

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Instituto de Química - Câmpus de Araraquara

Marcela Genari Barbosa

INVESTIGAÇÃO DE UMA ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DE TIADIAZOIS:
ESTUDO MODELO COM SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
TIOSEMICARBAZONA E TIADIAZOL

Araraquara

2025

MARCELA GENARI BARBOSA

INVESTIGAÇÃO DE UMA ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DE TIADIAZOIS:
ESTUDO MODELO COM SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
TIOSEMICARBAZONA E TIADIAZOL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Instituto de Química de Araraquara, Universidade
Estadual Paulista, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharela em Química

Orientador: Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira

Coorientador: Gian Vitor Rodrigues

B238i	Barbosa, Marcela Genari Investigação de uma rota sintética para obtenção de tiadiazóis: estudo modelo com síntese e caracterização de tiossemicarbazona e tiadiazol / Marcela Genari Barbosa. -- Araraquara, 2025 60 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Química) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara Orientador: Jose Clayston Melo Pereira Coorientador: Gian Vitor Rodrigues 1. Tiossemicarbazonas. 2. Compostos organossulfurados. 3. Óxido nítrico. 4. Síntese orgânica. 5. Oxidação. I. Título.
-------	--

Marcela Genari Barbosa

**INVESTIGAÇÃO DE UMA ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DE TIADIAZOIS:
ESTUDO MODELO COM SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE
TIOSSOMICARBAZONA E TIADIAZOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Universidade Estadual Paulista (UNESP)
Instituto de Química, Araraquara, para
obtenção do título de Bacharela em Química.

Data da defesa: 01/12/2025

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **JOSE CLAYSTON MELO PEREIRA**
Data: 12/12/2025 22:46:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jose Clayston Melo Pereira

Documento assinado digitalmente
 **ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO**
Data: 12/12/2025 17:53:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Documento assinado digitalmente
 **LIDIANE GASPARETO FELIPPE**
Data: 12/12/2025 12:28:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Lidiane Gaspareto Felipe

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Marcela Genari Barbosa

Nome em citações: Barbosa, M.G.

ATIVIDADES ACADÊMICAS RELEVANTES

APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS EM CONGRESSOS

I) Barbosa, M.G.; Silva, I.C.; Fernandes, L.N.A.; Bento, H.B.S. Explorando a toxicidade da asparaginase em Zebrafish: Fet test. In: Primeira fase do XXXIII Congresso de Iniciação Científica (CIC), XXXVI, 2024, Araraquara. **Anais[...]** São Paulo: UNESP, 2024, p. 1.(Apresentação de pôster).

II) Barbosa, M. G., Fernandes, L. N. A., Ferreira, L.M.B., Valadares, L.P.A., Machado, G., Silva, I.C. Evaluation of the Toxicity of a Nanoparticle Containing Bevacizumab In Zebrafish. In: 54th Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq), Águas de Lindoia, 2025. **Resumos[...]** Águas de Lindoia: SBBQ, 2025. (Apresentação de pôster).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que, mesmo nos momentos em que duvidei de mim mesma, foi o refúgio ao qual recorri em silêncio e o alicerce que me deu força para continuar.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Marcelo e Daniela, que sempre me motivaram a nunca desistir dos meus objetivos e sonhos. Mesmo de longe, estiveram presentes com amor, carinho e palavras de incentivo, me ensinando, desde sempre, que a educação é capaz de abrir portas e transformar caminhos.

Agradeço também à minha avó Maria de Lourdes, que sempre se orgulhou das minhas conquistas e vibrou comigo desde o momento em que li meu nome na lista de ingressantes. Infelizmente, ela não pôde me acompanhar até o fim desta jornada, mas acredito que, de onde está, comemora comigo a conclusão deste ciclo tão importante.

Sou imensamente grata à família que construí dentro da faculdade, especialmente aos meus amigos Gustavo, Lucas e Fábio, que estiveram ao meu lado em todos os momentos e sem os quais eu não teria conseguido chegar até aqui.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira, pela oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa e aprofundar meus conhecimentos em uma área tão fascinante da Química.

Deixo um agradecimento especial ao Gian Rodrigues, pela amizade, paciência e constante disposição em ajudar, desde os primeiros dias no laboratório até as etapas mais desafiadoras do projeto. Seu apoio foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento como química.

Ao meu namorado, Mateus, agradeço por ter estado comigo em cada etapa desta jornada, nos momentos mais desafiadores e também nas maiores alegrias, sempre com amor, paciência e incentivo.

Expresso ainda minha gratidão a toda a equipe do Instituto de Química da UNESP de Araraquara, em especial às professoras que foram fonte constante de inspiração, principalmente nos momentos mais desafiadores desta trajetória.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido...”

- *Marie Curie*

RESUMO

Os tiadiazóis são heterociclos nitrogenados e sulfurados de grande interesse na química medicinal, com diversas aplicações biotecnológicas e farmacológicas. Dentre os seus isômeros, o 1,3,4-tiadiazol destaca-se por sua estabilidade química e versatilidade estrutural, sendo frequentemente obtido a partir da ciclização oxidativa de tiossemicarbazonas. Essas que por sua vez, formam uma classe de compostos biologicamente ativos, conhecidos por sua ação antiparasitária, antibacteriana e, principalmente, antitumoral. Estudos anteriores sugerem que, o óxido nítrico pode promover a ciclooxidação das tiossemicarbazonas, levando à formação de derivados tiadiazólicos quimicamente estáveis, porém inativos frente a células cancerígenas. Diante disso, este trabalho teve como objetivo investigar uma rota sintética modelo baseada na reação entre tiossemicarbazona derivada do *aldeído tíglico* e óxido nítrico como agente oxidante, visando a formação do derivado 1,3,4-tiadiazólico. A caracterização dos compostos foi realizada por espectroscopia nas regiões do Infravermelho, Ultra visível e Ressonância Magnética Nuclear, finalizando as caracterizações por meio da espectrometria de Massas. Os resultados confirmaram a ciclooxidação da tiossemicarbazona em seu derivado tiadiazol, validando o óxido nítrico como um possível agente oxidante biológico e demonstrando a viabilidade dessa rota como modelo sintético da ciclooxidação em condições controladas de laboratório.

Palavras-chave: tiossemicarbazona; tiadiazol; óxido nítrico; ciclooxidação; síntese orgânica.

ABSTRACT

The thiadiazoles are nitrogen- and sulfur-containing heterocycles of great interest in medicinal chemistry, with a wide range of biotechnological and pharmacological applications. Among their isomers, 1,3,4-thiadiazole stands out for its chemical stability and structural versatility, and is often obtained through the oxidative cyclization of thiosemicarbazones. The latter, in turn, form a class of biologically active compounds known for their antiparasitic, antibacterial, and especially antitumor activities. Previous studies suggest that nitric oxide can promote the cyclooxidation of thiosemicarbazones, leading to the formation of chemically stable thiadiazolic derivatives that, however, are inactive against cancer cells. In this context, the present work aimed to investigate a model synthetic route based on the reaction between a thiosemicarbazone derived from tiglic aldehyde and nitric oxide as the oxidizing agent, with the goal of forming the corresponding 1,3,4-thiadiazolic derivative. The compounds were characterized by Infrared, Ultraviolet-Visible, and Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy, and the characterization was completed using Mass Spectrometry. The results confirmed the cyclooxidation of the thiosemicarbazone into its thiadiazole derivative, validating nitric oxide as a potential biological oxidizing agent and demonstrating the feasibility of this route as a synthetic model for cyclooxidation under controlled laboratory conditions.

Keywords: thiosemicarbazone; thiadiazole; nitric oxide; cyclooxidation; organic synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Quatro principais isômeros do tiadiazol.....	16
Figura 2 - Mecanismo proposto para a reação entre duas N-tosil-hidrazonas e enxofre elementar.....	21
Figura 3 - Esquema geral da síntese de 1,3,4-tiadiazóis 2,5-disubstituídos catalisada por cobre em presença de base e enxofre elementar.....	21
Figura 5 - Síntese de 1,3,4-tiadiazóis a partir de tiossemicarbazonas.....	23
Figura 6 - Estrutura da enzima Ribonucleotídeo Difosfato Redutase (RDR);.....	25
Figura 7 - Estrutura molecular da Triapina.....	26
Figura 8 - Efeitos do óxido nítrico (NO) sobre células tumorais em diferentes concentrações. 28	
Figura 9 - Sistema experimental utilizado na síntese da tiossemicarbazona.....	32
Figura 10 - Sistema experimental utilizado na síntese do tiadiazol.....	33
Figura 11 - Reação simplificada para a síntese da tiossemicarbazona TCGMTSC.....	36
Figura 12 - Mecanismo orgânico para a síntese da tiossemicarbazona TCGMTSC.....	37
Figura 13 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho da TCGMTSC.....	38
Figura 14 - Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível da TCGMTSC (a) e Curva analítica obtida para a banda principal em 295 nm (b).....	39
Figura 15 - Numeração dos átomos presentes na estrutura da tiossemicarbazona.....	40
Figura 16 - Espectro do RMN de ¹ H da Tiossemicarbazona TCGMTSC em DMSO.....	41
Figura 17 - Numeração dos átomos presentes na estrutura da tiossemicarbazona.....	43
Figura 18 - Espectro do RMN de ¹³ C da Tiossemicarbazona TCGMTSC.....	44
Figura 19 - Espectro de RMN de HSQC ¹ H - ¹³ C da Tiossemicarbazona TCGMTSC.....	45
Figura 20 - Espectro de massas da Tiossemicarbazona TCGMTSC.....	46
Figura 21 - Reação simplificada para a síntese do tiadiazol TCGMTD.....	47
Figura 22 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho do TCGMTD.....	48
Figura 23 - Comparação dos espectros de infravermelho da TCGMTSC e TCGMTD.....	49
Figura 24 - Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível do TCGMTD (a) e Curva analítica obtida para a banda principal em 280 nm (b).....	50
Figura 25 - Numeração dos átomos presentes na estrutura do tiadiazol.....	51
Figura 26 - Espectro do RMN de ¹ H do tiadiazol TCGMTD em DMSO.....	51
Figura 27 - Identificação dos átomos presentes na estrutura do tiadiazol.....	53
Figura 28 - Espectro do RMN de ¹³ C do tiadiazol TCGMTD.....	54
Figura 29 - Espectro de RMN de HSQC ¹ H - ¹³ C da Tiossemicarbazona TCGMTD.....	55
Figura 30 - Espectro de massas do tiadiazol TCGMTD.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Compostos contendo o núcleo 1,3,4-tiadiazólico e suas respectivas aplicações biotecnológicas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados de RMN de ^1H para TCGMTSC.....	40
Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para TCGMTSC.....	44
Tabela 3 - Dados de RMN de ^1H para TCGMTD.....	51
Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para TCGMTD.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C – Graus Celsius

δ – Deslocamento químico

DDQ – 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

DEPTq – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer, including the detection of Quaternary nuclei

DMSO-d6 – Dimetilsulfóxido deuterado

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ESI⁺ – Ionização por electrospray (modo positivo)

H₂SO₄ – Ácido sulfúrico

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz – Hertz

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento

LIT – Armadilha de íons linear

m/z – Razão massa/carga

mL – Mililitros

mm – Milímetros

MS – Espectrometria de massas

NaNO₂ – Nitrito de sódio

nm – Nanômetros

NO – Óxido nítrico

pH – Potencial hidrogeniônico

ppm – Partes por milhão

RMN – Ressonância magnética nuclear

RNR – Ribonucleotídeo redutase

TD – Tiadiazol

TSC – Tiossemicarbazona

μL – Microlitros

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Tiadiazóis	15
1.2 Rotas sintéticas	18
1.3 Tiossemicarbazonas	23
1.4 Óxido Nítrico	25
1.5 Possível rota alternativa	27
2 OBJETIVOS	29
2.1. Objetivo Geral	29
2.2. Objetivos Específicos	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Síntese da Tiossemicarbazona	30
3.2 Síntese do Tiadiazol	31
3.3 Caracterização Instrumental	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1 Síntese da TSC	34
4.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho de TCGMTSC.	35
4.3 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível da TCGMTSC	37
4.4 Ressonância Magnética Nuclear para caracterização da TCGMTSC	38
4.5 Espectrometria de Massas para TCGMTSC	43
4.6 Síntese do TD	44
4.7 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho de TCGMTD.	45
4.8 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível da TCGMTD	48
4.9 Ressonância Magnética Nuclear para caracterização da TCGMTD	48
4.10 Espectrometria de Massas para TCGMTD	53
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
6 REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tiadiazóis

O grupo de compostos orgânicos denominados como tiadiazóis (TDs) possuem como característica estrutural principal um heterociclo de cinco membros, nos quais três átomos desse ciclo são dois nitrogênio e um enxofre. A presença de múltiplos heteroátomos permite diferentes padrões de substituição, o que aumenta a diversidade estrutural, como também a possibilidade de modulação eletrônica e estérica do anel. A disposição desses heteroátomos citados podem dar origem a quatro principais isômeros de posição, como apresentada na Figura 1 (Hu et al., 2014).

