



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**YURI RENAN BRAGA**

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE  
DERIVADOS DE TIAZOLIDINADIONA E SUA AVALIAÇÃO  
LARVICIDA CONTRA *Aedes Aegypti***

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Brasília - DF  
2022**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**YURI RENAN BRAGA**

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE DERIVADOS DE  
TIAZOLIDINADIONA E SUA  
AVALIAÇÃO LARVICIDA CONTRA *Aedes Aegypti***

Trabalho de Conclusão de Curso em Química  
apresentado ao Instituto de Química da  
Universidade de Brasília, como requisito parcial  
para a obtenção do título de Bacharel em Química  
Orientador: Carlos Kleber Zago de Andrade  
Coorientador: Carlos Eduardo de Melo Salvador

**Brasília – DF**

**2022**

**YURI RENAN BRAGA**

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE DERIVADOS DE  
TIAZOLIDINADIONA E SUA AVALIAÇÃO LARVICIDA CONTRA  
*Aedes Aegypti***

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à  
Universidade de Brasília, como parte das  
exigências para a obtenção do título de Bacharel  
em Química.

Brasília, 21 de Setembro de 2022.

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

---

Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha

---

Prof. Dr. Wender Alves da Silva

## **PRESIDENTE DA BANCA**

---

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Dedico este trabalho a Deus e à minha amada,  
Ester

## AGRADECIMENTOS

A ti, Senhor Deus, pela minha vida, inteligência e sabedoria concedida para aprender coisas novas e saber criticá-las. Por estar do meu lado em todos os momentos mesmo eu nunca merecendo, por me ajudar a suportar os tempos difíceis e me levantar e manter de pé toda vez que eu caía. Obrigado pelo sustento material durante todos esses anos e obrigado pelos que virão. Só tenho a agradecer a você, pois de nada tive falta, graças ao seu amor por mim. Obrigado por todas as pessoas que você colocou no meu caminho, sejam elas boas ou más, para o meu crescimento físico e espiritual, obrigado por me dar os dois maiores presentes não merecidos: a vida eterna contigo e a vida eterna contigo junto ao amor da minha vida, Ester.

À minha futura amada esposa, meu docinho de Whey, Ester. Você é minha Ítaca, o meu descanso e a minha felicidade. Saiba que sem você não teria conseguido chegar aqui. Obrigado pela sua vida e por toda a tranquilidade que temos em nossa relação. Pelo respeito e amor. Obrigado pelo seu infinito apoio, pelos seus conselhos, pelo seu ombro nas horas de tristeza, por sempre me acalmar e estar do meu lado. Pelo seu brilho hipnotizante e por proporcionar com toda simplicidade a vida que vale a pena ser vivida ao seu lado. Obrigado por amar o homem que sou. Obrigado por tudo e tanto... Eu te amo, patodavida!

À minha mãe, Tânia, pelo sustento. Pelas orações. Por preparar o almoço diariamente, pelas receitas e dar um lugar para morar. Aos meus pais (Tânia e Reginaldo) Por tudo que vocês fizeram pensando em mim, por fazerem o melhor que puderam e pelas suas escolhas, que sem elas não teria aprendido lições valiosas sobre a vida. Obrigado pela minha infância e por tudo. Amo vocês.

Ao meu primo e melhor amigo, Paulo, pelas conversas filosóficas e nada filosóficas. Você é o irmão que não sabia que precisava, mas sempre senti falta. Obrigado pela sua amizade, por sempre estar disponível e ser sincero. Obrigado pelos conselhos, críticas e orações. Pelos treinões pra ficar monstrão. Saiba que sua vida é muito importante e nada que você fez foi em vão. Ainda vou te dar uma chipota!

À minha grande família: Cláudia, Idel, Caio, Débora, Valentina, Rodrigo, Rubens, Solange e Rebeca. Vocês moram no meu coração. Obrigado pelas orações, pelos dias juntos, com os almoços sempre bem preparados com muito amor e as conversas pós almoço.

Ao meu amigo e pai na Ciência, Kadu. Obrigado por estar lá (mesmo falando muita abobrinha) e me ajudar em toda a parte prática, me ensinando sempre as técnicas loucas que dão muito certo. Obrigado por ter a quem culpar nas coisas que rolavam no laboratório (agora já não dá mais para fazer isso). Obrigado pela parceria e pela amizade, pelas pausas para o cafezinho a qualquer hora do dia e por eternizar a célebre frase: “as vezes eu fazia, as vezes eu ainda faço também”.

Aos meus amigos de longa data, Mario (“Que Mario?”), Felipão, Enick, Davi (Grilo) e Anderson com os debates, jogos, conversas, treinos e todos esses anos convivendo com vocês, amalequitas. Aos meus amigos da UnB Alitta, Teteus, Henri Cristo e Pedrita, obrigado por todo esse período senhores!

Prof. Carlos, obrigado pelas aulas de LSO, Química Verde e, principalmente, Seminários! Obrigado por me ensinar a serendipidade na prática (com este projeto), pela paciência, orientação e perspectiva de futuro como cientista e profissional, no geral. Obrigado pela porta sempre aberta, pelos conselhos e por me aceitar desde o início no grupo. Agradeço por contribuir de forma direta na minha formação, principalmente na minha desenvoltura ao falar em público... Cá entre nós, era péssima, hoje acredito que esteja menos péssima. Obrigado por fazer de tudo e sempre dar o melhor como orientador e buscar melhorar a qualidade do lab. Obrigado por tudo!

Aos meus professores de Química: Ângelo, Rafael, Wender e Peter. Obrigado por me ensinarem os fundamentos da Química.

Prof. Ângelo, obrigado pelas aulas ministradas (FQO, Espectros e TOM) por sempre expandir as fronteiras da Orgânica para mim e martelar na minha mente para aproveitar todas as oportunidades que me fez aumentar minha ambição em buscar mais. Obrigado pelo breve momento que passei no LITMO.

Obrigado, Prof. Rafael, pelas aulas de ROM1 e 2, as quais tive o prazer de conhecer o percurso pelo qual a Química vem tendo ao longo dos anos e poder me inserir no

momento em que a Química vive. Além do mais, obrigado por no primeiro semestre, na aula de Introdução ao Bacharelado, eu te perguntar sobre como é a orgânica e você me falar para estudar... Foi um marco importante pra mim!

Prof. Wender, obrigado pela amizade desde as aulas de LQO e por ter tornado o laboratório muito melhor de estar, obrigado pela ajuda e todas as conversas que tivemos.

Obrigado, Prof. Peter por sempre estar disposto a ajudar e tornar o conceito da pós graduação em Orgânica na UnB muito maior que qualquer outro lugar. Obrigado por manter a Química viva e sempre atualizar as aulas para estudarmos o estado da arte todos os semestres.

A todos os membros dos grupos LaQMOS, LaPSCA, LITMO e LaQMET, pela ajuda e por compartilharem as técnicas MacGyver da bancada, obrigado pela contribuição para me tornar um pesquisador melhor. Aos bons momentos que o grande grupo da Orgânica viveu!

Às pesquisadoras do Laboratório de Farmacognosia, especialmente à Mônica, Laís, Sophia, Sarah, e à Prof. Lorena pela disposição em ajudar nos testes biológicos e por desenvolver um ambiente amigável e livre de dengue. À Prof. Laila pela coordenação do projeto e aos demais colaboradores do lab.

Aos professores, técnicos e demais funcionários do IQ que exercem um bom trabalho, influenciando e contribuindo para minha formação. Em especial: Prof. Alexandre, Profa. Aline, Profa. Ana Cristi, Prof. Carlos Infante, Carol, Prof. Daniel, Prof. Gerimário, Prof. Mauro, Profa. Sílvia, Luiz, Alan e Rosa.

Obrigado ao CNPq e à UnB pelo fomento à pesquisa desenvolvida no LaQMOS.

A todos que não foram mencionados nominalmente, mas que contribuíram de alguma forma para a execução deste trabalho, obrigado!



Se algo for importante o suficiente, você faz mesmo que as chances não estejam a seu favor

Elon Musk

## RESUMO

O equipamento de micro-ondas ( $\mu\text{O}$ ), popularizado mundialmente de forma doméstica, também é utilizado em laboratório com as devidas modificações no equipamento. Esse é mais eficiente que aquecimento convencional devido ao aquecimento de dentro para fora do equipamento de  $\mu\text{O}$ . O presente trabalho comprova a assertiva anterior através da transposição da síntese de 14 derivados de tiazolidinadiona (**TZD**) de sistema convencional de refluxo para o  $\mu\text{O}$ . O tempo de reação, a pureza e os rendimentos foram, de forma geral, superiores ao refluxo. Os 14 derivados de **TZD** obtidos foram testados como potenciais agonistas para as larvas do vetor da dengue *Aedes aegypti* e, dentre as testadas, três (**3a**, **3f** e **3g**) resultaram em atividade muito boa. A molécula mais promissora foi **3f** com  $\text{LC}_{50}$  de 32,16  $\mu\text{M}$  em 24 h.

**Palavras-Chave:** micro-ondas, tiazolidinadiona, *Aedes aegypti*

## ABSTRACT

Worldwide known domestic microwave equipment ( $\mu$ W) has a laboratory model for synthesis.  $\mu$ W irradiation is more efficient than conventional batch process since its heating occurs inside out. This work confirms it through transposition of 14 thiazolidinedione (**TZD**) derivatives from conventional reflux to  $\mu$ W assisted synthesis. Reaction times, purity, and yields were in general superior compared to reflux conditions. 14 **TZD** derivatives were tested against *Aedes aegypti* larvae, and among those, three (**3a**, **3f** and **3g**) resulted in very good activity. The most promising molecule was **3f** with  $LC_{50}$  of 32.16  $\mu$ M in 24 h.

**Key-words:** microwave, thiazolidinedione, *Aedes aegypti*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ciclo de vida do <i>Ae. aegypti</i> .....	3
Figura 2. Estrutura do pesticida temefós e seu LC <sub>50</sub> contra larvas do <i>Ae. aegypti</i> .....	4
Figura 3. Estrutura de derivado de chalcona com atividade (LC <sub>50</sub> ) larvicida contra <i>Ae. aegypti</i> e a tiazolidinadiona .....	4
Figura 4. Núcleo tiazolidina e derivados .....	5
Figura 5. Formas tautoméricas da <b>TZD</b> .....	5
Figura 6. Estrutura do IFA mais popular da classe das glitazonas .....	6
Figura 7. Esquema geral da reação de síntese da <b>TZD</b> .....	9
Figura 8. Esquema geral da reação de condensação .....	11
Figura 9. Moléculas obtidas com rendimentos aceitáveis.....	12
Figura 10. Mecanismo proposto para a formação da <b>TZD</b> .....	24
Figura 11. Reação de condensação em $\mu\text{O}$ com as condições otimizadas e escopo .....	28
Figura 12. Mecanismo proposto para a condensação .....	29
Figura 13. Mecanismo desfavorável de E1cB .....	30
Figura 14. Ressonância e hiperconjugação presentes no intermediário carbocátion <b>c</b> .....	31
Figura 15. Racionalização da reatividade entre um grupo doador e um grupo retirador de elétrons baseado na proposta de mecanismo e resultado do escopo obtido .....	32
Figura 16. Derivado de <b>3n</b> depositado no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) .....	33
Figura 17. Leucutamina B e atribuição da configuração absoluta da olefina de <b>3n-carborana</b> sintetizada por HSU e colab .....	33
Figura 18. Cálculos computacionais de energia das olefinas <i>Z</i> e <i>E</i> .....	34
Figura 19. Curva de LC <sub>50</sub> da molécula <b>3a</b> .....	36
Figura 20. Curva de LC <sub>50</sub> da molécula <b>3f</b> .....	36
Figura 21. Comparação entre LC <sub>50</sub> de temefós, chalcona e de derivado de <b>TZD (3f)</b> .....	37
Figura 22. IV (próximo) em ATR de <b>TZD</b> .....	43
Figura 23. RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>TZD</b> .....	43
Figura 24. RMN <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>TZD</b> .....	44
Figura 25. IV (próximo) em ATR de <b>3a</b> .....	44
Figura 26. RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>3a</b> .....	45
Figura 27. RMN <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>3a</b> .....	45
Figura 28. IV (próximo) em ATR de <b>3b</b> .....	46

Figura 29. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3b</b> .....	46
Figura 30. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3b</b> .....	47
Figura 31. IV (próximo) em ATR de <b>3c</b> .....	47
Figura 32. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3c</b> .....	48
Figura 33. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3c</b> .....	48
Figura 34. IV (próximo) em ATR de <b>3d</b> .....	49
Figura 35. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3d</b> .....	49
Figura 36. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3d</b> .....	50
Figura 37. IV (próximo) em ATR de <b>3e</b> .....	50
Figura 38. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3e</b> .....	51
Figura 39. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3e</b> .....	51
Figura 40. IV (próximo) em ATR de <b>3f</b> .....	52
Figura 41. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3f</b> .....	52
Figura 42. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3f</b> .....	53
Figura 43. RMN-2D $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC de <b>3f</b> .....	53
Figura 44. RMN-2D $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC de <b>3f</b> .....	54
Figura 45. IV (próximo) em ATR de <b>3g</b> .....	54
Figura 46. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3g</b> .....	55
Figura 47. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3g</b> .....	55
Figura 48. IV (próximo) em ATR de <b>3h</b> .....	56
Figura 49. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3h</b> .....	56
Figura 50. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3h</b> .....	57
Figura 51. IV (próximo) em ATR de <b>3i</b> .....	57
Figura 52. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3i</b> .....	58
Figura 53. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3i</b> .....	58
Figura 54. IV (próximo) em ATR de <b>3j</b> .....	59
Figura 55. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3j</b> .....	59
Figura 56. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3j</b> .....	60
Figura 57. IV (próximo) em ATR de <b>3k</b> .....	60
Figura 58. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3k</b> .....	61
Figura 59. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3k</b> .....	61
Figura 60. IV (próximo) em ATR de <b>3l</b> .....	62
Figura 61. RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3l</b> .....	62
Figura 62. RMN $^{13}\text{C}$ (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) de <b>3l</b> .....	63

Figura 63. IV (próximo) em ATR de <b>3m</b> .....	63
Figura 64. RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>3m</b> .....	64
Figura 65. HRMS (ESI-TOF) de <b>3m</b> .....	64
Figura 66. IV (próximo) em ATR de <b>3n</b> .....	65
Figura 67. RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>3n</b> .....	65
Figura 68. RMN <sup>13</sup> C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) de <b>3n</b> .....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização da formação de 2-metilbenzimidazol em betelada por $\mu\text{O}$ .....	7
Tabela 2. Atribuição dos sinais de RMN de <b>TZD</b> e comparação com a literatura .....	22
Tabela 3. Acompanhamento da conversão de <b>N-TZD</b> por GCMS .....	23
Tabela 4. Atribuição dos deslocamentos de RMN de <b>3f</b> e comparação com a literatura .	25
Tabela 5. Condições testadas para a molécula <b>3f</b> em pressão de 6 bar .....	26
Tabela 6. Correlação entre Concentração e Atividade dos compostos <b>3a-n</b> em 24 h .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b><math>\delta</math></b>	deslocamento químico em RMN
<b><math>\mu</math>O</b>	micro-ondas
<b>Ac</b>	acetila
<b>ACN</b>	acetonitrila
<b>ATR</b>	reflectância total atenuada
<b>BPR</b>	back-pressure regulator
<b>ca</b>	cerca de
<b>cat.</b>	catalítico(a) ou catalisador
<b>CCD</b>	cromatografia em camada delgada
<b>cf</b>	conforme
<b>CG</b>	cromatografia gasosa
<b>d</b>	duplete
<b>DCM</b>	diclorometano
<b>DMA</b>	dimetilacetamida
<b>DMF</b>	dimetilformamida
<b>DMSO</b>	dimetilssulfóxido
<b>EM</b>	espectrometria de massas
<b>ESI</b>	ionização por <i>electrospray</i>
<b>Et</b>	etila
<b>eg</b>	exemplo geral ou por exemplo
<b>E1</b>	Eliminação de Primeira Ordem
<b>E1cB</b>	Eliminação de Primeira Ordem da Base conjugada
<b>F</b>	fluxo
<b>FC</b>	fluxo contínuo
<b>FID</b>	<i>free induction decay</i>
<b>FTIR</b>	infravermelho com transformada de Fourier
<b>GCMS</b>	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
<b>HF</b>	Hartree-Fock
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HPLC</b>	cromatografia líquida de alta pressão
<b>HRMS</b>	espectrometria de massas de alta resolução
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>ie</b>	isto é
<b>IFA</b>	ingrediente farmacêutico ativo
<b>IV</b>	infravermelho
<b>m</b>	multiplete
<b>Me</b>	metila
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>pf</b>	ponto de fusão



<b>Ph</b>	fenila
<b>ppm</b>	parte por milhão
<b>q</b>	quadrupletto
<b>QTOF</b>	quadrupolo acoplado a tempo de voo
<b>RMN</b>	ressonância magnética nuclear
<b>s</b>	simpleto
<b>sl</b>	simpleto largo
<b>t</b>	tripletto
<b>ta</b>	temperatura ambiente
<b>TBAB</b>	brometo de tetrabutílamônio
<b>TEA</b>	triethylamina
<b>Ts</b>	tosila
<b>THF</b>	tetrahydrofurano
<b>TZD</b>	2,4-Tiazolidinadiona
<b>UHPLC</b>	cromatografia líquida de altíssima pressão
<b>UnB</b>	Universidade de Brasília

## SUMÁRIO

1	PREFÁCIO .....	1
2	INTRODUÇÃO .....	3
2.1	<i>Aedes aegypti</i> .....	3
2.2	Tiazolidinadiona.....	4
2.3	Micro-ondas.....	6
3	OBJETIVOS .....	8
4	PROCEDIMENTOS E MÉTODOS .....	8
4.1	Observações gerais.....	8
4.2	Procedimentos para síntese da <b>TZD</b> .....	9
4.2.2	Síntese em $\mu$ O .....	10
4.2.3	Acompanhamento por GCMS .....	10
4.2.4	Caracterizações .....	10
4.3	Procedimentos para a etapa de condensação .....	11
4.3.1	Síntese em refluxo para obtenção de 3b (adaptado de TANIS et al. 2019) .	11
4.3.2	Procedimento padrão em $\mu$ O.....	11
4.3.3	Caracterizações .....	12
4.4	Detalhes Computacionais.....	19
4.4.1	Cálculo de estrutura eletrônica .....	19
4.4.2	Distribuição de Boltzmann .....	20
4.5	Informações gerais sobre os ensaios biológicos em <i>Ae. aegypti</i> .....	20
4.5.1	Ensaio biológico larvicidas .....	21
4.5.2	Análise estatística .....	21
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	22
5.1	<b>TZD</b> .....	22
5.2	Condensação .....	25
5.3	Ensaio biológico.....	35

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS .....	38
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39

## 1 PREFÁCIO

*“O mundo é constituído de duas partes, a completa e a vazia, o vácuo. A completude é dividida em pequenas partículas chamadas de átomos. Os átomos são infinitos em número, eternos, absolutamente simples; eles são todos semelhantes em qualidade, mas diferem em formato, ordem e posição. Cada substância, cada objeto, é feito destes átomos, as possíveis combinações de cada são infinitas em uma infinidade de maneiras. Os objetos existem se, e somente se, os átomos que os constituem permanecerem juntos; eles deixam de existir quando os átomos se movem de um lugar para o outro. As mudanças infinitas da realidade ocorrem devido à contínua agregação e desagregação de átomos.” (Demócrito, século V A.C. Tradução livre. NICOLAOU; SORENSEN, 1996, p. 1)*

A ideia de o que constitui a matéria e o porquê ela permanece em repouso sempre foi alvo de debate e especulação. Alguns cientistas como Sir. Isaac Newton (1643-1727), Ludwig Boltzmann (1844-1906), Max Planck (1858-1947), Albert Einstein (1879-1955), Erwin Schrödinger (1887-1961), Paul Dirac (1902-1984), Linus Pauling (1901-1994), John Pople (1924-2004) dentre outros, foram os principais responsáveis pelas bases teóricas para o estudo e desenvolvimento de transformações químicas, desde o entendimento do átomo até o entendimento do porquê um átomo não “desgruda do outro” em uma ligação a fim de serem utilizados na maiêutica da química orgânica moderna (NICOLAOU, 2018).

O nascimento da química orgânica moderna foi consolidado pela síntese total da ureia por Friedrich Wöhler em 1828. Desde então, Emil Fischer (1902), Victor Grignard (1912), Otto Diels e Kurt Alder (1950), Robert Burns Woodward (1965), Georg Wittig (1979), Elias James Corey (1990), Barry Sharpless (2001), Robert Grubbs (2005), Akira Suzuki (2010), David MacMillan e Benjamin List (2021), dentre outros, compõem uma lista de laureados pelo desenvolvimento e fortalecimento da química orgânica moderna (NICOLAOU, 2018).

As descobertas dessas mentes brilhantes trouxeram à luz novas aplicações em síntese e a facilidade de aumentar a escala para testar moléculas em novas áreas da biologia. A aplicação de metodologias nos laboratórios e na indústria, por exemplo a síntese assistida por micro-ondas e reações em fluxo contínuo, trouxe mais eficiência aos processos em larga escala realizados em batelada com banho de óleo e placa de aquecimento nos laboratórios e reatores de aço inox na produção industrial (KAPPE, 2018).

Síntese em batelada é um processo descontínuo e, portanto, envolve ciclos, *ie*, o reator é carregado com os reagentes e solventes, o sistema é fechado ou semifechado, a reação é resfriada ou aquecida e o conteúdo que estava no reator é removido e tratado. O reator é limpo e preparado para a próxima “fornada” (KAPPE, 2004).

Classicamente, o aquecimento ocorre por condução, *ie* transferência de calor de uma região com mais energia térmica para uma com menos, até que todo o sistema entre em equilíbrio. Naturalmente, onde está a fonte de calor, haverá mais energia e, quanto mais distante da fonte, menor será a temperatura. Quanto maior esta diferença de temperatura, mais *hot spots* existirão e, o equilíbrio termodinâmico demorará mais para ocorrer, aumentando o tempo de reação e a probabilidade da formação de subprodutos (KAPPE, 2004).

O exemplo mais básico da batelada clássica é a utilização de balão de fundo redondo, manta de aquecimento com agitação ou placa de aquecimento com “banho” de óleo/areia/metal. Caso o sistema precise ser aquecido acima do ponto de ebulição do solvente, é comumente utilizado condensador de água gelada ou ar (mais moderno) a fim de o solvente ser condensado novamente e retornar ao reator (*eg* balão de fundo redondo de vidro) (KAPPE, 2004).

Após a operação de reação, são necessárias diversas outras operações unitárias para obtenção do produto puro, *eg quench/work up*, evaporação, purificação, evaporação e finalmente o produto é obtido (DARVAS et al., 2014, p. 20).

Dessa forma, cabe ao cientista atual conhecer o que está no passado para continuar evoluindo a ciência, reduzir danos ao meio ambiente e melhorar a qualidade de vida da sociedade.

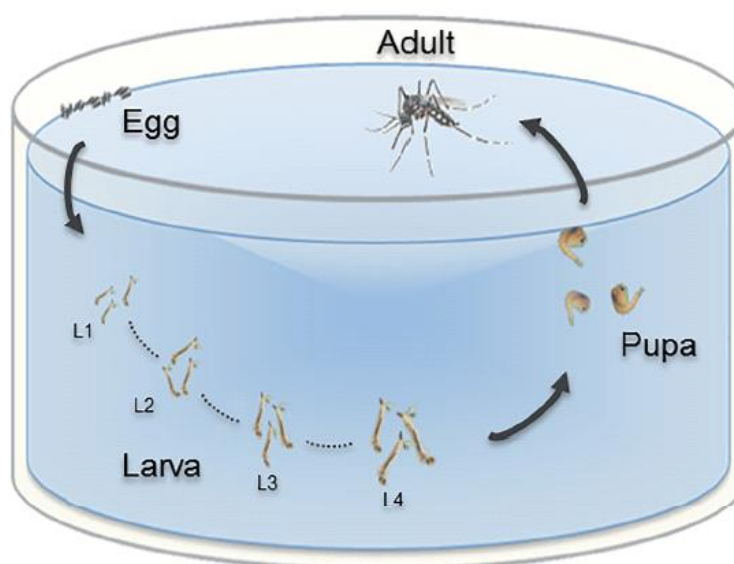
## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 *Aedes aegypti*

O número de casos de dengue aumenta significativamente com o decorrer dos anos. Esse fato se dá, principalmente, pela transmissão do vírus através da picada do mosquito *Aedes aegypti*, que além de vetor primário da dengue, é, também, de chikungunya, zika e febre amarela. O controle do vetor é a abordagem mais efetiva contra arboviroses, que são doenças transmitidas por vírus cujos vetores são mosquitos (SILVA et al., 2020).

O ciclo de vida do mosquito *Ae. aegypti* ocorre pelos estágios de ovo, larva (L1, L2, L3 e L4), pupa e adulto (Figura 1). Uma vez que o estágio larval é mais fácil de controlar, pelo fato de as larvas estarem na água e de a pupa possuir exoesqueleto mais resistente e seu ciclo ser mais curto, as larvas em estágio L3 são o ponto de partida para testar compostos que possam ter atividade larvicida (CHOUIN-CARNEIRO; SANTOS, 2017).

Figura 1. Ciclo de vida do *Ae. aegypti*



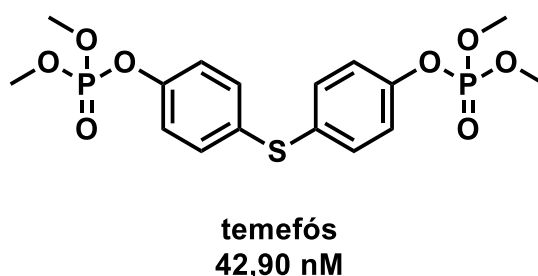
Fonte: CHOUIN-CARNEIRO; SANTOS, 2017

As fêmeas adultas de *Ae. aegypti* são as únicas que se alimentam de sangue a fim de amadurecer os ovos, os machos têm apenas serventia de fecundar a fêmea e se alimentam apenas de seiva. Assim, apenas fêmeas são vetores de arboviroses. À medida

que a fêmea contaminada se alimenta de sangue, o vírus é transmitido ao novo hospedeiro e, este poderá desenvolver os sintomas da infecção viral.

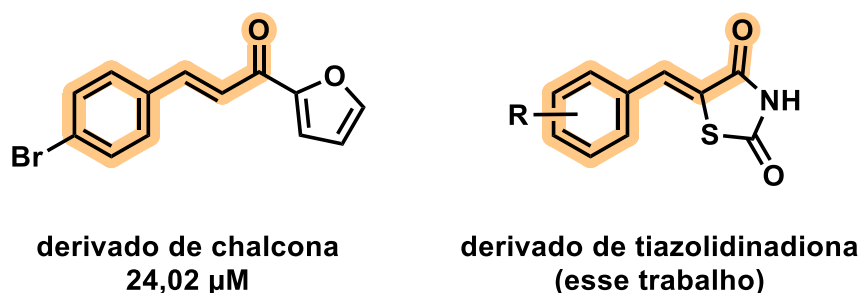
A forma mais eficiente de controle do ciclo de vida do mosquito é através da interrupção do ciclo do mosquito na fase larval, uma vez que esta é a fase intermediária para o estágio adulto e apresenta menor resistência (CHOUIN-CARNEIRO; SANTOS, 2017). Atualmente o larvicida mais eficiente contra *Ae. aegypti* é o temefós (Figura 2), um organofosforado. Entretanto, os vetores de campo vêm apresentando resistência e, portanto, se faz necessária a busca por novos inseticidas (CORTE et al., 2018).

**Figura 2.** Estrutura do pesticida temefós e seu LC<sub>50</sub> contra larvas do *Ae. aegypti*



Recentemente, foi reportada na literatura a aplicação de chalconas em testes larvicidas (Figura 3) com excelente atividade (24,02  $\mu\text{M}$ ) (TARGANSKI et al., 2020). Desta forma, pode-se presumir alguma atividade contra larvas de *Ae. aegypti* para derivados de tiazolidinadiona devido à correlação estrutural existente com o derivado de chalcona.

**Figura 3.** Estrutura de derivado de chalcona com atividade (LC<sub>50</sub>) larvicida contra *Ae. aegypti* e a tiazolidinadiona

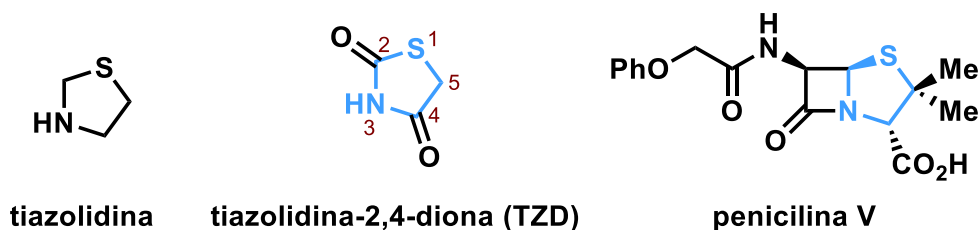


## 2.2 Tiazolidinadiona

Tiazolidina-2,4-diona ou apenas tiazolidinadiona (**TZD**) é um heterociclo saturado comercial composto por 5 membros dos quais três são carbonos e dois, heteroátomos

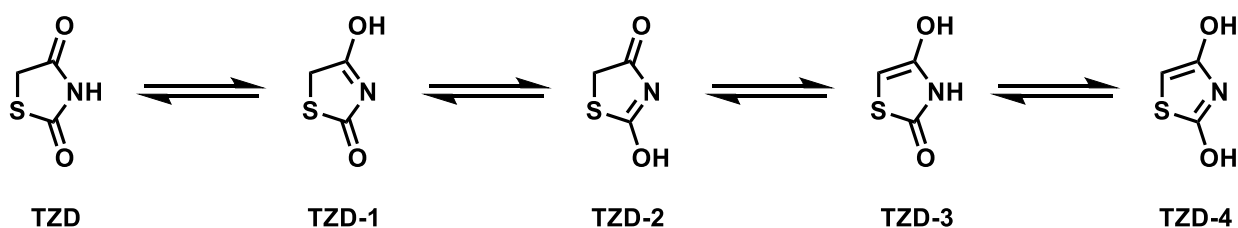
(enxofre e nitrogênio) da classe das tiazolidinas (Figura 4). Possivelmente, o composto mais famoso que apresenta este núcleo fundido a uma  $\beta$ -lactama em sua estrutura é a penicilina V, descoberta por I. Fleming, que foi laureado com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1945 (NICOLAOU; SORENSEN, 1996, p. 41).

Figura 4. Núcleo tiazolidina e derivados



A tiazolidinadiona está presente na forma de 5 estruturas tautoméricas (Figura 5), de modo que a estrutura mais estável é a **TZD** (LONG et al., 2021). A forma ceto é energeticamente mais estável (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006, p. 627-629) frente às formas enólicas das **TZD-1**, **-2**, **-3** e **-4**. Mesmo que a **TZD-4** seja uma estrutura aromática pela regra de Hückel (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006, p. 116-117), sua aromaticidade é fraca devido à presença de dois heteroátomos no anel e à possibilidade dessa tautomerização para duas carbonilas (ISHIHARA et al., 2013, p. 563).

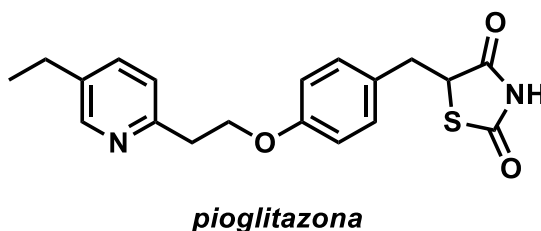
Figura 5. Formas tautoméricas da TZD



Atualmente, sua aplicação sintética principal é no tratamento de diabetes *mellitus* do tipo II. Comercialmente conhecidas por glitazonas (derivados de **TZD**), a pioglitazona é o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) mais popular desta classe (Figura 6). Elas atuam em uma enzima chamada PPAR $\gamma$ , responsável por induzir a absorção de glicose para o músculo, reduzindo a resistência periférica à insulina (GUILHERME et al., 2008).



**Figura 6.** Estrutura do IFA mais popular da classe das glitazonas



A aplicação medicinal de derivados de **TZD** é limitada devido à sua toxicidade. Uma avaliação clínica randômica evidenciou que a pioglitazona pode estar associada ao aumento do risco de câncer de fígado, mas está associada à diminuição do risco de contrair câncer de mama (MONAMI; DICEMBRINI; MANNUCCI, 2013).

