

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
ESCOLA DE ENFERMAGEM E FARMÁCIA – ESENFAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - PPGCF

IGOR JOSÉ DOS SANTOS NASCIMENTO

**Síntese, Caracterização Estrutural e Relação Estrutura-Atividade de Novos
Compostos Cíclicos Tiazolidínicos e Tiazínicos derivados de
Tiossemicarbazonas Planejados como Protótipo de Fármaco Leishmanicida.**

Maceió

2017

IGOR JOSÉ DOS SANTOS NASCIMENTO

Síntese, Caracterização Estrutural e Relação Estrutura-Atividade de Novos Compostos Cíclicos Tiazolidínicos e Tiazínicos derivados de Tiossemicarbazonas Planejados como Protótipo de Fármaco Leishmanicida.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Escola de Enfermagem e Farmácia, da Universidade Federal de Alagoas, como objetivo parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino
Coorientador: Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior

Maceió
2017

Catálogo na fonte

Universidade Federal de Alagoas Biblioteca Central

Bibliotecária Responsável: Janaina Xisto de Barros Lima

N244s Nascimento, Igor José dos Santos.

Síntese, caracterização estrutural e relação estrutura-atividade de novos compostos cíclicos tiazolidínicos e tiazínicos derivados de tiossemicarbazonas planejados como protótipo de fármaco leishmanicida / Igor José dos Santos Nascimento. - 2017.

122 f.: il.

Orientador: Thiago Mendonça de Aquino.

Coorientador: João Xavier de Araújo Júnior.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem e Farmácia. Maceió, 2017.

Bibliografia: f. 92-99.

Apêndice: f. 100-122.

1. Leishmaniose. 2. Tiazolidinas. 3. Tiazinas. 4. Indóis. 5. Atividade leishmanicida.
I. Título.

CDU: 615.283: 616.993.161

FOLHA DE APROVAÇÃO

IGOR JOSÉ DOS SANTOS NASCIMENTO

**Síntese, Caracterização Estrutural e Relação Estrutura-Atividade de Novos
Compostos Cíclicos Tiazolidínicos e Tiazínicos derivados de
Tiossemicarbazonas Planejados como Protótipo de Fármaco Leishmanicida.**

Dissertação submetida ao corpo docente do
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de
Alagoas e aprovada em 31 de Julho de
2017.



Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino, UFAL (Orientador)



Profa. Dra. Isis Martins Figueiredo, UFAL (Avaliador Externo)



Prof. Dr. Luciano Aparecido Meireles Grillo, UFAL (Avaliador Interno)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à minha família, meus pais Leones e Vânia, e a minha irmã Vanessa, por todo o apoio incentivo desde sempre.

Ao professor Dr. Thiago Aquino, por aceitar a orientação, o compromisso para com o trabalho e por todo o incentivo, dedicação e apoio, que foram de fundamental importância para a realização deste trabalho.

Aos professores da banca avaliadora: Dr. Luciano Aparecido Meireles Grillo e Dra. Isis Martins Figueiredo, por aceitarem o convite e pelas importantes contribuições, sendo de extrema importância para a excelência deste trabalho.

Aos meus amigos de laboratório, a “Turma do LQM”: Edeildo Ferreira, Giovanni Ortiz, Érica Rodrigues, Anna Karolina, Rafaelle Fontes, Kadja Chagas, e Dália Luz, sempre dispostos a ajudar em todos os momentos.

Ao meu amigo de graduação Paulo Fernando por todo o apoio e ajuda nos momentos mais difíceis da elaboração deste trabalho.

À MSc. Mariana Santos, do Laboratório de Farmacologia e Imunidade (LAFI) pela disponibilidade e execução dos ensaios biológicos de MTT e frente a células amastigotas de *Leishmania chagasi*.

À Camila Elaine, por todo o carinho e apoio e compreensão em todos os momentos.

A CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro da pesquisa.

Enfim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração desse trabalho.

“Quanto mais nos elevamos, menores parecemos aos olhos daqueles que não sabem voar”.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

As doenças negligenciadas são um grupo de parasitose e doenças bacterianas que mais levam a morte em todo o mundo, com destaque para a leishmaniose, sendo uma parasitose de alta incidência no Brasil, relacionada com diversos casos de morte. A escolha do esquema terapêutico para o tratamento baseia-se em um pequeno arsenal terapêutico, com fármacos descobertos há mais de 50 anos, possuindo vários efeitos adversos e, em muitos casos, não levando a cura completa dos pacientes. Os complexos antimoniais são a principal escolha para a terapia, no entanto, existem casos em que os pacientes apresentam resistência em responder ao tratamento, sendo utilizado anfotericina B como tratamento de segunda escolha e a pentamidina como terceira alternativa. Compostos tiazolidínicos e tiazínicos e ainda os indóis são frequentemente reportados na literatura como sendo ativos frente às formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania spp.* Dentre os vários compostos presentes na quimioteca do Laboratório de Química Medicinal (LQM), os compostos **LQM 17.1** e **LQM 05** são os que apresentam resultados mais promissores, com potencial efeito leishmanicida. Com isso, o objetivo do projeto é de realizar modificações estruturais a partir dos compostos **LQM 17.1**, **LQM18.1** e **LQM 05**, com o intuito de desenvolver uma série de novos rígidos moleculares derivados da classe das tioazolidinas e tiazinas, e utilizando o núcleo indólico, sintetizar uma nova série de compostos híbridos moleculares por duas metodologias a fim de otimizar o método. Inicialmente, os compostos planejados foram obtidos através da condensação entre três diferentes benzaldeídos, o núcleo indólico e tiossemicarbazida. Posteriormente, os intermediários foram ciclizados com diferentes dieletrófilos, fornecendo os derivados finais desejados. Os híbridos moleculares apresentaram melhores rendimentos em um menor tempo de reação utilizando o método por sonicação. Todos os compostos, tanto intermediários quanto os finais, foram devidamente caracterizados pelo método espectroscópico de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono treze (^{13}C). A avaliação da citotoxicidade (MTT) mostrou que a rigidificação molecular dos compostos **LQM05.1**, **LQM17.1** e **LQM18.1** não aumentou a toxicidade dos mesmos, no entanto ao se introduzir substituintes no anel tiazolidínico, houve aumento da toxicidade, exceto para o composto **LQM122**. Já a maioria dos híbridos moleculares apresentou toxicidade, exceto o composto **LQM167** constituído de um dihidrotiazol. Nos ensaios frente a formas amastigotas, foi observada diminuição da atividade quando comparado aos compostos de partida tanto para os rígidos moleculares quanto para os híbridos moleculares, sendo necessário mais estudos de modificação estrutural de fármacos para assim identificar-se novos compostos *leads* e *hits* com atividade mais promissora que o **LQM17.1** que possam futuramente ser usados no tratamento da leishmaniose.

Palavras chave: Leishmaniose; Tiazolidinas; Tiazinas; Indóis.

ABSTRACT

Neglected diseases are a group of parasites and bacterial diseases that most lead to death worldwide, especially leishmaniasis, being a parasite of high incidence in Brazil, related to several cases of death. The choice of therapeutic regimen for treatment is based on a small therapeutic arsenal, with drugs discovered more than 50 years ago, having several adverse effects and, in many cases, not leading to complete cure of the patients. Antimonial complexes are the main choice for therapy, however, there are cases where patients are resistant to responding to treatment, using amphotericin B as a second-choice treatment and pentamidine as a third alternative. Thiazolidinic and thiazine compounds and also indoles are frequently reported in the literature as being active against the amastigote and promastigote forms of *Leishmania* spp. Among the various compounds present in the chemistry library of the Laboratory of Medicinal Chemistry (LQM), compounds **LQM 17.1** and **LQM 05** are Those that present more promising results, with potential leishmanicidal effect. The aim of the project is to carry out structural modifications from the compounds **LQM 17.1**, **LQM18.1** and **LQM 05**, in order to develop a series of new molecular rigid derivatives derived from the class of thioazolidines and thiazines, and using the indolic nucleus, Synthesize a new series of molecular hybrid compounds by two methodologies in order to optimize the method. Initially, the planned compounds were obtained by condensation between three different benzaldehydes, the indole nucleus and thiosemicarbazide. Subsequently, the intermediates were cyclized with different dielectrophiles, yielding the desired final derivatives. Molecular hybrids showed better yields in a shorter reaction time using the sonication method. All compounds, both intermediate and final, were suitably characterized by the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopic method of hydrogen (^1H) and carbon thirteen (^{13}C). The cytotoxicity evaluation (MTT) showed that the molecular stiffness of the compounds **LQM05.1**, **LQM17.1** and **LQM18.1** did not increase the toxicity of the compounds, however, when replacing the thiazolidine ring, there was an increase in toxicity, excerpt for compound **LQM122** . On the other hand, the molecular hybrids presented toxicity, with only **LQM167** compound consisting of a dihydrothiazole being non-toxic. In the assays against amastigote forms, a decrease in activity was observed when compared to the starting compounds for both the molecular rigid and the molecular hybrids, and further structural drug modification studies were necessary to identify new compounds *leads* and *hits* with activity more promising than **LQM17.1** that may in future be used in the treatment of leishmaniasis

Keywords: Leishmaniasis; Thiazolidines; Thiazines; Indoles

LISTA DE ABREVIATURAS

P.F.	Ponto de fusão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
CHCl ₃	Clorofórmio
Hex	Hexano
AcOET	Acetato de etila
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
P.A.	Para análise
OMS	Organização Mundial de Saúde
LV	Leishmaniose visceral
LQM	Laboratório de Química Medicinal
UV	Ultravioleta
Eq	Equivalente
na	Não ativo
nt	Não tóxico
nd	Não determinado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formas amastigotas e promastigotas.....	19
Figura 2: Ciclo biológico do parasita.....	20
Figura 3: Hepatoesplenomegalia e leishmaniose dérmica pós-calazar.....	22
Figura 4: Antimoniato de meglumina; Anfotericina B; e Pentamidina.....	24
Figura 5: Estrutura química do Miltefosine.....	23
Figura 6: Estrutura química paromomicina.....	23
Figura 7: Compostos 8 e 9 respectivamente.....	24
Figura 8: QuinDer1.....	25
Figura 9: Composto 4n.....	25
Figura 10: Tiossemicarbazonas leishmanicidas.....	26
Figura 11: Composto 7g.....	26
Figura 12: Composto 6c.....	27
Figura 13: Tiodiazóis leishmanicidas	27
Figura 14: Tiazolidinona leishmanicida.....	27
Figura 15: Indóis leishmanicidas 6d e 6f, respectivamente.....	28
Figura 16: Composto 6c.....	28
Figura 17: Composto TN8-7.....	29
Figura 18: Composto 7b.....	29
Figura 19: Tiazina anticonvulsivante	30
Figura 20: Tiazinas com atividade anti-inflamatória	30
Figura 21: Compostos contendo anéis de 5 membros	31
Figura 22: Composto 8 e 9 respectivamente	32
Figura 23: Composto 4d	32
Figura 24: Processo de obtenção de tiazolidinas	33
Figura 25: Obtenção de tiazolidinas a partir de tiossemicarbazonas e ácidos α -haloacéticos	33
Figura 26: Ciclização de Hantzsch.....	34
Figura 27: Síntese de tiazolidinas a partir de haloalcanos e tiouréias.....	34
Figura 28: Rigidificação de LQM17.1 e LQM18.1	36
Figura 29: Modificações no composto LQM05	36
Figura 30: Hibridação molecular de indóis, tiazóis e tiazolidinonas.....	37
Figura 31: Esquema geral de síntese dos rígidos moleculares	43
Figura 32: Esquema geral de síntese dos híbridos moleculares	44
Figura 33: Síntese das tiossemicarbazonas	44
Figura 34: Síntese dos dihidrotiazóis	47
Figura 35: Síntese das tiazolidinonas	49
Figura 36: Síntese dos tiazóis	52
Figura 37: Síntese das tiazinas	54
Figura 38: Síntese do LQM164	57
Figura 39: Síntese do LQM 166	59
Figura 40: Compostos tiossemicarbazônicos	64
Figura 41: Mecanismo de reação para formação das tiossemicarbazonas	64
Figura 42: RMN ^1H do composto LQM05.1	65
Figura 43: Compostos dihidrotiazólicos	66
Figura 44: Mecanismo de reação dos dihidrotiazóis	66
Figura 45a: RMN ^1H do composto LQM111	68
Figura 45b: RMN ^{13}C do composto LQM111	69
Figura 46: Derivados de tiazolidinona.....	69

Figura 47: Mecanismo de reação das tiazolidinonas.....	70
Figura 48a: RMN ¹ H do composto LQM121	71
Figura 48b: RMN ¹³ C do composto LQM121	71
Figura 49: Compostos tiazólicos	72
Figura 50: Mecanismo de reação dos tiazóis	73
Figura 51: RMN ¹ H do composto LQM120	74
Figura 52: Compostos tiazínicos	74
Figura 53: Mecanismo de reação dos compostos tiazínicos	75
Figura 54a: RMN ¹ H do composto LQM112	76
Figura 54b: RMN ¹³ C do composto LQM112	77
Figura 55: Compostos LQM164 e LQM166	78
Figura 56: Mecanismo de reação de LQM164	79
Figura 57: Mecanismo de reação de LQM166	80
Figura 58a: RMN ¹ H do composto LQM164	81
Figura 58b: RMN ¹³ C do composto LQM164	81
Figura 59a: RMN ¹ H do composto LQM166	82
Figura 59b: RMN ¹³ C do composto LQM166	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C das tiossemicarbazonas.....	66
Tabela 2: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos dihidrotiazóis.....	69
Tabela 3: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas.....	72
Tabela 4: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C das tiazinhas.....	78
Tabela 5: Comparativo entre os métodos reacionais.....	84
Tabela 6: Resultados biológicos dos rígidos moleculares.....	87
Tabela 7: Resultados biológicos do híbridos moleculares.....	87

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Leishmaniose	19
2.1.1 Considerações iniciais sobre a leishmaniose	19
2.1.2 Ciclo biológico	20
2.1.3 Classificação	21
2.1.4 Leishmaniose Visceral	21
2.1.5 Tratamento	22
2.2 Compostos Leishmanicidas	24
2.2.1 Derivados piperidina-benzodioxol	24
2.2.2 Derivados de quinolinas	24
2.2.3 Derivados de dialquilfosfohidrazonas	25
2.2.4 Derivados de tiossemicarbazonas e semicarbazonas	25
2.2.5 Derivados de tiodiazóis	26
2.2.6 Derivados das tiazolidinonas	27
2.2.7 Derivados indólicos	28
2.3 Tiazinas	30
2.3.1 Atividades biológicas das tiazinas	30
2.4 Heterociclos com anéis de cinco membros	31
2.4.1 Características gerais	31
2.4.2 Atividade leishmanicida	31
2.4.3 Processo de obtenção	32
2.5 Reações por Irradiação Sônica	34
2.6 - Fundamentação teórica para a síntese dos compostos	35
2.6.1 Rigidificação molecular	35
2.6.2 Bioisosterismo	36
2.6.3 Hibridação molecular	36
3. OBJETIVOS	39
3.1 Geral	39
3.2 Específicos	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1 Cromatografias	41
4.2 Pontos de Fusão	41
4.3 Espectroscopia RMN ¹³C e ¹H	41

4.4	Reagentes e Solventes	41
4.5	Equipamentos	42
4.6	Ultrassom	42
4.7	Estratégia de ação para a síntese dos rígidos moleculares	43
4.8	Estratégia de ação para a síntese dos híbridos moleculares.	43
4.9	Procedimentos experimentais para síntese dos compostos.....	44
4.9.1	Procedimento para a síntese das tiossemicarbazonas substituídas.	44
4.9.1.1	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinacarbotoamida (LQM17.1).	45
4.9.1.2	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(3-clorobenzilideno)hidrazinacarbotoamida (LQM18.1)	45
4.9.1.3	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinacarbotoamida (LQM05.1)	46
4.9.1.4	Dados físico-químicos do composto (E)-2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoamida (IND01).....	46
4.9.2	Procedimento para a síntese dos dihidrotiazóis.....	47
4.9.2.1	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (LQM59).....	47
4.9.2.2	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3-clorobenzilideno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (LQM57).....	48
4.9.2.3	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (LQM111).	48
4.9.2.4	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (LQM167)	49
4.9.3	Procedimento experimental para a síntese das tiazolidinonas.....	49
4.9.3.1	- Dados físico-químicos de (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)tiazolidina-4-ona (LQM119)	50
4.9.3.2	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)tiazolidina-4-ona (LQM121)	51
4.9.3.3	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)tiazol-4(5H)-ona (LQM165).....	51
4.9.4	Procedimento experimental para a síntese dos tiazóis	52
4.9.4.1	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (LQM120).....	52
4.9.4.2	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (LQM122).	53
4.9.4.3	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4-feniltiazol (LQM163).....	54

4.9.5	Procedimento experimental para a síntese das tiazinas.	54
4.9.5.1	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (LQM60).....	55
4.9.5.2	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3-clorobenzilideno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (LQM58).....	56
4.9.5.3	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (LQM112).....	56
4.9.5.4	Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (LQM123).....	57
4.9.6	Procedimento experimental para a síntese do (E)-etil 2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4-metiltiazol-5-carboxilato (LQM164)	57
4.9.6.1	Dados físico-químicos do LQM164	58
4.9.7	Procedimento experimental para a síntese do (E)-2-(2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)ácido acético (LQM166)	59
4.9.7.1	Dados físico-químicos do LQM166	59
4.10	Método para avaliação biológica dos compostos	60
4.10.1	Cultura dos parasitas.....	60
4.10.2	Manutenção dos macrófagos.....	60
4.10.3	Determinação da viabilidade celular	60
4.10.4	Teste de Infecção de macrófagos com <i>Leishmania chagasi</i>	61
4.10.5	Análise estatística	61
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	63
5.1	Compostos tiossemicarbazônicos.	63
5.1.1	Mecanismo de reação envolvido na síntese das tiossemicarbazonas.....	63
5.1.2	Caracterização das tiossemicarbazonas.....	64
5.2	Compostos dihidrotiazólicos.	65
5.2.1	Mecanismo de reação dos compostos dihidrotiazólicos.....	66
5.2.2	Caracterização dos compostos dihidrotiazólicos.	67
5.3	Derivados das tiazolidinonas.....	69
5.3.1	Mecanismo de reação das tiazolidinonas	69
5.3.2	Caracterização das tiazolidinonas.....	70
5.4	Compostos tiazólicos	72
5.4.1	Mecanismo de reação dos tiazóis	72
5.4.2	Caracterização dos compostos tiazólicos.....	73
5.5	Compostos tiazínicos	74
5.5.1	Mecanismo de reação dos compostos tiazínicos.	75

5.5.2	Caracterização dos compostos tiazínicos.....	75
5.6	Compostos LQM164 e LQM166.....	78
5.6.1	Mecanismo de reação dos compostos	78
5.6.2	Caracterização dos compostos LQM164 e LQM166.....	80
5.7	Análise do método de síntese convencional e por sonicação.	82
5.8	Avaliação biológica dos compostos.....	84
5.8.1	Avaliação da viabilidade celular (MTT).....	84
5.8.2	Avaliação da capacidade leishmanicida (IC ₅₀ de amastigotas).....	84
6.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	88
	REFERÊNCIAS	91
	ANEXOS	99

1.0 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas são grupos de doenças parasitárias e bacterianas que afetam mais de um bilhão de pessoas no mundo (CDC, 2017a). Estão presentes em mais de 149 países de condições tropicais e subtropicais, acometendo principalmente a população que vive na pobreza, sem saneamento básico, custando bilhões de dólares as economias dos países (WHO, 2017e).

O termo “doenças negligenciadas” é por conta do baixo investimento da indústria farmacêutica no setor de inovação e desenvolvimento de fármacos para essas condições clínicas, visto que as mesmas são mais proeminentes na população de baixo poder aquisitivo e sem influência política, que por sua vez não vão gerar o devido retorno financeiro para os cofres das empresas, sendo negligenciadas por parte do empresariado farmacêutico (BRASIL, 2017c).

A leishmaniose é uma das doenças negligenciadas que vem apresentando altas taxas de morbimortalidade, sendo um problema de saúde pública em diversos países do mundo (CDC, 2017b). Globalmente as leishmanioses são endêmicas em aproximadamente 98 países, apresentando cerca de 0,7-1,2 milhões de novos casos de leishmaniose cutânea, e 0,2-0,4 milhões de leishmaniose visceral por ano, causando a morte de 20.000-40.000 indivíduos por ano (KONE et al., 2016).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, aproximadamente 300 mil indivíduos foram acometidos pela forma visceral da doença. Dentre estes, 20 mil foram a óbito (WHO, 2015a). No Brasil, dados do ministério da saúde mostraram que durante o ano de 2013, foram registrados cerca de 3,2 mil casos, sendo que destes, 1,7 mil foram na região nordeste, caracterizando esta região como a mais acometida (BRASIL; 2017c). Em alagoas a situação é preocupante, visto que entre os anos 1990 até 2013, os casos de leishmanioses vêm aumentando de forma alarmante, chegando a 285 casos por ano (BRASIL; 2017c), mostrando a importância da pesquisa de desenvolvimento de fármacos voltada para as necessidades da região.

O laboratório de química medicinal (LQM) apresenta uma quimioteca com cerca de 200 substâncias e, dentre elas, o composto **LQM 17.1**, constituído de uma tiossemicarbazona 3,4-dicloro substituída, apresentando valores de $IC_{50} = 2,2 \mu M$ e inibição do crescimento de células amastigotas de 66%. Temos também o composto **LQM 05**, constituído de uma aminoguanidina 3,4-dimetoxi substituída, com valores de

$IC_{50} = 0,77\mu M$ e atividade inibitória de células amastigotas de 56%, mostrando que são substâncias potenciais a protótipo de fármaco leishmanicida. Neste sentido, novos derivados são constantemente planejados e sintetizados em nosso grupo de pesquisa, a partir de modificações estruturais planejadas, no intuito de se obter compostos mais potentes e com menos efeitos tóxicos.

A leishmaniose por ser uma doença endêmica no Brasil vem ganhando grande destaque na área de desenvolvimento de fármacos. Existe hoje um arsenal terapêutico restrito para o tratamento desta doença, sendo necessário investimento em pesquisas visando novas alternativas terapêuticas, sendo de fundamental importância o desenvolvimento de um novo protótipo com baixa toxicidade e que, futuramente, possa ser usado como medicamento de escolha, objetivando um tratamento mais eficaz e de menor custo, protegendo a população carente da região, que vem sendo a mais afetada nos últimos anos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

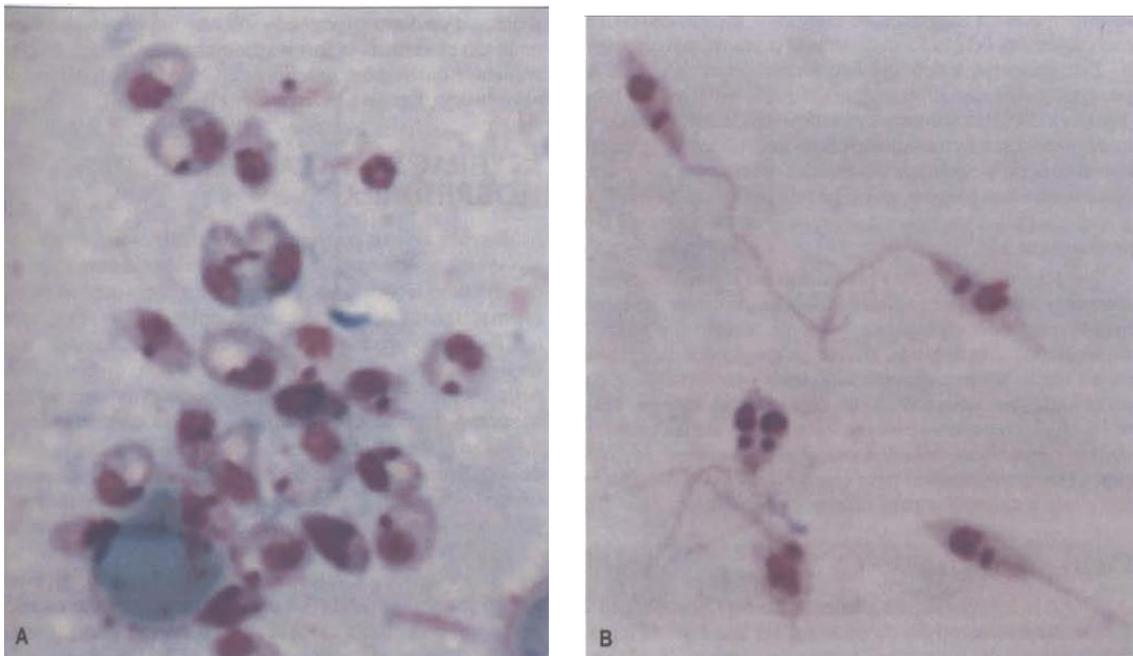
2.1 – Leishmaniose

2.1.1 Considerações iniciais sobre a leishmaniose

A leishmaniose é uma zoonose que faz parte do grupo das doenças tropicais negligenciadas, sendo um problema de saúde pública tanto no Brasil quanto nos diversos países do mundo (METZDORF et al., 2017). Essa parasitose é transmitida através de um vetor, por meio do qual os parasitas infectam obrigatoriamente o meio intracelular dos macrófagos, causando diversos danos à saúde (ORYAN & AKBARI, 2016).

O gênero *Leishmania* é da ordem dos *Kinetoplastida*, e presente na família *Trypanosomatidae*, em um grupo de espécies de protozoários unicelulares digenéticos (heteróxeos), encontrada em duas principais formas: Amastigotas, que é forma do parasito intracelular e não flagelada; E promastigora, ou paramastigota, forma flagelada, presente no trato digestivo do hospedeiro (MICHALICK, 2005).

Figura 1: Formas amastigotas e promastigotas



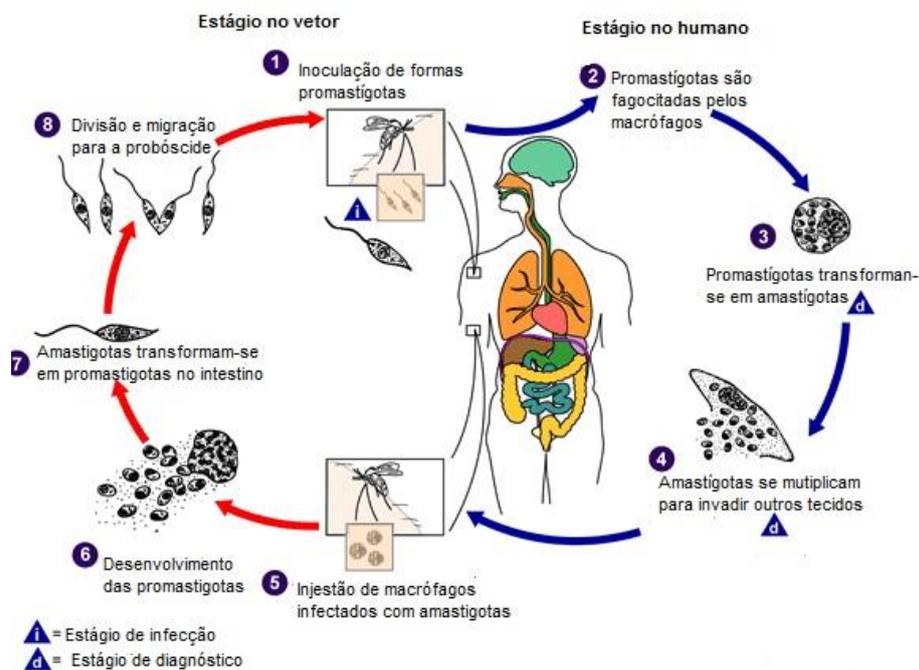
Fonte: MICHALICK, 2005.

2.1.2 – Ciclo biológico

A infecção em vertebrados ocorre através de insetos fêmeas, onde o principal agente transmissor é o *Lutzomyia longipalpis*, que funciona como vetor, inoculando as formas promastigotas metacíclicas no hospedeiro (LARA-SILVA et al., 2015). Em seguida, essas formas são fagocitadas pelos macrófagos, que para se adaptar ao novo ambiente, transformam-se em formas amastigotas que podem se multiplicar no meio ácido do vacúolo digestivo. O aumento dessa multiplicação causa o rompimento da célula e liberação das formas amastigotas, que por sua vez, irão ser internalizadas por outros macrófagos (MICHALICK, 2005; CDC 2017c).

Quando o hospedeiro invertebrado (vetor) volta a se alimentar desse indivíduo infectado, o sangue aspirado acompanha as formas amastigotas, que vão para o intestino médio do inseto e lá se transformam e flagelados pequenos, ovóides e pouco móveis, que após alguns dias de multiplicação intensa, transformam-se em formas promastigotas delgadas e longas que serão multiplicadas e inoculadas no hospedeiro vertebrado (MICHALICK 2005; CDC 2017c).

Figura 2: Ciclo biológico do parasita.



Fonte: Autor, 2017 (Adaptado de: CDC 2017c)

2.1.3 – Classificação

Antigamente a classificação do gênero *Leishmania* era feita levando em consideração apenas aspectos clínicos da doença. Assim eram conhecidos apenas três principais agentes etiológicos: *Leishmania donovani*; *Leishmania tropica*; *Leishmania braziliensis* (MICHALICK, 2005). Atualmente, sabe-se que existem mais de 20 espécies de *Leishmania spp.*, transmitidas através de um vetor flebotomíneo fêmea infectada, destacando-se três formas principais: A Leishmaniose visceral; Leishmaniose cutânea; e Leishmaniose mucocutânea (WHO, 2015b; KHEZZANI, 2017). No Brasil, o destaque é para Leishmaniose visceral, que possui grande incidência, principalmente, nas regiões mais pobres do país, sendo associada às altas taxas de mortalidade (BRASIL, 2015c).

2.1.4 – Leishmaniose Visceral

A Leishmaniose Visceral (LV) era uma doença que acometia principalmente a população rural. Hoje ela vem avançando e atingindo cada vez mais a população das áreas urbanas, tornando-se um grande problema de saúde pública tanto no Brasil quanto no mundo (BRASIL, 2017a). Essa doença é popularmente conhecida como calazar. Causada por protozoário, pertencente à espécie *Leishmania chagasi*, principal espécie presente no Brasil. Em seu ciclo evolutivo estão presentes as duas principais formas do parasito: A forma amastigota, que é a intracelular obrigatória; E a promastigota, que está presente no tubo digestivo do vetor (BRASIL, 2017b).

Os sintomas associados a essa doença são: Febre irregular; perda de peso substancial; inchaço de baço e fígado, caracterizando um quadro de hepatoesplenomegalia (Figura 3); anemia em diferentes graus de gravidade, e diminuição da imunidade, devido linfadenopatia periférica, comprometendo gravemente a saúde do indivíduo, pois se não for tratada, pode chegar a letalidade em 100% dos casos no prazo de 2 anos (WHO, 2016c; MICHALICK & GENARO, 2005). Outra complicação da LV é a Leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL), frequentemente reportada em regiões endêmicas de *Leishmania donovani*. Essa complicação é caracterizada hipopigmentação da pele e erupção de nódulos (Figura 3), geralmente associada a pacientes que estão se recuperando da LV, surgindo

com um tempo de 6 meses a 1 ano após a cura aparente do paciente ou ainda durante simultaneamente com a LV (WHO, 2017c).

Figura 3: Hepatoesplenomegalia e leishmaniose dérmica pós-calazar.

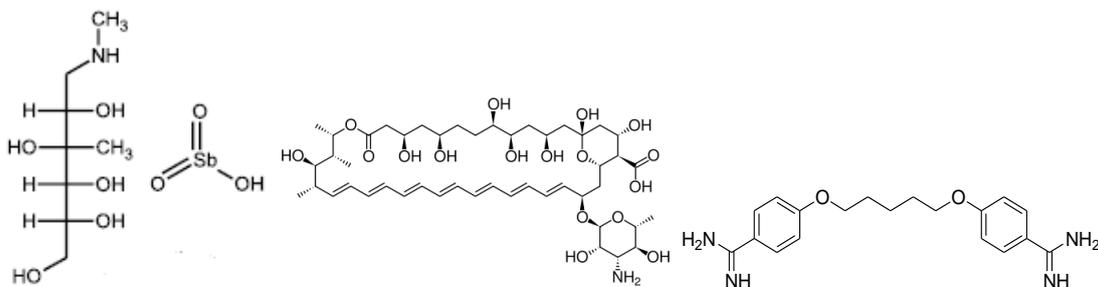


Fonte: WHO, 2017c

2.1.5 – Tratamento

O arsenal terapêutico para o tratamento é bem restrito, com poucas opções medicamentosas, sendo baseado em compostos que foram desenvolvidos há mais de 50 anos, os quais apresentam baixa seletividade. Além disso, estão relacionados a episódios de resistência. Os antimoniais pentavalentes são a principal escolha para o tratamento, entretanto, o protozoário pode apresentar resistência aos fármacos desta classe, tendo como segunda alternativa a anfotericina B, e a pentamidina como uma terceira alternativa (BRUTON *et al.*, 2012).

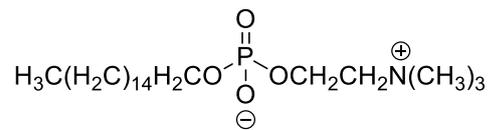
Figura 4: Antimoniato de meglumina; Anfotericina B; e Pentamidina



Fonte: NOGUEIRA *et al.*, 2011; AUTOR, 2017.

Um medicamento que está começando a ser bastante utilizado é o miltefosine, um análogo de alquilfosfocolina, que inicialmente foi desenvolvido para o tratamento de neoplasias, no entanto, com o passar dos anos, ele se mostrou eficaz no tratamento da leishmaniose em pacientes imunocomprometidos. Os efeitos colaterais que limitam seu uso, pois pode causar distúrbios gastrointestinais, perturbações, toxicidade renal e teratogénia (HAMID et al., 2016).

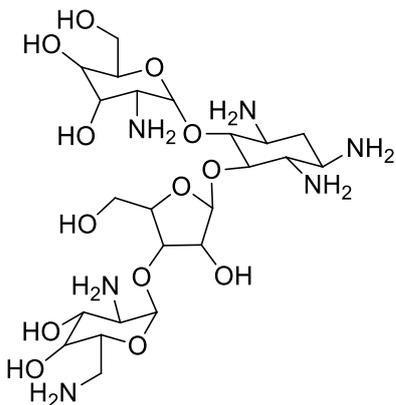
Figura 5: Estrutura química do Miltefosine.



Fonte: NOGUEIRA et al., 2011.

Com os avanços nos estudos de desenvolvimentos de fármacos leishmanicidas, novas alternativas terapêuticas vão surgindo durante o passar dos anos. Um exemplo disso é a paromomicina, um antibiótico da classe dos aminoglicosídeo que apresenta atividade antimalária e antileishmania, usado no tratamento de leishmaniose visceral e cutânea em regiões endêmicas, apresentando a eliminação do total do parasita durante os 10 primeiros dias de tratamento (SINGH et al., 2012).

Figura 6: Estrutura química paromomicina.



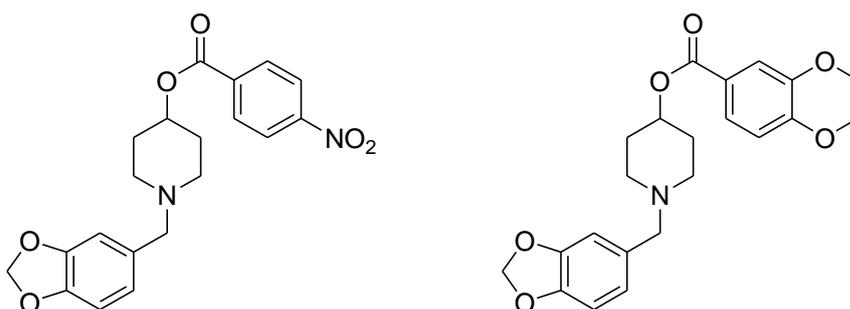
Fonte: SINGH et al., 2012.

2.2 – Compostos Leishmanicidas

2.2.1 – Derivados piperidina-benzodioxol

Piperidina é um alcaloide que apresenta um potencial biológico com diversas propriedades farmacológicas, como anti-inflamatória; bloqueador neuromuscular; antimicrobiana e antifúngica. Recentemente essa classe de compostos tem revelado uma significativa atividade frente a espécies de *Leishmania* e *Trypanosoma* (FERNANDES et al., 2015). Em uma tentativa de sintetizar uma série de compostos leishmanicidas baseados em piperidina-benzodioxol, Fernandes e colaboradores (2015) chegaram a dois compostos: composto 9 como mais ativo e mais seguro, e composto 8 (Figura 7), segundo mais ativo e mais seguro da série, atribuído aos grupos volumosos e hidrofóbicos ligados na região éster-aromática.

Figura 7: Compostos 8 e 9, respectivamente.

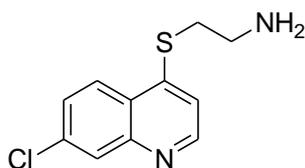


Fonte: FERNANDES et al., 2015.

2.2.2 – Derivados de quinolinas.

Derivados quinolínicos são utilizados como tratamento de escolha contra a malária na prática clínica. Esses compostos são reportados com frequência pelo seu elevado potencial biológico, principalmente das 4-aminoquinolinas (COIMBRA et al., 2016). Para evidenciar seu potencial biológico, Coimbra e colaboradores (2016) fizeram uma série de compostos, nos quais o derivado QuinDer1 (Figura 8) apresentou efeito leishmanicida sem citotoxicidade aos macrófagos, podendo ser uma classe de interesse no estudo de desenvolvimento de fármacos leishmanicidas.

Figura 8: QuinDer1

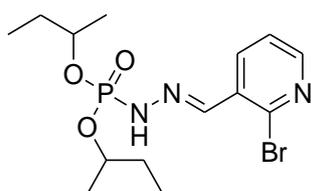


Fonte: COIMBRA et al, 2016

2.2.3 – Derivados de dialquilfosfohidrazonas.

Os derivados dialquilfosfohidrazonas aparentam ter uma promissora atividade leishmanicida. Matta e colaboradores (2015) sintetizaram uma série de compostos baseados em dialquilfosfohidrazonas, com destaque para a substância 4n (Figura 9), com valor de IC₅₀ próximo de 5,2 μmolar e eficácia de 80% de inibição frente a formas promastigotas de *L. braziliensis*.

Figura 9: Composto 4n

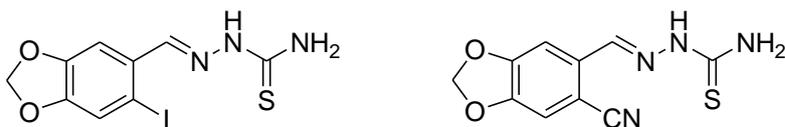


Fonte: MATTA et al, 2015

2.2.4 – Derivados de tiossemicarbazonas e semicarbazonas.

As tiossemicarbazonas são compostos de elevada importância biológica, apresentando atividade anticâncer, antibacteriana, antiviral, e mais recentemente a atividade antiparasitária frente a linhagens celulares de *Trypanosoma cruzi*, e como potencial leishmanicida (MELOS et al., 2015). Em um estudo que visava a síntese de derivados 3,4-metilenodioxo e tiossemicarbazona, Melos e colaboradores (2015) chegaram a dois compostos (Figura 10) com atividade frente a células amastigotas e promastigotas de *L. amazonenses*, mostrando o potencial dessa classe de substâncias.

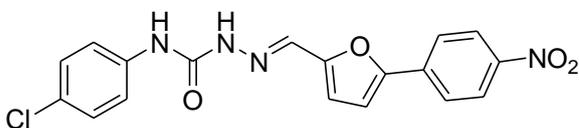
Figura 10: Tiossemicarbazonas leishmanicidas.



Fonte: MELOS et al 2015

Estudos visando a síntese de novos compostos com atividade leishmanicida indicam que substâncias cíclicas contendo semicarbazonas como espaçadores, e/ou anéis de 5 membros na posição terminal, vem apresentando baixa toxicidade e significativa inibição de formas amastigotas, sendo promissores ao desenvolvimento de protótipos de fármacos leishmanicidas (ALVES et al., 2015; MIZUNO et al., 2015). Alves e colaboradores (2015) desenvolveram uma série de compostos baseados em semicarbazonas, com destaque para o composto **7g** (Figura 11), que apresentou uma boa atividade frente a células amastigotas e promastigotas de *L. major*, e também atividade tripanocida, mostrando o potencial biológico da classe.