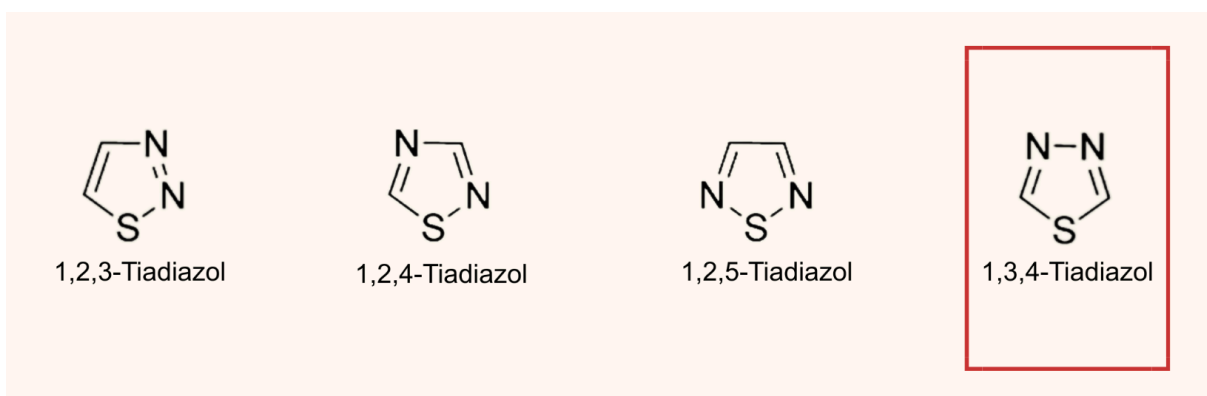


Figura 1 - Quatro principais isômeros do tiadiazol

Fonte: Autoria própria, adaptado de Hu *et al.* (2014, p. 5572).

Entre todas essas configurações possíveis, o 1,3,4-tiadiazol assume grande relevância na literatura devido à sua versatilidade sintética e às suas diversas aplicações biotecnológicas (Jain *et al.*, 2013). Uma das propriedades que contribui para essa ampla aplicação é a fraca basicidade desse isômero, decorrente do efeito indutivo do enxofre. Além disso, nessa configuração é observado uma tendência eletrodeficiente na estrutura, influenciando diretamente na sua reatividade, uma vez que a falta de elétrons na estrutura impede o mecanismo de substituição eletrofílica, por ora a formação de deltas positivos na estrutura a torna suscetível a um ataque nucleofílico (Balaban *et al.*, 2004).

Quando comparados a espécies químicas semelhantes, como os oxadiazóis, os TDs se destacam devido à presença do átomo de enxofre no lugar do átomo de oxigênio. A simples substituição para o enxofre, confere maior lipofilicidade ao sistema, favorecendo a permeabilidade celular e a biodisponibilidade de derivados farmacologicamente ativos (Li *et al.*, 2012).

As propriedades físico-químicas apresentadas contribuem para que os TDs tenham uma enorme variedade de aplicações, principalmente na área da química medicinal, incluindo atividades antimicrobiana, antituberculose, antiinflamatória, anticancerígena, antiviral, entre outras. Como exemplo retratado na literatura, pode-se citar a acetazolamida como um dos compostos mais conhecidos que contém o anel TD como unidade estrutural. Essa substância consiste em um inibidor da anidrase carbônica utilizado no tratamento de glaucoma, epilepsia e outras condições clínicas. Além dela, outros fármacos clinicamente relevantes também apresentam o núcleo 1,3,4-tiadiazólico, como a *Azetepa*, um composto antineoplásico que atua como um agente alquilante, sendo historicamente utilizado na quimioterapia, e o Sulfametizol, um agente antimicrobiano sulfonamídico que inibe a síntese de ácido fólico em bactérias, sendo utilizado no tratamento de infecções do trato urinário (Kaur, 2017).

As possíveis aplicações dessa classe de compostos orgânicos não se limitam a farmacológica, com relatos na literatura do seu uso na área agrícola, seja como fungicidas, herbicidas, inseticidas ou reguladores de crescimento vegetal. Dentre os compostos mais conhecidos, destacam-se o *Tebuthiuron*, um herbicida que atua inibindo a fotossíntese, sendo muito utilizado para o controle total de vegetação em áreas não-agrícolas e pastagens; o *Methidathion*, um famoso inseticida e acaricida organofosforado que age por contato e ingestão, causando a inativação irreversível da acetilcolinesterase nos insetos; e o *Thiazafluron*, um herbicida uréico com estrutura semelhante ao *Tebuthiuron*, que apresenta ação não seletiva e longa persistência no solo, sendo empregado no controle de ervas daninhas (Hu *et al.*, 2014). O Quadro 1 traz em síntese as principais estruturas discutidas, além das demais aplicações de diversos TDs:

Quadro 1 - Compostos contendo o núcleo 1,3,4-tiadiazólico e suas respectivas aplicações biotecnológicas.

NOMENCLATURA COMERCIAL	ESTRUTURA QUÍMICA	APLICAÇÃO BIOTECNOLÓGICA
Acetazolamida		Diurético e anticonvulsivante
Azetepa		Antineoplásico
Sulfametizol		Antibacteriano
Cefazolina		Antibiótico
Metazolamida		Diurético e antiglaucomatoso
Timolol		Antihipertensivo e antiglaucomatoso
Megazol		Antiprotozoário
Thebuthiuron		Herbicida
Methidathion		Inseticida
Thiazafluron		Herbicida
Ethidimuron		Herbicida
Buthiuron		Herbicida

Fonte: Autoria própria, Elaboração fundamentada em Hu *et al.*, 2014 e Kaur, 2017.

A versatilidade nas aplicações dos TDs e suas características químicas, podem ser vistas extrapolando as áreas supracitadas, com a química de materiais explorando o fato de serem bons aceptores de elétrons e possuírem uma alta estabilidade térmica (Salman; Mahmoud, 1989). Dessa forma, fica evidenciado a relevância científica e tecnológica dos TDs, o que justifica o contínuo interesse por sua investigação e síntese de novos derivados

1.2 Rotas sintéticas

Devido à ampla gama de aplicações, diversas rotas sintéticas foram propostas para a obtenção dos diferentes isômeros de TDs, envolvendo distintas estratégias de ciclização, reagentes contendo enxofre e condições reacionais. Na sequência, serão abordadas as principais rotas sintéticas relatadas na literatura para a obtenção dos isômeros desses compostos, com um enfoque maior no isômero de interesse 1,3,4-tiadiazol.

As rotas para obtenção dos 1,2,3-tiadiazois estão entre as mais antigas e consolidadas, com abordagens convencionais incluindo as reações de Hurd-Mori, Wolff e Pechmann. Tradicionalmente, esses compostos podem ser obtidos por cicloadição envolvendo compostos diazo ou azida com precursores sulfurados, como ditoésteres α -enólicos ou tioamidas. Outras metodologias incluem a reação de compostos α -diazo carbonílicos com dissulfeto de carbono. Abordagens baseadas em hidrazonas sulfonílicas ou N-tosil-hidrazonas, que reagem com cloreto de tionila ou enxofre elementar, também são amplamente utilizadas (Xiao *et al.*, 2019)

Para os 1,2,4-tiadiazois, as rotas mais comuns partem de tioamidas e amidinas. Alguns exemplos são a dimerização oxidativa de tioamidas primárias e a ciclização oxidativa de hidrocloreto de amidina com isotiocianatos. Reações multicomponentes também são exploradas, como a síntese de derivados diaril-substituídos a partir de brometos benzílicos, amidinas e enxofre elementar (Kim *et al.*, 2014).

Os 1,2,5-tiadiazois, embora menos estudados que os outros isômeros, também apresentam interesse devido à sua aplicação em química de materiais e sistemas redox. A obtenção desse isômero pode ser alcançada por diferentes

caminhos, como a reação de 1,2,3-ditiazóis com aminas primárias, a contração térmica do anel de 1,2,6-tiadiazinas ou através de sínteses *one-pot*¹ que usam cloretos de enxofre e reagentes nitrogenados, como dimetilglioxima ou orto-nitroanilinas (Wu; Velaparthi; Yang, 2005).

Em relação ao isômero de interesse com o anel central 1,3,4-tiadiazol, os avanços recentes exploraram diferentes precursores e condições reacionais. Uma abordagem moderna é a reação de três componentes mediada por cobre, esta metodologia emprega duas N-tosil-hidrazonas distintas e enxofre elementar, as duas N-tosil-hidrazonas reagem em presença de uma base, como o carbonato de cério, e um catalisador de cobre, sob aquecimento moderado. O mecanismo proposto baseia-se na eliminação do grupo diazo e formação de um intermediário carbênico, que reage com o enxofre elementar, levando a um intermediário tioaldeído. A partir dele, ocorre uma sequência de ataque nucleofílico, ciclização intramolecular e eliminação de grupo tosilato, resultando na formação do anel 1,3,4-tiadiazólico (Zhou *et al.*, 2016). Esse mecanismo e a rota reacional pode ser observado respectivamente na Figura 2 e 3:

¹*One-pot*: método em que reações químicas consecutivas ocorrem dentro de um único sistema reacional, sem a necessidade de isolamento de intermediários.

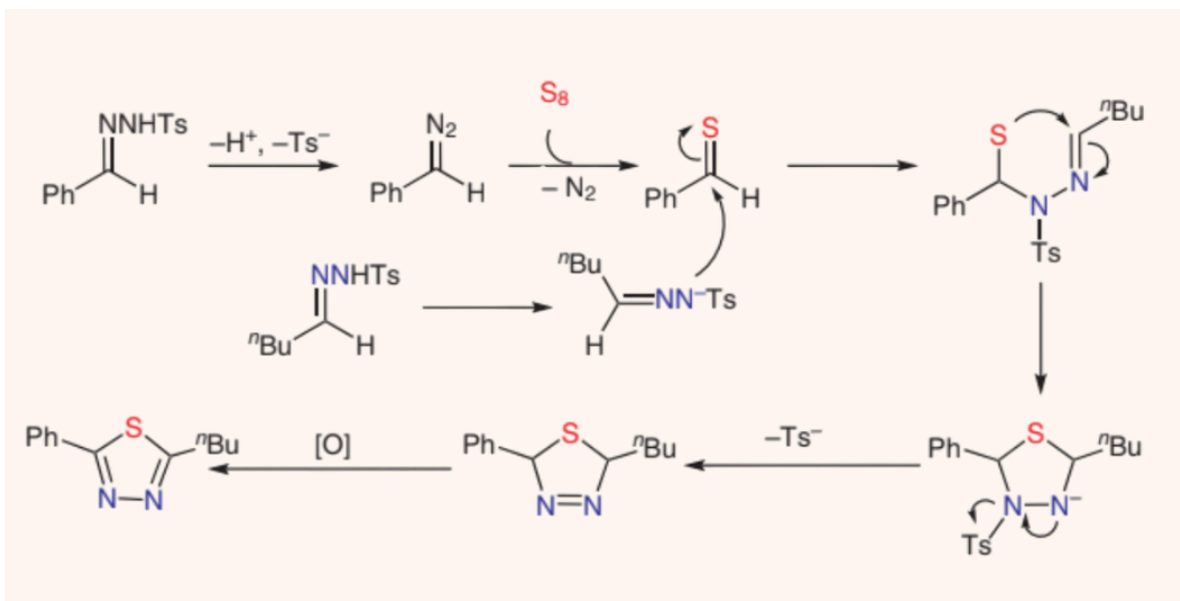


Figura 2 - Mecanismo proposto para a reação entre duas N-tosil-hidrazonas e enxofre elementar.

Fonte: Adaptado de Xiao et al. (2019, p. 2047).



Figura 3 - Esquema geral da síntese de 1,3,4-tiadiazóis 2,5-dissubstituídos catalisada por cobre em presença de base e enxofre elementar.

Fonte: Adaptado de Xiao et al (2019, p. 2047).

Essa abordagem se destaca por permitir o acesso a 1,3,4-tiadiazóis 2,5-dissubstituídos não-simétricos, porém é possível identificar alguns contrapontos negativos de como esse mecanismo atua, entre os quais se destacam as condições de aquecimento e o uso de catalisadores de metais de transição. Além disso, segundo Xiao, Sun, Yu e Cheng 2019, esse mecanismo fornece os produtos em rendimentos moderados, se mostrando menos eficiente quando comparado a outras metodologias.

Outra rota sintética relatada consiste na utilização de ácidos carboxílicos ou hidrazidas em reação com o reagente de Lawesson. Esse reagente atua como fonte de enxofre e agente de ciclização. Nessa rota, a reação ocorre em uma única etapa, geralmente em meio de tetraidrofurano e na presença de uma base orgânica como trietilamina. O reagente de Lawesson converte a carbonila em um intermediário tioativado, que reage com a hidrazina, promovendo o fechamento do anel e a formação direta do 1,3,4-tiadiazol substituído (Zarei, 2017). Essa rota reacional pode ser observada na Figura 4:



Figura 4 - Síntese de 1,3,4-tiadiazóis pela reação de ácidos carboxílicos e hidrazinas na presença do reagente de Lawesson.

Fonte: Adaptado de Xiao et al (2019, p. 2047).

Essa rota se destaca pela simplicidade, envolvendo apenas uma etapa reacional e apresentando rendimentos de até 91%. Ainda assim, é possível identificar alguns contrapontos, como o elevado custo do reagente empregado e certa instabilidade do mesmo, o que pode limitar sua aplicação em sínteses de maior escala.

