



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



SÍNTESE DE 1,5-DIAMINO-TETRAZÓIS PROMOVIDA POR NITRATO DE BISMUTO EMPREGANDO ISOTIOCIANATOS ALIFÁTICO, AROMÁTICO E DERIVADO DO LIMONENO

Tese de Doutorado

DANILO SANTANA GALVÃO

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador,
Outubro de 2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA
SUSTENTÁVEL E APLICADA**

**SÍNTESE DE 1,5-DIAMINO-TETRAZÓIS PROMOVIDA POR NITRATO DE
BISMUTO EMPREGANDO ISOTIOCIANATOS ALIFÁTICO, AROMÁTICO E
DERIVADO DO LIMONENO**

Tese de Doutorado

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

**Salvador,
Outubro de 2024**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

G182 Galvão, Danilo Santana

Síntese de 1,5-diamino-tetrazóis promovida por nitrato de bismuto empregando isotiocianatos alifático, aromático e derivado do limoneno/ Danilo Santana Galvão. – Salvador, 2024.

164 f.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio do Desterro Cunha

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

1. Tetrazol. 2. Tiossemicarbazida. 3. Nitrato de bismuto. 4. Micro-ondas. I. Cunha, Sílvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU:547



TERMO DE APROVAÇÃO

DANILO SANTANA GALVÃO

"Síntese de 1,5-diamino-tetrazóis promovida por nitrato de bismuto empregando isotiocianatos alifático, aromático e derivado do limoneno"

Defesa de Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha S - 102
Doutorado em Química pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Jorge Maurício David Jm David
Doutorado em Química Orgânica pela Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Eliane de Oliveira Silva Eliane de O. Silva
Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Pérciles Barreto Alves Perciles Barreto Alves
Doutorado em Química pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Amenson Trindade Gomes Amenson Trindade Gomes
Doutorado em Química pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Salvador, 04 de outubro de 2024.

*“Existe uma coisa que uma longa existência me ensinou:
toda a nossa ciência, comparada à realidade,
é primitiva e inocente; e, portanto, é o que temos de mais valioso.”*

Albert Einstein.

A minha esposa e filhos

Agradeço a minha esposa, companheira e amiga, pois ela me conhece mais do que eu mesmo e utiliza deste conhecimento ao meu favor. Ela me anima, me incentiva, torce e vibra comigo. Meus filhos estão aprendendo com meus erros e acertos. Eles me fazem ser uma pessoa melhor.

Aos pais e família

Agradeço aos meus pais, pela educação e valores que me ensinaram. Apesar da distância física sempre foram presentes. Também incluo meu irmão, sogros e cunhados, que hoje são minha família.

Ao Orientador

Agradeço ao meu orientador, que foi fundamental nesta conquista. Admiro sua inteligência e sua habilidade de ser um educador. Ele é uma grande referência, tento imita-lo e seguir seus passos.

Aos professores

Agradeço aos professores, pela dedicação ao seu ofício. Estes contribuíram de maneira direta na minha formação magistral e intelectual.

A instituição

Agradeço a UFBA e ao IQ, pois forneceram a infraestrutura e o seu ambiente para minha formação. Mais do que um espaço físico. Me sinto privilegiado por aproveitar este local rico em conhecimento que foi construído ao longo da história.

Os amigos de bancada

Agradeço aos amigos do GPSQ e do IQ, pois estes são patrimônio da instituição. Cada um com sua característica contribuíram para meu aprendizado. Discutindo, cooperando e opinando.

As agencias de fomento a pesquisa

CNPq, CAPES e FAPESB pelo apoio dado ao GPSQ e em especial também a CNPq pela bolsa de doutorado concedida.

O tetrazóis são heterociclos sintéticos muito relevantes como intermediários químicos e possuem emprego medicinal. Isto porque são bioisómeros do ponto de vista metabólico, estáveis para os ácidos carboxílicos e por servirem de intermediários para a síntese de outros compostos relevantes. As tiossemicarbazidas são intermediários expressivos na rota sintética para a obtenção de tetrazóis. No presente trabalho foi estudada a reatividade de tiossemicarbazidas frente ao nitrato de bismuto ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) para a síntese de 1,5-diamino-tetrazóis. Para este fim, foram empregadas diversas tiossemicarbazidas previamente preparadas, derivadas do limoneno e de outros grupos fenílicos ou alquílicos, sendo submetidas a partir de reações em refluxo por 24 horas obtendo-se derivados com rendimentos variando de 31 a 51%. Para comparar, estes derivados também foram obtidos a partir de reações empregando-se microondas e, nessa técnica o tempo reacional variou de 5 a 20 minutos obtendo-se os produtos com maiores rendimentos (31 a 91%). Os derivados foram identificados a partir da análise de dados espectrométricos. Desta forma foi formado um escopo reacional alcançando uma metodologia eficiente para a formação de 1,5-diamino-tetrazóis, a partir de tiossemicarbazidas. Como resultado, foram obtidos 12 novos tetrazóis.

Palavras chaves: tetrazol; tiossemicarbazida; nitrato de bismuto; microondas.

Tetrazoles are synthetic heterocycles that are very relevant as chemical intermediates and have medicinal uses. This is because they are bioisosteres from a metabolic point of view, stable for carboxylic acids and because they serve as intermediates for the synthesis of other relevant compounds. Thiosemicarbazides are important intermediates in the synthetic route for obtaining tetrazoles. In the present work, the reactivity of thiosemicarbazides towards bismuth nitrate ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) was studied for the synthesis of 1,5-diamino-tetrazoles. For this purpose, several previously prepared thiosemicarbazides, derived from limonene and other phenyl or alkyl groups, were used and subjected to reflux reactions for 24 hours, obtaining derivatives with yields ranging from 31 to 51%. For comparison, these derivatives were also obtained from reactions using microwaves, and in this technique the reaction time varied from 5 to 20 minutes, obtaining the products with the highest yields (31 to 91%). The derivatives were identified from the analysis of spectrometric data. In this way, a reaction scope was formed, achieving an efficient methodology for the formation of 1,5-diamino-tetrazoles from thiosemicarbazides. As a result, 12 new tetrazoles were obtained.

Keywords: tetrazole; thiosemicarbazide; bismuth nitrate; microwave.

RESUMO

ABSTRACT

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1. Terpenos e terpenóides	01
1.1. Aspectos estruturais	02
2. Atividade biológica dos terpenos	03
2.1. Função Estrutural no Organismo	03
2.2. Atividade Farmacológica	04
3. Aplicações	06
3.1. Aplicação Sintética	06
3.2. Aplicação Industrial	08
4. Isotiocianatos	09
5. Isotiocianatos terpênicos	11
5.1. Síntese de Isotiocianatos Terpênicos	16
5.2. Aplicações Sintéticas dos Isotiocianatos Terpênicos	21
6. Tetrazol	29
6.1. Aspectos Estruturais	29
6.2. Aspectos sintéticos	31
6.3. Atividade biológica	39
7. Objetivo	41

CAPÍTULO II: RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Síntese de tetrazóis a partir de terpenos	42
1.1. Síntese do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno	43
1.2. Síntese tricomponente da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno	48
1.3. Síntese passo a passo da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno	48
1.4. Síntese de tetrazóis a partir de tiossemicarbazonas derivada do R-(+)-limoneno	53
1.5. Síntese de tetrazóis a partir de tiossemicarbazidas derivada do R-(+)-limoneno	56
2. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas não terpênicas	64

2.1. Síntese da tiossemicarbazida 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida	64
2.2. Síntese do tetrazol derivado da tiossemicarbazida 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida	68
2.3. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas em microondas	71
2.4. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas em refluxo	73
2.5. Síntese do isotiocianato de butila	75
2.6. Síntese de tiossemicarbazidas alifáticos	76
CAPÍTULO III: CONCLUSÃO	84
CAPÍTULO IV: PARTE EXPERIMENTAL	88
1. Procedimentos gerais	89
2. Experimental	90
2.1. Isotiocianato de butila	90
2.2. Isotiocianato do R-(+)-limoneno	91
2.3. Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno	92
2.4. Tetrazol do R-(+)-limoneno	93
2.5. Síntese de tiossemicarbazidas derivadas do isotiocianato de fenila em microondas	94
2.6. Síntese de tiossemicarbazidas derivadas do isotiocianato de fenila em refluxo	96
2.7. Síntese de tetrazois aromáticos em microondas	98
2.8. Síntese de tetrazois aromáticos em refluxo	101
2.9. Síntese de tiossemicarbazidas alifáticas	102
2.10. Síntese de tetrazois alifáticos em microondas	106
2.11. Síntese de tetrazois alifáticos em refluxo	108
CAPÍTULO V: ESPECTROS	109
CAPÍTULO VI: REFERÊNCIAS	158

Esquema 1.	Unidade básica de formação dos terpenos.	02
Esquema 2.	Classificação estrutural dos terpenos.	03
Esquema 3.	Reações para obtenção do (-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-mentol.	07
Esquema 4.	Equilíbrio tautomérico do ácido ticiânico.	09
Esquema 5.	Principais reações dos isotiocianatos.	09
Esquema 6.	Conversão do grupo isocianeto em isotiocianato.	14
Esquema 7.	Interconversão do grupo isocianeto em isotiocianato.	15
Esquema 8.	Síntese do 10-isotiocianato-4-cadieno.	16
Esquema 9.	Síntese do isotiocianato de limoneno e α -terpineol.	18
Esquema 10.	Preparo do ácido ticiânico.	18
Esquema 11.	Síntese do (-)-10(<i>R</i>)-isotiocianoaromadendreno (93) e do (-)-10 <i>S</i> -isotiocianoalloaromadendreno (95).	19
Esquema 12.	Seletividade do ácido ticiânico a duplas ligações para o limoneno (32) e diidrolimoneno (96).	19
Esquema 13.	Influência de grupos polares nas reações do ácido ticiânico.	20
Esquema 14.	Síntese do 7-isotiociano-7,8-dihidro- α -bisaboleno.	20
Esquema 15.	Síntese do 10-epi-kalihinol I.	21
Esquema 16.	Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do (-)- α -bisabolol.	21
Esquema 17.	Síntese de tiossemicarbazidas derivadas do <i>R</i> -(+)-limoneno (121) e do canfeno (123).	24
Esquema 18.	Síntese de isotiocianatos derivadas do ácido caurenóico.	25
Esquema 19.	Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico.	26
Esquema 20.	A síntese total do 10-isotiocianatoguaia-6-eno.	28
Esquema 21.	Estruturas de ressonância do 1 <i>H</i> -tetrazol.	30
Esquema 22.	Estruturas tautoméricas do tetrazol e bioisosterismo com o ácido acético.	31
Esquema 23.	Síntese do primeiro tetrazol reportado na literatura. ⁷⁴	31
Esquema 24.	Cicloadição [3+2] para a formação de tetrazóis 1,5-dissubstituídos.	32
Esquema 25.	Mecanismo proposto para a formação de tetrazóis via cicloadição [3+2].	32
Esquema 26.	Cicloadição [3+2] para a formação de <i>p</i> -toluenosulfônico -tetrazóis e de aciltetrazóis sem solventes.	33

Esquema 27.	Reação tetracomponente para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos.	33
Esquema 28.	Mecanismo proposto para a reação tetracomponente para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos.	34
Esquema 29.	Reação tetracomponente para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos em microondas.	34
Esquema 30.	Síntese de tetrazóis 2,5-dissubstituídos, a partir de sais de arildiazônio.	35
Esquema 31.	Mecanismo proposto para a síntese de tetrazóis 2,5-dissubstituídos, a partir de sais de arildiazônio.	31
Esquema 32.	Síntese de 5-aminotetrazóis, com formação <i>in situ</i> de tioureia.	36
Esquema 33.	Mecanismo proposto para a síntese de 5-aminotetrazóis.	37
Esquema 34.	Síntese regioseletiva a partir da tioureia assimétrica.	37
Esquema 35.	Análise retrossintética dos tetrazóis a partir de terpenos.	43
Esquema 36.	Síntese do ácido isotiocianico.	43
Esquema 37.	Síntese do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno.	44
Esquema 38.	a) Mecanismo proposto para a formação do isotiocianato; b) Mecanismo proposto para a formação do tiocianato.	46
Esquema 39.	Síntese tricomponente para a formação da <i>p</i> -cloro-benzaldeído- tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno.	48
Esquema 40.	Síntese da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.	49
Esquema 41.	Síntese da tiossemicarbazona derivada do R-(+)- limoneno.	52
Esquema 42.	Síntese do tetrazol terpênico derivado da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona.	54
Esquema 43.	a) Síntese da cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) Síntese do tetrazol derivado do cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.	55
Esquema 44.	a) Síntese da cinamaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)- limoneno; b) Síntese do tetrazol derivado da cinamaldeído-tiossemicarbazona terpênica.	56
Esquema 45.	Síntese em microondas do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.	57
Esquema 46.	Síntese do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.	57

Esquema 47.	Mecanismo proposto para a formação do tetrazol derivado do R-(+)- limoneno.	61
Esquema 48.	Síntese da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida	64
Esquema 49.	Síntese do tetrazol derivado do 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida	68
Esquema 50.	Síntese do isotiocianato de butila.	75
Esquema 51.	Mecanismo proposto para a formação do isotiocianato de butila.	76
Esquema 52.	Mecanismo proposto para a formação dos dois tetrazóis derivados da benzotiazol tiossemicarbazida.	83
Esquema 53.	Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas utilizando nitrato de bismuto.	85
Esquema 54.	Cálculos de rendimento global para os 1,5-diamino-tetrazóis obtidos.	86
Esquema 55.	Novos 1,5-diamino-tetrazóis preparados a partir de tiossemicarbazidas aromáticas, alifáticas e do limoneno.	87

Figura 1.	(1a) <i>R</i> (-) carvona; (1b) <i>S</i> (+) carvona.	02
Figura 2.	Exemplos de terpenos com funções biológicas no organismo humano.	04
Figura 3.	Exemplos de terpenos com atividade farmacológica.	05
Figura 4.	Fármacos terpênicos mais vendidos em 2002.	06
Figura 5.	Terpenos preparados via síntese total.	07
Figura 6.	Terpenos com importantes aplicações industriais.	08
Figura 7.	Isotiocianato de fenila.	09
Figura 8.	Terpenos biossintéticos nitrogenados.	11
Figura 9.	Terpenos isolados da esponja marinha <i>Hymeniacidon</i> sp..	11
Figura 10.	Terpenos isolados da esponja marinha <i>Acanthella cavernosa</i> .	12
Figura 11.	Quatro novos isotiocianatos terpênicos isolados da esponja <i>Acanthella cavernosa</i> .	12
Figura 12.	isotiocianatos terpênicos isolados da esponja marinha <i>Stylissa</i> sp..	13
Figura 13.	isotiocianatos terpênicos isolados da esponja marinha <i>Halichondria</i> sp..	13
Figura 14.	Terpenos isolados com seus metabólitos correspondentes.	14
Figura 15.	Sesquiterpenos com atividade biológica.	15
Figura 16.	Cadienos preparados por Garson <i>et al.</i>	17
Figura 17.	Tiossemicarbazona do (-)- α -bisabolol com efeito inibitório sobre as células leucemicas (K-562).	22
Figura 18.	Tiossemicarbazidas derivadas canfeno (118) , <i>R</i> -(+)-limoneno (119) e (-)- α -bisabolol (115) .	23
Figura 19.	Estado de transição da reação do isotiocianato de (-)- α -bisabolol.	23
Figura 20.	Efeito inibitório de tiossemicarbazidas e padrões sobre a <i>T. mentagrophytes</i> .	25
Figura 21.	Valor de IC ₅₀ para a <i>o</i> -nitro- benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do ácido caurenóico.	26
Figura 22.	Benzaldeído tiossemicarbazona derivada do limoneno, complexando com cobre.	27
Figura 23.	4-nitrobenzaldeído tiossemicarbazona derivada do R-limoneno.	27
Figura 24.	1 <i>H</i> -tetrazol	29
Figura 25.	Estrutura dos principais heterociclos nitrogenados de 5 membros.	29
Figura 26.	Orbitais p conjugados do tetrazol	29

Figura 27. Estrutura dos principais heterociclos nitrogenados de 5 membros.	30
Figura 28. Fármacos comercializados com anéis tetrazólicos: (202) losartana; (203) azosemida; (204) tazanoplaste; (205) latamoxefeno.	39
Figura 29. Tetrazóis com atividade farmacológica.	40
Figura 30. Espectro de infravermelho do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 2958 cm ⁻¹ (C-H); 2924 cm ⁻¹ (C-H); 2873 cm ⁻¹ (CH); 2839 cm ⁻¹ (C-H); 2071 cm ⁻¹ (N=C=S).	45
Figura 31. Espectro de infravermelho do tiocianato derivado do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 2958 cm ⁻¹ (C-H); 2927 cm ⁻¹ (C-H); 2873 cm ⁻¹ (CH); 2148 cm ⁻¹ (S-C≡N); 2079 cm ⁻¹ (S-C≡N).	45
Figura 32. a) Isotiocinato adicionado a dupla terminal; b) Isotiocinato adicionado ao alceno do anel; c) Estado de transição para formação do carbocátion; d) Impedimento estérico na adição ao aceno do anel.	47
Figura 33. Espectro de infravermelho da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 3278 cm ⁻¹ (N-H); 3232 cm ⁻¹ (N-H); 3197 cm ⁻¹ (N-H); 2958 cm ⁻¹ (C-H); 2920 cm ⁻¹ (C-H); 1531 cm ⁻¹ (N-N); 1489 cm ⁻¹ (N-CS-N); 1056 cm ⁻¹ (C=S).	49
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H (500MHz; DMSO-d ₆) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.	50
Figura 35. Espectro de RMN ¹³ C (125MHz; DMSO-d ₆) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.	51
Figura 36. Expansão no espectro de RMN ¹³ C (125MHz; DMSO-d ₆) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.	52
Figura 37. Espectro de infravermelho da tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 3332 cm ⁻¹ (N-H); 3136 cm ⁻¹ (N-H); 2958 cm ⁻¹ (C-H); 2920 cm ⁻¹ (C-H); 1535 cm ⁻¹ (C=N); 1489 cm ⁻¹ (N-CS-N); 1083 cm ⁻¹ (C=S).	53
Figura 38. Espectro de infravermelho do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 3356 cm ⁻¹ (N-H); 3225 cm ⁻¹ (N-H); 3190 cm ⁻¹ (N-H); 2954 cm ⁻¹ (C-H); 2924 cm ⁻¹ (C-H); 2889 cm ⁻¹ (C-H); 1643 cm ⁻¹ (C=N); 1577 cm ⁻¹ (C=N).	58

Figura 39. Espectro de RMN ^1H (500MHz; DMSO- d_6) do tetrazol derivado do R-(+)- limoneno.	59
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (125MHz; DMSO- d_6) do tetrazol derivado do R- (+)-limoneno.	60
Figura 41. Expansão no espectro de RMN ^{13}C (125MHz; DMSO- d_6) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.	60
Figura 42. Espectro de IV (ATR) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	65
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	66
Figura 44. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1,4-difenil-3- tiossemicarbazida (249) .	67
Figura 45. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1,4- difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	67
Figura 46. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	69
Figura 47. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	70
Figura 48. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	70
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4- difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	71
Figura 50. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil) tiossemicarbazida (287) .	79
Figura 51. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (287) .	80
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (287) .	81
Figura 53. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (266) .	83

Tabela 1.	Fragrância dos terpenos de acordo com a configuração absoluta.	08
Tabela 2.	Energias livres de Gibbs da ativação (ΔG^\ddagger) e da reação (ΔG).	23
Tabela 3.	Síntese regioseletiva de 5-aminotetrazol a partir de tioureia assimétrica.	38
Tabela 4.	Síntese de tetrazóis derivados do R-(+)-limoneno.	62
Tabela 5.	Síntese de tiosemicarbazidas derivadas de benzohidrazidas.	72
Tabela 6.	Síntese de tetrazóis derivadas de benzohidrazidas.	73
Tabela 7.	Síntese de tiosemicarbazidas derivadas da tosilhidrazina e do hidrazinobenzotiazol.	74
Tabela 8.	Síntese de tetrazóis derivadas da tosilhidrazina e do hidrazinobenzotiazol.	75
Tabela 9.	Síntese de tiosemicarbazidas alifáticas.	77
Tabela 10.	Síntese de tetrazóis derivados de tiosemicarbazidas alifáticas.	78
Tabela 11.	Síntese de tetrazóis derivados de tiosemicarbazidas alifáticas em refluxo.	82

Espectro 1.	Espectro de IV (ATR) do Isotiocianato de butila (273) .	110
Espectro 2.	Espectro de IV (ATR) do Isotiocianato do R-(+)-limoneno (84) .	110
Espectro 3.	Espectro de IV (ATR) do Tiossulfato do R-(+)-limoneno (85) .	111
Espectro 4.	Espectro de IV (ATR) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (125) .	111
Espectro 5.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (125) .	112
Espectro 6.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (125) .	112
Espectro 7.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (125) .	113
Espectro 8.	Expansão no espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (125) .	113
Espectro 9.	Espectro de IV (ATR) da <i>p</i> -cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona do R-(+)-limoneno (230) .	114
Espectro 10.	Espectro de IV (ATR) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (238) .	114
Espectro 11.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (238) .	115
Espectro 12.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (238) .	115
Espectro 13.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (238) .	116
Espectro 14.	Expansão no espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (238) .	116
Espectro 15.	Espectro de IV (ATR) da <i>m</i> -nitro-benzoil-tiossemicarbazona do R-(+)-limoneno (247) .	117
Espectro 16.	Espectro de IV (ATR) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	117
Espectro 17.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	118
Espectro 18.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	118
Espectro 19.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (249) .	119

Espectro 20.	Espectro de IV (ATR) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil) tiossemicarbazida (257) .	119
Espectro 21.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (257) .	120
Espectro 22.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (257) .	120
Espectro 23.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (257) .	121
Espectro 24.	Espectro de IV (ATR) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil) tiossemicarbazida (258) .	121
Espectro 25.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (258) .	122
Espectro 26.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (258) .	122
Espectro 27.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (258) .	123
Espectro 28.	Espectro de IV (ATR) da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (256) .	123
Espectro 29.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (256) .	124
Espectro 30.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (256) .	124
Espectro 31.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (256) .	125
Espectro 32.	Espectro de IV (KBr) da benzotiazol tiossemicarbazida (268) .	125
Espectro 33.	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da benzotiazol tiossemicarbazida (268) .	126
Espectro 34.	Expansão no espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) da benzotiazol tiossemicarbazida (268) .	126
Espectro 35.	Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO-d ₆) da benzotiazol tiossemicarbazida (268) .	127
Espectro 36.	Espectro de IV (KBr) da tosiltiossemicarbazida (267) .	127

Espectro 37.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da tosiltiossemicarbazida (267) .	128
Espectro 38.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da tosiltiossemicarbazida (267) .	128
Espectro 39.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da tosiltiossemicarbazida (267) .	129
Espectro 40.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	129
Espectro 41.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	130
Espectro 42.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	130
Espectro 43.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (250) .	131
Espectro 44.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil) tiossemicarbazida (260) .	131
Espectro 45.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (260) .	132
Espectro 46.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (260) .	132
Espectro 47.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (260) .	133
Espectro 48.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil)tiossemicarbazida (261) .	133
Espectro 49.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil)tiossemicarbazida (261) .	134
Espectro 50.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil) tiossemicarbazida (261) .	134
Espectro 51.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil)tiossemicarbazida (261) .	135
Espectro 52.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil) tiossemicarbazida (262) .	135

Espectro 53.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (262) .	136
Espectro 54.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (262) .	136
Espectro 55.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (262) .	137
Espectro 56.	Espectro de IV (KBr) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (271) .	137
Espectro 57.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (271) .	138
Espectro 58.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (271) .	138
Espectro 59.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (271) .	139
Espectro 60.	Espectro de IV (ATR) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (280) .	139
Espectro 61.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (280) .	140
Espectro 62.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (280) .	140
Espectro 63.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (280) .	141
Espectro 64.	Espectro de IV (ATR) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (281) .	141
Espectro 65.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (281) .	142
Espectro 66.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (281) .	142
Espectro 67.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (281) .	143
Espectro 68.	Espectro de IV (ATR) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (282) .	143
Espectro 69.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (282) .	144
Espectro 70.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (282) .	144

Espectro 71.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (282) .	145
Espectro 72.	Espectro de IV (ATR) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (283) .	145
Espectro 73.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (283) .	146
Espectro 74.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (283) .	146
Espectro 75.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (283) .	147
Espectro 76.	Espectro de IV (ATR) da 1-benzotiazol-4(butil)tiossemicarbazida (285) .	147
Espectro 77.	Espectro de IV (ATR) da 1-tosil-4(butil)tiossemicarbazida (284) .	148
Espectro 78.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-tosil-4(butil)tiossemicarbazida (284) .	148
Espectro 79.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-tosil-4(butil)tiossemicarbazida (284) .	149
Espectro 80.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-tosil-4(butil)tiossemicarbazida (284) .	149
Espectro 81.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (287) .	150
Espectro 82.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (287) .	150
Espectro 83.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (287) .	151
Espectro 84.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (287) .	151
Espectro 85.	Espectro de IV (KBr) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (288) .	152

Espectro 86.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(butil)tiossemicarbazida (288).	152
Espectro 87.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (288).	153
Espectro 88.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (288).	153
Espectro 89.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)- 4(butil)tiossemicarbazida (289).	154
Espectro 90.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)- 4(butil)tiossemicarbazida (289).	154
Espectro 91.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (289).	155
Espectro 92.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)- 4(butil)tiossemicarbazida (289).	155
Espectro 93.	Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (291 e 292).	156
Espectro 94.	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (291 e 292).	156
Espectro 95.	Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (291 e 292).	157
Espectro 96.	Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (291 e 292).	157

- AcOH cat** - Ácido acético catalítico.
- CCD** - Cromatografia de camada delgada.
- DMSO-*d*₆** - Dimetilsulfóxido Deuterado.
- Entr.** - Entrada.
- Et₃N** - Trietilamina.
- EtOH** - Etanol.
- J** - Constante de acoplamento.
- IC₅₀** - Concentração inibitória média
- IV** - Infravermelho.
- Lit** - Literatura.
- Met.** - Método
- MeOH** - Metanol.
- Met.** - Método
- MFC** - Concentração mínima de fungos
- MIC** - Concentração inibitória mínima
- MW** - *Microwave*.
- PF** - Ponto de fusão.
- ppm** - Parte por milhão.
- Ref.** - Refluxo
- Rend.** - Rendimento.
- RMN de ¹³C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13.
- RMN de ¹H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.
- T.A.** - Temperatura ambiente.
- Tetr.** - Tetrazol
- Tios.** - Tiossemicarbazida.
- Tiur.** - Tiureia
- TMS** - Tetrametilsilano
- Und.** - Unidade
- δ** - Deslocamento químico.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. TERPENOS E TERPENÓIDES

Os terpenos (**Figura 1**) são compostos orgânicos que estão presentes em abundância nos óleos essenciais. São encontrados nas cadeias metabólicas de plantas, insetos, animais e microorganismos que os utilizam na defesa de predadores, patógenos e competidores, bem como no controle e na biossíntese de substâncias mais complexas do organismo.¹ Esta classe de compostos também apresentam um grande interesse na medicina,² agricultura e indústria.

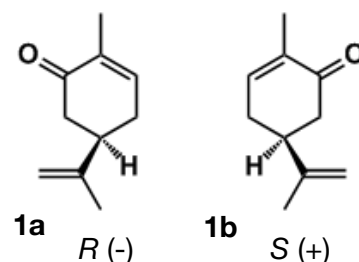
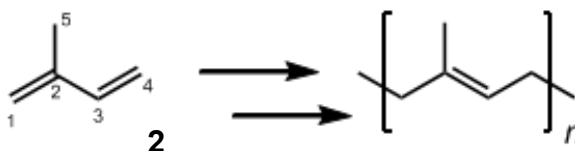


Figura 1. (1a) *R* (-) carvona; (1b) *S* (+) carvona.

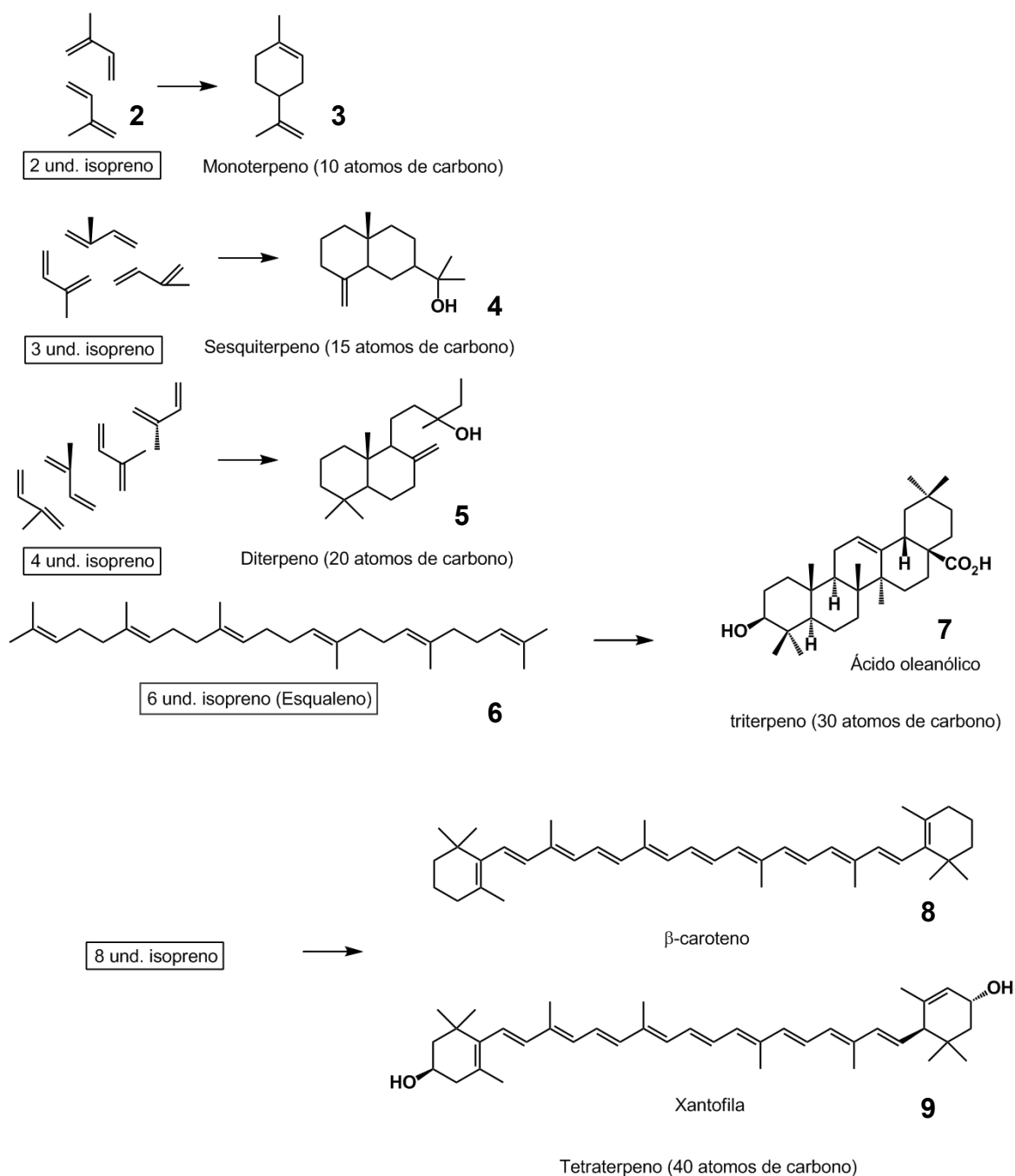
1.1. Aspectos Estruturais

Os terpenos são derivados biossintéticos do isopreno (**2**) com fórmula molecular $(C_5H_8)_n$, sendo que a variação “n” refere-se ao número de unidades de isopreno (**2**) (**Esquema 1**). Estas peças podem ser conectadas em condensação “cabeça cauda” formando cadeias lineares ou anéis. Podendo originar estruturas mais complexas sem a presença de heteroátomos ou contendo oxigênio, ocasionando grupos hidroxila, carbonila, cetona ou aldeídos denominados de terpenoides.³



Esquema 1. Unidade básica de formação dos terpenos.

A quantidade de unidades de isopreno $(C_5)_n$ presentes no composto definem a sua classificação (**Esquema 2**). Estes podem ser divididos como: hemiterpenos (1 unidade de isopreno - C_5) (**2**), monoterpenos (2 unidade de isopreno - C_{10}) (**3**), sesquiterpenos (3 unidade de isopreno - C_{15}) (**4**), diterpenos (4 unidade de isopreno - C_{20}) (**5**), triterpenos (6 unidade de isopreno - C_{30}) (**7**) e tetraterpenos (8 unidade de isopreno - C_{40}) (**8 e 9**).⁴



Esquema 2. Classificação estrutural dos terpenos.

2. ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS TERPENOS

2.1. Função Estrutural no Organismo

Os terpenos, em sua maioria, são moléculas pequenas, porém são as estruturas mais abundantes na natureza em massa. Aproximadamente 65.000 estruturas de terpenos são reportadas na literatura,⁷ no entanto, muitas substâncias ainda não tem suas funções descritas.

No organismo humano estes tem uma serie de funções, como estruturação primaria (esteroides, como o colesterol **(10)** na composição e regulação da permeabilidade das membranas celulares, bem como o lanosterol **(11)** em reações enzimáticas), funcional (quinonas **(12)** em transferências elétricas; carotenoides **(8)** em visão da retina) **(Figura 2)**.⁸

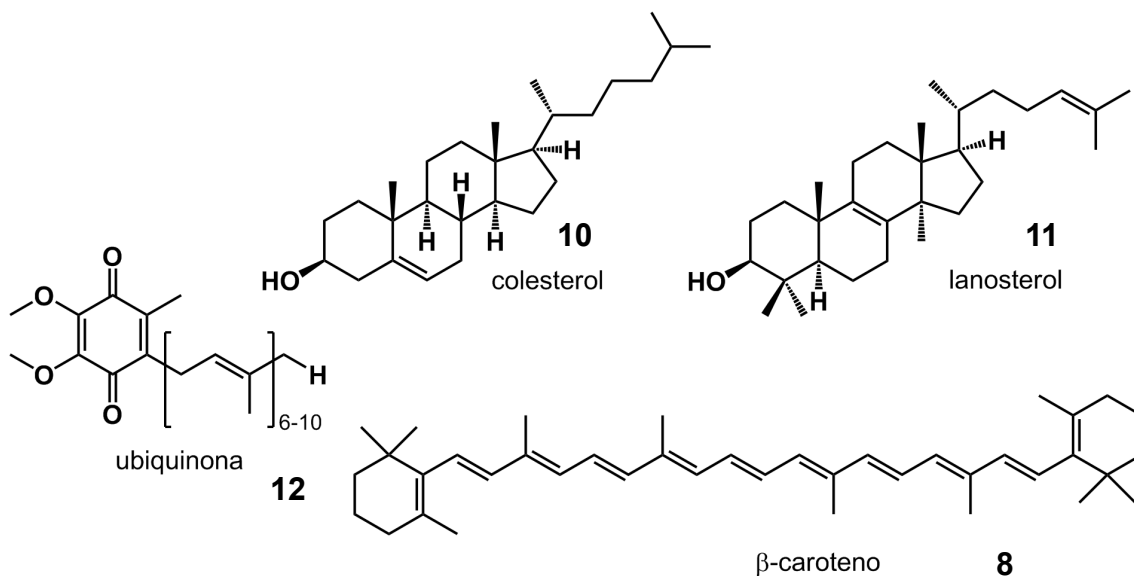


Figura 2. Exemplos de terpenos com funções biológicas no organismo humano.

2.2. Atividade Farmacológica

Os terpenoides apresentam uma ampla atividade biológica **(Figura 3)**, como efeitos quimiopreventivos em câncer **(13)**, atividades antimicrobiana **(14)**, antifúngica **(14)**, antiviral **(15)**, anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória **(16)** e antiparasitária **(17)**.⁹ Também tem uma grande expressão no tratamento da dor, tanto com medicamentos consolidados quanto com candidatos a novas drogas **(18)**.¹⁰ Vale também destacar a ação anti-inflamatória, que tem sido evidenciada em muitos estudos recentes, principalmente para evitar a toxicidade hepática, renal e gastrointestinal dos anti-inflamatórios não esteroidais.¹¹

Os terpenos têm recebido muita atenção em formulações farmacêuticas e cosméticas devido à facilidade de penetração cutânea e baixa irritação da pele. Estas características têm sido importantes para o desenvolvimento de carreadores transdérmicos de medicamentos, que evitam rotas convencionais na administração de drogas. Portanto, pode contornar o efeito de primeira passagem hepática, diminui a frequência da administração e reduz efeitos gastrointestinais adversos.¹²

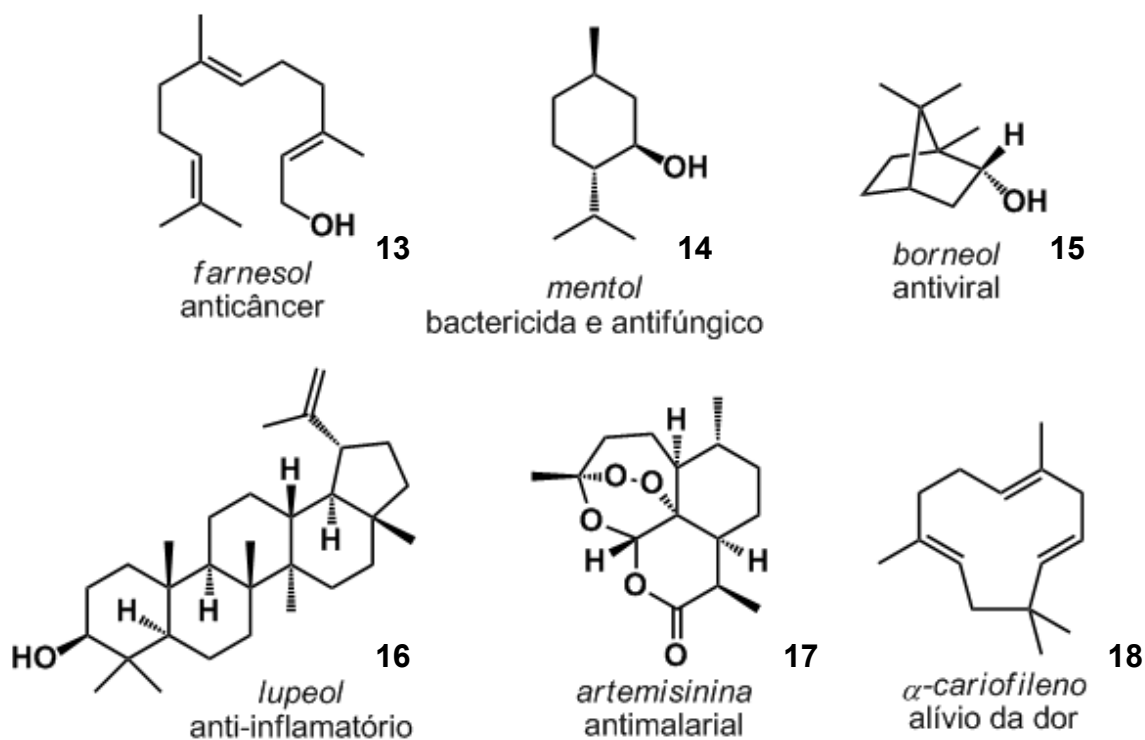


Figura 3. Exemplos de terpenos com atividade farmacológica.

Estudos têm demonstrado que o limoneno e o mentol (**14**) exercem um efeito seguro e efetivo para a absorção cutânea em formulações experimentais de adesivos no desenvolvimento de drogas.¹³

A capacidade antioxidante dos terpenos é conhecida e tem sido estudada na aplicação de atividades terapêuticas e farmacológicas. Sobre condições de estresse com oxidantes, os terpenos tem um fator protetor frente a doenças hepáticas, renais, neurodegenerativas, cardiovasculares, bem como combater o câncer, diabetes e o processo de envelhecimento. A atividade antioxidante pode explicar a capacidade de modular a transmissão de sinais neurológicos, inflamatórios e efeitos imunológicos.¹⁴ Alguns terpenos estudados mostraram que em concentrações altas estes agem como prooxidantes, enquanto que em baixas concentrações estes agem como antioxidantes.¹⁵

A venda global de fármacos terpênicos em 2002 foi de US\$ 12 bilhões (**Figura 4**), tendo como representatividade o Paclitaxel (**19**), com atividade anticâncer, e Artemisinina (**20**), com atividade antimalarial.¹⁶

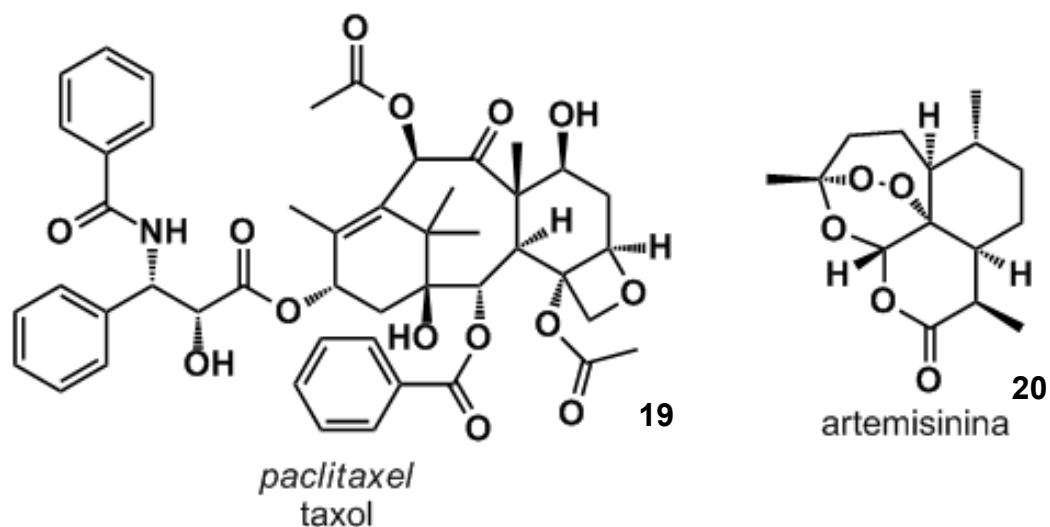


Figura 4. Fármacos terpênicos mais vendidos em 2002.

Outro terpeno de destaque no mercado farmacêutico é o mentol (**14**) como medicamento não prescrito. O Salonpas (5,7% de mentol, 1,12% de canfora e 6,3% salicilato de metila) por exemplo nos Estados Unidos tem uma venda de US\$ 2 bilhões/ano.¹⁷

3. APLICAÇÕES

3.1. Aplicação Sintética

Por conta da vasta disponibilidade na natureza e por serem recuperados de rejeitos industriais, os monoterpenos têm um baixo custo, representando um grande interesse do ponto de vista de precursor sintético¹⁸ e síntese de compostos bioativos.¹⁹

No entanto, terpenos mais complexos ou com difíceis disponibilidades têm sido alvos sintéticos por apresentarem atividades biológicas relevantes. Uma série de terpenos foram preparados via síntese total visando a disponibilidade para o estudo farmacológico (**Figura 5**).²⁰

A aplicação da biotransformação de terpenos permite a produção de compostos regio- e estereosseletivos sobre condições suaves, porém com menores rendimentos quando comparado com a síntese clássica. Podem ser utilizados para este fim enzimas, extratos celulares de bactérias, cianobactérias, leveduras, microalgas, fungos, plantas e células animais.²¹

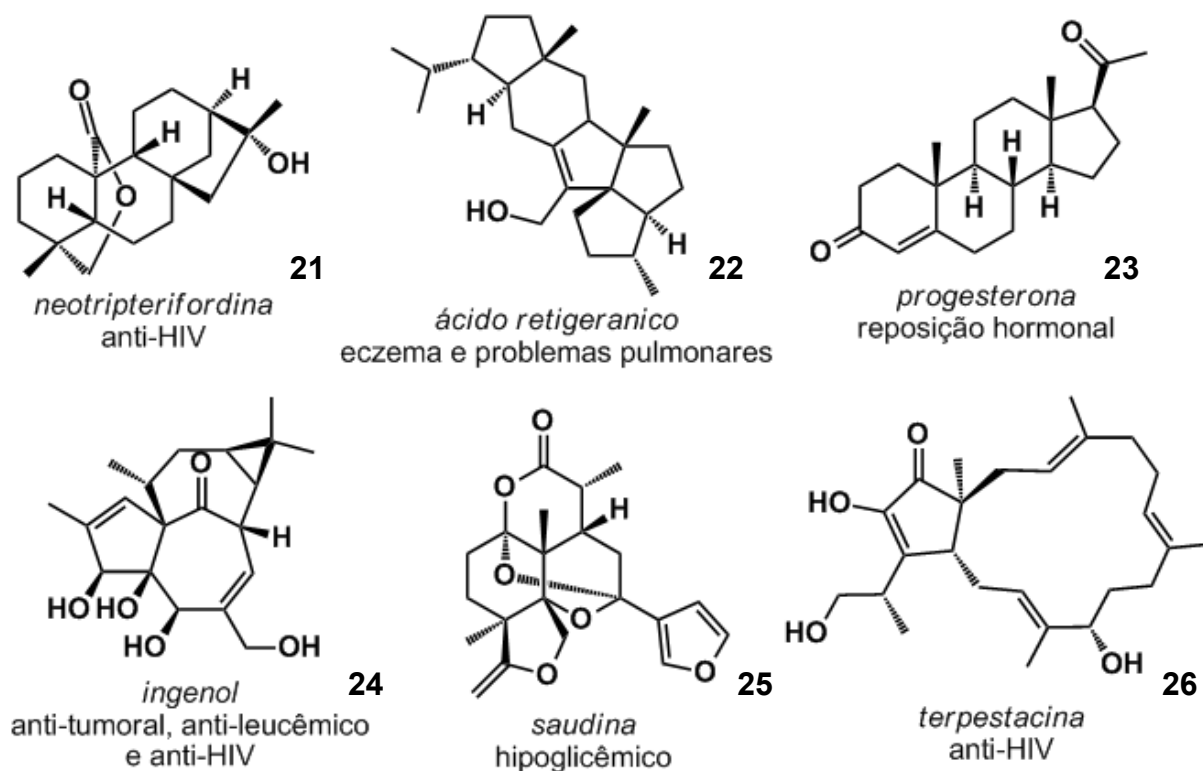
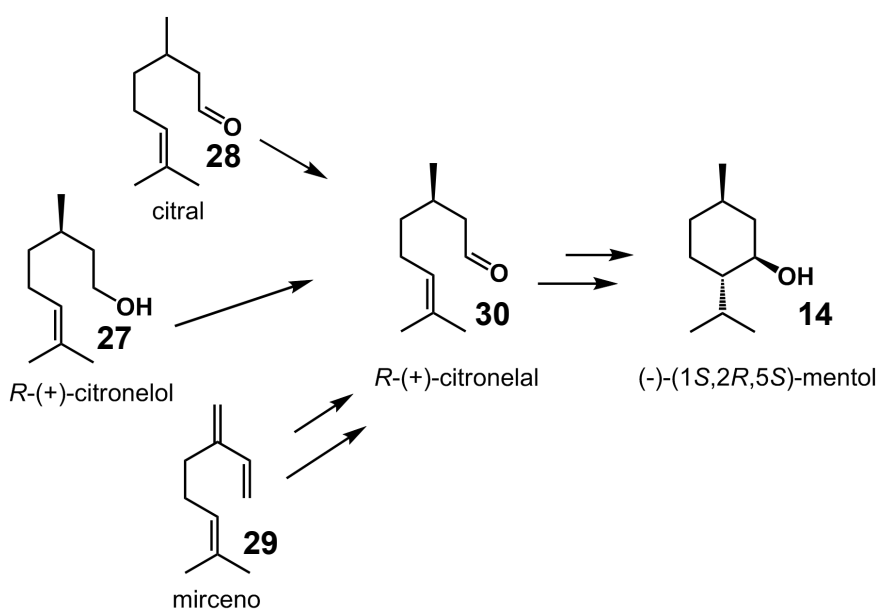


Figura 5. Terpenos preparados via síntese total.

Há muitos relatos de transformações catalíticas de terpenos em produtos mais valiosos, como o (-)-(1S,2R,5S)-mentol (**14**) (**Esquema 3**). O uso desta substância na saborização e aromatização de alimentos, bem como na indústria farmacêutica excedem o suprimento pelas fontes naturais, portanto sua produção química envolvendo síntese assimétrica deriva do (R)-(+)-citronelol (**27**), citral (**28**) ou mirceno (**29**).^{22,23}



Esquema 3. Reações para obtenção do (-)-(1S,2R,5S)-mentol.

A configuração absoluta dos terpenos influenciam na fragrância e no sabor que estes compostos apresentam, isto porque os enantiômeros apresentam propriedades organolépticas diferentes (**Tabela 1**).²⁴

Tabela 1. Fragrância dos terpenos de acordo com a configuração absoluta.

Terpeno	Enantiômero	Fragrância
Carvona	(R)-(-)	Hortelã
	(S)-(+)	Cominho
Limoneno	(R)-(+)	Laranja
	(S)-(-)	Terebintina
α -Pinenos	(1R, 5R)-(+)	Mentolado
	(1S, 5S)-(-)	Pinheiro
Mentol	(1R, 3R, 4S)-(-)	Menta
	(1S, 3S, 4R)-(+)	Fenólico

3.2. Aplicação Industrial

O derivado de terpeno mais amplamente utilizado é a borracha (**31**) com diversas aplicações na indústria e no cotidiano (**Figura 6**). Mas há outras aplicações importantes como o mentol (**14**) (aromatizante e droga não prescritiva), limoneno (**32**) (aromatizante e inseticida), ácido abscísico (**33**) (fito-hormônio e proteção para plantas), hecogenina (**34**) (detergente), zeaxantina (**35**) (aditivo alimentar e nutrição animal), dentre outros.²⁵

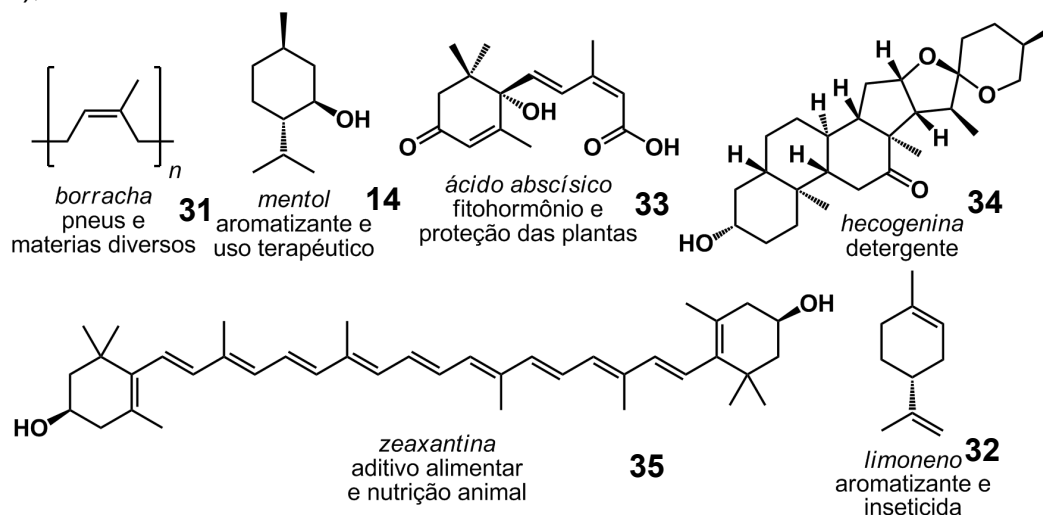


Figura 6. Terpenos com importantes aplicações industriais.

4. ISOTIOCIANATOS

O isotiocianato é um grupo químico com a estrutura R-N=C=S (**Figura 7**). Estes são compostos bem reativos, principalmente em relação a um ataque nucleofílico no átomo do carbono central deficiente em elétrons.

Quando o substituinte R é hidrogênio, o ácido ticiânico (**Esquema 4**), o isotiocianato HNCS (**38**) fica em equilíbrio com o seu tautômero tiocianato HSCN (**37**).²⁶

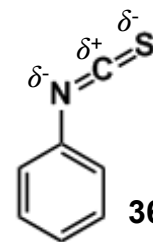
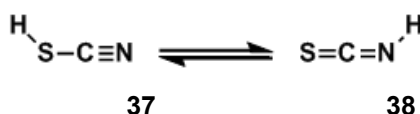


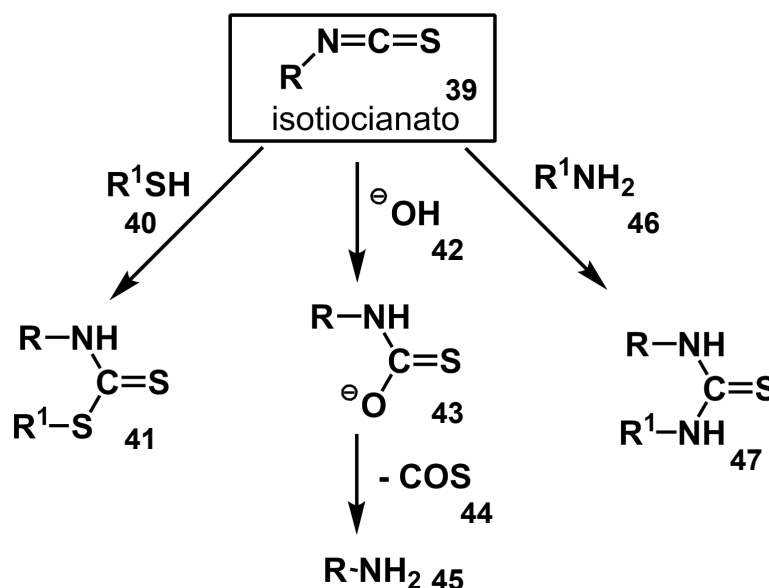
Figura 7. Isotiocianato de fenila.



Esquema 4. Equilíbrio tautomérico do ácido ticiânico.

Quando presente em plantas, é produzido por enzimas de conversão de metabólitos, chamado glucosinolatos. Os isotiocianatos naturais, alil isotiocianatos são também conhecidos como óleos de mostarda.²⁷

As reações mais frequentes dos isotiocianatos (**39**) (**Esquema 5**) são com tióis (**40**) para formar ditiocarbamoil (**41**), com hidroxilas (**42**) para formar tiocarbamato (**43**), que eliminam sulfetos de carbonila (**44**) para formar aminas (**45**) e também podem reagir com aminas (**46**) para formar tioureias (**47**).²⁸



Esquema 5. Principais reações dos isotiocianatos.

5. ISOTIOCIANATOS TERPÊNICOS

A esponja marinha (Porifera) tem sido foco de estudos para a química de produtos naturais por apresentar uma gama de estruturas únicas e bioativas.²⁹ Muitas destas estruturas incluem terpenos funcionalizados (**Figura 8**) com isocianetos (**48**), isotiocianatos (**49**), isocianatos (**50**), tiocianatos (**51**) e formamidas (**52**).^{30,31} Estas funções nitrogenadas tem caracte-

rísticas biológicas e propriedades químicas importantes para a vida marinha, diferenciando dos terpenos oxigenados mais comuns.³²⁻³⁴

Uma caracterização de isotiocianato terpênico por via biossintética foi descrito por Scheuer *et al.* em 1984. Da esponja marinha *Hymeniacidon* sp. foi extraído terpenos nitrogenados (**Figura 9**) incluindo o 2-isotiocianato-pupukeanano (**56**).³⁵

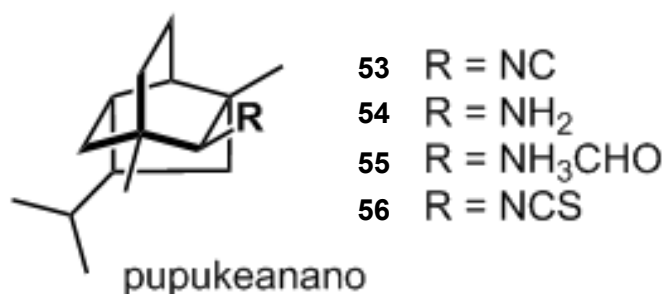


Figura 9. Terpenos isolados da esponja marinha *Hymeniacidon* sp..

Da esponja marinha tropical *Acanthella cavernosa* (Dendy), foi descoberto um isotiocianato terpênico (**Figura 10**), o axisotiocianato-3 (**57**). E junto com esta substância foi apontado um outro terpeno identificado como seu precursor, o axisonitrila-3 (**58**), corroborando com a hipótese biossintética de dependência entre isotiocianato e isocianeto nesta esponja.³⁶

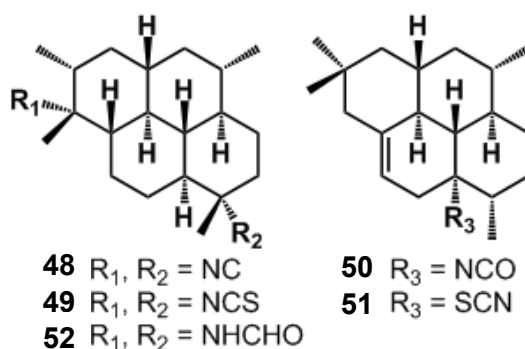


Figura 8. Terpenos biossintéticos nitrogenados.

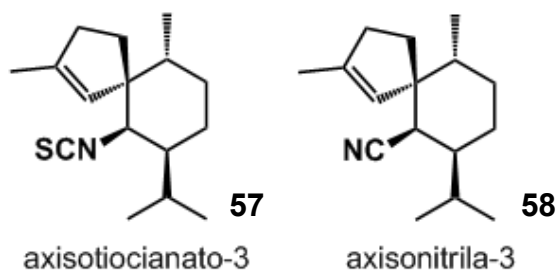


Figura 10. Terpenos isolados da esponja marinha *Acanthella cavernosa*.

A esponja do gênero *Acanthella* (de ordem Halichondrida e família Axinellidae) tem sido caracterizada por apresentar isocianetos e isotiocianatos terpênicos e se tornado alvo de muitos estudos taxonômicos e investigações biossintéticas. Neste estudo foi reportado quatro novos metabólitos terpênicos (**Figura 11**) derivados da *Acanthella cavernosa*.³⁷

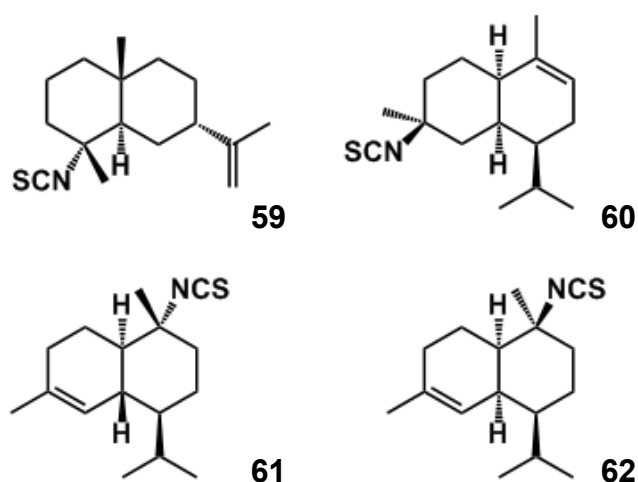


Figura 11. Quatro novos isotiocianatos terpênicos isolados da esponja *Acanthella cavernosa*.

Da esponja *Stylissa* sp., encontrada na ilha japonesa de Okinawa, foram descobertos sete novos terpenóides nitrogenados, sendo três destes isotiocianatos terpênicos (**Figura 12**). (1*R*^{*}, 6*R*^{*}, 7*S*^{*}, 10*S*^{*})-10-isotiocianatocadin-4-eno (**63**), (1*S*^{*}, 2*S*^{*}, 5*S*^{*}, 6*S*^{*}, 7*R*^{*}, 8*S*^{*})-13-isotiocianatocubebano (**64**), (1*R*^{*}, 3*S*^{*}, 4*R*^{*}, 7*S*^{*}, 8*S*^{*}, 12*S*^{*}, 13*S*^{*})-7-isocianoamphilecta-10,14-dieno, (1*S*^{*}, 3*S*^{*}, 4*R*^{*}, 7*S*^{*}, 8*S*^{*}, 12*S*^{*}, 13*S*^{*})-8-isocianoamphilecta-11(20),14-dieno, (3*S*^{*}, 4*R*^{*}, 7*S*^{*}, 8*S*^{*}, 11*S*^{*}, 13*S*^{*})-8-isocianoamphilecta-1(12),14-dieno, 8-isocianatocicloamphilect-10-eno, e 8-isotiocianatocicloamphilect-10-eno (**65**).³⁸

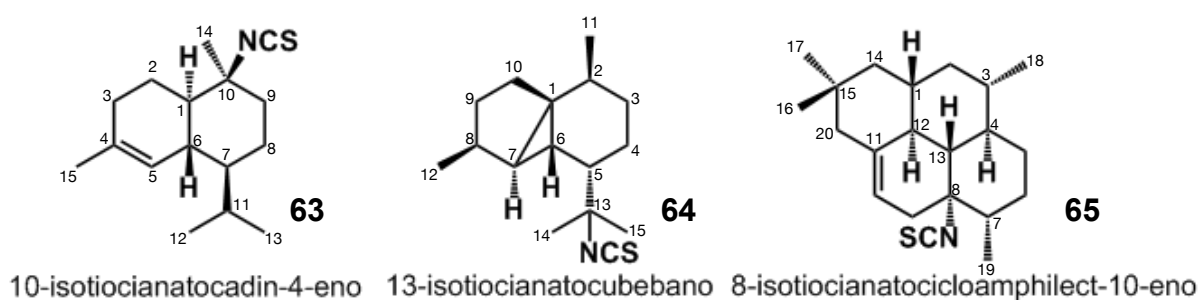


Figura 12. isotiocianatos terpênicos isolados da esponja marinha *Stylissa* sp..

Nove novos sesquiterpenos nitrogenados foram descobertos, incluindo três isotiocianatos (**Figura 13**), em uma esponja de espécie indefinida do gênero *Halichondria* na ilha Phi Phi, na Tailândia. Dois isocianetos: halichon C; 4-epi-halichon C - três isotiocianatos: halichon A (**66**); halichon B (**67**); halichon H (**68**) - dois tiocianatos: halichon D; halichon E - duas formamidas: halichon F; halichon G. Além de outros 11 compostos conhecidos.³⁹

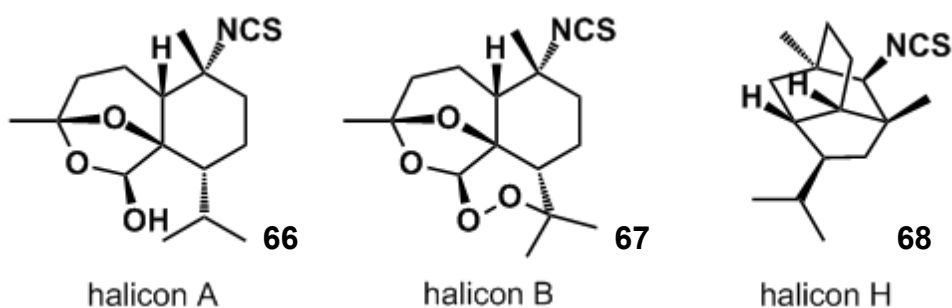


Figura 13. isotiocianatos terpênicos isolados da esponja marinha *Halichondria* sp..

O grupo cianeto é venenoso para muitas formas de vida, mas é relevante observar que as esponjas marinhas incorporam este grupo funcional em metabólitos transformando-os em isocianetos e isotiocianatos.⁴⁰ Esta origem biossintética também da origem a metabólitos com outros grupos funcionais, como tiocianatos e dicloroaminas.^{41,42}

Muitos isocianetos terpênicos são isolados com o metabólito correspondente de isotiocianatos (**Figura 14**), por exemplo o espiroaxano axisonitrila-3 (**58**) junto com axisotiocianato-3 (**57**)⁴³ e o tricíclico de 9-isocianopupukeanano (**69**) com 9-

isotiocianatopupukeanano (**70**).⁴⁴ Já os tiocianatos correspondentes (**71**) tem sido isolado com menos frequência de organismos marinhos.⁴⁵

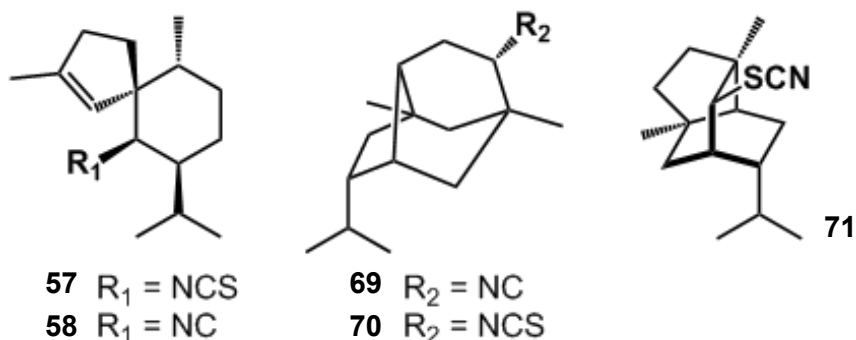
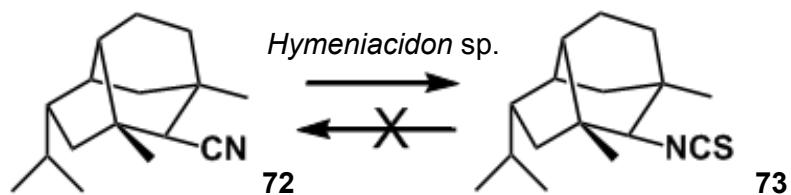


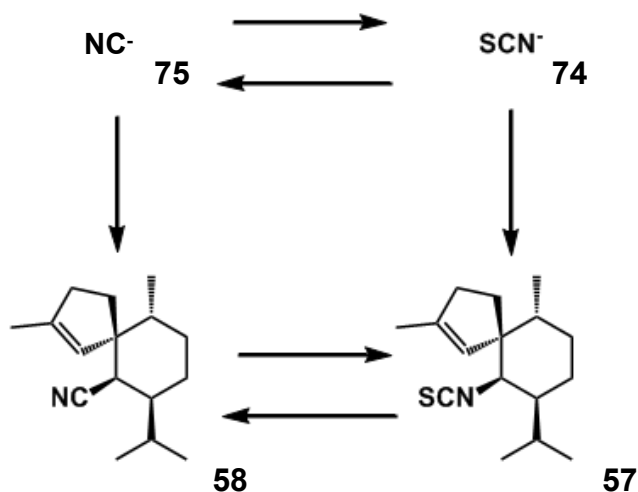
Figura 14. Terpenos isolados com seus metabólitos correspondentes.

Scheuer e seu grupo realizaram experimentos em que as esponjas *Hymeniacidon* sp. (= *Ciocalypta* sp.) ficaram em seus habitats naturais convertendo o 2-isocianopupukeanano (**72**) no seu correspondente isotiocianato (**73**) (**Esquema 6**). Mas eles não puderam detectar a conversão reversa de isotiocianato (**73**) em isocianeto (**72**). Estes experimentos utilizam marcadores de [¹³C] como precursores, que foram analisados por CG-MS para medir a sua incorporação ao produto.³⁵



Esquema 6. Conversão do grupo isocianeto em isotiocianato.

Estudos realizados com a espécie *Acanthella cavernosa* australiana indicaram que uma porção do grupo isotiocianato da molécula axisotiocianato-3 (**57**) é derivado de íons tiocianatos (**74**) (**Esquema 7**). No entanto, de maneira surpreendente foi verificado que esta função também é derivada do grupo isocianeto da axisonitrila-3 (**58**).¹² Ainda mais, o cianeto (**75**) é precursor de porções, tanto do isocianeto (**58**), como do isotiocianato (**57**) nestas esponjas. Os resultados mostraram que esta esponja marinha pode interconverter cianeto (**75**) e tiocianato (**74**) em níveis inorgânicos, bem como isocianetos (**58**) e isotiocianatos (**57**) em níveis de metabólitos secundários da serie espiroaxano.⁴⁶



Esquema 7. Interconversão do grupo isocianeto em isotiocianato.

Os isotiocianatos terpênicos mais comuns são os sesquiterpenos (3 unidade de isopreno - C₁₅). São isolados das esponjas de ordem Axinellida e Halichondrida e do molusco Opisthobranch que se alimenta destas esponjas.⁴⁷ Estes sesquiterpenos apresentam uma série de atividades biológicas (**Figura 15**) como antihelmíntico,⁴⁸ (**76**) antimicrobiano,⁴⁹ (**77**) citotóxico,⁵⁰ (**59**) antimalarial⁵¹ (**78**) e outras aplicações com funções antivegetativas, como por exemplo, em tintas para barcos (**61**).⁵²

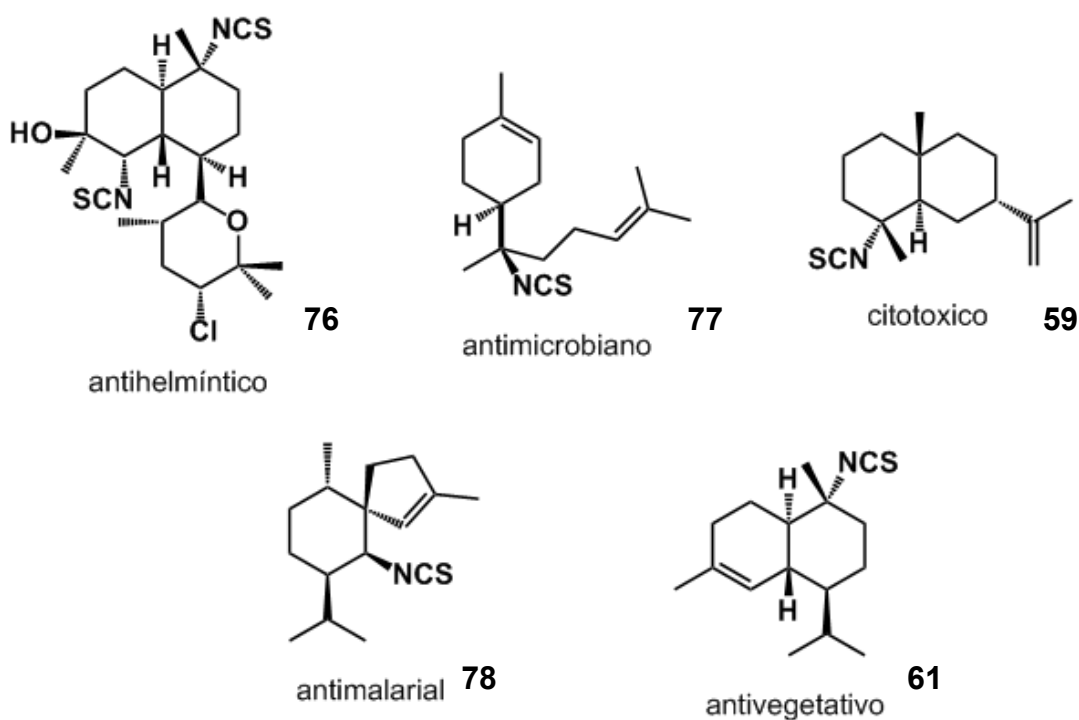


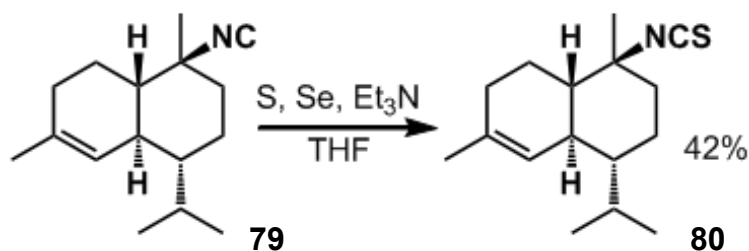
Figura 15. Sesquiterpenos com atividade biológica.

Além dos sesquiterpenos, também há uma grande variedade de diterpenos (4 unidade de isopreno - C₂₀), da ordem Axinellidae apresentando propriedades antimaláricas⁵³ e da ordem Kalihinane de esponjas *Acanthella sp.* com atividade antimicótica, antihelmíntica e antimicrobiana.⁵⁴

Alguns compostos descobertos por Prawat *et al.* foram submetidos a testes citotóxicos sobre células tumorais e nove destes obtiveram atividades, sendo estes semelhantes a axielyn A, que foi previamente isolado da esponja *Axinyssa aplysinoides*.³⁹

5.1. Síntese de Isotiocianatos Terpênicos

O terpeno 10-isotiocianato-4-cadieno (**80**) foi sintetizado a partir do precursor 10-isociano-4-cadieno (**79**) previamente preparado (**Esquema 8**). Para este fim, foi utilizada uma metodologia sintética desenvolvida por Kambe *et al.*⁵⁵ utilizando enxofre, Et₃N e selênio gerando o grupo isotiocianato com um rendimento de 42%. Esta síntese tem como limitação a necessidade da presença do isocianeto no reagente.⁵⁶



Esquema 8. Síntese do 10-isotiocianato-4-cadieno.

Com o fim de determinar a configuração do 10-isotiocianato-4-cadieno (**80**), isolado por Garson *et al.*³⁶ da esponja marinha *Acanthella cavernosa*, Matsuda *et al.* realizou esta síntese (**Esquema 8**). Um desafio para muitos isotiocianatos terpênicos é a determinação da configuração relativa e absoluta destes tipos de compostos, pois muitas vezes há uma sobreposição de sinais dificultando a atribuição para cada isômero.⁵⁶

Desta forma a configuração absoluta do produto natural foi estabelecida pela síntese do composto (1S, 6S, 7R, 10S)-10-isotiocianato-4-cadieno com 42% (**80**) (**Esquema 8**). Seu enantiomero foi o (1R, 6R, 7S, 10R)-10-isotiocianato-4-cadieno com 41% (**81**) (**Figura 16**), e os diastereoisômeros correspondentes (1S, 6S, 7R, 10R)-10-epi-10-isotiocianato-4-cadieno (**82**) com 36% de rendimento e (1R, 6R, 7R, 10S)-di-1,6-epi-10-isotiocianato-4-cadieno (**83**) com 39% de rendimento também foram sintetizados com a mesma metodologia descrita no esquema 8.

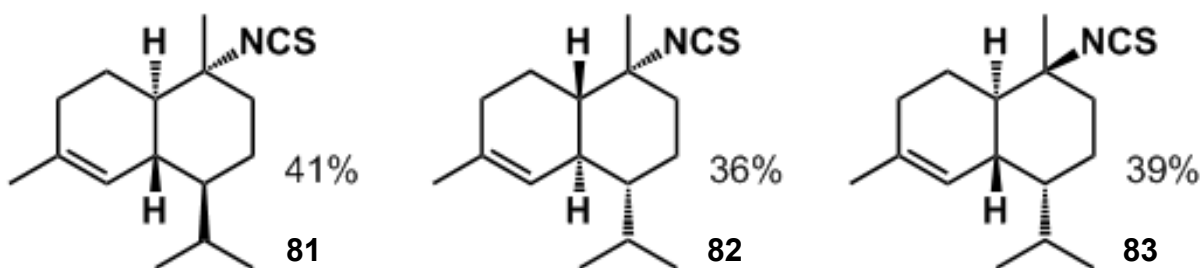
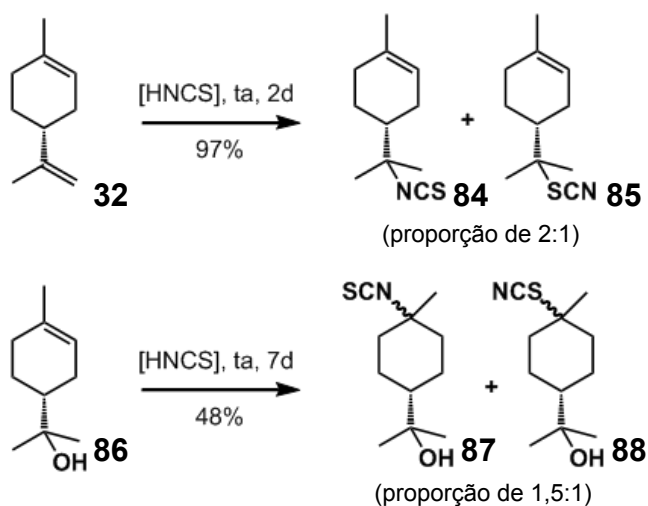


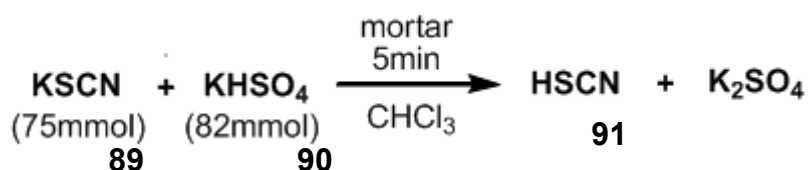
Figura 16. Cadienos preparados por Garson *et al.*

Investigando uma rota curta e eficiente para acessar os isotiocianatos terpênicos, Marsaioli *et al.* propuseram a adição do ácido tiociânico às ligações duplas (**Esquema 9**). Este ácido, preparado em “situ”, foi adicionado em excesso a dois substratos como modelo, o limoneno (**32**) e o terpineol (**86**). Após 2 dias de agitação a temperatura ambiente, o produto da adição do ácido tiociânico ao limoneno (**32**) foi obtido com rendimento de 97%. No entanto, é observado uma mistura de isômeros, gerando o isotiocianato (**84**) e o tiocianato (**85**) correspondente, em uma proporção de 2 para 1. Os resultados demonstraram que esta adição foi quimio e regioseletiva à dupla ligação terminal (**32**) e que a presença do grupo OH (**86**) aumentou o tempo da reação.⁵⁷



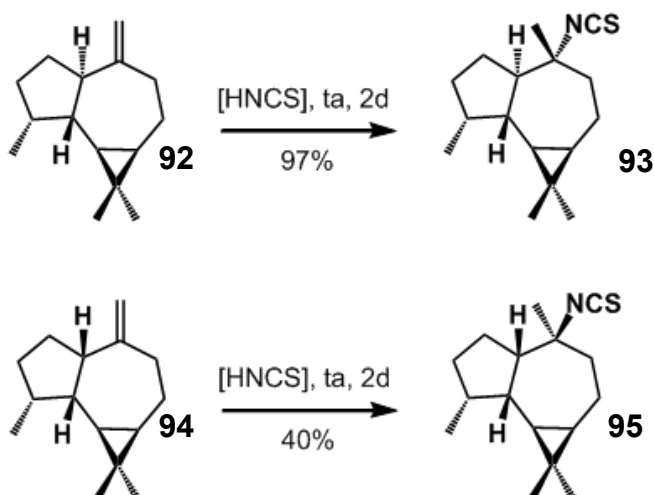
Esquema 9. Síntese do isotiocianato de limoneno e α -terpineol.

A preparação do ácido ticiânico foi realizada com base no procedimento de Takeda *et al.* (**Esquema 10**).⁵⁸ Em um recipiente selado - “Aldrich atmosbag” - foi separado 75 mmol de KSCN (**89**) em 30mL de CHCl_3 . Esta mistura foi adicionada a um mortar contendo 82 mmol de KHSO_4 (**90**) e triturada por 5min. A solução de HSCN (**91**) em CHCl_3 resultante foi decantada e adicionado mais 10mL de CHCl_3 para formar um total de 30mL.



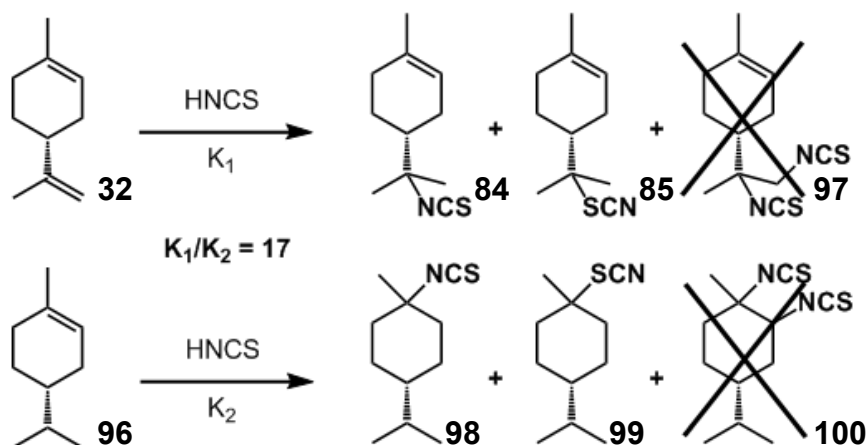
Esquema 10. Preparo do ácido ticiânico.

Aplicando este método ao aromadendreno (**92**) e ao alloaromadendreno (**94**) foram obtidos rendimentos de 97% (**93**) e 40% (**95**), respectivamente (**Esquema 11**). Neste resultado foram observados os produtos enantiomericamente puros do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendreno (**93**), com apenas um isômero presente, e do (-)-10S-isotiocianoalloaromadendreno (**95**), com uma mistura de isômeros não identificados.⁵⁹



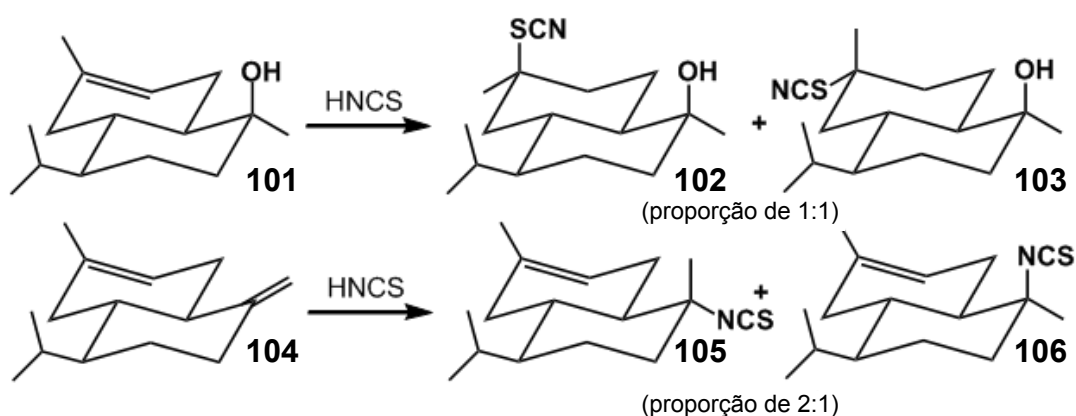
Esquema 11. Síntese do (-)-10(R)-isotiocianoaromadendreno (**93**) e do (-)-10S-isotiocianoalloomadendreno (**95**).