Figura 11: Composto **7g**

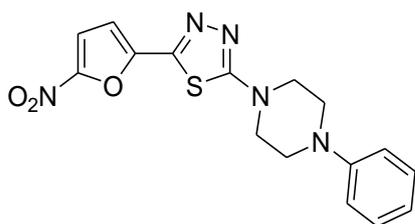


Fonte: ALVES, et al 2015

2.2.5 – Derivados de tiodiazóis

Outra classe de compostos que se mostra promissora nos testes frente a Leishmaniose são tiodiazóis (FOROUMADI et al., 2005). Em um estudo visando a síntese desses compostos, Foroumadi e colaboradores (2005) desenvolveram uma série de compostos onde o composto 6c (Figura 12) apresentou a melhor atividade frente a células promastigotas de *Leishmania major*.

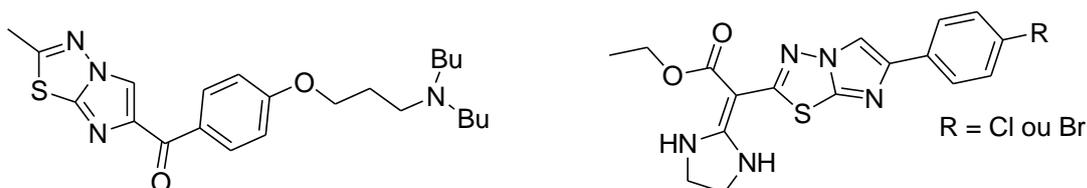
Figura 12: Composto 6c



Fonte: FOROUMADI et al, 2005.

Em um estudo visando o desenvolvimento de tiodiazóis, Bhongade e colaboradores (2015), através de uma revisão de literatura evidenciaram dois compostos (Figura 13) com atividade promissora frente a linhagens celulares de *L. donovani*, mostrando que essa classe de substâncias pode ser promissora no desenvolvimento de fármacos leishmanicidas.

Figura 13: Tiodiazóis leishmanicidas

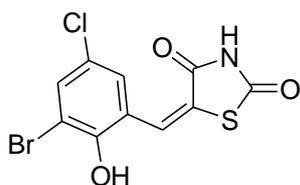


Fonte: BHONGADE et al., 2015

2.2.6 – Derivados das tiazolidinonas

Outra classe recentemente reportada e que possui atividade leishmanicida são as tiazolidinonas. Leite e colaboradores (2016) desenvolveram uma série de compostos, nos quais o protótipo **2d** (Figura 14) apresentou uma atividade promissora em inibir enzimas responsáveis pelo metabolismo essencial no parasita *Leishmania major*.

Figura 14: Tiazolidinona leishmanicida

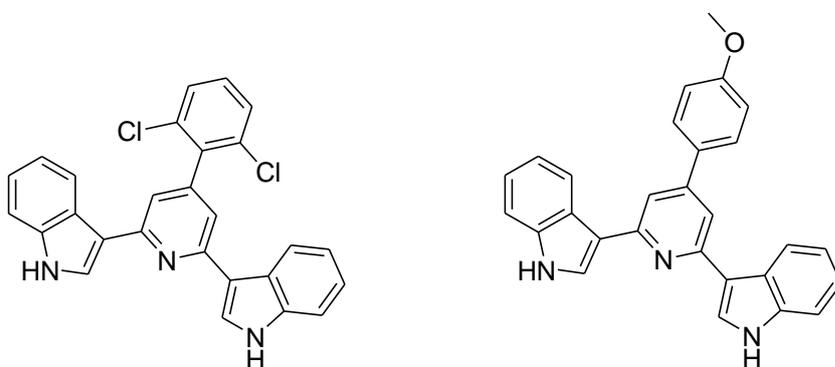


Fonte: LEITE et al., 2016.

2.2.7 – Derivados indólicos

Compostos que também se mostram promissores no desenvolvimento de fármacos leishmanicida são os indóis. Khan e colaboradores (2017) desenvolveram uma série de indóis visando atividade contra células amastigotas e promastigotas de *L. donovani*, com destaque para os compostos **6D** e **6F** (Figura 15), que podem ser promissores no desenvolvimento de fármacos contra a leishmaniose.

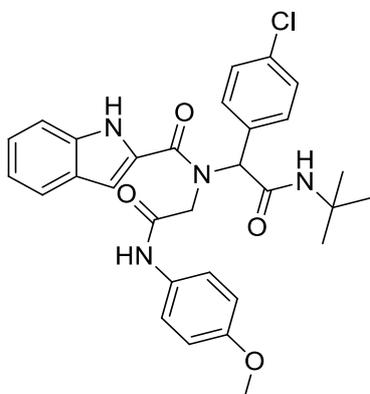
Figura 15: Indóis leishmanicidas **6D** e **6F**, respectivamente.



Fonte: KHAN et al., 2017.

Ainda com os indóis, Pandey e colaboradores (2016) sintetizaram uma série de compostos visando a atividade leishmanicida, obtendo o composto **2B** (Figura 16), com atividade promissora frente a células amastigotas de *L. donovani*, mostrando-se mais efetivo que miltefosine, um dos fármacos preconizados no tratamento da leishmaniose

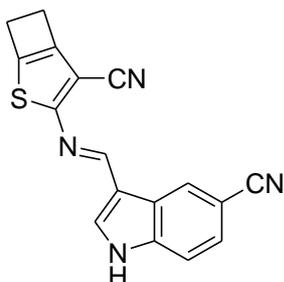
Figura 16: Composto **2B**



Fonte: PANDEY et al., 2016

Félix e colaboradores (2016), estudando o uso de indóis no desenvolvimento de fármacos leishmanicidas desenvolveram o composto TN8-7, com ótima atividade frente a células promastigotas de *Leishmania amazonenses*, podendo ser um composto de referência no desenvolvimento de fármacos leishmanicidas.

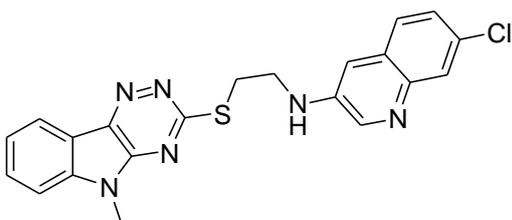
Figura 17: Composto TN8-7.



Fonte: FÉLIX et al., 2016

Sharma e colaboradores (2014) desenvolveram um híbrido molecular, utilizando como núcleos um indol, quinolina e uma triazina, chegando ao composto **7B** (Figura 18), que apresentou um alto índice de seletividade frente a células amastigotas e promastigotas de *L. donovani*, evidenciado que a hibridação molecular pode ser promissora no desenvolvimento de fármacos leishmanicidas.

Figura 18: Composto **7B**.



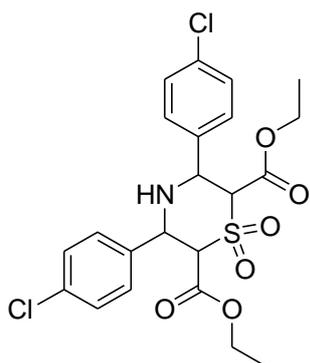
Fonte: Sharma et al., 2014.

2.3 - Tiazinas

2.3.1 - Atividades biológicas das tiazinas

As tiazinas são compostos de grande importância biológica, apresentando diversas atividades farmacológicas, como antibacteriana, antituberculose, antidiabética, antiarrítmica, antipsicótica e em doenças neurodegenerativas (BALWE, et al., 2016). Edayadulla e colaboradores (2015) desenvolveram vários compostos derivados de tiazinas, na tentativa de conseguir um novo protótipo para fármaco com atividade anticonvulsivante, conseguindo avanços com o composto **4d** (Figura 19), mostrando ser uma classe promissora e de grande interesse biológico.

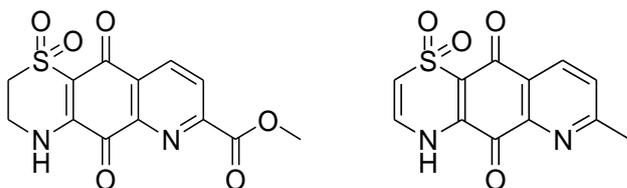
Figura 19: Tiazina anticonvulsivante.



Fonte: EDAYADULLA et al., 2015

Com relação à atividade anti-inflamatória, Chiaetal e colaboradores (2008) sintetizaram vários compostos tiazínicos, onde o derivado 8 e o 24 (Figura 20) apresentaram elevada atividade anti-inflamatória nos testes *in vivo*, mostrando ser uma classe de interesse no desenvolvimento de fármacos.

Figura 20: Tiazinas com atividade anti-inflamatória



Fonte: CHIAETAL et al., 2008

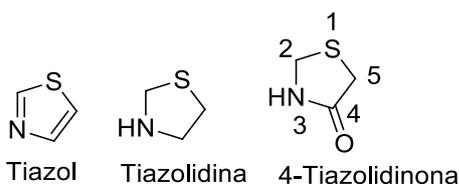
2.4 - Heterociclos com anéis de cinco membros.

2.4.1 – Características gerais

Compostos contendo heterociclos apresentando anéis de cinco membros são de grande importância na química medicinal moderna. Um dos exemplos é o tiazol, constituído por um anel de cinco membros, um enxofre e um nitrogênio nas posições 1 e 3, respectivamente (JAIN et al., 2013). Entre esses compostos, podem ser citadas também as tiazolidinonas, que são derivados carbonilados das tiazolidinas. Esses compostos possuem sua estrutura química formada por um anel de cinco membros, contendo um grupo carbonílico na posição 4, e dois heteroátomos, um nitrogênio, e um enxofre, nas posições 3 e 1, respectivamente (TENÓRIO et al., 2005).

As tiazolidinonas são um grupo de heterocíclon que cada vez mais vem atraindo pesquisadores da área da química medicinal, devido ao fato de apresentarem diversas atividades biológicas, incluindo atividade hipoglicemiante, anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, antituberculose, antimicrobiana e anticonvulsivante (ASATI et al., 2014; CHADHA et al., 2015).

Figura 21: Compostos contendo anéis de 5 membros



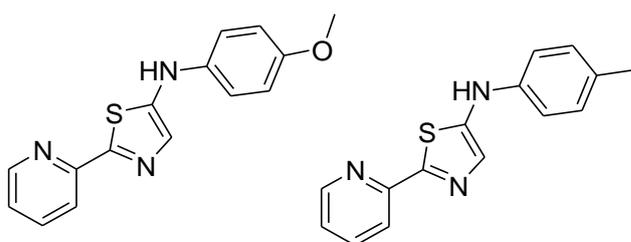
Fonte: Autor, 2017 (Adaptado de JAIN et al., 2013)

2.4.2 – Atividade leishmanicida

Estudos atuais apresentam um potencial leishmanicida de tiazóis. Compostos contendo tiazóis ligados a grupos volumosos apresentam toxicidade em concentrações de nanomolar (nM), e significativa atividade contra formas amastigotas de *Leishmania spp.* (BHUNIYA et al., 2015; BEKHIT et al., 2015), justificando o investimento em pesquisas com estes protótipos. Bhuniya e colaboradores (2015) investiram em aminotiazóis com potencial leishmanicida,

desenvolvendo uma série de compostos nos quais os derivados 8 e 9 (Figura 22) apresentaram uma boa atividade frente a células de *L. donovani*, mostrando ser uma escolha no desenvolvimento de fármacos.

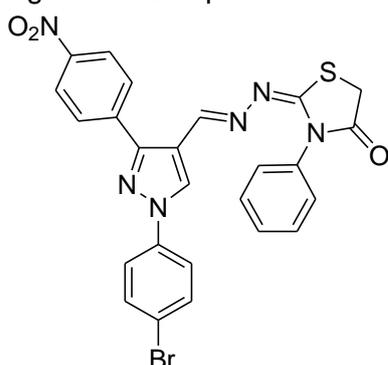
Figura 22: Compostos 8 e 9 respectivamente



Fonte: BHUNIYA *et al.*, 2015

Bekhit e colaboradores (2015) visando desenvolvimento de fármacos leishmanicidas sintetizou uma série de compostos em que o composto **4d** (Figura 23), formado por uma tiazolidinona, apresentou significativa atividade frente a células amastigotas e promastigotas de *L. aethiopica*, mostrando o potencial biológico dessa classe de compostos.

Figura 23: Composto **4d**



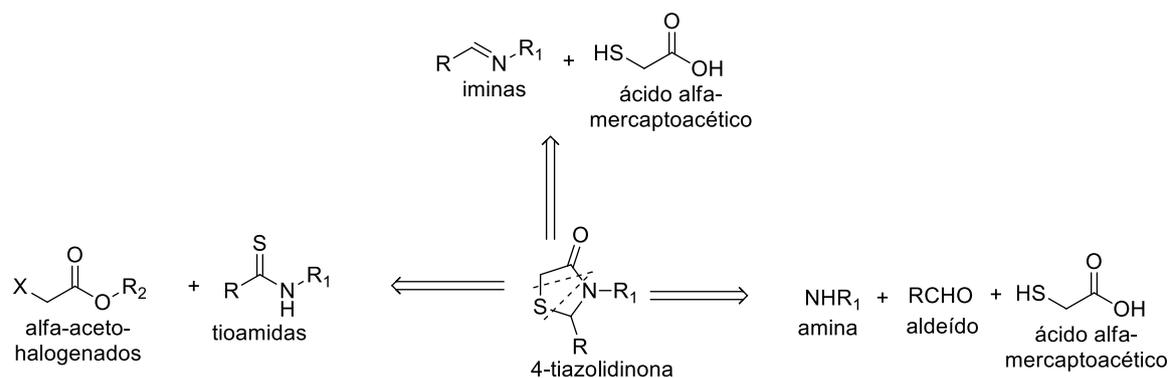
Fonte: BEKHIT *et al.*, 2015

2.4.3 – Processo de obtenção

A síntese do núcleo tiazolidínico é bem descrita na literatura, utilizando diferentes materiais de partida, incluindo tiocarbamatos, tioureias, tiossemicarbazonas, tiocianatos alcalinos, dentre outros (CHADHA *et al.*, 2015). Esses compostos podem ser obtidos a partir de reações entre compostos α -aceto-

halogenados e tioamidas; entre iminas substituídas e o ácido α -mercaptoacético; e por último entre aminas, aldeídos e o ácido α -mercaptoacético (Figura 25). Este último conduz a formação de iminas pela condensação de aldeídos com a amina e posterior reação com o ácido α -mercaptoacético (LIESEN et al., 2008).

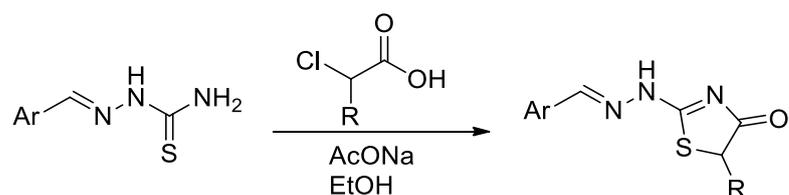
Figura 24: Processo de obtenção de tiazolidinas



Fonte: Autor, 2017 (adaptado de LIESEN et al., 2008)

Um método bastante eficaz de obtenção de 4-tiazolidonas é com a utilização de tiossemicarbazonas e ácidos α -haloacéticos (CHADHA et al., 2015). É de essencial importância que essas reações sejam realizadas com um solvente polar e em meio básico, em acetato de sódio anidro ou piridina, visto que o grupo imino é bastante susceptível a hidrólise ácida (LIESEN et al., 2008)

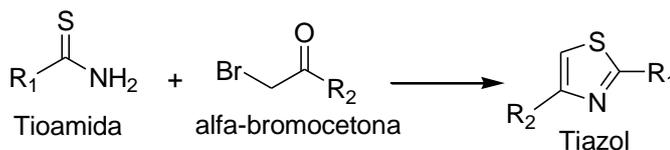
Figura 25: Obtenção de tiazolidinas a partir de tiossemicarbazonas e ácidos α -haloacéticos



Fonte: Autor, 2017 (Adaptado de LIESEN et al., 2008).

Para a síntese de tiazóis, um método amplamente empregado é via ciclização de Hantzsch (Figura 27) que fornece o produto em período curto de tempo, e com rendimentos elevados, sem demais dificuldades no processo de purificação (CARDOSO et al., 2014). Esse método emprega o uso de uma α -bromocetona juntamente com metil e feniltioamidas em etanol como solvente, fornecendo o núcleo tiazólico como produto reacional (KIM et al., 2013)

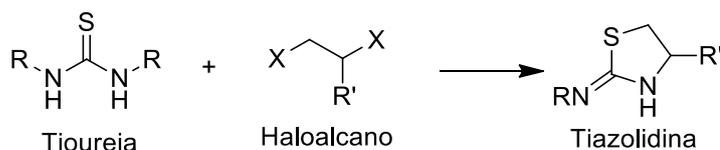
Figura 26: Ciclização de Hantzsch



Fonte: Autor, 2017 (adaptado de KIM et al., 2013).

Visado a obtenção de dihidrotiazóis, ou tiazolidinas, um método que pode ser empregado é com a utilização de tioureias substituídas com haloalcanos, gerando a requerida tiazolidina (D'HOOGHE & KIMPE, 2006). Erlenmeyer e seu grupo de pesquisa, e Bradsher e colaboradores desenvolveram um estudo com a utilização de N-aciltiouréias e uma haloalcano, neste caso o 1,2-dibromoetano resulta em 2-(acilimino)tiazolidinas como produtos finais, sendo este método amplamente utilizado na síntese desses compostos (D'HOOGHE & KIMPE, 2006).

Figura 27: Síntese de tiazolidinas a partir de haloalcanos e tioureias.



Fonte: Autor, 2017 (D'HOOGHE & KIMPE, 2006).

2.5 Reações por Irradiação Sônica

Algumas metodologias utilizadas para síntese de compostos orgânicos apresentam condições reacionais severas, como altas temperaturas, e longos períodos reacionais, que em muitos casos geram baixos rendimentos. As reações em ultrassom são cada vez mais utilizadas, por serem limpas, e ambientalmente sustentáveis, proporcionando uma alternativa para o preparo de compostos orgânicos de origem sintética, sob condições reacionais mais suaves (MAMAGHANI et al., 2011)

A irradiação ultrassônica é o resultado da interação do campo de ondas acústicas que vão interagir com o sistema químico, gerando uma cavitação acústica. A cavitação numa solução irradiada envolve a formação e rompimento de bolhas. Esse processo desenvolve uma elevada temperatura e pressão no microambiente que cria turbulência e facilita a transferência de massa no sistema. Comparado ao

método convencional, a irradiação ultrassônica reduz os tempos de reação, e minimiza a formação de produtos secundários, fornecendo a energia de ativação em um microambiente. Como essa tecnologia envolve a conservação de energia e geração mínima de resíduos, é amplamente aceita como uma abordagem na química verde (SHABALALA et al., 2015).

A síntese por irradiação ultrassônica de compostos contendo tiazolidinas em suas estruturas vem sendo mais frequente, obtendo melhores rendimentos em um menor tempo de reação (NEUENFELDT et al., 2011). Foi observado que em reações por sonicação para a obtenção de tiazolidinas, são necessários em média cerca de dez minutos para que todos os reagentes sejam completamente consumidos, com a obtenção dos produtos finais livres de produtos secundários, e rendimento com aproximadamente 98% (GOUVÊA et al., 2012).

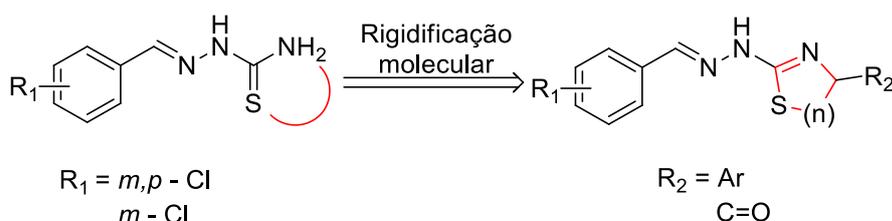
2.6 - Fundamentação teórica para a síntese dos compostos

2.6.1 – Rigidificação molecular

Uma das estratégias utilizadas no processo de desenvolvimento de fármacos é o processo de rigidificação molecular. Esse processo objetiva otimização estrutural dos compostos, melhorando sua atividade farmacológica com relação ao composto protótipo, utilizando do fundamento de restrição conformacional (RASHID et al., 2016; HU et al., 2008)

Essa estratégia de modificação molecular foi utilizada neste trabalho a fim de melhorar a atividade farmacológica dos compostos **LQM17.1** e **LQM18.1**, com o processo de anelação entre a amina terminal e a tionila, gerando compostos cíclicos de 5 e 6 membros, substituídos.

Figura 28: Rigidificação de **LQM 17.1** e **LQM 18.1**



Fonte: Autor, 2017

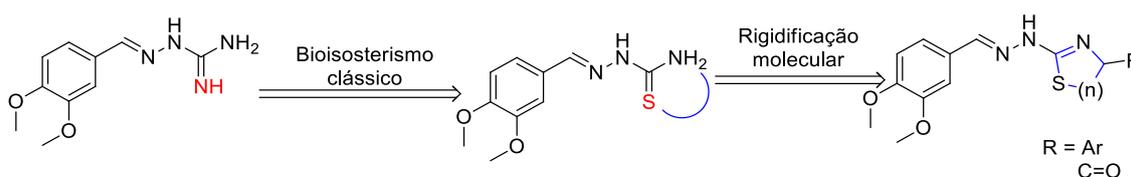
2.6.2 – Bioisosterismo

O bioisosterismo é uma estratégia de modificação molecular de compostos baseado em alterações na estrutura química da molécula em que são mantidas as propriedades biológicas da molécula, visando o descobrimento de um novo candidato a composto-protótipo com melhores propriedades terapêuticas (BARREIRO, et al., 2008; KOROLKOVAS, et al., 1988).

Atualmente, o bioisosterismo é subdividido e classificado em duas categorias: O clássico, que é em função da valência do átomo, grupamento ou radicais, e ainda em anéis aromáticos; e o não-clássico, que envolve as demais estratégias, como a alteração de grupos funcionais, retroisosterismo, bióforos isostéricos, e de abertura e fechamento de anel (BARREIRO et al., 2008).

Utilizando o **LQM05** como composto-protótipo, partiu-se da ideia do bioisosterismo clássico divalente, com a substituição de um átomo por outro de valência semelhante, neste caso, houve a substituição do NH da aminoguanidina por um de enxofre (S). Em seguida é utilizado o método de rigidificação molecular, conduzindo a formação de heterocíclios de 5 e 6 membros como compostos finais (figura 29).

Figura 29: Modificações no composto **LQM 05**.



Fonte: Autor, 2017

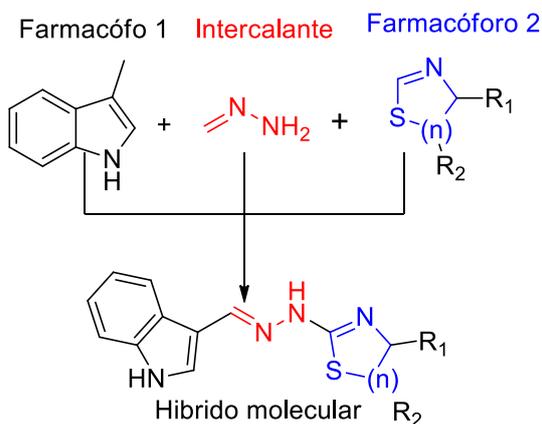
2.6.3 – Hibridação molecular

Hibridação molecular compreende uma estratégia de modelagem molecular de fármacos, por meio do qual se tem a junção de dois grupamentos farmacofóricos em uma só estrutura, formando um novo composto dual, misto ou duplo, caracterizado como um híbrido molecular com propriedades farmacológicas de ambas estruturas unidas, e em consequência disso, uma melhor e mais atraente atividade biológica (NEPALI et al., 2014; BARREIRO, et al., 2008).

Um heterocíclo que vem apresentando resultados promissores frente a diversos tipos de linhagens celulares de leishmaniose é núcleo indólico (PANDEY et al., 2016; KHAN et al., 2017; FÉLIX et al., 2016; SHARMA et al., 2014). A combinação desse núcleo com heterocíclios de 5 e 6 membros pode ser promissora nos testes biológicos contra leishmaniose.

Tendo em vista o potencial biológico frente a leishmaniose dos tiazóis, tiazolidinonas, e indóis, o presente trabalho visa a junção desses compostos conduzindo a formação de híbridos moleculares com potencial atividade leishmanicida, seguida da rigidificação desses compostos e consequente formação da tiazina, a fim de investigar sua atividade.

Figura 30: Hibridação molecular de indóis, tiazóis, tiazolidonas



Fonte: Autor, 2017

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Síntese, caracterização estrutural e relação estrutura-atividade de novos compostos cíclicos tiazolidínicos e tiazínicos derivados de tiossemicarbazonas planejados como protótipo de fármaco leishmanicida.

3.2 Específicos

- Realizar modificações em torno da estrutura do **LQM 17.1**, **LQM 18.1** e **LQM 05**, gerando uma nova série de compostos;
- Sintetizar uma nova série de compostos híbridos moleculares, acoplando o núcleo indólico ao núcleo dihidrotiazol, ou tiazolidinonas, ou tiazol ou tiazina;
- Realizar a síntese dos híbridos moleculares pelo método clássico e pelo método de sonicação, a fim de otimizar o método de obtenção;
- Realizar reações de condensação de diversos aldeídos substituídos com a tiossemicarbazida, formando a tiossemicarbazona requerida;
- Obtenção dos produtos finais utilizando a tiossemicarbazona em reação de ciclização com os dieletrófilos 1,2-dibromoetano, 2-cloroacetato de etila, 2-bromoacetofenona, 1,3-dibromopropano, anidrido maléico e 2-cloroacetoacetato de etila.
- Caracterizar os compostos sintetizados por espectroscopia (RMN ^{13}C , RMN ^1H);
- Avaliar os compostos frente ao ensaio de citotoxicidade (MTT)
- Avaliar a ação biológica desses compostos frente a formas amastigotas de *Leishmania chagasi*.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Cromatografias

Foram realizadas cromatografias em camada delgada (CCD) em placas de Sílica Gel 60 F254 da MERCK® de 0,25 mm de espessura com suporte de alumínio. A revelação das mesmas para interpretação dos resultados foi realizada através de luz emissora de radiação ultravioleta (UV) no comprimento de onda (λ) de 254 nm.

4.2 Pontos de Fusão

Para a determinação dos pontos de fusão, foi utilizando equipamento *MSTecnopon*®, modelo *PFMII Digital*, em tubos capilares contendo cada uma das amostras individualmente, não calibrado.

4.3 Espectroscopia RMN ^{13}C e ^1H

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em equipamento *Brüker*®, modelo *Avance DRX 400 MHz – UltraShield*®, utilizando DMSO-*d*₆ e CDCl_3 como solventes analíticos. Os deslocamentos químicos (δ) foram computados em partes por milhão (ppm), onde foi empregado tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As constantes de acoplamento (*J*) inerentes aos sinais de RMN de ^1H foram computadas em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais foram instituídas da seguinte maneira: simpleto (*s*), simpleto largo (*sl*), dubleto (*d*), duplo dubleto (*dd*), tripleto (*t*), quarteto (*q*), quinteto (*qi*), sexteto (*sex*), septeto (*sep*), e multipleteo (*m*).

4.4 Reagentes e Solventes

Os reagentes utilizados nas sínteses foram do fabricante *Sigma-Aldrich*. Os solventes utilizados foram padrão P.A. (Para análise) do fabricante *Synth*.

3,4-diclorobenzaldeído	Metanol absoluto
3-clorobenzaldeído	Metanol HPLC
3,4-dimetoxibenzaldeído	Etanol absoluto
Tiossemicarbazida	Hexano absoluto
Bromoacetofenona	Acetato de etila absoluto
Cloroacetato de etila	Dimetil Sulfóxido delterado
1,2-Dibromoetano	Isopropanol absoluto
1,3Dibromopropano	Clorofórmio absoluto
Anidrido maléico	Tolueno
2-Cloroacetoacetato de etila	Indol-3-carboxialdeído

4.5 Equipamentos

Balança analítica (*Bel Engineering/Mark M214*)

Vidrarias de laboratório (*SkyLab*)

Estufa (*Nova ética/ 404/1D*)

Bomba de vácuo (*Edwards/ RVS*)

Evaporador rotativo (*IKA/ Hb10 Digital*)

Placas de agitação e aquecimento (*IKA/ C-MAG HS7*)

Capela com exaustão (*Lucadema*)

Freezer

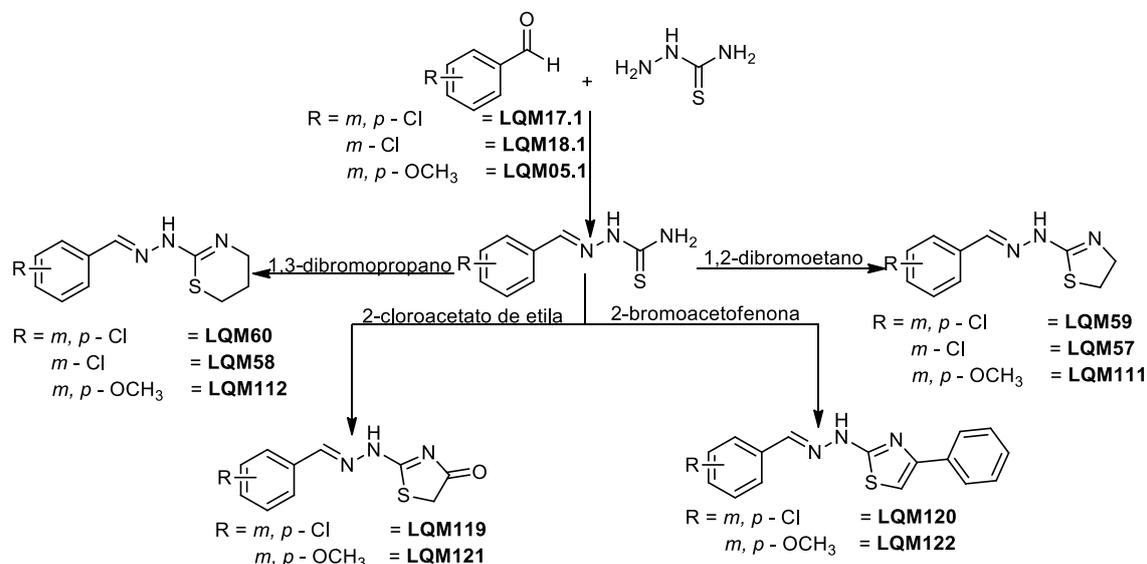
4.6 Ultrassom

Para as reações por irradiação ultrassônica, foi utilizado o aparelho *Soniclean 2 aquecida*, do fabricante *Sanders medical*, de frequência 40 kHz.

4.7 - Estratégia de ação para a síntese dos rígidos moleculares

O processo inicia-se com as reações de condensação entre o requerido aldeído com a tiossemicarbazida, resultando na obtenção das tiossemicarbazonas como produtos intermediários. Posteriormente o intermediário formado é submetido a reação com o dieletrófilo para a obtenção dos dihidrotiazóis, tiazóis, tiazolidinonas ou tiazinas como compostos finais.

Figura 31: Esquema geral de síntese dos rígidos moleculares

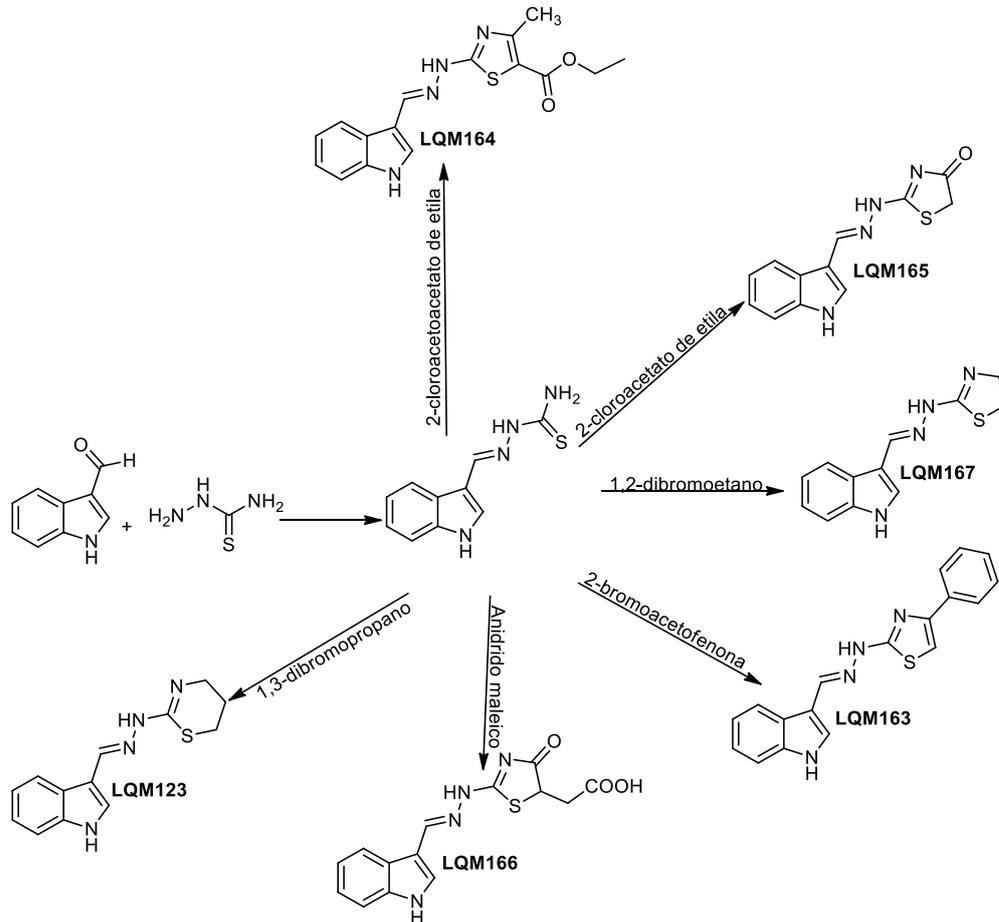


Fonte: Autor, 2017

4.8 - Estratégia de ação para a síntese dos híbridos moleculares.

Inicialmente, têm-se a síntese da requerida tiossemicarbazona em reação de condensação com a tiossemicarbazida e o indol-3-carboxialdeído. Em seguida serão realizadas reações com os requeridos dieletrófilos conduzindo a formação de dihidrotiazóis, tiazóis, tiazolidinonas, e tiazinas como produtos finais. Esses compostos foram sintetizados por diferentes métodos, utilizando o método clássico, em reações realizadas sob refluxo, e pelo método de sonicação, a fim de verificar a influência do fenômeno da sonoquímica nas reações.

Figura 32: Esquema geral de síntese dos híbridos moleculares.

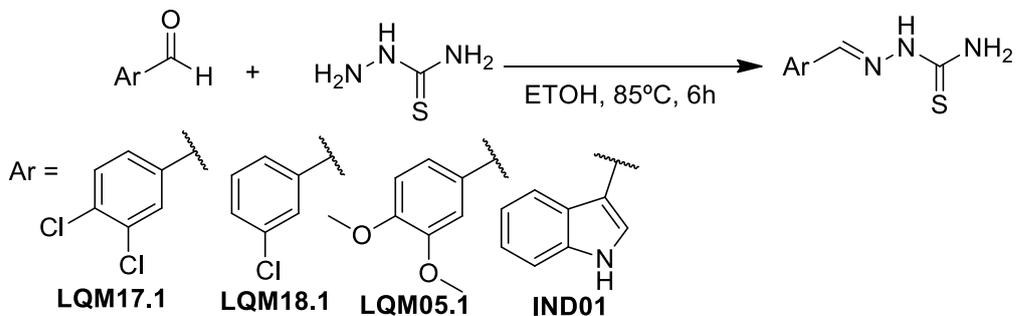


Fonte: Autor, 2017

4.9 – Procedimentos experimentais para síntese dos compostos

4.9.1 Procedimento para a síntese das tiossemicarbazonas substituídas.

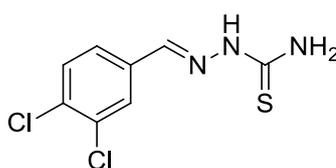
Figura 33: Síntese das tiossemicarbazonas



Fonte: Autor, 2017

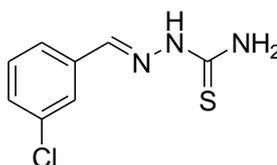
Em um balão foram adicionados 1,0 mmol de tiosemicarbazida, o respectivo aldeído (1 eq) e 20mL de EtOH. A mistura foi agitada sob refluxo durante 6 horas até o término da reação (acompanhada por CCD). Após, a mistura foi resfriada até temperatura ambiente e foi adicionada água destilada. O produto formado foi filtrado e lavado com água e etanol.

4.9.1.1 Dados físico-químicos do composto (E)-2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinacarbotoamida (**LQM17.1**).



- Sólido Branco; PF: 211-212°C; MM: 246,97 g/mol; Rendimento: 98%; Sistema: Hexano/ AcOET 4:6; Rf: 0,6.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,64 (*d*, 1H, $j = 8,4$ Hz, H-Ar); 7,72 (*dd*, 1H, $j = 8,4$ e 2,1 Hz, H-Ar); 7,90 (*s*, 1H, H-Ar); 8,2 (*sl*, 2H, NH_2); 8,3 (*s*, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 11,57 (*sl*, 1H, NH).
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 178,6; 147,2; 139,8; 135,6; 132,2; 131,2; 128,6; 128,2.

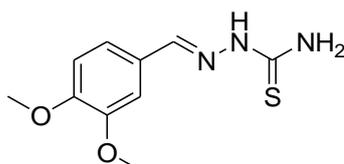
4.9.1.2 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(3-clorobenzilideno)hidrazinacarbotoamida (**LQM18.1**)



- Sólido Branco; PF: 192-194°C; MM: 213,01 g/mol; Rendimento: 90%; Sistema: Hexano/ AcOET 4:6; Rf: 0,6.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,12-7,27 (*m*, 4H, H-Ar); 7,45 (*s*, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 7,61 (*sl*, 2H, NH_2); 9,57 (*sl*, 1H, NH).

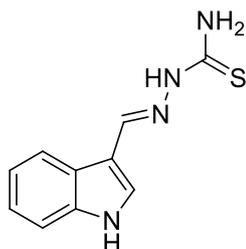
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 178,5; 141,0; 136,8; 134,2; 130,9; 129,9; 127,0; 126,4.

4.9.1.3 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinacarbotoioamida (**LQM05.1**)



- Sólido Branco; PF: 193-195 °C; MM: 239,07 g/mol; Rendimento: 96%; Sistema: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1; R_f: 0,6.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,78 (s, 6H, OCH_3); 6,96 (d, 1H, $j = 8,2$ Hz, H-Ar); 7,13 (d, 1H; $j = 8,2$ Hz, H-Ar); 7,5 (s, 1H, H-Ar); 8,02 (s 2H, NH_2); 8,15 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 11,32 (s, 1H, NH).
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177,4; 150,5; 149,0; 142,4; 126,8; 122,1; 111,1; 108,3; 55,6; 55,4.

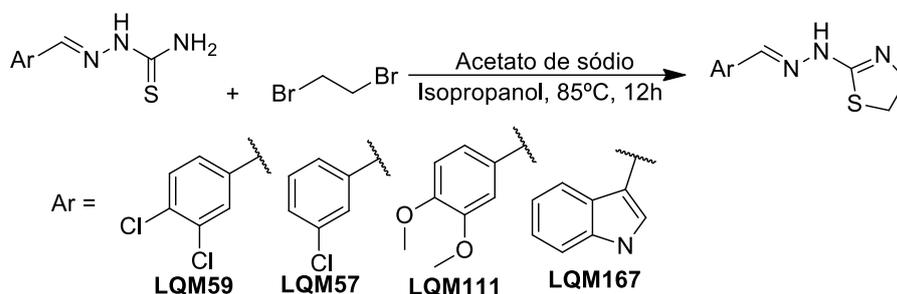
4.9.1.4 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinacarbotoioamida (**IND01**)



- Sólido amarelo; PF: 232-233 °C; MM: 218,06 g/mol; Rendimento: 94%; Sistema 6:4 HEX/AcOET, R_f: 0,6.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,12 (1H, dt, $J = 1,70$ Hz, H-indol), 7,19 (1H, dt, $J = 1,27$ Hz, H-Indol), 7,41 (2H, d, NH_2), 7,81 (1H, d, $J = 2,7$ Hz, H-indol) 8,04 (1H, s, H-indol), 8,22 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-indol), 8,29 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 11,19 (1H, s, NH), 11,60 (1H, s, NH).
- RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 176,8; 141,2; 137,4; 131,4; 124,3; 123,1; 122,6; 121,0; 112,2; 111,6.

