimaláricos e Alvos Biológicos em <i>Plasmodium falciparum</i></b> .....	18
2.3.4.1	Antimaláricos quinolínicos .....	18
2.3.4.2	Antimaláricos derivados da artemisina .....	19
2.3.4.3	Antimaláricos antifolatos .....	21
2.2	<b>QUÍMICA MEDICINAL</b> .....	22
2.2.1	<b>Definições Gerais</b> .....	22
2.2.2	<b>Estratégia de Planejamento Molecular: Bioisosterismo</b> .....	23
3.2	<b>TIOSSEMICARBAZONAS</b> .....	27
3.2.1	<b>Síntese</b> .....	29
3.2.2	<b>Atividades Antiprotozoárias</b> .....	31
4.3	<b>TIAZÓIS</b> .....	34
4.3.1	<b>Síntese</b> .....	36
4.3.2	<b>Atividades Antiprotozoárias</b> .....	38
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	42
3.1	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	42
3.2	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	42
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	43
4.1	<b>PARTE QUÍMICA</b> .....	43
4.1.1	<b>Material e Equipamentos</b> .....	43
4.1.2	<b>Procedimento Experimental</b> .....	43
4.2	<b>PARTE BIOLÓGICA</b> .....	45
4.2.1	<b>Preparação da Amostra</b> .....	45
4.2.2	<b>Cultura de <i>Plasmodium falciparum</i> in vitro</b> .....	45
4.2.3	<b>Triagem primária da atividade antimalárica através de citometria de fluxo</b> .....	45
4.2.4	<b>Determinação do valor de IC<sub>50</sub></b> .....	46

4.3	ESTUDO <i>IN SILICO</i> .....	46
<b>4.3.1</b>	<b>Avaliação das propriedades farmacocinéticas</b> .....	46
<b>4.3.2</b>	<b>Docking Molecular</b> .....	46
4.3.2.1	Preparação da estrutura do ligante.....	46
4.3.2.2	Preparação da Estrutura da Proteína.....	47
4.3.2.3	Procedimento de Docking .....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	48
5.1	PARTE QUÍMICA .....	48
<b>5.1.1</b>	<b>Mecanismo reacional de síntese das tiossemicarbazidas N-4 substituídas (etapa a)</b> .....	48
<b>5.1.2</b>	<b>Mecanismo reacional de síntese das tiossemicarbazonas (etapa b)</b> .....	48
<b>5.1.3</b>	<b>Características físico-químicas e resultados espectroscópicos dos derivados tiossemicarbazônicos</b> .....	51
5.1.3.1	2-(naftalen-1-ilmetilideno)-N-fenilhidrazinacarbotoamida (JF-265).....	51
5.1.3.2	N-(4-metóxfenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-266)....	52
5.1.3.3	N-(4-metilfenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-267).....	53
5.1.3.4	N-(4-etilfenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-268).....	54
5.1.3.5	(2-naftalen-1-ilmetilideno)-N-(2-feniletil)hidrazinacarbotoamida-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-269) .....	55
5.1.3.6	N-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-283) ....	56
5.1.3.7	N-(4-clorofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-284).....	57
5.1.3.8	N-(4-bromofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-285) ...	58
5.1.3.9	N-(4-nitrofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-286) .....	59
5.1.3.10	2-(naftalen-1-ilmetilideno)-N-(piridina-3-il)hidrazinacarbotoamida (JF-287) .....	60
5.1.3.11	N-(naftalen-1-il)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-288).....	61
5.1.3.12	2-(naftalen-1-ilmetilideno)-N-(prop-2-em-1-il)hidrazinacarbotoamida (JF-289)..	62
5.1.3.13	2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-290).....	63
<b>5.1.4.</b>	<b>Caracterização estrutural dos derivados tiossemicarbazônicos</b> .....	63
5.1.4.1	Caracterização estrutural de (E)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-290).....	64
<b>5.1.5</b>	<b>Mecanismo reacional de síntese dos tiazóis (etapa c)</b> .....	69
<b>5.1.6</b>	<b>Características físico-químicas e resultados espectroscópicos dos derivados tiazólicos</b> .....	72

5.1.6.1	2-((naftalen-1-ilmetileno)-hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-270).....	72
5.1.6.2	3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-291) .....	73
5.1.6.3	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-292).....	74
5.1.6.4	3-(4-fluorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-293) .....	75
5.1.6.5	3-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-294) .....	76
5.1.6.6	3-(4-bromofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-295) .....	77
5.1.6.7	3-(4-metoxifenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-296) .....	78
5.1.6.8	3-(naftalen-1-il)-2-((naftalen-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-297) .....	79
5.1.6.9	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-2,3-diidrotiazol (JF-298) .....	80
5.1.6.10	3-alil-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-299).....	81
5.1.6.11	3-(4-nitrofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-300) .....	82
5.1.6.12	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-301) .....	83
5.1.6.13	3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-302) .....	84
5.1.6.14	2-(naftalen-1-ilmetileno)hidrazono)-4-phenil-2,3-dihidrotiazol (JF-303).....	85
5.1.6.15	3-alil-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-304)	86
5.1.6.16	3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-305).....	87
5.1.6.17	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3,4-difenil-2,3-diidrotiazol (JF-306)...	88
5.1.6.18	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-feneetil-4-feenil-2,3-dihidrotiazol (JF-307) .....	89

5.1.6.19	3-(4-fluorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-308) .....	90
5.1.6.20	3-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-309).....	91
5.1.6.21	3-(4-bromofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-310) .....	91
5.1.6.22	3-(4-metóxifenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-311) .....	92
5.1.6.23	3-(naftalen-1-il)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-312).....	93
5.1.6.24	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-313).....	94
5.1.6.25	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinametilideno)-4-fenil-3-(piridin-3-il)-2,3-diidrotiazol (JF-314) .....	95
5.1.6.26	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-3-(p-toluil)-2,3-diidrotiazol (JF-315) .....	96
5.1.6.27	2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-3-(p-toluil)-2,3-diidrotiazol (JF-316) .....	97
5.1.6.28	4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-317).....	98
5.1.6.29	4-(4-clorofenil)-3-(4-metóxifenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-diidrotiazol (JF-318) .....	99
5.1.6.30	4-(clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(p-toluil)-2,3-diidrotiazol (JF-319) .....	100
5.1.6.31	4-(4-clorofenil)-3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-320) .....	101
5.1.6.32	4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-321) .....	102
5.1.6.33	3,4-bis(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-322).....	103
5.1.6.34	4-(4-clorofenil)-3-(4-bromofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-323) .....	104
5.1.6.35	4-(clorofenil)-3-(naftalen-1-il)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-diidrotiazol (JF-324) .....	105

5.1.6.36	4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-325) .....	106
5.1.6.37	4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(piridin-3-il)-2,3-diidrotiazol (JF-326) .....	107
5.1.6.38	3-alil-4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-diidrotiazol (JF-327).....	108
5.1.6.39	4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-fenetil-2,3-dihidrotiazol (JF-328) .....	109
<b>5.1.7</b>	<b>Caracterização estrutural dos derivados tiazólicos</b> .....	109
5.2	PARTE BIOLÓGICA .....	120
<b>5.2.1</b>	<b>Avaliação das atividades citotóxica e antimalárica dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos.</b> .....	120
5.3	ESTUDOS <i>IN SILICO</i> .....	129
<b>5.3.1</b>	<b>Predição das propriedades farmacocinéticas dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos</b> .....	129
<b>5.3.2</b>	<b>Estudo de docking molecular</b> .....	134
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	137
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS</b> .....	138
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	139
	<b>APÊNDICE A – CADERNO DE ESPECTROS (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, FIT-ATR) .</b>	149

## 1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença tropical causada pela infecção de protozoários do gênero *Plasmodium*, constituindo um dos mais graves problemas de saúde pública mundial. As principais espécies responsáveis por causarem esta parasitose são *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*, sendo as duas primeiras espécies as responsáveis pelas formas mais graves da doença (WHO, 2012). O ciclo biológico destes parasitos é heteroxeno e envolve um hospedeiro definitivo (mosquitos do gênero *Anopheles*) e outro hospedeiro intermediário (homem) (SIQUEIRA-BATISTA et al, 2012).

De disseminação predominante nos continentes Asiático, Africano e Americano, apenas no ano de 2015 a malária acometeu cerca de 214 milhões de pessoas, das quais aproximadamente meio milhão evoluíram para o óbito (WHO, 2015; MISHRA, 2017). Embora o número de infectados tenha sido reduzido nas últimas décadas graças às ações de erradicação da doença, o número de infecções não tem sofrido redução significativa nos últimos anos (WHO, 2018).

Atualmente, embora haja à disposição medicamentos antimaláricos e substâncias inseticidas para controle dos artrópodes vetores, há na literatura relatos do desenvolvimento de resistência por parte dos parasitos e dos mosquitos *Anopheles* a estes fármacos e inseticidas, respectivamente (BROCK, 2018; PROSSER, 2018). Nesse sentido, foi identificado um rápido desenvolvimento de resistência por parte de *P. falciparum* à ação dos tradicionais antimaláricos quinolina, artemisina, pirimetamina, mefloquina, cloroquina entre outros, situação ainda agravada pela inexistência atual de uma vacina que seja eficaz na profilaxia da doença (CALDERÓN, 2013; WHO, 2018). Por esta razão, é extremamente necessária a pesquisa de novos agentes que possam constituir alternativas terapêuticas inovadoras para o tratamento da malária.

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que vários compostos apresentaram atividade contra cepas de *P. falciparum* (SUMMERS, 2019; PARKINSON, 2019). Entre estes compostos, destacam-se as tiosemicarbazonas e tiazóis que possuem as vantagens de facilidade de obtenção, altos rendimentos, estabilidade em diferentes condições reacionais, além de utilização como intermediários na síntese de vários núcleos importantes (DU et al., 2002; TENÓRIO & GÓES, 2005).

A literatura atesta uma ampla quantidade de atividades farmacológicas relacionadas a essas duas classes de compostos orgânicos, tais como anticâncer, antibacteriana, antifúngica (PAWAR et al, 2016; ARAÚJO NETO et al., 2017; MROZEKWILCZKIEWICZ et al., 2019;

VOLYNETS et al., 2019), antiviral (SANTACRUZ et al., 2017) e anti-inflamatória (OLIVEIRA et al., 2016; NAM et al., 2017). Além disso atividade antiprotozoária também foi verificada para estas classes de compostos orgânicos, tais como ações antichagásica (OLIVEIRA FILHO et al, 2017), leishmacida (SCARIOT et al., 2017) e antimalárica (MATSA et al., 2019).

Diantes dos desafios enfrentados à ampliação de alternativas para o tratamento da malária, este estudo teve por finalidade avaliar se a estratégia de bioisosterismo celular entre derivados tiossemicarbazonas e tiazóis resultaria em aumento na atividade antimalárica *in vitro* contra *P. falciparum*, bem como investigar *in silico* suas propriedades farmacocinéticas e a capacidade dos compostos mais ativos em se ligarem ao alvo biológico dihidrofolato redutase de *P. falciparum* (PfdHFR), na tentativa de identificar um potencial mecanismo para sua ação antimalárica.

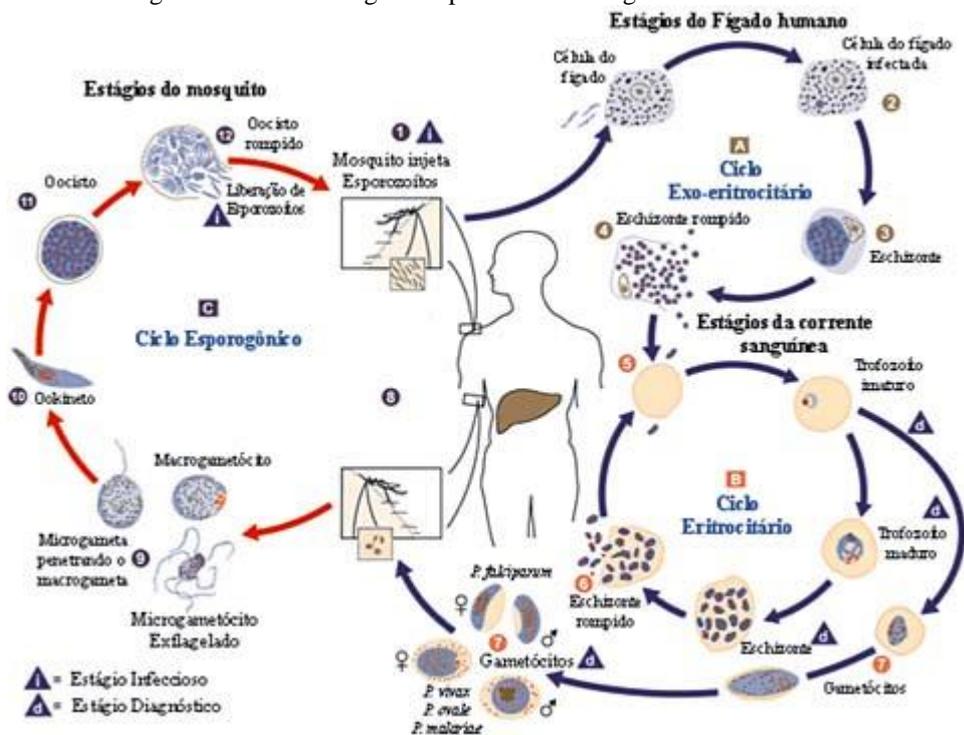
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.3 MALÁRIA

#### 2.3.1 Definições Gerais

A malária é uma doença causada a partir da infecção por protozoários do gênero *Plasmodium* responsável por acarretar um elevado número de obtidos em todo o mundo, tendo como grupos de maior risco mulheres grávidas e crianças menores que cinco anos. As principais espécies que causam esta parasitose são *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. knowlesi*, sendo a espécie *P. falciparum* a que causa maior letalidade seguida pela espécie *P. vivax* (WHO, 2012). Estes parasitos apresentam um ciclo biológico heteroxeno extremamente complexo (Figura 1), através de várias formas evolutivas e envolvendo hospedeiros humano (intermediário) e mosquitos do gênero *Anopheles* (definitivo) (SIQUEIRA-BATISTA et al, 2012).

Figura 1 – Ciclo biológico de protozoários do gênero *Plasmodium*



Fonte: (FRANÇA; SANTOS; FIGUEROA-VILLAR, 2008).

O ciclo é iniciado pela inoculação das formas esporozoítos do parasito através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*. Uma vez no fígado, os parasitos infectam os hepatócitos, realizando sucessivas divisões (esquizogonia) e dando origem a esquizontes, os quais contêm milhares de merozoítos que são liberados no meio extracelular após a ruptura do hepatócito, concluindo a fase pré-eritrocítica. Chegando na circulação sanguínea, os merozoítos passam a infectar os eritrócitos se diferenciando em trofozoítos imaturos e trofozoítos maduros, os quais formam um novo esquizonte contendo diversos merozoítos. Os merozoítos formados são liberados na circulação sanguínea após a lise da hemácia e infectam outros eritrócitos, reiniciando o ciclo eritrocitário. Após algumas gerações de ciclos eritrocitários, alguns merozoítos se diferenciam em gametócitos feminino e masculino, os quais serão ingeridos pelo mosquito *Anopheles* ao realizar a hematofagia, dando origem às formas macrogameta e microgameta, respectivamente. A interação entre macrogameta e microgameta resulta na formação do zigoto, que se diferencia em oocineto. Na parede intestinal do inseto, o oocineto se diferencia em oocisto, que por sua vez dará origem aos esperozoítos que se acumularão nas glândulas salivares do inseto e estarão disponíveis para infectar um novo indivíduo na próxima hematofagia (NEVES et al, 2016; OLAFSON et al, 2017).

As manifestações clínicas da malária são relacionadas ao ciclo eritrocítico da parasitose, que resulta na ruptura dos eritrócitos e extravasamento da hemozoína (pigmento malárico). O ciclo eritrocítico varia para cada espécie de *Plasmodium*, mas costuma ocorrer a cada 48 ou 72 horas sendo acompanhados de sintomas como febre alta (podendo ser superior a 41 °C), sudorese intensa, calafrios e mal-estar (NEVES et al, 2016). Em alguns casos, a espécie *P. falciparum* pode ocasionar a forma grave da malária onde acometimento do sistema nervoso central (malária cerebral), anemia severa, insuficiência renal aguda, disfunção hepática, coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia e acidose metabólica podem ocorrer, podendo ocasionar a morte do paciente (GOMES et al, 2011).

### **2.3.2 Dados Epidemiológicos**

Dados de epidemiologia demonstram que a malária está majoritariamente presente nos continentes Africano, Asiático e Americano (MISHRA, 2017). Apesar dos esforços dispensados para tratamento e erradicação da doença, apenas no ano 2015 cerca de 214 milhões de pessoas estavam infectadas por protozoários do gênero *Plasmodium* para as quais cerca de meio milhão de óbitos foram verificados (WHO, 2015).

Nesse sentido, a Organização Panamericana de Saúde publicou em 2017 uma recomendação para que países do continente Americano fortalecessem as ações para enfrentamento da malária, tendo em vista o aumento no número de casos registrados para a doença nos anos de 2016 e 2017. A comunidade internacional alertou para o fato de que apesar dos avanços no enfrentamento da doença feitos nos últimos 20 anos, a resposta à malária estava estagnada, pois embora tenha havido uma redução entre os anos de 2010 (239 milhões de casos) e 2017 (219 milhões de casos), nenhuma redução significativa dos casos de malária ocorreu nos últimos anos (WHO, 2018).

Isto posto, torna-se fundamental o diagnóstico e tratamento precoces da malária, além da eliminação de mosquitos vetores responsáveis pela transmissão da doença. Contudo, os relatos na literatura sobre o desenvolvimento de resistência dos parasitos aos fármacos antimaláricos comumente empregados, bem como o surgimento de resistência dos mosquitos vetores a inseticidas convencionais tornam o gerenciamento da malária particularmente desafiador (BROCK, 2018; PROSSER, 2018; WHO, 2018).

### **2.3.3 Tratamento**

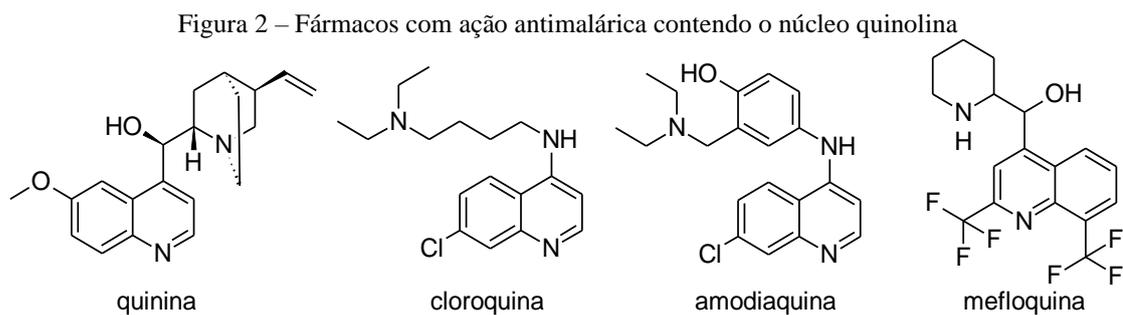
Atualmente, diversos agentes terapêuticos são reconhecidos por sua ação antimalárica como quinina, quinolinas, sulfonas, pirimetamina, artemisina, mefloquina, cloroquina e antibióticos. Todavia todos eles se tornam ineficientes perante a resistência rapidamente desenvolvida por cepas de *P. falciparum* (CALDERÓN, 2013). Além das adversidades supracitadas, o controle da malária fica ainda mais prejudicado devido à ausência de vacina que seja eficiente para prevenir essa parasitose (WHO, 2018).

O estabelecimento de monoterapia está relacionado a uma maior chance no desenvolvimento de resistência ao agente antimalárico pelo parasito. Por esta razão, esquemas de associação de fármacos têm sido utilizados para o tratamento da malária, à semelhança do que ocorre para o combate de outras doenças infecciosas como tuberculose e HIV (WHITE, 1999). Essa abordagem está alicerçada no entendimento de que a administração de agentes terapêuticos de diferentes perfis farmacológicos dificulta o desenvolvimento de resistência pelo agente etiológico, aumentando assim a eficácia da farmacoterapia (WHITE, 1999; NOSTEN & WHITE, 2007). A Organização Mundial de Saúde recomenda a utilização de algumas combinações com medicamentos antimaláricos de primeira linha, tais como: Artemether + Lumefantrine, Artesunate + Amodiaquine, Artesunate + Mefloquine, Dihydroartemisinin + Piperaquine e Artesunate + Sulfadoxine-Pyrimethamine (WHO, 2015; THU, 2017).

### 2.3.4 Mecanismo de Ação dos Fármacos Antimaláricos e Alvos Biológicos em *Plasmodium falciparum*

#### 2.3.4.1 Antimaláricos quinolínicos

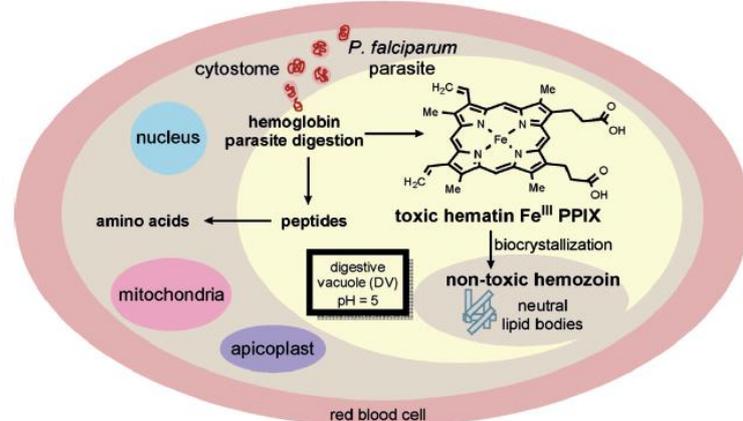
O primeiro agente antimalárico disponível para uso foi a quinina, um alcaloide que contém o núcleo quinolina, sendo extraído de cascas de árvores do gênero *Cinchona*. A dificuldade de vias de síntese para sua obtenção fez com que seu uso se prolongasse até a descoberta da cloroquina na década de 1940, que a substituiria no tratamento da malária (AGNELLO et al, 2019). A continuidade das pesquisas possibilitou a obtenção de outros antimaláricos contendo o núcleo quinolina, dentre eles a amodiaquina e a mefloquina (Figura 2).



Fonte: o próprio autor.

A fim de obter os aminoácidos fundamentais à sua sobrevivência no meio intra-eritrocitário, a forma trofozoítica de *P. falciparum* realiza a degradação da hemoglobina dentro de seu vacúolo digestivo. Entretanto, o metabolismo do grupo heme conduz a um metabólito tóxico denominado hematina ( $\text{Fe}^{\text{III}}$  – protoporfirina IX), o qual precisa ser convertido por biocristalização ao produto insolúvel não-tóxico hemozoína (Figura 3) (PAGOLA et al, 2000).

Figura 3 – Metabolismo da hemoglobina realizada por *P. falciparum* **intra-erythrocytic phase**



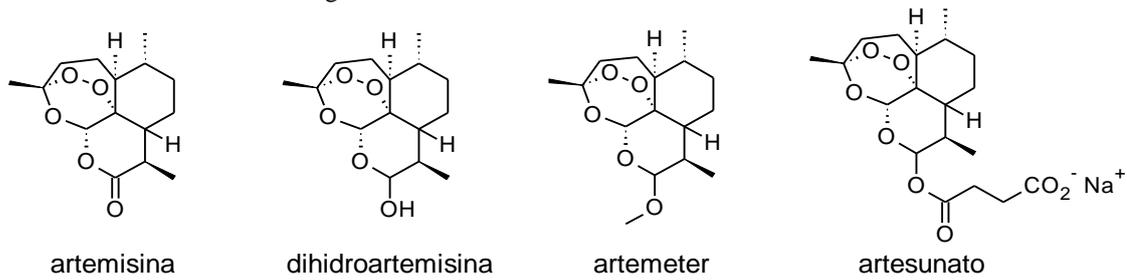
Fonte: Agnello et al (2019)

O fármaco cloroquina, que possui um comportamento quimicamente básico ( $pK_{a1} = 8,1$  e  $pK_{a2} = 10,2$ ), está presente em sua forma neutra no pH fisiológico (aproximadamente 7,4), o que facilita sua difusão através das membranas biológicas. Contudo, ao adentrar o ambiente ácido ( $pH = 5$ ) do vacúolo digestivo do parasito, a cloroquina passa a se apresentar em sua forma catiônica, acumulando-se no interior desta organela (AGNELLO et al, 2019). Estando presente no interior do vacúolo digestivo, a cloroquina (assim como os demais antimaláricos contendo o núcleo quinolina) forma complexos com a hematina, o que dificulta sua biocristalização em hemozoína. A falha neste processo de detoxificação pelo parasito acaba resultando em sua morte (OLAFSON et al, 2017).

#### 2.3.4.2 Antimaláricos derivados da artemisina

Além dos fármacos contendo o núcleo quinolina, destacam-se os compostos derivados da artemisina, um alcaloide originalmente extraído das folhas de *Artemisia annua*. Entre estes derivados encontram-se dihidroartemisina (metabólito da artemisina), artemeter, artesutano e artemisona (Figura 4). Embora apresentem boa ação antimalárica, seu curto tempo de meia-vida torna necessária sua combinação com outros agentes antimaláricos como mefloquina, amodiaquina e piperquina (WELLS; HUIJSDUIJNEM; VOORHIS, 2015).

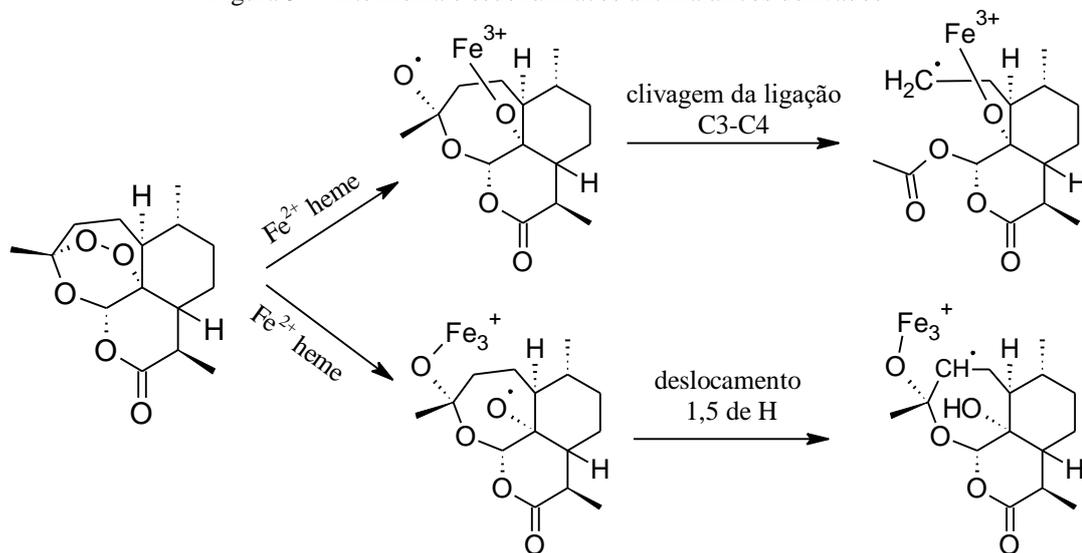
Figura 4 – Artemisina e seus fármacos derivados



Fonte: o próprio autor.

O mecanismo de ação dos derivados da artemisina ainda não está completamente claro. Entretanto, sabe-se que a porção endoperóxido destes fármacos sofre redução pelo  $\text{Fe}^{\text{II}}$  do grupo heme, conduzindo à formação de um metabólito radical alcoxil o qual se rearranja para outra forma radicalar onde o elétron desemparelhado está centrado em um átomo de carbono (Figura 5). Estes radicais acarretam a alquilação do grupo heme (formando o aduto heme-artemisina), além de eventualmente poder alquilar outras proteínas do parasito que também contenham  $\text{Fe}^{\text{II}}$  em suas estruturas, comprometendo sua atividade e provocando a morte do parasito (ROBERT et al, 2005).

Figura 5 – Artemisina e seus fármacos antimaláricos derivados



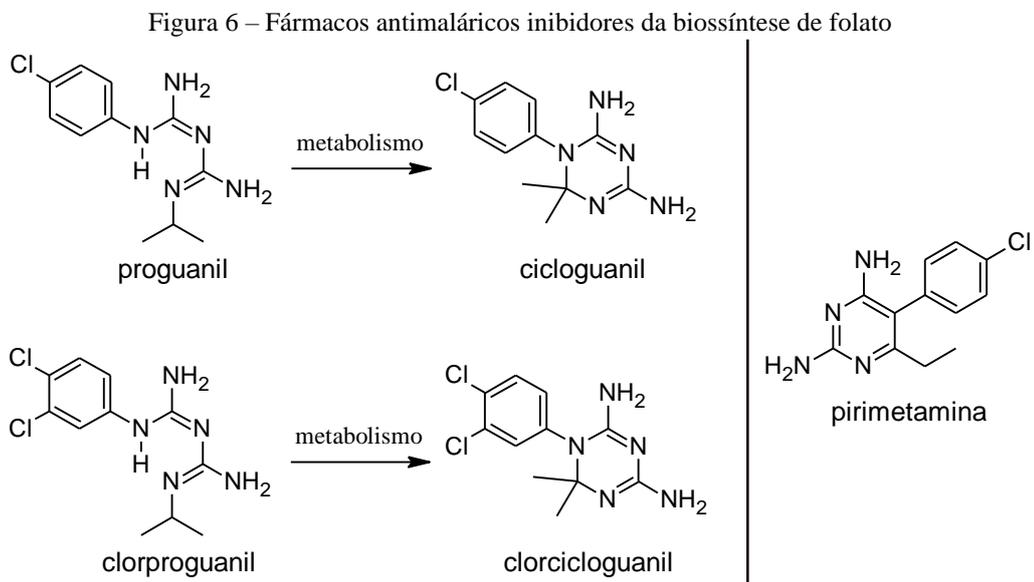
Fonte: o próprio autor.

Ademais, o metabólito dihidroartemisina pode ligar-se não-covalentemente e de modo reversível à enzima fosfatidilinositol-3-quinase de *P. falciparum* (*PfPI3K*), ainda no estágio inicial da forma de anel do parasito (MBENQUE et al, 2015). Estas enzimas quinase são uma classe de proteínas fosforiladoras de lipídeos que participam da regulação de diversos processos

como a proliferação e diferenciação celulares, fundamentais à sobrevivência do parasito (LIU et al, 2009).

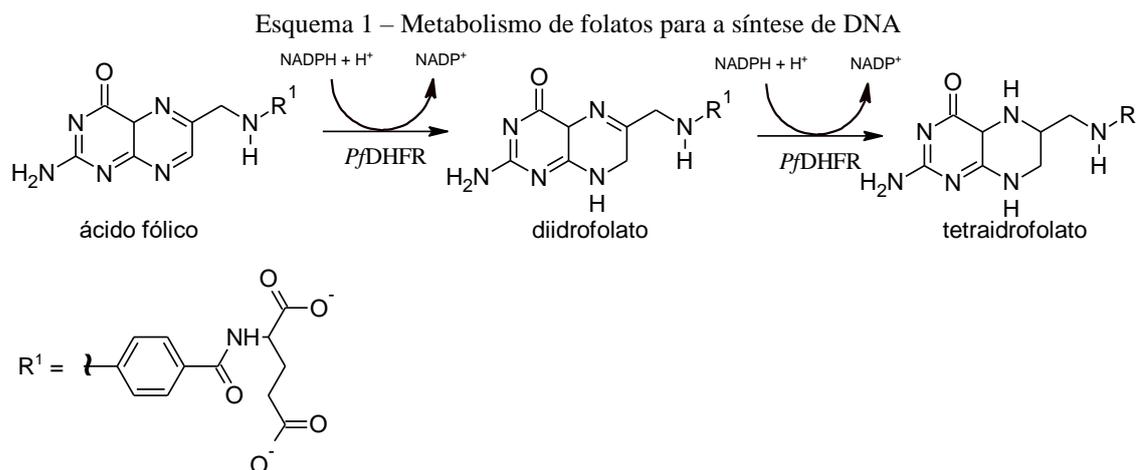
### 2.3.4.3 Antimaláricos antifolatos

Em 1945 foram desenvolvidos dois pró-fármacos que atuariam na inibição da biossíntese do folato: proguanil e clorproguanil, os quais produzem os metabólitos antimaláricos ativos cicloguanil e clorcicloguanil, respectivamente (CHARLLES, 1961). Pouco depois, na década de 1950, foi desenvolvido o fármaco pirimetamina que se afirmou como uma nova opção de agente antifolato utilizado no tratamento da malária (FALCO, 1951).



Fonte: o próprio autor.

Os agentes antifolato exercem sua ação antimalárica através da inibição do domínio diidrofolato redutase (*Pf*DHFR) de uma enzima bifuncional fundamental para a sobrevivência do parasito denominada diidrofolato redutase – timidilato sintase de *P. falciparum* (*Pf*DHFR-TS) (ADANE et al, 2011). A porção *Pf*DHFR tem um papel crucial no metabolismo do folato ao catalisar a redução do substrato diidrofolato (DHF) a tetraidrofolato (THF), uma etapa fundamental para a síntese de DNA do parasito (Esquema 1) (NZILA, 2006).



Fonte: o próprio ator.

Outros antifolatos como sulfadoxina, sulfaleno e dapsona atuam inibindo a enzima diidropteroato sintase de *P. falciparum* (*PfDHPS*), enzima que exerce um papel fundamental na via *de novo* da biossíntese de folatos. O uso de inibidores da *PfDHPS* leva à redução na produção de DHF, substrato natural *PfDHFR*, potencializando o efeito dos inibidores da *PfDHFR*. Por esta razão, esquemas terapêuticos costumam empregar inibidores de *PfDHFR* e *PfDHPS* em associação, tais como: sulfadoxina-pirimetamina, sulfaleno-pirimetamina ou dapsona-clorproguanil (NIZLA, 2006).

Por outro lado, mutações nos genes que codificam *PfDHFR* têm sido verificadas como resultado do esforço do parasito em desenvolver resistência aos fármacos antifolato. Nesse sentido, destacam-se alterações como o surgimento do resíduo de aminoácido Asn108, responsável por provocar impedimento estérico, impedindo que o encaixe de agentes antifolato no sítio ativo da enzima possa acontecer (ADANE et al, 2011). Além dessa modificação, poliformismos podem ainda ocorrer nas posições 51, 59 e 164, resultando em *PfDHFR* mutantes com resistência crescente à pirimetamina (SHARMA; DUTTA; KHAN, 2016).

## 2.2 QUÍMICA MEDICINAL

### 2.2.1 Definições Gerais

A química medicinal é uma disciplina na qual há a aplicação da química associada a outros domínios da ciência como a química orgânica, química computacional e farmacologia com o objetivo de identificar compostos bioativos (protótipos), compreender seu metabolismo, elucidar as bases moleculares de sua ação (mecanismo de ação), bem como estabelecer as

correspondências de seus aspectos estruturais que estejam atrelados à sua ação farmacológica (SAR = relação estrutura-atividade) (LIMA, 2007).

Um projeto de química medicinal tem três principais objetivos: 1) descoberta do protótipo, 2) otimização do protótipo, 3) desenvolvimento do protótipo. A descoberta do protótipo envolve a identificação de um alvo biológico importante em uma fisiopatologia, o planejamento de ligantes àquele alvo escolhido (através de estratégias como bioisosterismo, homologação, hibridação e simplificação molecular, modelagem computacional e QSAR). Uma vez identificados os ligantes bioativos (*hits*) através de bioensaios *in vitro*, aqueles compostos mais promissores são avaliados em bioensaios *in vivo*, identificando-se a partir destes testes o composto-protótipo. Na fase de otimização, o protótipo passa por modificações estruturais com a finalidade de aprimorar suas características, como potência, seletividade, propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção – ADME) e estabelecimento de sua relação estrutura-atividade (SAR), sendo os resultados obtidos por meio de ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*. Por fim, na fase de desenvolvimento é realizada a adequação farmacêutica do protótipo com as finalidades de melhorar aspectos como odor, sabor e solubilidade, através da preparação de microemulsões, formas de liberação lenta, preparação de pró-fármacos etc, com a finalidade de adequar o protótipo ao seu uso clínico (BARREIRO, 2002; LIMA, 2007).

Vale ressaltar que a eficácia do fármaco depende de suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Enquanto os fatores farmacodinâmicos dizem respeito à interação fármaco-receptor, buscando compreender a porção estrutural do fármaco essencial para reconhecimento por parte do receptor (grupo farmacofórico), as propriedades farmacocinéticas estão relacionadas ao perfil ADME do princípio ativo. Nesse sentido, durante o itinerário do desenvolvimento de um novo fármaco, as modificações estruturais propostas para otimização do composto-protótipo devem ser capazes de melhorar suas características farmacológicas, mas preservando a porção farmacofórica responsável por sua ação biológica (BARREIRO, 2002).

### **2.2.2 Estratégia de Planejamento Molecular: Bioisosterismo**

O bioisosterismo é uma estratégia da química medicinal empregada na modificação molecular do composto-protótipo, durante a fase de desenvolvimento de novos fármacos. Este composto protótipo deve possuir estrutura e mecanismo de ação bem conhecidos (se possível a

nível de interação topográfica com o alvo biológico), bem como ter estabelecido seus grupos farmacofóricos, efeitos colaterais e vias de inativação metabólicas (LIMA; BARREIRO, 2005).

O conceito inicial de isosterismo foi desenvolvido a partir do trabalho de Langmuir (1919), quando foi observado que certos grupos de átomos organizados em moléculas como dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) faziam com que estas apresentassem propriedades físico-químicas (pressão de vapor, viscosidade, calor de formação, tensão superficial etc) praticamente idênticas. Esta semelhança nas propriedades físicas-químicas foi atribuída à quantidade de elétrons em comum que estes grupos de átomos possuíam (CO<sub>2</sub> = 6 + 2 x 8 = 22 elétrons; N<sub>2</sub>O = 2 x 7 + 8 = 22 elétrons), os quais passaram a ser chamados de isósteros (Tabela 1).

Tabela 1 – Exemplos de átomos ou grupos de átomos isostéricos de acordo com Langmuir

Isósteros	Quantidade de elétrons
H <sup>-</sup> , He, Li <sup>+</sup>	2
O <sup>2-</sup> , F <sup>-</sup> , Ne, Na <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Al <sup>3+</sup>	10
S <sup>2-</sup> , Cl <sup>-</sup> , Ar, K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup>	18
Cu <sup>+</sup> , Zn <sup>2+</sup>	28
Br <sup>-</sup> , Kr, Rb <sup>+</sup> , Sr <sup>2+</sup>	36
CO <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> O, N <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CNO <sup>-</sup>	22
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	32
SiH <sub>4</sub> , PH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	18

Fonte: o próprio autor.

A evolução do conceito de isosterismo ocorreu pouco depois, quando em 1925 Grimm enunciou a seguinte regra que foi denominada *Hydride Displacement Law* (Lei de Deslocamento do Hidreto, tradução livre): a adição de um hidreto a um átomo produz um pseudoátomo com as mesmas propriedades do átomo da família imediatamente posterior na tabela periódica dos elementos (Figura 7). Deste modo, os átomos pertencendo às famílias 14-17 da tabela periódica dos elementos, a partir da adição de um hidreto, altera suas propriedades pela formação de pseudoátomos isoeletrônicos (LIMA; BARREIRO, 2005).

Figura 7 – Aplicação da Lei de Deslocamento do Hidreto de Grimm

	Família 14	Família 15	Família 16	Família 17	Família 18
Número de elétrons	6	7	8	9	10
Átomos autênticos	C	N	O	F	Ne
Pseudoátomos	H <sup>-</sup>       → CH	H <sup>-</sup>       → CH <sub>2</sub>	NH H <sup>-</sup>       → CH <sub>3</sub>	OH NH <sub>2</sub> H <sup>-</sup>       → CH <sub>4</sub>	FH OH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub>

Fonte: o próprio autor.

Na década seguinte houve a atualização do conceito de isosterismo quando Erlenmeyer e Leo (1932) definiram como isósteros átomos que apresentam o mesmo número de elétrons na camada de valência. Dito de outra forma, os átomos pertencentes à mesma família na tabela periódica dos elementos passaram a ser considerados isósteros entre si (Figura 8).

Figura 8 – Isósteros (dentro das respectivas famílias) segundo concepção de Erlenmeyer e Leo

Família 14	Família 15	Família 16	Família 17
C	N	O	F
Si	P	S	Cl
Ge	As	Se	Br

Fonte: o próprio autor.

Em trabalho publicado em 1951, Friedman cunhou o termo bioisosterismo por meio do qual reconhecia a utilidade dos conceitos de isosterismo para a pesquisa por compostos bioativos de estruturas correlatas (bioisósteros), os quais deveriam apresentar ações agonistas ou antagonistas sobre um alvo biológico. Subsequentemente, os compostos bioisostéricos foram agrupados em dois grupos: bioisósteros clássicos e bioisósteros não-clássicos (LIMA; BARREIRO, 2005).

O bioisosterismo clássico está fundamentado nas definições de isósteros de Langmuir (e por conseguinte, nas definições de Grimm e Erlenmeyer e Leo), ocorrendo como monovalentes, trivalentes, tetravalentes ou anéis equivalentes (Tabela 2). Por outro lado, entende-se como bioisósteros não-clássicos aqueles que não se enquadram nos critérios clássicos de definição de isosterismo, ocorrendo nas formas cíclica *versus* não-cíclica, de grupos funcionais e retroisosterismo (Tabela 3) (ELIAS; OLIVEIRA; SILVEIRA, 2018).

Tabela 2 – Exemplos de bioisósteros clássicos

<b>Bioisósteros Clássicos</b>			
<b>Monovalente</b>	<b>Divalente</b>	<b>Trivalente</b>	<b>Tetravalente</b>
-CH <sub>3</sub> , -NH <sub>2</sub> , -OH, -OR	-CH <sub>2</sub> -	=CH-	=C=
-F, -Cl, -Br, -I, -SH, - PH <sub>2</sub>	-O-	=N-	=Si=
-Si <sub>3</sub> , -SR	-S-	=P-	=N <sup>+</sup> =
	-Se-	=As-	=P <sup>+</sup> =
	-Te-	=Sb-	=As <sup>+</sup> =

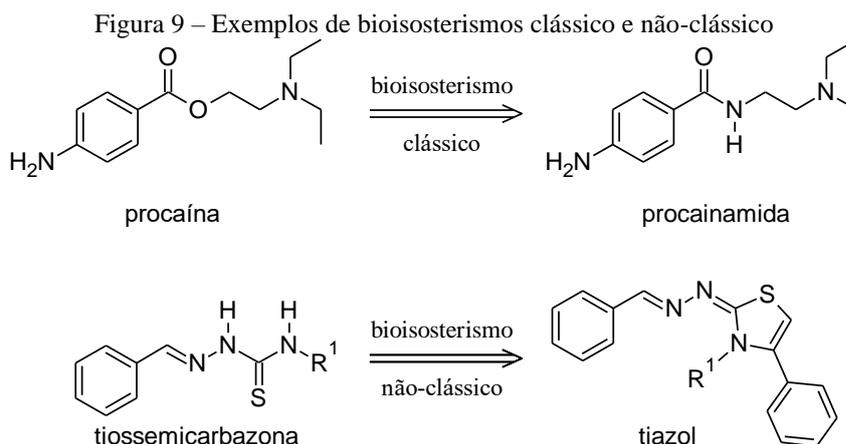
Fonte: o próprio autor. Adaptado a partir do trabalho de Lima e Barreiro (2005)

Tabela 3 – Exemplos de Bioisósteros não-clássicos

<b>Bioisósteros não-clássicos</b>						
-CO-	-CO <sub>2</sub> H	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-H	-CONH-	-CO <sub>2</sub> R	-CONH <sub>2</sub>
-CO <sub>2</sub> -	-SO <sub>3</sub> H	-PO(OH)NH <sub>2</sub>	-F	-NHCO-	-ROCO-	-CSNH <sub>2</sub>
-SO <sub>2</sub> -	-tetrazol					
-SO <sub>2</sub> NR-	-SO <sub>2</sub> NHR		-OH		-catecol	
	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		-CH <sub>2</sub> OH			
-CON-	-3-hidroxiisoxazol				-benzimidazol	
-CH(CN)-	-2-hidroxicromonas		-NH-CS-NH <sub>2</sub>			C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> S

Fonte: o próprio autor. Adaptado a partir do trabalho de Lima e Barreiro (2005)

Um exemplo de bioisosterismo clássico pode ser verificado entre os fármacos procaína e procainamida, que são agentes anestésico e antiarrítmico, respectivamente. A partir da substituição do átomo de oxigênio da função éster da procaína por um átomo de nitrogênio, obtém-se a função amida do fármaco procainamida (ELIAS; OLIVEIRA; SILVEIRA, 2018). Por outro lado, um exemplo de bioisosterismo não-clássico é aquele que ocorre entre as estruturas acíclica e cíclica de tiossemicarbazonas e tiazóis, respectivamente (Figura 9) (SILVA et al, 2017). Foi precisamente a estratégia de bioisosterimo não-clássico entre tiossemicarbazonas e tiazóis a abordagem da química medicinal utilizada neste trabalho.



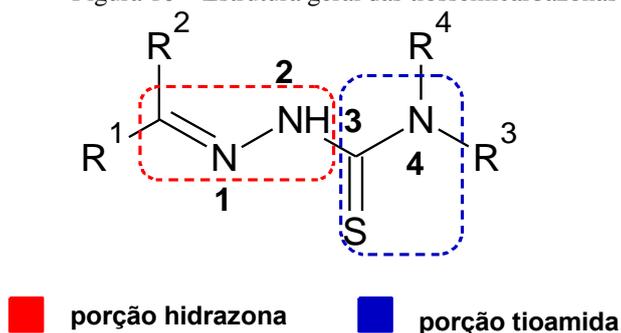
Fonte: o próprio autor.

### 3.2 TIOSSEMICARBAZONAS

As tiossemicarbazonas correspondem a uma classe de compostos orgânicos constituída pela presença de heteroátomos de nitrogênio e enxofre, das quais destacam-se as porções hidrazona (HC=N-NH-) e tioamida (S=C-N-). Devido à facilidade em sua obtenção e à versatilidade em seu emprego final ou intermediária para a síntese de outras classes de compostos orgânicos, as tiossemicarbazonas são vastamente empregadas na síntese orgânica.

A estrutura básica das tiossemicarbazonas e as respectivas numerações para seus átomos podem ser determinadas conforme estabelecido pela IUPAC (1993) (Figura 10).

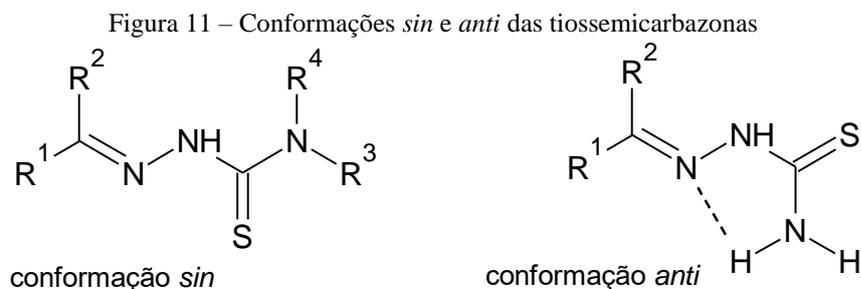
Figura 10 – Estrutura geral das tiossemicarbazonas



Fonte: o próprio autor.

Devido a fatores eletrônicos e estéricos, as tiossemicarbazonas podem apresentar-se em duas conformações, em relação à ligação C-N: *sin*, quando os átomos de enxofre e nitrogênio hidrazônico estão do mesmo lado; e *anti*, quando os átomos de enxofre e nitrogênio hidrazônico encontram-se em lados opostos (Figura 11). De um modo geral, as tiossemicarbazonas não

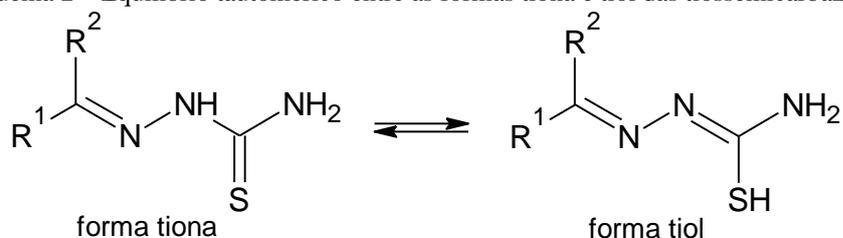
substituídas em *N4* costumam apresentar a conformação *anti* (conformação em que pode ser estabelecida ligação de hidrogênio *N1*---*H-N4*) enquanto aquelas, onde *N4* é substituído, apresentam-se prioritariamente na conformação *sin*. (CASAS; GARCÍA-TASENDE; SORDO, 2002).



Fonte: o próprio autor.

Além disso, as tiossemicarbazonas constituem uma classe orgânica reconhecida por possuir significativa deslocalização eletrônica. Em consequência disso, tais compostos podem apresentar-se em equilíbrio tautomérico nas formas tiona ( $C=S$ ) ou tiol ( $C-SH$ ) (Esquema 2), podendo haver predominância ou existência exclusiva de apenas uma destas formas (LI. *et al*, 2010).

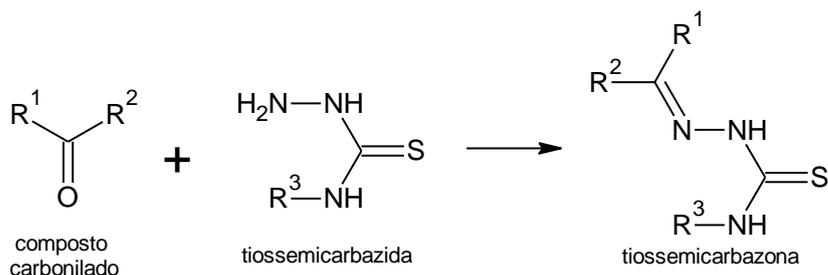
Esquema 2 – Equilíbrio tautomérico entre as formas tiona e tiol das tiossemicarbazonas



Fonte: o próprio autor.

As tiossemicarbazonas são geralmente obtidas mediante a reação entre tiossemicarbazidas e compostos carbonilados (aldeídos ou cetonas), geralmente empregando catalizador ácido (Esquema 3). Por sua vez, as tiossemicarbazidas podem ser comercialmente adquiridas ou devidamente preparadas a partir da reação entre hidrato de hidrazina e reagentes como isotiocianatos, ácido tioglicólico e ditiocarbamato (TENÓRIO *et al*, 2005)

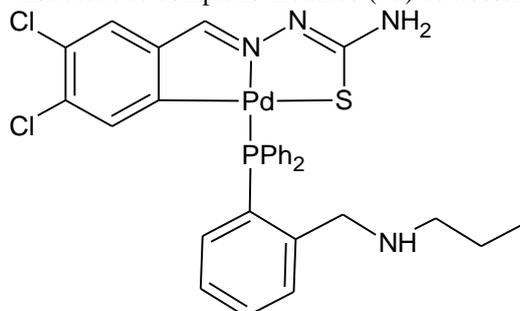
Esquema 3 – Síntese das tiossemicarbazonas a partir da reação entre compostos carbonilados e tiossemicarbazidas



Fonte: o próprio autor.

As tiossemicarbazonas também são vastamente empregadas na química medicinal, havendo, nesse sentido, diversos relatos na literatura que atrelam esses compostos a atividades biológicas tais como: anticâncer (ALMEIDA *et al*, 2015), antibacteriana (PAHONTU *et al*, 2016), antiviral (PATEL; DIVATIA; CLERCQ, 2013), antiamebíase (SIDDIQUI; SALAHUDDIN; AZAM, 2012), antimalárica (CHELLAN *et al*, 2010), antichagásica (GONÇALVES *et al*, 2017), antileishmania (TEMRAZ *et al*, 2018) etc. Nesse aspecto, vale considerar também a expressiva presença de complexos metálicos (Figura 12) citados na literatura, formados a partir da reação de tiossemicarbazonas e metais de transição, estando relacionados a diversos efeitos biológicos (ADAMS *et al*, 2013; PALANIMUTHU *et al*, 2013).

Figura 12 – Estrutura de complexo metálico (Pd) de tiossemicarbazona

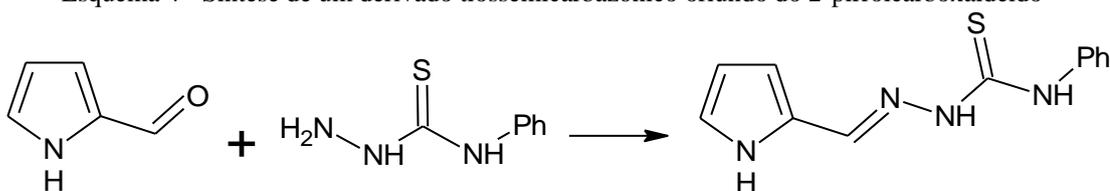


Fonte: o próprio autor.

### 3.2.1 Síntese

Xie *et al* (2016) sintetizaram novos derivados heterocíclicos aril tiossemicarbazônicos, obtidos pela reação entre aldeídos aromáticos (2-furaldeído, 2-pirrolcarboxaldeído e 2-tiofenocarboxaldeído) e tiossemicarbazidas, tendo etanol como solvente (Esquema 4). Os produtos gerados apresentaram rendimentos variando de 63,9 a 89,3 %.

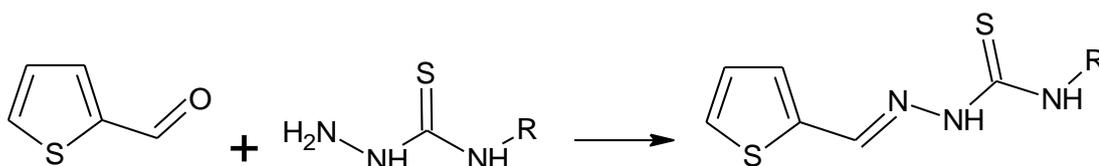
Esquema 4 - Síntese de um derivado tiossemicarbazônico oriundo do 2-pirrolcarboxaldeído



Fonte: Xie *et al* (2016)

Oliveira *et al* (2015) realizaram a síntese de novos compostos 2-tiofeno tiossemicarbazônicos, mediante a reação entre 2-tiofenocarboxaldeído e tiossemicarbazidas substituídas (que foram obtidas previamente através da reação entre hidrato de hidrazina e isotiocianatos substituídos), ocorrendo em meio etanólico e com quantidade catalítica de ácido acético (Esquema 5). Os produtos foram conseguidos em rendimentos que variaram de 40-87%.

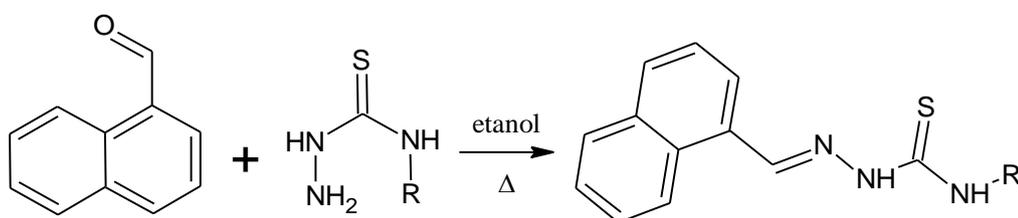
Esquema 5 - Síntese de derivados tiossemicarbazônicos proveniente do 2-tiofenocarboxaldeído



Fonte: Oliveira *et al* (2015)

Diversos derivados tiossemicarbazônicos foram obtidos a partir da reação entre 1-naftaldeído e tiossemicarbazidas substituídas em *N*-4 (THANIGAIMALAI *et al*, 2012; HERNÁNDEZ *et al*, 2016; PRABHU; RAMESH, 2017; SENS *et al*, 2018). A maioria desses procedimentos relata a utilização de etanol como solvente, quantidade catalítica de ácido e condições de refluxo, obtendo rendimentos entre 80 a 90% (Esquema 6).

Esquema 6 - Síntese de derivados tiossemicarbazônicos originados do 1-naftaldeído

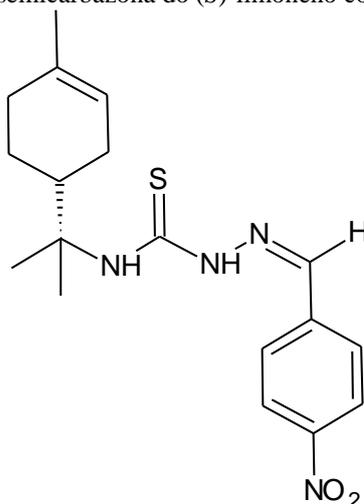


Fonte: Hernández *et al* (2016).

### 3.2.2 Atividades Antiprotozoárias

Britta *et al* (2014) relataram a síntese de um derivado tiossemicarbazona a partir do (*S*)-limoneno (Figura 13), avaliando sua atividade sobre as formas amastigota e promastigota de *Leishmania amazonensis* (agente causador da leishmaniose tegumentar), bem como sua citotoxicidade contra a linha de macrófagos J774A1. O composto em questão demonstrou ser cerca de 23 vezes mais efetivo contra a forma promastigota e 11 vezes mais seletivo para a forma amastigota, quando comparado à ação citotóxica contra a linha celular dos macrófagos. Além disso, as formas promastigotas tratadas com este composto exibiram alterações morfológicas e ultraestruturais (vacuolização e dano mitocondrial), assim como elevação da produção de espécies reativas de oxigênio e despolarização da membrana mitocondrial (embora sem alterações na permeabilidade da membrana plasmática e sem manifestação de apoptose).

Figura 13 – Derivado tiossemicarbazona do (*S*)-limoneno com atividade leishmanicida

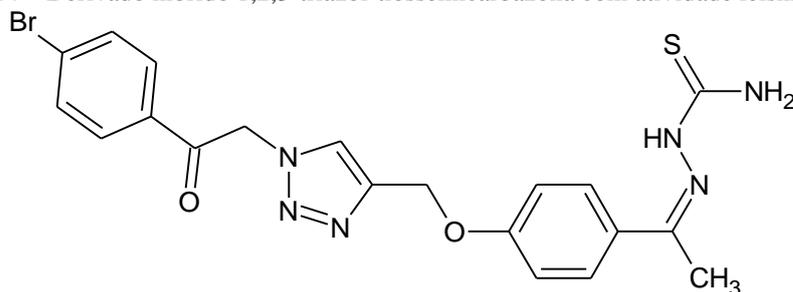


Legenda: – Valores de  $IC_{50}$  promastigota = 3,8  $\mu$ M;  $IC_{50}$  amastigota = 7,7  $\mu$ M.

Fonte: o próprio autor.

Temraz *et al* (2018) realizaram a síntese e avaliação da atividade antileishmania de híbridos contendo as porções 1,2,3-triazol e tiossemicarbazona, contra as formas promastigota e amastigota de *L. major*. Os resultados registraram um perfil promissor para alguns desses compostos, dos quais o composto mais expressivo (Figura 14) mostrou ser cerca de 55 vezes mais ativo contra a forma tripomastigota e 8 vezes mais contra a forma amastigota, em comparação com o controle positivo miltefosina.

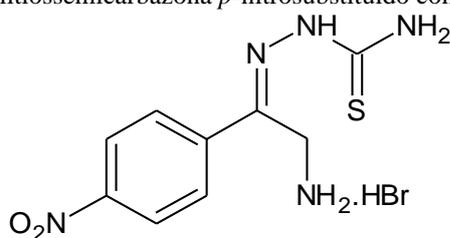
Figura 14 – Derivado híbrido 1,2,3-triazol-tiossemicarbazona com atividade leishmanicida



Legenda: Composto mais ativo ( $IC_{50}$  promastigota ( $\mu M$ ) =  $0,1403 \pm 0,02$ ;  $IC_{50}$  amastigota ( $\mu M$ ) =  $1,00 \pm 0,08$ )  
 Fonte: o próprio autor.

Blau *et al* (2013) realizaram a síntese de doze aril tiossemicarbazonas, avaliando sua atividade contra formas epimastigotas de *T. cruzi* (agente etiológico da tripanossomíase americana, mais comumente denominada doença de Chagas) e seu perfil de inibição frente à cruzaina (Figura 15). Os compostos apresentaram significativa atividade antichagásica *in vitro*, sobretudo quando o grupo nitro esteve presente na posição *para* do anel aromático e quando o grupo amino esteve ausente na estrutura. Contudo, não foi encontrada correlação direta entre os resultados *in vitro* contra os parasitos e o percentual de inibição da cruzaina, o que sugere a participação de outros mecanismos como estresse oxidativo devido à presença do grupo nitro.

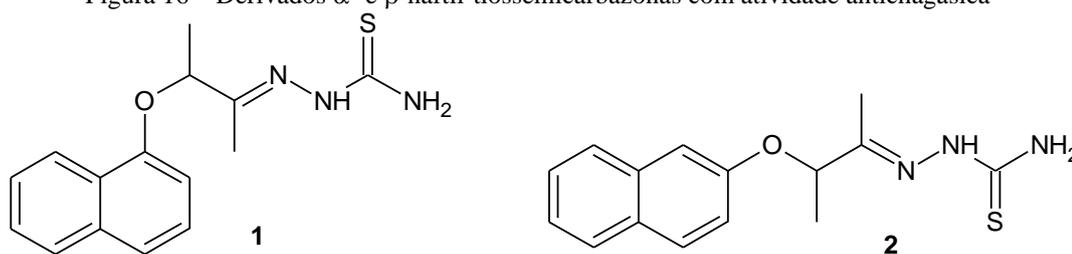
Figura 15 – Derivado ariltiossemicarbazona *p*-nitrosubstituído com atividade antichagásica



Legenda: Composto mais ativo da série ( $IC_{50}$  =  $6,3$  nM versus  $34,6$  nM do controle positivo benznidazol).  
 Fonte: o próprio autor.

Moreira *et al* (2014) avaliaram a atividade de aril tiossemicarbazonas contra as formas epimastigota e tripomastigota de *T. cruzi*. Os resultados revelaram o perfil promissor da maior parte dos compostos estudados, inclusive dos derivados naftil tiossemicarbazonas ( $\alpha$ -naftil e  $\beta$ -naftil) (Figura 16). Embora não se tenha identificado potencial de inibição para estas moléculas, as análises de citometria de fluxo positivas para anexina V e iodeto de propídeo sugeriram um mecanismo apoptótico relacionado à ação tripanocida destes compostos.

Figura 16 – Derivados  $\alpha$ - e  $\beta$ -naftil-tiossemicarbazonas com atividade antichagásica

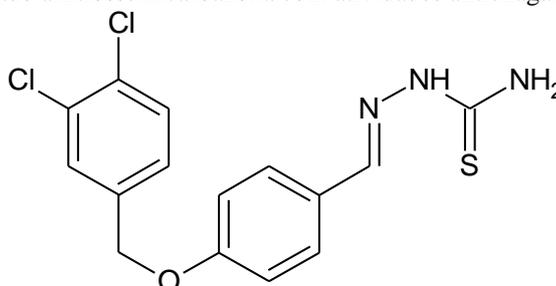


Legenda:  $\alpha$ -naftil tiossemicarbazona (1) e  $\beta$ -naftil tiossemicarbazona (2): valores de  $IC_{50}$  contra as formas epimastigotas de *T. cruzi* de 4,9  $\mu$ M e 17,9  $\mu$ M, respectivamente; e valores de  $CC_{50}$  contra as formas tripomastigotas de *T. cruzi* de 1,5  $\mu$ M e 5,6  $\mu$ M, respectivamente.

Fonte: o próprio autor.

Na tentativa de obter compostos antichagásicos e leishmanicidas, Linciano *et al* (2018) procederam a síntese de derivados aril tiossemicarbazonas, avaliando sua eficácia contra as formas amastigotas (intracelulares) de *T. cruzi* e *L. infantum*. A maioria das aril tiossemicarbazonas demonstrou ser predominantemente mais ativas sobre *T. cruzi* quando comparada à ação contra *L. infantum*. Entretanto, um entre os demais compostos (Figura 17) apresentou elevada atividade antichagásica e leishmanicida, com perfil de ação semelhante ou superior ao dos fármacos-padrão benznidazol e miltefosina, respectivamente.

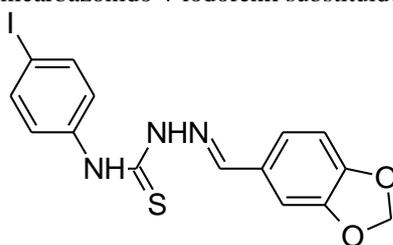
Figura 17 – Derivado ariltiossemicarbazona com atividades antichagásica e leishmanicida



Legenda: Composto mais ativo. Valores de  $EC_{50}$  ( $\mu$ M) = 1,3 (*T. cruzi*) e 6,14 (*L. infantum*). Valores de  $EC_{50}$  ( $\mu$ M) para os fármacos padrão: 2,4 (benznidazol contra *T. cruzi*) e 2,51 (miltefosina, contra *L. infantum*).  
Fonte: o próprio autor.

A fim de avaliar a atividade antimalárica de tiossemicarbazonas, Duan e Zhang (2011) realizaram a síntese de derivados tiossemicarbazônicos 4-halofenil substituídos e avaliaram sua ação *in vivo* em camundongos infectados por *P. falciparum*. Entre os compostos testados, ganhou destaque o derivado 4-iodofenil-tiossemicarbazona que foi capaz de suprimir em 92,6 % da carga parasitária quando administrado na dose de 27 mg/kg de massa corporal (Figura 18), embora com percentual inferior ao do fármaco cloroquina (3 mg/kg = 100% de supressão parasitária).

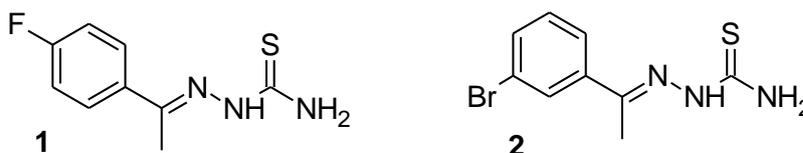
Figura 18 – Derivado tiossemicarbazônido 4-iodofenil substituído com atividade antimalárica



Fonte: o próprio autor.

Em um amplo estudo, Matsa *et al* (2019) realizaram a síntese de 50 derivados alquil e ariltiossemicarbazônicos, avaliando sua atividade contra a cepa 3D7 de *P. falciparum*. Os derivados feniltiossemicarbazônicos 4-fluoro e 3-bromo substituídos estiveram entre os compostos mais ativos da série (Figura 19). Além disso, o estudo *in silico* para cálculo das propriedades farmacocinéticas revelou que estes derivados apresentaram perfis a compostos semelhantes a fármacos.

Figura 19 – Derivados ariltiossemicarbazona 4-fluorofenil e 3-bromofenil substituídos com ação antimalárica



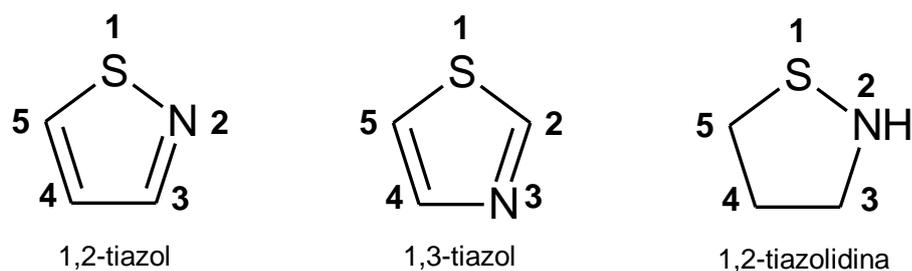
Legenda: Os compostos **1** e **2** apresentaram valores de IC<sub>50</sub> de 13,54 μM e 15,83 μM, respectivamente.  
Fonte: o próprio autor.

Estes relatos demonstram que as tiossemicarbazonas constituem uma classe promissora para ação antiprotozoária, podendo servir como uma estrutura privilegiada para o desenvolvimento de fármacos utilizados no tratamento de infecções causados por parasitos como *T. cruzi*, *L. amazonensis* e *P. falciparum*.

### 4.3 TIAZÓIS

Tiazóis são compostos orgânicos aromáticos de cinco membros, caracterizados por possuírem estrutura heterocíclica constituída de três átomos de carbono, um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. Dependendo da disposição desses heteroátomos em sua estrutura cíclica, tais compostos são denominados como 1,2-tiazol ou 1,3-tiazol. Por fim, distinguem-se ainda das tiazolidinas, as quais são completamente saturadas (Figura 20).

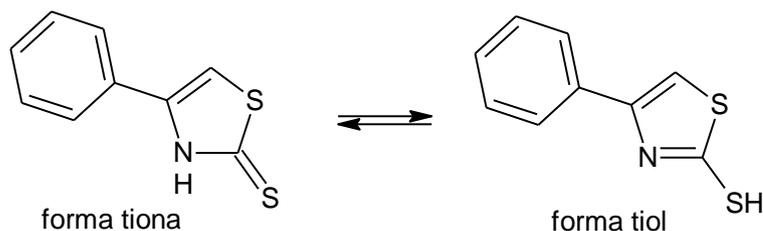
Figura 20 - Estruturas moleculares básicas do 1,3-tiazol; 1,3-tiazol e 1,2-tiazolidina



Fonte: o próprio autor

Devido à acentuada deslocalização eletrônica que possuem, algumas estruturas contendo a porção 1,3-tiazol podem apresentar tautomerismo quando um átomo possuindo pares de elétrons isolados está ligado diretamente a C2 e quando N3 não é substituído. Quando esse átomo ligado no C2 é enxofre, tautomerismo tiona-tiol pode ocorrer, à semelhança do que acontece com as tiossemicarbazonas (Esquema 7) (LUQMAN *et al*, 2015).

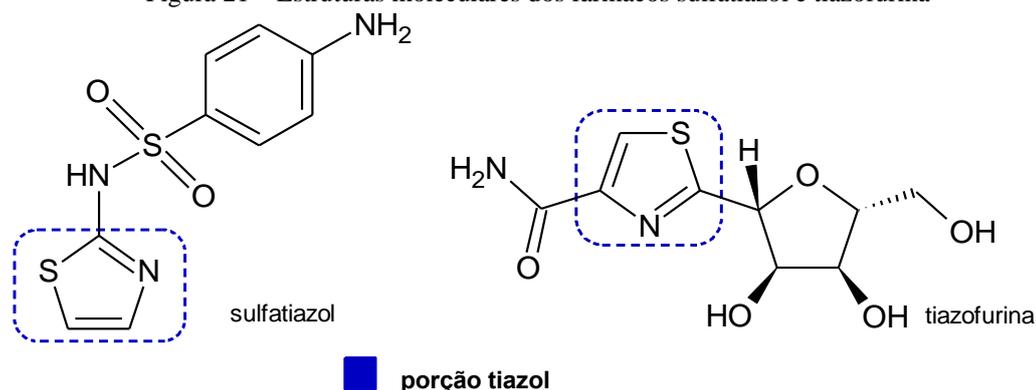
Esquema 7 – Equilíbrio tautomérico tiona-tiol em tiazóis C4 tiossubstituídos



Fonte: o próprio autor.

Diversos produtos naturais apresentam o núcleo tiazol, tais como a bacitracina, penicilinas e a tiamina (vitamina B1). Ademais, a porção tiazólica também é integrante de alguns fármacos utilizados na terapêutica atual, sendo alguns deles sulfatiazol (antimicrobiano), bleomicina e tiazofurina (antineoplásicos), ritonavir (antirretroviral) entre outros (Figura 21) (PAWAR *et al*, 2016).

Figura 21 – Estruturas moleculares dos fármacos sulfatiazol e tiazofurina



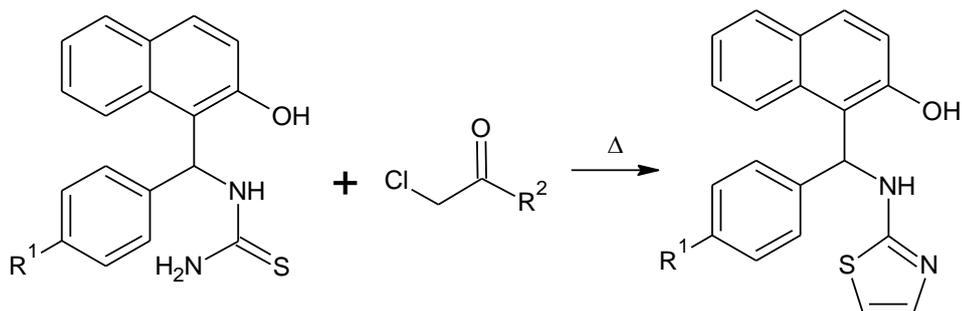
Fonte: o próprio autor.

Existem vários métodos para a obtenção desta classe de heterociclos. Entretanto, a principal via para a síntese de 2-amino-1,3-tiazóis é através da ciclização de Hantzsch entre acetofenonas e tioureias (DADIBOYENA; NEFZI, 2012). Por esta razão, este foi o princípio que regeu a síntese dos derivados tiazólicos deste trabalho.

Quanto ao perfil biológico, a literatura atesta inúmeras atividades referentes a moléculas que possuem em sua estrutura o núcleo tiazólico, dentre outras, destacam-se as seguintes propriedades: anticâncer (AL-SAID *et al*, 2011), antimicrobiana (PAWAR *et al*, 2016), antileishmania e antichagásica (OLIVEIRA FILHO *et al*, 2017). Complementarmente, complexos metálicos contendo a porção tiazol em sua estrutura também tem exibido atividade biológica (LUNQMAN *et al*, 2015).