Entretanto, entre as diversas rotas descritas, aquela que é de interesse de estudo para esse trabalho é a baseada na ciclização oxidativa de tiossemicarbazonas (TSC), amplamente empregada para a obtenção de 1,3,4-tiadiazóis substituídos. A reação pode ser realizada por meio da utilização de oxidantes como o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) ou iodo em meio básico, em solventes como acetonitrila ou dioxano, apresentando bons rendimentos,

boa seletividade e simplicidade operacional. Apesar disso, essa metodologia apresenta algumas limitações, como o uso de oxidantes fortes e solventes orgânicos tóxicos que podem ocasionar uma oxidação excessiva ou a formação de subprodutos em substratos mais sensíveis (Singh et al., 2016). Os dois caminhos reacionais podem ser observados na Figura 5:

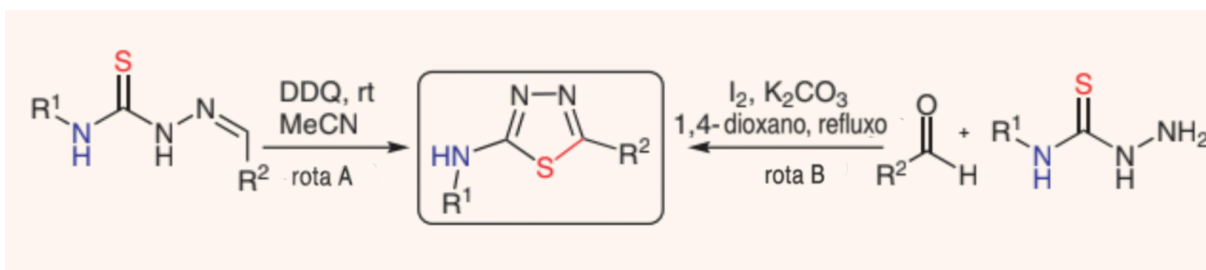


Figura 5 - Síntese de 1,3,4-tiadiazóis a partir de tiossemicarbazonas.

Fonte: Adaptado de Xiao et al (2019, p. 2047).

A possibilidade de modular os substituintes por meio da escolha do aldeído, cetona e da tiossemicarbazida que darão origem a TSC de partida também torna essa metodologia atrativa. Assim, a formação de 1,3,4-tiadiazóis via TSCs representa uma estratégia seletiva, consolidando-se como a principal via sintética para essa classe de compostos e a de maior relevância (Niu *et al.*, 2015).

Em síntese, é possível identificar inúmeras rotas sintéticas para a obtenção de cada um dos isômeros do TD. Contudo, pode ser feita uma extrapolação de alguns pontos negativos identificados nas rotas apresentadas, como condições severas, uso de reagentes perigosos, oxidantes e de alto valor, formação de misturas e baixos rendimentos. Com a rota sintética que parte das TSCs se destacando, a qual desperta elevado interesse de pesquisa.

1.3 Tiossemicarbazonas

Considerando que a principal rota sintética abordada neste trabalho envolve as TSCs como reagentes de partida, torna-se essencial compreender a importância das propriedades química e biológica desses compostos. As TSCs constituem uma classe de compostos orgânicos caracterizados pela presença dos grupos funcionais azometina e tiocarbonila, essa combinação confere aos compostos propriedades químicas singulares, como alta estabilidade, potencial de tautomerismo e a possibilidade de modulação eletrônica. Esses fatores influenciam diretamente sua reatividade e comportamento frente a diferentes condições experimentais (Tenório *et al.*, 2005).

Diversos estudos relatam que as TSCs e seus complexos metálicos apresentam atividades antivirais, antibacterianas, antiparasitárias e antitumorais, destacando-se especialmente no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos (Beraldo, 2004). Um dos possíveis mecanismos de ação antitumoral das TSCs está associada, em grande parte, à sua capacidade de inibir a enzima ribonucleotídeo redutase (RNR), responsável pela conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, uma etapa fundamental na síntese de DNA. A RNR contém em seu sítio ativo um centro metálico dependente de ferro, e a ligação seletiva das TSCs a esse centro provoca a inativação da enzima, resultando na supressão da proliferação celular (Vilhena, 2008). Dessa forma, a inibição da RNR impede a replicação do DNA, levando à morte de células tumorais por falta de precursores nucleotídicos. A Figura 6 ilustra de forma esquemática a estrutura da RNR e a disposição de seus sítios funcionais.

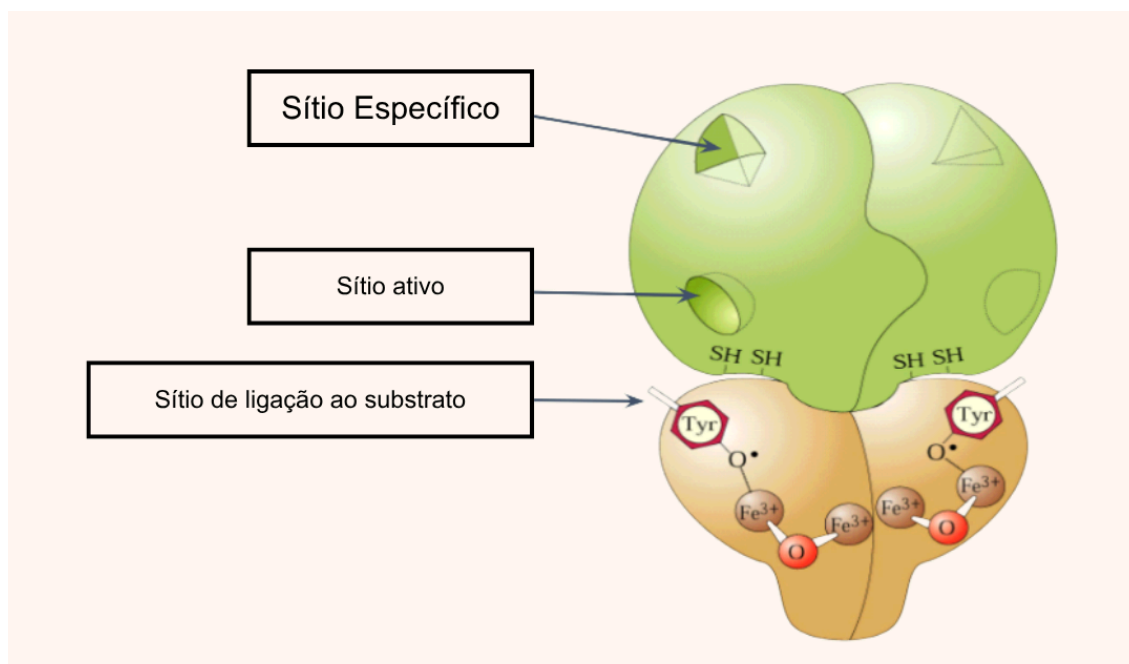


Figura 6 - Estrutura da enzima Ribonucleotídeo Difosfato Redutase (RDR);

Fonte: Adaptado de Vilhena (2008, p. 17).

Entre os compostos dessa classe, destaca-se 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona, chamada de Triapina e representada na Figura 7. Considerada uma das TSCs mais promissoras devido aos excelentes resultados obtidos em testes *in vitro* (Cunha, Santos e Silva, 2011). Estudos demonstraram que a Triapina apresenta alta eficácia na inibição da RNR e na supressão do crescimento de células tumorais de diferentes linhagens, incluindo leucemias e tumores sólidos. Entretanto, os resultados observados em ensaios *in vivo* foram consideravelmente inferiores aos obtidos *in vitro*, o que motivou diversas investigações para compreender o motivo dessa discrepância (Tenório *et al.*, 2005).

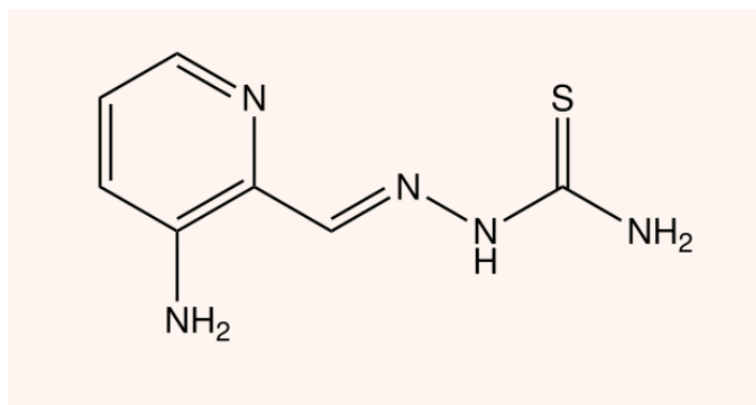


Figura 7 - Estrutura molecular da Triapina

Fonte: Adaptado de Zanetti (2018, p. 23)

Contudo, dentre as rotas sintéticas relatadas pela literatura para a formação do 1,3,4-tiadiazol partindo de TSCs, nenhuma delas é capaz de servir como modelo para ciclooxidação em meio biológico. Com a escassez de um modelo eficiente, surgiram inúmeras hipóteses para explicar essa inibição, com destaque para ciclooxidação das TSC ser induzida por espécies reativas de nitrogênio.

1.4 Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma molécula biologicamente ativa, envolvida em processos fisiológicos como vasodilatação, resposta imune e regulação celular, mas que, em determinadas condições, pode atuar de maneira benéfica ou maléfica dentro do microambiente em que se encontra. Essa molécula apresenta uma natureza redox peculiar, que lhe confere uma dualidade biológica marcante, uma vez que em baixas concentrações, o NO exerce efeitos citoprotetores, regulando a homeostase celular, enquanto em níveis mais elevados pode assumir caráter citotóxico, promovendo danos oxidativos a biomoléculas essenciais (Somasundaram *et al.*, 2019).

Essa linha tênue entre uma possível atividade positiva ou negativa, pode ser usada para explicar seu papel ambivalente no câncer, uma vez que em concentrações moderadas, o NO pode favorecer proliferação celular e angiogênese, enquanto em quantidades mais altas pode desencadear mecanismos de morte celular. Assim, o NO atua como um mediador redox essencial, cuja ação depende diretamente do microambiente e da concentração local (Thomas, *et al.*, 2006).

A Figura 8 apresenta uma representação esquemática dos efeitos do fluxo intracelular de NO sobre as respostas celulares em diferentes concentrações, adaptada de Somasundaram *et al.* (2019). Nela, observa-se que níveis baixos de NO (Nível I) estão associados à proliferação celular tumoral, enquanto fluxos intermediários (Nível II) favorecem proliferação, sobrevivência, angiogênese, comprometimento glicolítico e aumento do anabolismo. Em concentrações mais elevadas (Nível III), ocorre a indução de fenótipo de célula-tronco tumoral e metástase, e em fluxos ainda maiores (Nível IV), predominam respostas de parada do ciclo celular, apoptose e morte celular necrótica. Os compostos DETA/NO e SPER/NO são exemplos de doadores espontâneos de óxido nítrico, utilizados experimentalmente para simular liberação lenta e sustentada (DETA/NO) e rápida e intensa (SPER/NO), respectivamente.

EXÓGENOS		INTRACELULAR	Dose terapêutica / morte celular necrótica	NÍVEL IV
DETA/NO	SPER/NO	FLUXO DE NO >1 μ M		
1 mM	~200 μ M	1000 nM	Parada do ciclo celular ou apoptose, bloqueio glicolítico	NÍVEL III
300 μ M	50 μ M	300 nM	Aquisição de fenótipo de célula- tronco tumoral e metástase	NÍVEL II
100 μ M	25 μ M	100 nM	Proliferação e sobrevivência celular tumoral, angiogênese, comprometimento glicolítico e aumento do anabolismo	
50 μ M	10 μ M	50 nM		
25 μ M	10 μ M	10 nM	Proliferação celular tumoral	NÍVEL I

Figura 8 - Efeitos do óxido nítrico (NO) sobre células tumorais em diferentes concentrações.

Fonte: Adaptado de Somasundaram et al., (2019, p. 1128)

No campo da química medicinal, essa característica redox desperta especial interesse, pois o NO pode atuar como agente oxidante endógeno, promovendo transformações estruturais em compostos bioativos. Entre essas transformações, destaca-se a ciclooxidação de TSCs, processo em que o NO promove a formação do anel 1,3,4-tiadiazólico por meio de uma oxidação intramolecular, fenômeno que pode ocorrer também em sistemas biológicos (Galavotti, 2019). Dessa forma, caso a inibição das possíveis atividades biológicas das TSCs seja mediada por um mecanismo de ciclooxidação induzido pelo NO, este reforça mais uma vez seu caráter ambivalente de atuação.

1.5 Possível rota alternativa

Considerando a hipótese de que o NO pode promover a ciclooxidação das TSCs em meio biológico, originando os derivados 1,3,4-tiadiazólicos, surge o interesse em compreender como essa transformação pode ser reproduzida em condições controladas de laboratório. Nesse contexto, a literatura apresenta diversas metodologias para a obtenção do anel 1,3,4-tiadiazólico a partir de TSCs, sendo a mais relevante pro seguinte estudo a rota proposta por Pereira, Zanetti (2019), que propõe um processo de oxidação intramolecular controlada como via sintética alternativa e eficiente.