4.9.2 – Procedimento para a síntese dos dihidrotiazóis

Figura 34: Síntese dos dihidrotiazóis



Fonte: Autor, 2017

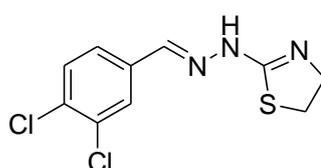
Método convencional:

Adicionou-se em um balão 1,0 mmol da requerida tiossemicarbazona (**LQM17.1**, ou **LQM18.1** ou **LQM05.1** ou **IND01**) em 20 mL de isopropanol. A mistura foi submetida à agitação sob refluxo até a completa solubilização. Em seguida foram adicionados 1,2-dibromoetano (3 eq.) e acetato de sódio (2 eq.), e a agitação continuou por 12 horas (acompanhada por CCD). Em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e foi adicionada água destilada. O precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e isopropanol.

Método por sonicação:

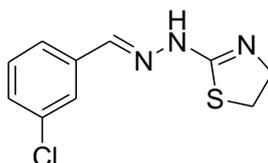
Adicionou-se em um tubo selado 1,0 mmol de **IND01**, 1,2-dibromoetano (3 eq), e acetato de sódio (2 eq) em 6 mL de Isopropanol. A mistura foi submetida ao processo de irradiação sônica a 70°C durante 40 minutos (acompanhado por CCD). O sólido formado foi coletado e lavado com água destilada e isopropanol.

4.9.2.1 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (**LQM59**)



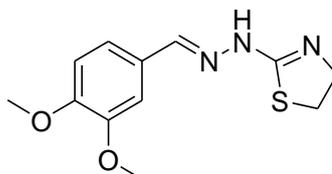
- Sólido amarelo; PF: 285-286 °C; MM: 272,99 g/mol; Rendimento: 60 %; Sistema: CHCl₃/MeOH 9:1; R_f: 0,4.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 3,70 (*t*, 2H, *j* = 6,9 Hz, CH₂); 4,37 (*t*, 2H, *j* = 6,9 Hz, CH₂); 7,80 (*d*, 1H, *j* = 8,2 Hz, H-Ar); 7,94 (*d*, 1H, *j* = 8,2 Hz, H-Ar); 8,27 (*s*, 1H, H-Ar); 8,41 (*s*, 1H, CH=N); 10,22 (*sl*, 1H, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ: 169,8; 147,9; 134,2; 134,4; 132,4; 131,6; 129,6; 129,4; 49,6; 26,7.

4.9.2.2 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3-clorobenzilideno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (**LQM57**)



- Sólido amarelo; PF: 289-292 °C; MM: 239,03 g/mol; Rendimento: 65%; Sistema; CHCl₃/MeOH 9:1; R_f: 0,4.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 3,69 (*t*, 2H, *j* = 7,7 Hz, CH₂); 4,38 (*t*, 2H, *j* = 7,7 Hz, CH₂); 7,51 – 7,56 (*m*, 2H, H-Ar); 7,9 (*dt*, 1H, *j* = 1,4 Hz, H-Ar); 8,24 (*s*, 1H, H-Ar); 8,30 (*s*, 1H, CH=N); 9,98 (*s*, 1H, NH).
- RMN¹³C (100 MHz, ppm, DMSO- d₆) δ 26,5; 49,7; 126,4; 127,1; 127,5; 128,4; 129,8; 131,3; 140,9; 149,3.

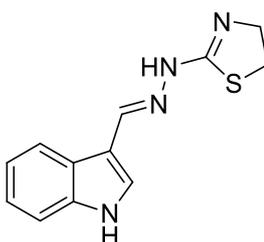
4.9.2.3 – Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)-4,5-dihidrotiazol (**LQM111**).



- Sólido amarelo; PF: 255-257 °C; MM: 265,09 g/mol; Rendimento: 65%; Sistema: CHCl₃/MeOH 9:1; R_f: 0,5.

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,68 (t, 2H, $j = 7,4$ Hz, CH_2); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,38 (t, 2H, $j = 7,4$ Hz, CH_2); 7,08 (d, 1H, $j = 8,1$ Hz, H-Ar); 7,45 (d, 1H, $j = 8,1$ Hz, H-Ar); 7,7 (s, 1H, H-Ar); 8,2 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 10,29 (s, 1H, NH).
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168,6; 152,3; 150,9; 149,6; 124,7; 111,8; 109,8; 56,3; 56,1; 49,7; 26,3.

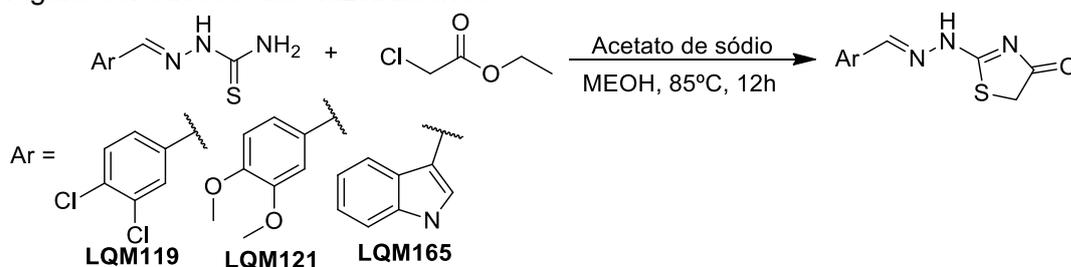
4.9.2.4 – Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4,5-dihidrothiazol (**LQM167**)



- Sólido laranja; PF: 180-182 °C; MM: 244,08 g/mol; Rendimento convencional: 80%; Rendimento sonicação: 90%; Sistema 8:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, R_f : 0,5.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,66 (2H, t, $j = 7,5$ Hz, CH_2), 4,44 (2H, t, $j = 7,5$ Hz, CH_2), 7,18 (1H, t, $j = 7,10$ Hz, H-indol), 7,24 (1H, t, $j = 7,6$ Hz, H-indol); 7,49 (1H, d, $j = 7,9$ Hz, H-indol), 8,04 (1H, s, $j = 2,0$ Hz, H-indol), 8,38 (1H, d, $j = 7,7$ Hz, H-indol), 8,48 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 9,02 (1H, s, NH), 10,08 (1H, s, NH).
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 166,6; 148,8; 137,6; 134,5; 124,1; 123,5; 122,9; 121,6; 112,5; 110,6; 50,1; 25,9.

4.9.3 – Procedimento experimental para a síntese das tiazolidinonas

Figura 35: Síntese das tiazolidinonas



Fonte: Autor, 2017.

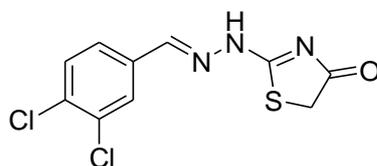
Método convencional:

Em um balão, foi solubilizado 1,0 mmol da requerida tiossemicarbazona, 2-cloroacetato de etila (4,5 eq) e acetato de sódio (3,0 eq), em 20 ml de MeOH e deixado em refluxo e agitação durante 12 horas (acompanhado por CCD). Em seguida, a reação foi levada a temperatura ambiente e o precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e metanol.

Método sonicação:

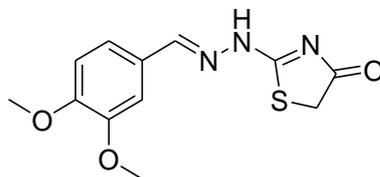
Utilizando um tubo selado, adicionou-se 1,0 mmol de **IND01**, 2-cloroacetato de etila (4,5 eq), e acetato de sódio (3,0 eq), em 6 mL de MeOH. A mistura foi sujeita a irradiação ultrassônica a 70°C durante 40 minutos (acompanhado por CCD). O precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e MeOH.

4.9.3.1 - Dados físico-químicos de (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)tiiazolidina-4-ona (**LQM119**)



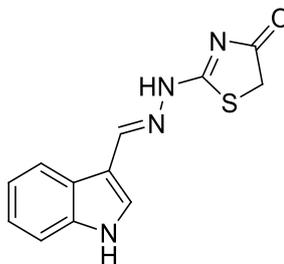
- Sólido Branco; PF: 231-236 °C; MM: 286,15 g/mol. Rendimento: 85%; Sistema: Hexano/ AcOET 1:1; R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 3,92 (s, 2H, CH₂); 7,73-7,82 (m, 2H, H-Ar); 7,96 (s, 1H, H-Ar); 8,40 (s, 1H, CH=N); 12,07 (s, 1H, NH).
- RMN ¹³C (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 154,3; 135,4; 133,3; 132,1; 131,6; 131,0; 129,7; 127,6; 33,5.

4.9.3.2 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)thiazolidina-4-ona (**LQM121**)



- Sólido Branco; PF: 246-248 °C; MM: 279,07; Rendimento: 90%; Sistema: Hexano/CHCl₃ 1:1; R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 3,87 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃) 3,87 (s, 2H, H-thiazol); 7,04 (d, 1H, *j* = 8,3 Hz, H-Ar); 7,30 (d, 1H, *j* = 8,3 Hz, H-Ar) 7,36 (s, 1H, H-Ar) 8,31 (s, 1H, CH=N); 11,89 (s, 1H, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ 156,4; 143,0; 127,4; 122,6; 122,4; 112,1; 111,7; 110,0; 109,1; 56,1; 55,8; 33,4.

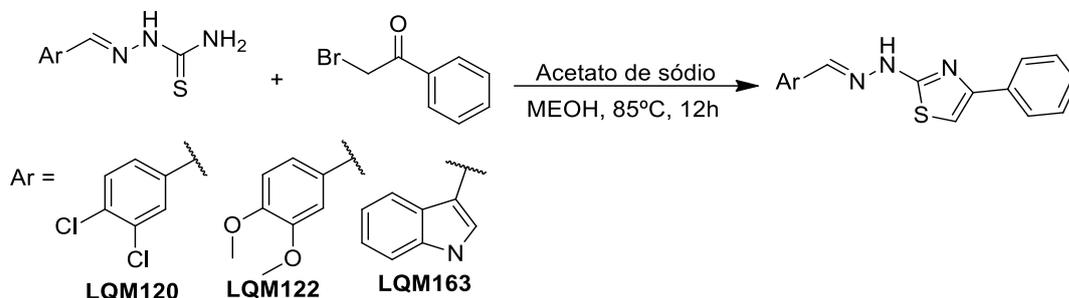
4.9.3.3 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)thiazol-4(5H)-ona (**LQM165**)



- Sólido branco; PF: 257-258 °C; MM: 258,06 g/mol; Rendimento convencional 80%; Rendimento sonicação 85%; Sistema 8:2 CHCl₃/MeOH, R_f: 0,3.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,86 (2H, s, CH₂), 7,13 – 7,23 (2H, *m*, H-Indol), 7,46 (1H, *d*, *j* = 7,8Hz, H-indol), 7,83 (1H, *d*, *j* = 2,7Hz, H-indol), 8,21 (1H, *d*, *j* = 7,4Hz, H-Indol), 8,53 (1H, s, CH=N), 11,65 (1H, s, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 33,4; 112,4; 121,2; 122,4; 123,2; 124,9; 132,2; 137,5; 152,8; 152,9; 175,0.

4.9.4 – Procedimento experimental para a síntese dos tiazóis

Figura 36: Síntese dos tiazóis



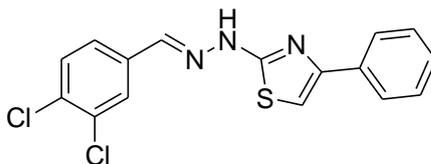
Fonte: Autor, 2016

Método convencional:

Foram adicionados em um balão 1,0 mmol da requerida tiossemicarbazona, 2-bromoacetofenona (1,2 eq) e acetato de sódio (2,0 eq) em 20 mL de MeOH, deixado sob agitação e refluxo durante 12 horas (acompanhado por CCD). A mistura reacional foi levada a temperatura ambiente e o precipitado formado foi filtrado e lavado com MeOH e água destilada.

Método sonicação:

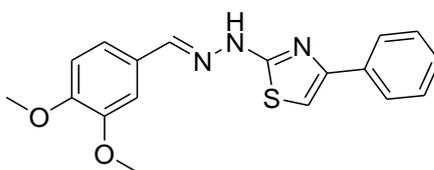
Utilizou-se de 1,0 mmol de **IND01**, 2-bromoacetofenona (1,2eq), e acetato de sódio (2 eq). A mistura foi submetida ao processo de irradiação sônica, em 6 mL de MeOH, a 70 °C durante 20 minutos (acompanhada por CCD). O precipitado formado foi coletado e lavado com MeOH e água destilada.

4.9.4.1 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (**LQM120**)

- Sólido amarelo; PF: 193-195 °C; MM: 347,01 g/mol; Rendimento: 80%; Sistema; Hexano/ AcOET 7:3; Rf: 0,6.

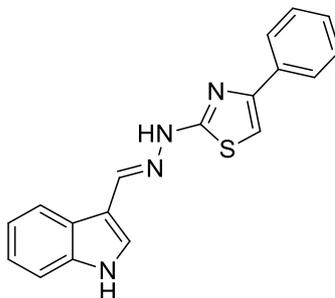
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,27-7,42 (*m*, 4H, H-Ar); 7,83-7,86 (*m*, 3H, H-Ar e H-tiazol); 7,63-7,69 (*m*, 2H, H-Ar); 8,00 (*s*, 1H, CH=N); 12,40 (*s*, 1H, NH)
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 138,9; 135,7; 132,1; 131,6; 131,5; 129,1; 128,1; 128,0; 126,4; 126,0; 104,5.

4.9.4.2 – Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)-4-feniltiazol (**LQM122**).



- Sólido vermelho; PF: 236-238 °C; MM: 339,10 g/mol; Rendimento: 60%; Sistema, Hexano/ CHCl_3 1:1; R_f : 0,4
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,79 (*s*, 3H, OCH_3); 3,82 (*s*, 3H, OCH_3); 7,01 (*d*, 1H, $j = 8,3$ Hz, H-Ar); 7,18 (*dd*, 1H, $j = 8,3$ Hz, H-Ar); 7,28 (*d*, 1H, $j = 1,9$ Hz, H-Ar); 7,29-7,32 (*m*, 2H, H-Ar); 7,41 (*t*, 2H, $j = 7,6$ Hz, H-Ar); 7,85 (*s*, 1H, H-tiazol); 7,87 (*s*, 1H, H-Ar); 7,97 (*s*, 1H, CH=N); 12,06 (*s*, 1H, NH).
- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 55,3; 55,5; 99,5; 103,3; 108,2; 111,6; 120,1; 125,4; 127,1; 127,4; 128,5; 134,7; 141,3; 148,9; 150,0; 150,6; 168,2.

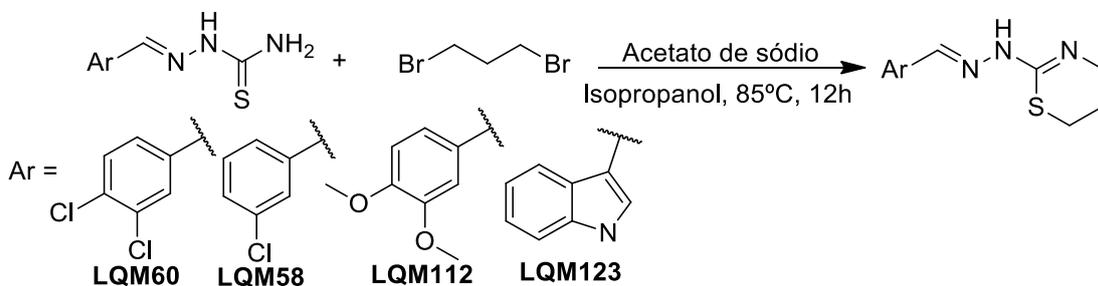
4.9.4.3 – Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4-feniltiazol (**LQM163**)



- Sólido vermelho; PF: 140-142 °C; MM: 318,09 g/mol; Rendimento convencional: 63%; Rendimento sonicação: 80%; Sistema 6:4 Hexano/AcOET, R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 7,15 – 7,23 (2H, *m*, H-5 e Ar-H), 7,24 (1H, *s*, H-5'), 7,28 (1H, *t*, *J* =7,2Hz, H-6), 7,39 (2H, *t*, *J* =7,5 Hz, Ar- H), 7,45 (1H, *J* =7,4Hz, H-7), 7,73 (1H, *d*, *J*=2,7Hz, H-2), 7,84 (2H, *d*, *J* =8,1Hz, Ar-H), 8,23 (1H, *d*, *J*=7,8Hz, H-4), 8,25 (1H, *s*, CH=N), 11,50 (*s*, 1H, NH), 11,73 (1H, *s*, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ: 169,2; 139,7; 135,2; 129,8; 129,0; 127,9; 125,9; 124,4; 123,1; 122,0; 120,9; 112,3; 112,1; 103,1.

4.9.5 – Procedimento experimental para a síntese das tiazinas.

Figura 37: Síntese das tiazinas



Fonte:

Autor, 2017

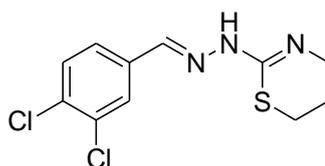
Método convencional:

Em um balão, foram adicionados 1,0 mmol da requerida tiossemicarbazona, 1,3-dibromopropano (4,5 eq), e acetato de sódio (3eq) em 20mL de isopropanol em refluxo e agitação durante 12 horas (acompanhado por CCD). A mistura reacional foi levada a temperatura ambiente e adicionada água destilada. O precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e isopropanol.

Método sonicação:

Em um tubo de selado, adicionou-se 1,0 mmol de **IND01**, 1,3-dibromopropano (4,5eq), e acetato de sódio (3eq) em 6 mL de Isopropanol. A mistura foi submetida ao processo de irradiação sônica a 70 °C durante 40 minutos (acompanhado por CCD). O precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e isopropanol.

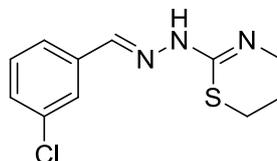
4.9.5.1 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-diclorobenzilideno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (**LQM60**)



:

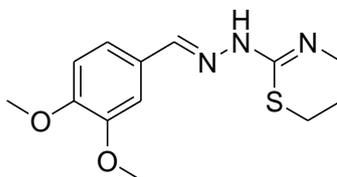
- Sólido amarelo; PF: 170-171 °C; MM: 287,01 g/mol; Rendimento: 71%; Sistema: Hexano/ AcOET 1:1; R_f: 0,6.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 2,34 (*qui*, 2H, *j* = 5,6, CH₂); 3,32 (*t*, 2H, *j* = 5,6 Hz, CH₂); 4,30 (*t*, 2H, *j* = 5,6 Hz, CH₂); 7,72 (*dd*, 1H, *j* = 8,5 Hz, H-Ar); 7,88 (*dd*, 1H, *j* = 8,5 Hz, H-Ar); 8,05 (*s*, 1H, H-Ar).
- RMN ¹³C (100 MHz, ppm, DMSO- d₆) δ: 23,3; 25,5; 47,0; 125,5; 127,0; 131,0; 131,2; 131,6; 148,3; 157,4; 159,9.

4.9.5.2 – Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3-clorobenzilideno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (**LQM58**).



- Sólido amarelo; PF:139-140 °C; MM: 253,04 g/mol; Rendimento; 80%; Sistema: Hexano/ AcOET 6:4; R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 2,34 (*qui*, 2H, *j* = 5,8Hz, CH₂); 3,33 (*t*, 2H, *j* = 5,8 Hz, CH₂); 4,29 (*t*, 2H, *j* = 5,8 Hz, CH₂); 7,46-7,51 (*m*, 2H, H-Ar); 7,86-7,89 (*m*, 1H, H-Ar); 7,90 (*s*, 1H, H-Ar).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ: 23,4; 25,5; 47,0; 124,1; 125,0; 128,9; 130,8; 132,5; 133,4; 148,1; 158,1.

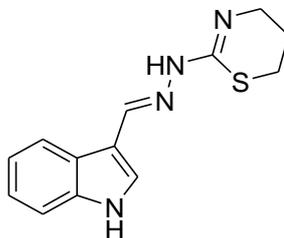
4.9.5.3 – Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-(3,4-dimetoxibenzilideno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (**LQM112**)



:

- Sólido amarelo; PF:165-166 °C; MM: 279,10 g/mol; Rendimento: 71%; Sistema: CHCl₃/MeOH 9:1; R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 2,4 (*qui*, 2H, *j* = 5.8 Hz, CH₂), 3,27 (*t*, 2H, *j* = 5,8 Hz, CH₂), 3,83 (*s*, 3H, OCH₃); 3,84 (*s*, 3H, OCH₃); 3,96 (*t*, 2H, *j* = 5.8 Hz, CH₂), 7,08 (*d*, 1H, *j* = 8,5 Hz, H-Ar); 7,52 (*dd*, 1H, *j* = 8,5 Hz, H-Ar); 7,71 (*s*, 1H, H-Ar); 8,44 (*s*, 1H, CH=N); 9,79 (*s*, 1H, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ: 23,5; 25,4; 45,8; 56,1; 56,4; 110,4; 111,7; 125,3; 125,7; 149,6; 149,7; 152,5; 163,7.

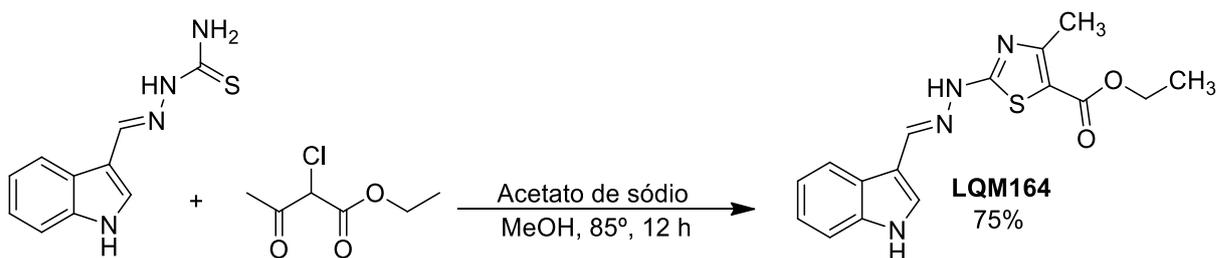
4.9.5.4 - Dados físico-químicos do composto (E)-2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (**LQM123**)



- Sólido amarelo; PF: 189-190 °C; MM: 258,34 g/mol; Rendimento convencional: 85%; Rendimento sonicação: 95%; Sistema: CHCl₃/MeOH 8:2; R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 2,40 (*qui*, 2H, *j* = 7,1 Hz, CH₂); 3,27 (*t*, 2H, *j* = 7,1Hz, CH₂); 4,00 (*t*, 2H, *j* = 7,1, CH₂); 7,17 – 7,26 (*m*, 2H, H-indol); 7,50 (*d*, 1H, *j* = 8,0, H-indol); 8,14 (*d*, 1H, *j* = 2,9Hz, H-indol); 8,21 (*d*, 1H, *j* = 7,7Hz, H-indol); 8,76 (*sl*, 1H, NH); 9,58 (*s*, 1H, CH=N); 12,00 (*s*, 1H, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ: 23,2; 25,0; 46,0; 110,0; 112,1; 121,2; 121,8; 123,0; 124,0; 134,0; 137,0; 148,9; 161,2.

4.9.6 – Procedimento experimental para a síntese do (E)-etil 2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4-metil-tiazol-5-carboxilato (**LQM164**)

Figura 38: Síntese do **LQM164**



Fonte: Autor, 2017

Método convencional:

Foi preparada a uma solução contendo 1,0 mmol de **IND01**, 2-cloroacetoacetato de etila (4,5 eq), e acetato de sódio (2 eq) em 20 mL de MeOH, em refluxo e agitação magnética por 12 horas (acompanhada por CCD). A solução foi levada a temperatura ambiente, e o precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e MeOH.

Método sonicação:

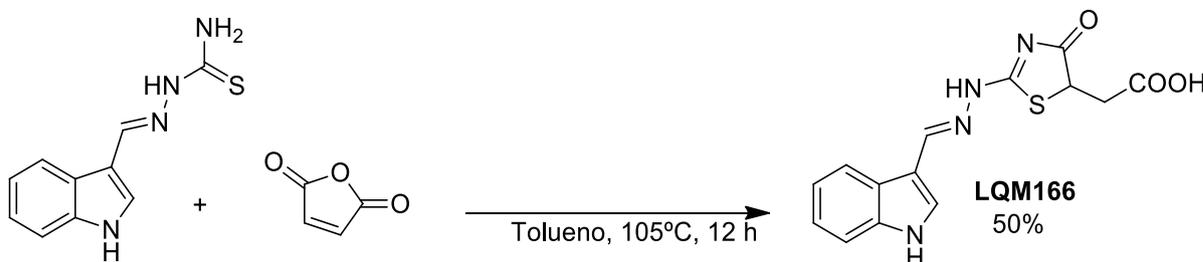
Em um tubo selado, adicionou-se 1,0 mmol de **IND01**, 2-cloroacetoacetato de etila (4,5 eq), e acetato de sódio (2 eq), em 6 mL de MeOH, deixado sob irradiação sônica, durante 20 minutos (acompanhado por CCD) a uma temperatura de 70 °C. Precipitado formado foi coletado e lavado com água destilada e MeOH.

4.9.6.1 Dados físico-químicos do **LQM164**

- Sólido amarelo; PF: 255-257 °C; MM: 328,10 g/mol; Rendimento convencional: 75%; Rendimento sonicação: 94%; Sistema 6:4 HEX/AcOET; R_f: 0,5.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 1,28 (3H, t, J= 7,1Hz, CH₂CH₃), 2,47 (3H, s, CH₃), 4,22 (2H, qua, J= 7,1Hz, CH₂), 7,20 – 7,22 (2H, m, H-indol), 7,44-7,46 (1H, m, H-indol), 7,82 (1H, d, J= 2,7Hz, H-indol), 8,15 (1H, t, J= 4,6Hz, H-indol), 8,29 (1H, s, CH=N), 11,61 (1H, s, NH), 12,18 (1H, s, NH).
- RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d₆) δ: 162,6; 162,5; 137,5; 131,1; 131,0; 124,4; 123,2; 121,9; 121,2; 112,4; 111,7; 60,4; 60,4; 17,7; 14,9; 14,8.

4.9.7 – Procedimento experimental para a síntese do (E)-2-(2-(2-((1H-indol-3-il)metileno)hidrazinil)-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-5-il)ácido acético (**LQM166**)

Figura 39: Síntese do **LQM166**



Fonte: Autor, 2017

Método convencional:

Preparou-se uma solução contendo 1 mmols de **IND01** e anidrido maléico (4,5 eq) em 20 mL de tolueno, refluxo e agitação por 12 horas (acompanhada por CCD). Em seguida, o solvente foi evaporado por pressão reduzida, e o sólido foi submetido a uma recristalização em MeOH/água.

Método sonicação:

Por sonicação, em um tubo de ensaio lacrado adicionou-se 1,0 mmol de **IND01**, 4,5 mmols (4,5 eq) de anidrido maléico e 6 mL de tolueno. A solução foi sujeita a irradiação ultrassônica durante 40 minutos (acompanhada por CCD) a uma temperatura de 80°C. O solvente da reação foi evaporado por pressão reduzida, e o sólido formado foi recristalizado em MeOH/água, obtendo assim o produto final.

4.9.7.1 Dados físico-químicos do **LQM166**

- Sólido amarelo; PF: 230-232°C; MM: 316,06 g/mol; Rendimento convencional: 50%; Rendimento sonicação: 80%; Sistema 8:2 CHCl₃/MeOH; R_f: 0,3.
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 2,90 (1H, *dd*, *J*= 8,7 e 17,5Hz, CH) 3,03 (1H, *dd*, *J*= 3,6 e 17,5Hz, CH₂b), 4,34 (1H, *dd*, *J*= 3,8 e 8,7Hz, CH₂a), 7,16 – 7,21 (2H, *m*, H-Indol), 7,45 (1H, *d*, *J*= 7,7Hz, H-Indol), 7,85 (1H, *d*, *J*= 2,8Hz,

H-Indol), 8,18 (1H, *d*, $J= 7,0\text{Hz}$, H-Indol), 8,53 (1H, *s*, CH=N), 11,67 (1H, *s*, NH), 12,28 (1H, *sl*, OH).

- RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 37,2; 43,8; 112,4; 121,2; 122,2; 123,2; 125,0; 132,3; 137,5; 152,9; 172,1; 172,2; 175,9; 195,3.

4.10 - Método para avaliação biológica dos compostos

4.10.1 - Cultura dos parasitas

As células promastigotas de *Leishmânia chagasi* (MCAN / BR / 89 / BA262) foram mantidas *in vitro* no meio Schneider, suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e 2% de urina humana, masculina, filtrada a 27°C, em uma estufa de demanda bioquímica de oxigênio (DBO). Para o uso, os parasitas foram colocados em tubos falcon e centrifugados a 3500 rpm durante 10 minutos. Passado esse tempo, o sobrenadante foi descartado e o sedimento foi ressuspensão no meio Schneider. Houve então a contagem dos parasitas utilizando a câmara de Neubauer para revestimento e posterior realização do experimento.

4.10.2 - Manutenção dos macrófagos

Os macrófagos de linhagem J774.A1 foram mantidos em frascos de cultura contendo 10 mL de RPMI, e suplementado com 10% de FBS e 2 mM de L-glutamina, aminoácidos não essenciais e piruvato. No momento do uso, as células foram contadas, ajustadas em RPMI suplementadas com 10% de FBS e semeadas.

4.10.3 - Determinação da viabilidade celular

A determinação da viabilidade celular foi feita utilizando o método MTT (brometo de 3- [4,5-dimetil-tiazol-2-il] -2,5-difeniltetrazólio (MOSMANN, 1983). Neste ensaio, a linhagem celular de macrófagos J774.A1 foi plaqueada em placas de 96 poços e deixadas durante a noite (1×10^5 / poço) e exposta a diferentes concentrações dos compostos previamente diluídos em meio RPMI suplementado (0,1, 1 e 10 μM) durante o período de 24 horas a 37°C, em uma atmosfera úmida contendo 5% de CO_2 . Os poços controle continham células cultivadas apenas com meio de cultura, ou células cultivadas na presença do diluente (0,1% de DMSO).

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e depois adicionou-se 100 µL de solução de MTT (5 mg/10mL). As placas foram reincubadas durante um período de uma hora a 37°C e 5% de CO₂, depois o sobrenadante foi removido e adicionado a 100 µL de DMSO, para que em seguida fosse feita a leitura no espectrofotômetro a 550 nm. A viabilidade das culturas tratadas com os compostos foi comparada ao padrão de morte obtido nas culturas controle.

4.10.4 - Teste de Infecção de macrófagos com *Leishmania chagasi*

Foi plaqueada a linhagem celular dos macrófagos J774.A1 em uma proporção de placas de 5x10⁴ células/24-poços durante uma hora com RPMI suplementado. Os macrófagos foram infectados com formas de promastigotas de *Leishmania chagasi*, em uma proporção de 10:1 macrófagos. A placa foi incubada durante 6 horas a 37°C em uma atmosfera úmida contendo 5% de CO₂. Após 6 horas de infecção, os macrófagos foram lavados com solução salina (PBS, pH 7,2) para remover os parasitas não internalizados. Os macrófagos foram cultivados em RPMI suplementado com 10% de FBS, 2 mM de L-glutamina, 2 mM de aminoácidos não essenciais e 2 mM de piruvato na presença ou não dos compostos em diferentes concentrações (0,1, 1 e 10 µM) e mantidos a 37°C em uma atmosfera úmida contendo 5% de CO₂ por 24 horas. Após este período de cultura, os poços foram lavados com PBS, e as células foram fixadas com metanol e depois coradas com May-Giemsa-Grünswald e montadas em lâminas de vidro. A avaliação do número de macrófagos infectados e o número de amastigotas em 100 macrófagos foi realizada com um microscópio óptico com o auxílio da objetiva em 100X (imersão) (NUNES et al., 2005).

4.10.5 - Análise estatística

Os níveis de significância entre os grupos experimentais e controle foram realizados com utilizando a análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Dunnett com o programa *GraphPad Prism 5.0*. Os valores foram considerados significativos quando p <0,05 quando comparados ao grupo controle.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

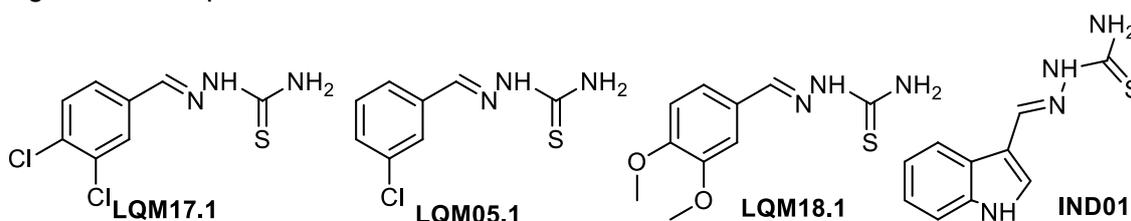
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Compostos tiossemicarbazônicos.

Os compostos intermediários LQM17.1, LQM18.1, LQM05.1 e IND01 (figura 40) são tiossemicarbazonas, obtidas a partir da reação de condensação entre o requerido aldeído e a tiossemicarbazida, apresentando rendimentos satisfatórios (90-98%).

Esta metodologia é bem descrita na literatura. Serda e colaboradores (2013) sintetizaram o composto **LQM17.1** utilizando quantidades equimolares dos respectivos reagentes e 6 μL de ácido acético, sob irradiação de micro-ondas, a temperatura de 85 $^{\circ}\text{C}$, durante 10 minutos, com potência de 50W. O produto final foi obtido com um rendimento de 85%. Já para o composto **LQM18.1**, Alam e colaboradores (2014) utilizaram um procedimento semelhante ao utilizado neste trabalho. No entanto, resultando em um rendimento de 82%. E para o composto **LQM05.1**, Raghav e colaboradores (2014) reportaram a síntese em uma mistura de EtOH-H₂O, em refluxo com duração de aproximadamente 20 minutos, resultando em um rendimento do composto de 92%.

Figura 40: Compostos tiossemicarbazônicos



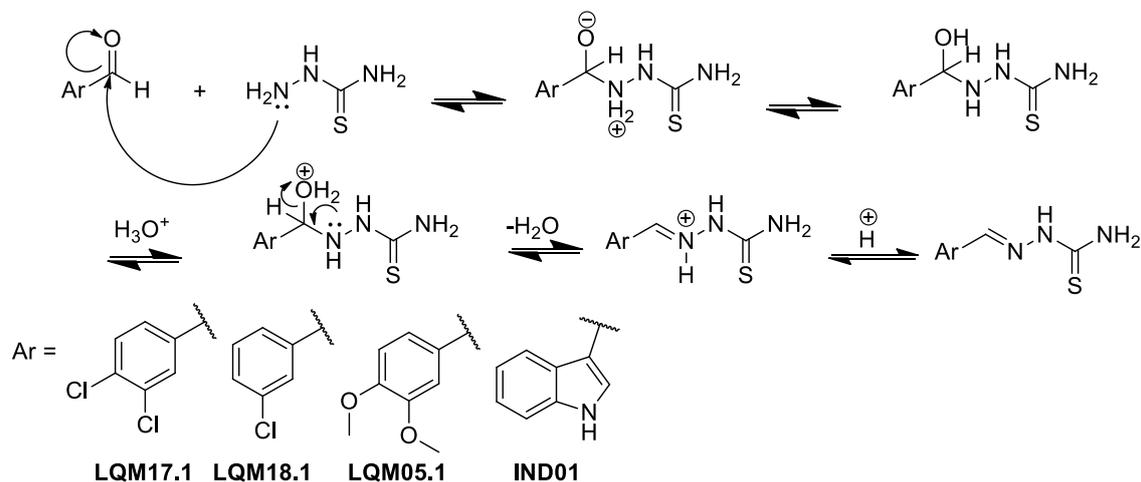
Fonte: Autor, 2017.

5.1.1 Mecanismo de reação envolvido na síntese das tiossemicarbazonas.

Aldeídos reagem com aminas primárias para a formação de iminas, que são compostos que apresentam uma ligação dupla entre o carbono e o nitrogênio (SOLOMONS, et al., 2012). A reação inicia com o ataque nucleofílico da requerida amina primária presente na tiossemicarbazida, ao carbono carbonílico do benzaldeído. Em seguida, ocorre uma transferência de um próton intramolecular do nitrogênio para o oxigênio, para que por seguinte ocorra uma protonação do

oxigênio, formando um bom grupo abandonador, levando a perda de uma molécula de água e estabelecimento da ligação dupla C=N, conduzindo a formação da tiossemicarbazona (TENÓRIO et al., 2005; SOLOMONS et al., 2012).

Figura 41: Mecanismo de reação para formação das tiossemicarbazonas

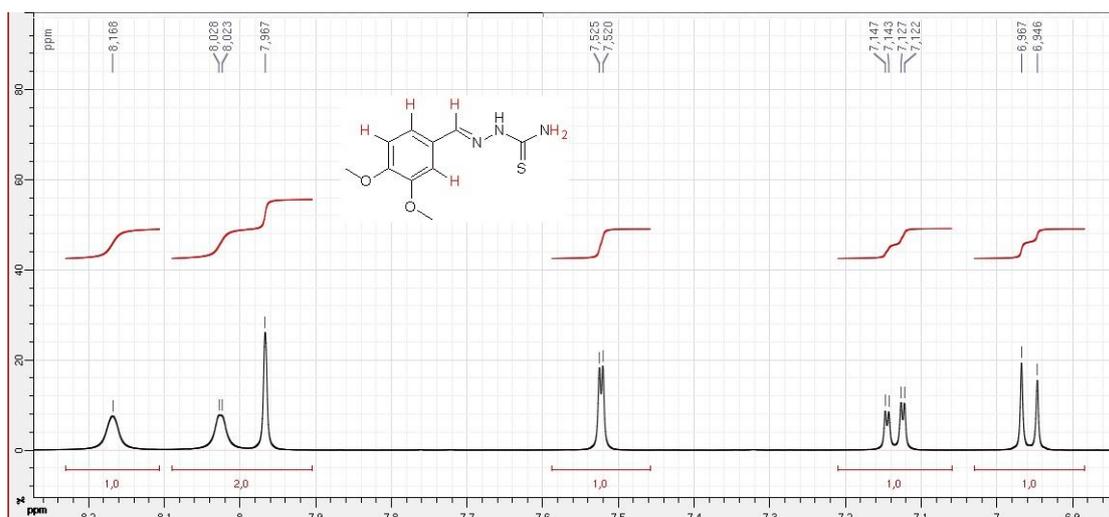


Fonte: Autor, 2017.

5.1.2 – Caracterização das tiossemicarbazonas.

Analisando o espectro de RMN ^1H , para evidenciar que houve formação da tiossemicarbazona nos compostos **LQM17.1**, **LQM05.1**, **LQM18.1**, e **IND01** é necessário ter o pico referente ao hidrogênio que caracteriza a formação da imina. Observando o espectro do **LQM05.1** (figura 42) pode-se atribuí-lo ao simpleto em 8,10 ppm, com integral para um hidrogênio.

Outro sinal importante é o do NH_2 , apresentando dois simpletos por conta do tautomerismo existente entre a amina terminal da tiossemicarbazona e a tionila, gerando esses dois picos (ALAM, et al., 2014).

Figura 42: RMN ^1H do composto **LQM05.1**.

Fonte: Autor, 2017

Para os outros compostos, a tabela 1 resume os principais deslocamentos químicos dos outros compostos dessa série.

Tabela 1: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C das tiossemicarbazonas.

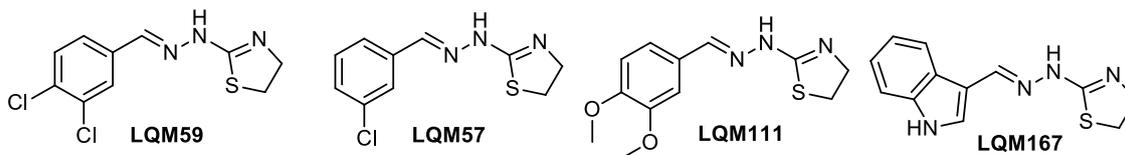
Composto	δ : C=NH em ppm	δ : NH ₂ em ppm
LQM17.1	8,30	8,20
LQM18.1	7,45	7,61
LQM05.1	8,10	8,02
IND01	8,29	8,04

Fonte: Autor, 2017

5.2 – Compostos dihidrotiazolicos.