#### 4.3.1 Síntese

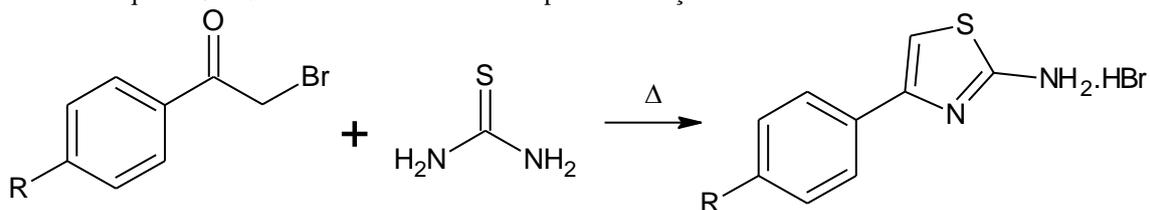
Chaubet *et al* (2011) apresentaram a síntese de 2-amino-1,3-tiazóis através da reação entre tioureias aril substituídas e cloroacetona, em solvente alcoólico (etanol ou *n*-butanol) e em temperatura maior que 70°C, segundo classicamente estabelecido para ciclização de Hantzsch. O procedimento conduziu à formação dos tiazóis de interesse em rendimentos de 31 a 62% (Esquema 8).

Esquema 8 - Síntese de 2-amino-1,3-tiazóis derivados do  $\beta$ -naftol

Fonte: o próprio autor.

Facchinetti *et al* (2016) realizaram a síntese de 2-aminotiazóis a partir da reação entre 2-bromoacetofenonas e tioureias, estabelecendo uma modificação no procedimento de ciclização de Hantzsch ao não empregar o uso de solventes durante o processo reacional. A reação ocorreu em poucos segundos e gerou produtos puros em rendimentos de 70-98% (Esquema 9).

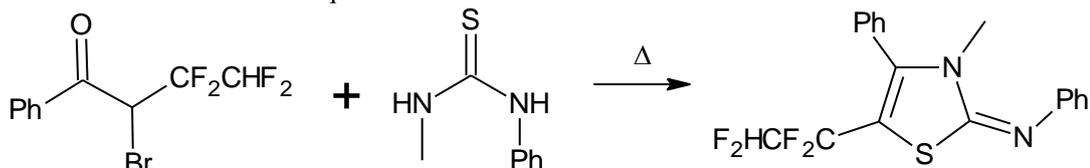
Esquema 9 – Síntese de 2-aminotiazóis a partir da reação entre 2-bromoacetofenonas e tioureias.



Fonte: o próprio autor.

Sokolenko, Davydova e Yagupolskii (2012) procederam a reação entre diversas  $\alpha$ -bromoacetofenonas e tioureias substituídas para a síntese de tiazóis. A maioria das reações ocorreu em dioxano aquoso e à temperatura ambiente. Todavia, quando foi utilizada tiureia *N,N*-dissubstituída, a reação precisou ser aquecida e levou à obtenção do núcleo iminotiazolina em rendimento quantitativo (Esquema 10).

Esquema 10 - Síntese do núcleo iminotiazolina

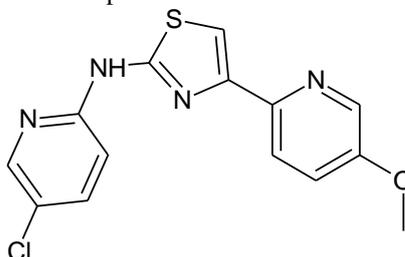


Fonte: o próprio autor.

### 4.3.2 Atividades Antiprotozoárias

Bhuniya *et al* (2015) registraram a síntese de diversos compostos tiazólicos que foram testados contra a forma amastigota intracelular de *L. donovani*. Os resultados revelaram que os tiazóis contendo o anel 2-piridil em C-4 demonstraram elevada atividade leishmanicida, sendo o composto mais promissor cerca de 2700 vezes mais potente que o padrão miltefosina, embora os resultados *in vivo* não tenham sido animadores devido à instabilidade metabólica desses novos agentes (Figura 22).

Figura 22 – Derivado 2-piridil-tiazol com atividade antileishmania

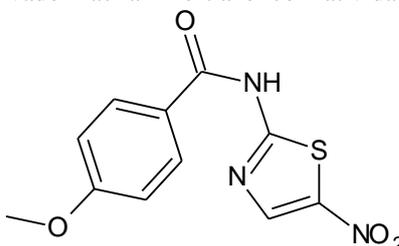


Legenda: Estrutura molecular do composto mais ativo ( $IC_{50}$  amastigota ( $\mu M$ ) = 0,003).

Fonte: o próprio autor.

Na tentativa de desenvolver novas moléculas com atividade antiprotozoária, Nava-Zuazo *et al* (2014) empreenderam a preparação de novos derivados de 1-acilamino-5-nitro-1,3-tiazóis, os quais foram testados contra formas promastigotas de *L. amazonensis*. Tais produtos demonstraram atividade leishmanicida moderada (cerca de duas vezes menor que o controle pentamidina), embora tenham apresentado baixa citotoxicidade em células VERO (Figura 23).

Figura 23 – Derivado 1-acilamino-tiazol com atividade leishmanicida



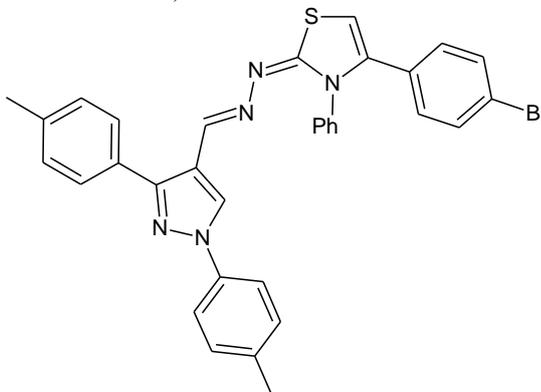
Legenda: Estrutura molecular do mais ativo composto contra *L. amazonensis* ( $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) =  $32,24 \pm 2,12$ ).

Fonte: o próprio autor.

Bekhit *et al* (2015), sintetizaram novos derivados 3,4-diariltiazol e os submeteram ao teste de atividade leishmanicida sobre as formas promastigota e amastigota de *L. aethiopica*. O composto mais ativo da série demonstrou ser equipotente ao controle positivo miltefosina

quando foram testados contra a forma amastigota, enquanto foi 102 vezes mais ativo que este fármaco quando utilizado sobre a forma promastigota do parasito (Figura 24).

Figura 24 – Derivado 3,4-diariltiazol com atividade leishmanicida

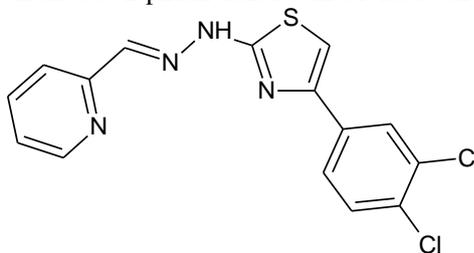


Legenda: Composto mais ativo da série 3,4-diariltiazol ( $IC_{50}$  amastigota ( $\mu M$ ) =  $0,30 \pm 0,04$ ;  $IC_{50}$  promastigota ( $\mu M$ ) =  $0,0311 \pm 0,004$ )

Fonte: o próprio autor.

Cardoso *et al* (2014) procederam a síntese de derivados piridil tiazólicos, obtidos a partir da ciclização de tiossemicarbazonas, avaliando sua atividade contra as formas promastigota e epimastigota de *T. cruzi* e sua capacidade de inibir a enzima cruzaina. Os resultados registraram excelentes resultados antichagásicos, dentre os quais um dos compostos mais promissores mostrou-se cerca de 5 vezes mais ativo contra a forma tripomastigota e quase 2 vezes mais efetivo contra a forma epimastigota, quando comparado ao controle positivo benznidazol. Ademais, estudos de docking molecular sobre a enzima cruzaina corroboraram os dados da análise antichagásica *in vitro*, demonstrando que os compostos com melhores perfis de inibição da cruzaina, de fato, foram os mais ativos experimentalmente (Figura 25).

Figura 25 – Derivado 2-piridil-tiazol com atividade antichagásica



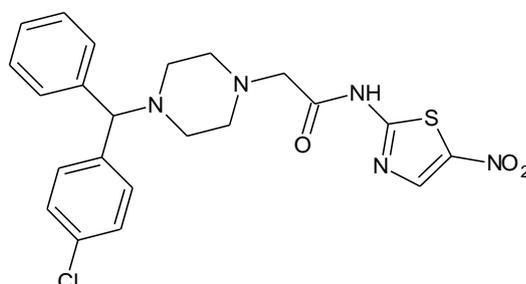
Legenda: Composto mais promissor ( $IC_{50}$  tripomastigota ( $\mu M$ ) = 1,2;  $IC_{50}$  epimastigota ( $\mu M$ ) = 4,0).

Fonte: o próprio autor.

Papadopoulou *et al* (2016) procederam a síntese, caracterização e avaliação da atividade de compostos contendo a porção 3-nitro-2-aminotiazóis contra a forma amastigota de *T. cruzi*.

O composto mais ativo exibiu valores de  $IC_{50}$  em escala nanomolar, sendo quatro vezes mais potente que o controle positivo benznidazol (Figura 26).

Figura 26 – Derivado 3-nitro-2-aminotiazol com atividade antichagásica

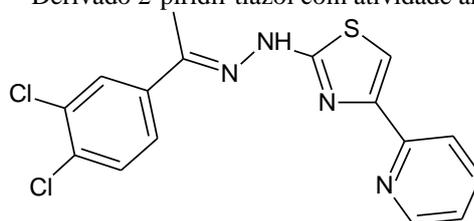


Legenda: Composto mais ativo ( $IC_{50}$  amastigota (nM) = 571).

Fonte: o próprio autor.

Oliveira Filho *et al* (2017) executaram a síntese e avaliação da atividade de vinte e um novos compostos 1,3-tiazólicos e sua capacidade de inibição da cruzafina. Dentre essas moléculas, oito exibiram pronunciada atividade contra a forma tripomastigota de *T. cruzi*, enquanto exibiram citotoxicidade aceitável sobre linhas de macrófagos (J774) e cardiomioblastos de rato (H9c2). A maioria destas estruturas promissoras apresentaram inibição da cruzafina, embora o composto mais potente (cerca de vinte e nove vezes mais potente que o controle benznidazol, Figura 27) não tenha exibido esse perfil, mas tenha sido capaz de provocar a morte parasitária através da indução de processo apoptótico, como demonstrado pela despolarização do potencial de membrana (marcação por rodamina 123) e exposição da fosfatidilserina de membrana (marcação por anexina V).

Figura 27 – Derivado 2-piridil-tiazol com atividade antichagásica



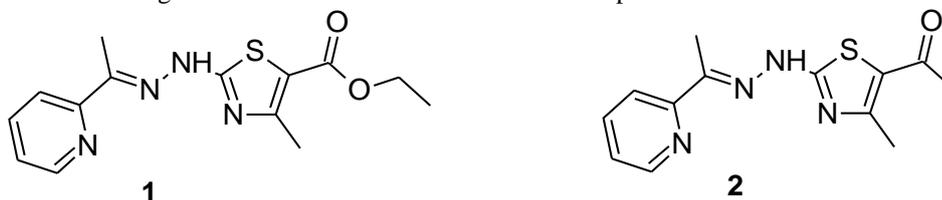
Legenda: Composto mais ativo ( $IC_{50}$  tripomastigota ( $\mu$ M) =  $0,37 \pm 0,1$ ;  $IC_{50}$  macrófagos ( $\mu$ M) =  $10,06 \pm 1,18$ ).

Fonte: o próprio autor.

Em um estudo de Makam, Thakur e Kannan (2014) foi relatada a síntese e avaliação da atividade antimalárica de derivados 2-hidrazinil-tiazóis contra *P. falciparum* (cepa NF54). Os compostos mais ativos continham o núcleo 2-piridil e foram capazes de se ligarem, *in silico*, ao

alvo molecular: a proteína redutase transportadora de enol-acil (*PfENR*), sugerindo um possível mecanismo para ação antimalárica destes compostos.

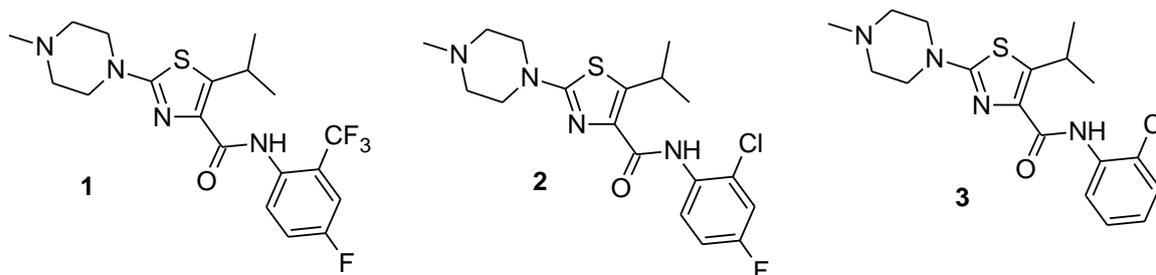
Figura 28 – Derivados 2-hidrazinil-tiazóis 2-piridil substituídos



Legenda: Os compostos **1** e **2** exibiram os valores de  $IC_{50}$  foram de 0,725  $\mu$ M e 0,648  $\mu$ M, respectivamente.  
Fonte: o próprio autor.

Com a finalidade de desenvolver novos agentes antimaláricos, Bueno *et al* (2016) fizeram o planejamento e síntese de novos compostos e verificaram que os derivados tiazólicos contendo o grupo piperazina ligado a C-2 do anel tiazol (Figura 29) apresentaram elevada atividade contra a cepa sensível à cloroquina 3D7 de *P. falciparum*. Os resultados demonstraram que a presença do grupo *N*-arilamida ligado ao núcleo tiazólico, bem como a presença de grupos elétron-atratores nas posições *orto* e *para* do anel fenil foram responsáveis pelo aumento da atividade antimalárica para esta série de compostos.

Figura 29 – Derivados piperazina-tiazólicos com atividade antimalárica



Legenda: os compostos **1**, **2** e **3** apresentaram valores de  $IC_{50}$  de 0,024  $\mu$ M, 0,058  $\mu$ M e 0,058  $\mu$ M, respectivamente.

Fonte: o próprio autor.

Estes relatos presentes na literatura demonstram que vários compostos contendo em sua estrutura a porção 1,3-tiazol exibiram boa atividade antiprotozoária, especialmente ação antimalárica contra a cepa 3D7 de *P. falciparum*, sugerindo se tratar de um heterociclo de interesse para o desenvolvimento de novos agentes antimaláricos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se a estratégia de bioisosterismo não-clássico entre 1-naftiltiossemicarbazonas e seus derivados tiazóis resultaria no aumento de sua atividade antimalárica.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Sintetizar 13 compostos tiossemicarbazonas (4 inéditos) e 39 compostos tiazóis (36 inéditos), determinando suas propriedades físico-químicas (fator de retenção, pontos de fusão) e seus respectivos rendimentos de obtenção.
- ❖ Proceder sua caracterização estrutural, através das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e Carbono ( $^{13}\text{C}$ ), DEPT, COSY, HMBC e HSQC, absorção na faixa do Infravermelho e Espectrometria de Massas.
- ❖ Verificar o perfil de citotoxicidade *in vitro* dos compostos produzidos sobre linha celular de macrófagos RAW 264.7.
- ❖ Realizar a triagem inédita (exceto JF-290) da atividade antimalárica *in vitro* das moléculas sintetizadas contra a cepa 3D7-GFP de *Plasmodium falciparum*.
- ❖ Realizar estudo *in silico* para verificação do perfil farmacocinético dos compostos sintetizados a partir dos websites SwissADME e pkCSM.
- ❖ Avaliar *in silico* a ligação dos compostos mais promissores contra o alvo biológico dihidrofolato redutase de *P. falciparum* (PfDHFR) através de docking molecular.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 PARTE QUÍMICA

#### 4.1.1 Material e Equipamentos

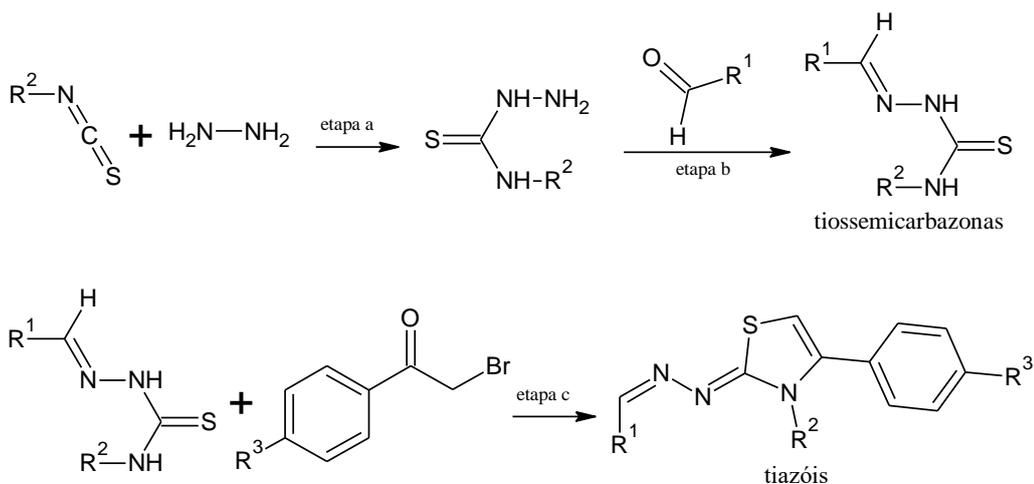
Os reagentes e solventes utilizados para a realização da síntese e análise foram: hidrato de hidrazina 50%, fenilisotiocianato, 4-metilfenil-isotiocianato, 4-etilfenil-isotiocianato, 4-metóxfenil-isotiocianato, 4-nitro-isotiocianato, 2-feniletil-isotiocianato, 4-fluorfenil-isotiocianato, 4-clorofenil-isotiocianato, 4-bromofenil-isotiocianato, 1-naftil-isotiocianato, 3-piridil-isotiocianato, alil-isotiocianato, tiossemicarbazida, 1-naftaldeído, 2-bromoacetofenona, 2-bromo-4'-nitroacetofenona, 2-bromo-4'-cloroacetofenona, diclorometano, etanol, acetato de etila, *n*-hexano, ácido acético e DMSO- $d_6$ . Todos esses materiais foram obtidos a partir de Sigma-Aldrich, Fluka e Merck.

Para realização das cromatografias em camada delgada (CCD) foram empregadas placas contendo sílica gel F<sub>254</sub> da Merck, com 0,25 mm de espessura, reveladas sob luz ultravioleta de comprimento de onda de 254 nm. Na determinação dos pontos de fusão, amostras contidas em tubos capilares foram analisadas em fusiômetro Fisatom modelo 431D. A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ ) foi realizada em aparelho Bruker AMX-300 MHz (300 MHz para  $^1H$  e 75 MHz para  $^{13}C$ ) ou VNMRS 400 (400 MHz para  $^1H$  e 100 MHz para  $^{13}C$ ) ou Bruker Avance 600 MHz (600 MHz para  $^1H$  e 150 MHz para  $^{13}C$ ). A espectroscopia de infravermelho foi realizada pelo equipamento Perkin Elmer, Spectrum 400, faixa de 4000 a 400  $cm^{-1}$ , resolução de 4  $cm^{-1}$ , varredura 16, unidade de medida de transmitância. A espectrometria de massas foi realizada em aparelho MALDI-TOF Autoflex III (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA).

#### 4.1.2 Procedimento Experimental

A via sintética para obtenção dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos de interesse está sumarizada no Esquema 11.

Esquema 11 – Via sintética para a obtenção dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos



Fonte: o próprio autor

Inicialmente, as tiossemicarbazidas *N*4 substituídas foram produzidas a partir da reação entre diversos isotiocianatos substituídos (5 mmol) e hidrato de hidrazina (5 mmol), em diclorometano (30 mL), sob agitação e à temperatura ambiente (em torno de 25°C), durante o período de uma hora (etapa a). Os sólidos obtidos foram filtrados e lavados com hexano, sendo deixados para secar ao ar circulante.

Em continuidade, as tiossemicarbazidas (1 mmol) obtidas no processo anterior sofreram reação de condensação com 1-naftaldeído (1 mmol), em etanol (15 mL) e contendo quantidade catalítica de ácido acético glacial (15 gotas), sob agitação e à temperatura ambiente (cerca de 25°C) (etapa b), durante cerca de duas horas, gerando as respectivas tiossemicarbazonas de interesse. Para auxiliar a precipitação desses produtos, cerca de 10 mL de água destilada foi adicionada e as tiossemicarbazonas foram filtradas, sendo deixadas para secagem.

Sequencialmente, as tiossemicarbazonas (0,25 mmol) foram submetidas à ciclização de Hantzsch com bromoacetofenonas substituídas (0,25 mmol) (etapa c). A reação foi desenvolvida em refluxo de etanol (10 mL), sob agitação e pelo período de duas horas. Os compostos formados foram recuperados do meio reacional a partir da introdução de água destilada ao meio reacional, sendo lavados com etanol absoluto refrigerado e postos para secagem.

As moléculas de interesse para o presente estudo tiveram suas propriedades físico-químicas (fator de retenção e pontos de fusão) determinadas. Complementarmente, estes compostos foram caracterizados a partir das técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C), infravermelho (FIT-ATR) e espectrometria de massas (MALDI-TOF).

## 4.2 PARTE BIOLÓGICA

### 4.2.1 Preparação da Amostra

Cada composto foi solubilizado em DMSO (Sigma-Aldrich) para obter uma concentração final de 5 mM. Diluições intermediárias foram então preparadas em RPMI-2640 (Invitrogen™) suplementado com AlbumAXII (Invitrogen™).

### 4.2.2 Cultura de *Plasmodium falciparum* *in vitro*

A linha 3D7-GFP de *P. falciparum* (MRA-1029, MR4, ATCC Manassas Virginia), uma cepa sensível aos fármacos cloroquina e mefloquina, foram mantidas continuamente usando o método de Trager e Jensen, com algumas modificações anteriormente descritas (NOGUEIRA et al, 2010). Os parasitos foram mantidos em 5% de hematócrito, 37 °C de temperatura e atmosfera com 5% de CO<sub>2</sub>, sendo o soro humano substituído com 0,5% de AlbumAXII (Invitrogen™) no meio de cultura. Culturas sincronizadas foram obtidas a partir do tratamento com uma solução 5% (m/v) de D-sorbitol (Sigma-Aldrich) (LAMBROS, 1979).

### 4.2.3 Triagem primária da atividade antimalárica através de citometria de fluxo

Todos os compostos foram inicialmente avaliados para sua atividade *in vitro* contra a cepa sensível à cloroquina 3D7-GFP. Uma cultura não sincronizada com 1% de hematócrito e 0,6% de parasitemia foi incubada em uma placa de 96 poços com 10 µM de cada composto pelo período de 72 horas (37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>). Cada placa também incluiu poços de controle do crescimento: sem o fármaco adicionado (controle negativo) e 20 nM e 500 nM de cloroquina (controle positivo). O crescimento do parasito foi avaliado através de citometria de fluxo (Beckman Coulter, Cytotflex) com um leitor de placas de 96 poços, utilizando Fl-1 (proteína verde fluorescente – GFP -, com um comprimento de excitação de 488 nm). Tipicamente, 20 mil a 40 mil eritrócitos (RBCs = *Red Blood Cells*) foram contados para cada poço. As amostras foram analisadas empregando o software FlowJo (Tree Star Inc.).

#### 4.2.4 Determinação do valor de IC<sub>50</sub>

Os compostos que exibiram acima de 70 % de inibição de crescimento na triagem primária foram selecionados como ativos e confirmados no ensaio de dose-resposta, a fim de mensurar o correspondente valor de IC<sub>50</sub>. A cultura não sincronizada com 1% de hematócrito e 0,6% de parasitemia foi incubada com os compostos testados em 3 séries de diluições variando de 10 a 0,014  $\mu$ M. Após 72 horas a 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>, o crescimento parasitário foi mensurado por meio de citometria de fluxo, como descrito no ensaio de triagem primária. As concentrações inibitórias da metade-máxima (IC<sub>50</sub>) foram determinadas utilizando o software GraphPad Prism 5. No mínimo três experimentos, cada um em duplicata, foram realizados para obtenção da média de IC<sub>50</sub>.

### 4.3 ESTUDO *IN SILICO*

#### 4.3.1 Avaliação das propriedades farmacocinéticas

Inicialmente, as estruturas moleculares dos compostos foram desenhadas no software ChemSketch (ACDLabs, versão 2015), a partir do qual foram gerados os respectivos códigos SMILE. Em seguida, os códigos SMILE foram utilizados para análise através da ferramenta online SwissADME para cálculo dos seguintes parâmetros de absorção/permeabilidade: MLogP, LogS, número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio e área de superfície polar (TPSA). Complementarmente, os códigos SMILE dos compostos foram também inseridos na ferramenta online pkCSM a fim de obter a predição dos demais parâmetros de distribuição e excreção: volume de distribuição (VDss), fração não-ligada do fármaco e clearance.

#### 4.3.2 Docking Molecular

##### 4.3.2.1 Preparação da estrutura do ligante

As estruturas tridimensionais foram construídas a partir do software Avogadro 1.2.0 (HANWELL et al., 2012) e completamente utilizadas com o método semiempírico implementado com MOPAC2016 (STEWART et al., 2007; MOPAC, 2016). Os ligantes otimizados foram salvos como arquivos com a extensão pdb. Com o uso do software

AutoDockTools (versão 1.5.6), hidrogênios não-ácidos foram misturados com os carbonos correspondentes, e então as cargas parciais dos átomos foram calculadas utilizando o procedimento Gasteiger implementado no pacote AutoDockTools. As ligações que têm rotação livre dos ligantes foram definidas e as estruturas foram salvas como pdbqt e utilizadas para os estudos de docking.

#### 4.3.2.2 *Preparação da Estrutura da Proteína*

A estrutura do cristal de *PfDHFR* (PDB ID: 3UM8) foi obtida através do RCSB Protein Data Bank. Com o uso do Dassault Systèmes BIOVIA Discovery Studio Visualizer (v16.1.0.15350) (BIOVIA, 2016), as moléculas de água bem como heteroátomos foram removidos e os hidrogênios ácidos foram adicionados à macromolécula. Então, utilizando o AutoDockTools, as cargas de Kollman foram adicionadas e a estrutura foi salva como pdbqt para o estudo de docking.

#### 4.3.2.3 *Procedimento de Docking*

A rede tridimensional foi criada pelo algoritmo Autogrid para gerar o arquivo de parâmetro de rede. O espaçamento da rede foi de 0,0375 nm em cada dimensão. Cada mapa de rede consistiu de um ponto de rede de 70 x 70 x 70, e o centro foi colocado na posição do cicloguanil co-cristalizado na Cadeia A.

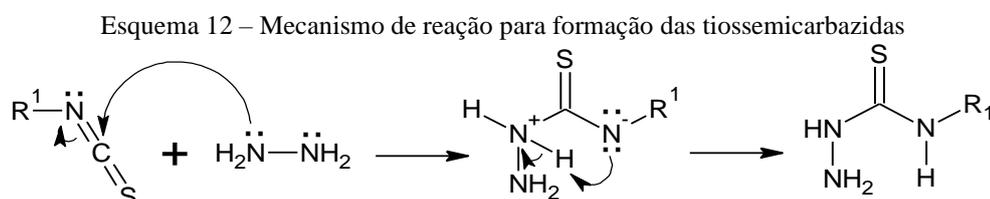
O algoritmo genético Lamarckian no AutoDock (versão 4.2.6.) foi aplicado para pesquisar a melhor conformação e orientação dos ligantes. A otimização global foi iniciada com uma população de 150 indivíduos randomicamente posicionados com um máximo de 2500000 avaliações de energia e um máximo de 27000 gerações. Durante cada experimento de docking, 100 análises foram realizadas, gerando 100 conformações. A posição resultante do docking foi analisada utilizando o AutoDockTools através de redocking do cicloguanil presente na Cadeia A, com um RMSD de 0,64. Hidrogênios ácidos foram adicionados à molécula cristalizada antes do procedimento de docking.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 PARTE QUÍMICA

#### 5.1.1 Mecanismo reacional de síntese das tiossemicarbazidas *N*-4 substituídas (etapa a)

O mecanismo da reação (Esquema 12) se desenvolveu inicialmente a partir do ataque nucleofílico do nitrogênio hidrazínico (portador de um par de elétrons isolados, portanto nucleófilo) à tiocarbonila do isotiocianato (eletrófilo), que se encontrava deficiente em elétrons como consequência do efeito indutivo retirador de elétrons exercido pelos átomos de nitrogênio e enxofre. Por conseguinte, foi desfeita a insaturação entre os átomos de carbono e nitrogênio, fazendo com que os elétrons  $\pi$  da ligação rompida fossem deslocados para o átomo de nitrogênio, em decorrência de sua maior eletronegatividade. O intermediário formado consistiu em uma espécie dipolar (zwitterion) que, após sofrer uma protonação-desprotonação intramolecular (prototropismo), levou à produção das tiossemicarbazidas *N*-4 substituídas.



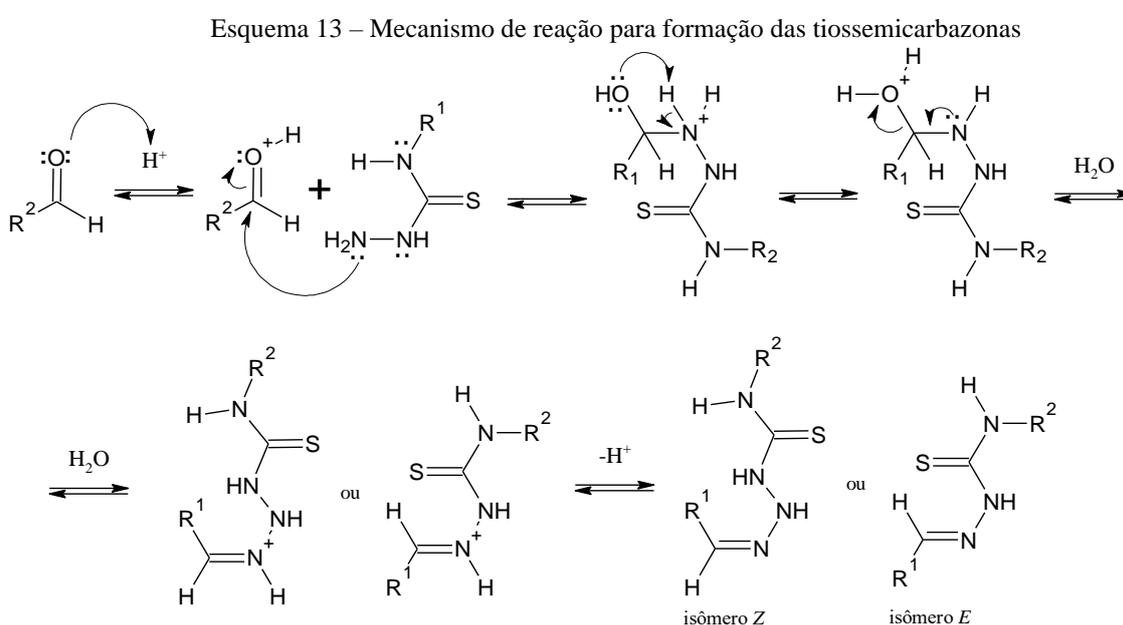
Fonte: o próprio autor.

Esta etapa possibilitou a obtenção das tiossemicarbazidas substituídas em rendimentos variando entre 45,7 a 99,8 %, em conformidade com trabalhos similares constantes da literatura (GÜRISOY; TERZIOGLU; ÖTÜK, 1997).

#### 5.1.2 Mecanismo reacional de síntese das tiossemicarbazonas (etapa b)

O mecanismo desta etapa é semelhante àquele previsto na síntese de iminas. A reação foi iniciada com a protonação da carbonila através da introdução do catalizador ácido. Uma vez protonada (ativada), a carbonila tornou-se mais eletrofílica, isto é, mais vulnerável a sofrer um ataque nucleofílico, que de fato ocorreu a partir do par isolado de elétrons do nitrogênio da tiossemicarbazida. O intermediário aminoálcool formado, tinha o átomo de nitrogênio protonado, razão pela qual ocorreu o prototropismo, fazendo com que o oxigênio da hidroxila

agisse como uma base e fosse protonado, formando uma molécula de água, como grupo de saída, e adquirindo carga formal positiva. Em seguida, ocorreu a desidratação, ocasionada pela deslocalização do par isolado de elétrons do nitrogênio para estabelecimento de uma insaturação com o carbono (C=N), o que favoreceu a eliminação da molécula de água anteriormente formada. Após estabelecimento da ligação dupla com o átomo de carbono, o nitrogênio catiônico foi desprotonado por uma base presente no meio, o que resultou na formação da função imina, no caso deste trabalho, das tiossemicarbazonas, as quais puderam ser obtidas como produto único ou como mistura de diastereoisômeros *E/Z* (Esquema 13).



Fonte: o próprio autor

A presente etapa permitiu a obtenção de 13 derivados tiossemicarbazônicos provenientes do 1-naftaldeído de modo fácil. Os rendimentos de sua síntese variaram de 65,5-89,4%, estando em conformidade com dados da literatura (OLIVEIRA *et al*, 2015; TEMRAZ *et al*, 2018).

Além dos rendimentos, os dados referentes às propriedades físico-químicas dos derivados tiossemicarbazônicos (como pontos de fusão e fator de retenção – Rf) estão devidamente sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 – Propriedades físico-químicas dos compostos tiossemicarbazônicos

Composto	Rend. (%)	P.F. (°C)	Aspecto	Rf**
JF-265*	69,3	192-193	Sólido amarelo	0,78
JF-266*	68,8	192-193	Sólido amarelo	0,67

JF-267*	80,8	184-186	Sólido amarelo	0,76
JF-268	89,4	181-182	Sólido amarelo	0,79
JF-269	73,2	146-148	Sólido amarelo	0,76
JF-283*	87,4	190-191	Sólido amarelo	0,77
JF-284*	78,5	194-195	Sólido amarelo	0,80
JF-285*	76,0	199-201	Sólido amarelo	0,80
JF-286	77,1	209-210	Sólido amarelo	0,65
JF-287	80,7	204-205	Sólido amarelo	0,22
JF-288*	75,2	200-201	Sólido amarelo	0,68
JF-289*	74,4	150-152	Sólido amarelo	0,80
JF-290*	65,5	228-229	Sólido amarelo	0,45

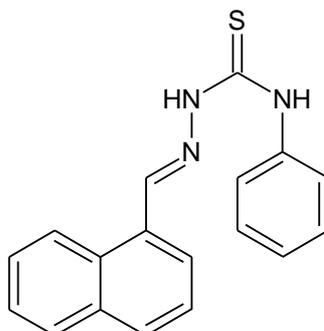
Legenda: (\*) Compostos já citados na literatura. (\*\*) O sistema de eluentes utilizado foi *n*-hexano/acetato de etila (7:3)

Fonte: o próprio autor.

Dos 13 derivados tiossemicarbazônicos aqui produzidos, 9 deles já haviam sido sintetizados previamente (LEE et al, 2010; SCAIFE, 2011; YI et al, 2011; THANIGAIMALAI et al, 2012; SASWATI et al, 2015; HERNÁNDEZ, 2016; PRABHU; RAMESH, 2017; SENS et al, 2018). Contudo, tais compostos ainda não haviam sido avaliados quanto à sua ação antimalárica, razão pela qual foram aqui estudados. A exceção é o composto JF-290 que recentemente teve sua atividade antimalárica determinada contra *Plasmodium falciparum* (MATSA et al, 2019).

### 5.1.3 Características físico-químicas e resultados espectroscópicos dos derivados tiossemicarbazônicos

#### 5.1.3.1 2-(naftalen-1-ilmetilideno)-*N*-fenilhidrazinacarbotioamida (JF-265)

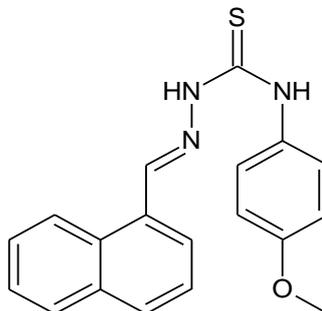


#### Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,78 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Ponto de fusão = 192-193 °C

#### Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, CH do fenil), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH do fenil), 7,57-7,67 (m, 3H, naftil), 7,67-7,69 (m, 2H, fenil), 8,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, naftil), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftil), 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftil), 9,07 (s, 1H, CH), 10,16 (s, 1H, NH), 11,85 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 122,4 (CH, naftil), 125,2 (CH, fenil), 125,5 (CH, naftil), 125,6 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, fenil), 128,0 (CH, fenil), 128,8 (CH, naftil), 129,1 (C, naftil), 130,3 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 139,0 (C, fenil), 141,0 (C=N), 175,9 (C=S).
- Infravermelho: 3289 (NH), 3217 (NH), 1594 (C=N), 1192 (C=S)
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S: 305,3968; encontrada: 304,994.

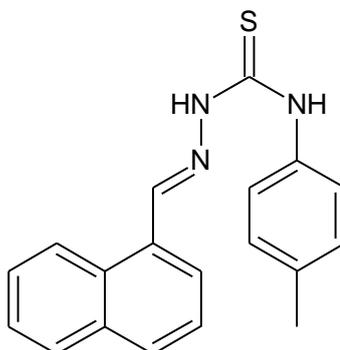
5.1.3.2 *N*-(4-metóxfenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-266)Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- $R_f = 0,67$  (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 192-193 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 3,77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,94 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,58 (t,  $J = 10,0$  Hz, 2H, CH do naftil), 7,66 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,01 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,43 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H, CH do naftil), 9,06 (s, 1H, CH), 10,06 (s, 1H, NH), 11,77 (s, 1H, NH).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 55,2 ( $\text{CH}_3$ ), 113,2 (CH, fenil), 122,4 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 127,4 (CH, fenil), 128,8 (CH, naftil), 129,1 (C, naftil), 130,2 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 131,9 (C, fenil), 133,3 (C, naftil), 140,6 (C=N), 156,9 (C, fenil), 176,2 (C=S).
- Infravermelho: 3324 (NH), 3125 (NH), 1532 (C=N), 1166 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ : 335,4227; encontrada: 335,024.

### 5.1.3.3 *N*-(4-metilfenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-267)



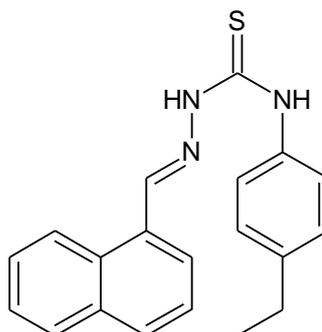
#### Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,76 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 184-186 °C

#### Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, CH do fenil), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, CH do fenil), 7,59 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH do naftil), 7,67 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH do naftil), 7,99-8,04 (m, 2H, CH do naftil), 8,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH do naftil), 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH do naftil), 9,06 (s, 1H, CH), 10,09 (s, 1H, NH), 11,81 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 21,0 (CH<sub>3</sub>), 122,9 (CH, naftil), 125,9 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 126,1 (CH, fenil), 126,5 (CH, naftil), 127,6 (CH, naftil), 129,0 (CH, fenil), 129,3 (CH, naftil), 129,6 (C, naftil), 130,8 (CH, naftil), 131,1 (C, naftil), 133,6 (C, naftil), 134,9 (C, fenil), 136,9 (C, fenil), 141,0 (C=N), 176,3 (C=S).
- Infravermelho: 3295 (NH), 3216 (NH), 1593 (C=N), 1187 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S: 319,4233; encontrada: 319,007.

#### 5.1.3.4 *N*-(4-etilfenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-268)



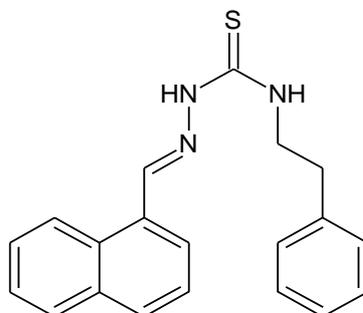
#### Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- $R_f = 0,79$  (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 181-182 °C

#### Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 1,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,61 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,21 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,59 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, CH do naftil), 7,67 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,00-8,04 (m, 2H, CH do naftil), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,43 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H, CH do naftil), 9,06 (s, 1H, CH), 10,10 (s, 1H, NH), 11,81 (s, 1H, NH).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 15,8 ( $\text{CH}_3$ ), 28,1 ( $\text{CH}_2$ ), 122,4 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 125,7 (CH, fenil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, fenil), 127,3 (CH, naftil), 128,8 (CH, naftil), 129,1 (C, naftil), 130,3 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 136,7 (C, fenil), 140,84 (C=N), 140,86 (C, fenil), 175,9 (C=S).
- Infravermelho: 3289 (NH), 3193 (NH), 1593 (C=N), 1184 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ : 333,4499; encontrada: 333,044.

5.1.3.5 (2-naftalen-1-ilmetilideno)-*N*-(2-feniletil)hidrazinacarbotoamida-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-269)

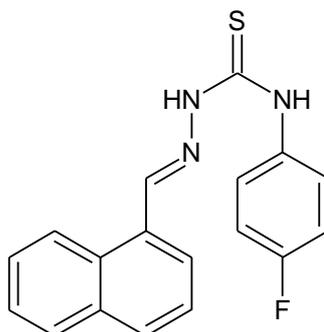


Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,76 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 146-148 °C

Dados espectroscópicos:

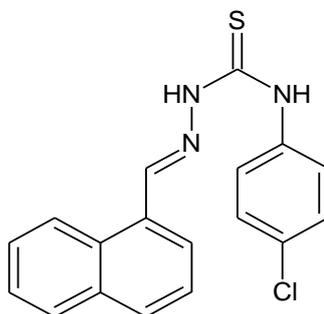
- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 2,95 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,78-3,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,22-7,35 (m, 5H, fenil), 7,56-7,67 (m, 3H, CH do naftil), 7,99-8,03 (m, 2H, CH do naftil), 8,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, CH do naftil), 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH do naftil), 8,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH), 8,94 (s, 1H, CH), 11,57 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 34,8 (CH<sub>2</sub>), 45,0 (CH<sub>2</sub>), 122,5 (CH, naftil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 126,2 (CH, fenil), 127,1 (CH, naftil), 128,4 (CH, fenil), 128,6 (CH, fenil), 129,3 (C, naftil), 130,1 (CH, naftil), 130,5 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 139,2 (C, fenil), 140,2 (C=N), 176,8 (C=S).
- Infravermelho: 3342 (NH), 3216 (NH), 1531 (C=N), 1215 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S: 333,4499; encontrada: 333,029.

5.1.3.6 *N*-(4-fluorofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-283)Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- $R_f = 0,77$  (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 190-191 °C

Dados espectroscópicos:

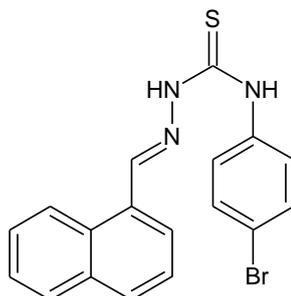
- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 7,22 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,60 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do naftil), 7,61 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,67 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,02 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do naftil), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,44 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 9,08 (s, 1H, CH), 10,19 (s, 1H, NH), 11,89 (s, 1H, NH).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 114,5 (CH, fenil), 122,4 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,1 (CH, fenil), 128,9 (CH, naftil), 129,1 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 135,4 (C, fenil), 141,1 (C=N), 158,0 (C, C-F), 176,3 (C=S).
- Infravermelho: 3201 (NH), 3065 (CH), 1541 (C=N), 1192 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{S}$ : 323,3872; encontrada: 322,999.

5.1.3.7 *N*-(4-clorofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-284)Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,80 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 194-195 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do fenil), 7,57-7,70 (m, 3H, CH do naftil), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do naftil), 8,03 (t, 6,0 Hz, 2H, CH do naftil), 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 9,08 (s, 1H, CH), 10,22 (s, 1H, NH), 11,94 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 122,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 127,3 (C, fenil), 127,9 (CH, fenil), 128,8 (CH, naftil), 129,0 (CH, fenil), 129,2 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 138,0 (C, fenil), 141,2 (C=N), 175,9 (C=S).
- Infravermelho: 3277 (NH), 3152 (NH), 1537 (C=N), 1191 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>S: 339,8418; encontrada: 339,951.

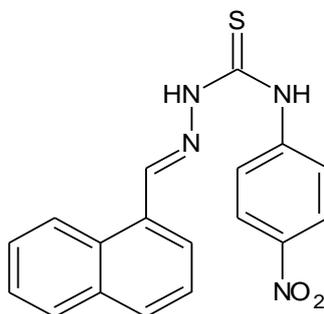
5.1.3.8 *N*-(4-bromofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoamida (JF-285)Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,80 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 194-195 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H, CH do fenil), 7,57-7,70 (m, 3H, CH do naftil), 8,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH do naftil), 8,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 9,02 (s, 1H, CH), 10,20 (s, 1H, NH), 11,92 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 117,5 (C, fenil), 122,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 127,6 (CH, fenil), 128,8 (CH, naftil), 129,0 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 130,8 (CH, fenil), 133,3 (C, naftil), 138,5 (C, fenil), 141,3 (C=N), 175,8 (C=S).
- Infravermelho: 3326 (NH), 3125 (NH), 1533 (C=N), 1197 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>S: 383,2928; encontrada: 383,022.

### 5.1.3.9 *N*-(4-nitrofenil)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-286)

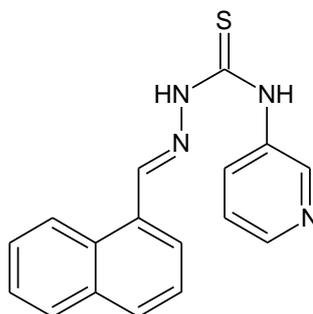


#### Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- $R_f = 0,65$  (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 209-210 °C

#### Dados espectroscópicos:

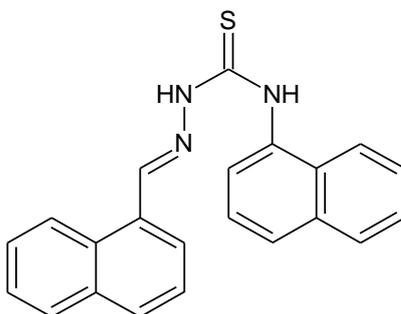
- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 7,58-7,63 (m, 2H, CH do naftil), 7,65-7,71 (m, 1H, CH do naftil), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,10 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 8,26 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,42 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 9,11 (s, 1H, CH), 10,53 (s, 1H, NH), 12,19 (s, 1H, NH).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 122,4 (CH, naftil), 123,7 (CH, fenil), 124,2 (CH, fenil), 125,5 (CH, naftil), 125,8 (CH, naftil), 126,2 (CH, naftil), 127,3 (CJ, naftil), 128,8 (CH, naftil), 128,9 (C, naftil), 130,7 (CH, naftil), 130,7 (C, naftil), 133,7 (C, naftil), 142,2 (C=N), 143,4 (C, fenil), 145,4 (C, fenil), 175,2 (C=S).
- Infravermelho: 3279 (NH), 3170 (NH), 1560 (C=N), 1203 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 350,3949; encontrada: 350,029.

5.1.3.10 2-(naftalen-1-ilmetilideno)-*N*-(piridina-3-il)hidrazinacarbotoamida (JF-287)Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,22 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 204-205 °C

Dados espectroscópicos:

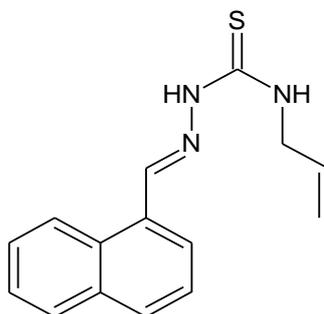
- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,43 (dd, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H, CH do piridil), 7,58-7,71 (m, 3H, CH do naftil), 8,01-8,06 (m, 3H, CH do naftil e piridil), 8,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH piridil), 8,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, CH do piridil), 9,10 (s, 1H, N=CH), 10,30 (s, 1H, NH da tioureia), 12,03 (s, 1H, =N-NH)
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 122,4 (CH, naftil), 122,8 (CH, piridil), 125,51 (CH, naftil), 125,54 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,8 (CH, naftil), 128,9 (C, naftil), 130,5 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 133,34 (C, naftil), 133,39 (CH, piridil), 135,8 (C, piridil), 141,5 (C=N), 146,0 (CH, piridil), 147,2 (CH, piridil), 176,5 (C=S).
- Infravermelho: 3307 (NH), 3135 (NH), 1551 (C=N), 1218 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S: 306,3848; encontrada: 305,945.

5.1.3.11 *N*-(naftalen-1-il)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-288)Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,68 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 200-201 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,54-7,71 (m, 7H, CH do naftil), 7,90-9,04 (m, 5H, CH do naftil), 8,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 9,14 (s, 1H, CH), 10,47 (s, 1H, NH), 11,98 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 122,5 (CH, naftil), 123,3 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 125,6 (CH, naftil), 126,00 (CH, naftil), 126,08 (CH, naftil), 126,3 (CH, naftil), 126,9 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 127,9 (C, naftil), 128,8 (C, naftil), 128,8 (C, naftil), 129,2 (C, naftil), 130,2 (CH, naftil), 130,5 (CH, naftil), 130,6 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 133,6 (C, naftil), 135,6 (C, naftil), 140,9 (C=N), 177,8 (C=S).
- Infravermelho: 3327 (NH), 3212 (NH), 1562 (C=N), 1169 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S: 355,4554; encontrada: 355,039

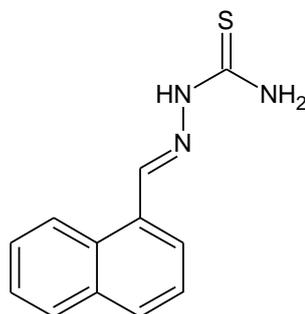
5.1.3.12 2-(naftalen-1-ilmetilideno)-*N*-(prop-2-em-1-il)hidrazinacarbotioamida (JF-289)Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- $R_f = 0,80$  (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 150-152 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 4,27 (dd,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,10-5,22 (m, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 5,89-6,01 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7,56-7,68 (m, 3H, CH do naftil), 8,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do naftil), 8,29 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do naftil), 8,71 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H, NH), 8,97 (s, 1H, CH), 11,57 (s, 1H, NH).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 45,8 ( $\text{CH}_2$ , alil), 115,5 ( $=\text{CH}_2$ , alil), 122,5 (CH, naftil), 125,1 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,8 (CH, naftil), 129,3 (C, naftil), 130,1 (CH, naftil), 130,5 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 135,0 ( $=\text{CH}$ , alil), 140,3 (C=N), 177,1 (C=S).
- Infravermelho: 3368 (NH), 3199 (NH), 1524 (C=N), 1219 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ : 269,3647; encontrada: 269,011

### 5.1.3.13 2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotioamida (JF-290)



#### Propriedades físico-químicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,45 (acetato de etila/hexano – 3:7)
- Faixa de fusão = 228-229 °C

#### Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,54-7,68 (m, 3H, CH do naftil), 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H, NH da tioureia e do naftil), 8,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,29 (singleto amplo, 1H, NH da tioureia), 8,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,92 (s, 1H, CH), 11,47 (s, 1H, NH).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 122,8 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 125,7 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,7 (CH, naftil), 129,2 (C, naftil), 130,2 (CH, naftil), 130,4 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 140,9 (C=N), 177,8 (C=S).
- Infravermelho: 3444 (NH), 3263 (NH), 3139 (NH), 1594 (C=N), 1113 (C=S).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S: 229,3008; encontrada: 228,968

#### **5.1.4. Caracterização estrutural dos derivados tiossemicarbazônicos**

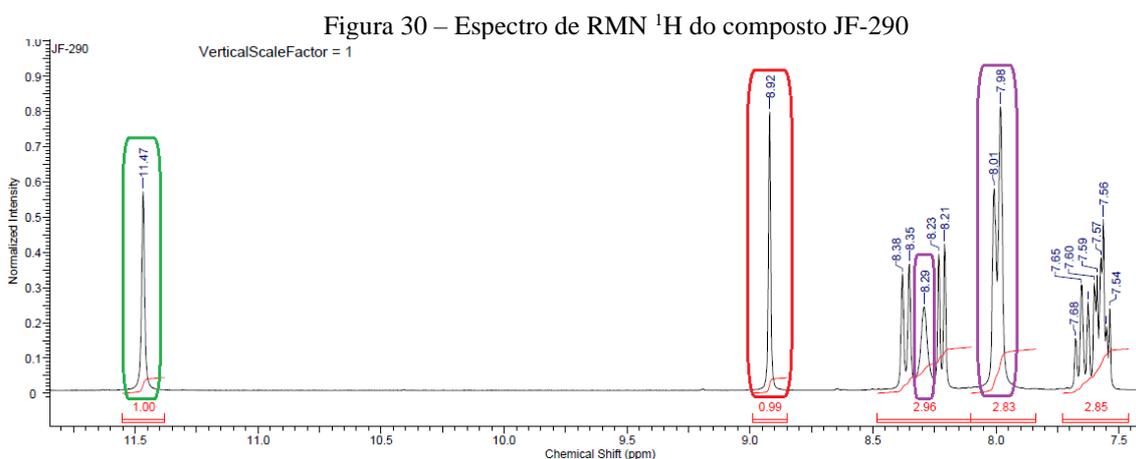
As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) permitiram a determinação do esqueleto carbono-hidrogênio das moléculas sintetizadas. Complementarmente, a espectroscopia de infravermelho forneceu indícios sobre os grupos funcionais presentes em tais compostos. Por fim, a espectrometria de massas possibilitou a determinação das respectivas fórmulas moleculares dos produtos de interesse.

A fim de melhor discorrer sobre os resultados obtidos a partir das análises espectroscópicas/espectrométrica dos derivados tiossemicarbazônicos sintetizados, estes serão discutidos apropriadamente a seguir.

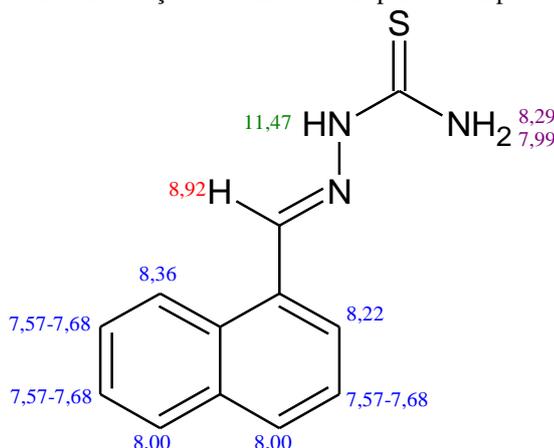
#### 5.1.4.1 Caracterização estrutural de (*E*)-2-(naftalen-1-ilmetilideno)hidrazinacarbotoioamida (JF-290)

As tiossemicarbazonas derivadas do 1-naftaldeído foram obtidas a partir da reação entre este composto carbonílico e tiossemicarbazidas *N*-4 substituídas (sintetizadas em etapa anterior), bem como com uma tiossemicarbazida não substituída (adquirida comercialmente). Será utilizado como exemplo desta série de tiossemicarbazonas o composto JF-290.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 30) revelou sinais de hidrogênios que confirmam o êxito da reação: singlete em 11,47 ppm (=N-N-H), singlete em 8,92 ppm (N=C-H), um singlete em 8,29 ppm (um dos prótons do grupo  $\text{NH}_2$ ) e um singlete em 7,98 ppm (um dos prótons  $\text{NH}_2$ , o qual está sobreposto com o sinal de dois prótons da porção naftil). Além do sinal referente aos dois prótons em 7,98 ppm, a porção naftil foi constatada a partir de um multipletos na faixa de 7,54-7,68 ppm (três prótons) e dois dubletos em 8,22 ppm e em 8,36 ppm. A comparação dos dados espectroscópicos deste trabalho com os de outros já previamente publicados (HERNÁNDEZ et al, 2016; MATSA et al, 2019) permitiu a completa atribuição dos sinais referentes aos prótons através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 31).



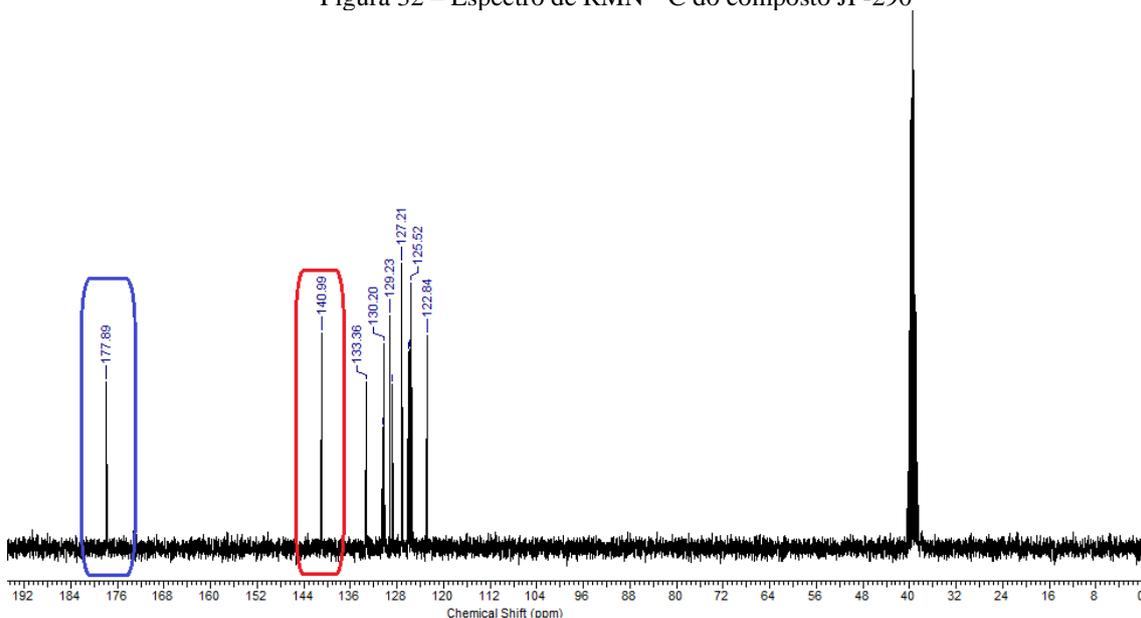
Fonte: o próprio autor.

Figura 31 – Atribuição dos sinais de  $^1\text{H}$  para o composto JF-290

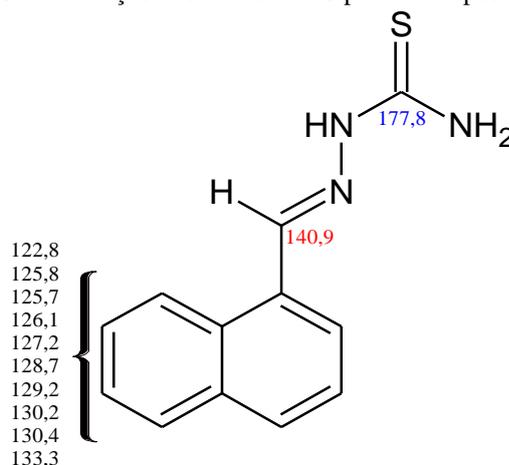
Fonte: o próprio autor.

Embora o mecanismo de formação das tiossemicarbazonas preveja a possibilidade da formação de uma mistura de diastereoisômeros *E/Z* em torno da ligação dupla  $\text{C}=\text{N}$  (PARKER et al, 2015), a presença de um único singlete azometínico sugere a formação de um único diastereoisômero. Nesse sentido, no trabalho conduzido por Matsa et al (2019) o sinal referente ao hidrogênio azometínico também apresentou o mesmo deslocamento químico do composto JF-290 (8,92 ppm) e sua configuração *E* foi atribuída mediante análise cristalográfica por difração de raios X. Esses dados sugerem que não apenas o composto JF-290, mas as demais tiossemicarbazonas apresentadas na nossa pesquisa também possuem estereoquímica *E*, haja vista que estas exibiram valores de deslocamento em uma faixa (8,94-9,14 ppm) próxima ao valor encontrado para o composto JF-290.

O composto JF-290 foi também caracterizado através de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 32), ocasião onde sinais diagnósticos foram constatados, tais como aqueles nos deslocamentos químicos 177,8 ppm ( $\text{C}=\text{S}$ ) e 140,9 ppm ( $\text{N}=\text{CH}$ ). O espectro exibiu ainda sinais referentes aos átomos de carbono aromáticos na faixa de 122,8-133,6 ppm, correspondendo à porção naftil. Os dados aqui verificados também estavam de acordo com o que fora previamente publicados na literatura, tornando possível a atribuição dos sinais para os átomos de carbono do composto (Figura 33) (MATSA et al, 2019).

Figura 32 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto JF-290

Fonte: o próprio autor.

Figura 33 - Atribuição dos sinais de  $^{13}\text{C}$  para o composto JF-290

Fonte: o próprio autor.

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os sinais diagnósticos da formação de todos os derivados tiossemicarbazônicos estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5 – Dados espectroscópicos de RMN para os sinais diagnósticos dos derivados tiossemicarbazônicos

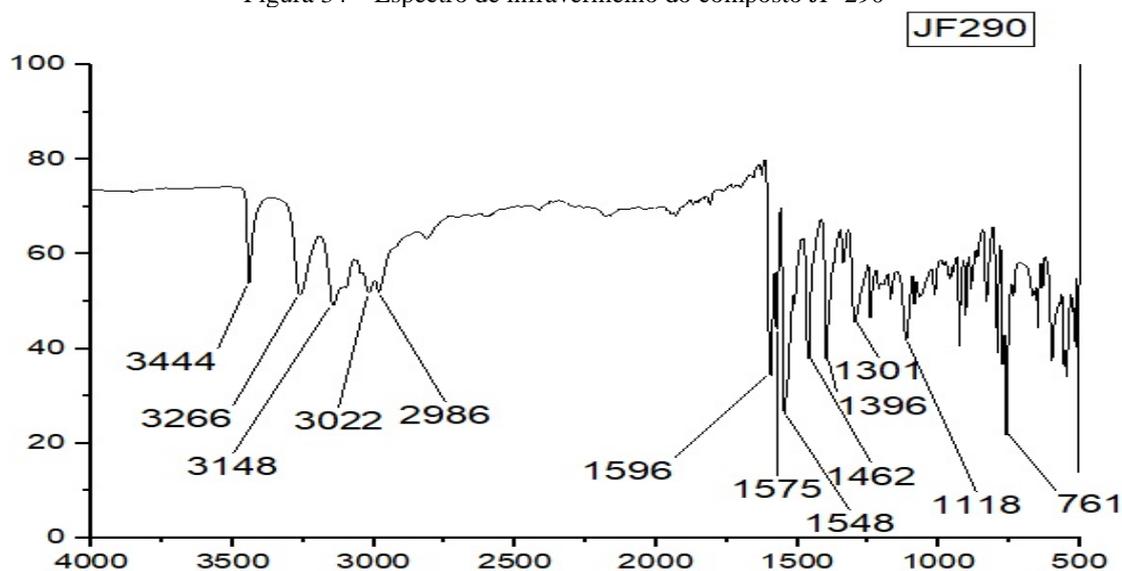
Composto	RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ , ppm)			RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO- $d_6$ , ppm)	
	N-NH	S=C-NH	HC=N	C=S	C=N
JF-265	11,85 (s, 1H)	10,16 (s, 1H)	9,07 (s, 1H)	175,9	141,0
JF-266	11,75 (s, 1H)	10,06 (s, 1H)	9,06 (s, 1H)	176,2	140,6
JF-267	11,81 (s, 1H)	10,09 (s, 1H)	9,06 (s, 1H)	176,3	141,0

JF-268	11,81 (s, 1H)	10,10 (s, 1H)	9,06 (s, 1H)	175,9	140,8
JF-269	11,57 (s, 1H)	8,57 (t, 1H)	8,94 (s, 1H)	176,8	140,2
JF-283	11,84 (s, 1H)	10,19 (s, 1H)	9,08 (s, 1H)	176,3	141,1
JF-284	11,94 (s, 1H)	10,22 (s, 1H)	9,08 (s, 1H)	175,9	141,2
JF-285	11,92 (s, 1H)	10,20 (s, 1H)	9,02 (s, 1H)	175,8	141,3
JF-286	12,19 (s, 1H)	10,53 (s, 1H)	9,11 (s, 1H)	175,2	142,2
JF-287	12,03 (s, 1H)	10,30 (s, 1H)	9,10 (s, 1H)	176,5	141,5
JF-288	11,98 (s, 1H)	10,47 (s, 1H)	9,14 (s, 1H)	177,8	140,9
JF-289	11,57 (s, 1H)	8,71 (t, 1H)	8,97 (s, 1H)	177,1	140,3
JF-290	11,47 (s, 1H)	8,29 (s lg, 1H)	8,92 (s, 1H)	177,8	140,9
		7,98 (s, 1H)			

Fonte: o próprio autor.

Para corroborar os achados já obtidos a partir da análise dos dados de RMN, os compostos tiossemicarbazônicos foram submetidos complementarmente à espectroscopia na região do infravermelho. O espectro de infravermelho do composto JF-290 (Figura 34) revelou bandas de absorção em  $3444\text{ cm}^{-1}$ ,  $3266\text{ cm}^{-1}$  e  $3148\text{ cm}^{-1}$  referentes ao estiramento da ligação N-H. Além disso, o estiramento da ligação C=N da porção imina foi registrado no espectro como uma banda de absorção em  $1596\text{ cm}^{-1}$ . A constatação desses grupos funcionais no composto JF-290 e nas demais tiossemicarbazonas confirmou, assim, o sucesso da reação e obtenção desses derivados.

Figura 34 – Espectro de infravermelho do composto JF-290



Fonte: o próprio autor.

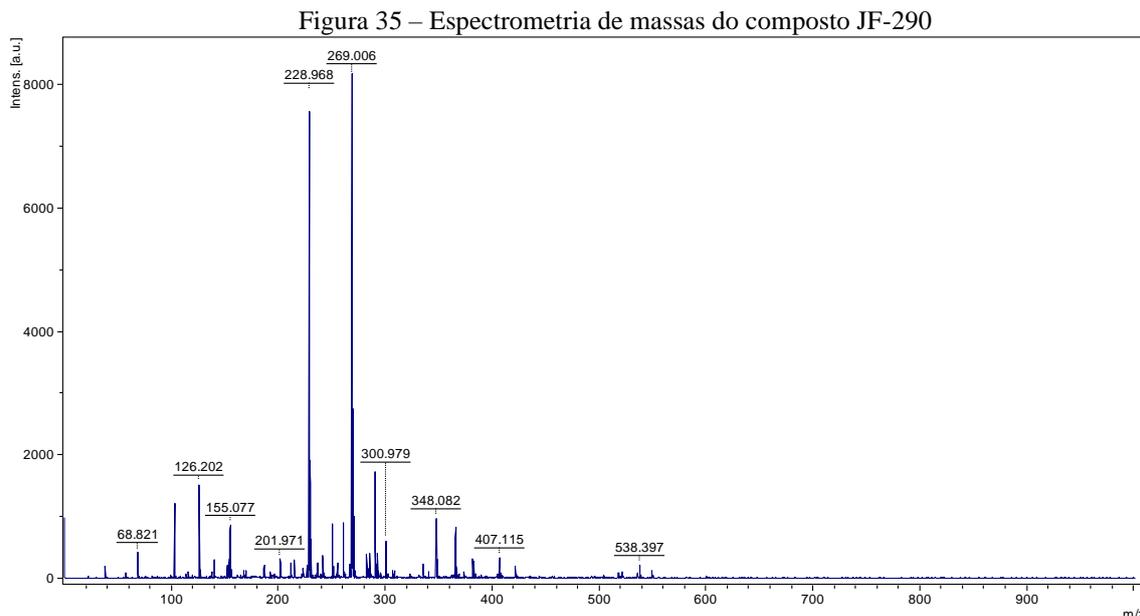
Além disso, as tiossemicarbazonas podem apresentar-se em equilíbrio tautomérico entre as formas tiona (C=S) e tiol (C-SH). A ausência de banda de absorção na faixa de 2500-2700  $\text{cm}^{-1}$  sugeriu a inexistência da porção tiol do composto JF-290, enquanto a presença da banda de absorção em 1118  $\text{cm}^{-1}$  indicou a ocorrência do estiramento C=S da porção tiona (OLIVEIRA et al, 2017). Estes dados sugerem que, no estado sólido, os derivados tiossemicarbazônicos aqui obtidos se encontram na forma tiona (Tabela 6).

Tabela 6 - Dados espectroscópicos de infravermelho para os sinais diagnósticos dos derivados tiossemicarbazônicos

Composto	FIT-ATR ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	N-H	C=N	C=S
JF-265	3289 e 3217	1594	1192
JF-266	3324 e 3125	1532	1166
JF-267	3295 e 3216	1593	1187
JF-268	3289 e 3193	1593	1184
JF-269	3342 e 3216	1531	1215
JF-283	3201	1541	1192
JF-284	3277 e 3152	1537	1191
JF-285	3326 e 3125	1533	1197
JF-286	3279	1560	1203
JF-287	3307 e 3135	1551	1218
JF-288	3327 e 3212	1562	1169
JF-289	3368 e 3199	1524	1219
JF-290	3444, 3263 e 3139	1594	1113

Fonte: o próprio autor.

De modo a complementar os dados aqui já expostos, a espectrometria de massas permitiu a confirmação da fórmula molecular dos derivados tiossemicarbazônicos. Para o composto JF-290 (Figura 35), a massa molecular calculada (229,3008) foi próxima daquela obtida para o íon molecular (228,968). Os demais derivados tiossemicarbazônicos também apresentaram correspondência entre os valores de massas moleculares predita e experimental.



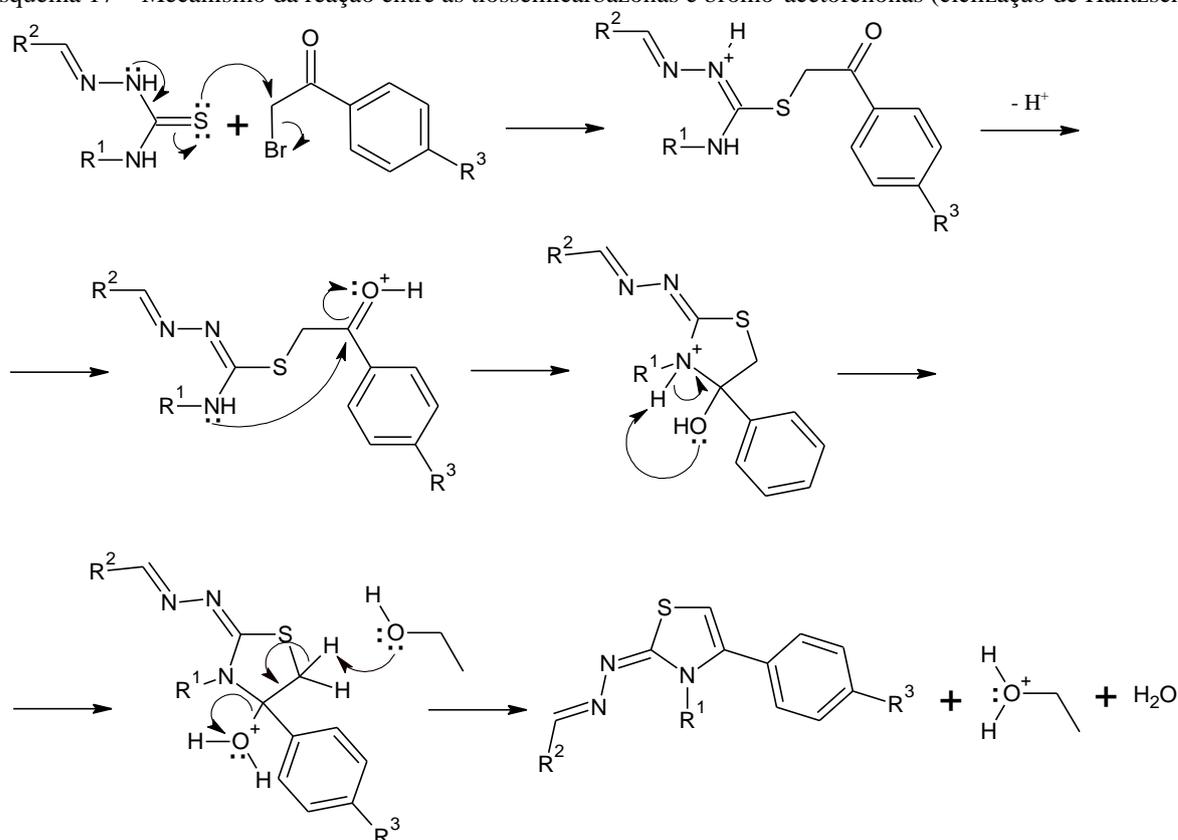
Fonte: o próprio autor.

### 5.1.5 Mecanismo reacional de síntese dos tiazóis (etapa c)

O mecanismo da reação (Esquema 16) desenvolve-se inicialmente a partir da deslocalização do par de elétrons livres do nitrogênio da porção hidrazona para a tiocarbonila, resultando em um acréscimo de carga negativa sobre o átomo de enxofre, mediante efeito mesomérico. Uma vez possuindo maior densidade eletrônica, o átomo de enxofre realiza um ataque nucleofílico sobre o carbono ligado diretamente ao halogênio (neste caso, o átomo de bromo), o qual encontra-se deficiente em elétrons, resultando na formação de uma ligação covalente enxofre-carbono e levando a saída do haleto correspondente (neste caso, o ânion brometo). O intermediário formado possui o nitrogênio da porção hidrazona na forma catiônica, fazendo que seja desprotonado por ação de uma base presente no meio. A protonação subsequente do oxigênio da carbonila pertencente à acetofenona aumenta a carga parcial positiva da carbonila, deixando-a mais eletrofílica e, por essa razão, mais suscetível a sofrer um ataque nucleofílico por parte do par de elétrons livres do nitrogênio da porção tioureia, levando à formação de uma ligação covalente nitrogênio-carbono e, conseqüentemente, ocasionando a geração de um intermediário cíclico de cinco membros. O intermediário resultante apresenta o átomo de nitrogênio, responsável pelo ataque anterior, na forma catiônica que, através de uma reação de protopismo, é desprotonado por ação da hidroxila vicinal (formada por deslocalização eletrônica da fase anterior). Em função da formação do íon alquil hidrônio (hidroxila protonada), o carbono subjacente tem sua carga parcial positiva intensificada (como resultado

de efeito indutivo retirador de elétrons mais pronunciado pelo cátion alquil hidrônio), polarizando a ligação entre este átomo de carbono e os dois átomos de hidrogênio a ele ligados, fazendo com que estes tornem-se mais lábeis. A presença de hidrogênio ácido no metileno (-CH<sub>2</sub>-) torna possível uma reação de eliminação, onde o etanol presente no meio realiza um ataque básico (através de um dos pares de elétrons livres do átomo de oxigênio), promovendo uma deslocalização eletrônica endocíclica que resulta na formação de uma insaturação C=C e na eliminação de uma molécula de água. O resultado é a formação de um produto tiazólico com uma das insaturações exocíclica.

