



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

“Síntese de Tiossemicarbazonas Aldeídicas e Cetônicas

Derivadas do (-)-canfeno”

Dissertação apresentada por
Narcimário Pereira Coelho ao Programa de
Pós-Graduação em Química do Departamento
de Química do Centro de Ciências Exatas da
Universidade Estadual de Maringá como parte
dos requisitos para a obtenção do título de
Mestre em Química

MARINGÁ, 09/2011

Narcimário Pereira Coelho

“Síntese de Tiossemicarbazonas Aldeídicas e Cetônicas

Derivadas do (-)-canfeno”

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
Maringá – Paraná – Brasil

**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Narcimário Pereira Coelho

Síntese de Tiossemicarbazonas Aldeídicas e Cetônicas

Derivadas do (-)-canfeno

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá, como um dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química

Área de Concentração: Síntese Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Cleuza Conceição da Silva

Maringá – PR, setembro de 2011

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

C672 Coelho, Narcimário Pereira
Síntese de tiossemicarbazonas aldeídicas e
cetônicas derivadas do (-)-caféno. / Narcimário
Pereira Coelho. -- Maringá, 2011.
127 f. : il, figs., tabs.

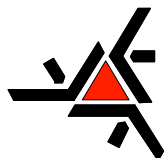
Orientador: Prof^a. Dr^a. Cleuza Conceição da Silva

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Maringá, Centro de Ciências Exatas, Departamento de
Química, Programa de Pós-Graduação em Química.

1. Isotiocianatos. 2. (-)-caféno. 3. Aldeídos.
4. Cetonas. 5. Tiossemicarbazonas. 6. Terpenos. 7.
Atividade antitumoral. I. Silva, Cleuza Conceição
da, orient. II. Universidade Estadual de Maringá,
Centro de Exatas, Programa de Pós-Graduação em
Química. III. Título.

547.2 CDD 21.ed.

AHS-000026



Universidade Estadual de Maringá

Centro de Ciências Exatas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Dissertação apresentada por **Narcimário Pereira Coelho**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 13 de setembro de 2011.

COMISSÃO JULGADORA:

Profa. Dra. Cleuza Conceição da Silva
Presidente - DQI/UEM

Profa. Dra. Gisele de Freitas Gauze Bandoch
Membro - DQI/UEM

Prof. Dr. Antonio Laverde Junior
Membro - UNIPAR

Este trabalho é dedicado a minha esposa Gizeli, por todo o amor, apoio e incentivo; aos meus pais, por nunca terem desistido de lutar por mim e pelos meus irmãos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por permitir e possibilitar a realização deste trabalho;

À minha esposa Gizeli, por me apoiar, incentivar e ajudar em todos os momentos;

À minha mãe Maria Miulza e meu pai Narciso, pelo apoio e compreensão;

Aos meus irmãos João Paulo e Marcos pelo apoio e ajuda;

À Profa. Dra. Cleuza Conceição da Silva, pelo crédito, projeto, orientação, ensinamentos, respeito e amizade;

Às Professoras Gisele e Fernanda, pelas contribuições na qualificação;

Às Professores (as) Hernani, Gisele, pelas contribuições na elaboração do artigo;

À Tayline meu braço direito no laboratório, pela grande amizade, colaboração na realização da parte experimental e representação nos congressos;

À Profa. Dra. Silvana Maria de Oliveira Santin, do DQI – UEM, pela amizade e ensinamentos;

Aos meus amigos e companheiros de laboratório Manuele, Fábio, Vanessa, Sabrina, Hugo, Rebeca, Alexandre, Jéssica, Gláucio, Geanderson (cabeção), Fábio Marques, Rafão, Rato, pela amizade os cafés e os ticktes do RU compartilhados;

Ao meu primo Douglas, pela grande amizade e ajuda nos computadores e no laboratório.

À Ivânia, pela amizade, excelentes espectros de RMN, dicas e prestatividade;

Ao Claudemir e a Cristina pela constante boa vontade, simpatia no atendimento e nos esclarecimentos.

Ao CnPQ e ao DQI – UEM, pelo suporte financeiro;

Ao Programa de Pós-graduação em Química Aplicada, do DQI – UEM, pela oportunidade de realização deste trabalho;

A todos os professores do DQI – UEM, pelos conhecimentos adquiridos ao longo destes anos; em especial, Mauro (Química Geral), Clara – *in memoriam* (Quim. Orgânica), Elza (Química Inorgânica), Maria Helena (Química Orgânica), Rosana (Química Inorgânica Experimental), Silvana (Química Orgânica Experimental), Helena (Química Analítica Quantitativa), Cleuza (Química Orgânica II), Hioka (Físico-Química Experimental), Willian e Edvaldo (Análise Instrumental) Edvani (Físico – Química), Maria do Amparo (Bioquímica), Vagner (inorgânica), Claudio (Analítica).

Aos meus grandes amigos do E13 Thiago Cavalcante (birô), Carlos, Vagner (fusca), Rafael (tico) e Fernando pelo companheirismo e pela torcida em todos estes anos;

Aos meus professores dos colégios Santos Dumont e Jorge Nacli de ensino fundamental

Aos meus professores do colégio de ensino médio Machado de Assis.

E a todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito Obrigado!

SUMARIO

1	<u>INTRODUÇÃO</u>	1
1.1	PRODUTOS NATURAIS EM SÍNTESE ORGÂNICA	1
1.1.1	MONOTERPENO (-)-CANFENO	2
1.2	TIOSSEMICARBAZONAS	5
1.2.1	ASPECTOS QUÍMICOS	5
1.2.2	TIOSSEMICARBAZONAS COMO AGENTES ANTITUMORAIS, ANTIMICROBIANOS E ANTIPROTOZOÁRIOS	7
1.2.3	TIOSSEMICARBAZONAS COMO AGENTES ANTICORROSIVOS	9
1.2.4	TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DE TERPENONAS NATURAIS NA POSIÇÃO N1	10
1.3	PROPOSTA DE TRABALHO	10
1.4	TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO A-BISABOLOL	11
1.5	TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO R-(+)-LIMONENO	11
1.6	TIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO ÁCIDO CAURENÓICO	12
1.7	BENZALDEÍDOTIOSSEMICARBAZONAS DERIVADAS DO (-)-CANFENO	12
1.8	CÁLCULOS COMPUTACIONAIS NA QUÍMICA	13
2	<u>OBJETIVOS GERAIS DO TRABALHO</u>	15
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	<u>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</u>	17
3.1	METODOLOGIAS PARA OBTENÇÃO DE TIOSSEMICARBAZONAS	17
3.1.1	REAÇÕES EM ETAPAS	17
3.1.1.1	A partir de tiossemicarbazidas	17
3.1.1.1.1	Tiossemicarbazidas a partir de ácido tiocarbamoilglicólico	17
3.1.1.1.2	Tiossemicarbazidas a partir de isotiocianatos	18
3.1.2	TIOSSEMICARBAZONAS A PARTIR DE HIDRAZONAS	18
3.1.3	REAÇÕES MULTICOMPONENTES	19
4	<u>RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	20
4.1	SÍNTESES	20
4.1.1	PREPARAÇÃO DO ÁCIDO ISOTIOCIÂNICO E SÍNTESE DO ISOTIOCIANATO (29) E DO TIOCIANATO (28) DERIVADOS DO (-)-CANFENO	22
4.1.1.1	A- Metodologia I	22
4.1.1.2	B- Metodologia II	23
4.1.2	PREPARAÇÃO DA TIOSSEMICARBAZIDA (30)	24
4.1.3	PREPARAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS (33A-G, 32A-C, 33A-C, 34, 35, 36 E 37)	27
4.1.3.1	Método I	27
4.1.3.2	Método II	29
4.2	AValiação DA ATIVIDADE ANTITUMORAL	32
5	<u>CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL</u>	33
5.1	ISOTIOCIANATO (29)	33
5.2	TIOSSEMICARBAZIDA (30)	40
5.3	TIOSSEMICARBAZONAS (33A-G, 32A-C, 33A-C, 34, 35, 36 E 37)	45

5.3.1	TIOSSEMICARBAZONAS CETÔNICAS (33A-G, 34, 36 E 37).....	45
5.3.1.1	Acetofenonatiosemicarbazonas (33a-e, 31g) e benzofenonatiosemicarbazona (34).....	45
•	Acetofenatiosemicarbazona (31a).....	49
•	<i>p</i> -nitroacetofenonatiosemicarbazona (31b).....	52
•	<i>p</i> -cloroacetofenonatiosemicarbazona (31c).....	55
•	<i>p</i> -metóxiacetofenonatiosemicarbazona (31d).....	58
•	<i>p</i> -metilacetofenonatiosemicarbazona (31e).....	61
•	<i>p</i> -hidróxiacetofenonatiosemicarbazona (31g).....	64
•	benzofenonatiosemicarbazona (34).....	67
•	<i>p</i> -fluoroacetofenonatiosemicarbazona (31f).....	70
•	Mentonatiosemicarbazona (36).....	76
•	Etilpiruvatotiosemicarbazona (37).....	81
5.3.2	TIOSSEMICARBAZONAS ALDEÍDICAS.....	87
5.3.2.1	Tiossemicarbazonas heterocíclicas (33a-c).....	87
5.3.2.2	Benzaldeídotiossemicarbazonas (32a-c).....	99
5.3.2.3	Cinamaldeídotiossemicarbazona (35).....	112
6	<u>CONCLUSÕES</u>	117
7	<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	119
7.1	MATERIAIS E MÉTODOS	119
7.1.1	INSTRUMENTAÇÃO.....	119
7.1.2	MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS.....	119
7.1.3	SOLVENTES E REAGENTES.....	120
7.2	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS	120
7.2.1	PREPARAÇÃO DO ACIDO ISOTIOCIÂNICO E DO ISOTIOCIANATO (29) DO (-)CAFENO (6).....	120
7.2.1.1	Metodologia (I).....	120
7.2.1.2	Metodologia (II).....	121
7.2.2	PREPARAÇÃO DA TIOSSEMICARBAZIDA (30) DERIVADA DO (-)-CANFENO.....	122
7.2.3	PREPARAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS (33A-G, 32A-C, 33A-C, 32, 33, 34 E 35).....	123
7.2.3.1	Método I.....	123
7.2.3.1	Método II - Síntese de tiossemicarbazonas com gel de sílica: H ₂ SO ₄ 5%.....	124
7.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL	124
8	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	125

I. Índice de esquemas

Esquema 1: Monoterpenos obtidos de reações de isomerização a partir do α -pineno. _____	3
Esquema 2: Derivados do (-)-canfeno _____	4
Esquema 3: Rota de síntese para tiocarbamatos derivados do canfeno _____	4
Esquema 4: Série de benzaldeídotiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno _____	13
Esquema 5: Rota de síntese direta de tiossemicarbazonas. _____	17
Esquema 6: Obtenção da tiossemicarbazida a partir do ácido tiocarbamoilglicólico. _____	18
Esquema 7: Rota de síntese para tiossemicarbazidas a partir de isotiocianatos. _____	18
Esquema 8: Rota de síntese para da tiossemicarbazona através da hidrazona _____	18
Esquema 9: Rota de Síntese para tiossemicarbazonas via reação “one-pot” _____	19
Esquema 10: Rota sintética para a série de tiossemicarbazonas (31a - 37) derivados do (-)-canfeno (6). _____	21
Esquema 11: Intermediários da síntese do tiocianato (28) e do isotiocianato (29) _____	22
Esquema 12: Proposta de intermediário reacional para a obtenção da tiossemicarbazida. _____	24
Esquema 13: Proposta de intermediários para obtenção de tiossemicarbazonas. _____	28
Esquema 14: Rota para obtenção do isotiocianato (29) e do tiocianato (26) derivadas do (-)-canfeno _____	121
Esquema 15: Rota de síntese para obtenção da tiossemicarbazida (34) derivada do (-)-canfeno _____	122

II. Índice de tabelas

Tabela 1: Dados teóricos de dureza, eletronegatividade e eletrofilicidade para o α -pineno, canfeno e limoneno.	4
Tabela 2: Obtenção do isotiocianato através das metodologias I e II	23
Tabela 3: Cargas de Mulliken para o átomo de carbono do grupo –NCS	26
Tabela 4: Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) e de reação (ΔG) para (-)-canfeno, R-(+)-limoneno e α -bisabolol.	26
Tabela 5: fórmula molecular (F.M), massa molar (M.M), rendimento (R), tempo reacional para as tiossemicarbazonas (33a – 35), isotiocianato (29) e tiossemicarbazida (30) pela Metodologia I e II.	31
Tabela 6: Dados da triagem das tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno sobre célula de melanoma SKMEL-37	32
Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C (300/75MHZ) em CDCl_3 para o isotiocianato	36
Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C (300/75MHZ) em CDCl_3 para tiossemicarbazida	41
Tabela 9: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para acetofenonattiossemicarbazona (31a)	49
Tabela 10: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para p-nitroacetofenonattiossemicarbazona (31b)	52
Tabela 11: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para p-clorocetofenonattiossemicarbazona (31c)	55
Tabela 12: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para p-metoxiacetofenonattiossemicarbazona (31d)	58
Tabela 13: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para p-metilacetofenonattiossemicarbazona (31e)	61
Tabela 14: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para p-hidróxiacetofenonattiossemicarbazona (31g)	64
Tabela 15: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para benzofenonattiossemicarbazona (34)	67
Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para da p-fluoracetofenonattiossemicarbazona (31f)	75
Tabela 17: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para mentonattiossemicarbazona	78
Tabela 18: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para etilpiruvatattiossemicarbazona	83
Tabela 19: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para furaldeídotiossemicarbazona (33a)	89
Tabela 20: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para 1-pirrol-2-carboxaldeídotiossemicarbazona (33b)	92
Tabela 21: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT tifenocarboxaldeídotiossemicarbazona (33c)	95
Tabela 22: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT da m-metoxi-p-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona	102
Tabela 23: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para p-fluorbenzaldeídotiossemicarbazona (32b)	106
Tabela 24: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para o-hidroxitiossemicarbazona (32c)	109
Tabela 25: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para cinamaldeídotiossemicarbazona (35)	114

III. índice de figuras

Figura 1: Monoterpenos acíclicos, monocíclicos e bicíclicos. _____	2
Figura 2: Numeração dos átomos de tiossemicarbazonas segundo IUPAC. _____	5
Figura 3: Conformações mais estáveis para os isotiocianoterpenos estudados _____	25
Figura 4: Estados de transição propostos para as reações estudadas. _____	27
Figura 5: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) do isotiocianato (29) derivado do (-)-canfeno. _____	33
Figura 6: Principais correlações observadas no mapa de contornos NOESY para o isotiocianato (29) e acoplamento em W. _____	35
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para o isotiocianato (29) derivado do (-)-canfeno. _____	37
Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para o isotiocianato derivado do (-)-canfeno _____	38
Figura 9: Mapa de contornos NOESY ($^1\text{Hx}^1\text{H}$) para o isotiocianato (29) derivado do (-)-canfeno. _____	39
Figura 10: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da tiossemicarbazida derivado do (-)-canfeno. _____	42
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a tiossemicarbazida (30) derivada do (-)-canfeno. _____	43
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a tiossemicarbazida (30) derivado do (-)-canfeno _____	44
Figura 13: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da acetofenonattiossemicarbazona (33a) derivado do (-)-canfeno. _____	48
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a acetofenonattiossemicarbazona (31a) derivado do (-)-canfeno _____	50
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a acetofenonattiossemicarbazona (31a) derivado do (-)-canfeno _____	51
Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-nitroacetofenonattiossemicarbazona (31b) derivada do (-)-canfeno _____	53
Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-nitroacetofenonattiossemicarbazona (31b) derivado do (-)-canfeno _____	54
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-cloroacetofenonattiossemicarbazona (31c) derivada do (-)-canfeno _____	56
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-cloroacetofenonattiossemicarbazona (31c) derivado do (-)-canfeno _____	57
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-metóxiacetofenonattiossemicarbazona (31d) derivada do (-)-canfeno _____	59
Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-metóxiacetofenonattiossemicarbazona (31d) derivado do (-)-canfeno _____	60
Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-metilacetofenonattiossemicarbazona (31e) derivada do (-)-canfeno _____	62

Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-metilacetofenonatossemicarbazona (31e) derivado do (-)-canfeno _____	63
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-hidroxiacetofenonatossemicarbazona (31g) derivada do (-)-canfeno _____	65
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-hidroxiacetofenonatossemicarbazona (31g) _____	66
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a benzofenonatossemicarbazona (34) derivada do (-)-canfeno _____	68
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a benzofenonatossemicarbazona (34) derivado do (-)-canfeno _____	69
Figura 28: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da _____	70
Figura 29: Expansões dos acoplamentos do espectro de RMN de ^{13}C _____	71
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-fluoracetofenonatossemicarbazona (31f) derivado do (-)-canfeno _____	72
Figura 31: mapa de contornos HSQC em CDCl_3 para p-fluoracetofenonatossemicarbazona (31f). _____	73
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-fluoracetofenonatossemicarbazona (31f) derivada do (-)-canfeno _____	74
Figura 33: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da mentonatossemicarbazona derivado do (-)-canfeno _____	77
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a mentonatossemicarbazona (36) derivada do (-)-canfeno _____	79
Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a mentonatossemicarbazona (36) derivado do (-)-canfeno _____	80
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a etilpiruvatotiossemicarbazona (37) derivada do (-)-canfeno _____	84
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a etilpiruvatotiossemicarbazona (37) derivado do (-)-canfeno _____	85
Figura 38: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da etilpiruvatotiossemicarbazona (37) derivado do (-)-canfeno _____	86
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a furaldeídotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno _____	90
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a furaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno _____	91
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a 1-pirrol-2carboxaldeídotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno _____	93
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90 $^{\circ}$ (b) e DEPT 135 $^{\circ}$ (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a 1-pirrol-2carboxaldeídotiossemicarbazona derivado do _____	94
Figura 43: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da tiofenocarboxaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno _____	96

Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a tifenocarboxaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno	97
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a tifenotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno	98
Figura 46: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da m-metoxi-p-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno	103
Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a m-metoxi-p-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno	104
Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a m-metoxi-p-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno	105
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a p-fluorbenzalaldeídotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno	107
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-fluorbenzalaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno	108
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a o-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona (32c) derivada do (-)-canfeno	110
Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a o-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona (32c) derivado do	111
Figura 53: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da cinamalaldeídotiossemicarbazona (35) derivado do (-)-canfeno	112
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a cinamalaldeídotiossemicarbazona (35) derivada do (-)-canfeno	115
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a cinamalaldeídotiossemicarbazona (35) derivado do (-)-canfeno	116

IV. Lista de abreviações e símbolos

δ_H - Deslocamento químico de Hidrogenio-1 (em ppm)

δ_C - Deslocamento químico de Carbono-13 (em ppm)

1H - Hidrogenio-1 ou próton

^{13}C - Carbono-13

CC - Cromatografia em coluna

$CDCl_3$ - Clorofórmio deuterado

CD_3OD - Metanol deuterado

CI_{50} - Concentração da droga requerida para inibição do crescimento de 50% da população

COSY - Espectroscopia de correlação ($^1Hx^1H$)

CMI - Concentração Mínima Inibitória

d – Duplete

dd - Duplo-duplete

s – Singleto

sl – Singleto Largo

t - Tripleto

DEPT - Incremento sem distorção por transferência de polarização

DL_{50} - Dose letal para 50% da população em teste

GI_{50} - Concentração que inibe 50% do crescimento celular

IV - Espectroscopia no Infravermelho

IC_{50} - Concentração da droga requerida para inibição do crescimento de 50% da população

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada

J - Constante de acoplamento

m- Multiplete

mult. – Multiplicidade

MHz – Megahertz

ppm - Partes por milhão

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

TGI - Concentração que inibe 100% de crescimento celular

V. RESUMO

Palavras-chave: tiossemicarbazonas, terpenos, isotiocianatos, (-)-canfeno, atividade antitumoral.

As tiossemicarbazonas são moléculas que apresentam amplo perfil de atividades biológicas, a substituição com grupos alquila ou arila é comum na posição N-1, porém são raros os casos de substituintes terpênicos no nitrogênio terminal N-4. Diante destes fatos, nosso grupo de pesquisa iniciou a síntese de novas tiossemicarbazonas com unidades terpênicas em N-4.

Em continuidade à síntese de tiossemicarbazonas derivadas do monoterpene (-)-canfeno, o presente trabalho descreve a finalização da síntese da série de novas tiossemicarbazonas aldeídicas (*m*-metoxi-*p*-hidroxi (**32a**), *p*-flúor (**32b**) *o*-hidroxi (**32c**) benzaldeídotiossemicarbazonas), a síntese de novas tiossemicarbazonas cetônicas (acetofenona (**31a**), *p*-nitro (**31b**), *p*-cloro (**31c**), *p*-metoxi (**31d**), *p*-metil (**31e**), *p*-fluor (**31f**) e *p*-hidroxi (**31g**) acetofenonastiossemicarbazonas) e benzofenonastiossemicarbazona (**34**), e uma série inédita de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos heterocíclicos (2-furano (**33a**), 2-pirrol (**33b**), 2-tiofeno (**33c**) carboxaldeídotiossemicarbazonas), e mais a síntese das tiossemicarbazonas derivadas do cinamaldeído, mentona e do etil-piruvato (cinamaldeídotiossemicarbazona (**35**), mentonastiossemicarbazona (**36**) e etilpiruvatostiossemicarbazona (**37**)).

A obtenção das tiossemicarbazonas foi realizada através da condensação da tiossemicarbazida derivada do (-)-canfeno, com diversos compostos carbonílicos empregando-se metodologia adaptada da literatura e uma nova metodologia utilizando gel de sílica catalisada com H₂SO₄.

Diante da diferença nos tempos reacionais para obtenção das tiossemicarbazidas derivadas do (-)-canfeno, *R*(+)-limoneno e do α -bisabolol foram realizados cálculos teóricos computacionais para analisar o intermediário reacional da adição da hidrazina aos diferentes isotiocianatos ((-)-canfeno, *R*(+)-limoneno e do α -bisabolol). As tiossemicarbazonas sintetizadas (**31a-37**) foram submetidas a uma triagem inicial para avaliação da atividade antitumoral frente a células de melanoma SKMEL-37, sendo que as tiossemicarbazonas (**31a**, **31c**, **31e**, **32a-c**, **33a**, **33c** e **37**) que levaram à maior mortalidade das células cancerígenas foram separadas para continuidade dos estudos.

VI. ABSTRACT

Key-Words: thiosemicarbazone, terpene, isothiocyanate, (-)- camphene, antitumor activity

The thiosemicarbazones are molecules that present large shape of biological activities, the changing with alkyl or aryl group is common in position N-1, but are rare cases of terpene substituents on nitrogen terminal N-4. Before these facts, our research group has begun the synthesis of new thiosemicarbazones with terpene unities in N-4.

In continuing to the synthesis of thiosemicarbazones derived from monoterpane (-) – camphene, the present paper describes the synthesis` conclusion from new thiosemicarbazones aldehydic range (*m*-metoxi-*p*-hidroxi (**32a**), *p*-fluor (**32b**), *o*-hidroxi (**32c**) benzaldehyde thiosemicarbazone) and benzene thiosemicarbazone (**34**)), and an unprecedented range of thiosemicarbazone derived from heterocyclic aldehyde (2-phurane (**33a**), 2-pyrrole (**33b**), 2- thiophene (**33c**) carboxaldehyde thiosemicarbazone), and beyond the synthesis of thiosemicarbazone derived from cinnamaldehyde, menthone and ethyl pyruvate (cinnamal thiosemicarbazone (**35**), menthene thiosemicarbazone (**36**) and ethyl thiosemicarbazone (**37**))

The achievement of thiosemicarbazone was done trough the condensation of thiosemicarbazone derived of (-)-camphene, with various carbonyl compound using methodology adapted from literature and a new methodology using gel of silica catalyst with H₂SO₄ .

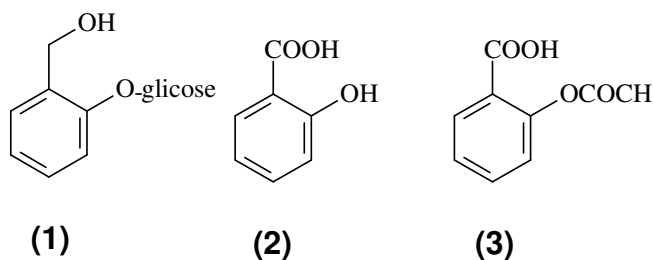
Before the difference in the reactions time to the achievement of thiosemicarbazone derived of (-)- camphene, *R*-(+)-limonene and of α -*bisabolol* were done computational theoretical calculation to analyze the reaction intermediate from the addition of hydrazine to the different isothiocyanate ((-)-camphene, *R*-(+)-limonene and of α -*bisabolol*).

The thiosemicarbazone synthetyze (**31a-37**) were submitted to an initial choice to the evaluation of antitumor activity before the cells of melanoma SKMEL-37, which the thiosemicarbazone (**31a**, **31c**, **31e**, **32a-c**, **33a**, **33c e 37**) that induced to the higher mortality of cancer cells were separated to the continuing of studies.

1 Introdução

1.1 Produtos Naturais em Síntese Orgânica

Compostos orgânicos de origem natural vêm sendo utilizados desde séculos passados, sendo que um dos marcos mais importantes foi o descobrimento dos salicilatos obtidos de *Salix alba*. Este estudo teve início com o reverendo Edward Stone em 1757, mas somente em 1858 na Alemanha, Johann A. Buchner isolou uma pequena quantidade de salicina **(1)**, já em 1860 Hermann Kolbe e seus alunos sintetizaram o ácido salicílico **(2)**, e no ano de 1898 Felix Hofmann descobriu o ácido acetil-salicílico **(3)**.^[1]



Dentre os vários compostos orgânicos naturais destacam-se os terpenos, sendo estes os maiores grupos de produtos naturais vegetais. Compreendem por volta de 30 mil compostos contendo a maior variedade de tipos estruturais, que vão de hemiterpenos (C₅) monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), sesterterpenos (C₂₅), triterpenos (C₃₀) a tetraterpenos (C₄₀).^[2]

Entretanto, a presença de poucos grupos funcionais nas estruturas dos terpenos limita, em parte, a sua utilização em síntese orgânica. Porém, alguns hidrocarbonetos terpênicos, terpenonas e terpenóis podem ser empregados graças à sua funcionalidade e disponibilidade.^[3]

Dentro da classe dos terpenos destacam os monoterpênicos, encontrados na natureza com uma grande diversidade de esqueletos constituídos por sistemas acíclicos, monocíclicos e bicíclicos **Figura 1**.^[2]

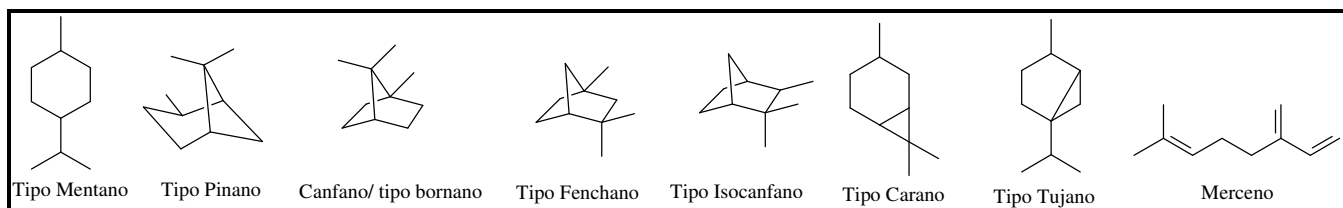
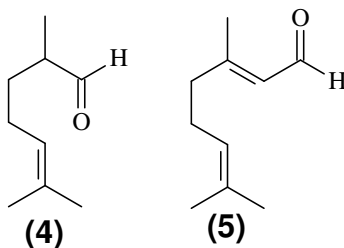


Figura 1: Monoterpenos acíclicos, monocíclicos e bicíclicos.

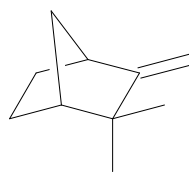
Trabalhos envolvendo o citronelal (**4**) e citral (**5**) como blocos construtores são descritos na literatura,^[4] onde são utilizados na síntese de feromônios e de compostos heterocíclicos. Outros relatos remetem ao uso do limoneno e de cetonas monoterpênicas como cânfora, mentona e carvona.^[5-8]



É importante ressaltar também a atividade antifúngica apresentada pelos monoterpênicos limoneno, mentol, mentona e timol frente à *Fusarium verticillioides* (FB1), sendo que o limoneno e o timol foram os compostos mais ativos, atuando como inibidores na biossíntese da toxina no milho inoculado frente à droga controle.^[9]

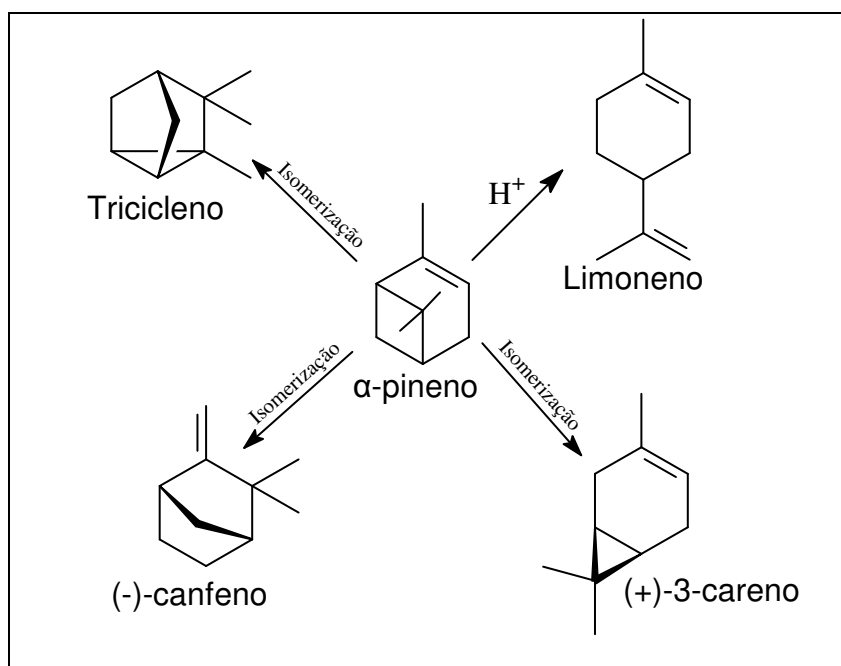
1.1.1 Monoterpeno (-)-canfeno

O (-)-canfeno (**6**) pode ser encontrado, dentre outras plantas, no óleo essencial de alcanforeira (*Cinnamomum camphora* - L.Presl) pertencente à família Lauraceae, também conhecida como canforeira, erva-cavaleira, rabugem-de-cachorro ou alcanforero,^[10] e no óleo essencial de *Valeriana officinalis* na porcentagem de 8,6% a 6,9% de canfeno.^[11]



(6)

O (-)-canfeno pode ser obtido industrialmente pela isomerização do α -pineno sob catálise ácida (**Esquema 1**), no entanto a isomerização pode resultar também no bicíclico (+)-3-careno e no triciclano. Outra rota fornece compostos monocíclicos como o limoneno^[12]



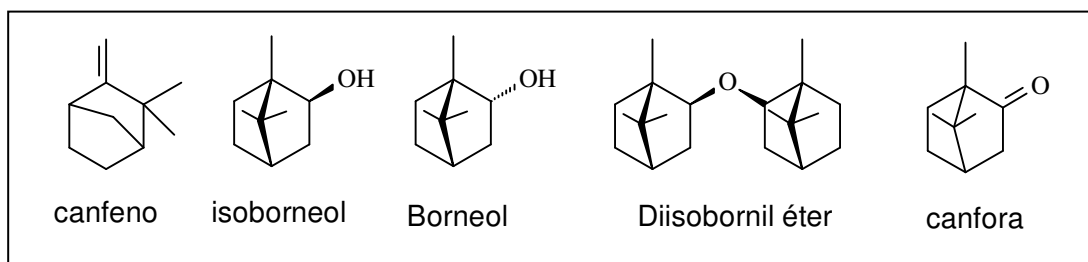
Esquema 1: Monoterpenos obtidos de reações de isomerização a partir do α -pineno.

Estudos teóricos mostram que o canfeno possui maior eletronegatividade, seguido do limoneno e do α -pineno (**tabela 1**), ou seja, o canfeno consegue aprisionar melhor um elétron durante uma reação química. Outro fator associado com a estabilidade destas moléculas é a dureza e, mais uma vez, o canfeno apresentou o maior valor (**tabela 1**), indicando uma maior estabilidade em relação aos outros dois compostos.^[12]

Tabela 1: Dados teóricos de dureza, eletronegatividade e eletrofilicidade para o α -pineno, canfeno e limoneno.

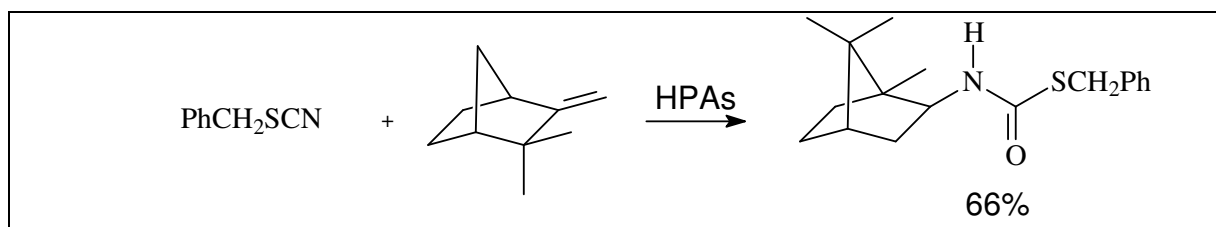
Molécula	Dureza	Eletronegatividade	Eletrofilicidade
α -pineno	9,20625	3,47345	0,65525
Canfeno	9,60441	3,66627	0,69976
Limoneno	9,15176	3,50999	0,67310

O (-)-canfeno pode ser convertido em borneol e isoborneol, bem como aos seus éteres (**Esquema 2**) que são utilizados em formulações de sabões, cosméticos, perfumes e medicamentos, e na produção industrial de cânfora sintética. ^[13]



Esquema 2: Derivados do (-)-canfeno

Na literatura consta a obtenção de tiocarbamatos a partir do (-)-canfeno, que consiste na adição do tiocianato benzílico ao (-)-canfeno utilizando como catalisador heteropoliácidos tungstênicos (HPAs) como o $H_3PW_{12}O_{40}$ e $H_4SiW_{12}O_{40}$ (**Esquema 3**).



Esquema 3: Rota de síntese para tiocarbamatos derivados do canfeno

1.2 Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas (**Figura 2**) apresentam como característica principal, do ponto de vista sintético, as várias rotas de obtenção e uma vasta aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes. Em geral, estas moléculas apresentam baixo custo de síntese, além de grande economia de átomos, uma vez que quase todos os átomos dos compostos reagentes estão presentes na molécula final.^[14]

Devido à facilidade de obtenção, o amplo perfil biológico relatado na literatura e por serem precursores de heterocíclicos, as tiossemicarbazonas vem sendo estudadas há mais de 50 anos.

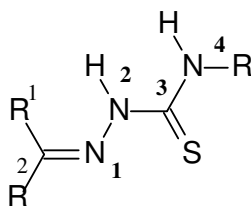
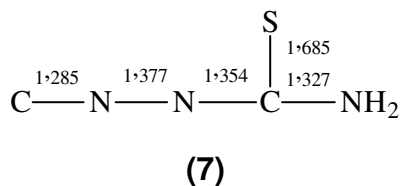


Figura 2: Numeração dos átomos de tiossemicarbazonas segundo IUPAC.

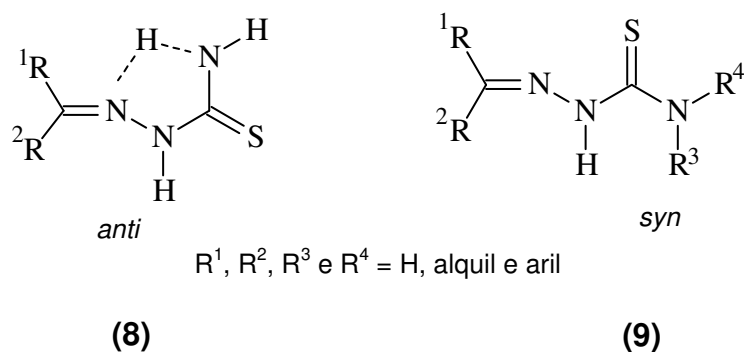
1.2.1 Aspectos químicos

As tiossemicarbazonas, cuja a numeração dos seus átomos segundo a IUPAC^[15] é mostrada na **Figura 2**, apresentam-se como sistemas com extrema deslocalização eletrônica, principalmente quando existem substituintes aromáticos ligados ao carbono imínico (C=N₁). Esta deslocalização dos elétrons pi influenciam os comprimentos de ligação (Å), como pode ser observado em **(7)**.^[14]

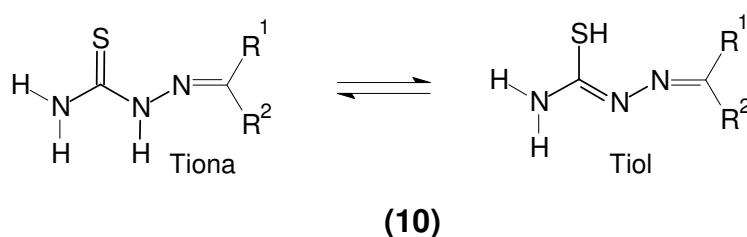


Tiossemicarbazonas não substituídas na posição N-4 apresentam estrutura básica, C=N-NHCS-NH₂, aproximadamente planar, com o átomo de enxofre em

posição *anti* em relação ao átomo de nitrogênio da função imina **(8)**. Fatores eletrônicos e estéricos contribuem para este arranjo estrutural, porém, possivelmente o fator mais importante é que o átomo de enxofre em posição *anti* possibilita a ocorrência de ligação hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e os hidrogênios da tioamida. Por outro lado, este arranjo estrutural muda significativamente se forem adicionados grupos substituintes na posição N-4, favorecendo a conformação *syn* entre o átomo de nitrogênio da imina e o átomo de enxofre **(9)**.^[16]



As tiossemicarbazonas podem coexistir na forma tiona ou tiol em equilíbrio tautomérico **(10)**

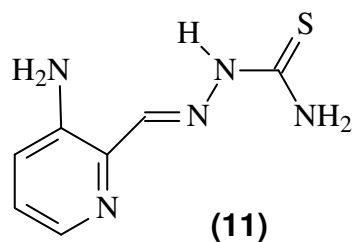


No entanto, a forma predominante no tautomerismo pode ser observada através de espectros no infravermelho, onde se observa a banda característica do grupo tiocarbonílico (C=S).^[14]

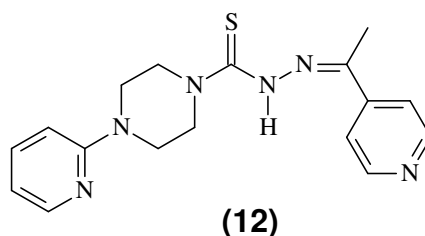
1.2.2 Tiossemicarbazonas como agentes antitumorais, antimicrobianos e antiprotozoários.

Encontra-se na literatura relatos das propriedades biológicas de tiossemicarbazonas como agentes antitumorais, ^[17] antimicrobianos ^[18] e antiprotozoários. ^[19]

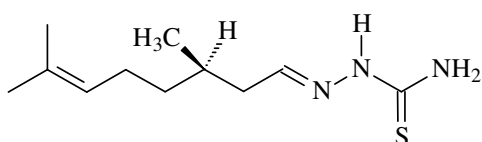
No que se refere à atividade antitumoral, é importante destacar a tiossemicarbazona derivada da 3-aminopiridina-2-carboxaldeído (**11**) como uma das principais substâncias orgânicas no combate a tipos específicos de células tumorais, tais como carcinoma de fígado M-109, carcinoma de ovário humano A2780 e leucemia L1210.