Os compostos **LQM59**, **LQM57**, **LQM111** e **LQM167** (figura43) foram obtidos a partir da reação da requerida tiossemicarbazona com o reagente dieletrófilo dibromoetano, para a formação de um dihidrotiazol como produto final. Os mesmos foram obtidos em reação de refluxo em isopropanol como solvente, apresentando rendimentos variando entre 60-65%

Figura 43: Compostos dihidrotiazolicos

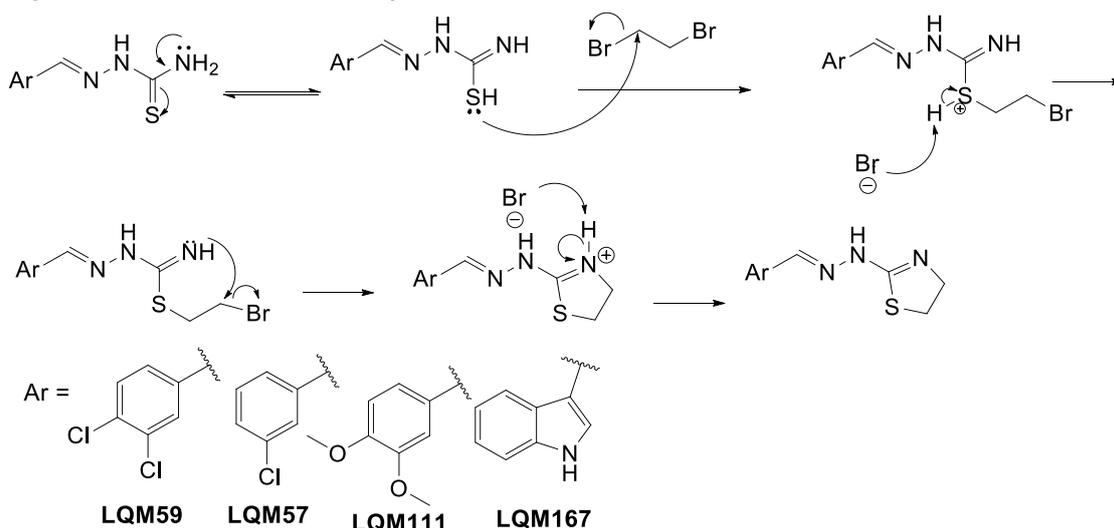


Fonte: Autor, 2017

5.2.1 – Mecanismo de reação dos compostos dihidrotiazolicos

Devido ao tautomerismo, o par de elétrons do nitrogênio é utilizado para formar uma ligação π e um de seus prótons é transferido para o átomo de enxofre da tionila. O par de elétrons livre do enxofre por sua vez, faz um ataque nucleofílico ao carbono ligado ao halogênio, sendo este último o grupo abandonador. Em seguida o íon brometo abstrai o próton ligado ao enxofre, estabilizando-o para que por seguinte ocorra um ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio para formação do anel dihidrotiazol. Por fim, o íon brometo abstrai o próton ligado ao nitrogênio carregado positivamente, finalizando a reação e estabilizando o composto (D'HOOGHE & KIMPE, 2006; BRANOWSKA et al., 2005)

Figura 44: Mecanismo de reação dos dihidrotiazóis



Fonte: Autor, 2017

5.2.2 – Caracterização dos compostos dihidrotiazolicos.

Os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . A grande característica desses quatro compostos **LQM 59**, **LQM 57**, **LQM 111**, e **LQM 167**, quanto ao espectro de ^1H é a presença de dois tripletos acoplado entre si, e cada um integrado para 2 hidrogênios, característicos de CH_2 , e a supressão do sinal da amina terminal da tiossemicarbazona, indicando que houve a formação do anel dihidrotiazolico. No espectro de ^{13}C , os mesmos grupos metilênicos geram dois picos na região de carbonos alifáticos (25,9 - 49,6 ppm).

Analisando o espectro de **LQM111** em comparação com o espectro de seu intermediário, pode-se observar que houve a supressão do sinal da amina terminal da tiossemicarbazona e o aparecimento de dois tripletos, com $j = 7,4$ Hz, integrados para 2 hidrogênios (Figura 45a), bem como a presença de dois picos na região de carbonos alifáticos (Figura 45b), mostrando que houve a formação do anel dihidrotiazolico.

Figura 45a: RMN ^1H do composto **LQM111**.

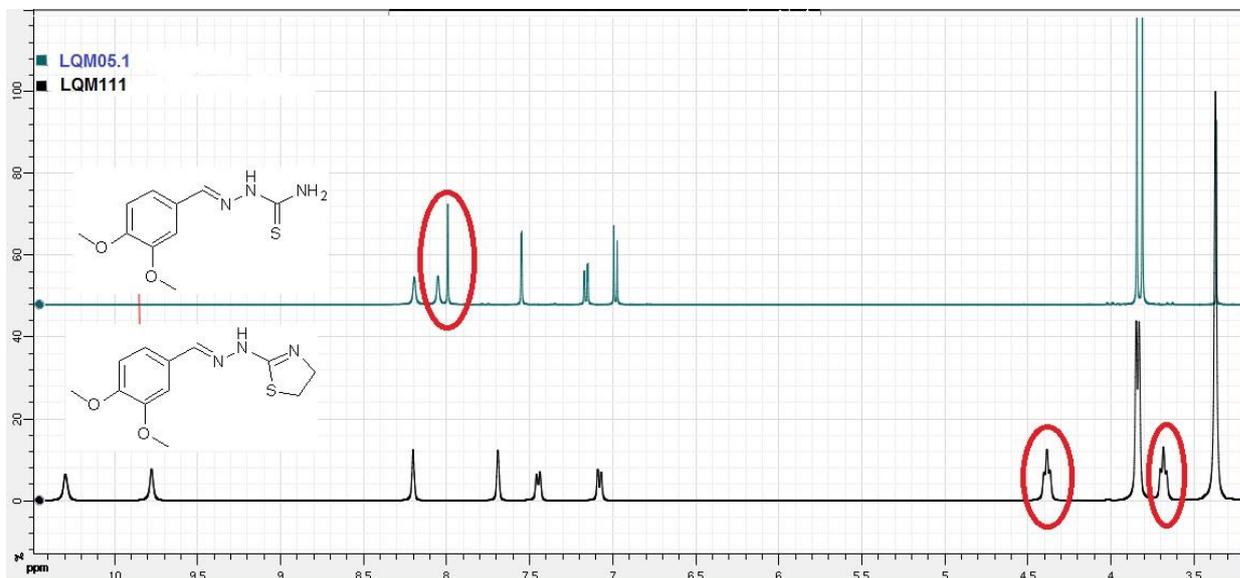
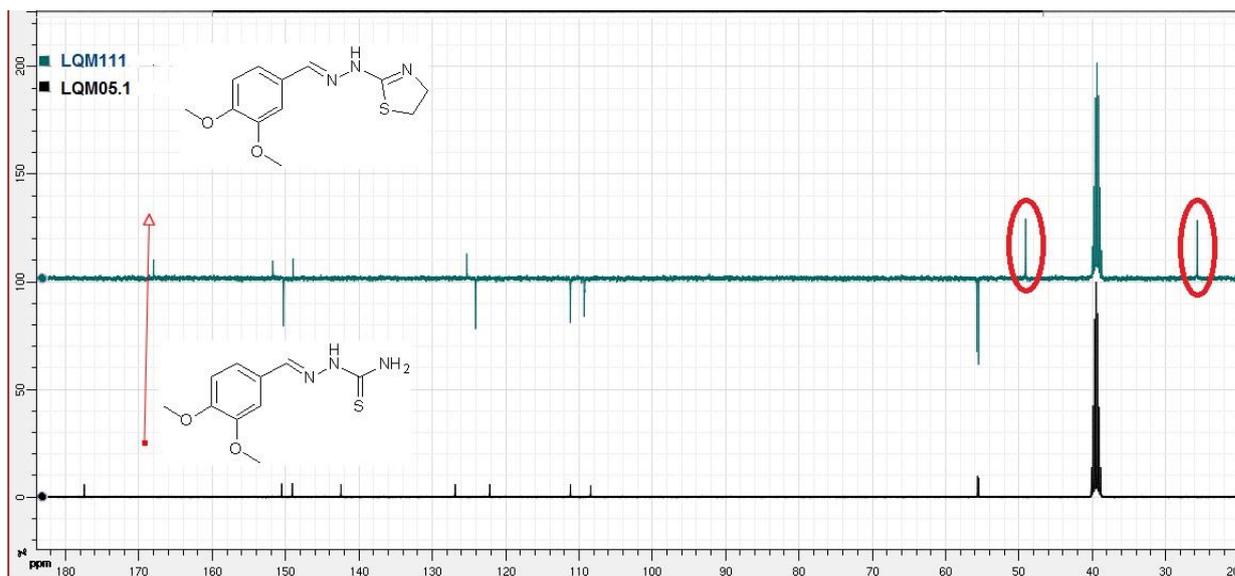


Figura 45b: RMN ^{13}C do composto **LQM111**.

Fonte: Autor, 2017.

. Para os outros compostos da série, a tabela 2 mostra os principais deslocamentos químicos dessa série.

Tabela 2: Principais deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C dos dihidrotiazóis.

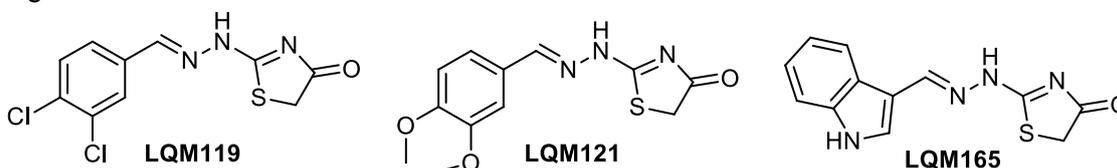
Composto	RMN ^1H : CH_2	RMN ^{13}C : CH_2
LQM59	3,70 (<i>t</i> , 2H, $j = 6,9$ Hz) 4,60(<i>t</i> , 2H, $j = 6,9$ Hz)	26,7 49,6
LQM57	3,69 (<i>t</i> , 2H, $j = 7,7$ Hz) 4,38 (<i>t</i> , 2H, $j = 7,7$ Hz)	26,5 49,7
LQM111	3,68 (<i>t</i> , 2H, $j = 7,4$ Hz) 4.38 (<i>t</i> , 2H, $j = 7.4$ Hz)	26,3 49,7
LQM167	3,66 (1H, <i>t</i> , $j = 7,5$ Hz) 4,44 (1H, <i>t</i> , $j = 7,5$ Hz)	25,9 50,1

Fonte: Autor, 2017.

5.3 – Derivados das tiazolidinonas

Os compostos **LQM119**, **LQM121** e **LQM165** (figura46) foram obtidos a partir da reação do requerido aldeído em reação com o cloroacetato de etila. Acetato de sódio foi utilizado, visto que reações que envolvem o cloroacetato de etila devem ser realizadas em solvente polar e meio básico, devido ao fato de o grupo imino ser muito susceptível a hidrólise ácida, mostrando importância da base na reação (LIESEN et al., 2008). Nessas condições, os rendimentos dos compostos foram satisfatórios, variando entre 85-90%.

Figura 46: Derivados das tiazolidinonas

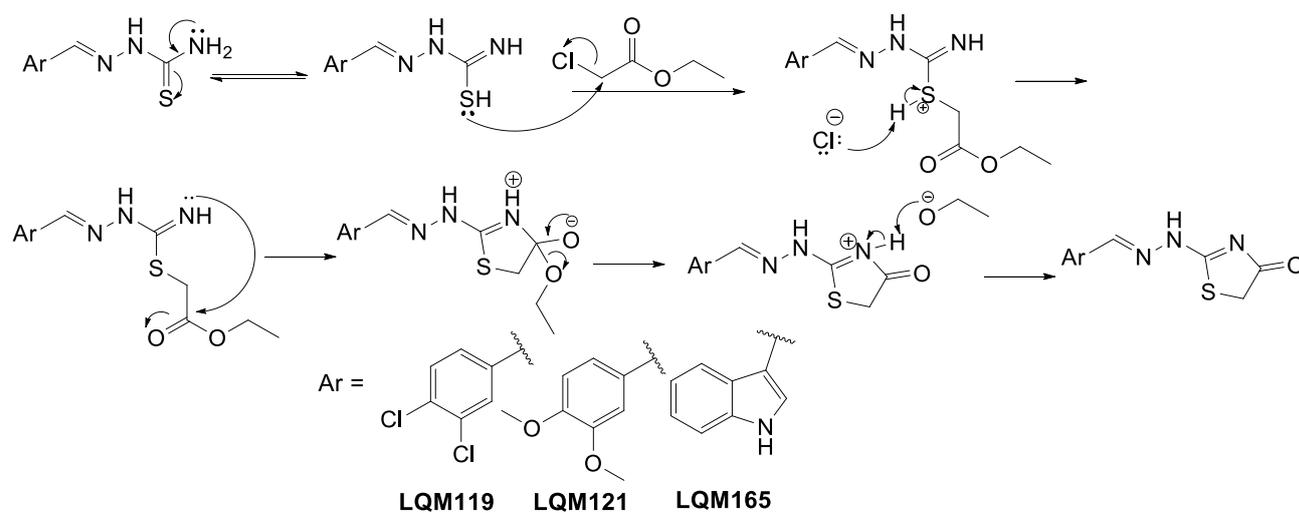


Fonte: Autor, 2017

5.3.1 – Mecanismo de reação das tiazolidinonas

O mecanismo de reação responsável por gerar os compostos **LQM119**, **LQM121** e **LQM165** é descrito na figura 47. Devido ao equilíbrio tautomérico, têm-se a formação de uma imina e a transferência do próton para o enxofre da tiocarbonila. Em seguida têm-se o ataque nucleofílico dos elétrons livres do enxofre no carbono α -halogenado do cloroacetato de etila resultando na saída do cloro como grupo abandonador. O íon cloreto logo volta a reagir abstraindo o próton do enxofre carregado positivamente, estabilizando-o, para que em seguida ocorra o ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio no carbono carbonílico, fechando assim o anel de cinco membros. Um par de elétrons do oxigênio carregado negativamente é utilizado para formar uma ligação pi, gerando a quebra da ligação com o oxigênio do éter ligado ao mesmo carbono, saindo uma molécula de etóxido como grupo abandonador e formando o anel tiazolidínico. Por fim, o íon etóxido abstrai o hidrogênio ligado ao nitrogênio da imina, estabilizando a molécula, gerando assim o composto final (D'HOOGHE & KIMPE, 2006; OTTANA, et al 2005; AQUINO, 2007).

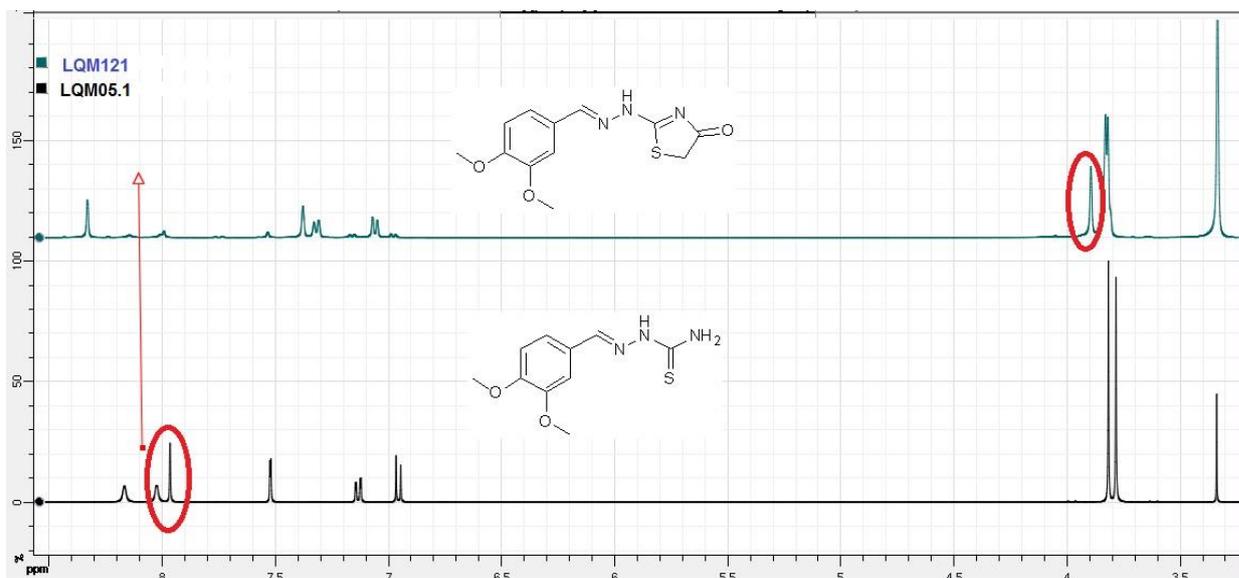
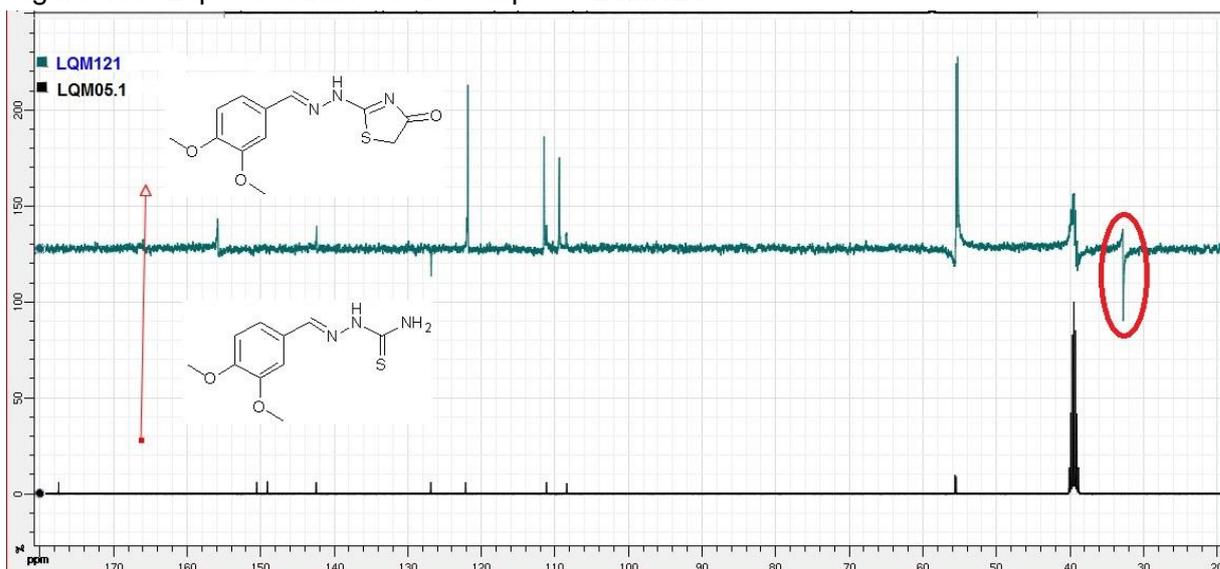
Figura 47: Mecanismo de reação das tiazolidinonas.



Fonte: Autor, 2017

5.3.2 – Caracterização das tiazolidinonas.

Para a caracterização desses compostos, é necessário observar no espectro de RMN ^1H , na região de carbonos alifáticos a presença de um singlete com integral para 2 hidrogênios, referente ao grupo metileno vizinho à carbonila. Como exemplo, a figura 48a mostra o espectro de RMN ^1H do composto **LQM121**, observando-se um singlete em 3,87 ppm integrado para dois hidrogênios, e a supressão do sinal da amina terminal da tiossemicarbazona. Já no espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (figura 48b), o mesmo grupo metileno apresenta sinal em 33,4 ppm.

Figura 48a: Espectro RMN ^1H do composto **LQM121**Figura 48b: Espectro RMN ^{13}C do composto **LQM121**

Fonte: Autor, 2017

A tabela 3 resume os principais deslocamentos químicos desses compostos.

Tabela 3: Principais deslocamentos químicos no espectro de RMN ^1H ^{13}C das tiazolidinonas.

Composto	RMN ^1H : CH_2	RMN ^{13}C : CH_2
LQM119	3,82 (s, 2H)	33,5
LQM121	3,87 (s, 2H)	33,4
LQM165	3,86 (s, 2H)	33,4

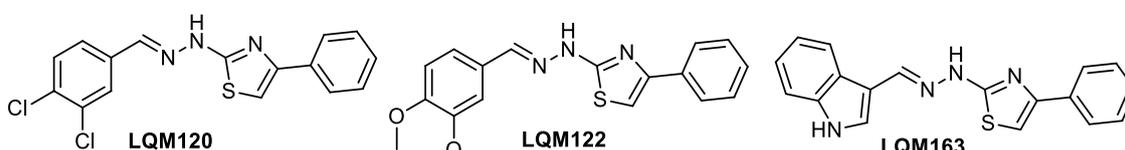
Fonte: Autor, 2017.

5.4 – Compostos tiazólicos

Utilizando a requerida tiossemicarbazona em reação com o reagente dieletrófilo 2-bromoacetofenona, obtiveram-se como produtos finais os compostos **LQM120**, **LQM122** e **LQM163** (figura 49). Os mesmos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (60-80%) na presença de acetato de sódio como base, sendo de fundamental importância, pois sem a presença da base, observou-se um maior tempo de reação.

Alguns autores utilizaram procedimentos diferenciados na síntese desses compostos. An e colaboradores (2013) sintetizaram o composto **LQM163** utilizando um procedimento semelhante, com quantidades equimolares do produto intermediário e de bromoacetofenona em EtOH, e refluxo por aproximadamente 3 horas, com rendimento de 83%. Já Alam e colaboradores (2014) utilizaram o mesmo procedimento, no entanto o tempo de reação foi em torno de uma hora, com rendimento de 77%.

Figura 49: Compostos tiazólicos



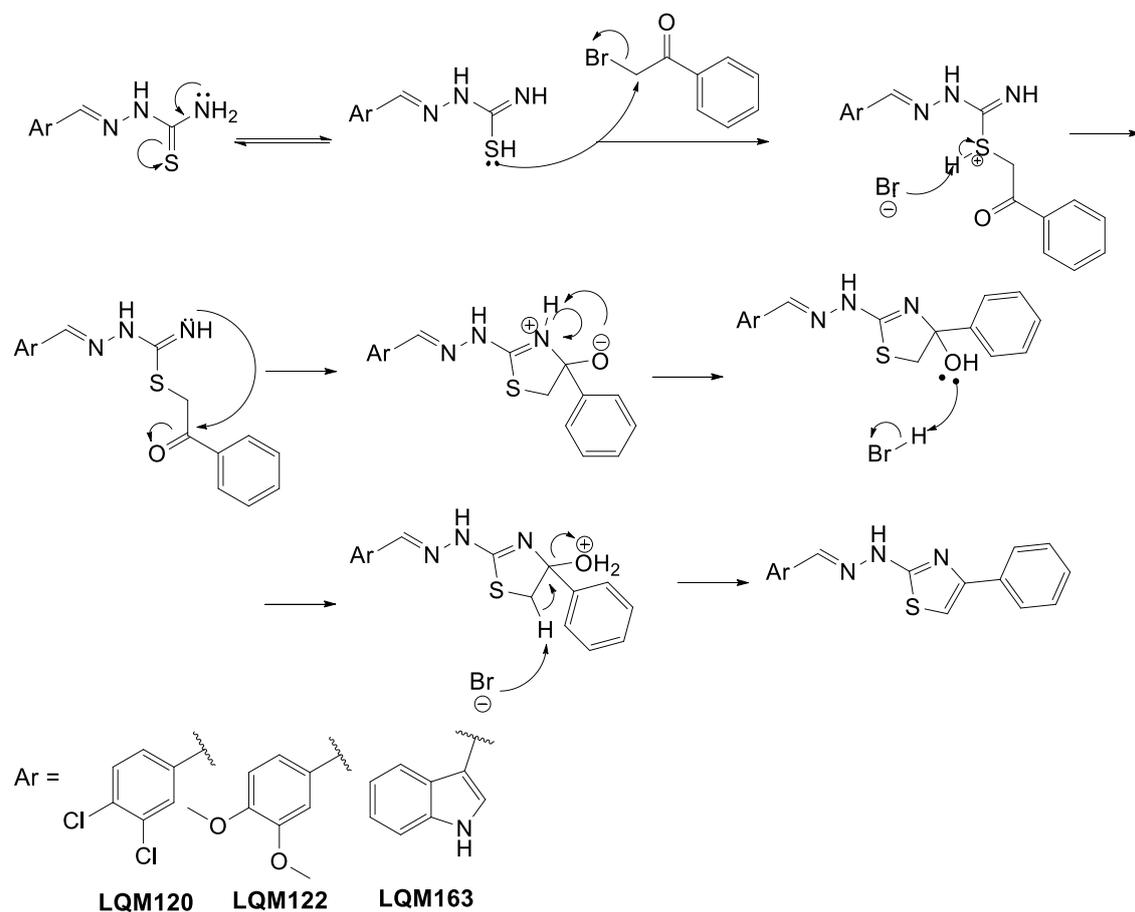
Fonte: Autor, 2017

5.4.1 – Mecanismo de reação dos tiazóis

O início do mecanismo de reação se dá por meio do tautomerismo da tiocarbonila e formação de uma imina. Em seguida têm-se um ataque nucleofílico por meio do par de elétrons livres do átomo de enxofre no carbono α -halogenado da bromoacetofenona, resultando na saída do bromo, que para se estabilizar abstrai o próton ligado ao enxofre. Seguindo o mecanismo, o nitrogênio com o par de elétrons livres faz um ataque nucleofílico na carbonila, fechando um anel de cinco membros. Posteriormente, o oxigênio carregado negativamente abstrai os hidrogênios ligado ao nitrogênio carregado positivamente, e do HBr formado anteriormente, para que

por fim tenha uma reação de desidratação conduzindo ao tiazol como composto final da reação (HALIMEHJANI et al., 2016; LIU et al., 2011; ZHOU et al., 2017).

Figura 50: Mecanismo de reação dos tiazóis.



Fonte:

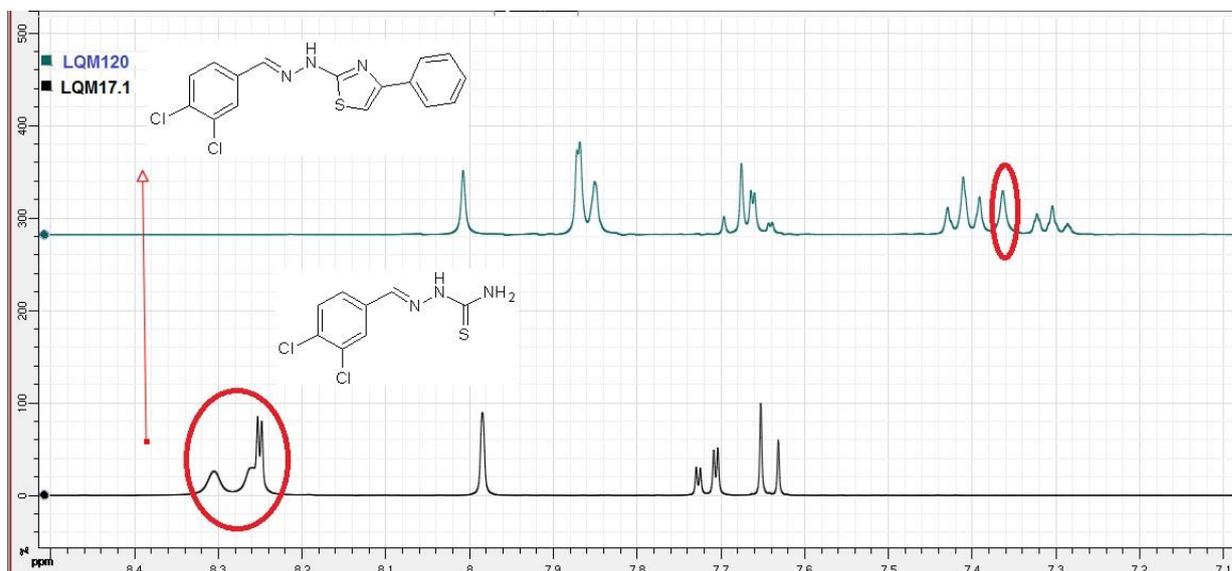
Autor, 2017

5.4.2 Caracterização dos compostos tiazólicos.

Esses compostos por apresentarem dois anéis aromáticos, mostram espectros de ^1H com acoplamento de segunda ordem, onde fica difícil distinguir a multiplicidade dos sinais, sendo atribuídos vários multipletos. Para identificar que houve a formação desses compostos, é necessário observar um singlete entre 7-7,8 ppm, referente ao hidrogênio do anel tiazólico. Em alguns casos, foi necessário confirmar o número de hidrogênios pela integral. O mesmo ocorre no espectro de ^{13}C , sendo confirmado pelo número de carbonos.

Como exemplo, no espectro de RMN ^1H de **LQM120**, observa-se o singlete em 7,35 ppm, sendo o hidrogênio do anel tiazólico, juntamente com a supressão do sinal da amina terminal da tiossemicarbazona, como mostrado na figura 51.

Figura 51: RMN ^1H do composto **LQM120**

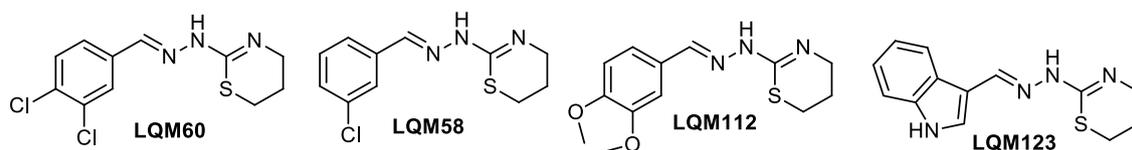


Fonte: autor, 2017.

5.5 – Compostos tiazínicos

Os compostos **LQM60**, **LQM112**, **LQM58** e **LQM123** foram obtidos a partir da reação entre a requerida tiossemicarbazona e o reagente 1,3-dibromopropano, obtendo uma tiazina. O solvente utilizado para a reação foi isopropanol, em um meio reacional basificado com acetato de sódio. Os compostos obtidos apresentaram rendimentos satisfatórios, variando entre 71 e 80%.

Figura 52: Compostos tiazínicos

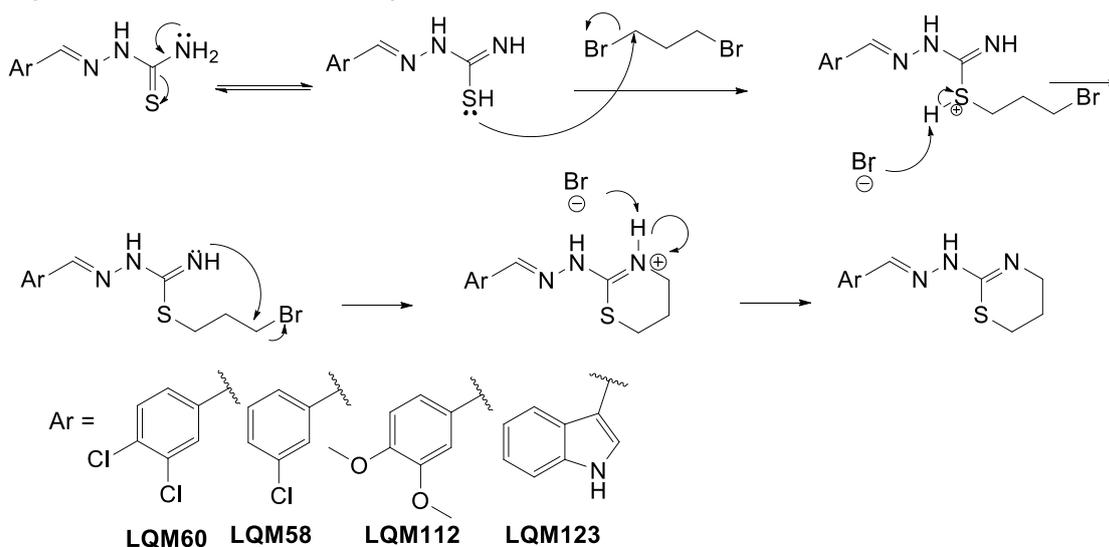


Fonte: Autor, 2017

5.5.1 – Mecanismo de reação dos compostos tiazínicos.

Inicialmente ocorre um equilíbrio tautomérico, onde o par de elétrons do nitrogênio é utilizado para fazer uma ligação π , gerando uma imina e o hidrogênio é transferido para o enxofre da tiocarbonila. Assim, o par de elétrons livres do enxofre faz um ataque nucleofílico ao carbono α -halogenado gerando a saída do bromo. O íon brometo retorna a reação para abstrair o hidrogênio ligado ao enxofre, estabilizando-o, seguido de um ataque nucleofílico do nitrogênio imínico ao carbono α -halogenado, gerando a saída do bromo, formando o anel de seis membros da tiazina. Em seguida o bromo é usado para abstrair o hidrogênio do nitrogênio com carga positiva, estabilizando o composto (D'HOOGHE & KIMPE, 2006; BRANOWSKA et al., 2005)

Figura 53: Mecanismo de reação dos compostos tiazínicos



Fonte: Autor, 2017

5.5.2 Caracterização dos compostos tiazínicos.

Com relação ao RMN de ^1H , a características dos compostos **LQM60**, **LQM112**, **LQM58** e **LQM123** são dois tripletos e um quinteto aparecendo na região compreendida entre 2,3-4,3 ppm, juntamente com a supressão do sinal da amina terminal da tiossemicarbazona, caracterizando a formação do anel tiazínico

Foi observado também nos espectros dessas substâncias, especialmente no espectro de RMN ^1H dos compostos **LQM60** e **LQM58**, que nem todos os hidrogênios ligados a aminas foram detectados. Esse fenômeno acontece devido a

baixa sensibilidade do núcleo do nitrogênio devido ao desacoplamento parcial por conta do efeito quadrupolo deste núcleo (SILVERSTEIN, 2000). No entanto, mesmo com esse efeito, foi possível determinar que houve a formação do produto esperando, confirmando com o espectro de RMN de ^{13}C .

Para o composto **LQM112** (figura 54a), a presença dos tripletos em deslocamento 3,96 e 3,27 ppm, e o quinteto em 2,4 ppm, com valores da constante de acoplamento de iguais, bem como a supressão do sinal da amina evidenciam a formação do anel tiazínico. Confirmando pelo espectro de RMN ^{13}C (figura 54b), observam-se 3 sinais em 23,5; 25,4 e 45,8 ppm, correspondente aos de carbonos alifáticos do ciclo em questão.

Figura 54a: RMN ^1H do composto **LQM112**.

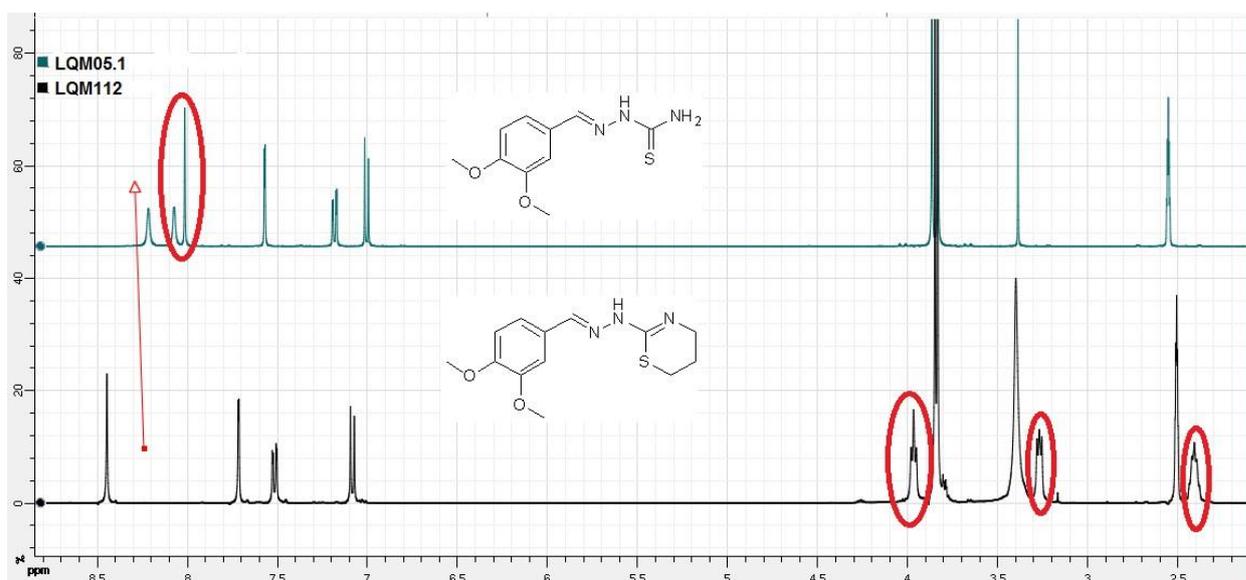
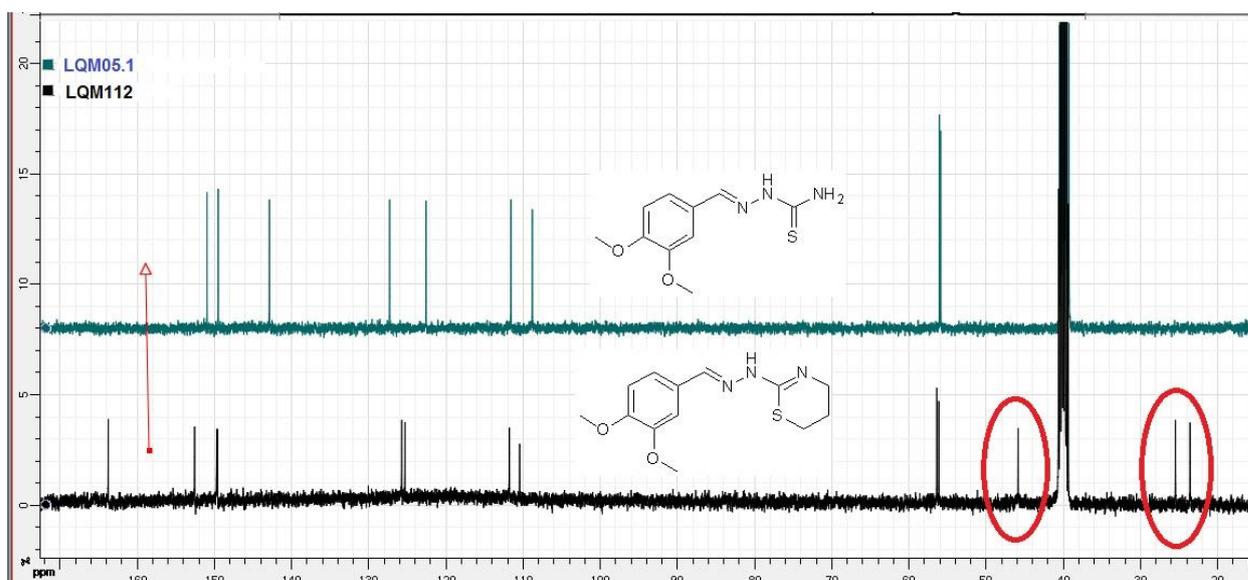


Figura 54b: RMN ^{13}C do composto LQM112

Fonte: Autor, 2017

Os principais deslocamentos químicos dos compostos dessa série então descritos na tabela 4.

Tabela 4: Principais deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C das tiazinas

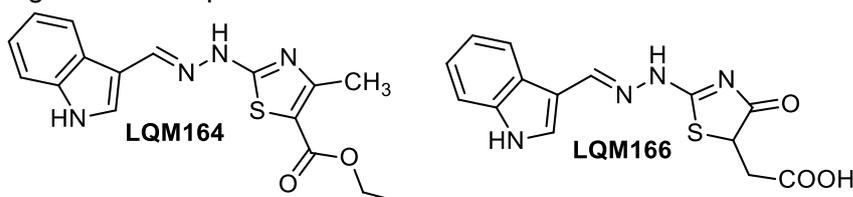
Composto	δ : CH_2	δ : CH_2
LQM60	2,34 (<i>qui</i> , 2H, $j = 5,6$ Hz)	23,3
	3,32 (<i>t</i> , 2H, $j = 5,6$ Hz)	25,5
	4,30 (<i>t</i> , 2H, $j = 5,6$ Hz)	47,0
LQM58	2,34 (<i>qui</i> , 2H, $j = 5,8$ Hz)	23,4
	3,33 (<i>t</i> , 2H, $j = 5,6$ Hz)	25,5
	4,29 (<i>t</i> , 2H, $j = 5,8$ Hz)	47,0
LQM112	2,40 (<i>qui</i> , 2H, $j = 5,8$ Hz)	23,5
	3,27 (<i>t</i> , 2H, $j = 5,8$ Hz)	25,4
	3,96 (<i>t</i> , 2H, $j = 5,8$)	45,8
LQM123	2,57 (<i>qui</i> , 2H, $j = 7,1$ Hz)	23,2
	3,35 (<i>t</i> , 2H, $j = 7,1$ Hz)	25,0
	4,08 (<i>t</i> , 2H, $j = 7,1$ Hz)	46,0

Fonte: Autor, 2017

5.6 Compostos LQM164 e LQM166

Os compostos **LQM164** e **LQM166** (figura 55) foram sintetizados utilizando como reagentes o composto **IND01** e o requerido dieletrófilo. Os compostos foram purificados com recristalização em MeOH/água, apresentando rendimentos de 60 e 75%.