Esquema 17 – Mecanismo da reação entre as tiossemicarbazonas e bromo-acetofenonas (ciclização de Hantzsch)



Fonte: o próprio autor.

Uma vez que treze tiossemicarbazonas oriundas do 1-naftaldeído foram empregadas como reagente nesta etapa, e tendo em vista que cada uma delas reagiu com três distintas acetofenonas (2-bromoacetofenona, 2-bromo-4'-nitroacetofenona e 2-bromo-4'-cloroacetofenona), 39 derivados tiazólicos foram produzidos.

De um modo geral, a síntese destes derivados tiazólicos mostrou-se satisfatória, apresentando rendimentos variando de 40,9-98,8 %, estando em conformidade com resultados presentes na literatura (BEKHIT *et al*, 2015).

Os dados referentes aos rendimentos e propriedades físico-químicas compostos tiazólicos acima aludidos estão condensados na Tabela 7.

Tabela 7 – Propriedades físico-químicas dos compostos tiazólicos

<b>Composto</b>	<b>Rend. (%)</b>	<b>P.F. (°C)</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Rf**</b>
JF-270	87,4	259-261	Sólido laranja	0,53
JF-291	73,6	215-217	Sólido laranja	0,75
JF-292	53,6	231-233	Sólido laranja	0,69
JF-293	81,7	255-257	Sólido laranja	0,66
JF-294	83,8	263-265	Sólido laranja	0,67
JF-295	78,3	265-267	Sólido laranja	0,64
JF-296	98,8	246-248	Sólido laranja	0,48
JF-297	65,7	248-250	Sólido laranja	0,51
JF-298	62,6	222-224	Sólido laranja	0,16
JF-299	70,1	168-169	Sólido vermelho	0,60
JF-300	76,4	230-232	Sólido laranja	0,42
JF-301*	89,3	209-210	Sólidolaranja	0,42
JF-302	71,3	277-279	Sólido laranja	0,60
JF-303*	44,8	253-254	Sólido marrom	0,52
JF-304	76,9	145-147	Sólido amarelo	0,78
JF-305	61,2	147-149	Sólido amarelo	0,76
JF-306	79,5	171-172	Sólido amarelo	0,73
JF-307	54,7	230-232	Sólido verde	0,67
JF-308	70,8	181-182	Sólido amarelo	0,71
JF-309	64,6	172-174	Sólido amarelo	0,67
JF-310	76,0	181-183	Sólido amarelo	0,71
JF-311	70,5	176-178	Sólido amarelo	0,68
JF-312	83,0	202-204	Sólido amarelo	0,71
JF-313	68,6	173-175	Sólido laranja	0,56
JF-314	41,0	152-153	Sólido amarelo	0,23
JF-315	62,7	169-171	Sólido amarelo	0,82
JF-316*	62,5	176-178	Sólido laranja	0,70
JF-317	67,4	208-210	Sólido amarelo	0,70
JF-318	55,4	227-229	Sólido amarelo	0,73
JF-319	78,0	223-225	Sólido amarelo	0,88
JF-320	57,4	190-192	Sólido amarelo	0,70
JF-321	76,4	199-201	Sólido amarelo	0,65
JF-322	86,7	212-213	Sólido amarelo	0,74
JF-323	75,3	223-225	Sólido amarelo	0,80

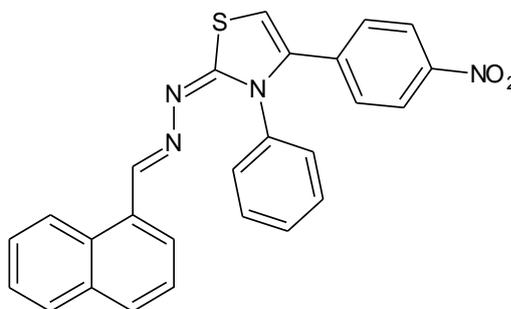
JF-324	63,7	280-282	Sólido amarelo	0,69
JF-325	78,8	201-203	Sólido amarelo	0,72
JF-326	51,7	248-250	Sólido amarelo	0,27
JF-327	40,9	114-115	Sólido amarelo	0,85
JF-328	63,7	234-236	Sólido amarelo	0,80

Legenda: (\*) Compostos já citados na literatura. (\*\*) Sistema de eluentes utilizado foi *n*-hexano/acetato de etila (8:2).

Fonte: o próprio autor.

### 5.1.6 Características físico-químicas e resultados espectroscópicos dos derivados tiazólicos

#### 5.1.6.1 2-((naftalen-1-ilmetileno)-hidrazinilideno)-4-(4-nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-270)



#### Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- $R_f = 0,53$  (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 259-261 °C

#### Dados espectroscópicos:

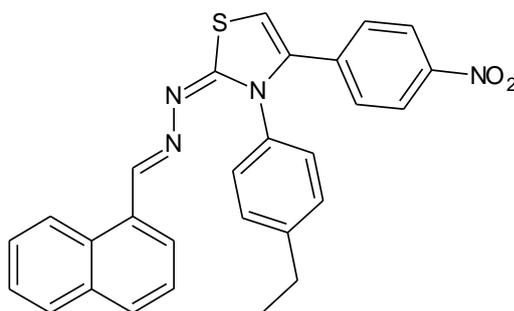
- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 7,02 (s, 1H, CH), 7,37-7,44 (m, 3H, CH do fenil), 7,41 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,55-7,66 (m, 3H, CH do naftil), 7,90 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,97 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, naftil), 8,11 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,77 (s, 1H, CH), 9,05 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 105,4 (CH), 123,4 (CH, *p*-nitrofenil), 125,2 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,2 (CH, fenil), 128,63 (CH, fenil), 128,66 (C, naftil), 128,9 (CH, naftil), 129,2 (CH, naftil), 130,11 (C, naftil), 130,14 (CH,

*p*-nitrofenil), 130,2 (CH, naftil), 133,5 (C, naftil), 136,8 (C, *p*-nitrofenil), 137,2 (C, tiazol), 146,8 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 147,8 (C, fenil), 152,7 (CH), 169,9 (C, tiazol).

- Infravermelho: 1583 e 1503 (C=N).

- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 450,5122; encontrada: 450,453

5.1.6.2 3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-291)



#### Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,75 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 218-220 °C

#### Dados espectroscópicos:

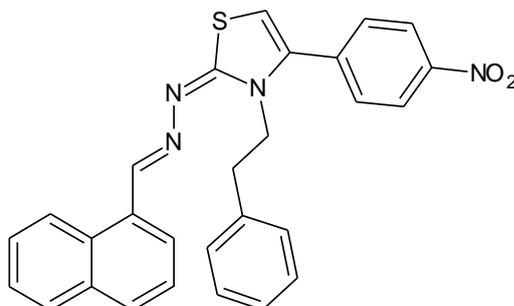
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 1,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,61 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,98 (s, 1H, CH), 7,24-7,29 (m, 4H, CH do fenil), 7,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,55-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,90 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,08 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,77 (s, 1H, CH), 9,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil).

- RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 15,1 (CH<sub>3</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 105,3 (CH), 123,3 (CH, *p*-nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,3 (CH, fenil), 128,4 (CH, naftil), 128,6 (C, naftil), 128,8 (CH, naftil), 129,1 CH, fenil), 130,04 (C, naftil), 130,07 (CH, *p*-nitrofenil), 130,2 (CH), 133,5 (C, naftil), 134,7 (C, fenil), 136,8 (C, fenil), 137,8 (C, tiazol), 143,7 (C, fenil), 146,7 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 152,5 (CH), 170,0 (C, tiazol).

- Infravermelho: 1584 e 1503 (C=N).

- Espectrometria de massas: calculada para  $C_{28}H_{22}N_4O_2S$ : 478,5654; encontrada: 478,233

5.1.6.3 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-292)



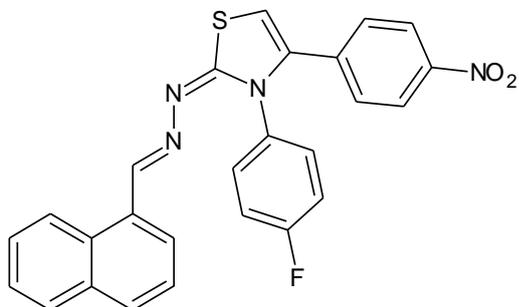
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,69 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 231-233 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 2,96 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,18 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 6,72 (s, 1H, CH), 6,95-6,97 (m, 2H, CH do fenil), 7,17-7,19 (m, 3H, fenil), 7,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,59-7,70 (m, 3H, CH do naftil), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 9,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 9,10 (s, 1H, CH).
- RMN de  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 32,8 ( $CH_2$ ), 47,4 ( $CH_2$ ), 104,4 (CH), 123,6 (CH, *p*-nitrofenil), 124,8 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,2 (CH, naftil), 126,5 (CH, fenil), 127,9 (CH, naftil), 128,4 (CH, fenil), 128,64 (CH, fenil), 128,66 (C, naftil), 128,7 (CH, naftil), 130,00 (C, naftil), 130,09 (CH, *p*-nitrofenil), 130,3 (CH, naftil), 133,5 (CH, naftil), 136,2 (C, *p*-nitrofenil), 137,4 (C, fenil), 138,9 (C, tiazol), 147,4 (C- $NO_2$ , *p*-nitrofenil), 151,6 (CH), 168,8 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1598 e 1516 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $C_{28}H_{22}N_4O_2S$ : 478,5654; encontrada: 478,224

5.1.6.4 3-(4-fluorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-293)



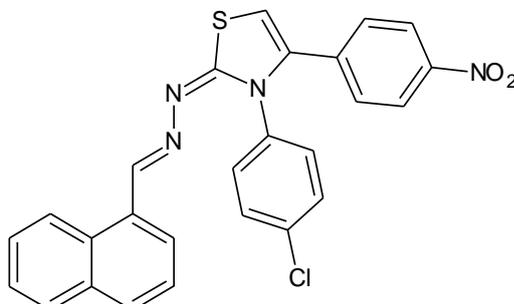
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,66 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 255-257 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 6,99 (s, 1H, CH), 7,27 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH do fenil), 7,44-7,48 (m, 2H, CH do fenil), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,55-7,66 (m, 3H, CH do naftil), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,78 (s, 1H, CH), 9,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 105,2 (CH), 115,9 (CH, fenil), 123,4 (CH, *p*-nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,6 (CH, naftil), 128,8 (C, naftil), 128,9 (CH, naftil), 129,3 (CH, fenil), 130,1 (CH, naftil), 130,8 (C, naftil), 133,5 (C, naftil), 136,6 (C, *p*-nitrofenil), 137,7 (C, tiazol), 146,8 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 152,8 (CH), 162,3 (C-F, fenil), 169,9 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 e 1497 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 468,5027; encontrada: 468,179

5.1.6.5 3-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-294)



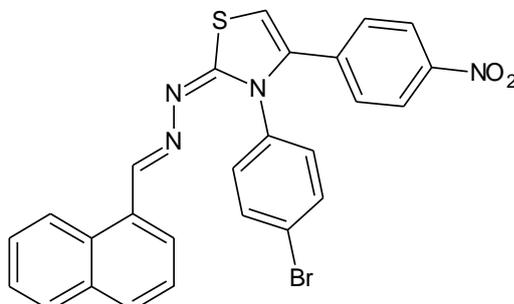
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,67 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 263-265 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,02 (s, 1H, CH), 7,42-7,52 (m, 4H, CH do fenil), 7,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,56-7,66 (m, 3H, CH do naftil), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,76 (s, 1H, CH), 9,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 105,8 (CH), 123,5 (CH, *p*-nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,7 (C, naftil), 129,2 (CH, naftil), 130,1 (C, naftil), 130,2 (CH, naftil), 130,5 (CH, *p*-nitrofenil), 132,7 (C, fenil), 133,6 (C, naftil), 135,9 (C-Cl), 136,5 (C, fenil), 137,6 (C, tiazol), 146,9 (C, *p*-nitrofenil), 153,1 (CH), 169,7 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1584 e 1509 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 484,9573; encontrada: 484,390

5.1.6.6 3-(4-bromofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-295)



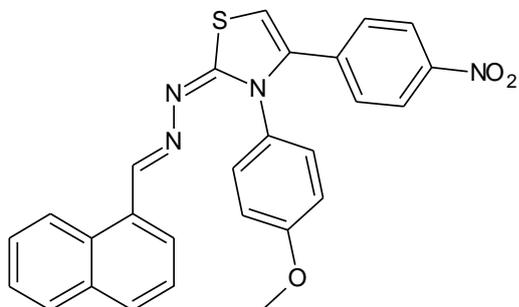
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,64 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 265-267 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,04 (s, 1H, CH), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do fenil), 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,56-7,62 (m, 3H, CH do naftil), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do fenil), 7,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do naftil), 8,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,80 (s, 1H, CH), 9,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 106,0 (CH), 121,4 (C, fenil), 123,5 (CH, *p*-nitrofenil), 125,0 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,2 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,7 (CH, naftil), 128,9 (C, naftil), 129,3 (CH, naftil), 130,0 (C, naftil), 130,1 (CH, *p*-nitrofenil), 130,3 (CH, naftil), 130,8 (CH, fenil), 132,2 (CH, fenil), 133,6 (C, naftil), 136,3 (C, fenil), 136,4 (C, *p*-nitrofenil), 137,6 (C, tiazol), 147,0 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 153,1 (CH), 169,6 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 e 1513 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 529,4083; encontrada: 529,248

5.1.6.7 3-(4-metoxifenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-296)



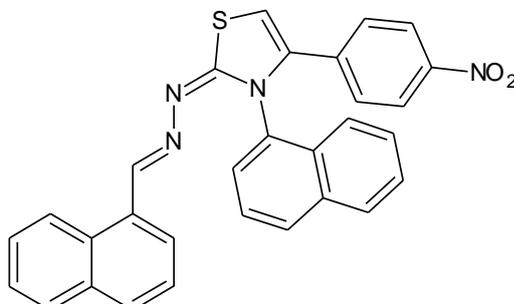
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- Rf = 0,48 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 246-248 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,95 (s, 1H, CH), 6,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do fenil), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,54-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,96 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,76 (s, 1H, CH), 9,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 55,25 (OCH<sub>3</sub>), 104,8 (CH), 114,2 (CH, fenil), 123,6 (CH, *p*-nitrofenil), 125,0 (CH, naftil), 125,3 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,0 (CH, naftil), 128,5 (CH, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,1 (C, naftil), 129,70 (C, fenil), 129,76 (CH, fenil), 129,9 (CH, naftil), 130,0 (C, naftil), 130,2 (CH, *p*-nitrofenil), 133,5 (C, naftil), 136,8 (C, *p*-nitrofenil), 138,0 (C, tiazol), 146,7 (C-NO<sub>2</sub>), 152,3 (CH), 158,6 (C-O), 170,1 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 e 1500 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 480,5382; encontrada: 480,236

5.1.6.8 3-(naftalen-1-il)-2-((naftalen-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-297)



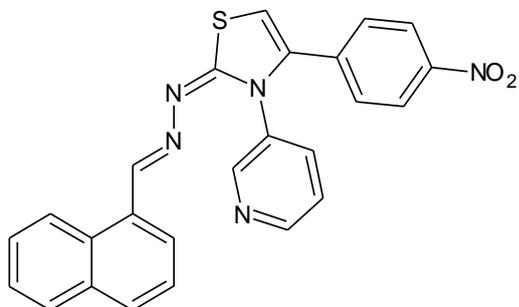
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,51 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 248-250

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,15 (s, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,53-7,62 (m, 6H, CH do naftil), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH do naftil), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH do naftil), 7,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, CH do naftil), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,99-8,02 (m, 4H, CH do naftil), 8,58 (s, 1H, CH), 9,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 104,9 (CH), 122,1 (CH, naftil), 123,1 (CH, *p*-nitrofenil), 125,0 (CH, naftil), 125,3 (CH, naftil), 125,6 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 126,6 (CH, naftil), 127,0 (CH, naftil), 127,6 (CH, naftil), 128,3 (CH, naftil), 128,4 (CH, naftil), 128,5 (C, naftil), 128,70 (CH, naftil), 128,76 (CH, naftil), 129,4 (CH, naftil), 129,8 (CH, naftil), 130,01 (C, naftil), 130,09 (C, naftil), 133,4 (C, naftil), 133,5 (C, naftil), 133,8 (C, naftil), 136,5 (C, tiazol), 146,9 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 152,6 (CH), 170,2 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1587 (C=N), 1517 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 500,5709; encontrada: 500,245

5.1.6.9 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-2,3-diidrotiazol (JF-298)



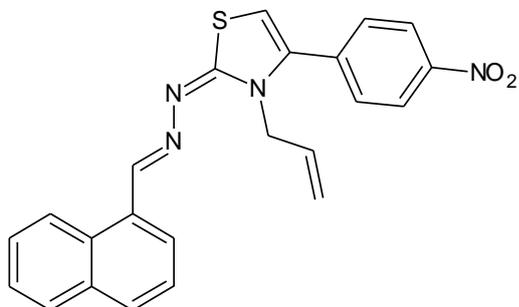
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- Rf = 0,16 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 222-224 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 7,11 (s, 1H, CH do tiazol), 7,44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, CH do 4-nitrofenil), 7,51-7,68 (m, 4H, CH do naftil e piridil), 7,70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH do piridil), 7,76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH do piridil), 7,84 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, CH do piridil), 7,95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,97-8,00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, CH do naftil), 8,13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,61 (s, 1H, CH piridil), 8,80 (s, 1H, N=CH), 9,01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, CH naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 105,0 (CH), 122,1 (CH, fenil), 123,2 (CH, *p*-nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 126,6 (CH, piridil), 127,0 (CH, naftil), 128,4 (CH, piridil), 128,5 (CH, piridil), 128,7 (CH, naftil), 128,8 (C, naftil), 129,5 (CH, naftil), 129,9 (CH, *p*-nitrofenil), 130,0 (C, naftil), 130,1 (CH, naftil), 133,5 (C, naftil), 133,9 (C, fenil), 136,6 (C, *p*-nitrofenil), 138,6 (C, tiazol), 146,9 (C-NO $_2$ , *p*-nitrofenil), 152,7 (CH), 170,3 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 (C=N), 1510 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C $_{25}$ H $_{17}$ N $_5$ O $_2$ S: 451,110; encontrada: 451,165.

5.1.6.10 3-alil-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-299)



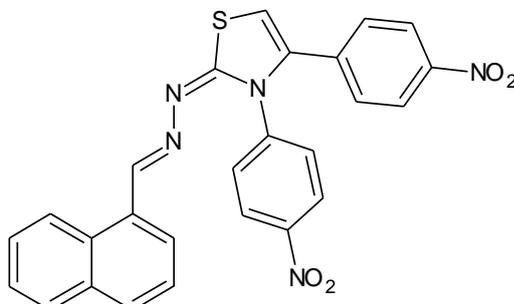
Propriedades físicas:

- Sólido vermelho
- Rf = 0,6 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 168-169 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 4,54 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ , alil), 4,96 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $=\text{CH}_2$ , alil), 5,14 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $=\text{CH}_2$ , alil), 5,82-5,90 (m, 1H,  $=\text{CH}$ , alil), 6,73 (s, 1H, CH), 7,59 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do naftil), 7,64 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,79 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $p$ -nitrofenil), 7,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,32 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do  $p$ -nitrofenil), 8,91 (s, 1H, CH), 9,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 47,6 ( $\text{CH}_2$ , alil), 103,5 (CH), 116,6 ( $=\text{CH}_2$ , alil), 123,8 (CH,  $p$ -nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,5 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,7 (CH, naftil), 129,9 (CH,  $p$ -nitrofenil), 130,0 (C, naftil), 130,3 (CH, naftil), 132,5 ( $=\text{CH}$ , alil), 133,6 (C, naftil), 136,7 (C,  $p$ -nitrofenil), 138,4 (C, tiazol), 147,5 (C- $\text{NO}_2$ ,  $p$ -nitrofenil), 151,6 (CH), 169,3 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1586 (C=N), 1516 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 414,4801; encontrada: 414,095

5.1.6.11 3-(4-nitrofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-300)



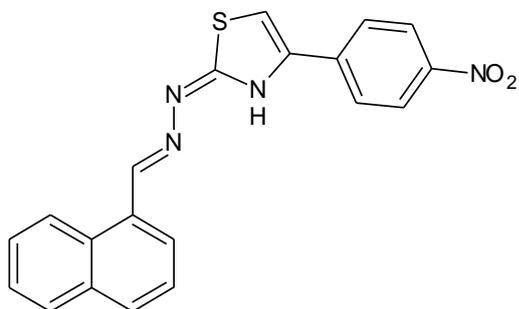
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,42 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 230-232 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,09 (s, 1H, CH), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH do fenil), 7,57-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH do fenil), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH do naftil), 8,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H, CH do fenil), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH do fenil), 8,81 (s, 1H, CH), 9,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 106,8 (CH), 123,5 (CH, fenil), 125,0 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,5 (C, naftil), 128,7 (CH, naftil), 129,0 (CH, naftil), 129,1 (CH, fenil), 129,6 (CH, fenil), 129,8 (CH, fenil), 130,0 (C, naftil), 130,3 (CH, naftil), 133,5 (C, naftil), 136,2 (C, fenil), 136,9 (C, tiazol), 142,6 (C, fenil), 146,1 (C-NO<sub>2</sub>), 146,8 (C-NO<sub>2</sub>), 153,7 (CH), 169,9 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1566 (C=N), 1512 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 495,5103; encontrada: 495,227

## 5.1.6.12 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-301)

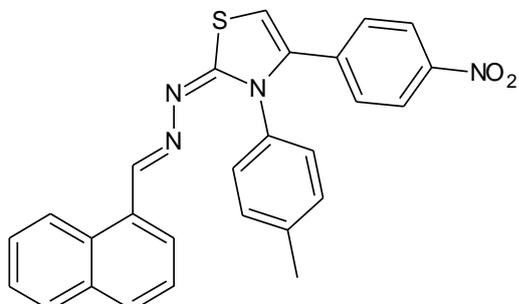
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- R<sub>f</sub> = 0,42 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 209-210 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 7,58 (m, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH), 7,67 (m, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,72 (s, 1H, CH), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,70 (s, 1H, CH), 8,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 108,6 (CH), 124,0 (CH, *p*-nitrofenil), 124,1 (CH, naftil), 125,6 (CH, naftil), 126,2 (CH, naftil), 126,4 (C, naftil), 127,1 (CH, naftil), 127,3 (C, naftil), 128,9 (CH, naftil), 129,4 (CH, naftil), 129,8 (CH, *p*-nitrofenil), 129,9 (CH, naftil), 133,6 (C, naftil), 140,6 (C, *p*-nitrofenil), 141,9 (C, tiazol), 146,2 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 148,6 (CH), 168,6 (C, tiazol).
- Infravermelho: 3329 (NH), 1584 (CH), 1497 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 374,4163; encontrada: 374,056

5.1.6.13 3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-302)



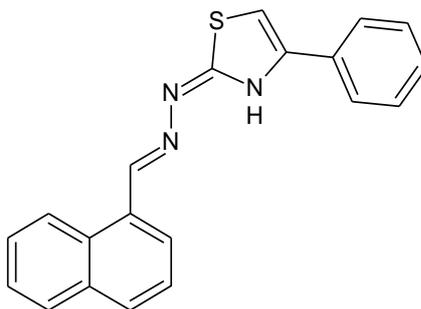
Propriedades físicas:

- Sólido laranja
- Rf = 0,6 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 277-279 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 2,32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,99 (s, 1H, CH), 7,21-7,28 (m, 4H, CH do fenil), 7,48 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,55-7,66 (m, 3H, CH do naftil), 7,89 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,97 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,12 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,76 (s, 1H, CH), 9,05 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 20,6 ( $\text{CH}_3$ ), 105,2 (CH), 123,4 (CH, *p*-nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 125,5 (CH, fenil), 126,1 (CH, naftil), 126,2 (CH, fenil), 127,1 (CH, naftil), 128,3 (C, naftil), 128,8 (CH, naftil), 129,2 (CH, naftil), 129,6 (CH, *p*-nitrofenil), 130,0 (C, naftil), 132,5 (C, fenil), 133,5 (C, naftil), 134,6 (C, fenil), 136,9 (C, *p*-nitrofenil), 137,7 (C, tiazol), 146,8 (C- $\text{NO}_2$ , *p*-nitrofenil), 152,5 (CH), 168,0 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1581 (C=N), 1505 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 464,5388; encontrada: 464,301

## 5.1.6.14 2-(naftalen-1-ilmetileno)hidrazono)-4-phenil-2,3-dihidrotiazol (JF-303).

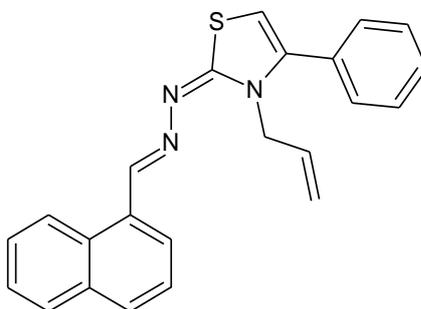
Propriedades físicas:

- Sólido marrom
- R<sub>f</sub> = 0,52 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 253-254 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH phenyl), 7.39 (s, 1H, CH thiazole), 7.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH phenyl), 7.59-7.62 (m, 2H, CH naphthyl), 7.67-7.69 (m, 1H, CH naphthyl), 7.87-7.89 (m, 3H, phenyl and naphthyl), 7.99-8.02 (m, 2H, CH naphthyl), 8.75 (s, 1H, CH), 8.77 (m, 1H, CH naphthyl).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 104.3 (CH thiazole), 124.3, 126.10, 126.14, 126.7, 127.5, 127.7, 128.2, 129.1, 129.3, 129.9, 130.3, 130.4, 134.0, 134.6, 142.5, 164.3, 168.7.
- Infravermelho: 3313 (NH), 1621 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S: 329,098; encontrada: 329,132.

## 5.1.6.15 3-alil-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-304)

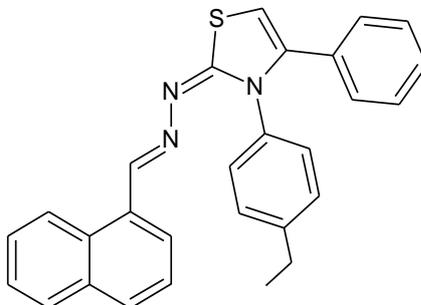
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,78 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 145-147 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 4,47 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> do alil), 4,92 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub> do alil), 5,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub> do alil), 5,80-5,92 (m, 1H, =CH do alil), 6,47 (s, 1H, CH), 7,49 (m, 4H, CH do fenil), 7,56-7,67 (m, 3H, CH do naftil), 7,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,88 (s, 1H, CH), 9,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 47,3 (CH<sub>2</sub>, alil), 100,4 (CH), 116,3 (=CH<sub>2</sub>, alil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,0 (CH, naftil), 128,6 (C, naftil), 128,7 (CH, naftil), 129,2 (CH, naftil), 129,7 (C, naftil), 130,5 (CH, naftil), 132,7 (=CH, alil), 133,6 (C, naftil), 140,3 (C, tiazol), 151,0 (CH), 169,4 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 (C=N), 1502 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S: 369,4820; encontrada: 369,119

5.1.6.16 3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-305)



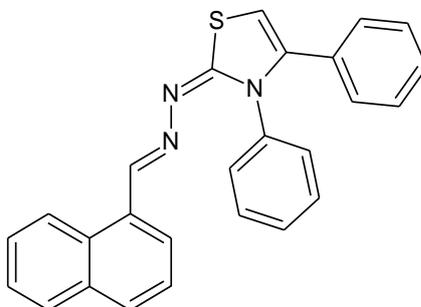
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,76 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 147-149 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H, CH tiazol), 7,20-7,27 (m, 9H, CH fenil e *p*-etilfenil), 7,55-7,59 (m, 2H, CH naftil), 7,61-7,64 (m, 1H, CH naftil), 7,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil), 7,96-8,00 (m, 2H, CH naftil), 8,75 (s, 1H, CH), 9,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 15,7, 28,1, 102,0 (CH tiazol), 125,7, 126,0, 126,6, 127,6, 128,70, 128,74, 128,79, 128,9, 129,0, 129,1, 130,3, 130,6, 130,9, 131,2, 134,1, 135,6, 140,5, 143,9, 152,4, 171,0. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1587 (C=N). HRMS *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S: 433.161; found: 433.123.
- Infravermelho: 1587 (C=N), 1499 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S: 433,161; encontrada: 433,123.

## 5.1.6.17 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3,4-difenil-2,3-diidrotiazol (JF-306)

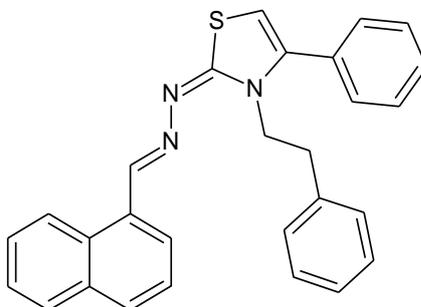
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,73 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 171-172 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 6,69 (s, 1H, CH), 7,18-7,26 (m, 5H, CH do fenil), 7,31-7,42 (m, 5H, CH do fenil), 7,54-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,75 (s, 1H, CH), 9,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 101,6 (CH), 125,2 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 127,9 (CH, fenil), 128,1 (CH, fenil), 128,2 (CH, fenil), 128,4 (CH, fenil), 128,60 (CH, fenil), 128,67 (C, naftil), 128,7 (CH, naftil), 128,9 (CH, fenil), 129,9 (CH, naftil), 130,0 (C, naftil), 130,3 (CH, naftil), 130,6 (C, fenil), 133,5 (C, naftil), 137,5 (C, fenil), 139,8 (C, tiazol), 152,0 (CH), 170,3 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1587 (C=N), 1499 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S: 405,5141; encontrada: 405,096

5.1.6.18 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-feneetil-4-feenil-2,3-dihidrothiazol (JF-307)



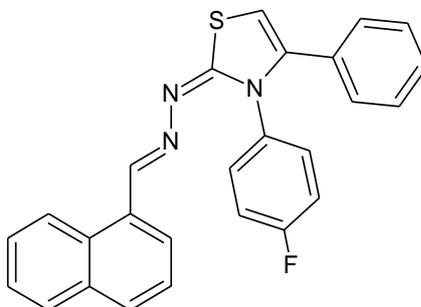
Propriedades físicas:

- Sólido verde
- Rf = 0,67 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 230-232 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH fenil), 6,73 (s, 1H, CH tiazol), 7,19-7,23 (m, 3H, CH fenil), 7,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH fenil), 7,47-7,55 (m, 3H, CH fenil), 7,62-7,65 (m, 2H, CH naftil), 7,69-7,72 (m, 1H, CH naftil), 8,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil), 8,04-8,06 (m, 2H, CH naftil), 8,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil), 9,15 (s, 1H, CH).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 33,4, 48,0, 108,5 (CH tiazol), 125,1, 126,1, 126,8, 127,0, 127,9, 128,9, 129,1, 129,2, 129,3, 129,7, 130,1, 130,6, 131,2, 134,1, 137,8, 141,6, 151,6, 169,1.
- Infravermelho: 1597 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S: 433,161; encontrada: 433,196.

5.1.6.19 3-(4-fluorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-308)



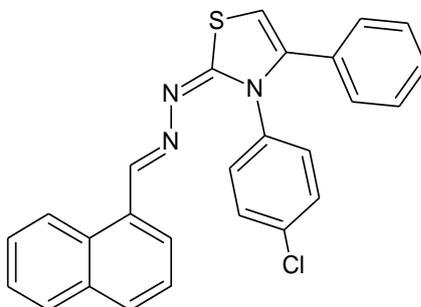
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,71 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 181-182 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,72 (s, 1H, CH tiazol), 7,22-7,23 (m, 2H, CH fenil), 7,29-7,30 (m, 3H, CH fenil), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-fluorofenil), 7,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-fluorofenil), 7,56-7,60 (m, 2H, CH naftil), 7,62-7,65 (m, 1H, CH naftil), 7,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil), 7,97-8,00 (m, 2H, CH naftil), 8,77 (s, 1H, CH), 9,07 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH naftil).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 102,4 (CH tiazol), 125,7, 126,0, 126,6, 127,6, 128,8, 128,9, 129,12, 129,14, 129,2, 129,4, 130,5, 130,6, 130,8, 130,9, 131,1, 132,9, 134,1, 136,9, 140,0, 152,9, 170,5.
- Infravermelho: 1584 (C=N) e 1525 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>S: 423,120; encontrada: 423,185.

5.1.6.20 3-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrothiazol (JF-309)



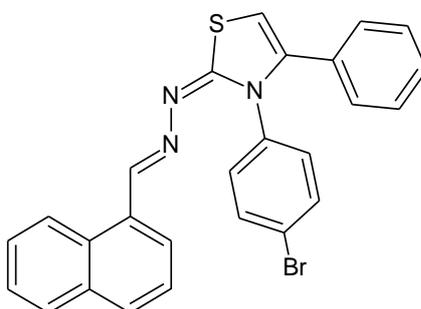
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,67 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 172-174 °C

Dados espectroscópicos:

- Infravermelho: 1585 (C=N) e 1523 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>S: 439,091; encontrada: 439,126.

5.1.6.21 3-(4-bromofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-fenil-2,3-dihidrothiazol (JF-310)



Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,71 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 181-183 °C

Dados espectroscópicos:

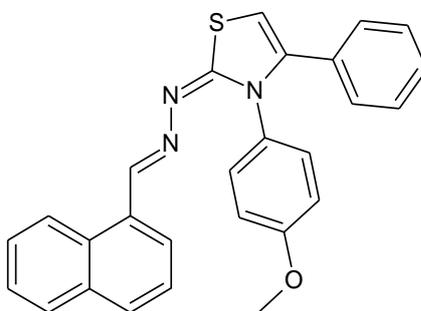
- RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 6,71 (s, 1H, CH tiazol), 7,21-7,23 (m, 2H, CH fenil), 7,28-7,29 (m, 3H, CH fenil), 7,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH *p*-bromofenil), 7,56-7,58 (m, 2H, CH naftil), 7,60 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH *p*-bromofenil), 7,62-7,65 (m, 1H, CH naftil), 7,91 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH naftil), 7,97-8,00 (m, 2H, CH naftil), 8,77 (s, 1H, CH), 9,07 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH naftil).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 102,4 (CH tiazol), 121,4, 125,7, 126,0, 126,6, 127,6, 128,86, 128,89, 129,11, 129,14, 129,2, 130,5, 130,6, 130,8, 130,9, 131,4, 132,4, 134,1, 137,3, 139,9, 152,9, 170,5.

- Infravermelho: 1584 (C=N), 1523 (C=N).

- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{S}$ : 483,040; encontrada: 483,158.

5.1.6.22 3-(4-metóxfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinilideno)-4-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-311)

Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- $R_f = 0,68$  (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 176-178 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,66 (s, 1H, CH), 6,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do *p*-metóxfenil), 7,25 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, CH do *p*-metóxfenil), 7,24-7,27 (m, 5H, CH do fenil), 7,54-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil),

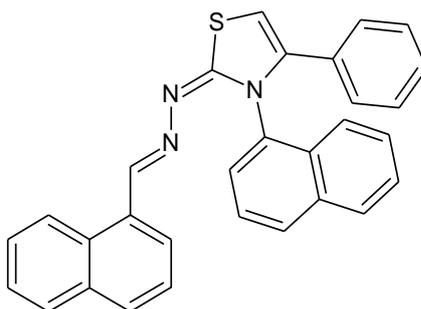
7,95 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,74 (s, 1H, CH), 9,05 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil).

- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 55,3 (CH<sub>3</sub>), 101,3 (CH), 114,1 (CH, *p*-metóxfenil), 125,2 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,2 (CH, *p*-metóxfenil), 128,41 (CH, fenil), 128,47 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,9 (CH, naftil), 130,0 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 130,6 (C, fenil), 133,6 (C, naftil), 140,1 (C, tiazol), 151,7 (CH), 158,5 (C, OCH<sub>3</sub>), 170,1 (C, tiazol).

- Infravermelho: 1585 (C=N), 1499 (C=N).

- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 435,5401; encontrada: 435,154

#### 5.1.6.23 3-(naftalen-1-il)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinilideno)-4-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-312)



#### Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,71 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 202-204 °C

#### Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 6,81 (s, 1H, CH), 7,06-7,19 (m, 5H, CH do fenil), 7,50-7,62 (m, 6H, CH do naftil), 7,67-7,71 (m, 2H, CH do naftil), 7,82 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,92-8,00 (m, 4H, CH do naftil), 8,56 (s, 1H, CH), 9,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil).

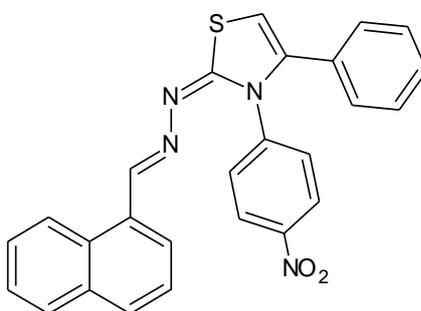
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 101,4 (CH), 122,4 (CH, naftil), 125,2 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 125,6 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 126,5 (CH, naftil), 127,0 (CH, naftil), 127,4 (CH, naftil), 127,9 (CH, fenil), 128,0 (CH, fenil), 128,31 (CH, naftil), 128,39 (CH, naftil),

128,5 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,2 (CH, fenil), 129,9 (CH, naftil), 130,0 (C, naftil), 130,1 (C, naftil), 130,2 (C, fenil), 130,5 (CH, naftil), 133,5 (C, naftil), 133,8 (C, naftil), 134,0 (C, naftil), 140,6 (C, tiazol), 152,0 (CH), 170,0 (C, tiazol).

- Infravermelho: 1585 (C=N), 1505 (C=N).

- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S: 455,5728; encontrada: 455,196.

5.1.6.24 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3-dihidrotiazol (JF-313)



Propriedades físicas:

- Sólido laranja

- R<sub>f</sub> = 0,56 (acetato de etila/hexano – 2:8)

- Ponto de fusão = 173-175 °C

Dados espectroscópicos:

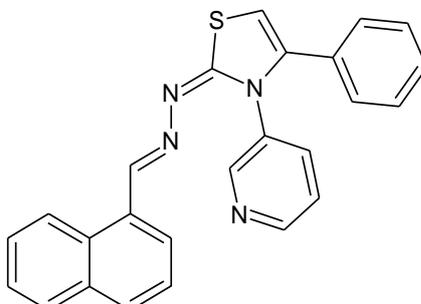
- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,80 (s, 1H, CH tiazol), 7,22-7,23 (m, 2H, CH fenil), 7,28-7,30 (m, 3H, CH fenil), 7,57-7,61 (m, 2H, CH naftil), 7,62-7,65 (m, 1H, CH naftil), 7,65 (d, *J* = 12,0 Hz, CH *p*-nitrofenil), 7,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil), 7,98-8,01 (m, 2H, CH naftil), 8,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-nitrofenil), 8,79 (s, 1H, CH), 9,07 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CH naftil).

- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 103,5 (CH tiazol), 124,5, 125,6, 126,0, 126,6, 128,7, 129,0, 129,1, 192,2, 192,4, 129,5, 130,4, 130,6, 130,7, 131,2, 133,8, 134,1, 139,4, 143,6, 146,6, 153,7, 169,9.

- Infravermelho: 1565 (C=N), 1518 (C=N), 1346 (NO<sub>2</sub>).

- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 450.115; found: 450.153.

5.1.6.25 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinametilideno)-4-fenil-3-(piridin-3-il)-2,3-diidrotiazol (JF-314)



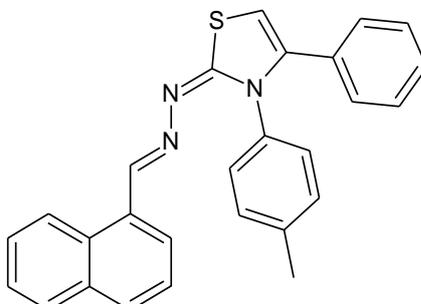
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,23 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 152-153 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 6,74 (s, 1H, CH do tiazol), 7,20-7,29 (m, 5H, CH do fenil), 7,46 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H, CH do piridil), 7,54-7,66 (m, 3H, CH do naftil), 7,84 (d, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H, CH do piridil), 7,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,96-8,01 (m, 2H, CH do naftil), 8,50 (dd, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H, CH do piridil), 8,55 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, CH do piridil), 8,77 (s, 1H, CH), 9,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 102,1 (CH), 109,5 (CH, piridil), 123,8 (CH, piridil), 125,1 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,3 (CH, fenil), 128,6 (C, naftil), 128,7 (CH, naftil), 128,8 (C, fenil), 130,11 (C, naftil), 130,15 (CH, naftil), 130,2 (CH, naftil), 133,5 (C, naftil), 134,3 (CH, piridil), 136,4 (CH, piridil), 139,3 (C, piridil), 148,6 (C, tiazol), 152,7 (CH), 170,0 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1588 (C=N), 1522 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S: 406,5022; encontrada: 406,110

5.1.6.26 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinilideno)-4-fenil-3-(*p*-toluil)-2,3-diidrotiazol (JF-315)



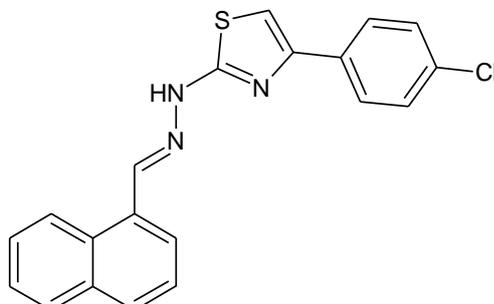
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,82 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 169-171 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,66 (s, 1H, CH), 7,19-7,27 (m, 9H, CH do fenil e *p*-metilfenil), 7,53-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,74 (s, 1H, CH), 9,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 20,6 (CH<sub>3</sub>), 101,5 (CH), 125,2 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,2 (CH, fenil), 128,3 (CH, *p*-metilfenil), 128,4 (CH, fenil), 128,5 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,4 (CH, *p*-metilfenil), 129,8 (CH, naftil), 130,0 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 130,7 (C, fenil), 133,5 (C, naftil), 134,9 (C-Me), 137,3 (C, fenil), 139,9 (C, tiazol), 151,8 (CH), 170,5 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1587 (C=N), 1501 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S: 419,5407; encontrada: 419,188

5.1.6.27 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinilideno)-4-fenil-3-(*p*-toluil)-2,3-diidrotiazol (JF-316)



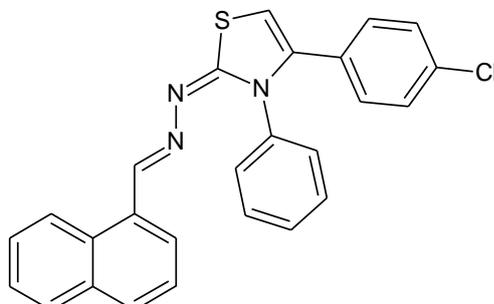
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,70 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 176-178 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  ppm: 7,38 (s, 1H, CH do tiazol), 7,45 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,54-7,58 (m, 2H, CH do naftil), 7,63-7,66 (m, 1H, CH do naftil), 7,84 (d, 1H, CH do naftil), 7,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,94-7,98 (m, 2H, CH do naftil), 8,68 (s, 1H, CH), 8,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 12,27 (s, 1H, NH).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  ppm: 104,9 (CH), 124,4 (CH, naftil), 126,0 (CH, naftil), 126,6 (CH, naftil), 127,4 (CH, naftil), 127,6 (CH, naftil), 127,7 (C, naftil), 129,0 (CH, *p*-clorofenil), 129,2 (CH, *p*-clorofenil), 129,9 (CH naftil), 130,23 (C, naftil), 130,26 (CH, naftil), 132,4 (C, *p*-clorofenil), 133,9 (C, naftil), 134,0 (C-Cl, *p*-clorofenil), 141,9 (C, tiazol), 149,9 (CH), 168,8 (C, tiazol).
- Infravermelho: 3173 (NH), 1568 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ : 363,059; encontrada: 363,085.

5.1.6.28 4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-317)



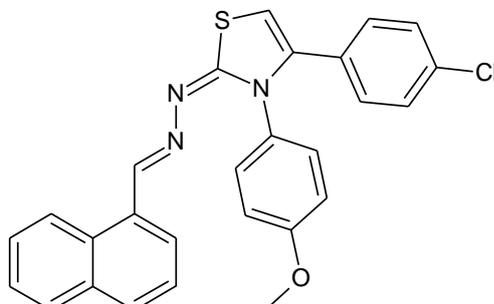
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,70 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 208-210 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 6,75 (s, 1H, CH), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,30-7,42 (m, 6H, CH do *p*-clorofenil e fenil), 7,56-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,75 (s, 1H, CH), 9,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 102,4 (CH), 125,2 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,1 (CH, fenil), 128,2 (CH, fenil), 128,6 (CH, naftil), 128,71 (C, naftil), 128,76 (CH, fenil), 129,0 (CH, *p*-clorofenil), 129,5 (CH, *p*-clorofenil), 129,9 (CH, naftil), 130,06 (C, naftil), 130,09 (C, *p*-clorofenil), 130,3 (CH, naftil), 133,1 (C-Cl, *p*-clorofenil), 133,5 (C, naftil), 137,3 (C, fenil), 138,6 (C, tiazol), 152,2 (CH), 170,1 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1587 (C=N), 1511 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>S: 439,091; encontrada: 439,085.

5.1.6.29 4-(4-clorofenil)-3-(4-metóxfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-diidrotiazol (JF-318)



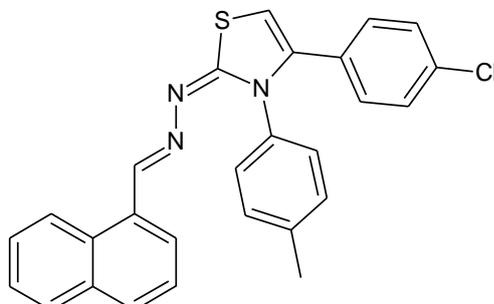
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,73 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 227-229 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 3,77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,71 (s, 1H, CH), 6,95 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do *p*-metóxfenil), 7,23 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,26 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do *p*-metóxfenil), 7,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,54-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,87 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,96 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 8,73 (s, 1H, CH), 9,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 101,9 (CH), 114,2 (CH, *p*-metóxfenil), 124,9 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 126,4 (CH, *p*-metóxfenil), 127,1 (CH, naftil), 128,3 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,0 (CH, *p*-clorofenil), 129,6 (CH, *p*-clorofenil), 130,2 (C, *p*-clorofenil), 130,3 (CH, naftil), 131,6 (C, *p*-metóxfenil), 133,5 (C, naftil), 133,8 (C-Cl, *p*-clorofenil), 139,1 (C, tiazol), 151,9 (CH), 158,7 (C-O, *p*-metóxfenil), 170,5 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 (C=N), 1502 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}$ : 469,101; encontrada: 469,142.

5.1.6.30 4-(clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(*p*-toluil)-2,3-diidrotiazol (JF-319)



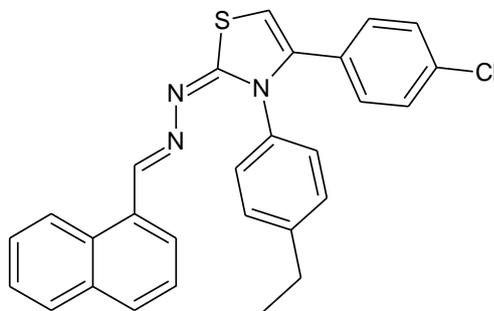
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,88 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 223-225 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,72 (s, 1H, CH), 7,21 (s, 6H, CH do *p*-clorofenil e *p*-metilfenil), 7,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,57-7,62 (m, 3H, CH do naftil), 7,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,73 (s, 1H, CH), 9,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 20,6 (CH<sub>3</sub>), 102,2 (CH), 125,2 (CH, naftil), 125,4 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,3 (CH, *p*-metilfenil), 128,4 (CH, *p*-metilfenil), 128,70 (CH, naftil), 128,76 (C, naftil), 129,3 (CH, *p*-clorofenil), 129,5 (CH, *p*-clorofenil), 129,9 (CH, naftil), 130,1 (C, naftil), 130,2 (C, *p*-clorofenil), 130,3 (CH, naftil), 133,1 (C-Cl, *p*-clorofenil), 133,5, (C, naftil), 134,7 (C-Me, *p*-metilfenil), 137,5 (C, *p*-metilfenil), 138,7 (C, tiazol), 152,0 (CH), 170,3 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 (C=N), 1528 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S: 453,106; encontrada: 453,113.

5.1.6.31 4-(4-clorofenil)-3-(4-etilfenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-320)



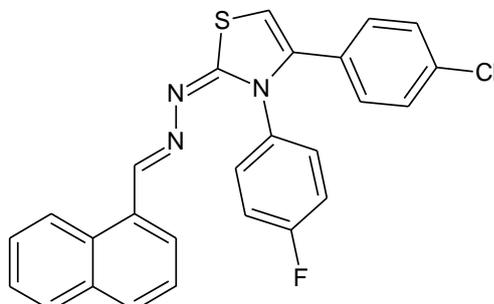
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,70 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 190-192 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,62 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H, CH tiazol), 7,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,24 (m, 4H, CH fenil), 7,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,55-7,59 (m, 2H, CH naftil), 7,61-7,64 (m, 1H, CH naftil), 7,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, CH naftil), 7,96-8,00 (m, 2H, CH naftil), 8,75 (s, 1H, CH), 9,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 15,7, 28,1, 102,8 (CH tiazol), 125,7, 126,0, 126,6, 127,6, 128,7, 128,8, 129,0, 129,12, 129,18, 130,1, 130,4, 130,5, 130,6, 130,9, 133,6, 134,1, 135,4, 139,2, 144,1, 152,5, 170,8. FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1584 (C=N). HRMS *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>S: 467.122; found: 467.146.
- Infravermelho: 1584 (C=N), 1505 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>S: 467,122; encontrada: 467,146.

5.1.6.32 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hydrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-321)



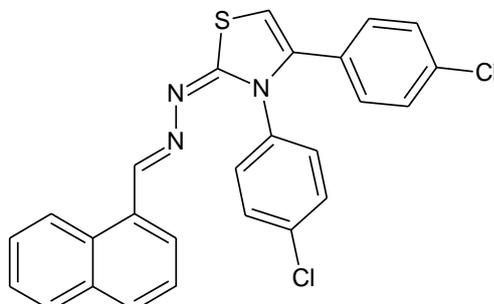
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,65 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 199-201 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,75 (s, 1H, CH tiazol), 7,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,25-7,28 (m, 2H, CH *p*-fluorofenil), 7,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,41-7,43 (m, 2H, CH *p*-fluorofenil), 7,56-7,59 (m, 2H, CH naftil), 7,62-7,64 (m, 1H, CH naftil), 7,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil), 7,96-8,00 (m, 2H, CH naftil), 8,76 (s, 1H, CH), 9,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH naftil).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 102,8 (CH tiazol), 116,5, 125,7, 126,0, 126,2, 127,6, 128,8, 129,1, 129,2, 129,8, 130,5, 130,62, 130,69, 130,8, 131,4, 133,8, 134,1, 139,0, 152,8, 160,8, 162,4, 170,6.
- Infravermelho: 1587 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>S: 457,081; encontrada: 457,102.

5.1.6.33 3,4-bis(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinilideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-322)



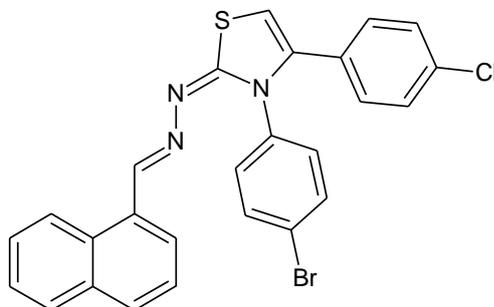
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,74 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 212-213 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,78 (s, 1H, CH tiazol), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,50 (d, *J* = 8,8, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,56-7,60 (m, 2H, CH naftil), 7,62-7,65 (m, 1H, CH naftil), 7,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, CH naftil), 7,97-8,01 (m, 2H, CH naftil), 8,76 (s, 1H, CH), 9,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH naftil).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 103,7 (CH tiazol), 125,6, 126,0, 126,6, 127,6, 128,9, 129,1, 129,2, 129,5, 129,8, 130,5, 130,61, 130,67, 130,7, 133,0, 133,8, 134,1, 136,7, 138,7, 153,1, 170,4.
- Infravermelho: 1585 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S: 473,052; encontrada: 473,088.

5.1.6.34 4-(4-clorofenil)-3-(4-bromofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-dihidrotiazol (JF-323)



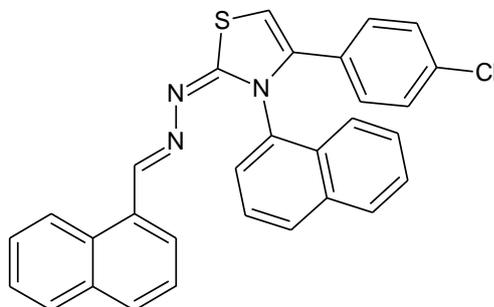
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,80 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 223-225 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6,78 (s, 1H, CH tiazol), 7,25 (d, *J* = 8,8, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH *p*-clorofenil), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH *p*-bromofenil), 7,56-7,60 (m, 2H, CH naftil), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, CH *p*-bromofenil), 7,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH naftil), 7,97-8,01 (m, 2H, CH naftil), 8,76 (s, 1H, CH), 9,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH naftil).
- RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 103,2 (CH tiazol), 121,5, 125,6, 126,0, 126,6, 127,6, 128,9, 129,1, 129,2, 129,7, 130,5, 130,62, 130,66, 130,7, 131,4, 132,5, 133,8, 134,1, 137,1, 138,7, 153,1, 170,3.
- Infravermelho: 1588 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>3</sub>S: 517,001; encontrada: 517,024.

5.1.6.35 4-(clorofenil)-3-(naftalen-1-il)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-diidrotiazol (JF-324)



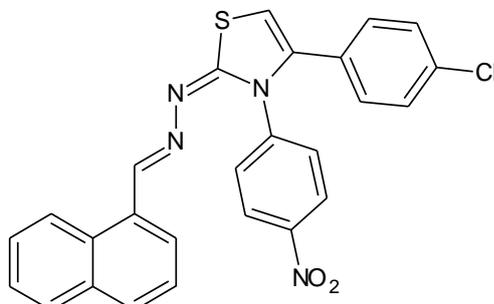
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,69 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 280-282 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 7,00 (s, 1H, CH), 7,16 (m, 4H, CH do *p*-clorofenil), 7,51-7,64 (m, 7H, CH do naftil), 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,82 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,94-7,97 (m, 2H, CH do naftil), 7,99-8,03 (m, 2H, CH do naftil), 8,62 (s, 1H, CH), 8,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 104,0 (CH), 122,5 (CH), 125,3 (CH, naftil), 125,9 (CH, naftil), 126,2 (CH, naftil), 126,6 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 127,7 (CH, naftil), 128,3 (CH, naftil), 128,6 (CH, naftil), 128,9 (C, naftil), 129,0 (CH, naftil), 129,1 (CH, naftil), 129,2 (CH, *p*-clorofenil), 129,3 (CH, *p*-clorofenil), 130,20 (C, naftil), 130,23 (C, naftil), 130,35 (CH, naftil), 130,39 (C, *p*-clorofenil), 130,5 (CH, naftil), 130,8 (C, naftil), 133,3 (C, naftil), 134,01 (C, naftil), 134,09 (C, naftil), 134,3 (C-Cl, *p*-clorofenil), 140,1 (C, tiazol), 152,8 (CH), 170,8 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1593 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{S}$ : 489,106; encontrada: 489,125.

5.1.6.36 4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(4-nitrofenil)-2,3-diidrotiazol (JF-325)



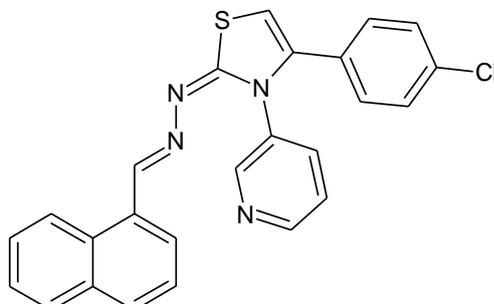
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,72 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 201-203 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 6,83 (s, 1H, CH), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,54-7,64 (m, 3H, CH do naftil), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,97-8,01 (m, 2H, CH do naftil), 8,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH do *p*-nitrofenil), 8,78 (s, 1H, CH), 9,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 103,8 (CH), 124,1 (CH, *p*-nitrofenil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,5 (C, naftil), 128,7 (CH, naftil), 129,0 (CH, *p*-clorofenil), 129,1 (CH, *p*-clorofenil), 129,9 (CH, naftil), 130,03 (C, naftil), 130,06 (C, *p*-clorofenil), 130,1 (CH, *p*-nitrofenil), 130,3 (CH, naftil), 133,4 (C-Cl, *p*-clorofenil), 133,5 (C, naftil), 137,7 (C, tiazol), 142,8 (C, *p*-nitrofenil), 146,1 (C-NO<sub>2</sub>, *p*-nitrofenil), 153,4 (CH), 169,3 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1585 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 484,076; encontrada: 484,095.

5.1.6.37 4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-(piridin-3-il)-2,3-diidrotiazol (JF-326)



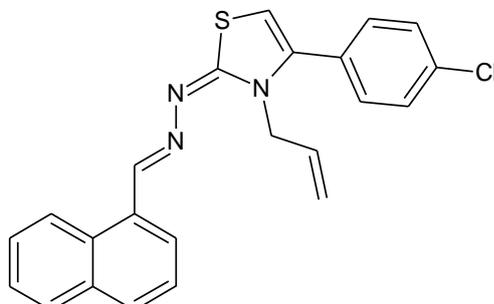
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- Rf = 0,27 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 248-250 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 6,80 (s, 1H, CH do tiazol), 7,25 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,37 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, CH do *p*-clorofenil), 7,46-7,50 (dd,  $J = 6.0, 3.0$  Hz, 1H, CH do piridil), 7,55-7,65 (m, 3H, CH do naftil), 7,85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, CH do naftil), 7,90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH do piridil), 7,96-8,01 (m, 2H, CH do naftil), 8,53 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, CH do piridil), 8,54 (s, 1H, CH do piridil), 8,77 (s, 1H, N=CH), 9,05 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 102,8 (CH), 109,5 (CH, piridil), 123,5 (CH, piridil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,2 (CH, naftil), 128,5 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 129,0 (CH, *p*-clorofenil), 129,5 (CH, *p*-clorofenil), 129,9 (CH, naftil), 130,11 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 133,4 (C-Cl, *p*-clorofenil), 133,5 (C, naftil), 134,1 (C, *p*-clorofenil), 136,4 (C, tiazol), 140,1 (C, piridil), 148,7 (CH, piridil), 149,3 (CH, piridil), 152,9 (CH), 168,7 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1583 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$ : 440,086; encontrada: 440,103.

5.1.6.38 3-alil-4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-2,3-diidrotiazol (JF-327)



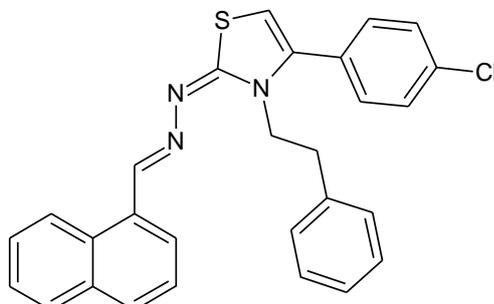
Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,85 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 114-115 °C

Dados espectroscópicos:

- RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 4,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,92 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub> do alil), 5,12 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub> do alil), 5,79-5,91 (m, 1H, =CH do alil), 6,50 (s, 1H, CH), 7,48-7,66 (m, 7H, CH do *p*-clorofenil e naftil), 7,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil), 8,89 (s, 1H, CH), 9,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH do naftil).
- RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 47,4 (CH<sub>2</sub>), 101,1 (CH), 116,4 (=CH<sub>2</sub>, alil), 125,1 (CH, naftil), 125,5 (CH, naftil), 126,1 (CH, naftil), 127,1 (CH, naftil), 128,4 (C, naftil), 128,6 (CH, naftil), 128,7 (CH, naftil), 129,3 (CH, *p*-cloropiridil), 129,7 (CH, *p*-clorofenil), 130,1 (C, naftil), 130,4 (CH, naftil), 130,5 (C, *p*-clorofenil), 132,6 (=CH, alil), 133,6 (C, naftil), 134,0 (C-Cl, *p*-clorofenil), 139,1 (C, tiazol), 151,2 (CH), 169,3 (C, tiazol).
- Infravermelho: 1571 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>S: 403,091; encontrada: 403,111.

5.1.6.39 4-(4-clorofenil)-2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-3-fenetil-2,3-dihidrotiazol (JF-328)



Propriedades físicas:

- Sólido amarelo
- R<sub>f</sub> = 0,80 (acetato de etila/hexano – 2:8)
- Ponto de fusão = 234-236 °C

Dados espectroscópicos:

- Infravermelho: 1596 (C=N).
- Espectrometria de massas: calculada para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>S: 467,122; encontrada: 467,143.

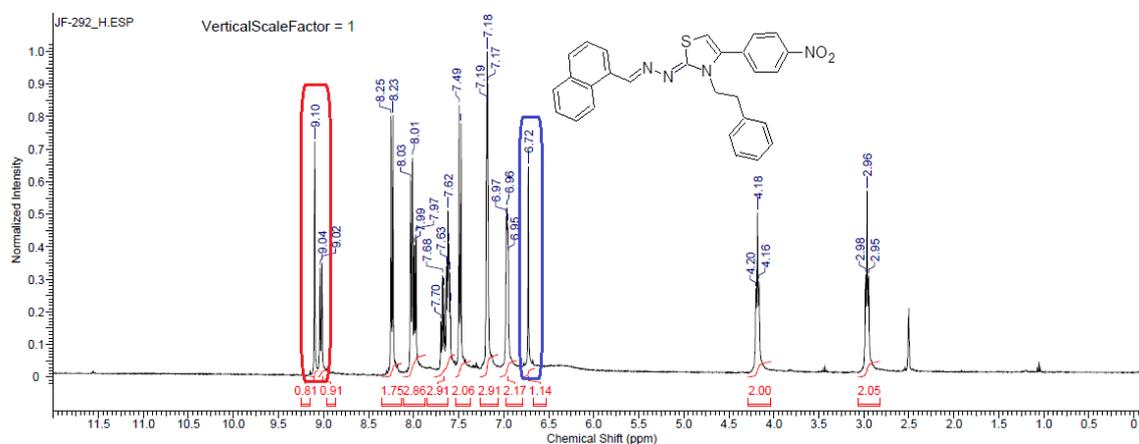
### 5.1.7 Caracterização estrutural dos derivados tiazólicos

Para melhor explicar a caracterização dos derivados tiazólicos, foi utilizado como representante dessa classe o composto 2-((naftalen-1-ilmetileno)hidrazinailideno)-4-(4-nitrofenil)-3-fenil-2,3-diidrotiazol (JF-292) para estudo mais pormenorizado.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H de JF-292 (Figura 36) revelou a presença de um singleto, com deslocamento químico de 6,72 ppm (1H, destaque em azul), referente ao único hidrogênio presente no núcleo tiazólico (BEKHIT *et al*, 2015), e outro singleto em 9,09 ppm (1H, destaque em vermelho), relacionado ao hidrogênio azometínico que permaneceu após a ciclização. Nesse sentido, ao compararmos o espectro do tiazol JF-292 com aquele da tiossemicarbazona JF-269 (Figura 37), que o deu origem, é possível verificar o desaparecimento de um tripleto com deslocamento químico em 8,57 ppm (1H, destaque em roxo), referente ao hidrogênio que anteriormente estava ligado ao átomo de nitrogênio N4 (S=C-NH-R<sup>1</sup>) e que acoplava com os

dois prótons do grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) do grupo 2-feniletíl, o que evidenciou a desprotonação de  $N_4$  como consequência do êxito na ciclização desta porção da molécula.

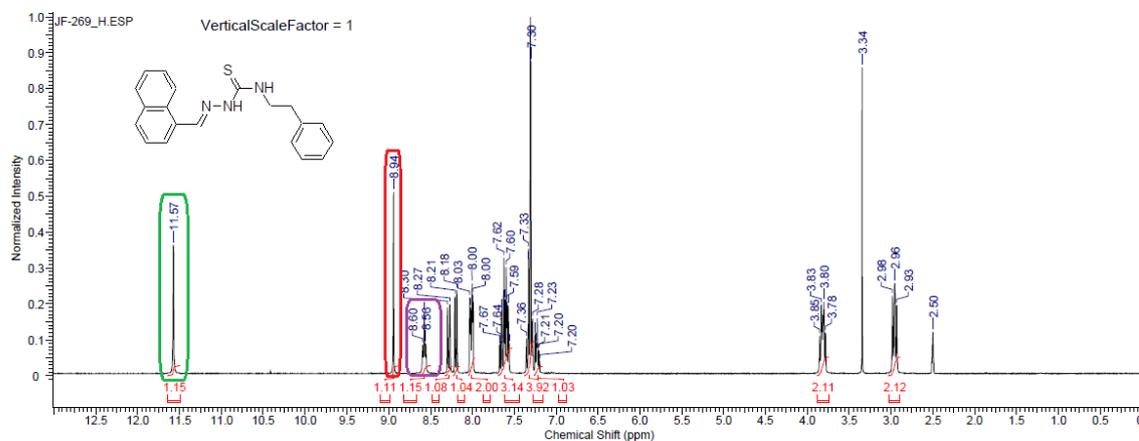
Figura 36 – Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto tiazólico JF-292



Legenda: surgimento de sinal em 6,72 ppm (destaque azul) referente ao hidrogênio tiazólico e ausência do sinal referente ao próton anteriormente ligado a  $N_4$  de sua tiossemicarbazona precursora JF-269.

Fonte: o próprio autor.

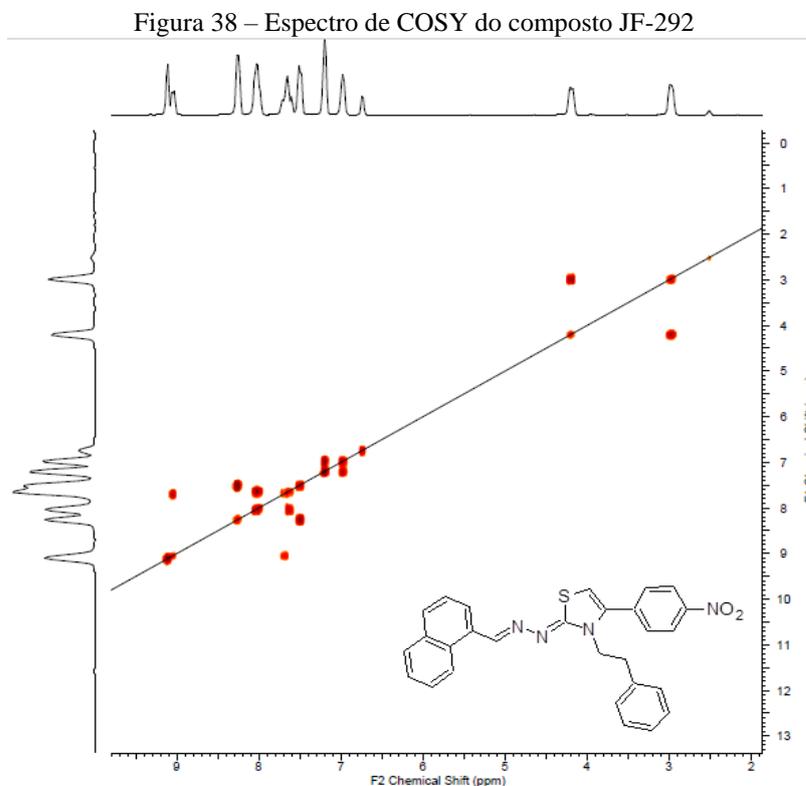
Figura 37 – Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto tiossemicarbazônico JF-269



Legenda: presença de tripleto em 8,56 ppm, indicando a presença do próton de  $N_4$  (destaque roxo).  
Fonte: o próprio autor.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de JF-292 exibiu ainda um tripleto em 2,96 ppm (2H) e outro tripleto em 4,18 ppm (2H) relativos aos átomos de hidrogênio do espaçador etil inserido entre  $N_3$  (anel tiazólico) e o anel fenil. Os sinais correspondentes aos hidrogênios das porções aromáticas apareceram como dois multipletos nas faixas de 6,95-6,97 ppm (2H) e 7,17-7,19 ppm (3H), referentes à porção fenil; um dubleto em 7,48 ppm (2H) e outro em 8,24 ppm (2H), referentes ao grupo 4-nitrofenil; além de um multipletto em 7,59-7,70 ppm (3H), um dubleto em (1H), outro em 8,02 ppm (2H) e outro ainda em 9,03 ppm (1H), relativos ao grupo 1-naftil. Esta

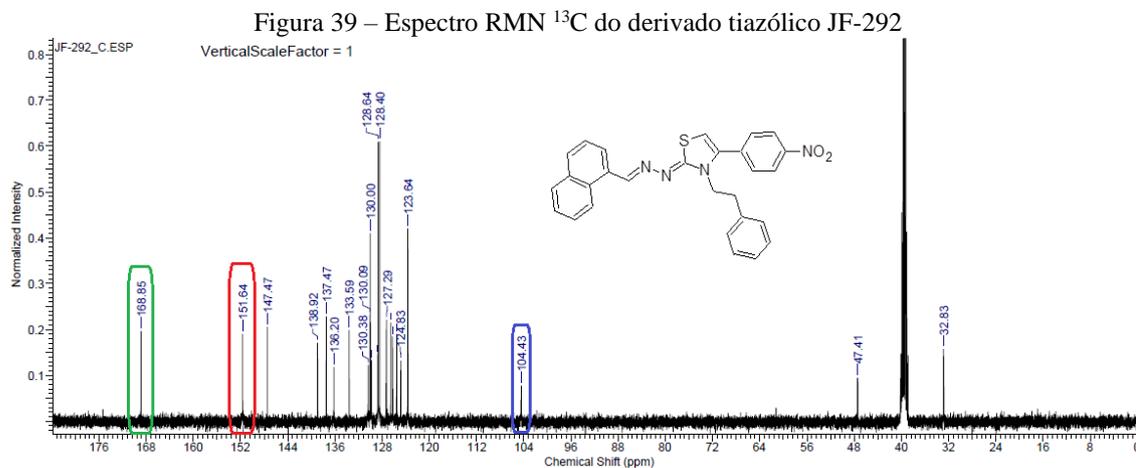
atribuição foi possível em virtude do espectro de COSY (Figura 38), que demonstrou o acoplamento homonuclear dos átomos de hidrogênio.



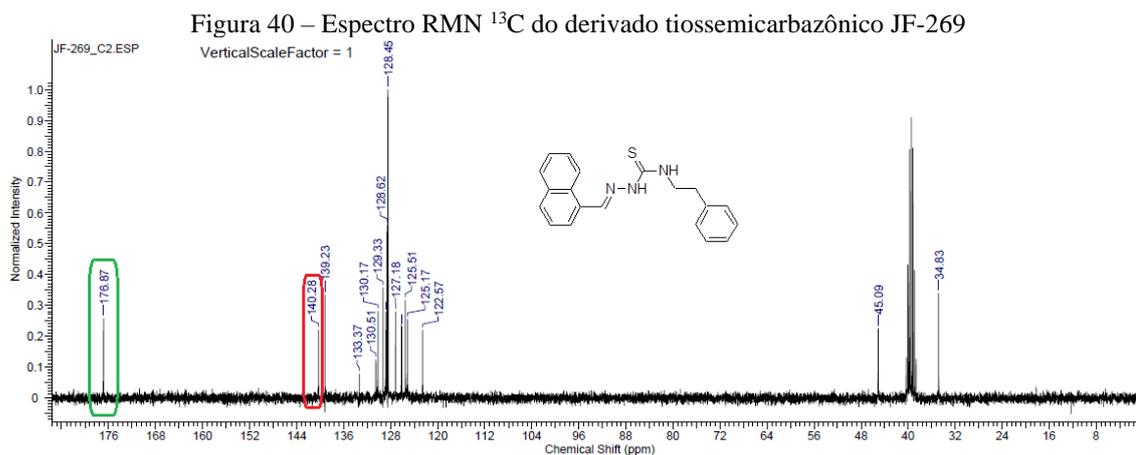
Fonte: o próprio autor.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto JF-292 também revelou sinais diagnósticos que confirmaram o êxito da ciclização da tiossemicarbazona precursora JF-269. A análise comparativa dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  para estes compostos (Figuras 39 e 40) torna evidente o surgimento de um sinal em 104 ppm (Figura 39, destaque em azul) para JF-292 e que estava ausente em JF-269, correspondendo ao C5 do núcleo tiazólico. Verificou-se também o deslocamento do sinal 140,2 ppm (Figura 40, destaque em vermelho), referente ao carbono azometínico ( $\text{HC}=\text{N}$ ) de JF-269, para um campo mais baixo de 151,6 ppm (Figura 39, destaque em vermelho) no espectro de JF-292. O deslocamento deste sinal para uma região mais desblindada no espectro de JF-292 se deveu ao efeito retirador de elétrons exercido pelo núcleo tiazólico recém-formado. Por fim, os espectros sinalizaram ainda uma modificação no sinal 176,9 ppm (Figura 40, destaque em verde) referente ao carbono da tiossemicarbazona JF-269 que foi deslocado para campo mais alto de 168,8 ppm (Figura 39, destaque em verde) no espectro de JF-292. Esta alteração forneceu evidência adicional que confirmou a modificação

estrutural desta porção do tiazol como consequência do processo de ciclização (FACCHINETTI *et al*, 2016).