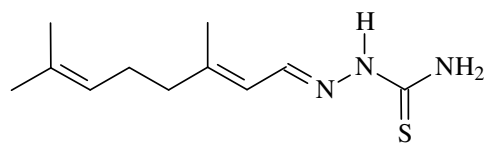
A tiossemicarbazona (**12**), derivada da acetilpiridina, mostrou-se ativa contra células de leucemia, câncer de estômago e pulmão na concentração de 0,032 µM. ^[20]



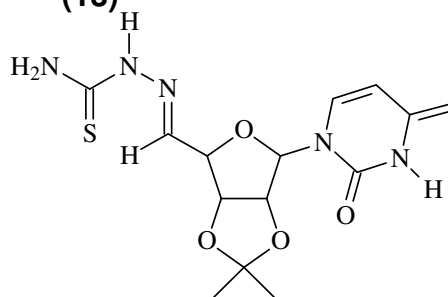
Tiossemicarbazonas derivadas de uma série de aldeídos naturais foram ensaiadas *in vitro* contra células tumorais leucêmicas (U937), como as derivadas do (3*R*)-(+)-citronelal (**13**), citral (**14**) e uridina (**15**) que apresentaram inibição da proliferação celular quando usadas em concentrações de até 10 µg/mL ^[21]



(13)

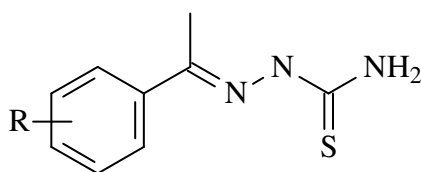


(14)



(15)

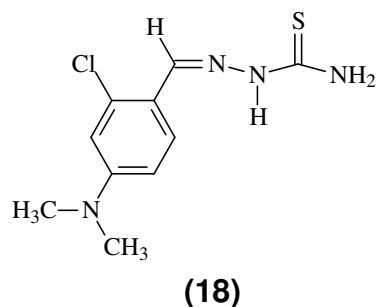
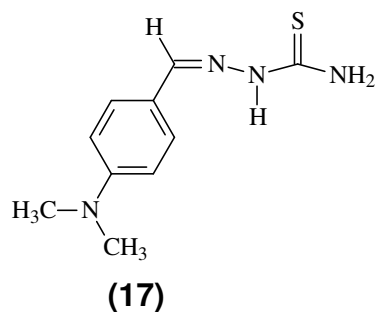
Dentre as atividades antiprotozoários destacam-se os compostos da série de acetofenonattiossemicarbazonas (**16a-f**) que foram testados como possíveis agentes antitripanossoma mostrando-se ativos em proteger células do hospedeiro contra o parasita *Trypanossoma cruzi*.^[19]



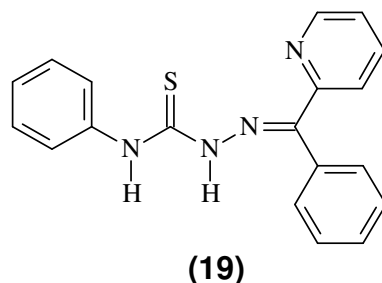
R = a= 3' fenil
b= 3'-NH-fenil
c= 4'-NH-fenil
d= 3'-O-fenil
e= 4'-O-fenil
f= 3'Br

(16a-f)

Benzaldeídotiossemicarbazonas também merecem importante destaque na química medicinal, dentre elas a 4-dimetilamino-benzaldeídotiossemicarbazona (**17**) e a 4-dimetilamino-2-clorobenzaldeídotiossemicarbazona (**18**), que foram capazes de inibir o crescimento do parasita *Trypanossoma cruzi* nas concentrações de 1 e 2 µg/mL, respectivamente.^[22]



Da série de tiossemicarbazonas substituídas na posição N4 por grupos alquílias ou arilas, destaca-se a N(4)-*p*-toluol-2-benzoilpiridinatiossemicarbazona **(19)** que apresentou um IC₅₀ entre 0,3 e 0,8 µg/mL frente a *Cândida albicans*.^[18]

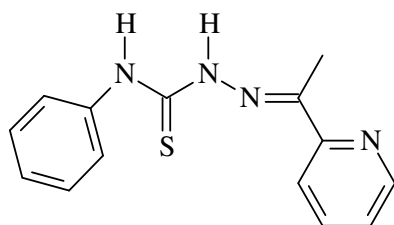


1.2.3 Tiossemicarbazonas como agentes anticorrosivos

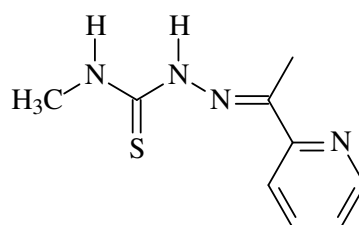
Soluções ácidas são geralmente utilizadas para a remoção de ferrugem em larga escala em processos industriais e inibidores são geralmente utilizados nestes processos para controlar a dissolução do metal. O ácido clorídrico é amplamente utilizado na decapagem de ligas de aço e não ferrosos e a estrutura molecular dos compostos orgânicos possuem grande influência sobre as propriedades anticorrosivas, sendo que a maioria dos inibidores orgânicos são compostos contendo átomos de enxofre, nitrogênio e oxigênio.^[23]

As tiossemicarbazonas 2-acetilpiridina-(4-feniltiossemicarbazona) **(20)** e 2-acetilpiridina-(4-metiltiossemicarbazona) **(21)** foram avaliadas como agentes protetores anticorrosivos de metais em ácido clorídrico. As duas tiossemicarbazonas **(20)** e **(21)** cobrem toda a superfície do metal, protegendo-o do ácido. Neste caso, a tiossemicarbazona **(20)** apresentou melhor resultado, devido ao grupo fenila ligado a

N4. Como o grupo fenila é mais volumoso que o grupo metila, a tiossemicarbazona **(21)** torna-se mais volumosa, cobrindo melhor toda a superfície do metal e, desta forma, evitando que este entre em contato com o ácido e sofra corrosão. [23]



(20)

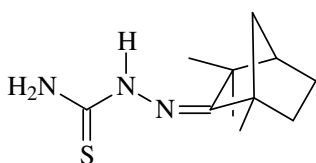


(21)

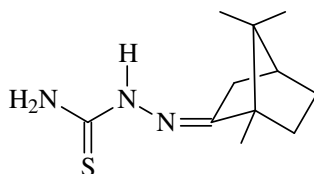
Estudos teóricos realizados posteriormente mostraram que o anel fenila ligado ao nitrogênio na posição N4 da tiossemicarbazona **(20)** atribui à molécula uma polarizabilidade maior em relação à tiossemicarbazona **(21)**. Assim, a tiossemicarbazona **(20)** pode doar mais facilmente seus elétrons ao metal, tornando-se um inibidor mais eficaz que **(21)**. [24]

1.2.4 Tiossemicarbazonas derivadas de terpenonas naturais na posição N1

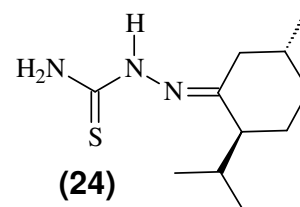
Na literatura consta a obtenção de tiossemicarbazonas derivadas das terpenonas naturais fenchona **(22)**, cânfora **(23)** e mentona **(24)** na posição N1. Estas tiossemicarbazonas foram obtidas a partir da condensação da terpenona com a tiossecarbazida em quantidade equimolar sob catálise ácida e apresentaram significativas atividades antibacteriana e antifúngica. [25]



(22)



(23)



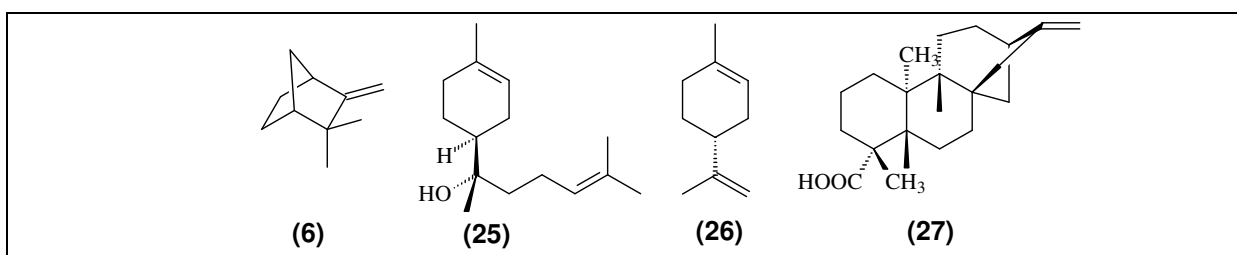
(24)

1.3 Proposta de trabalho

As tiossemicarbazonas reportadas na literatura apresentam, mais comumente, substituição por grupos alquilas ou arilas nas posições R¹ e R² do

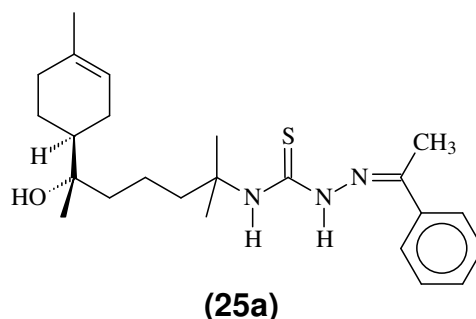
carbono imínico, sendo menos frequentes as substituições na posição R ligada a N-4. No entanto, raros relatos foram publicados sobre a presença de substituintes terpênicos nas posições R¹ e R², e para a posição R em N-4 eram inexistentes. [26]

Desta forma, foram sintetizadas séries de tiossemicarbazonas derivadas do sesquiterpeno α -bisabolol (**25**), e dos monoterpenos naturais (-)-canfeno (6), R-(+)-Limoneno (**26**) e do diterpeno ácido caurenóico (**27**).



1.4 Tiossemicarbazonas derivadas do α -bisabolol

Uma série de tiossemicarbazonas decorrentes do sesquiterpeno α -bisabolol (**25**) foi testada sobre um painel de nove células tumorais humanas, sendo que as células de leucemia mielóide aguda (K-562) foram sensíveis a todas as tiossemicarbazonas ensaiadas (GI₅₀ 0,01 a 4,22 μ M). No entanto, a tiossemicarbazona (**25a**) derivada da acetofenona mostrou-se mais ativa com considerável atividade antitumoral, apresentando um GI₅₀ de 0,01 μ M e também alta seletividade para células do tipo K-562 com δ TGI 505. [17]

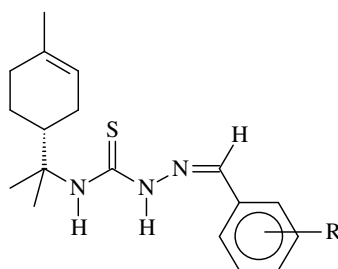


1.5 Tiossemicarbazonas derivadas do R-(+)-limoneno

As tiossemicarbazonas derivadas do monoterpene R-(+)-limoneno (**26**) foram avaliadas *in vitro* sobre a forma epimastigota de *Leishmania amazonenses*. Os

resultados mostraram que as tiossemicarbazonas derivadas do *o*-cloro-benzaldeído (**26a**), *m*-cloro-benzaldeído (**26b**) e *p*-cloro-benzaldeído (**26c**) apresentaram relevante atividade antileishmania, com IC₅₀ de 4,0, 6,0 e 6,0 μM, respectivamente.

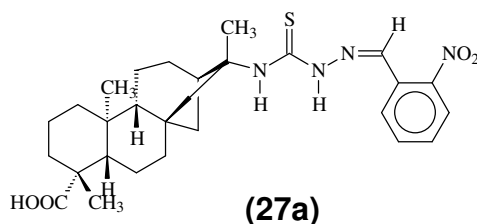
[27]



26a = *o*-Cl;
b = *m*-Cl
c = *p*-Cl

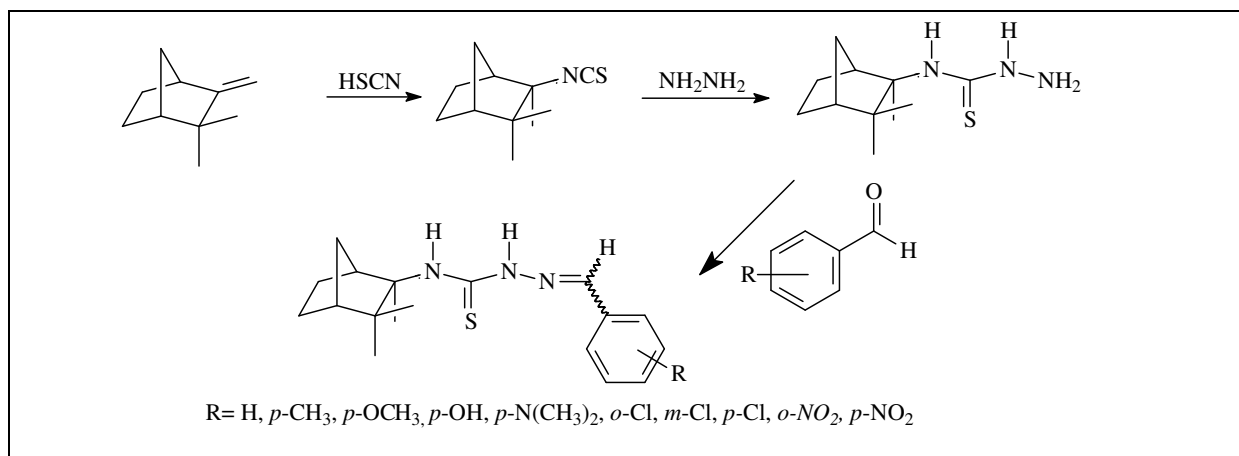
1.6 Tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico

A série de tiossemicarbazonas derivadas do diterpeno ácido caurenóico (**27**) foi avaliada sobre a forma epimastigota de *Trypanossoma cruzi*, sendo que a tiossemicarbazona derivada do *o*-nitro-benzalbenzaldeído (**27a**) apresentou expressiva atividade antitripanossoma, com valor de IC₅₀ de 2,0 μM. [28]



1.7 Benzaldeídotiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno

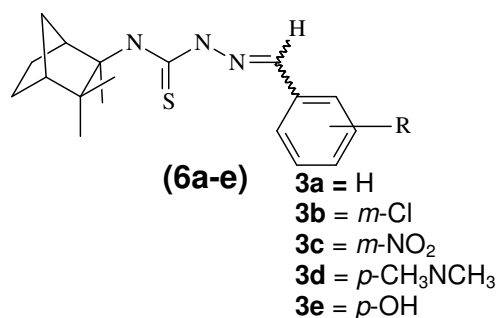
A série de benzaldeídotiossemicarbazonas (**Esquema 4**) derivadas do monoterpeno (-)-canfeno (**6**) foi avaliada quanto ao potencial biológico sobre as células de melanoma humano SK –MEL 37.



Esquema 4: Série de benzaldeídotiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno

Da série aldeídica de tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno, a benzaldeído (**6a**), *m*-clorobenzaldeído (**6b**), *m*-nitrobenzaldeído (**6c**), *p*-dimetilamino-benzaldeído (**6d**) e *p*-hidróxi benzaldeído (**6e**) tiossemicarbazonas se mostraram as mais ativas com relevante atividade citotóxica sobre as células testadas, apresentando IC₅₀ médio de 12,84, 13,09, 23,20, 29,14 e 15,39μM respectivamente.

[29] [30]



1.8 Cálculos Computacionais na Química

Nas últimas décadas a ciência evoluiu rapidamente, e uma das razões para esta significativa evolução é o grande avanço na área da tecnologia, com destaque para os computadores, sistemas operacionais e softwares. [31]

O desenvolvimento de softwares aliados à alta velocidade de processamento fez surgir os cálculos computacionais na química. Estes são utilizados como ferramenta na elucidação de mecanismos de reações, geometrias de equilíbrio de moléculas neutras, radicais e íons, e também na determinação de parâmetros físico-químicos.

Além de processadores de alta velocidade e discos rígidos com grande capacidade de armazenamento deve-se destacar os softwares utilizados como ferramentas na química, com destaque para o Gaussian, Gamess, Spartan, NWChem, dentre outros, que podem ser instalados em *workstation*, clusters ou até mesmo em microcomputadores individuais. A visualização e o input das espécies em estudo é efetivada em programas de visualização de estrutura como o GaussView ou Molden.^[32]

2 Objetivos gerais do trabalho

Os estudos em síntese orgânica do grupo de pesquisa FitoSín, ultimamente, direcionaram-se para a obtenção de novos compostos biologicamente ativos contra doenças negligenciadas, como o mal de chagas e a leishmaniose, e contra o câncer.

Como mencionado anteriormente, vários trabalhos já foram desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa, em parceria com outras universidades ou internamente com outros departamentos ou outros grupos de pesquisa, com o objetivo de incorporar unidades terpênicas na posição N4 de tiossemicarbazonas.

Considerando os trabalhos desenvolvidos anteriormente por nosso grupo de pesquisa com o (-)-canfeno e a reatividade descrita para o mesmo em literatura, o presente trabalho tem como objetivo dar continuidade à síntese de novas tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno.

2.1 Objetivos Específicos

- Reproduzir e otimizar a síntese do isotiocianato derivado do (-)-canfeno, conforme metodologia descrita em literatura;
- Reproduzir e otimizar a síntese da tiossemicarbazida derivada do (-)-canfeno;
- Sintetizar uma série de novas cetonas-tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno;
- Sintetizar uma série de novas benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno, dando continuidade a obtenção desta classe de compostos;
- Sintetizar novas tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno com núcleos aldeídicos heterocíclicos;
- Sintetizar a tiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno com o substituinte terpênico mentona em N1;
- Sintetizar a tiossemicarbazona derivadas do (-)-canfeno com o etil piruvato;
- Otimizar as reações de obtenção das tiossemicarbazonas;
- Avaliação de atividade antitumoral dos compostos sintetizados;

3 Revisão bibliográfica

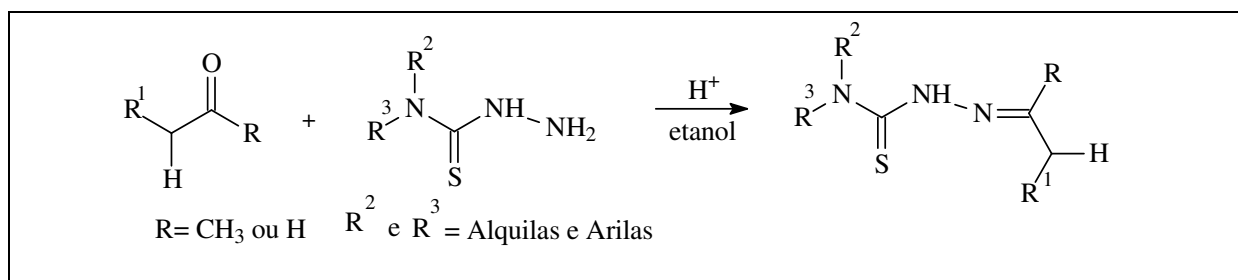
3.1 Metodologias para obtenção de tiossemicarbazonas

As metodologias descritas na literatura para a obtenção de tiossemicarbazonas são a partir de tiossemicarbazidas e hidrazonas através de reação em etapas e reação multicomponente.

3.1.1 Reações em Etapas

3.1.1.1 A partir de tiossemicarbazidas

A síntese da tiossemicarbazona consiste na condensação da tiossemicarbazida com um derivado carbonilado, aldeído ou cetona (**Esquema 5**), em meio alcoólico sob catálise ácida sob refluxo. [14]

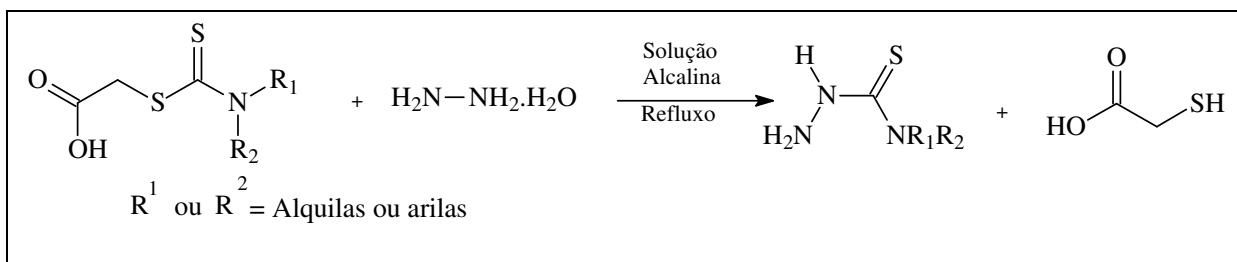


Esquema 5: Rota de síntese direta de tiossemicarbazonas.

As tiossemicarbazidas, por sua vez, podem ser obtidas pela reação da hidrazina com ácido tiocarbamoiltioglicólico ou com isotiocianatos.

3.1.1.1.1 Tiossemicarbazidas a partir de ácido tiocarbamoiltioglicólico

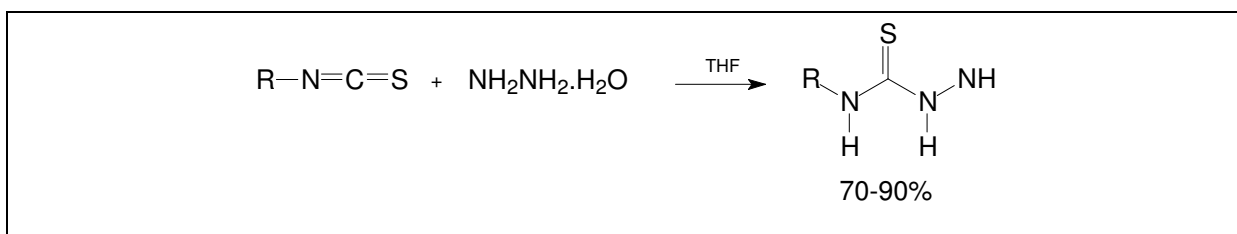
A reação ocorre em meio alcalino, sob refluxo, contendo ácido tiocarbamoiltioglicólico e hidrato de hidrazina (**Esquema 6**). [16,14]



Esquema 6: Obtenção da tiossemicarbazida a partir do ácido tiocarbamoiltioglicólico.

3.1.1.1.2 Tiossemicarbazidas a partir de isotiocianatos

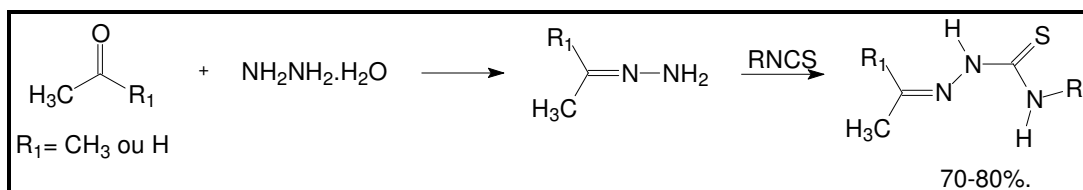
O método consiste da adição da hidrazina ao isotiocianato, (**Esquema 7**), resultando na tiossemicarbazida com rendimento entre 70-90%.^[33]



Esquema 7: Rota de síntese para tiossemicarbazidas a partir de isotiocianatos.

3.1.2 Tiossemicarbazonas a partir de hidrazonas

Outra forma para obtenção de tiossemicarbazonas é a partir de hidrazonas, por esta metodologia não se obtém a tiossemicarbazida como intermediário, pois a síntese consiste, inicialmente, na formação da hidrazona através da adição da hidrazina ao aldeído ou cetona que, em seguida, é adicionada ao isotiocianato, resultando na respectiva tiossemicarbazona (**Esquema 8**) com rendimento de 70-80%.^[33]

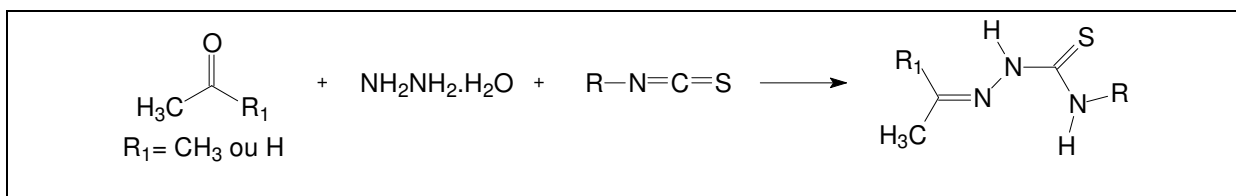


Esquema 8: Rota de síntese para da tiossemicarbazona através da hidrazona

3.1.3 Reações multicomponentes

Uma das maiores preocupações dos químicos sintéticos atualmente é com o meio ambiente, sendo que uma das formas de se minimizar os danos causados é a utilização de metodologias que possuam menor número de etapas. Desta maneira, há uma redução na quantidade de solvente utilizada, economiza de átomos e redução na produção de resíduos e, conseqüentemente, os gastos acabam sendo mínimos com materiais para purificação ou para armazenamento de descartes. Neste sentido, consta na literatura a síntese de tiossemicarbazonas via reação multicomponente (*one-pot*), que consiste em uma síntese mais limpa e menos agressiva que as demais metodologias.^[34]

A obtenção de tiossemicarbazonas a partir de reação multicomponente, consiste da adição da hidrazina, oxo-composto e do respectivo isotiocianato em meio alcoólico sob refluxo (**Esquema 9**). Esta metodologia apresentou melhores resultados quando utilizado aquecimento, com rendimento de 87%.

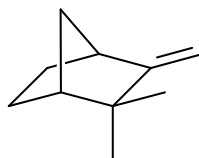


Esquema 9: Rota de Síntese para tiossemicarbazonas via reação “one-pot”

4 Resultados e Discussão

4.1 Sínteses

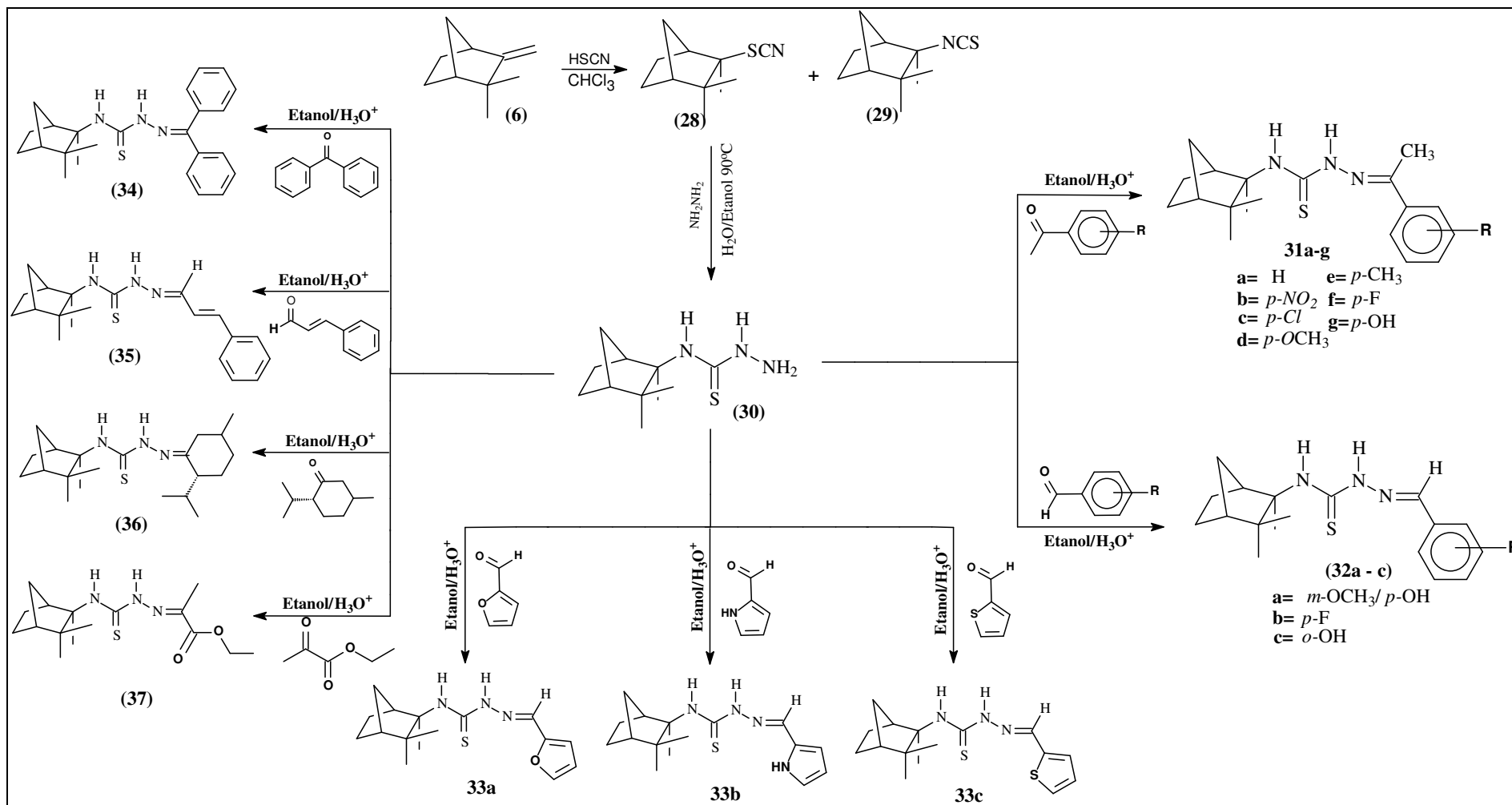
Para obtenção dos compostos alvo deste trabalho utilizou-se como substrato o monoterpene (-)-canfeno **(6)**



(6)

O (-)-canfeno pode ser utilizado como bloco de construção na química orgânica principalmente por ser estável e por apresentar uma dupla ligação exocíclica.

Diante da disponibilidade comercial, do baixo custo e das atividades apresentadas por compostos derivados do (-)-canfeno relatadas na literatura, o mesmo foi escolhido como substrato para obtenção de uma série aldeídica de tiossemicarbazonas, ^[27] pelo nosso grupo de pesquisa. Neste trabalho será dada continuação ao projeto com a finalização da série aldeídica e a obtenção de uma nova série de tiossemicarbazonas cetônicas (**Esquema 10**).



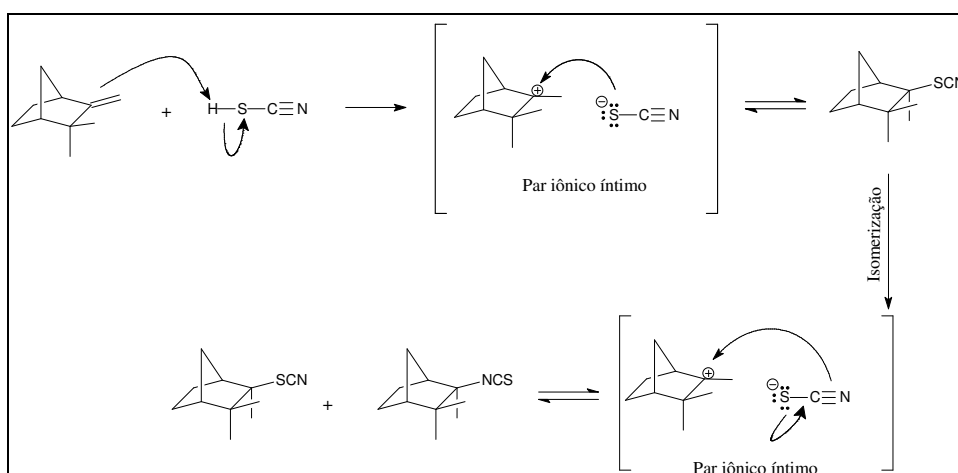
Esquema 10: Rota sintética para a série de tiossemicarbonas (31a - 37) derivados do (-)-canfeno (6).

4.1.1 Preparação do ácido isotiocianico e síntese do isotiocianato (29) e do tiocianato (28) derivados do (-)-canfeno.

4.1.1.1 A- Metodologia I

O isotiocianato do (-)-canfeno foi preparado conforme **metodologia (I)** desenvolvida por membro do nosso grupo de pesquisa. ^[35] A preparação consiste inicialmente na formação do ácido isotiocianico, através da mistura entre bissulfato de potássio e tiocianato de potássio em clorofórmio e posterior adição ao monoterpreno, com rendimento satisfatório (**Tabela 2**).

Pelo **Esquema 11** pode-se acompanhar a proposta de intermediários reacionais para esta reação, sendo que Inicialmente o (-)-canfeno atua como nucleófilo a partir da sua dupla ligação, atacando o hidrogênio do ácido isotiocianico. No entanto, o solvente da reação é pouco polar e aprótico e desta forma, a reação provavelmente ocorre com formação de par iônico íntimo. Na sequência, o nucleófilo ambidente (SCN), considerado um grupo mole, ataca o carbocátion terciário, na fronteira entre eletrófilo duro e mole, formando conseqüentemente o tiocianato (**28**), como produto cinético da reação.



Esquema 11: Intermediários da síntese do tiocianato (**28**) e do isotiocianato (**29**)

Em seguida, a partir de uma reação de isomerização que ocorre provavelmente através de par iônico íntimo, obtém-se como produtos finais o isotiocianato (**29**), produto majoritário por ser termodinamicamente mais estável, e o tiocianato (**28**), produto minoritário.

A maior proporção de isotiocianato (**29**) em relação ao tiocianato (**28**) pode ser explicada pelo fato conhecido que tiocianatos saturados terciários podem sofrer isomerização sob catálise de ácidos de Lewis à temperatura ambiente, via par iônico íntimo, aos isotiocianatos correspondentes.

Tabela 2: Obtenção do isotiocianato através das **metodologias I e II**

	Rendimento (%)	Tempo Reacional
Metodologia I	47%	24h
Metodologia II	37%	12h

4.1.1.2 B- Metodologia II

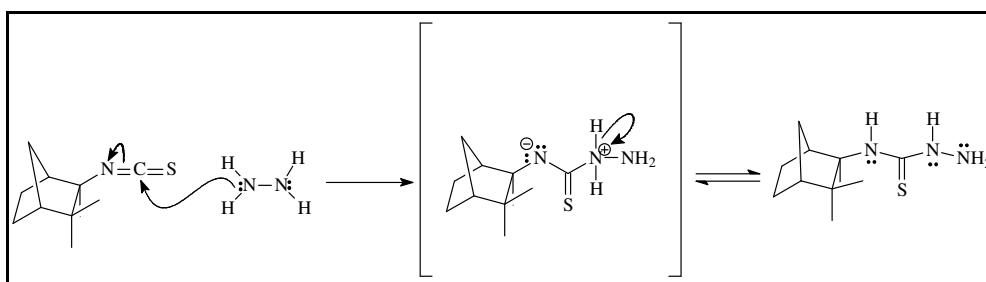
O tempo reacional total de 12h pela **metodologia II** mostrou-se satisfatório em relação ao de 24h da **metodologia I**, no entanto o rendimento (**Tabela 2**) foi inferior ao da metodologia (**I**). A provável diferença nos tempos reacionais para obtenção do isotiocianato entre as duas metodologias pode ser pela concentração de ácido isotiocianico em solução, pois o HSCN foi obtido da mesma forma nas duas metodologias, entretanto na **metodologia II** os sais ficam mais tempo sob agitação em meio clorofórmico e a proporção do ácido isotiocianico em relação ao monoterpeno se aproxima mais da proporção de 5:1 que na **metodologia I** e desta forma a adição à dupla ligação ocorre mais rapidamente. Todavia, o excesso do ácido HSCN em solução favorece a sua polimerização, ^[36] sendo este o provável motivo de haver diferença nos rendimentos, já que as duas metodologias seguiram as mesmas técnicas de

purificação dos produtos. A tentativa de aquecimento para a reação seguindo a metodologia (I) ou a (II) diminuiu ainda mais o rendimento, pois a temperatura elevada também favoreceu a polimerização do HSCN. [35]

4.1.2 Preparação da tiossemicarbazida (30)

A tiossemicarbazida foi obtida conforme metodologia descrita na literatura [27], pela adição do cloridrato de hidrazinio pré-tratado com bicarbonato de sódio para liberação da hidrazina ao isotiocianato. A hidrazina atua como nucleófilo adicionando-se ao carbono com duplas ligações do isotiocianato de maneira semelhante às adições de aminas à carbonilas.

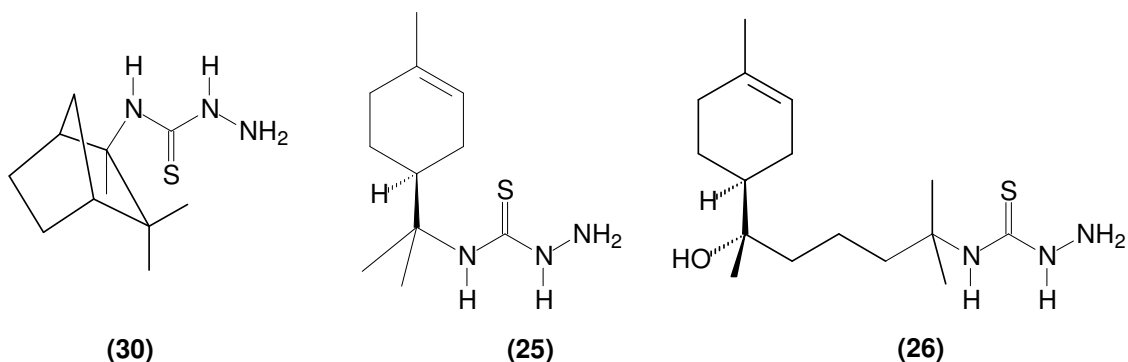
Após a adição da hidrazina ao grupo NSC, origina-se um intermediário dipolar, que é estabilizado pela troca intramolecular de um próton levando à formação da tiossemicarbazida como produto único (**Esquema 12**).



Esquema 12: Proposta de intermediário reacional para a obtenção da tiossemicarbazida.

No entanto, ao comparar o tempo reacional para obtenção da tiossemicarbazida (**30**) com os tempos reacionais para obtenção das tiossemicarbazidas derivadas do *R*-(+)-limoneno (**25**) e α -bisabolol (**26**), verificou-se que eram diferentes. Desta forma, nosso grupo de pesquisa em parceria com o grupo de pesquisa ECO^{DM} (Estereoquímica de Compostos Orgânicos e Docking Molecular), sob supervisão da prof.(a) Dr(a) Gisele de Freitas Gauze Bandoch e do prof. Dr. Ernani A. Basso, analisou os

intermediários reacionais da adição da hidrazina ao grupo NCS para obtenção das três tiossemicarbazidas através de cálculos teóricos.



Inicialmente foram obtidas as conformações otimizadas para os isotiocianatos, sendo que para o derivado do (-)-canfeno observou-se um maior bloqueio estérico à aproximação do nucleófilo em relação aos do *R*-(+)-limoneno e do α -bisabolol, **Figura 3**.^[37]

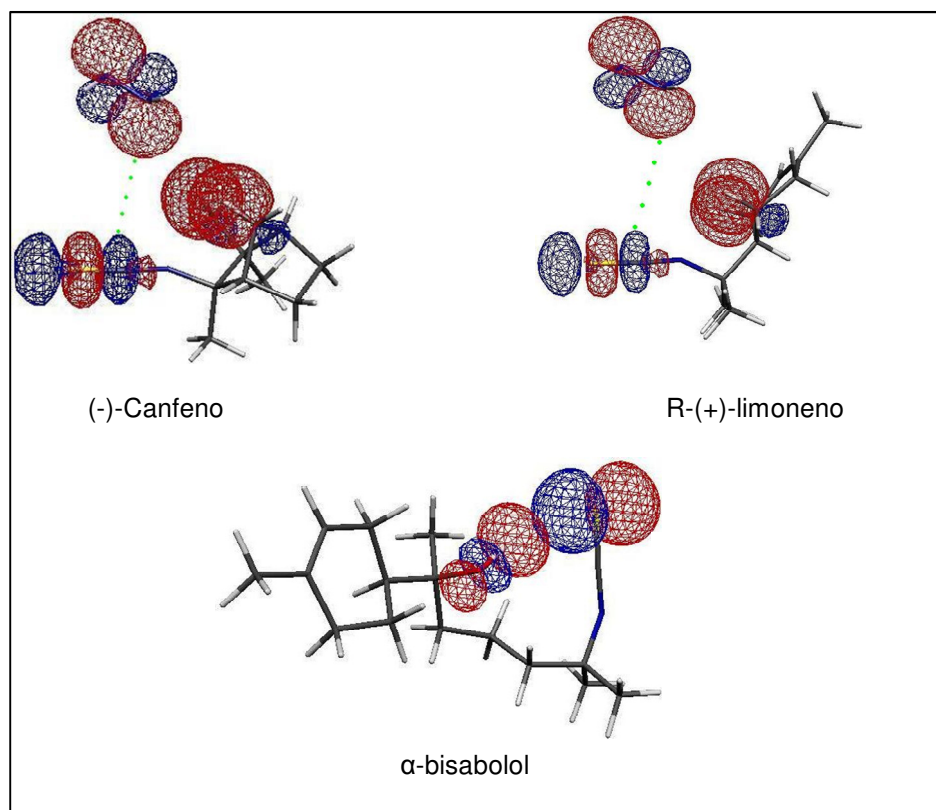


Figura 3: Conformações mais estáveis para os isotiocianoterpenos estudados

Cálculos de cargas de Mulliken para o átomo de carbono do grupo NCS indicam que o do (-)-canfeno tem a menor eletrofilicidade quando comparado

com os do R-(+)-limoneno e do α -bisabolol (**Tabela 3**). O maior caráter eletrofílico do grupo isotiocianato para o α -bisabolol é explicado pela ligação hidrogênio intramolecular que ocorre entre o grupo –OH e o átomo de enxofre.

[37]

Tabela 3: Cargas de Mulliken para o átomo de carbono do grupo –NCS

Isotiocianatos	Cargas de Mulliken
(-)-canfeno	0,072
R-(+)-limoneno	0,133
α-bisabolol	0,192

Também foram determinados a energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) e de reação (ΔG) para os três isotiocianatos, sendo que o derivado do (-)-canfeno apresentou o maior valor (**Tabela 4**).

Tabela 4: Energia livre de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) e de reação (ΔG) para (-)-canfeno, R-(+)-limoneno e α -bisabolol.

Reações	ΔG^\ddagger (kJ mol ⁻¹)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
(-)-canfeno	95,379	-14,831
R-(+)-limoneno	78,676	-27,049
α-bisabolol	72,816	-33,766

Para justificar os valores de ΔG^\ddagger calculados foram avaliados os estados de transição para as três reações. As estruturas otimizadas (**Figura 4**) mostram que, em todos os casos, ocorre uma ligação hidrogênio intermolecular entre o grupo –NH₂ da hidrazina e o átomo de enxofre, possibilitando uma aproximação mais efetiva do nucleófilo ao sítio de reação.

Desta forma, o menor valor de energia livre de Gibbs apresentado para a reação do isotiocianato do α -bisabolol está em concordância com a maior eletrofilicidade encontrada para o carbono do grupo NCS devido a ligação

hidrogênio intramolecular entre o grupo OH e o enxofre. ^[37] Enquanto que a maior energia livre de Gibbs da reação do isotiocianato do (-)-canfeno está de acordo com a maior dificuldade de aproximação da hidrazina (nucleófilo) ao sítio eletrofílico (NCS), em função do bloqueio estérico.

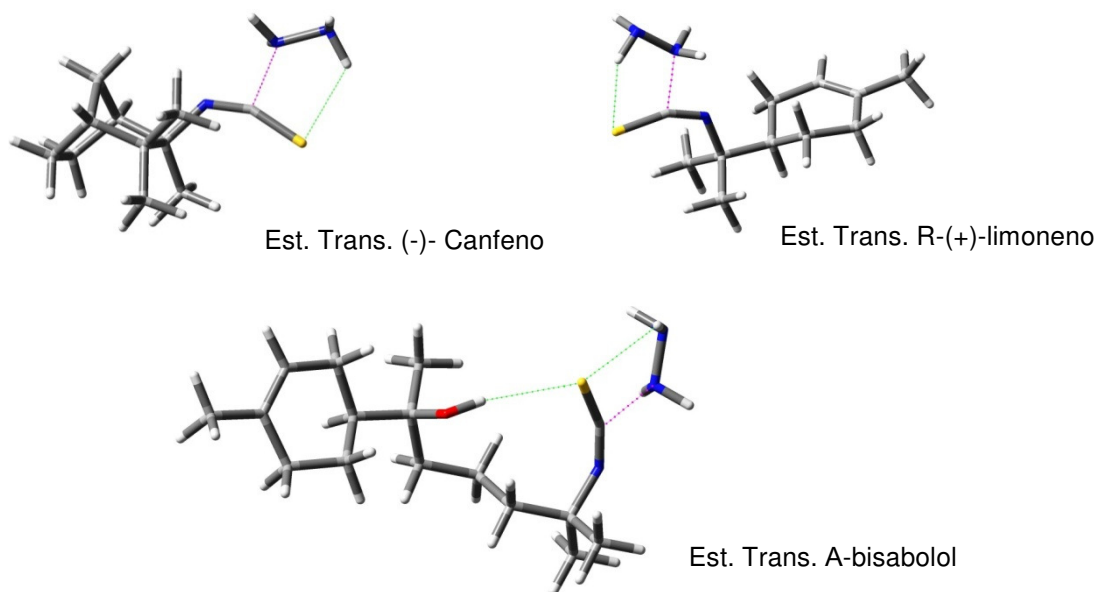


Figura 4: Estados de transição propostos para as reações estudadas.

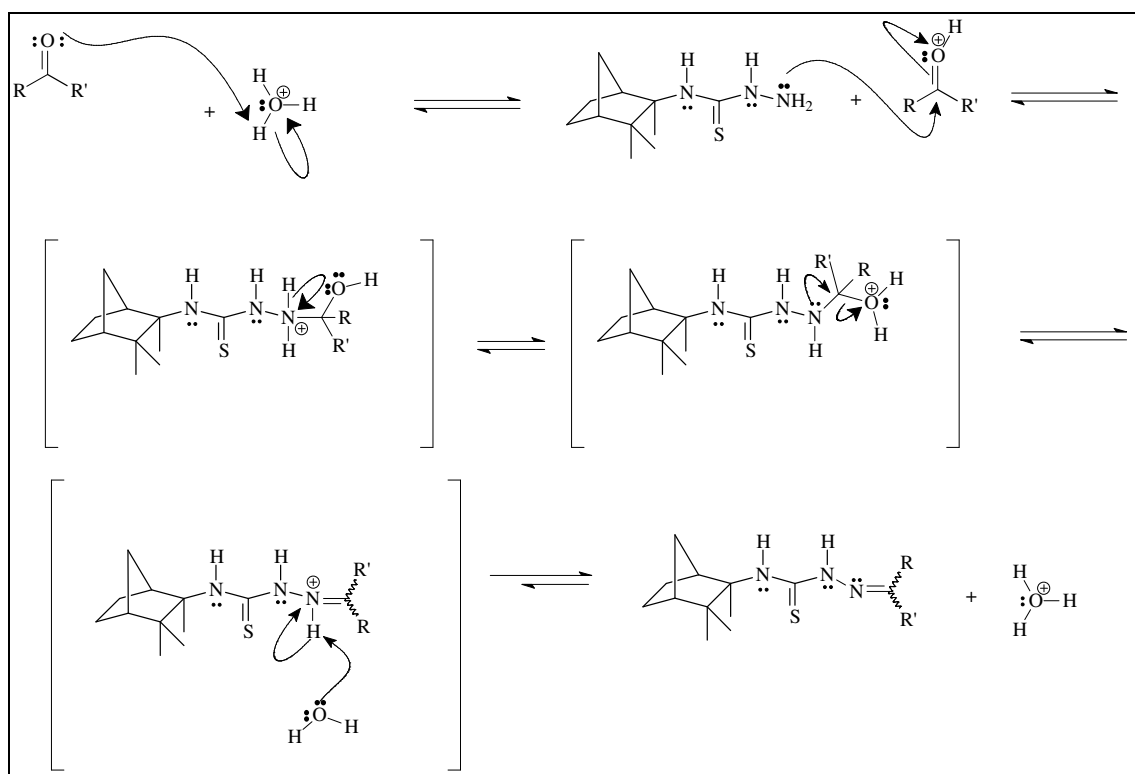
A diferença na velocidade de adição de hidrazina aos isotiocianoterpenos pode então ser explicada pelas diferenças no caráter eletrofílico do grupo –NCS, pela estabilidade dos estados de transição, e pelos valores das energias livres de Gibbs de ativação (ΔG^\ddagger) e de reação (ΔG).