Uma aplicação recente da classe é o tratamento da doença de Alzheimer (GANDINI et al., 2018). O manejo e combate de pestes como o *Ae. aegypti* utilizando derivados de **TZD** pode ser promissor, uma vez que compostos heterociclos contendo enxofre e/ou nitrogênio, sintéticos ou presentes em produtos naturais como as chalconas, possuem aplicações na área de pesticidas (TARGANSKI et al., 2020).

### 2.3 Micro-ondas

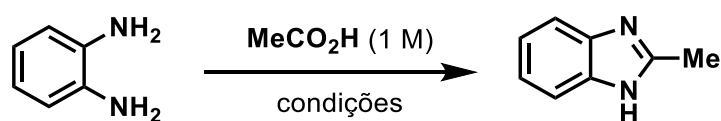
Há aproximadamente 23 anos, a síntese em batelada recebia uma atualização: o reator de micro-ondas ( $\mu\text{O}$ ). Esse promove um aquecimento mais eficiente que a batelada clássica. Dessa forma, as reações são realizadas em menor tempo e em condições experimentais mais controladas.

Primeiramente, o reator de  $\mu\text{O}$  é um equipamento que promove o aquecimento por penetração de micro-ondas em materiais com constante dielétrica alta, *ie* moléculas polares (DARVAS et al., 2014, p. 251-252). Em termos termodinâmicos, a forma de aquecimento clássico ocorre pela transferência de calor da vizinhança para o sistema enquanto que em  $\mu\text{O}$  o aquecimento ocorre dentro do próprio sistema. Assim, o aquecimento é uniforme devido à ausência de *hot spots* (DARVAS et al., 2014, p. 23-25).

O tubo de  $\mu\text{O}$  é selado, isso torna fácil atingir temperaturas de superaquecimento e, outrossim, aumento de pressão, desempenhando um papel similar à autoclave. O controle da temperatura é excelente e homogêneo em todo o sistema, não há *hot spots* e, além de reduzir o tempo reacional, aumentando a temperatura, a velocidade da reação diminui devido à lei de Arrhenius (DARVAS et al., 2014, p. 251-252).

Para exemplificar o que foi explanado acima, a Tabela 1 mostra a geração de 2-metilbenzimidazol pela condensação de *o*-fenilenodiamina com ácido acético. A fim de estudar a eficiência do processo de batelada em  $\mu$ O, Kappe e colab. fizeram o estudo da reação sem aquecimento que durou 9 semanas para se completar. Utilizando a batelada clássica, a 100 °C, o tempo de reação foi de 5 h (DAMM et al., 2010). Com a possibilidade de utilizar pressão e superaquecer o solvente, a 200 °C e 9 bar, a reação durou 3 minutos.

**Tabela 1.** Otimização da formação de 2-metilbenzimidazol em batelada por  $\mu$ O



Entrada	Temp. (°C)	Aquecimento	Pressão (bar)	tempo
1	25	-	-	9 semanas
2	60	Condução	-	3 dias
3	100	Condução	-	5 h
4	130	$\mu$ O	2	1 h
5	160	$\mu$ O	4	10 min
6	200	$\mu$ O	9	3 min
7	270	$\mu$ O	29	~1 s

Assim, as vantagens das reações assistidas por  $\mu$ O são nítidas: promovem aquecimento mais eficiente, ocorrem em menor tempo e podem ser realizadas em reatores de forma controlada e segura em comparação aos métodos tradicionais de batelada, sendo a comprovação disso sua larga aplicação na síntese de compostos heterociclos descrita na literatura.

Entretanto, o “calcanhar de Aquiles” da técnica de  $\mu$ O é a limitação em executar o escalonamento facilmente sem precisar trocar o equipamento.  $\mu$ O em escala industrial não é viável devido à alta vazão de produção que uma planta industrial deve ter e, dessa forma, um processo descontínuo com pouco aporte de amostra por ciclo seria desperdício de tempo. Um processo contínuo como a química de fluxo contínuo (FC) vem se tornando uma excelente opção para contornar este problema.

Dado o exposto, a possibilidade da obtenção da **TZD** em  $\mu$ O e sua semelhança estrutural aos derivados de chalconas, visando a atividade contra *Ae. aegypti*, são as principais motivações para o desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo geral do presente trabalho é sintetizar derivados de **TZD** e testar em ensaio larvicida contra *Ae. aegypti*.

Os objetivos secundários são:

- Transpor a síntese convencional da **TZD** e dos derivados de **TZD** para o  $\mu\text{O}$  e obter um escopo de moléculas com estruturas diferentes;
- Avaliar a performance ( $\text{LC}_{50}$ ) em ensaios larvicidas contra *Ae. aegypti*.

### 4 PROCEDIMENTOS E MÉTODOS

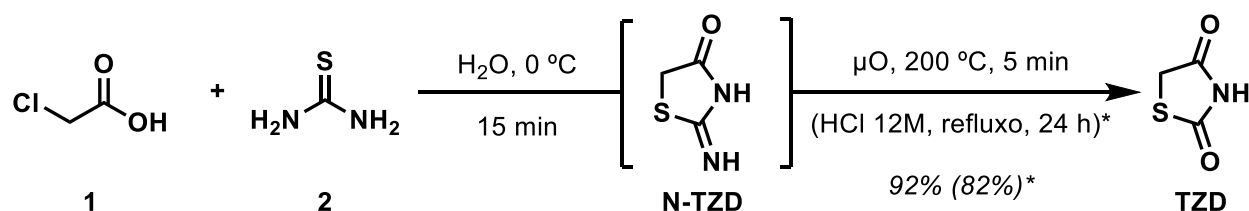
#### 4.1 Observações gerais

Os solventes utilizados para os procedimentos em refluxo e  $\mu\text{O}$  não passaram por nenhuma purificação adicional (metanol, etanol, clorofórmio, acetonitrila, dimetilssulfóxido e tolueno). Diclorometano, acetato de etila e hexano foram purificados por destilação simples antes de serem utilizados. Reagentes foram utilizados conforme estavam no frasco de origem, caso contrário, foi indicada a purificação no texto. Os reatores de  $\mu\text{O}$  utilizados foram o Biotage Initiator+ e o CEM Discover. As reações foram acompanhadas por CCD (sílica de fase normal com agente fluorescente) e as caracterizações das moléculas obtidas foram feitas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , HRMS, FTIR-ATR (64 varreduras) e ponto de fusão. Não necessariamente todas as moléculas foram caracterizadas por todas as técnicas descritas. GCMS foi realizado para o acompanhamento da síntese da **TZD**. O equipamento de RMN utilizado é da marca Bruker modelo Ascend™ 600 com console Avance III HD. A espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foi realizada por injeção em UHPLC em instrumento da marca AB SCIEX, modelo eksigent® ekspert™ 100-XL, acoplado ao HRMS modelo AB SCIEX TripleTOF 5600+ com ESI-QTOF. O infravermelho utilizado é um FTIR da marca Varian, modelo 640 com ATR. O equipamento de ponto de fusão utilizado é um Marte Analógico, PFIII. Por fim, o GCMS utilizado é da marca Shimadzu modelo GC-2010, com detector GCMS-QP2010 Plus e injetor AOC-5000. Com exceção dos reatores de  $\mu\text{O}$  (localizados no LaQMOS), todos os equipamentos utilizados estão localizados na Central Analítica do Instituto de Química (CAIQ) da UnB.

O software utilizado para visualizar os cromatogramas foi o GCMS Postrun Analysis Lab Solutions v.4.45 SP1 da Shimadzu; para visualizar e tratar o FID das análises de RMN, foi utilizado o MNova v.14.1.1-24571 da Mestrelab Research; os espectros de FTIR foram analisados a partir do Essential FTIR v.3.50.205 da Operant; as estruturas foram desenhadas no ChemDraw v.21 da PerkinElmer Informatics. Os gráficos obtidos nos ensaios larvicidas foram plotados pelo Prism 9.4.0 (673) da GraphPad.

## 4.2 Procedimentos para síntese da TZD

Figura 7. Esquema geral da reação de síntese da TZD



\*entre parênteses são as condições em refluxo

### 4.2.1.1 Síntese em refluxo

Em um balão de fundo redondo de 250 mL resfriado por banho de gelo, tiourea **2** (38,01 g, 500,0 mmol) foi solubilizada em 50 mL de água sob agitação e ácido cloro acético **1** (47,25 g, 500,0 mmol) foi adicionado à mistura. A agitação a 0 °C durou 30 minutos e, após a observação da formação de um sólido branco, 30 mL de HCl concentrado foram adicionados, gota a gota, na mistura reacional. O banho de gelo foi removido e um condensador foi encaixado no balão para refluxar por 24 h a 100 °C. Após o período reacional ter findado, o balão foi resfriado e o sólido foi filtrado sob vácuo e lavado com água (3 x 50 mL). Recristalização foi feita em EtOH para a obtenção do composto puro (47,90 g) com 82% de rendimento.

## 4.2.2 Síntese em $\mu$ O

Em um *vial* de  $\mu$ O com capacidade de 10 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 2,5 mL de uma solução aquosa de **2** (19,03 mg, 250,0  $\mu$ mol, 100 mM). A solução foi agitada e resfriada a 0 °C em banho de gelo. Em seguida, **1** (23,6 mg, 250,0  $\mu$ mol) foi adicionado e a solução foi agitada por 15 min. Findado o tempo, o *vial* foi depositado no reator de  $\mu$ O e a reação foi aquecida a 200 °C durante 5 minutos. O *vial* foi retirado do reator, resfriado e o sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com água (3 x 5 mL). Não foi necessária recristalização e o rendimento foi de 92% (26,9 mg).

## 4.2.3 Acompanhamento por GCMS

### 4.2.3.1 Formação da N-TZD

Em um vial de 1,5 mL, foram adicionados 750  $\mu$ L de uma solução 40 mM em DMSO:EtOH (1:1) de **1** e 750  $\mu$ L de uma solução 40 mM em DMSO:EtOH (1:1) de **2**, imediatamente antes de iniciar a corrida cromatográfica por GCMS, à temperatura ambiente. Sob o mesmo vial foram realizadas 5 corridas cromatográficas a cada 18 minutos e foi computada a conversão de **2** em **N-TZD**.

## 4.2.4 Caracterizações

### 4.2.4.1 Tiazolidina-2,4-diona (TZD)

**Estado físico:** sólido branco.

**Pf:** 127-128 °C (127-128 °C, DE PAIVA et al., 2019)

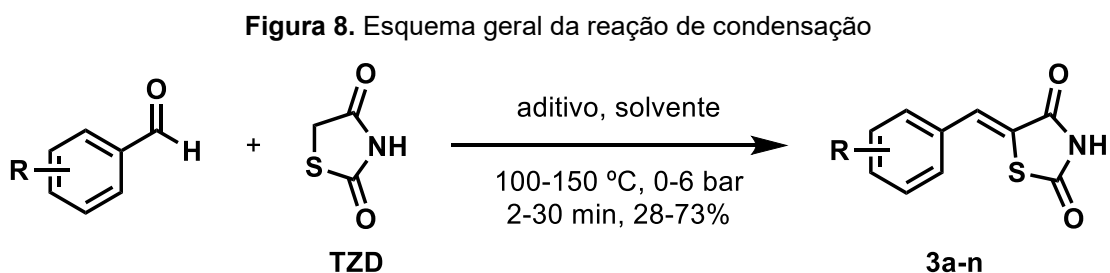
**CCD:**  $R_f = 0,66$  (sílica fase normal,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1, ativo no UV, mancha amarela no corante verde de bromocresol).

**IV (próximo)**  $\nu_{\text{max}}$  3140, 3057, 2829, 1748, 1660, 1596, 1329, 1315, 1247, 1159, 816, 779, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,03 (sl, 1H), 4,14 (s, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  174,3, 173,4, 36,7 ppm.

### 4.3 Procedimentos para a etapa de condensação



#### 4.3.1 Síntese em refluxo para obtenção de 3b (adaptado de TANIS et al. 2019)

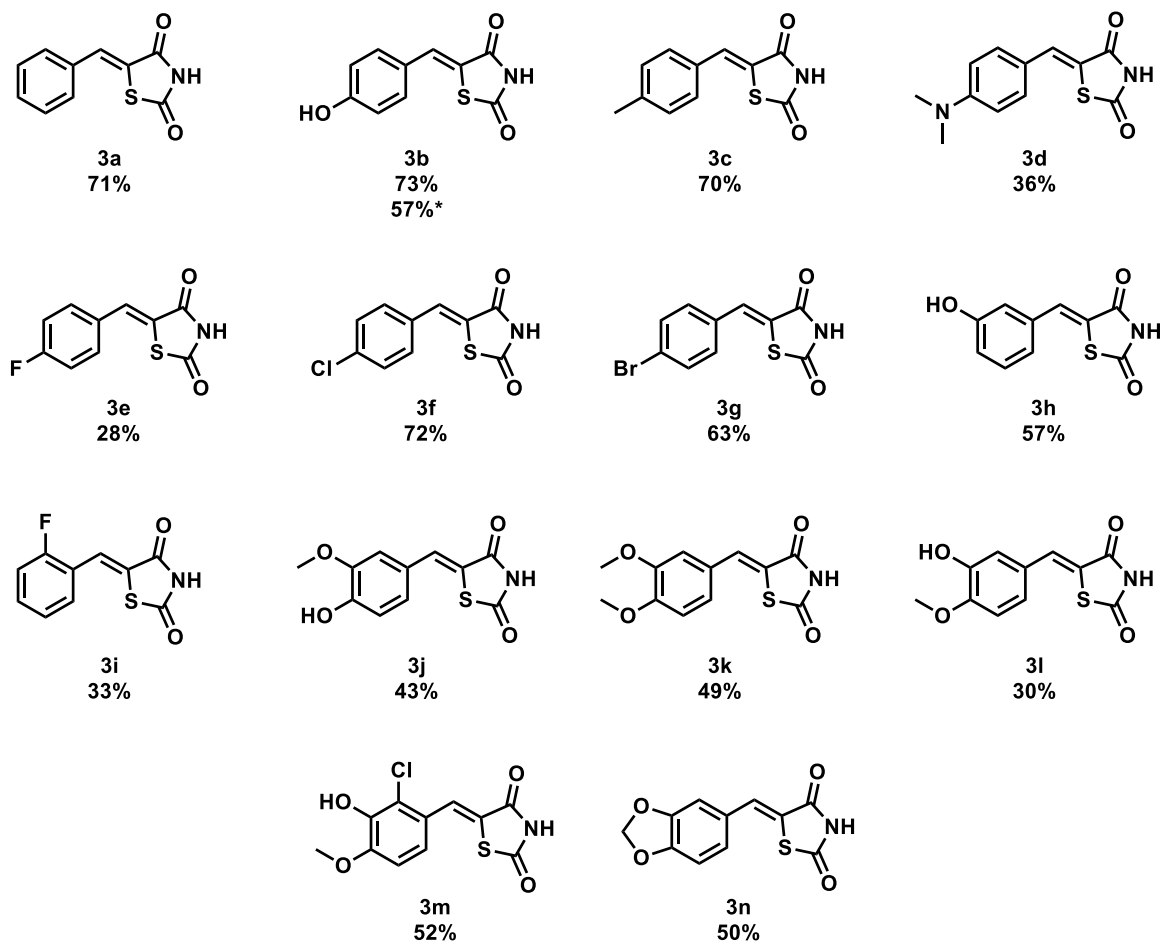
O procedimento em batelada foi realizado com a adição de 4-hidroxibenzaldeído (5,21 g, 42,7 mmol) em um balão de fundo redondo de 250 mL, contendo uma barra de agitação magnética, seguido de **TZD** (4,92 g, 42,0 mmol) e 50 mL de tolueno. A mistura foi agitada vigorosamente e piperidina (2,1 mL, 21,0 mmol) foi adicionada gota a gota. Um sistema Dean-Stark foi conectado ao balão e a solução foi refluxada a 100 °C. Quando a mistura reacional atingiu a temperatura de ebulição do azeótropo (85 °C), foi observada a solubilização da mistura e, após 30 min, um precipitado amarelo canário foi obtido. A esse sólido foram adicionados 15 mL de uma solução 1 M de HCl. O sólido foi filtrado e lavado 3x com H<sub>2</sub>O. Após secagem ao ar livre por 3 h, o rendimento obtido foi de 57%.

#### 4.3.2 Procedimento padrão em $\mu\text{O}$

Em um tubo de  $\mu\text{O}$  contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado o derivado de benzaldeído (1,0 mmol), **TZD** (1,0 mmol), ACN (2,5 mL) e NH<sub>4</sub>OAc (0,5 mmol). O tubo foi tampado e depositado no reator de  $\mu\text{O}$ . O instrumento foi programado para atingir temperatura de 150 °C e pressão de 6 bar por 5 minutos. Após esse tempo, um sólido foi observado à medida que a solução resfriava à ta. A essa mistura, foram adicionados 2 mL de uma solução 1 M de HCl. O sólido foi filtrado sob vácuo e lavado 3x com H<sub>2</sub>O. Após secar ao ar livre por 3 h, o rendimento dos derivados obtidos ficou entre 28% e 73%.

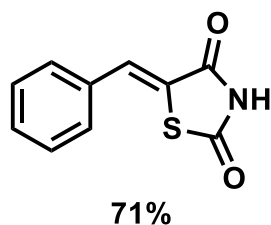
### 4.3.3 Caracterizações

Figura 9. Moléculas obtidas com rendimentos aceitáveis



\*rendimento da reação em refluxo.

#### 4.3.3.1 (Z)-5-benzilidenotiazolidina-2,4-diona (3a)



**Estado físico:** sólido branco.

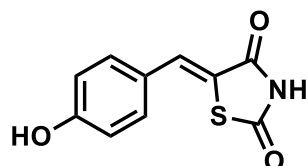
**Pf:** 243-244 °C (244 °C, SHELKE et al., 2016).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3145, 3067, 2782, 1738, 1687, 1601, 1590, 1361, 1336, 1167, 750, 683  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  7,53 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,43 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO)** δ 183,2, 176,2, 136,4, 136,2, 129,5, 129,2, 128,3, 122,9.

#### 4.3.3.2 (Z)-5-(4-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3b)



73%

**Estado físico:** sólido amarelo canário.

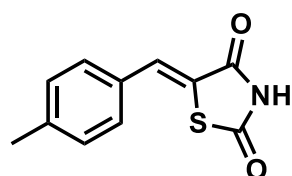
**Pf:** 281-282 °C (280 °C, SHELKE et al., 2016).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3409, 3140, 3003, 2797, 1729, 1674, 1601, 1576, 1512, 1346, 1321, 1287, 1213, 1159, 836, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,35 (sl, 1H), 10,32 (sl, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 173,0, 172,5, 159,1, 132,0, 127,7, 126,6, 125,9, 116,5 ppm.

#### 4.3.3.3 (Z)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3c)



70%

**Estado físico:** sólido branco.

**Pf:** 226-228 °C (227 °C, TILEKAR et al., 2020).

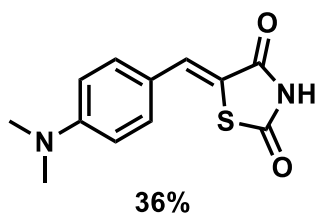
**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3175, 3053, 1736, 1683, 1611, 1342, 1331, 1155, 808, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,0$  Hz), 2,32 (s, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 182,7, 175,9, 137,5, 134,5, 132,8, 129,3, 128,9, 122,6, 20,8 ppm.



#### 4.3.3.4 (Z)-5-(4-(dimetilamino)benzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3d)



**Estado físico:** sólido alaranjado.

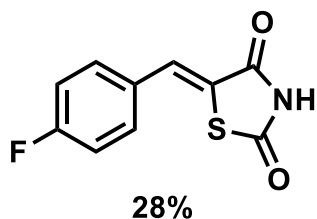
**Pf:** 284-286 °C (282-283 °C em água, SHELKE et al., 2016).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3120, 3007, 2769, 1729, 1689, 1626, 1579, 1537, 1443, 1381, 1342, 1298, 1238, 1184, 1144, 1135, 1037, 807, 690, 635  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,32 (sl, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 3,02 (s, 6H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  168,6, 168,0, 151,9, 133,4, 132,6, 120,3, 117,0, 112,5, 40,1 ppm.

#### 4.3.3.5 (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3e)



**Estado físico:** sólido amarelo claro.

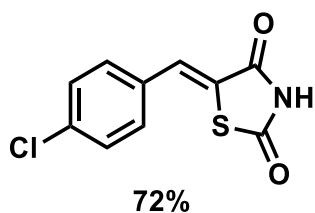
**Pf:** 240 °C (239 °C, TILEKAR et al., 2020).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3169, 3057, 2872, 1730, 1704, 1657, 1601, 1574, 1539, 1508, 1452, 1409, 1327, 1297, 1244, 1218, 1157, 1014, 831, 738, 689  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,63 (sl, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (t,  $J = 8,85$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  167,7, 167,2, 162,8 (d,  $J = 251,4$  Hz), 132,4 (d,  $J = 8,6$  Hz), 130,6, 129,6 (d,  $J = 3,3$  Hz), 123,2 (d,  $J = 2,8$  Hz), 116,5 (d,  $J = 21,5$  Hz) ppm.

#### 4.3.3.6 (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3f)



**Estado físico:** sólido bege.

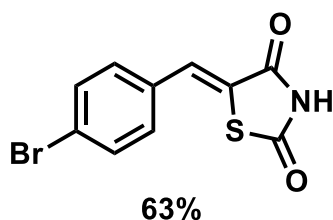
**Pf:** 229-230 °C (229-230 °C, TILEKAR et al., 2020).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3165, 3061, 2885, 1694, 1655, 1615, 1542, 1453, 1409, 1316, 1223, 1209, 1100, 826, 708  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,67 (sl, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 4H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  167,5, 167,1, 134,9, 131,9, 131,5, 130,3, 129,3, 124,2 ppm.

#### 4.3.3.7 (Z)-5-(4-bromobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3g)



**Estado físico:** sólido esverdeado.

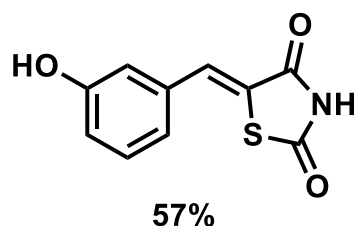
**Pf:** 239-242 °C (240-241 °C, TILEKAR et al., 2020).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3169, 3055, 2876, 1767, 1733, 1664, 1601, 1537, 1493, 1458, 1402, 1327, 1308, 1287, 1223, 1167, 1076, 1007, 816, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,67 (sl, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  167,5, 167,1, 132,2, 132,2, 131,7, 130,4, 124,3, 123,8 ppm.

#### 4.3.3.8 (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3h)



**Estado físico:** sólido bege.

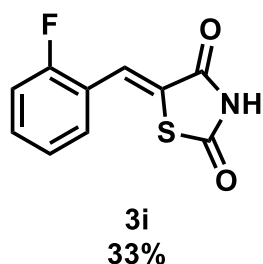
**Pf:** 293-294 °C (291-294 °C, KUMAR et al., 2006)

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3312, 3172, 3068, 1749, 1698, 1626, 1604, 1458, 1380, 1346, 1312, 1286, 1234, 1180, 1145, 681, 638  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,59 (sl, 1H), 9,86 (sl, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,89 (ddd,  $J = 8,1, 2,4, 0,8$  Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  168,5, 167,9, 158,3, 134,7, 132,4, 130,8, 123,8, 121,8, 118,2, 116,4 ppm.

#### 4.3.3.9 (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3i)



**Estado físico:** sólido amarelo claro.

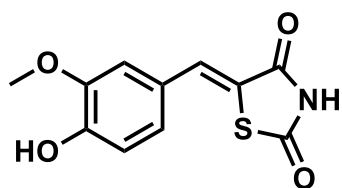
**Pf:** 223-225 °C (223-224 °C, SUN et al., 2016).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3145, 3042, 2791, 1738, 1689, 1615, 1561, 1483, 1458, 1419, 1336, 1238, 1165, 807, 767, 694, 635  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  7,62 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO)**  $\delta$  182,9, 175,7, 160,8 (d,  $J = 250,5$  Hz), 139,0, 130,2 (d,  $J = 8,9$  Hz), 128,5 (d,  $J = 2,5$  Hz), 125,2 (d,  $J = 3,5$  Hz), 124,2 (d,  $J = 11,5$  Hz), 116,1 (d,  $J = 22,5$  Hz), 113,4 (d,  $J = 6,9$  Hz) ppm.

#### 4.3.3.10 (Z)-5-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3j)



43%

**Estado físico:** sólido amarelo canário.

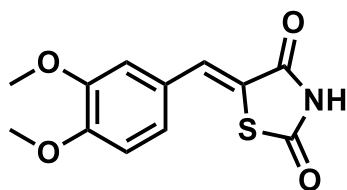
**Pf:** 193-195 °C (194 °C, SHELKE et al., 2016).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3586, 3493, 3375, 3165, 3027, 2787, 1729, 1689, 1626, 1601, 1527, 1281, 1203, 1165, 1037, 826, 698, 625  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,48 (sl, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  168,0, 167,3, 149,4, 147,9, 132,6, 124,3, 124,1, 119,1, 116,1, 114,0, 55,5 ppm.

#### 4.3.3.11 (Z)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3k)



49%

**Estado físico:** sólido amarelo canário.

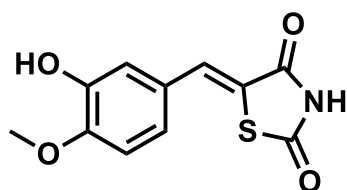
**Pf:** 208-209 °C (208-210 °C, YANG et al., 2006).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3223, 1748, 1707, 1605, 1522, 1267, 1150, 1017, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  12,47 (sl, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,15 (dd,  $J = 6,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 6,8, 2,2$  Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  168,5, 168,0, 150,6, 149,4, 132,6, 126,2, 124,2, 121,0, 113,7, 112,5, 56,1, 56,0 ppm.

#### 4.3.3.12 (Z)-5-(3-hidroxi-4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3l)



30%

**Estado físico:** sólido bege.

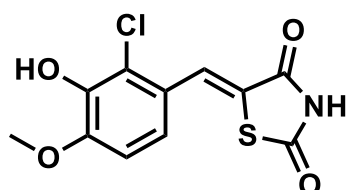
**Pf:** 254-256 °C (254-255 °C, HA et al., 2012).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3131, 2988, 2792, 1734, 1689, 1576, 1522, 1453, 1336, 1287, 1165, 1135, 1020, 816, 786, 767, 698, 650  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  9,47 (sl, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,03 (m, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  172,5, 170,8, 149,9, 147,3, 130,0, 127,0, 124,3, 123,4, 116,3, 112,8, 56,1 ppm.

#### 4.3.3.13 (Z)-5-(2-cloro-3-hidroxi-4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (3m)



52%

**Estado físico:** sólido bege.

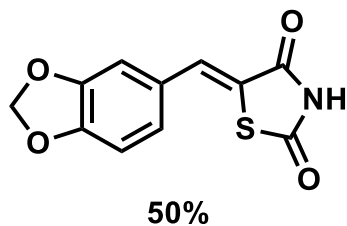
**Pf:** 238-240 °C (molécula inédita).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3242, 1743, 1707, 1670, 1620, 1581, 1485, 1429, 1316, 1286, 1262, 1233, 1213, 1155, 1144, 1047, 1012, 852, 806, 782, 733, 630  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm.

**HRMS (ESI-TOF):** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_4\text{S}$  [ $\text{M}-\text{H}^+$ ]: 283,9863, encontrado: 283,9768.

#### 4.3.3.14 (Z)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetileno)tiazolidina-2,4-diona (3n)



**Estado físico:** sólido amarelo canário.

**Pf:** 262 °C (261-263 °C, HSU et al., 2020).

**IV (próximo):**  $\nu_{\max}$  3145, 3017, 1749, 1689, 1601, 1512, 1384, 1350, 1331, 1258, 1154, 1041, 929, 807, 694, 654  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  7,33 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,07 (s, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  181,0, 175,1, 148,2, 147,9, 132,3, 130,1, 124,7, 124,5, 109,2, 109,0, 101,9 ppm.

## 4.4 Detalhes Computacionais

### 4.4.1 Cálculo de estrutura eletrônica

Os detalhes computacionais foram realizados por Henrique do Nascimento Coutinho, graduado em Licenciatura Química pela Universidade de Brasília, orientado pelo Prof. Dr. Edgardo Garcia.

Os isômeros *Z* e *E* da molécula **3a** foram desenhados no Avogadro 1.2 e suas geometrias foram otimizadas utilizando o Gaussian 09, Revision D.01. Também foram calculadas as frequências vibracionais das estruturas otimizadas para verificar a ausência de frequências imaginárias, caracterizando um mínimo local. Foram consideradas carga = 0 e multiplicidade = 1. *Keywords:*

# OPT=TIGHT FREQ B3LYP/6-31G(d) INT=ULTRAFINE

As estruturas otimizadas dos isômeros *Z* e *E* da molécula **3a** foram utilizadas como ponto de partida para a molécula **3f**, substituindo o hidrogênio *para* no anel benzênico por um átomo de cloro. O cálculo efetuado foi o mesmo para **3a**, *cf* descrito acima.

As energias eletrônicas obtidas por meio dos cálculos foram utilizadas para estimar a abundância de cada isômero utilizando a distribuição de Boltzmann, apresentada a seguir.

#### 4.4.2 Distribuição de Boltzmann

Considerou-se que a distribuição dos isômeros  $Z$  e  $E$  nas moléculas **3a** e **3f** segue uma distribuição de Boltzmann dada por:

$$\frac{\eta_i}{\eta_{min}} = e^{\frac{-\Delta E_i}{RT}}$$

onde,  $\eta_i$  é a porcentagem do isômero  $i$  (menos estável),  $\eta_{min}$  é a porcentagem do isômero mais estável,  $\Delta E_i$  é a diferença de **energia eletrônica** (desconsiderando contribuições entálpicas e entrópicas) entre o isômero  $i$  e o isômero mais estável,  $e$  é o número de Euler,  $R$  é a constante universal dos gases ideais e  $T$  é a temperatura.

Da equação acima, vem que:

$$\eta_i = e^{\frac{-\Delta E_i}{RT}} \cdot \eta_{min}$$

Uma vez que só há dois isômeros,  $\eta_i + \eta_{min} = 100\%$ , então:

$$\eta_{min} \left( 1 + e^{\frac{-\Delta E_i}{RT}} \right) = 100\% \Rightarrow \eta_{min} = \frac{100\%}{1 + e^{\frac{-\Delta E_i}{RT}}}$$

$$\eta_i = 100\% - \eta_{min}$$

Assumindo que foi alcançado o equilíbrio termodinâmico durante o período reacional,  $\eta_i$  e  $\eta_{min}$  são estimativas das porcentagens dos isômeros obtidos.

#### 4.5 Informações gerais sobre os ensaios biológicos em *Ae. aegypti*

Os ensaios larvicidas foram realizados, majoritariamente, pelo autor do presente trabalho e pela aluna de Iniciação Científica Mônica Shigemi Mori, sob supervisão da Profa. Dra. Lorena Carneiro Albernaz, do Laboratório de Farmacognosia José Elias de Paula. A responsável pela pesquisa desenvolvida é a Profa. Dra. Laila Salmen Espíndola, vinculada à Faculdade de Saúde da UnB.

Larvas L3 de *Ae. aegypti* de cepa Rockefeller, mantidas pelo Laboratório de Farmacognosia da UnB, foram o alvo do teste. A metodologia empregada seguiu os métodos descritos no Guia para Laboratórios e Testes em Campo para Larvas de Mosquito, da OMS (WHO, 2005), além dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP's) do Laboratório de Farmacognosia para criação e manutenção dos insetos. As amostras foram dissolvidas em DMSO e os testes feitos em 4 replicatas, repetidos com 3 lotes de larvas diferentes. O quantitativo de larvas mortas foi registrado após 24, 48 e 72 h após o início da exposição.

#### **4.5.1 Ensaios biológicos larvicidas**

Para averiguação do real comportamento dos compostos, foi realizada uma seleção primária, *ie* triagem inicial. Esta triagem consistiu em um teste no qual 10 larvas L3, em placas KASVI de 12 poços, com 3 mL de água de torneira, receberam a amostra em solução de concentrações  $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ,  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ ,  $25 \mu\text{g mL}^{-1}$  e  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Para as amostras que apresentaram perfil de mortalidade, *ie*, que apresentaram mortalidade de mais de 80% após 24 h, os testes foram continuados em copos de 20 mL. Nestes, foram definidas 5 concentrações das amostras diluídas em DMSO, juntamente com um controle negativo de DMSO para a validação do teste. Ao final do ensaio, o  $\text{LC}_{50}$  foi calculado pela transformação da concentração de  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para  $\mu\text{M}$ , de forma a se levar em conta a quantidade de matéria presente na solução e ser uma propriedade comparativa com qualquer outra molécula.