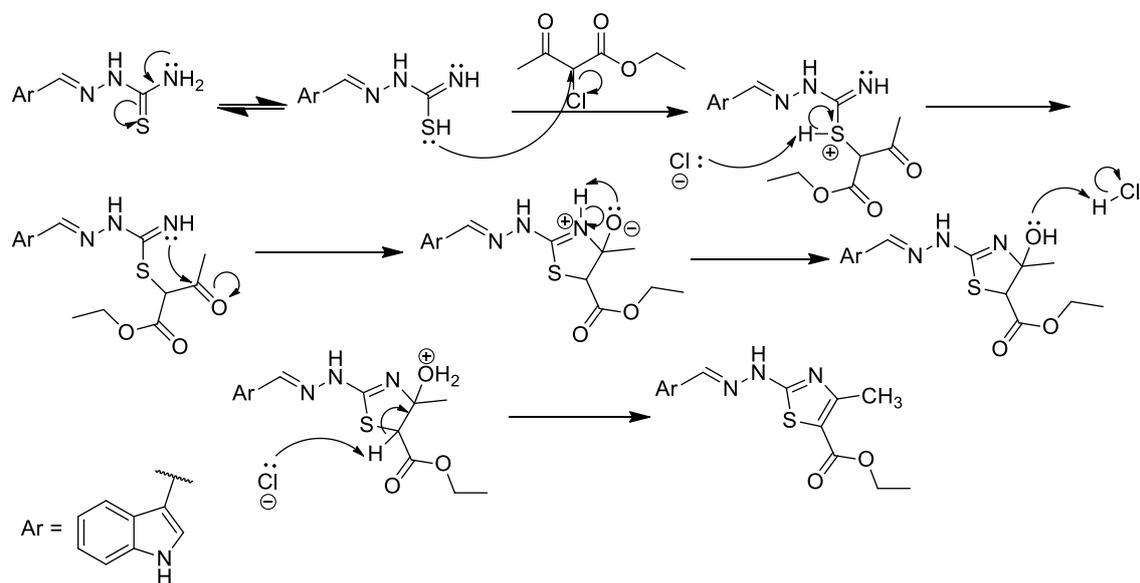
Figura 55: Compostos **LQM164** e **LQM166**



Fonte: Autor, 2017

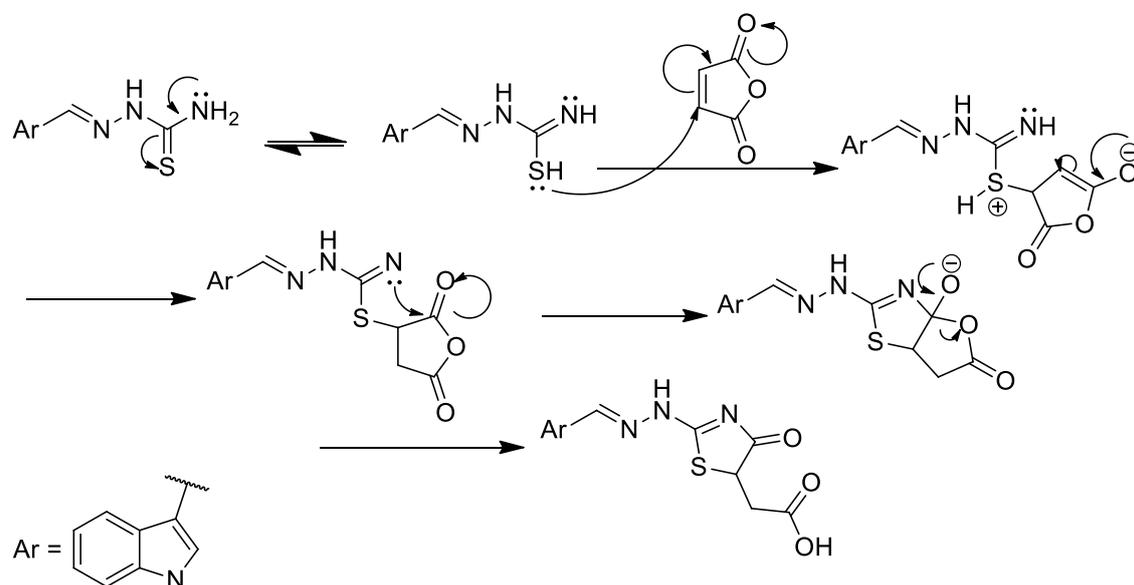
5.6.1 Mecanismo de reação dos compostos

Como relatado com os compostos anteriores, para o composto **LQM164**, o mecanismo (figura 56) inicia com o equilíbrio tautomérico entre o nitrogênio e o enxofre, quebrando a tiocarbonila com a formação de uma imina. Em seguida o par de elétrons livres do enxofre faz um ataque nucleofílico ao carbono α -halogenado gerando um íon cloreto como grupo abandonador, que por sua vez abstrai o hidrogênio para a estabilização do enxofre. O nitrogênio através de seu par de elétrons livres faz um ataque nucleofílico ao carbono da cetona por ser mais reativo, fechando assim um anel de cinco membros. Em seguida, para a estabilização da molécula, o oxigênio contendo a carga negativa abstrai um próton do nitrogênio contendo uma carga positiva e do HCl formado anteriormente. Logo após ocorre uma reação de desidratação, onde o íon cloreto abstrai um hidrogênio do anel de cinco membros com a formação de uma ligação dupla, e eliminação de uma molécula de água, formando assim um tiazol como composto final (SILVA-JÚNIOR, 2015; AQUINO, 2007; CAREY & SUNDBERG, 2007; SMITH & MARCH, 2001)

Figura 56: Mecanismo de reação de **LQM164**

Fonte: Autor, 2017.

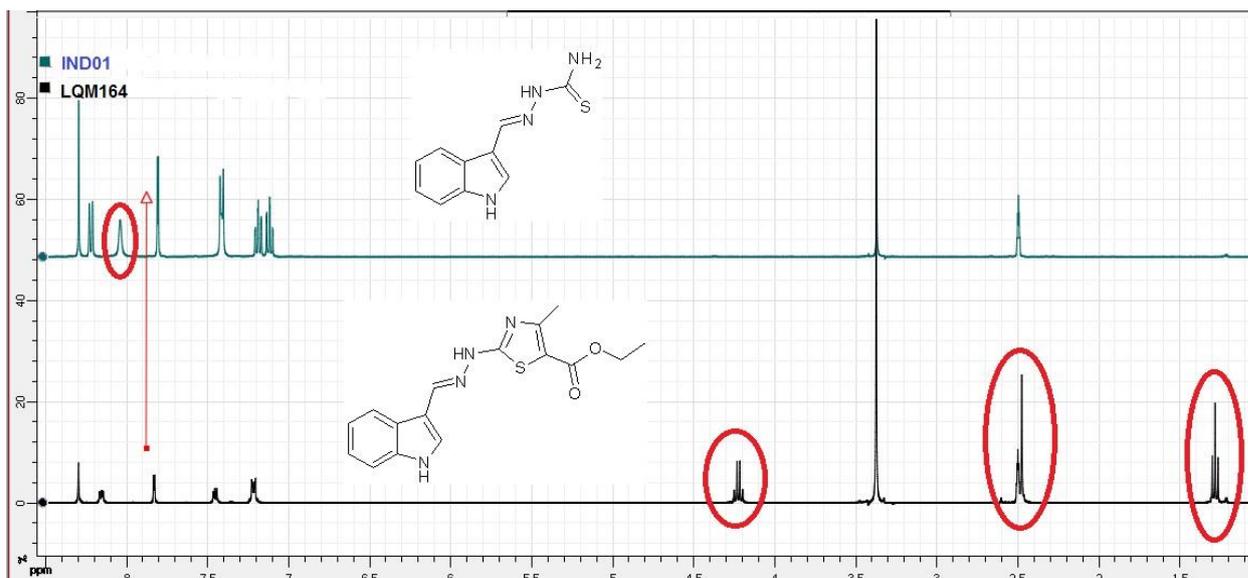
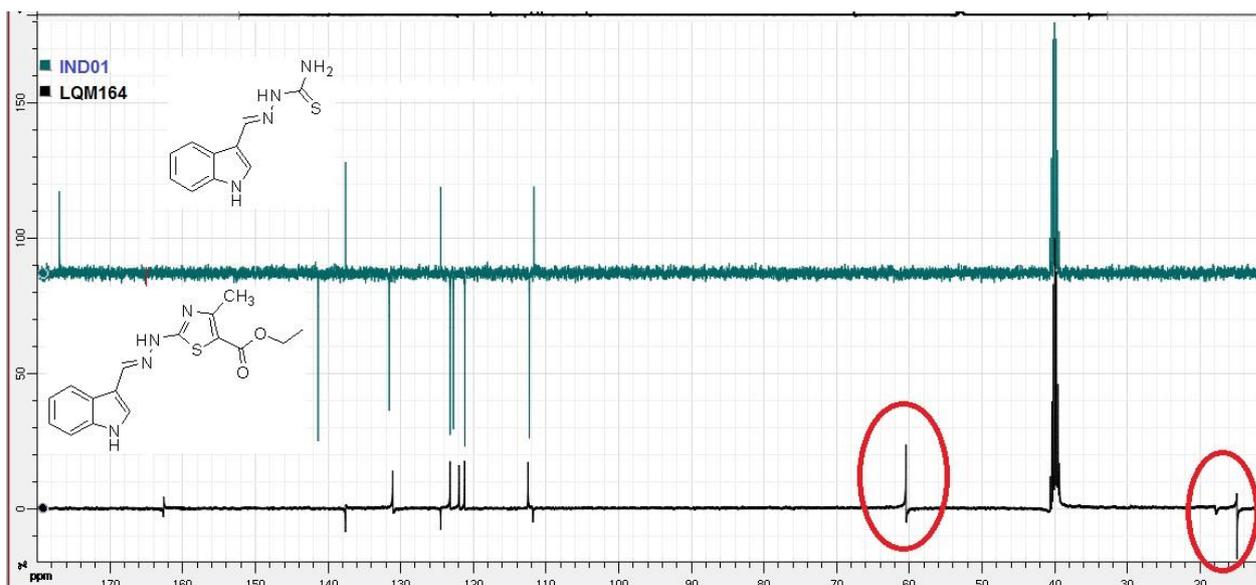
Para o composto **LQM166**, o mecanismo é descrito na figura 57. Inicia-se com o equilíbrio tautomérico com a tiocarbonila e formação de uma imina. Em seguida ocorre um ataque nucleofílico do par de elétrons livres do enxofre no carbono menos impedido estericamente, no carbono hibridizado em sp^2 do anidrido maléico. Com a quebra da ligação do carbono carbonílico, a ligação se reestabelece facilitando em seguida o ataque do par de elétrons livres do nitrogênio ao carbono carbonílico reestabelecido. O par de elétrons livres do oxigênio carregado negativamente é utilizado para formar uma ligação π , reestabelecendo a carbonila, gerando a quebra da ligação éster, gerando a tiazolidina como produto final (SILVA-JÚNIOR, 2015; AQUINO, 2007; CAREY & SUNDBERG, 2007; SMITH & MARCH, 2001).

Figura 57: Mecanismo de reação do **LQM166**

Fonte: Autor, 2017.

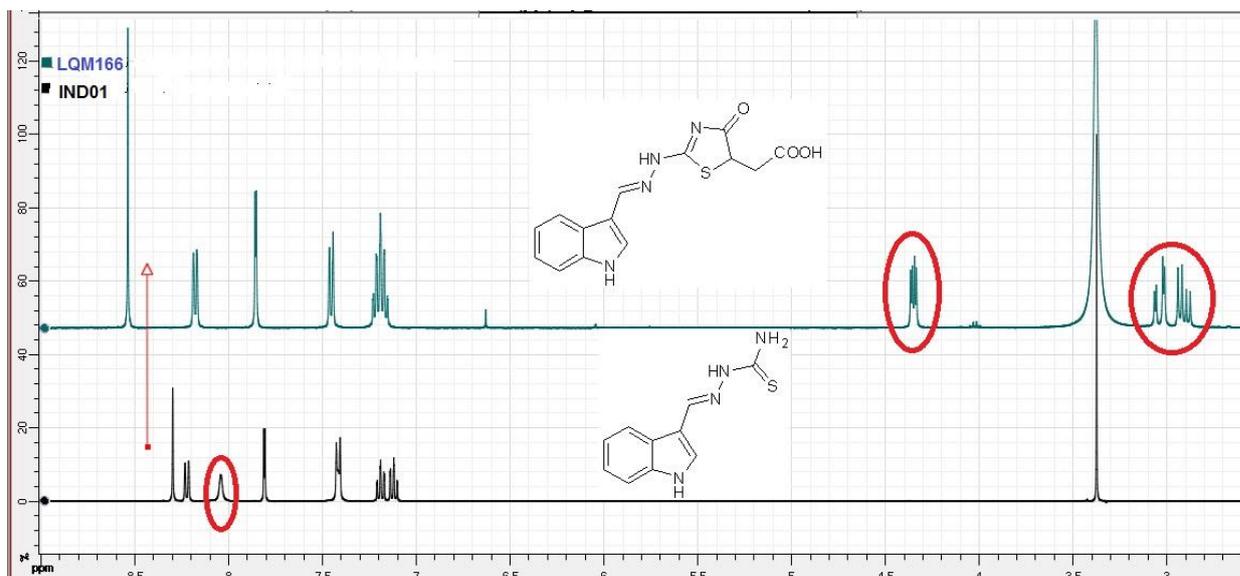
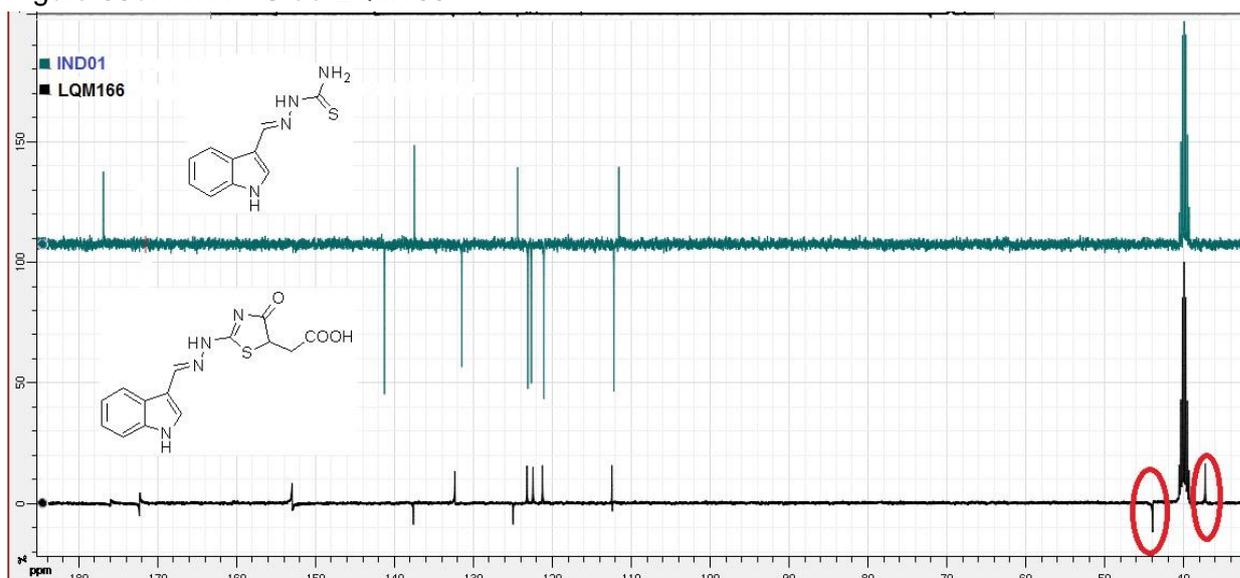
5.6.2 Caracterização dos compostos **LQM164** e **LQM166**.

O composto **LQM164** não apresenta hidrogênio em seu núcleo tiazólico, então para a caracterização desse composto é necessário observar os sinais referentes aos substituintes do tiazol. Na figura 58a observa-se que houve supressão do sinal da amina terminal da tiossemicarbazona e formação de um quarteto de CH₂ em 4,23 ppm; um simpleto de CH₃ em 2,47 ppm e um tripleto de CH₃ em 1,28 ppm, sinais característicos dos substituintes desse composto. Confirmando pelo espectro de RMN ¹³C (figura 58b), observam-se os picos dos carbonos alifáticos em 14,8; 17,7, e 60,4ppm.

Figura 58a: RMN ^1H do composto **LQM164**.Figura 58b: RMN ^{13}C do composto **LQM164**

Fonte: Autor, 2017

No caso do compostos **LQM166** a caracterização ocorre com a presença dos sinais característicos de CH_2 e do hidrogênio do anel tiazolidínico, apresentados nas figuras 59a e 59b. A presença de 3 duplos dubletos referentes aos hidrogênios endocíclicos e exocíclicos (da função ácida na posição 5) em 2,9 ppm; 3,03 ppm, e em 4,34 ppm. A presença desse duplos dubletos se da por que os hidrogênios do CH_2 estão em um ambiente químico diferente, logo o hidrogênio do anel tiazolidínico acopla com cada um deles de maneira separada (SILVERSTAIN, 2000).

Figura 59a: RMN ^1H do composto **LQM166**.Figura 59b: RMN ^{13}C de **LQM166**

5.7 – Análise do método de síntese convencional e por sonicação.

Pode-se traçar a partir dos dados obtidos um comparativo com os dois métodos reacionais, metodologia convencional e por sonicação, por meio do qual, pode-se constatar que quando sujeitas a sonicação, obteve-se uma otimização no processo de síntese, visto que o tempo reacional foi menor quando comparado a mesma reação sujeita ao método convencional.

Além do tempo reacional, outro parâmetro observado é a temperatura, visto que altas temperaturas podem degradar os compostos, e proporciona uma alta

quantidade de produtos secundários, em consequência, a obtenção de baixos rendimentos (MAMAGHANI et al., 2011). Shabalala e colaboradores (2015) realizaram um estudo utilizando reações por sonicação para a síntese de compostos pirazólicos, sendo observado que seus compostos necessitaram de temperaturas menores, em todos de 50°C, conseguindo ótimos rendimentos dos produtos.

Como descrito na tabela 5, os compostos quando sujeitos a sonicação necessitaram de menor temperatura, apresentando uma melhora nos rendimentos, quando comparados ao método convencional. Mamaghani e colaboradores (2011) conseguiram resultados semelhantes, utilizando a metodologia de síntese por sonicação, na síntese de tiazolidinonas, visto que suas reações tiveram uma média de 15 minutos e rendimentos em torno de 90%, mostrando a viabilidade do método.

O composto **LQM166** foi o único que necessitou de uma temperatura relativamente maior, quando comparado aos outros, visto que em temperatura semelhante a dos outros compostos não foi observado o término da reação. Contudo, o composto foi obtido com um rendimento maior do que quando feito pelo método convencional.

A presença de acetato de sódio nas reações é de extrema importância, visto que nas reações pelo método convencional, quando realizadas sem a base, o tempo reacional aumentava drasticamente, inviabilizando a síntese em alguns casos. Quando realizadas por sonicação e sem a base, as reações não aconteciam, como no caso da síntese de **LQM163**, que necessitava da base pelas duas metodologias.

Tabela 5: Comparativo entre os métodos reacionais.

Composto	Convencional			Sonicação		
	Tempo (Min)	T(°C)	Rendimento (%)	Tempo (Min)	T(°C)	Rendimento (%)
LQM163	1.080	85	63	20	70	80
LQM164	900	85	75	20	70	94
LQM165	1.080	85	80	40	75	85
LQM166	1.200	105	50	40	80	80
LQM167	1.080	85	80	40	70	90
LQM123	1.080	85	85	40	70	95

Fonte: Autor, 2017

5.8 - Avaliação biológica dos compostos

5.8.1 – Avaliação da viabilidade celular (MTT).

Todos os compostos foram submetidos ao teste de viabilidade celular pelo ensaio de MTT. A citotoxicidade dos compostos foi medida pela média da citotoxicidade máxima, \pm erro padrão da citotoxicidade média, onde os macrófagos foram sujeitos a em concentração de 10 μ M dos compostos, em duplicata de um experimento representativo, onde foram considerados *p <0,05, **p <0,01 e *** p < 0,001 em comparação com o grupo DMSO a 0,1%. Os resultados desse teste estão apresentados nas tabelas 6 e 7.

Os compostos rígidos moleculares, no geral apresentaram baixa toxicidade, mostrando que ao fazer a restrição conformacional das tiossemicarbazonas não alterou a toxicidade dos mesmos. No entanto, para os compostos **LQM119**, **LQM120**, **LQM121**, ao rigidificar e substituir o anel tiazolidínico na posição 4 com uma carbonila ou um aromático, foi observada toxicidade.

Para os híbridos moleculares, os valores de citotoxicidade foram altos, mostrando que a estratégia de restrição conformacional na tiossemicarbazona contendo o núcleo indólico, seguida da substituição no anel tiazolidínico, aumenta significativamente a toxicidade dos compostos. O único composto que não apresentou toxicidade elevada foi o **LQM167**, constituído de um dihidrotiazol, que ao rigidificar esse composto conduzindo ao **LQM123**, uma tiazina, a toxicidade se eleva.

Devido ao fato de o parasita ser intracelular, ou seja, ele infecta o macrófago, é necessário que o composto tenha a capacidade de adentrar no macrófago sem causar toxicidade, com isso, apenas os compostos que apresentaram baixa toxicidade foram selecionados para os testes de inibição em células amastigotas, sendo eles **LQM57**, **LQM58**, **LQM59**, **LQM60**, **LQM111**, **LQM112**, **LQM122** e **LQM167**.

5.8.2 – Avaliação da capacidade leishmanicida (IC₅₀ de amastigotas).

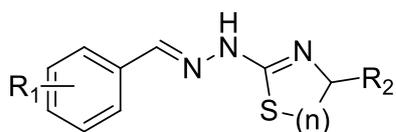
Os resultados de IC₅₀ das formas amastigotas forma calculados pelas curvas de concentração-resposta tóxica e expresso como média e \pm erro padrão da média. Foi calculado também o efeito máximo, mostrando a toxicidade máxima \pm erro

padrão da média, em triplicata de um ensaio representativo. Os valores foram considerados significativos quando * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ em comparação com o grupo controle (DMSO a 0,1%).

Os compostos **LQM57**, **LQM58**, **LQM59**, **LQM60**, e **LQM112** apresentaram letalidade frente a formas amastigotas de *Leishmania chagasi* em altas concentrações, ou seja, acima de 10 μ M quando comparado com o grupo controle, logo não foi possível determinar o efeito máximo, sendo considerados inativos. O único composto que apresentou uma moderada atividade foi o **LQM111**, com efeito máximo de 27,6%, no entanto essa atividade foi menor quando comparado ao seu composto de partida, o **LQM05.1**, que apresentava 35,56%, logo pode-se considerar que a rigidificação nesse composto diminuiu a atividade, bem como nos compostos **LQM18.1**, que não apresentava atividade, e seus rígidos moleculares continuaram inativos, e para o **LQM17.1**, que apresentava 66,38% de efeito máximo, com a estratégia de rigidificação molecular houve a perda da atividade dos compostos.

Os híbridos moleculares apresentaram alta toxicidade, logo não foram selecionados para os testes frente a células amastigotas, com exceção do **LQM167**, e mesmo não sendo tóxico para os macrófagos, continuou sem apresentar atividade em concentração maior que 10 μ M frente a células amastigotas de *Leishmania chagasi*.

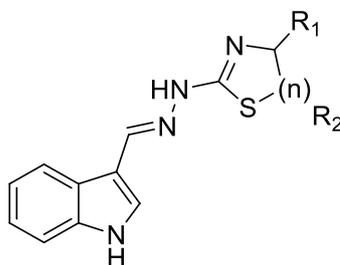
Tabela 6: Resultados biológicos dos rígidos moleculares



LQM	R ₁	R ₂	n	IC ₅₀ (μM) Amastigotas de <i>Leishmania</i> <i>chagasi</i>	Efeito Máximo (%) Amastigotas de <i>Leishmania</i> <i>chagasi</i>	Citotoxicidade (%) MTT 24 h (10 μM)
57	<i>m</i> -Cl	H	1	>10	na	nt
58	<i>m</i> -Cl	H	2	>10	na	nt
59	<i>m,p</i> -Cl	H	1	>10	na	nt
60	<i>m,p</i> -Cl	H	2	>10	na	nt
111	<i>m,p</i> -OCH ₃	H	1	>10	27.6 ± 2**	nt
112	<i>m,p</i> -OCH ₃	H	2	>10	na	nt
119	<i>m,p</i> -Cl	C=O	1	nd	nd	24,13±2,09*
120	<i>m,p</i> -Cl	Ar	1	nd	nd	35,60±2,25**
121	<i>m,p</i> -OCH ₃	C=O	1	nd	nd	39,09±3,02**
122	<i>m,p</i> -OCH ₃	Ar	1	-	-	nt
Pentamidina	-	-	-	4.43±0.9	67.34±2.16	nt

Fonte: Autor, 2017

Tabela 8: Resultados biológicos dos híbridos moleculares.



LQM	R ₁	R ₂	n	IC ₅₀ (μM) Amastigotas de <i>Leishmania</i> <i>chagasi</i>	Efeito Máximo (%) Amastigotas de <i>Leishmania</i> <i>chagasi</i>	Citotoxicidade (%) MTT 24 h (10 μM)
123	H	H	2	nd	nd	22,98±6,43*
163	Ar	H	1	nd	nd	30,89±6,13**
164	CH ₃	COOEt	1	nd	nd	48,42±1,52***
165	C=O	H	1	nd	nd	65,15±3,24***
166	C=O	CH ₂ COOH	1	nd	nd	30,24±5,30**
167	H	H	1	>10	na	nt
Pentamidina	-	-	-	4.43±0.9	67.34±2.16	nt

Fonte: Autor, 2017/ nt: Não tóxico / na: Não ativo / nd: Não determinado

- Os compostos selecionados para o ensaio de amastigota foram aqueles que apresentaram toxicidade menor que 20%

- Os compostos que não apresentaram atividade em concentração de até 10 μM foram considerados inativos e o efeito máximo não foi determinado.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A metodologia de síntese e purificação dos compostos mostrou-se eficaz, resultando na obtenção de 20 compostos, contendo os grupos farmacofóricos dihidrotiazóis, tiazóis, tiazolidinonas, e tiazinas, com rendimentos satisfatórios, variando entre 60-90%.

Todos os compostos foram devidamente caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo apresentados os principais sinais, no espectro de hidrogênio, referentes a síntese dos compostos. Para a síntese das tiossemicarbazonas, foi necessário observar o simpleto referente a formação da imina; para os dihidrotiazóis foi necessário observar a supressão do sinal da amina e formação dos tripletos referentes ao fechamento do anel; para as tiazolidinonas, a supressão do sinal da amina e aparecimento de um simpleto na região de carbonos alifáticos; para os tiazóis, a presença do sinal do hidrogênio do anel tiazólico; e para as tiazinas, o aparecimento de dois tripletos e um quinteto, caracterizando o anel tiazínico.

O espectro de RMN ^{13}C foi utilizado como técnica confirmatória da síntese, sendo os determinados os principais picos de cada composto. Para os dihidrotiazóis, foram observados os picos dos carbonos alifáticos entre 26 e 56 ppm; para as tiazolidinonas o pico que caracteriza foi observado próximo de 33 ppm; para os tiazóis a confirmação foi pelo número de picos relacionados com o número de carbonos na estrutura; e as tiazinas apresentaram os picos entre 23 e 47 ppm.

A síntese dos compostos por irradiação ultrassônica mostrou-se mais eficaz, quando comparada a metodologia clássica convencional, visto que, foram necessárias menores temperaturas, e menor tempo de reação, com rendimentos entre 80-95%, comprovando ser um método alternativo para síntese de compostos orgânicos de interesse biológico.

Os compostos foram testados frente aos ensaios de viabilidade celular. Os rígidos moleculares quando não substituídos não apresentaram toxicidade no ensaio de MTT, já ao substituir esse núcleo, foi observada toxicidade, com exceção do composto **LQM122**. Já para os híbridos moleculares apenas o dihidrotiazol não apresentou toxicidade, pois ao rigidificar esse ciclo ou substituir, a toxicidade é aumentada.

Os compostos que não apresentaram toxicidade foram sujeitos ao ensaio frente a formas amastigotas de *Leishmania chagasi*. A rigidificação não se mostrou efetiva, visto que ao fazer a restrição conformacional desses compostos, ocorre a diminuição da atividade. A hibridação molecular dos compostos também não mostrou efetividade, onde a junção de um indol e um anel de 5 membros substituído aumenta a toxicidade dos compostos.

Como perspectivas objetivam-se mais estudos de modificação estrutural de fármacos para assim identificar-se novos compostos *leds* e *hits* com atividade mais promissora que o **LQM17.1** que possam futuramente ser usados no tratamento da leishmaniose.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALAM, M. S.; AHMED, J. U.; LEE, D. U. Synthesis, Antibacterial, Antioxidant Activity and QSAR Studies of Novel 2-Arylidenehydrazinyl-4-arylthiazole Analogues. **Chem. Pharm. Bull.** v. 62, No.12, p. 1259–1268, 2014.

ALVES, M. A.; QUEIROZ, A. C.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S.; et al. Design, synthesis and in vitro trypanocidal and leishmanicidal activities of novel semicarbazone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 100, p. 24-33, 2015

AN, T. N. M.; LEE, K. D. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2,4-Disubstituted Thiazoles. **Asian Journal of Chemistry.** v. 25, No. 18, p. 10160-10164, 2013.

AQUINO, M. T. **Síntese e avaliação das atividades anti-*Toxoplasma gondii* e antimicrobiana de benzaldeídos 4-fenil-3-tiossemicarbazonas e derivados 2[(fenilmetileno)hidrazono]-3-fenil-4-tiazolidinona-5-substituídos.** UFPE, 2007. Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), 2007.

ASATI, V.; MAHAPATRA, K. D.; BHARTI, K. S. Thiazolidine-2,4-diones as multitargeted scaffold in medicinal chemistry: Potential anticancer agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry,** v. 87, p. 814-833, 2014.

BALWE, S. G.; SHINDE, V. V.; JEONG, Y. T. Iron-catalyzed micro wave-promoted expeditious one-pot synthesis of benzo[b][1,4]thiazine-4-carbonitrile under solvent-free condition. **Tetrahedron Letters.** v. 57, p. 5074–5078, 2016.

BARREIRO, E. J; FRAGA, C. A. M. Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, Cap 6. Pág. 271-342.

BEKHIT, A. A.; HASSAN, A. M. M.; Heba A. RAZIK, A.; et al. New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: Design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarial-antileishmanial agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 94, p. 30-44, 2015.

BHONGADE, B. A.; TALATH, S.; GADAD, R, A.; et al. Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives: Areview . **Journal of Saudi Chemical Society.** v. 20, p. S463–S475, 2016.

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

BRANOWSKA, D.; RYKOWSKI, A.; WYSOCKI, W. A facile S-transalkylation of 2,20-bipyridine alkyl sulfides—a new tool for the synthesis of annulated biheterocycles. **Tetrahedron Letters**. v. 46, p. 6223–6226, 2005.

BRASIL. Ministério da saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Doenças Negligenciadas**. Disponível em: <<http://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>> c, acesso em 14 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Saúde SUS. **Descrição da doença**. <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11330-descricao-da-doenca>> b, acesso em 23 des. 2016, às 12:54.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Saúde SUS. **Leishmaniose visceral** <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/leishmaniose-visceral-lv>> a, acesso em 23 des. 2016, às 12:47

BRASIL. Ministério Da Saúde. Portal Saúde SUS. Situação epidemiológica de leishmaniose visceral. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LV-Casos.pdf>>c, acesso em 14 jan. 2017.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12 Ed. Porto Alegre: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2012. Pág. 1423-1438.

CARDOSO, M. V. O.; SIQUEIRA, L. R. P.; SILVA, E. B.; et al. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: Structural design, synthesis and pharmacological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 86, p. 48-59, 2014.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. (Org.). **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5. ed., Springer, 2007, 1199 p.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) **Diseases**. Disponível em <<http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/index.html>> b. Acesso em 25 nov. 2015.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) **Neglected Tropical Diseases**. Disponível em <<http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/>>, a. Acesso em 25 nov. 2015.

CDC (Centers of Disease Control and Prevention). **Biology** <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>>c, acesso em 23 des. 2016, 11:36.

CHADHA, N.; BAHIA, M. S.; KAUR, M.; SILAKARI, O. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. **Bioorg. Med. Chem.** 2015

CHIA, E. W.; PEARCE, A. N.; BERRIDGE, M. V.; et al. Synthesis and anti-inflammatory structure–activity relationships of thiazine–quinolone–quinones: Inhibitors of the neutrophil respiratory burst in a model of acute gouty arthritis. **Bioorg. Med. Chem.** v. 16, p. 9432–9442, 2008.

COIMBRA, E. S.; ANTINARELLI, L. M. R.; SILVA, N. P.; et al. Quinoline derivatives: Synthesis, leishmanicidal activity and involvement of mitochondrial oxidative stress as mechanism of action. **Chemico-Biological Interactions.** v. 260, p. 50-57, 2016

D'HOOGE, M.; KIMPE, N. D. Synthetic approaches towards 2-iminothiazolidines: an overview. **Tetrahedron.** v. 62, p. 513–535, 2006.

EDAYADULLA N.; RAMESH, P. Synthesis of 2,6-dicarbethoxy-3,5 diaryltetrahydro-1,4-thiazine-1, 1-dioxide derivatives as potent anticonvulsant agents. **European Journal of Medicinal Chemistry.** v. 106, p. 44-49, 2015.

FÉLIX, M. B.; SOUZA, E. R.; LIMA, M. C. A.; et al. Antileishmanial activity of new thiophene–indole hybrids: Design, synthesis, biological and cytotoxic evaluation, and chemometric studies. **Bioorg. Med. Chem.** v. 24, p. 3972–3977, 2016.

FERNANDES, Í. A.; ALMEIDA, L.; FERREIRA, P. E.; et al. Synthesis and biological evaluation of novel piperidine-benzodioxole derivatives designed as potential leishmanicidal drug candidates. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 25, p. 3346–3349, 2015

FOROUMADI, A.; POURNOURMOHAMMADI, S.; SOLTANI, F.; et al. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 15, p. 1983–1985, 2005

GOUVÊA, D. P.; BAREÑO, V. D. O.; BOSENBECKER, J.; et al. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry.** v. 19, p. 1127–113, 2012.

HALIMEHJANI, A. Z.; HASANI, L.; ALAE, M. A.; SAIDI, M. R. Dithiocarbamates as an efficient intermediate for the synthesis of 2-(alkylsulfanyl)thiazoles in water. **Tetrahedron Letters.** v. 57, p. 883–886, 2016

HAMID, I.; ISHFAQ, M.; WAHAB, A.; et al. Therapeutic modalities to combat leishmaniasis, a review. **Asian Pac J Trop Dis.** v. 6. No. 1. p. 1-5, 2016

HU, Q.; NEGRI, M.; JAHN-HOFFMANN, K.; et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of methylene imidazole substituted biaryls as inhibitors of human 17 α -hydroxylase-17,20-lyase (CYP17)—Part II: Core rigidification and influence of substituents at the methylene bridge. **Bioorg. Med. Chem.** v. 16, p. 7715–7727, 2008.

JAIN, V. S.; VORA, D. K.; RAMAA, C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. **Bioorg. Med. Chem.** v. 21, p. 1599–1620, 2013

KHAN, F. A. K.; ZAHEER, Z.; SANGSHETTI, J. N.; et al. Antileishmanial evaluation of clubbed bis(indolyl)-pyridine derivatives: One-pot synthesis, in vitro biological evaluations and in silico ADME prediction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.** v. 27, p. 567–573, 2017.

KHEZZANI B.; BOUCHEMAL, S. Demographic and spatio-temporal distribution of cutaneous leishmaniasis in the Souf oasis (Eastern South of Algeria): Results of 13 years. **Acta Tropica.** v. 166, p. 74–80, 2017

KIM, S. K.; KIM, J. H.; PARK, Y. C.; et al. Synthesis of trisubstituted thiazoles by ligand-free palladium-catalyzed direct 5-arylation of 2,4-disubstituted thiazoles under conventional and microwave-assisted heating. **Tetrahedron.** v. 69, p. 10990-10995, 2013

KONE, A. K.; NIARE, D. S.; THERA, M. A.; et al. Epidemiology of the outbreak, vectors and reservoirs of cutaneous leishmaniasis in Mali: A systematic review and

meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. v. 9, No.10), p. 985–990, 2016.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. 1 ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 1988, Cap 2. Pág. 63-64

LARA-SILVA, F. O.; MICHALSKYA, E. M.; FORTES-DIAS, C. L.; et al. Epidemiological aspects of vector, parasite, and domestic reservoir in areas of recent transmission and no reported human cases of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**. v. 148, p. 128–136, 2015.

LEITE, F. H. A.; SANTIAGO, P. B. G. S.; FROES, T. Q.; et al. Structure-guided discovery of thiazolidine-2,4-dione derivatives as a novel class of Leishmania major pteridine reductase 1 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 123, p. 639-648, 2016.

LIESEN, A. P.; AQUINO, T. M.; GÓES, A. J. S.; et al. Método de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. **Quim. Nova**, Vol. 31, No. 2, 369-376, 2008.

LIU, W.; TAO, C.; TANG, L.; LI, J.; JIN, Y.; ZHAO, Y.; HU, H. A Convenient and Efficient Synthesis of Heteroaromatic Hydrazone Derivatives via Cyclization of Thiosemicarbazone with *o*-Bromoacetophenone. **J. Heterocyclic Chem.** v. 48, p. 361, 2011.

MAMAGHANI, M.; LOGHMANIFAR, A.; TAATI, M.R.; et al. An efficient one-pot synthesis of new 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones under ultrasonic conditions. **Ultrasonics Sonochemistry**. v. 18, p. 45–48, 2011.

MATTA, C. B. B.; QUEIROZ, A. C.; SANTOS, M. S.; et al. Novel dialkylphosphorylhydrazones: Synthesis, leishmanicidal evaluation and theoretical investigation of the proposed mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 101, p. 1-12, 2015

MELOS, J. L. R.; TORRES-SANTOS, E. C.; FAIÕES, V. S.; et al. Novel 3,4-methylenedioxy-6-X-benzaldehyde-thiosemicarbazones: Synthesis and antileishmanial effects against Leishmania amazonenses. **European Journal of Medicinal Chemistry** 103 (2015) 409-417.

METZDORF, I. P.; LIMA-JUNIOR, M, S, C; MATOS, M. F. C; et al. Molecular characterization of Leishmania infantum in domestic cats in a region of Brazil

endemic for human and canine visceral leishmaniasis. **Acta Tropica**. v. 166, p. 121–125, 2017.

MICHALICK, M. S. M. **Gênero *Leishmania***. In: NEVES, David Pereira (Ed.). Parasitologia humana. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap 7.

MICHALICK, M. S. M; GENARO O. ***Leishmaniose visceral americana***. In: NEVES, David Pereira (Ed.). Parasitologia humana. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 10.

MIZUNO, C. S.; SOUZA, A. B.; TEKWANI, B. L.; et al. Synthesis and biological evaluation of polyalthic acid derivatives for the treatment of neglected diseases. **Bioorg. Med. Chem. Lett**. v. 25, p. 5529–5531, 2015.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunology Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

NEPALI, K.; SHARMA, S.; SHARMA, M.; et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 77, p. 422-487, 2014.

NEUENFELDT, P. D.; DUVAL, R. A.; DRAWANZ, B. B.; et al. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**. v. 18, p. 65–67, 2011.

NOGUEIRA, A. J. M.; LIMA, M. E. F. L.; COSTA, J. B. N. et al. Síntese, caracterização e estudo da atividade inibitória de novas dialquilfosforilarilidrazonas sobre o crescimento de trimanossomatídeos. **Quim. Nova**, Vol. 34, No. 8, 1365-1369, 2011.

NUNES, M. P. et al. Cd40 Signaling Induces Reciprocal Outcomes In Leishmania-infected macrophages; roles of host genotype and cytokine milieu. **Micro Infect**. v. 7, p. 78, 2005.

ORYAN, A; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. v. 9, No. 10, p. 925–932, 2016.

OTTANA, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M. L.; et al. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agentes. **Bioorg. Med. Chem**. v. 13, 4243–4252, 2005.

PANDEY, S.; CHAUHAN, S. S.; SHIVAHARE, R.; et al. Identification of a diverse indole-2-carboxamides as a potente antileishmanial chemotypes. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 110, p. 237-245, 2016.