4.1.3 Preparação das tiossemicarbazonas (33a-g, 32a-c, 33a-c, 34, 35, 36 e 37)

4.1.3.1 Método I

A série de tiossemicarbazonas foi sintetizada por meio da reação de condensação entre a tiossemicarbazida (**30**) com os respectivos aldeídos e cetonas (**Esquema 10**), sob catálise ácida.

Segundo **Esquema 13** a tiossemicarbazida atua como nucleófilo sobre o aldeído ou cetona correspondente, atacando o carbono carbonílico que se encontra ativado pela captação de um próton do íon hidrônio pelo oxigênio, com a formação do intermediário com o nitrogênio protonado. Em seguida ocorre a troca de próton com subsequente eliminação de uma molécula de água, resultando em outro intermediário protonado no nitrogênio. A captura do próton excedente pela água regenera o catalisador (íon hidrônio) e forma a tiossemicarbazona.



Esquema 13: Proposta de intermediários para obtenção de tiossemicarbazonas.

Todas as reações mostraram resultados satisfatórios tanto em rendimento quanto em tempo reacional (**Tabela 5**), sendo que os tempos reacionais foram determinados por monitoramentos via CCD.

Os rendimentos para as tiossemicarbazonas ficaram na faixa de 40-97% e os tempos reacionais variaram entre 15 min e 24 h (**Tabela 5**), sendo que o menor valor foi apresentado pela tiossemicarbazona derivada do *p*-fluorbenzaldeído e o maior pela tiossemicarbazona derivada da mentona.

A utilização do ácido como catalisador diminui o tempo reacional devido a protonação do oxigênio carbonílico, que eleva o caráter eletrofílico do composto, favorecendo a adição do nucleófilo à carbonila.

Na **Tabela 5** observam-se diferenças nos tempos reacionais entre as tiossemicarbazonas aldeídicas e cetônicas, como para tiossemicarbazona **32b** (15 min) e **31f** (40 min) que possuem o máximo de semelhança estrutural. Desta forma, o maior tempo reacional para a obtenção da tiossemicarbazona cetônica em comparação com a aldeídica está relacionado à menor eletrofilicidade do carbono carbonílico cetônico em relação ao aldeídico. O grupo metila confere maior estabilidade ao carbono carbonílico através do efeito doador de densidade eletrônica conseqüentemente leva à redução da reatividade resultando em um tempo reacional maior para 31f que para 32b.

4.1.3.2 Método II

Também houve a tentativa de otimização reacional aplicando metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, que utiliza SiO₂:H₂SO₄ 5% como catalisador.^[38]

A principal vantagem no emprego da metodologia utilizando SiO₂:H₂SO₄ 5% como catalisador é a realização da reação na ausência de solventes, rapidez na obtenção dos produtos desejados, com rendimentos elevados e sem a necessidade de purificação, se encaixando entre os requisitos necessários de uma síntese limpa. Porém, na obtenção das

tiossemicarbazonas (**33a-c**) houve a formação de subprodutos e as tiossemicarbazonas (**32a, 36 e 37**) não foram formadas.

A metodologia mostrou-se eficaz, com rendimentos e tempos reacionais melhores (**Tabela 5**) que na metodologia convencional, para as tiossemicarbazonas (**33a-g, 32b-c, 34 e 35**).

Tabela 5: fórmula molecular (F.M), massa molar (M.M), rendimento (R), tempo reacional para as tiossemicarbazonas (33a – 35), isotiocianato (29) e tiossemicarbazida (30) pela Metodologia I e II.

Aldeído/ Cetona	Numeraçã o	F.M.	M.M (g/mol)	Método I		Método II	
				R (%)	Tempo reacional	R (%)	Tempo reacional (min)
Isotiocianato	29	C ₁₁ H ₁₇ NS	195,32	47	24h	-----	-----
Acetofenonattiossemicarbazona	31a	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ S	329,50	93	2h	93	20
<i>p</i> -nitroacetofenonattiossemicarbazona	31b	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	374,50	95	30min	95	15
<i>p</i> -cloroacetofenonattiossemicarbazona	31c	C ₁₉ H ₂₆ ClN ₃ S	363,94	90	1h	93	15
<i>p</i> -metoxiacetofenonattiossemicarbazona	31d	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ OS	359,53	80	2h	85	17
<i>p</i> -metilacetofenonattiossemicarbazona	31e	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ S	343,53	82	2h	87	20
<i>p</i> -fluoracetofenonattiossemicarbazona	31f	C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ S	347,50	90	40min	90	10
<i>p</i> -hidroxiacetofenonattiossemicarbazona	31g	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ OS	345,50	70	50min	85	10
3-metoxi-4-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona	32a	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	361,50	60	4h	*	-
<i>p</i> -fluorbenzaldeídotiossemicarbazona	32b	C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ S	333,47	97	15min	97	5
<i>o</i> -hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona	32c	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ OS	331,47	90	30min	90	10
furaldeídotiossemicarbazona	33a	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ OS	305,43	40	2h	*	-
1-H-pirrol-2-carboxaldeídotiossemicarbazona	33b	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ S	304,45	40	1h	*	-
Tiofeno-2-carboxaldeídotiossemicarbazona	33c	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ S ₂	321,50	60	1h	*	-
Benzofenonattiossemicarbazona	34	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ S	391,57	97	1h	97%	10
cinamaldeídotiossemicarbazona (35)	35	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ S	341,51	95	15min	98%	5
Mentonattiossemicarbazona	36	C ₂₁ H ₃₇ N ₃ S	363,60	40	24h	*	-
Etilpiruvatattiossemicarbazona	37	C ₁₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	325,47	80	4h	*	-

*Não obtido

4.2 Avaliação da Atividade Antitumoral

O resultado, em relação à triagem realizada com as tiossemicarbazonas (33a-37) frente a células de melanoma SKMEL-37 (Tabela 6) indica através do sinal (+) que o respectivo composto provocou morte da célula tumoral em um tempo máximo de 72 h de tratamento com uma concentração única de 100 micromolar, e o sinal (-) para os que não causaram a morte celular.

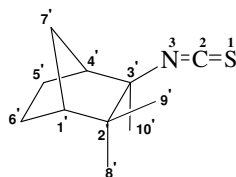
Tabela 6: Dados da triagem das tiossemicarbazonas derivadas do (-)-canfeno sobre célula de melanoma SKMEL-37

Compostos	Resultado
Benzofenonattiossemicarbazona	-
Mentonattiossemicarbazona	-
Etilpiruvatottiossemicarbazona	+
Acetofenonattiossemicarbazona	+
<i>p</i> -nitroacetofenonattiossemicarbazona	-
<i>p</i> -cloroacetofenonattiossemicarbazona	+
<i>p</i> -metoxiacetofenonattiossemicarbazona	-
<i>p</i> -metilacetofenonattiossemicarbazona	+
<i>p</i> -fluoracetofenonattiossemicarbazona	-
<i>p</i> -hidroxiacetofenonattiossemicarbazona	-
furaldeídotiossemicarbazona	+
3-metoxi-4-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona	+
<i>p</i> -fluorbenzaldeídotiossemicarbazona	+
<i>o</i> -hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona	+
cinamaldeídotiossemicarbazona (35)	-
Tiofeno-2-carboxaldeídotiossemicarbazona	+
1-H-pirrol-2-carboxaldeídotiossemicarbazona	-

Desta forma, os compostos que provocaram mortalidade celular serão selecionados como compostos que podem ser potencialmente ativos e serão encaminhados para continuidade da avaliação antitumoral, com a obtenção da concentração mínima inibitória (CMI).

5 Caracterização Estrutural

5.1 Isotiocianato (29)



(29)

No espectro de absorção na região do IV do isotiocianato (29) (Figura 5), detecta-se uma banda alargada na região de 2000-2225 cm^{-1} referente ao grupo NCS. Na região de 3000-2800 cm^{-1} observa-se uma banda referente as deformações C-H e na região de 1460 cm^{-1} têm-se as deformações angulares assimétricas dos grupos metilas (C8', C9' e C10').

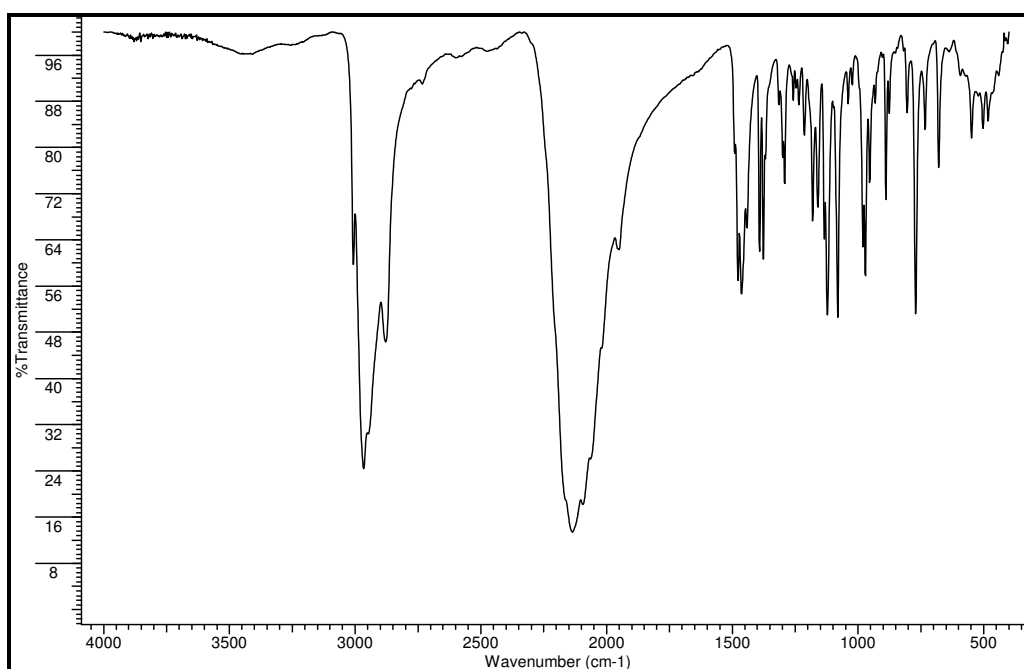


Figura 5: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) do isotiocianato (29) derivado do (-)-canfeno.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 7**) observam-se sinais em δ_{H} 0,92, δ_{H} 1,12 e δ_{H} 1,36 referentes aos hidrogênios metílicos H8', H9' e H10', respectivamente. Da mesma forma, a ausência do sinal referente a hidrogênios vinílicos e o surgimento de um terceiro sinal em δ_{H} 1,36 referente aos hidrogênios metílicos H10', em relação ao observado para o (-)-canfeno deixam evidente a formação do isotiocianato. Em δ_{H} 1,84 (m, H1') e em δ_{H} 2,29 (m, H4') temos os sinais referentes aos dois hidrogênios metínicos diastereotópicos em posição cabeça de ponte. O sinal em δ_{H} 2,03 foi atribuído ao hidrogênio H7'_a, designado como *syn*, devido a correlação observada no mapa de contornos NOESY com o sinal em δ_{H} 1,12 dos hidrogênios metílicos H9' (**Figura 6**, **Figura 9**). O hidrogênio H7'_a (*endo*) acopla com H1' e H4', e a longa distância, em W, com H5'_a e H6'_a, ocorrendo como um duplo quinteto, enquanto o hidrogênio H7'_b (*anti*) acopla somente com H1' e H4' e aparece como duplo tripleto em δ_{H} 1,24.

No espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (**Figura 8**) observam-se sinais de nove carbonos, dentre eles 3CH₂ em δ_{C} 22,5 (C5'), δ_{C} 23,8 (C6') e δ_{C} 35,5 (C7'), 3CH₃ em δ_{C} 28,2; δ_{C} 22,9 e δ_{C} 21,0 referentes a C8', C9' e C10' respectivamente, 2CH em δ_{C} 49,3 (C1') e δ_{C} 52,0 (C4'), 1C em δ_{C} 44,7 (C2'). Os sinais dos carbonos C3' e C2 não foram observados no espectro devido provavelmente ao alto tempo de relaxação dos mesmos, mas a ausência de sinais de dois carbonos vinílicos e o surgimento de um terceiro sinal de metila em relação ao observado para o (-)-canfeno confirmam a obtenção do isotiocianato (**29**).

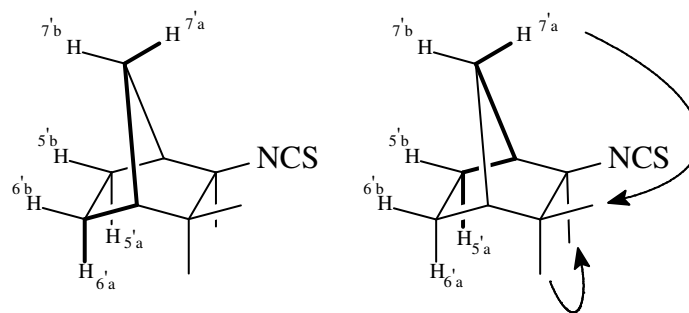
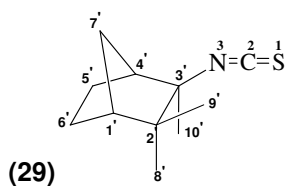


Figura 6: Principais correlações observadas no mapa de contornos NOESY para o isotiocianato (29) e acoplamento em W.

De acordo com os dados de FTIR e de RMN de ^1H e ^{13}C (**Tabela 7**) obtidos pode-se concluir que o composto (**29**) trata-se do isotiocianato derivado do (-)-canfeno.

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C (300/75MHz) em CDCl_3 para o isotiocianato



C/H	δ_{C} $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, J em Hz)
1'	49,3(CH)	1,84 (m)
2'	44,7 (C)	-
3'	n.o*	-
4'	52,0 (CH)	2,29 (m)
5'	22,5 (CH ₂)	1,40 (m)
6'	23,8 (CH ₂)	1,58 (m)
7a'	35,5 (CH ₂)	2,03 (dqt, 10,5; 1,4)
7b'		1,24 (dt, 10,5; 1,4)
8'	28,2 (CH ₃)	0,92 (s)
9'	22,9 (CH ₃)	1,12 (s)
10'	21,0 (CH ₃)	1,36 (s)
1	-	-
2	n.o*	-
3	-	-

*não observado

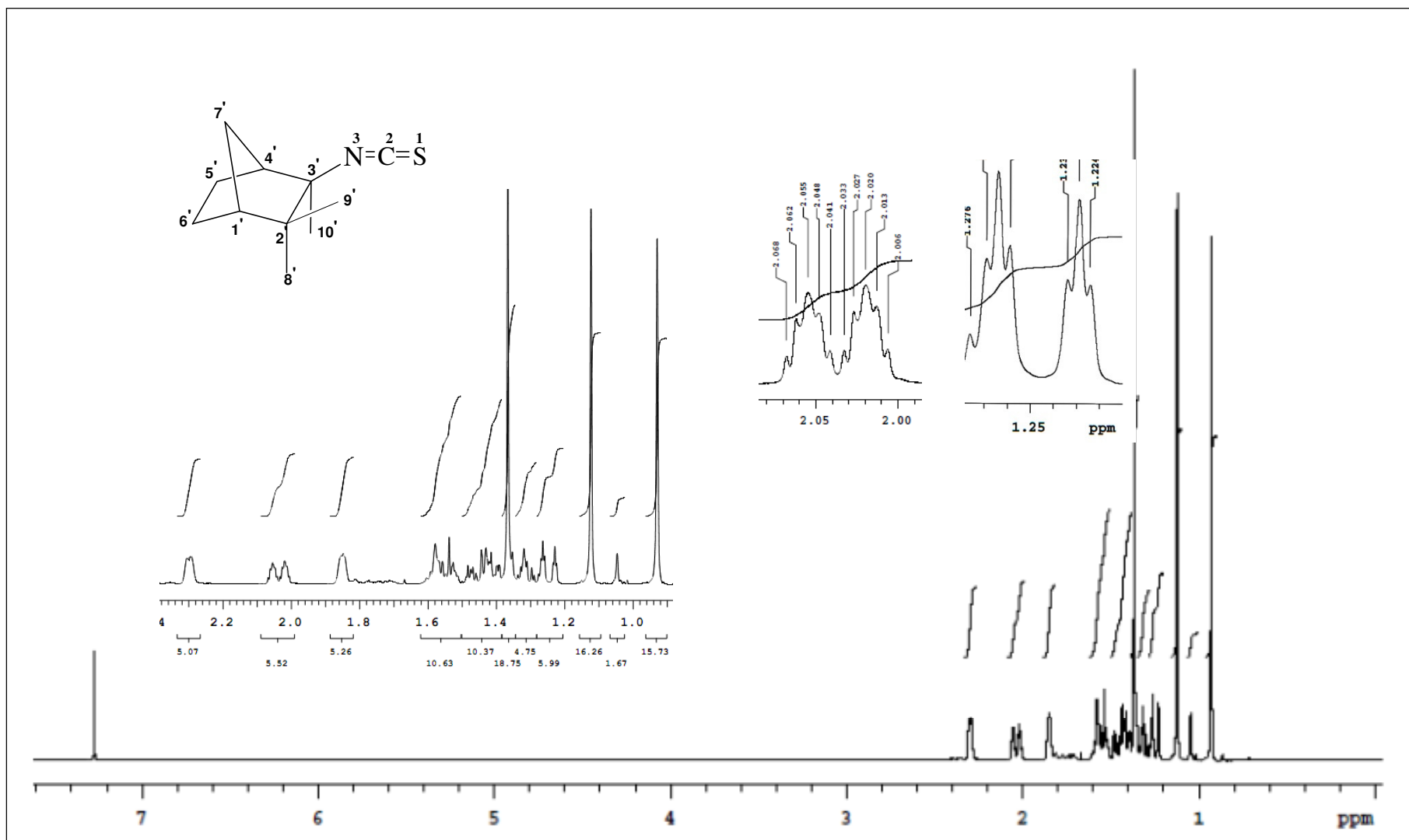


Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para o isotiocianato (29) derivado do (-)-canfeno.

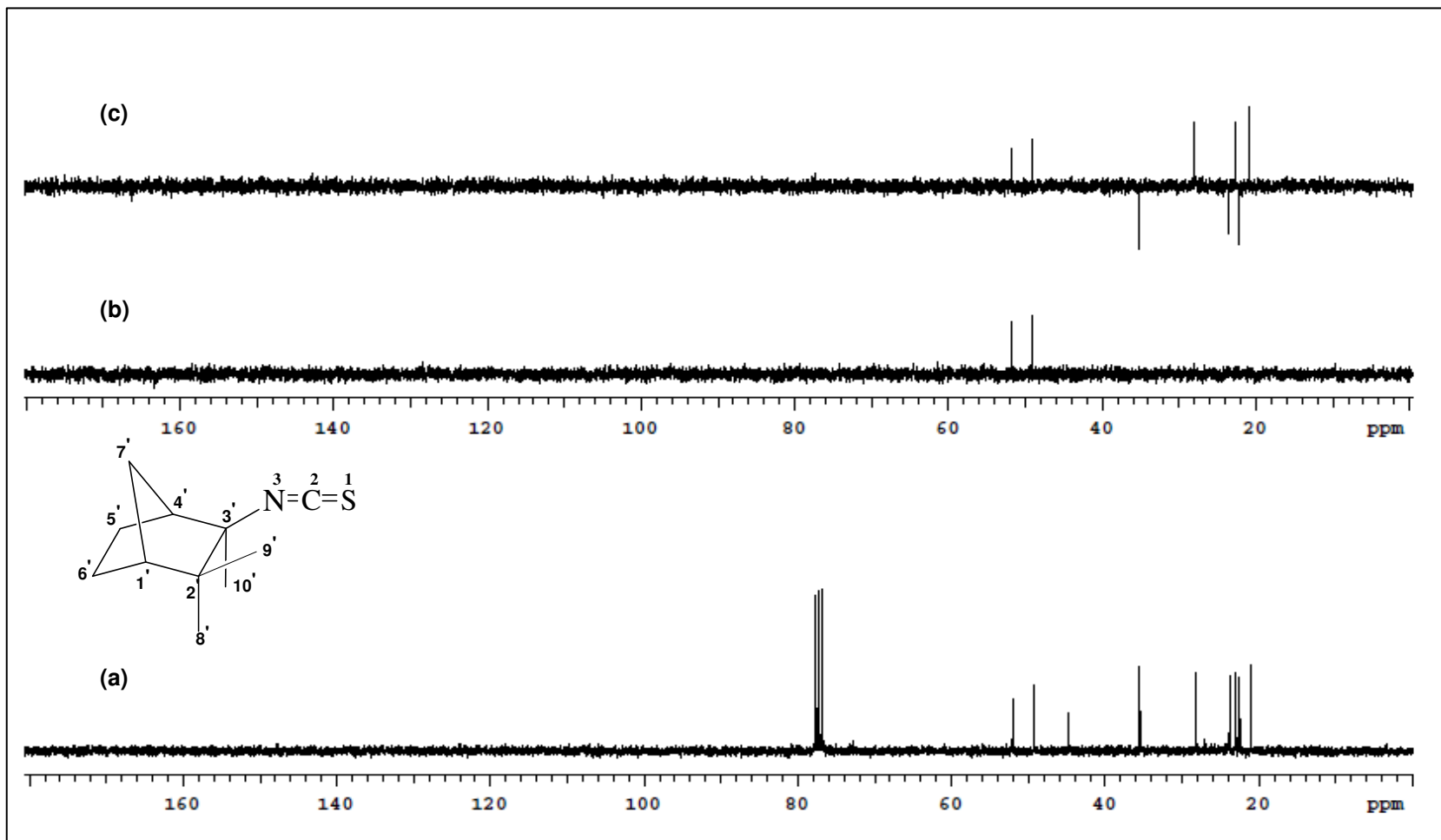


Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para o isotiocianato derivado do (-)-canfeno

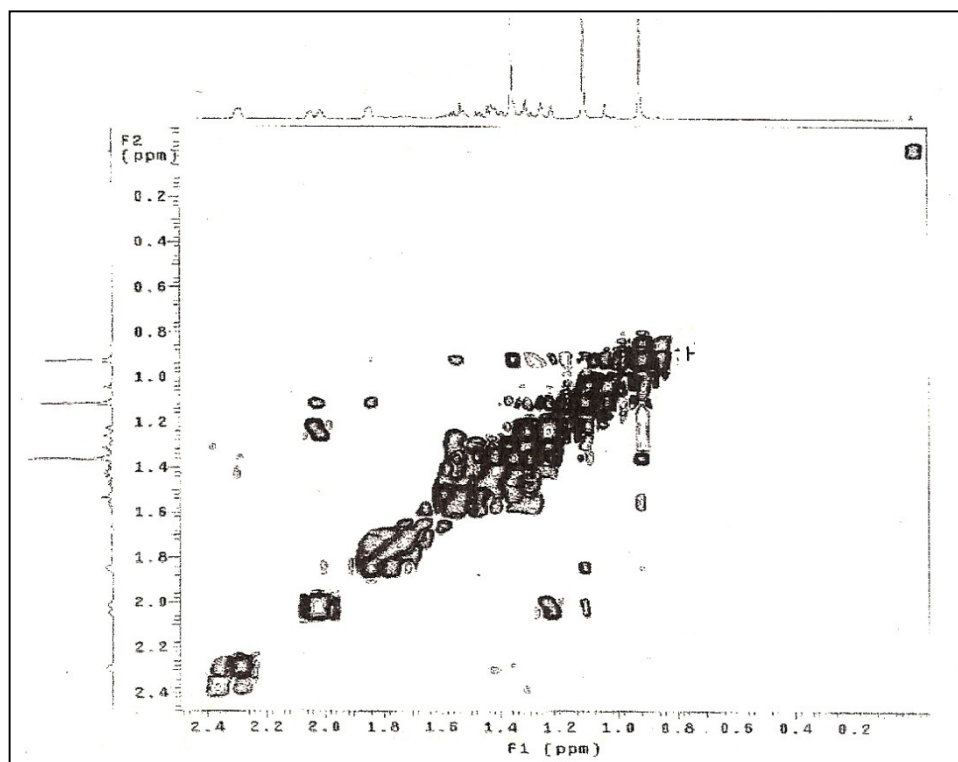
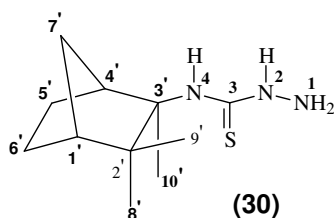


Figura 9: Mapa de contornos NOESY (¹Hx¹H) para o isotiocianato (**29**) derivado do (-)-canfeno.

5.2 Tiossemicarbazida (30)



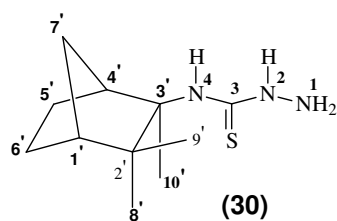
No espectro de absorção no IV da tiossemicarbazida (30) (Figura 10) observa-se uma banda na região de 1249cm^{-1} referente às deformações axiais do grupo tiocarbonílico (C=S). De 3132cm^{-1} a 3350cm^{-1} encontra-se a banda referente as deformações assimétrica e simétrica do grupo NH_2 e das ligações N-H.

Pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 11) podemos observar que os sinais referentes aos hidrogênios da unidade terpênica sofreram variações pequenas em relação aos do isotiocianato de origem, porém houve o aparecimento de três novos sinais em δ_{H} 3,76 (N1), δ_{H} 7,93(N2) e δ_{H} 7,30 (N4), como singletos largos com integração do primeiro sinal para dois hidrogênios e dos outros dois para um didrogênio cada.

No espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (Figura 12) observa-se a presença de sinais para onze carbonos, sendo que os sinais referentes aos carbonos da unidade terpênica sofreram poucas variações após a conversão do isotiocianato (29) em tiossemicarbazida (30). No entanto, houve o aparecimento de um novo sinal em δ_{C} 181,0 que indica a presença de um carbono tiocarbonílico (C3). O sinal do carbono C3', não observado no espectro de RMN de ^{13}C do isotiocianato (29), ocorre em δ_{C} 66,0.

De acordo com os dados de FTIR e RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (Tabela 8) obtidos, conclui-se que o composto (30) trata-se da tiossemicarbazida.

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C (300/75MHZ) em CDCl_3 para tiossemicarbazida



C/H	δ_{C} $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, J em Hz)
1'	50,6 (CH)	1,75 (m)
2'	46,0 (C)	-
3'	66,0 (C)	-
4'	48,9 (CH)	2,99 (m)
5'	23,5 (CH ₂)	1,15 (m)
6'	23,3 (CH ₂)	1,30 (m) – 1,56 (m)
7'	34,9 (CH ₂)	1,16 (m) – 1,83 (m)
8'	18,5 (CH ₃)	1,04 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,91 (s)
10'	26,7 (CH ₃)	1,70 (s)
1	-	3,76 (sl)
2	-	7,93 (sl)
3	181,0 (C)	-
4	-	6,84 (sl)

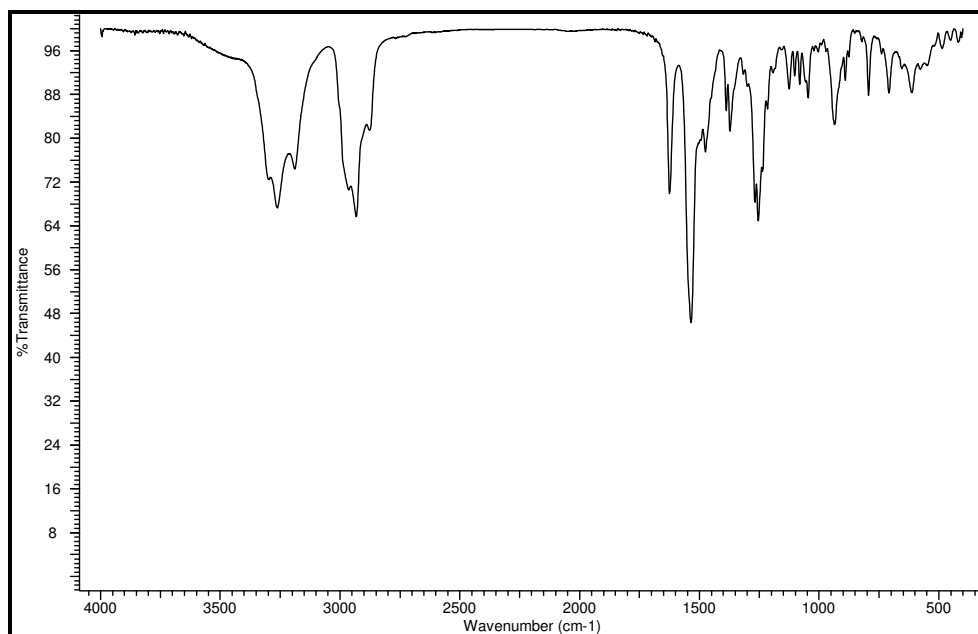


Figura 10: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da tiossemicarbazida derivado do (-)-canfeno.

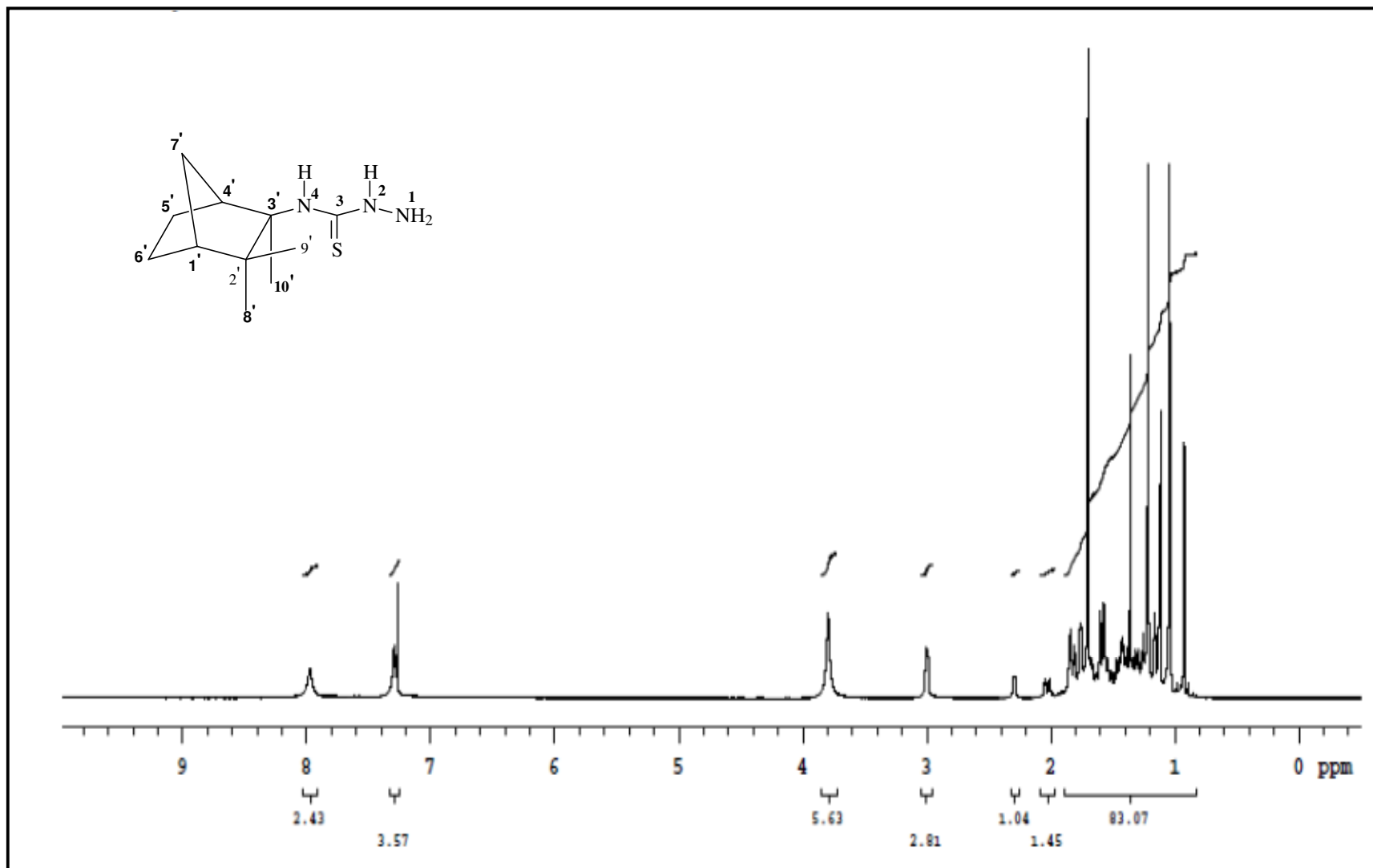


Figura 11: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a tiossemicarbazida (30) derivada do (-)-canfeno.

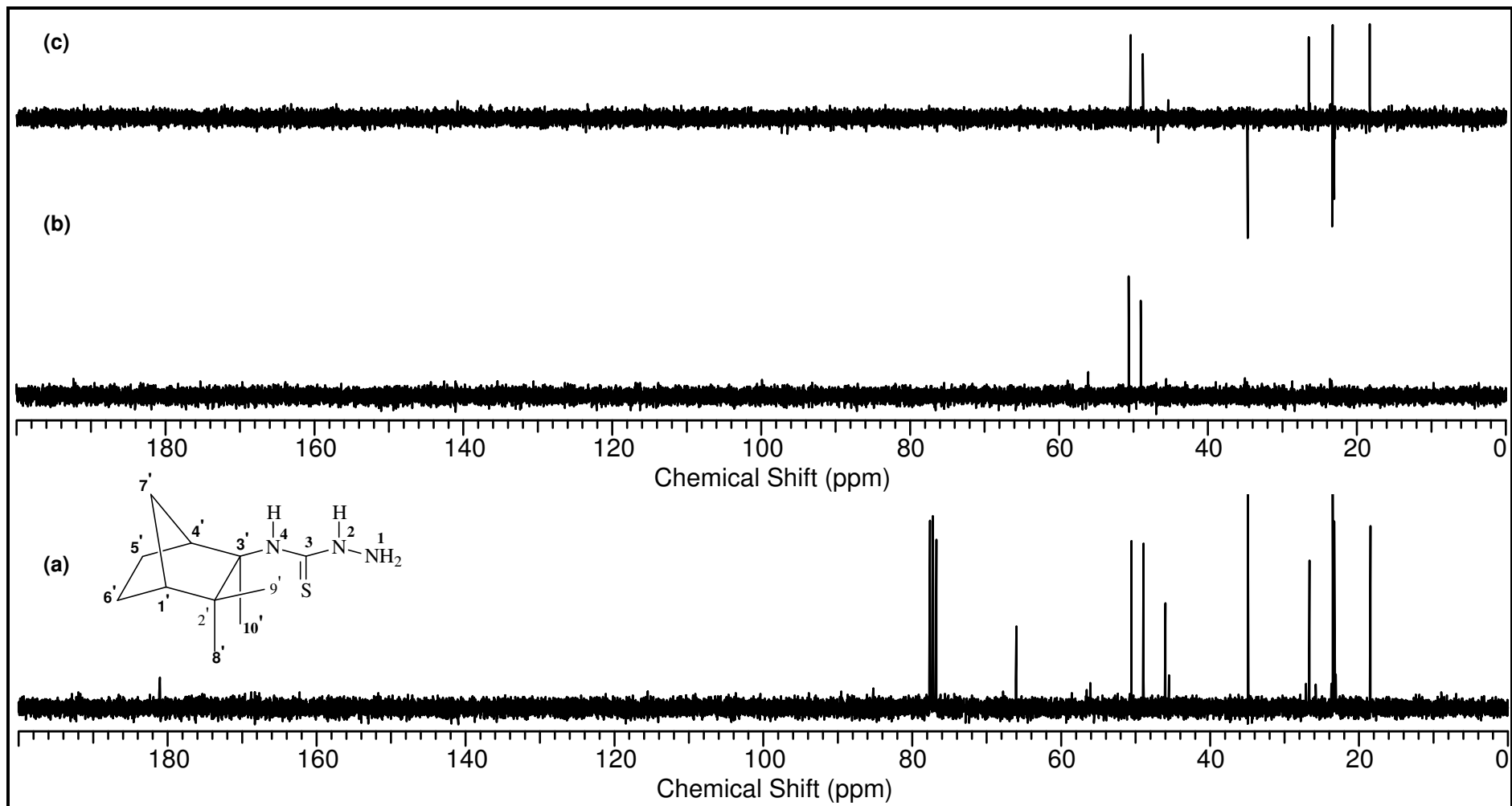


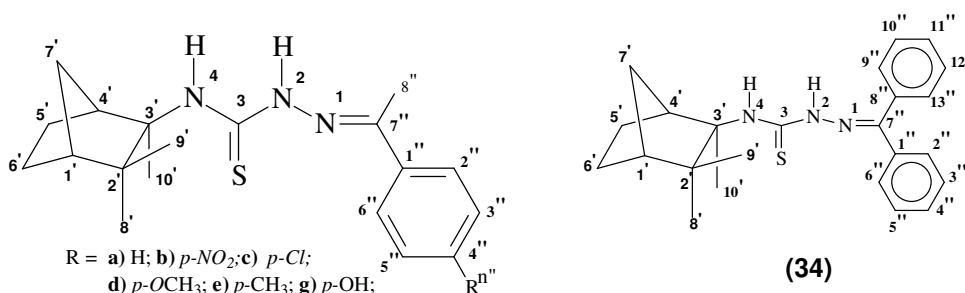
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a tiossemicarbazida (30) derivado do (-)-canfeno

5.3 Tiossemicarbazonas (33a-g, 32a-c, 33a-c, 34, 35, 36 e 37)

Nos espectros de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (Figuras 14 a 27) para as tiossemicarbazonas cetônicas (33a-g, 34, 36 e 37) aldeídicas (32a-c, 33a-c, 35) observa-se que os sinais da unidade terpênica sofreram variações pequenas em relação a tiossemicarbazida (30). Desta forma, serão destacados apenas os sinais dos substituintes e outros que comprovem a formação do produto.

5.3.1 Tiossemicarbazonas cetônicas (33a-g, 34, 36 e 37)

5.3.1.1 Acetofenonatiosemicarbazonas (33a-e, 31g) e benzofenonatiosemicarbazona (34)



Nos espectros na região do infravermelho das acetofenonatiosemicarbazonas (33a-e, 31g) e da benzofenonatiosemicarbazona (34) destacam-se as bandas de deformação axial e de deformações fora do plano de ligação C-H de sistema aromático em 2897–3024cm⁻¹ e em 950–670cm⁻¹. Na região de 1524 – 1474cm⁻¹ têm-se as bandas atribuídas as deformações axiais do grupo C=N, de 1216 a 1250cm⁻¹ encontra-se a banda característica de tiocarbonilados atribuído ao grupo C=S e na região de 707cm⁻¹ têm-se banda atribuída à ligação C-S. Na região de 3337 a 3220cm⁻¹ encontram-se as bandas atribuídas às deformações simétricas e assimétricas das ligações N-H. Para todas as acetofenonatiosemicarbazonas e para a benzofenonatiosemicarbazona não foram observados bandas de

aminas primárias, observadas no espectro no IV para acetofenonatossemicarbazona, (**Figura 13**).

Nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (**Figuras 15 a 27**) o sinal do carbono tiocarbonílico aparece na faixa de δ_{C} 175,6 (C3) a 180,7 (C3) e do carbono imínico de δ_{C} 143,9 à δ_{C} 148,1 (C7"). O sinal do metila imínico aparece em δ_{C} 13,4 a 26,6 (C8") para os compostos (**33a-e**, **31g**), para a derivada da benzofenona não observa-se o sinal de carbonos imínicos. Os sinais dos carbonos equivalentes C2" e C6", C3" e C5" do sistema aromático aparecem em δ_{C} 126,8 e 124,0 para *p*-nitroacetofenonatossemicarbazona (**33b**) (**Figura 17**), δ_{C} 128,9 e 127,3 para *p*-cloroacetofenonatossemicarbazona (**33c**) (**Figura 19**), δ_{C} 127,6 e 114,15 para *p*-metóxiacetofenonatossemicarbazona (**31d**) (**Figura 21**), δ_{C} 129,3 e 126,0 para *p*-metilacetofenonatossemicarbazona (**31e**) (**Figura 23**), e em δ_{C} 131,1 e 115,6 para *p*-hidróxiacetofenonatossemicarbazona (**31g**).

Para a benzofenonatossemicarbazona (**34**) temos sinais em δ_{C} 127,6 (C10"; C12"), δ_{C} 128,7 (C3"; C5"), δ_{C} 128,6 (C2"; C6"), δ_{C} 130,3 (C11"), δ_{C} 127,5 (C9"; C13"), δ_{C} 129,9 (C4") e δ_{C} 131,4 (C1"), 137,0 (C8") e 148,1 (C7"). O sinal do carbono C4" para a acetofenonatossemicarbazona (**33a**) aparece em δ_{C} 129,6 enquanto que para os demais compostos aparece em regiões bem distintas em função do substituinte presente na estrutura.

Nos espectros de RMN de ^1H para os compostos (**Figuras 14 a 26**) observam-se sinais dos hidrogênios dos grupos metílicos do sistema imínico como singletos entre δ_{H} 2,22-2,56 (H8",s) e para a *p*-metóxiacetofenonatossemicarbazona (**31d**) observa-se um singlete a mais referente aos hidrogênios do grupo metoxila em δ_{H} 3,85 (H9"). Os sinais dos hidrogênios dos sistemas aromáticos

(H2"/ H6" e H3"/H5" e) dos compostos (**33a-e**, **31g**) aparecem entre δ_H 6,90 e 8,26, e o sinal de H4" da acetofenona (**33a**) ocorre em δ_H 3,24. Para a benzofenonatiosemicarbazona (**34**), os sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos aparecem entre δ_H 7,27 e 7,55. Além dos sinais já citados aparecem também singletos largos característicos de N-H entre δ_H 8,19 e 8,44 (H4 e H2) para os compostos (**33a-e**, **31g**), para a *p*-hidróxiacetofenonatiosemicarbazona (**31g**) aparece ainda um singleto largo em δ_H 3,79 referente ao hidrogênio da hidroxila.