Essa metodologia baseia-se em uma reação de ciclização oxidativa realizada sob o borbulhamento de NO em presença de oxigênio, o que favorece o fechamento seletivo do anel sem provocar degradações expressivas no substrato. O mecanismo proposto envolve a ativação do grupo tiocarbonílico, seguida pelo ataque nucleofílico intramolecular do átomo de enxofre, culminando na formação do anel 1,3,4-tiadiazólico. Em comparação com rotas clássicas que empregam oxidantes fortes, como DDQ ou iodo em meio básico, essa metodologia se destaca por apresentar simplicidade operacional, bons rendimentos e condições mais brandas e seguras (Zanetti, 2018 e Xiao *et al.*, 2019)

Além disso, o método proposto estabelece um paralelo com os processos oxidativos observados em ambiente biológico, sugerindo que o mesmo tipo de reorganização estrutural pode ser explorado em condições sintéticas. Essa correlação entre mecanismos biológicos e laboratoriais confere à essa rota um valor adicional como modelo de estudo mecanístico, permitindo investigar, de forma controlada, as condições que favorecem a conversão das TSCs em seus derivados tiadiazólicos (Galavotti, 2019).

Dessa forma, a rota mencionada representa um avanço importante do ponto de vista sintético, consolidando-se como uma estratégia eficiente para a formação de heterociclos sulfurados. O entendimento detalhado desse processo contribui para o desenvolvimento de novos derivados de TSCs mais estáveis frente à oxidação, além de fornecer subsídios para a síntese de compostos bioativos com propriedades moduláveis e relevância farmacológica.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar o tiadiazol derivado da tiossemicarbazona do *aldeído tíglico*.

2.2. Objetivos Específicos

Síntese e caracterização da tiossemicarbazona derivada do *aldeído tíglico*;

Síntese e caracterização do derivado 1,3,4-tiadiazólico correspondente, por meio da reação de ciclooxidação utilizando óxido nítrico como agente oxidante;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Síntese da Tiossemicarbazona

A síntese da TSC foi realizada a partir da reação de condensação entre um aldeído e uma tiossemicarbazida (Sterling, 2022). Em um balão de fundo redondo de 200 mL, foram adicionados 0,5005 g de 4-metil-3-tiossemicarbazida e 462 μL de *aldeído tíglico*, juntamente com 20 mL de etanol. O sistema foi acoplado a um condensador de refluxo e posicionado sobre uma chapa de aquecimento com agitação magnética. A mistura reacional foi aquecida até a temperatura de 60 °C para o ajuste do pH na faixa de 4-5 com a adição de ácido clorídrico diluído e o sistema foi mantido sob refluxo por um período de 5 horas. O sistema da reação pode ser visualizado na Figura 9.

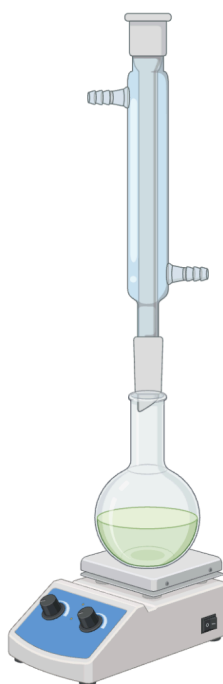


Figura 9 - Sistema experimental utilizado na síntese da tiossemicarbazona.

Fonte: Autoria própria.

Após o término da reação, o aquecimento foi cessado e o sistema foi deixado em repouso até atingir a temperatura ambiente. Para promover a precipitação completa do produto, o balão foi mantido sob refrigeração até a precipitação. O sólido resultante foi então isolado por filtração a vácuo, lavado com etanol gelado e seco em dessecador por cinco dias. O produto final foi obtido como um sólido de coloração branca.

3.2. Síntese do Tiadiazol

A síntese do TD foi realizada utilizando a técnica da ciclooxidação da TSC precursora. Inicialmente, foram adicionadas em um balão de fundo redondo 0,4002 g da TSC de partida com 10 ml de etanol 96%. Para a síntese do óxido nítrico, em um balão tritubulado, foram adicionados nitrito de sódio (NaNO_2) e 20 mL de água deionizada. Ambos os balões foram conectados ao sistema por mangueiras de silicone. O esquema reacional pode ser observado na Figura 10:

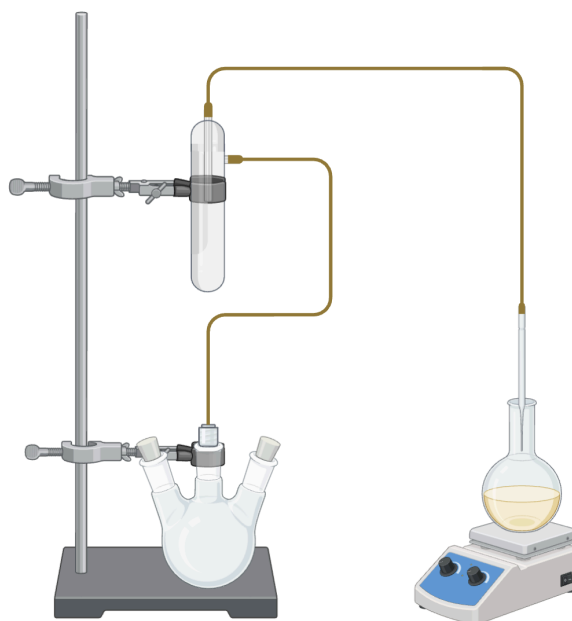
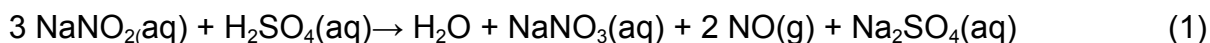


Figura 10 - Sistema experimental utilizado na síntese do tiadiazol.

Fonte: Autoria própria.

Com o sistema sob agitação constante, o óxido nítrico foi sintetizado pela adição de gotas de ácido sulfúrico 98% (H_2SO_4) sobre a solução de NaNO_2 . O gás formado então foi borbulhado na solução da TSC por aproximadamente 1 hora. Durante esse período, novas alíquotas de ácido foram adicionadas conforme a produção de gás diminuía. A reação pode ser observada na Equação 1:



Ao término da síntese, obteve-se uma solução de coloração amarela, que foi mantida em repouso para evaporar o solvente e por fim precipitar. Por fim, o sólido foi isolado por filtração a vácuo e mantido em dessecador por aproximadamente sete dias para secagem completa

3.3 Caracterização Instrumental

A caracterização da TSC e seu derivado TD, foi conduzida com o auxílio de um conjunto de técnicas de análise instrumental. Foram empregadas a espectroscopia vibracional na região do infravermelho, a espectrometria de massas, a espectroscopia de ressonância magnética nuclear e a espectroscopia eletrônica UV-Visível.

3.3.1 Análise Vibracional no Infravermelho

Para investigar os modos vibracionais das moléculas, os espectros de infravermelho foram registrados no Instituto de Química da UNESP de Araraquara, utilizando-se o equipamento NICOLET IS5, módulo de *Transmissão iD1 Transmission - Thermo Scientific*. Varredura de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$, *background 32 scan*, análise da amostra com *32 scan*, resolução 2 cm^{-1} . Amostras foram diluídas em KBr para espectroscopia *Merck* e prensadas em pastilhador por 1 min, pressão de 6 toneladas. Os espectros foram processados utilizando o software *Origin Pro 9.0*.

3.3.2 Análise por Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro modelo 3200 QTRAP LC/MS/MS, equipado com um analisador híbrido triplo quadrupolo/armadilha de íons linear (*LIT*), localizado no Laboratório Multiusuários NDCOM do Instituto de Química da UNESP de Araraquara. As análises foram conduzidas por infusão direta em modo *MS/MS*, utilizando ácido fórmico como solvente para a TSC e acetonitrila como solvente para o TD, e operando no modo positivo de ionização por electrospray (ESI⁺). A aquisição do processamento dos espectros foi feita por meio do software Analyst Mass.

3.3.3 Análise por Ressonância Magnética Nuclear

A fim de elucidar as estruturas dos compostos sintetizados, foram realizadas análises de RMN de ¹H, DEPTq e HSQC (¹H-¹³C). Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Bruker-Avance III HD 600 MHz, localizado no Instituto de Química da UNESP de Araraquara. As amostras foram preparadas através da dissolução de aproximadamente 5 mg do composto em 250 uL de DMSO-*d*₆ e transferidos para tubos de RMN de 3 mm. Os espectros foram processados utilizando o software TopSpin 4.5.0 e calibrados de acordo com o deslocamento químico do sinal residual do solvente (DMSO-*d*₆, ¹H 2.50 ppm; ¹³C 39,51 ppm).

3.3.4 Análise Eletrônica na Região do UV-Visível

Os espectros eletrônicos, que fornecem informações sobre as transições eletrônicas das moléculas, foram adquiridos em um equipamento UV-Visible Spectrophotometer Evolution Array (Thermo Scientific). A análise foi conduzida nas instalações do Instituto de Química da UNESP de Araraquara, com varredura de 190 a 1100 nm, 10 *scans* por amostra. Os espectros foram adquiridos no software Vision Collect e processados *software Origin Pro 9.0*.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese da TSC

A síntese da TSC, derivada do *aldeído tíglico*, foi concluída com sucesso, resultando em um sólido de coloração branca. O processo ocorreu a partir da reação entre o aldeído e a 4-metil-3-tiossemicarbazida, em meio etanólico e sob condições ácidas, originando o composto desejado após etapa de refluxo e posterior purificação.

A reação que representa a formação da TSC derivada do *aldeído tíglico* ou TCGMTSC pode ser observada na Figura 11, enquanto o mecanismo proposto é apresentado na Figura 12.

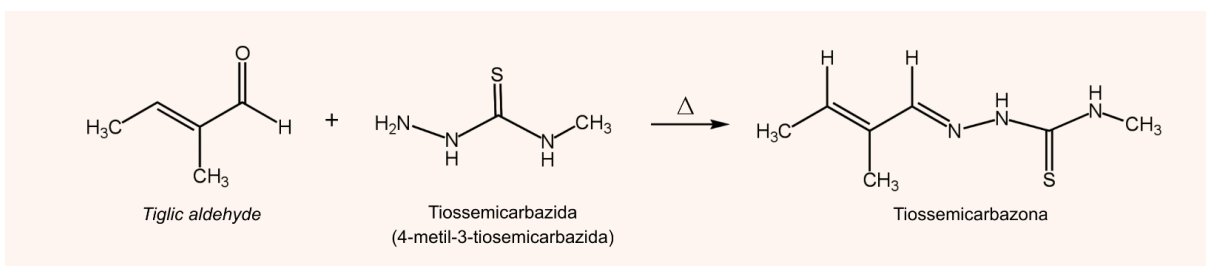


Figura 11 - Reação simplificada para a síntese da tiossemicarbazona TCGMTSC.

Fonte: Autoria própria.

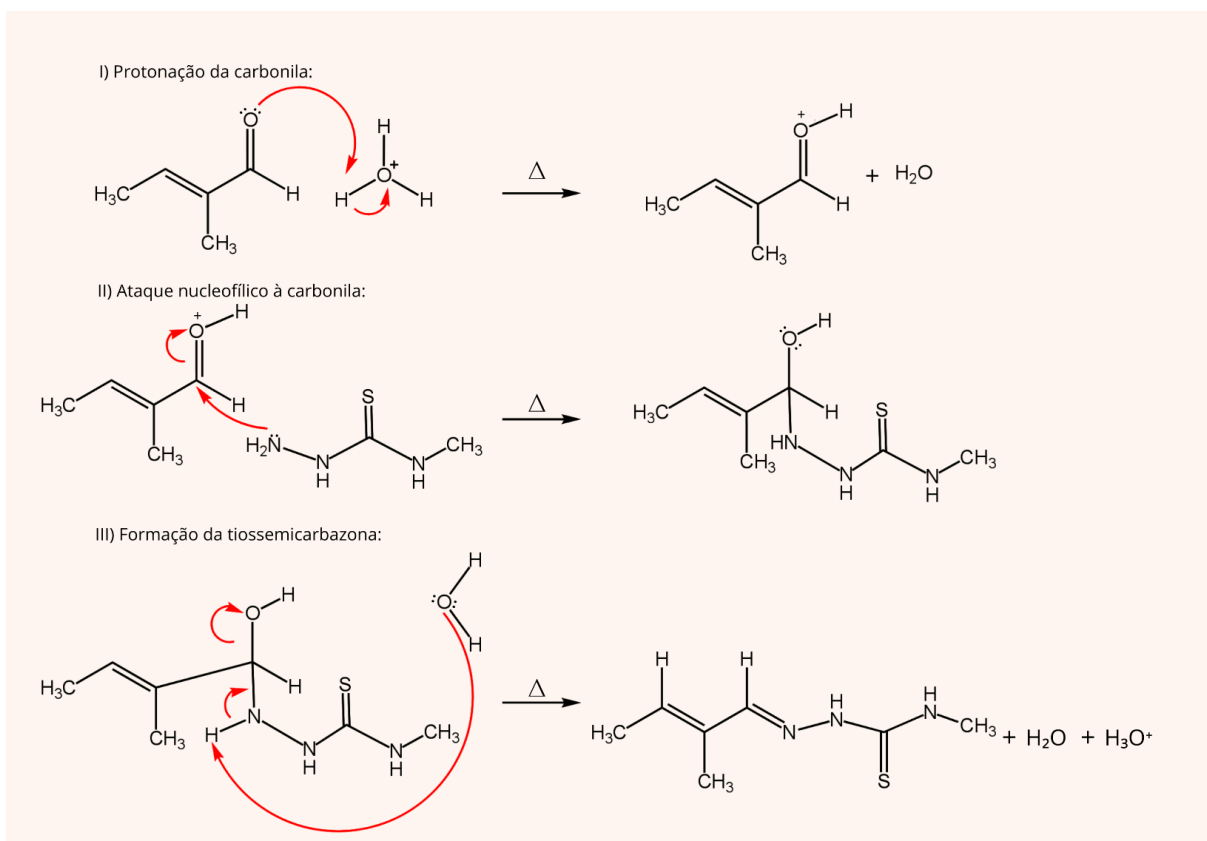


Figura 12 - Mecanismo orgânico para a síntese da tiossemicarbazona TCGMTSC.