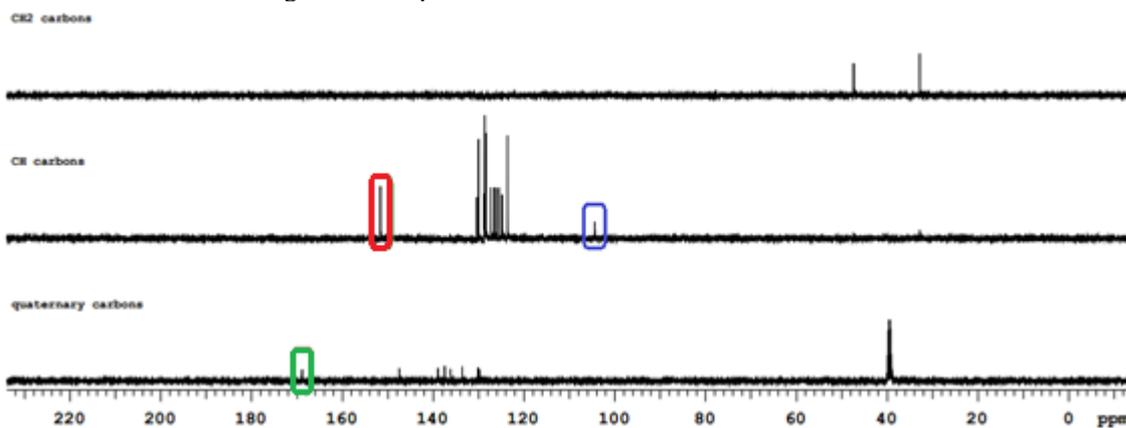
Fonte: o próprio autor.



Fonte: o próprio autor.

Além dos sinais diagnósticos previamente discutidos, o espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de JF-292 revelou ainda dois sinais em 32,8 ppm e 47,1 ppm, referentes aos carbonos dos dois grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) presentes no espaçador etil; e diversos outros sinais referentes aos carbonos das porções aromáticas na faixa de 123,6-147,4 ppm (MUMTAZ *et al*, 2018). Estes dados foram confirmados pelo espectro DEPT (Figura 41), que revelou a natureza de cada um dos átomos de carbono ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  ou carbono quaternário).

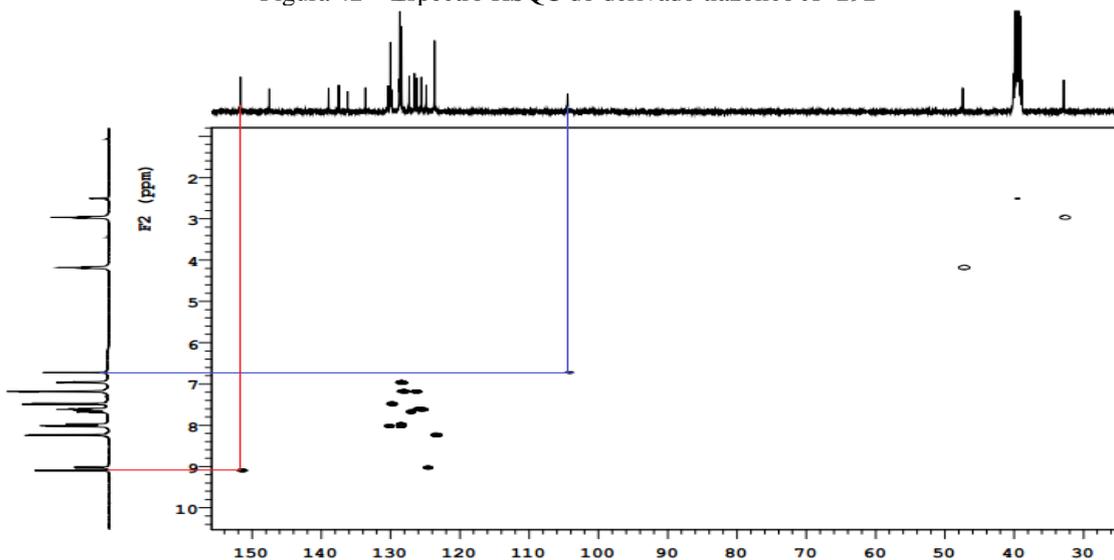
Figura 41 – Espectro DEPT do derivado tiazólico JF-292



Fonte: o próprio autor.

A fim de confirmar se os sinais em 6,72 ppm e 9,10 ppm realmente correspondiam aos hidrogênios de H-C4 do anel tiazol e da porção azometina, respectivamente, foi obtido o espectro HSQC do composto JF-292 (Figura 42). A técnica HSQC registra o acoplamento  $J_1$  heteronuclear, neste caso, entre o átomo de hidrogênio e o carbono ao qual esteja diretamente ligado. Os resultados mostraram que o sinal do hidrogênio em 6,72 ppm estava acoplado ao sinal do carbono (CH) em 104,4 ppm (linhas azuis) e que o sinal do hidrogênio em 9,10 ppm estava acoplado ao sinal do carbono (CH) em 151,6 ppm (linhas vermelhas), corroborando as informações até aqui defendidas.

Figura 42 – Espectro HSQC do derivado tiazólico JF-292

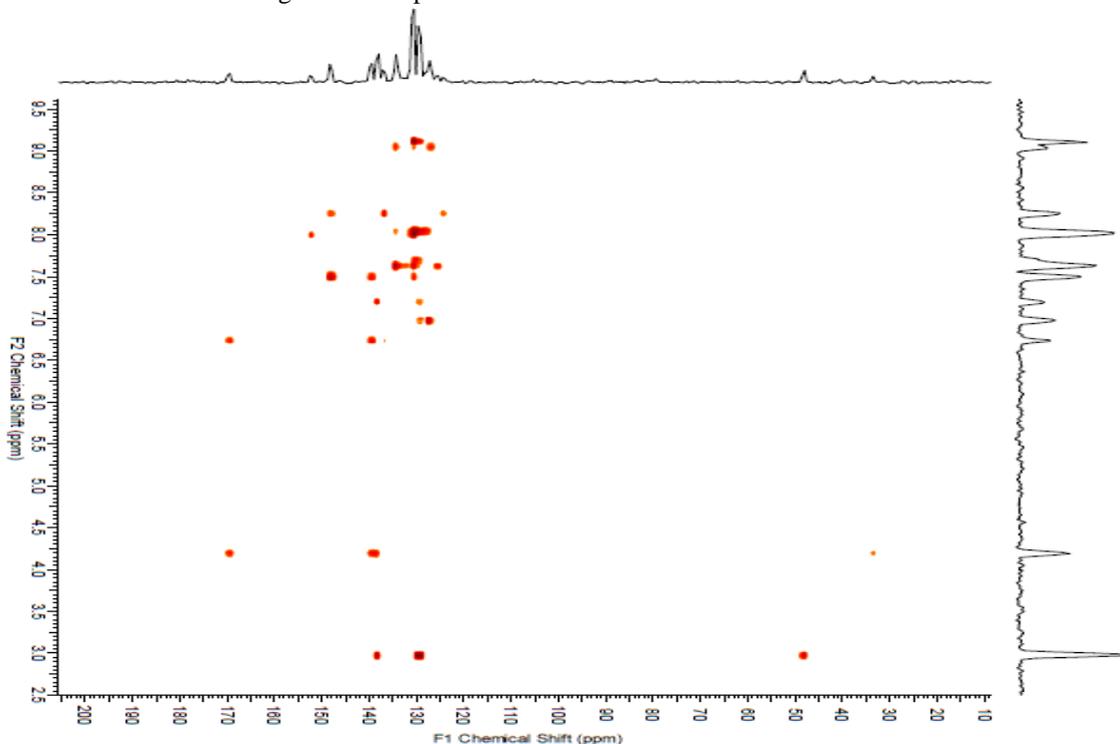


Fonte: o próprio autor.

Finalmente, o espectro HMBC (Figura 43) permitiu a atribuição de todos os átomos de hidrogênio e carbono na estrutura de JF-292. A técnica HMBC corresponde a uma técnica que

registra o acoplamento  $J_2$ - $J_3$  heteronuclear, isto é, entre átomos de hidrogênio e carbono que geralmente estejam a uma distância de duas a três ligações.

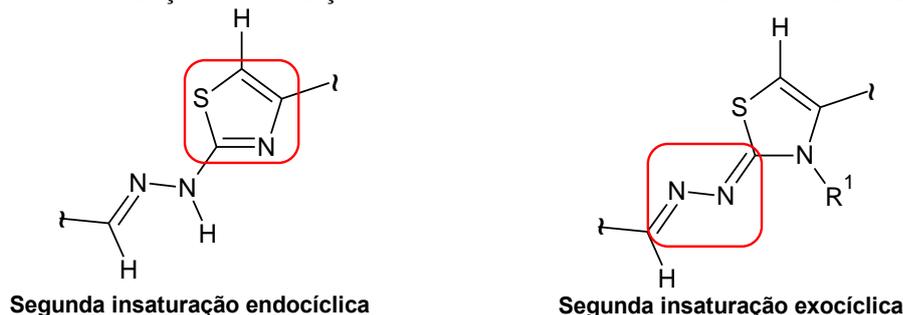
Figura 43 – Espectro HMBC do derivado tiazólico JF-292



Fonte: o próprio autor.

Outro aspecto considerado foi aquele referente à segunda insaturação tiazólica ser endo ou exocíclica (Figura 44). A priori, a formação dos tiazóis a partir da reação entre tiossemicarbazonas e acetofenonas permite a obtenção de compostos tiazólicos com insaturação endo ou exocíclica (SOKOLENKO *et al*, 2012). Nesse sentido, para que o produto viesse a possuir insaturação endocíclica, o sinal relacionado ao hidrogênio hidrazônico (C=N-NH) (Figura 30, destaque em vermelho) presente na tiossemicarbazona que o precedeu, deveria perdurar também nessa nova estrutura. Todavia, a ausência deste sinal, revelada pelo espectro de RMN  $^1\text{H}$  de JF-292 (Figura 30), sugere a ocorrência de insaturação exocíclica para estes tiazóis, haja vista a desprotonação do nitrogênio hidrazônico (=C-N-N-C=), conforme previsto pelo mecanismo desta reação.

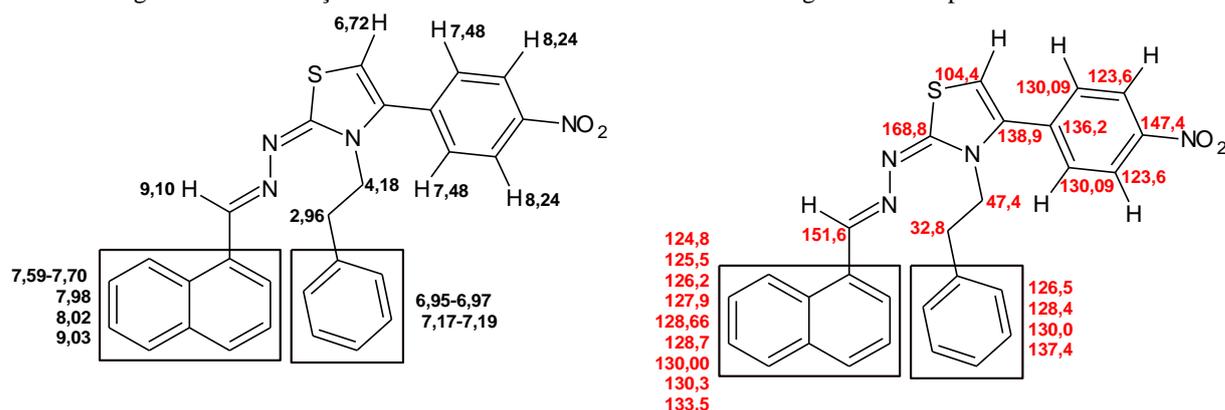
Figura 44 – Formação de insaturação exocíclica ou endocíclica relacionadas ao anel tiazólico



Fonte: o próprio autor.

Em função de todos os dados aqui discutidos, foi possível realizar a atribuição dos sinais referentes aos átomos de hidrogênio e carbono para o derivado tiazólico JF-292 (Figura 38), confirmando o sucesso em sua síntese.

Figura 45 – Atribuição dos sinais referentes aos átomos de hidrogênio do composto JF-292



Legenda: a) sinais referentes aos hidrogênios (números em preto) e b) sinais referentes aos carbonos (números em vermelho).

Fonte: o próprio autor.

Os dados espectroscópicos de JF-292 e dos demais compostos tiazólicos se encontram sumarizados na Tabela 8.

Composto	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , ppm)		RMN <sup>13</sup> C (DMSO-d <sub>6</sub> , ppm)		
	HC=N	S-CH	S-CN-N	HC=N	S-CH
	JF-270	8,77 (s, 1H)	7,02 (s, 1H)	169,9	152,7
JF-291	8,77 (s, 1H)	6,98 (s, 1H)	170,0	152,5	105,3
JF-292	9,10 (s, 1H)	6,72 (s, 1H)	168,8	151,6	104,4
JF-293	8,70 (s, 1H)	6,99 (s, 1H)	169,9	152,8	105,2

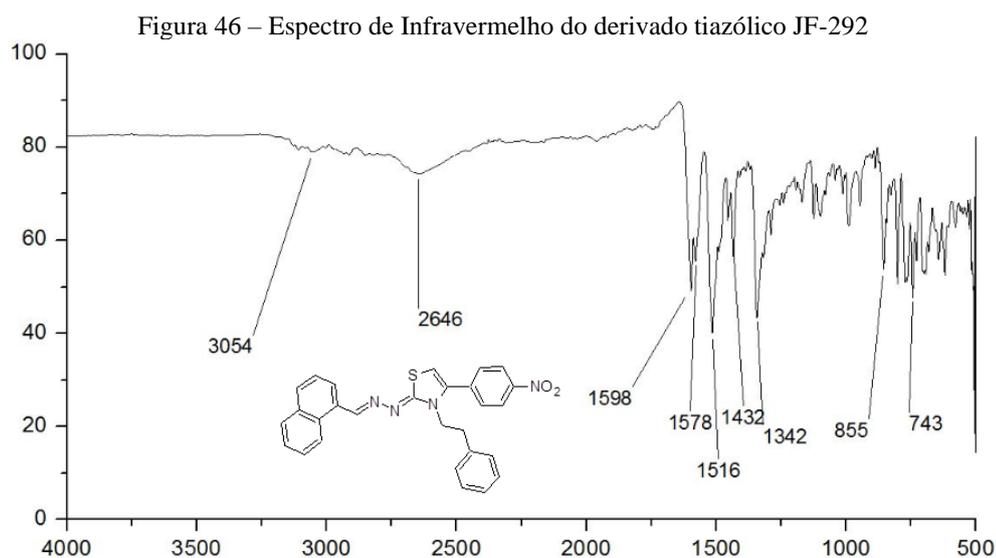
---

JF-294	8,76 (s, 1H)	7,02 (s, 1H)	169,7	153,1	105,8
JF-295	8,80 (s, 1H)	7,04 (s, 1H)	169,9	153,1	106,0
JF-296	8,76 (s, 1H)	6,95 (s, 1H)	170,1	152,3	104,8
JF-297	8,58 (s, 1H)	7,15 (s, 1H)	170,2	152,6	104,9
JF-298	8,59 (s, 1H)	7,11 (s, 1H)	170,3	152,7	105,0
JF-299	8,91 (s, 1H)	6,73 (s, 1H)	169,3	151,6	103,5
JF-300	8,81 (s, 1H)	7,09 (s, 1H)	169,9	153,7	106,8
JF-301	8,70 (s, 1H)	7,72 (s, 1H)	168,6	148,6	108,6
JF-302	8,76 (s, 1H)	6,99 (s, 1H)	168,0	152,5	105,2
JF-303	8,75 (s, 1H)	7,39 (s, 1H)	168,7	142,5	104,3
JF-304	8,88 (s, 1H)	6,47 (s, 1H)	169,4	151,0	100,4
JF-305	8,75 (s, 1H)	6,67 (s, 1H)	171,0	152,4	102,0
JF-306	8,75 (s, 1H)	6,69 (s, 1H)	170,3	152,0	101,6
JF-307	9,15 (s, 1H)	6,73 (s, 1H)	169,1	151,6	108,5
JF-308	8,77 (s, 1H)	6,72 (s, 1H)	170,5	152,9	102,4
JF-309	-	-	-	-	-
JF-310	8,77 (s, 1H)	6,71 (s, 1H)	170,5	152,9	102,4
JF-311	8,74 (s, 1H)	6,66 (s, 1H)	170,1	151,7	101,3
JF-312	8,56 (s, 1H)	6,81 (s, 1H)	170,0	152,0	101,4
JF-313	8,79 (s, 1H)	6,80 (s, 1H)	169,9	153,7	103,5
JF-314	8,77 (s, 1H)	6,74 (s, 1H)	170,0	152,7	102,1
JF-315	8,74 (s, 1H)	6,66 (s, 1H)	170,5	151,8	101,5
JF-316	8,68 (s, 1H)	7,38 (s, 1H)	168,8	149,9	104,9
JF-317	8,75 (s, 1H)	6,75 (s, 1H)	170,1	152,2	102,4
JF-318	8,73 (s, 1H)	6,71 (s, 1H)	170,5	151,9	101,9
JF-319	8,73 (s, 1H)	6,72 (s, 1H)	170,3	152,0	102,2
JF-320	8,75 (s, 1H)	6,73 (s, 1H)	170,8	152,5	102,8
JF-321	8,76 (s, 1H)	6,75 (s, 1H)	170,6	152,8	102,8
JF-322	8,76 (s, 1H)	6,78 (s, 1H)	170,4	153,1	103,7
JF-323	8,76 (s, 1H)	6,78 (s, 1H)	170,3	153,1	103,2
JF-324	8,62 (s, 1H)	7,00 (s, 1H)	170,8	152,8	104,0
JF-325	8,78 (s, 1H)	6,83 (s, 1H)	169,3	153,4	103,8
JF-326	8,77 (s, 1H)	6,80 (s, 1H)	168,7	152,9	102,8
JF-327	8,89 (s, 1H)	6,50 (s, 1H)	169,3	151,2	101,1
JF-328	-	-	-	-	-

---

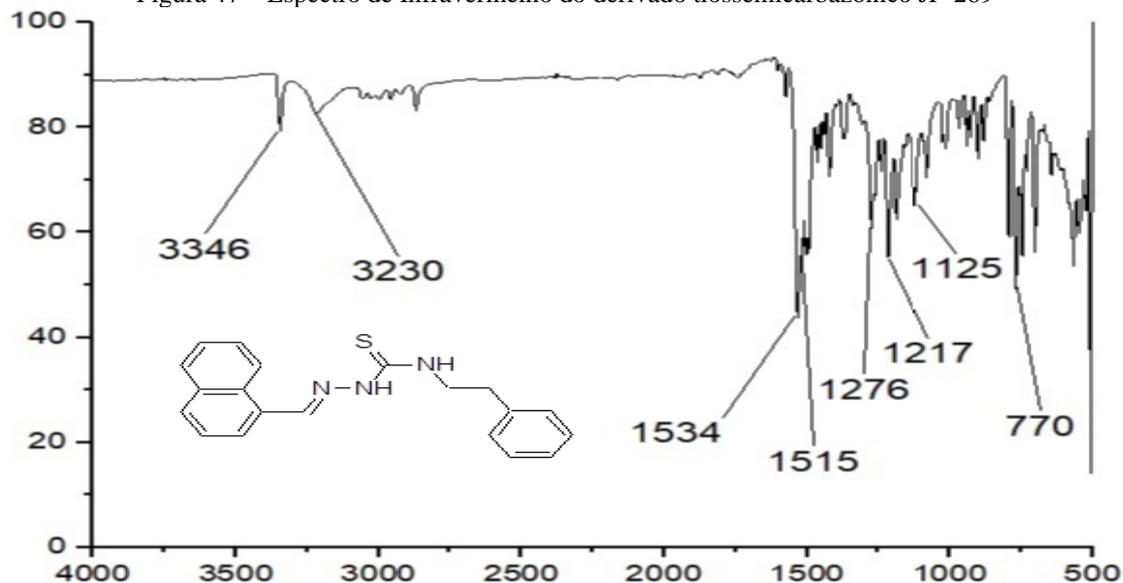
Fonte: o próprio autor.

Com o objetivo de referendar os dados apresentados pelas técnicas de RMN, o composto JF-292 foi submetido à análise de infravermelho. A análise comparativa entre os espectros de infravermelho para o composto JF-292 (Figura 46) e sua tiossemicarbazona precursora JF-269 (Figura 47) permitiu constatar o desaparecimento das bandas de absorção em  $3346\text{ cm}^{-1}$  e  $3230\text{ cm}^{-1}$  relacionadas ao estiramento da ligação N-H presente em JF-269 (SENS *et al*, 2018), mas ausente em JF-292, como efeito da ciclização de Hantzsch com a consequente desprotonação dos átomos de nitrogênio neste derivado tiazólico (neste estudo, as exceções foram os derivados tiazólicos JF's 301, 303 e 316, onde N3 do anel tiazol não era substituído; para acessar os espectros, favor conferir o caderno de dados espectroscópicos localizado no fim deste manuscrito). Por outro lado, o espectro de infravermelho de JF-292 passou a registrar uma banda de absorção em  $1342\text{ cm}^{-1}$  e que não estava no espectro de JF-265. Isto indica o estiramento das ligações do grupo nitro em JF-292, o qual foi proveniente da 2-bromo-4'-nitroacetofenona utilizada na sua síntese. Por fim, bandas de absorção de  $1534\text{ cm}^{-1}$  e  $1598\text{ cm}^{-1}$  foram registradas nos espectros de infravermelho de JF269 e JF-292, respectivamente, as quais corresponderam ao estiramento C=N da porção imina (AMNERKAR; BHUSARI, 2011; HERNÁNDEZ *et al*, 2016) presente tanto nas tiossemicarbazonas quanto nos tiazóis aqui descritos.



Fonte: o próprio autor.

Figura 47 – Espectro de Infravermelho do derivado tiossemicarbazônico JF-269



Fonte: o próprio autor.

Os dados de infravermelho referentes ao composto JF-292 e aos demais derivados tiazólicos deste estudo estão sumarizados na Tabela 9.

Tabela 9- Dados espectroscópicos de infravermelho dos derivados tiazólicos

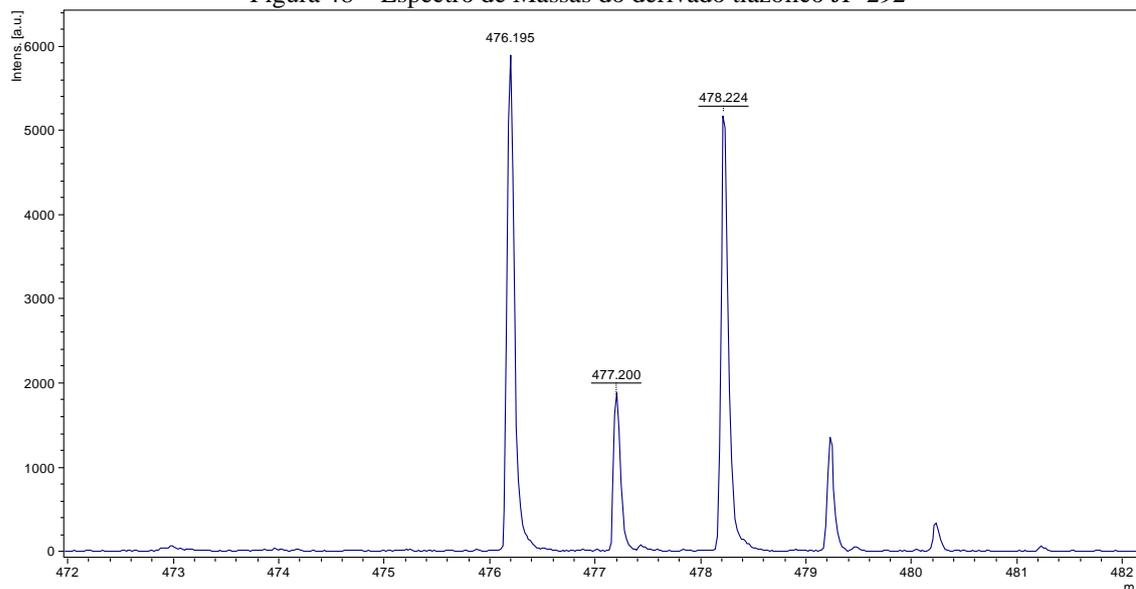
Composto	FIT-ATR (cm <sup>-1</sup> )		
	N-H	C=N	NO <sub>2</sub>
JF-270	---	1581	1337
JF-291	---	1584	1340
JF-292	---	1598	1342
JF-293	---	1583	1346
JF-294	---	1584	1343
JF-295	---	1583	1340
JF-296	---	1583	1343
JF-297	---	1587	1343
JF-298	---	1583	1336
JF-299	---	1586	1345
JF-300	---	1566	1336
JF-301	3329	1584	1340
JF-302	---	1581	1343
JF-303	3313	1621	---
JF-304	---	1584	---
JF-305	---	1587	---
JF-306	---	1586	---

JF-307	---	1597	---
JF-308	---	1584	---
JF-309	---	1585	---
JF-310	---	1584	---
JF-311	---	1585	---
JF-312	---	1585	---
JF-313	---	1565	1346
JF-314	---	1588	---
JF-315	---	1587	---
JF-316	3173	1568	---
JF-317	---	1587	---
JF-318	---	1583	---
JF-319	---	1585	---
JF-320	---	1584	---
JF-321	---	1587	---
JF-322	---	1585	---
JF-323	---	1588	---
JF-324	---	1594	---
JF-325	---	1585	1346
JF-326	---	1583	---
JF-327	---	1571	---
JF-328	---	1596	---

Fonte: o próprio autor.

Finalmente, o derivado tiazólico JF-292 foi submetido à espectrometria de massas, a fim de determinar sua fórmula molecular. A fórmula prevista para o composto JF-292 foi  $C_{28}H_{22}N_4O_2S$ , para a qual uma massa calculada de 478,5654 era esperada. A espectrometria de massas de JF-292 revelou que seu íon molecular possuía a massa 478,224, confirmando assim sua fórmula molecular.

Figura 48 – Espectro de Massas do derivado tiazólico JF-292



Fonte: o próprio autor.

Da mesma forma que ao composto JF-292, os demais compostos tiazólicos apresentaram correspondência entre suas massas calculadas e aquelas reveladas pela espectrometria de massas, confirmando assim suas respectivas fórmulas moleculares.

Para acesso aos espectros dos derivados tiazólicos obtidos através das técnicas de RMN e infravermelho, favor conferir o caderno de dados espectroscópicos localizado no fim deste manuscrito.

## 5.2 PARTE BIOLÓGICA

### 5.2.1 Avaliação das atividades citotóxica e antimalárica dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos.

Este estudo teve por finalidade averiguar se a estratégia de bioisosterismo não-clássico entre as classes de compostos orgânicos tiossemicarbazona e tiazol resultaria no aumento de atividade antimalárica. Para isto, escolhemos um aleído contendo a porção 1-naftil, que está presente em diversos compostos que apresentam atividade antimalárica (VERHAEGHE et al, 2009; HEINRICH et al, 2011; COHEN et al, 2012; SAIKRISHNA et al, 2017). Em seguida, empregando 12 tiossemicarbazidas *N*-4 substituídas e uma tiossemicarbazida comercial não substituída, foi realizada a síntese de 13 derivados tiossemicarbazônicos. Embora dentre estes 13 derivados 9 deles já tenham sido publicados na literatura (LEE et al, 2010; SCAIFE, 2011;

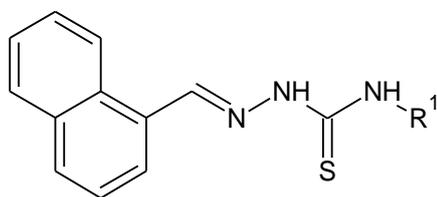
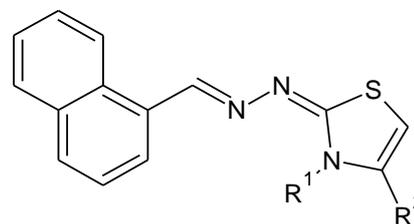
YI et al, 2011; SECCI et al, 2012; THANIGAIMALAI et al, 2012; SASWATI et al, 2015; HERNÁNDEZ, 2016; PRABHU; RAMESH, 2017; SENS et al, 2018a, 2018b), nenhum deles havia sido avaliado quanto à sua atividade antimalárica, com exceção do composto JF-290 que recentemente teve sua ação contra *Plasmodium falciparum* investigada (MATSA et al, 2019).

A partir da reação entre as 13 tiossemicarbazonas acima descritas, três séries de derivados tiazólicos foram obtidos como consequência da ciclização de cada uma destas tiossemicarbazonas com três diferentes  $\alpha$ -haloacetofenonas (não-substituída, 4-cloro e 4-nitro substituídas), como já utilizadas em trabalho prévio do grupo de pesquisa (PEREIRA et al., 2019). Como resultado, 39 derivados tiazólicos foram obtidos e avaliados quanto à sua atividade antimalárica. Vale ressaltar que, embora 3 destes derivados tiazólicos já tenham sido apresentados em trabalhos anteriores (SECCI et al, 2012; CARRADORI et al, 2014; SECCI et al, 2014; ALI et al, 2018), nenhum deles havia sido avaliado quanto à sua ação antimalárica, razão pela qual foram incluídos neste trabalho.

Para este fim, 52 compostos no total foram testados *in vitro* contra a cepa 3D7-GFP de *P. falciparum* sensível ao fármaco cloroquina. Além disso, os compostos também tiveram sua citotoxicidade *in vitro* estabelecida contra macrófagos RAW 264.7. Para estes estudos o fármaco padrão usado foi a cloroquina.

Em relação ao estudo de citotoxicidade realizado contra macrófagos RAW 264.7, os resultados foram expressos como  $CC_{50}$ , isto é, a concentração do composto capaz de inibir 50% do crescimento celular. Nesse sentido, os derivados tiossemicarbazônicos apresentaram valores de  $CC_{50}$  na faixa de 81,43  $\mu$ M a  $> 200 \mu$ M, enquanto os derivados tiazólicos exibiram valores de  $CC_{50}$  de 35,12 a  $> 200 \mu$ M. Para melhor compreender o impacto do bioisosterismo sobre a citotoxicidade, foi possível comparar os resultados obtidos de  $CC_{50}$  para as tiossemicarbazonas e seus respectivos tiazóis, os quais sugeriram que a ciclização foi capaz de reduzir a citotoxicidade dos compostos tiazólicos contra macrófagos RAW 264.7 (JF-265  $CC_{50} = 81,43 \mu$ M *versus* JF-270  $CC_{50} = \geq 200 \mu$ M; JF-306  $CC_{50} = 121,22 \mu$ M e JF-267  $CC_{50} = 84,15 \mu$ M *versus* JF-302  $CC_{50} = 113,44 \mu$ M e JF-315  $CC_{50} = >200 \mu$ M). A presença do grupo  $R^2 = 4$ -clorofenil nos derivados tiazólicos pareceu aumentar a citotoxicidade, como foi verificado para os compostos JF-317 ( $CC_{50} = 52,27 \mu$ M) e JF-319 ( $CC_{50} = 42,07 \mu$ M). Estes resultados estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10 – Atividade antimalárica dos derivados tiossemicarbonas e tiazóis e citotoxicidade contra macrófagos

Tiossemicarbonas  
(JF's 265-290, exceto JF-270)Tiazóis  
(JF's 291-328 e JF-270)

Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Macrófagos (RAW 264.7) - CC <sub>50</sub> (μM)	Inibição do crescimento de <i>P. falciparum</i> (%)	<i>P. falciparum</i> - IC <sub>50</sub> (μM)	Índice de Seletividade
JF-290**	H	----	242,17	47,5	-	-
JF-289*	Alil	----	>200	44,54	-	-
JF-265*	Fenil	----	81,43	20,95	-	-
JF-267*	4-metilfenil	----	84,15	15,53	-	-
JF-268	4-etilfenil	----	137,86	33,06	-	-
JF-266*	4-metoxifenil	----	139,04	68,7	-	-
JF-269	2-feniletil	----	>200	23,82	-	-
JF-283*	4-fluorofenil	----	>200	19,68	-	-
JF-284*	4-clorofenil	----	184,08	48,28	-	-
JF-285*	4-bromofenil	----	311,74	17,5	-	-
JF-286	4-nitrofenil	----	93,23	32,5	-	-
JF-287	3-piridil	----	>200	29,08	-	-
JF-288*	1-naftil	----	231,59	34,26	-	-
JF-303*	H	fenil	Sem dados	72,5	3,54	-
JF-304	Alil	fenil	204,31	90,12	2,05	99,66
JF-306	Fenil	fenil	121,22	87,31	2,91	41,65
JF-315	4-metilfenil	fenil	>200	84,86	2,29	37,05
JF-305	4-etilfenil	fenil	Sem dados	89,5	1,65	-
JF-311	4-metoxifenil	fenil	>200	82,55	1,54	>129,8 7
JF-307	2-feniletil	fenil	Sem dados	67,5	-	-
JF-308	4-fluorofenil	fenil	Sem dados	96,5	2,49	-
JF-309	4-clorofenil	fenil	Sem dados	84,7	1,77	-
JF-310	4-bromofenil	fenil	Sem dados	86,7	2,22	-
JF-313*	4-nitrofenil	fenil	Sem dados	95,2	1,77	-
JF-314	3-piridil	fenil	>200	85,10	4,11	>48,66
JF-312	1-naftil	fenil	>200	83,10	0,53	>377,3 5
JF-316	H	4-clorofenil	>200	85,65	3,62	>55,24
JF-327	Alil	4-clorofenil	>200	87,21	3,81	>52,49
JF-317	Fenil	4-clorofenil	52,27	85,33	2,23	23,43
JF-319	4-metilfenil	4-clorofenil	42,07	82,07	1,24	33,92
JF-320	4-etilfenil	4-clorofenil	Sem dados	62,2	-	-
JF-318	4-metoxifenil	4-clorofenil	128,87	76,25	1,62	79,54
JF-328	2-feniletil	4-clorofenil	Sem dados	78,5	3,28	-
JF-321	4-fluorofenil	4-clorofenil	Sem dados	98,4	2,88	-
JF-322	4-clorofenil	4-clorofenil	Sem dados	91,0	2,86	-
JF-323	4-bromofenil	4-clorofenil	Sem dados	81,7	1,70	-
JF-325	4-nitrofenil	4-clorofenil	127,70	87,88	0,79	161,64
JF-326	3-piridil	4-clorofenil	89,87	22,55	-	-
JF-324	1-naftil	4-clorofenil	229,78	85,65	2,20	104,44

<b>JF-301*</b>	H	4-nitrofenil	35,12	27,64	-	-
<b>JF-299</b>	Alil	4-nitrofenil	247,53	78,5	0,47	526,65
<b>JF-270</b>	Fenil	4-nitrofenil	238,39	85,65	2,67	89,28
<b>JF-302</b>	4-metilfenil	4-nitrofenil	113,44	71,15	0,79	143,59
<b>JF-291</b>	4-etilfenil	4-nitrofenil	236,95	87,41	0,69	343,40
<b>JF-296</b>	4-metoxifenil	4-nitrofenil	>200	61,91	-	-
<b>JF-292</b>	2-feniletil	4-nitrofenil	>200	86,37	1,48	>135,13
<b>JF-293</b>	4-fluorofenil	4-nitrofenil	246,95	51,63	-	-
<b>JF-294</b>	4-clorofenil	4-nitrofenil	198,96	90,59	1,51	131,76
<b>JF-295</b>	4-bromofenil	4-nitrofenil	226,85	90,75	0,92	246,57
<b>JF-300</b>	4-nitrofenil	4-nitrofenil	209,88	33,46	-	-
<b>JF-298</b>	3-piridil	4-nitrofenil	Sem dados	88,52	3,92	-
<b>JF-297</b>	1-naftil	4-nitrofenil	211,55	84,78	0,79	267,78
<b>Cloroquina</b>	-----	-----	Sem dados	95,3	0,075	Sem dados

Legenda: (\*) Compostos já descritos na literatura. (\*\*) Composto já testado contra *P. falciparum*.

Fonte: o próprio autor.

Para investigar a atividade antimalárica dos compostos, uma triagem inicial foi realizada a fim de determinar seu percentual de inibição sobre o crescimento da cepa 3D7-GFP de *P. falciparum*. Os compostos que foram capazes de provocar ao menos 70% de crescimento parasitário foram selecionados para determinação de seus valores de IC<sub>50</sub>, ou seja, da concentração responsável por inibir 50% do crescimento da célula parasitária (Tabela 10).

As tiossemicarbazonas exibiram baixos percentuais de inibição do crescimento parasitário, variando de 33,06 a 68,70%. Os resultados demonstraram que a substituição de um dos átomos de hidrogênio ligado a N4 (JF-290) pelos grupos alil (JF-289) e fenil (JF-265) causaram uma gradual redução no percentual de inibição do crescimento do parasito (de 47,5% para 44,5% e 20%, respectivamente), com exceção dos compostos JF-266 (68,70%) e JF-284 (48,28%), onde R<sup>1</sup> = 4-metóxfenil e 4-clorofenil, respectivamente.

A influência dos grupos alquila ligados ao anel fenil sobre a atividade antimalárica também foi verificada. Quando R<sup>1</sup> = 4-metilfenil (JF-267) e 4-etilfenil (JF-268) baixos percentuais de inibição de 15,5% e 33,6% foram constatados, respectivamente. Por outro lado, a presença do grupo doador de elétrons por ressonância R<sup>1</sup> = 4-metóxfenil (JF-266) resultou em um aumento expressivo no percentual de inibição (68,7%). Foi avaliada também a influência de um grupo espaçador sobre a atividade antimalárica. A introdução de um grupo etil entre N4 e o anel fenil (JF-269) resultou em redução no percentual de inibição (23,8%), perfil comparável ao seu isômero R<sup>1</sup> = 4-etilfenil (JF-268) que apresentou de percentual de inibição de 33,0%.

A fim de investigar também a influência de halogênios sobre a ação antimalárica, foram utilizados os grupos R<sup>1</sup> = 4-fluorofenil (JF-283), 4-clorofenil (JF-284) e 4-bromofenil (JF-285), os quais foram responsáveis por produzir os percentuais de inibição de 19,28%, 48,28% e

17,5%, respectivamente. Quando comparados ao composto onde o anel fenil não tinha substituintes (JF-265 – percentual de inibição = 20,65%), o único composto que apresentou maior ação antimalárica foi JF-284, o que permitiu chegar a conclusão de que os halogênios aumentaram a potência dos compostos nesta ordem: Cl > F > Br. Ao introduzir o grupo 4-nitrofenil (JF-286) o percentual de inibição (32,5%) também se mostrou superior àquele registrado para seu análogo fenil não substituído (JF-265).

Por fim, foi investigada a influência do heterociclo 3-piridil e do biciclo 1-naftil sobre a ação antimalárica. A substituição do anel fenil (JF-265) pelo anel 3-piridil (JF-287) conduziu a um aumento no percentual de inibição (29,0%). A mudança do anel fenil pelo biciclo 1-naftil (JF-288) garantiu um pequeno aumento no percentual de inibição (34,2%). Esses dados demonstraram que as 1-naftiltiossemicarbazonas não foram efetivas contra *P. falciparum*, cujos percentuais variaram de 15,53% a 48,28%. Por este motivo, nenhum dos derivados tiossemicarbazonas foi selecionado para determinação dos valores de IC<sub>50</sub>.

Por outro lado, os derivados tiazólicos exibiram elevados percentuais de inibição do crescimento do parasito quando comparados aos derivados tiossemicarbazônicos, variando entre 22,5 a 98,4%. Tais percentuais estiveram próximos daquele obtido para o fármaco cloroquina (95,3%) (Tabela 10). Os dados demonstraram que 32 compostos tiazólicos exibiram no mínimo 70% de inibição do crescimento parasitário, razão pela qual foram selecionados para determinação de seus respectivos valores de IC<sub>50</sub>.

Primeiramente, a avaliação dos resultados obtidos para os compostos que não tiveram seus valores de IC<sub>50</sub> determinados permitiu concluir que não houve uma correlação clara entre o padrão de substituição em N-3 (anel tiazólico), uma vez que houve diversidade eletrônica e estérica para os diferentes substituintes nesta posição. Além disso, a substituição em C4 (anel tiazólico) a partir de três diferentes substituintes R<sup>2</sup> = fenil, 4-clorofenil e 4-nitrofenil demonstrou que o grupo 4-nitrofenil apresentou uma grande quantidade de compostos em que não foi possível estabelecer seu IC<sub>50</sub>, como consequência de seus baixos percentuais de inibição de crescimento parasitário. Por outro lado, os compostos contendo os outros substituintes tiveram um perfil antimalárico mais promissor.

Os derivados tiazólicos apresentaram bons valores de IC<sub>50</sub>, variando de 0,47 a 4,11 μM. Quando R<sup>2</sup> = fenil, o composto onde N-3 não esteve substituído (JF-303) teve valor de IC<sub>50</sub> = 3,54 μM. Quando R<sup>1</sup> = alil (JF-304) ou fenil (JF-306) esteve presente em N3 do anel tiazólico, foi verificado um aumento na atividade antimalárica (IC<sub>50</sub> = 2,05 μM e 2,91 μM, respectivamente). Para investigar a influência dos grupos alquil e alcóxi sobre os derivados tiazólicos, R<sup>1</sup> = 4-metilfenil (JF-315), 4-etilfenil (JF-305) e 4-metóxiifenil (JF-311) foram

inseridos em *N3* do anel tiazólico, resultando em um gradual aumento na atividade com valores de  $IC_{50}$  de 2,29  $\mu M$ , 1,65  $\mu M$  e 1,54  $\mu M$ , respectivamente. Quando um espaçador etil foi inserido entre *N3* e o anel fenil (JF-307) houve uma redução expressiva na atividade quando comparado ao seu isômero  $R^1 = 4$ -etilfenil (JF-305), atingindo mesmo um percentual insuficiente de inibição no crescimento parasitário (67,5%), não sendo seu  $IC_{50}$  calculado.

Além disso, outras modificações foram realizadas para o anel fenil (JF-306) de modo a investigar o efeito dos halogênios em *N3* para a atividade antimalárica. A introdução dos grupos  $R^1 = 4$ -fluorofenil (JF-308), 4-clorofenil (JF-309) e 4-bromofenil (JF-310) levou ao aumento na atividade com valores de  $IC_{50}$  de 2,49  $\mu M$ , 1,77  $\mu M$  e 2,22  $\mu M$ , respectivamente; confirmando a relevância destes átomos na atividade antimalárica, especialmente a substituição 4-clorofenil. A introdução de um grupo  $R^1 = 4$ -nitrofenil (JF-313) conduziu a uma atividade semelhante quando  $R^1 = 4$ -clorofenil (JF-309). Ademais, a substituição do grupo  $R^1 =$  fenil (JF-306) pelo heterociclo  $R^1 = 3$ -piridil (JF-314) resultou em uma significativa redução da atividade antimalárica com um  $IC_{50}$  de 4,11  $\mu M$ ; resultado oposto foi obtido quando  $R^1 =$  fenil foi substituído pelo biciclo  $R^1 = 1$ -naftil (JF-312) que apresentou um aumento expressivo na ação antimalárica ( $IC_{50} = 0,53 \mu M$ ).

Em seguida, foi verificado o papel que os halogênios exercem sobre a atividade antimalárica, tendo em conta que estes átomos geralmente levam ao aumento na absorção e facilitam sua passagem através da barreira hematoencefálica (GENTRY et al, 1999; GEREBTZOFF et al, 2004), um fator preponderante para o tratamento da forma cerebral da malária (WHO, 2020). Para este propósito, foi selecionado o grupo  $R^2 = 4$ -clorofenil do anel tiazol. O composto base JF-316, sem substituinte em *N3* do anel tiazol exibiu valor de  $IC_{50}$  de 3,62  $\mu M$ . Quando um grupo  $R^1 =$  alil (JF-327) foi inserido em *N3* do anel tiazólico, houve uma pequena redução na atividade ( $IC_{50} = 3,81 \mu M$ ). Contudo, quando o grupo  $R^1 =$  fenil (JF-317), a ação antimalárica aumentou significativamente ( $IC_{50} = 2,23 \mu M$ ), destacando a relevância do grupo fenil nesta posição.

Ainda na mesma série de derivados tiazóis (isto é, quando  $R^2 = 4$ -clorofenil), quando os grupos  $R^1 = 4$ -metilfenil (JF-319) e 4-metoxifenil (JF-318) estiveram ligados a *N-3* do anel tiazólico, houve o aumento da atividade antimalárica, com valores de  $IC_{50}$  de 1,24  $\mu M$  e 1,62  $\mu M$ , respectivamente. Todavia, quando o grupo  $R^1 = 4$ -etilfenil (JF-320) esteve ligado a *N-3* do anel tiazólico, houve uma redução importante da ação antimalárica (um percentual insuficiente de inibição do crescimento de 62,2% foi obtido). Este resultado por ser explicado como efeito causado pela associação exercida pelos dois grupos hidrofóbicos 4-cloro (no anel fenil ligado a C-4) e 4-etil (no anel fenil ligado a *N3*), quando comparados ao derivado onde estes grupos

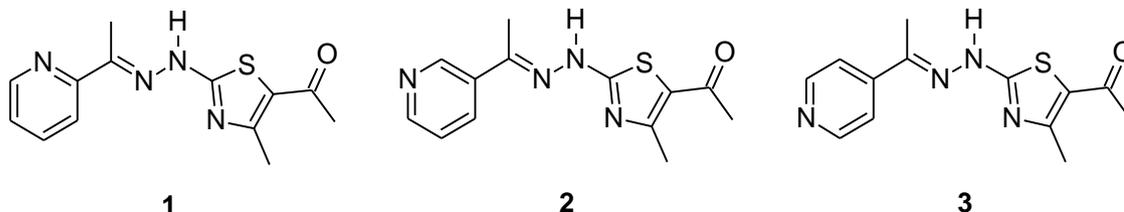
estiveram ausentes (MLogP JF-306 = 5,03 *versus* MLogP JF-320 = 5,90). Este efeito poderia ter limitado o acesso do composto JF-320 aos compartimentos do parasito, acarretando a redução na atividade. Por outro lado, seu isômero JF-328 (MLogP = 5,63) apresentou atividade antimalárica próxima ao composto JF-316 onde *N*3 era desprovido de substituinte, diferentemente do que foi verificado para o composto JF-307, quando a mesma substituição foi encontrada.

Em relação à inserção de um segundo substituinte halogênio, os grupos  $R^1 = 4$ -fluorofenil (JF-321 –  $IC_{50} = 2,88 \mu M$ ) e 4-clorofenil (JF-322 –  $IC_{50} = 2,86 \mu M$ ) levaram a uma redução da atividade quando comparados ao composto JF-317 ( $IC_{50} = 2,23 \mu M$ ). Contrariamente, a substituição de  $R^1 =$  fenil pelo grupo  $R^1 = 4$ -bromofenil (JF-323) teve uma influência favorável sobre a atividade antimalárica ( $IC_{50} = 1,70 \mu M$ ). Isto poderia ser consequência do feito estérico exercido pelo átomo de bromo, que teria como consequência o aumento da atividade. Este resultado, poderia ter como justificativa a possibilidade da existência de ligação de halogênio (ligação não covalente entre um átomo de halogênio e outro átomo eletronegativo) que é de grande relevância para a formação do complexo ligante-proteína (GUTIÉRREZ et al, 2016). Outra substituição realizada pelo grupo  $R^1 = 4$ -nitrofenil (JF-325) foi responsável pelo aumento da atividade ( $IC_{50} = 0,79 \mu M$ ), corroborando a importância que o grupo nitro exerce para a atividade antiparasitária. Neste sentido, compostos contendo o grupo nitro são relacionados à atividade antiparasitária graças à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) que promovem modificações do equilíbrio redox, ocasionando aumento do estresse oxidativo no parasito. Os ROS atacam as enzimas, alteram a membrana celular e promove dano ao DNA, o que justifica seu modo de ação antiparasitário. Desta forma, a boa atividade relacionada ao composto JF-325 pode ser consequência da elevação do estresse oxidativo com consequente morte da célula parasitária (PAULA; SERRANO; TAVARES, 2009).

Adicionalmente, como nas séries anteriores, a substituição do grupo fenil pelo heterociclo 3-piridil (JF-326) em *N*-3 não provou ser efetivo uma vez que este composto não conseguiu atingir o percentual mínimo de 70% de inibição do crescimento, sendo insuficiente para determinação de seu valor de  $IC_{50}$ . Embora haja na literatura vários relatos de compostos antimaláricos contendo heterociclos nitrogenados, estes resultados não foram verificados neste estudo. Makam, Thakur e Kannan (2014) avaliaram a atividade antimalárica dos derivados 2-(2-hidrazinil)tiazóis onde, entre as moléculas estudadas, elas continham a porção 2-, 3- e 4-piridil (Figura 49). Os resultados demonstraram falta de atividade para os derivados 3- e 4-piridil, corroborando os resultados aqui apresentados, além de sugerir que a porção 2-piridil foi

considerada promissora para esta atividade biológica. A presença do grupo  $R^1 = 1$ -naftil (JF-324) não significou grande diferença na atividade antimalárica quando comparado ao composto onde  $R^1 =$  fenil (JF-317,  $IC_{50} = 2,23 \mu M$  versus JF-324,  $IC_{50} = 2,20 \mu M$ ).

Figura 49 – Derivados 2-(2-hidrazinil)tiazóis produzidos por Makam, Thakur e Kannan (2014) com ação antimalárica



Legenda: os derivados 2-piridil (1), 3-piridil (2) e 4-piridil (3) tiazólicos exibiram os valores de  $IC_{50} = 0,649 \mu M$ ,  $>10 \mu M$  e  $>10 \mu M$ , respectivamente, contra a cepa NF54 de *Plasmodium falciparum*.

Fonte: o próprio autor.

Por fim, a última série de compostos tiazólicos contendo o substituinte  $R^2 = 4$ -nitrofenil no carbono C4 do anel tiazólico foi avaliada. O grupo nitro é reconhecido como um importante contribuinte para a ação antiparasitária de compostos bioativos e, por esta razão, foi escolhido como substituinte para os compostos deste estudo (PAULA; SERRANO; TAVARES, 2009). Para os derivados tiazólicos contendo este padrão de substituição, quando  $R^1 = H$  (JF-301) o percentual de inibição foi de 27,64% e, portanto, não teve valor de  $IC_{50}$  calculado. Como nos outros compostos onde  $R^1 = H$  (JF-303 e JF-316), altos valores de  $IC_{50}$  ou inviabilidade para sua determinação foram observadas, sugerindo que as substituições nesta posição são importantes para obter compostos mais potentes contra *P. falciparum*.

Quando substituído pelo grupo  $R^1 =$  alil (JF-299  $MLogP = 4,08$ ), um resultado excelente foi observado ( $IC_{50} = 0,47 \mu M$ ), revelando o composto mais ativo entre todos os compostos tiazólicos. Diferentemente do que ocorreu aos outros compostos contendo o grupo alil (JF-304  $MLogP = 4,28$  e JF-327  $MLogP = 4,76$ ), o composto JF-299 se mostrou mais efetivo para inibir o crescimento antiparasitário. A lipofilia ( $LogP$ ) é considerada a mais importante propriedade físico-química para o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Scarin et al (2019) em sua revisão demonstraram que os melhores compostos antimaláricos tiveram valores de  $LogP$  variando de 3,31 a 4,42. Estes dados em associação com a presença do grupo 4-nitrofenil em C4 pode ter contribuído para a atividade de JF-299.

A substituição do hidrogênio em  $N3$  por um grupo  $R^1 =$  fenil (JF-270) levou a um valor de  $IC_{50} = 2,67 \mu M$ , confirmando que a introdução de um grupo aromático nesta posição favorece a atividade antimalárica. Quando o grupo fenil foi substituído pelos grupos  $R^1 = 4$ -

metilfenil (JF-302) e 4-etilfenil (JF-291), um aumento na atividade foi verificado mediante os valores de  $IC_{50}$  de 0,79  $\mu M$  e 0,69  $\mu M$ , respectivamente. Por outro lado, quando  $R^1 = 4$ -metoxifenil (JF-296) demonstrou ser inativo em relação a *P. falciparum*, indo na contramão dos resultados obtidos para JF-311 e JF-318. Há relatos na literatura nos quais o grupo metóxi é relacionado à atividade antimalárica (GUETZOYAN et al, 2009; KUMAR et al., 2010) e um estudo reconhece que este grupo é o local de interação hidrofílica com os alvos biológicos (BEKHIT et al, 2019). Deste modo, pode-se inferir que a presença simultânea dos grupos 4-metoxifenil em  $N3$  e 4-nitrofenil em  $C4$  não favoreceu a atividade antimalárica. A introdução de um espaçador etil entre  $N3$  e o grupo fenil (JF-292) revelou um valor de  $IC_{50} = 1,48 \mu M$ . Estes dados revelam que a atividade destes derivados tiazólicos está relacionada à substituição em  $C4$ , uma vez que JF-307 e JF-328 foram menos ativos quando comparados a JF-292.

Em relação à inserção de halogênios no anel fenil para derivados tiazólicos onde  $R^2 = 4$ -nitrofenil, pôde ser constatada uma boa contribuição dos grupos  $R^1 = 4$ -bromofenil (JF-295) e 4-clorofenil (JF-294) que apresentaram valores de  $IC_{50}$  de 0,92  $\mu M$  e 1,51  $\mu M$ , respectivamente. Em ambos os compostos foi possível observar um aumento na atividade antimalárica quando comparada aos análogos presentes neste estudo (JF-309, JF-310, JF-322 e JF-323). O composto contendo o grupo  $R^1 = 4$ -fluorofenil (JF-293) foi inativo (percentual de inibição do crescimento de 51,63%).

Para o composto contendo o grupo  $R^1 = 4$ -nitrofenil (JF-300), devido à boa contribuição deste grupo na atividade antiparasitária, um bom resultado foi esperado. Entretanto, JF-300 apresentou 33,46% de inibição do crescimento de *P. falciparum* e não foi possível determinar seu valor de  $IC_{50}$ . Além disso, a substituição do anel  $R^1 =$  fenil (JF-270) pelo heterociclo  $R^1 = 3$ -piridil (JF-298) resultou em uma significativa redução na ação antimalárica com um valor de  $IC_{50} = 3,92 \mu M$ , corroborando os resultados obtidos para os compostos JF-314 e JF-326 que possuíam o mesmo grupo químico em sua estrutura e tiveram baixa atividade antimalárica. Um resultado completamente diferente foi obtido quando o mesmo grupo  $R^1 =$  fenil foi substituído foi trocado pelo grupo  $R^1 = 1$ -naftil (JF-297), registrando um aumento significativo na atividade antimalárica com  $IC_{50} = 0,79 \mu M$ . A presença do grupo 1-naftil nas moléculas com atividade antiparasitária foi amplamente estudada (VERHAEGHE et al, 2009; HEINRICH et al, 2011; COHEN et al, 2012; SAIKRISHNA et al, 2017). Balabadra et al (2017) sugerem que a substituição bioisostérica da quinolina pelo grupo naftil exerceu um efeito positivo em relação à atividade antimalárica, pois o grupo naftil estaria associado com uma forte interação  $\pi$ - $\pi$  com os resíduos hidrofóbicos dos alvos biológicos de *P. falciparum*.

O índice de seletividade (SI = *selectivity index*) reflete, para os compostos em estágios iniciais do estudo, a habilidade destes candidatos a fármacos em interagir com o alvo em questão sem afetar ou causar dano a células humanas normais. O SI é calculado pela razão entre a citotoxicidade sobre células normais (CC<sub>50</sub>) pela toxicidade sobre o agente patogênico (IC<sub>50</sub>), sendo expresso pela fórmula:  $SI = CC_{50}/IC_{50}$ . Um composto promissor deve apresentar alta toxicidade contra o parasito (baixos valores de IC<sub>50</sub>) e baixa toxicidade contra células normais (altos valores de CC<sub>50</sub>). Sendo assim, quanto maior o valor de SI calculado para um composto mais seletivo ele será (GONÇALVES et al, 2017). Aqui, foram utilizados macrófagos da linha RAW 264.7 como critério para células normais. Foi possível observar que os compostos avaliados tiveram uma seletividade contra o parasito 20 a 400 vezes maior em comparação com os macrófagos, evidenciando o potencial dos derivados 1-naftiltiazólicos. Os melhores índices de seletividade foram alcançados por JF-299 (SI = 526,65), JF-291 (SI = 343,40) e JF-297 (SI = 267,78). Por esta razão, estes três últimos compostos mais promissores foram selecionados para a realização de docking molecular, a fim de identificar um possível alvo para sua ação antimalárica sobre *P. falciparum*.

### 5.3 ESTUDOS *IN SILICO*

#### 5.3.1 Predição das propriedades farmacocinéticas dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos

A interação apropriada do fármaco com o alvo biológico é preponderante à ocorrência do efeito farmacológico desejado. Entretanto, a avaliação preliminar das propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção, identificadas pela sigla ADME) tende a reduzir as chances de falhas futuras do candidato a fármaco na fase clínica da pesquisa (PIRES; BLUNDELL; ASCHER, 2015). Por esta razão, dentro da abordagem *in silico*, diversas ferramentas preditoras das propriedades ADME estão disponíveis para auxiliar o químico medicinal ainda na fase de planejamento de novos candidatos a fármacos. Neste trabalho, foram utilizadas as ferramentas online SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) e pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>) para predição das propriedades farmacocinéticas dos compostos aqui apresentados (Tabela 11).

Tabela 11 – Dados farmacocinéticos *in silico* calculados pelas ferramentas virtuais SwissADME e pkCSM.

Comp.	MW (g/mol) <sup>a</sup>	HBA <sup>b</sup>	HBD <sup>c</sup>	LogP <sup>d</sup>	LogS <sup>e</sup>	TPSA (Å <sup>2</sup> ) <sup>f</sup>	Caco-2 perm. <sup>g</sup>	Int. abs. (%) <sup>h</sup>	VDSS (log L/kg) <sup>i</sup>	Fract. Unb. <sup>j</sup>	Total clearance (log mL/min/kg) <sup>k</sup>
<b>JF-290</b>	229.30	1	2	2.10	-3.83	82.50	1.277	92.046	0.519	0.164	-0.007
<b>JF-289</b>	269.36	1	2	2.81	-4.61	68.51	1.43	93.204	0.725	0.11	0.124
<b>JF-265</b>	305.40	1	2	3.66	-5.57	68.51	1.552	90.869	0.25	0	-0.078
<b>JF-267</b>	319.42	1	2	3.89	-5.94	68.51	1.392	90.982	0.313	0	-0.137
<b>JF-268</b>	333.45	1	2	4.12	-6.40	68.51	1.559	87.934	0.451	0	-0.171
<b>JF-266</b>	335.42	2	2	3.31	-5.73	77.74	1.415	89.667	0.205	0	-0.049
<b>JF-269</b>	333.45	1	2	3.85	-5.98	68.51	1.555	92.362	0.47	0	-0.042
<b>JF-283</b>	323.39	2	2	4.05	-5.67	68.51	1.346	90.528	0.178	0	-0.227
<b>JF-284</b>	339.84	1	2	4.16	-6.22	101.84	1.537	87.826	0.301	0	-0.211
<b>JF-285</b>	384.29	1	2	4.28	-6.28	68.51	1.015	87.759	0.317	0	-0.232
<b>JF-286</b>	350.39	3	2	2.65	-6.35	114.33	0.421	86.781	0.193	0	-0.062
<b>JF-287</b>	306.38	2	2	2.18	-4.73	81.40	1.37	93.086	0.363	0.08	0.061
<b>JF-288</b>	355.46	1	2	4.39	-6.86	68.51	0.948	91.803	0.151	0	-0.016
<b>JF-303</b>	329.41	2	1	3.69	-6.25	68.75	1.592	90.15	0.248	0	0.143
<b>JF-304</b>	369.48	2	0	4.28	-6.87	57.89	1.029	93.571	0.425	0.142	0.39
<b>JF-306</b>	405.51	2	0	5.03	-7.82	57.89	1.069	94.611	0.121	0.232	0.258
<b>JF-315</b>	419.54	2	0	5.24	-8.20	57.89	1.059	94.768	0.109	0.243	0.202
<b>JF-305</b>	433.56	2	0	5.43	-8.65	57.89	1.055	94.973	0.113	0.241	0.169
<b>JF-311</b>	435.54	3	0	4.65	-7.99	67.12	1.077	95.13	0.044	0.246	0.291
<b>JF-307</b>	433.56	2	0	5.17	-8.24	57.89	1.115	96.385	0.337	0.182	0.253
<b>JF-308</b>	423.50	3	0	5.40	-7.93	57.89	1.057	94.211	0.044	0.244	0.11
<b>JF-309</b>	439.95	2	0	5.50	-8.48	57.89	1.057	93.309	0.12	0.241	0.128
<b>JF-310</b>	484.41	2	0	5.60	-8.54	57.89	1.054	93.242	0.13	0.241	0.107
<b>JF-313</b>	450.51	4	0	4.84	-8.61	103.71	0.225	93.949	0.048	0.236	0.281
<b>JF-314</b>	406.50	3	0	3.98	-6.98	70.78	1.145	99.427	0.631	0.247	0.398
<b>JF-312</b>	455.57	2	0	5.66	-9.12	57.89	1.062	98.642	0.232	0.296	0.411
<b>JF-316</b>	363.86	2	1	4.18	-6.90	68.75	1.05	91.988	0.241	0.013	0.209
<b>JF-327</b>	403.93	2	0	4.76	-7.52	57.89	1.111	95.171	0.606	0.114	0.258
<b>JF-317</b>	439.96	2	0	5.50	-8.48	57.89	1.091	95.911	0.172	0.248	0.128
<b>JF-319</b>	453.99	2	0	5.70	-8.85	57.89	1.082	95.86	0.231	0.255	0.072
<b>JF-320</b>	468.01	2	0	5.90	-9.30	57.89	1.063	95.777	0.191	0.248	0.039
<b>JF-318</b>	469.99	3	0	5.12	-8.64	67.12	1.089	96.811	0.203	0.26	0.164
<b>JF-328</b>	468.01	2	0	5.63	-8.88	57.89	1.103	95.083	0.349	0.195	0.123
<b>JF-321</b>	457.94	3	0	5.87	-8.58	57.89	1.127	95.358	0.151	0.271	-0.018
<b>JF-322</b>	474.40	2	0	5.97	-9.12	57.89	1.08	94.402	0.243	0.252	-0.002
<b>JF-323</b>	518.85	2	0	6.07	-9.19	57.89	1.078	94.335	0.254	0.252	-0.023
<b>JF-325</b>	484.96	4	0	5.31	-9.26	103.71	0.248	92.718	0.006	0.236	0.151
<b>JF-326</b>	440.95	3	0	4.45	-7.64	70.78	1.133	98.17	0.711	0.249	0.268
<b>JF-324</b>	490.02	2	0	6.12	-9.77	57.89	1.05	97.387	0.267	0.301	0.281
<b>JF-301</b>	374.42	4	1	3.49	-7.03	114.57	0.509	92.267	0.068	0	0.244
<b>JF-299</b>	414.48	4	0	4.08	-7.65	103.71	0.438	95.811	0.458	0.101	0.295
<b>JF-270</b>	450.51	4	0	4.84	-8.61	103.71	0.291	96.51	0.001	0.243	0.165
<b>JF-302</b>	464.54	4	0	5.04	-8.98	103.71	0.361	96.459	0.055	0.249	0.11
<b>JF-291</b>	478.56	4	0	5.24	-9.43	103.71	0.294	96.376	0.002	0.245	0.077
<b>JF-296</b>	480.54	5	0	4.51	-8.77	112.94	0.389	97.41	0.012	0.256	0.201
<b>JF-292</b>	478.56	4	0	4.97	-9.02	103.71	0.276	95.723	0.152	0.192	0.162
<b>JF-293</b>	468.50	5	0	5.21	-8.71	103.71	0.345	95.957	0.053	0.267	0.02
<b>JF-294</b>	484.96	4	0	5.31	-9.26	103.71	0.311	95.001	0.064	0.247	0.036
<b>JF-295</b>	529.41	4	0	5.41	-9.33	103.71	0.303	94.934	0.074	0.247	0.014
<b>JF-300</b>	495.51	6	0	3.96	-9.39	149.53	0.472	100	0.435	0.255	0.188
<b>JF-298</b>	451.50	5	0	3.84	-7.77	116.60	0.434	98.765	0.595	0.233	0.305
<b>JF-297</b>	500.57	4	0	5.47	-9.91	103.71	0.187	97.986	0.429	0.301	0.32
<b>Clorq<sup>l</sup></b>	319.87	2	1	3.20	-4.95	28.16	1.624	89.95	1.332	0.191	1.092

Legenda: <sup>a</sup> SwissADME Massa Molecular. <sup>b</sup> SwissADME Número de aceptores de ligação de hidrogênio. <sup>c</sup> SwissADME Número de doadores de ligação de hidrogênio. <sup>d</sup> SwissADME log de Moriguchi do coeficiente de partição octanol-água. <sup>e</sup> SwissADME log Ali da solubilidade aquosa. <sup>f</sup> SwissADME cálculo da Área Topológica de Superfície Polar (TPSA). <sup>g</sup> pkCSM predição da permeabilidade de célula Caco-2 como estimativa da absorção na mucosa intestinal humana. <sup>h</sup> pkCSM predição da proporção da absorção dos compostos através do intestino delgado humano. <sup>i</sup> pkCSM predição do log do volume de distribuição em estado estacionário (VDss). <sup>j</sup> pkCSM predição da fração não-ligada do fármaco no plasma (não ligada a proteínas séricas). <sup>k</sup> pkCSM predição do log de clearance total do fármaco. <sup>l</sup> Cloroquina.

Fonte: o próprio autor.

Segundo a “Regra dos 5” desenvolvida por Lipinski (LIPINKSKI et al, 2001), quatro parâmetros físico-químicos devem ser observados para prever se um dado composto apresentará ou não boa biodisponibilidade quando administrado por via oral: massa molecular  $\leq 500$  Da;  $\text{LogP} \leq 5$  (ou  $\text{MLogP} \leq 4,15$ ); número de doadores de ligação de hidrogênio  $\leq 5$ ; e número de aceptores de ligação de hidrogênio  $\leq 10$ .

Os resultados apresentaram que os derivados tiossemicarbzônicos estiveram dentro dos parâmetros preconizados pela “Regra dos 5”, sugerindo boa biodisponibilidade oral. Todavia, o processo de ciclização ocorrido quando da conversão das tiossemicarbazonas aos respectivos tiazóis conduziu a mudanças nos valores para alguns destes parâmetros, particularmente elevação do  $\text{MLogP}$  que, em muitos casos, ultrapassou o limiar previsto pela regra. Entretanto, a ocorrência de violação em um dos parâmetros da regra não deve necessariamente inviabilizar a utilização destes compostos por via oral, pois alguns compostos podem contar com o auxílio de transportadores biológicos que constituem exceção à regra (LIPINSKI et al, 2001).

A solubilidade em água foi predita por meio do  $\text{LogS}$ , conforme os seguintes parâmetros: insolúvel  $< -10$  < pobremente solúvel  $< -6$  < moderadamente solúvel  $< -4$  < solúvel  $< -2$  < muito solúvel  $< 0$  < altamente solúvel. Os derivados tiossemicarbazonas apresentaram valores de  $\text{LogS}$  entre -3,83 e -6,86, sendo consideradas como solúveis a pobremente solúveis. O composto de maior hidrossolubilidade foi JF-290, onde  $R^1 = H$ , sendo desprovido dos grupos hidrofóbicos alil e fenil. Por outro lado, a predição de menor solubilidade em água foi para o composto JF-288, onde na porção  $R^1$  um anel 1-naftil hidrofóbico esteve presente, o que fatalmente acarretou a redução da hidrossolubilidade geral do composto (RIBEIRO et al, 2019).

A ciclização das tiossemicarbazonas em tiazóis resultou na redução de sua solubilidade em água, os quais passaram a exibir valores de  $\text{LogS}$  entre -6,25 a -9,77, sendo classificados como pobremente solúveis em água. Como já verificado em relação às tiossemicarbazonas, os derivados tiazóis de maior hidrossolubilidade foram JF-303 ( $\text{LogS} = -6,25$ ), JF-316 ( $\text{LogS} = -6,90$ ) e JF-301 ( $\text{LogS} = -7,93$ ), os quais não apresentavam substituintes em  $N3$  do anel tiazólico. Por outro lado, os tiazóis de menor solubilidade foram aqueles que apresentaram a porção  $R^1 =$  naftil: JF-312 ( $\text{LogS} = -9,12$ ), JF-324 ( $\text{LogS} = -9,77$ ) e JF-297 ( $\text{LogS} = -9,91$ ), assim como ocorrera à tiossemicarbazona JF-288. Curiosamente, na série de derivados tiazólicos, a solubilidade em água aumentou na seguinte sequência:  $R^2 = 4$ -nitrofenil ( $\text{LogS}$  entre  $-7,03$  a  $-9,91$ ) < 4-clorofenil ( $\text{LogS}$  entre  $-6,90$  a  $9,77$ ) < fenil ( $-6,25$  a  $-9,12$ ). Embora o grupo nitro diminua a lipossolubilidade dos derivados tiazólicos (como pode ser verificado para os valores de  $\text{MLogP}$ ), a redução surpreendente de sua hidrossolubilidade poderia ser explicada pois grupos que são doadores/aceptores de ligação de hidrogênio podem estabilizar mais facilmente

a rede cristalina do composto no estado sólido, estabilizando-a e a tornando menos acessível à ação da água como solvente, reduzindo assim sua hidrossolubilidade (RAEVSKY; RAEVSKAJA; SCHAPER, 2004).

Além desses aspectos, outro importante parâmetro para predição de boa biodisponibilidade oral é o  $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$  (VEBER et al, 2002). Tanto os derivados tiossemicarbazônicos quanto os tiazólicos demonstraram valores que estiveram nas faixas de 68,51 a 114,33  $\text{ \AA}^2$  e 57,89 a 114,57  $\text{ \AA}^2$ , respectivamente, sendo o composto JF-300 a única exceção ( $TPSA = 149.53 \text{ \AA}^2$ ) como consequência da presença dos dois grupos polares  $R^1 = R^2 = \text{nitrofenil}$ , os quais conduzem ao aumento da área de superfície polar do composto.

Para avaliar a capacidade de permeação dos compostos através da parede intestinal, o parâmetro de células Caco-2 e percentual de absorção intestinal foram utilizados. As células Caco-2 correspondem a uma linha de enterócitos utilizada como modelo para predizer a absorção de fármacos através do intestino delgado (CUI et al, 2016). A absorção intestinal é expressa mediante o logaritmo do coeficiente de permeabilidade aparente ( $\log P_{app}$ ,  $\log \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ), em que uma boa absorção intestinal é esperada para os compostos onde  $\log P_{app} > 0,90$  ( $\text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ) (ALMEIDA JUNIOR et al, 2019). Tanto o fármaco cloroquina quanto a maioria dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos apresentaram valores de  $\log P_{app} > 0,90$ , com exceção dos compostos onde  $R^1$  ou  $R^2$  fossem o grupo 4-nitrofenil, o qual seria responsável pela redução da permeabilidade intestinal conforme já relatado na literatura (MATIAS et al, 2017). Isso se justificaria, pois o grupo nitro consiste em uma espécie pesada, o que tornaria os compostos contendo a porção 4-nitrofenil menos propensos a difundir passivamente as células intestinais (RIBEIRO et al, 2019). Entretanto, o parâmetro de percentual da absorção intestinal indicou elevada permeabilidade para todos os derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos, além do fármaco cloroquina, os quais apresentaram percentuais na faixa de 86,78 a 100%, sugerindo boa biosponibilidade oral.

Em termos de distribuição, os compostos foram avaliados em função dos parâmetros de volume de distribuição ( $VD_{ss}$ ) e fração não ligada do fármaco. O  $VD_{ss}$  estima a partição do fármaco entre o plasma sanguíneo e os tecidos, ao passo que a fração não ligada corresponde à quantidade do fármaco que se encontra livre no plasma e está prontamente disponível para extravasar do plasma para os tecidos. Um elevado volume de distribuição é esperado quando o  $VD_{ss}$  ( $\log VD_{ss}$ )  $> 0,45$ , indicando boa distribuição do plasma para os tecidos, enquanto valores de  $VD_{ss} < -0,15$  sugerem distribuição do fármaco no plasma (ZHIKOVA; DOYTCHINOVA, 2012; AMO et al, 2013; LAMBERTUCI et al, 2018). Para a maioria dos derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos aqui analisados, valores intermediários de  $VD_{ss}$  foram

identificados o que indica uma boa distribuição entre o plasma sanguíneo e os tecidos (BAKTHAVATCHALAM et al, 2017). As exceções foram os derivados tiossemicarbazônicos JF's 290, 289, 268, 269 e os derivados tiazólicos JF's 314, 327, 326, 299 e 298, os quais apresentaram VDss > 0,45, indicando distribuição majoritária nos tecidos. Em relação as tiossemicarbazonas, o aumento dos valores de VDss estiveram atreladas à ausência de substituintes em *N*-4, à presença de um pequeno substituinte ( $R^1$  = alil, para o composto JF-289) ou à ligação de um grupo hidrofóbico a *N*4 ( $R^1$  = 4-etilfenil ou 2-feniletil, para os compostos JF's 268 e 269, respectivamente), o que se justifica pelo fato de que pequenas moléculas que contêm porções lipofílicas costumam apresentar maiores permeabilidade e volume de distribuição (CHEDIK et al, 2017; MATIAS et al, 2017). Situação semelhante ocorreu aos derivados tiazólicos contendo a porção  $R^1$  = alil (JF's 327 e 299), os quais foram superados em termos de VDss apenas quando  $R^1$  = 3-piridil (JF's 314, 326 e 298).