Pelos mapas de contornos HSQC para as acetofenonatiosemicarbazonas (**33a-e**, **31g**) e para a benzofenonatiosemicarbazona (**34**) pôde-se confirmar os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios e carbonos.

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos (**Tabela 9 a 15**) evidencia-se que os compostos sintetizados foram às respectivas tiosemicarbazonas cetônicas (**33a-e**, **31g**, **34**) derivadas do (-)-canfeno.

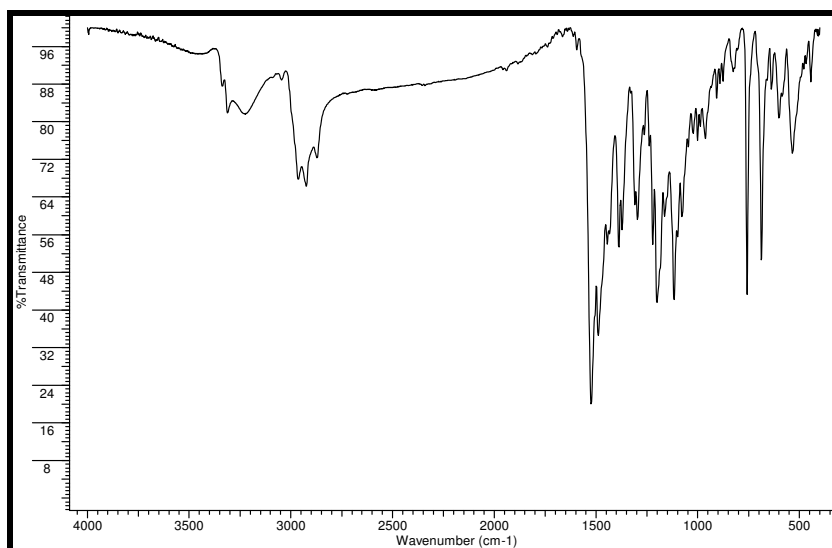
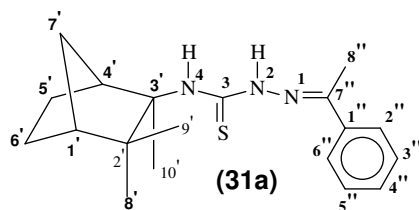


Figura 13: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da acetofenonatosemicarbazona (**33a**) derivado do (-)-canfeno.

- Acetofenonatossemicarbazona (31a)

Tabela 9: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para acetofenonatossemicarbazona (31a)



C/H	δ_{C} ^{13}C /DEPT	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,36 (sl)
3	176,1 (C)	-
4	-	8,27 (sl)
1'	50,4 (CH)	1,79 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	66,7 (C)	-
4'	48,1 (CH)	3,24 (m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,19 (m) - 1,87 (m)
8'	18,0 (CH ₃)	1,76 (s)
9'	23,6 (CH ₃)	1,07(s)
10'	26,5 (CH ₃)	1,31 (s)
1''	137,7 (C)	-
2''	128,8 (CH)	7,39(m)
3''	126,2 (CH)	7,68 (m)
4''	129,6 (C)	7,41(m)
5''	126,2 (CH)	7,68 (m)
6''	128,8 (CH)	7,40 (m)
7''	145,1 (C)	-
8''	13,4 (CH ₃)	2,25 (s)

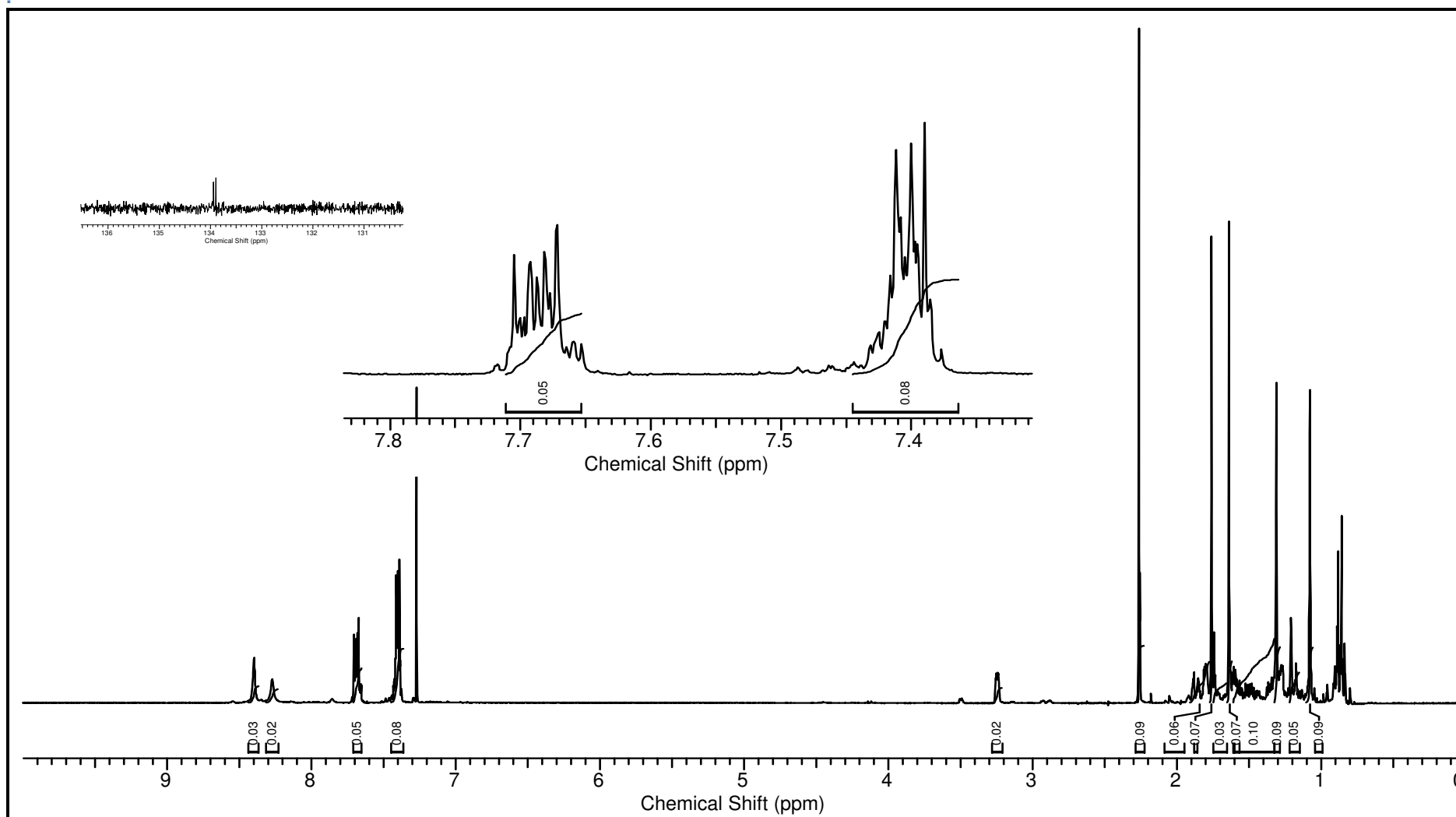


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a acetofenonatossemicarbazona (31a) derivado do (-)-canfeno

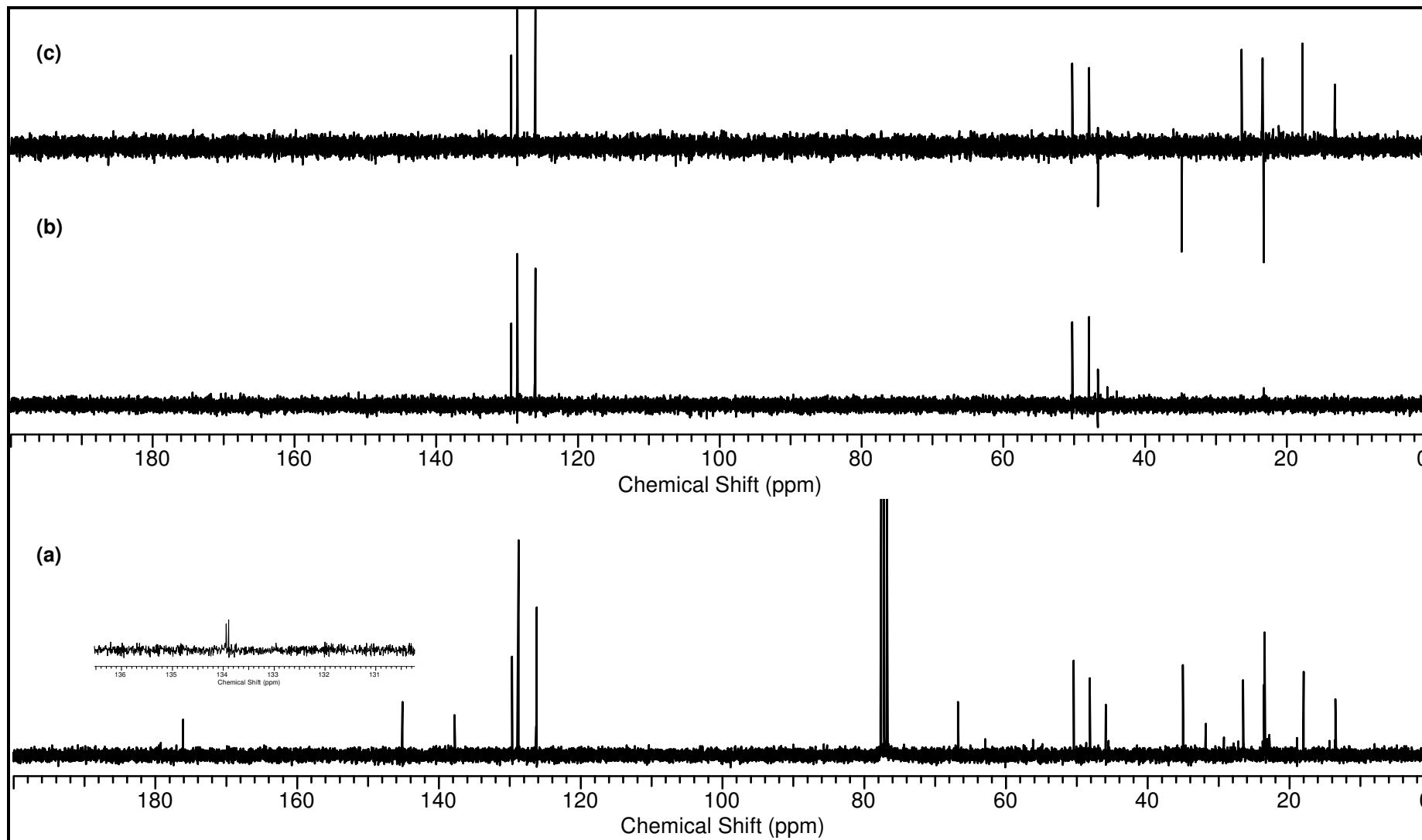
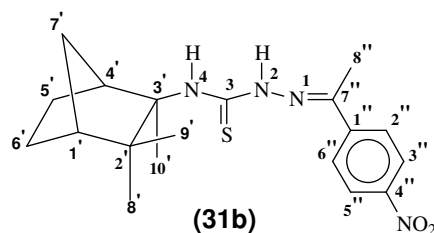


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a acetofenonatissemicarbazona (**31a**) derivado do (-)-canfeno

- *p*-nitroacetofenonatisosemicarbazona (**31b**)

Tabela 10: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para *p*-nitroacetofenonatisosemicarbazona (**31b**)



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, <i>J</i> em Hz)
1	-	-
2	-	8,53 (sl)
3	176,0 (C)	-
4	-	8,19 (sl)
1'	50,4 (CH)	1,81 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	66,9 (C)	-
4'	48,0 (CH)	3,22 (m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,20(m) - 1,84 (m)
8'	17,8 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,08 (s)
10'	26,4 (CH ₃)	1,29 (s)
1''	142,0 (C)	-
2''	126,8 (CH)	7,83 (dd, 9,0; 7,2)
3''	124,0 (CH)	8,24 (dd, 9,3; 9,6)
4''	143,7 (C)	-
5''	124,0 (CH)	8,24 (dd, 9,3;9,6)
6''	126,8 (CH)	7,83 (dd, 9,0; 7,2)
7''	148,1 (C)	-
8''	13,4 (CH ₃)	2,31 (s)

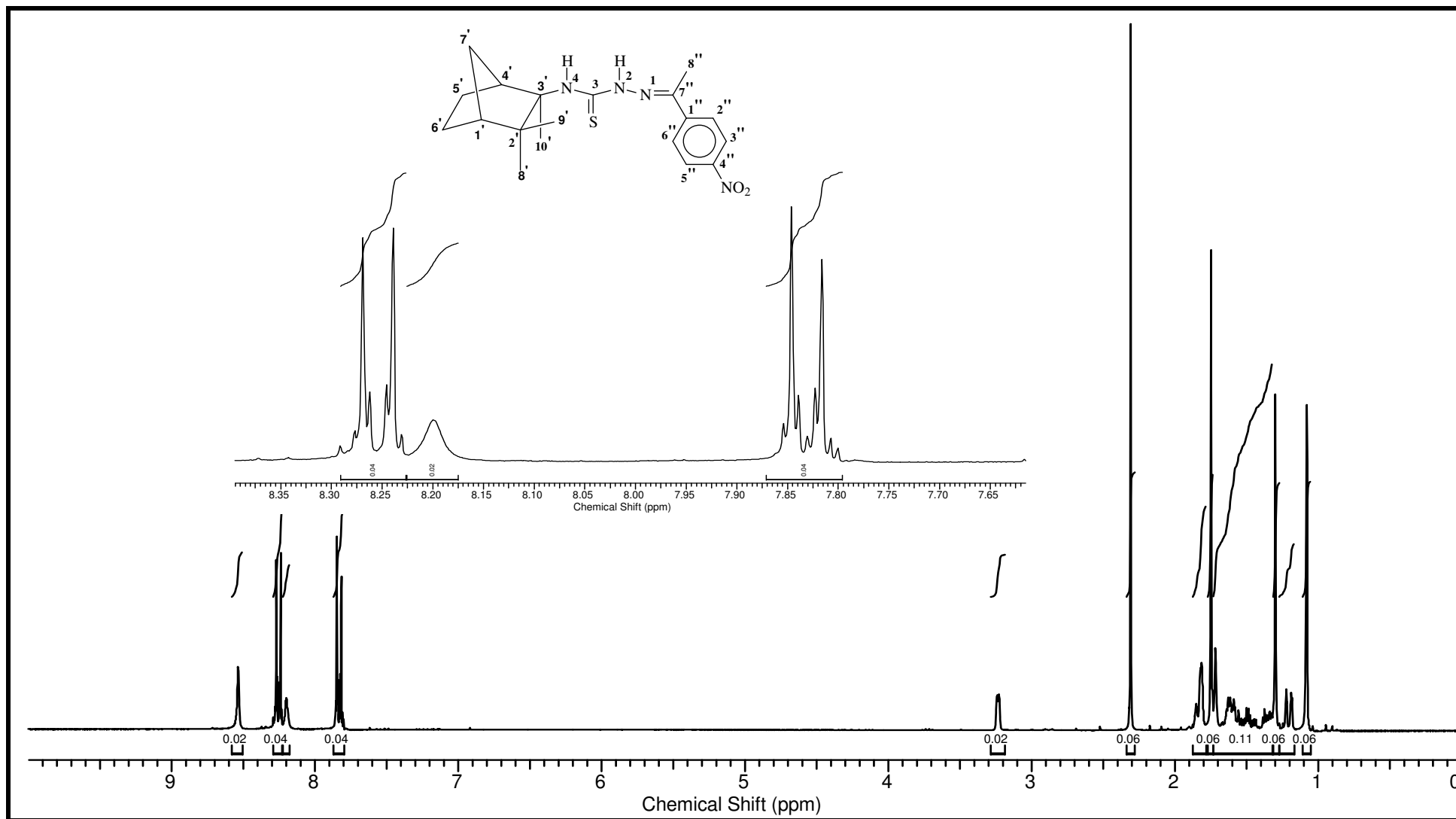


Figura 16: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a *p*-nitroacetofenonatosemicarbazona (**31b**) derivada do (-)-canfeno

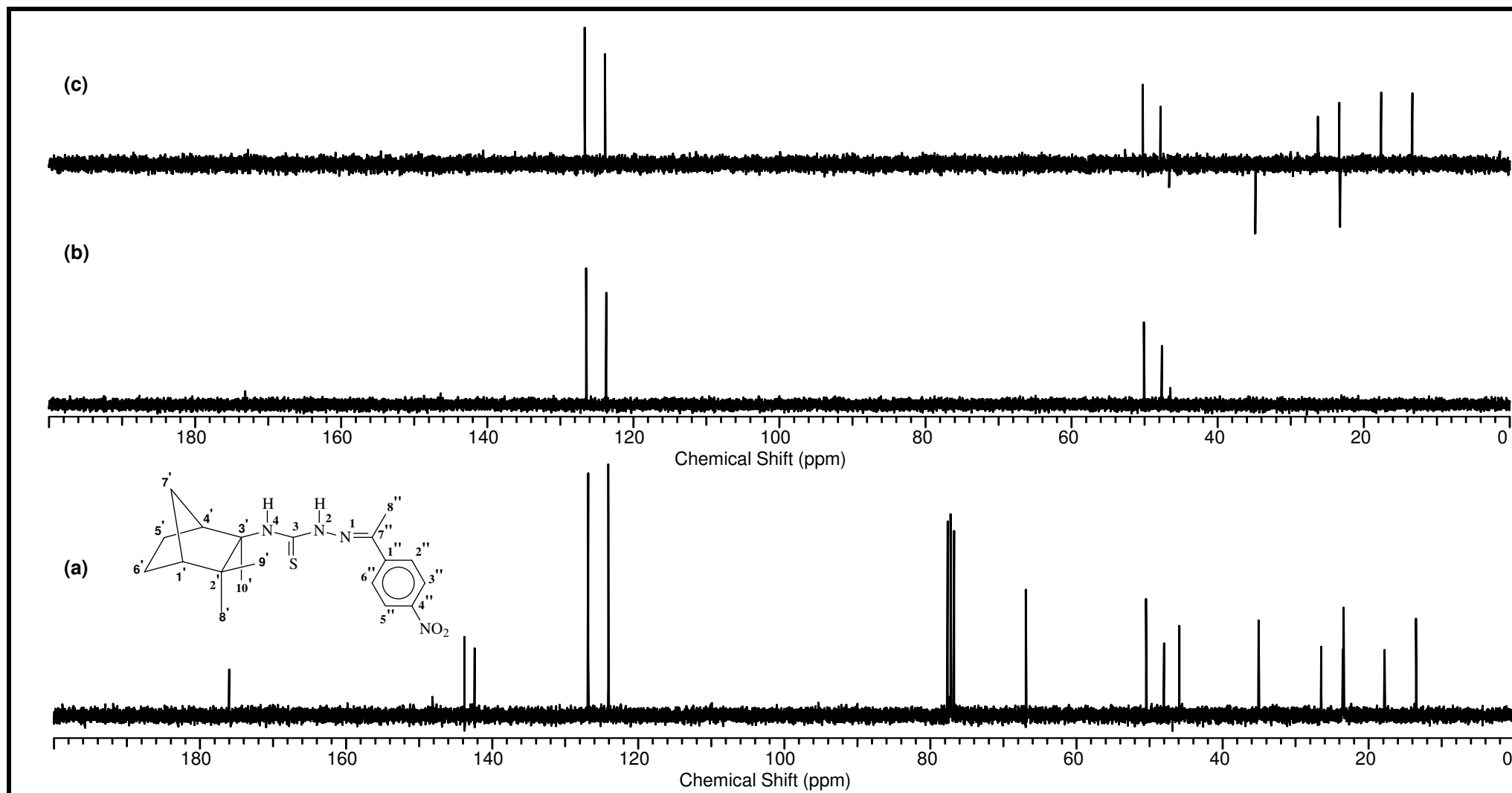
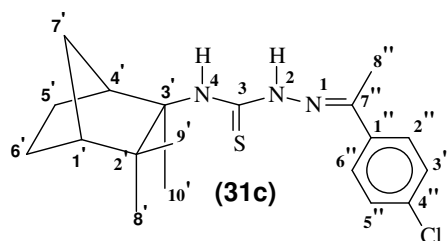


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a *p*-nitroacetofenoniossemicarbazona (**31b**) derivado do (-)-canfen

- *p*-cloroacetofenonatissemicarbazona (**31c**)

Tabela 11: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para *p*-cloroacetofenonatissemicarbazona (**31c**)



C/H	δ_{C} (^{13}C /DEPT)	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,44 (s)
3	175,9 (C)	-
4	-	8,19 (s)
1'	50,3 (CH)	1,78 (m)
2'	45,8 (C)	-
3'	66,6 (C)	-
4'	47,9 (CH)	3,22 (m)
5'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	34,9 (CH ₂)	1,16(m) - 1,83 (m)
8'	17,8 (CH ₃)	1,73 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,05(s)
10'	26,4 (CH ₃)	1,27 (s)
1''	136,1 (C)	-
2''	128,9 (CH)	7,33 (dd, 8,7; 3,0)
3''	127,3 (CH)	7,59 (dd, 8,7; 3,0)
4''	135,5 (C)	-
5''	127,3 (CH)	7,59 (dd, 8,7; 3,0)
6''	128,9 (CH)	7,33 (dd, 8,7; 3,0)
7''	143,9 (C)	-
8''	13,4 (CH ₃)	2,22 (s)

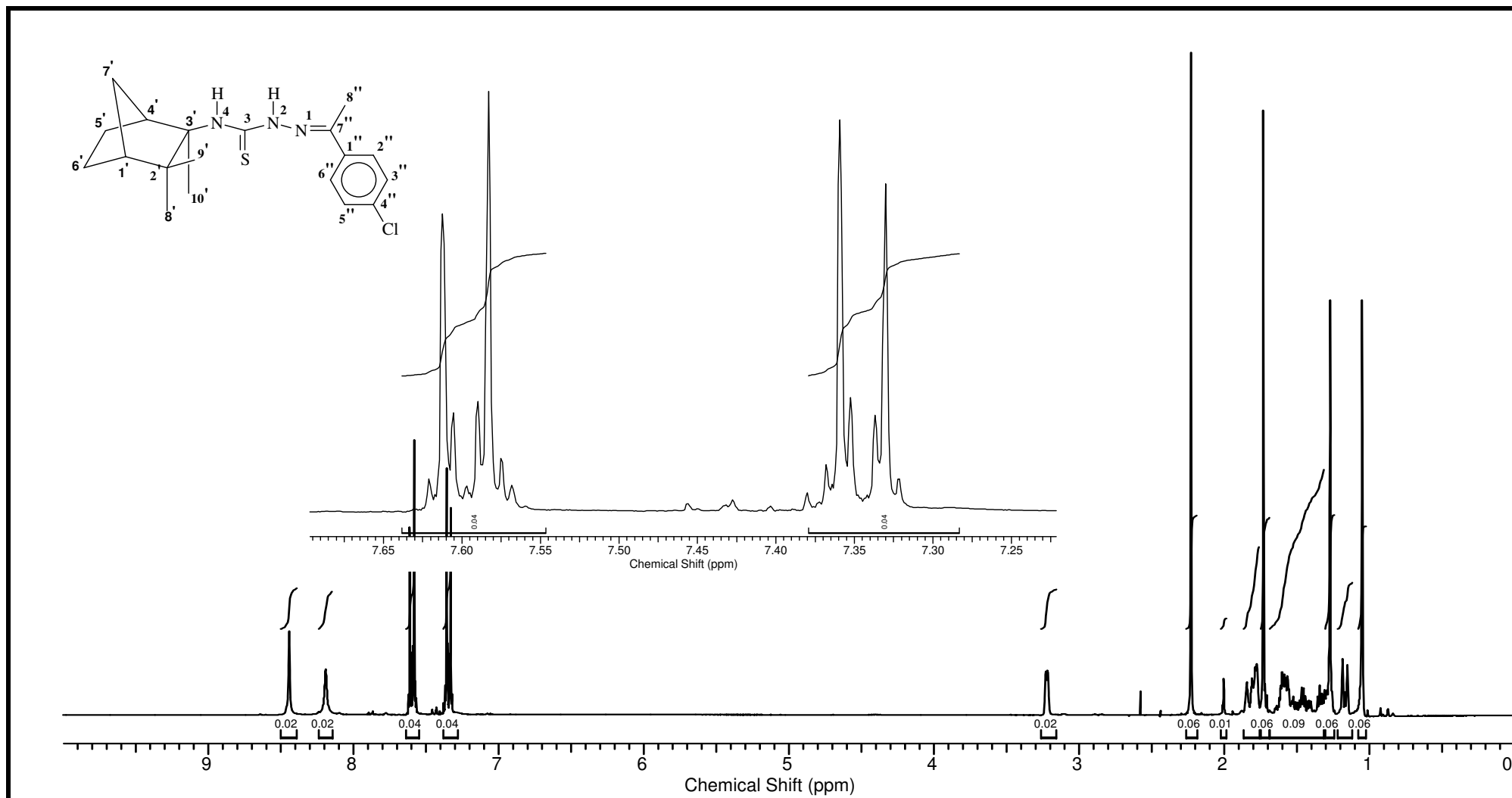


Figura 18: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a *p*-cloroacetofenonatissemicarbazona (**31c**) derivada do (-)-canfeno

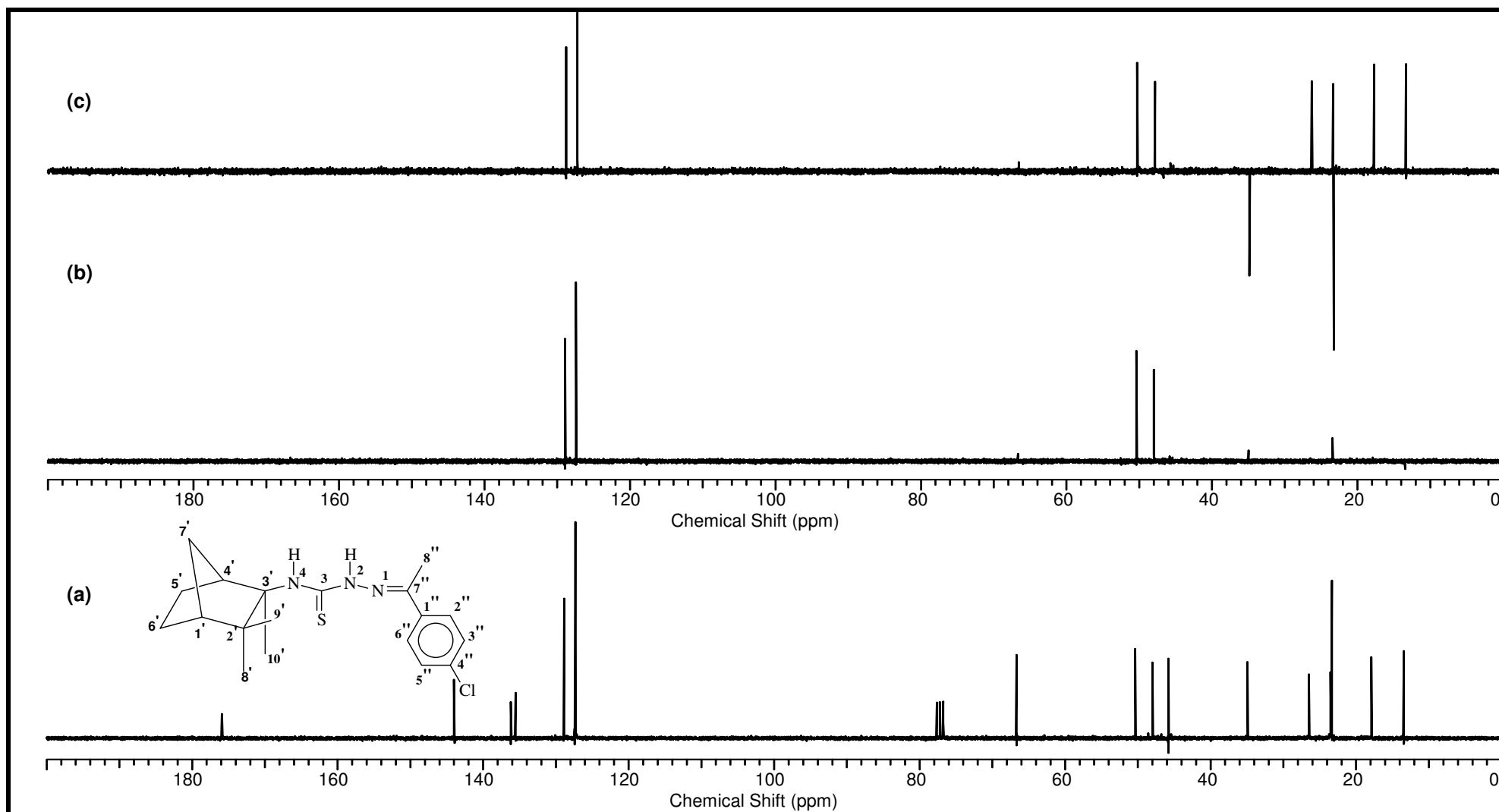
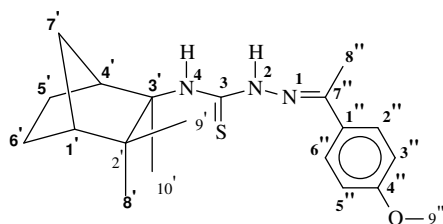


Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a *p*-clorocetofenoniosemicarbazona (**31c**) derivado do (-)-canfeno

- *p*-metóxiacetofenonatissemicarbazona (31d)

Tabela 12: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para *p*-metóxiacetofenonatissemicarbazona (31d)



C/H	δ_{C} (^{13}C /DEPT)	δ_{H} (mult, <i>J</i> em Hz)
1	-	-
2	-	8,33 (s)
3	175,9 (C)	-
4	-	8,24 (s)
1'	50,4 (CH)	1,81 (m)
2'	45,8 (C)	-
3'	66,6 (C)	-
4'	48,1 (CH)	3,25(m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,20(m) - 1,88 (m)
8'	18,0 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,6 (CH ₃)	1,07 (s)
10'	26,5 (CH ₃)	1,31 (s)
1''	130,0 (C)	-
2''	127,6 (CH)	7,63 (dd, 9,0; 3,0)
3''	114,1 (CH)	6,90 (dd, 9,0; 3,0)
4''	160,9 (C)	-
5''	114,1 (CH)	6,90 (dd, 9,0; 3,0)
6''	127,6 (CH)	7,63 (dd, 9,0; 3,0)
7''	145,0 (C)	-
8''	13,4 (CH ₃)	2,22 (s)
9''	55,5 (CH ₃)	3,85 (s)

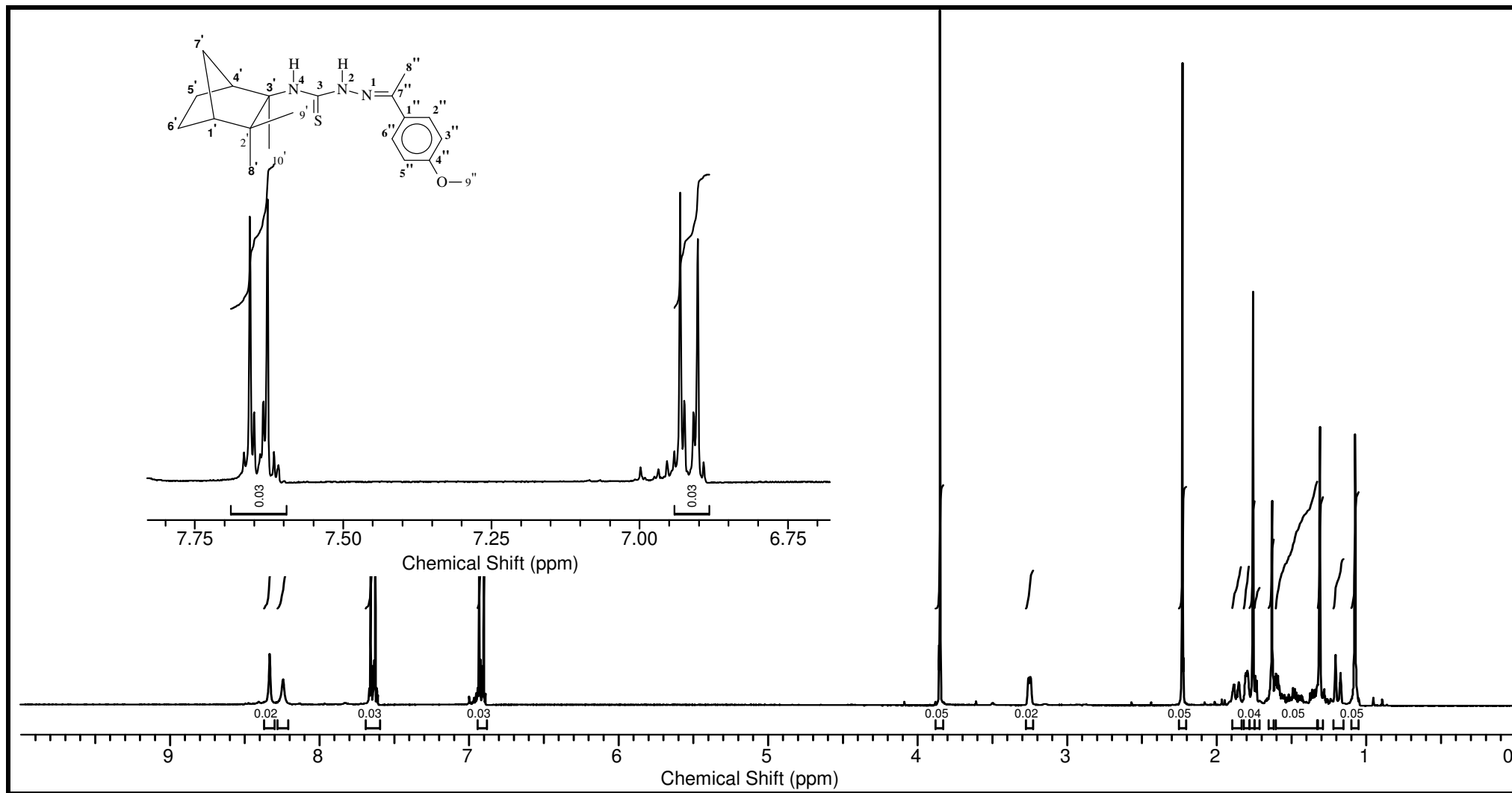


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a *p*-metóxiacetofenonatossemicarbazona (**31d**) derivada do (-)-canfeno

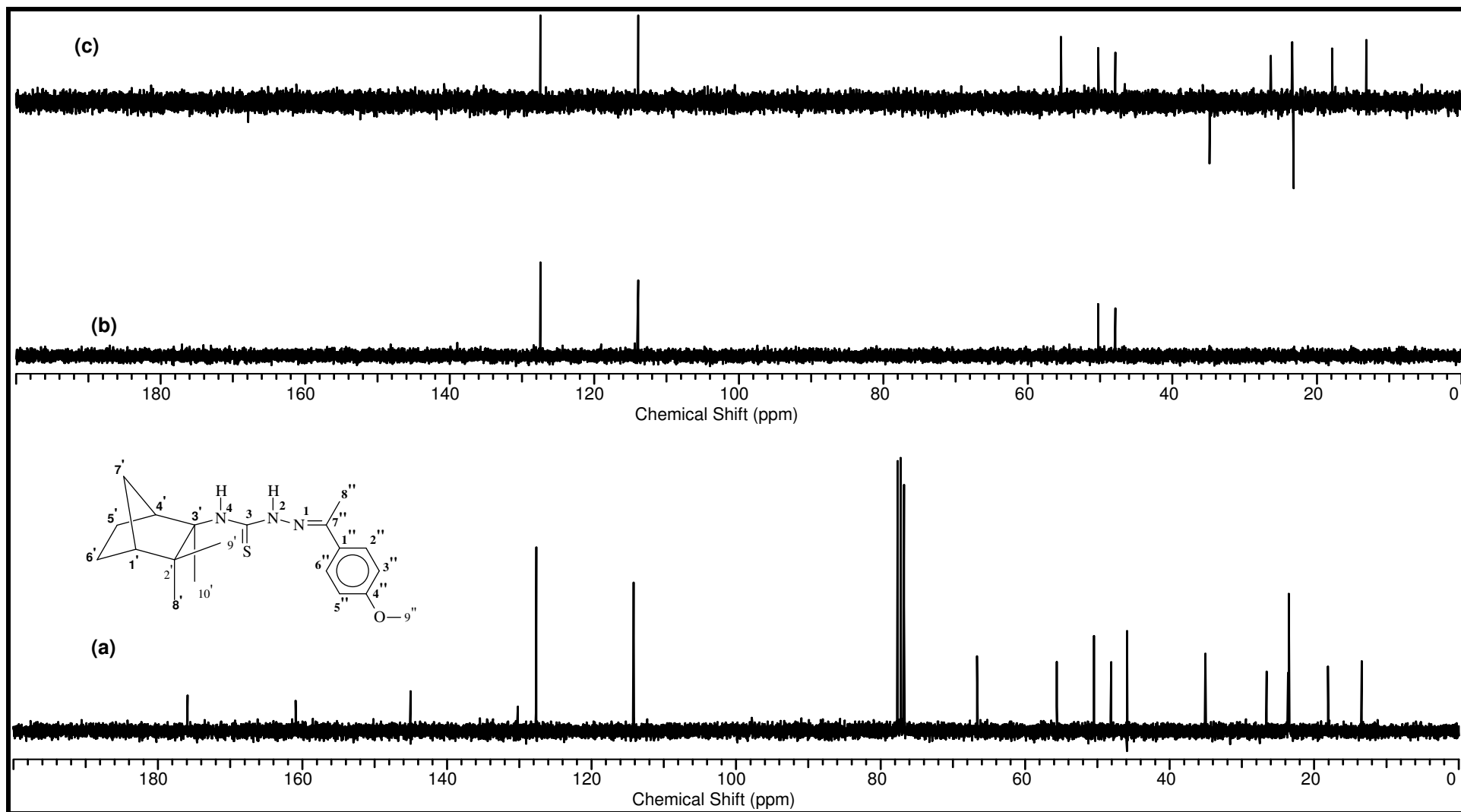
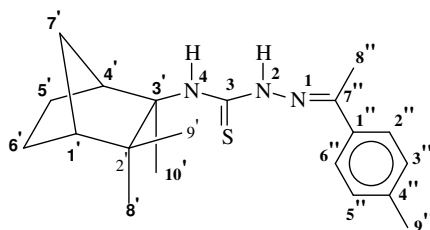


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a *p*-metóxicetofenonatossemicarbazona (**31d**) derivado do (-)-canfeno

- *p*-metilacetofenonatissemicarbazona (31e)

Tabela 13: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para *p*-metilacetofenonatissemicarbazona (31e)



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, <i>J</i> em Hz)
1	-	-
2	-	8,42 (s)
3	175,9 (C)	-
4	-	8,26 (s)
1'	50,3 (CH)	1,78 (m)
2'	45,7 (C)	-
3'	66,5 (C)	-
4'	48,0 (CH)	3,24 (m)
5'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	34,9 (CH ₂)	1,20 (m) - 1,85 (m)
8'	17,9 (CH ₃)	1,74 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,05(s)
10'	26,4 (CH ₃)	1,29 (s)
1''	134,8 (C)	-
2''	126,0 (CH)	7,57 (dd, 8,4; 6,6)
3''	129,3 (CH)	7,18 (dl, 8,1)
4''	139,7 (C)	-
5''	129,3 (CH)	7,18 (dl, 8,1)
6''	126,0 (CH)	7,57 (dd, 8,4; 6,6)
7''	145,3 (C)	-
8''	13,4 (CH ₃)	2,22 (s)
9''	21,3 (CH ₃)	2,37 (s)

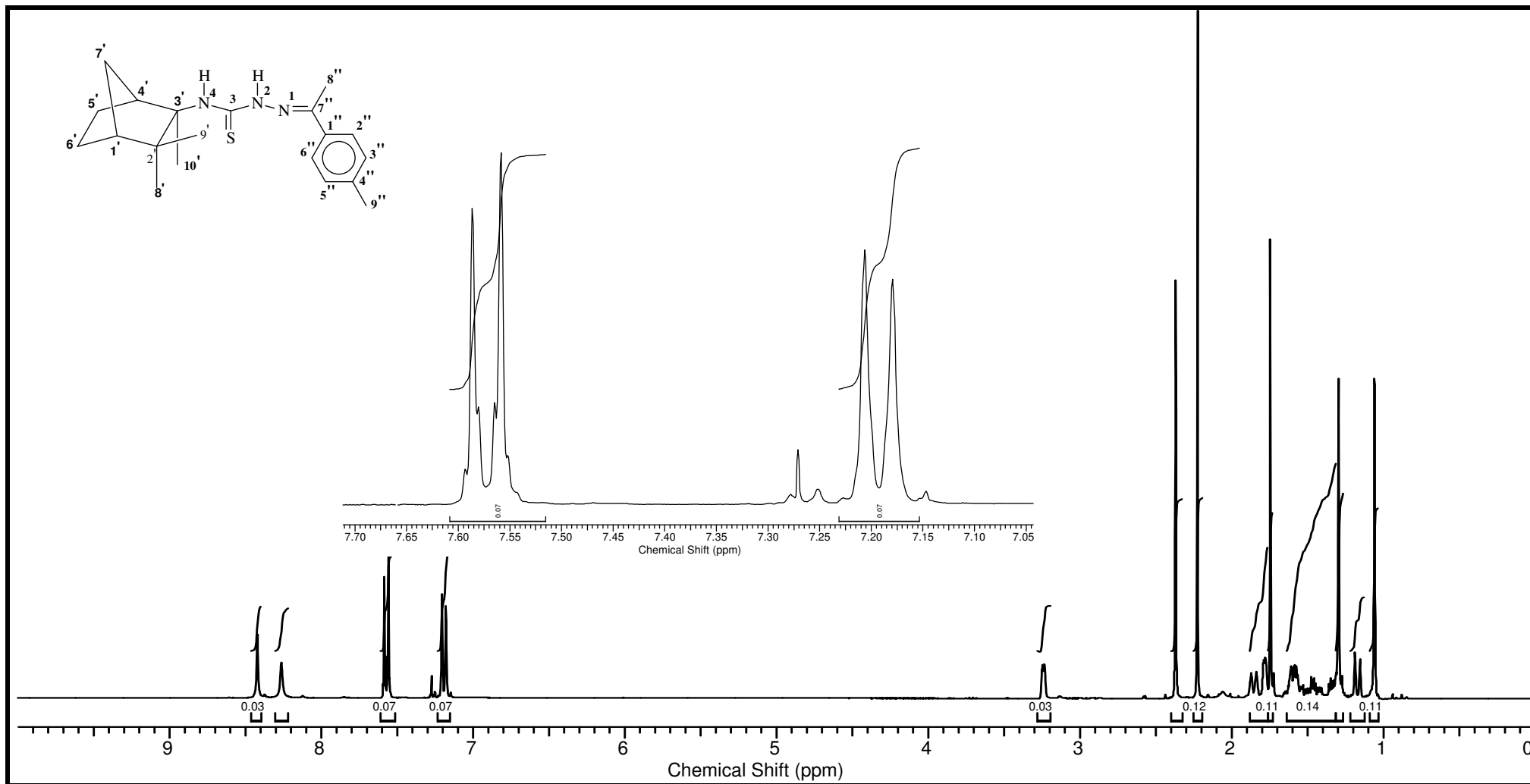


Figura 22: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a *p*-metilacetofenoniossemicarbazona (**31e**) derivada do (-)-canfeno