#### **4.5.2 Análise estatística**

Após a coleta de todos os dados dos ensaios, o tratamento estatístico foi realizado automaticamente pelo programa GraphPad Prism e a curva de  $\text{LC}_{50}$  foi plotada para cada molécula que evoluiu para o teste de copo de 20 mL, *ie*, moléculas com elevada atividade na triagem inicial.

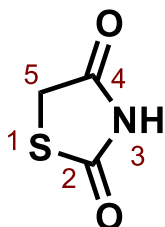


## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 TZD

Primeiramente, a reação foi realizada em refluxo conforme a literatura (SHARMA et al., 2017), cujo rendimento foi de 82%. A caracterização da **TZD** foi inequivocamente atribuída por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e os deslocamentos dos sinais estão de acordo com a literatura (Tabela 2) (AIST, 1999). Dentre os deslocamentos de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o 2 e 4 podem ser distinguidos pela ressonância adicional advinda do par de elétrons de enxofre que blinda o carbono 2 mais que a ressonância referente à imida presente no carbono 4.

**Tabela 2.** Atribuição dos sinais de RMN de **TZD** e comparação com a literatura



Numeração	Sintetizado		Literatura (AIST, 1999)	
	$^1\text{H}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm)
2	-	173,4	-	172,9
3	12,03 (sl, 1H)	-	11,95 (sl, 1H)	-
4	-	174,3	-	173,7
5	4,14 (s, 2H)	36,7	4,14 (s, 2H)	35,7

No espectro de IV da **TZD**, podem ser observadas duas bandas em 1748 e 1660  $\text{cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos simétrico e antissimétrico do sistema de carbonilas 2 e 4 da imida.

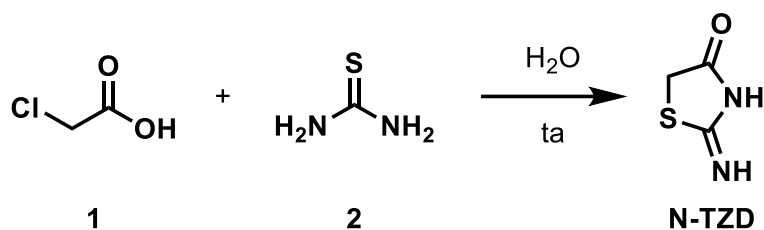
A fim de transpor a reação do refluxo para o  $\mu\text{O}$ , foi realizada uma reação teste sem resfriamento inicial; apenas foram adicionados os reagentes e o *vial* foi aquecido por  $\mu\text{O}$ , porém essa reação não funcionou.

A literatura não esclarece o motivo de resfriar, apenas informa que o resfriamento inicial faz parte do procedimento experimental (KUMAR et al., 2006), mas não prova que é necessário. Não foi possível obter o produto em  $\mu\text{O}$  pelos métodos descritos na literatura (DAMKACI et al., 2022 e KUMAR et al., 2006).

Assim, a necessidade do resfriamento foi investigada cf. 4.2.3. O resultado observado foi a reação ocorrer imediatamente (Tabela 3) após a adição dos reagentes e

não houve alteração efetiva até 72 minutos (Entrada 5), em temperatura ambiente. O estudo foi realizado com DMSO:EtOH devido à tentativa de transposição da reação do  $\mu\text{O}$  para o fluxo contínuo (FC), atualmente em curso no laboratório.

**Tabela 3.** Acompanhamento da conversão de **N-TZD** por GCMS



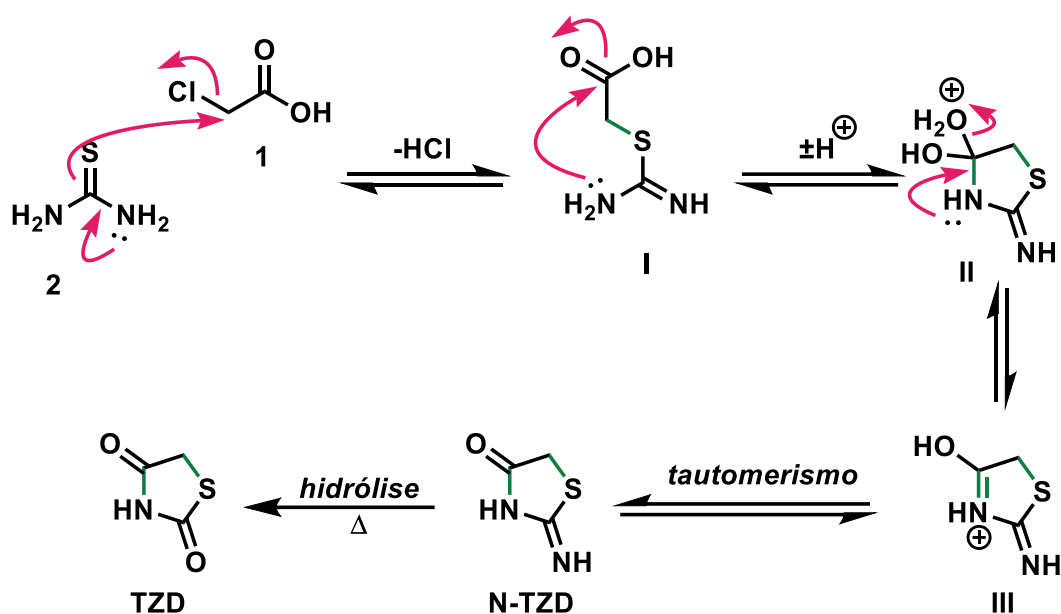
Entrada	t (min)	Conversão em <b>N-TZD</b> (%)
1	0	0 (82) *
2	18	83
3	36	83
4	54	83
5	72	84

\*Conversão entre parênteses é referente à conversão da primeira corrida cromatográfica ( $0 < t < 18$ )

Paralelamente ao ensaio à temperatura ambiente, com resfriamento foi possível observar conversão total dos materiais de partida na **N-TZD**, observado por GCMS depois de 15 minutos sob agitação em banho de gelo. Portanto, de fato é necessário que a reação seja resfriada previamente para garantir a conversão na **N-TZD** e melhores rendimentos.

A partir do mecanismo proposto na literatura (LONG et al., 2021), ilustrado na Figura 10, é necessário formar o intermediário **N-TZD** antes de aquecer a reação, uma vez que **2** não deve sofrer hidrólise antes de ciclizar, a fim de promover um processo com menos reações concorrentes.

Figura 10. Mecanismo proposto para a formação da TZD



O mecanismo proposto inicia com o enxofre da tiourea **2** atacando o ácido cloroacético **1** por mecanismo S<sub>N</sub>2 de forma instantânea (materiais de partida não observados por GCMS), equilibrando para o composto **I** cuja razão massa carga do íon molecular é 134. Esse sofre ciclização, no qual o par de elétrons do nitrogênio ataca o carbono do ácido carboxílico equilibrando para o intermediário **II**, o qual não foi observado no GCMS. Entre **I** e **II** ocorrem reações instantâneas de abstração e transferência de H<sup>+</sup> que não foram explicitadas. O par de elétrons do nitrogênio é deslocalizado para a eliminação de água no meio, equilibrando para a molécula **III**, que tautomeriza para uma forma mais estável da **N-TZD** (m/z 116). Por fim, **N-TZD** é hidrolisada liberando amônia e a molécula de interesse **TZD**.

Ademais, a síntese utilizando água e deixando o sistema agitando em banho de gelo permanece a mais eficiente, haja visto o rendimento melhor em μO (92%) comparado ao refluxo (batelada convencional) de 82% em que o primeiro não necessitou de uma etapa de purificação. Em contrapartida, a reação sob refluxo requisiu uma etapa de purificação todas as vezes que a reação foi executada. A síntese em reator de μO foi superior à apresentada na literatura (KUMAR et al., 2006).

## 5.2 Condensação

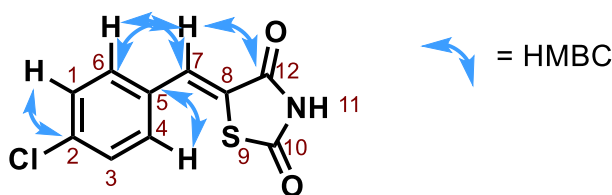
A condensação em refluxo para formar **3b** foi realizada em escala multigrama, como descrito na literatura (GILES et al., 2000), obtendo-se um rendimento de 57%. A piperidina se mostrou desnecessária, uma vez que a reação poderia ser conduzida sob condições levemente ácidas (LONG et al., 2021).

A fim de transpor a síntese e obter as condições para prosseguir com o escopo e testar as moléculas como larvicidas, 4-hidroxibenzaldeído foi o aldeído padrão para os testes iniciais. A transposição foi realizada com ACN como solvente e acetato de amônio como ácido fraco e, para nossa satisfação, o produto desejado foi obtido com melhor rendimento (73%) e tempo reduzido (30 → 5 minutos).

A caracterização dos compostos foi feita majoritariamente por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A atribuição inequívoca pôde ser feita por meio das técnicas de RMN bidimensional  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC (Figura 43, Anexo) onde foi observada a correlação  $^1J_{\text{H-C}}$  de H1,3 com C1,3, H4,6 com C4,6 e H7 com C7. Com a técnica  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC (Figura 44, Anexo), H1,3 foi correlacionado a C2, H4,6 com C5, H4,6 com C7, H7 com C4,6 e C12.

A comparação dos deslocamentos dos espectros obtidos com os presentes na literatura foi feita observando LEVSHIN et al., 2022 para a molécula **3f** (Tabela 4). Nenhuma referência encontrada fez uma caracterização completa (RMN 2D) da molécula.

**Tabela 4.** Atribuição dos deslocamentos de RMN de **3f** e comparação com a literatura



Numeração	Sintetizado		Literatura (LEVSHIN et al., 2022)	
	$^1\text{H}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm)
1 e 3	7,60	129,3	7,63-7,58	129,7
2	-	134,9	-	135,4
4 e 6	7,60	131,5	7,63-7,58	132,0
5	-	131,9	-	132,3
7	7,79	130,3	7,78	130,8
8	-	124,2	-	124,7
10	-	167,5	-	168,0
11	12,67	-	12,66	-
12	-	167,1	-	167,6

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  garante a formação do produto pela não observação do simpleto por volta de 10 ppm, referente ao H do aldeído, e o surgimento do simpleto em torno de 7,40 ppm, atribuído ao H vinílico que outrora pertencia ao aldeído. Esta análise no espectro de  $^1\text{H}$  foi feita para todos os demais produtos de condensação entre **TZD** e outros aldeídos. Além dos espectros de RMN, no IV de **3f** podem ser inferidas duas bandas de estiramento simétrico e antissimétrico das carbonilas do grupo imida em 1694 e 1655  $\text{cm}^{-1}$  e estiramento  $\pi_{\text{C}-\text{C}}$  vinílico em 1615  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 40, Anexo).

A síntese da molécula **3f** foi otimizada no equipamento de  $\mu\text{O}$  cf. Tabela 5. Inicialmente, tolueno foi empregado devido à transposição direta com as condições de refluxo, entretanto com piperidina (0,5 equivalente) a reação não funcionou (Entrada 1), e acetato de amônio foi utilizado na tentativa de substituir a piperidina. A melhor condição encontrada com PhMe foi com 5 minutos a 150 °C (Entrada 4).

**Tabela 5.** Condições testadas para a molécula **3f** em pressão de 6 bar

Entrada	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)	Aditivo
1	PhMe	5	100	-	piperidina
2	PhMe	3	100	21	$\text{NH}_4\text{OAc}$
3	PhMe	5	100	32	$\text{NH}_4\text{OAc}$
4	PhMe	5	150	51	$\text{NH}_4\text{OAc}$
5	PhMe	5	200	43	$\text{NH}_4\text{OAc}$
6	PhMe	8	100	35	$\text{NH}_4\text{OAc}$
7	PhMe	10	100	29	$\text{NH}_4\text{OAc}$
8	EtOH	5	100	36	$\text{NH}_4\text{OAc}$
9	EtOH	5	120	24	$\text{NH}_4\text{OAc}$
10	EtOH	5	150	-	$\text{NH}_4\text{OAc}$
11	ACN	3	150	67	$\text{NH}_4\text{OAc}$
12	ACN	5	150	72	$\text{NH}_4\text{OAc}$
13	ACN	10	150	49	$\text{NH}_4\text{OAc}$
14	ACN	3	150	-	$\text{NH}_4\text{OCHO}$
15	ACN	5	150	-	$\text{NH}_4\text{OCHO}$
16	ACN	5	150	-	TsOH
17	ACN	5	150	-	$\text{NEt}_4\text{OTs}$

\* - significa que não funcionou nessas condições

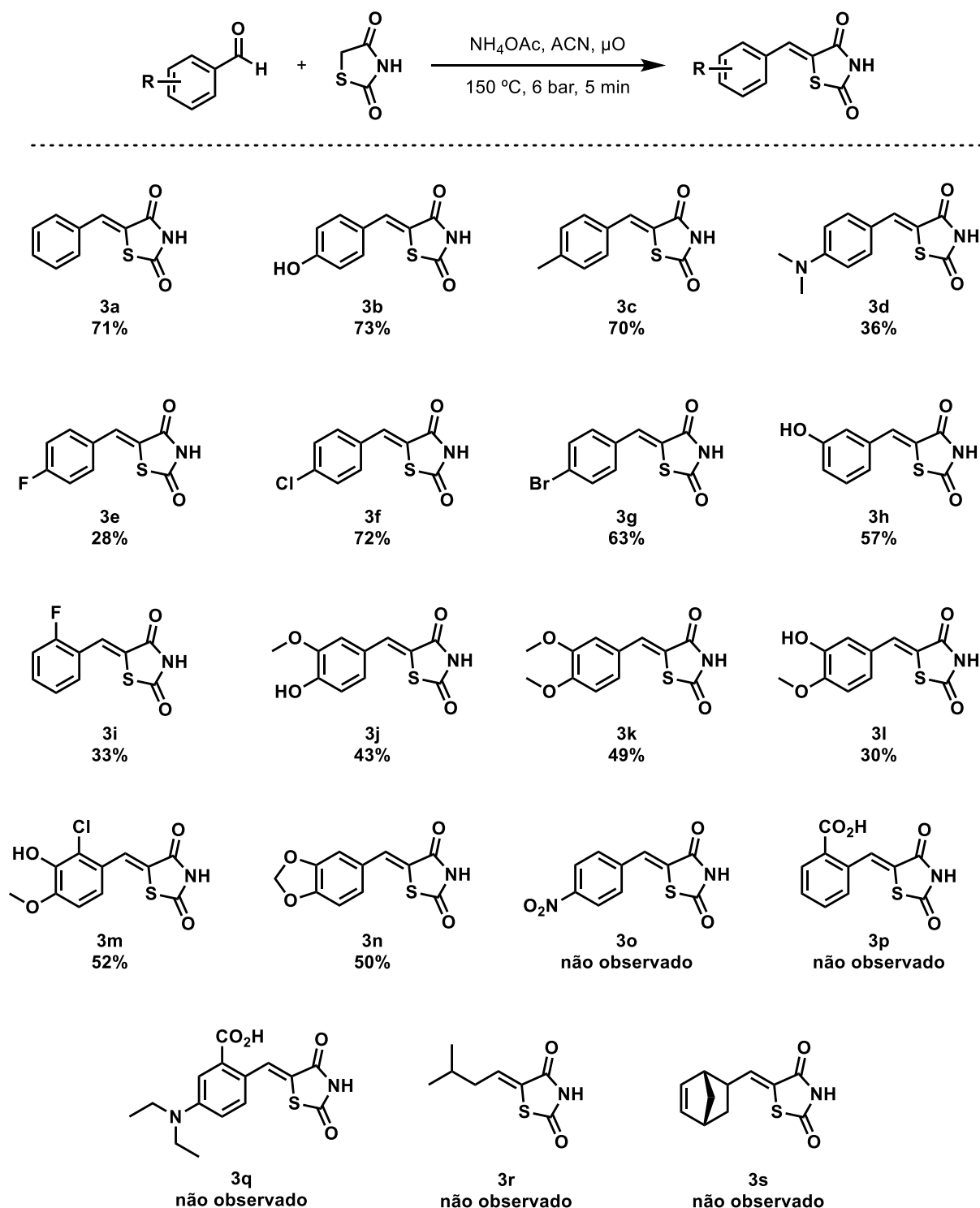
O solvente foi substituído por EtOH devido ao tolueno ter um baixo valor de momento de dipolo (ACS, 2021). No entanto, o rendimento não foi tão bom, mesmo aumentando-se a temperatura. Por fim, o solvente foi modificado para acetonitrila por ser um solvente com momento de dipolo muito maior que o do tolueno e ser um solvente

aprótico, como o PhMe, pois foi racionalizado que a reação poderia se sair melhor com solventes polares apróticos que próticos, baseado em reações de condensação aldólica realizadas no laboratório.

ACN, dentre os 3 solventes testados, associado a acetato de amônio foi a melhor condição experimental encontrada (Entrada 12). Na Entrada 13, foi observada a decomposição dos reagentes, resultando em menor rendimento. Formiato de amônio foi testado, mas não resultou no produto desejado. Um teste com ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) foi feito na tentativa de deslocar o equilíbrio para a formação do produto com um ácido mais forte que o NH<sub>4</sub>OAc (Entrada 16). A última tentativa feita foi a substituição de um sal inorgânico para um orgânico como tosilato de tetraetilamina (Entrada 17) a fim de testar um sal aprótico na reação, mas nas condições apresentadas na tabela, não foi observado o produto. Dessa forma, a melhor condição de reação encontrada está apresentada na **Entrada 12**. Em cinco minutos, o produto **3f** foi obtido com 72% de rendimento.

Encorajados por esses resultados, foi realizada a avaliação do escopo da reação de condensação, visando à obtenção de compostos com diversidade estrutural no anel aromático, com a presença de grupos retiradores e doadores de densidade eletrônica (Figura 11).

**Figura 11.** Reação de condensação em  $\mu\text{O}$  com as condições otimizadas e escopo

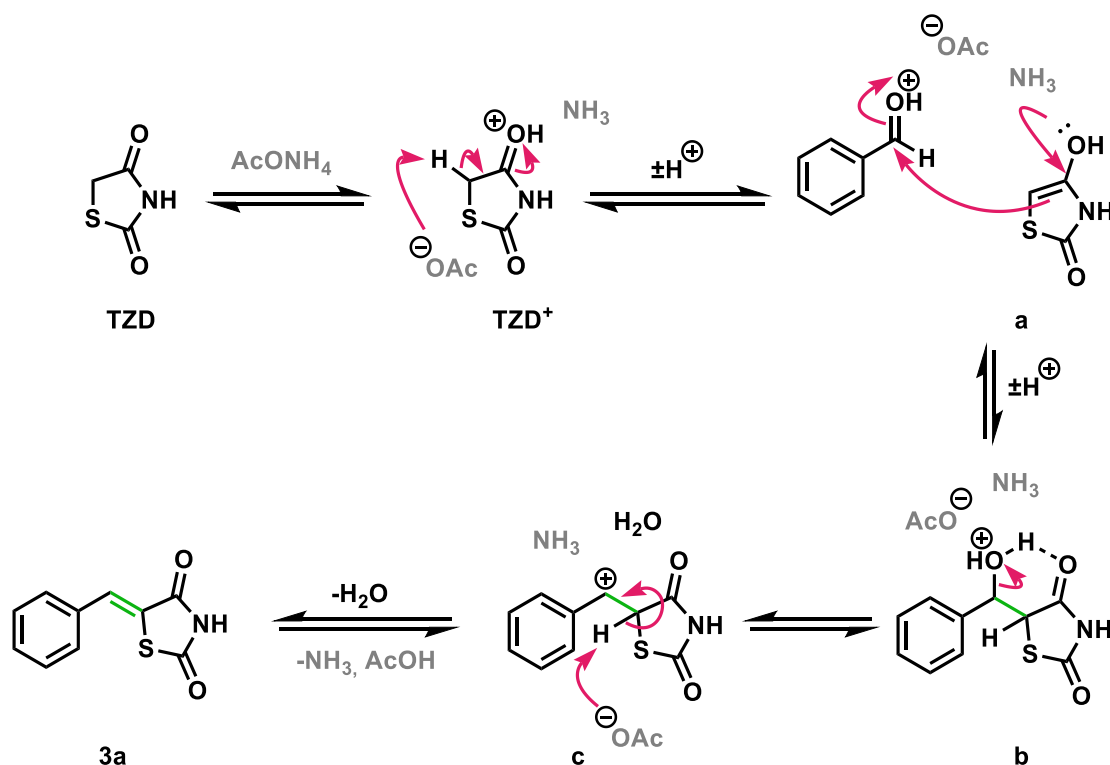


Alguns pontos que devem ser mencionados sobre o escopo é que **3m** foi a única molécula inédita obtida, portanto foi a única molécula caracterizada por HRMS (ESI-TOF), no modo negativo. Uma vez que a molécula não ionizou bem no modo positivo, a hidroxila fenólica indica que a ionização no modo negativo é muito promissora, o que foi confirmado pela Figura 65 no Anexo.

Os rendimentos acima apresentados variaram na faixa de 28-73% para a reação de condensação desejada. A literatura (TILEKAR et al., 2020) apresenta rendimentos de 75-91% para **3c**, **3e**, **3f** e **3g**, entretanto, o procedimento descrito com acetato de sódio e ácido acético como solvente foi testado em triplicata e o produto não foi obtido. Em SHELKE et al., 2016, os rendimentos são todos acima de 80%, mas além de recrystalizar os produtos em etanol (o que não concorda com as características das moléculas aqui sintetizadas), não são apresentados os espectros de RMN para confirmação de pureza. Os rendimentos de HA et al., 2012 estão de acordo (20 a 79%) com o que foi apresentado nesse trabalho para as moléculas **3b**, **3j**, **3k** e **3l**.

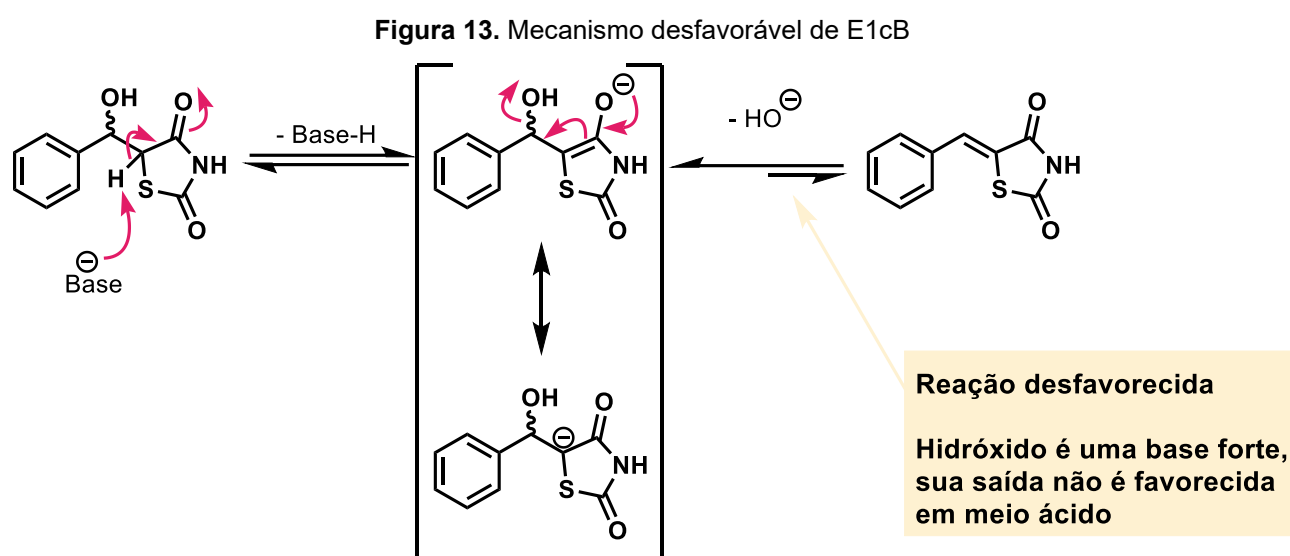
Uma proposta de mecanismo foi pensada para a reação de condensação (Figura 12). Essa inicia com a protonação da TZD equilibrando em **TZD<sup>+</sup>**, que após a conversão dessa na forma enólica por tautomerismo (**a**), o aldeído aromático é protonado e sofre o ataque do enol da **TZD**, fornecendo o intermediário **b**. O hidrogênio do íon hidrônio pode interagir por ligação de hidrogênio intramolecular com o oxigênio da carbonila da ligação polarizada com uma possível estabilização do intermediário e o íon hidrônio ser liberado na forma de água, resultando em um carbocátion estabilizado por ressonância (**c**). Por fim, ocorre a abstração do H ácido, resultando no produto **3a**.

Figura 12. Mecanismo proposto para a condensação





O mecanismo mais comum da condensação supracitada é a Eliminação de Primeira Ordem da Base conjugada (E1cB) (Figura 13). O H alfa à carbonila é ácido devido à sua base conjugada ser estável por ressonância. Entretanto, o meio necessariamente precisa estar básico o suficiente para que hidróxido seja eliminado no meio e as condições reacionais não propiciam a saída de hidróxido no meio. O mecanismo proposto é representado pela formação do carbocátion por Eliminação de Primeira Ordem (E1), devido ao meio estar levemente ácido pela presença do ácido acético advindo do sal de amônio ( $\text{pH} \cong 7,0$ ).

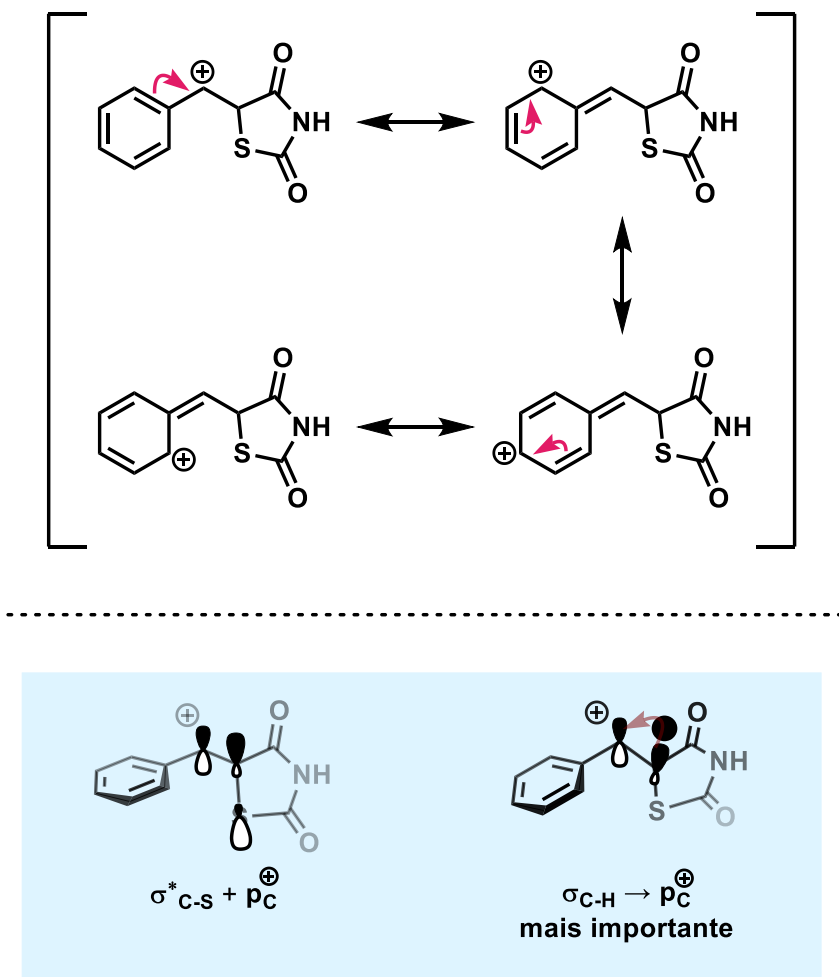


Evidentemente, meio levemente ácido ( $\text{pKa NH}_4\text{OAc} \cong 7$ ) é propenso para a protonação do álcool do intermediário **b** (Figura 12) e, portanto, saída deste grupo abandonador, deixando no substrato um carbocátion secundário estável por ressonância e hiperconjugação dos orbitais das ligações  $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow p_{\text{C}}^+$  e  $\sigma_{\text{C-S}}^* \rightarrow p_{\text{C}}^+$  (Figura 14), sendo  $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow p_{\text{C}}^+$  a mais importante devido ao aumento de acidez da ligação  $\sigma_{\text{C-H}}$  *ie*, facilita a abstração desse H para a formação da ligação  $\pi_{\text{C-C}}$  vinílico. Isso sugere que o mecanismo E1 é mais viável, mesmo que por E1cB também tenha estabilização por ressonância (Figura 13).

Os produtos que não foram obtidos ajudam na confirmação do mecanismo proposto passando pelo intermediário carbocátion **c** (Figura 12), pois para grupos fortemente retiradores de elétrons, como o grupo nitro, por exemplo, os produtos não foram observados devido à desestabilização do carbocátion pela retirada de densidade

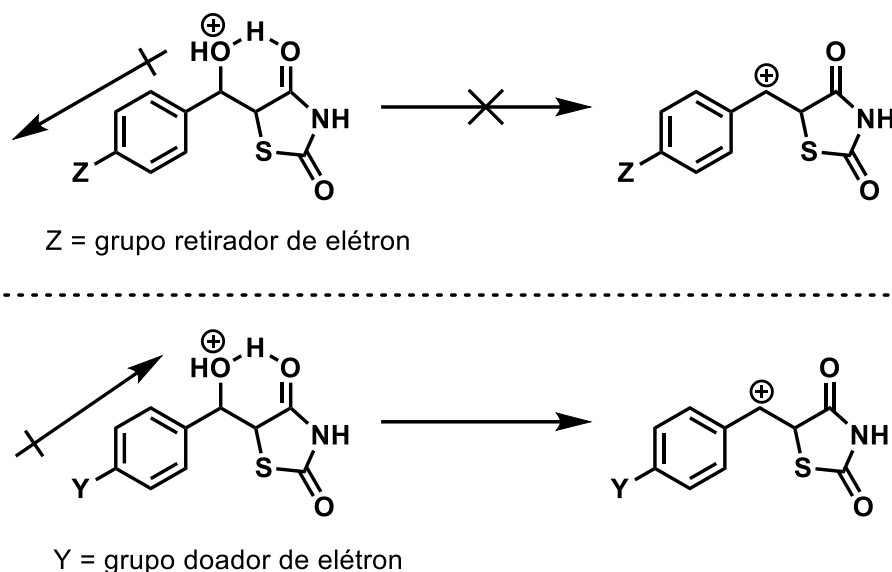
eletrônica e, por sua vez, grupos doadores de elétrons estabilizam o carbocátion formado e podem favorecer a reação (Figura 15).

**Figura 14.** Ressonância e hiperconjugação presentes no intermediário carbocátion **c**



Experimentos de HRMS no modo positivo e no modo negativo poderiam ser usados de forma a acompanhar a reação a fim de confrontar/confirmar o mecanismo. Uma vez que é proposta a formação de um carbocátion com uma certa estabilidade, o HRMS no modo positivo atrelado à ionização por *electrospray* (ESI), que é um modo de ionização brando, possibilitaria observar o intermediário **c**. Semelhantemente, no modo negativo, seria esperado que não haja a observação do intermediário enolato da Figura 13.

**Figura 15.** Racionalização da reatividade entre um grupo doador e um grupo retirador de elétrons baseado na proposta de mecanismo e resultado do escopo obtido

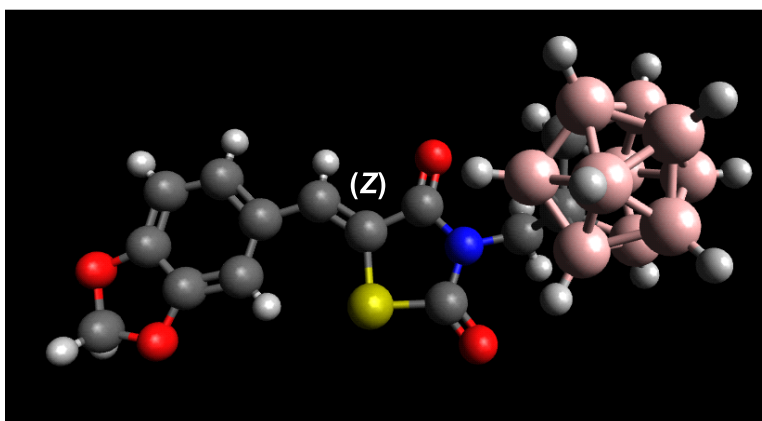


A fim de atribuir a configuração absoluta da olefina conjugada formada, o método mais eficiente é a obtenção de um monocristal do composto puro e execução de um experimento de difração de raios-X de monocristal. Devido à característica de esses derivados de **TZD** serem insolúveis em solventes orgânicos, exceto DMSO, a recristalização dos mesmos foi impossibilitada.