De modo contrário, baixos valores de VDss (< -0,15) foram obtidos para o derivado tiossemicarbazônico JF-288 e os derivados tiazólicos JF's 312, 324 e 297 (os quais possuíam  $R^1$  = naftil), além do composto tiazólico JF-300, onde  $R^1$  =  $R^2$  = 4-nitrofenil. A redução nos valores de VDss neste caso seria justificada pela baixa hidrofília do grupo naftil e pela possibilidade de ionização do grupo nitro, o que dificultaria o extravasamento destes compostos a partir do compartimento vascular (RIBEIRO et al, 2019). Ademais, os valores da fração não ligada do fármaco estiveram nas faixas de 0 a 0,164 e 0 a 0,301 para os derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos, respectivamente. Estes resultados sugerem boa disponibilidade dos compostos aqui analisados para interagirem com os alvos biológicos. (MORAES et al, 2018).

A excreção dos compostos foi avaliada em função do parâmetro do clearance (CL), que pode ser conceituado como o volume de fluidos corporais a partir dos quais o fármaco é completamente eliminado por unidade de tempo (mL/min/kg). O clearance total é compreendido como a combinação do clearance renal e do clearance hepático e é predito através do valor do log (mL/min/kg). Os valores obtidos para os derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos variaram nas faixas de -0,232 a 0,061 e -0,018 a 0,411, respectivamente. Conforme a literatura, os dados aqui obtidos referentes ao CL são sugestivos de um perfil adequado de excreção para os derivados tiossemicarbazônicos e tiazólicos aqui estudados (GUO et al, 2016; ALMEIDA JUNIOR et al, 2019).

### 5.3.2 Estudo de docking molecular

A fim de avaliar um possível mecanismo que justifique a ação antimalárica dos compostos aqui avaliados, um estudo de docking molecular foi conduzido entre os compostos mais promissores (JF's 291, 297 e 299) e a enzima dihidrofolato redutase de *P. falciparum* (*pfDHPR*), uma enzima fundamental para a síntese de DNA de *P. falciparum* (CHEN et al., 2017). Para isto, sua estrutura cristalizada foi obtida a partir do PDB (Protein Data Bank - <https://www.rcsb.org/>) contendo um inibidor cicloguanil co-cristalizado (PDB ID: 3UM8). As energias de ligação para os compostos submetidos ao estudo de docking, bem como o inibidor cicloguanil, são apresentados na Tabela 12.

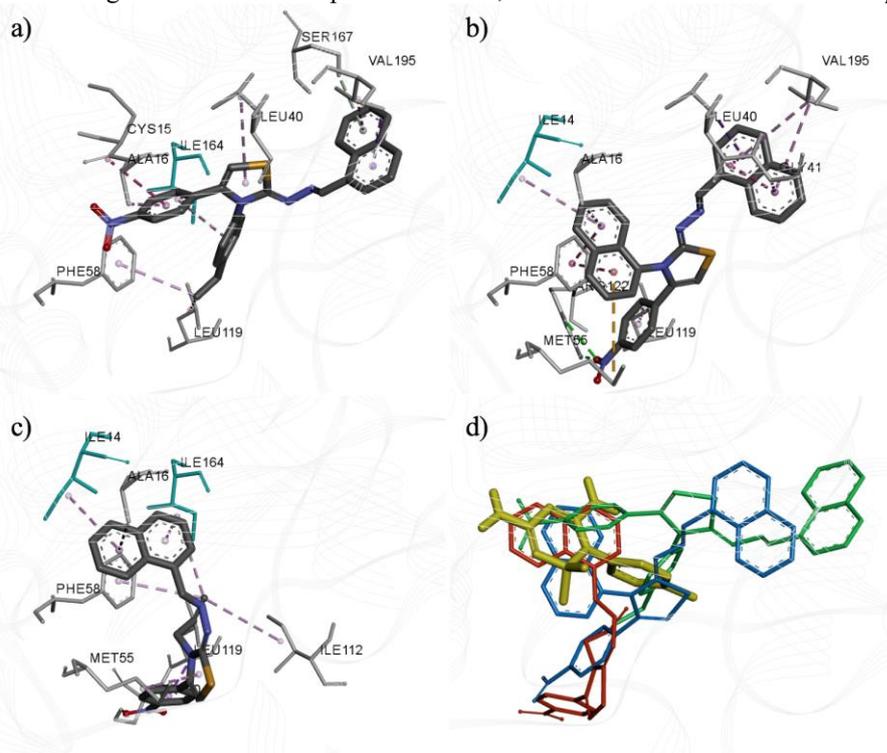
Tabela 12 - Autodock energias livres de ligação calculadas para o experiment de docking

Composto	Energia de Ligação (kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>JF291</b>	-11,31
<b>JF297</b>	-12,24
<b>JF299</b>	-10,5
<b>Cicloguanil</b>	-7,34

Fonte: o próprio autor.

Os compostos foram ancorados com sucesso ao sítio ativo de *PfDHPR* com menores energias de ligação do que o inibidor co-cristalizado cicloguanil. A inspeção visual das posições dos compostos ancorados indica que eles se ligam ao sítio ativo em diferentes conformações devido aos diferentes grupos ligados ao anel tiazólico (Figura 50).

Figura 50 – Docking molecular dos compostos JF's 291, 297 e 299 no sítio ativo da enzima *pf*DHPR



Legenda: a) JF-291, b) JF-297, c) JF-299, d) estruturas sobrepostas do cicloguanil co-cristalizado (amarelo), JF-291 (verde), JF-297 (azul) e JF-299 (vermelho). A interação dos compostos com os resíduos de aminoácidos é exibida em cinza. Os resíduos-chaves estão coloridos em ciano.

Fonte: o próprio autor.

A comparação com o inibidor co-cristalizado cicloguanil demonstra diferentes anéis aromáticos do composto ancorado ocupando o mesmo bolsão que o anel triazina do cicloguanil ocupa, indicando que eles podem potencialmente se ligarem ao sítio ativo da enzima efetivamente.

Uma análise detalhada das interações entre ligante-receptor exhibe que todos os compostos interagiram com resíduos-chaves do sítio ativo de *Pf*DHFR, particularmente com Ile14 e Ile164 (ADANE; BHARATAM, 2011). JF-291 realizou interações  $\pi$ -alquil com Ile164 através do anel fenil. JF-297 estabeleceu interações  $\pi$ -alquil com Ile14 através do grupo naftil ligado ao anel tiazólico e realizou uma ligação de hidrogênio com Arg122 através do grupo nitro. JF-299 interagiu com ambos os resíduos de aminoácidos Ile164 e Ile14 através de interações  $\pi$ -alquil com o grupo naftil terminal. O grupo alil ligado ao anel tiazólico realizou uma interação  $\pi$ -alquil com Ile164 enquanto o grupo nitro estabeleceu ligação de hidrogênio com o resíduo Ser120.

A presença do grupo alil permitiu maiores interações com os resíduos-chave de aminoácidos, bem como propiciou uma notável atividade *in vitro*. Estes resultados demonstram

que a inibição de *Pf*DHFR pode representar um possível mecanismo de ação para a atividade antimalárica destes derivados 1-naftiltiazóis e, portanto, deve ser validada por estudos complementares.

## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi verificado se a estratégia de bioisosterismo não-clássico entre 1-naftiltiossemicarbazonas teria como consequência o aumento na atividade antimalárica. A análise dos resultados provenientes de bioensaio *in vitro* demonstrou que a restrição conformacional (a partir da ciclização das tiossemicarbazonas aos respectivos tiazóis) potencializou a ação antimalárica contra formas eritrocitárias de *Plasmodium falciparum* e redução da citotoxicidade contra macrófagos (RAW 264.7). Além disso, o estudo *in silico* revelou que os compostos apresentam bom perfil farmacocinético, com boa predição para parâmetros referentes à absorção, distribuição e excreção. No estudo de docking molecular, os compostos mais promissores JF-299, JF-291 e JF-297 apresentaram capacidade de interação com os aminoácidos Ile14 e Ile164 da enzima *PfDHFR*, sugerindo um possível mecanismo para sua ação antimalárica.

## 7 PERSPECTIVAS

Submeter os compostos mais promissores JF-299, JF-291 e JF-291 à nanotecnologia, a fim de promover o aumento de sua solubilidade em água, o que pode levar a uma maior ação antimalárica *in vitro* e *in vivo*.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, M. *et al.* Synthesis, characterization and antiplasmodial evaluation of cyclopalladated thiosemicarbazones complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**. v. 736, p. 19-26, 2013.
- ADANE, P.; BHARATAM, P.V. Computer-aided molecular design of 1H-imidazole-2, 4-diamine derivatives as potential inhibitors of Plasmodium falciparum DHFR enzyme. **J Mol Model**. v. 17, p. 657-667, 2011).
- AGNELLO, S. *et al.* A Structural View on Medicinal Chemistry Strategies against Drug Resistance. **Drug Discovery**. v. 58, p. 3300-2245, 2019.
- ALI, M. *et al.* Synthesis, in vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity, and in silico study of (E)-thiosemicarbazones and (E)-2-(2-(arylmethylene)hydrazinyl)-4-arylthiazole derivatives. **Molecular Diversity**. v. 22, p. 841-861, 2018.
- ALMEIDA, S. M. V. *et al.* Synthesis, DNA Binding, and Antiproliferative Activity of Novel Acridine-Thiosemicarbazones Derivatives. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 16, p. 13023-13042, 2015.
- ALMEIDA JÚNIOR, A.S.A. In vitro activity, ultrastructural studies and in silico pharmacokinetic properties of indol-3-yl-thiosemicarbazones derivatives and analogues against juvenile and adult worms of *S. mansoni*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 138, p. 104985, 2019.
- AL-SAID, M. S. Anti-breast cancer activity of some novel 1,2-dihydropyridine, thiophene and thiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 46, p. 137-141, 2011.
- AMNERKAR, N.D.; BHUSARI, K.P. Synthesis of some thiazolyl aminobenzothiazole derivatives as potential antibacterial, antifungal and anthelmintic agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**. v. 26, p. 22-28, 2011.
- AMO, E.M. *et al.* Applying Linear and Non-Linear Methods for Parallel Prediction of Volume of Distribution and Fraction of Unbound Drug. **Plos One**, v. 8, p. e74758, 2013.
- ARAÚJO NETO, L.N. *et al.* Synthesis, cytotoxicity and antifungal activity of 5-nitrothiophene-thiosemicarbazones derivatives. **Chemico-Biological Interactions**. v. 272, p. 172-181, 2017.
- BAKTHAVATCHALAM, Y.D. *et al.* In vitro efficacy and in silico analysis of cefixime–ofloxacin combination for Salmonella Typhi from bloodstream infection. **Journal of Applied Microbiology**. v. 123, p. 615-624, 2017.
- BALABADRA, S. *et al.* Synthesis and evaluation of Naphthyl bearing 1,2,3-Triazole analogs as Antiplasmodial agents, Cytotoxicity and Docking Studies. **Bioorg. Med. Chem**. v. 25, p. 221-232, 2017.

BARREIRO, E. J. Estratégia de Simplificação no Planejamento Racional de Fármacos: a Descoberta de Novo Agente Cardioativo. **Química Nova**. v. 25, p. 1172-1180, 2002.

BIOVIA (Dassault Systèmes), Discovery Studio Visualizer, version 16.1.0.15350, San Diego: Dassault Systèmes, 2016.

BLAU, L. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of new aryl thiosemicarbazones as antichagasic candidates. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 67, p. 142-151, 2013.

BEKHIT, A. A. New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: Design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarial-antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 94, p. 30-44, 2015.

BRITTA, E. A. *et al.* Cell death and ultrastructural alterations in *Leishmania amazonensis* caused by new compound 4-nitrobenzaldehyde thiosemicarbazone derived from *S*-limonene. **BMC Microbiology**. v. 14, p. 236, 2014.

BHUNIYA, D. *et al.* Aminothiazoles: Hit to lead development to identify antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 102, p. 582-593, 2015.

BROCK, A.R. The role of antimalarial quality in the emergence and transmission of resistance. **Med. Hypotheses**. v. 111, p. 49-54, 2018.

BUENO, J.M. *et al.* Design, synthesis and antimalarial evaluation of novel thiazole derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**. v. 26, p. 3938-3944, 2016.

CALDERÓN, F. Antimalarial drug discovery: recent progress and future directions. **Prog. Med. Chem.** v. 52, p. 97-151, 2013.

CASAS, J. S.; GARCÍA-TASENDE, M. S.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structure review. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 209, p. 197-261, 2002.

CARDOSO, M. V. O. *et al.* 2-Pyridil thiazoles as novel anti-*Trypanosoma cruzi* agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 30, p. 48-59, 2014.

\_\_\_\_\_. 2-(phenylthio)ethylidene derivatives as anti-*Trypanosoma cruzi* compounds: Structural design, synthesis and antiparasitic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 180, p. 191-203, 2019.

CARRADORI, S. *et al.* Evaluation of a large of (thiazol-2-yl)hydrazones and analogues as histone acetyltransferase inhibitors: Enzyme and cellular studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 80, p. 569-578, 2014.

CHARLLES, L. J. Field Trials with Chlorproguanil in the Prophylaxis of Malaria in Ghana. **Bull. Org. mond. Santé Bull. Wld Hlth Org.** v. 24, p. 457-463, 1961.

- CHAUBET, G. A tandem aza-Friedel-Crafts reaction/Hantz cyclization: a simple procedure to access polysubstituted 2-amino-1,3-thiazoles. **Tetrahedron**. v. 67, p. 4897-4904, 2011.
- CHEDIK, L. *et al.* In Silico Prediction for Intestinal Absorption and Brain Penetration of Chemical Pesticides in Humans. **Int. J. Environ. Res. Public Health**. v. 14, p. 708, 2017.
- CHELLAN, P. *et al.* Cyclopallated complexes containing tridentate thiosemicarbazone ligands of biological significance: Synthesis, structure and antimalarial activity. **Journal of Organometallic Chemistry**. v. 695, p. 2225-2232, 2010.
- CHEN, W. *et al.* Discovery of new antimalarial agents : Second-generation dual inhibitors against FP-2 and PfDHFR via fragments assembly. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 25, p. 6467-6478, 2017.
- COHEN, A. *et al.* Tandem synthesis and in vitro antiplasmodial evaluation of new naphtho[2,1-d]thiazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 55, p. 315-324, 2012.
- CUI, X.Y. *et al.* Advances in in vitro methods to evaluate oral bioaccessibility of PAHs and PBDEs in environmental matrices. **Chemosphere**. v. 150, p. 378-389, 2016.
- DADIBOYENA, S.; NEFZI, A. Parallel Synthesis of Aminobenzimidazole-Tethered Thiazoles. **Synthesis**. v. 44, p. 215-218, 2012.
- DU, X. *et al.* Synthesis and structure activity relationship study of potent trypanocidal thiosemicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 45, p. 2695-2707, 2002.
- DUAN, L.P.; ZHANG, H.B. Novel thiosemicarbazones derivatives bearing aromatic iodine moiety: Design, synthesis and anti-malarial activity. **Arabian Journal of Chemistry**. v. 4, p. 231-234, 2011.
- ELIAS, T. C.; OLIVEIRA, H. C. B.; SILVEIRA, N. J. F. MB-Isoster: A software for Bioisosterism Simulation. **Journal of Computational Chemistry**. v. 39, p. 2481-2487, 2018.
- ERLENMEYER, H.; LEO, M. Über Pseudoatome. **Helvetica**. v. 15, p. 1171-1186, 1932.
- FACCHINETTI, V. *et al.* An Eco-friendly, Hantzsch-Based, Solvent-Free Approach to 2-aminothiazoles and 2-aminoselenazoles. **Synthesis**. v. 48, p. 437-440, 2016.
- FALCO, E. A. *et al.* 2:4-diaminopyrimidines – a new series of antimalarials. **British Journal of Pharmacology**. v. 6, p. 185-200, 1951.
- GENTRY, C.L. *et al.* The effect of halogenation on blood–brain barrier permeability of a novel peptide drug. **Peptides**. v. 20, p. 1229-1238, 1999.
- GEREBTZOFF, G. *et al.* Halogenation of drugs enhances membrane binding and permeation. **ChemBioChem**. v. 5, p. 676-684, 2004.
- GOMES, A. P. *et al.* Severe *Plasmodium falciparum* malaria. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 23, p. 358-369, 2011.

GONÇALVES, A. C. R. *et al.* Pt<sup>II</sup>, Pd<sup>II</sup> and Au<sup>III</sup> complexes with a thiosemicarbazone derived from diacetylmonooxime: Structural analysis, trypanocidal activity, cytotoxicity and first insight into the antiparasitic mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 141, p. 615-631, 2017.

GUETZOYAN, L. *et al.* Antimalarial acridines: Synthesis, in vitro activity against *P. falciparum* and interaction with hemozoin. **Bioorg. Med. Chem.** v. 17, p. 8032–8039, 2009.

GUO, R. *et al.* Discovery of ERBB3 inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC) via virtual screening. **J. Mol. Model.** v. 22, p. 135, 2016.

GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N.; ÖTÜK, G. Synthesis of some new hydrazide—hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 32, p. 753-757, 1997.

GUTIÉRREZ, I.S. *et al.* Parametrization of halogen bonds in the CHARMM general force field: Improved treatment of ligand–protein interaction. **Bioorg. Med. Chem.** v. 24, p. 4812-4825, 2016.

HANWELL, M.D. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **J. Cheminform.** v. 13, p. 4-17, 2012.

HEINRICH, S. *et al.* 2-Acylamino-5-chlorobenzophenones with enhanced selectivity towards malaria parasites. **Eur. J. Med. Chem.** v. 46, p. 1331-1342, 2011.

HERNÁNDEZ, W. *et al.* In vitro antiproliferative activity of palladium(II) thiosemicarbazone complexes and the corresponding functionalized chitosan coated magnetite nanoparticles. **New Journal of Chemistry**. v. 40, p. 1853-1860, 2016.

IUPAC. **Commission on Nomenclature of Organic Chemistry: A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993. Disponível em: <[http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/93/r93\\_469.htm](http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/93/r93_469.htm)>. Acesso em: 26 Jul 2018.

KUMAR, R. *et al.* Reinvestigation of structure-activity relationship of methoxylated chalcones as antimalarials: Synthesis and evaluation of 2,4,5-trimethoxy substituted patterns as lead candidates derived from abundantly available natural  $\beta$ -asarone. **Eur. J. Med. Chem.** v. 45, p. 5292-5301, 2010.

LAMBERTUCI, C. *et al.* New potent and selective A1 adenosine receptor antagonists as potential tools for the treatment of gastrointestinal diseases. **Eur. J. Med. Chem.** v. 151, p. 199-213, 2018.

LAMBROS, C.; VANDERBERG, J.P. Synchronization of *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages in culture. **J. Parasitol.** v. 65, p. 418-420, 1979.

LANGMUIR, I. Isomorphism, Isosterism and Covalence. **Journal of the American Chemical Society**. v. 41, p. 1543-1559, 1919.

LEE, K.C. *et al.* Structural characteristics of thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 20, p. 6794-6796, 2010.

LI, M. X. *et al.* Synthesis, crystal structures, and biological activities of 2-thiophene N(4)-methylthiosemicarbazone and its unusual hexanuclear silver(I) cluster. **Inorganic Chemistry Communications.** New York, v. 13, p. 1268-1271, 2010

LIMA, L. M. Química Moderna: Desafios e Contribuição Brasileira. **Química Nova.** v. 30, p. 1456-1468, 2007.

LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J. Bioisosterism: A Useful Strategy of Molecular Modification and Drug Design. **Current Medicinal Chemistry.** v. 12, p. 23-49, 2005.

LINCIANO, P. *et al.* Ary thiosemicarbazones for the treatment of trypanosomatidic infections. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 146, p. 423-434, 2018.

LIPINSKI, C. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews.** v. 46, p. 3-26, 2001.

LIU, P. *et al.* Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. **Nature Reviews Drug Discovery.** v. 8, p. 627-644, 2009.

LUNQMAN, A. *et al.* Homoleptic and Heteroleptic Bismuth(III) Thiazole-Thiolates and the Influence of Ring Substitution on Their Antibacterial and Antileishmanial Activity. **European Journal of Inorganic Chemistry.** p. 725-733, 2015.

MAKAM, P.; THAKUR, P.K.; KANNAN, T.. In vitro and in silico antimalarial activity of 2-(2-hydrazinyl)thiazole derivatives. **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 52, p. 138-145, 2014.

MATIAS, M. *et al.* Screening of pharmacokinetic properties of fifty dihydropyrimidin(thi)one derivatives using a combo of in vitro and in silico assays. **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 109, p. 334-346, 2017.

MATSA, R. *et al.* Thiosemicarbazone derivatives: Design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 137, p. 104986, 2019.

MBENQUE, A. *et al.* A molecular mechanism of artemisin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. **Nature.** v. 520, p. 683-687, 2015.

MISHRA, M. *et al.* Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. **Eur. J. Med. Chem.** v. 125, p. 1300-1320, 2017.

MOPAC, J. STEWART, J.P. Computational Chemistry, Colorado Springs  
<http://openMOPAC.net>. 2016.

MORAES, A.D.T.O. *et al.* Synthesis, *in vitro* and *in vivo* biological evaluation, COX-1/2 inhibition and molecular docking study of indole-*N*-acylhydrazone derivatives. **Bioorg. Med. Chem.** v. 26, p. 5388-5396, 2018.

MOREIRA, D. R. M. *et al.* Conformational restriction aryl thiosemicarbazones produces potent and selective anti-*Trypanosoma cruzi* compounds which induce apoptotic parasite death. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 75, p. 467-478, 2014.

MOTTA *et al.* Panorama Científico da Busca para o Tratamento da Leishmaniose. **Revista Fitos**. v. 5, n. 2, 31-34, 2010.

MROZEK-WILCZKIEWICZ, A. *et al.* Anticancer activity of the thiosemicarbazones that are based on di-2-pyridine ketone and quinoline moiety. **Eur. J. Med. Chem.** v. 171, p. 180-194, 2019.

MUMTAZ, A. *et al.* Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of tetrasubstituted thiazoles towards cholinesterase enzymes and cytotoxicity studies. **Bioorganic Chemistry**. v. 78, p. 141-148, 2018.

NAM, S. Y. *et al.* Di-2-pyridylketone 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (Dp44mT), an anticancer agent, exerts an anti-inflammatory effect in activated human mast cells. **Inflammation Research**. v. 66, p. 871-879, 2017.

NAVA-ZUAZO, C. *et al.* 2-Acylamino-5-nitro-1,3-thiazoles: Preparation and in vitro bioevaluation against four neglected protozoan parasites. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 22, p. 1626-1633, 2014.

NEVES, D.P. *et al.* **Parasitologia Humana**. São Paulo: Atheneu, 2016.

NZILA, A. Inhibitors of *de novo* folate enzymes in *Plasmodium falciparum*. **Drug Discovery Today**. v. 11, p. 939-944, 2006.

NOGUEIRA, F. *et al.* Early transcriptional response to chloroquine of the *Plasmodium falciparum* antioxidant defense in sensitive and resistant clones. **Acta Tropica**. v. 114, p. 109-115, 2010.

NOSTEN, F.; WHITE, N.J. Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 77, p. 181-192, 2007.

OLAFSON, K. N. *et al.* Antimalarials inhibit hemozoin crystallization by unique drug-surface site interactions. **PNAS**. v. 114, p. 7531-7536, 2017.

OLIVEIRA, J. F. *et al.* Synthesis of thiophene-thiosemicarbazones derivatives and evaluation of their *in vitro* and *in vivo* antitumor activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 104, p. 148-156, 2015.

\_\_\_\_\_. Evaluation of anti-inflammatory effect of derivative (*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-2-(thiophen-2-ylmethylene)-thiosemicarbazone. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. v. 80, p. 388-392, 2016.

\_\_\_\_\_. Thiosemicarbazones and 4-thiazolidines indole-based derivatives: Synthesis, evaluation of antiproliferative activity, cell death mechanisms and topoisomerase inhibition assay. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 136, p. 305-314, 2017.

- OLIVEIRA FILHO, G. B. Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of thiazoles against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 141, p. 346-361, 2017.
- PAGOLA, S. *et al.* The structure of malaria pigment  $\beta$ -haematin. **Nature**. v. 404, p. 307-310, 2000.
- PAHONTU, E. *et al.* Synthesis and Characterization of Novel Cu(II), Pd(II) and Pt(II) Complexes with 8-Ethyl-2-hydroxytricyclo(7.3.1.0<sup>2,7</sup>)tridecan-13-one-thiosemicarbazone: Antimicrobial and *in Vitro* Antiproliferative Activity. **Molecules**. v. 21, p. 674, 2016.
- PALANIMUTHU, D. *et al.* In Vitro and in Vivo Anticancer Activity of Copper Bis(thiosemicarbazone) Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 56, p. 722-734, 2013.
- PAPADOPOULOU, M. V. *et al.* Antitrypanosomal activity of 5-nitro-2-aminothiazole-based compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 117, p. 179-186, 2016.
- PARKER, E.N. *et al.* Synthesis and biochemical evaluation of benzoylbenzophenone thiosemicarbazone analogues as potent and selective inhibitors of cathepsin L. **Bioorg. Med. Chem.** v. 23, p. 6974-6992, 2015.
- PARKINSON, C.J. Development of pyridyl thiosemicarbazones as highly potent agents for the treatment of malaria after oral administration. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 74, p. 2965-2973, 2019.
- PATEL, H. D.; DIVATIA, S. M.; CLERCQ, E. Synthesis of some novel thiosemicarbazone derivatives having anti-cancer, anti-HIV as well as anti-bacterial activity. **Indian Journal of Chemistry**. v. 52B, p. 535-545, 2013.
- PAWAR, C. D. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel ethyl 2-(2-(4-substituted)acetamido)-4-substituted-thiazole-5-carboxylate derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 26, p. 3525-3528.
- PEREIRA, D. *et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetic evaluations of a new coated chloroquine tablet in a single-arm open-label non-comparative trial in Brazil: a step towards a user-friendly malaria vivax treatment. **Malar. J.** v. 15, p. 477, 2016.
- PEREIRA, A.S.A. *et al.* Verjovski-Almeida. In vitro activity of aryl-thiazole derivatives against *Schistosoma mansoni* schistosomula and adult worms. **PLoS One**. v. 25, 2019.
- PEREIRA, P.S. *et al.* Thiazolidinedione and thiazole derivatives potentiate norfloxacin activity against NorA efflux pump over expression in *Staphylococcus aureus* 1199B strains. **Bioorg. Med. Chem.** v. 27, p. 3797-3804, 2019.
- PIRES, D.E.V.; BLUNDELL, T.L.; ASCHER, D.B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. **J. Med. Chem.** v. 58, p. 4066-4072, 2015.

PRABHU, R. N.; RAMESH, R. Synthesis and structural characterization of Pd(II) thiosemicarbazonato complex: Catalytic evaluation in synthesis of diaryl ketones from aryl aldehydes and arylboronic acids. **Tetrahedron Letters**. v. 58, p. 405-409, 2017.

PROSSER, C. *et al.* Evolutionary ARMS race: antimalarial resistance molecular surveillance. **Trends Parasitol.** v. 34, p. 322-334, 2018.

RAEVSKY, O.A.; RAEVSKAJA, O.E.; SCHAPER, K.J. Analysis of Water Solubility Data on the Basis of HYBOT Descriptors. Part 3. Solubility of Solid Neutral Chemicals and Drugs. **QSAR Comb. Sci.** v. 23, p. 327-343, 2004.

RIBEIRO, A.G. *et al.* Novel 4-quinoline-thiosemicarbazone derivatives: Synthesis, antiproliferative activity, in vitro and in silico biomacromolecule interaction studies and topoisomerase inhibition. **Eur. J. Med. Chem.** v. 182, p. 111592, 2019.

ROBERT, A. *et al.* The antimalarial drug artemisin alkylates heme in infected mice. **PNAS**. v. 102, p. 13676-13680, 2005.

SANTACRUZ, M.C.S. *et al.* Synthesis, antiviral evaluation and molecular docking studies of N4-aryl substituted/unsubstituted thiosemicarbazones derived from 1-indanones as potent bovine viral diarrhoea virus agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 25, p. 4055-4063, 2017.

SASWATI, A.C. *et al.* Synthesis, X-ray structure and in vitro cytotoxicity studies of Cu(I/II) complexes of thiosemicarbazone: special emphasis on their interactions with DNA. **Dalton Trans.** v. 44, p. 6140-6157, 2015.

- SCAIFE, R. From PCT Int. Appl. (2011), WO 2011026193 A1 20110310.

SCARIM, C.B. *et al.* Thiazole, thio and semicarbazone derivatives against tropical infective diseases: Chagas disease, human African trypanosomiasis (HAT), leishmaniasis, and malaria. **Eur. J. Med. Chem.** v. 162, p. 378-395, 2019.

SCARIOT, D.B. *et al.* Induction of Early Autophagic Process on *Leishmania amazonensis* by Synergistic Effect of Miltefosine and Innovative Semi-synthetic Thiosemicarbazone. **Front. Microbiol.** v. 21, p. 255, 2017.

SECCI, D. Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (Hetero)arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 58, p. 405-417, 2012.

\_\_\_\_\_ *et al.* Synthesis of a novel series of thiazole-based histone acetyltransferase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** v. 22, p. 1680-1689, 2014.

SENS, L. *et al.* Synthetic thiosemicarbazones as a new class of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase A inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.** v. 26, p. 5742-5750, 2018a.

\_\_\_\_\_ *et al.* Synthesis, Antioxidant Activity, Acetylcholinesterase Inhibition and Quantum Studies of Thiosemicarbazones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 29, n. 2, p. 343-352, 2018b.

- SHARMA, J.; DUTTA, P.; KHAN, S. A. Genetic Differentiation and Flow of *Plasmodium falciparum dhfr* Gene Sequences Associated with Pyrimethamine Drug **Resistance**. **National Academy Science Letters**. 39, p. 431-434, 2016.
- SIDDIQUI, S. M.; SALAHUDDIN, A.; AZAM, A. Thiosemicarbazone fragment embedded within 1,2,4-triazole ring as inhibitors of *Entamoeba histolytica*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 22, p. 2768-2771, 2012.
- SILVA, E. B. *et al.* Design and synthesis of potent anti-*Trypanosoma cruzi* agents new thiazole derivatives which induce apoptotic parasite death. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 130, p. 39-50, 2017.
- SIQUEIRA-BATISTA, R. Plasmodium falciparum malaria: proteomic studies. **Rev. Bras. Ter. Intensivan** v. 24, p. 394–400, 2012.
- SOKOLENKO, T. M.; DAVYDOVA, Y. A.; YAGUPOLSKII, Y. L. Efficient synthesis of 5'-fluoroalkoxythiazoles via  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluoroalkoxyacetophenones Hantzsch type cyclization with thioureas or amides. **Journal of Fluorine Chemistry**. v. 136, p. 20-25, 2012.
- STEWART, J.J.P. , Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **J Mol Model**. v. 13, p. 1173-1213, 2007.
- SUMMERS, K.L. A Structural Chemistry Perspective on the Antimalarial Properties of Thiosemicarbazone Metal Complexes. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. v. 19, p. 569-590, 2019.
- TENÓRIO, R. P. Tiossemicarbanonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**. São Paulo, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.
- TEMRAZ, M. G. *et al.* Anti-leishmanial click modifiable thiosemicarbazones: Design, biological evaluation and *in silico* studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 151, p. 585-600, 2018.
- THANIGAIMALAI, P. Structure-activity relationship of naphthaldehydethiosemicarbazones in melanogenesis inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 22, p. 886-889, 2012.
- THU, A.M. *et al.* Combating multidrug-resistant Plasmodium falciparum malaria. **The FEBS Journal**. v. 284, p. 2569–2578, 2017.
- VEBER, D.F. *et al.* Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **J. Med. Chem**. v. 45, p. 2615-2623, 2002.
- VERHAEGHE, P. *et al.* Synthesis and in vitro antiplasmodial evaluation of 4-anilino-2-trichloromethylquinazolines. **Bioorg. Med. Chem**. v. 17, p. 4313–4322, 2009.

VOLYNETS, G.P. Benzaldehyde thiosemicarbazone derivatives against replicating and nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. **The Journal of Antibiotics**. v. 72, p. 218-224, 2019.

WELLS, T.N.C.; HUIJSDUIJNEM, R.H.; VOORHIS, W.C.V. Malaria medicines: a glass half full? **Nature**. v. 14, p. 424-442, 2015.

WHITE, N.J. Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.** v. 354, p. 739-749, 1999.

WHITE, N.J.. Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. **Parassitologia**. v. 41, p. 301-308, 1999.

WHO, 2012. World malaria report 2012. World Health Organization, Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global technical strategy for malaria 2016-2030, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World malaria report. ISBN 978-92-4-156565-3, 2018.

WHO | Malaria, WHO. (2020). <<https://www.who.int/malaria/en/>>. Acesso em: 11 Mai 2020.

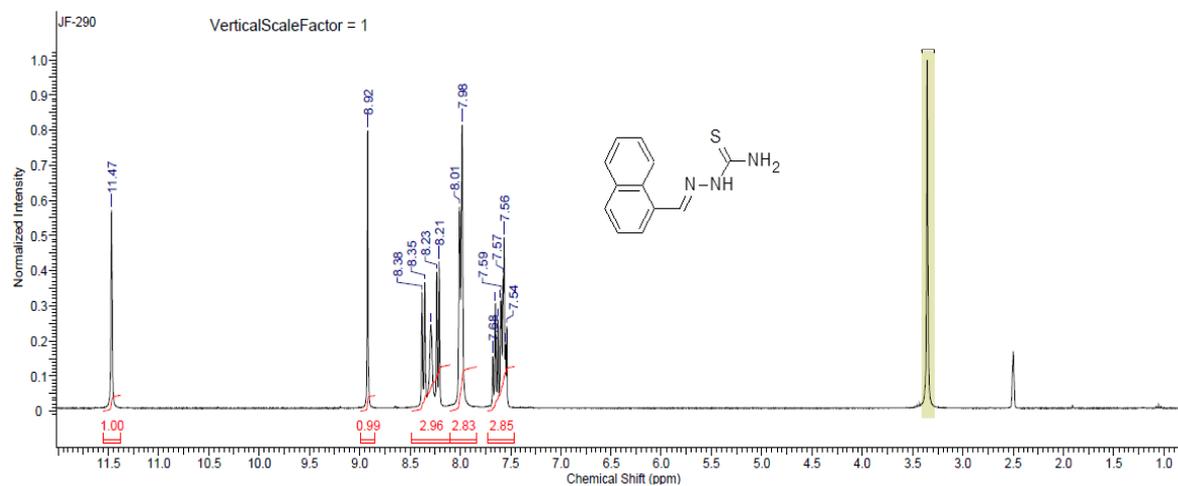
WILES, D. M.; SUPRUNCHUK, T. Antifungal Activity of the Thiosemicarbazones of Some Heterocyclic Aldehydes. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 14, n. 3, p. 252-254.

XIE, J. *et al.* Inhibitory effect of synthetic aromatic heterocycle thiosemicarbazone derivatives on mushroom tyrosinase: Insights from fluorescence, <sup>1</sup>H NMR titration and molecular docking studies. **Food Chemistry**. v. 190, p. 709-716, 2016.

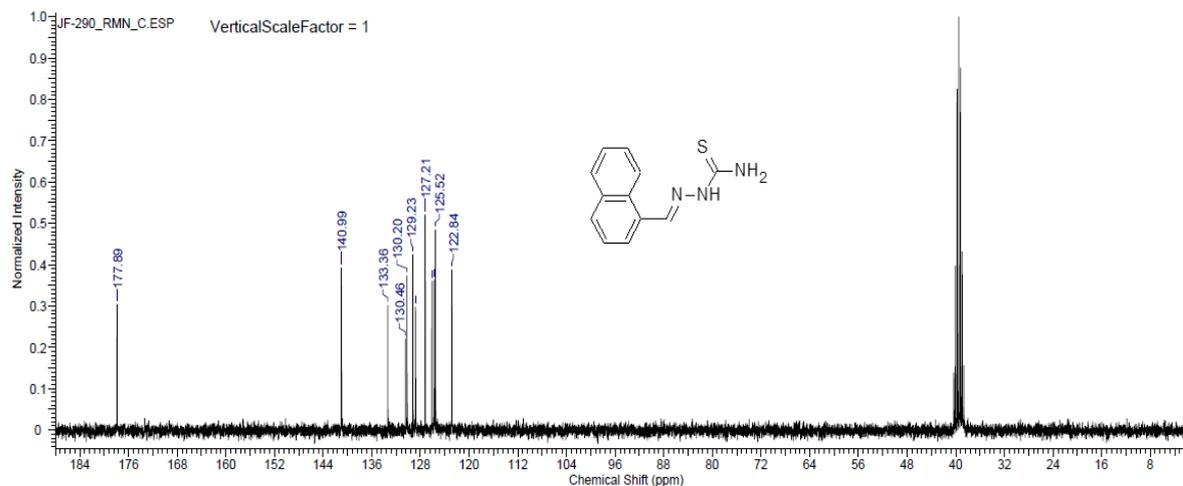
ZHIKOVA, Z.; DOYTCHINOVA, I. Prediction of Steady-State Volume of Distribution of Acidic Drugs by Quantitative Structure-Pharmacokinetics Relationships. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 101, p. 1253-1266, 2012.

APÊNDICE A – CADERNO DE ESPECTROS (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , FIT-ATR)1. Espectros de RMN ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ) e Infravermelho dos derivados tiossemicarbazônicos

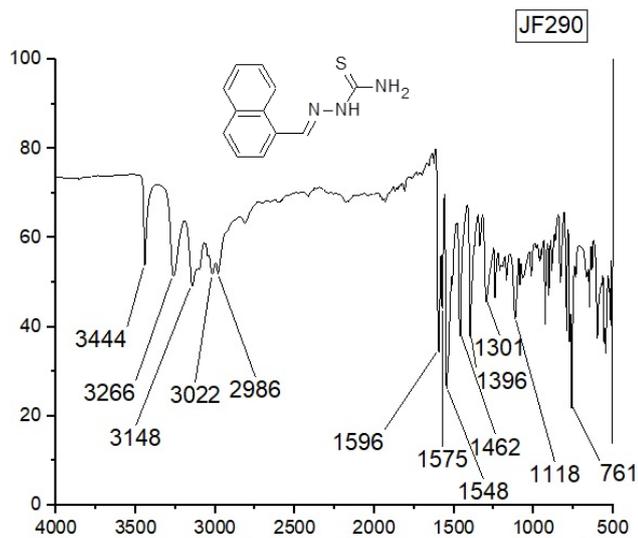
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-290**



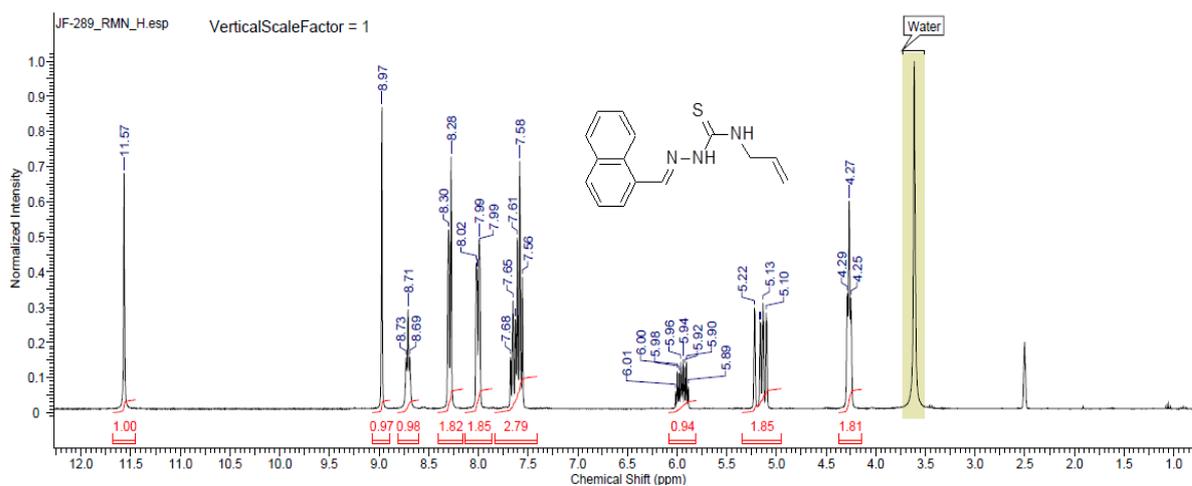
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-290**



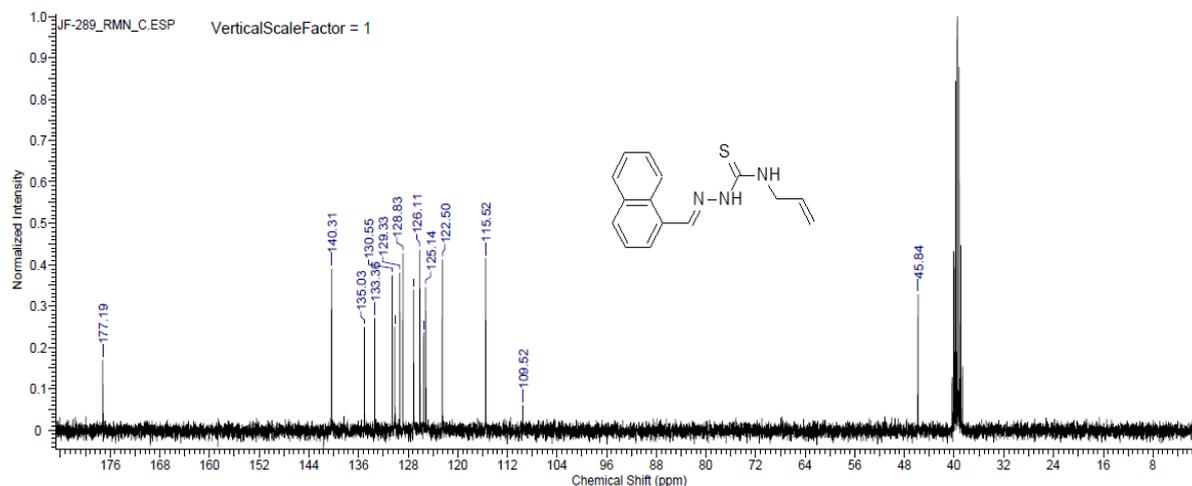
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-290**



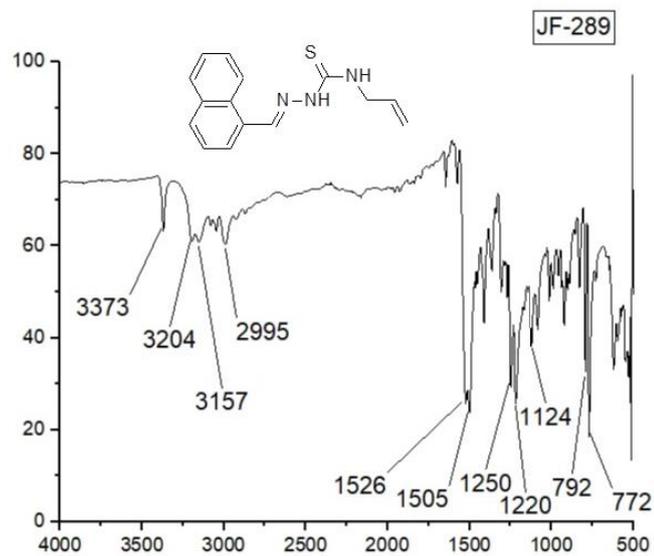
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-*N*-allyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-289**



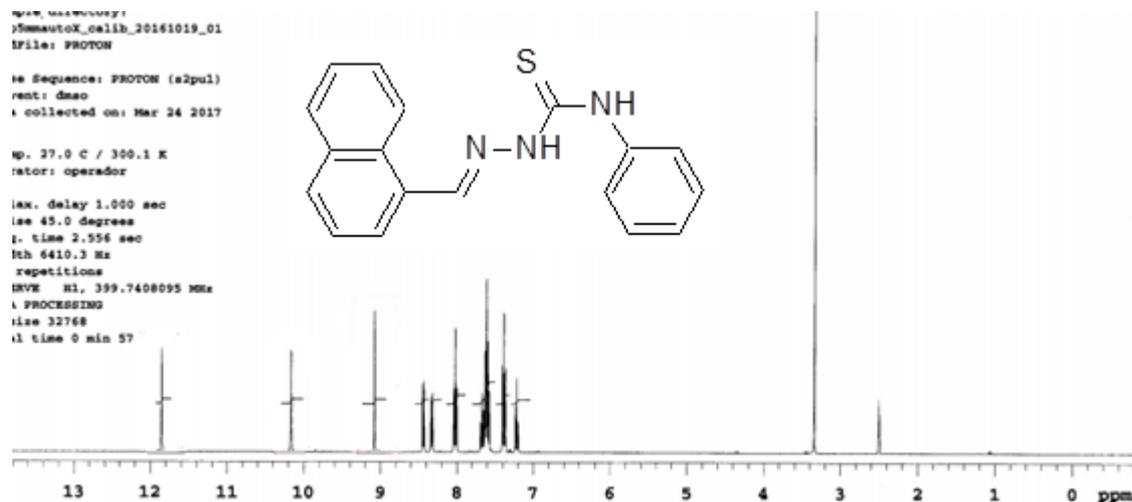
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-*N*-allyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-289**



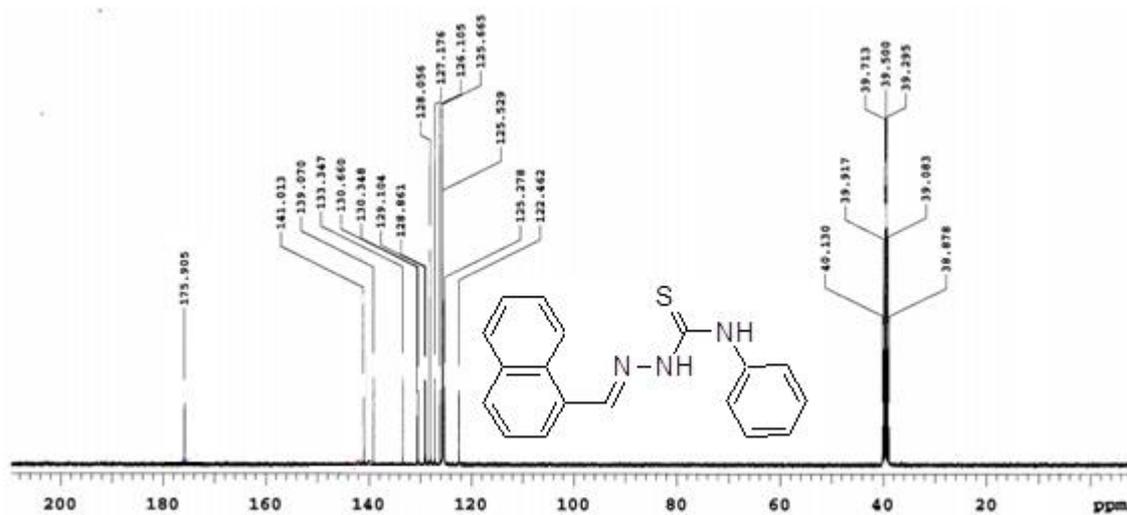
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of *(E)*-*N*-allyl-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-289**



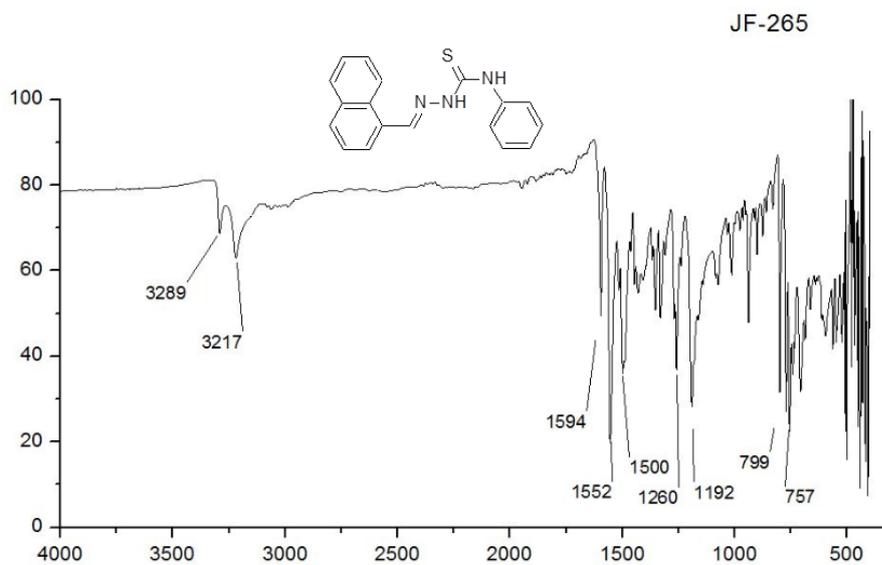
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of *(E)*-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-phenylhydrazine-1-carbothioamide, (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-265**



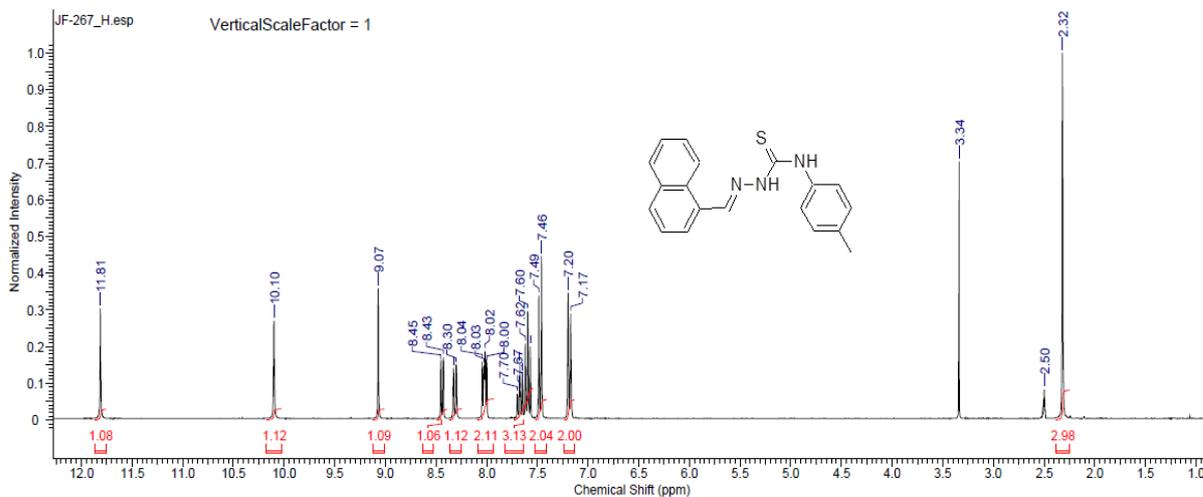
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-phenylhydrazine-1-carbothioamide, (100 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-265**



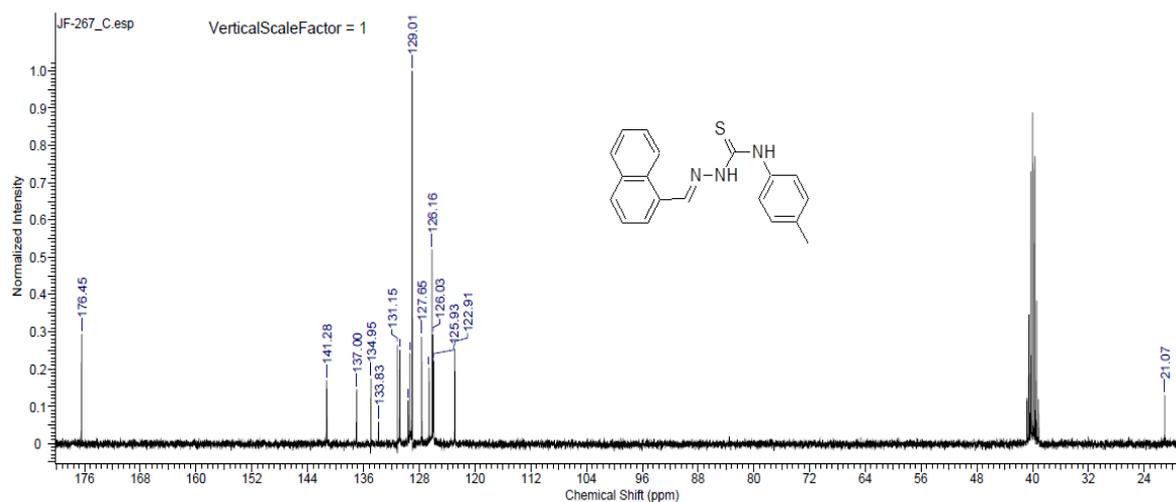
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-phenylhydrazine-1-carbothioamide, **JF-265**



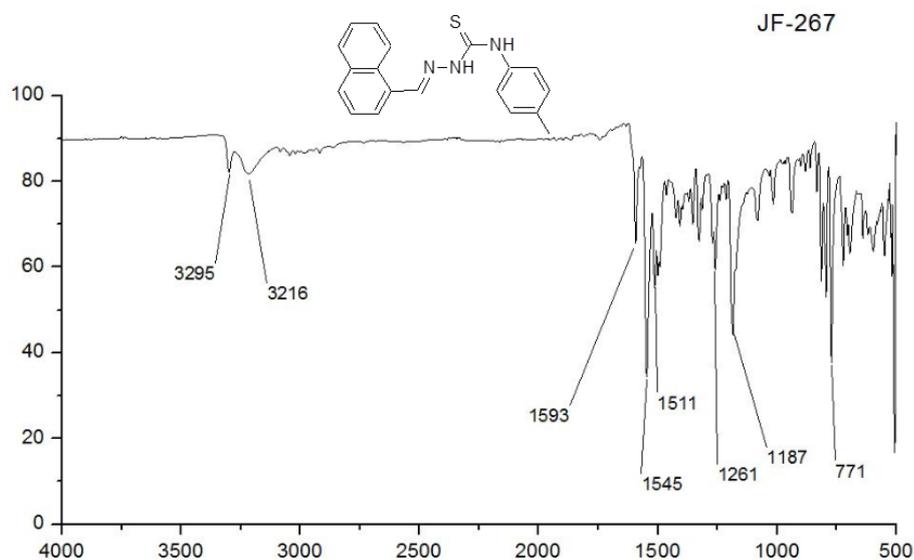
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-(*p*-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-267**



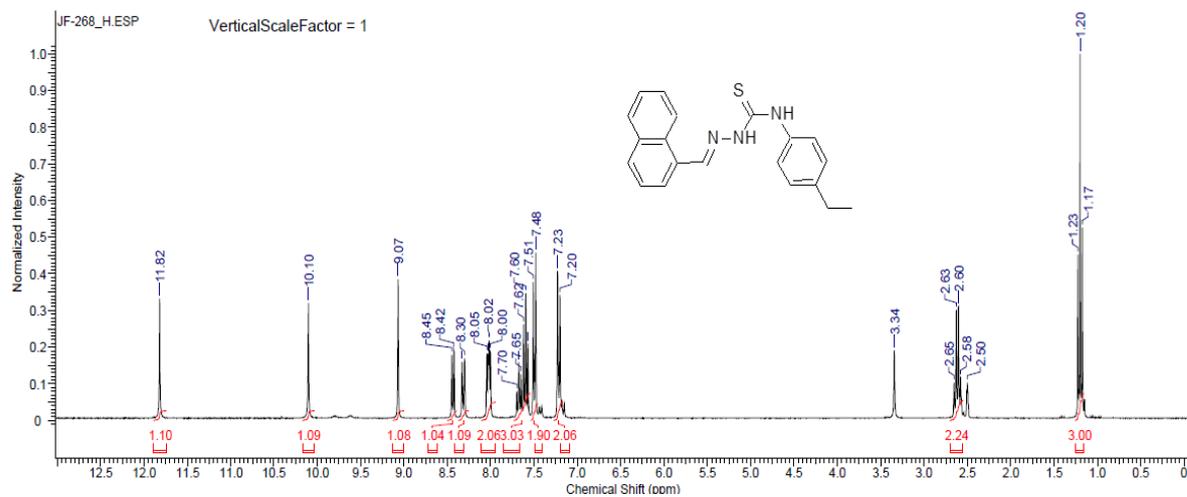
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-(*p*-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-267**



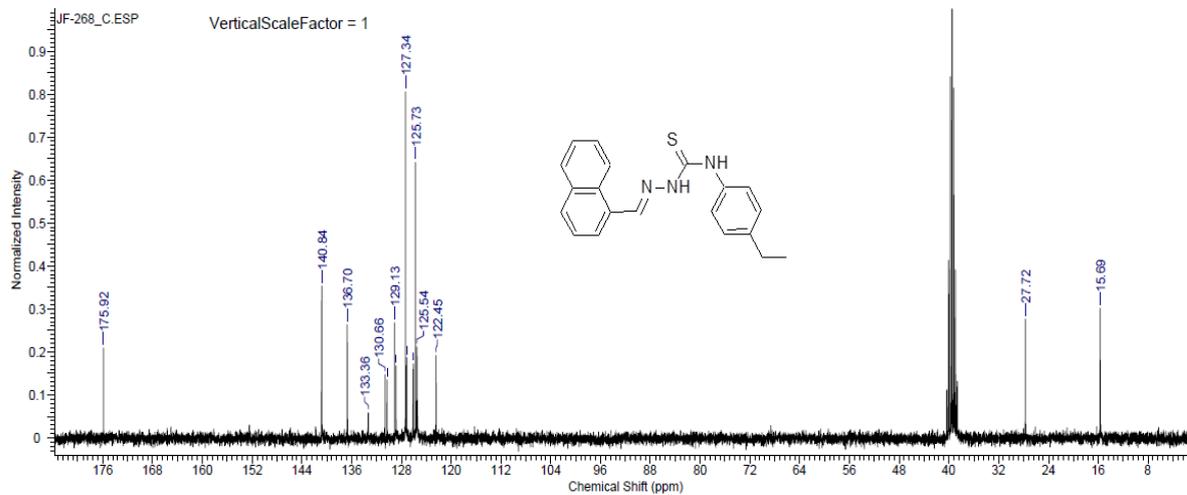
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of *(E)*-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-(*p*-tolyl)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-267**



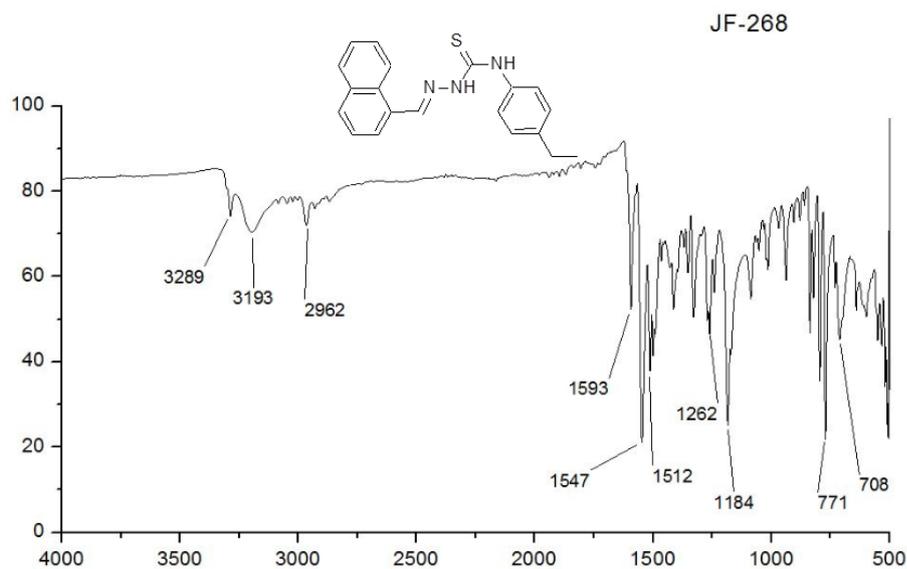
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of *(E)*-*N*-(4-ethylphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), **JF-268**



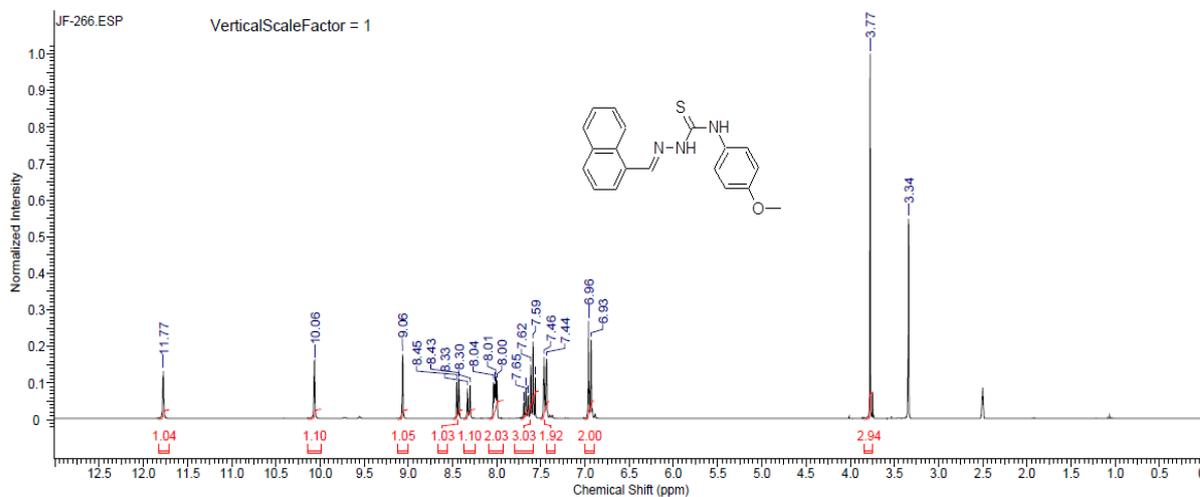
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-ethylphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-268**



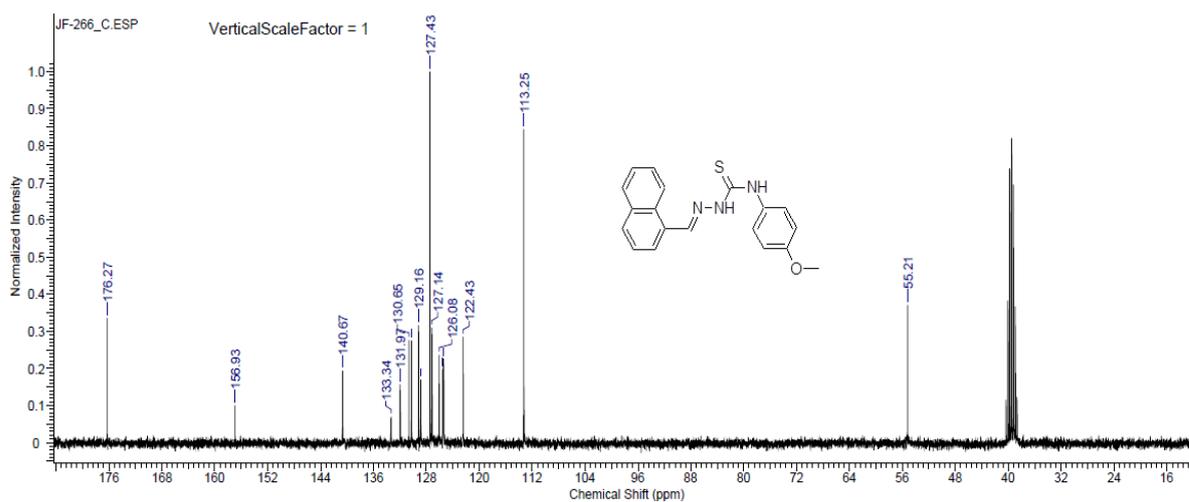
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-*N*-(4-ethylphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-268**



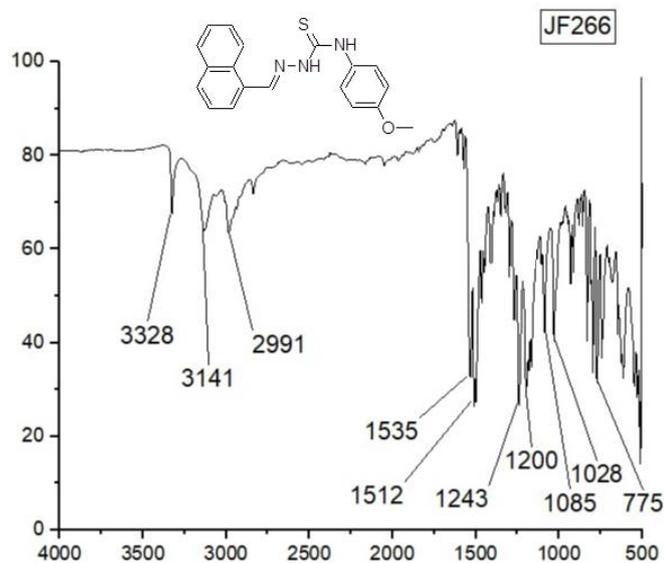
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-266**



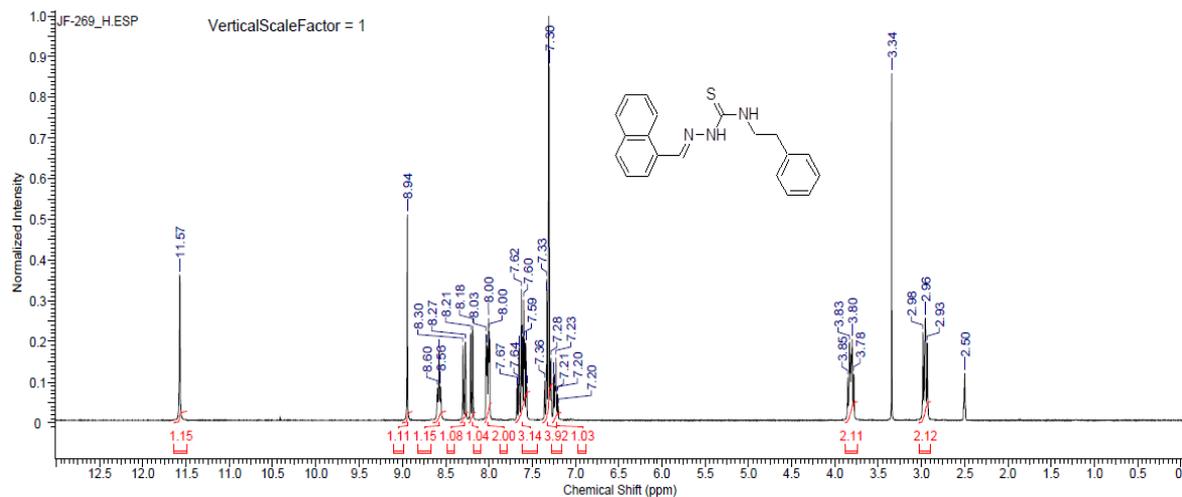
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-266**



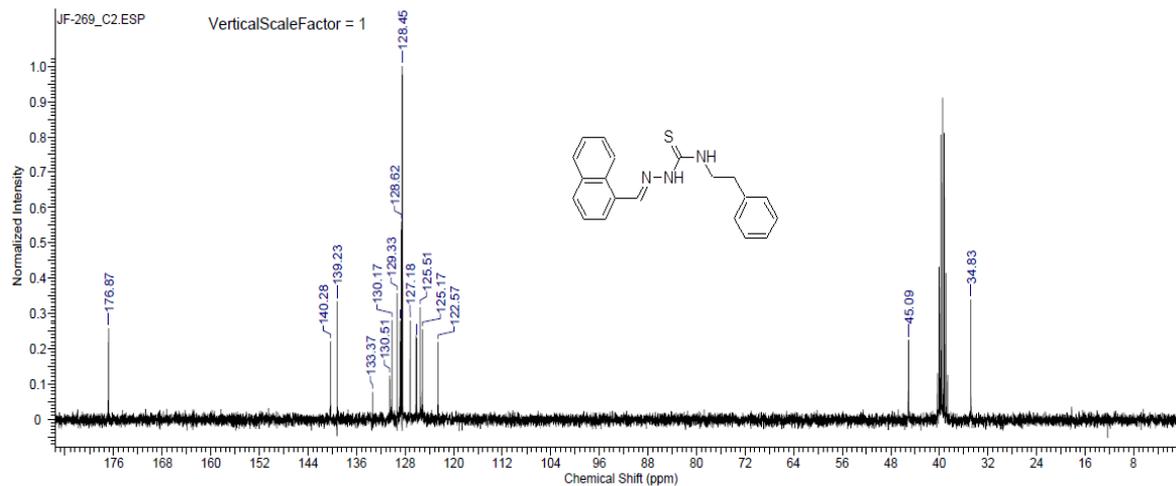
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-266**



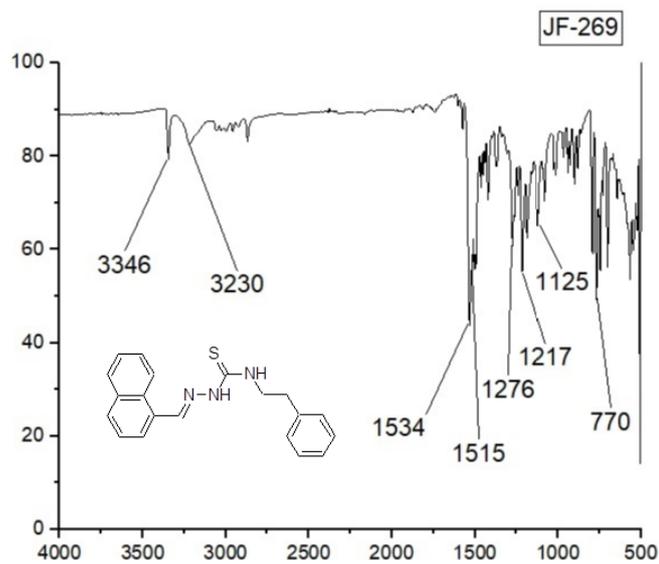
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-phenethylhydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), **JF-269**



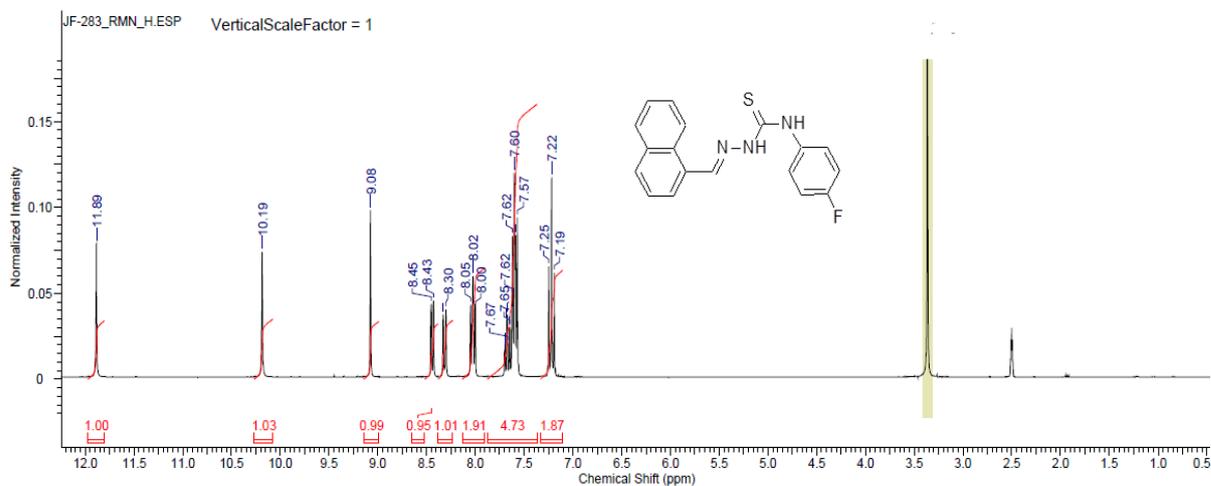
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-phenethylhydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-269**



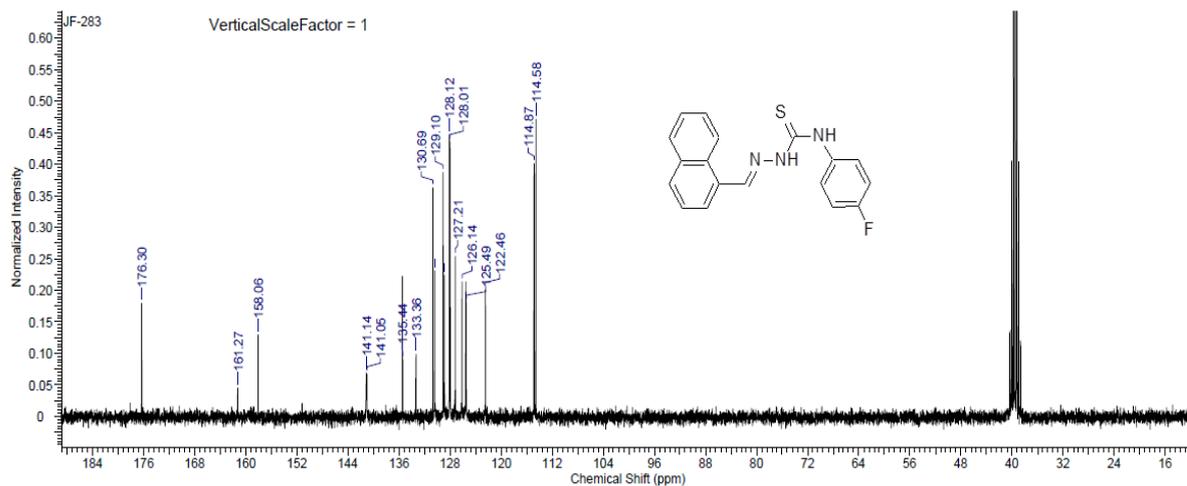
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalene-1-ylmethylene)-*N*-phenethylhydrazine-1-carbothioamide, **JF-269**