Em 2011 Marsaioli *et al.* realizou um estudo que verificou a seletividade do ácido tiossulfônico a duplas ligações terminais e concluiu que esta seletividade está relacionada a fatores cinéticos (**Esquema 12**). Experimentos realizados utilizando limoneno (**32**) e diidrolimoneno (**96**) evidenciaram que a adição do ácido a duplas ligações terminais (**32**) é 17 vezes mais rápido do que em duplas ligações trissubstituídas (**96**). Além disso foi identificado que a adição do substituinte NCS (**84** e **98**) impede a adição de um outro substituinte a dupla (**97** e **100**), não sendo identificado nenhuma dupla adição a dupla ligação. A velocidade da reação também é influenciada pela presença de grupos como hidroxila e metoxila.⁶⁰



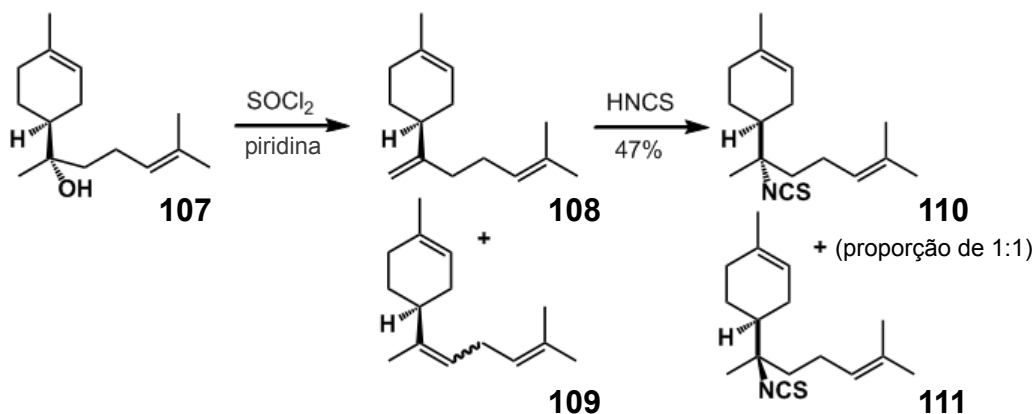
Esquema 12. Seletividade do ácido tiossulfônico a duplas ligações para o limoneno (**32**) e diidrolimoneno (**96**).

Grupos polares como OH podem fazer ligações de hidrogênio com o ácido tiocianico, que favorecem a adição por uma determinada face da molécula (**Esquema 13**). O cadinol (**101**), por exemplo, tem uma face desfavorecida pelo impedimento estérico, no entanto é observado a formação dos isômeros em uma proporção de 1:1, isto porque a presença da hidroxila nesta mesma face contrabalança a adição pela outra face. Sem a presença de um grupo capaz de fazer ligação de hidrogênio (**104**) a proporção dos isômeros fica de 2:1 favorecendo a face menos impedida.⁶⁰



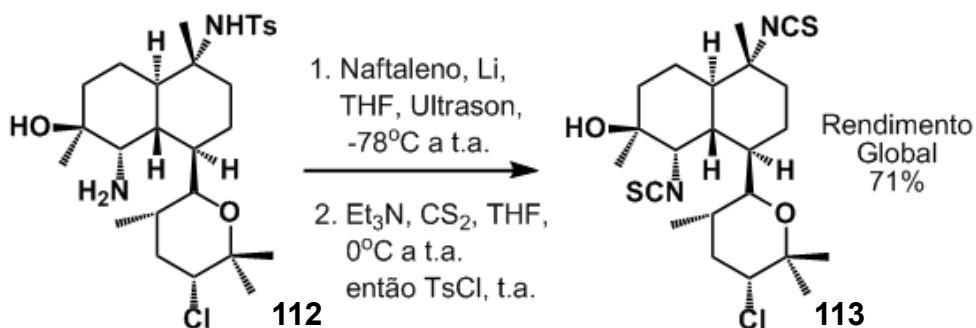
Esquema 13. Influência de grupos polares nas reações do ácido tiocianico.

No estudo em duas etapas, a partir do (-)-bisabolol (**107**), foi possível sintetizar os produtos naturais 7-isotiociano-7,8-dihidro- α -bisabolenos (**110 e 111**) isolado da esponja marinha *Halichondria* sp. (**Esquema 14**). Primeiro, com uma reação de cloreto de tionila na presença de piridina e, depois, a reação com o ácido tiocianico. Não houve a necessidade de separação dos isômeros do intermediário (**109**), pois apenas os intermediário **108** é rapidamente convertido nos produtos (**110 e 111**).⁶⁰



Esquema 14. Síntese do 7-isotiociano-7,8-dihidro- α -bisaboleno.

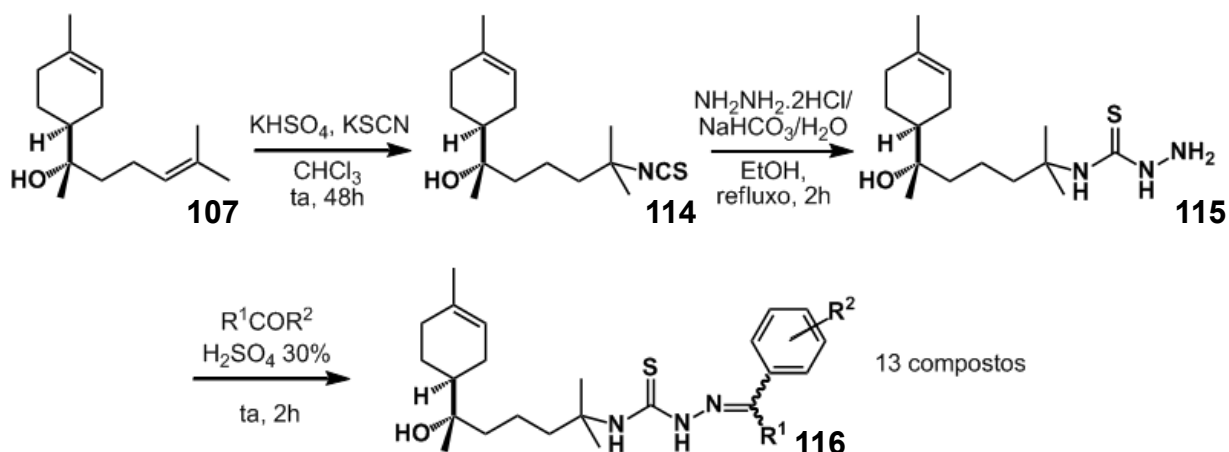
Kawashima *et al.* reportaram a síntese do isotiocianato terpênico dissustituído, o 10-epi-kalihinol I (**113**), a partir do grupo amino correspondente (**112**) (**Esquema 15**). A síntese inicia-se com a desproteção do grupo tosilamida utilizando naftaleno e lítio. A diamina resultante é transformada no produto empregando Et₃N, CS₂, THF e TsCl como agente dessulfurilante.⁶¹



Esquema 15. Síntese do 10-epi-kalihinol I.

5.2. Aplicações Sintéticas dos Isotiocianatos Terpênicos

Silva *et al.* descreveram uma eficiente rota sintética, com três etapas, para a síntese de tiossemicarbazonas derivadas do sesquiterpeno (-)- α -bisabolol (**107**) (**Esquema 16**). Fornecendo treze produtos em alta pureza e bons rendimentos. Para este fim, a etapa de adição do ácido HNCS ao carbono terciário da dupla ligação do bisabolol (**114**) é a etapa chave, garantindo a integridade quiral da molécula.⁶²



Esquema 16. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do (-)- α -bisabolol.

Ao bisabolol (**107**) foi adicionado um excesso do ácido HNCS preparo *in situ* e deixado a temperatura ambiente durante dois dias. O isotiocianato obtido (**114**) reagiu com hidrazina em uma solução de etanol/água a 90°C. A tiossemicarbazida resultante (**115**) foi mantida sobre agitação a temperatura ambiente com a acetofenona ou benzofenona na presença de 30% de ácido sulfúrico até consumir todos os reagentes.

O (-)- α -bisabolol foi escolhido como precursor para tiossemicarbazonas por já apresentar efeitos inibitórios sobre alguns tipos de canceres,⁶² além de ser disponível comercialmente, de baixo custo e acessível na sua forma enantiomérica.

Estes compostos apresentaram efeitos inibitórios de crescimento sobre células de oito tipos de tumores humanos. Foi observado que os efeitos sobre as células leucemicas (K-562) foram os mais pronunciados. Dentre estes compostos, o derivado da acetofenona (**117**) (**Figura 17**) foi o que demonstrou a maior atividade antitumoral (GI_{50} 0.01 mM), maior seletividade (dTGI 505) e citotoxicidade (LC_{50} 1,55 μ M) sobre as células K-562.⁶²

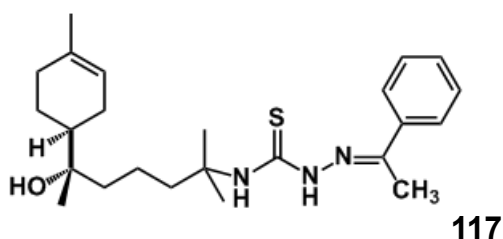


Figura 17. Tiossemicarbazona do (-)- α -bisabolol com efeito inibitório sobre as células leucemicas (K-562).

Adicionalmente, foram preparados três tiossemicarbazidas com excelentes rendimentos a partir dos isotiocianatos de canfeno, *R*-(+)-limoneno e (-)- α -bisabolol (**Figura 18**). Os isotiocianatos foram reagidos com hidrazina em uma solução de etanol/água sobre uma temperatura de 90°C, para formar as respectivas tiossemicarbazidas (**118**, **119** e **115**). Foi observado que o isotiocianato de (-)- α -bisabolol reage duas vezes mais rápido do que o isotiocianato de limoneno e 3,5 vezes mais rápido do que o isotiocianato de canfeno.⁶³

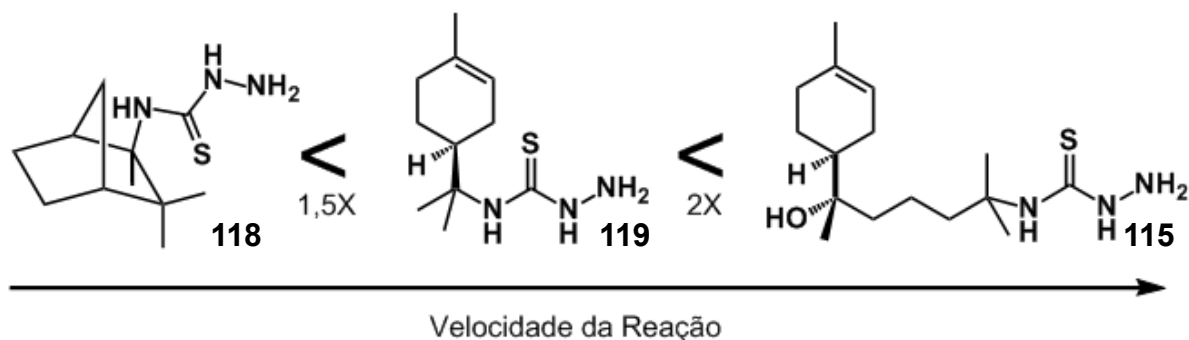


Figura 18. Tiossemicarbazidas derivadas canfeno (**118**), *R*-(+)-limoneno (**119**) e (-)- α -bisabolol (**115**).

Uma investigação teórica do estado de transição demonstrou que a diferença nas velocidades das reações estão relacionadas com o caráter eletrofílico do grupo NCS e sua estabilidade relativa no estado de transição proposto (**Figura 19**). Na reação mais rápida, que é a do isotiocianato de (-)- α -bisabolol (**120**), é observado uma ligação de hidrogênio intramolecular, entre o grupo OH e o enxofre, diminuindo a energia de ativação do estado de transição.

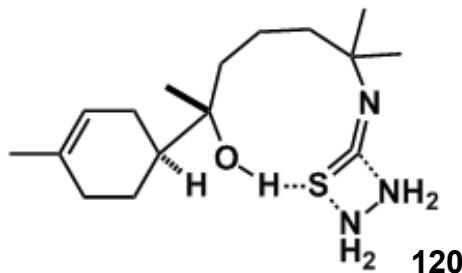


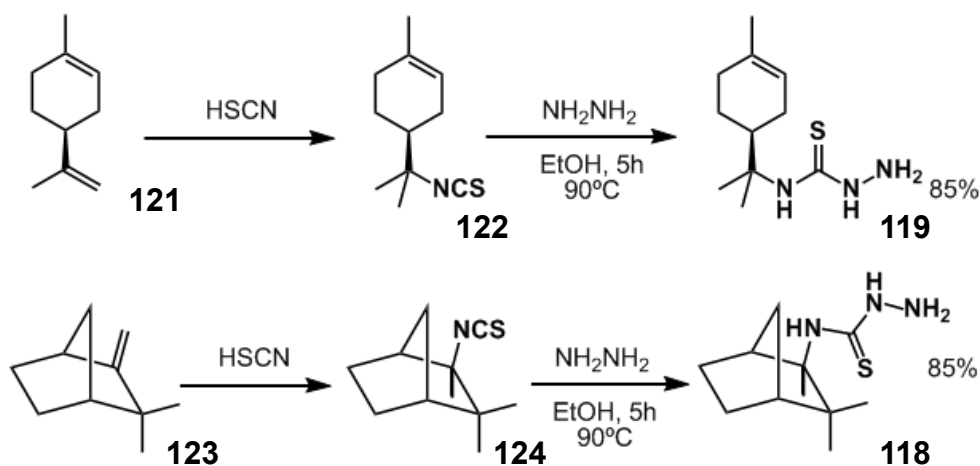
Figura 19. Estado de transição da reação do isotiocianato de (-)- α -bisabolol.

As energias livres de Gibbs da ativação (ΔG^\ddagger) e da reação (ΔG) calculadas corroboram com a análise do estado de transição (**Tabela 2**). A reação do isotiocianato de (-)- α -bisabolol é favorecida termodinâmica e cineticamente.⁶³

Tabela 2. Energias livres de Gibbs da ativação (ΔG^\ddagger) e da reação (ΔG).

Isotiocianato	ΔG^\ddagger (Kj mol ⁻¹)	ΔG (Kj mol ⁻¹)
canfeno	95,379	-14,831
<i>R</i> -(+)-limoneno	78,676	-27,049
(-)- α -bisabolol	72,816	-33,766

As tiossemicarbazidas são conhecidas pela sua atividade inibitória frente a fungos, bactérias e protozoários.⁶⁴ Com o objetivo de potencializar este efeito, Yamaguchi *et al.* prepararam duas tiossemicarbazidas derivadas do *R*-(+)-limoneno (**121**) e do canfeno (**123**) utilizando o mesmo método descrito anteriormente (**Esquema 17**).⁵⁷ A uma solução de hidrazina dissolvido em etanol foi adicionado o isotiocianato de monoterpene e mantido sobre agitação por 5h a 90°C.⁶⁵



Esquema 17. Síntese de tiossemicarbazidas derivadas do *R*-(+)-limoneno (**121**) e do canfeno (**123**).

As tiossemicarbazidas preparadas (**118 e 119**) (**Esquema 17**) foram testadas em triplicata frente ao fungo *Trichophyton mentagrophytes* (**Figura 20**). A tiossemicarbazida derivada do limoneno (**119**) demonstrou uma atividade moderada com valores de MIC de 110 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e MFC de 220 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A tiossemicarbazida derivada do canfeno (**118**) apresentou um grande efeito inibitório sobre a *T. mentagrophytes* com valores de MIC de 55 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e MFC de 110 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Este teste teve como referencia a droga padrão fluconazol (**125**) com valores de MIC de 5 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e experimento controle utilizando a tiossemicarbazida sem substituístes (**126**) com valores de MIC de 548 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e MFC de 735 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os dados demonstram a relevância dos monoterpenos para a atividade biológica. Contudo, também aumentam significativamente a hidrofobicidade da molécula, fator importante para a biodisponibilidade de um fármaco.⁶⁵

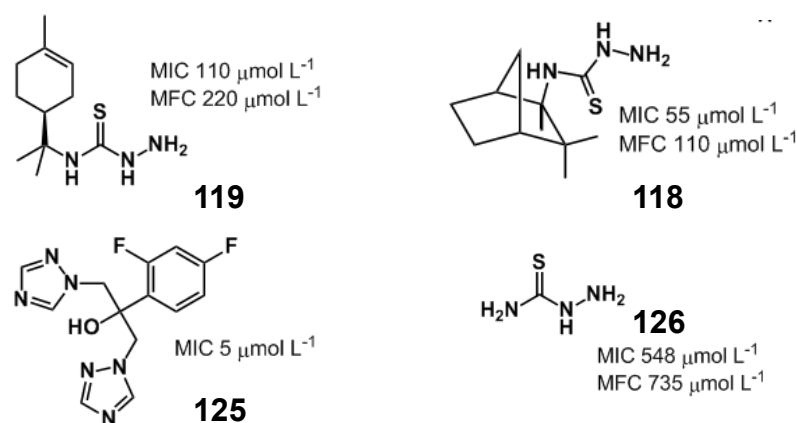
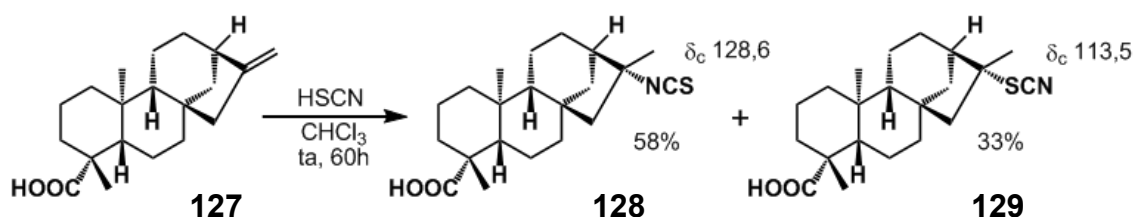


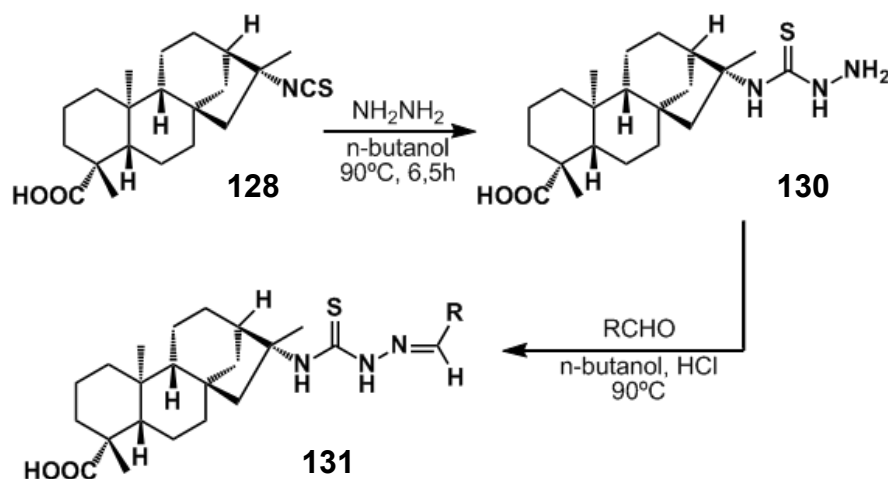
Figura 20. Efeito inibitório de tiossemicarbazidas e padrões sobre a *T. mentagrophytes*.

Uma serie de tiossemicarbazonas foram preparadas a partir do ácido caurenóico e demonstraram efeito citotóxico sobre o *Trypanosoma cruzi*. Os diterpenos naturais (**127**) foram funcionalizados utilizando o método de Silva *et al.*,⁵⁷ produzindo uma mistura do isotiocianato (**128**) e tiocianato (**129**) em uma proporção de 2:1 (**Esquema 18**). Foi registrado uma mistura, observada no espectro de RMN de ^{13}C : δ_c 128,6 (NCS); δ_c 113,5 (SCN).⁶⁶



Esquema 18. Síntese de isotiocianatos derivadas do ácido caurenóico.

Os isotiocianatos terpênicos (**128**) foram submetidos a uma reação com hidrazina em n-butanol para formar as tiossemicarbazidas (**130**) que posteriormente reagiram com aldeídos para formar as tiossemicarbazonas correspondentes (**131**) (**Esquema 19**).



Esquema 19. Síntese de tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico.

As tiossemicarbazonas produzidas foram testadas sobre as formas epimastigotas da *Trypanosoma cruzi* obtendo bons resultados. Sete tiossemicarbazonas obtiveram valores de IC₅₀ entre 2-24,0 µM. A *o*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**132**) foi o composto mais ativo com IC₅₀ de 2,0 µM (**Figura 21**).⁶⁶

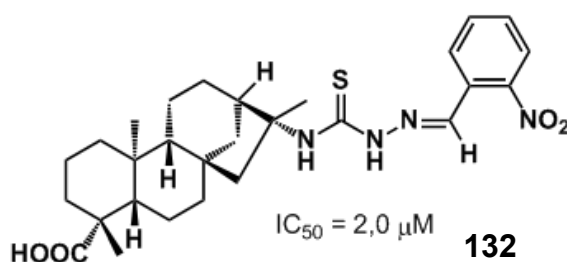


Figura 21. Valor de IC₅₀ para a *o*-nitro- benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do ácido caurenóico.

A leishmaniose continua sendo um grande problema de saúde para mais de 350 milhões de pessoas, com taxas de mortalidade afetando mais de 12 milhões de pessoas. Buscando um tratamento eficaz para esta patologia, Britta *et al.* prepararam a benzaldeído tiossemicarbazona do limoneno, complexando com cobre (**133**) (**Figura 22**). Os testes sobre *Leishmania amazonensis* demonstraram a eficácia desta tiossemicarbazona sobre a fase promastigota (IC₅₀ de 3,8 µM) e

amastigota (IC_{50} de 9,5 μ M) com uma interação com os flagelos e sua paralisia, promovendo a morte.⁶⁷

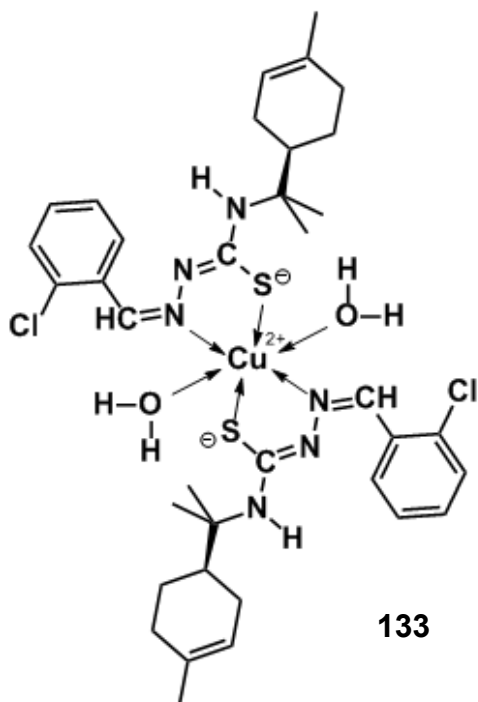


Figura 22. Benzaldeído tiossemicarbazona derivada do limoneno, complexando com cobre.

Em um outro estudo, Britta *et al.* preparou a 4-nitrobenzaldeído tiossemicarbazona (**134**) derivada do R-limoneno, que também apresentou bons resultados frente a *Leishmania amazonensis* com IC_{50} of 3,8 μ M (promastigota) e 8,0 μ M (amastigota) (**Figura 23**).⁶⁸

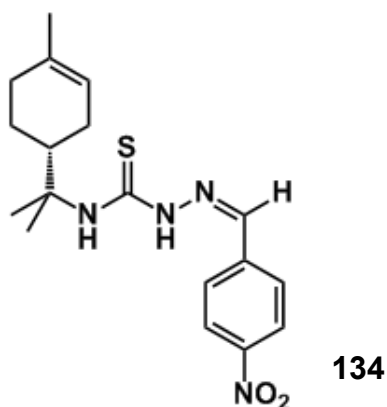
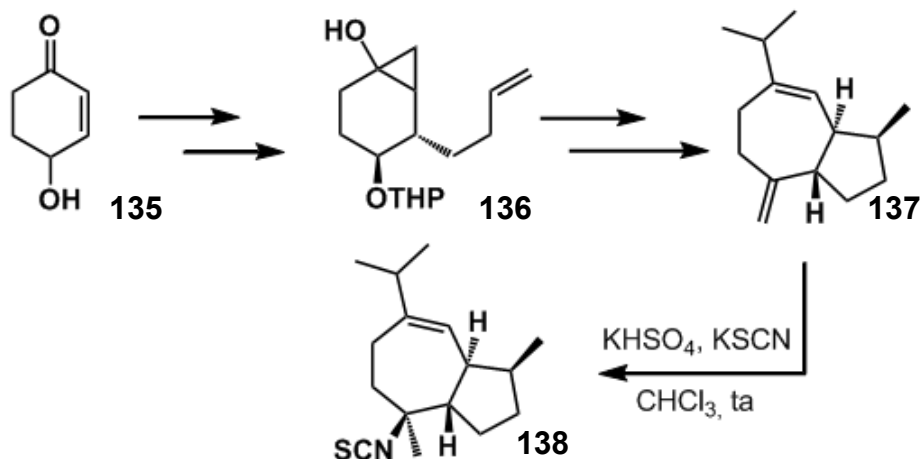


Figura 23. 4-nitrobenzaldeído tiossemicarbazona derivada do R-limoneno.

A síntese total do 10-isotiocianatoguaia-6-eno (**138**) foi obtida por Iwasawa *et al.* em 16 etapas, utilizando o método de Silva *et al.* na etapa final (**Esquema 20**).⁵⁷ Iniciando com a 4-hidroxiciclohexenona (**135**), passando pela etapa chave do álcool biciclo[4.1.0] (**136**), até chegar no isotiocianato terpênico (**138**).⁶⁹



Esquema 20. A síntese total do 10-isotiocianatoguaia-6-eno.

Do exposto, pode-se notar que a aplicação sintética de isotiocianatos terpênicos é muito limitada, sendo exclusiva à síntese de tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas e alguns compostos de coordenação destes derivados. Assim, ampliar o escopo de aplicações sintéticas é um desafio e uma oportunidade que pode ser explorada para amplificar a utilidade dessa classe de compostos derivados de terpenos.

6. TETRAZOL

O tetrazol (**Figura 24**) é um heterociclo de grande importância para a química sintética e medicinal. É utilizado como intermediário para a síntese de estruturas mais complexas, com aplicação na química de coordenação, bem como na indústria fotográfica, na indústria de explosivos e, principalmente, no emprego em moléculas bioativas e medicamentos comercializados.⁷⁰ Dentre os heterociclos estáveis, o tetrazol (**139**) é o que tem maior número de nitrogênio. Principalmente quando comparado com os pentazois (**145**) que são altamente explosivos, mesmo em baixas temperaturas (**Figura 25**).⁷¹

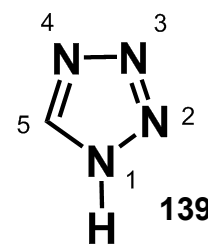


Figura 24. 1H-tetrazol

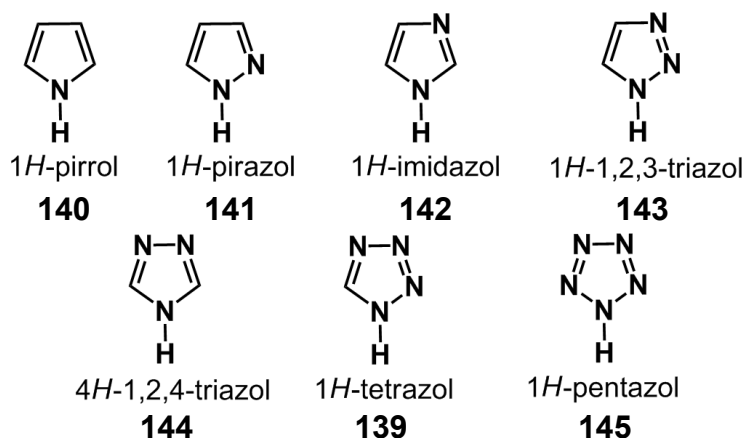


Figura 25. Estrutura dos principais heterociclos nitrogenados de 5 membros.

6.1. Aspectos Estruturais

O tetrazol é um heterociclo aromático nitrogenado de cinco membros, formado a partir de quatro átomos de nitrogênio, um átomo de carbono e dois átomos de hidrogênio, sendo classificados como um núcleo 6π -azapirrólico.⁷² Segue a regra de Hückel de $4n+2=e-\pi$, $n=1$ obtendo seis elétrons π deslocalizados sobre a molécula (**Figura 26**), o tetrazol é considerado uma molécula aromática.

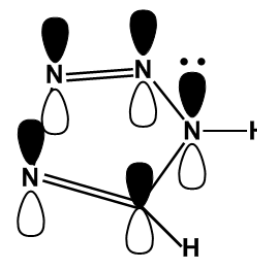
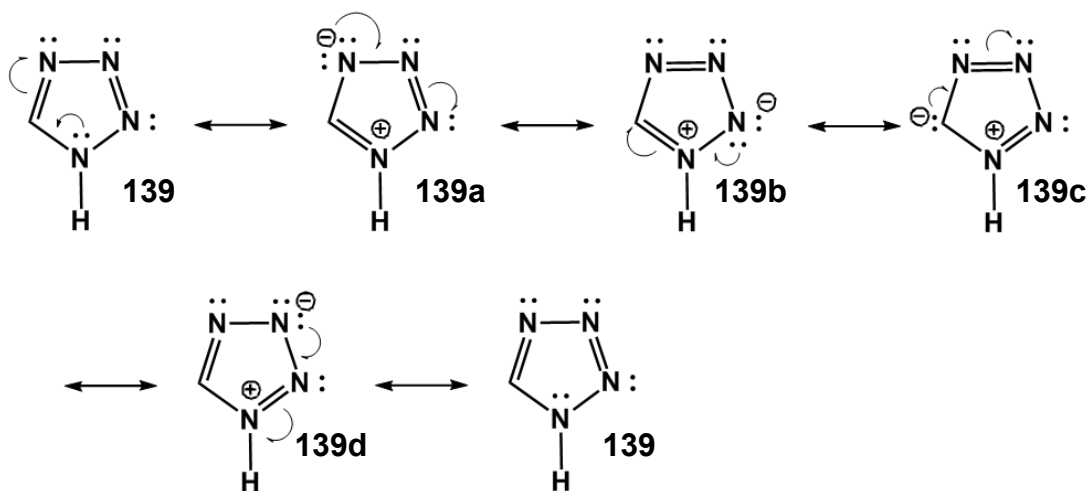


Figura 26. Orbitais p conjugados do tetrazol

Os pares de elétrons π , mais o par de elétrons do nitrogênio, estão deslocalizados, sendo responsáveis pela aromaticidade do anel. É possível observar cinco estruturas de ressonância diferentes para a molécula do 1*H*-tetrazol (Esquema 21).



Esquema 21. Estruturas de ressonância do 1*H*-tetrazol.

A classificação do anel tetrazólico pode ser feita de acordo com os substituístes presentes no anel. Tetrazol não substituído (**139**), tetrazóis 1- (**146**), 2 (**147**), e 5-monossubstituídos (**148**), 1,5- (**149**) e 2,5-dissubstituídos (**150**) (Figura 27). Outros tetrazóis importantes são os 1,4-dissubstituídos como 1*H*-tetrazol-5(4*H*)-onas, 1*H*-tetrazol-5(4*H*)-tionas, e 1*H*-tetrazol-5(4*H*)-iminas.⁷³

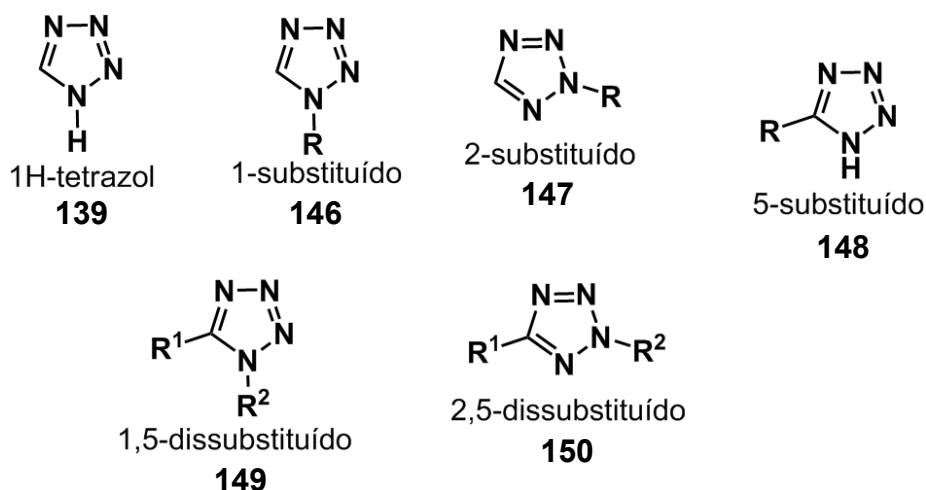
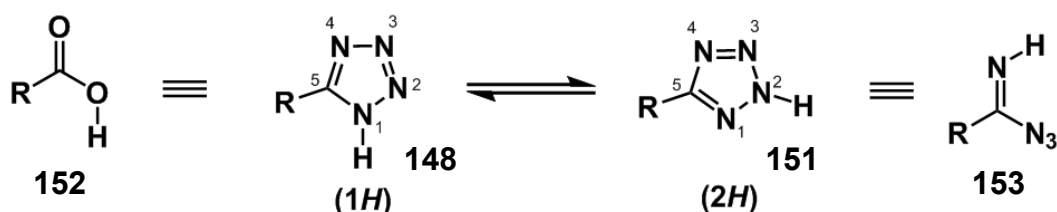


Figura 27. Estrutura dos principais heterociclos nitrogenados de 5 membros.

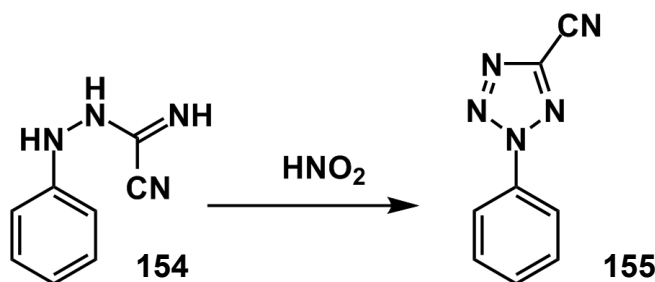
Os tetrazóis são moléculas planares e obtêm duas formas tautoméricas o tautômero-1H (**148**) e o -2H (**151**) (**Esquema 22**). Em solução a forma predominante é do tautômero-1H (**148**), mas em fase gasosa o tautômero-2H (**151**) é mais estável.⁷⁴ Outra característica do tetrazol (**148**) na química medicinal é a capacidade de ser um bioisótero metabolicamente estável para o ácido carboxílico (**152**) (**Esquema 22**). Apesar de serem grupos funcionais distintos e apresentarem número de átomos diferentes, esta similaridade está relacionada a fatores físico-químicos. O tetrazol e o ácido carboxílico apresentam pK_a s próximos e dependem principalmente do R substituinte.



Esquema 22. Estruturas tautoméricas do tetrazol e bioisosterismo com o ácido acético.

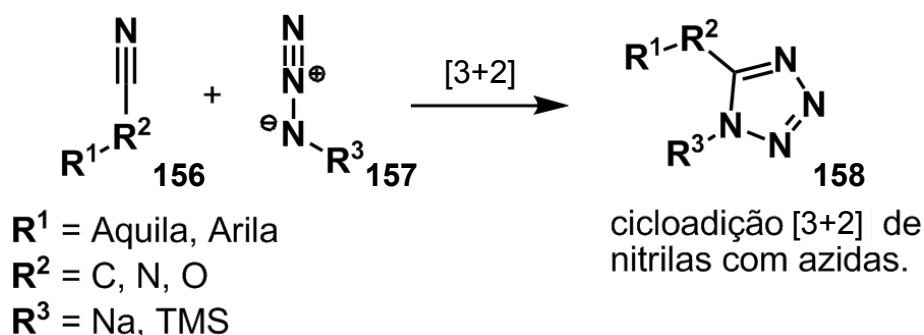
6.2. Aspectos sintéticos

O primeiro composto contendo o anel tetrazólico foi o 2-fenil-2H-tetrazol-5-carbonitrila (**155**) (**Esquema 23**), preparado pelo químico sueco J. A. Blandin em 1885.⁷⁵ Após reagir a dicianofenilhidrazina (**154**) com ácido nitroso, obteve um produto com a fórmula molecular $C_8H_5N_5$, nomeando-o de tetrazol.



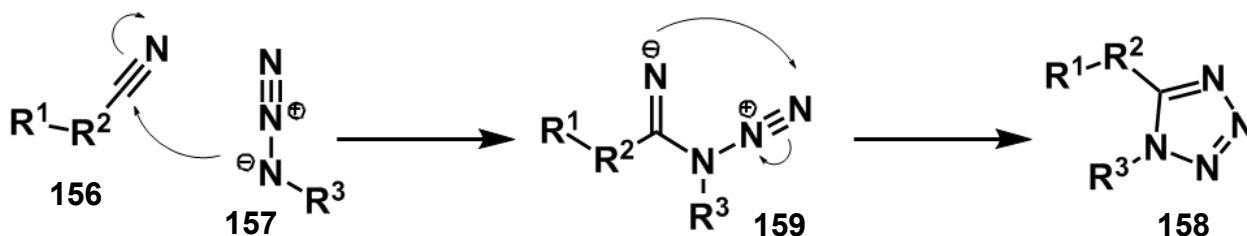
Esquema 23. Síntese do primeiro tetrazol reportado na literatura.⁷⁵

A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas (**157**) e nitrilas (**156**) é o caminho sintético mais comum para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos (**158**).⁷¹ A primeira descrição foi realizada em 1901 por Hantzsch e Vagt através de uma cicloadição [3+2] de uma azida (**157**) com uma nitrila (**156**) (**Esquema 24**).⁷⁶



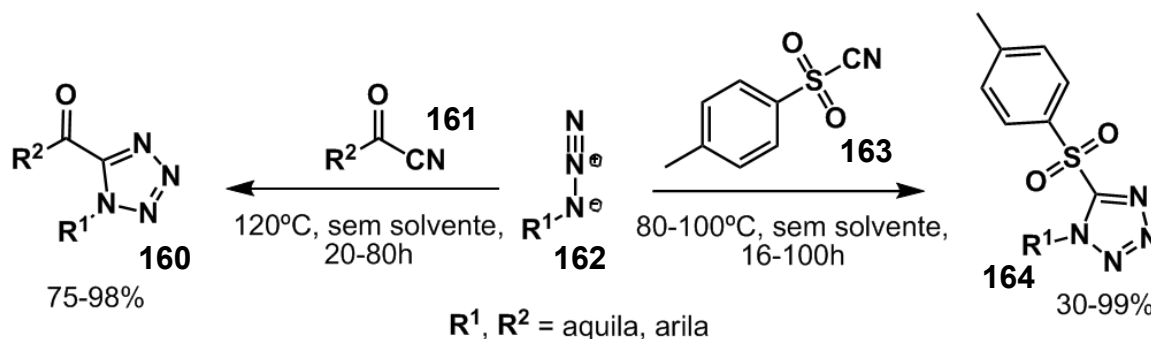
Esquema 24. Cicloadição [3+2] para a formação de tetrazóis 1,5-dissubstituídos.

A proposta mecanística para esta cicloadição [3+2] propõe a realização em duas etapas até a formação do tetrazol (**158**) e não de maneira concertada (**Esquema 25**).⁷⁰ Ocorre um ataque nucleofílico da azida (**157**) ao carbono do grupo nitrila (**156**), seguido do fechamento do anel tetrazólico (**159**).⁷⁷ Pôde-se também ser observado que grupos retirados de elétrons ligados a nitrila reduzem a energia do seu LUMO, desta forma beneficiando o ataque nucleofílico ao carbono, melhorando a interação com o HOMO da azida.



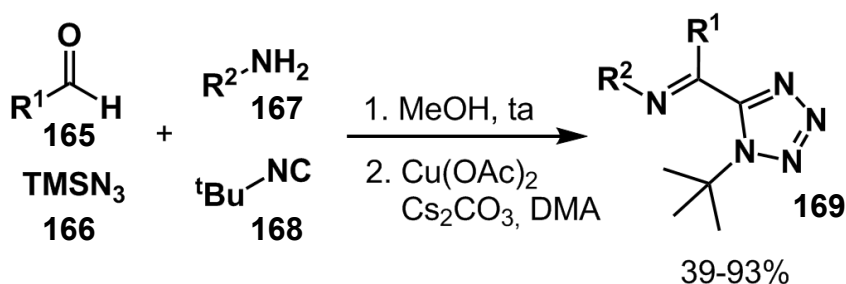
Esquema 25. Mecanismo proposto para a formação de tetrazóis via cicloadição [3+2].

Outra cicloadição [3+2] foi descrita por Sharpless *et al.* em uma reação de azidas (**162**), aromáticas ou alifáticas, com o cianeto de toсила (TsCN) (**163**) em uma condição sem solventes seguida por uma simples purificação com bons rendimentos (**Esquema 26**).⁷⁸ Extendendo a metodologia, aciltetrazóis (**160**) foram preparados com bons rendimentos reagindo azidas alifáticas (**162**) com cianetos de acila (**161**).⁷⁹



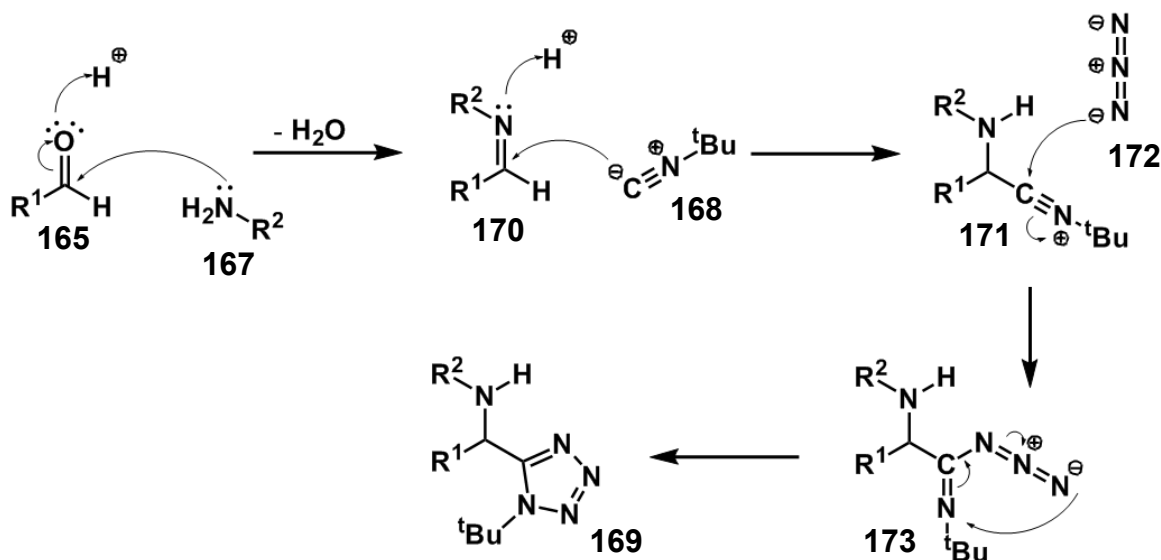
Esquema 26. Cicloadição [3+2] para a formação de p-toluenosulfônico-tetrazóis e de aciltetrazóis sem solventes.

Estudos recentes demonstraram a formação de tetrazóis através de uma reação tetracomponente com bons rendimentos.⁷¹ Uma metodologia similar a reação de Ugi, que utiliza uma cetona ou aldeído, uma amina, um isocianeto e um ácido carboxílico para formar o produto em apenas uma etapa. Deste modo, Kaïm *et al* utilizaram um aldeído (**165**), uma amina (**167**), o isocianeto de terc-butila (**168**) e trimetilsilil azida (**166**) em uma reação a temperatura ambiente e metanol como solvente (**Esquema 27**).⁸⁰ De maneira subsequente, para promover uma oxidação e chegar no produto final (**169**), foi utilizado o acetato de cobre (II), como ácido de Lewis, e carbonato de Césio, como base, em dimetilacetamida como solvente.



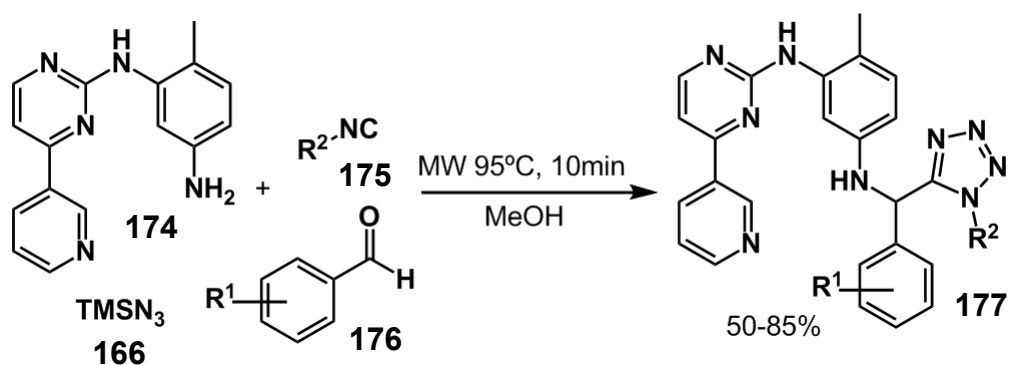
Esquema 27. Reação tetracomponente para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos.

O mecanismo proposto inicia com um ataque nucleofílico da amina (**167**) a carbonila do aldeído (**165**) e uma perda de água (**Esquema 28**). A reação segue com um outro ataque nucleofílico, desta vez do isocianeto (**168**) ao carbono da imina (**170**) e uma subsequente protonação. Ocorre então a adição da azida (**172**) ao carbono do grupo nitrila (**171**), seguido do fechamento do anel (**173**), a formação de uma nova ligação N-N e do tetrazol (**169**).



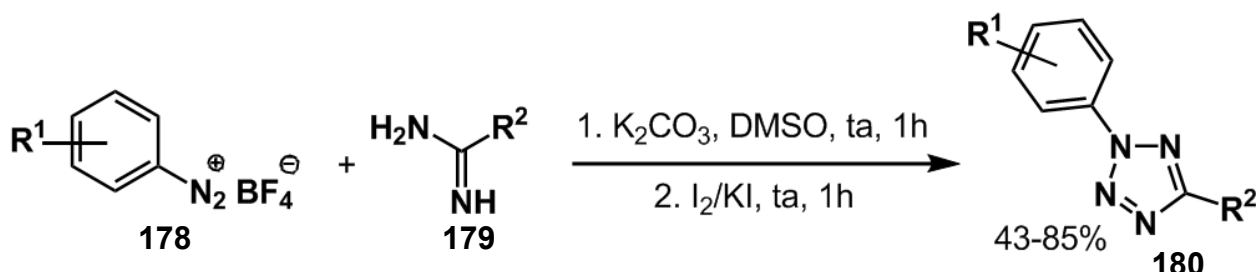
Esquema 28. Mecanismo proposto para a reação tetracomponente para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos.

Uma outra reação tetracomponente para a formação de tetrazol foi realizada visando a síntese do intermediário (**177**) para alcançar o imatinibe, um medicamento usado para tratar certos tipos de câncer.⁸¹ A síntese foi realizada utilizando a trimetilsilil azida (**166**), um isocianeto (**175**), um benzaldeído (**176**) e a amina precursora do imatinibe (**174**), sobre a condição de aquecimento em microondas de 95°C, utilizando metanol como solvente em 10 minutos de reação (**Esquema 29**).



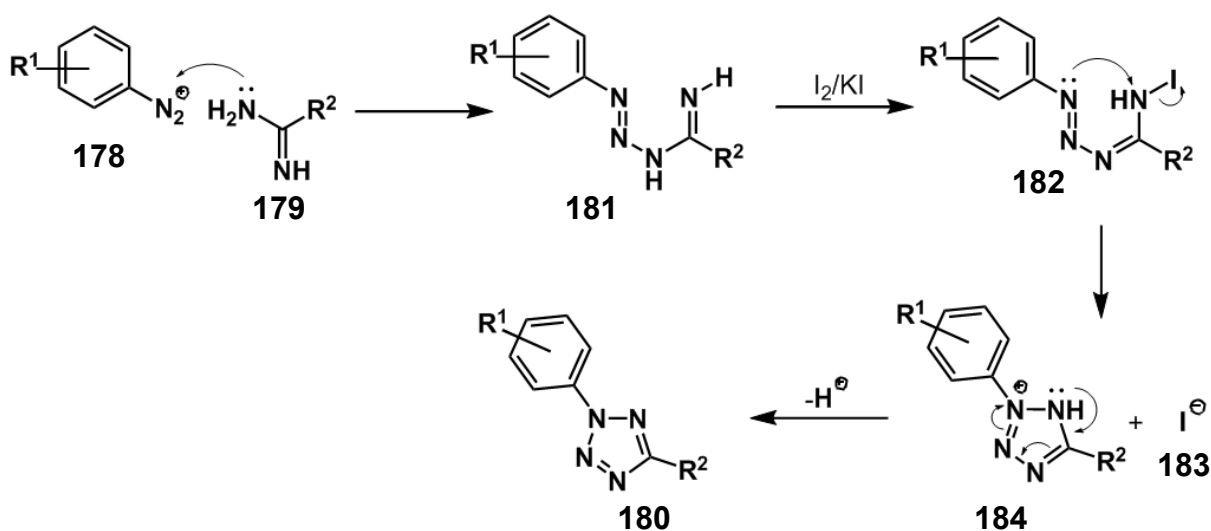
Esquema 29. Reação tetracomponente para a síntese de tetrazóis 1,5-dissubstituídos em microondas.

Para a síntese de tetrazóis 2,5-dissubstituídos, Ramanathan *et al* preparou uma série de tetrazóis (**180**) utilizando sais de arildiazônio (**178**) e amidinas (**179**) em uma reação em duas etapas (**Esquema 30**).⁸² Na primeira etapa da reação foi utilizado o carbonato de potássio em DMSO a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguido, por uma solução de iodo e iodeto de potássio a temperatura ambiente durante 1 hora, obtendo bons rendimentos.



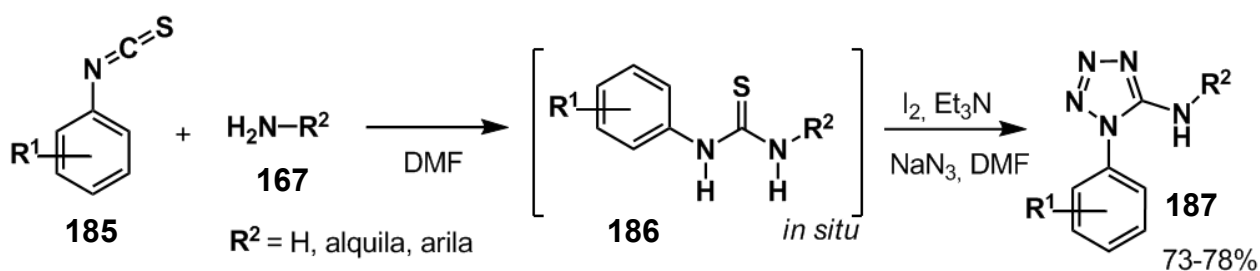
Esquema 30. Síntese de tetrazóis 2,5-dissubstituídos, a partir de sais de arildiazônio.

O mecanismo proposto inicia com a reação da amidina (**179**) com sal de arildiazônio (**178**) resultando na formação do intermediário imino-triazeno (**181**) (**Esquema 31**). Seguido por uma interação com o iodeto e uma desprotonação para formar o intermediário (**182**). Um ataque nucleofílico intramolecular fecha o anel formando uma nova ligação N-N e o íon amônio quaternário (**184**). Por fim, após uma desprotonação e uma rearomatização é formado o produto desejado (**180**).



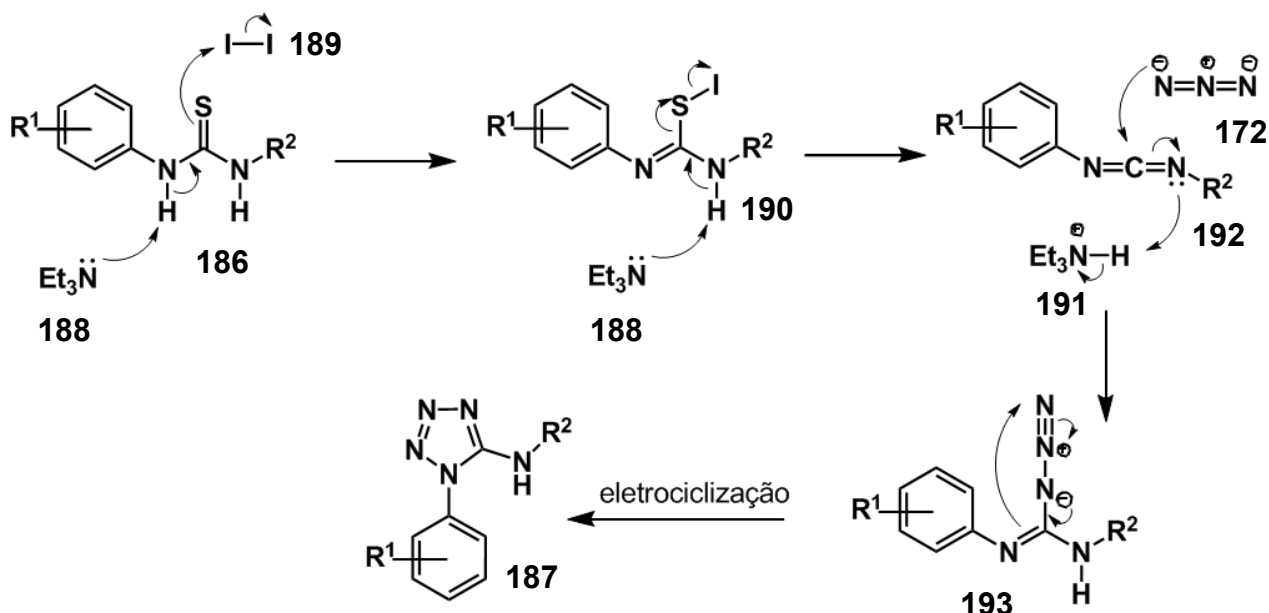
Esquema 31. Mecanismo proposto para a síntese de tetrazóis 2,5-dissubstituídos, a partir de sais de arildiazônio.

Os 5-aminotetrazóis (**187**) constitui um grupo importante dos tetrazóis 1,5-dissubstituídos. Patel e colaboradores, através de uma preparação de tioureias (**186**) *in situ*, proporcionou a síntese de uma série de 5-aminotetrazóis (**187**) com bons rendimentos (**Esquema 32**).⁸³ Por conseguinte, o isotiocianato aromático (**185**) reagiu com amônia ou uma amina (**167**), para formar a tioureia (**186**) sem a necessidade de isolamento do intermediário ou purificação. Então foi adicionado a reação o iodo molecular como agente dessulfurizante, trietilamina e azida de sódio a temperatura ambiente e DMF como solvente, em um tempo variando entre 2h a 8h, obtendo bons rendimentos.



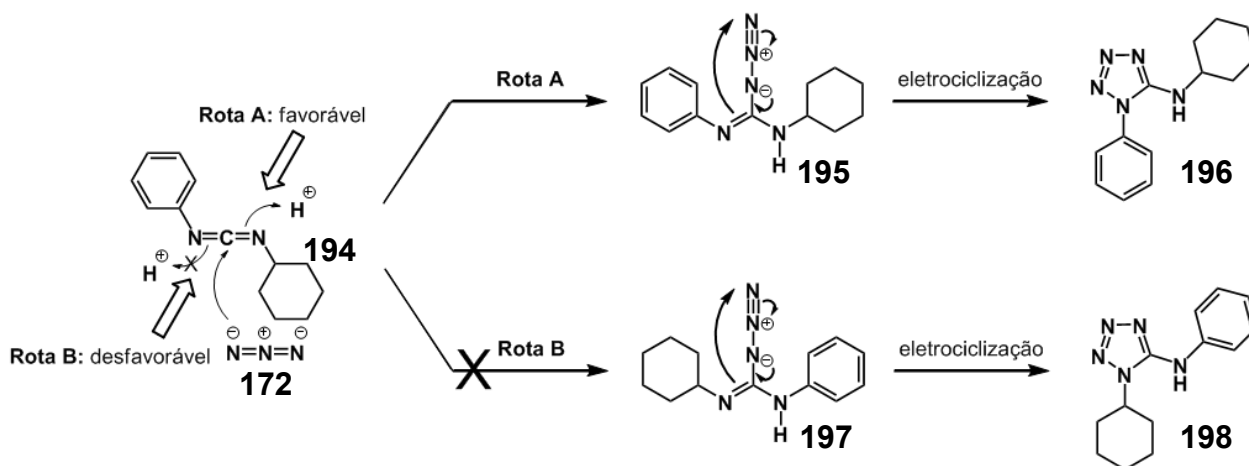
Esquema 32. Síntese de 5-aminotetrazóis, com formação *in situ* de tioureia.

A etapa que inicia o mecanismo ocorre através da remoção do hidrogênio ácido da tioureia (**186**) pela trietilamina (**188**), seguido da formação da ligação iodo-enxofre (**Esquema 33**). Mais uma reação ácido-base ocorre para a remoção do segundo hidrogênio ácido da tioureia (**190**). Nesta etapa também ocorre a dessulfurização formando a carbodiimida (**192**). Ocorre, então, um ataque nucleofílico do ânion azida (**172**) ao carbono da carbodiimida (**192**). A ligação dupla carbono-nitrogênio é desfeita seguido da protonação deste nitrogênio (**193**). Por fim, ocorre a eletrociclização formando o 5-aminotetrazol (**187**).



Esquema 33. Mecanismo proposto para a síntese de 5-aminotetrazóis.

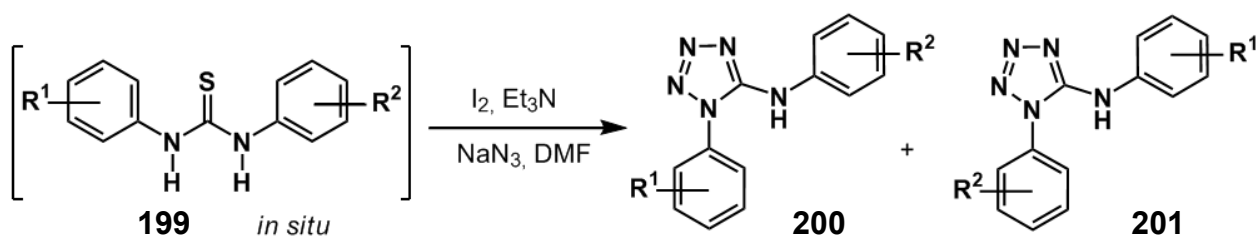
Em um estudo realizado por Patel e colaboradores foi observado que esta reação favorece o produto de maneira regioseletiva.⁸⁴ Após a formação da carbodiimida não simétrica (**194**) a adição do grupo azida (**172**) segue a direção a qual o nitrogênio mais básico (maior pK_a) será protonado (**195**) (**Esquema 34**). Desta maneira a rota A é favorecida, ocorrendo a eletrociclicação do intermediário guanidila (**195**). O fechamento do anel tetrazólico (**196**) ocorre no sentido do nitrogênio mais ácido da anilina ($pK_a = 4,83$), em detrimento do nitrogênio da cicloexilamina ($pK_a = 10,7$). Portanto, é observado a formação de apenas um único produto com o nitrogênio da porção aromática ficando endocíclico.



Esquema 34. Síntese regioseletiva a partir da tiourea assimétrica.

Neste mesmo estudo, foram preparadas difenil-tioureas assimétricas (**199**) para observar o efeito da diferença de basicidade das aminas na regioselectividade dos 5-aminotetrazóis (**200 e 201**) (Tabela 3). Quando a tiourea (Tabela 3, Entrada 3) empregada apresentam os substituístes *p*-bromoanilina ($R^1 = p\text{-Br}$), com pK_a de 3,84, e *p*-metoxianilina ($R^2 = p\text{-OCH}_3$), com pK_a de 5,37, a diferença de unidades de pK_a fica em 1,53 formando dois produtos com rendimento de 77% e um percentual de (57:43) (**200c:201c**). O produto com maior proporção é o qual a amina mais básica fica exocíclica ao anel tetrazólico (**200c**). No entanto, quanto maior a diferença de basicidade entre as aminas precursoras, maior será a regioselectividade. Quando os substituístes na tiourea (Tabela 3, Entrada 6) são o *o*-cloroanilina ($R^1 = o\text{-Cl}$), com pK_a de 2,65, e anilina ($R^2 = \text{H}$), com pK_a de 4,63, a diferença de unidades de pK_a fica em 1,98, forma-se então um único produto (**200f**) com rendimento de 88% e uma regioselectividade de 100%.

Tabela 3. Síntese regioselectiva de 5-aminotetrazol a partir de tiourea assimétrica.



Entr.	Tiourea	R ¹	R ²	Tetrazol	Tempo (h)	Rend. (%)
1	199a	H	<i>p</i> -CH ₃	200a:201a	6	75 (77:23)
2	199b	H	<i>p</i> -OCH ₃	200b:201b	3	84 (84:16)
3	199c	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -OCH ₃	200c:201c	3	77 (57:43)
4	199d	<i>p</i> -Br	H	200d:201d	6	80 (59:41)
5	199e	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -CH ₃	200e:201e	6	72 (61:39)
6	199f	<i>o</i> -Cl	H	200f:201f	3	88 (100:0)
7	199g	H	C ₆ H ₁₁	200g:201g	12	35 (100:0)

6.3. Atividade biológica

Numerosas quantidades de novos compostos tetrazólicos com atividade biológica têm sido reportadas na literatura no último século.⁸⁵ Há muitos fármacos consolidados no mercado, como a losartana (**202**) (receptor agonista da angiotensina II do tipo 1), azosemida (**203**) (diurético), tazanoplaste (**204**) (bloqueador dos receptores histamínicos H2 e H3) e latamoxefeno (**205**) (antibiótico cefalosporínico) (**Figura 28**).⁸⁶ Isto tem proporcionado o desenvolvimento de métodos robustos e seguros de síntese de tetrazóis, com o intuito de garantir a produção em escala industrial.

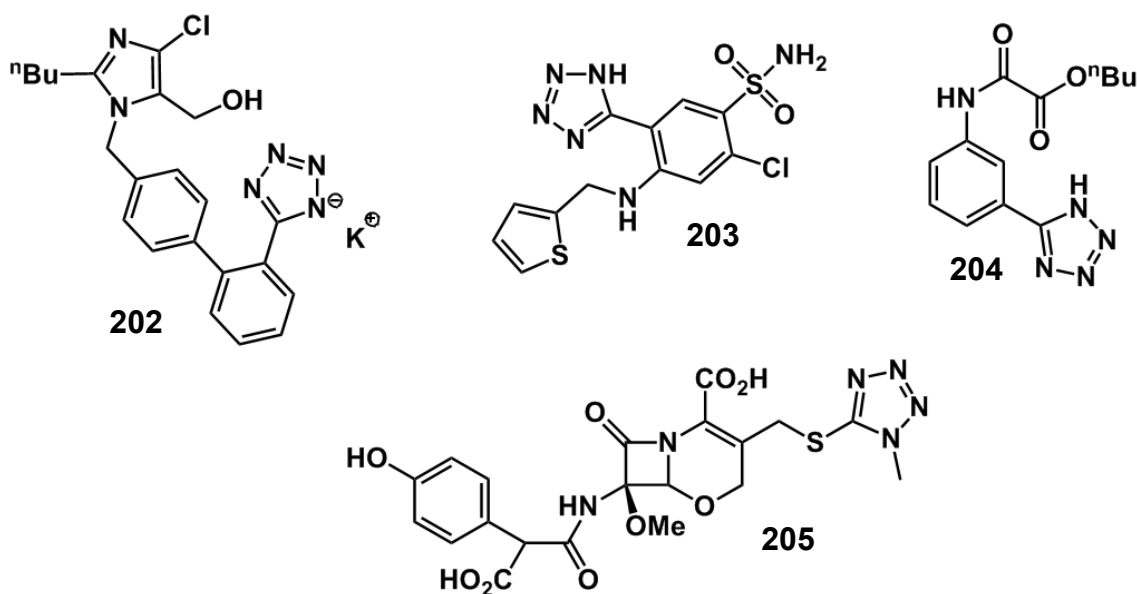


Figura 28. Fármacos comercializados com anéis tetrazólicos: (**202**) losartana; (**203**) azosemida; (**204**) tazanoplaste; (**205**) latamoxefeno.

O anel tetrazólico é um bioisostero metabolicamente estável do ácido carboxílico, que lhe confere características importantes na ação farmacológica. Apresentam valores próximos de acidez e em pH fisiológico se encontram ionizados. No entanto, diferente do carboxilato, o ânion tetrazolico apresenta uma lipofilicidade 10 vezes maior e uma maior dispersão de carga. Também sendo observado uma baixa toxicidade e uma resistência a degradação metabólica.⁸⁷ A atividade biológica dos tetrazóis são guiadas principalmente pelas ligações não covalentes que estabilizam o complexo enzima-substrato. Os 3 nitrogênio piridínicos e o nitrogênio pirrolidínico do tetrazol agem de maneira linear e multidirecional para serem um

receptor de ligação de hidrogênios.⁸⁸ A ação, por exemplo da losartana, esta relacionada a interação do ânion tetrazolico a lisina e histidina protonadas no receptor da angiotensina II.⁷⁰

Os tetrazóis apresentam uma diversidade de atividade farmacológica, resultando em uma biblioteca de substâncias descritas na literatura.⁸⁹ São descritas ações biológicas como: atividade antiviral (**206**); antineoplásica (**207**); antibactericida (**208**); antifúngica (**209**); antioxidante (**210**); ações hipotensivas (**211**); anti-histamínico (**212**); anti-inflamatória (**213**) (Figura 29).

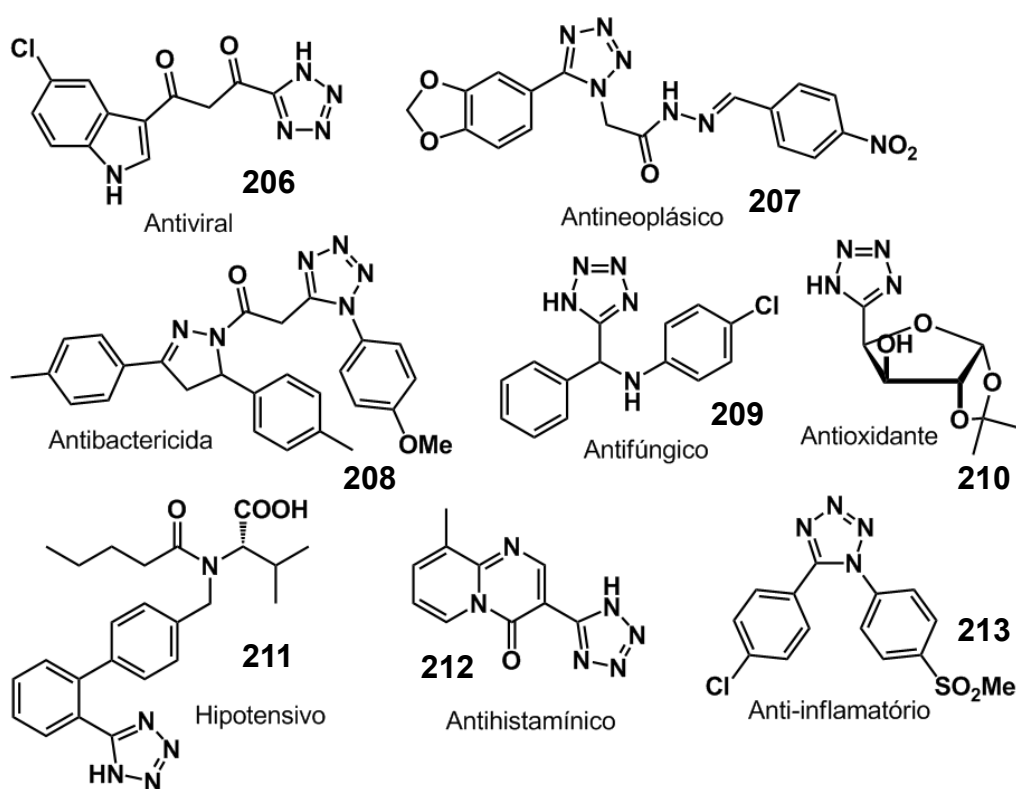


Figura 29. Tetrazóis com atividade farmacológica.

Apesar da relevância farmacológica dos tetrazóis, não existem tetrazóis derivados de terpenos descritos na literatura.

7. Objetivo

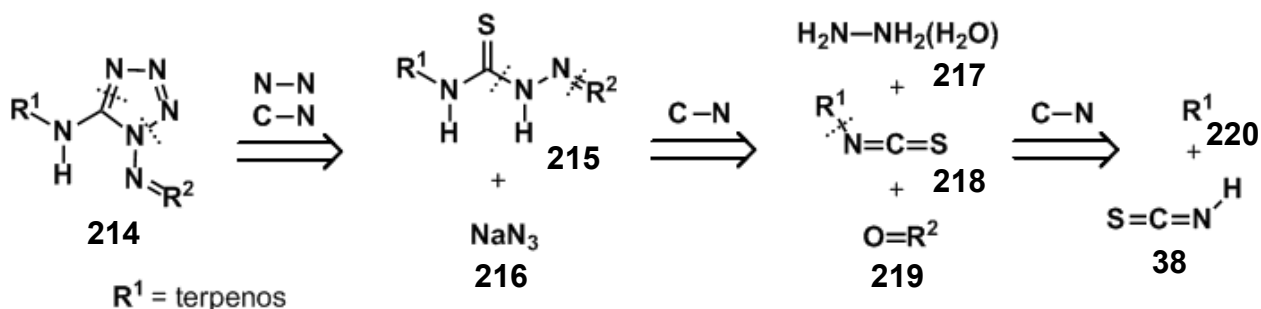
Em função do potencial químico e biológico dos tetrazóis, o presente estudo tem como objetivo expandir a metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, utilizando a azida de sódio, o nitrato de bismuto e a trietilamina para a formação do anel tetrazólico. Bem como ampliar o escopo sintético, produzindo também tetrazóis inéditos a partir de tiossemicarbazonas e tiossemicarbazidas aromáticas, alifáticas e terpênicas. Desta maneira, pretende-se testar a eficiência do nitrato de bismuto ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) como agente dessulfurizante. Avaliar as tiossemicarbazonas e tiossemicarbazidas como substratos para a formação dos tetrazóis. E também avaliar o aquecimento em microondas a fim de aprimorar os rendimentos e os tempos de reação, comparando com o aquecimento convencional.

CAPÍTULO II

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. SÍNTESE DE TETRAZÓIS A PARTIR DE TERPENOS

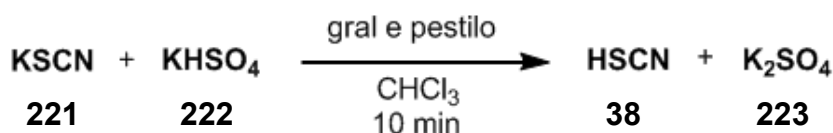
Diante de uma ampla aplicação sintética e biológica dos terpenos, bem como pela sua abundância e versatilidade, decidimos funcionalizar esta classe de compostos, tendo como alvo a síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazonas terpênicas (**Esquema 35**). A estratégia sintética do preparo dos tetrazóis terpênicos (**214**) consistiu na reação da tiossemicarbazona terpênica (**215**) com azida de sódio (**216**). Para o preparo da tiossemicarbazona (**215**) utilizou-se a reação tricomponente com o hidrato de hidrazina (**217**), isotiocianato terpênico (**218**) e composto carbonilado (**219**).⁹⁰ O isotiocianato (**218**), por sua vez, foi preparado através da reação do terpeno (**220**) com ácido isotiocianico (**221**).



Esquema 35. Análise retróssintética dos tetrazóis a partir de terpenos.

1.1. Síntese do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno

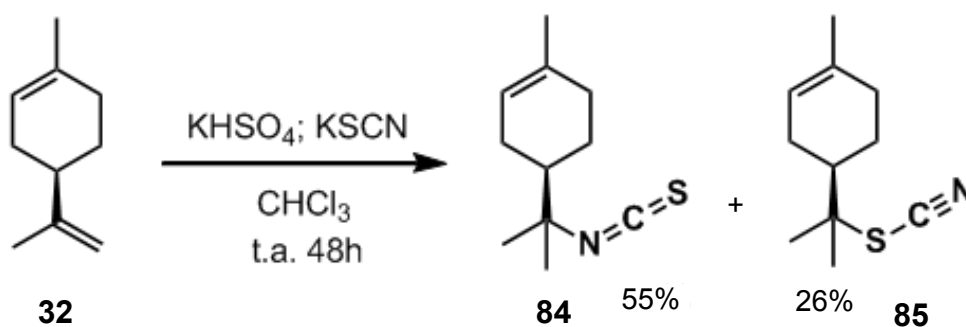
Para o preparo do ácido isotiocianico (**38**) foi utilizada uma metodologia desenvolvida por Takeda *et al.*⁵⁸ (**Esquema 36**) que consiste na reação do isotiocianato de potássio (**221**) com bissulfato de potássio (**222**) em gral e pestilo. Através de uma trituração mecânica, o ácido isotiocianico (**38**) é gerado *in situ*. Quando lavado com clorofórmio, gera uma solução que pode ser adicionada diretamente à próxima etapa para a formação do isotiocianato.



Esquema 36. Síntese do ácido isotiocianico.

De posse do ácido isotiocianico, escolhemos o limoneno para o preparo do isotiocianato terpênico. Este se demonstrou uma escolha razoável, pelo fato de apresentar atividades biológicas relevantes. Também é importante destacar que este é um dos terpenos mais abundantes e comercialmente disponíveis,⁶ e que ele se apresenta mais reatividade quando comparado com outros terpenos, sem ser muito volumoso, não tendo um impedimento estérico pronunciado.⁵⁷

Desta maneira, preparamos o isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno (**84**) de acordo com a metodologia desenvolvida por Marsaioli *et al.*⁶³ (**Esquema 37**) utilizando a técnica de gerar o ácido tiocianico *in situ* descrito por Takeda *et al.* O ácido tiocianico formado, pode ser adicionado a dupla terminal do R-(+)-limoneno (**32**) na condição de temperatura ambiente, clorofórmio como solvente no tempo de 48h, formando o isotiocianato terpênico (**84**) com 55% de rendimento e o tiocianato (**85**) com 26% de rendimento.



Esquema 37. Síntese do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno.

A formação do isotiocianato derivado do limoneno foi confirmada através de dados espectrais, sendo a análise do espectro de infravermelho suficiente para a comprovação do resultado obtido (**Figura 30**). O estiramento axial característico N=C=S é observado com a banda de valor 2071 cm⁻¹. Valor este comparado a referência encontrada na literatura de 2092 cm⁻¹.⁹¹ Os sinais referentes a deformação axial de C-H também podem ser observados, com os valores de 2958 cm⁻¹, 2924 cm⁻¹, 2873 cm⁻¹ e 2839 cm⁻¹.

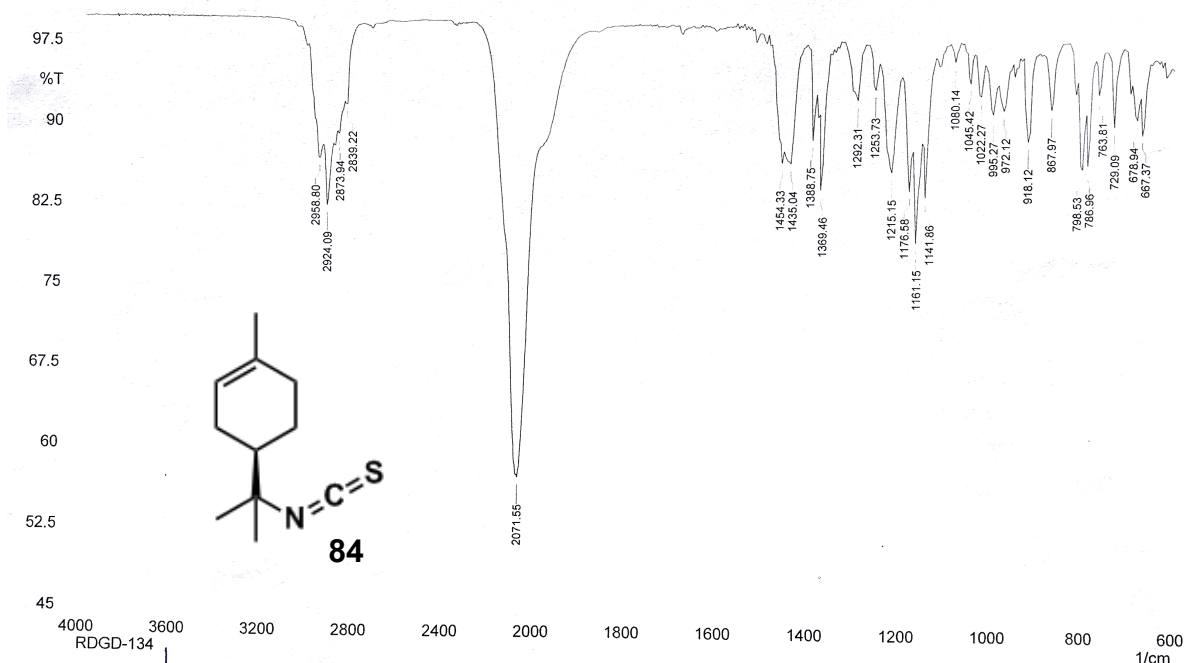


Figura 30. Espectro de infravermelho do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 2958 cm⁻¹ (C-H); 2924 cm⁻¹ (C-H); 2873 cm⁻¹ (CH); 2839 cm⁻¹ (C-H); 2071 cm⁻¹ (N=C=S).

Como subproduto também verificamos a formação do tiocianato do R-(+)-limoneno (**85**), tendo o sinal característico no espectro de infravermelho da deformação axial S-C≡N de 2148 e 2079 cm⁻¹ (**Figura 31**).

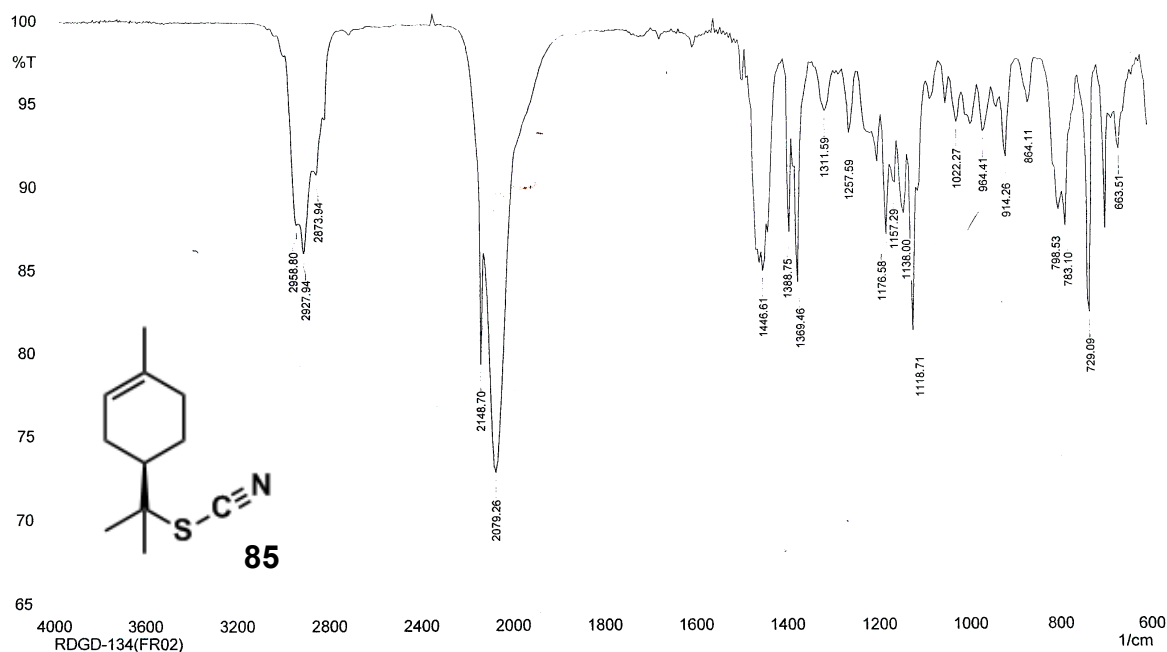
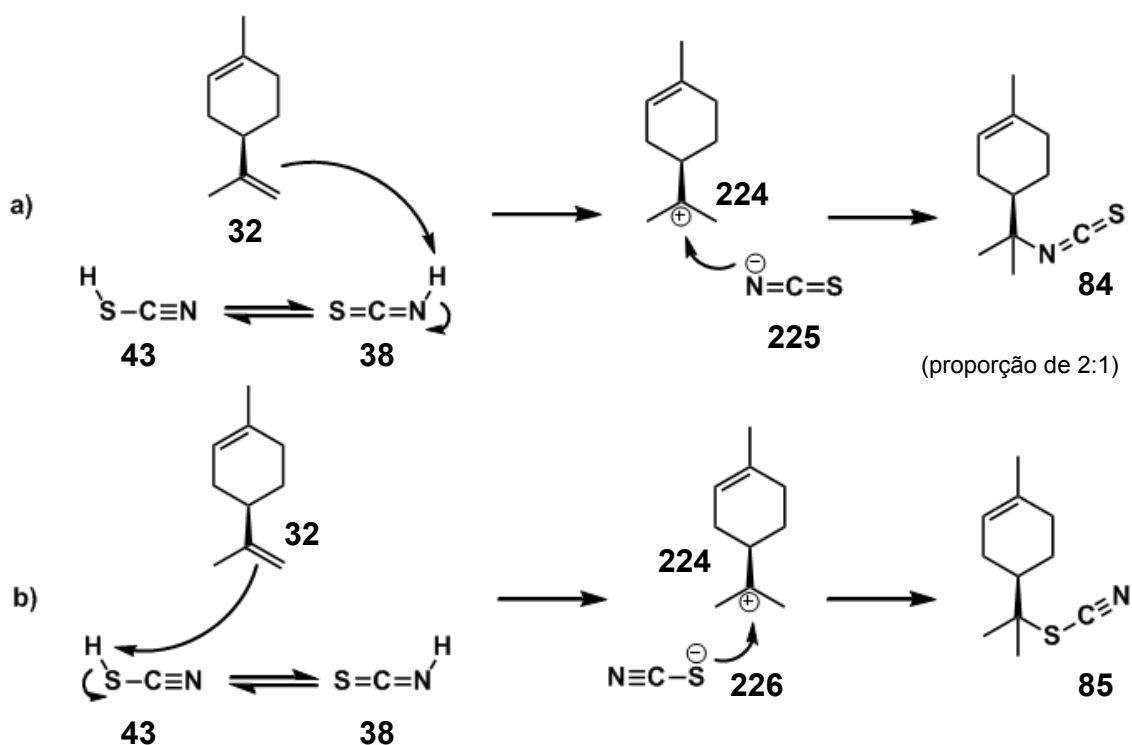


Figura 31. Espectro de infravermelho do tiocianato derivado do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 2958 cm⁻¹ (C-H); 2927 cm⁻¹ (C-H); 2873 cm⁻¹ (CH); 2148 cm⁻¹ (S-C≡N); 2079 cm⁻¹ (S-C≡N).