Fonte: Autoria própria.

4.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho de TCGMTSC.

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) é uma técnica que se baseia na absorção seletiva de radiação na região de 4000 a 400 cm^{-1} , que corresponde às frequências vibracionais de estiramento e dobramento das ligações (Pavia, 2010). Como cada tipo de ligação possui uma frequência de absorção característica, a análise do espectro permite determinar os principais grupos funcionais presentes na molécula.

Essa técnica foi utilizada para a caracterização da TCGMTSC para confirmar a presença dos grupos funcionais esperados, cujo espectro é apresentado na Figura 13.

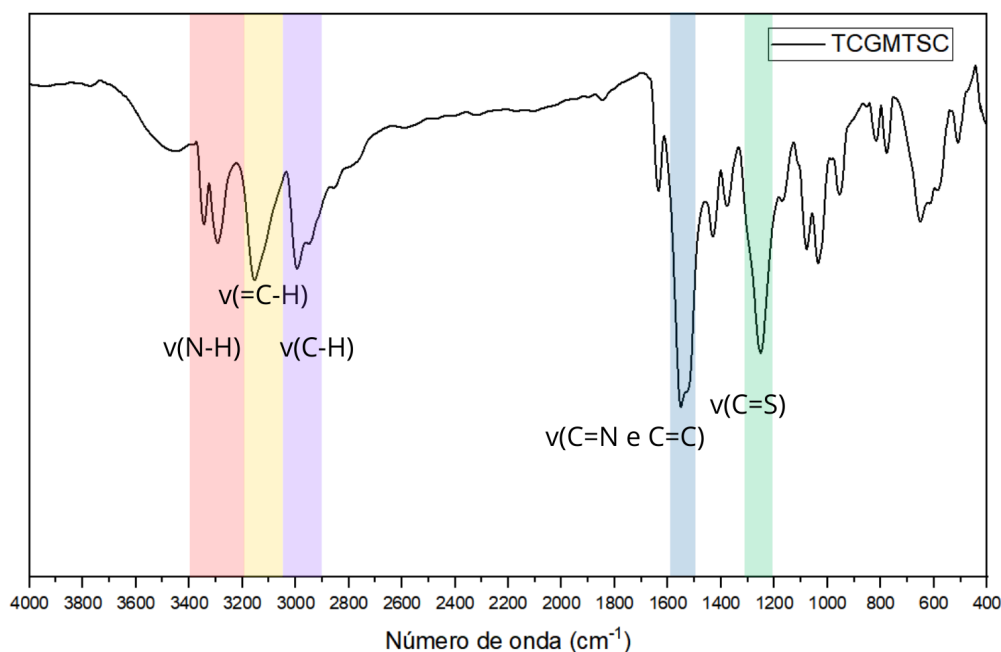


Figura 13 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho da TCGMTSC.

Fonte: Autoria própria.

Entre 3400-3200 cm^{-1} , observa-se duas bandas definidas atribuída aos estiramentos $\nu(\text{N-H})$ da molécula, característicos de aminas secundárias que constituem as TSCs. Na região de 3200-3000 cm^{-1} pode-se observar uma banda atribuída aos estiramentos $\nu(\text{=C-H})$. Já em aproximadamente 3000 cm^{-1} , há uma banda de intensidade moderada associada aos estiramentos $\nu(\text{C-H})$ presentes na estrutura. Na região de entre 1600-1500 cm^{-1} destaca-se uma banda intensa que pode ser atribuída à sobreposição dos estiramentos de $\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=C})$. Em torno de 1300–1200 cm^{-1} há uma banda que corresponde ao estiramento $\nu(\text{C=S})$, de intensidade moderada, mas característica deste tipo de ligação. Além disso, outras bandas observadas ao longo do espectro correspondem à região de impressão digital, que reúne vibrações específicas do esqueleto molecular e confirmam a identidade do composto. (Silverstein, 2005).

4.3 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível da TCGMTSC

A espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) baseia-se na absorção de radiação entre 200 e 800 nm, promovendo transições eletrônicas entre orbitais moleculares, principalmente dos tipos $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ em compostos orgânicos (Pavia, 2010; Silverstein, 2005). Como essas transições dependem do grau de conjugação e da natureza dos grupos cromóforos, o espectro UV-Vis permite avaliar características eletrônicas da molécula estudada.

Essa técnica foi aplicada para a caracterização eletrônica da TCGMTSC, em que o espectro é apresentado na Figura 14.

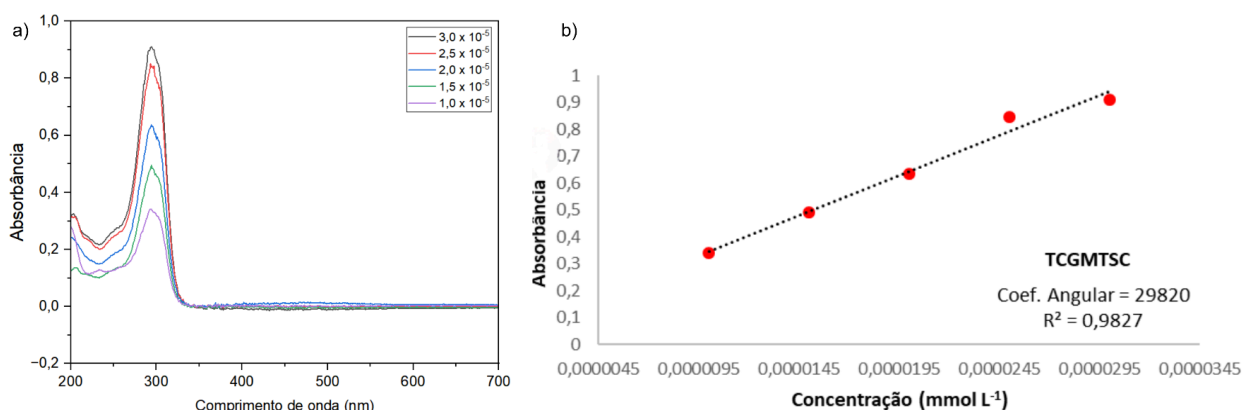


Figura 14 - Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível da TCGMTSC (a) e Curva analítica obtida para a banda principal em 295 nm (b).

Fonte: Autoria própria.

No espectro de UV-Vis obtido para a TCGMTSC foi observada uma banda que o comprimento de onda com máximo de absorção foi de 295 nm, atribuída à transição $n \rightarrow \pi^*$ do grupo C=N, típica de TSCs e de sistemas contendo pares de elétrons não ligantes conjugados com ligações duplas. Essa faixa de absorção está de acordo com o comportamento relatado na literatura para compostos deste tipo, cujas transições $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$ geralmente ocorrem entre 250 e 360 nm (Galavotti, 2019). Essa absorção confirma a presença do cromóforo C=N conjugado, característico da classe das TSCs.

4.4 Ressonância Magnética Nuclear para caracterização da TCGMTSC

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é um dos métodos mais importantes para a determinação estrutural de moléculas orgânicas. O fenômeno baseia-se na propriedade do spin nuclear, presente em núcleos como ^1H e ^{13}C , que se comportam como pequenos ímãs. Quando submetidos a um campo magnético, seus spins se alinham, criando diferentes níveis de energia, e a RMN ocorre quando os núcleos absorvem energia de radiofrequência para transitar entre esses estados (Pavia, 2010).

Para a completa elucidação estrutural da TCGMTSC, foram realizadas análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e de carbono-13 (^{13}C). A partir da estrutura proposta apresentada na figura 15, foi possível realizar a análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 16), o que permitiu a atribuição de todos os sinais de hidrogênio correspondentes, cujos valores de deslocamento químico e multiplicidade estão compilados na Tabela 1.

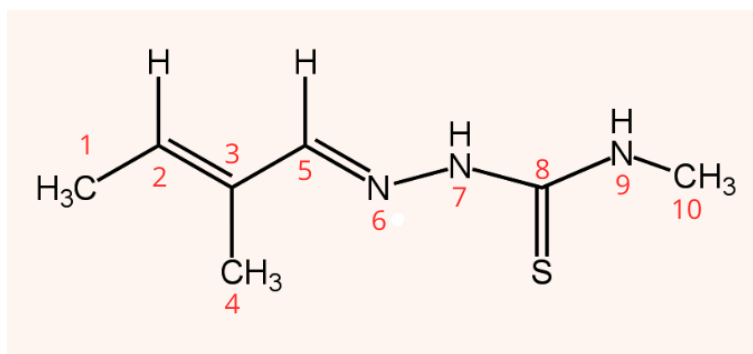


Figura 15 - Numeração dos átomos presentes na estrutura da tiosemicarbazona.

Fonte: Autoria Própria.

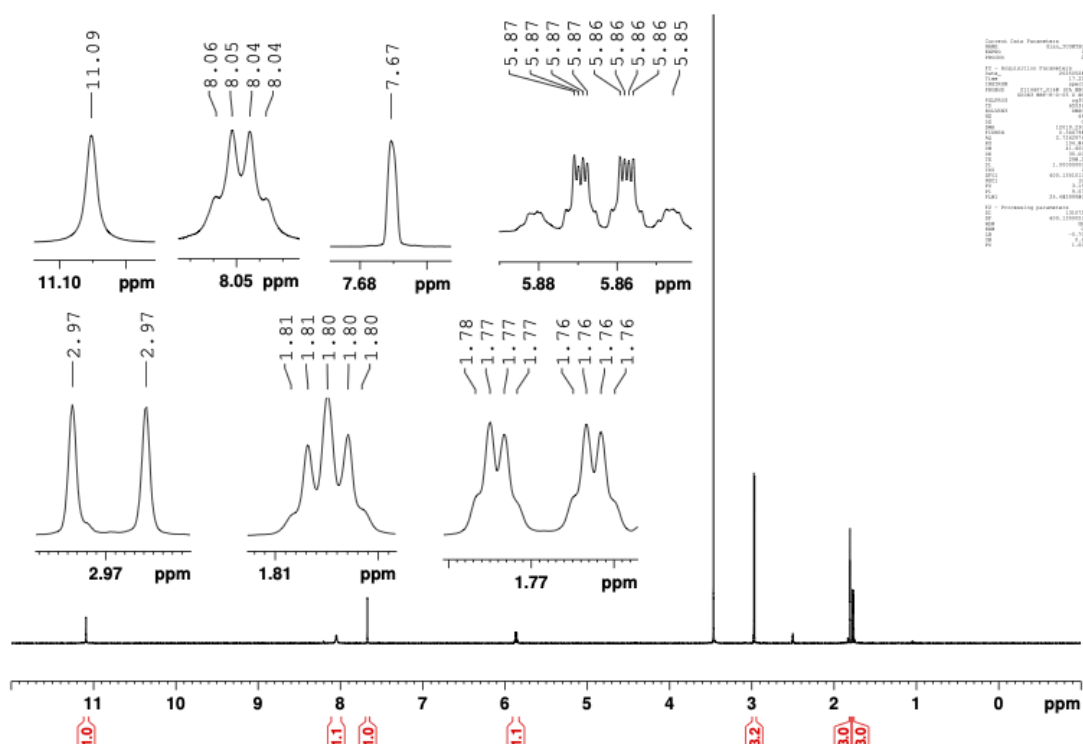


Figura 16 - Espectro do RMN de ^1H da Tiossemicarbazona TCGMTSC em DMSO.

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 1 - Dados de RMN de ^1H para TCGMTSC.

Número do Átomo	δ_{Ha} (ppm)	Nº Hidrogênios	Multiplicidade	J(Hz)
1	1,7	3H	duplete de quarteto	6,99 ; 1,00
2	5,8	1H	multiplete	-
3	-	-	-	-
4	1,8	3H	quinteto	1,10
5	7,67	1H	simpleto	-
6	-	-	-	-
7	11,09	1H	simpleto	-
8	-	-	-	-

9	8,05	1H	quarteto	4,50
10	2,9	3H	duplete	4,65

Fonte: Autoria Própria.

Para iniciar a análise, é importante observar os sinais referentes aos hidrogênios H1, H2 e H4, que pertencem à porção da molécula derivada do *aldeído tíglico*. Primeiramente, o sinal referente ao H1, com integral para três hidrogênios correspondendo ao grupo metila esperado, foi identificado em δ 1,70 ppm, esse sinal aparece como um duplete de quarteto, devido ao acoplamento com o hidrogênio H2 e com os hidrogênios da metila H4. O hidrogênio H2 observado em δ 5,80 ppm, além de acoplar com H1, acopla com todos os hidrogênios a 4 ligações de distância, sendo eles H4 e H5. Com esses múltiplos acoplamentos, ele dá origem a um multiplete de integral para 1 hidrogênio que é evidenciado no espectro. Já o grupo metila H4 apresentou sinal em δ 1,80 ppm, caracterizado como um quinteto, uma vez que H4 acopla com o hidrogênio H2 e também com os hidrogênios equivalentes do grupo metila H1.