RAGHAV, N.; KAURI, R. Synthesis and evaluation of some semicarbazone and thiosemicarbazone-based cathepsin B inhibitors. **Med Chem Res**. v. 23, p. 4669–4679, 2014.

RASHID, U.; SULTANA, R.; SHAHEEN, N.; et al. Structure based medicinal chemistry-driven strategy to design substituted dihydropyrimidines as potential antileishmanial agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v.115, p. 230-244, 2016.

SHABALALA, N. G.; PAGADALA, R.; JONNALAGADDA, S. B. Ultrasonic-accelerated rapid protocol for the improved synthesis of pyrazoles **Ultrasonics Sonochemistry**. v. 27, p. 423–429, 2015.

SERDA, M.; MAŁECKI, J. G.; MROZEK-WILCZKIEWICZ, A.; et al. Microwave assisted synthesis, X-ray crystallography and DFT calculations of selected aromatic thiosemicarbazones. **Journal of Molecular Structure**. v. 1037, p. 63–72, 2013.

SHARMA, R.; PANDEY, A. K.; SHIVAHARE, R.; et al. Triazino indole–quinoline hybrid: A novel approach to antileishmanial agentes. **Bioorg. Med. Chem. Lett**. v. 24, p. 298–301, 2014.

SILVA-JÚNIOR, E. F. **Planejamento de potenciais inibidores de enzimas do parasito *Trypanosoma cruzi* : Síntese, docking e avaliação biológica**. UFAL, 2015. Universidade Federal de Alagoas, Escola de Enfermagem e Farmácia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), 2015.

SILVERSTEIN, R, M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectral de compostos orgânicos**. 6ed: Rio de Janeiro: LTC, 2000, pag 153.

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: Current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. p, 485-497, 2012.

SMITH, M. B.; MARCH, J. (Org.). **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. 5. ed., Wiley Inter-Science, 2001, 2083 p.

SOLOMONS, G. T. W.; FRYHLE, C. B. Química orgânica. 10ª ed. Rio de Janeiro: LTC editora, 2012, cap 17.

TENÓRIO, R, P.; GÓES, A. J. S.; DE LIMA, J. G.; et al. Tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Quim. Nova**, Vol. 28, No. 6, 1030-1037, 2005

WHO (World Health Organization). **Clinical forms of the leishmaniases**. <http://www.who.int/leishmaniasis/clinical_forms_leishmaniases/en/index2.html>d, acesso em 23 des 2016, às 13:36

WHO (World Health Organization). **Leishmaniasis**. Disponível em:<<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>, a. Acesso em 23 nov. 2015.

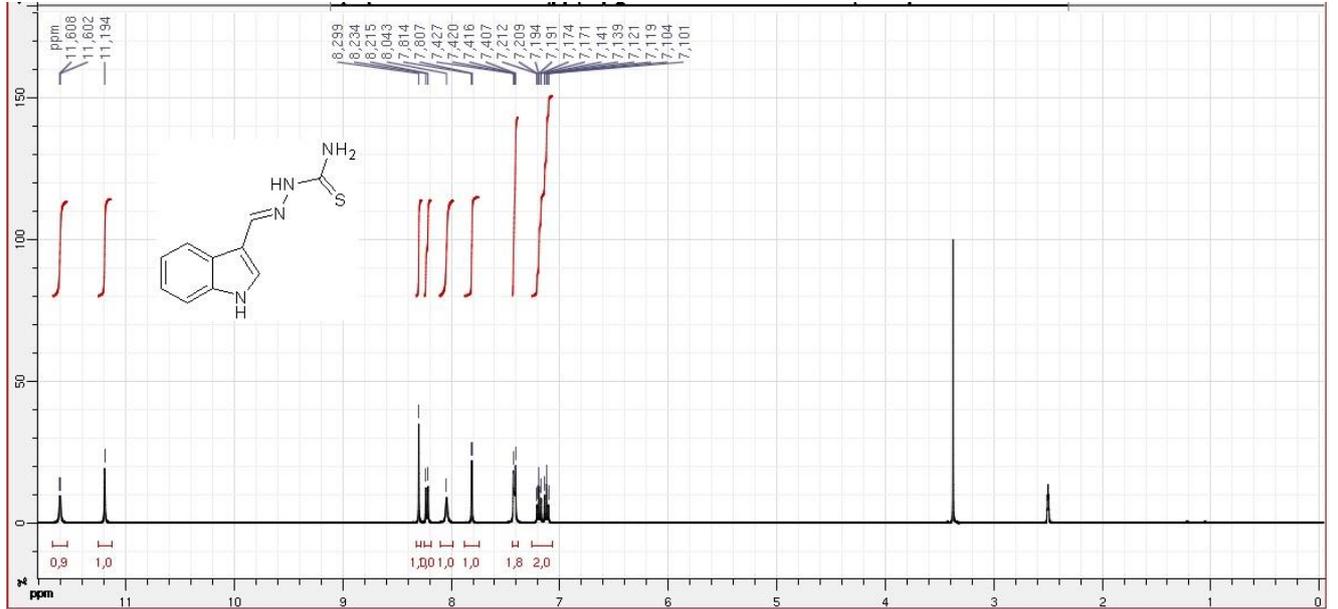
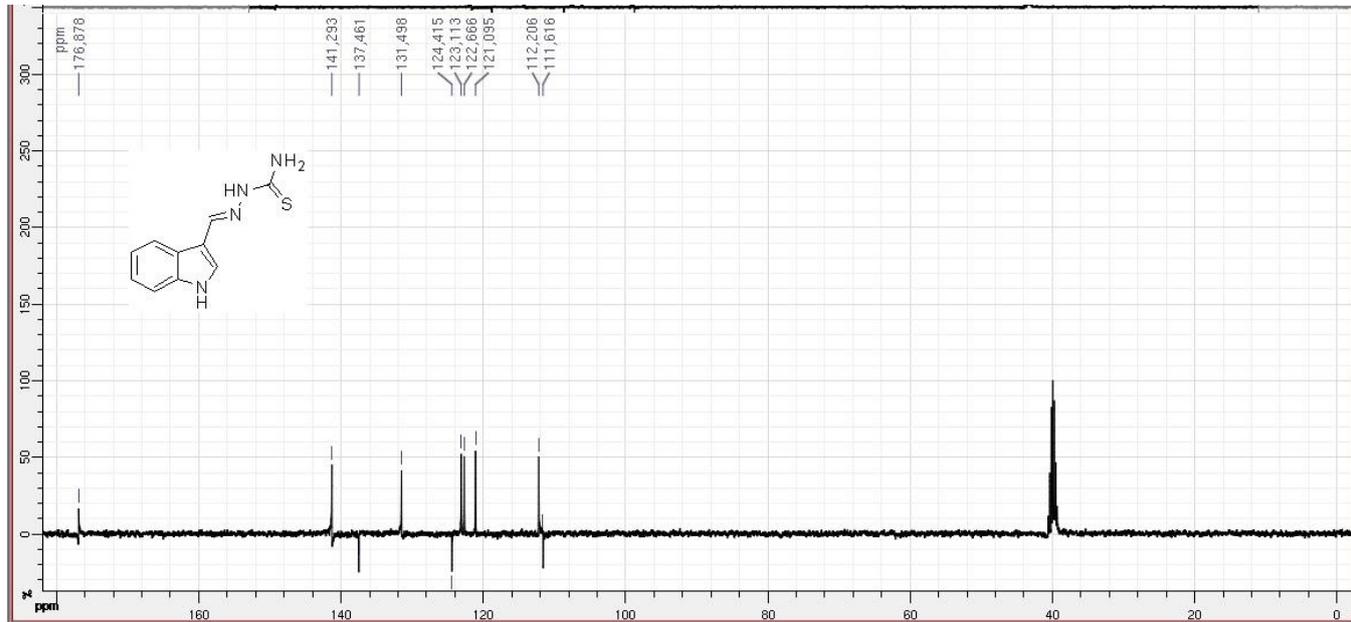
WHO (World Health Organization). **Leishmaniasis: Fact sheet**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>, b. Acesso em 23 nov 2015.

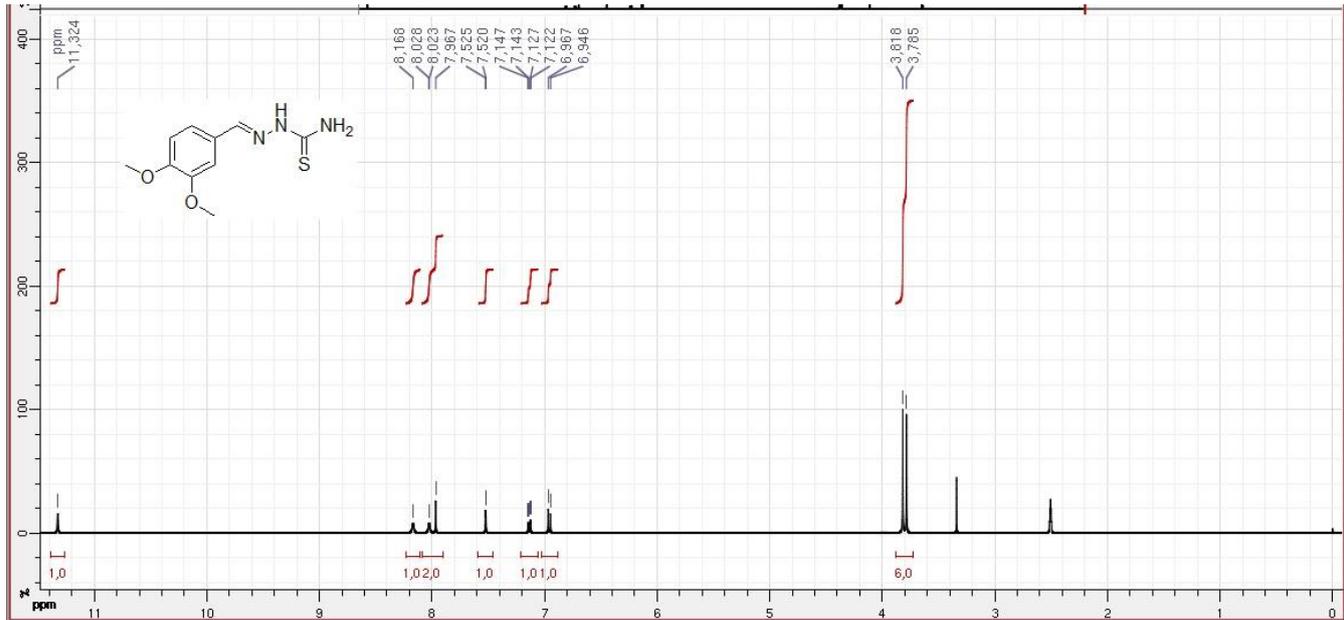
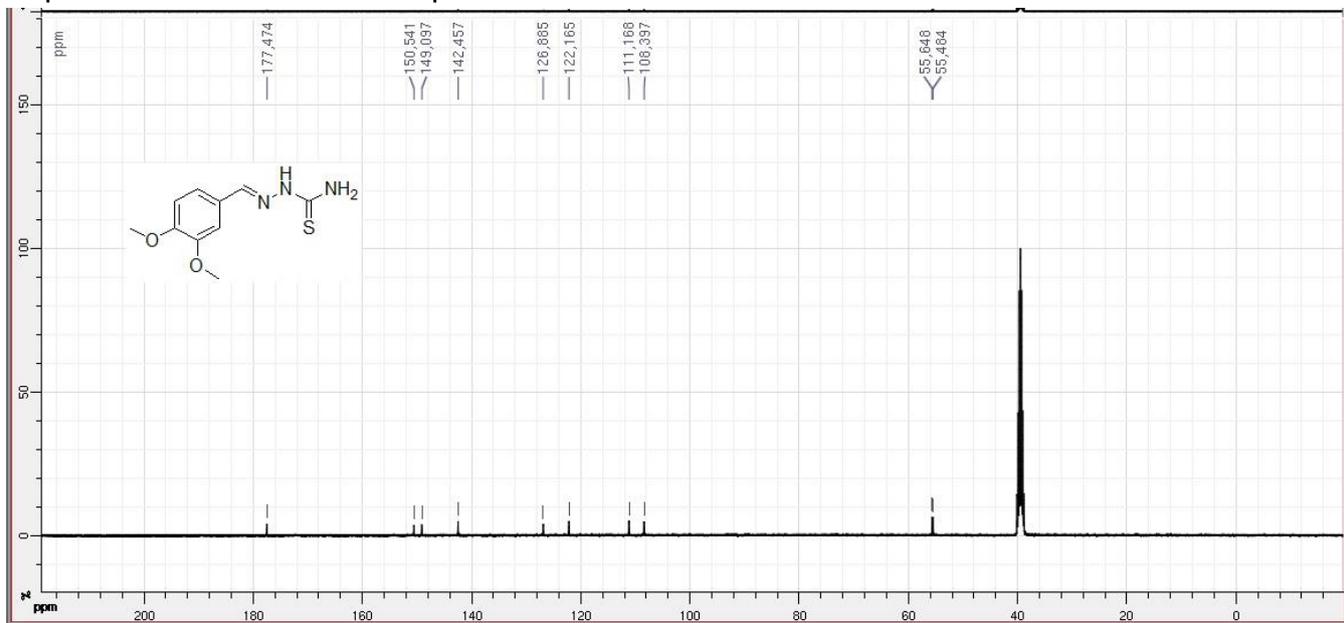
WHO (World Health Organization). **Neglected tropical diseases**. Disponível em: <http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/>, e. Acesso em 14 jan. 2017

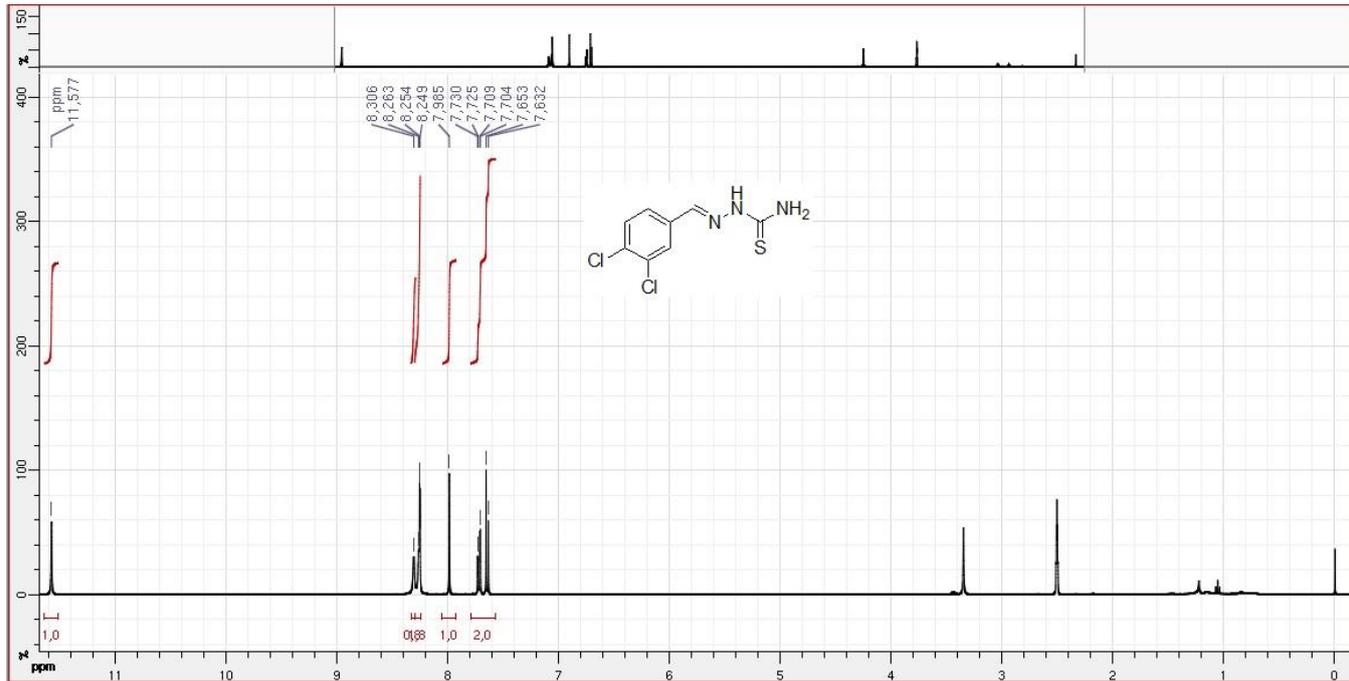
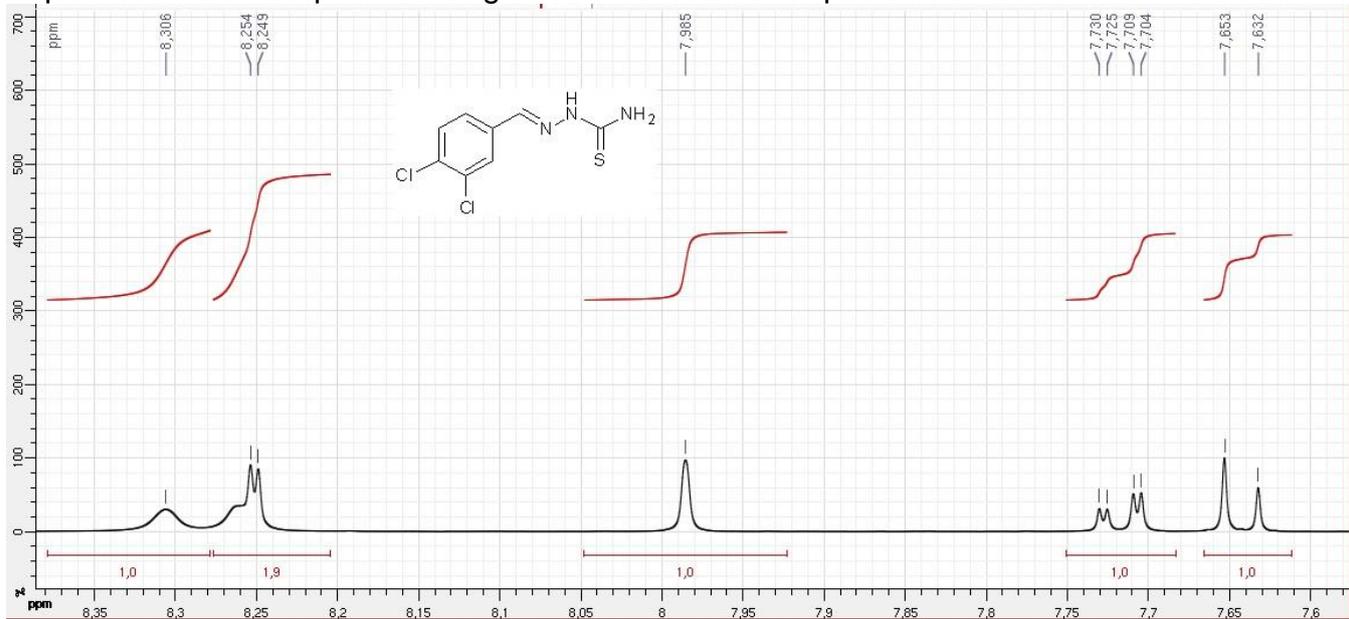
WHO (World Health Organization). **Status of endemicity of visceral leishmaniasis, worldwide, 2012**. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_VL_2013.png?ua=1>, c. Acesso em 14 jan. 2017.

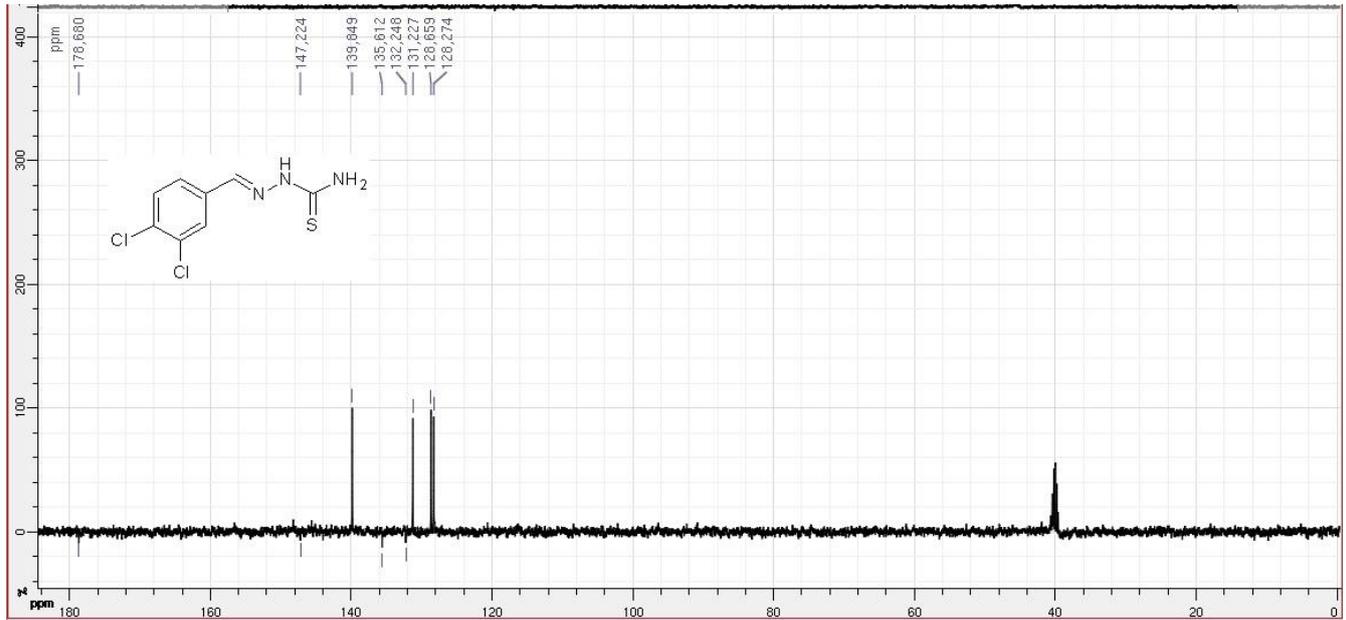
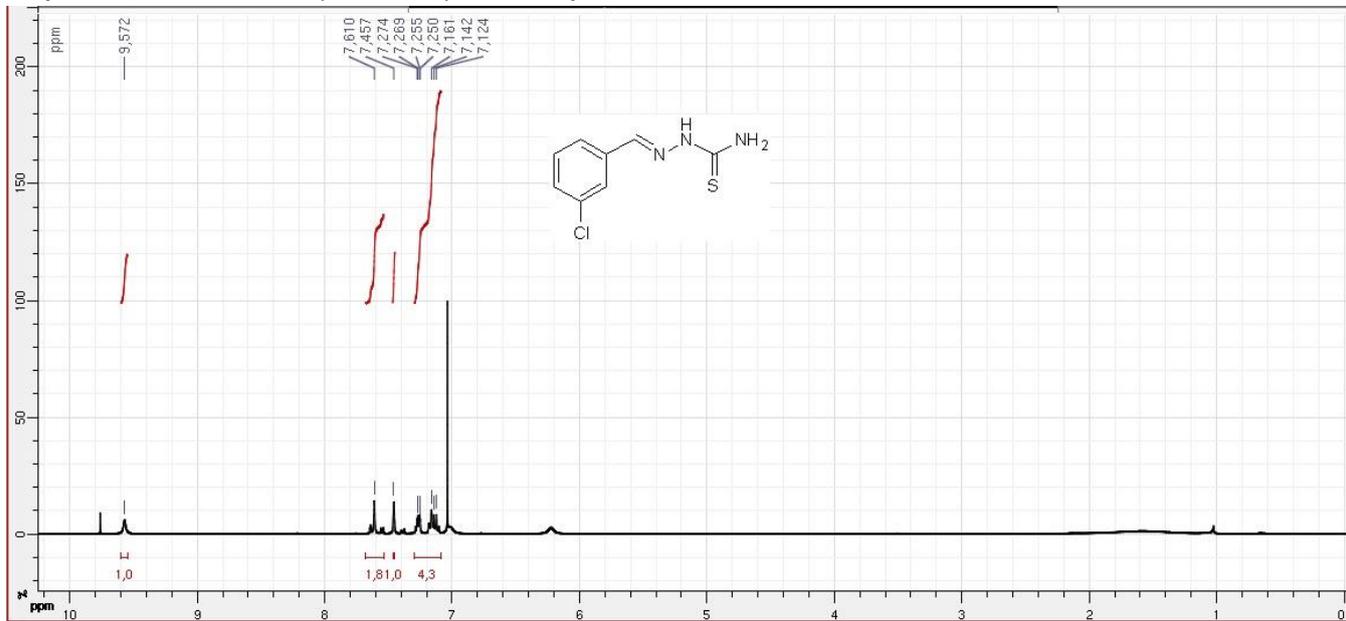
ZHOU, J.; HUANG, X.; ZHANG, Z.; SONG, P.; LI, Y. Trypsin-catalyzed multicomponent reaction: A novel and efficient one-pot synthesis of thiazole-2-imine derivatives. **Journal of Biotechnology**. v. 241, p. 14–21, 2017

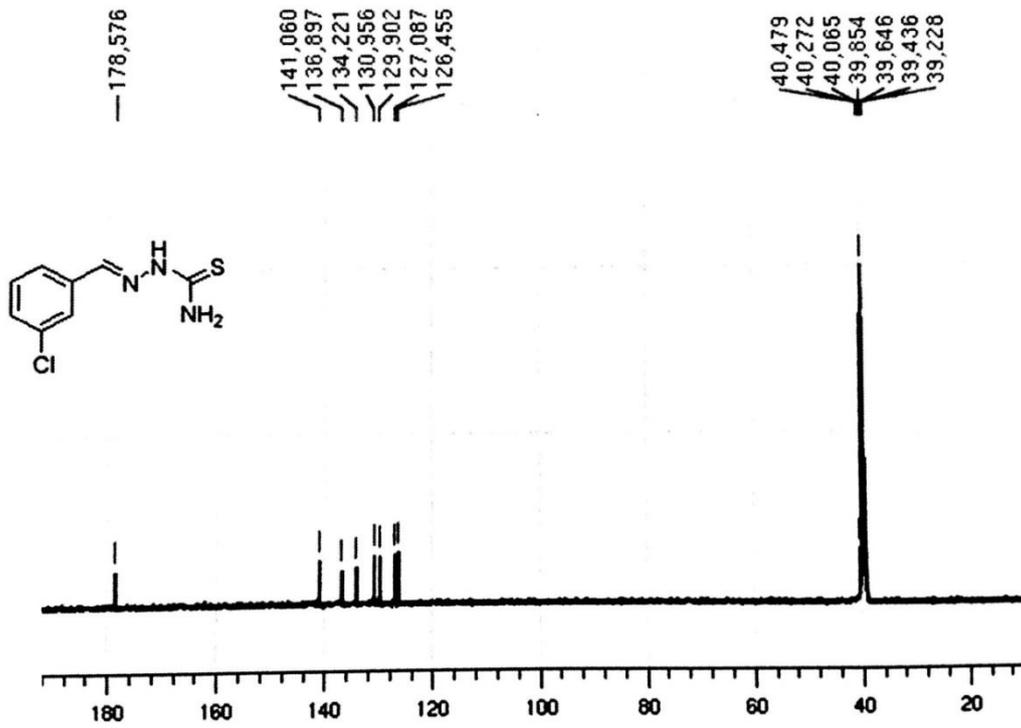
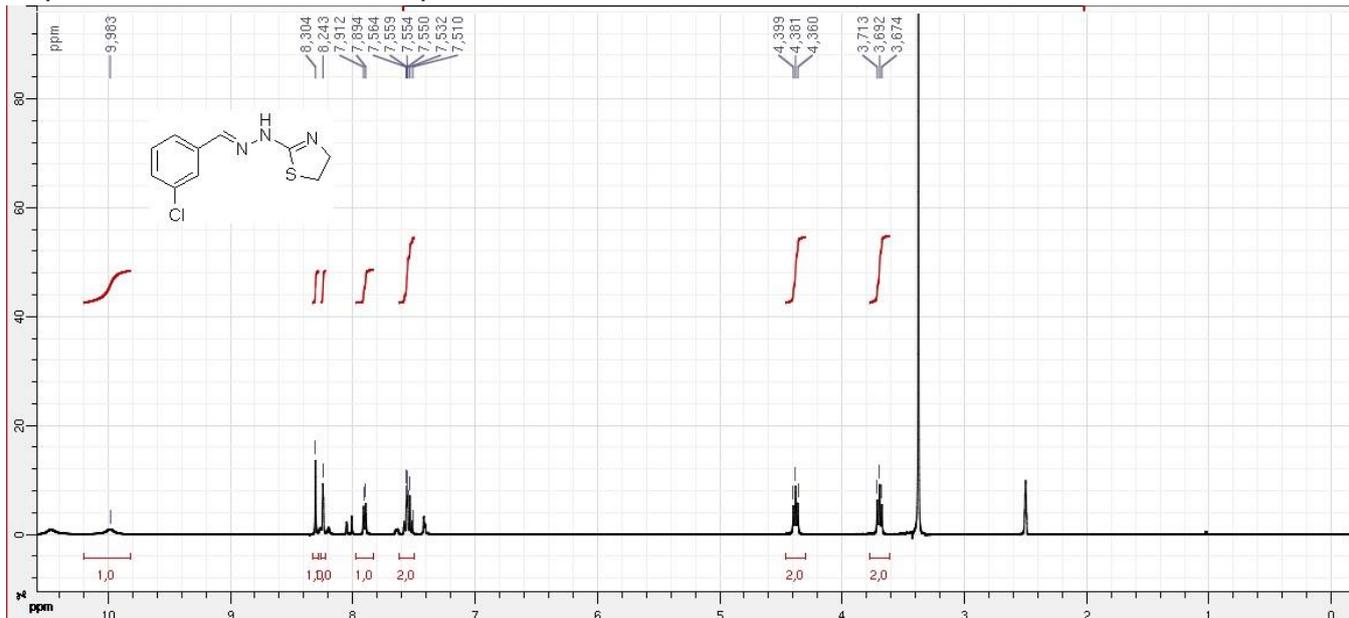
ANEXOS

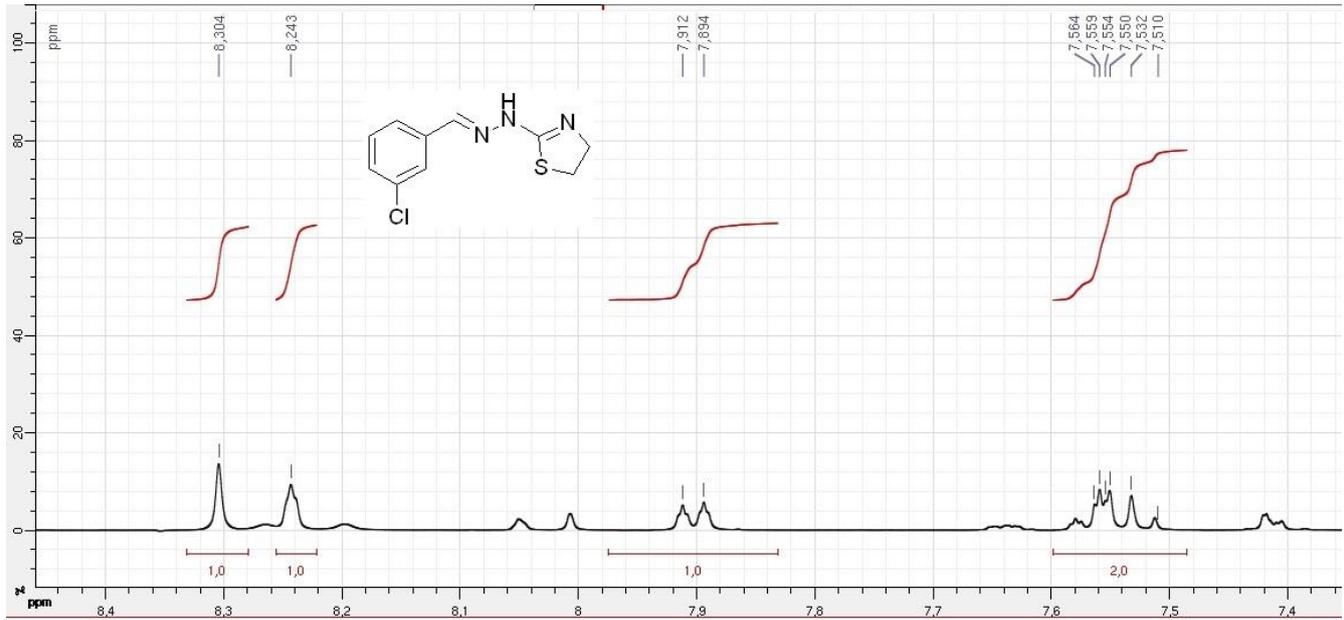
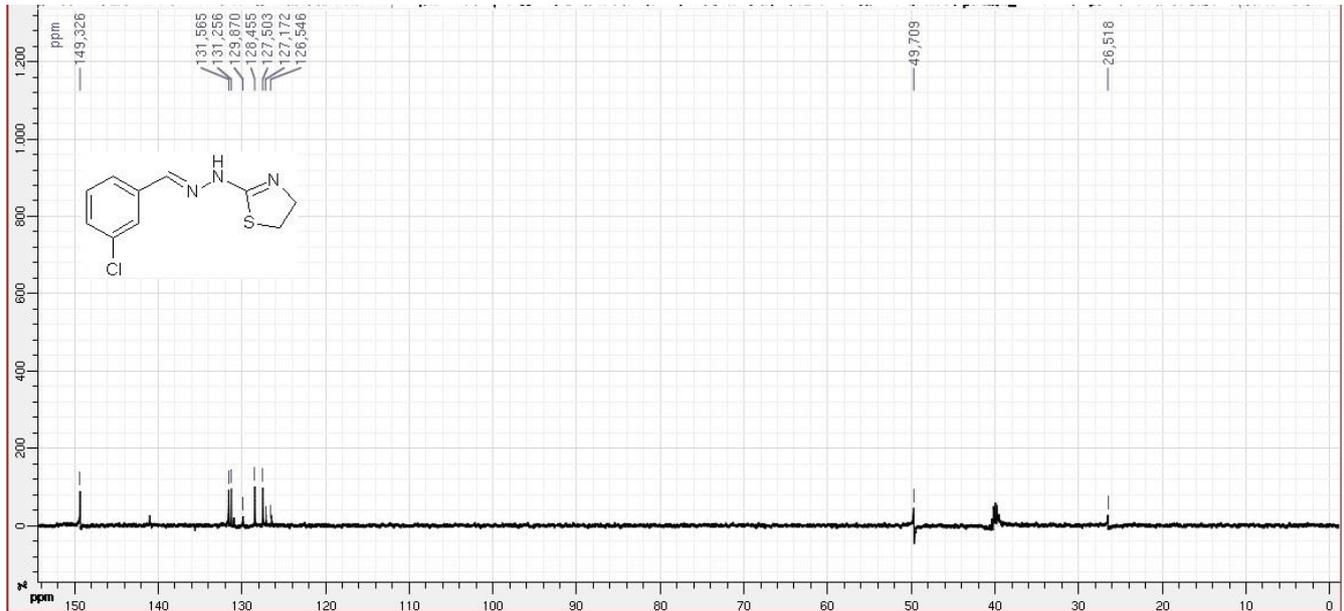
Espectro RMN ^1H do composto IND01.Espectro RMN ^{13}C do composto IND01.

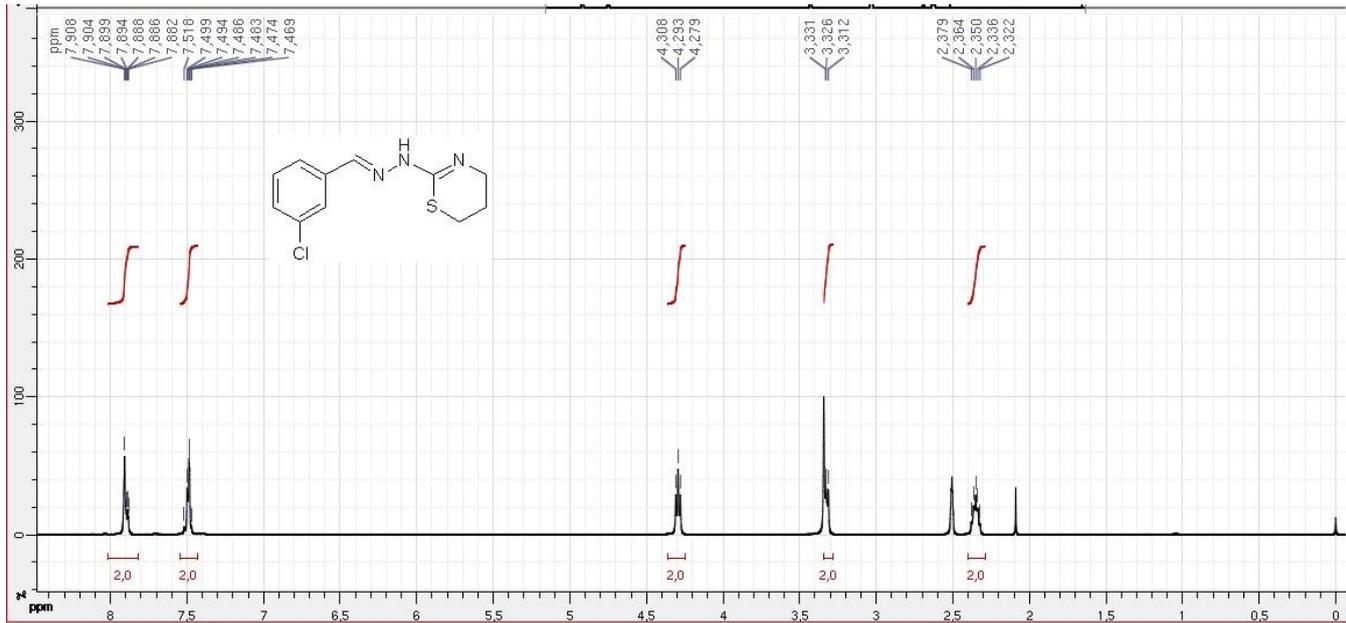
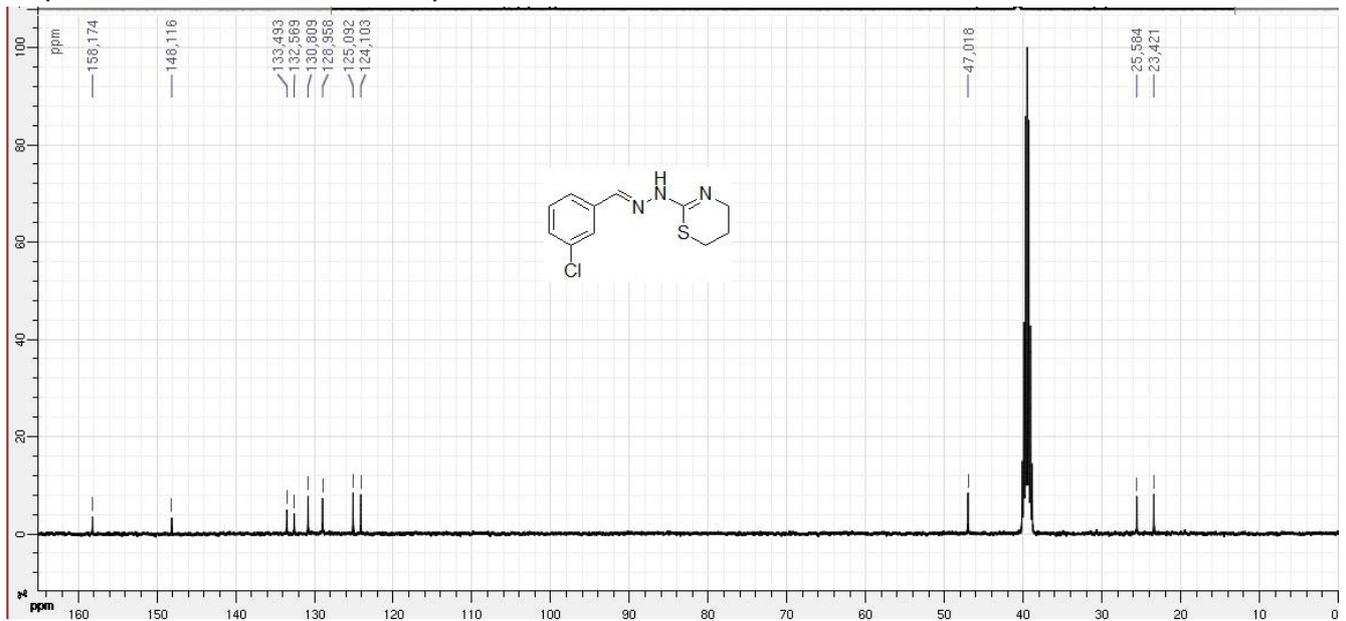
Espectro de RMN ^1H do composto **LQM05.1**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **LQM05.1**.