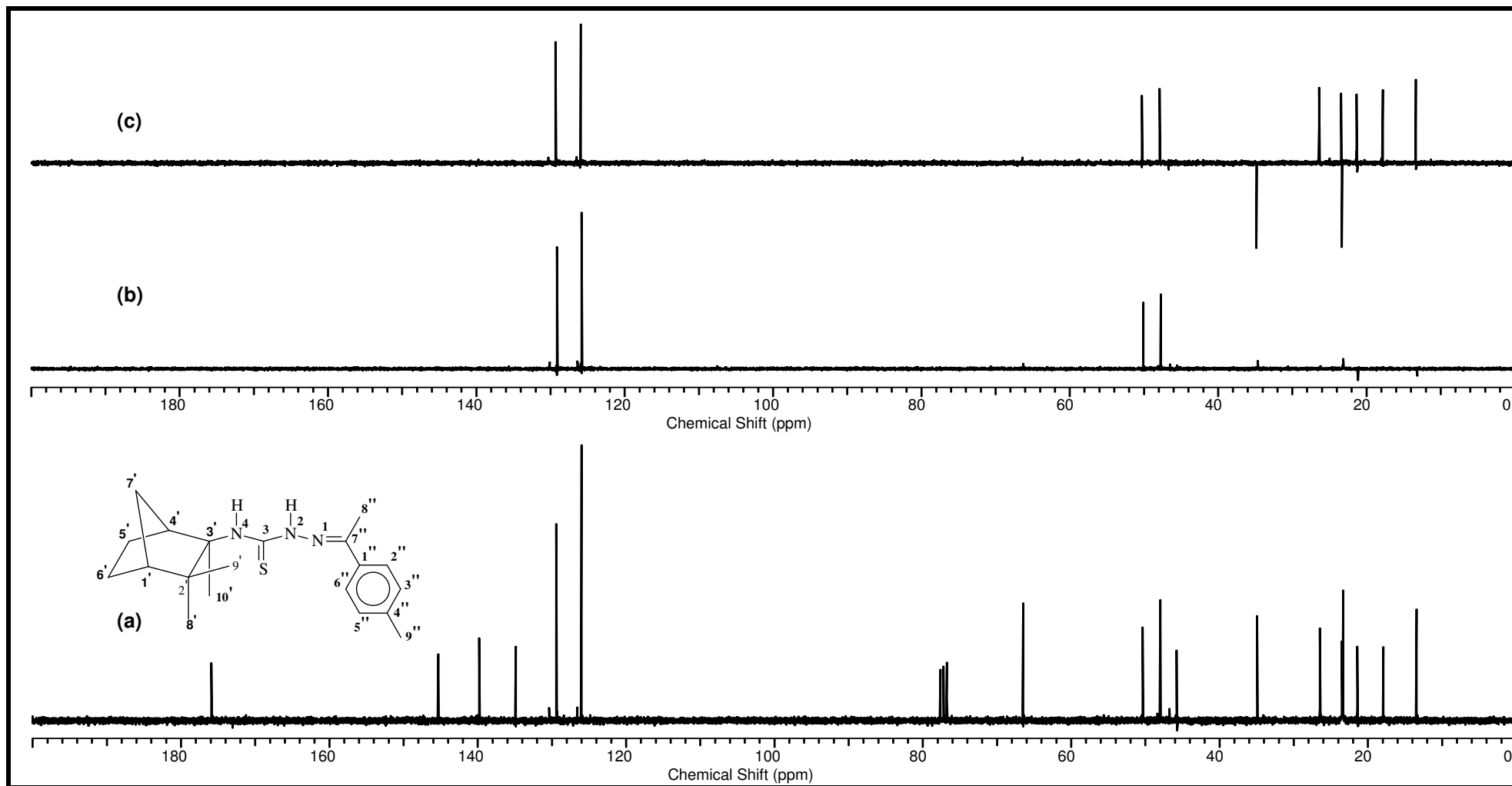
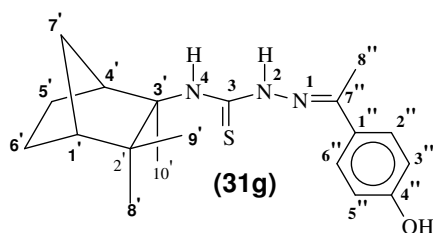


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a *p*-metilacetofenonathiosemicarbazona (**31e**) derivado do (-)-canfeno

- *p*-hidróxiacetofenonatissemicarbazona (31g)

Tabela 14: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para *p*-hidróxiacetofenonatissemicarbazona (31g)



C/H	δ_c (^{13}C /DEPT)	δ_H (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,44 (s)
3	180,7 (C)	-
4	-	8,19 (s)
1'	50,5 (CH)	1,78 (m)
2'	46,0 (C)	-
3'	66,1 (C)	-
4'	48,8 (CH)	3,22 (m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	34,8(CH ₂)	1,16(m) - 1,83 (m)
8'	18,4 (CH ₃)	1,73 (s)
9'	23,2 (CH ₃)	1,05(s)
10'	26,6 (CH ₃)	1,27 (s)
1''	127,8 (C)	-
2''	131,1 (CH)	7,88 (dd, 9,0; 3,0)
3''	115,6 (CH)	6,92 (dd, 9,0; 3,0)
4''	160,0 (C)	-
5''	115,6 (CH)	6,92 (dd, 9,0; 3,0)
6''	131,1 (CH)	7,88 (dd, 9,0; 3,0)
7''	143,9 (C)	-
8''	26,6(C)	2,56 (s)

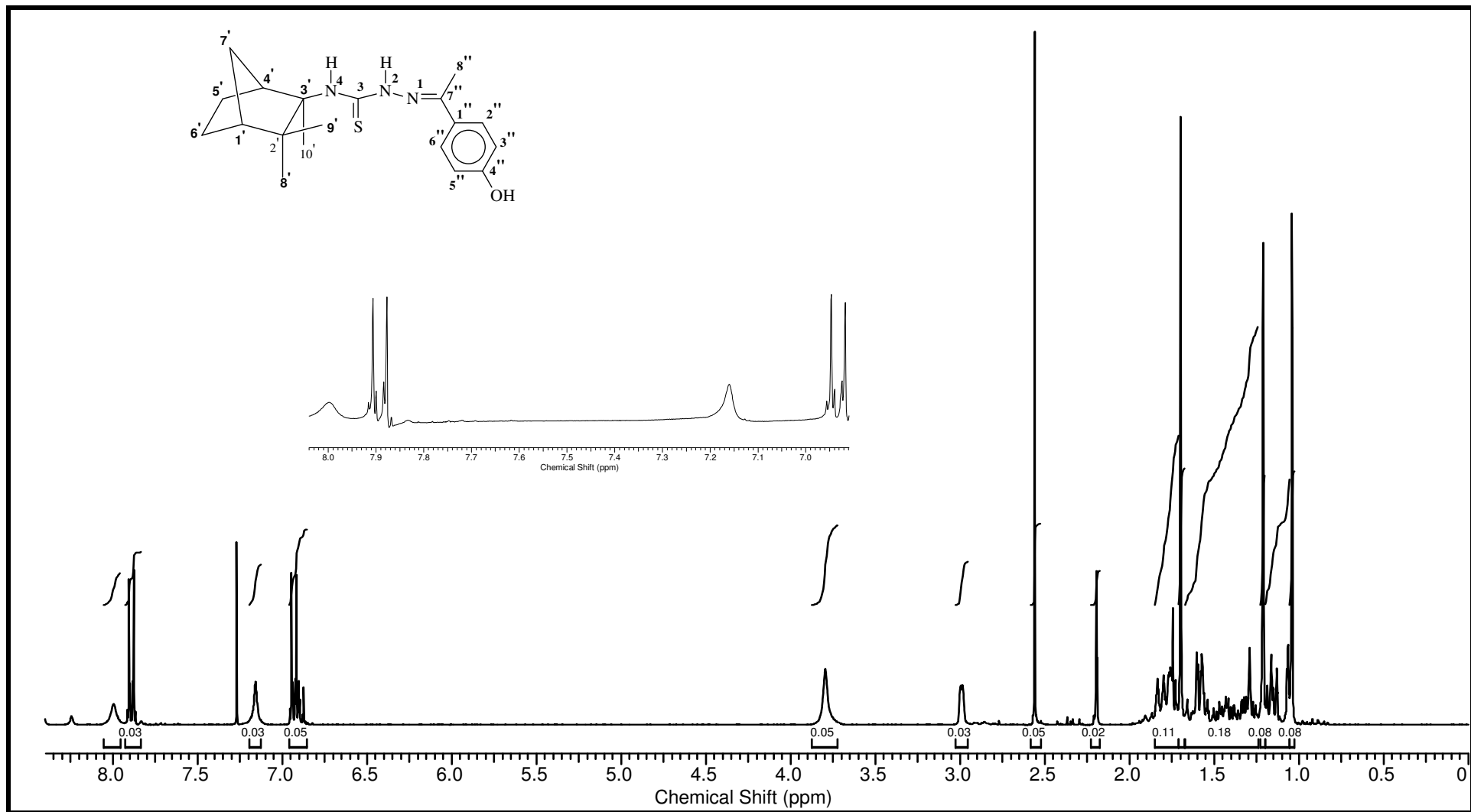


Figura 24: Espectro de RMN de 1H (300,06 MHz, CDCl₃) para a p-hidroxiaacetofenonatosemicarbazona (**31g**) derivada do (-)-canfeno

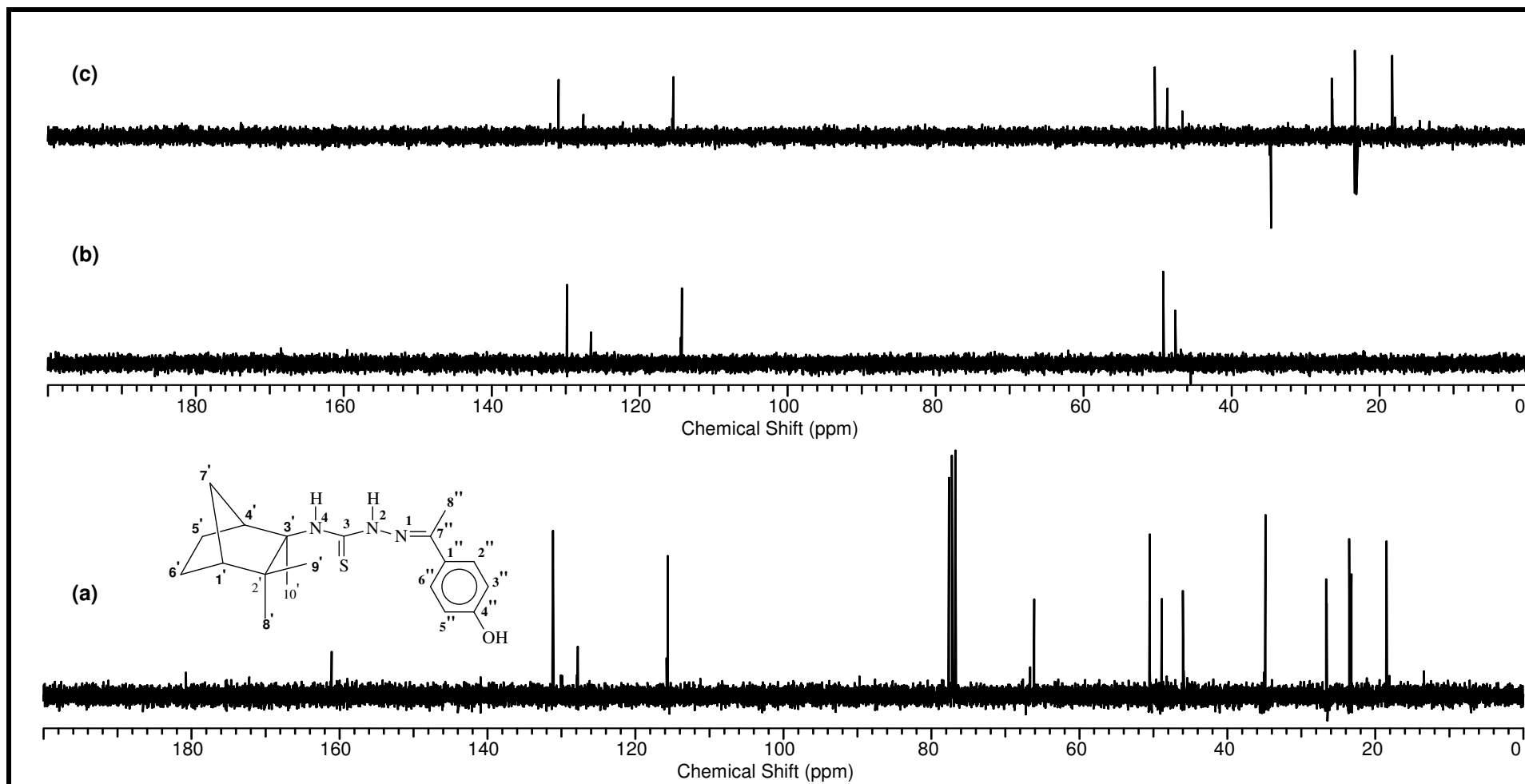
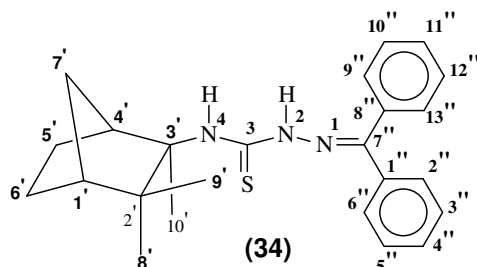


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90(b) e DEPT 135(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-hidroxiacetofenonathiosemicarbazona (**31g**) derivado do (-)-canfeno

- benzofenonatisossemicarbazona (34)

Tabela 15: Dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ para benzofenonatisossemicarbazona (34)



C/H	δ_{C} ($^{13}\text{C}/\text{DEPT}$)	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,39 (s)
3	175,6 (C)	-
4	-	8,33 (s)
1'	50,4 (CH)	1,81 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	66,7 (C)	-
4'	48,0 (CH)	3,28 (m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,1 (CH ₂)	1,20(m) - 1,83(m)
8'	18,0 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,6(CH ₃)	1,08 (s)
10'	26,6 (CH ₃)	1,36 (s)
1''	131,4 (C)	-
2''	128,6 (CH)	7,33 (m)
3''	128,7 (CH)	7,27 (m)
4''	129,9 (CH)	7,55(m)
5''	128,7 (CH)	7,27 (m)
6''	128,6 (CH)	7,33 (m)
7''	148,1 (C)	-
8''	137,0 (C)	-
9''	127,5 (CH)	7,47 (m)
10''	130,0 (CH)	7,54 (m)
11''	130,3 (CH)	7,55 (m)
12''	130,0 (CH)	7,54 (m)
13''	127,5 (CH)	7,47 (m)

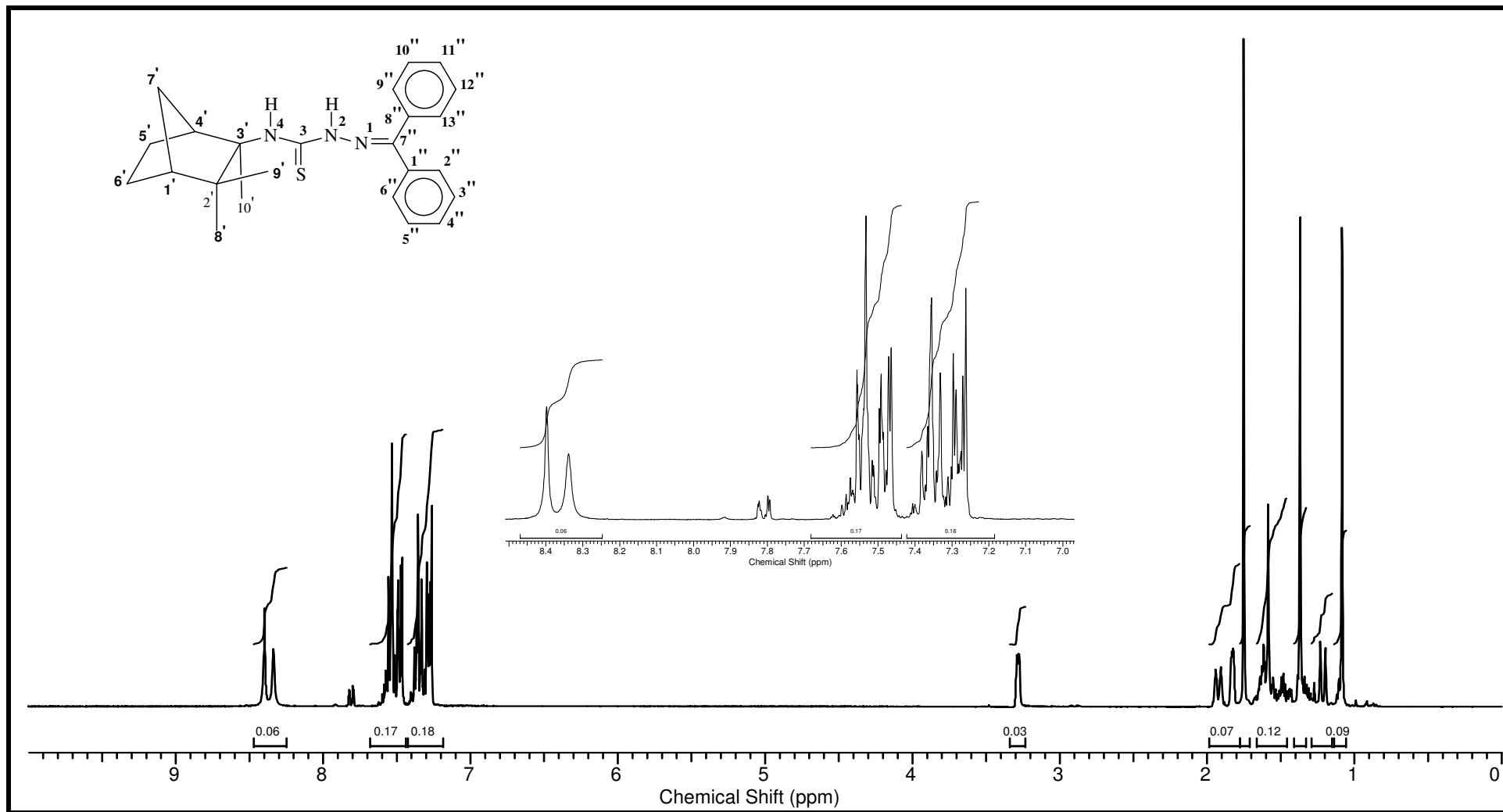


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a benzofenonatossemicarbazona (**34**) derivada do (-)-canfeno

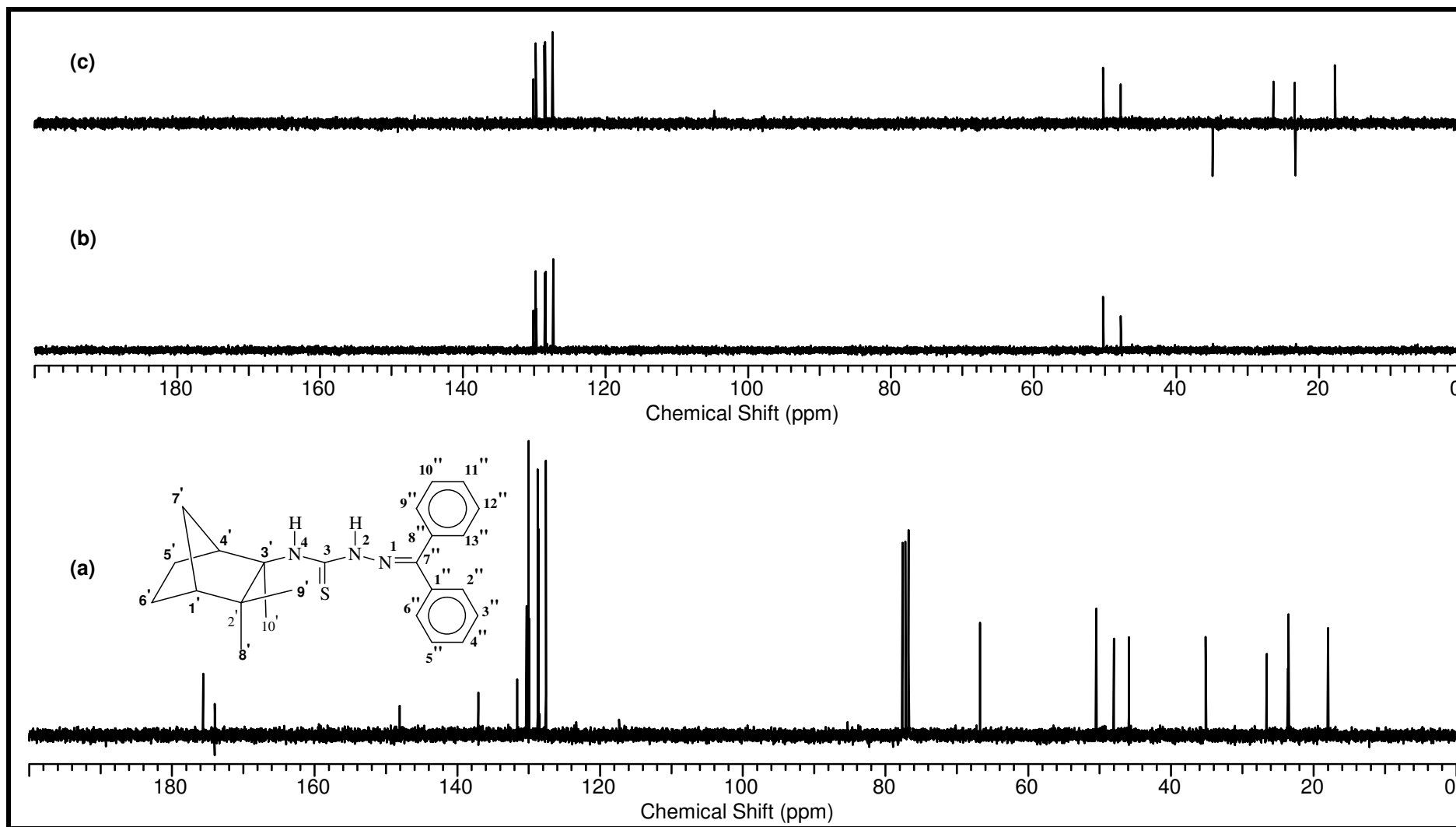
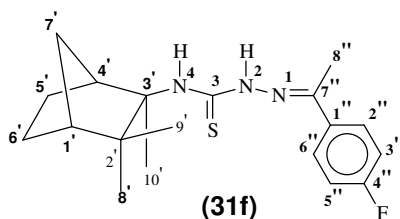


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a benzofenonatisossemicarbazona (**34**) derivado do (-)-canfeno

- ***p*-fluoracetofenonatissemicarbazona (31f)**



No espectro na região do infravermelho (**Figura 28**) para a *p*-flúorbenzofenona (**31f**) destaca-se as bandas de deformação axial de C-H de sistema aromático em 2897–3024 cm^{-1} e bandas de deformações fora do plano de ligação C-H de sistema aromático em 940–690 cm^{-1} . Na região de 1497 – 1534 cm^{-1} estão as bandas atribuídas as deformações axiais do grupo C=N e na região de 1194-1250 cm^{-1} encontra-se a banda característica de tiocarbonilados atribuído ao grupo C=S. Na região de 3347 – 3316 cm^{-1} tem-se as bandas atribuídas às deformações simétricas e assimétricas das ligações N-H. Para a *p*-fluoracetofenonatissemicarbazona não foram observados bandas de aminas primárias.

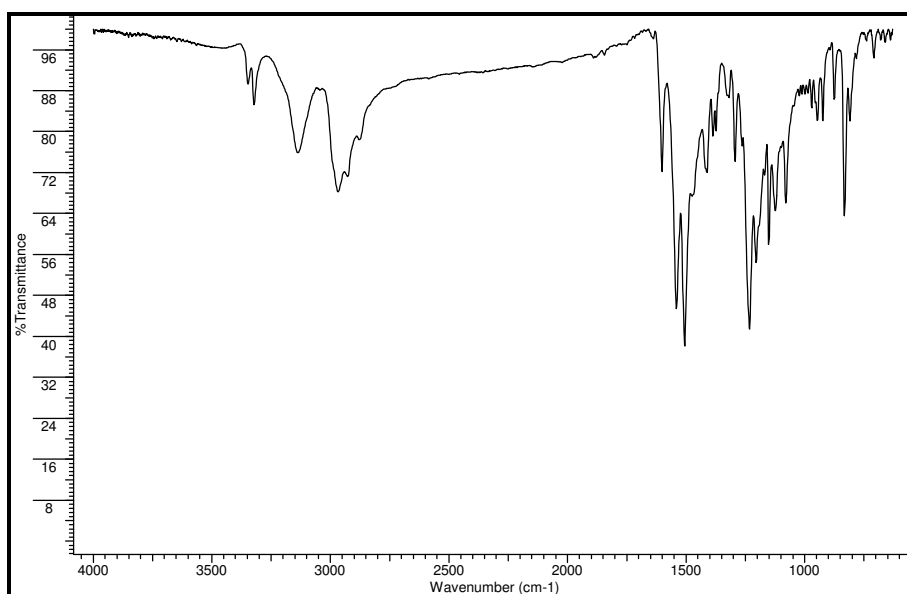


Figura 28: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da *p*-fluoracetofenonatissemicarbazona (**31f**) derivado do (-)-canfeno.

Nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (**Figura 30, Tabela 16**) verificam-se sinais de 19 carbonos, sendo 4CH_3 , 3CH_2 , 6CH e 6C . Dentre estes destaca-se o sinal do carbono tiocarbonílico em δ_{C} 176,0 (C3), do carbono imínico em δ_{C} 144,1 (C7''), e do carbono metílico imínico em δ_{C} 13,5 (C8''). Os sinais dos carbonos do anel aromático se desdobram em dupletos devido ao acoplamento com o átomo flúor aparecendo em δ_{C} 128,0 (C2'' e C6'', $J= 8,3\text{Hz}$), δ_{C} 115,8 (C3'' e C5'' $J= 21,5\text{Hz}$), δ_{C} 133,9 (C1'', $J= 3,3\text{Hz}$) e δ_{C} 163,7 (C4'', $J= 249\text{Hz}$) (**Figura 29**).

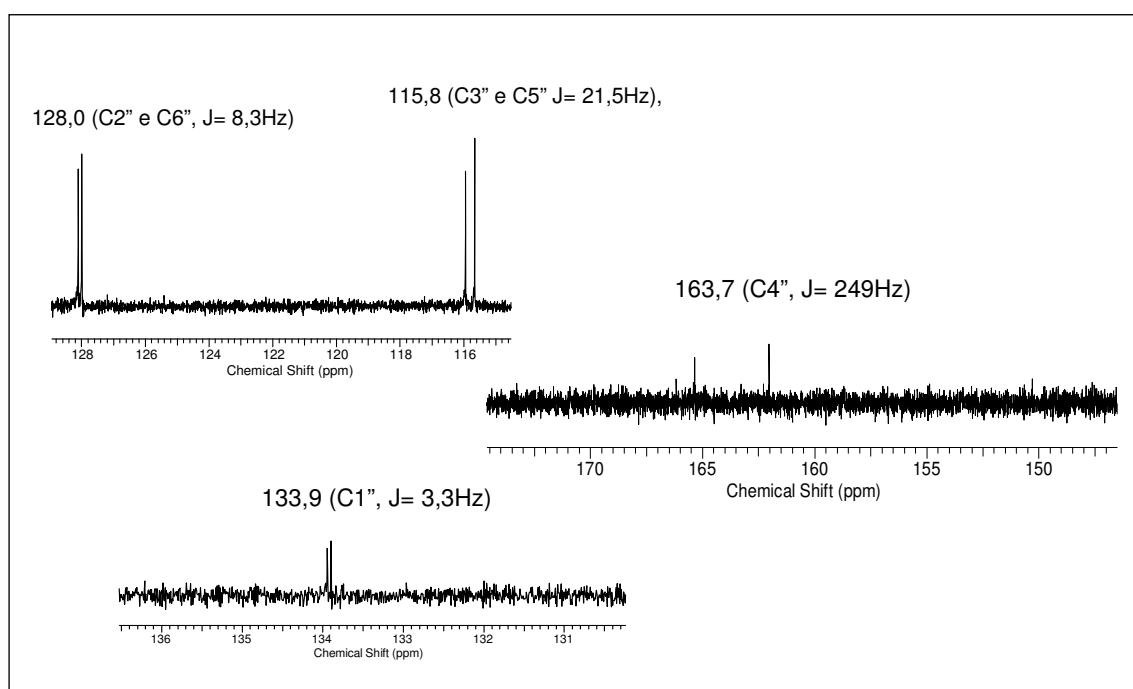


Figura 29: Expansões dos acoplamentos do espectro de RMN de ^{13}C para a p-fluoracetofenonatissemicarbazona

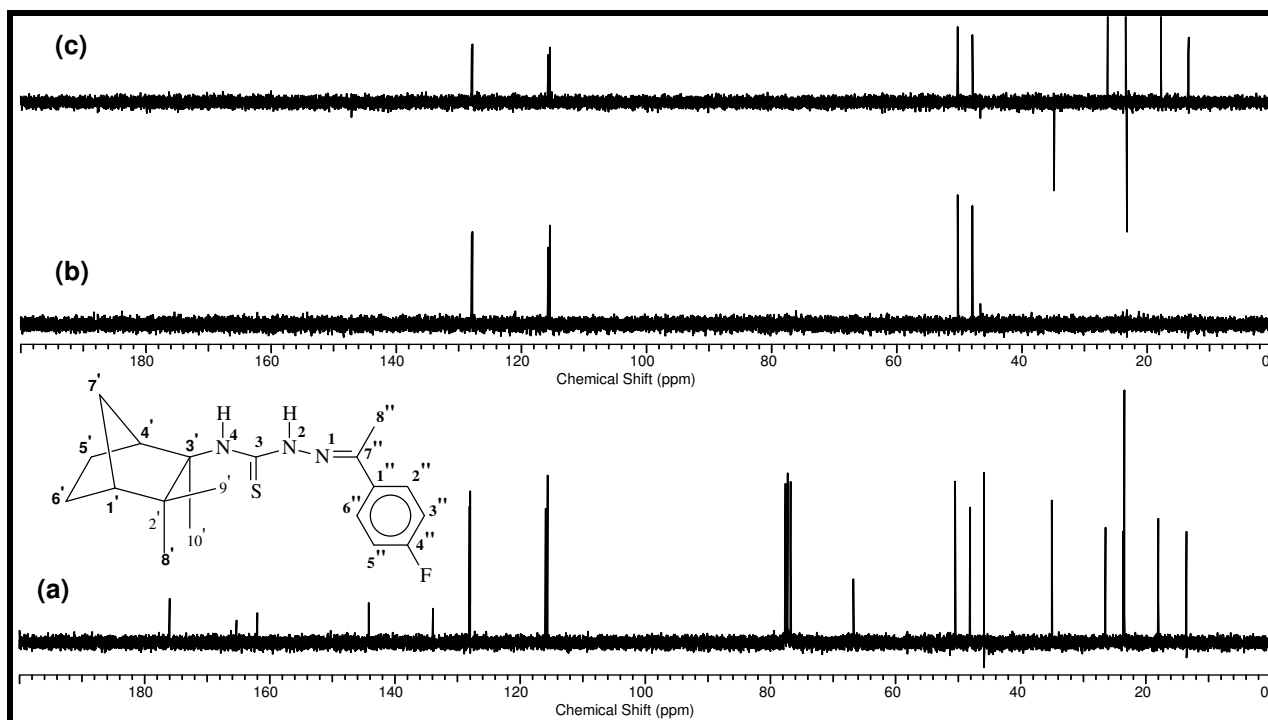


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90o(b) e DEPT 135o(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a p-fluoracetofenonatossemicarbazona (**31f**) derivado do (-)-canfeno

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 32**) observa-se o sinal dos hidrogênios do grupo metílico do sistema imínico como singlete em δ_{H} 2,24 ($\text{H}8''$,s). Os sinais dos hidrogênios do sistema aromático ($\text{H}2''$, $\text{H}3''$, $\text{H}5''$ e $\text{H}6''$) são observados em δ_{H} 7,66 ($\text{H}2''$ e $\text{H}6''$, ddd, $J= 3$, $J= 6$, $J= 9$) e em δ_{H} 7,08 ($\text{H}3''$ e $\text{H}5''$, dt, $J= 9,0$, $J= 7,5$).

Pelo mapa de contornos HSQC (**Figura 31**) pôde-se confirmar os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios e carbonos do sistema aromático, através das correlações dos hidrogênios $\text{H}3''$ e $\text{H}5''$ em δ_{H} 7,08 com os carbonos $\text{C}3''$ e $\text{C}5''$ em δ_{C} 115,9 e dos hidrogênios $\text{H}2''$ e $\text{H}6''$ em δ_{H} 7,66 com os carbonos $\text{C}2''$ e $\text{C}6''$ em δ_{C} 128,1.

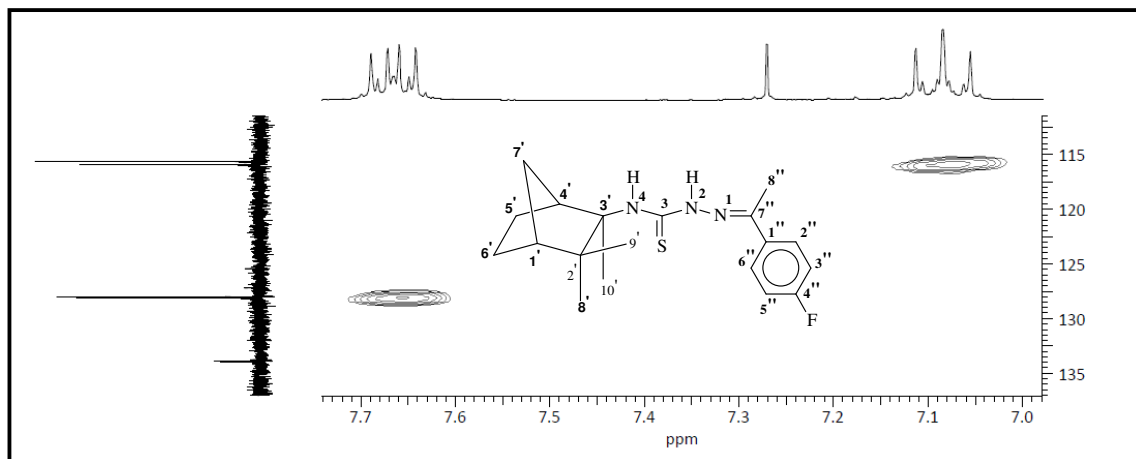


Figura 31: mapa de contornos HSQC em CDCl_3 para *p*-fluoroacetofenonatossemicarbazona (**31f**).

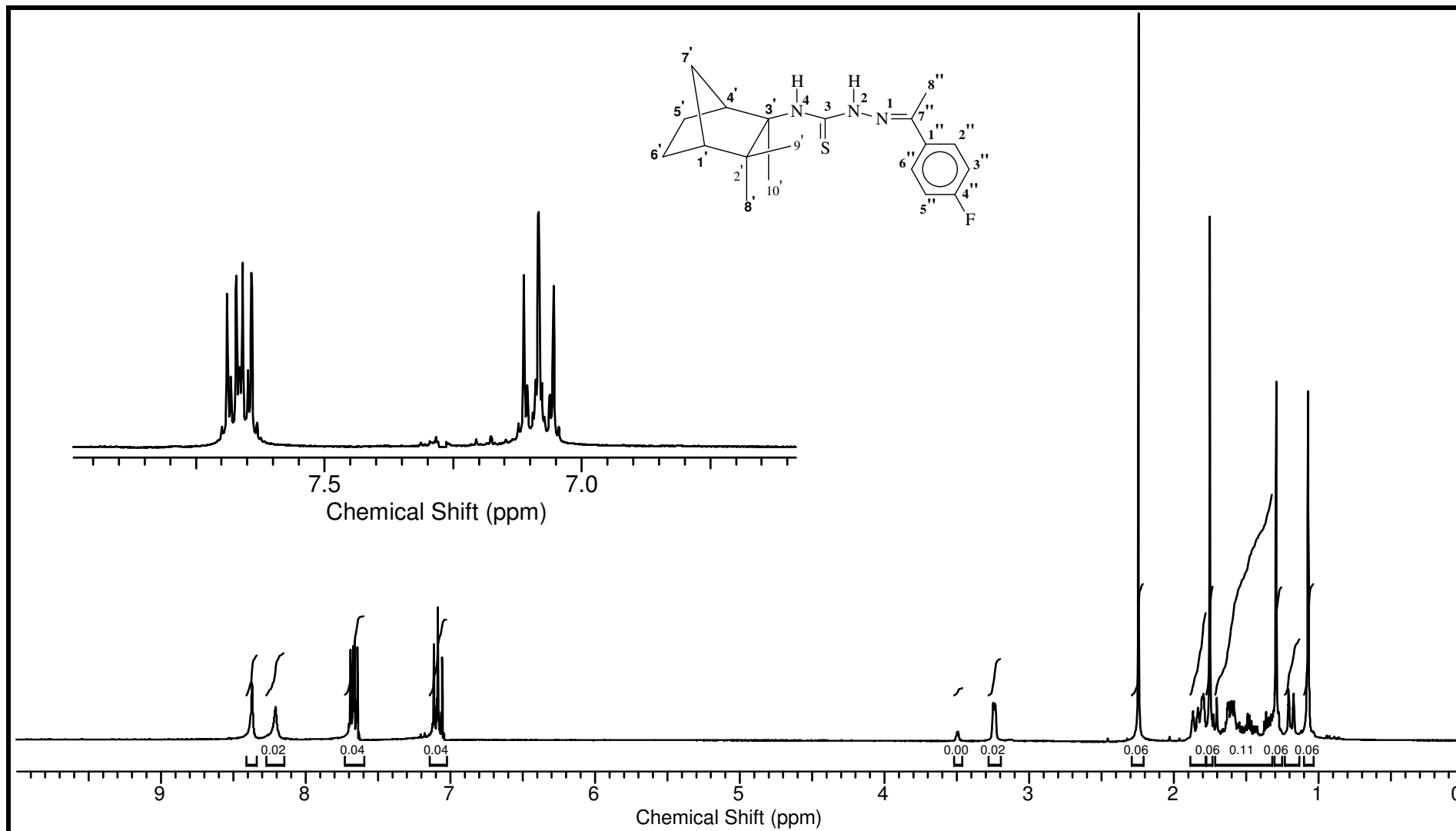
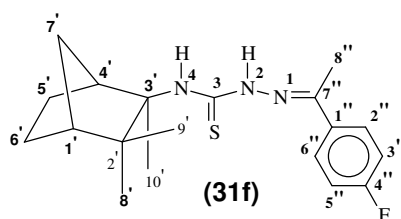


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a *p*-fluoroacetofenonatosemicarbazona (**31f**) derivada do (-)-canfeno

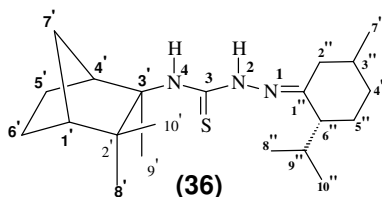
Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ para da *p*-fluoracetofenonatissemicarbazona (**31f**)



C/H	δ_{C} ($^{13}\text{C}/\text{DEPT}$)	δ_{H} (mult, <i>J</i> em Hz)
1	-	-
2	-	8,36 (s)
3	176,0 (C)	-
4	-	8,20 (s)
1'	50,4 (CH)	1,80 (m)
2'	45,8 (C)	-
3'	66,7 (C)	-
4'	48,0 (CH)	3,24 (m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,19(m) - 1,86 (m)
8'	17,9 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,07(s)
10'	26,5 (CH ₃)	1,29 (s)
1''	133,9 (C, d, <i>J</i> = 3,3Hz)	-
2''	128,0 (CH, d, <i>J</i> = 8,2Hz)	7,66 (ddd, 10; 5; 2)
3''	115,8 (CH, d, <i>J</i> = 21,4Hz)	7,08 (dt, 9,0; 7,5)
4''	163,7 (C, d, <i>J</i> = 249Hz)	-
5''	115,8 (CH, d, <i>J</i> = 21,4Hz)	7,08 (dt, 9,0; 7,5)
6''	128,0 (CH, d, <i>J</i> = 8,2Hz)	7,66 (ddd, 10; 5; 2)
7''	144,1 (C)	-
8''	13,5 (CH ₃)	2,24 (s)

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos (**Tabela 16**), evidencia-se que o composto sintetizado foi a respectiva *p*-fluoracetofenonatissemicarbazona (**31f**) derivada do (-)-Canfeno.

- **Mentonatiossemicarbazona (36)**



No espectro na região do infravermelho (**Figura 33**) da mentonatiossemicarbazona (**36**), observa-se a existência de bandas referentes ao estiramento da ligação N-H entre 3280 a 3345 cm^{-1} , bandas características das deformações axiais dos grupos C=S e C=N em sobreposição na região entre 1290 a 1380 cm^{-1} e a ausência de bandas provenientes de aminas primárias.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 34, Tabela 17**) observam-se os sinais dos hidrogênios H2'', H3'', H4'', H5'' e H9'' em δ_{H} 2,62; 2,22; 1,64, 1,96, e 1,86 respectivamente. O sinal do hidrogênio H6'' aparece como um duplo duplete em δ_{H} 1,60 ($J= 2,4$ e 9Hz) e dos hidrogênios metílicos H7'', H8'' e H10'' como dupletos em δ_{H} 0,89 ($J=6,9\text{Hz}$), 0,94 ($J= 6,9\text{Hz}$) e 0,99 ($J= 6,9\text{Hz}$), respectivamente. Além dos sinais citados, observam-se ainda dois sinais largos em δ_{H} 8,26 e 8,04 referentes aos hidrogênios H2 e H4.

Nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (**Figura 35, Tabela 17**) observam-se 21 sinais, sendo que o do carbono tiocarbonílico (C3) aparece em δ_{C} 175,5 e do carbono imínico (C1'') em δ_{C} 154,0. Os sinais dos carbonos metínicos C3'', C6'' e C9'' aparecem em δ_{C} 26,5, 33,6 e 50,3 dos metilênicos C2'', C4'' e C5'' em δ_{C} 34,8, 33,9 e 27,7, respectivamente, e dos metílicos C7'', C8'' e C10'' em δ_{C} 18,9, 22,0, e 22,2, respectivamente.

Através do mapa de contornos HSQC foi possível confirmar os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios e carbonos.

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos, evidencia-se que o composto sintetizado trata-se da respectiva mentonatissemicarbazona (36) derivado do (-)-Canfeno.