Aos que possuíam baixa solubilidade em MeOH (**3b**, **3h**, **3j**, **3l** e **3m**) devido à possibilidade de ocorrer ligações de hidrogênio (LH) intermoleculares, foram feitas tentativas em triplicata solubilizando a molécula a quente na menor quantidade possível de solvente. Com o passar dos dias, à medida que o solvente evaporava naturalmente e lentamente, a molécula apenas precipitava sem formar cristais.

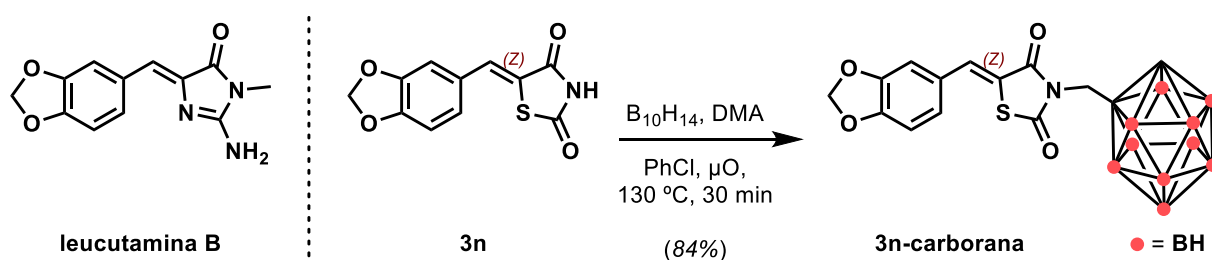
Corroborando com a dificuldade em obter monocristais dos derivados de **TZD**, apenas um grupo de pesquisa (HSU et al., 2020) conseguiu obter um monocristal (Figura 16) de um derivado de leucutamina B (**3n**) (Figura 17). Devido à ligação dupla da condensação não ter sido isomerizada no processo da carboranação, pode-se concluir que, indiretamente, a molécula **3n** teve sua olefina caracterizada com configuração absoluta Z.

**Figura 16.** Derivado de **3n** depositado no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC)



FONTE: HSU et al, 2020. CCDC ID: AJANIL, Número de Depósito: 2000792

**Figura 17.** Leucutamina B e atribuição da configuração absoluta da olefina de **3n-carborana** sintetizada por HSU e colab

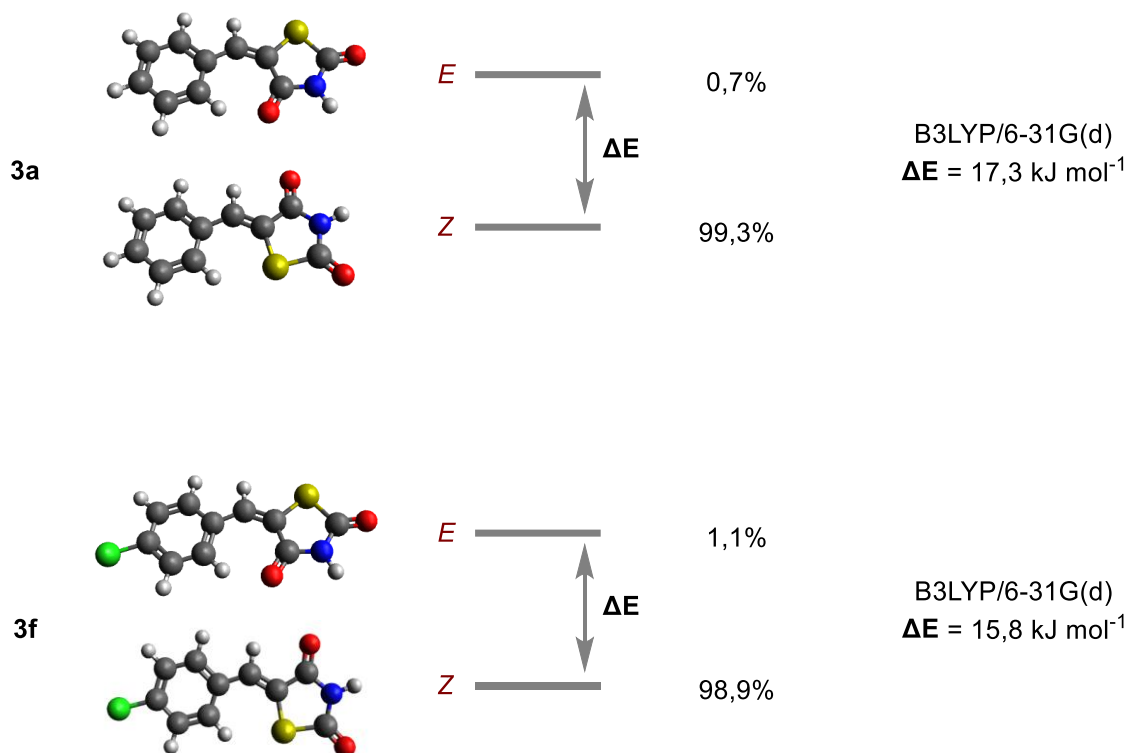


Para confirmar que as demais moléculas sintetizadas nesse trabalho seguem o mesmo padrão da olefina *Z* atribuído à molécula **3n** de forma indireta por HSU e colab, recorreu-se à Química Computacional com o auxílio do Graduado em Licenciatura Química pela UnB, Henrique do Nascimento Coutinho, orientado pelo Prof. Dr. Edgardo Garcia. Foram realizados cálculos utilizando o método B3LYP e a base 6-31G(d) a fim de medir a energia eletrônica dos dois isômeros, sem levar em consideração a contribuição entrópica e entálpica, uma vez que são isômeros e o intuito do cálculo é observar apenas a diferença de estabilidade entre os dois isômeros por uma reação favorecida termodinamicamente.

Com a diferença energética entre os dois isômeros, a partir da distribuição de Boltzmann (4.4.2), obtivemos a probabilidade de ocorrência do produto (Figura 18) e ainda na Figura 18, estão dispostas as geometrias em 3D resultantes dos cálculos. Pode ser observada que a ligação  $\sigma_{C-H}$  *orto* aparentemente não impacta significativamente no efeito estéreo com a carbonila da **TZD**, uma vez que não houve mudança na planaridade das moléculas, o que poderia ocasionar o comprometimento da conjugação das ligações  $\pi$  e

um conseqüente aumento nas energias das moléculas. Assim, com base nos dados obtidos, efeitos estéreis não explicam a preferência Z.

**Figura 18.** Cálculos computacionais de energia das olefinas Z e E



Legenda:  $\Delta E$  é a diferença de energia eletrônica calculada. As porcentagens são a probabilidade de distribuição de Boltzmann para cada isômero. B3LYP/6-31G(d) foi o método e a base utilizados para o cálculo

Em ambas as moléculas, **3a** e **3f**, a diferença foi  $> 15 \text{ kJ mol}^{-1}$ , sendo esta diferença muito considerável, confirmada pela distribuição de Boltzmann calculada de  $> 98\%$  de conversão para o isômero Z. Isso está de acordo com a observação empírica do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , onde é observado um único sinal simpleto na faixa de  $\delta$  7,70-7,00 ppm referente ao H vinílico.

Por fim, devido às evidências e argumentações aqui apresentadas, o isômero Z é o composto majoritariamente formado na reação deste trabalho, de modo que a reação é estereosseletiva para o isômero Z, pois apenas um isômero é formado. Cabe ressaltar que, apesar de esse ser o isômero relatado em todas as publicações dessas moléculas, não foram encontrados trabalhos que explicassem essa atribuição de forma direta, seja por cristalografia de raios-X ou por cálculos computacionais.

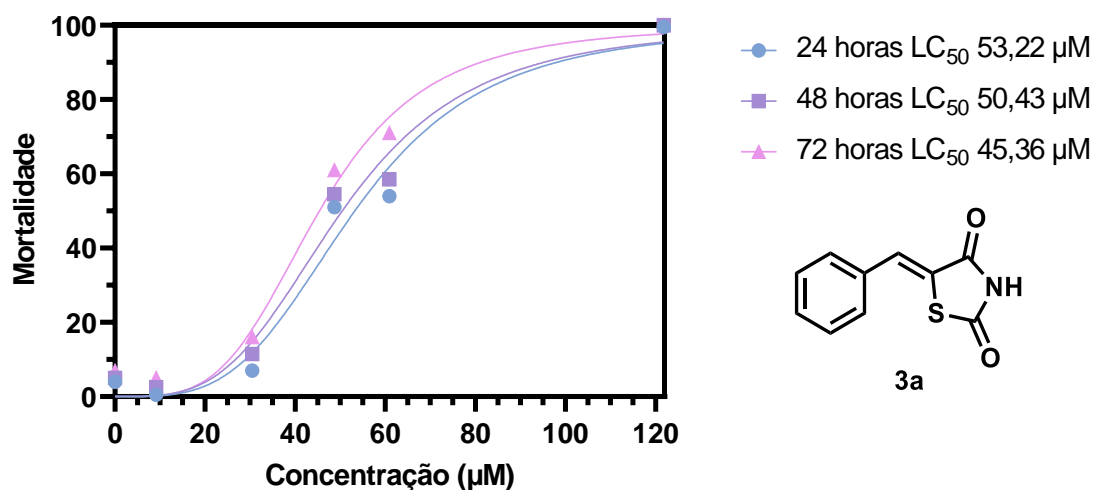
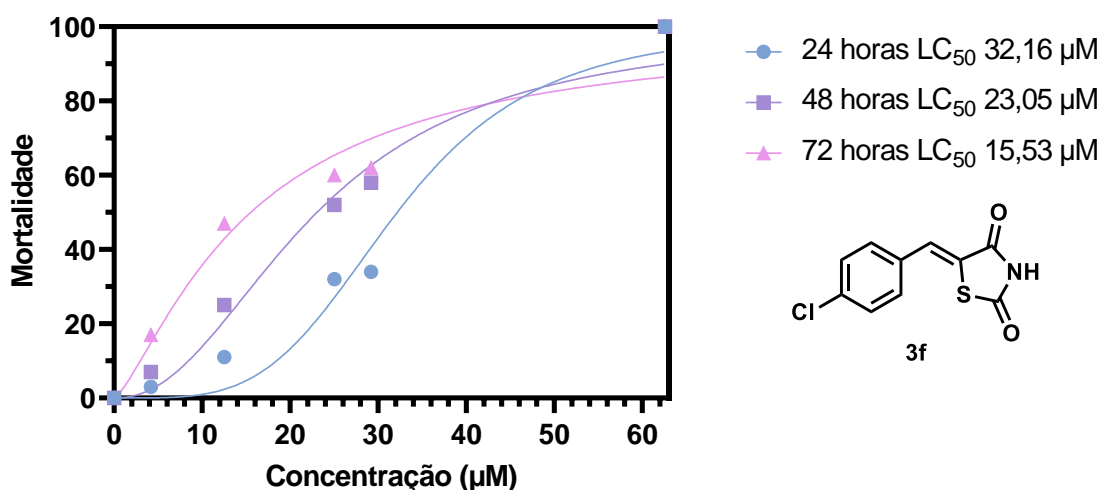
### 5.3 Ensaios biológicos

Todas as moléculas foram submetidas à triagem inicial do ensaio biológico. As moléculas que foram altamente ativas contra larvas L3 segundo esse ensaio (Tabela 6) foram **3a**, **3f** e **3g**. As moléculas **3c**, **3i** e **3n** são ativas, entretanto os ensaios dessas não foram evoluídos para o teste de copo e, portanto, não tiveram seus LC<sub>50</sub> calculados, devido à opção de evoluir apenas moléculas altamente ativas.

**Tabela 6.** Correlação entre Concentração e Atividade dos compostos **3a-n** em 24 h

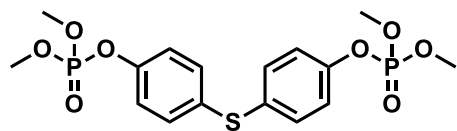
<b>Molécula</b>	<b>Concentração (<math>\mu\text{g mL}^{-1}</math>) para mortalidade &gt;80%</b>	<b>Atividade</b>
<b>3a</b>	15	Altamente ativo
<b>3b</b>	>100	Inativo
<b>3c</b>	75	Ativo
<b>3d</b>	>100	Inativo
<b>3e</b>	>100	Inativo
<b>3f</b>	10	Altamente ativo
<b>3g</b>	25	Altamente ativo
<b>3h</b>	>100	Inativo
<b>3i</b>	60	Ativo
<b>3j</b>	>100	Inativo
<b>3k</b>	>100	Inativo
<b>3l</b>	>100	Inativo
<b>3m</b>	>100	Inativo
<b>3n</b>	50	Ativo

A partir destes dados, **3a** e **3f** foram submetidos ao teste de copo e a concentração letal obtida para 50% da população (LC<sub>50</sub>), em 24 h, foi de 53,22  $\mu\text{M}$  (Figura 19) e 32,16  $\mu\text{M}$  (Figura 20), respectivamente. Em ambos os casos, com o aumento do tempo de exposição da molécula com as larvas L3, a concentração que mata 50% da população diminui. Esta observação não é tão óbvia quanto parece, uma vez que a concentração pode se manter constante depois de 24 h e não sofrer alteração com o tempo e não seguir esta tendência (SILVA, *et al.* 2020).

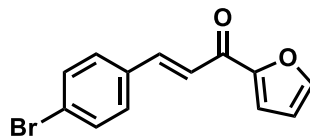
Figura 19. Curva de LC<sub>50</sub> da molécula 3aFigura 20. Curva de LC<sub>50</sub> da molécula 3f

Comparativamente, temefós apresenta uma concentração de letalidade para metade da população baixíssima de 42,90 nmol L<sup>-1</sup> (SINGH et al., 2014), entretanto insetos de campo são resistentes a ele. Um artigo recente sintetizou chalconas e realizou o mesmo ensaio que foi feito neste trabalho (TARGANSKI et al., 2020). Das 10 moléculas sintetizadas com LC<sub>50</sub> apresentadas, apenas uma foi mais efetiva que a **3f** deste trabalho (Figura 21). **3f** pode, assim, ser objeto de estudo em posteriores ensaios com potencial atividade larvicida em campo. Ademais, um organofosforado pode ser sintetizado na estrutura do derivado de **TZD**, na tentativa de tornar esse derivado ainda mais reativo e evitar o problema de resistência de campo que o temefós causa nos mosquitos.

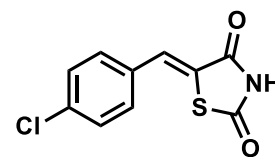
**Figura 21.** Comparação entre LC<sub>50</sub> de temefós, chalcona e de derivado de TZD (**3f**)



**temefós**  
42,90 nmol L<sup>-1</sup>



Pest Manag Sci **2020**, 77, 325  
24,02 μmol L<sup>-1</sup>



**3f**  
32,16 μmol L<sup>-1</sup>



## 6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A síntese de derivados de tiazolidinadiona foi totalmente transposta para o reator de  $\mu\text{O}$  de forma mais eficiente e mais limpa comparado ao sistema de refluxo: de forma geral, etapas de purificação foram reduzidas, assim como os tempos de reação, e o rendimento aumentado.

Ademais, o acompanhamento da reação de obtenção da **TZD** comprova a conversão inicial dos materiais de partida em **N-TZD** por resfriamento. Portanto é necessário resfriar a reação para depois aquecer a fim de obter a **TZD**.

Além da assertiva acima, esse trabalho demonstrou uma nova área de aplicação e pesquisa para os derivados de **TZD**. Uma vez que apresentam atividade larvicida, moléculas como **3a** e **3f** apresentam-se promissoras para serem ensaiadas em outras fases da metamorfose do vetor, além de escalonamento do ensaio para copos de 500 mL, caixa d'água e campo.

Assim, caso haja interesse em formular um pesticida, será importante realizar experimentos de toxicologia, como o ensaio com peixe zebra. Esse ensaio tem por finalidade garantir que a molécula não seja tóxica (em um certo grau de confiança) para os seres humanos nem para o meio ambiente (CASSAR, *et al.* 2020).

Finalmente, um protocolo foi desenvolvido para sintetizar derivados de **TZD** em reator de  $\mu\text{O}$ , com rendimentos aceitáveis. Algumas moléculas dessa classe demonstraram atividade promissora contra o vetor da dengue. Tal descoberta nos motiva a transpor a síntese do  $\mu\text{O}$  para a Química de Fluxo Contínuo, produzindo as moléculas em escala multigrama, em um momento oportuno.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSLYN, Eric V.; DOUGHERTY, Dennis A. **Modern Physical Organic Chemistry**. California, Estados Unidos da América: University Science Books, 2006.

CASSAR, Steven et al. Use of Zebrafish in Drug Discovery Toxicology. **Chemical Research in Toxicology**, v. 33, p. 95-118, 2020.

CHOUIN-CARNEIRO, Thaís; SANTOS, Flávia. Transmission of Major Arboviruses in Brazil: The Role of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* Vectors. **Biological Control of Pest and Vector Insects**. Londres: IntechOpen, 2017.

Common Solvents Used in Organic Chemistry: Table of Properties. **ACS Division of Organic Chemistry**, 2021. Disponível em: <https://organicchemistrydata.org/solvents/>

CORTE, R. L. et al. Variation in temephos resistance in field populations of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the State of Sergipe, Northeast Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, p. 284–290, 2018.

DAMKACI, F. et al. Synthesis of Thiazolidinedione Compound Library. **Compounds**, v. 2, p. 182–190, 2022.

DAMM, Markus; GLASNOV, Toma N.; KAPPE, C Oliver. Translating High-Temperature Microwave Chemistry to Scalable Continuous Flow Process. **Organic Process Research & Development**, v. 14, p. 215-224, 2010.

DARVAS, Ferenc; HESSEL, Volker; DORMÁN, György. **Flow Chemistry Fundamentals and Applications**, Berlin, Boston: De Gruyter, 2014.

DE PAIVA, R. et al. Synthesis, Antimicrobial Activity and Structure-Activity Relationship of Some 5-Arylidene-thiazolidine-2,4-dione Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.30, p.164-172, 2019.

GANDINI, A. et al. Tau-Centric Multitarget Approach for Alzheimer's Disease: Development of First-in-Class Dual Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  and Tau-Aggregation Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, p. 7640–7656, 2018.

GILES, R. G. et al. Regiospecific Reduction of 5-Benzylidene-2,4-Thiazolidinediones and 4-Oxo-2-thiazolidinethiones using Lithium Borohydride in Pyridine and Tetrahydrofuran. **Tetrahedron**, v. 56, p. 4531–4537, 2000.

GUILHERME, Adilson et al. Adipocyte disfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 9, p. 367-376, 2008.

HA, Y. M. et al. Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 245–252, 2012.

HSU, M.-H. et al. Leucettamine B analogs and their carborane derivative as potential anti-cancer agents: Design, synthesis, and biological evaluation. **Bioorganic Chemistry**, v. 98, p. 103729, 2020.

ISHIHARA, Yoshihiro; MONTERO, Ana; BARAN, Phil S. **The Portable Chemist's Consultant: A Survival Guide for Discovery, Process and Radiolabeling**. Apple Publishing Group, 2013.

KAPPE, C. Oliver. **Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, p. 6250-6284, 2004.

KUMAR, B. R. P. et al. Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2,4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2,4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 43, p. 897–903, 2006.

LEVSHIN, I. B. et al. Antifungal Thiazolidines: Synthesis and Biological Evaluation of Mycosidine Congeners. **Pharmaceuticals**, v. 15, p. 563, 2022.

LONG, Nathan; GRESLEY, Adam; WREN, Stephen P. Thiazolidinediones: An In-Depth Study of Their Synthesis and Application to Medicinal Chemistry in the Treatment of Diabetes Mellitus. **ChemMedChem**, v.16, p. 1717-1736, 2021.

MAHALLE, S.; LIGAMPALLE, D.; MANE, R. Microwave-assisted synthesis of some 2,4-thiazolidinedione derivatives. **Heteroatom Chemistry**, v. 20, p. 151–156, 2009.

MONAMI, M.; DICEMBRINI, I.; MANNUCCI, E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. **Acta Diabetologica**, v. 51, p. 91–101, 2013.

NICOLAOU, K. C. The Emergence and Evolution of Organic Synthesis and Why It is Important to Sustain It as an Advancing Art and Science for Its Own Sake. **Israel Journal of Chemistry**, v. 58, p. 104–113, 2018.

NICOLAOU, K. C.; SORENSEN, Erik J. **Classics in Total Synthesis**. Weinheim, Alemanha: Wiley VCH, 1996.

PLUTSCHACK, Matthew B. et al. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 11796-11893, 2017.

SHARMA, P. et al. Conventional and microwave-assisted synthesis of new 1H-benzimidazole-thiazolidinedione derivatives: A potential anticancer scaffold. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 138, p. 234–245, 2017.

SHELKE, Kiran F.; BADAR, Adinath D.; DEVHADE, Jankiram B. An Efficient Synthesis of 5-Arylidene-2,4-Thiazolidinedione Catalyzed by Boric acid in Aqueous media under Ultrasound-Irradiation. **Chemistry & Biology Interface**. v. 6, p. 410-415, 2016.

SILVA, Raquel L. et al. Residual Larvicidal Activity of Quinones Against *Aedes aegypti*. **Molecules**, v. 25, p. 3978-3989, 2020.

SINGH R. K., et al. Insecticide susceptibility status of *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi* larvae against temephos in Delhi, India. **International Journal of Mosquito Research**, v. 1, p. 69-73, 2014.

Spectral Database of Organic Compounds (SDBS). 2,4-thiazolidinedione. **National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)** Japão, 1999. Disponível em: <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/landingpage?sdbno=32728>

SUN, Hong-Shun; et al. Synthesis of Novel 2-amino-6-oxo-3-(piperidinylamidino)- 4-aryl-6,7-dihydro-pyrano[2,3-d]-5,7-thiazole derivatives by domino reaction under microwave irradiation. **International Research Journal of Pure and Applied Chemistry**. v. 11, p. 1-8, 2016.

TANIS, S. P. et al. The development of improved syntheses of PPAR $\gamma$ -sparing, insulin sensitizing thiazolidinedione-ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 150931, 2019.

TARGANSKI, S. K. et al. Larvicidal activity of substituted chalcones against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and non-target organisms. **Pest Management Science**, v. 77, p. 325–334, 2020.

TILEKAR, K. et al. Permuted 2,4-thiazolidinedione (TZD) analogs as GLUT inhibitors and their in-vitro evaluation in leukemic cells. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 154, p. 105512, 2020.

VANOYE, L. et al. A Safe and Efficient Flow Oxidation of Aldehydes with O<sub>2</sub>. **Organic Letters**, v. 15, p. 5978–5981, 2013.

WHO. Guidelines for Laboratory and Field Testing of Mosquito Larvicides. **World Health Organization**. Genebra, Suíça, 2005. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69101>

YANG, D.-H. et al. A CONVENIENT SYNTHESIS OF 5-ARYLIDENETHIAZOLIDINE-2,4-DIONES ON POTASSIUM FLUORIDE-ALUMINIUM OXIDE. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 38, p. 81–85, 2006.

**ANEXOS**

Figura 22. IV (próximo) em ATR de TZD

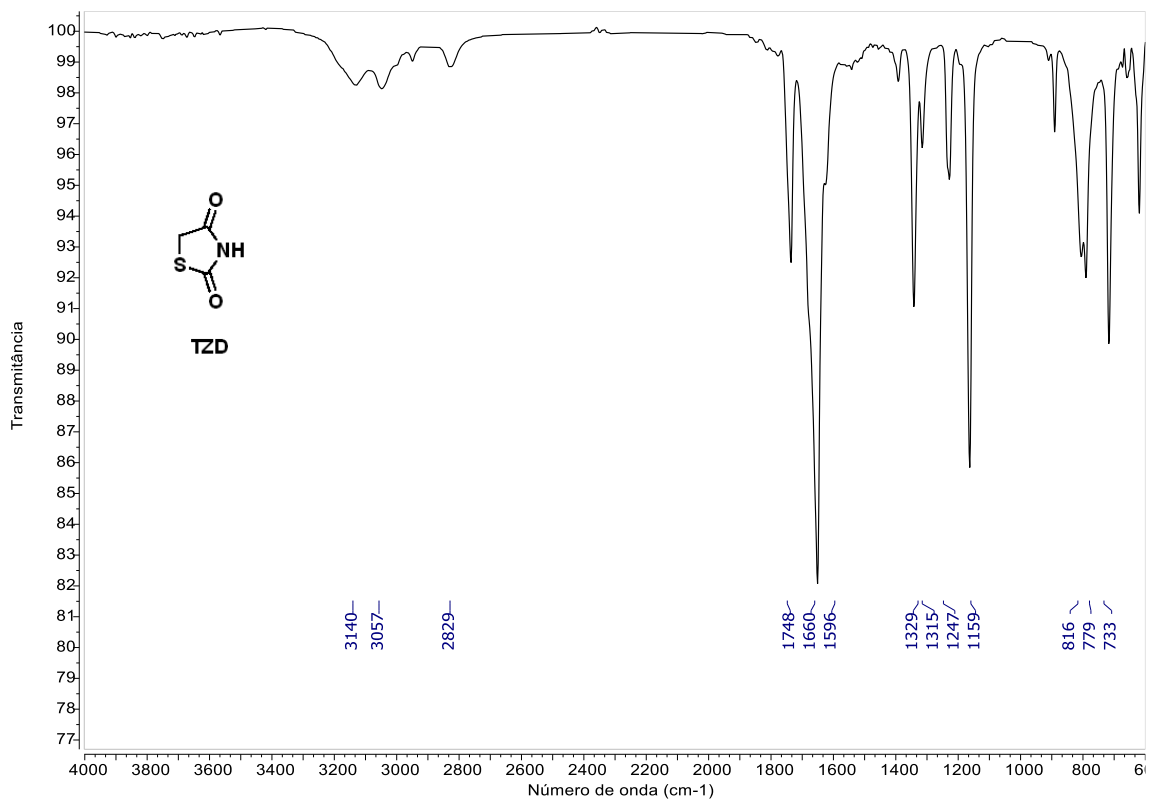
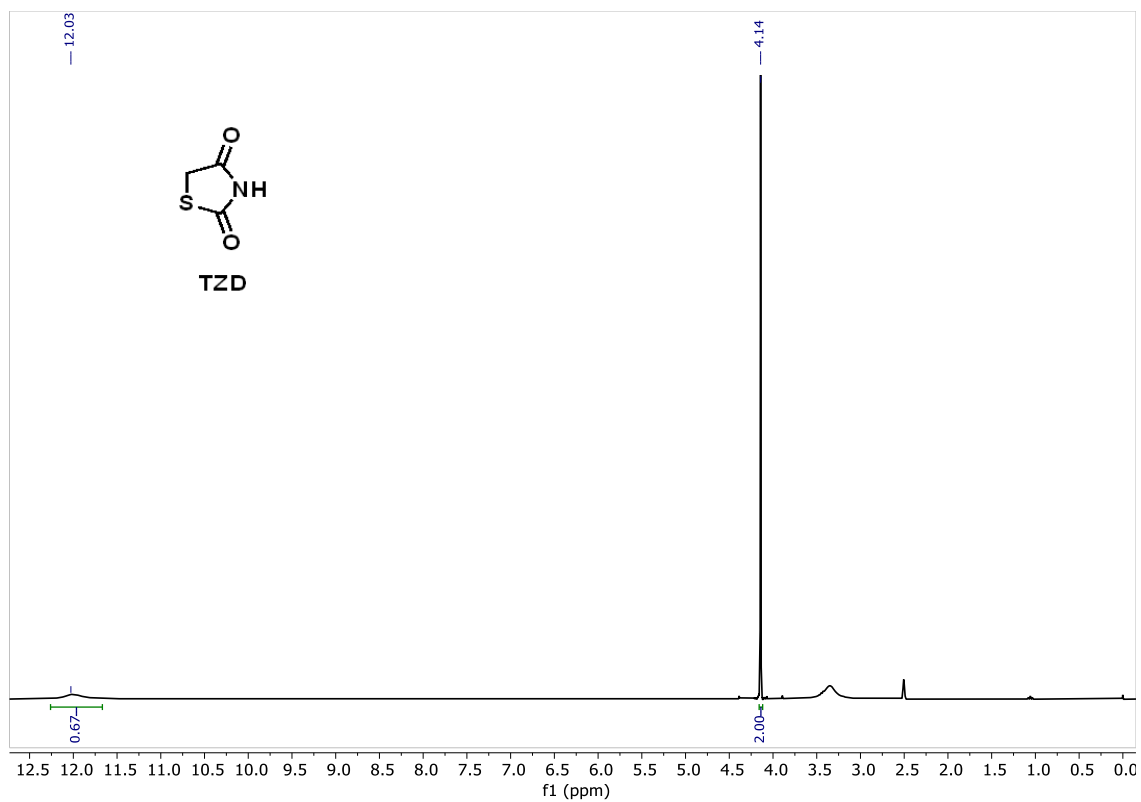
Figura 23. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de TZD

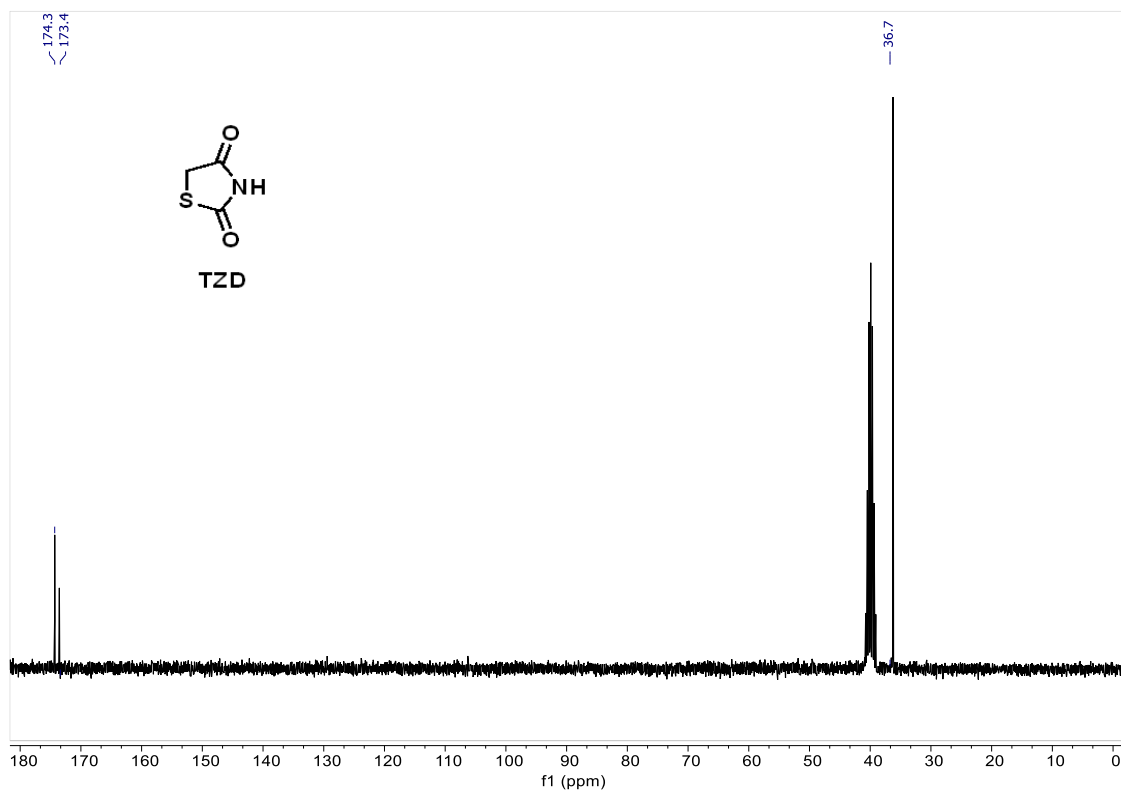
Figura 24. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de TZD