Continuando a análise, o hidrogênio H5 é observado em δ 7,67 ppm, aparecendo como um simpleto de integral igual a 1, esse sinal é mais alargado, o que pode ser atribuído ao acoplamento residual com o hidrogênio H2. O hidrogênio H7, que é ligado ao nitrogênio, aparece em δ 11,09 ppm como um simpleto. Esse deslocamento químico elevado é característico de hidrogênios ligados a nitrogênio em sistemas conjugados, que sofrem forte desblindagem. De forma semelhante, o hidrogênio H9, apresentou sinal em δ 8,05 ppm, com multiplicidade de quarteto. Isso ocorre devido ao acoplamento com os três hidrogênios do grupo metila H10, além da influência da desblindagem do nitrogênio. Por fim, o grupo metila H10 foi identificado em δ 2,90 ppm, aparecendo como um duplete. Esse deslocamento mais desviado para campo baixo, em comparação às outras metilas da molécula, pode ser também explicado pela desblindagem eletrônica causada pela proximidade com o nitrogênio (Pavia, 2010).

Dessa forma, a análise detalhada do espectro de RMN de ^1H permitiu a atribuição completa de todos os sinais de hidrogênio. Os deslocamentos químicos, as integrais e os padrões de multiplicidade observados são consistentes com a estrutura proposta para a TCGMTSC.

Para complementar a análise de ^1H , a espectroscopia de RMN de ^{13}C foi empregada de forma qualitativa, utilizando-se a técnica DEPTQ. A discussão a seguir tem como base a estrutura da TSCs apresentada na figura 17, na qual os carbonos estão devidamente identificados, e o espectro da figura 18, utilizado para a interpretação dos sinais observados.

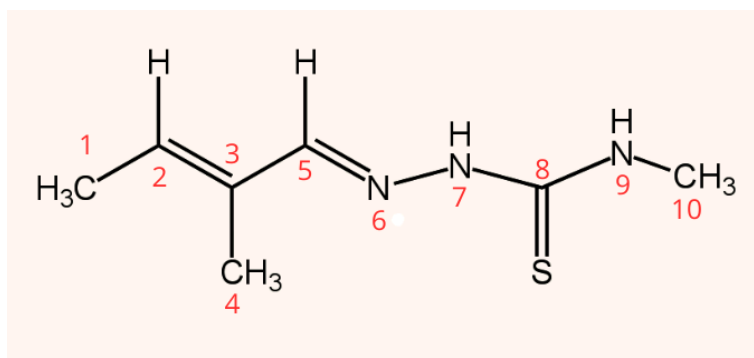


Figura 17 - Numeração dos átomos presentes na estrutura da tiossemicarbazona.

Fonte: Autoria Própria.

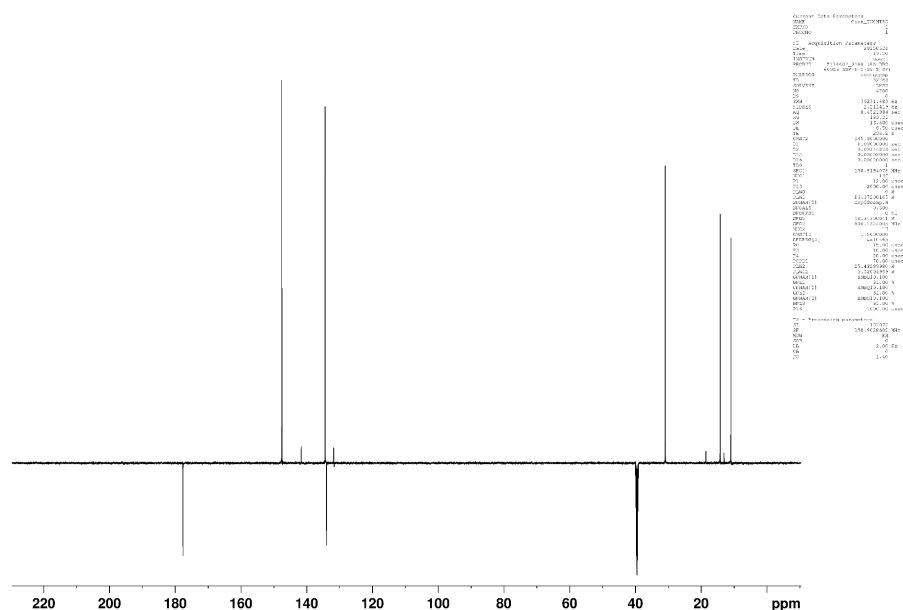


Figura 18 - Espectro do RMN de ^{13}C da Tiosssemicarbazona TCGMTSC.

Fonte: Autoria Própria.

No espectro obtido, há três sinais na fase negativa, o sinal em 40 ppm corresponde ao solvente utilizado, já os outros dois são correspondentes aos carbonos 3 e 8. Os cinco sinais observados na fase positiva podem ser atribuídos aos 3 grupos metílicos (CH_3) e aos dois grupos metínicos (CH) da estrutura. Dessa forma, a análise do espectro DEPTQ corrobora a presença e os tipos de carbono esperados para a estrutura da TSCs.

Além disso, para complementar os dados obtidos e confirmar as atribuições referentes aos hidrogênios e carbonos da molécula, foi realizado o espectro de RMN bidimensional (HSQC), apresentado na figura 19, que correlaciona cada sinal de hidrogênio com o sinal de seu respectivo carbono. A partir desse experimento, observa-se que os únicos hidrogênios que não apresentam correlação com carbonos são aqueles ligados a nitrogênios. A tabela 2 mostra a relação entre os carbonos e os hidrogênios.

HSQC

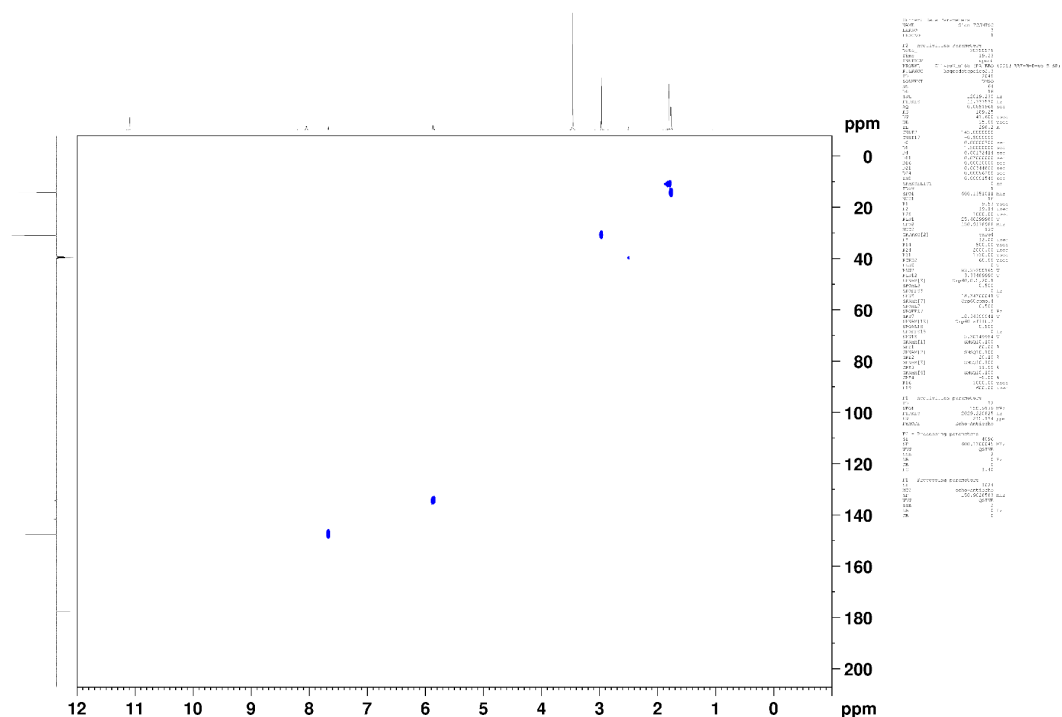


Figura 19 - Espectro de RMN de HSQC ^1H - ^{13}C da Tiosssemicarbazona TCGMTSC.

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 2 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para TCGMTSC.

Número do Átomo	δ_{Ha} (ppm)	δ_{Ca} (ppm)
1	1,7	18
2	5,8	150
3	-	135
4	1,8	15
5	7,67	135
6	-	-
7	11,09	-
8	-	180

9	8,05	-
10	2,9	30

4.5 Espectrometria de Massas para TCGMTSC

A espectrometria de massa (MS) é uma técnica que tem como principal objetivo determinar a massa molecular de um composto, além de fornecer informações sobre sua estrutura. No processo, as moléculas são convertidas em íons em fase gasosa e separadas de acordo com sua razão massa/carga (m/z). O espectro resultante mostra o íon molecular, que revela o peso molecular, e um padrão de íons fragmentos característicos, que é utilizado para elucidar a estrutura da molécula. (Silverstein, 2005). O espectro de massas da TSC está representado na figura 20.

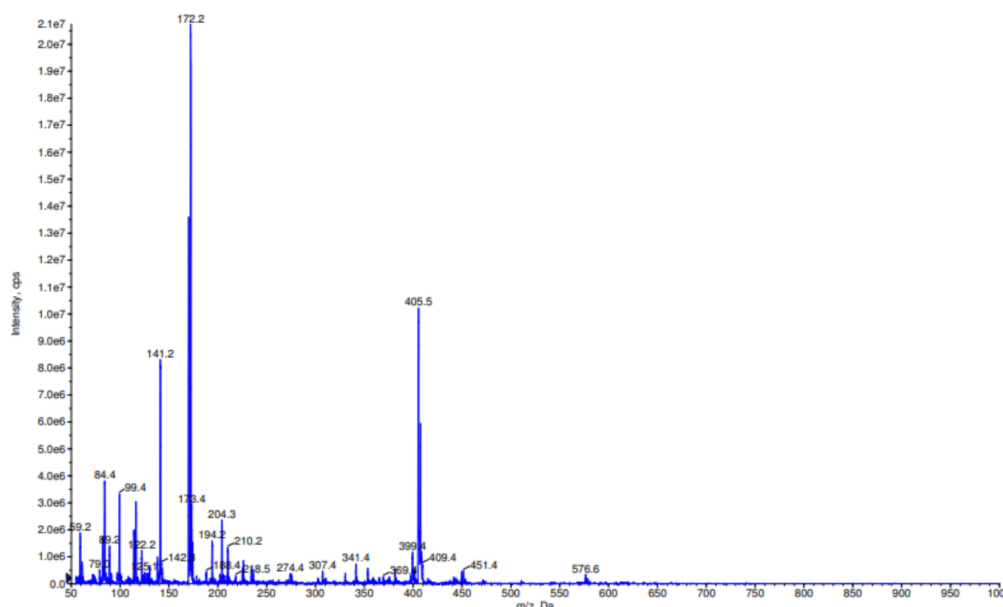


Figura 20 - Espectro de massas da Tiosssemicarbazona TCGMTSC.

Fonte: Autoria Própria.

No espectro obtido pode-se observar um pico base em m/z 172,2, que é atribuído ao íon da molécula protonada $[M+H]^+$, confirmando a massa molar prevista de 171,26 g/mol o que é consistente com a fórmula molecular esperada ($C_7H_{13}N_3S$). Outros sinais secundários, como em m/z 141,2, podem estar relacionados a impurezas residuais ou agregados moleculares formados durante a ionização.

4.6 Síntese do TD

Na síntese do tiadiazol, foi empregado óxido nítrico (NO) em atmosfera de oxigênio, com o objetivo de promover a ciclooxidação da TSC de partida, levando à formação do anel 1,3,4-tiadiazólico. A reação ocorreu conforme o esperado, resultando em um sólido de coloração alaranjada, indicativo da transformação química da TSC inicial. A reação simplificada para a formação do tiadiazol TCGMTD está representada na figura 21.

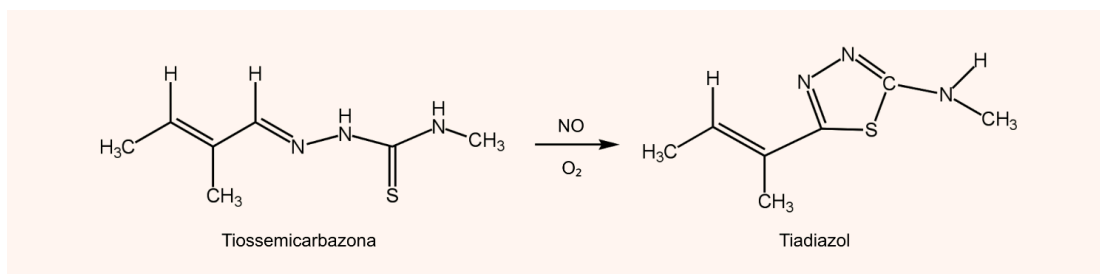


Figura 21 - Reação simplificada para a síntese do tiadiazol TCGMTD.