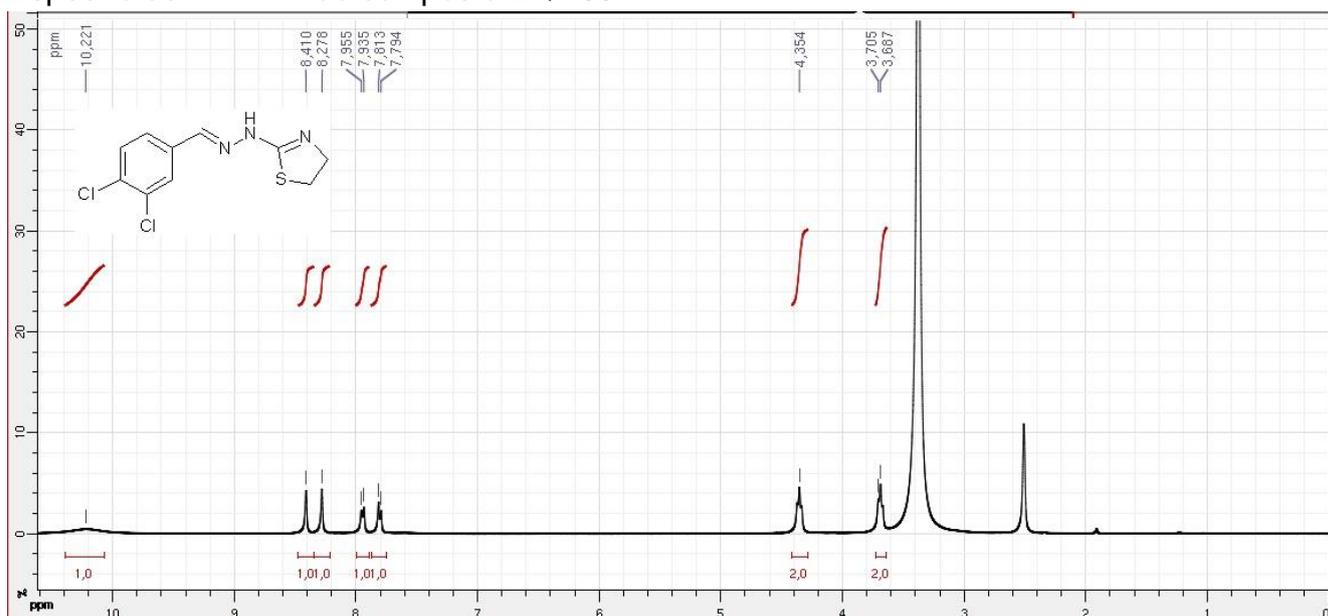
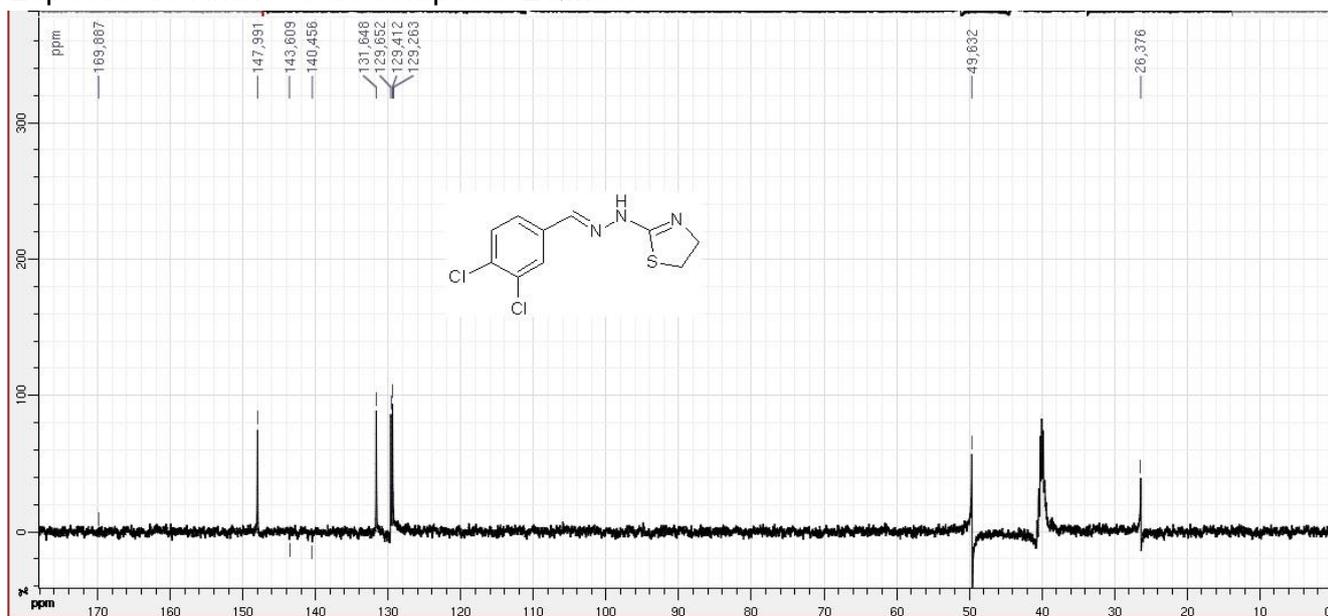
Espectro RMN ^1H Composto LQM17.1Espectro RMN ^1H ampliado na região de aromáticos composto LQM17.1

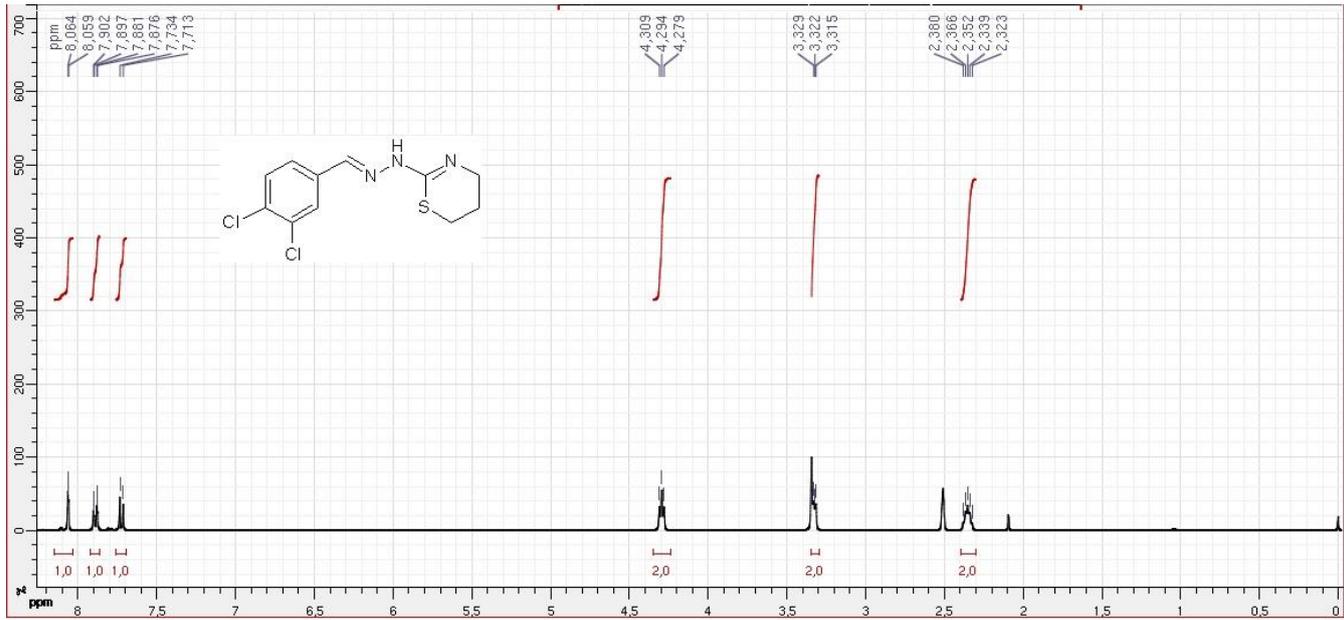
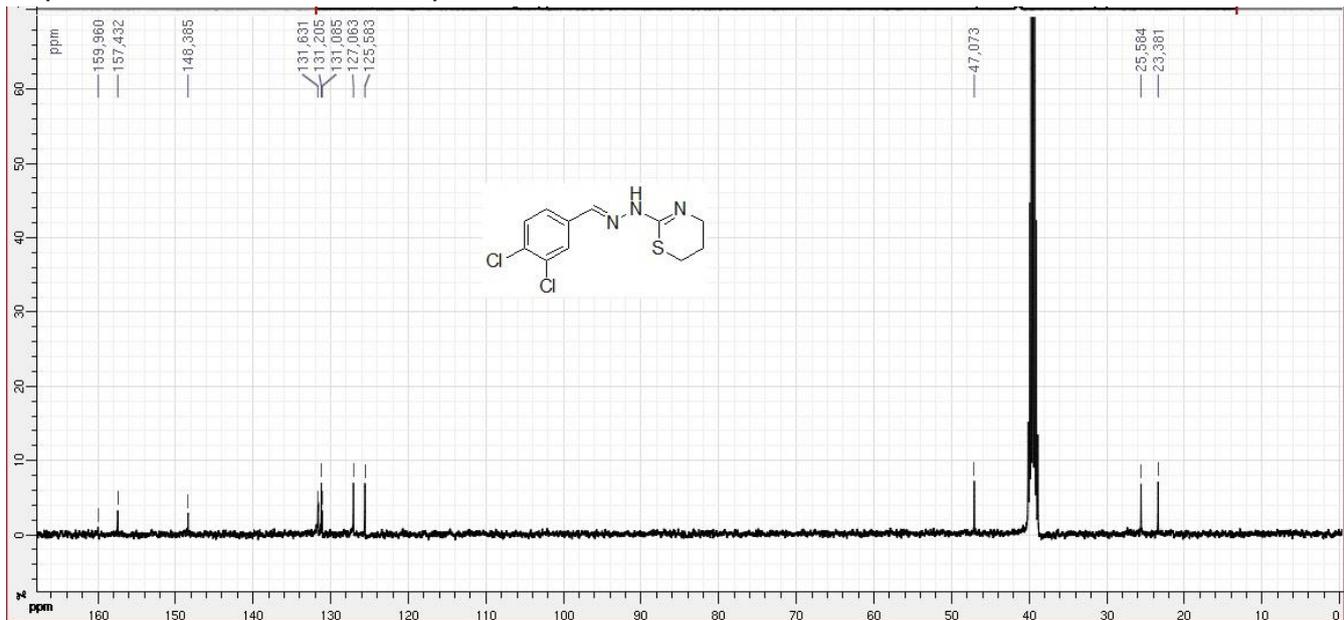
Espectro de RMN ^{13}C do composto LQM17.1.Espectro de RMN ^1H ($\text{CHCl}_3\text{-d}_6$) do composto LQM18.1

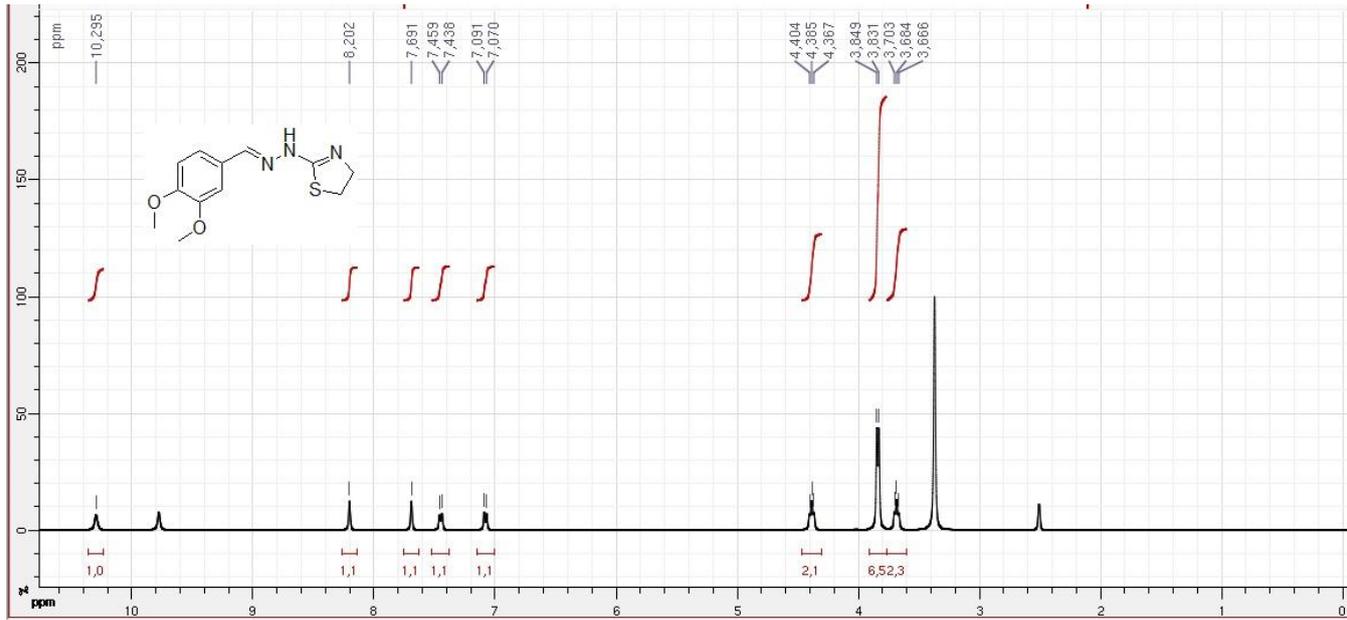
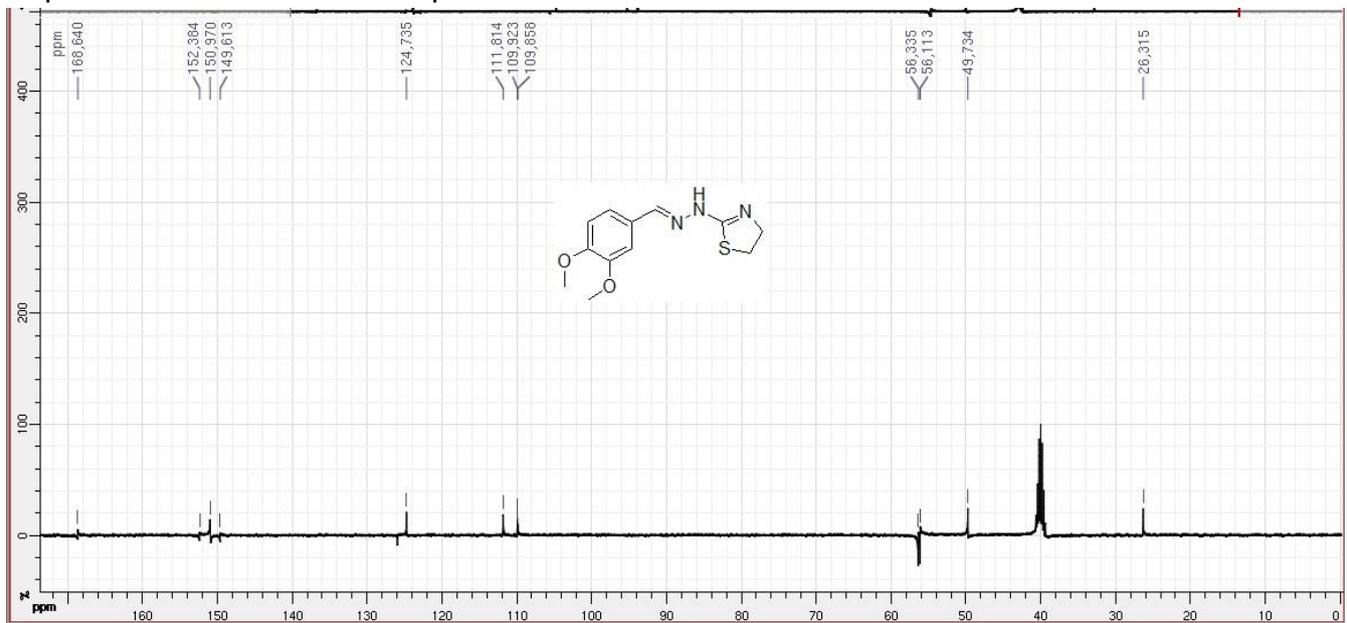
Espectro de RMN ^{13}C do composto **LQM18.1**.Espectro de RMN ^1H do composto **LQM57**

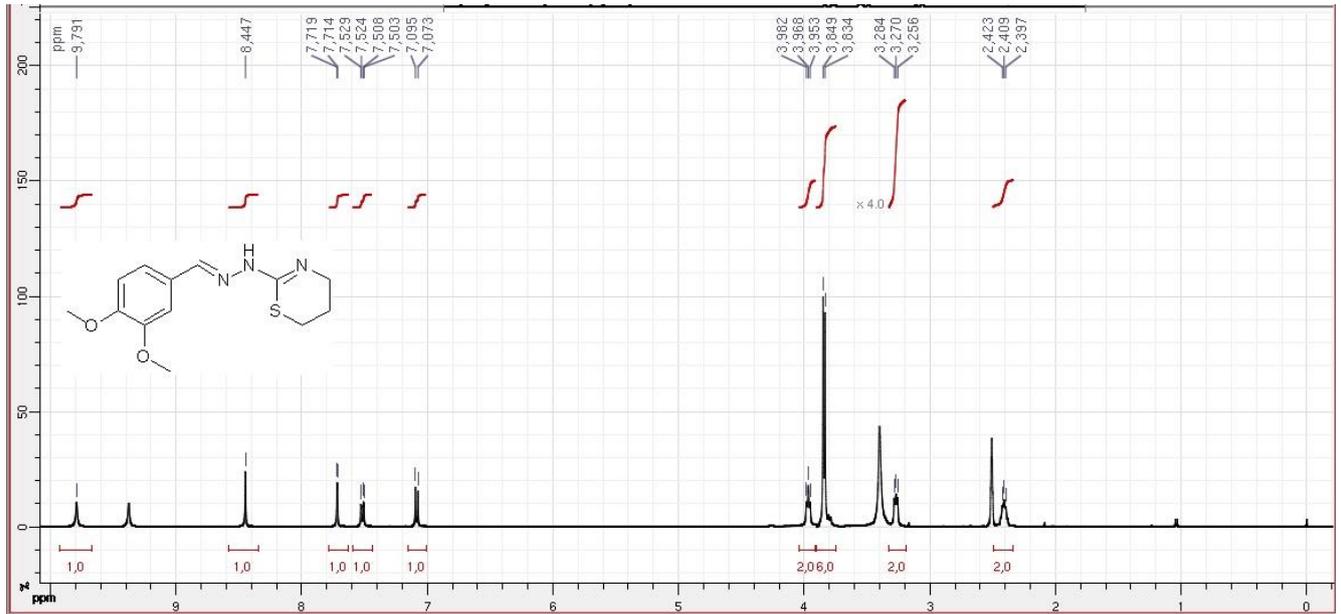
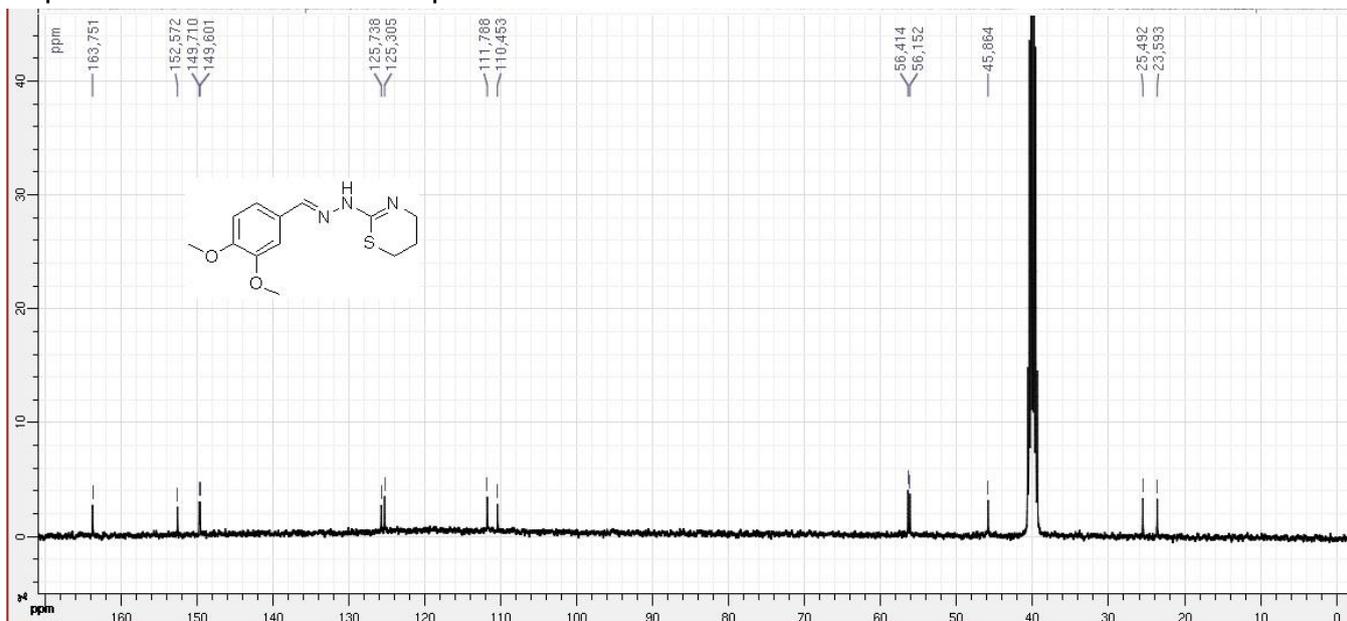
Espectro de RMN ^1H ampliado na região de aromáticos do composto **LQM57**Espectro de RMN ^{13}C do composto **LQM57**.

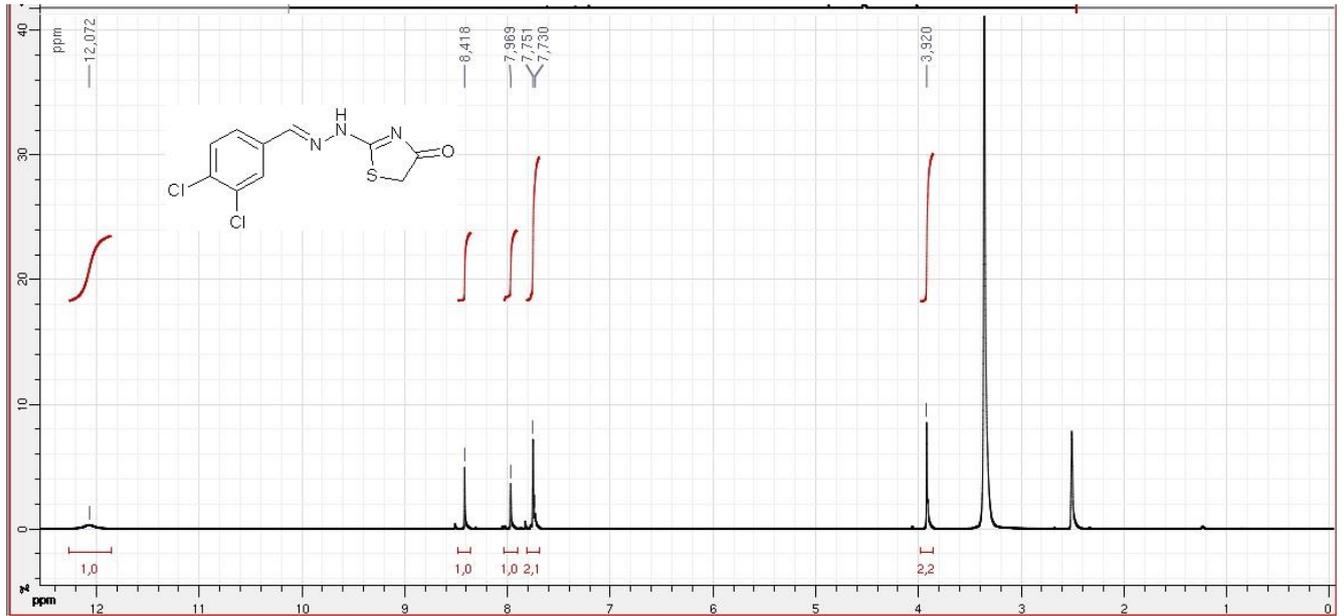
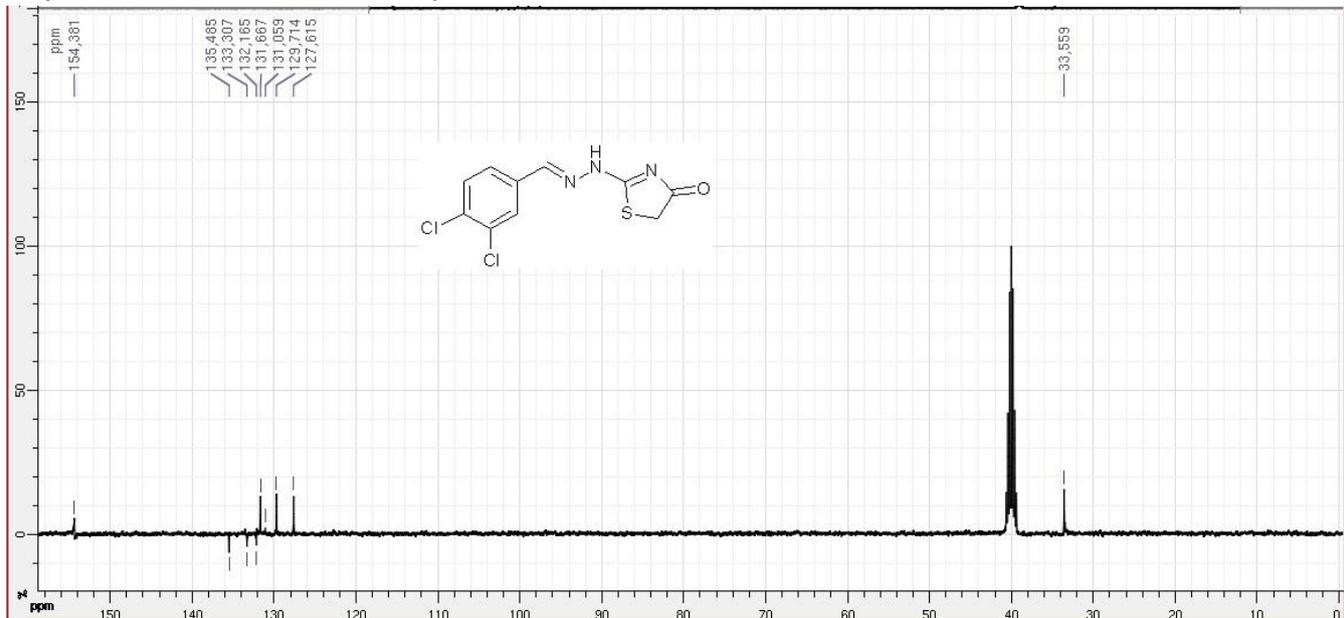
Espectro RMN ^1H do composto LQM58.Espectro de RMN ^{13}C do composto LQM58.

Espectro de RMN ^1H do composto **LQM59**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **LQM59**.

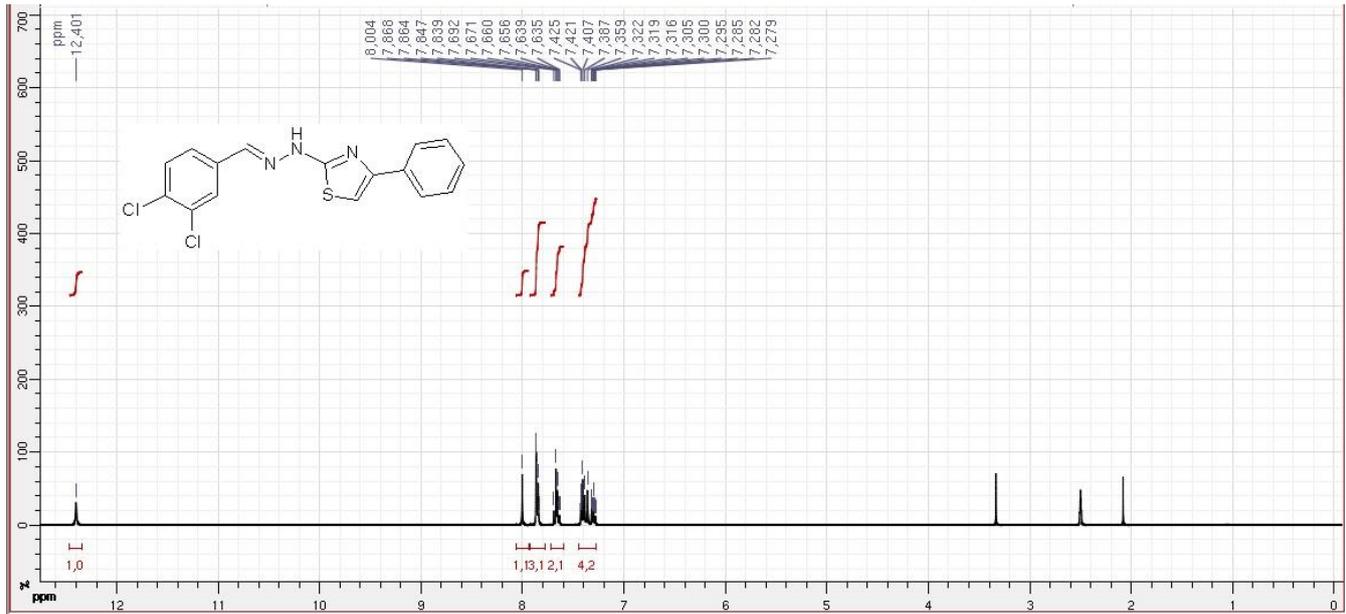
Espectro de RMN ^1H do composto LQM60.Espectro de RMN ^{13}C do composto LQM60.

Espectro de RMN ^1H do composto LQM111.Espectro de RMN ^{13}C do composto LQM111.

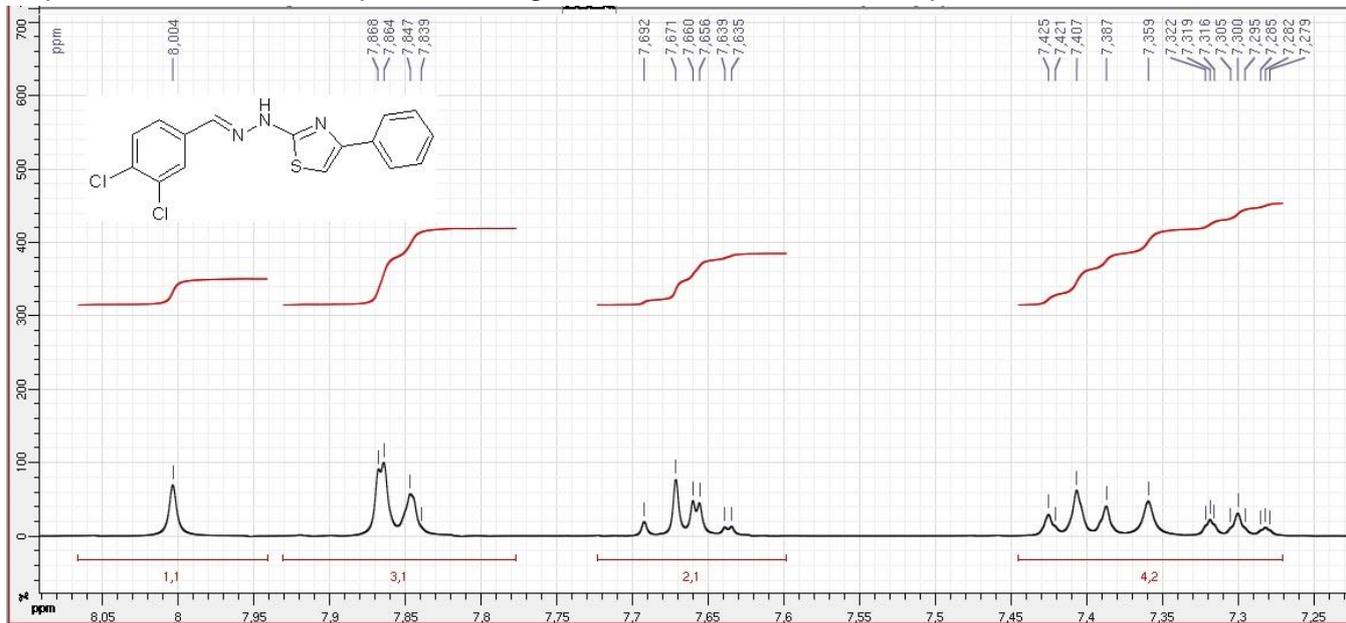
Espectro de RMN ^1H do composto LQM112.Espectro de RMN ^{13}C do composto LQM112.

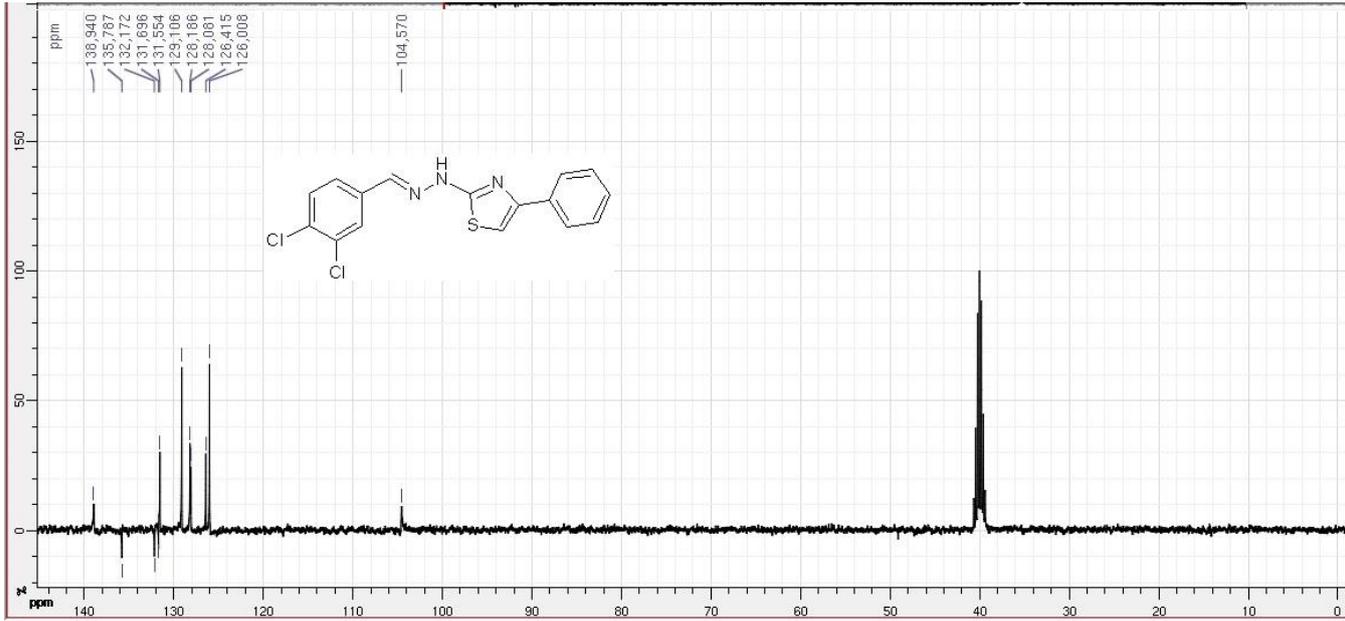
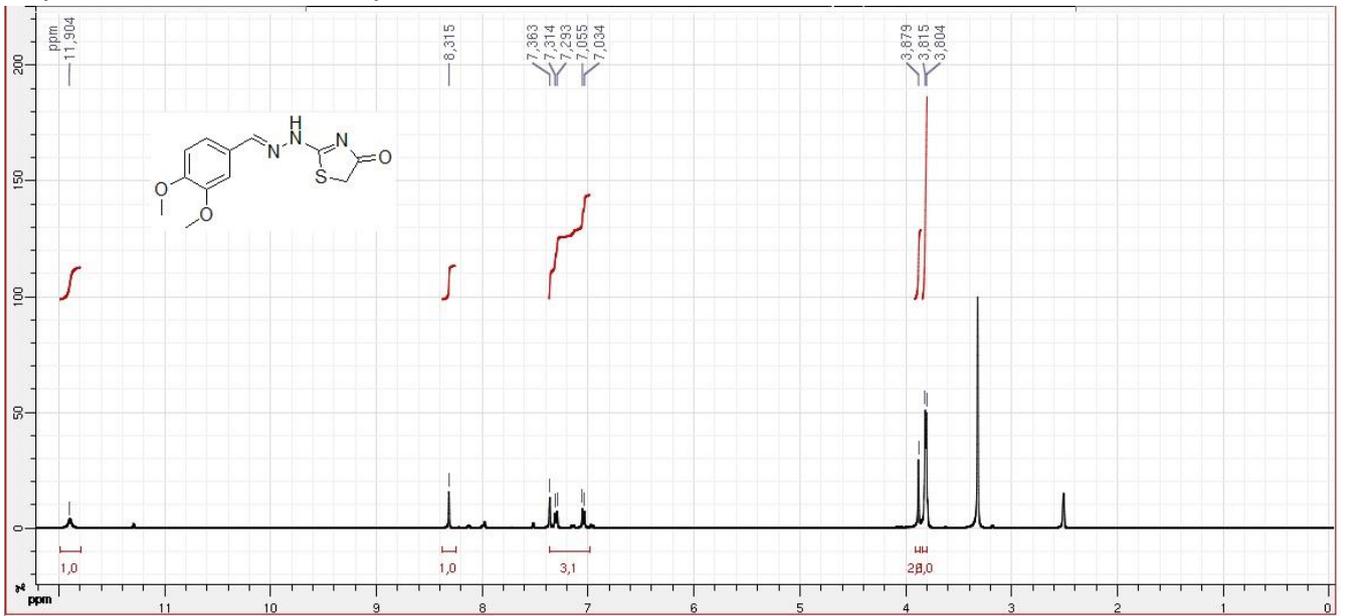
Espectro de RMN ^1H do composto **LQM119**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **LQM119**.

Espectro de RMN ¹H do composto LQM120.