A reação do R-(+)-limoneno (**32**) com o ácido tiocianico (**43**) formaram dois produtos distintos, o isotiocianato derivado do limoneno (**84**) e o tiocianato derivado do limoneno (**85**) em uma proporção de 2:1 (**Esquema 38**). É observado a formação de um tautomerismo no ácido tiocianico. Portanto, quando a dupla ligação terminal do R-(+)-limoneno (**32**) promove um ataque nucleofílico ao hidrogênio do ácido isotiocianico (**38**) há a formação do carbocátion terciário (**224**) (**Esquema 38a**). O íon isotiocianico (**225**) reage com o carbocátion (**224**) para formar o isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno (**84**). No entanto, quando os elétrons π do alceno terminal do R-(+)-limoneno (**32**) formam uma ligação com o hidrogênio do ácido tiocianico (**43**), o carbocátion (**224**) formado reage com o íon tiocianico (**226**) para formar o tiocianato derivado do R-(+)-limoneno (**85**) (**Esquema 38b**).



Esquema 38. a) Mecanismo proposto para a formação do isotiocianato; b) Mecanismo proposto para a formação do tiocianato.

A formação majoritária do isotiocianato (**84**) é devido ao fato de que o íon isotiocianico (**225**) tem uma carga negativa concentrada sobre o nitrogênio, sendo uma espécie mais dura do que o íon tiocianico (**226**), que tem uma carga mais dispersa sobre o enxofre (**Esquema 38**). Desta forma o ataque nucleofílico do íon isotiocianico (**225**) sobre o carbocátion terciário (**224**), também um sítio duro, é mais eficiente em uma reação controlada por cargas.

A adição do isotiocianato é regioseletiva a dupla ligação terminal (**84**), não sendo observado a adição ao alceno presente no anel (**227**) (**Figura 32a e 32b**). O que determina esta seletividade pelas duplas ligações terminais são fatores cinéticos, como demonstrado no estudo de Marsaioli *et al.* Na comparação feita entre a dupla terminal e a dupla presente no anel, foi calculado uma taxa de velocidade para formar o isotiocinato nas duplas terminais (**84**) de 17 vezes superior às duplas internas no anel. Desta maneira, é razoável inferir que a etapa determinante da velocidade é a formação do carbocátion (**Figura 32c**). Este é formado a partir da doação do par de elétrons do alceno para o próton do ácido isotiocianico. No estado de transição (**228**) observamos que a ligação sigma adjacente ao carbocátion esta em livre rotação, o que indica que não é observado impedimento estérico para a formação do produto (**84**). No entanto, a adição ao alceno do anel (**32**), tem ambas as faces apresentando impedimento estérico e um aumento da tensão anelar (**Figura 32d**). Desta maneira esta adição é mais lenta e não pode ser observada como produto final (**227**).

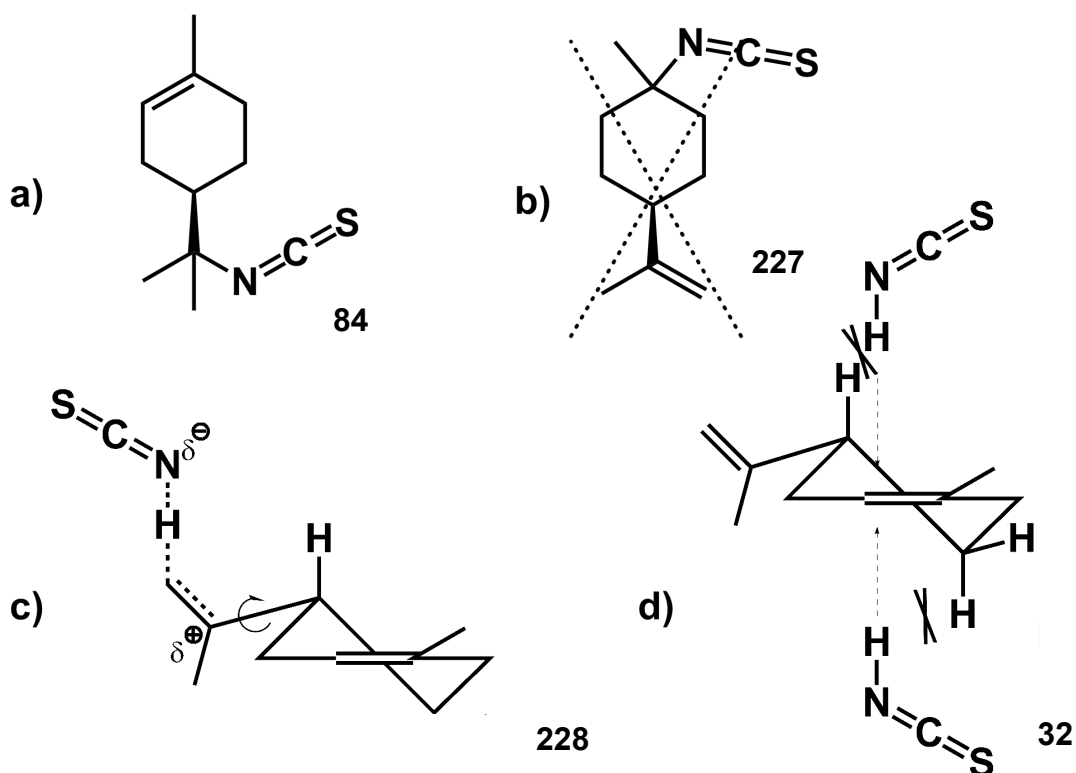
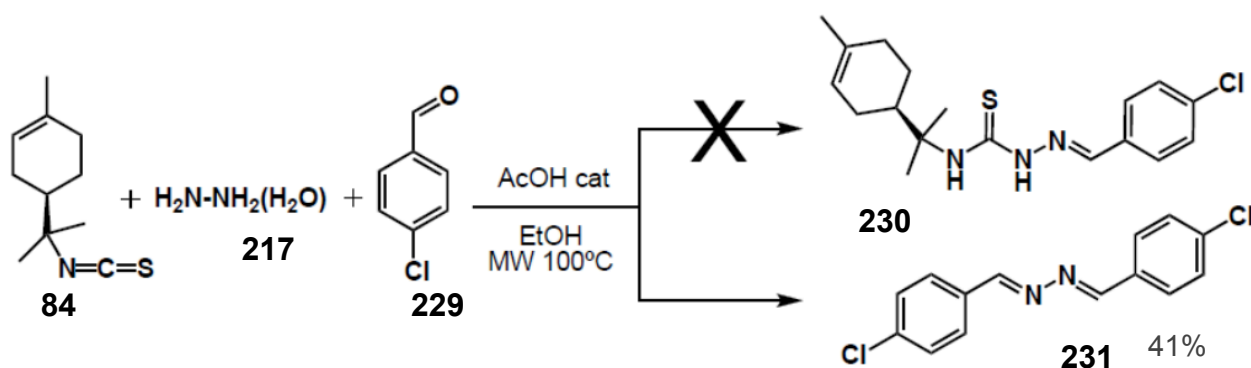


Figura 32. a) Isotiocinato adicionado a dupla terminal; b) Isotiocinato adicionado ao alceno do anel; c) Estado de transição para formação do carbocátion; d) Impedimento estérico na adição ao alceno do anel.

1.2. Síntese tricomponente da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno

Com a obtenção do isotiocianato do limoneno, avançamos no estágio de síntese das tiossemicarbazonas utilizando a metodologia tricomponente desenvolvida por Galvão.⁹¹ Em apenas uma etapa o isotiocianato (**84**), o hidrato de hidrazina (**217**) e o *p*-clorobenzaldeído (**229**) foram aquecidos em microondas a 100°C, utilizando etanol como solvente com catálise de ácido acético (**Esquema 39**). No entanto, acompanhando por CCD, verificamos que o isotiocianato (**84**) não foi consumido, não formando a tiossemicarbazona (**230**) desejada. Mas podemos verificar que a mancha referente ao aldeído (**229**) desapareceu. Desta maneira, elucidamos que estaria formando uma azina simétrica (**231**) com 41% de rendimento. Esta hipótese foi confirmada através da análise de ponto de fusão com uma faixa de 204,8 - 205,9°C, enquanto que na literatura o valor de referência é de 207°C.⁹² A tiossemicarbazona (**230**) esperada como resultado, teria um valor próximo a faixa de 170 - 173°C condizente com a literatura.⁹³

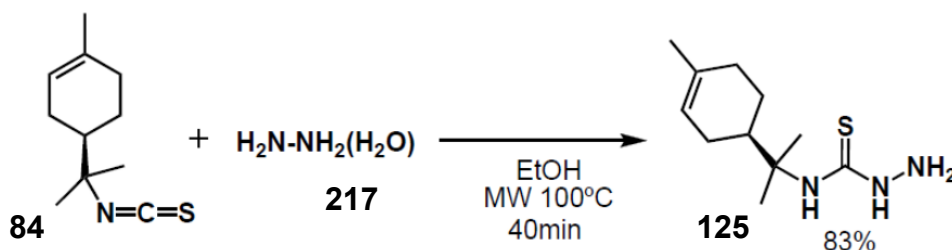


Esquema 39. Síntese tricomponente para a formação da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno.

1.3. Síntese passo a passo da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno

Por não termos obtido a tiossemicarbazona terpênica através da metodologia tricomponente, a nova estratégia foi a preparação passo a passo. Para isso, primeiro foi preparado a tiossemicarbazida (**125**) em uma reação do isotiocianato terpênico

(84) com hidrato de hidrazina (217) (Esquema 40). A condição utilizada foi de aquecimento a 100°C em microondas, utilizando etanol como solvente em um tempo de 40min. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo dos reagentes a tiossemicarbazida (125) foi obtida com um rendimento de 83%.



Esquema 40. Síntese da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.

A tiossemicarbazida (125) foi caracterizada comparando o ponto de fusão obtido de 124,3 - 125,9°C com a valor de referencia da literatura de 125 - 127°C.⁶⁵ Também foi obtido o espectro de infravermelho obtendo sinais característicos do produto (Figura 33). É observado o estiramento axial C=S com o valor de 1056 cm⁻¹. A deformação angular de N-CS-N apresenta um valor de 1489 cm⁻¹. A deformação axial N-N com valor de 1531 cm⁻¹ e N-H 3278, 3232 e 3197 cm⁻¹.

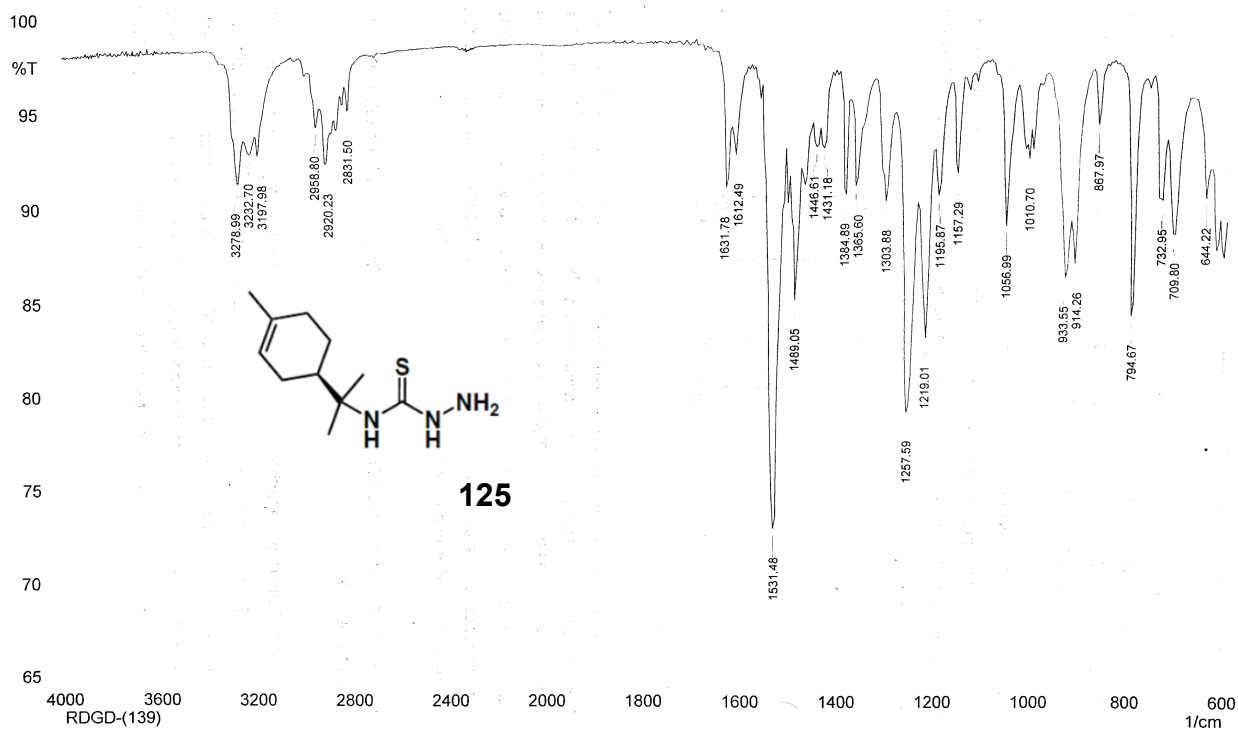


Figura 33. Espectro de infravermelho da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 3278 cm⁻¹ (N-H); 3232 cm⁻¹ (N-H); 3197 cm⁻¹ (N-H); 2958 cm⁻¹ (C-H); 2920 cm⁻¹ (C-H); 1531 cm⁻¹ (N-N); 1489 cm⁻¹ (N-CS-N); 1056 cm⁻¹ (C=S).

Análise dos dados de RMN ^1H de **(125)** corroboram com a estrutura proposta para o produto (**Figura 34**). Comparando com a literatura,⁶⁵ o maior valor de deslocamento químico de 8,38 ppm para o hidrogênio Hc ligado a N-2 é por conta deste núcleo ter uma menor blindagem eletrônica, cenário causado pelo efeito anisotrópico da ligação C=S e pelo efeito indutivo retirador de elétrons de N-3. O singlete com valor de 7,55 ppm referente ao hidrogênio Hb, que também se encontra desprotegido por conta do efeito anisotrópico da ligação C=S. O Ha olefínico apresenta sinal característico com valor de 5,36 ppm. Enquanto que o sinal de 4,52 ppm referente a um singlete com integração para 2 hidrogênios compete aos dois hidrogênios Hd ligados ao N-3, não estando tão desprotegido por não estar próximo a ligação C=S.

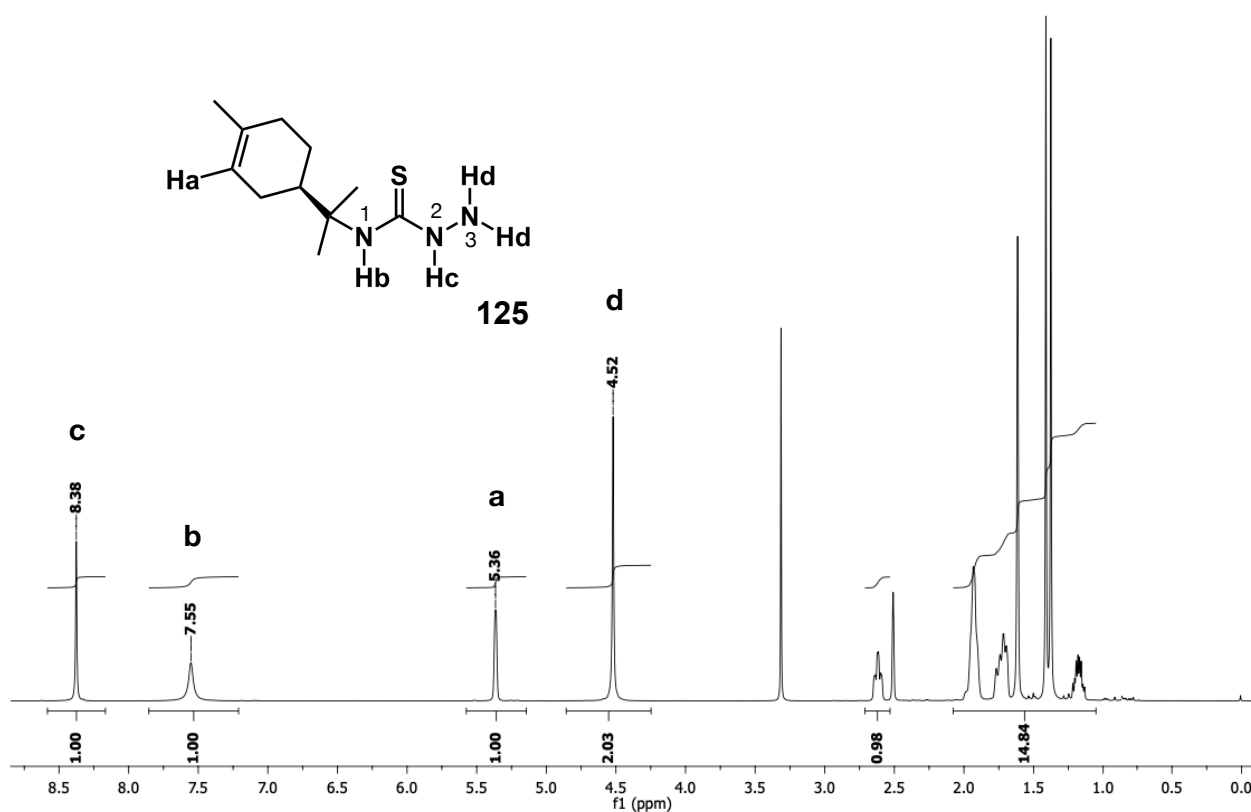


Figura 34. Espectro de RMN ^1H (500MHz; DMSO- d_6) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono apresentam os sinais correspondentes a tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno (**125**) (**Figura 35**). O sinal com o carbono mais desprotegido, em 180,1 ppm (C=S), é característico de tiossemicarbazidas. Os dois carbonos sp^2 da porção terpênica apresentam sinais característicos de olefinas, sendo que o carbono sp^2 quaternário tem um deslocamento de 133,7 ppm, enquanto que o carbono sp^2 terciário apresenta um deslocamento de 121,3 ppm. O carbono sp^3 quaternário é o carbono tetraédrico mais desprotegido por estar ligado diretamente ao nitrogênio desblindando-o e apresentando um deslocamento de 57,0 ppm.

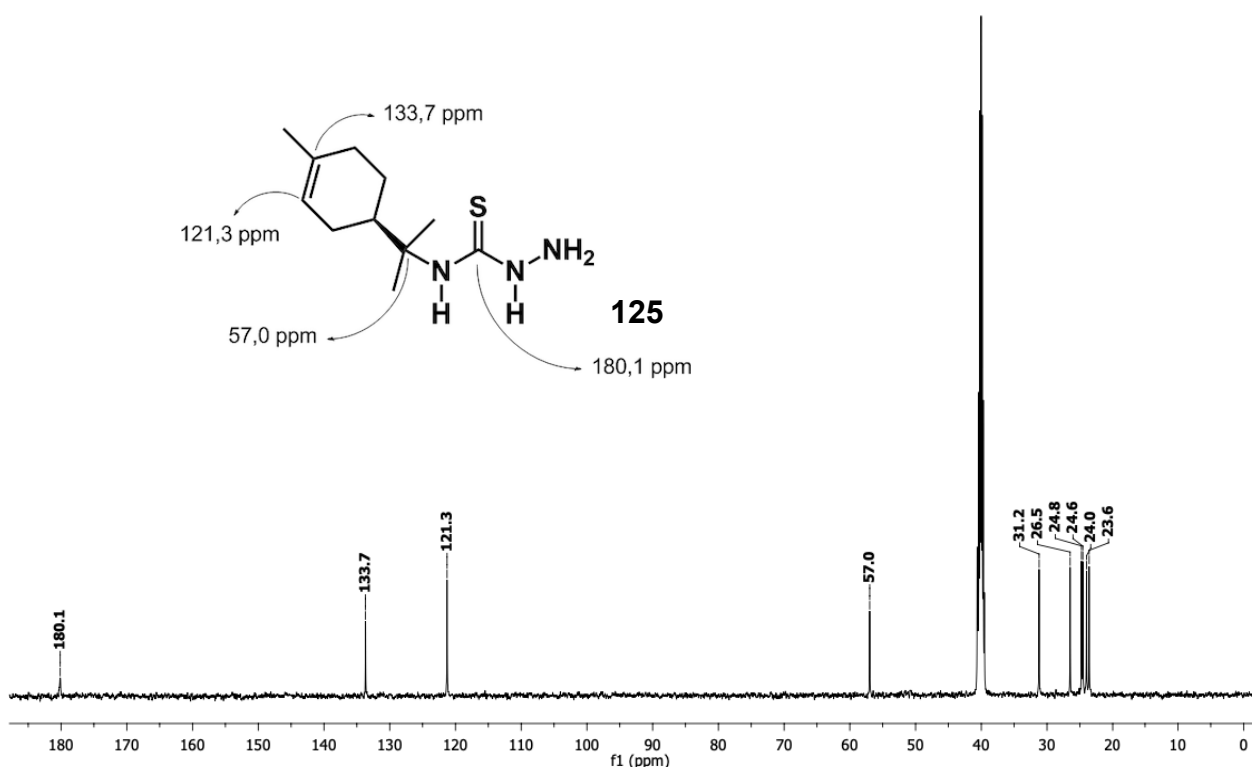


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C (125MHz; DMSO- d_6) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.

Os outros carbonos alifáticos são verificados de modo mais protegido no espectro (**Figura 36**). O carbono terciário (C-4) encontra-se mais desprotegido do que os demais. Enquanto que os carbonos primários (C-8; C-9; C-10) são os carbonos mais protegidos.

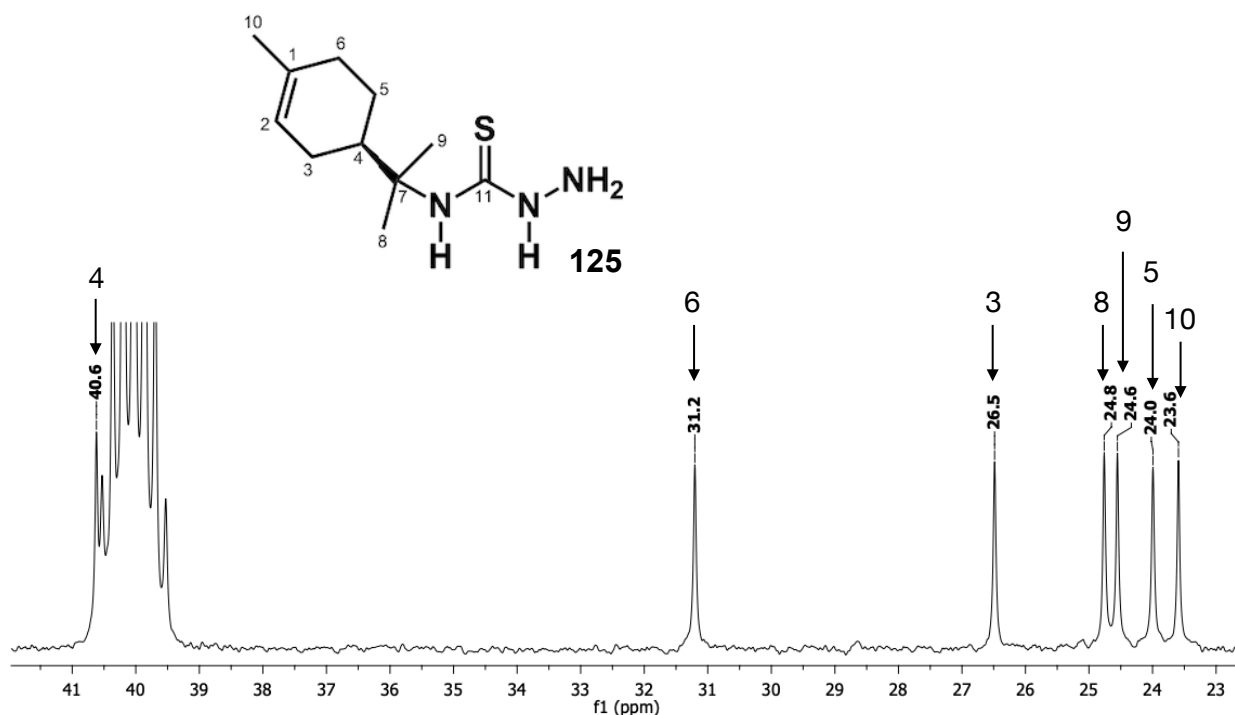
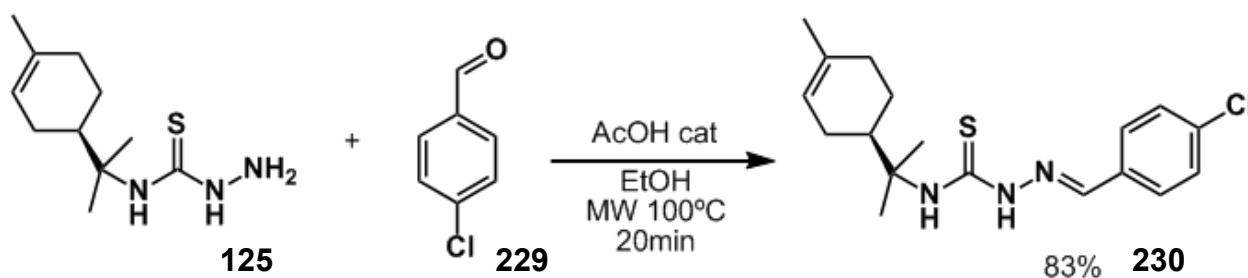


Figura 36. Expansão no espectro de RMN ^{13}C (125MHz; DMSO- d_6) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.

De posse da tiossemicarbazina (**125**) isolada e caracterizada, o próximo passo era reagir com uma substância carbonilada para a obtenção da tiossemicarbazona correspondente (**230**) (Esquema 41). Portanto, foi realizada uma reação da tiossemicarbazida (**125**) com o *p*-cloro-benzaldeído (**229**) na condição de aquecimento em microondas a 100°C, utilizando etanol como solvente com uma gota de ácido acético. Nesta estratégia, passo a passo, primeiro obtendo a tiossemicarbazida (**125**) e depois preparando o produto final, obtemos a tiossemicarbazona (**230**) com 81% de rendimento em um tempo de 20 minutos.



Esquema 41. Síntese da tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno.

A formação da tiossemicarbazona (**230**) foi acompanhada por CCD, bem como o consumo dos reagentes. Para a caracterização, comparamos o valor de ponto de fusão obtido de 173,4 - 174,1°C com o valor de 170 - 173°C descrito na literatura.⁹³ O espectro de infravermelho foi obtido apresentando o valor de 1083 cm⁻¹ para o estiramento axial C=S (**Figura 37**). A banda com o valor de 1489 cm⁻¹ é referente a deformação angular de N-CS-N. A deformação axial C=N apresenta um valor de 1535 cm⁻¹, enquanto que os estiramentos axiais N-H apresentam valores de 3332 e 3136 cm⁻¹.

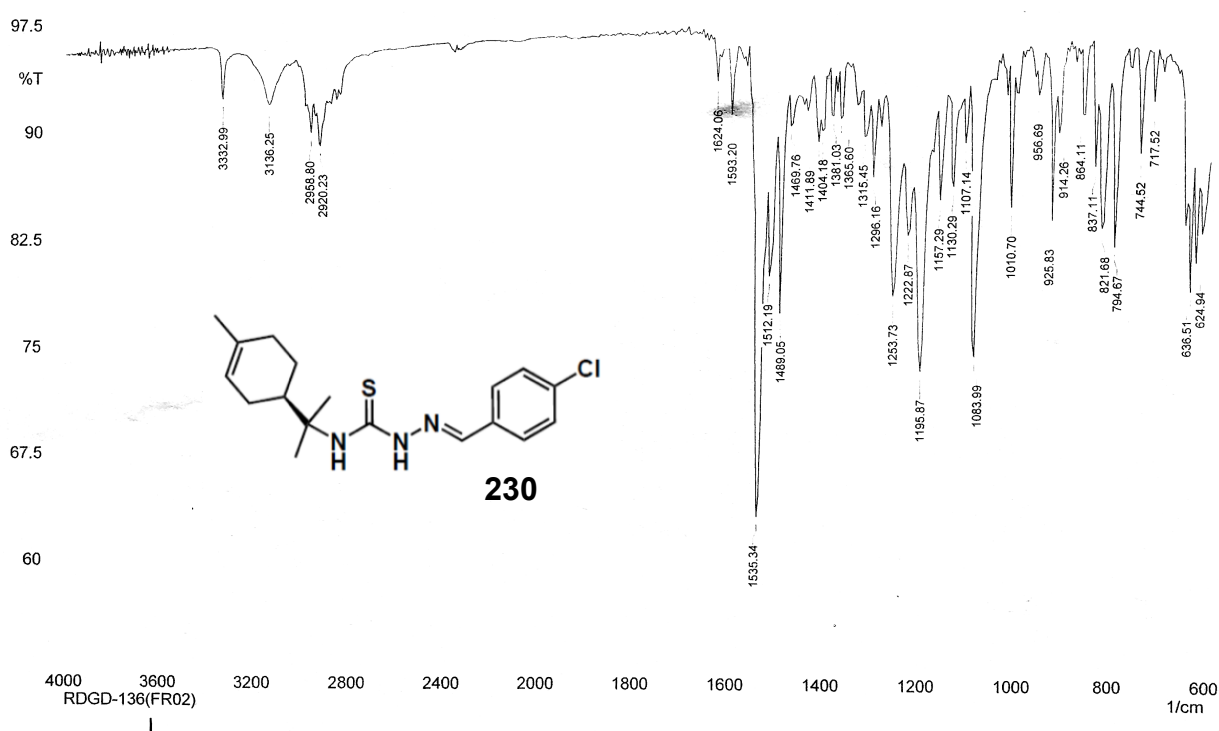


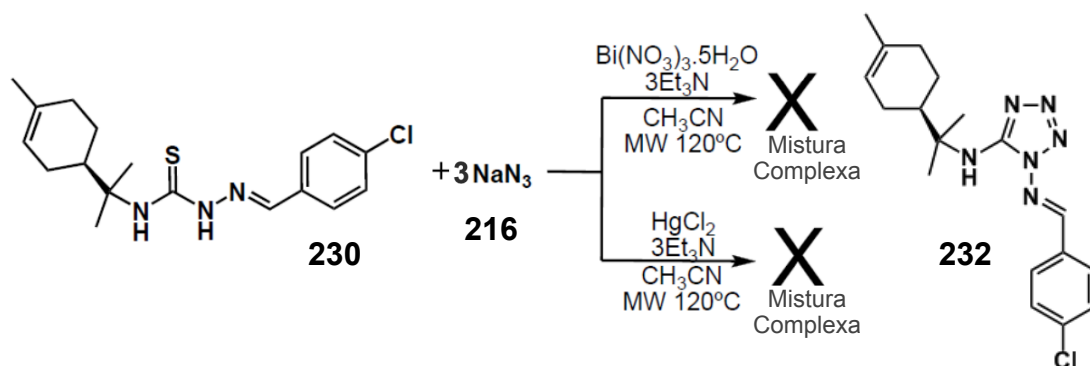
Figura 37. Espectro de infravermelho da tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 3332 cm⁻¹ (N-H); 3136 cm⁻¹ (N-H); 2958 cm⁻¹ (C-H); 2920 cm⁻¹ (C-H); 1535 cm⁻¹ (C=N); 1489 cm⁻¹ (N-CS-N); 1083 cm⁻¹ (C=S).

1.4. Síntese de tetrazóis a partir de tiossemicarbazonas derivada do R-(+)-limoneno

Após o preparo da tiossemicarbazona terpénica (**230**), tínhamos como objetivo a síntese de um tetrazol inédito (**232**). À vista disso, utilizamos a metodologia de nitrato de bismuto para a síntese do anel tetrazólico (**Esquema 42**). Portanto, reagimos a tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno (**230**) com azída de sódio

(216) e trietilamina, sobre a condição de aquecimento em microondas a 120°C, utilizando acetonitrila como solvente e nitrato de bismuto penta hidratado como agente dessulfurizante.^{94,95} Após o acompanhamento por CCD e o consumo dos reagentes depois de 40 minutos, a reação foi tratada e foi obtido uma mistura complexa.

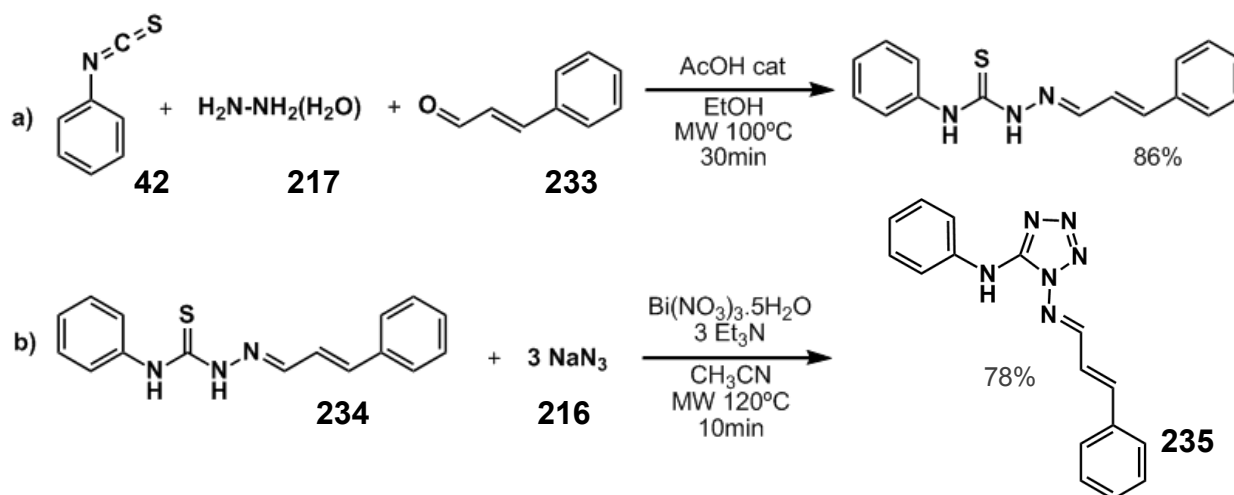
Com o propósito de contornar esta limitação, escolhemos um metal mais mole do que o bismuto. O mercúrio foi escolhido para entender o quanto a complexação do metal com o enxofre poderia influenciar na reação e para se obter o produto desejado. Então, na mesma condição da reação anterior, mas desta vez utilizando o cloreto de bismuto (**Esquema 42**), após o período de 40 minutos, também obtivemos uma mistura complexa. Conseqüentemente, não podemos chegar ao tetrazol terpênico derivado da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**232**).



Esquema 42. Síntese do tetrazol terpênico derivado da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona.

Com o insucesso na síntese do tetrazol terpênico esboçamos a importância de uma reação controle. Utilizamos, à vista disso, outro isotiocianato (**42**) e um aldeído α,β -insaturado (**233**) para formar a tiossemicarbazona (**234**), seguindo a metodologia tricomponente desenvolvida pelo GPSQ (**Esquema 43a**).⁹⁰ Desta maneira podemos entender a influência do isotiocianato derivado do R-(+)-limoneno na formação do tetrazol terpênico. Primeiro em uma reação tricomponente preparamos a tiossemicarbazona (**234**) com 86% de rendimento em 30 minutos. O isotiocianato de fenila (**42**) reagiu com o hidrato de hidrazina (**217**) e o cinamaldeído (**233**) na condição de aquecimento em microondas, utilizando etanol como solvente e catálise de ácido acético.

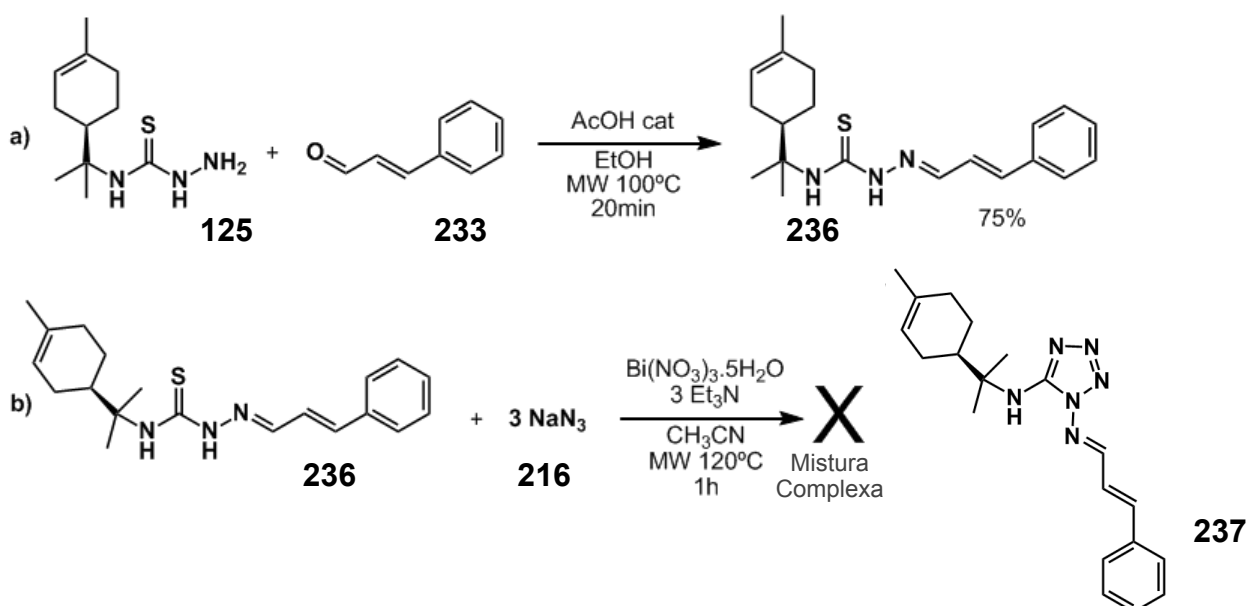
De posse da cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**234**), a submetemos à metodologia para formação do tetrazol utilizando bismuto (**Esquema 43b**). A tiossemicarbazona (**234**) reagiu com a azída de sódio (**216**), na presença de trietilamina, e nitrato de bismuto em acetonitrila como solvente, sobre aquecimento de microondas a 100°C. Após 10 minutos os reagentes foram consumidos e obtivemos o tetrazol derivado do cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona (**235**) com 78% de rendimento.



Esquema 43. a) Síntese da cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona; b) Síntese do tetrazol derivado do cinamaldeído-4-fenil-tiossemicarbazona.

Após o preparo do tetrazol com a porção fenílica do isotiocianato, avançamos para a síntese do tetrazol derivado do isotiocianato terpênico com o mesmo aldeído. Para isto, primeiro preparamos a tiossemicarbazona (**236**) (**Esquema 44a**). Reagimos, portanto, a tiossemicarbazida (**125**), previamente preparada, com o cinamaldeído (**233**) sobre aquecimento de 100°C em microondas, utilizando catálise de ácido acético. Obtendo a tiossemicarbazona (**236**) com 75% de rendimento em 20 minutos.

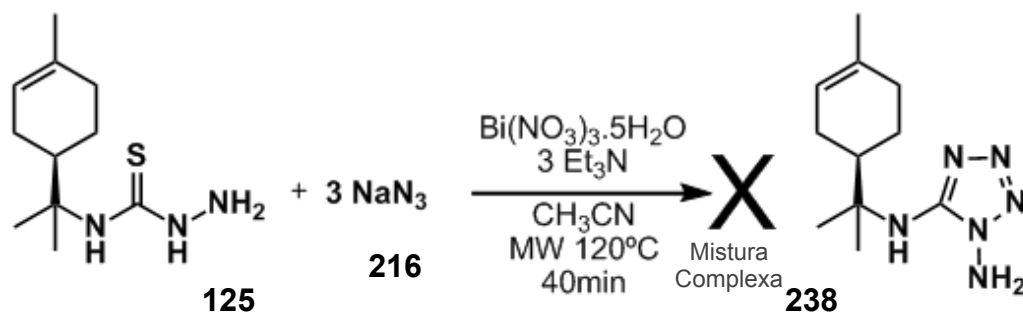
Com o preparo da tiossemicarbazona (**236**), aplicamos a metodologia para formação do tetrazol com bismuto. A tiossemicarbazona (**236**) (**Esquema 44b**) reagiu com azída de sódio (**216**), utilizando nitrato de bismuto e trietilamina, usando acetonitrila como solvente. Sobre aquecimento de 120°C em microondas, após 1 hora de tempo reacional, obtivemos uma mistura complexa. Desta forma, não alcançamos o tetrazol desejado (**237**).



Esquema 44. a) Síntese da cinamaldeído-tiossemicarbazona derivada do R-(+)-limoneno; b) Síntese do tetrazol derivado da cinamaldeído-tiossemicarbazona terpênica.

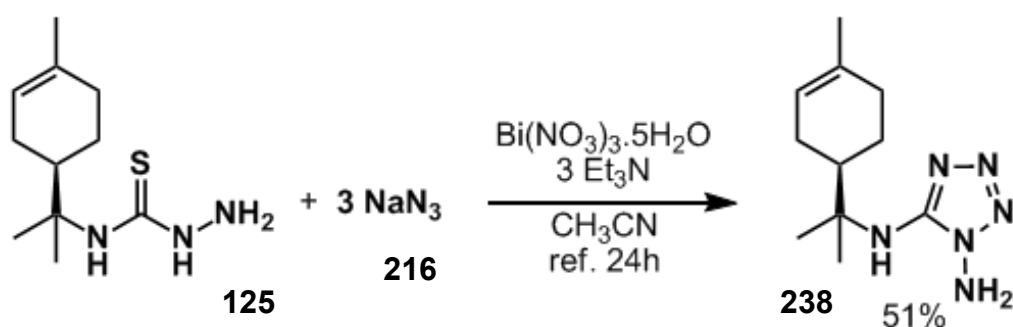
1.5. Síntese de tetrazóis a partir de tiossemicarbazidas derivada do R-(+)-limoneno

Como não obtemos êxito com as tentativas de formar tetrazóis a partir das tiossemicarbazonas terpênicas, partimos pra a estratégia de gerar tetrazóis a partir de tiossemicarbazidas. A tiossemicarbazida terpênica (**125**) foi utilizada como intermediário para o preparo passo a passo das tiossemicarbazonas, mas passamos a usá-la como precursor direto para o preparo de tetrazóis (**Esquema 45**). Então, reagimos a tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno (**125**) com azída de sódio (**216**), utilizando nitrato de bismuto e trietilamina, com acetonitrila como solvente. A reação foi mantida sobre aquecimento de microondas a 120°C. Após o período de 40 minutos, os reagentes foram consumidos e depois da purificação obtemos uma mistura complexa.



Esquema 45. Síntese em microondas do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.

Como não obtemos o tetrazol desejado com esta estratégia de mudar não apenas o reagente de partida (**125**), modificamos também a metodologia da reação (**Esquema 46**). Substituímos o aquecimento realizado em microondas a 120°C pelo aquecimento de refluxo a 82°C . Depois do tempo de 24 horas todos reagentes foram consumidos e após a purificação, o tetrazol terpênico inédito (**238**) foi obtido com 51% de rendimento.



Esquema 46. Síntese do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.

Foi adquirido o ponto de fusão do produto (**238**) na faixa de $104,3 - 105,6^\circ\text{C}$. O Espectro de Infravermelho apresentou valores característicos correspondentes ao anel tetrazólico (**Figura 38**). Foram observados bandas na faixa de 1643 e 1577 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos axiais $\text{C}=\text{N}$, presente no anel tetrazólico. Também valores 3356 , 3325 e 3190 cm^{-1} referentes aos estiramentos axiais $\text{N}-\text{H}$.

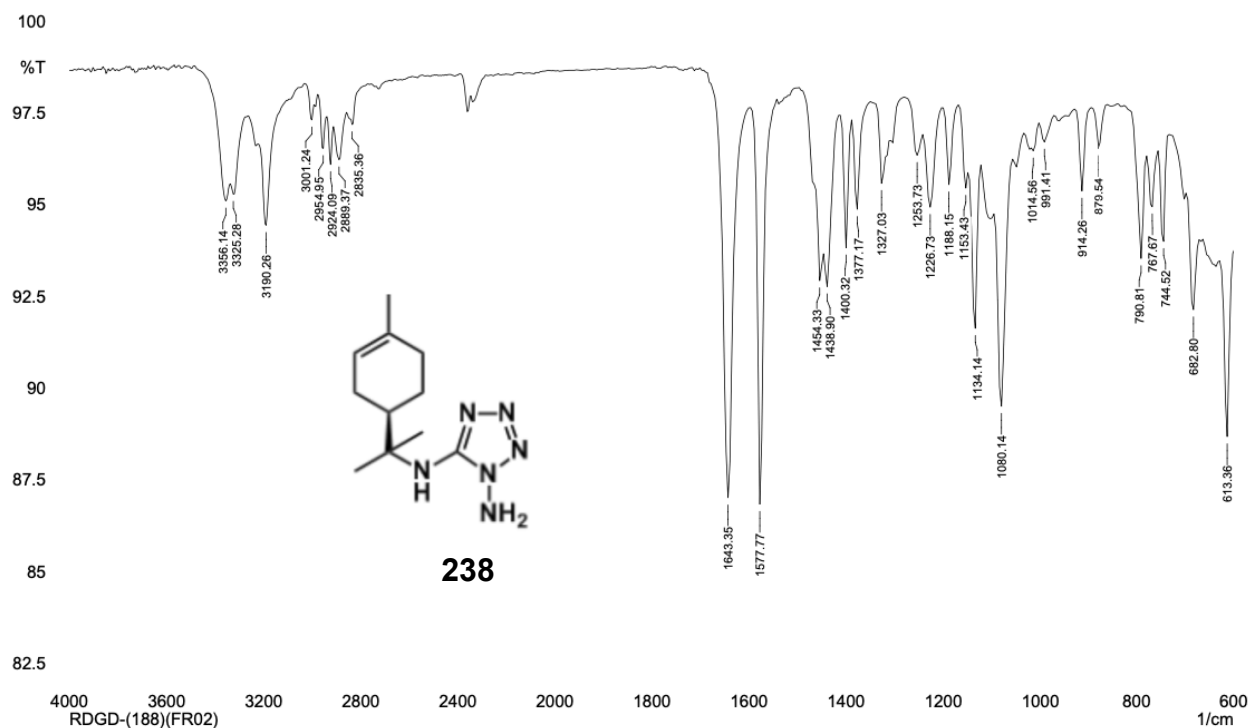


Figura 38. Espectro de infravermelho do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno, IV(ATR): 3356 cm^{-1} (N-H); 3225 cm^{-1} (N-H); 3190 cm^{-1} (N-H); 2954 cm^{-1} (C-H); 2924 cm^{-1} (C-H); 2889 cm^{-1} (C-H); 1643 cm^{-1} (C=N); 1577 cm^{-1} (C=N).

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio apresentam os sinais esperados para o tetrazol derivado do R-(+)-limoneno (**238**) (**Figura 39**). A integração é condizente com a quantidade de hidrogênios e o padrão da porção terpênica esta presente no espectro. O sinal em 6,40 ppm mais desprotegido, com integração para dois hidrogênios, é referente aos dois Hb ligados a N-6. Este nitrogênio exerce um efeito retirador de elétrons deixando estes dois hidrogênios mais desblindados. O hidrogênio olefínico Ha é um singleto que apresenta um deslocamento de 5,32 ppm, valor muito semelhante ao do reagente de 5,36 ppm.

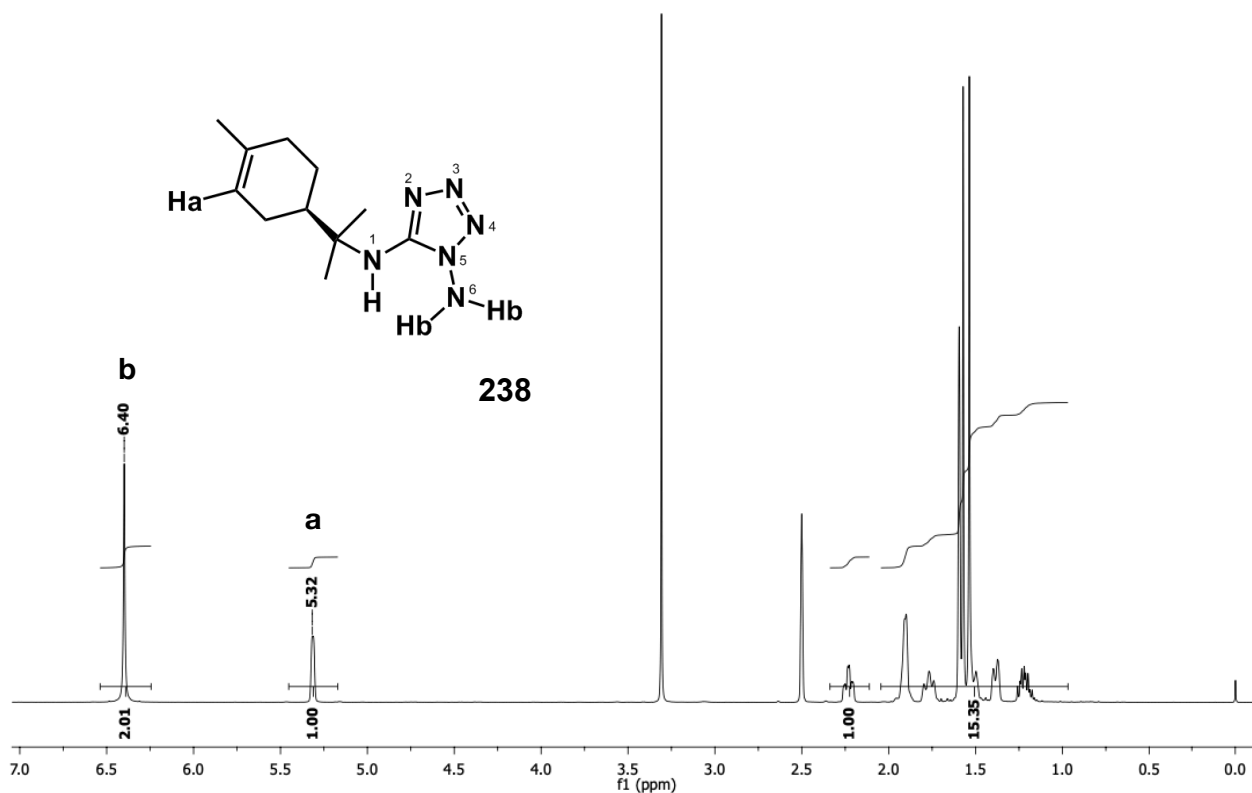


Figura 39. Espectro de RMN ^1H (500MHz; DMSO- d_6) do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono apresentam os sinais correspondentes ao tetrazol derivado do R-(+)-limoneno (**238**) (**Figura 40**). O sinal mais desprotegido no espectro com 154,5 ppm é referente ao carbono do anel tetrazólico. Um carbono sp^2 sofrendo uma desblindagem dos nitrogênios adjacentes. Os dois sinais olefínicos são observados em 120,0 ppm, para o carbono terciário, e 133,3 ppm para o carbono quaternário. O carbono sp^3 quaternário tetraédrico apresenta um deslocamento de 63,3 ppm desblindado por estar ligado diretamente ao nitrogênio.

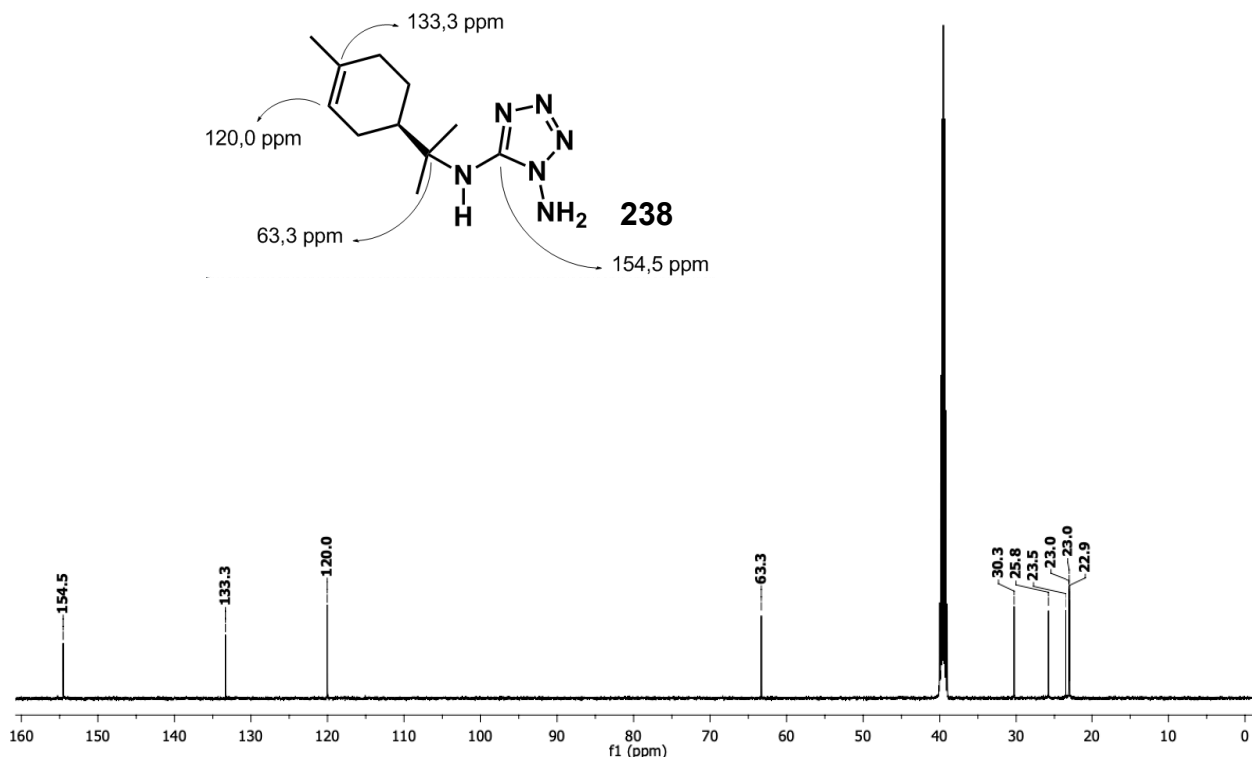


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (125MHz; DMSO-d_6) do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.

No campo mais alto do espectro de ressonância magnética nuclear de carbono podemos observar os carbonos alifáticos (**Figura 41**). O carbono terciário (C-4) encontra-se mais desprotegido do que os demais e pode ser comparado com o sinal do reagente (**125**). Enquanto que os carbonos primários (C-8; C-9; C-10) são os carbonos mais protegidos.

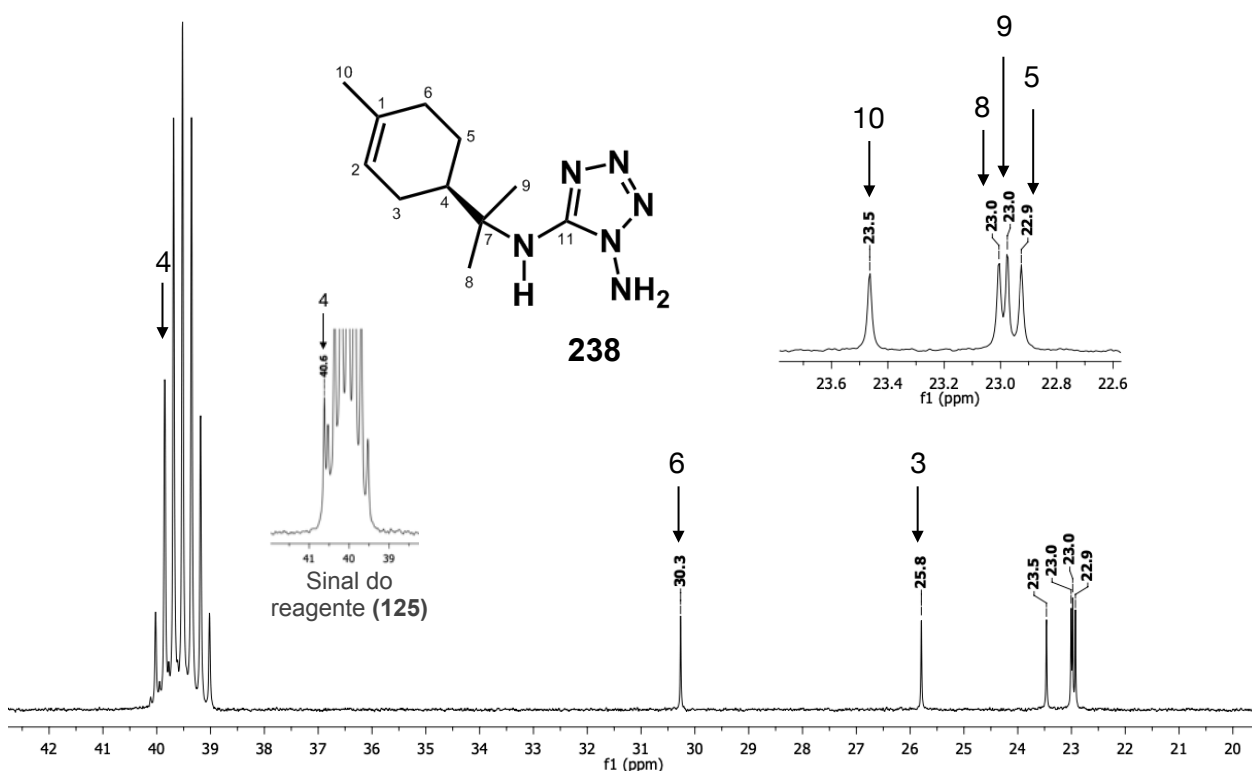
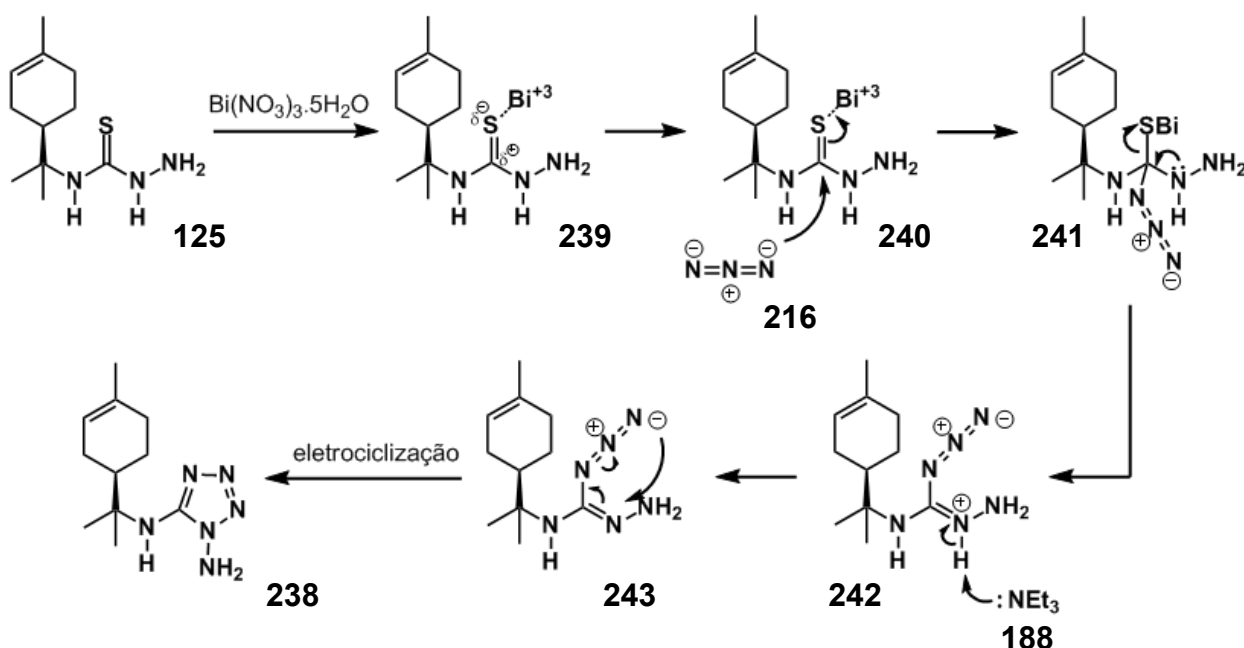


Figura 41. Expansão no espectro de RMN ^{13}C (125MHz; DMSO-d_6) da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno.

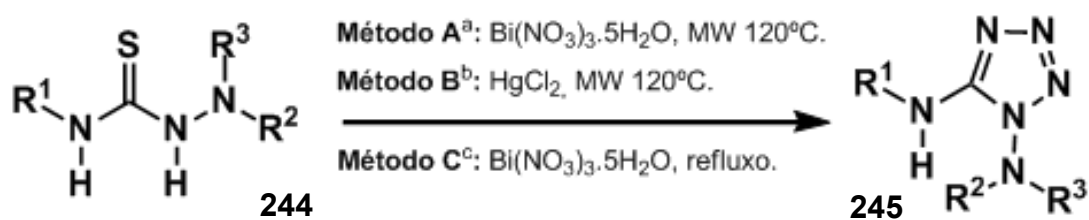
O mecanismo proposto inicia com a complexação do bismuto com o enxofre da tiossemicarbazida (**125**), deixando o carbono da tiona mais eletrofílico (**Esquema 47**). Conseqüentemente, o ânio azida (**216**) promove um ataque nucleofílico no carbono desta tiossemicarbazida ativada (**240**), formando o intermediário tetraédrico (**241**). Em seguida o par de elétrons do nitrogênio mais básico migra para formar o íon imínio e eliminar o enxofre (**241**). Prontamente a trietilamina (**188**) remove o hidrogênio ácido restabelecendo a carga neutra deste nitrogênio imínico (**243**). Segue então, uma eletrociclicização que forma o anel tetrazólico (**238**).



Esquema 47. Mecanismo proposto para a formação do tetrazol derivado do R-(+)-limoneno.

Entendemos, portanto a necessidade do estudo metodológico e da mudança de estratégia sintética para chegar ao tetrazol terpênico (**Tabela 4**). A reação controle realizada com a tiossemicarbazona derivada do isotiocianato fenílico (**Tabela 4, Entrada 1**), mostrou o obstaculo a ser superado para a síntese de um tetrazol terpênico (**Tabela 4, Entrada 2**). Com a utilização da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona como intermediário podemos observar que o uso tanto de bismuto quanto de mercúrio como agentes dessulfurizantes não alcançou o produto desejado (**Tabela 4, Entrada 3**). Também não obtemos resultados quando passamos a usar as tiossemicarbazidas como precursor para o tetrazol, utilizando a

Tabela 4. Síntese de tetrazóis derivados do R-(+)-limoneno.



Entr.	Tiur.	R ¹	R ²	R ³	Tetr.	Met.	Tempo	Rend. (%)
1	234				235	A	10min	78
2	236				237	A	1h	—*
3	230				232	A B	40min 40min	—* —*
4	125		H	H	238	A C	40min 24h	—* 51
5	146		H		247	C	—**	—**

*Os reagentes foram consumidos ao final do tempo determinado e obteve-se uma mistura complexa.

**Não houve tempo hábil para realizar esta reação.

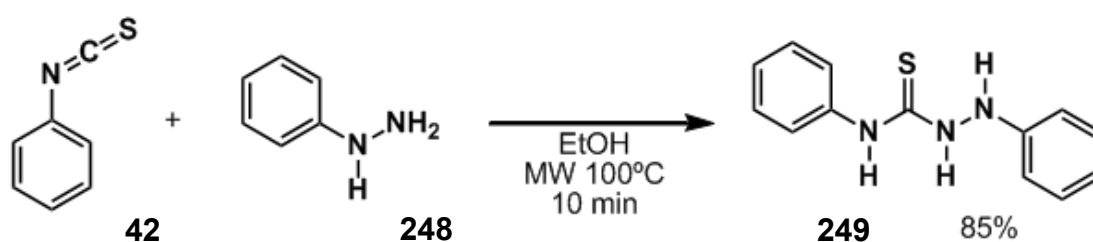
mesma metodologia de aquecimento em microondas (**Tabela 4, Entrada 4, Método A**). Entretanto, conseguimos obter o tetrazol derivado do R-(+)-limoneno na condição de aquecimento sobre refluxo e usando a tiossemicarbazida (**Tabela 4, Entrada 4, Método C**). Uma segunda tiossemicarbazida terpênica também foi preparada para ser submetida a metodologia para a formação de tetrazol na condição de nitrato de bismuto e aquecimento sobre refluxo (**Tabela 4, Entrada 5**).

2. SÍNTESE DE TETRAZÓIS DERIVADOS DE TIOSSEMICARBAZIDAS NÃO TERPÊNICAS

Impulsionado pelo resultado obtido com a síntese do tetrazol terpênico, decidimos seguir a mesma estratégia de utilizar tiossemicarbazidas como precursor para a formação de tetrazóis. Afim de diversificar o escopo da metodologia sintética, preparamos tiossemicarbazidas derivadas de isotiocianatos aromáticos e alifáticos.

2.1. Síntese da tiossemicarbazida 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida

Para isso, primeiro preparamos a 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**) (**Esquema 48**). Reagimos o isotiocianato de fenila (**42**), com a fenilhidrazina (**248**) sobre aquecimento de 100°C em microondas, utilizando etanol como solvente. Após 10 minutos os reagentes foram consumidos e obtemos a tiossemicarbazida (**249**) com 85% de rendimento.



Esquema 48. Síntese da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida

O produto foi confirmado através da análise de ponto de fusão com uma faixa de 171,5 - 172,8°C, comparando-o com a literatura de 175 - 176°C.⁹⁶ O espectro de infravermelho apresentou bandas características da tiossemicarbazida como o estiramento axial C=S no valor de 1203 cm⁻¹ (**Figura 42**). A banda com o valor de 1492 cm⁻¹ é referente a deformação angular de N-CS-N. Os estiramentos axiais N-H apresentam valores de 3282, 3209 e 3167 cm⁻¹.

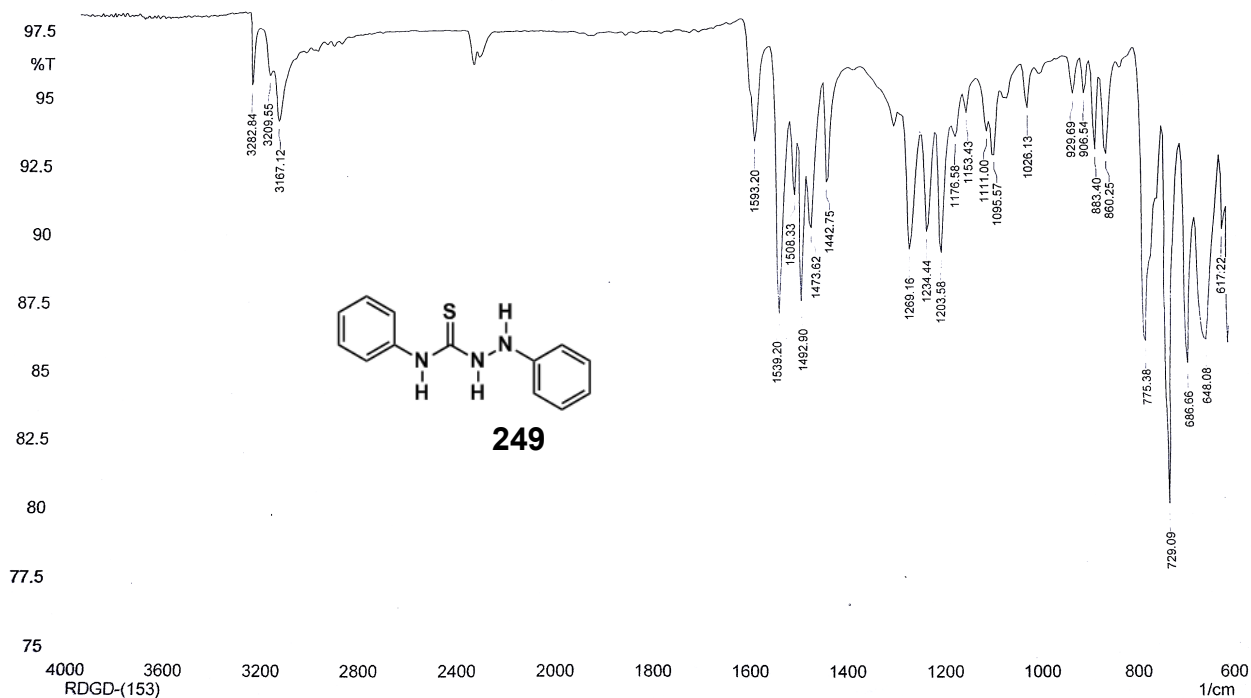


Figura 42. Espectro de IV (ATR) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**).

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ratifica a obtenção da tiossemicarbazida (**249**) (**Figura 43**). Os sinais mais desprotegidos pertencem aos hidrogênios ligados a N-1 e N-3, por estes sentirem o efeito anisotrópico do anel benzênico. No entanto, Hc com sinal de 9,81 ppm, encontra-se um pouco mais desprotegido do que Ha, com sinal de 9,69 ppm. Isso se deve porque, além do efeito anisotrópico que Hc sente, N-3 está ligado a N-2 que retira densidade eletrônica por efeito indutivo. Já Hb apresenta um sinal em 8,06 ppm.

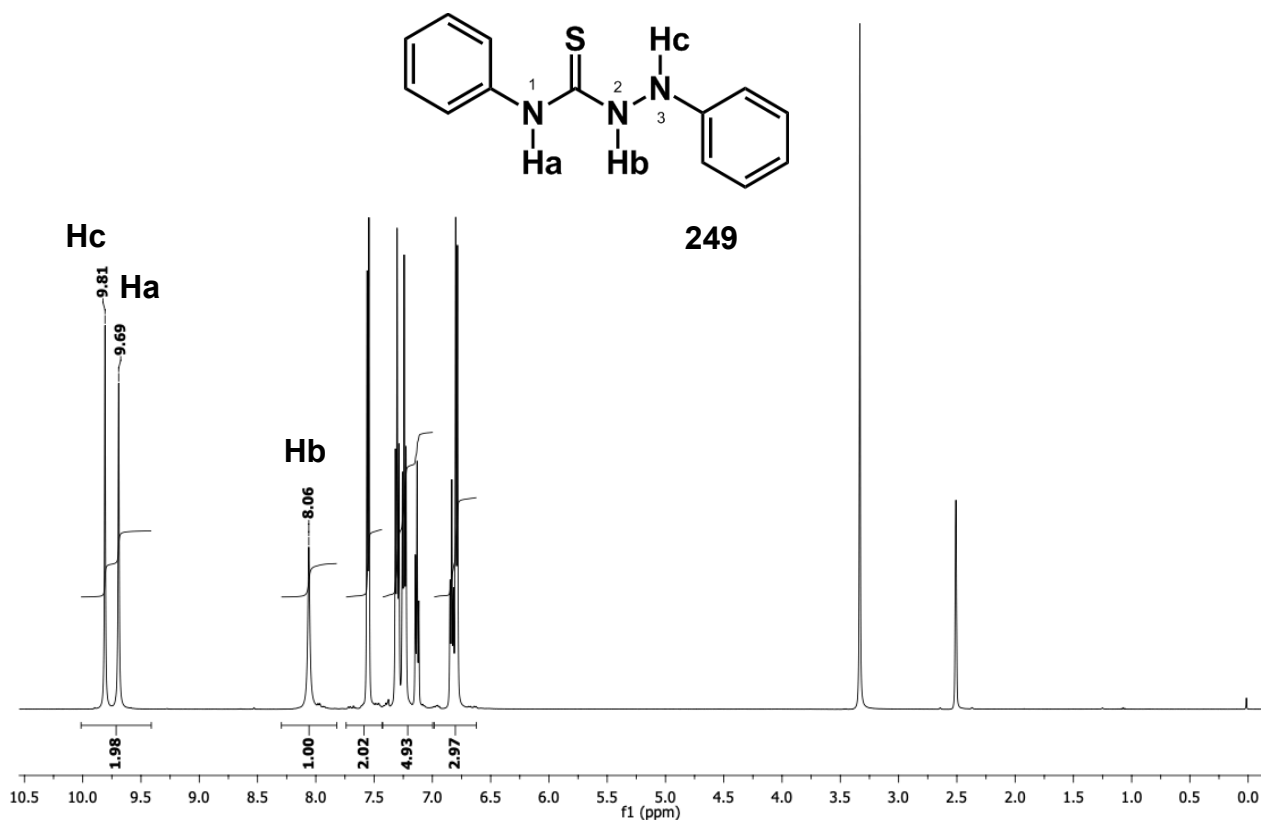


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**).

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ampliado pode-se observar o padrão de sinais para dois anéis aromáticos (**249**) (**Figura 44**). No entanto, os sinais de hidrogênio de Hd e Hf se encontram mais protegidos. Isto se deve, porque o nitrogênio ligado a este anel (N-3) tem seus pares de elétrons mais disponíveis para estar em ressonância com o anel aromático, conseqüentemente protegendo as posições *orto* e *para*.

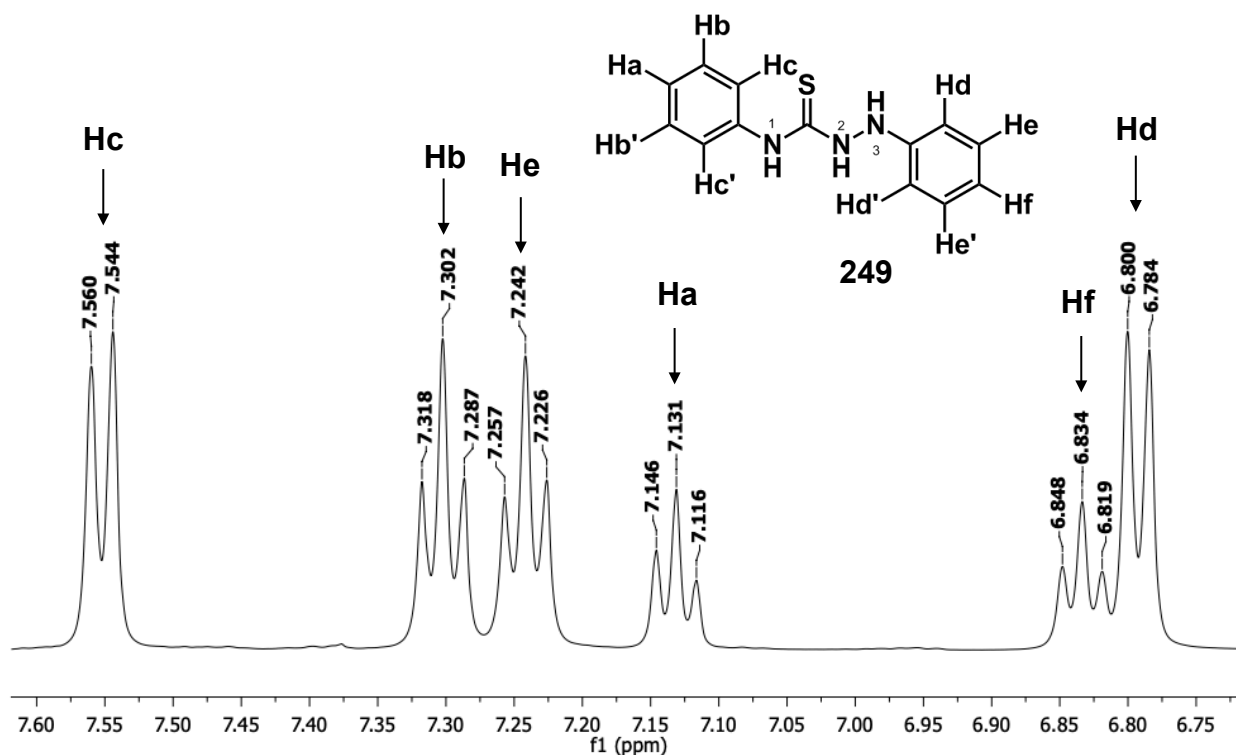


Figura 44. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**).

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono apresentam os sinais específicos da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**) (Figura 45). O sinal mais desprotegido aparece no espectro com o valor de 181,6 ppm e se refere ao carbono ligado ao enxofre. O carbono ipso do anel aromático ligado em N-3 com o sinal em

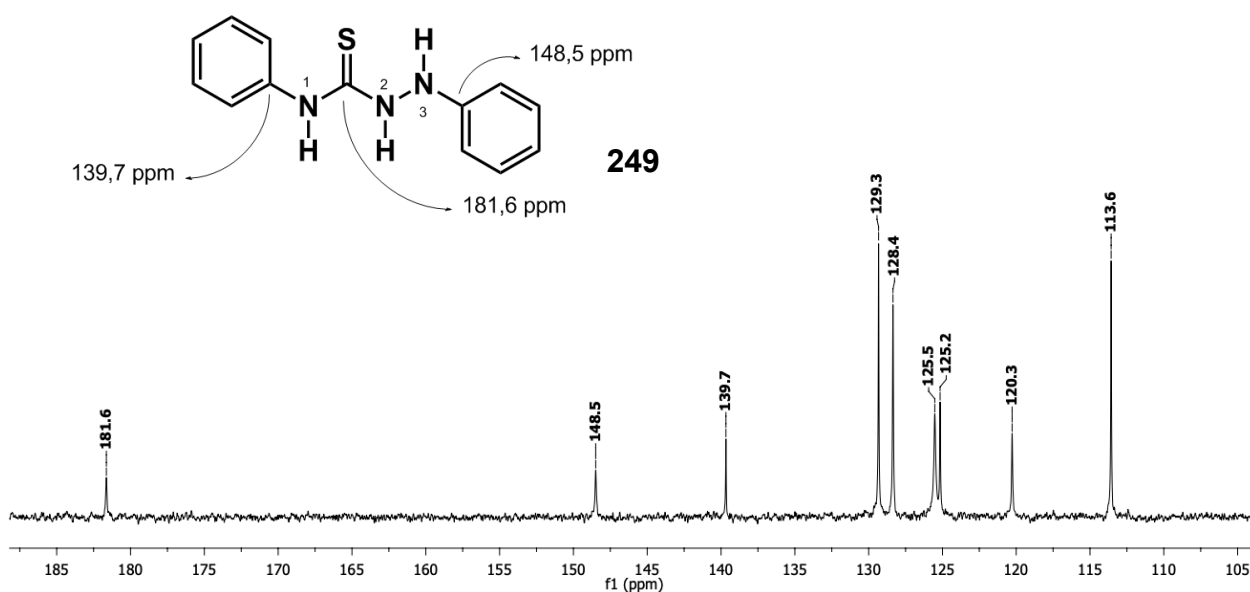
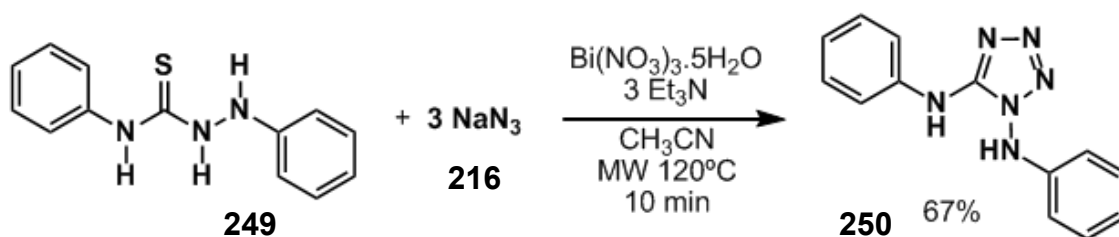


Figura 45. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**).

148,5 ppm, tem uma desblindagem maior do o carbono ipso do outro anel aromático ligado em N-1, com o sinal de 139,7 ppm. Esta maior desproteção esta relacionado ao maior efeito indutivo de N-3, por esta ligado a N-2.

2.2. Síntese do tetrazol derivado da tiossemicarbazida 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida

De posse da tiossemicarbazida (**249**), realizamos a síntese do tetrazol primeiro testando a metodologia de aquecimento em microondas (**Esquema 49**). Para isso, a tiossemicarbazida (**249**) reagiu com azida de sódio (**216**), utilizando nitrato de bismuto, trietilamina e acetonitrila como solvente. Na condição de aquecimento em microondas a 120°C de temperatura. A reação foi acompanhada por CCD e após 10 minutos os reagentes foram consumidos. Após o tratamento, o tetrazol inédito (**250**) foi obtido com 67% de rendimento.



Esquema 49. Síntese do tetrazol derivado do 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida

O tetrazol foi caracterizado e apresentou um ponto de fusão na faixa de 176,3 - 177,9°C. Também bandas características referentes a formação do tetrazol (**250**) foram observadas no espectro de infravermelho (**Figura 46**). O estiramento axial C=N presente no anel tetrazólico apresentou o valor de 1620 e 1581 cm^{-1} . Além disso estiramento axial N-H no valor de 3302 cm^{-1} .

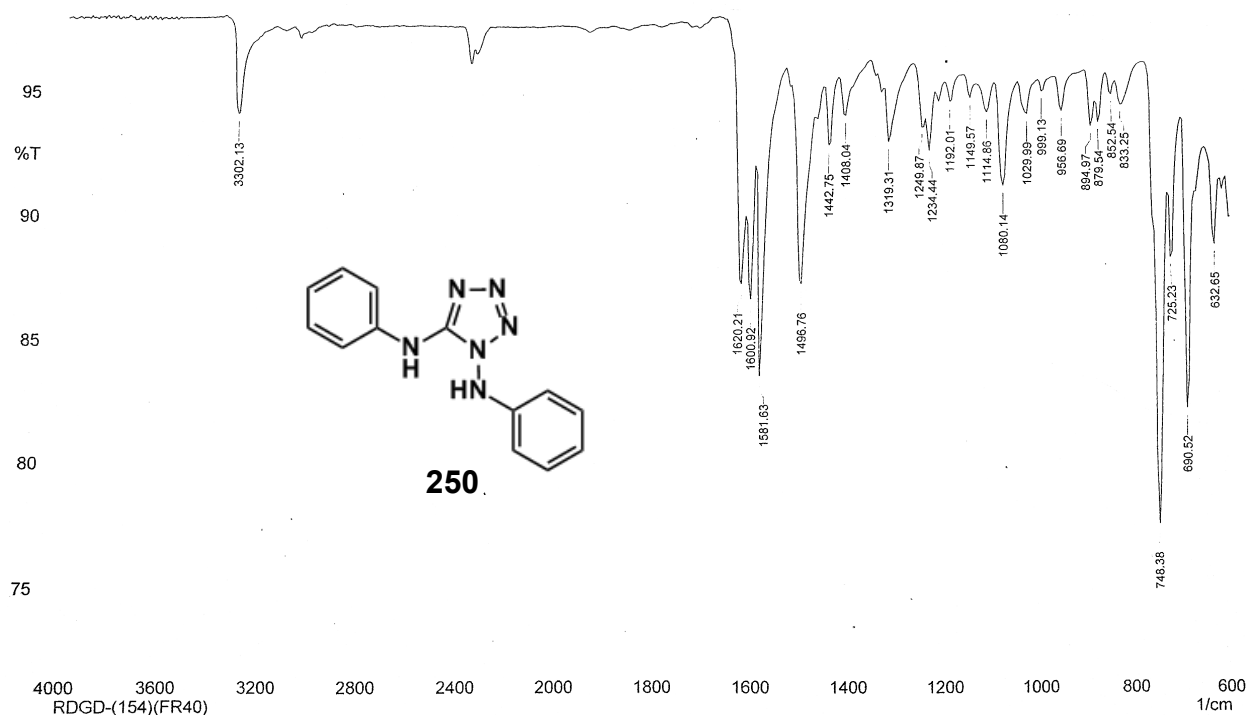


Figura 46. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio define a comprovação do produto desejado (**250**) (**Figura 47**). Podemos observar os hidrogênios aromáticos e os dois singletos referentes aos dois grupos amino. O maior valor de deslocamento químico de 9,93 ppm para o hidrogênio H_b ligado a N-6 é por conta deste núcleo ter uma menor blindagem eletrônica. Este cenário é causado pelo efeito indutivo retirador de elétrons de N-6 que está ligado a outro nitrogênio N-5. Também é observado o efeito anisotrópico do anel aromático desblindando H_b. O efeito do outro anel aromático também promove uma desproteção sobre H_a, no entanto este aparece um pouco menos desprotegido devido ao nitrogênio N-1 estar ligado diretamente ao carbono e não a outro nitrogênio como observado em N-6. Os acoplamentos entre os hidrogênios de cada anel aromático foram muito próximos em relação ao acoplamento do outro anel, não contribuindo para a atribuição dos sinais (**Figura 48**).