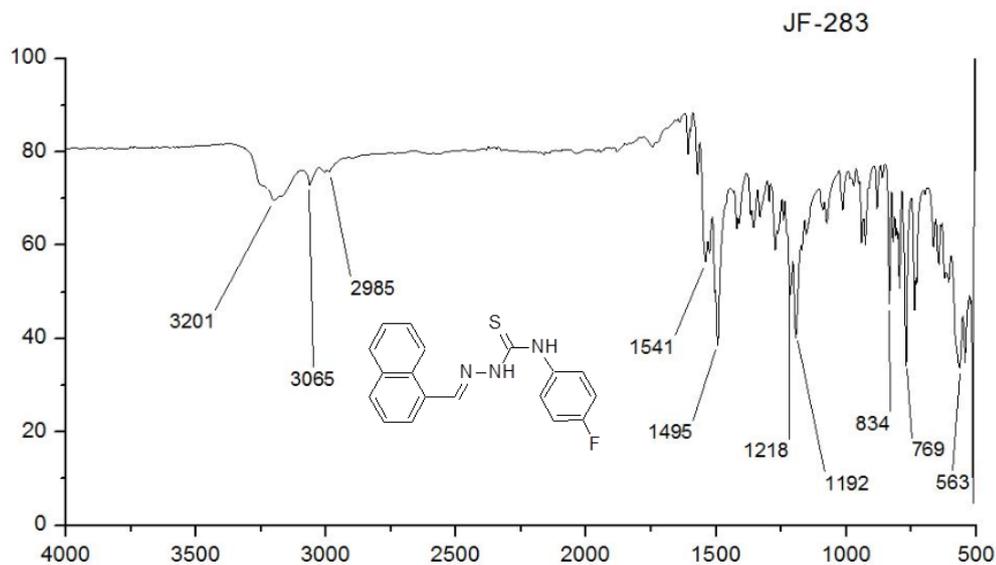
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-283**



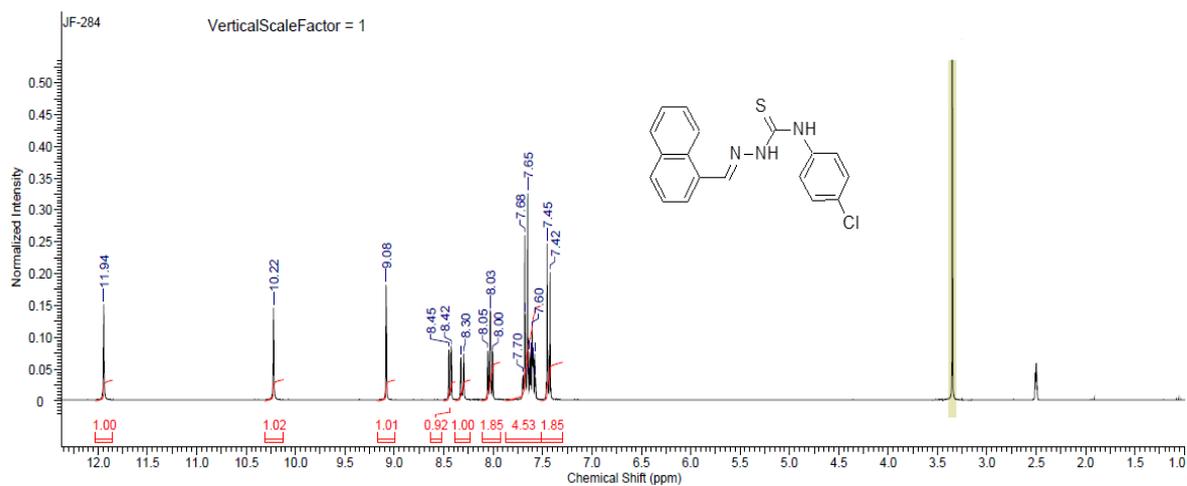
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-283**



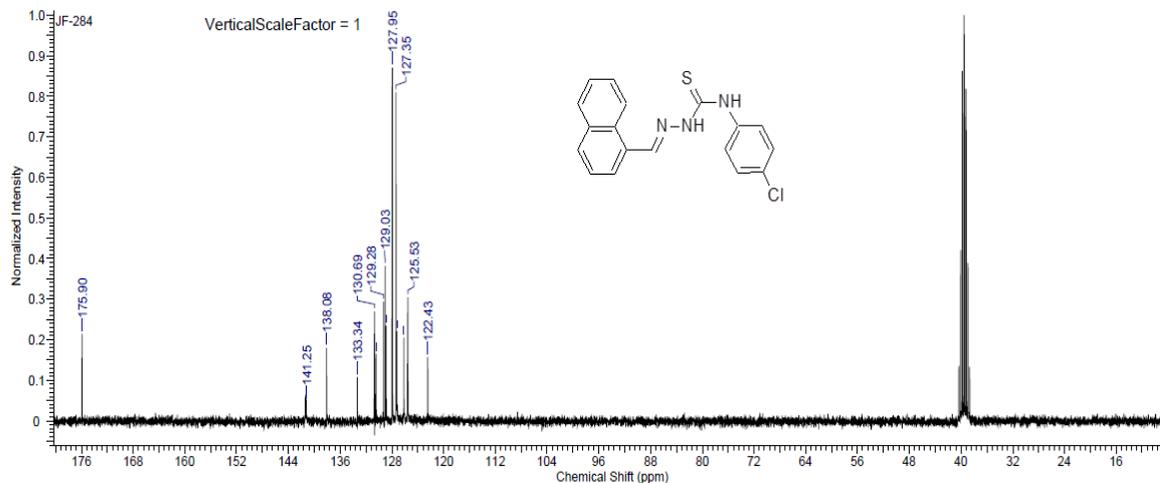
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-*N*-(4-fluorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-283**



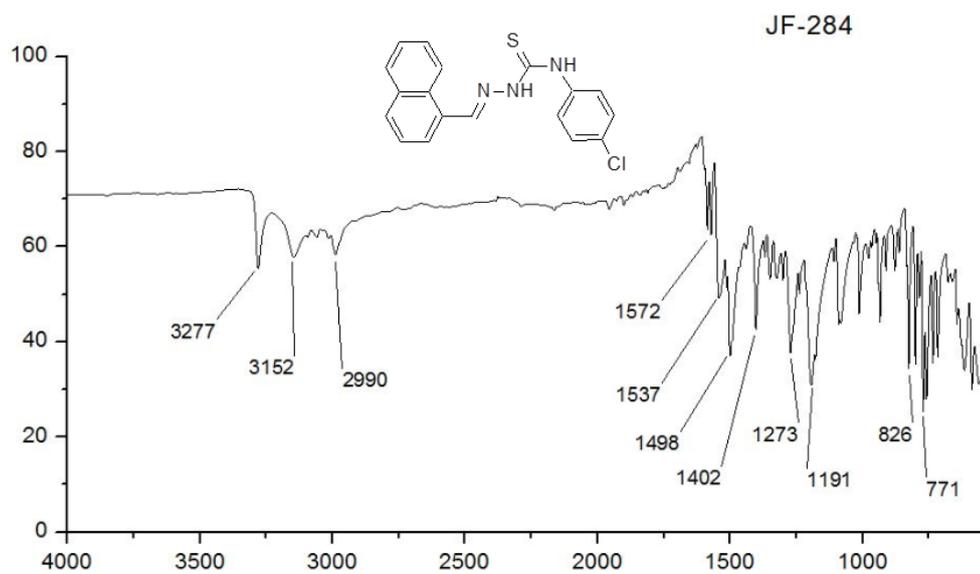
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-284**



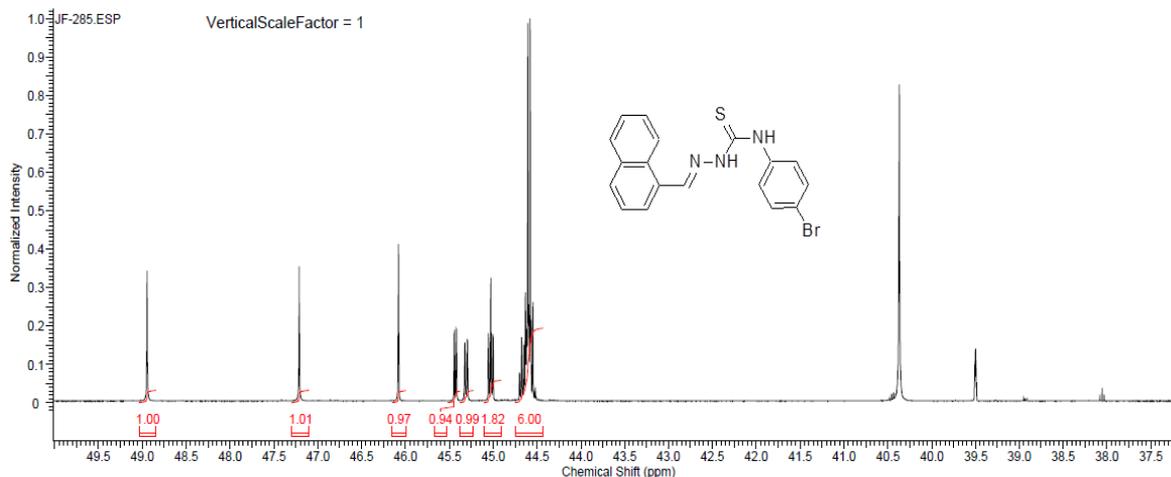
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-284**



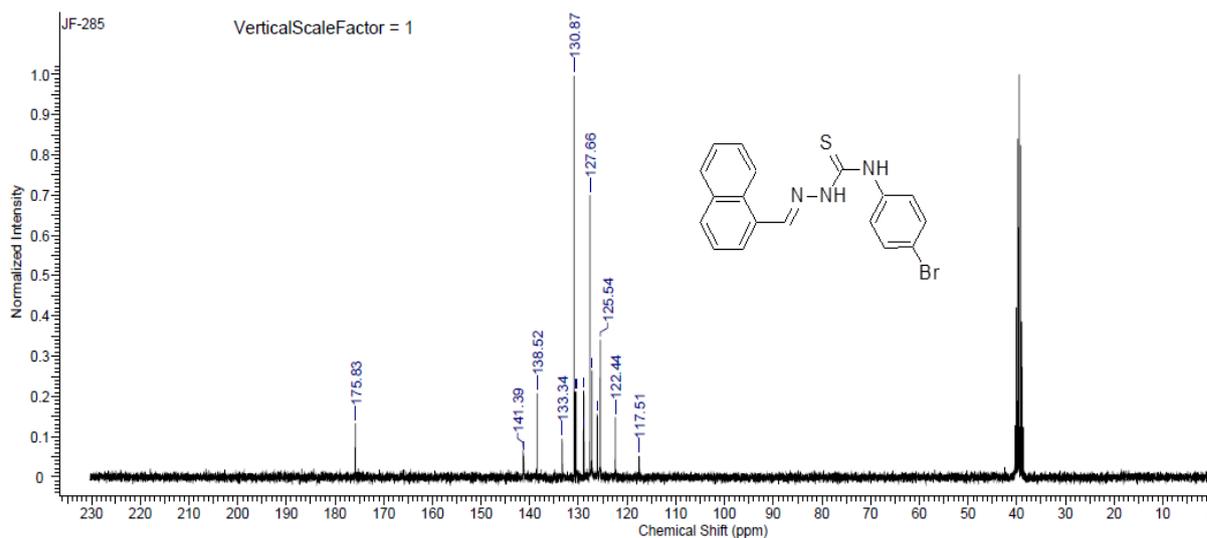
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-*N*-(4-chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-284**



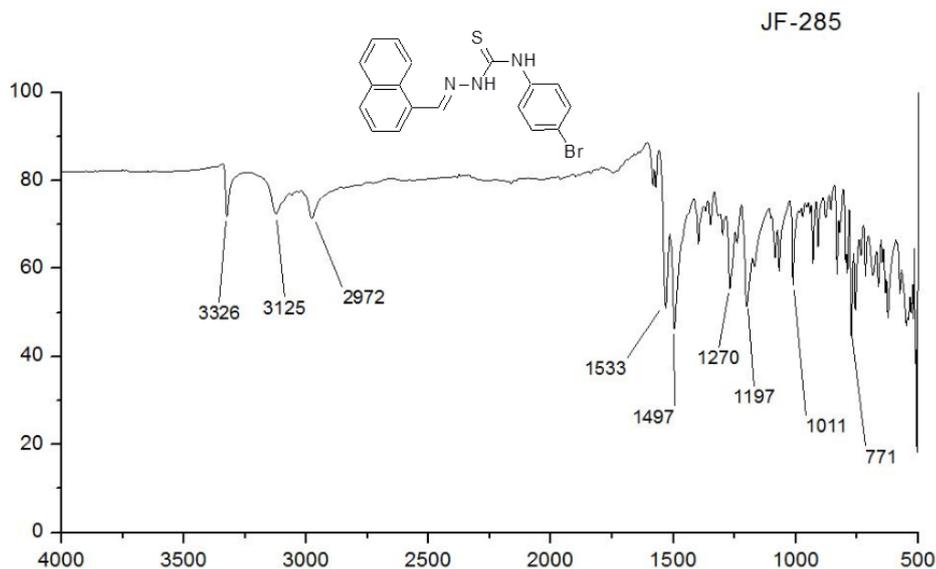
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-285**



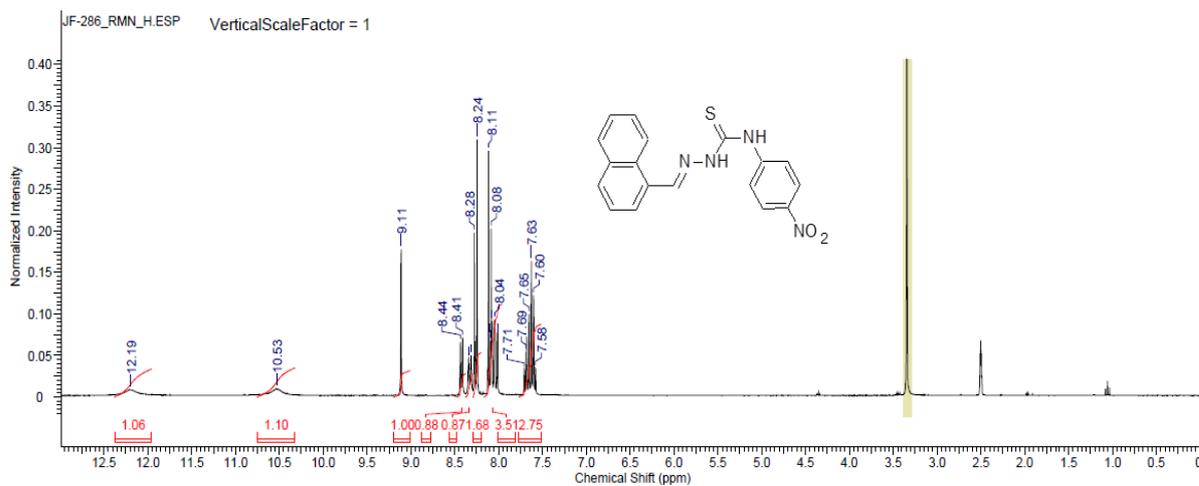
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-285**



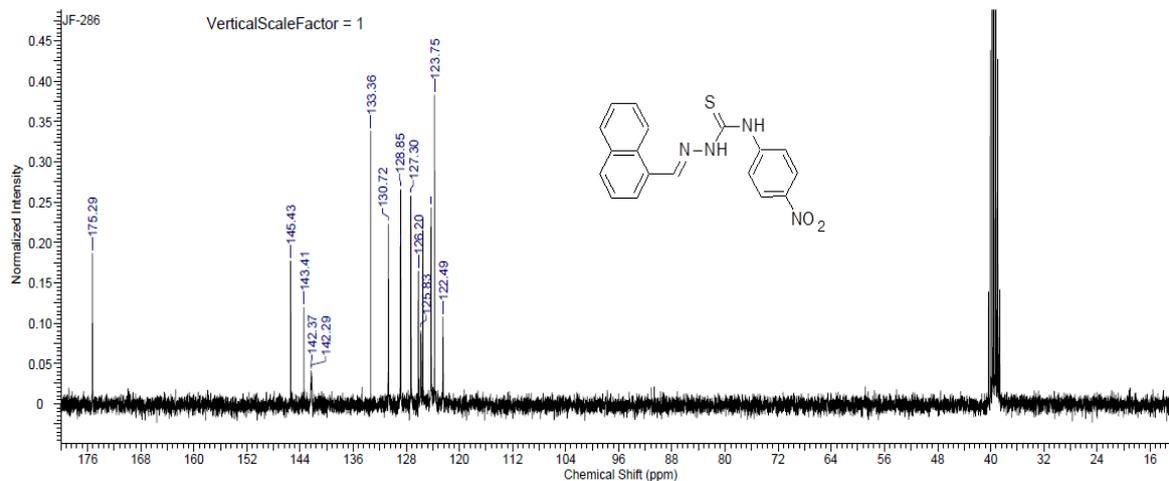
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-*N*-(4-bromophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-285**



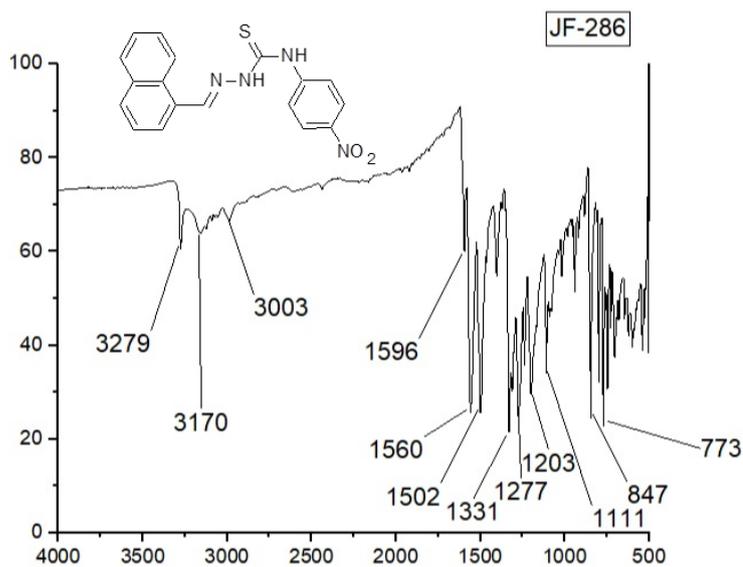
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)-*N*-(4-nitrophenyl)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-286**



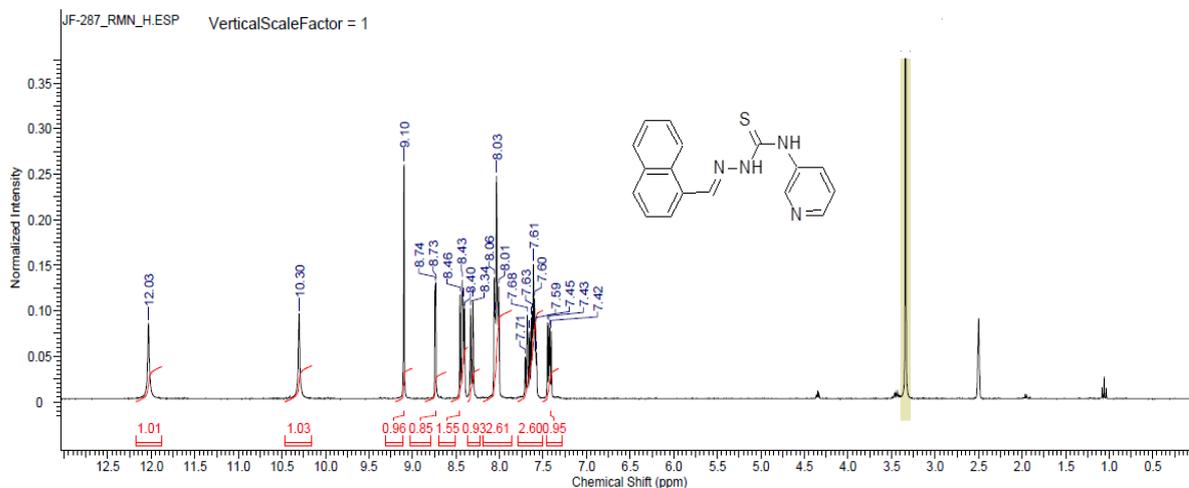
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)-*N*-(4-nitrophenyl)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-286**



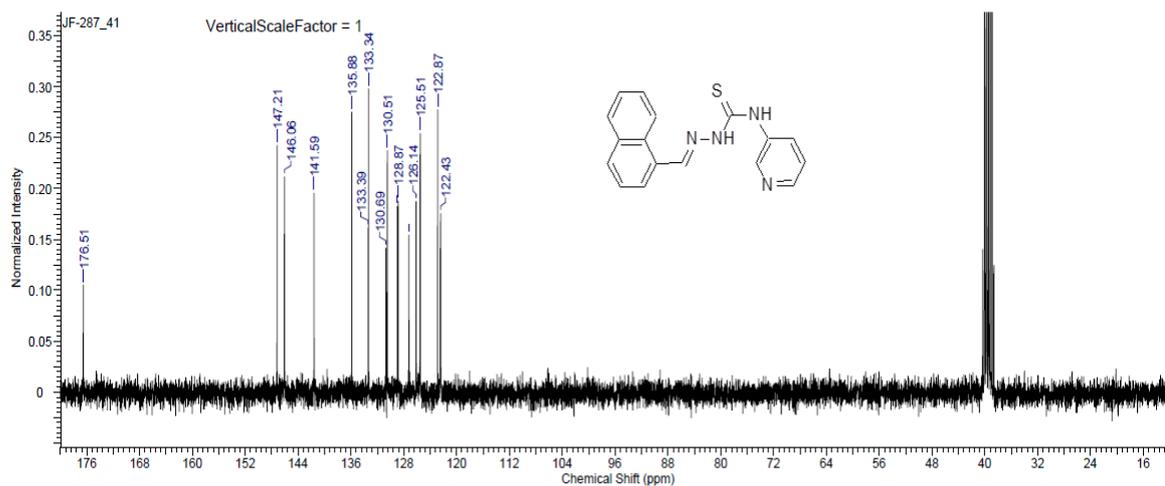
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)-*N*-(4-nitrophenyl)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-286**



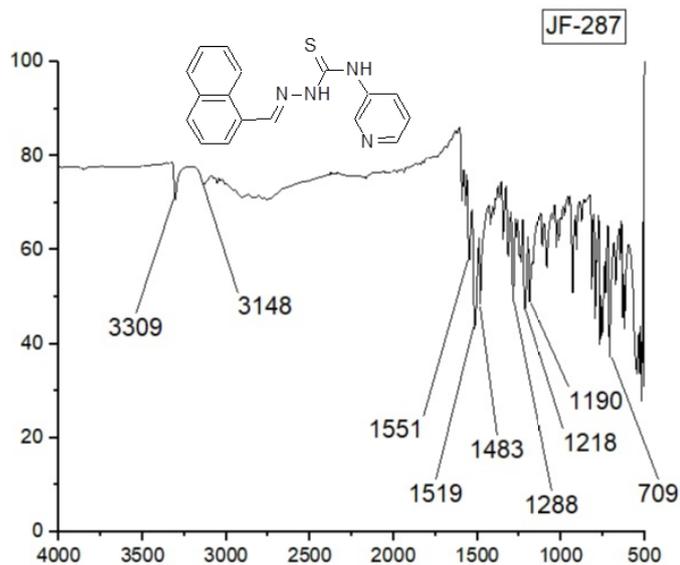
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)-*N*-(pyridin-3-yl)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-287**



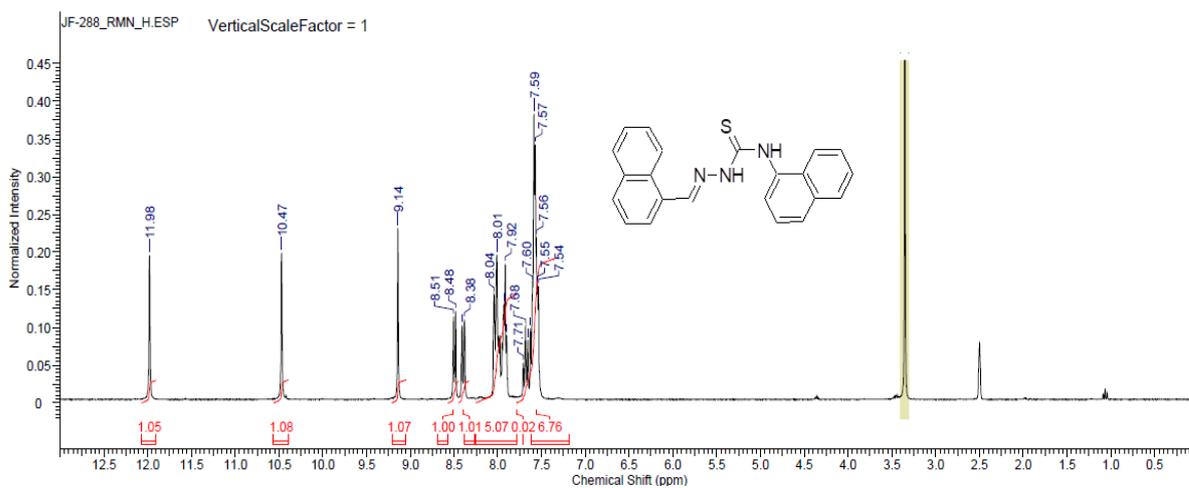
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)-*N*-(pyridin-3-yl)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-287**



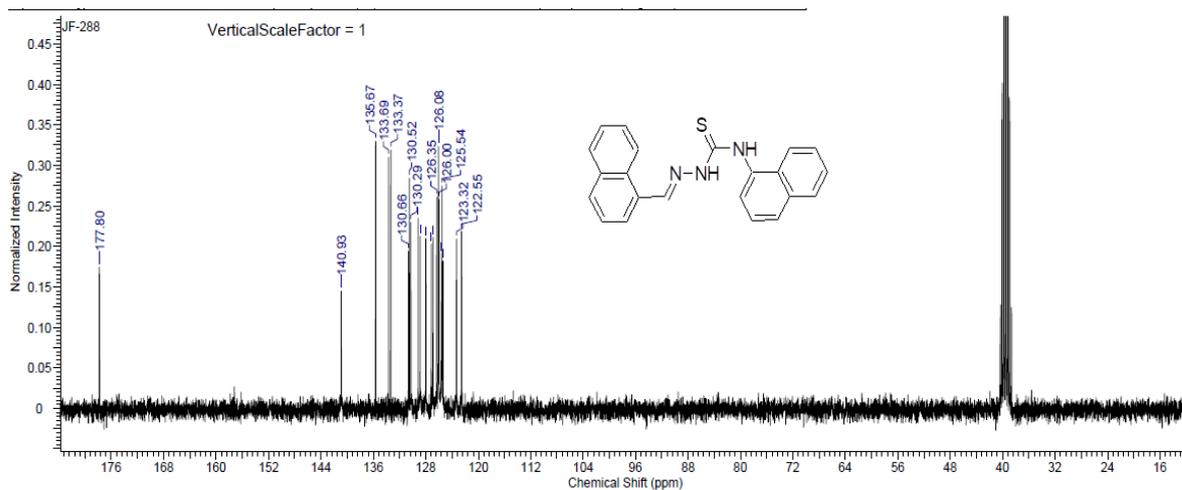
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)-*N*-(pyridin-3-yl)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-287**



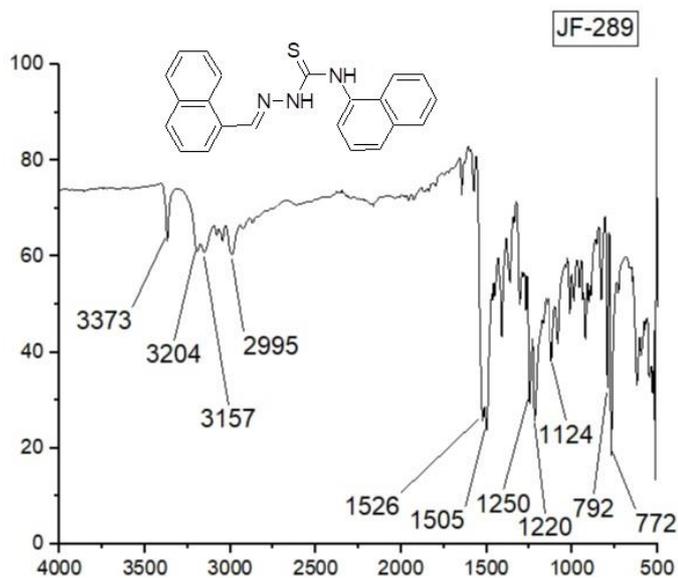
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), **JF-288**



$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-*N*-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-288**

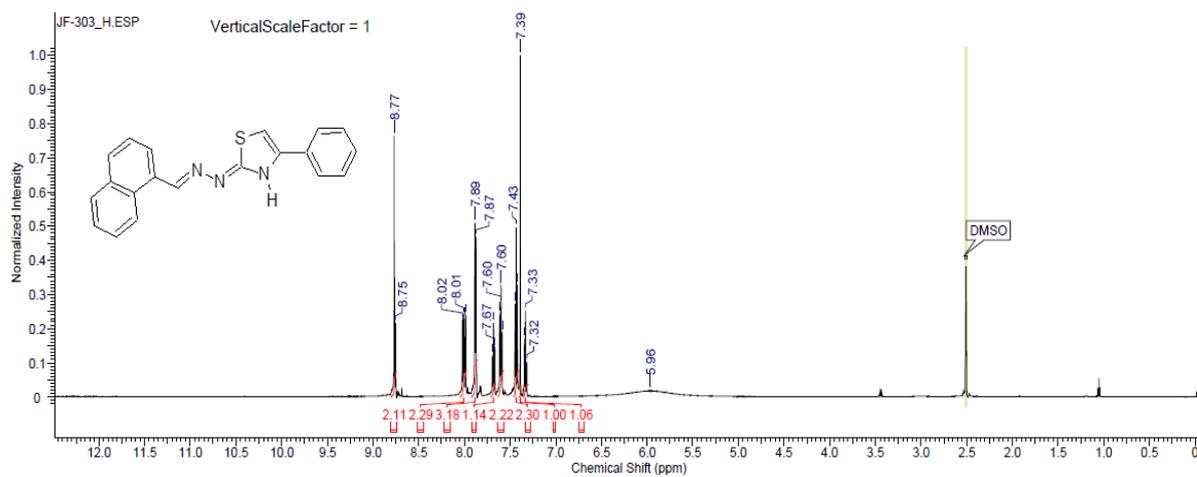


FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-*N*-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazine-1-carbothioamide, **JF-288**

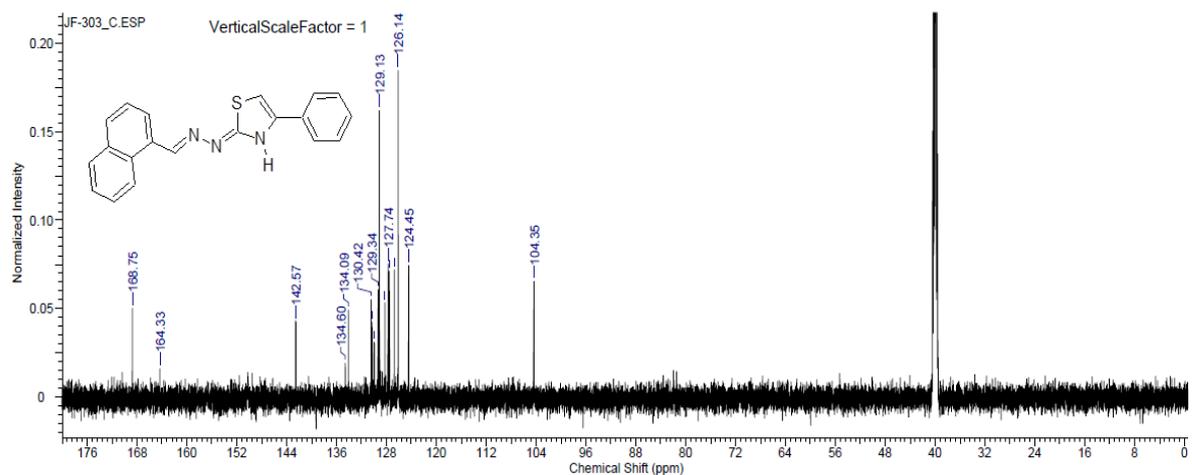


## 2. Espectros de RMN ( $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ ) e Infravermelho dos derivados tiazólicos

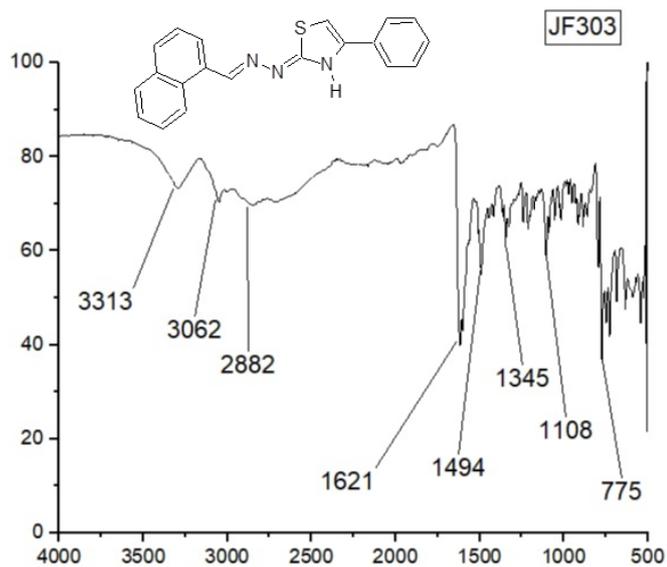
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-303**



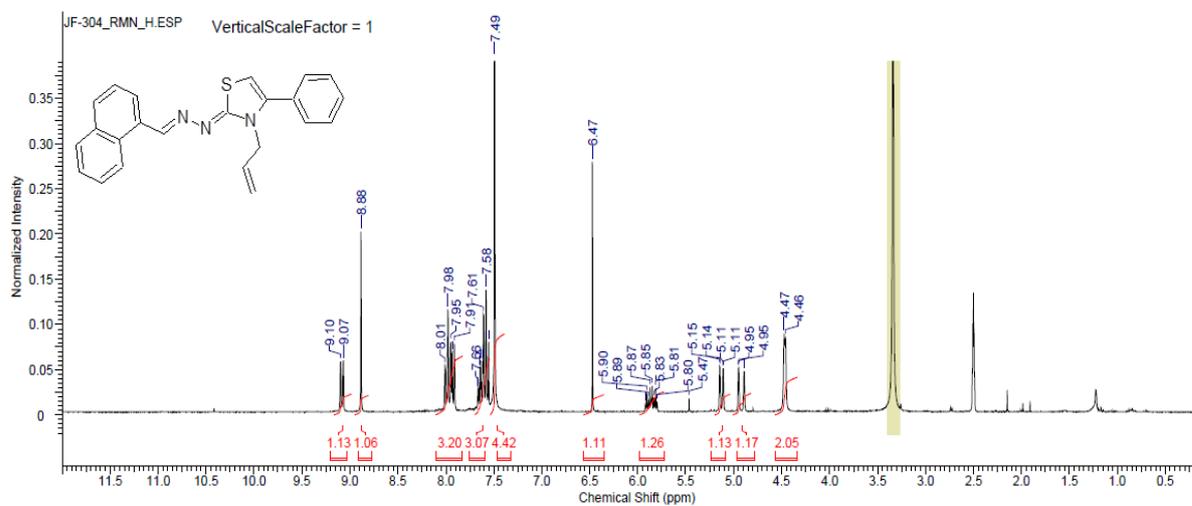
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-303**



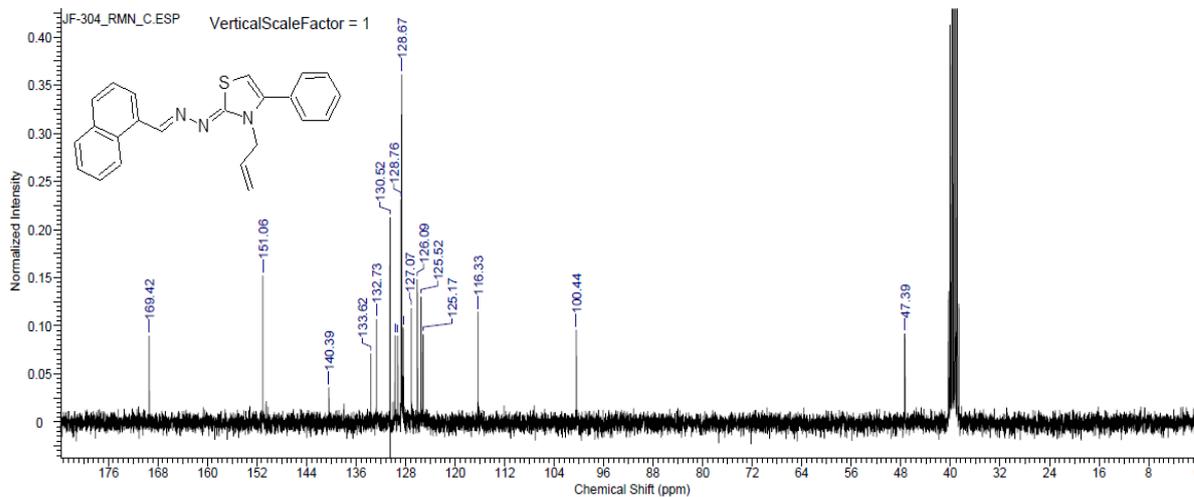
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-303**



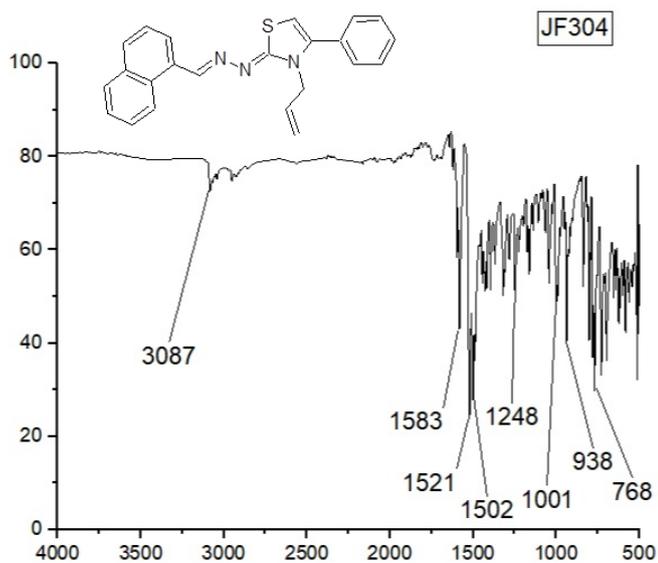
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-allyl-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-304**



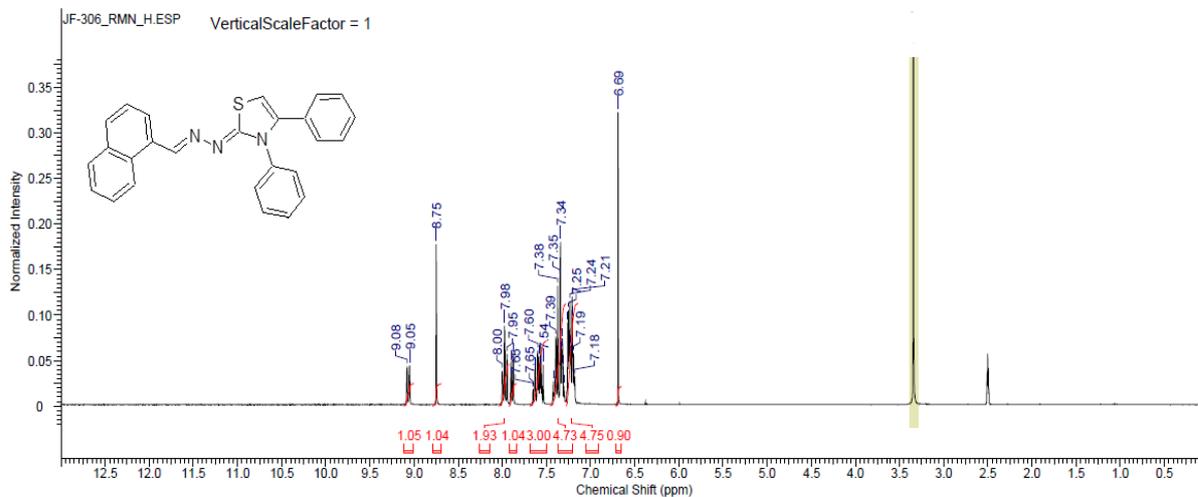
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-allyl-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-304**



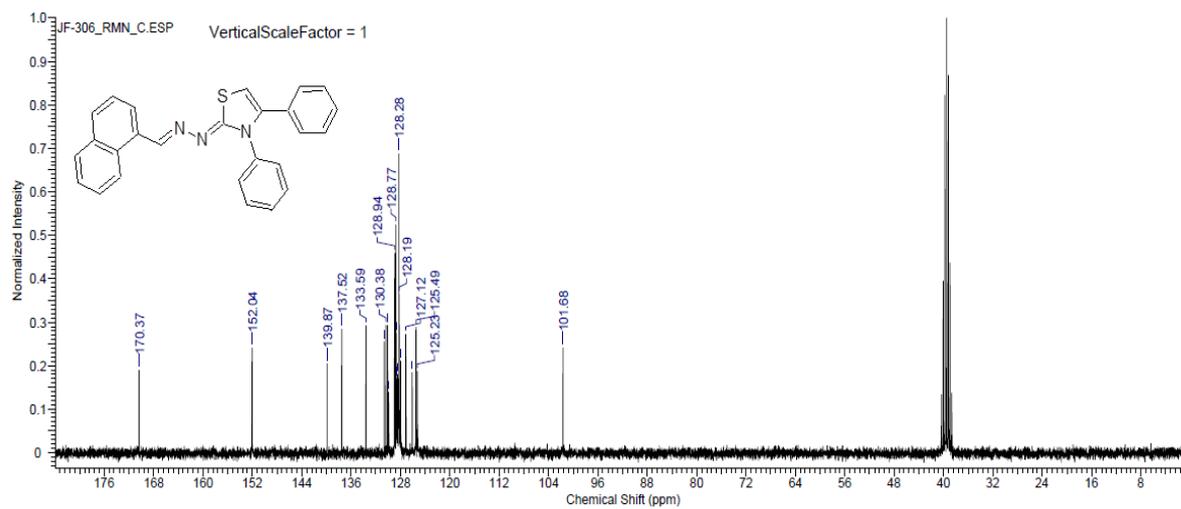
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-allyl-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-304**



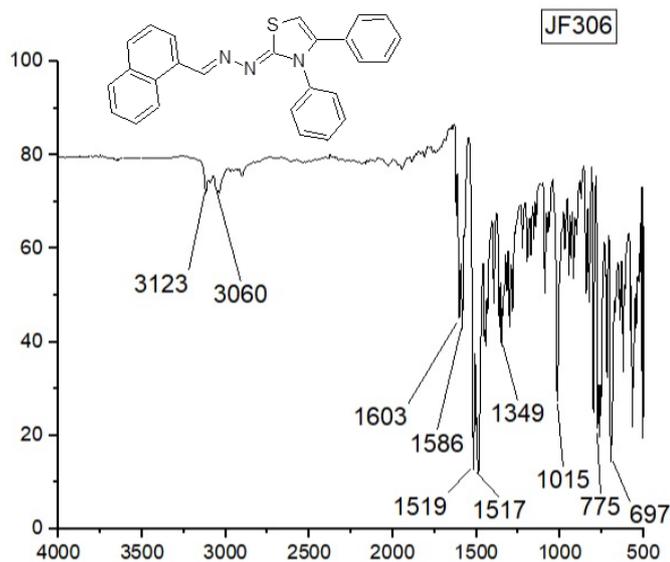
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3,4-diphenyl-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-306**



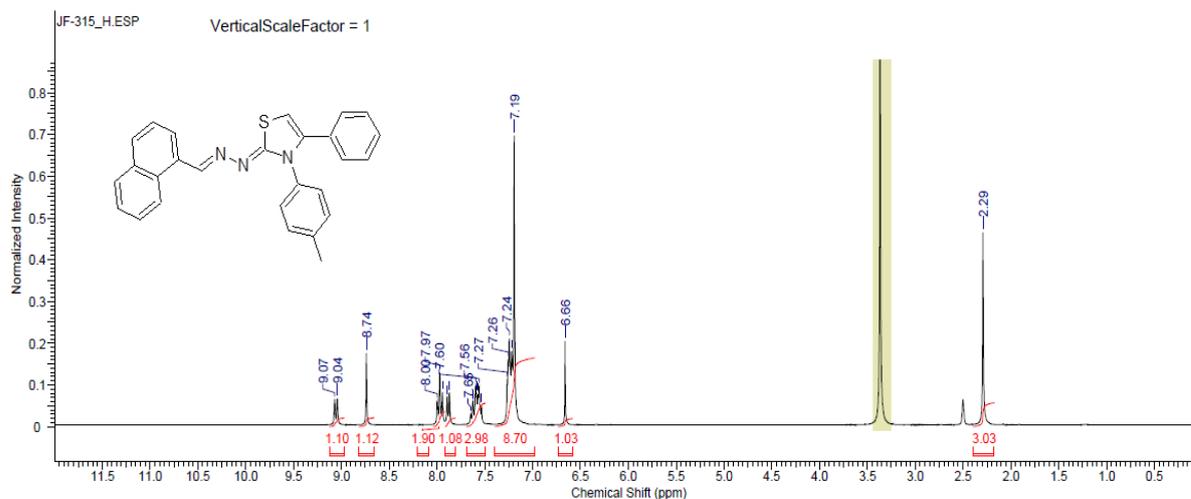
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3,4-diphenyl-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-306**



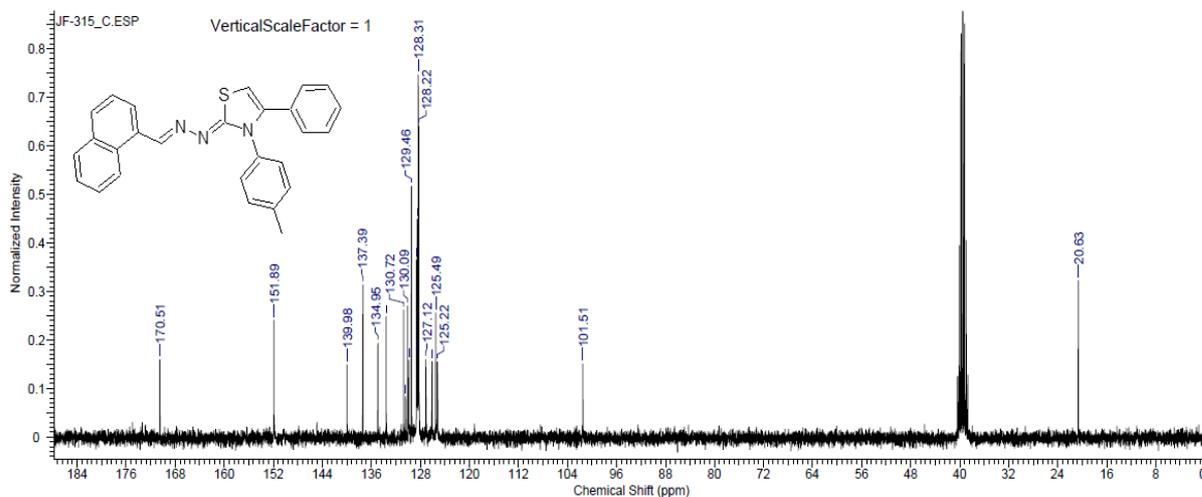
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3,4-diphenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-306**



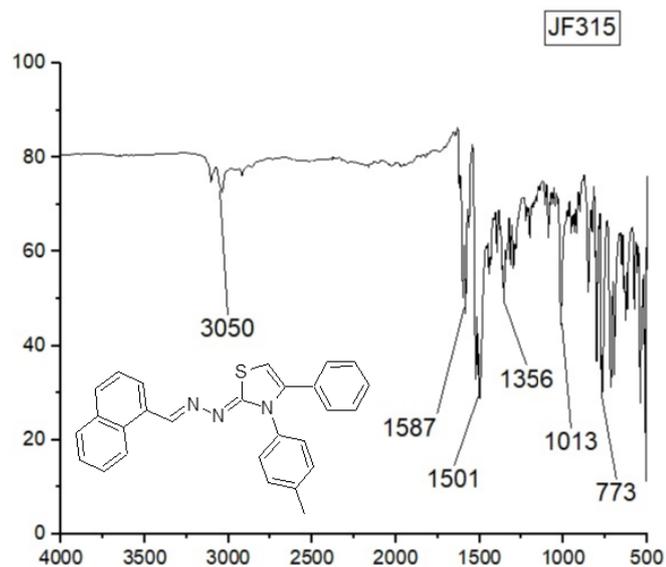
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), **JF-315**



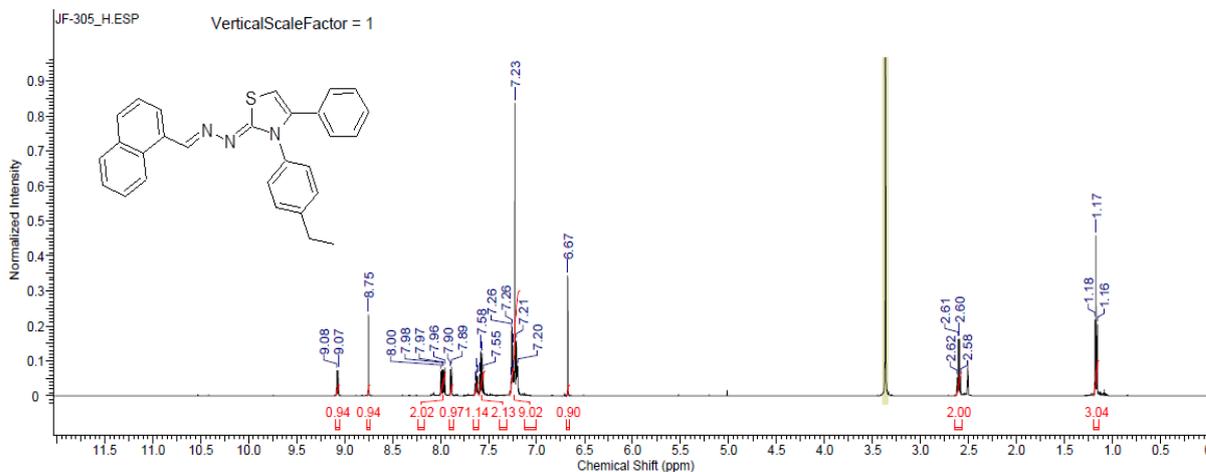
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-315**



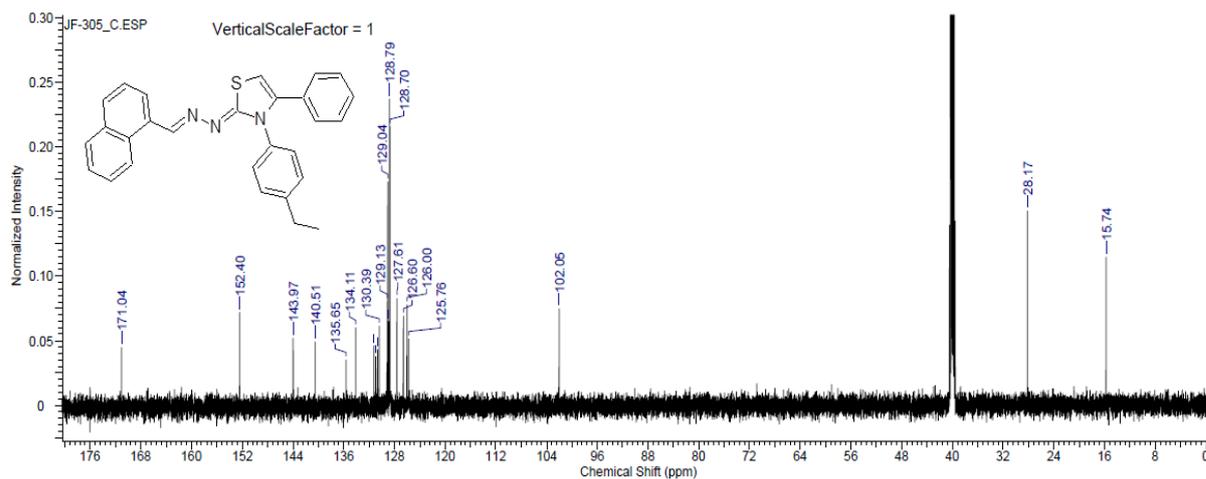
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-315**



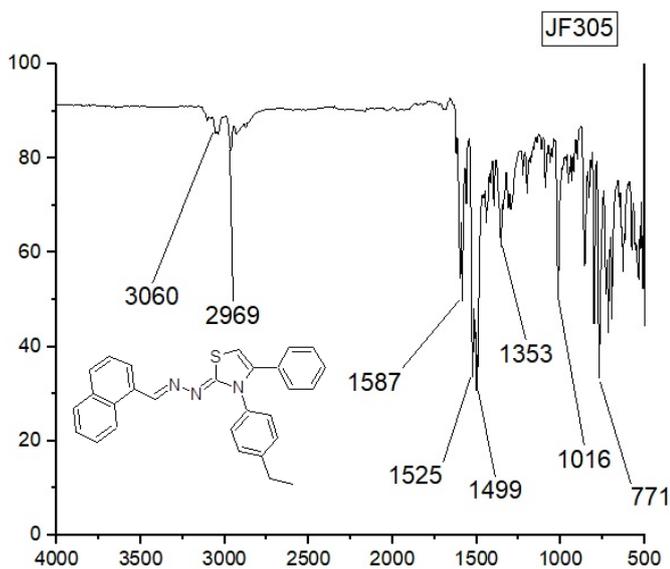
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-305**



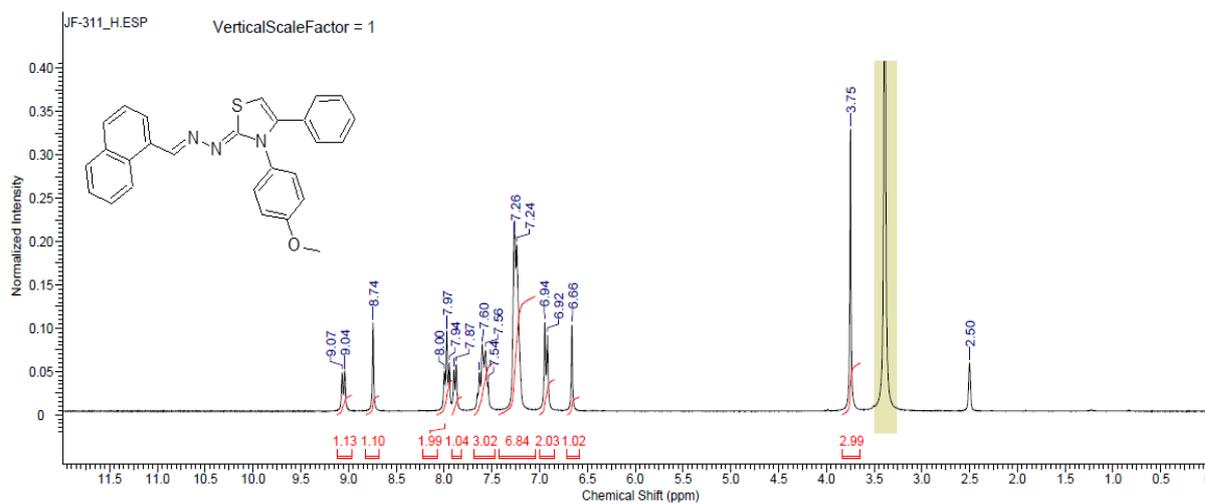
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-305**



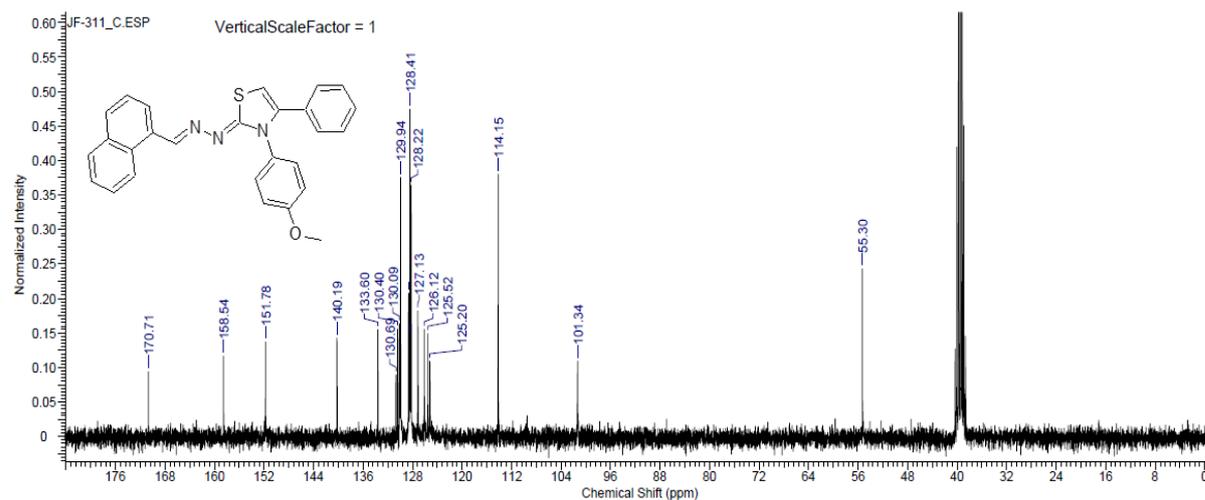
FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) Spectrum of (*E*)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-305**



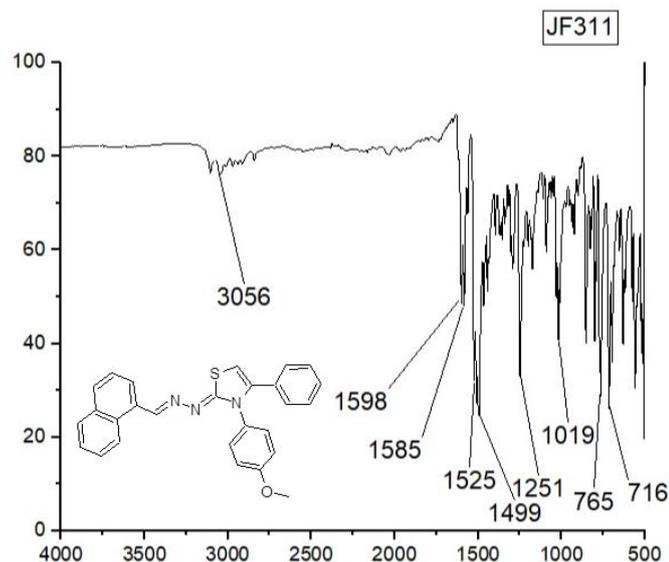
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-311**



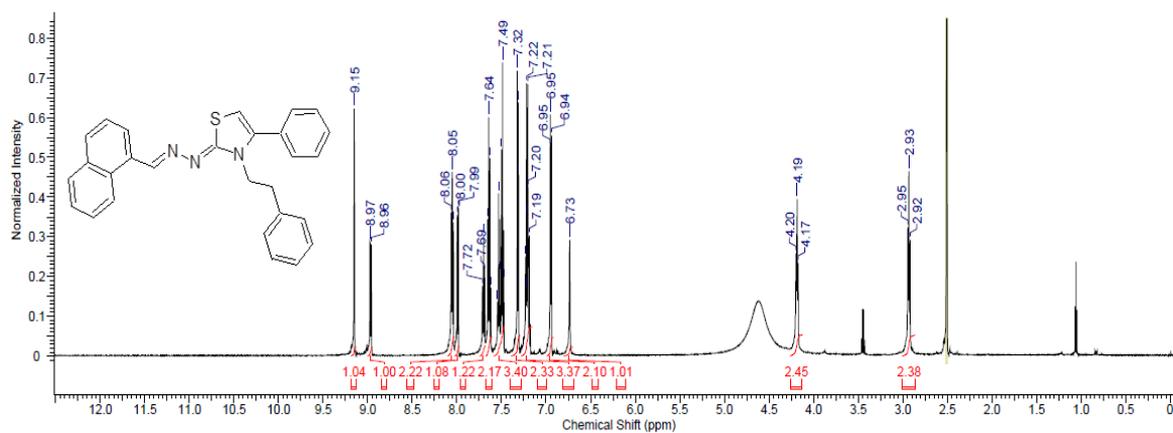
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-311**



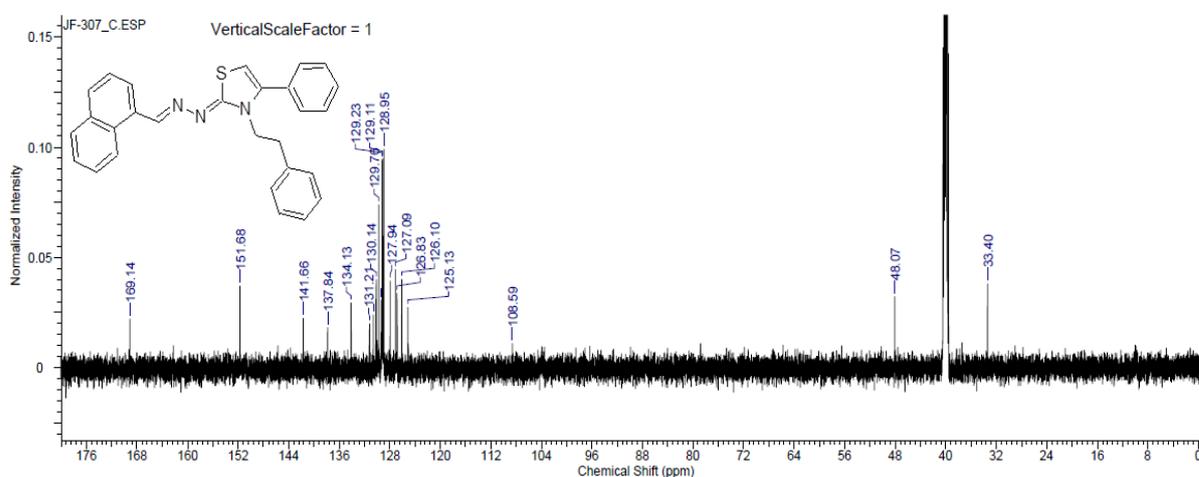
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-311**



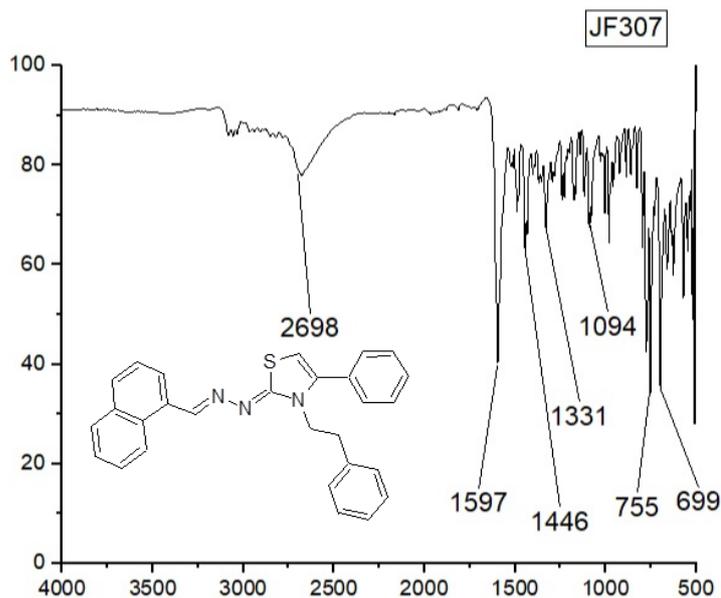
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-phenylethyl-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-307**



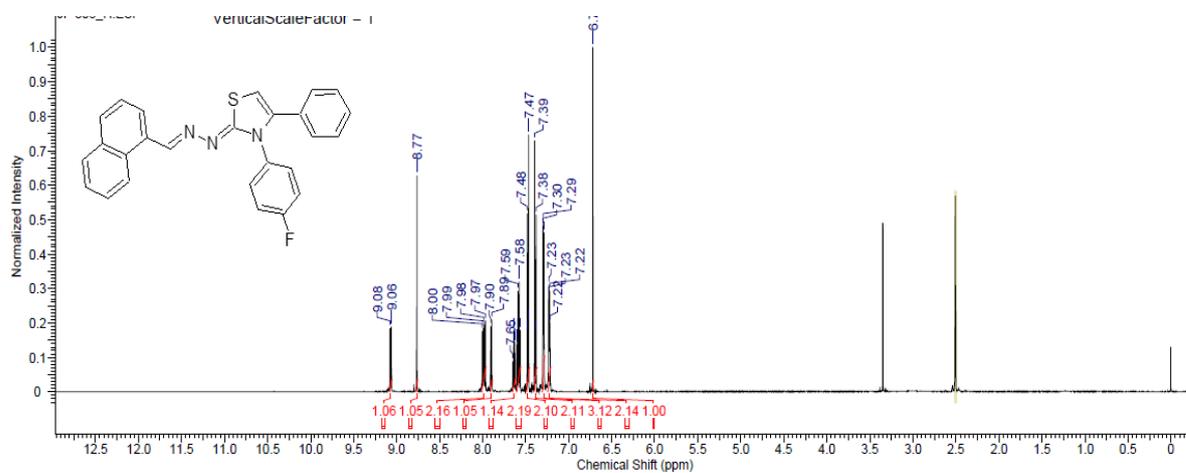
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-phenylethyl-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-307**



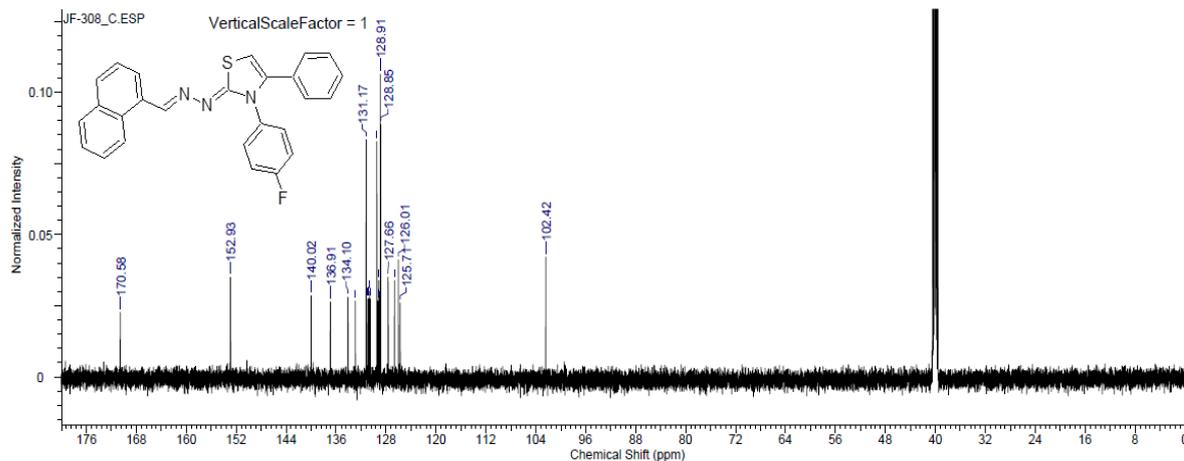
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-phenylethyl-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-307**



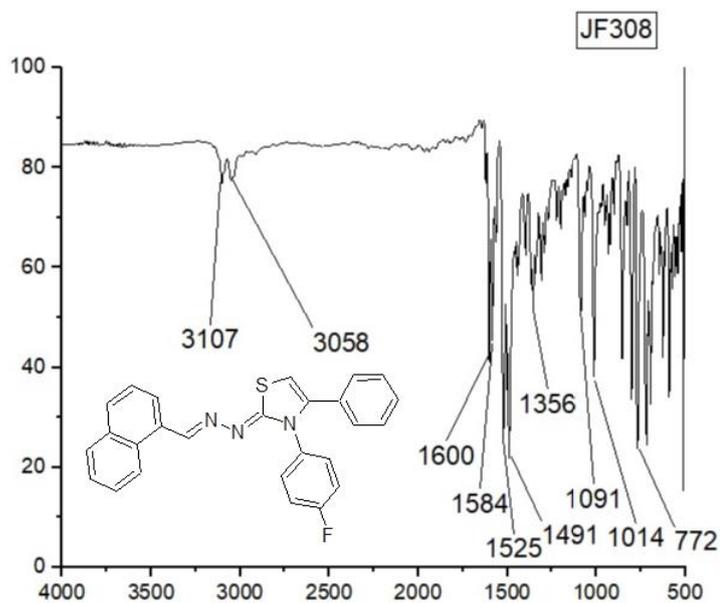
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-308**



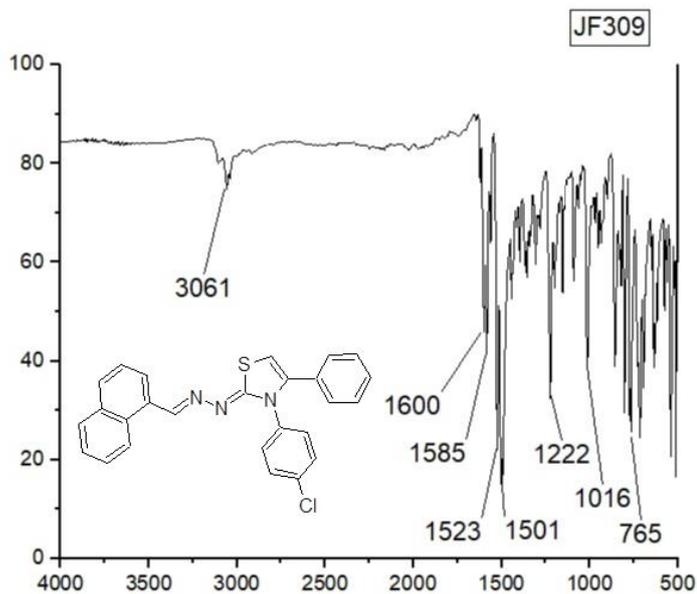
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-308**



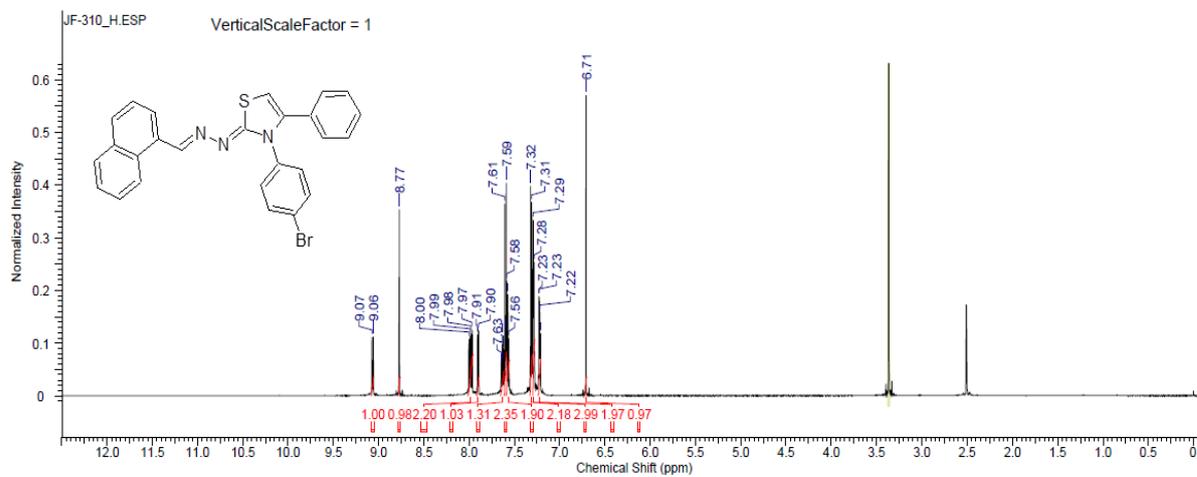
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-308**



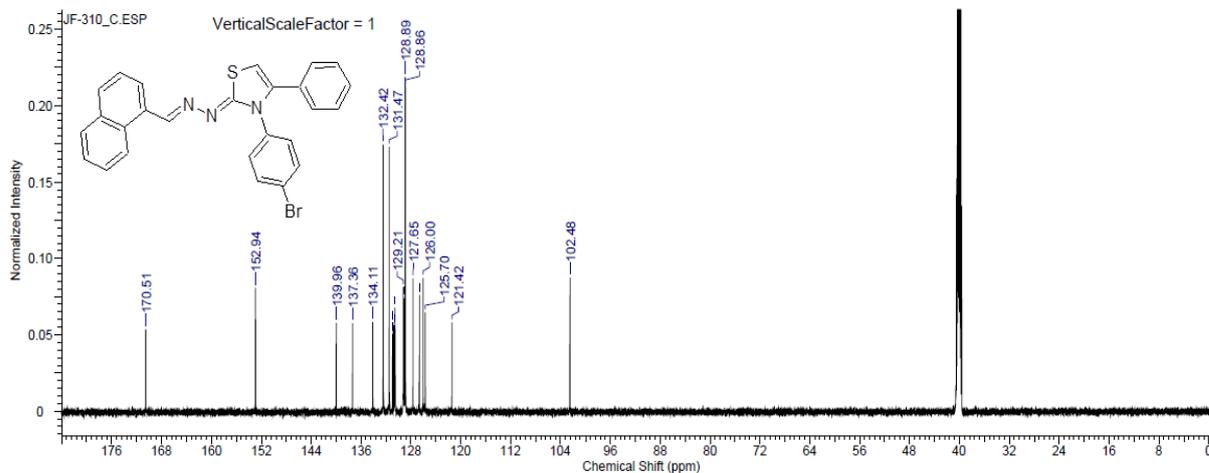
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-309**