Figura 25. IV (próximo) em ATR de 3a

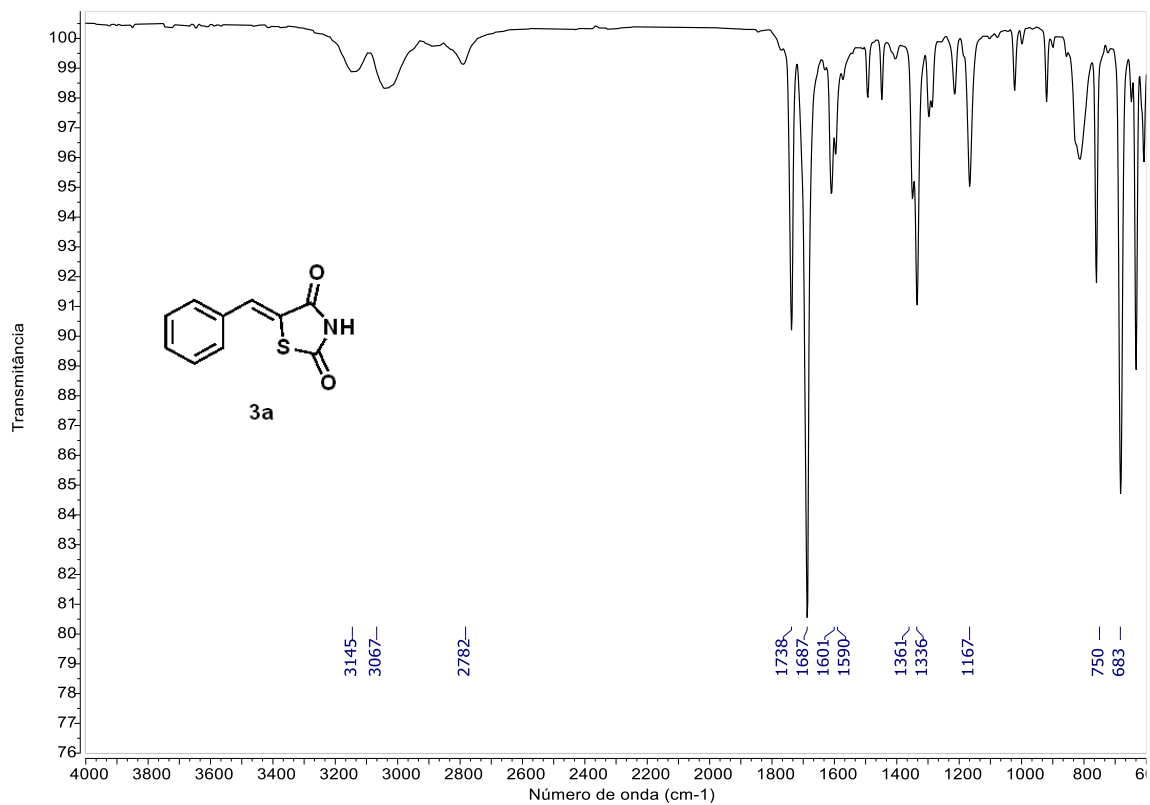


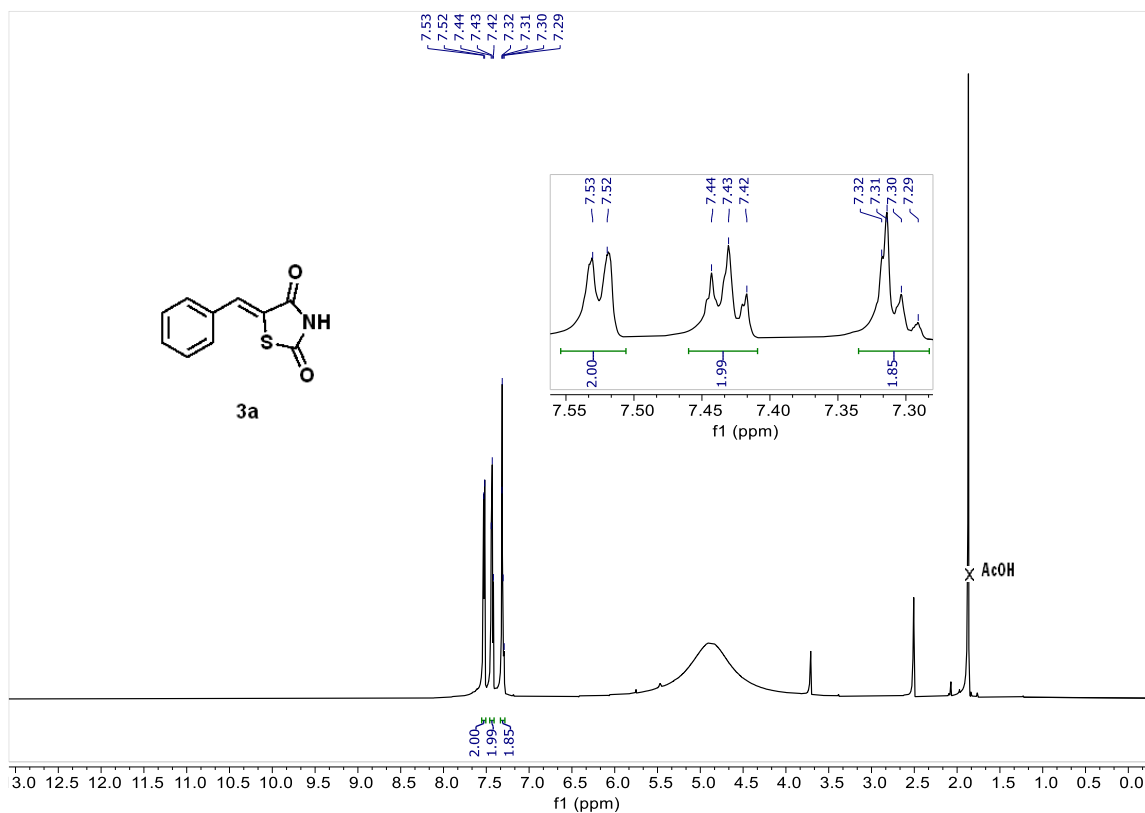
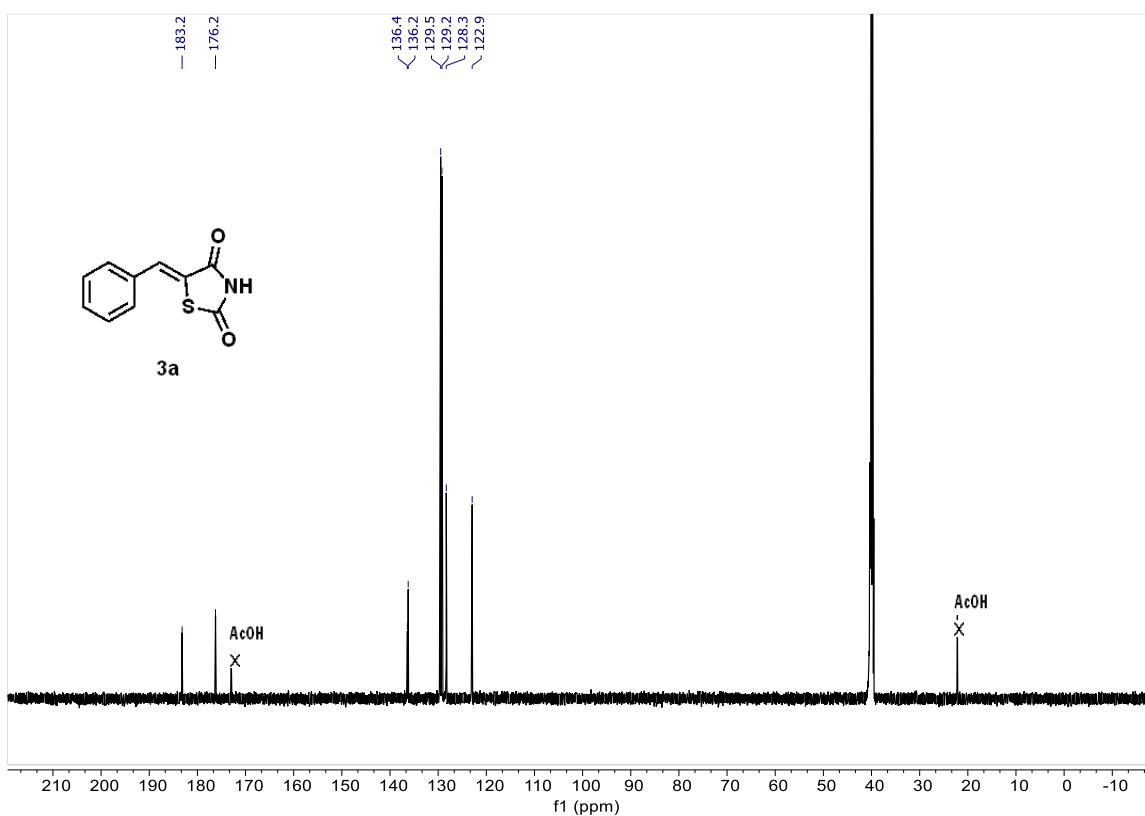
Figura 26. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3aFigura 27. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3a



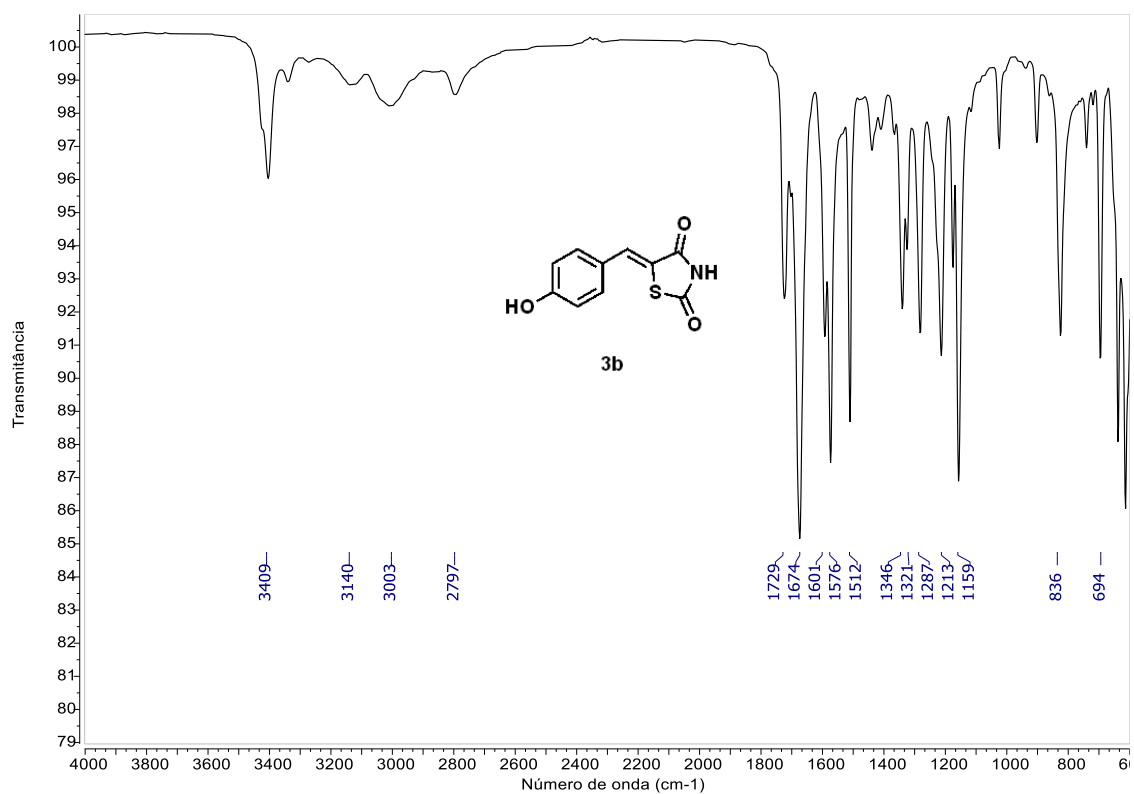
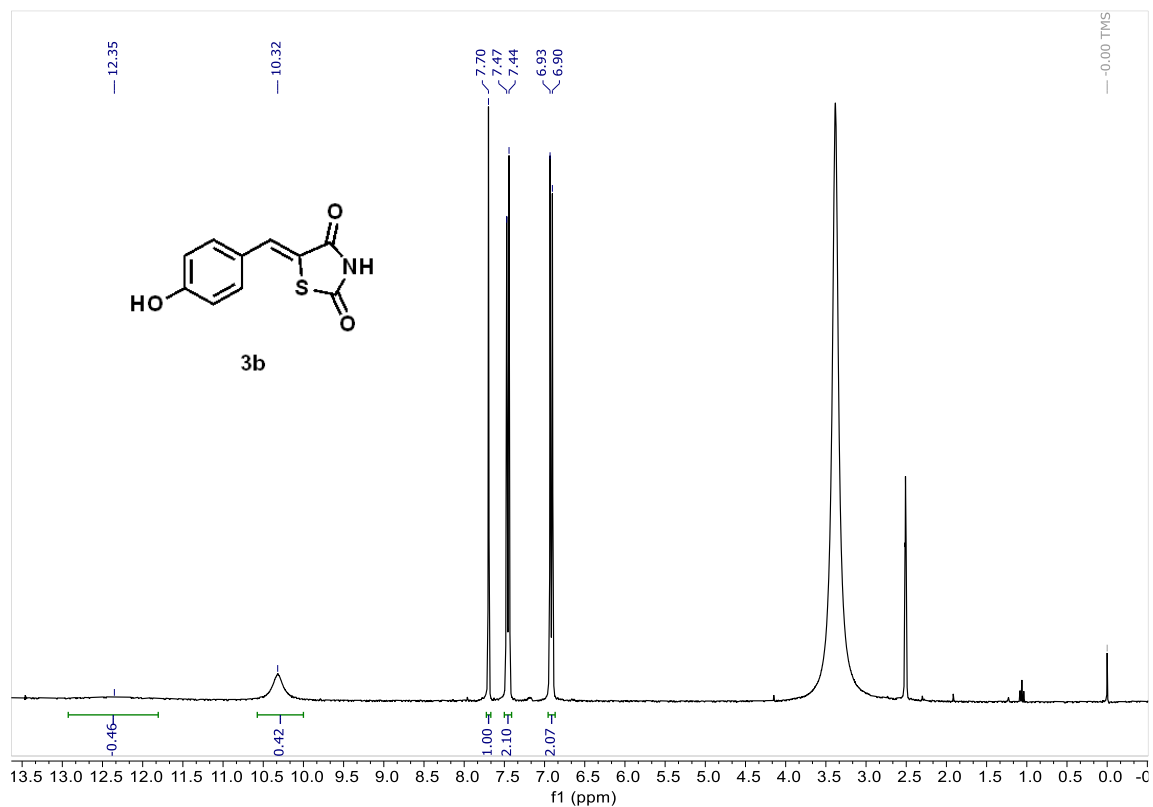
Figura 28. IV (próximo) em ATR de **3b**Figura 29. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **3b**

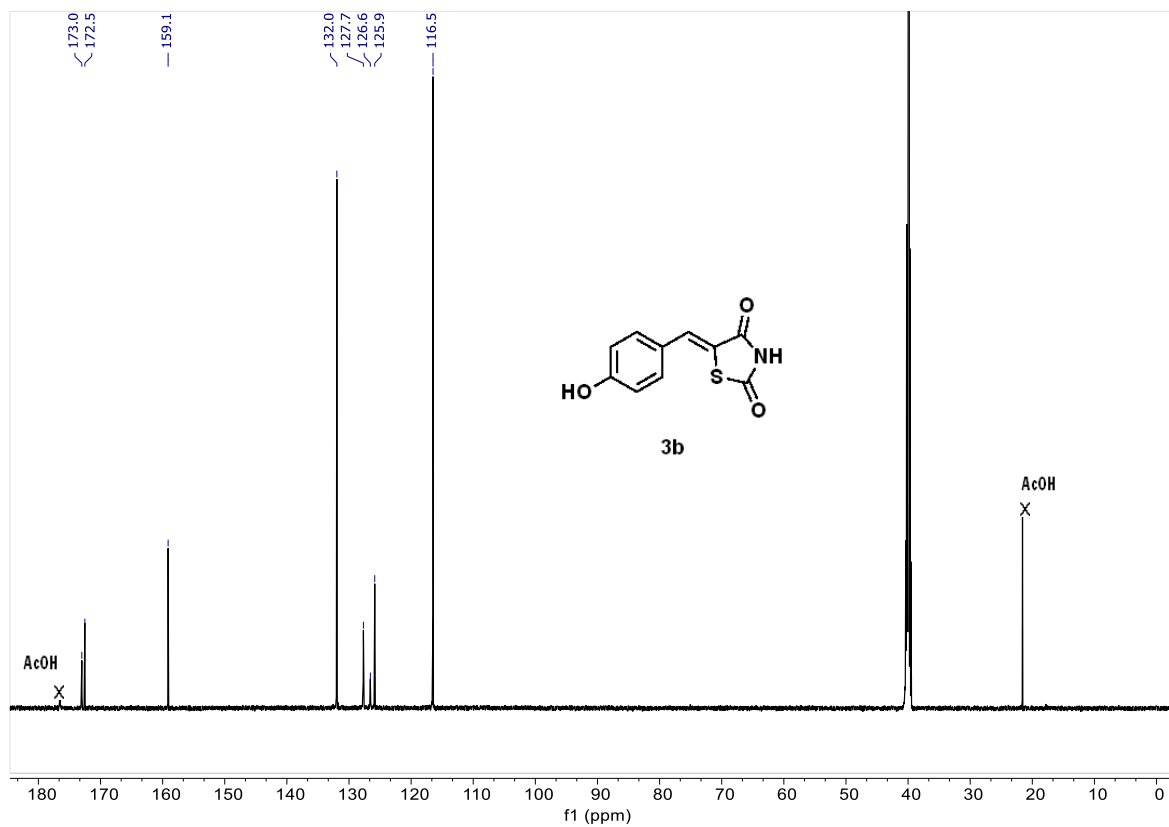
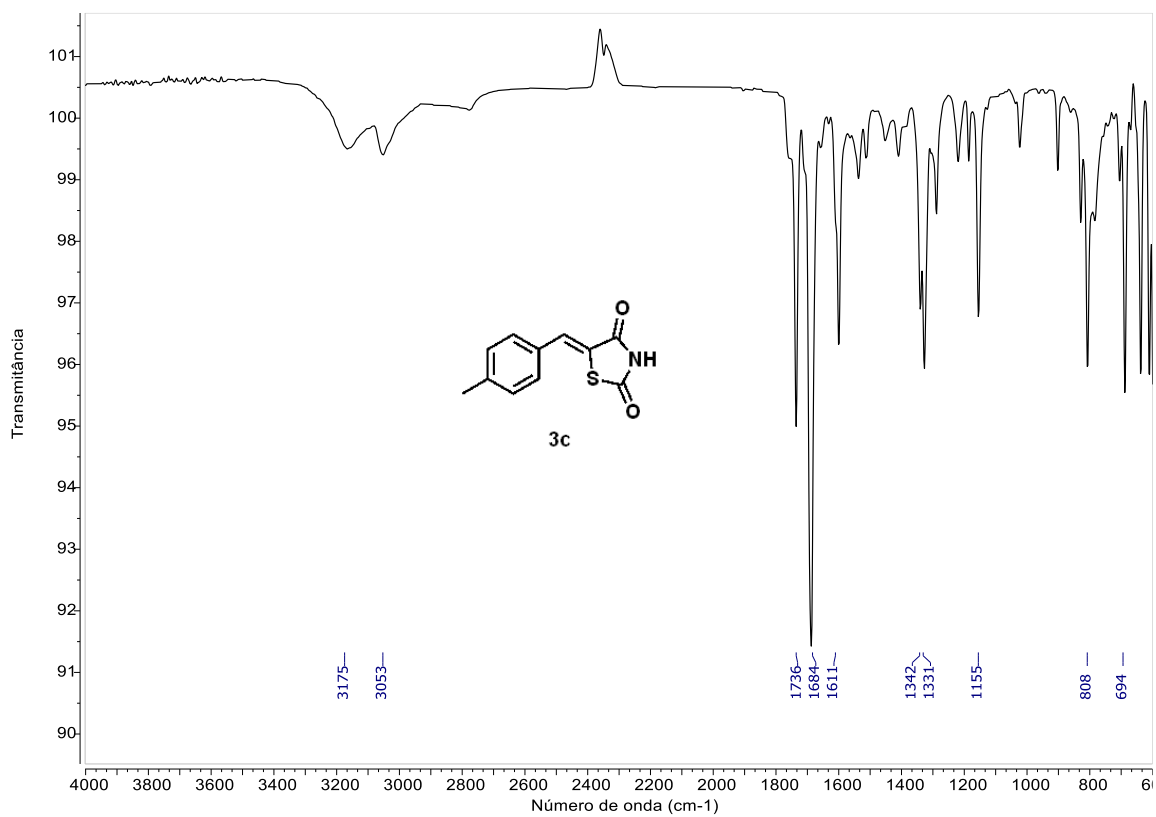
Figura 30. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3b**Figura 31. IV (próximo) em ATR de **3c**

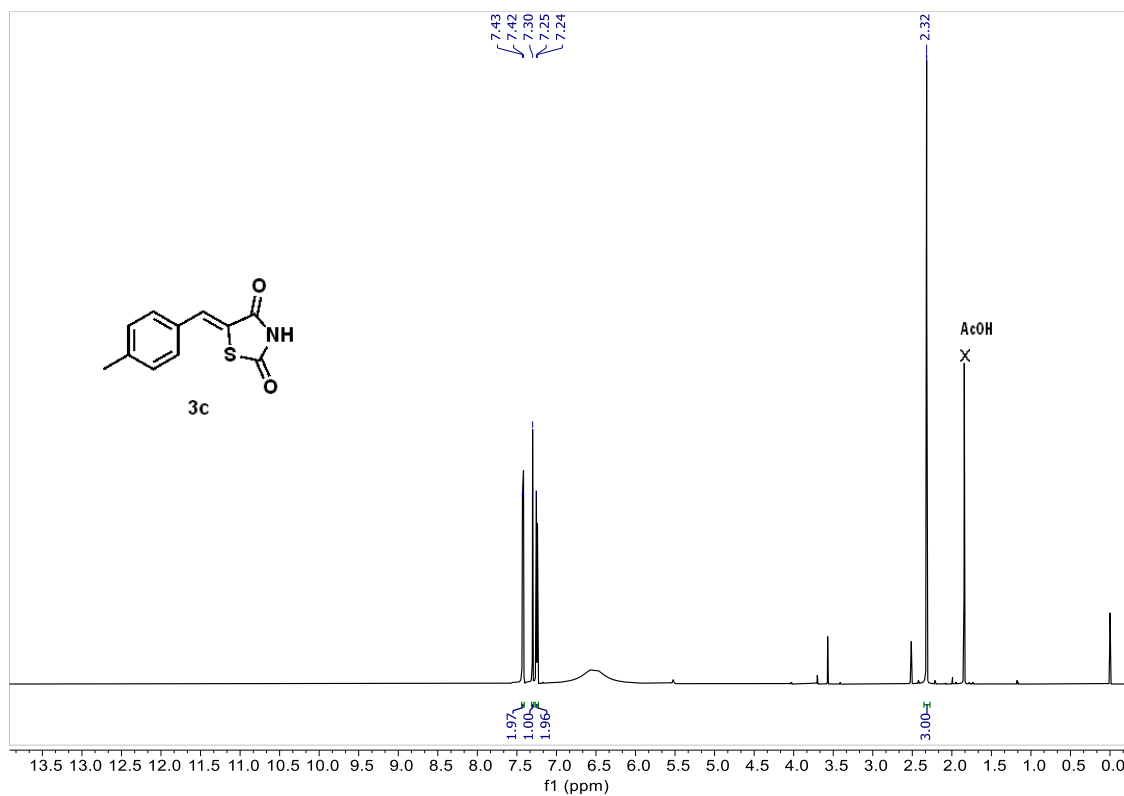
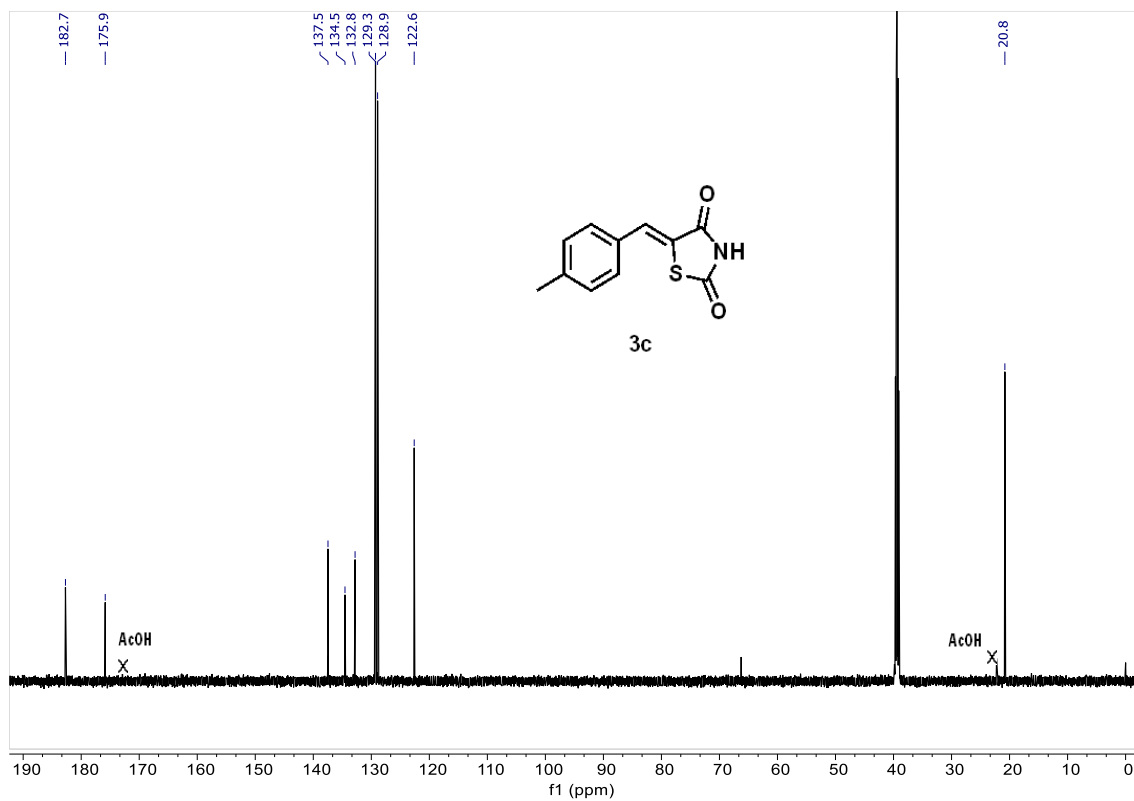
Figura 32. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3c**Figura 33. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3c**

Figura 34. IV (próximo) em ATR de 3d

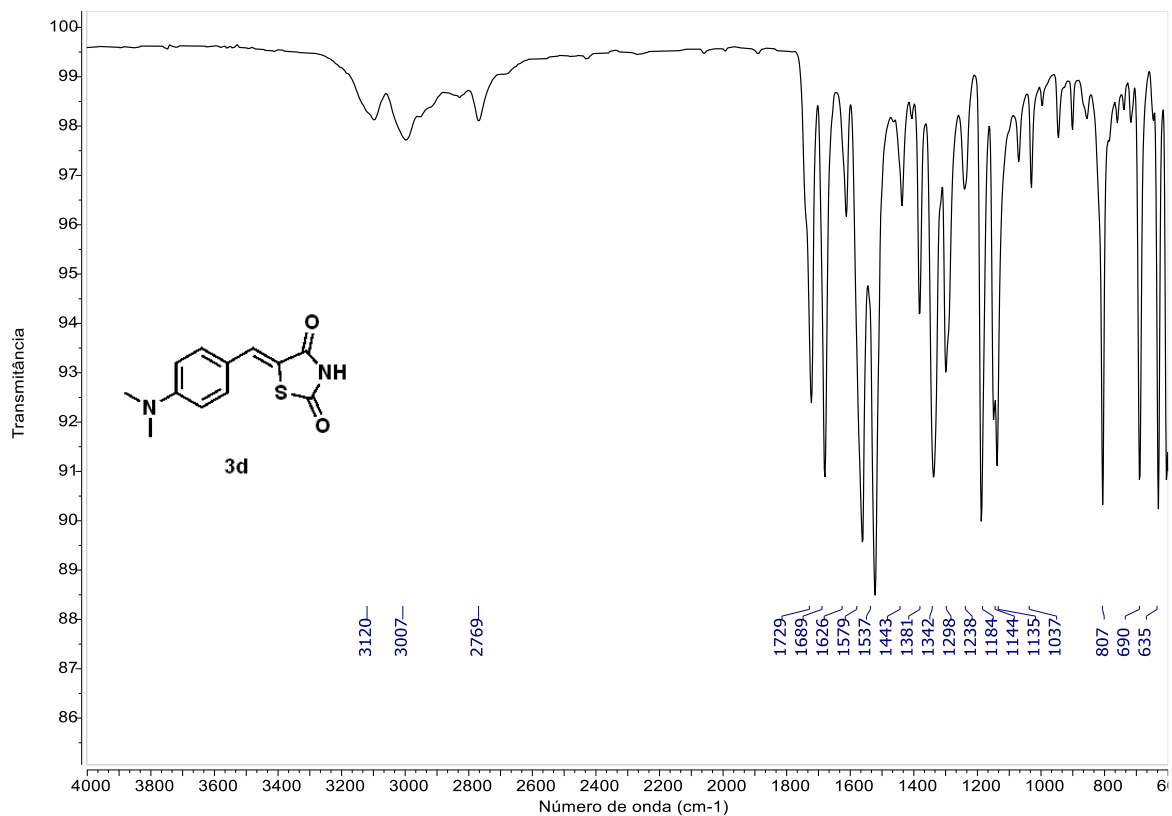
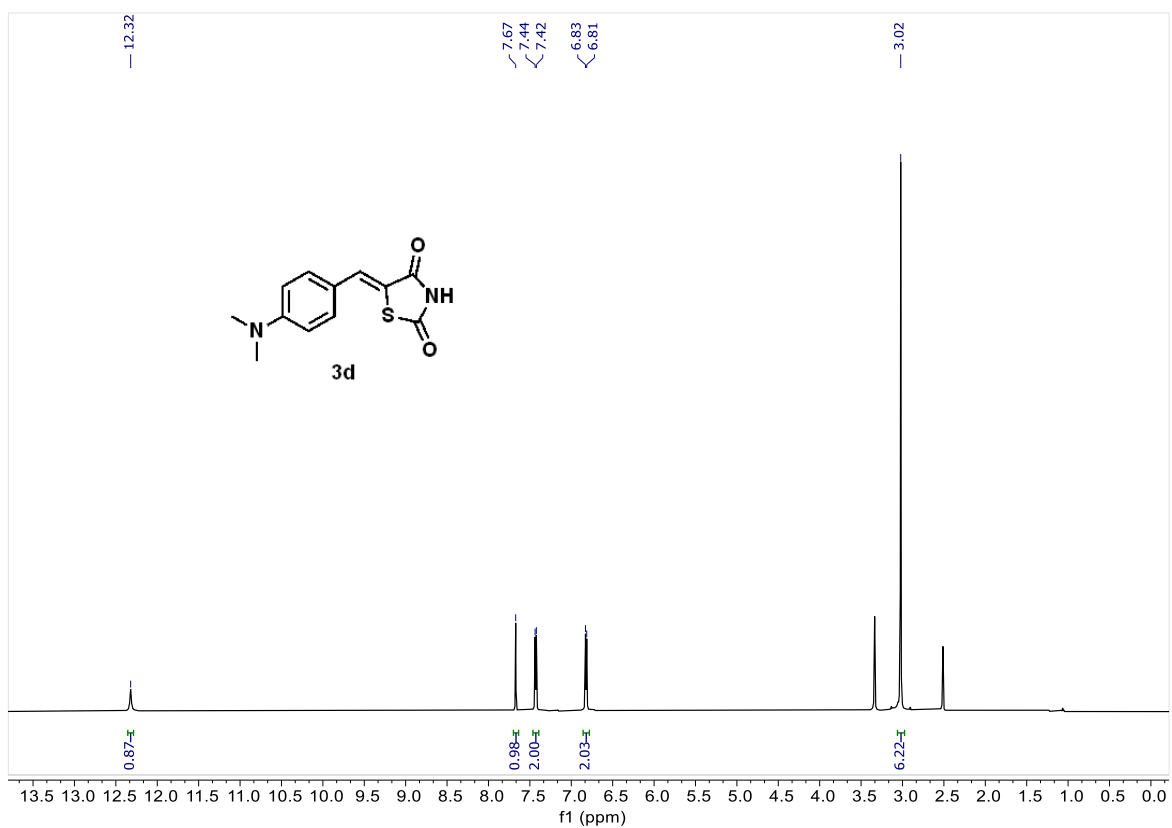
Figura 35. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 3d