Fonte: Autoria própria.

4.7 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho de TCGMTD.

Para confirmar a ocorrência da reação de ciclização da TCGMTSC para o TCGMTD, a espectroscopia na região do infravermelho foi novamente empregada. O espectro do TD é apresentado na Figura 22.

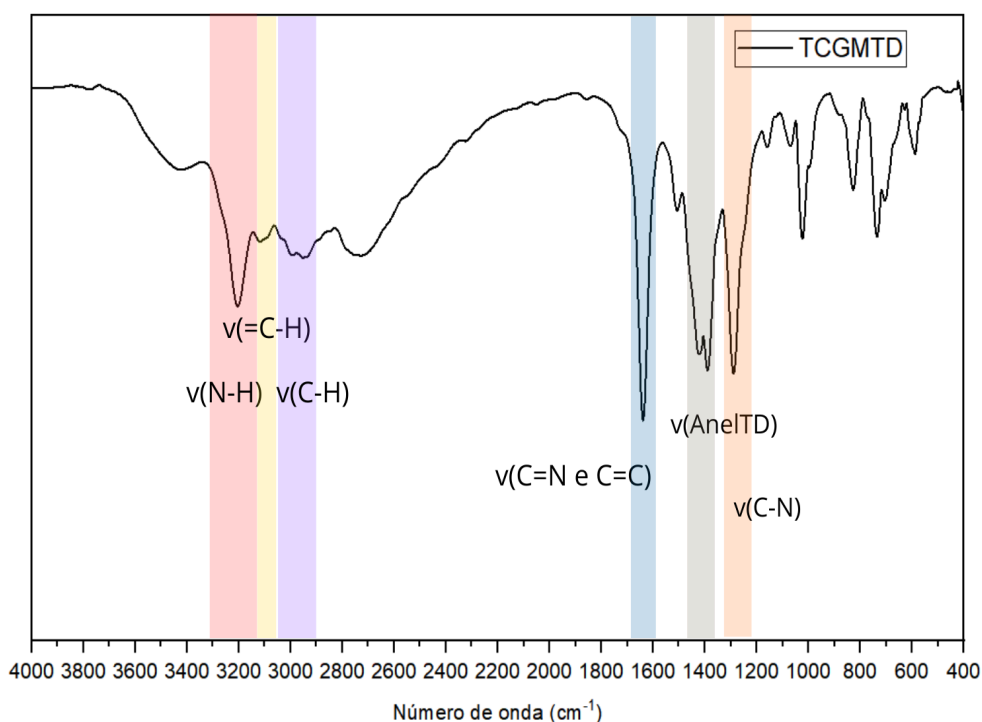


Figura 22 - Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho do TCGMTD.

Fonte: Autoria própria.

Em aproximadamente 3200 cm^{-1} , observa-se uma banda de estiramento $\nu(\text{N-H})$, que pode ser atribuída a amina secundária ligada ao anel TD. A simplificação das bandas nesta região, em comparação com o espectro da TCGMTSC, sugere a perda do outro grupo N-H que participou da formação do anel. Assim como na TSC, entre $3200\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ pode-se observar uma banda atribuída aos estiramentos $\nu(\text{C-H})$. Próximo a 3000 cm^{-1} , observa-se uma banda de baixa intensidade associada aos estiramentos $\nu(\text{C-H})$, essa absorção é menos pronunciada que na TSC, o que é esperado devido à perda de uma ligação C-H para a formação do anel heterocíclico. Uma banda intensa em 1600 cm^{-1} pode ser associada aos estiramentos conjugados $\nu(\text{C=N})$ e (C=C) do sistema heteroaromático, além disso é possível notar uma nova banda de média à alta intensidade em 1400 cm^{-1} correspondentes a vibrações de estiramentos do grupo aromático formado com a ciclização da TSC. Enquanto entre $1350\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$, nota-se uma banda de intensidade moderada, atribuída ao estiramento $\nu(\text{C-N})$ do

anel 1,3,4-tiadiazol, essa absorção substitui a banda de $\nu(\text{C}=\text{S})$ presente na TSC, evidenciando a oxidação e o fechamento do anel. Além disso, outras bandas moderadas correspondem à região de impressão digital, que reúne vibrações mistas do anel heterocíclico e confirmam a identidade estrutural do composto formado. (Silverstein, 2005; Pavia, 2010).

A Figura 23 apresenta a sobreposição dos espectros de infravermelho da TCGMTSC e do TCGMTD, evidenciando as principais diferenças entre os dois compostos.

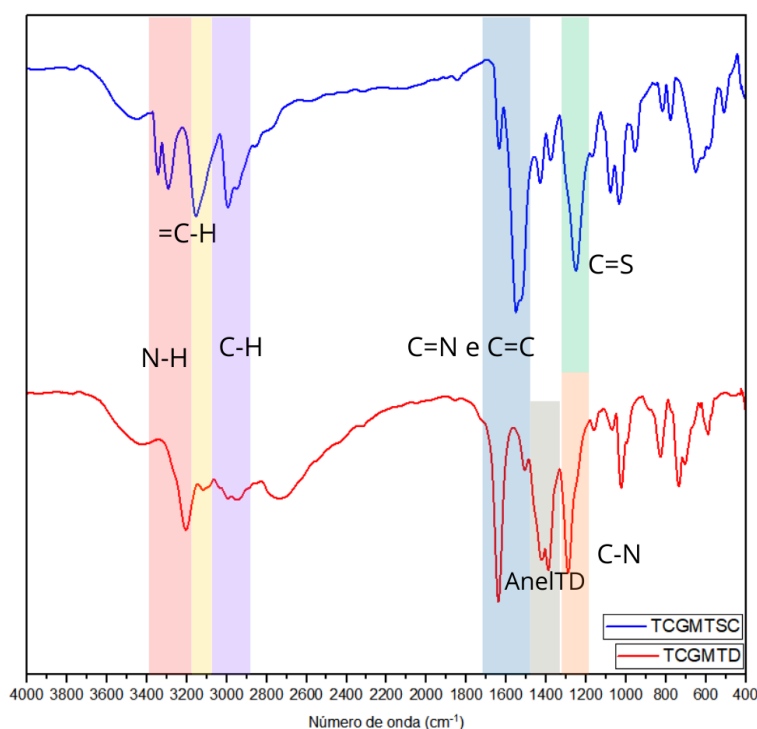


Figura 23 – Comparação dos espectros de infravermelho da TCGMTSC e TCGMTD.

Fonte: Autoria própria.

4.8 Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível da TCGMTD

A espectroscopia na região do UV-Vis foi empregada também para a caracterização do TCGMTD, permitindo observar modificações eletrônicas em relação à TSC. O espectro está apresentado na figura 24.

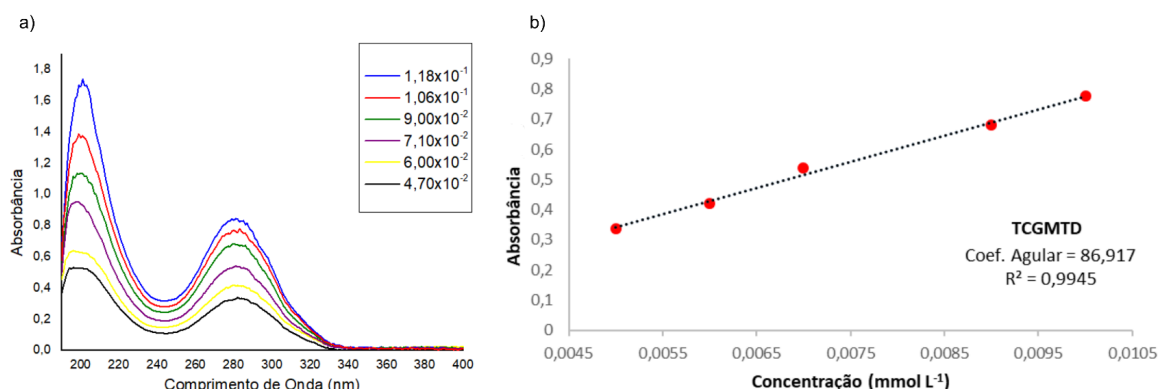


Figura 24 - Espectroscopia Eletrônica na Região do UV-Visível do TCGMTD (a) e Curva analítica obtida para a banda principal em 280 nm (b).

Fonte: Autoria própria.

No espectro UV-Vis obtido para o TCGMTD foi observada uma banda principal em 280 nm, correspondente às mesmas excitações descritas na TSC, com transições $\pi \rightarrow \pi^*$ entre o grupo C=N (275-350 nm). Além disso as transições já descritas do grupo C=N, assim como grupos aromáticos podem apresentar absorções em torno de 190, 230 e 270 nm, como observado no espectro.

4.9 Ressonância Magnética Nuclear para caracterização da TCGMTD

A conversão da TSC no derivado TD também foi verificada pela análise comparativa dos espectros de RMN de ¹H. A estrutura do TCGMTD está apresentada na figura 25, permitindo visualizar as modificações estruturais resultantes da ciclização, enquanto o espectro correspondente de RMN de ¹H, mostrado na figura 26, evidencia essas alterações de forma experimental. Os dados obtidos, incluindo valores de deslocamentos químicos e multiplicidades, estão reunidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados de RMN de ^1H para TCGMTD.

Número do Átomo	δHa (ppm)	Nº Hidrogênios	Multiplicidade	J(Hz)
1	1,84	3H	duplete de quarteto	6,91 ; 1,09
2	6,22	1H	quarteto de quarteto	20,6 ; 1,36
3	-	-	-	-
4	2,0	3H	quinteto	1,20
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	9,34	1H	simpleto	-
10	3,0	3H	simpleto	-

Fonte: Autoria Própria.

Conforme esperado, observa-se no espectro a principal evidência da ciclização oxidativa, o desaparecimento completo dos sinais correspondentes aos hidrogênios H5 (anteriormente em δ 7,67 ppm, $\text{CH}=\text{N}$) e H7 (anteriormente em δ 11,09 ppm, $\text{N}-\text{NH}$) da molécula precursora.

O grupo metila H1 foi observado em δ 1,84 ppm, sendo um duplete de quarteto com integral para três hidrogênios. A multiplicidade se explica pelo acoplamento com H2 e com os três hidrogênios equivalentes da metila H4. Esse sinal sofreu leve deslocamento para campo baixo em relação ao precursor, o que pode ser atribuído à maior desblindagem eletrônica induzida pelo anel que foi formado. O hidrogênio H2, aparece em δ 6,22 ppm como um quarteto de quarteto com integral para 1 hidrogênio. Na TSC, esse sinal aparecia como um multiplete devido ao acoplamento com H1, H4 e H5. Já no TD, com a ausência de H5, ele acopla apenas com H1 e H4, o que justifica a multiplicidade. A metila H4 observada em δ 2,0 ppm acopla com os hidrogênios da metila H1 e com o hidrogênio H2, dando origem a um quinteto.

O hidrogênio H9, ligado ao nitrogênio, foi observado em 9,34 ppm como um simpleto. O deslocamento químico elevado, ainda maior do que na TSC, pode ser justificado pela forte desblindagem experimentada por esse sinal, visto que é um hidrogênio de caráter ácido. Isto é, devido a sua participação em um equilíbrio químico em que migra de posição através do rearranjo das ligações duplas. Neste fenômeno, ocorre a troca química do próton, através de migração intramolecular ou intermolecular, quando mediada por outras espécies próticas no meio, como, por exemplo, água residual presente no solvente. Devido a essa troca química rápida, maior que a escala de tempo do RMN, o deslocamento químico se apresenta como uma média dos deslocamentos químicos esperados para as posições que o H6 experimenta, além de não apresentar acoplamentos, tendo em vista que a interação entre os núcleos também é suprimida pela rápida troca química.

O grupo metila H10, por sua vez, aparece em δ 3,00 ppm como um duplete, esse padrão é coerente com o acoplamento do hidrogênio H9. Assim, a análise detalhada do espectro de RMN de ^1H permitiu a atribuição completa de todos os sinais de hidrogênio.

De forma análoga à análise da TSC, a elucidação estrutural do TCGMTD foi complementada com a espectroscopia de RMN de ^{13}C . A atribuição dos sinais, discutida a seguir, baseia-se na estrutura do produto, em que os carbonos estão devidamente rotulados na figura 27 e no espectro da figura 28.

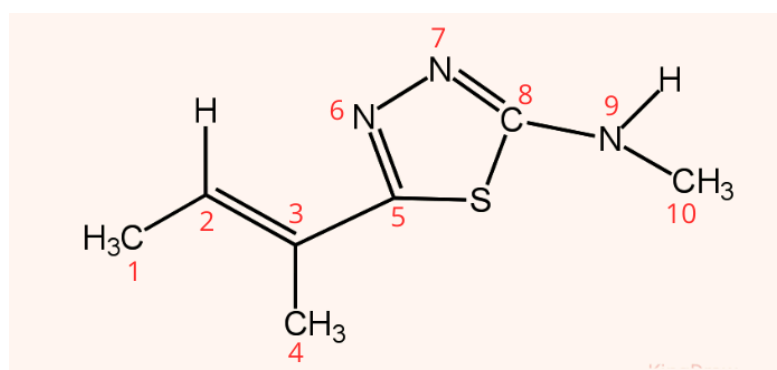


Figura 27 - Identificação dos átomos presentes na estrutura do tiadiazol.