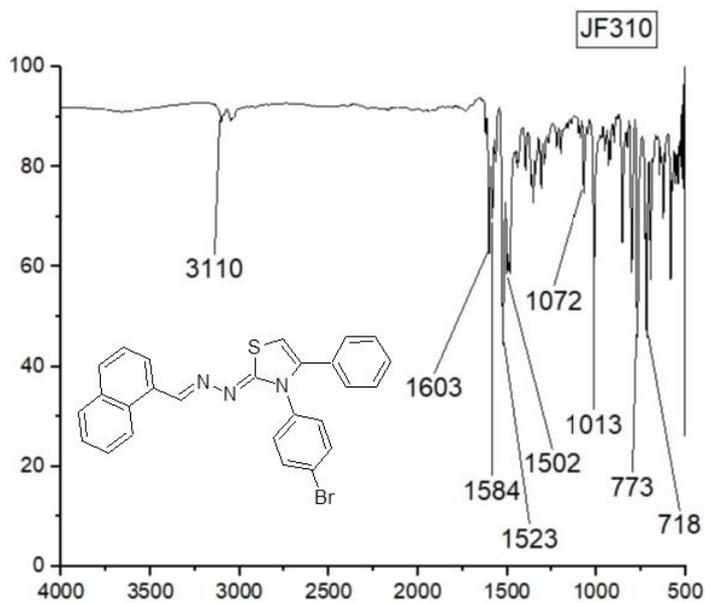
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-310**



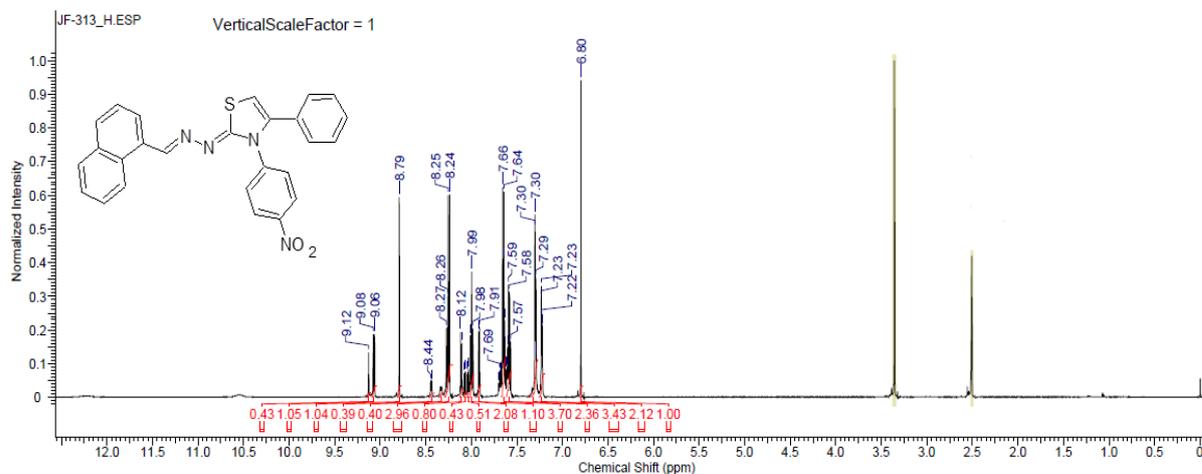
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-310**



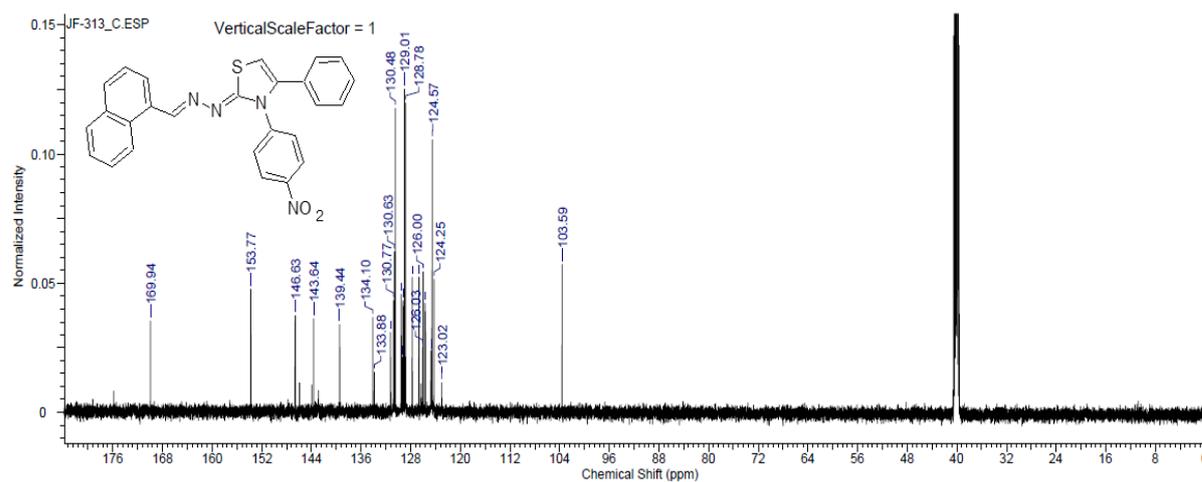
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-310**



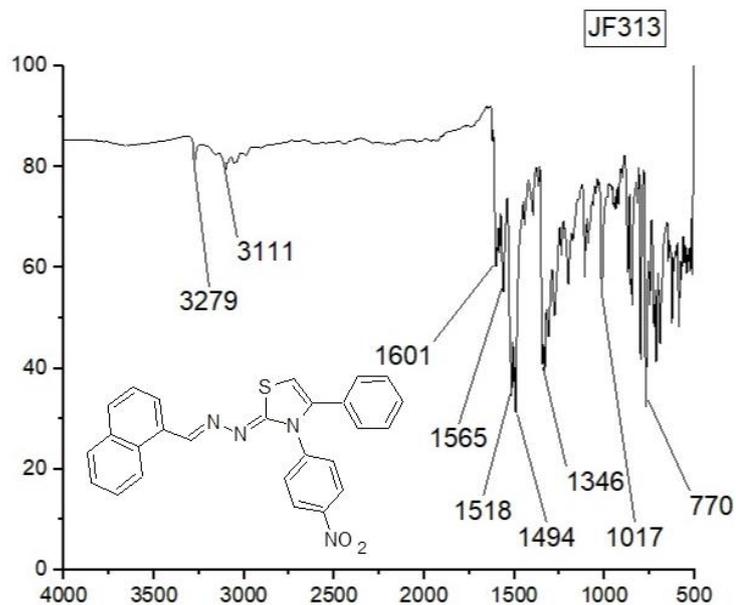
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-313**



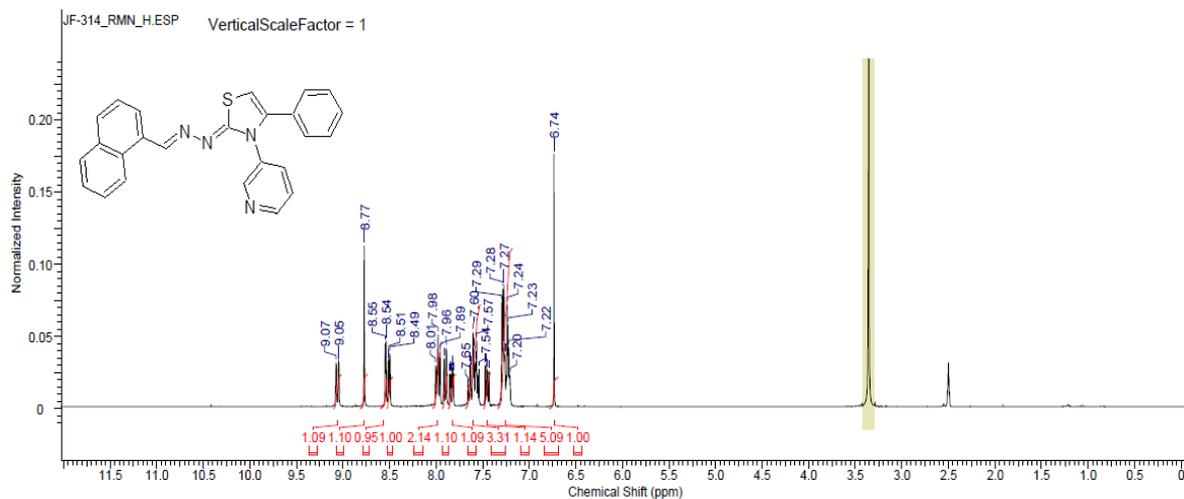
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-313**



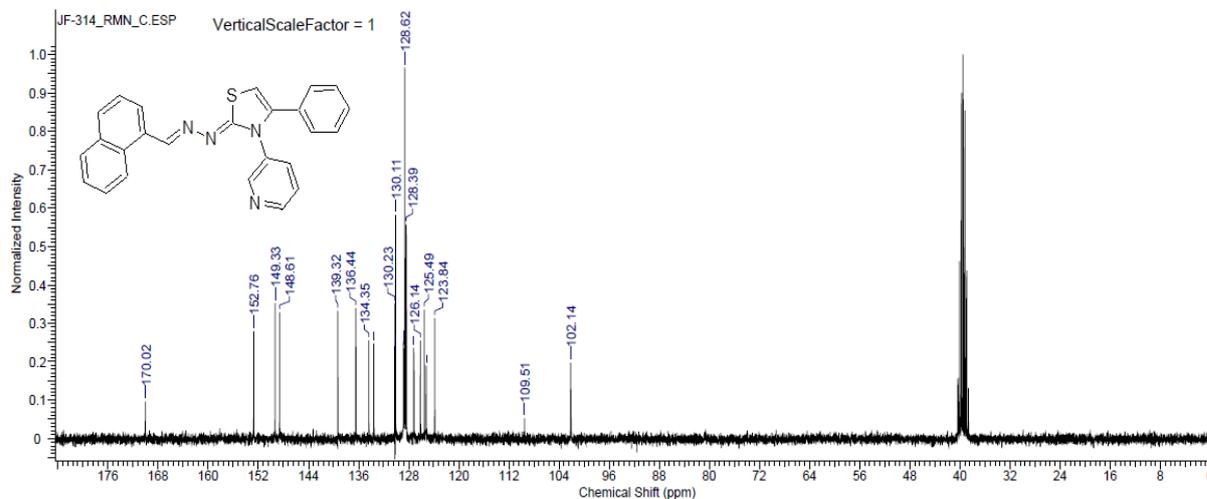
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-313**



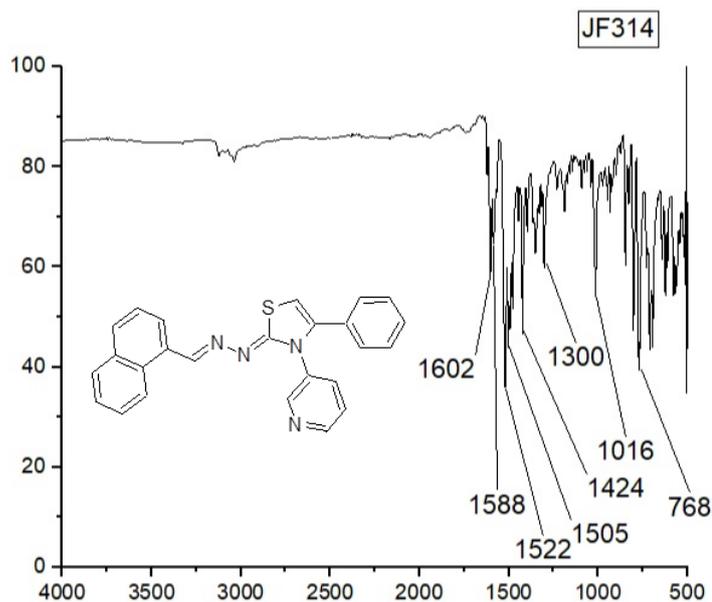
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-phenyl-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-314**



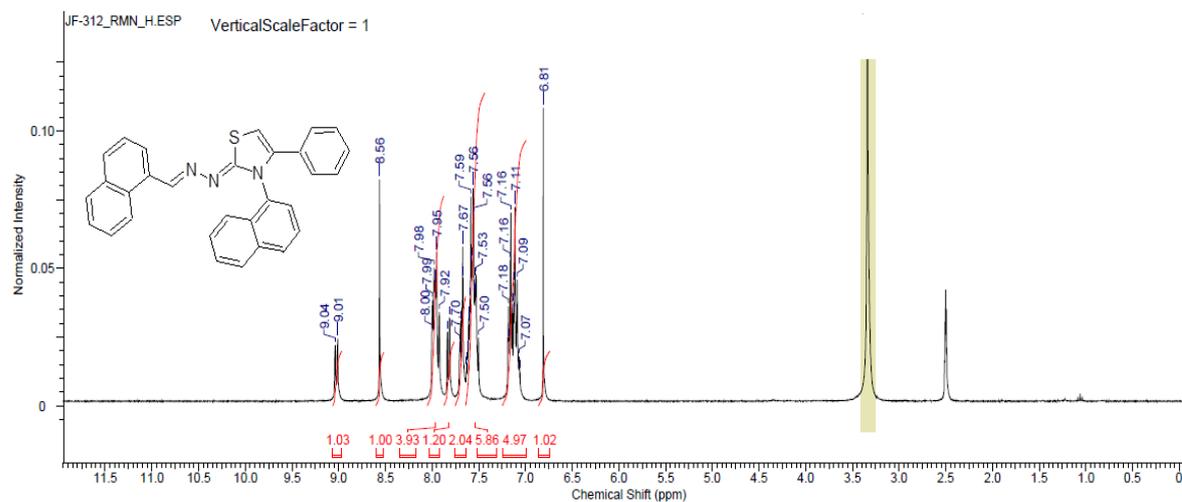
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-phenyl-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-314**



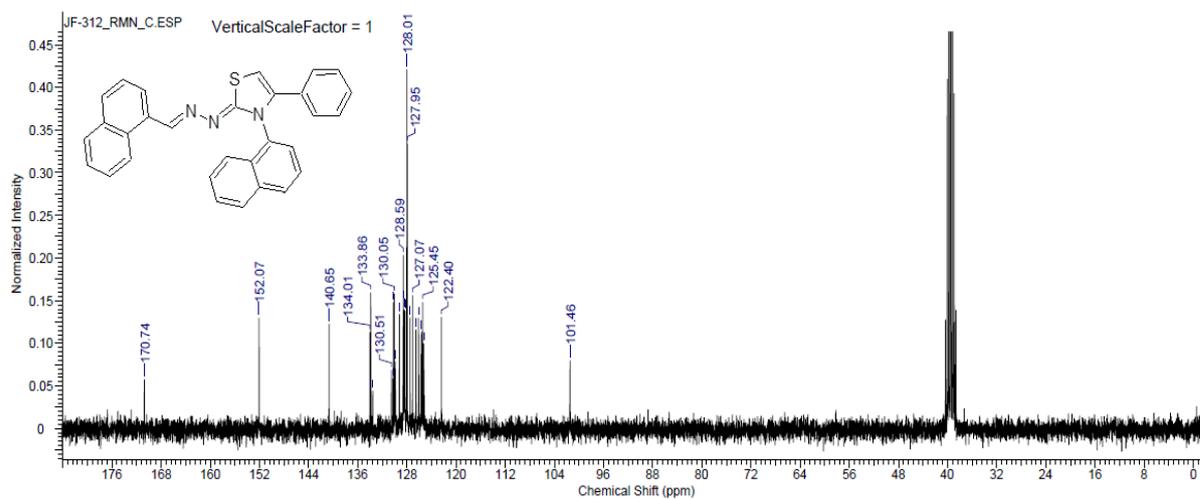
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-phenyl-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-314**



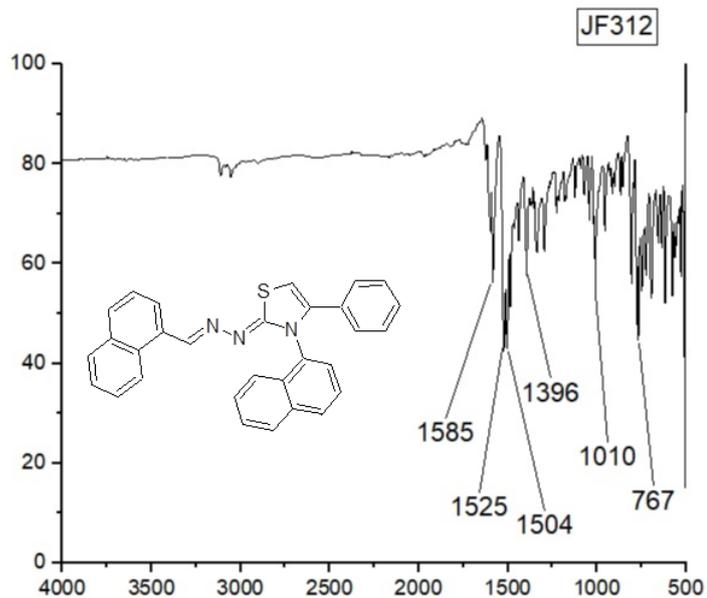
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-312**



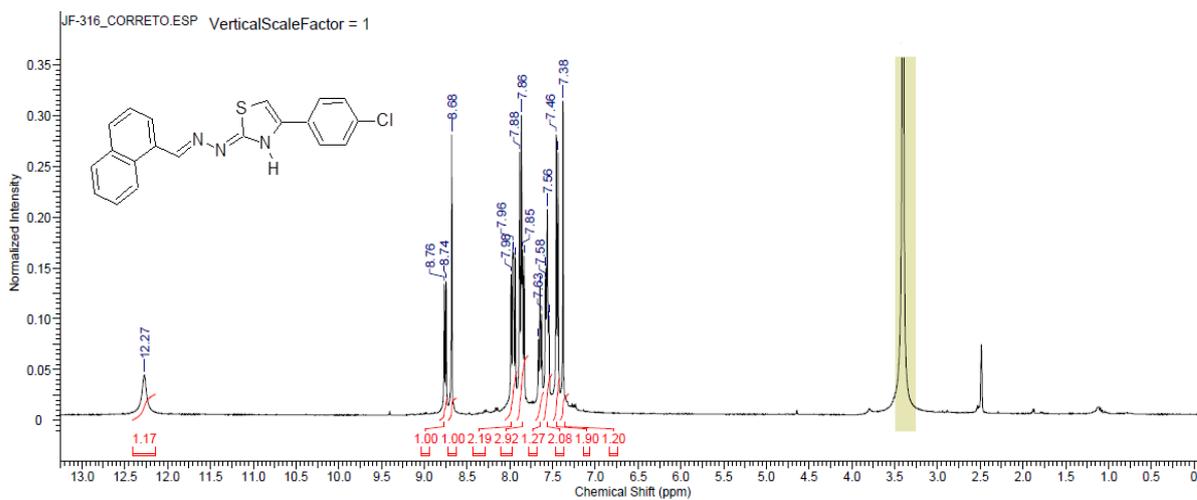
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-312**



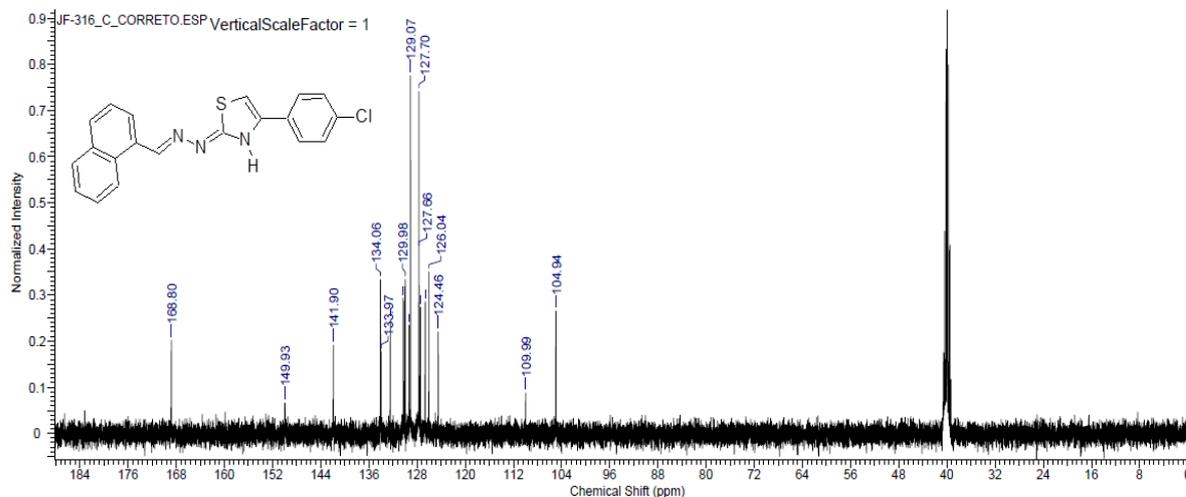
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-312**



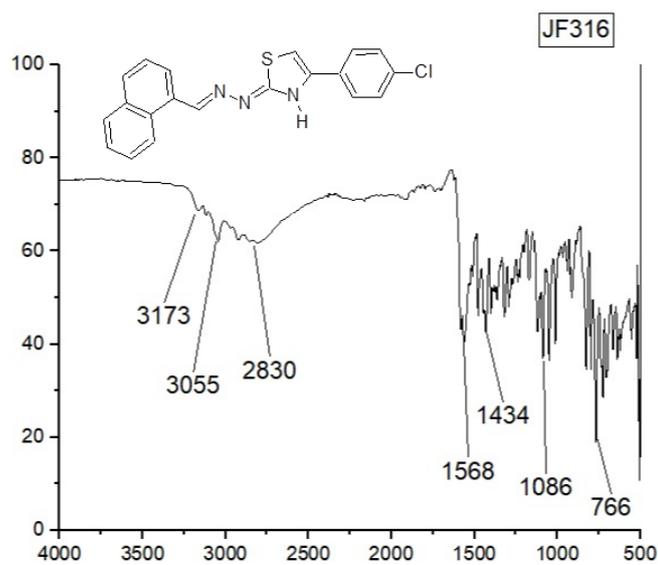
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-[2-(naphthalen-1-ylmethylidene)hydrazinyl]-1,3-thiazole, (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-316**



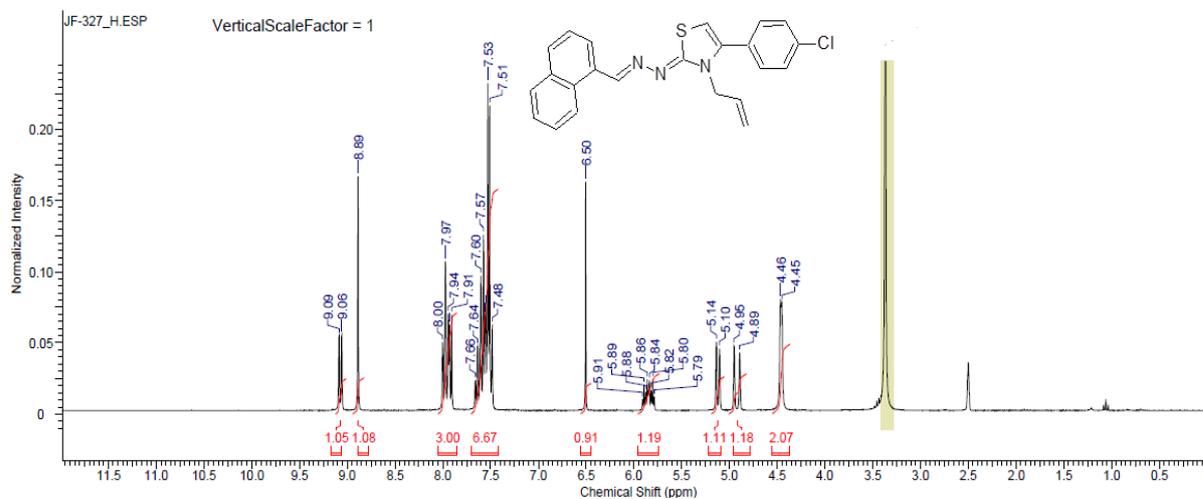
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-[2-(naphthalen-1-ylmethylidene)hydrazinyl]-1,3-thiazole, (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-316**



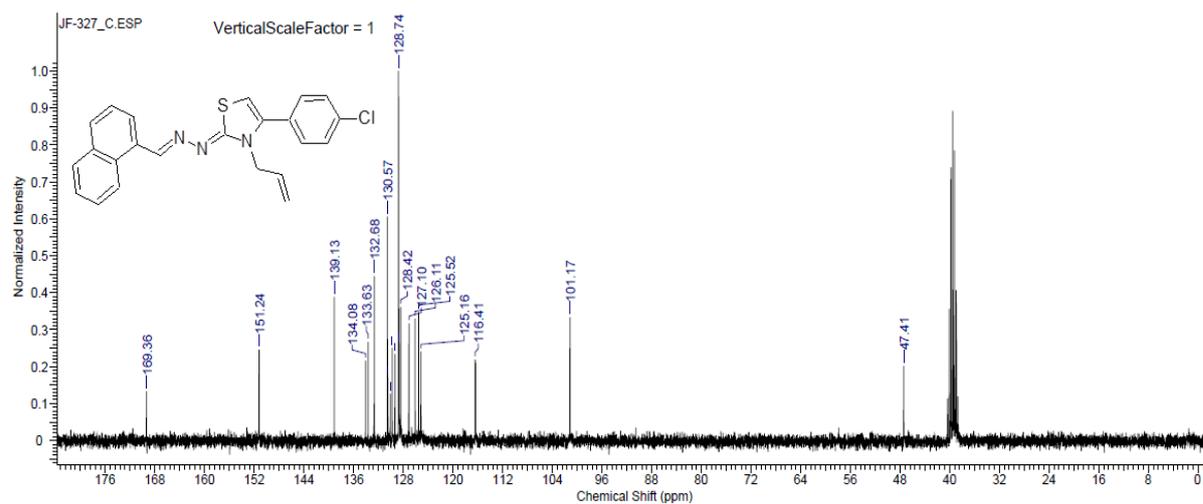
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-[2-(naphthalen-1-ylmethylidene)hydrazinyl]-1,3-thiazole, **JF-316**



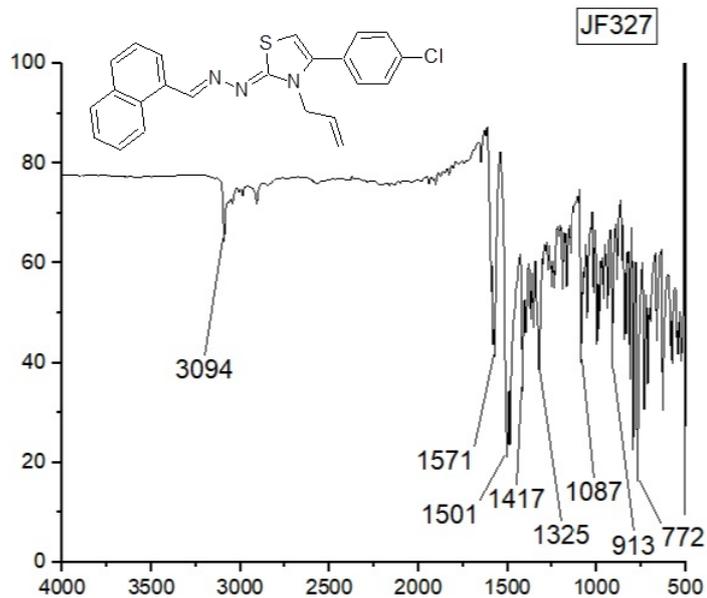
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-allyl-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinylidene)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-327**



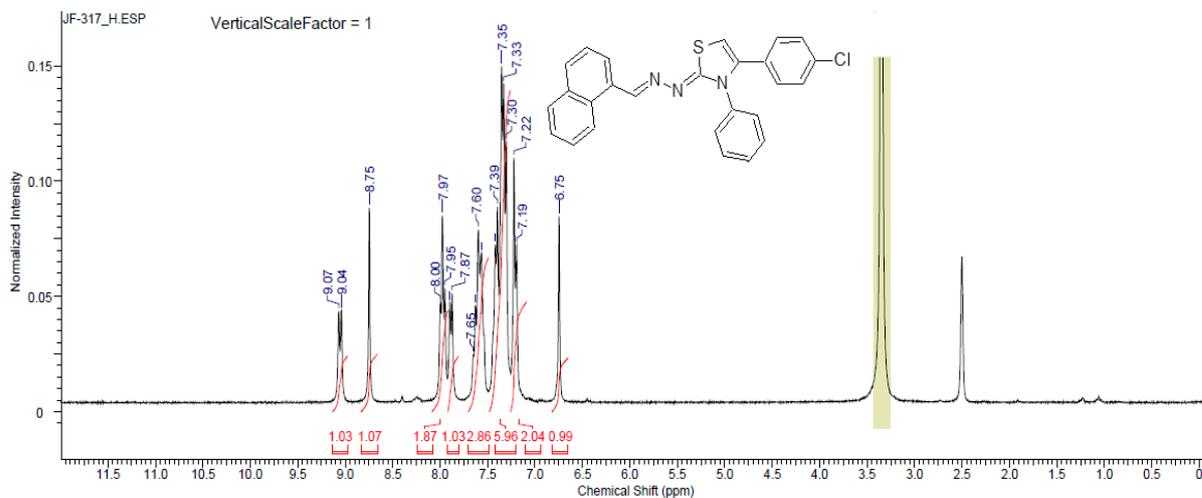
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-[2-((naphthalen-1-ylmethylidene)hydrazinyl)]-1,3-thiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-327**



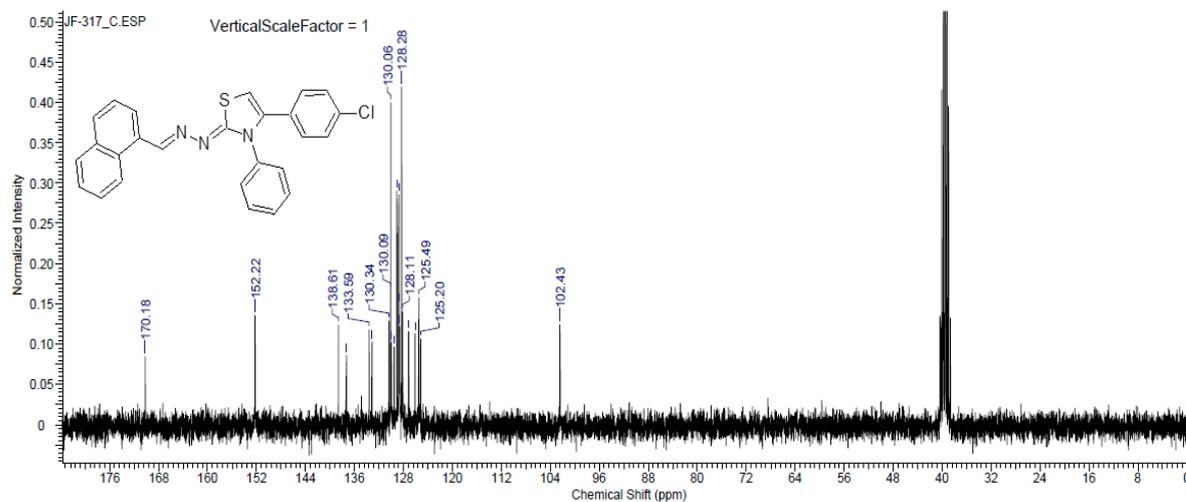
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-[2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazinyl]-1,3-thiazole, **JF-327**



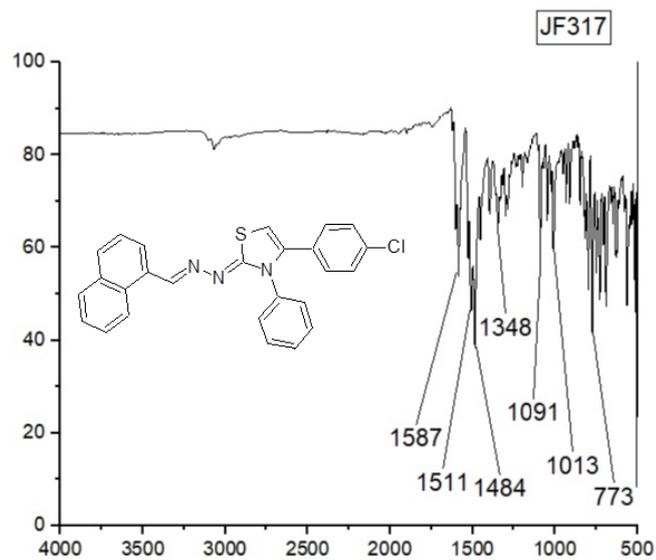
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hidrazineylidene)-3-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-317**



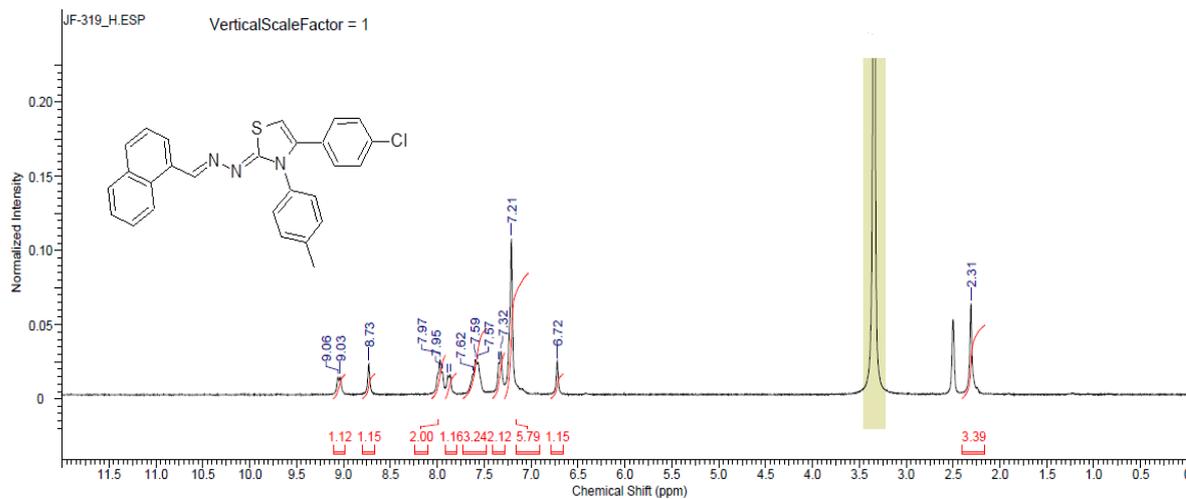
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hidrazineylidene)-3-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-317**



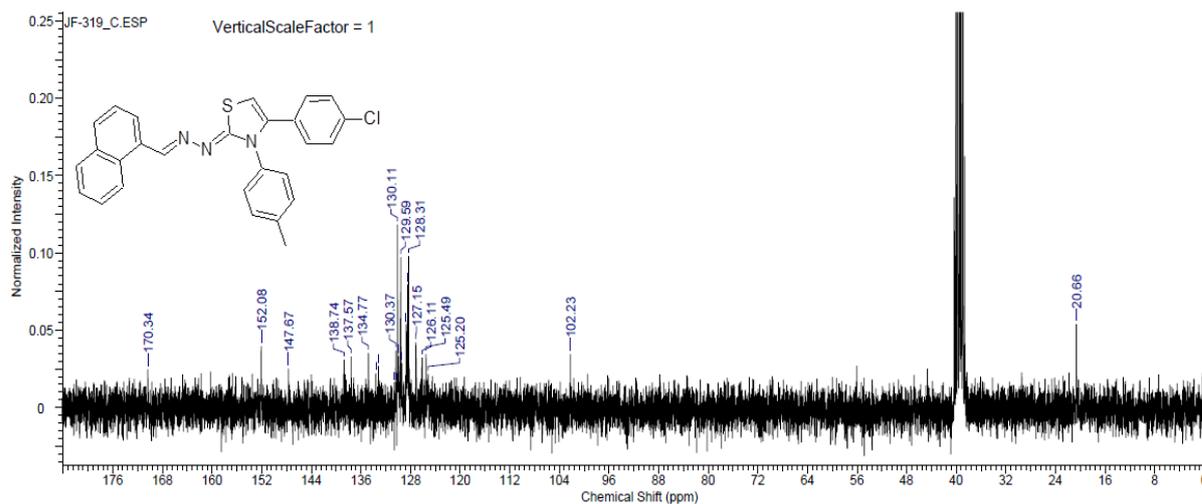
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hidrazineylidene)-3-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-317**



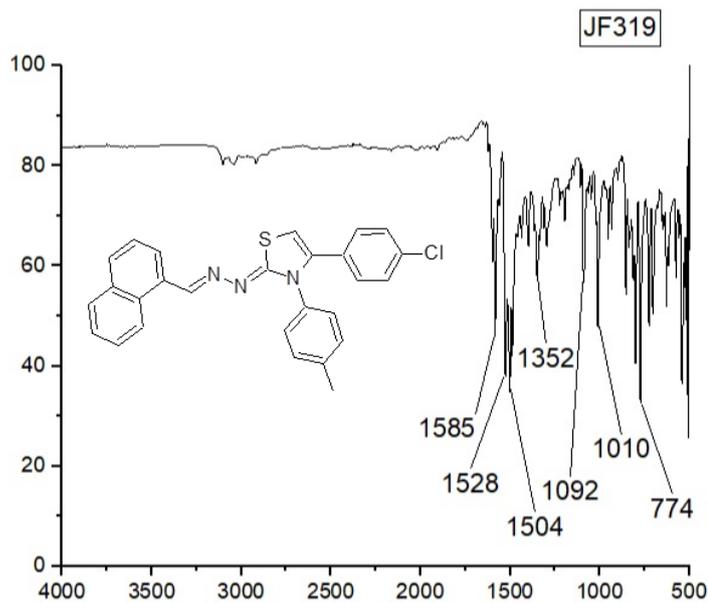
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-319**



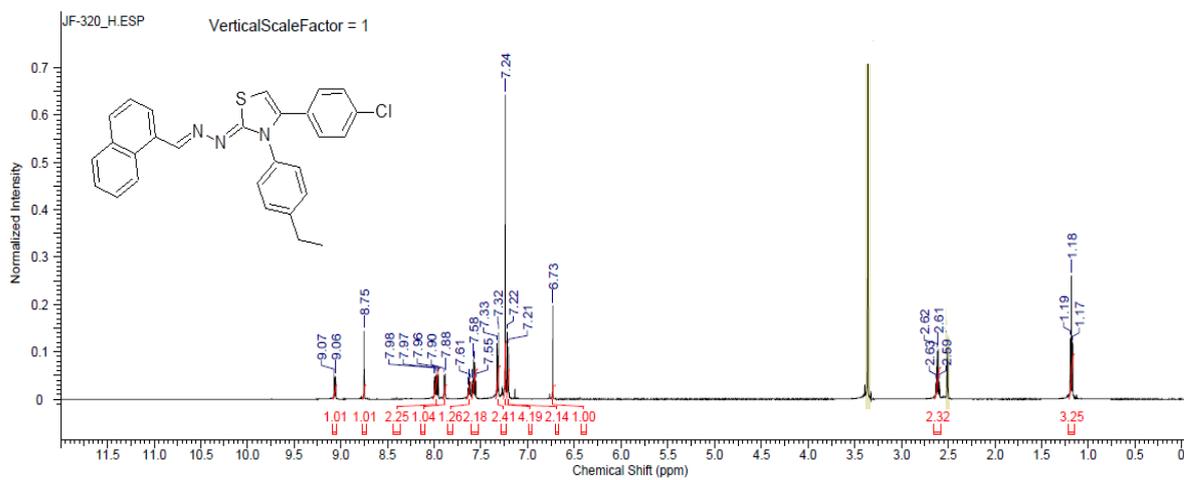
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-319**



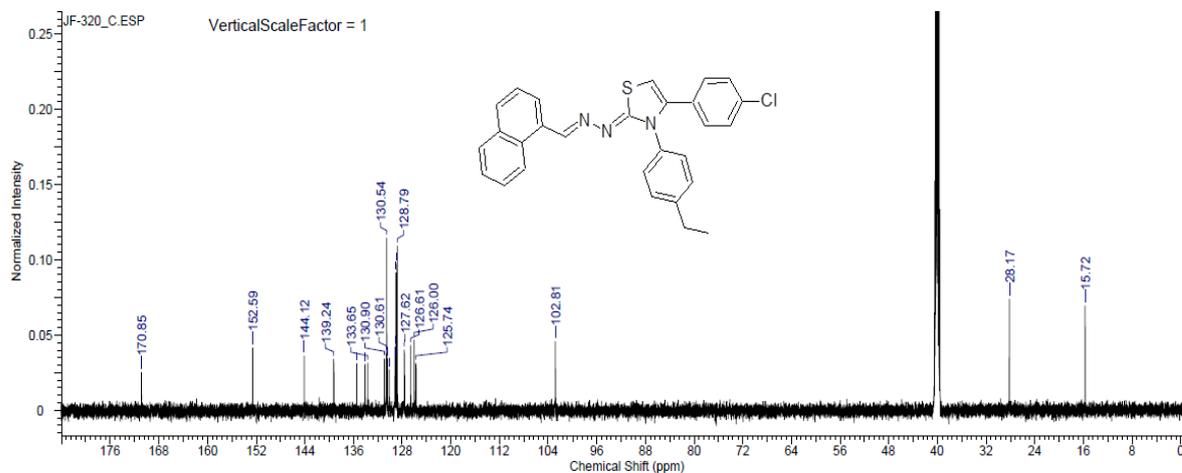
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-3-(*p*-tolyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-319**



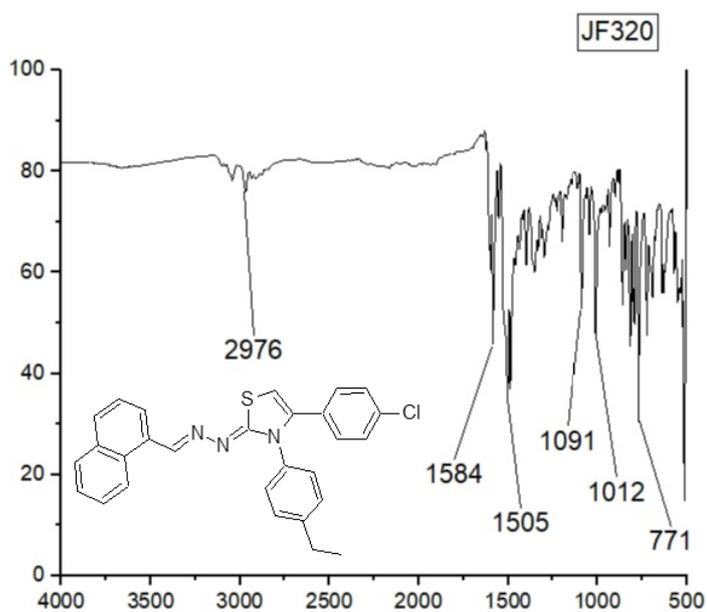
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-ethylphenyl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-320**



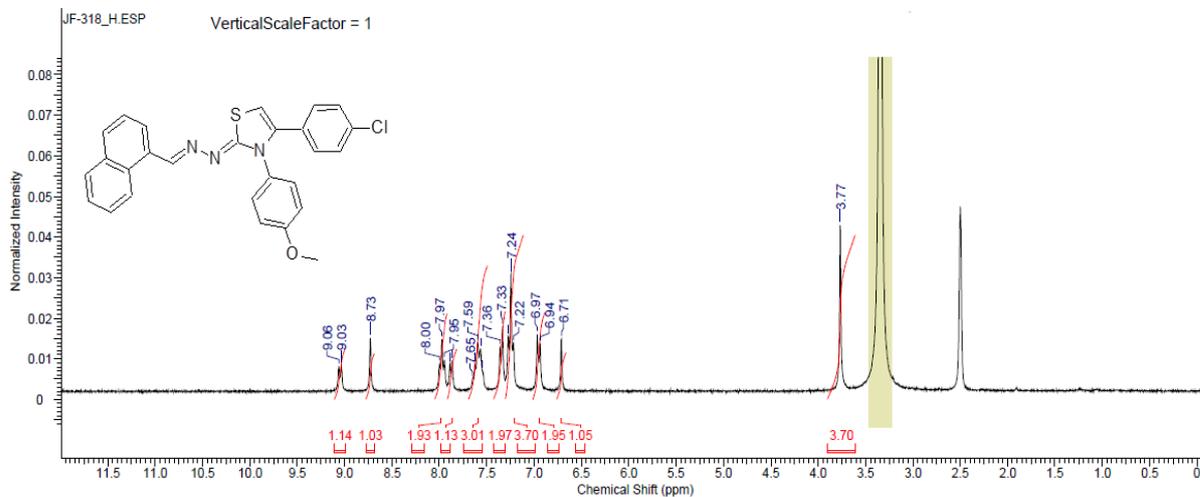
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-320**



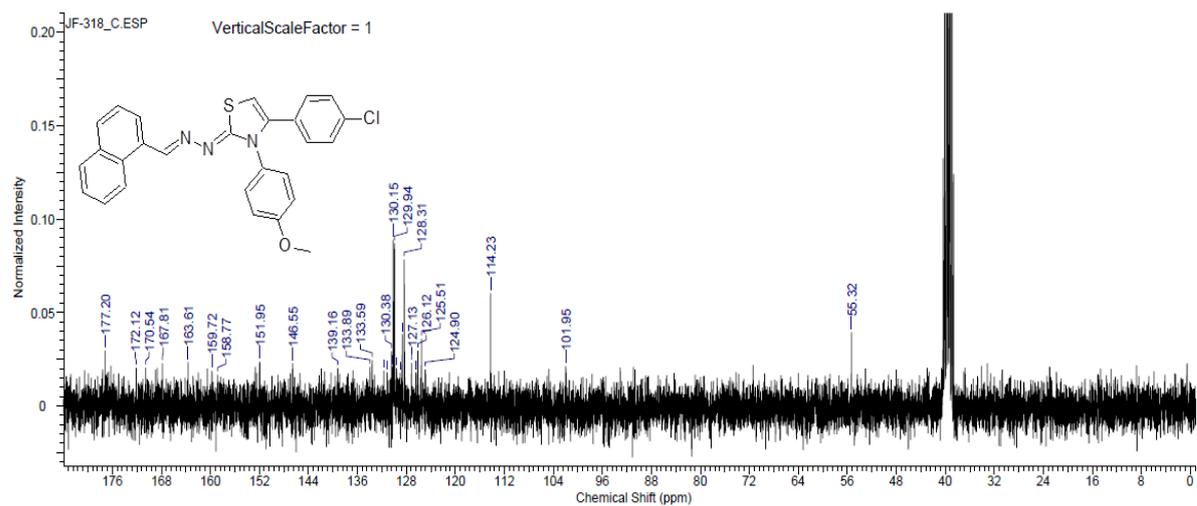
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, **JF-320**



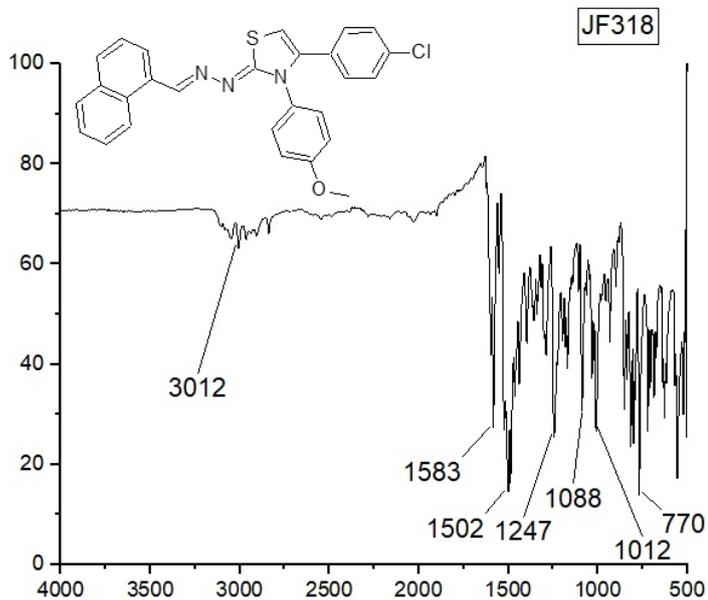
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-318**



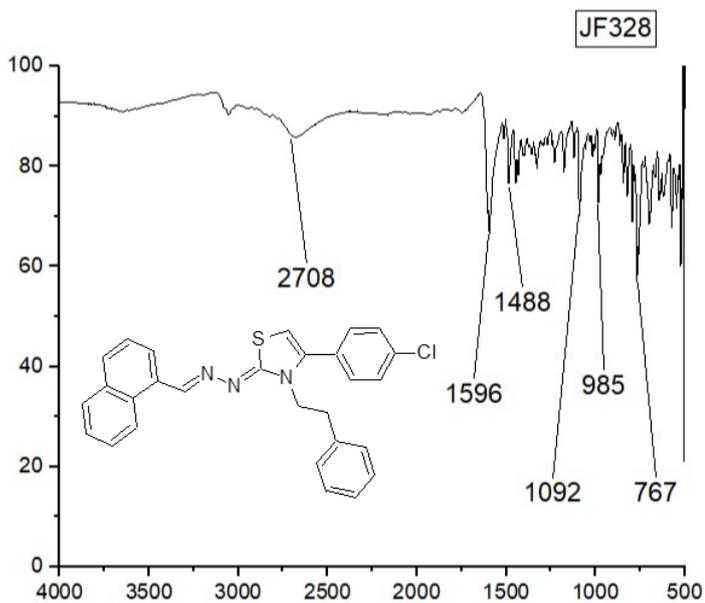
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-318**



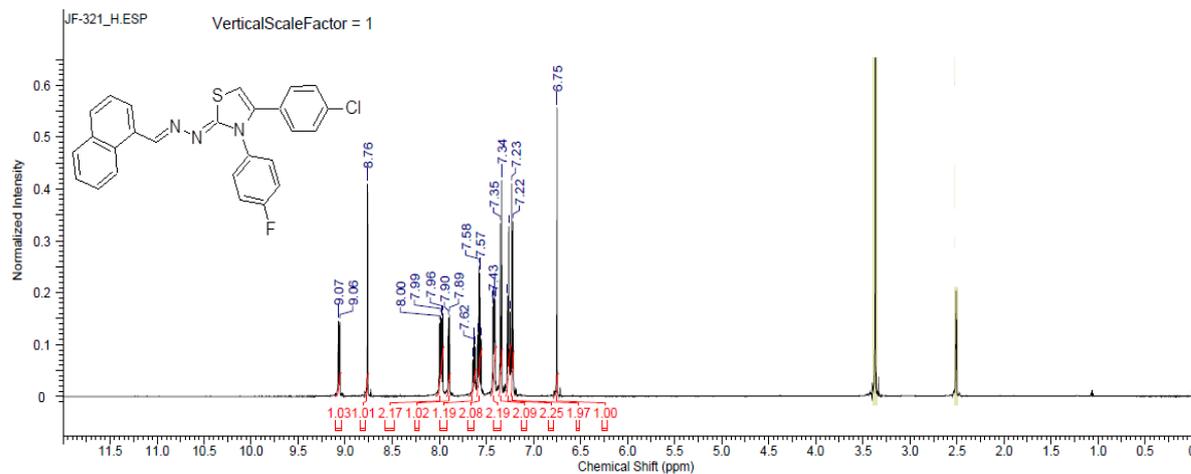
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, **JF-318**



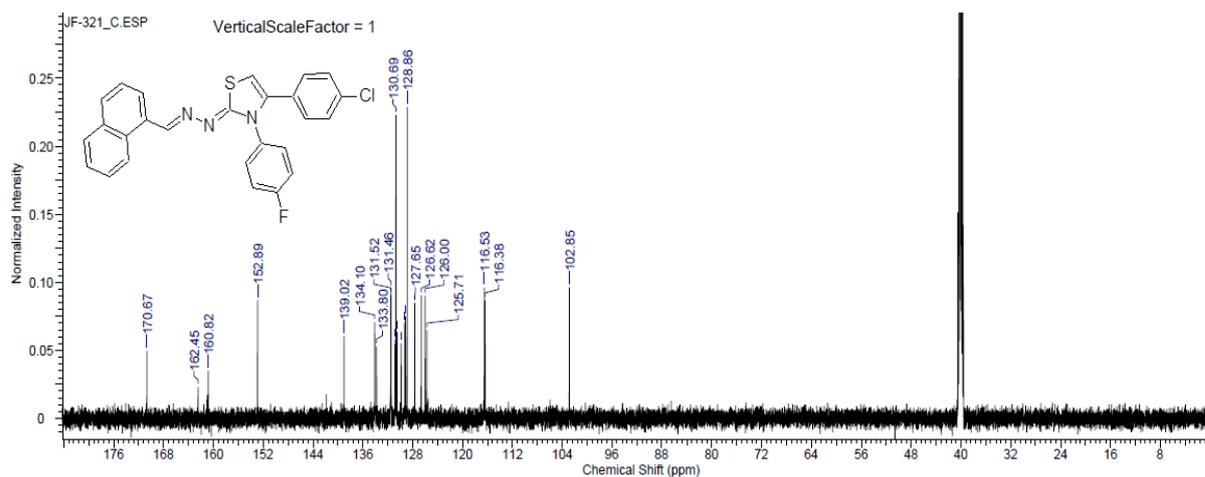
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-phenethyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-328**



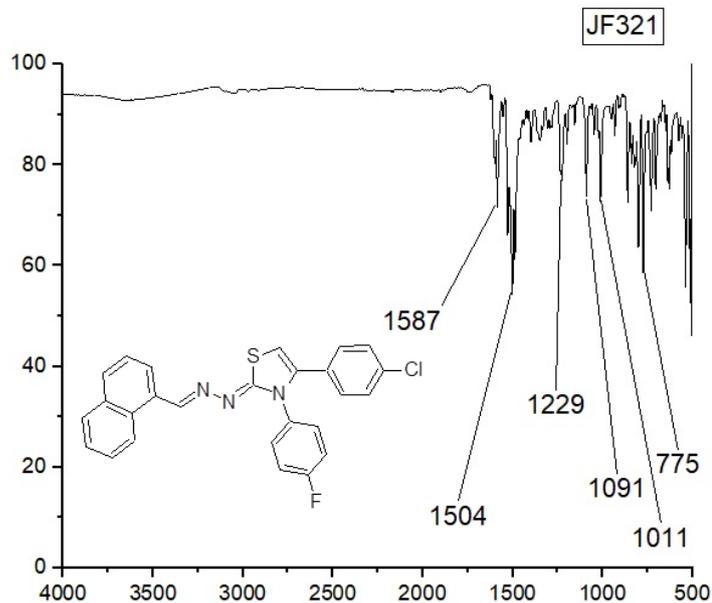
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-321**



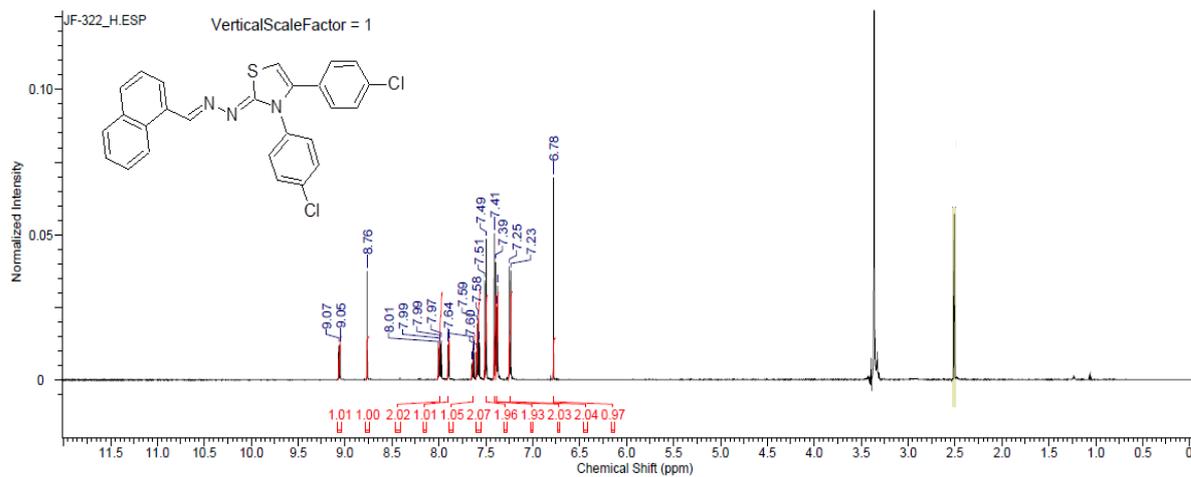
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-321**



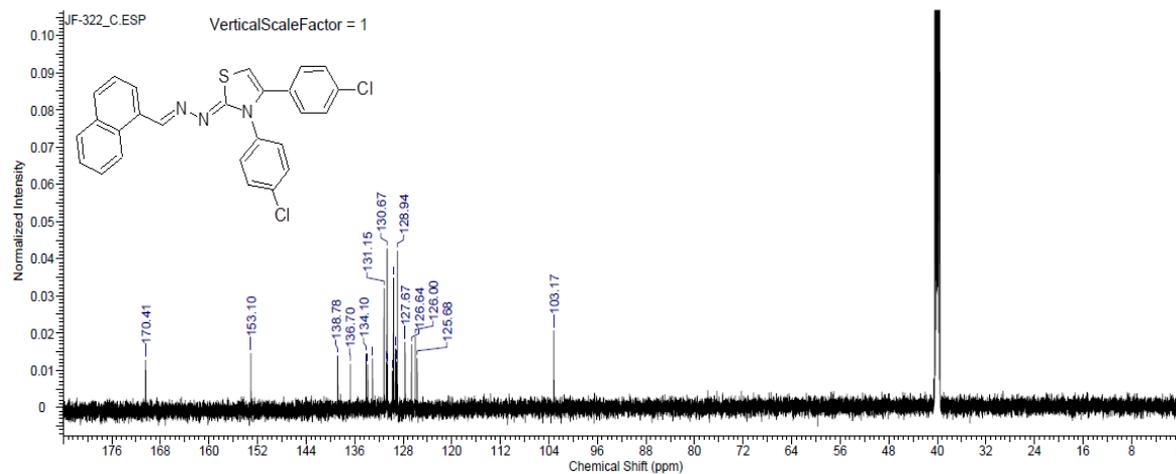
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, **JF-321**



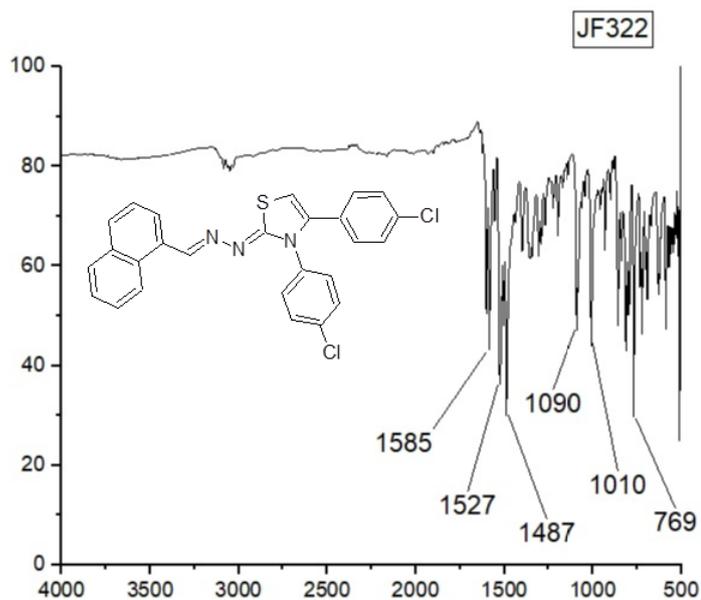
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3,4-bis(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-322**



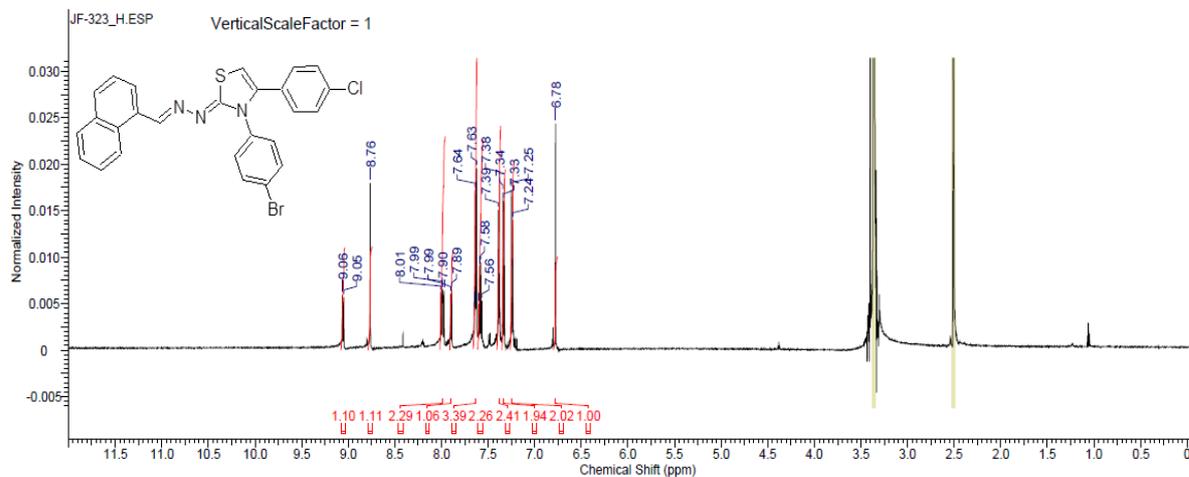
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3,4-bis(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-322**



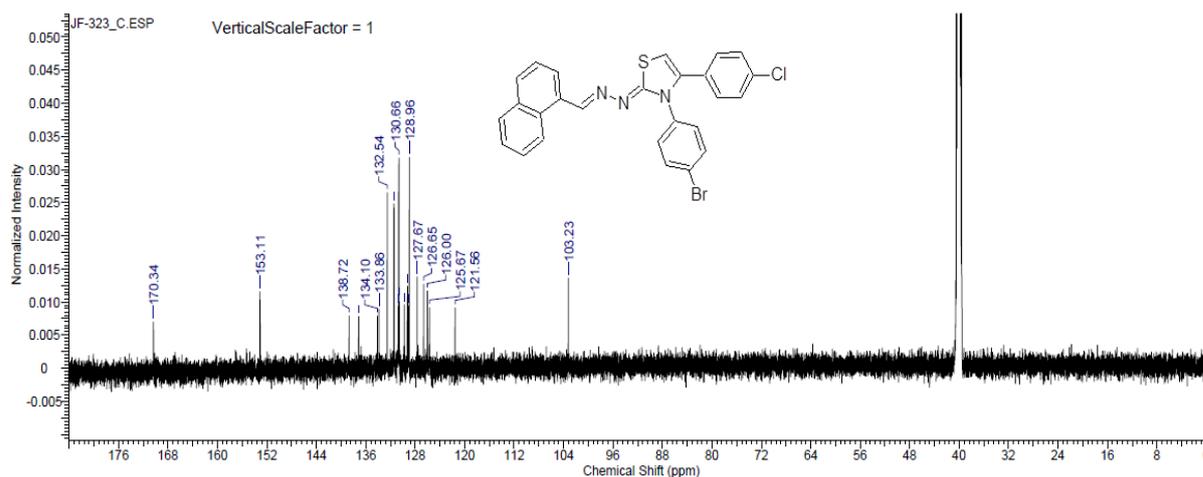
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3,4-bis(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, **JF-322**



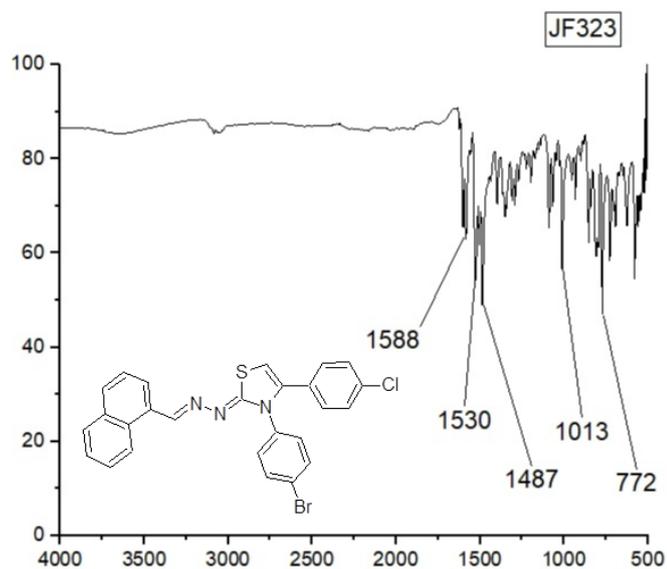
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-323**



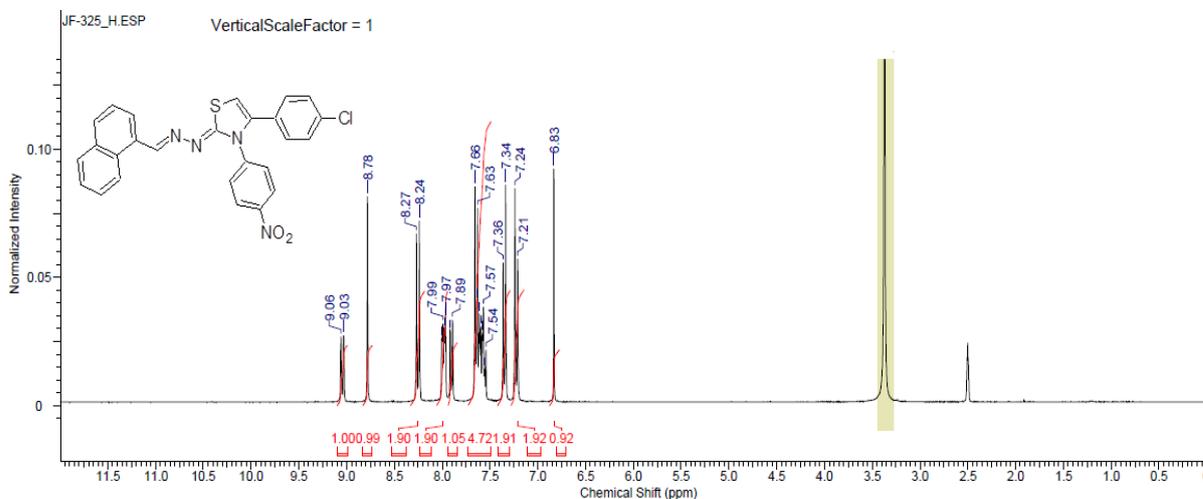
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-323**



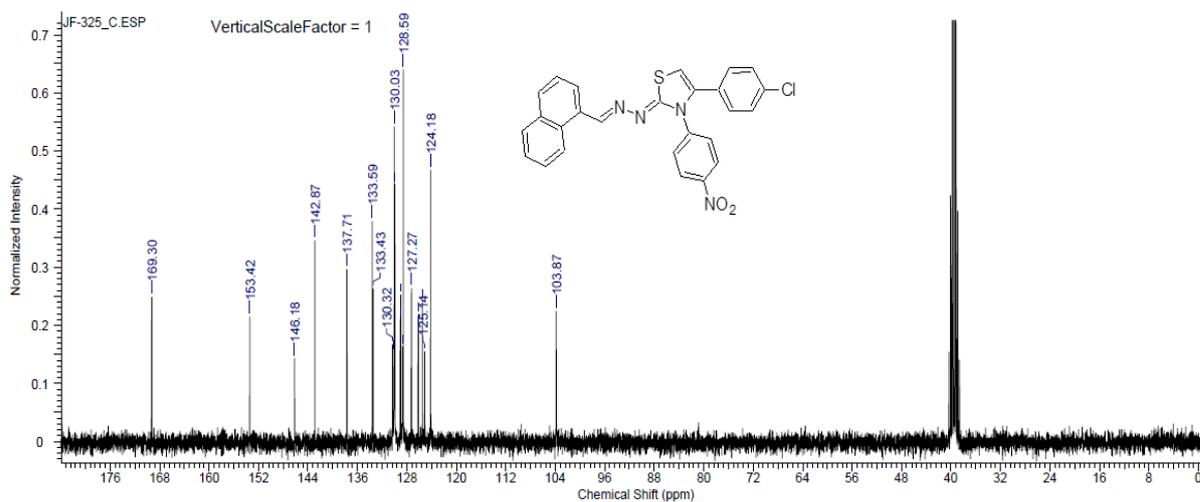
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-2,3-dihydrothiazole, **JF-323**



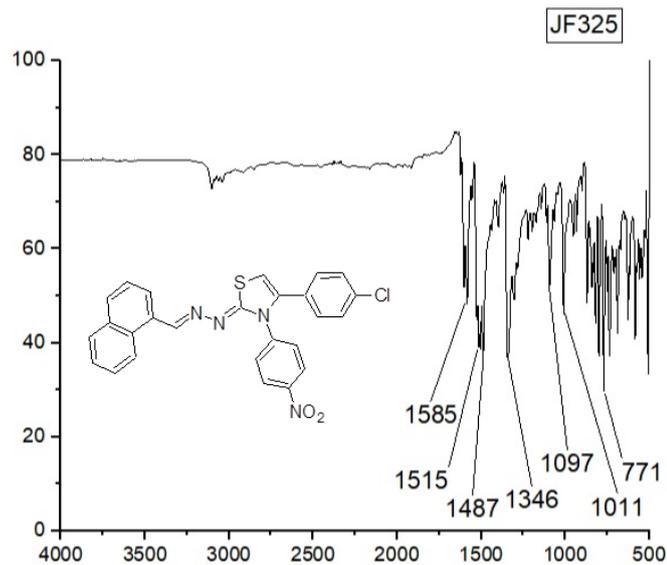
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-325**



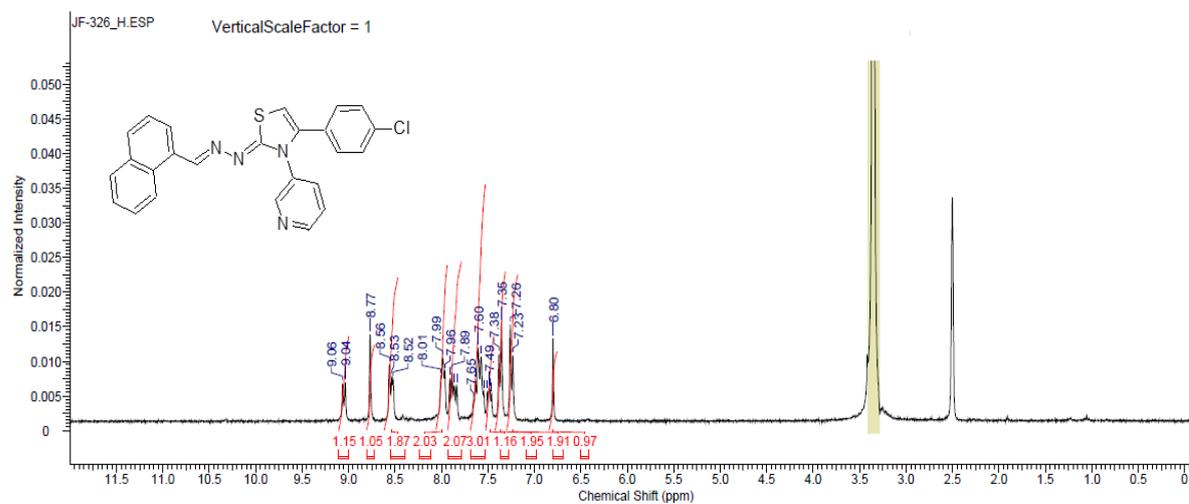
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-325**



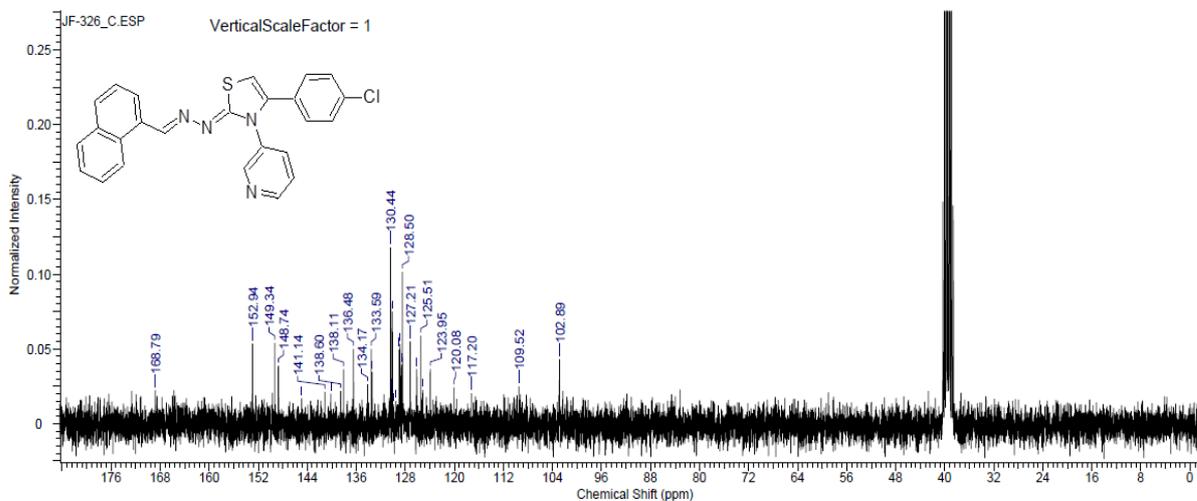
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-3-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-325**