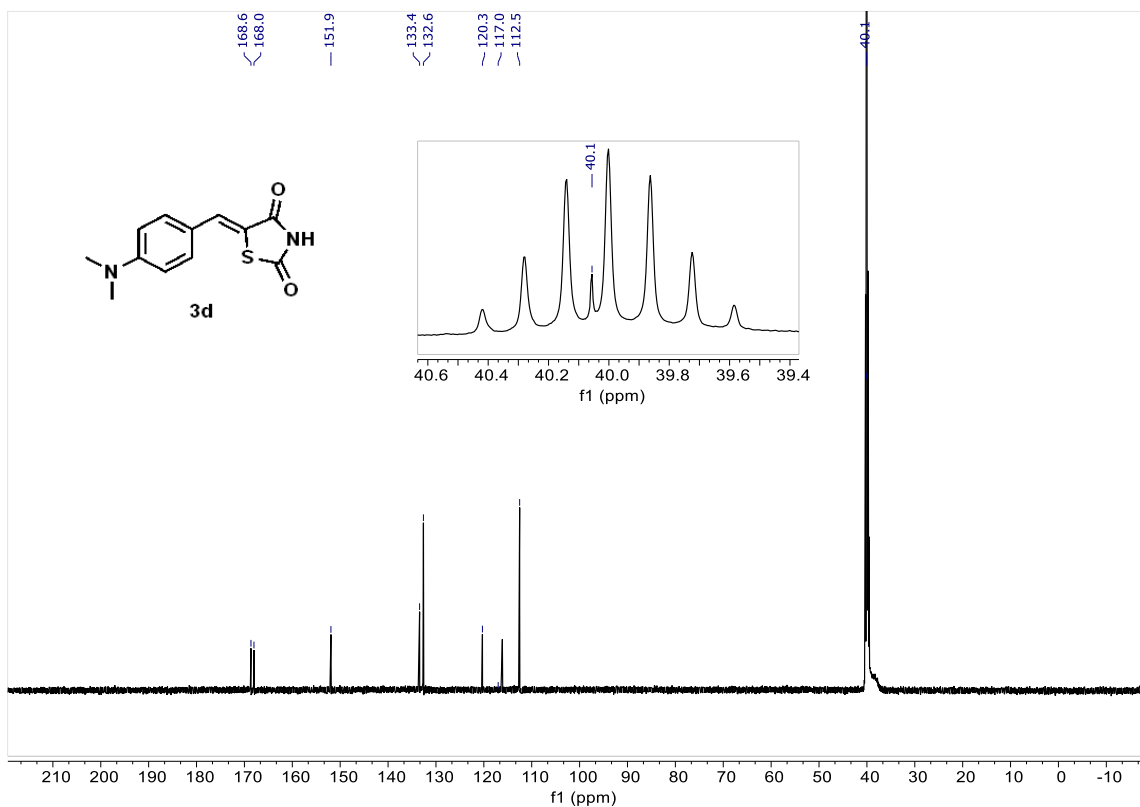
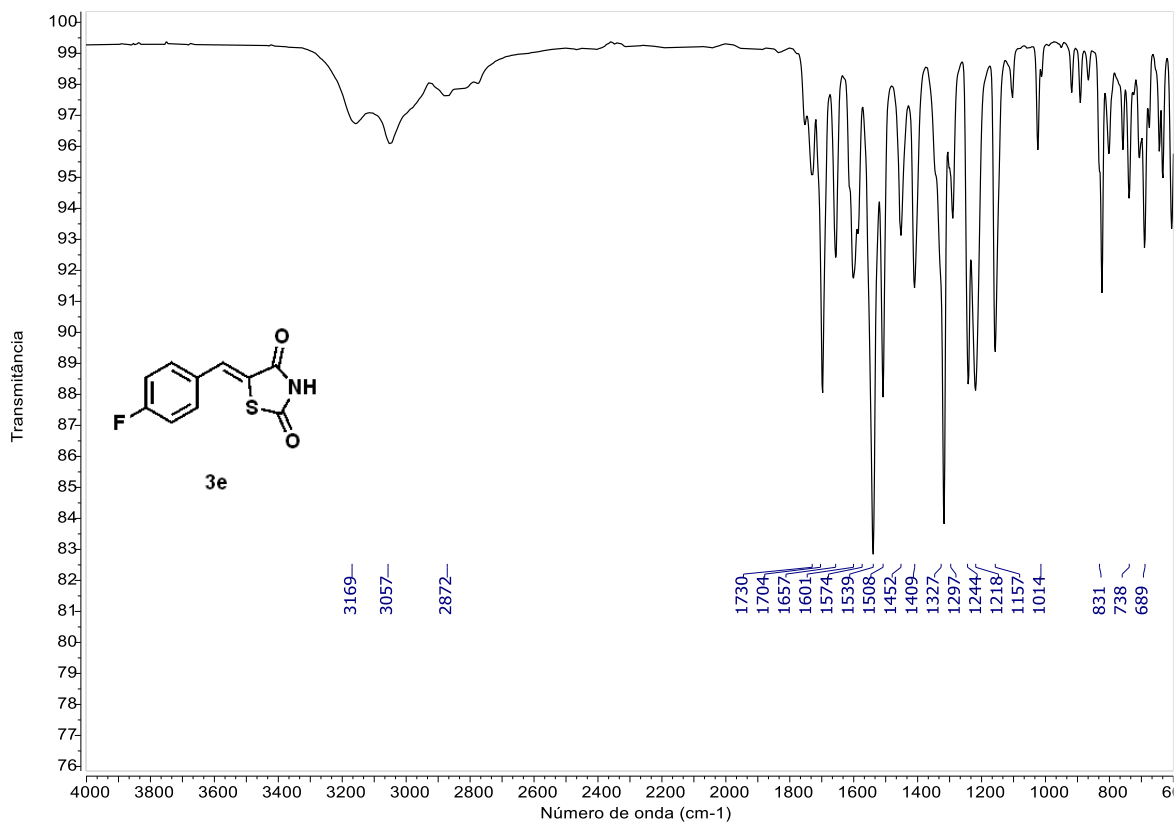
Figura 36. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3d**Figura 37. IV (próximo) em ATR de **3e**

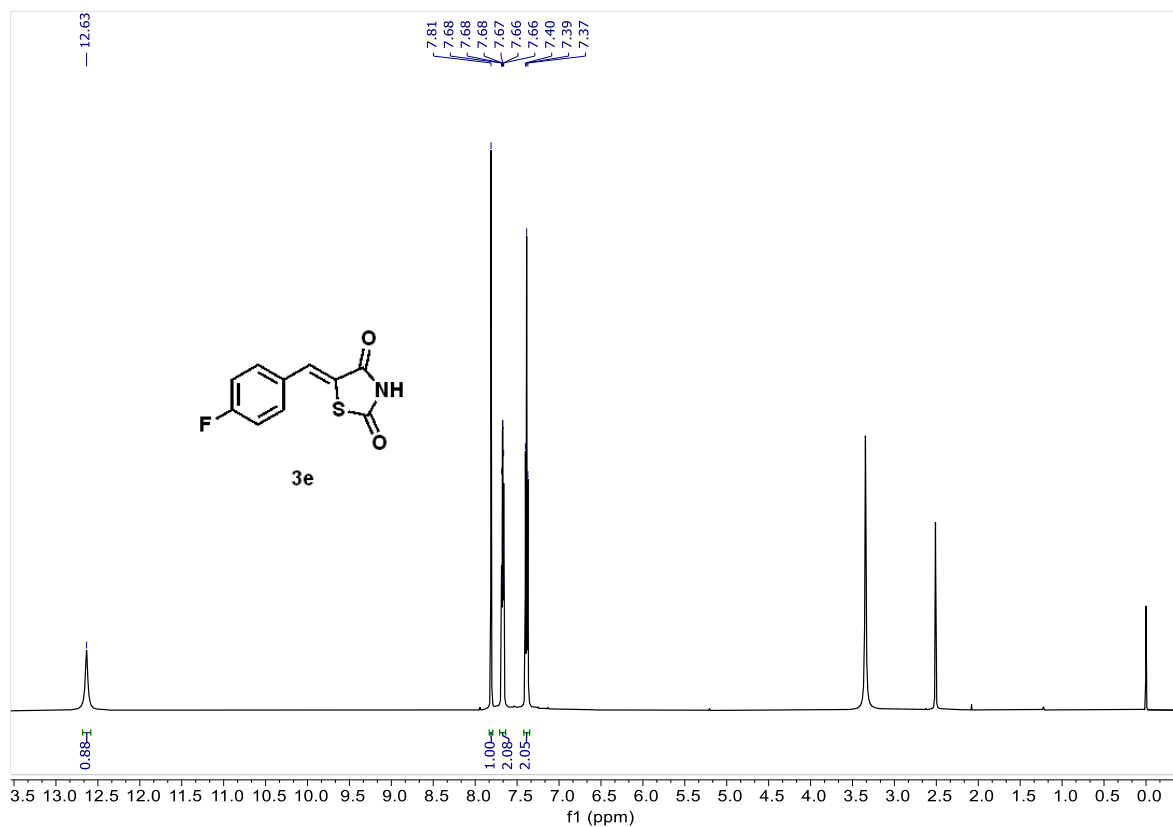
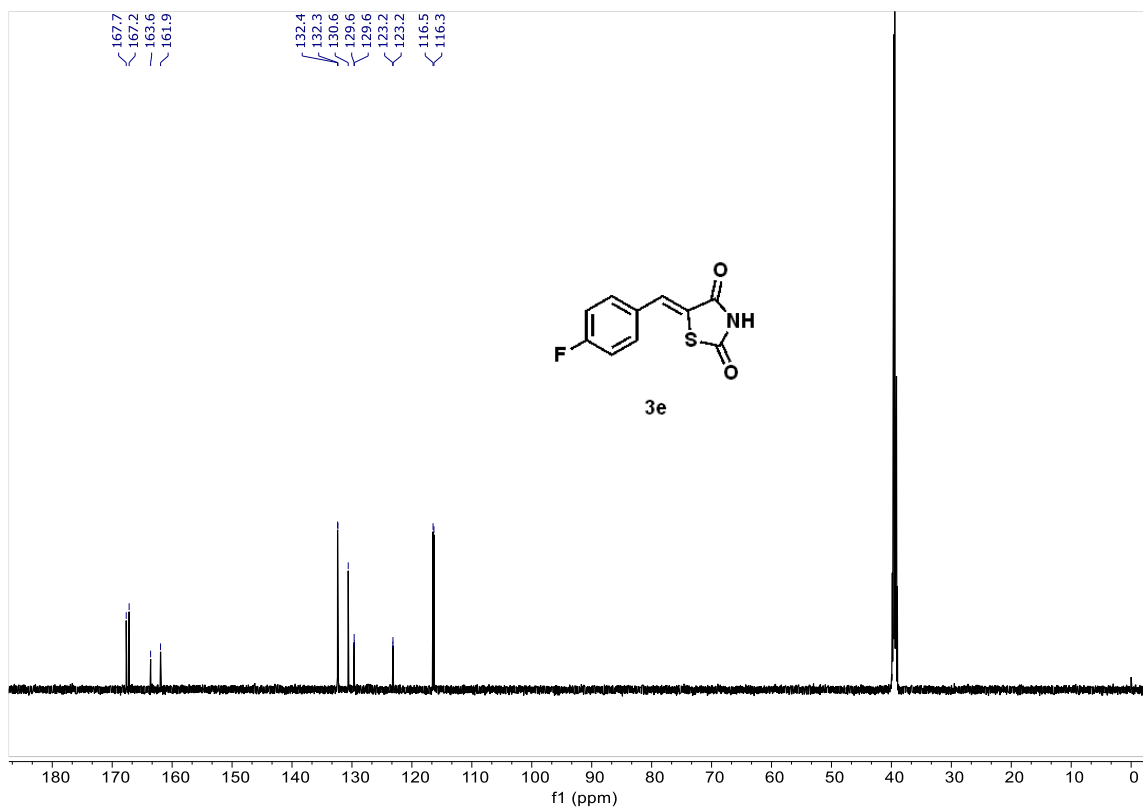
Figura 38. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3e**Figura 39. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3e**

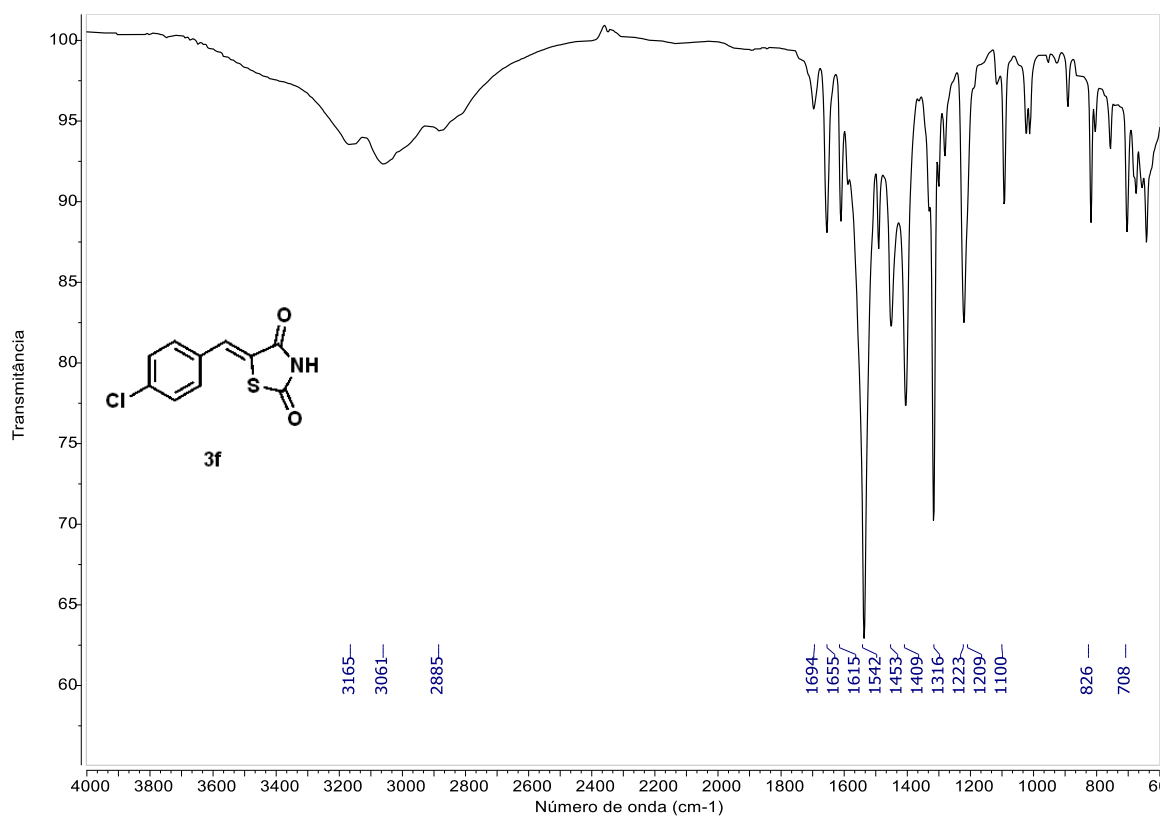
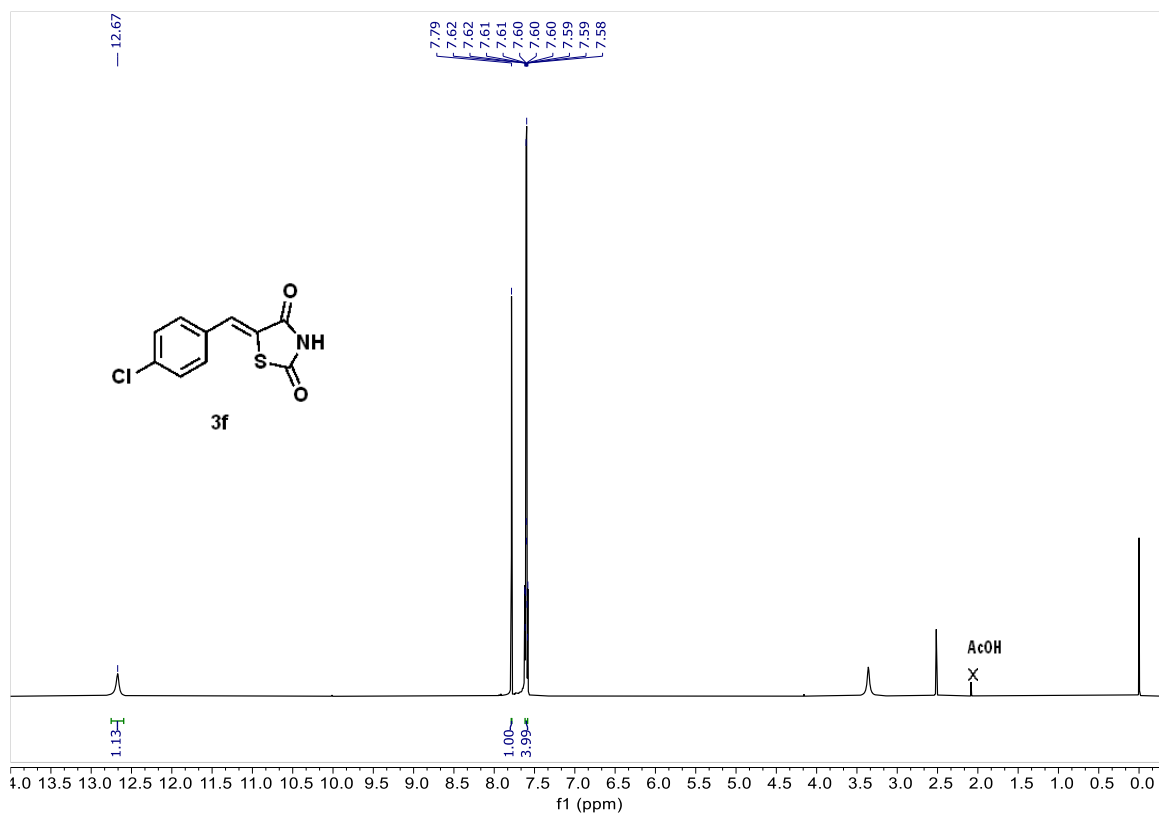
Figura 40. IV (próximo) em ATR de **3f**Figura 41. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **3f**

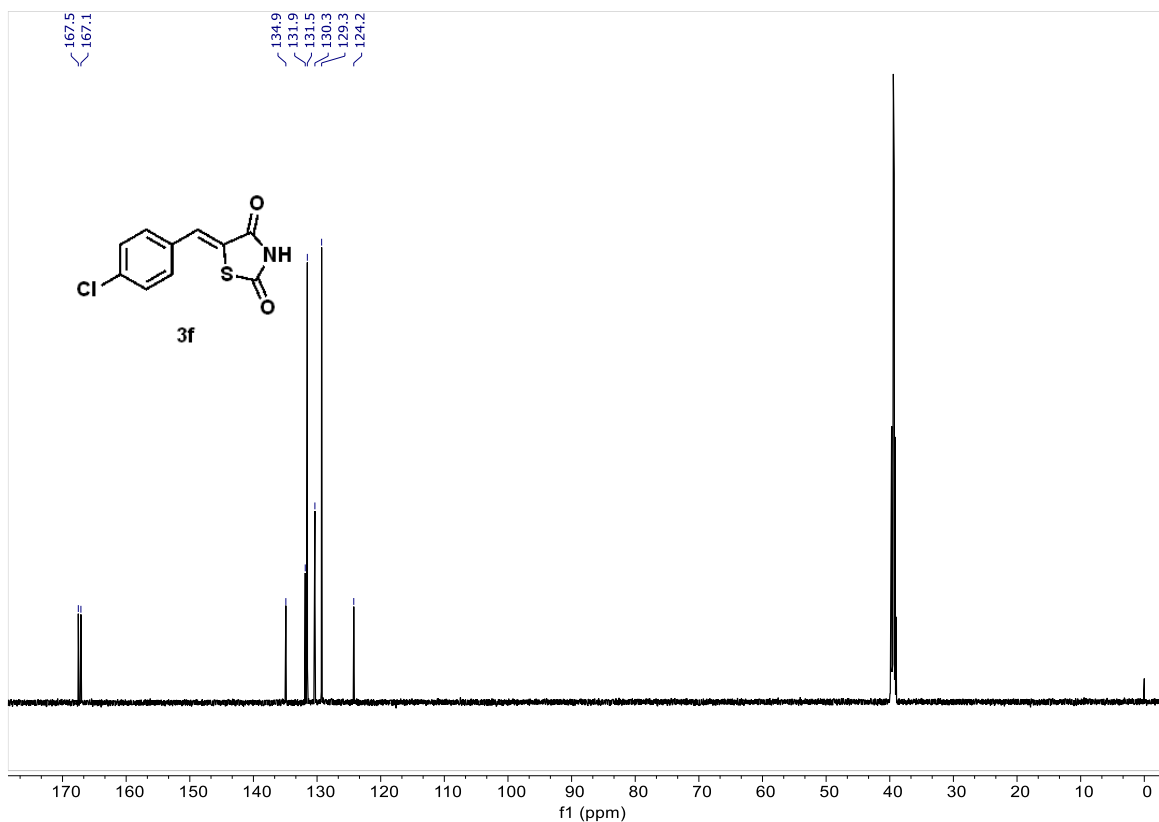
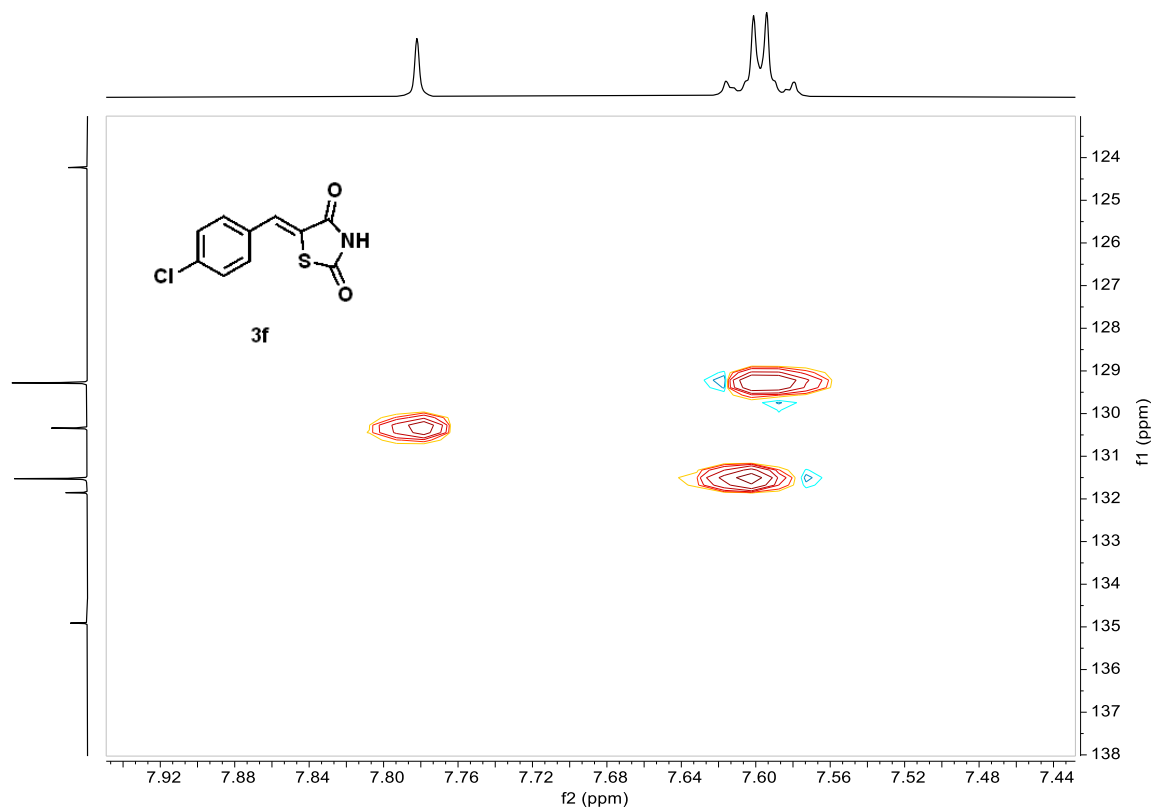
Figura 42. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3f**Figura 43. RMN-2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC de **3f**



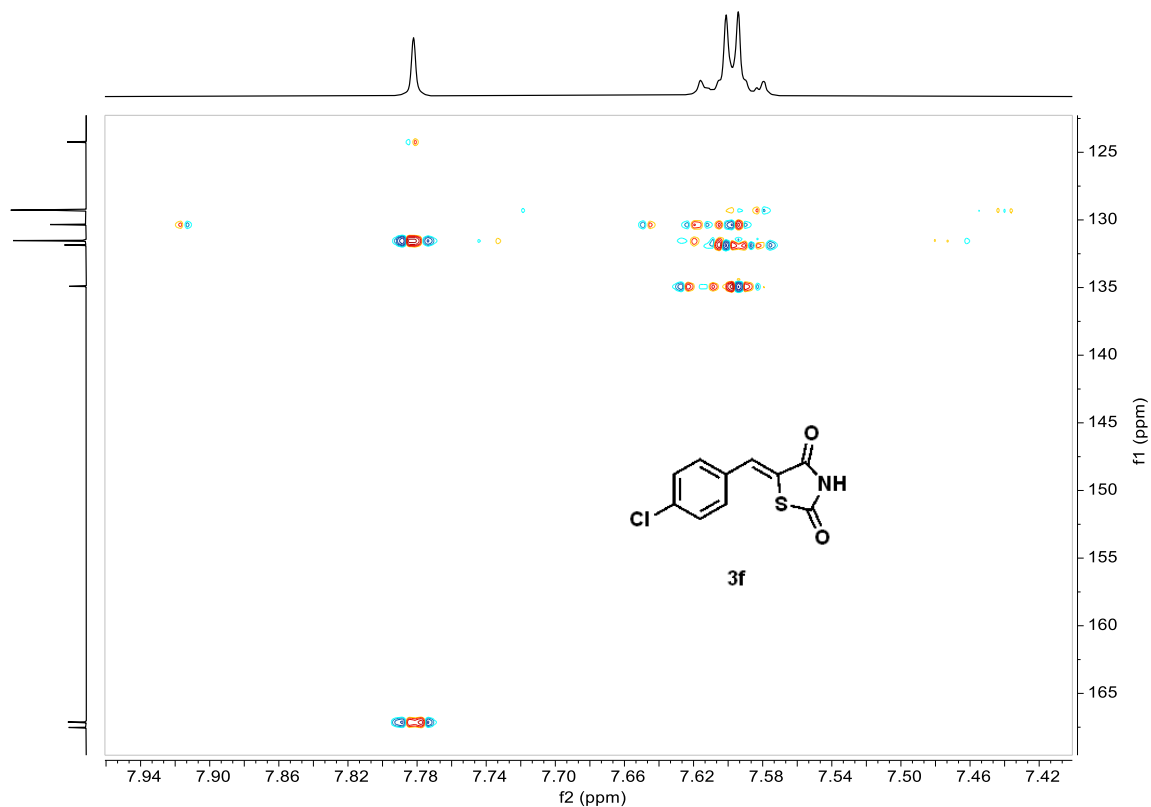
Figura 44. RMN-2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC de 3f

Figura 45. IV (próximo) em ATR de 3g

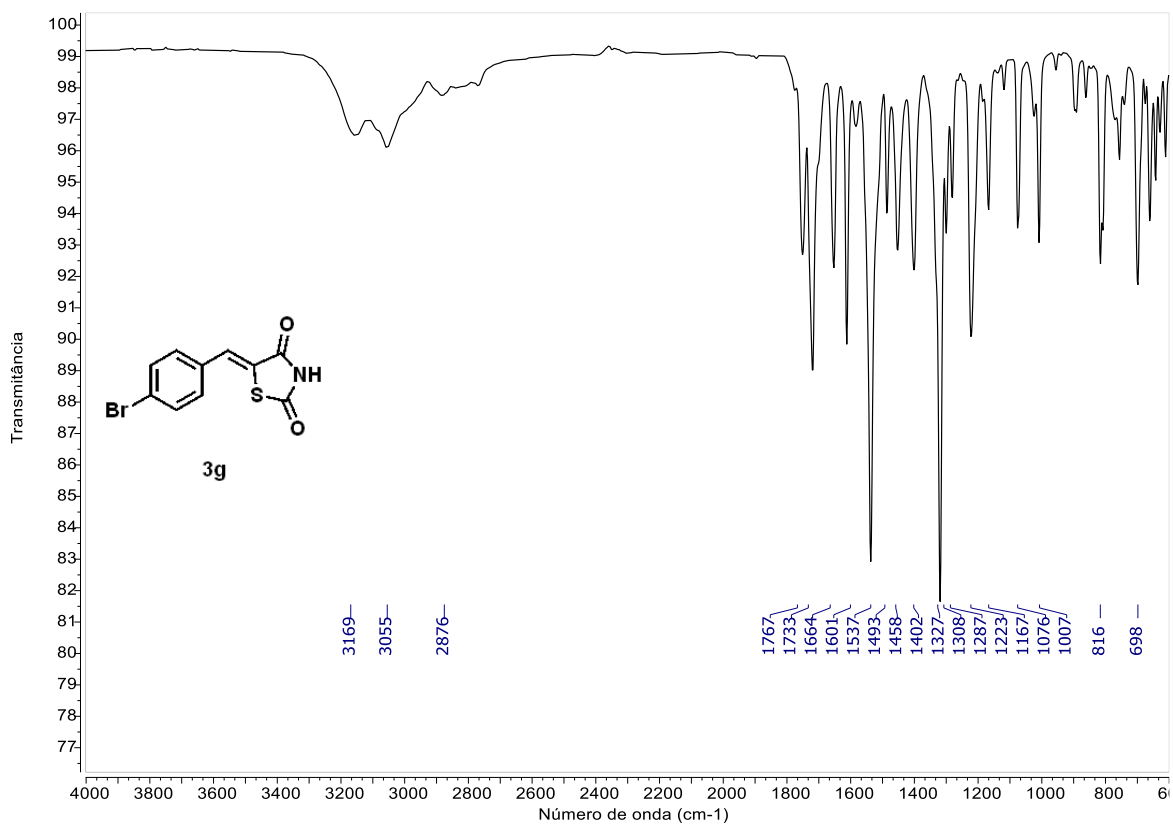


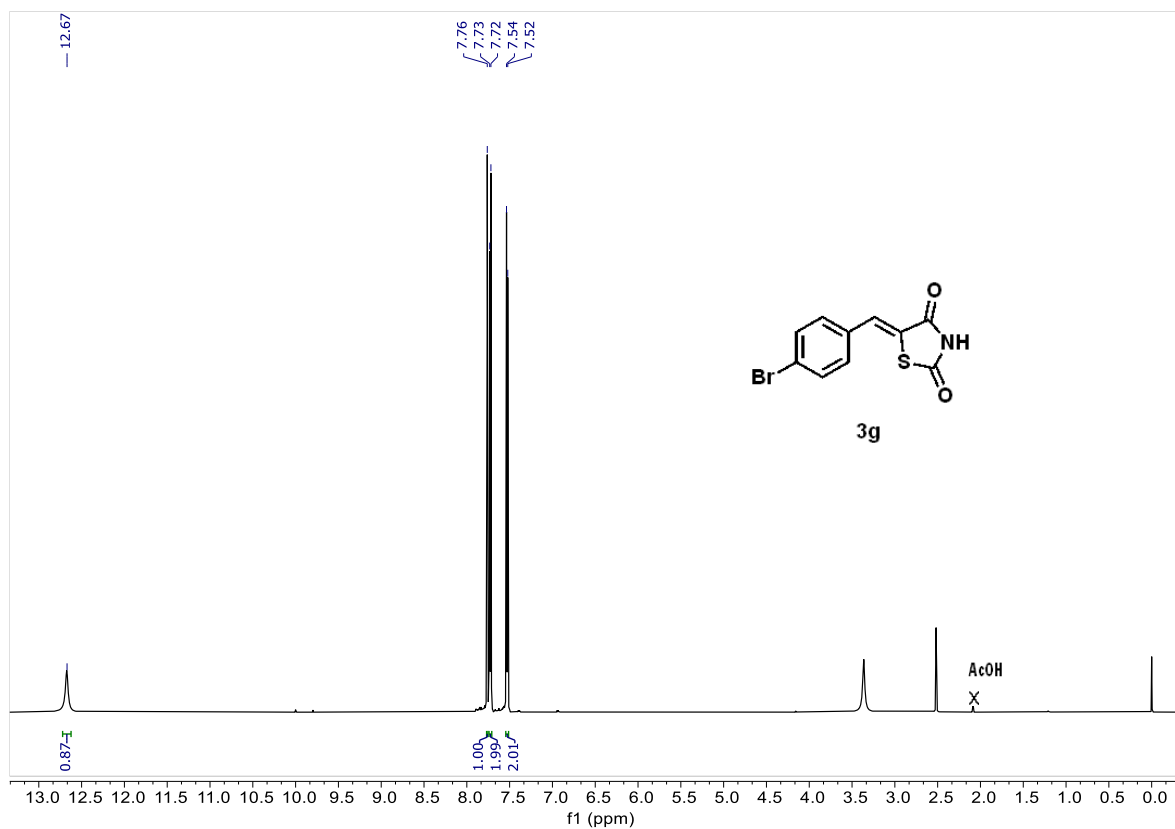
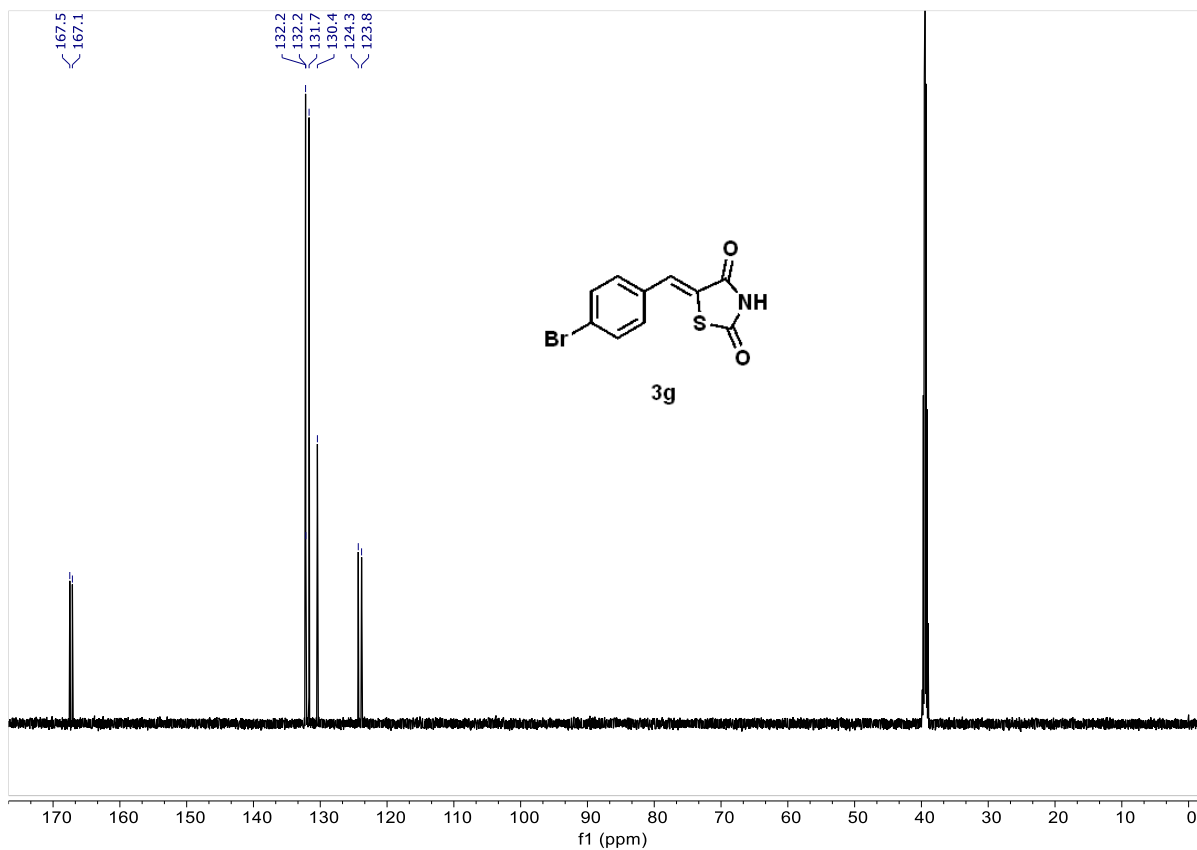
Figura 46. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3g**Figura 47. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3g**