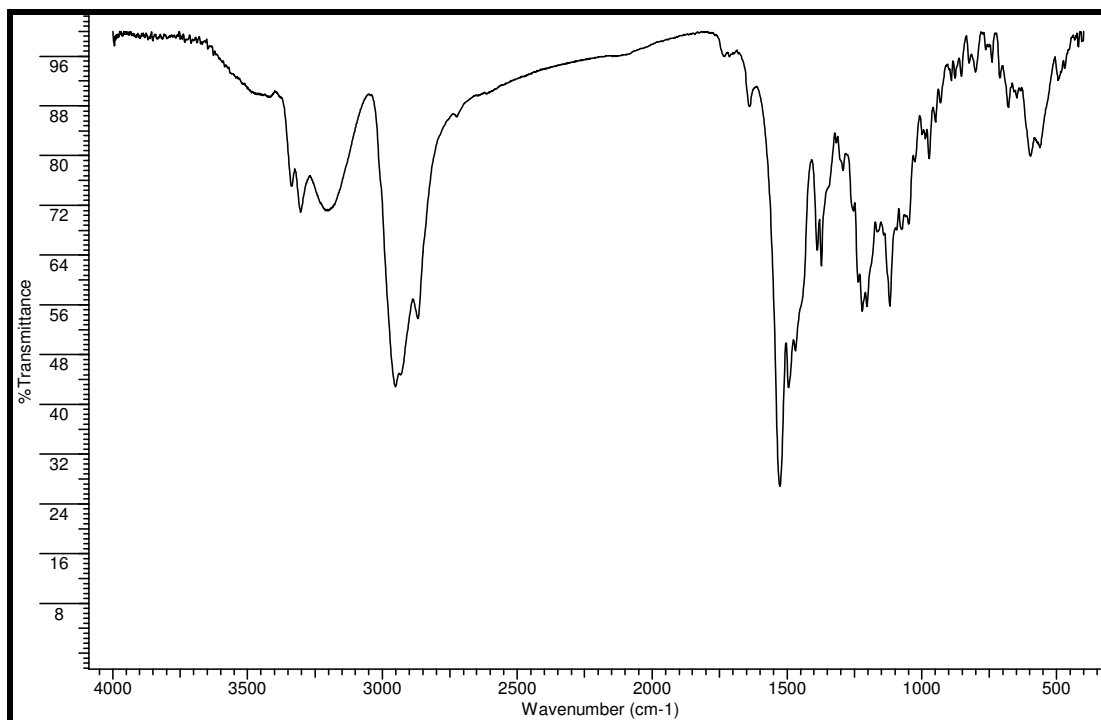
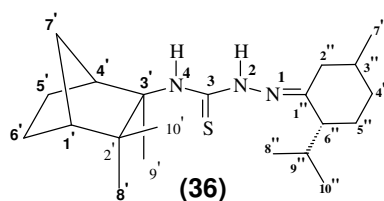


Figura 33: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da mentonatissemicarbazona derivado do (-)-canfeno

Tabela 17: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para mentonatissemicarbazona



C/H	δ_{C} (^{13}C /DEPT)	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,26 (sl)
3	175,5 (C)	-
4	-	8,04 (sl)
1'	50,5 (CH)	1,80 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	66,5 (C)	-
4'	49,1 (CH)	3,06 (m)
5'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,18(m) - 1,88 (m)
8'	18,3 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,06(s)
10'	26,4 (CH ₃)	1,23 (s)
1''	154,0 (C)	-
2''	34,8 (CH ₂)	2,62 (m)
3''	26,5 (CH)	2,22 (m)
4''	33,9 (CH ₂)	1,64 (m)
5''	27,7 (CH ₂)	1,96 (m)
6''	33,6 (CH)	1,60 (dd, 9,0; 2,4)
7''	18,9 (CH ₃)	0,89 (d, 6,9)
8''	22,0 (CH ₃)	0,94 (d, 6,9)
9''	50,3 (CH)	1,86 (m)
10''	22,2 (CH ₃)	0,99 (d, 6,9)

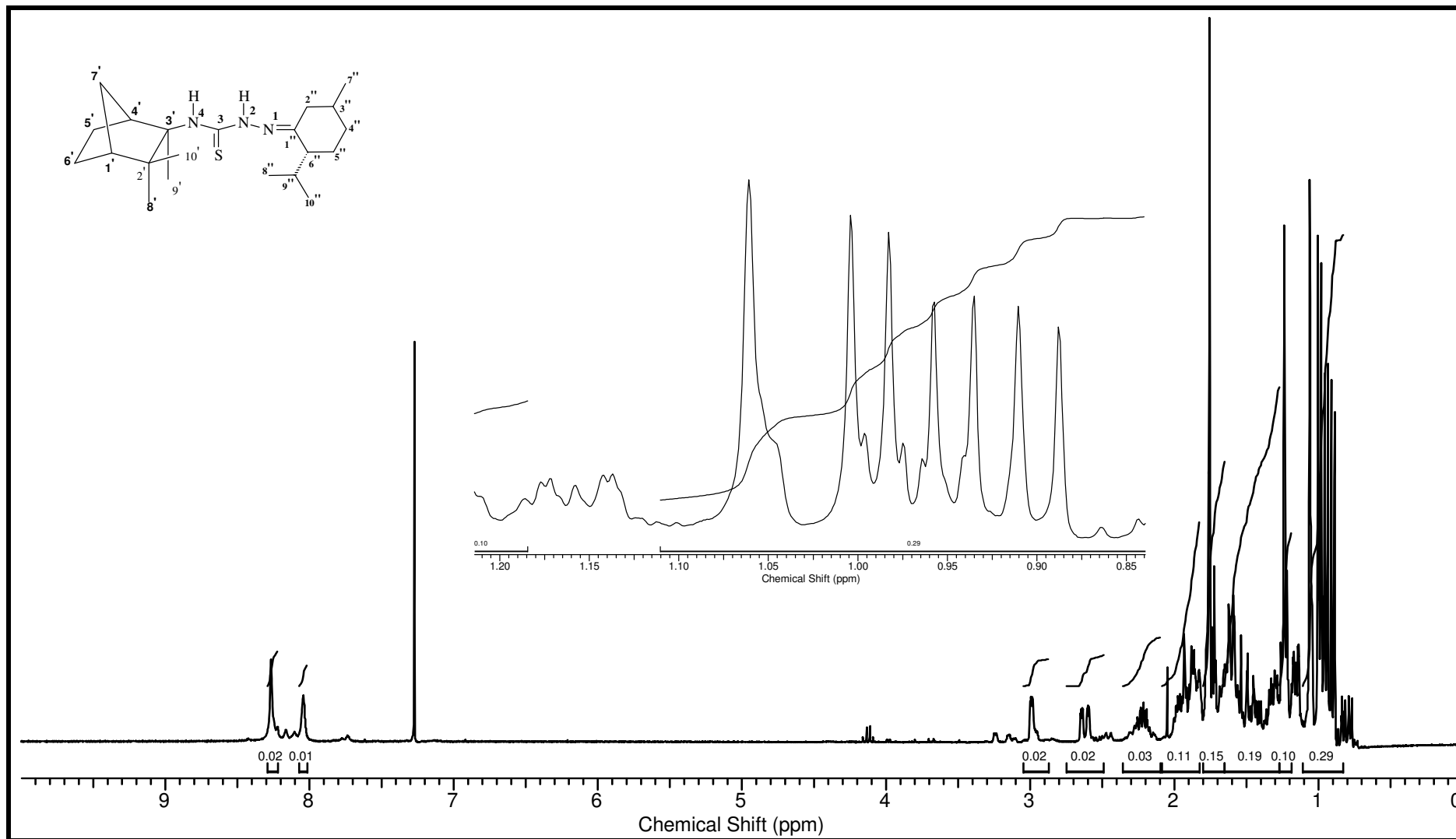


Figura 34: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a mentonatissemicarbazona (**36**) derivada do (-)-canfeno

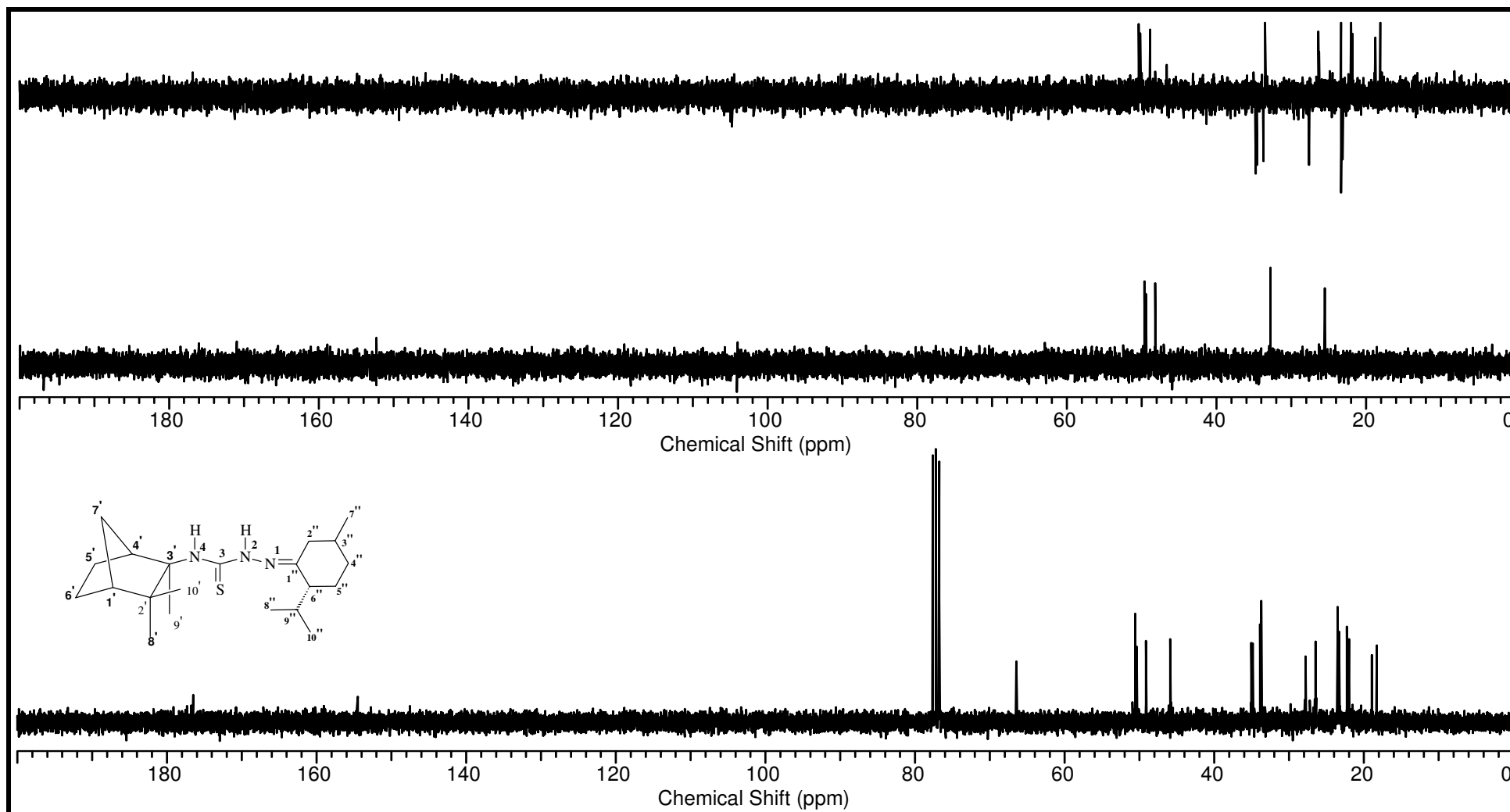
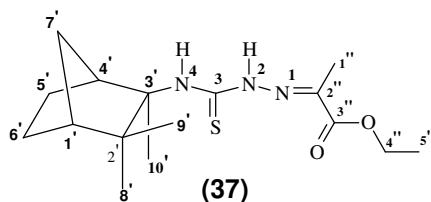


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a mentonatissemicarbazona (**36**) derivado do (-)-canfeno

- **Etilpiruvatotiossemicarbazona (37)**



No espectro na região do infravermelho (**Figura 38**) da etilpiruvatotiossemicarbazona (**37**) observa-se a existência de bandas referentes ao estiramento de ligação N-H entre 3280 a 3345 cm^{-1} , bandas características das deformações axiais dos grupos C=S e C=N em sobreposição na região entre 1290 a 1380 cm^{-1} e a ausência de bandas provenientes de amins primárias. Na região de 1700 cm^{-1} observa-se banda característica de deformação axial da ligação C=O e na região de 1126 cm^{-1} banda referente ao estiramento da ligação C-O.

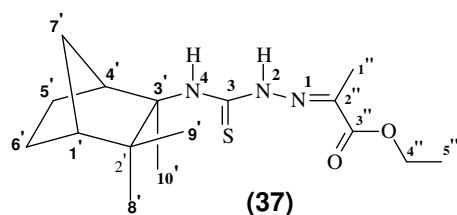
No espectro de RMN de ^1H (**Figura 36, Tabela 18**) observam-se os sinais dos hidrogênios metílicos H1'' em δ_{H} 2,07, e dos hidrogênios H4'' e H5'' em δ_{H} 4,25 (q) e δ_{H} 1,31 (t). Além dos sinais citados observa-se ainda um singlete largo em δ_{H} 8,41, com integração para dois hidrogênios, referente a H4 e H2.

Nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (**Figura 37, Tabela 18**) observa-se o sinal do carbono tiocarbonílico (C3) em δ_{C} 175,7 e do carbono imínico (C2'') em δ_{C} 135,6. O sinal em δ_{C} 11,4 refere-se ao carbono metílico (C1'') e em δ_{C} 164,5 ao carbono carbonílico do éster C3''. Os sinais dos carbonos C4'' e C5'' aparecem em δ_{C} 61,8 e 14,2.

Através do mapa de contornos HSQC foi possível confirmar os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios e carbonos.

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos, evidencia-se que o composto sintetizado trata-se da respectiva etilpiruvatiossemicarbazona (**37**) derivado do (-)-Canfeno

Tabela 18: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para etilpiruvatotiossemicarbazona



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,41 (s)
3	175,7 (C)	-
4	-	8,41 (s)
1'	50,3 (CH)	1,78 (m)
2'	45,8 (C)	-
3'	66,9 (C)	-
4'	50,3 (CH)	3,31 (m)
5'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,17(m) - 1,80 (m)
8'	17,4 (CH ₃)	1,69 (s)
9'	23,6 (CH ₃)	1,04(s)
10'	26,2 (CH ₃)	1,25 (s)
1''	11,4 (C)	2,07 (s)
2''	135,6	-
3''	164,5 (C)	-
4''	61,8 (CH ₂)	4,25 (q, 7,0)
5''	14,2 (CH ₃)	1,31 (t, 7,0)

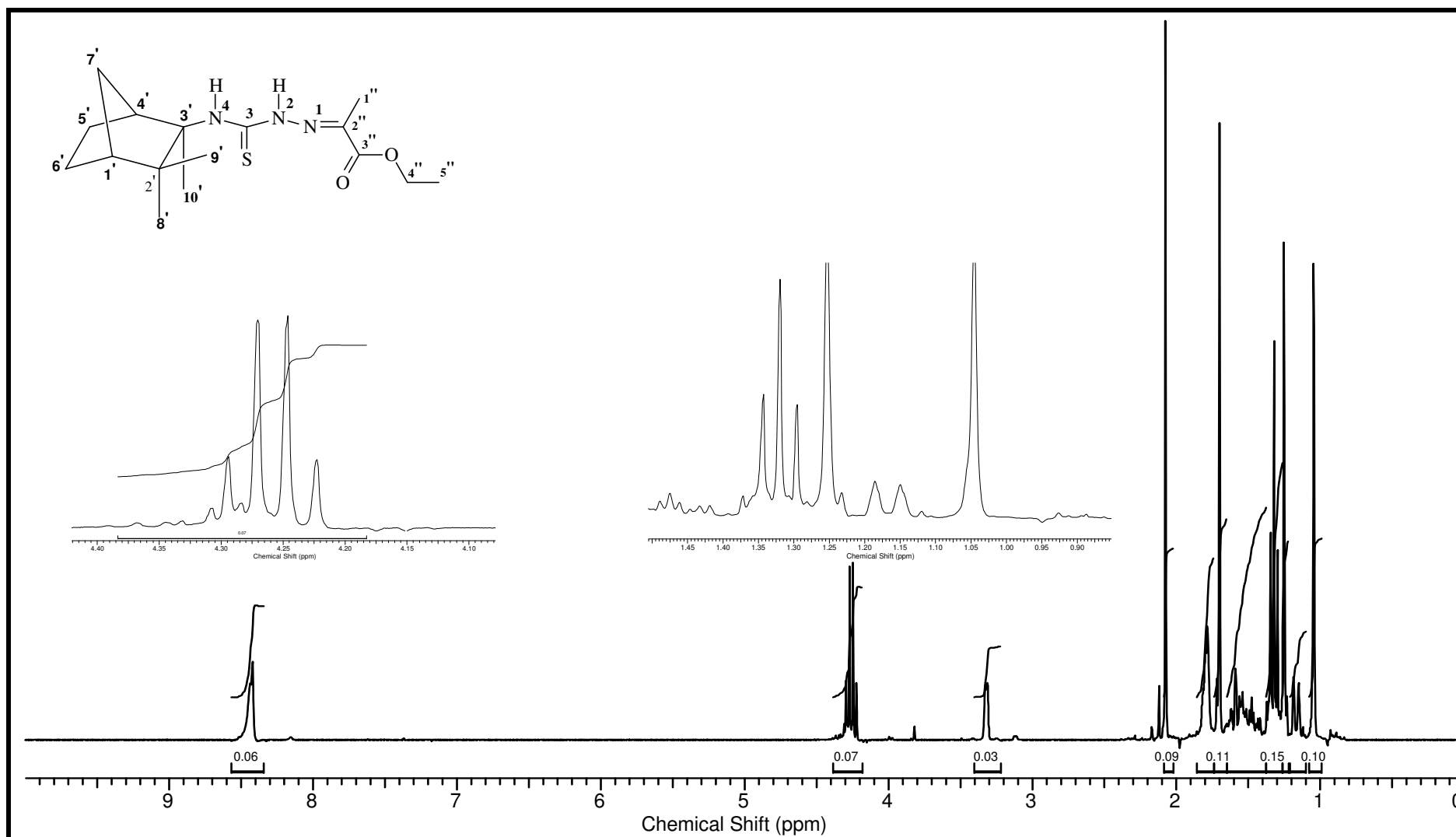


Figura 36: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a etilpiruvatiossemicarbazona (**37**) derivada do (-)-canfeno

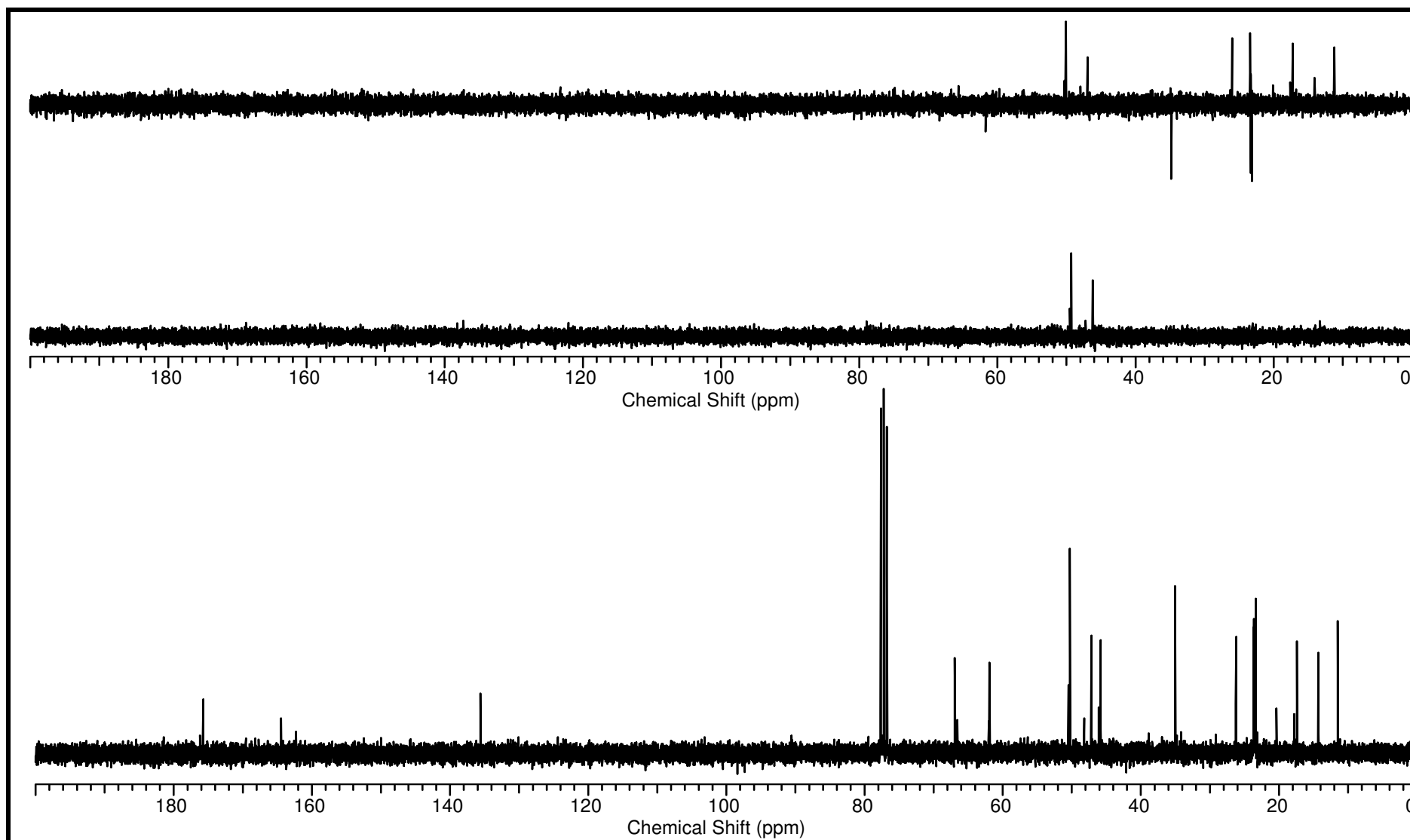


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a etilpiruvatosisemicarbazona (**37**) derivado do (-)-canfeno

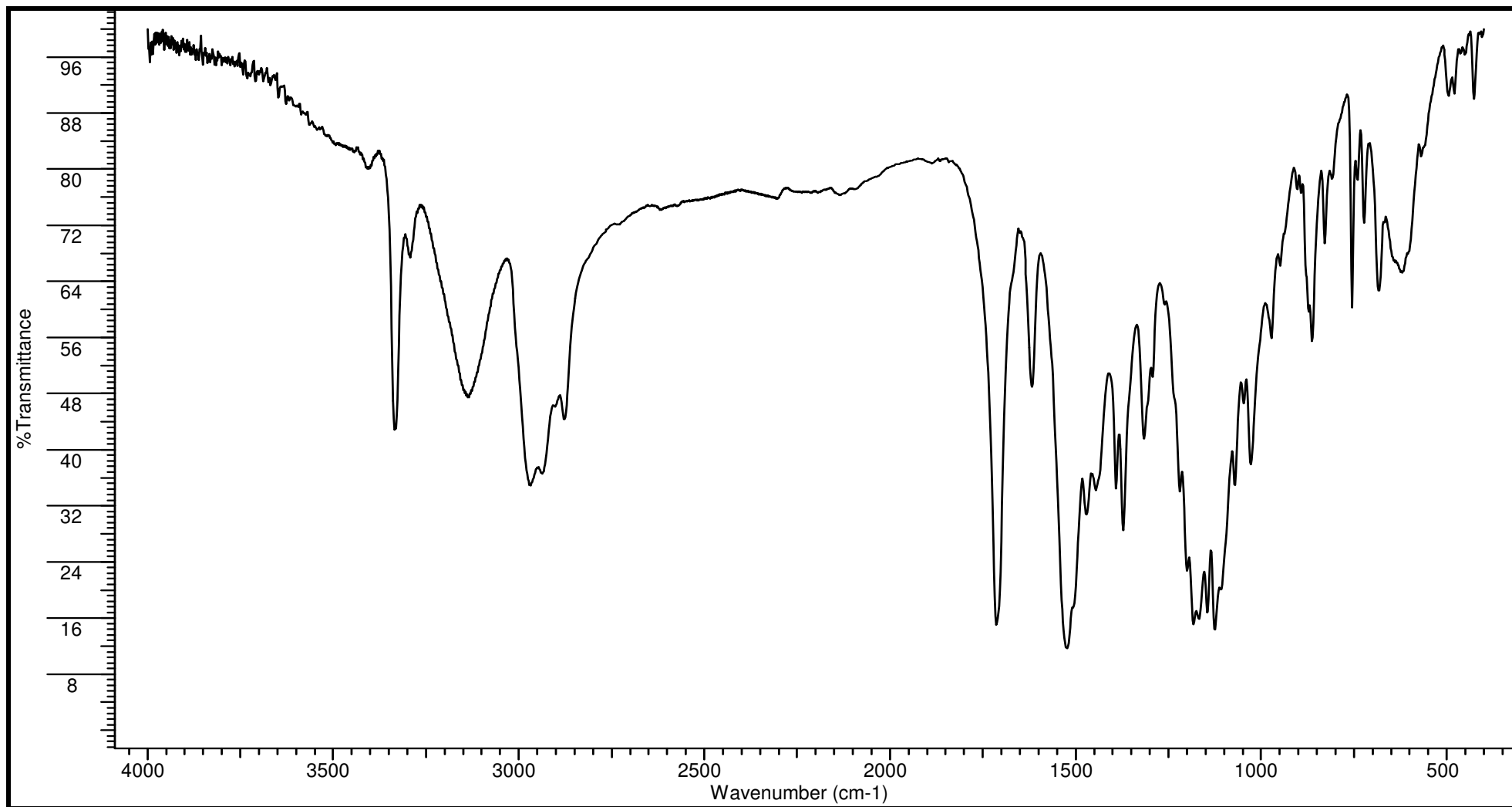
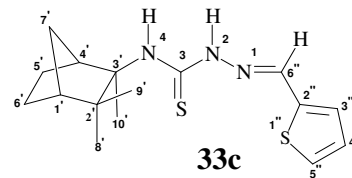
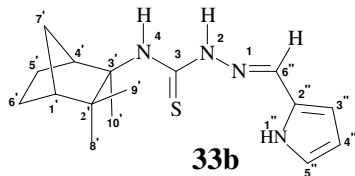
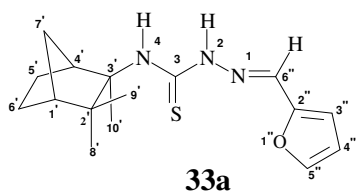


Figura 38: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da etilpiruvatotiossemicarbazona (**37**) derivado do (-)-canfeno

5.3.2 Tiossemicarbazonas Aldeídicas

5.3.2.1 Tiossemicarbazonas heterocíclicas (33a-c)



Nos espectros no IV foram detectadas bandas de deformação axial de ligação C-H de sistemas aromáticos em 3030 a 3150 cm^{-1} ; banda de deformação axial de ligação C=N na região de 1550 a 1460 cm^{-1} e na região de 1216 a 1250 cm^{-1} banda característica de tiocarbonilados atribuído ao grupo C=S, como pode ser observado no espectro da tiofenotiossemicarbazona (**33c**) (**Figura 43**)

Nos espectros de RMN de ^1H (**Figura 39, 41 e 45**) e (**Tabelas 19, 20 e 21**) observa-se que o sinal do hidrogênio imínico (H6'') aparece em δ_{H} 7,75 (**33a**) e δ_{H} 8,05 (**33b-c**). Os hidrogênios dos sistemas aromáticos foram observados para **33a** em δ_{H} 6,65 (H3'', d, $J = 3,6\text{Hz}$), δ_{H} 6,46 (H4'', dd, $J = 1,8\text{Hz}$ e $3,6\text{Hz}$) e 7,48 (H5'', m), para **33b** em δ_{H} 6,50 (H5'', m), 6,27 (H4'', dd, $J = 2,7$ e $6,0\text{Hz}$) e 6,93 (H3'', dd, $J = 2,7$ e $3,9\text{Hz}$) e para **33c** em δ_{H} 7,23 (H3'', dd, $J = 3,6$ e $1,0\text{ Hz}$), 7,04 (H4'', dd, $J = 3,6$ e $4,9\text{Hz}$) e 7,33 (H5'', Dt, $J = 1,0$ e $4,9\text{Hz}$).

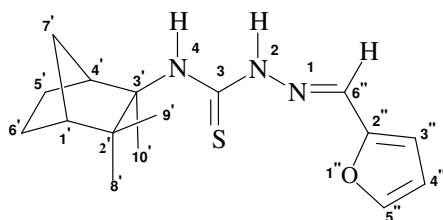
Nos espectros de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (**Figuras 40, 42 e 44**) cujos dados de RMN encontram-se nas **Tabelas 19, 20 e 21**, o carbono tiocarbonílico encontra-se em δ_{C} 174,9 (C3, **33c**) e em δ_{C} 175,2 (C3, **33a, 33b**), o sinal do carbono imínico aparece em δ_{C} 130,7 (C6'', **33a**), 133,5 (C6'', **33b**) e 135,6 (**33c**), os sinais dos carbonos C2'', C3'', C4'' e C5'' aparecem, respectivamente, em δ_{C} 149,4; 113,0; 112,1; e 144,6 para **33a**, em δ_{C} 126,8; 114,9; 110,8 e 122,1 para **33b** e em δ_{C} 139,0, 128,1, 127,9 e 130,2 para **33c**..

Os sinais dos hidrogênios H4 e H2 aparecem como dois singletos largos para os compostos (**33a-c**) entre δ_H 8,00 e 9,91.

Através do mapa de contornos HSQC foi possível confirmar os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios e carbonos.

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos, evidencia-se que os compostos sintetizados foram as respectivas tiossemicarbazonas **33a-c** derivadas do (-)-Canfeno.

Tabela 19: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para furaldeídotiossemicarbazona (33a)



C/H	δ_{C} (^{13}C /DEPT)	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	9,91 (s)
3	175,2 (C)	-
4	-	8,04 (s)
1'	50,4 (CH)	1,80 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	66,6 (C)	-
4'	48,1 (CH)	3,34 (d, J= 3,3)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,16(m) - 1,83 (m)
8'	18,0 (CH ₃)	1,72 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,06(s)
10'	26,3 (CH ₃)	1,31 (s)
1''	-	-
2''	149,4 (C)	-
3''	113,0 (CH)	6,65 (d, 3,6)
4''	112,1 (CH)	6,46 (dd, 3,6; 1,8)
5''	144,6 (CH)	7,48 (m)
6''	130,7 (CH)	7,75 (s)

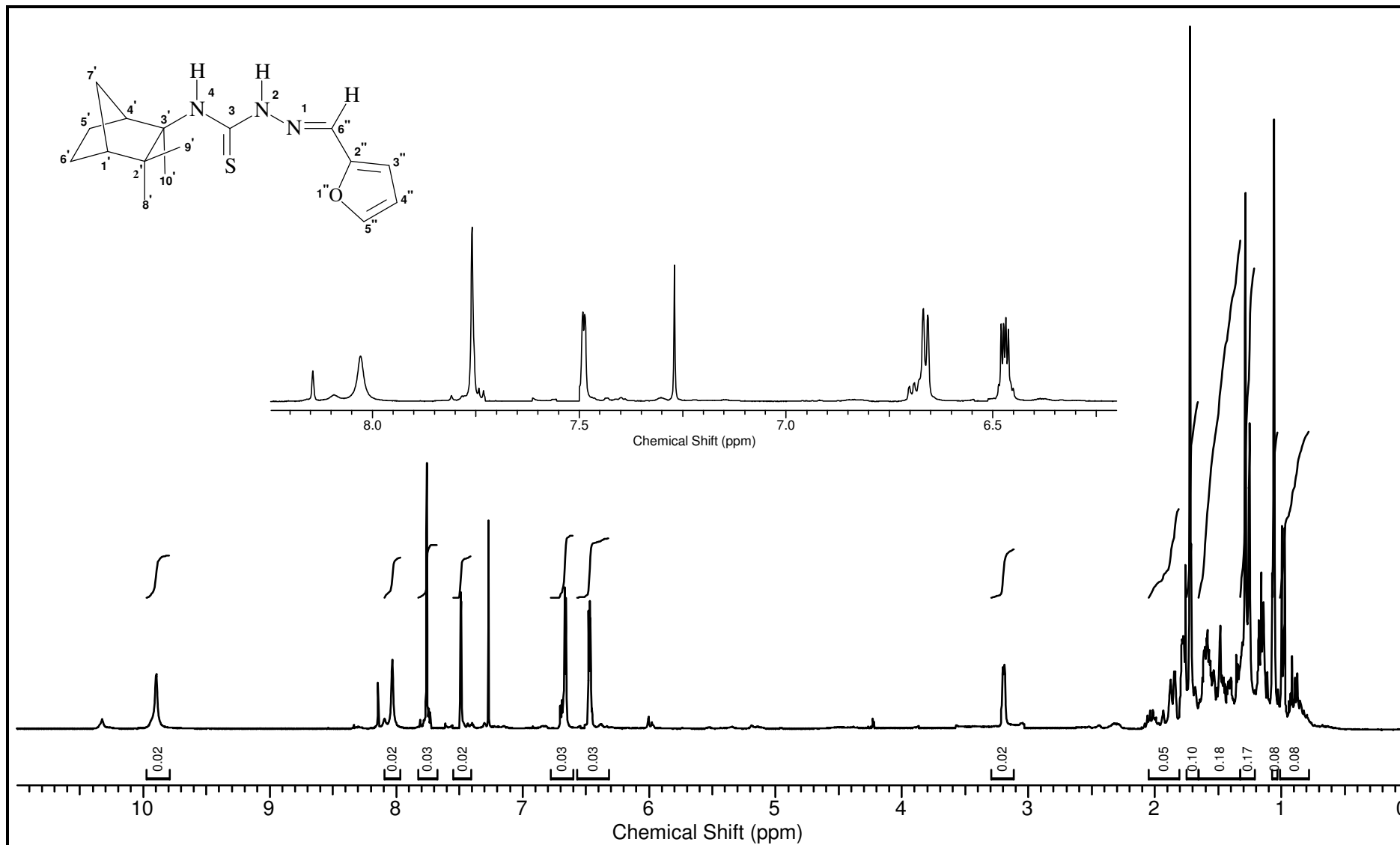


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a furaldeídotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno

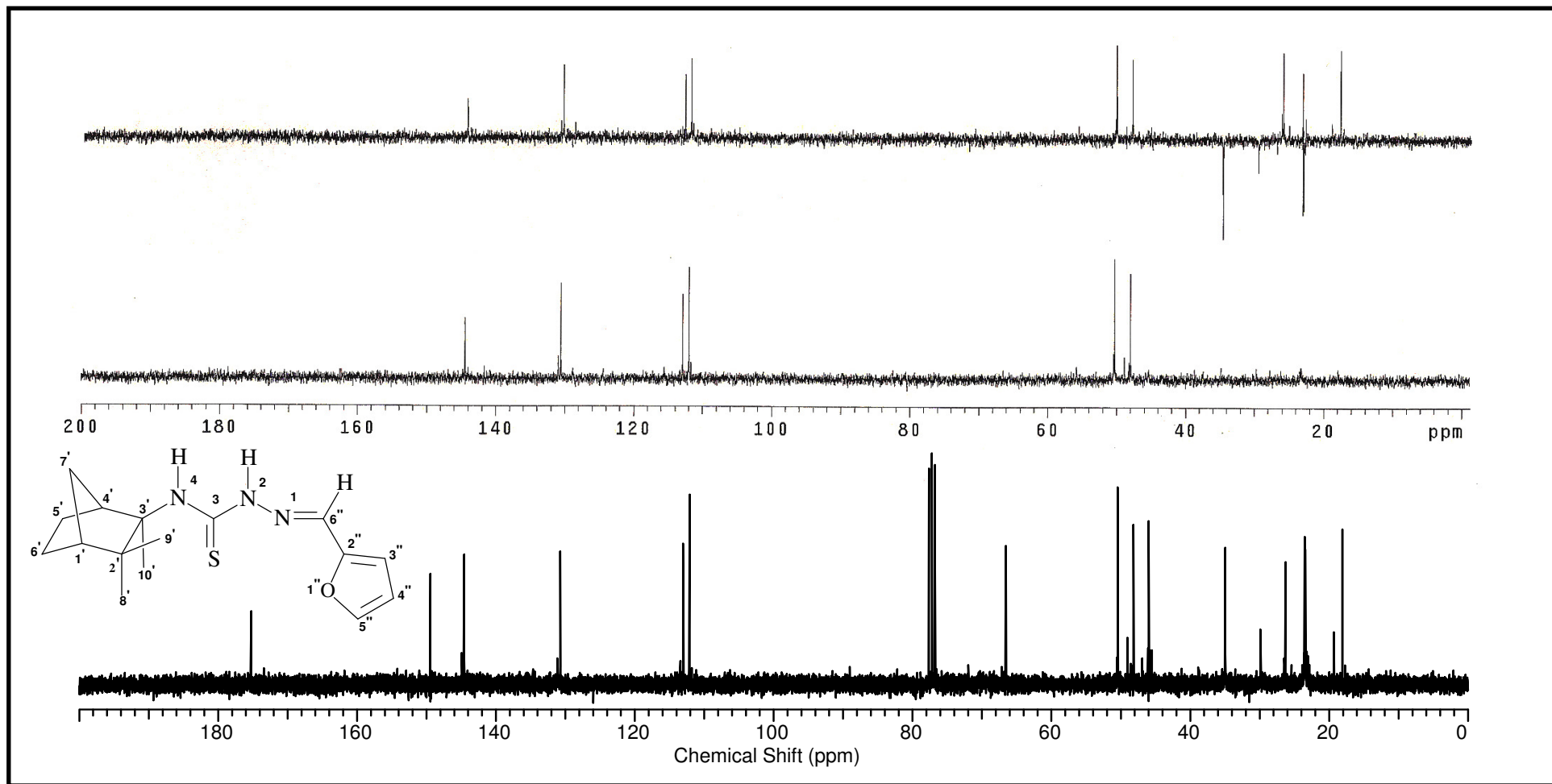
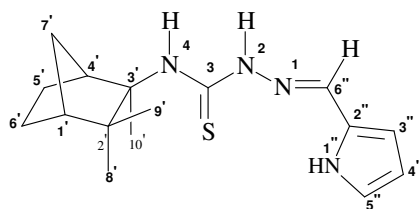


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a furaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno

Tabela 20: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para 1-pirrol-2-carboxaldeídotiossemicarbazona (**33b**)



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	8,90 (sl)
3	175,2 (C)	-
4	-	7,72 (sl)
1'	50,5 (CH)	1,80 (m)
2'	46,0 (C)	-
3'	66,6 (C)	-
4'	48,5 (CH)	3,16 (m)
5'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,19(m) - 1,86 (m)
8'	18,2 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,08(s)
10'	26,5 (CH ₃)	1,31 (s)
1''	-	8,67 (sl)
2''	126,8 (C)	-
3''	114,9 (CH)	6,93 (dd, 3,9; 2,7)
4''	110,8 (CH)	6,27 (dt, 6,0; 2,7)
5''	122,1 (CH)	6,50 (m)
6''	133,5 (CH)	8,05 (s)

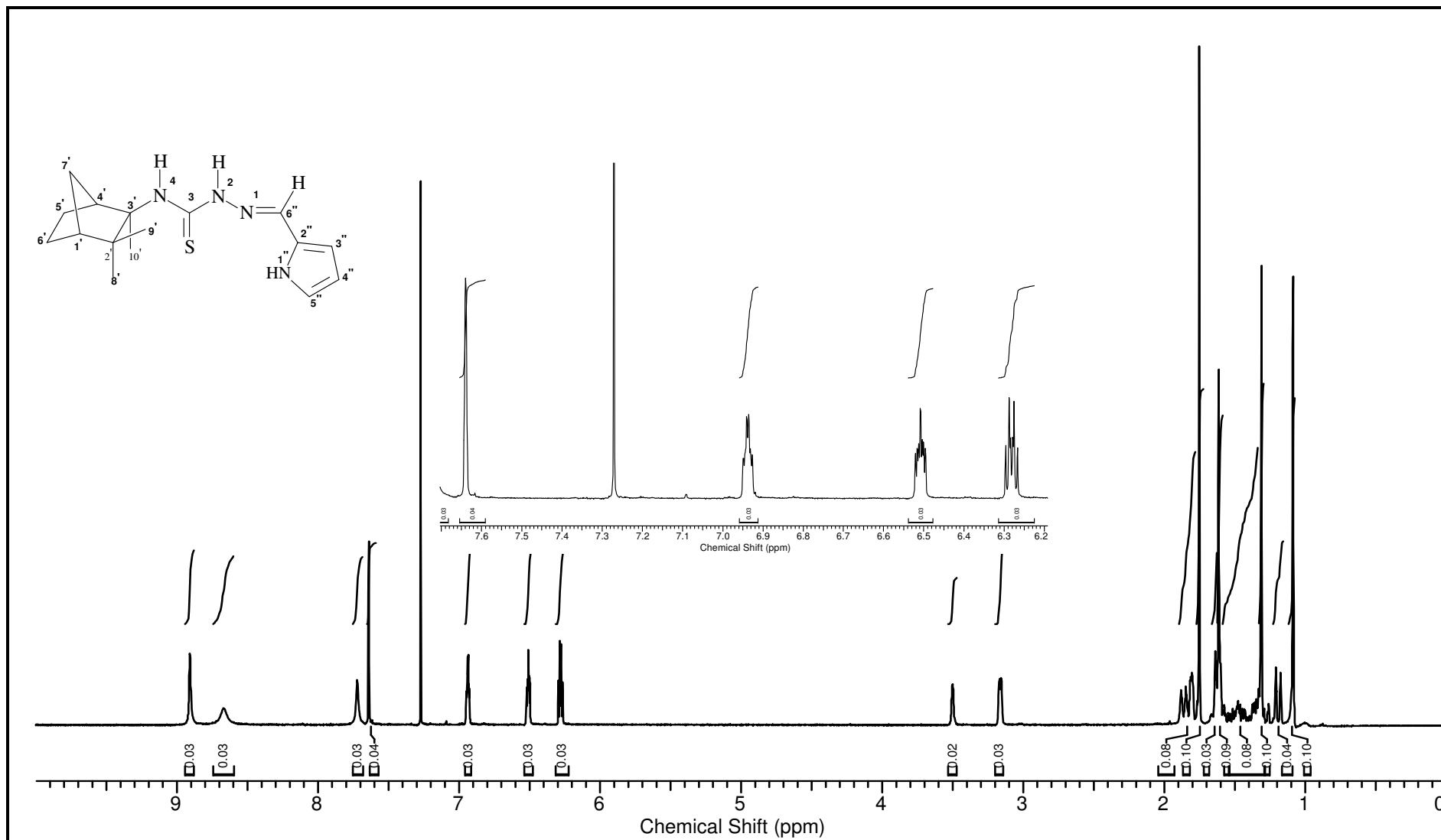


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a 1-pirrol-2-carboxaldeídotosemicarbazona derivada do (-)-canfeno