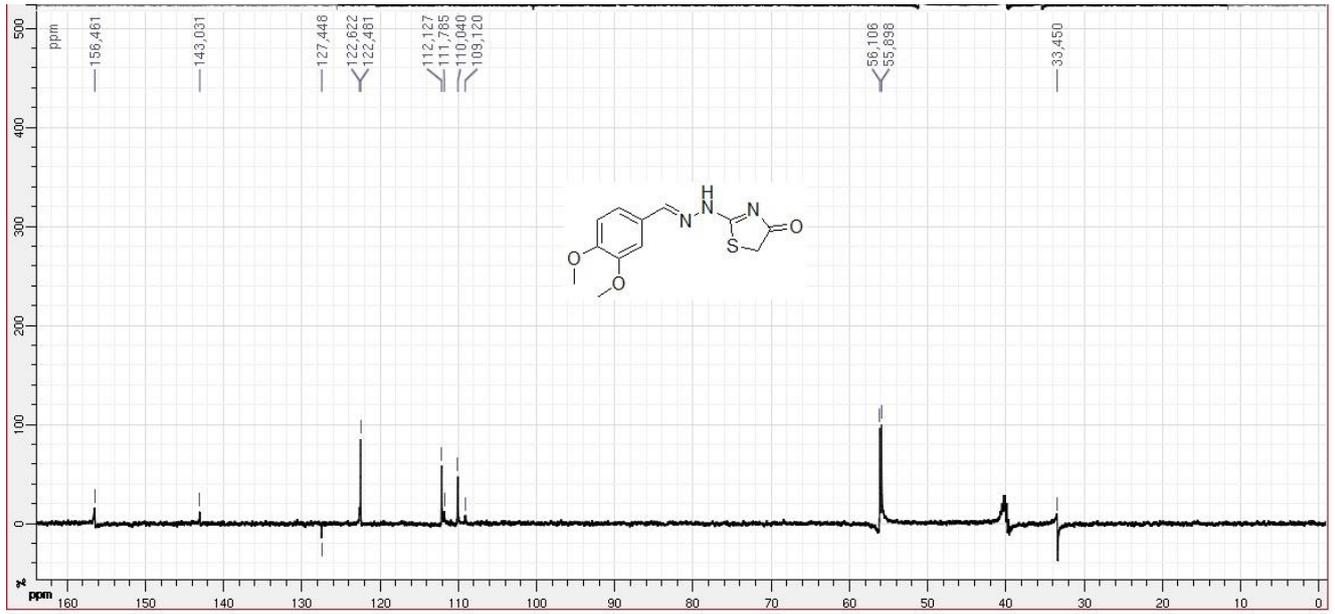


Espectro de RMN ¹H ampliado na região dos aromáticos do composto LQM120

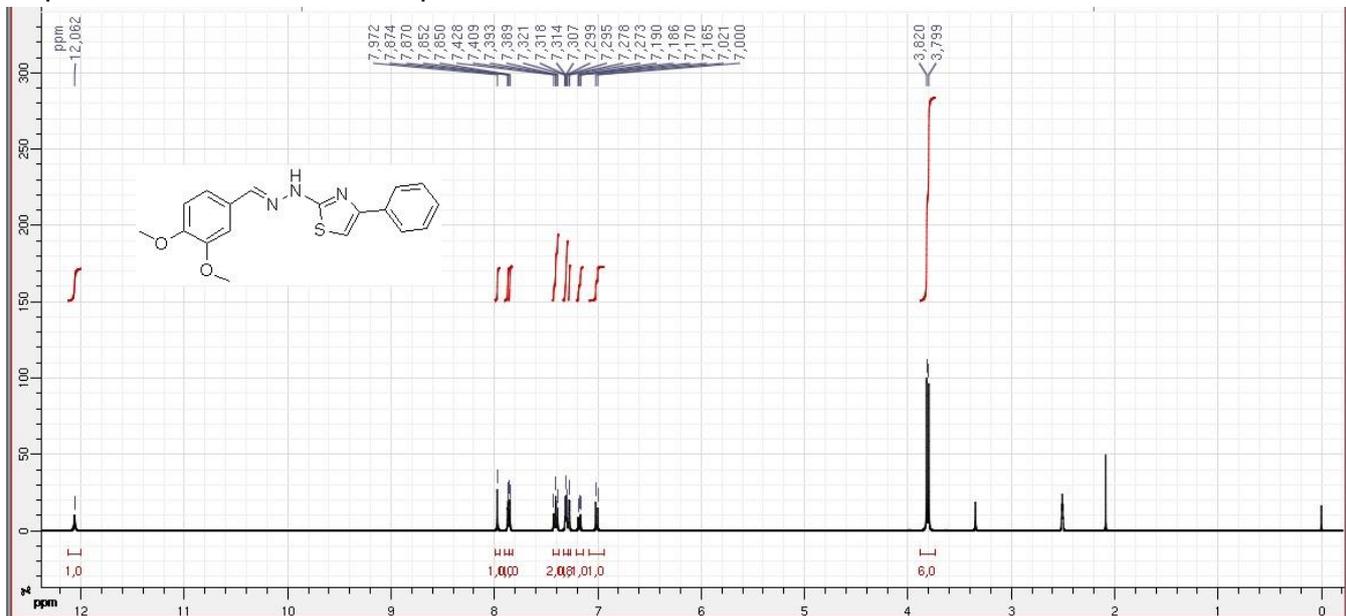


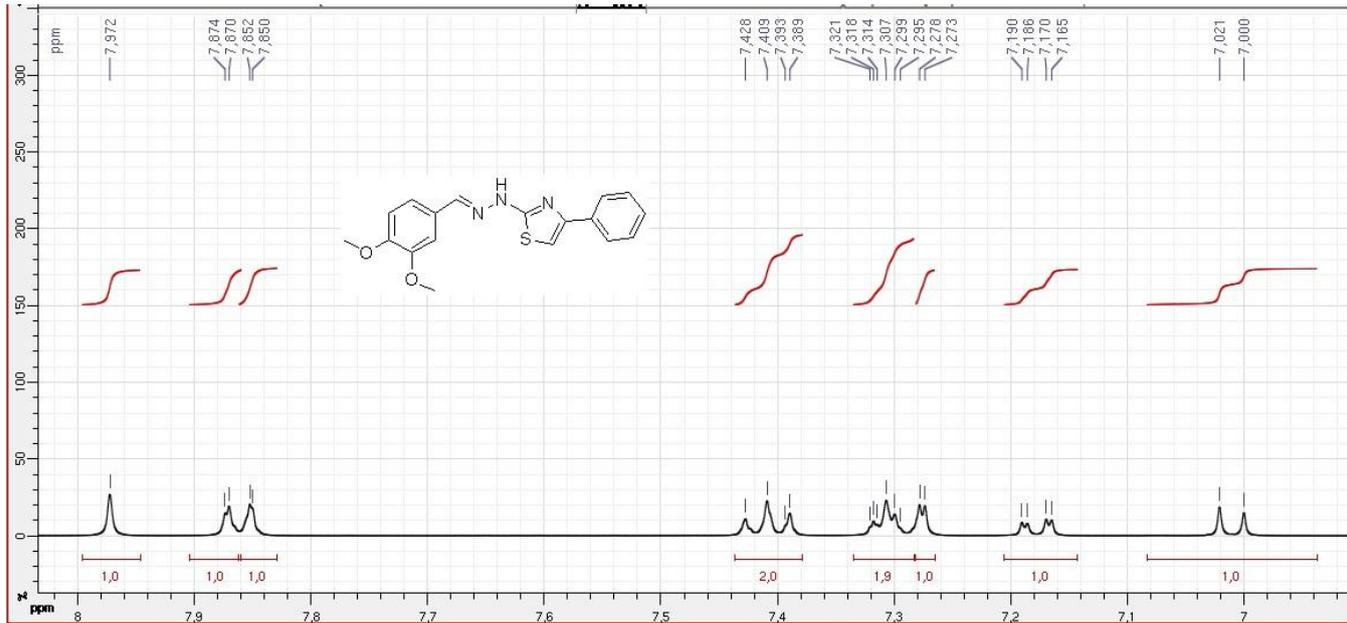
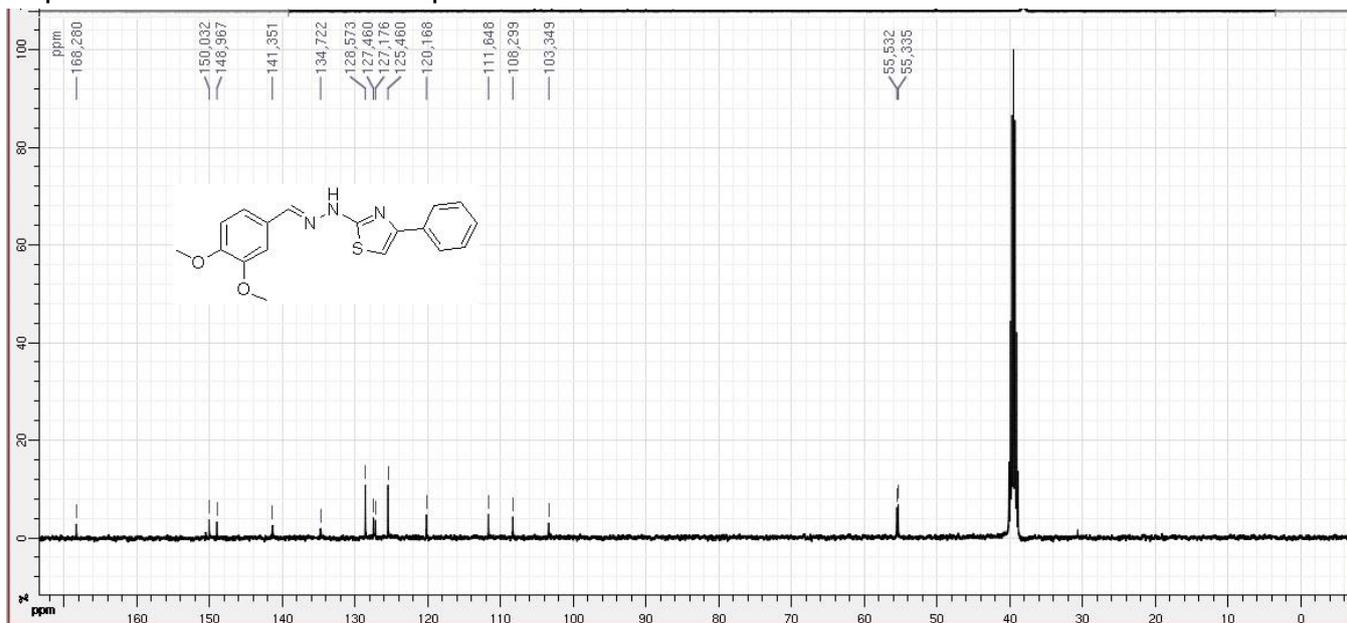
Espectro de RMN ^{13}C do composto **LQM120**.Espectro RMN ^1H do composto **LQM121**.

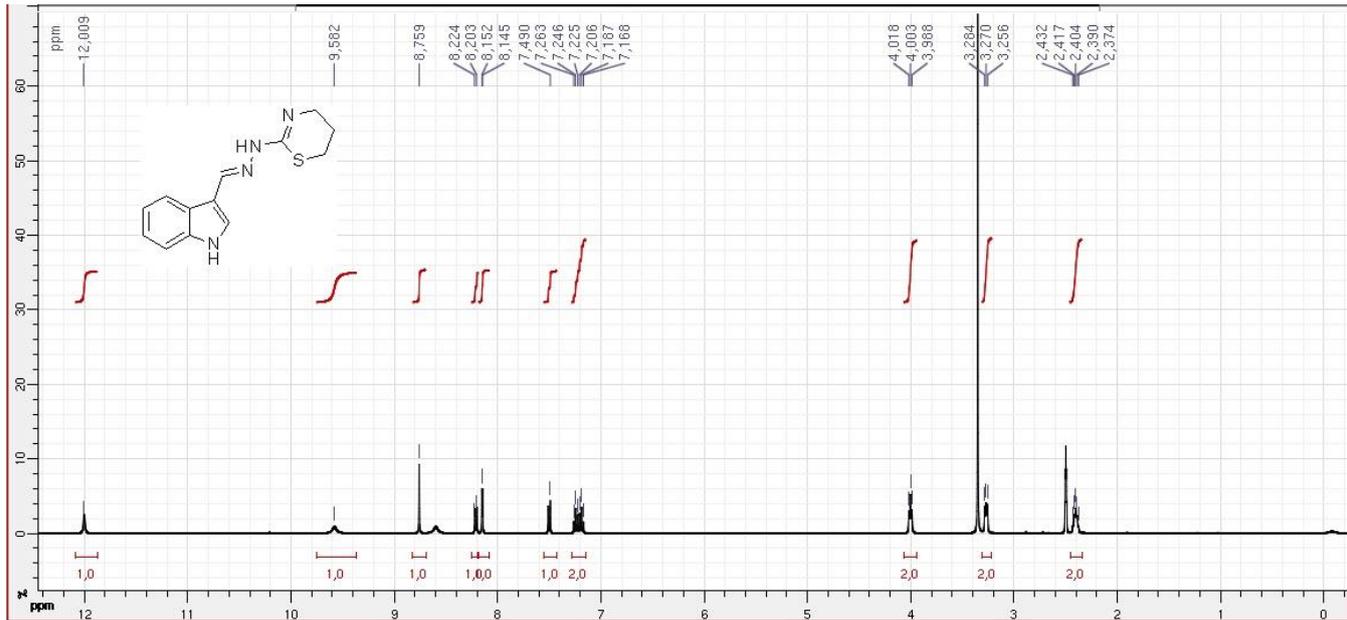
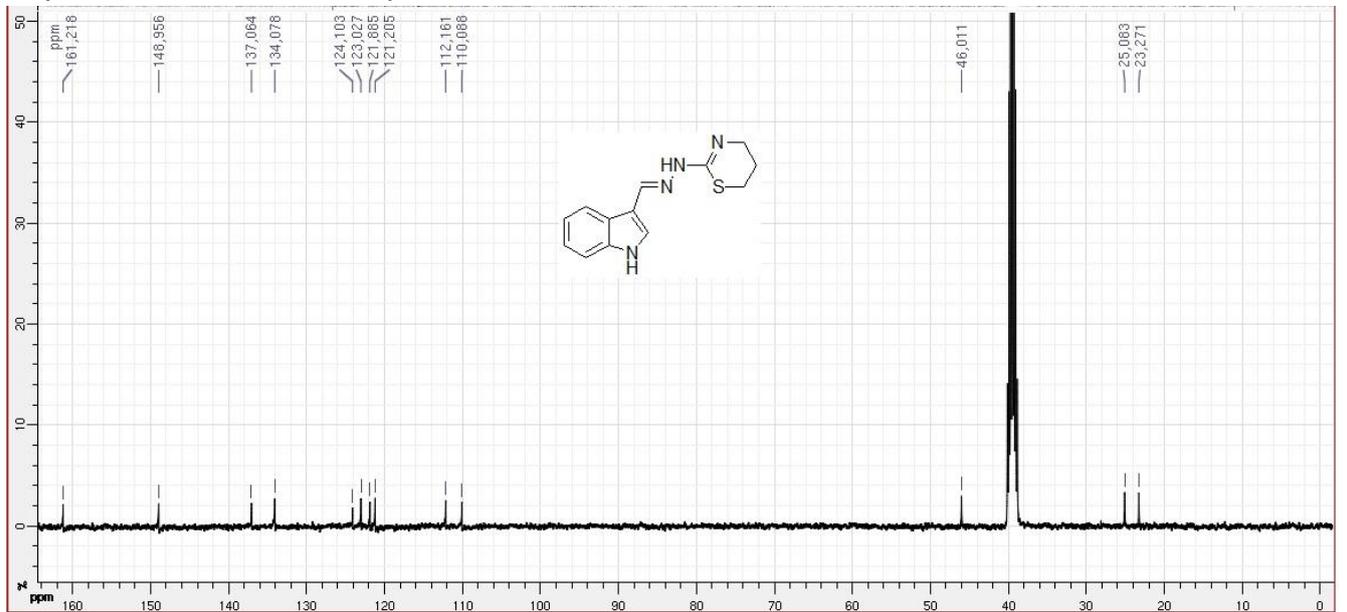
Espectro RMN ¹³C do composto LQM121.

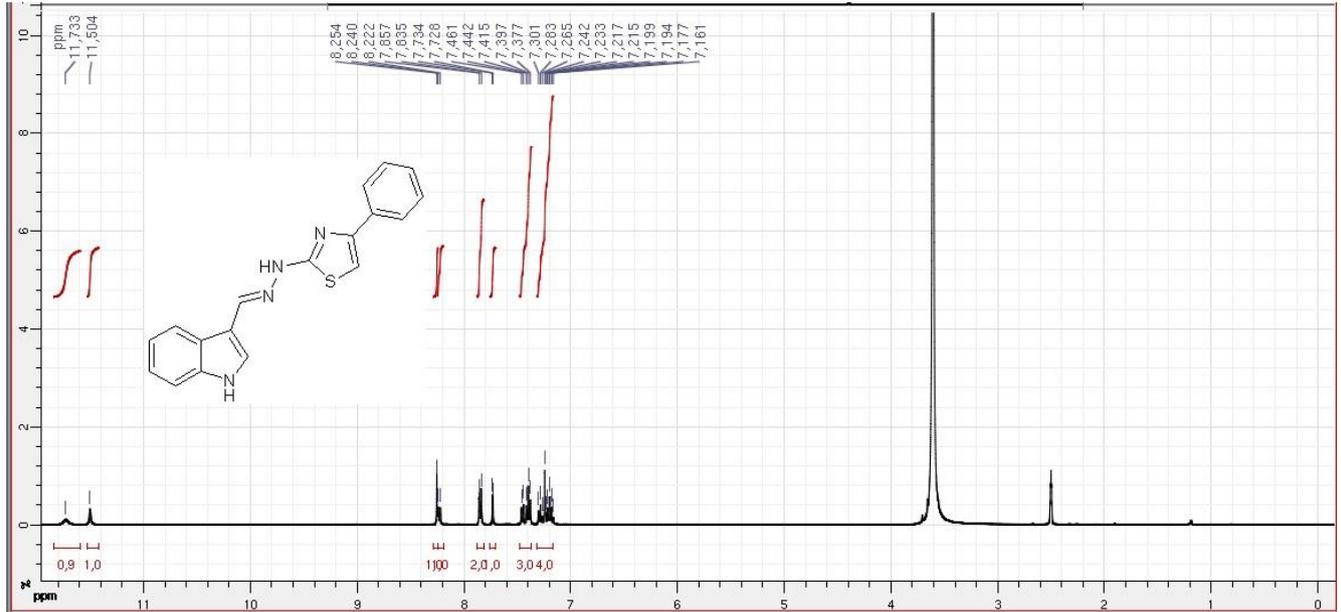
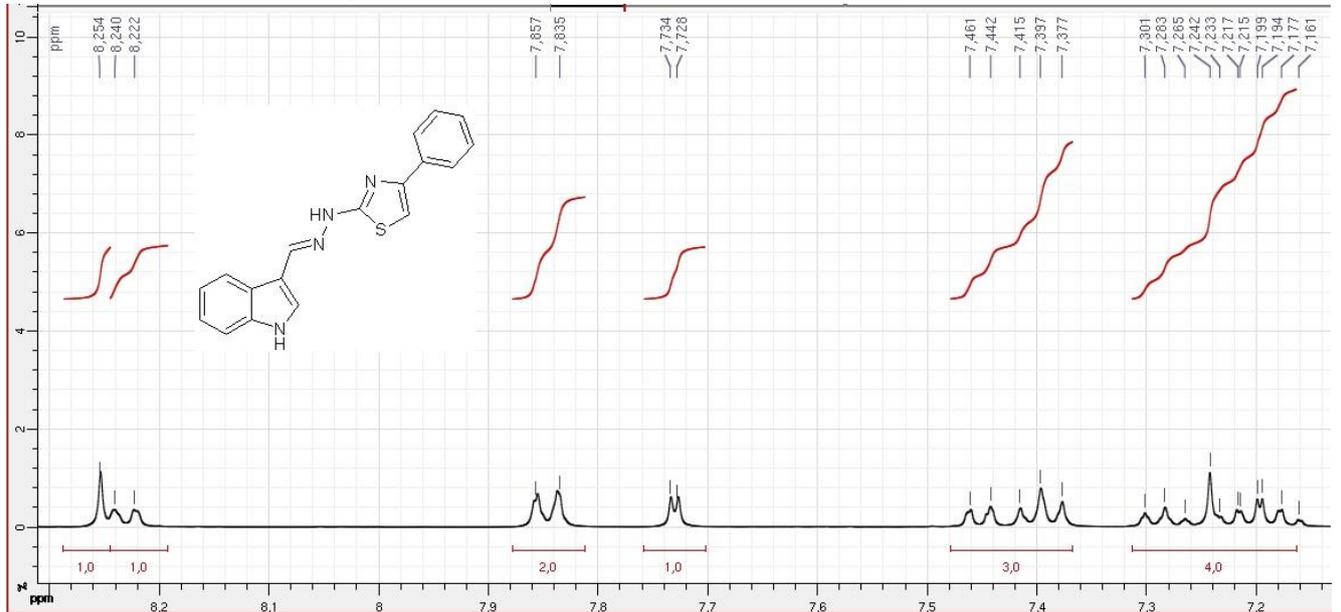


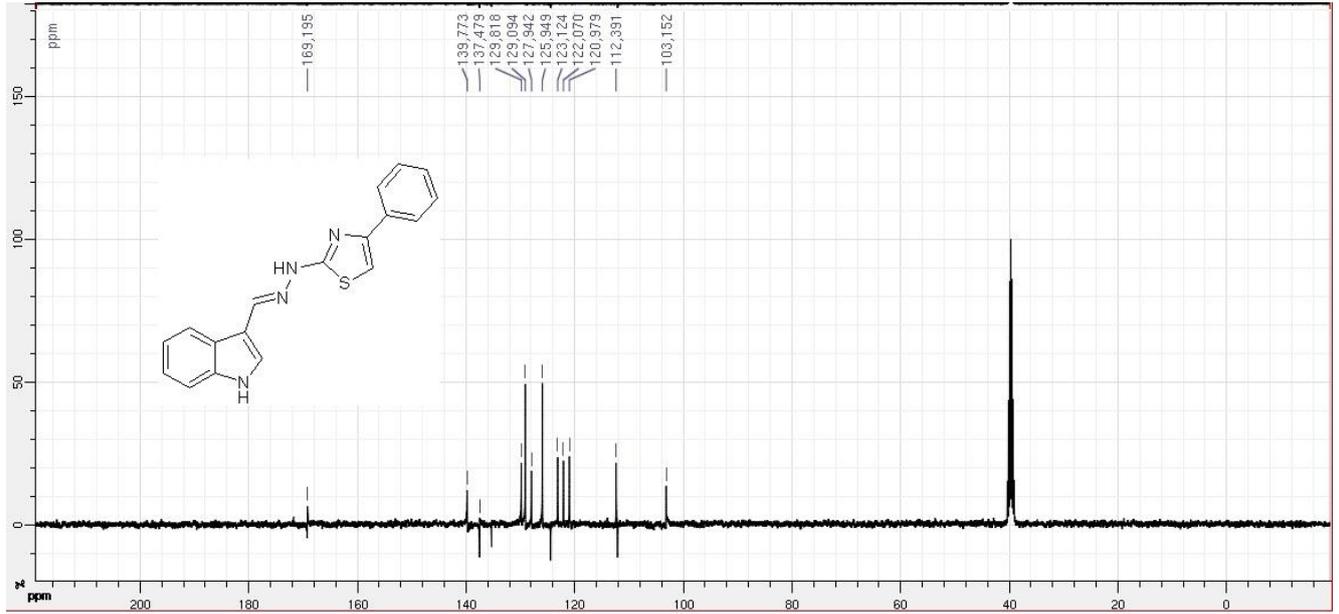
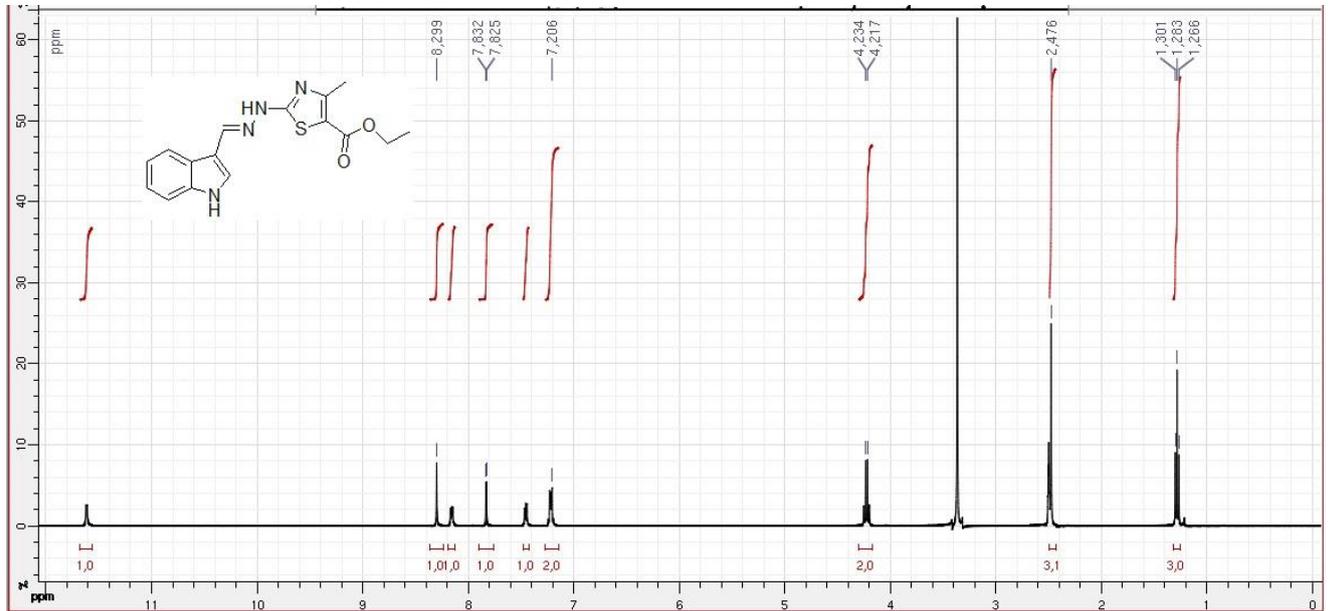
Espectro de RMN ¹H do composto LQM122.

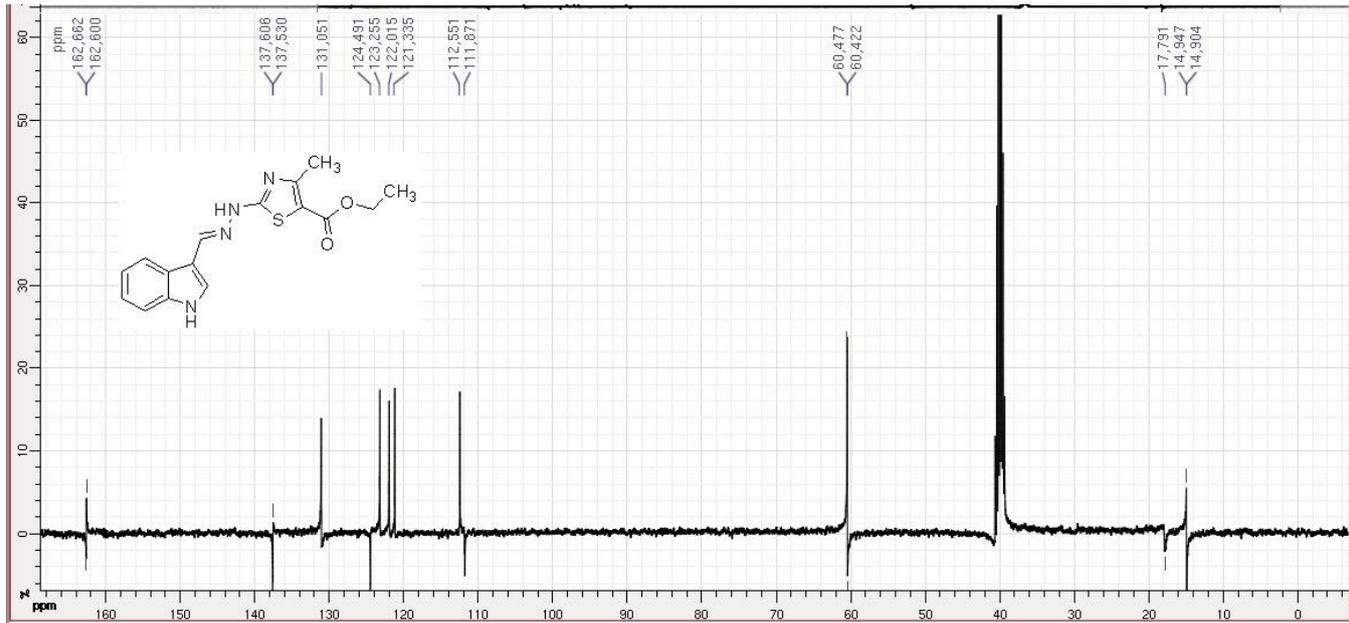
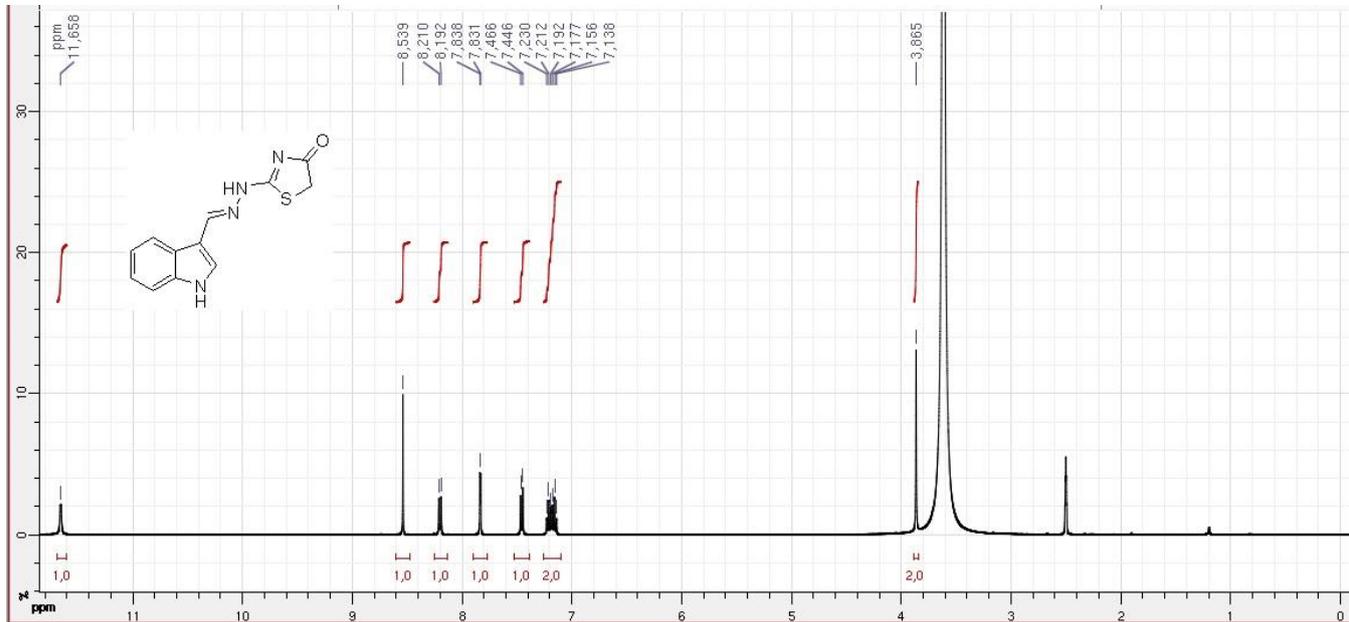


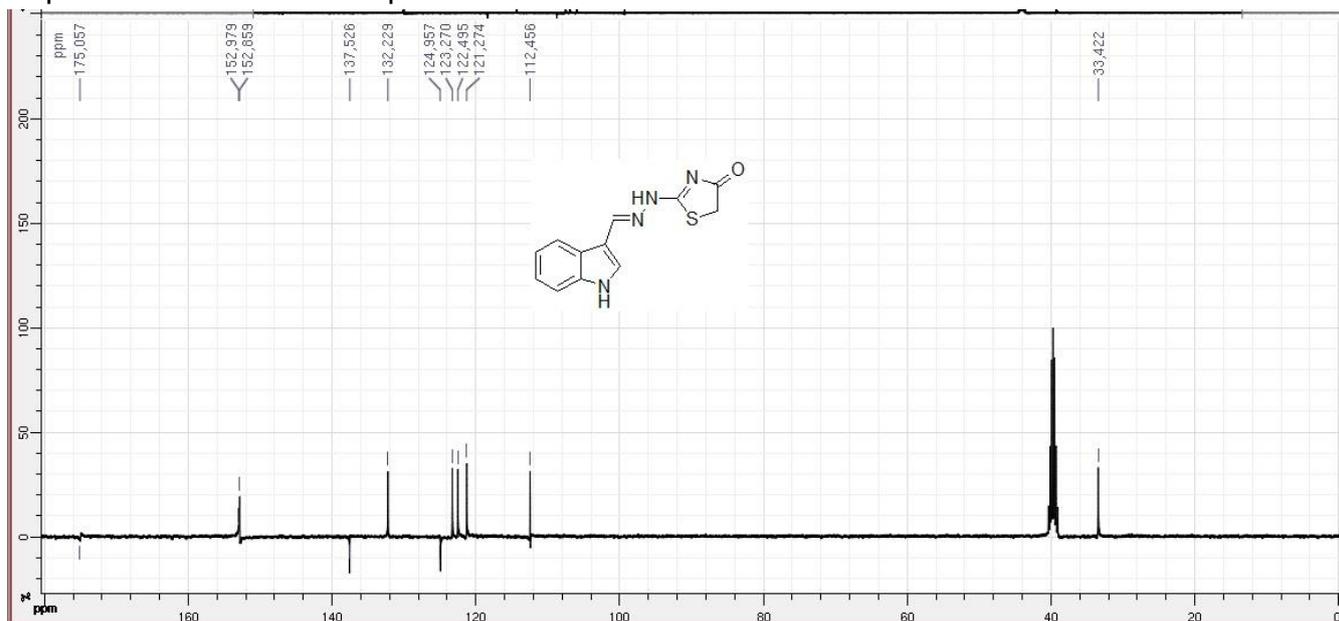
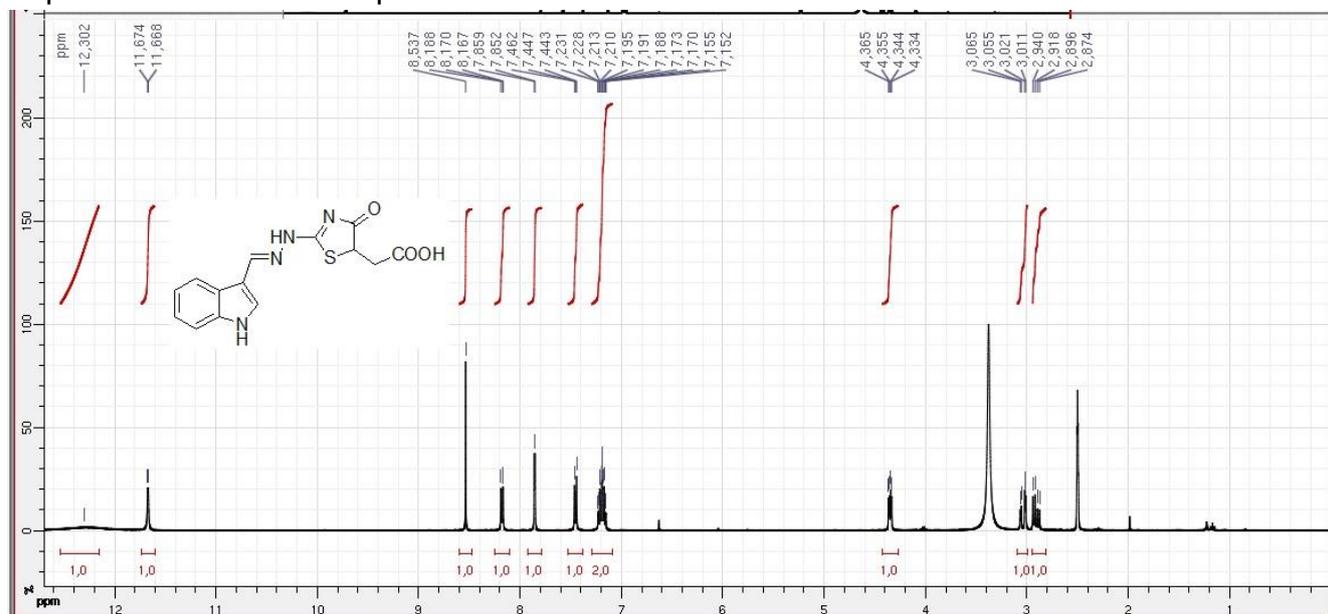
Espectro de RMN ^1H do composto **LQM122** ampliado na região de aromáticosEspectro de RMN ^{13}C do composto **LQM122**.

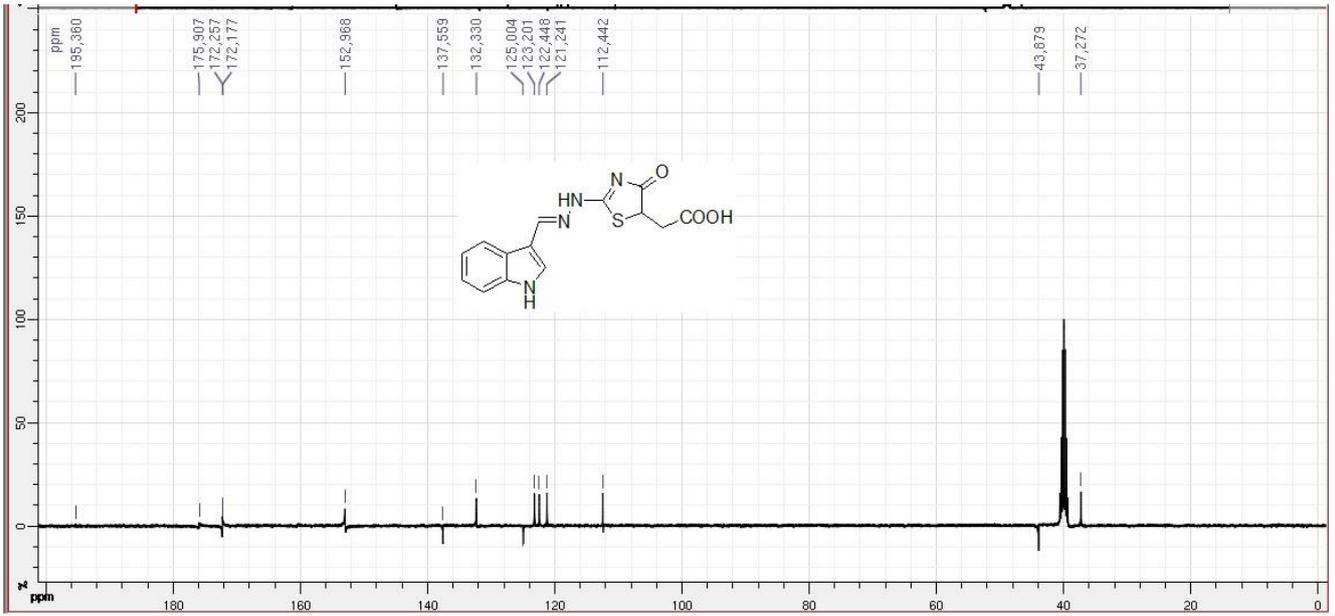
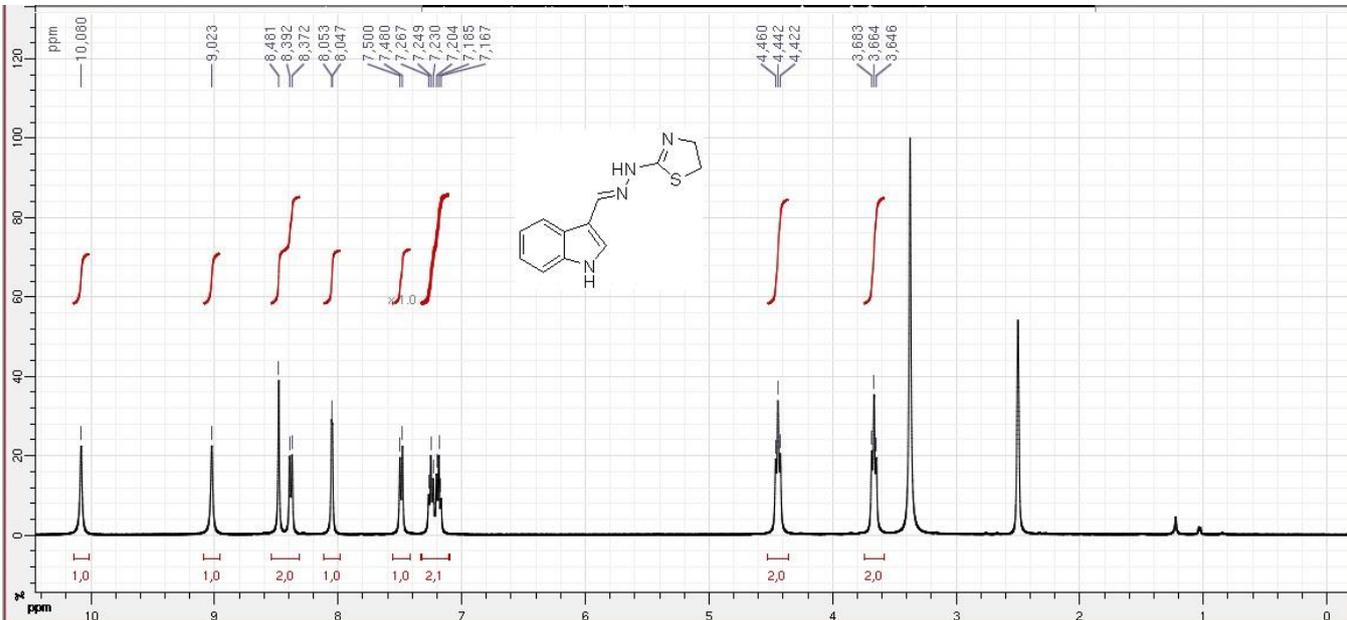
Espectro RMN ^1H do composto LQM123.Espectro RMN ^{13}C do composto LQM123.

Espectro RMN ^1H do composto LQM163.Espectro RMN ^1H na região de aromáticos do composto LQM163.

Espectro RMN ^{13}C do composto **LQM163**.Espectro RMN ^1H do composto **LQM164**.

Espectro RMN ^{13}C do composto LQM164.Espectro RMN ^1H do composto LQM165.

Espectro RMN ^{13}C do composto LQM165.Espectro RMN ^1H do composto LQM166.

Espectro RMN ^{13}C do composto **LQM166**.Espectro RMN ^1H do composto **LQM167**.

Espectro RMN ^{13}C do composto LQM167.