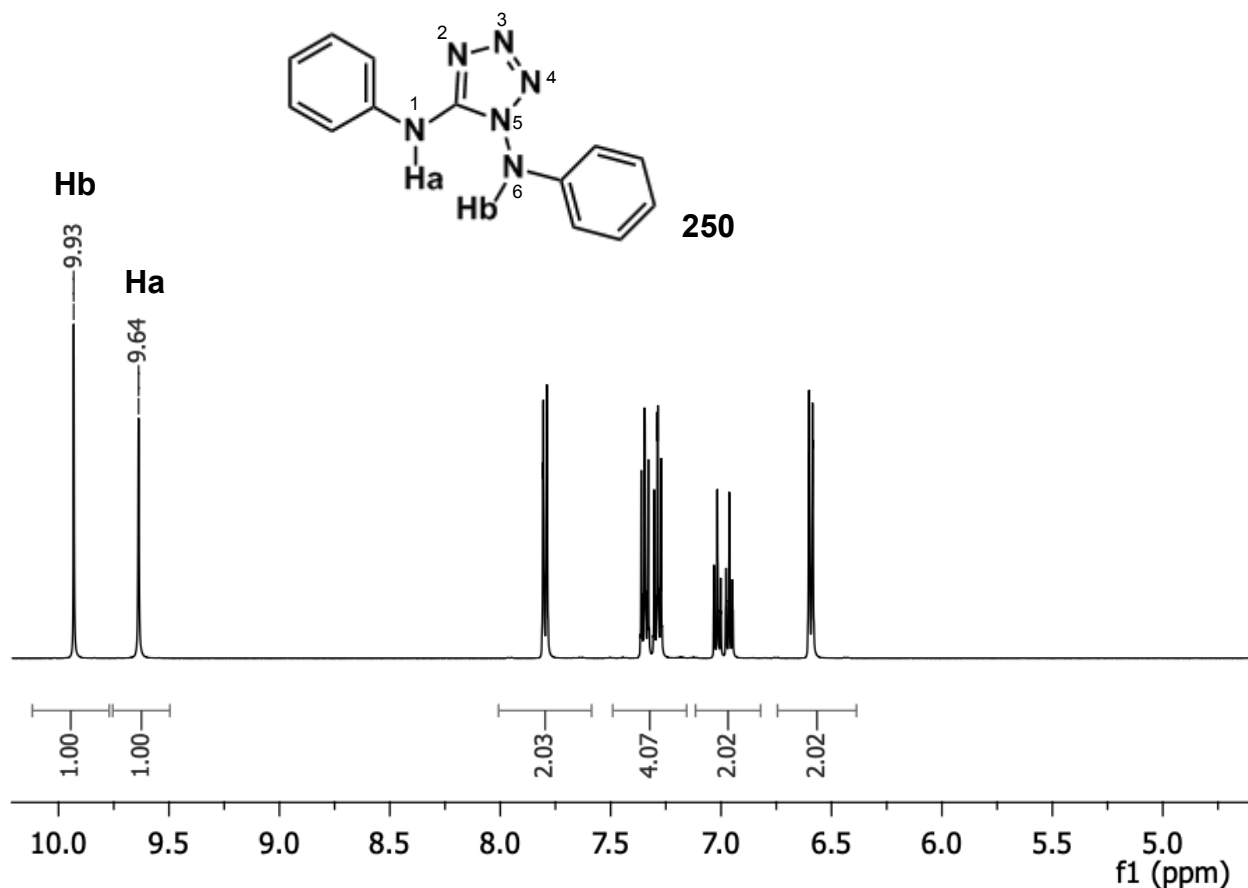


Figura 47. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).

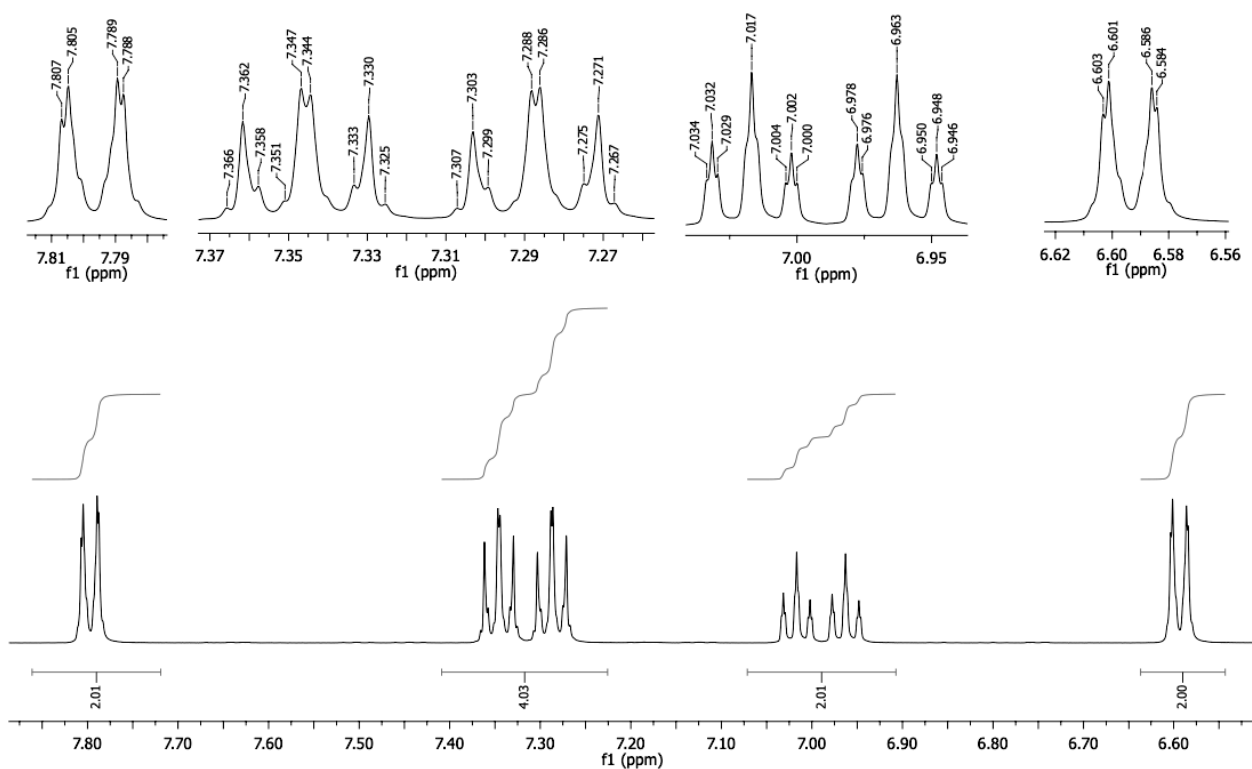


Figura 48. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono apresenta nove sinais diferentes que corroboram com a estrutura esperada do tetrazol (**250**) (Figura 49). O sinal característico do tetrazol é observado com o valor de 152,0 ppm referente ao carbono C² presente no anel tetrazólico.⁹⁵ Além deste, mais dois sinais característicos referentes aos carbonos ipso dos anéis aromáticos, C¹ e C³, também estão mais desprotegidos. Ambos sofrem um efeito indutivo por estarem ligados diretamente a um nitrogênio cada. C³ apresenta uma maior desblindagem em relação a C¹, por conta do nitrogênio alfa estar ligado a outro nitrogênio, deixando-o mais eletronegativo.

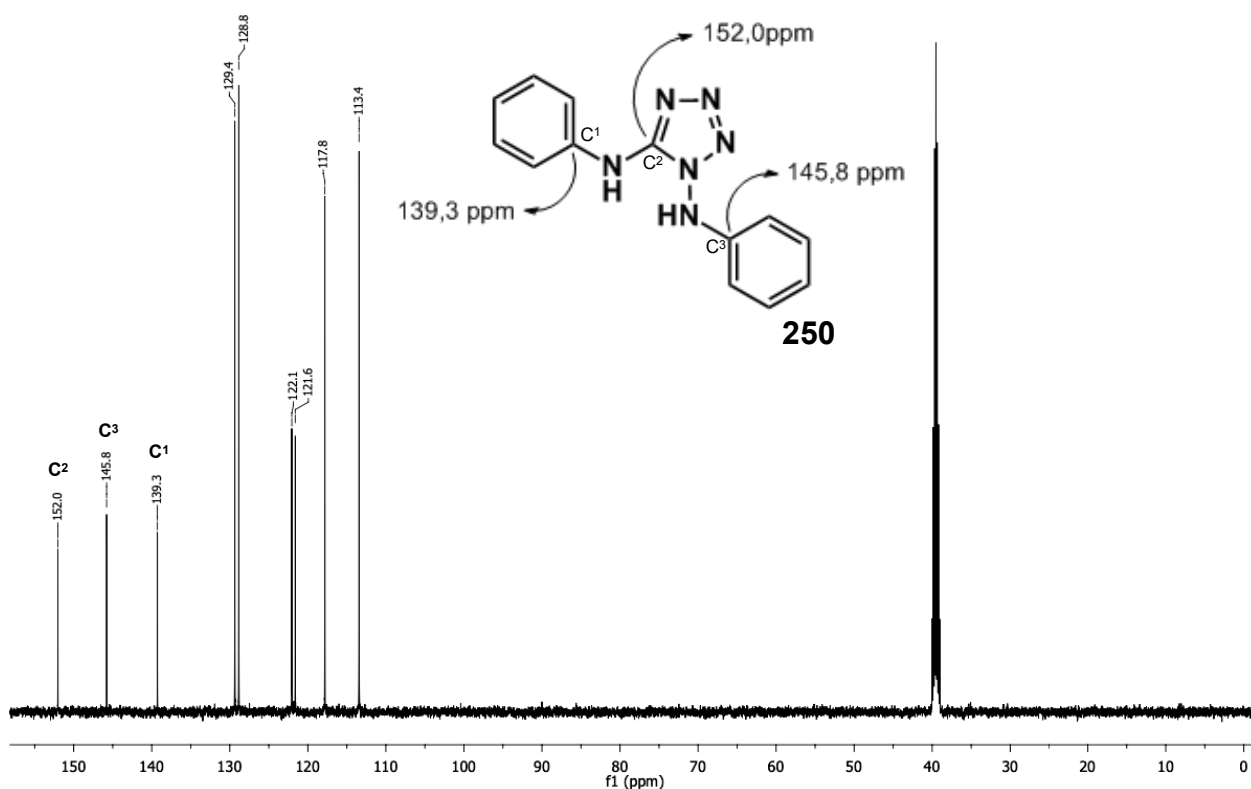


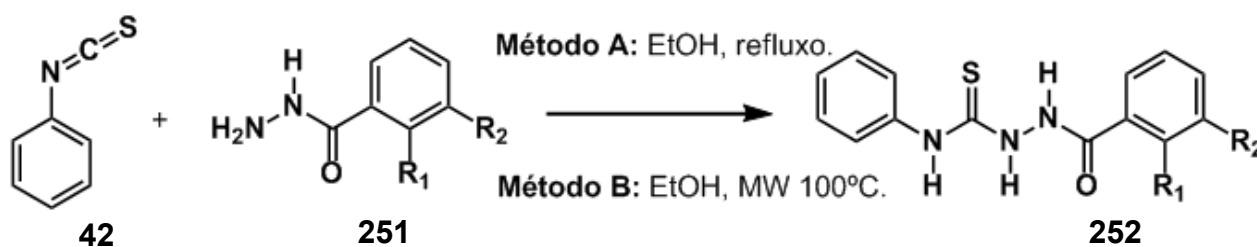
Figura 49. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).

2.3. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas em microondas

A metodologia foi expandida para outras tiossemicarbazidas, resultando em tetrazóis análogos ao derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida. Primeiro, preparamos três tiossemicarbazidas (**252**), variando a hidrazida (**251**) e mantendo o isotiocianato de fenila (**42**) (Tabela 5). A 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida foi

preparada em uma reação do isotiocianato com a benzohidrazida em etanol sobre refluxo (**Tabela 5, Entrada 1**). Após o período de 6 horas os reagentes foram totalmente consumidos e obtemos a tiossemicarbazida com 60% de rendimento. Também, outras duas tiossemicarbazidas foram preparadas a partir de benzohidrazidas monosubstituídas, utilizando o aquecimento em microondas. A 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tios-semicarbazida foi preparada em 10 minutos com 87% de rendimento (**Tabela 5, Entrada 2**). A 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida foi preparada em 10 minutos com 91% de rendimento (**Tabela 5, Entrada 3**). As tiossemicarbazidas preparadas foram caracterizadas através de ponto de fusão, análise de infravermelho, análise do espectro de ^1H e ^{13}C .

Tabela 5. Síntese de tiossemicarbazidas derivadas de benzohidrazidas.



Entr.	Hidrazina	R ¹	R ²	Tios.*	Tempo	Rend. (%)
1	253**	H	H	256	6h	60 ^a
2	254	OH	H	257	10min	87 ^b
3	255	H	NO ₂	258	10min	91 ^b

*Tiossemicarbazida.

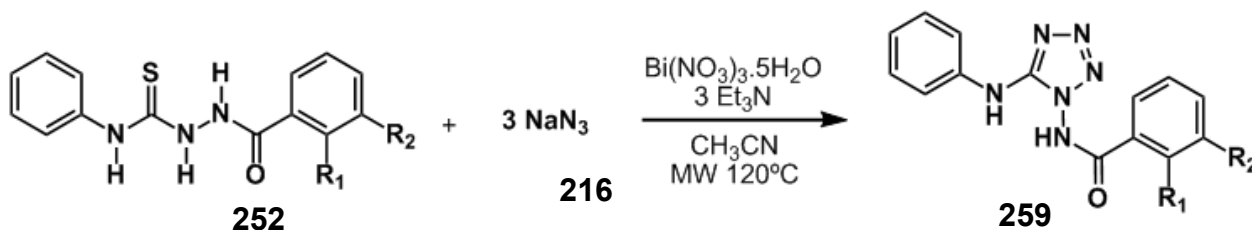
**A benzilhidrazina foi previamente preparada e segue o procedimento no experimental.

^a Método A em refluxo. ^b Método B em microondas.

Na sequência do preparo das tiossemicarbazidas (**252**), podemos submetê-las a reação para a formação de tetrazóis (**259**) (**Tabela 6**). A 1-benzoil-4(fenil)tios-semicarbazida (**256**) reagiu com azida de sódio (**216**), na presença do nitrato de bismuto, trietilamina e acetonitrila como solvente. A reação foi submetida a aquecimento em microondas de 120°C. Em 5 minutos todos os reagentes foram consumidos e foi obtido o produto (**260**) com um rendimento de 46% (**Tabela 6**,

Entrada 1). A 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida também reagiu com a azida de sódio na mesma condição, formando o tetrazol com 87% de rendimento em 10 minutos (**Tabela 6, Entrada 2**). A 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida também formou o produto respectivo em 10 minutos, obtendo 61% de rendimento (**Tabela 6, Entrada 3**).

Tabela 6. Síntese de tetrazóis derivadas de benzohidrazidas.



Entr.	Tios.*	R ¹	R ²	Tetrazol	Tempo (min)	Rend. (%)
1	256	H	H	260	5	46
2	257	OH	H	261	10	38
3	258	H	NO ₂	262	10	61

*Tiossemicarbazida.

2.4. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas em refluxo

Mais duas tiossemicarbazidas derivadas do isotiocianato de fenila foram preparadas para submetê-las a metodologia de síntese de tetrazóis. Para isso as tiossemicarbazidas foram sintetizadas a partir da reação do isotiocianato de fenila com a hidrazina correspondente, em etanol sobre refluxo (**Tabela 7**). A tosilhidrazina (**265**) reagiu com isotiocianato de fenila (**42**) e em 3 horas os reagentes foram consumidos e obtivemos a tiossemicarbazida (**267**) com 89% de rendimento (**Tabela 7, Entrada 1**). A hidrazinobenzotiazol (**266**) reagiu com o isotiocianato de fenila (**42**) na mesma condição e também em 3 horas formou a respectiva tiossemicarbazida

(**268**) com 88% de rendimento (**Tabela 7, Entrada 2**). As tiossemicarbazidas foram identificadas através de ponto de fusão, análise de infravermelho, ressonância magnética de hidrogênio e de carbono.

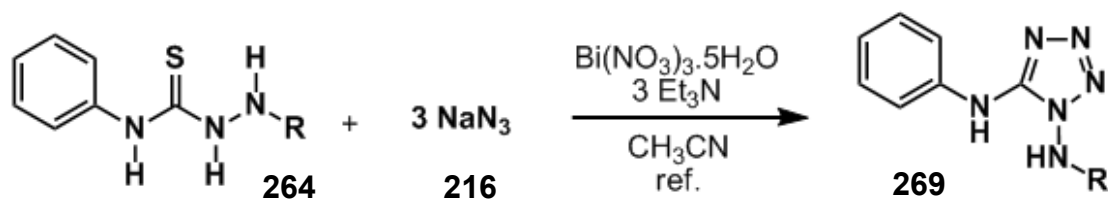
Tabela 7. Síntese de tiossemicarbazidas derivadas da tosilihidrazina e do hidrazinobenzotiazol.

Reaction scheme: C1=CC=C(C=C1)N=C=S (**42**) + H2N-NH-R (**263**) $\xrightarrow{\text{EtOH, refluxo}}$ C1=CC=C(C=C1)NC(=S)NHR (**264**)

Entr.	Hidrazina	R	Tiossemicarbazida	Tempo (h)	Rend. (%)
1	265		267	3	89
2	266		268	3	88

As tiossemicarbazidas preparadas reagiram com azida de sódio (**216**), utilizando nitrato de bismuto e trietilamina. Em acetonitrila como solvente, o meio reacional foi submetido a aquecimento de refluxo (**Tabela 8**). A tosiltiossemicarbazida (**267**) reagiu com a azida de sódio (**216**) formando o produto (**270**) com 41% de rendimento em um tempo de 24 horas (**Tabela 8, Entrada 1**). A benzotiazol tiossemicarbazida (**268**) no mesmo tempo reacional de 24 horas formou o tetrazol (**271**) com 48% de rendimento (**Tabela 8, Entrada 2**). A condição de aquecimento em microondas, foi previamente testada. Mas, como com ambas as tiossemicarbazidas foram gerados misturas complexas, a condição que resultou na formação do produto desejado foi o aquecimento convencional sobre refluxo.

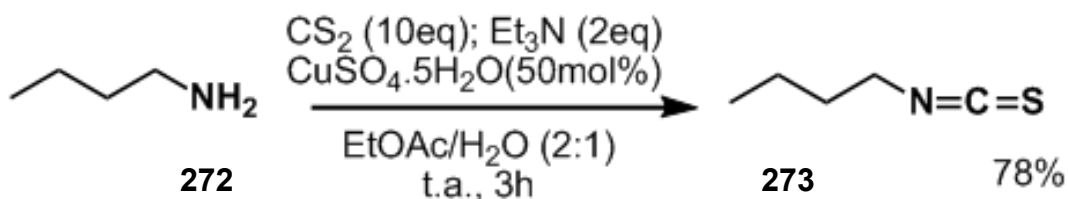
Tabela 8. Síntese de tetrazóis derivadas da tosilhidrazina e do hidrazinobenzotiazol.



Entr.	Tiossemicarbazida	R	Tetrazol	Tempo (h)	Rend. (%)
1	267		270	24	41
2	268		271	24	48

2.5. Síntese do isotiocianato de butila

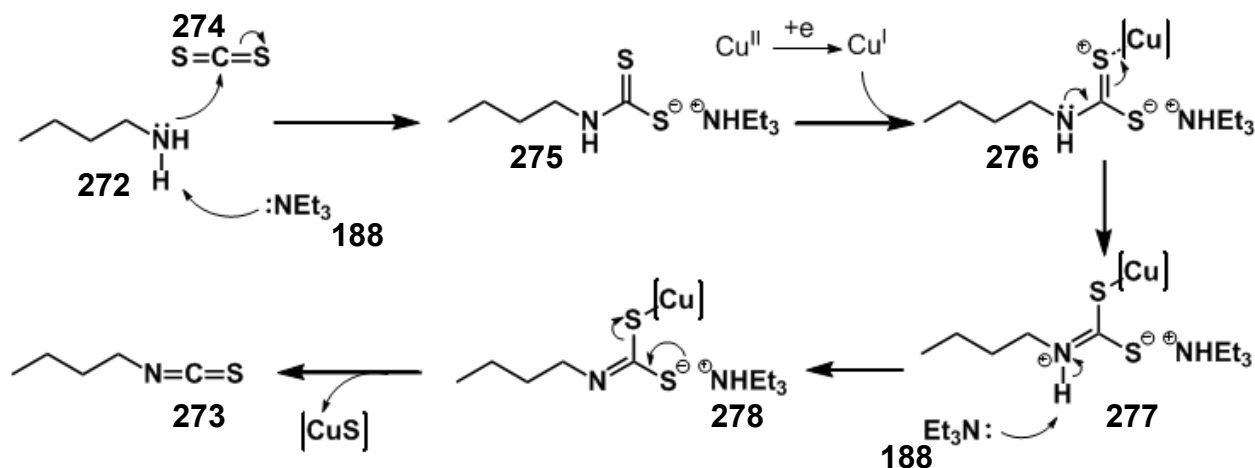
Para poder diversificar o emprego desta metodologia, variamos a porção do isotiocianato para produzir tetrazóis alifáticos. Assim, preparamos o isotiocianato de butila (**272**), a partir da n-butilamina (**273**), com 78% de rendimento em 3 horas a temperatura ambiente (**Esquema 50**). Foi utilizado 10 equivalentes de dissulfeto de carbono, 2 equivalentes de trietilamina e 50 mol% de sulfato de cobre pentahidratado. A solução de acetato de etila e água na proporção de 2:1 foi o solvente da reação.⁹⁶



Esquema 50. Síntese do isotiocianato de butila.

O isotiocianato foi caracterizado através da análise do espectro de infravermelho, apresentando o sinal característico com o valor de 2094 cm^{-1} (o espectro segue em anexo).

A proposta mecanística inicia com um ataque nucleofílico do nitrogênio da amina (**272**) ao carbono do dissulfeto de carbono (**274**), auxiliado pela desprotonação da amina pela trietilamina (**188**) (**Esquema 51**). Deste modo é formado o sal tiocarbamato (**275**), que pode ser o responsável pela redução do sal Cu^{II} para Cu^{I} que é a espécie ativa. O cobre complexa com o enxofre do tiocarbamato (**276**) e que através da migração de elétrons do nitrogênio forma a imina protonada (**277**). Sucessivamente a trietilamina (**188**) remove o próton do cátion imínio restaurando a carga neutra do nitrogênio (**278**). Por fim, a carga negativa do enxofre migra formando a dupla ligação com o carbono, ha a eliminação de sulfeto de cobre e formação do isotiocianato de butila (**273**).

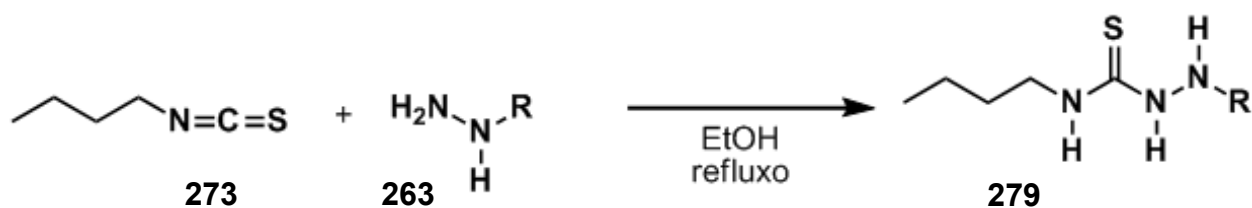


Esquema 51. Mecanismo proposto para a formação do isotiocianato de butila.

2.6. Síntese de tiossemicarbazidas alifáticas

Com o preparo do isotiocianato de butila, avançamos para o preparo das tiossemicarbazidas, utilizada como intermediários para a formação dos tetrazóis. Foram preparadas seis tiossemicarbazidas (**279**) reagindo o isotiocianato de butila (**273**) com a hidrazina (**263**) em etanol sobre refluxo (**Tabela 9**).

Tabela 9. Síntese de tiossemicarbazidas alifáticas.

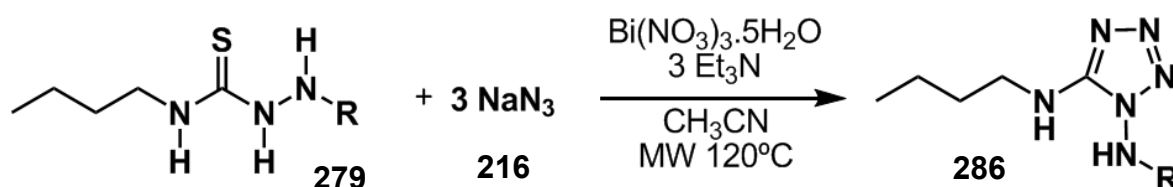


Entr.	Hidrazina	R	Tiossemicarbazida	Tempo (h)	Rend. (%)
1	248		280	4	81
2	253		281	2	98
3	254		282	6	79
4	255		283	5	83
5	265		284	7	87
6	266		285	5	85

Com posse e caracterização das tiossemicarbazidas (279), os respectivos tetrazóis (286) foram sintetizados (Tabela 10). A 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (281) reagiu com azida de sódio (216), na presença do nitrato de bismuto,

triethylamina e acetonitrila como solvente. A reação foi submetida a aquecimento em microondas de 120°C. Em 10 minutos todos os reagentes foram consumidos e foi obtido o produto (**287**) com um rendimento de 73% (**Tabela 10, Entrada 1**). A 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil) tiossemicarbazida (**282**) também reagiu com a azida de sódio (**216**) na mesma condição, formando o tetrazol (**288**) com 48% de rendimento em 20 minutos (**Tabela 10, Entrada 2**). A 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tiossemicarbazida (**283**) também formou o produto respectivo em 10 minutos, obtendo 83% de rendimento (**Tabela 10, Entrada 3**). Os reagentes nestas reações foram adicionados em banho de gelo para garantir o controle da reação. No entanto, para verificar, realizamos a reação com a 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil) tiossemicarbazida (**283**) com a adição dos

Tabela 10. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas alifáticas.



Entr.	Tiossemicarbazida	R	Tetrazol	Tempo (min)	Rend. (%)
1	281		287	10	73 ^a
2	282		288	20	48 ^a
3	283		289	10	83 ^a
4	283		289	10	47 ^b

^a Os reagentes foram adicionados em banho de gelo.

^b Sem banho de gelo.

reagentes em temperatura ambiente (**Tabela 10, Entrada 4**). O tempo reacional foi o mesmo, mas o rendimento foi menor de 47%.

O tetrazol (**287**) apresentou um ponto de fusão na faixa de 93,8 - 94,2 °C. As bandas características referentes ao tetrazol foram observadas no espectro de infravermelho (**Figura 50**). O estiramento axial C=N presente no anel tetrazólico apresentou o valor de 1608 e 1581 cm^{-1} . O valor de 3255 cm^{-1} é referente ao estiramento axial N-H e os valores de 2954 e 2873 cm^{-1} são referentes aos estiramentos C-H do grupo alquílico.

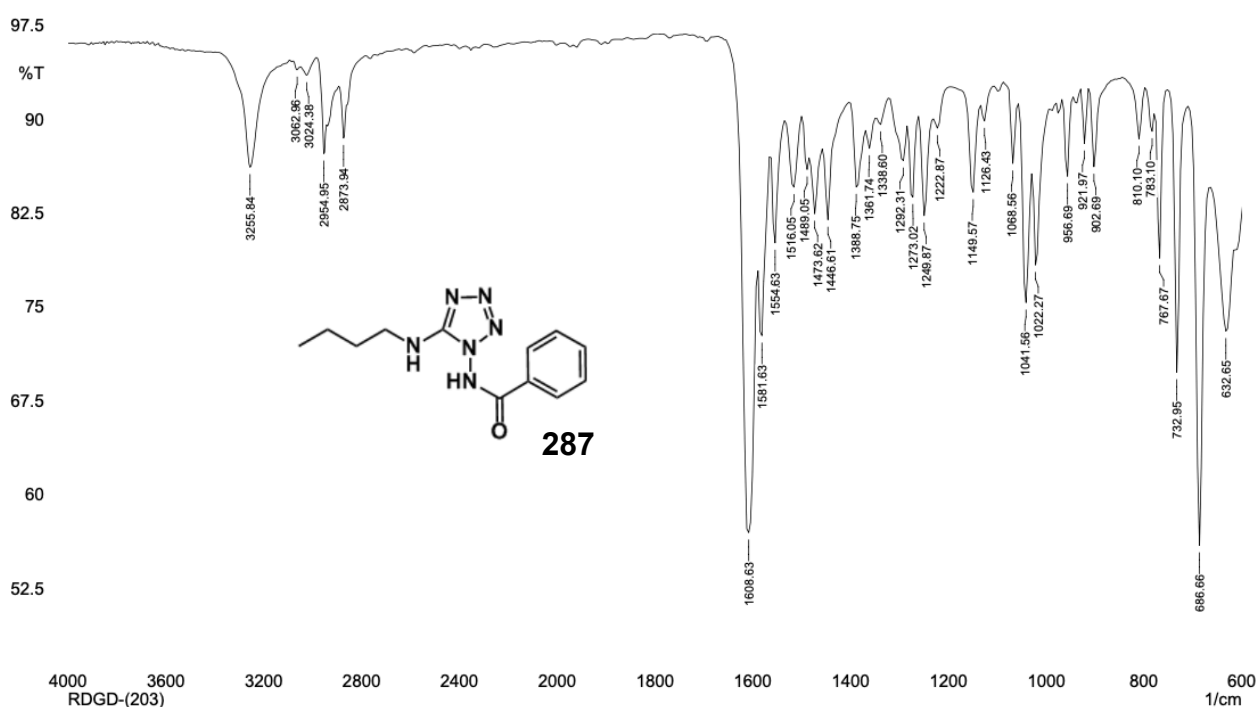


Figura 50. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil) tiossemicarbazida (**287**).

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio apresentam os sinais esperados para produto final (**287**) (**Figura 51**). O maior valor de deslocamento químico de 7,81 ppm referente a um dubleto é atribuído para os hidrogênios em orto do anel aromático na posição 3. Estes hidrogênios são mais desprotegidos devido ao efeito anisotrópico exercido pela carbonila. O tripleto com sinal de 7,75 ppm com integração para um hidrogênio é concernente ao hidrogênio em para na posição 5 do anel aromático. Os dois hidrogênios em meta na posição 4, se encontra no multiplete entre 7,51 a 7,53 ppm juntos com os hidrogênios ligados aos nitrogênios N-1 e N-2. Do grupo alquílico da molécula, os hidrogênios na

posição 6, α ao N-1 estão mais desprotegidos apresentando um quarteto com deslocamento de 3,24 ppm. A medida que os hidrogênios vão se distanciando do efeito de desblindagem de N-1 este vão aparecendo em campos mais altos do espectro. Os hidrogênios na posição 7 aparece no espectro como um quinteto com deslocamento de 1,57 ppm, os hidrogênios na posição 8 é um sexteto com deslocamento de 1,37 ppm e os hidrogênios na posição 9 são um tripleto mais protegidos com deslocamento de 0,91 ppm. O sinal de hidrogênio referente ao quarteto na posição 6 confirma a presença de um único produto (**287**), pois não é observado um tripleto que corresponderia ao outro isômero (**290**).

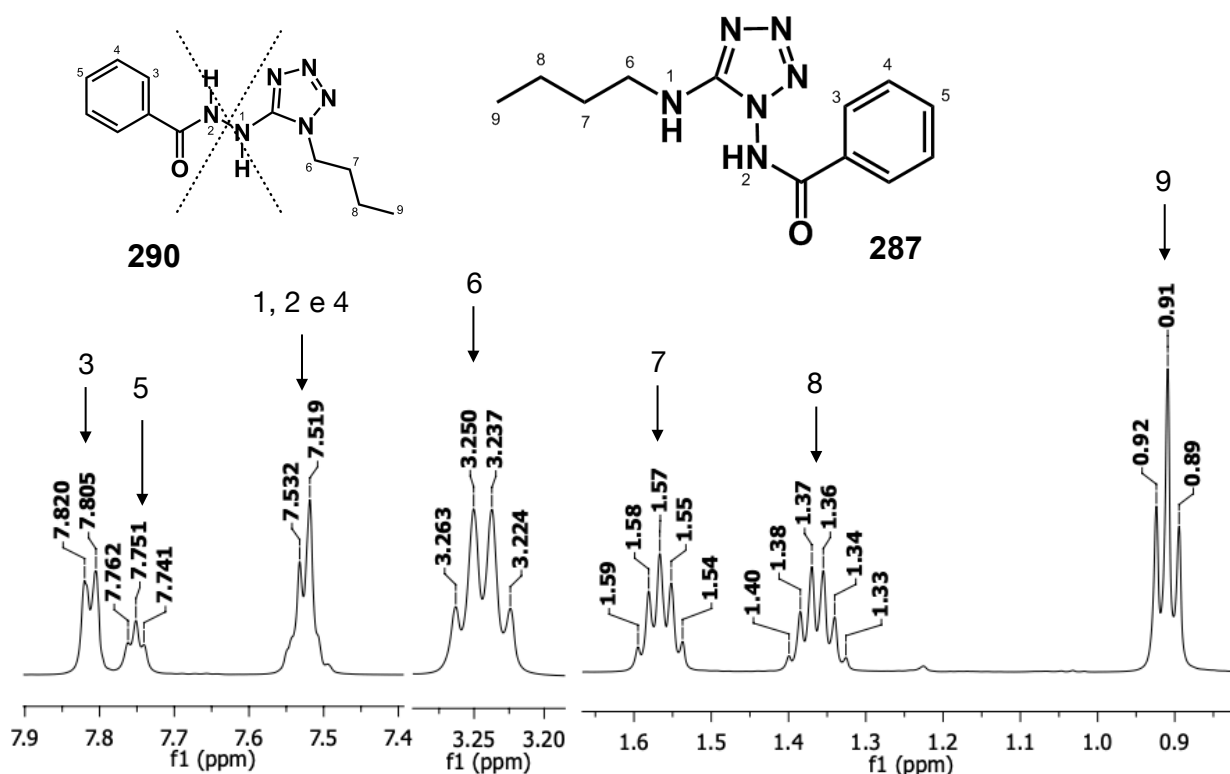


Figura 51. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiosemicarbazida (**287**).

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono apresentam os sinais correspondentes ao tetrazol (**287**) (Figura 52). O sinal com o carbono mais desprotegido C-2, em 164,1 ppm (C=O), é característico de amidas. O carbono C-1

do anel tetrazólico tem um deslocamento de 157,9 ppm por conta do efeito de ressonância do anel tetrazólico. Os carbonos do anel aromático aparecem em uma faixa próxima. Sendo o carbono ipso C-3, com deslocamento em 130,8 ppm, mais desprotegido por estar mais próximo a carbonila, sentindo o efeito anisotrópico. Os outros carbonos também sente o efeito anisotrópico da carbonila por estarem no mesmo plano. C-4 com deslocamento de 129,7 ppm, C-5 com deslocamento de 125,5 ppm e C-6 com deslocamento de 124,8 ppm. No que diz respeito aos carbonos alquílicos, assim como os hidrogênios, os carbonos são mais desblindados a medida que estão mais próximos do nitrogênio. C-7 com deslocamento de 42,7 ppm, C-8 com deslocamento de 31,4 ppm, C-9 com deslocamento de 19,9 ppm e C-10 com deslocamento de 14,1 ppm.

3-rdgd194

carbon13_padrao DMSO {D:\data\ufba-silvio\nmr} rnm 3

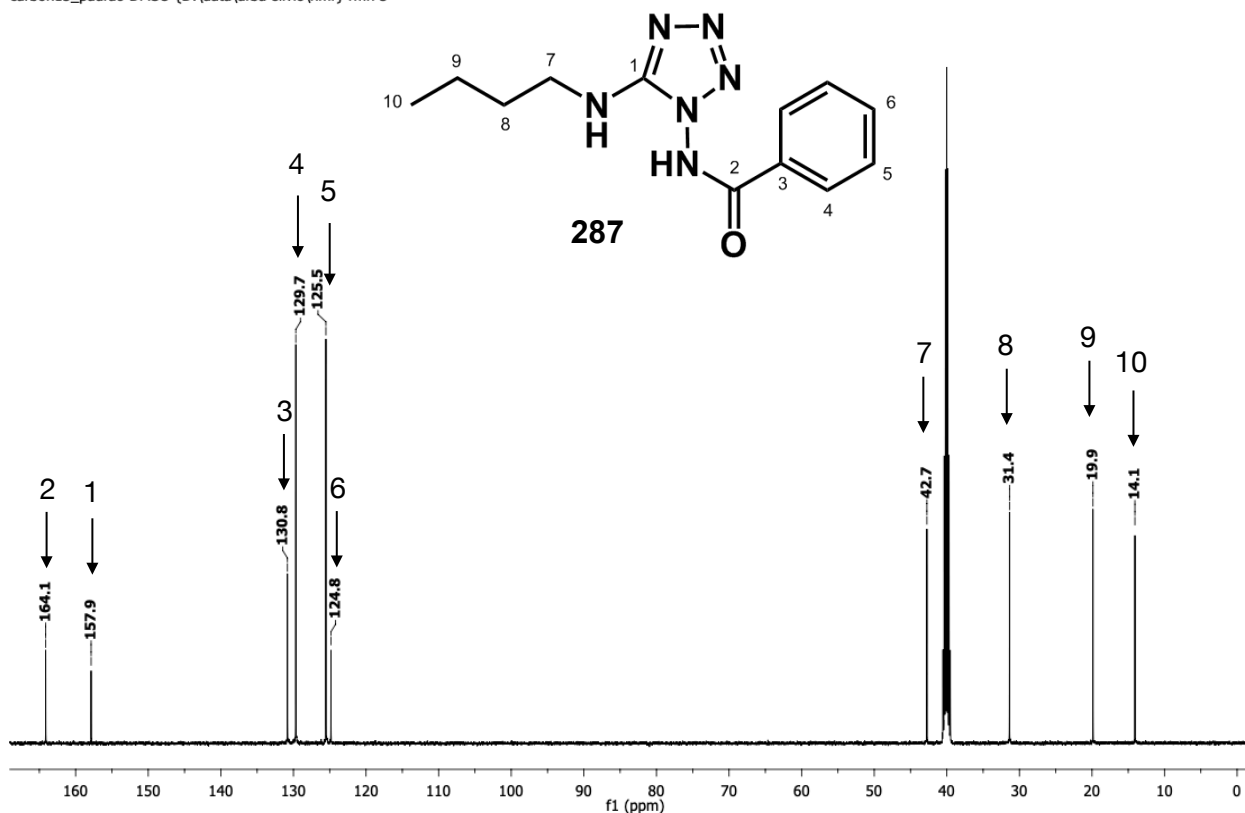
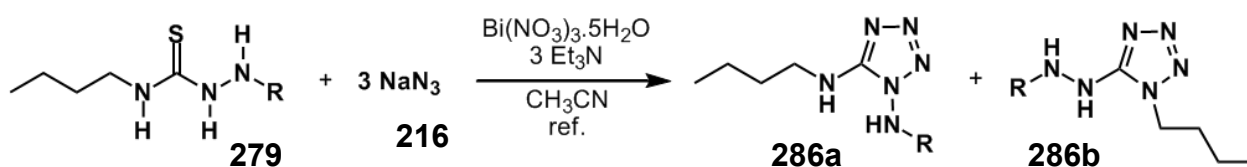


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (**287**).

Algumas tiossemicarbazidas não formaram o produto desejado, resultando após o consumo dos reagentes em misturas complexas. Desta forma, submetemos as tiossemicarbazidas (**279**) a metodologia de aquecimento sobre refluxo (**Tabela**

11). A benzotiazol tiossemicarbazida (**266**) reagiu com a azida de sódio (**216**) formando o produto (**291** e **292**) com 31% de rendimento em um tempo de 24 horas, com uma proporção de isômeros de 4 para 1 (**Tabela 11, Entrada 1**). A 1-(fenil)-4(butil) tiossemicarbazida (**248**) também reagiu com a azida de sódio (**216**) na mesma condição, formando o tetrazol (**293**) com 41% de rendimento em 24 horas, no entanto, o produto não foi caracterizado (**Tabela 11, Entrada 2**).

Tabela 11. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas alifáticas em refluxo.

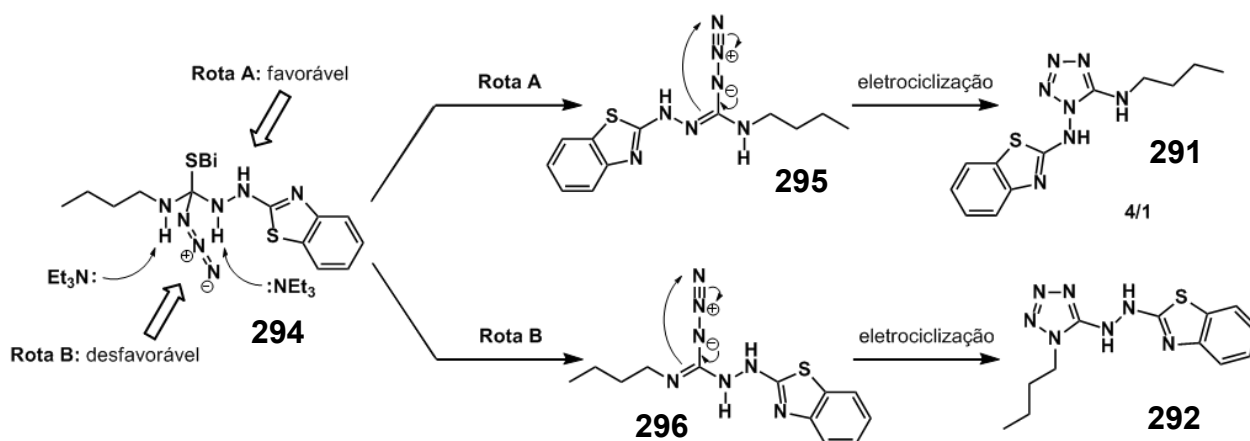


Entr.	Tios.*	R	Tetrazol (proporção de isômeros)		Tempo (h)	Rend. (%)
			286a	286b		
1	266		75 (291)	25 (292)	24	31
2	248		>99 (293)	—	24**	41**

*Tiossemicarbazida.

**Não foi caracterizado.

Após o ataque nucleofílico do ânio azída ao carbono ativado da benzotiazol tiossemicarbazida, é formado o intermediário tetraédrico (**294**) que pode ciclizar seguindo duas rotas (**Esquema 52**). A etapa de eliminação do enxofre e ciclização depende de qual hidrogênio será removido e qual nitrogênio imínico será formado. Desta forma, a rota A é mais favorecida pela estabilização da carga positiva na formação deste imínio (**295**), ocorrendo a ciclização e formando o produto **291**. No entanto, também é observado a formação do produto **292**, seguindo a rota B em uma menor proporção. Isto se deve porque o grupo alquílico estabiliza menos a carga positiva no nitrogênio na formação da imína (**296**).



Esquema 52. Mecanismo proposto para a formação dos dois tetrazóis derivados da benzotiazol tiossemicarbazida.

No espectro de ressonância de hidrogênio pode-se observar a formação dos dois produtos e calcular a proporção de 4/1 do **291** em relação ao produto **292** (Figura 53).

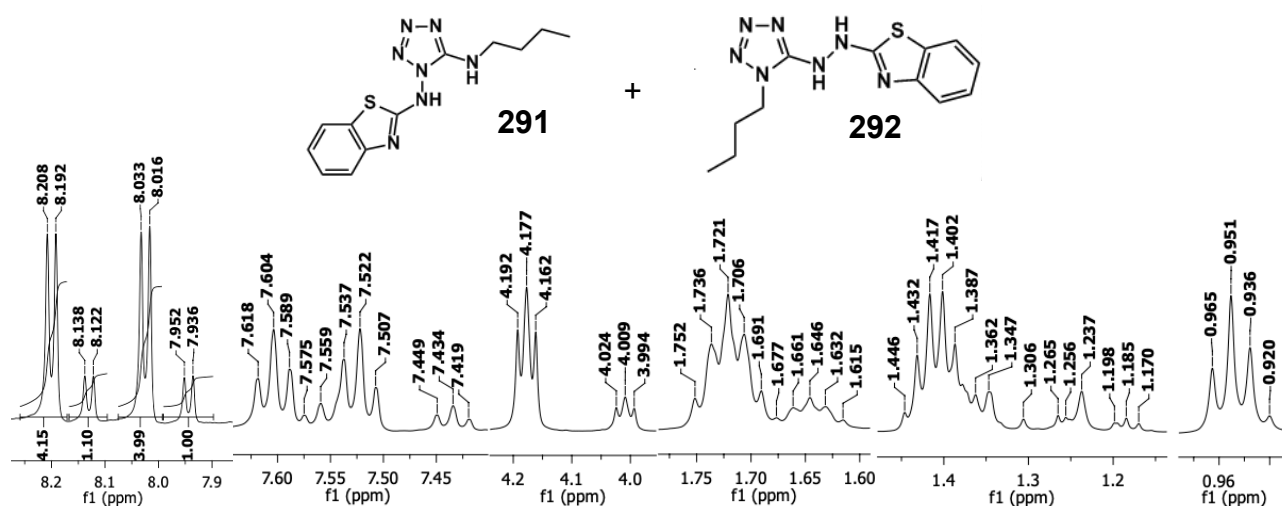
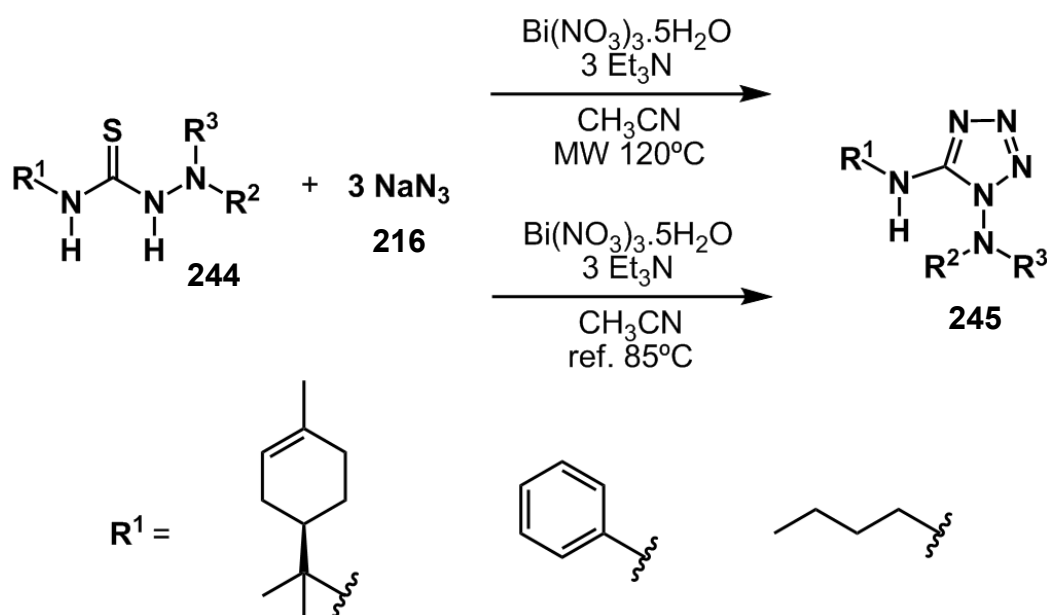


Figura 53. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (**266**).

CAPÍTULO III

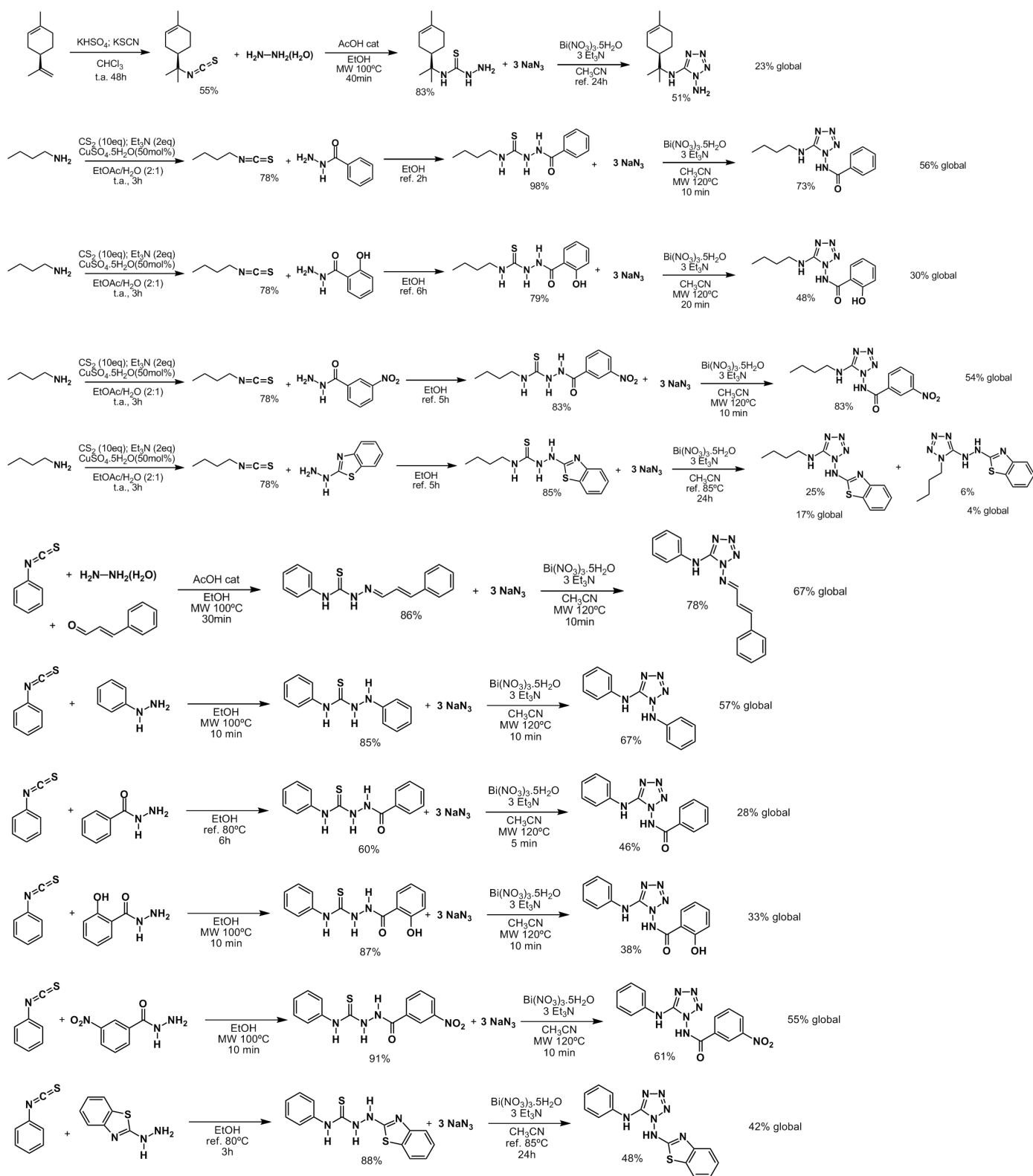
CONCLUSÃO

Foram preparadas uma serie de tetrazóis (**245**) a partir de tiossemicarbazidas (**244**) empregando a metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa, utilizando ázida de sódio (**216**), nitrato de bismuto e trietilamina, sobre um aquecimento de microondas (**Esquema 53**). Alguns produtos foram obtidos apenas aplicando a condição de aquecimento sobre refluxo. Método este, que também foi importante para a comparação dos rendimentos e o tempo reacional em relação ao aquecimento em microondas. Com o objetivo de obtenção de uma biblioteca de compostos, as tiossemicarbazidas empregadas foram variadas nas porções R² e R³, derivadas da hidrazina, bem como na porção R¹, derivadas de isotiocianatos aromáticos, alifáticos e do limoneno.



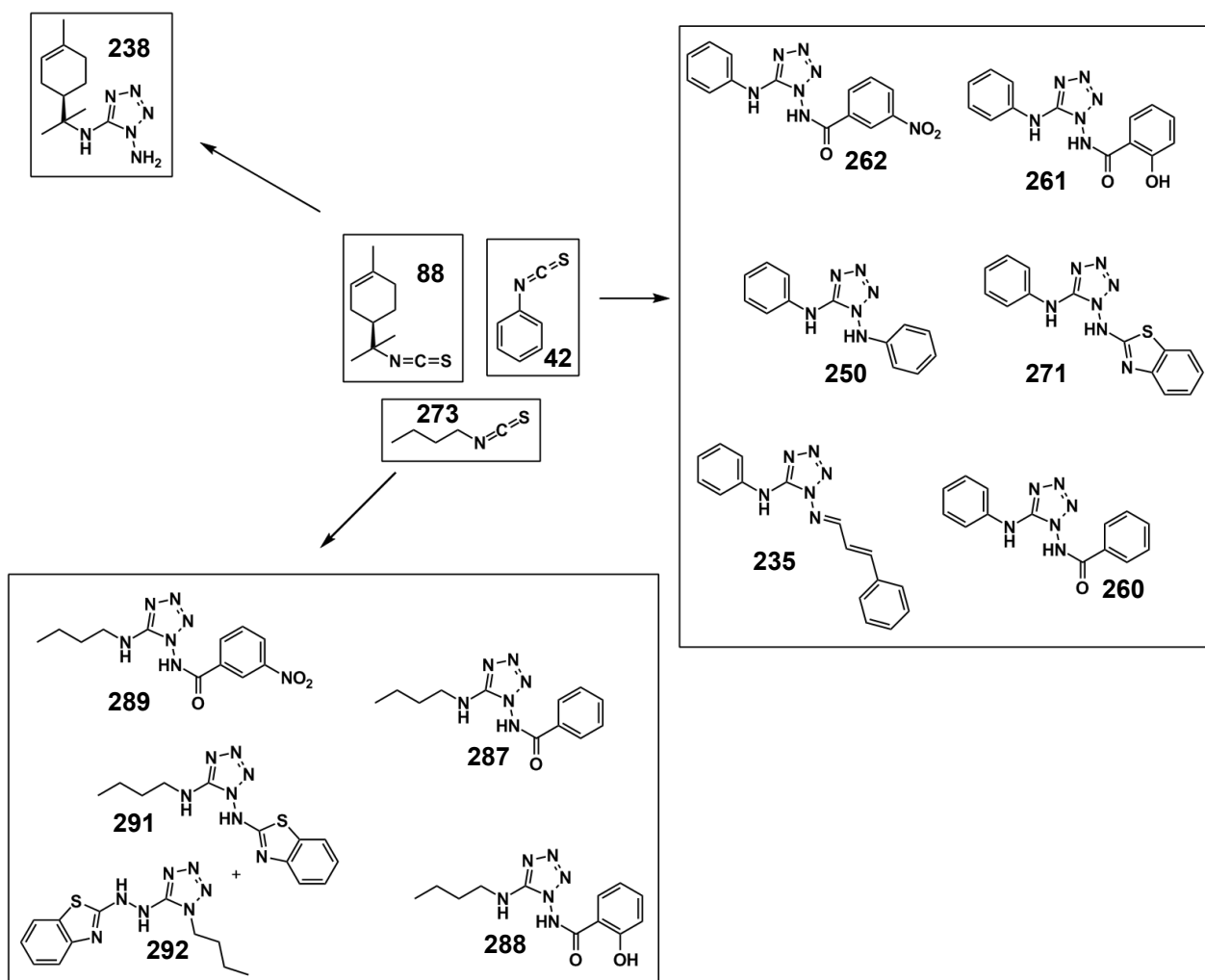
Esquema 53. Síntese de tetrazóis derivados de tiossemicarbazidas utilizando nitrato de bismuto.

Foram realizados cálculos de rendimento global para os tetrazóis obtidos, evidenciando o desenvolvimento de uma rota curta e eficiente (**Esquema 54**). Para cada rota sintética foram atingidos rendimentos bons e excelentes para os intermediários e o produto final.



Esquema 54. Cálculos de rendimento global para os 1,5-diamino-tetrazóis obtidos.

Deste modo, proporcionamos a síntese de tetrazóis a partir de tiossemicarbazidas e ampliamos o escopo reacional da síntese de formação de tetrazóis utilizando nitrato de bismuto, formando um total de 12 moléculas e 8 inéditas na literatura. Resultando em compostos para fins de testes biológicos e para a síntese de outros núcleos heteroaromáticos importantes (**Esquema 55**).



Esquema 55. Novos 1,5-diamino-tetrazóis preparados a partir de tiossemicarbazidas aromáticas, alifáticas e do limoneno.

CAPÍTULO IV

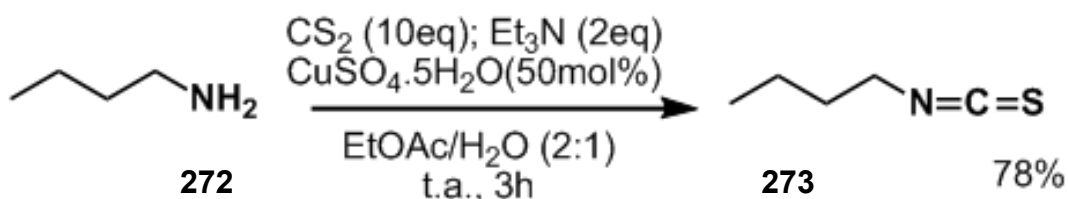
PARTE EXPERIMENTAL

1. PROCEDIMENTOS GERAIS

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no IRAffinity - 1, SHIMADZU, com número de ondas em cm^{-1} , utilizando pastilhas de KBr ou o ATR. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos no aparelho Varian INOVA 500, cujos deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano. Os solventes utilizados foram o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6). Os espectros são tabulados, quando for o caso, na ordem de núcleos, multiplicidade (s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; quit, quinteto; sext, sexteto; m, multipeto) e constante de acoplamento (J) em Hz. As reações sobre aquecimento de microondas foram realizadas no aparelho CEM Focused Microwave™ Synthesis System, Discover SP - 2455 MHz. A hidrazina utilizada para as reações foi a hidrazina hidratada 80%, sendo necessário calcular a quantidade de mmols de hidrazina presente na solução.

2. EXPERIMENTAL

2.1. Isotiocianato de butila⁹⁶

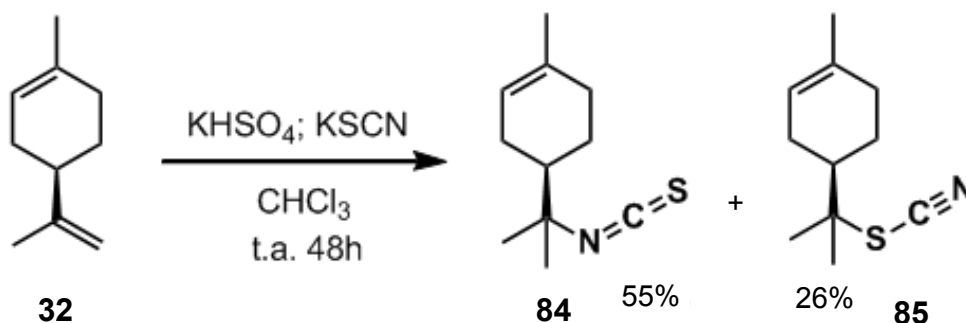


Em um balão de 1 L contendo 200 mL de uma solução de EtOAc/H₂O (2:1) foi adicionado 80 mmol (7,90 mL) da butilamina, 800 mmol (48,11 mL) de dissulfeto de carbono e 160 mmol (22,30 mL) de trietilamina lentamente. A reação foi mantida sobre agitação e temperatura ambiente. Após 1:30h, a reação ficou amarela e à esta, foi adicionado lentamente 40 mmol (9,9872 g) de sulfato de cobre. O tiocarbamato foi completamente consumido depois de mais 1:30h sobre agitação e temperatura ambiente. À solução foi adicionado mais 100 mL de acetato de etila e concentrada. A solução resultante foi transferida para um funil de separação com adição de 100 mL de acetato de etila. Após uma lavagem com água destilada (3 x 100 mL) a fase orgânica foi filtrada com sulfato de magnésio e concentrada. Então, foi realizada separação por coluna cromatográfica de sílica em hexano para obtenção do produto final.

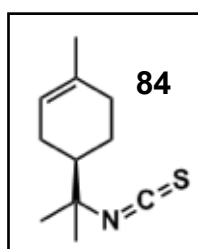
Tempo: 3h.

Rendimento: Líquido incolor, 78%.

IV (ATR): 2958 cm^{-1} ; 2935 cm^{-1} ; 2873 cm^{-1} ; 2171 cm^{-1} ; 2094 cm^{-1} ; 1735 cm^{-1} ; 1454 cm^{-1} ; 1346 cm^{-1} ; 1238 cm^{-1} .

2.2. Isotiocianato do R-(+)-limoneno⁶³

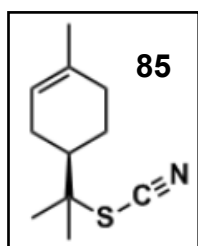
75 mmol (7,2885 g) do tiocianato de potássio foi pulverizado no gral e pistilo, sendo posteriormente adicionado 30 mL de CHCl_3 (procedimento realizado na capela). 82 mmol (11,1659 g) do bissulfato de potássio foi previamente pulverizado em outro gral e depois transferido para a mistura de tiocianato e CHCl_3 . Foi sendo adicionado mais solvente a medida que ia evaporando e foi promovido uma mistura durante 10 minutos. A mistura foi filtrada em algodão gerando um total de 30 mL. À um balão de 50 mL foi adicionado 9 mmol (1,458 mL) do limoneno e esta solução foi mantida sobre agitação e t.a., com uma cobertura de papel alumínio por 2 dias. Após este período, a solução amarela resultante foi lavada com 5% de NaHCO_3 , seco com Na_2SO_4 e concentrada no rota evaporador. O produto final foi separado em uma coluna cromatográfica de sílica em hexano.



Tempo: 48h.

Rendimento: Líquido incolor, 55%.

IV (ATR): 2958 cm^{-1} ; 2924 cm^{-1} ; 2873 cm^{-1} ; 2839 cm^{-1} ; 2071 cm^{-1} ; 1454 cm^{-1} ; 1435 cm^{-1} ; 1388 cm^{-1} ; 1369 cm^{-1} .

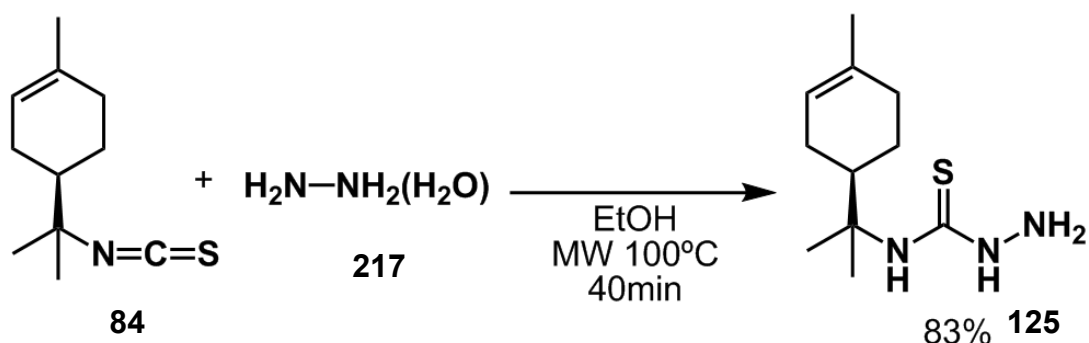


Tempo: 48h.

Rendimento: Líquido incolor, 26%.

IV (ATR): 2958 cm^{-1} ; 2927 cm^{-1} ; 2873 cm^{-1} ; 2148 cm^{-1} ; 2079 cm^{-1} ; 1446 cm^{-1} ; 1388 cm^{-1} ; 1369 cm^{-1} .

2.3. Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno



À um frasco de 10 mL do reator de microondas foi adicionado 1 mmol (0,1952 g) do isotiocianato do R-(+)-limoneno e solubilizado em 5 mL de etanol. Foi adicionado 1 mmol (0,049 mL) de hidrazina e a solução foi submetida a aquecimento em microondas com potência de 150 W e temperatura de 100 °C durante 40 minutos. Após este período foi adicionado água até turvar a solução. Levado ao freezer e depois filtrado obtendo o produto final.

Tempo: 40min.

Rendimento: Sólido branco, 83%.

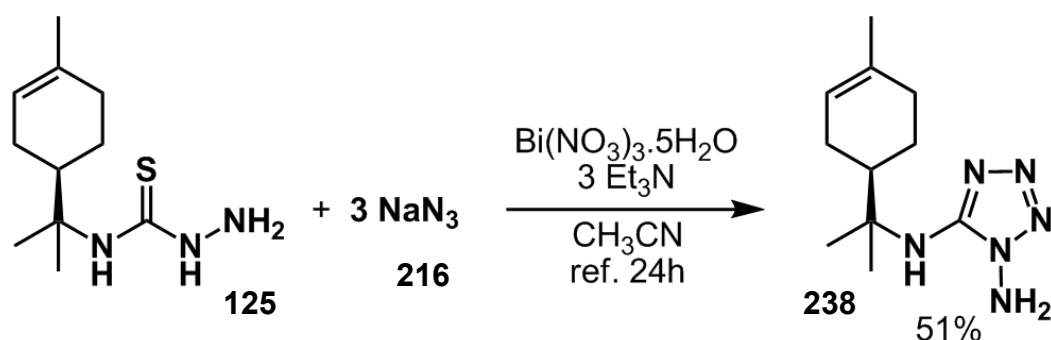
PF: 126,8 - 127,4°C (Lit.: 125 - 127°C)⁶⁵

IV (ATR): 3278 cm⁻¹; 3232 cm⁻¹; 3197 cm⁻¹; 2958 cm⁻¹; 2920 cm⁻¹; 1531 cm⁻¹; 1489 cm⁻¹; 1257 cm⁻¹; 1219 cm⁻¹; 1056 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 8,38 (1H, s); 7,55 (1H, s); 5,36 (1H, s); 4,52 (2H, s); 2,62 (1H, m); 1,93 (3H, m); 1,72 (2H, m); 1,61 (3H, s); 1,41 (3H, s); 1,38 (3H, s); 1,18 (1H, m).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 180,1 (C); 133,7 (C); 121,3 (CH); 57,0 (C); 40,6 (CH); 31,2 (CH₂); 26,5 (CH₂); 24,8 (CH₃); 24,6 (CH₃); 24,0 (CH₂); 23,6 (CH₃).

2.4. Tetrazol do R-(+)-limoneno



À um balão de 25 mL foi adicionado 1 mmol (0,2274 g) da tiossemicarbazida e solubilizada em 10mL de CH₃CN. À esta solução foi adicionado 1 mmol (0,4851 g) de nitrato de bismuto e 3 mmol (0,195 g) de ázida de sódio. Posteriormente 3 mmol (0,418 mL) de trietilamina. A mistura foi submetida a aquecimento de refluxo (85°C) durante 24 horas. Após o consumo dos reagentes, a reação foi concentrada e recristalizada com acetato de etila, obtendo o produto final.

Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido branco, 51%.

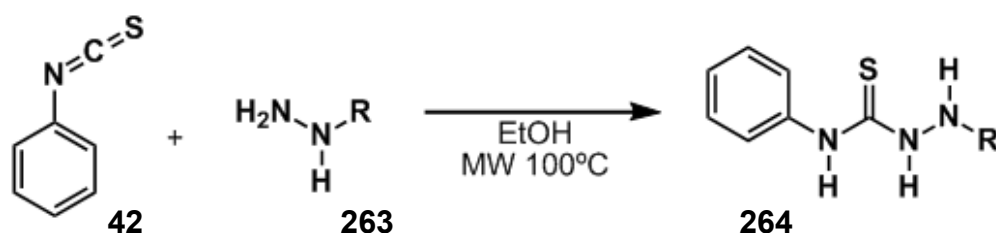
PF: 104,3 - 105,6°C

IV (ATR): 3356 cm⁻¹; 3225 cm⁻¹; 3190 cm⁻¹; 2954 cm⁻¹; 2924 cm⁻¹; 2889 cm⁻¹; 1643 cm⁻¹; 1577 cm⁻¹; 1134 cm⁻¹; 1080 cm⁻¹.

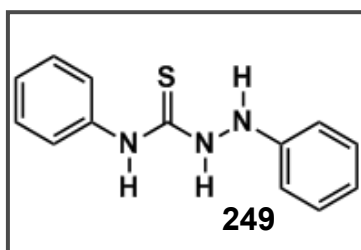
RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 6,40 (2H, s); 5,32 (1H, s); 2,23 (1H, m); 1,90 (2H, m); 1,77 (1H, t, J = 13,5Hz); 1,59 (3H, s); 1,57 (3H, s); 1,54 (3H, s); 1,50 (1H, m); 1,38 (1H, d, J = 13,5Hz); 1,22 (1H, m).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 154,3 (C); 133,3 (C); 120,0 (CH); 63,3 (C); 39,9 (CH); 30,3 (CH₂); 25,8 (CH₂); 23,5 (CH₃); 23,0 (CH₃); 23,0 (CH₃); 22,9 (CH₂).

2.5 Síntese de tiossemicarbazidas derivadas do isotiocianato de fenila em microondas



À um frasco de 10 mL do reator de microondas foi adicionado 2 mmol do isotiocianato de fenila (**42**) e solubilizado em 5 mL de EtOH. À esta solução foi adicionado 2 mmol da hidrazina (**263**). A reação foi submetida a aquecimento de microondas com potência de 150W e temperatura de 100°C. Após o consumo total dos reagentes, o balão foi levado ao freezer para precipitar mais produto (**264**). Depois foi realizada uma filtração e o sólido obtido lavado com etanol gelado.



Tempo: 10min.

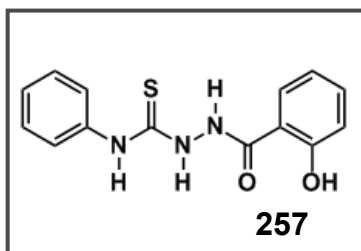
Rendimento: Sólido branco, 85%.

PF: 171,5 - 172,8°C (Lit.: 171 - 173°C)⁹⁷

IV (ATR): 3282 cm⁻¹; 3209 cm⁻¹; 3167 cm⁻¹; 1539 cm⁻¹; 1492 cm⁻¹; 1269 cm⁻¹; 1234 cm⁻¹; 1203 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 9,79 (1H, s); 9,67 (1H, s); 8,04 (1H, s); 7,54 (2H, d, J = 8Hz); 7,29 (2H, t, J = 8Hz); 7,23 (2H, t, J = 7,5Hz); 7,12 (1H, t, J = 8Hz); 6,82 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,78 (2H, d, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 181,2 (C); 148,0 (C); 139,2 (C); 128,8 (CH); 127,9 (CH); 125,0 (CH); 124,7 (CH); 119,8 (CH); 113,1 (CH).



Tempo: 10min.

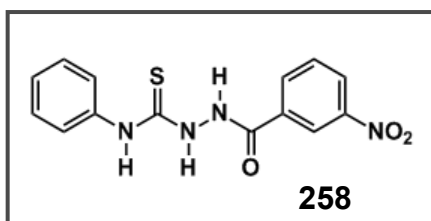
Rendimento: Sólido branco, 87%.

PF: 193,1 - 194,9°C (Lit.: 187,8 - 190,0°C)⁹⁸

IV (ATR): 3344 cm⁻¹; 3163 cm⁻¹; 3055 cm⁻¹; 2958 cm⁻¹; 1639 cm⁻¹; 1600 cm⁻¹; 1523 cm⁻¹; 1469 cm⁻¹; 1207 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 11,88 (1H, sl); 10,73 (1H, sl); 9,88 (2H, sl); 7,91 (1H, s); 7,49 (1H, sl); 7,45 (2H, t, J = 7Hz); 7,34 (2H, t, J = 8Hz); 7,17 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,95 (2H, m).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 139,6 (C); 134,4 (CH); 129,3 (CH); 128,6 (CH); 126,1 (CH); 125,4 (CH); 119,3 (C); 117,6 (CH); 115,7(CH).



Tempo: 10min.

Rendimento: Sólido branco, 91%.

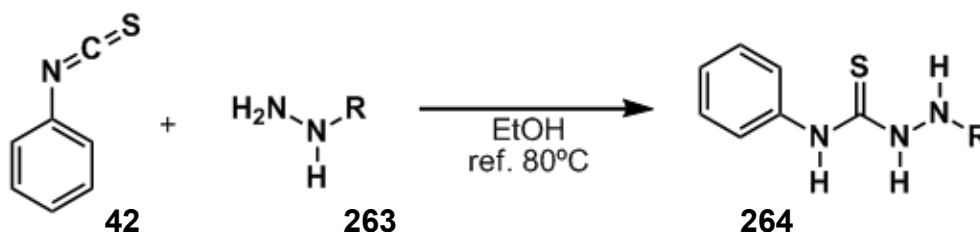
PF: 175,2 - 176,7°C

IV (ATR): 3317 cm⁻¹; 3221 cm⁻¹; 3074 cm⁻¹; 1635 cm⁻¹; 1523 cm⁻¹; 1346 cm⁻¹.

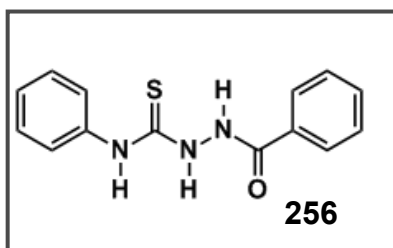
RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 10,93 (1H, s); 9,89 (1H, s); 9,79 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,44 (1H, dd, J = 8,5Hz, J = 2,5Hz); 8,36 (1H, d, J = 8Hz); 7,83 (1H, t, J = 8Hz); 7,44 (2H, s); 7,34 (2H, t, J = 8Hz); 7,17 (1H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 164,1 (C); 147,6 (C); 139,1 (C); 134,2 (C); 134,1 (CH); 130,1 (CH); 128,1 (CH); 126,4 (CH); 125,2 (CH); 122,6 (CH).

2.6 Síntese de tiossemicarbazidas derivadas do isotiocianato de fenila em refluxo



À um balão de 25 mL foi adicionado 3 mmol do isotiocianato de fenila (42) e solubilizado em 15 mL de EtOH. A esta solução foi adicionado 3 mmol da hidrazina (263). A reação foi submetida a aquecimento de refluxo sobre temperatura de 80°C. Após o consumo total dos reagentes, o balão foi levado ao freezer para precipitar mais produto (264). Depois foi realizada uma filtração e o sólido obtido lavado com etanol gelado.



Tempo: 6h.

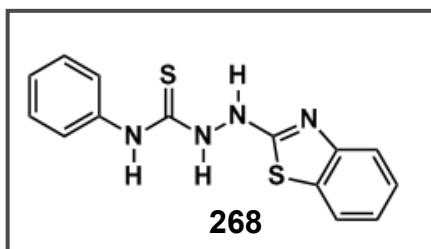
Rendimento: Sólido branco, 60%.

PF: 141,5 - 142,8°C (Lit.: 156 - 158°C)⁹⁹

IV (ATR): 3313 cm⁻¹; 3213 cm⁻¹; 3163 cm⁻¹; 1666 cm⁻¹; 1627 cm⁻¹; 1600 cm⁻¹; 1550 cm⁻¹; 1496 cm⁻¹; 1357 cm⁻¹; 1215 cm⁻¹; 1153 cm⁻¹;

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 10,53 (1H, s); 9,81 (1H, sl); 9,69 (1H, sl); 7,97 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,58 (1H, t, J = 7Hz); 7,50 (2H, t, J = 7,5Hz); 7,46 (2H, sl); 7,33 (2H, t, J = 8Hz); 7,16 (1H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 166,5 (C); 139,7 (C); 133,0 (C); 132,3 (CH); 128,7 (CH); 128,4 (CH); 128,4 (CH); 126,4 (CH); 125,5 (CH).



Tempo: 3h.

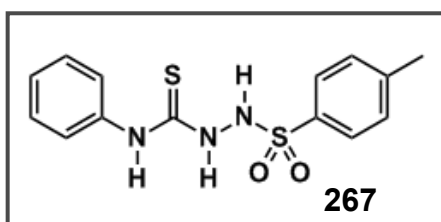
Rendimento: Sólido pardo, 88%.

PF: 143,4 - 144,1°C (Lit.: 179°C)¹⁰⁰

IV (KBr): 3464 cm⁻¹; 3421 cm⁻¹; 3167 cm⁻¹; 3124 cm⁻¹; 2954 cm⁻¹; 1597 cm⁻¹; 1562 cm⁻¹; 1543 cm⁻¹; 1446 cm⁻¹; 1273 cm⁻¹; 1103 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 13,45 (1H, s); 10,21 (1H, s); 10,06 (1H, s); 7,98 (1H, d, J = 8Hz); 7,83 (1H, d, J = 8Hz); 7,80 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,74 (1H, s); 7,57 (1H, m); 7,52 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,45 (1H, t, J = 8Hz); 7,32 (1H, m); 7,15 (1H, m).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 179,2 (C); 139,6 (C); 129,2 (C); 128,5 (CH); 126,7 (CH); 126,6 (CH); 126,4 (CH); 125,5 (CH); 125,4 (CH); 124,4 (CH); 122,3 (CH); 122,0 (CH); 121,9 (CH); 121,2 (CH).



Tempo: 3h.

Rendimento: Sólido branco, 89%.

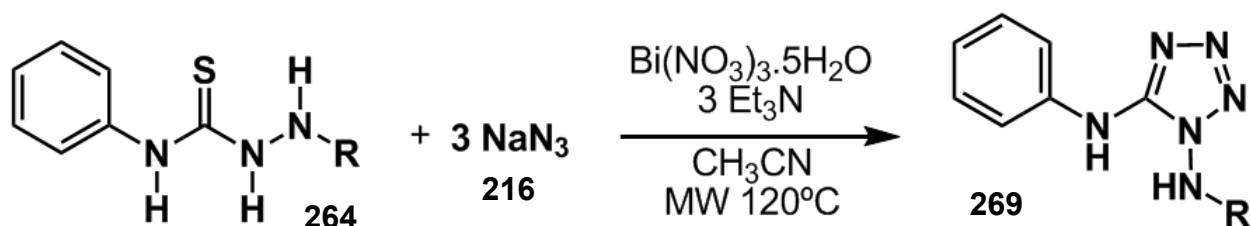
PF: 189,6 - 189,9°C

IV (KBr): 3329 cm⁻¹; 3228 cm⁻¹; 3136 cm⁻¹; 2974 cm⁻¹; 1523 cm⁻¹; 1504 cm⁻¹; 1342 cm⁻¹; 1165 cm⁻¹; 1083 cm⁻¹.

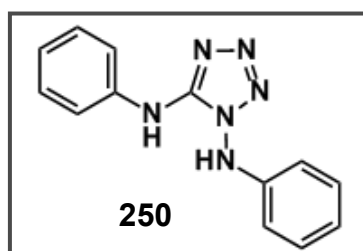
RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 9,97 (1H, s); 9,74 (1H, s); 9,61 (1H, s); 7,77 (2H, d, J = 8Hz); 7,43 (2H, d, J = 8Hz); 7,31 (4H, m); 7,15 (1H, t, J = 7,5Hz); 2,40 (3H, s).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 181,3 (C); 144,4 (C); 139,3 (C); 135,3 (C); 130,1 (CH); 128,6 (CH); 128,4 (CH); 125,6 (CH); 21,5 (CH₃).

2.7 Síntese de tetrazois aromáticos em microondas



À um frasco de 10 mL do reator de microondas foi adicionado 1 mmol da tiossemicarbazida e parcialmente solubilizada em 5mL de CH₃CN. À esta mistura foi adicionado 1 mmol de nitrato de bismuto e 3 mmol de ázida de sódio. Posteriormente 3 mmol de trietilamina. A mistura foi submetida a aquecimento de microondas com potência de 150W e temperatura de 120°C. Após o consumo dos reagentes, foi realizada uma filtração em celite. A solução foi concentrada e submetida a uma recristalização em acetato de etila.



Tempo: 10min.

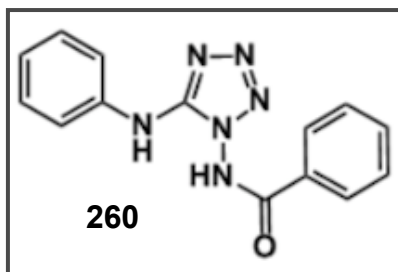
Rendimento: Sólido branco, 67%.

PF: 176,3 - 177,9 °C

IV (ATR): 3302 cm⁻¹; 1620 cm⁻¹; 1600 cm⁻¹; 1581 cm⁻¹; 1496 cm⁻¹; 1080 cm⁻¹; 748 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 9,93 (1H, s); 9,64 (1H, s); 7,79 (2H, dd, J = 8,5Hz, J = 1Hz); 7,34 (2H, dt, J = 8,5Hz, J = 1,5Hz); 7,28 (2H, dt, J = 8,5Hz, J = 1Hz); 7,01 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,96 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,59 (2H, dd, J = 8,5Hz, J = 1Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 152,0 (C); 145,8 (C); 139,3 (C); 129,4 (CH); 128,8 (CH); 122,1 (CH); 121,6 (CH); 117,8 (CH); 113,4 (CH).



Tempo: 5min.

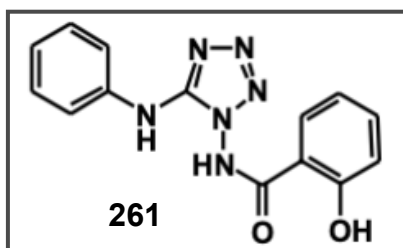
Rendimento: Sólido branco, 46%.