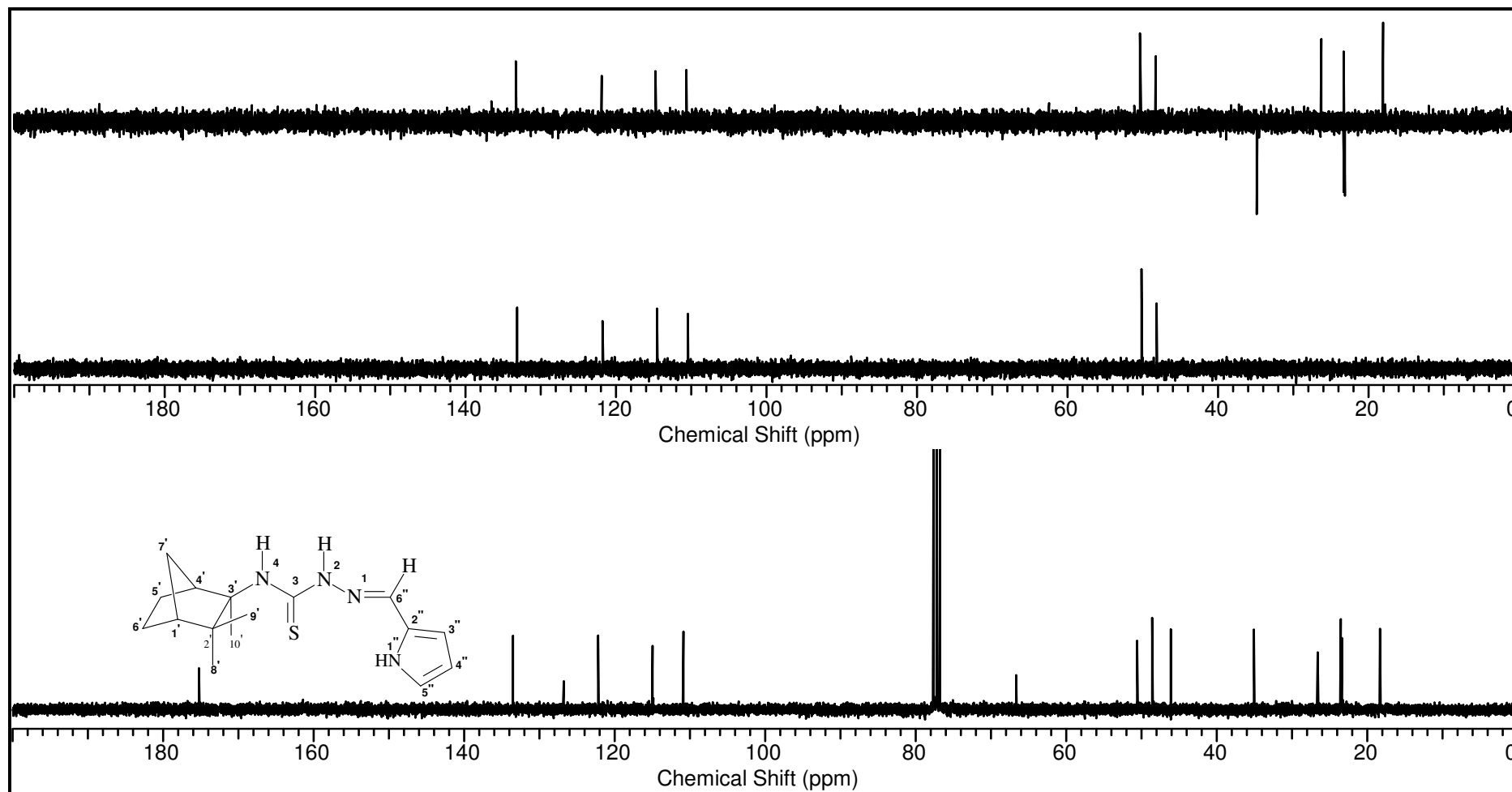
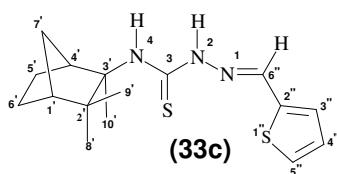


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a 1-pirrol-2-carboxaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno

Tabela 21: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT tifenocarboxaldeídotiossemicarbazona (**33c**)



C/H	δ_{C} /DEPT	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	9,91 (sl)
3	174,9 (C)	-
4	-	8,04 (sl)
1'	50,3 (CH)	1,80 (m)
2'	45,8 (C)	-
3'	66,6 (C)	-
4'	47,5 (CH)	3,34 (m)
5'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,6 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,16(m) - 1,83 (m)
8'	17,9 (CH ₃)	1,72 (s)
9'	23,6 (CH ₃)	1,06(s)
10'	26,3 (CH ₃)	1,31 (s)
1''	-	-
2''	139,0 (C)	-
3''	128,1 (CH)	7,23 (dd, 3,6; 1,0)
4''	127,9 (CH)	7,04 (dd, 4,9; 3,6)
5''	130,2 (CH)	7,33 (dt, 4,9; 1,0)
6''	135,6 (CH)	8,05 (s)

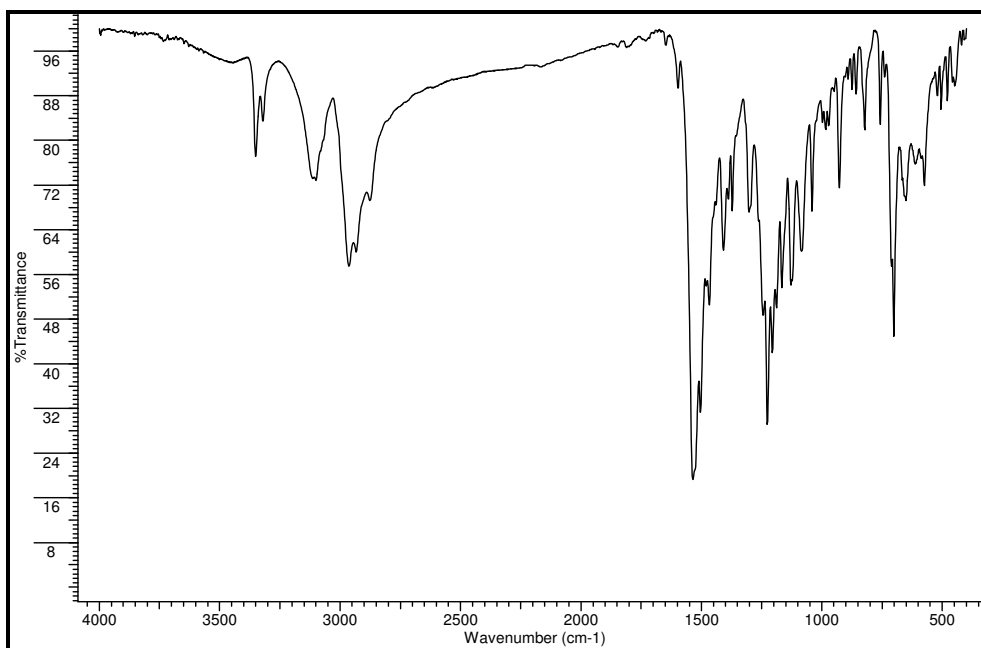


Figura 43: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da tiofenocarboxaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno

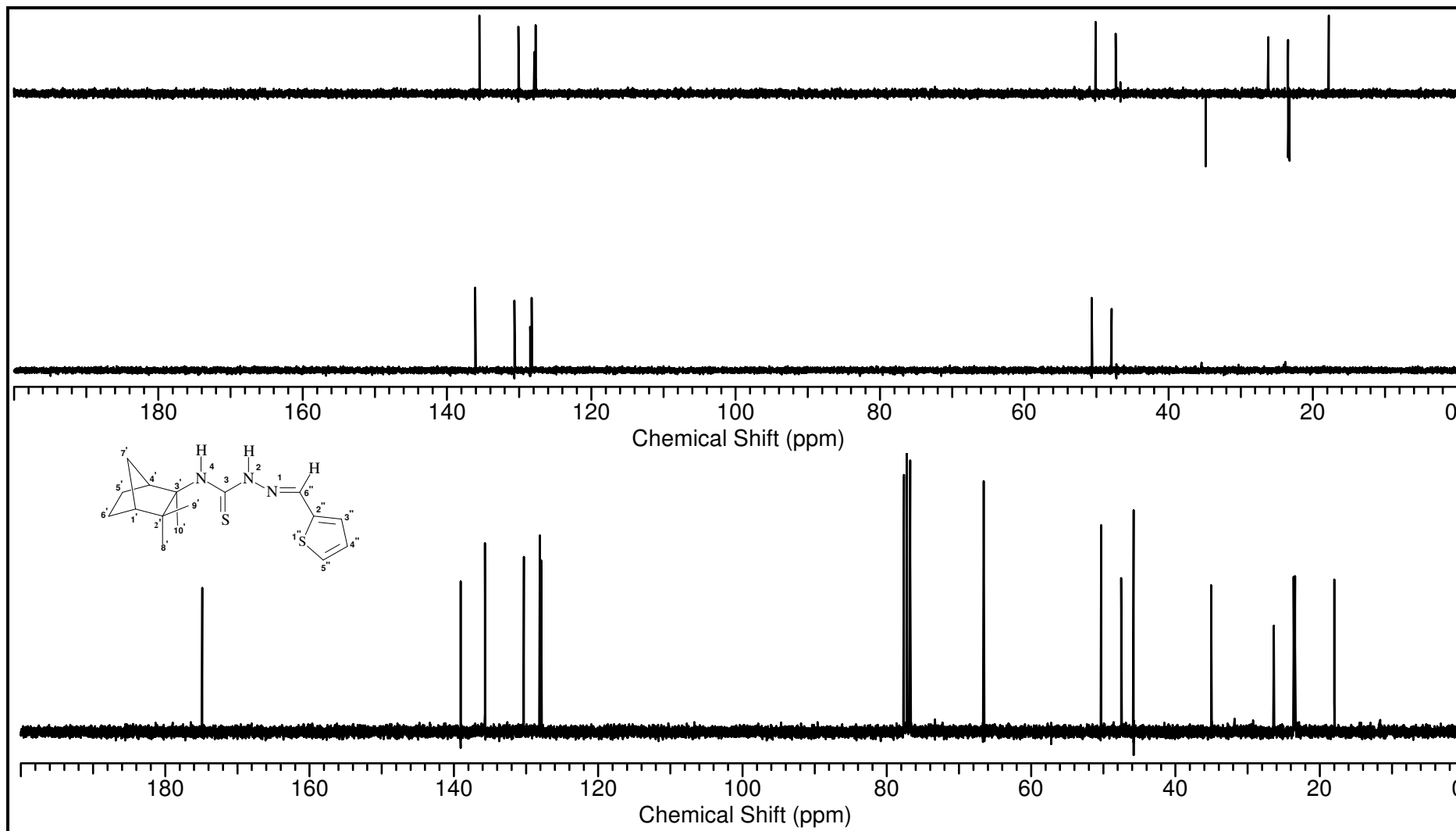


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a tioenocarboxaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno

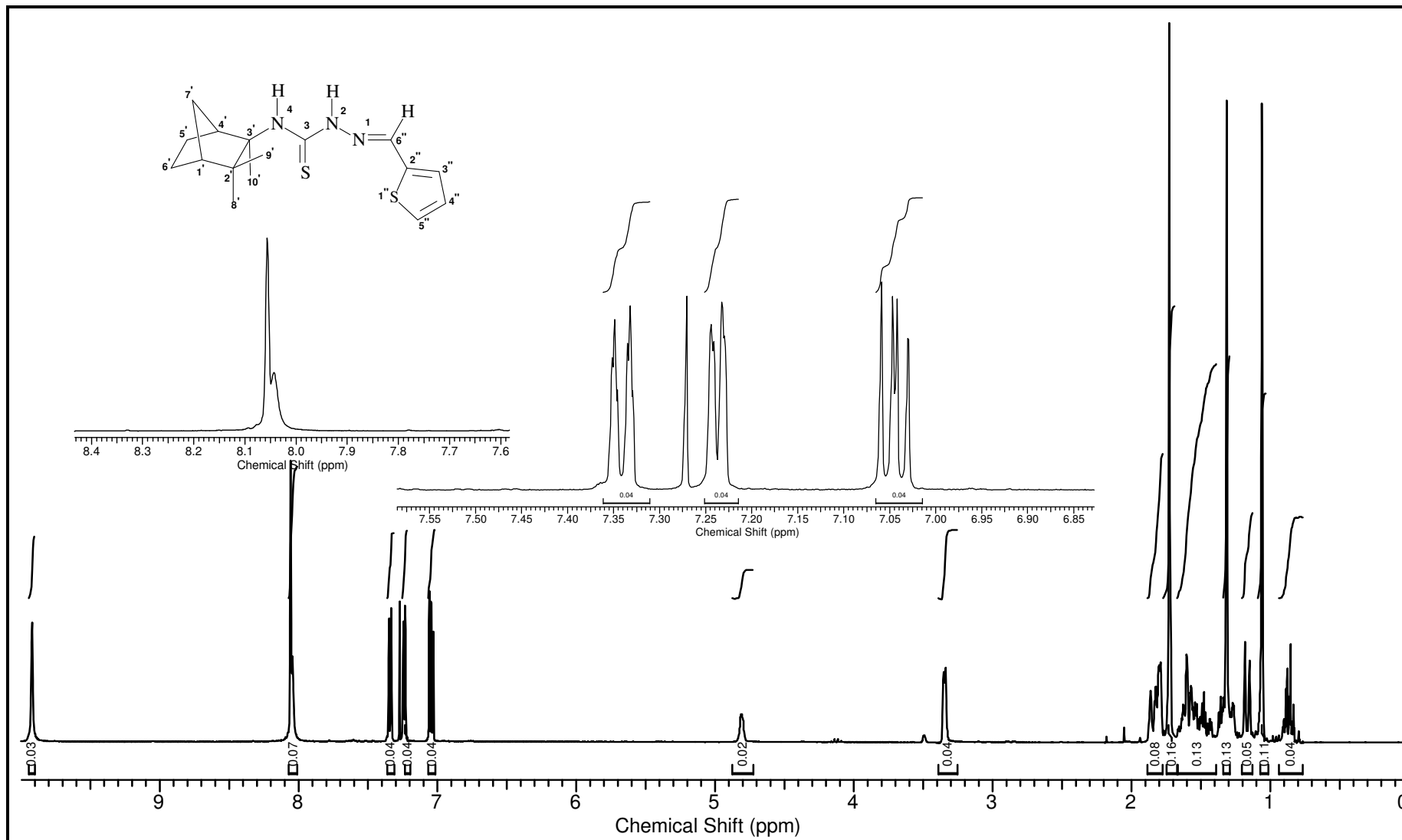
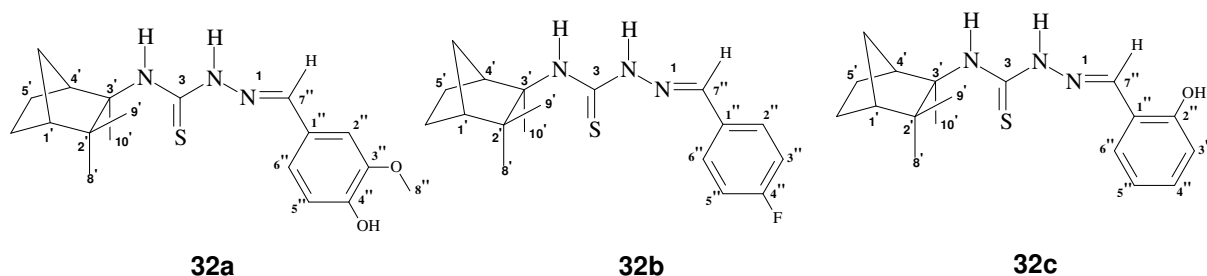


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a tiofenotiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno

5.3.2.2 Benzaldeídotiossemicarbazonas (32a-c)



Nos espectros na região do infravermelho das aldeídotiossemicarbazonas destacam-se as bandas de deformação axial de C-H de sistemas aromáticos em 2850 a 3010 cm^{-1} e as bandas atribuídas as deformações axiais do grupo C=N na região de 1524 – 1474 cm^{-1} . Na região de 1189 a 1255 cm^{-1} encontra-se a banda atribuída as deformações axiais do grupo C=S. Na região de 3337 a 3220 cm^{-1} estão as bandas atribuídas às deformações simétricas e assimétricas das ligações N-H e para os compostos **32a** e **32c** observa-se ainda banda típica de OH em 3400 cm^{-1} , como pode ser observado no espectro da *m*-metoxi-*o*-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona, (**Figura 46**)

Nos espectros de RMN de ^1H (**Figuras 47, 49 e 51**) observa-se o sinal do hidrogênio imínico H7'' em δ_{H} 7,68 (**32a**), 7,76 (**32b**) e 8,08 (**32c**). Para o composto **32a** observa-se ainda sinal em δ_{H} 3,91 atribuído aos hidrogênios metílicos do grupo metoxila (H8''). Os sinais dos hidrogênios do sistema aromático para o composto **32a** aparecem em δ_{H} 7,20 (H2'', d, 1H, J=1,8Hz), δ_{H} 7,05 (H6'', dd, 1H, J= 1,8 e 8,1Hz) e δ_{H} 6,94 (H5'', d, 1H, J= 8,1Hz). Para **32b** em δ_{H} 7,10 (H3'' e H5'' dt, J= 7,5 e 9,0Hz) e 7,58 (H2'' e H6'', ddd, J= 2,0, 5,0 e 10,0Hz) e para **32c** em 6,96 (H3'', dd, J= 3,0 e 7,5Hz), 7,32 (H4'', m), 7,03 (H5'', m) e 7,25 (H6'', m).

Além dos sinais citados aparecem também singletos largos característicos de N-H entre δ_H 8,01 a 9,23 (H4 e H2) para os compostos **32a**, **32b** e **32c**. Para o composto **32a** há um sinal largo em δ_H 5,86 atribuído ao hidrogênio do grupo OH e para o composto **32c** não foi observado o sinal do hidrogênio da hidroxila.

Nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figuras 48, 50 e 52**) para os três compostos observa-se o sinal do carbono tiocarbonílico (C3) em δ_C 175,2 (**32a**), 175,6 (**32b**) e 174,7 (**32c**). O carbono imínico (C7") aparece em δ_C 139,7 (**32b**), 140,9 (**32a**) e 146,0 (**32c**).

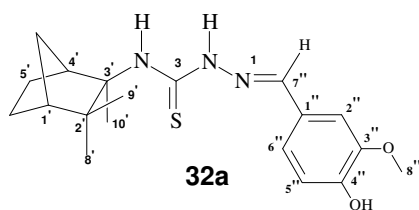
Para o composto **32a** os sinais dos carbonos do sistema aromático metínicos aparecem em δ_C 107,5, 114,7 e 122,7 (C2", C5" e C6") não ligados a hidrogênios C1", C3" e C4" em δ_C 126,2, 147,1 e 148,1. O sinal em δ_C 55,9 (C8") foi atribuído ao carbono metílico do grupo metóxi.

Os sinais dos carbonos do sistema aromático do composto **32c** aparece em δ_C 157,4 (C2"), δ_C 132,3 (C4"), δ_C 131,7 (C6"), δ_C 120,4 (C5"), δ_C 117,4 (C1") e 116,9 (C3"). Para a *p*-fluoracetofenonatossemicarbazona (**32b**) os sinais dos carbonos do sistema aromático foram desdobrados como dupletos devido aos acoplamentos com o átomo de flúor em δ_C 116,3 (C3";C5", J= 22,5Hz), 129,0 (C2"; C6", J=15Hz), 163,5 (C4", J= 247Hz) e δ_C 129,9 (C1", J=3,0Hz).

Pelo mapa de contornos HSQC pôde-se confirmar os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios e carbonos.

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos (**Tabelas 22, 23 e 24**), evidencia-se que os compostos sintetizados foram as respectivas tiossemicarbazonas **32a**, **32b** e **32c** derivadas do (-)-Canfeno.

Tabela 22: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT da *m*-metoxi-*p*-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C}/\text{DEPT}$	δ_{H} (mult, <i>J</i> em Hz)
1	-	-
2	-	9,08 (sl)
3	175,2 (C)	-
4	-	8,08 (sl)
1'	50,3 (CH)	1,80 (m)
2'	45,8 (C)	-
3'	66,6 (C)	-
4'	47,4 (CH)	3,42 (m)
5'	23,6 (CH ₂)	1,43 - 1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,43 - 1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,18(m) - 1,85 (m)
8'	17,9 (CH ₃)	1,74 (s)
9'	23,7 (CH ₃)	1,07(s)
10'	26,2 (CH ₃)	1,33 (s)
1''	126,2 (C)	-
2''	107,5 (CH)	7,20 (d, 1,8)
3''	147,1 (C)	-
4''	148,1 (C)	-
5''	114,7 (CH)	6,94 (d, 8,1)
6''	122,7 (CH)	7,05 (dd, 8,1; 1,8)
7''	140,9 (CH)	7,68 (s)
8''	55,9 (CH ₃)	3,91 (s)

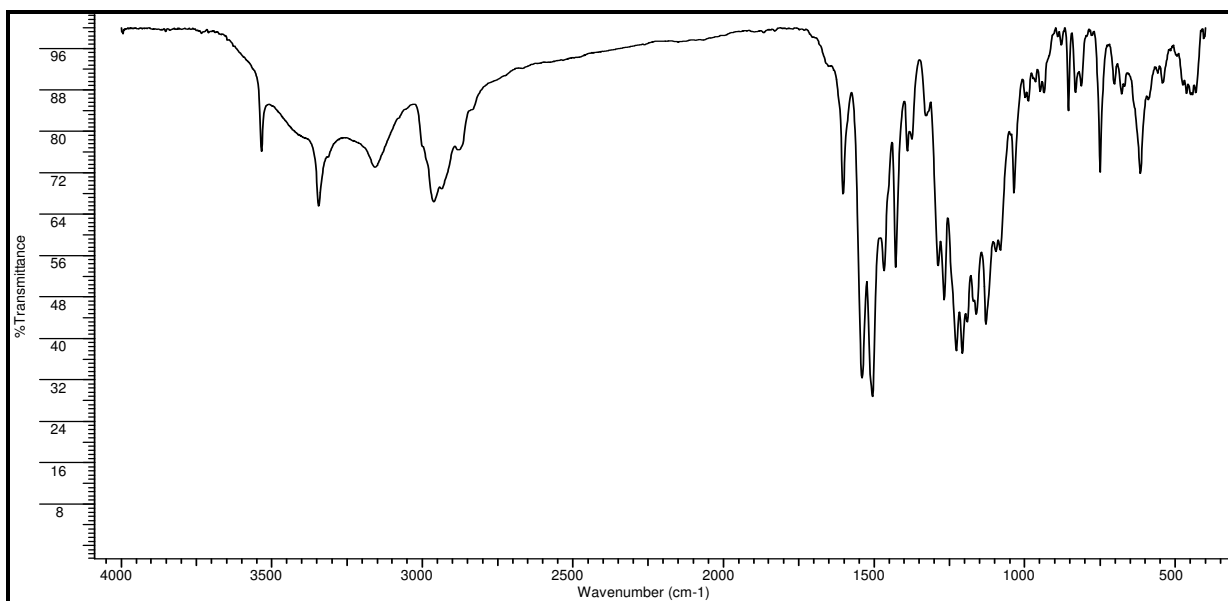


Figura 46: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da m-metoxi-p-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno

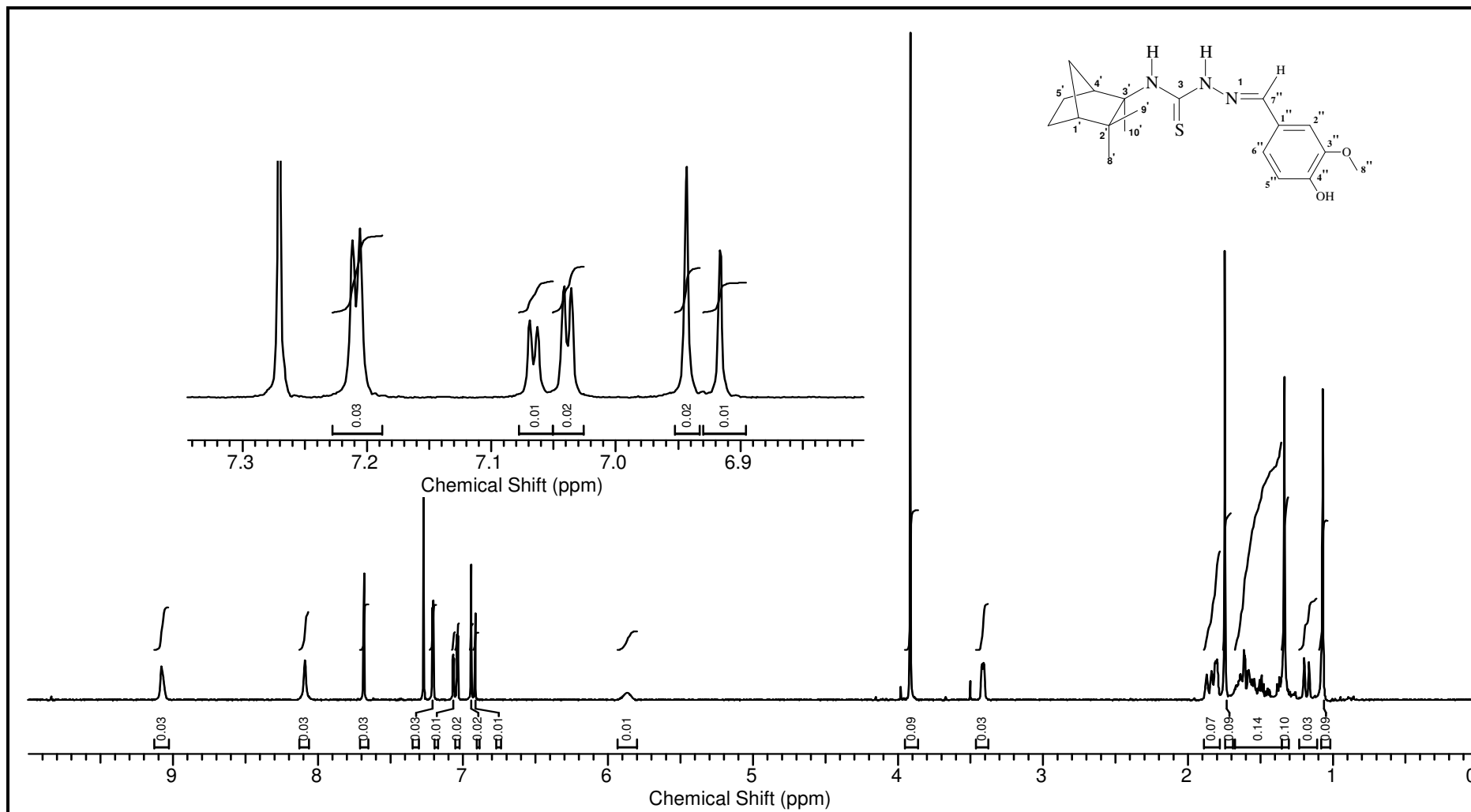


Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a *m*-metoxi-*p*-hidroxibenzaldeídotossemicarbazona derivada do (-)-canfeno

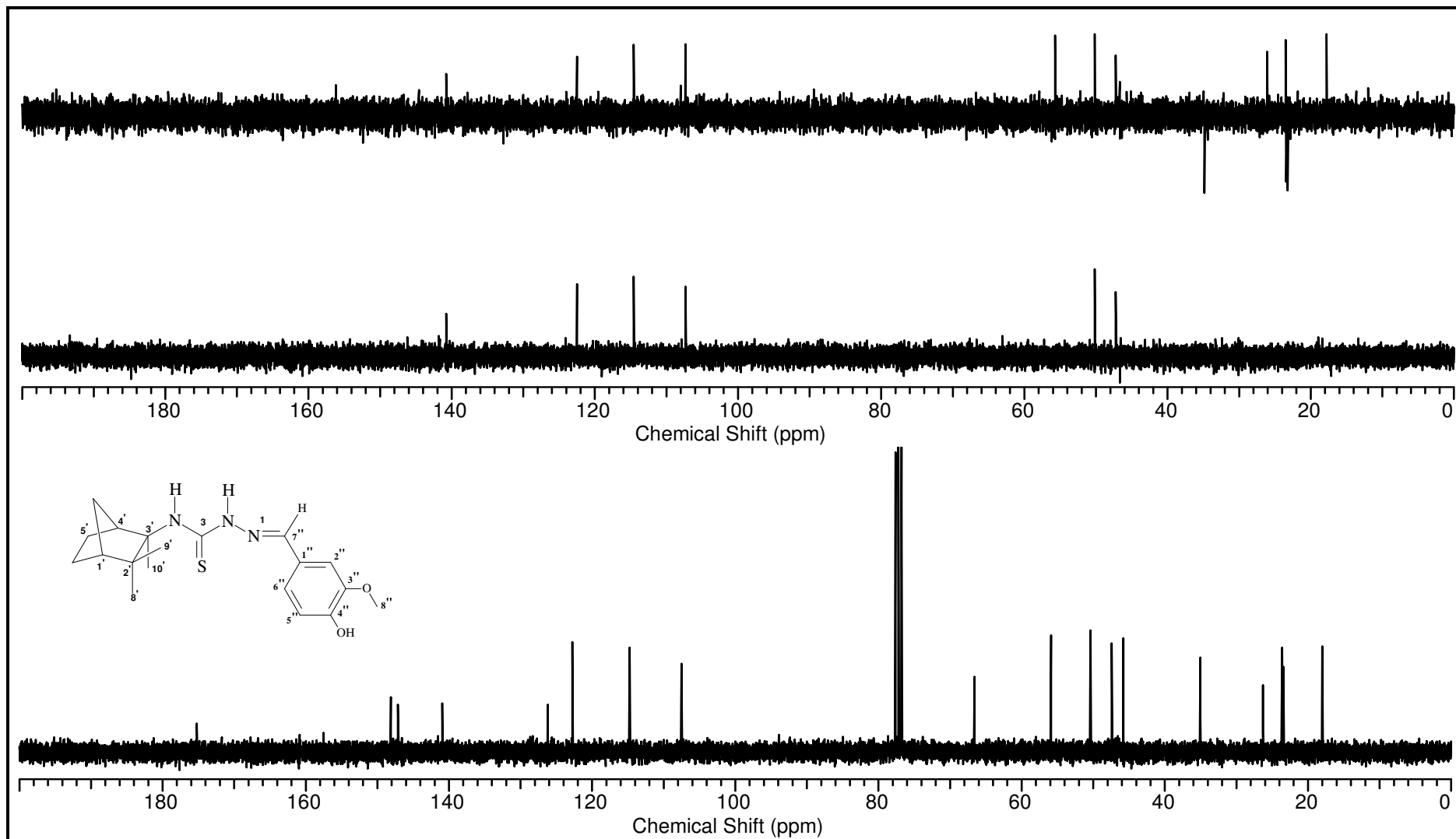
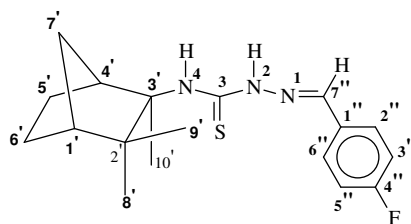


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a m-metoxi-p-hidroxibenzaldeídotosemicarbazona derivado do (-)-canfeno

Tabela 23: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para *p*-fluorbenzaldeídotiossemicarbazona (**32b**)



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C/DEPT}$	δ_{H} (mult, <i>J</i> em Hz)
1	-	-
2	-	9,23 (sl)
3	175,6 (C)	-
4	-	8,01 (sl)
1'	50,4 (CH)	1,82 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	66,7 (C)	-
4'	48,0 (CH)	3,25 (m)
5'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,4 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,20(m) - 1,86 (m)
8'	18,0 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,6 (CH ₃)	1,08(s)
10'	26,4 (CH ₃)	1,32 (s)
1''	129,9 (C, <i>J</i> = 3,0Hz)	-
2''	129,0 (CH, <i>J</i> = 8Hz)	7,58 (ddd, 10,0; 5,0; 2,0)
3''	116,2 (CH, <i>J</i> = 22Hz)	7,10 (ddd, 9,0; 7,5)
4''	163,5 (C, <i>J</i> = 249,8Hz)	-
5''	116,2 (CH, <i>J</i> = 22Hz)	7,10 (ddd, 9,0; 7,5)
6''	129,0 (CH, <i>J</i> = 8Hz)	7,58 (ddd, 10,0; 5,0; 2,0)
7''	139,7 (CH)	7,76 (s)

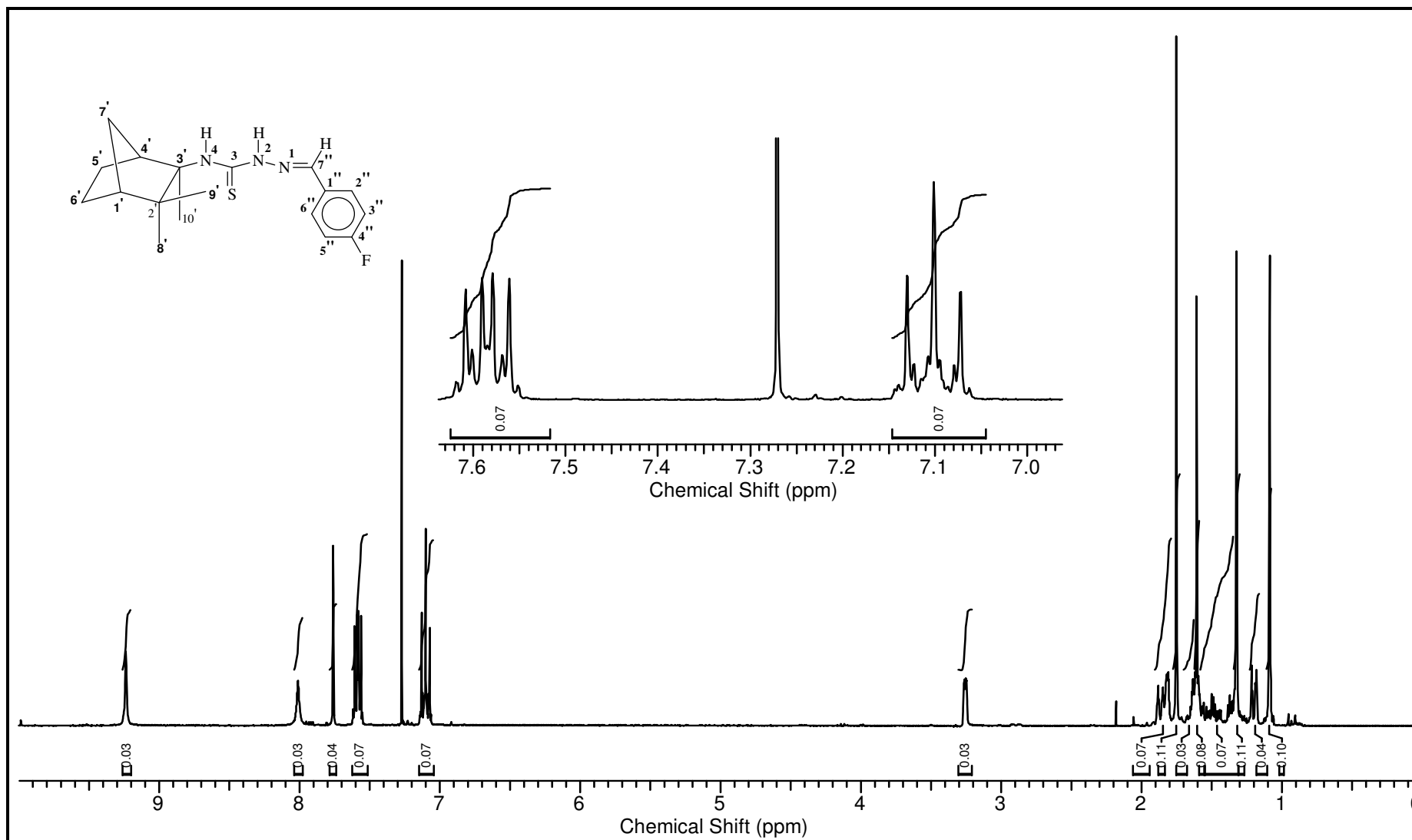


Figura 49: Espectro de RMN de ¹H (300,06 MHz, CDCl₃) para a *p*-fluorbenzaldeídotosemicarbazona derivada do (-)-canfeno

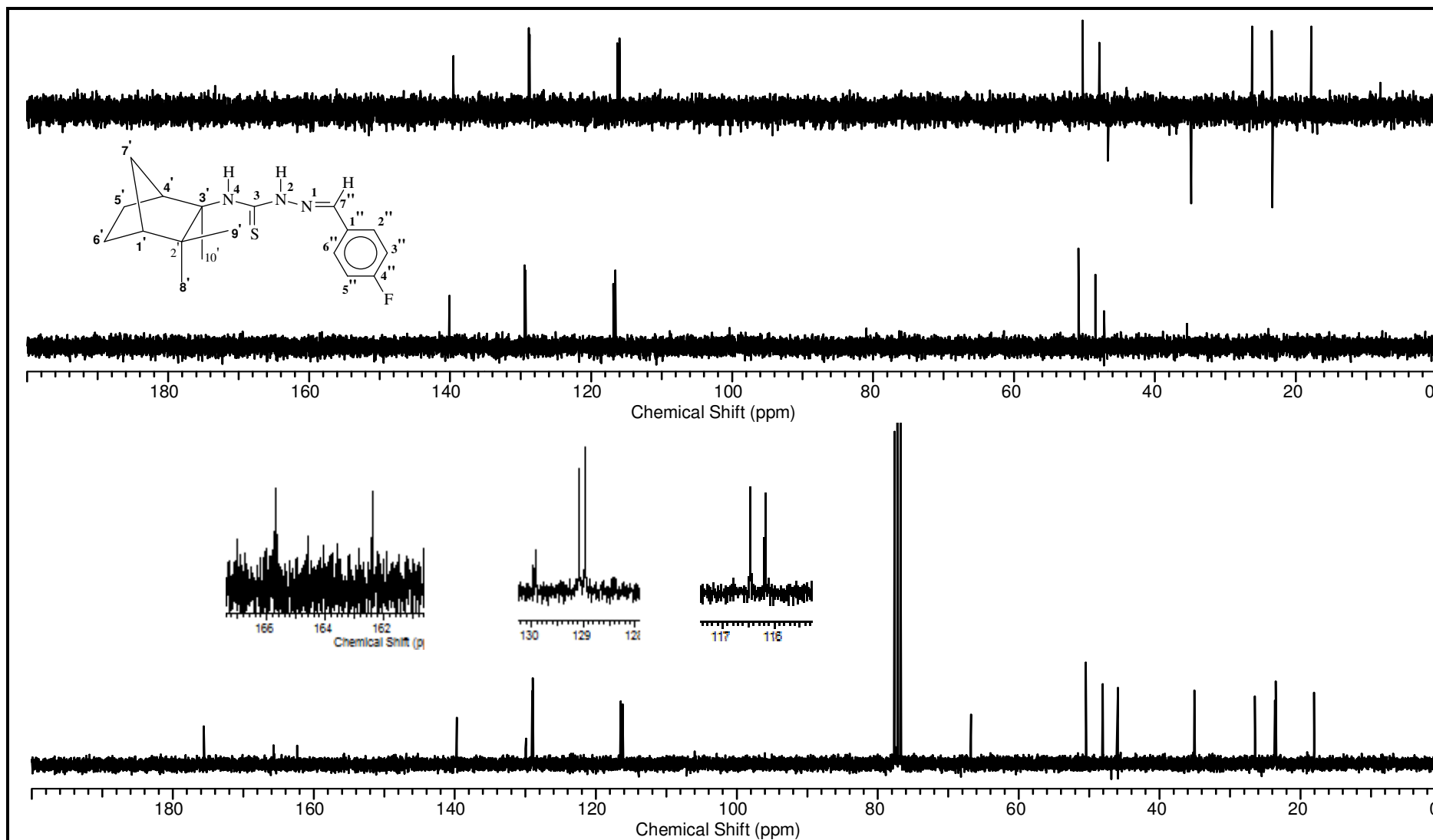
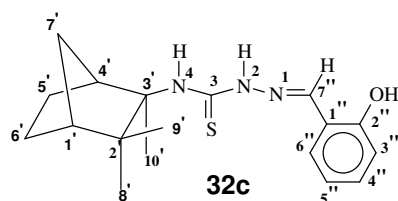


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90° (b) e DEPT 135° (c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a *p*-fluorobenzaldeídotiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno

Tabela 24: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C /DEPT para o-hidroxitiossemicarbazona (**32c**)



C/H	$\delta_{\text{C}}^{13}\text{C/DEPT}$	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	9,83 (s)
3	174,7 (C)	-
4	-	9,44 (s)
1'	50,4 (CH)	1,82 (m)
2'	45,9 (C)	-
3'	67,3 (C)	-
4'	48,3 (CH)	3,22(m)
5'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,20(m) - 1,85 (m)
8'	18,1 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,3 (CH ₃)	1,07(s)
10'	26,4 (CH ₃)	1,30 (s)
1''	117,4 (C)	-
2''	157,4 (C)	-
3''	116,9 (CH)	6,96 (dd, 7,5; 3,0)
4''	132,3 (CH)	7,32 (m)
5''	120,4 (CH)	7,03 (m)
6''	131,7 (CH)	7,25 (m)
7''	146,0 (CH)	8,08 (s)

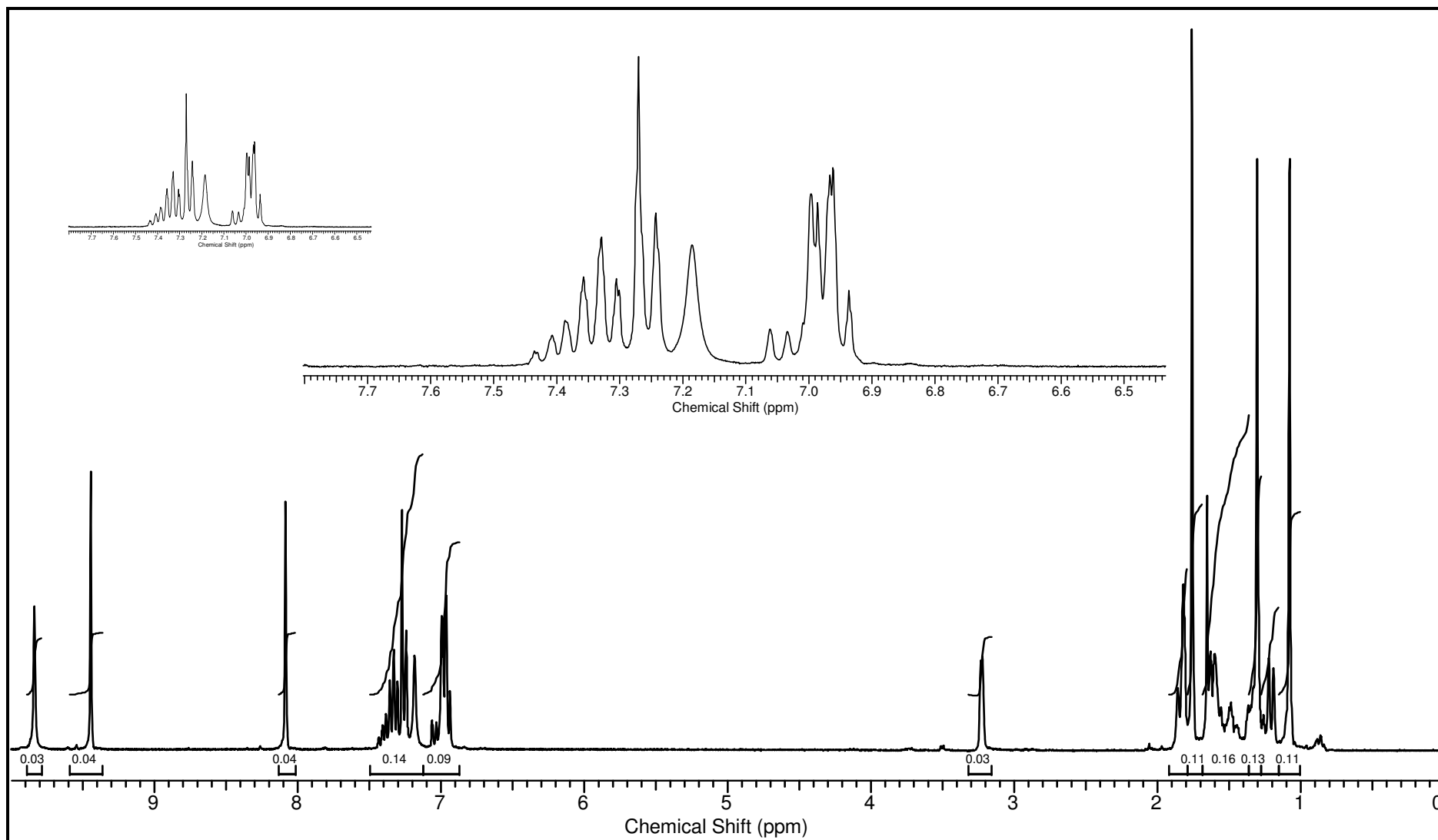


Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a *o*-hidroxibenzaldeídotossemicarbazona (**32c**) derivada do (-)-canfeno

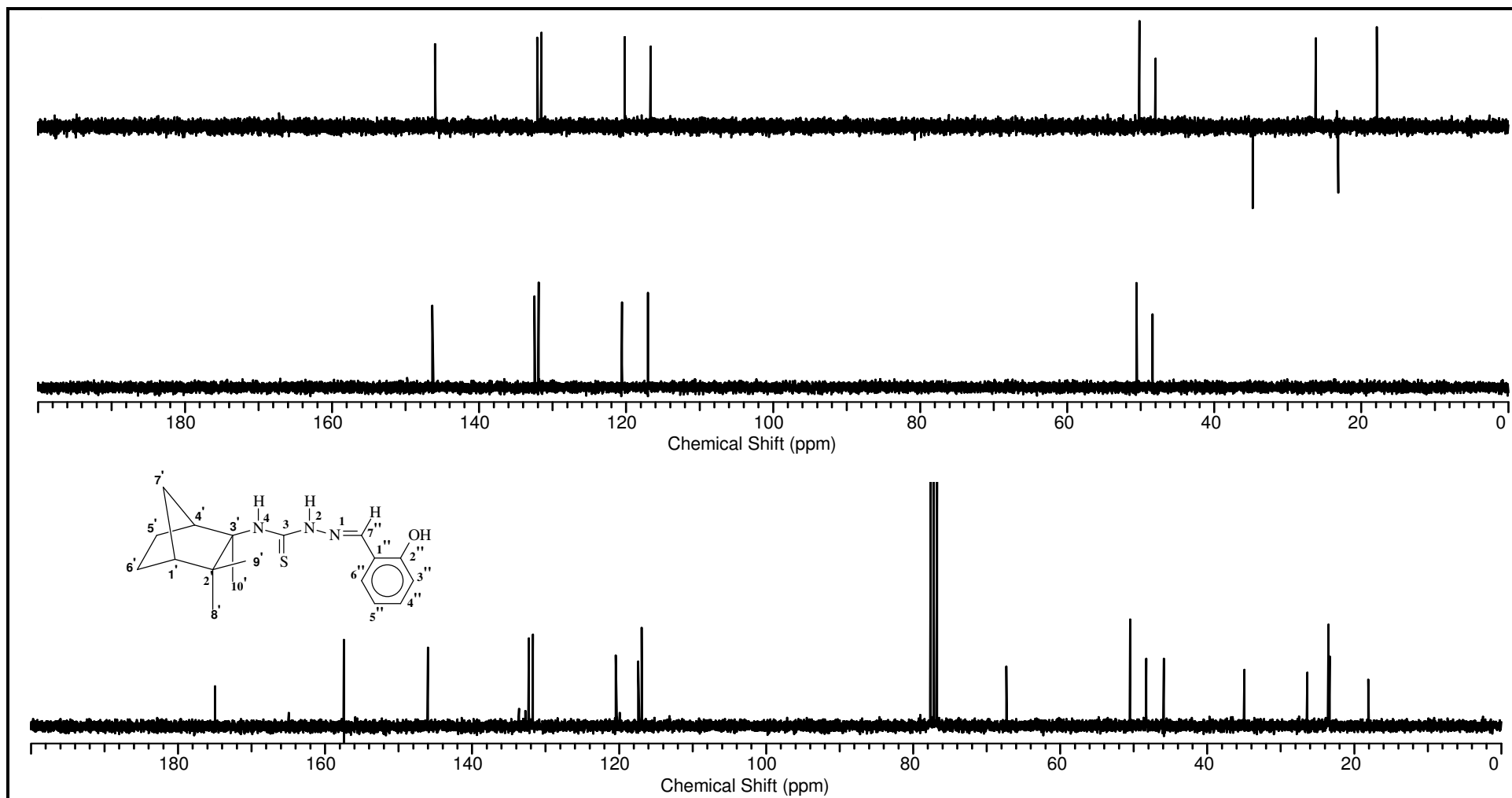
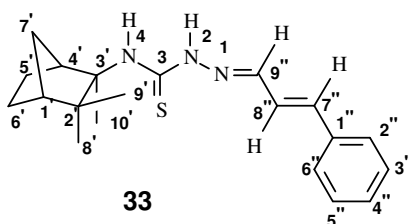


Figura 52: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a *o*-hidroxibenzaldeídotiossemicarbazona (**32c**) derivado do (-)-canfeno

5.3.2.3 Cinamaldeídotiossemicarbazona (35)



No espectro na região do infravermelho (**Figura 53**) do cinamaldeídotiossemicarbazona (**35**), observa-se a existência de bandas referentes ao estiramento de ligação N-H entre 3287 a 3339 cm^{-1} , bandas características das deformações axiais dos grupos C=S e C=N em sobreposição na região entre 1290 a 1380 cm^{-1} e ausência de bandas provenientes de aminas primárias.