Fonte: Autoria Própria.

Além disso, para complementar os dados obtidos e confirmar as atribuições referentes aos hidrogênios e carbonos da molécula, foi realizado o espectro de RMN bidimensional (HSQC), apresentado na figura 29, que correlaciona cada sinal de hidrogênio com o sinal de seu respectivo carbono. A relação entre os carbonos e os hidrogênios pode ser observada na tabela 4.

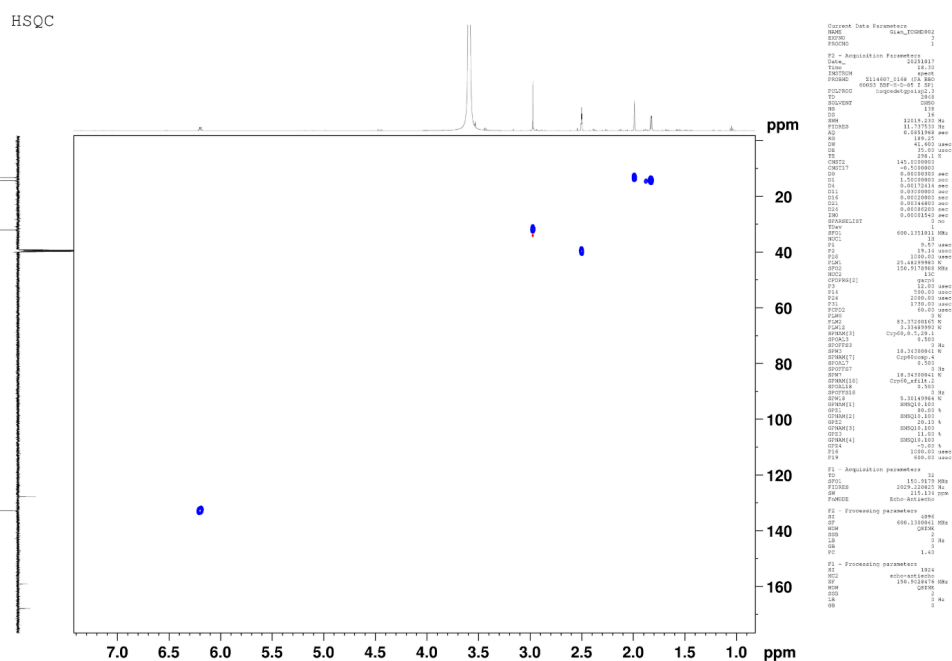


Figura 29 - Espectro de RMN de HSQC ^1H - ^{13}C da Tiosssemicarbazona TCGMTD.

Fonte: Autoria Própria.

Tabela 4 - Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C para TCGMTD.

Número do Átomo	δH_a (ppm)	δC_a (ppm)
1	1,84	14,31
2	6,22	132,81
3	-	127,82
4	2,0	13,25
5	-	159,07
6	-	-
7	-	-
8	-	167,91
9	9,34	-
10	3,0	32,00

4.10 Espectrometria de Massas para TCGMTD

De forma complementar, a estrutura do derivado TCGMTD foi analisada por espectrometria de massas. O espectro obtido, apresentado na figura 30, foi utilizado para confirmar o peso molecular do produto da reação e analisar seu padrão de fragmentação, que se mostrou distinto do reagente de partida.

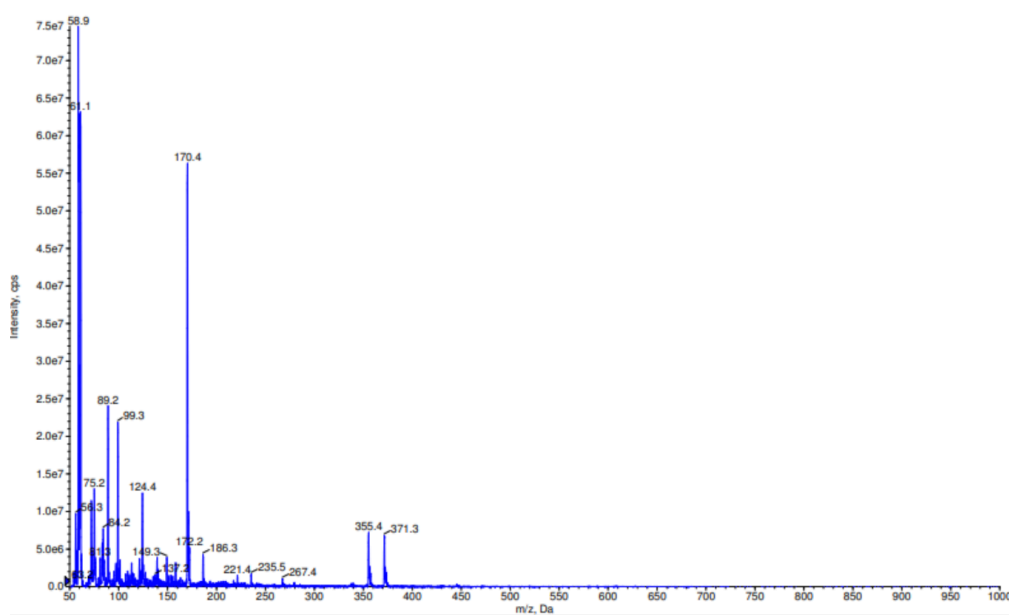


Figura 30 - Espectro de massas do tiadiazol TCGMTD

Fonte: Autoria Própria.

O espectro de massas apresentou o sinal correspondente ao íon da molécula protonada $[M+H]^+$ em m/z 170,4, confirmando o peso molecular esperado de 169,25 g/mol para a fórmula $C_7H_{11}N_3S$. Adicionalmente, foram observados sinais em outros valores de m/z , que são atribuídos aos íons fragmentos. O padrão de fragmentação observado é distinto do reagente de partida e consistente com a quebra da estrutura do TD, auxiliando na confirmação da sua estrutura.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das análises realizadas com as diferentes técnicas de caracterização, foi possível confirmar tanto a obtenção da TSC derivada do aldeído tíglico (TCGMTSC) quanto a formação de seu produto de ciclooxidação, o TCGMTD. Os dados experimentais sustentam a hipótese inicial de que o óxido nítrico, em presença de oxigênio, é capaz de promover a oxidação intramolecular necessária para o fechamento do anel 1,3,4-tiadiazólico.

A reação de conversão foi evidenciada primeiramente pela espectroscopia na região do infravermelho, que mostrou o desaparecimento da banda característica do estiramento $\nu(\text{C}=\text{S})$, presente apenas na TSC, uma vez que no TD essa absorção desaparece completamente, sendo substituída por bandas atribuídas ao estiramento $\nu(\text{C}-\text{N})$ em $1350\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$. Além disso, o TD exibiu uma banda nova e marcante em $\sim 1400\text{ cm}^{-1}$, associada ao sistema aromático formado, reforçando a ocorrência da ciclização. A simplificação da região de N-H também foi evidente, enquanto a TSC apresentava uma banda larga entre $3400\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, no TD foi observada uma banda menos intensa, compatível com a perda de um dos N-H envolvidos no fechamento do anel.

A análise de UV-Vis corroborou essa transformação estrutural. A TSC apresentou banda principal em 295 nm, característica das transições $n\rightarrow\pi^*$ do grupo $\text{C}=\text{N}$. Após a ciclização, o TD exibiu a banda principal de absorbância em 280 nm, refletindo a reorganização estrutural do sistema conjugado.

No espectro de RMN de ^1H , foi possível observar principalmente o desaparecimento dos sinais associados ao hidrogênio 4 (δ 7,67 ppm) e ao hidrogênio 5 (δ 11,09 ppm) presentes na TSC, compatível com o anel formado. A análise por DEPTQ confirmou a reorganização dos carbonos e revelou o novo padrão de carbonos CH e CH_3 esperado para o heterociclo. Os experimentos de HSQC complementaram a elucidação estrutural ao correlacionar diretamente cada

hidrogênio aos seus respectivos carbonos, confirmando as atribuições e demonstrando que os hidrogênios ligados ao nitrogênio no produto não apresentam correlação, como esperado para esse tipo de grupo funcional.

Finalmente, a espectrometria de massas validou a ocorrência da reação, indicando a massa molecular compatível com o TD esperado e apresentando padrão de fragmentação distinto daquele obtido para a TSC precursora, evidenciando a modificação estrutural completa.

Assim, os resultados obtidos demonstram de maneira consistente que a metodologia empregada é eficiente para promover a ciclooxidação da TSC derivada do *aldeído tíglico*, permitindo a formação do TD sob condições brandas. O sucesso da rota reforça o potencial do óxido nítrico como agente oxidante em processos análogos aos que podem ocorrer em ambiente biológico, contribuindo para a compreensão da reatividade das TSCs frente a espécies reativas de nitrogênio.

6 REFERÊNCIAS

- BALABAN, A. T.; ONICIU, D. C.; KATRITZKY, A. R. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2777–2812, 2004.
- BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461–471, 2004.
- CUNHA, S.; SANTOS, A. O.; SILVA, T. L. Tiosemicarbazonas: aspectos estruturais, farmacológicos e sintéticos. **Revista Processos Químicos**, v. 5, n. 9, p. 50–55, jan./jun. 2011.
- GALAVOTTI, J. S. O. **Síntese, caracterização e avaliação de atividades biológicas de tiosemicarbazonas e semicarbazonas vanilínicas e seus derivados de dinitrosilos de ferro**. 2019. 108 f. Dissertação (Mestrado em Química – Química Inorgânica) — Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Química, Araraquara, 2019.
- HU, Y. et al. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 10, p. 5572–5610, 2014.
- JAIN, A. K. et al. 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 81, n. 5, p. 557–576, 2013.
- KAUR, P. 1,3,4-Thiadiazole and its derivatives: a review on biological activities. **International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences**, v. 6, n. 3, p. 246–280, 2017.
- KIM, H.-Y. et al. Copper-catalyzed synthesis of 3-substituted-5-amino-1,2,4-thiadiazoles via intramolecular N–S bond formation. **Tetrahedron**, v. 70, n. 45, p. 8737–8743, 2014.
- LI, Y. et al. Thiadiazole – a Promising Structure in Medicinal Chemistry. **ChemMedChem**, v. 8, n. 1, p. 27–41, 2012.
- NIU, P. et al. Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles via Sequential Condensation and I₂-Mediated Oxidative C–O/C–S Bond Formation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 2, p. 1018–1024, 2014.
- PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010.
- PEREIRA, J. C. M. et al. **Processo de síntese de tiadiazóis**. BR1020190066075, Instituto Nacional da Propriedade Industrial, 01 abr. 2019.
- SALMAN, S. R.; MAHMOUD, N. F. Thermal stability of some 1,3,4-thiadiazoles with possible antimicrobial activity. **Thermochimica Acta**, v. 140, p. 1–5, 1989.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. ***Spectrometric identification of organic compounds***. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2005.

SINGH, S. J. et al. Synthesis of 2-amino-substituted-1,3,4-thiadiazoles via 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)-mediated intramolecular C–S bond formation in thiosemicarbazones. ***Tetrahedron Letters***, v. 57, n. 9, p. 1044–1047, 2016.

SOMASUNDARAM, V. et al. Molecular Mechanisms of Nitric Oxide in Cancer Progression, Signal Transduction, and Metabolism. ***Antioxidants & Redox Signaling***, v. 30, n. 8, p. 1124–1143, 2019.

STERLING, J. C. ***Síntese, caracterização e atividade biológica de complexos de rutênio contendo tiossemicarbazona derivada de vanilina***. 2022. Dissertação (Mestrado em Química) — Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2022.

TENÓRIO, R. P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. ***Química Nova***, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, 2005.

THOMAS, D. D. et al. Superoxide Fluxes Limit Nitric Oxide-induced Signaling. ***Journal of Biological Chemistry***, v. 281, n. 36, p. 25984–25993, 2006.

VILHENA, F. S. D. S. ***Complexos metálicos de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas: estudos em solução, no estado sólido e atividade citotóxica***. 2008. Dissertação (Mestrado em Química) — Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

WU, Y.-J.; VELAPARTHI, U.; YANG, B. V. Five-membered ring systems: with N and S (Se) atoms. ***Progress in Heterocyclic Chemistry***, p. 197–226, 2005.

XIAO, Y. et al. Recent Advances in the Synthesis of Thiadiazoles. ***Synlett***, v. 30, n. 18, p. 2041–2050, 2019.

ZANETTI, R. D. ***Dinitrosilos de ferro contendo tiadiazol ou tiossemicarbazona derivada do cinamaldeído: síntese, caracterização e avaliação da atividade contra câncer***. 2018. 87 f. Dissertação (Mestrado em Química – Química Inorgânica) — Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Química, Araraquara, 2018.

ZAREI, M. One-pot synthesis of 1,3,4-thiadiazoles using Vilsmeier reagent as a versatile cyclodehydration agent. ***Tetrahedron***, v. 73, n. 14, p. 1867–1872, 2017.

ZHOU, Z. et al. Multicomponent Coupling Reactions of Two N-Tosyl Hydrazones and Elemental Sulfur: Selective Denitrogenation Pathway toward Unsymmetric 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazoles. ***Organic Letters***, v. 18, n. 20, p. 5268–5271, 2016.