PF: 152,6 - 153,7 °C

IV (ATR): 3441 cm⁻¹; 3255 cm⁻¹; 3047 cm⁻¹; 1616 cm⁻¹; 1600 cm⁻¹; 1573 cm⁻¹; 1554 cm⁻¹; 1481 cm⁻¹; 1442 cm⁻¹; 1327 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 10,67 (1H, s); 7,91 (2H, m); 7,62 (2H, d, J = 8Hz); 7,58 (3H, m); 7,37 (2H, t, J = 8Hz); 7,02 (1H, t, J = 7Hz); 4,12 (1H, s).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 160,4 (C); 160,3 (C); 158,3 (C); 139,1 (C); 138,9 (C); 131,5 (C); 129,8 (CH); 129,6 (CH); 126,0 (CH); 124,3 (CH); 122,4 (CH); 117,6 (CH); 117,5 (CH).



Tempo: 10min.

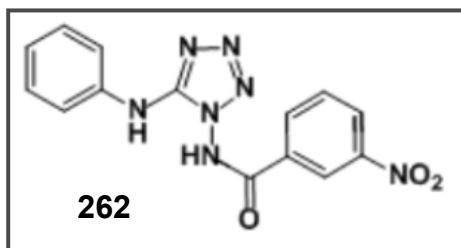
Rendimento: Sólido pardo, 38%.

PF: 168,2 - 169,5 °C

IV (ATR): 3305 cm⁻¹; 3167 cm⁻¹; 3070 cm⁻¹; 2989 cm⁻¹; 1658 cm⁻¹; 1581 cm⁻¹; 1496 cm⁻¹; 1442 cm⁻¹; 1369 cm⁻¹; 1319 cm⁻¹; 1029 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 11,66 (1H, s); 11,62 (1H, s); 9,61 (1H, s); 7,95 (1H, dd, J = 7,5Hz, J = 1,5Hz); 7,70 (2H, d, J = 8Hz); 7,53 (1H, t, J = 8,5Hz); 7,36 (2H, t, J = 8,5Hz); 7,07 (1H, d, J = 8Hz); 7,02 (2H, t, J = 7Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 166,4 (C); 158,5 (C); 152,1 (C); 139,7 (C); 135,3 (CH); 130,9 (CH); 129,4 (CH); 122,6 (CH); 119,9 (C); 118,2 (CH); 117,6 (CH); 116,1 (CH).



Tempo: 10min.

Rendimento: Sólido amarelo escuro, 61%.

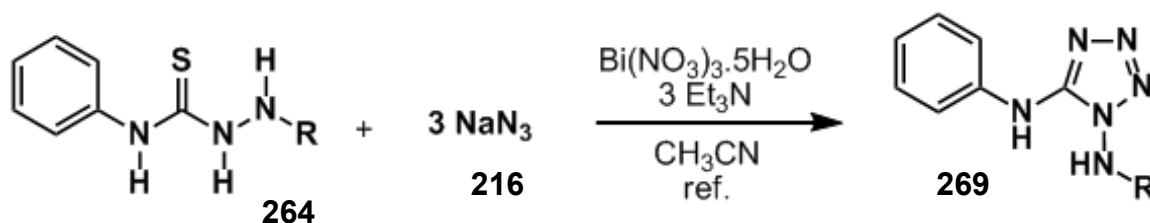
PF: 125,8 - 127,1 °C

IV (ATR): 3417 cm^{-1} ; 3282 cm^{-1} ; 3082 cm^{-1} ; 3055 cm^{-1} ; 1627 cm^{-1} ; 1581 cm^{-1} ; 1519 cm^{-1} ; 1346 cm^{-1} ; 1315 cm^{-1} .

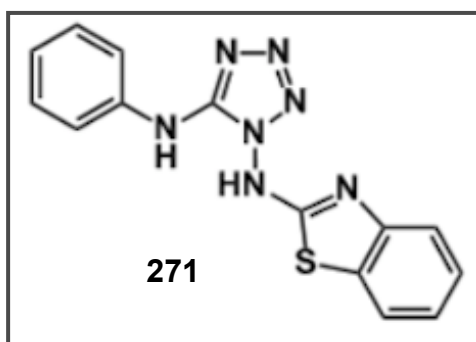
RMN- ^1H (500MHz; DMSO- d_6) δ : 10,78 (1H, s); 8,54 (1H, m); 8,37 (1H, ddd, J = 8Hz, J = 2Hz, J = 1Hz); 8,29 (1H, d, J = 8Hz); 7,86 (1H, t, J = 8Hz); 7,61 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,37 (2H, t, J = 8,5Hz); 7,03 (1H, t, J = 7,5Hz).

RMN- ^{13}C (125MHz; DMSO- d_6) δ : 160,2 (C); 156,2 (C); 148,1 (C); 138,3 (C); 131,4 (C); 131,2 (CH); 129,1 (CH); 125,3 (CH); 125,2 (CH); 122,1 (CH); 119,9 (CH); 117,2 (CH).

2.8 Síntese de tetrazois aromáticos em refluxo



À um balão de 25 mL foi adicionado 1 mmol da tiossemicarbazida e parcialmente solubilizada em 5mL de CH₃CN. À esta mistura foi adicionado 1 mmol de nitrato de bismuto e 3 mmol de ázida de sódio. Posteriormente 3 mmol de trietilamina. A mistura foi submetida a aquecimento de refluxo (85°C) durante 24 horas. Após o consumo dos reagentes, foi realizada uma filtração em celite. A solução foi concentrada e submetida a uma recristalização em etanol.



Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido marrom, 48%.

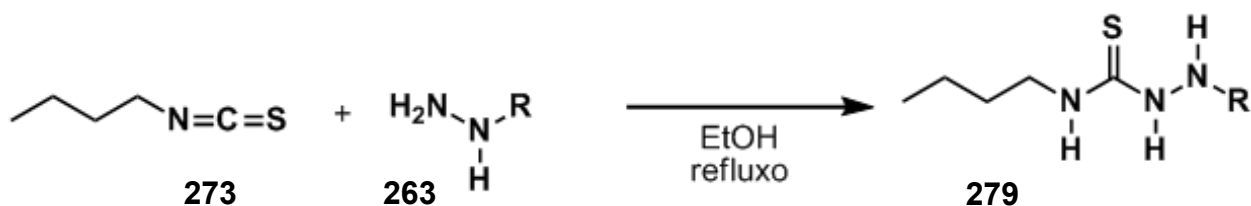
PF: 130,1 - 132,0 °C

IV (KBr): 3464 cm⁻¹; 3410 cm⁻¹; 3236 cm⁻¹; 3055 cm⁻¹; 1604 cm⁻¹; 1581 cm⁻¹; 1562 cm⁻¹; 1508 cm⁻¹; 1496 cm⁻¹; 1469 cm⁻¹; 1435 cm⁻¹; 1311 cm⁻¹; 1242 cm⁻¹.

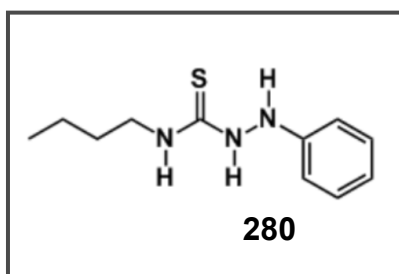
RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 9,09 (1H, s); 8,00 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,79 (1H, d, J = 8Hz); 7,62 (2H, m); 7,49 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,44 (2H, m); 7,26 (3H, m); 6,92 (1H, t, J = 7Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 152,4 (C); 146,8 (C); 142,7 (C); 131,7 (C); 129,7 (CH); 129,6 (CH); 129,5 (CH); 128,9 (CH); 127,0 (CH); 126,4 (CH); 125,6 (CH); 124,6 (CH); 121,2 (CH); 116,8 (CH); 114,9 (CH).

2.9. Síntese de tiossemicarbazidas alifáticas



À um balão de 25 mL foi adicionado 3 mmol do isotiocianato de butila (**273**) e solubilizado em 15 mL de EtOH. À esta solução foi adicionado 3 mmol da hidrazina (**263**). A reação foi submetida a aquecimento de refluxo sobre temperatura de 80°C. Após o consumo total dos reagentes, o balão foi levado ao freezer para precipitar mais produto (**279**). Depois foi realizada uma filtração e o sólido obtido lavado com etanol gelado.



Tempo: 4h.

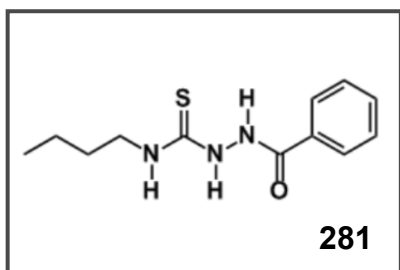
Rendimento: Sólido branco, 81%.

PF: 176,3 - 177,0 °C

IV (ATR): 3344 cm⁻¹; 3163 cm⁻¹; 3028 cm⁻¹; 2951 cm⁻¹; 2927 cm⁻¹; 2858 cm⁻¹; 1600 cm⁻¹; 1550 cm⁻¹; 1523 cm⁻¹; 1489 cm⁻¹; 1234 cm⁻¹; 1207 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; CDCl₃) δ: 7,58 (1H, s); 7,27 (2H, t, J = 8Hz); 6,97 (1H, t, J = 7,5Hz); 6,83 (2H, d, J = 8Hz); 5,94 (1H, s); 5,29 (1H, s); 3,61 (2H, q, J = 7Hz); 1,55 (2H, quint, J = 7,5Hz); 1,32 (2H, sext, J = 7,5Hz); 0,90 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; CDCl₃) δ: 182,6 (C); 146,2 (C); 129,5 (CH); 122,3 (CH); 113,6 (CH); 44,1 (CH₂); 31,2 (CH₂); 20,0 (CH₂); 13,7 (CH₃).



Tempo: 2h.

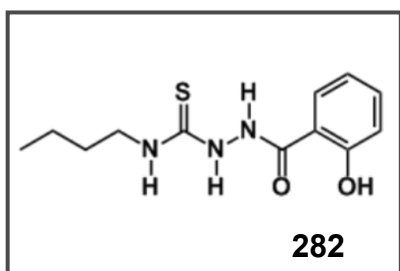
Rendimento: Sólido branco, 98%.

PF: 147,4 - 147,9 °C (Lit.: 152 - 153°C)⁹⁹

IV (ATR): 3383 cm⁻¹; 3267 cm⁻¹; 3151 cm⁻¹; 2954 cm⁻¹; 2931 cm⁻¹; 2862 cm⁻¹; 1674 cm⁻¹; 1658 cm⁻¹; 1558 cm⁻¹; 1519 cm⁻¹; 1481 cm⁻¹; 1265 cm⁻¹; 1246 cm⁻¹; 1222 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 10,29 (1H, s); 9,21 (1H, s); 8,05 (1H, s); 7,93 (2H, d, J = 7,5Hz); 7,58 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,50 (2H, t, J = 7,5Hz); 3,44 (2H, q, J = 6Hz); 1,49 (2H, quint, J = 7,5Hz); 1,27 (2H, sext, J = 7Hz); 0,88 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 166,4 (C); 133,0 (C); 132,2 (CH); 128,7 (CH); 128,3 (CH); 43,9 (CH₂); 31,4 (CH₂); 19,9 (CH₂); 14,3 (CH₃).



Tempo: 6h.

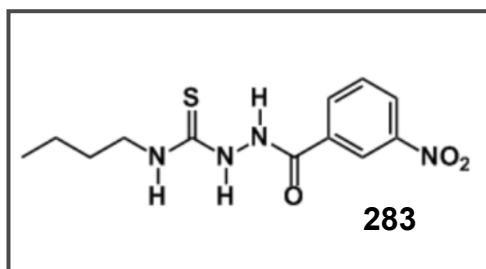
Rendimento: Sólido branco, 79%.

PF: 182,1 - 182,8 °C

IV (ATR): 3213 cm⁻¹; 2958 cm⁻¹; 2931 cm⁻¹; 2862 cm⁻¹; 1662 cm⁻¹; 1639 cm⁻¹; 1604 cm⁻¹; 1535 cm⁻¹; 1481 cm⁻¹; 1307 cm⁻¹; 1273 cm⁻¹; 1238 cm⁻¹; 1211 cm⁻¹; 1091 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 11,90 (1H, sl); 10,54 (1H, sl); 9,38 (1H, sl); 8,11 (1H, sl); 7,86 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,44 (1H, t, J = 7Hz); 6,93 (2H, m); 3,44 (2H, q, J = 6Hz); 1,49 (2H, quint, J = 7Hz); 1,27 (2H, sext, J = 7Hz); 0,88 (3H, t, J = 7Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 181,8 (C); 159,8 (C); 134,5 (C); 129,0 (C); 119,2 (CH); 117,6 (CH); 115,4 (CH); 43,9 (CH₂); 31,3 (CH₂); 19,9 (CH₂); 14,2 (CH₃).



Tempo: 5h.

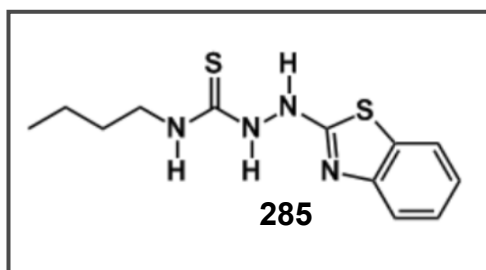
Rendimento: Sólido amarelo, 83%.

PF: 187,9 - 188,5 °C

IV (ATR): 3348 cm⁻¹; 3224 cm⁻¹; 3124 cm⁻¹; 2958 cm⁻¹; 2935 cm⁻¹; 1681 cm⁻¹; 1577 cm⁻¹; 1527 cm⁻¹; 1508 cm⁻¹; 1469 cm⁻¹; 1350 cm⁻¹; 1246 cm⁻¹; 1219 cm⁻¹; 1095 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 10,68 (1H, s); 9,32 (1H, s); 8,75 (1H, s); 8,44 (1H, d, J = 9,5Hz); 8,33 (1H, d, J = 7,5Hz); 8,18 (1H, sl); 7,82 (1H, t, J = 8Hz); 3,46 (2H, q, J = 6Hz); 1,49 (2H, quint, J = 7Hz); 1,28 (2H, sext, J = 7,5Hz); 0,88 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 164,5 (C); 148,1 (C); 134,7 (C); 134,6 (CH); 130,6 (CH); 126,8 (CH); 123,1 (CH); 43,9 (CH₂); 31,4 (CH₂); 19,9 (CH₂); 14,3 (CH₃).

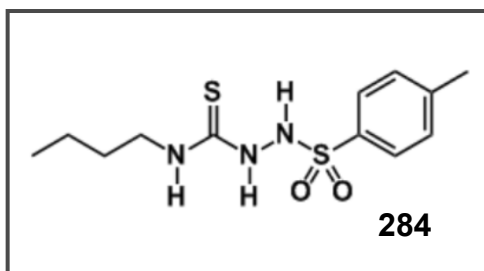


Tempo: 5h.

Rendimento: Sólido marrom, 85%.

PF: 178,4 - 175,1 °C

IV (ATR): 3132 cm⁻¹; 3101 cm⁻¹; 2958 cm⁻¹; 2862 cm⁻¹; 1604 cm⁻¹; 1554 cm⁻¹; 1438 cm⁻¹; 1273 cm⁻¹; 1253 cm⁻¹; 1076 cm⁻¹.



Tempo: 7h.

Rendimento: Sólido branco, 87%.

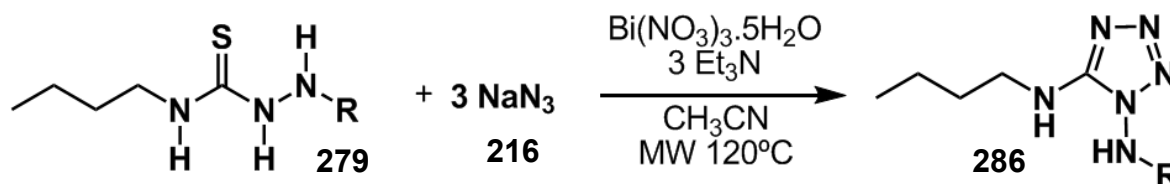
PF: 191,2 - 192,0 °C

IV (ATR): 3221 cm⁻¹; 3244 cm⁻¹; 3194 cm⁻¹; 2958 cm⁻¹; 2931 cm⁻¹; 1543 cm⁻¹; 1492 cm⁻¹; 1327 cm⁻¹; 1157 cm⁻¹; 1087 cm⁻¹; 1064 cm⁻¹.

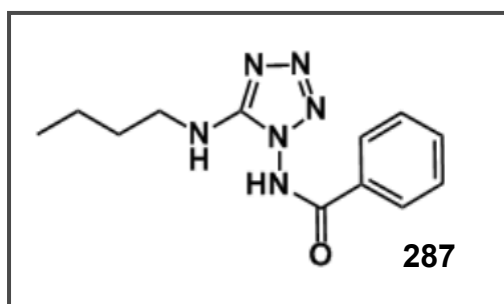
RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 9,75 (1H, s); 9,21 (1H, s); 7,94 (1H, s); 7,70 (2H, d, J = 8Hz); 7,42 (2H, d, J = 8Hz); 3,39 (2H, q, J = 6,5Hz); 2,41 (3H, s); 1,38 (2H, quint, J = 7Hz); 1,21 (2H, sext, J = 7,5Hz); 0,86 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 181,9 (C); 144,1 (C); 135,4 (C); 130,0 (CH); 128,4 (CH); 43,7 (CH₂); 31,1 (CH₂); 21,5 (CH₃); 19,8 (CH₂); 14,3 (CH₃).

2.10. Síntese de tetrazois alifáticos em microondas



À um frasco de 10 mL do reator de microondas foi adicionado 0,5 mmol da tiossemicarbazida e parcialmente solubilizada em 5 mL de CH_3CN . Em banho de gelo foi adicionado 0,5 mmol de nitrato de bismuto e 1,5 mmol de azida de sódio. Posteriormente 1,5 mmol de trietilamina. A mistura foi submetida a aquecimento de microondas com potência de 150 W e temperatura de 120°C . Após o consumo dos reagentes, foi realizada uma filtração em celite. A solução foi concentrada e submetida a uma recristalização em acetato e hexano.



Tempo: 10min.

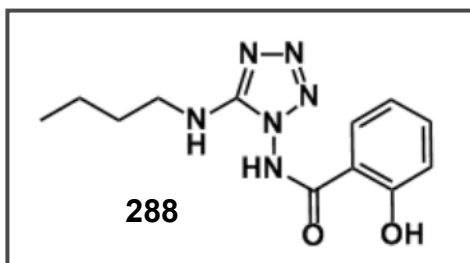
Rendimento: Sólido branco, 73%.

PF: $93,8 - 94,2^\circ\text{C}$

IV (ATR): 3255 cm^{-1} ; 2954 cm^{-1} ; 2873 cm^{-1} ; 1608 cm^{-1} ; 1581 cm^{-1} ; 1554 cm^{-1} ; 1473 cm^{-1} ; 1446 cm^{-1} ; 1041 cm^{-1} ; 1022 cm^{-1} .

RMN- ^1H (500MHz; DMSO- d_6) δ : 7,81 (2H, d, $J = 7,5\text{Hz}$); 7,75 (1H, t, $J = 5\text{Hz}$); 7,52 (3H, m); 3,24 (2H, q, $J = 6,5\text{Hz}$); 1,57 (2H, quint, $J = 7\text{Hz}$); 1,37 (2H, sext, $J = 7,5\text{Hz}$); 0,91 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

RMN- ^{13}C (125MHz; DMSO- d_6) δ : 164,1 (C); 157,9 (C); 130,8 (C); 129,7 (CH); 125,5 (CH); 124,8 (CH); 42,7 (CH_2); 31,4 (CH_2); 19,9 (CH_2); 14,1 (CH_3).



Tempo: 20min.

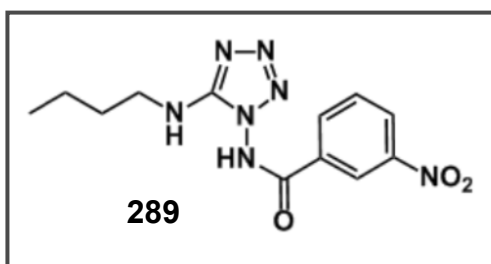
Rendimento: Sólido branco, 48%.

PF: 103,7 - 104,5 °C

IV (KBr): 3471 cm⁻¹; 3163 cm⁻¹; 3082 cm⁻¹; 2954 cm⁻¹; 2927 cm⁻¹; 2866 cm⁻¹; 1670 cm⁻¹; 1620 cm⁻¹; 1492 cm⁻¹; 1257 cm⁻¹; 1049 cm⁻¹; 1029 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; CDCl₃) δ: 10,09 (1H, s); 7,58 (1H, d, J = 7,5Hz); 7,36 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,09 (1H, d, J = 8Hz); 6,96 (1H, t, J = 7,5Hz); 5,23 (1H, s); 3,48 (2H, q, J = 6,5Hz); 1,70 (2H, quint, J = 7,5Hz); 1,47 (2H, sext, J = 7,5Hz); 1,00 (3H, t, J = 7Hz).

RMN-¹³C (125MHz; CDCl₃) δ: 162,4 (C); 158,7 (C); 156,8 (C); 132,2 (CH); 125,3 (CH); 119,6 (CH); 117,2 (CH); 108,8 (C); 43,5 (CH₂); 31,6 (CH₂); 19,8 (CH₂); 13,7 (CH₃).



Tempo: 10min.

Rendimento: Sólido amarelo, 83%.

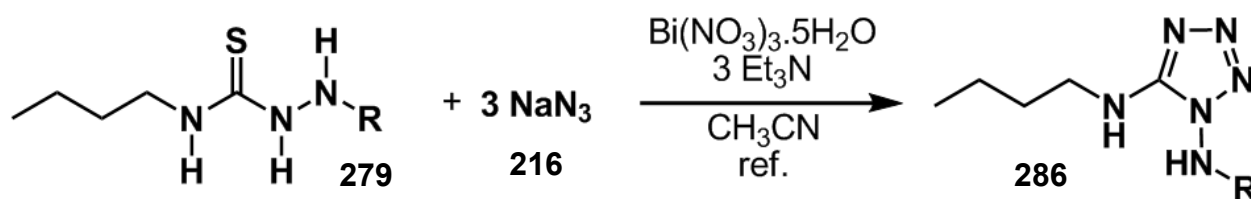
PF: 117,8 - 118,4 °C

IV (ATR): 3441 cm⁻¹; 2954 cm⁻¹; 2931 cm⁻¹; 2870 cm⁻¹; 1658 cm⁻¹; 1523 cm⁻¹; 1442 cm⁻¹; 1346 cm⁻¹; 1099 cm⁻¹; 1026 cm⁻¹.

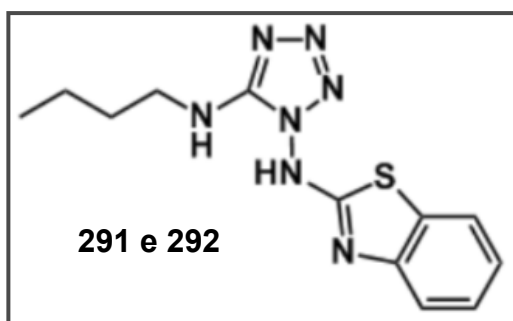
RMN-¹H (500MHz; CDCl₃) δ: 10,74 (1H, sl); 8,68 (1H, s); 8,28 (2H, t, J = 8Hz); 7,66 (1H, t, J = 8,5Hz); 5,67 (1H, s); 3,48 (2H, q, J = 6Hz); 1,70 (2H, quint, J = 7,5Hz); 1,46 (2H, sext, J = 7,5Hz); 0,98 (3H, t, J = 7,5Hz).

RMN-¹³C (125MHz; CDCl₃) δ: 164,0 (C); 156,8 (C); 148,6 (C); 131,2 (CH); 130,1 (CH); 126,2 (C); 124,7 (CH); 120,4 (CH); 43,4 (CH₂); 31,6 (CH₂); 19,8 (CH₂); 13,7 (CH₃).

2.11. Síntese de tetrazóis alifáticos em refluxo



À um balão de 25 mL foi adicionado 0,5 mmol da tiossemicarbazida e parcialmente solubilizada em 5 mL de CH₃CN. Em banho de gelo foi adicionado 0,5 mmol de nitrato de bismuto e 1,5 mmol de ázida de sódio. Posteriormente 1,5 mmol de trietilamina. A mistura foi submetida a aquecimento de refluxo (85°C) durante 24 horas. Após o consumo dos reagentes, foi realizada uma filtração em celite. A solução foi concentrada e submetida a uma recristalização em acetato de etila e hexano.



Tempo: 24h.

Rendimento: Sólido laranja, 31%.

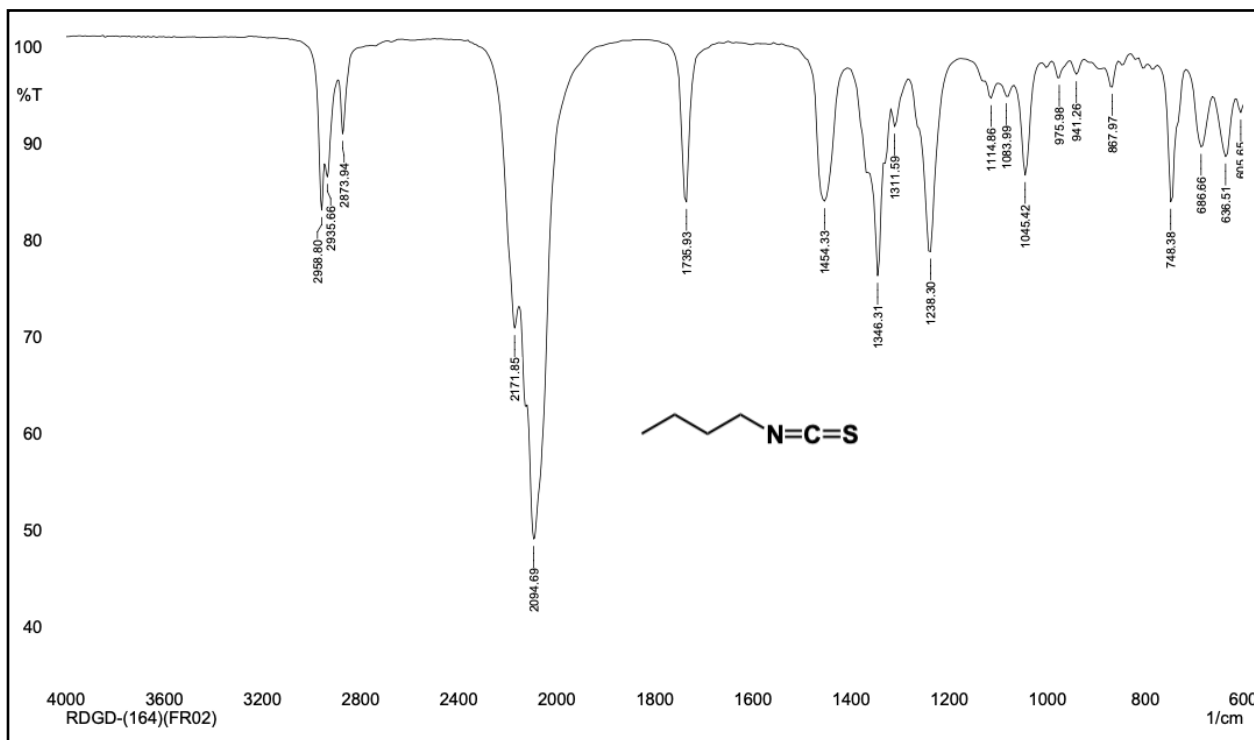
IV (ATR): 2954 cm⁻¹; 2924 cm⁻¹; 2858 cm⁻¹; 1658 cm⁻¹; 1593 cm⁻¹; 1535 cm⁻¹; 1450 cm⁻¹; 1388 cm⁻¹; 1172 cm⁻¹; 1111 cm⁻¹; 979 cm⁻¹; 929 cm⁻¹.

RMN-¹H (500MHz; DMSO-d₆) δ: 9,08 (1H, s); 8,20 (1H, d, J = 8Hz); 8,13 (1/4H, d, J = 8Hz); 8,02 (1H, d, J = 8,5Hz); 7,94 (1/4H, d, J = 8Hz); 7,60 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,56 (1/4H, t, J = 8Hz); 7,52 (1H, t, J = 7,5Hz); 7,43 (1/4H, t, J = 7,5Hz); 4,17 (2H, t, J = 7,5Hz); 4,01 (1/2H, t, J = 7,5Hz); 1,72 (2H, quint, J = 7,5Hz); 1,64 (1/2H, quint, J = 7Hz); 1,41 (2H, sext, J = 7,5Hz); 0,95 (3H, t, J = 7,5Hz).

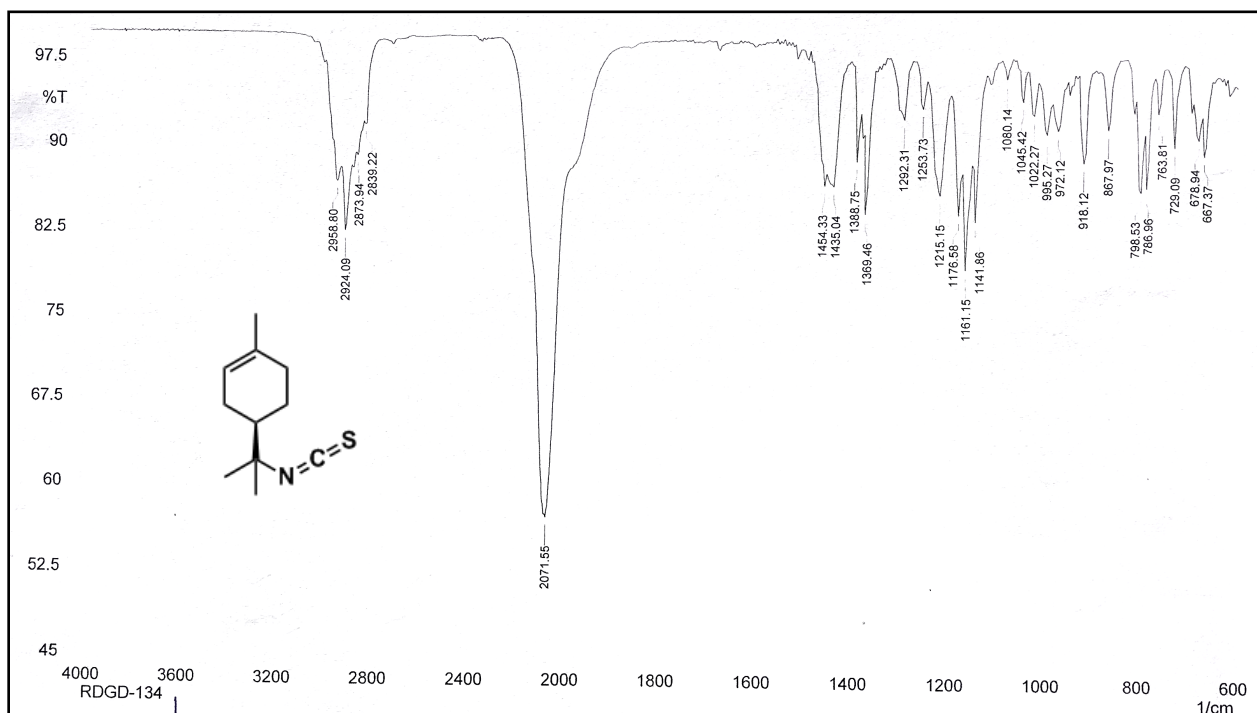
RMN-¹³C (125MHz; DMSO-d₆) δ: 164,1 (C); 157,9 (C); 130,8 (C); 129,7 (CH); 125,5 (CH); 124,8 (CH); 42,7 (CH₂); 31,4 (CH₂); 19,9 (CH₂); 14,1 (CH₃).

CAPÍTULO V

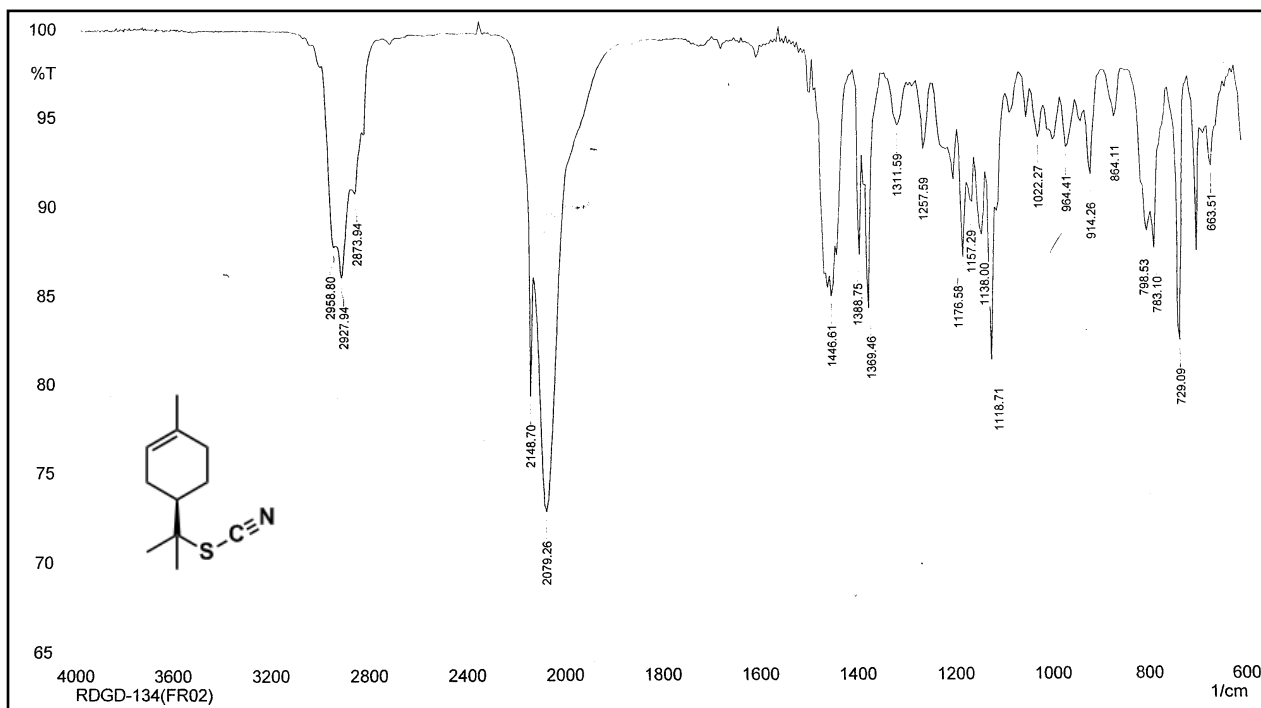
ESPECTROS



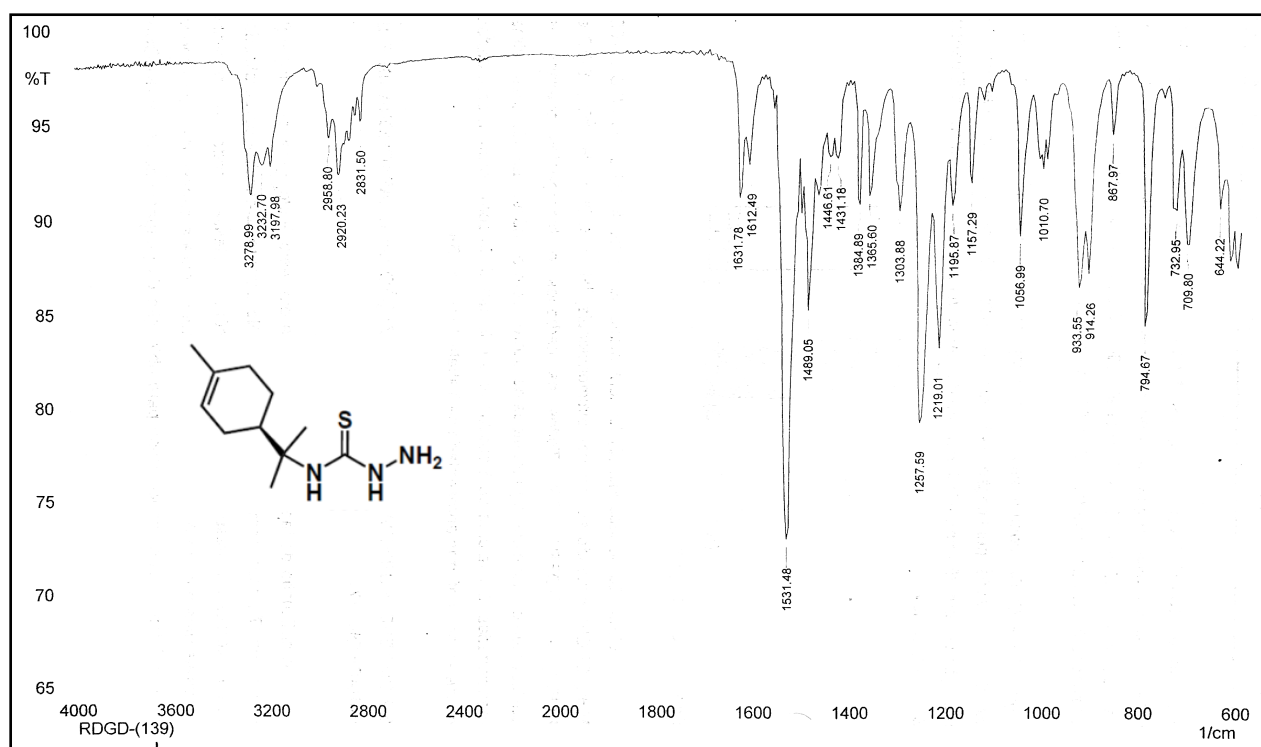
Espectro 1. Espectro de IV (ATR) do Isotiocianato de butila (**273**).



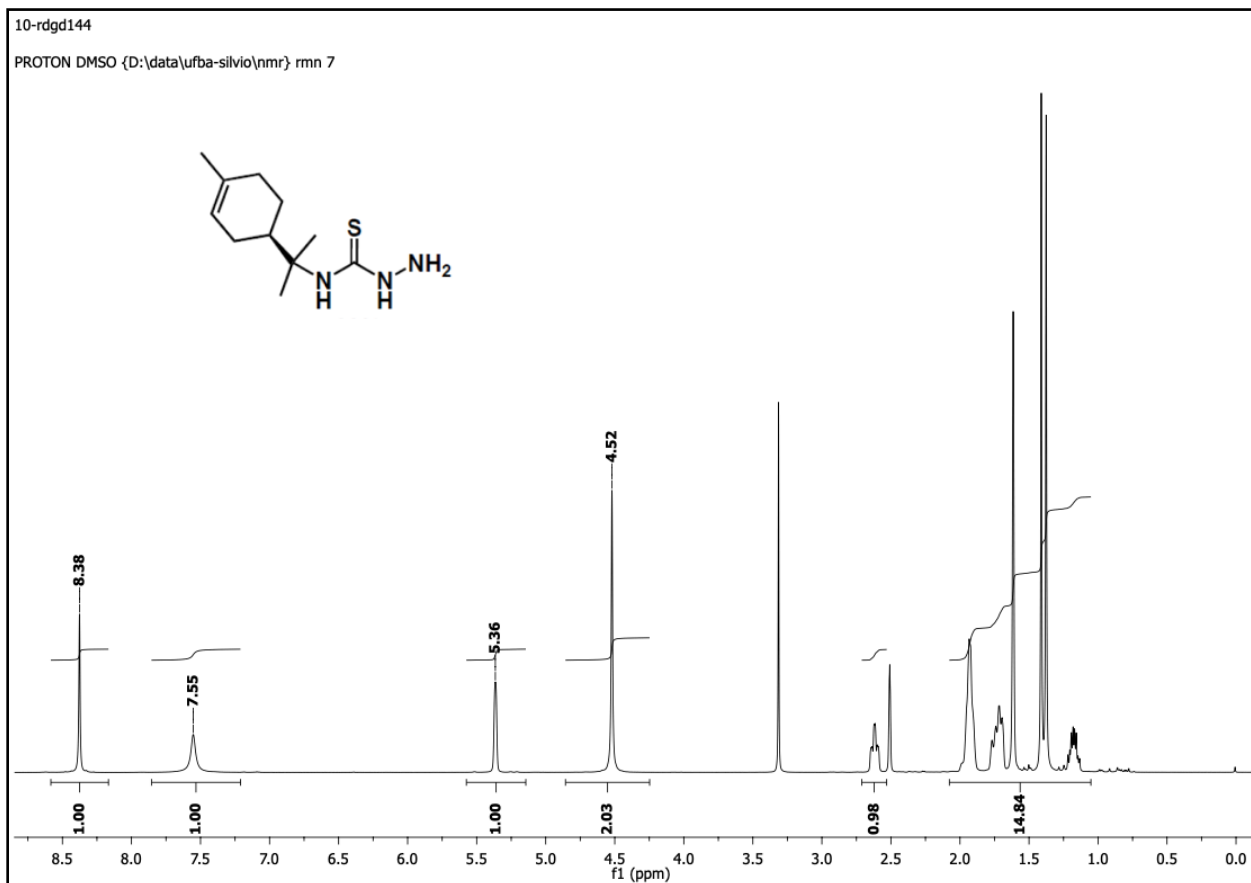
Espectro 2. Espectro de IV (ATR) do Isotiocianato do R-(+)-limoneno (**84**).



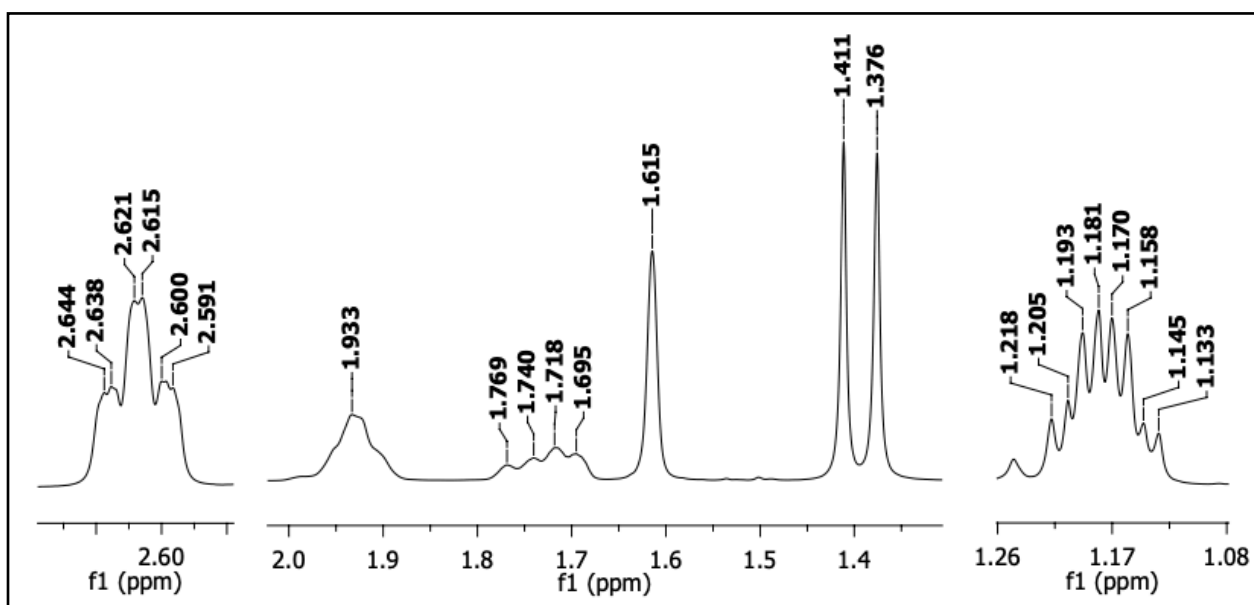
Espectro 3. Espectro de IV (ATR) do Tioциanato do R-(+)-limoneno (**85**).



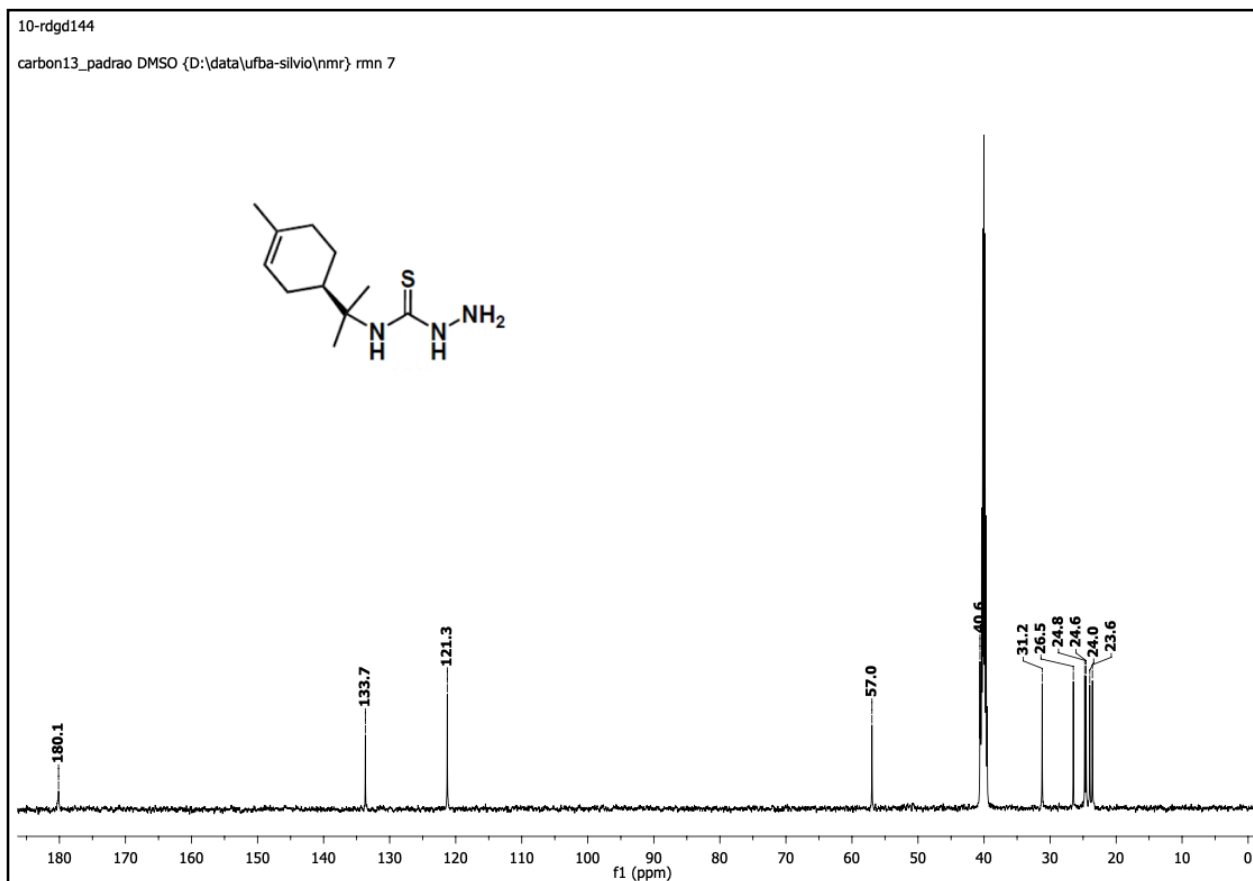
Espectro 4. Espectro de IV (ATR) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (**125**).



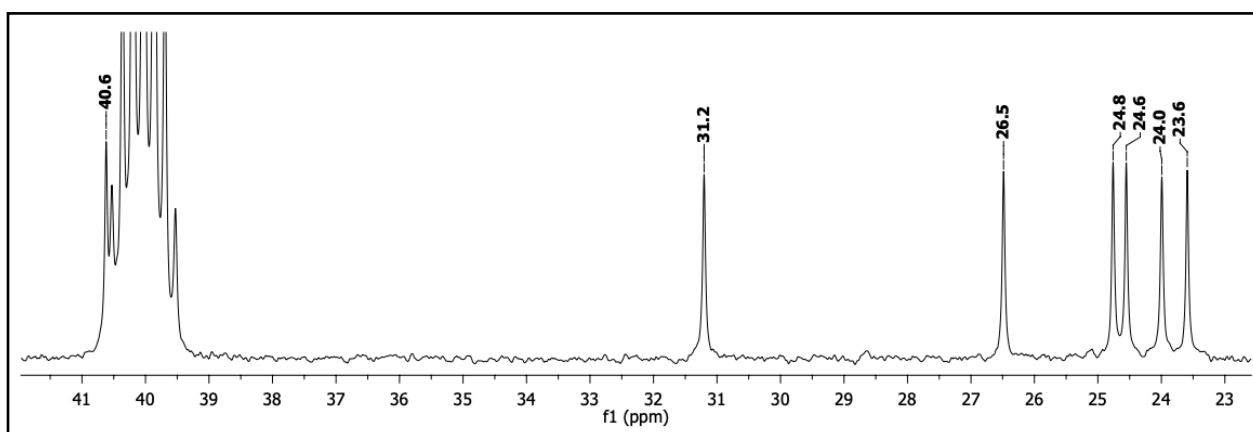
Espectro 5. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (**125**).



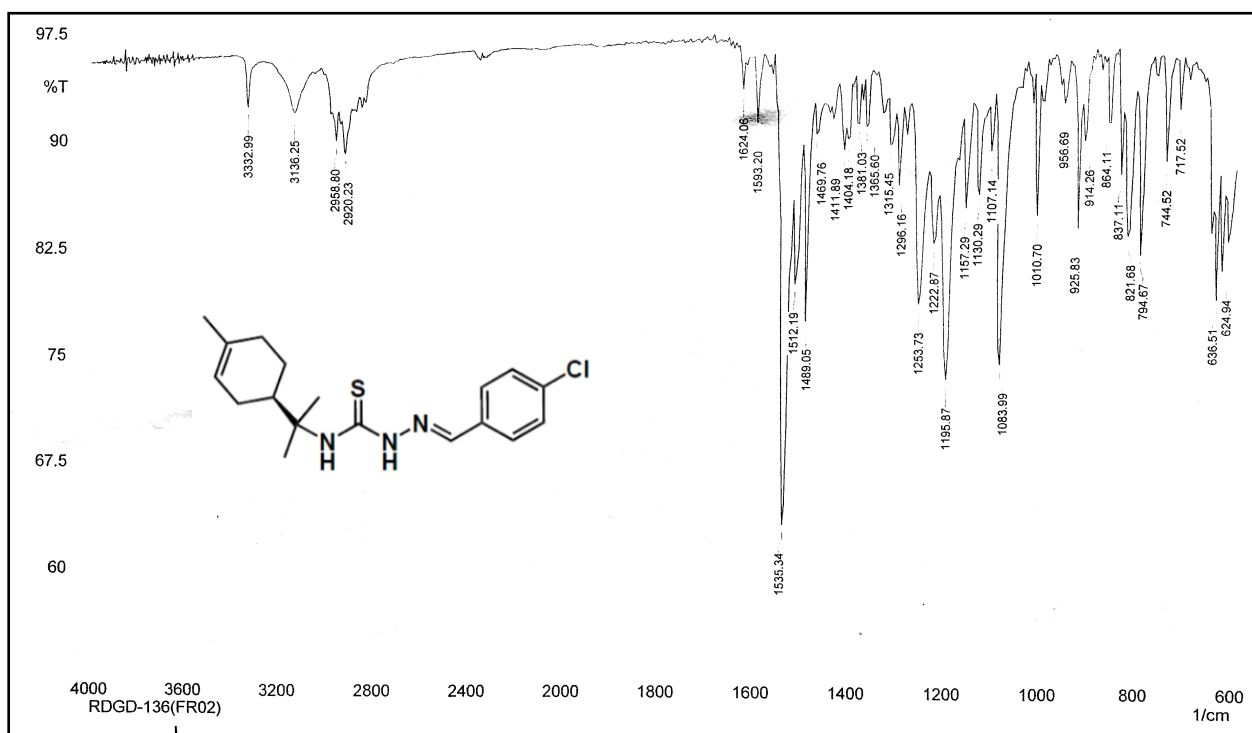
Espectro 6. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (**125**).



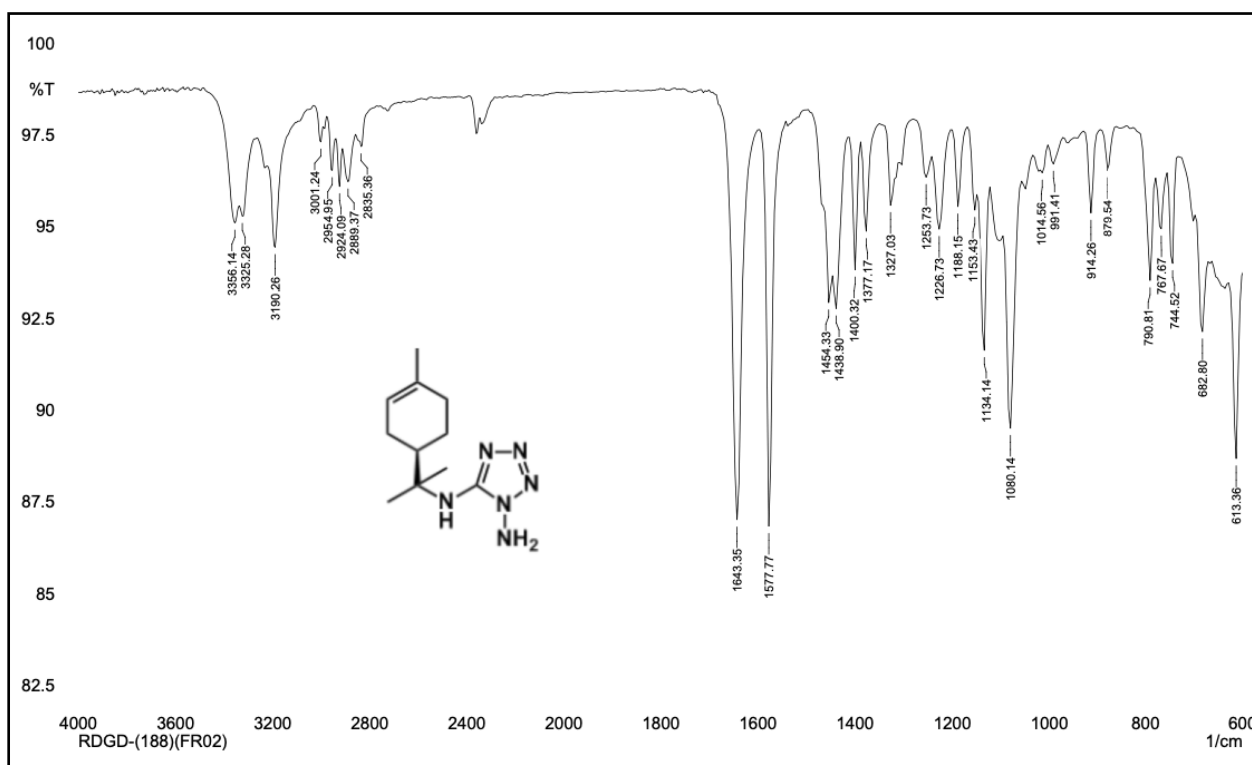
Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (**125**).



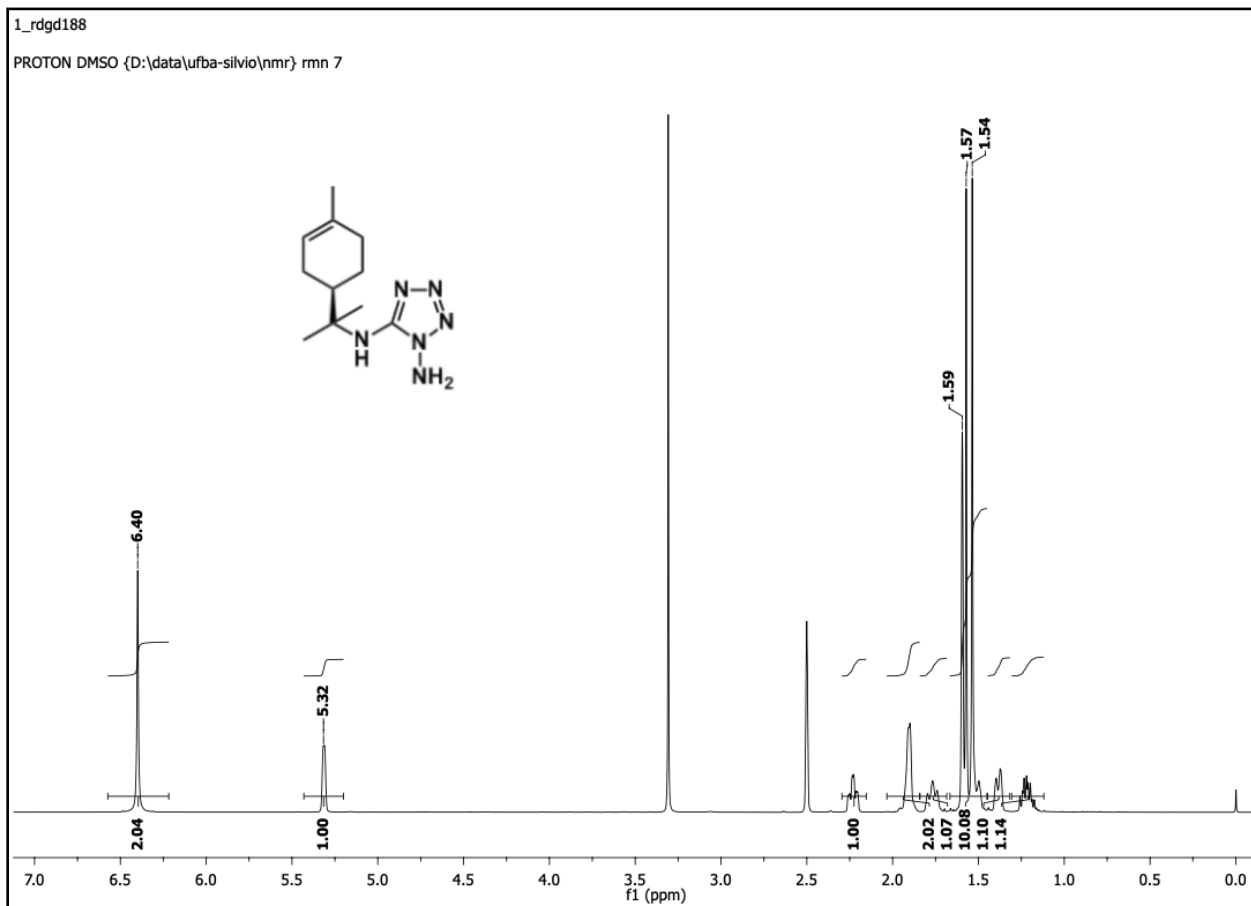
Espectro 8. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da Tiossemicarbazida do R-(+)-limoneno (**125**).



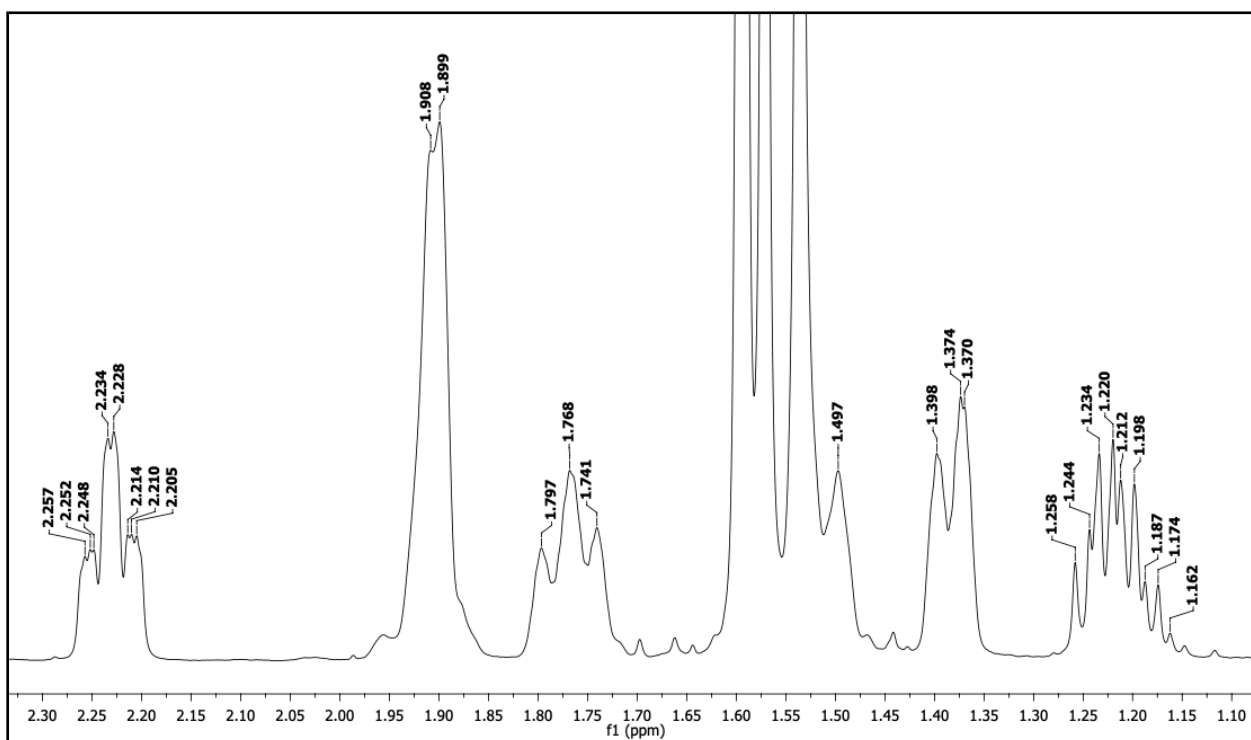
Espectro 9. Espectro de IV (ATR) da *p*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona do R-(+)-limoneno (**230**).



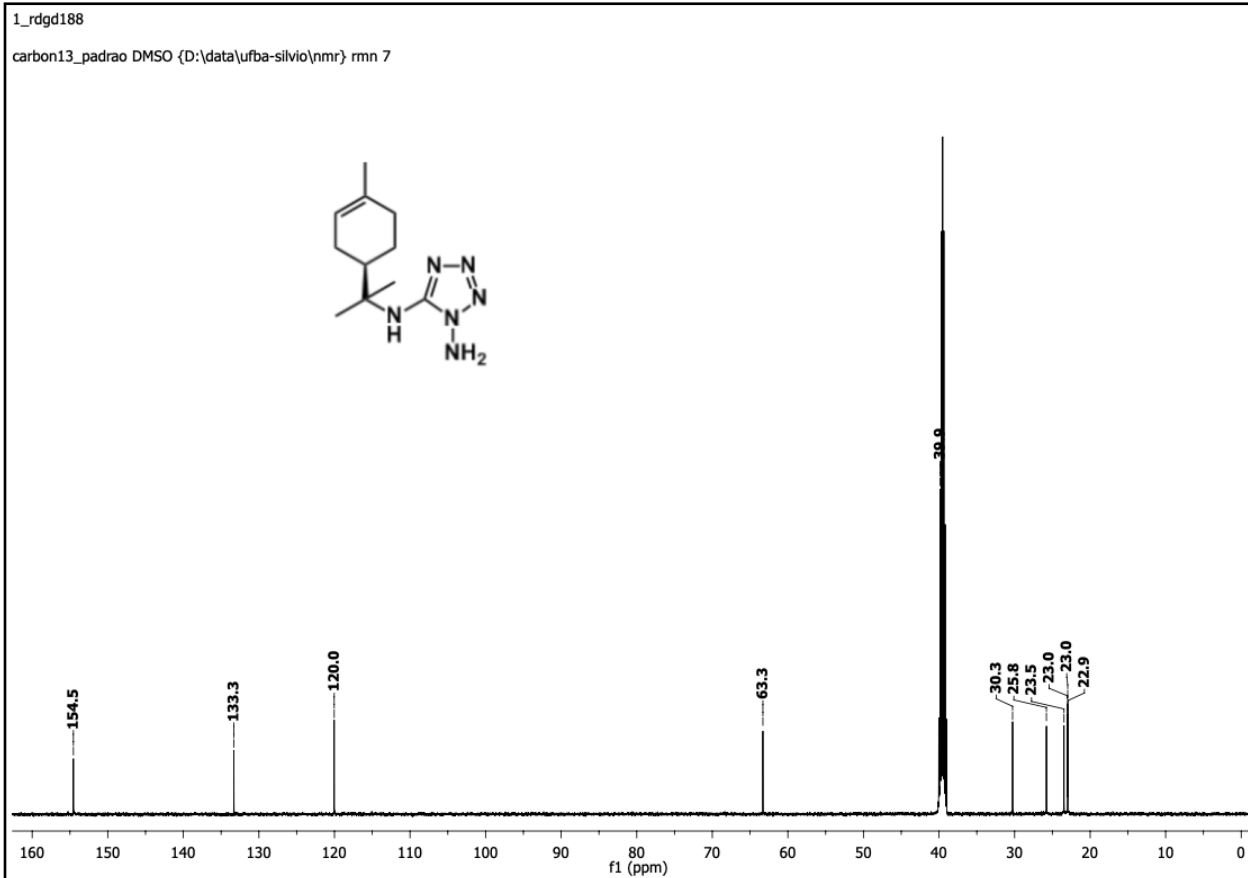
Espectro 10. Espectro de IV (ATR) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (**238**).



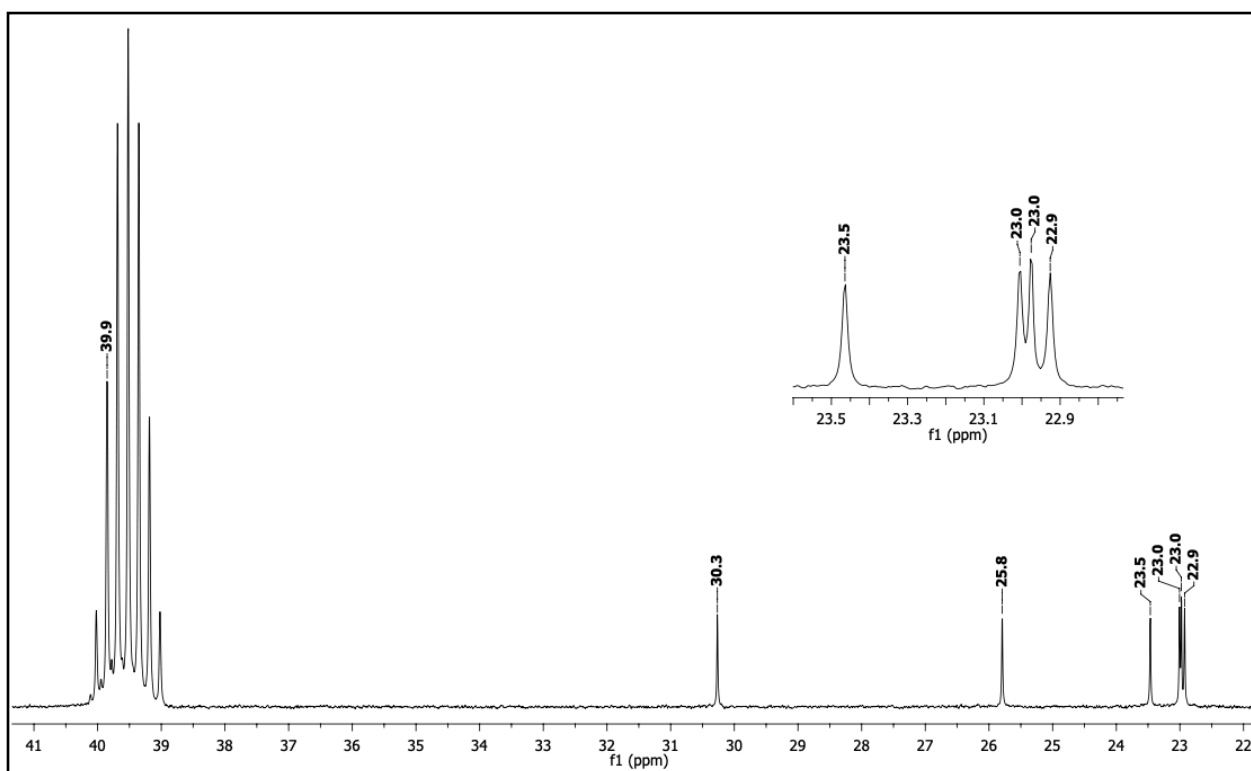
Espectro 11. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (**238**).



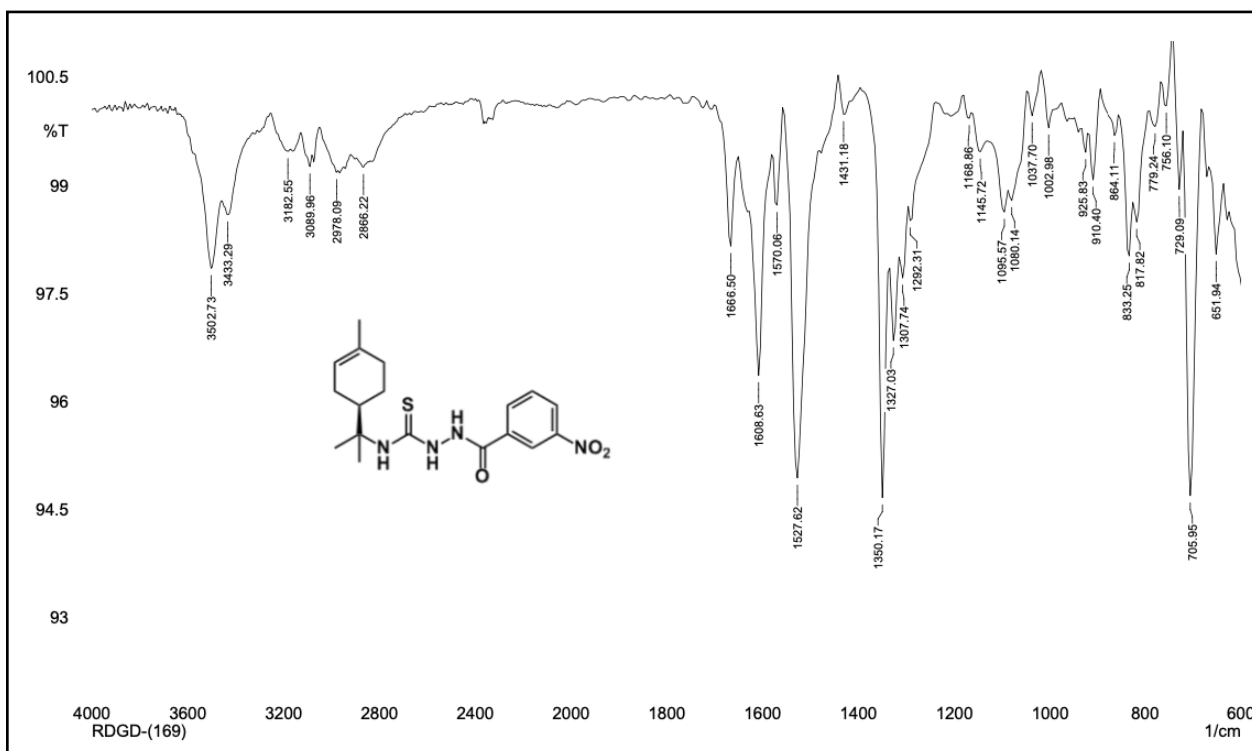
Espectro 12. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (**238**).



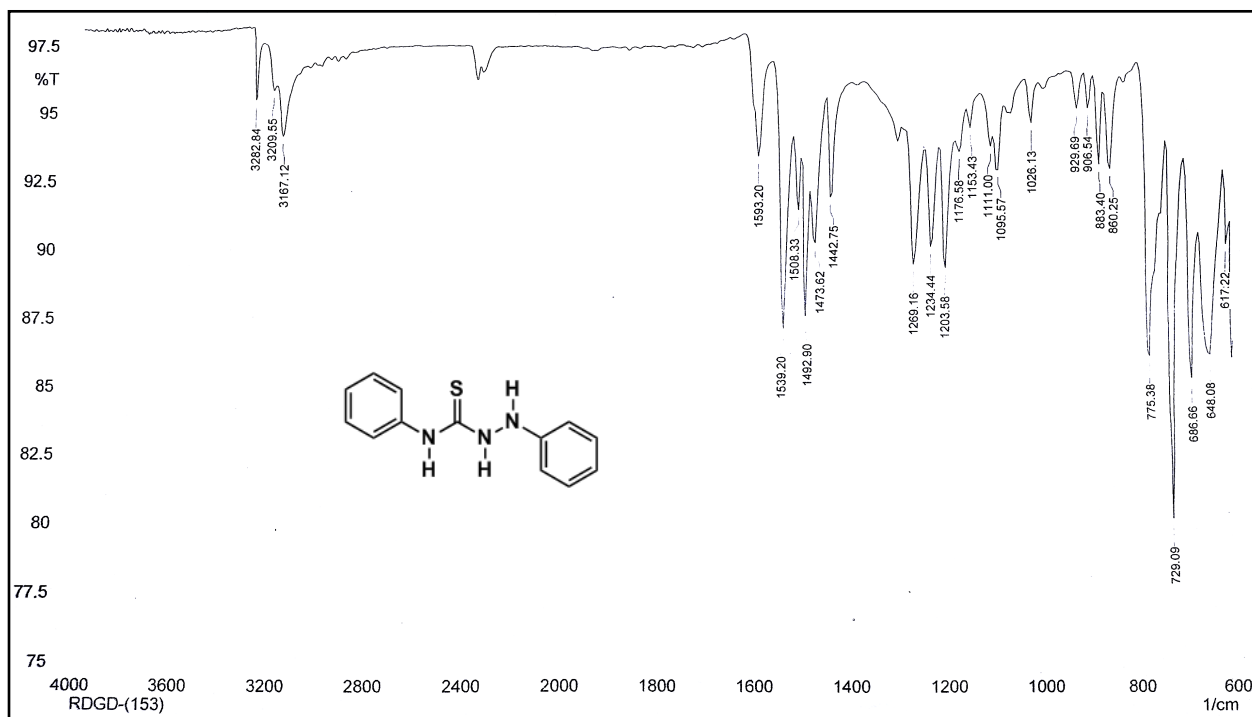
Espectro 13. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (**238**).



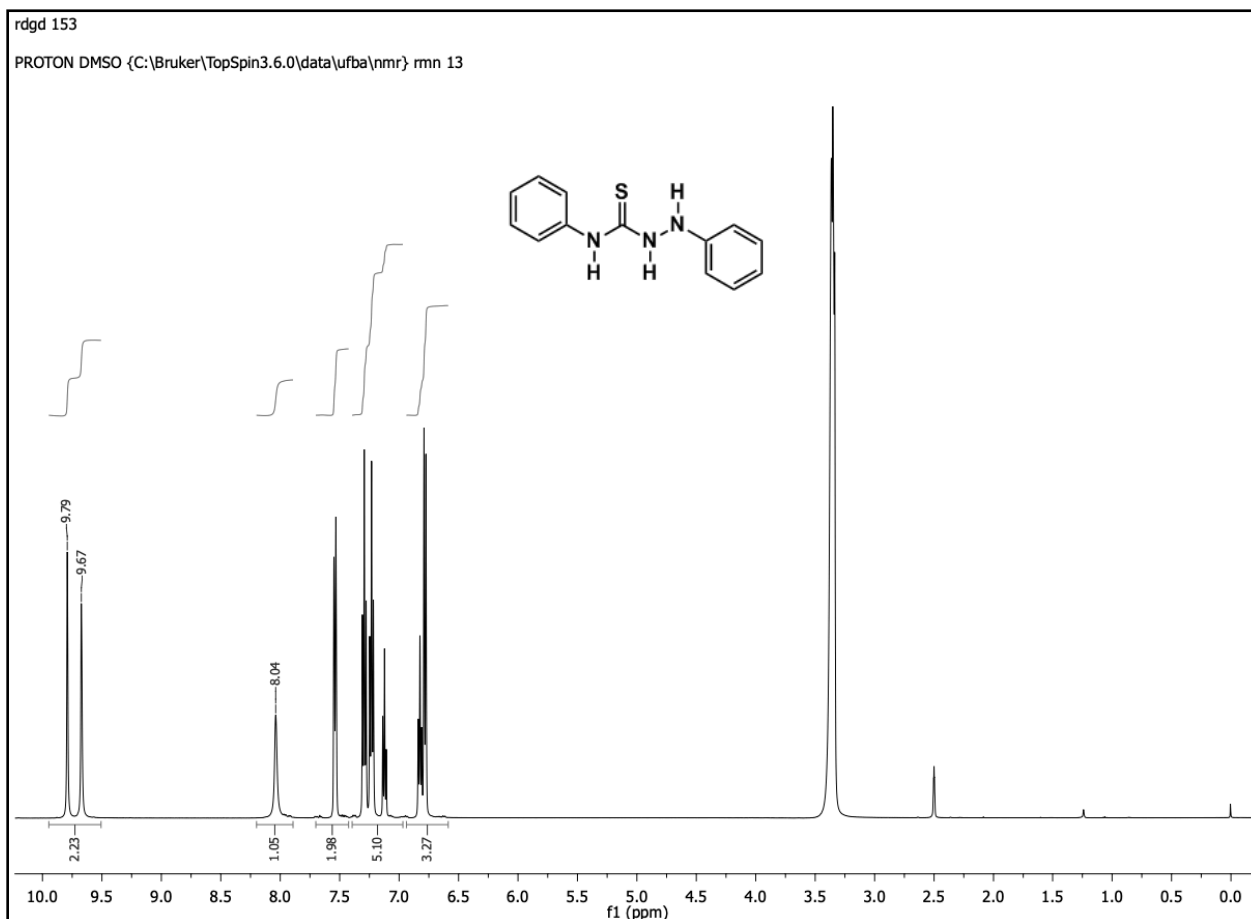
Espectro 14. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do Tetrazol do R-(+)-limoneno (**238**).



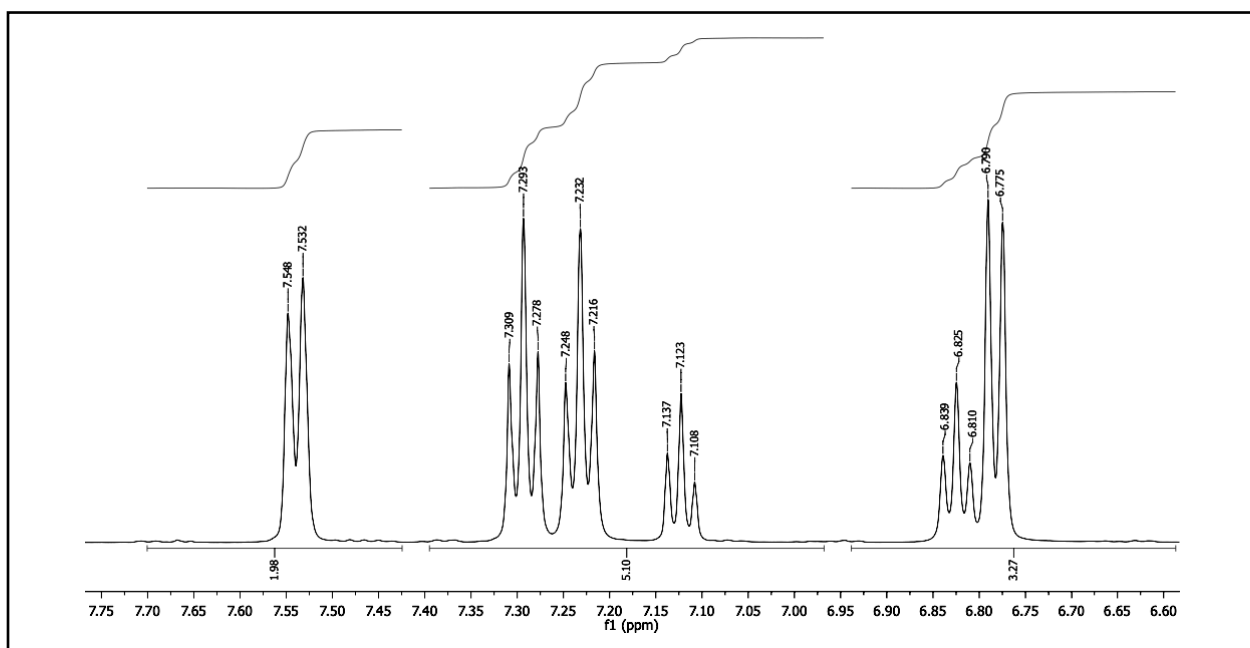
Espectro 15. Espectro de IV (ATR) da *m*-nitro-benzoil-tiossemicarbazona do R-(+)-limoneno (**247**).



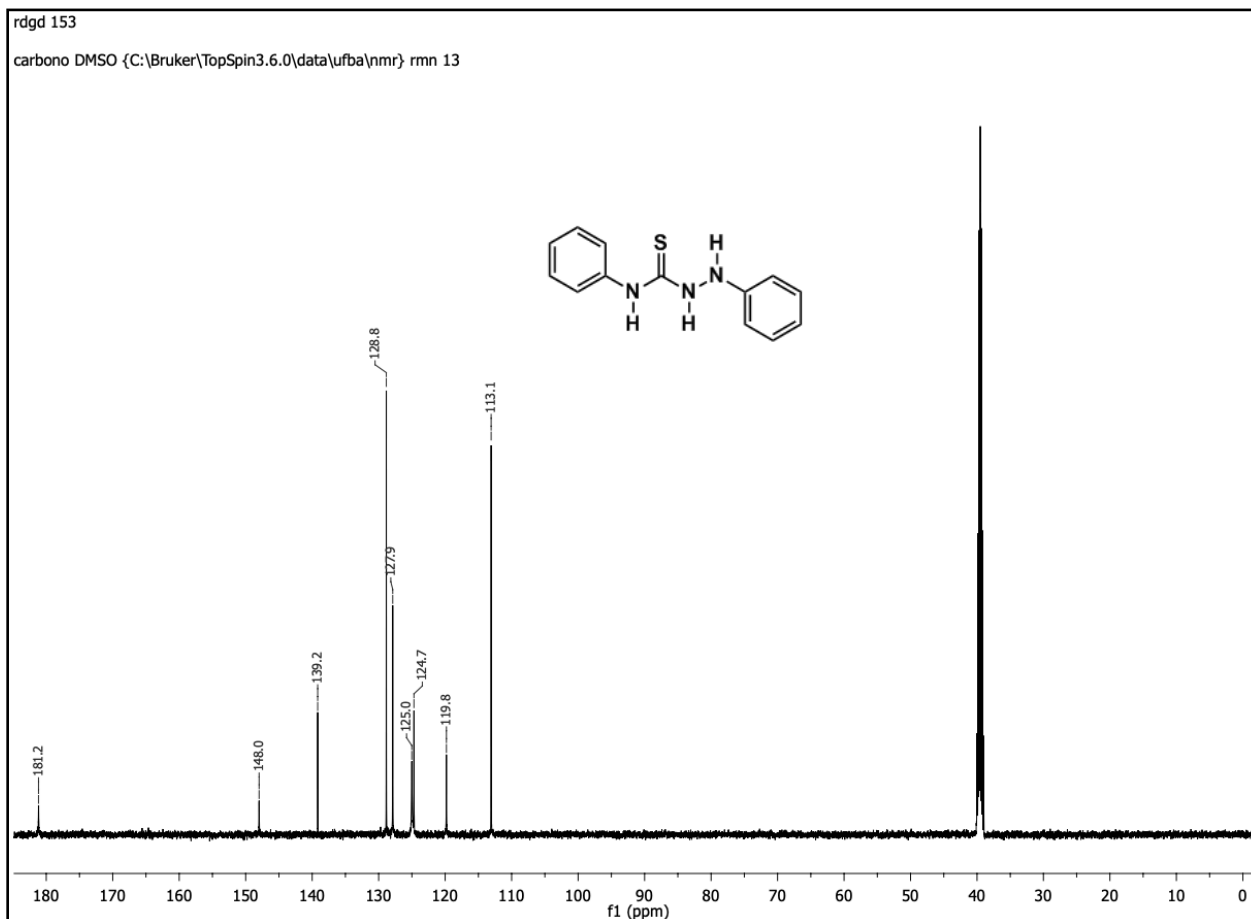
Espectro 16. Espectro de IV (ATR) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**).