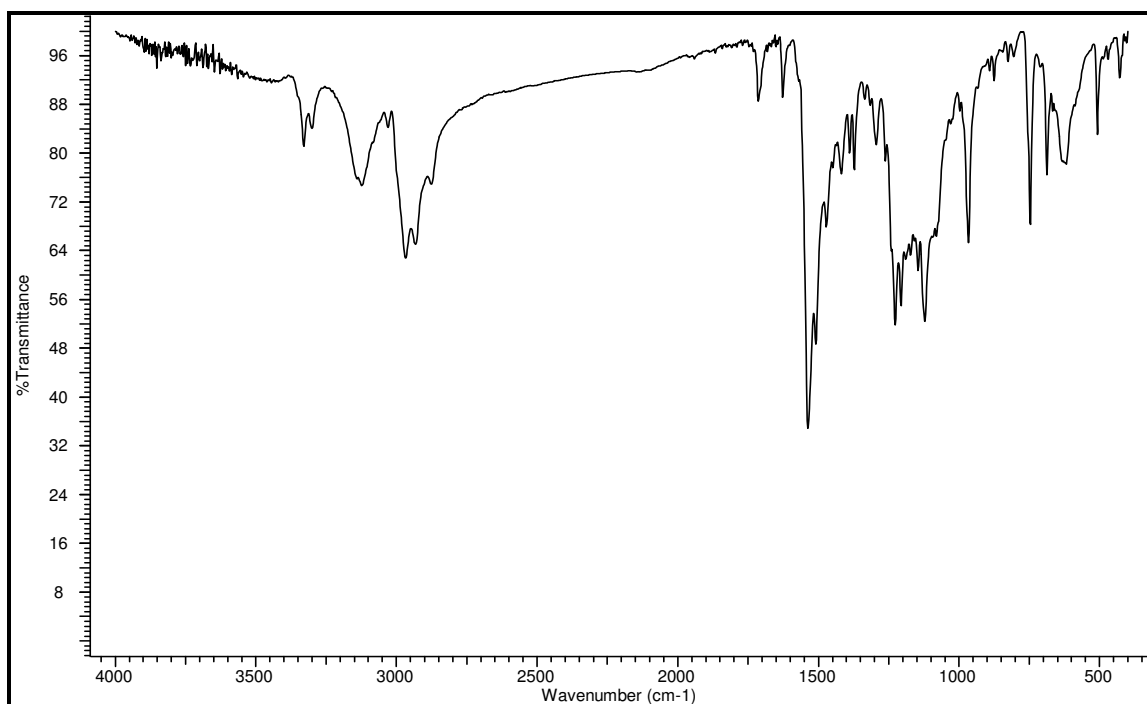


Figura 53: Espectro na região de infravermelho (pastilha de KBr) da cinamaldeídotiossemicarbazona (**35**) derivado do (-)-canfeno

Nos espectros de RMN de ¹³C/DEPT (**Figura 55, tabela 25**) o sinal do carbono tiocarbonílico aparece em δ_{C} 175,4 (C3) e o do carbono imínico (C9'') em δ_{C} 143,0. Os sinais dos carbonos vinílicos C7'' e C8'' aparecem em δ_{C} 139,7 e 124,7

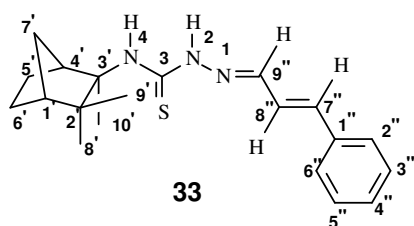
e dos carbonos do anel aromático em δ_C 136,0 (C1"); 129,0 (C2" e C6"); 127,2 (C3" e C5") e 129,2 (C4").

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 54**), encontram-se o sinal do hidrogênio imínico como um duplete em δ_H 7,62 (H9", J= 8,7 Hz) e dos hidrogênios do sistema *trans*-vinílico H8" em δ_H 6,79 (dd, J= 8,7 e 15,9 Hz) e H7" em δ_H 6,90 (d, J= 15,9 Hz). Os sinais dos hidrogênios do sistema aromático C2" e C6" aparecem em δ_H 7,47 (dd, J= 1,5 e 7,8 Hz) e em δ_H 7,37; 7,34 e 7,35 temos os sinais dos hidrogênios H3", H4" e H5", respectivamente.

Através do mapa de contornos HSQC foi possível confirmar os sinais de todos os carbonos e hidrogênios do composto (**35**).

Com base em todos os dados espectroscópicos obtidos, evidencia-se que o composto sintetizado é o cinamaldeídotiossemicarbazona (**35**) derivado do (-)-Canfeno.

Tabela 25: Dados de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ para cinamaldeídotiossemicarbazona (**35**)



C/H	δ_{C} ($^{13}\text{C}/\text{DEPT}$)	δ_{H} (mult, J em Hz)
1	-	-
2	-	9,30 (sl)
3	175,4 (C)	-
4	-	7,86 (sl)
1'	50,5 (CH)	1,80 (m)
2'	46,1 (C)	-
3'	66,7 (C)	-
4'	48,8 (CH)	3,06 (m)
5'	23,5 (CH ₂)	1,60 (m)
6'	23,3 (CH ₂)	1,60 (m)
7'	35,0 (CH ₂)	1,18(m) - 1,88 (m)
8'	18,2 (CH ₃)	1,75 (s)
9'	23,5 (CH ₃)	1,08(s)
10'	26,5 (CH ₃)	1,28 (s)
1''	136,0 (C)	-
2''	129,0 (CH)	7,47 (dd, 7,8; 1,5)
3''	127,2 (CH)	7,37 (m)
4''	129,2 (CH)	7,34 (m)
5''	127,2 (CH)	7,37 (m)
6''	129,0 (CH)	7,47 (dd, 7,8; 1,5)
7''	139,7 (CH)	6,90 (d, 15,9)
8''	124,7 (CH)	6,79 (dd, 15,9; 8,7)
9''	143,0 (CH)	7,62 (d, 8,7)

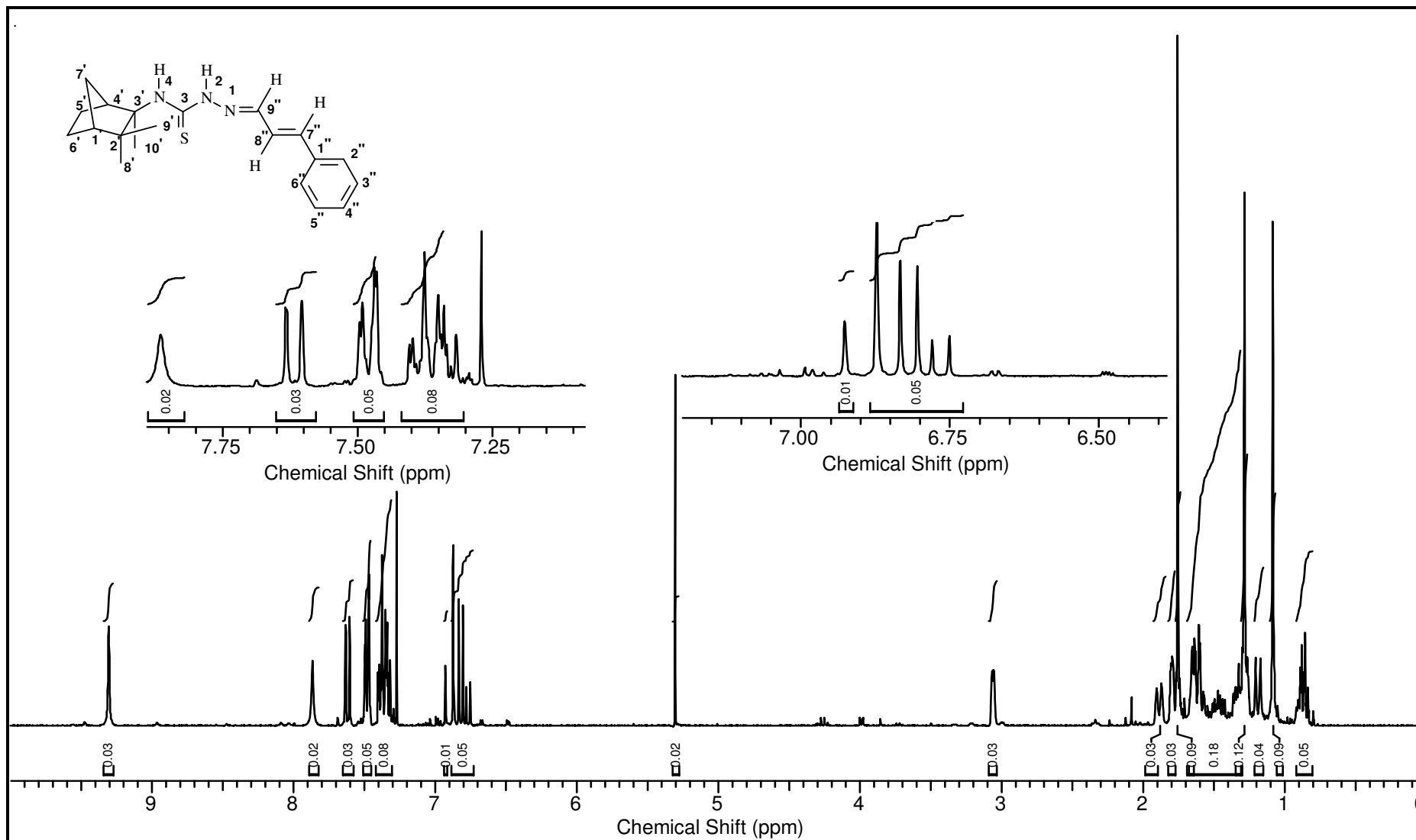


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (300,06 MHz, CDCl_3) para a cinamaldeídotossemicarbazona (**35**) derivada do (-)-canfeno

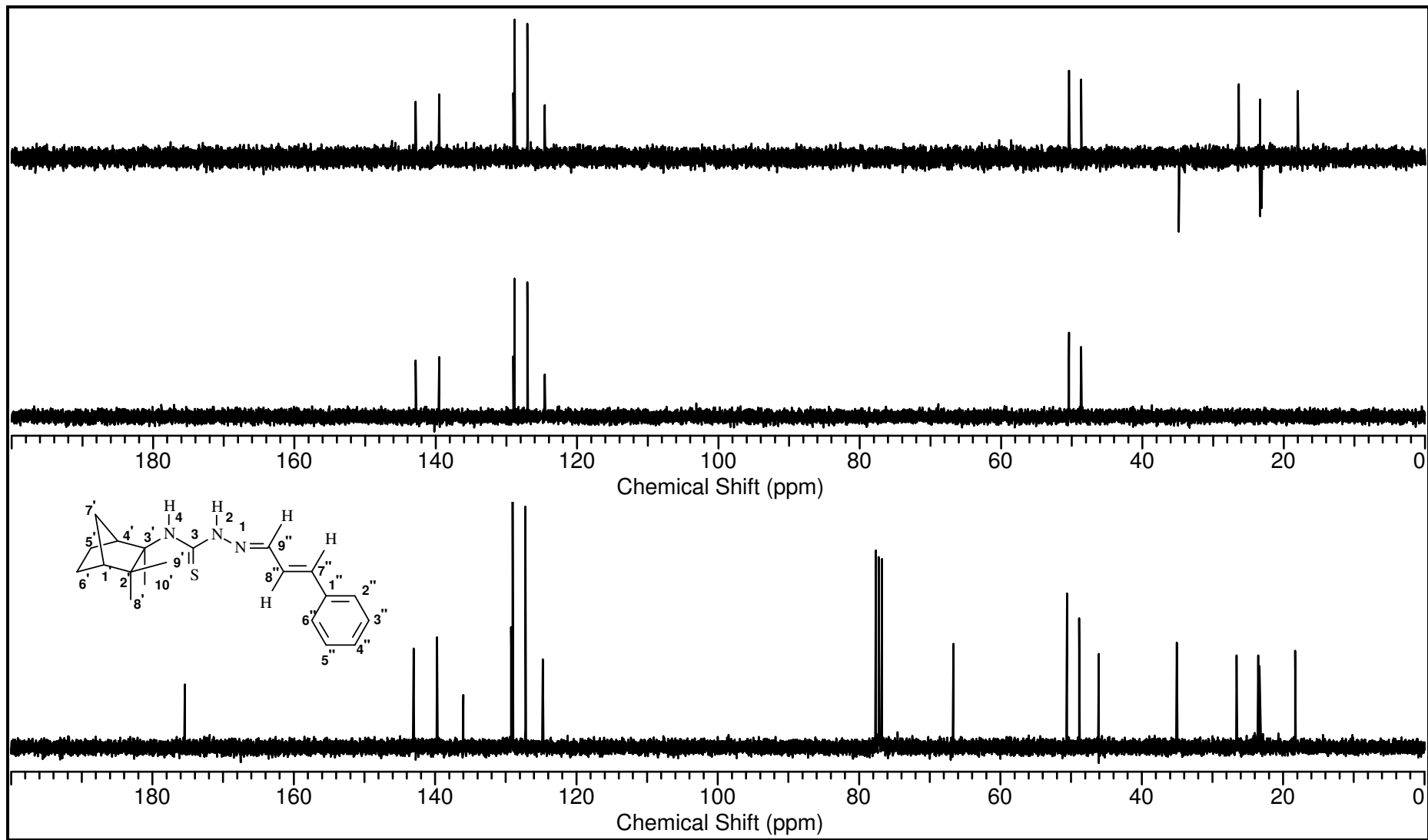


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C (a)/DEPT 90°(b) e DEPT 135°(c) (75,45 MHz, CDCl_3) para a cinamaldeídotiossemicarbazona (**35**) derivado do (-)-canfeno

6 Conclusões

A realização deste trabalho resultou na síntese de dezessete novas tiossemicarbazonas derivadas do terpeno natural (-)-canfeno (**6**), tendo o isotiocianomonoterpeno como intermediário, cuja a síntese é reportada na literatura. A adaptação da metodologia para obtenção de isotiocianatos, mostrou rendimento menor devido a polimerização do ácido isotiocianico, no entanto a metodologia pode ser utilizada quando se tem o tempo reacional como prioridade.

A síntese da tiossemicarbazida, obtida pela adição de hidrazina ao isotiocianato, mostraram tempos reacionais diferentes quando comparados com isotiocianatos derivados de outros terpenos naturais. Então através de cálculos teóricos computacionais utilizando o pacote de programas Gaussian 03^[39] e das otimizações de geometria utilizando o nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)^[40] e cálculos de frequências para estudos dos pontos estacionários ou estados de transição, verificou-se que os isotiocianatos derivados do (-)-canfeno, *R*-(+)-limoneno e o α -(-)-bisabolol possuem diferentes reatividades, determinada através de cargas de Mulliken e espontaneidade reacional diferentes, determinados através de energia livre de Gibbs.

As sínteses das tiossemicarbazonas (**33a-35**) derivadas do (-)-canfeno seguiu metodologia adaptada da literatura (**metodologia I**), porém houve a tentativa de otimizar estas reações utilizando metodologia que emprega gel de sílica ácida (**Metodologia II**). Por meio da **Metodologia II** os resultados obtidos foram superiores aos da **Metodologia I**, porém a **Metodologia II** não pôde ser aplicada na síntese de todas as tiossemicarbazonas.

Como o não havia mais tempo hábil para resolução do problema encontrada na **Metodologia II** utilizou-se a **Metodologia I** para finalização da série aldeídica de tiossemicarbazonas (**32a-c, 33**) iniciada em trabalhos anteriores e sintetizadas as

séries inéditas de tiossemicarbazonas cetônicas (**33a-g, 32**), e de tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos heterocíclicos (**33a-c**), além da tiossemicarbazona derivada de uma terpenona natural (**34**) e do etil-piruvato (**35**), resultando em um total de dezessete tiossemicarbazonas inéditas derivadas do (-)-caféno.

Os compostos sintetizados (**29-37**) foram avaliados frente a células tumorais do tipo SKMEL-37, sendo que as tiossemicarbazonas (**33a, 33c, 31e, 32a-c, 33a, 33c e 35**) mostraram a melhor taxa de mortalidade das células foram separadas para continuidade dos estudos posteriormente. As demais tiossemicarbazonas (**29b, 31d, 31f, 31g, 33b, 32, 33 e 34**) não apresentaram uma taxa de mortalidade satisfatória.

Com base em todos os resultados apresentados por este trabalho, conclui-se que as tiossemicarbazonas derivadas do (-)-caféno foram sintetizadas em bons rendimentos e tempos reacionais satisfatórios (**Tabela 5**). Os estudos dos intermediários reacionais para obtenção das tiossemicarbazidas foi publicado em forma de artigo, e as tiossemicarbazonas, selecionadas na triagem frente células de melanoma SKMEL-37, serão estudadas futuramente.

7 Parte Experimental

7.1 Materiais e Métodos

7.1.1 Instrumentação

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro VARIAN, modelo Mercury Plus, operando a 300,06MHz para ^1H e 75,45MHz para ^{13}C , tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o próprio solvente. Os deslocamentos químicos foram dados em ppm e o solvente utilizado foi o CDCl_3 .

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM, modelo MB100, em pastilha de KBr, na região de 400 a 4000cm^{-1} .

Todos os pontos de fusão foram determinados em aparelho de ponto de fusão Microquímica, modelo MQAPF-301.

Para as reações realizadas em microondas foi utilizado aparelho da marca Philco, modelo PMS18N2.

7.1.2 Métodos Cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas em coluna de vidro, utilizando-se gel de sílica 60 (0,063 – 0,200mm), da Merck, como fase estacionária. O diâmetro interno e a altura da coluna variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado. As eluições foram realizadas com solventes orgânicos (destilados) puros ou combinados em ordem crescente de polaridade e as frações coletadas foram evaporadas à pressão reduzida em evaporador rotativo.

As cromatografias em coluna delgada analítica (CCDA) foram realizadas em placas de vidro de 5,0 x 20,0cm com espessura da camada de sílica gel de aproximadamente 0,25mm, utilizando-se sílica gel 60G e 60GF254, da Merck, na proporção 1:1. As revelações das placas foram feitas com iodo ressublimado.

7.1.3 Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados, após terem sido previamente destilados, foram: hexano P. A. (Nuclear), acetato de etila P. A. – A. C. S. (Nuclear), clorofórmio P. A. – A. C. S., estabilizado com amileno (Nuclear, 99,8%) e álcool etílico P. A. – A. C. S. (Dinâmica, 95%).

Os reagentes utilizados nas reações foram: (-)-canfeno (Fluka), bissulfato de potássio P.A. (Vetec), tiocianato de potássio P.A. (Vetec), dicloridrato de hidrazina (Carlos Erba, 99%), bicarbonato de sódio P.A. (Labsynth), o-hidroxibenzaldeído (Vetec, 98%), p-fluorbenzaldeído (Acros Organics, 98%), vanilina (Vetec, 98%), 2-furaldeído (Acros Organics, 98%), 2-pirrolcarboxaldeído (Sigma, 98%), 2-tiofenocarboxaldeído (Sigma, 98%), cinamaldeído (Sigma, 98%), acetofenona (Sigma, 99%), 4'-metilacetofenona (Sigma, 97%), 4'-metoxiacetofenona (Sigma, 97%), 4'-hidroxiacetofenona (Sigma, 98%), 4'-fluoracetofenona (Acros Organics, 98%), 4'-cloroacetofenona (Sigma, 98%), 4'-nitroacetofenona (Sigma, 98%), benzofenona P.A. (Carlos Erba), Etil Piruvato (Acros Organics 98%), Mentona (Obtido a partir de extração) e ácido sulfúrico P.A. (Nuclear).

7.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos

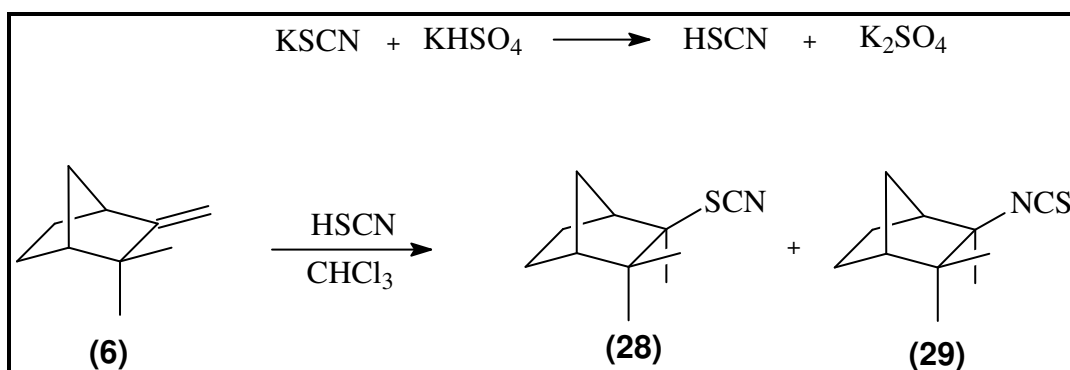
7.2.1 Preparação do ácido isotiocianico e do isotiocianato (29) do (-)-café (6)

A síntese do isotiocianato (29) e, conseqüentemente, do tiocianato (26) derivado do (-)-canfeno seguiu a **metodologia I**, descrita em literatura, no entanto foi realizado a tentativa de otimização reacional seguindo a **metodologia II**.

7.2.1.1 Metodologia (I)

Inicialmente preparou-se o HSCN, sendo que uma suspensão de KSCN, pulverizado em CHCl_3 foi triturada com KHSO_4 por 5 min, gerando uma solução rósea. Após decantar a solução de HSCN- CHCl_3 , adicionou-se mais 10mL de CHCl_3 . Após a adição de CHCl_3 triturou-se a mistura por mais 10 min e, em seguida, filtrou-

se sobre algodão. A proporção de solução de HSCN-CHCl₃ e substrato utilizado em todas as reações foi de 5:1 mol.



Esquema 14: Rota para obtenção do isotiocianato (29) e do tiocianato (26) derivadas do (-)-canfeno

Após a obtenção do HSCN, 36mmol do (-)-canfeno foi adicionado à solução de HSCN-CHCl₃, a mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente sob agitação, protegido da luz e da umidade. Ao término da reação, a mistura foi filtrada para remoção do material polimérico e lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% para retirada do excesso de ácido tiossianico não consumido. Após a lavagem, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotativo. O isotiocianato (29) foi separado do tiocianato (28) através de coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com hexano, obtendo-se o isotiocianato como produto majoritário (47%). Para obtenção do tiocianato (26), o gradiente de polaridade foi elevado para n-hexano/acetato de etila na proporção de 8:2, no entanto o tiocianato (26) foi obtido com elevado grau de impureza, dificultando sua caracterização e cálculos de rendimento.

7.2.1.2 Metodologia (II)

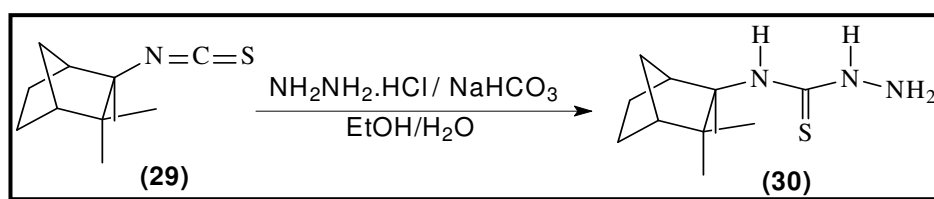
Segundo **metodologia II** o ácido isotiocianico foi preparado através da trituração da mistura dos sais KHSO₄ e KSCN na proporção de 1:1 em uma cápsula de porcelana. Em seguida a mistura dos sais foi adicionada a 100 mL de clorofórmio

e deixado sob agitação por 10 h, sendo em seguida filtrada sob algodão. Em seguida o monoterpene (-)-canfeno foi adicionado ao sobrenadante e a mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação se deu via CCD utilizando como eluente n-hexano e acetato na proporção de 7:3 e iodo sublimado como revelador

Ao término da reação, a purificação da mistura e a separação dos produtos obtidos seguiram as mesmas técnicas adotadas na **Metodologia I**.

7.2.2 Preparação da tiossemicarbazida (30) derivada do (-)-canfeno.

A preparação da tiossemicarbazida (30) derivada do (-)-canfeno (6) (**Esquema 15**) foi realizada através da adição da hidrazina ao isotiocianato (29)



Esquema 15: Rota de síntese para obtenção da tiossemicarbazida (34) derivada do (-)-canfeno

Inicialmente 4,3 g (41 mmol) de dicloridrato de hidrazinio foi tratado com 6,88g (81,8 mmol) de bicarbonato de sódio em 50mL de água para liberação da hidrazina na forma livre.



Em seguida, a mistura que continha a hidrazina na forma livre foi adicionada a um balão conectado a um condensador de refluxo contendo 8,0 g (41 mmol) do isotiocianato (29) do (-)-canfeno, previamente solubilizado em 150 mL de etanol absoluto, resultando em 3:1 de etanol absoluto e água. O sistema foi mantido sob agitação e refluxo à 90°C pelo período de 3 horas e 40 minutos, monitorado via CCD utilizando como eluente hexano:acetano na proporção de 7:3 e iodo ressublimado

como revelador. Após resfriamento, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotativo e o sólido obtido lavado com n-hexano para remoção do isotiocianato não consumido e produtos de polimerização. Em seguida, o sólido foi recristalizado em metanol, resultando na tiossemicarbazida (30) do (-)-canfeno com 75% de rendimento.

7.2.3 Preparação das tiossemicarbazonas (33a-g, 32a-c, 33a-c, 32, 33, 34 e 35)

7.2.3.1 Método I

Em um balão de fundo redondo, equipado com agitador magnético, foi adicionado 0,44 mmol de um dos seguintes aldeídos ou cetonas, (3-metoxi-4-hidroxibenzaldeído, p-fluorbenzaldeído, o-hidroxibenzaldeído, tiofeno-2-carboxaldeído, etil piruvato, acetofenona, p-nitroacetofenona, p-cloroacetofenona, p-metoxiacetofenona, p-metilacetofenona, p-fluoracetofenona, p-hidroxiacetofenona, aldeído cinâmico, benzofenona, 1H-pirrol carboxaldeído, 2-furaldeído, mentona) **(Esquema 10)**.

Em seguida adicionou-se álcool etílico absoluto e uma gota de ácido sulfúrico 25%, mantendo a mistura sob agitação por 5min. Após este período adicionou-se 100mg (0,44mmol) da tiossemicarbazida (30) à mistura reacional. O progresso da reação foi acompanhado por CCD utilizando n-hexano/acetato de etila (7:3) como eluente e iodo ressublimado como revelador. Todas as reações foram feitas à temperatura ambiente, e na sequência, o solvente foi rota-evaporado e os produtos foram purificados por cristalização em etanol absoluto, obtendo se os rendimentos e os tempos reacionais constantes na **Tabela 5**.

7.2.3.1 Método II - Síntese de tiossemicarbazonas com gel de sílica: H₂SO₄ 5%

Em um tubo de ensaio foi adicionado 10 mg de gel de sílica:H₂SO₄ 5% e 2 mmol do respectivo composto carbonílico. A mistura foi agitada durante 1 minuto e posteriormente foi adicionada quantidade equimolar da tiossemicarbazida (30) do (-)canfeno previamente triturada. A mistura foi agitada manualmente por um período de 5-20 minutos utilizando irradiação em micro-ondas com intervalos de 1min em potência mínima. Para o acompanhamento da reação uma pequena quantidade era retirada, solubilizada em metanol e submetida a uma CCD utilizando como eluentes n-hexano:acetato de etila na proporção de 7:3 e iodo resublimado como revelador. Após o término da reação, a extração do produto foi realizada com álcool etílico absoluto e em seguida efetuou-se a filtração para a retirada do gel de sílica. As tiossemicarbazonas foram obtidas por cristalização com rendimentos entre 85-97%, **(Tabela 5)** sem a necessidade de purificação.

7.3 Avaliação da Atividade Antitumoral

As tiossemicarbazonas sintetizadas foram enviadas para avaliação da atividade antitumoral no IB da UFG, sob supervisão da Profa. Dra. Lídia Guillo, sendo que até o momento foi realizado uma triagem preliminar para estes compostos, sobre células de melanoma SKMEL-37.

8 Bibliografia

1. JR, C. V.; BOLZANI, V. D. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, Araraquara - SP, v. 29, p. 326-337, 2006.
2. DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach**. 2^o. ed. Nottingham - UK: John Wiley & Sons, LTD, 2002.
3. HO, L. T. Enantioselective Synthesis: Natural Products From Chiral Terpenes. **John Wiley & Sons, LTD**, N. York, 1992.
4. LENARDÃO, J. E.; BOTTSELLE, V. G.; AZAMBUJA, F.; PERIN, G.; JACOB, G. R.; Citronellal as key compound in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 63, p. 6671, 2007.
5. MATTOS, S. M. C.; KOVER, B. W. Ciclo-adição de óxidos de nitrila ao limoneno - Síntese química e regioespecífica de 2-isoxazolininas 3-substituídas. **Quím. Nova**, v. 17, p. 119, 194.
6. NIKITINA, E. L.; STARTSEVA, A. V.; PLEMONKOV, V. V.; DIEVA, A. S.; LODOCHNIKOVA, A. O.; LITVINOV, A. I.; Novel S-containing lactones from monoterpenes oxides. **Chem. Nat. Prod.**, v. 43, p. 263, 2007.
7. BROUSSE, B. N.; MASSA, R.; MOGLIONI, A. G.; ALHO, M. M.; D'ACCORSO, N.; GUTKING, G.; MOLTRASIO, G. Y.; Antibacterial and antifungal activity of some thiosemicarbazones and 1,3,4-thiadiazolines. **J. Chil. Chem. Soc.**, v. 49, p. 45, 2004.
8. OLIVEIRA, E. R. Síntese de octalonas homoquirais a partir da (-)-carvona. Uma abordagem sintética para a preparação enantiosseletiva de eudesmanos. **Dissertação de Mestrado - UFRGS**, Porto Alegre, 1993.
9. DAMBOLENA, J. S.; LÓPEZ, A. G.; CÁNEPA, M. C.; THEUMER, M. G.; ZYGADLO, J. A.; RUBINSTEIN, H. R.; Inhibitory effect of cyclic terpenes (limonene, menthol, menthone and thymol) on *Fusarium verticillioides* MRC 826 growth and fumonisin B1 biosynthesis. **Toxicon**, v. 51, p. 37-44, 2008.
10. LAURUS camphora L. - ALCANFOREIRA. **Plantamed**. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Laurus_camphora.htm>. Acesso em: 08 abr. 2011.
11. BARANAUSKIENE, R.; Essential oil composition of valeriana officinalis . **Chemistry of Natural Compounds**, v. 43, p. 331-333, 2007.
12. HOLGUÍN, NORMA FLORES; ELGUÉZABAL, A. AGUILAR; VALDEZ, L. M. RODRÍGUEZ; MITNIK, D. GLOSSMAN; Theoretical study of chemical reactivity of the main species in the a-pinene isomerization reaction. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 854, p. 81-88, 2008.
13. LANA, E. J. L.; ROCHA, K. A. da S.; KOZHEVNIKOV, I. V.; GUSEVSKAYA, E. V.; One-pot synthesis of diisobornyl ether from camphene using heteropoly acid catalysts. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 243, p. 258-263, 2006.
14. TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J. S. tiossemicarbazonas: Métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Quím. Nova**, v. 28, p. 1030-1037, 2005.

15. BERALDO, H. C. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Quím. Nova**, v. 27, p. 461-471, 2004.
16. BHARTI, N.; HUSAIN, K.; GARZA, M. T.; VEGA, D. E. C.; GARZA, J. C.; CARDENAS, B. D. M.; NAQVI, F.; Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 12, p. 3475-3476, 2002.
17. SILVA, A. P.; MARTINI, M. V.; OLIVEIRA, C. M. A.; CUNHA, S. D.; CARVALHO, J. E.; RUIZ, A. L. T. G.; DA SILVA, C. C.; Antitumor activity of (-)-alpha-bisabolol-based thiosemicarbazones against human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 2987-2993, 2010.
18. MENDES, I. C.; MOREIRA, J. P.; MANGRICH, A. S.; BALENA, S. P.; RODRIGUES, B. L.; BERALDO, H.; Coordination to copper(II) strongly enhances the in vitro antimicrobial activity of pyridine-derived N(4)-tolyl thiosemicarbazones. **Polyhedron**, v. 26, p. 3263-3270, 2007.
19. GREENBAUM, D. C.; MACKEY, Z.; HANSELL, E.; DOYLE, P.; GUT, J.; CAFFREY, C. R.; LEHRMAN, J.; ROSENTHAL, P. J.; MCKERROW, J. H.; CHIBALE, K.; Synthesis and Structure-Activity Relationships of Parasitocidal Thiosemicarbazone Cysteine Protease Inhibitors against Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, and Trypanosoma cruzi. **J. Med. Chem**, v. 47, p. 3212-3219, 2004.
20. HU, W.; ZHOU, W.; XIA, C.; WEN, X.; Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 2213-2218, 2006.
21. TARASCONI, P. COPACCHI, S.; PELOSI, G.; CORNIA, M.; ALBERTINI, R.; BONATI, A.; DALL'AGLIO, P.P.; LUNGHI, P.; PINELLI, S.; Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 88, p. 157-159, 2000.
22. WILSON, H. R.; REVANKAR, G. R.; TOLMAN, R. L. In Vitro and in Vivo Activity of Certain Thiosemicarbazones against Trypanosoma cruzi. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 761, 1974.
23. EKPE, U.J.; IBOK, U.J.; ITA, B.I.; OFFIONG, O.E.; EBENSO, E.E.; Inhibitory action of methyl and phenyl thiosemicarbazone derivatives on the corrosion of mild steel in hydrochloric acid. **Materials Chemistry and Physics**, v. 40, p. 87-93, 1995.
24. KANDEMIRLI, F.; SAGDINC, S. Theoretical study of corrosion inhibition of amides and thiosemicarbazones. **Corrosion Science**, v. 49, p. 2118-2130, 2007.
25. BROUSSE, B.N.; MOGLIONI, A. G.; ALHO, M. M.; LARENA, A. A.; MOLTRASIO, G. Y.; ACCORSO, N. B. D.; Behavior of thiosemicarbazones derived from some terpenones under acetylating conditions. **Arkivoc**, v. 10, p. 14-23, 2002.
26. RIBEIRO, A. A.; GRECA, I. M. simulações computacionais e ferramentas de modelização em educação química. **Quím. Nova**, v. 26, p. 542-549, 2003.
27. LINNERT, H. V. **Instituto de Química - USP** -. Disponível em: <<http://143.107.254.11/massa/pessoal/harrald/PG.html>>. Acesso em: 20 julho 2011.
28. YAMAGUCHI, M.U.; SILVA, A. P. B.; NAKAMURA, T.U.; FILHO, B. P.D.; SILVA, C. C.; NAKAMURA, C. V.; Effects of a Thiosemicarbazide Camphene Derivative on. **Molecules**, v. 14, p. 1796-1807, 2009.
29. SILVA, A. P. B. **Tese de Doutorado**. Universidade Estadual de Maringá. Maringá. 2010.

30. HARAGUCHI, S. K.; SILVA, A. A.; VIDOTTI, G. J.; DOS SANTOS, P. V.; GARCIA, F. P.; PEDROSO, R. B.; NAKAMURA, C. V.; DE OLIVEIRA, C. M. A.; DA SILVA, C. C.; Antitrypanosomal Activity of Novel Benzaldehyde-Thiosemicarbazone Derivatives from Kaurenoic Acid. **Molecules**, v. 16, p. 1166-1180, 2011.
31. SOARES, P. R.O.; DUARTE, D. T.; SILVA, A. P. B; DE OLIVEIRA, C. M. A.; GUILLO, L. A.'; **7º Conferência Brasileira sobre Melanoma**, Porto Alegre, 2007.
32. SOARES, P. R. O.; DUARTE, D. T.; SILVA, A. P. B.; SILVA, C. C.; OLIVEIRA, C. M. A.; GUILLO, L. A.; **IV Congresso de Pesquisa, Ensino Extensão**, Goiania, 2007.
33. DEMILO, A. B.; REDFERN, R. E.; BORKOVEC, A. B. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones as Inhibitors of Ecdysis in *Oncopeltus fasciatus* : Structure-Activity and Relationship Study. **J. Agric. Food Chem**, v. 31, p. 713-718, 1983.
34. CUNHA, S.; DA SILVA, T. L. One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones multicomponent coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 2090-2093, 2009.
35. DA SILVA, C. C.; ALMAGRO, V.; SCHPECTOR, Z.; CASTELLANO, E. E.; MARSAIOLI, A. J.; An Easy Route to (-)- 10(R)-Isothiocyanoaromadendrane and (-)- 10(S)-Isothiocyanaloaromadendrane. **J. Org. Chem**, v. 59, p. 2880-2881, 1994.
36. SILVA, C. C. D. uma metodologia eficiente para síntese de isotiocianoterpenos. **Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Química**, Campinas, 1995.
37. SILVA, A. P. DA; GAUZE, F. G. DE; COELHO, N. P.; SILVA, C. C. DA; BASSO, E. A. Addition of hydrazine to natural terpene-based isothiocyanates derivatives: density functional theory investigation, v. 52, p. 62-64, janeiro 2011.
38. VANDRESEN, F. SÍNTESE E ATIVIDADES ANTILEISHMANIA E ANTITUMORAL. **Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Química**, 2011.
39. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. **Gaussian 03, revision B.04**; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **2003**.
40. (a) Becke, A. D. J. Chem. Phys. **1993**, 98, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Phys. Rev. B. **1998**, 37, 785.