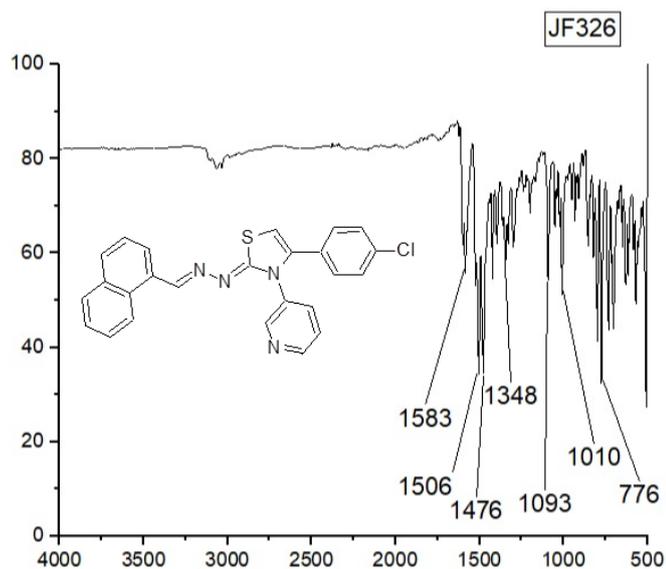
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-326**



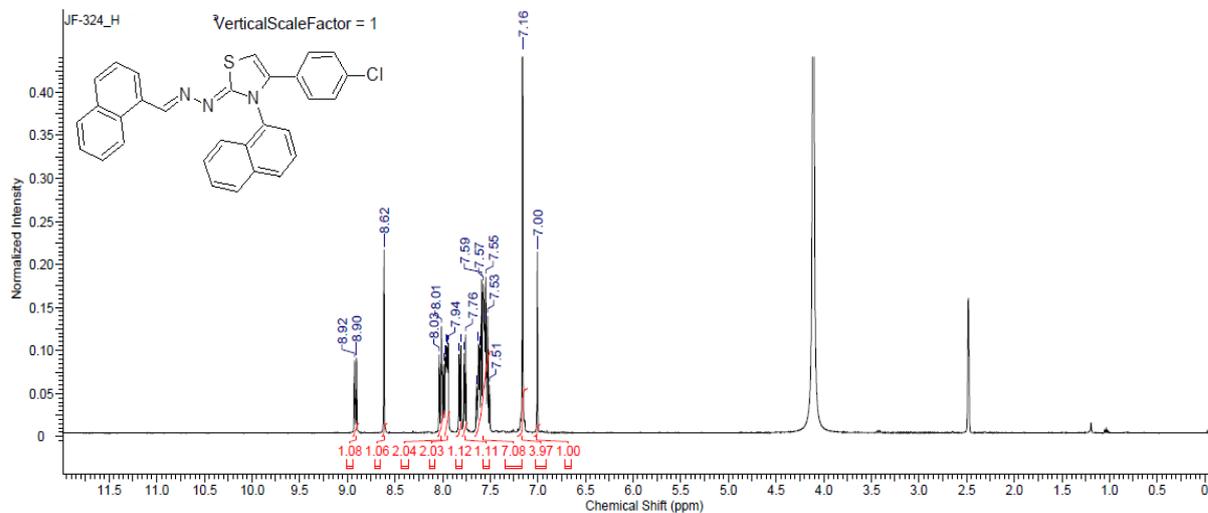
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-326**



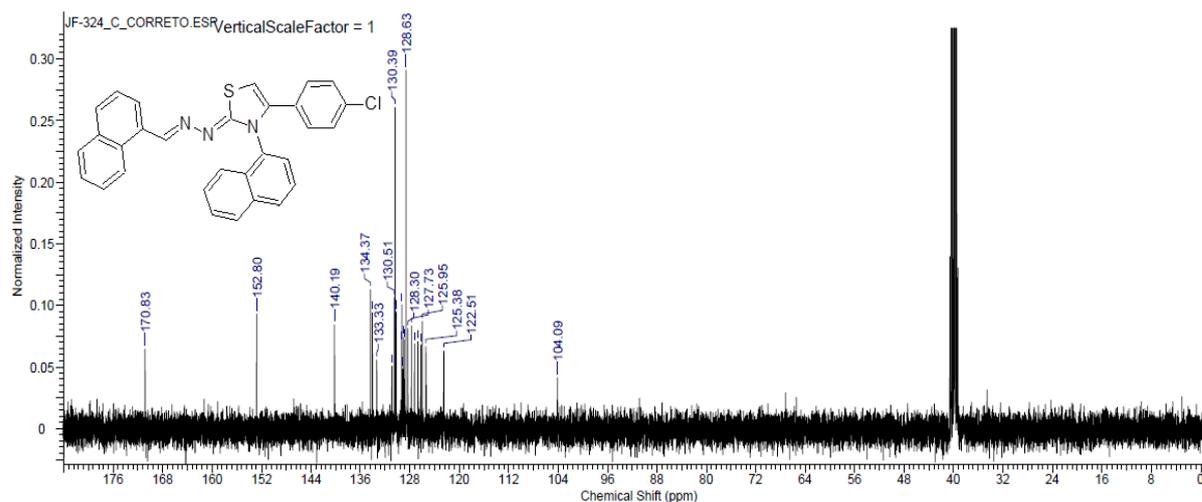
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-326**



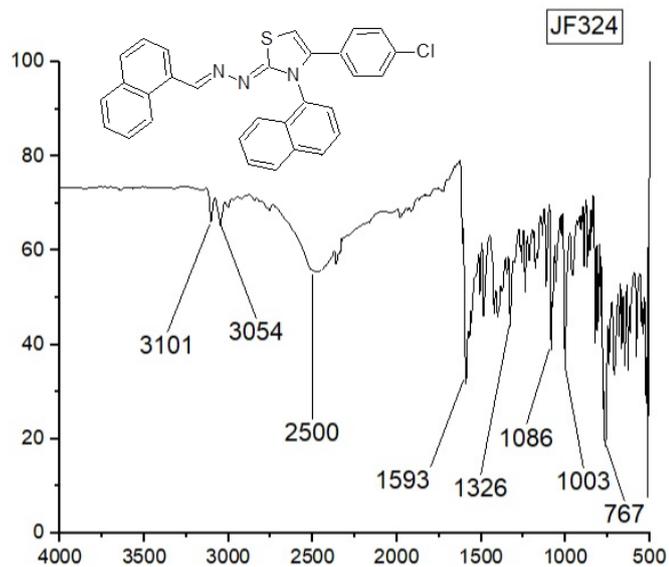
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-324**



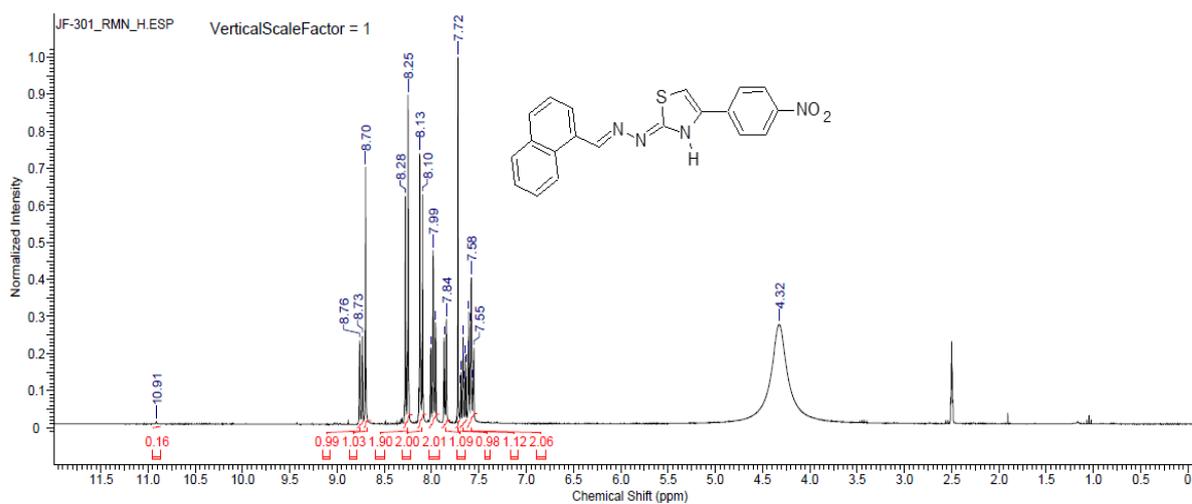
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-324**



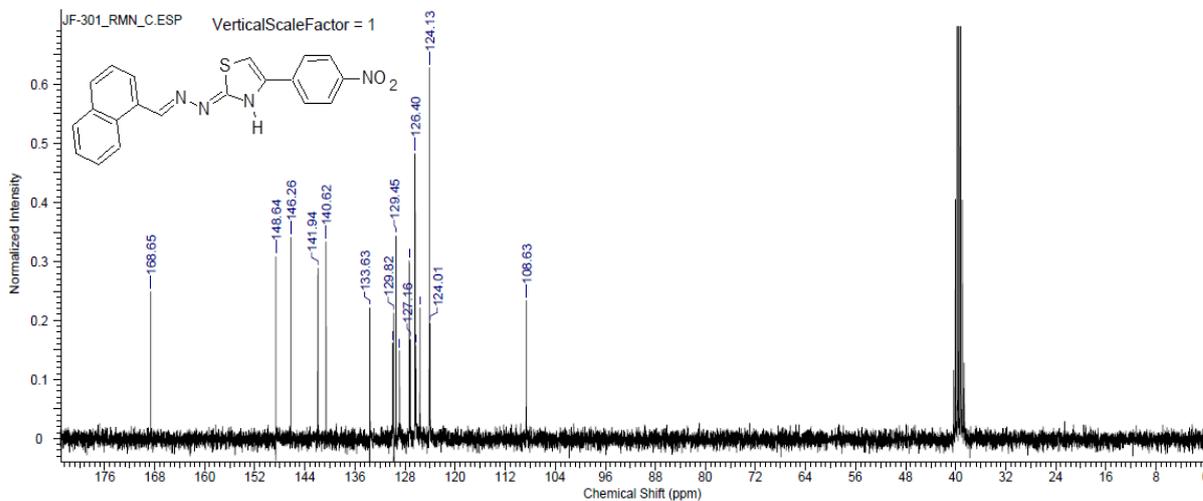
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-4-(4-chlorophenyl)-3-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-2,3-dihydrothiazole, **JF-324**



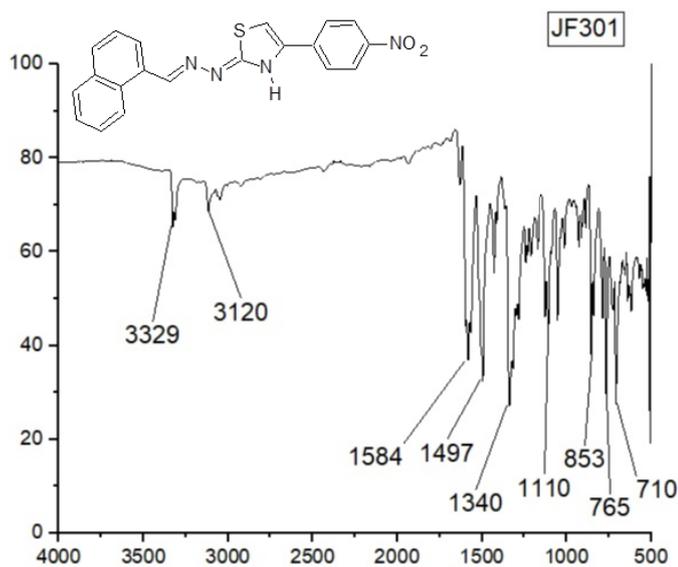
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), **JF-301**



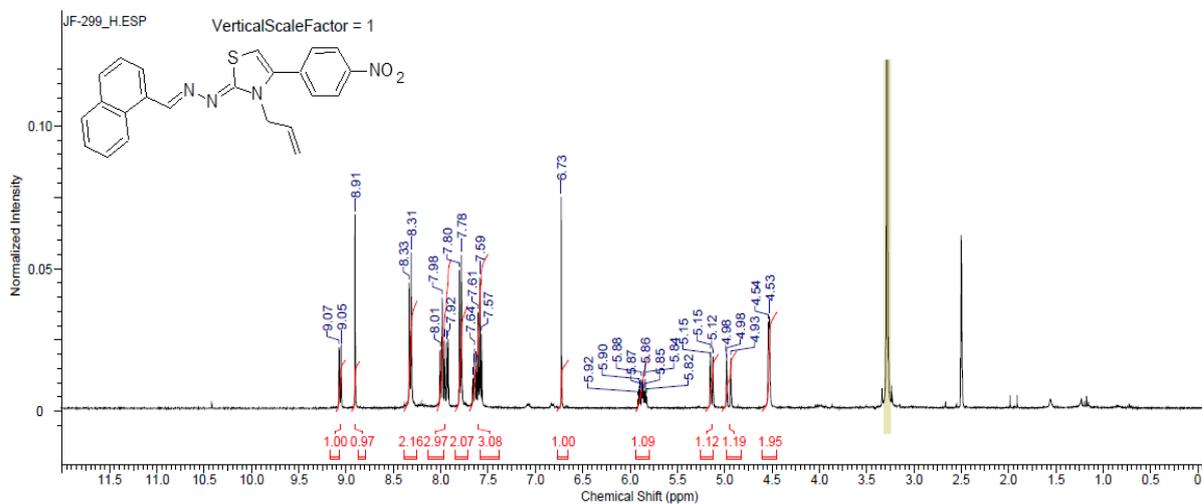
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-301**



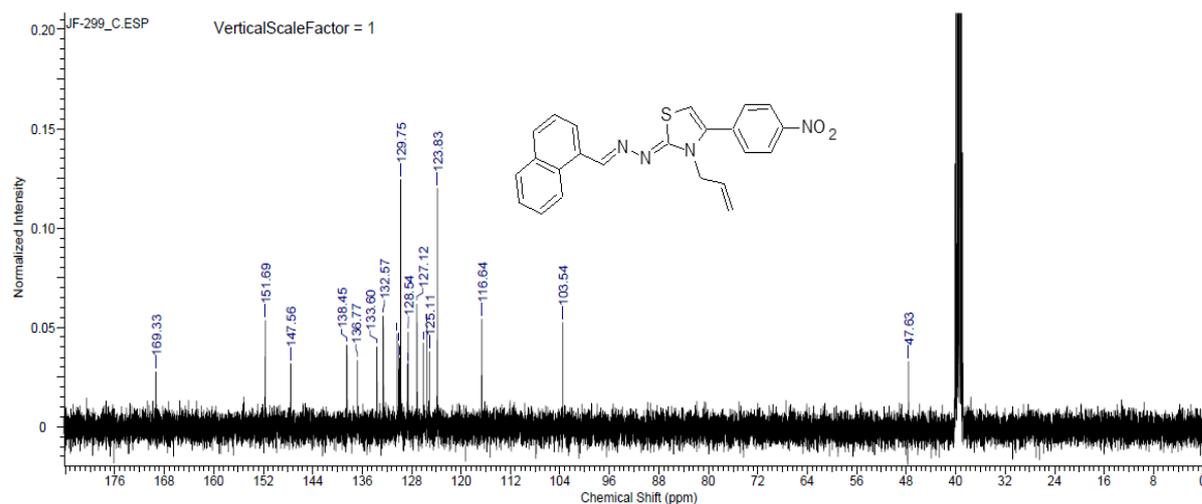
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-301**



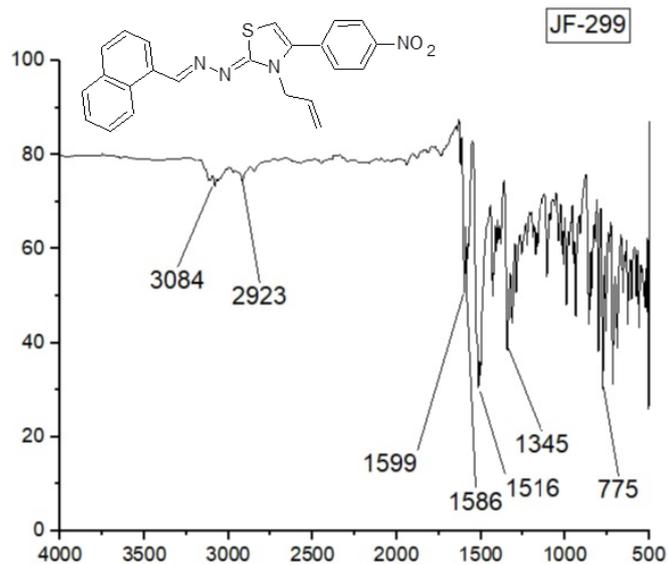
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-allyl-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-299**



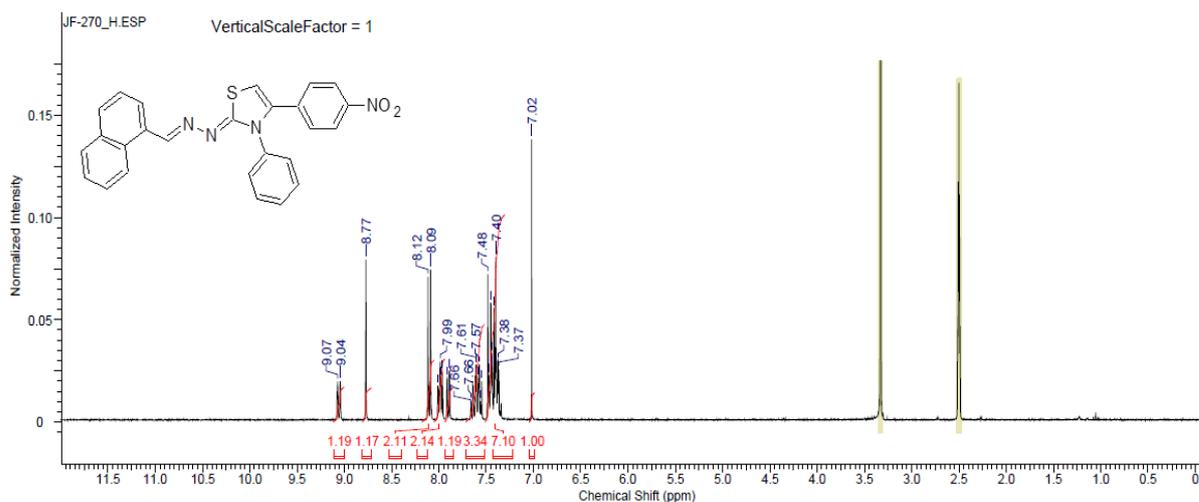
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-allyl-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-299**



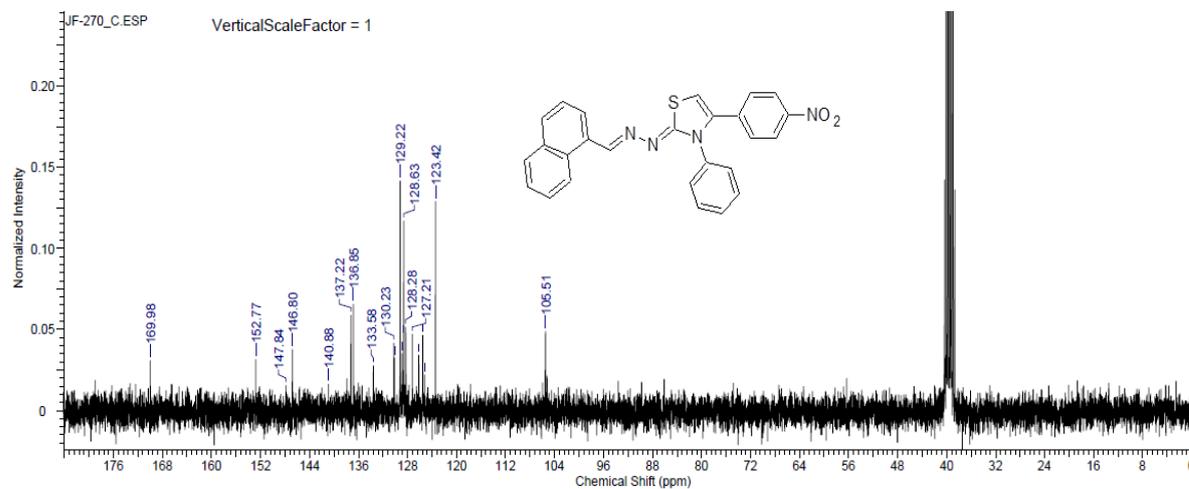
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-allyl-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-299**



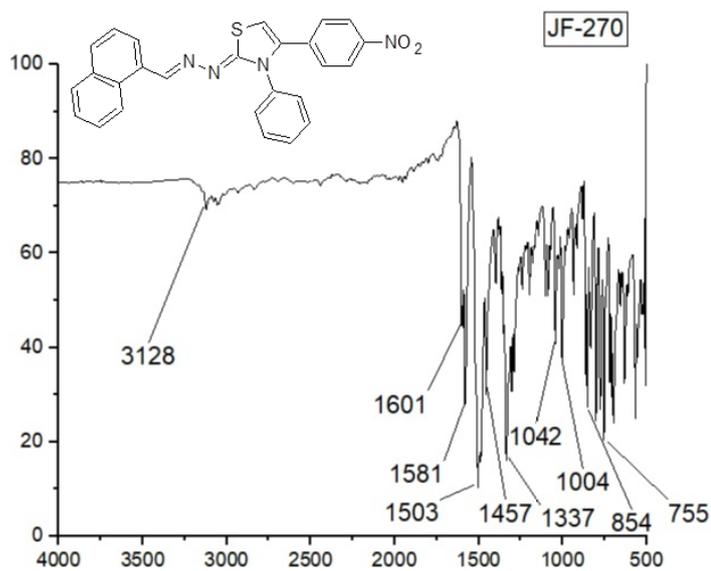
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)-hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-270**



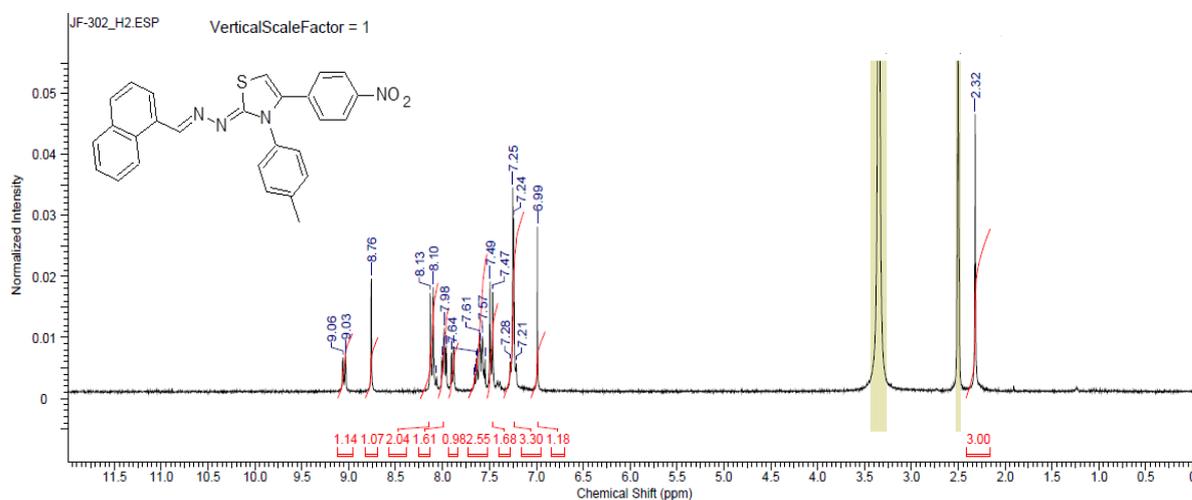
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)-hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-270**



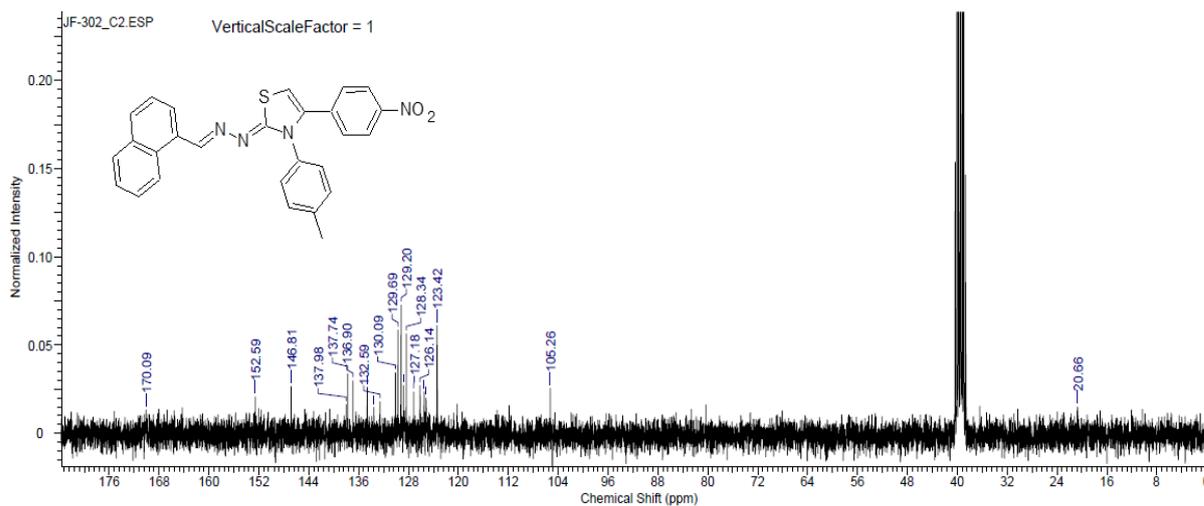
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)-hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-3-phenyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-270**



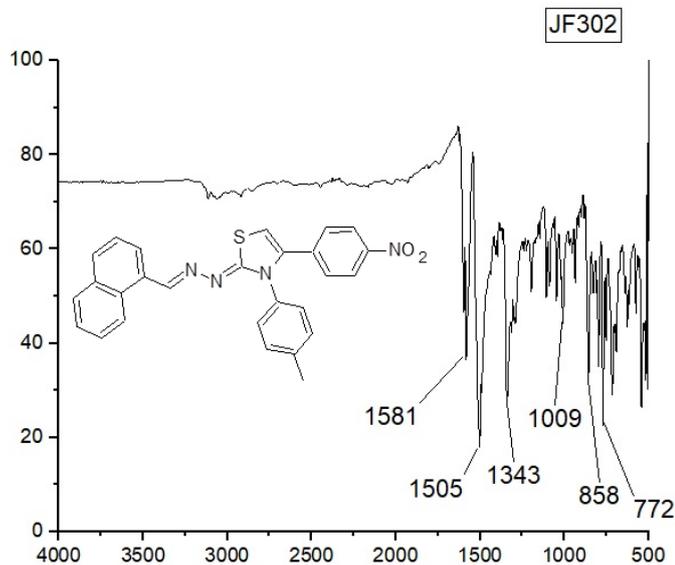
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-methylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-302**



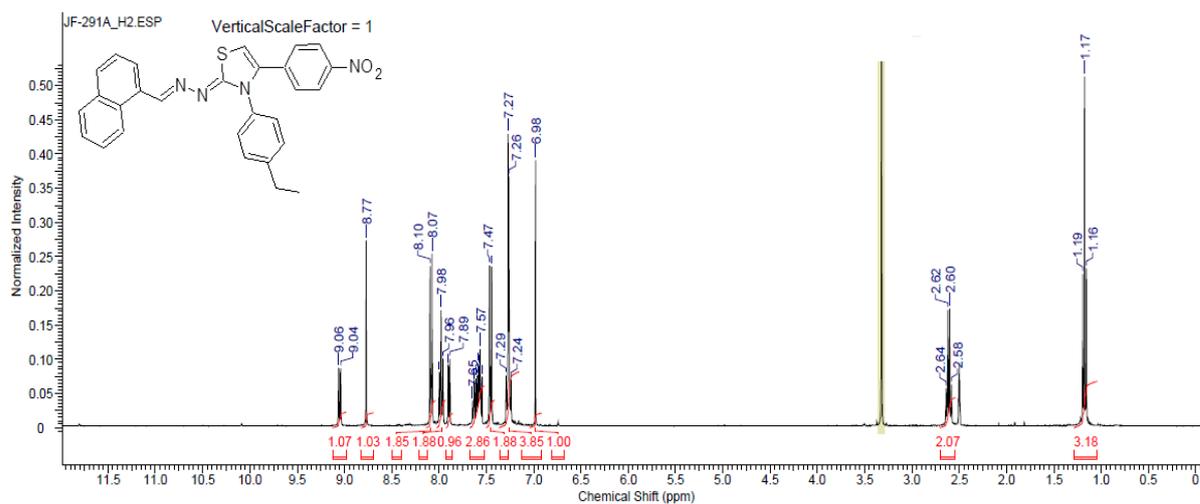
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-methylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-302**



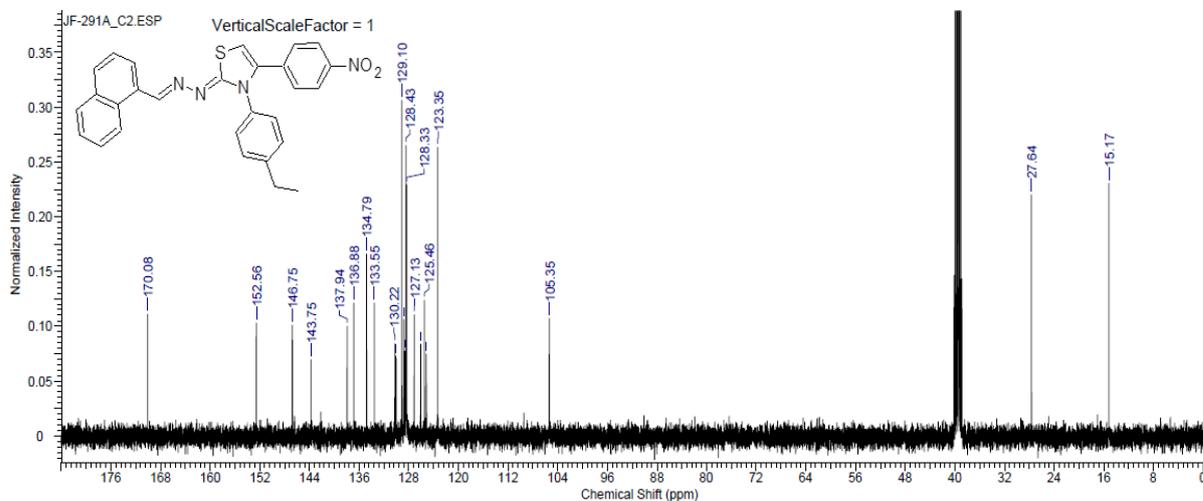
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-methylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-302**



$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-291**

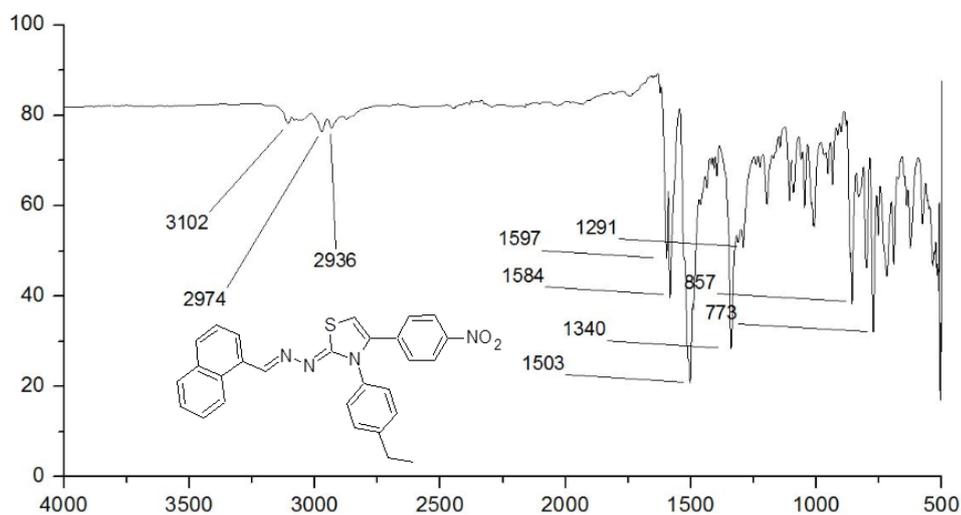


<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-291**

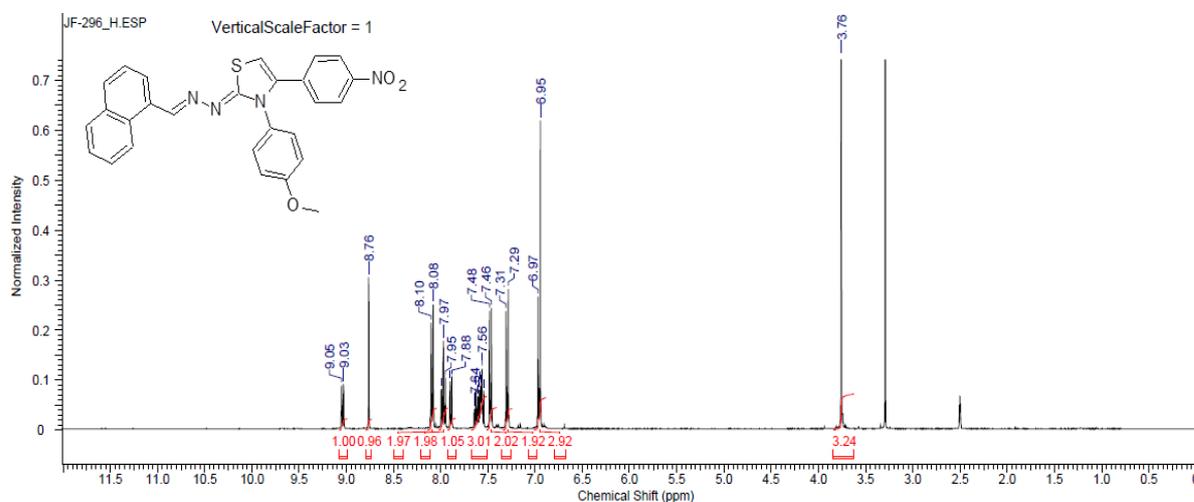


FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) Spectrum of (*E*)-3-(4-ethylphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-291**

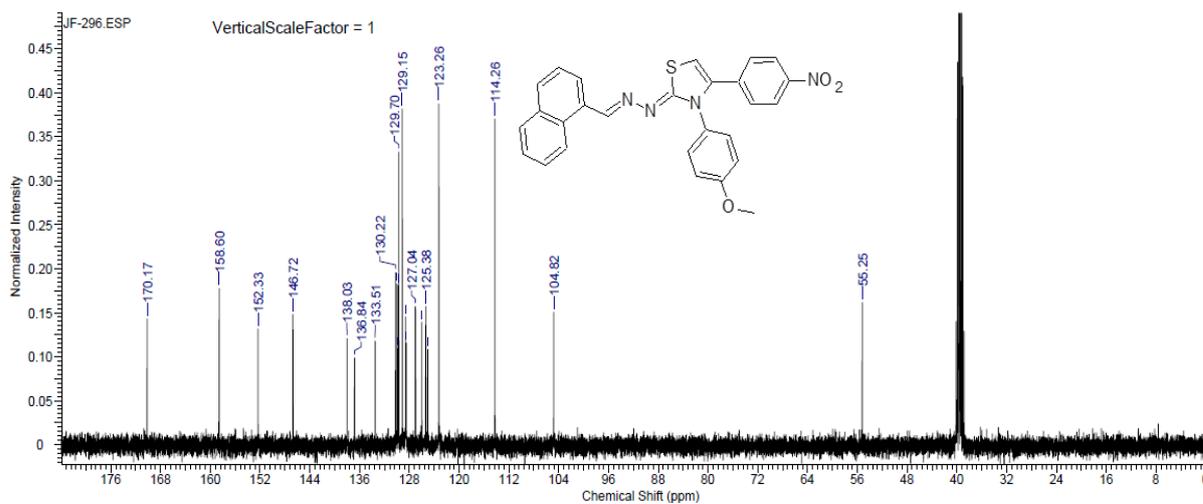
JF-291



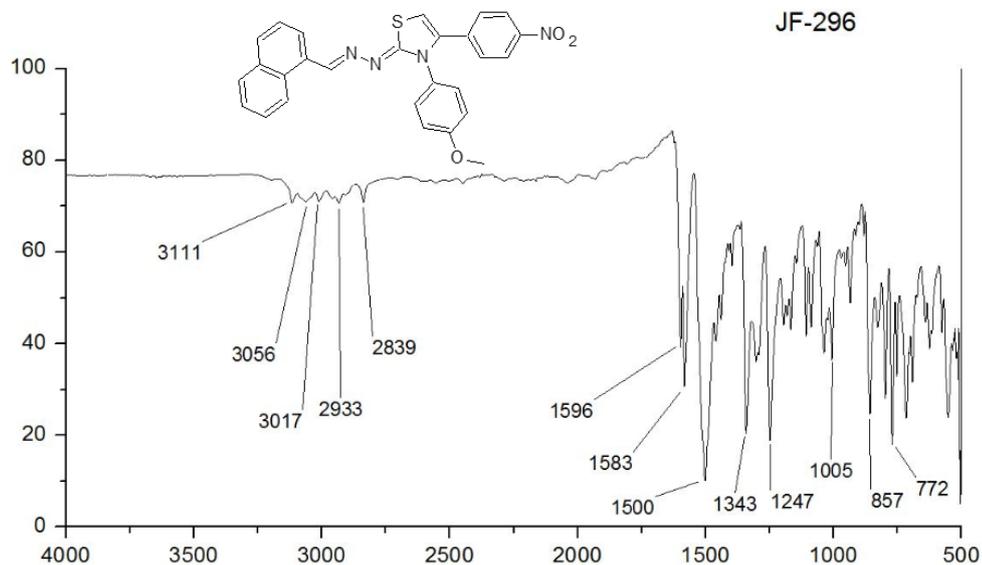
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-296**



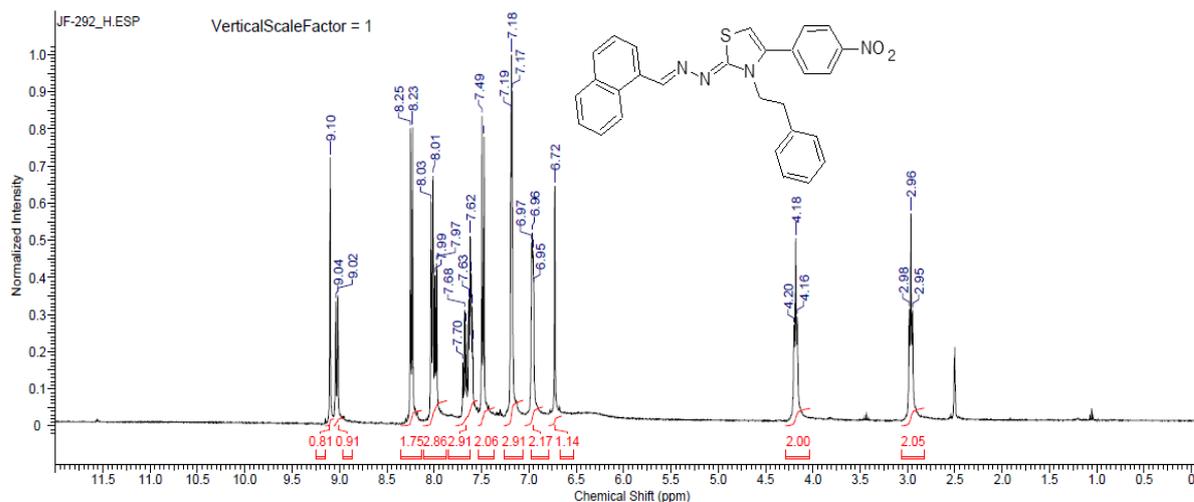
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-296**



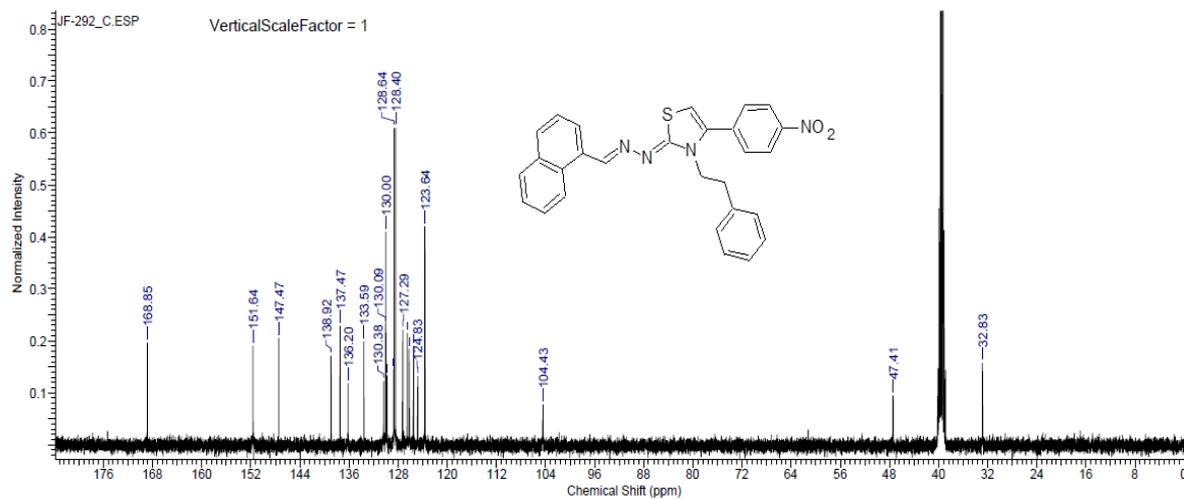
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-296**



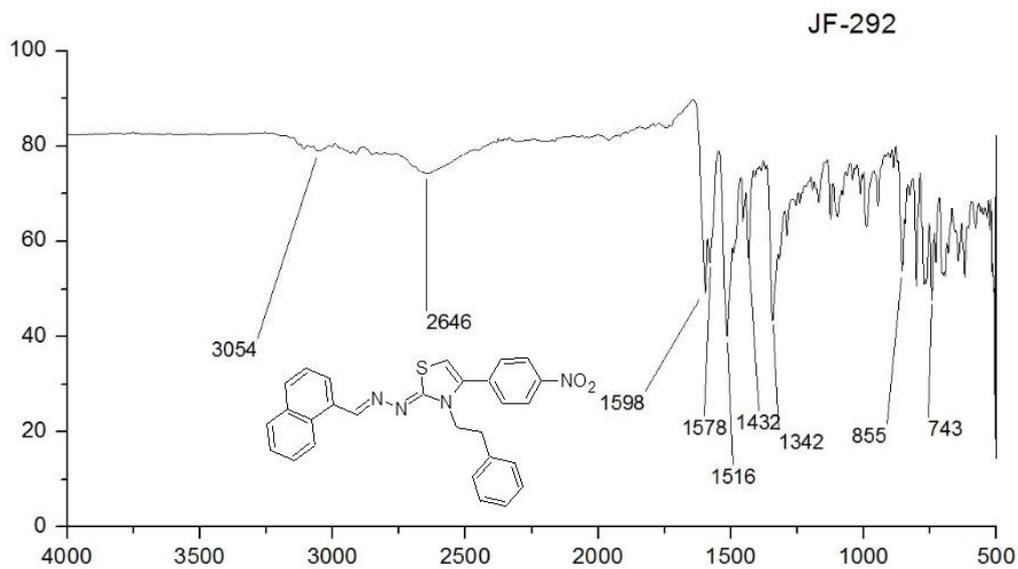
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-(4-nitrophenyl)-3-phenethyl-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ), **JF-292**



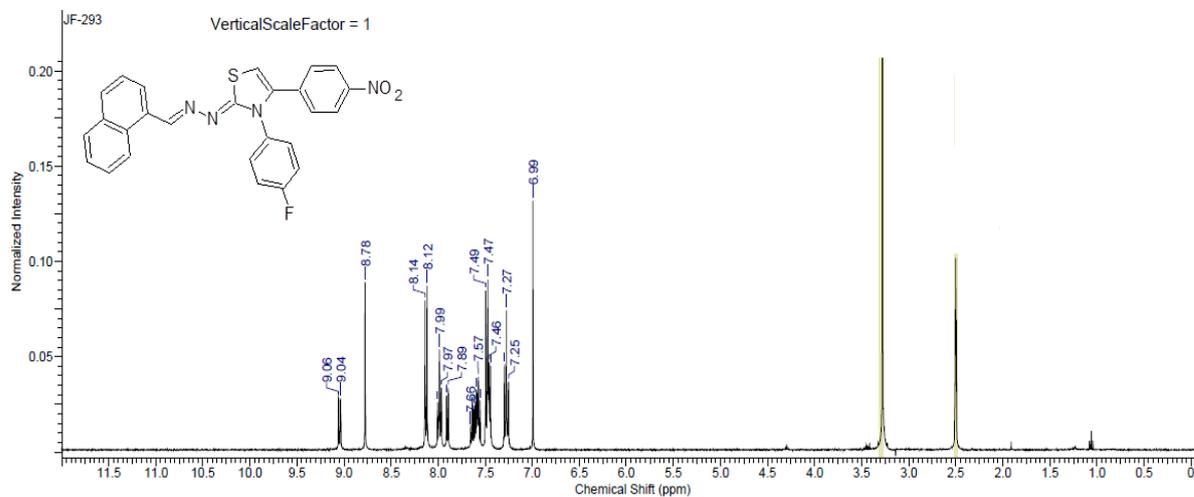
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-(4-nitrophenyl)-3-phenethyl-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-292**



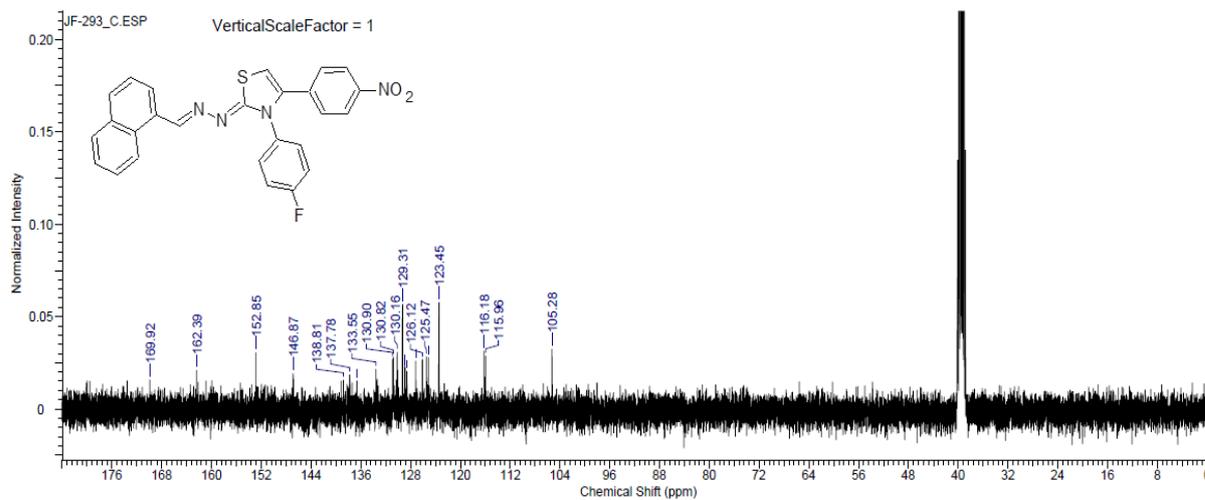
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-(4-nitrophenyl)-3-phenethyl-2,3-dihydrothiazole, **JF-292**



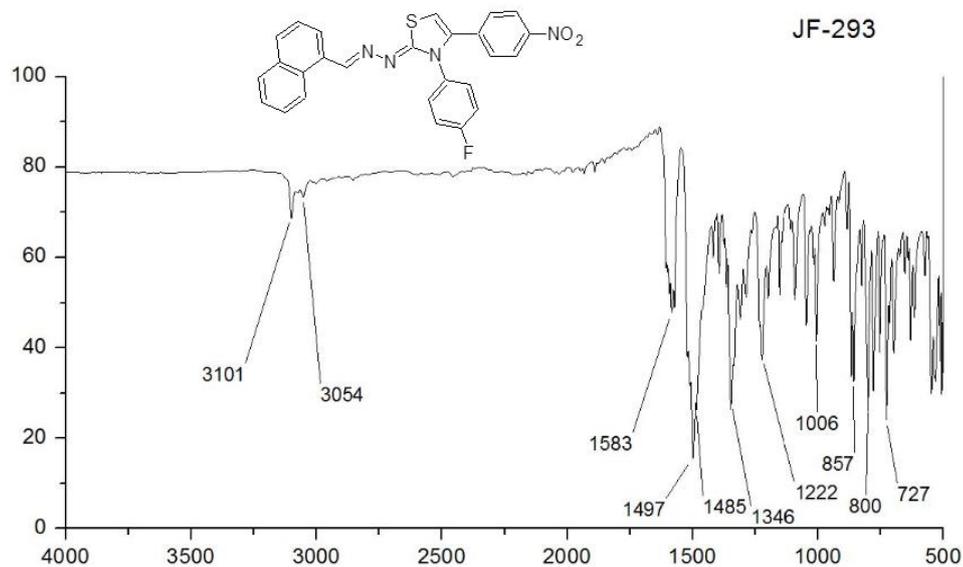
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-293**



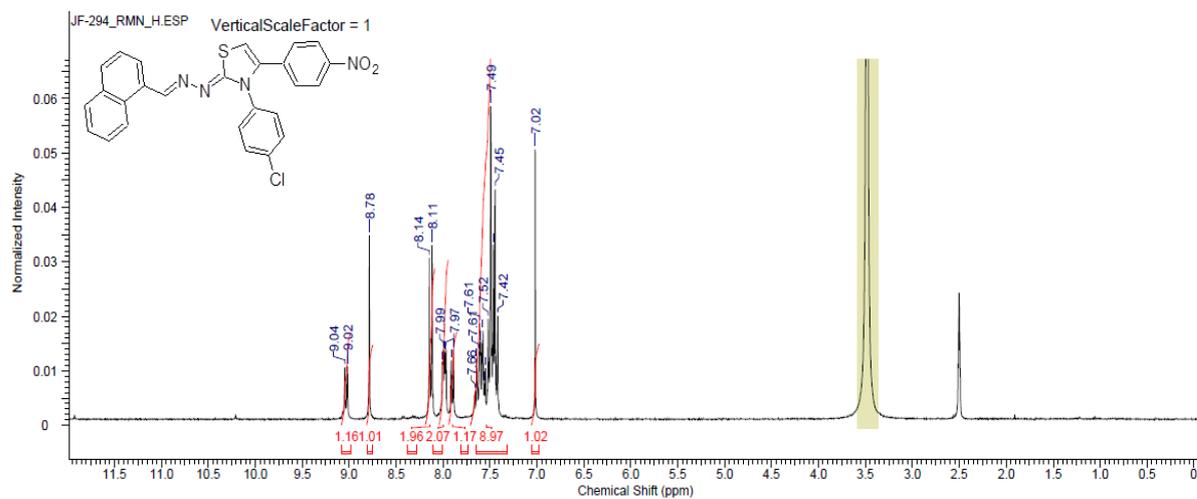
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-293**



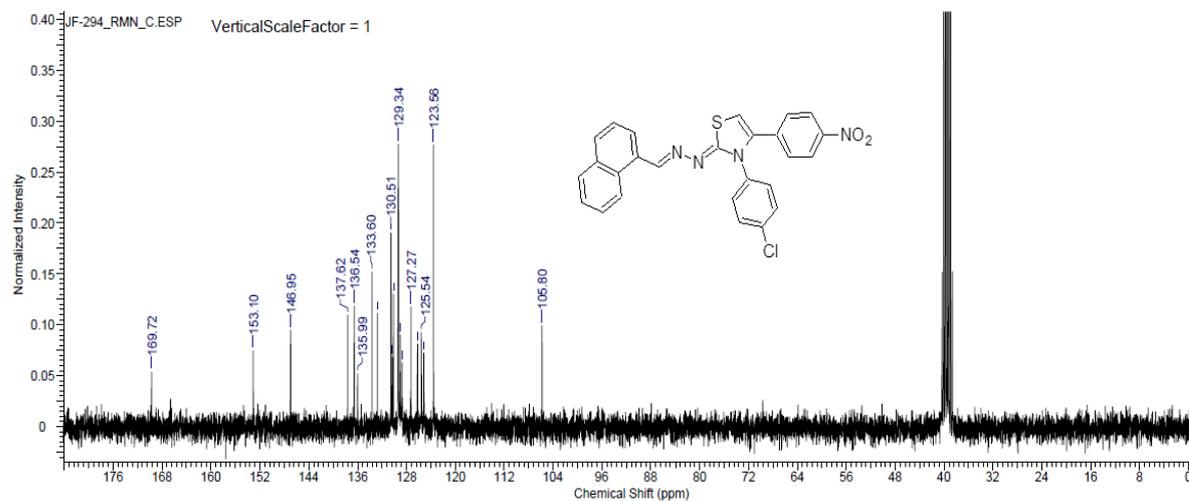
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-293**



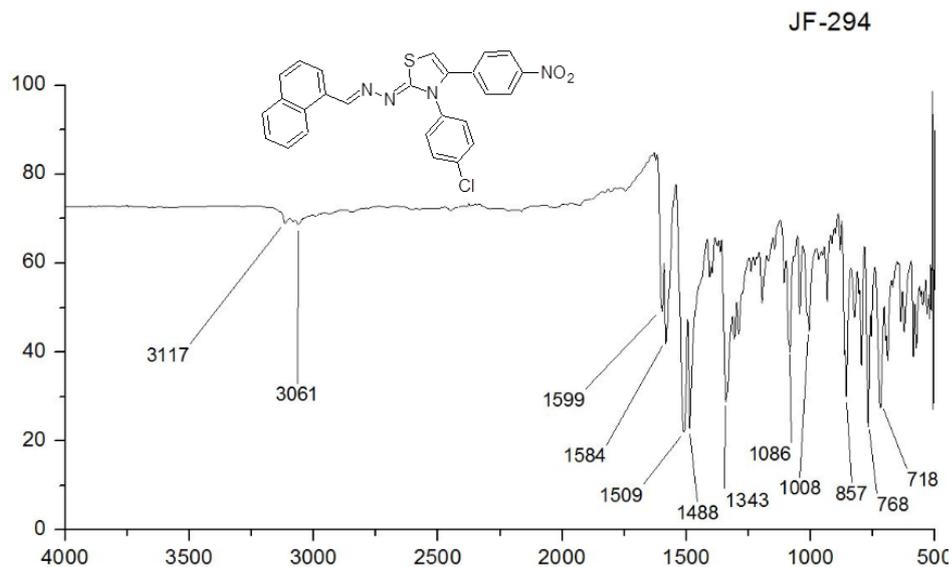
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-294**



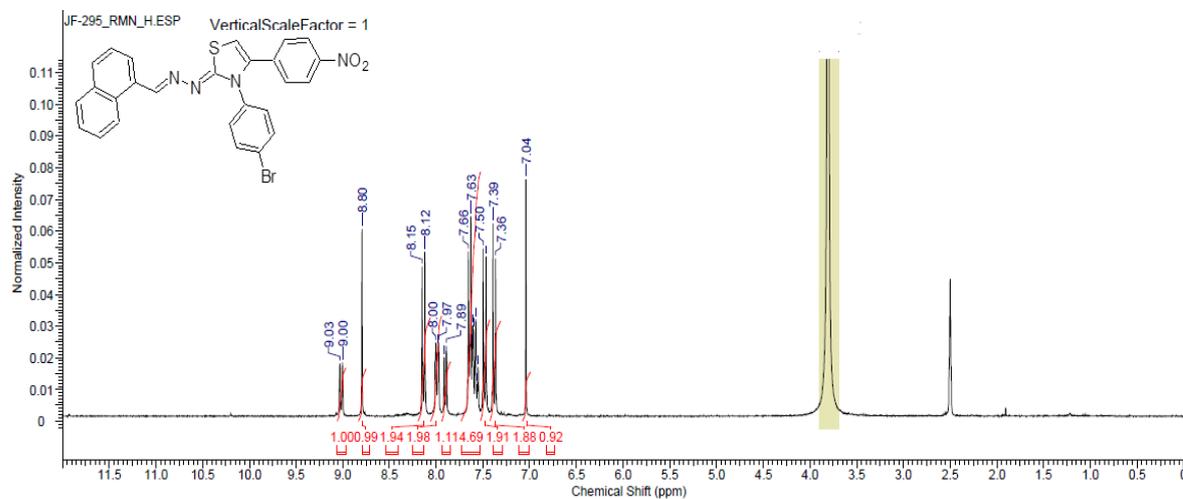
$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-294**



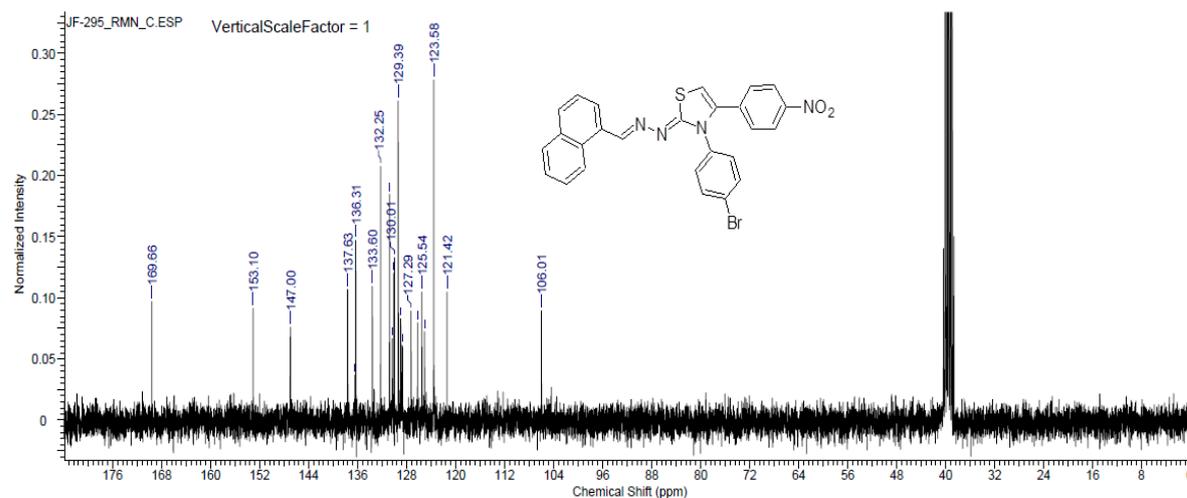
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-chlorophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-294**



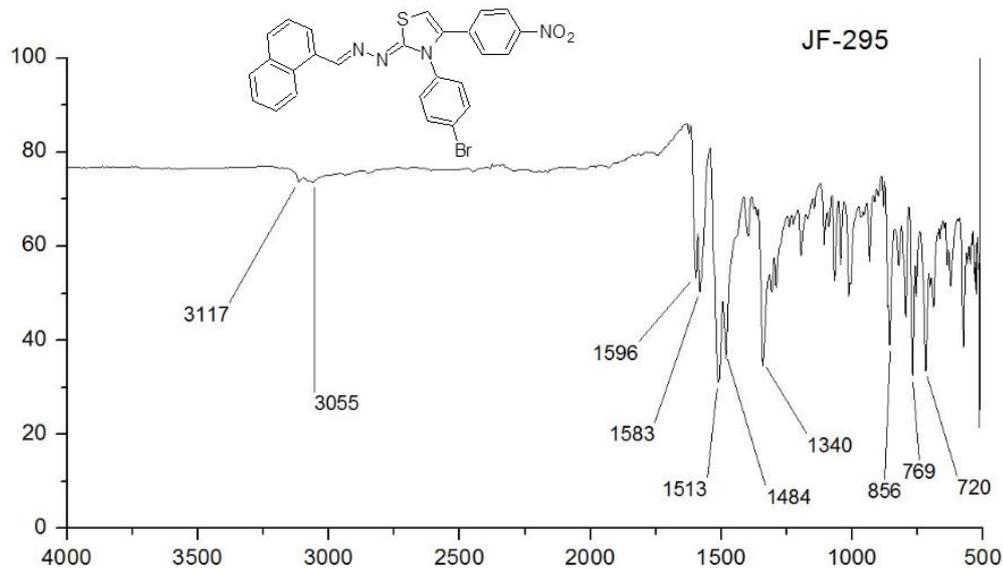
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-295**



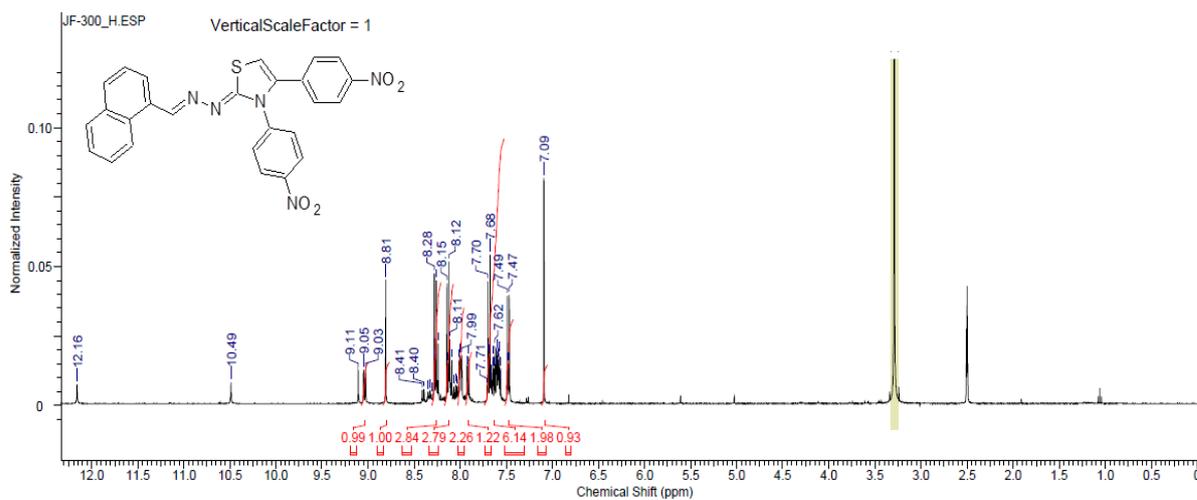
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-295**



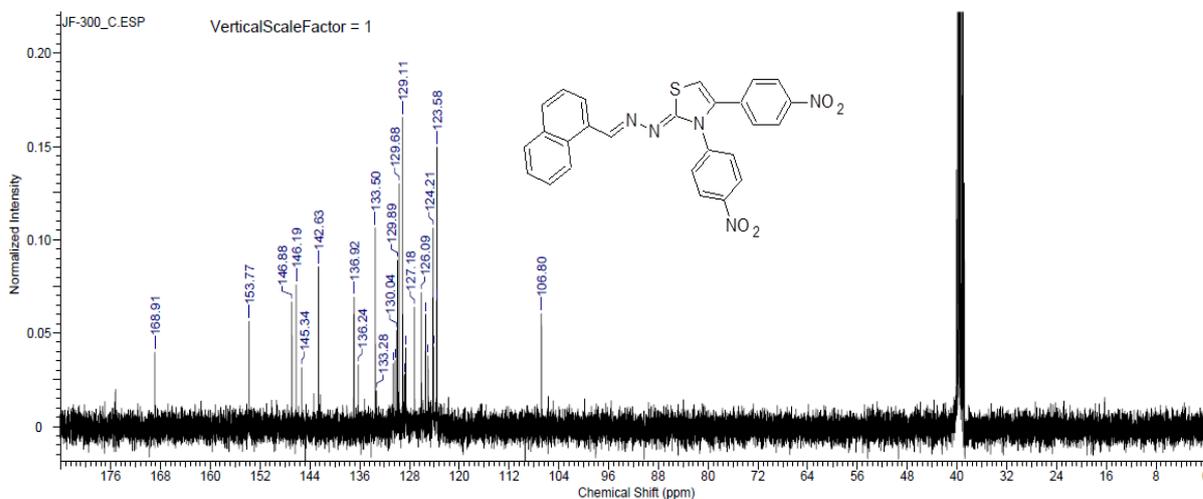
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(4-bromophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-295**



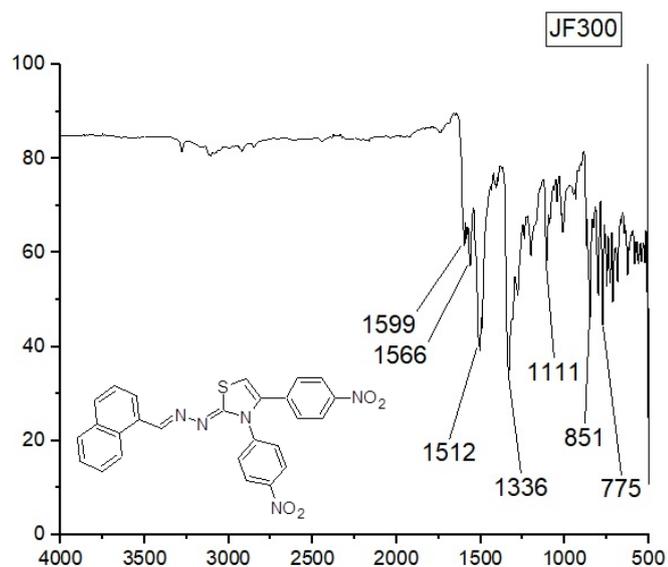
$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-300**



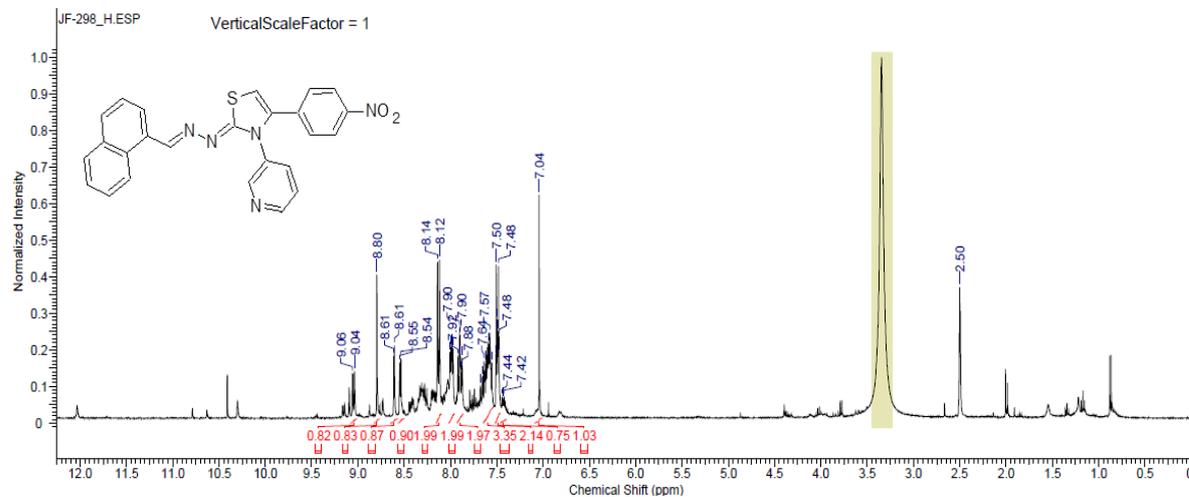
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-300**



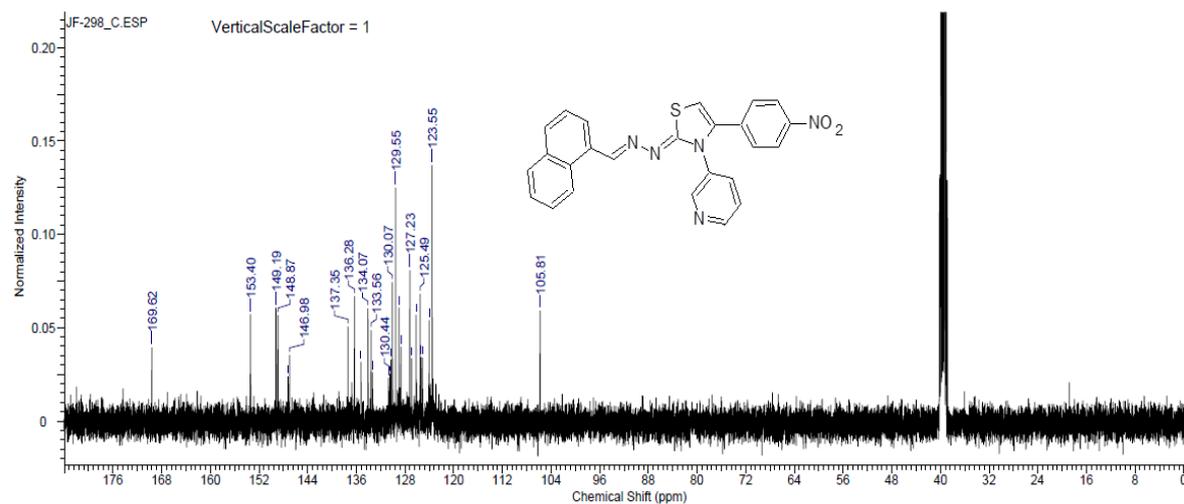
FT-IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) Spectrum of (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-300**



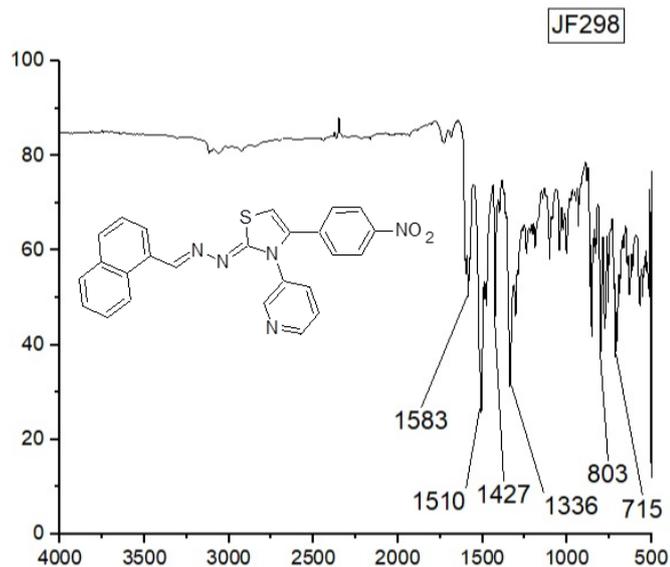
<sup>1</sup>H NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-(4-nitrophenyl)-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-298**



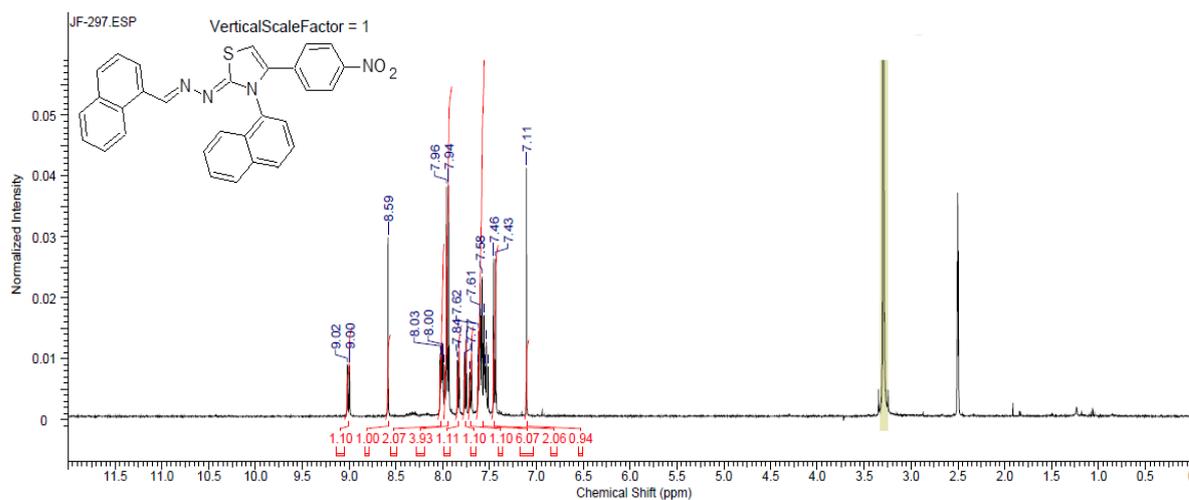
<sup>13</sup>C NMR Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-(4-nitrophenyl)-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), **JF-298**



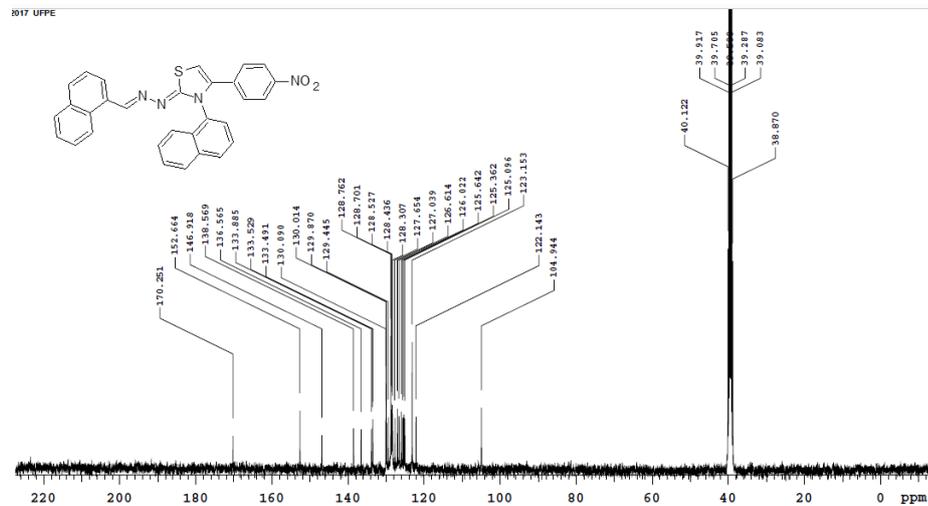
FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-2-(naphthalen-1-ylmethylene)hydrazono)-4-(4-nitrophenyl)-3-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-298**



$^1\text{H}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)-2-((naphthalen-1-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ), **JF-297**



$^{13}\text{C}$  NMR Spectrum of (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)-2-((naphthalen-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, (100 MHz, DMSO- $d_6$ ), **JF-297**



FT-IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) Spectrum of (*E*)-3-(naphthalen-1-yl)-2-((naphthalen-ylmethylene)hydrazineylidene)-4-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydrothiazole, **JF-297**