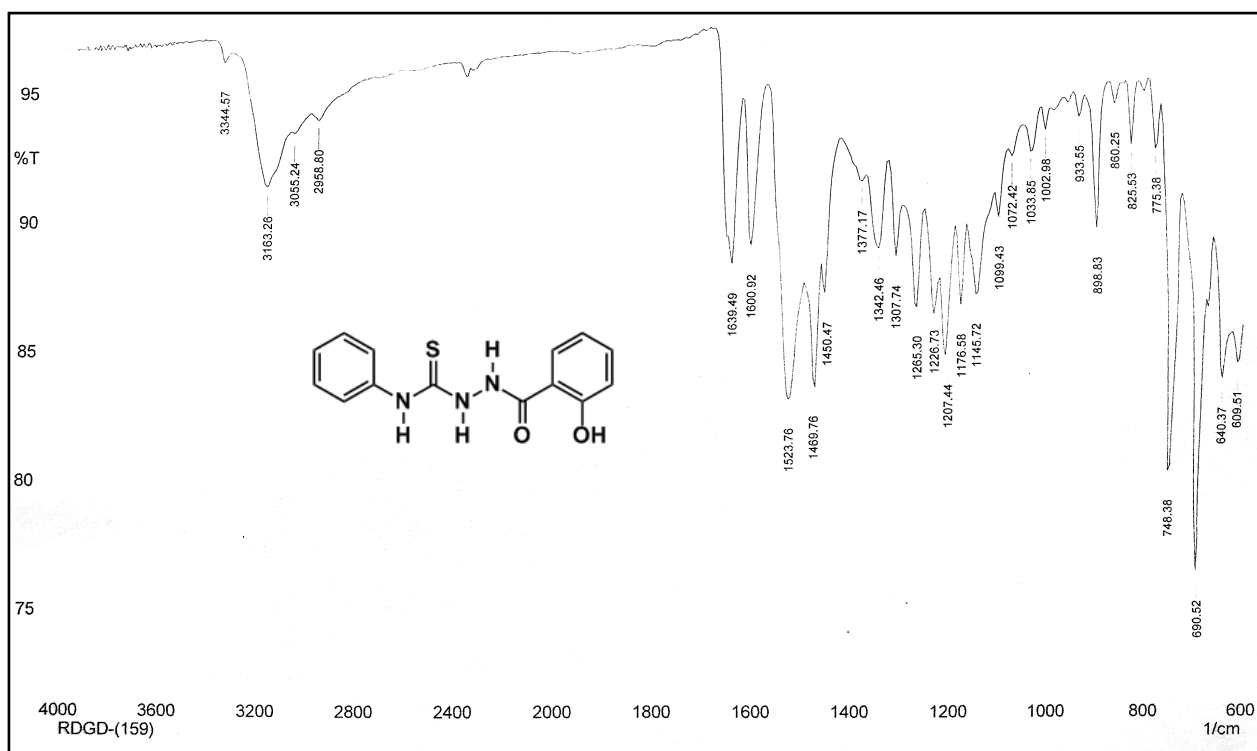
Espectro 17. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1,4-difenil-3-tiosemicarbazida (**249**).



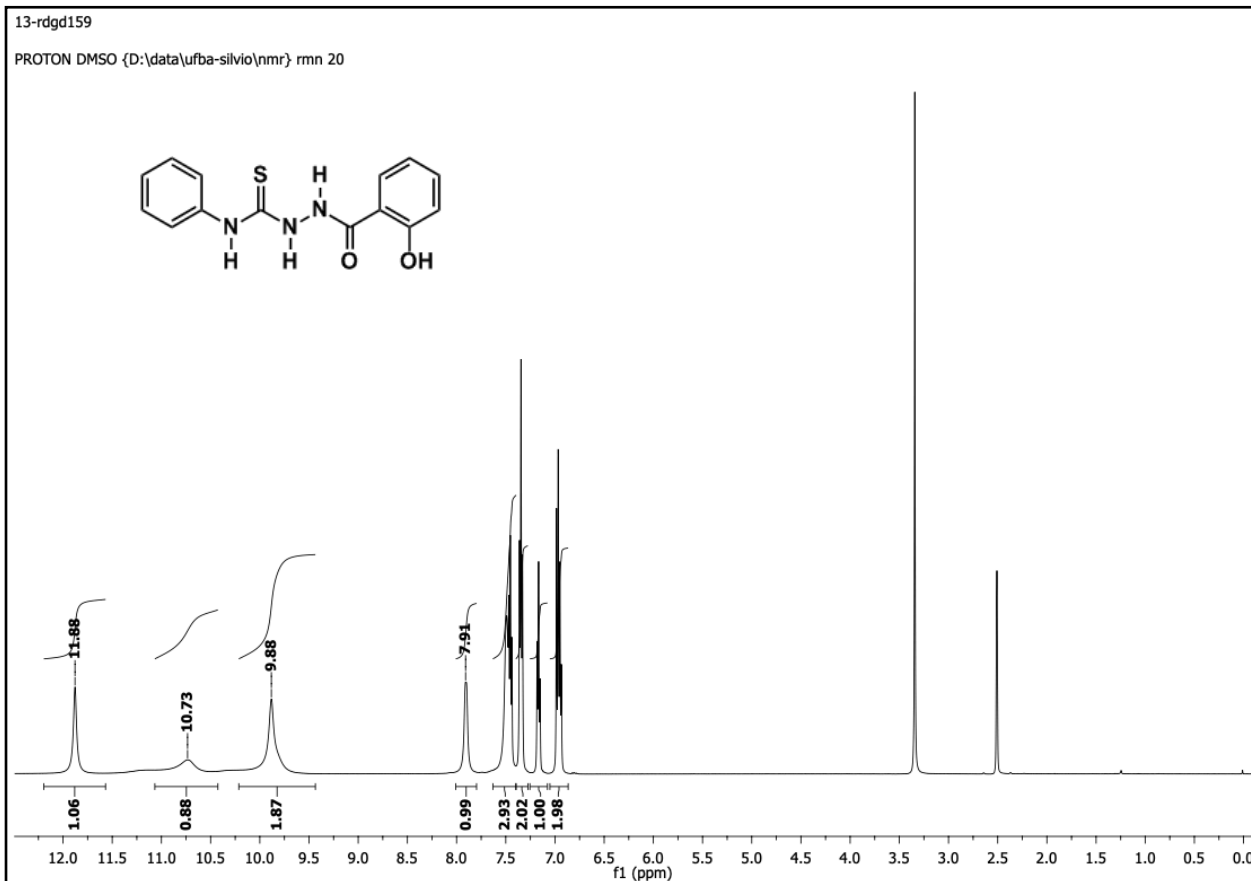
Espectro 18. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1,4-difenil-3-tiosemicarbazida (**249**).



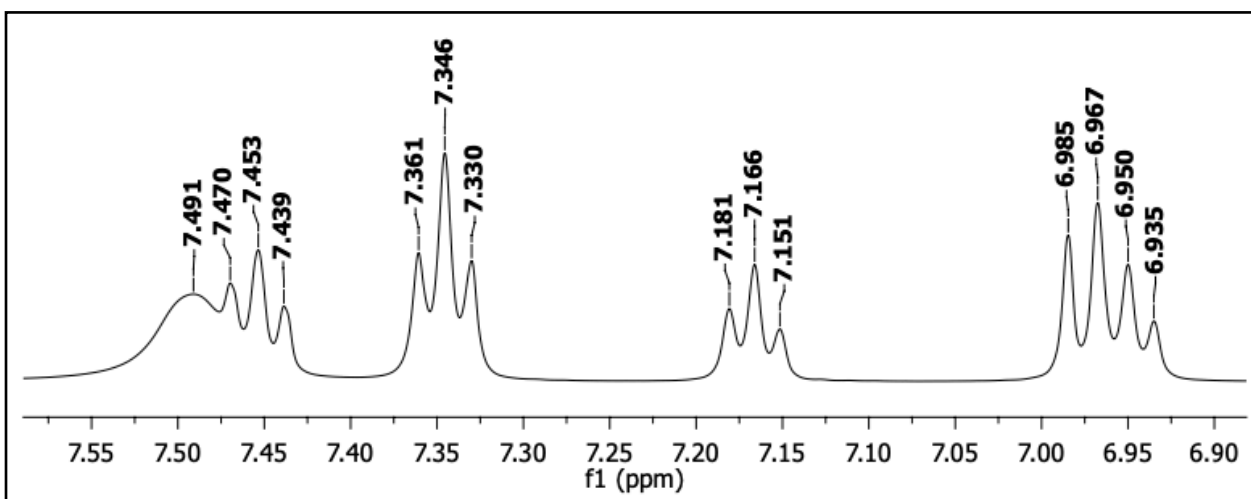
Espectro 19. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**249**).



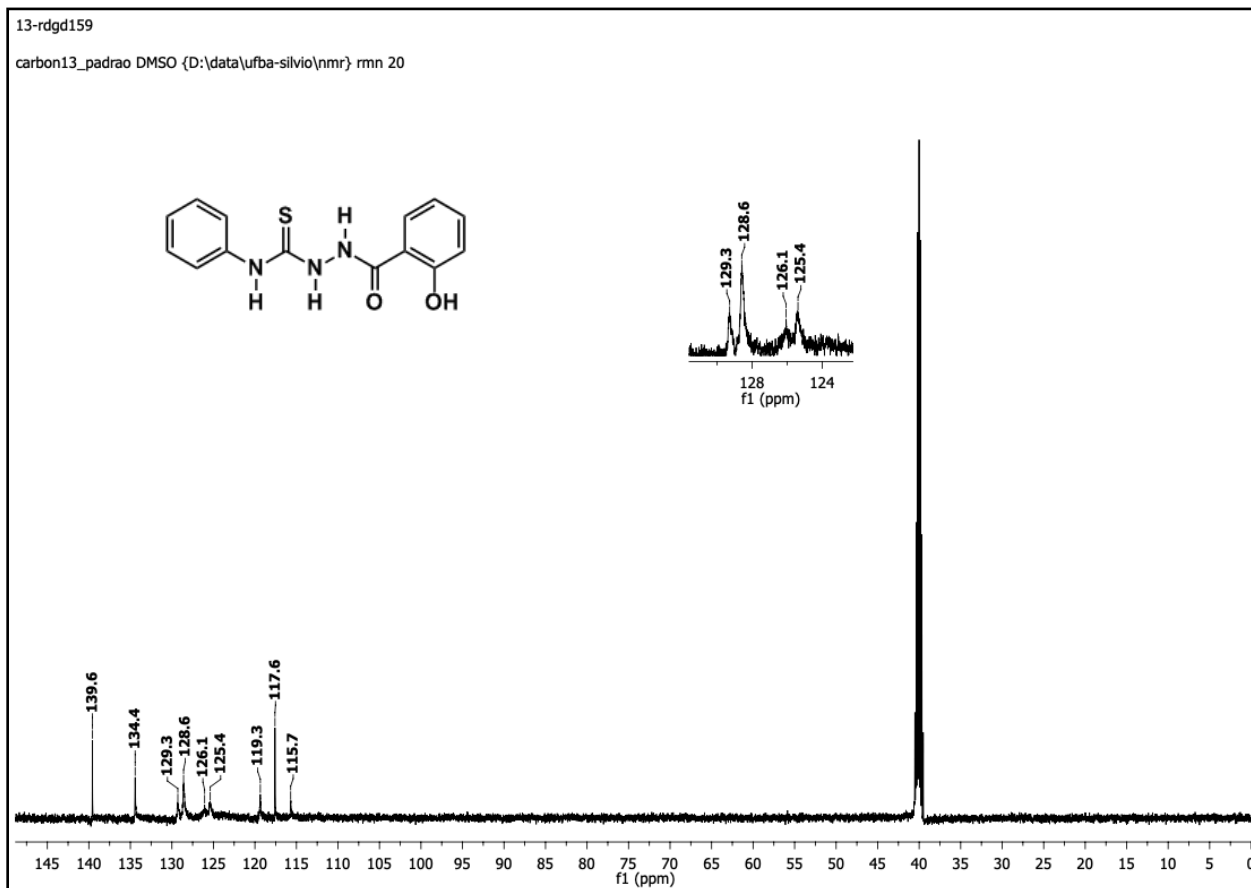
Espectro 20. Espectro de IV (ATR) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**257**).



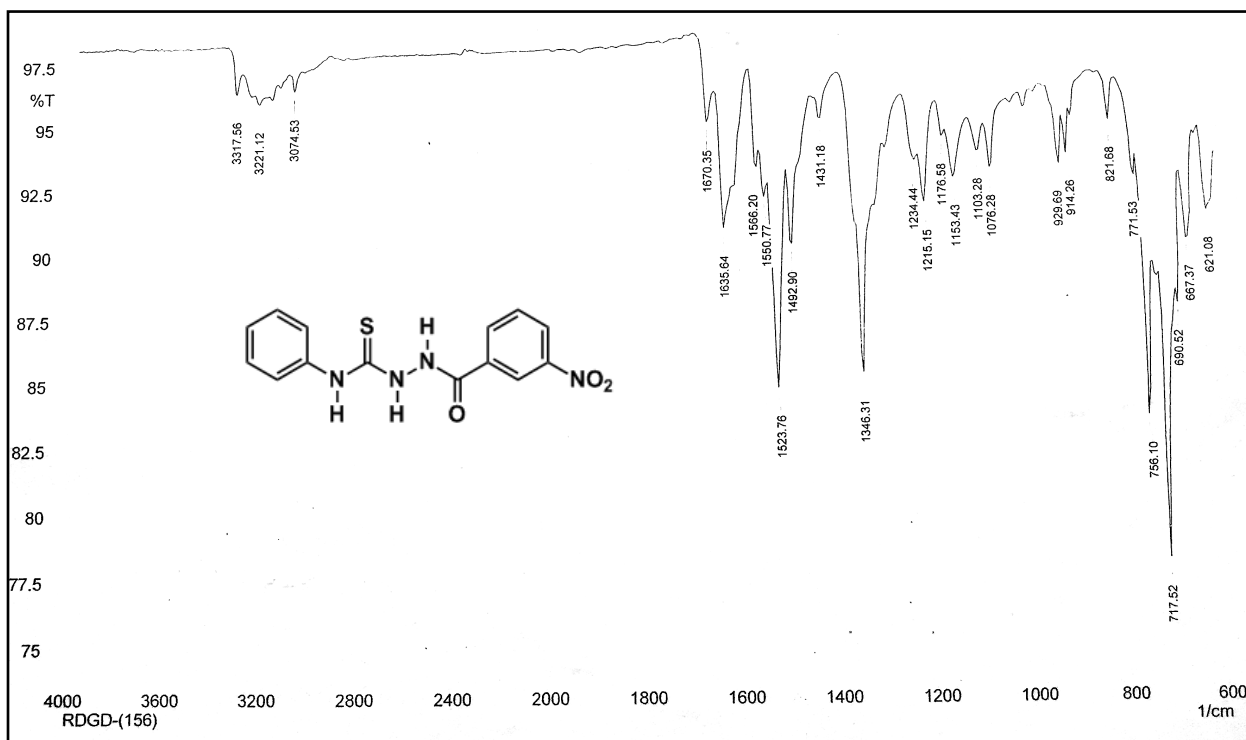
Espectro 21. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**257**).



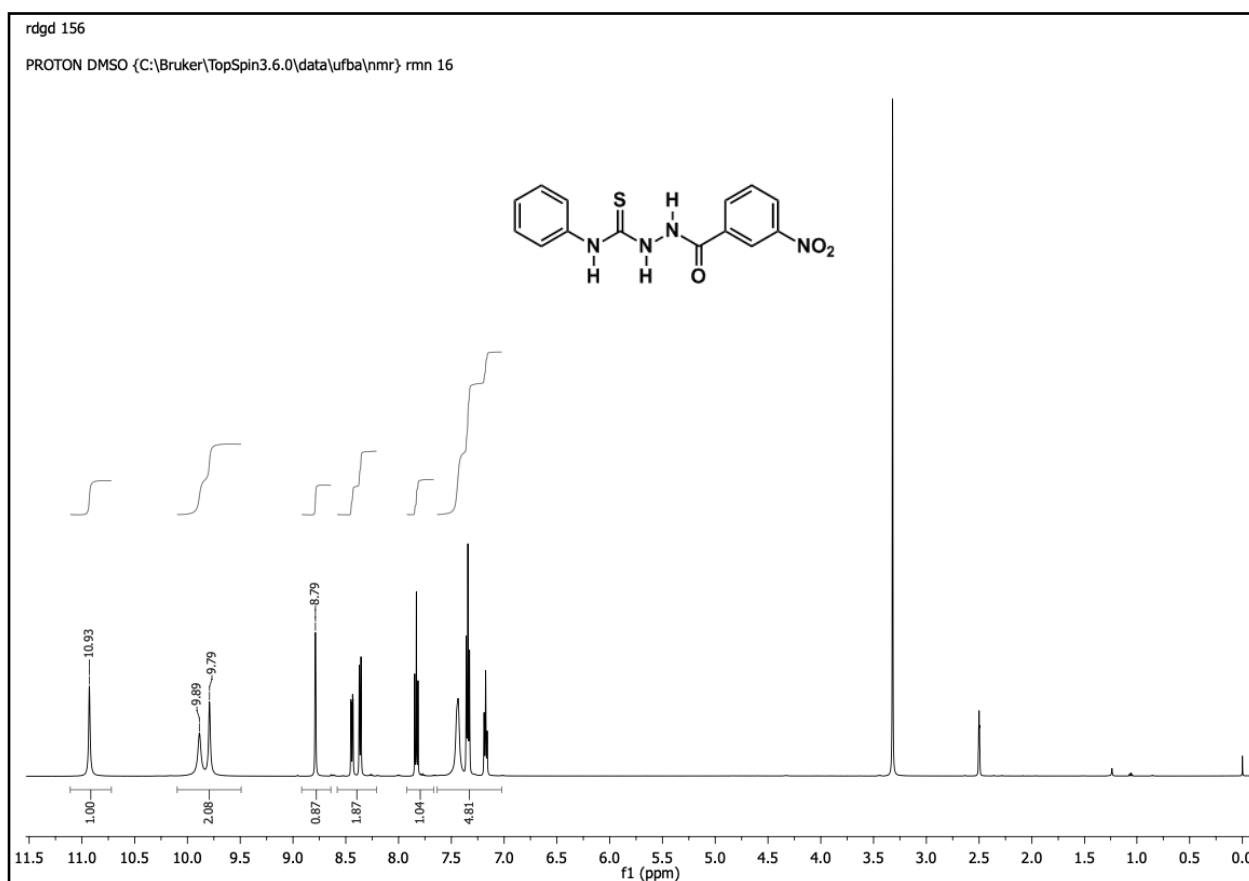
Espectro 22. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**257**).



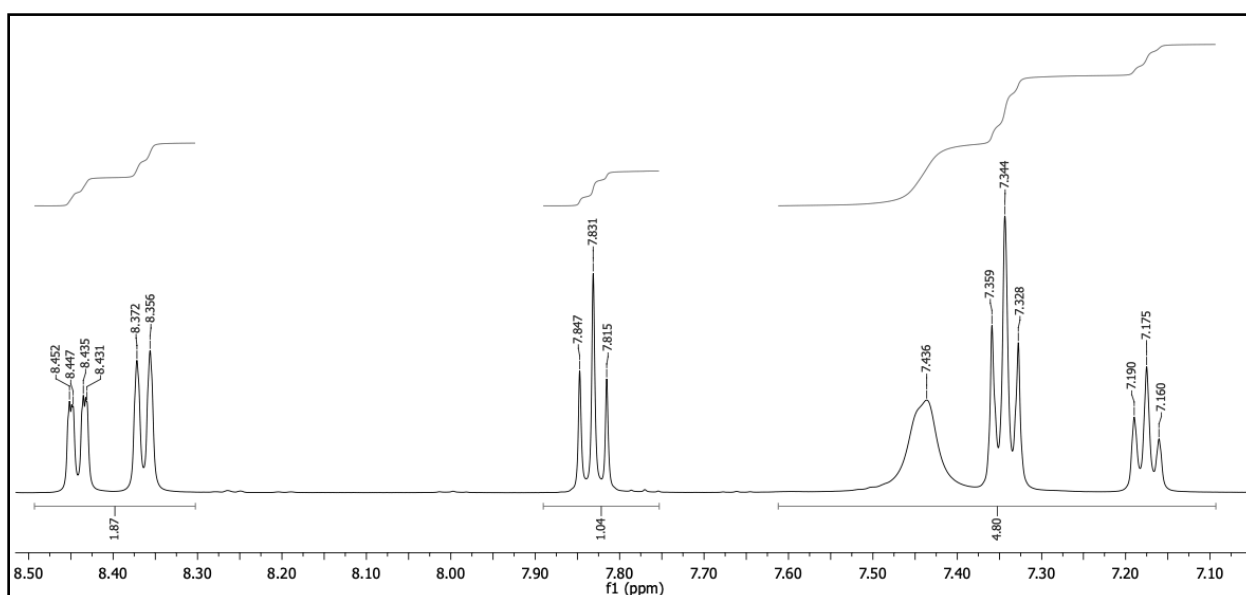
Espectro 23. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**257**).



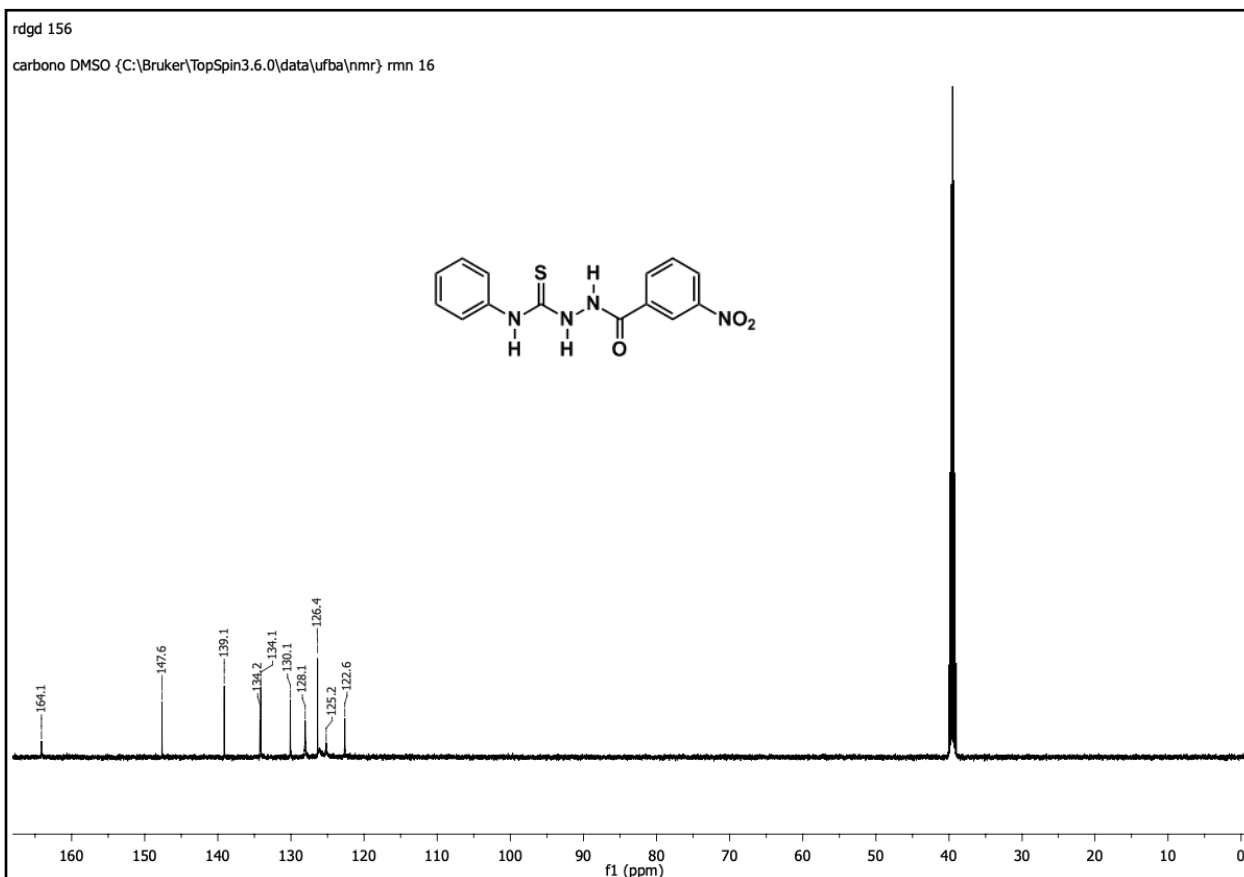
Espectro 24. Espectro de IV (ATR) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**258**).



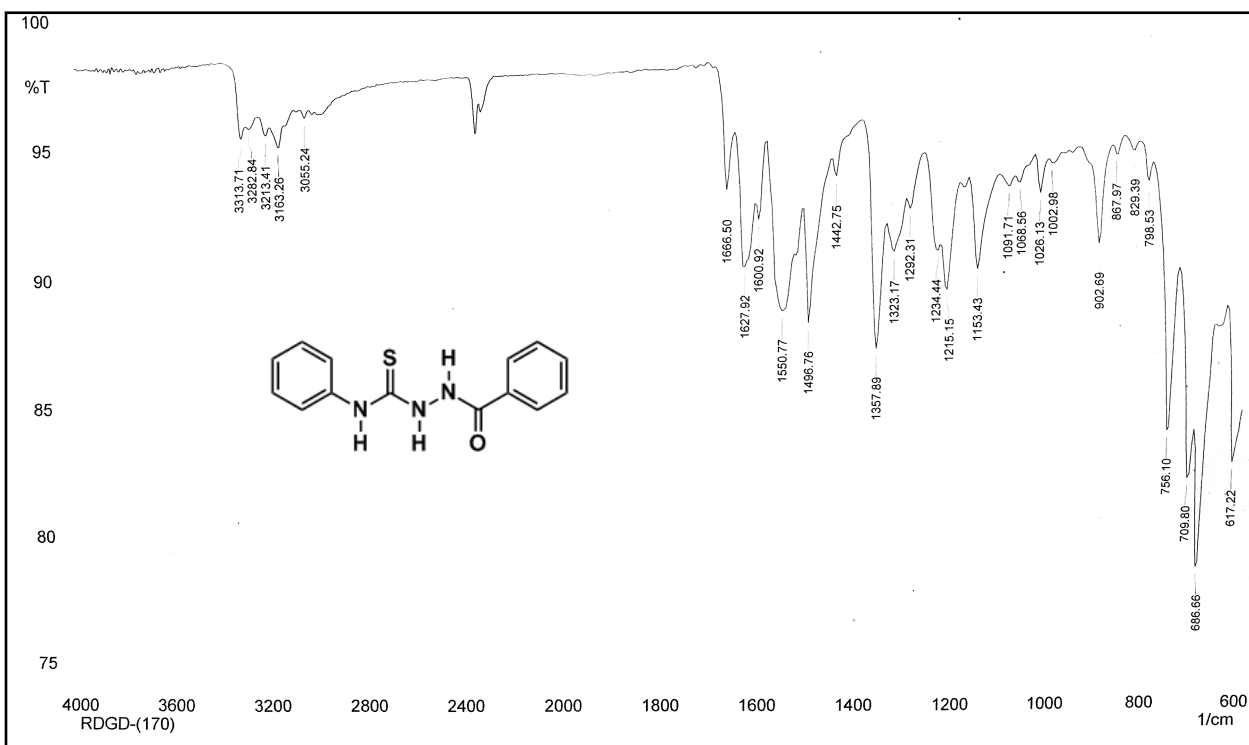
Espectro 25. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoyl)-4(fenil)thiosemicarbazida (**258**).



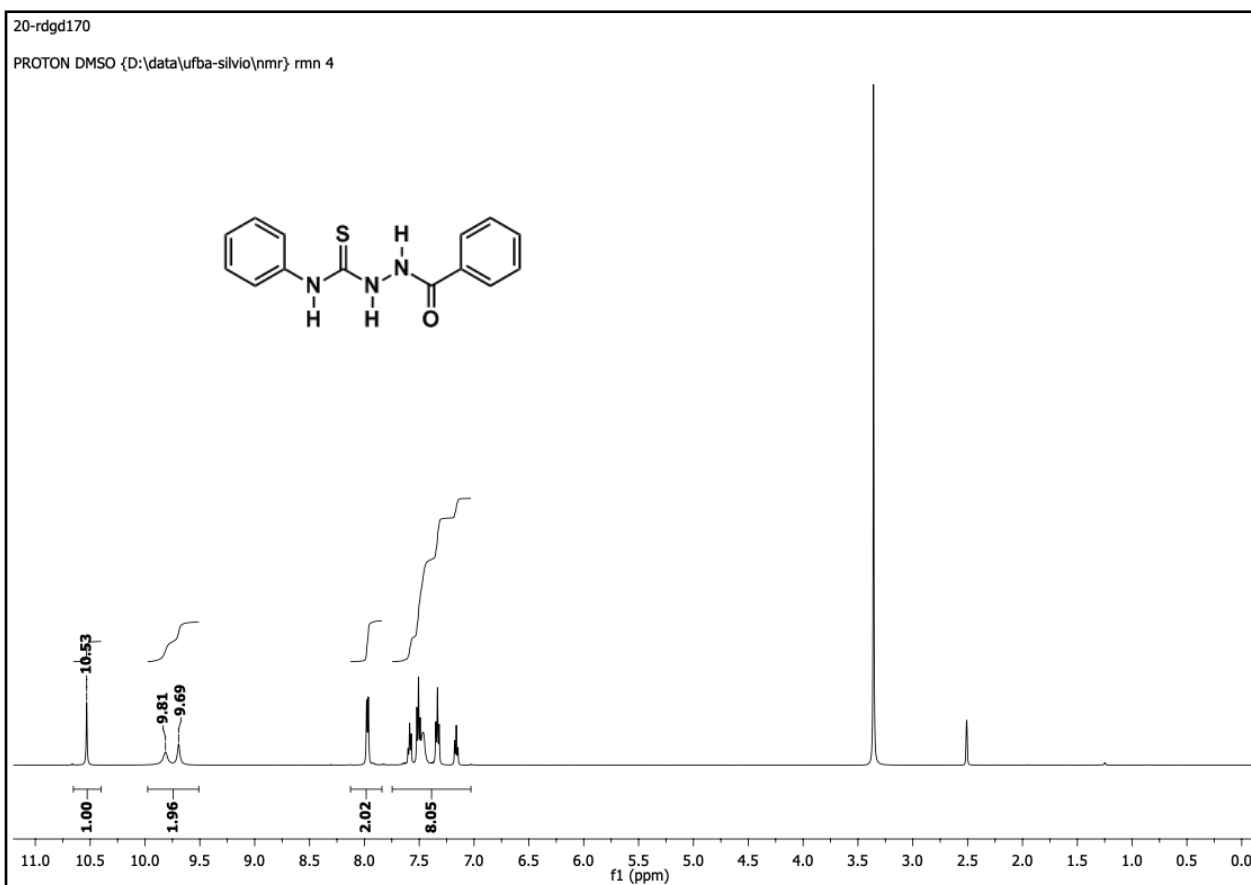
Espectro 26. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoyl)-4(fenil)thiosemicarbazida (**258**).



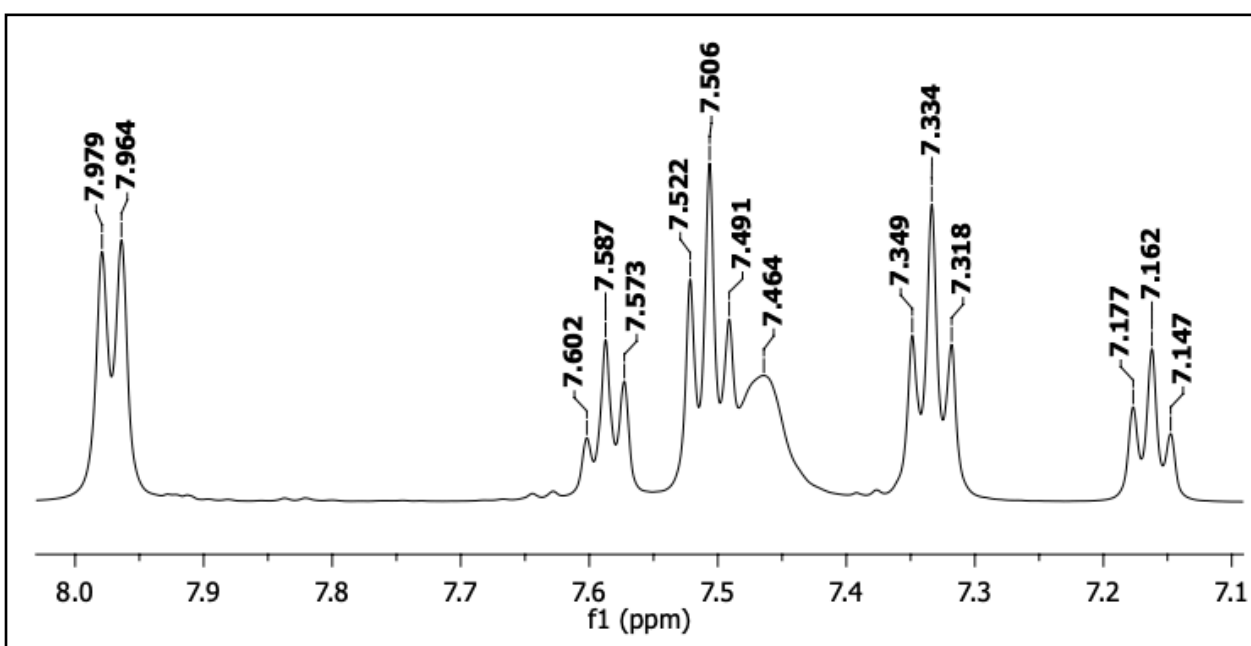
Espectro 27. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoi)-4(fenil)tiossemicarbazida (**258**).



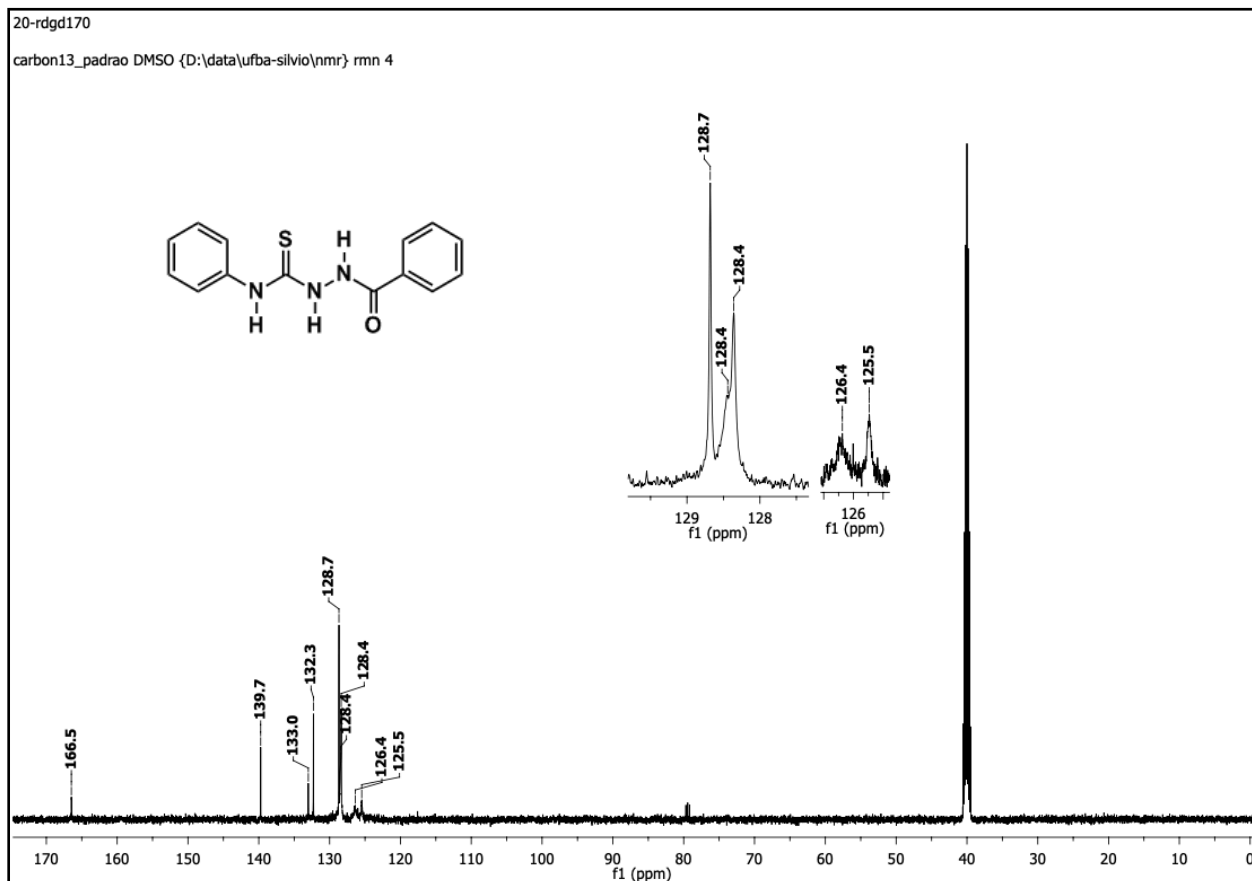
Espectro 28. Espectro de IV (ATR) da 1-benzoi-4(fenil)tiossemicarbazida (**256**).



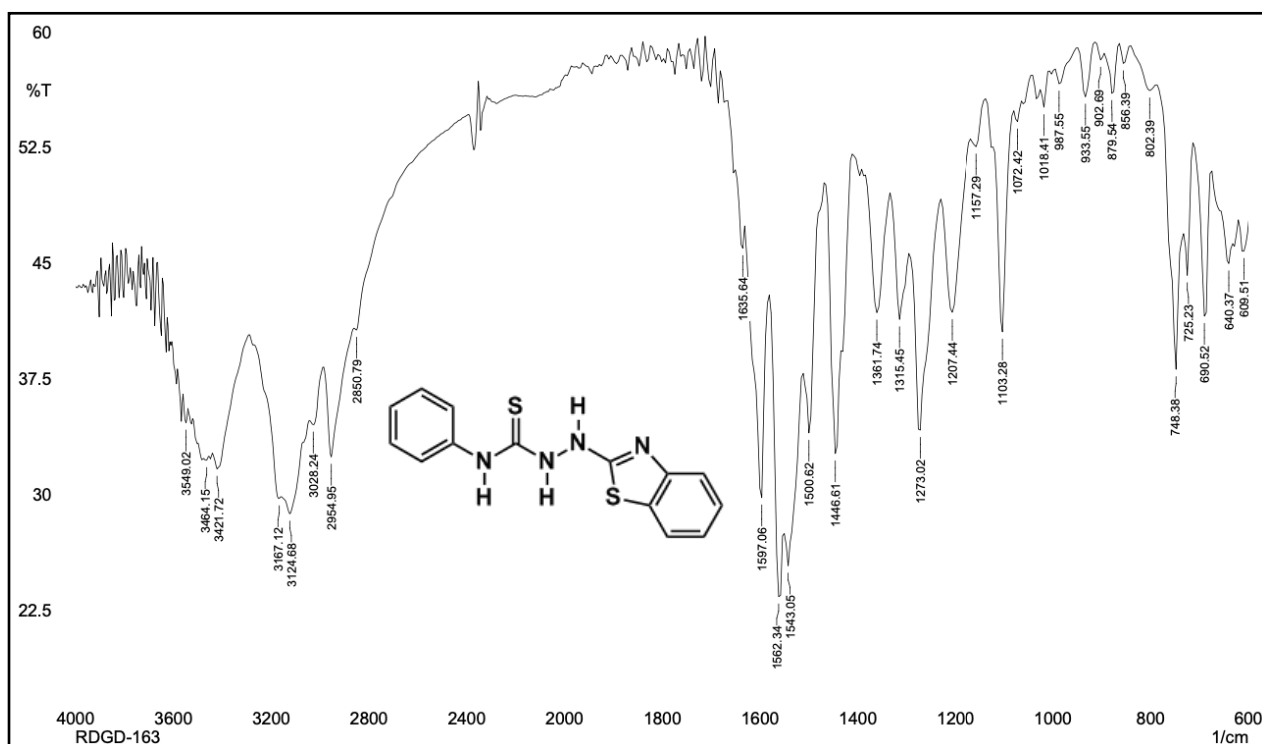
Espectro 29. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoyl-4(phenyl)thiosemicarbazida (**256**).



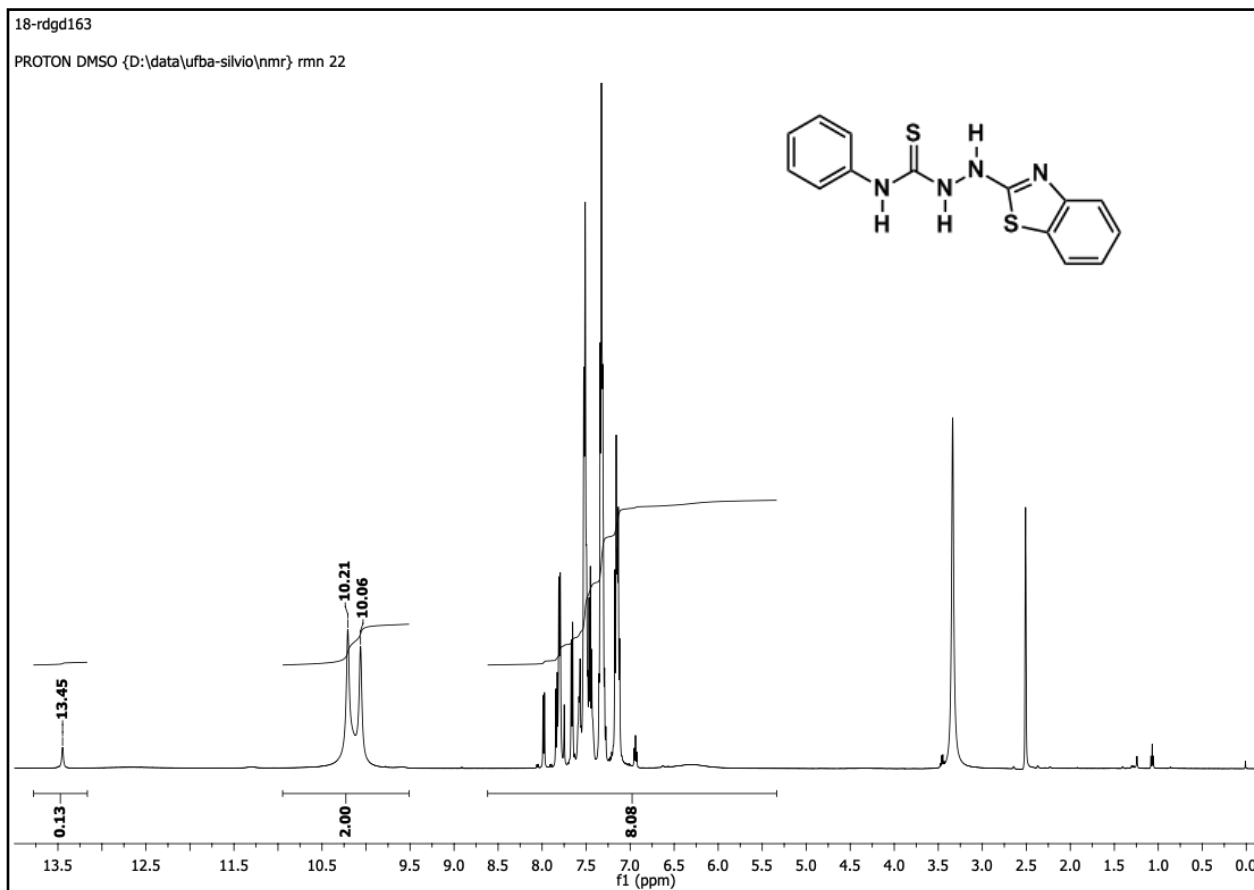
Espectro 30. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoyl-4(phenyl)thiosemicarbazida (**256**).



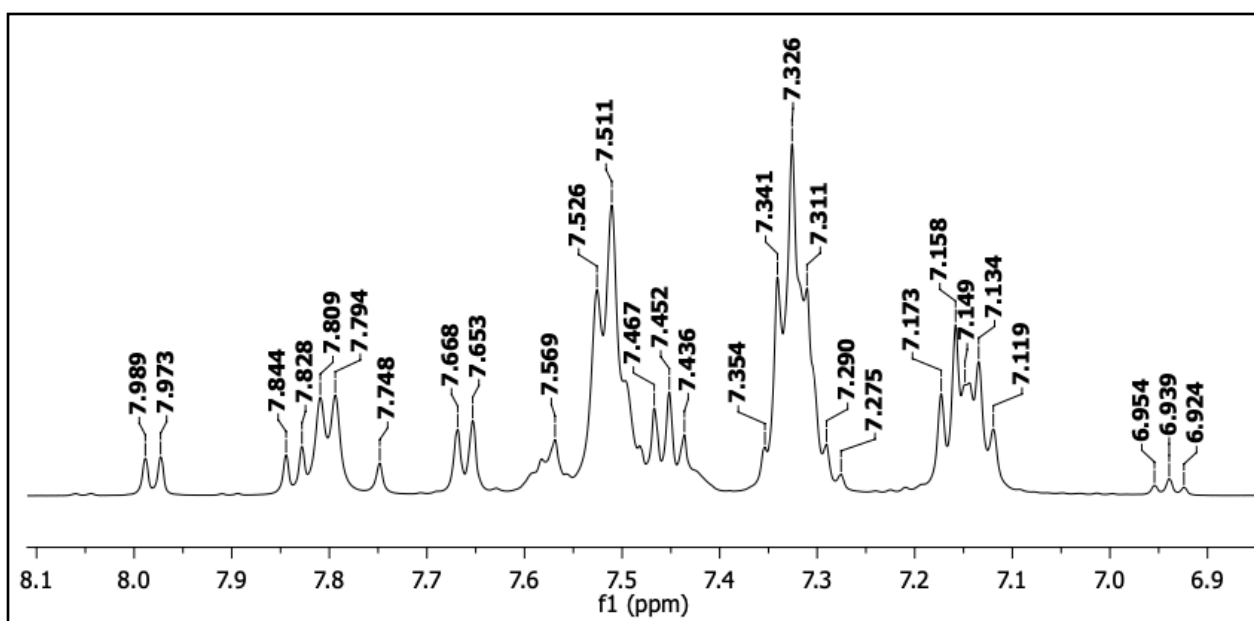
Espectro 31. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (**256**).



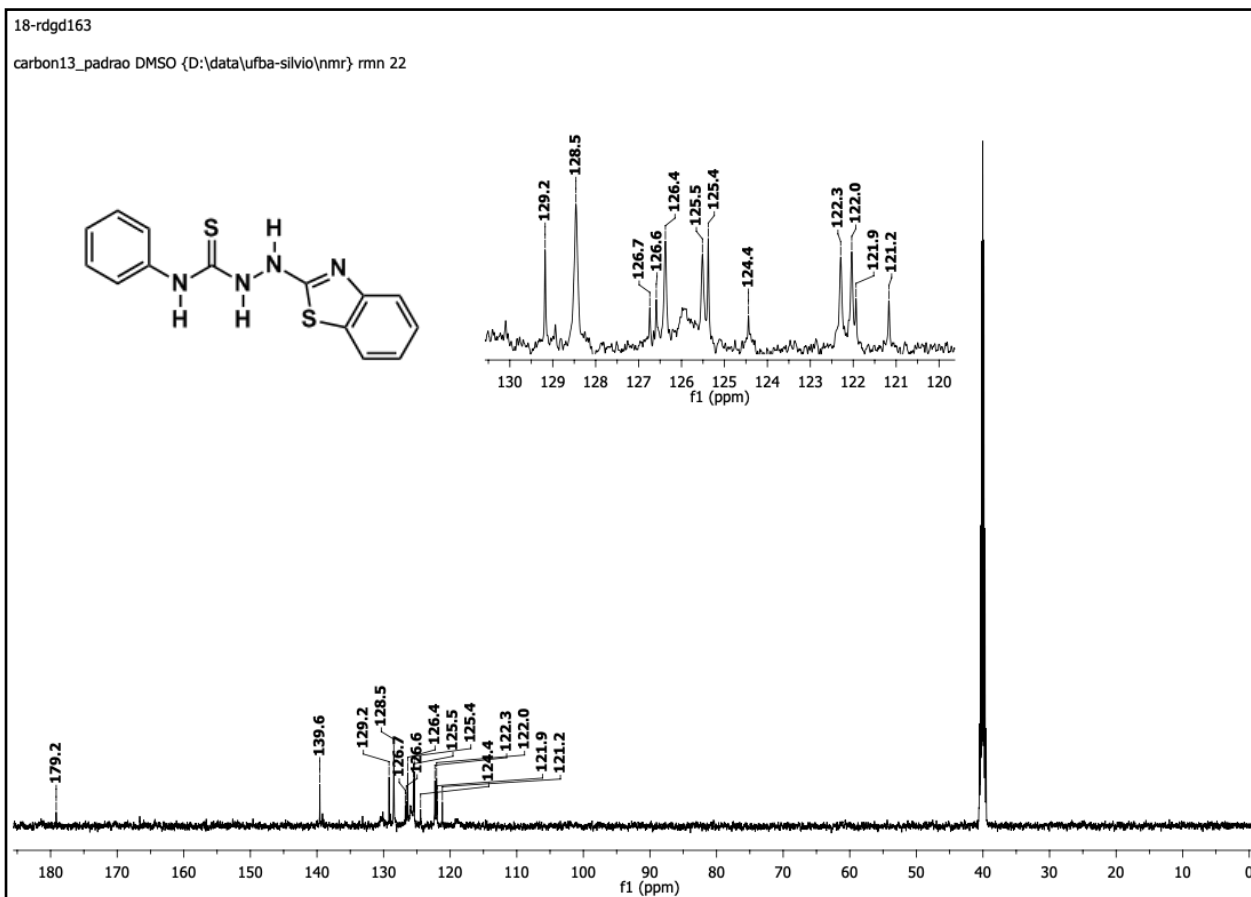
Espectro 32. Espectro de IV (KBr) da benzotiazol tiossemicarbazida (**268**).



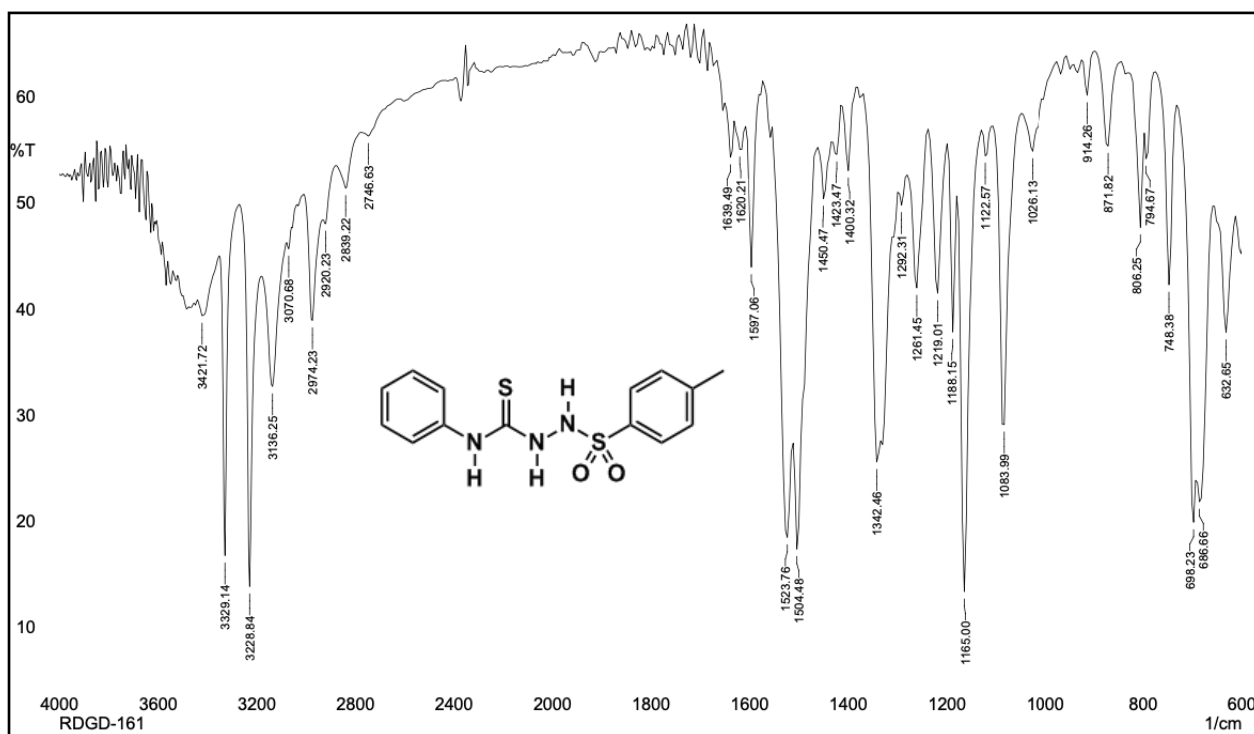
Espectro 33. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da benzotiazol tiossemicarbazida (**268**).



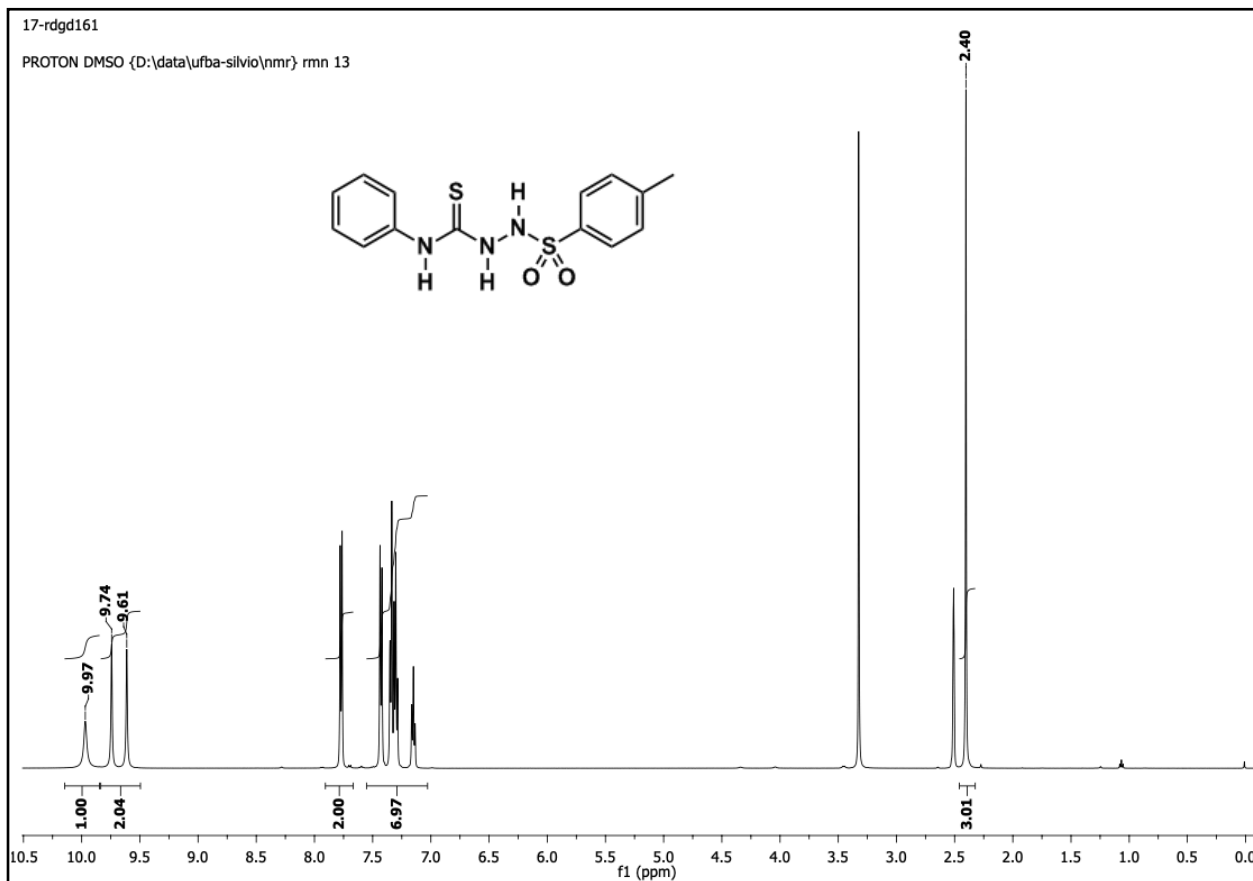
Espectro 34. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da benzotiazol tiossemicarbazida (**268**).



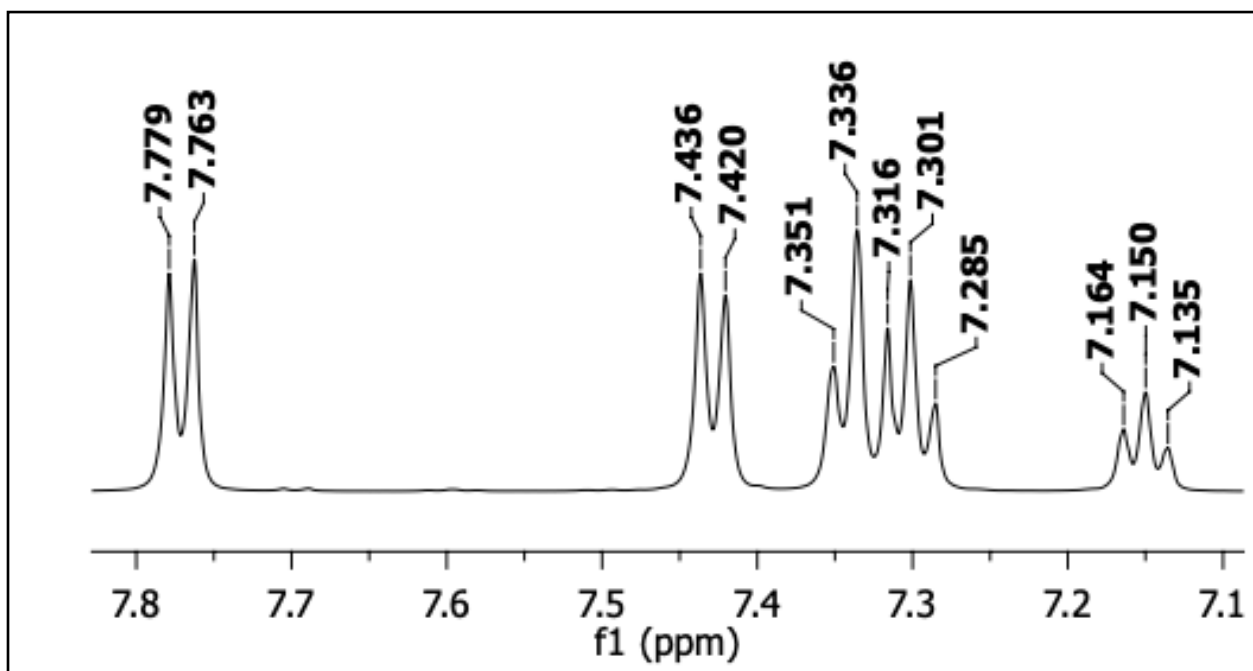
Espectro 35. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da benzotiazol tiossemicarbazida (**268**).



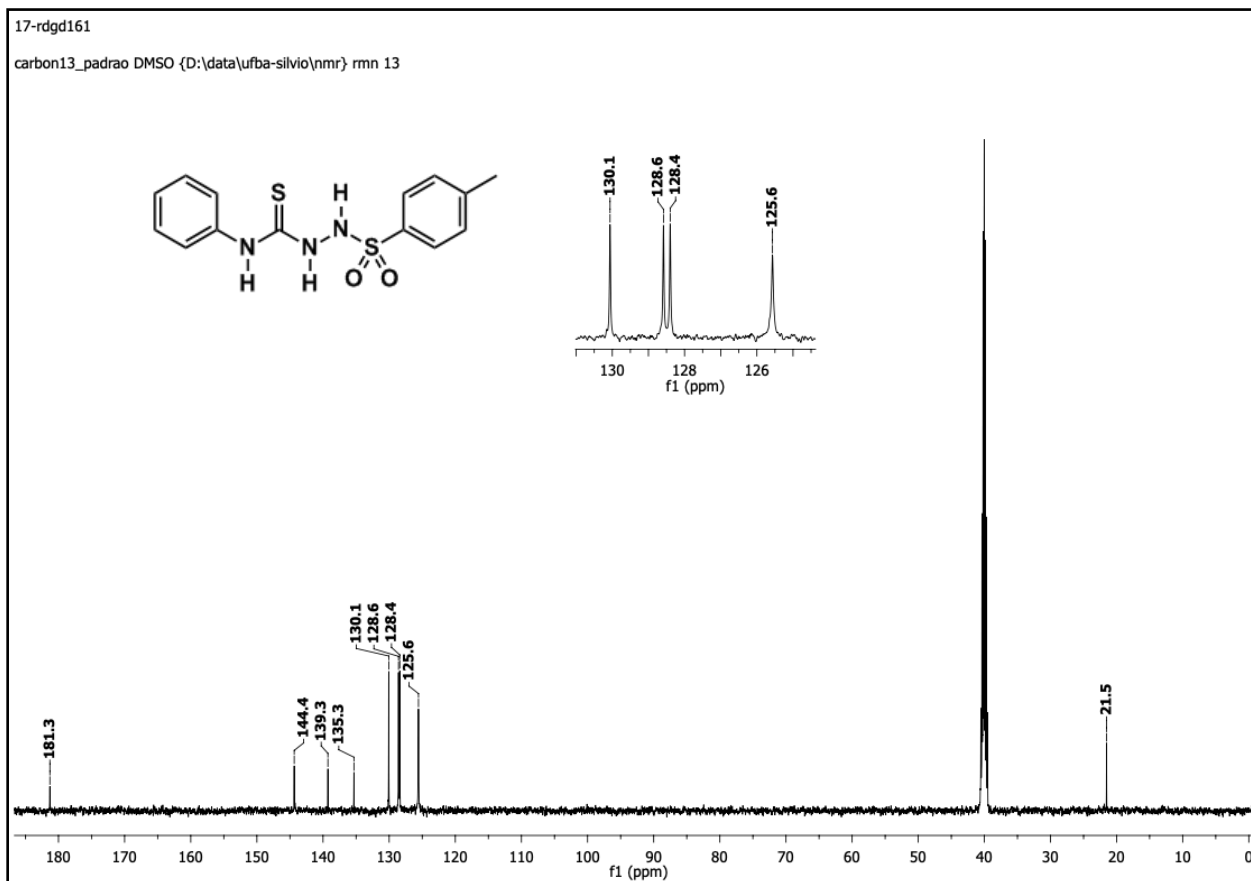
Espectro 36. Espectro de IV (KBr) da tosiltiossemicarbazida (**267**).



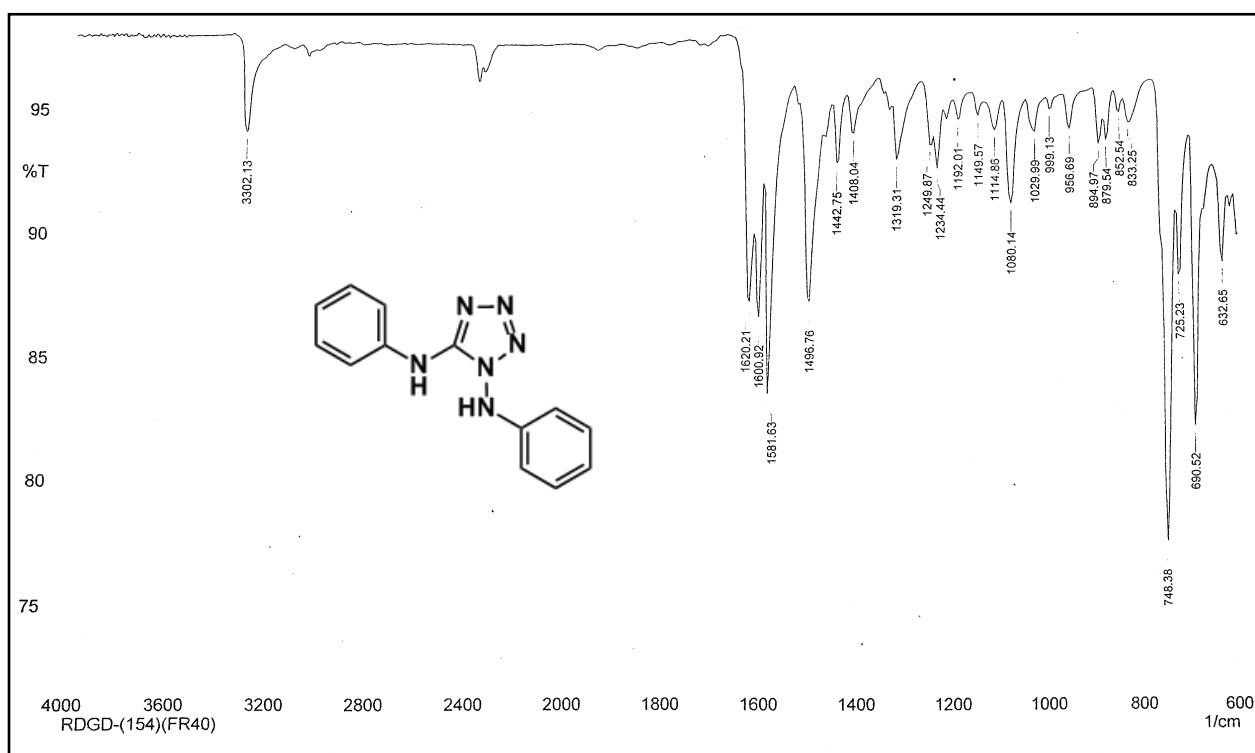
Espectro 37. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da tosiliossemicarbazida (**267**).



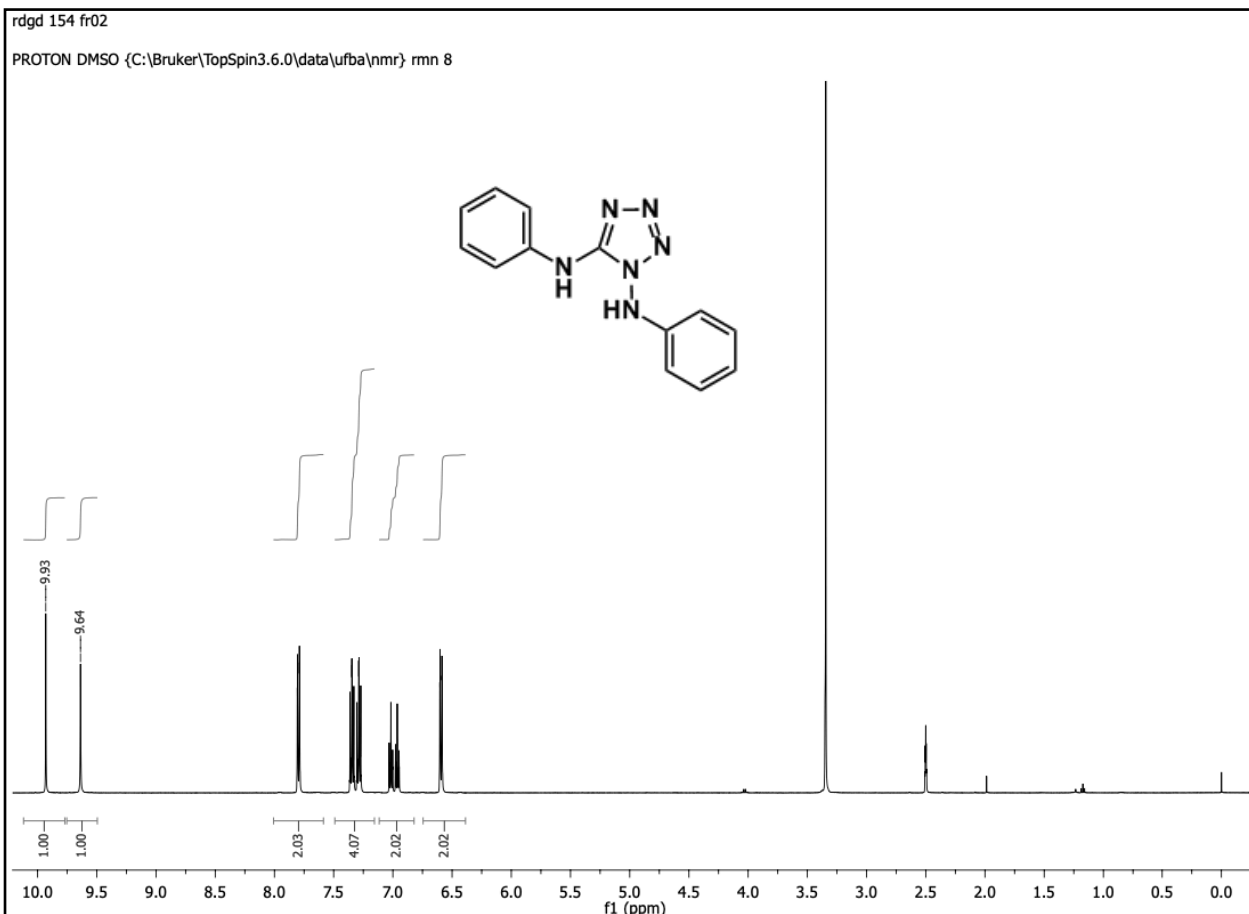
Espectro 38. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da tosiliossemicarbazida (**267**).



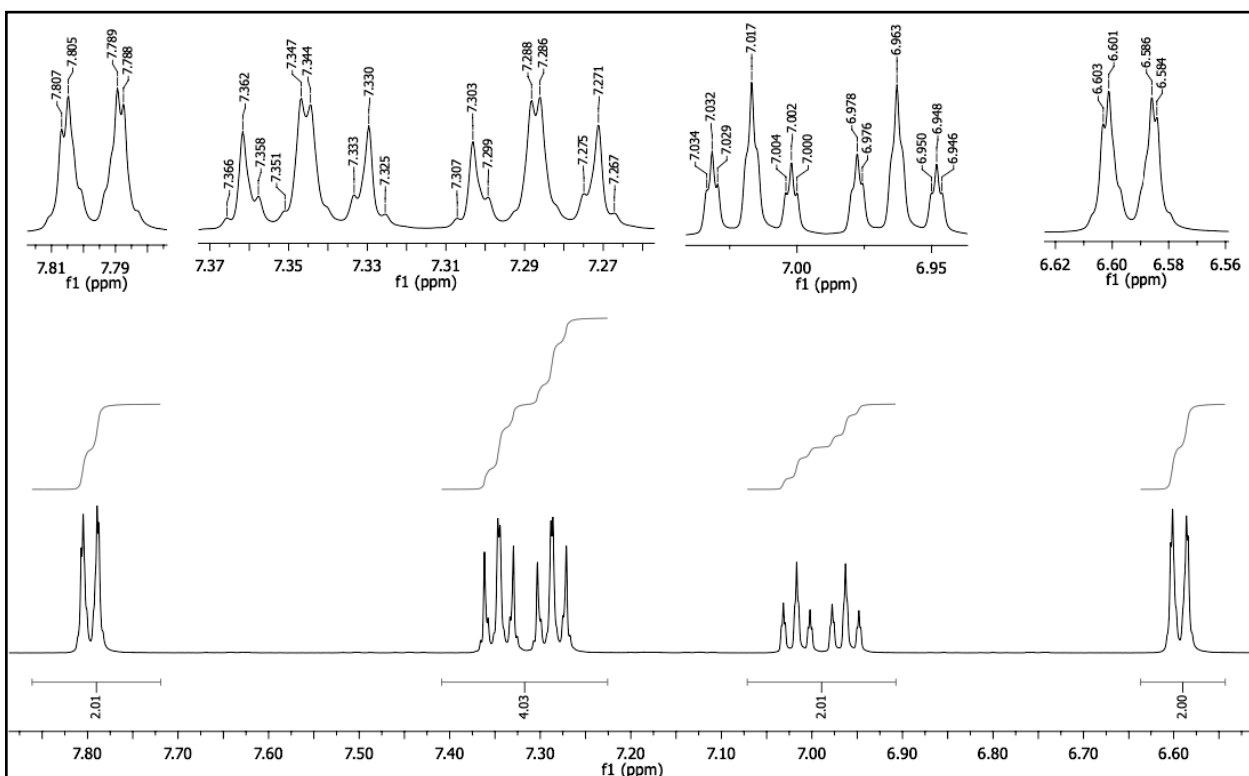
Espectro 39. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da tosiltosemicarbazida (**267**).



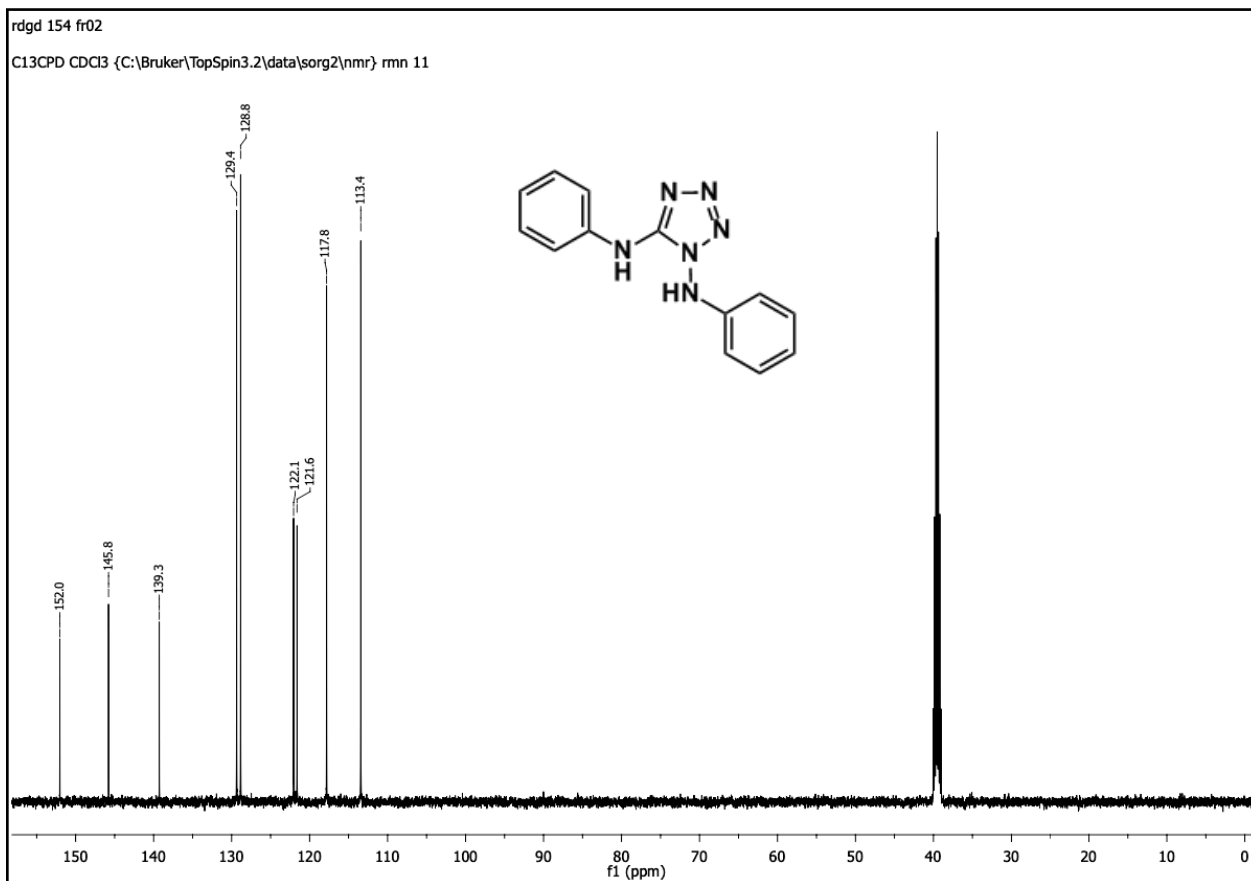
Espectro 40. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).



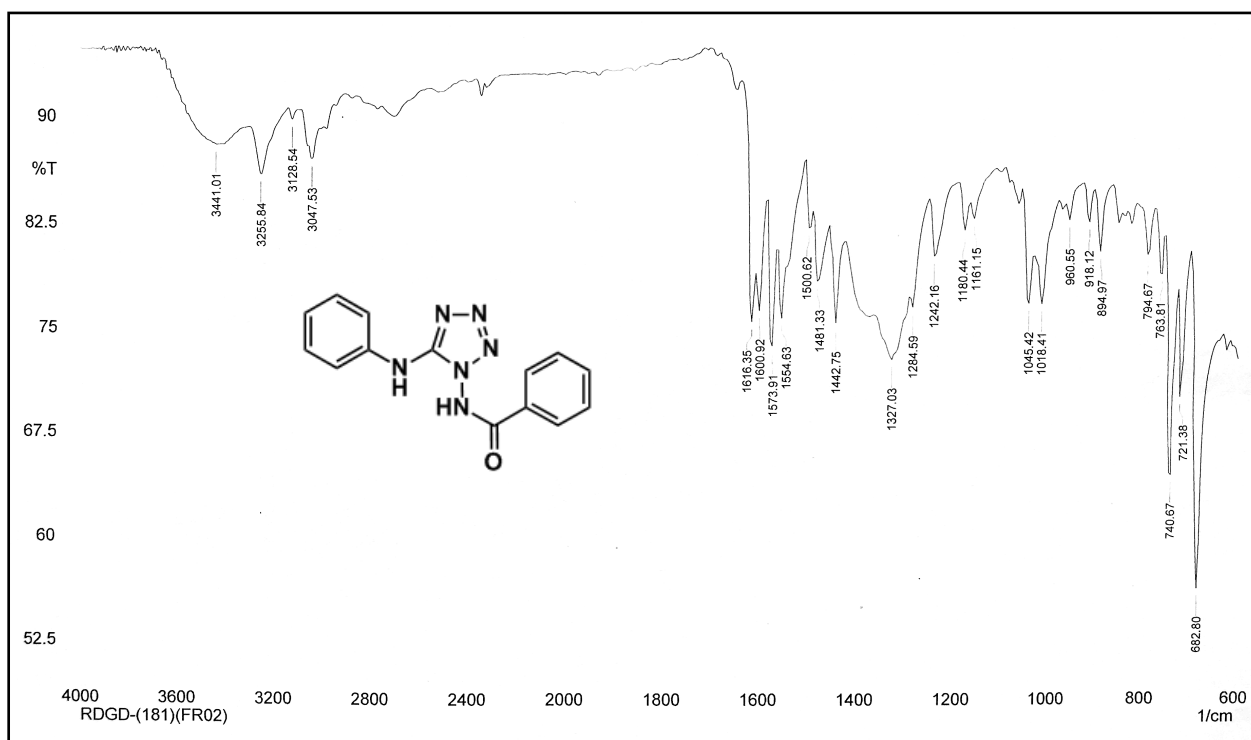
Espectro 41. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).



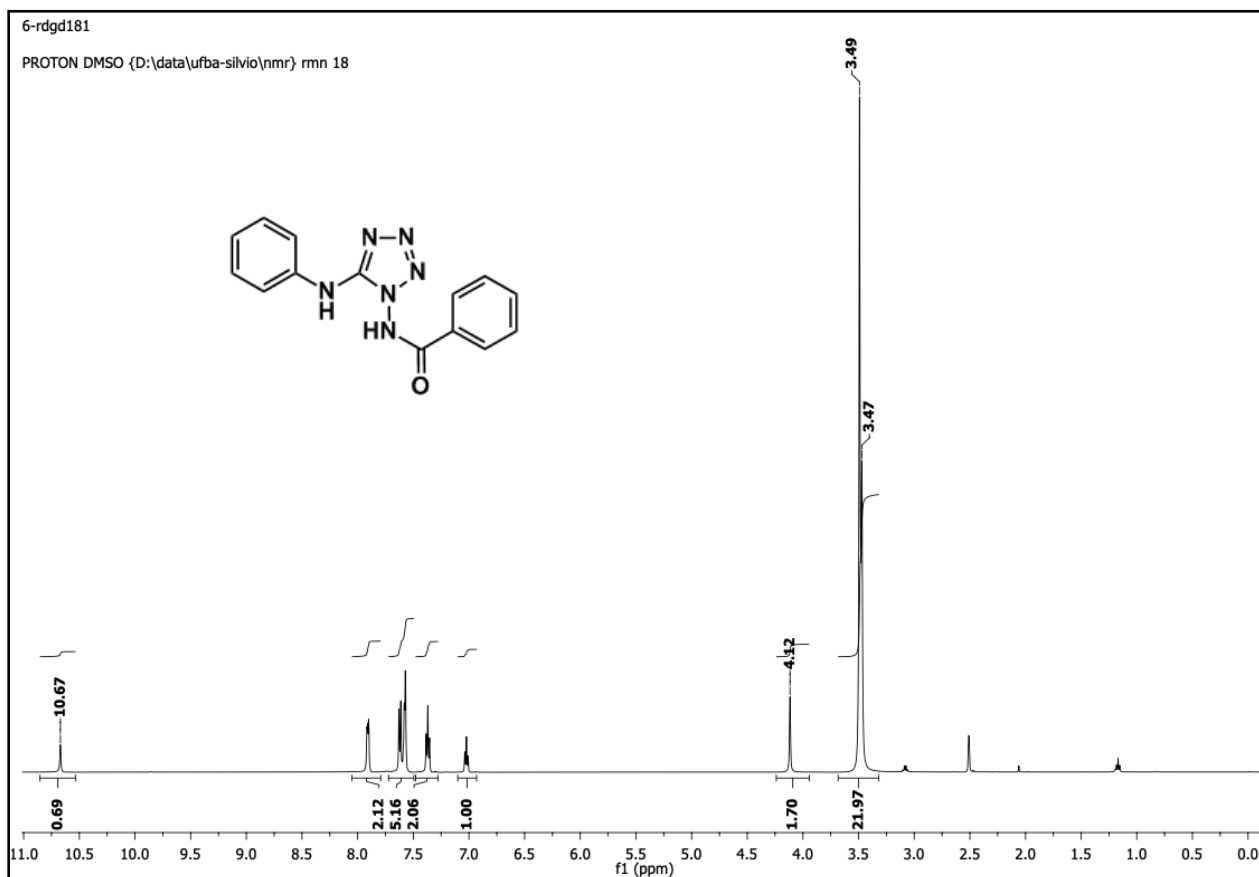
Espectro 42. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).