Figura 48. IV (próximo) em ATR de 3h

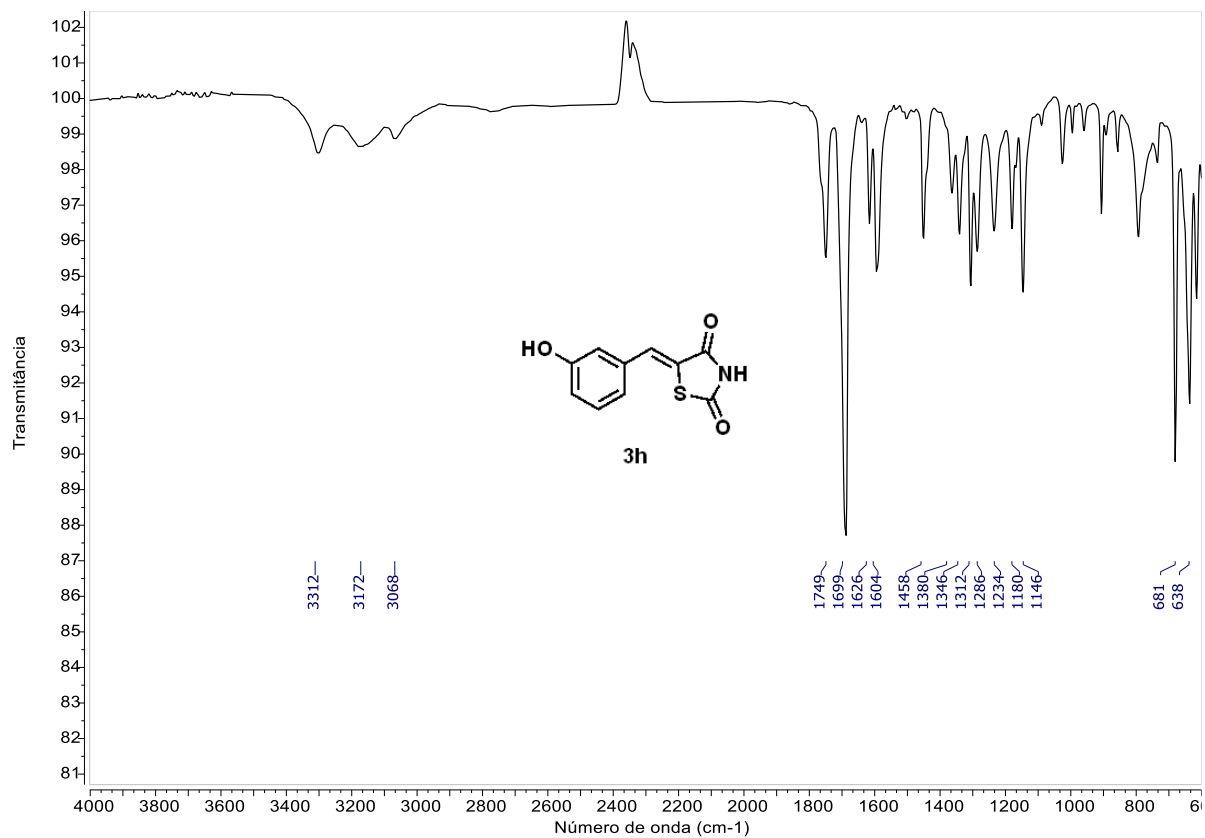
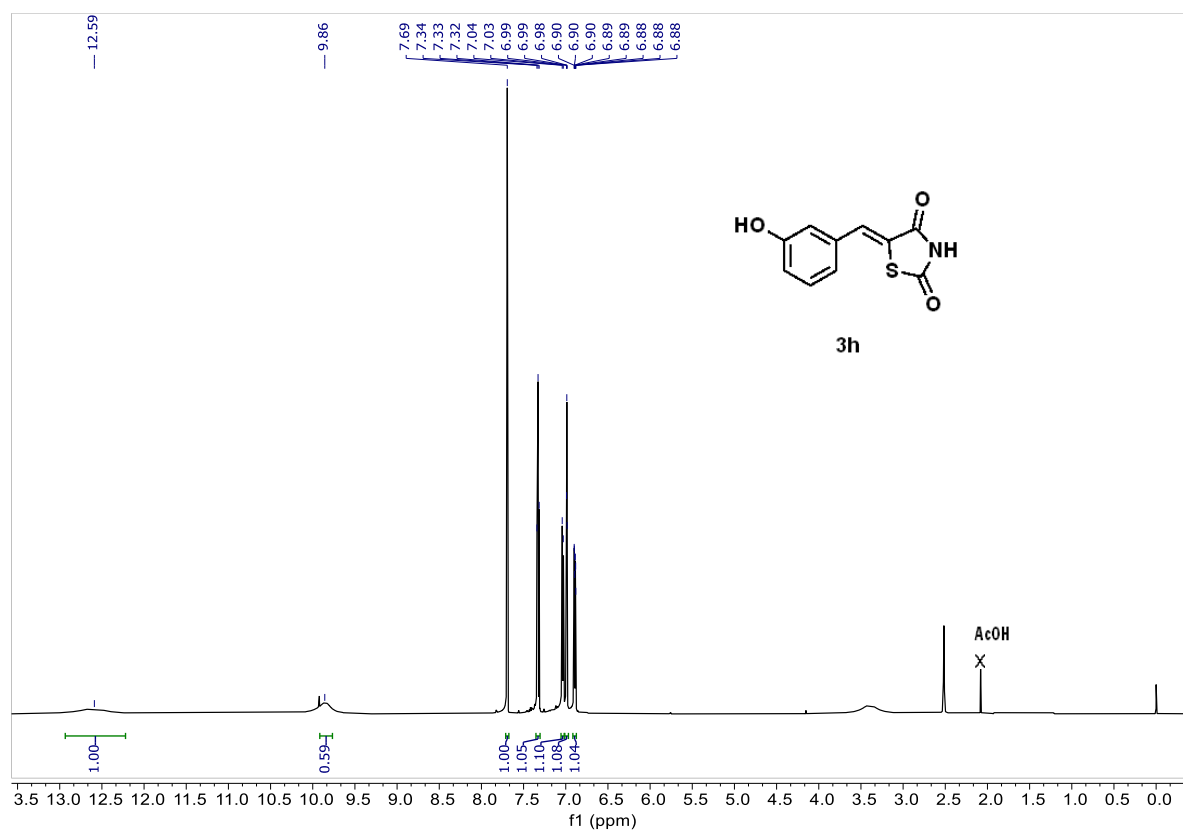
Figura 49. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 3h

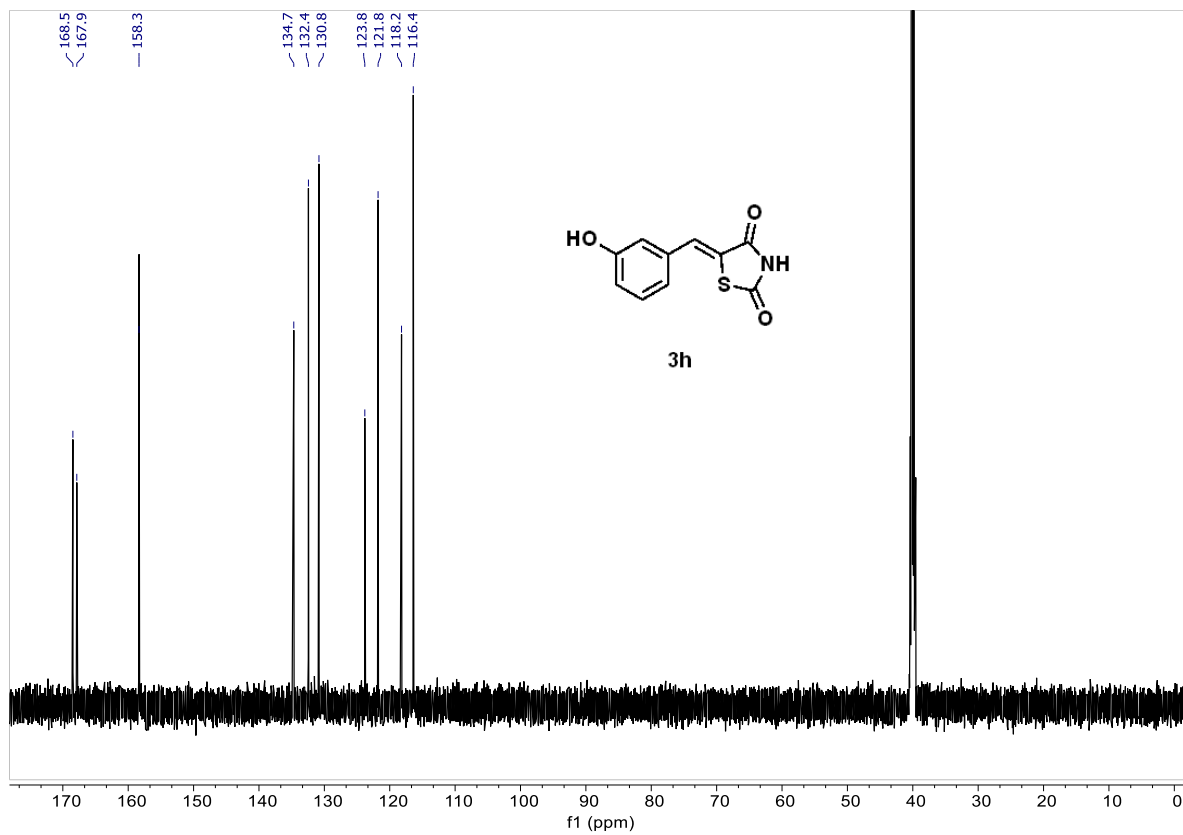
Figura 50. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3h

Figura 51. IV (próximo) em ATR de 3i

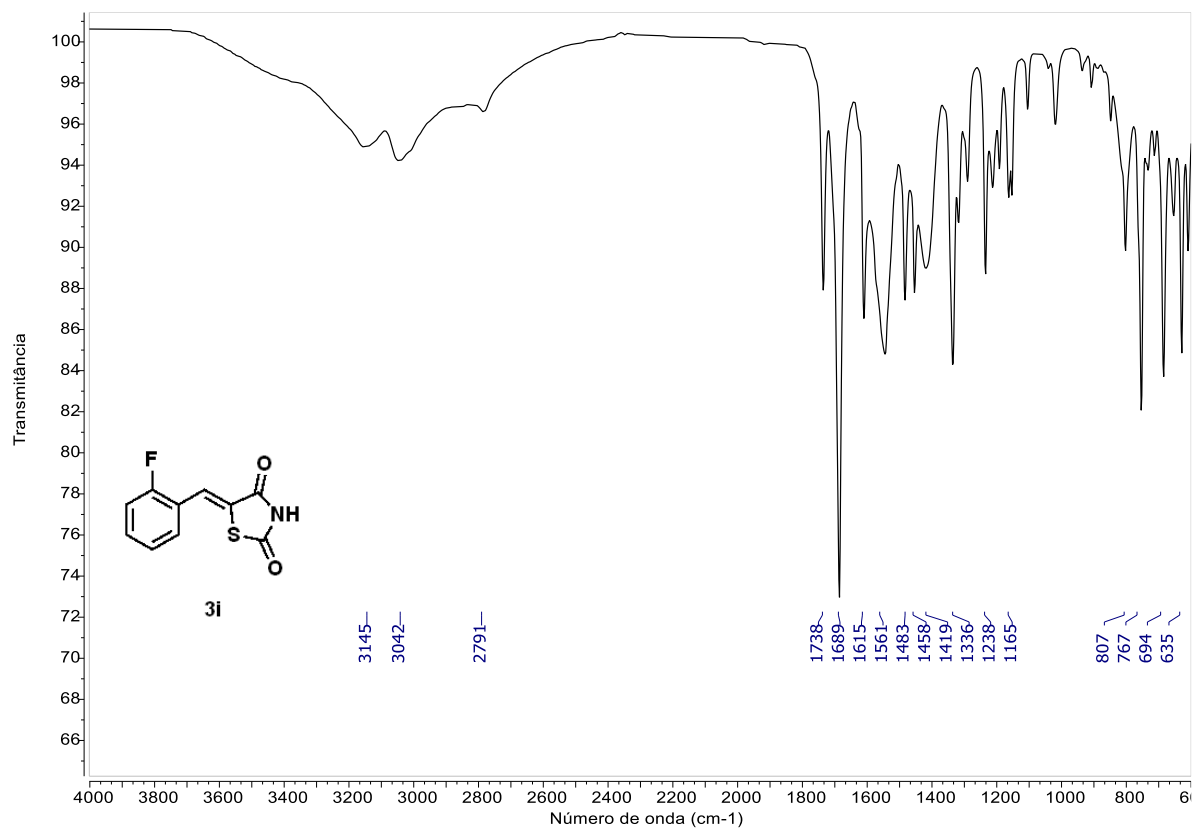


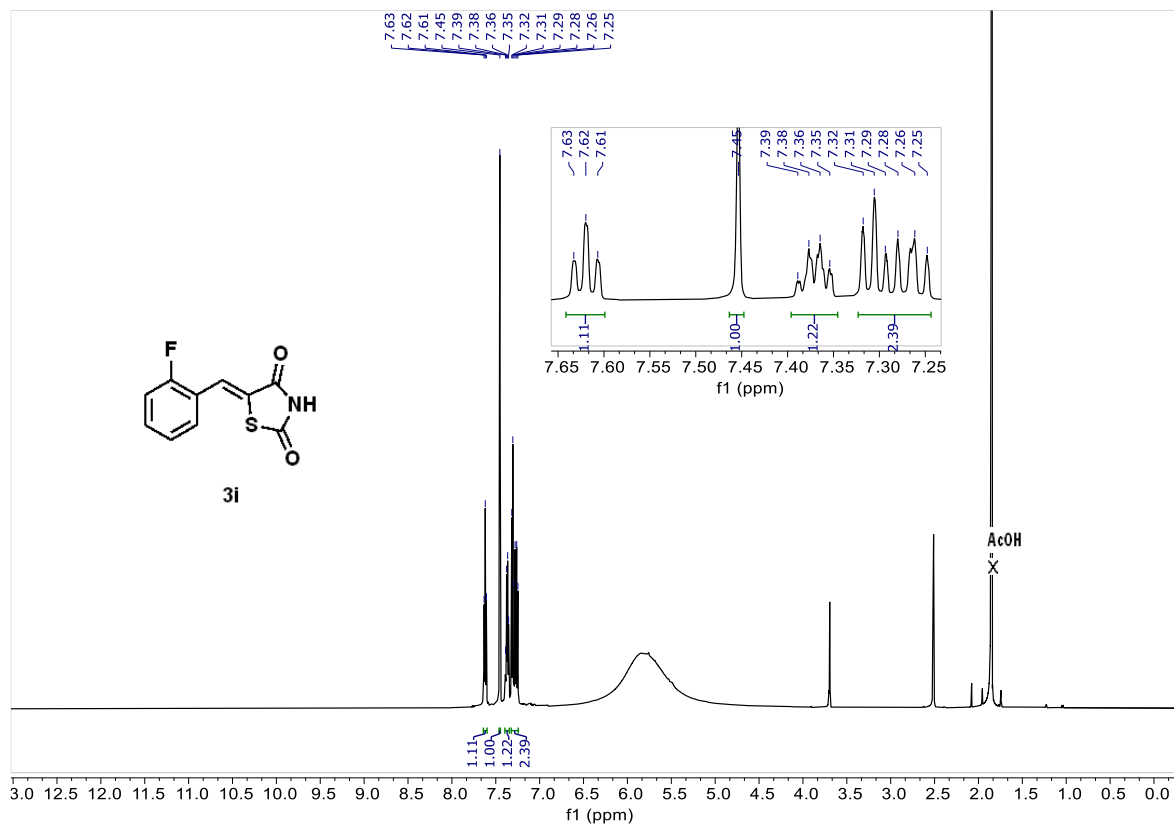
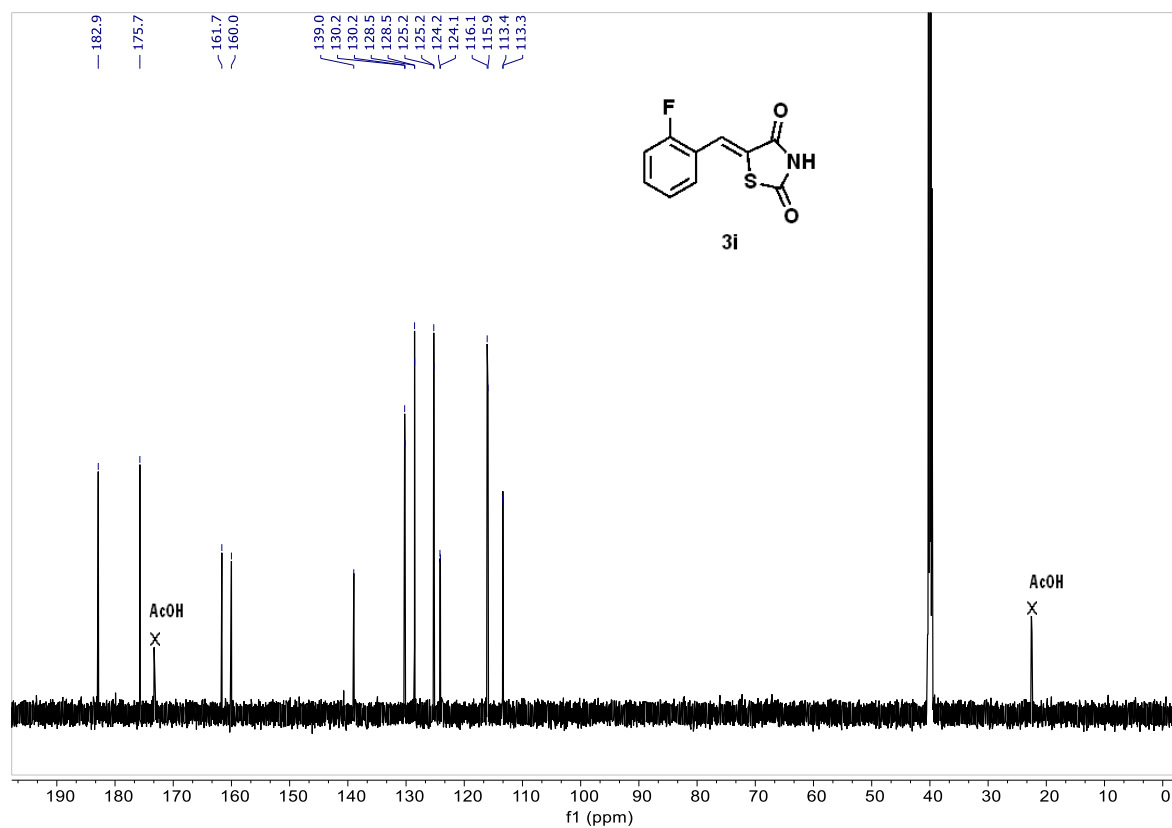
Figura 52. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3iFigura 53. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3i

Figura 54. IV (próximo) em ATR de 3j

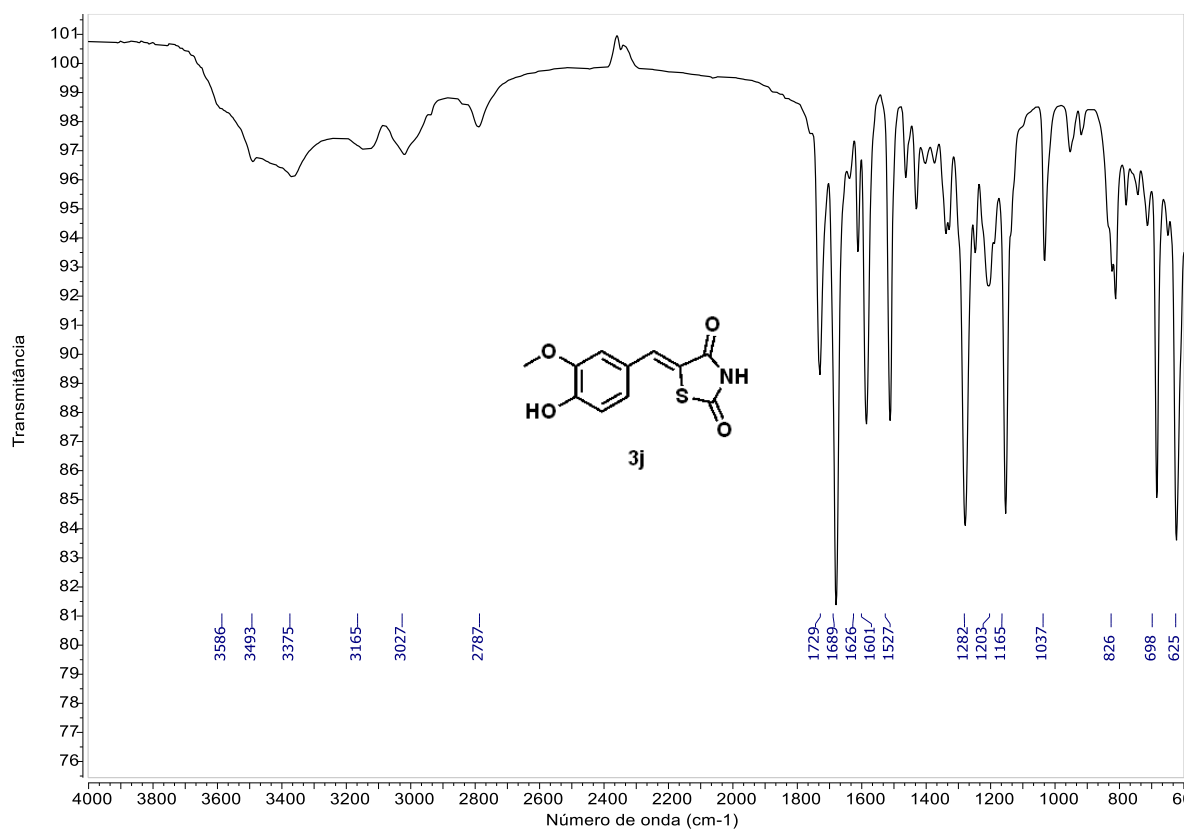
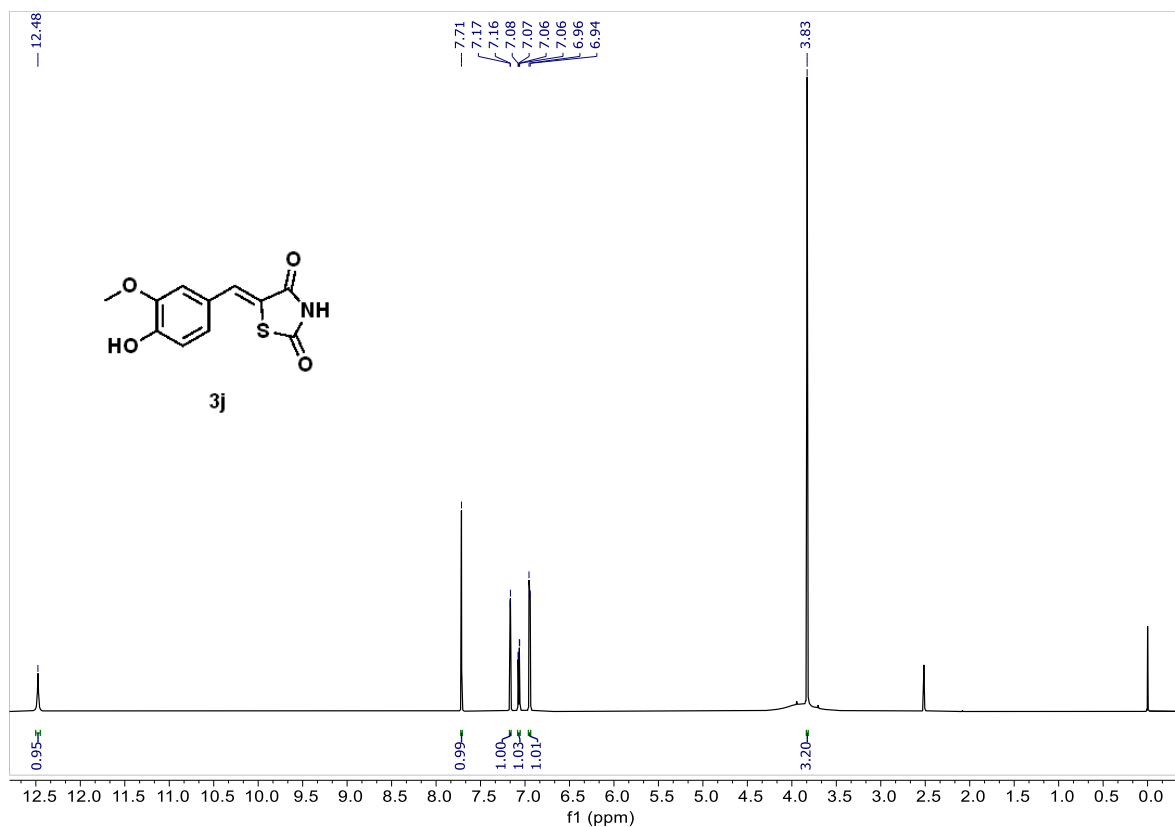
Figura 55. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 3j

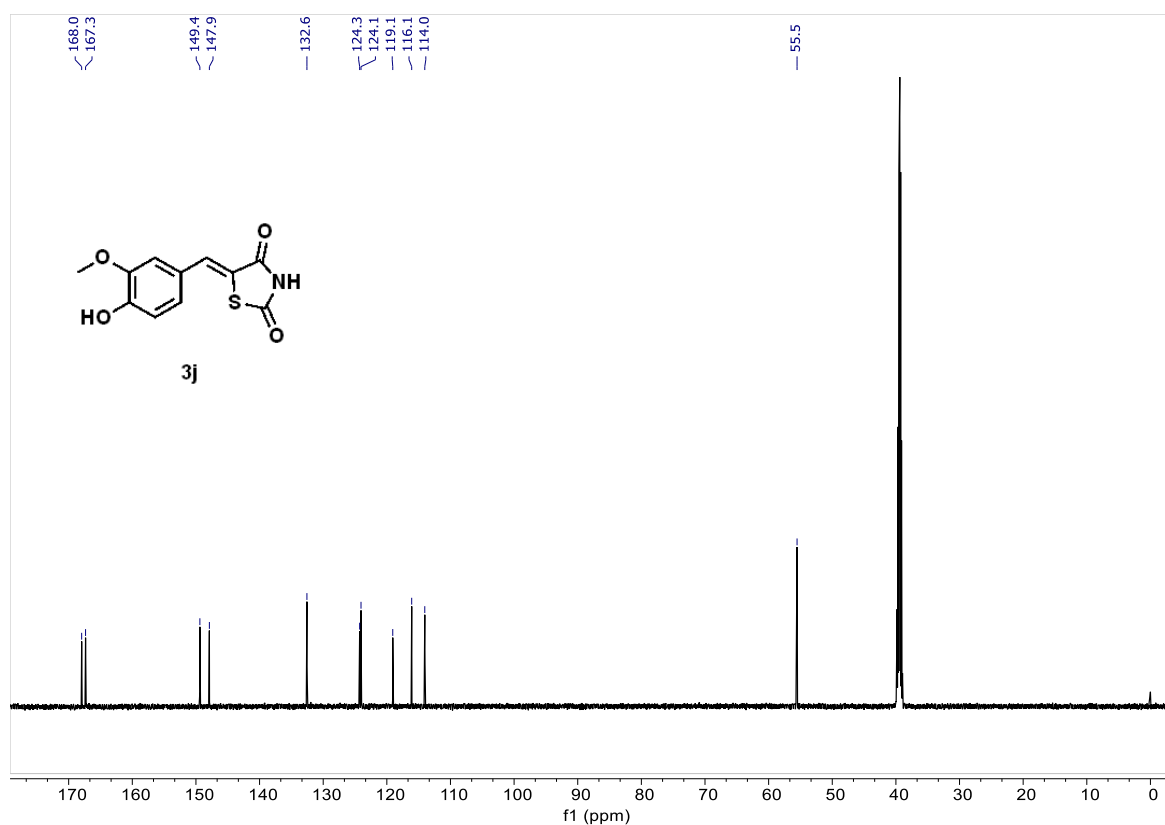
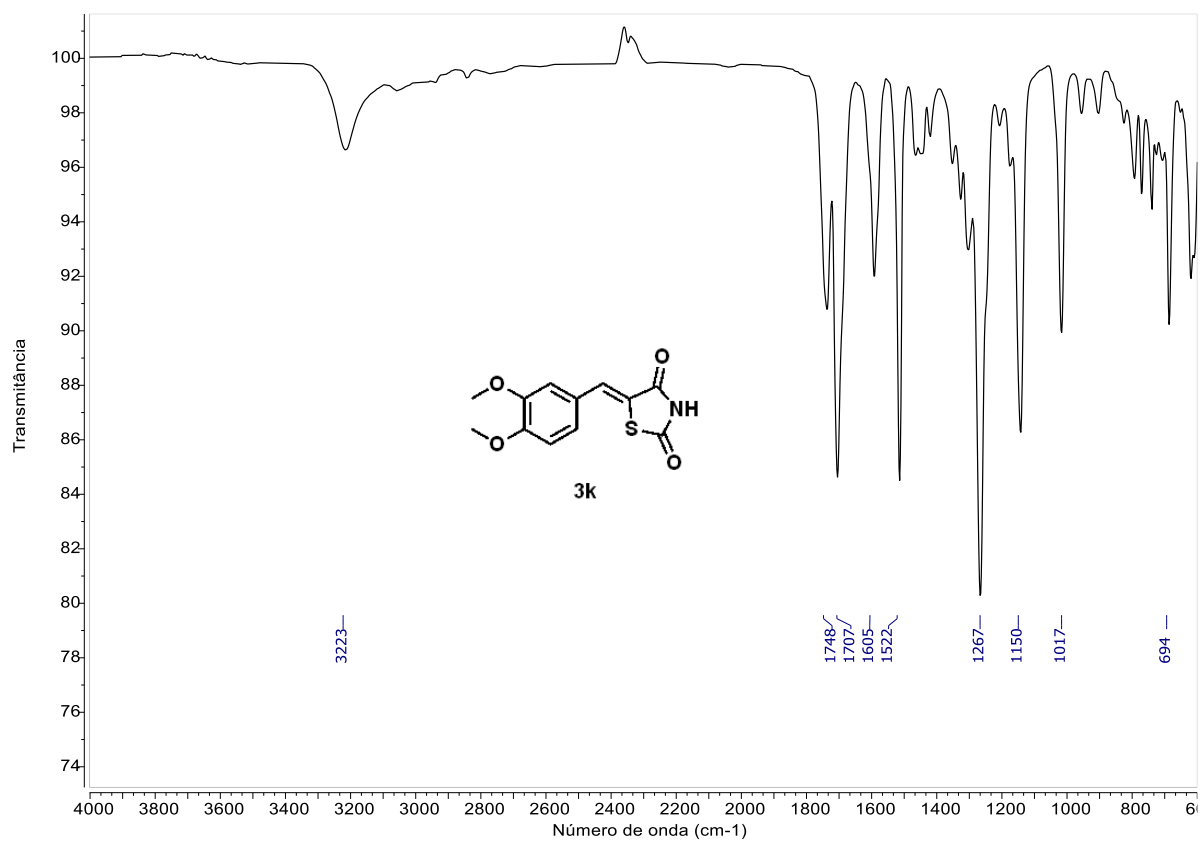
Figura 56. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3j**Figura 57. IV (próximo) em ATR de **3k**