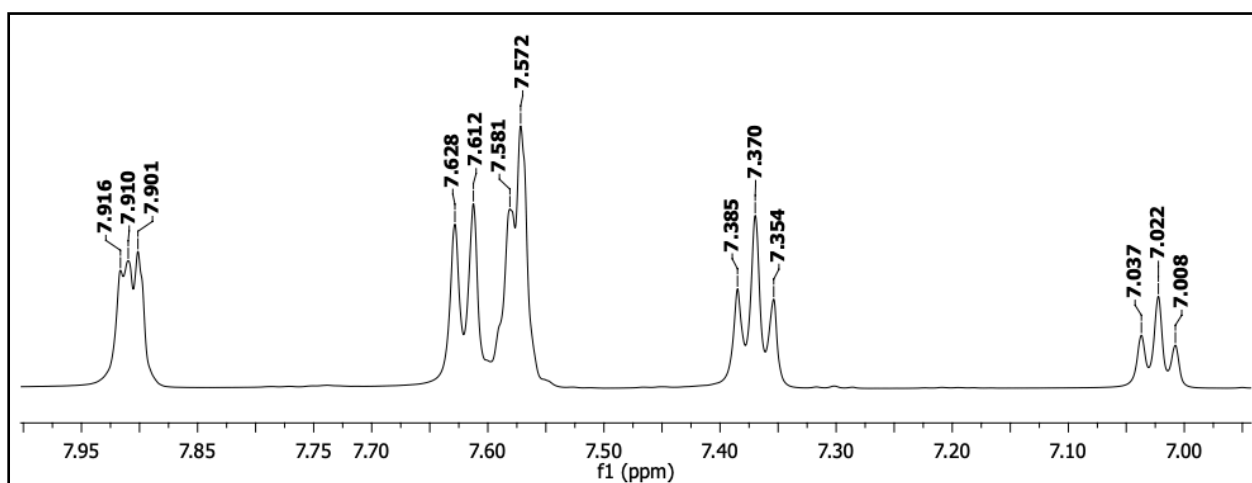
Espectro 43. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1,4-difenil-3-tiossemicarbazida (**250**).



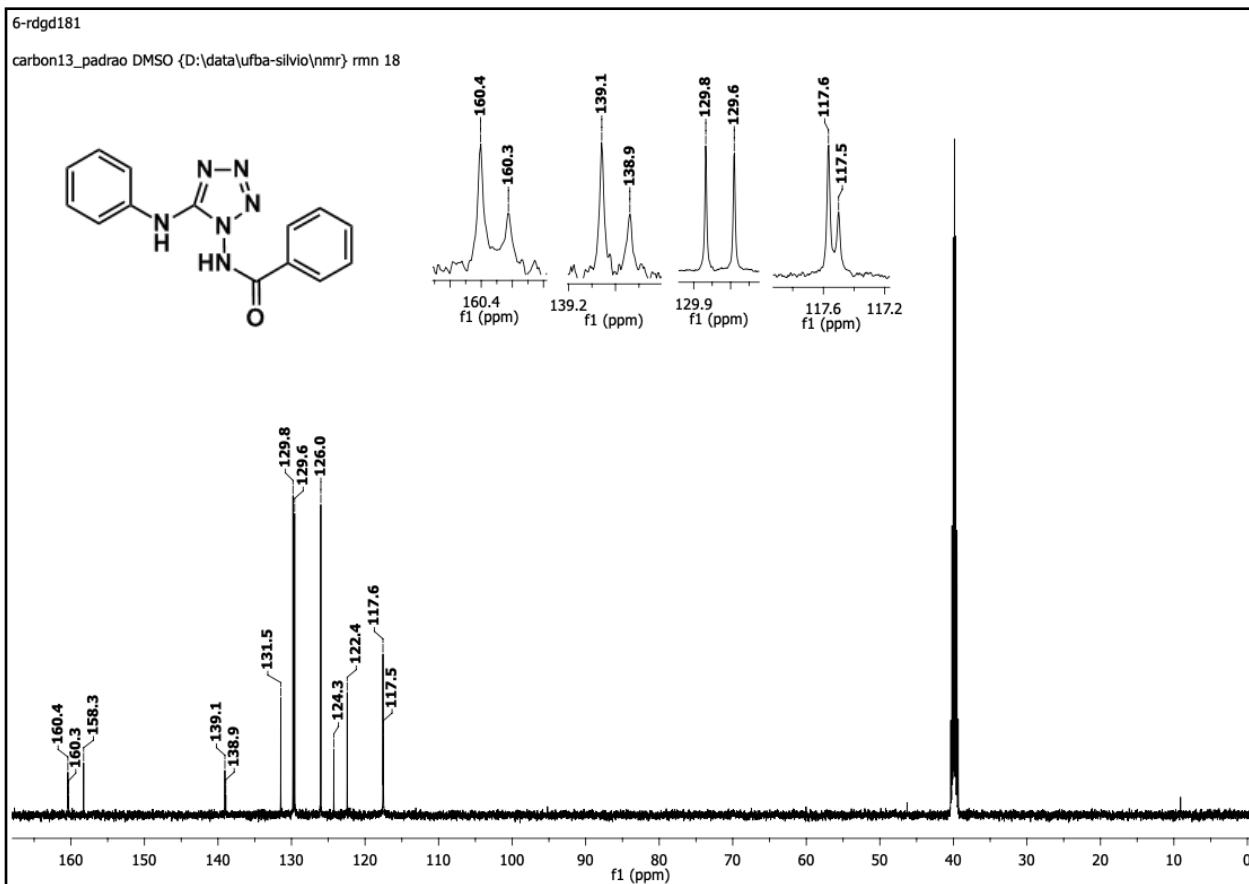
Espectro 44. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil) tiossemicarbazida (**260**).



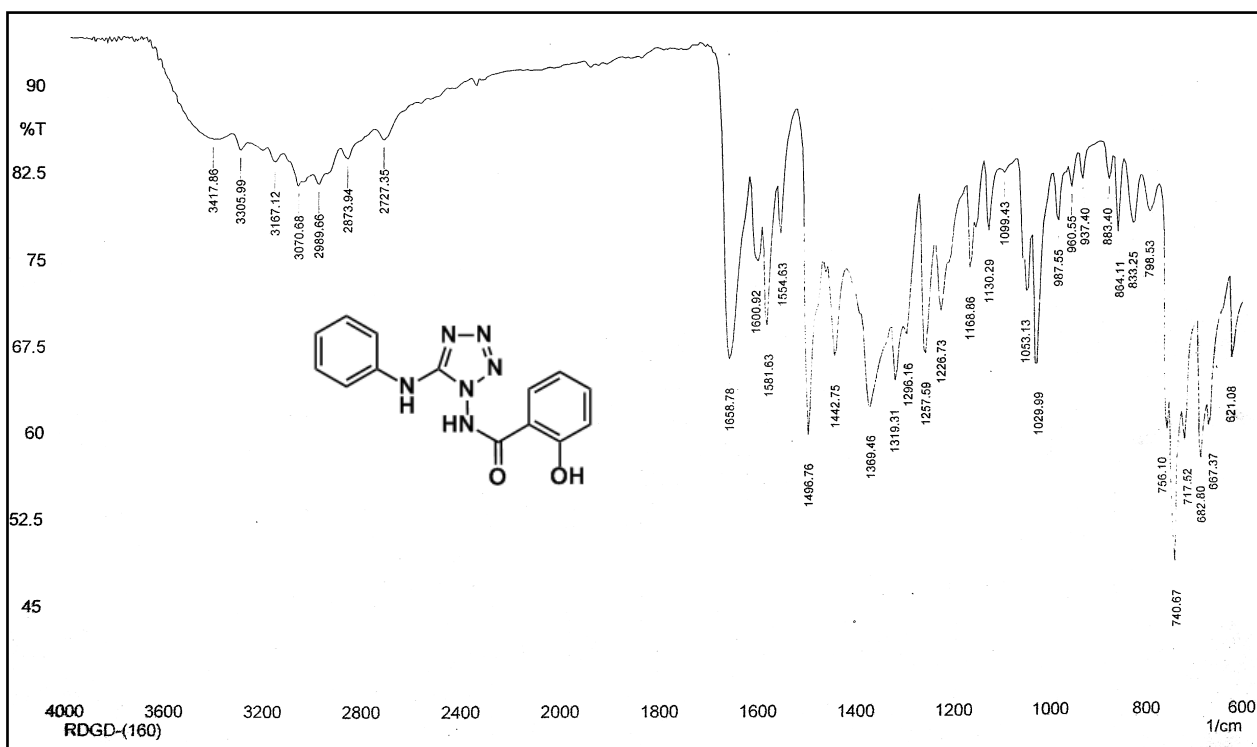
Espectro 45. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (**260**).



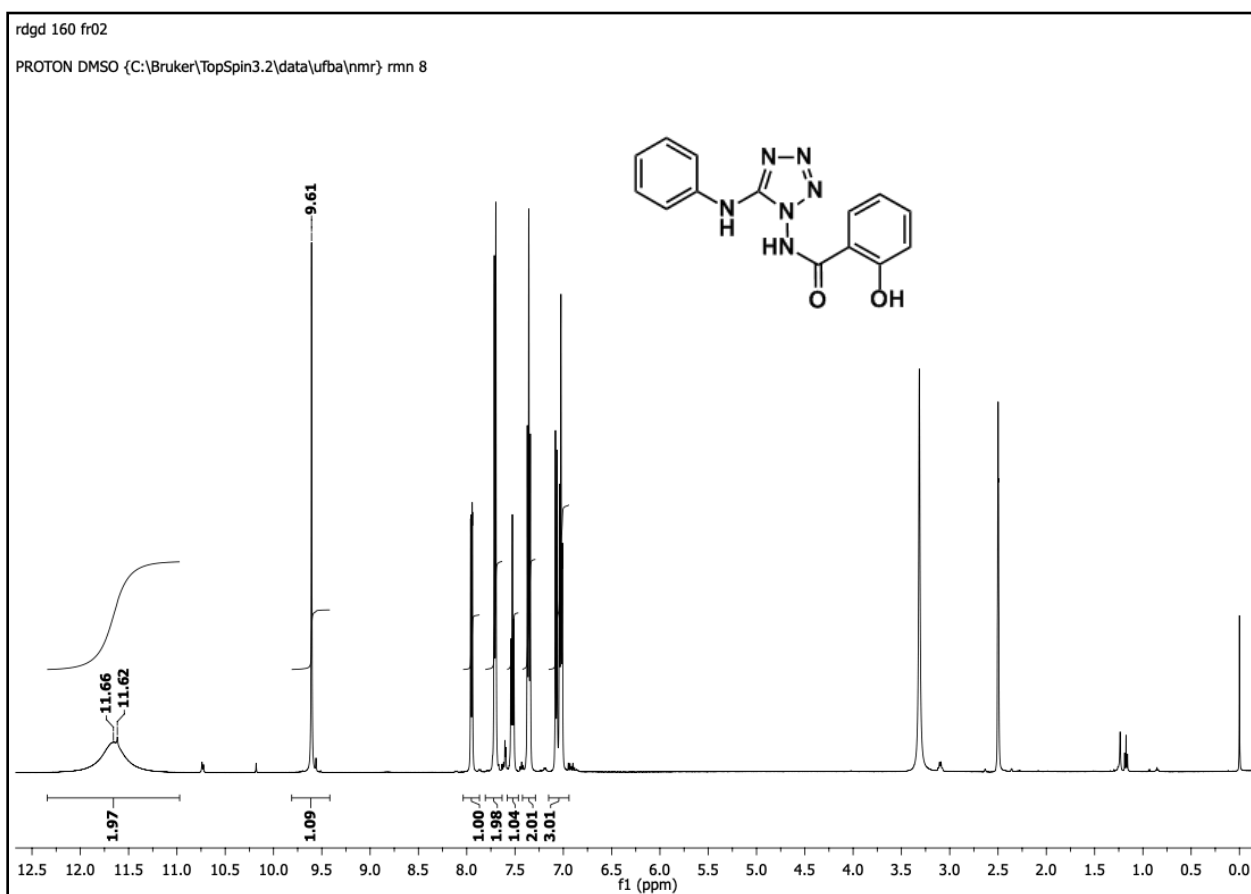
Espectro 46. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (**260**).



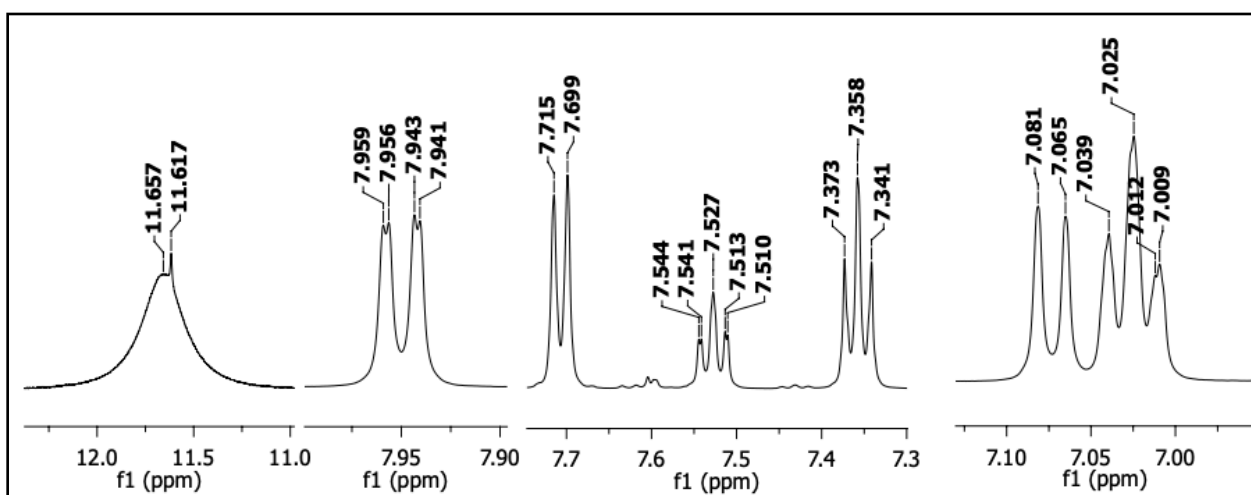
Espectro 47. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(fenil)tiossemicarbazida (**260**).



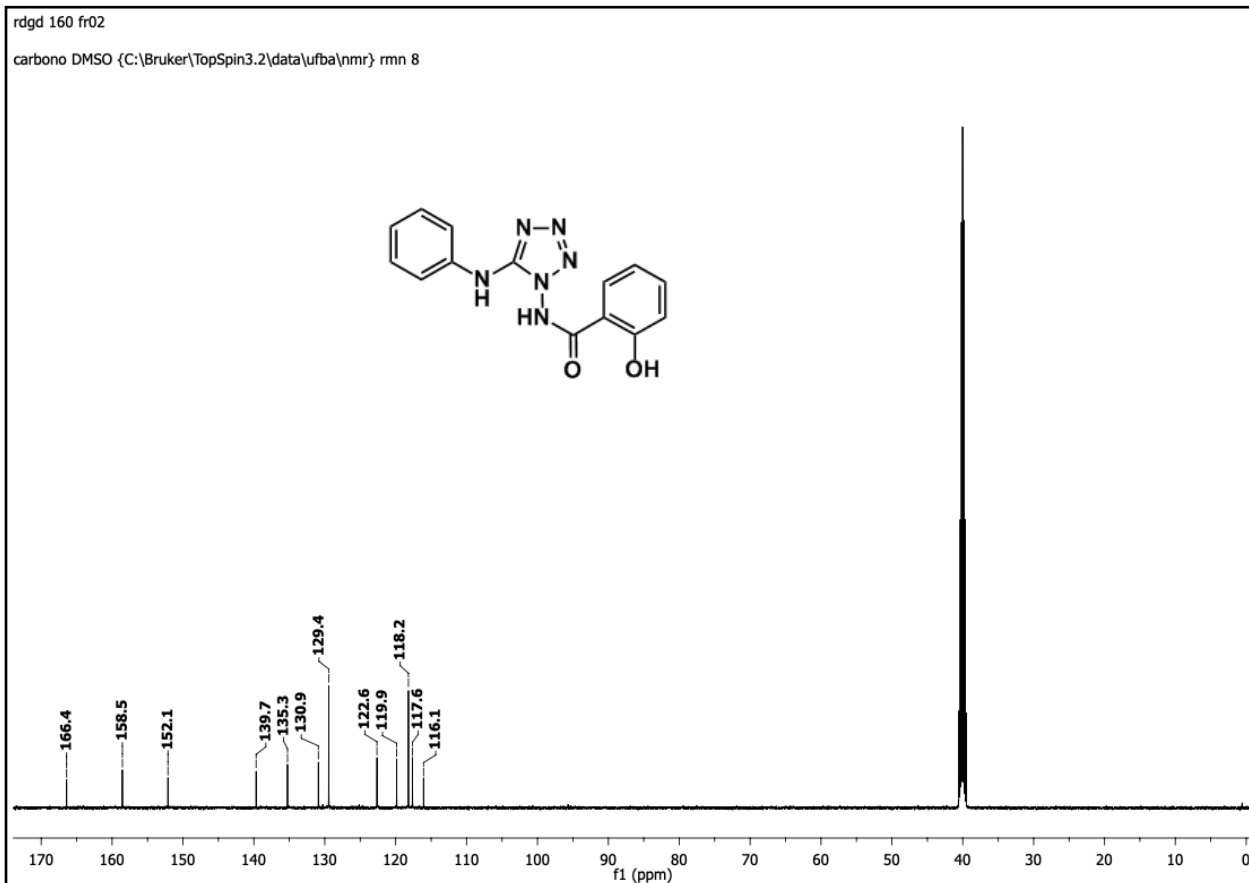
Espectro 48. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxi-benzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**261**).



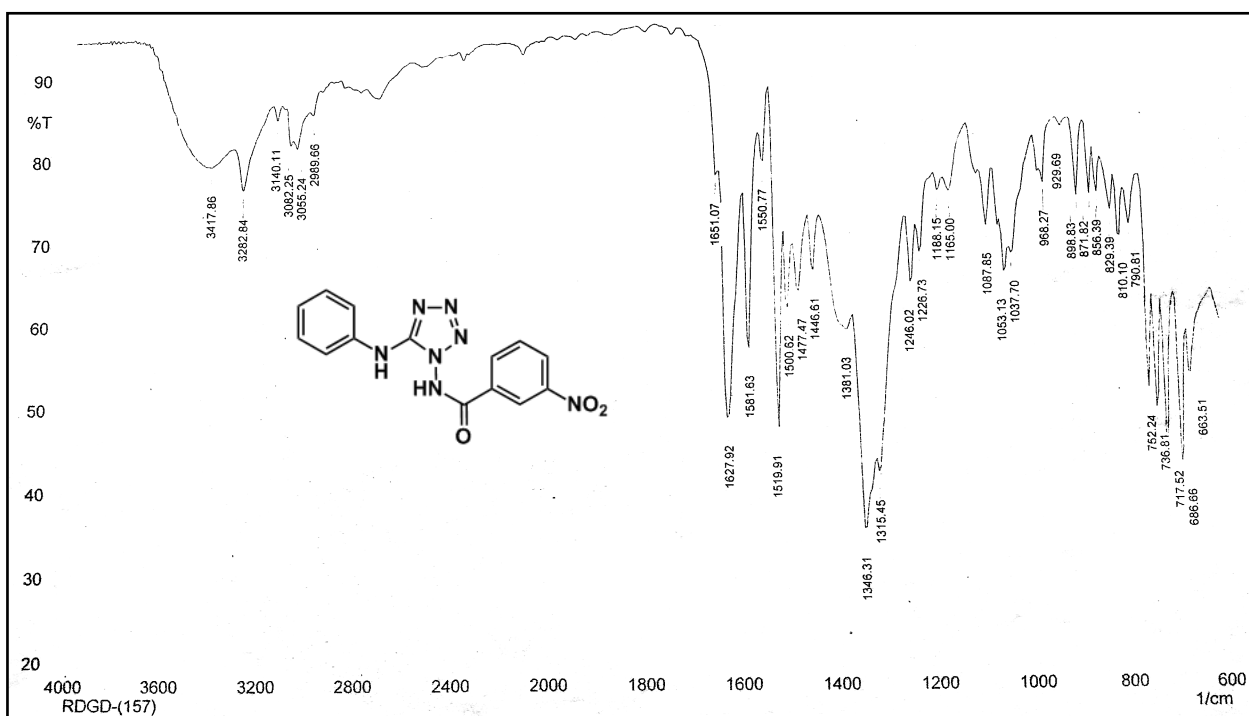
Espectro 49. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil)tiossemicarbazida (**261**).



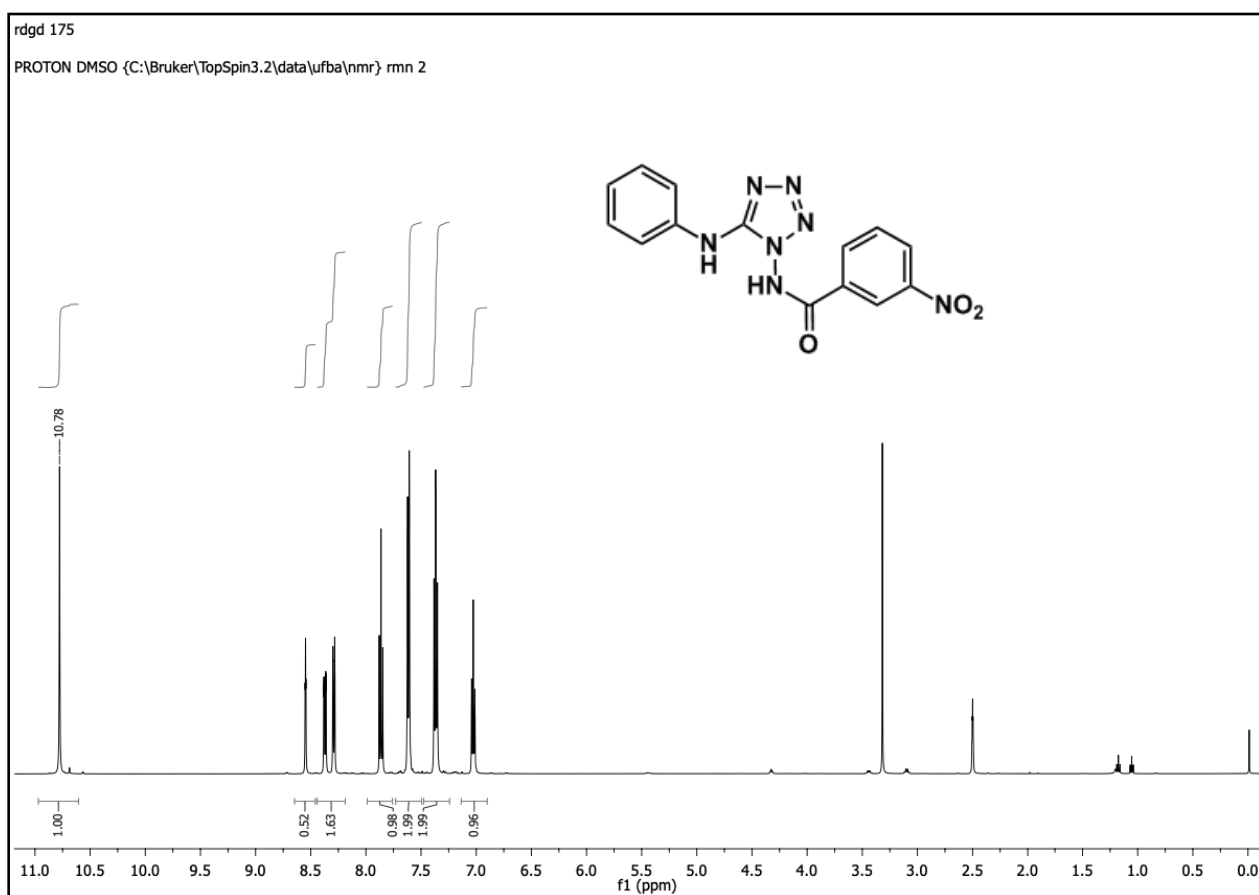
Espectro 50. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil)tiossemicarbazida (**261**).



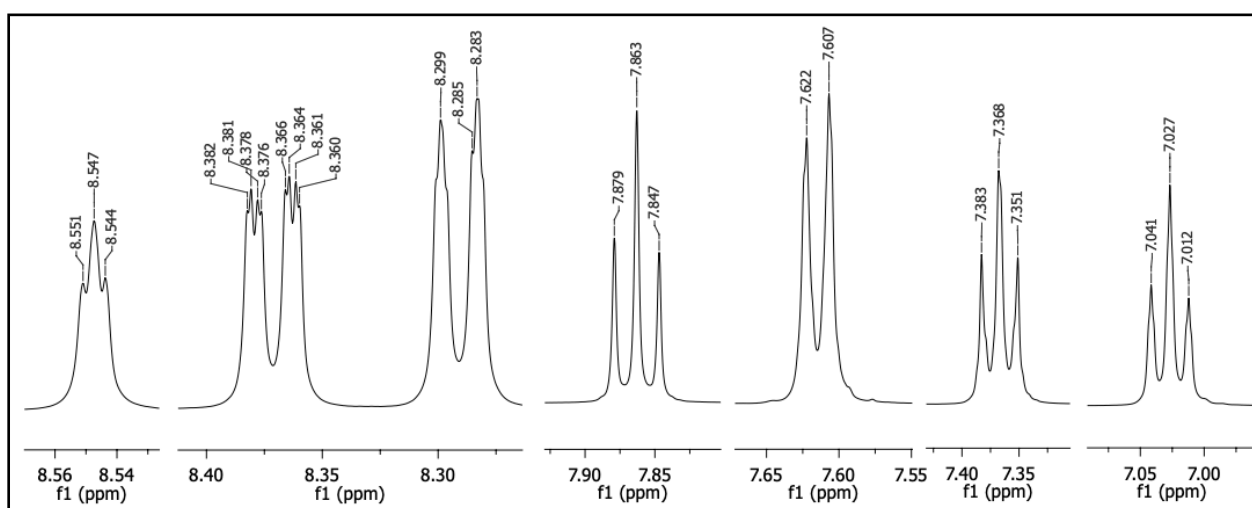
Espectro 51. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(fenil)tiossemicarbazida (**261**).



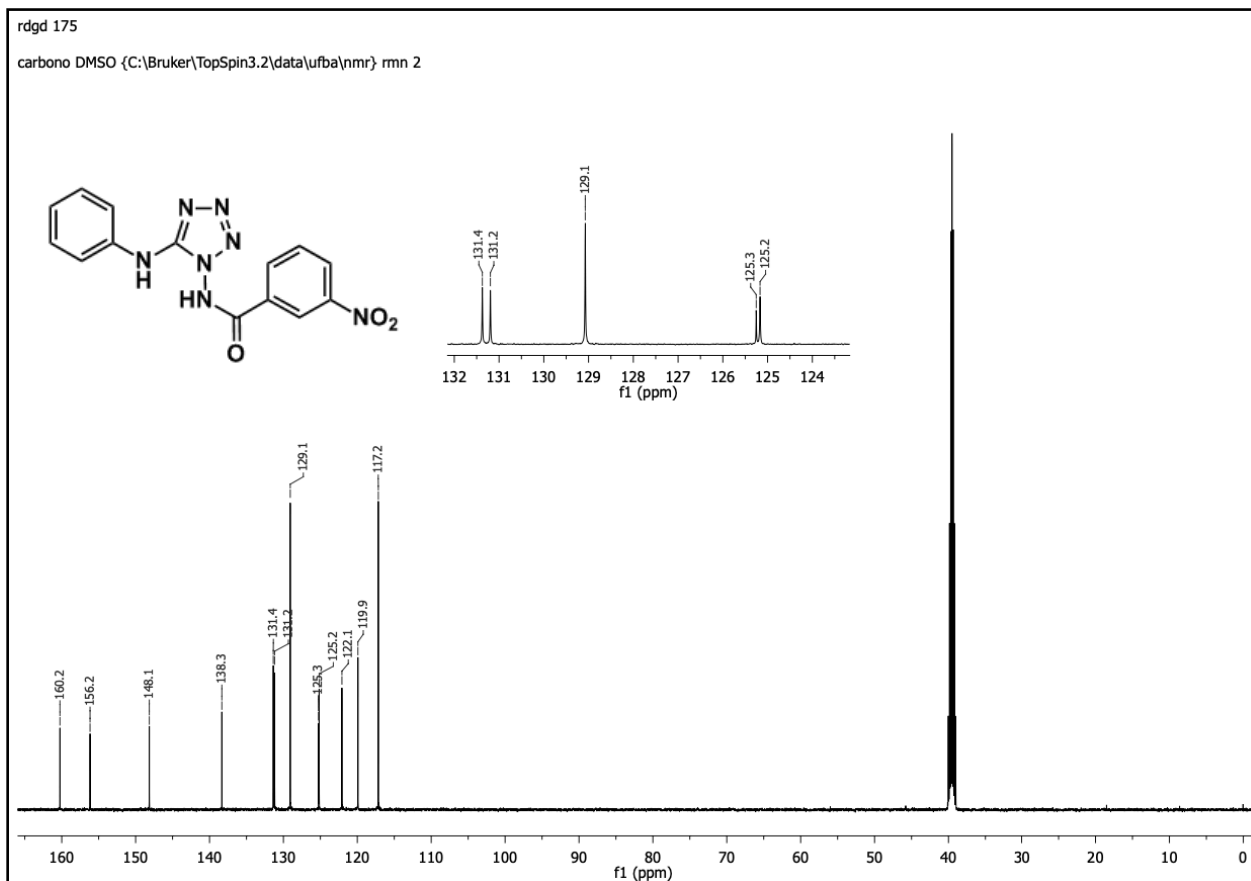
Espectro 52. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoil)-4(fenil)tiossemicarbazida (**262**).



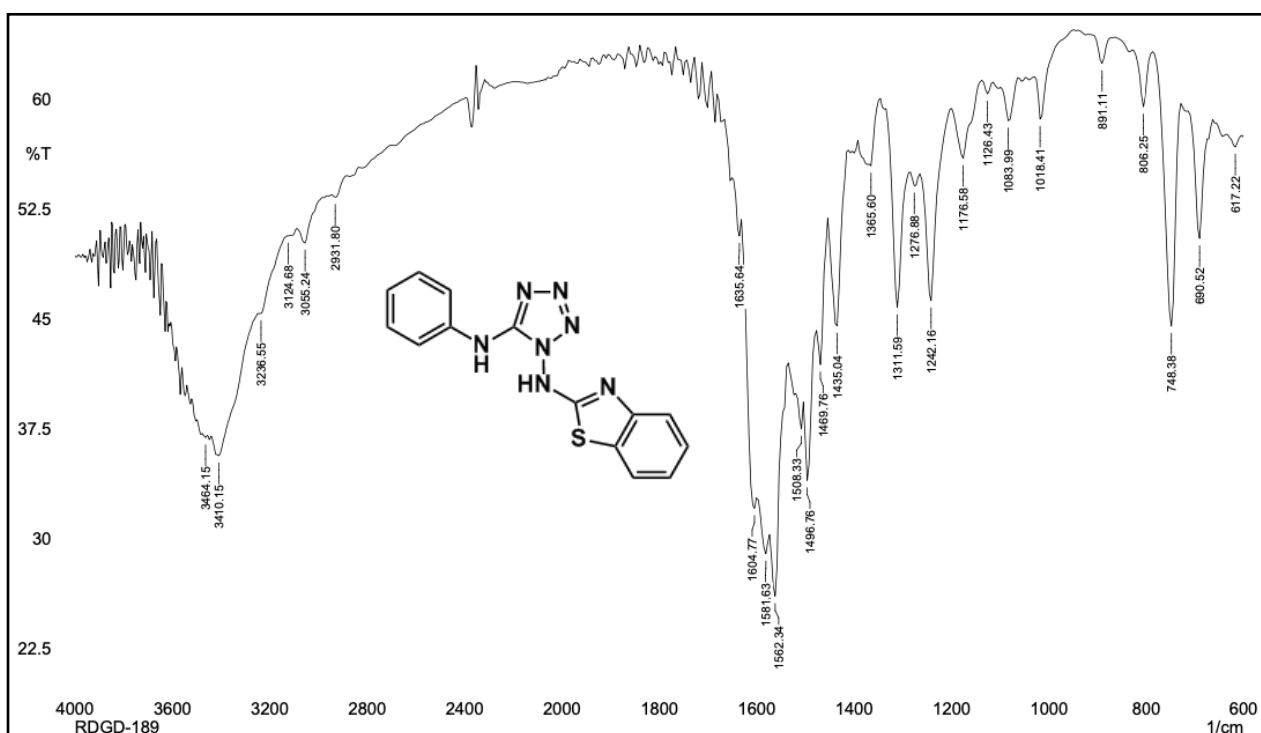
Espectro 53. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)-4(fenil)tiossemicarbazida (**262**).



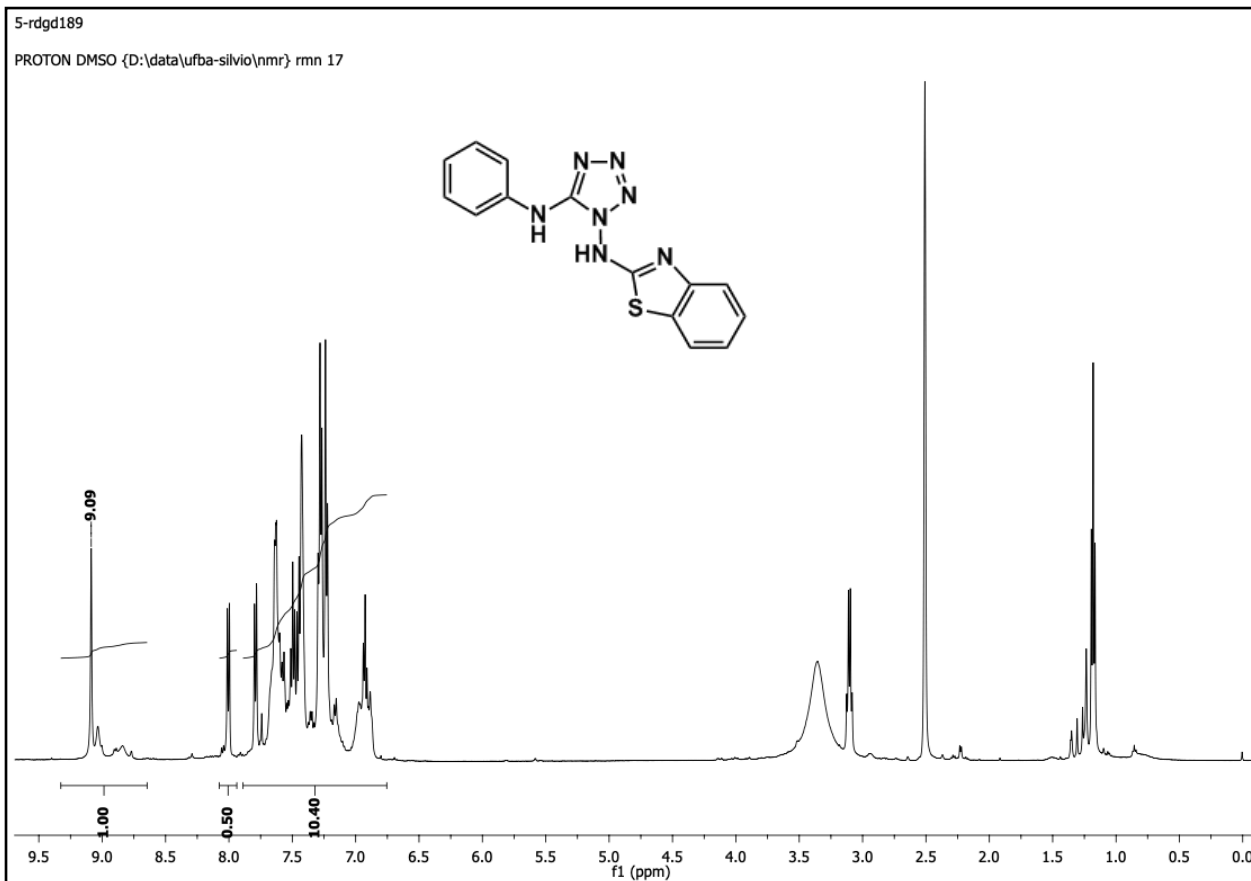
Espectro 54. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)-4(fenil)tiossemicarbazida (**262**).



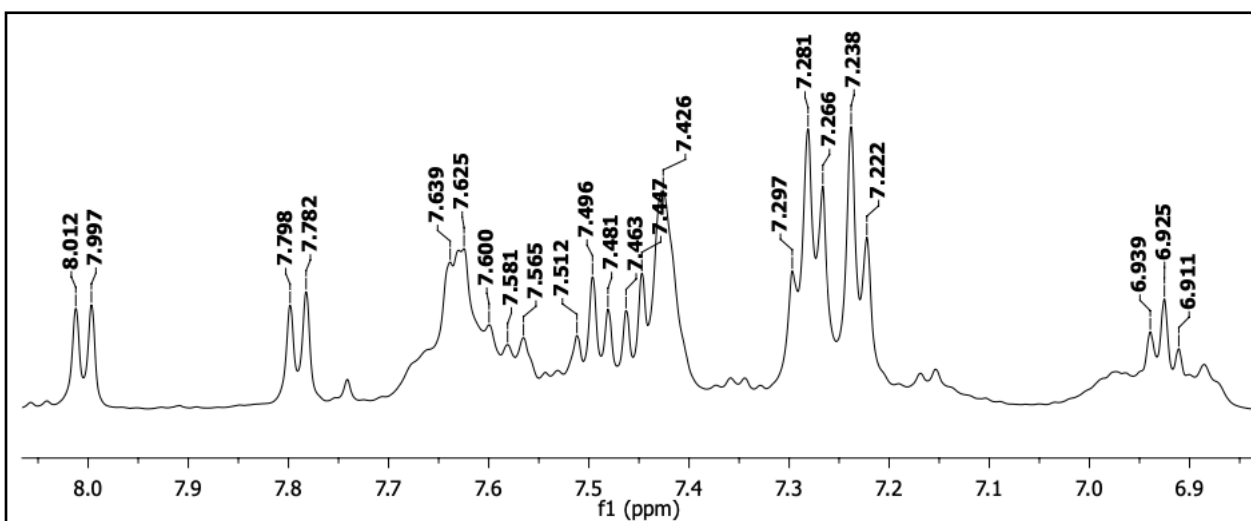
Espectro 55. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)-4(fenil)tiossemicarbazida (**262**).



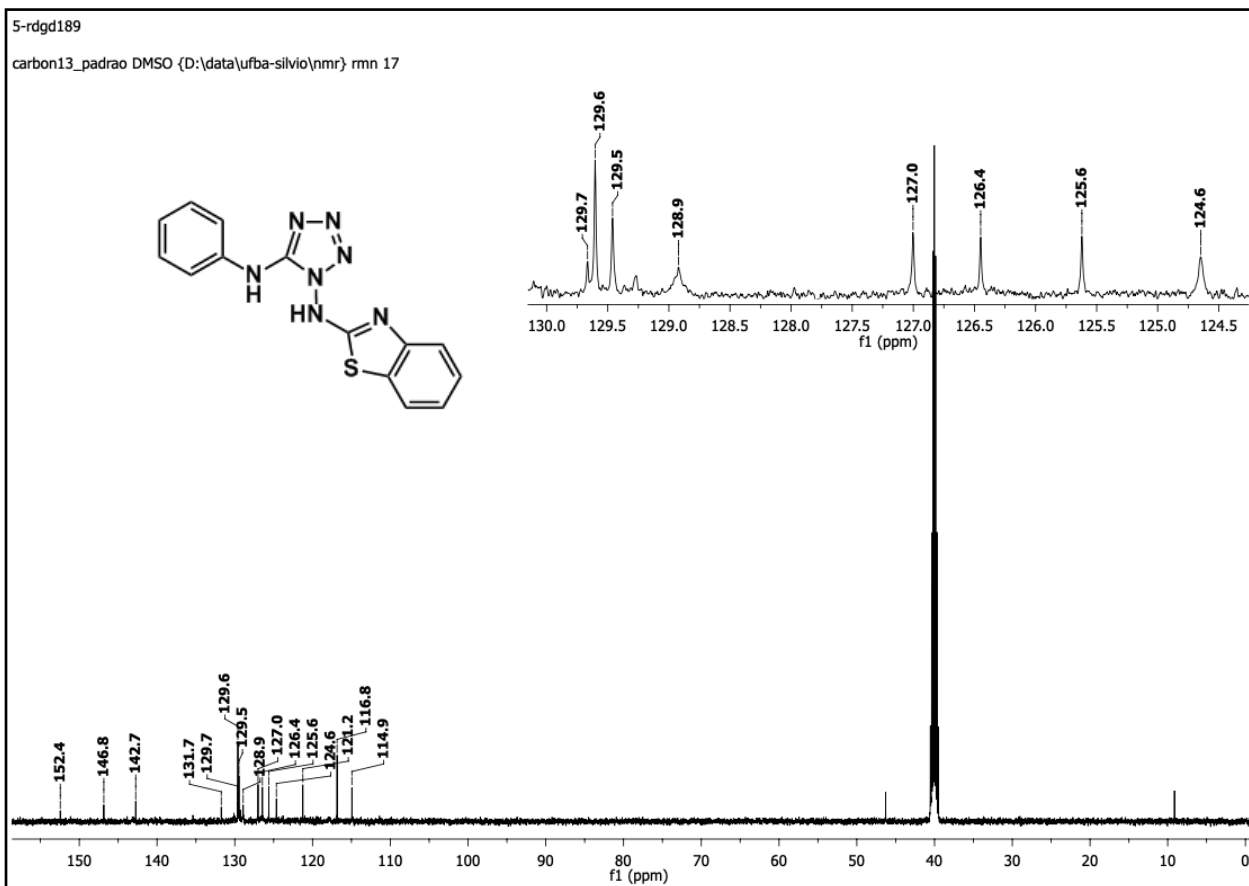
Espectro 56. Espectro de IV (KBr) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (**271**).



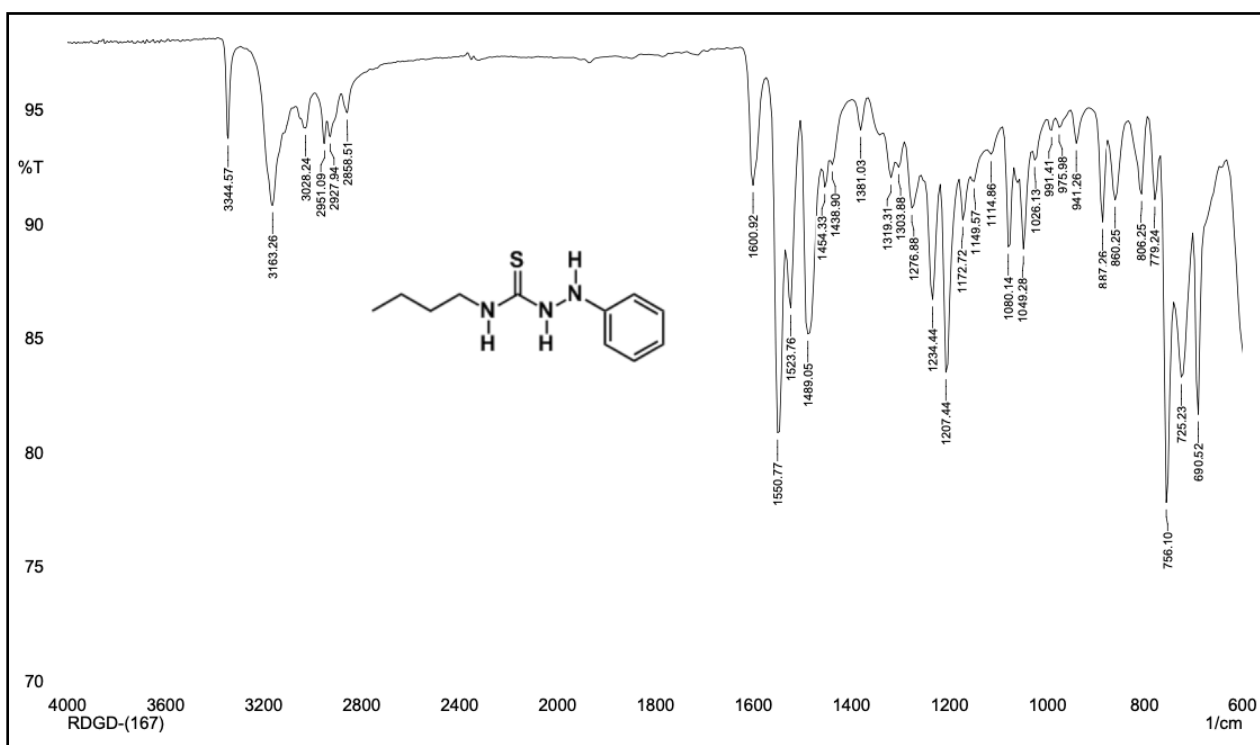
Espectro 57. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (**271**).



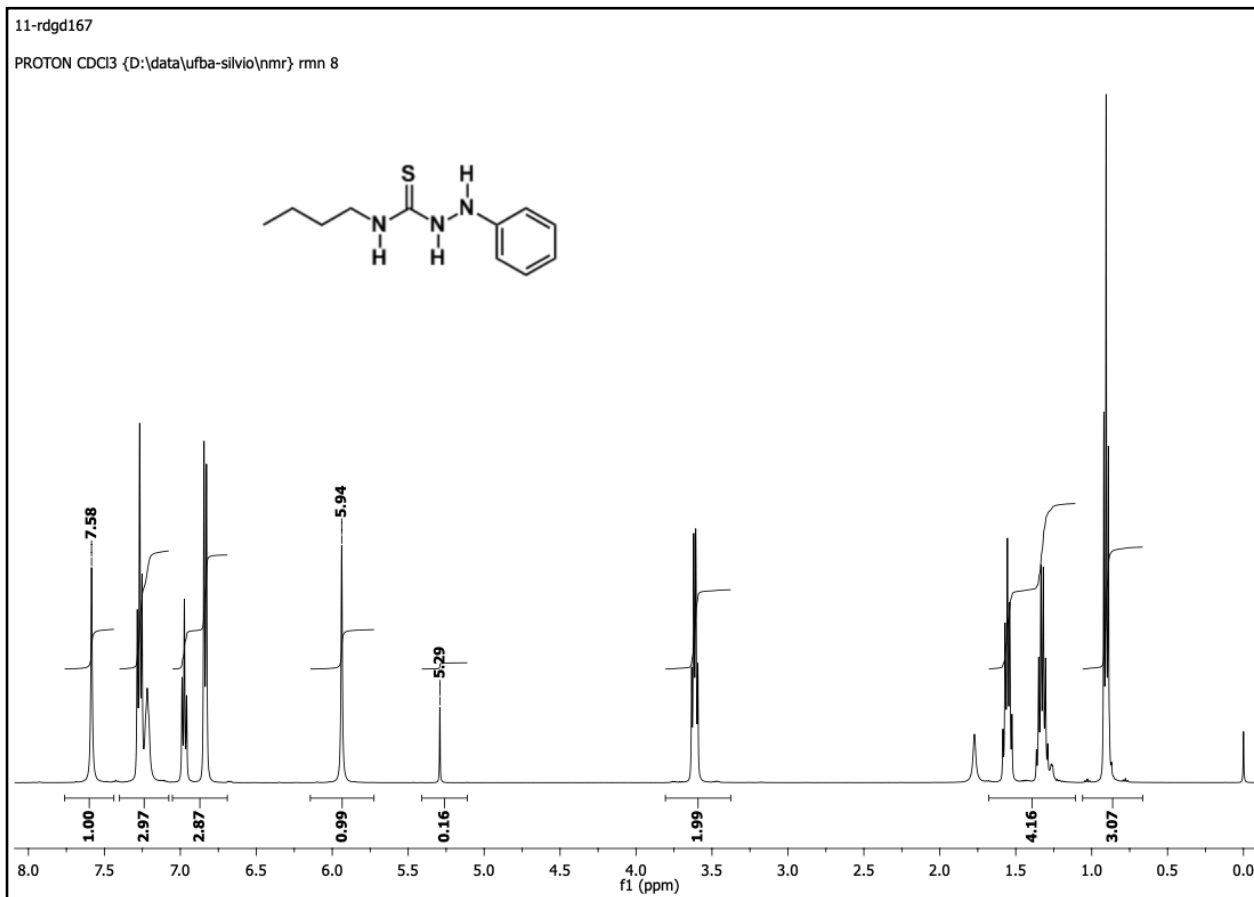
Espectro 58. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (**271**).



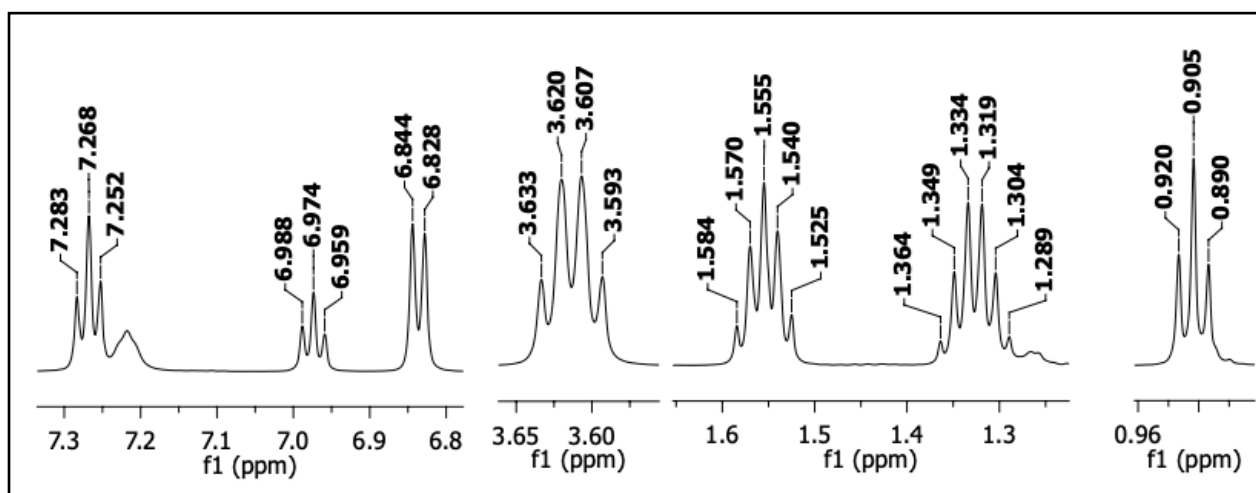
Espectro 59. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da benzotiazol tiossemicarbazida (**271**).



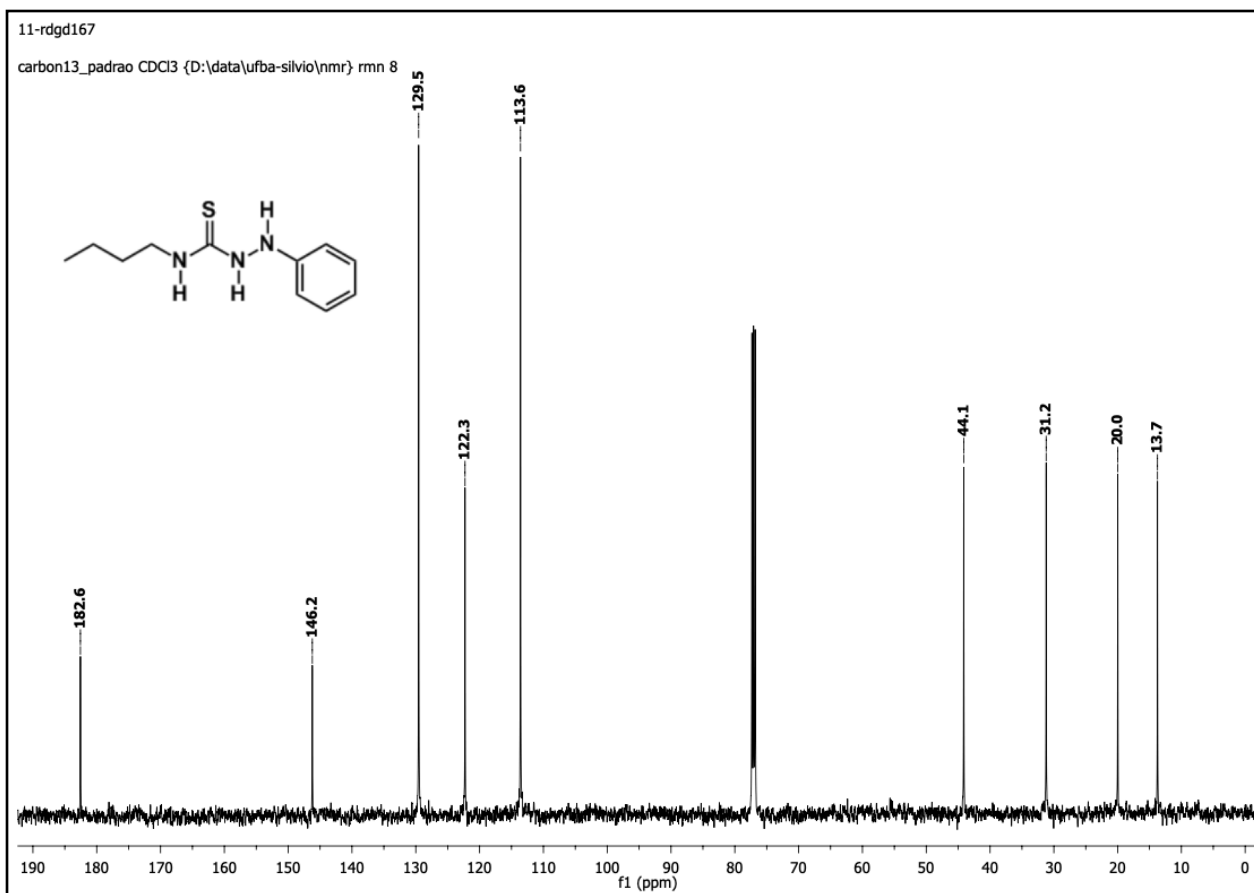
Espectro 60. Espectro de IV (ATR) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (**280**).



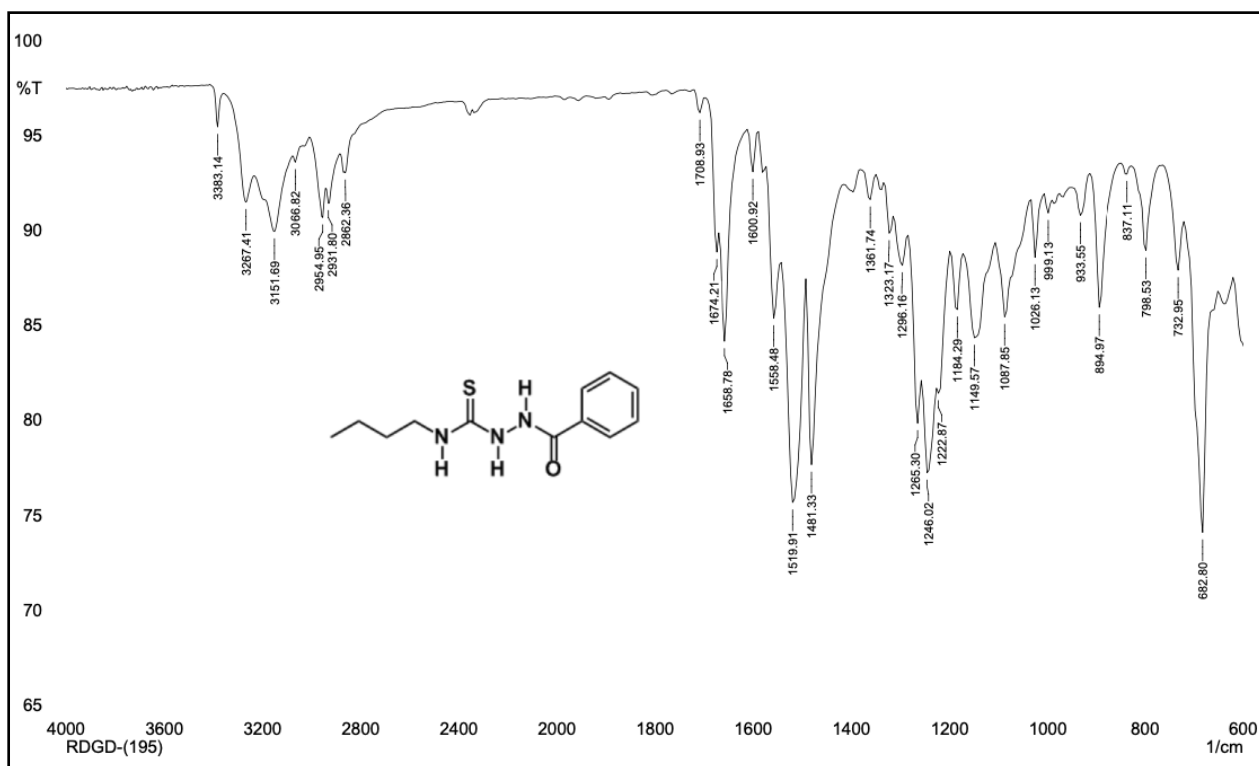
Espectro 61. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (**280**).



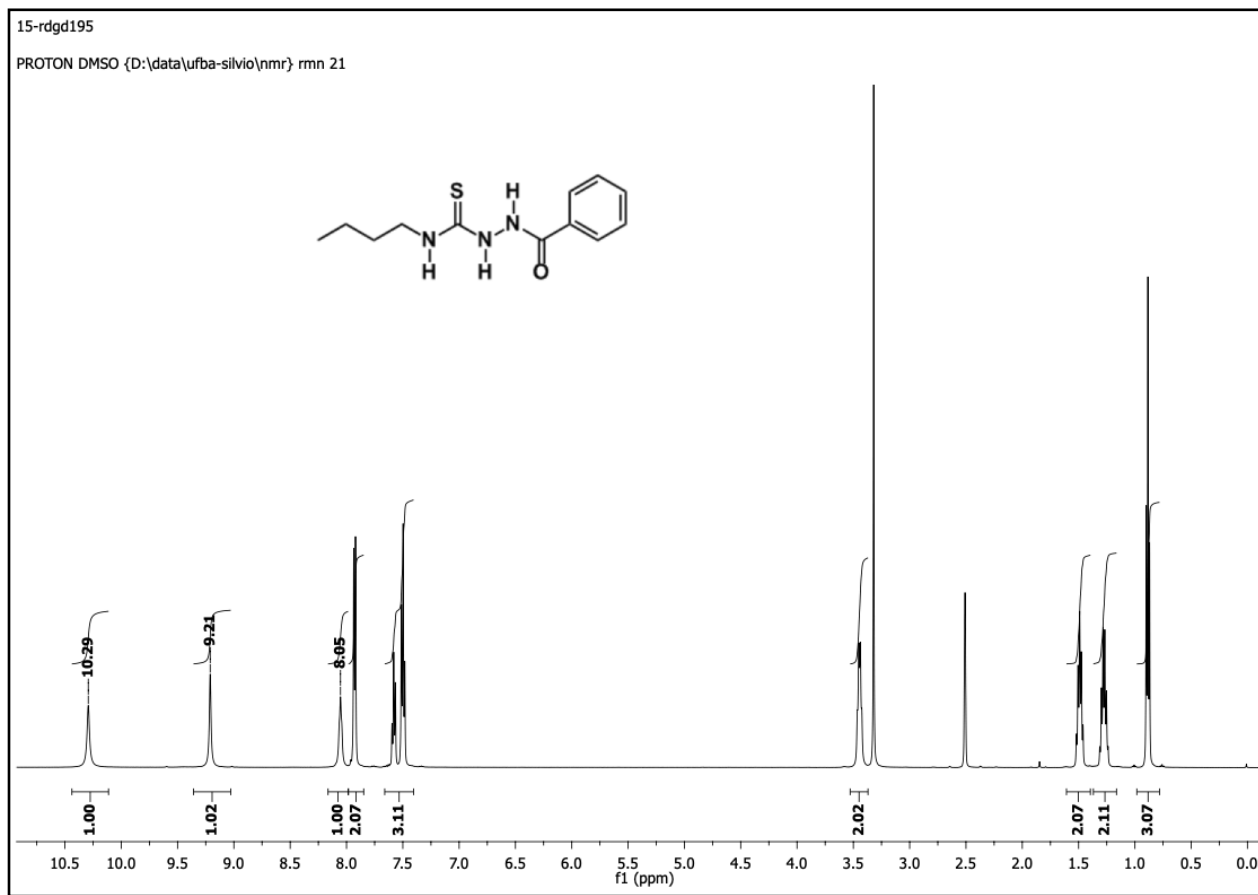
Espectro 62. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da fenil-4-butil-tiossemicarbazida (**280**).



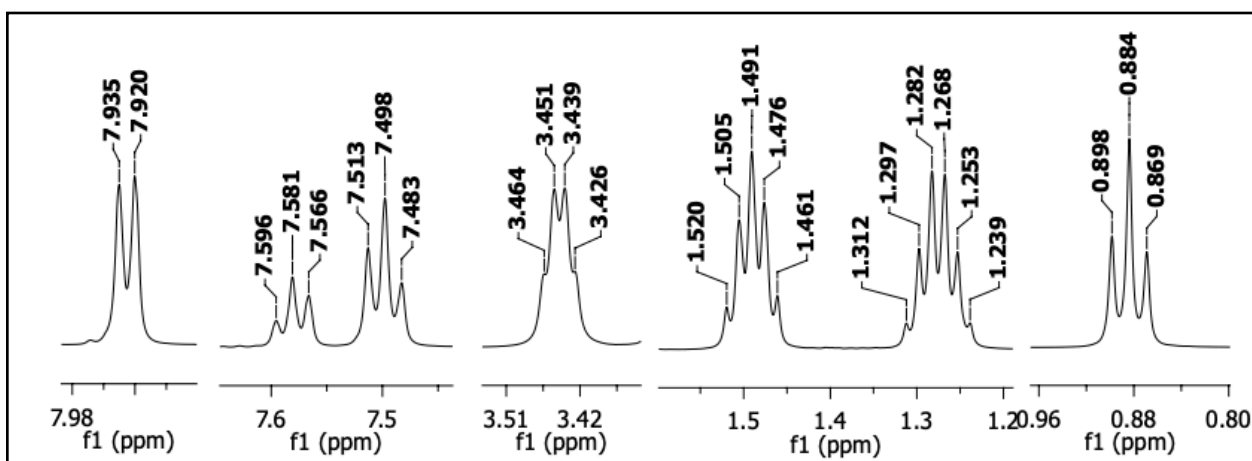
Espectro 63. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da fenil-4-butiltiossemicarbazida (**280**).



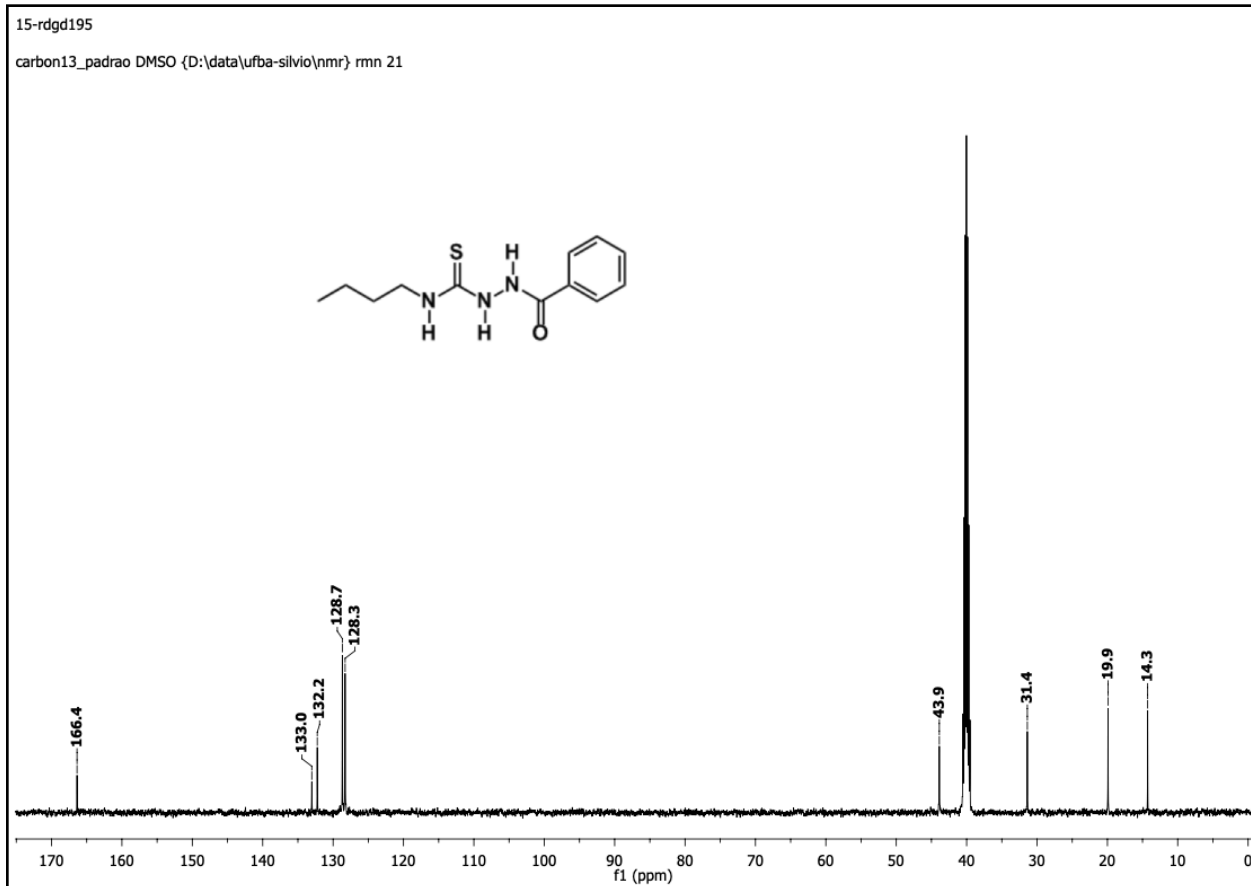
Espectro 64. Espectro de IV (ATR) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (**281**).



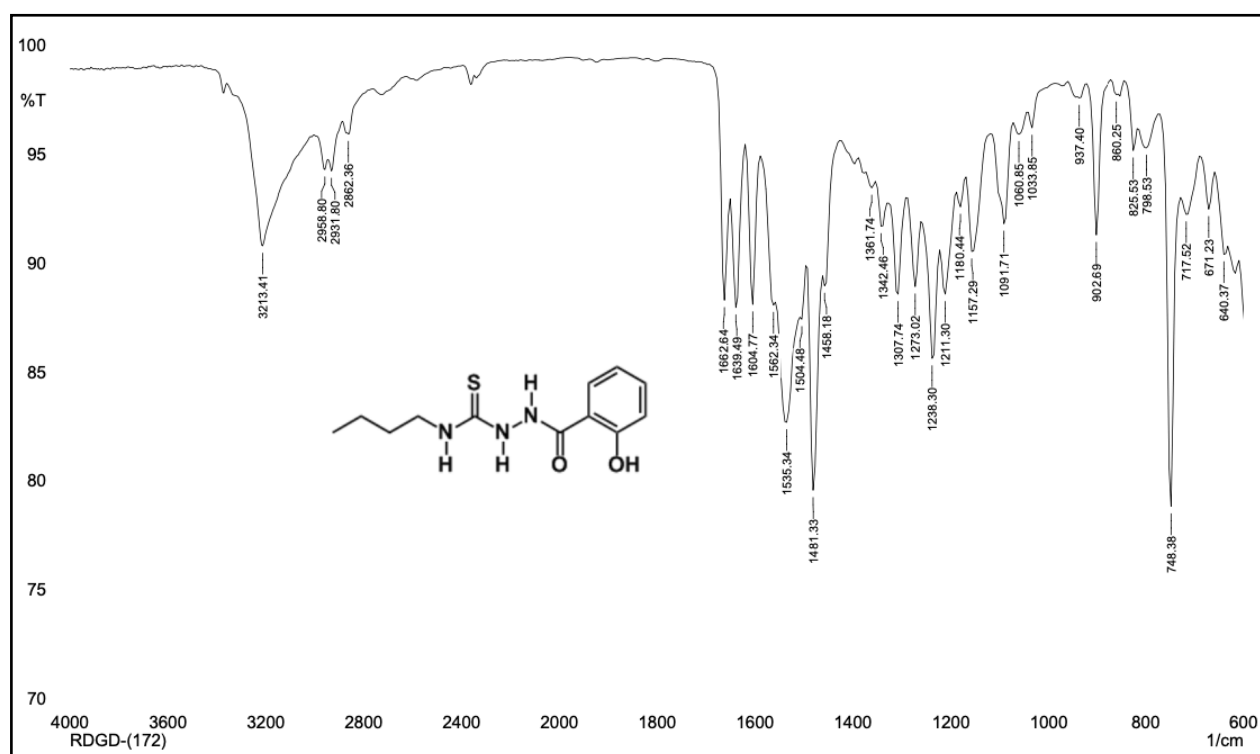
Espectro 65. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (**281**).



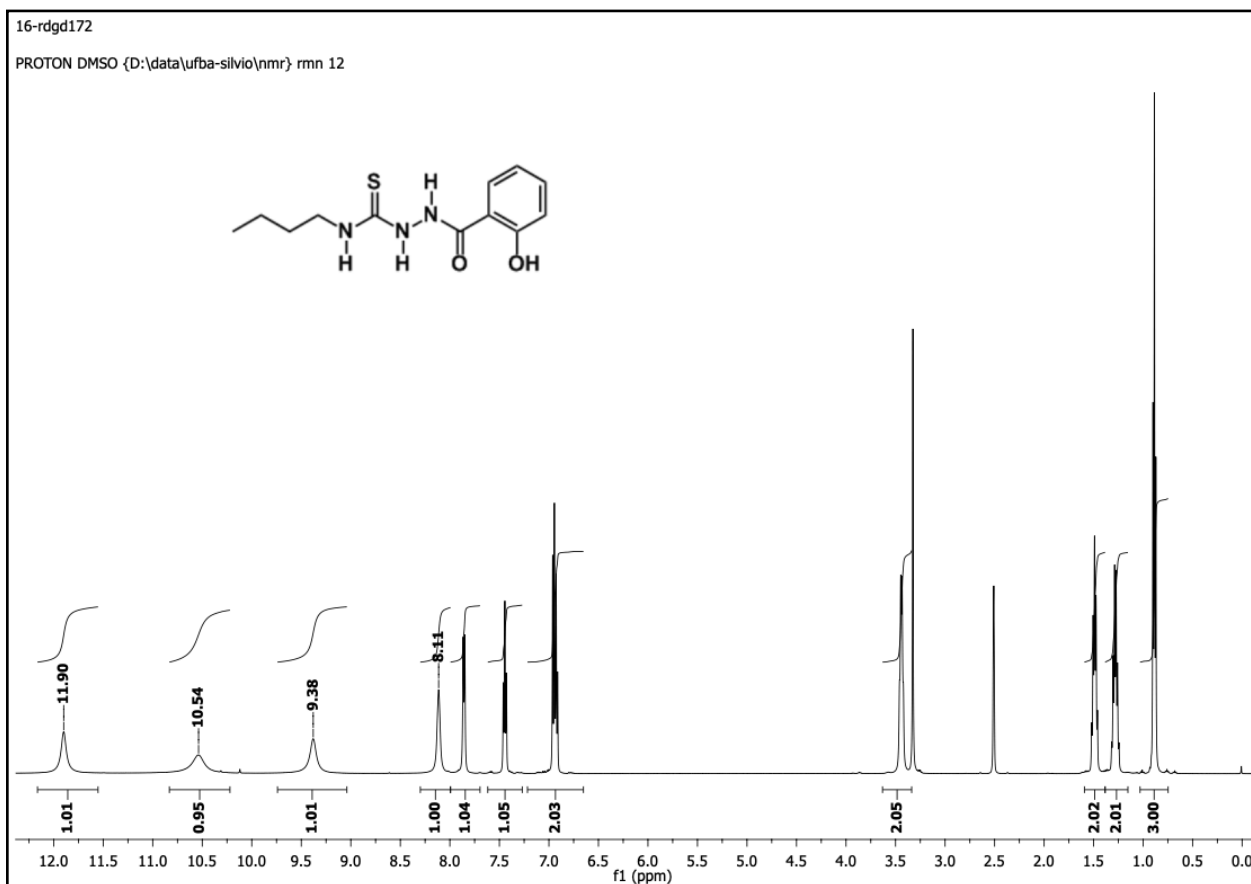
Espectro 66. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (**281**).



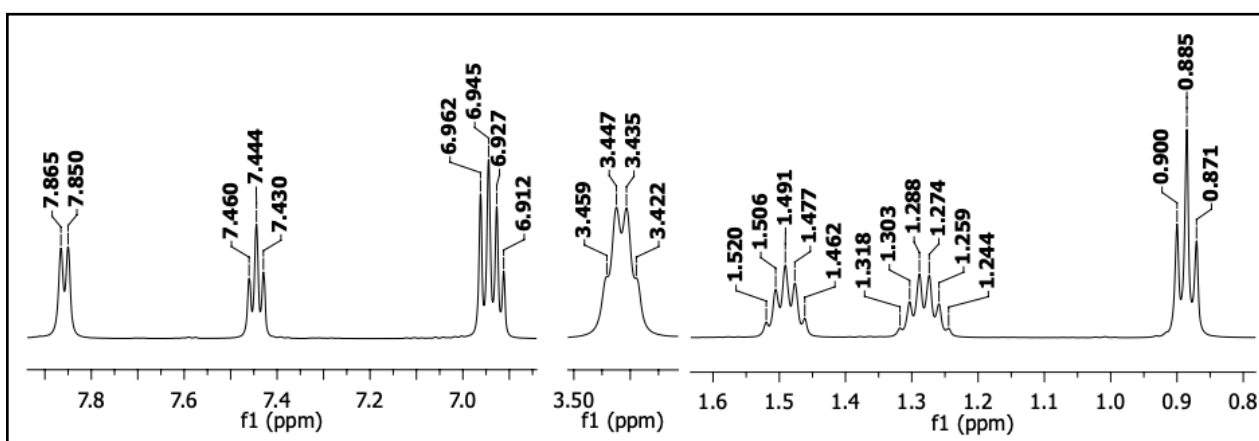
Espectro 67. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-benzoil-4(butil)tossemicarbazida (**281**).



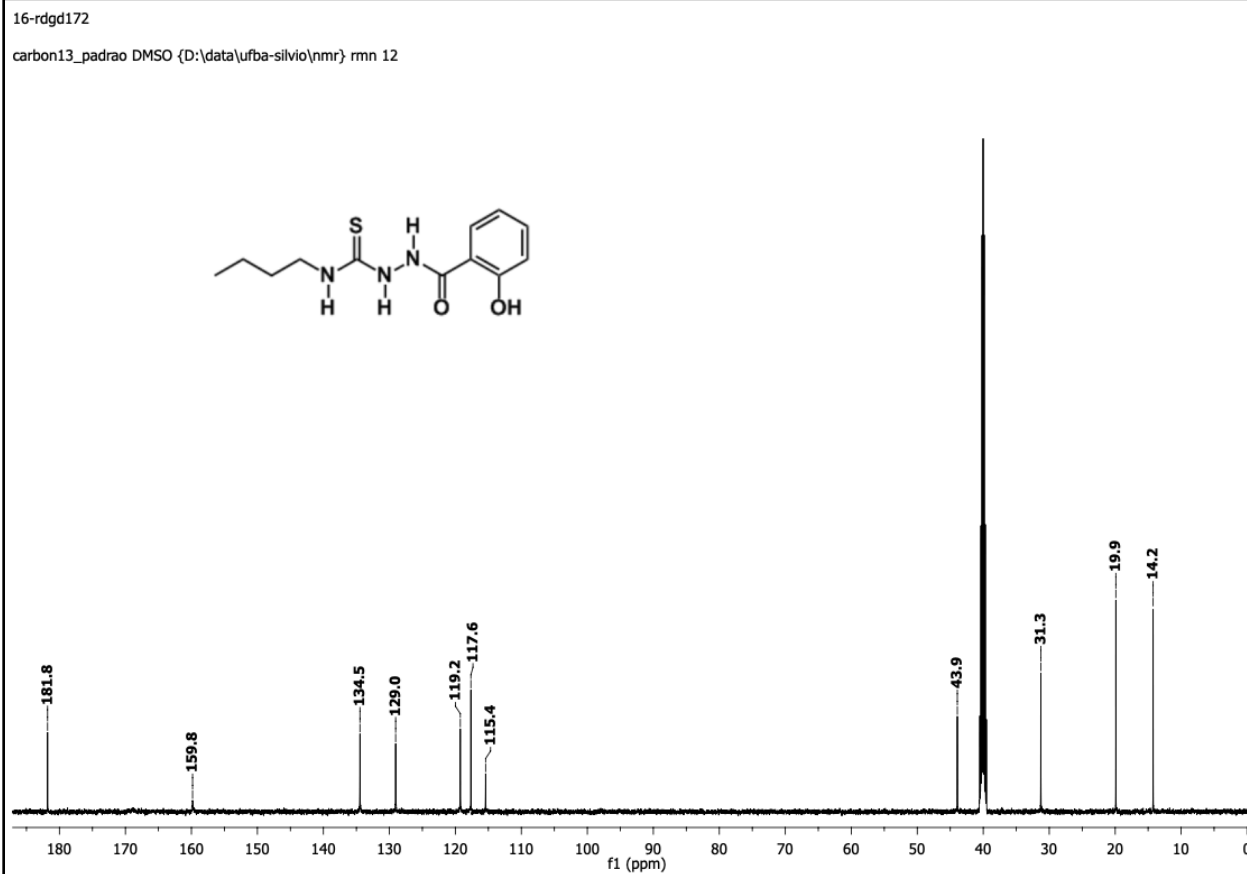
Espectro 68. Espectro de IV (ATR) da 1-(2-hidroxi-benzoil)-4(butil)tossemicarbazida (**282**).



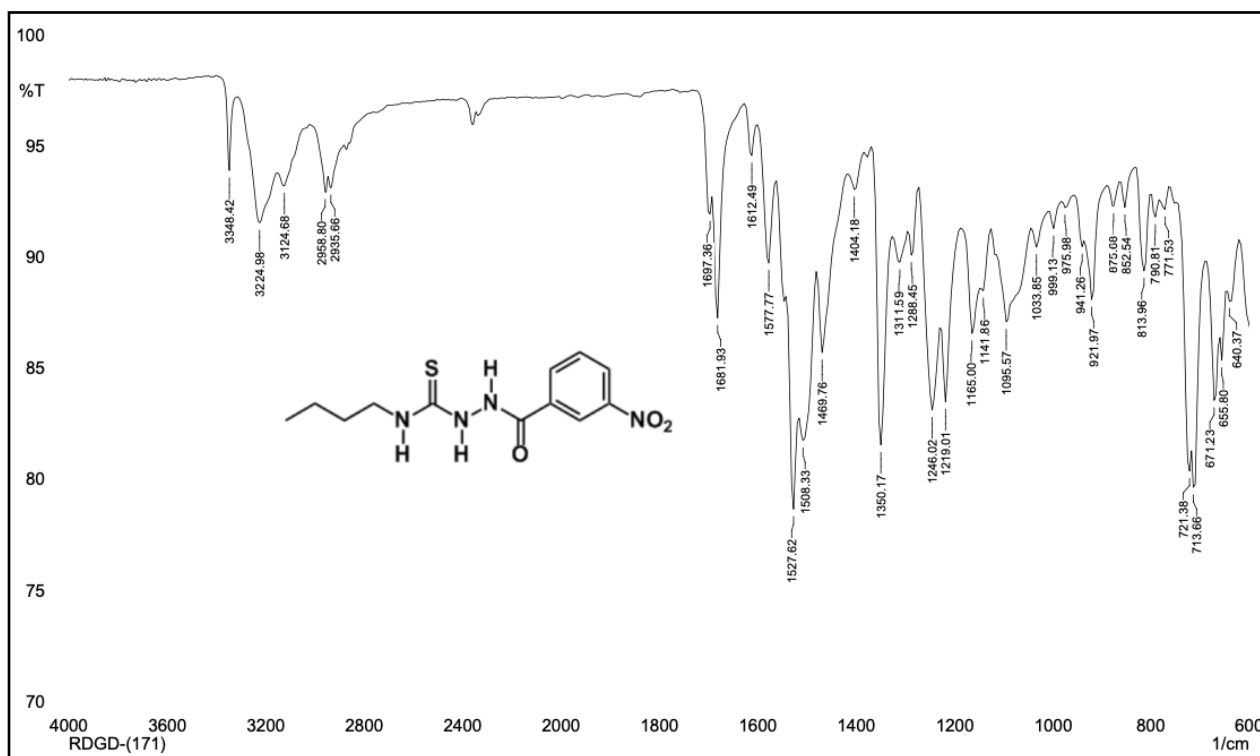
Espectro 69. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiósemicarbazida (**282**).



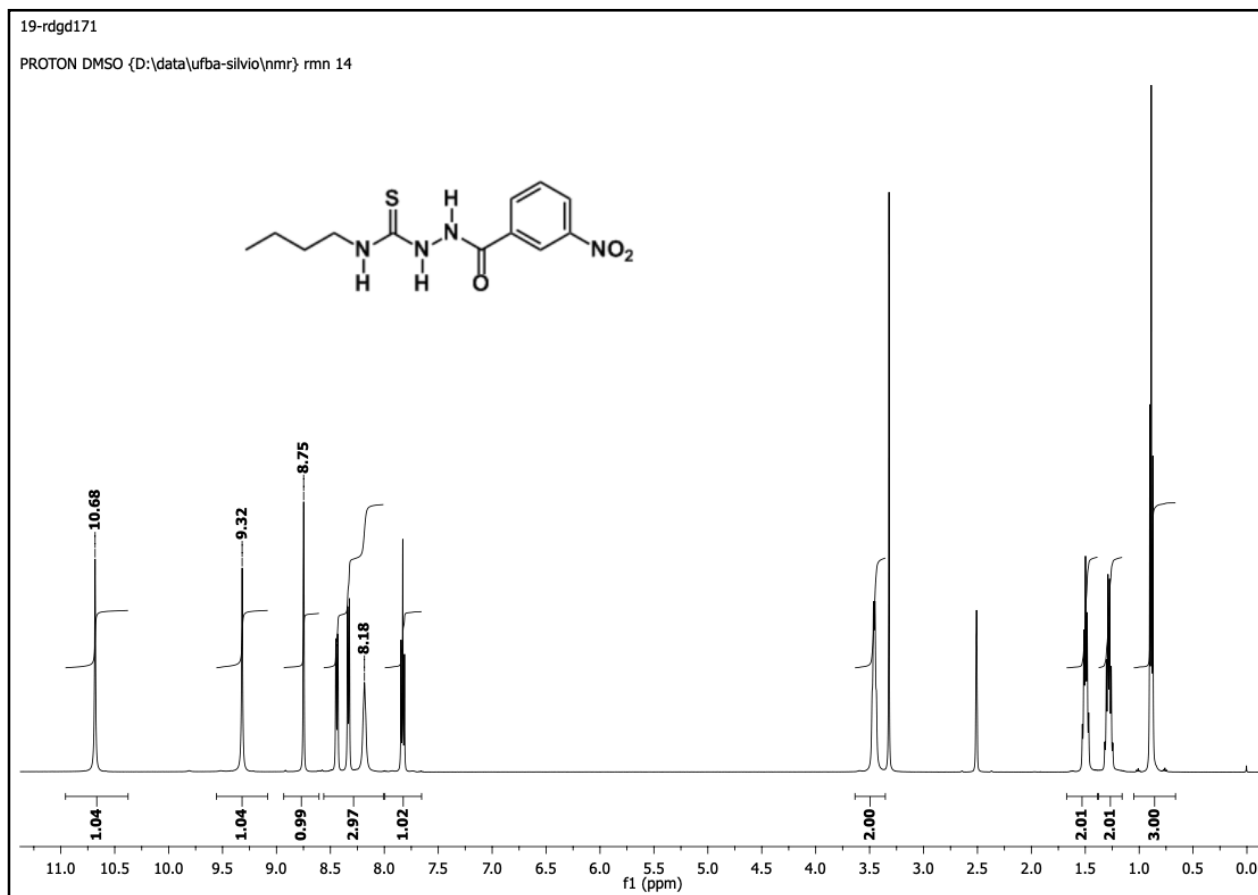
Espectro 70. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tiósemicarbazida (**282**).