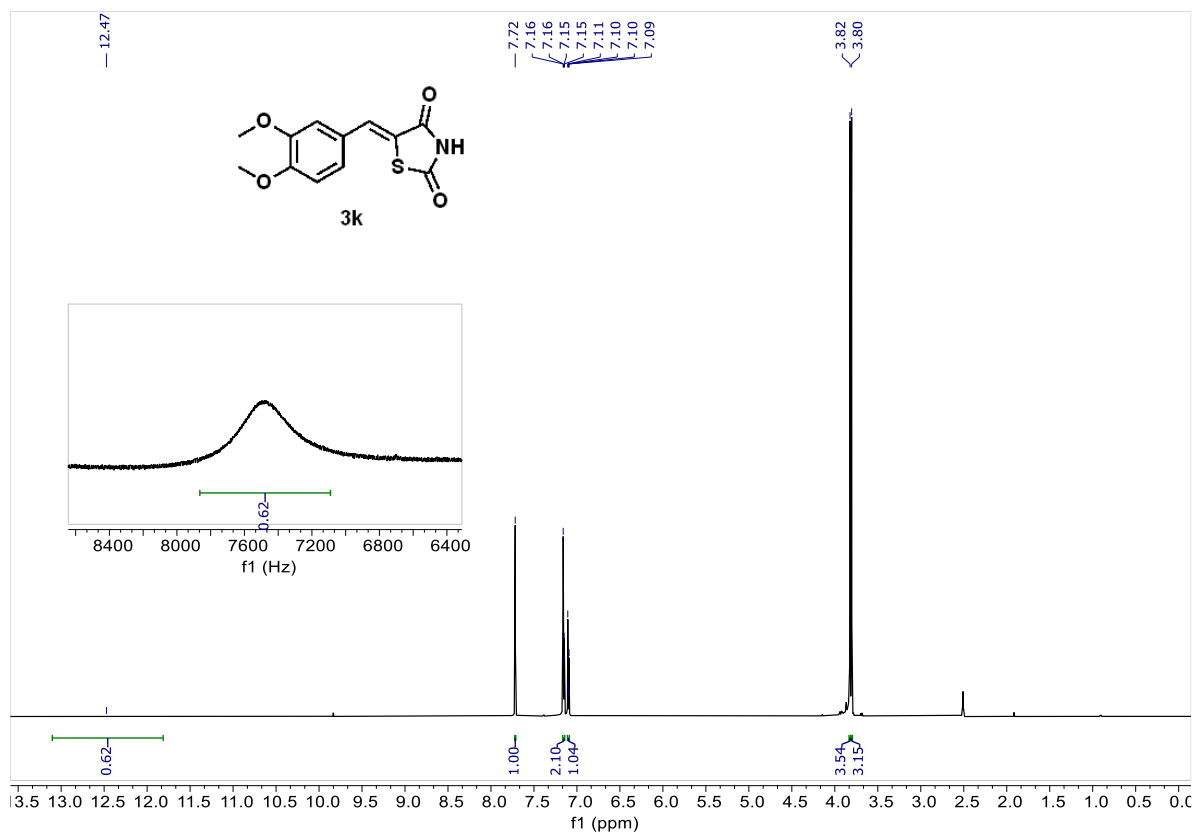
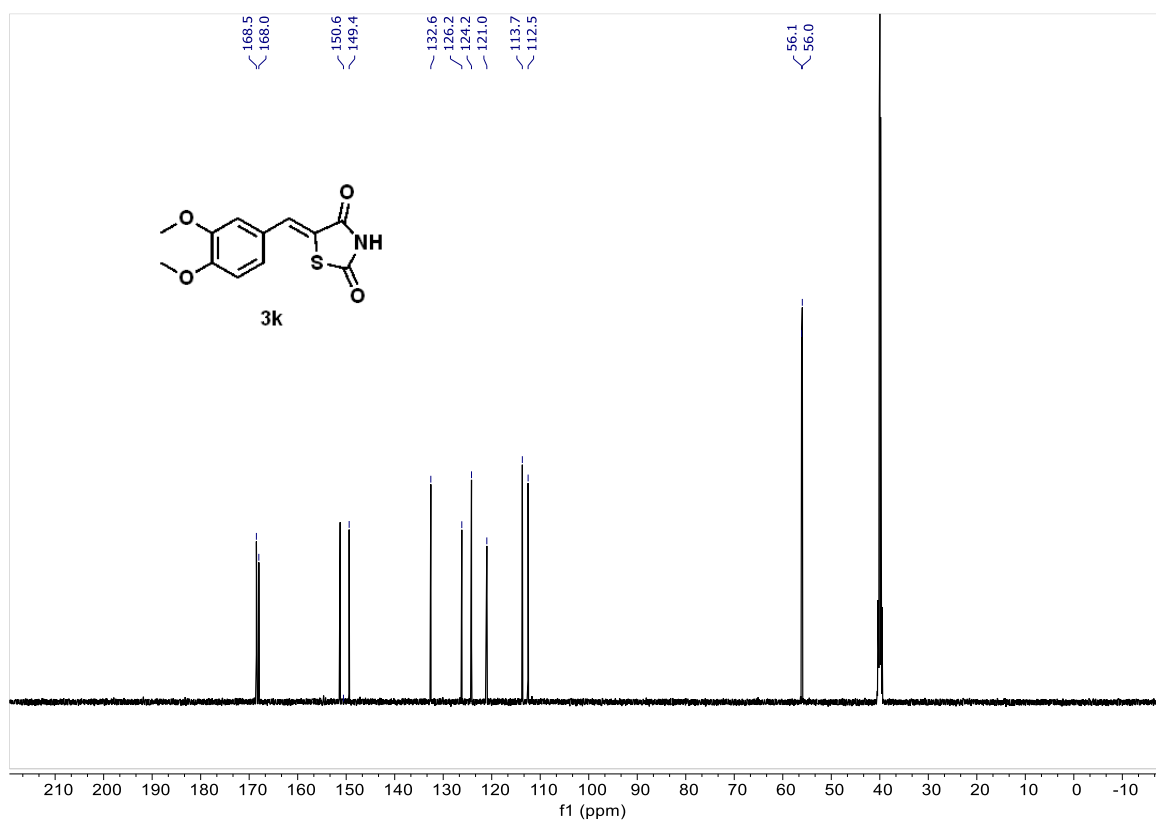
Figura 58. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3kFigura 59. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3k



Figura 60. IV (próximo) em ATR de 3I

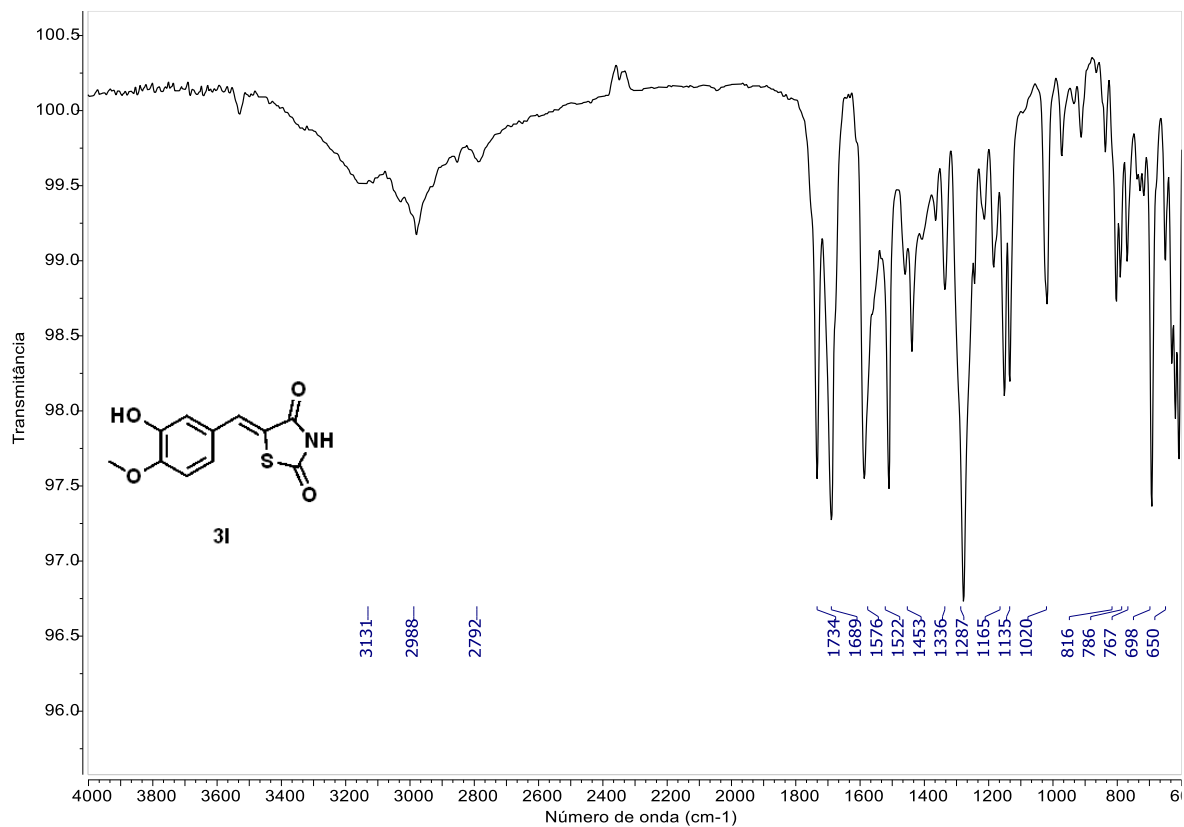
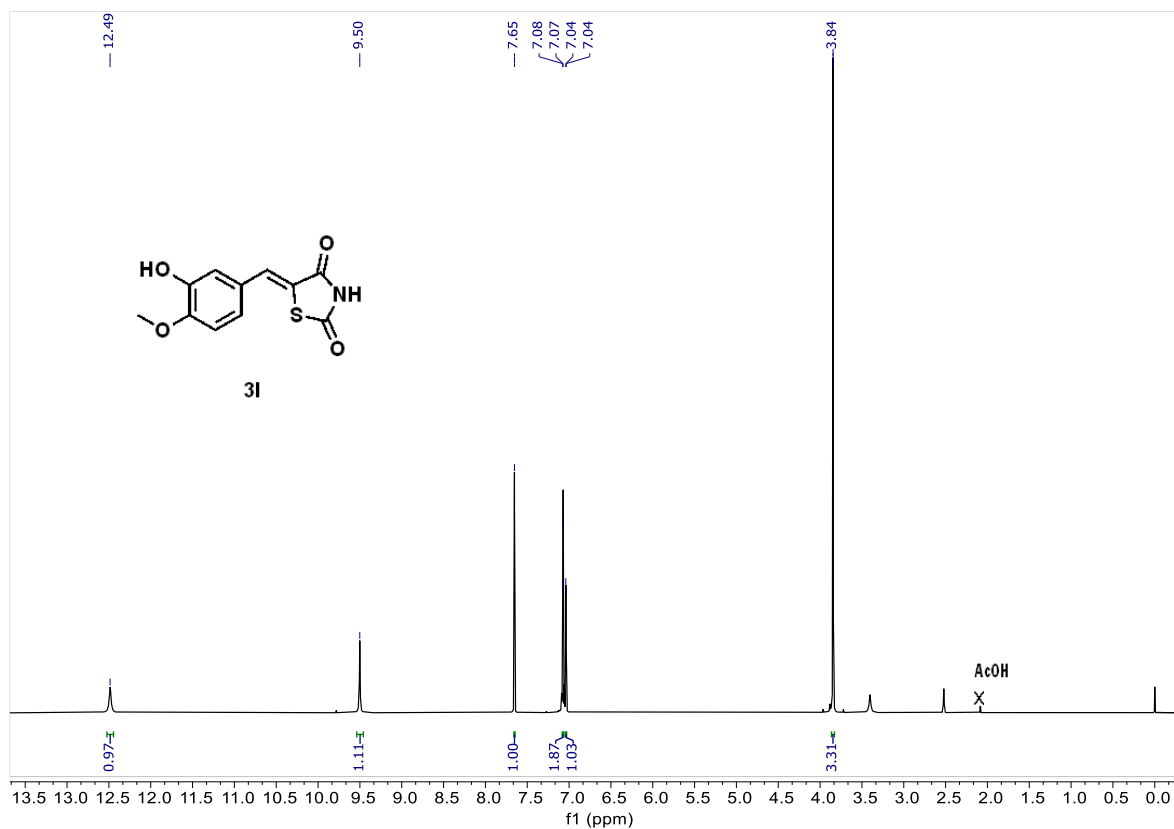
Figura 61. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 3I

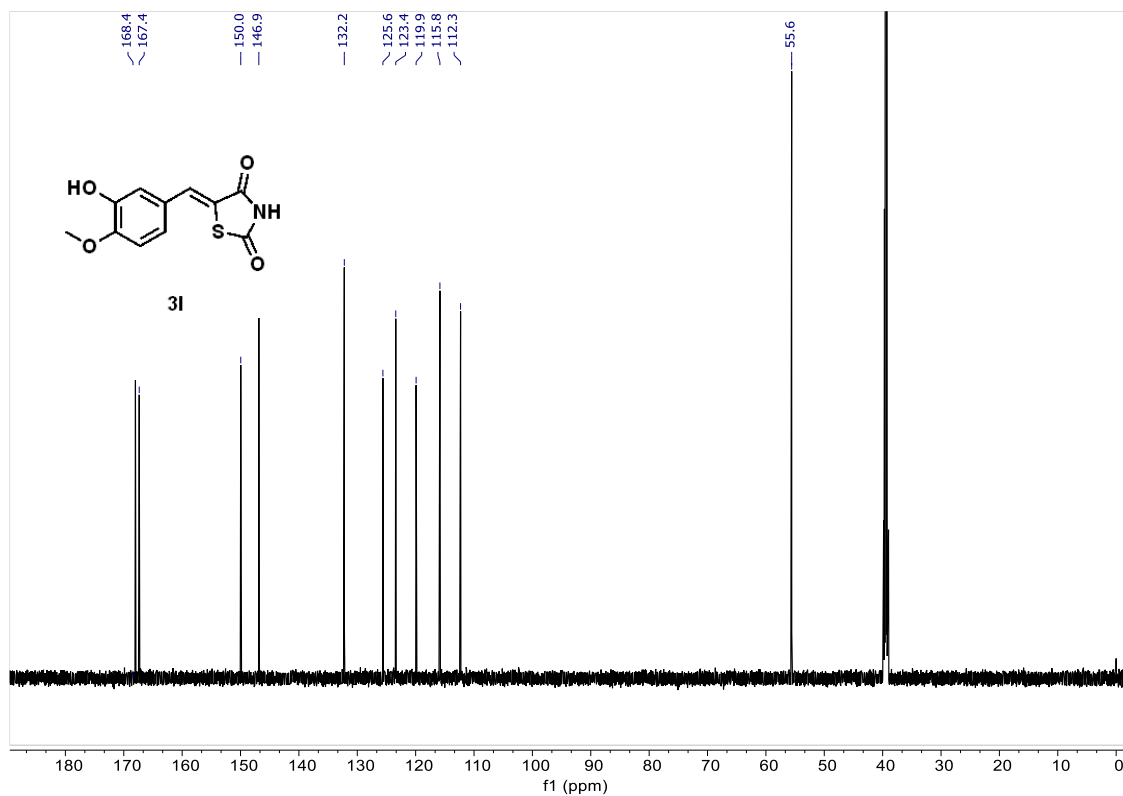
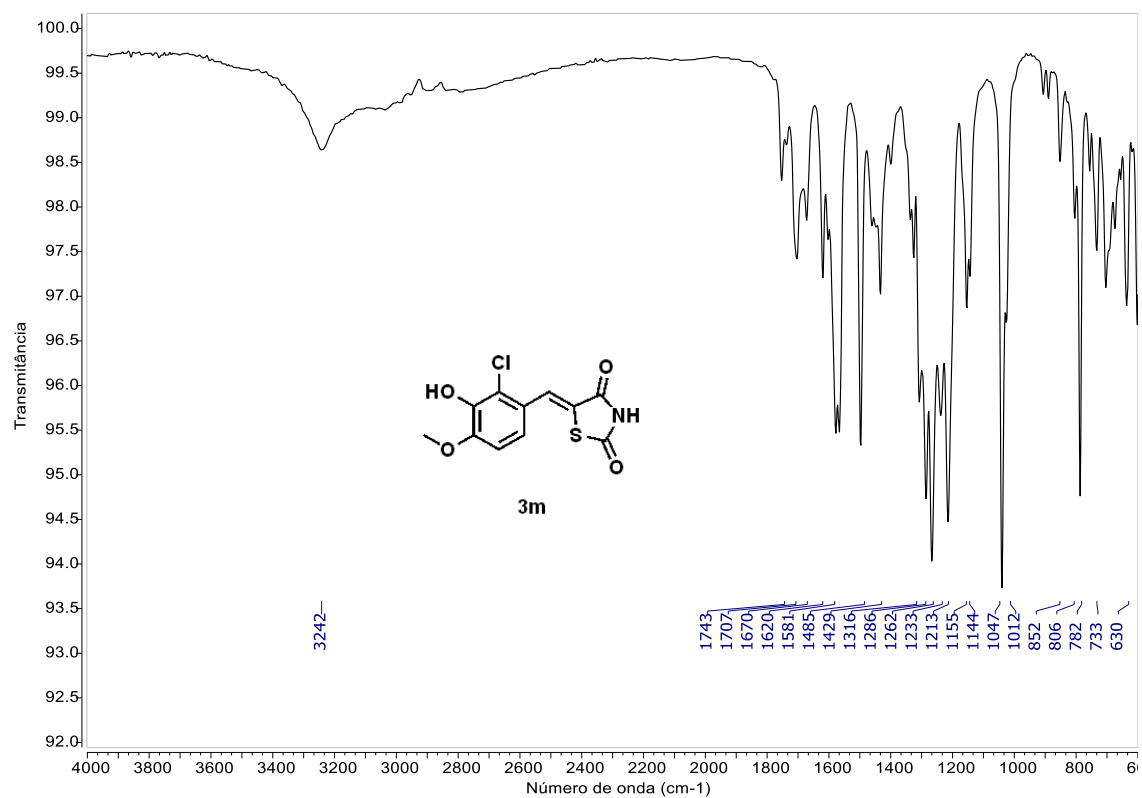
Figura 62. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de **3l**Figura 63. IV (próximo) em ATR de **3m**

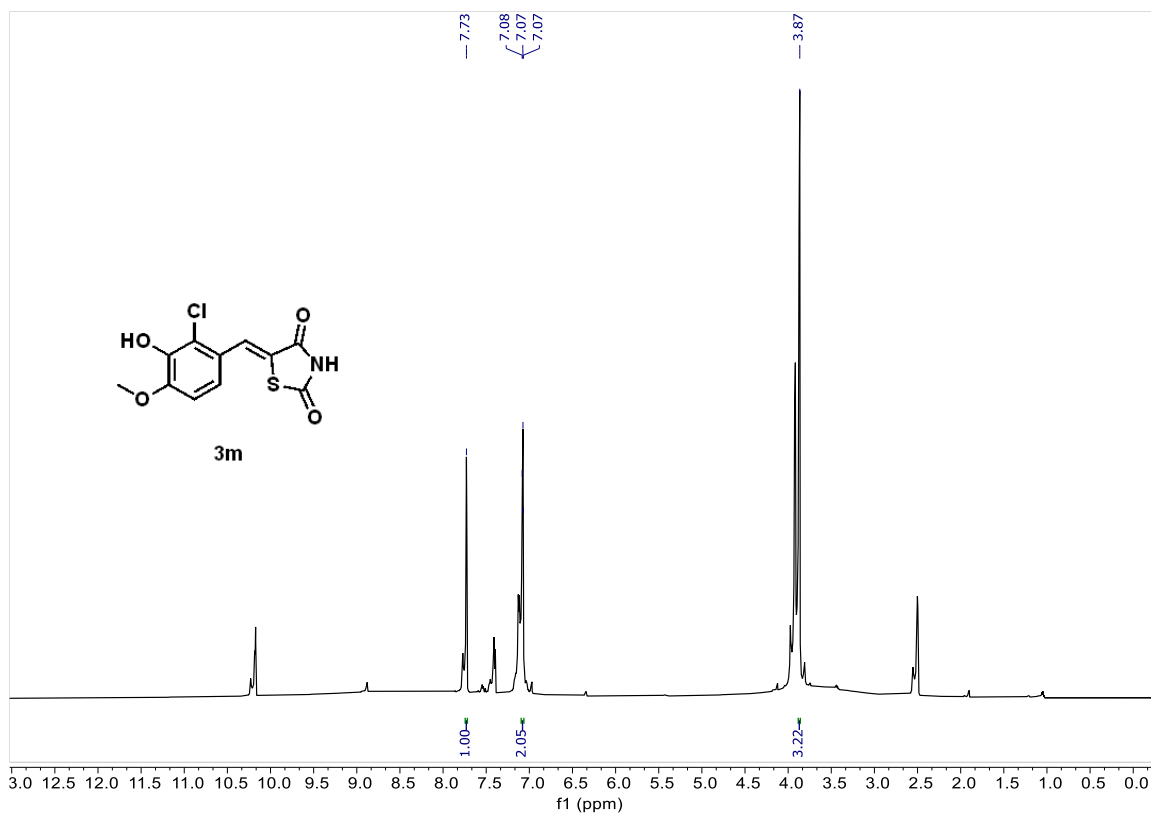
Figura 64. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de 3m

Figura 65. HRMS (ESI-TOF) de 3m

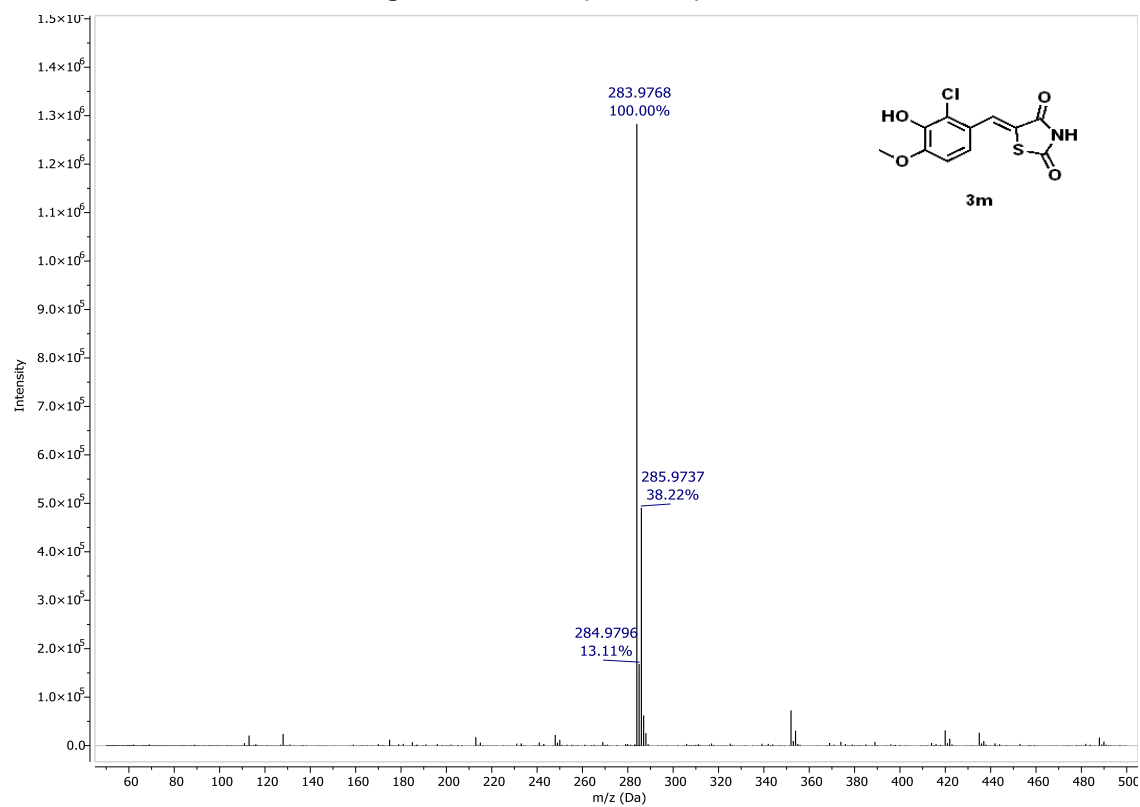


Figura 66. IV (próximo) em ATR de 3n

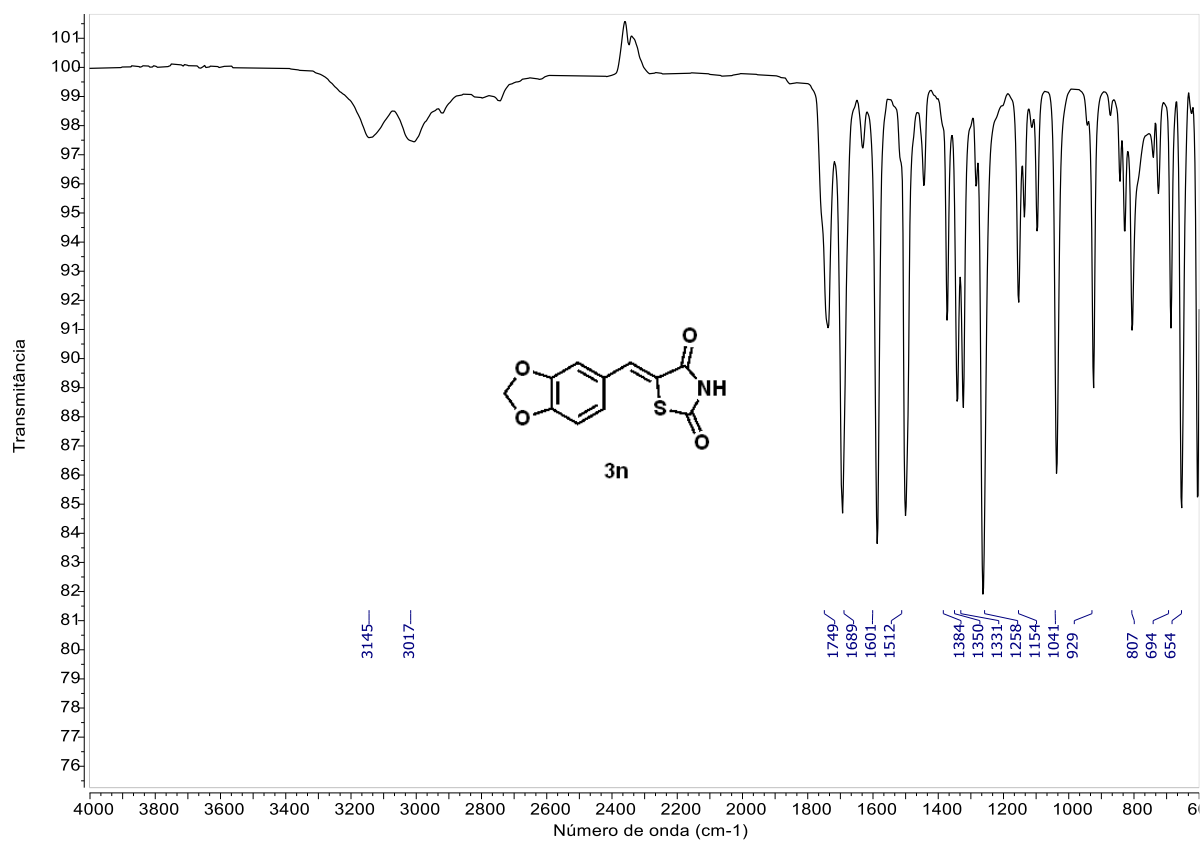
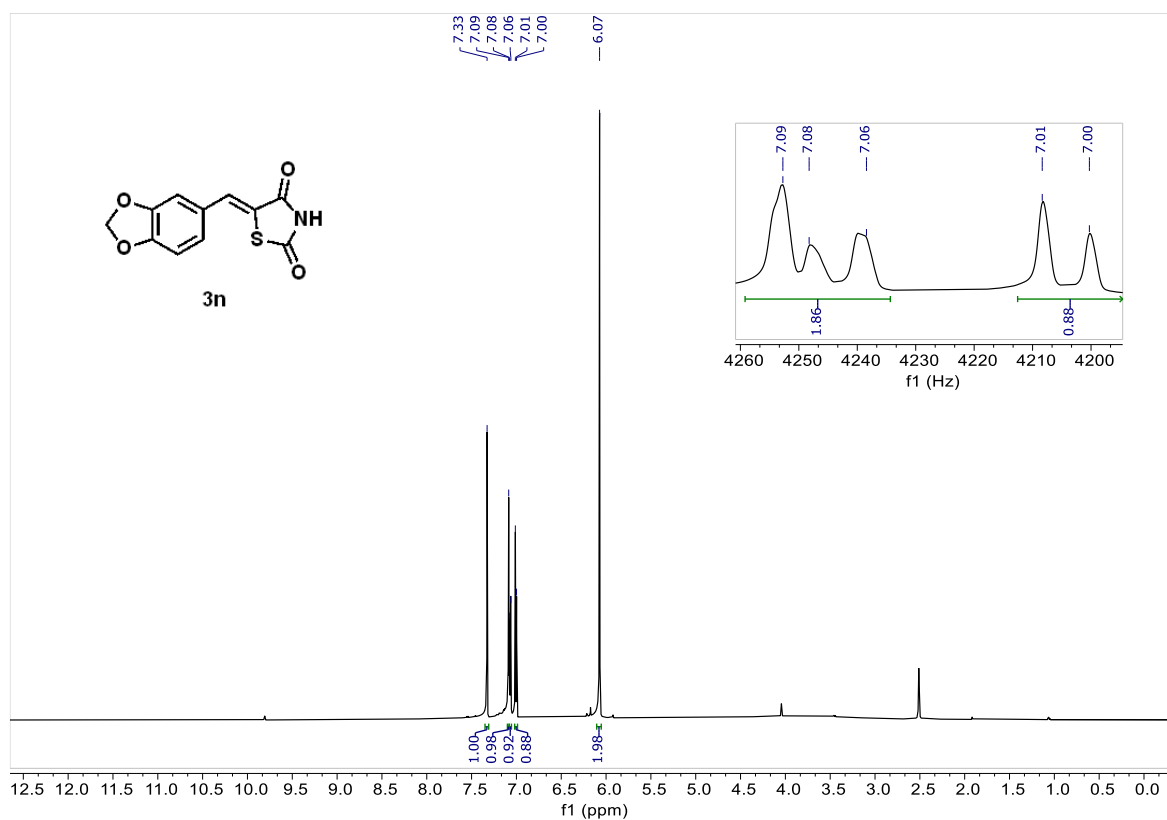
Figura 67. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 3n

Figura 68. RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **3n**