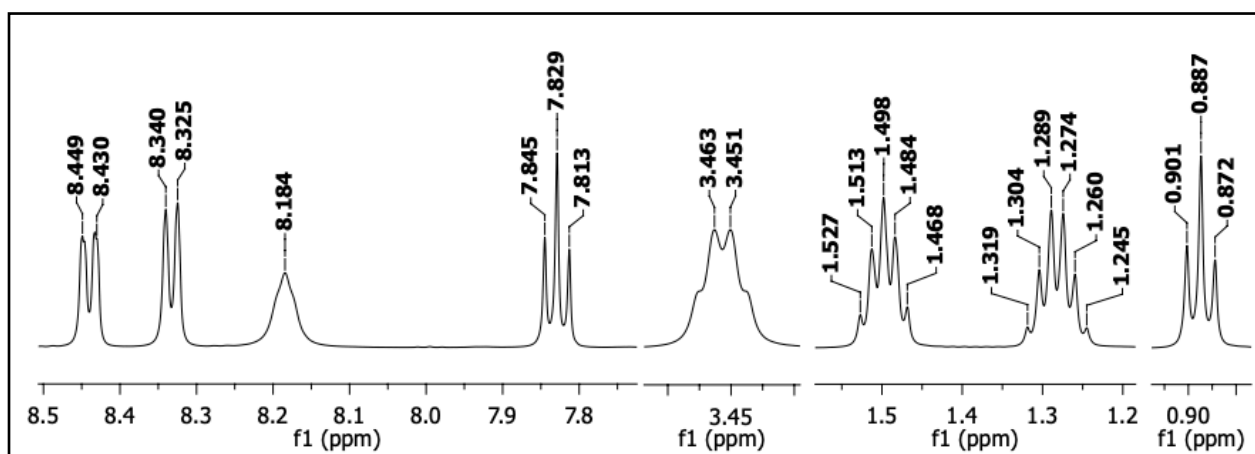
Espectro 71. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)tossemicarbazida (**282**).



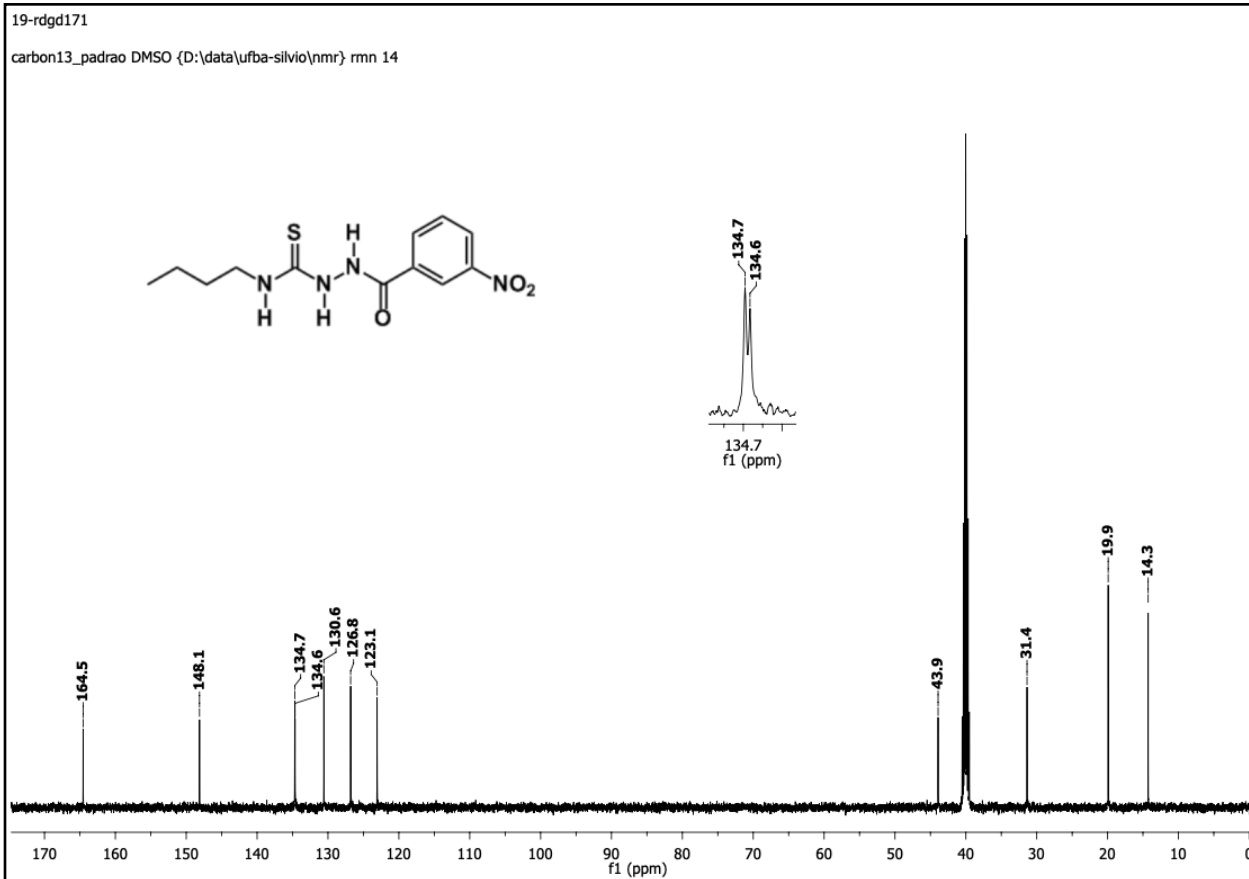
Espectro 72. Espectro de IV (ATR) da 1-(3-nitrobenzoil)-4(butil)tossemicarbazida (**283**).



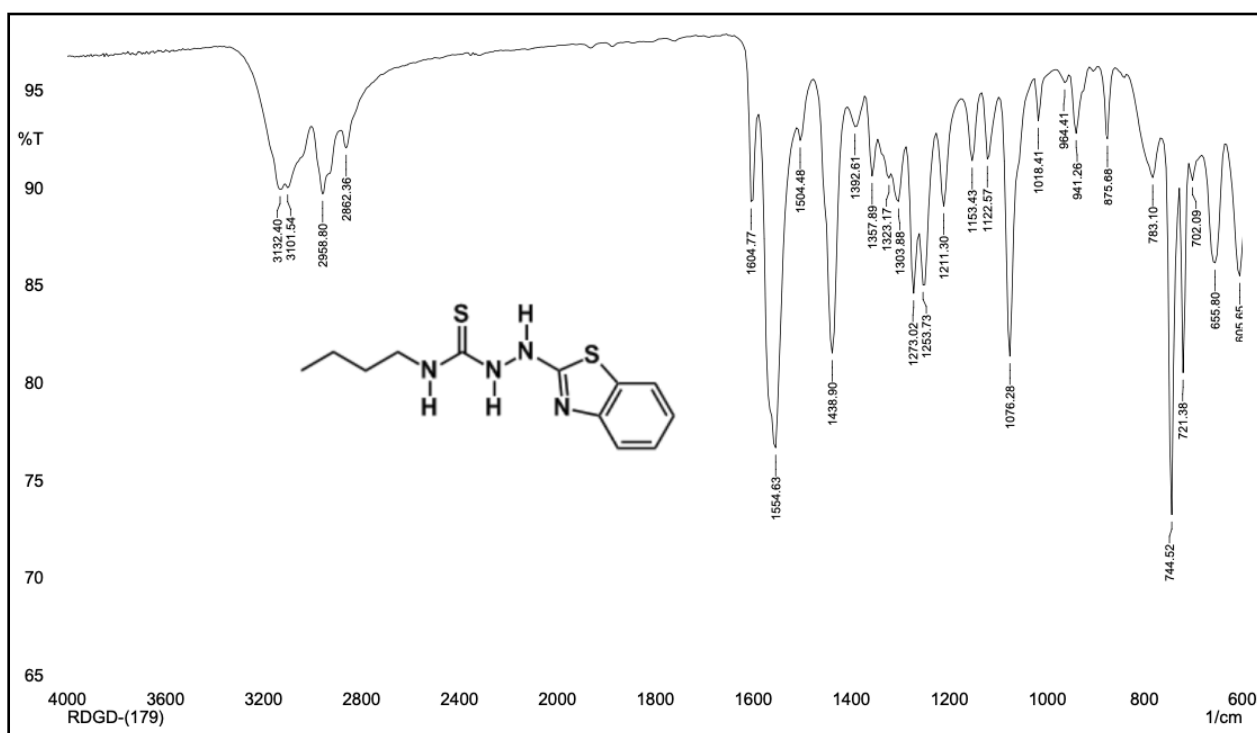
Espectro 73. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoyl)-4(butyl)thiosemicarbazida (**283**).



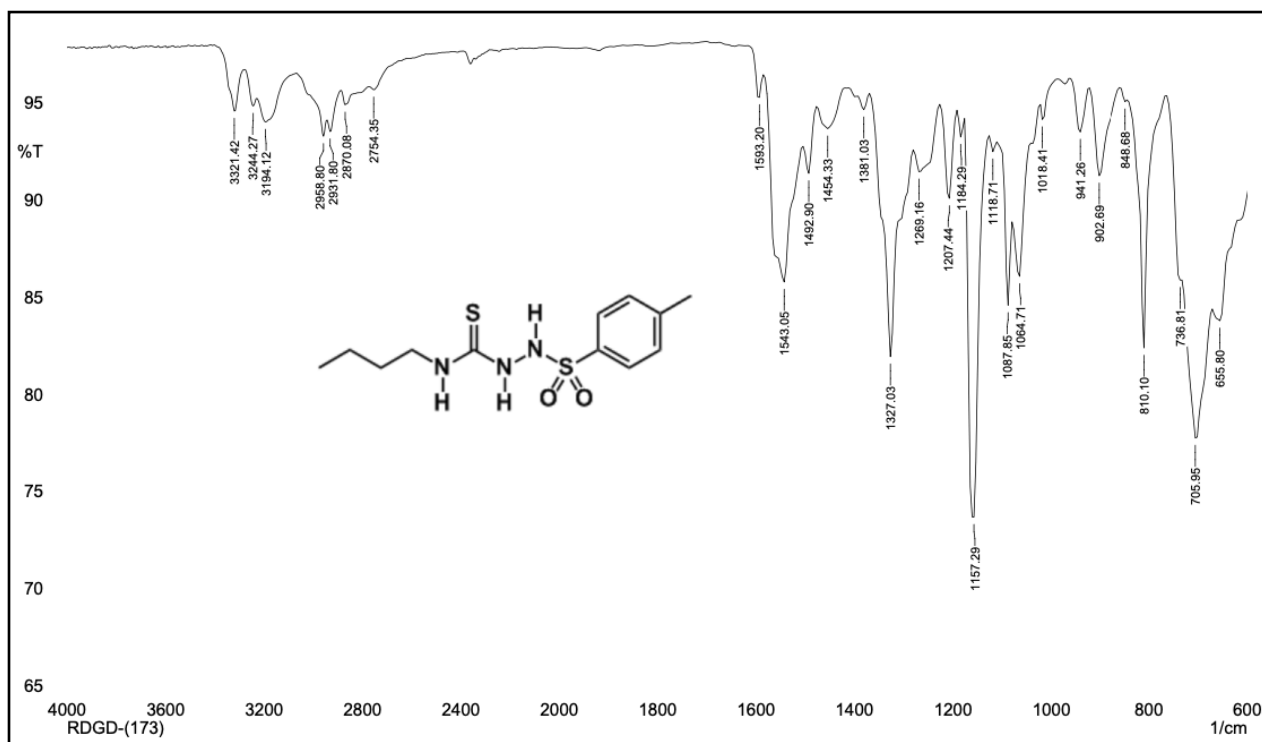
Espectro 74. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoyl)-4(butyl)thiosemicarbazida (**283**).



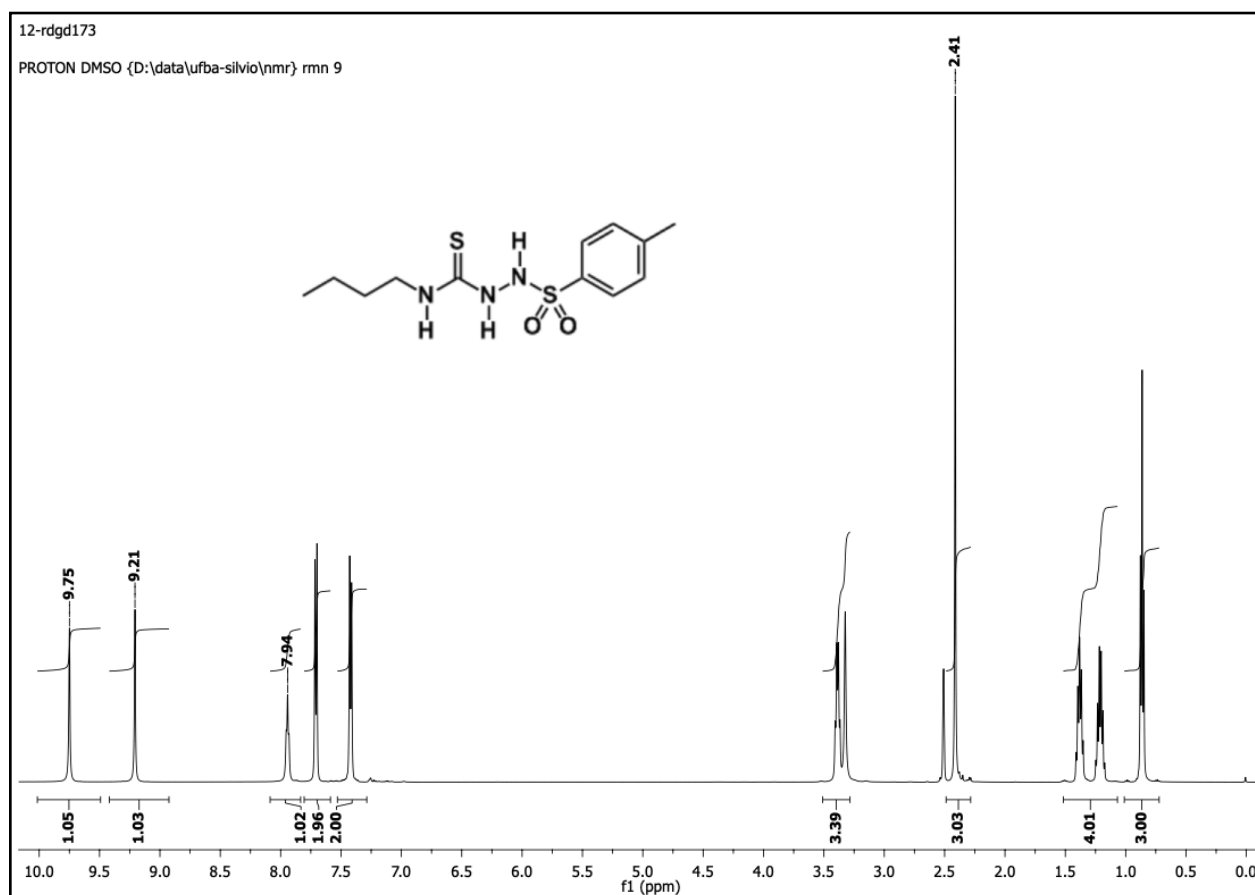
Espectro 75. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-(3-nitrobenzoi)-4(butil)tossemicarbazida (**283**).



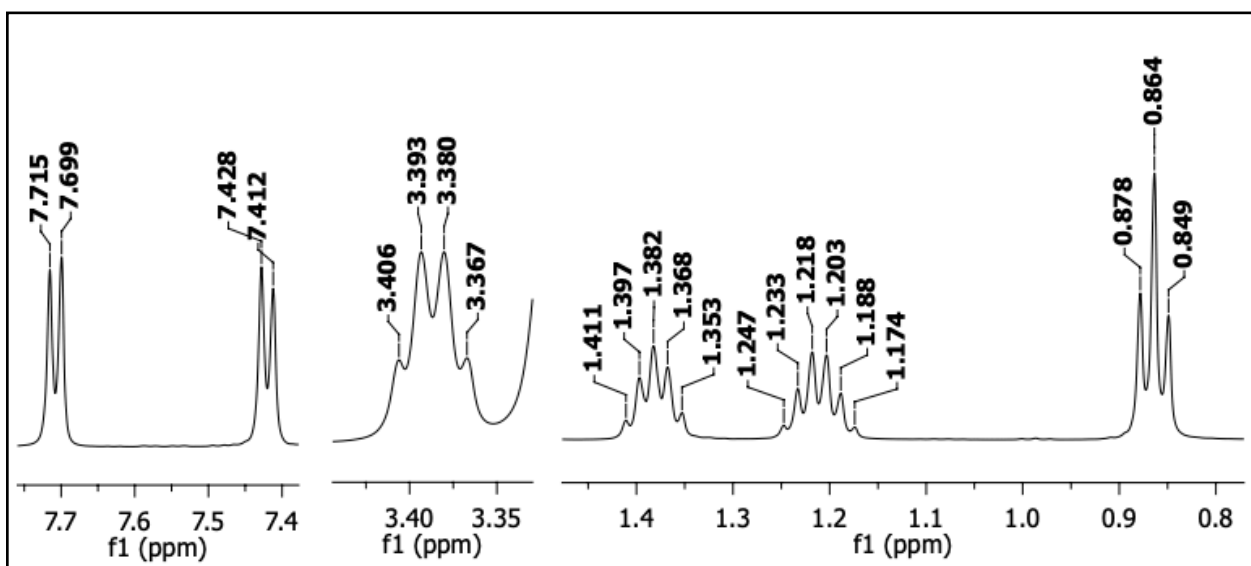
Espectro 76. Espectro de IV (ATR) da 1-benzotiazol-4(butil)tossemicarbazida (**285**).



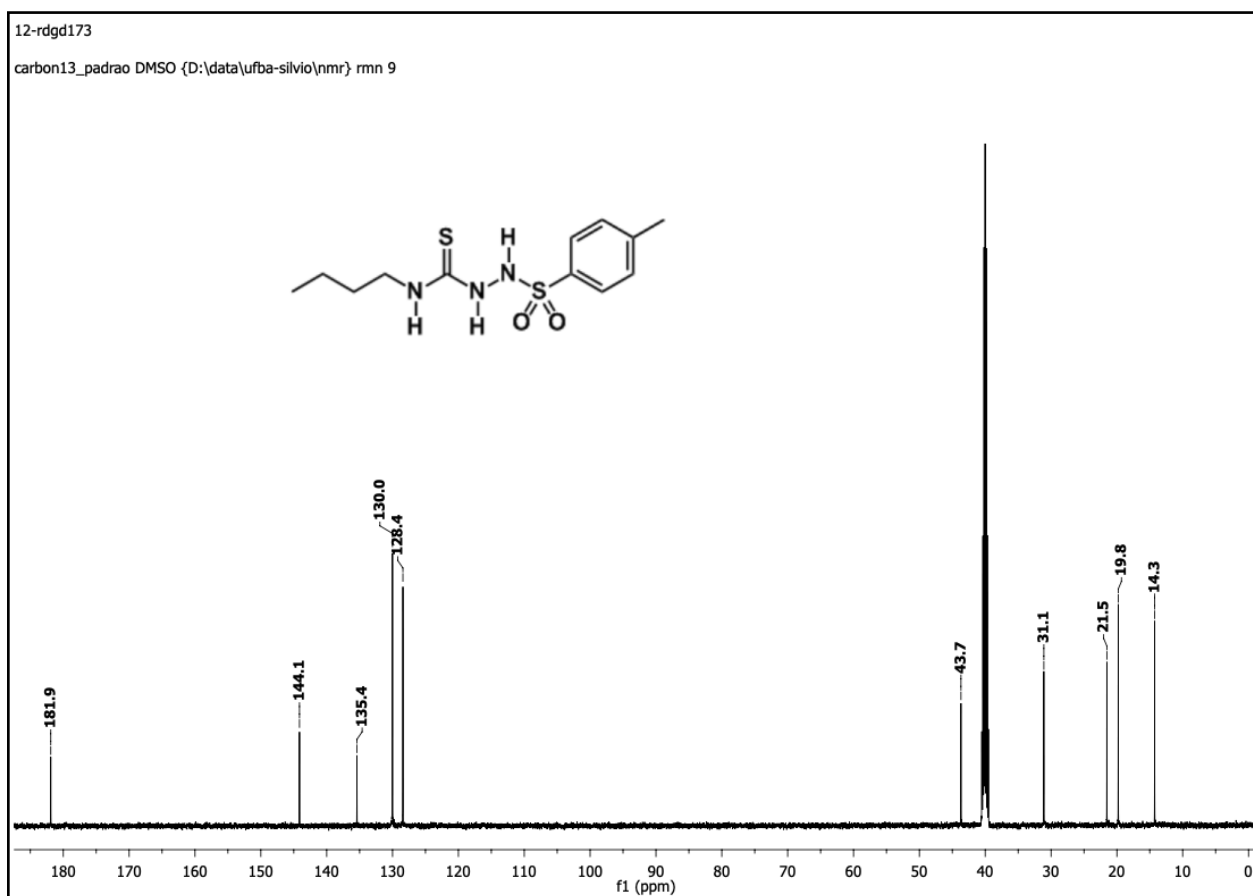
Espectro 77. Espectro de IV (ATR) da 1-tosil-4(butil)tiosemicarbazida (**284**).



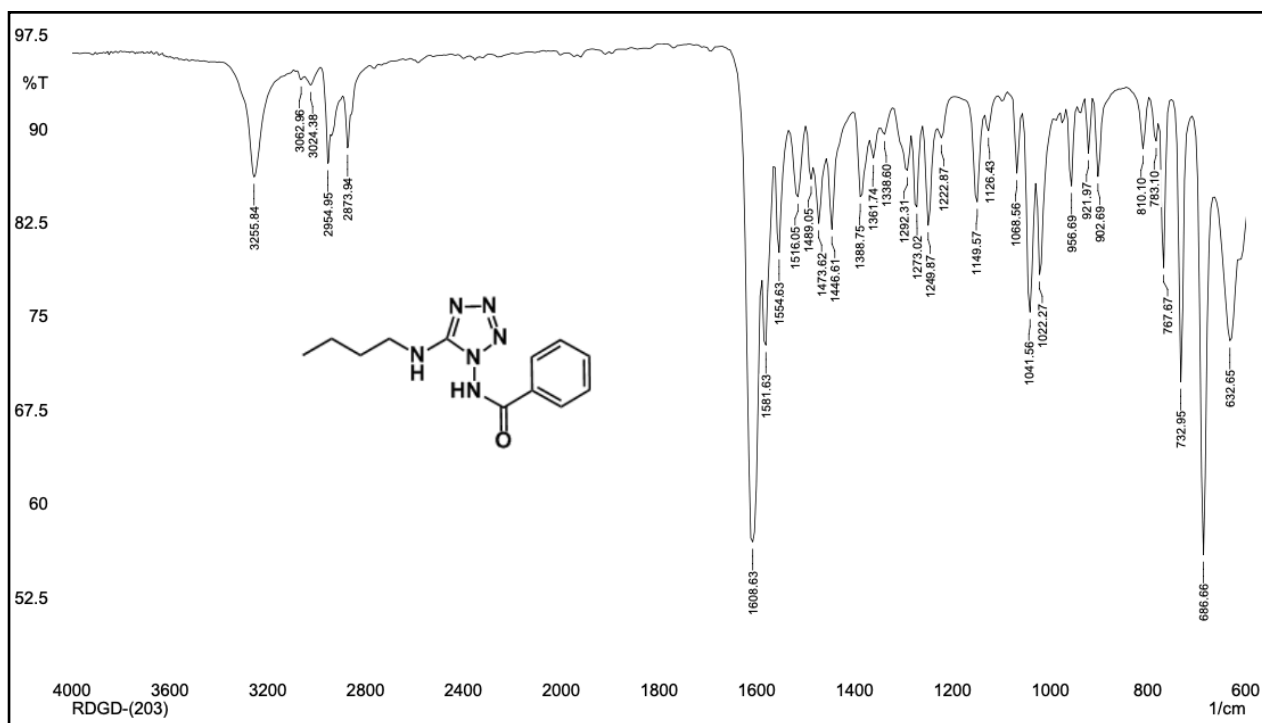
Espectro 78. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) da 1-tosil-4(butil)tiosemicarbazida (**284**).



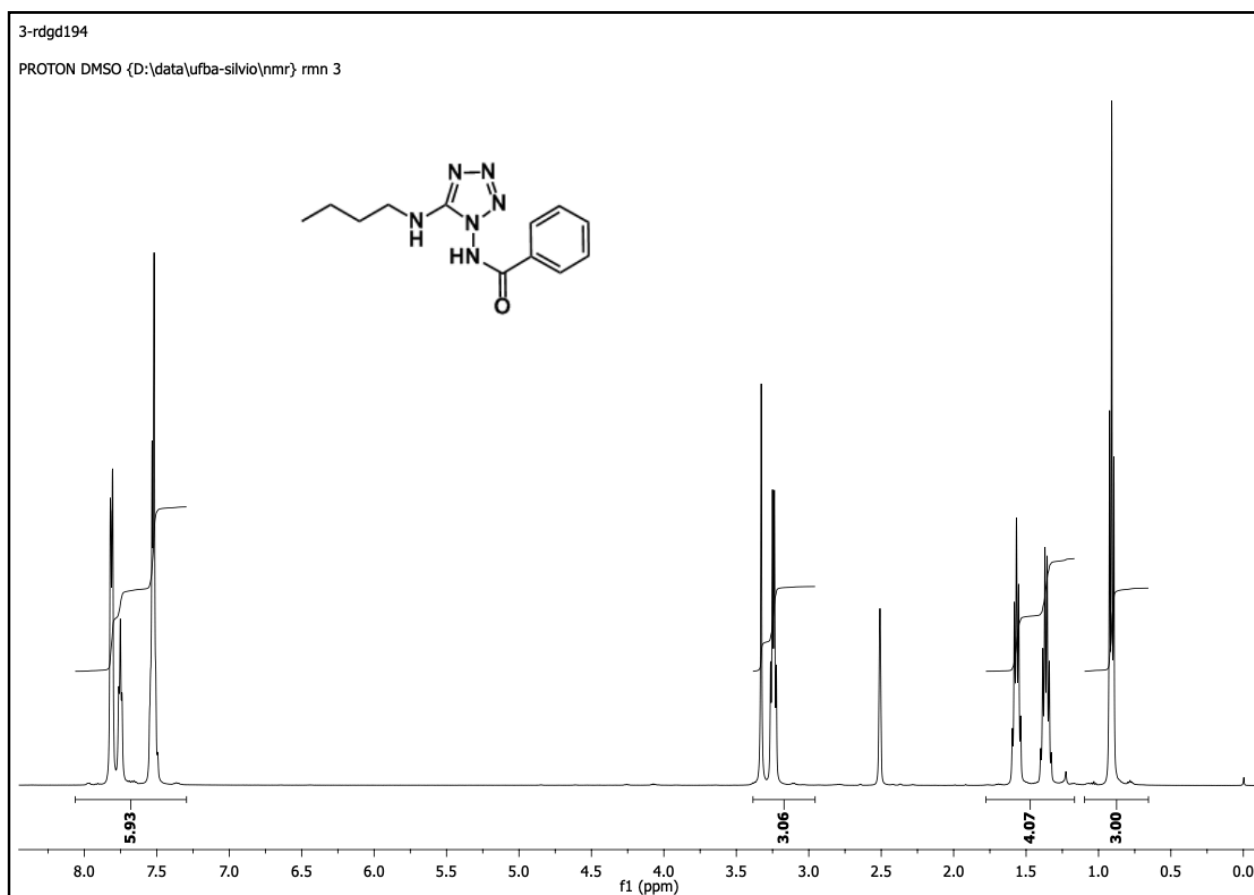
Espectro 79. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) da 1-tosil-4(butil)thiosemicarbazida (**284**).



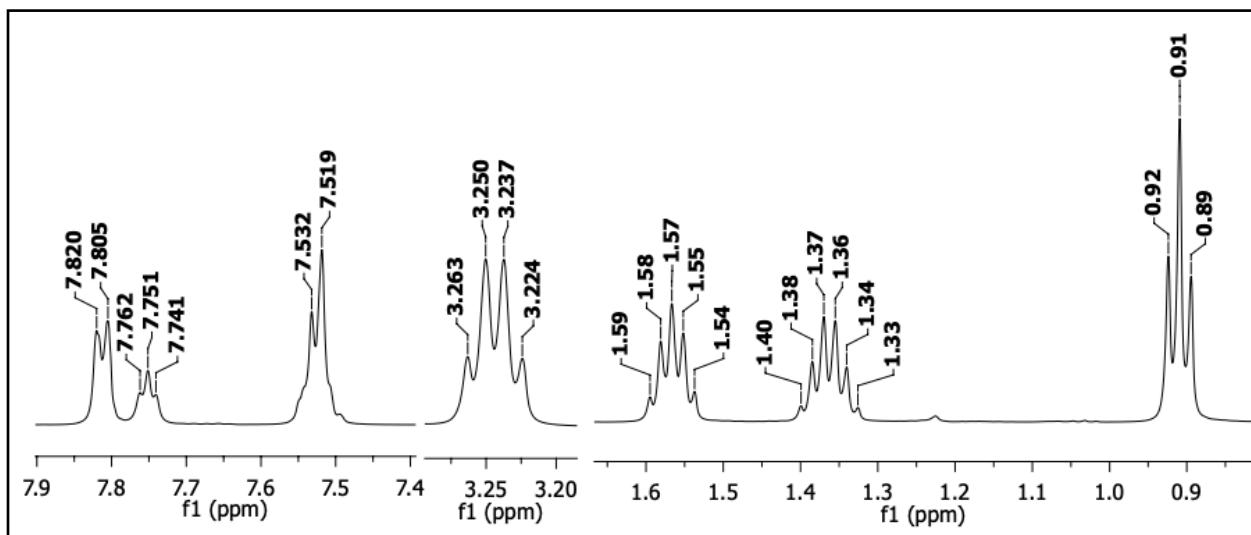
Espectro 80. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) da 1-tosil-4(butil)thiosemicarbazida (**284**).



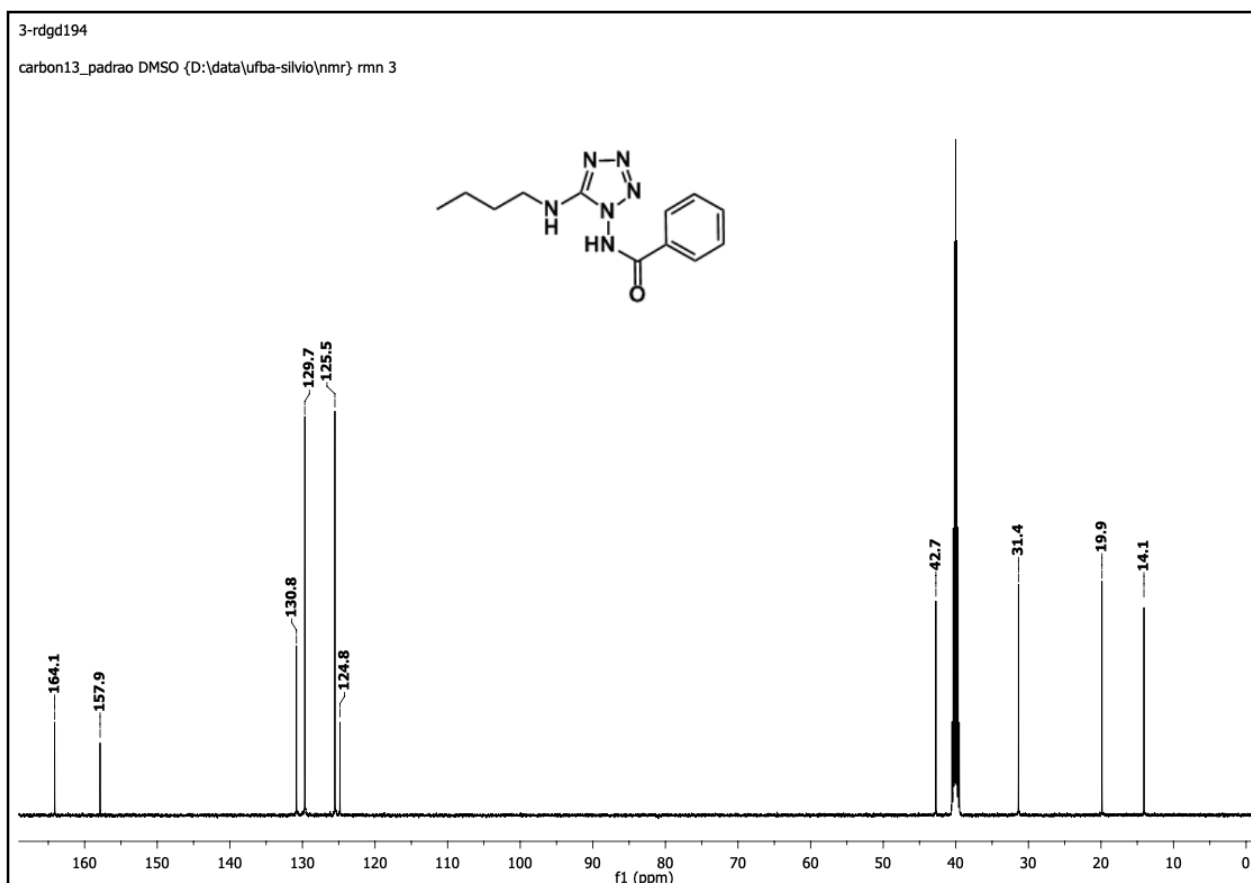
Espectro 81. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)iossemicarbazida (287).



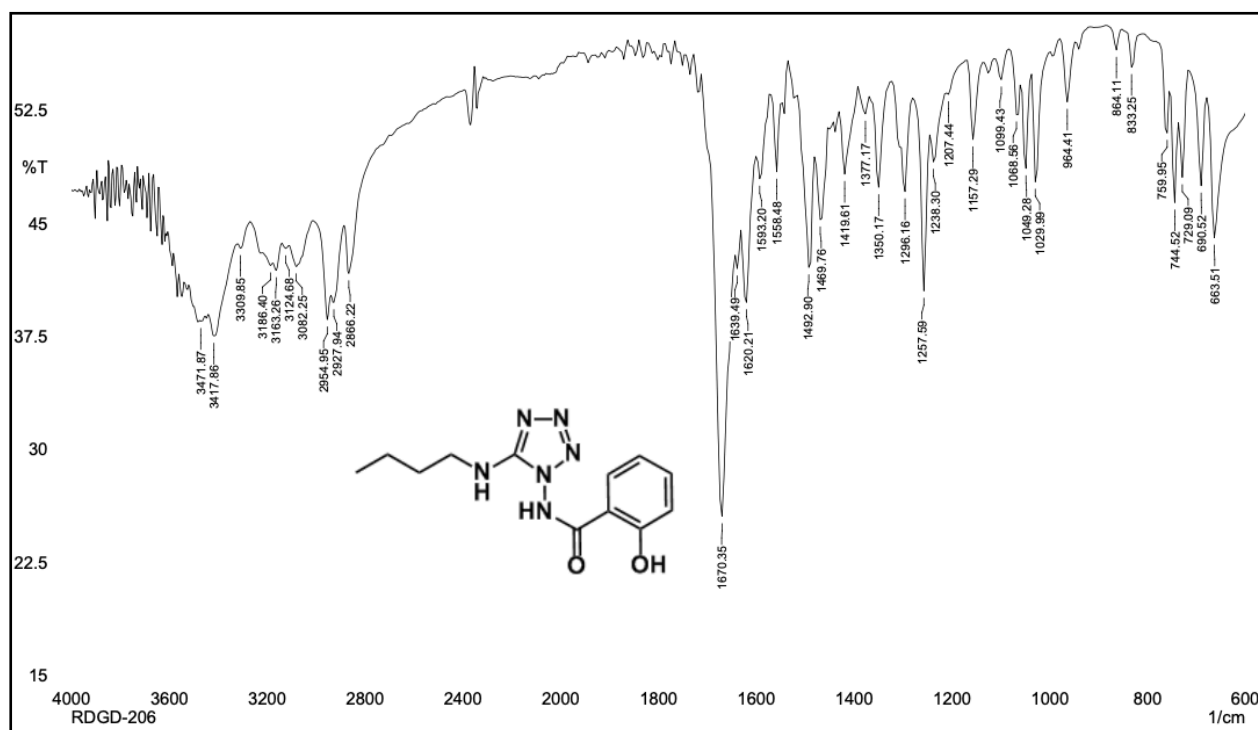
Espectro 82. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)iossemicarbazida (287).



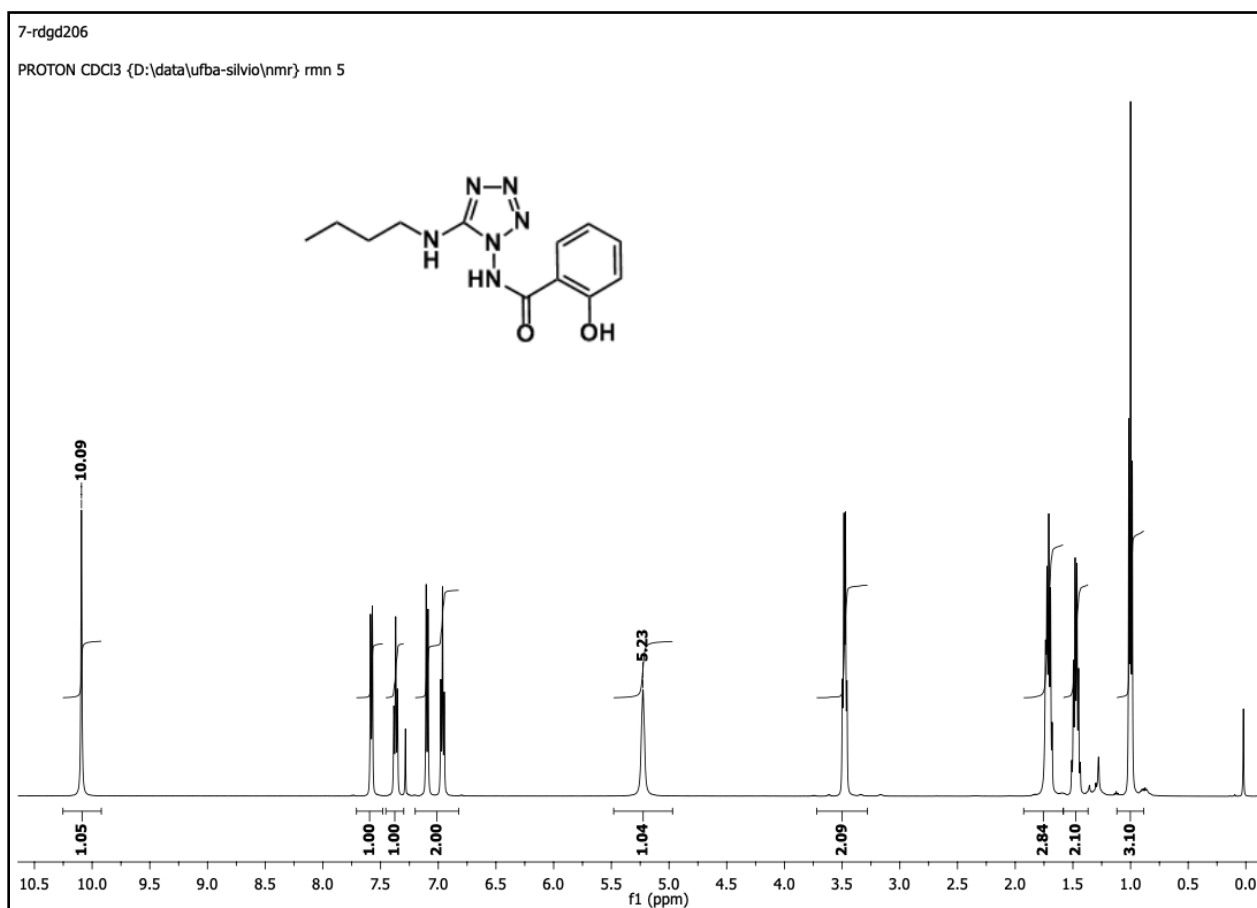
Espectro 83. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (**287**).



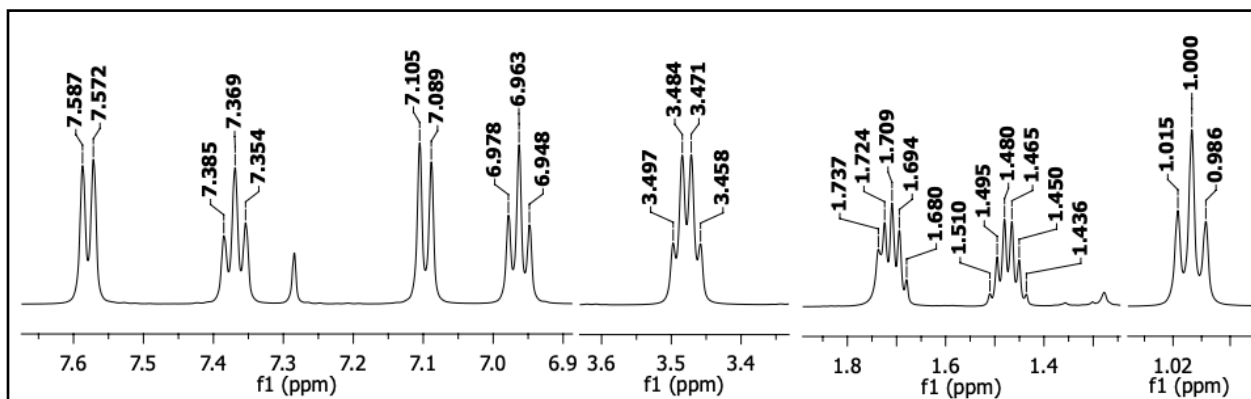
Espectro 84. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzoil-4(butil)tiossemicarbazida (**287**).



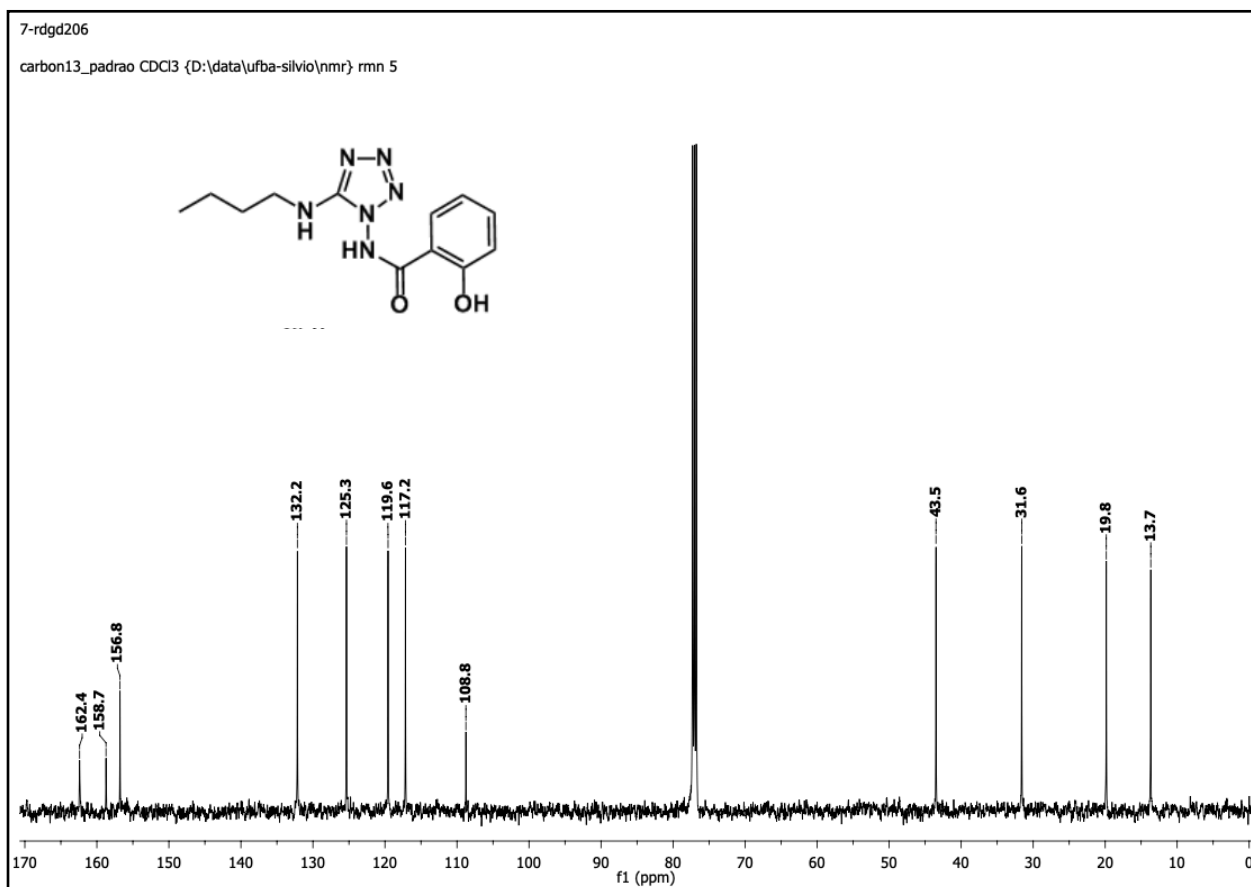
Espectro 85. Espectro de IV (KBr) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)iossemicarbazida (**288**).



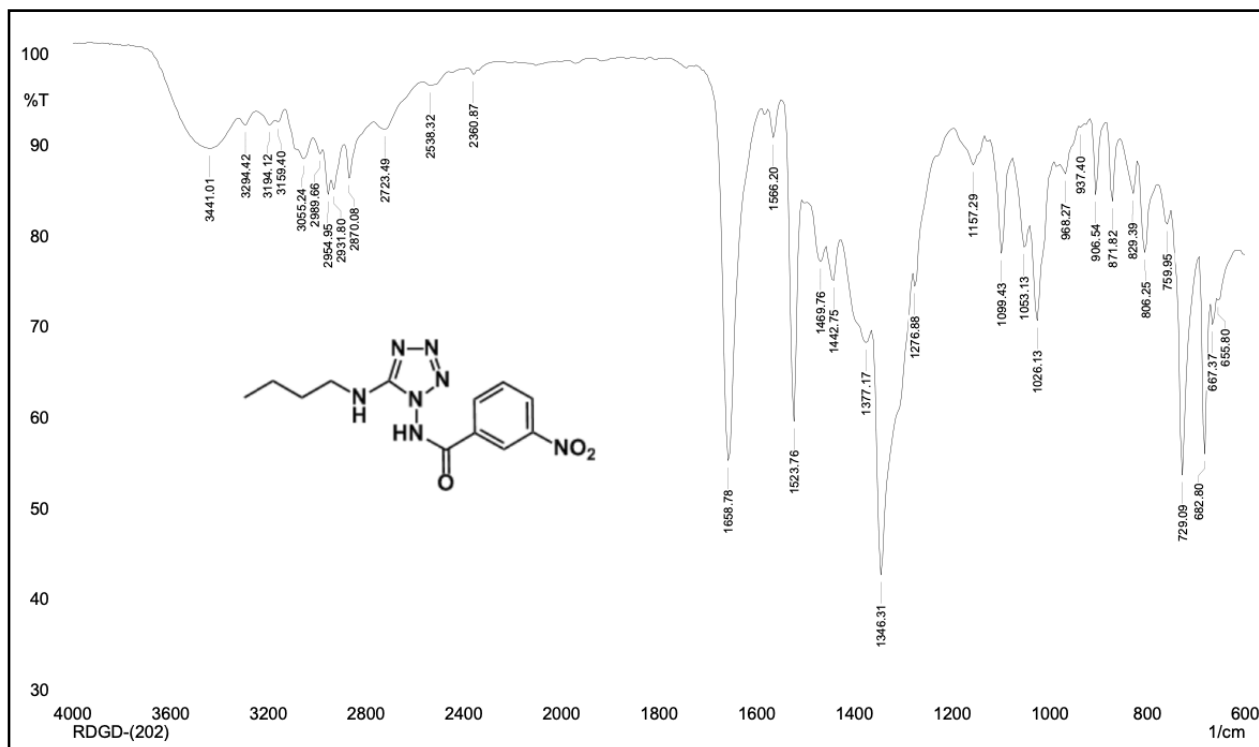
Espectro 86. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)-4(butil)iossemicarbazida (**288**).



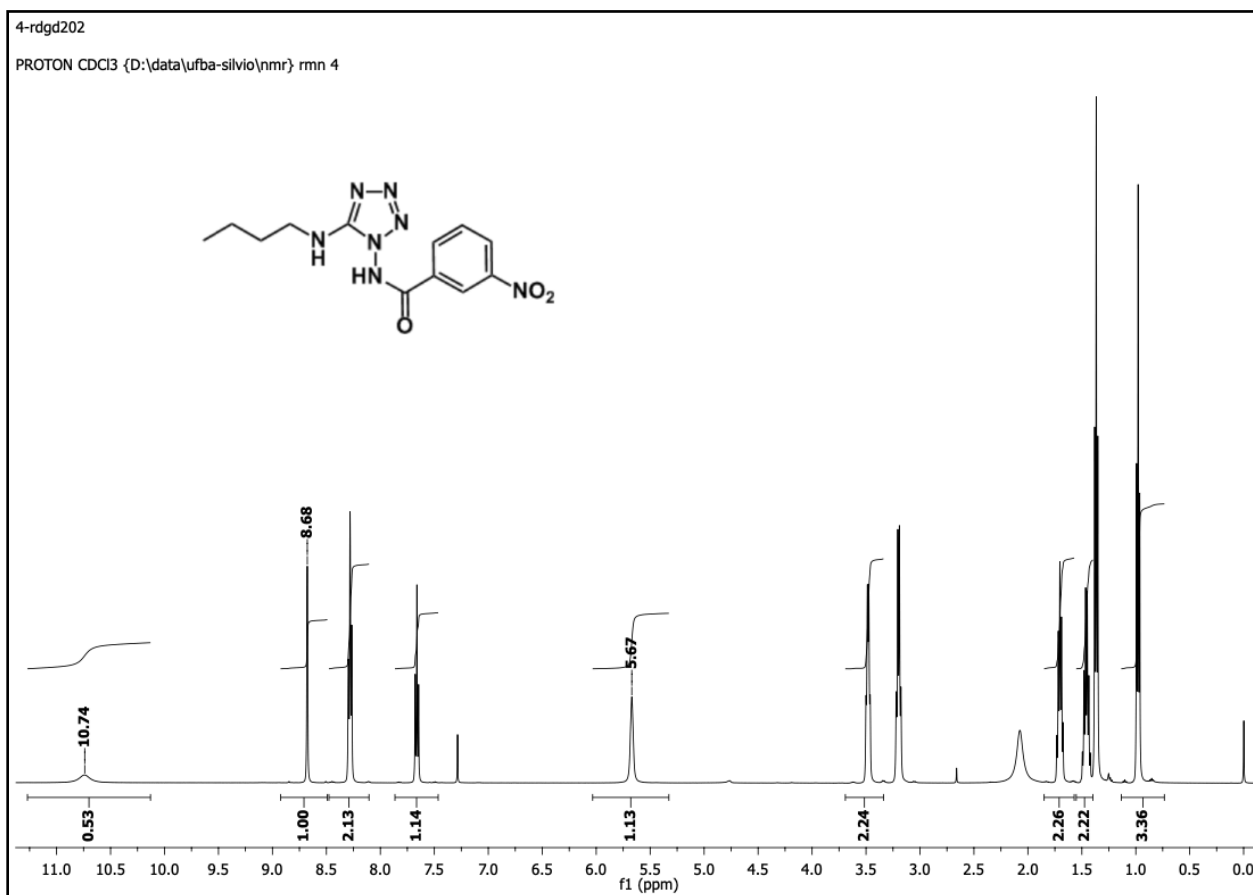
Espectro 87. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(butil)tiossemicarbazida (**288**).



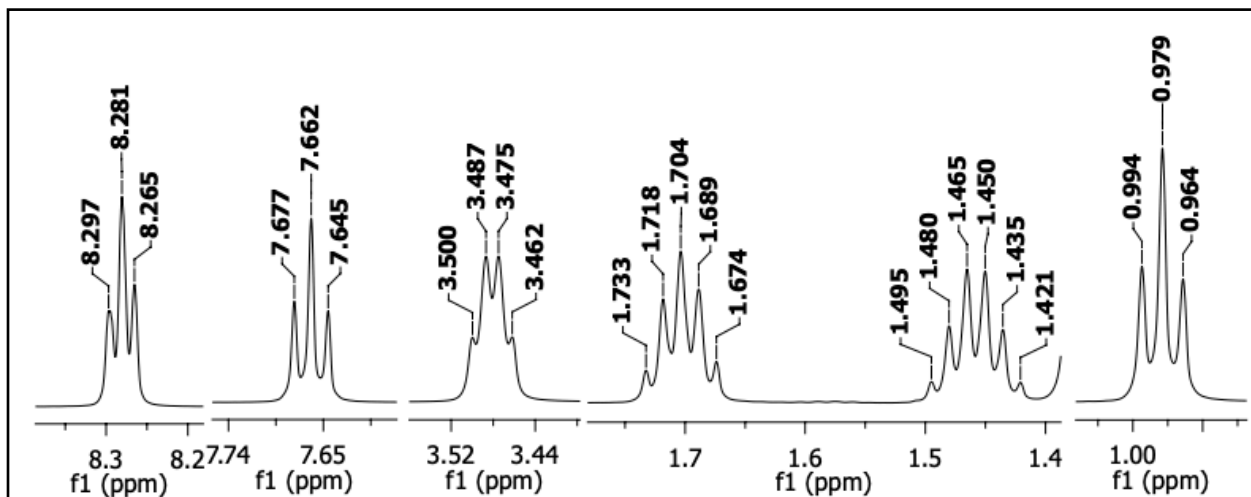
Espectro 88. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(2-hidroxibenzoil)- 4(butil)tiossemicarbazida (**288**).



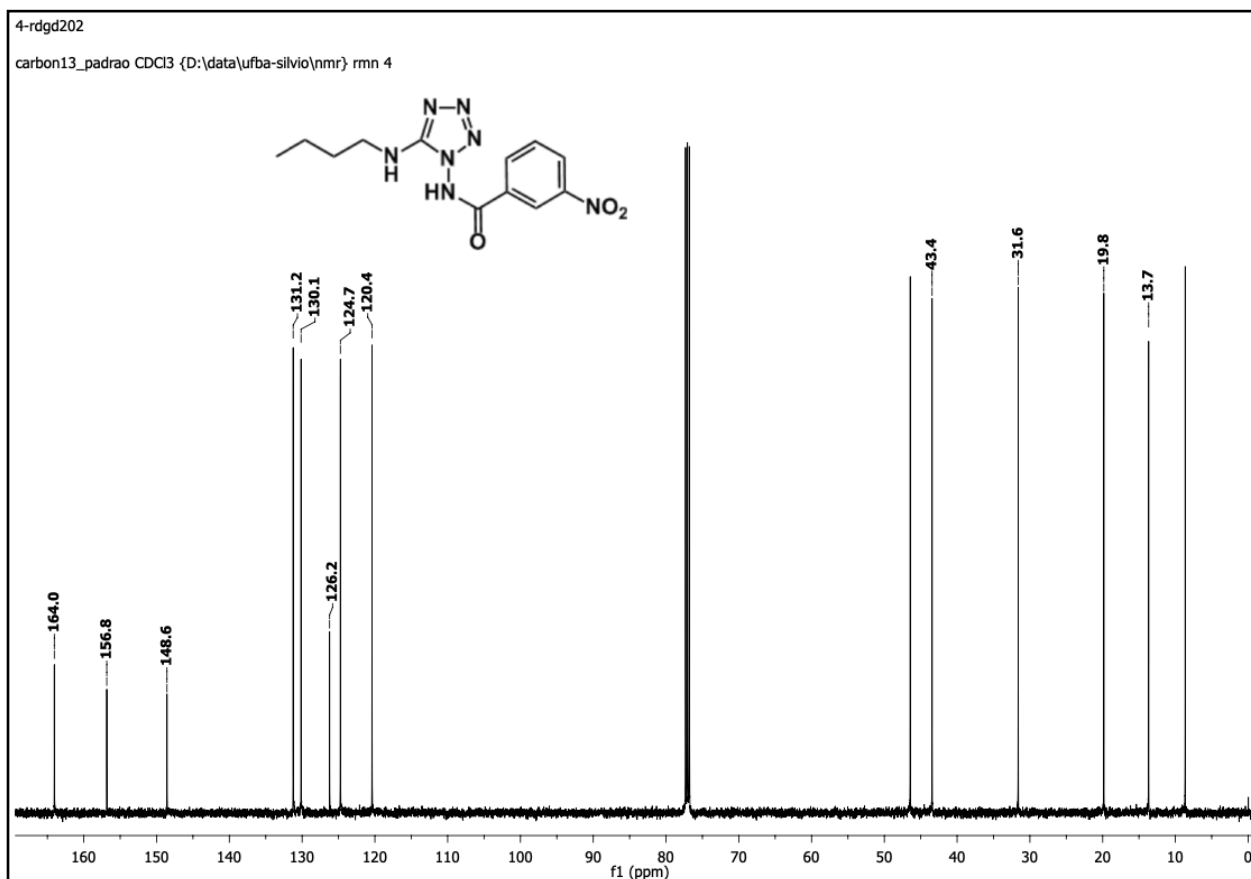
Espectro 89. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)-4(butil)tossemicarbazida (**289**).



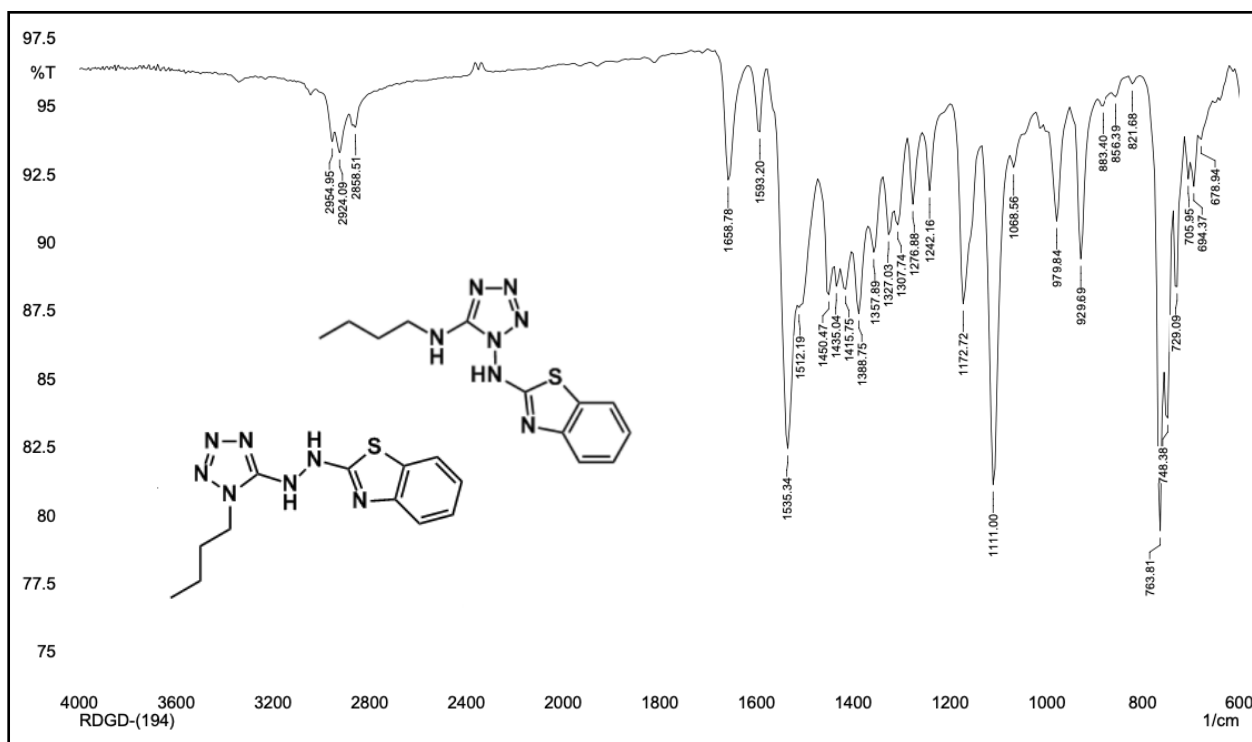
Espectro 90. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)-4(butil)tossemicarbazida (**289**).



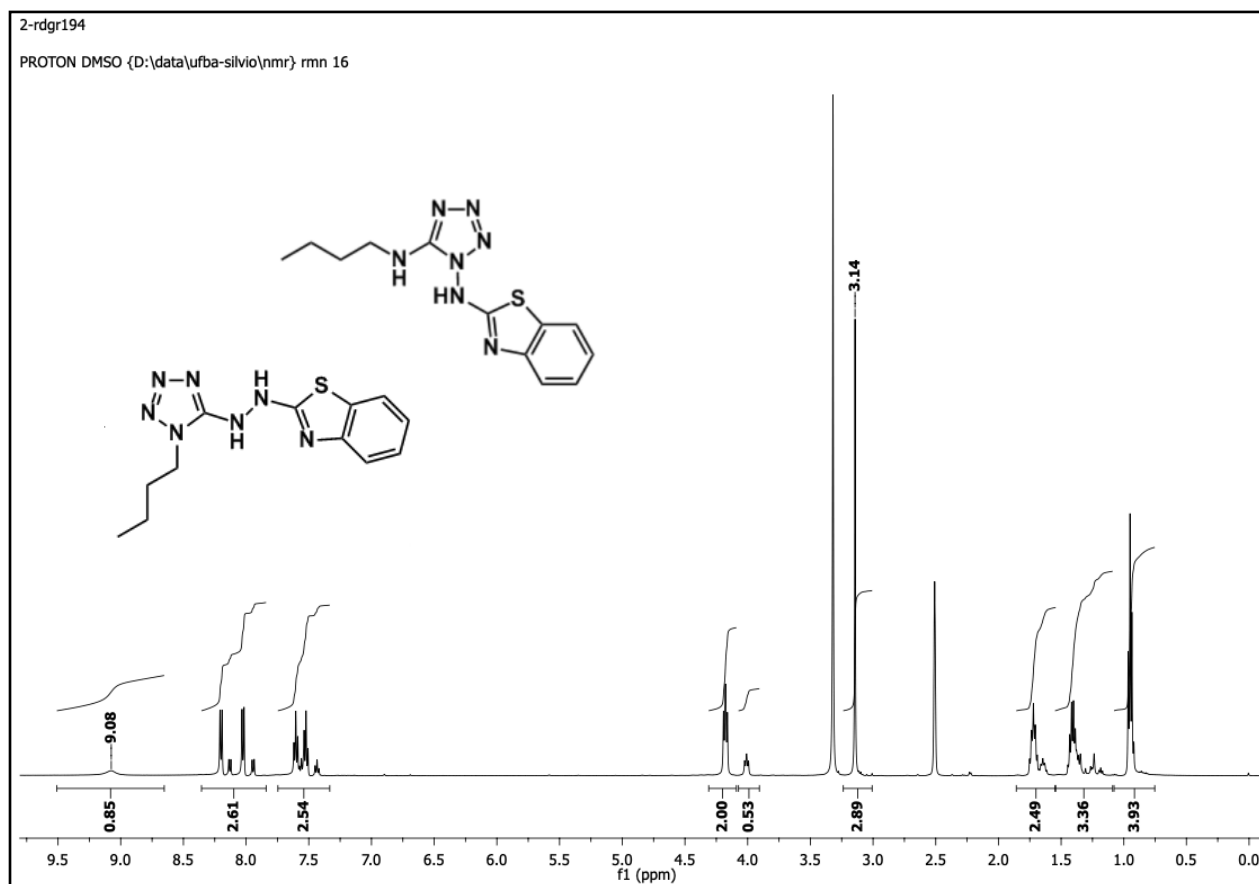
Espectro 91. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)- 4(butil)tiossemicarbazida (**289**).



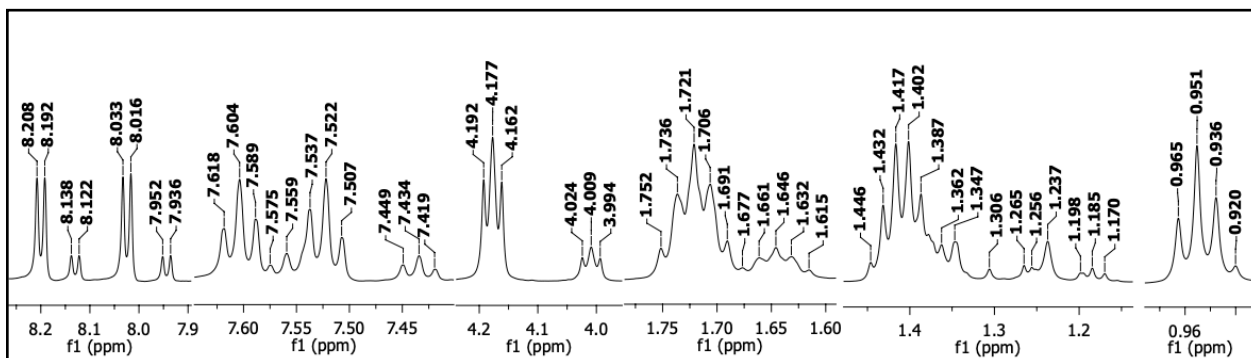
Espectro 92. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do tetrazol derivado da 1-(3-nitrobenzoi)- 4(butil)tiossemicarbazida (**289**).



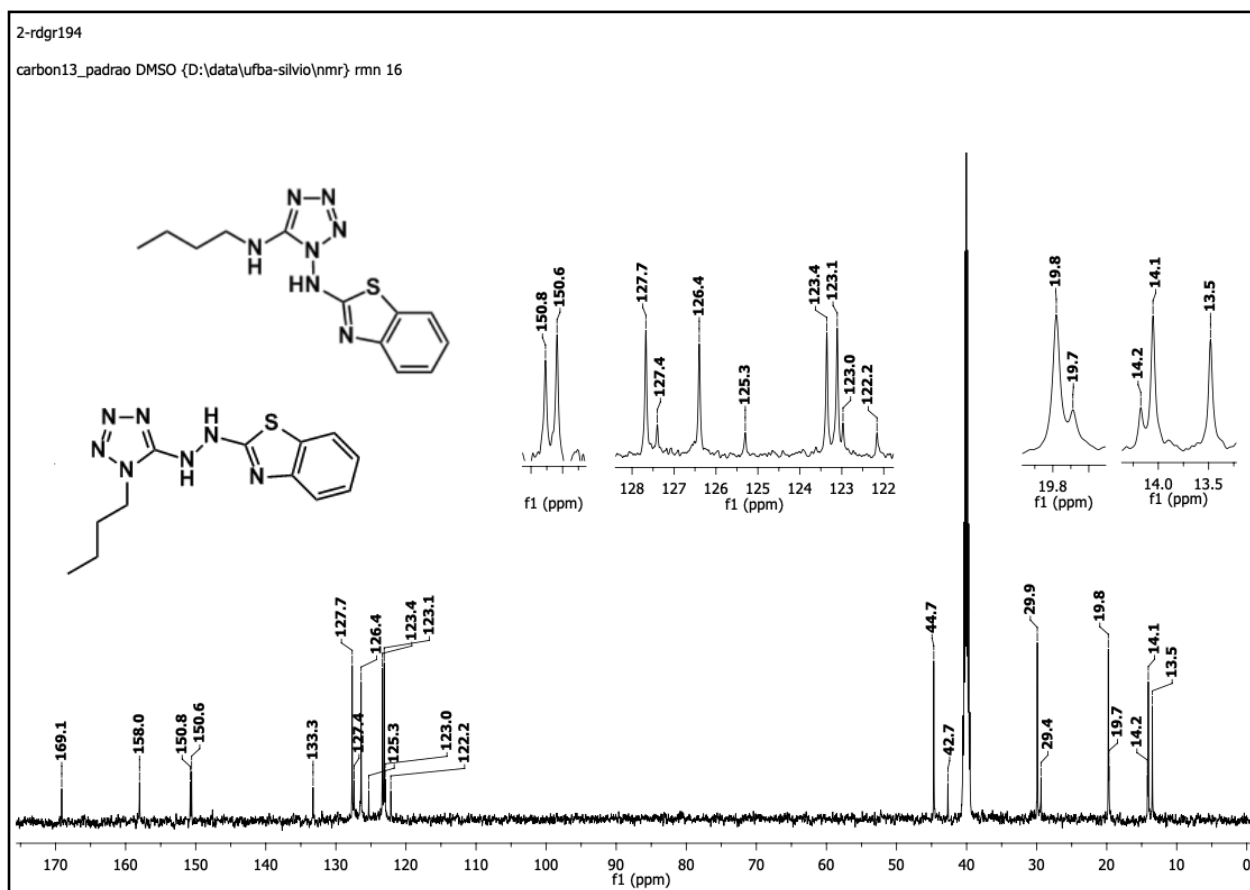
Espectro 93. Espectro de IV (ATR) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol-4(butil)tiossemicarbazida (**291 e 292**).



Espectro 94. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol-4(butil)tiossemicarbazida (**291 e 292**).



Espectro 95. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (**291 e 292**).



Espectro 96. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) do tetrazol derivado da 1-benzotiazol- 4(butil)tiossemicarbazida (**291 e 292**).

CAPÍTULO VI

REFERÊNCIAS

1. Gershenzon, J.; Dudareva, N.; *Nat. Chem. biol.* **2007**, 3, 408.
2. Tariqa, S.; Wania, S.; Rasoola, W.; Shafia, K.; Bhata, M. A.; Prabhakar, A.; Shalla, A. H.; RATHERA, M. A.; *Microb. Pathog.* **2019**, 134, 103580.
3. Gao S.; Singh J.; *J. Cont. Rel.* **1998**, 51, 193.
4. Ruzicka, L.; *Experientia.* **1953**, 9, 357.
5. Davis, E. M.; Croteau, R.; *Top. Curr. Chem.* **2000**, 209, 53.
6. Schwab, W.; Fuchs, C.; Huang, F. C.; *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2013**, 115, 3.
7. Oldfield, E.; Lin, F. Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1124.
8. Chappell, J.; *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1995**, 46, 521.
9. Paduch, R.; Kandefer-Szerszeń, M.; Trytek, M.; Fiedurek, J.; *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2007**, 55, 315.
10. Guimarães, A. G.; Serafini, M. R.; Quintans, L. J. J.; *Expert Opin. Ther. Patents.* **2014**, 3, 243.
11. Souza, M. T. S.; Almeida, J. R. G. S.; Araujo, A. A. S.; Duarte, M. C.; Gelain, D. P.; Moreira, J. C. F.; Santos, M. R. V.; Quintans, L. J. J.; *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, 115, 244.
12. Chen, J.; Jiang, Q. D.; Chai, Y. P.; Zhang, H.; Peng, P.; Yang, X. X.; *Molecules.* **2016**, 21, 1709.
13. Lim, P. F. C.; Liu, X. Y.; Chan, S. Y.; *J. Essent. Oil Res.* **2009**, 21, 423.
14. Burgos, E. G.; Serranillos, M. P. G.; *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 5319.
15. Maleknia, S. D.; Adams, M. A.; *Proc. 4th Intl. Peptide Symp.* **2007**, 334.
16. Zhang L.; Demain A. L.; Natural products. *Humana Press*, New Jersey, **2005**, 386 páginas.
17. Feucht, C. L.; Patel, D. R.; *Pediatr. Clin. North Am.* **2010**, 3, 751.
18. Maróstica Jr., M. R.; Pastore, G. M.; *Quim. Nova.* **2007**, 30, 382.
19. Figueiredo, I. M.; Santos, L. V.; Costa, W. F.; Carvalho, J. E.; Silva, C. C.; Sacoman, J. L.; Kohn, L. K.; Sarragiotto, M. H.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 954.
20. Maimone, T. J.; Baran, P. S.; *Nat. Chem. biol.* **2007**, 3, 396.
21. Carvalho, C. C. C. R.; Fonseca, M. M. R.; *Biotech. Adv.* **2006**, 24, 134.
22. Inoue, S.; Takaya, H.; Tani, K.; Otsuka, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4897.

23. Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1596.
24. Carvalho, C. C. C. R.; Fonseca, M. M. R.; *Biotech. Adv.* **2006**, 24, 134.
25. Schwab, W.; Fuchs, C.; Huang, F. C.; *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2013**, 115, 3.
26. Simpson, J. S.; Garson, M. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 939.
27. Holley, R. A.; Patel, D.; *Food Microbiol.* **2005**, 22, 273.
28. Xiang, W. U.; Qing-hua, Z. H. O. U.; Ke, X. U.; *Acta Pharmacol Sin.* **2009**, 30, 501
29. Faulkner, D. J.; *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 155.
30. Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R.; *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 1.
31. Scheuer, P. J.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 433.
32. Edenborough, M. S.; Herbert, R. B.; *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 229.
33. Faulkner, D. J.; *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 269.
34. Fraga, B. M.; *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 217.
35. Hagadone, M. R.; Scheuer, P. J.; Holm, A.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2447.
36. Dumdei, E. J.; Flowers, A. E.; Garson, M. J.; Moore, C. J.; *Camp. Biochem. Physiol.* **1997**, 118, 1385.
37. Clark, R. J.; Stapleton, B. L.; Garson, M. J.; *Tetrahedron.* **2000**, 56, 3071.
38. Mitome, H.; Shirato, N.; Miyaoka, H.; Yamada, Y.; van Soest, R. W. M.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 833.
39. Prawat, H.; Mahidol, C.; Kawetripob, W.; Prachyawarakorn, V.; Tuntiwachwuttikul, P.; Ruchirawat, S.; *Tetrahedron.* **2016**, 72, 4222.
40. Vennesland, B.; Conn, E. E.; Knowles, C. J.; Westley, J.; Wissing, F.; Eds. Cyanide in Biology. *Academic Press*, London, **1981**, 548 páginas.
41. Simpson, J. S.; Raniga, P.; Garson, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7949.
42. Simpson, J. S.; Garson, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5819.
43. Blasio, B.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Mayol, L.; Pedone, C.; Santacroce, C.; Sica, D.; *Tetrahedron.* **1976**, 32, 473.
44. Hagadone, M. R.; Burrenson, B. J.; Scheuer, P. J.; Finer, J. S.; Clardy, J.; *Helv. Chim. Acta.* **1979**, 62, 2484.

45. Simpson, J. S.; Garson, M. J.; Hooper, J. N. A.; Cline, E. I.; Angerhofer, C. K.; *Aust. J. Chem.* **1997**, 50, 1123.
46. Simpson, J. S.; Garson, M. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 939.
47. Recio, R.; Vengut-Climent, E.; Borrego, L. G.; Khiar, N.; Fernández, I.; *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2017**, 53, 167.
48. Alvi, K. A.; Tenenbaum, L.; Crews, P.; *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 71.
49. Gulavita, N. K.; De Silva, E. D.; Hagadone, M. R.; Karuso, P.; Scheuer, P. J.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5136.
50. Petrichcheva, N. V.; Duque, C.; Dueñas, A.; Zea, S.; Hara, N.; Fujimoto, Y.; *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 851.
51. König, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O.; Angerhofer, C. K.; Pezzuto, J. M.; *Planta Med.* **1994**, 60, 532.
52. Hirota, H.; Okino, T.; Yoshimura, E.; Fusetani, N.; *Tetrahedron.* **1998**, 54, 13971.
53. Wright, D.; Wang, H.; Gurrath, M.; König, G. M.; Kocak, G.; Neumann, G.; Loria, P.; Foley, M.; Tilley, L.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 873.
54. Miyaoka, H.; Abe, Y.; Kawashima, E.; *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 608.
55. Fujiwara, S.; Shin-Ike, T.; Sonoda, N.; Aoki, M.; Okada, K.; Miyoshi, N.; Kambe, N.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3503.
56. Nishikawa, K.; Umezawa, T.; Garson, M. J.; Matsuda, F.; *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2232.
57. Silva, C. C.; Almagro, V.; Marsaioli, A. J.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6717.
58. Takeda, K.; Kubota, T.; Kawani, J.; *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, 8, 615.
59. Silva, C. C.; Almagro, V.; Zukerman-Schpector, J.; Castellano, E. E.; Marsaioli, A. J.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2880.
60. Oliveira, C. M.; Silva, C. C.; Collins, C. H.; Marsaioli, A. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 661.
61. Miyaoka, H.; Abe, Y.; Kawashima, E.; *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 1224.
62. Silva, A. P.; Martini, M. V.; Oliveira, C. M. A.; Cunha, S.; Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva, C. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2987.
63. Silva, A. P.; Gauze, G. F.; Coelho, N. P.; Silva, C. C.; Basso, E. A.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 62.

64. Pintilie, O.; Profire, L.; Sunel, V. R.; Popa, M.; Pui, A.; *Molecules* **2007**, *12*, 103.
65. Yamaguchi, M. U.; Silva, A. P. B.; Nakamura, T. U.; Filho, B. P. D.; Silva, C. C.; Nakamura, C. V.; *Molecules*. **2009**, *14*, 1796.
66. Haraguchi, S. K.; Silva, A. A.; Vidotti, G. J.; Santos, P. V.; Garcia, F. P.; Pedroso, R. B.; Nakamura, C. V.; Oliveira, C. M. A.; Silva, C. C.; *Molecules*. **2011**, *16*, 1166.
67. Britta, E. A.; Silva, A. P. B.; Nakamura, T. U.; Dias-Filho, B. P.; Silva, C. C.; Sernaglia, R. L.; Nakamura, C. V.; *Plos One*. **2012**, *8*, 41440.
68. Britta, E. A.; Scariot, D. B.; Falzirolli, H.; Nakamura, T. U.; Silva, C. C.; Dias-Filho, B. P.; Borsali, R.; Nakamura, C. V.; *BMC Microbiol.* **2014**, *14*, 236.
69. Zechmeister, L.; Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. *Springer-Verlag Wien*, New York, **2000**, 256 páginas.
70. Roh, J.; Vávrová, K.; Hrabálek, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6101.
71. Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A.; *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970.
72. Builla, J. A.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J.; Modern Heterocyclic Chemistry. 4rd. ed. *Weinheim: Wiley-VCH*, **2011**, 2445 páginas.
73. Sajjadi, M.; Nasrollahzadeh, M.; Ghafuri, H.; Pombeiro, A. J. L.; Hazra, S.; *Coord. Chem. Rev.* **2024**, *504*, 215604.
74. Kiselev, V. G.; Cheblakov, P. B.; Gritsan, N. P.; *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 1743.
75. Benson, F. R.; *Chem. Rev.* **1947**, *41*, 1.
76. Hantzsch, A.; Vagt, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *314*, 339.
77. B. S.; Zdravkovski, Z.; *THEOCHEM* **1994**, *118*, 11.
78. Demko, Z. P.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 2110.
79. Demko, Z. P.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 2113.
80. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Pravin, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *22*, 4752.
81. García, C. C. J.; Jácome, I. A.; Gómez, R. A.; ez-Montaño, G. R.; *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1277.
82. Ramanathan, M.; Wang, Y. H.; Liu, S. T.; *Org. Lett.* **2015**, *69*, 2896.
83. Telvekar, V. N.; Jadhav, N. C.; Jagadhane, P. B.; Patel, K. N.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 101.

84. Patel, B. K.; Yella, R.; Khatun, N.; Rout, S. K.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3235.
85. Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 1.
86. Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A.; *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 644.
87. Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 891.
88. Trifonov, R. E.; Alkorta, I.; Ostrovskii, V. A.; Elguero, J.; *J. Mol. Struct.* **2004**, 668, 123.
89. Ostrovskii, V. A.; Popovax, E. A.; Trifonov, R. E.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, 123, 1.
90. Tang, J.; Niu, J.; Wang, W.; Huo, H.; Li, J.; Luo, L.; Cao, Y.; *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 1252.
91. Galvão, D. S.; *Dissertação de mestrado*, Síntese tricomponente de tiossemicarbazonas em etanol ou água com catálise de ácido acético, utilizando aquecimento convencional e micro-ondas, Universidade Federal Da Bahia, Brasil, **2014**.
92. Cremlyn, R. J.; Swinbourne, F. J.; Graham, S.; Cavaleiro, J. A. S.; Domingues, F. J.; Dias, M.; *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 60, 57.
93. Vandresen, F.; Falzirolli, H.; Batista, S. A. A.; Giardini, A. P. B.; Oliveira, D. N.; Catharino, R. R.; Ruiz, A. T. G.; Carvalho, J. E.; Foglio, M. A.; Silva, C. C.; *Molecules.* **2014**, 79, 110.
94. Cunha, S.; Rodrigues, M. T.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6955.
95. De Jesus, I. S.; *Dissertação de mestrado*, Síntese de guanil-hidrazonas, 5-aminotetrazois e bis-tetrazois promovida por sais de bismuto empregando micro-ondas, Universidade Federal Da Bahia, Brasil, **2016**.
96. Mandapati, U. R.; Pinapati, S; Rudraraju, R.R; *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 125.
97. Oliveira, C. S.; Silva, V. F. Siqueira, J. P.; Harding, D. P.; Lira, B. F.; Lorenzo, J. G. F.; Barbosa, J. M.; Athayde, P. F.; *Molecules.* **2011**, 16, 2023.
98. Ameryckx, A.; Pochet, L.; Wang, G.; Yildiz, E.; Saadi, B. E.; Wouters, J.; Bambeke, F. V.; Frederick, R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 200, 112444.

-
99. Neto, J. C.; Mattos, M. C. S.; *Tetrahedron Lett.* **2023**, 121, 154494.
100. Dash, S.; Sahu, R.; Garnaik, B. K.; *Asian J. Chem.* **2016**, 28, 2764.